



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112805005 A

(43) 申请公布日 2021.05.14

(21) 申请号 201980066702.0

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限  
责任公司 11287

(22) 申请日 2019.08.23

代理人 蒋林清

(30) 优先权数据

62/722,312 2018.08.24 US

62/867,117 2019.06.26 US

(51) Int.Cl.

A61K 31/501 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2021.04.09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/047968 2019.08.23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/041741 EN 2020.02.27

(71) 申请人 拓臻股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 T·A·基尔施伯格 R·哈尔康卜  
徐英姿 F·A·罗曼罗

权利要求书4页 说明书110页

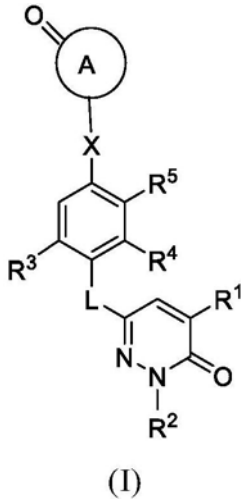
(54) 发明名称

甲状腺素受体 $\beta$ 促效剂化合物

(57) 摘要

本文提供化合物,优选甲状腺素受体 $\beta$  THR $\beta$  激动剂化合物、其组合物,及其制备方法,及激动THR $\beta$ 的方法,及用于治疗THR $\beta$ 介导的病症的方法。

1. 一种式 (I) 化合物,



或其医药上可接受的盐, 其中:

环A与所述环内的羰基(酮)基团一起形成含有1到3个选自由N、O及S组成的群组的环杂原子的5员杂环, 其中所述杂环任选地经1到2个 $C_1-C_3$ 烷基或 $C_3-C_4$ 环烷基取代, 且其中所述羰基(酮)基团不与结合到X的原子相邻;

$R^1$ 为任选地经1到5个卤基或羟基取代的 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_3-C_5$ 环烷基、 $CON(R^{10})_2$ 或 $NR^{10}COR^{10}$ ;

$R^2$ 为H或 $C_1-C_3$ 烷基;

L为O、 $CH_2$ 、S、SO、 $SO_2$ 、CO、CHF、 $CF_2$ 、 $C(R^{11})CN$ 、 $CHR^{11}$ 或 $C(R^{11})R^{11}$ ;

$R^3$ 及 $R^4$ 独立地为Cl、Br、甲基或乙基;

$R^5$ 为H、卤基、 $C_1-C_4$ 烷基或 $C_3-C_4$ 环烷基;

或 $R^5$ 与 $R^4$ 及间插原子一起形成5到7员环烷基或含有1到2个环杂原子的5到7员杂环;

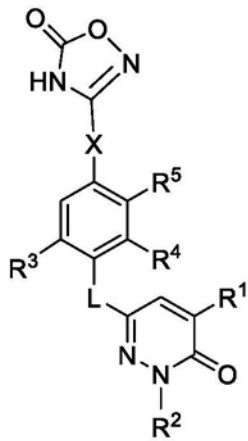
X为不存在、O、 $NR^{12}$ 、 $C(O)NR^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)$ 、 $CR^{12}R^{12}$ 、 $OCR^{12}R^{12}$ 、 $CR^{12}R^{12}O$ 、 $NR^{12}CR^{12}R^{12}$ 、 $CR^{12}R^{12}NR^{12}$ 、 $SO_2NR^{12}$ 或 $NR^{12}SO_2$ ;

各 $R^{10}$ 独立地为 $C_1-C_3$ 烷基或H;

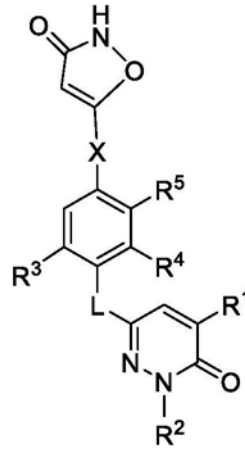
各 $R^{11}$ 独立地为任选地经1到5个卤基取代的 $C_1-C_2$ 烷基, 或两个 $R^{11}$ 基团与它们结合的碳原子一起形成环丙基或环丁基环; 及

各 $R^{12}$ 独立地为H或甲基。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其医药上可接受的盐, 其具有式 (IIA) 或 (IIB):



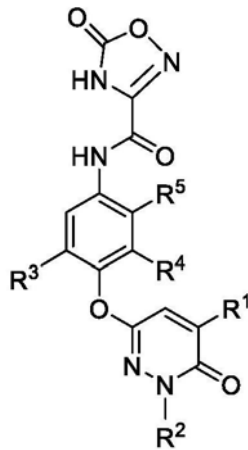
(IIA)



(IIB)

其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、X及L为根据权利要求1中定义。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物或其医药上可接受的盐,其具有式(VD):



(VD)

其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>为根据权利要求1中定义。

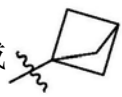
4. 根据权利要求1到3中任一权利要求所述的化合物或其医药上可接受的盐,其中:

R<sup>1</sup>为任选地经1到2个卤基或羟基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基,或C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>环烷基。

5. 根据权利要求4所述的化合物或其医药上可接受的盐,其中:

R<sup>1</sup>为异丙基、叔丁基、HO-CH(CH<sub>3</sub>)-、HO-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-、HO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、HO-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-、环丙

基或



6. 根据权利要求1到5中任一权利要求所述的化合物或其医药上可接受的盐,其中:

R<sup>2</sup>为H或-CH<sub>3</sub>。

7. 根据权利要求1到6中任一权利要求所述的化合物或其医药上可接受的盐,其中:

R<sup>3</sup>为氯或-CH<sub>3</sub>。

8. 根据权利要求1到7中任一权利要求所述的化合物或其医药上可接受的盐,其中:

R<sup>4</sup>为氯或-CH<sub>3</sub>;

或R<sup>5</sup>与R<sup>4</sup>及间插原子一起形成5到6员环烷基。

9. 根据权利要求8所述的化合物或其医药上可接受的盐,其中:

$R^5$ 与 $R^4$ 及间插原子一起形成环戊基。

10. 根据权利要求1到8中任一权利要求所述的化合物或其医药上可接受的盐,其中:

$R^5$ 为H或氟。

11. 根据权利要求1、2及4到10中任一权利要求所述的化合物或其医药上可接受的盐,其中:

X为键。

12. 根据权利要求1到10中任一权利要求所述的化合物或其医药上可接受的盐,其中:

X为 $NR^{12}C(O)$ 、 $OCR^{12}R^{12}$ 或 $NR^{12}CR^{12}R^{12}$ ;及

各 $R^{12}$ 独立地为H或甲基。

13. 根据权利要求12所述的化合物或其医药上可接受的盐,其中:

X为 $-OCH_2-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-N(CH_3)CH_2-$ 或 $-N(H)CH(CH_3)-$ 。

14. 根据权利要求1到13中任一权利要求所述的化合物或其医药上可接受的盐,其中:

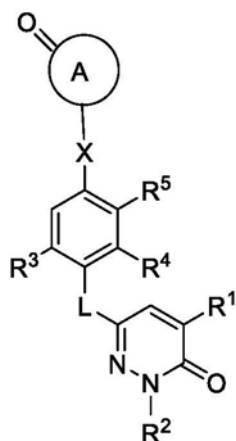
L为O、 $CH_2$ 、 $SO_2$ 、CO、 $CHR^{11}$ 或 $C(R^{11})R^{11}$ ;及

各 $R^{11}$ 独立地为甲基或乙基。

15. 根据权利要求14所述的化合物或其医药上可接受的盐,其中:

L为O、 $CH_2$ 、 $SO_2$ 或CO。

16. 一种式(I-a)化合物,



(I-a)

或其互变异构体或N-氧化物,或其每个的同位素异构体,或上述每个的前药,或上述的立体异构体,或前述每个的医药上可接受的盐,或前述每个的溶剂合物,其中:

环A与所述环内的羰基(酮)基团一起形成含有1到3个选自由N、O及S组成的群组的环杂原子的5员杂环,其中所述杂环任选地经1到2个 $C_1-C_3$ 烷基或 $C_3-C_4$ 环烷基取代,且其中所述羰基(酮)基团不与结合到X的原子相邻;

$R^1$ 为 $C_1-C_4$ 烷基;任选地经1到5个卤基取代的 $C_1-C_4$ 烷基; $C_3-C_5$ 环烷基、 $CON(R^{10})_2$ 或 $NR^{10}COR^{10}$ ,其中各 $R^{10}$ 独立地为 $C_1-C_3$ 烷基或H;

$R^2$ 为H或 $C_1-C_3$ 烷基;

L为O、 $CH_2$ 、S、SO、 $SO_2$ 、CO、CHF、 $CF_2$ 、 $C(R^{11})CN$ 、 $CHR^{11}$ 或 $C(R^{11})R^{11}$ ,其中各 $R^{11}$ 为任选地经1到5个卤基取代的 $C_1-C_2$ 烷基,或2个 $R^{11}$ 基团与它们结合的碳原子一起形成环丙基或环丁基环;

各 $R^3$ 及 $R^4$ 独立地为Cl、Br、甲基或乙基；

$R^5$ 为H、卤基、 $C_1-C_4$ 烷基或 $C_3-C_4$ 环烷基，或 $R^5$ 与 $R^4$ 及间插原子一起形成5到7员环烷基或含有1到2个环杂原子的5到7员杂环；

X为不存在，或为O、 $NR^{12}$ 、 $C(O)NR^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)$ 、 $CR^{12}R^{12}$ 、 $OCR^{12}R^{12}$ 、 $CR^{12}R^{12}O$ 、 $NR^{12}CR^{12}R^{12}$ 、 $CR^{12}R^{12}NR^{12}$ 、 $SO_2NR^{12}$ 或 $NR^{12}SO_2$ ，其中各 $R^{12}$ 独立地为H或甲基。

17. 一种选自表1中的化合物的化合物，或其医药上可接受的盐。

18. 一种医药组合物，其包含根据权利要求1到17中任一权利要求所述的化合物，或其医药上可接受的盐，及至少一种医药上可接受的赋形剂。

19. 一种激动甲状腺素受体 $\beta$ THR $\beta$ 的方法，其包括使有效量的根据权利要求1到17中任一权利要求所述的化合物或其医药上可接受的盐，或有效量的根据权利要求18所述的医药组合物与所述THR $\beta$ 接触。

20. 一种治疗有需要的病患中由THR $\beta$ 介导的病症的方法，其包括向所述病患投与治疗有效量的根据权利要求1到17中任一权利要求所述的化合物或其医药上可接受的盐，或治疗有效量的根据权利要求18所述的医药组合物。

21. 根据权利要求20所述的方法，其中所述病症为非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)。

## 甲状腺素受体 $\beta$ 促效剂化合物

### [0001] 相关申请案的交互引用

[0002] 本申请案主张2018年8月24日申请的第62/722,312号美国临时申请案,及2019年6月26日申请的第62/867,117号美国临时申请案的优先权,这些美国临时申请案中的每个的揭示内容出于所有目的以全文引用的方式并入本文中。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及化合物,优选甲状腺素受体 $\beta$  (THR $\beta$ ) 促效剂化合物、其组合物,及其制备方法,及促效THR $\beta$ 的方法及用于治疗由THR $\beta$ 介导的病症的方法。

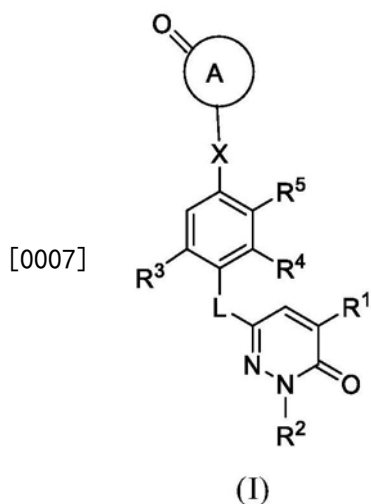
### 背景技术

[0004] 产生自用T3/T4内源性配体或这些内源性配体的早期类似物治疗甲状腺机能亢进或甲状腺低能性病患的有利效应已描述于参考文献(小理查森希尔·史密斯(Richardson Hill Jr., S.)等人,《临床研究杂志》(J.Clin.Invest.)1960,39,523-533)中。这些早期研究及类似后续研究建立心脏为用于表现甲状腺机能亢进症及甲状腺低能症两者的副作用的主要器官(克莱因(Klein, I.)等人,《循环》(Circulation),2007,1725-1735)。具体来说,心博过速、心脏肥大(hypertrophism)、心律失常及心房颤动是严重的问题。另外,也已注意增加的骨翻转导致降低的骨矿物质密度。在心脏及骨这两个位置处的负面影响已与THR $\alpha$ 异型体的促效作用相关联,而THR促效作用于肝中的有利效应极大程度上与THR $\beta$ 异型体相关联(辛哈(Sinha, R.A.)等人,《自然评论:内分泌学》(Nat.Rev.Endocrinology)2018,14,259-269)。

[0005] 与THR $\beta$ 相关联的疾病或病症包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝(NAFLD)、代谢症候群、异常血脂症、高甘油三脂血症及高胆固醇血症。存在甲状腺素类似物的需求,例如那些为THR $\beta$ 促效剂的甲状腺素类似物,及优选那些避免甲状腺机能亢进症及甲状腺低能症的非所需效应,并维持甲状腺素的有利效应的甲状腺素类似物,例如,用于治疗患有非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的病患。具体来说,存在对研发新颖甲状腺素类似物的需求,所述新颖甲状腺素类似物为THR $\beta$ 的选择性促效剂,及优选那些避免与THR $\alpha$ 的促效作用相关联的非所需效应,并维持甲状腺素的有利效应的甲状腺素类似物,例如,用于治疗患有非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝(NAFLD)、代谢症候群、异常血脂症、高甘油三脂血症或高胆固醇血症的病患。

### 发明内容

[0006] 在一个方面中,本文提供式(I)化合物或其医药上可接受的盐:



[0008] 其中：

[0009] 环A与所述环内的羰基(酮)基团一起形成含有1到3个选自由N、O及S组成的组的环杂原子的5员杂环，其中所述杂环任选地经1到2个 $C_1-C_3$ 烷基或 $C_3-C_4$ 环烷基取代，且其中所述羰基(酮)基团不与结合到X的原子相邻；

[0010]  $R^1$ 为任选地经1到5个卤基或羟基取代的 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_3-C_5$ 环烷基、 $CON(R^{10})_2$ 或 $NR^{10}COR^{10}$ ；

[0011]  $R^2$ 为H或 $C_1-C_3$ 烷基；

[0012] L为O、 $CH_2$ 、S、SO、 $SO_2$ 、CO、CHF、 $CF_2$ 、 $C(R^{11})CN$ 、 $CHR^{11}$ 或 $C(R^{11})R^{11}$ ；

[0013]  $R^3$ 及 $R^4$ 独立地为Cl、Br、甲基或乙基；

[0014]  $R^5$ 为H、卤基、 $C_1-C_4$ 烷基或 $C_3-C_4$ 环烷基；

[0015] 或 $R^5$ 与 $R^4$ 及间插原子一起形成5到7员环烷基或含有1到2个环杂原子的5到7员杂环；

[0016] X为不存在、O、 $NR^{12}$ 、 $C(O)NR^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)$ 、 $CR^{12}R^{12}$ 、 $OCR^{12}R^{12}$ 、 $CR^{12}R^{12}O$ 、 $NR^{12}CR^{12}R^{12}$ 、 $CR^{12}R^{12}NR^{12}$ 、 $SO_2NR^{12}$ 或 $NR^{12}SO_2$ ；

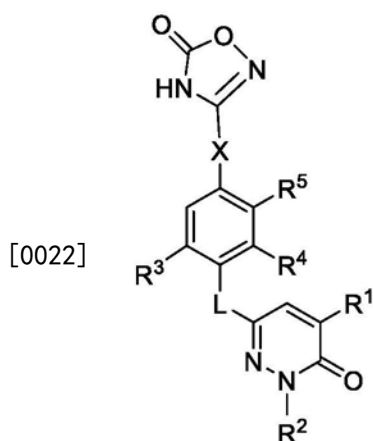
[0017] 各 $R^{10}$ 独立地为 $C_1-C_3$ 烷基或H；

[0018] 各 $R^{11}$ 独立地为任选地经1到5个卤基取代的 $C_1-C_2$ 烷基，

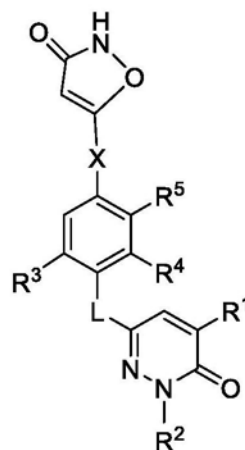
[0019] 或两个 $R^{11}$ 基团与它们结合的碳原子一起形成环丙基或环丁基环；及

[0020] 各 $R^{12}$ 独立地为H或甲基。

[0021] 在一些实施例中，化合物为式(IIA)或(IIB)化合物：



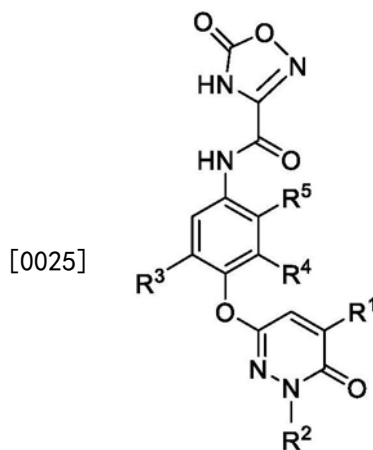
(IIA)



(IIB)

[0023] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、X及L如针对式(I)化合物定义。

[0024] 在一些实施例中,化合物为式(VD)化合物:



(VD)

[0026] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 如根据权利要求1中定义。

[0027] 在一些实施例中, $R^1$ 为任选地经1到2个卤基或羟基取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基,或 $C_3$ - $C_5$ 环烷基。在一些实施例中, $R^1$ 为异丙基、叔丁基、 $\text{HO-CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $\text{HO-CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $\text{HO-C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $\text{HO-CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、环丙基或

[0028] 在一些实施例中, $R^2$ 为H或 $-\text{CH}_3$ 。

[0029] 在一些实施例中, $R^3$ 为氯或 $-\text{CH}_3$ 。

[0030] 在一些实施例中, $R^4$ 为氯或 $-\text{CH}_3$ ;或 $R^5$ 与 $R^4$ 及间插原子一起形成5到6员环烷基。在一些实施例中, $R^5$ 与 $R^4$ 及间插原子一起形成环戊基。在一些实施例中, $R^5$ 为H或氟。

[0031] 在一些实施例中,X为键。在一些实施例中,X为 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{OCR}^{12}\text{R}^{12}$ 或 $\text{NR}^{12}\text{CR}^{12}\text{R}^{12}$ ;及各 $R^{12}$ 独立地为H或甲基。在一些实施例中,X为 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 或 $-\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 。

[0032] 在一些实施例中,L为O、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{SO}_2$ 、CO、 $\text{CHR}^{11}$ 或 $\text{C}(\text{R}^{11})\text{R}^{11}$ ;及各 $R^{11}$ 独立地为甲基或乙基。在一些实施例中,L为O、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{SO}_2$ 或CO。

[0033] 在一些实施例中,本文提供选自表1中的化合物的化合物,或其医药上可接受的盐。

[0034] 在一个方面中,本文提供包含本文提供的化合物及至少一种医药上可接受的赋形剂的医药组合物。

[0035] 在一个方面中,本文提供促效甲状腺素受体 $\beta$  (THR $\beta$ )的方法,其包括使有效量的本文提供的化合物或有效量的本文提供的医药组合物与所述THR $\beta$ 接触。

[0036] 在一个方面中,本文提供治疗病患中由THR $\beta$ 介导的病症的方法,其包括向所述病患投与治疗有效量的本文提供的化合物,或治疗有效量的本文提供的组合物。在一些实施例中,所述病症为非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)。

## 具体实施方式

[0037] 定义

[0038] 如本文使用,除非本文另有指示,否则下列定义应适用。另外,如果本文使用的任何术语或符号非如下文阐述定义,则所述术语或符号应具有其在所属技术领域中的一般含义。

[0039] “包含”旨在意谓组合物及方法包括本文列举的要素,但不排除其它要素。当“基本上由……组成”用于定义组合物及方法时,应意谓排除对组合具有任何重要意义的其它要素。例如,基本上由如本文定义的要素组成的组合物应不排除不实质性影响本文主张的发明的基本及新颖特征的其它要素。“由……组成”应意谓排除超过痕量的(例如)本文列举的其它成分及实质性方法步骤。由这些过渡术语中的每个定义的实施例在本发明的范围内。

[0040] 化合物或组合物的“有效量”或剂量指基于本文的揭示内容,所述化合物或所述组合物的任选地导致预期结果的量。有效量可通过标准的医药程序在细胞培养物或实验动物中进行测定,例如(但不限于)通过测定LD<sub>50</sub>(使50%的群体致死的剂量)及ED<sub>50</sub>(在50%的群体中治疗有效的剂量)。

[0041] 如本文使用的术语“赋形剂”意谓可用于产生药物或药品(例如含有本发明的化合物作为活性成分的锭剂)的惰性或非活性物质。术语赋形剂可包括各种物质,包括但不限于用作黏合剂、崩解剂、包衣、压缩/囊封助剂、乳霜或乳液、润滑剂、用于非经肠投与的溶液、用于咀嚼锭的材料、甜味剂或调味剂、悬浮/胶凝剂或湿法制粒剂的任何物质。黏合剂包括(例如)卡波姆(carbomer)、聚乙烯吡咯烷酮、黄原胶等;包衣包括(例如)乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙基纤维素、结冷胶、麦芽糊精、肠溶包衣等;压缩/囊封助剂包括(例如)碳酸钙、葡萄糖、果糖dc(dc=“可直接压缩”)、蜂蜜dc、乳糖(无水或单水合物;任选地与阿斯巴甜、纤维素或微晶纤维素组合)、淀粉dc、蔗糖等;崩解剂包括(例如)交联羧甲基纤维素钠、结冷胶、淀粉羟乙酸钠等;乳霜或乳液包括(例如)麦芽糊精、角叉菜胶等;润滑剂包括(例如)硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂富马酸钠等;用于咀嚼锭的材料包括(例如)葡萄糖、果糖dc、乳糖(单水合物,任选地与阿斯巴甜或纤维素组合)等;悬浮/胶凝剂包括(例如)角叉菜胶、淀粉羟乙酸钠、黄原胶等;甜味剂包括(例如)阿斯巴甜、葡萄糖、果糖dc、山梨醇、蔗糖dc等;及湿法制粒剂包括(例如)碳酸钙、麦芽糊精、微晶纤维素等。

[0042] “病患”指哺乳动物且包括人类及非人类哺乳动物。病患的实例包括(但不限于)小鼠、大鼠、仓鼠、天竺鼠、猪、兔、猫、狗、山羊、绵羊、奶牛及人类。在一些实施例中,病患指人

类。

[0043] “医药上可接受的”指安全且无毒的,优选用于活体内,更优选地,用于人类投与。

[0044] “医药上可接受的盐”指一种盐,其为医药上可接受的。本文描述的化合物可作为医药上可接受的盐投与。

[0045] “前药”指在投与后,经代谢或以其它方式转化为生物活性或关于至少一种性质更具活性的化合物(或药物)的化合物。相对于药物,前药是以使所述前药相对于所述药物活性更小或无活性的方式进行化学修饰,但所述化学修饰使得在投与前药后,通过代谢或其它生物过程产生相应的药物。相对于活性药物,前药可具有经改变的代谢稳定性或运输特性、更少的副作用或更低的毒性,或经改善的风味(例如,参见参考文献诺格拉迪(Nogrady),1985,《医学化学:一种生物化学方法》(Medicinal Chemistry A Biochemical Approach),牛津大学出版社,纽约,第388到392页,以引用的方式并入本文中)。除采用相应的药物外,前药可使用反应物合成。为阐述而非限制,前药包括羧酸酯、线性及环形磷酸酯及磷酰胺及胺基磷酸酯、胺甲酸酯,优选为酚类胺甲酸酯(即,胺甲酸酯,其中羟基为芳基或杂芳基部分的一部分,其中所述芳基及杂芳基可任选地经取代)等。

[0046] “盐”指在酸与碱之间形成的离子化合物。当本文提供的化合物含有酸性官能基时,这些盐包括(但不限于)碱金属、碱土金属及铵盐。如本文使用,铵盐包括含有质子化氨基及烷化氨基的盐。基于天然生成的氨基酸,适用于医药上可接受的盐中的例示性及非限制性阳离子包括Na、K、Rb、Cs、NH<sub>4</sub>、Ca、Ba、咪唑鎓及铵阳离子。当本文利用的化合物含有碱性官能基时,这些盐包括(但不限于)有机酸(例如羧酸及磺酸)及无机酸(例如卤化氢、硫酸、磷酸)等的盐。适用于医药上可接受的盐中的例示性及非限制性阴离子包括草酸根、马来酸根、乙酸根、丙酸根、琥珀酸根、酒石酸根(tartrate)、氯离子、硫酸根、硫酸氢根、单价、二价及三价磷酸根、甲磺酸根、甲苯磺酸根等。

[0047] 化合物或组合物的“治疗有效量”或剂量指所述化合物或所述组合物使得减少或抑制病患的症状或延长病患的存活期的量。所述结果可需要所述化合物或所述组合物的多个剂量。

[0048] 病患中疾病的“治疗(Treating或treatment)”指1)防止疾病在易患所述疾病或尚未显示所述疾病的症状的病患中发生;2)抑制所述疾病或阻止其发展;或3)改善所述疾病或引起所述疾病的消退。如本文使用,“治疗(treatment或treating)”是用于获得有利或所需结果(包括临床结果)的方法。出于本发明的目的,有利或所需结果包括(但不限于)下列中的一或多个:减少产生自所述疾病或病症的一或多种症状、逐渐减小所述疾病或病症的程度、稳定所述疾病或病症(例如,防止或延迟所述疾病或病症的恶化)、延迟所述疾病或病症的发生或复发、延迟或减缓所述疾病或病症的进展、改善所述疾病或病症状态、提供所述疾病或病症的缓解(不论部分或全部)、减少治疗所述疾病或病症所需的一或多种其它药物的剂量、增强用于治疗所述疾病或病症的另一药物的效应、延迟所述疾病或病症的进展、增加病患的生活质量及/或延长病患的存活。“治疗”也包含所述疾病或病症的病理学后果的减少。本发明的方法预期治疗的这些方面中的任何一个或多个。

[0049] 化合物的“同位素异构体”是其中所述化合物的一或多个原子已经那些相同原子的同位素置换的化合物。例如,其中H已经D或T置换,或<sup>12</sup>C已经<sup>11</sup>C置换或<sup>14</sup>N已经<sup>15</sup>N置换。例如(但不限于)经D置换可在一些实例中导致代谢速率降低并因此延长半衰期。用T置换H可

提供可适用于结合研究中的放射性配体。用短寿命同位素<sup>11</sup>C置换<sup>12</sup>C可提供适用于正电子发射断层(PET)扫描中的配体。用<sup>15</sup>N置换<sup>14</sup>N提供可通过<sup>15</sup>NNMR光谱术检测/监测的化合物。例如,含有-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>的化合物的同位素异构体为所述化合物,但含有-CD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>而非-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

[0050] 除非在式中指示元素的特定同位素,否则本发明包括本文揭示的所述化合物的所有同位素体,例如,例如,所述化合物的氘化衍生物(其中H可为<sup>2</sup>H,即,D)。同位素体可在结构中的任何位置处或在结构中的所有位置处具有同位素置换,或可在结构中的任何位置处或在结构中的所有位置处具有以天然丰度存在的原子。

[0051] “立体异构体”指构成原子的立体异构源性(例如(但不限于)在一或多个立体中心的手性方面)不同或与碳碳双键或碳氮双键的顺式或反式构型相关的化合物。立体异构体包括对映异构体及非对映异构体。

[0052] “互变异构体”指质子位置不同的化合物的替代形式,例如烯醇-酮及亚胺-烯胺互变异构体,或含有结合到环-NH-部分及环=N-部分的环原子的杂芳基的互变异构形式,例如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑及四唑。

[0053] “烷基”指具有1到12个碳原子,优选1到10个碳原子,及更优选1到6个碳原子的单价饱和脂族烃基。举例而言,所述术语包括直链或分支链烃基,例如甲基(CH<sub>3</sub>-)、乙基(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-)、正丙基(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、异丙基((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-)、正丁基(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、异丁基((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-)、仲丁基((CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)CH-)、叔丁基((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-)、正戊基(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)及新戊基((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>-)。C<sub>x</sub>烷基指具有x数量的碳原子的烷基。

[0054] “烯基”指具有2到6个碳原子及优选2到4碳原子及具有至少1个及优选1到2个乙烯基(>C=C<)不饱和位点的直链或分支链单价烃基。这些基团(例如)由乙烯基、烯丙基及丁-3-烯-1-基例示。所述术语内包括顺式及反式异构体或这些异构体的混合物。C<sub>x</sub>烯基指具有x数量的碳原子的烯基。

[0055] “炔基”指具有2到6个碳原子及优选2到3碳原子及具有至少1个及优选1到2个炔基(-C≡C-)不饱和位点的直链或分支链单价烃基。这些炔基的实例包括乙炔基(-C≡CH)及炔丙基(-CH<sub>2</sub>C≡CH)。C<sub>x</sub>炔基指具有x数量的碳原子的炔基。

[0056] “经取代的烷基”指具有选自由以下组成的组的1到5,优选1到3,或更优选1到2个取代基的烷基:烷氧基、经取代的烷氧基、酰基、酰基胺基、酰氧基、胺基、经取代的胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺酰基、胺基磺酰氧基、胺基磺酰基胺基、脒基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、芳基硫基、经取代的芳基硫基、芳基胺基、经取代的芳基胺基、杂芳基胺基、经取代的杂芳基胺基、环烷基胺基、经取代的环烷基胺基、杂环烷基胺基、经取代的杂环基胺基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、环烷基、经取代的环烷基、环烷氧基、经取代的环烷氧基、环烷基硫基、经取代的环烷基硫基、胍基、经取代的胍基、卤基、羟基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、杂芳基硫基、经取代的杂芳基硫基、杂环、经取代的杂环、杂环氧基、经取代的杂环氧基、杂环基硫基、经取代的杂环基硫基、硝基、SO<sub>3</sub>H、经取代的磺酰基、磺酰氧基、磺酰基胺基、硫基酰基、硫醇基、烷基硫基及经取代的烷基硫基,其中所述取代基如本文定义。

[0057] “经取代的烯基”指具有选自由以下组成的组的1到3个取代基,及优选1到2个取代基的烯基:烷氧基、经取代的烷氧基、酰基、酰基胺基、酰氧基、胺基、经取代的胺基、胺基羰

基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺酰基、胺基磺酰氧基、胺基磺酰基胺基、脞基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、芳基硫基、经取代的芳基硫基、芳基胺基、经取代的芳基胺基、杂芳基胺基、经取代的杂芳基胺基、环烷基胺基、经取代的环烷基胺基、杂环烷基胺基、经取代的杂环基胺基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、环烷基、经取代的环烷基、环烷氧基、经取代的环烷氧基、环烷基硫基、经取代的环烷基硫基、胍基、经取代的胍基、卤基、羟基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、杂芳基硫基、经取代的杂芳基硫基、杂环、经取代的杂环、杂环氧基、经取代的杂环氧基、杂环基硫基、经取代的杂环基硫基、硝基、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、经取代的磺酰基、磺酰氧基、磺酰基胺基、硫基酰基、硫醇基、烷基硫基及经取代的烷基硫基,其中所述取代基如本文定义且前提条件为任何羟基或硫醇基取代不结合到乙烯基(不饱和)碳原子。

[0058] “经取代的炔基”指具有选自以下组成的组的1到3个取代基,及优选1到2个取代基的炔基:烷氧基、经取代的烷氧基、酰基、酰基胺基、酰氧基、胺基、经取代的胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺酰基、胺基磺酰氧基、胺基磺酰基胺基、脞基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、芳基硫基、经取代的芳基硫基、芳基胺基、经取代的芳基胺基、杂芳基胺基、经取代的杂芳基胺基、环烷基胺基、经取代的环烷基胺基、杂环烷基胺基、经取代的杂环基胺基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、环烷基、经取代的环烷基、环烷氧基、经取代的环烷氧基、环烷基硫基、经取代的环烷基硫基、胍基、经取代的胍基、卤基、羟基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、杂芳基硫基、经取代的杂芳基硫基、杂环、经取代的杂环、杂环氧基、经取代的杂环氧基、杂环基硫基、经取代的杂环基硫基、硝基、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、经取代的磺酰基、磺酰氧基、磺酰基胺基、硫基酰基、硫醇基、烷基硫基及经取代的烷基硫基,其中所述取代基如本文定义且前提条件为任何羟基或硫醇基取代不结合到炔属碳原子。

[0059] “烷氧基”指基团-O-烷基,其中烷基如本文定义。举例而言,烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基及正戊氧基。

[0060] “经取代的烷氧基”指基团-O-(经取代的烷基),其中经取代的烷基如本文定义。-O-(经取代的烷基)中优选的经取代的烷基包括卤化烷基及具体来说卤化甲基,例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基等。

[0061] “酰基”指基团H-C(O)-、烷基-C(O)-、经取代的烷基-C(O)-、烯基-C(O)-、经取代的烯基-C(O)-、炔基-C(O)-、经取代的炔基-C(O)-、环烷基-C(O)-、经取代的环烷基-C(O)-、芳基-C(O)-、经取代的芳基-C(O)-、杂芳基-C(O)-、经取代的杂芳基-C(O)-、杂环-C(O)-及经取代的杂环-C(O)-,其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环如本文定义。酰基包括“乙酰基” $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ 。

[0062] “酰基胺基”指基团- $\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 烷基、- $\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 经取代的烷基、- $\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 环烷基、- $\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 经取代的环烷基、- $\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 烯基、- $\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、- $\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 炔基、- $\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 经取代的炔基、- $\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 芳基、- $\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 经取代的芳基、- $\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 杂芳基、- $\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 经取代的杂芳基、- $\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 杂环及- $\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 经取代的杂环,其中 $\text{R}^{30}$ 为氢、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、环烷基或经取代的环烷基;且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经

取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环如本文定义。

[0063] “酰氧基”指基团烷基-C(O)O-、经取代的烷基-C(O)O-、烯基-C(O)O-、经取代的烯基-C(O)O-、炔基-C(O)O-、经取代的炔基-C(O)O-、芳基-C(O)O-、经取代的芳基-C(O)O-、环烷基-C(O)O-、经取代的环烷基-C(O)O-、杂芳基-C(O)O-、经取代的杂芳基-C(O)O-、杂环-C(O)O-及经取代的杂环-C(O)O-，其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环如本文定义。

[0064] “胺基”指基团-NH<sub>2</sub>。

[0065] “经取代的胺基”指基团-NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>，其中R<sup>31</sup>及R<sup>32</sup>为独立地选自以下组成的组：氢、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、芳基、经取代的芳基、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环、经取代的杂环、芳基胺基、经取代的芳基胺基、杂芳基胺基、经取代的杂芳基胺基、环烷基胺基、经取代的环烷基胺基、杂环烷基胺基、经取代的杂环烷基胺基、磺酰基胺基及经取代的磺酰基且其中R<sup>31</sup>及R<sup>32</sup>任选地与它们结合的氮连接在一起以形成杂环或经取代的杂环基，前提条件为R<sup>31</sup>及R<sup>32</sup>两个均不为氢，且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环如本文定义。当R<sup>31</sup>为氢且R<sup>32</sup>为烷基时，经取代的胺基在本文中有时被称为烷基胺基。当R<sup>31</sup>及R<sup>32</sup>为烷基时，经取代的胺基在本文中有时被称为二烷基胺基。当提及经单取代的胺基时，其意谓R<sup>31</sup>或R<sup>32</sup>为氢但非两个均为氢。当提及经二取代的胺基时，其意谓R<sup>31</sup>或R<sup>32</sup>两个均不为氢。

[0066] “胺基羰基”指基团-C(O)NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>，其中R<sup>33</sup>及R<sup>34</sup>为独立地选自以下组成的组：氢、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、芳基、经取代的芳基、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环，且其中R<sup>33</sup>及R<sup>34</sup>任选地与它们结合的氮连接在一起以形成杂环或经取代的杂环基，且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环如本文定义。

[0067] “胺基硫羰基”指基团-C(S)NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>，其中R<sup>33</sup>及R<sup>34</sup>为独立地选自以下组成的组：氢、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、芳基、经取代的芳基、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环，且其中R<sup>33</sup>及R<sup>34</sup>任选地与它们结合的氮连接在一起以形成杂环或经取代的杂环基，且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环如本文定义。

[0068] “胺基羰基胺基”指基团-NR<sup>30</sup>C(O)NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>，其中R<sup>30</sup>为氢、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、环烷基或经取代的环烷基，且R<sup>33</sup>及R<sup>34</sup>为独立地选自以下组成的组：氢、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、芳基、经取代的芳基、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的

杂芳基、杂环及经取代的杂环,且其中 $R^{33}$ 及 $R^{34}$ 任选地与它们结合的氮连接在一起以形成杂环或经取代的杂环基,且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环如本文定义。

[0069] “胺基硫羰基胺基”指基团 $-NR^{30}C(S)NR^{33}R^{34}$ ,其中 $R^{30}$ 为氢、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、环烷基或经取代的环烷基,且 $R^{33}$ 及 $R^{34}$ 为独立地选自由以下组成的组:氢、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、芳基、经取代的芳基、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环,且其中 $R^{33}$ 及 $R^{34}$ 任选地与它们结合的氮连接在一起以形成杂环或经取代的杂环基,且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环如本文定义。

[0070] “胺基羰氧基”指基团 $-O-C(O)NR^{33}R^{34}$ ,其中 $R^{33}$ 及 $R^{34}$ 为独立地选自由以下组成的组:氢、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、芳基、经取代的芳基、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环,且其中 $R^{33}$ 及 $R^{34}$ 任选地与它们结合的氮连接在一起以形成杂环或经取代的杂环基,且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环如本文定义。

[0071] “胺基磺酰基”指基团 $-SO_2NR^{33}R^{34}$ ,其中 $R^{33}$ 及 $R^{34}$ 为独立地选自由以下组成的组:氢、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、芳基、经取代的芳基、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环,且其中 $R^{33}$ 及 $R^{34}$ 任选地与它们结合的氮连接在一起以形成杂环或经取代的杂环基,且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环如本文定义。

[0072] “胺基磺酰氧基”指基团 $-O-SO_2NR^{33}R^{34}$ ,其中 $R^{33}$ 及 $R^{34}$ 为独立地选自由以下组成的组:氢、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、芳基、经取代的芳基、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环,且其中 $R^{33}$ 及 $R^{34}$ 任选地与它们结合的氮连接在一起以形成杂环或经取代的杂环基,且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环如本文定义。

[0073] “胺基磺酰基胺基”指基团 $-NR^{30}-SO_2NR^{33}R^{34}$ ,其中 $R^{30}$ 为氢、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、环烷基或经取代的环烷基,且 $R^{33}$ 及 $R^{34}$ 为独立地选自由以下组成的组:氢、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、芳基、经取代的芳基、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环,且其中 $R^{33}$ 及 $R^{34}$ 任选地与它们结合的氮连接在一起以形成杂环或经取代的杂环基,且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代

的烷氧基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环如本文定义。

[0074] “脒基”指基团  $-C(=NR^{35})NR^{33}R^{34}$ , 其中  $R^{33}$ 、 $R^{34}$  及  $R^{35}$  为独立地选自由以下组成的组: 氢、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、芳基、经取代的芳基、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环, 且其中  $R^{33}$  及  $R^{34}$  任选地与它们结合的氮连接在一起以形成杂环或经取代的杂环基, 且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环如本文定义。

[0075] “芳基”或“Ar”指具有6到14个碳原子的单价芳族碳环基, 其具有单环(例如, 苯基(Ph))或多个稠环(例如, 萘基或蒽基), 它们稠环可为或不为芳族的(例如, 2-苯并噁啉酮、2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-7-基等), 前提条件为结合点位于芳族碳原子处。优选的芳基包括苯基及萘基。

[0076] “经取代的芳基”指经选自由以下组成的组的1到5, 优选1到3, 或更优选1到2个取代基取代的芳基: 烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、烷氧基、经取代的烷氧基、酰基、酰基胺基、酰氧基、胺基、经取代的胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺酰基、胺基磺酰氧基、胺基磺酰基胺基、脒基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、芳基硫基、经取代的芳基硫基、芳基胺基、经取代的芳基胺基、杂芳基胺基、经取代的杂芳基胺基、环烷基胺基、经取代的环烷基胺基、杂环烷基胺基、经取代的杂环基胺基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、环烷基、经取代的环烷基、环烷氧基、经取代的环烷氧基、环烷基硫基、经取代的环烷基硫基、胍基、经取代的胍基、卤基、羟基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、杂芳基硫基、经取代的杂芳基硫基、杂环、经取代的杂环、杂环氧基、经取代的杂环氧基、杂环基硫基、经取代的杂环基硫基、硝基、 $SO_3H$ 、经取代的磺酰基、磺酰氧基、磺酰基胺基、硫基酰基、硫醇基、烷基硫基及经取代的烷基硫基, 其中所述取代基如本文定义。

[0077] “芳氧基”指基团  $-O-$ 芳基, 其中芳基如本文定义, 举例而言, 其包括苯氧基及萘氧基。

[0078] “经取代的芳氧基”指基团  $-O-$ (经取代的芳基), 其中经取代的芳基如本文定义。

[0079] “芳基硫基”指基团  $-S-$ 芳基, 其中芳基如本文定义。

[0080] “经取代的芳基硫基”指基团  $-S-$ (经取代的芳基), 其中经取代的芳基如本文定义。

[0081] “芳基胺基”指基团  $-NR^{37}$ (芳基), 其中芳基如本文定义且  $R^{37}$  为氢、烷基或经取代的烷基。

[0082] “经取代的芳基胺基”指基团  $-NR^{37}$ (经取代的芳基), 其中  $R^{37}$  为氢、烷基或经取代的烷基, 其中经取代的芳基如本文定义。

[0083] “羰基”指二价基团  $-C(O)-$ , 其等同于  $-C(=O)-$ 。

[0084] “羧基”指  $-COOH$  或其盐。

[0085] “羧基酯”或“羧酸酯”指基团  $-C(O)O-$ 烷基、 $-C(O)O-$ 经取代的烷基、 $-C(O)O-$ 烯基、 $-C(O)O-$ 经取代的烯基、 $-C(O)O-$ 炔基、 $-C(O)O-$ 经取代的炔基、 $-C(O)O-$ 芳基、 $-C(O)O-$ 经取代的芳基、 $-C(O)O-$ 环烷基、 $-C(O)O-$ 经取代的环烷基、 $-C(O)O-$ 杂芳基、 $-C(O)O-$ 经取代的杂芳

基、-C(O)O-杂环及-C(O)O-经取代的杂环,其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环如本文定义。

[0086] “(羧基酯)胺基”指基团-NR<sup>30</sup>-C(O)O-烷基、-NR<sup>30</sup>-C(O)O-经取代的烷基、-NR<sup>30</sup>-C(O)O-烯基、-NR<sup>30</sup>-C(O)O-经取代的烯基、-NR<sup>30</sup>-C(O)O-炔基、-NR<sup>30</sup>-C(O)O-经取代的炔基、-NR<sup>30</sup>-C(O)O-芳基、-NR<sup>30</sup>-C(O)O-经取代的芳基、-NR<sup>30</sup>-C(O)O-环烷基、-NR<sup>30</sup>-C(O)O-经取代的环烷基、-NR<sup>30</sup>-C(O)O-杂芳基、-NR<sup>30</sup>-C(O)O-经取代的杂芳基、-NR<sup>30</sup>-C(O)O-杂环及-NR<sup>30</sup>-C(O)O-经取代的杂环,其中R<sup>30</sup>为烷基或氢,且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环如本文定义。

[0087] “(羧基酯)氧基”指基团-O-C(O)O-烷基、-O-C(O)O-经取代的烷基、-O-C(O)O-烯基、-O-C(O)O-经取代的烯基、-O-C(O)O-炔基、-O-C(O)O-经取代的炔基、-O-C(O)O-芳基、-O-C(O)O-经取代的芳基、-O-C(O)O-环烷基、-O-C(O)O-经取代的环烷基、-O-C(O)O-杂芳基、-O-C(O)O-经取代的杂芳基、-O-C(O)O-杂环及-O-C(O)O-经取代的杂环,其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环如本文定义。

[0088] “氰基”指基团-C≡N。

[0089] “环烷基”指具有3到10个碳原子,优选3到8个碳原子,及更优选3到6个碳原子的饱和或不饱和但非芳族环烷基,它们具有单环或多环形环,包括稠合、桥接及螺环系统。C<sub>x</sub>环烷基指具有x数量的环碳原子的环烷基。合适的环烷基的实例包括(例如)金刚烷基、环丙基、环丁基、环戊基及环辛基。一或多个环可为芳基、杂芳基或杂环,前提条件为结合点透过非芳族、非杂环环饱和碳环形环。“经取代的环烷基”指具有选自由以下组成的组的1到5或优选1到3个取代基的环烷基:氧代基、硫酮、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、烷氧基、经取代的烷氧基、酰基、酰基胺基、酰氧基、胺基、经取代的胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺酰基、胺基磺酰氧基、胺基磺酰基胺基、脒基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、芳基硫基、经取代的芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、环烷基、经取代的环烷基、环烷氧基、经取代的环烷氧基、环烷基硫基、经取代的环烷基硫基、胍基、经取代的胍基、卤基、羟基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、杂芳基硫基、经取代的杂芳基硫基、杂环、经取代的杂环、杂环氧基、经取代的杂环氧基、杂环基硫基、经取代的杂环基硫基、硝基、SO<sub>3</sub>H、经取代的磺酰基、磺酰氧基、硫基酰基、硫醇基、烷基硫基及经取代的烷基硫基,其中所述取代基如本文定义。

[0090] “环烷氧基”指-O-环烷基。

[0091] “经取代的环烷氧基”指-O-(经取代的环烷基)。

[0092] “环烷基胺基”指基团-NR<sup>37</sup>(环烷基),其中R<sup>37</sup>为氢、烷基或经取代的烷基。

[0093] “经取代的环烷基胺基”指基团-NR<sup>37</sup>(经取代的环烷基),其中R<sup>37</sup>为氢、烷基或经取代的烷基及经取代的环烷基如本文定义。

[0094] “环烷基硫基”指-S-环烷基。

[0095] “经取代的环烷基硫基”指-S-(经取代的环烷基)。

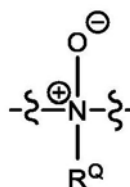
[0096] “胍基”指基团  $\text{-NHC(=NH)NH}_2$ 。

[0097] “经取代的胍基”指  $\text{-NR}^{36}\text{C(=NR}^{36})\text{N(R}^{36})_2$ ，其中各  $\text{R}^{36}$  为独立地选自由以下组成的组：氢、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环且结合到共同的胍基氮原子的两个  $\text{R}^{36}$  基团任选地与它们结合的氮连接在一起以形成杂环或经取代的杂环基，前提条件为至少一个  $\text{R}^{36}$  不为氢，且其中所述取代基如本文定义。

[0098] “卤基”或“卤素”指氟、氯、溴及碘且优选为氟或氯。

[0099] “羟基”指基团  $\text{-OH}$ 。

[0100] “伸杂烷基”指其中一或多个碳经  $\text{-O-}$ 、 $\text{-S-}$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{-NR}^Q$ 、 $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-S-}$ 、 $\text{-}\overset{\text{N}}{\parallel}\text{-S-}$  或



部分置换的伸烷基，其中  $\text{R}^Q$  为  $\text{H}$  或  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基。“经取代的伸杂烷基”指具有选自针对

对经取代的伸烷基揭示的取代基的1到3个取代基（及优选1到2个取代基）的伸杂炔基。

[0101] “杂芳基”指环内具有1到10个碳原子及选自由氧、氮及硫组成的组的1到4个杂原子的芳族基团。这些杂芳基可具有单环（例如，吡啶基或呋喃基）或多个稠环（例如，吡啶基或苯并噻吩基），其中所述稠环可为或不为芳族的及/或含有杂原子，前提条件为结合点透过芳族杂芳基的原子。在一个实施例中，所述杂芳基的氮及/或硫环原子任选地经氧化以提供  $\text{N-氧化物 (N}\rightarrow\text{O)}$ 、亚磺酰基或磺酰基部分。优选的杂芳基包括5或6员杂芳基，例如吡啶基、吡咯基、噻吩基及呋喃基。其它优选的杂芳基包括9或10员杂芳基，例如吡啶基、喹啉基、喹啉酮基、异喹啉基及异喹啉酮基。

[0102] “经取代的杂芳基”指经选自由针对经取代的芳基定义的取代基的相同组的1到5，优选1到3，或更优选1到2个取代基取代的杂芳基。

[0103] “杂芳氧基”指  $\text{-O-}$  杂芳基。

[0104] “经取代的杂芳氧基”指基团  $\text{-O-}$ （经取代的杂芳基）。

[0105] “杂芳基硫基”指基团  $\text{-S-}$  杂芳基。

[0106] “经取代的杂芳基硫基”指基团  $\text{-S-}$ （经取代的杂芳基）。

[0107] “杂芳基胺基”指基团  $\text{-NR}^{37}$ （杂芳基），其中  $\text{R}^{37}$  为氢、烷基或经取代的烷基。

[0108] “经取代的杂芳基胺基”指基团  $\text{-NR}^{37}$ （经取代的杂芳基），其中  $\text{R}^{37}$  为氢、烷基或经取代的烷基及经取代的杂芳基如本文定义。

[0109] “杂环 (Heterocycle)”或“杂环 (heterocyclic)”或“杂环烷基”或“杂环基 (heterocyclyl)”指饱和或部分饱和，但非芳族基团，其具有1到10个环碳原子，优选1到8个碳原子，及更优选1到6个碳原子，及选自由氮、硫或氧组成的组的1到4个环杂原子，优选1到3个杂原子，及更优选1到2个杂原子。 $\text{C}_x$  杂环烷基指具有  $x$  数量的环原子（包括环杂原子）的杂环烷基。杂环包含单环或多个稠环，它们包括稠合、桥接及螺环系统。在稠合环系统中，一或多个环可为环烷基、芳基或杂芳基，前提条件为结合点透过非芳族环。在一个实施例中，所述杂环基的氮及/或硫原子任选地经氧化以提供  $\text{N-氧化物}$ 、亚磺酰基、磺酰基部分。

[0110] “伸杂环基”指二价饱和或部分饱和，但非芳族基团，其具有1到10个环碳原子及选

自由氮、硫或氧组成的组的1到4个环杂原子。“经取代的伸杂环基”指经如针对经取代的环烷基定义的同取代基中的1到5或优选1到3个取代的伸杂环基。

[0111] “经取代的杂环”或“经取代的杂环烷基”或“经取代的杂环基”指经如针对经取代的环烷基定义的同取代基中的1到5或优选1到3个取代的杂环基。

[0112] “杂环氧基”指基团-O-杂环基。

[0113] “经取代的杂环氧基”指基团-O- (经取代的杂环基)。

[0114] “杂环基硫基”指基团-S-杂环基。

[0115] “经取代的杂环基硫基”指基团-S- (经取代的杂环基)。

[0116] “杂环基胺基”指基团-NR<sup>37</sup> (杂环基),其中R<sup>37</sup>为氢、烷基或经取代的烷基。

[0117] “经取代的杂环基胺基”指基团-NR<sup>37</sup> (经取代的杂环基),其中R<sup>37</sup>为氢、烷基或经取代的烷基及经取代的杂环基如本文定义。

[0118] 杂环基及杂芳基的实例包括(但不限于)氮杂环丁基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡啶基、异吡啶基、吡啶基、二氢吡啶基、吡啶基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、萘基吡啶基、喹啉基、喹啉基、噌啉基、喋啶基、咪唑基、咪唑基、菲啶基、吡啶基、吡啶基、异噻唑基、吩嗪基、异噻唑基、吩嗪基、吩嗪基、咪唑基、咪唑基、哌啶基、哌嗪基、吡啶基、邻苯二酰亚胺基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩基、噻唑基、噻唑烷基、噻吩基、苯并[b]噻吩基、吗啉基、硫基吗啉基(也称为硫吗啉基)、1,1-二氧化硫基吗啉基、哌啶基、吡咯烷基及四氢呋喃基。

[0119] “硝基”指基团-NO<sub>2</sub>。

[0120] “氧代基”指原子(=O)或(O)。

[0121] “螺环系统”指具有两个环共有的单环碳原子的双环系统。

[0122] “亚磺酰基”指二价基团-S(O)-或-S(=O)-。

[0123] “磺酰基”指二价基团-S(O)<sub>2</sub>-或-S(=O)<sub>2</sub>-。

[0124] “经取代的磺酰基”指基团-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-经取代的烷基、-SO<sub>2</sub>-OH、-SO<sub>2</sub>-烯基、-SO<sub>2</sub>-经取代的烯基、-SO<sub>2</sub>-环烷基、-SO<sub>2</sub>-经取代的环烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基、-SO<sub>2</sub>-经取代的芳基、-SO<sub>2</sub>-杂芳基、-SO<sub>2</sub>-经取代的杂芳基、-SO<sub>2</sub>-杂环、-SO<sub>2</sub>-经取代的杂环,其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环如本文定义。经取代的磺酰基包括例如甲基-SO<sub>2</sub>-、苯基-SO<sub>2</sub>-及4-甲基苯基-SO<sub>2</sub>-的基团。-SO<sub>2</sub>-经取代的烷基上的优选的经取代的烷基包括卤化烷基及具体来说卤化甲基,例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基等。

[0125] “经取代的亚磺酰基”指基团-SO-烷基、-SO-经取代的烷基、-SO-烯基、-SO-经取代的烯基、-SO-环烷基、-SO-经取代的环烷基、-SO-芳基、-SO-经取代的芳基、-SO-杂芳基、-SO-经取代的杂芳基、-SO-杂环、-SO-经取代的杂环,其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环如本文定义。经取代的亚磺酰基包括例如甲基-SO-、苯基-SO-及4-甲基苯基-SO-的基团。经取代的烷基-SO-上的优选的经取代的烷基包括卤化烷基及具体来说卤化甲基,例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基等。

[0126] “磺酰氧基”或“经取代的磺酰氧基”指基团-OSO<sub>2</sub>-烷基、-OSO<sub>2</sub>-经取代的烷基、-OSO<sub>2</sub>-OH、-OSO<sub>2</sub>-烯基、-OSO<sub>2</sub>-经取代的烯基、-OSO<sub>2</sub>-环烷基、-OSO<sub>2</sub>-经取代的环烷基、-OSO<sub>2</sub>-

芳基、-OSO<sub>2</sub>-经取代的芳基、-OSO<sub>2</sub>-杂芳基、-OSO<sub>2</sub>-经取代的杂芳基、-OSO<sub>2</sub>-杂环、-OSO<sub>2</sub>-经取代的杂环,其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环如本文定义。

[0127] “磺酰基胺基”指基团-NR<sup>37</sup> (经取代的磺酰基),其中R<sup>37</sup>为氢、烷基或经取代的烷基及经取代的磺酰基如本文定义。

[0128] “硫基酰基”指基团H-C(S)-、烷基-C(S)-、经取代的烷基-C(S)-、烯基-C(S)-、经取代的烯基-C(S)-、炔基-C(S)-、经取代的炔基-C(S)-、环烷基-C(S)-、经取代的环烷基-C(S)-、芳基-C(S)-、经取代的芳基-C(S)-、杂芳基-C(S)-、经取代的杂芳基-C(S)-、杂环-C(S)-及经取代的杂环-C(S)-,其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环如本文定义。

[0129] “巯基”或“硫醇基”指基团-SH。

[0130] “甲酰基”指基团-C(O)H。

[0131] “硫羰基”指二价基团-C(S)-,其等同于-C(=S)-。

[0132] “硫酮”指原子(=S)。

[0133] “烷基硫基”指基团-S-烷基,其中烷基如本文定义。

[0134] “经取代的烷基硫基”指基团-S-(经取代的烷基),其中经取代的烷基如本文定义。-S-(经取代的烷基)上的优选的经取代的烷基包括卤化烷基及具体来说卤化甲基,例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基等。

[0135] “乙烯基”指衍生自乙烯的不饱和烃基-CH=CH<sub>2</sub>。

[0136] 如整个说明书中使用的术语“任选的”或“任选地”意谓随后描述的事件或情况可发生但不一定发生,且所述描述包括其中所述事件或情况发生的实例及其中所述事件或情况不发生的实例。例如,“氮原子任选地经氧化以提供N-氧化物(N→O)部分”意谓所述氮原子可经氧化但不一定经氧化,且所述描述包括其中所述氮原子未经氧化的情况及其中所述氮原子经氧化的情况。

[0137] 术语“任选地经取代”指经取代或未经取代的基团。所述经取代的基团可经一或多个取代基,例如,1、2、3、4或5个取代基取代。优选地,所述取代基选自本文提供的官能基。在某些更优选实施例中,所述取代基选自氧代基、卤基、-CN、NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>100</sup>、-OR<sup>100</sup>、-SR<sup>100</sup>、-SOR<sup>100</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>100</sup>、-NR<sup>101</sup>R<sup>102</sup>、-CONR<sup>101</sup>R<sup>102</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>101</sup>R<sup>102</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、-CR<sup>100</sup>=C(R<sup>100</sup>)<sub>2</sub>、-CCR<sup>100</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基及C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>杂芳基,其中各R<sup>100</sup>独立地为氢或C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基;C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基;C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>杂环基;C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基;或C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>杂芳基;其中各烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地经1到3个卤基、1到3个C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、1到3个C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤基烷基或1到3个C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基取代。更优选地,所述取代基选自自由以下组成的组:氯、氟、-OCH<sub>3</sub>、甲基、乙基、异丙基、环丙基、-OCF<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>及-OCHF<sub>2</sub>。

[0138] R<sup>101</sup>及R<sup>102</sup>独立地为氢;任选地经-CO<sub>2</sub>H或其酯取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、氧代基、-CR<sup>103</sup>=C(R<sup>103</sup>)<sub>2</sub>、-CCR、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基或C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>杂芳基,其中各R<sup>103</sup>独立地为氢或C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基;C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基;C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>杂环基;C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基;或C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>杂芳基;其中各环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地经1到3个烷基或1到3个卤基取代,或R<sup>101</sup>及R<sup>102</sup>与它

们结合的氮原子一起形成5到7员杂环。

[0139] 除非本文另有指示,否则本文未明确定义的取代基的命名法通过命名官能基的末端部分,接着朝向结合点的相邻官能基达成。例如,取代基“烷氧基羰基烷基”指基团(烷氧基)-C(O)-(烷基)-。

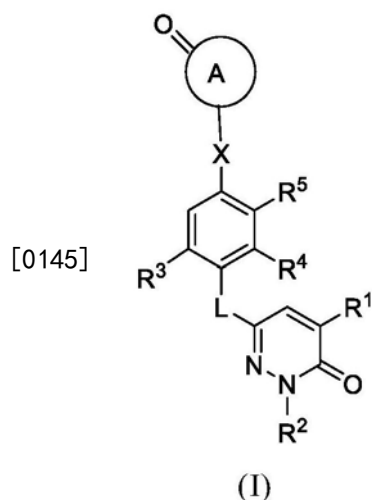
[0140] 应了解在上文定义的所有经取代的基团中,通过用它们本身的其它取代基定义取代基达成的聚合物(例如,具有经取代的芳基作为取代基的经取代的芳基,其本身经经取代的芳基等取代)非旨在包括于本文中。在这些情况下,这些取代基的最大数量为三。也就是说,上文定义中的每个均受如下限制约束,例如,经取代的芳基受限于-经取代的芳基-(经取代的芳基)-经取代的芳基。

[0141] 应了解上文定义非旨在包括不允许的取代模式(例如,用4个氟基取代甲基)。这些不允许的取代模式为熟习技工熟知。

[0142] 应了解:为清晰起见,描述于单独实施例的内文中的本发明的某些特征也可组合提供于单一实施例中。相反,为简洁起见描述于单一实施例的内文中的本发明的各种特征也可单独或以任何合适的子组合提供。关于由变量表示的化学基团的实施例的所有组合由本发明明确包含且经本文揭示就如同各组合及每个组合经个别地且明确地揭示,到这些组合包含为稳定化合物(即,可针对生物活性经分离、表征及测试的化合物)的化合物的程度。另外,描述这些变量的实施例中列举的化学基团的所有子组合也由本发明明确包含且经本文揭示就如同化学基团的各及每个此子组合经本文个别地且明确地揭示。

[0143] 化合物

[0144] 在一个方面中,本文提供式(I)化合物:



[0146] 或其互变异构体或N-氧化物,或其每个的同位素异构体,或上文的每个的前药,或上述的立体异构体,或前述的每个的医药上可接受的盐,或前述的每个的溶剂合物,其中:

[0147] 环A与所述环内的羰基(酮)基团一起形成含有1到3个选自由N、O及S组成的组的环杂原子的5员杂环,其中所述杂环任选地经选自由以下组成的组的1到2个取代基取代: $C_1-C_3$ 烷基及 $C_3-C_4$ 环烷基,且其中所述羰基(酮)基团不与结合到X的原子相邻;

[0148]  $R^1$ 为 $C_1-C_4$ 烷基;任选地经1到5个卤基(优选氟)或羟基取代的 $C_1-C_4$ 烷基; $C_3-C_5$ 环烷基、CON( $R^{10}$ )<sub>2</sub>或NR<sup>10</sup>COR<sup>10</sup>,其中各R<sup>10</sup>独立地为 $C_1-C_3$ 烷基或H;

[0149]  $R^2$ 为H或 $C_1-C_3$ 烷基;

[0150] L为O、CH<sub>2</sub>、S、SO、SO<sub>2</sub>、CO、CHF、CF<sub>2</sub>、C(R<sup>11</sup>)CN(例如C(Me)CN)、CHR<sup>11</sup>或C(R<sup>11</sup>)R<sup>11</sup>,其中各R<sup>11</sup>任选地经1到5个卤基(优选氟)取代的C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基,或2个R<sup>11</sup>基团与它们结合的碳原子一起形成环丙基或环丁基环;

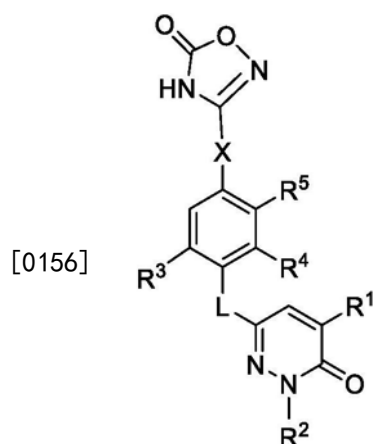
[0151] R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>中的每个独立地为Cl、Br、Me或乙基;

[0152] R<sup>5</sup>为H、卤基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基(优选CH<sub>3</sub>)或C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>环烷基,或R<sup>5</sup>与R<sup>4</sup>及间插原子一起形成5到7员环烷基或含有1到2个环杂原子的5到7员杂环;及

[0153] X为不存在的(即,X为键),或为O、NR<sup>12</sup>、C(O)NR<sup>12</sup>、NR<sup>12</sup>C(O)、CR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、OCR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、CR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>O、NR<sup>12</sup>CR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、CR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>NR<sup>12</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>或NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>,其中各R<sup>12</sup>独立地为H或甲基。

[0154] 在一些实施例中,式(I)化合物为其医药上可接受的盐。

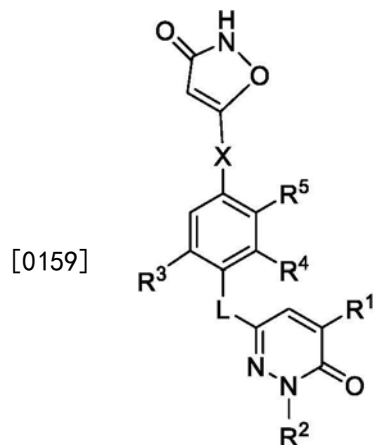
[0155] 在一个实施例中,式(I)化合物为式(IIA)化合物:



(IIA)

[0157] 其中变量如式(I)中定义。

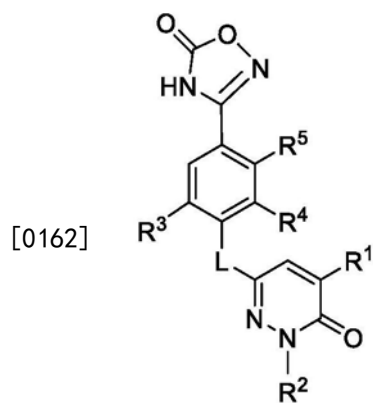
[0158] 在一个实施例中,式(I)化合物为式(IIB)化合物:



(IIB)

[0160] 其中变量如式(I)中定义。

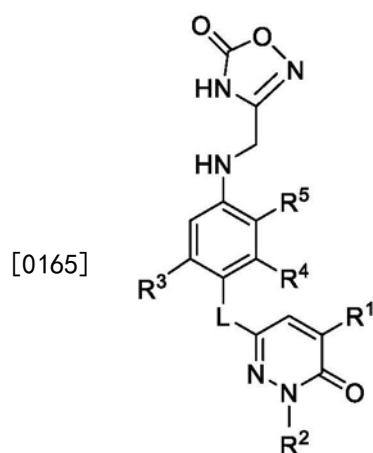
[0161] 在一个实施例中,式(I)化合物为式(IIIA)化合物。



(IIIA)

[0163] 其中变量如式(I)中定义。

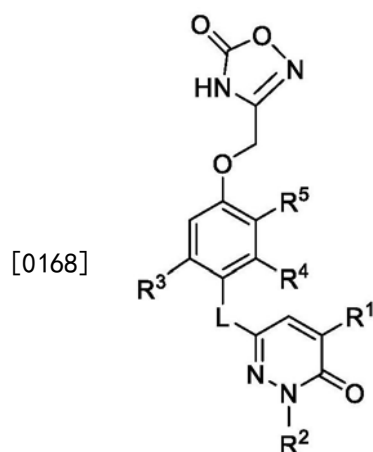
[0164] 在一个实施例中,式(I)化合物为式(IIIB)化合物:



(IIIB)

[0166] 其中变量如式(I)中定义。

[0167] 在一个实施例中,式(I)化合物为式(IIIC)化合物:

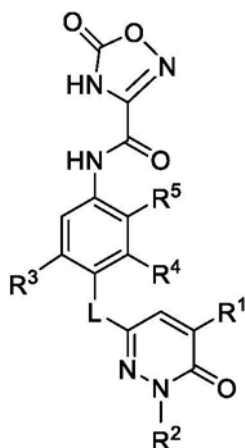


(IIIC)

[0169] 其中变量如式(I)中定义。

[0170] 在一个实施例中,式(I)化合物为式(IIID)化合物:

[0171]

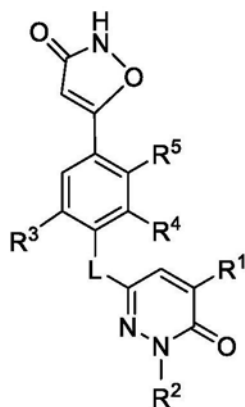


(IIID)

[0172] 其中变量如式(I)中定义。

[0173] 在一个实施例中,式(I)化合物为式(IVA)化合物:

[0174]

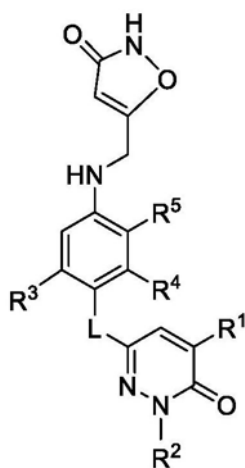


(IVA)

[0175] 其中变量如式(I)中定义。

[0176] 在一个实施例中,式(I)化合物为式(IVB)化合物:

[0177]

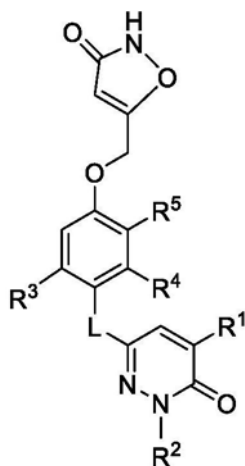


(IVB)

[0178] 其中变量如式(I)中定义。

[0179] 在一个实施例中,式(I)化合物为式(IVC)化合物:

[0180]

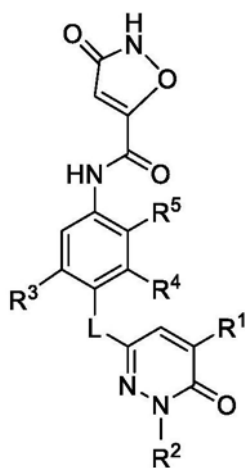


(IVC)

[0181] 其中变量如式(I)中定义。

[0182] 在一个实施例中,式(I)化合物为式(IVD)化合物:

[0183]

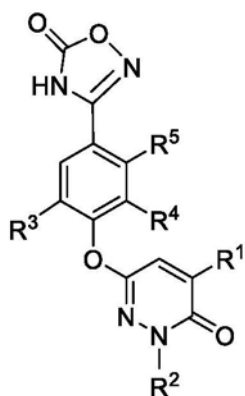


(IVD)

[0184] 其中变量如式(I)中定义。

[0185] 在一个实施例中,式(I)化合物为式(VA)化合物:

[0186]

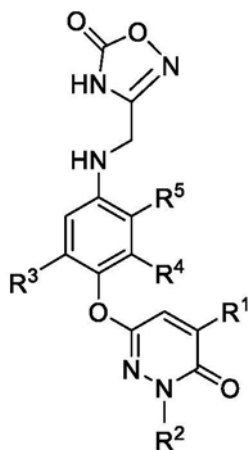


(VA)

[0187] 其中变量如式(I)中定义。

[0188] 在一个实施例中,式(I)化合物为式(VB)化合物:

[0189]

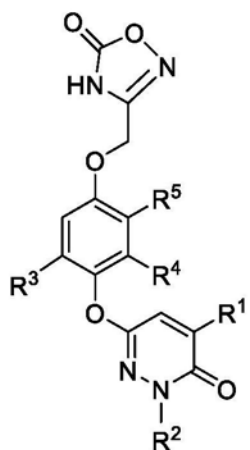


(VB)

[0190] 其中变量如式 (I) 中定义。

[0191] 在一个实施例中, 式 (I) 化合物为式 (VC) 化合物:

[0192]

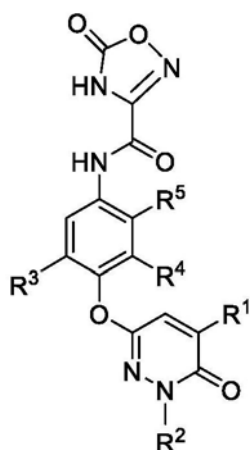


(VC)

[0193] 其中变量如式 (I) 中定义。

[0194] 在一个实施例中, 式 (I) 化合物为式 (VD) 化合物:

[0195]

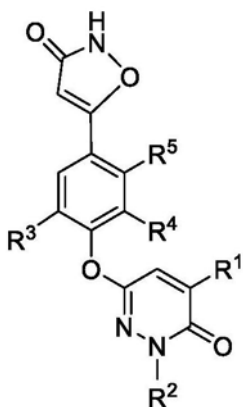


(VD)

[0196] 其中变量如式 (I) 中定义。

[0197] 在一个实施例中, 式 (I) 化合物为式 (VIA) 化合物:

[0198]

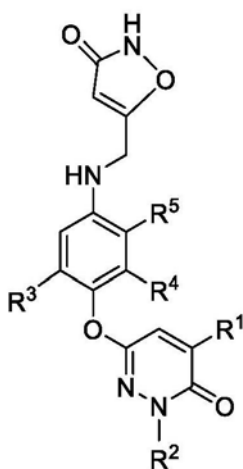


(VIA)

[0199] 其中变量如式 (I) 中定义。

[0200] 在一个实施例中, 式 (I) 化合物为式 (VIB) 化合物:

[0201]

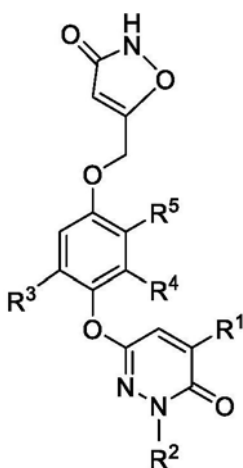


(VIB)

[0202] 其中变量如式 (I) 中定义。

[0203] 在一个实施例中, 式 (I) 化合物为式 (VIC) 化合物:

[0204]

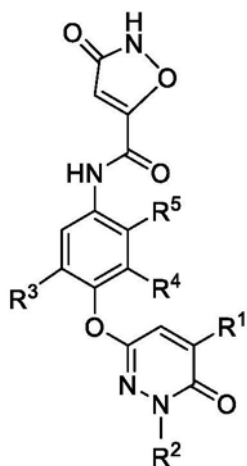


(VIC)

[0205] 其中变量如式 (I) 中定义。

[0206] 在一个实施例中, 式 (I) 化合物为式 (VID) 化合物:

[0207]

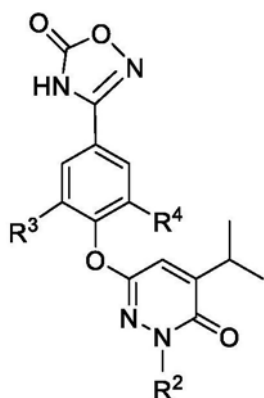


(VID)

[0208] 其中变量如式 (I) 中定义。

[0209] 在一个实施例中,式 (I) 化合物为式 (VIIA) 化合物:

[0210]

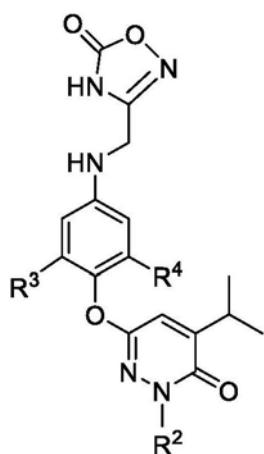


(VIIA)

[0211] 其中R<sup>2</sup>为H或甲基,且变量如式 (I) 中定义。

[0212] 在一个实施例中,式 (I) 化合物为式 (VIIB) 化合物:

[0213]

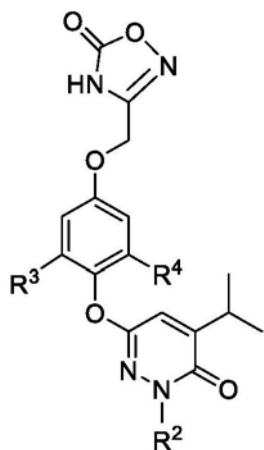


(VIIB)

[0214] 其中R<sup>2</sup>为H或甲基,且变量如式 (I) 中定义。

[0215] 在一个实施例中,式 (I) 化合物为式 (VIIC) 化合物:

[0216]

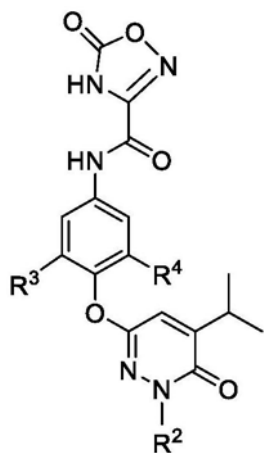


(VIIC)

[0217] 其中R<sup>2</sup>为H或甲基,且变量如式(I)中定义。

[0218] 在一个实施例中,式(I)化合物为式(VIID)化合物:

[0219]

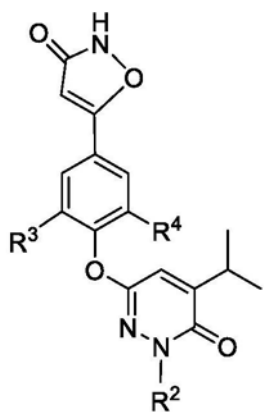


(VIID)

[0220] 其中R<sup>2</sup>为H或甲基,且变量如式(I)中定义。

[0221] 在一个实施例中,式(I)化合物为式(VIIIA)化合物:

[0222]

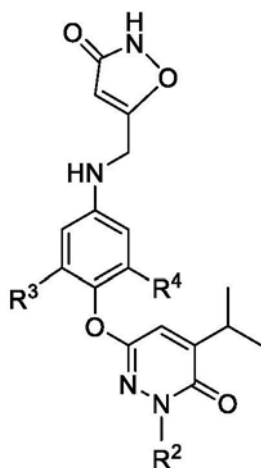


(VIIIA)

[0223] 其中R<sup>2</sup>为H或甲基,且变量如式(I)中定义。

[0224] 在一个实施例中,式(I)化合物为式(VIIIB)化合物:

[0225]

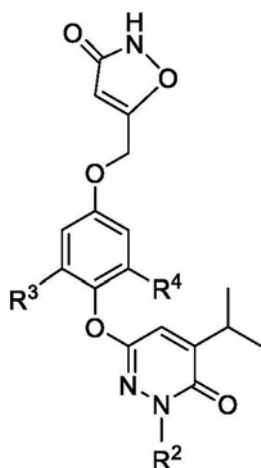


(VIII B)

[0226] 其中 $R^2$ 为H或甲基,且变量如式(I)中定义。

[0227] 在一个实施例中,式(I)化合物为式(VIII C)化合物:

[0228]

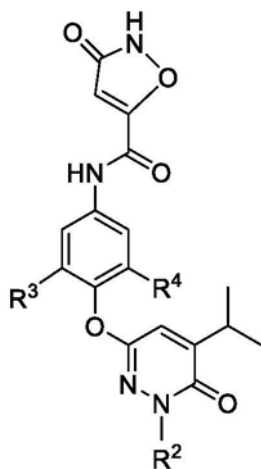


(VIII C)

[0229] 其中 $R^2$ 为H或甲基,且变量如式(I)中定义。

[0230] 在一个实施例中,式(I)化合物为式(VIII D)化合物:

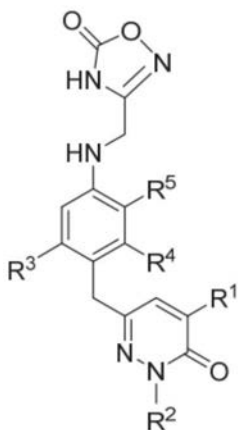
[0231]



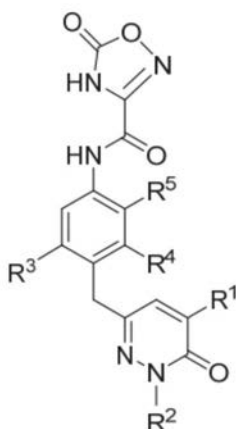
(VIII D)

[0232] 其中 $R^2$ 为H或甲基,且变量如式(I)中定义。

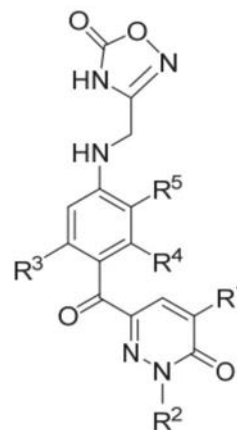
[0233] 在一个实施例中,式(I)化合物为式(IXA)、(IXB)、(IXC)、(IXD)、(IXE)或(IXF)化合物:



(IXA)

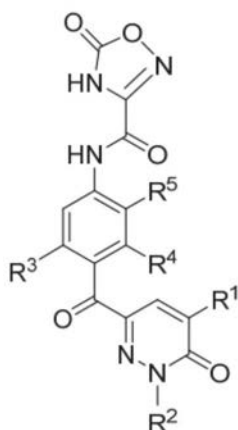


(IXB)

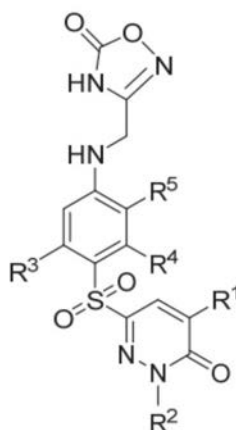


(IXC)

[0234]

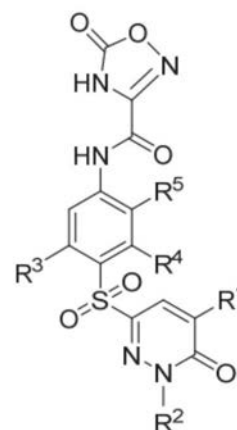


(IXD)



(IXE)

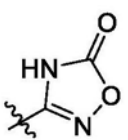
或



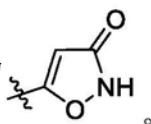
(IXF)

[0235] 其中变量如式(I)中定义。在一些实施例中,所述化合物为式(IXA)化合物。在一些实施例中,所述化合物为式(IXB)化合物。在一些实施例中,所述化合物为式(IXC)化合物。在一些实施例中,所述化合物为式(IXD)化合物。在一些实施例中,所述化合物为式(IXE)化合物。在一些实施例中,所述化合物为式(IXF)化合物。

[0236] 在一个实施例中,环A与所述环内的羰基(酮)基团一起形成含有1到3个选自由N、O及S组成的组的环杂原子的5员杂环,且其中所述酮基不与结合到X的原子相邻。在一个实施例中,环A与所述环内的羰基(酮)基团一起形成含有1到3个选自由N、O及S组成的组的环杂原子的5员杂环,其中所述杂环任选地经1到2个 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_3$ - $C_4$ 环烷基取代,且其中所述酮基不与结合到X的原子相邻。在一个实施例中,所述5员杂环含有1到3个选自由N及O组成

的组的环杂原子。在一些实施例中,环A与所述环内的羰基(酮)基团一起为  在一

些实施例中,环A与所述环内的羰基(酮)基团一起为



[0237] 在一个实施例中, $R^1$ 为 $C_1$ - $C_4$ 烷基。在一些实施例中, $R^1$ 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基或叔丁基。在一些实施例中, $R^1$ 为 $C_3$ - $C_4$ 烷基。在一个实施例中, $R^1$ 为异丙基。在一些实施例中, $R^1$ 为叔丁基。在一个实施例中, $R^1$ 为任选地经1到5个卤基(优选氟)取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基。在一些实施例中, $R^1$ 为任选地经1到2个卤基(例如氟或氯)取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基。在一个实施例中, $R^1$ 为任选地经1到5个卤基或羟基取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基。在一些实施例中, $R^1$ 为任选地经1到5个卤基或羟基取代的 $C_2$ - $C_4$ 烷基。在一些实施例中, $R^1$ 为任选地经1到2个卤基或羟基取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基。在一个实施例中, $R^1$ 为任选地经1到5个羟基取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基。在一些实施例中, $R^1$ 为任选地经1到2个羟基取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基。在一些实施例中, $R^1$ 为经1个羟基取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基。在一些实施例中, $R^1$ 为任选地经1到2个卤基或羟基取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基。在一些实施例中, $R^1$ 为 $HO-CH(CH_3)-$ 。在一些实施例中, $R^1$ 为 $HO-CH(CH_2CH_3)-$ 。在一些实施例中, $R^1$ 为 $HO-C(CH_3)_2-$ 。在一些实施例中, $R^1$ 为 $HO-CH_2CH(CH_3)-$ 。在一个实施例中, $R^1$ 为 $C_3$ - $C_5$ 环烷基。在一些实施例中, $R^1$ 为单环 $C_3$ - $C_5$ 环烷基。在一些实施例中, $R^1$ 为环丙基、环丁基或环戊基。在一些实施例中, $R^1$ 为环丙基。在一些实施例中, $R^1$ 为稠合双环 $C_3$ - $C_5$ 环烷基。在一些实施例中, $R^1$ 为桥

接双环 $C_3$ - $C_5$ 环烷基。在一些实施例中, $R^1$ 为  在一个实施例中, $R^1$ 为 $CON(R^{10})_2$ 。在一

个实施例中, $R^1$ 为 $NR^{10}COR^{10}$ 。

[0238] 在一个实施例中,各 $R^{10}$ 独立地为 $C_1$ - $C_3$ 烷基。在一些实施例中,各 $R^{10}$ 独立地为甲基、乙基、正丙基或异丙基。在一些实施例中,各 $R^{10}$ 为甲基。在一个实施例中,各 $R^{10}$ 为H。在一些实施例中,一个 $R^{10}$ 为H且另一个 $R^{10}$ 为 $C_1$ - $C_3$ 烷基。在一些实施例中,一个 $R^{10}$ 为H且另一个 $R^{10}$ 为甲基。

[0239] 在一个实施例中, $R^2$ 为H。在一个实施例中, $R^2$ 为 $C_1$ - $C_3$ 烷基。在一些实施例中, $R^2$ 为甲基、乙基、正丙基或异丙基。在一些实施例中, $R^2$ 为甲基。在一些实施例中, $R^2$ 为H或 $-CH_3$ 。

[0240] 在一个实施例中,L为O。在一个实施例中,L为 $CH_2$ 。在一个实施例中,L为S。在一个实施例中,L为SO。在一个实施例中,L为 $SO_2$ 。在一个实施例中,L为CO。在一个实施例中,L为CHF。在一个实施例中,L为 $CF_2$ 。在一个实施例中,L为 $C(R^{11})CN$ 。在一个实施例中,L为 $C(Me)CN$ 。在一个实施例中,L为 $CHR^{11}$ 或 $C(R^{11})R^{11}$ ,其中各 $R^{11}$ 为独立地任选地经1到5个卤基(优选氟)取代的 $C_1$ - $C_2$ 烷基,或2个 $R^{11}$ 基团与它们结合的碳原子一起形成环丙基或环丁基环。在一个实施例中,L为 $CHR^{11}$ 。在一个实施例中,L为 $C(R^{11})R^{11}$ 。在一个实施例中,各 $R^{11}$ 独立地为 $C_1$ - $C_2$ 烷基,即,为甲基或乙基。在一个实施例中,各 $R^{11}$ 为独立地经1到5个卤基(优选氟)取代的 $C_1$ - $C_2$ 烷基。在一个实施例中,所述2个 $R^{11}$ 基团与它们结合的碳原子一起形成环丙基或环丁基环。在一些实施例中,L为O、 $CH_2$ 、 $SO_2$ 、CO、 $CHR^{11}$ 或 $C(R^{11})R^{11}$ ,且各 $R^{11}$ 独立地为甲基或乙基。在一些实施例中,L为O、 $CH_2$ 、 $SO_2$ 或CO。

[0241] 在一个实施例中, $R^3$ 为Cl。在一个实施例中, $R^3$ 为Br。在一个实施例中, $R^3$ 为Me。在一个实施例中, $R^3$ 为乙基。在一些实施例中, $R^3$ 为Cl或 $-CH_3$ 。在一个实施例中, $R^4$ 为Cl。在一个实施例中, $R^4$ 为Br。在一个实施例中, $R^4$ 为Me。在一个实施例中, $R^4$ 为乙基。在一个实施例中, $R^3$

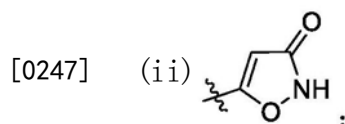
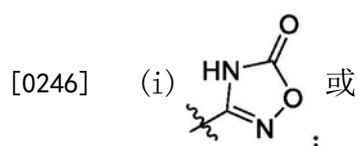
及 $R^4$ 各为C1。在一些实施例中, $R^3$ 及 $R^4$ 各为甲基。在一些实施例中, $R^3$ 为C1及 $R^4$ 为甲基。在一些实施例中, $R^3$ 为甲基及 $R^4$ 为C1。

[0242] 在一个实施例中, $R^5$ 为H。在一个实施例中, $R^5$ 为卤基。在一些实施例中, $R^5$ 为氟、氯或溴。在一些实施例中, $R^5$ 为氟。在一个实施例中, $R^5$ 为 $C_1$ - $C_4$ 烷基。在一些实施例中, $R^5$ 为 $C_1$ - $C_3$ 烷基。在一些实施例中, $R^5$ 为甲基、乙基、正丙基或异丙基。在一个实施例中, $R^5$ 为 $CH_3$ 。在一些实施例中, $R^5$ 为H或 $-CH_3$ 。在一个实施例中, $R^5$ 为 $C_3$ - $C_4$ 环烷基。在一些实施例中, $R^5$ 为环丙基。在一些实施例中, $R^5$ 为环丁基。在一个实施例中, $R^4$ 与 $R^5$ 及间插原子一起形成5到7员环烷基。在一些实施例中, $R^4$ 与 $R^5$ 及间插原子一起形成环戊基或环己基。在一些实施例中, $R^4$ 与 $R^5$ 及间插原子一起形成环戊基。在一个实施例中, $R^4$ 与 $R^5$ 及间插原子一起形成含有1到2个环杂原子的5到7员杂环。优选的杂原子包括N、O及S中的任何一个或多个。

[0243] 在一个实施例中,X为不存在的(即,X为键)。在一个实施例中,X为O。在一个实施例中,X为 $NR^{12}$ 。在一个实施例中,X为 $C(O)NR^{12}$ 。在一个实施例中,X为 $NR^{12}C(O)$ 。在一个实施例中,X为 $NR^{12}SO_2$ 。在一个实施例中,X为 $SO_2NR^{12}$ 。在一个实施例中,X为 $NR^{12}C(O)$ 。在一个实施例中,X为 $CR^{12}R^{12}$ 。在一个实施例中,X为 $OCR^{12}R^{12}$ 。在一个实施例中,X为 $CR^{12}R^{12}O$ 。在一个实施例中,X为 $CR^{12}R^{12}NH$ 。在一个实施例中,X为 $NR^{12}CR^{12}R^{12}$ 。在一些实施例中,X为 $NR^{12}C(O)$ 、 $OCR^{12}R^{12}$ 或 $NR^{12}CR^{12}R^{12}$ ,且各 $R^{12}$ 独立地为H或甲基。在一些实施例中,X为 $N(CH_3)CH_2$ 。在一个实施例中,X为 $CR^{12}R^{12}NR^{12}$ 。在一个实施例中,X为NH。在一个实施例中,X为 $CH_2$ 。在一个实施例中,X为 $OCH_2$ 。在一个实施例中,X为 $CH_2O$ 。在一个实施例中,X为 $NHCH_2$ 。在一个实施例中,X为 $CH_2NH$ 。在一个实施例中,X为 $NHC(O)$ 。在一个实施例中,X为 $C(O)NH$ 。在一个实施例中,X为 $SO_2NH$ 。在一个实施例中,X为 $NHSO_2$ 。在一些实施例中,X为 $OCH_2$ 、 $NHCH_2$ 、 $NHC(O)$ 、 $N(CH_3)CH_2$ 或 $N(H)CH(CH_3)$ 。在一个实施例中, $R^{12}$ 为H。在一个实施例中, $R^{12}$ 为甲基。在一些实施例中,给定部分中的所有 $R^{12}$ 基团(例如 $OCR^{12}R^{12}$ )为H。在一些实施例中,给定部分中的所有 $R^{12}$ 基团(例如 $OCR^{12}R^{12}$ )为甲基。在一些实施例中,给定部分中的 $R^{12}$ 基团(例如 $OCR^{12}R^{12}$ )为H及甲基的组合。

[0244] 在一个方面中,本文提供式(I)化合物,其中所述化合物具有下列特征中的任何一个或多个:

[0245] (I) 环A与所述环内的羰基一起为:



[0248] (II)  $R^1$ 为:

[0249] (iii) 任选地经1到5个卤基或羟基取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基;或

[0250] (iv)  $C_3$ - $C_5$ 环烷基;

[0251] (III)  $R^2$ 为H或 $C_1$ - $C_3$ 烷基;

[0252] (IV)  $R^3$ 为C1或甲基;

[0253] (V)  $R^4$ 为C1或甲基;

[0254] (VI)  $R^5$ 为H、卤基或 $C_1$ - $C_4$ 烷基;

[0255] (VII)  $R^5$ 与 $R^4$ 及间插原子一起形成5到7员环烷基或含有1到2个环杂原子的5到7员杂环;

[0256] (VIII) X为:

[0257] (v) 键;或

[0258] (vi)  $NR^{12}C(O)$ 、 $OCR^{12}R^{12}$ 或 $NR^{12}CR^{12}R^{12}$ ,其中各 $R^{12}$ 独立地为H或甲基;及

[0259] (IX) L为O、 $CH_2$ 、 $SO_2$ 或CO。

[0260] 在一种变化中, (I) 适用。在一种变化中, (II) 适用。在一种变化中, (III) 适用。在一种变化中, (IV) 适用。在一种变化中, (V) 适用。在一种变化中, (VI) 适用。在一种变化中, (VII) 适用。在一种变化中, (VIII) 适用。在一种变化中, (IX) 适用。在所述变化的一个方面中, (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VIII) 及 (IX) 适用。在所述变化的另一方面中, (I)、(II)、(III)、(IV)、(VII)、(VIII) 及 (IX) 适用。在一种变化中, (i)、(iii) 及 (vi) 适用。在一种变化中, (ii)、(iii) 及 (v) 适用。在一种变化中, (i)、(iii) 及 (vi) 适用。在一种变化中, (i)、(iv) 及 (vi) 适用。在一种变化中, (i)、(iii)、(VII) 及 (vi) 适用。

[0261] 在一些实施例中, 式 (I) 化合物为THR $\beta$ 的促效剂。在一些实施例中, 式 (I) 化合物为THR $\beta$ 的促效剂且选择性高于THR $\alpha$ 。在一些实施例中, 式 (I) 化合物针对THR $\beta$ 比THR $\alpha$ 具有至少2倍选择性。在一些实施例中, 式 (I) 化合物针对THR $\beta$ 比THR $\alpha$ 具有至少5倍选择性。在一些实施例中, 式 (I) 化合物针对THR $\beta$ 比THR $\alpha$ 具有至少10倍选择性。在一些实施例中, 式 (I) 化合物针对THR $\beta$ 比THR $\alpha$ 具有至少20倍选择性。在一些实施例中, 式 (I) 化合物针对THR $\beta$ 比THR $\alpha$ 具有至少50倍选择性。在一些实施例中, 式 (I) 化合物针对THR $\beta$ 比THR $\alpha$ 具有至少75倍选择性。在一些实施例中, 式 (I) 化合物针对THR $\beta$ 比THR $\alpha$ 具有至少100倍选择性。在一些实施例中, 式 (I) 化合物针对THR $\beta$ 比THR $\alpha$ 具有至少2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、55倍、60倍、65倍、70倍、75倍、80倍、85倍、90倍、95倍或100倍选择性。在任何此类实施例中, 在一个方面中, 选择性是经由生物化学分析, 例如实例B1中描述的TR-FRET分析进行评估。

[0262] 在本文说明书中, 应了解部分的每种描述、变化、实施例或方面可与其它部分的每种描述、变化、实施例或方面组合, 所述组合的程度就如同描述的各及每种组合是经明确且个别地列举。例如, 本文关于式 (I) 的环A部分提供的每种描述、变化、实施例或方面可与 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、X及L的每种描述、变化、实施例或方面组合, 所述组合的程度就如同各及每种组合是经明确且个别地列举。还应了解式 (I) 的所有描述、变化、实施例或方面, 当适用时, 同样适用于本文详细描述的其他式, 且经同样描述, 所述描述的程度就如同各及每种描述、变化、实施例或方面是针对所有式经单独且个别地列举。例如, 式 (I) 的所有描述、变化、实施例或方面, 当时适用, 同样适用于如本文详细描述的任何式, 例如式 (IIA)、(IIB)、(IIIA) - (IIID)、(IVA) - (IVD)、(VA) - (VD)、(VIA) - (VID)、(VIIA) - (VIID)、(VIIIA) - (VIIID) 及 (IXA) - (IXF), 且经同样描述, 所述描述的程度就如同各及每种描述、变化、实施例或方面是针对所有式经单独且个别地列举。

[0263] 在一些实施例中, 本文提供选自表1中的化合物的化合物, 或其医药上可接受的盐。尽管本发明揭示内容中描述的某些化合物(包括表1中的化合物)是作为特定的立体异构体呈现及/或以非立体化学形式呈现, 但应了解本发明的化合物(包括表1中的化合物)中的任何一个的任何或所有立体化学形式, 包括任何对映异构或非对映异构形式, 及任何互

变异构体或其它形式经本文描述。

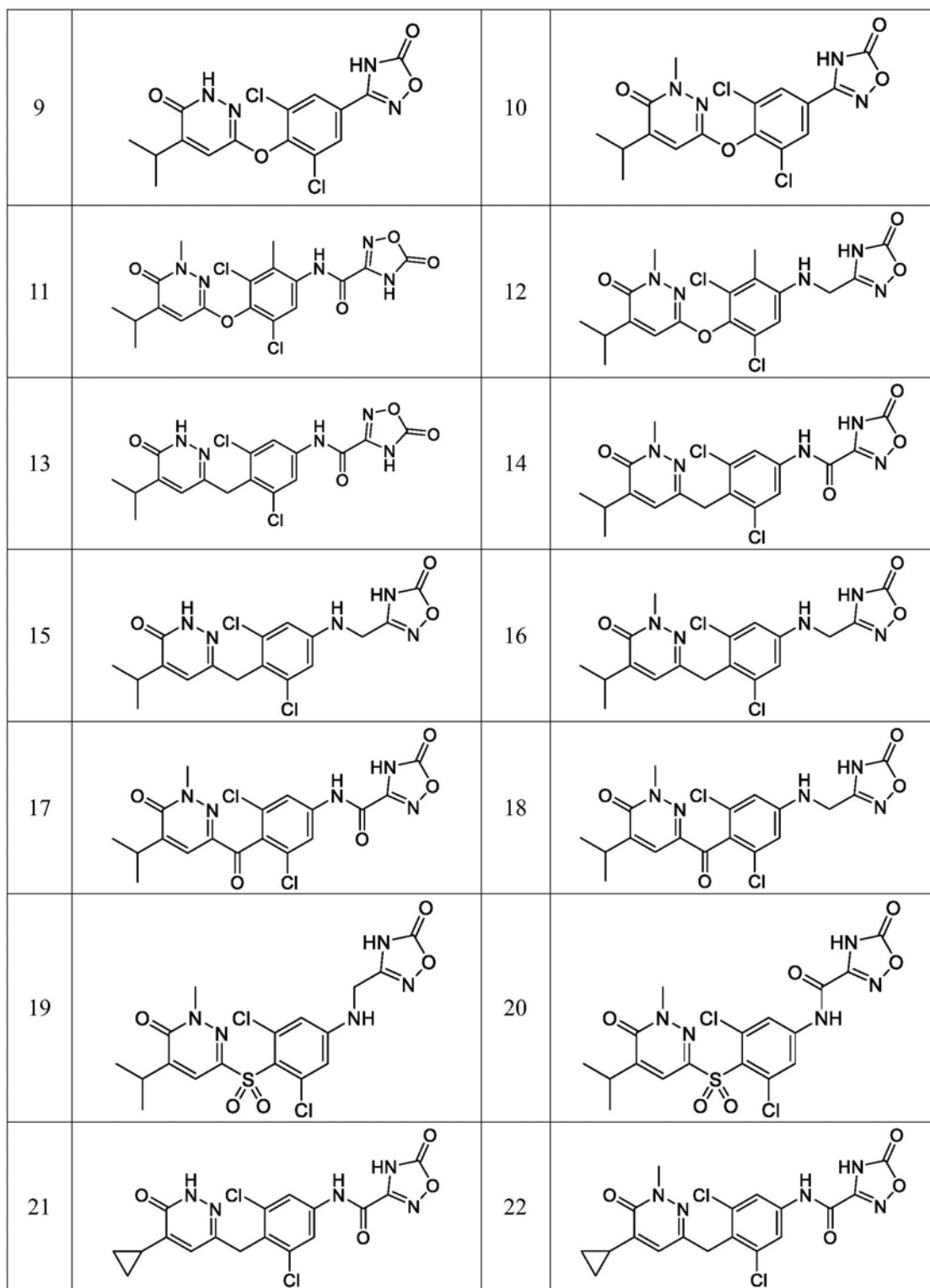
[0264] 在一个实施例中,本文提供选自那些下文制表于表1中的化合物:

[0265] 表1

[0266]

| 实例 | 结构 | 实例 | 结构 |
|----|----|----|----|
| 1  |    | 2  |    |
| 3  |    | 4  |    |
| 5  |    | 6  |    |
| 7  |    | 8  |    |

[0267]



|    |  |    |  |
|----|--|----|--|
| 23 |  | 24 |  |
| 25 |  | 26 |  |
| 27 |  | 28 |  |
| 29 |  | 30 |  |
| 31 |  | 32 |  |
| 33 |  | 34 |  |
| 35 |  | 36 |  |
| 37 |  |    |  |

[0268]

[0269] 或其互变异构体或N-氧化物,或其每个的同位素异构体,或上文的每个的前药,或上述的立体异构体,或前述的每个的医药上可接受的盐,或前述的每个的溶剂合物。

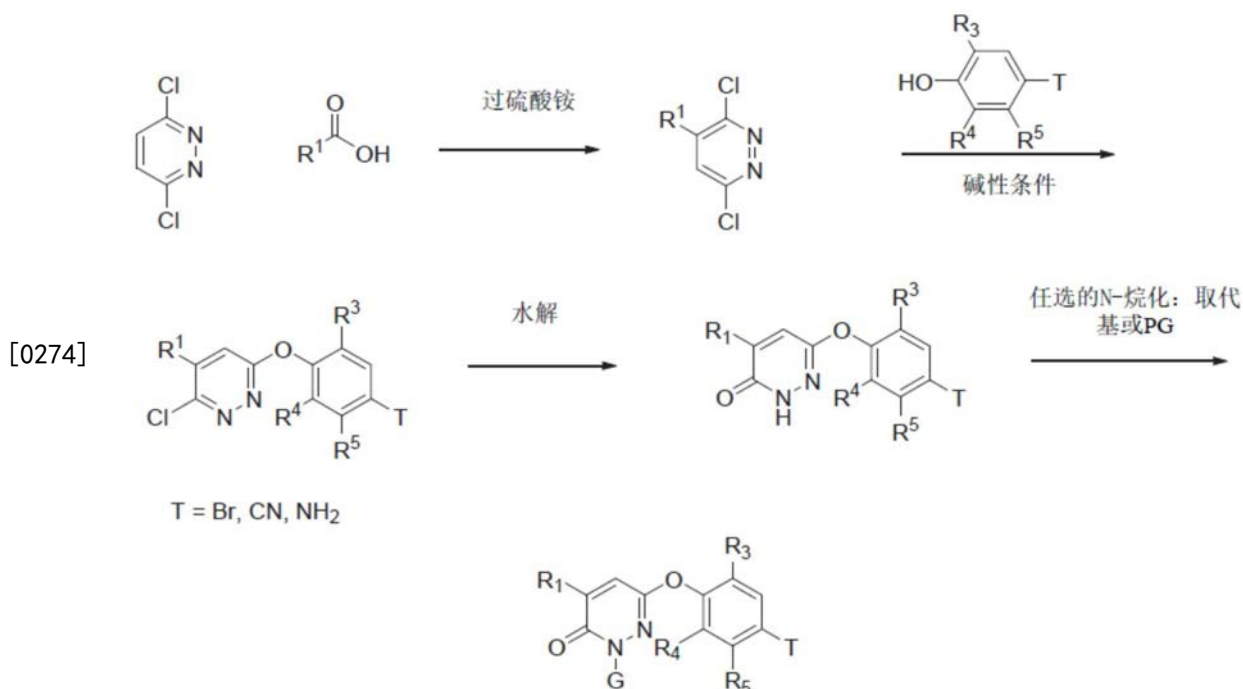
[0270] 在一些实施例中,本文提供选自那些表1中列举的化合物或其医药上可接受的盐。

[0271] 本发明也包括本文提及的化合物的所有盐,例如医药上可接受的盐。本发明也包

括本文描述的化合物的立体化学形式(包括任何对映异构或非对映异构形式及任何互变异构体或其它形式,例如N-氧化物、溶剂合物、前药或同位素)中的任何一个或所有。除非在化学结构或名称中明确指示立体化学,否则结构或名称旨在包含本文描述的化合物的所有可能的立体异构体。另外,在描述特定立体化学形式的情况下,应了解其它立体化学形式也包含于本发明中。化合物的所有形式也包含于本发明中,例如所述化合物的结晶或非结晶形式。也旨在包含本发明的化合物的组合物,例如大体上纯化合物的组合物,包括其特定立体化学形式。以任何比率包含本发明的化合物的混合物的组合物也包含于本发明中,包括以任何比率的本发明的化合物的两种或更多种立体化学形式的混合物,使得化合物的外消旋、非外消旋、经对映体富集及鳞状混合物包含于本发明中。

[0272] 合成方法

[0273] 方案1:联芳-醚核心的一般合成



[0275] 其中R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>如针对式(I)化合物定义;T为Br、CN或NH<sub>2</sub>;及PG及G为合适的保护基。

[0276] 本文揭示的化合物的联芳-醚核心可如方案1中概述进行制备。3,6-二氯哒嗪及通式R<sup>1</sup>-CO<sub>2</sub>H的化合物与过硫酸铵的反应提供经R<sup>1</sup>取代的二氯哒嗪化合物,然后它们可与苯酚衍生物反应,水解,并任选地保护N以提供所需中间物化合物。

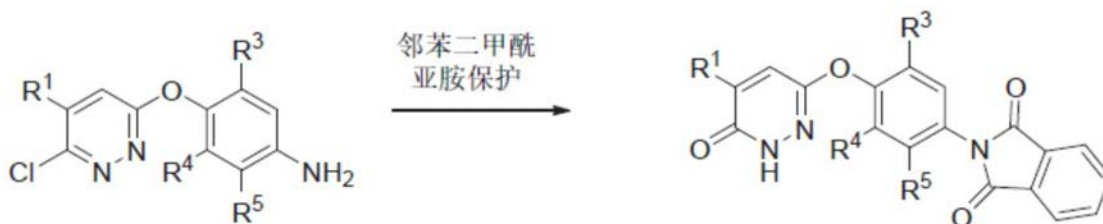
[0277] 方案1':替代哒嗪合成



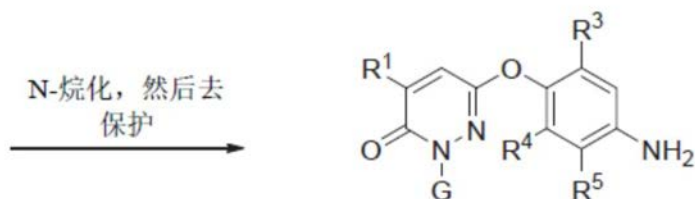
[0279] 其中R<sup>1</sup>如针对式(I)化合物定义。

[0280] 方案1'提供用于制备本文揭示的式(I)化合物的吡嗪的替代合成。3,6-二氯-1,2,4,5-四嗪与经R<sup>1</sup>取代的乙炔的反应提供经R<sup>1</sup>取代的二氯吡嗪化合物。

[0281] 方案1a:达成G=烷基及T=NH<sub>2</sub>



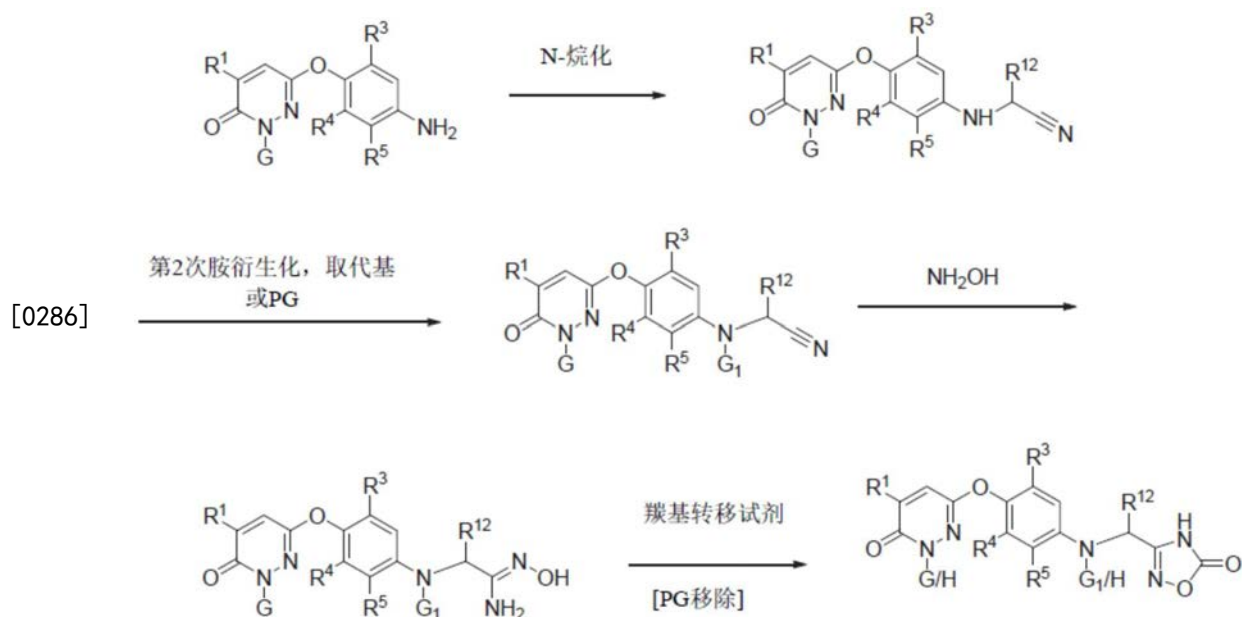
[0282]



[0283] 其中R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>如针对式(I)化合物定义;及G为合适的保护基。

[0284] 方案1a概述其中G为烷基及T为NH<sub>2</sub>的合成。具有具有胺部分的联芳-醚核心的化合物可经邻苯二甲酰亚胺保护,N-烷化,并接着去保护以提供所需的中间物化合物。

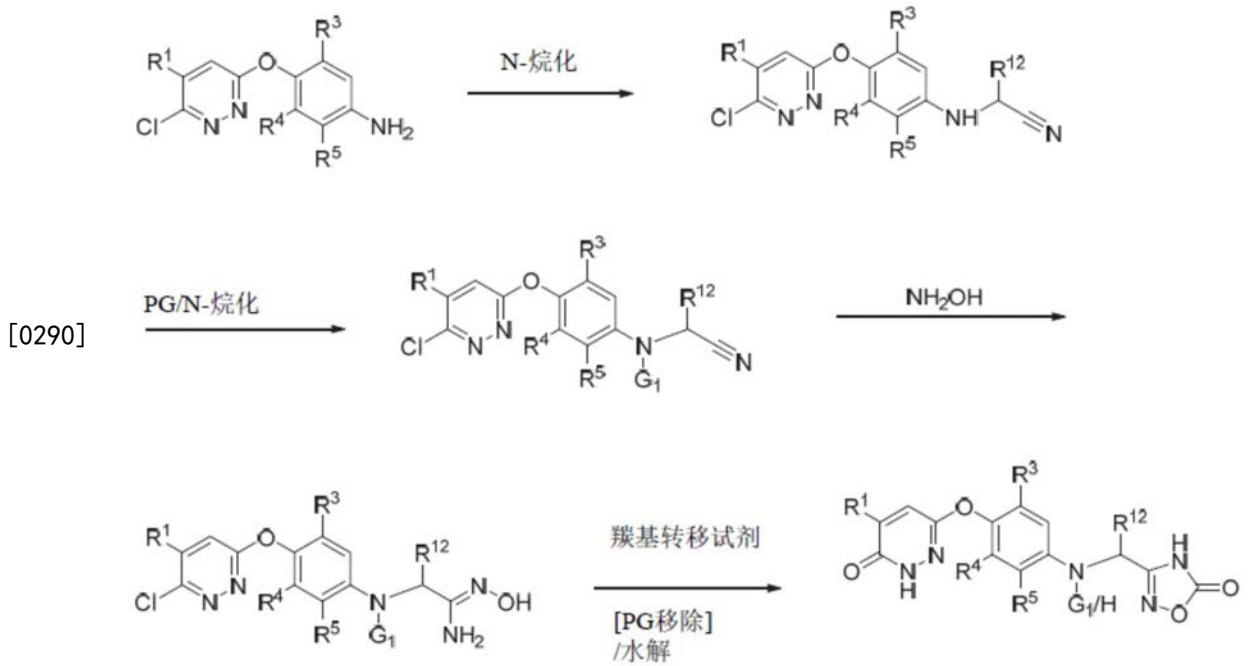
[0285] 方案2:



[0287] 其中R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>12</sup>如针对式(I)化合物定义;及PG、G及G<sub>1</sub>为合适的保护基。

[0288] 方案2概述本文揭示的某些式(I)化合物的合成。例如,如方案1a中提供的具有具有胺部分的联芳-醚核心的化合物,可经N-烷化及第二次胺衍生化,接着与NH<sub>2</sub>OH反应,用羰基转移试剂处理,并任选地去保护以提供所需的化合物。

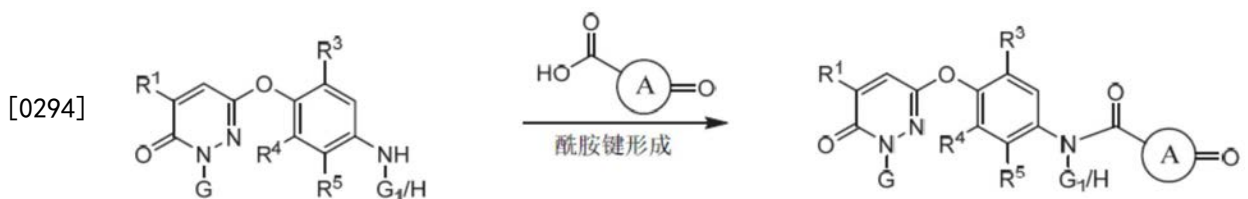
[0289] 方案2a:



[0291] 其中 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 及 $\text{R}^{12}$ 如针对式(I)化合物定义;及PG及 $\text{G}_1$ 为合适的保护基。

[0292] 方案2a概述本文揭示的某些式(I)化合物的替代合成。具有具有胺部分的联芳-醚核心的化合物可经N-烷化,胺基的保护,与 $\text{NH}_2\text{OH}$ 反应,用羰基转移试剂处理,并任选地去保护或水解以提供所需的化合物。

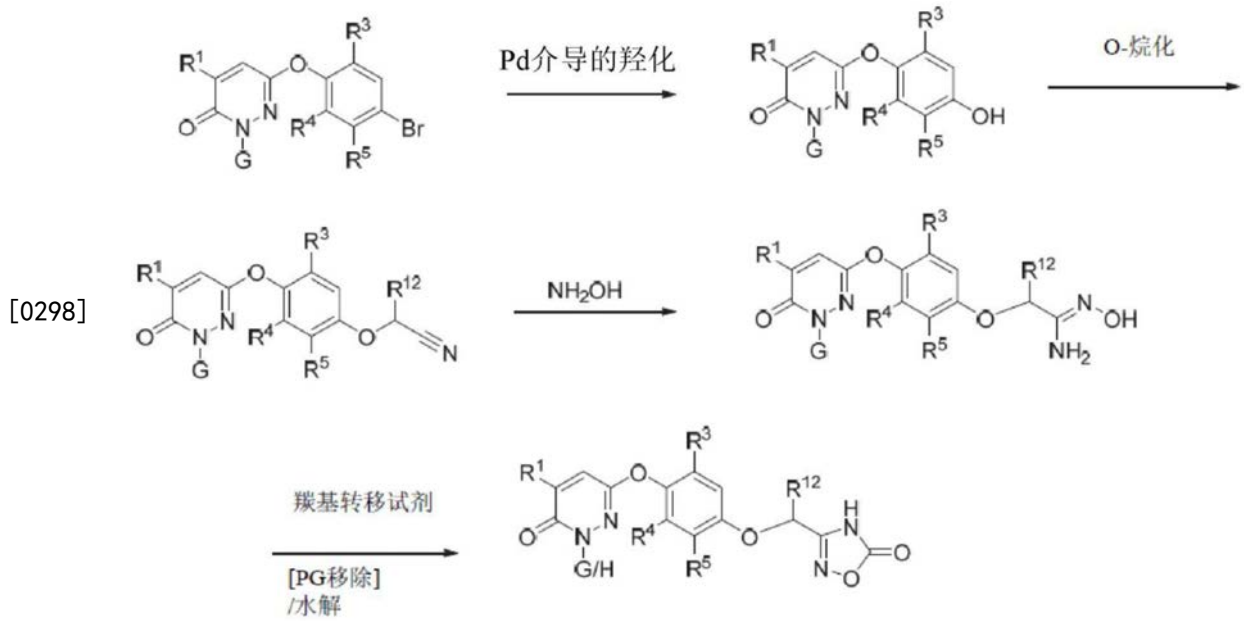
[0293] 方案3:



[0295] 其中 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 及环A如针对式(I)化合物定义;及G及 $\text{G}_1$ 为合适的保护基。

[0296] 方案3显示某些式(I)化合物的合成。含有胺部分的联芳-醚衍生物与环A的羧酸衍生物的反应提供酰胺键形成以形成所需的化合物。

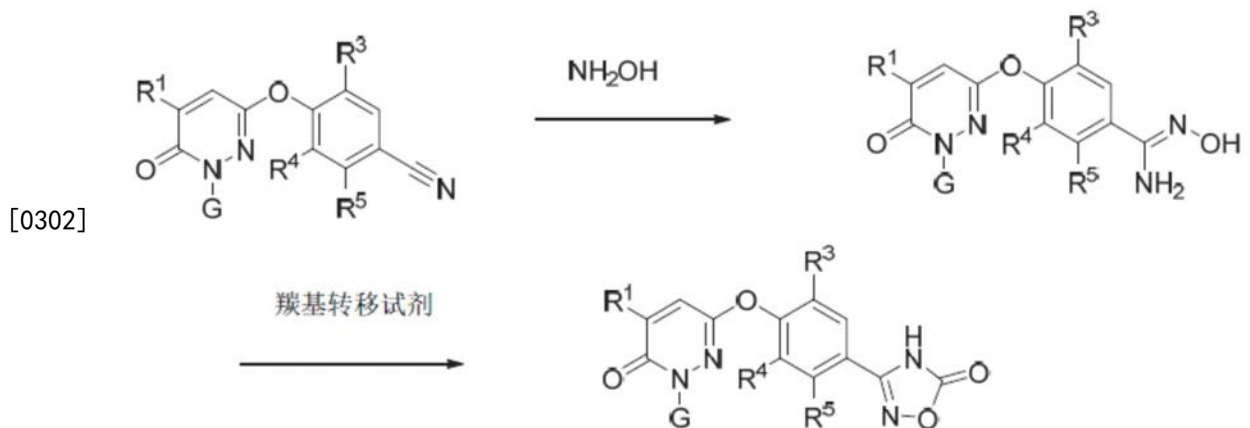
[0297] 方案4:



[0299] 其中R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>12</sup>如针对式(I)化合物定义；及G及PG为合适的保护基。

[0300] 方案4显示某些式(I)化合物的合成。含有溴基的联芳-醚衍生物的钯介导的羟化，接着O-烷化，与NH<sub>2</sub>OH反应，用羰基转移试剂处理，并任选地去保护或水解提供所需的化合物。

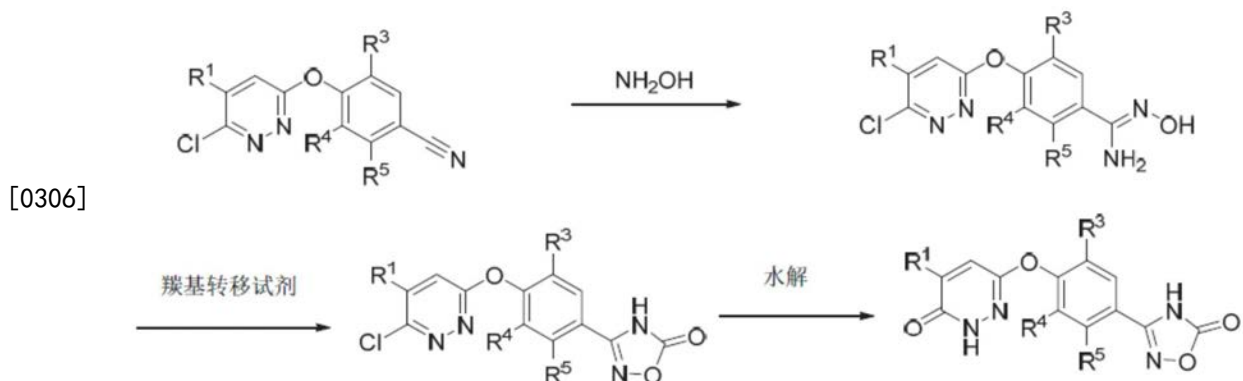
[0301] 方案5：



[0303] 其中R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>如针对式(I)化合物定义；及G为合适的保护基。

[0304] 方案5显示某些式(I)化合物的合成。用NH<sub>2</sub>OH处理含有氰基的联芳-醚衍生物，接着用羰基转移试剂处理提供所需的化合物。

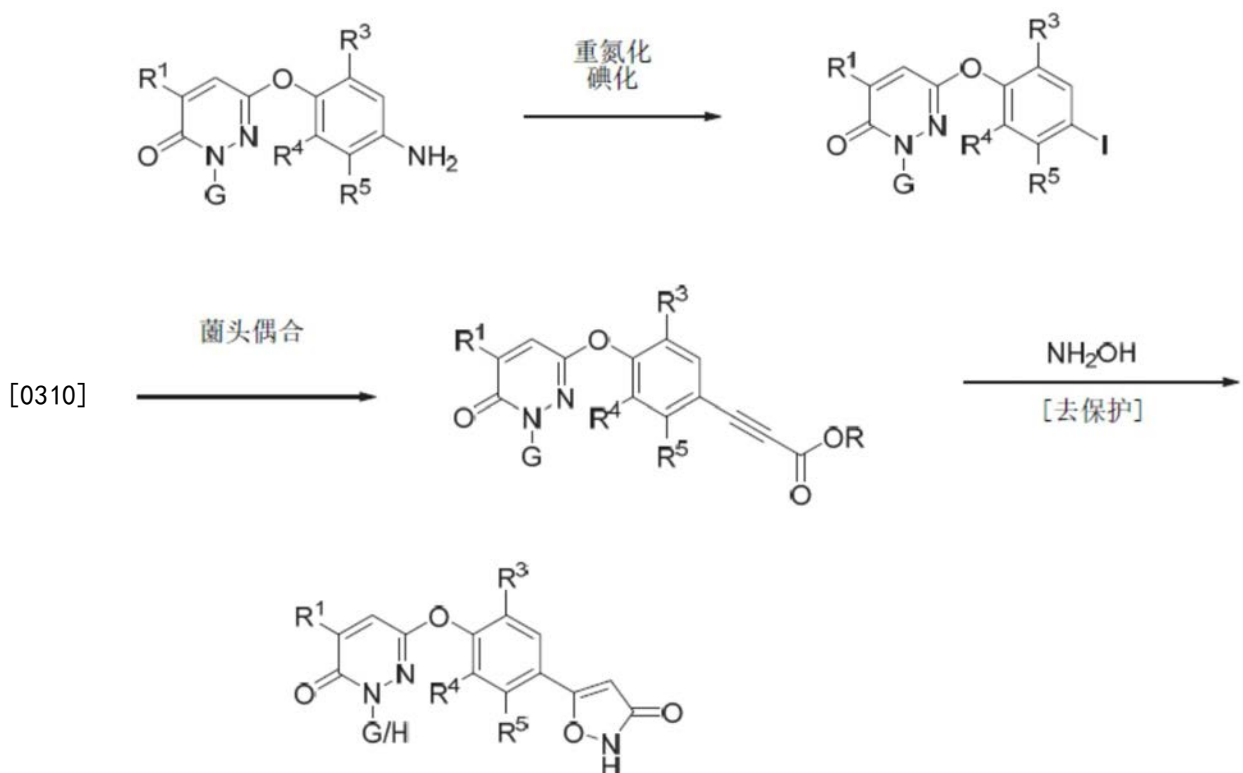
[0305] 方案6：



[0307] 其中 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 如针对式(I)化合物定义。

[0308] 方案6显示某些式(I)化合物的合成。用 $NH_2OH$ 处理含有氰基的联芳-醚衍生物,接着用羰基转移试剂处理并水解提供所需的化合物。

[0309] 方案7:



[0311] 其中 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 如针对式(I)化合物定义;及G为合适的保护基。

[0312] 方案7显示某些式(I)化合物的合成。含有氨基的联芳-醚衍生物的重氮化/碘化,接着菌头偶合,与 $NH_2OH$ 反应,并接着任选地去保护提供所需的化合物。

[0313] 上文示意性阐述本文提供的某些化合物的合成,并提供于下文实例部分中。上文方案中列举的变量如针对式(I)化合物或其变化、实施例或方面进行定义。基于本文提供的指导及基于熟习技工熟知的合成方法,熟习技工将显而易见本文提供的其它化合物的合成。

[0314] 在需获得化合物的特定对映异构体的情况下,这可使用用于分离或解析对映异构体的任何合适的常规程序完成自对映异构体的相应混合物。因此,例如,非对映异构衍生物可通过对映异构体的混合物(例如,外消旋物)及适当的手性化合物的反应产生。然后,所述

非对映异构体可通过任何方便的方式分离,例如通过结晶,并回收所需的对映异构体。在另一解析方法中,外消旋物可使用手性高效液相色谱法分离。或者,如果需要的特定对映异构体可通过使用适当的手性中间物在本文描述的方法的任何一个中获得。

[0315] 在需获得化合物的特定异构体或以其它方式纯化反应的产物的情况下,色谱法、重结晶及其它常规分离程序也可与中间物或最终产物一起使用。

[0316] 也预期本文提供的化合物或其医药上可接受的盐的溶剂合物及/或多晶型物。溶剂合物含有化学计量或非化学计量的溶剂,且通常在结晶的过程期间形成。当溶剂是水时,形成水合物,或当溶剂是醇时,形成醇化物。多晶型物包括化合物的相同元素组成的不同结晶堆积排布。多晶型物通常具有不同的X射线绕射图案、红外线频谱、熔点、密度、硬度、晶形、光学及电学性质、稳定性及/或溶解性。各种因素(例如重结晶溶剂、结晶速率及存储温度)可引起单晶形占优势。

[0317] 应了解本文揭示的合成方法可经修改以通过选择适当的试剂及初始材料获得本发明的各种化合物。也应了解,在需要保护某些活性基团或不兼容基团(例如,胺或羧酸)的情况下,(例如)本文提供的方案中的式旨在且包括其中这些活性基团或不兼容基团呈适当的受保护形式的化合物。就保护基的一般描述及其用途而言,参见P.G.M.伍斯(P.G.M. Wuts)及T.W.格林(T.W. Greene),《格林氏有机合成中的保护基》(Greene's Protective Groups in Organic Synthesis),第4版,威利跨学科出版社(Wiley-Interscience),纽约,2006。

[0318] 医药组合物及调配物

[0319] 本发明包含本文详细描述的任何化合物的医药组合物。因此,本发明包括包含本发明的化合物或其医药上可接受的盐及医药上可接受的载剂或赋形剂的医药组合物。在一个方面中,所述医药上可接受的盐是酸加成盐,例如与无机酸或有机酸形成的盐。根据本发明的医药组合物可采取适用于经口、经颊、非经肠、经鼻、局部或直肠投与的形式或适用于通过吸入投与的形式。

[0320] 在一方面中,如本文详细描述的任何化合物可呈纯化形式及本文详细描述包含呈纯化形式的化合物的组合物。提供包含如本文详细描述的任何化合物或其盐的组合物,例如大体上纯化合物的组合物。在一些实施例中,含有如本文详细描述的任何化合物或其盐的组合物呈大体上纯形式。在一种变化中,“大体上纯”旨在组合物含有不超过35%杂质,其中所述杂质表示除组成组合物的大部分的化合物或其盐之外的化合物。例如,选自表1的任何化合物的大体上纯化合物的组合物旨在组合物含有不超过35%杂质,其中所述杂质表示除所述化合物或其盐外的化合物。在一种变化中,提供大体上纯化合物或其盐的组合物,其中所述组合物含有不超过25%杂质。在另一变化中,提供大体上纯化合物或其盐的组合物,其中所述组合物含有或不超20%杂质。在又另一变化中,提供大体上纯化合物或其盐的组合物,其中所述组合物含有或不超10%杂质。在另一变化中,提供大体上纯化合物或其盐的组合物,其中所述组合物含有或不超5%杂质。在另一变化中,提供大体上纯化合物或其盐的组合物,其中所述组合物含有或不超3%杂质。在又另一变化中,提供大体上纯化合物或其盐的组合物,其中所述组合物含有或不超1%杂质。在另一变化中,本文提供大体上纯化合物或其盐的组合物,其中所述组合物含有或不超0.5%杂质。在又其它变化中,大体上纯化合物的组合物意谓所述组合物含有不超过15%,或优选不超过10%,或更优选不超过5%,或甚

到更优选不超过3%，及最优选不超过1%杂质，所述杂质可为呈不同立体化学形式的化合物。例如(且不限于)，大体上纯(S)化合物的组合物意谓所述组合物含有不超过15%，或不超过10%，或不超过5%，或不超过3%，或不超过1%的所述(R)形式的化合物。

[0321] 在一种变化中，本文的化合物是经制备用于投与个体(例如人类)的合成化合物。在另一变化中，提供含有呈大体上纯形式的化合物的组合物。在另一变化中，本发明包括包含本文详细描述化合物及医药上可接受的载剂或赋形剂的医药组合物。在另一变化中，提供投与化合物的方法。经纯化的形式、医药组合物及投与所述化合物的方法适用于本文详细描述的任何化合物或其形式。

[0322] 化合物可经调配用于任何可用的递送途径，包括经口、黏膜(例如，鼻、舌下、阴道、颊或直肠)、非经肠(例如，肌内、皮下或静脉内)、局部或透皮递送形式。化合物可与合适的载剂调配以提供递送形式，它们包括(但不限于)锭剂、囊片、胶囊(例如硬质明胶胶囊或软质可挠性明胶胶囊)、扁胶囊、片剂、含片、胶状物、分散液、栓剂、软膏剂、糊剂(膏状药)、糊剂、粉末、敷料剂、乳霜、溶液、贴剂、气溶胶(例如，鼻喷雾剂或吸入器)、胶凝剂、悬浮液(例如，水性或非水性液体悬浮液、水包油乳液或油包水液体乳液)、溶液及酞剂。

[0323] 本文描述的一种或数种化合物可用于制备调配物，例如医药调配物，通过组合作为活性成分的所述化合物或所述化合物与医药上可接受的载剂，例如那些上文提及者。取决于系统的治疗形式(例如，透皮贴剂相对于经口锭剂)，所述载剂可呈各种形式。另外，医药调配物可含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、再湿润剂、乳化剂、甜味剂、染料、调节物及用于调节渗透压的盐、缓冲液、涂层剂或抗氧化剂。包含所述化合物的调配物也可含有具有有价值的治疗性质的其它物质。医药调配物可通过已知的医药方法制备。合适的调配物可参见(例如)《雷明顿：药学的科学与实践》(Remington: The Science and Practice of Pharmacy)，利平科特·威廉斯·威尔金斯出版公司(Lippincott Williams&Wilkins)，第21版(2005)，其以引用的方式并入本文中。

[0324] 如本文描述的化合物可以公认的经口组合物的形式例如锭剂、包衣锭剂及在硬壳或软壳中的胶凝胶囊、乳液或悬浮液，向个体(例如，人类)投与。可用于制备这些组合物的载剂的实例是乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸盐或其盐等。用于具有软壳的胶凝胶囊的可接受的载剂是(例如)植物油、蜡、脂肪、半固体及液体多元醇等等。另外，医药调配物可含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、再湿润剂、乳化剂、甜味剂、染料、调节物及用于调节渗透压、缓冲液、涂层剂或抗氧化剂的盐。

[0325] 本文描述的化合物中的任何一个可以本文描述的任何剂型调配于锭剂中。

[0326] 本文也描述包含本文提供的化合物的组合物。在一种变化中，所述组合物包含化合物及医药上可接受的载剂或赋形剂。在另一变化中，本文提供大体上纯化合物的组合物。

[0327] 使用/治疗的方法

[0328] 本文详细描述化合物及组合物例如含有本文提供的任何式的化合物(或其医药上可接受的盐)及医药上可接受的载剂或赋形剂的医药组合物可用于如本文提供的投与及治疗的方法中。出于筛选目的及/或用于进行质量控制分析，所述化合物及组合物也可用于活体外方法中，例如向细胞投与化合物或组合物的活体外方法。

[0329] 在一个方面中，本文提供促效甲状腺素受体 $\beta$ (THR $\beta$ )的方法，其包括使有效量的本文提供的化合物，或有效量的本文提供的医药组合物与THR $\beta$ 接触。

[0330] 在一个方面中,本文提供治疗病患中由THR $\beta$ 介导的病症的方法,其包括向有需要的所述病患投与治疗有效量的本文提供的化合物,或治疗有效量的本文提供的组合物。

[0331] 治疗由THR $\beta$ 介导的病症(包括但不限于非酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎,及各其的症状及表现)的方法为熟习技工熟知的且可适用于用本文提供的化合物或组合物治疗此病症。

[0332] 在一个方面中,本文提供促效甲状腺素受体 $\beta$  (THR $\beta$ )的方法,其包括使有效量的本文提供的化合物或其盐例如其医药上可接受的盐或有效量的本文提供的医药组合物与THR $\beta$ 接触。在一个方面中,本文提供相对于THR $\alpha$ ,选择性促效THR $\beta$ 的方法,其包括使有效量的本文提供的化合物或其医药上可接受的盐或有效量的本文提供的医药组合物与THR $\beta$ 接触。在一个此方面中,所述方法选择性促效THR $\beta$ 比THR $\alpha$ 高至少2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、55倍、60倍、65倍、70倍、75倍、80倍、85倍、90倍、95倍或100倍。在任何此实施例中,在一个方面中,选择性经由生物化学分析例如实例B1中描述的TR-FRET分析进行评估。

[0333] 在一个方面中,本文提供治疗有需要的病患中由THR $\beta$ 介导的疾病或病症的方法,其包括向所述病患投与治疗有效量的本文提供的化合物或治疗有效量的本文提供的组合物。在一个方面中,所述疾病或病症为肝疾病或病症。在一个方面中,本文提供治疗有需要的病患中与次优化THR $\beta$ 促效作用相关联的肝的疾病或病症的方法,其包括向所述病患投与式(I)化合物或其医药上可接受的盐,其中所述化合物相对于THR $\alpha$ 选择性促效THR $\beta$ 。

[0334] 在一个方面中,本文提供治疗有需要的病患中非酒精性脂肪肝的方法,其包括向所述病患投与治疗有效量的本文提供的化合物或治疗有效量的本文提供的组合物。在一个方面中,本文提供治疗有需要的病患中非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的方法,其包括向所述病患投与治疗有效量的本文提供的化合物或治疗有效量的本文提供的组合物。在一个方面中,本文提供治疗有需要的病患中代谢症候群的方法,其包括向所述病患投与治疗有效量的本文提供的化合物或治疗有效量的本文提供的组合物。在一个方面中,本文提供治疗有需要的病患中异常血脂症的方法,其包括向所述病患投与治疗有效量的本文提供的化合物或治疗有效量的本文提供的组合物。在一个方面中,本文提供治疗有需要的病患中高甘油三脂血症的方法,其包括向所述病患投与治疗有效量的本文提供的化合物或治疗有效量的本文提供的组合物。在一个方面中,本文提供治疗有需要的病患中高胆固醇血症的方法,其包括向所述病患投与治疗有效量的本文提供的化合物或治疗有效量的本文提供的组合物。

[0335] 在本文描述的实施例的任何一个中,患有与THR $\beta$ 促效作用相关联的疾病或病症的病患可包括(但不限于)患有潜在的甲状腺低能性病症的病患。

[0336] 在另一方面中提供延迟处于发展疾病或病症的风险下的病患(例如人类)中由THR $\beta$ 介导的疾病或病症的发作及/或发展的方法。应认知经延迟的发展可包含在个体不发展所述疾病或病症的情况下的预防。在一个方面中,处于发展由THR $\beta$ 介导的疾病或病症的风险下的个体具有发展所述疾病或病症的一或多种风险因素,例如年龄、增加的腰围、高身体质量指数或相关联的合并症的存在。

[0337] 在一个方面中,本文提供延迟有需要的病患中非酒精性脂肪肝的发作及/或发展的方法,其包括向所述病患投与治疗有效量的本文提供的化合物或治疗有效量的本文提供的组合物。在一个方面中,本文提供延迟有需要的病患中非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的发

作及/或发展的方法,其包括向所述病患投与治疗有效量的本文提供的化合物或治疗有效量的本文提供的组合物。在一个方面中,本文提供延迟有需要的病患中代谢症候群的发作及/或发展的方法,其包括向所述病患投与治疗有效量的本文提供的化合物或治疗有效量的本文提供的组合物。在一个方面中,本文提供延迟有需要的病患中异常血脂症的发作及/或发展的方法,其包括向所述病患投与治疗有效量的本文提供的化合物或治疗有效量的本文提供的组合物。在一个方面中,本文提供延迟有需要的病患中高甘油三脂血症的发作及/或发展的方法,其包括向所述病患投与治疗有效量的本文提供的化合物或治疗有效量的本文提供的组合物。在一个方面中,本文提供延迟有需要的病患中高胆固醇血症的发作及/或发展的方法,其包括向所述病患投与治疗有效量的本文提供的化合物或治疗有效量的本文提供的组合物。

[0338] 在一个方面中,本文提供式(I)化合物或其任何变化,或其医药上可接受的盐,以用于治疗中。在一些实施例中,本文提供式(I)化合物或其任何变化,或其医药上可接受的盐或包含此化合物的医药组合物或其医药上可接受的盐,以用于治疗非酒精性脂肪肝。在一些实施例中,本文提供式(I)化合物或其任何变化,或其医药上可接受的盐或包含此化合物的医药组合物或其医药上可接受的盐,以用于非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的治疗中。在一些实施例中,提供式(I)化合物或其任何变化,或其医药上可接受的盐,或包含此化合物的医药组合物或其医药上可接受的盐,以用于代谢症候群的治疗中。在一些实施例中,提供式(I)化合物或其任何变化,或其医药上可接受的盐,或包含此化合物的医药组合物或其医药上可接受的盐,以用于异常血脂症的治疗中。在一些实施例中,提供式(I)化合物或其任何变化,或其医药上可接受的盐,或包含此化合物的医药组合物或其医药上可接受的盐,以用于高甘油三脂血症的治疗中。在一些实施例中,提供式(I)化合物或其任何变化,或其医药上可接受的盐,或包含此化合物的医药组合物或其医药上可接受的盐,以用于高胆固醇血症的治疗中。

[0339] 在另一实施例中,本文提供式(I)化合物或其任何变化,或其医药上可接受的盐,用于制造用于治疗非酒精性脂肪肝的药剂。在另一实施例中,本文提供式(I)化合物或其任何变化,或其医药上可接受的盐,用于制造用于治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的药剂。在另一实施例中,本文提供式(I)化合物或其任何变化,或其医药上可接受的盐,用于制造用于治疗代谢症候群的药剂。在一些实施例中,所述药剂用于治疗异常血脂症。在一些实施例中,所述药剂用于治疗高甘油三脂血症。在一些实施例中,所述药剂用于治疗异常血脂症。在一些实施例中,所述药剂用于治疗高胆固醇血症。

[0340] 在一些实施例中,个体为哺乳动物。在一些实施例中,所述个体为灵长类动物、狗、猫、兔或啮齿类动物。在一些实施例中,所述个体为灵长类动物。在一些实施例中,所述个体为人类。在一些实施例中,所述人类为至少约或为约18、21、30、50、60、65、70、75、80或85岁中的任何一个。在一些实施例中,所述人类为儿童。在一些实施例中,所述人类为小于约或约21、18、15、10、5、4、3、2或1岁中的任何一个。

[0341] 给药及投与方法

[0342] 向个体(例如人类)投与的本文描述的化合物,或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐的剂量可随特定化合物或其盐、投与方法及治疗中的特定疾病或病症,例如非酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、代谢症候群、高甘油三脂血症、异常血脂症或高

胆固醇血症而变化。在一些实施例中,所述化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐的量为治疗有效量。

[0343] 本文提供的化合物或其盐可经由各种途径向个体投与,包括(例如)静脉内、肌内、皮下、经口及透皮。

[0344] 在一个方面中,化合物的有效量可为在约0.01与约100mg/kg之间的剂量。本发明的化合物的有效量或剂量可通过例行方法确定,例如建模、剂量递增或临床试验,应考虑例行因素,例如,投与或药物递送的模式或途径、药剂的药物动力学、待治疗的疾病的严重性及进程、个体的健康状况、病症及体重。例示性剂量在约0.7mg到7g每天,或约7mg到350mg每天,或约350mg到1.75g每天,或约1.75到7g每天的范围內。

[0345] 在一个方面中,本文提供的方法中的任何一个可包括向个体投与含有有效量的本文提供的化合物,或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐,及医药上可接受的赋形剂的医药组合物。

[0346] 本文提供的化合物或组合物可根据有效的给药方案向个体投与所需的时间周期或持续时间,例如至少约一个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约6个月或至少约12个月或更长,在一些变化中其可为所述个体的生命的持续时间。在一种变化中,所述化合物为每天或间歇性时间表进行投与。所述化合物可向个体连续(例如,至少每天一次)投与一定时间周期。给药频率也可小于每天一次,例如,约每周一次给药。给药频率可大于每天一次,例如,每天两次或三次。给药频率也可为间歇性的,包括“休药期”(例如,每天一次给药7天,接着停止给药7天,重复任何14天时间周期,例如约2个月、约4个月、约6个月或更多)。所述给药频率中的任何一个可采用本文描述的化合物中的任何一个连同本文描述的剂量中的任何一个一起。

[0347] 制品及套组

[0348] 本发明进一步提供以合适的包装包含本文描述的化合物或其盐、本文描述的组合物或一或多种本文描述的单位剂量的制品。在某些实施例中,制品用于本文描述的方法的任何一个中。合适的包装为所属技术领域已知且包括(例如)小瓶、容器、安瓿、瓶子、广口瓶、软质包装等。制品可进一步经灭菌及/或密封。

[0349] 本发明进一步提供用于进行本发明的方法的套组,所述套组包含一或多种本文描述的化合物或包含本文描述的化合物的组合物。所述套组可采用本文揭示的化合物中的任何一个。在一种变化中,所述套组采用本文描述的化合物或其医药上可接受的盐。所述套组可用于本文描述的用途中的任何一个或多个,且因此,可含有用于治疗本文描述的任何疾病(例如用于治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH))的说明书。

[0350] 套组一般包含合适的包装。所述套组可包含包含本文描述的任何化合物的一或多个容器。各组分(如果存在不止一种组分)可包装于独立容器中,或在交叉反应性及储存寿命允许的情况下,一些组分可组合于一个容器中。

[0351] 套组可以单位剂量形式、散装(例如,多剂量包装)或亚单位剂量。例如,本文可提供套组,所述套组含有足够剂量的如本文揭示的化合物及/或适用于本文详细描述的疾病额外医药活性化合物,以在延长的周期(例如一周、2周、3周、4周、6周、8周、3个月、4个月、5个月、7个月、8个月、9个月或更多中的任何一个)为个体提供有效的治疗。套组也可包括多单位剂量的化合物及针对用途的使用说明及以足够存储并在药房(例如,医院药房和复方

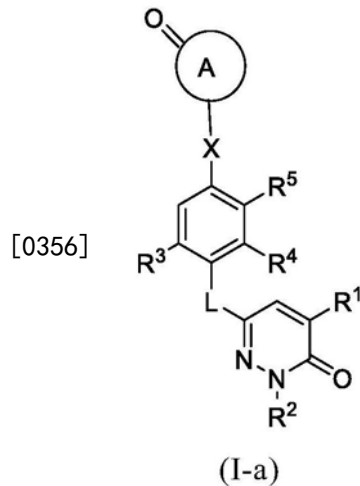
药房)中使用的量进行包装。

[0352] 套组可任选地包括一组使用说明(一般为书面使用说明),尽管含有使用说明的电子存储媒体(例如,磁盘或光盘)也可接受,涉及本发明的方法的组分的用途。所述套组包括的使用说明一般包括有关组分及它们对个体的投与的信息。

[0353] 例示性实施例

[0354] 本发明由下列实施例进一步描述。在适当且实用的情况下,所述实施例中的每个的特征可与其它实施例中的任何一个组合。

[0355] 实施例1:一种式(I-a)化合物:



[0357] 或其互变异构体或N-氧化物,或其每个的同位素异构体,或上文的每个的前药,或上述的立体异构体,或前述的每个的医药上可接受的盐,或前述的每个的溶剂合物,其中:

[0358] 环A与所述环内的羰基(酮)基团一起形成含有1到3个选自N、O及S的环杂原子的5员杂环,其中所述杂环任选地经1到2个C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>环烷基取代,且其中所述羰基(酮)基团不与结合到X的原子相邻;

[0359] R<sup>1</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;任选地经1到5个卤基(优选氟)取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>环烷基、CON(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>或NR<sup>10</sup>COR<sup>10</sup>,其中各R<sup>10</sup>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或H;

[0360] R<sup>2</sup>为H或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基;

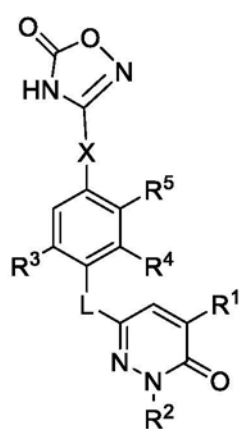
[0361] L为O、CH<sub>2</sub>、S、SO、SO<sub>2</sub>、CO、CHF、CF<sub>2</sub>、C(R<sup>11</sup>)CN、CHR<sup>11</sup>或C(R<sup>11</sup>)R<sup>11</sup>,其中各R<sup>11</sup>任选地经1到5个卤基(优选氟)取代的C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基,或2个R<sup>11</sup>基团与它们结合的碳原子一起形成环丙基或环丁基环;

[0362] R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>中的每个独立地为Cl、Br、Me或乙基;

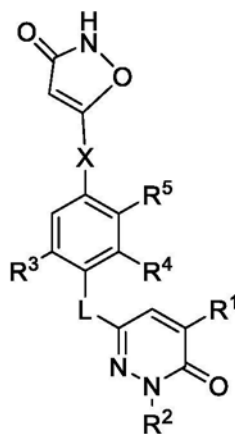
[0363] R<sup>5</sup>为H、卤基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>环烷基,或R<sup>5</sup>与R<sup>4</sup>及间插原子一起形成5到7员环烷基或含有1到2个环杂原子的5到7员杂环;

[0364] X为不存在的(即,X为键),或为O、NR<sup>12</sup>、C(O)NR<sup>12</sup>、NR<sup>12</sup>C(O)、CR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、OCR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、CR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>O、NR<sup>12</sup>CR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、CR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>NR<sup>12</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>、NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>,其中各R<sup>12</sup>独立地为H或甲基。

[0365] 实施例2:根据实施例1所述的化合物,其为式(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IVA)、(IVB)、(IVC)、(IVA)、(VB)、(VC)、(VIA)、(VIB)或(VIC)化合物:

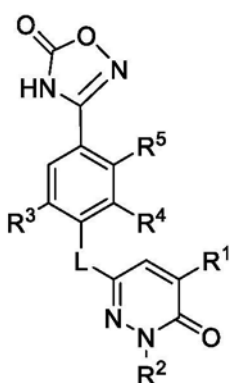


(IIA)

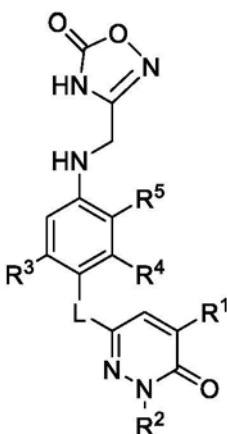


(IIB)

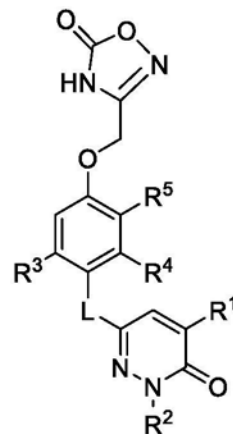
[0366]



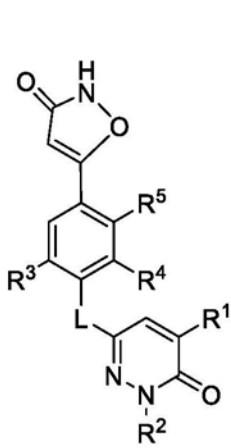
(IIIA)



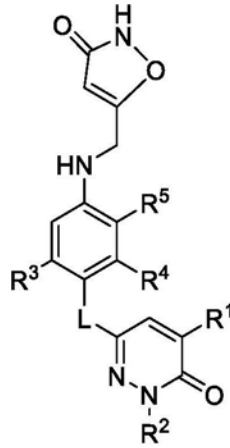
(IIIB)



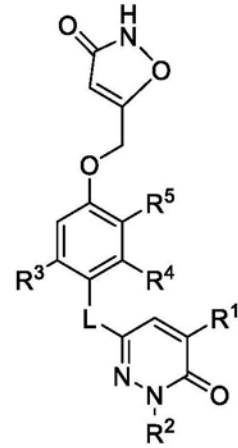
(IIIC)



(IVA)

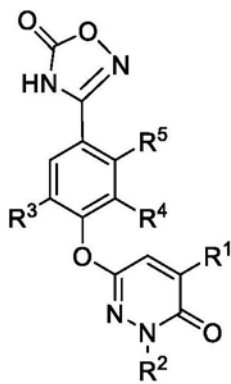


(IVB)

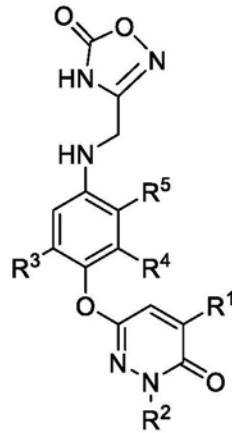


(IVC)

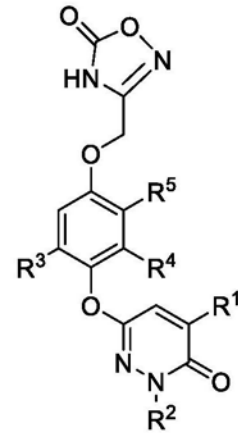
[0367]



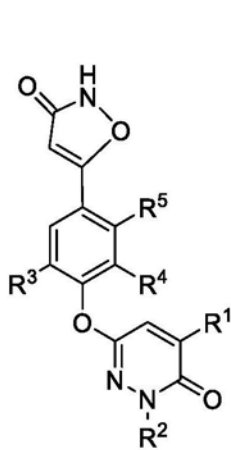
(VA)



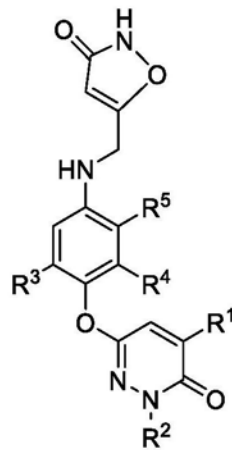
(VB)



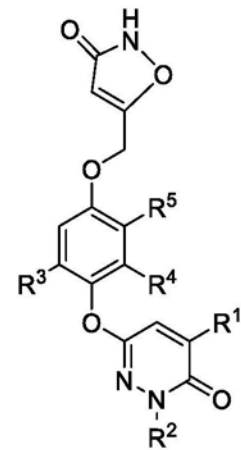
(VC)



(VIA)



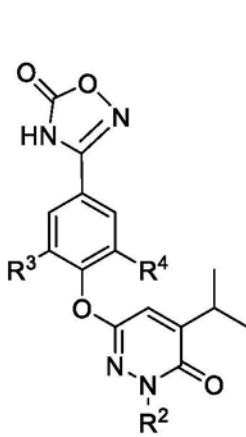
(VIB)



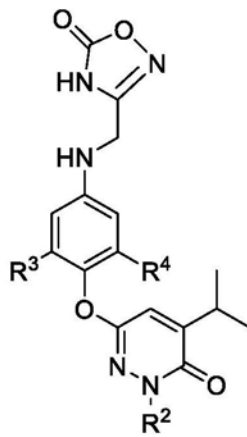
(VIC)

[0368] 其中变量如实施例1中定义。

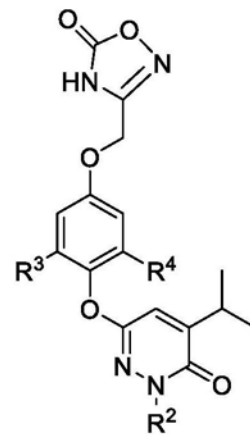
[0369] 实施例3:根据实施例1所述的化合物,其为式(VIIA)、(VIIB)、(VIIC)、(VIIIA)、(VIIIB)或(VIIIC)化合物:



(VIIA)

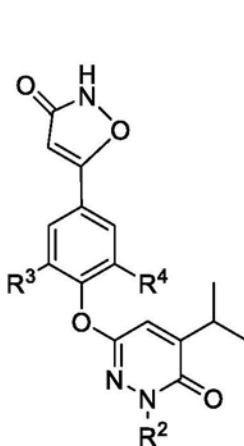


(VIIB)

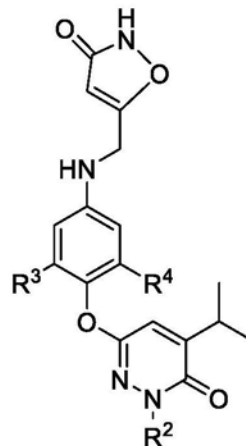


(VIIC)

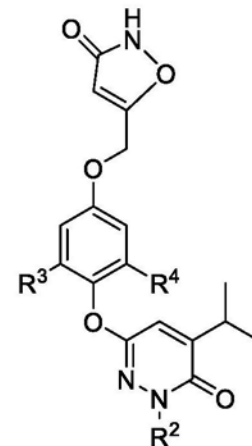
[0370]



(VIIIA)



(VIIIB)



(VIIIC)

[0371] 其中R<sup>2</sup>为H或甲基,且剩余的变量如实施例1中定义。

[0372] 实施例4:根据实施例1所述的化合物,其中R<sup>1</sup>为异丙基。

[0373] 实施例5:根据实施例1所述的化合物,其中R<sup>2</sup>为H。

[0374] 实施例6:根据实施例1所述的化合物,其中R<sup>3</sup>为氯。

[0375] 实施例7:根据实施例1所述的化合物,其中R<sup>4</sup>为氯。

[0376] 实施例8:根据实施例1所述的化合物,其中R<sup>5</sup>为氢。

[0377] 实施例9:根据实施例1所述的化合物,其中X为键。

[0378] 实施例10:根据实施例1所述的化合物,其中X为CHR<sup>11</sup>、OCHR<sup>11</sup>、NR<sup>11</sup>CHR<sup>11</sup>、NR<sup>11</sup>CH<sub>2</sub>、CHR<sup>11</sup>NH、CHR<sup>11</sup>NR<sup>11</sup>、NHCR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>、C(O)NR<sup>12</sup>、NR<sup>12</sup>C(O)、SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>或NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>,其中R<sup>12</sup>如实施例1中定义。

[0379] 实施例11:根据实施例1所述的化合物,其中X为NH、CH<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O、NHCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NH、C(O)NH、NHC(O)、SO<sub>2</sub>NH或NHSO<sub>2</sub>。

[0380] 实施例12:根据实施例1所述的化合物,其中-X-为-NH-CH<sub>2</sub>-、-NHC(O)-或-O-CH<sub>2</sub>-。

[0381] 实施例13:根据实施例1所述的化合物,其中-L-为O。

[0382] 实施例14:一种化合物,其选自表1中列表的那些。

[0383] 实施例15:一种医药组合物,其包含实施例1的化合物及至少一种医药上可接受的赋形剂。

[0384] 实施例16:一种促效甲状腺素受体B (THR $\beta$ )的方法,其包括使有效量的实施例1的化合物或有效量的实施例15的组合物与THR $\beta$ 接触。

[0385] 实施例17:一种治疗病患中由THR $\beta$ 介导的病症的方法,其包括向所述病患投与治疗有效量的实施例1的化合物或治疗有效量的实施例15的组合物。

[0386] 实例

[0387] 应了解本发明已仅举例而言,且所属领域的技术人员可利用部分的组合及布置中的许多变化,而不背离本发明的精神及范围。

[0388] 本文描述的实例中的化学反应可容易适用于制备许多本文揭示的其它化合物,及用于制备本发明的化合物的替代方法被视为在本发明的范围内。例如,根据本发明的非例示性化合物的合成可通过所属领域的技术人员显而易见的修饰成功进行,例如,通过适当地保护干扰基团、通过利用除那些本文描述外的所属技术领域中的已知的其它合适的试剂,或通过作出反应条件、试剂及初始材料的例行修饰。或者,本文描述或所属技术领域中的已知的其它反应将公认为具有用于制备本发明的其它化合物的适用性。

[0389] 下列缩写可与本申请案相关。

[0390] 缩写

[0391] Ac:乙酰基

[0392] ACN:乙腈

[0393] Boc:叔丁氧基羰基

[0394] Bu:丁基

[0395] DBA:二苯亚甲基丙酮

[0396] DMAP:二甲基胺基吡啶

[0397] DMF:二甲基甲酰胺

[0398] DMF-DMA:二甲基甲酰胺二甲缩醛

[0399] DMSO:二甲基亚砷

[0400] DSC:二琥珀酰亚胺基碳酸脂

[0401] Et:乙基

[0402] Me:甲基

[0403] Pr:丙基

[0404] Py或Pyr:吡啶

[0405] rt:室温

[0406] SEMCl:2-(三甲基硅基)乙氧基甲基氯

[0407] SFC:超临界流体色谱法

[0408] TEA:三乙胺

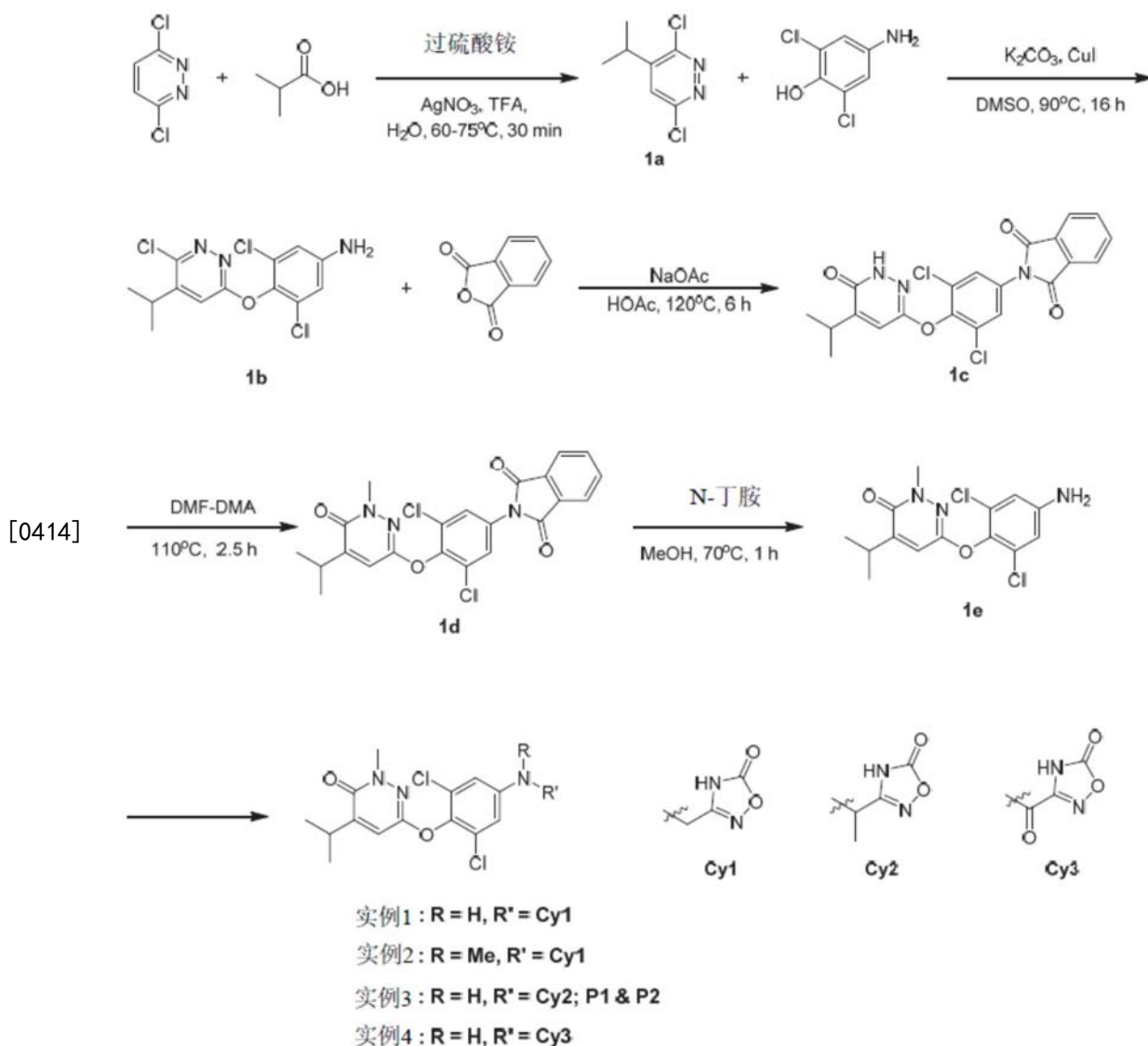
[0409] THF:四氢呋喃

[0410] TFA:三氟乙酸

[0411] t-Bu Xphos:2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯

[0412] 合成实例

[0413] 方案A:6-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-4-异丙基-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(化合物1e)



[0415] 3,6-二氯-4-异丙基哒嗪 (1a)。在60℃下将硫酸(19.75g, 201.37mmol, 10.73mL)添加到3,6-二氯哒嗪(10g, 67.12mmol)、2-甲基丙酸(6.21g, 70.48mmol, 6.54mL)及AgNO<sub>3</sub>(5.70g, 33.56mmol, 5.64mL)于H<sub>2</sub>O(200mL)中的混合物。然后在75℃下通过滴加将过硫酸铵(45.95g, 201.37mmol)于H<sub>2</sub>O(100mL)中的溶液添加到所述混合物,在75℃下将所得的混合物搅拌30min。TLC显示所述反应已完成。冷却后,用NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O将所述混合物调整到pH=9~10,所述混合物用乙酸乙酯(200mL\*2)萃取,有机相用盐水(100mL)清洗,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩以产生1a。所述产物可直接用于下一步骤中。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>)计算的MS质量要求值m/z 191.1, LCMS实测值m/z 191.1; <sup>1</sup>HNMR(400MHZ, CDCl<sub>3</sub>) δ7.38(s, 1H), 3.24-3.31(m, 1H), 1.31(d, J=6.8HZ, 6H)。

[0416] 3,5-二氯-4-((6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基)氧基)苯胺(1b)。向4-氨基-2,6-二氯苯酚(3g, 16.85mmol)及3,6-二氯-4-异丙基哒嗪(1a)(3.22g, 16.85mmol)于DMSO(30mL)中的溶液添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(9.32g, 67.41mmol)及CuI(1.93g, 10.11mmol)。然后将所述混合物脱气并用N<sub>2</sub>冲洗3次,及在90℃下在N<sub>2</sub>气氛下搅拌16小时。TLC及LCMS显示初始材料完全消耗且所需的MS经检测。在真空中浓缩所述混合物。将残余物分配于乙酸乙酯(1000mL\*2)与H<sub>2</sub>O(500mL)之间。经组合的有机相用盐水(50mL\*3)清洗,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩。残余

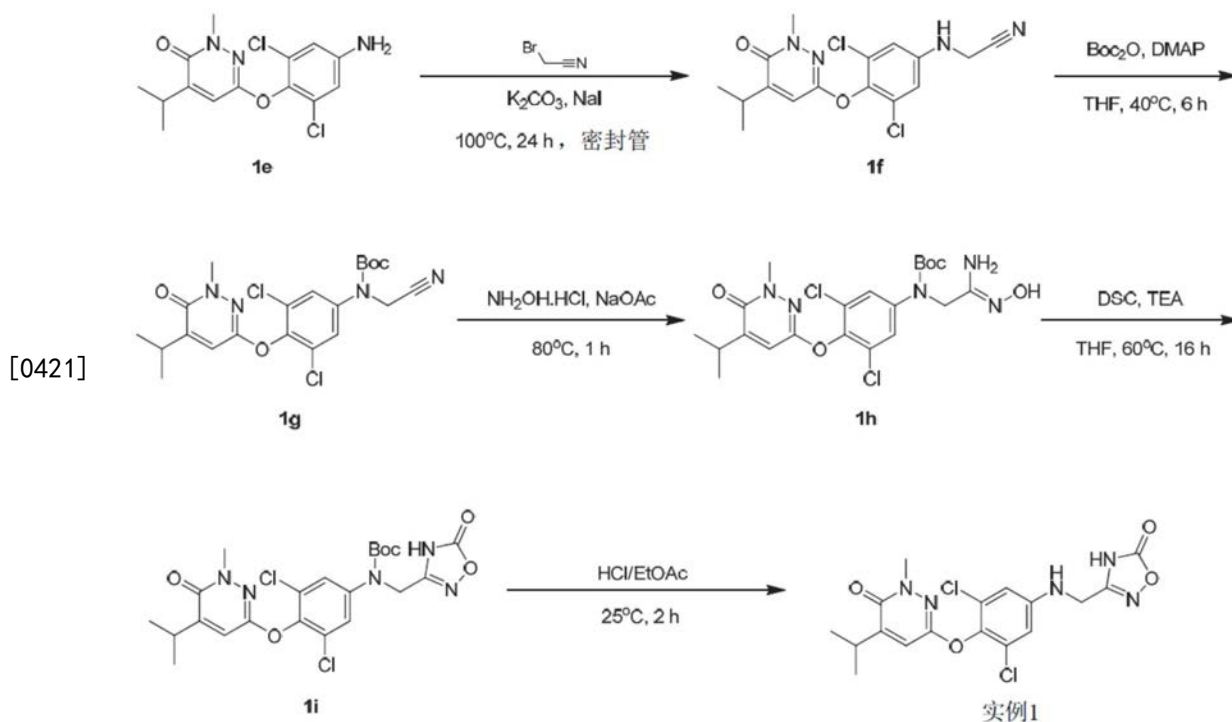
物通过管柱色谱法( $\text{SiO}_2$ ,石油醚/乙酸乙酯=10:1到3:1,根据TLC)纯化以产生1b。针对 $[\text{M}+1]^+$ ( $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}$ )计算的MS质量要求值 $m/z$ 332.0,LCMS实测值 $m/z$  332.0; $^1\text{H}$  NMR(400MHZ, DMSO)  $\delta$ 7.66(s,1H),6.67-6.76(m,2H),5.67(s,2H),3.11-3.21(m,1H),1.28(d, $J=6.85\text{HZ}$ ,6H)。

[0417] 2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)异吡啶啉-1,3-二酮(1c)。向3,5-二氯-4-((6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基)氧基)苯胺(1b)(2.6g,7.82mmol)及异苯并呋喃-1,3-二酮(1.16g,7.82mmol)于HOAc(5mL)中的混合物添加NaOAc(3.21g,39.08mmol)。在120℃下将所述混合物搅拌6小时。LCMS显示初始材料完全消耗且所需的MS经检测。在减压下浓缩所述反应混合物以移除AcOH。将固体溶解于水中并用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(10mL)将pH调整到9。然后将所述混合物分配于乙酸乙酯(30mL\*2)与 $\text{H}_2\text{O}$ (30mL)之间。经组合的有机相用盐水(10mL\*3)清洗,用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在真空中浓缩。将所述固体稀释于乙酸乙酯(10mL)中,然后分批将石油醚(50mL)添加到所述混合物中。过滤所述混合物以收集固体。干燥所述固体以产生1c。针对 $[\text{M}+1]^+$ ( $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$ )计算的MS质量要求值 $m/z$  444.0,LCMS实测值 $m/z$  444.1; $^1\text{H}$  NMR(400MHZ,DMSO)  $\delta$ 12.21(s,1H),7.98-8.06(m,2H),7.90-7.97(m,2H),7.78-7.83(m,2H),7.46(s,1H),3.03-3.10(m,1H),1.20(d, $J=6.85\text{HZ}$ ,6H)。

[0418] 2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)异吡啶啉-1,3-二酮(1d)。在110℃下将2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)异-吡啶啉-1,3-二酮(1c)(500mg,1.13mmol)于DMF-DMA(4mL)中的溶液搅拌2.5小时。TLC显示初始材料完全消耗并形成两个新斑点。在真空中浓缩所述混合物。将残余物分配于乙酸乙酯(10mL\*2)与 $\text{H}_2\text{O}$ (3mL)之间。经组合的有机相用盐水(5mL\*3)清洗,用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在真空中浓缩以产生1d。所述产物无需进一步纯化即可直接用于下一步骤中。

[0419] 6-(4-胺基-2,6-二氯苯氧基)-4-异丙基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(1e)。在70℃下将2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)异吡啶啉-1,3-二酮(1d)(700mg,1.53mmol)及丁-1-胺(335.13mg,4.58mmol)于MeOH(10mL)中的混合物搅拌1小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1, $P_1:R_f=0.6$ )及LCMS显示初始材料完全消耗且所需的MS经检测。在真空中浓缩所述混合物以产生残余物。残余物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1, $P_1:R_f=0.6$ )纯化以产生1e。针对 $[\text{M}+1]^+$ ( $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ )计算的MS质量要求值 $m/z$  328.1,LCMS实测值 $m/z$  328.2; $^1\text{H}$  NMR(400MHZ,CD3OD)  $\delta$ 7.22(s,1H)6.70(s,1H)3.52(s,3H)3.17(dt, $J=13.81,7.13\text{Hz}$ ,1H)1.43(s,2H)1.25(d, $J=6.58\text{Hz}$ ,6H)。

[0420] 实例1:3-(((3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

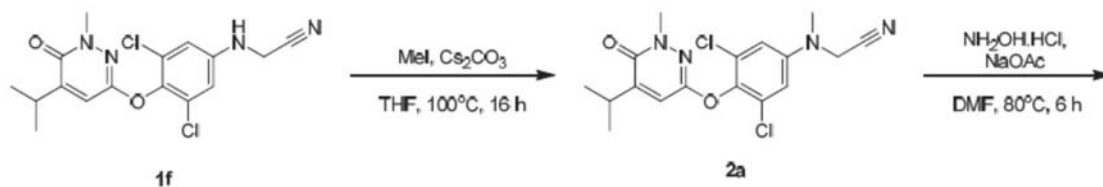


534.94 $\mu\text{mol}$ )于DMF(3mL)中的溶液添加 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (297.39mg,4.28mmol)及 $\text{NaOAc}$ (351.06mg,4.28mmol)。在80℃下将所述混合物搅拌1小时。LCMS显示初始材料完全消耗且所需的MS经检测。在减压下浓缩所述反应混合物以移除DMF。将残余物分配于乙酸乙酯(10mL\*2)与 $\text{H}_2\text{O}$ (3mL)之间。经组合的有机相用盐水(5mL\*3)清洗,用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在真空中浓缩以产生呈黄色固体的1h(260mg,粗)。所述产物无需进一步纯化即可直接用于下一步骤中。针对 $[\text{M}+1]^+$ ( $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$ )计算的MS质量要求值 $m/z$  500.1,LCMS实测值 $m/z$  500.1。

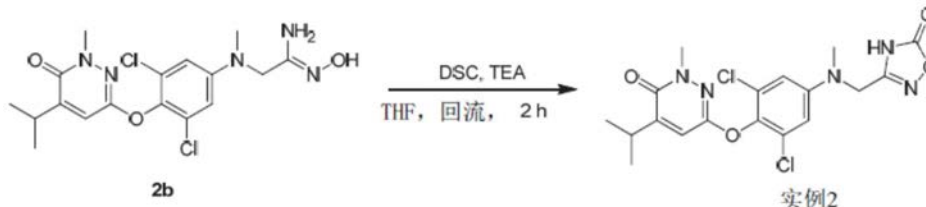
[0425] (3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)((5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸叔丁酯(1i)。向(Z/E)-(2-胺基-2-(羟基亚胺基)乙基)(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)-胺甲酸叔丁酯(1h)(260mg,519.61 $\mu\text{mol}$ )于THF(3mL)中的溶液添加DSC(173.04mg,675.49 $\mu\text{mol}$ ,1.3当量)及TEA(105.16mg,1.04mmol,144.65 $\mu\text{L}$ )。在60℃下将所述混合物搅拌16小时。TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1, $P_1:R_f=0.3$ )及LCMS显示初始材料经完全消耗且所需的MS经检测。将所述混合物分配于乙酸乙酯(10mL\*2)与 $\text{H}_2\text{O}$ (3mL)之间。经组合的有机相用盐水(5mL\*3)清洗,用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在真空中浓缩以产生残余物。残余物通过制备型TLC( $\text{SiO}_2$ ,DCM:MeOH=10:1, $P_1:R_f=0.3$ )纯化以产生1i。针对 $[\text{M}+1]^+$ ( $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_6$ )计算的MS质量要求值 $m/z$  526.1,LCMS实测值 $m/z$  526.2; $^1\text{H}$  NMR(400MHZ,CD3OD) $\delta$ 7.54(s,2H),7.32(s,1H),4.77(s,2H),3.48(s,3H),3.18(dt, $J=13.6,6.84\text{HZ}$ ,1H),1.46(s,9H),1.27(d, $J=6.8\text{HZ}$ ,6H)。

[0426] 3-(((3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(实例1)。在25℃下将(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)((5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸叔丁酯(1i)(170mg,322.97 $\mu\text{mol}$ )于HCl/EtOAc(2mL)中的溶液搅拌2小时。LCMS及HPLC显示初始材料完全消耗且所需的MS经检测。所述混合物用水(0.5mL)稀释并用 $\text{NaHCO}_3$ (5mL)将pH调整到8。然后将所述混合物分配于乙酸乙酯10mL之间,进行两次。经组合的有机相用盐水(5mL\*3)清洗,用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在真空中浓缩以产生残余物。残余物通过制备型HPLC(FA)管柱:Luna C18 100\*30 5 $\mu$ ;流动相:[水(0.2%FA)-ACN];B%:25%到60%,12min]纯化以产生实例1。针对 $[\text{M}+1]^+$ ( $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$ )计算的MS质量要求值 $m/z$  426.1,LCMS实测值 $m/z$  426.0; $^1\text{H}$  NMR(400MHZ,CD3OD) $\delta$ 7.23(s,1H),6.76(s,2H),4.88(s,139H),4.28(s,2H),3.50(s,3H),3.12-3.21(m,1H),1.25(d, $J=7.06\text{HZ}$ ,6H)。

[0427] 实例2:3-(((3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)(甲基)胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



[0428]

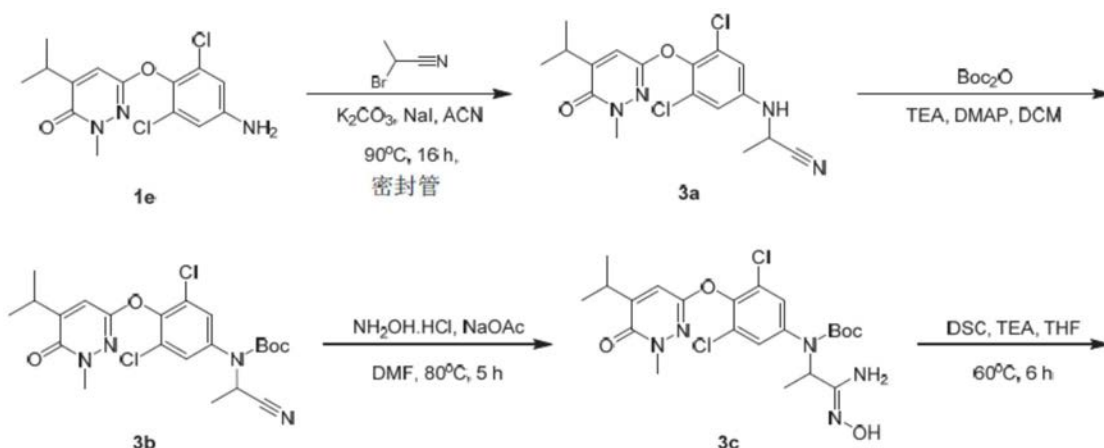


[0429] 2-((3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)(甲基)胺基)乙腈(2a)。向2-((3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)乙腈(1f)(50mg,136.15 $\mu$ mol)于THF(2mL)中的溶液添加 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (66.54mg,204.23 $\mu$ mol)及MeI(193.26mg,1.36mmol,84.76 $\mu$ L)。在100 $^\circ\text{C}$ 下在密封管下将所述混合物搅拌16小时。TLC及LCMS显示剩余 $\sim$ 30%的反应物1f且所需的MS经检测。使所述悬浮液滤过硅藻土垫及滤饼用EtOAc(5mL\*3)清洗。将经组合的滤液浓缩到干燥以产生残余物。残余物通过制备型TLC( $\text{SiO}_2$ ,石油醚:乙酸乙酯=1:1,根据TLC)纯化以产生2a。针对 $[\text{M}+1]^+$ ( $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ )计算的MS质量要求值m/z 381.1,LCMS实测值m/z 381.0。 $^1\text{H}$  NMR(400MHZ, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.03(d,J=0.7HZ,1H),6.82(s,2H),4.19(s,2H),3.54(s,3H),3.28-3.20(m,1H),3.05(s,3H),1.27-1.25(m,6H)。

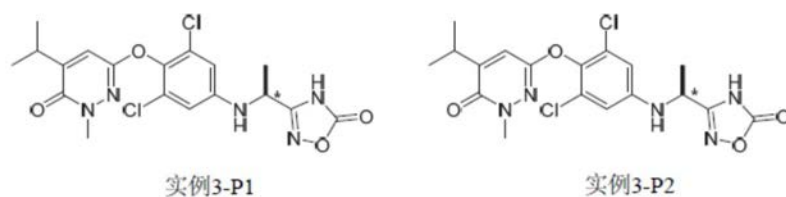
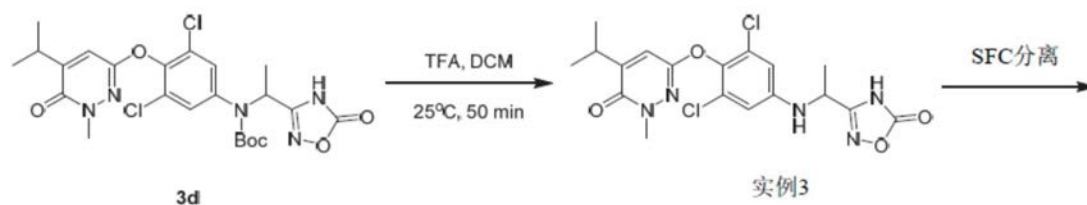
[0430] (Z)-2-((3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)(甲基)-胺基)-N'-羟基乙脒(2b)。向2-((3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)(甲基)胺基)乙腈(2a)(52mg,136.39 $\mu$ mol)于DMF(2mL)中的溶液添加 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (75.82mg,1.09mmol)及NaOAc(89.51mg,1.09mmol)。在80 $^\circ\text{C}$ 下将所述混合物搅拌6小时。TLC显示反应物2a完全消耗,LCMS显示一个具有所需MS的主峰。使所述悬浮液滤过硅藻土垫及滤饼用EtOAc(5mL\*3)清洗。经组合的滤液用盐水(10mL)清洗,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在减压下浓缩以产生残余物。残余物通过制备型TLC( $\text{SiO}_2$ ,DCM:MeOH=10:1,根据TLC)纯化以产生2b。针对 $[\text{M}+1]^+$ ( $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3$ )计算的MS质量要求值m/z 414.1,LCMS实测值m/z 414.1。

[0431] 3-(((3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)(甲基)胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(实例2)。向(Z/E)-2-((3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)(甲基)胺基)-N'-羟基乙脒(2b)(30mg,65.17 $\mu$ mol)于THF(2mL)中的溶液添加DSC(21.70mg,84.72 $\mu$ mol)及TEA(33.97mg,335.75 $\mu$ mol,46.73 $\mu$ L)。在80 $^\circ\text{C}$ 下将所述混合物搅拌2小时。TLC及LCMS显示2b完全消耗且所需的MS经检测。在减压下浓缩所述反应混合物以产生残余物。残余物通过HPLC检查及然后通过制备型HPLC(管柱:Waters Atlantis T3 150\*30\*5 $\mu$ m;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:40%到70%,13min)纯化以产生实例2。针对 $[\text{M}+1]^+$ ( $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$ )计算的MS质量要求值m/z 440.1,LCMS实测值m/z.440.1。 $^1\text{H}$  NMR(400MHZ, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.24(s,1H),6.92(s,2H),4.48(s,2H),3.49(s,3H),3.17(td,J=7.2,13.9HZ,1H),3.05(s,3H),1.26(d,J=6.8HZ,6H)。

[0432] 实例3:P1及P2:3-(1-((3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)乙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



[0433]



[0434] 2-((3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)丙腈(3a)。将6-(4-胺基-2,6-二氯苯氧基)-4-异丙基-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(1e)(0.2g,609.40umol,1当量)、 $K_2CO_3$ (168.44mg,1.22mmol)、NaI(182.69mg,1.22mmol)及2-溴丙腈(816.44mg,6.09mmol)于 $CH_3CN$ (5mL)中的混合物添加到密封管并加热到90°C,历时16小时。LCMS显示1e的所需MS及STM,过滤所述混合物并用乙酸乙酯(10mL\*2)清洗。经组合的滤液用盐水(20mL)清洗,并浓缩有机相以产生3a(0.25g,粗),所述粗产物可直接用于下一步骤中。针对 $[M+1]^+$ ( $C_{17}H_{18}Cl_2N_4O_2$ )计算的MS质量要求值m/z 381.1,LCMS实测值m/z 381.0。

[0435] (1-氰基乙基)(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)胺甲酸叔丁酯(3b)。将2-((3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)丙腈(3a)(0.25g,655.73umol)、 $Boc_2O$ (429.33mg,1.97mmol,451.93μL)及DMAP(80.11mg,655.73umol)于THF(5mL)中的混合物加热到50°C,历时1小时。LCMS显示所需的MS,及TLC显示新斑点。浓缩所述混合物,且残余物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化以产生3b。针对 $[M+1]^+$ ( $C_{22}H_{26}Cl_2N_4O_4$ )计算的MS质量要求值m/z 481.1,LCMS实测值m/z 481.3; $^1H$  NMR(400MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7.31(s,2H),7.07(s,1H),3.51(s,3H),3.30-3.23(m,1H),3.20(q,J=7.0Hz,1H),2.03(s,3H),1.75(d,J=7.0Hz,3H),1.57(s,4H),1.51-1.43(m,9H),1.28(d,J=6.8Hz,6H)。

[0436] (Z/E) - (1-胺基-1-(羟基亚胺基)丙-2-基) (3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)胺甲酸叔丁酯(3c)。将(1-氰基乙基) (3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)胺甲酸叔丁酯(3b) (80mg, 166.19 $\mu$ mol)、 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (92.39mg, 1.33mmol) 及NaOAc (109.07mg, 1.33mmol) 于DMF (3mL) 中的混合物加热到80 $^\circ\text{C}$ , 历时5小时。LCMS显示所需的MS, TLC (石油醚:乙酸乙酯=1:1,  $R_f=0.47$ ) 显示新点, 过滤所述混合物并用乙酸乙酯(10mL\*2) 清洗, 滤液用盐水(10mL\*2) 清洗, 有机相经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并浓缩, 残余物通过制备型TLC (石油醚:乙酸乙酯=1:1) 纯化以产生3c。针对 $[\text{M}+1]^+$  ( $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$ ) 计算的MS质量要求值 $m/z$  514.2, LCMS实测值 $m/z$  514.0;

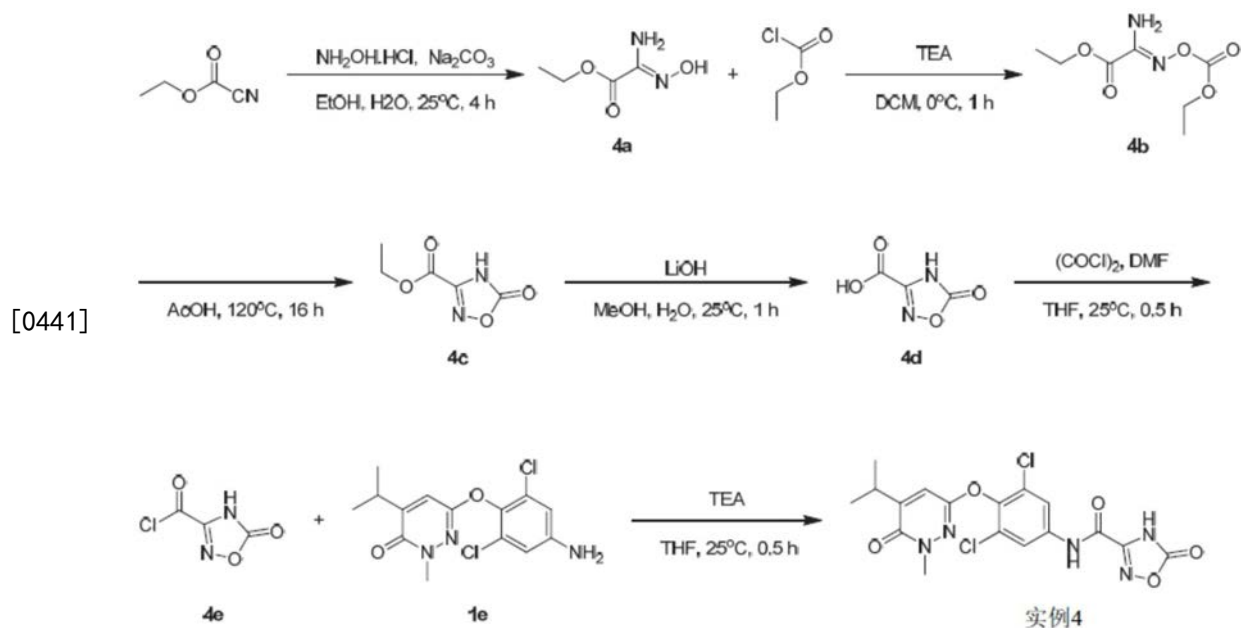
[0437] (3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基) (1-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)胺甲酸叔丁酯(3d)。将(Z/E) - (1-胺基-1-(羟基亚胺基)丙-2-基) (3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)胺甲酸叔丁酯(3c) (39mg, 75.82 $\mu$ mol)、DSC (25.25mg, 98.56 $\mu$ mol) 及TEA (15.34mg, 151.63 $\mu$ mol, 21.11 $\mu\text{L}$ ) 于THF (4mL) 中的混合物加热到60 $^\circ\text{C}$ , 历时2小时。然后将所述混合物加热到回流, 再历时4小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=1:1,  $R_f=0$ ) 显示反应已完成, 并浓缩所述混合物以产生3d (70mg, 粗), 其可直接用于下一步骤中。针对 $[\text{M}+1]^+$  ( $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_6$ ) 计算的MS质量要求值 $m/z$  540.1, LCMS实测值 $m/z$  540.2;

[0438] 3-(1-((3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)乙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(实例3)。向(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基) (1-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)胺甲酸叔丁酯(3d) (70mg, 129.53 $\mu$ mol) 于DCM (2mL) 中的溶液添加TFA (0.5mL), 并在25 $^\circ\text{C}$ 下将所述混合物搅拌50min。LCMS显示反应已完成, 且所需的MS经检测。然后在真空中浓缩所述混合物。残余物通过制备型HPLC (FA) (管柱:Waters Atlantis T3 150\*30\*5 $\mu\text{m}$ ; 流动相:[水(0.225%FA)-ACN]; B%:40%到80%, 13min) 纯化以产生3-(1-((3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)乙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮实例3。针对 $[\text{M}+1]^+$  ( $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$ ) 计算的MS质量要求值 $m/z$  440.0, LCMS实测值 $m/z$  440.1;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.25 (d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H), 6.78 (s, 2H), 4.55 (q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 3.52 (s, 3H), 3.23-3.13 (m, 1H), 1.60 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H), 1.27 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 6H)。

[0439] SFC分离:3-(1-((3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)乙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(实例3) (17.17mg, 39.00 $\mu$ mol, 1当量) 通过SFC ([监测]仪器:Thar SFC80制备型SFC; 管柱:Chiralpak AS-H, 250\*30mm i.d.10 $\mu$ ; 流动相:A为 $\text{CO}_2$ 及B为MeOH (0.1%氨); 梯度:B%=40%; 流动速率:70g/min; 波长:220nm; 管柱温度:40 $^\circ\text{C}$ ; 系统背压:100bar) 分离以产生实例-P1; 针对 $[\text{M}+1]^+$  ( $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$ ) 计算的MS质量要求值 $m/z$  440.1, LCMS实测值 $m/z$  440.0;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.23 (d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H), 6.75 (s, 2H), 4.48 (q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 3.51 (s, 3H), 3.17 (td,  $J=6.6, 13.6\text{Hz}$ , 1H), 1.58 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H), 1.26 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 6H) 及实例-P2; 针对 $[\text{M}+1]^+$  ( $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$ ) 计算的MS质量要求值 $m/z$  440.1, LCMS实测值 $m/z$  440.0;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.23 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.48 (q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 3.51 (s, 3H), 3.17 (五重峰,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 1.58 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H), 1.26 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 6H)。

[0440] 实例4:N-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)

苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0442] (Z/E)-2-氨基-2-((羟基亚胺基)乙氧基)乙酸乙酯(4a)。向氰基甲酸乙酯(2.5g, 25.23mmol, 2.48mL)于EtOH(25mL)中的溶液添加NH<sub>2</sub>OH·HCl(2.63g, 37.85mmol)及Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.67g, 25.23mmol)。在25°C下将所述混合物搅拌2小时。TLC显示所述反应已完成。LCMS显示一个具有所需MS的主峰。在减压下浓缩所述反应混合物以移除EtOH。残余物用H<sub>2</sub>O(5mL)稀释并用EtOAc(20mL\*5)萃取。经组合的有机层用盐水(5mL)清洗,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以产生残余物。残余物通过在70°C下自MTBE:石油醚=1:1(20mL)重结晶进行纯化以产生4a。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)计算的MS质量要求值m/z133.1,LCMS实测值m/z 133.1; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.90(br s, 1H), 5.12(br s, 2H), 4.34(q, J=7.1Hz, 2H), 1.36(t, J=7.2Hz, 3H)。

[0443] (Z)-2-氨基-2-(((乙氧基羰基)氧基)亚胺基)乙酸乙酯(4b)。向(Z/E)-2-氨基-2-((羟基亚胺基)乙氧基)乙酸乙酯(4a)(1g, 7.57mmol)于DCM(5mL)中的溶液添加TEA(2.30g, 22.71mmol, 3.16mL)及氯甲酸乙酯(903.56mg, 8.33mmol, 792.59μL)。在0°C下将所述混合物搅拌1小时。TLC指示5a完全消耗且形成一个新斑点。根据TLC,所述反应是完全的。在减压下浓缩所述反应混合物以产生4b(1.34g, 粗)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ5.44(br s, 2H), 4.40(q, J=7.2Hz, 2H), 4.34(q, J=7.2Hz, 2H), 1.42-1.38(m, 3H), 1.38-1.34(m, 3H)。

[0444] 5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-羧酸乙酯(4c)。将(Z/E)-2-氨基-2-(((乙氧基羰基)氧基)亚胺基)乙酸乙酯(4b)(1.34g, 6.56mmol)于AcOH(5mL)中的溶液脱气并用N<sub>2</sub>冲洗3次,及然后在120°C下在N<sub>2</sub>气氛下将所述混合物搅拌10小时。LCMS显示4b完全消耗且一个具有所需MS的主峰经检测。在减压下浓缩所述反应混合物以移除AcOH及然后产生4c(1.03g, 粗)。所述粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。针对[M-1]<sup>-</sup>(C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)计算的MS质量要求值m/z 157.0,LCMS实测值m/z 157.0。

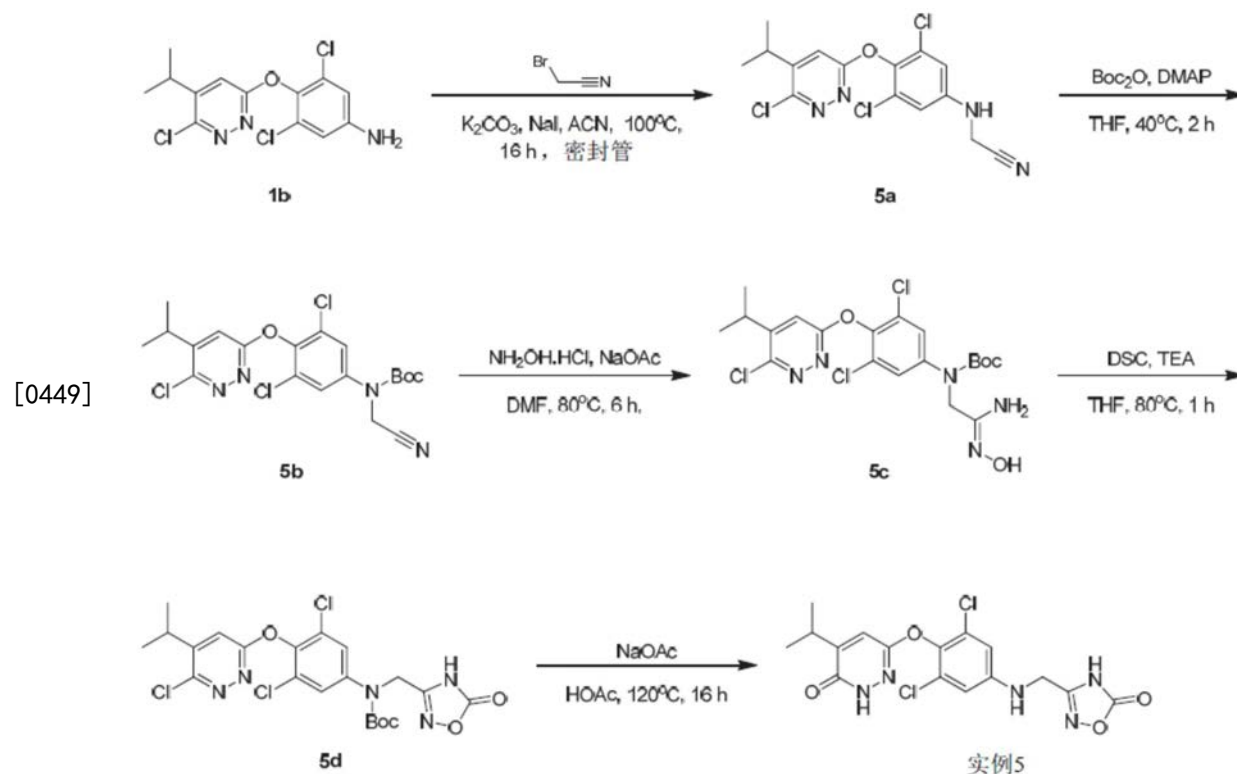
[0445] 5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-羧酸(4d)。向5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-羧酸乙酯(4c)(200mg, 1.26mmol, 1当量)于MeOH(1mL)及H<sub>2</sub>O(0.2mL)中的溶液添加LiOH(36.35mg, 1.52mmol, 1.2当量)。在25°C下将所述混合物搅拌1小时。TLC显示反应物4完全消耗且形成一个新斑点。在减压下浓缩所述反应混合物以产生残余物。残余物用HCl(1M,

5mL) 稀释以调整pH=4~6及然后用EtOAc (5mL\*4) 萃取。经组合的有机层用盐水 (5mL) 清洗, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以产生4d (114mg, 粗)。所述粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 159.0, LCMS未实测m/z; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ4.35 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.28 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0446] 5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-羰基氯 (4e)。向5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-羧酸 (4d) (110mg, 845.77umol) 于THF (3mL) 中的溶液添加(COCl)<sub>2</sub> (128.82mg, 1.01mmol, 88.84μL) 及DMF (6.18mg, 84.58umol, 6.51μL)。在25℃将所述混合物搅拌1小时。几滴反应混合物用MeOH淬灭用于监测。TLC指示4d完全消耗且形成一个新斑点, 在减压下浓缩所述混合物, 产生4e (155mg, 粗)。所述粗产物未进一步纯化即用于下一步骤中。

[0447] N-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺 (实例4)。向6-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-4-异丙基-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮 (1e) (20mg, 60.94umol) 于THF (3mL) 中的溶液添加TEA (18.50mg, 182.82umol, 25.45μL) 及5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-羰基氯 (4e) (13.57mg, 91.41umol)。在25℃下将所述混合物搅拌0.5小时。LCMS显示1e完全消耗且所需的MS经检测。所述反应混合物通过在25℃下添加MeOH (1mL) 淬灭, 及然后在减压下浓缩以产生残余物。残余物通过HPLC检查并通过制备型HPLC (管柱: Xtimate C18 150\*25mm\*5μm; 流动相: [水 (10mm NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN]; B%: 30%到55%, 10min) 纯化以产生实例4。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 440.0, LCMS实测值m/z 440.0。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ7.93 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.19 (quind, J=7.0, 13.8Hz, 1H), 1.27 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0448] 实例5: 3-(((3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)氨基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



[0450] 2-((3,5-二氯-4-((6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)乙腈(5a)。向3,5-二氯-4-((6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基)氧基)苯胺(1b)(180mg,432.94 $\mu$ mol)及2-溴乙腈(259.65mg,2.16mmol,144.25 $\mu$ L)于ACN(2mL)中的溶液添加 $K_2CO_3$ (119.67mg,865.87 $\mu$ mol)及NaI(129.79mg,865.87 $\mu$ mol)。在100 $^{\circ}C$ 下在密封管下将所述混合物搅拌16小时。LCMS显示反应物1b完全消耗且所需的MS经检测。在减压下浓缩所述反应混合物以产生残余物。残余物通过制备型TLC( $SiO_2$ ,石油醚:乙酸乙酯=1:1,根据TLC)纯化以产生4a。针对 $[M+1]^+$ ( $C_{15}H_{13}Cl_3N_4O$ )计算的MS质量要求值 $m/z$  371.0,LCMS实测值 $m/z$  371.0。 $^1H$  NMR(400MHz, $CD_3Cl$ ) $\delta$ 7.25(s,1H),6.66(s,2H),4.83-4.77(m,1H),4.05(d, $J=6.4$ Hz,2H),3.29(td, $J=6.8,13.6$ Hz,1H),1.37(d, $J=6.8$ Hz,6H)。

[0451] (氰基甲基)(3,5-二氯-4-((6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基)氧基)苯基)胺甲酸叔丁酯(5b)。向2-((3,5-二氯-4-((6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)乙腈(5a)(172mg,379.50 $\mu$ mol)于THF(10mL)中的溶液添加DMAP(51.00mg,417.45 $\mu$ mol)及 $Boc_2O$ (248.48mg,1.14mmol,261.55 $\mu$ L)。在40 $^{\circ}C$ 下将所述混合物搅拌2小时。TLC指示反应物5a完全消耗且形成一个新斑点。在减压下浓缩所述反应混合物以产生残余物。残余物通过制备型TLC( $SiO_2$ ,石油醚:乙酸乙酯=1:1,根据TLC)纯化以产生5b。针对 $[M+1]^+$ ( $C_{20}H_{21}Cl_3N_4O_3$ )计算的MS质量要求值 $m/z$  471.1,LCMS实测值 $m/z$  471.1。 $^1H$  NMR(400MHz, $CD_3Cl$ ) $\delta$ 7.38(s,2H),7.24(s,1H),4.48(s,2H),3.29(td, $J=6.7,13.6$ Hz,1H),1.53(s,9H),1.37(d, $J=6.8$ Hz,6H)。

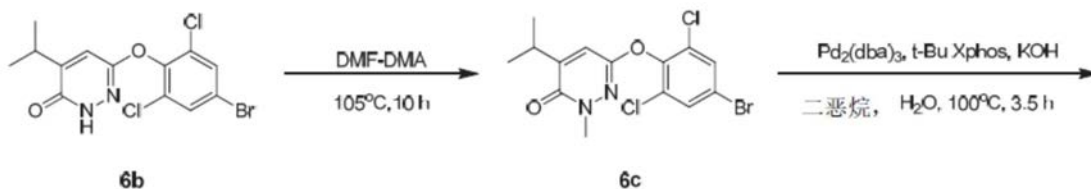
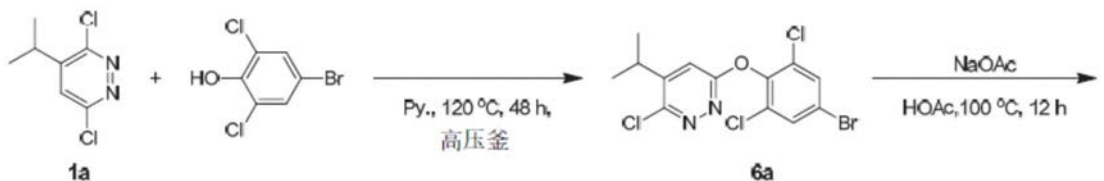
[0452] (Z/E)-(2-胺基-2-(羟基亚胺基)乙基)(3,5-二氯-4-((6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基)氧基)苯基)胺甲酸叔丁酯(5c)。向(氰基甲基)(3,5-二氯-4-((6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基)氧基)苯基)胺甲酸叔丁酯(5b)(145mg,307.36 $\mu$ mol)于DMF(2mL)中的溶液添加 $NH_2OH \cdot HCl$ (170.87mg,2.46mmol)及NaOAc(201.70mg,2.46mmol)。在80 $^{\circ}C$ 下将所述混合物搅拌6小时。TLC显示反应物5b完全消耗。LCMS显示一个具有所需MS的主峰。使所述悬浮液滤过硅藻土垫及滤饼用EtOAc(5ml\*3)清洗。经组合的滤液用盐水(10mL)清洗,经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并在减压下浓缩以产生残余物。残余物通过制备型TLC( $SiO_2$ ,石油醚:乙酸乙酯=1:1,根据TLC)纯化以产生5c。针对 $[M+1]^+$ ( $C_{20}H_{24}Cl_3N_5O_4$ )计算的MS质量要求值 $m/z$  504.1,LCMS实测值 $m/z$  504.1。 $^1H$  NMR(400MHz, $CD_3Cl$ ) $\delta$ 7.37(s,2H),7.21(s,1H),5.11(br s,2H),4.23(s,2H),3.28(td, $J=7.0,13.8$ Hz,1H),2.09(s,1H),1.49(s,9H),1.36(d, $J=6.8$ Hz,6H)。

[0453] (3,5-二氯-4-((6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基)氧基)苯基)((5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸叔丁酯(5d)。向(Z/E)-(2-胺基-2-(羟基亚胺基)乙基)(3,5-二氯-4-((6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基)氧基)苯基)胺甲酸叔丁酯(5c)(50mg,89.15 $\mu$ mol)于THF(2mL)中的溶液添加DSC(29.69mg,115.89 $\mu$ mol)及TEA(33.97mg,335.75 $\mu$ mol,46.73 $\mu$ L)。在80 $^{\circ}C$ 下将所述混合物搅拌1小时。LCMS显示5c完全消耗且所需的MS经检测。在减压下浓缩所述反应混合物以产生残余物。残余物通过制备型TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1,根据TLC)纯化以产生5d。针对 $[M+1]^+$ ( $C_{21}H_{22}Cl_3N_5O_5$ )计算的MS质量要求值 $m/z$  530.1,LCMS实测值 $m/z$  530.1。

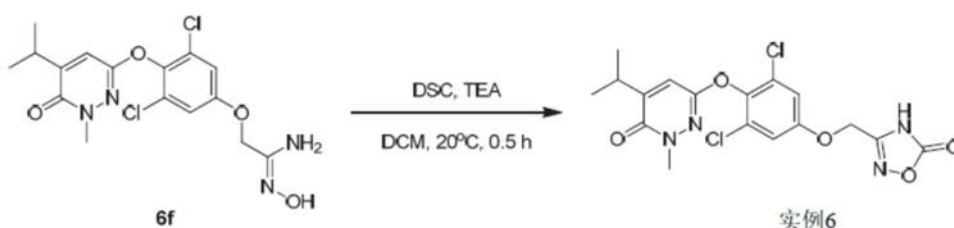
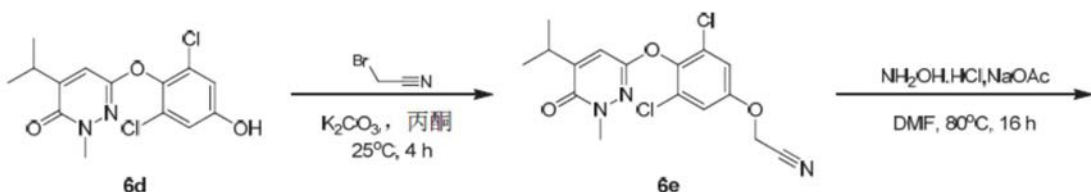
[0454] 3-(((3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(实例5)。向((3,5-二氯-4-((6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基)氧基)苯基)((5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸叔丁酯)5d(68mg,115.30 $\mu$ mol)于AcOH(3mL)中的溶液添加NaOAc(75.66mg,922.40 $\mu$ mol)。在110 $^{\circ}C$ 下将所述混

合物搅拌3小时。LCMS显示反应物5d消耗且所需的MS经检测。在减压下浓缩所述反应混合物以移除AcOH且然后产生残余物。残余物通过HPLC检查并通过制备型HPLC(管柱:Waters Xbridge制备型OBD C18 150\*30 5u;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:30%到65%, 13min)纯化以产生实例5。针对 $[M+1]^+$  ( $C_{16}H_{15}Cl_2N_5O_4$ ) 计算的MS质量要求值m/z 412.0, LCMS实测值m/z 412.0。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 12.11 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.66 (br t, J=6.0Hz, 1H), 4.27 (d, J=6.2Hz, 2H), 3.02 (td, J=7.0, 13.6Hz, 1H), 1.17 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0455] 实例6:3-((3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



[0456]



[0457] 6-(4-溴-2,6-二氯苯氧基)-3-氯-4-异丙基哒嗪(6a)。在130°C下在100mL高压釜中将4-溴-2,6-二氯-苯酚(3.04g, 12.56mmol)及3,6-二氯-4-异丙基-哒嗪(1a)(2g, 10.47mmol)于吡啶(10mL)中的混合物搅拌48小时。LCMS显示1a的初始材料完全消耗且所需的MS经实测。所述混合物用甲苯(30mL)稀释并在真空中浓缩。将残余物分配于乙酸乙酯(30mL\*2)与H<sub>2</sub>O(10mL)之间。经组合的有机相用盐水(10mL\*3)清洗,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩。残余物通过管柱色谱法(SiO<sub>2</sub>,石油醚:乙酸乙酯=1:0到100:1)纯化以产生6a。针对 $[M+1]^+$  ( $C_{13}H_{10}BrCl_3N_2O$ ) 计算的MS质量要求值m/z 394.9, LCMS实测值m/z 394.9。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ ppm 7.98-8.04 (m, 1H) 7.92-7.97 (m, 1H) 7.84 (s, 1H) 3.11-3.29 (m, 1H) 1.23-1.47 (m, 6H)。

[0458] 6-(4-溴-2,6-二氯苯氧基)-4-异丙基吡嗪-3(2H)-酮(6b)。在120℃下将6-(4-溴-2,6-二氯-苯氧基)-3-氯-4-异丙基-吡嗪(6a)(1g,2.52mmol)及NaOAc(827.59mg,10.09mmol)于AcOH(10mL)中的混合物搅拌18小时。LCMS显示初始材料完全消耗且所需的MS经实测。在真空中浓缩所述混合物。将固体溶解于水中并用饱和NaHCO<sub>3</sub>(2mL)将pH调整到9。然后所述混合物用乙酸乙酯(10mL\*2)萃取。经组合的有机相用盐水(5mL\*3)清洗,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩以产生6b。所述产物无需进一步纯化即可直接用于下一步骤中。 $[M+1]^+$ (C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)计算的MS质量要求值m/z 376.9,LCMS实测值m/z 376.9。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO)δppm 12.22(br s,1H)7.91-8.02(m,2H)7.39(s,1H)2.97-3.11(m,1H)2.87-2.95(m,1H)1.29(d,J=6.72Hz,1H)1.15-1.23(m,6H)。

[0459] 6-(4-溴-2,6-二氯苯氧基)-4-异丙基-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(6c)。在105℃下将3-(4-溴-2,6-二氯-苯氧基)-5-异丙基-1H-吡嗪-6-酮(6b)(500mg,1.32mmol)于DMF-DMA(22.42g,188.19mmol,25.00mL)中的混合物搅拌16小时。LCMS显示初始材料完全消耗且所需的MS经检测。在真空中浓缩所述混合物。将残余物分配于乙酸乙酯(10mL\*2)与H<sub>2</sub>O(3mL)之间。经组合的有机相用盐水(5mL\*3)清洗,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩。残余物通过管柱色谱法(SiO<sub>2</sub>,石油醚/乙酸乙酯=1:0到30:1)纯化以产生6c。 $[M+1]^+$ (C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)计算的MS质量要求值m/z 391.0,LCMS实测值m/z 391.0。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO)δppm 7.96(s,2H)7.41(s,1H)3.32(s,1H)3.08(dt,J=13.67,6.84Hz,1H)2.50(br d,J=3.53Hz,8H)1.18(d,J=7.06Hz,5H)1.23(br s,1H)。

[0460] 6-(2,6-二氯-4-羟基苯氧基)-4-异丙基-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(6d)。将6-(4-溴-2,6-二氯苯氧基)-4-异丙基-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(6c)(170mg,433.59umol)、KOH(31.63mg,563.67umol)、t-Bu Xphos(27.62mg,65.04umol)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(39.70mg,43.36umol)于二噁烷(8mL)及H<sub>2</sub>O(8mL)中的混合物脱气并用N<sub>2</sub>冲洗3次,及然后在100℃下在N<sub>2</sub>气氛下将所述混合物搅拌3.5小时。TLC显示6c完全消耗,及LCMS检测所需的MS。使所述悬浮液滤过硅藻土垫及滤饼用EtOAc(5mL\*3)清洗。浓缩经组合的滤液以产生残余物。残余物通过制备型TLC(SiO<sub>2</sub>,乙酸乙酯:石油醚=1:1,根据TLC)纯化以产生6d。针对 $[M+1]^+$ (C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)计算的MS质量要求值m/z 329.0,MS实测值m/z 329.0。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ7.06(s,1H),6.93(s,2H),6.45(br s,1H),3.55(s,3H),3.25(td,J=6.8,13.6Hz,1H),1.27(d,J=6.8Hz,6H)。

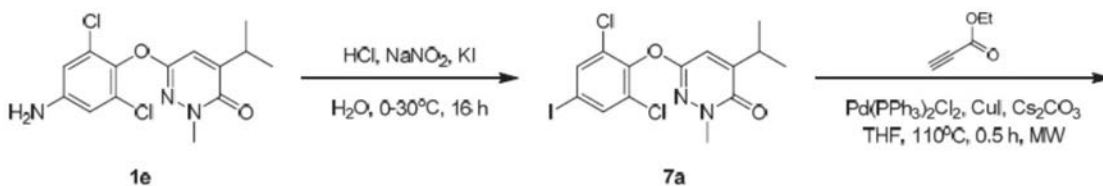
[0461] 2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯氧基)乙腈(6e)。向6-(2,6-二氯-4-羟基苯氧基)-4-异丙基-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(6d)(40mg,121.51umol)于丙酮(2mL)中的溶液添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(50.38mg,364.54umol)及2-溴乙腈(21.86mg,182.27umol,12.15μL)。在20℃下将所述混合物搅拌2小时。TLC显示6d完全消耗且形成一个新斑点。使所述悬浮液滤过硅藻土垫及滤饼用EtOH(5mL\*3)清洗。将经组合的滤液浓缩到干燥以产生残余物。残余物通过制备型TLC(SiO<sub>2</sub>,乙酸乙酯:石油醚=1:1)纯化以产生呈黄色固体的6e。针对 $[M+1]^+$ (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>)计算的MS质量要求值m/z 368.0,MS实测值m/z 368.0。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ7.04(s,3H),4.80(s,2H),3.53(s,3H),3.25(td,J=6.8,13.4Hz,1H),1.27(d,J=6.8Hz,6H)。

[0462] (Z/E)-2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯氧基)-N'-羟基乙脒(6f)。向2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡

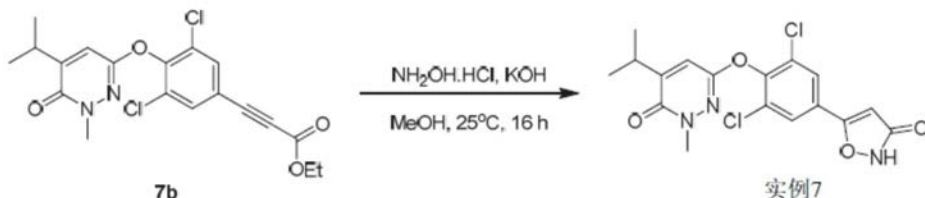
啉-3-基)氧基)苯氧基)乙腈(6e)(38mg,103.20 $\mu$ mol)于DMF(2mL)中的溶液添加NH<sub>2</sub>OH.HCl(57.37mg,825.61 $\mu$ mol)及NaOAc(67.72mg,825.61 $\mu$ mol)。在80℃下将所述混合物搅拌6小时。TLC显示6e完全消耗,及LCMS显示一个具有所需MS的主峰。在减压下浓缩所述反应混合物以移除DMF。残余物用盐水(5mL)稀释并用EtOAc(5mL\*3)萃取。经组合的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以产生6f(66.3mg,粗)。所述产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)计算的MS质量要求值m/z401.0,LCMS实测值m/z 401.2。

[0463] 3-((3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氧基)苯氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(实例6)。向(Z/E)-2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氧基)苯氧基)-N'-羟基乙脒(6f)(66.3mg,132.19 $\mu$ mol)于THF(2mL)中的溶液添加DSC(44.02mg,171.85 $\mu$ mol)及TEA(26.75mg,264.38 $\mu$ mol,36.80 $\mu$ L)。在60℃下将所述混合物搅拌4小时。LCMS显示6f完全消耗且所需的MS经检测。在减压下浓缩所述反应混合物以产生残余物。残余物通过制备型HPLC(管柱:Waters Xbridge制备型OBD C18 150\*30 5 $\mu$ ;流动相:[水(0.04%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O)-ACN];B%:5%到35%,10min)纯化以产生实例6。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>)计算的MS质量要求值m/z 427.1,LCMS实测值m/z 427.1。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) $\delta$ 7.30(s,1H),7.24(s,2H),5.10(s,2H),3.49(s,3H),3.19(quind,J=7.0,13.8Hz,1H),1.27(d,J=6.8Hz,6H)。

[0464] 实例7:5-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氧基)苯基)异噁唑-3(2H)-酮



[0465]

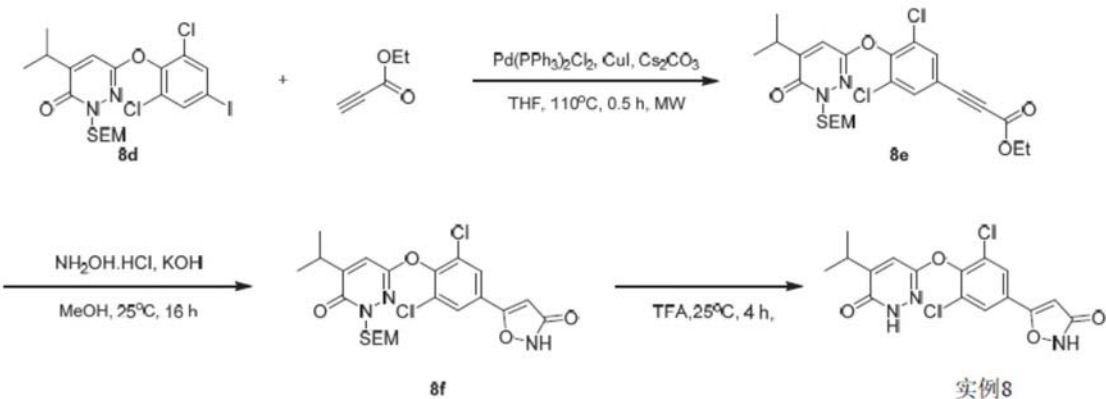
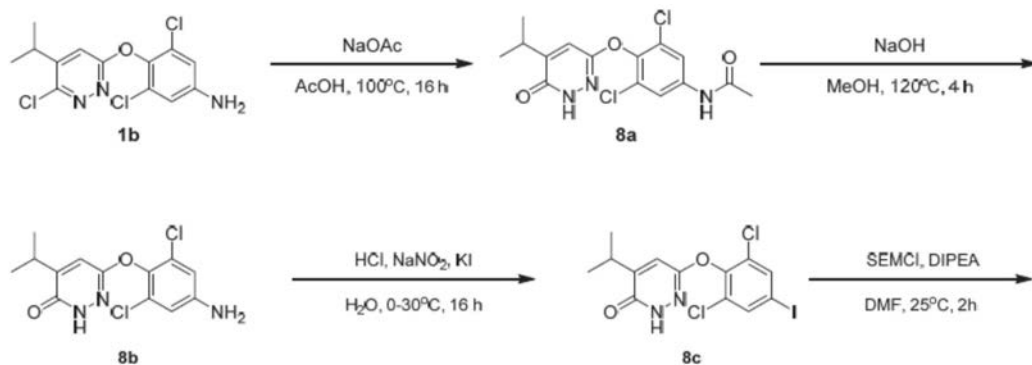


[0466] 6-(2,6-二氯-4-碘苯氧基)-4-异丙基-2-甲基吡啶-3(2H)-酮(7a)。在0℃下向6-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-4-异丙基-2-甲基吡啶-3(2H)-酮(1e)(50mg,152.35 $\mu$ mol)于HCl(5M,304.70 $\mu$ L)中的溶液添加NaNO<sub>2</sub>(12.61mg,182.82 $\mu$ mol)。然后在0℃下将所述混合物搅拌0.5小时。然后将KI(50.58mg,304.70 $\mu$ mol)于H<sub>2</sub>O(1.5mL)中的溶液添加到所述混合物,并在20℃下将所述混合物再搅拌16小时。TLC指示反应物1e完全消耗。LCMS显示反应物1e完全消耗且形成一个具有所需MS的主峰。所述反应混合物用EtOAc(5mL\*4)萃取。经组合的有机层用盐水(5mL)清洗,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以产生残余物。残余物通过制备型TLC(SiO<sub>2</sub>,石油醚:乙酸乙酯=1:1,产物R<sub>f</sub>=0.80,根据TLC)纯化以产生7a。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)计算的MS质量要求值m/z 438.9,LCMS实测值m/z 438.9。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC13) $\delta$ 7.71(s,2H),7.04(s,1H),3.52(s,3H),3.25(td,J=7.0,13.4Hz,1H),1.26(d,J=6.8Hz,6H)。

[0467] 3-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)丙炔酸乙酯(7b)。将6-(2,6-二氯-4-碘苯氧基)-4-异丙基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(7a)(25mg, 56.94 $\mu$ mol)、丙炔酸乙酯(12.29mg, 125.26 $\mu$ mol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4.00mg, 5.69 $\mu$ mol)、CuI(2.17mg, 11.39 $\mu$ mol)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(37.10mg, 113.88 $\mu$ mol)于THF(5mL)中的混合物脱气并用N<sub>2</sub>冲洗3次。然后在110℃下在微波下将所述混合物搅拌0.5小时。TLC指示反应物7a完全消耗且形成许多斑点。使所述悬浮液滤过硅藻土垫及滤饼用EtOAc(5mL\*3)清洗。浓缩经组合的滤液以产生残余物。残余物通过制备型TLC(SiO<sub>2</sub>, 石油醚:乙酸乙酯=3:1, 根据TLC)纯化以产生7b。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)计算的MS质量要求值m/z 409.1, LCMS实测值m/z 409.1。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 7.61(s, 2H), 7.06(s, 1H), 4.32(q, J=7.0Hz, 2H), 3.51(s, 3H), 3.25(quind, J=6.8, 13.8Hz, 1H), 1.37(t, J=7.2Hz, 3H), 1.27(d, J=6.8Hz, 6H)。

[0468] 5-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)异噁唑-3(2H)-酮(实例7)。向3-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)丙炔酸乙酯(7b)(27mg, 48.56 $\mu$ mol)于MeOH(3mL)中的溶液添加NH<sub>2</sub>OH·HCl(13.50mg, 194.22 $\mu$ mol)及KOH(16.35mg, 291.33 $\mu$ mol)。在25℃下将所述混合物搅拌16小时。TLC显示反应物7b完全消耗。在减压下浓缩所述反应混合物以移除MeOH。残余物用H<sub>2</sub>O(5mL)稀释并用EtOAc(5mL\*3)萃取。经组合的有机层用盐水(5mL)清洗, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以产生残余物。残余物通过HPLC检查并通过制备型HPLC(管柱:Waters Xbridge制备型OBD C18 150\*30 5 $\mu$ ; 流动相:[水(0.04%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O)-ACN]; B%:5%到35%, 10min)纯化以产生实例7。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)计算的MS质量要求值m/z 396.0, LCMS实测值m/z 396.0。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 7.76(s, 2H), 7.08(s, 1H), 6.25(s, 1H), 3.52(s, 3H), 3.31-3.22(m, 1H), 1.28(d, J=6.8Hz, 6H)。

[0469] 实例8:5-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)异噁唑-3(2H)-酮



[0471] N-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢咪嗪-3-基)氧基)苯基)乙酰胺 (8a)。向3,5-二氯-4-((6-氯-5-异丙基咪嗪-3-基)氧基)苯胺 (1b) (1g, 3.01mmol) 于AcOH (10mL) 中的溶液添加NaOAc (863.18mg, 10.52mmol)。在100°C下将所述混合物搅拌16小时。LCMS显示一个具有所需MS的主峰。在减压下浓缩所述反应混合物以移除AcOH。残余物用水 (20mL) 稀释并添加1N NaOH以调整pH=9~10。所述悬浮液用EtOAc (10mL\*4) 萃取, 经组合的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以产生8a (1.55g, 粗)。所述产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 356.1, LCMS实测值m/z 356.1。

[0472] 6-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-4-异丙基咪嗪-3(2H)-酮 (8b)。向N-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢咪嗪-3-基)氧基)苯基)乙酰胺 (8a) (1.55g, 3.48mmol) 于MeOH (20mL) 中的溶液添加NaOH水溶液 (1M, 21.26mL)。在120°C下将所述混合物搅拌4小时。LCMS显示一个具有所需MS的主峰。在减压下浓缩所述反应混合物以移除MeOH。残余物用水 (20mL) 稀释并用EtOAc (10mL\*4) 萃取。经组合的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以产生残余物。残余物通过管柱色谱法 (SiO<sub>2</sub>, 石油醚/乙酸乙酯=5:1到1:5, 根据TLC) 纯化以产生8b。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 314.0, LCMS实测值m/z 314.0。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.11 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.07-2.94 (m, 1H), 1.19-1.12 (m, 7H)。

[0473] 6-(2,6-二氯-4-碘苯氧基)-4-异丙基咪嗪-3(2H)-酮 (8c)。在0°C下向6-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-4-异丙基咪嗪-3(2H)-酮 (8b) (250mg, 795.76μmol) 于HCl (967.11mg, 7.96mmol, 948.14μL, 30%纯度) 中的溶液添加NaNO<sub>2</sub> (65.89mg, 954.91μmol), 将所述混合物搅拌0.5小时。然后向所述混合物添加KI (264.19mg, 1.59mmol) 于H<sub>2</sub>O (5mL) 中的溶液。然后在20°C下将所述混合物再搅拌16小时。LCMS显示一个具有所需MS的主峰。所述反应混合物

用EtOAc (10mL\*4) 萃取。清洗经组合的有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以产生残余物。残余物通过制备型TLC (SiO<sub>2</sub>,石油醚:乙酸乙酯=3:1,产物R<sub>f</sub>=0.60,根据TLC) 纯化以产生8c。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 424.9,LCMS实测值m/z 424.9。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ10.50-10.29 (m,1H),7.75-7.69 (m,2H),7.13-7.08 (m,1H),3.30-3.14 (m,1H),1.28-1.25 (m,6H)。

[0474] 6-(2,6-二氯-4-碘苯氧基)-4-异丙基-2-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡嗪-3(2H)-酮(8d)。向6-(2,6-二氯-4-碘苯氧基)-4-异丙基吡嗪-3(2H)-酮(8c)(50mg,117.63umol)、DIPEA(30.41mg,235.27umol,40.98μL)于DMF(4mL)中的混合物添加2-(氯甲氧基)乙基-三甲基-硅烷(58.84mg,352.90umol,62.46μL)。将所述混合物脱气并用N<sub>2</sub>冲洗3次,在25℃下在N<sub>2</sub>气氛下将所述混合物搅拌2小时。TLC指示8c完全消耗。LCMS显示一个具有所需MS的主峰。所述反应混合物通过添加水(5mL)淬灭,及然后用EtOAc(6mL\*3)萃取。在减压下浓缩经组合的有机层以产生残余物。残余物通过制备型TLC (SiO<sub>2</sub>,石油醚:乙酸乙酯=5:1,根据TLC) 纯化以产生8d。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si) 计算的MS质量要求值m/z 555.0,LCMS实测值m/z 555.0。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ7.78-7.61 (m,2H),7.13-7.00 (m,1H),5.28-5.16 (m,2H),3.58-3.50 (m,2H),3.32-3.18 (m,1H),1.31-1.23 (m,6H),0.91-0.83 (m,2H),0.01-0.11 (m,9H)。

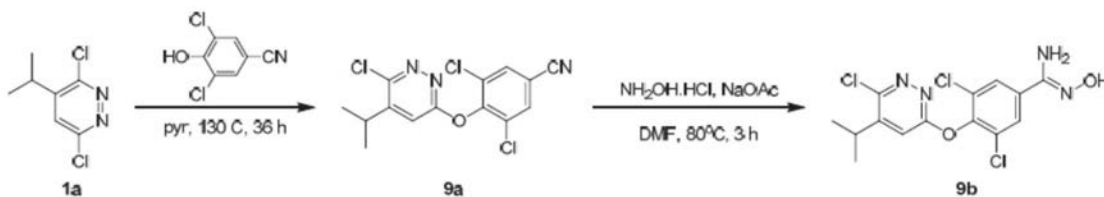
[0475] 3-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)丙炔酸乙酯(8e)。将6-(2,6-二氯-4-碘苯氧基)-4-异丙基-2-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡嗪-3(2H)-酮(8d)(18mg,32.41umol)、丙炔酸乙酯(7.00mg,71.31umol,7.00μL)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.28mg,3.24umol)、CuI(1.23mg,6.48umol)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(21.12mg,64.83umol)于THF(4mL)中的混合物脱气并用N<sub>2</sub>冲洗3次,及然后在110℃下在微波下将所述混合物搅拌0.5小时。TLC指示8d完全消耗且形成许多斑点。LCMS显示形成一个具有所需MS的主峰。使所述悬浮液滤过硅藻土垫及滤饼用EtOAc(5mL\*3)清洗。将经组合的滤液浓缩到干燥以产生残余物。残余物通过制备型TLC (SiO<sub>2</sub>,石油醚:乙酸乙酯=8:1,根据TLC) 纯化以产生8e。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si) 计算的MS质量要求值m/z 525.1,LCMS实测值m/z 525.1。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ7.61-7.57 (m,2H),7.08-7.06 (m,1H),5.19-5.17 (m,2H),4.35-4.28 (m,2H),3.57-3.50 (m,2H),3.31-3.19 (m,1H),1.38-1.34 (m,3H),1.28-1.25 (m,6H),0.89-0.84 (m,2H),-0.03-0.06 (m,9H)。

[0476] 5-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)异噁唑-3(2H)-酮(8f)。向3-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)丙炔酸乙酯(8e)(5mg,9.51umol)于MeOH(2mL)中的溶液添加NH<sub>2</sub>OH.HCl(2.64mg,38.06umol)及KOH(3.20mg,57.09umol)。在25℃下将所述混合物搅拌5小时。TLC指示8e完全消耗。LCMS显示形成一个具有所需MS的主峰。在减压下浓缩所述反应混合物以移除MeOH。残余物用H<sub>2</sub>O(5mL)稀释并用EtOAc(5mL\*3)萃取。经组合的有机层用盐水(5mL)清洗,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以产生残余物。残余物通过制备型TLC (SiO<sub>2</sub>,石油醚:乙酸乙酯=3:2,根据TLC) 纯化以产生8f。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si) 计算的MS质量要求值m/z 512.1,LCMS实测值m/z 512.1。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ7.78-7.73 (m,2H),7.12-7.08 (m,1H),6.29-6.24 (m,1H),5.23-5.20 (m,2H),3.59-3.52 (m,2H),3.33-3.22 (m,1H),1.30-1.27 (m,6H),0.90-0.85 (m,2H),-0.05-

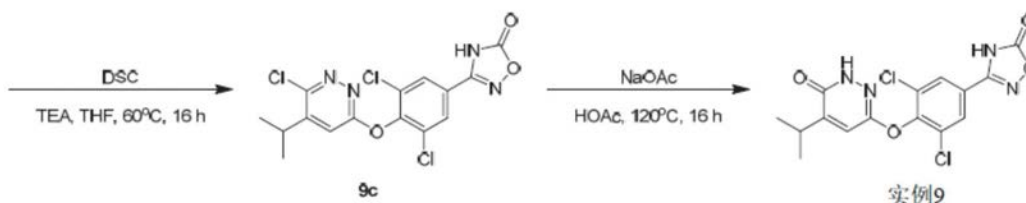
0.10 (m, 9H)。

[0477] 5-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)异噁唑-3(2H)-酮(实例8)。在25℃下将5-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)异噁唑-3(2H)-酮(8f)(4mg, 7.81 $\mu$ mol)于TFA(2mL)中的溶液搅拌4小时。LCMS显示8f完全消耗且所需的MS经检测。然后在真空中浓缩所述混合物。残余物通过HPLC检查并通过制备型HPLC(管柱:Luna C18 100\*30 5 $\mu$ ;流动相:[水(0.2%FA)-ACN];B%:30%到60%, 12min)纯化以产生实例8。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)计算的MS质量要求值m/z 382.0, LCMS实测值m/z 382.0。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ 7.91-7.86(m, 2H), 7.37-7.35(m, 1H), 6.48-6.46(m, 1H), 3.20-3.14(m, 1H), 1.33-1.24(m, 6H)。

[0478] 实例9:3-[3,5-二氯-4-[(5-异丙基-6-氧代-1H-哒嗪-3-基)氧基]苯基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



[0479]



[0480] 3,5-二氯-4-(6-氯-5-异丙基-哒嗪-3-基)氧基-苯甲脒(9a)。在130℃下将3,5-二氯-4-羟基-苯甲脒(1a)(100mg, 531.88 $\mu$ mol)及3,6-二氯-4-异丙基-哒嗪(101.62mg, 531.88 $\mu$ mol)于Py(3mL)中的混合物搅拌36小时。LCMS显示1a完全消耗且所需的MS经检测。所述混合物用甲苯(5mL\*3)稀释并在真空中浓缩以产生残余物。残余物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化以产生9a。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O)计算的MS质量要求值m/z 342.0, LCMS实测值m/z 342.1;<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ 8.02(s, 2H), 7.67(s, 1H), 3.47-3.50(m, 1H), 3.32-3.39(m, 1H), 1.37(d, J=6.84Hz, 6H)。

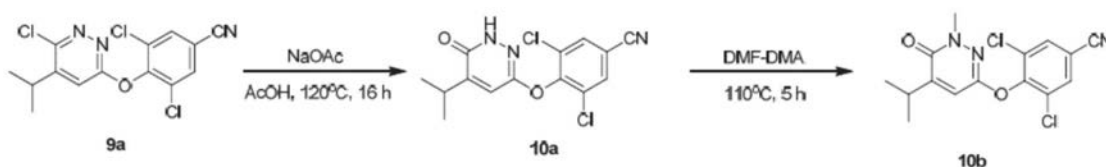
[0481] (Z/E)-3,5-二氯-4-((6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基)氧基)-N'-羟基苯甲脒(9b)。向3,5-二氯-4-(6-氯-5-异丙基-哒嗪-3-基)氧基-苯甲脒(9a)(60mg, 175.13 $\mu$ mol)于DMF(2mL)中的溶液添加NH<sub>2</sub>OH.HCl(97.36mg, 1.40mmol)及NaOAc(114.93mg, 1.40mmol)。在80℃下将所述混合物搅拌1小时。LCMS显示初始材料完全消耗且所需的MS经检测。在减压下浓缩所述反应混合物以移除DMF。将残余物分配于乙酸乙酯(10mL\*2)与H<sub>2</sub>O(3mL)之间。经组合的有机相用盐水(5mL\*3)清洗,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩以产生残余物。残余物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化以产生9b。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)计算的MS质量要求值m/z 375.0, LCMS实测值m/z 375.0。

[0482] 3-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(9c)。向(Z/E)-3,5-二氯-4-((6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基)氧基)-N'-羟基苯甲脒(9b)

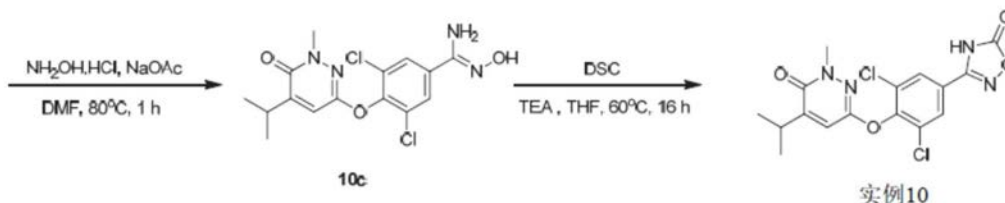
(60mg, 159.73 $\mu$ mol) 于THF (3mL) 中的溶液添加DSC (53.19mg, 207.65 $\mu$ mol) 及TEA (32.33mg, 319.46 $\mu$ mol, 44.46 $\mu$ L)。在60 $^{\circ}$ C下将所述混合物搅拌16小时。LCMS显示初始材料完全消耗且所需的MS经检测。在真空中浓缩所述混合物以产生9c (60mg, 粗)。所述产物无需进一步纯化即可直接用于下一步骤中。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 401.0, LCMS实测值m/z 401.0。

[0483] 3-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(实例9)。向3-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(9c) (60mg, 149.39 $\mu$ mol) 于HOAc (3mL) 中的溶液添加NaOAc (49.02mg, 597.56 $\mu$ mol)。在120 $^{\circ}$ C下将所述混合物搅拌16小时。LCMS显示初始材料完全消耗且所需的MS经检测。在真空中浓缩所述混合物以产生残余物。残余物通过制备型HPLC(管柱: Waters Atlantis T3 150\*30\*5 $\mu$ m; 流动相: [水(0.225%FA)-ACN]; B%: 35%到75%, 13min) 纯化以产生实例9。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 383.0, LCMS实测值m/z 383.0; <sup>1</sup>H NMR (400MHZ, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.93 (s, 2H), 7.38 (d, J=0.8HZ, 1H), 3.17 (spt, J=6.8HZ, 1H), 1.29 (d, J=6.8HZ, 6H)。

[0484] 实例10: 3-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



[0485]



[0486] 3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯甲腈(10a)。向3,5-二氯-4-((6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基)氧基)苯甲腈(9a) (40mg, 116.75 $\mu$ mol) 于HOAc (4mL) 中的溶液添加NaOAc (38.31mg, 467.01 $\mu$ mol)。在120 $^{\circ}$ C下将所述混合物搅拌16小时。LCMS显示初始材料完全消耗且所需的MS经实测。在真空中浓缩所述混合物。将固体溶解于水中并用NaHCO<sub>3</sub> (4mL) 将pH调整到9。然后将所述混合物分配于乙酸乙酯10mL之间, 进行两次。经组合的有机相用盐水(5mL\*3) 清洗, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生10a (34mg, 粗)。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 324.0, LCMS实测值m/z 324.2; <sup>1</sup>H NMR (400MHZ, DMSO)  $\delta$  12.28 (s, 1H), 8.27-8.35 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 3.27-3.44 (m, 25H), 2.98-3.10 (m, 1H), 1.15-1.23 (m, 6H)。

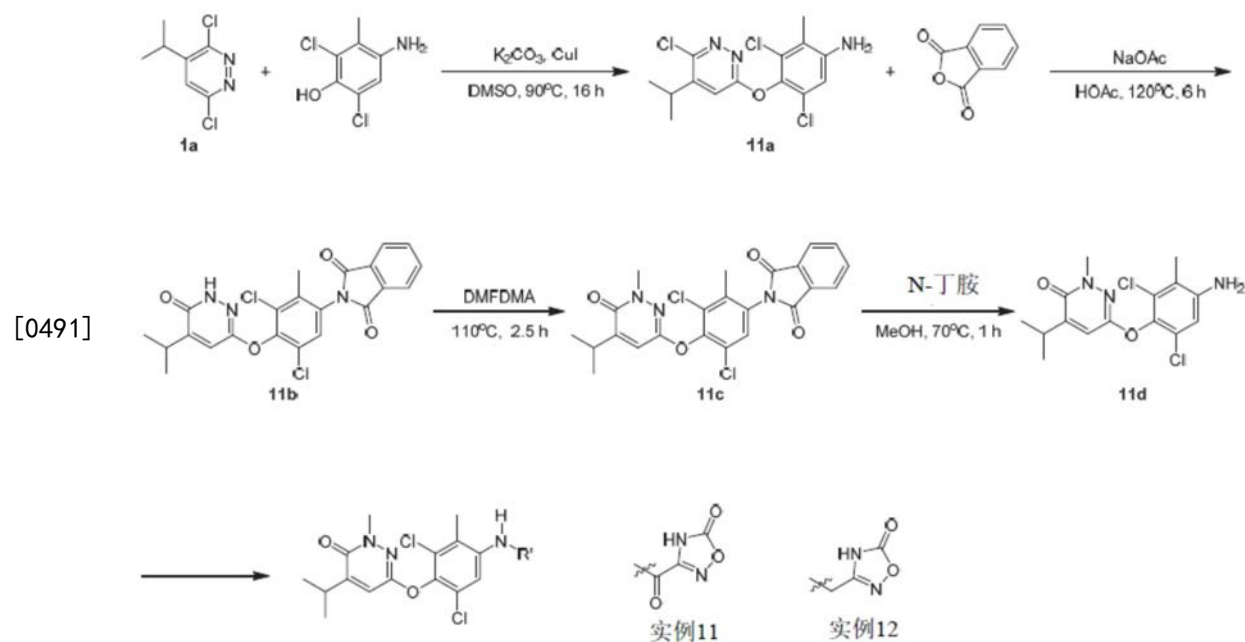
[0487] 3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯甲腈(10b)。在110 $^{\circ}$ C下在回流下将3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯甲腈(10a) (34mg, 104.89 $\mu$ mol) 于DMF-DMA (2mL) 中的混合物搅拌5小时。LCMS显示初始材料完全消耗且所需的MS经检测。在真空中浓缩所述混合物。将残余物分配于乙酸乙酯

(10mL) 与H<sub>2</sub>O (3mL) 之间, 进行两次。经组合的有机相用盐水 (5mL\*3) 清洗, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生残余物。残余物通过制备型TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 纯化以产生10b。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 338.0, LCMS实测值m/z 338.0; <sup>1</sup>H NMR (400MHZ, CD<sub>3</sub>OD) δ8.00 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.14-3.25 (m, 1H), 1.28 (d, J=6.85HZ, 6H)。

[0488] (Z)-3,5-二氯-N'-羟基-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯甲脒 (10c)。向3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯甲脒 (10b) (25mg, 73.92umol) 于DMF (2mL) 中的溶液添加NH<sub>2</sub>OH·HCl (41.10mg, 591.39umol) 及NaOAc (48.51mg, 591.39umol)。在80℃下将所述混合物搅拌1小时。LCMS显示10b完全消耗且所需的MS经检测。在减压下浓缩所述反应混合物以移除DMF。将残余物分配于乙酸乙酯 (10mL) 与H<sub>2</sub>O (3mL) 之间。经组合的有机相用盐水 (5mL\*3) 清洗, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生10c (25mg, 粗)。所述产物无需进一步纯化即可直接用于下一步骤中。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 371.1, LCMS实测值m/z 371.2。

[0489] 3-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮 (实例10)。向(Z)-3,5-二氯-N'-羟基-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3y1)氧基)苯甲脒 (10c) (25mg, 67.35umol) 于THF (3mL) 中的溶液添加DSC (22.43mg, 87.55umol) 及TEA (13.63mg, 134.69umol, 18.75μL)。在60℃下将所述混合物搅拌16小时。LCMS显示初始材料完全消耗且所需的MS经检测。在真空中浓缩所述混合物以产生残余物。残余物通过制备型HPLC (管柱: Waters Atlantis T3 150\*30\*5μm; 流动相: [水 (0.225%FA) -ACN]; B%: 30%到70%, 13min) 纯化以产生实例10。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 397.0, LCMS实测值m/z 397.0; <sup>1</sup>H NMR (400MHZ, CD<sub>3</sub>OD) δ7.92-7.98 (m, 2H), 7.37 (d, J=0.73HZ, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.12-3.26 (m, 1H), 1.28 (d, J=6.85HZ, 6H)。

[0490] 方案B: 6-(4-氨基-2,6-二氯-3-甲基苯氧基)-4-异丙基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮 (化合物11d)



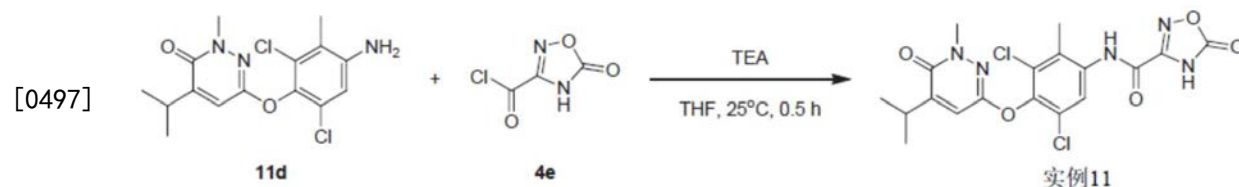
[0492] 3,5-二氯-4-((6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基)氧基)-2-甲基苯胺(11a)。在25℃下向4-胺基-2,6-二氯-3-甲基-苯酚(0.2g,1.04mmol)及3,6-二氯-4-异丙基-哒嗪(1a)(198.97mg,1.04mmol)于DMSO(5mL)中的混合物添加 $K_2CO_3$ (575.75mg,4.17mmol)及CuI(119.01mg,624.86 $\mu$ mol)。然后在90℃下将所述混合物搅拌16小时。将所述混合物添加到 $H_2O$ (25mL)并用乙酸乙酯(20mL\*2)萃取。经组合的有机相用盐水(20mL\*2)清洗,用无水 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并在真空中浓缩。所述混合物用石油醚(5mL)清洗,过滤。在真空中浓缩滤饼以产生11a。

[0493] 2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)-2-甲基苯基)异吲哚啉-1,3-二酮(11b)。在25℃下向3,5-二氯-4-(6-氯-5-异丙基-哒嗪-3-基)氧基-2-甲基-苯胺(11a)(0.4g,1.15mmol)及异苯并呋喃-1,3-二酮(170.92mg,1.15mmol)于AcOH(10mL)中的混合物添加NaOAc(378.63mg,4.62mmol)。然后在120℃下将所述混合物搅拌12小时。LCMS显示所述反应已完成。浓缩所述混合物以获得残余物,向所述残余物添加 $H_2O$ (20mL)并用乙酸乙酯(50mL\*2)萃取。经组合的有机相用盐水(50mL\*2)清洗,用无水 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并在真空中浓缩。残余物用MTBE(5mL)清洗并过滤。浓缩滤饼以产生11b。针对 $[M+1]^+$ ( $C_{22}H_{17}Cl_2N_3O_4$ )计算的MS质量要求值 $m/z$  458.1,LCMS实测值 $m/z$ 458.1。

[0494] 2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)异吲哚啉-1,3-二酮(11c)。在105℃下将2-[3,5-二氯-4-[(5-异丙基-6-氧代-1H-哒嗪-3-基)氧基]-2-甲基-苯基]异吲哚啉-1,3-二酮(11b)(0.37g,807.34 $\mu$ mol)于DMF-DMA(5mL)中的混合物搅拌4小时。LCMS显示所述反应已完成。将所述混合物添加到 $H_2O$ (20mL)并用乙酸乙酯(20mL\*2)萃取。经组合的有机相用盐水(20mL\*2)清洗,用无水 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并在真空中浓缩以产生11c。所述粗产物可直接用于下一步骤中。针对 $[M+1]^+$ ( $C_{22}H_{17}Cl_2N_3O_4$ )计算的MS质量要求值 $m/z$  472.1,LCMS实测值 $m/z$  472.1。

[0495] 6-(4-胺基-2,6-二氯-3-甲基苯氧基)-4-异丙基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(11d)。在70℃下向2-[3,5-二氯-4-(5-异丙基-1-甲基-6-氧代-哒嗪-3-基)氧基-2-甲基-苯基]异吲哚啉-1,3-二酮(11c)(440mg,931.57 $\mu$ mol)于MeOH(1mL)中的溶液添加丁-1-胺(2M,1.40mL)。在70℃下将所述混合物搅拌1小时。在真空中浓缩所述混合物。残余物通过制备型TLC( $SiO_2$ ,石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化以产生11d。针对 $[M+1]^+$ ( $C_{22}H_{17}Cl_2N_3O_4$ )计算的MS质量要求值 $m/z$  342.1,LCMS实测值 $m/z$  342.1。 $^1H$  NMR(400MHz, $CD_3OD$ ) $\delta$ 7.22(s,1H),6.77(s,1H),3.50(s,3H),3.20-3.14(m,1H),2.20(s,3H),1.25(d,J=6.8Hz,6H)。

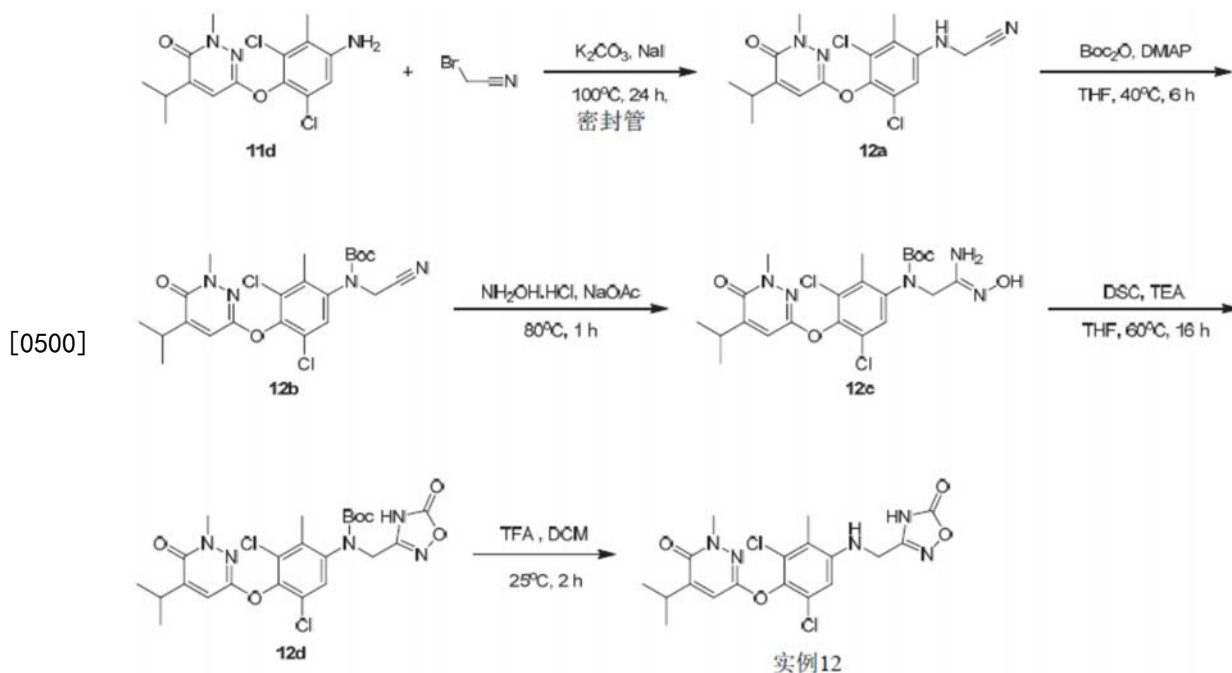
[0496] 实例11:N-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)-2-甲基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0498] N-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)-2-甲基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例11)。向6-(4-胺基-2,6-二氯-3-甲基苯氧基)-4-异丙基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(11d)(20.85mg,60.94 $\mu$ mol)于THF(3mL)中的溶液添加TEA(18.50mg,182.82 $\mu$ mol)及5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-羧基氯(4e)

(13.57mg, 91.41 $\mu$ mol)。在25℃下将所述混合物搅拌0.5小时。TLC显示11d消耗。所述反应混合物通过在25℃下添加MeOH(1mL)淬灭,及然后在减压下浓缩以产生残余物。残余物通过制备型HPLC(管柱:Xtimate C18 150\*25mm\*5 $\mu$ m;流动相:[水(10mm NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN];B%:20%到50%,10min)纯化以产生实例11。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>)计算的MS质量要求值m/z 454.1,LCMS实测值m/z 454.1;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ 7.77(s,1H),7.31(d,J=0.7Hz,1H),3.49(s,3H),3.23-3.11(m,1H),2.38(s,3H),1.27(d,J=6.8Hz,6H)。

[0499] 实例12:3-(((3,5-二氯-4-(5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)-2-甲基苯基)胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



[0501] 2-[3,5-二氯-4-(5-异丙基-1-甲基-6-氧代-哒嗪-3-基)氧基-2-甲基-苯胺基]乙腈(12a)。向6-(4-胺基-2,6-二氯-3-甲基苯氧基)-4-异丙基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(11d)(50mg,146.10 $\mu$ mol)于ACN(1mL)中的溶液添加2-溴乙腈(87.62mg,730.52 $\mu$ mol,48.68 $\mu$ L)、NaI(43.80mg,292.21 $\mu$ mol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(40.39mg,292.21 $\mu$ mol)。在100℃下将所述混合物搅拌16小时。使所述悬浮液滤过硅藻土垫及滤饼用EtOAc(5mL\*3)清洗。浓缩经组合的滤液以产生残余物。残余物通过制备型TLC(SiO<sub>2</sub>,石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化以产生(12a)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 7.04(s,1H),6.71(s,1H),4.20(d,J=6.6Hz,2H),4.13(q,J=7.2Hz,1H),4.08-4.01(m,1H),3.53(s,3H),3.31-3.16(m,1H),2.27(s,3H),1.59(br s,4H),1.38-1.15(m,8H)。

[0502] N-(氰基甲基)-N-[3,5-二氯-4-(5-异丙基-1-甲基-6-氧代-哒嗪-3-基)氧基-2-甲基-苯基]胺甲酸叔丁酯(12b)。向2-[3,5-二氯-4-(5-异丙基-1-甲基-6-氧代-哒嗪-3-基)氧基-2-甲基-苯胺基]乙腈(12a)(55mg,144.26 $\mu$ mol)于THF(1mL)中的溶液添加Boc<sub>2</sub>O(94.45mg,432.78 $\mu$ mol,99.42 $\mu$ L)及DMAP(17.62mg,144.26 $\mu$ mol)。在40℃下将所述混合物搅拌1小时。LCMS显示初始材料完全消耗且所需的MS经检测。将所述混合物分配于乙酸乙酯(10mL)与H<sub>2</sub>O(3mL)之间,进行两次。经组合的有机相用盐水(5mL\*3)清洗,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩以产生残余物。残余物通过制备型TLC(SiO<sub>2</sub>,石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化以产生12b。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)计算的MS质量要求值m/z 481.1,LCMS实测



35.33mmol, 60%纯度)于DMSO(40mL)中的悬浮液滴加2-氰基乙酸乙酯(4.00g, 35.33mmol)并在15°C下搅拌30分钟,然后添加1,2,3-三氯-5-硝基苯(4g, 17.66mmol),在15°C下将所得的混合物搅拌16小时。然后所述混合物用水(100mL)淬灭并用1M HCl调整到pH=1。且通过过滤收集白色沉淀并在真空中干燥。固体用石油醚(40mL)清洗并在真空中干燥以产生13a。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.32(s, 2H), 5.72(s, 1H), 4.38(q, J=7.1Hz, 2H), 1.37(t, J=7.2Hz, 3H)。

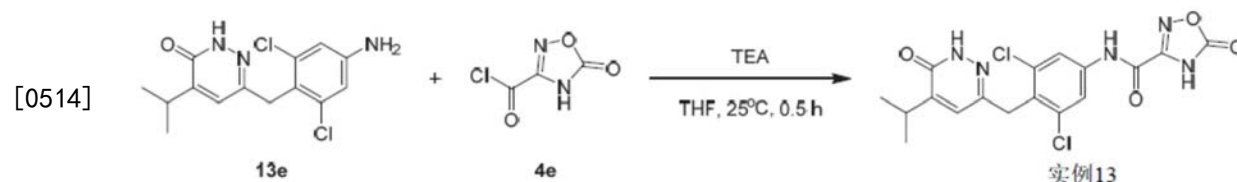
[0509] 2-(2,6-二氯-4-硝基苯基)乙腈(13b)。将2-氰基-2-(2,6-二氯-4-硝基苯基)乙酸乙酯(13a)(1.7g, 5.61mmol)及LiCl(285.33mg, 6.73mmol)于DMSO(6mL)、H<sub>2</sub>O(2.5mL)中的混合物加热到165°C,历时1小时。冷却后,所述混合物用水(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(20mL\*2)萃取,有机相用盐水清洗,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩以产生13b。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.21(s, 2H), 4.03(s, 2H)。

[0510] 2-(4-氨基-2,6-二氯苯基)乙腈(13c)。将2-(2,6-二氯-4-硝基苯基)乙腈(13b)(1g, 4.33mmol)及Fe(1.21g, 21.64mmol)于HOAc(10mL)中的混合物加热到15°C,历时1小时。TLC显示新点,过滤所述混合物,向滤液添加水(100mL)并用乙酸乙酯(50mL)萃取,有机相用饱和NaHCO<sub>3</sub>(20mL\*2)中和,用盐水(20mL)清洗,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩以产生13c。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ6.67(s, 2H), 3.88(s, 4H)。

[0511] 2-(4-氨基-2,6-二氯苯基)-2-(6-氯-5-异丙基吡嗪-3-基)乙腈(13d)。在60°C下向2-(4-氨基-2,6-二氯苯基)乙腈(13c)(0.43g, 2.14mmol)及3,6-二氯-4-异丙基吡嗪(1a)(408.62mg, 2.14mmol)于THF(5mL)中的溶液滴加t-BuOK(1M, 4.28mL),将所得的混合物加热到60°C,历时40分钟。冷却后,所述混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释并用盐水(20mL)清洗。分离有机层,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩,残余物通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化以产生13d。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>)计算的MS质量要求值m/z 355.0, LCMS实测值m/z 355.1; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.60(s, 1H), 6.69(s, 2H), 6.33(s, 1H), 3.99(br s, 2H), 3.33(td, J=6.8, 13.6Hz, 1H), 1.32(dd, J=4.0, 6.8Hz, 6H)。

[0512] 6-(4-氨基-2,6-二氯苯甲基)-4-异丙基吡嗪-3(2H)-酮(13e)。将2-(4-氨基-2,6-二氯苯基)-2-(6-氯-5-异丙基吡嗪-3-基)乙腈(13d)(0.15g, 421.76umol)于HOAc(0.6mL)、H<sub>2</sub>O(0.6mL)及浓HCl(2.4mL)中的溶液加热到120°C,历时32小时。LCMS显示所需的MS。冷却后,在0°C下用4M NaOH将所述混合物调整到pH~7,过滤固体并干燥以产生呈灰白色固体的13e,所述固体可直接用于下一步骤中。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O)计算的MS质量要求值m/z 311.0, LCMS实测值m/z 311.1。

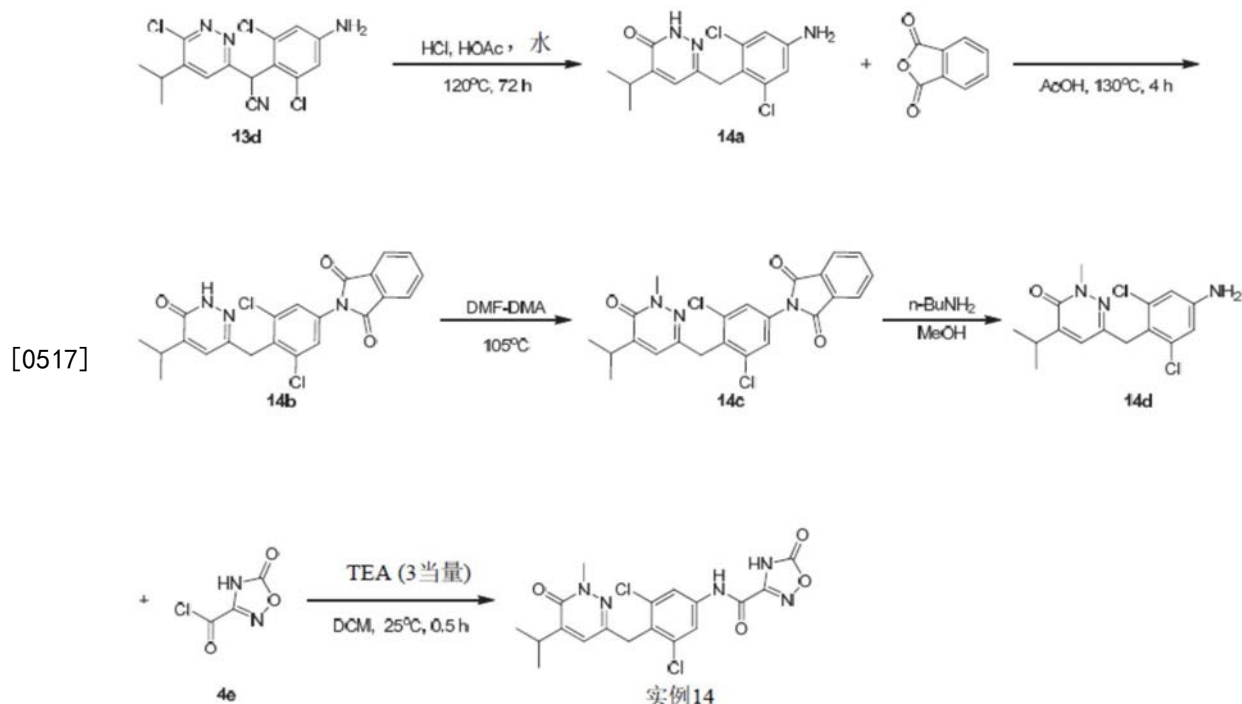
[0513] 实例13:N-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0515] N-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例13)。向6-(4-氨基-2,6-二氯苯甲基)-4-异丙基吡嗪-3(2H)-酮(13e)(20mg, 64.06umol)于THF(3mL)中的溶液添加TEA(19.45mg, 192.19umol)

及5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-羰基氯(4e)(14.27mg,96.09 $\mu$ mol,1.5当量)。在25℃下将所述混合物搅拌0.5小时。TLC显示13e完全消耗。所述反应混合物通过在25℃下添加MeOH(1mL)淬灭,及然后在减压下浓缩以产生残余物。残余物通过HPLC检查并通过制备型HPLC(管柱:Waters Xbridge 150\*25 5 $\mu$ ;流动相:[水(10mm NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN];B%:5%到35%,10min)纯化以产生实例13。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>)计算的MS质量要求值m/z 424.0,LCMS实测值m/z 424.0。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ 7.87(s,2H),7.23(s,1H),4.30(s,2H),3.16-3.04(m,1H),1.20(d,J=7.1Hz,6H)。

[0516] 实例14:N-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0518] 6-(4-氨基-2,6-二氯苯甲基)-4-异丙基哒嗪-3(2H)-酮(14a)。向2-(4-氨基-2,6-二氯苯基)-2-(6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基)乙腈(13d)(1.5g,4.22mmol)于浓HCl(16mL)及HOAc(2mL)中的溶液添加H<sub>2</sub>O(2mL)。在120℃下将所述混合物搅拌72小时。LCMS显示所需的质量。通过添加6M氢氧化钠水溶液将所述混合物调整到pH=7。将所述悬浮液搅拌15分钟。过滤所得的固体并用H<sub>2</sub>O及石油醚清洗。残余物通过管柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=5:1到1:1)纯化以产生14a。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 12.59(s,1H),7.12-7.10(m,1H),6.62(s,2H),5.60(s,2H),3.99(s,2H),2.96(td,J=6.9,13.5Hz,1H),1.11(d,J=6.8Hz,6H)。

[0519] 2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基)苯基)异吡啶啉-1,3-二酮(14b)。向6-(4-氨基-2,6-二氯苯甲基)-4-异丙基哒嗪-3(2H)-酮(14a)(450mg,1.44mmol)于AcOH(5mL)中的溶液添加异苯并咪唑-1,3-二酮(213.50mg,1.44mmol)。在130℃下将所述混合物搅拌4小时。LCMS显示所需的质量。在减压下浓缩所述反应混合物以移除AcOH。此混合物用水(50mL)及乙酸乙酯(50mL)萃取,及然后用NaHCO<sub>3</sub>(20mL\*3)清洗,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以产生14b。所述产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>)计算的MS质量要求值m/z 442.1,LCMS实测值m/z 442.1。

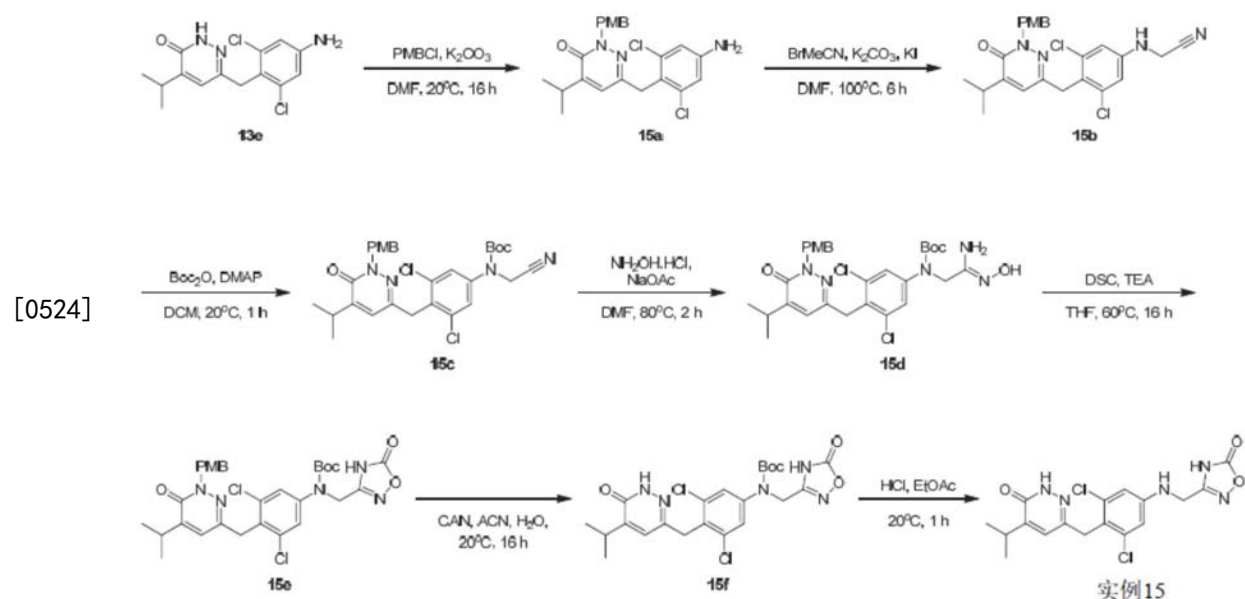
[0520] 2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基)苯基)异

吡啶啉-1,3-二酮(14c)。将2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)甲基)苯基)异吡啶啉-1,3-二酮(14b)(600mg,1.36mmol)及DMF-DMA(5mL)的混合物加热到105℃,历时3小时。LCMS显示所需的质量。在减压下浓缩所述反应混合物以产生14c。所述产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。针对 $[M+1]^+$ ( $C_{23}H_{19}Cl_2N_3O_3$ )计算的MS质量要求值m/z 456.1,LCMS实测值m/z 456.1。

[0521] 6-(4-氨基-2,6-二氯苯基)-4-异丙基-2-甲基吡啶啉-3(2H)-酮(14d)。将2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)甲基)苯基)异吡啶啉-1,3-二酮(14c)(600mg,1.31mmol)于N-丁胺(981.11mg,6.57mmol)及MeOH(3mL)中的溶液加热到70℃,历时3小时。TLC显示反应是完全的。LCMS显示所需的质量。在减压下浓缩所述反应混合物。残余物通过管柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=3:1到2:1)纯化以产生14d。针对 $[M+1]^+$ ( $C_{18}H_{17}Cl_2N_5O_4$ )计算的MS质量要求值m/z 326.1,LCMS实测值m/z 326.0。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ 7.08-7.04(m,1H),6.72-6.69(m,2H),4.13(s,2H),3.70(s,3H),3.14-3.06(m,1H),1.15(d,J=6.8Hz,6H)。

[0522] N-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)甲基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例14)。向6-(4-氨基-2,6-二氯苯基)-4-异丙基-2-甲基吡啶啉-3(2H)-酮(14d)(19.43mg,59.78 $\mu$ mol)于DCM(2mL)中的溶液添加TEA(18.15mg,179.33 $\mu$ mol,3当量)及5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-羰基氯(4e)(8.88mg,59.78 $\mu$ mol)。将所述混合物脱气并用 $N_2$ 冲洗3次,在25℃下搅拌0.5小时。在减压下浓缩所述反应混合物以产生残余物。残余物通过制备型HPLC( $NH_4CO_3$ )纯化以产生实例14。针对 $[M+1]^+$ ( $C_{18}H_{17}Cl_2N_5O_4$ )计算的MS质量要求值m/z 438.1,LCMS实测值m/z 438.0; $^1HNMR$ (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ 7.89(s,2H),7.18(s,1H),4.30(s,2H),3.69-3.63(m,3H),3.13(td,J=7.0,13.8Hz,1H),1.19(d,J=6.8Hz,6H)。

[0523] 实例15:3-(((3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)甲基)苯基)胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



[0525] 6-(4-氨基-2,6-二氯苯基)-4-异丙基-2-(4-甲氧基苯基)吡啶啉-3(2H)-酮(15a)。向6-(4-氨基-2,6-二氯苯基)-4-异丙基吡啶啉-3(2H)-酮(13e)(200mg,

640.63umol) 于DMF (5mL) 中的溶液添加PMB-Cl (120.39mg, 768.75umol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (106.25mg, 768.75umol)。在20℃下将所述混合物搅拌16小时。使所述悬浮液滤过硅藻土垫及滤饼用EtOH (5mL\*3) 清洗。将经组合的滤液浓缩到干燥以产生残余物。残余物通过制备型TLC纯化以产生15a。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.17 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.85-6.80 (m, 2H), 6.65 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.97 (td, J=6.8, 13.5Hz, 1H), 1.07 (d, J=7.1Hz, 6H)。

[0526] 2-((3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-(4-甲氧基苯甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基)苯基)胺基)乙腈 (15b)。向6-(4-胺基-2,6-二氯苯甲基)-4-异丙基-2-(4-甲氧基苯甲基)吡嗪-3(2H)-酮 (15a) (150mg, 346.95umol) 及2-溴乙腈 (416.16mg, 3.47mmol) 于DMF (10mL) 中的溶液添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (57.54mg, 416.34umol) 及KI (28.80mg, 173.47umol)。在100℃下将所述混合物搅拌6小时。所述反应混合物通过添加水5mL淬灭, 及然后用EtOAc (5mL\*3) 萃取。经组合的有机层用盐水 (5mL) 清洗, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以产生残余物。残余物通过制备型TLC (SiO<sub>2</sub>, 石油醚: 乙酸乙酯=1:1, 根据TLC) 纯化以产生15b。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.15 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.83 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.76 (t, J=6.7Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.37 (d, J=6.6Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.99 (td, J=6.7, 13.7Hz, 1H), 1.08 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0527] (氰基甲基) (3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-(4-甲氧基苯甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基)苯基)胺甲酸叔丁酯 (15c)。向2-((3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-(4-甲氧基苯甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基)苯基)胺基)乙腈 (15b) (133mg, 282.15umol) 于THF (3mL) 中的溶液添加DMAP (34.47mg, 282.15umol) 及Boc<sub>2</sub>O (184.74mg, 846.45umol)。在20℃将所述混合物搅拌1小时。根据TLC所述反应是完全的。LCMS显示一个具有所需MS的主峰。在减压下浓缩所述反应混合物, 产生残余物。残余物通过制备型TLC (SiO<sub>2</sub>, 石油醚: 乙酸乙酯=1:1, 根据TLC) 纯化, 产生15c。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 571.2, LCMS实测值m/z 471.1/571.1; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>Cl) δ7.35-7.33 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.82 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.16 (五重峰, J=6.9Hz, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.15 (d, J=6.6Hz, 6H)。

[0528] (Z)-(2-胺基-2-(羟基亚胺基)乙基) (3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-(4-甲氧基苯甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基)苯基)胺甲酸叔丁酯 (15d)。向(氰基甲基) (3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-(4-甲氧基苯甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基)苯基)胺甲酸叔丁酯 (15c) (100mg, 174.98umol) 于DMF (3mL) 中的溶液添加NH<sub>2</sub>OH.HCl (97.27mg, 1.40mmol) 及NaOAc (114.83mg, 1.40mmol)。在80℃将所述混合物搅拌6小时。LCMS显示一个具有所需MS的主峰。使所述悬浮液滤过硅藻土垫及滤饼用EtOAc (5mL\*3) 清洗。合并的滤液用盐水10mL清洗, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩, 产生呈灰白色胶状物的15d, 其未进一步纯化即用于下一步骤中。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 604.2, LCMS实测值m/z 504.2/604.2; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.15 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.11 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.82 (d, J=8.6Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.99 (td, J=6.8, 13.5Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.09 (d, J=6.8Hz, 6H)。

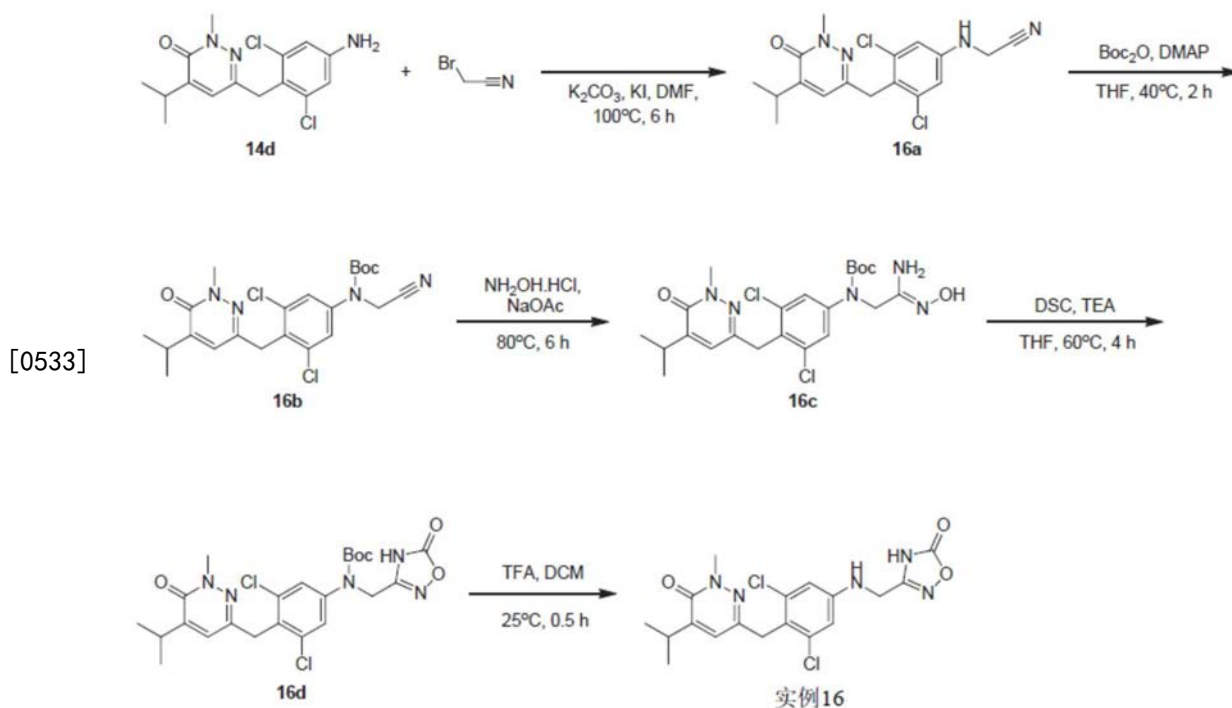
[0529] (3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-(4-甲氧基苯甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲

基) 苯基) ((5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基) 甲基) 胺甲酸叔丁酯 (15e)。在0°C向(Z)-(2-胺基-2-(羟基亚胺基) 乙基) (3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-(4-甲氧基苯甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基) 甲基) 苯基) 胺甲酸叔丁酯 (15d) (40.00mg, 66.17 $\mu$ mol) 于THF (3mL) 中的溶液添加TEA (13.39mg, 132.34 $\mu$ mol) 及DSC (22.04mg, 86.02 $\mu$ mol)。在65°C将所述混合物搅拌16小时。LCMS显示一个具有所需MS的主峰。在减压下浓缩所述反应混合物, 产生残余物。残余物通过制备型TLC (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1) 纯化, 产生15e。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 630.1, LCMS实测值m/z 630.1。

[0530] (3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基) 甲基) 苯基) ((5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基) 甲基) 胺甲酸叔丁酯 (15f)。向(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-(4-甲氧基苯甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基) 甲基) 苯基) ((5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基) 甲基) 胺甲酸叔丁酯 (15e) (17mg, 21.57 $\mu$ mol) 于ACN (2mL) 及H<sub>2</sub>O (0.5mL) 中的溶液添加CAN (47.30mg, 86.28 $\mu$ mol)。在20°C下将所述混合物搅拌4小时。TLC显示15e剩余~10%且形成一个新斑点。在减压下浓缩所述反应混合物以移除ACN。残余物用盐水5mL稀释并用EtOAc 30mL (10mL\*3) 萃取。经组合的有机层用盐水10mL清洗, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以产生15f。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 510.1, LCMS实测值m/z 510.1。

[0531] 3-(((3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基) 甲基) 苯基) 胺基) 甲基) -1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮 (实例15)。在20°C下将(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基) 甲基) 苯基) ((5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基) 甲基) 胺甲酸叔丁酯 (15f) (33mg, 64.66 $\mu$ mol) 于EtOAc (2mL) 及HCl/EtOAc (2M, 161.65 $\mu$ L) 中的溶液搅拌1小时。TLC指示初始材料完全消耗且形成一个新斑点。LCMS检测所需的MS。在减压下浓缩所述反应混合物以移除EtOAc。残余物通过制备型HPLC (管柱: Luna C18 100\*30 5 $\mu$ ; 流动相: [水 (0.04% HCl) - ACN]; B%: 25%到50%, 12min) 纯化以产生实例15。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 410.0, LCMS实测值m/z 410.0。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.12 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.08 (td, J=6.9, 13.6Hz, 1H), 1.17 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0532] 实例16: 3-(((3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基) 甲基) 苯基) 胺基) 甲基) -1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



[0534] 2-((3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基)苯基)胺基)乙腈(16a)。向6-(4-胺基-2,6-二氯苯甲基)-4-异丙基-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(14d)(150mg, 459.81 $\mu$ mol)及2-溴乙腈(551.53mg, 4.60mmol)于DMF(5mL)中的溶液添加KI(38.16mg, 229.91 $\mu$ mol)及 $K_2CO_3$ (76.26mg, 551.77 $\mu$ mol)。在100 $^{\circ}C$ 下将所述混合物搅拌8小时。LCMS显示所需的质量。冷却后,将所述反应混合物分配于乙酸乙酯(20mL)与 $H_2O$ (20mL)之间。分离有机相,用盐水(10mL)清洗,经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并在减压下浓缩以产生残余物。残余物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=2:1)纯化以产生16a。 $^1H$ NMR(400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7.10(s, 1H), 6.85(s, 2H), 6.75(t,  $J=6.7$ Hz, 1H), 4.35(d,  $J=6.6$ Hz, 2H), 4.07(s, 2H), 3.53(s, 3H), 3.01(td,  $J=7.0, 13.7$ Hz, 1H), 1.10(d,  $J=6.8$ Hz, 6H)。

[0535] (氰基甲基)(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基)苯基)胺甲酸叔丁酯(16b)。在20 $^{\circ}C$ 下将2-((3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基)苯基)胺基)乙腈(16a)(20mg, 54.76 $\mu$ mol)、DMAP(6.69mg, 54.76 $\mu$ mol)及 $Boc_2O$ (119.50mg, 547.56 $\mu$ mol)于THF(2mL)中的混合物搅拌0.5小时。在减压下浓缩所述反应混合物以产生残余物。残余物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=2:1)纯化以产生16b。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.45(s, 2H), 7.22-7.19(m, 1H), 4.67-4.64(m, 2H), 4.35-4.32(m, 2H), 3.66-3.62(m, 3H), 3.17-3.09(m, 1H), 1.51-1.47(m, 9H), 1.19(d,  $J=7.0$ Hz, 6H)。

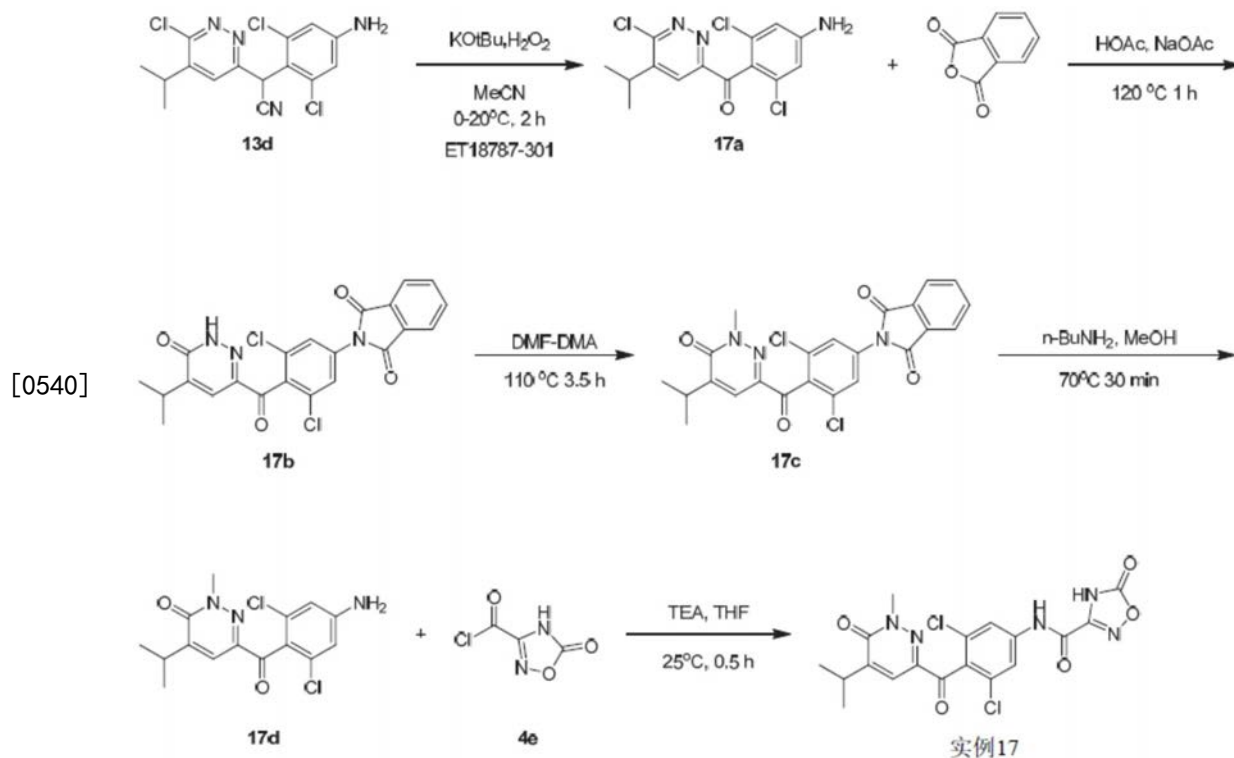
[0536] (Z)-(2-胺基-2-(羟基亚胺基)乙基)(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基)苯基)胺甲酸叔丁酯(16c)。向(氰基甲基)(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基)苯基)胺甲酸叔丁酯(16b)(50mg, 107.44 $\mu$ mol)于DMF(2mL)中的溶液添加 $NH_2OH \cdot HCl$ (37.33mg, 537.20 $\mu$ mol)及 $NaOAc$ (44.07mg, 537.20 $\mu$ mol)。在80 $^{\circ}C$ 下将所述混合物搅拌1小时。LCMS显示所需的质量。将所述反应混合物分配于乙酸乙酯(20mL)与 $H_2O$ (20mL)之间。分离有机相,用盐水(20mL)清洗,经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并在减压下浓缩以产生16c,无需进一步纯化。针对 $[M+1]^+$ ( $C_{22}H_{29}Cl_2N_5O_4$ )

计算的MS质量要求值 $m/z$  498.2, LCMS实测值 $m/z$  498.2。

[0537] (3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基)苯基)((5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸叔丁酯(16d)。向(Z)-(2-氨基-2-(羟基亚胺基)乙基)(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基)苯基)胺甲酸叔丁酯(16c)(26mg, 52.17 $\mu\text{mol}$ )于THF(2mL)中的溶液添加DSC(17.37mg, 67.82 $\mu\text{mol}$ )及TEA(10.56mg, 104.33 $\mu\text{mol}$ )。在60 $^{\circ}\text{C}$ 下将所述混合物搅拌16小时。冷却到室温后,在减压下浓缩所述反应混合物。残余物通过制备型TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化以产生16d。针对 $[\text{M}+1]^+$ ( $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3$ )计算的MS质量要求值 $m/z$  524.1, LCMS实测值 $m/z$  524.1。

[0538] 3-(((3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基)苯基)胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(实例16)。向(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基)苯基)((5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸叔丁酯(16d)(24mg, 45.77 $\mu\text{mol}$ )于EtOAc(1mL)中的溶液添加EtOAc/HCl(4M, 11.44 $\mu\text{L}$ )。在20 $^{\circ}\text{C}$ 下将所述混合物搅拌2小时。LCMS显示所需的质量。在减压下浓缩所述反应混合物以产生残余物。残余物通过制备型HPLC(FA)纯化以产生实例16。针对 $[\text{M}+1]^+$ ( $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3$ )计算的MS质量要求值 $m/z$  424.1, LCMS实测值 $m/z$  424.1。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.10-7.06(m, 1H), 6.76(s, 2H), 4.27(s, 2H), 4.16(s, 2H), 3.70-3.67(m, 3H), 3.14-3.06(m, 1H), 1.15(d, J=6.8Hz, 6H)。

[0539] 实例17:N-(3,5-二氯-4-(5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-羰基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0541] (4-氨基-2,6-二氯苯基)(6-氯-5-异丙基吡嗪-3-基)甲酮(17a)。在20 $^{\circ}\text{C}$ 下向2-(4-氨基-2,6-二氯-苯基)-2-(6-氯-5-异丙基-吡嗪-3-基)乙腈(13d)(0.9g, 2.53mmol)于 $\text{CH}_3\text{CN}$ (20mL)中的溶液添加t-BuOK(1M, 2.40mL)。且在20 $^{\circ}\text{C}$ 下将所述混合物搅拌0.5小时。然后将所述混合物冷却到0 $^{\circ}\text{C}$ 并将 $\text{H}_2\text{O}_2$ (573.85mg, 5.06mmol, 486.31 $\mu\text{L}$ , 30%纯度)滴加到所述

混合物中。然后在0℃下将所述混合物搅拌0.5小时,并在20℃下再搅拌2小时。然后将饱和Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>溶液(5mL)添加到所述混合物中,并在20℃下将所述混合物搅拌1小时。然后在真空中浓缩所述混合物以移除CH<sub>3</sub>CN。残余物用EtOAc(10mL\*2)萃取。经组合的有机层用盐水(5mL)清洗,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩。残余物通过管柱硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=30:1到5:1)纯化以产生17a。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O)计算的MS质量要求值m/z 344.0, LCMS实测值m/z 344.0/346.0; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.24(s, 1H) 6.67(s, 2H) 6.21(s, 2H) 3.18-3.31(m, 1H) 2.50(br s, 5H) 1.27-1.39(m, 6H)。

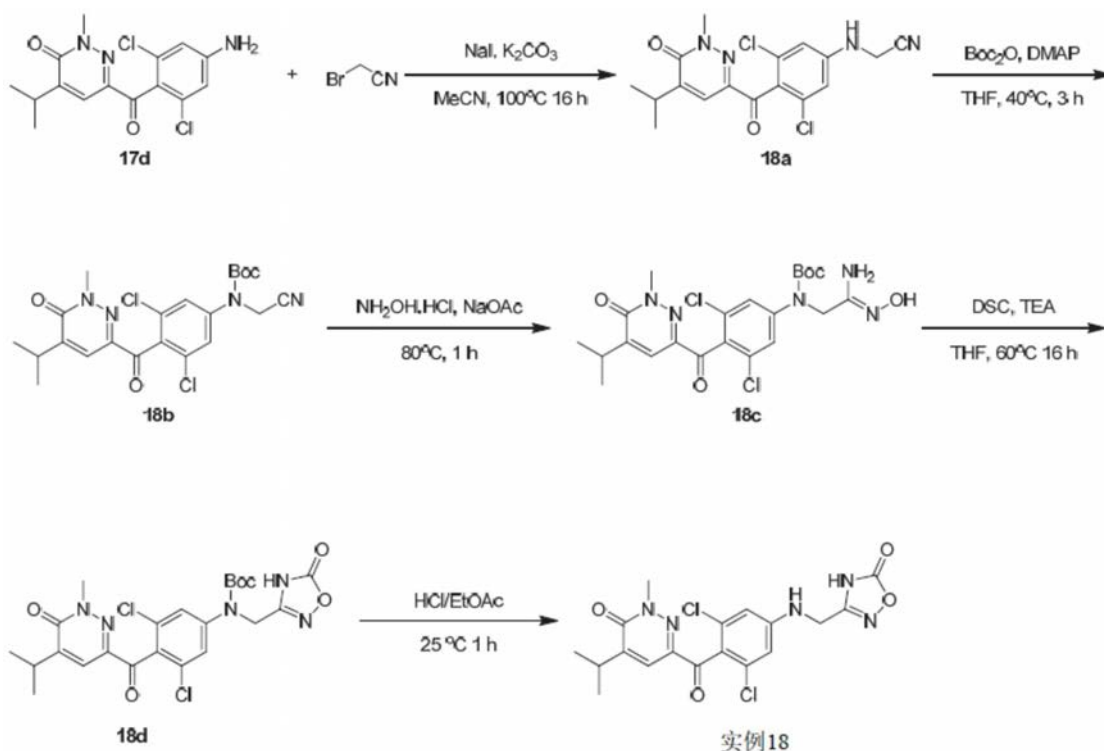
[0542] 2-(3,5-二氯-4-(5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羰基)苯基)异吲哚啉-1,3-二酮(17b)。向(4-胺基-2,6-二氯苯基)(6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基)甲酮(17a)(260mg, 797.11umol)于HOAc(10mL)中的溶液添加NaOAc(326.94mg, 3.99mmol)及异苯并呋喃-1,3-二酮(129.87mg, 876.82umol)。在120℃下将所述混合物搅拌1小时。LCMS显示所需的质量。在真空中浓缩所述混合物,将残余物稀释于H<sub>2</sub>O(50mL\*2)及NaHCO<sub>3</sub>(50mL\*2)中。然后所述混合物用乙酸乙酯(30mL\*2)萃取。在真空中浓缩经组合的有机层。残余物通过制备型TLC纯化以产生17b。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)计算的MS质量要求值m/z 456.0, LCMS实测值m/z 456.0。

[0543] 2-(3,5-二氯-4-(5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羰基)苯基)异吲哚啉-1,3-二酮(17c)。向于DMF-DMA(30mL)中的2-(3,5-二氯-4-(5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羰基)苯基)异吲哚啉-1,3-二酮(17b)(250mg, 547.91umol),在110℃下将所述混合物搅拌3.5小时。LCMS显示所需的质量。将所述反应混合物分配于H<sub>2</sub>O 30mL\*2与EtOAc 30mL\*2之间。在减压下浓缩有机相以产生17c。所述粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)计算的MS质量要求值m/z 470.1, LCMS实测值m/z 470.1。

[0544] 6-(4-胺基-2,6-二氯苯甲酰基)-4-异丙基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(17d)。向2-(3,5-二氯-4-(5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羰基)苯基)异吲哚啉-1,3-二酮(17c)(200mg, 425.26umol)于MeOH(2mL)中的溶液添加N-丁胺(190.39mg, 1.28mmol, 204.72μL)。在70℃下将所述混合物搅拌0.5小时。LCMS显示所需的质量。在真空下浓缩所述混合物。残余物通过制备型TLC纯化以产生17d。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)计算的MS质量要求值m/z 340.1, LCMS实测值m/z 340.1; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD3OD) δ7.85(d, J=0.9Hz, 1H), 6.64(s, 2H), 3.76-3.72(m, 4H), 3.22-3.14(m, 1H), 1.29-1.26(m, 7H)。

[0545] N-(3,5-二氯-4-(5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羰基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例17)。向6-(4-胺基-2,6-二氯苯甲酰基)-4-异丙基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(17d)(20mg, 58.79umol)于THF(5mL)中的溶液添加TEA(17.85mg, 176.36umol)及5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-羰基氯(4e)(13.10mg, 88.18umol)。在25℃下将所述混合物搅拌0.5小时。LCMS显示所需的MS经检测。所述反应混合物通过在25℃下添加MeOH 1mL淬灭,及然后在减压下浓缩以产生残余物。残余物通过HPLC检查并通过制备型HPLC(管柱:Waters Xbridge 150\*25 5u;流动相:[水(10mm NH<sub>4</sub>HC03)-ACN];B%:20%到40%,10min)纯化以产生实例17。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>)计算的MS质量要求值m/z 452.0, LCMS实测值m/z 452.0; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD3OD) δ7.94(br s, 2H), 7.93(br d, J=2.9Hz, 1H), 3.73(s, 3H), 3.26-3.11(m, 1H), 1.30(br d, J=6.7Hz, 6H)。

[0546] 实例18:3-((3,5-二氯-4-(5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羰基)苯基)胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



[0548] 2-((3,5-二氯-4-(5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羰基)苯基)胺基)乙腈(18a)。向6-(4-胺基-2,6-二氯苯甲酰基)-4-异丙基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(72mg, 211.64 $\mu$ mol)(17d)于MeCN(2mL)中的溶液添加2-溴乙腈(126.93mg, 1.06mmol, 70.52 $\mu$ L)、NaI(63.45mg, 423.28 $\mu$ mol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(58.50mg, 423.28 $\mu$ mol)。在100 $^{\circ}$ C下将所述混合物搅拌13小时。所述反应混合物用乙酸乙酯(20mL\*2)及H<sub>2</sub>O(20mL\*2)萃取。经组合的有机层用盐水(20mL)清洗,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以产生残余物。残余物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化以产生18a。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)计算的MS质量要求值m/z 379.1, LCMS实测值m/z 379.2; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 7.84(d, J=0.7Hz, 1H), 6.68(s, 2H), 4.16(d, J=6.8Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 3.27-3.19(m, 1H), 1.28(d, J=6.8Hz, 6H)。

[0549] (氰基甲基)(3,5-二氯-4-(5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羰基)苯基)胺甲酸叔丁酯(18b)。向2-((3,5-二氯-4-(5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羰基)苯基)胺基)-乙腈(18a)(53mg, 139.75 $\mu$ mol)于THF(3mL)中的溶液添加DMAP(17.07mg, 139.75 $\mu$ mol)及Boc<sub>2</sub>O(274.51mg, 1.26mmol, 288.95 $\mu$ L)。在25 $^{\circ}$ C下将所述混合物搅拌5分钟。将所述混合物分配于乙酸乙酯(10mL\*2)与H<sub>2</sub>O(10mL\*2)之间。经组合的有机相用盐水(10mL\*2)清洗,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩以产生残余物。残余物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化以产生18b。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 7.87-7.84(m, 1H), 7.35(s, 2H), 4.52(s, 2H), 3.75(s, 3H), 3.28-3.19(m, 1H), 1.54(s, 9H), 1.29(d, J=7.0Hz, 6H)。

[0550] (Z)-(2-胺基-2-(羟基亚胺基)乙基)(3,5-二氯-4-(5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羰基)苯基)胺甲酸叔丁酯(18c)。向(氰基甲基)(3,5-二氯-4-(5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羰基)苯基)胺甲酸叔丁酯(18b)(32mg, 66.76 $\mu$ mol)于DMF

(3mL)中的溶液添加 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (37.11mg, 534.05 $\mu\text{mol}$ )及 $\text{NaOAc}$  (27.38mg, 333.78 $\mu\text{mol}$ )。在80°C下将所述混合物搅拌1小时。冷却到室温后,在减压下浓缩所述反应混合物以移除DMF。将残余物分配于乙酸乙酯(10mL)与 $\text{H}_2\text{O}$ (3mL)之间,进行两次。经组合的有机相用盐水(5mL\*3)清洗,用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在真空中浓缩以产生18c。所述产物无需进一步纯化即可直接用于下一步骤中。

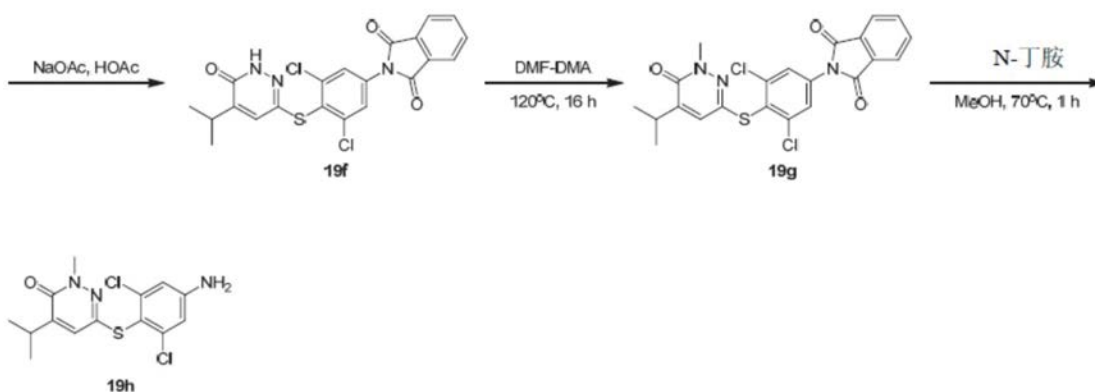
[0551] (3,5-二氯-4-(5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羰基)苯基)((5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸叔丁酯(18d)。向(Z)-(2-胺基-2-(羟基亚胺基)乙基)(3,5-二氯-4-(5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羰基)苯基)胺甲酸叔丁酯(32mg, 62.45 $\mu\text{mol}$ ) (18c)于THF(3mL)中的溶液添加DSC(20.80mg, 81.19 $\mu\text{mol}$ )及TEA(12.64mg, 124.91 $\mu\text{mol}$ , 17.39 $\mu\text{L}$ )。在60°C下将所述混合物搅拌13小时。LCMS显示所需的质量。所述反应混合物用乙酸乙酯20mL\*2及 $\text{H}_2\text{O}$  20mL\*2萃取。经组合的有机层用盐水20mL清洗,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在减压下浓缩以产生呈黄色固体的18d。所述粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。针对 $[\text{M}+1]^+$  ( $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_6$ )计算的MS质量要求值 $m/z$  538.1, LCMS实测值 $m/z$  438.2/538.2。

[0552] 3-(((3,5-二氯-4-(5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羰基)苯基)胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(实例18)。(3,5-二氯-4-(5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羰基)苯基)((5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸叔丁酯(18d)(22mg, 40.86 $\mu\text{mol}$ )于EtOAc/HCl(2M, 2mL)中的溶液。在25°C下将所述混合物搅拌1小时。LCMS显示所需的质量。在真空中浓缩所述混合物。残余物通过制备型HPLC(FA)纯化以产生实例18。针对 $[\text{M}+1]^+$  ( $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$ )计算的MS质量要求值 $m/z$  438.1, LCMS实测值 $m/z$  438.2;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, MeOD)  $\delta$  7.86(s, 1H), 6.78-6.71(m, 2H), 4.32(s, 2H), 3.72(s, 3H), 3.18(td,  $J=6.8, 13.7\text{Hz}$ , 1H), 1.27(d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 6H)。

[0553] 方案D:6-((4-胺基-2,6-二氯苯基)硫基)-4-异丙基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(19h)



[0554]



[0555] 二甲基硫代胺甲酸O-(2,6-二氯-4-硝基苯基)酯(19a)。向2,6-二氯-4-硝基苯酚(1g, 4.81mmol)于DMF(20mL)中的溶液添加NaH(288.44mg, 7.21mmol, 60%纯度)。然后在20℃下将所述混合物搅拌1小时。然后将N,N-二甲基硫胺基甲酰氯(950.81mg, 7.69mmol)添加到所述混合物中。在20℃下将所述混合物搅拌16小时。所述混合物用EtOAc(20mL\*2)萃取。经组合的有机层用盐水(15mL)清洗,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩。残余物通过管柱硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=20:1到5:1)纯化以产生19a。<sup>1</sup>HNMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.28(s, 2H) 3.50(s, 3H) 3.44(s, 3H)。

[0556] 二甲基硫代胺甲酸S-(2,6-二氯-4-硝基苯基)酯(19b)。将二甲基硫代胺甲酸O-(2,6-二氯-4-硝基苯基)酯(19a)(0.9g, 3.05mmol)添加到烧瓶中并在200℃下搅拌4小时。LCMS显示所需的MS。将所述混合物冷却到20℃以产生19b。所述粗反应产物可直接用于下一步骤中。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.44(s, 2H) 3.13(br s, 3H) 2.95(br s, 3H)。

[0557] 二甲基硫代胺甲酸O-(2,6-二氯-4-硝基苯基)酯(19c)。向二甲基硫代胺甲酸S-(2,6-二氯-4-硝基苯基)酯(19b)(0.8g, 2.71mmol)于AcOH(10mL)、2-丙醇(20mL)及H<sub>2</sub>O(10mL)中的溶液添加Fe(1.06g, 18.97mmol)。然后在95℃下将所述混合物搅拌2小时。将所述混合物冷却到20℃,及将饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液添加到所述混合物中直到pH=8~9并过滤。然后在真空中浓缩滤液以移除大部分溶剂。然后残余物用H<sub>2</sub>O(50mL)及EtOAc(50mL\*2)萃取。经组合的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在真空中过滤并浓缩以产生19c。所述产物可直接用于下一步骤中。<sup>1</sup>HNMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ6.73(s, 2H) 3.98(br s, 2H) 2.90-3.25(m, 6H)。

[0558] 4-胺基-2,6-二氯苯硫酚(19d)。向二甲基硫代胺甲酸O-(2,6-二氯-4-硝基苯基)酯(19c)(0.7g, 2.64mmol)于EtOH(20mL)中的溶液添加KOH(3M, 20mL)。然后在100℃下使所述混合物回流16小时。LCMS显示所述反应已完成。将所述混合物冷却到20℃,并将HCl溶液

(1M) 添加到所述混合物中直到pH=2~3。所述混合物用EtOAc (50mL) 萃取。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生19d。所述产物可直接用于下一步骤中。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.27 (s, 2H) 6.70 (s, 2H) 4.23 (s, 1H) 3.70 (br s, 2H)。

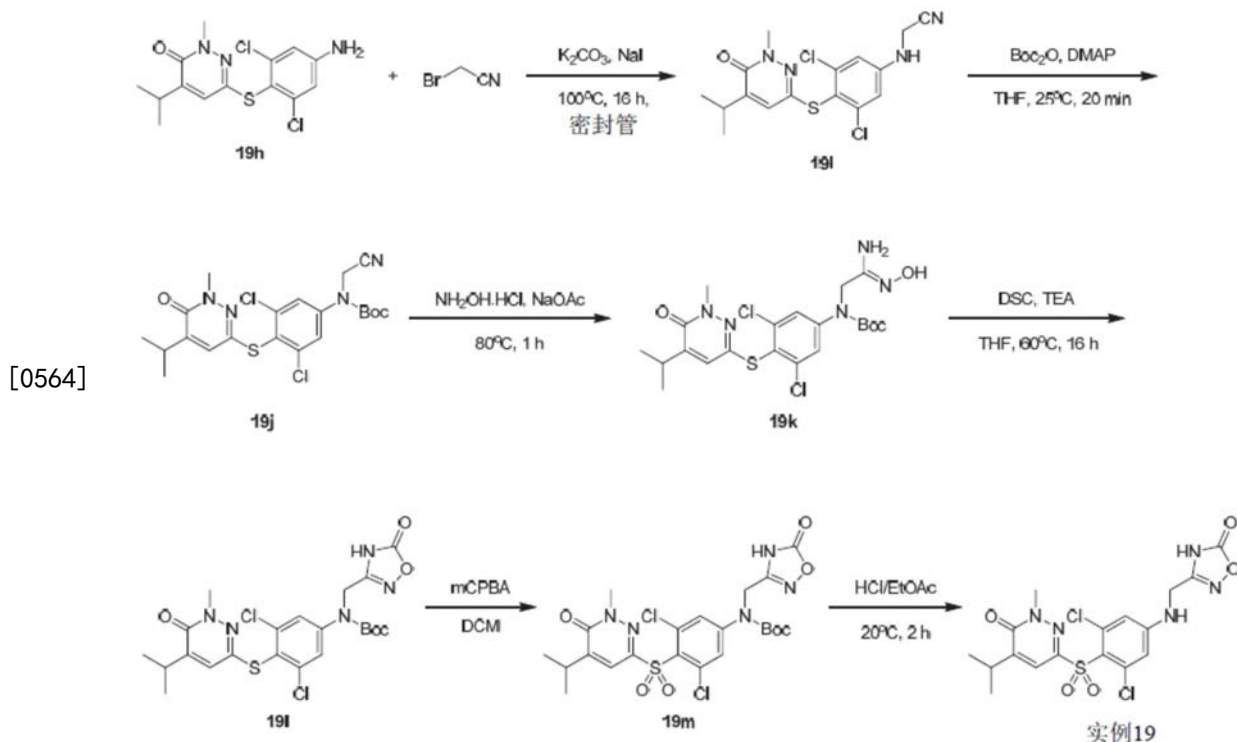
[0559] 3,5-二氯-4-((6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基) 硫基) 苯胺 (19e)。向4-氨基-2,6-二氯苯硫酚 (19d) (520mg, 2.68mmol) 及3,6-二氯-4-异丙基哒嗪 (1a) (511.90mg, 2.68mmol) 于DMSO (15mL) 中的溶液添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.11g, 8.04mmol)。然后在95℃下将所述混合物搅拌16小时。冷却到室温后, 所述混合物用水 (50mL) 稀释并用EtOAc (50mL\*2) 萃取。经组合的有机层用盐水 (30mL) 清洗, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在真空中浓缩。残余物通过制备型TLC (石油醚: 乙酸乙酯=2:1) 纯化以产生19e。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 7.01 (s, 1H) 6.78 (s, 2H) 4.10 (br s, 2H) 3.14-3.27 (m, 1H) 1.23 (d, J=6.84Hz, 6H)。

[0560] 2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基) 硫基) 苯基) 异吲哚啉-1,3-二酮 (19f)。向3,5-二氯-4-((6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基) 硫基) 苯胺 (19e) (1g, 2.87mmol) 及异苯并呋喃-1,3-二酮 (424.79mg, 2.87mmol) 于HOAc (8mL) 中的混合物添加NaOAc (1.18g, 14.34mmol)。在120℃下将所述混合物搅拌16小时。在减压下浓缩所述反应混合物以移除AcOH。将固体溶解于水中并NaHCO<sub>3</sub> (10mL) 将pH调整到9。然后将所述混合物分配于乙酸乙酯 (30mL) 之间, 进行两次。经组合的有机相用盐水 (10mL\*3) 清洗, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在真空中浓缩。将固体搅拌于乙酸乙酯 (10mL) 及石油醚 (50mL) 中, 然后过滤并干燥以产生19f。所述产物无需进一步纯化即可直接用于下一步骤中。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.00-8.05 (m, 2H) 7.93-7.97 (m, 2H) 7.84 (s, 2H) 7.32 (d, J=0.86Hz, 1H) 3.01 (五重峰, J=6.79Hz, 1H) 1.14 (d, J=6.85Hz, 6H)。

[0561] 2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基) 硫基) -苯基) 异吲哚啉-1,3-二酮 (19g)。在120℃下将2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基) 硫基) 苯基) 异吲哚啉-1,3-二酮 (19f) (955mg, 2.07mmol) 于DMF-DMA (8mL) 中的溶液搅拌16小时。在真空中浓缩所述混合物以产生残余物。将残余物分配于乙酸乙酯 (10mL) 与H<sub>2</sub>O (3mL) 之间, 进行两次。经组合的有机相用盐水 (5mL\*3) 清洗, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生19g。所述产物无需进一步纯化即可直接用于下一步骤中。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S) 计算的MS质量要求值m/z 474.0, LCMS实测值m/z 474.0。

[0562] 6-((4-氨基-2,6-二氯苯基) 硫基) -4-异丙基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮 (19h)。在70℃下将2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基) 硫基) -苯基) 异吲哚啉-1,3-二酮 (19g) (980mg, 2.07mmol) 及丁-1-胺 (453.29mg, 6.20mmol, 612.55μL) 于MeOH (2mL) 中的混合物搅拌1小时。在真空中浓缩所述混合物以产生残余物。残余物通过制备型TLC (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 纯化以产生19h。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S) 计算的MS质量要求值m/z 344.0, LCMS实测值m/z 344.1; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ6.85 (d, J=0.73Hz, 1H) 6.80 (s, 2H) 3.64 (s, 3H) 3.09 (qd, J=7.01, 6.48Hz, 1H) 1.12 (d, J=6.97Hz, 6H)。

[0563] 实例19:3-(((3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基) 磺酰基) 苯基) 胺基) 甲基) -1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



[0565] 2-((3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)硫基)苯基)胺基)乙腈(19i)。向6-((4-氨基-2,6-二氯苯基)硫基)-4-异丙基-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(19h)(420mg,1.22mmol)于ACN(3mL)中的溶液添加2-溴乙腈(731.69mg,6.10mmol,406.49μL)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(337.23mg,2.44mmol)及NaI(365.75mg,2.44mmol)。在100℃下将所述混合物搅拌16小时。使所述悬浮液滤过硅藻土垫及滤饼用EtOAc(10mL\*3)清洗。将经组合的滤液浓缩到干燥以产生残余物。残余物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化以产生19i。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>)计算的MS质量要求值m/z 383.3,LCMS实测值m/z383.0;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ6.82(s,2H)6.79(d,J=0.73Hz,1H)4.39(d,J=6.85Hz,1H)4.12-4.24(m,2H)3.77(s,1H)3.67(s,3H)3.11-3.20(m,1H)1.16(d,J=6.85Hz,6H)。

[0566] (氰基甲基)(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)硫基)苯基)胺甲酸叔丁酯(19j)。在25℃下向2-((3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)硫基)苯基)胺基)乙腈(19i)(420mg,1.10mmol)于THF(3mL)中的溶液添加DMAP(133.87mg,1.10mmol)及Boc<sub>2</sub>O(717.45mg,3.29mmol)。在25℃下将所述混合物搅拌20分钟。将所述混合物分配于乙酸乙酯10mL与H<sub>2</sub>O 3mL之间,进行两次。经组合的有机相用盐水(5mL\*3)清洗,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩。残余物通过制备型TLC(SiO<sub>2</sub>,石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化以产生19j。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ7.46(s,2H)6.84(s,1H)4.53(s,2H)3.64(s,3H)3.18(dt,J=13.66,6.80Hz,1H)1.53(s,9H)1.18(d,J=6.85Hz,6H)。

[0567] (Z)-(2-氨基-2-(羟基亚胺基)乙基)(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)硫基)苯基)胺甲酸叔丁酯(19k)。在25℃下向(氰基甲基)(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)硫基)苯基)胺甲酸叔丁酯(19j)(250mg,517.16μmol,1当量)于DMF(3mL)中的溶液添加NH<sub>2</sub>OH.HCl(287.50mg,4.14mmol,8当量)及NaOAc(339.38mg,4.14mmol,8当量)。在80℃下将所述混合物搅拌1小时。在减压下浓

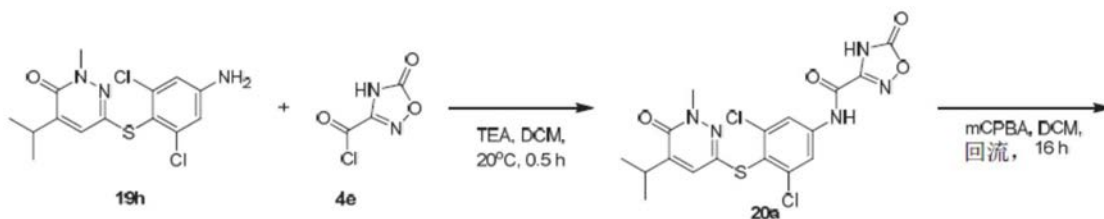
缩所述反应混合物以移除DMF。残余物用水(5mL)稀释并用乙酸乙酯(15mL,两次)萃取。经组合的有机相用盐水(5mL\*3)清洗,用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在真空中浓缩以产生残余物。残余物通过制备型TLC( $\text{SiO}_2$ ,石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化以产生19k。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.99(s,1H)7.60(s,2H)7.05(d, $J=0.66\text{Hz}$ ,1H)4.31(s,2H)3.59(s,3H)3.11(dt, $J=13.67,6.84\text{Hz}$ ,1H)1.49(s,9H)1.17(d, $J=7.06\text{Hz}$ ,6H)。

[0568] (3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)硫基)苯基)((5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸叔丁酯(19l)。向(Z)-(2-氨基-2-(羟基亚胺基)乙基)(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)硫基)苯基)胺甲酸叔丁酯(19k)(220mg,425.99 $\mu\text{mol}$ )于THF(4mL)中的溶液添加DSC(141.86mg,553.79 $\mu\text{mol}$ )及TEA(86.21mg,851.99 $\mu\text{mol}$ ,118.59 $\mu\text{L}$ )。在60 $^\circ\text{C}$ 下将所述混合物搅拌16小时。在真空中浓缩所述混合物以产生残余物。残余物通过制备型TLC( $\text{SiO}_2$ ,DCM:MeOH=10:1)纯化以产生19l。针对 $[\text{M}+1]^+$ ( $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ )计算的MS质量要求值 $m/z$  542.4,LCMS实测值 $m/z$ 542.1; $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 7.63(s,2H)7.04(d, $J=0.73\text{Hz}$ ,1H)4.82(s,2H)3.58(s,3H)3.07-3.15(m,1H)1.48(s,9H)1.16(d, $J=6.85\text{Hz}$ ,6H)。

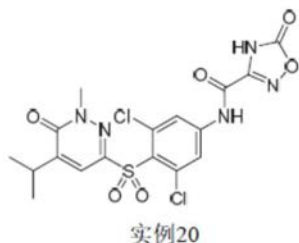
[0569] (3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)磺酰基)苯基)((5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸叔丁酯(19m)。向(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)硫基)苯基)((5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸叔丁酯(19l)(20mg,36.87 $\mu\text{mol}$ )于DCM(2mL)中的溶液添加m-CPBA(37.43mg,184.35 $\mu\text{mol}$ ,85%纯度)。然后在60 $^\circ\text{C}$ 下将所述混合物搅拌48小时。所述反应混合物通过在20 $^\circ\text{C}$ 下添加 $\text{Na}_2\text{SO}_3$ (23mg)淬灭并搅拌30分钟。然后在减压下浓缩所述混合物以产生19m。针对 $[\text{M}+1]^+$ ( $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ )计算的MS质量要求值 $m/z$  574.4,LCMS实测值 $m/z$  574.1。所述产物无需进一步纯化即可直接用于下一步骤中。

[0570] 3-(((3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)磺酰基)苯基)胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(实例19)。在20 $^\circ\text{C}$ 下将(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)磺酰基)苯基)((5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸叔丁酯(19m)(20mg,34.82 $\mu\text{mol}$ )于HCl/EtOAc(4M,2mL)中的溶液搅拌2小时。在真空中浓缩所述混合物以产生残余物。残余物通过制备型HPLC(管柱:Luna C18 100\*30 5 $\mu$ ;流动相:[水(0.04% HCl)-ACN];B%:20%到50%,11min)纯化以产生实例19。针对 $[\text{M}+1]^+$ ( $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ )计算的MS质量要求值 $m/z$  474.3,LCMS实测值 $m/z$  474.0; $^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 7.74(s,1H)6.83(s,2H)4.38(s,2H)3.72(s,3H)3.13(br d, $J=1.71\text{Hz}$ ,1H)1.24(d, $J=6.85\text{Hz}$ ,6H)。

[0571] 实例20:N-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)磺酰基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



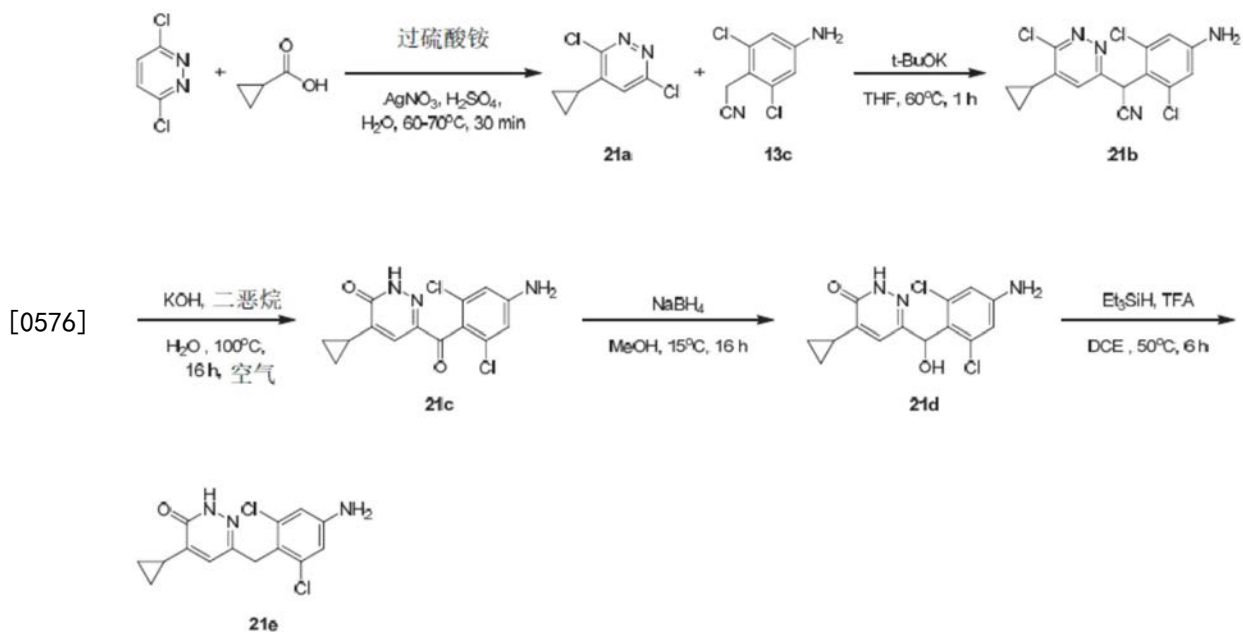
[0572]



[0573] N-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)硫基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺 (20a)。向6-((4-氨基-2,6-二氯苯基)硫基)-4-异丙基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮 (19h) (20mg, 58.10 $\mu$ mol) 于DCM (5mL) 中的混合物添加TEA (29.39mg, 290.48 $\mu$ mol, 40.43 $\mu$ L) 及5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-羧基氯 (4e) (8.63mg, 58.10 $\mu$ mol), 在25 $^{\circ}$ C下将所述混合物搅拌0.2小时。将所述反应混合物分配于H<sub>2</sub>O (5mL) 与EtOAc (5mL) 之间。分离有机相, 用盐水 (5mL\*3) 清洗, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以产生残余物。所述粗产物通过逆相HPLC (0.1%FA条件) 纯化以产生20a。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S) 计算的MS质量要求值m/z 456.0, LCMS实测值m/z 456.1; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.94-8.14 (m, 2H) 7.07 (s, 1H) 3.52-3.64 (m, 3H) 3.05-3.18 (m, 1H) 1.17 (d, J=6.85Hz, 6H)。

[0574] N-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)磺酰基)-苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺 (实例20)。向N-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)硫基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺 (20a) (8mg, 17.53 $\mu$ mol) 于DCM (1mL) 中的混合物添加MCPBA (21.36mg, 105.19 $\mu$ mol, 85% 纯度), 在50 $^{\circ}$ C下将所述混合物搅拌16小时。在减压下浓缩所述反应混合物以产生残余物。残余物通过制备型HPLC (乙腈水溶液w/TFA) 纯化以产生实例20。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S) 计算的MS质量要求值m/z 488.0, LCMS实测值m/z 488.1; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  11.40-11.66 (m, 1H) 8.09-8.13 (m, 2H) 7.72-7.75 (m, 1H) 3.62-3.65 (m, 3H) 3.08-3.11 (m, 1H) 1.16-1.21 (m, 6H)。

[0575] 方案E: 6-(4-氨基-2,6-二氯苯基)-4-环丙基哒嗪-3(2H)-酮 (21e)



[0577] 3,6-二氯-4-环丙基哒嗪 (21a)。在60℃下将 $\text{H}_2\text{SO}_4$  (9.88g, 100.69mmol) 添加到3,6-二氯哒嗪 (5g, 33.56mmol)、环丙烷羧酸 (2.89g, 33.56mmol) 及 $\text{AgNO}_3$  (5.70g, 33.56mmol) 于 $\text{H}_2\text{O}$  (100mL) 中的溶液, 然后在70℃下将于 $\text{H}_2\text{O}$  (100mL) 中的过硫酸铵 (22.98g, 100.69mmol) 添加到所述混合物, 在70℃下将所得的混合物搅拌30分钟。所述混合物用乙酸乙酯 (100mL\*2) 萃取, 经组合的有机相用盐水 (100mL) 清洗, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并浓缩, 残余物通过MPLC (硅胶, 石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 纯化以产生21a。 $^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$  6.94 (s, 1H), 2.27-2.14 (m, 1H), 1.37-1.23 (m, 2H), 0.91-0.77 (m, 2H)。

[0578] 2-(4-氨基-2,6-二氯苯基)-2-(6-氯-5-环丙基哒嗪-3-基) 乙腈 (21b)。在60℃下向3,6-二氯-4-环丙基哒嗪 (21a) (0.4g, 2.12mmol) 及2-(4-氨基-2,6-二氯苯基) 乙腈 (13c) (467.96mg, 2.33mmol) 于THF (10mL) 中的溶液滴加t-BuOK (1M, 4.23mL), 在60℃下将所得的混合物搅拌40分钟。冷却后, 所述混合物用乙酸乙酯 (20mL) 稀释, 用盐水 (20mL) 清洗, 有机相经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并浓缩, 残余物通过硅胶色谱法 (石油醚: 乙酸乙酯=2:1) 纯化以产生21b。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.00 (s, 1H), 6.71-6.68 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.25-1.19 (m, 2H), 0.88-0.75 (m, 2H)。

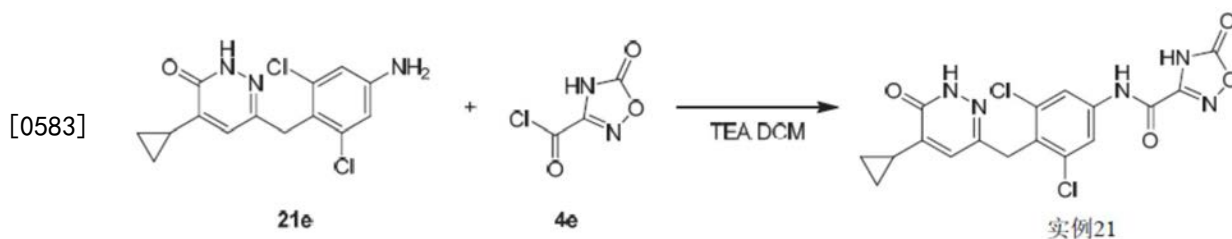
[0579] 6-(4-氨基-2,6-二氯苯甲酰基)-4-环丙基哒嗪-3(2H)-酮 (21c)。向2-(4-氨基-2,6-二氯苯基)-2-(6-氯-5-环丙基哒嗪-3-基) 乙腈 (21b) (365mg, 1.03mmol) 于二噁烷 (5mL) 及 $\text{H}_2\text{O}$  (10mL) 中的溶液添加KOH (1.16g, 20.64mmol)。在100℃下在 $\text{O}_2$ 下将所述混合物搅拌16小时。LCMS显示一个具有所需MS的主峰。在减压下浓缩所述反应混合物以移除二噁烷。残余物用HCl水溶液2M稀释以调整pH=5到7并用EtOAc (20mL\*4) 萃取。经组合的有机层用盐水20mL清洗, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并在减压下浓缩以产生21c。针对 $[\text{M}+1]^+$  ( $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ ) 计算的MS质量要求值m/z 324.0, LCMS实测值m/z 324.1。

[0580] 6-((4-氨基-2,6-二氯苯基)(羟基)甲基)-4-环丙基哒嗪-3(2H)-酮 (21d)。在0℃下向6-(4-氨基-2,6-二氯苯甲酰基)-4-环丙基哒嗪-3(2H)-酮 (21c) (100mg, 308.49 $\mu\text{mol}$ ) 于MeOH (5mL) 中的溶液添加 $\text{NaBH}_4$  (116.70mg, 3.08mmol)。在15℃下将所述混合物搅拌16小时。LCMS检测所需的MS。在减压下浓缩所述反应混合物以移除MeOH。残余物用水 (5mL) 稀释

并用EtOAc (10mL\*3) 萃取。经组合的有机层用盐水 (5mL) 清洗, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以产生残余物。残余物通过制备型TLC (SiO<sub>2</sub>, 乙酸乙酯: 石油醚=2:1, TLC) 纯化以产生21d。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 326.1, LCMS实测值m/z 326.1; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.58 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.07-6.05 (m, 1H), 6.02-6.00 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.01 (br dd, J=2.8, 8.5Hz, 2H), 0.81 (br t, J=6.0Hz, 2H)。

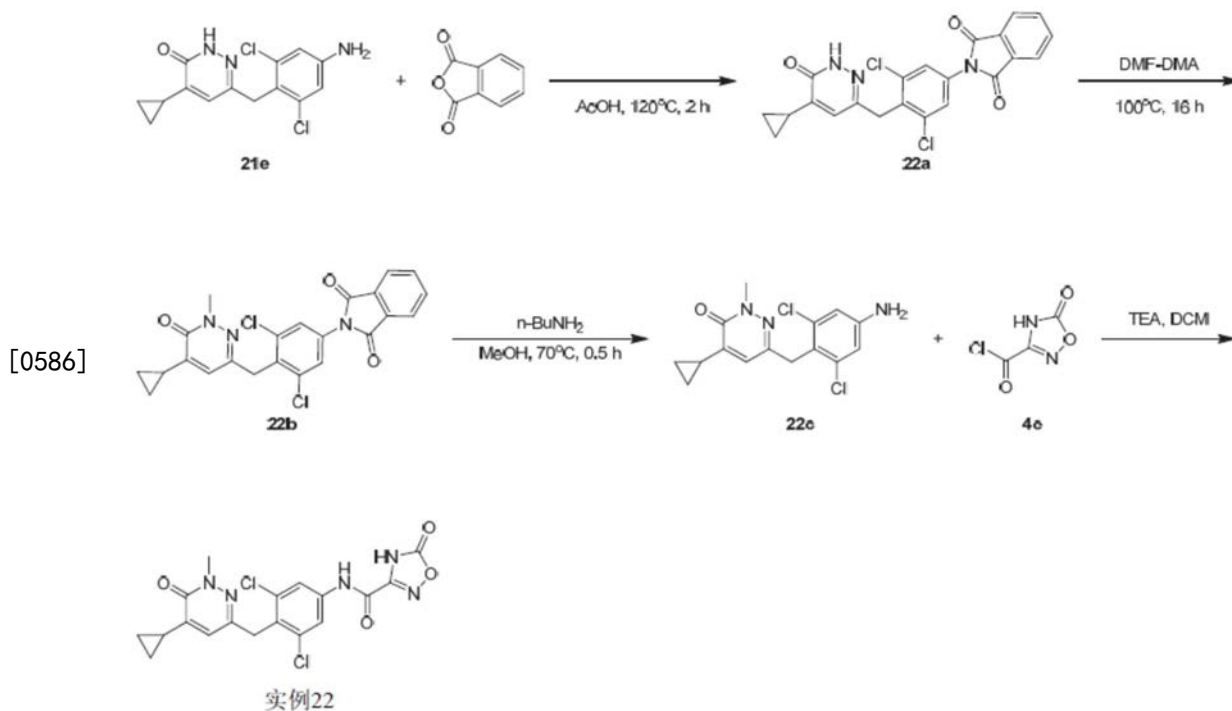
[0581] 6-(4-氨基-2,6-二氯苯甲基)-4-环丙基吡嗪-3(2H)-酮(21e)。向6-(4-氨基-2,6-二氯苯基)(羟基)甲基)-4-环丙基吡嗪-3(2H)-酮(21d) (50mg, 153.29umol) 于TFA (1mL) 及DCE (5mL) 中的溶液添加Et<sub>3</sub>SiH (89.12mg, 766.46umol)。在50℃下将所述混合物搅拌6小时。LCMS显示一个具有所需MS的主峰。所述反应混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub> (5mL) 稀释并用DCM (10mL\*2) 萃取。经组合的有机层用盐水 (5mL) 清洗, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以产生残余物。残余物通过制备型TLC (SiO<sub>2</sub>, 乙酸乙酯: 石油醚=2:1; TLC) 纯化以产生21e。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O) 计算的MS质量要求值m/z 310.0, LCMS实测值m/z 310.1; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.39 (br s, 2H), 6.68 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.12-1.06 (m, 2H), 0.85-0.79 (m, 2H)。

[0582] 实例21: N-(3,5-二氯-4-((5-环丙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0584] N-(3,5-二氯-4-((5-环丙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例21)。向6-(4-氨基-2,6-二氯苯甲基)-4-环丙基吡嗪-3(2H)-酮(21e) (16mg, 51.58umol) 于DCM (2mL) 中的溶液添加TEA (15.66mg, 154.75umol) 及5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-羰基氯(4e) (11.49mg, 77.37umol)。在25℃下将所述混合物搅拌0.5小时。LCMS显示所需的MS。在减压下浓缩所述反应混合物以产生残余物。残余物通过制备型HPLC(管柱:Xtimate C18 150\*25mm\*5μm; 流动相:[水(10mm NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B%: 20%到40%, 10min) 纯化以产生实例21。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 422.0, LCMS实测值m/z 422.0; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.86 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.10-1.04 (m, 2H), 0.85-0.79 (m, 2H)。

[0585] 实例22: N-(3,5-二氯-4-((5-环丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0587] 2-(3,5-二氯-4-((5-环丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基)苯基)异吡啶啉-1,3-二酮 (22a)。向6-(4-氨基-2,6-二氯苯甲基)-4-环丙基哒嗪-3(2H)-酮 (21e) (44mg, 141.85 $\mu$ mol) 于AcOH (3mL) 中的溶液添加异苯并咪唑-1,3-二酮 (22.06mg, 148.95 $\mu$ mol)。在120 $^{\circ}$ C下将所述混合物搅拌2小时。TLC显示形成一个新斑点。在减压下浓缩所述反应混合物以移除AcOH。残余物用水2mL稀释并添加饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液到经修饰的pH=9~10。所述悬浮液用EtOAc 20mL (5mL\*4) 萃取,经组合的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以产生呈淡黄色油的22a,其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 440.1,LCMS实测值m/z 440.1。

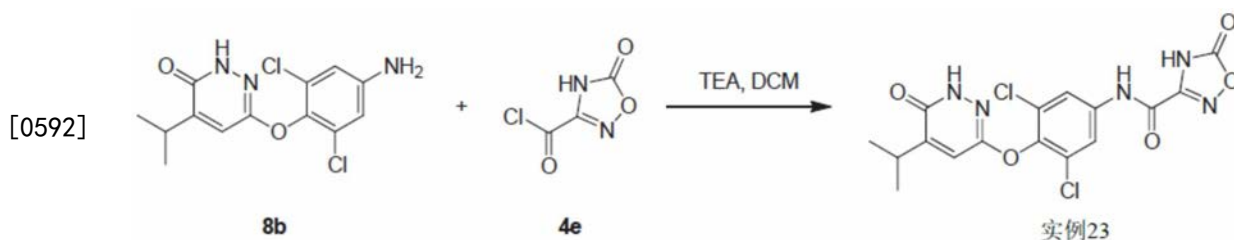
[0588] 2-(3,5-二氯-4-((5-环丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基)苯基)异吡啶啉-1,3-二酮 (22b)。将2-(3,5-二氯-4-((5-环丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基)苯基)异吡啶啉-1,3-二酮 (22a) (70mg, 158.99 $\mu$ mol) 于DMF-DMA (5mL) 中的溶液脱气并用N<sub>2</sub>冲洗3次,及然后在100 $^{\circ}$ C下在N<sub>2</sub>气氛下将所述混合物搅拌3小时。LCMS显示22a完全消耗及一个具有所需MS的主峰。在减压下浓缩所述反应混合物以移除DMF-DMA,及然后所述混合物以产生残余物。残余物用H<sub>2</sub>O 5mL稀释并用EtOAc 20mL (5mL\*4) 萃取。经组合的有机层用盐水5mL清洗,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以产生呈淡黄色胶状物的22b,其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 454.1, LCMS实测值m/z 454.0。

[0589] 6-(4-氨基-2,6-二氯苯甲基)-4-环丙基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮 (22c)。向2-(3,5-二氯-4-((5-环丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基)苯基)异吡啶啉-1,3-二酮 (22b) (100mg, 154.08 $\mu$ mol) 于MeOH (3mL) 中的溶液添加N-丁胺 (33.81mg, 462.24 $\mu$ mol)。在70 $^{\circ}$ C下将所述混合物搅拌0.5小时。LCMS检测所需的MS。在减压下浓缩所述反应混合物以移除溶剂。残余物通过制备型TLC (SiO<sub>2</sub>, 石油醚:乙酸乙酯; TLC) 纯化以产生22c。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O) 计算的MS质量要求值m/z 324.1,LCMS实测值m/z 324.0;<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 6.70-6.65 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.79 (br s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.24-

2.13 (m, 1H), 1.07-0.99 (m, 2H), 0.75-0.66 (m, 2H)。

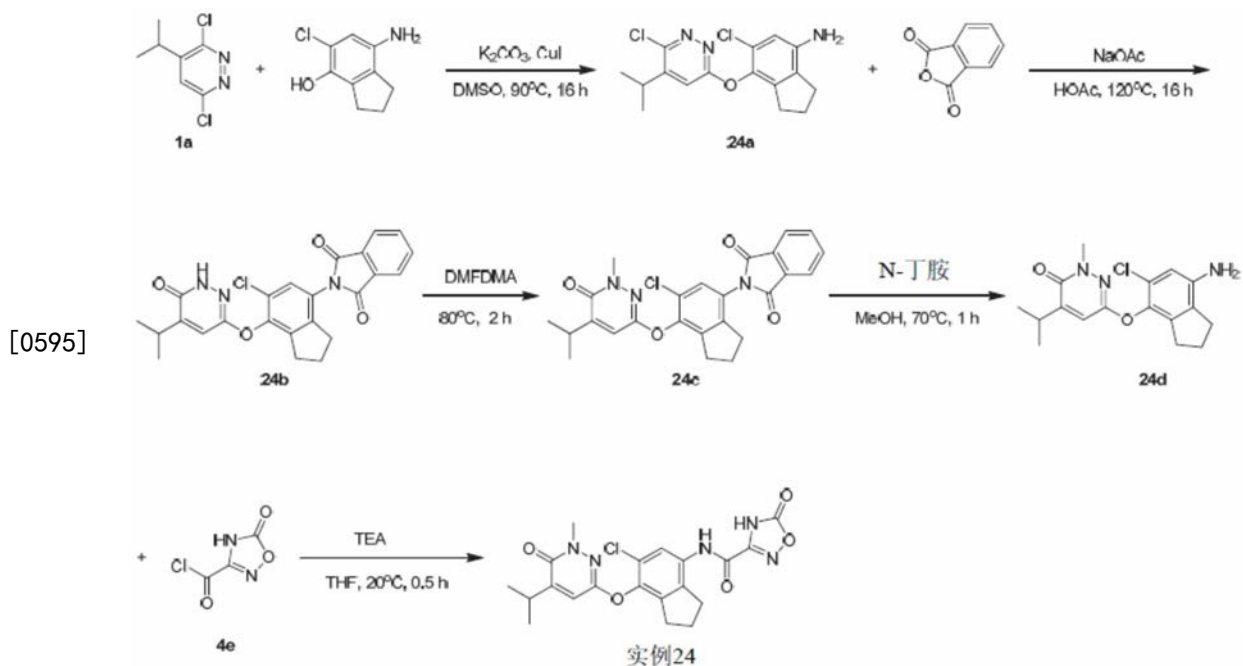
[0590] N-(3,5-二氯-4-((5-环丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例22)。向6-(4-氨基-2,6-二氯苯甲基)-4-环丙基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(22c)(10mg, 30.84 $\mu$ mol)于DCM(2mL)中的溶液添加TEA(9.36mg, 92.53 $\mu$ mol, 12.88 $\mu$ L)及5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-羰基氯(4e)(6.87mg, 46.27 $\mu$ mol)。在25 $^{\circ}$ C下将所述混合物搅拌0.5小时。LCMS显示所需的MS。在减压下浓缩所述反应混合物以产生残余物。残余物通过HPLC检查并通过制备型HPLC(管柱:Waters Xbridge 150\*255 $\mu$ ;流动相:[水(10mm  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN];B%:5%到35%, 14min)纯化以产生呈白色固体的实例22。针对 $[\text{M}+1]^+$ ( $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$ )计算的MS质量要求值m/z 436.0, LCMS实测值m/z 436.0;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 7.87 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.11-1.04 (m, 2H), 0.83-0.75 (m, 2H)。

[0591] 实例23:N-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0593] N-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例23)。向3-(4-氨基-2,6-二氯-苯氧基)-5-异丙基-1H-哒嗪-6-酮(8b)(13.7g, 43.61mmol)于THF(140mL)中的溶液添加TEA(13.24g, 130.82mmol)及5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-羰基氯(4e)(9.71g, 65.41mmol)。在20 $^{\circ}$ C下将所述混合物搅拌0.5小时。LCMS显示具有所需MS的峰。在减压下浓缩所述反应混合物以产生粗产物。在80 $^{\circ}$ C下用EtOAc(100mL)将所述粗产物研磨30min, 及然后冷却到20 $^{\circ}$ C。过滤所述悬浮液且滤饼用EtOAc(5mL\*3)清洗并浓缩到干燥以产生实例23。针对 $[\text{M}+1]^+$ ( $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$ )计算的MS质量要求值m/z 426.0, LCMS实测值m/z 426.0;  $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 7.92 (s, 2H), 7.33 (d, J=0.9Hz, 1H), 3.21-3.13 (m, 1H), 1.29 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0594] 实例24:N-(6-氯-7-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0596] 6-氯-7-(6-氯-5-异丙基-哒嗪-3-基)氧基-茛满-4-胺(24a)。用 $N_2$ 将于DMA(15mL)中的7-氨基-5-氯-茛满-4-醇(0.39g, 2.12mmol)、3,6-二氯-4-异丙基-哒嗪(1a)(405.77mg, 2.12mmol)、CuI(40.45mg, 212.38 $\mu$ mol)及 $K_2CO_3$ (440.28mg, 3.19mmol)脱气及然后在 $N_2$ 下加热到100 $^\circ$ C, 历时16小时。LCMS显示反应已完成, 且所需的MS经检测。使所述混合物滤过硅藻土垫, 用乙酸乙酯(20mL\*2)清洗。经组合的有机相用盐水(20mL)清洗, 经 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化以产生24a。针对 $[M+1]^+$ ( $C_{16}H_{17}Cl_2N_3O$ )计算的MS质量要求值m/z 338.1, LCMS实测值m/z 338.1。 $^1H$ NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.53(s, 1H), 6.56(s, 1H), 5.15(br s, 2H), 3.14(td, J=6.8, 13.6Hz, 1H), 2.68(br t, J=7.3Hz, 2H), 2.60(br t, J=7.4Hz, 2H), 2.03-1.95(m, 2H), 1.27(d, J=6.7Hz, 6H)。

[0597] 2-[6-氯-7-[(5-异丙基-6-氧代-1H-哒嗪-3-基)氧基]茛满-4-基]异吲哚啉-1,3-二酮(24b)。向6-氯-7-(6-氯-5-异丙基-哒嗪-3-基)氧基-茛满-4-胺(24a)(120mg, 354.79 $\mu$ mol)及异苯并呋喃-1,3-二酮(52.55mg, 354.79 $\mu$ mol)于NaOAc(101.87mg, 1.24mmol)中的混合物添加AcOH(1mL)。在120 $^\circ$ C下将所述混合物搅拌16小时。在减压下浓缩所述反应混合物以移除AcOH。将固体溶解于水中并用 $NaHCO_3$ (10mL)将pH调整到9。然后将所述混合物分配于乙酸乙酯(30mL)之间。进行两次。经组合的有机相用盐水(10mL\*3)清洗, 用无水 $Na_2SO_4$ 干燥, 在真空中过滤并浓缩以产生24b。所述产物无需进一步纯化即可直接用于下一步骤中。针对 $[M+1]^+$ ( $C_{24}H_{20}ClN_3O_4$ )计算的MS质量要求值m/z 450.1, LCMS实测值m/z 450.2。

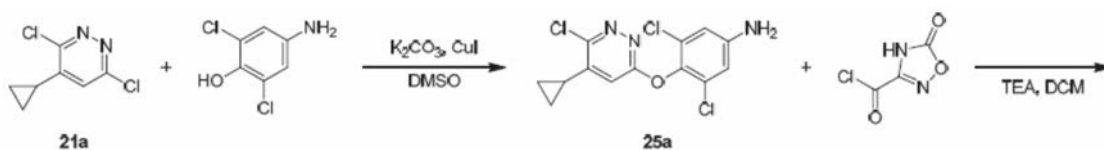
[0598] 2-[6-氯-7-(5-异丙基-1-甲基-6-氧代-哒嗪-3-基)氧基-茛满-4-基]异吲哚啉-1,3-二酮(24c)。在80 $^\circ$ C下将2-[6-氯-7-[(5-异丙基-6-氧代-1H-哒嗪-3-基)氧基]茛满-4-基]异吲哚啉-1,3-二酮(24b)(150mg, 333.42 $\mu$ mol)于DMFDMA(2mL)中的溶液搅拌2小时。在真空中浓缩所述混合物。将残余物分配于乙酸乙酯10mL与 $H_2O$  3mL之间, 进行两次。经组合的滤液用盐水(20mL)清洗, 并浓缩有机相以产生24c, 所述粗产物可直接用于下一步骤中。针对 $[M+1]^+$ ( $C_{25}H_{22}ClN_3O_4$ )计算的MS质量要求值m/z 464.1, LCMS实测值m/z 464.2。

[0599] 6-(7-氨基-5-氯-茛满-4-基)氧基-4-异丙基-2-甲基-哒嗪-3-酮(24d)。在25℃下将2-[6-氯-7-(5-异丙基-1-甲基-6-氧代-哒嗪-3-基)氧基-茛满-4-基]异吡啶啉-1,3-二酮(24c)(100mg,215.56 $\mu$ mol)及N-丁胺(15.77mg,215.56 $\mu$ mol)于MeOH(2mL)中的混合物搅拌1小时。在真空中浓缩所述混合物。残余物通过制备型TLC(SiO<sub>2</sub>,石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化以产生24d。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)计算的MS质量要求值m/z 334.1,LCMS实测值m/z 334.1。

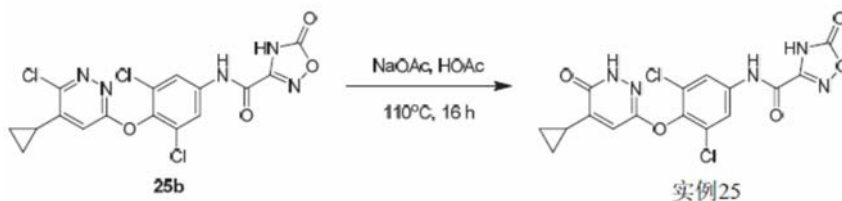
[0600] N-(6-氯-7-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺

[0601] (实例24)。向24d(10mg,29.96 $\mu$ mol,1当量)于THF(5mL)中的溶液添加TEA(9.09mg,89.87 $\mu$ mol,12.51 $\mu$ L)及5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-羰基氯(4e)(6.67mg,44.94 $\mu$ mol)。在25℃下将所述混合物搅拌0.5小时。所述反应混合物通过在25℃下添加MeOH(1mL)淬灭,及然后在减压下浓缩以产生残余物。残余物通过HPLC检查及然后通过制备型HPLC(管柱:Luna C18 100\*30 5 $\mu$ ;流动相:[水(0.04% HCl)-ACN];B%:35%到60%,12min)纯化以产生实例24。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>)计算的MS质量要求值m/z 446.1,LCMS实测值m/z 446.2;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ 7.55(s,1H),7.27(s,1H),3.50(s,3H),3.20-3.12(m,1H),2.94(br t,J=7.4Hz,2H),2.87(br t,J=7.3Hz,2H),2.17-2.12(m,2H),1.27(d,J=6.8Hz,6H)。

[0602] 实例25:N-(3,5-二氯-4-((5-环丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0603]



[0604] 3,5-二氯-4-((6-氯-5-环丙基哒嗪-3-基)氧基)苯胺(25a)。

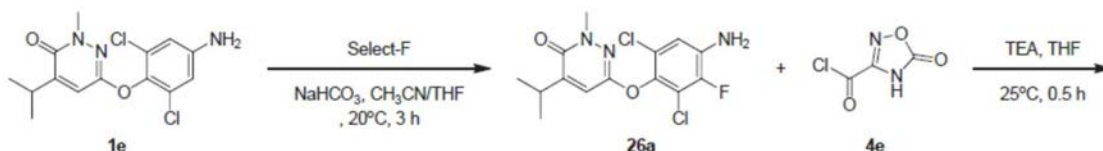
[0605] 将于DMA(5mL)中的3,6-二氯-4-环丙基-哒嗪(1g,5.29mmol)(21a)、4-氨基-2,6-二氯-苯酚(941.67mg,5.29mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.10g,7.93mmol)及CuI(201.49mg,1.06mmol)脱气及然后在N<sub>2</sub>下加热到100℃,历时16小时。滤除固体并向滤液添加水(20mL)及用乙酸乙酯(15mL\*2)萃取。经组合的有机层用盐水(20mL)清洗,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化以产生25a。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O)计算的MS质量要求值m/z 330.0,LCMS实测值m/z 329.9/331.9;

[0606] N-(3,5-二氯-4-((5-环丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(25b)。向5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-羧酸(11.80mg,90.75 $\mu$ mol)于THF(2mL)中的溶液添加一滴DMF,然后在0℃下添加(COCl)<sub>2</sub>(11.52mg,90.75 $\mu$ mol,7.94 $\mu$ L,1.5当量),在25℃下将所述混合物搅拌1小时,在25℃下将所述溶液添加到3,5-二氯-4-((6-氯-5-环丙基哒嗪-3-基)氧基)苯胺(25a)(20mg,

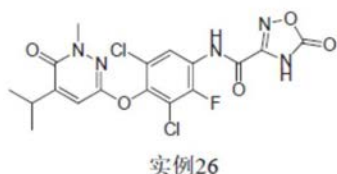
60.50umol) 及TEA (18.37mg, 181.50umol, 25.26μL) 于DCM (3mL) 中的混合物, 在25℃下将所得的混合物搅拌30分钟。浓缩所述混合物, 残余物通过制备型TLC (二氯甲烷: 甲醇=10:1) 纯化以产生25b。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 442.0, LCMS实测值m/z 442.0。

[0607] N-(3,5-二氯-4-((5-环丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺 (实例25)。将N-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-环丙基哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺 (25b) (30mg, 67.78umol) 及NaOAc (33.36mg, 406.65umol) 于HOAc (3mL) 中的混合物加热到110℃, 历时16小时。浓缩所述混合物。残余物通过制备型HPLC (中性) 纯化以产生实例25。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 424.2, LCMS实测值m/z 424.2; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ7.92 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.23-1.14 (m, 2H), 1.04-0.94 (m, 2H)。

[0608] 实例26: N-(3,5-二氯-2-氟-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0609]

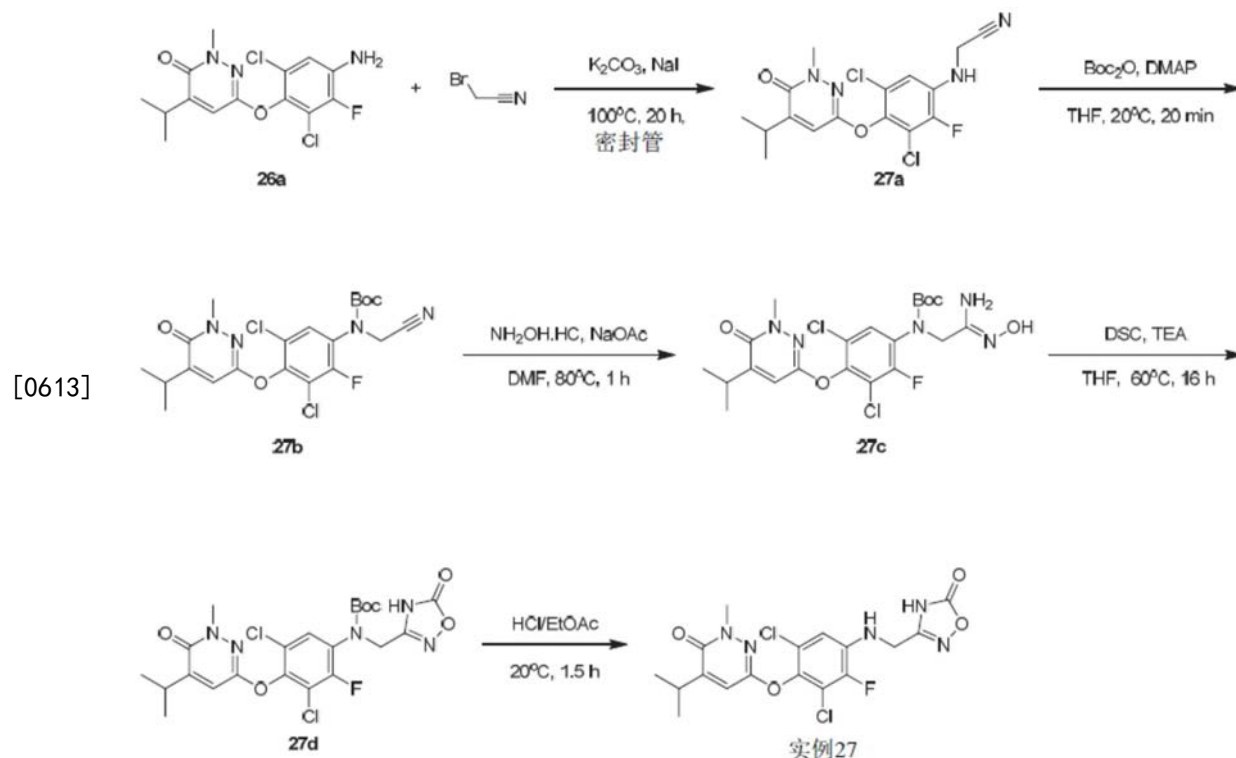


[0610] 6-(4-氨基-2,6-二氯-3-氟苯氧基)-4-异丙基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮 (26a)。在氮气氛围下向6-(4-氨基-2,6-二氯-苯氧基)-4-异丙基-2-甲基-哒嗪-3-酮 (1e) (20g, 60.94mmol) 于CH<sub>3</sub>CN (200mL) 及THF (60mL) 中的悬浮液添加NaHCO<sub>3</sub> (15.36g, 182.82mmol)。通过分批添加向所得的溶液添加Select F (21.59g, 60.94mmol), 历时30min。在20℃下将所述混合物搅拌16小时。将所述反应混合物分配于H<sub>2</sub>O 200mL与EtOAc 300mL之间。分离有机相, 用盐水 (100mL) 清洗, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以产生残余物。残余物通过管柱色谱法 (SiO<sub>2</sub>, 石油醚/乙酸乙酯=4/1到1/1; TLC) 纯化以产生26a。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 346.0, LCMS实测值m/z 346.0; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.02 (s, 1H), 6.80 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.89 (br s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.24 (quind, J=6.8, 13.5Hz, 1H), 1.26 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0611] N-(3,5-二氯-2-氟-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺 (实例26)。向6-(4-氨基-2,6-二氯-3-氟-苯氧基)-4-异丙基-2-甲基-哒嗪-3-酮 (26a) (13g, 37.55mmol) 于THF (130mL) 中的溶液添加TEA (11.40g, 112.66mmol) 及5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-羰基氯 (4e) (8.37g, 56.33mmol)。在20℃下将所述混合物搅拌0.5小时。LCMS显示具有所需MS的峰。用1M HCl将所述混合物稀释到经修饰的pH 6到7并用EtOAc 300mL (100mL\*3) 萃取。经组合的有机层用盐水150mL清洗, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤以产生淡黄色液体。在减压下浓缩所述淡黄色液体以移除溶剂且直

到所述固体完全溶解。在20℃下将所述混合物搅拌1小时并过滤以产生实例26。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 458.0, LCMS实测值m/z 458.0; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.30 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.24-3.12 (m, 1H), 1.28 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0612] 实例27: 3-(((3,5-二氯-2-氟-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



[0614] 2-(((3,5-二氯-2-氟-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)乙腈(27a)。向6-(4-胺基-2,6-二氯-3-氟苯氧基)-4-异丙基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(26a)(20mg, 57.77μmol)于ACN(2mL)中的溶液添加2-溴乙腈(52.26mg, 435.72μmol, 29.03μL)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(24.09mg, 174.29μmol)及NaI(26.12mg, 174.29μmol)。在100℃下将所述混合物搅拌20小时。使所述悬浮液滤过硅藻土垫及滤饼用EtOAc(5mL\*3)清洗。将经组合的滤液浓缩到干燥以产生残余物。残余物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化以产生27a。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 385.2, LCMS实测值m/z 385.0; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.04 (s, 1H) 6.81 (d, J=8.16Hz, 1H) 4.38-4.50 (m, 1H) 4.21 (d, J=7.06Hz, 2H) 3.54 (s, 3H) 3.24 (dt, J=13.62, 6.75Hz, 1H) 1.26-1.28 (m, 6H)。

[0615] (氰基甲基)(3,5-二氯-2-氟-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)胺甲酸叔丁酯(27b)。在20℃下向2-(((3,5-二氯-2-氟-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)乙腈(27a)(20mg, 51.92μmol)于THF(3mL)中的溶液添加DMAP(6.34mg, 51.92μmol)及Boc<sub>2</sub>O(33.99mg, 155.76μmol, 35.78μL)。在20℃下将所述混合物搅拌20分钟。在真空中浓缩所述混合物以产生残余物。残余物通过制备型TLC(SiO<sub>2</sub>, 石油醚:乙酸乙酯=2:1)纯化以产生27b。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 485.3, LCMS实测值m/z 485.2;

[0616] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.43 (br s, 1H) 7.07 (s, 1H) 4.52 (br s, 2H) 3.52 (s, 3H)

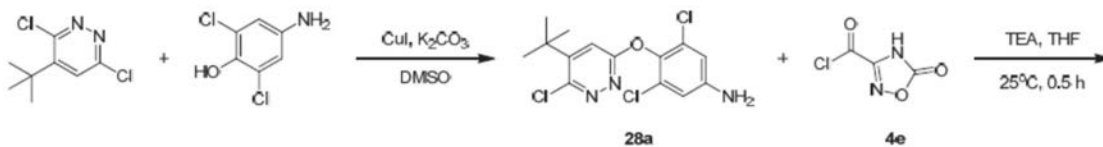
3.26 (dt,  $J=13.66, 6.92\text{Hz}$ , 1H) 1.25-1.47 (m, 15H)。

[0617] (Z)-2-氨基-2-(羟基亚胺基)乙基(3,5-二氯-2-氟-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)胺甲酸叔丁酯(27c)。在20℃下向(氰基甲基)(3,5-二氯-2-氟-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)胺甲酸叔丁酯(27b) (20mg, 41.21 $\mu\text{mol}$ )于DMF(2mL)中的溶液添加 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (22.91mg, 329.67 $\mu\text{mol}$ )及NaOAc (27.04mg, 329.67 $\mu\text{mol}$ )。在80℃下将所述混合物搅拌1小时。在减压下浓缩所述反应混合物以移除DMF。将残余物分配于乙酸乙酯10mL与 $\text{H}_2\text{O}$  5mL之间,进行两次。经组合的有机相用盐水(5mL\*3)清洗,用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在真空中浓缩。残余物通过制备型TLC( $\text{SiO}_2$ ,石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化以产生27c。针对 $[\text{M}+1]^+$  ( $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_5$ )计算的MS质量要求值 $m/z$  518.4,LCMS实测值 $m/z$  518.0。

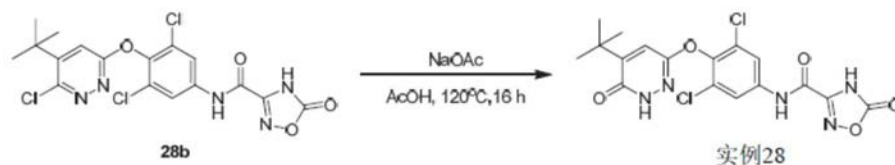
[0618] (3,5-二氯-2-氟-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)((5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸叔丁酯(27d)。向(Z)-2-氨基-2-(羟基亚胺基)乙基(3,5-二氯-2-氟-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)胺甲酸叔丁酯(27c) (20mg, 38.58 $\mu\text{mol}$ )于THF(3mL)中的溶液添加DSC (12.85mg, 50.16 $\mu\text{mol}$ )及TEA (7.81mg, 77.17 $\mu\text{mol}$ , 10.74 $\mu\text{L}$ )。在60℃下将所述混合物搅拌16小时。在真空中浓缩所述混合物以产生残余物。残余物通过制备型TLC( $\text{SiO}_2$ ,DCM:MeOH=10:1, $\text{P}_1:\text{R}_f=0.3$ )纯化以产生27d。针对 $[\text{M}+1]^+$  ( $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_6$ )计算的MS质量要求值 $m/z$  544.4,LCMS实测值 $m/z$  544.0。

[0619] 3-(((3,5-二氯-2-氟-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)胺基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(实例27)。在20℃下将(3,5-二氯-2-氟-4-((5-异丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)((5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)胺甲酸叔丁酯(27d) (8mg, 14.70 $\mu\text{mol}$ )于HCl/EtOAc(2mL)中的溶液搅拌1.5小时。在真空中浓缩所述混合物以产生残余物。残余物通过制备型HPLC(管柱:Luna C18 100\*30 5 $\mu$ ;流动相:[水(0.04% HCl)-ACN];B%:30%到60%,12min)纯化以产生实例27。针对 $[\text{M}+1]^+$  ( $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_4$ )计算的MS质量要求值 $m/z$  444.2,LCMS实测值 $m/z$  444.0; $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.27 (s, 1H) 6.91 (d,  $J=8.33\text{Hz}$ , 1H) 4.38 (s, 2H) 3.49 (s, 3H) 3.13-3.21 (m, 1H) 1.26 (d,  $J=7.02\text{Hz}$ , 6H)。

[0620] 实例28:N-(4-((5-(叔丁基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)-3,5-二氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0621]



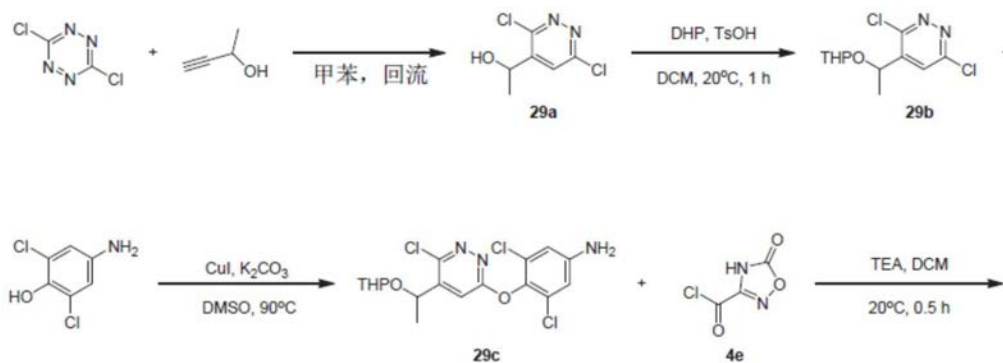
[0622] 4-((5-(叔丁基)-6-氯吡嗪-3-基)氧基)-3,5-二氯苯胺(28a)。向4-(叔丁基)-3,5-二氯吡嗪(200mg, 0.975mmol)于DMSO(5mL)中的溶液添加4-氨基-2,6-二氯苯酚

(173.61mg, 0.975mmol)、 $K_2CO_3$  (404.34mg, 2.93mmol) 及  $CuI$  (111.44mg, 0.585mmol), 在  $90^\circ C$  下在  $N_2$  气氛下将所述混合物搅拌 16 小时。溶剂用  $EtOAc$  (10mL) 及  $H_2O$  (10mL) 稀释, 用  $EA$  (10mL\*2) 萃取, 有机层用盐水 (20mL\*2) 清洗, 经  $Na_2SO_4$  干燥, 有机层经  $Na_2SO_4$  干燥, 在真空中浓缩以获得粗产物。所述粗产物用制备型 TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1) 纯化以产生 28a。针对  $[M+1]^+$  ( $C_{14}H_{14}Cl_3N_3O$ ) 计算的 MS 质量要求值  $m/z$  346.6, LCMS 实测值  $m/z$  346.6;  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.51 (s, 9H), 6.67 (s, 2H), 7.24 (s, 1H)。

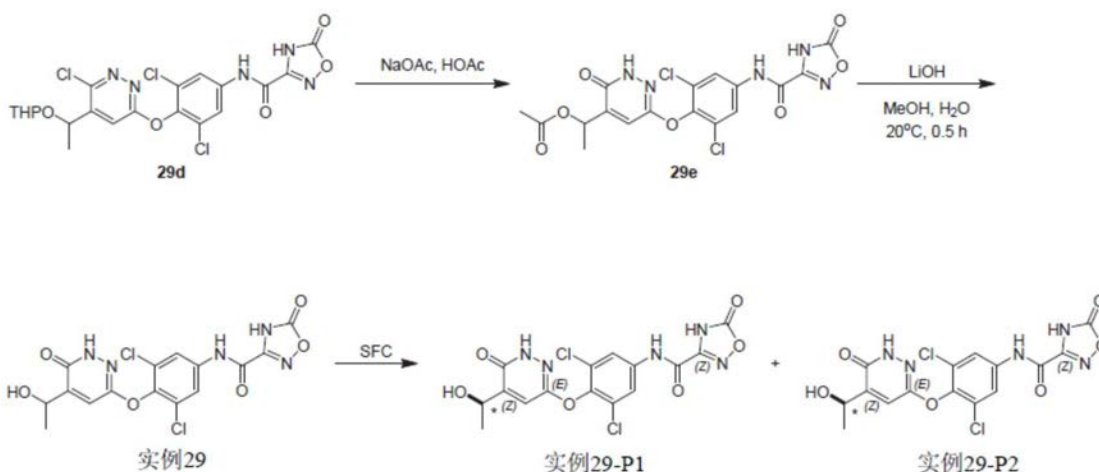
[0623] N-(4-((5-(叔丁基)-6-氯吡嗪-3-基)氧基)-3,5-二氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺 (28b)。在  $N_2$  气氛下向 4-((5-(叔丁基)-6-氯吡嗪-3-基)氧基)-3,5-二氯苯胺 (28a) (100mg, 288.48mmol) 于 THF (2mL) 中的混合物添加于 DCM (2mL) 中的 TEA (87.58mg, 865.45umol)、5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-羰基氯 (4e) (64.26mg, 432.73umol)。在  $20^\circ C$  下在  $N_2$  下将所述混合物搅拌 0.5 小时。将所述混合物倒入  $H_2O$  (10mL) 中且所得的混合物用  $EtOAc$  (10mL\*3) 萃取, 有机层用盐水 (20mL\*2) 清洗, 经  $Na_2SO_4$  干燥, 过滤, 在真空中浓缩以获得粗产物 28c。所述粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。针对  $[M+1]^+$  ( $C_{17}H_{14}Cl_3N_5O_4$ ) 计算的 MS 质量要求值  $m/z$  458.1, LCMS 实测值  $m/z$  458.1。

[0624] N-(4-((5-(叔丁基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)-3,5-二氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺 (实例 28)。向 N-(4-((5-(叔丁基)-6-氯吡嗪-3-基)氧基)-3,5-二氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺 (140mg, 305.2umol) 于 HOAc (10mL) 中的混合物添加 NaOAc (125.19mg, 1.53mmol)。然后在  $120^\circ C$  下将所述混合物搅拌 16 小时。在真空中移除溶剂以获得粗产物。所述粗产物用制备型 HPLC ( $CH_3CN$  于  $H_2O$  中, 40%) 纯化。以获得实例 28 (9.9mg, 7.4% 产率)。针对  $[M+1]^+$  ( $C_{17}H_{15}Cl_2N_5O_5$ ) 计算的 MS 质量要求值  $m/z$  440.2, LCMS 实测值  $m/z$  440.2;  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1.44 (s, 9H), 7.32 (s, 1H), 7.92 (s, 2H)。

[0625] 实例 29 (P1 及 P2): N-(3,5-二氯-4-((5-(1-羟基乙基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0626]



[0627] 1-(3,6-二氯哒嗪-4-基)乙醇(29a)。向3,6-二氯-1,2,4,5-四嗪(500mg, 3.31mmol)于甲苯(3mL)中的溶液添加丁-3-炔-2-醇(278.59mg, 3.97mmol)。在110°C下在密封管下将所述混合物搅拌16小时。在减压下浓缩所述反应混合物以产生残余物。残余物通过制备型TLC( $\text{SiO}_2$ , 石油醚:乙酸乙酯=1:1, TLC)纯化以产生29a。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82 (d,  $J=1.0\text{Hz}$ , 1H), 5.14 (dq,  $J=4.2, 6.3\text{Hz}$ , 1H), 2.38 (d,  $J=3.4\text{Hz}$ , 1H), 1.56 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H)。

[0628] 3,6-二氯-4-(1-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)哒嗪(29b)。向1-(3,6-二氯哒嗪-4-基)乙醇(29a)(300mg, 1.55mmol)及DHP(653.68mg, 7.77mmol, 710.52 $\mu\text{L}$ )于DCM(10mL)中的溶液添加TsOH(13.38mg, 77.71 $\mu\text{mol}$ )。在20°C下将所述混合物搅拌1小时。在减压下浓缩所述反应混合物以产生残余物。残余物通过制备型TLC( $\text{SiO}_2$ , 石油醚/乙酸乙酯=5:1, 根据TLC)纯化以产生29b。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.10 (q,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H), 4.98 (q,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 4.81 (br d,  $J=4.6\text{Hz}$ , 1H), 4.47 (br s, 1H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.67-3.53 (m, 2H), 3.47-3.40 (m, 1H), 1.95-1.55 (m, 12H), 1.53 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H), 1.46 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H)。

[0629] 3,5-二氯-4-((6-氯-5-(1-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)哒嗪-3-基)氧基)苯胺(29c)。向4-胺基-2,6-二氯-苯酚(167.00mg, 938.13 $\mu\text{mol}$ )及3,6-二氯-4-(1-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)哒嗪(29b)(200mg, 721.64 $\mu\text{mol}$ )于DMSO(5mL)中的溶液添加 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (299.21mg, 2.16mmol)及CuI(82.46mg, 432.98 $\mu\text{mol}$ )，将所述溶液脱气并用 $\text{N}_2$ 冲洗3次，及然后在90°C下在 $\text{N}_2$ 气氛下将所述混合物搅拌2小时。LCMS检测一个具有所需MS的主峰。所述反

应混合物用H<sub>2</sub>O 5mL稀释并用乙酸乙酯30mL (10mL\*3) 萃取。经组合的有机层用盐水10mL清洗,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以产生残余物。残余物通过制备型TLC (SiO<sub>2</sub>,石油醚:乙酸乙酯=1:1,TLC) 纯化以产生29c。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.55 (s,1H),7.37 (s,1H),6.68 (s,4H),5.10 (q,J=6.6Hz,1H),5.00 (q,J=6.4Hz,1H),4.90-4.85 (m,1H),4.52 (t,J=3.6Hz,1H),3.96 (ddd,J=3.8,7.5,11.2Hz,1H),3.81 (br d,J=2.4Hz,4H),3.65 (ddd,J=3.2,8.0,11.3Hz,1H),3.61-3.54 (m,1H),3.47-3.40 (m,1H),1.96-1.60 (m,12H),1.55 (d,J=6.5Hz,3H),1.49 (d,J=6.4Hz,3H)。

[0630] N-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-(1-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(29d)。向3,5-二氯-4-((6-氯-5-(1-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)哒嗪-3-基)氧基)苯胺(29c) (250mg,597.08umol) 于DCM (5mL) 中的溶液添加TEA (181.26mg,1.79mmol,249.32μL) 及5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-羰基氯(4e) (133.00mg,895.63umol)。在25℃下将所述混合物搅拌0.5小时。在减压下浓缩所述反应混合物以产生残余物。残余物通过制备型TLC (SiO<sub>2</sub>,DCM:MeOH=10:1,根据TLC) 纯化以产生29d。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 530.0,LCMS实测值m/z 529.9。

[0631] 1-(6-(2,6-二氯-4-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺基)苯氧基)-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-4-基)乙酸乙酯(29e)。向N-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-(1-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(29d) (60mg,90.44umol) 于AcOH (3mL) 中的溶液添加NaOAc (37.09mg,452.19umol)。在120℃下将所述混合物搅拌16小时。在减压下浓缩所述反应混合物以移除AcOH且然后产生29e,其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 470.0,LCMS实测值m/z 470.0。

[0632] N-(3,5-二氯-4-(5-(1-羟基乙基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例29)。向1-(6-(2,6-二氯-4-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺基)苯氧基)-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-4-基)乙酸乙酯(29e) (105mg,223.30umol) 于MeOH (3mL) 及H<sub>2</sub>O (0.5mL) 中的溶液添加LiOH·H<sub>2</sub>O (18.74mg,446.60umol)。在25℃下将所述混合物搅拌1小时。LCMS检测所需的MS。在减压下浓缩所述反应混合物以移除MeOH。用6M HCl将残余物稀释到经修饰的pH=6到8并用EtOAc (5mL\*4) 萃取,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以产生残余物。残余物通过制备型HPLC(管柱:Luna C18 100\*30 5u;流动相:[水(10mm NH<sub>4</sub>HC03)-ACN];B%:1%到40%,12min) 纯化以产生实例29。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 428.0,LCMS实测值m/z 428.0;<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.28 (s,1H),11.31 (s,1H),7.99 (s,2H),7.40 (d,J=1.1Hz,1H),5.49 (br s,1H),4.70 (q,J=6.1Hz,1H),1.33 (d,J=6.4Hz,3H)。

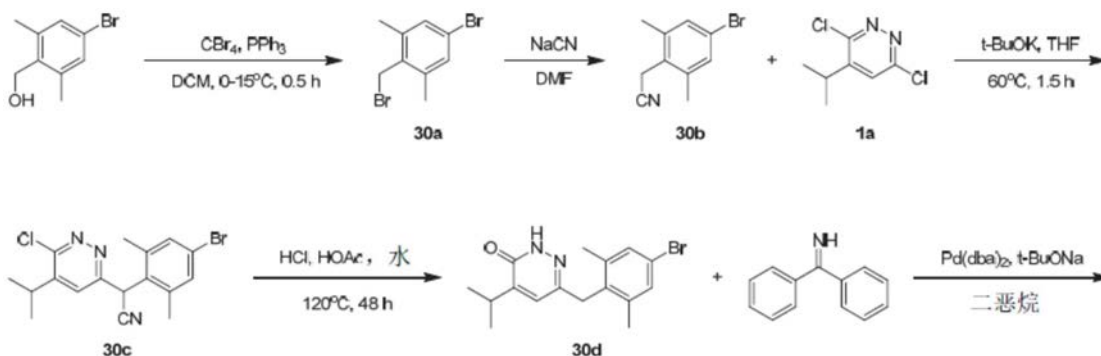
[0633] (R)-N-(3,5-二氯-4-(5-(1-羟基乙基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例29-P1) 及(S)-N-(3,5-二氯-4-(5-(1-羟基乙基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例29-P2)。N-(3,5-二氯-4-(5-(1-羟基乙基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例29) 经检查并通过手性SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm\*30mm,10μm);流动相:[0.1%NH<sub>3</sub>\*H<sub>2</sub>O MeOH];B%:

40%到40%,10min)纯化以产生实例29-P1及实例29-P2。

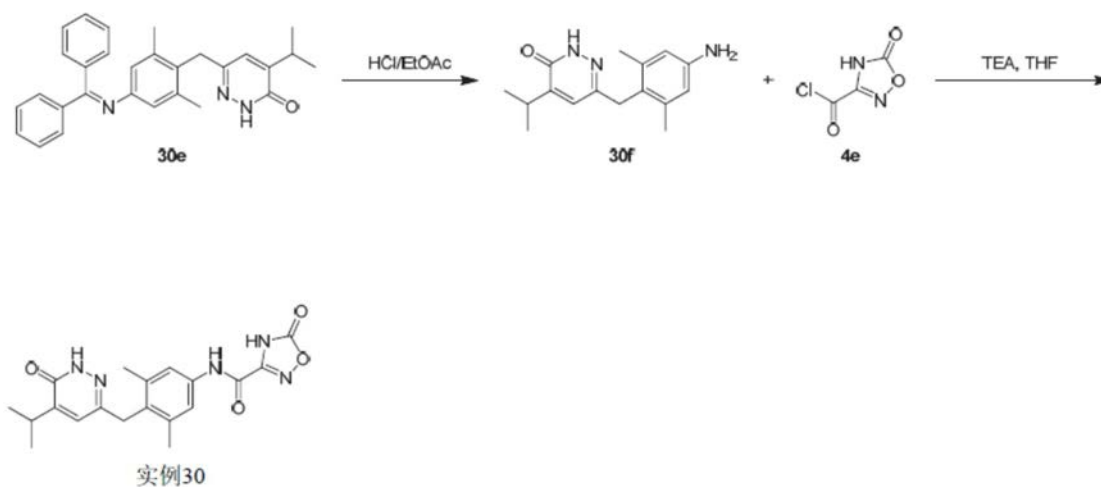
[0634] 实例29-P1:针对 $[M+1]^+$  ( $C_{15}H_{11}Cl_2N_5O_6$ ) 计算的MS质量要求值 $m/z$  428.0,LCMS实测值 $m/z$  428.0; $^1H$  NMR (400MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.26 (s,1H),10.71 (br s,1H),8.06 (s,2H),7.39 (d, $J=1.3$ Hz,1H),5.49 (br d, $J=4.4$ Hz,1H),4.74-4.66 (m,1H),1.33 (d, $J=6.6$ Hz,3H)。

[0635] 实例29-P2:针对 $[M+1]^+$  ( $C_{15}H_{11}C_{12}N_5O_6$ ) 计算的MS质量要求值 $m/z$  428.0,LCMS实测值 $m/z$  427.9; $^1H$  NMR (400MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.26 (s,1H),10.74 (br s,1H),8.05 (s,2H),7.39 (d, $J=1.3$ Hz,1H),5.49 (br d, $J=4.4$ Hz,1H),4.75-4.66 (m,1H),1.33 (d, $J=6.4$ Hz,3H)。

[0636] 实例30:N-(4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基)-3,5-二甲基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0637]



[0638] 5-溴-2-(溴甲基)-1,3-二甲基苯 (30a)。向(4-溴-2,6-二甲基苯基)甲醇于DCM (30mL)中的溶液添加 $PPh_3$  (1.83g,6.97mmol)。然后将所述混合物冷却到0到5°C。然后将 $CBr_4$  (2.31g,6.97mmol)分批添加到所述混合物中。然后在15°C下在 $N_2$ 下将所述混合物搅拌0.5小时。在真空中浓缩所述混合物以产生残余物。残余物通过管柱色谱法( $SiO_2$ ,石油醚/乙酸乙酯=1/0到10:1,TLC)纯化以产生30a。 $^1H$  NMR (400MHz, $CDCl_3$ )  $\delta$ 7.21 (s,2H) 4.50 (s,2H) 2.39 (s,6H)。

[0639] 2-(4-溴-2,6-二甲基苯基)乙腈 (30b)。在15°C下向5-溴-2-(溴甲基)-1,3-二甲基苯 (30a) (1.26g,4.53mmol)于DMF (30mL)中的溶液添加NaCN (244.35mg,4.99mmol)。然后在15°C下将所述混合物搅拌16小时。将所述混合物分配于乙酸乙酯 (50mL)与 $NH_4Cl$ 水溶液 (20mL)之间,进行两次。经组合的有机相用盐水 (20mL\*3)清洗,用无水 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并在

真空中浓缩以产生残余物。残余物通过管柱色谱法( $\text{SiO}_2$ , 石油醚:乙酸乙酯=10:1到3:1, TLC)纯化以产生30b。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 7.28 (s, 2H) 3.79 (s, 2H) 2.38 (s, 6H)。

[0640] 2-(4-溴-2,6-二甲基苯基)-2-(6-氯-5-异丙基吡嗪-3-基)乙腈(30c)。在60°C下向2-(4-溴-2,6-二甲基苯基)乙腈(30b) (800mg, 3.57mmol) 及3,6-二氯-4-异丙基吡嗪(1a) (682.05mg, 3.57mmol) 于THF (10mL) 中的溶液滴加t-BuOK (1M, 7.14mL, 2当量), 将所得的混合物加热到60°C, 历时1小时。所述混合物用水 (20mL) 稀释并用乙酸乙酯 (50mL, 2x) 萃取。经组合的有机相用盐水 (10mL\*3) 清洗, 用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并浓缩。残余物通过管柱色谱法( $\text{SiO}_2$ , 石油醚:乙酸乙酯=10:1到3:1, TLC)纯化以产生30c。针对 $[\text{M}+1]^+$  ( $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrClN}_3$ ) 计算的MS质量要求值m/z 378.0, LCMS实测值m/z 378.2;  $^1\text{HNMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 7.34 (s, 3H) 7.21 (s, 1H) 6.28 (s, 1H) 3.01 (dt, J=13.54, 6.74Hz, 1H) 2.89 (dt, J=13.72, 6.89Hz, 1H) 2.27 (s, 6H) 1.27-1.30 (m, 6H)。

[0641] 6-(4-溴-2,6-二甲基苯甲基)-4-异丙基吡嗪-3(2H)-酮(30d)。将2-(4-溴-2,6-二甲基苯基)-2-(6-氯-5-异丙基吡嗪-3-基)乙腈(30c) (1g, 2.78mmol) 于AcOH (10mL)、 $\text{H}_2\text{O}$  (10mL) 及HCl (40mL) 中的溶液加热到120°C, 历时48小时。LCMS显示初始材料消耗且所需的MS经检测。3M NaOH在15°C下将所述混合物调整到pH~7, 过滤固体并干燥以产生30d。所述产物无需进一步纯化即可直接用于下一步骤中。针对 $[\text{M}+1]^+$  ( $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}$ ) 计算的MS质量要求值m/z 335.1, LCMS实测值m/z 335.2;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO)  $\delta$ 12.56 (s, 1H) 7.24 (s, 2H) 7.11 (s, 1H) 3.90 (s, 2H) 2.97 (五重峰, J=6.82Hz, 1H) 2.21 (s, 6H) 1.11 (d, J=6.85Hz, 6H)。

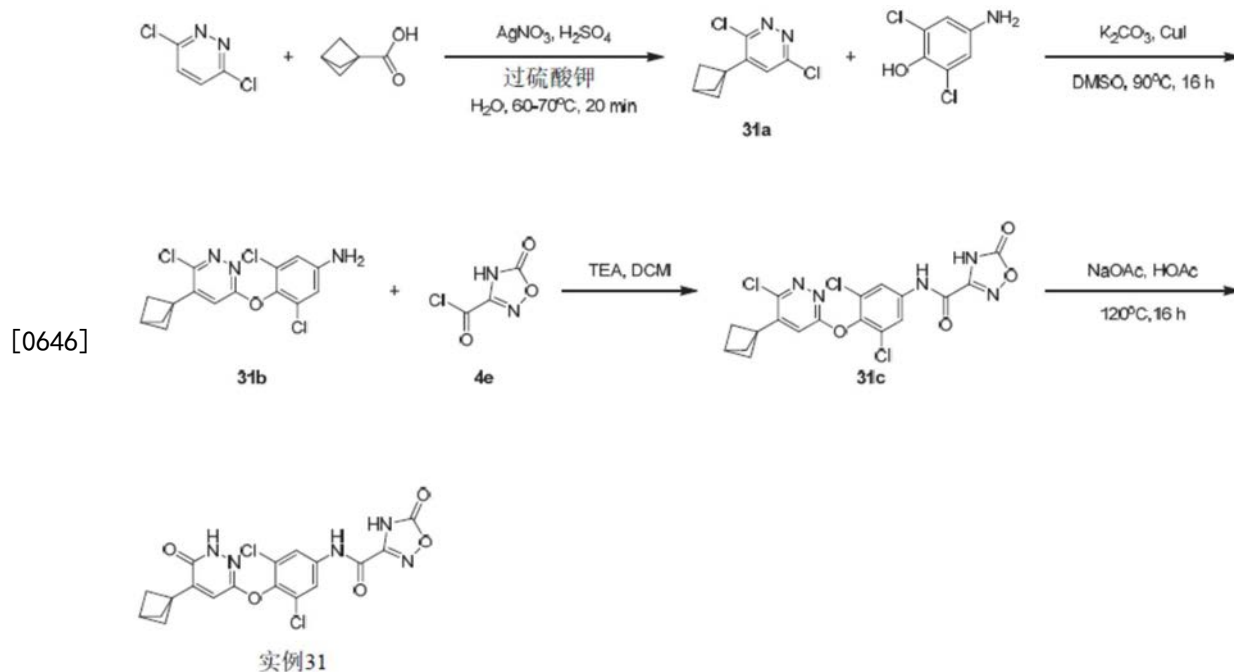
[0642] 6-(4-((二苯基亚甲基)胺基)-2,6-二甲基苯甲基)-4-异丙基吡嗪-3(2H)-酮(30e)。向6-(4-溴-2,6-二甲基苯甲基)-4-异丙基吡嗪-3(2H)-酮(30d) (100mg, 298.30 $\mu\text{mol}$ ) 及二苯甲酮亚胺 (54.06mg, 298.30 $\mu\text{mol}$ , 50.06 $\mu\text{L}$ ) 于二噁烷 (5mL) 中的溶液添加t-BuONa (43.00mg, 447.44 $\mu\text{mol}$ )、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (27.32mg, 29.83 $\mu\text{mol}$ ) 及Xantphos (17.26mg, 29.83 $\mu\text{mol}$ )。将所述混合物脱气且用 $\text{N}_2$ 冲洗3次并在80°C下搅拌16小时。将所述混合物分配于DCM (20mL) 与饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液 (10mL) 之间并用DCM萃取第二次。经组合的有机层用盐水 (10mL\*3) 清洗, 用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生30e。针对 $[\text{M}+1]^+$  ( $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$ ) 计算的MS质量要求值m/z 436.2, LCMS实测值m/z 436.4。所述残余物无需进一步纯化即可直接用于下一步骤中。

[0643] 6-(4-胺基-2,6-二甲基苯甲基)-4-异丙基吡嗪-3(2H)-酮(30f)。在15°C下将6-(4-((二苯基亚甲基)胺基)-2,6-二甲基苯甲基)-4-异丙基吡嗪-3(2H)-酮(30e) (100mg, 229.59 $\mu\text{mol}$ ) 于HCl/EtOAc (5mL) 中的溶液搅拌16小时。LCMS显示所需的MS经检测。所述混合物用水5mL稀释并添加 $\text{NaHCO}_3$ 饱和水溶液到经修饰的pH=9~10。所述悬浮液用EtOAc (15mL\*3) 萃取, 经组合的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 在减压下过滤并浓缩以产生残余物。残余物通过制备型TLC ( $\text{SiO}_2$ , 石油醚:乙酸乙酯) 纯化以产生30f。针对 $[\text{M}+1]^+$  ( $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ ) 计算的MS质量要求值m/z 272.2, LCMS实测值m/z 272.3;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 6.89 (s, 1H) 6.48 (s, 2H) 3.89 (s, 2H) 3.04 (dt, J=13.69, 6.72Hz, 1H) 2.18 (s, 5H) 1.11 (d, J=6.97Hz, 6H)。

[0644] N-(4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基)-3,5-二甲基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例30)。在15°C下向6-(4-胺基-2,6-二甲基苯甲基)-4-异丙基吡嗪-3(2H)-酮(30f) (10mg, 36.85 $\mu\text{mol}$ ) 于THF (1mL) 中的混合物添加TEA (14.92mg, 147.41 $\mu\text{mol}$ , 20.52 $\mu\text{L}$ ) 及5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-羰基氯(4e) (10.95mg,

73.70 $\mu\text{mol}$ )。在15 $^{\circ}\text{C}$ 下将所述混合物搅拌0.5小时。在真空中浓缩所述混合物以产生残余物。残余物通过制备型HPLC(管柱:Nano-micro Kromasil C18 100\*30mm 5 $\mu\text{m}$ ;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:30%到50%,12min)纯化以产生实例30。针对 $[\text{M}+1]^+$ ( $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4$ )计算的MS质量要求值 $m/z$  384.2,LCMS实测值 $m/z$  384.2; $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.41(s,2H)7.02(s,1H)4.86(s,19H)4.02(s,2H)3.07(dt, $J=13.72,6.77\text{Hz}$ ,1H)2.30(s,6H)1.15(d, $J=6.85\text{Hz}$ ,6H)。

[0645] 实例31:N-(4-((5-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)-3,5-二氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0647] 4-(双环[1.1.1]戊-1-基)-3,6-二氯吡嗪(31a)。在60 $^{\circ}\text{C}$ 下在 $\text{N}_2$ 下向3,6-二氯吡嗪(170mg,1.14mmol)及双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸(134.35mg,1.20mmol)于 $\text{H}_2\text{O}$ (5mL)中的混合物分批添加于 $\text{H}_2\text{O}$ (2.5mL)中的 $\text{AgNO}_3$ (193.84mg,1.14mmol)及过硫酸铵(286.44mg,1.26mmol)及 $\text{H}_2\text{SO}_4$ (335.75mg,3.42mmol,182.48 $\mu\text{L}$ )。在70 $^{\circ}\text{C}$ 下将所述混合物搅拌20分钟。冷却后,所述混合物用乙酸乙酯(5mL\*2)萃取,有机相用 $\text{NaHCO}_3$ (2mL),盐水(5mL)清洗,然后经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩。残余物通过管柱色谱法( $\text{SiO}_2$ ,石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化以产生31a。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.62(s,1H),2.66(s,1H),2.34(s,6H)。

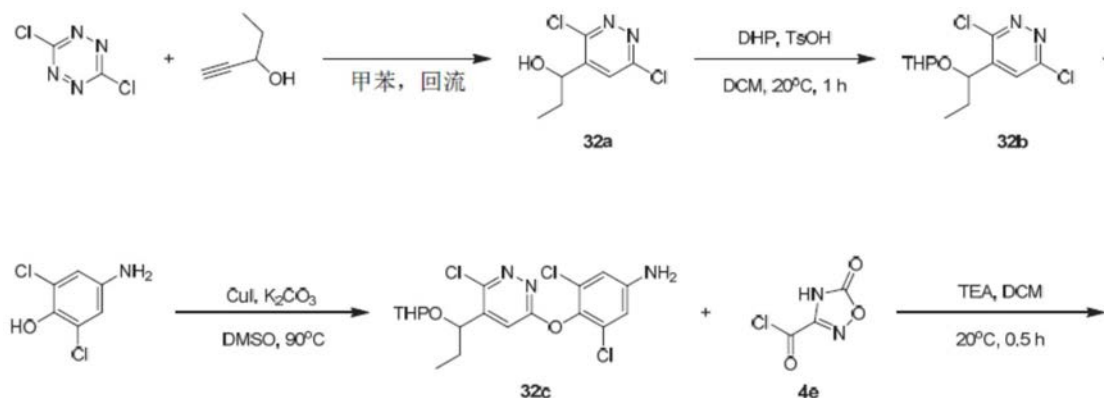
[0648] 4-((5-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-氯吡嗪-3-基)氧基)-3,5-二氯苯胺(31b)。在25 $^{\circ}\text{C}$ 下在 $\text{N}_2$ 下向于DMSO(9mL)中的4-(双环[1.1.1]戊-1-基)-3,6-二氯吡嗪(31a)(150mg,697.42 $\mu\text{mol}$ )及4-氨基-2,6-二氯苯酚(124.15mg,697.42 $\mu\text{mol}$ )分批添加 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (385.55mg,2.79mmol)及 $\text{CuI}$ (79.69mg,418.45 $\mu\text{mol}$ )。在90 $^{\circ}\text{C}$ 下将所述混合物搅拌16小时。将残余物分配于乙酸乙酯(20mL)与 $\text{H}_2\text{O}$ (5mL\*2)之间。经组合的有机相用盐水(5mL\*3)清洗,用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在真空中浓缩。所述固体通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化以产生31b。针对 $[\text{M}+1]^+$ ( $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}$ )计算的MS质量要求值 $m/z$  356.0,LCMS实测值 $m/z$  355.9。

[0649] N-(4-((5-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-氯吡嗪-3-基)氧基)-3,5-二氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(31c)。在0 $^{\circ}\text{C}$ 下在 $\text{N}_2$ 下向4-((5-(双环[1.1.1]戊-1-

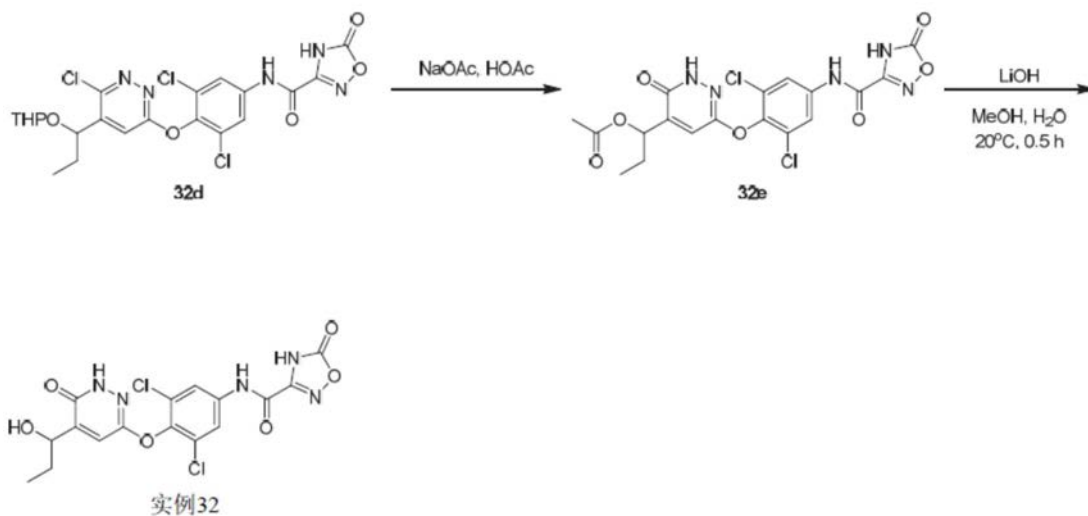
基)-6-氯哒嗪-3-基)氧基)-3,5-二氯苯胺(31b)(30mg,84.12 $\mu$ mol)于DCM(5mL)中的混合物一次性添加TEA(25.54mg,252.36 $\mu$ mol,35.13 $\mu$ L)及5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-羰基氯(4e)(18.74mg,126.18 $\mu$ mol),并在0 $^{\circ}$ C下将所述反应搅拌30分钟。残余物用水(5mL)稀释并用DCM(10mL,2x)萃取。经组合的有机层用盐水(5mL\*3)清洗,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩。所述固体通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化以产生31c。

[0650] N-(4-((5-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)-3,5-二氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例31)。向N-(4-((5-(双环[1.1.1]戊-1-基)-6-氯哒嗪-3-基)氧基)-3,5-二氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(31c)(18mg,38.41 $\mu$ mol)于AcOH(3mL)中的混合物一次性添加NaOAc(15.75mg,192.03 $\mu$ mol)。然后在120 $^{\circ}$ C下在N<sub>2</sub>下将所述混合物搅拌16小时。浓缩所述混合物。残余物通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Luna C18 100\*30mm\*5 $\mu$ m;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:45%到75%,10min)纯化以产生实例31。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>)计算的MS质量要求值m/z 450.0,LCMS实测值m/z 450.0;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ 7.91(s,2H),7.19(s,1H),2.60(s,1H),2.25(s,6H)。

[0651] 实例32:N-(3,5-二氯-4-((5-(1-羟基丙基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0652]



[0653] 1-(3,6-二氯哒嗪-4-基)丙-1-醇(32a)。在20 $^{\circ}$ C下向3,6-二氯-1,2,4,5-四嗪(1g,

6.62mmol) 于甲苯 (10mL) 中的溶液添加戊-1-炔-3-醇 (1.11g, 13.25mmol, 1.14mL)。在110℃下在密封管下将所述混合物搅拌16小时。LCMS显示所需的MS。在减压下浓缩所述反应混合物以产生残余物。残余物通过制备型TLC (SiO<sub>2</sub>, 石油醚:乙酸乙酯=1:1) 纯化以产生32a。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O) 计算的MS质量要求值m/z 207.1, LCMS实测值m/z 207.0; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 (s, 1H) 4.94 (dt, J=7.73, 3.77Hz, 1H) 2.72 (d, J=4.03Hz, 1H) 1.94 (dq, J=14.52, 7.39, 7.39, 7.39, 3.55Hz, 1H) 1.60-1.72 (m, 1H) 1.06 (t, J=7.34Hz, 3H)。

[0654] 3,6-二氯-4-(1-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)哒嗪 (32b)。向1-(3,6-二氯哒嗪-4-基)丙-1-醇 (32a) (140mg, 676.14μmol) 及DHP (284.37mg, 3.38mmol, 309.10μL) 于DCM (5mL) 中的溶液添加TsOH (5.82mg, 33.81μmol)。在20℃下将所述混合物搅拌1小时。LCMS显示所需的MS。在减压下浓缩所述反应混合物以产生残余物。残余物通过制备型TLC (SiO<sub>2</sub>, 石油醚/乙酸乙酯=2:1, TLC) 纯化以产生32b。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 291.2, LCMS实测值m/z 291.1; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 (s, 1H) 7.56 (s, 1H) 4.95-5.00 (m, 1H) 4.78 (dd, J=7.06, 3.97Hz, 1H) 4.69 (dd, J=5.40, 2.09Hz, 1H) 4.40 (t, J=3.42Hz, 1H) 3.85-4.03 (m, 2H) 3.54-3.55 (m, 1H) 3.45-3.62 (m, 2H) 3.33-3.41 (m, 1H) 2.04-2.10 (m, 1H) 1.47-1.94 (m, 24H) 1.05 (t, J=7.39Hz, 3H) 0.95 (t, J=7.39Hz, 3H)。

[0655] 3,5-二氯-4-((6-氯-5-(1-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)哒嗪-3-基)氧基)苯胺 (32c)。向3,6-二氯-4-(1-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)哒嗪 (32b) (130mg, 446.47μmol) 及4-氨基-2,6-二氯苯酚 (79.48mg, 446.47μmol) 于DMSO (5mL) 中的溶液添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (246.83mg, 1.79mmol) 及CuI (51.02mg, 267.88μmol), 将所述溶液脱气并用N<sub>2</sub>冲洗3次, 及然后在90℃下在N<sub>2</sub>气氛下将所述混合物搅拌16小时。LCMS显示所需的MS。将所述混合物稀释于EtOAc (5mL) 中并过滤, 且将过滤物分配于乙酸乙酯 (5mL) 与H<sub>2</sub>O 3mL之间。分离有机相, 且水相用EtOAc (5mL) 萃取。经组合的有机相用盐水 (10mL\*2) 清洗, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中浓缩。残余物通过制备型TLC (石油醚:乙酸乙酯=2:1) 纯化以产生32c。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 432.7, LCMS实测值m/z 432.1; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 (s, 1H) 7.29 (s, 1H) 6.68 (s, 2H) 4.97 (dd, J=7.46, 3.79Hz, 1H) 4.76-4.83 (m, 1H) 4.46 (t, J=3.30Hz, 1H) 3.93-4.02 (m, 1H) 3.80 (br s, 2H) 3.54-3.62 (m, 1H) 3.33-3.41 (m, 1H) 1.85-1.99 (m, 2H) 1.66-1.83 (m, 4H) 1.06 (t, J=7.34Hz, 2H) 0.96 (t, J=7.34Hz, 2H)。

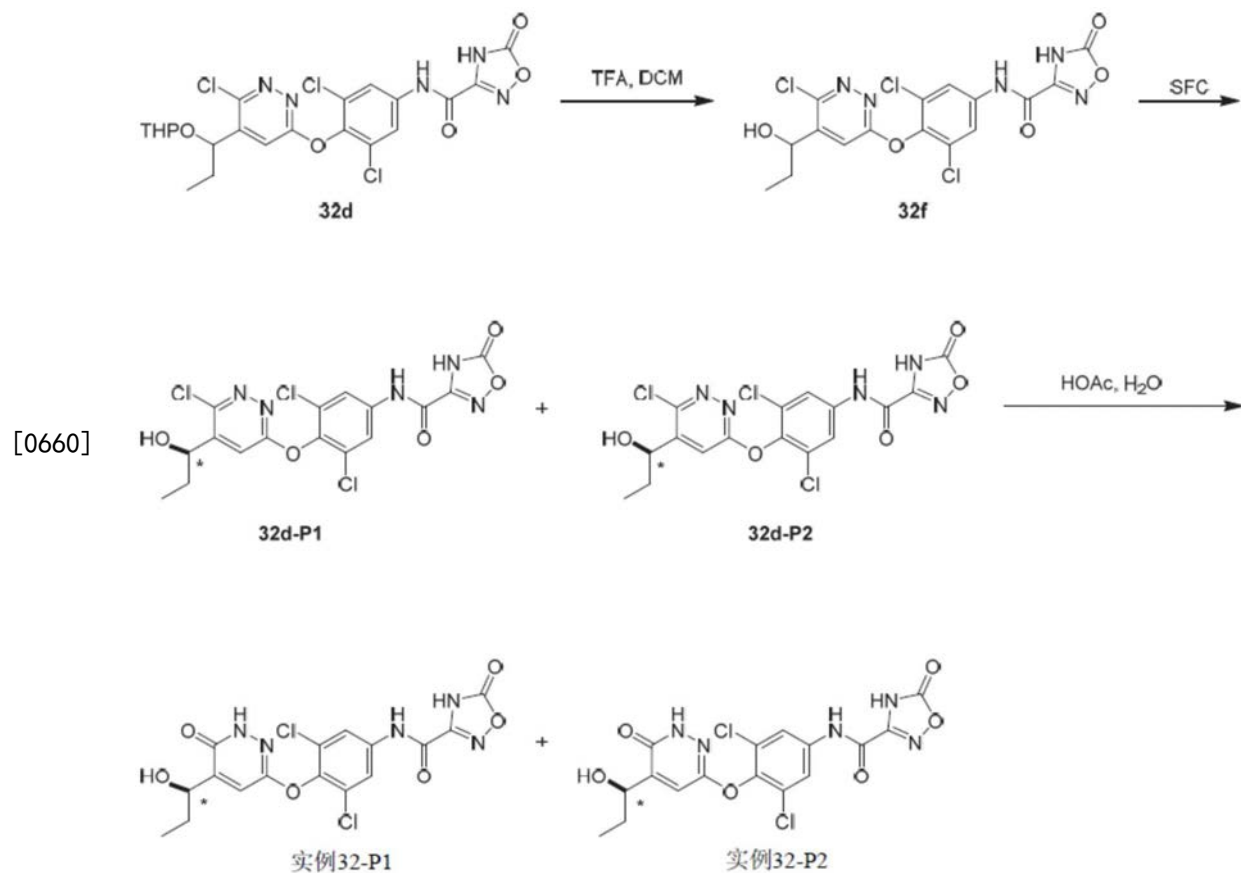
[0656] N-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-(1-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺 (32d)。向3,5-二氯-4-((6-氯-5-(1-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)哒嗪-3-基)氧基)苯胺 (32c) (110mg, 254.20μmol) 于DCM (5mL) 中的溶液添加TEA (77.17mg, 762.60μmol, 106.15μL) 及5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-羰基氯 (56.63mg, 381.30μmol)。在20℃下将所述混合物搅拌0.5小时。LCMS显示所需的MS。在减压下浓缩所述反应混合物以产生残余物。残余物通过制备型TLC (SiO<sub>2</sub>, 石油醚:乙酸乙酯=1:1) 纯化以产生32d。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 544.8, LCMS实测值m/z 544.6; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.97 (s, 2H) 7.64 (s, 1H) 4.83 (dd, J=8.05, 3.20Hz, 1H) 3.92 (s, 1H) 1.87-1.97 (m, 2H) 1.59-1.69 (m, 1H) 1.06 (t, J=7.28Hz, 3H)。

[0657] 乙酸1-(6-(2,6-二氯-4-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺基)苯氧基)-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-4-基)丙酯 (32e)。向N-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-(1-((四氢-2H-

吡喃-2-基)氧基)丙基)哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(32d)(130mg,238.63 $\mu$ mol,1当量)于HOAc(5mL)中的溶液添加NaOAc(97.88mg,1.19mmol)。在120℃下将所述混合物搅拌16小时。在减压下浓缩所述反应混合物以移除AcOH以产生32e。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>)计算的MS质量要求值m/z 484.2,LCMS实测值m/z 484.1。所述粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

[0658] N-(3,5-二氯-4-((5-(1-羟基丙基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例32)。向乙酸1-(6-(2,6-二氯-4-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺基)苯氧基)-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-4-基)丙酯(32e)(115mg,237.48 $\mu$ mol)于MeOH(3mL)及H<sub>2</sub>O(0.5mL)中的溶液添加LiOH·H<sub>2</sub>O(1M,474.97 $\mu$ L)。在25℃下将所述混合物搅拌1小时。在减压下浓缩所述反应混合物以移除AcOH。残余物用水5mL稀释。所述悬浮液用EtOAc(30mL\*3)萃取,经组合的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以产生残余物。残余物通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Luna C18 100\*30mm\*5 $\mu$ m;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:30%到60%,10min)纯化以产生实例32。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>)计算的MS质量要求值m/z 442.2,LCMS实测值m/z 442.0;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ 7.92(s,2H)7.47(s,1H)4.85(s,29H)4.74(br d,J=4.77Hz,1H)1.88-2.02(m,1H)1.51-1.64(m,1H)1.02(t,J=7.40Hz,3H)。

[0659] 实例32:P1及P2:N-(3,5-二氯-4-((5-(1-羟基丙基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0661] N-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-(1-羟基丙基)哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(32f)。在20℃下将N-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-(1-((四氢-2H-

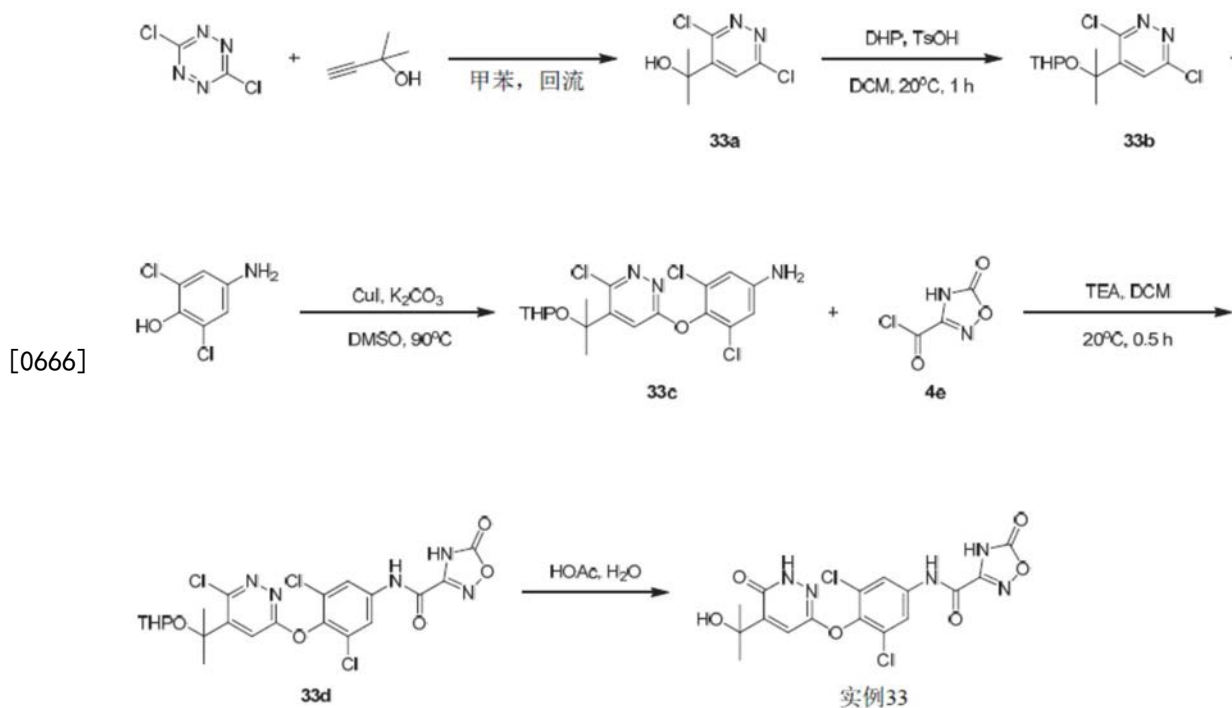
吡喃-2-基)氧基)丙基)哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(32d)(160mg,293.70 $\mu$ mol)于TFA(1mL)及DCM(3mL)中的溶液搅拌2小时。在减压下浓缩所述反应混合物以产生残余物。残余物通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Luna C18 100\*30mm\*5 $\mu$ m;流动相:[水(0.2%FA)-ACN];B%:35%到65%,10min)纯化以产生32f。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>)计算的MS质量要求值m/z 460.0,LCMS实测值m/z 460.1。

[0662] SFC分离:N-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-(1-羟基丙基)哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(32f)(95mg,206.23 $\mu$ mol)通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALCEL OJ(250mm\*30mm,10 $\mu$ m);流动相:[0.1%NH<sub>3</sub>\*H<sub>2</sub>O MeOH];B%:30%到30%,5min)进行分离以产生32f-P1及32f-P2。

[0663] (R)-N-(3,5-二氯-4-((5-(1-羟基丙基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例32-P1)。在120℃下将(R)-N-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-(1-羟基丙基)哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(32f-P1)(10.00mg,21.71 $\mu$ mol)于HOAc(2mL)及H<sub>2</sub>O(0.1mL)中的溶液搅拌16小时。在减压下浓缩所述反应混合物以产生残余物。残余物通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Luna C18200\*40mm\*10 $\mu$ m;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:20%到50%,12min)纯化以产生实例32-P1。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>)计算的MS质量要求值m/z 442.0,LCMS实测值m/z 442.0;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ 7.92(s,2H)7.47(d,J=0.98Hz,1H)4.87(s,4H)4.73(br d,J=4.03Hz,1H)1.90-1.98(m,1H)1.58(dt,J=14.15,7.29Hz,1H)1.02(t,J=7.40Hz,3H)。

[0664] (S)-N-(3,5-二氯-4-((5-(1-羟基丙基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例32-P2)。在120℃下将(S)-N-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-(1-羟基丙基)哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(32f-P2)(10.00mg,21.71 $\mu$ mol)于HOAc(2mL)及H<sub>2</sub>O(0.1mL)中的溶液搅拌16小时。在减压下浓缩所述反应混合物以产生残余物。残余物通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Luna C18100\*30mm\*5 $\mu$ m;流动相:[水(0.2%FA)-ACN];B%:20%到50%,10min)纯化以产生实例32-P2。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>)计算的MS质量要求值m/z 442.0,LCMS实测值m/z 442.0;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ 7.91(s,2H)7.47(d,J=1.10Hz,1H)4.87(s,19H)4.73(dd,J=7.09,3.06Hz,1H)1.95(ddd,J=13.91,7.43,3.48Hz,1H)1.52-1.63(m,1H)1.02(t,J=7.34Hz,3H)。

[0665] 实例33:N-(3,5-二氯-4-((5-(2-羟基丙-2-基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0667] 2-(3,6-二氯哒嗪-4-基)丙-2-醇(33a)。在20℃下向3,6-二氯-1,2,4,5-四嗪(500mg,3.31mmol)于甲苯(5mL)中的溶液添加2-甲基丁-3-炔-2-醇。在115℃下在密封管下将所述混合物搅拌16小时。LCMS显示所需的MS。在减压下浓缩所述反应混合物以产生残余物。残余物通过管柱色谱法( $\text{SiO}_2$ ,石油醚:乙酸乙酯=10:1到4:1,TLC)纯化以产生33a。针对 $[\text{M}+1]^+$ ( $\text{C}_7\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ )计算的MS质量要求值 $m/z$  207.0,LCMS实测值 $m/z$  207.0; $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.98(s,1H)2.17(s,1H)1.77(s,6H)。

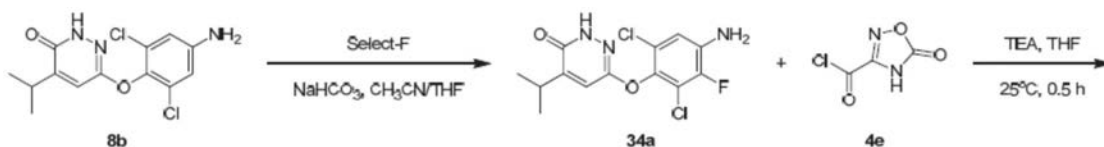
[0668] 3,6-二氯-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-2-基)哒嗪(33b)。向2-(3,6-二氯哒嗪-4-基)丙-2-醇(33a)(70mg,338.07 $\mu\text{mol}$ )于DCM(5mL)中的溶液添加DHP(142.19mg,1.69mmol,154.56 $\mu\text{L}$ )及PPTS(16.99mg,67.61 $\mu\text{mol}$ )。在20℃下将所述混合物搅拌16小时。所述混合物用水(5mL)稀释并用乙酸乙酯(15mL,2x)萃取。经组合的有机层用盐水(10mL\*3)清洗,用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在真空中浓缩以产生残余物。残余物通过制备型TLC( $\text{SiO}_2$ ,石油醚:乙酸乙酯=5:1,TLC)纯化以产生33b。针对 $[\text{M}+1]^+$ ( $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ )计算的MS质量要求值 $m/z$  291.1,LCMS实测值 $m/z$  291.1; $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.85(s,1H)4.84(dd, $J=5.62$ ,2.81Hz,1H)4.01-4.08(m,1H)3.88-3.95(m,1H)3.57(dt, $J=11.13$ ,5.44Hz,1H)3.47(dt, $J=11.37$ ,5.69Hz,1H)1.83-1.96(m,2H)1.78(s,3H)1.75(s,3H)1.56-1.73(m,6H)。

[0669] 3,5-二氯-4-((6-氯-5-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-2-基)哒嗪-3-基)氧基)苯胺(33c)。向3,6-二氯-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-2-基)哒嗪(33b)(40mg,137.38 $\mu\text{mol}$ )及4-氨基-2,6-二氯苯酚(24.45mg,137.38 $\mu\text{mol}$ )于DMSO(4mL)中的溶液添加 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (75.94mg,549.50 $\mu\text{mol}$ )及CuI(15.70mg,82.43 $\mu\text{mol}$ )。将所述溶液脱气并用 $\text{N}_2$ 冲洗3次,及然后在90℃下在 $\text{N}_2$ 气氛下将所述混合物搅拌16小时。LCMS显示所需的MS。将所述混合物稀释于EtOAc(5mL)中并过滤。将滤液分配于乙酸乙酯(5mL)与 $\text{H}_2\text{O}$ (3mL)之间。分离有机相,且水相用EtOAc(5mL)萃取。经组合的有机相用盐水(10mL\*2)清洗,用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在真空中浓缩。所述混合物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化以产生33c。针对 $[\text{M}+1]^+$ ( $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_3$ )计算的MS质量要求值 $m/z$  432.1,LCMS实测值 $m/z$  432.1。

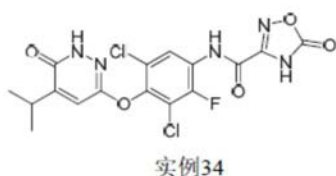
[0670] N-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-2-基)哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺 (33d)。向3,5-二氯-4-((6-氯-5-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-2-基)哒嗪-3-基)氧基)苯胺 (33c) (25mg, 57.77 $\mu$ mol) 于DCM (1.5mL) 中的溶液添加TEA (17.54mg, 173.32 $\mu$ mol, 24.12 $\mu$ L) 及5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-羰基氯 (4e) (12.87mg, 86.66 $\mu$ mol)。在20 $^{\circ}$ C下将所述混合物搅拌0.5小时。LCMS显示所需的MS。在减压下浓缩所述反应混合物以产生残余物。残余物通过制备型TLC (SiO<sub>2</sub>, 石油醚:乙酸乙酯) 纯化以产生33d。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 544.0, LCMS实测值m/z 544.1; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.98 (s, 2H) 7.76 (s, 1H) 4.36-4.41 (m, 6H) 3.93 (s, 3H) 3.83-3.89 (m, 1H) 3.62-3.65 (m, 2H) 3.59 (t, J=6.60Hz, 5H) 3.48 (dt, J=7.73, 6.22Hz, 9H) 1.92 (dt, J=6.14, 3.10Hz, 4H) 1.78-1.88 (m, 16H) 1.66-1.75 (m, 9H)。

[0671] N-(3,5-二氯-4-((5-(2-羟基丙-2-基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺 (实例33)。在120 $^{\circ}$ C下将N-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-2-基)哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺 (33d) (25mg, 45.89 $\mu$ mol) 于HOAc (2mL) 及H<sub>2</sub>O (0.1mL) 中的溶液搅拌16小时。在减压下浓缩所述反应混合物以产生残余物。残余物通过制备型HPLC (管柱: Phenomenex Luna C18 200\*40mm\*10 $\mu$ m; 流动相: [水 (0.225%FA) -ACN]; B%: 20%到55%, 12min) 纯化以产生实例33。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 442.0, LCMS实测值m/z 441.9; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.91 (s, 2H) 7.58 (s, 1H) 4.85 (br s, 126H) 1.62 (s, 6H)。

[0672] 实例34: N-(3,5-二氯-2-氟-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0673]



[0674] 6-(4-氨基-2,6-二氯-3-氟苯氧基)-4-异丙基哒嗪-3(2H)-酮 (34a)。向6-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-4-异丙基哒嗪-3(2H)-酮 (8b) (300mg, 954.91 $\mu$ mol) 于CH<sub>3</sub>CN (10mL) 及THF (10mL) 中的溶液添加NaHCO<sub>3</sub> (240.66mg, 2.86mmol, 111.41 $\mu$ L)。然后在20 $^{\circ}$ C下将Select F (372.11mg, 1.05mmol) 分批添加到所述混合物。然后在20 $^{\circ}$ C下将所述混合物搅拌2小时。所述混合物用EtOAc (30mL) 及H<sub>2</sub>O (30mL) 稀释。有机层用盐水 (10mL) 清洗, 在真空中干燥。残余物通过制备型TLC (石油醚:乙酸乙酯=1:1) 纯化以产生34a。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.29 (d, J=0.86Hz, 1H) 6.89 (d, J=8.44Hz, 1H) 3.10-3.23 (m, 1H) 1.25-1.33 (m, 6H)。

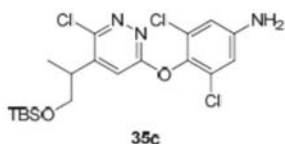
[0675] N-(3,5-二氯-2-氟-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺 (实例34)。向6-(4-氨基-2,6-二氯-3-氟苯氧基)-

4-异丙基哒嗪-3(2H)-酮(34a)(100mg, 301.06 $\mu$ mol)于DCM(4mL)中的溶液添加TEA(91.39mg, 903.19 $\mu$ mol, 125.71 $\mu$ L)及5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-羰基氯(4e)(67.06mg, 451.59 $\mu$ mol)。在20 $^{\circ}$ C下将所述混合物搅拌0.5小时。LCMS显示所需的MS。在减压下浓缩所述反应混合物以产生残余物。残余物通过制备型TLC(SiO<sub>2</sub>, 石油醚:乙酸乙酯)纯化以产生所需的材料。所述所需的化合物通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Luna C18 200\*40mm\*10 $\mu$ m; 流动相:[水(0.225%FA)-ACN]; B%:20%到60%, 12min)重纯化以产生实例34。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>C<sub>12</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>)计算的MS质量要求值m/z 444.0, LCMS实测值m/z 443.9; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ 7.97(br d, J=6.72Hz, 1H) 7.37(s, 1H) 4.87(br s, 13H) 3.12-3.22(m, 1H) 1.28(br d, J=6.60Hz, 6H)。

[0676] 方案F: 4-((5-(1-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙-2-基)-6-氯哒嗪-3-基)氧基)-3,5-二氯苯胺(化合物35c)



[0677]



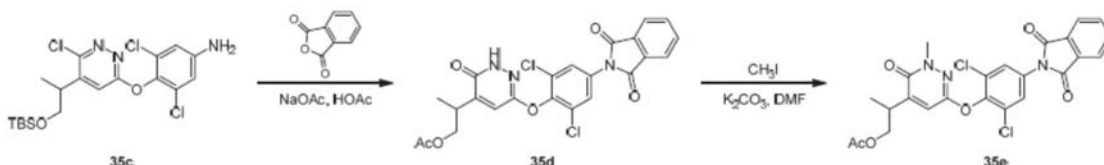
[0678] 2-(3,6-二氯哒嗪-4-基)丙-1-醇(35a)。在50 $^{\circ}$ C下向H<sub>2</sub>O(25mL)添加TFA(4.97g, 43.63mmol, 3.23mL), 然后将2-甲基丙烷-1,3-二醇(6.65g, 73.8mmol, 6.59mL)添加到所述混合物中, 接着添加3,6-二氯哒嗪(5g, 33.6mmol)及AgNO<sub>3</sub>(7.70g, 45.3mmol)。然后在50 $^{\circ}$ C下将硫代硫酸氢铵(15.3g, 67.1mmol, 14.6mL)于H<sub>2</sub>O(15mL)中的溶液分批添加到所述混合物中, 并在50 $^{\circ}$ C下将所得的混合物搅拌0.5小时。将所述反应混合物分配于H<sub>2</sub>O(45mL)与EtOAc(50mL)之间。分离有机相, 用H<sub>2</sub>O(50mL\*3)清洗, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩以产生残余物。残余物通过管柱色谱法(SiO<sub>2</sub>, 石油醚/乙酸乙酯)纯化以产生35a。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O)计算的MS质量要求值m/z 207.0, LCMS实测值m/z 207.0; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 7.52(s, 1H), 3.93-3.84(m, 2H), 3.45-3.30(m, 1H), 1.35(d, J=7.2Hz, 3H)。

[0679] 4-(1-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙-2-基)-3,6-二氯哒嗪(35b)。向2-(3,6-二氯哒嗪-4-基)丙-1-醇(35a)(3.4g, 16.4mmol)及叔丁基-氯-二甲基-硅烷(2.47g, 16.4mmol, 2.01mL)于DMF(25mL)中的溶液添加咪唑(1.34g, 19.7mmol)。在25 $^{\circ}$ C下在N<sub>2</sub>气氛下将所述混合物搅拌1小时。所述反应混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc(100mL\*3)萃取。经组合的有机相用盐水(50mL\*2)清洗, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生35b。所述产物无需进一步纯化即可直接用于下一步骤中。针对[M+1]<sup>+</sup>(C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OSi)计算的MS质量要求值m/z 321.1, LCMS实测值m/z 321.0; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 7.48(s, 1H), 3.77(d, J=4.4Hz, 2H), 3.38-3.29(m, 1H), 1.32(d, J=6.8Hz, 3H), 0.88-0.79(m, 9H), 0.04-0.02(m, 3H), 0.02-0.08(m, 3H)。

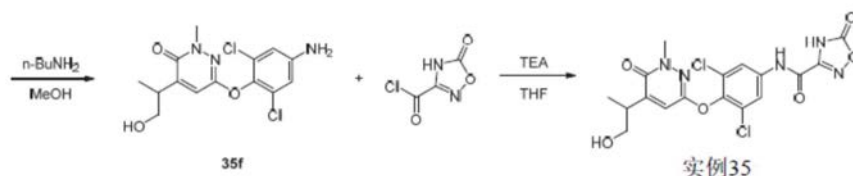
[0680] 4-((5-(1-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙-2-基)-6-氯哒嗪-3-基)氧基)-3,5-二

氯苯胺 (35c)。向4-(1-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙-2-基)-3,6-二氯吡嗪 (35b) (1g, 3.11mmol) 于DMSO (15mL) 中的溶液添加4-氨基-2,6-二氯苯酚 (752.84mg, 3.11mmol)、 $K_2CO_3$  (1.29g, 9.34mmol) 及CuI (355.63mg, 1.87mmol)。在90℃下在 $N_2$ 气氛下将所述混合物搅拌5小时。使所述悬浮液滤过硅藻土垫及滤饼用EtOAc (50mL) 清洗。所述反应混合物通过添加 $H_2O$  (30mL) 淬灭, 及然后用乙酸乙酯 (50mL) 萃取并用EtOAc (50mL\*5) 萃取。经组合的有机层用盐水 (50mL\*2) 清洗, 经 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤并在减压下浓缩。残余物通过管柱色谱法 ( $SiO_2$ , 石油醚:乙酸乙酯) 纯化以产生35c。针对 $[M+1]^+$  ( $C_{19}H_{26}Cl_3N_3O_2Si$ ) 计算的MS质量要求值m/z 462.1, LCMS实测值m/z 462.1。

[0681] 实例35:N-(3,5-二氯-4-((5-(1-羟基丙-2-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0682]



[0683] 乙酸2-(6-(2,6-二氯-4-(1,3-二氧代异吡啶-2-基)苯氧基)-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-基)丙酯 (35d)。向4-((5-(1-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙-2-基)-6-氯吡嗪-3-基)氧基)-3,5-二氯苯胺 (35c) (510mg, 1.10mmol) 于HOAc (8mL) 中的溶液添加异苯并咪唑-1,3-二酮 (244.8mg, 1.65mmol) 及NaOAc (271.2mg, 3.31mmol)。在120℃下将所述混合物搅拌16小时。在减压下浓缩所述反应混合物以移除HOAc。残余物用 $H_2O$  (30mL) 稀释并用EtOAc (30mL\*3) 萃取。经组合的有机层用盐水 (30mL) 清洗, 经 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤并在减压下浓缩以产生残余物。残余物通过管柱色谱法 ( $SiO_2$ , 石油醚:乙酸乙酯) 纯化以产生35d。针对 $[M+1]^+$  ( $C_{23}H_{17}Cl_2N_3O_6$ ) 计算的MS质量要求值m/z 502.0, LCMS实测值m/z 502.1。

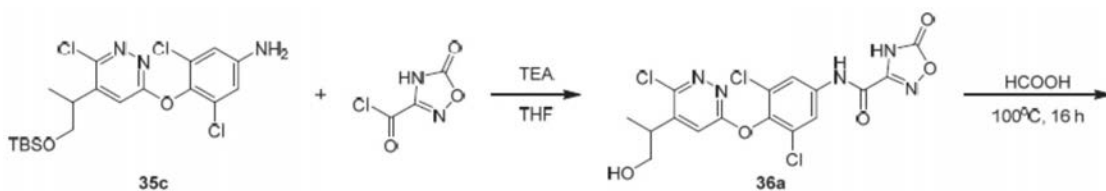
[0684] 乙酸2-(6-(2,6-二氯-4-(1,3-二氧代异吡啶-2-基)苯氧基)-2-甲基-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-基)丙酯 (35e)。向乙酸2-(6-(2,6-二氯-4-(1,3-二氧代异吡啶-2-基)苯氧基)-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-基)丙酯 (35d) (230mg, 457.9 $\mu$ mol) 于DMF (3mL) 中的溶液添加 $K_2CO_3$  (107.6mg, 778.4 $\mu$ mol) 及MeI (130.0mg, 915.8 $\mu$ mol, 57.0 $\mu$ L)。在25℃下将所述混合物搅拌3小时。所述反应混合物通过在25℃下添加 $H_2O$  (15mL) 淬灭, 及然后用EtOAc (15mL\*3) 萃取。经组合的有机层用盐水 (30mL) 清洗, 经 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤并在减压下浓缩以产生35e。所述混合物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。针对 $[M+1]^+$  ( $C_{24}H_{19}Cl_2N_3O_6$ ) 计算的MS质量要求值m/z 516.1, LCMS实测值m/z 516.1。

[0685] 6-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-4-(1-羟基丙-2-基)-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮 (35f)。向乙酸2-(6-(2,6-二氯-4-(1,3-二氧代异吡啶-2-基)苯氧基)-2-甲基-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-基)丙酯 (35e) (223mg, 431.89 $\mu$ mol) 于MeOH (5mL) 中的溶液添加丁-1-胺 (1.11g, 15.2mmol, 1.5mL)。在70℃下将所述混合物搅拌1小时。在减压下浓缩所述反应混合物以移

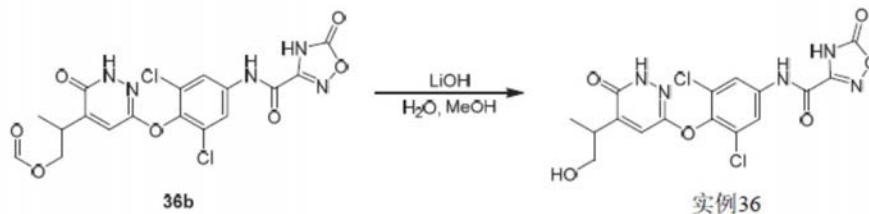
除MeOH。残余物通过制备型TLC (SiO<sub>2</sub>, 石油醚:乙酸乙酯) 纯化以产生35f。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 344.0, LCMS实测值m/z 344.0。

[0686] N-(3,5-二氯-4-((5-(1-羟基丙-2-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例35)。向6-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-4-(1-羟基丙-2-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(35f) (50mg, 145.3umol) 于THF (3mL) 中的溶液添加TEA (44.1mg, 435.8umol, 60.7μL) 及5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-羰基氯 (32.4mg, 217.9umol)。在25℃下将所述混合物搅拌5分钟。TLC及LCMS显示35f完全消耗且所需的质量+Ac经检测。所述反应混合物通过在25℃下添加MeOH (5mL) 淬灭。然后用LiOH·H<sub>2</sub>O将pH调整到10~12, 并在25℃下将所得的混合物搅拌1小时。LCMS显示在主峰中实测所需的MS。然后在真空中浓缩所述混合物, 且残余物通过制备型HPLC (管柱: Waters Xbridge制备型OBD C18 150\*40mm\*10μm; 流动相: [水 (10mm NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-MeCN]) 纯化以产生实例35。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 456.0, LCMS实测值m/z 456.1; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.93 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 3.80 (dd, J=6.0, 10.6Hz, 1H), 3.73-3.66 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.29-3.23 (m, 1H), 1.29 (d, J=7.0Hz, 3H)。

[0687] 实例36: N-(3,5-二氯-4-((5-(1-羟基丙-2-基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0688]



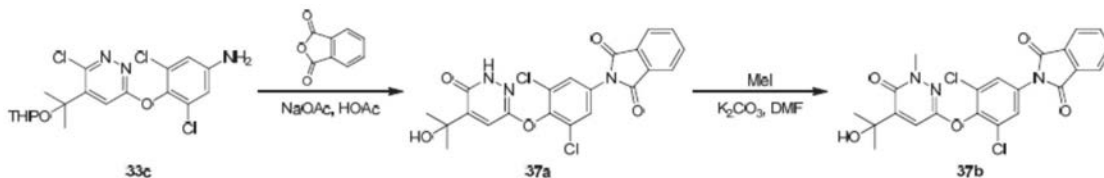
[0689] N-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-(1-羟基丙-2-基)哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(36a)。向4-((5-(1-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙-2-基)-6-氯哒嗪-3-基)氧基)-3,5-二氯苯胺(35c) (50mg, 108.0umol) 于THF (2mL) 中的溶液添加TEA (32.8mg, 324.0umol, 45.1μL) 及5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-羰基氯 (24.1mg, 162.0umol)。在25℃下将所述混合物搅拌5分钟。所述反应混合物通过在25℃下添加MeOH (25mL) 淬灭, 并在减压下浓缩所述反应混合物以产生残余物。残余物通过制备型TLC (SiO<sub>2</sub>, 石油醚:乙酸乙酯) 纯化以产生36a。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 460.0, LCMS实测值m/z 460.0。

[0690] 甲酸2-(6-(2,6-二氯-4-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺基)苯氧基)-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-4-基)丙酯(36b)。在100℃下将N-(3,5-二氯-4-((6-氯-5-(1-羟基丙-2-基)哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(36a) (40mg, 86.8umol) 于HCOOH (5mL) 中的溶液搅拌16小时。在减压下浓缩所述反应混合物以移

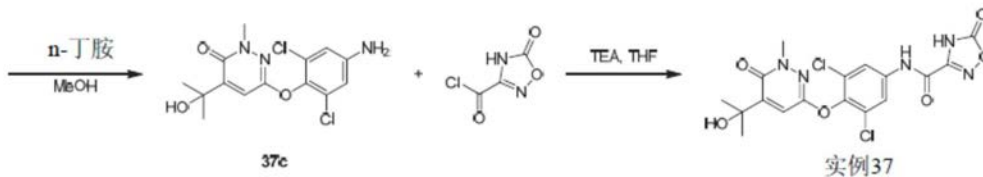
除HCOOH。残余物通过制备型TLC (SiO<sub>2</sub>, 乙酸乙酯:石油醚) 纯化以产生36b。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 470.0, LCMS实测值m/z 470.0。

[0691] N-(3,5-二氯-4-((5-(1-羟基丙-2-基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例36)。向甲酸2-(6-(2,6-二氯-4-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺基)苯氧基)-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-4-基)丙酯(36b) (35mg, 74.4umol) 于MeOH(4mL) 中的溶液添加于H<sub>2</sub>O(1mL) 中的LiOH·H<sub>2</sub>O(3.8mg, 89.3umol)。在25℃下将所述混合物搅拌1小时。在减压下浓缩所述反应混合物以移除MeOH。残余物通过制备型HPLC(管柱:Waters Xbridge BEH C18 100\*30mm\*10μm; 流动相:[水(10mm NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-MeCN]) 纯化以产生实例36。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 442.0, LCMS实测值m/z 442.1, <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ7.91(s, 1H), 7.36(s, 1H), 3.84-3.78(m, 1H), 3.73-3.67(m, 1H), 3.26-3.20(m, 1H), 1.30(d, J=7.0Hz, 3H)。

[0692] 实例37:N-(3,5-二氯-4-((5-(2-羟基丙-2-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0693]



[0694] 2-(3,5-二氯-4-((5-(2-羟基丙-2-基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)异吲哚啉-1,3-二酮(37a)。在N<sub>2</sub>下向3,5-二氯-4-((6-氯-5-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-2-基)哒嗪-3-基)氧基)苯胺(33c) (100mg, 231.1umol) 及异苯并呋喃-1,3-二酮(37.7mg, 254.2umol) 于HOAc(2mL) 中的混合物添加NaOAc(94.8mg, 1.16mmol)。在120℃下将所述混合物搅拌16小时。将残余物倒入水(5mL) 中。水相用乙酸乙酯(10mL\*3) 萃取。经组合的有机相用盐水(10mL\*2) 清洗, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中浓缩。残余物通过制备型TLC(SiO<sub>2</sub>, 石油醚/乙酸乙酯) 纯化以产生37a。针对[M+1]<sup>+</sup> (C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>) 计算的MS质量要求值m/z 460.0, MS质量实测值m/z 460.0; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.91(br s, 2H), 8.11-7.93(m, 2H), 7.92-7.74(m, 3H), 7.61(d, J=1.6Hz, 3H), 7.30-7.28(m, 1H), 2.16-2.00(m, 3H), 1.90-1.84(m, 2H), 1.68(br d, J=6.0Hz, 1H), 1.67-1.65(m, 1H), 1.67-1.65(m, 1H), 1.66(s, 1H)。

[0695] 2-(3,5-二氯-4-((5-(2-羟基丙-2-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)异吲哚啉-1,3-二酮(37b)。在N<sub>2</sub>下向2-(3,5-二氯-4-((5-(2-羟基丙-2-基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)异吲哚啉-1,3-二酮(37a) (50mg, 108.6umol) 于DMF(3mL) 中的混合物添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(30.0mg, 217.3umol) 及MeI(30.8mg, 217.3umol, 13.53μL)。在20℃下将所述混合物搅拌1小时。将所述反应倒入水(5mL) 中。水相用EtOAc(15mL\*2) 萃取。经

组合的有机相用盐水 (10mL\*2) 清洗, 用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并在真空中浓缩。残余物通过制备型TLC ( $\text{SiO}_2$ , 石油醚: 乙酸乙酯) 纯化以产生37b。针对 $[\text{M}+1]^+$  ( $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5$ ) 计算的MS质量要求值 $m/z$  474.1, MS质量实测值 $m/z$  474.1。

[0696] 6-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-4-(2-羟基丙-2-基)-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(37c)。在 $\text{N}_2$ 下向2-(3,5-二氯-4-((5-(2-羟基丙-2-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)异吡啶啉-1,3-二酮(37b) (30mg, 63.3 $\mu\text{mol}$ ) 于MeOH (1.5mL) 中的混合物添加n-丁胺 (11.6mg, 158.1 $\mu\text{mol}$ , 15.63 $\mu\text{L}$ )。在70 $^\circ\text{C}$ 下将所述混合物搅拌1.5小时。在减压下浓缩所述反应混合物以产生残余物。残余物通过制备型TLC ( $\text{SiO}_2$ , 石油醚: 乙酸乙酯) 纯化且获得的粗产物通过制备型HPLC (管柱: Waters Xbridge BEH C18 100\*30mm\*10 $\mu\text{m}$ ; 流动相: [水 (10mm  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) - MeCN]) 重纯化以产生37c。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.20-7.08 (m, 1H), 6.75-6.62 (m, 2H), 5.68-5.51 (m, 1H), 3.85-3.71 (m, 2H), 3.63-3.50 (m, 3H), 1.62 (s, 6H)。

[0697] N-(3,5-二氯-4-((5-(2-羟基丙-2-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例37)。在 $\text{N}_2$ 下向6-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-4-(2-羟基丙-2-基)-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(37c) (10mg, 29.05 $\mu\text{mol}$ ) 于THF (2mL) 中的混合物添加TEA (8.82mg, 87.12 $\mu\text{mol}$ , 12.1 $\mu\text{L}$ ) 及5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-羰基氯 (12.9mg, 87.2 $\mu\text{mol}$ )。在20 $^\circ\text{C}$ 下将所述混合物搅拌2小时。在减压下浓缩所述反应混合物以产生残余物。残余物通过制备型HPLC (管柱: Welch Ultimate AQ-C18 150\*30mm\*5 $\mu\text{m}$ ; 流动相: [水 (0.1% TFA) - MeCN]) 纯化以产生实例37。针对 $[\text{M}+1]^+$  ( $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_6$ ) 计算的MS质量要求值 $m/z$  456.0, MS质量实测值 $m/z$  456.0;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.96-7.88 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 1H), 4.46-4.37 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.49 (s, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 6H)。

[0698] 生物实例: 生物筛选

[0699] 实例B1: 用于甲状腺素受体促效剂筛选的时间分辨荧光共振能量转移 (TR-FRET) 分析

[0700] 使用LanthaScreen<sup>TM</sup> TR-FRET甲状腺受体 $\alpha$ 共活化剂分析套组 (ThermoFisher) 及LanthaScreen<sup>TM</sup> TR-FRET甲状腺受体 $\beta$ 共活化剂分析套组 (ThermoFisher) 进行促效剂化合物筛选。使用ECHO液体处理器 (Labcyte Inc.) 以10点3倍系列一式两份 (5 $\mu\text{M}$ 最终最高浓度) 将于DMSO中的化合物稀释于384盘中。将缓冲液C (ThermoFisher) 添加到各孔, 然后添加荧光素-SCR2-2共活化剂 (200nM最终浓度)、经铽标记的抗GST抗体 (2nM最终浓度) 及TR $\alpha$ -LBD (0.4nM最终浓度) 或TR $\beta$ -LBD (1.0nM最终浓度) 的4x混合物。在室温下在黑暗中培养2小时后, TR-FRET信号于EnVision盘读数器 (PerkinElmer) 上以在340nm下的激发及在495及520nm下的双发射读数以100微秒的延迟时间及200微秒的整合时间进行量测。使用在520下及在495下的发射信号的比率以使用GraphPad Prism (GraphPad软件) 计算 $\text{EC}_{50}$ 。在每批化合物筛选中, 使用T3 (L-3,3',5-三碘甲状腺胺酸钠盐, >95%) (Calbiochem) 作为参考化合物。经量测的T3的 $\text{EC}_{50}$ 于由分析套组制造商 (ThermoFisher Scientific) 提供的参考值的3倍内。在使用T3作为高百分比效应 (HPE) 对照及0.5% DMSO作为零百分比效应 (ZPE) 对照的每批筛选中量测的Z'因子在0.5到0.8的范围内。化合物的THR- $\beta$ 选择性值是推导自T3-选择性标准化数据。使用TR-FRET分析针对本文揭示的某些化合物获得的数据列举于表2中。

[0701] 表2.

| 实例        | EC <sub>50</sub> THRβ- FRET [nM] <sup>a</sup> | EC <sub>50</sub> THRα- FRET [nM] <sup>a</sup> | THRβ-选择性 |
|-----------|---|---|----------|
| 1         | 7.6   | 49.5  | 17.2     |
| 2         | >5000   | >5000   | n.a.     |
| 3-P1      | 276.6   | 75.9  | 1.0      |
| 3-P2      | 732.1   | 817.4   | 4.2      |
| 4         | 27.1  | 313.8   | 31.7     |
| 5         | 74.2  | 469.3   | 27.8     |
| 6         | 58.1  | 78.0  | 3.6      |
| 7         | 60.9  | 472.6   | 13.1     |
| 8         | 896.1   | 2298  | 7        |
| 9         | 290.2   | 125.5   | 0.7      |
| 11        | 115.8   | 192.4   | 4.8      |
| 12        | 71.2  | 151.8   | 6.2      |
| 13        | 53.6  | 1632  | 86.5     |
| [0702] 14 | 46.6  | 548.7   | 48       |
| 15        | 31.5  | 102   | 11.7     |
| 16        | 44.2  | 82.4  | 6.7      |
| 17        | 2112  | >5000   | >7.2     |
| 18        | 271.2   | 550   | 6.1      |
| 19        | >5000   | 1926  | n. a.    |
| 20        | >5000   | >5000   | n.a.     |
| 21        | 180   | >5000   | >113     |
| 22        | 180.8   | 897.7   | 19.5     |
| 23        | 87.3  | 1323  | 67.3     |
| 24        | 188.2   | 2049  | 39.5     |
| 25        | 230.6   | 2419  | 42.1     |
| 26        | 58.1  | 699.1   | 44.6     |
| 27        | 26.8  | 143.8   | 21.5     |
| 28        | 286.1   | 4265  | 67       |

| 实例        | EC <sub>50</sub> THRβ- FRET [nM] <sup>a</sup> | EC <sub>50</sub> THRα- FRET [nM] <sup>a</sup> | THRβ-选择性 |
|-----------|---|---|----------|
| 29        | 234.9   | 4339  | 88.9     |
| 29P1      | 2642  | >5000   | >10.4    |
| 29P2      | 91.3  | 1761  | 80.8     |
| 30        | 821.4   | 3109  | 14.3     |
| 31        | 600.5   | >5000   | >34.8    |
| [0703] 32 | 86.4  | 1546  | 77.9     |
| 32P1      | 450.5   | 4231  | 27.9     |
| 32P2      | 43.3  | 1154  | 81       |
| 33        | 212.2   | >5000   | >84.3    |
| 34        | 165.9   | 577   | 10.9     |
| 35        | 761.8   | 2601  | 15.8     |
| 36        | 468.5   | >5000   | >15.7    |
| 37        | 34.5  | 212.4   | 15.5     |

[0704] n.a. 表示不适用;<sup>a</sup>所有化合物均一式两份运行多次,并记录平均数据

[0705] 本说明书中提及的所有公开案(包括专利、专利申请案及科学文章)是出于所有目的以全文引用的方式并入本文中,所述引用的程度就如同各个别的公开案(包括专利、专利申请案或科学文章)明确且个别地以引用的方式并入本文中。

[0706] 尽管出于清楚了解的目的,以描述及实例说明,已相当详细地描述前述发明,但所属领域的技术人员应知晓,鉴于上文教导,可实践某些微小变化及修饰。因此,描述及实例不应视为限制本发明的范围。