



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 111201245 B

(45) 授权公告日 2024. 04. 05

(21) 申请号 201880063335.4

(22) 申请日 2018.08.31

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111201245 A

(43) 申请公布日 2020.05.26

(30) 优先权数据
62/553,750 2017.09.01 US
62/609,267 2017.12.21 US
62/634,721 2018.02.23 US
62/697,281 2018.07.12 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.03.27

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/049197 2018.08.31

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/046779 EN 2019.03.07

(73) 专利权人 戴纳立制药公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 R·A·克雷格二世

A·A·埃斯特拉达 J·A·冯
K·W·莱克萨 M·奥西波夫
Z·K·斯威尼
J·德比森特菲达尔戈

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.
C07K 16/40 (2006.01)
C12N 15/113 (2006.01)
C12Q 1/26 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 103635473 A, 2014.03.12
CN 102232078 A, 2011.11.02
Michel Bessodes等.Synthesis of
Unsaturated 4'-Azido Pyranosyl Thymines
as Potential Antiviral and anti-HIV
Agents.《J.CHEM.SOC.PERKIN TRANS.》.1990,第
3035-3039页.

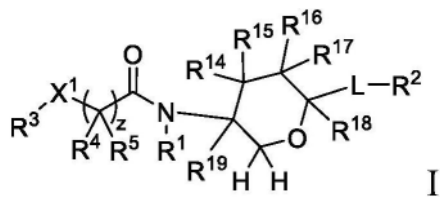
审查员 段珊

权利要求书26页 说明书108页

(54) 发明名称
化合物、组合物和方法

(57) 摘要
本公开总体上涉及真核起始因子2B调节剂
或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构
体的混合物或前药,以及它们的制备和使用方
法。

1. 一种式I的化合物或其药学上可接受的盐：



其中：

L是任选地被一至六个 R^{10} 取代的杂亚烷基，或者L是任选地被一个或多个 R^{13} 取代的杂环基或杂芳基环；

z是0或1；

X^1 是0或键；条件是当z是0时， X^1 不为0；

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立地是氢、卤基或 C_{1-6} 烷基，或者 R^{14} 和 R^{16} 与它们所连接的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基环；

R^{18} 和 R^{19} 是氢，或者 R^{18} 和 R^{19} 一起形成 C_{1-3} 亚烷基桥；

R^1 是氢；

R^2 是 C_{1-12} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述 C_{1-12} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代；

R^3 是 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代；

R^4 和 R^5 是氢；

R^6 是氢或任选地被一个或多个 R^{12} 取代的 C_{1-12} 烷基；

每个 R^{10} 独立地是卤基、羟基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

每个 R^{11} 独立地是卤基、氰基、 $-OR^6$ 或任选地被一个或多个 R^{12} 取代的 C_{1-12} 烷基；

每个 R^{12} 独立地是卤基、氰基或 $-OR^{30}$ ；

R^{13} 独立地是卤基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 卤代烷氧基；

R^{30} 是氢或独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基；

条件是当 X^1 是键时， R^3 、 R^4 和 R^5 不都为氢；当z是0，并且 X^1 是键时， R^3 不为氢或甲基；并且

条件是所述化合物不是：

1,5-脱水-2-[[[(3'R,4'S,5'R)-6"-氯-4'-(3-氯-2-氟苯基)-3,3-双(氟甲基)-1",2"-二氢-2"-氧代二螺[环丁烷-1,2'-吡咯烷-3',3"]-[3H]吡啶]-5'-基]羰基]氨基]-2,3,4-三脱氧-6-O-甲基-D-赤-己糖醇，

1,5-脱水-2-[[[(3'R,4'S,5'R)-6"-氯-4'-(2-氯-3-氟-4-吡啶基)-1",2"-二氢-4,4-二甲基-2"-氧代二螺[环己烷-1,2'-吡咯烷-3',3"]-[3H]吡啶]-5'-基]羰基]氨基]-2,3,4-三脱氧-6-O-甲基-D-赤-己糖醇，

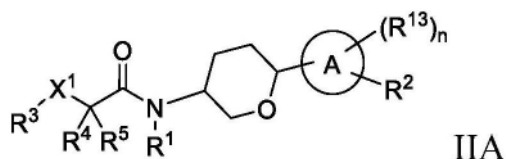
1,5-脱水-2-[[[(3'R,4'S,5'R)-6"-氯-4'-(2-氯-3-氟-4-吡啶基)-1",2"-二氢-4,4-二甲基-2"-氧代二螺[环己烷-1,2'-吡咯烷-3',3"]-[3H]吡啶]-5'-基]羰基]氨基]-2,3,4,6-四脱氧-6-(甲基磺酰基)-D-赤-己糖醇，或

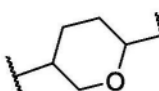
6-[乙酰基(2-羟基乙基)氨基]-1,5-脱水-2-[[[(3'R,4'S,5'R)-6"-氯-4'-(2-氯-3-氟-4-吡啶基)-1",2"-二氢-4,4-二甲基-2"-氧代二螺[环己烷-1,2'-吡咯烷-3',3"]-[3H]

吡啶]-5'-基]羰基]氨基]-2,3,4,6-四脱氧-D-赤-己糖醇。

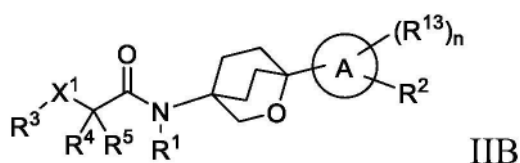
2. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中L是任选地被一个或多个 R^{13} 取代的杂环基或杂芳基环。

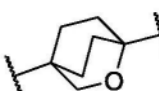
3. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物由式IIA表示:



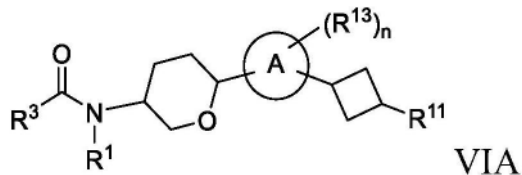
其中环A是杂环基或杂芳基环,并且n是0、1或2,并且含氧环部分任选地被一至四个卤基取代。

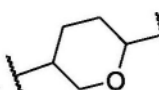
4. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物由式IIB表示:



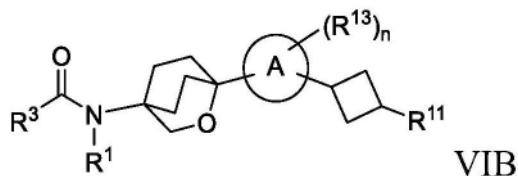
其中环A是杂环基或杂芳基环,并且n是0、1或2,并且含氧环部分任选地被一至四个卤基取代。

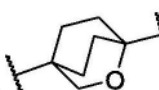
5. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物由式VIA表示:



其中环A是杂环基或杂芳基环,并且n是0、1或2,并且含氧环部分任选地被一至四个卤基取代。

6. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物由式VIB表示:



其中环A是杂环基或杂芳基环,并且n是0、1或2,并且含氧环部分任选地被一至四个卤基取代。

7. 如权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中L或环A是任选地被一个或多个 R^{13} 取代的5元 C_{2-4} 杂芳基环。

8. 如权利要求7所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中L或环A是具有1至3个氮环

原子的任选地被一个或多个 R^{13} 取代的5元 C_{2-4} 杂芳基环。

9. 如权利要求8所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中L或环A是任选地被一个或多个 R^{13} 取代的三唑、噁唑、咪唑、噁二唑或异噁唑。

10. 如权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中L或环A是任选地被一个或多个 R^{13} 取代的杂环基环。

11. 如权利要求10所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中L或环A是任选地被一个或多个 R^{13} 取代的5元 C_{2-4} 杂环基。

12. 如权利要求11所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中L或环A是具有1至3个氮环原子的任选地被一个或多个 R^{13} 取代的5元 C_{2-4} 杂环基环。

13. 如权利要求12所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中L是任选地被一个或多个 R^{13} 取代的二氢异噁唑或噁唑烷。

14. 如权利要求6-13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中L或环A任选地被一至三个 R^{13} 取代,其中每个 R^{13} 独立地是卤基、氧代基或 C_{1-6} 烷基。

15. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 是 C_{3-10} 环烷基、杂环基或芳基,所述 C_{3-10} 环烷基、杂环基或芳基各自任选地被一至六个 R^{11} 取代。

16. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 是 C_{3-10} 环烷基或杂环基,所述 C_{3-10} 环烷基或杂环基各自任选地被一至六个 R^{11} 取代。

17. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 是环丙基、环丁基、环戊基、苯基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基或四氢呋喃基,所述环丙基、环丁基、环戊基、苯基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基或四氢呋喃基各自任选地被一至六个 R^{11} 取代。

18. 如权利要求17所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 被一至六个 R^{11} 取代。

19. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^{11} 独立地是羟基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、卤基、环烷基、环烷氧基、苯基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氰基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基环烷氧基或卤代苯氧基。

20. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 是1-氟环丙基、2-甲基环丙基、2,2-二氟环丙基、3-(二氟甲氧基)环丁基、3-(三氟甲氧基)环丙基、3-(三氟甲基)环丁基、3-氰基环丁基、4-氯-3-氟-苯基、4-氯苯基、苯基、3-氰基环丁基、环丁基、环戊基、环丙基、氰基环丙基、羟基环丁基、N-叔丁氧基(羰基)氮杂环丁烷-3-基、N-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基、N-叔丁氧基(羰基)吡咯烷-3-基、四氢呋喃基、三氟乙基、三氟甲氧基、3-(二氟甲氧基)环丁基、3-(三氟甲氧基)环丁基、3-(1,1-二氟乙基)环丁基、3-(1,1,1-三氟乙基)氮杂环丁烷基、3-(三唑-2-基)环丁基、3-(三氟甲硫基)环丁基、2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基或3-(环丙基)环丁基。

21. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 是4-氯-3-氟-苯基、N-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基、3-(二氟甲氧基)环丁基或3-(三氟甲氧基)环丁基。

22. 如权利要求1-4、8或12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 X^1 是O。

23. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^3 是 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,所述 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代。

24. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^3 是 C_{3-10} 环烷基、芳基或杂

芳基,所述C₃₋₁₀环烷基、芳基或杂芳基各自任选地被一个或多个R¹¹取代。

25. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³是环丁基、三唑基或苯基,所述环丁基、三唑基或苯基各自任选地被一个或多个R¹¹取代。

26. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³是任选地被一个或多个R¹¹取代的苯基。

27. 如权利要求26所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³是任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的苯基:卤基、氰基、C₁₋₁₂卤代烷基和C₁₋₁₂卤代烷氧基。

28. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³是被氯基、氟基或它们的组合取代的苯基。

29. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³是4-氯苯基、4-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、4-甲基苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基、6-(三氟甲基)吡啶-3-基、4-(三氟甲基)苯基、7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、5-氯苯并[d]噻唑-2-基、7-氯异喹啉-3-基、6-氯喹啉-2-基、6-氟异喹啉-2-基、6-(三氟甲基)喹啉-2-基、6-氯色满-2-基、6-氟色满-2-基、6,7-二氟喹啉-2-基、5,6-二氟喹啉-2-基、3-(三氟甲氧基)吡咯烷-1-基或3-(三氟甲氧基)环丁基。

30. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R¹¹独立地是氟基、氯基、溴基、甲基、三氟甲氧基甲基或三氟甲基。

31. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹是氢。

32. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中L是-CH₂O-、-CH₂OCH₂-、-CH₂CH₂O-或-CF₂CH₂O-。

33. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶和R¹⁷独立地是氢、卤基或C₁₋₆烷氧基。

34. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶和R¹⁷是氢。

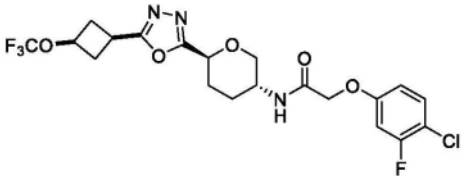
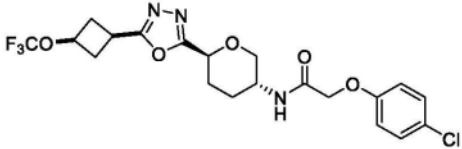
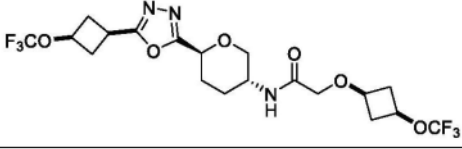
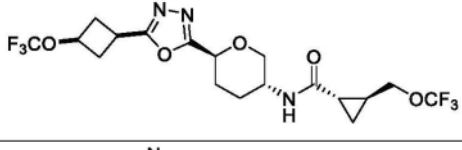
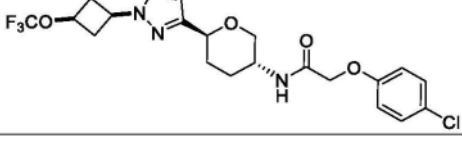
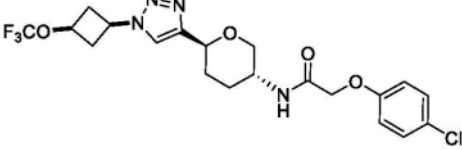
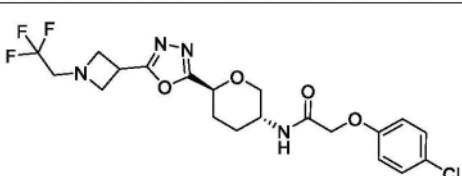
35. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹⁴和R¹⁶与它们所连接的原子一起形成C₃₋₆环烷基环。

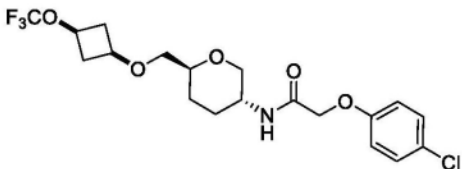
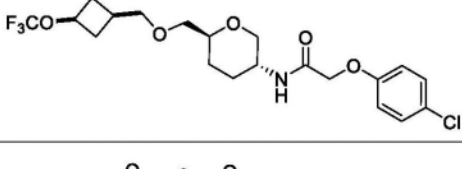
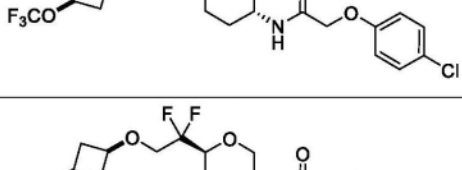
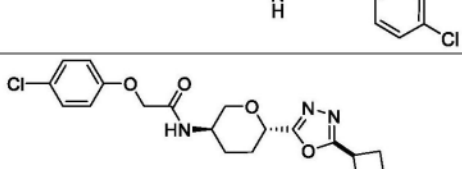
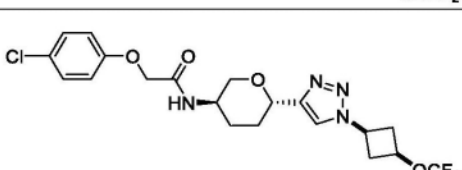
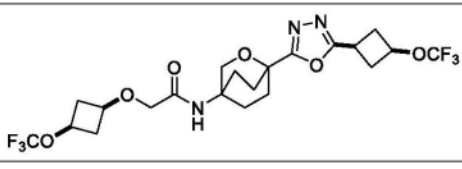
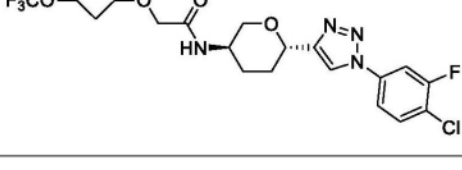
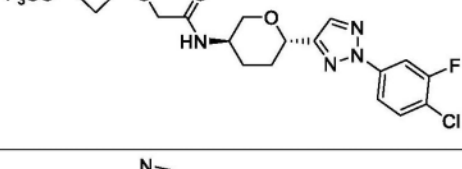
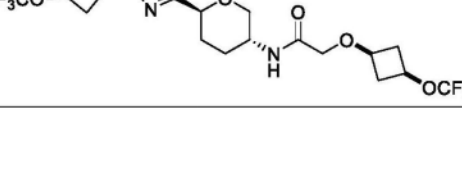
36. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹⁴和R¹⁶与它们所连接的原子一起形成C₃环烷基环。

37. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹⁸和R¹⁹独立地是氢或C₁₋₆烷基。

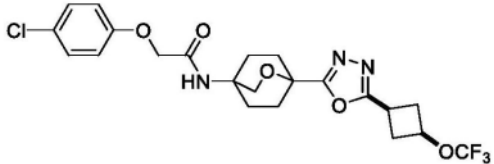
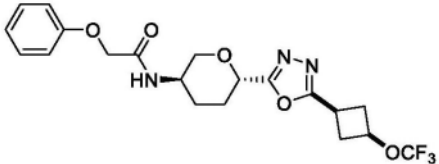
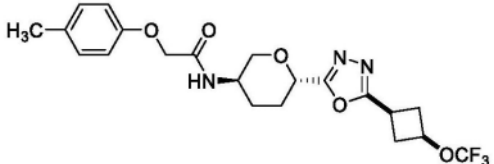
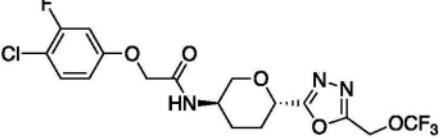
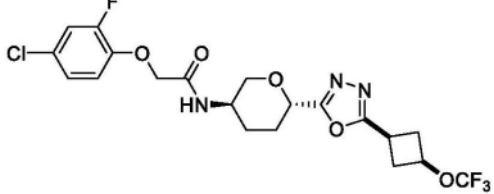
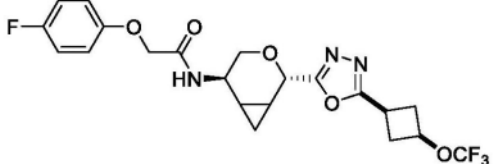
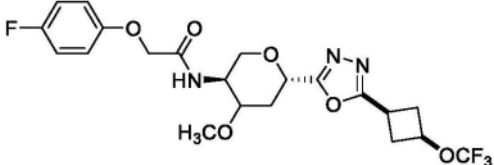
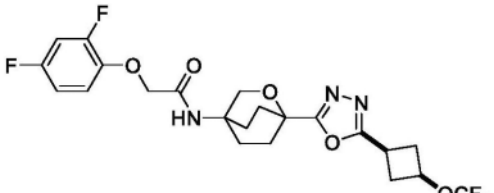
38. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹⁸和R¹⁹一起形成亚乙基桥。

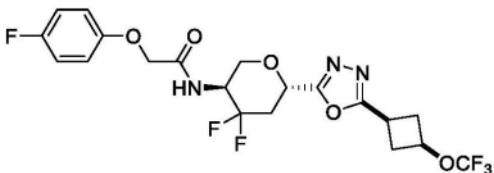
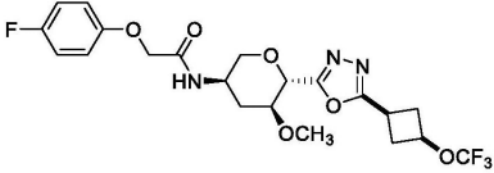
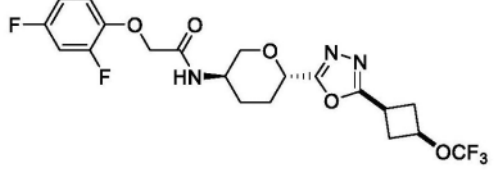
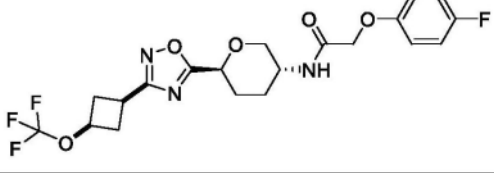
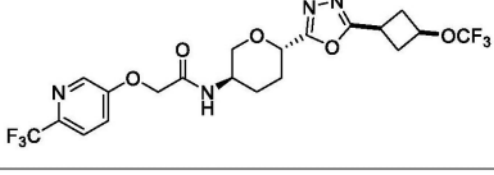
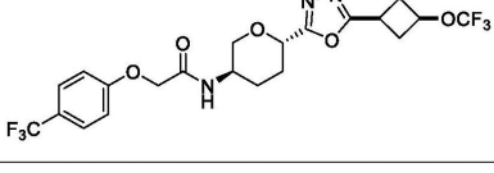
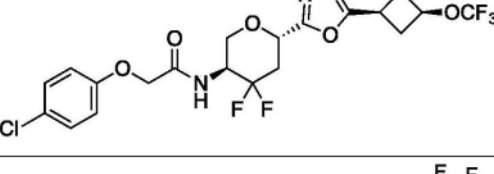
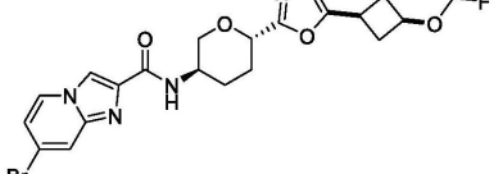
39. 一种化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物选自:

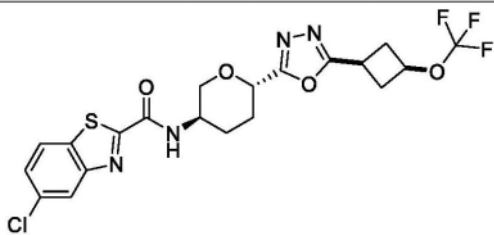
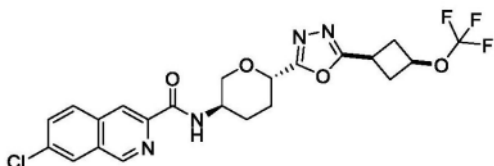
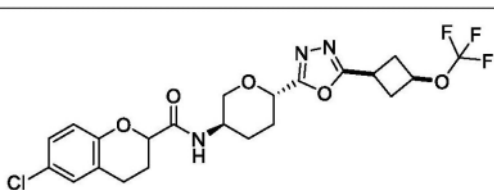
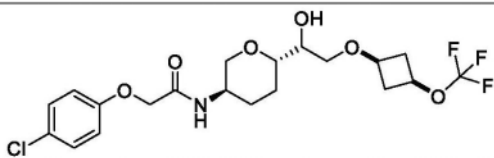
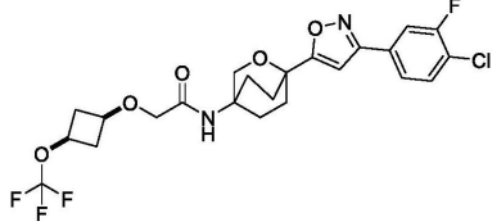
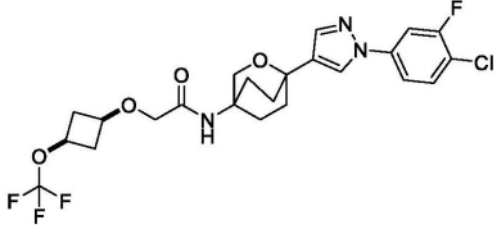
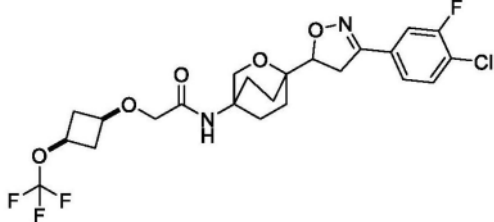
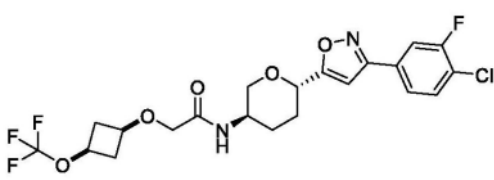
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

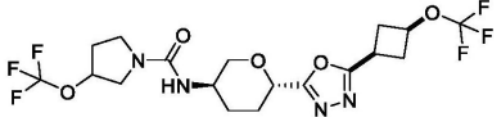
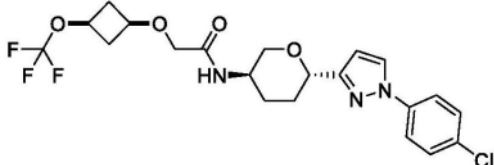
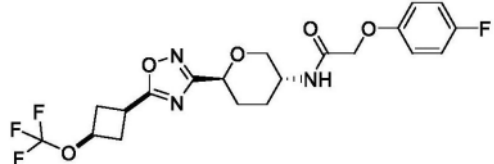
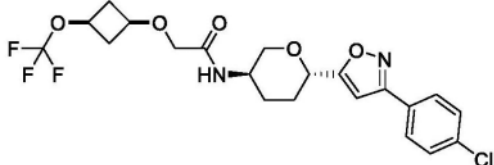
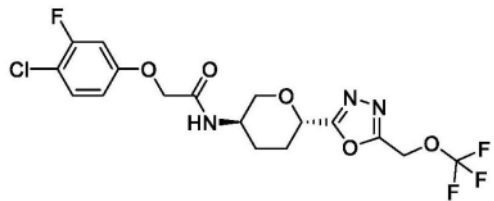
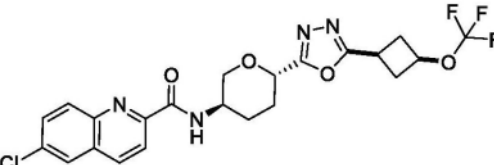
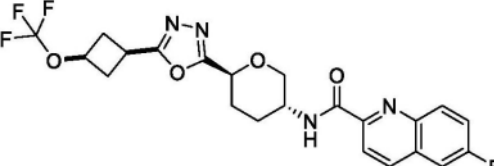
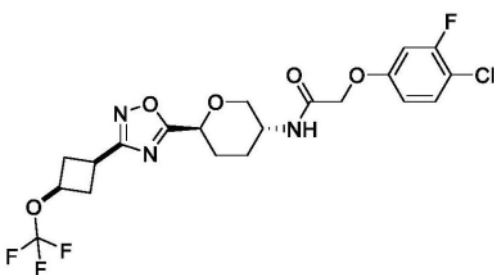
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	

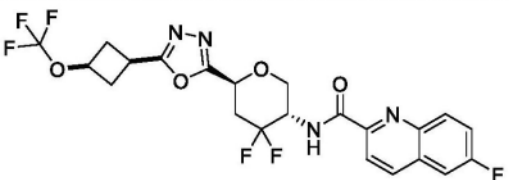
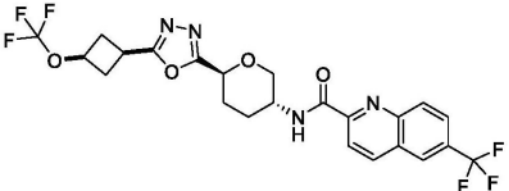
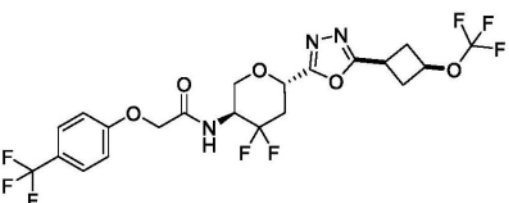
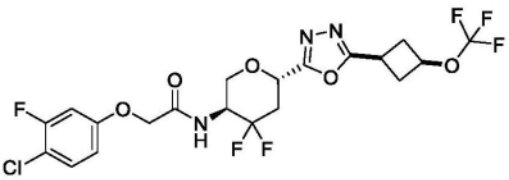
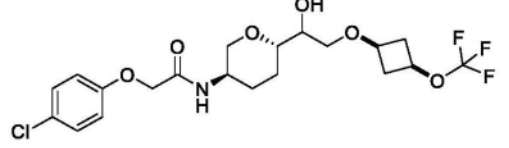
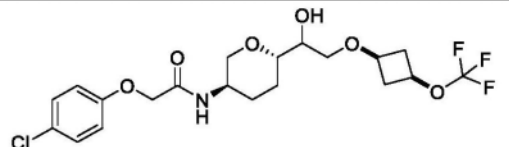
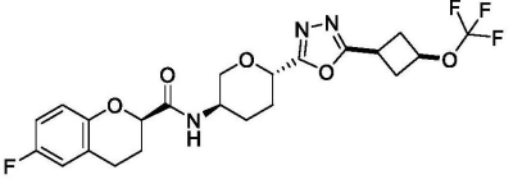
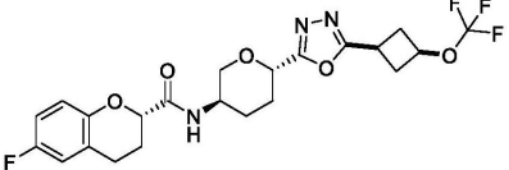
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

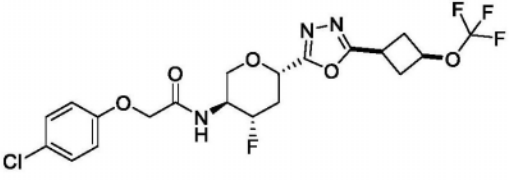
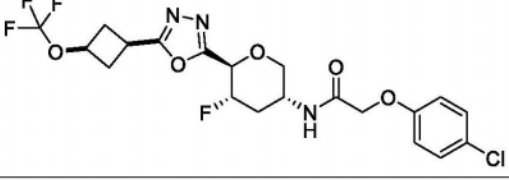
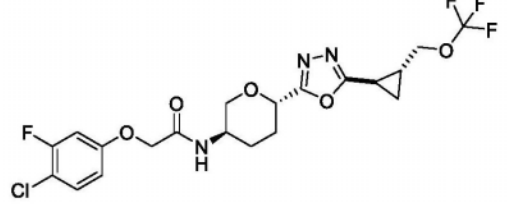
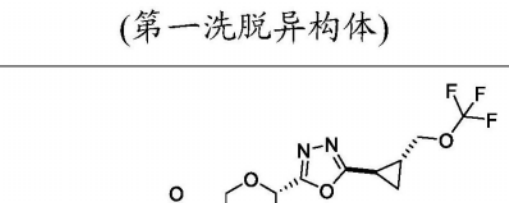
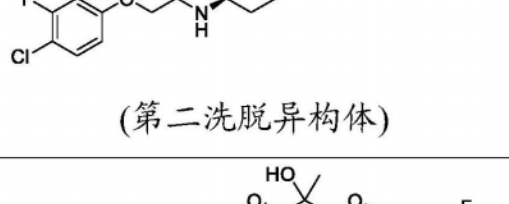
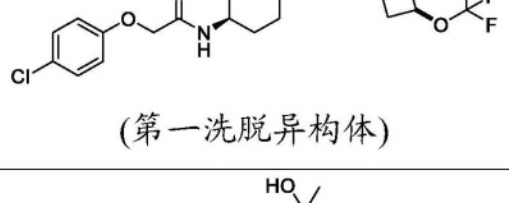
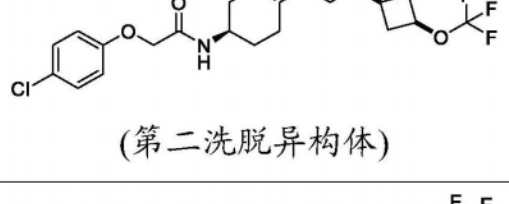
26	
27	
28	
30	
31	
32	
33	
34	

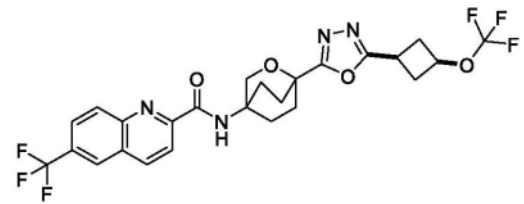
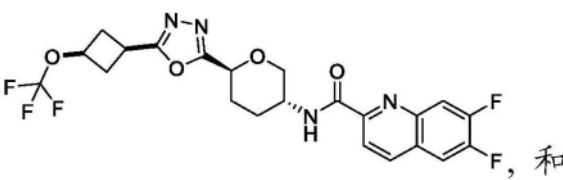
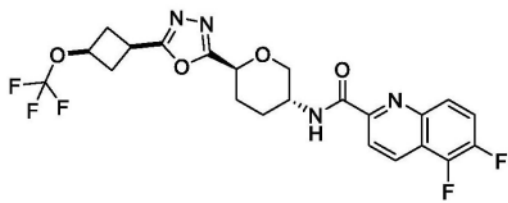
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	

43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	

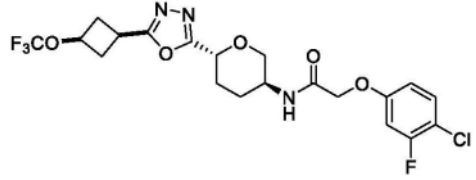
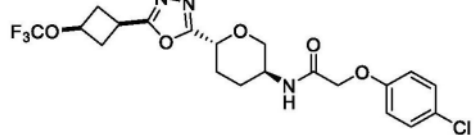
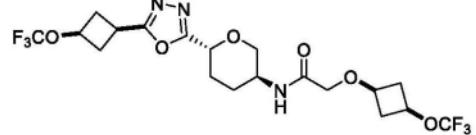
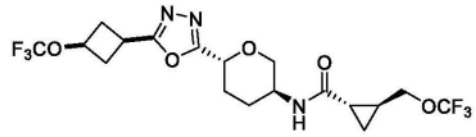
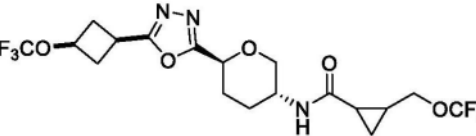
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	

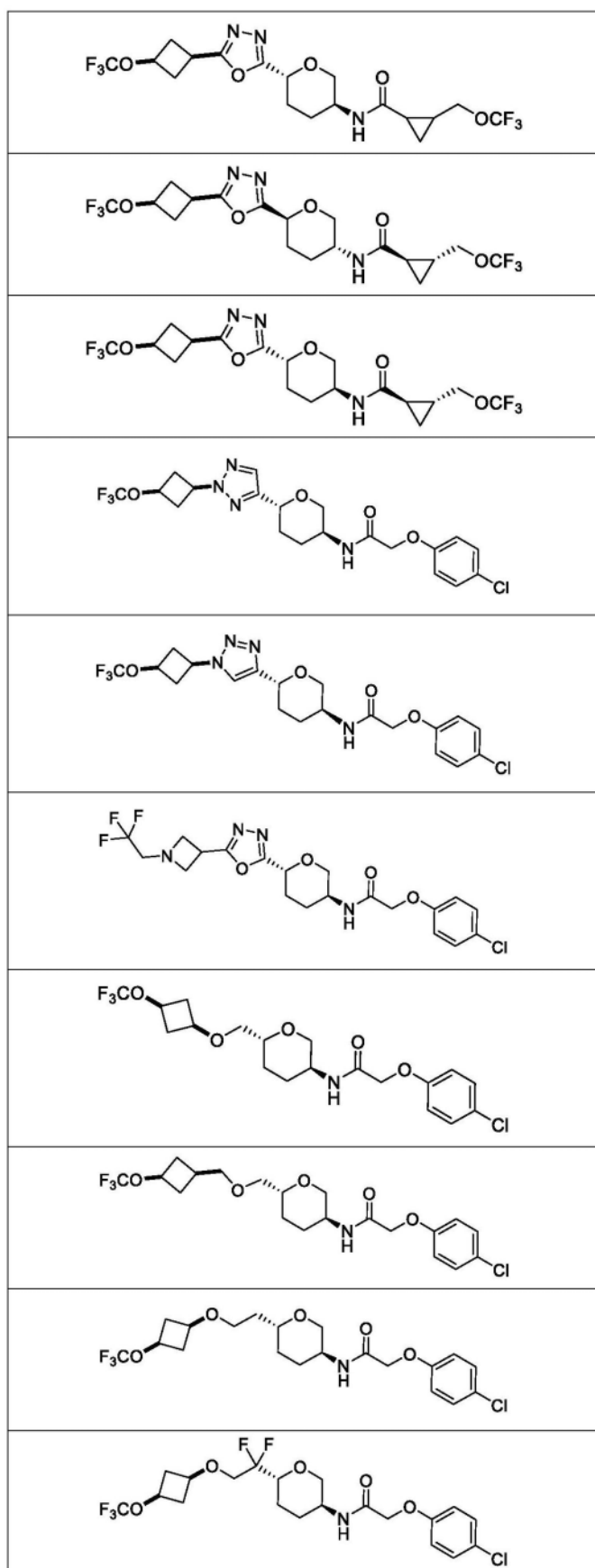
59	
60	
61	
62	
63	 (第一洗脱异构体)
64	 (第二洗脱异构体)
65	
66	

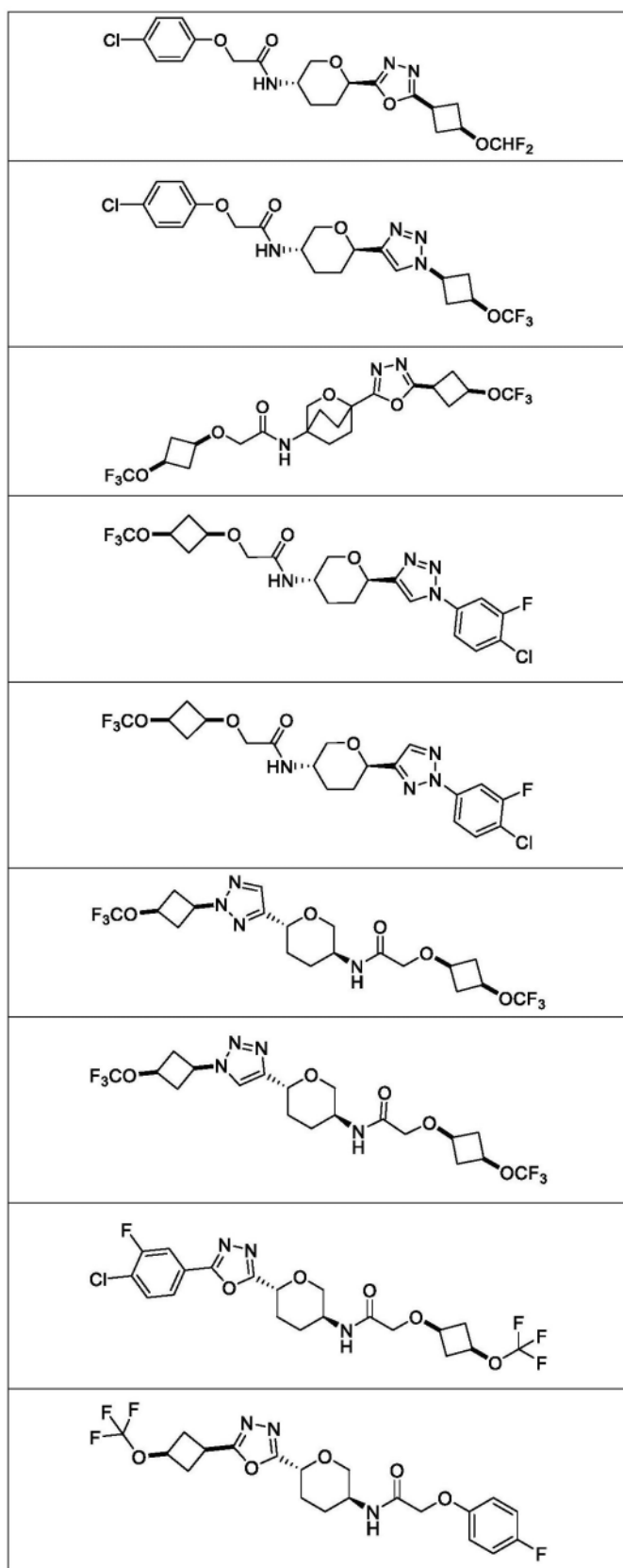
67	
68	
69	 (第一洗脱异构体)
70	 (第二洗脱异构体)
71	 (第一洗脱异构体)
72	 (第二洗脱异构体)
73	

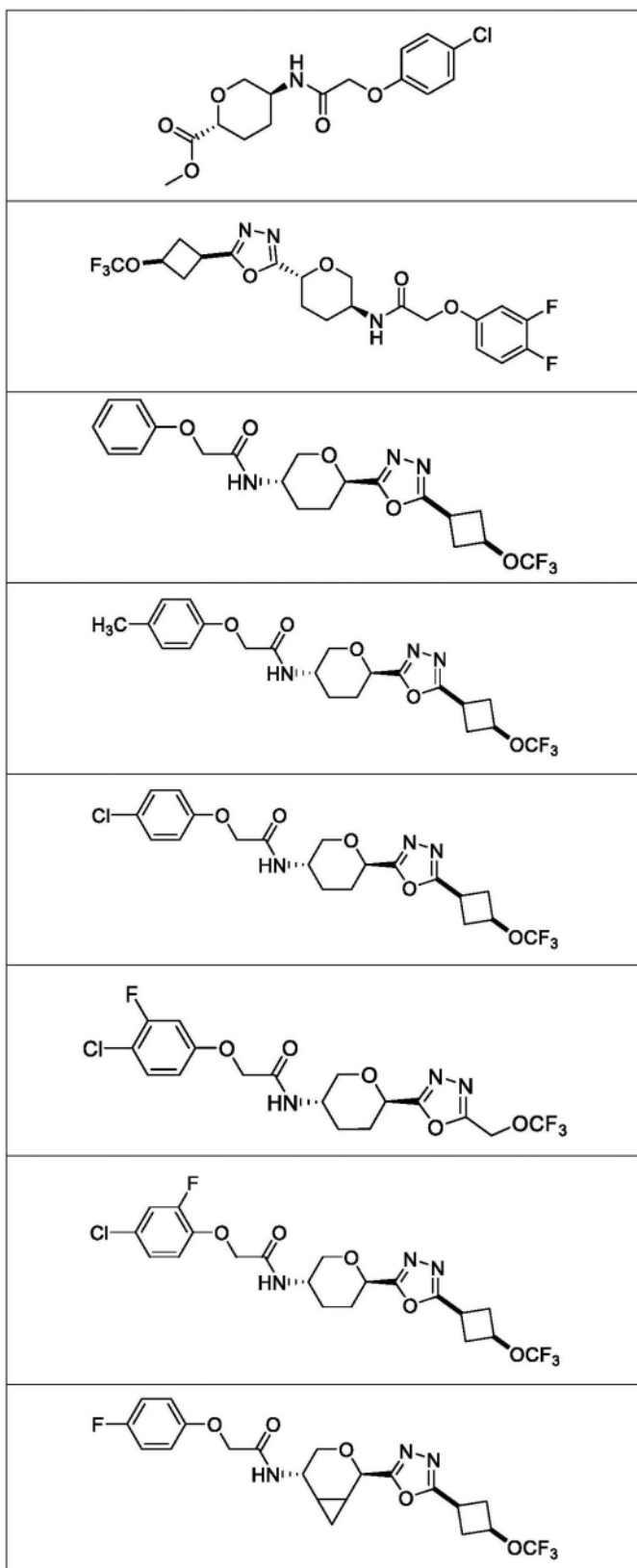
74	
75	 和
76	 。

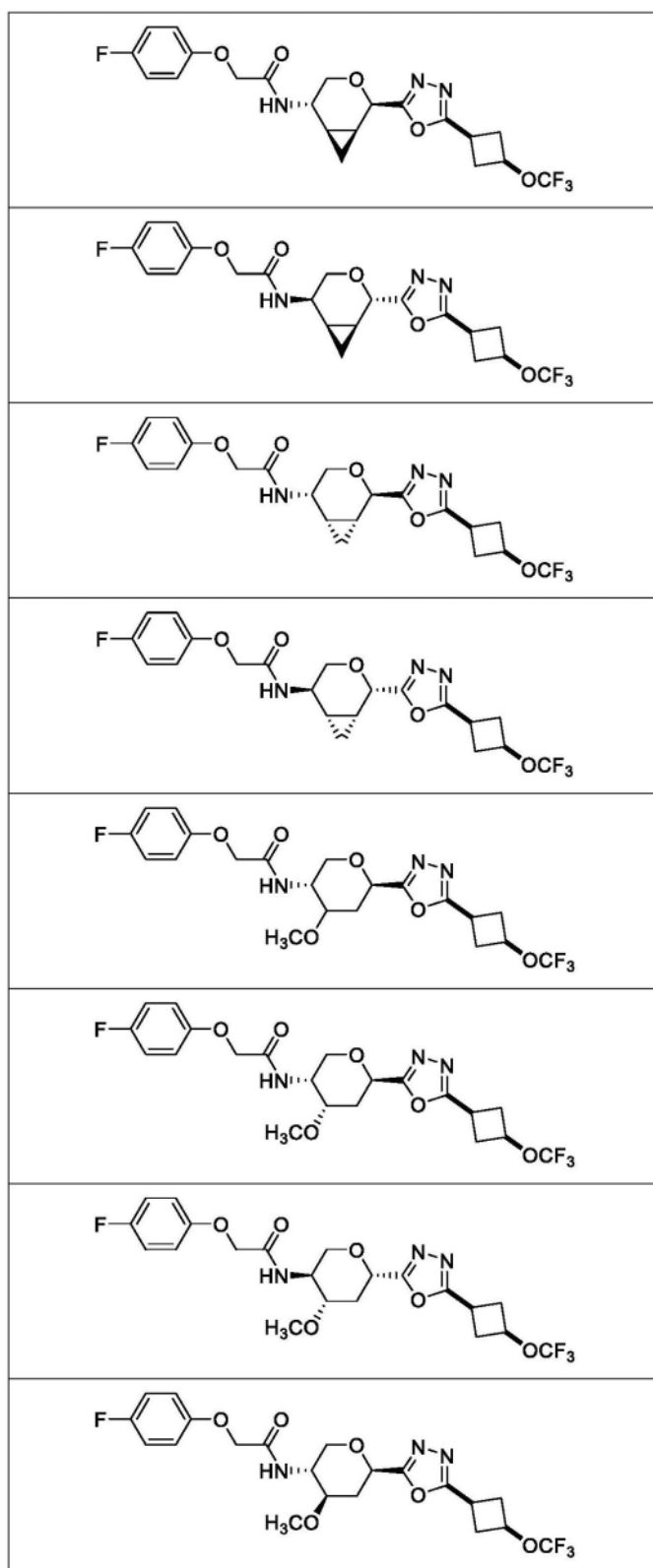
40. 一种化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物选自:

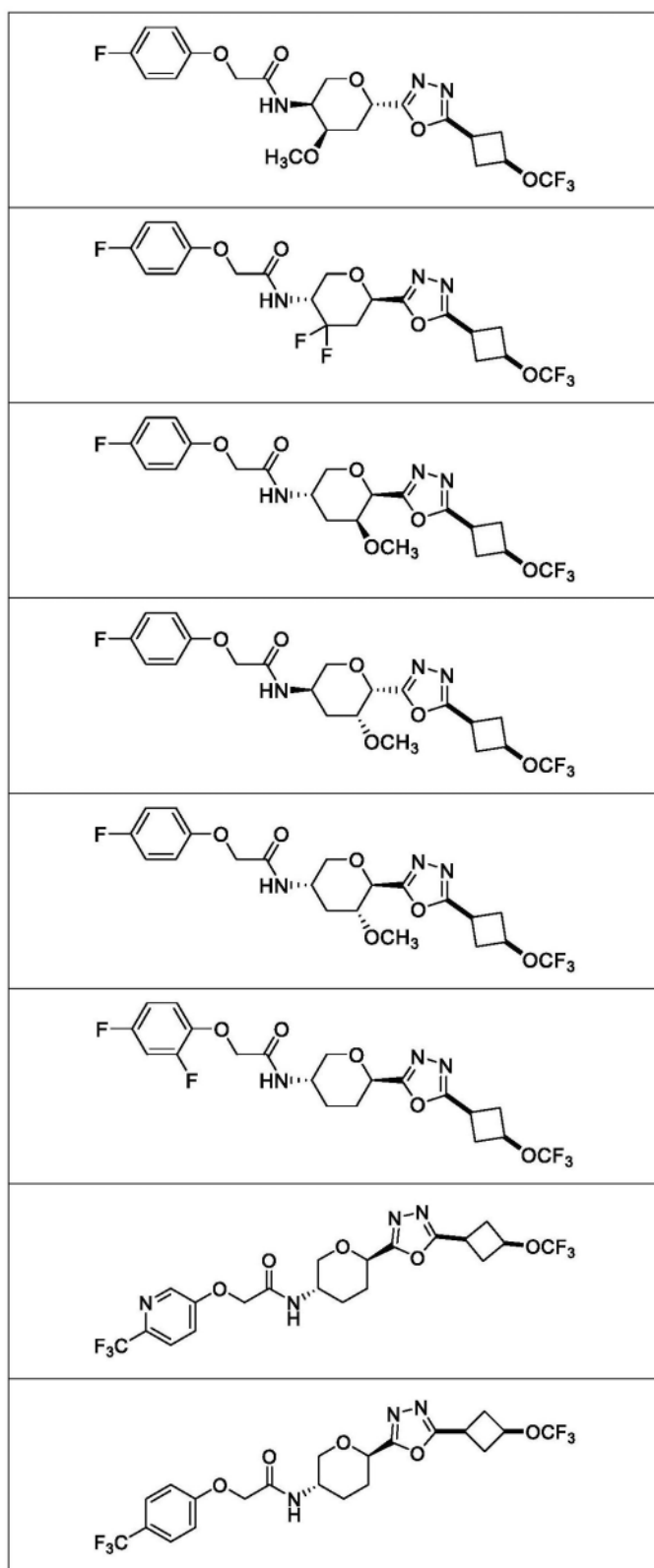






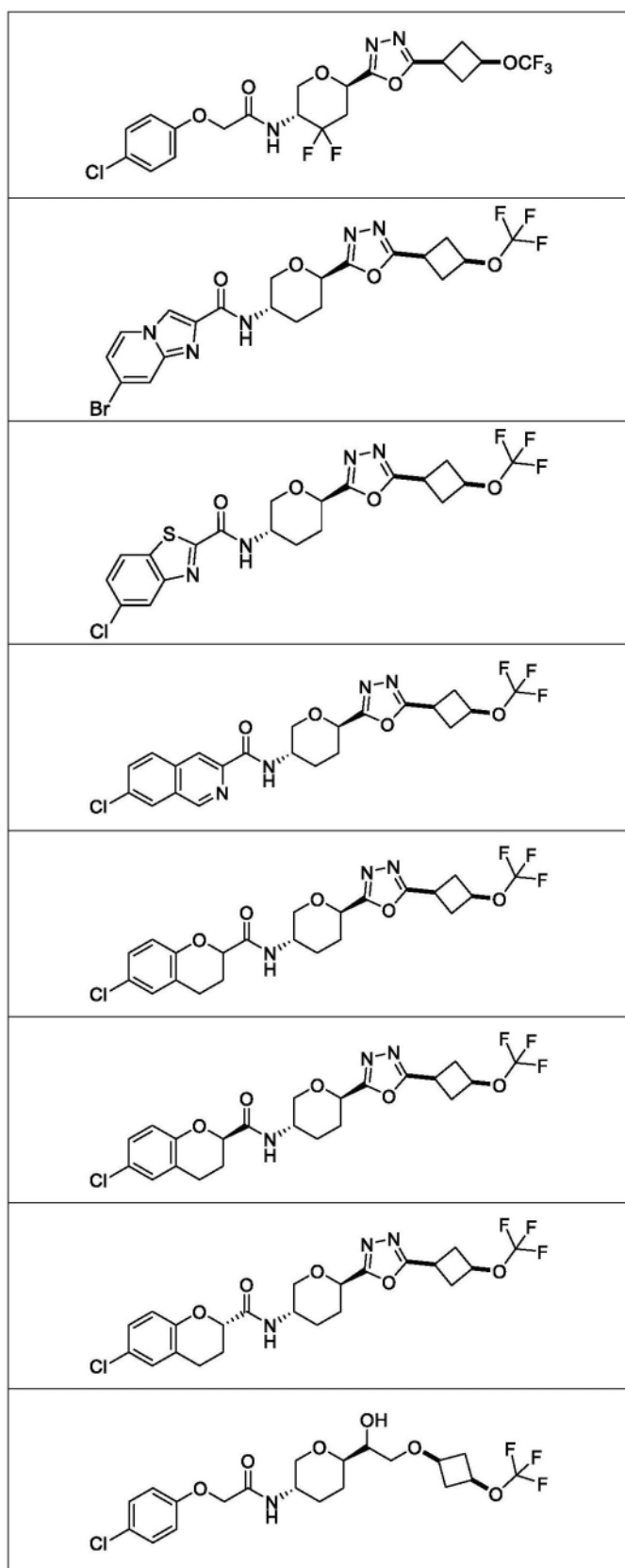


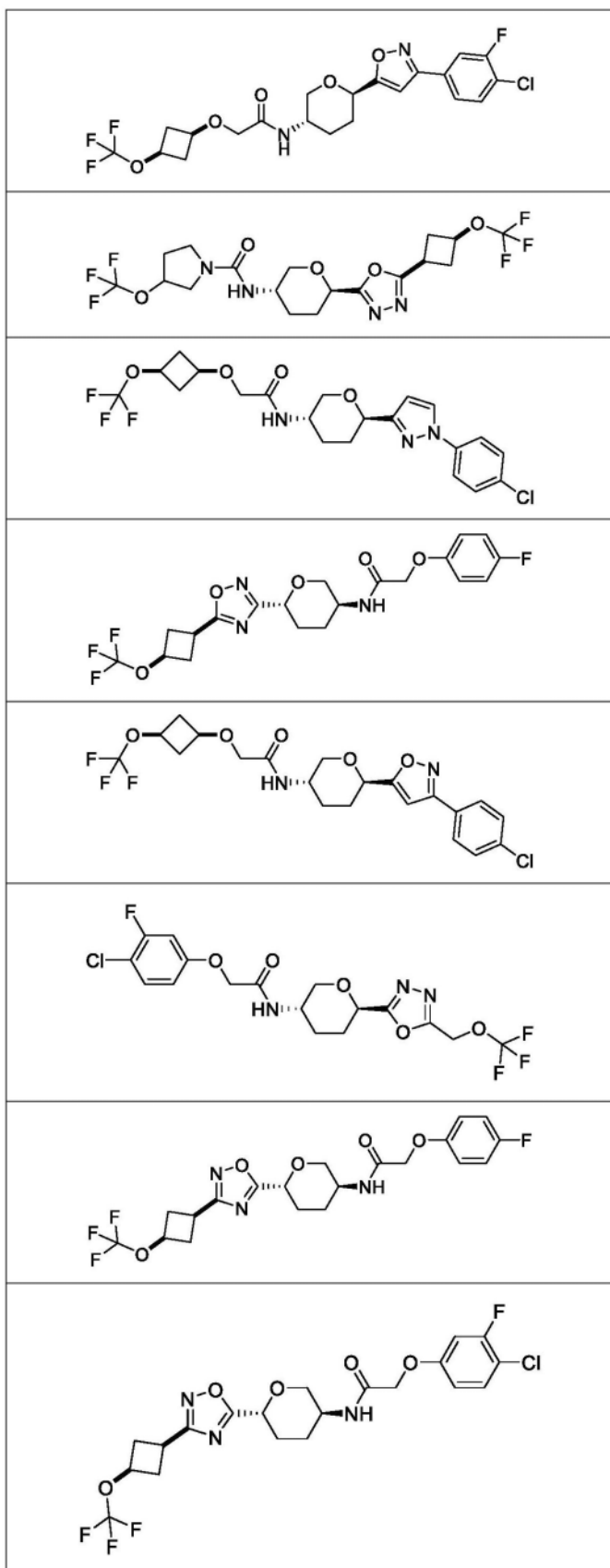


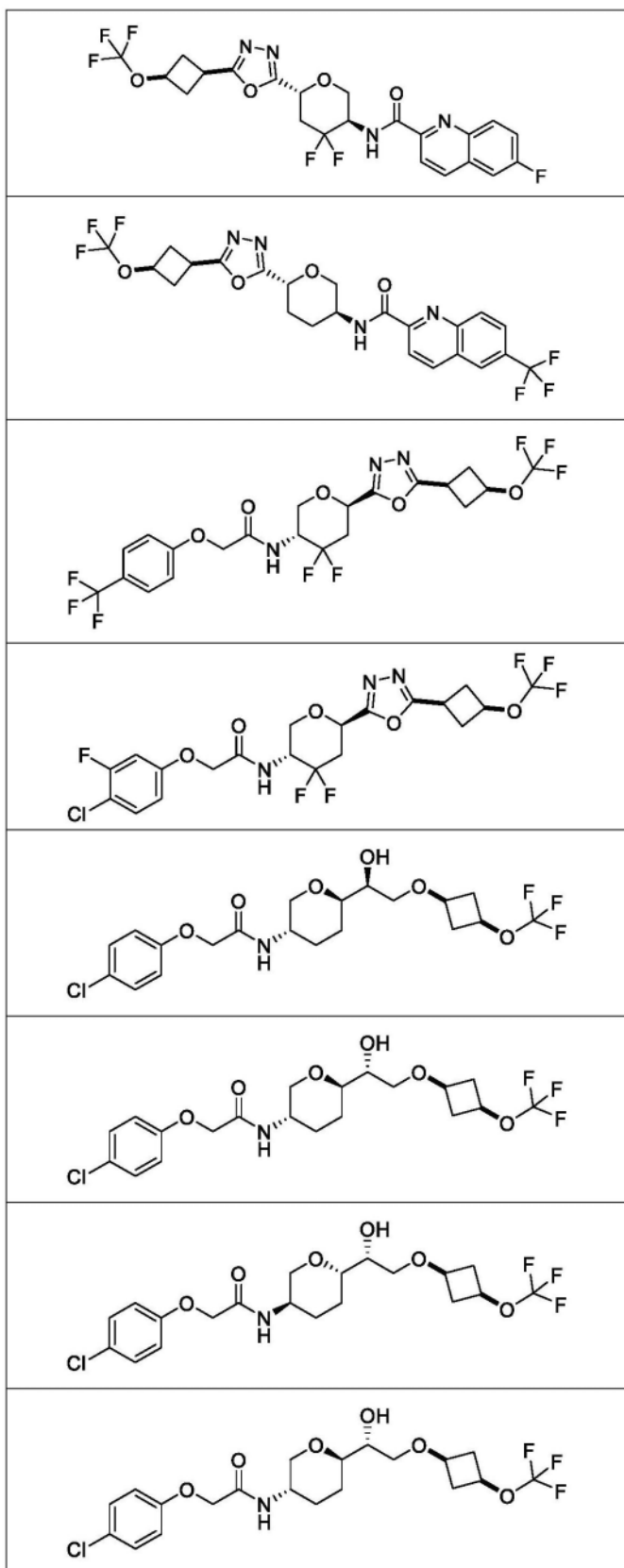


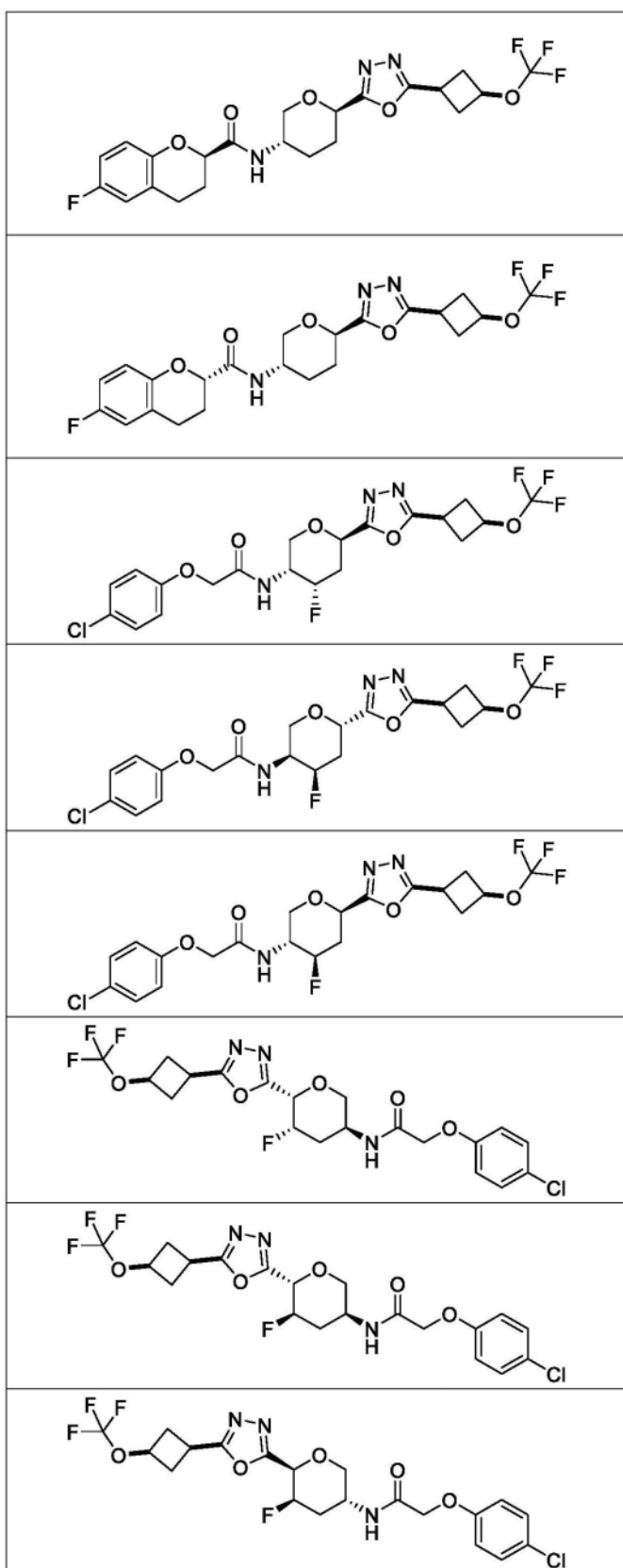


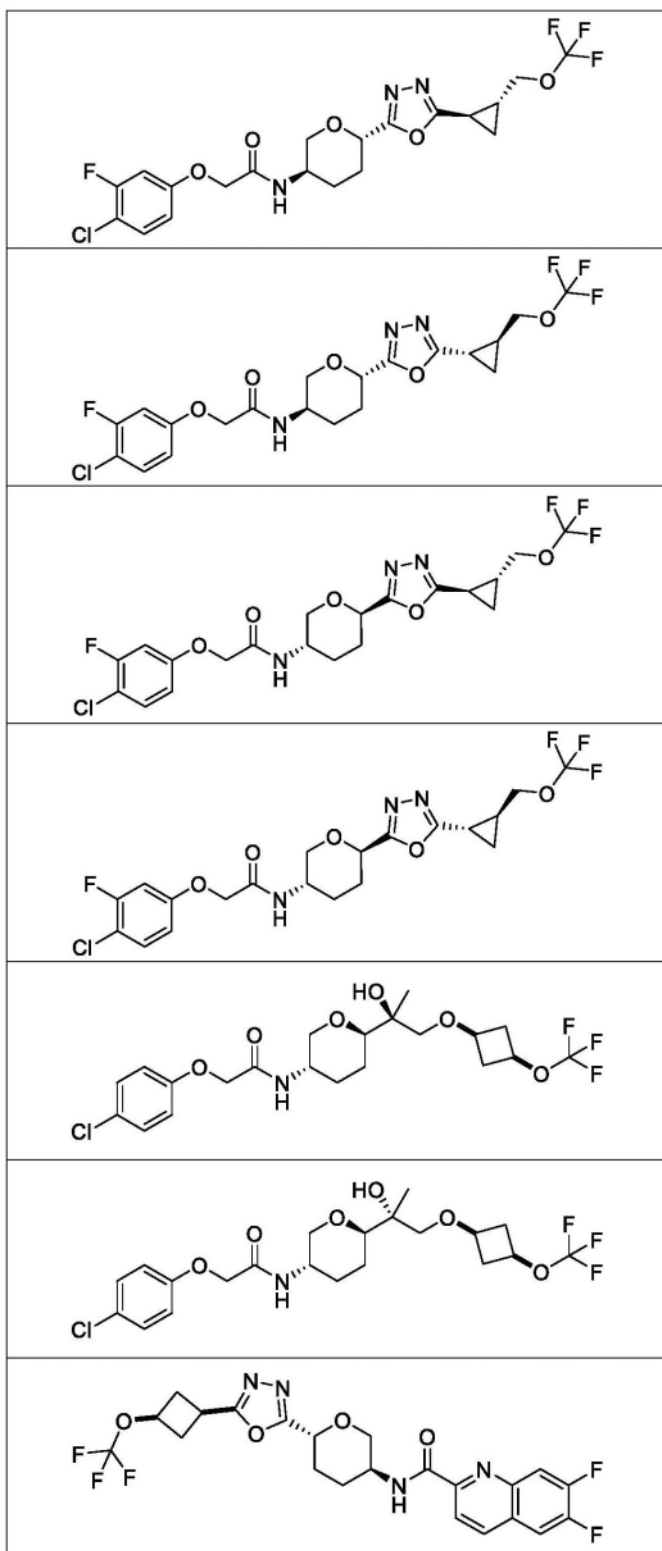


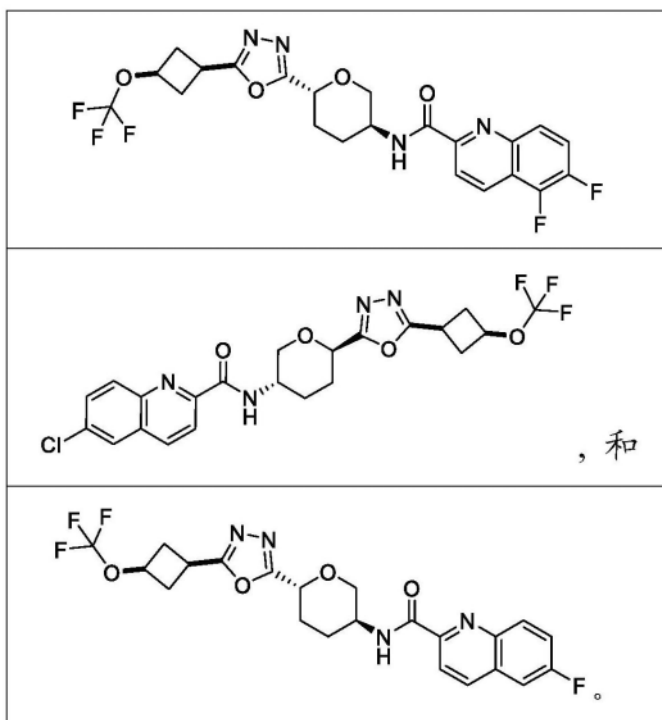






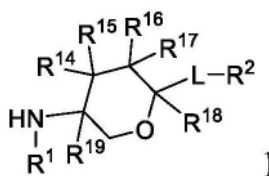




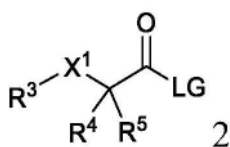


41. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含权利要求1-40中任一项的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

42. 一种制备式I的化合物的方法, 所述方法包括使式1的化合物:



与式2的化合物:



在适于提供式I的化合物或其盐的条件下接触, 其中:

LG是离去基团;

L是任选地被一至六个 R^{10} 取代的杂亚烷基, 或者L是任选地被一个或多个 R^{13} 取代的杂环基或杂芳基环;

z是0或1;

X^1 是0或键; 条件是当z是0时, X^1 不为0;

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立地是氢、卤基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基, 或者 R^{14} 和 R^{16} 与它们所连接的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基环;

R^{18} 和 R^{19} 是氢, 或者 R^{18} 和 R^{19} 一起形成 C_{1-3} 亚烷基桥;

R^1 是氢;

R^2 是 C_{1-12} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 所述 C_{1-12} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代;

R^3 是 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,所述 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代;

R^4 和 R^5 是氢;

R^6 是氢或任选地被一个或多个 R^{12} 取代的 C_{1-12} 烷基;

每个 R^{10} 独立地是卤基、羟基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

每个 R^{11} 独立地是卤基、氰基、 $-OR^6$ 或任选地被一个或多个 R^{12} 取代的 C_{1-12} 烷基;

每个 R^{12} 独立地是卤基、氰基或 $-OR^{30}$;

R^{13} 独立地是卤基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 卤代烷氧基;

R^{30} 是氢或独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基;

条件是当 X^1 是键时, R^3 、 R^4 和 R^5 不都为氢;当 z 是0,并且 X^1 是键时, R^3 不为氢;并且

条件是当 X^1 是 NR^9 时, R^3 和 R^4 一起不形成杂环。

43. 如权利要求42所述的方法,其中LG是 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷氧基或卤基。

化合物、组合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据美国法典第35篇119条(e)款要求2017年9月1日提交的美国临时申请号62/553,750、2017年12月21日提交的美国临时申请号62/609,267、2018年2月23日提交的美国临时申请号62/634,721以及2018年7月12日提交的美国临时申请号62/697,281的权益,所述美国临时申请都以引用的方式并入。

技术领域

[0003] 本公开总体上涉及真核起始因子2B的小分子调节剂以及它们作为治疗剂例如用于治疗由真核起始因子2B介导的疾病诸如阿尔茨海默氏病(Alzheimer's)、帕金森氏病(Parkinson's)、ALS、额颞叶痴呆和癌症的用途。

[0004] 发明背景

[0005] 诸如帕金森氏病(PD)、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、阿尔茨海默氏病(AD)和额颞叶痴呆(FTD)的神经变性疾病对数百万人的生活具有负面影响。

[0006] 多亚基蛋白复合物真核起始因子2B和真核起始因子2是真核细胞中蛋白质合成起始和调控所必需的。真核起始因子2B由五个亚基(α 、 β 、 γ 、 δ 和 ϵ)构成,并且真核起始因子2由三个亚基(α 、 β 和 γ)构成。真核起始因子2B用作鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF),所述鸟嘌呤核苷酸交换因子催化在真核起始因子2上鸟苷-5'-二磷酸(GDP)与鸟苷-5'-三磷酸(GTP)的交换,由此允许GTP结合的真核起始因子2结合至起始甲硫氨酸转移RNA且起始蛋白质合成。

[0007] 真核起始因子2B在复合为十亚基二聚体时具有活性。真核起始因子2在结合至GTP时具有活性,并且在结合至GDP时无活性。此外,当真核起始因子2的 α 亚基在丝氨酸51上磷酸化时,其抑制且调控真核起始因子2B的鸟嘌呤核苷酸交换活性。呈磷酸化形式的真核起始因子2保持无活性的GDP结合状态且翻译起始被阻断。

[0008] 真核起始因子2B与真核起始因子2之间的相互作用在整合应激反应(ISR)途径中起重要作用。这一途径的活化部分导致ATF4(活化转录因子4)表达和应激颗粒形成。在多种神经变性疾病中发现异常ISR活化,与由RNA结合/应激-颗粒蛋白TAR DNA结合蛋白(TARDBP)(也称为TDP43)表征的病理学具有强的功能联系。eIF2B的活化抑制ISR和ISR依赖性应激颗粒形成,并且据发现在多种疾病模型中具有神经保护性。

[0009] 真核起始因子2B活性受损与ISR途径的活化相关,所述ISR途径牵涉于多种神经变性疾病,包括帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、阿尔茨海默氏病和额颞叶痴呆中。TDP43和其他RNA结合蛋白/应激-颗粒蛋白的突变改变应激-颗粒动力学且导致ALS。抑制ISR途径可阻断并促进应激-颗粒的溶解。另外,人真核起始因子2B亚基的突变已被鉴定为导致白质消融性脑白质病(VWM)和儿童期共济失调伴中枢神经系统髓鞘形成减少(CACH)。在VWM/CACH患者中,白质病灶严重劣化且神经病症在应激后加剧,并且它们的真核起始因子2B鸟嘌呤核苷酸交换活性通常低于正常值。

发明内容

[0010] 本文提供了可用于治疗和/或预防至少部分由真核起始因子2B介导的疾病(如神经变性疾病(例如,朊病毒病中的神经变性)和癌症)的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药。

[0011] 在一些实施方案中,提供了调节真核起始因子2B的活性的化合物。在一些实施方案中,所述化合物调节真核起始因子2B的调控。在一些方面中,所述化合物调节磷酸化真核起始因子2对真核起始因子2B的抑制。在一些实施方案中,所述化合物干扰真核起始因子2B与磷酸化真核起始因子2之间的相互作用。在一些实施方案中,磷酸化真核起始因子2在其 α 亚基(真核起始因子2 α 磷酸盐)上磷酸化。

[0012] 在一些实施方案中,提供了通过增加其GDP/GTP核苷酸交换活性来充当真核起始因子2B的活化剂的化合物。在一些实施方案中,所述化合物促进真核起始因子2B二聚体形成。在其他实施方案中,所述化合物增强真核起始因子2B的鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF)活性。在其他实施方案中,所述化合物增加真核起始因子2B在其真核起始因子2/GDP底物上的鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF)活性。

[0013] 在一些实施方案中,提供了使细胞脱敏至对真核起始因子2B抑制具有有害效应的化合物。在一些实施方案中,所述有害效应包括ATF4表达和应激颗粒形成。

[0014] 在另一实施方案中,提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药以及药学上可接受的载体。

[0015] 在另一实施方案中,提供了一种用于治疗至少部分由真核起始因子2B介导的疾病或疾患的方法,所述方法包括施用有效量的包含如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药的药物组合物。

[0016] 在另一实施方案中,提供了一种用于治疗至少部分由真核起始因子2B的调控介导的疾病或疾患的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的包含如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药以及药学上可接受的载体的药物组合物。

[0017] 在另一实施方案中,提供了一种用于促进或稳定真核起始因子2B二聚体形成的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的包含如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药以及药学上可接受的载体的药物组合物。

[0018] 在另一实施方案中,提供了一种用于促进真核起始因子2B活性的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的包含如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药以及药学上可接受的载体的药物组合物。

[0019] 在另一实施方案中,提供了一种用于使细胞脱敏至对真核起始因子2磷酸化的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的包含如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药以及药学上可接受的载体的药物组合物。

[0020] 在另一实施方案中,提供了一种用于抑制整合应激反应途径的方法,所述方法包

括向有需要的受试者施用有效量的包含如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药以及药学上可接受的载体的药物组合物。

[0021] 在另一实施方案中,提供了一种用于抑制应激颗粒形成的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的包含如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药以及药学上可接受的载体的药物组合物。

[0022] 在另一实施方案中,提供了一种用于抑制ATF4表达的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的包含如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药以及药学上可接受的载体的药物组合物。

[0023] 在另一实施方案中,提供了一种用于抑制ATF4翻译的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的包含如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药以及药学上可接受的载体的药物组合物。

[0024] 本公开还提供了包括所述化合物的组合物(包括药物组合物)、药盒以及使用(或施用)和制备所述化合物的方法。本公开还提供了化合物或其组合物,所述化合物或其组合物用于治疗至少部分由真核起始因子2B介导的疾病、病症或疾患的方法中。此外,本公开提供了所述化合物或其组合物在制造用于治疗至少部分由真核起始因子2B介导的疾病、病症或疾患的药剂中的用途。

具体实施方式

[0025] 以下说明阐述本技术的示例性实施方案。然而,应认识到,这种说明并不意图限制本公开的范围,相反提供作为示例性实施方案的说明。

[0026] 1. 定义

[0027] 如本说明书中所使用,除非在使用其的上下文中另外指明,否则以下短语和符号通常意图具有如下文所述的含义。

[0028] 不在两个字母或符号之间的破折号(“-”)用于指示取代基的连接点。举例而言,-C(O)NH₂经由碳原子连接。在化学基团前端或末端的破折号使为了方便;化学基团可在不损失其常见含义的情况下描绘为有或无一个或多个破折号。绘制穿过结构中的线的波浪线或虚线指示基团的指定连接点。除非在化学或结构上需要,否则化学基团书写或命名的顺序不指示或暗示任何方向性或立体化学。

[0029] 前缀“C_{u-v}”指示以下基团具有u至v个碳原子。举例而言,“C₁₋₆烷基”指示烷基具有1至6个碳原子。

[0030] 提及“约”一值或参数在本文中包括(且描述)针对所述值或参数本身的实施方案。在某些实施方案中,术语“约”包括指示量±10%。在其他实施方案中,术语“约”包括指示量±5%。在某些其他实施方案中,术语“约”包括指示量±1%。此外,术语“约X”包括“X”的说明。此外,除非上下文另外明确指示,否则单数形式“一个/种”和“所述”包括复数个指示物。因此,例如,提及“化合物”包括复数种此类化合物并且提及“测定”包括提及本领域技术人员已知的一种或多种测定和它们的等效形式。

[0031] “烷基”是指无支链或支链饱和烃链。如本文所用,烷基具有1至20个碳原子(即,

C_{1-20} 烷基)、1至12个碳原子(即, C_{1-12} 烷基)、1至8个碳原子(即, C_{1-8} 烷基)、1至6个碳原子(即, C_{1-6} 烷基)或1至4个碳原子(即, C_{1-4} 烷基)。烷基的实例包括例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基和3-甲基戊基。当具有特定数目的碳的烷基残基由化学名称命名或由分子式鉴定时,可涵盖具有所述数目的碳的所有位置异构体;因此,例如,“丁基”包括正丁基(即, $-(CH_2)_3CH_3$)、仲丁基(即, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、异丁基(即, $-CH_2CH(CH_3)_2$)和叔丁基(即, $-C(CH_3)_3$);并且“丙基”包括正丙基(即, $-(CH_2)_2CH_3$)和异丙基(即, $-CH(CH_3)_2$)。

[0032] 可使用某些常用替代化学名称。举例而言,诸如二价“烷基”、二价“芳基”、二价杂芳基等的二价基团还可分别称为“亚烷基”或“烷烯基”(例如,甲烯基、乙烯基和丙烯基)、“亚芳基”或“芳烯基”(例如,对于亚杂芳基而言,苯烯基或萘烯基或喹啉基)。此外,除非另外明确指明基团的组合在本文中是指一个部分(例如芳基烷基或芳烷基),否则最后提及的基团含有所述部分通过其连接至分子的剩余部分的原子。

[0033] “烯基”是指含有至少一个碳-碳双键且具有2至20个碳原子(即, C_{2-20} 烯基)、2至8个碳原子(即, C_{2-8} 烯基)、2至6个碳原子(即, C_{2-6} 烯基)或2至4个碳原子(即, C_{2-4} 烯基)的烷基。烯基的实例包括例如乙烯基、丙烯基、丁二烯基(包括1,2-丁二烯基和1,3-丁二烯基)。

[0034] “炔基”是指含有至少一个碳-碳三键且具有2至20个碳原子(即, C_{2-20} 炔基)、2至8个碳原子(即, C_{2-8} 炔基)、2至6个碳原子(即, C_{2-6} 炔基)或2至4个碳原子(即, C_{2-4} 炔基)的烷基。术语“炔基”还包括具有一个三键和一个双键的那些基团。

[0035] “烷氧基”是指基团“烷基-O-”。烷氧基的实例包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基和1,2-二甲基丁氧基。

[0036] “烷氧基烷基”是指基团“烷基-O-烷基”。

[0037] “烷硫基”是指基团“烷基-S-”。“烷基亚磺酰基”是指基团“烷基-S(O)-”。“烷基磺酰基”是指基团“烷基-S(O)₂-”。“烷基磺酰基烷基”是指-烷基-S(O)₂-烷基。

[0038] “酰基”是指基团-C(O)R^y,其中R^y是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基,它们各自可任选地被取代,如本文所定义。酰基的实例包括例如甲酰基、乙酰基、环己基羰基、环己基甲基-羰基和苯甲酰基。

[0039] “酰胺基”是指“C-酰胺基”(其是指基团-C(O)NR^yR^z)和“N-酰胺基”(其是指基团-NR^yC(O)R^z)两者,其中R^y和R^z独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基,它们各自可任选地被取代,如本文所定义;或者R^y和R^z一起形成环烷基或杂环基,它们各自可任选地被取代,如本文所定义。

[0040] “氨基”是指基团-NR^yR^z,其中R^y和R^z独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;它们各自可任选地被取代,如本文所定义。

[0041] “氨基烷基”是指基团“-烷基-NR^yR^z”,其中R^y和R^z独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;它们各自可任选地被取代,如本文所定义。

[0042] “脒基”是指-C(NR^y)(NR^z)₂,其中R^y和R^z独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;它们各自可任选地被取代,如本文所定义。

[0043] “芳基”是指具有单一环(例如,单环)或多个环(例如,双环或三环)、包括稠合系统的芳香族碳环基团。如本文所用,芳基具有6至20个环碳原子(即, C_{6-20} 芳基)、6至12个碳环原子(即, C_{6-12} 芳基)或6至10个碳环原子(即, C_{6-10} 芳基)。芳基的实例包括例如苯基、萘基、茚

基和蒽基。然而,芳基绝不以任何方式涵盖下文所定义的杂芳基或与其重叠。如果一个或多个芳基与杂芳基稠合,则所得环系统是杂芳基。如果一个或多个芳基与杂环基稠合,则所得环系统是杂环基。

[0044] “芳基烷基”或“芳烷基”是指基团“芳基-烷基-”。

[0045] “氨基甲酰基”是指“O-氨基甲酰基”(其是指基团-O-C(O)NR^yR^z)和“N-氨基甲酰基”(其是指基团-NR^yC(O)OR^z),其中R^y和R^z独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;它们各自可任选地被取代,如本文所定义。

[0046] “羧基酯”或“酯”是指-OC(O)R^x和-C(O)OR^x两者,其中R^x是烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;它们各自可任选地被取代,如本文所定义。

[0047] “氰基烷基”是指如上文所定义的烷基,其中一个或多个(例如,1或2个)氢原子被氰基(-CN)置换。

[0048] “环烷基”是指具有单一环或多个环,包括稠合、桥接和螺环系统的饱和或部分不饱和和环状烷基。术语“环烷基”包括环烯基(即,具有至少一个双键的环状基团)和具有至少一个sp³碳原子(即,至少一个非芳香族环)的碳环稠合环系统。如本文所用,环烷基具有3至20个环碳原子(即,C₃₋₂₀环烷基)、3至12个环碳原子(即,C₃₋₁₂环烷基)、3至10个环碳原子(即,C₃₋₁₀环烷基)、3至8个环碳原子(即,C₃₋₈环烷基)或3至6个环碳原子(即,C₃₋₆环烷基)。单环基团包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环基团包括例如双环[2.2.1]庚烷基、双环[2.2.2]辛烷基、金刚烷基、降冰片基、十氢萘基、7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚烷基等。此外,术语环烷基意图涵盖可稠合至芳基环的任何非芳香族环,而与分子的其余部分的连接无关。此外,当在同一碳原子上存在两个取代位置时,环烷基还包括“螺环烷基”,例如螺[2.5]辛烷基、螺[4.5]癸烷基或螺[5.5]十一烷基。

[0049] “环烷氧基”是指“-O-环烷基”。

[0050] “环烷基烷基”是指基团“环烷基-烷基-”。

[0051] “环烷基烷氧基”是指“-O-烷基-环烷基”。

[0052] “胍基”是指-NR^yC(=NR^z)(NR^yR^z),其中每个R^y和R^z独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;它们各自可任选地被取代,如本文所定义。

[0053] “胼基”是指-NHNH₂。

[0054] “亚氨基”是指基团-C(NR^y)R^z,其中R^y和R^z各自独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;它们各自可任选地被取代,如本文所定义。

[0055] “酰亚胺基”是指基团-C(O)NR^yC(O)R^z,其中R^y和R^z各自独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;它们各自可任选地被取代,如本文所定义。

[0056] “卤素”或“卤基”是指占据周期表的VIIA族的原子,如氟基、氯基、溴基或碘基。

[0057] “卤代烷基”是指如上文所定义的无支链或支链烷基,其中一个或多个(例如,1至6或1至3个)氢原子被卤素置换。举例而言,如果残基被多于一个卤素取代,则它可通过使用对应于所连接的卤素部分的数目的前缀来提及。二卤代烷基和三卤代烷基是指被两个(“二”)或三个(“三”)卤基取代的烷基,它们可以是但不一定是相同卤素。卤代烷基的实例包括例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。

[0058] “卤代烷氧基”是指如上文所定义的烷氧基,其中一个或多个(例如,1至6或1至3

个)氢原子被卤素置换。

[0059] “羟基烷基”是指如上文所定义的烷基,其中一个或多个(例如,1至6或1至3个)氢原子被羟基置换。

[0060] “杂烷基”是指其中一个或多个碳原子(和任何缔合的氢原子)各自独立地被相同或不同杂原子基团置换的烷基,条件是与分子的其余部分的连接点是经由碳原子。术语“杂烷基”包括具有碳和杂原子的无支链或支链饱和链。举例而言,1、2或3个碳原子可独立地被相同或不同的杂原子基团置换。杂原子基团包括但不限于 $-NR^y-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 等,其中 R^y 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;它们各自可任选地被取代,如本文所定义。杂烷基的实例包括例如醚(例如, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 等)、硫醚(例如, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 等)、砜(例如, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 等)和胺(例如, $-\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NR}^y\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_3$ 等,其中 R^y 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;它们各自可任选地被取代,如本文所定义)。如本文所用,杂烷基包括1至10个碳原子、1至8个碳原子或1至4个碳原子;以及1至3个杂原子、1至2个杂原子或1个杂原子。

[0061] “杂亚烷基”是指其中一个或多个(例如,一至五或一至三个)碳原子(和任何缔合的氢原子)各自独立地被相同或不同杂原子基团置换的二价烷基(即,亚烷基),条件是当L是杂亚烷基时,则杂亚烷基与吡喃的连接点是经由碳原子。“杂亚烷基”在链内必须具有至少一个碳和至少一个杂原子基团。进一步当L是杂亚烷基时,杂亚烷基与 $-R^2$ 的连接点可经由碳原子或杂原子。术语“杂亚烷基”包括具有碳和杂原子的无支链或支链的饱和链。举例而言,1、2或3个碳原子可独立地被相同或不同的杂原子基团置换。杂原子基团包括但不限于 $-NR^y-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 等,其中 R^y 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;它们各自可任选地被取代,如本文所定义。杂亚烷基的实例包括例如 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NR}^y\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_2-$ 等,其中 R^y 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;它们各自可任选地被取代,如本文所定义)。如本文所用,杂亚烷基包括1至10个碳原子、1至8个碳原子或1至4个碳原子;以及1至3个杂原子、1至2个杂原子或1个杂原子。如本文所用,术语“杂亚烷基”不包括诸如酰胺或在一个或多个碳原子上存在氧代基的其他官能团的基团。

[0062] “杂芳基”是指具有单一环、多个环或多个稠合环的芳香族基团,其中一个或多个环杂原子独立地选自氮、氧和硫。如本文所用,杂芳基包括1至20个环碳原子(即, C_{1-20} 杂芳基)、3至12个环碳原子(即, C_{3-12} 杂芳基)或3至8个环碳原子(即, C_{3-8} 杂芳基);以及1至5个环杂原子、1至4个环杂原子、1至3个环杂原子、1至2个环杂原子或1个环杂原子,所述环杂原子独立地选自氮、氧和硫。在某些情况下,杂芳基包括5-10元环系统、5-7元环系统或5-6元环系统,它们各自独立地具有1至4个环杂原子、1至3个环杂原子、1至2个环杂原子或1个环杂原子,所述环杂原子独立地选自氮、氧和硫。杂芳基的实例包括例如吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并萘并呋喃基、苯并噁

唑基、苯并噻吩基(苯并苯硫基)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋唑基、噌啉基、二苯并呋喃基、二苯并苯硫基、呋喃基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡啶基、异吡啶基、异噻啉基、异噻唑基、萘啶基、噻二唑基、噻唑基、1-氧化吡啶基、1-氧化嘧啶基、1-氧化吡嗪基、1-氧化哒嗪基、吩嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻唑啉基、噻啉基、奎宁环基、异噻啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基以及三嗪基。稠合杂芳基环的实例包括但不限于苯并[d]噻唑基、噻啉基、异噻啉基、苯并[b]苯硫基、吡唑基、苯并[d]咪唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基和咪唑并[1,5-a]吡啶基,其中杂芳基可经由稠合系统的任一环结合。将具有单一个或多个稠合环、含有至少一个杂原子的任何芳香族环视为杂芳基,而与分子的其余部分的连接无关(即,经由稠合环中的任一者)。杂芳基不涵盖如上文所定义的芳基或与其重叠。

[0063] “杂芳基烷基”是指基团“杂芳基-烷基-”。

[0064] “杂环基”是指饱和或部分不饱和环状烷基,其中一个或多个环杂原子独立地选自氮、氧和硫。术语“杂环基”包括杂环烯基(即,具有至少一个双键的杂环基)、桥接杂环基、稠合杂环基和螺-杂环基。杂环基可为单一环或多个环,其中多个环可稠合、桥接或螺环,并且可包含一个或多个(例如,一至三个)氧代基(=O)或N-氧化物(-O⁻)部分。将含有至少一个杂原子的非芳香族环视为杂环基,而与连接无关(即,可经由碳原子或杂原子结合)。此外,术语杂环基意图涵盖含有至少一个杂原子的任何非芳香族环,所述环可稠合至芳基或杂芳基环,而与分子的其余部分的连接无关。如本文所用,杂环基具有2至20个环碳原子(即,C₂₋₂₀杂环基)、2至12个环碳原子(即,C₂₋₁₂杂环基)、2至10个环碳原子(即,C₂₋₁₀杂环基)、2至8个环碳原子(即,C₂₋₈杂环基)、3至12个环碳原子(即,C₃₋₁₂杂环基)、3至8个环碳原子(即,C₃₋₈杂环基)或3至6个环碳原子(即,C₃₋₆杂环基);具有1至5个环杂原子、1至4个环杂原子、1至3个环杂原子、1至2个环杂原子或1个环杂原子,所述环杂原子独立地选自氮、硫或氧。杂环基的实例包括例如氮杂环丁烷基、氮杂**草**基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯基、1,4-苯并二噁烷基、苯并吡喃基、苯并二氧杂环己烯基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃酮基、二氧戊环基、二氢吡喃基、氢吡喃基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、呋喃酮基、咪唑啉基、咪唑烷基、二氢吡啶基、吡啶基、异二氢吡啶基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、吗啉基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噻唑烷基、环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、三噻烷基、四氢喹啉基、苯硫基(即,噻吩基)、硫代吗啉基、硫杂吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧化代-硫代吗啉基。当在同一碳原子上存在两个取代位置时,术语“杂环基”还包括“螺杂环基”。螺-杂环基环的实例包括例如双环和三环系统,如氧杂双环[2.2.2]辛烷基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷基和6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基。稠合杂环基环的实例包括但不限于1,2,3,4-四氢异喹啉基、4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶基、二氢吡啶基和异二氢吡啶基,其中杂环基可经由稠合系统的任一环结合。

[0065] “杂环基烷基”是指基团“杂环基-烷基-”。

[0066] “𠄎”是指基团- $\text{CR}^y(=\text{NOH})$, 其中 R^y 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基; 它们各自可任选地被取代, 如本文所定义。

[0067] “磺酰基”是指基团-S(0)₂R^y,其中R^y是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、

杂烷基或杂芳基；它们各自可任选地被取代，如本文所定义。磺酰基的实例是甲基磺酰基、乙基磺酰基、苯基磺酰基和甲苯磺酰基。

[0068] “亚磺酰基”是指基团-S(O)R^y，其中R^y是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基；它们各自可任选地被取代，如本文所定义。亚磺酰基的实例是甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、苯基亚磺酰基和甲苯亚磺酰基。

[0069] “磺酰胺基”是指基团-SO₂NR^yR^z和-NR^ySO₂R^z，其中R^y和R^z各自独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基；它们各自可任选地被取代，如本文所定义。

[0070] 术语“任选”或“任选地”意指随后阐述的事件或情况可能发生或可能不发生，并且所述描述包括所述事件或情形发生的情况以及所述事件或情形未发生的情况。同样，术语“任取代的”是指所命名原子或基团上的任一个或多个(例如，1至5或1至3个)氢原子可被除氢外的部分置换或可不被除氢外的部分置换。

[0071] 本文所用的术语“取代的”意指上述基团(即，烷基、烯基、炔基、亚烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基和/或杂烷基)中的任一者，其中至少一个(例如，1至5或1至3个)氢原子被与非氢原子的键置换，如但不限于烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、酰基、酰胺基、氨基、脒基、芳基、芳烷基、叠氮基、氨基甲酰基、羧基、羧基酯、氰基、环烷基、环烷基烷基、胍基、卤基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基烷基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、-NHNH₂、=NNH₂、亚氨基、酰亚胺基、羟基、氧代基、肟、硝基、磺酰基、亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、硫氰酸根、-S(O)OH、-S(O)₂OH、磺酰胺基、硫醇、硫代、N-氧化物或-Si(R^y)₃，其中每个R^y独立地是氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基。

[0072] 在某些实施方案中，“取代的”包括上述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的任一者，其中一个或多个(例如，1至5或1至3个)氢原子独立地被氘、卤基、氰基、硝基、叠氮基、氧代基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-NR^gR^h、-NR^gC(=O)R^h、-NR^gC(=O)NR^gR^h、-NR^gC(=O)OR^h、-NR^gS(=O)₁₋₂R^h、-C(=O)R^g、-C(=O)OR^g、-OC(=O)OR^g、-OC(=O)R^g、-C(=O)NR^gR^h、-OC(=O)NR^gR^h、-OR^g、-SR^g、-S(=O)R^g、-S(=O)₂R^g、-OS(=O)₁₋₂R^g、-S(=O)₁₋₂OR^g、-NR^gS(=O)₁₋₂NR^gR^h、=NSO₂R^g、=NOR^g、-S(=O)₁₋₂NR^gR^h、-SF₅、-SCF₃或-OCF₃置换。在某些实施方案中，“取代的”还意指上述基团中的任一者，其中一个或多个(例如，1至5或1至3个)氢原子被-C(=O)R^g、-C(=O)OR^g、-C(=O)NR^gR^h、-CH₂SO₂R^g或-CH₂SO₂NR^gR^h置换。在上文中，R^g和R^h相同或不同且独立地是氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、硫代烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和/或杂芳基烷基。在某些实施方案中，“取代的”还意指上述基团中的任一者，其中一个或多个(例如，1至5或1至3个)氢原子被与氨基、氰基、羟基、亚氨基、硝基、氧代基、硫代、卤基、烷基、烷氧基、烷基氨基、硫代烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、杂环基、N-杂环基、杂环基烷基、杂芳基和/或杂芳基烷基的键置换，或者R^g和R^h和Rⁱ中的两者与它们所连接的原子一起形成杂环基环，所述杂环基环任选地被以下基团取代：氧代基、卤基或任选地被氧代基、卤基、氨基、羟基或烷氧基取代的烷基。

[0073] 本文中并不意图包括通过用无限附加的其他取代基定义取代基而获得的聚合物或类似不确定结构(例如，具有取代的烷基的取代的芳基，所述取代的烷基自身被取代的芳

基取代,所述取代的芳基进一步被取代的杂烷基取代,等)。除非另有说明,否则本文所述的化合物中的连续取代的最大数目是3。举例而言,取代的芳基被两个其他取代的芳基的连续取代限于((取代的芳基)取代的芳基)取代的芳基。类似地,上述定义并不意图包括不许可的取代模式(例如,被5个氟取代的甲基或具有两个相邻氧环原子的杂芳基)。此类不许可的取代模式为本领域技术人员所熟知。在用于修饰化学基团时,术语“取代的”可阐述本文中定义的其他化学基团。

[0074] 在某些实施方案中,如本文所用,短语“一个或多个”是指一至五个。在某些实施方案中,如本文所用,短语“一个或多个”是指一至三个。

[0075] 本文给出的任一化合物或结构还意图表示化合物的未标记形式以及同位素标记形式。这些形式的化合物还可称为“同位素富集的类似物”。同位素标记的化合物具有本文描绘的结构,除了一个或多个原子被具有所选原子质量或质量数的原子置换。可并入所公开化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素,如分别 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。本公开的各种同位素标记的化合物,例如其中并入诸如例如 ^3H 、 ^{13}C 和 ^{14}C 的放射性同位素的那些。此类同位素标记的化合物可用于代谢研究、反应动力学研究、检测或成像技术(如正电子发射断层摄影术(PET)或单光子发射计算机断层摄影术(SPECT),包括药物或底物组织分布测定)或患者的放射性治疗。

[0076] 术语“同位素富集的类似物”包括本文所述的化合物的“氘化类似物”,其中一个或多个氢被氘(如碳原子上的氢)置换。此类化合物在施用哺乳动物(特别是人)时表现出增加的代谢抗性且因此可用于延长任何化合物的半衰期。参见例如Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol.Sci.5(12): 524-527(1984)。此类化合物通过本领域熟知的方式(例如通过采用一个或多个氢被氘置换的起始材料)来合成。

[0077] 本公开的氘标记的或取代的治疗性化合物具有改进的与分布、代谢和排泄(ADME)相关的DMPK(药物代谢和药物动力学)性质。用较重同位素(如氘)进行取代因更强代谢稳定性而可提供某些治疗优点,例如延长的体内半衰期、降低的剂量需求和/或治疗指数改进。 ^{18}F 、 ^3H 、 ^{11}C 标记的化合物可用于PET或SPECT或其他成像研究。本公开的同位素标记的化合物及其前药通常可通过实施在方案中或在下文所述实施例和制备中所公开的程序通过用易于获得的同位素标记的试剂取代未同位素标记的试剂来制备。应了解,在此上下文中氘被视为本文所述的化合物的取代基。

[0078] 这种一较重同位素(具体地说氘)的浓度可由同位素富集因子定义。在本公开的化合物中,未明确命名为特定同位素的任何原子意指表示所述原子的任何稳定同位素。除非另外陈述,否则当位置明确命名为“H”或“氢”时,所述位置应理解为在其天然丰度同位素组合物下具有氢。因此,在本公开的化合物中,明确命名为氘(D)的任何原子意图表示氘。

[0079] 在许多情况下,本公开的化合物借助氨基和/或羧基或与其类似的基团的存在能够形成酸式盐和/或碱式盐。

[0080] 还提供本文所述的化合物的药学上可接受的盐、同位素富集的类似物、氘化类似物、立体异构体、立体异构体的混合物和前药。“药学上可接受的”或“生理学上可接受的”是指可用于制备适于兽医或人药物使用的药物组合物的化合物、盐、组合物、剂型和其他材

料。

[0081] 术语给定化合物的“药学上可接受的盐”是指保留给定化合物的生物有效性和性质且在生物学或其他方面合乎需要的盐。“药学上可接受的盐”或“生理学上可接受的盐”包括例如与无机酸形成的盐和与有机酸形成的盐。另外,如果本文所述的化合物以酸加成盐形式获得,则可通过碱化酸式盐的溶液获得游离碱。相反,如果产物是游离碱,则加成盐、特别是药学上可接受的加成盐可通过将游离碱溶解于适合有机溶剂中且用酸处理溶液、根据从碱性化合物制备酸加成盐的常规程序来产生。本领域技术人员将认识到可用于制备无毒的药学上可接受的加成盐的各种合成方法。药学上可接受的酸加成盐可从无机酸或有机酸制备。衍生自无机酸的盐包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。衍生自有机酸的盐包括例如乙酸、丙酸、葡萄糖酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。同样,药学上可接受的碱加成盐可从无机碱或有机碱制备。衍生自无机碱的盐包括(仅举例而言)钠盐、钾盐、锂盐、铝盐、铵盐、钙盐和镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于伯胺、仲胺和叔胺的盐,所述胺如烷基胺(即, NH_2 (烷基))、二烷基胺(即, HN (烷基)₂)、三烷基胺(即, N (烷基)₃)、取代的烷基胺(即, NH_2 (取代的烷基))、二(取代的烷基)胺(即, HN (取代的烷基)₂)、三(取代的烷基)胺(即, N (取代的烷基)₃)、烯基胺(即, NH_2 (烯基))、二烯基胺(即, HN (烯基)₂)、三烯基胺(即, N (烯基)₃)、取代的烯基胺(即, NH_2 (取代的烯基))、二(取代的烯基)胺(即, HN (取代的烯基)₂)、三(取代的烯基)胺(即, N (取代的烯基)₃)、单-、二-或三-环烷基胺(即, NH_2 (环烷基)、 HN (环烷基)₂、 N (环烷基)₃)、单-、二-或三-芳基胺(即, NH_2 (芳基)、 HN (芳基)₂、 N (芳基)₃)或混合胺等。适合胺的具体实例包括(仅举例而言)异丙胺、三甲胺、二乙胺、三(异丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、哌嗪、哌啶、吗啉、N-乙基哌啶等。

[0082] 术语“水合物”是指通过组合本文所述的化合物与水所形成的复合物。

[0083] “溶剂合物”是指一个或多个溶剂分子与本公开的化合物的缔合或复合物。形成溶剂合物的溶剂的实例包括但不限于水、异丙醇、乙醇、甲醇、二甲亚砜、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。

[0084] 一些化合物以互变异构体形式存在。互变异构体彼此平衡。举例而言,含酰胺的化合物可与亚氨酸互变异构体平衡存在。不管显示何种互变异构体和不管互变异构体间的平衡性质如何,化合物应被本领域技术人员理解为包含酰胺和亚氨酸互变异构体。因此,含酰胺的化合物应理解为包括其亚氨酸互变异构体。同样,含亚氨酸的化合物应理解为包括其酰胺互变异构体。

[0085] 本发明化合物或其药学上可接受的盐包括不对称中心并且因此可产生可在绝对立体化学方面定义为(R)-或(S)-或针对氨基酸的(D)-或(L)-的对映异构体、非对映异构体和其他立体异构体形式。本发明意图包括所有此类可能的异构体以及其外消旋和光学纯形式。光学活性(+)和(-)、(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体可使用手性合成子或手性试剂来制备或使用常规技术(例如色谱法和分级结晶)来拆分。用于制备/分离单独对映异构体的常规技术包括从适合光学纯的前体手性合成或使用例如手性高压液相色谱法(HPLC)拆分外消旋物(或盐或衍生物的外消旋物)。当本文所述的化合物含有烯烃双键或其他几何不对称中心时,并且除非另外指明,否则意图所述化合物包括E和Z几何异构体。

[0086] “立体异构体”是指由通过相同键键合的相同原子构成、但具有不可互换的不同三

维结构的化合物。本发明涵盖各种立体异构体及其混合物,并且包括“对映异构体”,其是指分子彼此为不可重叠镜像的两种立体异构体。

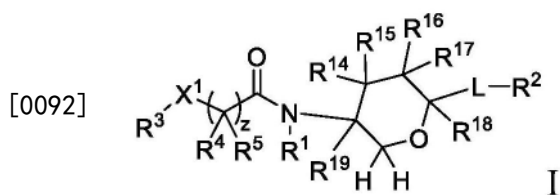
[0087] “非对映异构体”是具有至少两个不对称原子、但彼此不为镜像的立体异构体。

[0088] 使用“粗键”样式(粗线或平行线)以图形方式指示如本文描绘的化合物的相对中心,并且使用楔形键(粗线或平行线)描绘绝对立体化学。

[0089] “前药”意指当这种前药施用至哺乳动物受试者时根据本文所述的结构在体内释放活性母体药物的任何化合物。本文所述的化合物的前药通过修饰本文所述的化合物中存在的官能团来制备,以使得所述修饰可在体内裂解以释放母化合物。前药可通过修饰化合物中存在的官能团来制备,以使得所述修饰在常规操作或体内裂解成母体化合物。前药包括本文所述的化合物,其中本文所述的化合物中的羟基、氨基、羧基或巯基分别键合至可体内裂解以再生成游离羟基、氨基或巯基的任何基团。前药的实例包括但不限于本文所述的化合物中的羟基官能团的酯(例如,乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物)、酰胺、脒、氨基甲酸酯(例如,N,N-二甲基氨基羰基)等。前药的制备、选择和使用论述于T.Higuchi和V.Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, the A.C.S. Symposium Series的第14卷; “Design of Prodrugs,” 编辑H.Bundgaard, Elsevier, 1985; 和 Bioreversible Carriers in Drug Design, 编辑Edward B.Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中, 所述文献各自特此以引用的方式整体并入。

[0090] 2. 化合物

[0091] 本文提供作为真核起始因子2B的调节剂的化合物。在某些实施方案中,提供式I的化合物,



[0093] 或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药,其中:

[0094] L是任选地被一至六个 R^{10} 取代的杂亚烷基,或者L是任选地被一个或多个 R^{13} 取代的杂环基或杂芳基环;

[0095] z是0或1;

[0096] X^1 是O、 NR^9 或键;条件是当z是0时, X^1 不为0;

[0097] R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立地是氢、卤基、氰基、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷基,或者 R^{14} 和 R^{16} 与它们所连接的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基环,或者 R^{14} 和 R^{15} 与它们所连接的碳原子一起形成 $C=O$,或者 R^{16} 和 R^{17} 与它们所连接的碳原子一起形成 $C=O$;

[0098] R^{18} 和 R^{19} 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基,或者 R^{18} 和 R^{19} 一起形成任选地被一至六个 R^{10} 取代的 C_{1-3} 亚烷基桥;

[0099] R^1 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基,除氢外,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代,或者 R^1 和 R^5 一起形成任选地被一个或多个 R^{11} 取代的杂环基环;

[0100] R^2 是 C_{1-12} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、杂

环基、芳基或杂芳基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代；

[0101] R^3 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，除氢外，所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代；

[0102] R^4 和 R^5 独立地是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基或 C_{2-12} 炔基，除氢外，所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基或 C_{2-12} 炔基各自独立地任选地被一个或多个 R^{11} 取代；

[0103] 或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的原子一起接合以形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基，所述 C_{3-10} 环烷基或杂环基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代；

[0104] 或者 R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起接合以形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基，所述 C_{3-10} 环烷基或杂环基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代；

[0105] R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立地是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$ 或 $-S(O)_{1-2}NR^{20}$ ，其中 R^6 、 R^7 和 R^8 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个 R^{12} 取代；

[0106] 或者 R^6 、 R^7 和 R^8 中的两者与它们所连接的原子一起形成独立地任选地被一个或多个卤基、氧代基或 C_{1-12} 烷基取代的杂环基，所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代；

[0107] R^9 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基，除氢外，所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代；

[0108] 每个 R^{10} 独立地是卤基、羟基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

[0109] 每个 R^{11} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 或 $-NR^6C(O)OR^7$ ，其中 R^{11} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个 R^{12} 取代；

[0110] 每个 R^{12} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 或 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ ，其中 R^{12} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个卤基或 C_{1-12} 烷基取代，所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代；

[0111] 每个 R^{13} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 或 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ ，其中 R^{13} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个卤基或 C_{1-12} 烷基取代，所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代；

[0112] 每个 R^{20} 和 R^{21} 独立地是氢或独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基；

[0113] 或者 R^{20} 和 R^{21} 与它们所连接的原子一起形成杂环基，所述杂环基独立地任选地被

一个或多个卤基或 C_{1-12} 烷基取代,所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代;并且

[0114] 每个 R^{30} 和 R^{31} 独立地是氢或独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基;

[0115] 或者 R^{30} 和 R^{31} 与它们所连接的原子一起形成杂环基,所述杂环基独立地任选地被一个或多个卤基或 C_{1-12} 烷基取代,所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代。

[0116] 在某些实施方案中,提供式I的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药,其中:

[0117] L是任选地被一至六个 R^{10} 取代的杂亚烷基,或者L是任选地被一个或多个 R^{13} 取代的杂环基或杂芳基环;

[0118] z是0或1;

[0119] X^1 是O、 NR^9 或键;条件是当z是0时, X^1 不为O;

[0120] R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立地是氢、卤基、氰基、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基,或者 R^{14} 和 R^{16} 与它们所连接的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基环;

[0121] R^{18} 和 R^{19} 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基,或者 R^{18} 和 R^{19} 一起形成任选地被一至六个 R^{10} 取代的 C_{1-3} 亚烷基桥;

[0122] R^1 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基,除氢外,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代,或者 R^1 和 R^5 一起形成任选地被一个或多个 R^{11} 取代的杂环基环;

[0123] R^2 是 C_{1-12} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代;

[0124] R^3 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,除氢外,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代;

[0125] R^4 和 R^5 独立地是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基或 C_{2-12} 炔基,除氢外,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基或 C_{2-12} 炔基各自独立地任选地被一个或多个 R^{11} 取代;

[0126] 或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的原子一起接合以形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基,所述 C_{3-10} 环烷基或杂环基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代;

[0127] 或者 R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起接合以形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基,所述 C_{3-10} 环烷基或杂环基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代;

[0128] R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立地是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$ 或 $-S(O)_{1-2}NR^{20}$,其中 R^6 、 R^7 和 R^8 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个 R^{12} 取代;

[0129] 或者 R^6 、 R^7 和 R^8 中的两者与它们所连接的原子一起形成独立地任选地被一个或多个卤基、氧代基或 C_{1-12} 烷基取代的杂环基,所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代;

[0130] R^9 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基,除氢外,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代;

[0131] 每个 R^{10} 独立地是卤基、羟基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

[0132] 每个 R^{11} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 或 $-NR^6C(O)OR^7$ ，其中 R^{11} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个 R^{12} 取代；

[0133] 每个 R^{12} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 或 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ ，其中 R^{12} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个卤基或 C_{1-12} 烷基取代，所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代；

[0134] 每个 R^{13} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 或 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ ，其中 R^{13} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个卤基或 C_{1-12} 烷基取代，所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代；

[0135] 每个 R^{20} 和 R^{21} 独立地是氢或独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基；

[0136] 或者 R^{20} 和 R^{21} 与它们所连接的原子一起形成杂环基，所述杂环基独立地任选地被一个或多个卤基或 C_{1-12} 烷基取代，所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代；并且

[0137] 每个 R^{30} 和 R^{31} 独立地是氢或独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基；

[0138] 或者 R^{30} 和 R^{31} 与它们所连接的原子一起形成杂环基，所述杂环基独立地任选地被一个或多个卤基或 C_{1-12} 烷基取代，所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代。

[0139] 在某些实施方案中，当 X^1 是键时， R^3 、 R^4 和 R^5 不都为氢。在某些实施方案中，当 X^1 是 NR^9 时， R^3 和 R^4 一起不形成杂环。在某些实施方案中，当 z 是0且 X^1 是键时， R^3 不为氢。在某些实施方案中，当 z 是0且 X^1 是键时， R^3 不为氢或甲基。

[0140] 在某些实施方案中，提供式I的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药，其中：

[0141] L 是任选地被一至六个 R^{10} 取代的杂亚烷基，或者 L 是任选地被一至五个或一至四个或一至三个 R^{13} 取代的杂环基或杂芳基环；

[0142] z 是0或1；

[0143] X^1 是O、 NR^9 或键；条件是当 z 是0时， X^1 不为O；

[0144] R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立地是氢、卤基、氰基、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，或者 R^{14} 和 R^{16} 与它们所连接的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基环；

[0145] R^{18} 和 R^{19} 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基,或者 R^{18} 和 R^{19} 一起形成任选地被一至六个 R^{10} 取代的 C_{1-3} 亚烷基桥;

[0146] R^1 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基,除氢外,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基各自任选地被一至五个或一至四个或一至三个 R^{11} 取代,或者 R^1 和 R^5 一起形成任选地被一至五个或一至四个或一至三个 R^{11} 取代的杂环基环;

[0147] R^2 是 C_{1-12} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自任选地被一至五个或一至四个或一至三个 R^{11} 取代;

[0148] R^3 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,除氢外,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自任选地被一至五个或一至四个或一至三个 R^{11} 取代;

[0149] R^4 和 R^5 独立地是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基或 C_{2-12} 炔基,除氢外,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基或 C_{2-12} 炔基各自独立地任选地被一至五个或一至四个或一至三个 R^{11} 取代;

[0150] 或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的原子一起接合以形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基,所述 C_{3-10} 环烷基或杂环基各自任选地被一至五个或一至四个或一至三个 R^{11} 取代;

[0151] 或者 R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起接合以形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基,所述 C_{3-10} 环烷基或杂环基各自任选地被一至五个或一至四个或一至三个 R^{11} 取代;

[0152] R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立地是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$ 或 $-S(O)_{1-2}NR^{20}$,其中 R^6 、 R^7 和 R^8 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地被一至五个或一至四个或一至三个 R^{12} 取代;

[0153] 或者 R^6 、 R^7 和 R^8 中的两者与它们所连接的原子一起形成独立地任选地被一至五个或一至四个或一至三个卤基、氧代基或 C_{1-12} 烷基取代的杂环基,所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一至五个或一至四个或一至三个氧代基、卤基、羟基或氨基取代;

[0154] R^9 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基,除氢外,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基各自任选地被一至五个或一至四个或一至三个 R^{11} 取代;

[0155] 每个 R^{10} 独立地是卤基、羟基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

[0156] 每个 R^{11} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 或 $-NR^6C(O)OR^7$,其中 R^{11} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地被一至五个或一至四个或一至三个 R^{12} 取代;

[0157] 每个 R^{12} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 或 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$,其中 R^{12} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地被一至五个或一至四个或一至三个卤基或 C_{1-12} 烷基取代,所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一至五个或一至四个或一至三个氧代基、卤

基、羟基或氨基取代；

[0158] 每个 R^{13} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 或 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ ，其中 R^{13} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地被一至五个或一至四个或一至三个卤基或 C_{1-12} 烷基取代，所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一至五个或一至四个或一至三个氧代基、卤基、羟基或氨基取代；

[0159] 每个 R^{20} 和 R^{21} 独立地是氢或独立地任选地被一至五个或一至四个或一至三个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基；

[0160] 或者 R^{20} 和 R^{21} 与它们所连接的原子一起形成独立地任选地被一至五个或一至四个或一至三个卤基或 C_{1-12} 烷基取代的杂环基，所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一至五个或一至四个或一至三个氧代基、卤基、羟基或氨基取代；并且

[0161] 每个 R^{30} 和 R^{31} 独立地是氢或独立地任选地被一至五个或一至四个或一至三个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基；

[0162] 或者 R^{30} 和 R^{31} 与它们所连接的原子一起形成独立地任选地被一至五个或一至四个或一至三个卤基或 C_{1-12} 烷基取代的杂环基，所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一至五个或一至四个或一至三个氧代基、卤基、羟基或氨基取代；

[0163] 条件是当 X^1 是键时， R^3 、 R^4 和 R^5 不都为氢；当 z 是0且 X^1 是键时， R^3 不为氢；并且当 X^1 是 NR^9 时， R^3 和 R^4 一起形成杂环。

[0164] 在某些实施方案中，提供式I的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药，其中：

[0165] L 是任选地被一至六个 R^{10} 取代的杂亚烷基，或者 L 是任选地被一至五个或一至四个或一至三个 R^{13} 取代的杂环基或杂芳基环；

[0166] z 是0且 X^1 是键；

[0167] 或 z 是1且 X^1 是0；

[0168] R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立地是氢、卤基、氰基、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，或者 R^{14} 和 R^{16} 与它们所连接的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基环；

[0169] R^{18} 和 R^{19} 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基，或者 R^{18} 和 R^{19} 一起形成任选地被一至六个 R^{10} 取代的 C_{1-3} 亚烷基桥；

[0170] R^1 是氢；

[0171] R^2 是 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自任选地被一至五个或一至四个或一至三个 R^{11} 取代；

[0172] R^3 是 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，除氢外，所述 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自任选地被一至五个或一至四个或一至三个 R^{11} 取代；

[0173] R^4 和 R^5 独立地是氢；

[0174] 或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的原子一起接合以形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基，所述 C_{3-10} 环烷基或杂环基各自任选地被一至五个或一至四个或一至三个 R^{11} 取代；

[0175] 或者 R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起接合以形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基，所述 C_{3-10}

环烷基或杂环基各自任选地被一至五个或一至四个或一至三个 R^{11} 取代；

[0176] R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立地是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中 R^6 、 R^7 和 R^8 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地被一至五个或一至四个或一至三个 R^{12} 取代；

[0177] 或者 R^6 、 R^7 和 R^8 中的两者与它们所连接的原子一起形成独立地任选地被一至五个或一至四个或一至三个卤基、氧代基或 C_{1-12} 烷基取代的杂环基，所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一至五个或一至四个或一至三个氧代基、卤基、羟基或氨基取代；

[0178] R^9 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基，除氢外，所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基各自任选地被一至五个或一至四个或一至三个 R^{11} 取代；

[0179] 每个 R^{10} 独立地是卤基、羟基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

[0180] 每个 R^{11} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 或 $-NR^6C(O)OR^7$ ，其中 R^{11} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地被一至五个或一至四个或一至三个 R^{12} 取代；

[0181] 每个 R^{12} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 或 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ ，其中 R^{12} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地被一至五个或一至四个或一至三个卤基或 C_{1-12} 烷基取代，所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一至五个或一至四个或一至三个氧代基、卤基、羟基或氨基取代；

[0182] 每个 R^{13} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 或 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ ，其中 R^{13} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地被一至五个或一至四个或一至三个卤基或 C_{1-12} 烷基取代，所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一至五个或一至四个或一至三个氧代基、卤基、羟基或氨基取代；

[0183] 每个 R^{20} 和 R^{21} 独立地是氢或独立地任选地被一至五个或一至四个或一至三个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基；

[0184] 或者 R^{20} 和 R^{21} 与它们所连接的原子一起形成独立地任选地被一至五个或一至四个或一至三个卤基或 C_{1-12} 烷基取代的杂环基，所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一至五个或一至四个或一至三个氧代基、卤基、羟基或氨基取代；并且

[0185] 每个 R^{30} 和 R^{31} 独立地是氢或独立地任选地被一至五个或一至四个或一至三个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基；

[0186] 或者 R^{30} 和 R^{31} 与它们所连接的原子一起形成独立地任选地被一至五个或一至四个或一至三个卤基或 C_{1-12} 烷基取代的杂环基，所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一至五个或一至

[0204] 每个 R^{10} 独立地是卤基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

[0205] 每个 R^{11} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 或 $-NR^6C(O)OR^7$ ，其中 R^{11} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个 R^{12} 取代；

[0206] 每个 R^{12} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 或 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ ，其中 R^{12} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个卤基或 C_{1-12} 烷基取代，所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代；

[0207] 每个 R^{13} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 或 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ ，其中 R^{13} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个卤基或 C_{1-12} 烷基取代，所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代；

[0208] 每个 R^{20} 和 R^{21} 独立地是氢或独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基；

[0209] 或者 R^{20} 和 R^{21} 与它们所连接的原子一起形成杂环基，所述杂环基独立地任选地被一个或多个卤基或 C_{1-12} 烷基取代，所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代；并且

[0210] 每个 R^{30} 和 R^{31} 独立地是氢或独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基；

[0211] 或者 R^{30} 和 R^{31} 与它们所连接的原子一起形成杂环基，所述杂环基独立地任选地被一个或多个卤基或 C_{1-12} 烷基取代，所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代。

[0212] 在某些实施方案中，当 X^1 是键时， R^3 、 R^4 和 R^5 不都为氢。在某些实施方案中，当 X^1 是 NR^9 时， R^3 和 R^4 一起不形成杂环。在某些实施方案中，当 X^1 是键时， R^3 、 R^4 和 R^5 不都为氢，并且当 X^1 是 NR^9 时， R^3 和 R^4 一起不形成杂环。在某些实施方案中，当L(或环A)是任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基环时，所述任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基环并不经由氮原子结合至吡喃。在某些实施方案中，化合物不为(3R-反式)-N-[6-(3,4-二氢-5-甲基-2,4-二氧代-1(2H)-嘧啶基)四氢-2H-吡喃-3-基]-乙酰胺。

[0213] 在某些实施方案中，L是任选地被一至六个 R^{10} 取代的杂亚烷基，或者L是任选地被一个或多个 R^{13} 取代的杂环基或杂芳基环；

[0214] X^1 是O、 NR^9 或键；

[0215] R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立地是氢、卤基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，或者 R^{14} 和 R^{16} 与它们所连接的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基环；

[0216] R^{18} 和 R^{19} 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基,或者 R^{18} 和 R^{19} 一起形成任选地被一至六个 R^{10} 取代的 C_{1-3} 亚烷基桥;

[0217] R^1 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基,除氢外,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代,或者 R^1 和 R^5 一起形成任选地被一个或多个 R^{11} 取代的杂环基环;

[0218] R^2 是 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,所述 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代;

[0219] R^3 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,除氢外,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代;

[0220] R^4 和 R^5 独立地是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基或 C_{2-12} 炔基,除氢外,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基或 C_{2-12} 炔基各自独立地任选地被一个或多个 R^{11} 取代;

[0221] 或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的原子一起接合以形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基,所述 C_{3-10} 环烷基或杂环基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代;

[0222] 或者 R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起接合以形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基,所述 C_{3-10} 环烷基或杂环基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代;

[0223] R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立地是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$ 或 $-S(O)_{1-2}NR^{20}$,其中 R^6 、 R^7 和 R^8 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个 R^{12} 取代;

[0224] 或者 R^6 、 R^7 和 R^8 中的两者与它们所连接的原子一起形成独立地任选地被一个或多个卤基、氧代基或 C_{1-12} 烷基取代的杂环基,所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代;

[0225] R^9 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基,除氢外,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代;

[0226] 每个 R^{10} 独立地是卤基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

[0227] 每个 R^{11} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 或 $-NR^6C(O)OR^7$,其中 R^{11} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个 R^{12} 取代;

[0228] 每个 R^{12} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 或 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$,其中 R^{12} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个卤基或 C_{1-12} 烷基取代,所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代;

[0229] 每个 R^{13} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S$

(O)₁₋₂R³¹、-NR³⁰S(O)₁₋₂NR³⁰R³¹、-NR³⁰C(O)R³¹或-NR³⁰C(=O)OR³¹,其中R¹³的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个卤基或C₁₋₁₂烷基取代,所述C₁₋₁₂烷基独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代;

[0230] 每个R²⁰和R²¹独立地是氢或独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的C₁₋₁₂烷基;

[0231] 或者R²⁰和R²¹与它们所连接的原子一起形成杂环基,所述杂环基独立地任选地被一个或多个卤基或C₁₋₁₂烷基取代,所述C₁₋₁₂烷基独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代;并且

[0232] 每个R³⁰和R³¹独立地是氢或独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的C₁₋₁₂烷基;

[0233] 或者R³⁰和R³¹与它们所连接的原子一起形成杂环基,所述杂环基独立地任选地被一个或多个卤基或C₁₋₁₂烷基取代,所述C₁₋₁₂烷基独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代。

[0234] 在一个实施方案中,化合物并非选自:

[0235] N-((3R,6S)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-6-氯-4-(异丙基氨基)烟碱酰胺,

[0236] (3'R,4'S,5'R)-6''-氯-4'-(2-氯-3-氟-4-吡啶基)-1'',2''-二氢-4,4-二甲基-2''-氧代-N-[(3R,6S)-四氢-6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2H-吡喃-3-基]-二螺[环己烷-1,2'-吡咯烷-3',3''-[3H]吡啶]-5'-甲酰胺,

[0237] 1,5-脱水-2-[[[(3'R,4'S,5'R)-6''-氯-4'-(3-氯-2-氟苯基)-3,3-双(氟甲基)-1'',2''-二氢-2''-氧代二螺[环丁烷-1,2'-吡咯烷-3',3''-[3H]吡啶]-5'-基]羰基]氨基]-2,3,4-三脱氧-6-O-甲基-D-赤-己糖醇,

[0238] 1,5-脱水-2-[[[(3'R,4'S,5'R)-6''-氯-4'-(2-氯-3-氟-4-吡啶基)-1'',2''-二氢-4,4-二甲基-2''-氧代二螺[环己烷-1,2'-吡咯烷-3',3''-[3H]吡啶]-5'-基]羰基]氨基]-2,3,4-三脱氧-6-O-甲基-D-赤-己糖醇,

[0239] 1,5-脱水-2-[[[(3'R,4'S,5'R)-6''-氯-4'-(2-氯-3-氟-4-吡啶基)-1'',2''-二氢-4,4-二甲基-2''-氧代二螺[环己烷-1,2'-吡咯烷-3',3''-[3H]吡啶]-5'-基]羰基]氨基]-2,3,4,6-四脱氧-6-(甲基磺酰基)-D-赤-己糖醇,

[0240] 6-[乙酰基(2-羟基乙基)氨基]-1,5-脱水-2-[[[(3'R,4'S,5'R)-6''-氯-4'-(2-氯-3-氟-4-吡啶基)-1'',2''-二氢-4,4-二甲基-2''-氧代二螺[环己烷-1,2'-吡咯烷-3',3''-[3H]吡啶]-5'-基]羰基]氨基]-2,3,4,6-四脱氧-D-赤-己糖醇,

[0241] N-[(3-氯苯基)甲基]-6-氟-3,4-二氢-4-氧代-5-[2-[四氢-5-[(2-羟基乙酰基)氨基]-2H-吡喃-2-基]乙氧基]-2-喹唑啉甲酰胺,

[0242] N-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]-6-氟-3,4-二氢-4-氧代-5-[2-[四氢-5-[(2-羟基乙酰基)氨基]-2H-吡喃-2-基]乙氧基]-2-喹唑啉甲酰胺,

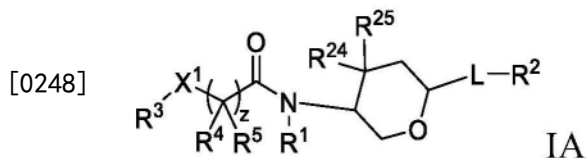
[0243] 1,5-脱水-6-O-(6-氰基-4-喹啉基)-2,3,4-三脱氧-2-[[[(3,4-二氢-3-氧代-2H-吡啶并[3,2-b]-1,4-噻嗪-6-基)羰基]氨基]-D-赤-己糖醇,

[0244] 1,5-脱水-2,3,4-三脱氧-2-[[[(3,4-二氢-3-氧代-2H-吡啶并[3,2-b]-1,4-噻嗪-6-基)羰基]氨基]-6-O-(2-甲氧基-8-喹啉基)-D-赤-己糖醇,以及

[0245] 1,5-脱水-2,3,4-三脱氧-2-[[(3,4-二氢-3-氧代-2H-吡啶并[3,2-b]-1,4-噻嗪-6-基) 羰基]氨基]-6-O-(3-甲氧基-5-喹啉基)-D-赤-己糖醇,

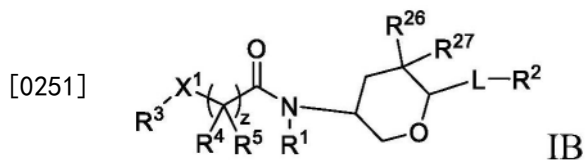
[0246] 或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药。

[0247] 在某些实施方案中,提供式IA的化合物,



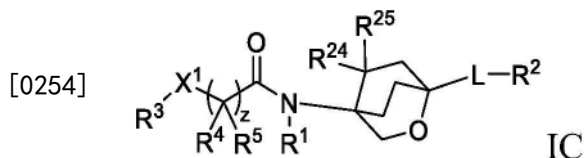
[0249] 或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药,其中L、X¹、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和z如本文所定义,并且R²⁴和R²⁵各自独立地是卤基。在某些实施方案中,R²⁴和R²⁵是氟基。

[0250] 在某些实施方案中,提供式IB的化合物,



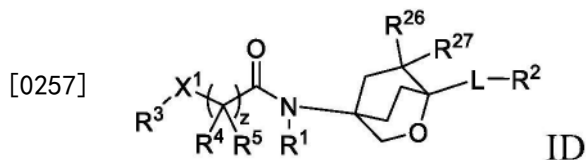
[0252] 或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药,其中L、X¹、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和z如本文所定义,并且R²⁶和R²⁷各自独立地是卤基。在某些实施方案中,R²⁶和R²⁷是氟基。

[0253] 在某些实施方案中,提供式IC的化合物,



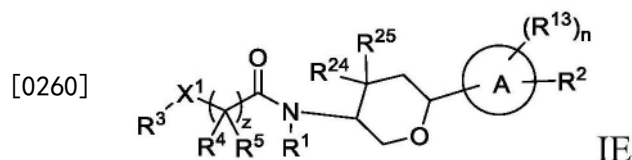
[0255] 或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药,其中L、X¹、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和z如本文所定义,并且R²⁴和R²⁵各自独立地是卤基。在某些实施方案中,R²⁴和R²⁵是氟基。

[0256] 在某些实施方案中,提供式ID的化合物,



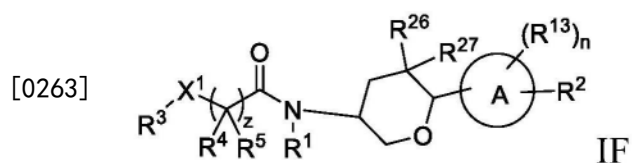
[0258] 或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药,其中L、X¹、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和z如本文所定义,并且R²⁶和R²⁷各自独立地是卤基。在某些实施方案中,R²⁶和R²⁷是氟基。

[0259] 在某些实施方案中,提供式IE的化合物,



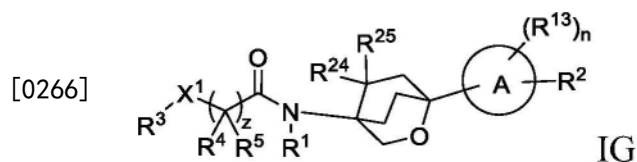
[0261] 或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药,其中L、X¹、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R¹³和z如本文所定义,环A是杂环基或杂芳基环,n是0、1或2,并且R²⁴和R²⁵各自独立地是卤基。在某些实施方案中,R²⁴和R²⁵是氟基。

[0262] 在某些实施方案中,提供式IF的化合物,



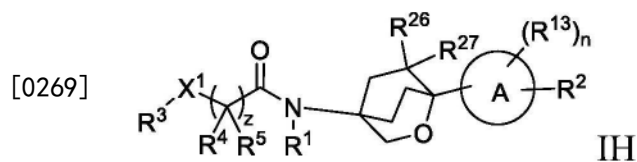
[0264] 或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药,其中L、X¹、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R¹³、n和z如本文所定义,环A是杂环基或杂芳基环,n是0、1或2,并且R²⁶和R²⁷各自独立地是卤基。在某些实施方案中,R²⁶和R²⁷是氟基。

[0265] 在某些实施方案中,提供式IG的化合物,



[0267] 或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药,其中L、X¹、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R¹³、n和z如本文所定义,环A是杂环基或杂芳基环,n是0、1或2,并且R²⁴和R²⁵各自独立地是卤基。在某些实施方案中,R²⁴和R²⁵是氟基。

[0268] 在某些实施方案中,提供式IH的化合物,

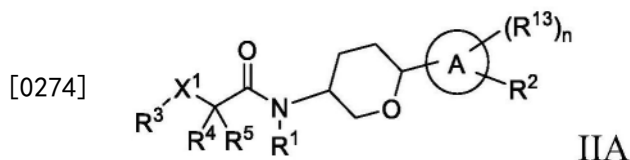


[0270] 或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药,其中L、X¹、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R¹³、n和z如本文所定义,环A是杂环基或杂芳基环,n是0、1或2,并且R²⁶和R²⁷各自独立地是卤基。在某些实施方案中,R²⁶和R²⁷是氟基。

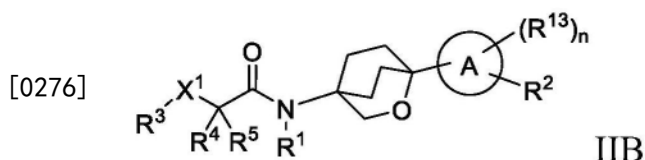
[0271] 在式IA、IC、IE和IG的某些实施方案中,R²⁴和R²⁵独立地是氢或C₁₋₆烷氧基。在某些实施方案中,R²⁴和R²⁵中的一者是氢且一者是甲氧基。

[0272] 在式IB、ID、IF和IH的某些实施方案中,R²⁶和R²⁷独立地是氢或C₁₋₆烷氧基。在某些实施方案中,R²⁶和R²⁷中的一者是氢且一者是甲氧基。在式IE或IG的某些实施方案中,A是杂芳基;R²是任选地被一个或多个R¹¹取代的C₃₋₁₀环烷基;并且R²⁴和R²⁵独立地是氢、甲氧基或卤基。在一个实施方案中,n是0,A是吡唑基、噁唑基、噁二唑基或三唑基;R²是环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基,所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基独立地任选地被一个或多个氟基、氯基、溴基、甲基、三氟甲氧基甲基或三氟甲基取代;并且R²⁴和R²⁵独立地是氢或氟基。

[0273] 在某些实施方案中,提供式IIA的化合物,



[0275] 或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药,其中 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{13} 和 n 如本文所定义,并且环A是杂环基或杂芳基环。在某些实施方案中,提供式IIB的化合物,



[0277] 或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药,其中 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{13} 和 n 如本文所定义,并且环A是杂环基或杂芳基环。

[0278] 在某些实施方案中, R^1 是氢。

[0279] 在某些实施方案中,L是任选地被一至六个 R^{10} 取代的杂亚烷基。

[0280] 在某些实施方案中,L是具有2至4个原子的任选地被一至六个 R^{10} 取代的直链杂亚烷基链。在某些实施方案中,L是具有2至4个原子的直链杂亚烷基。

[0281] 在某些实施方案中,L是具有1至3个链碳原子和一个选自O、 NR^y 和S的链杂原子的任选地被一至六个 R^{10} 取代的直链杂亚烷基。在某些实施方案中,L是具有1至3个链碳原子和一个选自O、 NR^y 和S的链杂原子的直链杂亚烷基。在某些实施方案中,L是具有1至3个链碳原子和一个选自O、 NR^y 和S的链杂原子的任选地被一至三个独立地选自以下的取代基取代的直链杂亚烷基:卤基、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。在某些实施方案中,L是具有1至3个链碳原子和一个选自O、 NR^y 和S的链杂原子的任选地被一至三个独立地选自羟基和甲基的取代基取代的直链杂亚烷基。

[0282] 在某些实施方案中,L是 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 或 $-CF_2CH_2O-$ 。

[0283] 在某些实施方案中,L是任选取代的杂环基或杂芳基环。在某些实施方案中,L是任选地被一个或多个 R^{13} 取代的杂环基或杂芳基环。在某些实施方案中,L是任选地被一至三个 R^{13} 取代的杂环基或杂芳基环。

[0284] 在某些实施方案中,L是任选取代的5元 C_{2-4} 杂芳基环。在某些实施方案中,L是任选地被一个或多个 R^{13} 取代的5元 C_{2-4} 杂芳基环。在某些实施方案中,L是任选地被一至三个 R^{13} 取代的5元 C_{2-4} 杂芳基环。

[0285] 在某些实施方案中,L是具有1至3个氮环原子的任选取代的5元 C_{2-4} 杂芳基环。在某些实施方案中,L是具有1至3个氮环原子的任选地被一个或多个 R^{13} 取代的5元 C_{2-4} 杂芳基环。在某些实施方案中,L是具有1至3个氮环原子的任选地被一至三个 R^{13} 取代的5元 C_{2-4} 杂芳基环。

[0286] 在某些实施方案中,L是任选取代的三唑基、噁唑基、咪唑基、噁二唑基或异噁唑基。在某些实施方案中,L是任选地被一个或多个 R^{13} 取代的三唑基、噁唑基、咪唑基、噁二唑基或异噁唑基。在某些实施方案中,L是任选地被一至三个 R^{13} 取代的三唑基、噁唑基、咪唑基、噁二唑基或异噁唑基。

[0287] 在某些实施方案中,L是任选取代的杂环基环。在某些实施方案中,L是任选地被一个或多个 R^{13} 取代的杂环基环。在某些实施方案中,L是任选地被一至三个 R^{13} 取代的杂环基环。

[0288] 在某些实施方案中,L是任选取代的5元 C_{2-4} 杂环基。在某些实施方案中,L是任选地被一个或多个 R^{13} 取代的5元 C_{2-4} 杂环基。在某些实施方案中,L是任选地被一至三个 R^{13} 取代的5元 C_{2-4} 杂环基。

[0289] 在某些实施方案中,L是具有1至3个氮环原子的任选取代的5元 C_{2-4} 杂环基环。在某些实施方案中,L是具有1至3个氮环原子的任选地被一个或多个 R^{13} 取代的5元 C_{2-4} 杂环基环。在某些实施方案中,L是具有1至3个氮环原子的任选地被一至三个 R^{13} 取代的5元 C_{2-4} 杂环基环。

[0290] 在某些实施方案中,L是任选取代的二氢异噁唑或噁唑烷。在某些实施方案中,L是任选地被一个或多个 R^{13} 取代的二氢异噁唑或噁唑烷。在某些实施方案中,L是任选地被一至三个 R^{13} 取代的二氢异噁唑或噁唑烷。

[0291] 在某些实施方案中,L任选地被一至三个 R^{13} 取代,其中每个 R^{13} 独立地选自卤基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 卤代烷氧基。

[0292] 在某些实施方案中, R^2 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基,除氢外,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基各自任选地被一个或多个(例如,一至六个)卤基、氧代基、乙酰基、氨基、羟基或 C_{1-12} 烷基取代,或者 R^1 和 R^5 一起形成任选地被一个或多个(例如,一至三个) R^{11} 取代的杂环基环。

[0293] 在某些实施方案中, R^2 是 C_{3-10} 环烷基、杂环基或芳基,所述 C_{3-10} 环烷基、杂环基或芳基各自任选地被一至六个 R^{11} 取代。

[0294] 在某些实施方案中, R^2 是 C_{3-10} 环烷基或杂芳基,所述 C_{3-10} 环烷基或杂芳基各自任选地被一至六个 R^{11} 取代。

[0295] 在某些实施方案中, R^2 是环丙基、环丁基、环戊基、苯基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基或四氢呋喃基,所述环丙基、环丁基、环戊基、苯基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基或四氢呋喃基各自任选地被一至六个 R^{11} 取代。

[0296] 在某些实施方案中, R^2 被至少一个(例如,一至三个) R^{11} 取代。

[0297] 在某些实施方案中, R^2 是任选地被一至六个 R^{11} 取代的 C_{3-10} 环烷基。

[0298] 在某些实施方案中, R^2 是被 C_{1-6} 卤代烷氧基取代的 C_{3-10} 环烷基。在某些实施方案中, R^2 是被三氟甲氧基取代的环烷基。在某些实施方案中, R^2 是3-(三氟甲氧基)环丁基。

[0299] 在某些实施方案中, R^2 是被(C_{1-6} 卤代烷氧基)甲基取代的 C_{3-10} 环烷基。在某些实施方案中, R^2 是被(三氟甲氧基)甲基取代的环烷基。在某些实施方案中, R^2 是2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基。

[0300] 在某些实施方案中, R^{11} 是1,1,1-三氟乙基、1,1-二氟乙基、三唑-2-基、三氟甲硫基、三氟甲氧基或环丙基。

[0301] 在某些实施方案中, R^{11} 是羟基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、卤基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷氧基、苯基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氰基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基环烷氧基或卤代苯氧基。

[0302] 在某些实施方案中, R^2 是1-氟环丙基、2-甲基环丙基、2,2-二氟环丙基、3-(二氟甲氧基)环丁基、3-(三氟甲氧基)环丙基、3-(三氟甲基)环丁基、3-氰基环丁基、4-氯-3-氟-苯

基、4-氯苯基、苯基、3-氰基环丁基、环丁基、环戊基、环丙基、氰基环丙基、羟基环丁基、N-叔丁氧基(羰基)氮杂环丁烷-3-基、N-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基、N-叔丁氧基(羰基)吡咯烷-3-基、四氢呋喃基、三氟乙基、三氟甲氧基、3-(二氟甲氧基)环丁基、3-(三氟甲氧基)环丁基、3-(1,1-二氟乙基)环丁基、3-(1,1,1-三氟乙基)氮杂环丁烷基、3-(三唑-2-基)环丁基、3-(三氟甲硫基)环丁基、3-(环丙基)环丁基。

[0303] 在某些实施方案中, R^2 是1-氟环丙基、2-甲基环丙基、2,2-二氟环丙基、3-(二氟甲氧基)环丁基、3-(三氟甲氧基)环丙基、3-(三氟甲基)环丁基、3-氰基环丁基、4-氯-3-氟-苯基、4-氯苯基、苯基、3-氰基环丁基、环丁基、环戊基、环丙基、氰基环丙基、羟基环丁基、N-叔丁氧基(羰基)氮杂环丁烷-3-基、N-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基、N-叔丁氧基(羰基)吡咯烷-3-基、四氢呋喃基、三氟乙基、三氟甲氧基、3-(二氟甲氧基)环丁基、3-(三氟甲氧基)环丁基、3-(1,1-二氟乙基)环丁基、3-(1,1,1-三氟乙基)氮杂环丁烷基、3-(三唑-2-基)环丁基、3-(三氟甲硫基)环丁基、2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基或3-(环丙基)环丁基。

[0304] 在某些实施方案中, R^2 是4-氯-3-氟-苯基、N-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基、3-(二氟甲氧基)环丁基或3-(三氟甲氧基)环丁基。

[0305] 在某些实施方案中, R^2 是3-(1,1-二氟乙基)环丁基、3-(1,1,1-三氟乙基)氮杂环丁烷基、3-(三唑-2-基)环丁基、3-(三氟甲硫基)环丁基或3-(环丙基)环丁基。

[0306] 在某些实施方案中, R^2 是3-(三氟甲氧基)环丁基。

[0307] 在某些实施方案中, R^2 是4-氯-3-氟-苯基。

[0308] 在某些实施方案中, X^1 是键。

[0309] 在某些实施方案中, X^1 是O或 NR^9 。

[0310] 在某些实施方案中, X^1 是O。

[0311] 在某些实施方案中, X^1 是 NR^9 。在某些实施方案中, R^9 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基,除氢外,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基各自任选地被一个或多个(例如,一至三个)卤基、氧代基、乙酰基、氨基、羟基或 C_{1-12} 烷基取代。

[0312] 在某些实施方案中, R^3 是 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代。在某些实施方案中, R^3 是 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自任选地被一至三个 R^{11} 取代。

[0313] 在某些实施方案中, R^3 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-15元杂环基、 C_{6-10} 芳基或5-15元杂芳基,除氢外,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-15元杂环基、 C_{6-10} 芳基或5-15元杂芳基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代;在某些实施方案中, R^3 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-15元杂环基、 C_{6-10} 芳基或5-15元杂芳基,除氢外,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、4-15元杂环基、 C_{6-10} 芳基或5-15元杂芳基各自任选地被一至三个 R^{11} 取代。

[0314] 在某些实施方案中, R^3 是 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,所述 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代。在某些实施方案中, R^3 是 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,所述 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自任选地被一至三个

R¹¹取代。

[0315] 在某些实施方案中,R³是C₃₋₁₀环烷基、4-15元杂环基、芳基或5-15元杂芳基,所述C₃₋₁₀环烷基、4-15元杂环基、芳基或5-15元杂芳基各自任选地被一个或多个R¹¹取代。在某些实施方案中,R³是C₃₋₁₀环烷基、4-15元杂环基、芳基或5-15元杂芳基,所述C₃₋₁₀环烷基、4-15元杂环基、芳基或5-15元杂芳基各自任选地被一至三个R¹¹取代。

[0316] 在某些实施方案中,R³是C₃₋₁₀环烷基、芳基或杂芳基,所述C₃₋₁₀环烷基、芳基或杂芳基各自任选地被一个或多个R¹¹取代。在某些实施方案中,R³是C₃₋₁₀环烷基、芳基或杂芳基,所述C₃₋₁₀环烷基、芳基或杂芳基各自任选地被一至三个R¹¹取代。

[0317] 在某些实施方案中,R³是环丁基、吡啶基、三唑基或苯基,所述环丁基、吡啶基、三唑基或苯基各自任选地被一个或多个R¹¹取代。在某些实施方案中,R³是环丁基、吡啶基、三唑基或苯基,所述环丁基、吡啶基、三唑基或苯基各自任选地被一至三个R¹¹取代。

[0318] 在某些实施方案中,R³是环丁基、三唑基或苯基,所述环丁基、三唑基或苯基各自任选地被一个或多个R¹¹取代。在某些实施方案中,R³是环丁基、三唑基或苯基,所述环丁基、三唑基或苯基各自任选地被一至三个R¹¹取代。

[0319] 在某些实施方案中,R³是任选取代的苯基。在某些实施方案中,R³是任选地被一至三个R¹¹取代的苯基。

[0320] 在某些实施方案中,R³是苯基,所述苯基独立地任选地被一个或多个卤基、氰基、任选地被一个或多个卤基取代的C₁₋₁₂烷基或任选地被一个或多个卤基取代的C₁₋₁₂烷氧基取代。在某些实施方案中,R³是苯基,所述苯基独立地任选地被一个或多个卤基、氰基、任选地被一个或多个卤基取代的C₁₋₁₂烷基或任选地被1至3个卤基取代的C₁₋₁₂烷氧基取代。

[0321] 在某些实施方案中,R³是被氯基、氟基或它们的组合取代的苯基。

[0322] 在某些实施方案中,R³是任选取代的杂芳基。在某些实施方案中,R³是任选地被一至三个R¹¹取代的杂芳基。

[0323] 在某些实施方案中,R³是杂芳基,所述杂芳基独立地任选地被一个或多个卤基、氰基、任选地被一个或多个卤基取代的C₁₋₁₂烷基或任选地被一个或多个卤基取代的C₁₋₁₂烷氧基取代。在某些实施方案中,R³是独立地任选地被一个或多个卤基取代的杂芳基。

[0324] 在某些实施方案中,R³是4-氯苯基、4-氯-3-氟苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基或3-(三氟甲氧基)环丁基。

[0325] 在某些实施方案中,R³是4-氯苯基、4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基或3-(三氟甲氧基)环丁基。

[0326] 在某些实施方案中,R³是4-氯苯基、4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、4-甲基苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基或3-(三氟甲氧基)环丁基。

[0327] 在某些实施方案中,R³是4-氯苯基、4-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、4-甲基苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基、6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基、4-(三氟甲氧基)苯基、7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、5-氯苯并[d]噻唑-2-基、7-氯异喹啉-3-基、6-氯色满-2-基、3-(三氟甲氧基)吡咯烷-1-基或3-(三氟甲氧基)环丁基。

[0328] 在某些实施方案中,R³是4-氯苯基、4-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、4-

氯-2-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、4-甲基苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基、6-(三氟甲基)吡啶-3-基、4-(三氟甲基)苯基、7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、5-氯苯并[d]噻唑-2-基、7-氯异喹啉-3-基、6-氯喹啉-2-基、6-氟异喹啉-2-基、6-(三氟甲基)喹啉-2-基、6-氯色满-2-基、6-氟色满-2-基、6,7-二氟喹啉-2-基、5,6-二氟喹啉-2-基、3-(三氟甲氧基)吡咯烷-1-基或3-(三氟甲氧基)环丁基。

[0329] 在某些实施方案中,z是0。在某些实施方案中,z是1。

[0330] 在某些实施方案中,z是0, X^1 是键,并且 R^3 是任选取代的杂芳基。在某些实施方案中,z是0, X^1 是键,并且 R^3 是任选地被一至三个 R^{11} 取代的杂芳基。

[0331] 在某些实施方案中, R^4 和 R^5 是氢。

[0332] 在某些实施方案中, R^4 和 R^5 独立地是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基或 C_{2-12} 炔基,除氢外,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基或 C_{2-12} 炔基各自独立地任选地被一个或多个(例如,一至三个)卤基、氧代基、乙酰基、氨基或羟基取代。

[0333] 在某些实施方案中, R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立地是氢、卤基或 C_{1-6} 烷氧基。在某些实施方案中, R^{14} 和 R^{15} 与它们所连接的碳原子一起形成 $C=O$ 。在某些实施方案中, R^{16} 和 R^{17} 与它们所连接的碳原子一起形成 $C=O$ 。

[0334] 在某些实施方案中, R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 中的至少两者是氢。

[0335] 在某些实施方案中, R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 是氢。

[0336] 在某些实施方案中, R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 中的至少一者是卤基。在某些实施方案中, R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 中的至少两者是卤基。在某些实施方案中, R^{14} 和 R^{15} 是卤基。在某些实施方案中, R^{16} 和 R^{17} 是卤基。

[0337] 在某些实施方案中, R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 中的至少一者是氟基。在某些实施方案中, R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 中的至少两者是氟基。在某些实施方案中, R^{14} 和 R^{15} 是氟基。在某些实施方案中, R^{16} 和 R^{17} 是氟基。

[0338] 在某些实施方案中, R^{14} 和 R^{16} 与它们所连接的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基环。

[0339] 在某些实施方案中, R^{14} 和 R^{16} 与它们所连接的原子一起形成 C_3 环烷基环。

[0340] 在某些实施方案中, R^{18} 和 R^{19} 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基。

[0341] 在某些实施方案中, R^{18} 和 R^{19} 一起形成亚乙基桥。在某些实施方案中, R^{18} 和 R^{19} 一起形成亚甲基桥。

[0342] 在式IIA或IIB的某些实施方案中,A是吡唑基、噁唑基、噁二唑基或三唑基; R^2 是任选地被一个或多个 R^{11} 取代的 C_{3-10} 环烷基;并且每个 R^{11} 独立地是氟基、氯基、溴基、甲基、三氟甲氧基甲基或三氟甲基。

[0343] 在某些实施方案中, R^1 是氢;

[0344] R^3 是4-氯苯基、4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基或3-(三氟甲氧基)环丁基;

[0345] R^4 和 R^5 是氢;

[0346] X^1 是0;

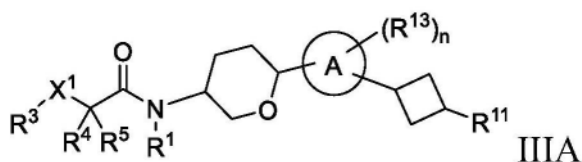
[0347] R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 是氢;并且

[0348] R^{18} 和 R^{19} 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基。

[0349] 在某些实施方案中, R^1 是氢;

- [0350] R^3 是4-氯苯基、4-氯-3-氟苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基或3-(三氟甲氧基)环丁基;
- [0351] R^4 和 R^5 是氢;
- [0352] X^1 是0;
- [0353] R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 是氢;并且
- [0354] R^{18} 和 R^{19} 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基。
- [0355] 在某些实施方案中,L是任选地被一至六个 R^{10} 取代的杂亚烷基;
- [0356] R^1 是氢;
- [0357] R^3 是4-氯苯基、4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基或3-(三氟甲氧基)环丁基;
- [0358] R^4 和 R^5 是氢;
- [0359] X^1 是0;
- [0360] R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 是氢;并且
- [0361] R^{18} 和 R^{19} 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基。
- [0362] 在某些实施方案中,L是任选地被一至六个 R^{10} 取代的杂亚烷基;
- [0363] R^1 是氢;
- [0364] R^3 是4-氯苯基、4-氯-3-氟苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基或3-(三氟甲氧基)环丁基;
- [0365] R^4 和 R^5 是氢;
- [0366] X^1 是0;
- [0367] R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 是氢;并且
- [0368] R^{18} 和 R^{19} 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基。
- [0369] 在某些实施方案中,L是杂环基或杂芳基环;
- [0370] R^1 是氢;
- [0371] R^3 是4-氯苯基、4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基或3-(三氟甲氧基)环丁基;
- [0372] R^4 和 R^5 是氢;
- [0373] X^1 是0;
- [0374] R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 是氢;并且
- [0375] R^{18} 和 R^{19} 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基。
- [0376] 在某些实施方案中,L是杂环基或杂芳基环;
- [0377] R^1 是氢;
- [0378] R^3 是4-氯苯基、4-氯-3-氟苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基或3-(三氟甲氧基)环丁基;
- [0379] R^4 和 R^5 是氢;
- [0380] X^1 是0;
- [0381] R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 是氢;并且
- [0382] R^{18} 和 R^{19} 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基。
- [0383] 在某些实施方案中,提供式IIIA的化合物,

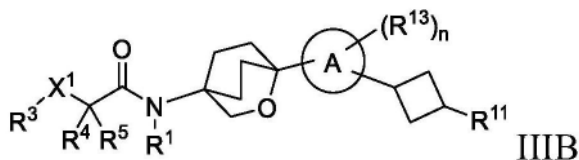
[0384]



[0385] 其中环A是杂环基或杂芳基环,并且n是0、1或2。

[0386] 在某些实施方案中,提供式IIIB的化合物,

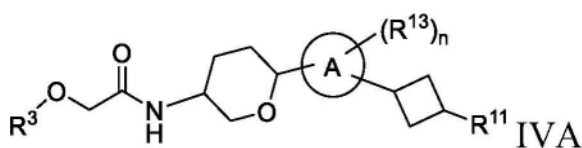
[0387]



[0388] 其中环A是杂环基或杂芳基环,并且n是0、1或2。

[0389] 在某些实施方案中,提供式IVA的化合物,

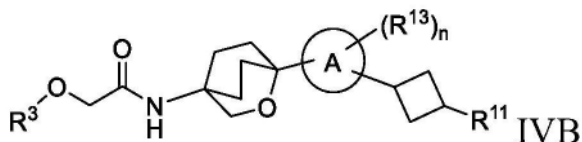
[0390]



[0391] 其中环A是杂环基或杂芳基环,并且n是0、1或2。

[0392] 在某些实施方案中,提供式IVB的化合物,

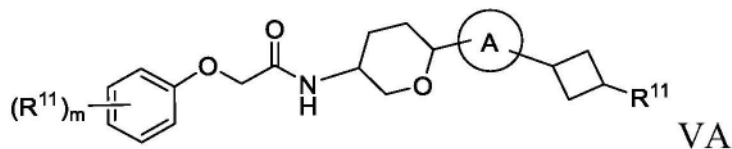
[0393]



[0394] 其中环A是杂环基或杂芳基环,并且n是0、1或2。

[0395] 在某些实施方案中,提供式VA的化合物,

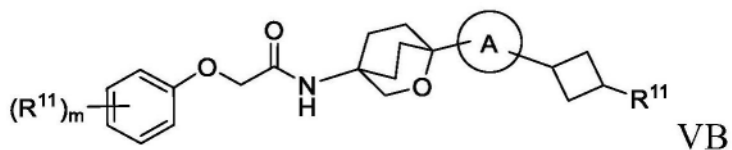
[0396]



[0397] 其中环A是杂环基或杂芳基环,m是0、1或2,并且n是0、1或2。

[0398] 在某些实施方案中,提供式VB的化合物,

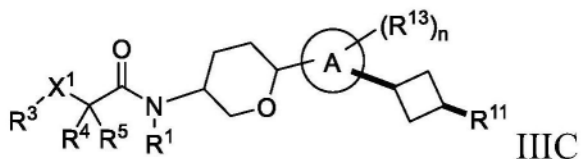
[0399]



[0400] 其中环A是杂环基或杂芳基环,m是0、1或2,并且n是0、1或2。

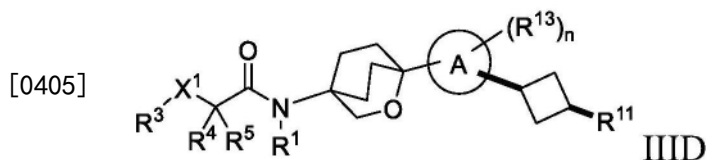
[0401] 在某些实施方案中,提供式IIIC的化合物,

[0402]



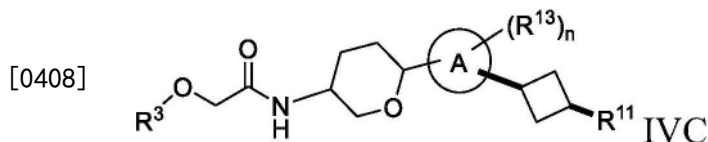
[0403] 其中环A是杂环基或杂芳基环,并且n是0、1或2。

[0404] 在某些实施方案中,提供式IIID的化合物,



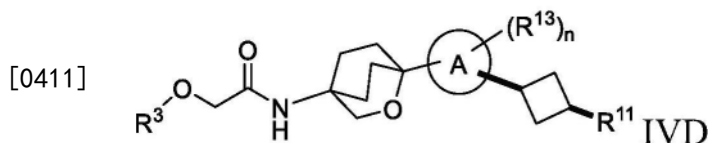
[0406] 其中环A是杂环基或杂芳基环,并且n是0、1或2。

[0407] 在某些实施方案中,提供式IVC的化合物,



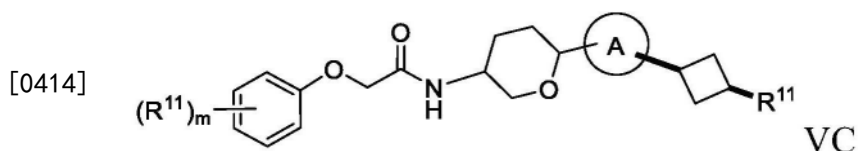
[0409] 其中环A是杂环基或杂芳基环,并且n是0、1或2。

[0410] 在某些实施方案中,提供式IVD的化合物,



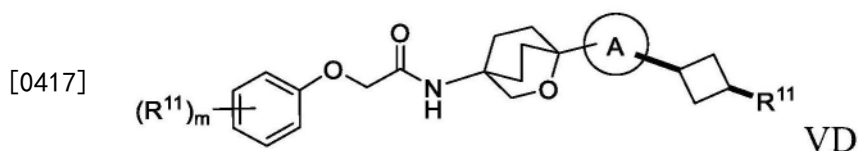
[0412] 其中环A是杂环基或杂芳基环,并且n是0、1或2。

[0413] 在某些实施方案中,提供式VC的化合物,



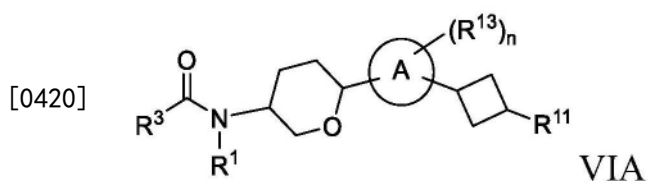
[0415] 其中环A是杂环基或杂芳基环,m是0、1或2,并且n是0、1或2。

[0416] 在某些实施方案中,提供式VD的化合物,



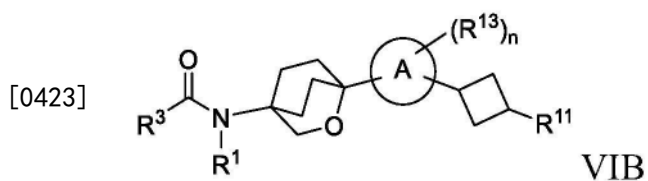
[0418] 其中环A是杂环基或杂芳基环,m是0、1或2,并且n是0、1或2。

[0419] 在某些实施方案中,提供式VIA的化合物,



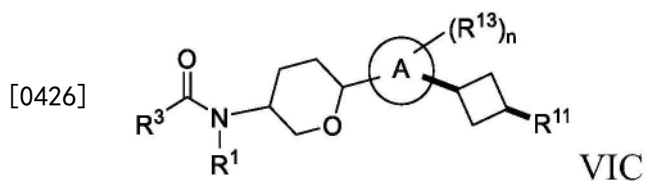
[0421] 其中环A是杂环基或杂芳基环,并且n是0、1或2。

[0422] 在某些实施方案中,提供式VIB的化合物,



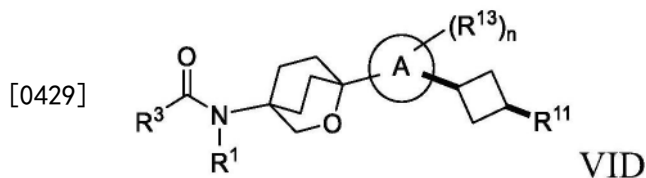
[0424] 其中环A是杂环基或杂芳基环,并且n是0、1或2。

[0425] 在某些实施方案中,提供式VIC的化合物,



[0427] 其中环A是杂环基或杂芳基环,并且n是0、1或2。

[0428] 在某些实施方案中,提供式VID的化合物,



[0430] 其中环A是杂环基或杂芳基环,并且n是0、1或2。

[0431] 在式IIIC、IIID、VIA、VIB、VIC或VID的某些实施方案中, R^1 是氢。

[0432] 在式IIIA、IIIB、IVA、IVB、VA、VB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VD、VIA、VIB、VIC或VID的某些实施方案中, R^{11} 是(C_{1-6} 卤代烷氧基)甲基。在某些实施方案中, R^{11} 是(三氟甲氧基)甲基。

[0433] 在式IIIA、IIIB、IVA、IVB、VA、VB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VD、VIA、VIB、VIC或VID的某些实施方案中, R^{11} 是1,1,1-三氟乙基、1,1-二氟乙基、三唑-2-基、三氟甲硫基、三氟甲氧基或环丙基。

[0434] 在式IIIA、IIIB、IVA、IVB、VA、VB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VD、VIA、VIB、VIC或VID的某些实施方案中, R^{11} 是羟基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、卤基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷氧基、苯基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氰基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基环烷氧基或卤代苯氧基。

[0435] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的某些实施方案中, X^1 是键。

[0436] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的某些实施方案中, X^1 是O或 NR^9 。

[0437] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的某些实施方案中, X^1 是O。

[0438] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的某些实施方案中, X^1 是 NR^9 。在某些实施方案中, R^9 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基,除氢外,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基各自任选地被一个或多个(例如,一至三个)卤基、氧代基、乙酰基、氨基、羟基或 C_{1-12} 烷基取代。

[0439] 在式IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC或VID的某些实施方案中, R^3 是 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代。在某些实施方案中, R^3 是 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自任选地被一至三个 R^{11} 取代。

[0440] 在式IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC或VID的某些实施方案中, R^3 是 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,所述 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代。在式IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC或VID的某些实施方案中, R^3 是 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,所述 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自任选地被一至三个 R^{11} 取代。

[0441] 在式IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC或VID的某些实施方案中, R^3 是 C_{3-10} 环烷基、芳基或杂芳基, 所述 C_{3-10} 环烷基、芳基或杂芳基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代。在某些实施方案中, R^3 是 C_{3-10} 环烷基、芳基或杂芳基, 所述 C_{3-10} 环烷基、芳基或杂芳基各自任选地被一至三个 R^{11} 取代。

[0442] 在式IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC或VID的某些实施方案中, R^3 是环丁基、吡啶基、三唑基或苯基, 所述环丁基、吡啶基、三唑基或苯基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代。在式IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC或VID的某些实施方案中, R^3 是环丁基、吡啶基、三唑基或苯基, 所述环丁基、吡啶基、三唑基或苯基各自任选地被一至三个 R^{11} 取代。

[0443] 在式IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC或VID的某些实施方案中, R^3 是环丁基、三唑基或苯基, 所述环丁基、三唑基或苯基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代。在式IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC或VID的某些实施方案中, R^3 是环丁基、三唑基或苯基, 所述环丁基、三唑基或苯基各自任选地被一至三个 R^{11} 取代。

[0444] 在式IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC或VID的某些实施方案中, R^3 是任选取代的苯基。在式IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC或VID的某些实施方案中, R^3 是任选地被一至三个 R^{11} 取代的苯基。

[0445] 在式IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC或VID的某些实施方案中, R^3 是独立地任选地被一个或多个以下基团取代的苯基: 卤基、氰基、任选地被一个或多个卤基取代的 C_{1-12} 烷基或任选地被一个或多个卤基取代的 C_{1-12} 烷氧基。在式IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC或VID的某些实施方案中, R^3 是独立地任选地被一个或多个以下基团取代的苯基: 卤基、氰基、任选地被一个或多个卤基取代的 C_{1-12} 烷基或任选地被一至三个卤基取代的 C_{1-12} 烷氧基。

[0446] 在式IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC或VID的某些实施方案中, R^3 是被氯基、氟基或它们的组合取代的苯基。

[0447] 在式IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC或VID的某些实施方案中, R^3 是任选取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^3 是任选地被一至三个 R^{11} 取代的杂芳基。

[0448] 在式IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC或VID的某些实施方案中, R^3 是独立地任选地被一个或多个以下基团取代的杂芳基: 卤基、氰基、任选地被一个或多个卤基取代的 C_{1-12} 烷基或任选地被一个或多个卤基取代的 C_{1-12} 烷氧基。在式IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC或VID的某些实施方案中, R^3 是独立地任选地被一个或多个卤基取代的杂芳基。

[0449] 在式IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC或VID的某些实施方案中, R^3 是4-氯苯基、4-氯-3-氟苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基或3-(三氟甲氧基)环丁基。

[0450] 在式IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC或VID的某些实施方案中, R^3 是4-氯苯基、4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基或3-(三氟甲氧基)环丁基。

[0451] 在式IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC或VID的某些实施方

案中, R^3 是4-氯苯基、4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、4-甲基苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基或3-(三氟甲氧基)环丁基。

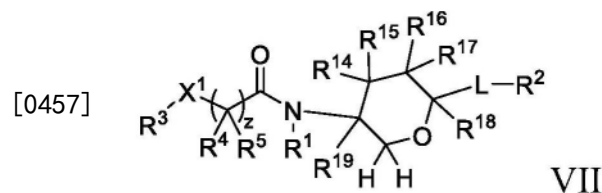
[0452] 在式IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC或VID的某些实施方案中, R^3 是4-氯苯基、4-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、4-甲基苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基、6-(三氟甲基)吡啶-3-基、4-(三氟甲基)苯基、7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、5-氯苯并[d]噻唑-2-基、7-氯异喹啉-3-基、6-氯喹啉-2-基、3-(三氟甲氧基)吡咯烷-1-基或3-(三氟甲氧基)环丁基。

[0453] 在式IIIA、IIIB、IVA、IVB、IIIC、IIID、IVC、IVD、VIA、VIB、VIC或VID的某些实施方案中, R^3 是4-氯苯基、4-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、4-甲基苯基、2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基、6-(三氟甲基)吡啶-3-基、4-(三氟甲基)苯基、7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、5-氯苯并[d]噻唑-2-基、7-氯异喹啉-3-基、6-氯喹啉-2-基、6-氟异喹啉-2-基、6-(三氟甲基)喹啉-2-基、6-氯喹啉-2-基、6-氯色满-2-基、6-氟色满-2-基、6,7-二氟喹啉-2-基、5,6-二氟喹啉-2-基、3-(三氟甲氧基)吡咯烷-1-基或3-(三氟甲氧基)环丁基。

[0454] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的某些实施方案中, R^4 和 R^5 是氢。

[0455] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的某些实施方案中, R^4 和 R^5 独立地是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基或 C_{2-12} 炔基,除氢外,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基或 C_{2-12} 炔基各自独立地任选地被一个或多个(例如,一至三个)卤基、氧代基、乙酰基、氨基或羟基取代。

[0456] 在某些实施方案中,提供式VII的化合物,



[0458] 或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药,其中:

[0459] L是任选地被一个或多个 R^{13} 取代的杂环基或杂芳基环;

[0460] z是0或1;

[0461] X^1 是O、 NR^9 或键;条件是当z是0时, X^1 不为0;

[0462] R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立地是氢、卤基、氰基、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基,或者 R^{14} 和 R^{16} 与它们所连接的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基环,或者 R^{14} 和 R^{15} 与它们所连接的碳原子一起形成 $C=O$,或者 R^{16} 和 R^{17} 与它们所连接的碳原子一起形成 $C=O$;

[0463] R^{18} 和 R^{19} 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基,或者 R^{18} 和 R^{19} 一起形成任选地被一至六个 R^{10} 取代的 C_{1-3} 亚烷基桥;

[0464] R^1 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基,除氢外,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代,或者 R^1 和 R^5 一起形成任选地被一个或多个 R^{11} 取代的杂环基环;

[0465] R^2 是 C_{1-12} 烷基-Z、 C_{1-12} 烷氧基-Z、 C_{1-12} 杂烷基-Z、-O-Z,所述 C_{1-12} 烷基-Z、 C_{1-12} 烷氧基-Z、 C_{1-12} 杂烷基-Z、-O-Z各自任选地被1至5个 R^x 取代;

[0466] R^3 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,除氢

外,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代;

[0467] R^4 和 R^5 独立地是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基或 C_{2-12} 炔基,除氢外,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基或 C_{2-12} 炔基各自独立地任选地被一个或多个 R^{11} 取代;

[0468] 或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的原子一起接合以形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基,所述 C_{3-10} 环烷基或杂环基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代;

[0469] 或者 R^4 和 R^5 与它们所连接的原子一起接合以形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基,所述 C_{3-10} 环烷基或杂环基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代;

[0470] R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立地是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$ 或 $-S(O)_{1-2}NR^{20}$,其中 R^6 、 R^7 和 R^8 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个 R^{12} 取代;

[0471] 或者 R^6 、 R^7 和 R^8 中的两者与它们所连接的原子一起形成独立地任选地被一个或多个卤基、氧代基或 C_{1-12} 烷基取代的杂环基,所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代;

[0472] R^9 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基,除氢外,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代;

[0473] 每个 R^{10} 独立地是卤基、羟基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

[0474] 每个 R^{11} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 或 $-NR^6C(O)OR^7$,其中 R^{11} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个 R^{12} 取代;

[0475] 每个 R^{12} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 或 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$,其中 R^{12} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个卤基或 C_{1-12} 烷基取代,所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代;

[0476] 每个 R^{13} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 或 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$,其中 R^{13} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个卤基或 C_{1-12} 烷基取代,所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代;

[0477] 每个 R^{20} 和 R^{21} 独立地是氢或独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基;

[0478] 或者 R^{20} 和 R^{21} 与它们所连接的原子一起形成杂环基,所述杂环基独立地任选地被一个或多个卤基或 C_{1-12} 烷基取代,所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代;

[0479] 每个 R^{30} 和 R^{31} 独立地是氢或独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基；

[0480] 或者 R^{30} 和 R^{31} 与它们所连接的原子一起形成杂环基,所述杂环基独立地任选地被一个或多个卤基或 C_{1-12} 烷基取代,所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代；

[0481] 每个Z独立地是氢、芳基或杂芳基,其中每个芳基或杂芳基任选地被1至5个 R^Y 取代；

[0482] 每个 R^X 独立地选自由以下组成的组: C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基、卤代- C_{1-6} 烷基、氨基- C_{1-6} 烷基、氰基- C_{1-6} 烷基、氧代基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-SR^E$ 、 $-S(O)R^D$ 和 $-S(O)2R^D$ ；

[0483] 每个 R^Y 独立地选自由以下组成的组:氢、 C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基、卤代- C_{1-6} 烷基、卤代- C_{1-6} 烷氧基、氨基- C_{1-6} 烷基、氰基- C_{1-6} 烷基、氧代基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-S(R^F)_q$ 、 $-S(O)R^D$ 、 $-S(O)_2R^D$ 和 G^1 ；或者相邻原子上的2个 R^Y 基团与它们所连接的原子一起形成任选地被1至5个 R^X 取代的 C_{3-10} 稠合环烷基、稠合杂环基、芳基或稠合杂芳基；

[0484] 每个 G^1 独立地是 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每3个 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一至三个 R^Z 取代；

[0485] 每个 R^Z 独立地选自由以下组成的组: C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基、卤代- C_{1-6} 烷基、卤基、氰基、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 和 $-S(O)_2R^D$ ；

[0486] 每个 R^A 独立地是氢、 C_{1-6} 烷基、卤代- C_{1-6} 烷基、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 或 $-C(O)OR^D$ ；

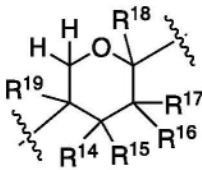
[0487] R^B 和 R^C 各自独立地是氢或 C_{1-6} 烷基；或者 R^B 和 R^C 与它们所连接的原子一起形成任选地被一至三个 R^Z 取代的杂环基环；

[0488] 每个 R^D 独立地是 C_{1-6} 烷基或卤代- C_{1-6} 烷基；

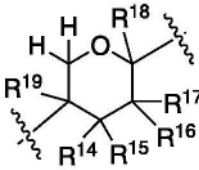
[0489] 每个 R^E 独立地是氢、 C_{1-6} 烷基或卤基- C_{1-6} 烷基；

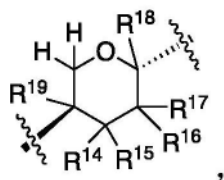
[0490] 每个 R^F 独立地是氢、 C_{1-6} 烷基或卤基；并且

[0491] q是1、3或5。

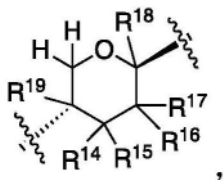
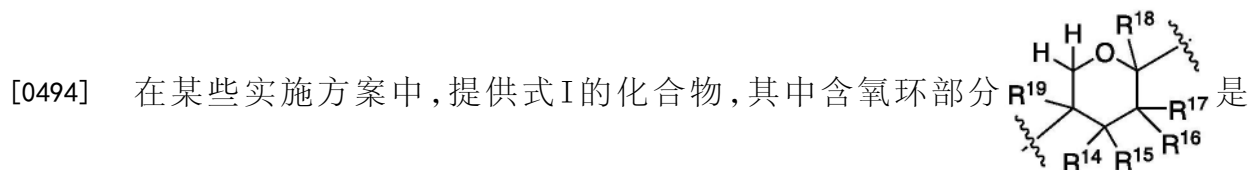
[0492] 在某些实施方案中,提供式I的化合物,其中含氧环部分以反式构

型键合至分子的其余部分,并且包括所有变量的分子的其余部分是如式I的各个实施方案中所定义。

[0493] 在某些实施方案中,提供式I的化合物,其中含氧环部分是



并且包括所有变量的分子的其余部分是如式I的各个实施方案中所定义。



并且包括所有变量的分子的其余部分是如式I的各个实施方案中所定义。

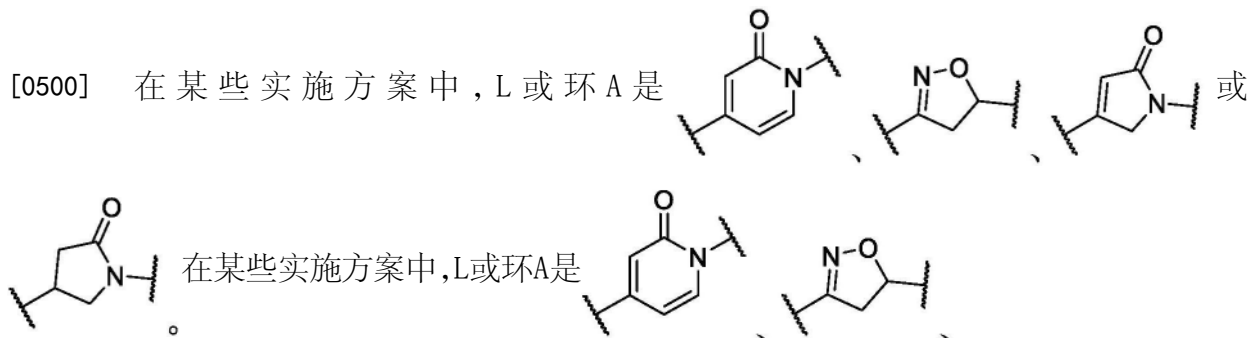
[0495] 在某些实施方案中,提供式IIA、IIB、IIIA、IIIB、IIIC、IIID、IVA、IVB、IVC、IVD、VA、VB、VC、VD、VIA、VIB、VIC或VID化合物,其中含氧环部分 或 任选地被一至四个卤基取代。

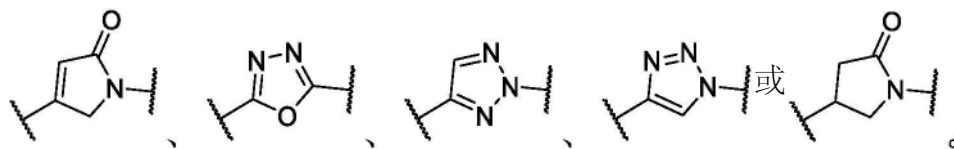
[0496] 在某些实施方案中,提供式IIA、IIB、IIIA、IIIB、IIIC、IIID、IVA、IVB、IVC、IVD、VA、VB、VC、VD、VIA、VIB、VIC或VID化合物,其中含氧环部分 或 任选地被一个、二个或三个卤基取代。

[0497] 在某些实施方案中,提供式IIA、IIB、IIIA、IIIB、IIIC、IIID、IVA、IVB、IVC、IVD、VA、VB、VC、VD、VIA、VIB、VIC或VID化合物,其中含氧环部分 或 任选地被一至四个氟基取代。

[0498] 在某些实施方案中,提供式IIA、IIB、IIIA、IIIB、IIIC、IIID、IVA、IVB、IVC、IVD、VA、VB、VC、VD、VIA、VIB、VIC或VID化合物,其中含氧环部分 或 任选地被一个、二个或三个氟基取代。

[0499] 在某些实施方案中,环A是三唑、噁唑、咪唑、噁二唑或异噁唑。





[0501] 在某些实施方案中,至少一个R¹¹是卤基。

[0502] 在某些实施方案中,至少一个R¹¹是C₁₋₆卤代烷基。

[0503] 在某些实施方案中,至少一个R¹¹是-OCF₃。

[0504] 在某些实施方案中,至少一个R¹¹是-OCHF₂。

[0505] 在某些实施方案中,提供选自表1的化合物:

[0506] 表1

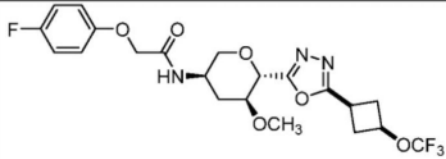
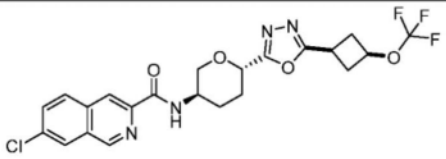
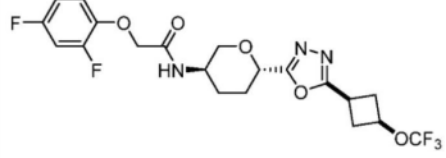
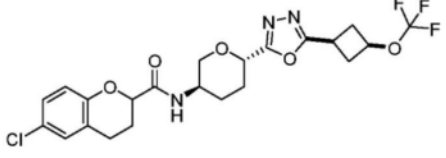
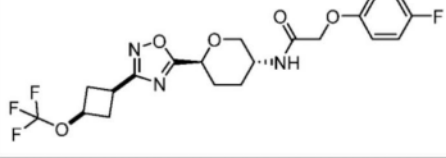
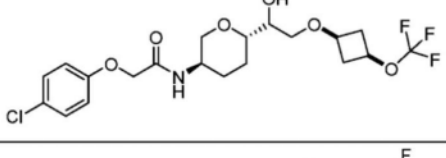
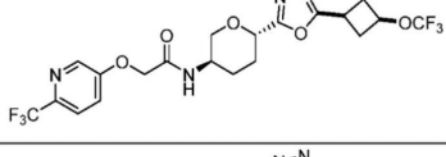
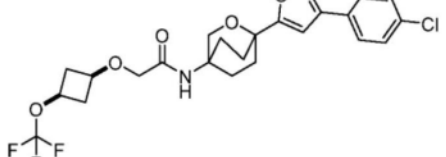
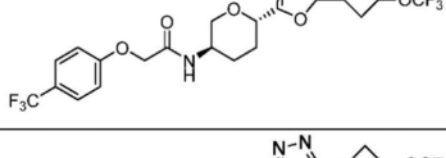
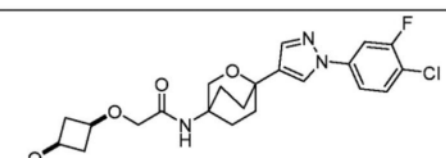
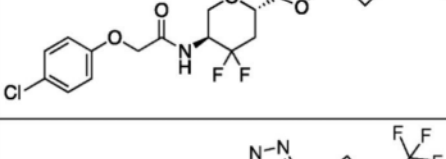
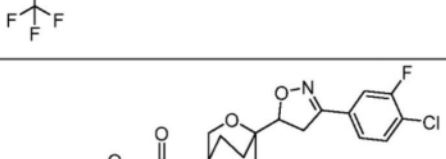
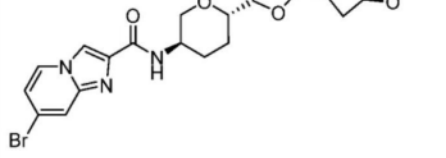
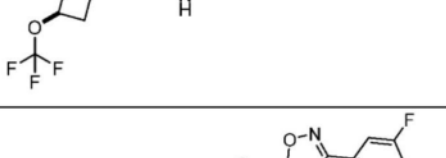
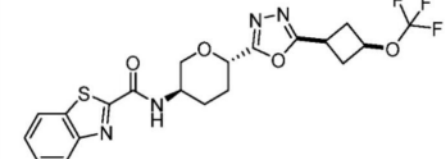
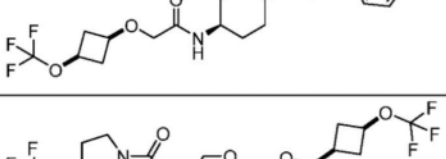
[0507]

实例	化合物	实例	化合物
1		10	
2		11	
3		12	
4		13	
5		14	
6		15	
7		16	
8		17	
9		18	

[0508]

实例	化合物	实例	化合物
19		27	
20		28	
21		30	
22		31	
23		32	
24		33	
25		34	
26		35	

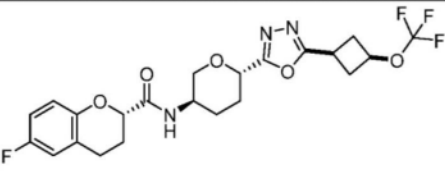
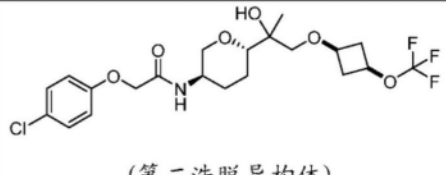
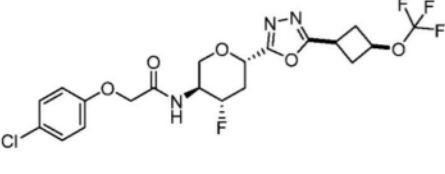
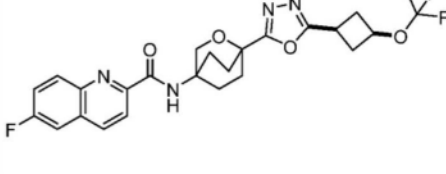
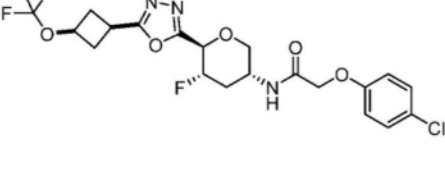
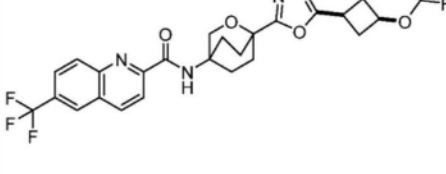
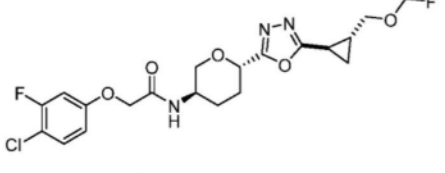
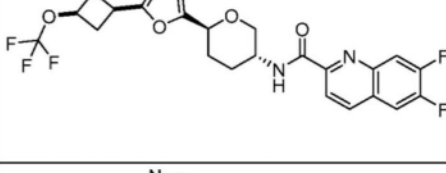
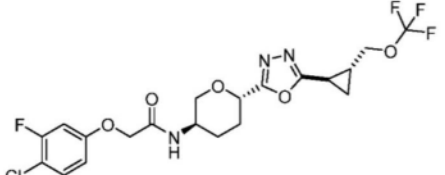
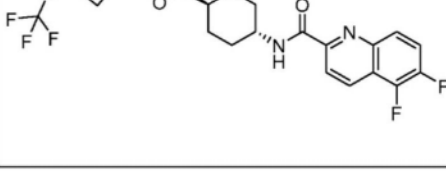
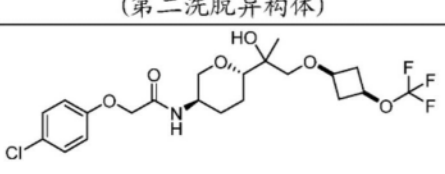
[0509]

实例	化合物	实例	化合物
36		44	
37		45	
38		46	
39		47	
40		48	
41		49	
42		50	
43		51	

[0510]

实例	化合物	实例	化合物
52		59	
53		60	
54		61	
55		62	
56		63	
57		(第一洗脱异构体)	
58		64	
		(第二洗脱异构体)	
		65	

[0511]

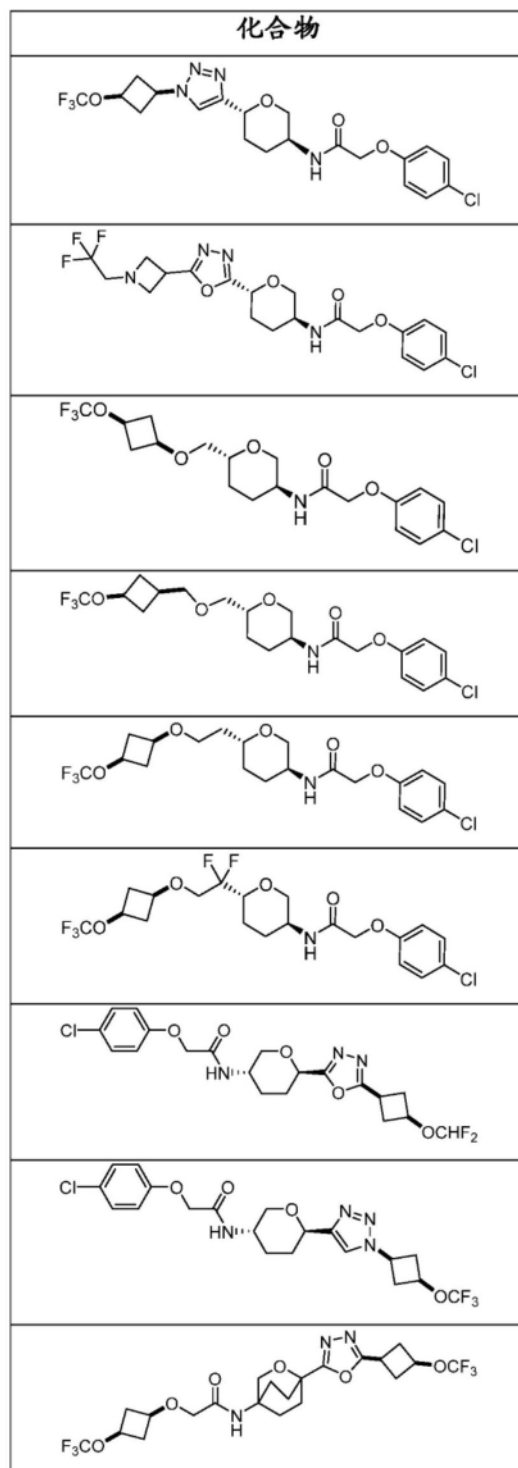
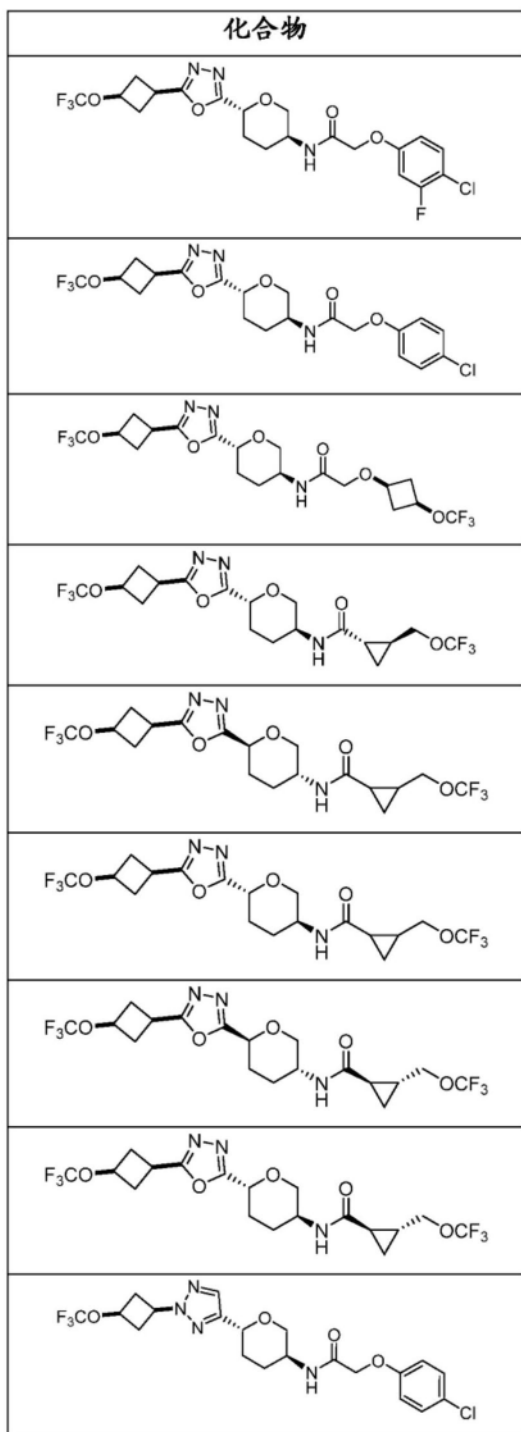
实例	化合物	实例	化合物
66		72	 (第二洗脱异构体)
67		73	
68		74	
69	 (第一洗脱异构体)	75	
70	 (第二洗脱异构体)	76	
71	 (第一洗脱异构体)		

[0512] 或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、前药、立体异构体或立体异构体的混合物。

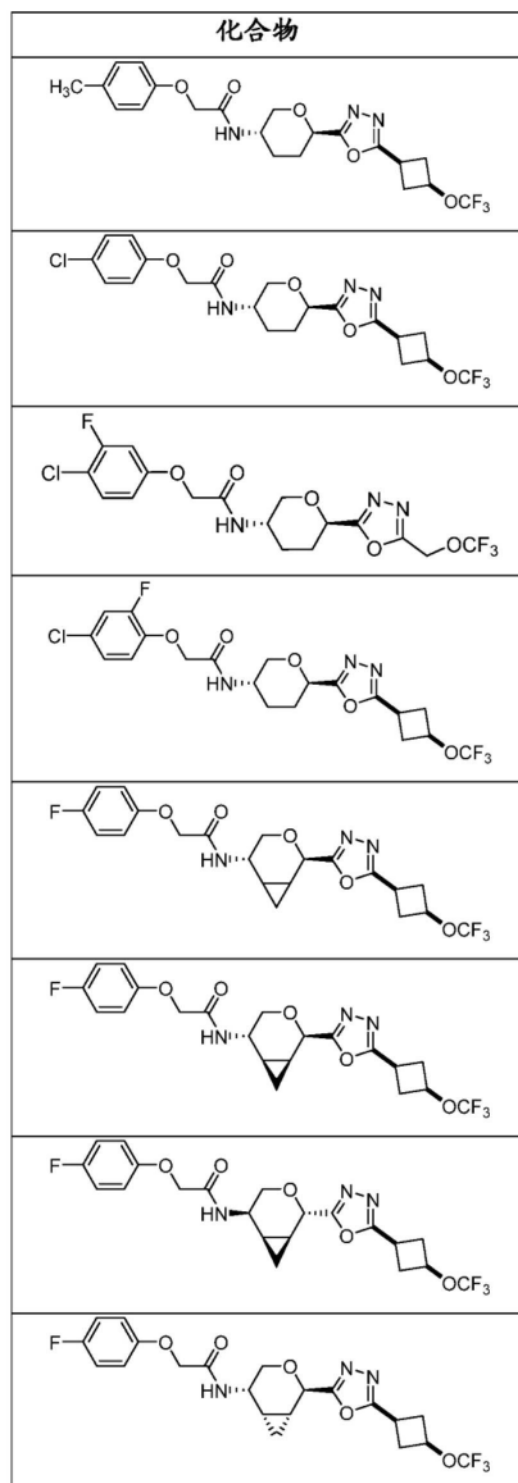
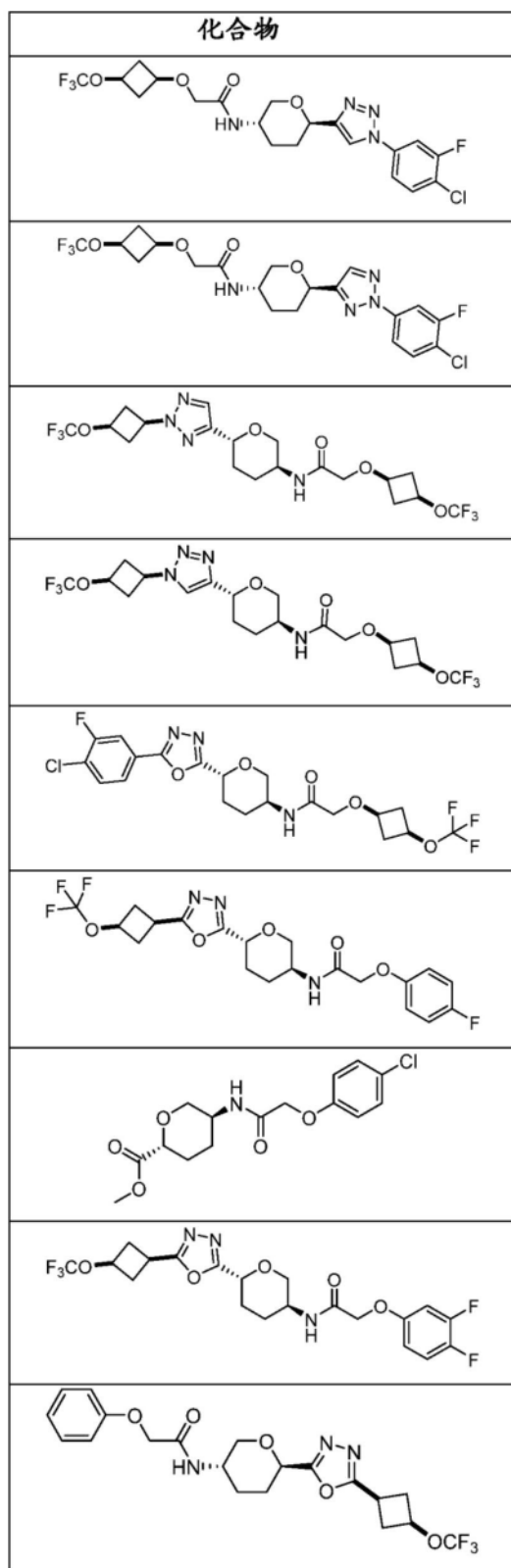
[0513] 在某些实施方案中,提供选自表2的化合物。

[0514] 表2

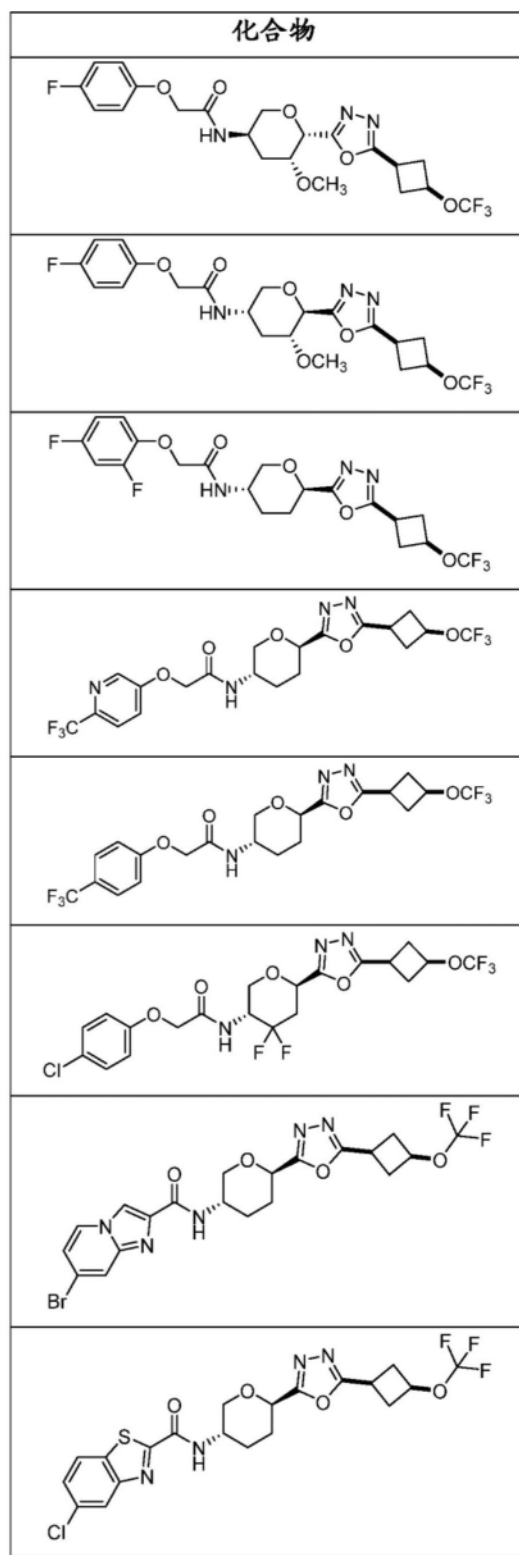
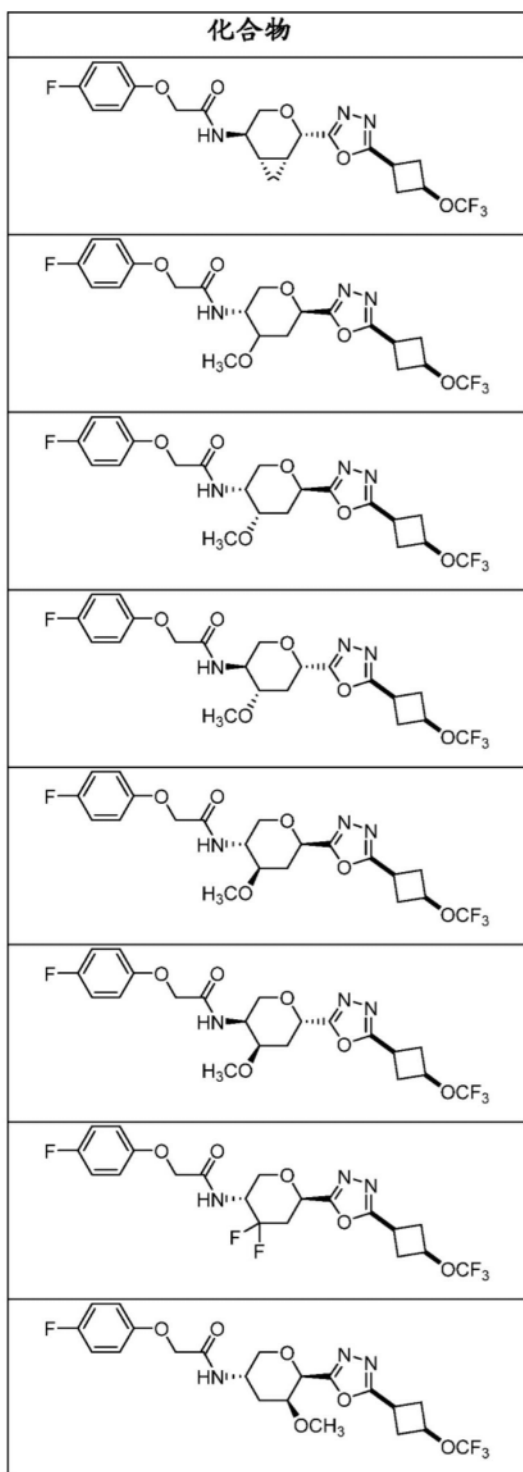
[0515]



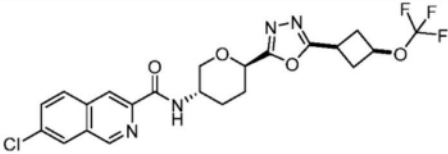
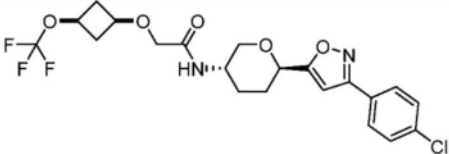
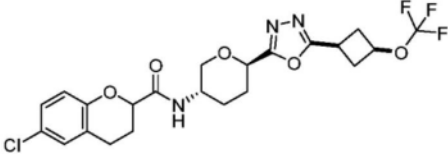
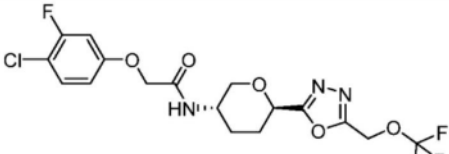
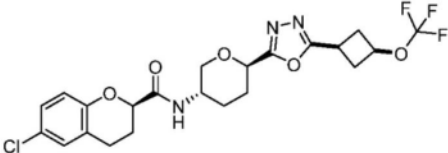
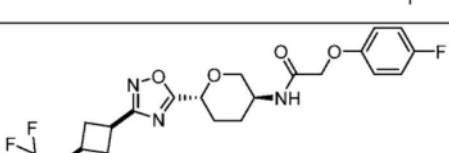
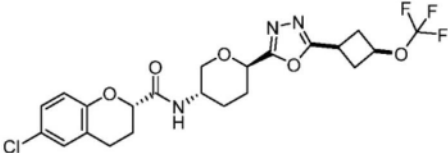
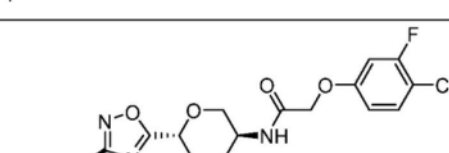
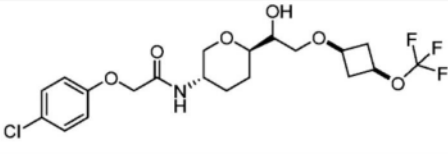
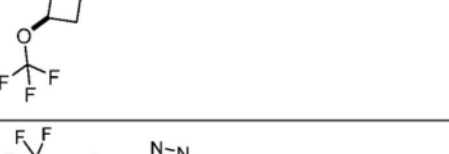
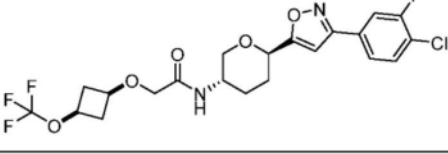
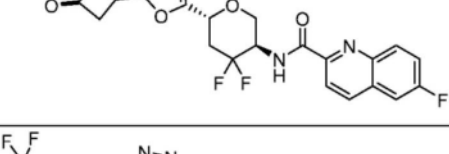
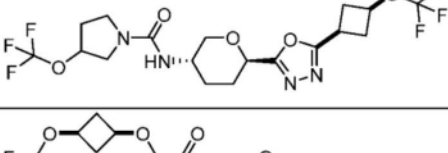
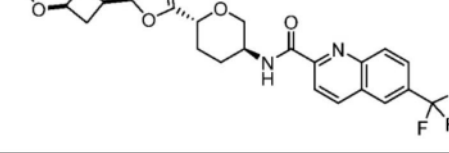
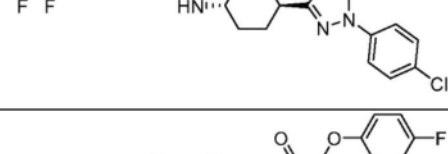
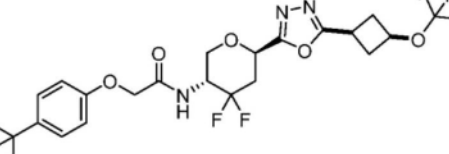
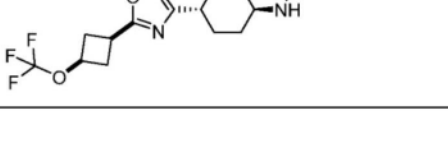
[0516]



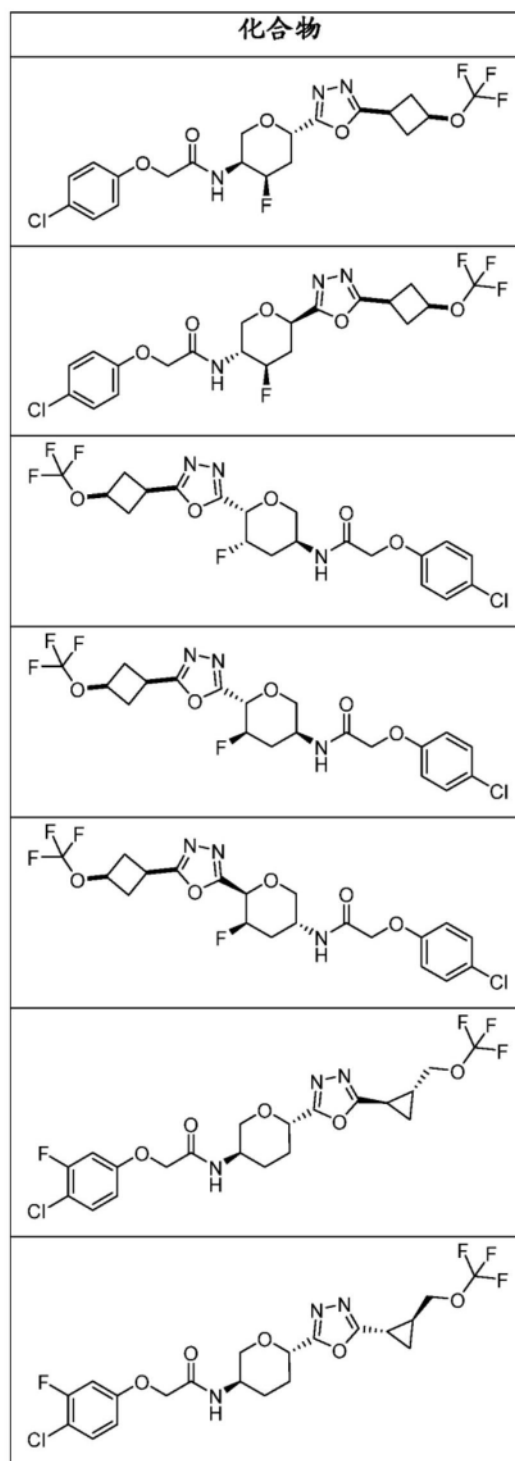
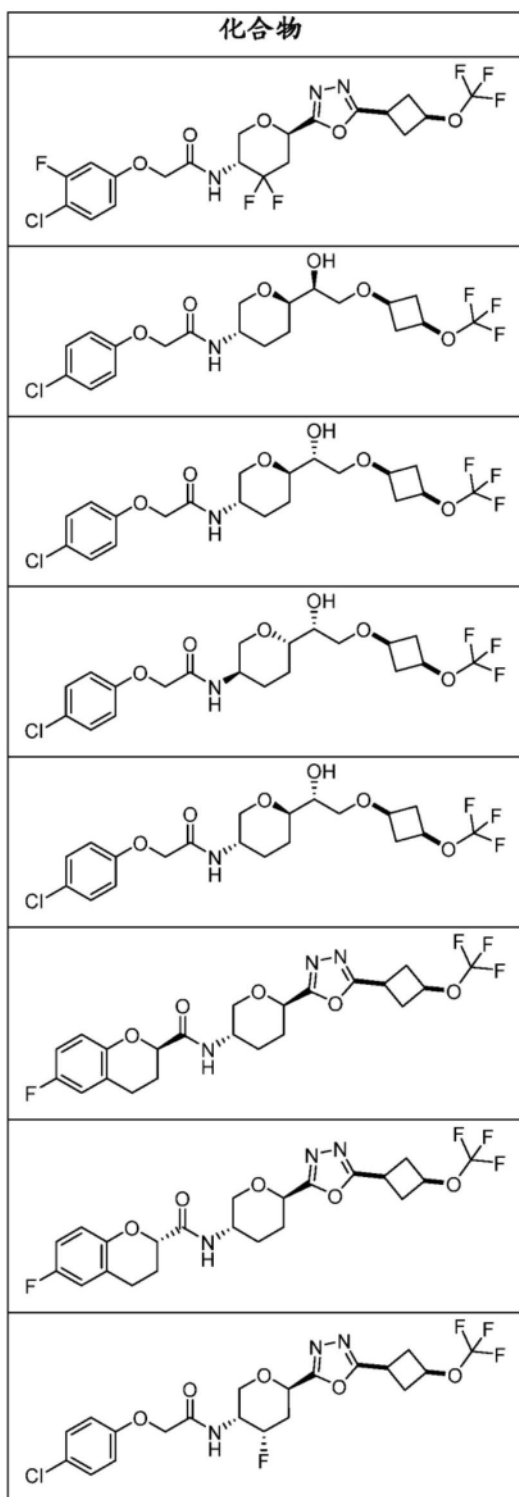
[0517]



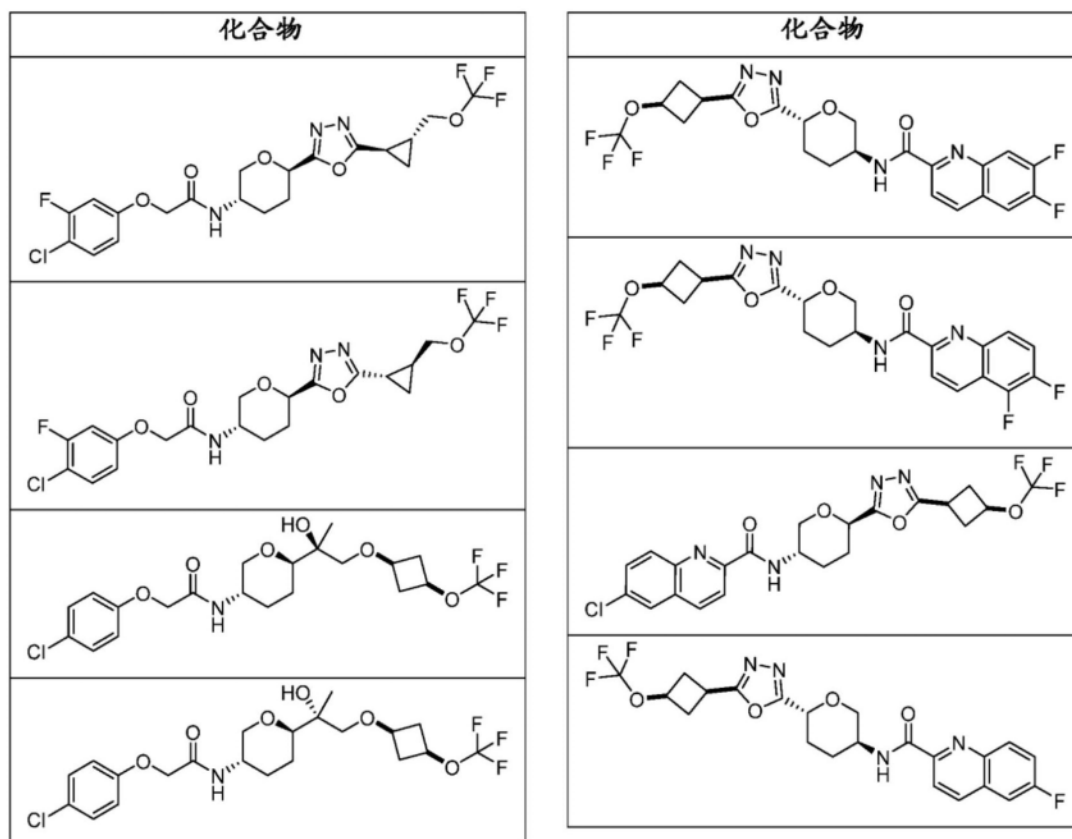
[0518]

化合物	化合物
	
	
	
	
	
	
	
	
	

[0519]



[0520]



[0521] 或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、前药、立体异构体或立体异构体的混合物。

[0522] 3. 方法

[0523] “治疗”(“treatment”或“treating”)是获得有益或所需结果(包括临床结果)的方法。有益或所需的临床结果可包括以下中的一者或多者:a)抑制疾病或疾患(例如,减少由疾病或疾患产生的一种或多种症状,和/或减小疾病或疾患的程度);b)减缓或阻止一种或多种与疾病或疾患相关的临床症状的发展(例如,稳定疾病或疾患,预防或延迟疾病或疾患的恶化或进展,和/或预防或延迟疾病或疾患的扩散(例如,转移));和/或c)减轻疾病,即引起临床症状的消退(例如改善疾病状态,使疾病或疾患部分或完全消退,增强另一药剂的作用,延迟疾病的进展,提高生活质量和/或延长存活期)。

[0524] “预防”(“prevention”或“preventing”)意指引起疾病或疾患的临床症状不发展的疾病或疾患的任何治疗。在一些实施方案中,化合物可施用至处于疾病或疾患的风险或具有疾病或疾患的家族史的受试者(包括人)。

[0525] “受试者”是指已经为或将为治疗、观察或实验的对象的动物,如哺乳动物(包括人)。本文所述的方法可用于人疗法和/或兽医应用。在一些实施方案中,受试者是哺乳动物。在某些实施方案中,受试者是人。

[0526] 术语本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药的“治疗有效量”或“有效量”意指当施用至受试者时足以实现治疗以提供治疗益处(如改善症状或减缓疾病进展)的量。举例而言,治疗有效量可以是足以减少如本文所述的疾病或疾患的症状的量。治疗有效量可根据受试者和所治疗疾病或疾患、受试者的体重和年龄、疾病或疾患的严重程度和施用方式而变化,其可由本领域技术

人员容易地确定。

[0527] 本文所述的方法可体内或离体应用于细胞群体。“体内”意指在活的个体内,如在动物或人内。在此上下文中,本文所述的方法可治疗地用于个体中。“离体”是指在活的个体外部。离体细胞群体的实例包括体外细胞培养物和生物样品,包括从个体获得的流体或组织样品。此类样品可通过本领域熟知的方法获得。示例性生物流体样品包括血液、脑脊髓液、尿液和唾液。在此上下文中,本文所述的化合物和组合物可用于各种目的,包括治疗和实验目的。举例而言,本文所述的化合物和组合物可离体使用以针对给定适应症、细胞类型、个体和其他参数确定本公开的化合物的施用的最佳时间表和/或给药。从这种使用搜集的信息可用于实验目的或用于诊所中以设定用于体内治疗的方案。本文所述的化合物和组合物可适用的其他离体用途在下文中进行阐述或对于本领域技术人员将变得显而易见。所选化合物可进一步表征以检查人或非人受试者中的安全或耐受剂量。此类性质可使用本领域技术人员通常已知的方法检查。

[0528] 在某些实施方案中,本文公开的化合物可用于治疗细胞增殖性病症,包括癌性和非癌性细胞增殖性病症。细胞增殖性病症的治疗可包括但不限于抑制细胞增殖,包括快速增殖。预期本文所述的化合物可用于治疗任何类型的癌症,包括但不限于癌、肉瘤、淋巴瘤、白血病和生殖细胞肿瘤。示例性癌症包括但不限于肾上腺皮质癌、肛门癌、阑尾癌、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、骨肉瘤或恶性纤维性组织细胞瘤、脑癌(例如,脑干神经胶质瘤、星形细胞瘤(例如,小脑、大脑等)、非典型畸胎样/横纹肌样瘤、中枢神经系统胚胎细胞瘤、恶性神经胶质瘤、颅咽管瘤、室管膜母细胞瘤、室管膜瘤、成神经管细胞瘤、髓上皮瘤、中间分化的松果体实质肿瘤、幕上原始神经外胚层瘤和/或成松果体细胞瘤、视觉通路和/或下丘脑神经胶质瘤、脑和脊髓肿瘤等)、乳腺癌、支气管肿瘤、类癌肿瘤(例如,胃肠等)、未知原发性癌、子宫颈癌、脊索瘤、慢性骨髓增生性病症、结肠癌、结肠直肠癌、胚胎细胞瘤、中枢神经系统癌症、子宫内膜癌、室管膜瘤、食管癌、尤因家族肿瘤(Ewing family of tumor)、眼癌(例如,眼内黑素瘤、视网膜母细胞瘤等)、胆囊癌、胃癌、胃肠肿瘤(例如,类癌肿瘤、基质瘤(gist)、基质细胞肿瘤等)、生殖细胞瘤(例如,颅外、性腺外、卵巢等)、妊娠滋养层肿瘤、头颈癌、肝细胞癌、下咽癌、下丘脑和视觉通路神经胶质瘤、眼内黑素瘤、胰岛细胞肿瘤、卡波西肉瘤(Kaposi sarcoma)、肾癌、大细胞肿瘤、喉癌(例如,急性淋巴母细胞性、急性骨髓样等)、白血病(例如,骨髓样、急性骨髓样、急性急性成淋巴细胞、慢性淋巴细胞性、慢性骨髓性、多发性骨髓性、毛细胞等)、唇和/或口腔癌、肝癌、肺癌(例如,非小细胞、小细胞等)、淋巴瘤(例如,AIDS相关、伯基特氏(Burkitt)、皮肤T细胞、何杰金氏(Hodgkin)、非何杰金氏、原发性中枢神经系统、皮肤T细胞、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenström macroglobulinemia)等)、骨恶性纤维性组织细胞瘤和/或骨肉瘤、成神经管细胞瘤、髓上皮瘤、梅克尔细胞瘤、间皮瘤、转移性鳞状颈部癌、口腔癌、多发性内分泌赘瘤形成综合征、多发性骨髓瘤/浆细胞赘瘤、蕈状真菌病、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增生性疾病(例如,骨髓增生性病症、慢性等)、鼻腔和/或鼻旁窦癌、鼻咽癌、神经胚细胞瘤、口部癌;口腔癌、口咽癌;骨肉瘤和/或骨恶性纤维性组织细胞瘤;卵巢癌(例如,卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞肿瘤、卵巢低恶性潜在肿瘤等)、胰腺癌(例如,胰岛细胞肿瘤等)、乳头状瘤病、鼻旁窦和/或鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、嗜铬细胞瘤、中分化松果体实质瘤、成松果体细胞瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤、垂体瘤、浆细胞赘瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺母细胞瘤、前

列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、移行细胞癌、涉及染色体15上的nut基因的呼吸道癌、成视网膜细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤(例如,尤因氏家族肿瘤、卡波西氏、软组织、子宫等)、塞扎莱综合征、皮肤癌(例如,非黑素瘤、黑素瘤、梅克尔细胞等)、小肠癌、鳞状细胞癌、潜伏原发性转移性鳞状颈部癌、胃癌、幕上原始神经外胚层瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和/或胸腺癌、甲状腺癌、肾、肾盂和/或输尿管的移行细胞癌(例如,滋养层肿瘤、原发部位不明癌、尿道癌、子宫癌、子宫内膜、子宫肉瘤等)、阴道癌、视觉通路和/或下丘脑神经胶质瘤、外阴癌、威尔姆氏肿瘤(Wilms tumor)等。非癌细胞增殖性病症的实例包括但不限于纤维腺瘤、腺瘤、导管内乳头状瘤、乳头腺瘤、腺病、纤维囊性疾病或乳房变化、浆细胞增殖性病症(PCPD)、再狭窄、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、肌纤维瘤病、纤维性错构瘤、颗粒性淋巴细胞增殖性病症、前列腺良性增生、重链病(HCD)、淋巴增殖性病症、银屑病、特发性肺纤维化、硬皮病、肝硬化、IgA肾病变、肾小球系膜增生性肾小球性肾炎、膜性增生性肾小球性肾炎、血管瘤、血管和非血管眼内增生性病症等。

[0529] 在某些实施方案中,本文公开的化合物可用于治疗肺损伤和/或肺炎症。

[0530] 在某些实施方案中,本文公开的化合物可用于治疗癌症、癌前期综合征和与活化的未折叠蛋白应答途径相关的疾病/损伤,如阿尔茨海默氏病、神经性疼痛、脊髓损伤、创伤性脑损伤、缺血性中风、中风、帕金森氏病、糖尿病、代谢综合征、代谢障碍、亨廷顿氏病(Huntington's disease)、克雅氏病(Creutzfeldt-Jakob Disease)、致死性家族性失眠症、格斯特曼-施特劳斯-沙因克尔综合征(Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome)和相关朊病毒病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、进行性核上性麻痹、心肌梗塞、心血管疾病、炎症、器官纤维化、肝的慢性和急性疾病、脂肪肝疾病、肝脂肪变性、肝纤维化、肺的慢性和急性疾病、肺纤维化、肾的慢性和急性疾病、肾纤维化、慢性创伤性脑病(CTE)、神经变性、痴呆、额颞叶痴呆、tau蛋白病变、皮克氏病(Pick's disease)、尼曼-匹克二氏病(Neimann-Pick's disease)、淀粉样变性、认知损害、动脉粥样硬化、眼病、心律不整;用于器官移植和用于运输器官用于移植。

[0531] 在实施方案中,本文公开的化合物可用于治疗癌症、阿尔茨海默氏病、中风、1型糖尿病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、心肌梗塞、心血管疾病、动脉粥样硬化、心律不整或年龄相关性黄斑变性或减轻所述疾病的严重程度。

[0532] 在某些实施方案中,本文公开的化合物可用于治疗神经性疼痛。

[0533] 在某些实施方案中,本文公开的化合物可用于治疗眼病/血管生成或减轻其严重程度。在某些实施方案中,眼病包括血管渗漏(例如,任何阻塞性或炎症性视网膜血管疾病的水肿或新血管形成,如虹膜发红、新生血管青光眼、翼状赘肉、血管化青光眼滤过泡、结膜乳头状瘤)、脉络膜新血管形成(例如,新生血管年龄相关性黄斑变性(AMD)、近视、前葡萄膜炎、创伤或特发性)、黄斑水肿(例如,手术后黄斑水肿、继发于葡萄膜炎的黄斑水肿,包括视网膜和/或脉络膜炎症、继发于糖尿病的黄斑水肿和继发于视网膜血管阻塞性疾病的黄斑水肿(即分支和中枢视网膜静脉阻塞))、由于糖尿病所致的视网膜新血管形成(例如,视网膜静脉阻塞、葡萄膜炎、来自颈动脉疾病的眼缺血性综合征、眼或视网膜动脉阻塞、镰状细胞视网膜病变、其他缺血性或阻塞性新生血管视网膜病变、早产儿视网膜病变或Eale氏病)以及遗传病症(例如,冯希佩尔-林道综合征(VonHippel-Lindau syndrome))。在某些实施方案中,新生血管年龄相关性黄斑变性是湿式年龄相关性黄斑变性。在某些实施方案中,新

生血管年龄相关性黄斑变性是干式年龄相关性黄斑变性,并且患者的特征为处于发展湿式年龄相关性黄斑变性的增加的风险。

[0534] 在某些实施方案中,本文公开的化合物可用于治疗病毒感染(例如,以防止起始病毒蛋白合成)。可使用本文公开的化合物治疗的示例性病毒包括但不限于微小核糖核酸病毒科(例如,脊髓灰白质炎病毒)、呼肠孤病毒科(例如,轮状病毒)、披膜病毒科(例如,脑炎病毒、黄热病毒、风疹病毒等)、正粘病毒科(例如,流感病毒)、副粘病毒科(例如,呼吸道合胞体病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、副流感病毒等)、弹状病毒科(例如,狂犬病病毒)、冠状病毒科、布尼亚病毒科、黄病毒科、纤丝病毒科、沙粒病毒科、布尼亚病毒科和反转录病毒科(例如,人T细胞嗜淋巴细胞病毒(HTLV)、人免疫缺陷病毒(HIV)等)、乳多空病毒科(例如,乳头瘤病毒)、腺病毒科(例如,腺病毒)、疱疹病毒科(例如,单纯疱疹病毒)以及痘病毒科(例如,天花病毒)。在某些实施方案中,病毒感染由乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒和/或HIV引起。

[0535] 在某些实施方案中,本文公开的化合物可用于治疗与病毒感染相关的病症。此类病症包括但不限于神经症状(例如,脑炎、脑膜脑炎、麻痹、脊髓病、神经病变、无菌脑膜炎、轻偏瘫、痴呆、吞咽困难、缺乏肌肉协调、视力受损、昏迷等)、消瘦症状(例如,炎症性细胞浸润、血管围管现象、脱髓鞘、坏死、反应性神经胶质增生等)、胃肠炎症状(例如,腹泻、呕吐、痉挛等)、肝炎症状(恶心、呕吐、右上腹痛、肝酶水平升高(例如,AST、ALT等)、黄疸等)、出血性发热症状(例如,头痛、发热、畏寒身体疼痛、腹泻、呕吐、眩晕、混乱、异常行为、咽炎、结膜炎、红脸、红脖子、出血、器官衰竭等)、致癌症状(例如,肉瘤、白血病等,以及“罕见”恶性肿瘤,例如卡波西氏肉瘤、口腔毛状白斑、淋巴瘤等)、免疫缺陷症状(例如,机会性感染、消瘦、罕见恶性肿瘤、神经疾病、发热、腹泻、皮肤皮疹等)、病灶(例如,疣(寻常疣、扁平疣、深部角化过度掌跖疣、浅表性镶嵌型掌跖疣等))、表皮发育不良、粘膜病灶、溃疡和全身性症状(例如,发热、发冷、头痛、肌肉疼痛、骨痛、关节疼痛、咽炎、扁桃体炎、鼻窦炎、耳炎、支气管炎、肺炎、支气管肺炎、恶心、呕吐、流涎增多、疹、斑疹、淋巴结病、关节炎、溃疡、光敏性、体重减轻、易怒、多动、焦虑、昏迷、死亡等)。

[0536] 在某些实施方案中,本文公开的化合物可用于治疗特征在于一种或多种突变型和/或野生型蛋白的不期望合成和/或异常累积的病症。预期本文公开的化合物可抑制翻译起始并且因此可减少对蛋白质折叠机制的负荷,并且因此可降低病症的严重程度。与一种或多种突变型和/或野生型蛋白的不期望合成和/或异常累积相关的病症包括但不限于泰-萨二氏病(Tay-Sachs disease)、囊性纤维化、苯丙酮尿症法布里病(Fabry disease)、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、帕金森氏病、额颞叶痴呆、嗜刚果红血管病、朊病毒相关病症(即,传染性海绵状脑病,如克雅氏病、库鲁病(kuru)、致死性家族性失眠症、瘙痒病、牛海绵状脑病等)等。

[0537] 预期本文公开的化合物和组合物能够抑制如朊病毒病中的神经元细胞死亡。通常,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的如本文所述的化合物或组合物。

[0538] 在一些实施方案中,病症是神经变性疾病。术语“神经变性疾病”是指受试者的神经系统的功能受损的疾病或疾患。神经变性疾病的实例包括例如亚历山大氏病(Alexander's disease)、阿尔珀斯病(Alper's disease)、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、共济失调毛细血管扩张症、巴腾病(Batten disease)(也称为史皮莱姆-沃格

特-肖格伦-巴腾病(Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten disease))、牛海绵状脑病(BSE)、卡纳万病(Canavan disease)、柯凯因综合征(Cockayne syndrome)、皮质基底节变性、克雅氏病、额颞叶痴呆、格斯特曼-施特劳斯-沙因克尔综合征、亨廷顿氏病、HIV相关性痴呆、肯尼迪氏病(Kennedy's disease)、克利伯氏病(Krabbe's disease)、库鲁病、路易体痴呆(Lewy body dementia)、马查多-约瑟夫病(Machado-Joseph disease)(3型脊髓小脑性共济失调)、多发性硬化症、多系统萎缩症、嗜睡症、神经莱姆病、帕金森氏病、佩利措伊斯-梅茨巴赫病(Pelizaeus-Merzbacher Disease)、皮克氏病(Pick's disease)、原发性脊髓侧索硬化症、朊病毒病、雷夫苏姆氏病(Refsum's disease)、桑德霍夫病(Sandhoffs disease)、谢耳德氏病(Schilder's disease)、继发于恶性贫血的脊髓亚急性联合变性、精神分裂症、脊髓小脑性共济失调(具有变化特征的多种类型)、脊髓性肌萎缩、史提尔-理查德森-奥尔泽斯基病(Steele-Richardson-Olszewski disease)、胰岛素抵抗或脊髓痨。

[0539] 其他实施方案包括本文公开的化合物在疗法中的用途。一些实施方案包括它们在治疗神经变性疾病中的用途。

[0540] 在其他实施方案中,提供本文公开的化合物,所述化合物用于治疗阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、痴呆或ALS。

[0541] 在其他实施方案中,提供本文公开的化合物或其药学上可接受的盐用于制造用于治疗神经变性疾病的药剂中的用途。

[0542] 在其他实施方案中,提供本文公开的化合物或其药学上可接受的盐用于制造用于治疗阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、痴呆或ALS的药剂中的用途。

[0543] 在其他实施方案中,提供本文公开的化合物或其药学上可接受的盐用于制造用于治疗癌症的药剂中的用途。

[0544] 在其他实施方案中,提供本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,其用于疗法中。

[0545] 在其他实施方案中,提供本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗神经变性疾病。

[0546] 在其他实施方案中,提供本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗癌症。

[0547] 4. 药盒

[0548] 本文还提供药盒,所述药盒包括本公开的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药以及适合的包装。在某些实施方案中,药盒还包括使用说明书。在一方面中,药盒包括本公开的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药,以及化合物用于治疗适应症,包括本文所述的疾病或疾患的标记和/或说明书。

[0549] 本文还提供制品,所述制品包括适合容器中的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药。容器可为小瓶、罐、安瓿、预装载注射器或静脉内袋。

[0550] 5. 药物组合物和施用方式

[0551] 本文提供的化合物通常以药物组合物的形式施用。因此,本文还提供药物组合物,所述药物组合物含有一种或多种本文所述的化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体、立

体异构体的混合物或前药以及一种或多种药学上可接受的媒介物,所述媒介物选自载体、佐剂和赋形剂。适合的药学上可接受的媒介物可包括例如惰性固体稀释剂和填充剂、包括无菌水溶液和各种有机溶剂的稀释剂、渗透增强剂、增溶剂和佐剂。此类组合物以药物领域内熟知的方式制备。例如,参见Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 第17版(1985);和Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 第3版(G.S. Banker和C.T. Rhodes编辑)。

[0552] 药物组合物可以单一剂量或多个剂量施用。药物组合物可通过各种方法,包括例如直肠、经颊、鼻内和经皮途径施用。在某些实施方案中,药物组合物可通过动脉内注射、静脉内、腹膜内、胃肠外、肌内、皮下、经口、局部或以吸入物形式施用。

[0553] 一种施用方式是胃肠外,例如通过注射。可并入本文所述的药物组合物以供通过注射施用的形式包括例如具有芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油的水性或油性悬浮液或乳液,以及酞剂、甘露醇、右旋糖或无菌水溶液和类似药物媒介物。

[0554] 经口施用可以是本文所述的化合物的另一施用途径。施用可经由例如胶囊或肠溶包衣片剂。在制备包含至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药的药物组合物中,通常将活性成分用赋形剂稀释和/或包封于载体中,使得可呈胶囊、小药囊、纸或其他容器形式。当赋形剂用作稀释剂时,它可呈固体、半固体或液体材料形式,所述赋形剂充当活性成分的媒介物、载体或介质。因此,所述组合物可呈片剂、丸剂、粉末、锭剂、小药囊、扁囊剂、酞剂、悬浮液、乳液、溶液、糖浆、气溶胶(呈固体形式或于液体介质中)、含有(例如)高达10重量%活性化合物的软膏剂、软和硬明胶胶囊、无菌可注射溶液和无菌包装粉末形式。

[0555] 适合赋形剂的一些实例包括例如乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、无菌水、糖浆和甲基纤维素。制剂可另外包含润滑剂,如滑石、硬脂酸镁和矿物油;润湿剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂,如苯甲酸甲酯和苯甲酸丙基羟基酯;甜味剂;以及调味剂。

[0556] 可通过采用本领域已知的程序配制包含至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药的组合物,以便在施用至受试者后提供活性成分的快速、持续或延迟释放。经口施用的控制释放药物递送系统包括渗透泵系统和含有聚合物涂布的储罐或药物-聚合物基质制剂的溶解系统。用于本文公开的方法中的另一制剂采用经皮递送装置(“贴片”)。此类经皮贴片可用于以受控量提供本文所述的化合物的连续或不连续输注。用于递送药剂的经皮贴剂的构建和使用为本领域熟知。此类贴片可被构建用于药剂的连续、脉冲式或按需(on demand)递送。

[0557] 对于制备固体组合物(如片剂),可将主要活性成分与药物赋形剂混合以形成含有本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、立体异构体、立体异构体的混合物或前药的均质混合物的固体预配制组合物。在提及这些预配制组合物呈均质时,活性成分可均匀地分散在整个组合物中,以使得可容易地将组合物细分成同样有效的单位剂型,如片剂、丸剂和胶囊。

[0558] 本文所述的化合物的片剂或丸剂可包衣或以其他方式混配以提供得到延长作用的优点的剂型,或保护免受胃的酸条件影响。举例而言,片剂或丸剂可包括内部剂量组分和外部剂量组分,后者呈位于前者之上的包膜形式。两种组分可由肠溶层分开,所述肠溶层用

于抵抗胃中的崩解并且允许内部组分完整进入十二指肠或延迟释放。多种材料可用于此类肠溶层或包衣,此类材料包括许多聚合酸以及聚合酸与诸如虫胶、十六醇和乙酸纤维素的材料的混合物。

[0559] 供吸入或吹入用的组合物可包括于药学上可接受的水性或有机溶剂或它们的混合物中的溶液和悬浮液以及粉末。液体或固体组合物可含有如本文所述的适合的药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,组合物通过经口或鼻呼吸途径施用以达成局部或全身性作用。在其他实施方案中,药学上可接受的溶剂中的组合物可通过使用惰性气体雾化。雾化溶液可从雾化装置直接吸入或者可将雾化装置附接至面罩或间歇式正压呼吸机。溶液、悬浮液或粉末组合物可从以适当方式递送制剂的装置优选经口或经鼻施用。

[0560] 6. 给药

[0561] 针对任一特定受试者的本申请的化合物的具体剂量值将取决于各种因素,包括所采用具体化合物的活性、年龄、体重、整体健康状况、性别、饮食、施用时间、施用途径和排泄速率、药物组合以及经历疗法的受试者的特定疾病的严重程度。举例而言,剂量可表示为每公斤受试者体重的本文所述的化合物的毫克数(mg/kg)。介于约0.1mg/kg与150mg/kg之间的剂量可以是适当的。在一些实施方案中,约0.1和100mg/kg可以是适当的。在其他实施方案中,介于0.5mg/kg与60mg/kg之间的剂量可以是适当的。在一些实施方案中,约0.0001至约100mg/kg体重/天、约0.001至约50mg化合物/kg体重或约0.01至约10mg化合物/kg体重的剂量可以是适当的。例如当在儿童和成年人中使用药物时或当将非人受试者(如狗)中的有效剂量转化成适于人受试者的剂量时,在调节大小广泛不等的受试者之间的剂量时,根据受试者的体重进行标准化是特别有用的。

[0562] 7. 化合物的合成

[0563] 化合物可使用本文公开的方法及其常规修改制备,鉴于本文中的公开内容和本领域熟知的方法将清除所述常规修改。除了本文教义外,可使用常规且熟知的合成方法。本文所述的典型化合物的合成可如以下实施例所述完成。如果可用,则试剂和起始材料可从例如Sigma Aldrich或其他化学供应商商业购得。

[0564] 应了解,如果给出典型或优选过程条件(即,反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等),则除非另有说明,否则还可使用其他过程条件。最佳反应条件可随所用的特定反应物或溶剂变化,但此类条件可由本领域技术人员通过常规优化程序来确定。

[0565] 另外,可能需要常规保护基团(“PG”)以保护某些官能团免于经历不期望的反应。各种官能团的适合保护基团以及用于保护和去保护特定官能团的适合条件是本领域熟知的。举例而言,各种保护基团描述于Wuts, P.G.M., Greene, T.W., 和Greene, T.W. (2006) .Greene's protective groups in organic synthesis. Hoboken, N.J., Wiley-Interscience以及其中引用的参考文献中。举例而言,醇(如羟基)的保护基团包括甲硅烷基醚(包括三甲基甲硅烷基(TMS)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、三-异丙基甲硅烷基氧基甲基(TOM)和三异丙基甲硅烷基(TIPS)醚),其可通过酸或氟离子(如NaF、TBAF(四-正丁基氟化铵)、HF-Py或HF-NEt₃)移除。醇的其他保护基团包括通过酸或碱移除的乙酰基、通过酸或碱移除的苯甲酰基、通过氢化移除的苄基、通过酸移除的甲氧基乙氧基甲基醚、通过酸移除的二甲氧基三苯甲基、通过酸移除的甲氧基甲基醚、通过酸移除的四氢吡喃基或四氢呋喃基和通过酸移除的三苯甲基。胺的保护基团的实例包括通过氢解移除的苄氧羰基、通

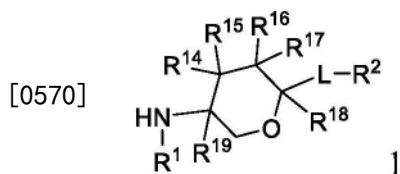
过氢解移除的对甲氧基苄基羰基、通过浓强酸(如HCl或CF₃COOH)或通过加热至高于约80℃移除的叔丁基氧基羰基、通过碱(如哌啶)移除的9-苄基甲基氧基羰基、通过用碱处理移除的乙酰基、通过用碱处理移除的苯甲酰基、通过氢解移除的苄基、通过酸和轻微加热移除的氨基甲酸酯、通过氢解移除的对甲氧基苄基、通过氢解移除的3,4-二甲氧基苄基、通过硝酸铈(IV)铵移除的对甲氧基苄基、通过浓酸(如HBr或H₂SO₄)和强还原剂(液氨中的钠或萘合钠(sodium naphthalenide))移除的甲苯磺酰基、通过在乙酸存在下Zn插入移除的troc(氯甲酸三氯乙酯)和通过碘化钐或三丁基氢化锡移除的磺酰胺(Nosyl和Nps)。

[0566] 此外,本公开的化合物可含有一个或多个手性中心。因此,如果需要,此类化合物可制备或分离为纯立体异构体,即,为单独对映异构体或非对映异构体,或为立体异构体富集的混合物。除非另外指明,否则所有此类立体异构体(和富集的混合物)都包括于本公开的范围内。纯立体异构体(或富集的混合物)可使用例如本领域熟知的光学活性起始材料或立体选择性试剂来制备。或者,此类化合物的外消旋混合物可使用例如手性柱色谱法、手性拆分剂等来分离。

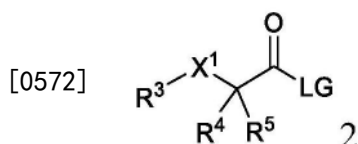
[0567] 以下反应的起始材料是广泛已知的化合物或可通过已知程序或其明显修改来制备。举例而言,许多起始材料可从商业供应商(如Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance, California, USA)、Emka-Chemce或Sigma (St. Louis, Missouri, USA))获得。其他起始材料可通过以下标准参考文本中所述的程序或其明显修改制备:如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,第1-15卷(John Wiley, and Sons, 1991);Rodd's Chemistry of Carbon Compounds,第1-5卷和增刊(Elsevier Science Publishers, 1989)organic Reactions,第1-40卷(John Wiley, and Sons, 1991),March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 第5版, 2001)和Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers公司, 1989)。

[0568] 一般合成

[0569] 在某些实施方案中,提供制备式I的化合物的方法,所述包括使式1的化合物:



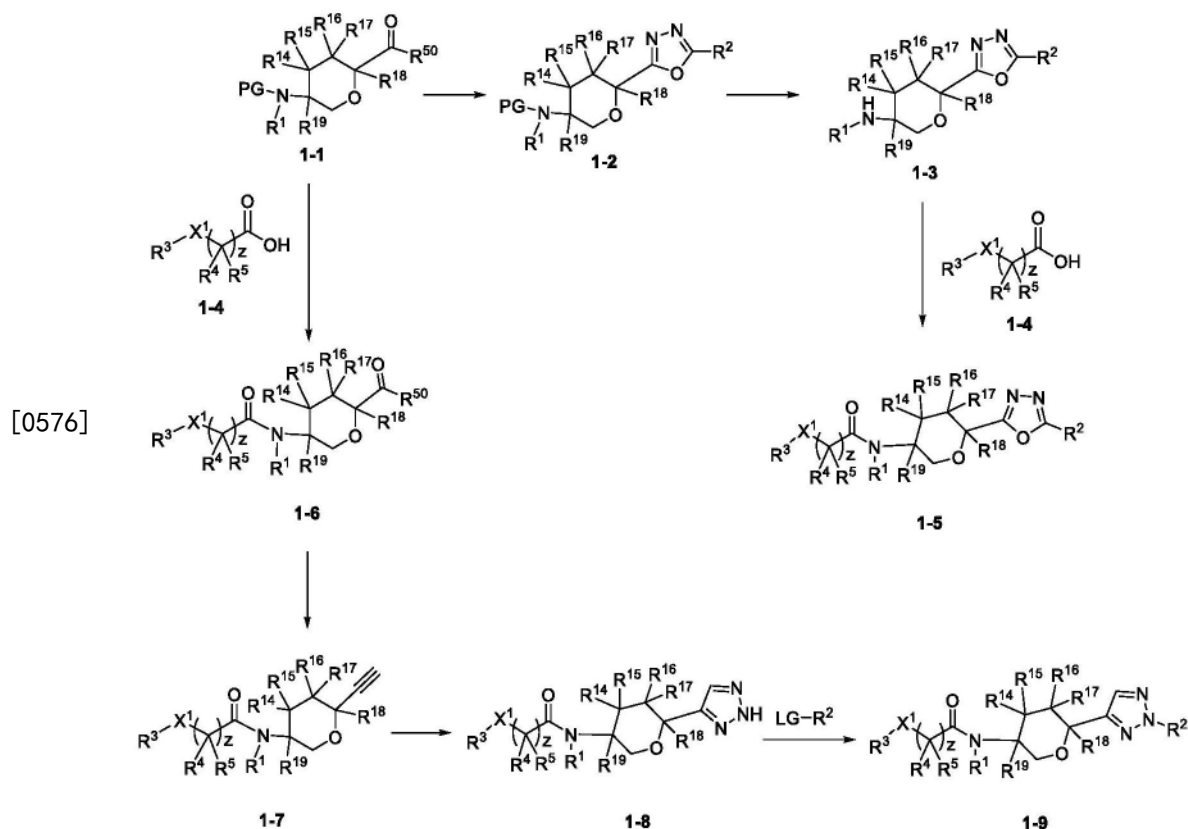
[0571] 与式2的化合物:



[0573] 在适于提供式I的化合物的条件下偶联,其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹和X¹如本文所定义,LG是离去基团(例如,-OH、C₁₋₆烷氧基或卤基)。

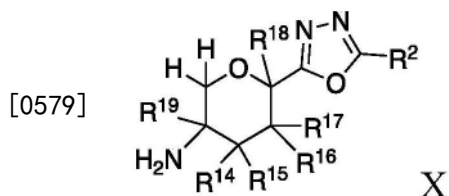
[0574] 方案I中所示的以下反应阐述可用于合成本文公开的化合物的一般方法。在方案I中,z、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹和X¹如本文所定义,R⁵⁰是氢或离去基团,PG是保护基团,并且LG是离去基团(例如,C₁₋₆烷氧基或卤基)。

[0575] 方案I



[0577] 参照方案I,化合物1-2可通过以下方式制备:使化合物1-1(其中 R^{50} 是 $-NHNH_2$)与适合试剂在环形成反应条件下与适合取代的羧酸反应,以提供噁二唑1-2。化合物1-2的去保护提供化合物1-3,随后与适合取代的式1-4化合物偶联以提供化合物1-5。式I的化合物(其中L是三唑)可从化合物1-1(其中 R^{50} 是氢)制备。使化合物1-1去保护和与化合物1-4在标准酰胺键形成反应条件下偶联提供化合物1-6。偶联通常采用适合的试剂,如碳二亚胺(例如, N,N' -二环己基碳二亚胺(DCC)、 N,N' -二环戊基碳二亚胺、 N,N' -二异丙基碳二亚胺(DIC)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC)、 N -叔丁基- N -甲基碳二亚胺(BMC)、 N -叔丁基- N -乙基碳二亚胺(BEC)、1,3-双(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基)碳二亚胺(BDDC)等)、酸酐(例如,对称、混合或环酐)、活化酯(例如,苯基活化酯衍生物、对异羟肟活化酯、六氟丙酮(HFA)等)、酰基吡咯(使用CDI的酰基咪唑、酰基苯并三唑等)、酰基叠氮化物、酰基卤、磷盐(HOBt、PyBOP、HOAt等)、铵/脲鎓盐(例如,四甲基铵盐、双吡咯烷酮基铵盐、双哌啶子基铵盐、咪唑脲鎓盐、嘧啶脲鎓盐、衍生自 N,N,N' -三甲基- N' -苯基脲的脲鎓盐、基于吗啉代的铵/脲鎓偶联剂、铈酸盐脲鎓盐等)、有机磷试剂(例如,次膦酸和磷酸衍生物,如丙基膦酸酐)、有机硫试剂(例如,磺酸衍生物)、三嗪偶联剂(例如,2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓氯化物、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓四氟硼酸盐等)、吡啶鎓偶联试剂(例如,Mukaiyama氏试剂、吡啶鎓四氟硼酸盐偶联试剂等)等(参见,例如El-Faham,等人,Chem.Rev.,2011,111(11):6557-6602;Han等人Tetrahedron,2004,60:2447-2467)。化合物1-6转化成乙炔中间体1-7允许使用标准点击化学反应条件形成三唑。可在标准偶联反应条件下用 R^2 部分官能化三唑1-8,以提供化合物1-9。

[0578] 还提供式X的化合物:



[0580] 或其盐、同位素富集类似物、立体异构体或立体异构体的混合物,其中:

[0581] R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立地是氢、卤基、氰基、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基,或者 R^{14} 和 R^{16} 与它们所连接的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基,或者 R^{14} 和 R^{15} 与它们所连接的碳原子一起形成 $C=O$,或者 R^{16} 和 R^{17} 与它们所连接的碳原子一起形成 $C=O$;

[0582] R^{18} 和 R^{19} 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基,或者 R^{18} 和 R^{19} 一起形成任选地被一至六个 R^{10} 取代的 C_{1-3} 亚烷基桥;

[0583] R^2 是 C_{1-12} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,所述 C_{1-12} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代;

[0584] R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立地是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$ 或 $-S(O)_{1-2}NR^{20}$,其中 R^6 、 R^7 和 R^8 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个 R^{12} 取代;

[0585] 或者 R^6 、 R^7 和 R^8 中的两者与它们所连接的原子一起形成独立地任选地被一个或多个卤基、氧代基或 C_{1-12} 烷基取代的杂环基,所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代;

[0586] 每个 R^{10} 独立地是卤基、羟基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

[0587] 每个 R^{11} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 或 $-NR^6C(O)OR^7$,其中 R^{11} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个 R^{12} 取代;

[0588] 每个 R^{12} 独立地是卤基、氰基、硝基、氧代基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 或 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$,其中 R^{12} 的每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个卤基或 C_{1-12} 烷基取代,所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代;

[0589] 每个 R^{20} 和 R^{21} 独立地是氢或独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基;

[0590] 或者 R^{20} 和 R^{21} 与它们所连接的原子一起形成杂环基,所述杂环基独立地任选地被一个或多个卤基或 C_{1-12} 烷基取代,所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代;并且

[0591] 每个 R^{30} 和 R^{31} 独立地是氢或独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、羟基或氨基取代的 C_{1-12} 烷基;并且

[0592] 或者 R^{30} 和 R^{31} 与它们所连接的原子一起形成杂环基,所述杂环基独立地任选地被一个或多个卤基或 C_{1-12} 烷基取代,所述 C_{1-12} 烷基独立地任选地被一个或多个氧代基、卤基、

羟基或氨基取代。

[0593] 在某些实施方案中, R^2 是任选地被一个或多个 R^{11} 取代的 C_{3-10} 环烷基;

[0594] R^{14} 和 R^{15} 独立地是氢或卤基;

[0595] R^{16} 和 R^{17} 是氢;

[0596] R^{18} 和 R^{19} 是氢; 并且

[0597] 每个 R^{11} 独立地是氟基、氯基、溴基、甲基、三氟甲氧基甲基或三氟甲基。

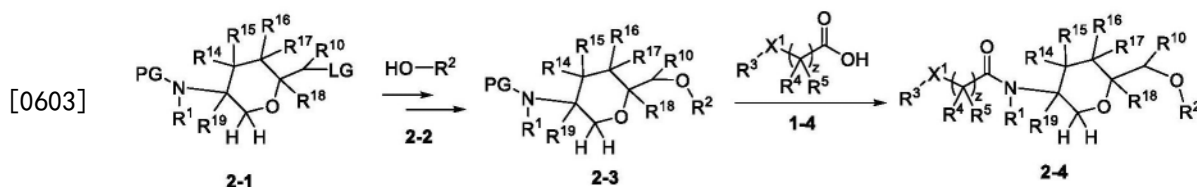
[0598] 在某些实施方案中, R^2 是 3-(三氟甲氧基) 环丁基;

[0599] R^{14} 和 R^{15} 独立地是氢或氟基; 并且

[0600] R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 是氢。

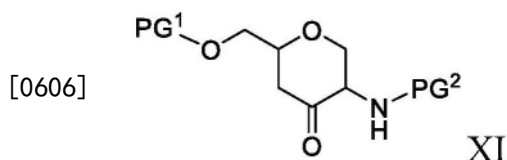
[0601] 方案II中所示的以下反应阐述可用于合成本文公开的化合物的另一种一般方法, 其中L是任选取代的杂亚烷基。在方案II中, z 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 X^1 如本文所定义, LG是离去基团, PG是保护基团, 并且LG是离去基团 (例如, C_{1-6} 烷氧基或卤基)。

[0602] 方案II



[0604] 参照方案II, 化合物1-2可通过以下方式制备: 使化合物2-1 (其中LG是离去基团, 或具有 R^{10} , 是离去基团的一部分 (例如和环氧化物)) 与适合取代的式2-2化合物在适合反应条件下反应, 以提供2-3。使化合物2-3去保护, 随后与适合取代的式1-4化合物在如上文所述的标准酰胺键形成反应条件下偶联, 以提供化合物2-4。

[0605] 还提供式XI的化合物:



[0607] 或其盐、同位素富集类似物、立体异构体或立体异构体的混合物, 其中每个 PG^1 和 PG^2 各自独立地是保护基团。

[0608] 在某些实施方案中, PG^1 是三甲基甲硅烷基 (TMS)、叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBDMS)、三-异丙基甲硅烷基氧基甲基 (TOM)、三异丙基甲硅烷基 (TIPS)、乙酰基、苯甲酰基、苄基、甲氧基乙氧基甲基、二甲氧基三苯甲基、甲氧基甲基、四氢吡喃基、四氢呋喃基或三苯甲基; 并且 PG^2 是苄氧羰基、对甲氧基苄基羰基、叔丁基氧基羰基、9-苄基甲基氧基羰基、乙酰基、苯甲酰基、苄基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、对甲氧基苄基、甲苯磺酰基、troc (氯甲酸三氯乙酯)、2-硝基苯磺酰基 (nosyl) 或 2-硝基苯基硫烷基 (nps), 或与它们所连接的氮原子一起形成N-氨基甲酰基。

[0609] 在某些实施方案中, PG^1 是叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBDMS), 并且 PG^2 是叔丁基氧基羰基。

[0610] 适当起始材料和试剂 (即, 二胺、酯和酸) 可购得或通过本领域技术人员已知的方

法制备。

[0611] 实施例

[0612] 包括以下实施例以展现本公开的具体实施方案。本领域技术人员应了解,以下实施例中公开的技术表示在本公开的实践中充分起作用的技术,并且因此可认为构成其实践的具体方式。然而,鉴于本公开,那些本领域技术人员应了解,可在不背离本公开的精神和范围的情况下对所公开的具体实施方案作出多种改变并且仍获得相同或类似结果。

[0613] 一般实验方法

[0614] 所用的所有溶剂都可商购且不经进一步纯化即使用。反应通常使用无水溶剂在氮的惰性气氛下运行。

[0615] NMR光谱法:使用配备有以300MHz操作的BBFO 300MHz探针的Bruker Avance III或以下仪器中的一者实施¹H核磁共振(NMR)光谱法:配备有探针DUAL 400MHz S1的Bruker Avance 400仪器、配备有探针6S1 400MHz 5mm ¹H-¹³C ID的Bruker Avance 400仪器、具有配备有Broadband BBFO 5mm直接探针的nanobay的Bruker Avance III 400仪器、配备有都以400MHz操作的Bruker 400BB0探针的Bruker Mercury Plus 400NMR光谱仪。所有氘化溶剂通常都含有0.03%至0.05% v/v四甲基硅烷,其用作参照信号(针对¹H和¹³C两者设定于 δ 0.00)。在某些情况下,除非另有说明,否则在大约室温下使用以400MHz操作的Bruker Avance 400仪器使用所述溶剂实施¹H核磁共振(NMR)光谱法。在所有情况下,NMR数据与所提出结构一致。特征性化学位移(δ)以百万份数使用主峰的名称的常规缩写给出:例如s,单峰;d,双重峰;t,三重峰;q,四重峰;dd,双二重峰;dt,双三重峰;br,宽峰;m,多重峰。

[0616] 薄层色谱法:在使用薄层色谱法(TLC)的情况下,其是指使用硅胶F254(Merck)板的硅胶TLC,R_f是TLC板上化合物经过的距离除以溶剂经过的距离。使用自动快速色谱法系统在硅胶筒上或在反相色谱法的情况下在C18筒上实施柱色谱法。或者,在来自Mancherey-Nagel的Alugram®(硅胶60F254)上实施薄层色谱法(TLC)且通常使用UV以可视化斑点。在一些情况下还采用其他可视化方法。在这些情况下,利用碘(通过向10g硅胶中添加大约1g I₂并充分混合来生成)、茚三酮(ninhydrin)(可从Aldrich商业购得)或Magic Stain(通过将25g (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O、5g (NH₄)₂Ce(IV)(NO₃)₆在450mL水和50mL浓H₂SO₄中充分混合来生成)使TLC板显影以使化合物可视化。

[0617] 液相色谱法-质谱和HPLC分析:在具有光电二极管阵列检测器和Luna-C18(2) 2.0×50mm(5 μ m柱)的Shimadzu 20AB HPLC系统上实施HPLC分析,流速为1.2mL/min,利用梯度溶剂流动相A(MPA,H₂O+0.037% (v/v) TFA):流动相B(MPB,ACN+0.018% (v/v) TFA)(0.01分钟,10%MPB;4分钟,80%MPB;4.9分钟,80%MPB;4.92分钟,10%MPB;5.5分钟,10%MPB)。在220和254nm下检测LCMS或使用蒸发光散射(ELSD)检测以及正性电喷雾离子化(MS)。通过酸性或中性条件实施半制备型HPLC。酸性:Luna C18 100×30mm,5 μ m;MPA:HCl/H₂O=0.04%或甲酸/H₂O=0.2% (v/v);MPB:ACN。中性:Waters Xbridge 150×25,5 μ m;MPA:10mM H₂O中的NH₄HCO₃;MPB:ACN。两种条件的梯度:在12分钟内10%MPB至80%MPB,流速为20mL/min,然后100%MPB经2分钟,10%MPB经2分钟,UV检测器。在具有UV/Vis检测器和一系列手性柱(包括AD-3、AS-H、OJ-3、OD-3、AY-3和IC-3,4.6×100mm,3 μ m柱)的Thar分析型SFC系统上实施SFC分析,流速为4mL/min,利用梯度溶剂流动相A(MPA,CO₂):流动相B(MPB,MeOH+0.05% (v/v) IPAm)(0.01分钟,10%MPB;3分钟,40%MPB;3.5分钟,40%MPB;3.56-5分钟,10%MPB)。在

具有UV/Vis检测器和一系列手性制备型柱(包括AD-H、AS-H、OJ-H、OD-H、AY-H和IC-H, $30 \times 250\text{mm}$, $5\mu\text{m}$ 柱)的Thar 80制备型SFC系统上实施制备型SFC,流速为 $65\text{mL}/\text{min}$,利用梯度溶剂流动相A(MPA, CO_2):流动相B(MPB, $\text{MeOH}+0.1\%$ (v/v) $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$) (0.01分钟, 10%MPB; 5分钟, 40%MPB; 6分钟, 40%MPB; 6.1-10分钟, 10%MPB)。还使用配备有PDA检测器且耦联至以交替正性和负性电喷雾离子化模式操作的Waters单四极杆质谱仪的UPLC-MS Acquity™是统收集LC-MS数据。所用柱是Cortecs UPLC C18, $1.6\mu\text{m}$, $2.1 \times 50\text{mm}$ 。应用线性梯度,以95%A(A:水中的0.1%甲酸)开始且以95%B(B:MeCN中的0.1%甲酸)结束,经2.0分钟,总运行时间为2.5分钟。柱温度是在 40°C ,并且流速为 $0.8\text{mL}/\text{min}$ 。

[0618] 一般程序A, T3P偶联:向含有DMF (0.1M) 中的胺(1当量)和羧酸(1.5当量)的烧瓶中添加N-甲基咪唑、二异丙基乙胺或三乙胺(3.0-5.0当量),随后添加T3P溶液(1-丙烷膦酸酐溶液)(1.5-3.0当量, 50%, 于EtOAc中)。将所得反应混合物在室温下搅拌4小时,此时添加1M NaOH溶液,随后添加EtOAc。分离各层,并且用EtOAc (3x) 萃取水层。将合并的有机层经无水 MgSO_4 干燥,过滤且在减压下浓缩。采用二氧化硅快速色谱法纯化粗制反应混合物以提供所需产物。

[0619] 一般程序B, 酰肼形成:向甲酯(1当量)于EtOH (0.25-0.1M) 中的悬浮液中添加水合肼(3-5当量)且将反应混合物于 90°C 下加热过夜。将反应混合物冷却至室温,经常引起产物从溶液中结晶出。通过移除上清液收集这种固体。如果产物不结晶,则浓缩溶液,并且粗产物足够纯以用于后续步骤。

[0620] 一般程序C, 噁二唑形成:向酰肼(1当量)和羧酸(1.5当量)于EtOAc (0.1M) 中的溶液中添加 NEt_3 (5当量),随后添加T3P溶液(3当量)。将所得反应混合物于 100°C 下在密封小瓶中加热过夜。将反应混合物用饱和 NaHCO_3 溶液和EtOAc稀释。分离各层且用EtOAc (3x) 萃取水层。将合并的有机层经无水 MgSO_4 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。

[0621] 中间体1

[0622] N-[(3R,6S)-6-甲酰基四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯:在 0°C 下在 N_2 下向N-[(3R,6S)-6-(羟基甲基)四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯(4.0g, 17.3mmol)于DCM (40mL) 中的混合物中添加戴斯-马丁高碘烷(8.07g, 19.0mmol)且将混合物在 25°C 下搅拌15小时。将反应混合物用饱和 NaHCO_3 稀释且过滤。将水相用EtOAc ($3 \times 10\text{mL}$) 萃取,将合并的有机相用盐水(5mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且在减压下浓缩,以提供N-[(3R,6S)-6-甲酰基四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9.58-9.77 (m, 1H), 4.41 (br s, 1H), 4.14-4.21 (m, 1H), 3.73 (dd, $J=10.79, 2.89\text{Hz}$, 1H), 3.15 (br t, $J=10.35\text{Hz}$, 1H), 2.09-2.17 (m, 1H), 1.98 (br dd, $J=13.49, 3.20\text{Hz}$, 1H), 1.51-1.63 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.33-1.41 (m, 1H), 1.33-1.41 (m, 1H)。

[0623] N-[(3R,6S)-6-乙炔基四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯:在 25°C 下在 N_2 下向N-[(3R,6S)-6-甲酰基四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯(4.05g, 17.7mmol)于MeOH (50mL) 中的混合物中添加1-重氮基-1-二甲氧基磷酰基-丙-2-酮(4.75g, 24.7mmol)和 K_2CO_3 (7.32g, 53.0mmol)。将混合物在 25°C 下搅拌5小时且用水(50mL)和EtOAc (50mL) 稀释。分离各层且用EtOAc ($3 \times 20\text{mL}$) 萃取水相。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。使用硅胶柱色谱法(PE:MTBE=20:1至5:1)纯化残余物,以产生N-[(3R,

6S)-6-乙炔基四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 4.78 (br s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.13 (dd, J=11.48, 3.07Hz, 1H), 3.70 (br d, J=10.42Hz, 1H), 3.34 (br d, J=4.77Hz, 1H), 2.44-2.54 (m, 1H), 1.97-2.16 (m, 2H), 1.53-1.77 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

[0624] N-[(3R,6S)-6-(2H-三唑-4-基)四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯:在室温下向N-[(3R,6S)-6-乙炔基四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯(1.3g, 5.77mmol)于DMF (15.0mL)和MeOH (3.0mL)中的混合物中添加CuI (55mg, 0.288mmol), 随后添加TMSN₃ (997mg, 8.66mmol)且将所得混合物加热至100℃并保持15小时。将反应混合物用水(30mL)和EtOAc (30mL)稀释。分离各层且用EtOAc (3×10mL)萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水(3×5mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE:MTBE=10:1至1:1)纯化残余物, 以提供N-[(3R,6S)-6-(2H-三唑-4-基)四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯。LC-MS: m/z=213.1 [M-55]⁺

[0625] N-[(3R,6S)-6-[2-(3-氧代环丁基)三唑-4-基]四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯和N-[(3R,6S)-6-[1-(3-氧代环丁基)三唑-4-基]四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯:在-20℃下向N-[(3R,6S)-6-(2H-三唑-4-基)四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯(1.5g, 5.59mmol)于DMF (10mL)中的混合物中添加Cs₂CO₃ (1.82g, 5.59mmol)和3-溴环丁酮(833mg, 5.59mmol)且将所得混合物在-20℃下搅拌2小时。将反应混合物倾倒入冰水(40mL)和EtOAc (25mL)中。分离各层且用EtOAc (3×10mL)萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水(2×5mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩, 以提供N-[(3R,6S)-6-[2-(3-氧代环丁基)三唑-4-基]四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯与N-[(3R,6S)-6-[1-(3-氧代环丁基)三唑-4-基]四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯的混合物(2.28g, 粗制)。

[0626] N-[(3R,6S)-6-[2-(3-顺式-羟基环丁基)三唑-4-基]四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯和N-[(3R,6S)-6-[1-(3-顺式-羟基环丁基)三唑-4-基]四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯:向在-20℃下N-[(3R,6S)-6-[2-(3-氧代环丁基)三唑-4-基]四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯和N-[(3R,6S)-6-[1-(3-氧代环丁基)三唑-4-基]四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯(2.28g, 6.78mmol)于MeOH (30mL)中的混合物中添加NaBH₄ (513mg, 13.6mmol)且将混合物在-20℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(30mL)稀释, 搅拌10分钟且在减压下移除挥发性有机物。用EtOAc (3×10mL)萃取水相, 将合并的有机相用盐水(5mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc=10:1至0:1)纯化残余物, 以提供N-[(3R,6S)-6-[2-(3-顺式-羟基环丁基)三唑-4-基]四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯和N-[(3R,6S)-6-[1-(3-顺式-羟基环丁基)三唑-4-基]四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0627] 中间体2

[0628] 1-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氧杂双环[2.2.2]辛烷-4-甲酸:将N-(4-甲酰基-3-氧杂双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯(500mg, 2.0mmol)溶解于MeCN (13mL)中, 随后在N₂下添加水(13.1mL)和(二乙酰氧基碘)苯(1.3g, 3.9mmol)。然后在0℃下添加TEMPO (61mg, 0.39mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌8小时且然后添加额外(二乙酰氧基碘)苯(1.3g, 3.9mmol)且使反应搅拌过夜。通过添加1M NaOH (30mL)淬灭反应且然后过滤并用EtOAc (3×15mL)萃取。然后将水层酸化至pH 1-2且用EtOAc (5×15mL)萃取。将这些合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩, 以提供产物。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 4.40-4.38 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.23-2.09 (m, 6H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

[0629] 中间体3

[0630] 3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷甲酸甲酯:在0℃下在N₂下向3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷甲酸(6.0g, 32.6mmol)于THF(48mL)和MeOH(12mL)中的溶液中逐滴添加TMSCHN₂溶液(40.7mL)。将反应混合物在25℃下搅拌3小时。将反应混合物用AcOH(3mL)淬灭,用H₂O(30mL)稀释,并且用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机物用饱和NaHCO₃(2×30mL)、盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物。

[0631] 3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷碳酰肼:在25℃下在N₂下向3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷甲酸甲酯(4.3g, 21.7mmol)于二噁烷(50mL)中的溶液中一次性添加NH₂NH₂·H₂O(21.7g, 434.0mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌12小时。将反应混合物冷却且然后通过添加H₂O(30mL)淬灭并用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机物用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ6.75(br s, 1H), 4.52-4.64(m, 1H), 3.92(br s, 2H), 2.54-2.61(m, 4H), 2.42-2.53(m, 1H)。

[0632] 中间体4

[0633] 3-顺式-羟基环丁烷甲酸叔丁酯:在-30℃下在N₂下经2小时向3-氧代环丁烷甲酸叔丁酯(70.0g, 411mmol)于MeOH(700mL)中的混合物中添加NaBH₄(15.6g, 411mmol)。将反应混合物在-30℃下搅拌0.5小时。通过在0℃下经30分钟缓慢添加冰与饱和NH₄Cl水溶液(700mL)淬灭反应混合物。在减压下浓缩反应混合物以留下水相,将所述水相用EtOAc(3×300mL)萃取。将合并的有机物用盐水(300mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且浓缩。提供偏好顺式-产物的非对映异构体的混合物。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ4.23-4.04(m, 1H), 2.79(br s, 1H), 2.60-2.43(m, 3H), 2.14-2.05(m, 2H), 1.43(s, 9H)。

[0634] 3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷甲酸叔丁酯:在N₂下向配备有搅拌棒且用锡箔纸覆盖的水浴中的反应烧瓶中添加AgOTf(134.3g, 523mmol)、Selectfluor(92.6g, 261mmol)、KF(40.5g, 697mmol)和3-顺式-羟基环丁烷甲酸叔丁酯(30.0g, 174mmol)。然后向水浴中的反应烧瓶中连续逐滴添加EtOAc(1000mL)、2-氟吡啶(50.7g, 523mmol)和TMSCF₃(74.3g, 523mmol),同时保持内部温度低于30℃。将反应混合物在25℃下搅拌12小时。通过二氧化硅塞过滤反应混合物且在减压下浓缩滤液。将残余物用MTBE(800mL)洗涤且过滤。将滤液用1N CuSO₄水溶液(3×300mL)洗涤且将有机物经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ4.60-4.48(m, 1H), 2.69-2.53(m, 3H), 2.52-2.37(m, 2H), 1.46(s, 9H)。

[0635] 3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷甲酸:向3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷甲酸叔丁酯(24.0g, 100.0mmol)于DCM(250mL)中的溶液中添加TFA(77.0g, 675mmol)。将反应混合物在40℃下搅拌2小时。在减压下浓缩反应混合物。将残余物溶解于DCM(50mL)中,用H₂O(3×30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ12.39(s, 1H), 4.74(quin, J=7.44Hz, 1H), 2.76-2.64(m, 1H), 2.63-2.53(m, 2H), 2.33-2.21(m, 2H)。

[0636] 中间体5

[0637] 3-顺式-(苄氧基)环丁醇:在-30℃下在N₂下经2小时向3-苄氧基环丁酮(100.0g, 567mmol)于MeOH(1000mL)中的混合物中添加NaBH₄(21.5g, 567mmol)。将反应混合物在-30℃下搅拌0.5小时。通过在0℃下经0.5小时缓慢添加冰和饱和NH₄Cl水溶液(600mL)淬灭反应混合物。在减压下浓缩反应混合物以留下水相,将所述水相用EtOAc(3×200mL)萃取。将

合并的有机物用盐水(200mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。非对映异构体的混合物偏好顺式-产物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.18 (m, 5H), 4.35 (s, 2H), 3.83 (quin, $J=7.17\text{Hz}$, 1H), 3.56 (quin, $J=6.95\text{Hz}$, 1H), 2.69-2.60 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H)。

[0638] 2-(3-顺式-(苄氧基)环丁氧基)乙酸叔丁酯:向3-顺式-(苄氧基)环丁醇(19.7g, 110mmol)、2-溴乙酸叔丁酯(32.3g, 165mmol)、四丁基硫酸氢铵(1.9g, 5.5mmol)和水(10mL)于甲苯(400mL)中的混合物中添加水(120mL)中的NaOH(66.3g, 1.6mol)。将反应混合物在25℃下搅拌4小时。通过添加冰水(120mL)淬灭反应混合物且用MTBE(3×50mL)萃取。将合并的有机物用盐水(100mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且在减压下浓缩,以提供偏好顺式-产物的非对映异构体的混合物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.27 (m, 5H), 4.42 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 2.65 (dtd, $J=9.26, 6.28, 6.28, 3.31\text{Hz}$, 2H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

[0639] 2-(3-顺式-羟基环丁氧基)乙酸叔丁酯:在 N_2 下向2-(3-顺式-(苄氧基)环丁氧基)乙酸叔丁酯(27.0g, 92.4mmol)于MeOH(350mL)中的溶液中添加Pd/C(3.0g, 10%碳载钯)。将反应混合物在真空中脱气,用 H_2 吹扫三次,并且在50℃下在 H_2 (50psi)下搅拌12小时。过滤反应混合物且在减压下浓缩。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 3.94-3.89 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.67 (quin, $J=6.89\text{Hz}$, 1H), 2.78-2.69 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.80 (br d, $J=6.39\text{Hz}$, 1H), 1.47 (s, 9H)。

[0640] 2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酸叔丁酯:在 N_2 下向配备有搅拌棒且用锡箔纸覆盖的水浴中的反应烧瓶中添加AgOTf(57.2g, 222mmol)、Selectfluor(39.4g, 111mmol)、KF(17.2g, 297mmol)和2-(3-顺式-羟基环丁氧基)乙酸叔丁酯(15.0g, 74.2mmol)。且然后依序逐滴添加EtOAc(600mL)、2-氟吡啶(21.6g, 222mmol)和 TMSCF_3 (31.6g, 222mmol),同时使用水浴保持内部温度低于30℃。将反应混合物在25℃下搅拌12小时。通过二氧化硅塞过滤反应混合物且在减压下浓缩滤液。将残余物用MTBE(800mL)洗涤且过滤。通过硅胶柱色谱法纯化残余物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 4.35-4.22 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.81-3.69 (m, 1H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.40-2.23 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

[0641] 2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酸:在 N_2 下向2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酸叔丁酯(11.5g, 42.6mmol)于DCM(100mL)中的溶液中添加TFA(30.8g, 270mmol)。将反应混合物在40℃下搅拌2小时。在减压下浓缩反应混合物。将残余物溶解于DCM(30mL)中,用 H_2O (3×30mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 4.26-4.19 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.73-3.70 (m, 1H), 2.77-2.74 (m, 2H), 2.27-2.24 (m, 2H)。

[0642] 中间体6

[0643] N-甲氧基-N-甲基-2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰胺:向2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酸(1.6g, 7.7mmol)于EtOAc(50mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(4.47mL, 25.7mmol),随后添加T3P(2.4g, 7.7mmol, 50%, 于EtOAc中)。将所得反应混合物搅拌10分钟且添加N,O-二甲基羟胺盐酸盐(500mg, 5.13mmol)。将反应混合物在23℃下搅拌4小时。将反应混合物通过添加饱和 NH_4Cl 淬灭且用EtOAc(3×25mL)萃取。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。粗制反应混合物足够纯且直接使用。 $^1\text{H-NMR}$

(400MHz, CDCl_3): δ 4.29 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.83 (td, $J=7.0, 1.1\text{Hz}$, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.83 (dtd, $J=9.8, 6.6, 3.2\text{Hz}$, 2H), 2.38-2.32 (m, 2H)。

[0644] 2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙醛:在 -78°C 下向N-甲氧基-N-甲基-2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰胺(100mg, 0.39mmol)于THF(3.9mL)中的冷却溶液中添加二异丁基氢化铝(0.78mL, 0.78mmol, 1M, 于己烷中)。将反应混合物在 -78°C 下搅拌2小时。通过添加无水EtOAc(1.0mL)和饱和 NH_4Cl 水溶液(3mL)淬灭反应混合物,并且然后从冷却浴中移出且搅拌15分钟。然后将反应混合物用水(20mL)稀释且用 Et_2O ($3\times 15\text{mL}$)萃取。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥,过滤且在减压下浓缩。粗制醛立即使用且不经进一步纯化。

[0645] 中间体7

[0646] 2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙醇:在 0°C 下向2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酸(300mg, 1.4mmol)于THF(3.5mL)中的溶液中添加 BH_3 (14.0mL, 14.0mmol, 1M, 于THF中)。将反应物在 0°C 下搅拌30分钟且然后在 23°C 下搅拌过夜。将反应混合物通过添加1N NaOH水溶液(12mL)淬灭。再搅拌30分钟后,将反应混合物用EtOAc(15mL)和水(10mL)稀释。然后分离有机层且用EtOAc($3\times 10\text{mL}$)萃取水层。然后将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。粗制无色油然后不经进一步纯化即用于接下来的转变。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 4.33(五重峰, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.76(t, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 3.70(td, $J=13.1, 6.5\text{Hz}$, 1H), 3.50-3.44(m, 2H), 2.82(dtd, $J=12.9, 6.4, 3.1\text{Hz}$, 2H), 2.29-2.22(m, 2H)。

[0647] 中间体8

[0648] 2-((三氟甲氧基)甲基)环丙烷甲酸乙酯:在室温下向AgOTf(11.23g, 43.70mmol)于EtOAc(80mL)中的溶液中添加1-(氯甲基)-4-氟-1,4-重氮基双环[2.2.2]辛烷;二四氟硼酸盐(7.74g, 21.85mmol)、KF(3.39g, 58.27mmol)和2-(羟基甲基)环丙烷甲酸乙酯(2.1g, 14.57mmol)。向此混合物中添加2-氟吡啶(4.24g, 43.70mmol)和三甲基(三氟甲基)硅烷(6.21g, 43.70mmol)且将所得悬浮液在室温下搅拌12小时。将反应混合物通过二氧化硅塞过滤且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc=100:1至5:1)纯化残余物,以提供2-((三氟甲氧基)甲基)环丙烷甲酸乙酯(顺式:反式=1:3)。

[0649] 2-((三氟甲氧基)甲基)环丙烷甲酸:在 0°C 下向2-((三氟甲氧基)甲基)环丙烷甲酸乙酯(0.86g, 4.05mmol)于THF(10mL)和 H_2O (10mL)中的溶液中添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (510mg, 12.16mmol)且将混合物温至室温且搅拌2小时。在减压下浓缩反应混合物,并且将残余物用 H_2O (20mL)和MTBE(10mL)稀释。分离各层,并且用MTBE($3\times 10\text{mL}$)萃取水层。通过添加2N HCl将水相调节至 $\text{pH}=1-2$ 且用DCM:MeOH($6\times 10\text{mL}$, $v:v=10:1$)进一步萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且在减压下浓缩,以提供2-((三氟甲氧基)甲基)环丙烷甲酸(顺式:反式=1:5)。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 4.31-3.78(m, 2H), 1.83-1.96(m, 1H), 1.68(dt, $J=8.54, 4.44\text{Hz}$, 1H), 1.34-1.42(m, 1H), 0.98-1.08(m, 1H)。

[0650] 中间体9

[0651] ((3S, 6S)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-氧代四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯:在 0°C 下向((3S, 4R, 6S)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-羟基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(7.5g, 20.7mmol)于DCM(150mL)中的溶液中逐份添加DMP(13.2g, 31.1mmol),并且将混合物温至 25°C 且搅拌4小时。将混合物过滤,并且在

减压下浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc=20:1至5:1) 纯化残余物,以产生标题化合物。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 5.41 (br s, 1H), 4.59 (br dd, J=7.6, 10.0Hz, 1H), 4.46-4.24 (m, 1H), 3.79-3.62 (m, 3H), 3.19 (t, J=10.4Hz, 1H), 2.68-2.52 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.91-0.86 (m, 9H), 0.08 (d, J=4.0Hz, 6H)。

[0652] ((3S,6S)-6-(羟基甲基)-4-氧代四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯:向((3S,6S)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-氧代四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (5.2g, 14.5mmol) 于THF (40mL) 中的溶液中添加TBAF (22mL, 1M, 于THF中), 并且将混合物搅拌16小时。在减压下浓缩混合物, 并且通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc=3:1至1:3) 纯化残余物, 以产生所需化合物。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 5.57-5.22 (m, 1H), 4.74-4.58 (m, 1H), 4.50-4.27 (m, 1H), 3.84-3.70 (m, 2H), 3.66-3.52 (m, 1H), 3.31-3.13 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.54-2.39 (m, 1H), 1.47-1.42 (m, 9H)。

[0653] (2S,5S)-5-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氧代四氢-2H-吡喃-2-甲酸:向N-[(3S,6S)-6-(羟基甲基)-4-氧代-四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (1.5g, 6.12mmol) 于DCM (40mL) 和H₂O (20mL) 中的混合物中添加乙酸[乙酰氧基(苯基)-碘基]酯 (4.9g, 15.29mmol) 和TEMPO (481mg, 3.06mmol), 并且将混合物温至25℃且搅拌2小时。将混合物用饱和Na₂S₂O₃ (20mL) 稀释, 并且在减压下浓缩以移除有机溶剂。将残余物用K₂CO₃固体调节至pH=13, 并且将混合物用MTBE (2×20mL) 萃取。将合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩。粗制残余物直接使用。LC-MS:m/z:258.2[M-H]⁻。

[0654] (2S,5S)-5-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氧代四氢-2H-吡喃-2-甲酸甲酯:在0℃下向(2S,5S)-5-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氧代四氢-2H-吡喃-2-甲酸 (700mg, 2.70mmol) 和K₂CO₃ (373mg, 2.70mmol) 于DMF (10mL) 中的混合物中逐滴添加MeI (460mg, 3.24mmol), 并且将混合物温至25℃且搅拌2小时。将反应混合物用水 (30mL) 稀释且用EtOAc (2×20mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc=10:1至3:1) 纯化残余物, 以产生标题化合物。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 5.44-5.30 (m, 1H), 4.75-4.64 (m, 1H), 4.52-4.33 (m, 1H), 4.23 (dd, J=3.2, 12.0Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.28 (t, J=10.8Hz, 1H), 2.84-2.73 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)。

[0655] (2S,5S)-5-((叔丁氧基羰基)氨基)-4,4-二氟四氢-2H-吡喃-2-甲酸甲酯:在0℃下向(2S,5S)-5-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氧代四氢-2H-吡喃-2-甲酸甲酯 (500mg, 1.83mmol) 于无水DCM (10mL) 中的溶液中逐滴添加DAST (590mg, 3.66mmol), 并且在温至室温的同时将混合物搅拌2小时。将反应混合物倾倒入饱和NaHCO₃ (30mL) 上, 并且用DCM (2×20mL) 萃取水相。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc=10:1至3:1) 纯化残余物, 以产生标题化合物。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 4.70-4.57 (m, 1H), 4.20-4.07 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.28-3.18 (m, 1H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.18-1.97 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

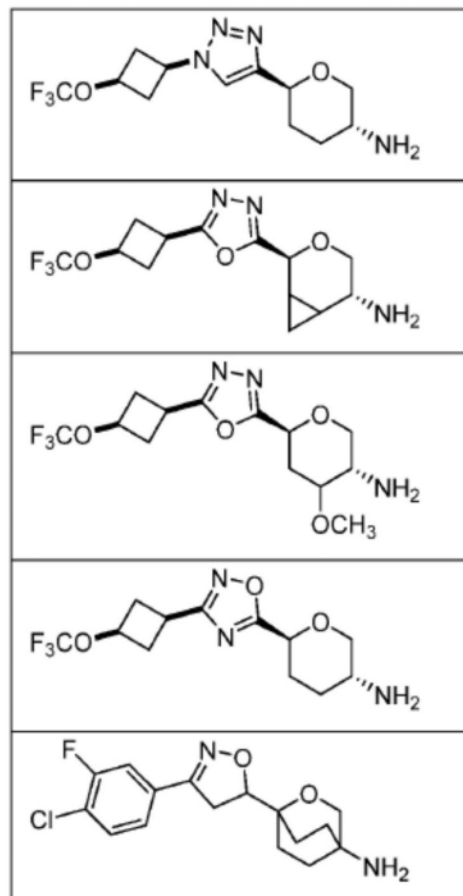
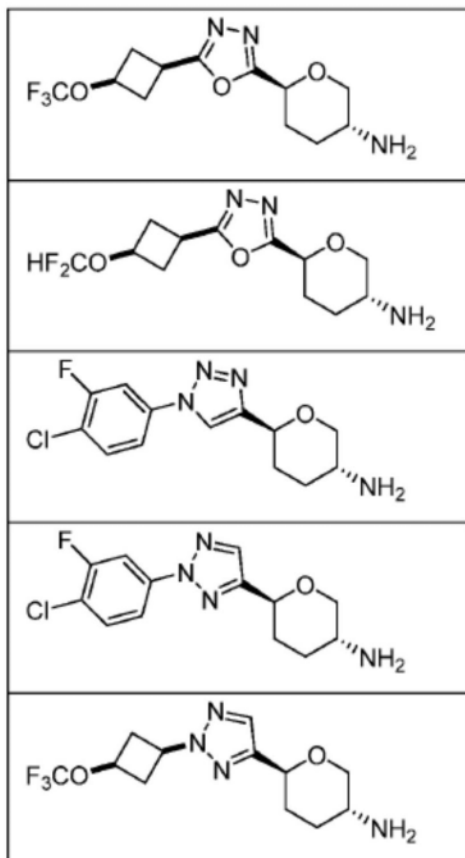
[0656] (2S,5S)-5-((叔丁氧基羰基)氨基)-4,4-二氟四氢-2H-吡喃-2-甲酸:向(2S,5S)-5-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氧代四氢-2H-吡喃-2-甲酸甲酯 (350mg, 1.19mmol) 于MeOH (10mL) 和H₂O (1mL) 中的溶液中添加LiOH·H₂O (199mg, 4.74mmol), 并且在25℃下将混合物搅拌16小时。在减压下浓缩混合物。将残余物溶解于水 (10mL) 中且用MTBE (10mL) 萃取。然后将水相用HCl水溶液 (1M) 调节至pH=3且用EtOAc (2×5mL) 萃取。将合并的有机物用盐水

(10mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在减压下浓缩, 以产生标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 4.75 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.31-4.15 (m, 4H), 3.42-3.26 (m, 1H), 2.76-2.59 (m, 1H), 2.24-2.05 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

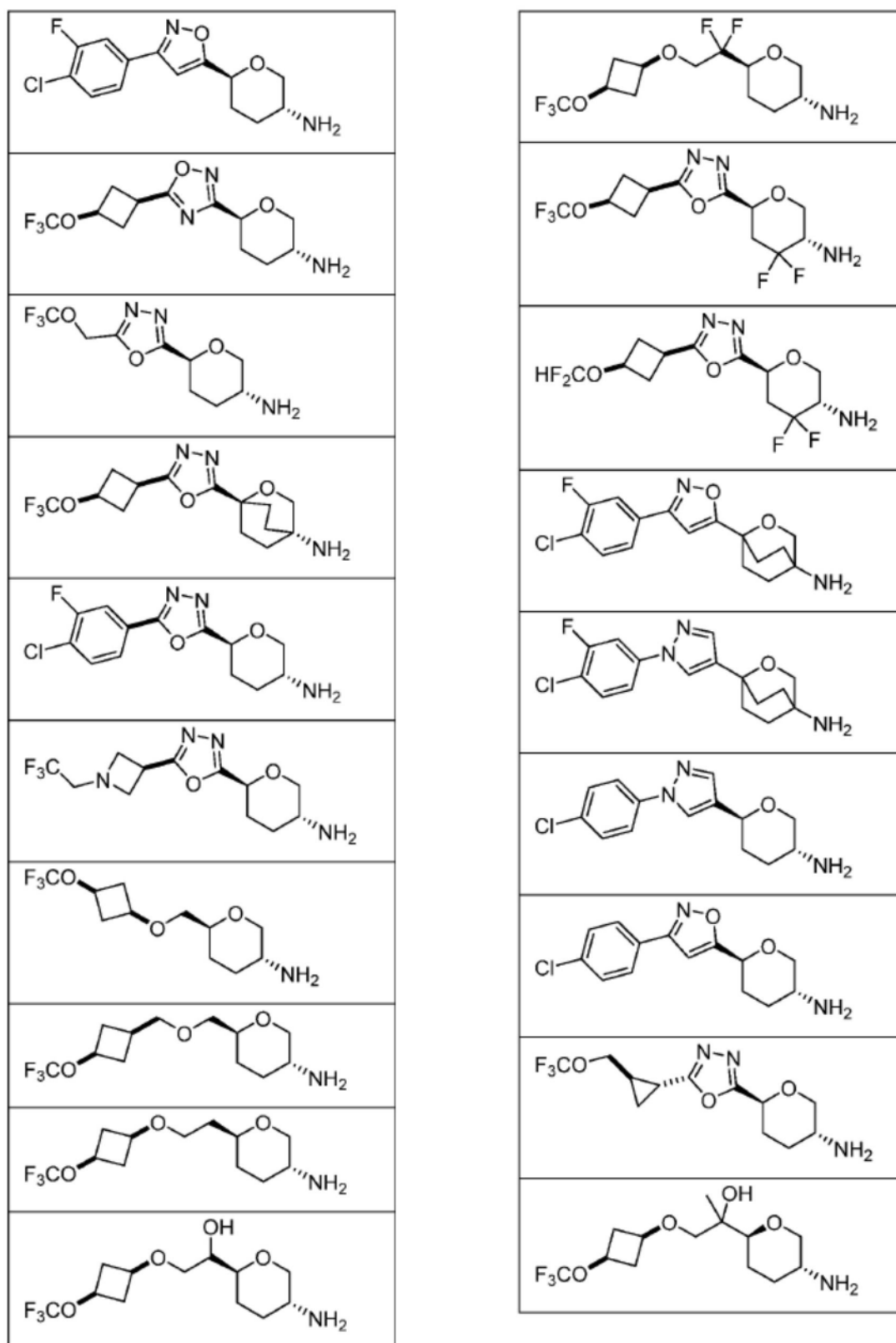
[0657] 另外的中间体

[0658] 以下中间体通常按照本文中公开的程序使用适当起始材料制备。

[0659]



[0660]



[0661] 实施例1:2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]乙酰胺(1)

[0662] N-[(3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯:将(2S,5R)-5-(叔丁氧基羰基氨基)四氢吡喃-2-甲酸(100mg, 0.41mmol)、3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷碳酰肼(121mg, 0.61mmol)和NEt₃(0.28mL,

2.0mmol) 溶解于EtOAc (2.0mL) 中且添加T3P溶液 (0.36mL, 1.22mmol, 50%, 于EtOAc中)。将所得反应混合物加热至100℃过夜。将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液 (10mL) 和EtOAc (10mL) 稀释。分离各层且用EtOAc (3×10mL) 萃取水层。将合并的有机层经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。LC-MS m/z: =352.0[M-t-Bu+H]⁺。

[0663] (3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-胺TFA盐: 在0℃下将N-[(3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (50mg, 0.12mmol) 溶解于CH₂Cl₂ (1mL) 和TFA (0.5mL) 中。将反应混合物搅拌4小时且浓缩。粗制反应混合物直接使用。¹H-NMR (400MHz, MeOD): δ 4.19-4.11 (m, 1H), 3.66-3.57 (m, 1H), 3.54-3.43 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 2H), 2.66-2.53 (m, 2H), 2.39-2.22 (m, 2H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 1H), 1.51-1.33 (m, 1H), 1.05-0.86 (m, 1H)。

[0664] 2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]乙酰胺: 将(3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-胺 (30mg, 0.10mmol)、2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酸 (24mg, 0.12mmol) 和NEt₃ (40μL, 0.29mmol) 溶解于EtOAc (1mL) 中且添加T3P溶液 (37mg, 0.12mmol, 50%, 于EtOAc中)。将所得反应混合物在密封小瓶中搅拌过夜。将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液 (10mL) 和EtOAc (10mL) 稀释。分离各层且用EtOAc (3×10mL) 萃取水层。将合并的有机层经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物以提供所需产物。LC-MS: m/z: 494.2[M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.36 (t, J=8.6Hz, 1H), 6.79 (dd, J=10.3, 2.8Hz, 1H), 6.71 (ddd, J=8.9, 2.9, 1.3Hz, 1H), 6.46-6.41 (m, 1H), 4.77-4.69 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.24-4.15 (m, 2H), 3.43-3.33 (m, 2H), 2.93-2.68 (m, 4H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 1H)。

[0665] 实施例2: 2-(4-氯苯氧基)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]乙酰胺 (2)

[0666] 2-(4-氯苯氧基)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]乙酰胺: 将(3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-胺 (12mg, 0.04mmol)、2-(4-氯苯氧基)乙酸 (8.7mg, 0.05mmol) 和NEt₃ (20μL, 0.12mmol) 溶解于EtOAc (0.4mL) 中且添加T3P溶液 (15mg, 0.05mmol, 50%, 于EtOAc中)。将所得反应混合物在密封小瓶中搅拌过夜。将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液 (10mL) 和EtOAc (10mL) 稀释。分离各层且用EtOAc (3×10mL) 萃取水层。将合并的有机层经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物以提供所需产物。LC-MS: m/z: 476.2[M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.30 (m, 2H), 6.91-6.88 (m, 2H), 6.48-6.46 (m, 1H), 4.77-4.70 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.43-3.33 (m, 2H), 2.93-2.69 (m, 4H), 2.29 (tdd, J=8.5, 4.2, 1.8Hz, 1H), 2.23-2.11 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 1H)。

[0667] 实施例3: 2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]-N-[(3R,6S)-6-[5-[(顺式)-3-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]乙酰胺 (3)

[0668] 方法A:

[0669] 2-[(顺式)-3-(三氟甲氧基)环丁氧基]-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)

基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]乙酰胺:将(3R,6S)-6-[5-[(顺式)-3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-胺(40mg,0.13mmol)、2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酸(33mg,0.16mmol)和NEt₃(50μL,0.39mmol)溶解于EtOAc(1.0mL)中且添加T3P溶液(50mg,0.16mmol,50%,于EtOAc中)。将所得反应混合物搅拌过夜。将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液(10mL)和EtOAc(10mL)稀释。分离各层且用EtOAc(3×10mL)萃取水层。将合并的有机层经无水MgSO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物以提供所需产物。

[0670] 方法B:

[0671] ((3R,6S)-6-(2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷羰基)肼羰基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯:在室温下向3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷碳酰肼(1.0g,5.05mmol)和(2S,5R)-5-(叔丁氧基羰基氨基)四氢吡喃-2-甲酸(1.24g,5.05mmol)于EtOAc(20mL)中的混合物中添加T3P溶液(12.85g,20.19mmol,50%,于EtOAc中)和TEA(2.04g,20.19mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌12小时且用饱和NaHCO₃稀释至pH=7-8。分离各层,并且用EtOAc(3×30mL)萃取水相,将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE:MTBE=100:1至0:1)纯化残余物,以提供((3R,6S)-6-(2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷羰基)肼羰基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯。LC-MS m/z:=410.1[M+1-56]⁺。

[0672] ((3R,6S)-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯:在室温下向((3R,6S)-6-(2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷羰基)肼羰基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.47mmol)于MeCN(5mL)中的混合物中添加N,N-二异丙基乙胺(304mg,2.35mmol)和p-TsCl(224mg,1.18mmol),并且将混合物在50℃下搅拌12小时。通过添加饱和NaHCO₃将反应混合物调节至pH=7-8。分离各层且用EtOAc(3×20mL)萃取水相,将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。通过制备型TLC(SiO₂,PE:EtOAc=1:1)纯化残余物,以提供((3R,6S)-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯。LC-MS m/z:=352.1[M+1-56]⁺。

[0673] (3R,6S)-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-胺:将((3R,6S)-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.245mmol)溶解于EtOAc中的HCl溶液(4M,10mL)中且将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,以提供(3R,6S)-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-胺HCl盐。LC-MS m/z:=308.1[M+H]⁺。

[0674] 2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]乙酰胺:在室温下向2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酸(75mg,0.349mmol)于DMF(1.0mL)中的混合物中添加HATU(133mg,0.349mmol)、DIEA(139mg,1.08mmol)和(3R,6S)-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-胺HCl盐(100mg,0.29mmol)且将混合物在室温下搅拌12小时。将反应混合物用H₂O(10mL)和EtOAc(10mL)稀释。分离各层且用EtOAc(3×10mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩,以提

供残余物,通过制备型HPLC对所述残余物进行纯化,以提供2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)-N-((3R,6S)-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺。LC-MS m/z : =504.4[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃): δ 6.38(br d, J=7.78Hz, 1H), 4.62-4.81(m, 2H), 4.34(quin, J=7.18Hz, 1H), 4.06-4.22(m, 2H), 3.87(s, 2H), 3.73(quin, J=6.90Hz, 1H), 3.27-3.44(m, 2H), 2.79-2.96(m, 4H), 2.65-2.78(m, 2H), 2.06-2.36(m, 5H), 1.60-1.76(m, 1H)。

[0675] 实施例4: (1R,2R)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]-2-(三氟甲氧基甲基)环丙烷甲酰胺(4)

[0676] (1R,2R)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]-2-(三氟甲氧基甲基)环丙烷甲酰胺:将(3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-胺(15mg, 0.05mmol)、(1R,2R)-2-(三氟甲氧基甲基)环丙烷甲酸(11mg, 0.06mmol)和NEt₃(20 μ L, 0.15mmol)溶解于EtOAc(0.2mL)中且添加T3P溶液(19mg, 0.06mmol, 50%, 于EtOAc中)。将所得反应混合物搅拌过夜。将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液(10mL)和EtOAc(10mL)稀释。分离各层且用EtOAc(3 $\times$ 10mL)萃取水层。将合并的有机层经无水MgSO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物以提供所需产物。LC-MS: m/z :474.5[M+H]⁺。

[0677] 实施例5-8

[0678] 以下化合物可经由与通篇所述的那些程序类似的程序制得。

[0679]

实施例	化合物
5	
6	
7	
8	

[0680] 实施例9:2-(4-氯苯氧基)-N-((3R,6S)-6-(((3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)甲氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺(9)

[0681] (3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)甲醇:在0℃下向3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷甲酸(500mg, 2.72mmol)于THF(5mL)中的溶液中添加LiAlH₄(206mg, 5.43mmol)且将混合物在

15℃下搅拌12小时。在0℃下将反应混合物用H₂O (0.4mL)、然后15%NaOH (0.4mL)、然后H₂O (0.4mL) 稀释,并且然后在15℃下搅拌30分钟。将混合物过滤且在减压下浓缩,以产生(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)甲醇。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ4.57 (quin, J=7.44Hz, 1H), 3.65 (d, J=5.51Hz, 2H), 2.40-2.53 (m, 2H), 1.96-2.16 (m, 3H)。

[0682] 甲烷磺酸(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)甲酯:在0℃下在N₂下向(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)甲醇(120mg, 0.71mmol)和NEt₃(143mg, 1.41mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加MsCl(97mg, 0.85mmol)且将混合物在0℃下搅拌1小时。在0℃下将反应混合物用H₂O (10mL)稀释,并且然后用EtOAc (3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩以产生甲烷磺酸(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)甲酯。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ4.58 (quin, J=7.44Hz, 1H), 4.22 (d, J=5.95Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.49-2.62 (m, 2H), 2.27-2.40 (m, 1H), 2.05-2.16 (m, 2H)。

[0683] ((3R,6S)-6-(((3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)甲氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯:在0℃下向N-[(3R,6S)-6-(羟基甲基)四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯(200mg, 0.86mmol)于DMF(2mL)中的溶液中添加NaH(69mg, 1.73mmol, 60wt.%)和NaI(130mg, 0.86mmol)。添加后,将混合物在15℃下搅拌30分钟,并且然后在0℃下逐滴添加甲烷磺酸(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)甲酯(172mg, 0.69mmol),并且将所得混合物在15℃下搅拌12小时。在0℃下将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液(10mL)稀释,并且然后用EtOAc (3×5mL)萃取。将合并的有机层用H₂O (3×5mL)、盐水(3mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc=20:1至0:1)纯化残余物,以产生((3R,6S)-6-(((3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)甲氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ4.47-4.64 (m, 1H), 4.22 (d, J=5.95Hz, 1H), 4.10 (br dd, J=10.80, 2.43Hz, 1H), 3.60 (br d, J=16.98Hz, 2H), 3.30-3.51 (m, 4H), 2.96-3.08 (m, 1H), 2.47 (dt, J=11.69, 7.28Hz, 2H), 2.07-2.25 (m, 2H), 1.91-2.05 (m, 2H), 1.71 (br d, J=13.89Hz, 1H), 1.42-1.48 (m, 9H), 1.22-1.36 (m, 2H)。

[0684] (3R,6S)-6-(((3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)甲氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-胺-HCl:向((3R,6S)-6-(((3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)甲氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg, 0.10mmol)于EtOAc(1mL)中的溶液中添加HCl/EtOAc(4M, 5mL)。将混合物在15℃下搅拌2小时。在减压下浓缩反应混合物,以产生(3R,6S)-6-(((3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)甲氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-胺HCl盐。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS:m/z:284.2[M+H]⁺。

[0685] 2-(4-氯苯氧基)-N-((3R,6S)-6-(((3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)甲氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺:在0℃下在N₂下向2-(4-氯苯氧基)乙酸(28mg, 0.15mmol)于DMF(1mL)中的溶液中添加HATU(57mg, 0.15mmol)。添加后,将混合物在0℃下搅拌30分钟,并且然后在0℃下逐滴添加DMF(1mL)中的(3R,6S)-6-(((3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)甲氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-胺HCl盐(40mg, 0.13mmol)和N,N-二异丙基乙胺(60mg, 0.46mmol)。将所得混合物在15℃下搅拌2小时。在0℃下将反应混合物用H₂O(10mL)稀释,并且然后用EtOAc (3×10mL)萃取。将合并的有机层用H₂O (3×5mL)、盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,以产生2-(4-氯苯氧基)-N-

((3R,6S)-6-(((3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)甲氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺。
¹H-NMR (400MHz, MeOD) : δ7.25-7.32 (m, 2H) , 6.94-7.01 (m, 2H) , 4.55-4.65 (m, 1H) , 4.49 (s, 2H) , 3.87-4.00 (m, 2H) , 3.36-3.55 (m, 5H) , 3.14-3.25 (m, 1H) , 2.37-2.49 (m, 2H) , 2.11-2.24 (m, 1H) , 1.93-2.07 (m, 3H) , 1.70-1.80 (m, 1H) , 1.53-1.66 (m, 1H) , 1.38-1.51 (m, 1H) 。LC-MS: m/z: 452.3 [M+H]⁺, 454.3 [M+2+H]⁺。

[0686] 实施例10-13

[0687] 以下化合物可经由与通篇所述的那些程序类似的程序制得。

[0688]

实施例	化合物
10	
11	
12	
13	

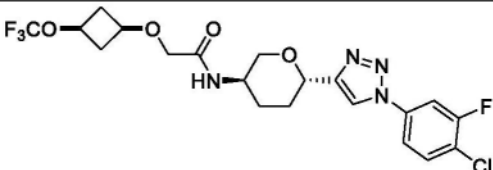
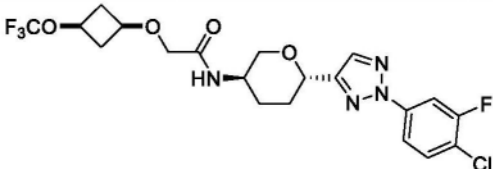
[0689] 实施例14: 2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]-N-[1-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基]乙酰胺

[0690] (14)

[0691] 将4-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-氧杂双环[2.2.2]辛-1-胺 (75mg, 0.23mmol)、2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酸 (72mg, 0.34mmol) 和NEt₃ (0.16mL, 1.13mmol) 悬浮于EtOAc (2.3mL) 中且添加T3P (0.40mL, 0.68mmol, 50%, 于EtOAc中)。将所得反应混合物在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液 (5mL) 和EtOAc (10mL) 稀释。分离各层且用EtOAc (3×10mL) 萃取水层。将合并的有机层经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。LC-MS: m/z: 530.6 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : δ6.20 (s, 1H) , 4.72 (五重峰, J=7.5Hz, 1H) , 4.35 (五重峰, J=7.1Hz, 1H) , 4.24 (s, 2H) , 3.78 (d, J=6.0Hz, 2H) , 3.72 (dt, J=13.7, 6.9Hz, 1H) , 3.34 (tt, J=10.2, 7.8Hz, 1H) , 2.86 (qtd, J=11.0, 5.5, 2.7Hz, 4H) , 2.76-2.68 (m, 2H) , 2.60-2.51 (m, 2H) , 2.42-2.35 (m, 2H) , 2.32-2.19 (m, 4H) , 2.07 (td, J=11.6, 4.6Hz, 2H) (偏好顺式构型的非对映异构体的混合物)。

[0692] 实施例15-16

[0693] 以下化合物可经由与通篇所述的那些程序类似的程序制得。

实施例	化合物
15	
16	

[0695] 实施例17: 2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]-N-[(3R,6S)-6-[2-[3-顺式-

[0696] - (三氟甲氧基)环丁基]三唑-4-基]四氢吡喃-3-基]乙酰胺 (17)

[0697] N-[(3R,6S)-6-[2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]三唑-4-基]四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯: 在15℃下向AgOTf (1.48g, 5.76mmol)、Select-Fluor (1.02g, 2.88mmol) 和KF (446mg, 7.68mmol) 于EtOAc (60mL) 中的箔缠绕的混合物中添加N-[(3R,6S)-6-[2-(3-顺式-羟基环丁基)三唑-4-基]四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (650mg, 1.92mmol)。向此混合物中添加2-氟吡啶 (559mg, 5.76mmol) 和TMSCF₃ (819mg, 5.76mmol) 且将混合物在15℃下搅拌15小时。将反应混合物经由硅胶垫过滤且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法 (PE:MTBE=10:1至0:1) 纯化残余物, 以提供N-[(3R,6S)-6-[2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]三唑-4-基]四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0698] (3R,6S)-6-[2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]三唑-4-基]四氢吡喃-3-胺HCl盐: 在15℃下向N-[(3R,6S)-6-[2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]三唑-4-基]四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (100mg, 0.25mmol) 于EtOAc (5mL) 中的溶液中添加EtOAc中的HCl (4M, 15mL) 且将混合物在室温下搅拌2小时。在减压下浓缩反应混合物, 以得到 (3R,6S)-6-[2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]三唑-4-基]四氢吡喃-3-胺HCl盐。

[0699] 2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]-N-[(3R,6S)-6-[2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]三唑-4-基]四氢吡喃-3-基]乙酰胺: 在15℃下向2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酸 (116mg, 0.55mmol) 于DMF (3mL) 中的溶液中添加HATU (207mg, 0.545mmol) 且将混合物搅拌30分钟。向此中添加 (3R,6S)-6-[2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]三唑-4-基]四氢吡喃-3-胺HCl盐 (170mg, 0.496mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (192mg, 1.49mmol)。将反应混合物搅拌2.5小时且添加水 (10mL) 与EtOAc (10mL)。分离各层且用EtOAc (3×8mL) 萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水 (2×5mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。使用制备型HPLC (TFA) 纯化残余物, 以提供2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]-N-[(3R,6S)-6-[2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]三唑-4-基]四氢吡喃-3-基]乙酰胺。LC-MS: m/z: 503.2 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.60 (s, 1H), 6.29 (br d, J=8.16Hz, 1H), 4.77 (quin, J=8.25Hz, 1H), 4.51-4.65 (m, 2H), 4.34 (quin, J=7.15Hz, 1H), 4.08-4.25 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.72 (quin, J=6.90Hz, 1H), 3.32 (t, J=10.29Hz, 1H), 2.95-3.12 (m, 4H), 2.83 (dtd, J=9.85, 6.59, 6.59, 3.20Hz, 2H), 2.18-2.34 (m, 3H), 2.08-2.17 (m, 1H), 1.87-1.99 (m, 1H), 1.55-1.64 (m, 1H)。

[0700] 实施例18: 2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]-N-[(3R,6S)-6-[1-[3-顺式-(三

氟甲氧基)环丁基]三唑-4-基]四氢吡喃-3-基]乙酰胺(18)

[0701] N-[(3R,6S)-6-[1-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]三唑-4-基]四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯:在15℃下向AgOTf(683mg,2.66mmol)、Select-Fluor(471mg,1.33mmol)和KF(206mg,3.55mmol)于EtOAc(30mL)中的箔缠绕的混合物中添加N-[(3R,6S)-6-[1-(3-顺式-羟基环丁基)三唑-4-基]四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.887mmol)。向此混合物中添加2-氟吡啶(258mg,2.66mmol)和TMSCF₃(378mg,2.66mmol)且将混合物在15℃下搅拌15小时。将反应混合物经由硅胶垫过滤且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc=10:1至0:1)纯化残余物,以提供N-[(3R,6S)-6-[1-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]三唑-4-基]四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0702] (3R,6S)-6-[1-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]三唑-4-基]四氢吡喃-3-胺HCl盐:在15℃下向N-[(3R,6S)-6-[1-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]三唑-4-基]四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯(230mg,0.566mmol)于EtOAc(5mL)中的混合物中添加EtOAc中的HCl(4M,17.7mL)。将所得混合物搅拌2小时且在减压下浓缩,以提供(3R,6S)-6-[1-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]三唑-4-基]四氢吡喃-3-胺HCl盐。

[0703] 2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]-N-[(3R,6S)-6-[1-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]三唑-4-基]四氢吡喃-3-基]乙酰胺:在室温下向2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酸(206mg,0.963mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加HATU(366mg,0.963mmol)且将混合物搅拌30分钟。向此混合物中添加(3R,6S)-6-[1-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]三唑-4-基]四氢吡喃-3-胺HCl盐(300mg,0.875mmol)和DIEA(339mg,2.63mmol)且将混合物搅拌2.5小时。将反应混合物用H₂O(10mL)和EtOAc(10mL)稀释。分离各层且用EtOAc(3×8mL)萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水(2×5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过制备型HPLC(TFA)纯化残余物,以提供2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]-N-[(3R,6S)-6-[1-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]三唑-4-基]四氢吡喃-3-基]乙酰胺。LC-MS:m/z:503.4[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz,CDC1₃):δ7.60(s,1H),6.28(br d,J=8.41Hz,1H),4.68-4.80(m,1H),4.57-4.67(m,2H),4.34(quin,J=7.12Hz,1H),4.14-4.22(m,1H),4.03-4.13(m,1H),3.86(s,2H),3.72(quin,J=6.93Hz,1H),3.30(t,J=10.48Hz,1H),3.08-3.18(m,2H),2.78-2.96(m,4H),2.16-2.35(m,4H),1.76-1.91(m,1H),1.63-1.69(m,1H)。

[0704] 实施例19:N-[(3R,6S)-6-[5-(4-氯-3-氟-苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]-2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰胺(19)

[0705] ((3R,6S)-6-(2-(4-氯-3-氟苯甲酰基)肼羰基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯:在25℃下向4-氯-3-氟-苯甲酰肼(238mg,1.26mmol)和(2S,5R)-5-((叔丁氧基羰基)氨基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸(310mg,1.26mmol)于EtOAc(3mL)中的溶液中添加T3P溶液(3.22g,5.06mmol,50%,于EtOAc中)和NEt₃(512mg,5.06mmol)且将混合物在25℃下搅拌14小时。在0℃下将反应混合物用饱和NaHCO₃(8mL)稀释,并且分离各层。将水层用EtOAc(3×5mL)萃取,将合并的有机萃取物用盐水(4mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩,以提供((3R,6S)-6-(2-(4-氯-3-氟苯甲酰基)肼羰基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0706] ((3R,6S)-6-(5-(4-氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯:在室温下添加((3R,6S)-6-(2-(4-氯-3-氟苯甲酰基)肼羰基)四氢-2H-吡

喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(670mg,1.61mmol)和NEt₃(652mg,6.44mmol)于MeCN(10mL)中的溶液与p-TsCl(614mg,3.22mmol),并且将混合物在80℃下加热14小时。将反应混合物冷却至室温,经由硅胶垫过滤,并且用EtOAc(40mL)洗涤。在减压下浓缩滤液,并且通过硅胶柱色谱法(PE:MTBE=100:1至0:1)纯化残余物,以提供((3R,6S)-6-(5-(4-氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0707] (3R,6S)-6-(5-(4-氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-胺HCl盐:在0℃下将((3R,6S)-6-(5-(4-氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(0.21g,527.87μmol)于EtOAc(3mL)中的溶液用EtOAc中的HCl(4M,1.32mL)处理。将混合物温至25℃,搅拌3小时且在减压下浓缩。获得粗制((3R,6S)-6-(5-(4-氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯HCl盐且直接使用。

[0708] N-[(3R,6S)-6-[5-(4-氯-3-氟-苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]-2-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基]乙酰胺:向2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酸(77mg,0.36mmol)于DMF(2mL)中的溶液中添加HATU(137mg,0.36mol)且在0℃下将混合物搅拌30分钟。添加((3R,6S)-6-(5-(4-氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯HCl盐(0.1g,299.25μmol)和DIEA(143mg,1.11mmol)且将混合物在15℃下搅拌14小时。在0℃下将反应混合物用H₂O(8mL)和EtOAc(5mL)稀释,并且分离各层。将水层用EtOAc(3×5mL)萃取,将合并的有机层用H₂O(3×3mL)和盐水(3×3mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。通过制备型HPLC(TFA)纯化残余物,以提供N-((3R,6S)-6-(5-(4-氯-3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰胺。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.80-7.92(m,2H),7.57(t,J=7.78Hz,1H),6.49(br d,J=7.28Hz,1H),4.81(dd,J=9.22,3.45Hz,1H),4.35(quin,J=7.03Hz,1H),4.11-4.23(m,2H),3.91(s,2H),3.75(quin,J=6.84Hz,1H),3.42(br t,J=11.42Hz,1H),2.79-2.90(m,2H),2.15-2.35(m,5H),1.64-1.78(m,1H)。LC-MS m/z:=494.3[M+H]⁺。

[0709] 实施例20:2-(4-氟苯氧基)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]乙酰胺(20)

[0710] 在室温下向2-(4-氟苯氧基)乙酸(59mg,0.349mmol)于DMF(1.0mL)中的混合物中添加HATU(133mg,0.349mmol)。20分钟后,添加N,N-二异丙基乙胺(139mg,1.08mmol)和(3R,6S)-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-胺HCl盐(100mg,0.29mmol)且将混合物在室温下搅拌12小时。将反应混合物用H₂O(10mL)和EtOAc(10mL)稀释。分离各层,并且用EtOAc(3×10mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩,以提供残余物,通过制备型HPLC对所述残余物进行纯化,以提供2-(4-氟苯氧基)-N-((3R,6S)-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺。LC-MS m/z:=460.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ6.97-7.08(m,2H),6.85-6.94(m,2H),6.49(br d,J=7.78Hz,1H),4.65-4.83(m,2H),4.41-4.55(m,2H),4.11-4.28(m,2H),3.28-3.47(m,2H),2.88(dtd,J=9.77,7.29,7.29,2.89Hz,2H),2.62-2.79(m,2H),2.00-2.36(m,3H),1.63-1.75(m,1H)。

[0711] 实施例21:2-(4-氯-3-氟-苯氧基)-N-[1-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基]乙酰胺(21)

[0712] 将4-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-氧杂双环[2.2.2]辛-1-胺(45mg,0.14mmol)、2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酸(41mg,0.20mmol)和NEt₃(0.09mL,0.68mmol)悬浮于EtOAc(1.4mL)中且添加T3P(0.24mL,0.41mmol,50%,于EtOAc中)。将所得反应混合物在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液(5mL)和EtOAc(10mL)稀释。分离各层且用EtOAc(3×10mL)萃取水层。将合并的有机层经无水MgSO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。LC-MS:m/z:520.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.36(t,J=8.6Hz,1H),6.77(dd,J=10.2,2.8Hz,1H),6.69(ddd,J=8.9,2.8,1.2Hz,1H),6.18(s,1H),4.72(五重峰,J=7.5Hz,1H),4.39(s,2H),4.26(s,2H),3.35(tt,J=10.2,7.8Hz,1H),2.91-2.82(m,2H),2.76-2.68(m,2H),2.61-2.53(m,2H),2.44-2.36(m,2H),2.28-2.21(m,2H),2.09(td,J=11.6,4.5Hz,2H)(偏好顺式构型的非对映异构体的混合物)。

[0713] 实施例22:2-(4-氟苯氧基)-N-[1-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基]乙酰胺(22)

[0714] 将4-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-氧杂双环[2.2.2]辛-1-胺(50mg,0.15mmol)、4-氟苯氧基乙酸(38mg,0.23mmol)和NEt₃(0.10mL,0.75mmol)悬浮于EtOAc(1.5mL)中且添加T3P(0.27mL,0.45mmol,50%,于EtOAc中)。将所得反应混合物在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液(5mL)和EtOAc(10mL)稀释。分离各层且用EtOAc(3×10mL)萃取水层。将合并的有机层经无水MgSO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。LC-MS:m/z:486.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.08-7.01(m,2H),6.91-6.86(m,2H),6.27(s,1H),4.72(五重峰,J=7.6Hz,1H),4.38-4.35(m,2H),4.26(s,2H),3.39-3.30(m,1H),2.87(tddd,J=11.4,6.5,5.2,2.6Hz,2H),2.80-2.68(m,2H),2.63-2.51(m,2H),2.44-2.37(m,2H),2.27-2.19(m,2H),2.09(td,J=11.5,4.4Hz,2H)(偏好顺式构型的非对映异构体的混合物)。

[0715] 实施例23:(2S,5R)-5-[[2-(4-氯苯氧基)乙酰基]氨基]四氢吡喃-2-甲酸甲酯(23)

[0716] (2S,5R)-5-(叔丁氧基羰基氨基)四氢吡喃-2-甲酸甲酯:向(2S,5R)-5-(叔丁氧基羰基氨基)四氢吡喃-2-甲酸(245mg,1.0mmol)于DCM(4.0mL)中的浆液中添加(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷(1.0mL,2.0mmol)。发生氮析出且将黄色反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物浓缩至干燥且粗产物直接使用。

[0717] (2S,5R)-5-氨基四氢吡喃-2-甲酸甲酯;TFA盐:向(2S,5R)-5-(叔丁氧基羰基氨基)四氢吡喃-2-甲酸甲酯(259mg,1.0mmol)于DCM(2.0mL)中的浆液中添加三氟乙酸(570mg,5.0mmol)。发生CO₂析出且将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物浓缩至干燥且所得固体直接使用。

[0718] (2S,5R)-5-[[2-(4-氯苯氧基)乙酰基]氨基]四氢吡喃-2-甲酸甲酯:将2-(4-氯苯氧基)乙酸(89.6mg,0.48mmol)、(2S,5R)-5-氨基四氢吡喃-2-甲酸甲酯TFA盐(109mg,0.40mmol)和NEt₃(0.28mL,2.0mmol)溶解于乙酸乙酯(2.0mL)中且添加T3P溶液(153mg,0.48mmol,50%,于EtOAc中)且将所得反应混合物加热至100℃过夜。将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液(10mL)和EtOAc(10mL)稀释。分离各层且用EtOAc(3×10mL)萃取水层。将合并的有机层经无水MgSO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。¹H-

NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.31-7.27 (m, 2H) , 6.89-6.85 (m, 2H) , 6.42 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H) , 4.45 (s, 2H) , 4.21 (ddd, $J=11.1, 4.4, 1.6\text{Hz}$, 1H) , 4.16-4.08 (m, 1H) , 4.07-4.02 (m, 1H) , 3.80 (s, 3H) , 3.28 (dd, $J=11.1, 9.1\text{Hz}$, 1H) , 2.17-2.07 (m, 2H) , 1.88-1.78 (m, 1H) , 1.64-1.54 (m, 1H) 。LC-MS: m/z : 328.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0719] 实施例24: 2-(3,4-二氟苯氧基)-N-((3R,6S)-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺 (24)

[0720] 在 15°C 下在 N_2 下向2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸(301mg, 1.60mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加HATU(608mg, 1.60mmol)。将混合物搅拌30分钟,然后在 N_2 下添加((3R,6S)-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯HCl盐(500mg, 1.45mmol)和DIEA(564mg, 4.36mmol)。将混合物搅拌15小时。向混合物中添加水(30mL)。用EtOAc($3 \times 10\text{mL}$)萃取水相。将合并的有机相用盐水($2 \times 10\text{mL}$)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE:MTBE=10:1至0:1)纯化残余物,以产生2-(3,4-二氟苯氧基)-N-((3R,6S)-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.13 (q, $J=9.2\text{Hz}$, 1H) , 6.80 (ddd, $J=3.1, 6.4, 11.4\text{Hz}$, 1H) , 6.72-6.61 (m, 1H) , 6.42 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) , 4.78-4.66 (m, 2H) , 4.45 (s, 2H) , 4.25-4.11 (m, 2H) , 3.43-3.29 (m, 2H) , 2.94-2.85 (m, 2H) , 2.79-2.66 (m, 2H) , 2.33-2.24 (m, 1H) , 2.23-2.09 (m, 2H) , 1.72-1.63 (m, 1H) 。LC-MS: m/z : 478.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0721] 实施例25: 2-(3,4-二氟苯氧基)-N-[1-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基]乙酰胺 (25)

[0722] 将4-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-氧杂双环[2.2.2]辛-1-胺(50mg, 0.15mmol)、2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸(42mg, 0.23mmol)和 NEt_3 (0.10mL, 0.75mmol)悬浮于EtOAc(1.5mL)中且添加T3P(0.27mL, 0.45mmol, 50%, 于EtOAc中)。将所得反应混合物在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物用饱和 NaHCO_3 溶液(5mL)和EtOAc(10mL)稀释。分离各层且用EtOAc($3 \times 10\text{mL}$)萃取水层。将合并的有机层经无水 MgSO_4 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。LC-MS: m/z : = 504.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.18-7.10 (m, 1H) , 6.79 (ddd, $J=11.4, 6.4, 3.0\text{Hz}$, 1H) , 6.64 (dtd, $J=9.1, 3.1, 1.8\text{Hz}$, 1H) , 6.20 (s, 1H) , 4.72 (五重峰, $J=7.5\text{Hz}$, 1H) , 4.37 (s, 2H) , 4.26 (s, 2H) , 3.35 (tt, $J=10.2, 7.8\text{Hz}$, 1H) , 2.91-2.84 (m, 2H) , 2.76-2.68 (m, 2H) , 2.61-2.53 (m, 2H) , 2.44-2.37 (m, 2H) , 2.28-2.21 (m, 2H) , 2.09 (td, $J=11.6, 4.6\text{Hz}$, 2H) 。

[0723] 实施例26: 2-(4-氯苯氧基)-N-[1-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基]乙酰胺 (26)

[0724] 将4-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-氧杂双环[2.2.2]辛-1-胺(50mg, 0.15mmol)、2-(4-氯苯氧基)乙酸(42mg, 0.23mmol)和 NEt_3 (0.10mL, 0.75mmol)悬浮于EtOAc(1.5mL)中且添加T3P(0.27mL, 0.45mmol, 50%, 于EtOAc中)。将所得反应混合物在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物用饱和 NaHCO_3 溶液(5mL)和EtOAc(10mL)稀释。分离各层且用EtOAc($3 \times 10\text{mL}$)萃取水层。将合并的有机层经无水 MgSO_4 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物。LC-MS: m/z : = 502.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.33-7.28 (m, 2H) , 6.89-6.85 (m, 2H) , 6.24 (s, 1H) , 4.72 (五重峰, $J=$

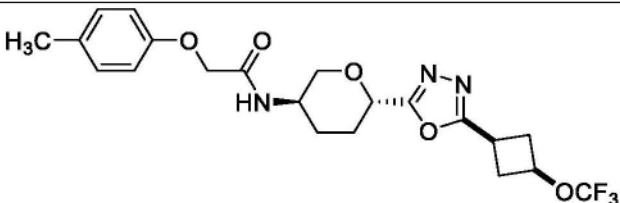
7.5Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.35 (tt, J=10.2, 7.8Hz, 1H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.44-2.36 (m, 2H), 2.27-2.20 (m, 2H), 2.09 (td, J=11.6, 4.6Hz, 2H)。

[0725] 实施例27: 2-苯氧基-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]乙酰胺 (27)

[0726] 在15℃下在N₂下向2-苯氧基乙酸 (44mg, 0.29mmol) 于DMF (5mL) 中的混合物中添加 HATU (109mg, 0.29mmol)。将混合物在15℃下搅拌30分钟, 然后添加 (3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-胺HCl盐 (90mg, 0.26mmol) 和DIEA (135mg, 1.05mmol)。将混合物搅拌2小时, 并且用水 (20mL) 和EtOAc (20mL) 稀释。分离各层且用EtOAc (3×10mL) 萃取水相。将合并的有机相用盐水 (3×8mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。通过制备型HPLC (中性) 纯化残余物, 以产生2-苯氧基-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]乙酰胺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.30-7.40 (m, 2H), 7.05 (t, J=7.40Hz, 1H), 6.94 (d, J=7.91Hz, 2H), 6.52 (br d, J=7.91Hz, 1H), 4.64-4.77 (m, 2H), 4.44-4.58 (m, 2H), 4.10-4.26 (m, 2H), 3.28-3.43 (m, 2H), 2.81-2.94 (m, 2H), 2.63-2.76 (m, 2H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.07-2.22 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 1H)。LC-MS m/z:=442.2[M+H]⁺。

[0727] 实施例28

[0728] 以下化合物可经由与通篇所述的那些程序类似的程序制得。

[0729] 实施 例	化合物	名称	m/z [M+H] ⁺
[0730] 28		2-(4-甲基苯氧基)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]乙酰胺	456.3

[0731] 实施例29: 2-(4-氯苯氧基)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]乙酰胺 (2)

[0732] (3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-胺HCl盐: 在20℃下向N-[(3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (90mg, 0.22mmol) 于EtOAc (5mL) 中的溶液中添加HCl (5mL, 4M, 于EtOAc中), 然后将反应混合物在20℃下搅拌1小时。在减压下浓缩反应混合物, 以产生直接使用的标题化合物。

[0733] 2-(4-氯苯氧基)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]乙酰胺: 在20℃下向 (3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-胺HCl盐 (90mg, 0.26mmol) 于DMF (5mL) 中的溶液中添加 HATU (109mg, 0.29mmol) 和DIEA (135mg, 1.05mmol)。将混合物在20℃下搅拌2小时, 并且用水 (20mL) 和EtOAc (20mL) 稀释。分离各层且用EtOAc (3×10mL) 萃取水相。将合并的有机相用盐水 (3×8mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。通过制备型HPLC (中性) 纯化残余物, 以产生2-(4-氯苯氧基)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]乙酰胺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.30-7.40 (m, 2H), 7.05 (t, J=7.40Hz, 1H), 6.94 (d, J=7.91Hz, 2H), 6.52 (br d, J=7.91Hz, 1H), 4.64-4.77 (m, 2H), 4.44-4.58 (m, 2H), 4.10-4.26 (m, 2H), 3.28-3.43 (m, 2H), 2.81-2.94 (m, 2H), 2.63-2.76 (m, 2H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.07-2.22 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 1H)。LC-MS m/z:=442.2[M+H]⁺。

基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-胺(70mg,0.20mmol)于DMF(1mL)中的溶液中添加2-(4-氯苯氧基)乙酸(38mg,0.20mmol)、HATU(77mg,0.20mmol)和DIEA(26mg,0.20mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌12小时。在0℃下通过添加水(5mL)淬灭反应混合物,并且用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物以提供所需产物。LC-MS:m/z:476.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃):δ7.30(d,J=9.2Hz,2H),6.88(d,J=9.2Hz,2H),6.44(br d,J=7.2Hz,1H),4.77-4.66(m,2H),4.48(s,2H),4.25-4.12(m,2H),3.43-3.31(m,2H),2.95-2.83(m,2H),2.78-2.62(m,2H),2.33-2.23(m,1H),2.22-2.09(m,2H),1.75-1.62(m,1H)。

[0734] 实施例30

[0735] 以下化合物可经由与通篇所述的那些程序类似的程序制得。

实施 例	化合物	名称	m/z [M+H] ⁺
[0736] 30		2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-((3R,6S)-6-(5-((三氟甲氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺	454.3

[0737] 实施例31:2-(4-氯-2-氟-苯氧基)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]乙酰胺(31)

[0738] 向2-(4-氯-2-氟-苯氧基)乙酸(29.3mg,0.14mmol)于DMF(1mL)中的混合物中添加HATU(59mg,0.16mmol),将混合物搅拌30分钟,然后在0℃下向溶液中添加(3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-胺HCl盐(40mg,0.13mmol)和DIEA(67mg,0.52mmol)。将混合物在20℃下搅拌12小时且浓缩至干燥。通过制备型HPLC(中性)纯化粗制反应混合物,以产生2-(4-氯-2-氟-苯氧基)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]乙酰胺。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.18(dd,J=10.67,2.38Hz,1H),7.11(dt,J=8.75,1.96Hz,1H),6.91(t,J=8.78Hz,1H),6.59(br d,J=7.40Hz,1H),4.71-4.76(m,1H),4.70(d,J=3.39Hz,1H),4.52(s,2H),4.20(br d,J=2.76Hz,1H),4.13-4.18(m,1H),3.37-3.44(m,1H),3.31-3.37(m,1H),2.89(dtd,J=9.88,7.36,7.36,2.76Hz,2H),2.67-2.78(m,2H),2.25-2.35(m,1H),2.09-2.24(m,2H),1.63-1.76(m,1H)。LC-MS m/z:494.3[M+H]⁺。

[0739] 实施例32:2-(4-氟苯氧基)-N-((2S,5R)-2-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氧杂双环[4.1.0]庚-5-基)乙酰胺(32)

[0740] ((3R,6S)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,6-二氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯:向((3R,6S)-6-(羟基甲基)-3,6-二氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1g,4.36mmol)于DCM(20mL)中的溶液中添加TBSCl(0.59mL,4.80mmol)和咪唑(594mg,8.72mmol)且将混合物在20℃下搅拌2小时。将混合物倾倒入H₂O(30mL)中,分离各层,并且用DCM(2×15mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(2×15mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩,以产生残余物,通过硅胶柱色谱法对所述残余物进行纯化,以产生((3R,

6S)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,6-二氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0741] ((2S,5R)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氧杂双环[4.1.0]庚-5-基)氨基甲酸叔丁酯:向 CH_2I_2 (4.68g, 17.47mmol) 于DCM (30mL) 中的溶液中添加 ZnEt_2 (1M, 17.47mL)。将混合物在0℃下搅拌5分钟,并且然后向上述混合物中添加((3R,6S)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,6-二氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (1.5g, 4.37mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌3小时且用饱和 NH_4Cl (20mL) 稀释且然后用 H_2O (10mL) 稀释且用DCM (3×20mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且在减压下浓缩,以产生((2S,5R)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氧杂双环[4.1.0]庚-5-基)氨基甲酸叔丁酯,其直接使用。

[0742] ((2S,5R)-2-(羟基甲基)-3-氧杂双环[4.1.0]庚-5-基)氨基甲酸叔丁酯:向((2S,5R)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氧杂双环[4.1.0]庚-5-基)氨基甲酸叔丁酯 (1.3g, 3.64mmol) 于THF (10mL) 中的溶液中添加TBAF (1M, 7.27mL)。将混合物在20℃下搅拌2小时。在减压下浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc=3:1至0:1)纯化残余物,以产生((2S,5R)-2-(羟基甲基)-3-氧杂双环[4.1.0]庚-5-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0743] (2S,5R)-5-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氧杂双环[4.1.0]庚烷-2-甲酸:向((2S,5R)-2-(羟基甲基)-3-氧杂双环[4.1.0]庚-5-基)氨基甲酸叔丁酯 (220mg, 0.90mmol) 于DCM (3mL)、 CH_3CN (3mL) 和 H_2O (4.5mL) 中的溶液中添加 NaIO_4 (580mg, 2.71mmol),随后添加 $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4.08mg, 0.018mmol)。将混合物在20℃下搅拌2小时且然后用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 稀释直至颜色变为浅黄色为止。通过添加1N HCl将pH调节至pH 4-5且将混合物过滤。将水相用EtOAc (3×10mL) 萃取,将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且在减压下浓缩,以产生(2S,5R)-5-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氧杂双环[4.1.0]庚烷-2-甲酸。LC-MS m/z : =202.2[M-55]⁻。

[0744] ((2S,5R)-2-(2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷羰基)肼羰基)-3-氧杂双环[4.1.0]庚-5-基)氨基甲酸叔丁酯:向(2S,5R)-5-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氧杂双环[4.1.0]庚烷-2-甲酸 (130mg, 0.51mmol) 和3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷碳酰肼 (80mg, 0.40mmol) 于EtOAc (2mL) 中的溶液中添加T3P (0.60mL, 1.01mmol, 50%, 于EtOAc中) 和 NEt_3 (0.28mL, 2.02mmol)。将混合物在15℃下搅拌3小时,倾倒入饱和 NaHCO_3 (5mL) 中且用EtOAc (2×3mL) 萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且在减压下浓缩,以产生((2S,5R)-2-(2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷羰基)肼羰基)-3-氧杂双环[4.1.0]庚-5-基)氨基甲酸叔丁酯。LC-MS m/z : =382.1[M-55]⁻。

[0745] ((2S,5R)-2-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氧杂双环[4.1.0]庚-5-基)氨基甲酸叔丁酯:在25℃下向((2S,5R)-2-(2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷羰基)肼羰基)-3-氧杂双环[4.1.0]庚-5-基)氨基甲酸叔丁酯 (150mg, 0.34mmol) 于 CH_3CN (5mL) 中的混合物中添加p-TsCl (164mg, 0.86mmol)、DIEA (0.30mL, 1.71mmol) 和分子筛 (500mg),并且将反应混合物在50℃下在 N_2 下搅拌12小时。将反应混合物倾倒入冰水 (5mL) 中,用EtOAc (3×5mL) 萃取,将有机相用盐水 (5mL) 洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且在减压下浓缩,以产生残余物,通过硅胶柱色谱法(PE:MTBE=100:1至0:1)对所述残余物进行纯化,以产生((2S,5R)-2-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氧

杂双环[4.1.0]庚-5-基)氨基甲酸叔丁酯。LC-MS m/z : = 420.2[M+H]⁺

[0746] (2S,5R)-2-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氧杂双环[4.1.0]庚-5-胺:在20℃下向((2S,5R)-2-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氧杂双环[4.1.0]庚-5-基)氨基甲酸叔丁酯(35mg,0.08mmol)于EtOAc(2mL)中的混合物中添加HCl/EtOAc(5mL),并且将混合物在20℃下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,以产生(2S,5R)-2-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氧杂双环[4.1.0]庚-5-胺。

[0747] 2-(4-氟苯氧基)-N-((2S,5R)-2-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氧杂双环[4.1.0]庚-5-基)乙酰胺:在25℃下向(2S,5R)-2-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氧杂双环[4.1.0]庚-5-胺(28mg,0.88mmol)和2-(4-氟苯氧基)乙酸(16.4mg,0.96mmol)于EtOAc(2mL)中的混合物中添加T3P(0.21mL,0.35mmol,50%,于EtOAc中)和NEt₃(0.05mL,0.35mmol),并且将混合物在25℃下搅拌4小时。将反应混合物用冰水(10mL)稀释且用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩以产生残余物,通过制备型HPLC(中性)对所述残余物进行纯化,以产生2-(4-氟苯氧基)-N-((2S,5R)-2-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氧杂双环[4.1.0]庚-5-基)乙酰胺。¹H-NMR(400MHz,MeOD): δ 7.07-6.98(m,4H),5.03(d,J=1.6Hz,1H),4.54(s,2H),4.48-4.43(m,1H),3.64(dd,J=5.6,12.4Hz,1H),3.56-3.37(m,2H),3.26-3.21(m,1H),2.95-2.87(m,2H),2.63(br s,2H),1.81-1.75(m,1H),1.72-1.65(m,1H),0.94-0.88(m,1H),0.86-0.81(m,1H)。LC-MS m/z : = 472.4[M+H]⁺。

[0748] 实施例33:2-(4-氟苯氧基)-N-((3S,6S)-4-甲氧基-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺(33)

[0749] ((3S,6S)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯和((3R,6R)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯:在20℃下在N₂下向N-[(3S,6S)-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-羟基-四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯和N-[(3R,6R)-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-5-羟基-四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯(1.0g,2.77mmol)于CH₃CN(20mL)中的溶液中添加Ag₂O(1.92g,8.30mmol)和MeI(3.93g,27.66mmol)且将混合物在80℃下搅拌12小时。过滤反应混合物且在减压下浓缩,以产生N-[(3R,6R)-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-5-甲氧基-四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯和N-[(3S,6S)-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-甲氧基-四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯的混合物。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0750] ((3S,6S)-6-(羟基甲基)-4-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯:在0℃下向((3S,6S)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯和((3R,6R)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g,2.66mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加TBAF(1M,5.33mL)且将混合物在15℃下搅拌2小时。在0℃下将反应混合物用H₂O(20mL)稀释,并且然后用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc=10:1至0:1)纯化残余物,以产生((3S,

6S)-6-(羟基甲基)-4-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ4.93 (br d, J=7.40Hz, 1H), 3.74-3.88 (m, 2H), 3.56-3.71 (m, 3H), 3.48-3.54 (m, 1H), 3.44 (t, J=10.23Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 1.90-1.97 (m, 1H), 1.50-1.64 (m, 1H) 1.46 (s, 9H)。

[0751] (2S,5S)-5-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲氧基四氢-2H-吡喃-2-甲酸:向((3S,6S)-6-(羟基甲基)-4-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(0.43g,1.65mmol)于DCM(4mL)、CH₃CN(4mL)和H₂O(9mL)中的混合物中添加NaIO₄(1.06g,4.94mmol),随后添加RuCl₃·H₂O(7mg,0.032mmol)且将所得混合物在20℃下搅拌2小时。在0℃下将反应混合物用Na₂S₂O₃水溶液(10mL)稀释,并且然后在0℃下用1N HCl调节至pH 3-4。添加EtOAc(10mL),分离各层,并且将水层用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩,以产生(2S,5S)-5-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲氧基四氢-2H-吡喃-2-甲酸。¹H-NMR(400MHz,DMSO): δ12.69 (br s, 1H), 6.43 (br d, J=7.28Hz, 1H), 3.99-4.06 (m, 1H), 3.53-3.64 (m, 2H), 3.36-3.46 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.21-3.28 (m, 1H), 2.12-2.23 (m, 1H), 1.63 (br t, J=12.23Hz, 1H), 1.38 (s, 9H)。

[0752] ((3S,6S)-4-甲氧基-6-(2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷羰基)肼羰基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯:在15℃下在N₂下向(2S,5S)-5-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲氧基四氢-2H-吡喃-2-甲酸(250mg,0.91mmol)和3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷碳酰肼(180mg,0.91mmol)于EtOAc(10mL)中的溶液中添加NEt₃(368mg,3.63mmol)和T3P(2.31g,3.63mmol,2.16mL,50%,于EtOAc中)且将混合物在15℃下搅拌3小时。在0℃下将反应混合物用NaHCO₃水溶液(20mL)稀释,并且然后用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩,以产生400mg粗产物,通过制备型TLC(SiO₂,PE:EtOAc=0:1)对所述粗产物进行纯化,以产生((3S,6S)-4-甲氧基-6-(2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷羰基)肼羰基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯。¹H-NMR(400MHz,MeOD): δ4.70 (quin, J=7.47Hz, 1H), 4.18 (dd, J=11.80, 2.26Hz, 1H), 3.75-3.84 (m, 1H), 3.68-3.75 (m, 1H), 3.66 (br s, 1H), 3.48-3.58 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.70-2.82 (m, 1H), 2.52-2.64 (m, 2H), 2.39-2.50 (m, 3H), 1.64-1.74 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)。LC-MS:m/z: 400.2[M+H-56]⁺。

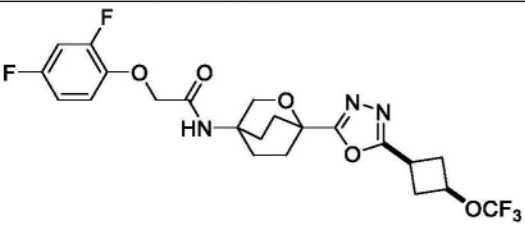
[0753] ((3S,6S)-4-甲氧基-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯:向((3S,6S)-4-甲氧基-6-(2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷羰基)肼羰基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(110mg,0.24mmol)于CH₃CN(5mL)中的溶液中添加TsCl(161mg,0.85mmol)和N,N-二异丙基乙胺(219mg,1.69mmol)且将混合物在80℃下搅拌12小时。在0℃下将反应混合物用NaHCO₃水溶液(10mL)稀释,并且然后用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc=10:1至0:1)纯化粗制反应混合物,以产生((3S,6S)-4-甲氧基-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃): δ4.96 (br d, J=7.91Hz, 1H), 4.89 (br d, J=9.91Hz, 1H), 4.71 (quin, J=7.50Hz, 1H), 3.84-3.98 (m, 2H), 3.73 (br s, 1H), 3.57-3.66 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.28-3.40 (m, 1H), 2.82-2.94 (m, 2H), 2.66-2.78 (m, 2H), 2.46 (br d, J=13.18Hz, 1H), 2.21-2.37 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。LC-MS:m/z:382.1[M+H-56]⁺

[0754] (3S,6S)-4-甲氧基-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-胺HCl盐:向((3S,6S)-4-甲氧基-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(80mg,0.18mmol)于EtOAc(1.0mL)中的溶液中添加HCl/EtOAc(4M,10mL)且将混合物在15℃下搅拌2小时。在减压下浓缩反应混合物,以产生(3S,6S)-4-甲氧基-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-胺HCl盐。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0755] 2-(4-氟苯氧基)-N-((3S,6S)-4-甲氧基-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺:在0℃下向2-(4-氟苯氧基)乙酸(33mg,0.19mmol)于DMF(1mL)中的溶液中添加HATU(73mg,0.19mmol)。添加后,将混合物在0℃下搅拌30分钟,并且然后在0℃下添加(3S,6S)-4-甲氧基-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-胺HCl盐(60mg,0.16mmol)和N,N-二异丙基乙胺(83mg,642.13μmol)且将所得混合物在15℃下搅拌12小时。在0℃下将反应混合物用H₂O(1mL)稀释,并且然后在减压下浓缩。通过制备型HPLC(中性)纯化残余物,以提供2-(4-氟苯氧基)-N-((3S,6S)-4-甲氧基-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺。¹H-NMR(400MHz,MeOD):δ7.02-7.09(m,2H),6.95-7.01(m,2H),4.95(dd,J=11.29,2.38Hz,1H),4.86-4.90(m,1H),4.55(d,J=1.63Hz,2H),4.23(ddd,J=10.73,5.14,3.20Hz,1H),3.79-3.86(m,1H),3.68-3.77(m,2H),3.43-3.52(m,1H),3.41(s,3H),2.89(dtd,J=9.76,7.33,7.33,2.82Hz,2H),2.54-2.69(m,2H),2.39-2.52(m,1H),2.11(ddd,J=14.21,11.58,2.32Hz,1H)。LC-MS:m/z:490.3[M+H]⁺

[0756] 实施例34

[0757] 以下化合物可经由与通篇所述的那些程序类似的程序制得。

实施 例	化合物	名称	m/z [M+H] ⁺
34		2-(2,4-二氟苯氧基)-N-[1-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基]乙酰胺	504.3

[0759] 实施例35:N-[(3S,6S)-4,4-二氟-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]-2-(4-氟苯氧基)乙酰胺(35)

[0760] N-[(2S,5R)-5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4,7-二氧杂双环[4.1.0]庚-2-基]氨基甲酸叔丁酯:在0℃下向N-[(3R,6S)-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-3,6-二氢-2H-吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯(15.0g,43.7mmol)于DCM(200mL)中的溶液中逐份添加m-CPBA(15.1g,74.2mmol,85%)。将混合物温至15℃且搅拌16小时。过滤混合物,并且将滤饼用DCM(2×50mL)洗涤。将滤液与饱和Na₂SO₃(200mL)一起搅拌30分钟。分离有机相,并且用饱和NaHCO₃(2×100mL)、盐水(2×100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩,以产生N-[(2S,5R)-5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4,7-二氧杂双环

[4.1.0]庚-2-基]氨基甲酸叔丁酯。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : δ4.70 (br d, J=9.2Hz, 1H), 4.27-4.10 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.75-3.64 (m, 3H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.41 (br s, 1H), 3.05 (br t, J=10.4Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)。

[0761] N-[(3S,6S)-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-羟基-四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯和N-[(3R,6R)-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-5-羟基-四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯:在-20℃下在N₂下向LiAlH₄ (2.53g, 66.8mmol) 于无水THF (100mL) 中的混合物中逐滴添加N-[(2S,5R)-5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4,7-二氧杂双环[4.1.0]庚-2-基]氨基甲酸叔丁酯 (16g, 44.5mmol) 于无水THF (200mL) 中的溶液。将混合物温至15℃且搅拌16小时。将混合物冷却至0℃且用水 (2.5mL)、NaOH水溶液 (2.5mL, 15% w/w) 和水 (7.5mL) 缓慢稀释。将混合物过滤且将滤饼用EtOAc (2×100mL) 洗涤。在减压下浓缩滤液且通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc=10:1至1:1) 纯化残余物,以产生N-[(3S,6S)-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-羟基-四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯和N-[(3R,6R)-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-5-羟基-四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯的混合物。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : δ4.89 (br d, J=8.4Hz, 1H), 4.70 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.18 (br s, 1H), 3.81-3.64 (m, 4H), 3.54 (dd, J=5.2, 10.4Hz, 1H), 3.52-3.46 (m, 1H), 1.82 (dd, J=2.8, 5.56Hz, 1H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)。

[0762] N-[(3R,6R)-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-5-氧代-四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯和N-[(3S,6S)-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-氧代-四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯:在0℃下在N₂下向N-[(3S,6S)-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-羟基-四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯和N-[(3R,6R)-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-5-羟基-四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (3.0g, 8.30mmol) 于无水DCM (50mL) 中的混合物中逐份添加DMP (5.28g, 12.5mmol) 且将混合物温至15℃且搅拌2小时。将混合物过滤且将滤饼用DCM (2×10mL) 洗涤。在减压下浓缩滤液且通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc=10:1) 纯化残余物,以产生N-[(3R,6R)-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-5-氧代-四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯和N-[(3S,6S)-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-氧代-四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯的混合物。LC-MS m/z: =382.2 [M+Na]⁺

[0763] N-[(3R,6R)-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-5,5-二氟-四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯和N-[(3S,6S)-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4,4-二氟-四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯:在-78℃下在N₂下向N-[(3R,6R)-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-5-氧代-四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯和N-[(3S,6S)-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-氧代-四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (2.7g, 7.51mmol) 于无水DCM (30mL) 中的混合物中逐滴添加DAST (2.42g, 15.0mmol, 1.98mL) 且将混合物温至15℃且搅拌5小时。将混合物倾倒至饱和NaHCO₃ (20mL) 上且搅拌10分钟。分离有机相,并且将水相用DCM (2×10mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc=10:1) 纯化残余物,以产生N-[(3R,6R)-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-5,5-二氟-四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯和N-[(3S,6S)-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4,4-二氟-四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯的混合物。LC-MS m/z: =326.2 [M-t-Bu+H]⁺

[0764] N-[(3S,6S)-4,4-二氟-6-(羟基甲基)四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯:向N-[(3R,6R)-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-5,5-二氟-四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯和N-[(3S,6S)-6-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4,4-二氟-四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯(1.2g,3.15mmol)于THF(10mL)中的混合物中逐份添加TBAF(9.44mL,1M,于THF中)且将混合物在15℃下搅拌16小时。在减压下浓缩混合物,并且通过硅胶柱(PE:EtOAc=20:1至6:1)纯化残余物,以产生N-[(3S,6S)-4,4-二氟-6-(羟基甲基)四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃): δ 4.69(br d,J=5.2Hz,1H),4.58-4.46(m,1H),4.45-4.29(m,1H),4.17-4.02(m,2H),3.91-3.73(m,1H),3.32-3.23(m,1H),2.31-2.18(m,3H),1.47(s,9H)。

[0765] (2S,5S)-5-(叔丁氧基羰基氨基)-4,4-二氟-四氢吡喃-2-甲酸:在0℃下向N-[(3S,6S)-4,4-二氟-6-(羟基甲基)四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯(400mg,1.50mmol)于DCM(5mL)、MeCN(5mL)和H₂O(10mL)中的溶液中逐份添加RuCl₃·H₂O(7mg,0.03mmol)和NaIO₄(960mg,4.49mmol)。将混合物温至15℃且搅拌2小时。将混合物用饱和Na₂SO₃(20mL)稀释且用HCl水溶液(1N)将水相调节至pH 3。将水相用DCM(2×10mL)萃取,将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩,以产生(2S,5S)-5-(叔丁氧基羰基氨基)-4,4-二氟-四氢吡喃-2-甲酸。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃): δ 4.75(br d,J=8.4Hz,1H),4.31-4.15(m,4H),3.42-3.26(m,1H),2.76-2.59(m,1H),2.24-2.05(m,1H),1.46(s,9H)。

[0766] N-[(3S,6S)-4,4-二氟-6-[[[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷羰基]氨基]氨基甲酰基]四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯:向(2S,5S)-5-(叔丁氧基羰基氨基)-4,4-二氟-四氢吡喃-2-甲酸(320mg,1.14mmol)和3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷碳酰肼(248mg,1.25mmol)于EtOAc(10mL)中的溶液中逐份添加T3P(1.45g,2.28mmol,50%,于EtOAc中)和DIEA(441mg,3.41mmol)且将混合物在15℃下搅拌2小时。将混合物用水(10mL)稀释且用EtOAc(2×10mL)萃取。将合并的有机物用HCl水溶液(10mL,1N)、饱和NaHCO₃(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化残余物,以产生N-[(3S,6S)-4,4-二氟-6-[[[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷羰基]氨基]氨基甲酰基]四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯。LC-MS m/z:=406.2[M-t-Bu+H]⁺

[0767] N-[(3S,6S)-4,4-二氟-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯:向N-[(3S,6S)-4,4-二氟-6-[[[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷羰基]氨基]氨基甲酰基]四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.43mmol)和N,N-二异丙基乙胺(392mg,3.03mmol)于MeCN(10mL)中的混合物中逐份添加TsCl(107mg,1.52mmol)且将混合物加热至80℃并保持16小时。将混合物冷却至15℃且在减压下浓缩。将残余物分配在EtOAc(10mL)与水(10mL)之间。分离有机相,并且将水相用EtOAc(2×10mL)萃取。将合并的有机层用HCl水溶液(10mL,2N)、饱和NaHCO₃(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过制备型TLC(PE:EtOAc=2:1)纯化残余物,以产生N-[(3S,6S)-4,4-二氟-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯。LC-MS m/z:=388.1[M-t-Bu+H]⁺

[0768] (3S,6S)-4,4-二氟-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-胺:将N-[(3S,6S)-4,4-二氟-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.11mmol)于HCl/EtOAc(5mL)中的溶液

在15℃下搅拌2小时。在减压下浓缩混合物,以产生(3S,6S)-4,4-二氟-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-胺。

[0769] N-[(3S,6S)-4,4-二氟-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]-2-(4-氟苯氧基)乙酰胺:向(3S,6S)-4,4-二氟-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-胺HCl盐(42mg,0.11mmol)和2-(4-氟苯氧基)乙酸(19mg,0.11mmol)于DMF(2.0mL)中的混合物中逐份添加HATU(63mg,0.17mmol)和DIEA(43mg,0.33mmol)且将混合物在15℃下搅拌2小时。将混合物用水(5mL)稀释且用EtOAc(2×3mL)萃取。在减压下浓缩合并的有机物且通过制备型HPLC纯化残余物,以产生N-[(3S,6S)-4,4-二氟-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]-2-(4-氟苯氧基)乙酰胺。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.10-6.99(m,2H),6.98-6.86(m,2H),6.77(br d,J=9.2Hz,1H),4.89(br d,J=11.2Hz,1H),4.77-4.57(m,2H),4.53(s,2H),4.28-4.16(m,1H),3.53(t,J=11.2Hz,1H),3.44-3.30(m,1H),2.93-2.88(m,2H),2.79-2.47(m,4H)。LC-MS m/z:=496.4[M+H]⁺。

[0770] 实施例36:2-(4-氟苯氧基)-N-((3R,5S,6S)-5-甲氧基-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺(36)

[0771] ((2R,5S)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,7-二氧杂双环[4.1.0]庚-5-基)氨基甲酸叔丁酯:在0℃下向((3R,6S)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,6-二氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(10.0g,29.1mmol)于无水DCM(100mL)中的溶液中逐份添加m-CPBA(10.05g,49.5mmol,85%)且将混合物加热至30℃并保持24小时。经由硅藻土垫过滤反应混合物且将滤饼用DCM(100mL)洗涤。将滤液用饱和Na₂SO₃(200mL)稀释且搅拌0.5小时。分离各层,并且将水相用饱和NaHCO₃(200mL)和盐水(200mL)洗涤。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩,以产生((2R,5S)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,7-二氧杂双环[4.1.0]庚-5-基)氨基甲酸叔丁酯。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ4.77-4.74(m,1H),4.25-4.16(m,1H),3.82-3.79(m,1H),3.71-3.67(m,3H),3.45-3.42(m,1H),3.38-3.41(m,1H),3.02(t,J=10.4Hz,1H),1.45(s,9H),0.90(s,9H),0.07(s,6H)。LC-MS:m/z:304.2[M-55]⁺

[0772] ((3R,6R)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-羟基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯:在0℃下在N₂下向((2R,5S)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,7-二氧杂双环[4.1.0]庚-5-基)氨基甲酸叔丁酯(9.0g,25.0mmol)于无水THF(150mL)中的溶液中逐滴添加DIBAL-H(1M,50.1mL),并且将混合物温至15℃且搅拌16小时。将混合物用饱和NH₄Cl(100mL)稀释且搅拌0.5小时。经由硅藻土垫过滤混合物且将滤饼用EtOAc(50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc=5:1至3:1)纯化残余物,以产生((3R,6R)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-羟基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ4.36(br s,1H),4.13-3.94(m,1H),3.93-3.91(m,1H),3.72-3.67(m,3H),3.13-3.11(m,1H),2.93(t,J=10.4Hz,1H),2.33-2.31(m,1H),1.44(s,9H),1.28-1.24(m,2H),0.89(s,9H),0.13-0.06(m,6H)。

[0773] ((3R,6R)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯:在15℃下向((3R,6R)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-

羟基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g, 2.77mmol)于CH₃CN(10mL)中的溶液中添加Ag₂O(1.92g, 8.30mmol)和MeI(3.93g, 27.66mmol, 1.72mL),并且将混合物加热至80℃并保持12小时。将混合物冷却至环境温度,过滤且在减压下浓缩,以产生((3R,6R)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯,其直接使用。

[0774] ((3R,6R)-6-(羟基甲基)-5-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯:在0℃下向((3R,6R)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g, 2.66mmol)于THF(20mL)中的溶液中添加TBAF(1M, 5.33mL),并且将混合物在15℃下搅拌3小时。将溶液用水(30mL)稀释且将水相用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE:MTBE=10:1至0:1)纯化残余物,以产生((3R,6R)-6-(羟基甲基)-5-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ4.39(br s, 1H), 4.11-4.01(m, 1H), 3.91-3.80(m, 1H), 3.76-3.64(m, 2H), 3.42-3.35(m, 3H), 3.28-3.19(m, 1H), 3.18-3.11(m, 1H), 3.02(t, J=10.64Hz, 1H), 2.59-2.51(m, 1H), 1.48-1.38(m, 9H)。

[0775] (2S,5R)-5-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲氧基四氢-2H-吡喃-2-甲酸:在0℃下向((3R,6R)-6-(羟基甲基)-5-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg, 1.53mmol)于DCM(8mL)、CH₃CN(8mL)和H₂O(12mL)中的混合物中添加NaIO₄(982mg, 4.59mmol),随后添加RuCl₃·H₂O(7mg, 0.031mmol)。将反应混合物在15℃下搅拌2小时,用Na₂S₂O₃水溶液稀释,并且然后用1N HCl调节至pH 3-4。将水相用EtOAc(3×15mL)萃取,将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩,以产生(2S,5R)-5-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲氧基四氢-2H-吡喃-2-甲酸,其直接使用。¹H-NMR(400MHz, MeOD): δ3.96(br dd, J=10.92, 3.89Hz, 1H), 3.82-3.74(m, 1H), 3.66-3.46(m, 3H), 3.39-3.35(m, 3H), 3.23-3.14(m, 1H), 2.39-2.28(m, 1H), 2.06-1.96(m, 2H), 1.44(s, 9H)。

[0776] ((3R,6S)-5-甲氧基-6-(2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷羰基)肼羰基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯:在15℃下向3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷碳酰肼(300mg, 1.51mmol)和(2S,5R)-5-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲氧基四氢-2H-吡喃-2-甲酸(425mg, 1.54mmol)于EtOAc(15mL)中的混合物中添加T3P(3.85g, 6.06mmol, 3.6mL, 50%, 于EtOAc中)和NEt₃(6.06mmol, 843μL)。将所得反应混合物在15℃下搅拌15小时且用饱和NaHCO₃(30mL)调节至pH 7-8。分离各层且用EtOAc(3×15mL)萃取水相。将合并的有机相用盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过制备型TLC纯化残余物,以产生((3R,6S)-5-甲氧基-6-(2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷羰基)肼羰基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯。LCMS:m/z:400.1[M-55]⁺

[0777] ((3R,6S)-5-甲氧基-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯:在15℃下向((3R,6S)-5-甲氧基-6-(2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷羰基)肼羰基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(60mg, 0.13mmol)于CH₃CN(2mL)中的混合物中添加DIEA(85mg, 0.66mmol)和TsCl(63mg, 0.33mmol),并且将混合物加热至40℃并保持5小时。将混合物用饱和NaHCO₃(20mL)稀释且将水相用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机相用盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。通过制备型TLC(SiO₂, PE:EtOAc=3:1)纯化残余物,以产生((3R,6S)-5-甲氧基-6-(5-(3-顺

式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯,其直接使用。LCMS:m/z:382.1[M-55]⁺

[0778] (3R,6S)-5-甲氧基-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-胺HCl盐:在15℃下向((3R,6S)-5-甲氧基-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(69mg,0.16mmol)于EtOAc(1.0mL)中的溶液中添加HCl/EtOAc(4M,10mL)且将混合物在15℃下搅拌2小时。在减压下浓缩反应混合物,以产生(3R,6S)-5-甲氧基-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-胺HCl盐,其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0779] 2-(4-氟苯氧基)-N-((3R,5S,6S)-5-甲氧基-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺:在0℃下向2-(4-氟苯氧基)乙酸(33mg,0.19mmol)于DMF(0.5mL)中的溶液中添加HATU(73mg,0.19mmol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,并且然后在0℃下在DMF(0.5mL)中逐滴添加(3R,6S)-5-甲氧基-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-胺HCl盐(65mg,0.17mmol)和N,N-二异丙基乙胺(83mg,0.64mmol)。将所得混合物在15℃下搅拌12小时,在0℃下用H₂O(0.1mL)稀释,并且然后在减压下浓缩。通过制备型HPLC(中性)纯化残余物,以产生2-(4-氟苯氧基)-N-((3R,5S,6S)-5-甲氧基-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.71(br d,J=8.41Hz,1H),6.98-7.08(m,2H),6.84-6.94(m,2H),4.95(d,J=3.64Hz,1H),4.64-4.80(m,1H),4.48(d,J=3.76Hz,2H),4.18-4.26(m,1H),3.88-3.97(m,1H),3.71-3.79(m,1H),3.61-3.70(m,1H),3.33-3.44(m,4H),2.84-2.97(m,2H),2.72(quin,J=10.35Hz,2H),2.49(dt,J=14.21,4.00Hz,1H),1.92(dt,J=14.18,5.14Hz,1H)。LC-MS:m/z:490.3[M+H]⁺

[0780] 实施例37:2-(2,4-二氟苯氧基)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]乙酰胺(37)

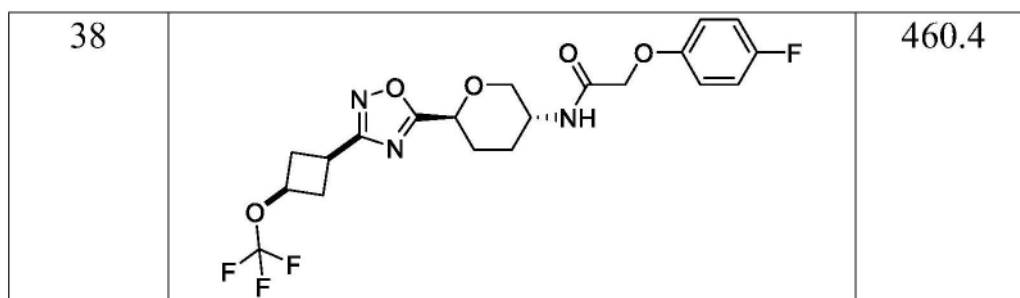
[0781] 在20℃下向2-(2,4-二氟苯氧基)乙酸(66mg,0.35mmol)、DIEA(139mg,1.08mmol)和(3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-胺HCl盐(100mg,0.29mmol)于DMF(1mL)中的混合物中添加HATU(133mg,0.35mmol)且将反应混合物在20℃下搅拌16小时。将混合物倾倒入水(2mL)中且将水相用EtOAc(3×2mL)萃取。将合并的有机相用无水Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。通过制备型TLC(SiO₂,EtOAc)纯化残余物,以产生2-(2,4-二氟苯氧基)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]乙酰胺。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.00-6.89(m,2H),6.85(br dd,J=1.4,2.8Hz,1H),6.63(br d,J=7.4Hz,1H),4.79-4.63(m,2H),4.51(s,2H),4.25-4.11(m,2H),3.46-3.27(m,2H),2.94-2.82(m,2H),2.78-2.65(m,2H),2.35-2.25(m,1H),2.24-2.10(m,2H),1.76-1.64(m,1H)。LCMS m/z:=478.3[M+H]⁺。

[0782] 实施例38

[0783] 以下化合物可经由与通篇所述的那些程序类似的程序制得。

[0784]	实施例 化合物	m/z [M+H] ⁺
--------	---------	---------------------------

[0785]



[0786] 实施例39:N-[(3R,6S) -6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]-2-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基]乙酰胺 (39)

[0787] 在20℃下向2-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基]乙酸 (77mg, 0.35mmol) 于EtOAc (2.0mL) 中的混合物中添加 (3R,6S) -6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-胺 (107mg, 0.35mmol)、T3P (555mg, 0.87mmol, 50%, 于EtOAc中) 和NEt₃ (141mg, 1.40mmol), 并且将混合物搅拌12小时。将反应混合物用H₂O (10mL) 稀释, 分离各层, 并且将水层用EtOAc (3×10mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过制备型TLC (SiO₂, PE:EtOAc=0:1) 纯化残余物, 以产生N-[(3R,6S) -6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]-2-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基]乙酰胺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.49 (d, J=2.81Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.68Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.68, 2.69Hz, 1H), 6.42 (br d, J=7.58Hz, 1H), 4.67-4.77 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.16-4.27 (m, 2H), 3.31-3.48 (m, 2H), 2.84-2.94 (m, 2H), 2.67-2.78 (m, 2H), 2.26-2.36 (m, 1H), 2.10-2.25 (m, 2H), 1.73 (dtd, J=12.94, 10.16, 10.16, 5.01Hz, 1H)。LC-MS:m/z:511.2[M+H]⁺。

[0788] 实施例40:N-[(3R,6S) -6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]-2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙酰胺 (40)

[0789] 将 (3R,6S) -6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-胺盐酸盐 (80mg, 0.23mmol)、2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙酸 (62mg, 0.28mmol) 和NEt₃ (0.1mL, 0.70mmol) 溶解于EtOAc (2.3mL) 中且添加T3P (89mg, 0.28mmol)。将所得反应混合物搅拌过夜。将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液 (10mL) 和EtOAc (10mL) 稀释。分离各层且用EtOAc (3×10mL) 萃取水层。将合并的有机层经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。采用反相HPLC纯化粗制反应混合物, 以提供所需产物。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.65-7.61 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.46 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.77-4.69 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.44-3.33 (m, 2H), 2.90 (dtt, J=9.1, 6.6, 2.7Hz, 2H), 2.77-2.68 (m, 2H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 3H), 1.75-1.66 (m, 1H)。LC-MS:m/z:510.5[M+H]⁺。

[0790] 实施例41:N-[(3S,6S) -4,4-二氟-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺 (41)

[0791] 向 (3S,6S) -4,4-二氟-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-胺HCl盐 (42mg, 0.11mmol) 和2-(4-氯苯氧基)乙酸 (21mg, 0.11mmol) 于DMF (2mL) 中的混合物中逐份添加DIEA (43mg, 0.33mmol) 和HATU (63mg, 0.17mmol), 并且将混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物用水 (10mL) 稀释且用EtOAc (2×5mL) 萃取。将合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物, 以产生N-[(3S,

6S)-4,4-二氟-6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.31 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.74 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.89 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.80-4.59 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.29-4.16 (m, 1H), 3.53 (t, J=11.2Hz, 1H), 3.45-3.27 (m, 1H), 2.96-2.83 (m, 2H), 2.78-2.51 (m, 4H)。LC-MS:m/z:512.1[M+H]⁺

[0792] 实施例42:7-溴-N-((3R,6S)-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酰胺 (42)

[0793] 根据一般程序A采用EtOAc (1.7mL) 中的4-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]环己胺盐酸盐 (60mg, 0.17mmol) 和7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸 (63mg, 0.26mmol) 制备。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.14 (d, J=0.7Hz, 1H), 8.05 (dd, J=7.2, 0.8Hz, 1H), 7.78 (dt, J=1.8, 0.9Hz, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.00 (dd, J=7.2, 1.9Hz, 1H), 4.77-4.70 (m, 2H), 4.35-4.29 (m, 2H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.38 (tt, J=10.2, 7.7Hz, 1H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.79-2.71 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 1H)。LC-MS:m/z:530.1[M+H]⁺。

[0794] 实施例43:5-氯-N-((3R,6S)-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)苯并[d]噻唑-2-甲酰胺 (43)

[0795] 根据一般程序A采用EtOAc (1.7mL) 中的4-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]环己胺盐酸盐 (60mg, 0.17mmol) 和5-氯-1,3-苯并噻唑-2-甲酸 (56mg, 0.26mmol) 制备。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.09-8.08 (m, 1H), 7.93 (dd, J=8.6, 0.5Hz, 1H), 7.51 (dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 4.81-4.70 (m, 2H), 4.34-4.28 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.39 (tt, J=10.2, 7.8Hz, 1H), 2.96-2.85 (m, 2H), 2.79-2.71 (m, 2H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.33-2.19 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 1H)。LC-MS:m/z:503.2[M+H]⁺。

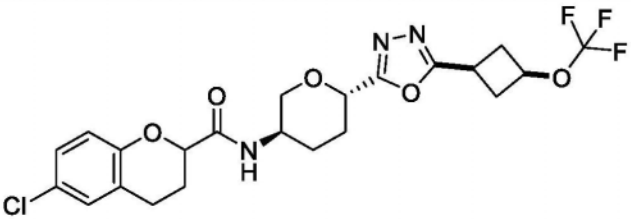
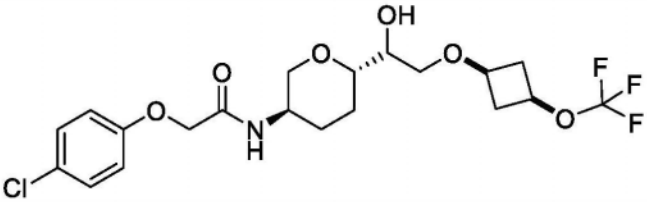
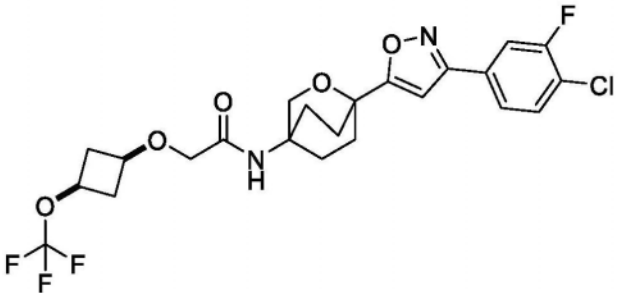
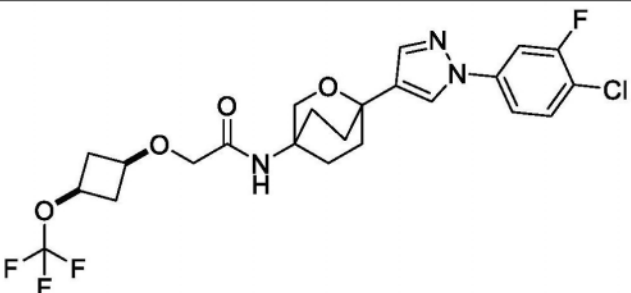
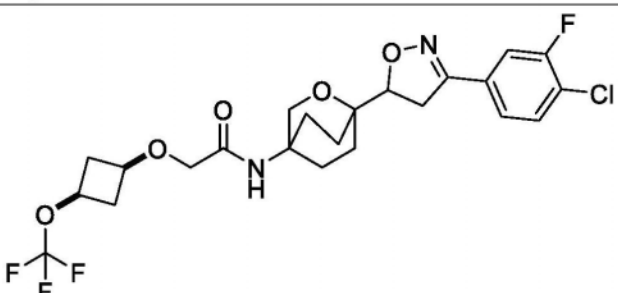
[0796] 实施例44:7-氯-N-((3R,6S)-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)异喹啉-3-甲酰胺 (44)

[0797] 根据一般程序A采用EtOAc (1.7mL) 中的4-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]环己胺盐酸盐 (60mg, 0.17mmol) 和7-氯异喹啉-3-甲酸 (54mg, 0.26mmol) 制备。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ9.12 (t, J=0.8Hz, 1H), 8.62 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.17-8.15 (m, 1H), 8.07-8.06 (m, 1H), 7.97 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.75 (dd, J=8.7, 2.1Hz, 1H), 4.79-4.70 (m, 2H), 4.40-4.32 (m, 2H), 3.56-3.50 (m, 1H), 3.39 (tt, J=10.2, 7.8Hz, 1H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 2H), 1.86-1.80 (m, 1H)。LC-MS:m/z:497.3[M+H]⁺。

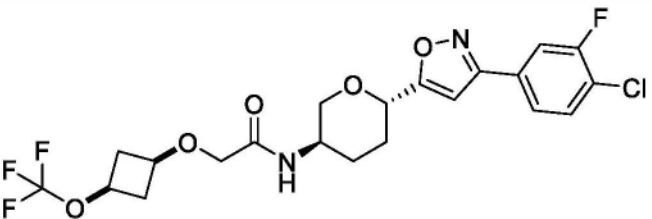
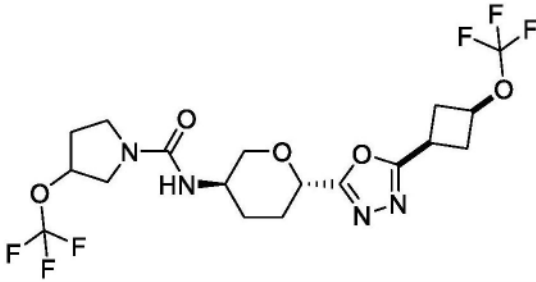
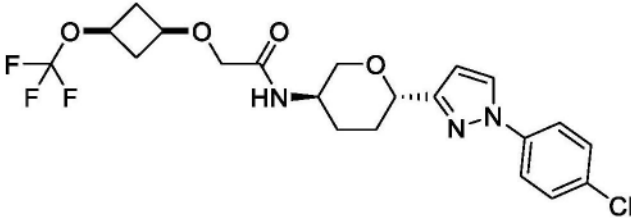
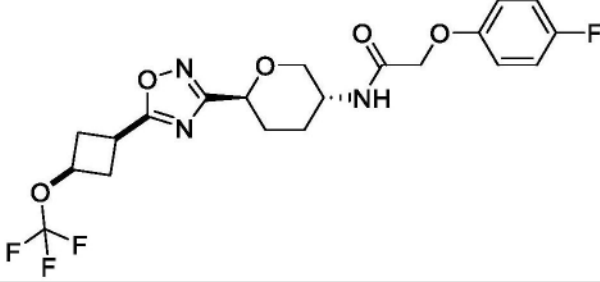
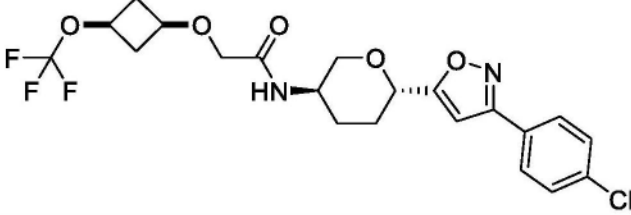
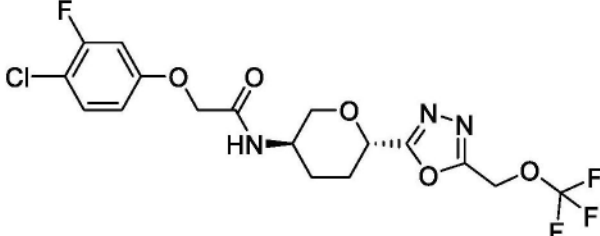
[0798] 实施例45-55

[0799] 以下化合物可经由与通篇所述的那些程序类似的程序制得。

[0800]

实施例	化合物	m/z [M+H] ⁺
45		502.2
46		468.1
47		519.1
48		518.0
49		521.1

[0801]

实施例	化合物	m/z [M+H] ⁺
50		493.3
51		489.4
52		474.2
53		460.4
54		475.3
55		454.3

[0802] 实施例56: 6-氯-N-[(3R,6S) -6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]喹啉-2-甲酰胺 (56)

[0803] 使用一般程序A采用EtOAc (2.6mL) 中的 (3R,6S) -6-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-胺TFA盐 (90.0mg, 0.21mmol)、6-氯喹啉-2-甲酸 (64.9mg, 0.64mmol)、NEt₃ (64.9mg, 0.26mmol) 和T3P溶液 (81.5mg, 0.26mmol, 50%, 于EtOAc

中)制备。通过制备型HPLC纯化以产生所需产物。LC-MS: m/z :497.4[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.34(d, J=8.5Hz, 1H), 8.27-8.25(m, 1H), 8.15(d, J=8.1Hz, 1H), 8.09(dd, J=9.0, 0.6Hz, 1H), 7.90(d, J=2.3Hz, 1H), 7.74(dd, J=9.0, 2.3Hz, 1H), 4.80-4.70(m, 2H), 4.40-4.31(m, 2H), 3.59-3.53(m, 1H), 3.38(tt, J=10.2, 7.8Hz, 1H), 2.95-2.87(m, 2H), 2.80-2.70(m, 2H), 2.46-2.39(m, 1H), 2.33-2.18(m, 2H), 1.92-1.83(m, 1H)。

[0804] 实施例57:6-氟-N-((3R,6S)-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)喹啉-2-甲酰胺(57)

[0805] 6-氟-N-((3R,6S)-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)喹啉-2-甲酰胺:向(3R,6S)-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-胺HCl盐(120mg, 0.35mmol)和6-氟喹啉-2-甲酸(67mg, 0.35mmol)于DMF(5.0mL)中的混合物中添加HATU(159mg, 0.42mmol)和DIEA(135mg, 1.05mmol),并且将混合物在25℃下搅拌60分钟。在减压下浓缩混合物且通过制备型HPLC(柱:Xtimate C18 150mm×25mm, 5 μ m;流动相:A:10mM水中的NH₄HCO₃, B:MeCN, A中的B%:经10.0分钟45%-75%)纯化残余物,以产生标题化合物。LC-MS: m/z :481.1[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.38-8.26(m, 2H), 8.20-8.09(m, 2H), 7.62-7.49(m, 2H), 4.83-4.64(m, 2H), 4.42-4.28(m, 2H), 3.60-3.50(m, 1H), 3.38(tt, J=7.6, 10.2Hz, 1H), 2.95-2.85(m, 2H), 2.80-2.68(m, 2H), 2.47-2.37(m, 1H), 2.33-2.14(m, 2H), 1.95-1.80(m, 1H)。

[0806] 实施例58:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-((3R,6S)-6-(3-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺(58)

[0807] 3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷甲酰胺:在25℃下向3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷羧酸(1.0g, 5.43mmol;顺式-与反式-的8:1至10:1比率)于DMF(10mL)中的混合物中添加HATU(2.48g, 6.52mmol),并且20分钟后,向混合物中添加NH₄Cl(5.81g, 10.9mmol)和DIEA(2.11g, 16.3mmol)。将混合物搅拌12小时且然后用H₂O(50mL)稀释且用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层用H₂O(3×30mL)、盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。将残余物用石油醚(10mL)洗涤,过滤且在真空中干燥滤饼,以产生呈偏好顺式构型的非对映异构体的混合物形式的产物。

[0808] 3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷甲脒:在25℃下向3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷甲酰胺(770mg, 4.20mmol)于EtOAc(10mL)中的混合物中添加T3P溶液(10.70g, 16.8mmol, 50%, 于EtOAc中),并且将混合物在80℃下搅拌5小时。将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液调节至pH=7-8且用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩,以产生呈偏好顺式构型的非对映异构体的混合物形式的所需产物。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 4.61(quin, J=7.22Hz, 1H), 2.65-2.86(m, 5H)。

[0809] N'-羟基-3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷甲脒:向3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷甲脒(630mg, 3.82mmol)于EtOH(10mL)中的混合物中添加NH₂OH·HCl(398mg, 5.72mmol)和DIEA(789mg, 6.10mmol),并且将混合物在80℃下搅拌3小时。在减压下浓缩反应混合物,将残余物用H₂O(10mL)稀释且用EtOAc(3×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩,以产生呈立体异构体的混合物形式的标题化合物。

[0810] ((3R,6S)-6-(3-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯:向(2S,5R)-5-((叔丁氧基羰基)氨基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸

(619mg, 2.52mmol) 于 DMF (15mL) 中的混合物中添加 CDI (491mg, 3.03mmol)。30 分钟后, 添加 N'-羟基-3-顺式-(三氟甲氧基) 环丁烷甲脒 (500mg, 2.52mmol), 并且将混合物于 120℃ 下搅拌 12 小时。将反应混合物用 H₂O (50mL) 稀释且用 EtOAc (3×20mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以产生标题产物。

[0811] (3R, 6S) -6-(3-(3-顺式-(三氟甲氧基) 环丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基) 四氢-2H-吡喃-3-胺 HCl 盐: 将 ((3R, 6S) -6-(3-(3-顺式-(三氟甲氧基) 环丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基) 四氢-2H-吡喃-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (70mg, 0.17mmol) 于 HCl/EtOAc (10mL, 4M) 中的混合物在 20℃ 下搅拌 1 小时。在减压下浓缩反应混合物且粗制残余物直接使用。

[0812] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-((3R, 6S) -6-(3-(3-顺式-(三氟甲氧基) 环丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基) 四氢-2H-吡喃-3-基) 乙酰胺: 向 2-(4-氯-3-氟-苯氧基) 乙酸 (43mg, 0.21mmol) 于 DMF (1.0mL) 中的混合物中添加 HATU (80mg, 0.21mmol)。20 分钟后, 添加 DIEA (83mg, 0.65mmol) 和 (3R, 6S) -6-(3-(3-顺式-(三氟甲氧基) 环丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基) 四氢-2H-吡喃-3-胺 HCl 盐 (60mg, 0.18mmol) 且将混合物在 20℃ 下搅拌 12 小时。在减压下浓缩反应混合物以产生残余物, 通过制备型 HPLC (柱: Xtimate C18 150mm×25mm, 5μm; 流动相: A: 10mM 水中的 NH₄HCO₃, B: MeCN, A 中的 B%: 经 10.5 分钟 52%-72%) 对所述残余物进行纯化, 以产生标题化合物。LC-MS: m/z: 494.3 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.35 (t, J=8.60Hz, 1H), 6.78 (dd, J=10.23, 2.82Hz, 1H), 6.70 (dd, J=8.97, 1.69Hz, 1H), 6.38 (br d, J=7.65Hz, 1H), 4.65-4.78 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.15-4.31 (m, 2H), 3.42 (dd, J=10.79, 9.03Hz, 1H), 3.28 (tt, J=10.07, 7.69Hz, 1H), 2.75-2.87 (m, 2H), 2.68 (q, J=9.79Hz, 2H), 2.24 (br d, J=10.67Hz, 2H), 2.08 (q, J=10.16Hz, 1H), 1.64-1.78 (m, 1H)。

[0813] 实施例 59: N-((3S, 6S) -4,4-二氟-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基) 环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基) 四氢-2H-吡喃-3-基)-6-氟喹啉-2-甲酰胺 (59)

[0814] (3S, 6S) -4,4-二氟-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基) 环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基) 四氢-2H-吡喃-3-胺 HCl 盐: 向 ((3S, 6S) -4,4-二氟-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基) 环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基) 四氢-2H-吡喃-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (50mg, 0.11mmol) 于 EtOAc (1.0mL) 中的混合物中添加 HCl/EtOAc (5mL, 4M), 并且将混合物在 25℃ 下搅拌 1 小时。在减压下浓缩反应混合物且粗产物直接使用。LC-MS: m/z: 344.1 [M+H]⁺。

[0815] N-((3S, 6S) -4,4-二氟-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基) 环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基) 四氢-2H-吡喃-3-基)-6-氟喹啉-2-甲酰胺: 使用一般程序 A 采用 EtOAc (2mL) 中的 (3S, 6S) -4,4-二氟-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基) 环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基) 四氢-2H-吡喃-3-胺 HCl 盐 (48mg, 0.13mmol)、NEt₃ (51mg, 0.51mmol)、6-氟喹啉-2-甲酸 (24mg, 0.13mmol) 和 T3P (161mg, 0.25mmol, 50% 纯度, 于 EtOAc 中) 制备。通过制备型 HPLC (柱: HUAPU C8 Extreme BDS 150mm×30mm, 5μm; 流动相: A: 10mM 水中的 NH₄HCO₃, B: MeCN, A 中的 B%: 经 10.0 分钟 50%-70%) 纯化以产生标题产物。LC-MS: m/z: 517.1 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.44 (br d, J=9.2Hz, 1H), 8.36-8.27 (m, 2H), 8.19 (dd, J=5.3, 9.2Hz, 1H), 7.59 (dt, J=2.8, 8.7Hz, 1H), 7.53 (dd, J=2.7, 8.7Hz, 1H), 5.05-4.96 (m, 1H), 4.91-4.67 (m, 2H), 4.42-4.29 (m, 1H), 3.72 (t, J=11.3Hz, 1H), 3.40 (tt, J=7.8, 10.2Hz, 1H), 2.92 (dtd, J=2.9, 7.4, 9.9Hz, 2H), 2.84-2.69 (m, 3H), 2.69-2.57 (m, 1H)。

[0816] 实施例60:N-((3R,6S)-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)-6-(三氟甲基)喹啉-2-甲酰胺(60)

[0817] N-((3R,6S)-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)-6-(三氟甲基)喹啉-2-甲酰胺:向(3R,6S)-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-胺HCl盐(120mg,0.35mmol)和6-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(84mg,0.35mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加HATU(159mg,0.42mmol)和DIEA(135mg,1.05mmol),并且将混合物在25℃下搅拌60分钟。在减压下浓缩反应混合物且通过制备型HPLC(柱:Xtimate C18 150mm×25mm,5μm;流动相:A:10mM水中的NH₄HCO₃,B:MeCN,A中的B%:经10.0分钟50%-80%)纯化,以产生标题化合物。LC-MS:m/z:531.1[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ8.48-8.40(m,2H),8.30-8.15(m,3H),7.97(dd,J=2.0,8.8Hz,1H),4.83-4.68(m,2H),4.41-4.30(m,2H),3.62-3.51(m,1H),3.42-3.32(m,1H),2.94-2.86(m,2H),2.79-2.70(m,2H),2.50-2.37(m,1H),2.34-2.18(m,2H),1.97-1.82(m,1H)。

[0818] 实施例61:N-((3S,6S)-4,4-二氟-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)-2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙酰胺(61)

[0819] N-((3S,6S)-4,4-二氟-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)-2-(4-(三氟甲基)苯氧基)乙酰胺:使用一般程序A采用EtOAc(2.0mL)中的(3S,6S)-4,4-二氟-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-胺HCl盐(34mg,0.09mmol)、NEt₃(36mg,0.36mmol)和2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙酸(22mg,0.10mmol)和T3P溶液(86mg,0.13mmol,50%,于EtOAc中)制备。通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge 150mm×25mm,5μm;流动相:A:10mM水中的NH₄HCO₃,B:MeCN,A中的B%:经10.0分钟40%-70%)纯化以产生所需产物。LCMS:m/z:546.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.62(d,J=8.3Hz,2H),7.03(d,J=8.8Hz,2H),6.72(br d,J=9.2Hz,1H),4.89(br d,J=11.8Hz,1H),4.78-4.67(m,2H),4.61(d,J=2.6Hz,2H),4.28-4.18(m,1H),3.53(t,J=10.7Hz,1H),3.44-3.30(m,1H),2.96-2.83(m,2H),2.78-2.49(m,4H)。

[0820] 实施例62:2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-((3S,6S)-4,4-二氟-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺(62)

[0821] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-((3S,6S)-4,4-二氟-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺:使用一般程序A采用EtOAc(2.0mL)中的(3S,6S)-4,4-二氟-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-胺HCl盐(34mg,0.09mmol)、NEt₃(36mg,0.36mmol)和2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酸(20mg,0.10mmol)和T3P溶液(86mg,0.13mmol,50%,于EtOAc中)制备。通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge 150mm×25mm,5μm;流动相:A:10mM水中的NH₄HCO₃,B:MeCN,A中的B%:经10.0分钟40%-70%)纯化以提供标题化合物。LC-MS:m/z:530.1[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.36(t,J=8.6Hz,1H),6.80(dd,J=3.1,10.1Hz,1H),6.75-6.64(m,2H),4.90(br d,J=11.0Hz,1H),4.80-4.61(m,2H),4.54(d,J=2.2Hz,2H),4.27-4.18(m,1H),3.53(t,J=10.7Hz,1H),3.44-3.31(m,1H),2.97-2.85(m,2H),2.80-2.50(m,4H)。

[0822] 3-顺式-(苄氧基)环丁醇:在-30℃下经2小时向3-苄氧基环丁酮(70g,397mmol)于MeOH(700mL)中的混合物中添加NaBH₄(15.0g,397mmol),并且将混合物在-30℃下搅拌0.5小时。将反应混合物缓慢倾倒至冰/饱和NH₄Cl混合物(600mL)上,并且在减压下浓缩混合物

以移除MeOH。用EtOAc (3×200mL) 萃取水相。将合并的有机相用盐水 (200mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩, 以产生呈偏好顺式构型的非对映异构体的混合物形式的产物。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : δ7.22-7.41 (m, 5H) , 4.42 (s, 2H) , 3.89 (quin, J=7.21Hz, 1H) , 3.63 (quin, J=6.94Hz, 1H) , 2.62-2.76 (m, 2H) , 1.87-2.00 (m, 2H) 。

[0823] ((3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)甲基)苯: 向含有EtOAc (100mL) 中的AgOTf (21.6g, 84.2mmol) 、KF (6.52g, 112.2mmol) 和Select Fluor (14.9g, 42.1mmol) 的箔缠绕的烧瓶中依序添加3-顺式-(苄氧基)环丁醇 (5.0g, 28.1mmol) 、2-氟吡啶 (8.17g, 84.2mmol) 和三甲基(三氟甲基)硅烷 (12.0g, 84.2mmol) , 维持内部反应温度低于30℃。将反应混合物搅拌12小时, 经由硅藻土垫过滤且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以产生标题化合物。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : δ7.30-7.41 (m, 5H) , 4.45 (s, 2H) , 4.29 (quin, J=7.21Hz, 1H) , 3.72 (quin, J=6.94Hz, 1H) , 2.73-2.78 (m, 2H) , 2.25-2.30 (m, 2H) 。

[0824] 3-顺式-(三氟甲氧基)环丁醇: 向((3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)甲基)苯 (5.0g, 20.3mmol) 于EtOAc (20mL) 中的溶液中添加Pd/C (4.31g, 4.06mmol, 10wt%, 碳载) , 并且将混合物在氢气氛下搅拌2小时。将混合物经由硅藻土垫过滤, 并且在减压下浓缩以产生所需产物。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : δ4.26-4.22 (m, 1H) , 4.10-3.95 (m, 1H) , 2.84-2.80 (m, 2H) , 2.24-2.18 (m, 3H) 。

[0825] 实施例63和64: 2-(4-氯苯氧基)-N-((3R, 6S)-6-(1-羟基-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺 (63) 和 (64)

[0826] ((3R, 6S)-6-(氯羰基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯: 使用一般程序D采用THF (50mL) 中的(2S, 5R)-5-(叔丁氧基羰基氨基)四氢吡喃-2-甲酸 (5.0g, 20.4mmol) 、DMF (149mg, 2.04mmol) 和(COCl)₂ (3.10g, 24.5mmol) 制备。粗产物直接使用。

[0827] ((3R, 6S)-6-(2-溴乙酰基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯: 使用一般程序E采用THF (25mL) 和MeCN (25mL) 中的N-[(3R, 6S)-6-氯羰基四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (5.0g, 19.0mmol) 、TMSCHN₂ (2M, 16.1mL) 和HBr (4.22g, 20.9mmol, 40%纯度) 制备。粗产物直接使用。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : δ4.50-4.43 (m, 1H) , 4.35-4.14 (m, 3H) , 3.98-3.86 (m, 1H) , 3.72-3.54 (m, 1H) , 3.13-3.04 (m, 1H) , 2.19-2.06 (m, 2H) , 1.67-1.50 (m, 1H) , 1.44 (s, 9H) , 1.41-1.33 (m, 1H) 。

[0828] ((3R, 6S)-6-(2-溴-1-羟基乙基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯: 在0℃下向((3R, 6S)-6-(2-溴乙酰基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (2.5g, 7.76mmol) 于MeOH (20mL) 中的溶液中添加NaBH₄ (294mg, 7.76mmol) , 并且将混合物在25℃下搅拌1小时。在0℃下将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液 (30mL) 稀释, 并且用EtOAc (3×20mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩, 以产生呈非对映异构体的混合物形式的标题化合物, 其直接使用。

[0829] ((3R, 6S)-6-(环氧乙-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯: 向((3R, 6S)-6-(2-溴-1-羟基乙基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (1.9g, 5.86mmol) 于CH₃CN (20mL) 中的溶液中添加Ag₂O (2.72g, 11.7mmol) 和NaI (88mg, 0.59mmol) , 并且将混合物在20℃下搅拌12小时。过滤反应混合物且在减压下浓缩以产生呈非对映异构体的混合物形式的所需化合物, 其直接使用。LC-MS: m/z: 188.1 [M+H-56]⁺。

[0830] ((3R, 6S)-6-(1-羟基-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙基)四氢-2H-吡喃-

3-基)氨基甲酸叔丁酯:在0℃下向((3R,6S)-6-(环氧乙-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.62mmol)和3-顺式-(三氟甲氧基)环丁醇(115mg,0.74mmol)于CHCl₃(3mL)中的溶液中添加BF₃·Et₂O(105mg,0.74mmol),并且将混合物在0℃下搅拌20分钟。将反应混合物用2N HCl(10mL)稀释且用MTBE(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150mm×30mm,5μm;流动相:A:0.4%水中的NH₄OH,B:MeCN,A中的B%:经10.0分钟40%-100%)纯化残余物,以提供呈非对映异构体的混合物形式的标题化合物。LC-MS:m/z:344.0[M+H]⁺。

[0831] 1-((2S,5R)-5-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙醇HCl盐:向((3R,6S)-6-(1-羟基-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(23mg,0.06mmol)于EtOAc(1.0mL)中的溶液中添加HCl/EtOAc(4M,10mL),并且将混合物在25℃下搅拌1小时。在减压下浓缩反应混合物,以产生呈非对映异构体的混合物形式的标题化合物,其直接使用。LC-MS:m/z:300.1[M+H]⁺。

[0832] 2-(4-氯苯氧基)-N-((3R,6S)-6-(1-羟基-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺和2-(4-氯苯氧基)-N-((3R,6S)-6-(1-羟基-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺:向2-(4-氯苯氧基)乙酸(64mg,0.34mmol)于DMF(2mL)中的溶液中添加HATU(143mg,0.38mmol)、1-((2S,5R)-5-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙醇HCl盐(115mg,0.34mmol)和NMM(104mg,1.03mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌30分钟。将反应混合物用H₂O(10mL)稀释且用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。通过制备型TLC(SiO₂,PE:EtOAc=1:2)纯化残余物,以产生低极性斑点和高极性斑点。将较低极性斑点通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge 150mm×25mm,5μm;流动相:A:10mM水中的NH₄HCO₃,B:MeCN,A中的B%:经10.0分钟35%-65%)进一步纯化且通过SFC(柱:Chiralpak IC-3 100mm×4.6mm,3μm;流动相:A:CO₂,B:0.05%MeOH中的i-PrOH,A中的B%:经5.0分钟5%-40%,流速:4.0mL/min,背压:100巴)进一步纯化,以提供2-(4-氯苯氧基)-N-((3R,6S)-6-(1-羟基-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺(来自SFC的第一洗脱异构体)。LC-MS:m/z:468.1[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.31-7.27(m,2H),6.88-6.83(m,2H),6.23(br d,J=8.3Hz,1H),4.44(s,2H),4.31(quin,J=7.3Hz,1H),4.13-4.06(m,1H),4.06-3.97(m,1H),3.75-3.63(m,2H),3.54-3.47(m,1H),3.39(dd,J=7.0,9.6Hz,1H),3.30(ddd,J=2.0,6.2,11.1Hz,1H),3.08(t,J=10.5Hz,1H),2.84-2.73(m,2H),2.35(d,J=4.4Hz,1H),2.28-2.11(m,3H),1.92(br d,J=13.6Hz,1H),1.59-1.50(m,1H),1.48-1.36(m,1H)。

[0833] 通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge 150mm×25mm,5μm;流动相:A:10mM水中的NH₄HCO₃,B:MeCN,A中的B%:经10.0分钟35%-65%)进一步纯化较高极性斑点,以提供2-(4-氯苯氧基)-N-((3R,6S)-6-(1-羟基-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺(来自SFC的第二洗脱异构体)。LC-MS:m/z:468.1[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.31-7.27(m,2H),6.90-6.82(m,2H),6.23(br d,J=8.3Hz,1H),4.44(s,2H),4.30(quin,J=7.2Hz,1H),4.14(ddd,J=1.8,4.7,10.6Hz,1H),4.09-3.98(m,1H),3.74-3.60(m,2H),3.50-3.32(m,3H),3.12(t,J=10.5Hz,1H),2.78(dtd,J=3.3,6.5,9.6Hz,

2H), 2.55 (br s, 1H), 2.28-2.11 (m, 3H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.60 (br d, J=3.9Hz, 1H), 1.52-1.40 (m, 1H)。

[0834] 实施例65和66: 6-氟-N-((3R,6S)-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)色满-2-甲酰胺 (65) 和 (66)

[0835] 6-氟-N-((3R,6S)-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)色满-2-甲酰胺: 使用一般程序A采用EtOAc (5.0mL) 中的 (3R,6S)-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-胺HCl盐 (100mg, 0.29mmol)、NEt₃ (107mg, 1.06mmol)、6-氟色满-2-甲酸 (51.9mg, 0.26mmol) 和T3P (0.66mmol, 0.39mL, 50%, 于EtOAc中) 制备。通过制备型HPLC (柱: Xtimate C18150mm×25mm, 5μm; 流动相: A: 10mM水中的NH₄HCO₃, B: MeCN, A中的B%: 经10.0分钟40%-70%) 纯化, 以提供6-氟-N-((3R,6S)-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)色满-2-甲酰胺。通过SFC (柱: Daicel Chiralpak AD-H250mm×30mm, 5μm; 流动相: A: CO₂, B: MeOH, A中的B%: 经12.0分钟40%-40%) 进一步纯化对映异构体, 并且在相同SFC条件下第二次再纯化混合部分, 以产生6-氟-N-((3R,6S)-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)色满-2-甲酰胺 (来自SFC的第一洗脱异构体)。LC-MS: m/z: 486.2 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ6.87 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.80 (br d, J=8.2Hz, 1H), 6.53 (br d, J=8.1Hz, 1H), 4.77-4.67 (m, 2H), 4.49 (dd, J=2.8, 9.7Hz, 1H), 4.24-4.09 (m, 2H), 3.46-3.31 (m, 2H), 2.94-2.84 (m, 3H), 2.80 (t, J=4.9Hz, 1H), 2.73 (td, J=5.0, 10.0Hz, 2H), 2.44 (td, J=6.7, 13.4Hz, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H), 和6-氟-N-((3R,6S)-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)色满-2-甲酰胺 (来自SFC的第二洗脱异构体)。LC-MS: m/z: 486.1 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ6.85 (d, J=1.5Hz, 1H), 6.84 (d, J=1.5Hz, 1H), 6.80 (br d, J=8.6Hz, 1H), 6.53 (br d, J=7.8Hz, 1H), 4.79-4.65 (m, 2H), 4.48 (dd, J=2.8, 9.9Hz, 1H), 4.19-4.07 (m, 2H), 3.41-3.27 (m, 2H), 2.95-2.84 (m, 3H), 2.80 (br t, J=4.9Hz, 1H), 2.73 (td, J=5.0, 10.0Hz, 2H), 2.53-2.38 (m, 1H), 2.31 (tdd, J=2.1, 4.2, 8.7Hz, 1H), 2.25-2.11 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H)。

[0836] 实施例67: 2-(4-氯苯氧基)-N-((3S,4S,6S)-4-氟-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺 (67)

[0837] ((3S,4S,6S)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-氟四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯: 在-10℃下向((3S,4R,6S)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-羟基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (1.0g, 2.77mmol) 于DCM (20mL) 中的溶液中添加DAST (891mg, 5.53mmol), 并且将混合物在-10℃下搅拌1小时。将反应混合物用饱和NaHCO₃ (60mL) 稀释且用EtOAc (3×20mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (40mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩以产生残余物, 通过快速硅胶柱色谱法对所述残余物进行纯化以产生标题化合物。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ4.32-4.59 (m, 2H), 4.14-4.21 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.36-3.45 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.18-2.30 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (d, J=2.2Hz, 6H)。

[0838] ((3S,4S,6S)-4-氟-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯: 在0℃下

将((3S,4S,6S)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-氟四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(470mg,1.29mmol)于THF(10mL)中的混合物用TBAF(1M,3.88mL)处理,并且将混合物搅拌4小时,使其温至室温。将反应混合物用饱和NH₄Cl(60mL)稀释且用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩,以产生残余物,通过快速硅胶柱色谱法对所述残余物进行纯化以产生标题化合物。LC-MS:m/z:194.0[M-55]⁺。

[0839] (2S,4S,5S)-5-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氟四氢-2H-吡喃-2-甲酸:在0℃下向((3S,4S,6S)-4-氟-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(240mg,0.96mmol)于DCM(3.0mL)、MeCN(3.0mL)和H₂O(6.0mL)中的溶液中添加RuCl₃·H₂O(4mg,0.02mmol)和NaIO₄(618mg,2.89mmol),并且将混合物搅拌2小时且使其温至室温。将混合物用Na₂S₂O₄稀释,并且然后用1N HCl调节至pH=3-4。将混合物过滤,并且将水相用DCM(4×30mL)萃取。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩,以产生直接使用的残余物。

[0840] ((3S,4S,6S)-4-氟-6-(2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷羰基)肼羰基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯:使用一般程序A采用EtOAc(6.0mL)中的(2S,4S,5S)-5-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氟四氢-2H-吡喃-2-甲酸(200mg,0.76mmol)和3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷碳酰肼(150mg,0.76mmol)制备。粗制反应残余物直接使用。LC-MS:m/z:388.2[M-55]⁺。

[0841] ((3S,4S,6S)-4-氟-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯:将((3S,4S,6S)-4-氟-6-(2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷羰基)肼羰基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.68mmol)、DIEA(524mg,4.06mmol)和TsCl(386mg,2.03mmol)于MeCN(8mL)中的混合物在20℃下搅拌15小时。将反应混合物用饱和NaHCO₃(30mL)稀释且用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩,以产生残余物,通过快速硅胶柱色谱法对所述残余物进行纯化以产生所需产物。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ4.64-4.80(m,3H),4.61(s,1H),3.75-3.88(m,1H),3.29-3.48(m,2H),2.83-2.93(m,2H),2.57-2.77(m,3H),2.23-2.38(m,1H),1.47(s,9H)。

[0842] (3S,4S,6S)-4-氟-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-胺:将((3S,4S,6S)-4-氟-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.12mmol)于HCl/EtOAc(4M,5mL)中的混合物在25℃下搅拌1小时。在减压下浓缩混合物且残余物直接使用。

[0843] 2-(4-氯苯氧基)-N-((3S,4S,6S)-4-氟-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺:使用一般程序A采用EtOAc(5mL)中的(3S,4S,6S)-4-氟-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-胺,HCl盐(50mg,0.14mmol)和2-(4-氯苯氧基)乙酸(28mg,0.15mmol)制备。通过制备型HPLC(柱:Xtimate C18 150mm×25mm,5μm;流动相:A:10mM水中的NH₄HCO₃,B:MeCN,A中的B%:经10.0分钟45%-65%)纯化以提供标题化合物。LC-MS:m/z:494.1[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.28-7.33(m,2H),6.85-6.92(m,2H),6.63(br d,J=7.46Hz,1H),4.66-4.94(m,3H),4.47-4.55(m,2H),4.31-4.40(m,1H),4.16-4.28(m,1H),3.47-3.57(m,1H),3.37(m,1H),2.85-2.96(m,2H),2.60-2.80(m,3H),2.34(m,1H)。

[0844] 实施例68:2-(4-氯苯氧基)-N-((3R,5S,6R)-5-氟-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺(68)

[0845] ((3R,5S,6R)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-氟四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯:在0℃下向((3R,6R)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-羟基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g,2.77mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加DAST(445mg,2.77mmol),并且将混合物搅拌1小时。将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液(30mL)稀释且用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩,以产生残余物,通过快速硅胶柱色谱法对所述残余物进行纯化以产生标题化合物。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ4.41-4.64(m,2H),4.00-4.09(m,1H),3.84-3.93(m,1H),3.75-3.84(m,2H),3.27(s,1H),3.05(m,1H),2.43-2.56(m,1H),1.50-1.58(m,1H),1.45(s,9H),0.90(s,9H),0.07(s,6H)。

[0846] ((3R,5S,6R)-5-氟-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯:在0℃下将((3R,5S,6R)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-氟四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,1.10mmol)于THF(5.0mL)中的混合物用TBAF(1M,3.30mmol)处理,并且将混合物搅拌2小时,同时温至室温。将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液(60mL)稀释且用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩,以产生残余物,通过快速硅胶柱色谱法对所述残余物进行纯化以产生标题化合物。LC-MS:m/z:194.0[M-55]⁺。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ4.34-4.58(m,2H),4.01-4.14(m,1H),3.89(m,1H),3.74(m,2H),3.30(m,1H),3.04(t,J=10.64Hz,1H),2.49-2.60(m,1H),1.93-2.05(m,1H),1.49-1.60(m,1H),1.45(s,9H)。

[0847] (2R,3S,5R)-5-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氟四氢-2H-吡喃-2-甲酸:在0℃下向((3R,5S,6R)-5-氟-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(120mg,0.48mmol)于DCM(2.0mL)、MeCN(2.0mL)和H₂O(4.0mL)中的溶液中添加RuCl₃·H₂O(2.17mg,0.01mmol)和NaIO₄(308mg,1.44mmol),并且将混合物搅拌2小时,同时温至室温。将反应混合物用Na₂S₂O₄溶液(10mL)稀释且通过添加1N HCl调节至pH=4-5。过滤混合物,并且用DCM:MeOH(4×30mL,v:v=10:1)萃取水相。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩,以产生直接使用的粗制残余物。

[0848] ((3R,5S,6R)-5-氟-6-(2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷羰基)肼羰基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯:使用一般程序A采用EtOAc(5mL)中的((2R,3S,5R)-5-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氟四氢-2H-吡喃-2-甲酸(130mg,0.49mmol)和3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷碳酰肼(97mg,0.49mmol)制备。粗制残余物直接使用。LC-MS:m/z:388.0[M-55]⁺。

[0849] ((3R,5S,6R)-5-氟-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯:在室温下将((3R,5S,6R)-5-氟-6-(2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁烷羰基)肼羰基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.45mmol)、DIEA(349mg,2.71mmol)和TsCl(257mg,1.35mmol)的混合物在MeCN(5mL)中搅拌2小时。在0℃下将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液(30mL)稀释且将混合物用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩,以产生残余物,通过快速硅胶柱色谱法对所述残余物进行纯化以产生标题化合物。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ5.00-5.20(m,1H),4.94(m,1H),4.73(m,1H),3.89(m,1H),3.82(m,1H),3.56(m,1H),3.38

(m, 1H), 2.86-2.95 (m, 2H), 2.69-2.79 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 2H), 2.39-2.53 (m, 1H), 1.93-2.09 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

[0850] (3R, 5S, 6R) -5-氟-6- (5- (3-顺式- (三氟甲氧基) 环丁基) -1, 3, 4-噁二唑-2-基) 四氢-2H-吡喃-3-胺: 将 ((3R, 5S, 6R) -5-氟-6- (5- (3-顺式- (三氟甲氧基) 环丁基) -1, 3, 4-噁二唑-2-基) 四氢-2H-吡喃-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (50mg, 0.12mmol) 于HCl/EtOAc (4M, 5mL) 中的混合物在25℃下搅拌1小时。在减压下浓缩混合物且粗制残余物直接使用。

[0851] 2- (4-氯苯氧基) -N- ((3R, 5S, 6R) -5-氟-6- (5- (3-顺式- (三氟甲氧基) 环丁基) -1, 3, 4-噁二唑-2-基) 四氢-2H-吡喃-3-基) 乙酰胺: 使用一般程序A采用EtOAc (5mL) 中的 (3R, 5S, 6R) -5-氟-6- (5- (3-顺式- (三氟甲氧基) 环丁基) -1, 3, 4-噁二唑-2-基) 四氢-2H-吡喃-3-胺HCl盐 (50mg, 0.14mmol) 和2- (4-氯苯氧基) 乙酸 (28mg, 0.15mmol) 制备。通过制备型HPLC (柱: Xtimate C18 150mm×25mm, 5μm; 流动相: A: 10mM水中的NH₄HCO₃, B: MeCN, A中的B%: 经10.0分钟50%-70%) 纯化以提供标题化合物。LC-MS: m/z: 494.0 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.28-7.35 (m, 3H), 6.86-6.92 (m, 2H), 5.13-5.28 (m, 1H), 5.07-5.13 (m, 1H), 4.71-4.79 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.25-4.33 (m, 1H), 3.65-3.82 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 2.86-2.97 (m, 2H), 2.69-2.81 (m, 2H), 2.55-2.68 (m, 1H), 2.09-2.27 (m, 1H)。

[0852] 实施例69和70: 2- (4-氯-3-氟苯氧基) -N- ((3R, 6S) -6- (5- (反式-2- ((三氟甲氧基) 甲基) 环丙基) -1, 3, 4-噁二唑-2-基) 四氢-2H-吡喃-3-基) 乙酰胺 (69) 和 (70)

[0853] (2S, 5R) -5- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 四氢-2H-吡喃-2-甲酸甲酯: 在0℃下向 (2S, 5R) -5- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 四氢-2H-吡喃-2-甲酸 (2.0g, 8.15mmol) 于THF (20mL) 和MeOH (5mL) 中的溶液中添加TMSCHN₂ (2M, 10.0mL), 并且将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物在0℃下用AcOH (2.5mL)、然后H₂O (50mL) 稀释且用EtOAc (3×50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以产生标题化合物。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 4.39 (br s, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 3.96 (br d, J=9.0Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (br s, 1H), 3.15 (br s, 1H), 2.18-2.04 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)。

[0854] ((3R, 6S) -6- (肼羰基) 四氢-2H-吡喃-3-基) 氨基甲酸叔丁酯: 使用一般程序B采用1, 4-二噁烷 (5mL) 中的 (2S, 5R) -5- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 四氢-2H-吡喃-2-甲酸甲酯 (750mg, 2.89mmol)、水合肼 (1.45g, 28.9mmol) 制备。粗产物直接使用。¹H-NMR (400MHz, DMSO d₆): δ 8.87 (s, 1H), 6.80 (br d, J=7.7Hz, 1H), 4.20 (br s, 2H), 3.83 (br dd, J=3.7, 9.9Hz, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.27 (br s, 1H), 2.97 (t, J=10.7Hz, 1H), 1.87 (br d, J=9.0Hz, 2H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。

[0855] 反式-2- (羟基甲基) 环丙烷甲酸乙酯: 在0℃下向2-甲酰基环丙烷甲酸乙酯 (7.0g, 49.2mmol) 于EtOH (100mL) 中的溶液中添加NaBH₄ (1.86g, 49.2mmol)。在温至室温的情况下将混合物搅拌2小时, 冷却回0℃且用NH₄Cl水溶液 (50mL) 稀释。在减压下移除EtOH, 并且用EtOAc (3×50mL) 萃取水层。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以产生标题化合物。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 4.20-4.06 (m, 2H), 3.64 (dd, J=6.1, 11.4Hz, 1H), 3.50 (dd, J=6.6, 11.4Hz, 1H), 1.81-1.68 (m, 1H), 1.57 (td, J=4.3, 8.4Hz, 1H), 1.27 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.24-1.20 (m, 1H), 0.87 (ddd, J=4.4, 6.1, 8.3Hz, 1H)。

[0856] 反式-2-((三氟甲氧基)甲基)环丙烷甲酸乙酯:向箔缠绕的反应烧瓶中添加AgOTf (8.02g, 31.2mmol)、1-(氯甲基)-4-氟-1,4-重氮基双环[2.2.2]辛烷二四氟硼酸盐(5.53g, 15.6mmol)、KF(2.42g, 41.6mmol)和反式-2-(羟基甲基)环丙烷甲酸乙酯(1.5g, 10.4mmol)。然后依序添加EtOAc(50mL)、2-氟吡啶(3.03g, 31.2mmol)和三甲基(三氟甲基)硅烷(4.44g, 31.2mmol),同时保持内部温度低于30℃,并且将所得混合物在25℃下搅拌12小时。过滤反应混合物且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以产生标题化合物。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ4.15(q, J=7.0Hz, 2H), 3.95(dd, J=6.6, 10.5Hz, 1H), 3.81(dd, J=7.2, 10.7Hz, 1H), 1.86-1.77(m, 1H), 1.65(td, J=4.5, 8.6Hz, 1H), 1.28(t, J=7.0Hz, 3H), 1.21-1.09(m, 1H), 0.99-0.91(m, 1H)。

[0857] 反式-2-((三氟甲氧基)甲基)环丙烷甲酸:在0℃下向反式-2-((三氟甲氧基)甲基)环丙烷甲酸乙酯(1.5g, 7.07mmol)于THF(15mL)和H₂O(15mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O(2.37g, 56.6mmol),并且在温至室温的情况下将混合物搅拌5小时。在减压下浓缩反应混合物,将残余物用H₂O(30mL)稀释且用MTBE(3×20mL)萃取。在0℃下用2N HCl将水相调节至pH=1-2且用DCM:MeOH(6×20mL, v:v=10:1)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩,以产生直接使用的残余物。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ3.99(dd, J=6.1, 11.0Hz, 1H), 3.80(dd, J=7.5, 11.0Hz, 1H), 1.94-1.83(m, 1H), 1.68(td, J=4.5, 8.6Hz, 1H), 1.41-1.34(m, 1H), 1.03(ddd, J=5.0, 6.2, 8.4Hz, 1H)。

[0858] ((3R,6S)-6-(2-(反式-2-((三氟甲氧基)甲基)环丙烷羰基)肼羰基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯:使用一般程序A采用EtOAc(20mL)中的反式-2-((三氟甲氧基)甲基)环丙烷甲酸(369mg, 2.01mmol)和((3R,6S)-6-(肼羰基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(0.52g, 2.01mmol)制备。粗制残余物直接使用。LC-MS:m/z:448.2[M+Na]⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.96-8.69(m, 2H), 4.31(br s, 1H), 4.17(br d, J=7.9Hz, 1H), 4.07-3.97(m, 1H), 3.88(dd, J=2.2, 11.4Hz, 1H), 3.84-3.72(m, 1H), 3.63(br s, 1H), 3.06(t, J=10.7Hz, 1H), 2.26-2.11(m, 2H), 1.84(br s, 1H), 1.63-1.57(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.40-1.31(m, 2H), 0.93(td, J=4.5, 8.6Hz, 1H)。

[0859] ((3R,6S)-6-(5-(反式-2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯:将((3R,6S)-6-(2-(反式-2-((三氟甲氧基)甲基)环丙烷羰基)肼羰基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(900mg, 2.12mmol)和Cs₂CO₃(4.14g, 12.7mmol)于CH₃CN(20mL)中的混合物中用TsCl(1.05g, 5.50mmol)处理,并且将混合物在25℃下搅拌12小时。将反应混合物倾倒至水(50mL)中且用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以产生标题化合物。LC-MS:m/z:352.1[M+H-56]⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ4.60(dd, J=2.9, 9.8Hz, 1H), 4.46(br s, 1H), 4.15(br dd, J=3.1, 11.1Hz, 1H), 4.04(dd, J=6.3, 10.8Hz, 1H), 3.98-3.88(m, 1H), 3.74(br s, 1H), 3.26(br t, J=10.2Hz, 1H), 2.29-2.16(m, 2H), 2.15-2.01(m, 2H), 2.01-1.92(m, 1H), 1.54-1.48(m, 2H), 1.46(s, 9H), 1.27-1.20(m, 1H)。

[0860] (3R,6S)-6-(5-(反式-2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-胺HCl盐:将N-[(3R,6S)-6-[5-[反式-2-(三氟甲氧基甲基)环丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]四氢吡喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯(200mg, 0.49mmol)于HCl/EtOAc(4M, 10mL)

中的混合物在25℃下搅拌1小时。在减压下浓缩反应混合物且粗制残余物直接使用。LC-MS: m/z : 308.1 $[M+H]^+$ 。

[0861] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-((3R,6S)-6-(5-(反式-2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺:在0℃下向2-(4-氯-3-氟-苯氧基)乙酸(129mg,0.63mmol)于DMF(2mL)中的混合物中添加HATU(239mg,0.63mmol)。20分钟后,添加DIEA(250mg,1.94mmol)和(3R,6S)-6-(5-(反式-2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-胺HCl盐(180mg,0.52mmol)且将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用H₂O(10mL)稀释且用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩以产生残余物,通过制备型HPLC(柱:Xtimate C18 150mm×25mm,5μm;流动相:A:10mM水中的NH₄HCO₃,B:MeCN,A中的B%:经10.0分钟45%-75%)纯化且通过手性SFC(柱:Phenomenex-Cellulose-2 250mm×30mm,10μm;流动相:A:CO₂,B:0.1%EtOH中的NH₄OH,A中的B%:经4.6分钟41%-41%)进一步纯化,以产生:

[0862] 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-((3R,6S)-6-(5-(反式-2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺(来自SFC的第一洗脱异构体)。LC-MS: m/z : 494.1 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR(400MHz,MeOD):δ7.39(t,J=8.7Hz,1H),6.95(dd,J=2.8,11.0Hz,1H),6.84(ddd,J=1.2,2.9,9.0Hz,1H),4.66(dd,J=2.3,10.9Hz,1H),4.54(s,2H),4.16(dd,J=6.5,10.9Hz,1H),4.07-3.98(m,3H),3.40(br t,J=11.9Hz,1H),2.37-2.30(m,1H),2.19-2.10(m,2H),2.09-1.90(m,2H),1.83-1.68(m,1H),1.45(td,J=5.3,8.9Hz,1H),1.31(td,J=5.7,9.0Hz,1H),和2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-((3R,6S)-6-(5-(反式-2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺(来自SFC的第二洗脱异构体)。LC-MS: m/z : 516.2 $[M+Na]^+$ 。¹H-NMR(400MHz,MeOD):δ7.39(t,J=8.7Hz,1H),6.95(dd,J=2.9,10.9Hz,1H),6.83(ddd,J=1.3,2.9,8.9Hz,1H),4.65(dd,J=2.4,10.9Hz,1H),4.54(s,2H),4.15(dd,J=6.5,11.0Hz,1H),4.08-3.98(m,3H),3.43-3.37(m,1H),2.37-2.30(m,1H),2.18-2.10(m,2H),2.09-1.89(m,2H),1.83-1.68(m,1H),1.44(td,J=5.3,8.9Hz,1H),1.30(td,J=5.7,8.9Hz,1H)。

[0863] 实施例71和72:2-(4-氯苯氧基)-N-((3R,6S)-6-(2-羟基-1-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)丙-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺(71)和(72)

[0864] 2-(4-氯苯氧基)-N-((3R,6S)-6-(2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺:在0℃下向2-(4-氯苯氧基)-N-((3R,6S)-6-(1-羟基-2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺(350mg,0.75mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加DMP(1.59g,3.74mmol)且将混合物在25℃下搅拌12小时。过滤反应混合物,并且在减压下浓缩滤液。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化且通过制备型HPLC(柱:Syneri Polar-RP 100mm×30mm,5μm;流动相:A:0.1%水中的TFA,B:MeCN,A中的B%:经10.0分钟45%-75%)进一步纯化,以产生标题化合物。LC-MS: m/z : 466.3 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR(400MHz,CDC1₃):δ7.32-7.28(m,2H),6.88-6.83(m,2H),6.26(br d,J=8.1Hz,1H),4.45(s,2H),4.35(d,J=4.5Hz,2H),4.32-4.24(m,1H),4.17(ddd,J=1.8,4.6,10.7Hz,1H),4.11-4.00(m,1H),3.88(dd,J=2.4,11.1Hz,1H),3.70(quin,J=7.0Hz,1H),3.12(t,J=10.6Hz,1H),2.80(dtd,J=3.2,6.6,9.8Hz,2H),2.32(br d,J=10.5Hz,2H),2.22-2.08(m,2H),1.67-1.58(m,1H),1.53-1.44(m,1H)。

[0865] 2-(4-氯苯氧基)-N-((3R,6S)-6-(2-羟基-1-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)丙-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺:在-78℃下向2-(4-氯苯氧基)-N-((3R,6S)-6-(2-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)乙酰基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺(60mg,0.13mmol)于THF(2mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M于THF中,0.22mL)且将反应混合物搅拌1小时。将反应混合物用NH₄Cl(10mL)且然后用H₂O(5mL)稀释。分离各层,并且用EtOAc(2×10mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。通过手性SFC(柱:Daicel Chiralpak AD-H 250mm×30mm,5μm;流动相:A:CO₂,B:i-PrOH,A中的B%:经4.5分钟25%-25%)纯化残余物,以产生:

[0866] 2-(4-氯苯氧基)-N-((3R,6S)-6-(2-羟基-1-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)丙-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺(来自SFC的第一洗脱异构体)。LC-MS:m/z:504.2[M+Na]⁺。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.31-7.27(m,2H),6.92-6.81(m,2H),6.21(br d,J=8.3Hz,1H),4.45(s,2H),4.37-4.26(m,1H),4.11(ddd,J=2.1,4.8,10.5Hz,1H),4.05-3.96(m,1H),3.66(quin,J=6.9Hz,1H),3.38(d,J=8.9Hz,1H),3.29-3.18(m,2H),3.08(t,J=10.5Hz,1H),2.78(dtd,J=3.3,6.6,9.8Hz,2H),2.42(s,1H),2.27-2.11(m,3H),1.90-1.82(m,1H),1.59-1.53(m,1H),1.41(dq,J=3.9,12.3Hz,1H),1.15(s,3H),和2-(4-氯苯氧基)-N-((3R,6S)-6-(2-羟基-1-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁氧基)丙-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺(来自SFC的第二洗脱异构体)。LC-MS:m/z:504.3[M+Na]⁺。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.31-7.27(m,2H),6.90-6.81(m,2H),6.22(br d,J=8.2Hz,1H),4.45(s,2H),4.34-4.25(m,1H),4.14(ddd,J=2.1,4.7,10.5Hz,1H),4.08-3.96(m,1H),3.65(quin,J=6.9Hz,1H),3.40-3.29(m,2H),3.21(d,J=9.0Hz,1H),3.16-3.06(m,1H),2.77(dtd,J=3.2,6.6,9.8Hz,2H),2.50(br s,1H),2.25-2.11(m,3H),1.79-1.71(m,1H),1.57(br d,J=3.7Hz,1H),1.44(dq,J=4.2,12.3Hz,1H),1.17-1.09(m,3H)。

[0867] 实施例73:6-氟-N-(1-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)喹啉-2-甲酰胺(73)

[0868] 6-氟-N-(1-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)喹啉-2-甲酰胺:使用一般程序A采用EtOAc(1.6mL)中的4-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-氧杂双环[2.2.2]辛-1-胺(80mg,0.24mmol)和6-氟喹啉-2-甲酸(69mg,0.36mmol)制备。通过反相制备型HPLC纯化。LC-MS:m/z:507.5[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ8.29(s,2H),8.13(dd,J=9.2,5.3Hz,1H),8.09(s,1H),7.57(ddd,J=9.2,8.2,2.8Hz,1H),7.53-7.50(m,1H),4.72(t,J=7.6Hz,1H),4.42(s,2H),3.39-3.32(m,1H),2.92-2.85(m,2H),2.78-2.72(m,2H),2.64-2.55(m,4H),2.34-2.25(m,4H)。

[0869] 实施例74:N-(1-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-6-(三氟甲基)喹啉-2-甲酰胺(74)

[0870] N-(1-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氧杂双环[2.2.2]辛-4-基)-6-(三氟甲基)喹啉-2-甲酰胺:使用一般程序A采用EtOAc(1.6mL)中的4-[5-[3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-氧杂双环[2.2.2]辛-1-胺(80mg,0.24mmol)和6-(三氟甲基)喹啉-2-甲酸(87mg,0.36mmol)制备。通过反相制备型HPLC纯化。LC-MS:m/z:557.4[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ8.45(d,J=8.5Hz,1H),8.39

(d, J=8.5Hz, 1H), 8.27-8.23(m, 2H), 8.13(s, 1H), 7.97(dd, J=8.9, 2.0Hz, 1H), 4.73(t, J=7.5Hz, 1H), 4.43(s, 2H), 3.39-3.32(m, 1H), 2.89(dtt, J=9.1, 6.6, 2.7Hz, 2H), 2.78-2.70(m, 2H), 2.67-2.56(m, 4H), 2.35-2.24(m, 4H)。

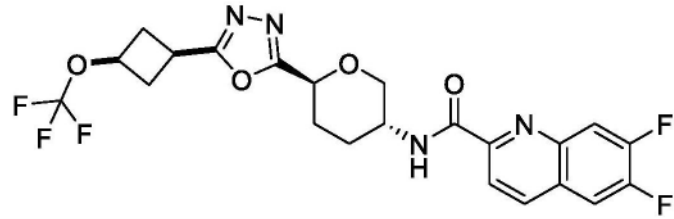
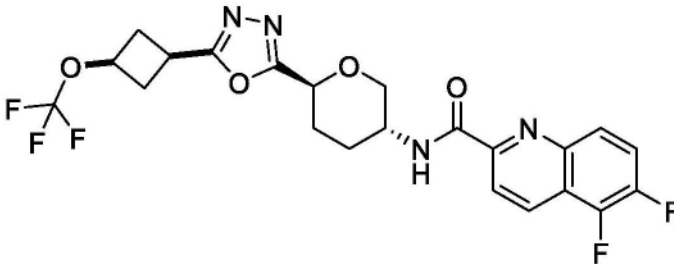
[0871] 实施例75: 6,7-二氟-N-((3R,6S)-6-(5-(3-顺式-(三氟甲氧基)环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基)喹啉-2-甲酰胺 (75)

[0872] 6,7-二氟-2-甲基-喹啉: 在20℃下在N₂下向3,4-二氟苯胺(5g, 38.7mmol)于甲苯(25mL)中的混合物中添加HCl(6M, 25mL)。将混合物于110℃下搅拌。1小时后, 添加E-丁-2-烯醛(4.07g, 58.1mmol)且将反应混合物在110℃下进一步搅拌15小时。将反应混合物倾倒入NaOH(6M, 25mL)中且调节至pH=11。将水相用EtOAc(3×50mL)萃取, 用盐水(2×50mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以提供标题化合物。LC-MS: m/z: 180.3 [M+H]⁺。

[0873] 6,7-二氟喹啉-2-甲酸: 在20℃下在N₂下向6,7-二氟-2-甲基-喹啉(3g, 16.7mmol)于吡啶(15mL)中的混合物中一次性添加SeO₂(3.72g, 33.5mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌16小时。在减压下蒸发挥发性物质且将残余物溶解于NaOH水溶液(2N, 30mL)中。滤出残余固体且用MTBE(3×30mL)萃取。然后使用1M HCl酸化水相且用EtOAc(3×30mL)萃取水相。然后在减压下浓缩合并的EtOAc, 以产生直接使用的残余物。LC-MS: m/z: 208.0 [M-H]⁻。

[0874] 实施例75-76

[0875] 以下化合物可经由与通篇所述的那些程序类似的程序制得。

实施 例	化合物	m/z [M+H] ⁺	一般 程序
75		499.2	A
76		499.1	A

[0877] 生物实施例1

[0878] 化合物的生物化学测定

[0879] 细胞应激导致通过四种真核起始因子2α激酶中的一种活化整合应激反应途径且停止全局翻译, 同时允许翻译对细胞应激反应重要的所选转录物如ATF4(活化转录因子4)。在正常条件期间, ATF4的5' UTR中的小的开放阅读框(ORF)占据核糖体且阻止ATF4的编码序列的翻译。然而, 在应激条件期间, 核糖体扫描经过这些上游ORF且优先在ATF4的编码序列处开始翻译。以这种方式, ATF4的翻译且因此蛋白质水平是ISR途径活化的读出。因此, 将uORF与ATF的编码序列的开头融合成常见细胞报告基因样纳米荧光素酶允许实现ISR途径

活性的灵敏和高通量读出。

[0880] 在以下测定中测试如本文提供的化合物。通过融合缺乏起始密码子的纳米荧光素酶 (NLuc) 编码序列上游的ATF4基因的人全长5'非翻译区 (5'-UTR) 和小部分编码序列来构建ATF4纳米荧光素酶报告基因。具体地说,合成5'侧接EcoRI且3'侧接BamHI限制酶位点的ATF4转录变体2 (NCBI NM_182810.2) 的核苷酸+1至+364 (相对于转录起始位点) 且将其克隆至pLVX-EF1a-IRES-Puro慢病毒载体 (Clontech) 的EcoRI/BamHI克隆位点中。根据制造商的说明书以Lenti-X单次注射 (VSV-G, Clontech) 制备慢病毒颗粒,并且使用所述慢病毒颗粒来转导人H4神经胶质瘤细胞是 (ATCC HTB-148)。用1.25μg/mL嘌呤霉素选择H4细胞,并且通过有限稀释产生克隆细胞系。利用这种细胞系产生整合应激反应 (ISR) 测定,以经由发光读出来评价ISR途径抑制剂的活性。将H4 ATF4-NLuc (克隆17) 细胞系以15,000或2,500个细胞的密度分别接种于DMEM+10%胎牛血清中的96孔或384孔中。24小时后,在37℃下添加稀释于二甲亚砜 (DMSO) 中的测试化合物并保持30分钟,随后用50μm亚砷酸钠水溶液再活化ISR途径6小时。根据制造商的说明书添加Nano Glo荧光素酶试剂 (N1150, Promega), 并且用具有发光检测能力的标准酶标仪读取发光信号 (对应于ATF4翻译和因此ISR途径活化的水平)。

[0881] 在下表中,提供测试的化合物的活性,并且在表3中如下:+++ = $IC_{50} < 1\mu M$; ++ = IC_{50} 1-10μM; += $IC_{50} > 10\mu M$ 。

[0882] 表3

[0883]	实施 例	活性	24	+++	38	+++	51	+++	64	+++
	1	+++	25	+++	39	+++	52	+++	65	+++
	2	+++	26	+++	40	+++	53	+++	66	+++
	3	+++	27	+++	41	+++	54	+++	67	+++
	4	++	28	+++	42	+++	55	+++	68	+++
	14	+++	30	+++	43	+++	56	+++	69	+++
	17	+++	31	+++	44	+++	57	+++	70	+++
	18	+++	32	+++	45	+++	58	+++	71	+++
	19	+++	33	+++	46	+++	59	+++	72	+++
	20	+++	34	+++	47	+++	60	+++	75	+++
	21	+++	35	+++	48	+++	61	+++	76	+++
	22	+++	36	+++	49	+	62	+++		
	23	++	37	+++	50	+++	63	+++		

[0884] 表4

[0885]

实施 例	生物实施例 1 (ATF4 翻译, IC ₅₀ nM)	实施 例	生物实施例 1 (ATF4 翻译, IC ₅₀ nM)
2	2.7	55	22.7
19	29.5	58	3.7
21	4.0	60	3.5
24	10.5	61	14.4
26	2.2	63	3.9
33	421	65	8.5
39	36	67	3.1
40	2.4	70	8.0
41	13.5	75	8.9
50	38	77	2.3
52	43	78	9.5

[0886] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语都具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的含义。

[0887] 本文说明性描述的本发明可在不存在本文未具体公开的任一个或多个要素、一个或多个限制的情况下进行适当的实践。因此,例如,术语“包含”、“包括”、“含有”等应被扩展地且无限制地理解。另外,本文所采用的术语和表述已用作描述性术语而非限制性术语,并且没有意图使用此类术语和表述来排除所示或所述的特征的任何等效物或其部分,但认识到在所要求保护的本发明的范围内的各种修改是可能的。

[0888] 本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献明确地以引用的方式整体并入,其并入程度如同每个单独地以引用的方式并入一般。在冲突的情况下,以本说明书(包括定义)为准。

[0889] 应理解,尽管已经结合上述实施方案描述本公开,但是前述说明和实施例意图说明而非限制本公开的范围。本公开范围内的其他方面、优点和修改对本公开所属领域的技术人员将是显而易见的。