(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 109384778 B
(45)授权公告日 2022.12.13

(21)申请号 201811216402.X

(22)申请日 2014.03.14

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109384778 A

(43)申请公布日 2019.02.26

(30)优先权数据
61/790,637 2013.03.15 US
61/914,915 2013.12.11 US

(62)分案原申请数据
201480027900.3 2014.03.14

(73)专利权人 赛克里翁治疗有限公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 T·中井 J·穆尔 N·R·派尔
R·R·延加 A·莫尔梅里安
G-Y·J·伊姆 T·W-H·李
C·哈得孙 G·R·伦尼 贾磊
P·A·雷恩豪 T·C·巴登
X·Y·于 J·E·谢普派克
K·伊耶 J·荣格 G·T·米尔恩
K·K·郎 C·马克

(74)专利代理机构 深圳鹰翅知识产权代理有限公司 44658
专利代理师 余宏妮 宋志雄

(51)Int.Cl.
C07D 413/14(2006.01)
C07D 403/04(2006.01)
C07D 417/14(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
C07D 495/04(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61P 3/00(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 15/00(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)

(56)对比文件
WO 2012/003405 A1,2012.01.05
CN 102026640 A,2011.04.20

审查员 林鹏

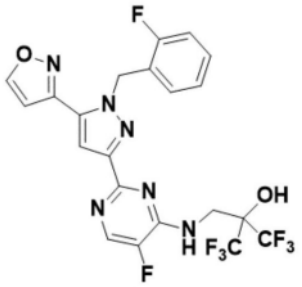
权利要求书3页 说明书376页

(54)发明名称

化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗疾病、健康病状或病症的药物上的应用

(57)摘要

本文描述式I-324所表示的化合物，或其药学上可接受的盐在制备用于治疗、预防或管理本文所公开的各种需要治疗的受试者的疾病、健康病状或病症的药物上的应用。所述化合物，或其药学上可接受的盐制备的用于治疗、预防或管理本文所公开的各种需要治疗的受试者的疾病、健康病状或病症的药物对于本文所公开的各种病症具有良好的治疗、预防或管理效果。



I-324

CN 109384778 B

1.一种式I-324所示的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗需要治疗的受试者的疾病、健康病状或病症的药物上的应用，



(1)

I-324

其中所述疾病、健康病状或病症选自以下组成的组：

· 与以下各项有关的病症：高血压和冠状动脉血管流量降低；由心脏和肾并发症、心脏病、中风或肾衰竭导致的血管病症；心力衰竭；舒张或收缩功能障碍；冠状动脉功能不全；心律失常；心室前负荷降低；心脏肥大；心力衰竭/心肾综合症；右心肥大；

· 外周血管疾病；压力过高；雷诺综合症或现象；严重肢体缺血；血管炎；外周栓塞；间歇性跛行；迪谢纳肌营养不良；贝克肌营养不良；

· 肺/呼吸病状；肺高血压；局部血栓形成和右心肥大；血栓性肺动脉病；致丛性肺动脉病；囊肿性纤维化；支气管收缩或肺支气管收缩；急性呼吸窘迫综合症；肺纤维化；肺移植；

· 与以下各项相关联的心血管疾病：肥胖、血脂障碍、糖尿病、高血压；血脂障碍、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、脂肪肝疾病以及肝炎；先兆子痫；多囊性肾病进行；皮下脂肪积累；

· 肝硬化；

· 泌尿生殖系统病症；肾纤维化；慢性肾病；由慢性肾病或功能不全导致的肾衰竭；由于积累/沉积和组织损伤、进行性硬化症以及肾小球性肾炎所致的肾衰竭；前列腺肥大；

· 心脏间质纤维化；心脏重塑和纤维化；

(2) 局部缺血、再灌注损伤。

2.根据权利要求1所述的应用，其中，所述化合物与一种或多种其它治疗剂组合使用。

3.根据权利要求2所述的应用，其中，所述一种或多种其它治疗剂为血管紧张素受体阻滞剂或ACE抑制剂。

4.根据权利要求1或2所述的应用，其中，所述疾病、健康病状或病症为心肌梗塞。

5.根据权利要求1或2所述的应用，其中，所述疾病、健康病状或病症选自动脉高血压、肺高血压、顽固性高血压、糖尿病高血压和门静脉高血压。

6.根据权利要求5所述的应用，其中，所述肺高血压为肺动脉高血压。

7.根据权利要求1或2所述的应用，其中，所述疾病、健康病状或病症选自肾纤维化，由慢性肾病或功能不全导致的肾衰竭，由于积累/沉积和组织损伤、进行性硬化症以及肾小球性肾炎所致的肾衰竭和多囊性肾病进行。

8.根据权利要求7所述的应用，其中，所述疾病为肾纤维化。

9.根据权利要求7所述的应用，其中，所述疾病为由于积累/沉积和组织损伤、进行性硬

化症以及肾小球性肾炎所致的肾衰竭和多囊性肾病进行。

10.根据权利要求1或2所述的应用，其中，所述疾病、健康病状或病症为糖尿病性肾病。

11.根据权利要求1或2所述的应用，其中，所述疾病、健康病状或病症为视网膜病。

12.根据权利要求11所述的应用，其中，所述视网膜病为糖尿病性视网膜病。

13.根据权利要求1或2所述的应用，其中，所述疾病、健康病状或病症选自心力衰竭、右心肥大、舒张功能障碍、收缩功能障碍、心力衰竭/心肾综合症、冠状动脉功能不全、心律失常、心室前负荷降低和心脏肥大。

14.根据权利要求13所述的应用，其中，所述疾病为心力衰竭。

15.根据权利要求13所述的应用，其中，所述心力衰竭为充血性心力衰竭。

16.根据权利要求13所述的应用，其中，所述疾病为舒张功能障碍。

17.根据权利要求13所述的应用，其中，所述疾病为心力衰竭/心肾综合症。

18.根据权利要求13所述的应用，其中，所述疾病为心脏肥大。

19.根据权利要求1或2所述的应用，其中，所述疾病、健康病状或病症为血管阻塞危象。

20.根据权利要求1或2所述的应用，其中，所述疾病、健康病状或病症选自肺/呼吸病状；肺高血压；局部血栓形成和右心肥大；肺压力过高；血栓性肺动脉病；致丛性肺动脉病；囊肿性纤维化；支气管收缩或肺支气管收缩；急性呼吸窘迫综合症；肺纤维化和肺移植。

21.根据权利要求20所述的应用，其中，所述肺高血压为肺动脉高血压以及相关联的肺血管重塑；原发性肺高血压；继发性肺高血压；家族性肺高血压；偶发性肺高血压、毛细血管前肺高血压或特发性肺高血压。

22.根据权利要求1或2所述的应用，其中，所述疾病、健康病状或病症选自与以下各项相关联或有关的肺高血压：左心室功能障碍、血氧不足，WHO I、II、III、IV以及V组高血压、二尖瓣病、缩窄性心包炎、主动脉狭窄、心肌病、纵隔纤维化、肺纤维化、肺静脉畸形引流、肺静脉阻塞性疾病、肺血管炎、胶原血管病、先天性心脏病、肺静脉高血压、间质性肺病、睡眠呼吸紊乱、睡眠窒息、肺泡通气不足病症、慢性高原病、新生儿肺病、肺泡-毛细管发育不良、镰状细胞病；凝血病症；慢性血栓栓塞，由于肿瘤、寄生虫或外源性材料所致的肺栓塞，结缔组织病、狼疮、血吸虫病、肉样瘤病、慢性阻塞性肺病、哮喘、肺气肿、慢性支气管炎、肺毛细血管瘤；组织细胞增生症X、淋巴管瘤病以及由于腺病、肿瘤或纤维性纵隔炎所致的肺血管压缩。

23.根据权利要求1或2所述的应用，其中，所述疾病、健康病状或病症为与以下各项相关联的心血管疾病：代谢综合症、肥胖、血脂障碍、糖尿病、高血压；脂质相关病症；先兆子痫；或皮下脂肪积累。

24.根据权利要求23所述的应用，其中，所述脂质相关病症选自血脂障碍、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、脂肪肝疾病以及肝炎。

25.根据权利要求1或2所述的应用，其中，所述疾病、健康病状或病症为肝硬化。

26.根据权利要求25所述的应用，其中，所述肝硬化为与以下各项相关联的肝硬化：慢性肝病；肝纤维化、肝星形细胞活化或肝纤维胶原。

27.根据权利要求1或2所述的应用，其中，所述疾病、健康病状或病症选自心脏间质纤维化、心脏重塑和纤维化。

28.根据权利要求1或2所述的应用，其中，所述高血压选自动脉高血压；顽固性高血压；

糖尿病性高血压;以及门静脉高压症。

29.根据权利要求1或2所述的应用,其中,所述心力衰竭为充血性心力衰竭。

30.根据权利要求1或2所述的应用,其中,所述冠状动脉功能不全为急性和慢性冠状动脉血压增加。

31.根据权利要求1或2所述的应用,其中,所述局部缺血为大脑局部缺血。

32.根据权利要求1或2所述的应用,其中,所述外周血管疾病选自外周阻塞性动脉疾病以及外周动脉疾病。

33.根据权利要求1或2所述的应用,其中,所述肝硬化选自与以下各项相关联的肝硬化:慢性肝病;肝纤维化、肝星形细胞活化、肝纤维胶原;环死性炎性和/或免疫源性肝病。

34.根据权利要求1或2所述的应用,其中,所述局部缺血或再灌注损伤为与以下相关联的局部缺血/再灌注:器官移植。

35.根据权利要求34所述的应用,其中,所述器官移植为肺移植或心脏移植。

化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗疾病、健康病状或病症的药物上的应用

[0001] 相关申请

[0002] 本申请是申请号为201480027900.3、申请日为2014年03月14 日、享有申请日为2013年03月15日的申请号为US61/790,637的美国在先申请和申请日为2013年12月11日的申请号为US61/914,915 的美国在先申请两项优先权的,发明名称为“sGC刺激剂”的中国发明专利申请的分案申请。

发明领域

[0003] 本公开涉及可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)的刺激剂,包含其的药物制剂以及它们单独或组合一种或多种其它药剂用于治疗和/或预防各种疾病的用途,其中可能需要一氧化氮(NO)浓度的增加或环单磷酸鸟苷(cGMP)浓度的增加。

[0004] 发明背景

[0005] 可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)是体内一氧化氮(NO)的主要受体。sGC可经由NO依赖性和NO独立性机制来活化。响应此活化,sGC 将GTP转化成第二信使环GMP(cGMP)。cGMP水平增加转而调节下游效应子的活性,所述效应子包括蛋白质激酶、磷酸二酯酶(PDE)以及离子通道。

[0006] 在体内,NO由精氨酸和氧通过各种一氧化氮合成酶(NOS)并且通过连续还原无机硝酸盐来合成。已鉴别出三种相异的NOS同工型:活化巨噬细胞中所见的诱导型NOS(iNOS或NOS II);组成型神经元 NOS(nNOS或NOS I),其涉及在神经传递和长期增强作用中;以及组成型内皮NOS(eNOS或NOS III),其调控平滑肌松弛和血压。

[0007] 实验和临床证据指示降低的生物利用度和/或对内源性产生的 NO的反应促使心血管疾病、内皮疾病、肾病以及肝病发展,以及勃起功能障碍和其它性功能障碍(例如,女性性功能障碍或阴道萎缩)。具体来说,在心血管疾病中NO信号传导路径改变,所述心血管疾病包括例如全身性和肺高血压、心力衰竭、心绞痛、中风、血栓形成和其它血栓栓塞性疾病、外周动脉疾病,肝、肺或肾纤维化,以及动脉硬化症。

[0008] sGC刺激剂还可用于治疗脂质相关病状,例如像血脂异常、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、脂肪肝病以及肝炎。

[0009] 肺高血压(PH)是特征在于肺部脉管系统(肺动脉、肺静脉以及肺毛细血管)的血压持续升高的疾病,这种持续升高导致右心肥大,最终导致右心力衰竭和死亡。在PH中,NO和其它血管舒张剂诸如前列环素的生物利用度降低,而内源性血管收缩剂诸如内皮素的产生增加,从而导致过度肺血管收缩。已使用sGC刺激剂来治疗PH,因为其促进平滑肌松弛,这引起血管舒张。

[0010] 用NO独立性sGC刺激剂治疗还促进健康兔、大鼠以及人的海绵体的平滑肌松弛,从而引起阴茎勃起,指示sGC刺激剂可用于治疗勃起功能障碍。

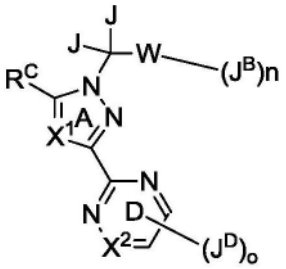
[0011] NO独立性、血红素依赖性sGC刺激剂(诸如本文公开的那些)具有数种重要辨别特点,包括对于其活性来说对降低的辅基血红素部分的存在的关键依赖性,在与NO组合时强

协同作用酶活化作用，以及通过独立于NO直接刺激sGC而对合成cGMP的刺激作用。苄基吲唑化合物YC-1是所鉴别出的第一种sGC刺激剂。自那以后，研发出具有改进的功效和对sGC的特异性的其他sGC刺激剂。已经示出这些化合物产生抗聚集、抗增殖以及血管舒张作用。

[0012] 由于以NO独立性方式刺激sGC的化合物提供优于其它当前替代疗法的显著优势，因此需要开发新型sGC刺激剂。其潜在可用于预防、管理以及治疗诸如以下的病症：肺高血压、动脉高血压、心力衰竭、动脉粥样硬化、炎症、血栓形成、肾纤维化和衰竭、肝硬化、肺纤维化、勃起功能障碍、女性性兴奋障碍和阴道萎缩以及其它心血管病症；其还潜在可用于预防、管理以及治疗脂质相关病症。

[0013] 发明概述

[0014] 本发明涉及根据式I'的化合物，或其药学上可接受的盐：

[0015] 

式 I'

[0016] 其中X^1选自N、CH、C(C_{1-4}烷基)、C(C_{1-4}卤烷基)、CCl以及CF；

[0017] X^2独立地选自N或C；

[0018] W

[0019] i)不存在，其中J^B直接连接至携带两个J基团的碳原子，各J 独立地选自氢或甲基，n为1并且J^B为任选地被多达9例氟取代的 C_{1-7}烷基链；其中任选地所述C_{1-7}烷基链的一个-CH_2-单元可被-O-或 -S-置换；

[0020] ii)为环B，其为苯基或含有1或2个选自N、O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环；其中环B为苯基或5或6元杂芳基环；各J 为氢；n为选自0至3的整数；并且各J^B独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}脂族基团、-OR^B或C_{3-8}环脂族基团；其中各所述C_{1-6}脂族基团以及各所述C_{3-8}环脂族基团任选地并且独立地被多达3例R^3取代；各R^B独立地选自氢、C_{1-6}脂族基团或C_{3-8}环脂族基团；其中为C_{1-6}脂族基团的各所述R^B以及为C_{3-8}环脂族环的各所述R^B任选地并且独立地被多达3例R^{3a}取代；

[0021] 各R^3独立地选自卤素、-CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、-O(C_{1-4}烷基)或-O(C_{1-4}卤烷基)；

[0022] 各R^{3a}独立地选自卤素、-CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、-O(C_{1-4}烷基)或-O(C_{1-4}卤烷基)；

[0023] o为选自1至3的整数；

[0024] 各J^D独立地选自J^A、卤素、-CN、-NO_2、-OR^D、-SR^D、-C(O)R^D、 -C(O)OR^D、-OC(O)R^D、-C(O)N(R^D)$_2$、-N(R^D)$_2$、-N(R^d)C(O)R^D、-N(R^d)C(O)OR^D、-N(R^d)C(O)N(R^D)$_2$、-OC(O)N(R^D)$_2$、-SO_2R^D、-SO_2N(R^D)$_2$、-N(R^d)SO_2R^D、C_{1-6}脂族基团、-(C_{1-6}脂族基团)-R^D、C_{3-8}环脂族环、6至10元芳基环、4至8元杂环或5至10元杂芳基环；其中各所述 4至8元杂环以及各所述5至10元杂芳基环含有1至3个独立选自O、N或S的杂原子；并且其中各所述C_{1-6}脂族基团、所述-(C_{1-6}脂族基团)-R^D部分的各所述C_{1-6}脂族部分、各所述C_{3-8}环脂族环、各所述6 至10元芳基环、各所述

4至8元杂环以及各所述5至10元杂芳基环任选地并且独立地被多达5例R^{5d}取代，其中至少一个J^D不为氢；

[0025] J^A选自氢、卤素、甲基、羟基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基或-NR^aR^b；其中R^a和R^b各自独立地选自氢、C_{1-6}烷基或3-6环烷基环；或其中R^a和R^b与其两者所附接的氮原子合在一起形成4-8元杂环，或任选地含有多达两个选自N、O以及S的另外杂原子的5元杂芳基环；其中所述4-8元杂环和5元杂芳基环各自任选地并且独立地被多达6例氟取代；

[0026] 各R^D独立地选自氢、C_{1-6}脂族基团、-(C_{1-6}脂族基团)-R^f、C_{3-8}环脂族环、4至10元杂环、苯基或5至6元杂芳基环；其中各所述4 至10元杂环和各所述5至6元杂芳基环含有1至3个独立选自O、N或S的杂原子；并且其中各所述C_{1-6}脂族基团、所述-(C_{1-6}脂族基团)-R^f部分的各所述C_{1-6}脂族部分、各所述C_{3-8}环脂族环、各所述4 至10元杂环、各所述苯基以及各所述5至6元杂芳基环任选地并且独立地被多达5例R^{5a}取代；其中当任何R^D为C_{1-6}脂族基团或-(C_{1-6}脂族基团)-R^f基团中的一个时，形成所述C_{1-6}脂族链的一个或两个 -CH_2-单元可任选地被独立地选自以下的基团置换：-N(R^d)-、-CO-或 -O-；条件为当X^1为CH、C(C_{1-4}烷基)、C(C_{1-4}卤烷基)、CCl或CF 中的一个时，X^2为C；并且至少一个J^D为-N(R^D)$_2$并附接至嘧啶环D 的两个氮原子邻位的所述环D碳中的一个，一例R^D不为吡啶或嘧啶；

[0027] 各R^d独立地选自氢、C_{1-6}脂族基团、-(C_{1-6}脂族基团)-R^f、C_{3-8}环脂族环、4至8元杂环、苯基或5至6元杂芳基环；其中各所述4至 8元杂环以及各所述5或6元杂芳基环含有1至3个独立选自O、N 或S的杂原子；并且其中各所述C_{1-6}脂族基团、所述-(C_{1-6}脂族基团)-R^f部分的各所述C_{1-6}脂族部分、各所述C_{3-8}环脂族环、各所述4至8元杂环、各所述苯基以及各所述5至6元杂芳基环任选地并且独立地被多达5例R^{5b}取代；其中当任一R^d为C_{1-6}脂族基团或-(C_{1-6}脂族基团)-R^f基团中的一个时，形成所述C_{1-6}脂族链的一个或两个-CH_2-单元可任选地被独立地选自以下的基团置换：-N(R^d)-、-CO-或-O-；

[0028] 各R^f独立地选自C_{1-3}烷基、C_{3-8}环脂族环、4至10元杂环、苯基或5至6元杂芳基环；其中各所述4至10元杂环和各所述5至6元杂芳基环含有1至4个独立选自O、N或S的杂原子；并且其中各所述C_{3-8}环脂族环、各所述4至10元杂环、各所述苯基以及各所述5 至6元杂芳基环任选地并且独立地被多达5例R^{5c}取代；

[0029] 当J^D为-C(O)N(R^D)$_2$、-N(R^D)$_2$、-N(R^d)C(O)N(R^D)$_2$、-OC(O)N(R^D)$_2$或-SO_2N(R^D)$_2$时，所述两个R^D基团与附接至所述两个R^D基团的所述氮原子一起可形成4至8元杂环或5元杂芳基环；其中除所述两个 R^D基团所附接的所述氮原子以外，各所述4至8元杂环和各所述5 元杂芳基环任选地含有多达3个独立地选自N、O或S的另外杂原子；并且其中各所述4至8元杂环以及各所述5元杂芳基环任选地并且独立地被多达5例R^5取代；

[0030] 当J^D为-N(R^d)C(O)R^D时，所述R^D基团与附接至所述R^D基团的碳原子、与附接至所述R^d基团的氮原子以及与所述R^d基团可形成4 至8元杂环或5元杂芳基环；其中除所述R^d基团所附接的所述氮原子以外，各所述4至8元杂环以及各所述5元杂芳基环任选地含有多达2个独立地选自N、O或S的另外杂原子；并且其中各所述4至8 元杂环以及各所述5元杂芳基环任选地并且独立地被多达5例R^5取代；

[0031] 当J^D为-N(R^d)C(O)OR^D时，所述R^D基团与附接至所述R^D基团的所述氧原子、与所述-N(R^d)C(O)OR^D基团的所述-C(O)-部分的所述碳原子、与附接至所述R^d基团的所述氮原子以及与所述R^d基团可形成 4至8元杂环；其中所述4至8元杂环任选地含有多达2个独立地选自N、

O或S的另外杂原子并且任选地并且独立地被多达5例R^5取代；

[0032] 当J^D为-N(R^d)C(O)N(R^D)$_2$时，附接至所述氮原子的所述R^D基团中的一个与所述氮原子以及与附接至所述R^d基团的所述N原子和所述R^d基团可形成4至8元杂环；其中所述4至8元杂环任选地含有多达2个独立地选自N、O或S的另外杂原子并且任选地并且独立地被多达5例R^5取代；

[0033] 当J^D为-N(R^d)SO_2R^D时，所述R^D基团与所述R^D基团所附接的所述硫原子、与所述R^d基团所附接的所述氮原子以及与所述R^d基团可组合以形成4至8元杂环；其中所述4至8元杂环任选地含有多达2 个独立地选自N、O或S的另外杂原子并且任选地并且独立地被多达 5例R^5取代；

[0034] 各R^5独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、-(C_{1-6}烷基)-R^6、-OR^6、 -SR^6、-COR^6、-OC(O)R^6、-C(O)OR^6、-C(O)N(R^6)$_2$、-C(O)N(R^6)SO_2 R^6、-N(R^6)C(O)R^6、-N(R^6)C(O)OR^6、-N(R^6)C(O)N(R^6)$_2$、-N(R^6)$_2$、-SO_2 R^6、-SO_2OH、-SO_2NHOH、-SO_2N(R^6)$_2$、-SO_2N(R^6)COOR^6、-SO_2N(R^6)C(O)R^6、-N(R^6)SO_2R^6、-(C=O)NHOR^6、C_{3-8}环烷基环、4至7元杂环、5或6元杂芳基环、苯基、苄基、氧代基团或二环基团；其中所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环各自含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子；并且其中所述C_{1-6}烷基、-(C_{1-6}烷基)-R^6部分的C_{1-6}烷基部分、C_{3-8}环烷基环、4至7元杂环、5或6元杂芳基环、苄基或苯基各自任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：卤素、 C_{1-4}烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COO H、-$CONH_2$、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代；其中所述二环含有成稠合或桥接关系的环一和环二，所述环一为4至 7元杂环、5或6元杂芳基环、苯基或苄基，并且所述环二为苯基环或含有多达3个选自N、O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环；并且其中所述二环基团任选地并且独立地被多达6例以下基团取代：卤素、C_{1-4}烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、- COOH、-$CONH_2$、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基) 或氧代；

[0035] 附接至J^D的同一或不同原子的两例R^5与其所附接的所述一个或多个原子一起可任选地形成C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环；苯基或5 或6元杂芳基环，得到二环系统，其中所述二环系统的两个环成螺、稠合或桥接关系；其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有多达4个独立地选自N、O或S的环杂原子；并且其中所述C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环、苯基或5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、C_{1-4}烷氧基、 C_{1-4}卤烷氧基、氧代、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-C(O)OH、-NR(CO)O(C_{1-4}烷基)、-$CONH_2$、-OH或卤素；其中R为氢或C_{1-2}烷基；

[0036] 各R^{5a}和各R^{5b}独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、-(C_{1-6}烷基)R^{6a}、 -OR^{6a}、-SR^{6a}、-COR^{6a}、-OC(O)R^{6a}、-C(O)OR^{6a}、-C(O)N(R^{6a})$_2$、-C(O) N(R^{6a})SO_2R^{6a}、-N(R^{6a})C(O)R^{6a}、-N(R^{6a})C(O)OR^{6a}、-N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})$_2$、 -N(R^{6a})$_2$、-SO_2R^{6a}、-SO_2OH、-SO_2NHOH、-SO_2N(R^{6a})$_2$、-SO_2N(R^{6a})COOR^{6a}、-SO_2N(R^{6a})C(O)R^{6a}、-N(R^{6a})SO_2R^{6a}、-(C=O)NHOR^{6a}、C_{3-8}环烷基环、4至7元杂环、5或6元杂芳基环、苯基、苄基、氧代基团或二环基团；其中各5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有多达4 个独立地选自N、O以及S的环杂原子，其中所述C_{1-6}烷基、-(C_{1-6}烷基)R^{6a}部分的C_{1-6}烷基部分、C_{3-8}环烷基环、4至7元杂环、5或6 元杂芳基环、苄基或苯基各自任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、- N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-$CONH_2$、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代；其中所述二环基团含有成稠合或桥接关系的环一和环二，所述环一为4至7元杂环、5或6元杂芳基环、苯基或

苄基，并且所述环二为苯基环或含有多达3个选自N、O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环；并且其中所述二环基团任选地并且独立地被多达6例以下基团取代：卤素、C_{1-4}烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-$CONH_2$、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代；

[0037] 分别附接至R^D或R^d的同一或不同原子的两例R^{5a}或两例R^{5b}与其所附接的所述一个或多个原子一起可任选地形成C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环；苯基或5或6元杂芳基环，得到二环系统，其中所述二环系统的两个环彼此成螺、稠合或桥接关系；其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有多达4个独立地选自N、O或S的环杂原子；并且其中所述C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环、苯基或5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤烷氧基、氧代、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-C(O)OH、-C(O)NH_2、-NR(CO)O(C_{1-4}烷基)、-OH或卤素；其中R为氢或C_{1-2}烷基；

[0038] 各R^{5c}独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、-(C_{1-6}烷基)-R^{6b}、-OR^{6b}、-SR^{6b}、-COR^{6b}、-OC(O)R^{6b}、-C(O)OR^{6b}、-C(O)N(R^{6b})$_2$、-C(O)N(R^{6b})SO_2R^{6b}、-N(R^{6b})C(O)R^{6b}、-N(R^{6b})C(O)OR^{6b}、-N(R^{6b})C(O)N(R^{6b})$_2$、-N(R^{6b})$_2$、-SO_2R^{6b}、-SO_2OH、-SO_2NHOH、-SO_2N(R^{6b})$_2$、-SO_2N(R^{6b})COO^{6b}、-SO_2N(R^{6b})C(O)R^{6b}、-N(R^{6b})SO_2R^{6b}、-(C=O)NHOR^{6b}、C_{3-8}环烷基环、4至7元杂环、5或6元杂芳基环、苯基、苄基、氧代基团或二环基团；其中各所述5或6元杂芳基环以及各所述4至7元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子；并且其中各所述C_{1-6}烷基、所述-(C_{1-6}烷基)-R^{6b}部分的C_{1-6}烷基部分、各所述C_{3-8}环烷基环、各所述4至7元杂环、各所述5或6元杂芳基环、各所述苄基以及各所述苯基任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：卤素、C_{1-4}烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-$CONH_2$、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代；其中所述二环基团含有成稠合或桥接关系的第一环和第二环，所述第一环为4至7元杂环、5或6元杂芳基环、苯基或苄基，并且所述第二环为苯基环或含有多达3个选自N、O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环；并且其中所述二环基团任选地并且独立地被多达6例以下基团取代：卤素、C_{1-4}烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-$CONH_2$、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代；

[0039] 附接至R^f的同一或不同原子的两例R^{5c}与其所附接的所述一个或多个原子一起可任选地形成C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环；苯基或5或6元杂芳基环，得到二环系统，其中所述二环系统的两个环彼此成螺、稠合或桥接关系；其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有多达4个独立地选自N、O或S的环杂原子；并且其中所述C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环、苯基或5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤烷氧基、氧代、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-C(O)OH、-$CONH_2$、-NR(CO)O(C_{1-4}烷基)、-OH或卤素；其中R为氢或C_{1-2}烷基；

[0040] 各R^{5d}独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、-(C_{1-6}烷基)-R^6、-OR^6、-SR^6、-COR^6、-OC(O)R^6、-C(O)OR^6、-C(O)N(R^6)$_2$、-N(R^6)C(O)R^6、-N(R^6)C(O)OR^6、-N(R^6)C(O)N(R^6)$_2$、-N(R^6)$_2$、-SO_2R^6、-SO_2OH、-SO_2NHOH、-SO_2N(R^6)COR^6、-SO_2N(R^6)$_2$、-N(R^6)SO_2R^6、C_{7-12}芳烷基、C_{3-8}环烷基环、4至7元杂环、5或6元杂芳基环、苯基或氧代基团；其中各5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子，其中所述C_{1-6}烷基、-(C_{1-6}烷基)-R^6部分的C_{1-6}烷基部分、C_{7-12}芳烷基、C_{3-8}环烷基环、4至7元杂环、5或6元杂芳基环或苯基各自任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}(卤烷基)、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷

基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-$CONH_2$、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代;

[0041] 附接至J^D的同一或不同原子的两例R^{5d}与其所附接的J^D的所述一个或多个原子一起可任选地形成C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环;苯基或5或6元杂芳基环,得到二环系统,其中所述二环系统的两个环彼此成螺、稠合或桥接关系;其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有多达4个独立地选自N、O或S的环杂原子;并且其中所述C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环、苯基或5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代:C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤烷氧基、氧代、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-C(O)OH、 -NR(CO)O(C_{1-4}烷基)、-C(O)NH_2、-OH或卤素;其中R为氢或C_{1-2}烷基;

[0042] 各R^6独立地选自氢、C_{1-6}烷基、苯基、苄基、C_{3-8}环烷基环、4 至7元杂环或5或6元杂芳基环,其中各所述C_{1-6}烷基、各所述苯基、各所述苄基、各所述C_{3-8}环烷基、各所述4至7元杂环以及各所述5 或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代:卤素、C_{1-4}烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、 -C(O)NH_2、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代,其中所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环各自含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子;

[0043] 各R^{6a}独立地选自氢、C_{1-6}烷基、苯基、苄基、C_{3-8}环烷基环、4 至7元杂环或5或6元杂芳基环,其中各所述C_{1-6}烷基、各所述苯基、各所述苄基、各所述C_{3-8}环烷基、各所述4至7元杂环以及各所述5 或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代:卤素、C_{1-4}烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、 -C(O)NH_2、-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(O)NH(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(C_{1-6}卤烷基)$_2$、-C(O)NH(C_{1-6}卤烷基)、C(O)N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}卤烷基)、 -COO(C_{1-6}烷基)、-COO(C_{1-6}卤烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基) 或氧代,其中所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环各自含有多达4 个独立地选自N、O以及S的环杂原子;

[0044] 各R^{6b}独立地选自氢、C_{1-6}烷基、苯基、苄基、C_{3-8}环烷基环、4 至7元杂环或5或6元杂芳基环,其中各所述C_{1-6}烷基、各所述苯基、各所述苄基、各所述C_{3-8}环烷基、各所述4至7元杂环以及各所述5 或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代:卤素、C_{1-4}烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、 -C(O)NH_2、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代,其中所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环各自含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子;其中

[0045] 连接至R^5或R^{5d}的同一氮原子的两例R^6分别与R^5或R^{5d}的所述氮原子一起可形成5至8元杂环或5元杂芳基环;其中各所述5至8 元杂环和各所述5元杂芳基环任选地含有多达2个独立地选自N、O 或S的另外杂原子;

[0046] 连接至R^{5a}或R^{5b}的氮原子的两例R^{6a}与所述氮原子一起可形成5 至8元杂环或5元杂芳基环;其中各所述5至8元杂环和各所述5元杂芳基环任选地含有多达2个独立地选自N、O或S的另外杂原子;

[0047] 连接至R^{5c}的氮原子的两例R^{6b}与所述氮原子一起可形成5至8 元杂环或5元杂芳基环;其中各所述5至8元杂环和各所述5元杂芳基环任选地含有多达2个独立地选自N、O或S的另外杂原子;

[0048] 附接至两个邻近环D原子的两个J^D基团与所述两个邻近环D原子一起可形成稠合至环D的5至7元杂环或5元杂芳基环;其中所述5至7元杂环或所述5元杂芳基环含有1至3个

独立地选自N、O 或S的杂原子;并且其中所述5至7元杂环或所述5元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例氧代或-(Y)-R^9取代;

[0049] 其中Y不存在或为C_{1-6}烷基链形式的键联,其任选地被多达6 例氟取代;并且其中当Y为所述C_{1-6}烷基链时,此烷基链的多达3 个亚甲基单元可被选自以下的基团置换:-O-、-C(O)-或-N((Y)-R^{90})-,其中

[0050] i)当Y不存在时,各R^{90}独立地选自氢、-COR^{10}、-C(O)OR^{10}、- C(O)N(R^{10})$_2$、-C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}、-SO_2R^{10}、-$SO_2N(R^{10})_2$、-$SO_2N(R^{10})$ $COOR^{10}$、-$SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$、-(C=O)NHOR^{10}、C_{3-6}环烷基环、4-8 元杂环、苯基环或5-6元杂芳族芳基环;其中各所述4至8元杂环或 5至6元杂芳基环含有多达4个独立地选自N、O或S的环杂原子;并且其中各所述C_{3-6}环烷基环、各所述4至8元杂环、各所述苯基以及各所述5至6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例R^{11}取代;并且

[0051] ii)当Y存在时,各R^{90}独立地选自氢、卤素、-CN、-OR^{10}、-C OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-C(O)N(R^{10})$_2$、-C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}、- N(R^{10})C(O)R^{10}、-N(R^{10})C(O)OR^{10}、-N(R^{10})C(O)N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})$_2$、-S O_2R^{10}、-$SO_2N(R^{10})_2$、-$SO_2N(R^{10})COOR^{10}$、-$SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$、-N(R^{10})SO_2R^{10}、-(C=O)NHOR^{10}、C_{3-6}环烷基环、4-8元杂环、苯基环或5- 6元杂芳族芳基环;其中各所述4至8元杂环或5至6元杂芳基环含有多达4个独立地选自N、O或S的环杂原子;并且其中各所述C_{3-6}环烷基环、各所述4至8元杂环、各所述苯基以及各所述5至6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例R^{11}取代;

[0052] 各R^9独立地选自氢、卤素、-CN、-OR^{10}、-COR^{10}、-OC(O)R^{10}、 -C(O)OR^{10}、-C(O)N(R^{10})$_2$、-C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}、-N(R^{10})C(O)R^{10}、-N(R^{10})C(O)OR^{10}、-N(R^{10})C(O)N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})$_2$、-SO_2R^{10}、-$SO_2N(R^{10})_2$、 -$SO_2N(R^{10})COOR^{10}$、-$SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$、-N(R^{10})SO_2R^{10}、-(C=O)NH OR^{10}、C_{3-6}环烷基环、4-8元杂环、苯基环或5-6元杂芳基环;其中各所述4至8元杂环或5至6元杂芳基环含有多达4个独立地选自N、O或S的环杂原子;并且其中各所述C_{3-6}环烷基环、各所述4至8元杂环、各所述苯基以及各所述5至6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例R^{11}取代;

[0053] 各R^{10}独立地选自氢、C_{1-6}烷基、-(C_{1-6}烷基)-R^{13}、苯基、苄基、 C_{3-8}环烷基环、4至7元杂环或5或6元杂芳基环,其中各5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子;并且其中各所述C_{1-6}烷基、所述-(C_{1-6}烷基)-R^{13}部分的C_{1-6}烷基部分、各所述苯基、各所述苄基、各所述C_{3-8}环烷基、各所述4 至7元杂环以及各5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例 R^{11a}取代;

[0054] 各R^{13}独立地选自苯基、苄基、C_{3-6}环烷基环、4至7元杂环或5 或6元杂芳基环,其中各5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有多达 4个独立地选自N、O以及S的环杂原子;并且其中各所述苯基、各所述苄基、各所述C_{3-8}环烷基、各所述4至7元杂环以及各5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例R^{11b}取代;

[0055] 各R^{11}独立地选自卤素、氧代、C_{1-6}烷基、-CN、-OR^{12}、-COR^{12}、 -C(O)OR^{12}、-C(O)N(R^{12})$_2$、-N(R^{12})C(O)R^{12}、-N(R^{12})C(O)OR^{12}、-N(R^{12})C(O)N(R^{12})$_2$、-N(R^{12})$_2$、-SO_2R^{12}、-$SO_2N(R^{12})_2$或-N(R^{12})SO_2R^{12};其中各所述C_{1-6}烷基任选地并且独立地被多达6例氟和/或3例R^{12}取代;

[0056] 各R^{11a}独立地选自卤素、氧代、C_{1-6}烷基、-CN、-OR^{12}、-COR^{12}、 -C(O)OR^{12}、-C(O)N(R^{12})$_2$、-N(R^{12})C(O)R^{12}、-N(R^{12})C(O)OR^{12}、-N(R^{12})C(O)N(R^{12})$_2$、-N(R^{12})$_2$、-SO_2R^{12}、-$SO_2N(R^{12})_2$

或-N(R[12])SO$_2$R[12];其中各所述C$_{1-6}$烷基任选地并且独立地被多达6例氟和/或3例R[12]取代;并且

[0057] 各R[11b]独立地选自卤素、C$_{1-6}$烷基、氧代、-CN、-OR[12]、-COR[12]、-C(O)OR[12]、-C(O)N(R[12])$_2$、-N(R[12])C(O)R[12]、-N(R[12])C(O)OR[12]、-N(R[12])C(O)N(R[12])$_2$、-N(R[12])$_2$、-SO$_2$R[12]、-SO$_2$N(R[12])$_2$或-N(R[12])SO$_2$R[12];其中各所述C$_{1-6}$烷基任选地并且独立地被多达6例氟和/或3例R[12]取代;

[0058] 各R[12]选自氢、C$_{1-6}$烷基、苯基、苄基、C$_{3-8}$环烷基环、4至7元杂环或5或6元杂芳基环,其中各5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子;并且其中各所述 C$_{1-6}$烷基、各所述苯基、各所述苄基、各所述C$_{3-8}$环烷基、各所述4 至7元杂环以及各5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代:卤素、C$_{1-4}$烷基、C$_{1-4}$(氟烷基)、-OH、-NH$_2$、-NH(C$_{1-4}$烷基)、-N(C$_{1-4}$烷基)$_2$、-CN、-COOH、-CONH$_2$、-COO(C$_{1-4}$烷基)、-O(C$_{1-4}$烷基)、-O(C$_{1-4}$氟烷基)或氧代。

[0059] R[C]为

[0060] i)环C;或

[0061] ii)选自卤素、-CN、C$_{1-6}$烷基、-(C$_{1-6}$烷基)-R[N]、-COR[7]、-C(O)OR[7]、-C(O)N(R[7])$_2$、-N(R[7])C(O)R[7]、-N(R[7])C(O)OR[7]、-N(R[7])C(O)N(R[7])$_2$、-N(R[7])$_2$、-SO$_2$R[7]、-SO$_2$N(R[7])$_2$、-C(O)N(R[7])SO$_2$R[7]、-SO$_2$N(R[7])COOR[7]、-SO$_2$N(R[7])C(O)R[7]或-N(R[7])SO$_2$R[7];其中各所述C$_{1-6}$烷基、所述-(C$_{1-6}$烷基)-R[N]的各C$_{1-6}$烷基部分任选地并且独立地被多达6例氟以及多达 2例以下基团取代:-CN、-OR[8]、氧代、-N(R[8])$_2$、-N(R[8])C(O)R[8]、-N(R[8])C(O)OR[8]、-N(R[8])C(O)N(R[8])$_2$、-SO$_2$R[8]、-SO$_2$N(R[8])$_2$、-NHOR[8]、-SO$_2$N(R[8])COOR[8]、-SO$_2$N(R[8])C(O)R[8]、-N(R[8])SO$_2$R[8];

[0062] 其中各R[7]独立地选自氢、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$氟烷基、C$_{3-8}$环烷基环、苯基、4至7元杂环或5或6元杂芳基环;其中各所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子;并且其中各所述C$_{1-6}$烷基、各所述苯基、各所述C$_{3-8}$环烷基、各所述4至7元杂环以及各所述5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代:卤素、C$_{1-4}$烷基、-OH、-NH$_2$、-NH(C$_{1-4}$烷基)、-N(C$_{1-4}$烷基)$_2$、-CN、-COOH、-COO(C$_{1-4}$烷基)、-O(C$_{1-4}$烷基)、-O(C$_{1-4}$卤烷基)或氧代;

[0063] 各R[8]独立地选自氢、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$氟烷基、C$_{3-8}$环烷基环、4 至7元杂环或5或6元杂芳基环;其中各所述5或6元杂芳基环或4 至7元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子;并且其中各所述C$_{1-6}$烷基、各所述苯基、各所述C$_{3-8}$环烷基、各所述4至 7元杂环以及各所述5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代:卤素、C$_{1-4}$烷基、-OH、-NH$_2$、-NH(C$_{1-4}$烷基)、-N(C$_{1-4}$烷基)$_2$、-CN、-COOH、-COO(C$_{1-4}$烷基)、-O(C$_{1-4}$烷基)、-O(C$_{1-4}$卤烷基)或氧代;

[0064] 各R[N]独立地选自苯基环、单环5或6元杂芳基环、单环C$_{3-6}$环脂族环或单环4至6元杂环,其中所述单环5或6元杂芳基环或所述单环4至6元杂环含有1至4个选自N、O或S的杂原子;其中所述单环5或6元杂芳基环不为1,3,5-三嗪基环;并且其中所述苯基、所述单环5至6元杂芳基环、所述单环C$_{3-6}$环脂族环或所述单环4至6 元杂环任选地并且独立地被多达6例氟和/或多达3例J[M]取代;

[0065] 各J[M]独立地选自-CN、C$_{1-6}$脂族基团、-OR[M]、-SR[M]、-N(R[M])$_2$、C$_{3-8}$环脂族环或4至8元杂环;其中所述4至8元杂环含有1或2个独立地选自N、O或S的杂原子;其中各所述C$_{1-6}$脂族基团、各所述 C$_{3-8}$环脂族环以及各所述4至8元杂环任选地并且独立地被多达3例 R[7c]取代;

[0066] 各R^M独立地选自氢、C_{1-6}脂族基团、C_{3-8}环脂族环或4至8元杂环；其中各所述4至8元杂环含有1至3个独立选自O、N或S的杂原子；并且其中

[0067] 环C为苯基环、单环5或6元杂芳基环、二环8至10元杂芳基环、单环3至10元环脂族环或单环4至10元杂环，其中所述单环5 或6元杂芳基环、所述二环8至10元杂芳基环或所述单环4至10元杂环含有1至4个选自N、O或S的杂原子；其中所述单环5或6元杂芳基环不为1,3,5-三嗪基环；并且其中所述苯基、单环5至6元杂芳基环、二环8至10元杂芳基环、单环3至10元环脂族环或单环4 至10元杂环任选地并且独立地被多达p例$J^{C'}$取代，其中p为0或选自1至3的整数；

[0068] 各$J^{C'}$独立地选自卤素、-CN、$-NO_2$、C_{1-6}脂族基团、$-OR^H$、$-SR^H$、$-N(R^H)_2$、C_{3-8}环脂族环或4至8元杂环；其中所述4至8元杂环含有 1或2个独立地选自N、O或S的杂原子；其中各所述C_{1-6}脂族基团、各所述C_{3-8}环脂族环以及各所述4至8元杂环任选地并且独立地被多达3例R^{7d}取代；或

[0069] 或者，附接至两个邻近环C原子的两个$J^{C'}$基团与所述两个邻近环C原子合在一起形成5至7元杂环，其为稠合至环C的新环；其中所述5至7元杂环含有1至2个独立地选自N、O或S的杂原子；

[0070] 各R^H独立地选自氢、C_{1-6}脂族基团、C_{3-8}环脂族环或4至8元杂环；其中各所述4至8元杂环含有1至3个独立选自O、N或S的杂原子；或者，连接至$-N(R^H)_2$的同一氮原子的两例R^H与$-N(R^H)_2$的所述氮原子合在一起形成4至8元杂环或5元杂芳基环；其中各所述4 至8元杂环以及各所述5元杂芳基环任选地含有多达2个独立地选自 N、O或S的另外杂原子；

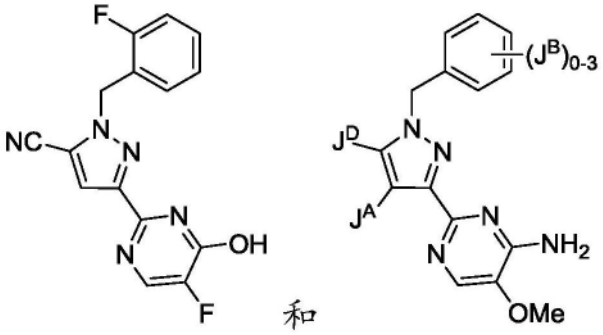
[0071] 各R^{7c}独立地选自氢、卤素、-CN、$-NO_2$、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、C_{3-8}环烷基环、$-OR^{8b}$、$-SR^{8b}$、$-N(R^{8b})_2$、$-C(O)O(C_{1-4}$烷基)、-C(O)OH、$-NR(CO)CO(C_{1-4}$烷基)或氧代基团；其中各所述环烷基任选地并且独立地被多达3例卤素取代；

[0072] 各R^{7d}独立地选自氢、卤素、-CN、$-NO_2$、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、C_{3-8}环烷基环、$-OR^{8c}$、$-SR^{8c}$、$-N(R^{8c})_2$或氧代基团；其中各所述环烷基任选地并且独立地被多达3例卤素取代；

[0073] 各R^{8b}独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C_{3-8}环烷基环、4 至7元杂环或5或6元杂芳基环；其中各所述5或6元杂芳基环或4 至7元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子；并且其中各所述C_{1-6}烷基、各所述苯基、各所述C_{3-8}环烷基、各所述4至 7元杂环以及各所述5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：卤素、C_{1-4}烷基、-OH、$-NH_2$、$-NH(C_{1-4}$烷基)、$-N(C_{1-4}$烷基$)_2$、-CN、-COOH、$-COO(C_{1-4}$烷基)、$-O(C_{1-4}$烷基)、$-O(C_{1-4}$卤烷基)或氧代；

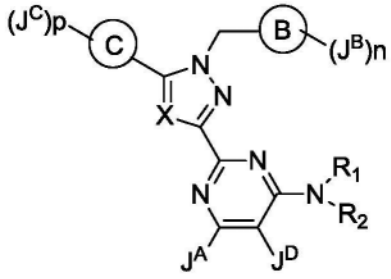
[0074] 各R^{8c}独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C_{3-8}环烷基环、4 至7元杂环或5或6元杂芳基环；其中各所述5或6元杂芳基环或4 至7元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子；并且其中各所述C_{1-6}烷基、各所述苯基、各所述C_{3-8}环烷基、各所述4至 7元杂环以及各所述5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：卤素、C_{1-4}烷基、-OH、$-NH_2$、$-NH(C_{1-4}$烷基)、$-N(C_{1-4}$烷基$)_2$、-CN、-COOH、$-COO(C_{1-4}$烷基)、$-O(C_{1-4}$烷基)、$-O(C_{1-4}$卤烷基)或氧代；

[0075] 条件为所述化合物不为以下所描绘的化合物：

[0076]  和 ，

其中J^D为亚乙基或 $-N(Me)_2$，J^A为氢或甲基，并且J^B为氟或C_{1-2}烷氧基。

[0077] 本发明还涉及根据式I的化合物或其药学上可接受的盐：

[0078] ；

式 I

[0079] 其中：

[0080] 其中X选自N、CH、C(C_{1-4}烷基)、C(C_{1-4}卤烷基)、CCl以及CF；

[0081] 环B为苯基或含有1或2个环氮原子的6元杂芳基环，或环B 为噻吩；

[0082] n为0或选自1至3的整数；

[0083] 各J^B独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}脂族基团、$-OR^B$或C_{3-8}环脂族环；其中各所述C_{1-6}脂族基团以及各所述C_{3-8}环脂族基团任选地被多达3例卤素取代；

[0084] 各R^B独立地选自氢、C_{1-6}脂族基团或C_{3-8}环脂族环，其中为C_{1-6}脂族基团的各所述R^B以及为C_{3-8}环脂族环的各所述R^B任选地被多达 3例卤素取代；

[0085] J^A选自氢、卤素、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基或$-NR^aR^b$；其中R^a和R^b各自独立地选自氢、C_{1-6}烷基或3-6环烷基环；

[0086] J^D不存在或选自卤素、-CN、$-CF_3$、甲氧基、三氟甲氧基、硝基、氨基或甲基；

[0087] R^1和R^2与其所附接的氮原子合在一起形成4至8元杂环或5或 6元杂芳基环，其中所述4至8元杂环或5或6元杂芳基环除所述氮原子之外任选地含有多达3个独立地选自N、O或S的环杂原子并且任选地被多达5例R^5取代；或

[0088] 或者，R^1和R^2各自独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基环、4 至8元杂环、5或6元杂芳基或C_{1-6}烷基-R^Y；其中各所述4至8元杂环以及各所述5或6元杂芳基环含有多达3个独立地选自N、O以及 S的环杂原子；并且其中所述C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基环、4至8元杂环基、5或6元杂芳基以及所述C_{1-6}烷基-R^Y的C_{1-6}烷基部分各自任选地并且独立地被多达5例R^{5a}取代；条件为R^1和R^2永不同时为氢，并且条件为当X为CH、C(C_{1-4}烷基)、C(C_{1-4}卤烷基)、CCl或CF中的一个时，R^1和R^2中的一个不为吡啶或嘧啶；或

[0089] 或者，J^D和R^1或R^2中的一个可形成5-6元杂环，其含有多达两个选自O、N以及S的杂

原子并且任选地被多达3例氧代或-(Y)-R^9取代；

[0090] 其中Y不存在或为C_{1-6}烷基链形式的键联，其任选地被多达6 例氟取代；

[0091] 各R^9独立地选自氢、氟、-CN、-OR^{10}、-SR^{10}、-COR^{10}、-OC(O) R^{10}、-C(O)OR^{10}、-C(O)N$(R^{10})_2$、-C(O)N$(R^{10})SO_2R^{10}$、-N(R^{10})C(O)R^{10}、 -N(R^{10})C(O)OR^{10}、-N(R^{10})C(O)N$(R^{10})_2$、-N$(R^{10})_2$、-SO_2R^{10}、-$SO_2N(R^{10})_2$、-$SO_2N(R^{10})COOR^{10}$、-$SO_2N(R^{10})$C(O)R^{10}、-N$(R^{10})SO_2R^{10}$、-(C=O)NHOR^{10}、C_{3-6}环烷基环、4-8元杂环或5-6元杂芳基环；其中各所述 4至8元杂环或5至6元杂芳族环含有多达4个独立地选自N、O或 S的环杂原子；并且其中各所述C_{3-6}环烷基环、各所述4至8元杂环以及各所述5至6元杂芳族环任选地被多达3例R^{11}取代；

[0092] 各R^{11}独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-CN、-OR^{12}、-SR^{12}、-COR^{12}、 -OC(O)R^{12}、-C(O)OR^{12}、-C(O)N$(R^{12})_2$、-C(O)N$(R^{12})SO_2R^{12}$、-N(R^{12}) C(O)R^{12}、-N(R^{12})C(O)OR^{12}、-N(R^{12})C(O)N$(R^{12})_2$、-N$(R^{12})_2$、-SO_2R^{12}、 -$SO_2N(R^{12})_2$、-$SO_2N(R^{12})COOR^{12}$、-$SO_2N(R^{12})$C(O)R^{12}、-N$(R^{12})SO_2R^{12}$以及-N=OR^{12}；其中各所述C_{1-6}烷基任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：氟、-OH、-O(C_{1-4}烷基)、苯基以及-O(C_{1-4}氟烷基)；

[0093] 其中各R^{10}独立地选自氢、C_{1-6}烷基、苯基、苄基、C_{3-8}环烷基环、 4至7元杂环或5或6元杂芳基环，其中各5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子；并且其中各所述C_{1-6}烷基、各所述苯基、各所述苄基、各所述C_{3-8}环烷基、各所述4至7元杂环以及各5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}(氟烷基)、-OH、-NH_2、 -NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}氟烷基)或氧代；并且

[0094] 其中各R^{12}独立地选自氢、C_{1-6}烷基、苯基、苄基、C_{3-8}环烷基环、 4至7元杂环或5或6元杂芳基环，其中各5或6元杂芳基环或4至 7元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子；并且其中各所述C_{1-6}烷基、各所述苯基、各所述苄基、各所述C_{3-8}环烷基、各所述4至7元杂环以及各5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}(氟烷基)、-OH、-NH_2、 -NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}氟烷基)或氧代；

[0095] R^Y选自C_{3-8}环烷基环、4至8元杂环、苯基或5至6元杂芳族环；其中各所述4至8元杂环或5至6元杂芳族环含有多达4个独立地选自N、O或S的环杂原子；并且其中各所述C_{3-8}环烷基环、各所述4 至8元杂环、各所述苯基以及各所述5至6元杂芳族环任选地被多达 5例R^{5c}取代；

[0096] 各R^{5c}独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、-OR^{6b}、-SR^{6b}、-COR^{6b}、 -OC(O)R^{6b}、-C(O)OR^{6b}、-C(O)N$(R^{6b})_2$、-C(O)N$(R^{6b})SO_2R^{6b}$、-N(R^{6b}) C(O)R^{6b}、-N(R^{6b})C(O)OR^{6b}、-N(R^{6b})C(O)N$(R^{6b})_2$、-N$(R^{6b})_2$、-SO_2R^{6b}、 -$SO_2N(R^{6b})_2$、-$SO_2N(R^{6b})COOR^{6b}$、-$SO_2N(R^{6b})$C(O)R^{6b}、-N$(R^{6b})SO_2R^{6b}$、-(C=O)NHOR^{6b}、C_{3-8}环烷基环、4至7元杂环、5或6元杂芳基环、苯基、苄基、氧代基团或二环基团；其中各所述5或6元杂芳基环以及各所述4至7元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子；并且其中各所述C_{1-6}烷基、各所述C_{3-8}环烷基环、各所述4至7元杂环、各所述5或6元杂芳基环、各所述苄基以及各所述苯基任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：卤素、C_{1-4}烷基、-OH、- NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-COO(C_{1-4}烷基)、 -O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代；其中所述二环含有成稠合或桥接关系的第一环和第二环，所述第一环为4至7元杂环、5或6元杂芳基环、苯基或苄基，并且所述第二环为苯基环或含有多达3个选

自 N、O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环;并且其中所述二环基团任选地并且独立地被多达6例以下基团取代:卤素、C_{1-4}烷基、-OH、 $-NH_2$、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代;

[0097] 各R^{6b}独立地选自氢、C_{1-6}烷基、苯基、苄基、C_{3-8}环烷基环、4 至7元杂环或5或6元杂芳基环,其中各5或6元杂芳基环或4至7 元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子;并且其中各所述C_{1-6}烷基、各所述苯基、各所述苄基、各所述C_{3-8}环烷基、各所述4至7元杂环以及各5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达 3例以下基团取代:卤素、C_{1-4}烷基、-OH、$-NH_2$、-NH(C_{1-4}烷基)、 -N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代;或

[0098] 附接至R^Y的同一或不同环原子的两例R^{5c}与所述一个或多个环原子一起可形成C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环;苯基或5或6元杂芳基环,得到二环系统,其中所述两个环成螺、稠合或桥接关系,其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有多达3个独立地选自 N、O或S的环杂原子;并且其中所述C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环、苯基或5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代:C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤烷氧基、氧代、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-C(O)OH、-NR”(CO)CO(C_{1-4}烷基)、-OH或卤素,其中R”为氢或C_{1-2}烷基;

[0099] 各R^{5a}独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、$-OR^{6a}$、$-SR^{6a}$、$-COR^{6a}$、 $-OC(O)R^{6a}$、$-C(O)OR^{6a}$、$-C(O)N(R^{6a})_2$、$-C(O)N(R^{6a})SO_2R^{6a}$、$-N(R^{6a})C(O)\ R^{6a}$、$-N(R^{6a})C(O)OR^{6a}$、$-N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})_2$、$-N(R^{6a})_2$、$-SO_2R^{6a}$、$-SO_2\ N(R^{6a})_2$、$-SO_2N(R^{6a})COOR^{6a}$、$-SO_2N(R^{6a})C(O)R^{6a}$、$-N(R^{6a})SO_2R^{6a}$、$-(C=O)NHOR^{6a}$、$C_{3-8}$环烷基环、4至7元杂环、5或6元杂芳基环、苯基、苄基、氧代基团或二环基团;其中各5或6元杂芳基环或4至7 元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子,其中所述C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基环、4至7元杂环、5或6元杂芳基环、苄基或苯基各自任选地并且独立地被多达3例以下基团取代:卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、-OH、$-NH_2$、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、 -COOH、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代;其中所述二环含有成稠合或桥接关系的环一和环二,所述环一为4至7 元杂环、5或6元杂芳基环、苯基或苄基,并且所述环二为苯基环或含有多达3个选自N、O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环;并且其中所述二环基团任选地并且独立地被多达6例以下基团取代:卤素、C_{1-4}烷基、-OH、$-NH_2$、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、- COOH、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代;

[0100] 各R^{6a}独立地选自氢、C_{1-6}烷基、苯基、苄基、C_{3-8}环烷基环、4 至7元杂环或5或6元杂芳基环;其中各所述C_{1-6}烷基、各所述苯基、各所述苄基、各所述C_{3-8}环烷基、各所述4至7元杂环以及各所述5 或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代:卤素、 C_{1-4}烷基、-OH、$-NH_2$、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、 $-C(O)NH_2$、-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(O)NH(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(C_{1-6}卤烷基)$_2$、-C(O)NH(C_{1-6}卤烷基)、C(O)N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}卤烷基)、 -COO(C_{1-6}烷基)、-COO(C_{1-6}卤烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基) 或氧代,其中所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环各自含有多达4 个独立地选自N、O以及S的环杂原子;或

[0101] 当R^1或R^2中的一个为被多达5例R^{5a}取代的C_{3-8}环烷基环、4 至8元杂环或5或6元杂芳基时,附接至所述所述R^1或R^2的同一或不同环原子的所述例R^{5a}中的两个与所述一个或多个原子一起可任选地形成C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环、苯基或5或6元杂环,得到二环系统,其中所述两个环成螺、稠合或桥接关系,其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有多

达2个独立地选自N、O或S的环杂原子；并且其中所述C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环、苯基或5或6元杂环任选地被多达2例以下基团取代：C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、氧代、-(CO)CO(C_{1-4}烷基)、-NR'(CO)CO(C_{1-4}烷基)或卤素，其中R'为氢或C_{1-2}烷基；

[0102] 各R^5独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、-OR^6、-SR^6、-COR^6、-OC(O)R^6、-C(O)OR^6、-C(O)N(R^6)$_2$、-C(O)N(R^6)SO_2R^6、-N(R^6)C(O)R^6、-N(R^6)C(O)OR^6、-N(R^6)C(O)N(R^6)$_2$、-N(R^6)$_2$、-SO_2R^6、-SO_2N(R^6)$_2$、-SO_2N(R^6)C(O)OR^6、-SO_2N(R^6)C(O)R^6、-N(R^6)SO_2R^6、-(C=O)NHOR^6、C_{3-8}环烷基环、4至7元杂环、5或6元杂芳基环、苯基、苄基、氧代基团或二环基团；其中各所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子；并且其中所述C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基环、4至7元杂环、5或6元杂芳基环、苄基或苯基各自任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：卤素、C_{1-4}烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代；其中所述二环含有成稠合或桥接关系的环一和环二，所述环一为4至7元杂环、5或6元杂芳基环、苯基或苄基，并且所述环二为苯基环或含有多达3个选自N、O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环；并且其中所述二环基团任选地并且独立地被多达6例以下基团取代：卤素、C_{1-4}烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代；

[0103] 各R^6独立地选自氢、C_{1-6}烷基、苯基、苄基、C_{3-8}环烷基环、或4至7元杂环、5或6元杂芳基环；其中各所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子；并且其中各所述C_{1-6}烷基、各所述苯基、各所述苄基、各所述C_{3-8}环烷基、各所述4至7元杂环以及各所述5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：卤素、C_{1-4}烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代；或

[0104] 当附接至所述氮原子的R^1和R^2形成被多达5例R^5取代的所述4至8元杂环或5或6元杂芳基环时，附接至所述环的同一或不同原子的这些例R^5中的两个与所述一个或多个原子一起可任选地形成C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环；苯基或5或6元杂芳基环，得到二环系统，其中所述二环系统的两个环成螺、稠合或桥接关系，其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有多达3个独立地选自N、O或S的环杂原子；并且其中所述C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环、苯基或5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤烷氧基、氧代、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-C(O)OH、-NR(CO)CO(C_{1-4}烷基)、-OH或卤素；其中R为氢或C_{1-2}烷基；

[0105] p为选自0、1或2的整数；

[0106] 环C为单环5元杂芳基环，其含有多达4个选自N、O或S的环杂原子，其中所述单环5元杂芳基环不为1,3,5-三嗪基环；

[0107] 各J^C独立地选自卤素或C_{1-4}脂族基团，其任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤烷氧基、氧代、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-C(O)OH、-NR(CO)CO(C_{1-4}烷基)、-OH或卤素。

[0108] 本发明还涉及包含根据式I或式I'的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂或载体的药物组合物。本发明还涉及包含所述药物组合物的药物制剂或剂型。

[0109] 本发明还提供一种在有需要的受试者中治疗或预防疾病、健康病状或病症的方

法,其包括单独或在组合疗法中对受试者施用治疗有效量的式I或式I'化合物或其药学上可接受的盐,其中所述疾病、健康病状或病症为外周、肺、肝、肾、心脏或脑血管/内皮病症或病状,泌尿生殖-妇科或性功能障碍或病状、血栓栓塞性疾病、纤维化病症、肺或呼吸性病症、肾或肝病、眼部病症、听觉障碍、CNS病症、循环障碍、表面或皮肤病、代谢障碍、动脉粥样硬化、伤口愈合或脂质相关病症,其受益于sGC刺激或NO或cGMP浓度增加。

[0110] 发明详述

[0111] 现将详细参考本发明的某些实施方案,在随附结构和式中说明其实例。尽管将结合所枚举实施方案来描述本发明,但应理解其不旨在将本发明限于这些实施方案。而是,本发明旨在涵盖可包括在由权利要求限定的本发明范围内的所有替代、修改以及等效物。本发明不限于本文所述的方法和材料,而是包括与本文所述的可用于实践本发明的那些相似或等效的任何方法和材料。在一个或多个所并入的参考文献、专利或类似材料(包括但不限于所定义术语、术语用法、所描述的技术等等)与本申请不同或矛盾的情况下,以本申请为准。

[0112] 定义和一般术语

[0113] 出于本公开的目的,化学元素是根据元素周期表CAS版和 Handbook of Chemistry and Physics,第75版.1994进行鉴别。另外,有机化学的一般原理描述在"Organic Chemistry",Thomas Sorrell, University Science Books,Sausalito:1999以及"March的Advanced Organic Chemistry",第五版,Smith,M.B.和March,J.编.John Wiley& Sons,New York:2001,其是以引用方式整体并入本文中。

[0114] 如本文所述,式I化合物可任选地被一个或多个取代基取代,诸如以下总体上所说明或如本发明的特定类别、子类别以及物类所示例。短语"任选地被取代"与短语"被取代或未被取代"可交换使用。一般来说,术语"被取代"是指给定结构中的一个或多个氢基团被规定取代基置换。除非另有指示,否则任选地取代的基团可在基团的各可取代位置上具有取代基。当给定结构中的多于一个位置可被多于一个选自规定基团的取代基取代时,除非另有规定,否则各位置处的取代基可相同或不同。对于本领域普通技术人员来说明显的是,诸如-H、卤素、$-NO_2$、-CN、-OH、$-NH_2$或$-OCF_3$基团不是可取代基团。

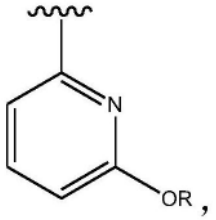
[0115] 如本文所述,短语"多达"是指零或等于或小于所述短语之后的数值的任何整数。例如,"多达3"是指0、1、2或3中的任一个。如本文所述,原子的规定数值范围包括其中的任何整数。例如,具有1-4 个原子的基团可具有1、2、3或4个原子。当任一变量在任何位置出现多于一次时,其在各出现处的定义独立于所有其他出现处。

[0116] 本公开所包涵的对取代基和组合的选择仅为使得形成稳定或化学上可行的化合物的那些。所述选择和组合对于本领域一般技术人员来说将显而易见并且可在无不当实验情况下确定。如本文所用,术语"稳定"是指在其经受允许产生的条件并且在一些实施方案中其回收、纯化以及用于本文所公开的一个或多个目的时不会实质上改变的化合物。在一些实施方案中,稳定化合物为在水分或其它化学反应条件不存在时,保持在25℃或以下的温度持续至少一周时不会实质上改变的化合物。化学上可行的化合物为可基于本文的公开内容,必要时补充本领域的相关知识,由本领域技术人员制备的化合物。

[0117] 化合物,诸如本文公开的式I化合物或其它化合物可以游离形式 (例如,非晶型或晶型或多晶型)存在。在某些条件下,化合物还可形成共型(co-form)。如本文所用,术语共

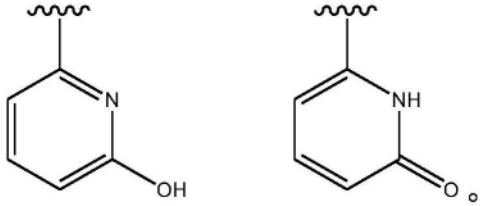
型与术语多组分晶型是同义词。当共型中的一种组分的质子明显转移到其它组分时，所得共型称为“盐”。通过形成混合物的搭配物之间的pKa差异大小确定盐的形成。出于本公开的目的，化合物包括药学上可接受的盐，即便术语“药学上可接受的盐”未明确注释出。

[0118] 除非仅明确绘出或提名一种异构体，否则本文所描绘的结构还意在包括结构的所有立体异构体(例如，对映异构体、非对映异构体、翻转阻转异构体以及顺-反异构体)形式，例如各非对称中心的R和S 构型、各非对称轴的Ra和Sa构型、(Z)和(E)双键构象以及顺式和反式构象异构体。因此，本发明化合物的单一立体化学异构体和外消旋物以及对映异构体、非对映异构体和顺-反异构体(双键或构象)的混合物处于本公开的范围内。除非另有说明，否则本公开化合物的所有互变异构体形式均处于本发明的范围内。例如，绘示为以下的取代基：

[0119] 

，

[0120] 其中R可为氢，将包括以下所示的所有化合物：

[0121] 

。

[0122] 本公开还包涵同位素标记的化合物，其除了以下事实与本文所述的那些化合物一致：一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界中通常发现的原子质量或质量数的原子置换。如所规定的任何特定原子或元素的所有同位素以及其使用均涵盖在本发明化合物的范围内。可并入本发明化合物的示例性同位素包括以下各物的同位素：氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯以及碘，分别诸如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I以及^{125}I。本发明的某些同位素标记的化合物(例如用^{3}H和^{14}C标记的那些)可用于化合物和/或底物组织分布测定。氚化(即^{3}H)和碳-14(即^{14}C)同位素由于其易于制备和检测性而有用。另外，用较重异构体诸如氘(即^{2}H) 取代可提供由较大代谢稳定性得到的某些治疗优势(例如增加的体内半衰期或降低的剂量要求，并且因此在一些情况下可为优选的)。发射正电子同位素诸如^{15}O、^{13}N、^{11}C以及^{18}F可用于正电子发射断层摄影(PET)研究中，以研究底物受体占有率。本发明的同位素标记的化合物通常可通过与本文以下在方案和/或实施例中所公开的那些相似的以下程序，通过用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。

[0123] 如本文所用，术语“脂族的”或“脂族基团”意指直链(即，未分支) 或支链取代或未取代的烃链，其为完全饱和的或含有一个或多个不饱和单元。除非另有规定，否则脂族基团含有1-20个脂族碳原子。在一些实施方案中，脂族基团含有1-10个脂族碳原子。在其它实施方案中，脂族基团含有1-8个脂族碳原子。在其它实施方案中，脂族基团含有1-6个脂族碳原子。在其它实施方案中，脂族基团含有1-4个脂族碳原子，并且在其它实施方案中，脂族基团

含有1-3个脂族碳原子。合适脂族基团包括但不限于直链或支链取代或未取代的烷基、烯基或炔基。脂族基团的具体实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基、乙烯基、仲丁基、叔丁基、丁烯基、炔丙基、乙炔基等等。完全清楚的是，术语“脂族链”可与术语“脂族的”或“脂族基团”交换使用。

[0124] 如本文所用，术语“烷基”是指饱和直链或支链单价烃基。除非另有规定，否则烷基含有1-20个碳原子(例如1-20个碳原子、1-10个碳原子、1-8个碳原子、1-6个碳原子、1-4个碳原子或1-3个碳原子)。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基等等。

[0125] 术语“烯基”是指具有至少一个不饱和部位、即碳碳sp^2双键的直链或支链单价烃基，其中烯基包括具有“顺式”和“反式”取向或者“E”和“Z”取向的基团。除非另有规定，否则烯基含有2-20个碳原子(例如2-20个碳原子、2-10个碳原子、2-8个碳原子、2-6个碳原子、2-4 个碳原子或2-3个碳原子)。实例包括但不限于乙烯基、烯丙基等等。

[0126] 术语“炔基”指具有至少一个不饱和部位、即碳碳sp三键的直链或支链单价烃基。除非另有规定，否则炔基含有2-20个碳原子(例如 2-20个碳原子、2-10个碳原子、2-8个碳原子、2-6个碳原子、2-4个碳原子或2-3个碳原子)。实例包括但不限于乙炔基、丙炔基等等。

[0127] 术语“碳环”是指仅由碳和氢原子形成的环系统。除非另有规定，否则贯穿本公开，碳环用作“非芳族碳环”或“环脂族基团”的同义词。在一些情况下，所述术语可用作短语“芳族碳环”中，并且在此情况下，其指如下所定义的“芳基”。

[0128] 术语“环脂族基团”(或“非芳族碳环”、“非芳族碳环基”、“非芳族碳环的”)是指环状烃，其为完全饱和的或含有一个或多个不饱和单元，但不是芳族的并且与分子的其余部分具有单一附接点。除非另有规定，否则环脂族基团可为单环的、二环的、三环的、稠合的、螺或桥接的。在一个实施方案中，术语“环脂族基团”是指单环C_3-C_{12}烃或二环C_7-C_{12}烃。在一些实施方案中，二环或三环系统中的任一单独环具有3-7个成员。合适环脂族基团包括但不限于环烷基、环烯基以及环炔基。脂族基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、降冰片基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、环十二烷基等等。

[0129] 术语“环脂族基团”还包括多环系统，其中非芳族碳环可“稠合”至一个或多个芳族或非芳族碳环或杂环或其组合，只要附接基团或点处于非芳族碳环上即可。

[0130] 如本文所用，“环烷基”是指为完全饱和的并且与分子的其余部分具有单一附接点的环系统。除非另有规定，否则环环基可为单环的、二环的、三环的、稠合的、螺或桥接的。在一个实施方案中，术语“环烷基”是指单环C_3-C_{12}饱和烃或二环C_7-C_{12}饱和烃。在一些实施方案中，二环或三环系统中的任一单独环具有3-7个成员。合适环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环庚烯基、降冰片基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、环十二烷基等等。

[0131] 如本文所用，“杂环”(或“杂环基”或“杂环的”)是指其中一个或多个环成员独立地选自杂原子的环系统，其为完全饱和的或含有一个或多个不饱和单元，但不是芳族的并且与分子的其余部分具有单一附接点。除非另有规定，否则贯穿本公开，杂环用作“非芳族杂环”的同义词。在一些情况下，所述术语可用于短语“芳族杂环”中，并且在此情况下，其指如下所定义的“杂芳基”。术语杂环还包括稠合、螺或桥接杂环系统。除非另有规定，否则杂环

可为单环的、二环的或三环的。在一些实施方案中，杂环具有3-18个环成员，其中一个或多个环成员为独立地选自氧、硫或氮的杂原子，并且系统中的各环含有3至7 个环成员。在其它实施方案中，杂环可为具有3-7个环成员(2-6个碳原子和1-4个杂原子)的单环，或具有7-10个环成员(4-9个碳原子和 1-6个杂原子)的二环。二环杂环系统的实例包括但不限于金刚烷基、 2-氧杂-二环[2.2.2]辛基、1-氮杂-二环[2.2.2]辛基。

[0132] 如本文所用，术语“杂环”还包括多环系统，其中杂环与一个或多个芳族或非芳族碳环或杂环或其组合稠合，只要附接基团或点处于杂环上即可。

[0133] 杂环的实例包括但不限于以下单环：2-四氢呋喃基、3-四氢呋喃基、2-四氢噻吩基、3-四氢噻吩基、2-吗啉基、3-吗啉基、4-吗啉基、 2-硫吗啉基、3-硫吗啉基、4-硫吗啉基、1-吡咯烷基、2-吡咯烷基、 3-吡咯烷基、1-四氢哌嗪基、2-四氢哌嗪基、3-四氢哌嗪基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、1-吡唑啉基、3-吡唑啉基、4-吡唑啉基、 5-吡唑啉基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、2-噻唑烷基、 3-噻唑烷基、4-噻唑烷基、1-咪唑烷基、2-咪唑烷基、4-咪唑烷基、 5-咪唑烷基；以及以下二环：3-1H-苯并咪唑-2-酮，3-(1-烷基)-苯并咪唑-2-酮、二氢吲哚基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并硫杂环戊烷、苯并二噻烷以及1，3-二氢-咪唑-2-酮。

[0134] 如本文所用，单独或作为较大部分的一部分如在“芳烷基”、“芳烷氧基”、“芳基氧基烷基”中使用的术语“芳基”(如在“芳基环”或“芳基基团”中)是指系统中的至少一个环为芳族的并且与分子的其余部分具有单一附接点的碳环系统。除非另有规定，否则芳基可为单环的、二环的或三环的，并且含有6-18个环成员。所述术语还包括多环系统，其中芳基环与一个或多个芳族或非芳族碳环或杂环或其组合稠合，只要附接基团或点处于芳基环上即可。芳基环的实例包括但不限于苯基、萘基、二氢茚基、茚基、四氢萘、芴基以及蒽基。

[0135] 术语“芳烷基”是指芳基环被亚烷基取代基的基团，其中亚烷基的开端允许芳烷基键结至式I化合物的另一部分。亚烷基为二价、直链或支链饱和烃基。如本文所用，术语“C_{7-12}芳烷基”意指其中芳基环与亚烷基组合中的碳原子总数为7至12的芳烷基。“芳烷基”的实例包括但不限于被C_{1-6}亚烷基取代的苯基环，例如苄基和苯基乙基，以及被C_{1-2}亚烷基取代的萘基。

[0136] 单独或作为较大部分的一部分如在“杂芳烷基”或“杂芳基烷氧基”中使用的术语“杂芳基”(或“杂芳族的”或“杂芳基基团”或“芳族杂环”)是指系统中的至少一个环为芳族的并且含有一个或多个杂原子，系统中的各环含有3至7个环成员并且与分子的其余部分具有单一附接点的环系统。除非另有规定，否则杂芳基环系统可为单环的、二环的或三环的，并且具有总计5至14个环成员。在一个实施方案中，杂芳基系统中的所有环均为芳族的。此定义中还包括杂芳基，其中杂芳基环与一个或多个芳族或非芳族碳环或杂环或其组合稠合，只要附接基团或点处于杂芳基环上即可。如本文所用，二环6,5杂芳族系统例如是6元杂芳族环，其稠合至第二5元环，其中附接基团或点处于 6元环上。

[0137] 杂芳基环包括但不限于以下单环：2-呋喃基、3-呋喃基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5- 异噁唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、N-吡咯基、2-吡咯基、 3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5- 嘧啶基、哒嗪基(例如3-哒嗪基)、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、四唑基(例如5-四唑基)、三唑基(例如2-三唑基和5-三唑基)、2-噻吩基、3-噻吩基、吡唑基(例如2-吡唑基)、异噻唑基、

1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-噻二唑基、1,3,4- 噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基;以及以下二环:苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并吡嗪基、苯并吡喃酮基、吲哚基(例如2-吲哚基)、嘌呤基、喹啉基(例如2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基)以及异喹啉基(例如1-异喹啉基、3-异喹啉基或4-异喹啉基)。

[0138] 如本文所用,“环”(或“环状”或“环状部分”)包涵单环、二环以及三环系统,其包含各自在以上进行定义的环脂族基团、杂环基团、芳基或杂芳基。

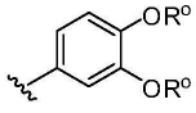
[0139] “稠合”二环环系统包含两个环,其共有两个毗连的环原子。

[0140] “桥接”二环环系统包含两个环,其共有三个或四个相邻的环原子。如本文所用,术语“桥接”是指原子或原子链连接分子的两个不同部分。通过桥连接的两个原子(通常但不总是两个叔碳原子)称为“桥头”。除了桥,两个桥头通过至少两个单独的原子或原子链连接。桥接二环系统的实例包括但不限于金刚烷基、降冰片烷基、二环[3.2.1] 辛基、二环[2.2.2]辛基、二环[3.3.1]壬基、二环[3.2.3]壬基、2-氧杂- 二环[2.2.2]辛基、1-氮杂-二环[2.2.2]辛基、3-氮杂-二环[3.2.1]辛基以及2,6-二氧杂-三环[3.3.1.03,7]壬基。“螺”二环系统的两个环之间仅共有一个环原子(通常季碳原子)。

[0141] 术语“环原子”是指诸如C、N、O或S的原子,其为以下环的一部分:芳族环、环脂族环、杂环或杂芳基环。“可取代的环原子”为键结至少一个氢原子的环碳或氮原子。氢可任选地被合适取代基置换。因此,术语“可取代的环原子”不包括在两个环稠合时共有的环氮或碳原子。另外,“可取代环原子”不包括结构绘示出其已经附接至除氢以外的一个或多个部分并且没有氢可用于取代的环碳或氮原子。

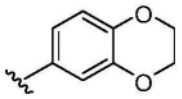
[0142] “杂原子”是指氧、硫、氮、磷或硅原子中的一个或多个,包括氮、硫、磷或硅的任何氧化形式,任何碱性氮的季铵化形式,或杂环或杂芳基环的可取代氮,例如N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或NR^+(如在N-取代的吡咯烷基中)。

[0143] 在一些实施方案中,两个独立出现的变量可与各变量所键结的一个或多个原子合在一起形成5-8元杂环基、芳基或杂芳基环或3-8元环脂族环。在两个独立出现的取代基与各变量所键结的一个或多个原子合在一起时形成的示例性环包括但不限于:a)两个独立出现的取代基键结至同一原子并且与所述原子合在一起以形成环,其中两个出现的取代基与其所键结的原子合在一起形成杂环基、杂芳基、环脂族或芳基环,其中所述基团通过单一附接点附接至分子的其余部分;和 b)两个独立出现的取代基键结至不同原子并且与这两个原子合在一起以形成杂环基、杂芳基、环脂族或芳基环,其中所形成的环与分子的其余部分具有两个附接点。例如,当苯基如在式D1中被两个出现的$-OR^o$取代时:

[0144] 

D_1 ,

[0145] 这两个出现的$-OR^o$与其所键结的碳原子合在一起形成如式D2的稠合6元含氧环:

[0146] 

D_2 。

[0147] 应理解在两个独立出现的取代基与各取代基所键结的一个或多个原子合在一起时可形成多种其它环，并且以上详述的实例不旨在为限制性的。

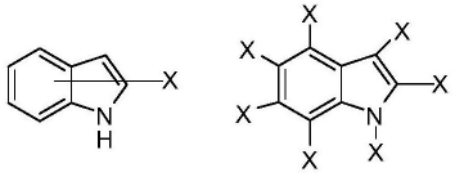
[0148] 在一些实施方案中，烷基或脂族链可任选地间插有另一原子或基团。这意味着烷基或脂族链的亚甲基单元可任选地被所述另一原子或基团置换。除非另有规定，否则任选地置换形成化学上稳定的化合物。任选地间插可发生在链内和/或链的任一端，即在与分子的其余部分的一个或多个附接点处和/或在末端。两个任选的置换还可在链内彼此相邻，只要得到化学上稳定的化合物即可。除非另有规定，否则如果置换或间插发生在链的末端处，则置换原子在末端处键结至H。例如，如果$-CH_2CH_2CH_3$任选地间插有-O-，则所得化合物可为$-OCH_2CH_3$、$-CH_2OCH_3$或$-CH_2CH_2OH$。在另一实例中，如果二价连接基$-CH_2CH_2CH_2-$任选地间插有-O-，则所得化合物可为$-OCH_2CH_2-$、$-CH_2OCH_2-$或$-CH_2CH_2O-$。任选的置换还可完全置换链内的所有碳原子。例如，C_3脂族基团可任选地被-N(R')-、-C(O)-以及-N(R')-置换，以形成-N(R')C(O)N(R')-(脲)。

[0149] 一般来说，术语“邻近”是指取代基置于包括两个或更多个碳原子的基团上，其中取代基附接至相邻的碳原子。

[0150] 一般来说，术语“孪位”是指取代基置于包括两个或更多个碳原子的基团上，其中取代基附接至同一碳原子。

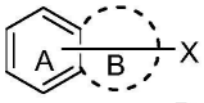
[0151] 术语“末端”和“内部”是指基团在取代基内的位置。当基团存在于取代基的末端、不进一步键结至化学结构的其余部分时，基团处于末端。羧基烷基即$R^XO(O)C-$烷基是末端使用的羧基的实例。当基团存在于取代基的中间、在取代基键结至化学结构的其余部分的末端处时，基团处于内部。烷基羧基(例如烷基-C(O)O-或烷基-O(CO)-)以及烷基羧基芳基(例如烷基-C(O)O-芳基-或烷基-O(CO)-芳基-)是内部使用的羧基的实例。

[0152] 如本文所述，从取代基向多环系统中一个环的中心处绘示出的键 (如以下所示)表示取代基在多环系统的任何环中在任何可取代位置处的取代。例如，式D3表示在式D4中所示的任何位置中的可能的取代：

[0153] 

D_3 D_4

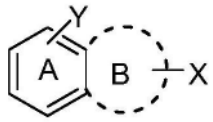
[0154] 这还适用于稠合至的任选的环系统的多环系统(这可由虚线表示)。例如，在式D5中，X为环A和环B的任选取代基。

[0155] 

D_5

[0156] 然而，如果多环系统中的两个环各自具有从各环的中心绘示出的不同取代基，则除非另有规定，否则各取代基仅表示在其所附接的环上的取代。例如，在式D6中，Y仅为环A

的任选取代基，并且X仅为环B的任选取代基。

[0157] 

D_6

[0158] 如本文所用，术语“烷氧基”或“烷基硫基”是指通过氧(“烷氧基”，即-O-烷基)或硫(“烷基硫基”，即-S-烷基)原子附接至分子或另一链或环的如先前所定义的烷基。

[0159] 术语C_{n-m}“烷氧基烷基”、C_{n-m}“烷氧基烯基”、C_{n-m}“烷氧基脂族基团”以及C_{n-m}“烷氧基烷氧基”意指烷基、烯基、脂族基团或烷氧基，其视情况而定被一个或多个烷氧基取代，其中烷基与烷氧基、烯基与烷氧基、脂族基团与烷氧基或烷氧基与烷氧基组合起来碳的组合总数其视情况而定在值n与m之间。例如，C_{4-6}烷氧基烷基的总碳为4-6 个，它们分在烷基与烷氧基之间，例如其可为$-CH_2OCH_2CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2OCH_2CH_3$或$-CH_2CH_2CH_2OCH_3$。

[0160] 当前述段落中所描述的部分任选地被取代时，其可在所述部分的一者或两者中在氧或硫的任一侧取代。例如，任选地取代的C_4烷氧基烷基可为例如$-CH_2CH_2OCH_2(Me)CH_3$或$-CH_2(OH)OCH_2CH_2CH_3$；C_5烷氧基烯基可为例如$-CH=CHOCH_2CH_2CH_3$或$-CH=CHCH_2OCH_2CH$ 3。

[0161] 术语芳基氧基、芳基硫基、苄基氧基或苄基硫基是指通过氧(“芳基氧基”、苄基氧基，例如-O-Ph、$-OCH_2Ph$)或硫(“芳基硫基”，例如 -S-Ph、$-S-CH_2Ph$)原子附接至分子或另一链或环的芳基或苄基。另外，视情况而定，术语“芳基氧基烷基”、“苄基氧基烷基”、“芳基氧基烯基”以及“芳基氧基脂族基团”意指烷基、烯基或脂族基团，其视情况而定被一个或多个芳基氧基或苄基氧基取代。在此情况下，各芳基、芳基氧基、烷基、烯基或脂族基团的原子数目将分别示出。因此，5-6 元芳基氧基(C_{1-4}烷基)为5-6元芳基环，其经由氧原子附接至C_{1-4}烷基链，C_{1-4}烷基链转而经由其末端碳附接至分子的其余部分。

[0162] 如本文所用，术语“卤素”或“卤基”意指F、Cl、Br或I。

[0163] 术语“卤烷基”、“卤烯基”、“卤脂族基团”以及“卤烷氧基”意指烷基、烯基、脂族基团或烷氧基，其视情况而定被一个或多个卤素原子取代。例如，C_{1-3}卤烷基可为$-CFHCH_2CHF_2$，并且C_{1-2}卤烷氧基可为 $-OC(Br)HCHF_2$。此术语包括全氟化烷基，诸如$-CF_3$和$-CF_2CF_3$。

[0164] 如本文所用，术语“氰基”是指-CN或-C≡N。

[0165] 术语“氰基烷基”、“氰基烯基”、“氰基脂族基团”以及“氰基烷氧基”意指烷基、烯基、脂族基团或烷氧基，其视情况而定被一个或多个氰基取代。例如，C_{1-3}氰基烷基可为$-C(CN)_2CH_2CH_3$，并且C_{1-2}氰基烯基可为$=CHC(CN)H_2$。

[0166] 如本文所用，“氨基”是指$-NH_2$。

[0167] 术语“氨基烷基”、“氨基烯基”、“氨基脂族基团”以及“氨基烷氧基”意指烷基、烯基、脂族基团或烷氧基，其视情况而定被一个或多个氨基取代。例如，C_{1-3}氨基烷基可为$-CH(NH_2)CH_2CH_2NH_2$，并且C_{1-2}氨基烷氧基可为$-OCH_2CH_2NH_2$。

[0168] 术语“羟基”或“羟基”是指-OH。

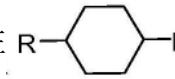
[0169] 术语“羟基烷基”、“羟基烯基”、“羟基脂族基团”以及“羟基烷氧基”意指烷基、烯基、脂族基团或烷氧基，其视情况而定被一个或多个-OH 取代。例如，C_{1-3}羟基烷基可为$-CH_2(CH_2OH)CH_3$，并且C_4羟基烷氧基可为$-OCH_2C(CH_3)(OH)CH_3$。

[0170] 如本文所用，单独或与另一基团结合使用的“羰基”是指-C(O)- 或-C(O)H。例如，

如本文所用，“烷氧基羰基”是指诸如-C(O)O(烷基) 的基团。

[0171] 如本文所用，“氧代”是指＝O，其中氧代通常但不总是附接至碳原子(例如其还可附接至硫原子)。脂族链可任选地由羰基间插或可任选地被氧代基团取代，并且两种表达均是指同一情况，例如 $-CH_2-C(O)-CH_3$。

[0172] 如本文所用，在树脂化学(例如使用固体树脂或可溶树脂或珠粒) 的上下文中，术语“连接基”是指将化合物附接至固体载体或可溶性载体的双功能化学部分。

[0173] 在所有其它情形下，如本文所用，“连接基”是指二价基团，其中两个自由价态处于不同原子(例如碳或杂原子)上或处于同一原子上，但可被两个不同的取代基取代。例如，亚甲基可为C_1烷基连接基 ($-CH_2-$)，其可被两个不同的取代基取代，每个自由价态一个(例如在 $Ph-CH_2-Ph$中，其中亚甲基充当两个苯基环之间的连接基)。亚乙基可为C_2烷基连接基($-CH_2CH_2-$)，其中两个自由价态处于不同原子上。当置于链内部的位置时，酰胺基例如可充当连接基(例如-CONH-)。连接基可为通过某些官能团间插脂族链或通过所述官能团置换所述链上的亚甲基单元的结果。例如，连接基可为C_{1-6}脂族链，其中多达两个亚甲基单元被-C(O)-或-NH-(如在$-CH_2-NH-CH_2-C(O)-CH_2-$或- $CH_2-NH-C(O)-CH_2-$中)取代。定义同一$-CH_2-NH-CH_2-C(O)-CH_2-$和- $CH_2-NH-C(O)-CH_2-$基团的替代方式为C_3烷基链，其任选地被多达两个-C(O)-或-NH-部分间插。环状基团也可形成连接基，例如，1,6-环己烷二基可为两个R基团之间的连接基，如在  中。连接基可另外任选地在任何部分或位置中被取代。

[0174] 其中两个自由价态均在同一原子中，并且附接至同一取代基的 R-CH＝或R_2C＝型的二价基团也是可能的。在此情况下，其将由IUPAC 接受的命名来提及。例如，本公开对连接基的定义将不包涵次烷基(例如像次甲基(＝CH_2)或次乙基(＝$CH-CH_3$))。

[0175] 如本文所用，术语“保护基”是指用于暂时性封闭多官能化合物中的一个或多个所需反应性部位的试剂。在某些实施方案中，保护基具有一种或多种、优选地全部以下特点：a)以良好的产率选择性地反应，以得到对在一个或多个其它反应部位发生的反应稳定的受保护基质；以及b)通过不攻击再生官能团的试剂，以良好产率选择性地去除。示例性保护基详述于Greene,T.W.等,"Protective Groups in Organic Synthesis",第三版,John Wiley&Sons,New York:1999中，其全部内容是特此以引用方式并入。如本文所用，术语“氮保护基”是指用于暂时性封闭多官能化合物中的一个或多个所需氮反应性部位的试剂。优选的氮保护基还拥有以上所示例的特点，并且某些示例性氮保护基详述于Greene,T.W.,Wuts,P.G."Protective Groups in Organic Synthesis", 第三版,John Wiley&Sons,New York:1999第7章中，其全部内容是特此以引用方式并入。

[0176] 如本文所用，术语“可置换部分”或“离去基团”是指与本文所定义的脂族基团或芳族基团相缔合并且通过亲核试剂的亲核攻击而被置换的基团。

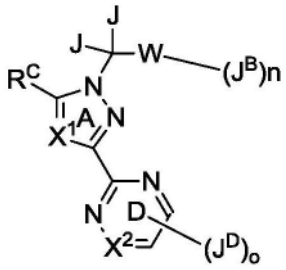
[0177] 如本文所用，“酰胺偶合剂”或“酰胺偶合试剂”意指与羧基部分的羟基部分反应，从而致使其对亲核攻击敏感的化合物。示例性酰胺偶合剂包括DIC(二异丙基碳二亚胺)、EDCI(1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺)、DCC(二环己基碳二亚胺)、BOP(苯并三唑-1-基氧基- 三(二甲基氨基)-膦鎓六氟磷酸盐)、pyBOP((苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷子基膦鎓六氟磷酸盐)等等。

[0178] 在本文中，本发明化合物通过其化学结构和/或化学名称来定义。在化合物通过化

学结构和化学名称来提及并且化学结构与化学名称冲突时，化学结构决定化合物的身份。

[0179] 化合物实施方案

[0180] 在第一方面，本发明涉及根据式I'的化合物或其药学上可接受的盐：

[0181] 

式 I'

[0182] 其中各X^1选自N、CH、C(C_{1-4}烷基)、C(C_{1-4}卤烷基)、CCl以及 CF；

[0183] X^2选自N或C；

[0184] W

[0185] i)不存在，其中J^B直接连接至携带两个J基团的碳原子，各J 独立地选自氢或甲基，n为1并且J^B为任选地被多达9例氟取代的 C_{1-7}烷基链，其中任选地所述C_{1-7}烷基链的一个-CH_2-单元可被-O-或 -S-置换；

[0186] ii)为环B，其为苯基或含有1或2个选自N、O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环；其中环B为苯基或5或6元杂芳基环；各J 为氢；n为选自0至3的整数；并且各J^B独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}脂族基团、-OR^B或C_{3-8}环脂族基团；其中各所述C_{1-6}脂族基团以及各所述C_{3-8}环脂族基团任选地并且独立地被多达3例R^3取代，各R^B独立地选自氢、C_{1-6}脂族基团或C_{3-8}环脂族基团，其中为C_{1-6}脂族基团的各所述R^B以及为C_{3-8}环脂族环的各所述R^B任选地并且独立地被多达3例R^{3a}取代；

[0187] 各R^3独立地选自卤素、-CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、-O(C_{1-4}烷基)或-O(C_{1-4}卤烷基)；

[0188] 各R^{3a}独立地选自卤素、-CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、-O(C_{1-4}烷基)或-O(C_{1-4}卤烷基)；

[0189] o为选自1至3的整数；

[0190] 各J^D独立地选自J^A、卤素、-CN、-NO_2、-OR^D、-SR^D、-C(O)R^D、 -C(O)OR^D、-OC(O)R^D、-C(O)N(R^D)$_2$、-N(R^D)$_2$、-N(R^d)C(O)R^D、-N(R^d)C(O)OR^D、-N(R^d)C(O)N(R^D)$_2$、-OC(O)N(R^D)$_2$、-SO_2R^D、-SO_2N(R^D)$_2$、-N(R^d)SO_2R^D、C_{1-6}脂族基团、-(C_{1-6}脂族基团)-R^D、C_{3-8}环脂族环、6至10元芳基环、4至8元杂环或5至10元杂芳基环；其中各所述 4至8元杂环以及各所述5至10元杂芳基环含有1至3个独立选自O、N或S的杂原子；并且其中各所述C_{1-6}脂族基团、所述-(C_{1-6}脂族基团)-R^D部分的各所述C_{1-6}脂族部分、各所述C_{3-8}环脂族环、各所述6 至10元芳基环、各所述4至8元杂环以及各所述5至10元杂芳基环任选地并且独立地被多达5例R^{5d}取代；

[0191] J^A选自氢、卤素、甲基、羟基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基或-NR^aR^b；其中R^a和R^b各自独立地选自氢、C_{1-6}烷基或3-6环烷基环；或其中R^a和R^b与其两者所附接的氮原子合在一起形成4-8元杂环，或任选地含有多达两个选自N、O以及S的另外杂原子的5元杂芳基环，其中所述4-8元杂环和5元杂芳基环各自任选地并且独立地被多达6例氟取代；

[0192] 各R^D独立地选自氢、C_{1-6}脂族基团、-(C_{1-6}脂族基团)-R^f、C_{3-8}环脂族环、4至10元杂环、苯基或5至6元杂芳基环；其中各所述4 至10元杂环以及各所述5至6元杂芳基环含有1至

3个独立选自O、N或S的杂原子；并且其中各所述C_{1-6}脂族基团、所述-(C_{1-6}脂族基团)-R^f部分的各所述C_{1-6}脂族部分、各所述C_{3-8}环脂族环、各所述4 至10元杂环、各所述苯基以及各所述5至6元杂芳基环任选地并且独立地被多达5例R^{5a}取代；其中当任一R^D为C_{1-6}脂族基团或-(C_{1-6}脂族基团)-R^f基团中的一个时，形成所述C_{1-6}脂族链的一个或两个 -CH_2-单元可任选地被独立地选自以下的基团置换：-N(R^d)-、-CO-或 -O-；

[0193] 各R^d独立地选自氢、C_{1-6}脂族基团、-(C_{1-6}脂族基团)-R^f、C_{3-8}环脂族环、4至8元杂环、苯基或5至6元杂芳基环；其中各所述4至 8元杂环以及各所述5或6元杂芳基环含有1至3个独立选自O、N 或S的杂原子；并且其中各所述C_{1-6}脂族基团、所述-(C_{1-6}脂族基团)-R^f部分的各所述C_{1-6}脂族部分、各所述C_{3-8}环脂族环、各所述4至8元杂环、各所述苯基以及各所述5至6元杂芳基环任选地并且独立地被多达5例R^{5b}取代；其中当任一R^d为C_{1-6}脂族基团或-(C_{1-6}脂族基团)-R^f基团中的一个时，形成所述C_{1-6}脂族链的一个或两个-CH_2-单元可任选地被独立地选自以下的基团置换：-N(R^d)-、-CO-或-O-；

[0194] 各R^f独立地选自C_{1-3}烷基、C_{3-8}环脂族环、4至10元杂环、苯基或5至6元杂芳基环；其中各所述4至10元杂环和各所述5至6元杂芳基环含有1至4个独立选自O、N或S的杂原子；并且其中各所述C_{3-8}环脂族环、各所述4至10元杂环、各所述苯基以及各所述5 至6元杂芳基环任选地并且独立地被多达5例R^{5c}取代；

[0195] 当J^D为-C(O)N(R^D)$_2$、-N(R^D)$_2$、-N(R^d)C(O)N(R^D)$_2$、-OC(O)N(R^D)$_2$或-SO_2N(R^D)$_2$时，所述两个R^D基团与附接至所述两个R^D基团的所述氮原子一起可形成4至8元杂环或5元杂芳基环；其中除所述两个 R^D基团所附接的所述氮原子以外，各所述4至8元杂环和各所述5 元杂芳基环任选地含有多达3个独立地选自N、O或S的另外杂原子；并且其中各所述4至8元杂环以及各所述5元杂芳基环任选地并且独立地被多达5例R^5取代；

[0196] 当J^D为-N(R^d)C(O)R^D时，所述R^D基团与附接至所述R^D基团的碳原子、与附接至所述R^d基团的氮原子以及与所述R^d基团可形成4 至8元杂环或5元杂芳基环；其中除所述R^d基团所附接的所述氮原子以外，各所述4至8元杂环以及各所述5元杂芳基环任选地含有多达2个独立地选自N、O或S的另外杂原子；并且其中各所述4至8 元杂环以及各所述5元杂芳基环任选地并且独立地被多达5例R^5取代；

[0197] 当J^D为-N(R^d)C(O)OR^D时，所述R^D基团与附接至所述R^D基团的所述氧原子、与所述-N(R^d)C(O)OR^D基团的所述-C(O)-部分的所述碳原子、与附接至所述R^d基团的所述氮原子以及与所述R^d基团可形成 4至8元杂环；其中所述4至8元杂环任选地含有多达2个独立地选自N、O或S的另外杂原子并且任选地并且独立地被多达5例R^5取代；

[0198] 当J^D为-N(R^d)C(O)N(R^D)$_2$时，附接至所述氮原子的所述R^D基团中的一个与所述氮原子以及与附接至所述R^d基团的所述N原子和所述R^d基团可形成4至8元杂环；其中所述4至8元杂环任选地含有多达2个独立地选自N、O或S的另外杂原子并且任选地并且独立地被多达5例R^5取代；

[0199] 当J^D为-N(R^d)SO_2R^D时，所述R^D基团与所述R^D基团所附接的所述硫原子、与所述R^d基团所附接的所述氮原子以及与所述R^d基团可组合以形成4至8元杂环；其中所述4至8元杂环任选地含有多达2 个独立地选自N、O或S的另外杂原子并且任选地并且独立地被多达 5例R^5取代；

[0200] 各R^5独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、-(C_{1-6}烷基)-R^6、-OR^6、 -SR^6、-COR^6、-OC(O)

R^6、-C(O)OR^6、-C(O)N(R^6)$_2$、-C(O)N(R^6)SO_2 R^6、-N(R^6)C(O)R^6、-N(R^6)C(O)OR^6、-N(R^6)C(O)N(R^6)$_2$、-N(R^6)$_2$、-SO $_2R^6$、-SO_2OH、-SO_2NHOH、-SO_2N(R^6)$_2$、-SO_2N(R^6)COOR^6、-SO_2N(R^6)C(O)R^6、-N(R^6)SO_2R^6、-(C=O)NHOR^6、C_{3-8}环烷基环、4至7元杂环、5或6元杂芳基环、苯基、苄基、氧代基团或二环基团；其中所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环各自含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子；并且其中所述C_{1-6}烷基、-(C_{1-6}烷基)-R^6部分的C_{1-6}烷基部分、C_{3-8}环烷基环、4至7元杂环、5或6元杂芳基环、苄基或苯基各自任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：卤素、C_{1-4}烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COO H、-$CONH_2$、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代；其中所述二环含有成稠合或桥接关系的环一和环二，所述环一为4至7元杂环、5或6元杂芳基环、苯基或苄基，并且所述环二为苯基环或含有多达3个选自N、O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环；并且其中所述二环基团任选地并且独立地被多达6例以下基团取代：卤素、C_{1-4}烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、- COOH、-$CONH_2$、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基) 或氧代；

[0201] 附接至J^D的同一或不同原子的两例R^5与其所附接的所述一个或多个原子一起可任选地形成C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环；苯基或5 或6元杂芳基环，得到二环系统，其中所述二环系统的两个环成螺、稠合或桥接关系；其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有多达4个独立地选自N、O或S的环杂原子；并且其中所述C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环、苯基或5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤烷氧基、氧代、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-C(O)OH、-NR(CO)O(C_{1-4}烷基)、-$CONH_2$、-OH或卤素；其中R为氢或C_{1-2}烷基；

[0202] 各R^{5a}和各R^{5b}独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、-(C_{1-6}烷基)R^{6a}、 -OR^{6a}、-SR^{6a}、-COR^{6a}、-OC(O)R^{6a}、-C(O)OR^{6a}、-C(O)N(R^{6a})$_2$、-C(O) N(R^{6a})SO_2R^{6a}、-N(R^{6a})C(O)R^{6a}、-N(R^{6a})C(O)OR^{6a}、-N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})$_2$、 -N(R^{6a})$_2$、-SO_2R^{6a}、-SO_2OH、-SO_2NHOH、-SO_2N(R^{6a})$_2$、-SO_2N(R^{6a})COOR^{6a}、-SO_2N(R^{6a})C(O)R^{6a}、-N(R^{6a})SO_2R^{6a}、-(C=O)NHOR^{6a}、C_{3-8}环烷基环、4至7元杂环、5或6元杂芳基环、苯基、苄基、氧代基团或二环基团；其中各5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有多达4 个独立地选自N、O以及S的环杂原子，其中所述C_{1-6}烷基、-(C_{1-6}烷基)R^{6a}部分的C_{1-6}烷基部分、C_{3-8}环烷基环、4至7元杂环、5或6 元杂芳基环、苄基或苯基各自任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、- N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-$CONH_2$、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代；其中所述二环含有成稠合或桥接关系的环一和环二，所述环一为4至7元杂环、5或6元杂芳基环、苯基或苄基，并且所述环二为苯基环或含有多达3个选自N、O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环；并且其中所述二环基团任选地并且独立地被多达6例以下基团取代：卤素、C_{1-4}烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-$CONH_2$、-COO(C_{1-4}烷基)、- O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代；

[0203] 分别附接至R^D或R^d的同一或不同原子的两例R^{5a}或两例R^{5b}与其所附接的所述一个或多个原子一起可任选地形成C_{3-8}环烷基环、4 至6元杂环；苯基或5或6元杂芳基环，得到二环系统，其中所述二环系统的两个环彼此成螺、稠合或桥接关系；其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有多达4个独立地选自N、O或S的环杂原子；并且其中所述C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环、苯基或5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤烷氧基、氧代、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-C(O)OH、 -C(O)NH_2、-NR

(CO)O(C_{1-4}烷基)、-OH或卤素;其中R为氢或C_{1-2}烷基;

[0204] 各R^{5c}独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、-(C_{1-6}烷基)-R^{6b}、-OR^{6b}、-SR^{6b}、-COR^{6b}、-OC(O)R^{6b}、-C(O)OR^{6b}、-C(O)N(R^{6b})$_2$、-C(O)N(R^{6b}) SO_2R^{6b}、-N(R^{6b})C(O)R^{6b}、-N(R^{6b})C(O)OR^{6b}、-N(R^{6b})C(O)N(R^{6b})$_2$、-N(R^{6b})$_2$、-SO_2R^{6b}、-SO_2OH、-SO_2NHOH、-SO_2N(R^{6b})$_2$、-SO_2N(R^{6b})COOR ^{6b}、-SO_2N(R^{6b})C(O)R^{6b}、-N(R^{6b})SO_2R^{6b}、-(C=O)NHOR^{6b}、C_{3-8}环烷基环、4至7元杂环、5或6元杂芳基环、苯基、苄基、氧代基团或二环基团;其中各所述5或6元杂芳基环以及各所述4至7元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子;并且其中各所述C_{1-6}烷基、所述-(C_{1-6}烷基)-R^{6b}部分的C_{1-6}烷基部分、各所述C_{3-8}环烷基环、各所述4至7元杂环、各所述5或6元杂芳基环、各所述苄基以及各所述苯基任选地并且独立地被多达3例以下基团取代:卤素、C $_{1-4}$烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-$CONH_2$、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代;其中所述二环含有成稠合或桥接关系的第一环和第二环,所述第一环为 4至7元杂环、5或6元杂芳基环、苯基或苄基,并且所述第二环为苯基环或含有多达3个选自N、O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环;并且其中所述二环基团任选地并且独立地被多达6例以下基团取代:卤素、C_{1-4}烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、- CN、-COOH、-$CONH_2$、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代;

[0205] 附接至R^f的同一或不同原子的两例R^{5c}与其所附接的所述一个或多个原子一起可任选地形成C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环;苯基或5 或6元杂芳基环,得到二环系统,其中所述二环系统的两个环彼此成螺、稠合或桥接关系;其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有多达4个独立地选自N、O或S的环杂原子;并且其中所述 C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环、苯基或5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代:C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、C_{1-4}烷氧基、 C_{1-4}卤烷氧基、氧代、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-C(O)OH、-$CONH_2$、 -NR(CO)O(C_{1-4}烷基)、-OH或卤素;其中R为氢或C_{1-2}烷基;

[0206] 各R^{5d}独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、-(C_{1-6}烷基)-R^6、-OR^6、 -SR^6、-COR^6、-OC(O)R^6、-C(O)OR^6、-C(O)N(R^6)$_2$、-N(R^6)C(O)R^6、- N(R^6)C(O)OR^6、-N(R^6)C(O)N(R^6)$_2$、-N(R^6)$_2$、-SO_2R^6、-SO_2OH、-SO_2 NHOH、-SO_2N(R^6)COR^6、-SO_2N(R^6)$_2$、-N(R^6)SO_2R^6、C_{7-12}芳烷基、 C_{3-8}环烷基环、4至7元杂环、5或6元杂芳基环、苯基或氧代基团;其中各5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有多达4个独立地选自N、 O以及S的环杂原子,其中所述C_{1-6}烷基、-(C_{1-6}烷基)-R^6部分的C_{1-6}烷基部分、C_{7-12}芳烷基、C_{3-8}环烷基环、4至7元杂环、5或6元杂芳基环或苯基各自任选地并且独立地被多达3例以下基团取代:卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}(卤烷基)、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-$CONH_2$、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、- O(C_{1-4}卤烷基)或氧代;

[0207] 附接至J^D的同一或不同原子的两例R^{5d}与其所附接的J^D的所述一个或多个原子一起可任选地形成C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环;苯基或5或6元杂芳基环,得到二环系统,其中所述二环系统的两个环彼此成螺、稠合或桥接关系;其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有多达4个独立地选自N、O或S的环杂原子;并且其中所述C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环、苯基或5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代:C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤烷氧基、氧代、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-C(O)OH、 -NR(CO)O(C_{1-4}烷基)、-C(O)NH_2、-OH或卤素;其中R为氢或C_{1-2}烷基;

[0208] 各R^6独立地选自氢、C_{1-6}烷基、苯基、苄基、C_{3-8}环烷基环、4 至7元杂环或5或6元杂

芳基环，其中各所述C_{1-6}烷基、各所述苯基、各所述苄基、各所述C_{3-8}环烷基、各所述4至7元杂环以及各所述5 或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：卤素、C_{1-4}烷基、-OH、$-NH_2$、$-NH(C_{1-4}烷基)$、$-N(C_{1-4}烷基)_2$、-CN、-COOH、 $-C(O)NH_2$、$-COO(C_{1-4}烷基)$、$-O(C_{1-4}烷基)$、$-O(C_{1-4}卤烷基)$或氧代，其中所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环各自含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子；

[0209] 各R^{6a}独立地选自氢、C_{1-6}烷基、苯基、苄基、C_{3-8}环烷基环、4 至7元杂环或5或6元杂芳基环，其中各所述C_{1-6}烷基、各所述苯基、各所述苄基、各所述C_{3-8}环烷基、各所述4至7元杂环以及各所述5 或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：卤素、C_{1-4}烷基、-OH、$-NH_2$、$-NH(C_{1-4}烷基)$、$-N(C_{1-4}烷基)_2$、-CN、-COOH、 $-C(O)NH_2$、$-COO(C_{1-4}烷基)$、$-O(C_{1-4}烷基)$、$-O(C_{1-4}卤烷基)$或氧代，其中所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环各自含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子；

[0210] 各R^{6b}独立地选自氢、C_{1-6}烷基、苯基、苄基、C_{3-8}环烷基环、4 至7元杂环或5或6元杂芳基环，其中各所述C_{1-6}烷基、各所述苯基、各所述苄基、各所述C_{3-8}环烷基、各所述4至7元杂环以及各所述5 或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：卤素、C_{1-4}烷基、-OH、$-NH_2$、$-NH(C_{1-4}烷基)$、$-N(C_{1-4}烷基)_2$、-CN、-COOH、 $-C(O)NH_2$、$-C(O)N(C_{1-6}烷基)_2$、$-C(O)NH(C_{1-6}烷基)$、$-C(O)N(C_{1-6}卤烷基)_2$、$-C(O)NH(C_{1-6}卤烷基)$、$C(O)N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}卤烷基)$、 $-COO(C_{1-6}烷基)$、$-COO(C_{1-6}卤烷基)$、$-O(C_{1-4}烷基)$、$-O(C_{1-4}卤烷基)$ 或氧代，其中所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环各自含有多达4 个独立地选自N、O以及S的环杂原子；其中

[0211] 连接至R^5或R^{5d}的同一氮原子的两例R^6分别与R^5或R^{5d}的所述氮原子一起可形成5至8元杂环或5元杂芳基环；其中各所述5至8 元杂环和各所述5元杂芳基环任选地含有多达2个独立地选自N、O 或S的另外杂原子；

[0212] 连接至R^{5a}或R^{5b}的氮原子的两例R^{6a}与所述氮原子一起可形成5 至8元杂环或5元杂芳基环；其中各所述5至8元杂环和各所述5元杂芳基环任选地含有多达2个独立地选自N、O或S的另外杂原子；

[0213] 连接至R^{5c}的氮原子的两例R^{6b}与所述氮原子一起可形成5至8 元杂环或5元杂芳基环；其中各所述5至8元杂环和各所述5元杂芳基环任选地含有多达2个独立地选自N、O或S的另外杂原子；

[0214] 附接至两个邻近环D原子的两个J^D基团与所述两个邻近环D原子一起可形成稠合至环D的5至7元杂环或5元杂芳基环；其中所述5至7元杂环或所述5元杂芳基环含有1至3个独立地选自N、O 或S的杂原子；并且其中所述5至7元杂环或所述5元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例氧代或$-(Y)-R^9$取代；

[0215] 其中Y不存在或为C_{1-6}烷基链形式的键联，其任选地被多达6 例氟取代；并且其中当Y为所述C_{1-6}烷基链时，此烷基链的多达3 个亚甲基单元可被选自以下的基团置换：-O-、$-C(O)-$或$-N((Y)-R^{90})-$，其中

[0216] i)当Y不存在时，各R^{90}独立地选自氢、$-COR^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$- C(O)N(R^{10})_2$、$-C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}$、$-SO_2R^{10}$、$-SO_2N(R^{10})_2$、$-SO_2N(R^{10})$ $COOR^{10}$、$-SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$、$-(C=O)NHOR^{10}$、C_{3-6}环烷基环、4-8 元杂环、苯基环或5-6元杂芳族芳基环；其中各所述4至8元杂环或 5至6元杂芳基环含有多达4个独立地选自N、O或S的环杂原子；并且其中各所述C_{3-6}环烷基环、各所述4至8元杂环、各所述苯基以及各所述5至6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例R^{11}取代；

并且

[0217] ii)当Y存在时，各R^{90}独立地选自氢、卤素、-CN、-OR^{10}、-C OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-C(O)N(R^{10})$_2$、-C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}、- N(R^{10})C(O)R^{10}、-N(R^{10})C(O)OR^{10}、-N(R^{10})C(O)N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})$_2$、-S O_2R^{10}、-SO_2N(R^{10})$_2$、-SO_2N(R^{10})COOR^{10}、-SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}、-N(R^{10})SO_2R^{10}、-(C=O)NHOR^{10}、C_{3-6}环烷基环、4-8元杂环、苯基环或5- 6元杂芳族芳基环；其中各所述4至8元杂环或5至6元杂芳基环含有多达4个独立地选自N、O或S的环杂原子；并且其中各所述C_{3-6}环烷基环、各所述4至8元杂环、各所述苯基以及各所述5至6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例R^{11}取代；

[0218] 各R^9独立地选自氢、卤素、-CN、-OR^{10}、-COR^{10}、-OC(O)R^{10}、 -C(O)OR^{10}、-C(O)N(R^{10})$_2$、-C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}、-N(R^{10})C(O)R^{10}、-N(R^{10})C(O)OR^{10}、-N(R^{10})C(O)N(R^{10})$_2$、-N(R^{10})$_2$、-SO_2R^{10}、-SO_2N(R^{10})$_2$、 -SO_2N(R^{10})COOR^{10}、-SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}、-N(R^{10})SO_2R^{10}、-(C=O)NH OR^{10}、C_{3-6}环烷基环、4-8元杂环、苯基环或5-6元杂芳基环；其中各所述4至8元杂环或5至6元杂芳基环含有多达4个独立地选自N、O或S的环杂原子；并且其中各所述C_{3-6}环烷基环、各所述4至8元杂环、各所述苯基以及各所述5至6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例R^{11}取代；

[0219] 各R^{10}独立地选自氢、C_{1-6}烷基、-(C_{1-6}烷基)-R^{13}、苯基、苄基、 C_{3-8}环烷基环、4至7元杂环或5或6元杂芳基环，其中各5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子；并且其中各所述C_{1-6}烷基、所述-(C_{1-6}烷基)-R^{13}部分的C_{1-6}烷基部分、各所述苯基、各所述苄基、各所述C_{3-8}环烷基、各所述4 至7元杂环以及各5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例 R^{11a}取代；

[0220] 各R^{13}独立地选自苯基、苄基、C_{3-6}环烷基环、4至7元杂环或5 或6元杂芳基环，其中各5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有多达 4个独立地选自N、O以及S的环杂原子；并且其中各所述苯基、各所述苄基、各所述C_{3-8}环烷基、各所述4至7元杂环以及各5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例R^{11b}取代；

[0221] 各R^{11}独立地选自卤素、氧代、C_{1-6}烷基、-CN、-OR^{12}、-COR^{12}、-C(O)OR^{12}、-C(O)N(R^{12})$_2$、-N(R^{12})C(O)R^{12}、-N(R^{12})C(O)OR^{12}、-N(R^{12})C(O)N(R^{12})$_2$、-N(R^{12})$_2$、-SO_2R^{12}、-SO_2N(R^{12})$_2$或-N(R^{12})SO_2R^{12}；其中各所述C_{1-6}烷基任选地并且独立地被多达6例氟和/或3例R^{12}取代；

[0222] 各R^{11a}独立地选自卤素、氧代、C_{1-6}烷基、-CN、-OR^{12}、-COR^{12}、 -C(O)OR^{12}、-C(O)N(R^{12})$_2$、-N(R^{12})C(O)R^{12}、-N(R^{12})C(O)OR^{12}、-N(R^{12})C(O)N(R^{12})$_2$、-N(R^{12})$_2$、-SO_2R^{12}、-SO_2N(R^{12})$_2$或-N(R^{12})SO_2R^{12}；其中各所述C_{1-6}烷基任选地并且独立地被多达6例氟和/或3例R^{12}取代；并且

[0223] 各R^{11b}独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、氧代、-CN、-OR^{12}、-COR^{12}、-C(O)OR^{12}、-C(O)N(R^{12})$_2$、-N(R^{12})C(O)R^{12}、-N(R^{12})C(O)OR^{12}、-N (R^{12})C(O)N(R^{12})$_2$、-N(R^{12})$_2$、-SO_2R^{12}、-SO_2N(R^{12})$_2$或-N(R^{12})SO_2R^{12}；其中各所述C_{1-6}烷基任选地并且独立地被多达6例氟和/或3例R^{12}取代；

[0224] 各R^{12}选自氢、C_{1-6}烷基、苯基、苄基、C_{3-8}环烷基环、4至7元杂环或5或6元杂芳基环，其中各5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子；并且其中各所述 C_{1-6}烷基、各所述苯基、各所述苄基、各所述C_{3-8}环烷基、各所述4 至7元杂环以及各5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}(氟烷基)、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-$CONH_2$、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷

基)、-O(C_{1-4}氟烷基)或氧代。

[0225] R^C为

[0226] i)环C;或

[0227] ii)选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、-(C_{1-6}烷基)-R^N、-COR^7、-C(O)O R^7、-C(O)N(R^7)$_2$、-N(R^7)C(O)R^7、-N(R^7)C(O)OR^7、-N(R^7)C(O)N(R^7)$_2$、-N(R^7)$_2$、-SO_2R^7、-SO_2N(R^7)$_2$、-C(O)N(R^7)SO_2R^7、-SO_2N(R^7)COOR^7、-SO_2N(R^7)C(O)R^7或-N(R^7)SO_2R^7或-(C=O)NHOR^7;其中各所述C_{1-6}烷基、所述-(C_{1-6}烷基)-R^N的各C_{1-6}烷基部分任选地并且独立地被多达6例氟以及多达2例以下基团取代:-CN、-OR^8、氧代、-N(R^8)$_2$、-N(R^8)C(O)R^8、-N(R^8)C(O)OR^8、-N(R^8)C(O)N(R^8)$_2$、-SO_2R^8、-SO_2N(R^8)$_2$、-NHOR^8、-SO_2N(R^8)COOR^8、-SO_2N(R^8)C(O)R^8、-N(R^8)SO_2R^8;

[0228] 其中各R^7独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C_{3-8}环烷基环、苯基、4至7元杂环或5或6元杂芳基环;其中各所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子;并且其中各所述C_{1-6}烷基、各所述苯基、各所述C_{3-8}环烷基、各所述4至7元杂环以及各所述5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代:卤素、C_{1-4}烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代;

[0229] 各R^8独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C_{3-8}环烷基环、4至7元杂环或5或6元杂芳基环;其中各所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子;并且其中各所述C_{1-6}烷基、各所述苯基、各所述C_{3-8}环烷基、各所述4至7元杂环以及各所述5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代:卤素、C_{1-4}烷基、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代;

[0230] 各R^N独立地选自苯基环、单环5或6元杂芳基环、单环C_{3-6}环脂族环或单环4至6元杂环,其中所述单环5或6元杂芳基环或所述单环4至6元杂环含有1至4个选自N、O或S的杂原子;其中所述单环5或6元杂芳基环不为1,3,5-三嗪基环;并且其中所述苯基、所述单环5至6元杂芳基环、所述单环C_{3-6}环脂族环或所述单环4至6元杂环任选地并且独立地被多达6例氟和/或多达3例J^M取代;

[0231] 各J^M独立地选自-CN、C_{1-6}脂族基团、-OR^M、-SR^M、-N(R^M)$_2$、C_{3-8}环脂族环或4至8元杂环;其中所述4至8元杂环含有1或2个独立地选自N、O或S的杂原子;其中各所述C_{1-6}脂族基团、各所述C_{3-8}环脂族环以及各所述4至8元杂环任选地并且独立地被多达3例R^{7c}取代;

[0232] 各R^M独立地选自氢、C_{1-6}脂族基团、C_{3-8}环脂族环或4至8元杂环;其中各所述4至8元杂环含有1至3个独立选自O、N或S的杂原子;并且其中

[0233] 环C为苯基环、单环5或6元杂芳基环、二环8至10元杂芳基环、单环3至10元环脂族环或单环4至10元杂环,其中所述单环5或6元杂芳基环、所述二环8至10元杂芳基环或所述单环4至10元杂环含有1至4个选自N、O或S的杂原子;其中所述单环5或6元杂芳基环不为1,3,5-三嗪基环;并且其中所述苯基、单环5至6元杂芳基环、二环8至10元杂芳基环、单环3至10元环脂族环或单环4至10元杂环任选地并且独立地被多达p例$J^{C'}$取代其中p为0或选自1至3的整数;

[0234] 各$J^{C'}$独立地选自卤素、-CN、-NO_2、C_{1-6}脂族基团、-OR^H、-SR^H、-N(R^H)$_2$、C_{3-8}环脂族环或4至8元杂环;其中所述4至8元杂环含有1或2个独立地选自N、O或S的杂原子;其中各所述

C_{1-6}脂族基团、各所述C_{3-8}环脂族环以及各所述4至8元杂环任选地并且独立地被多达3例R^{7d}取代;或

[0235] 或者,附接至两个邻近环C原子的两个$J^{C'}$基团与所述两个邻近环C原子合在一起形成5至7元杂环,其为稠合至环C的新环;其中所述5至7元杂环含有1至2个独立地选自N、O或S的杂原子;

[0236] 各R^{H}独立地选自氢、C_{1-6}脂族基团、C_{3-8}环脂族环或4至8元杂环;其中各所述4至8元杂环含有1至3个独立选自O、N或S的杂原子;或者,连接至$-N(R^{H})_2$的同一氮原子的两例R^{H}与$-N(R^{H})_2$的所述氮原子合在一起形成4至8元杂环或5元杂芳基环;其中各所述4 至8元杂环以及各所述5元杂芳基环任选地含有多达2个独立地选自 N、O或S的另外杂原子;

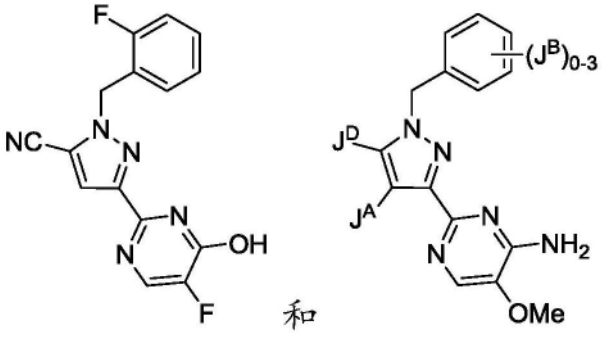
[0237] 各R^{7c}独立地选自氢、卤素、$-CN$、$-NO_2$、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、 C_{3-8}环烷基环、$-OR^{8b}$、$-SR^{8b}$、$-N(R^{8b})_2$、$-C(O)O(C_{1-4}$烷基)、$-C(O)OH$、 $-NR(CO)CO(C_{1-4}$烷基)或氧代基团;其中各所述环烷基任选地并且独立地被多达3例卤素取代;

[0238] 各R^{7d}独立地选自氢、卤素、$-CN$、$-NO_2$、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、 C_{3-8}环烷基环、$-OR^{8c}$、$-SR^{8c}$、$-N(R^{8c})_2$或氧代基团;其中各所述环烷基任选地并且独立地被多达3例卤素取代;

[0239] 各R^{8b}独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C_{3-8}环烷基环、4 至7元杂环或5或6元杂芳基环;其中各所述5或6元杂芳基环或4 至7元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子;并且其中各所述C_{1-6}烷基、各所述苯基、各所述C_{3-8}环烷基、各所述4至 7元杂环以及各所述5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代:卤素、C_{1-4}烷基、$-OH$、$-NH_2$、$-NH(C_{1-4}$烷基)、$-N(C_{1-4}$烷基$)_2$、$-CN$、$-COOH$、$-COO(C_{1-4}$烷基)、$-O(C_{1-4}$烷基)、$-O(C_{1-4}$卤烷基)或氧代;

[0240] 各R^{8c}独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C_{3-8}环烷基环、4 至7元杂环或5或6元杂芳基环;其中各所述5或6元杂芳基环或4 至7元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子;并且其中各所述C_{1-6}烷基、各所述苯基、各所述C_{3-8}环烷基、各所述4至 7元杂环以及各所述5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代:卤素、C_{1-4}烷基、$-OH$、$-NH_2$、$-NH(C_{1-4}$烷基)、$-N(C_{1-4}$烷基$)_2$、$-CN$、$-COOH$、$-COO(C_{1-4}$烷基)、$-O(C_{1-4}$烷基)、$-O(C_{1-4}$卤烷基)或氧代;

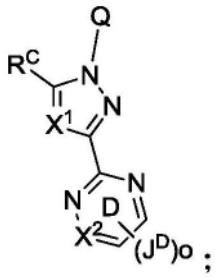
[0241] 条件为所述化合物不为以下所描绘的化合物:

[0242] 

,

其中J^D为亚乙基或 $-N(Me)_2$,J^A为氢或甲基并且J^B为氟或C_{1-2}烷氧基。

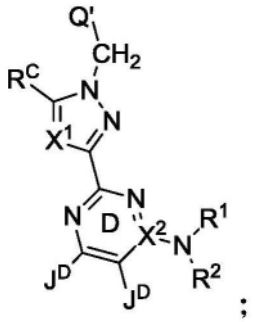
[0243] 在式I'化合物的一些实施方案中,W不存在。在其中W不存在的这些实施方案的一些中,所述化合物由式II'a表示:

[0244] 

式 II'a

[0245] 其中Q表示C_{1-7}烷基，其任选地被多达9例氟取代。在其它实施方案中，Q被多达5例氟取代。

[0246] 在其中W不存在的式I'的其它实施方案中，所述化合物由式 III'a表示：

[0247] 

式 III'a

[0248] 其中：

[0249] Q'为C_{1-5}烷基链，其任选地被多达6例氟取代。在这些实施方案的一些中，X^2为N并且部分-N(R^1)(R^2)不存在。在其它实施方案中，X^2为C并且部分-N(R^1)(R^2)存在。在这些实施方案的一些中：

[0250] R^1和R^2与其所附接的氮原子合在一起形成4至8元杂环或5元杂芳基环；其中所述4至8元杂环或5元杂芳基环除R^1和R^2所附接的所述氮原子之外任选地含有多达3个独立地选自N、O或S的环杂原子并且任选地被多达5例R^{5e}取代；

[0251] 各R^{5e}独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、-(C_{1-4}烷基)-R^6、C_{3-8}环烷基环、C_{1-4}氰基烷基、-OR^6、-SR^6、-$OCOR^6$、-COR^6、-C(O)OR^6、-C(O)N(R^6)$_2$、-N(R^6)C(O)R^6、-N(R^6)$_2$、-SO_2R^6、-SO_2OH、-SO_2NHOH、-SO_2N(R^6)COR^6、-SO_2N(R^6)$_2$、-N(R^6)SO_2R^6、苄基、苯基或氧代基团；其中各所述苯基环和各所述苄基任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：卤素、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、-O(C_{1-4}烷基)或-O(C_{1-4}卤烷基)；并且其中各所述C_{1-6}烷基、所述-(C_{1-4}烷基)-R^6部分的各C_{1-4}烷基部分以及各所述C_{3-8}环烷基环任选地并且独立地被多达3例卤素取代，其中

[0252] 各R^6独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-4}烯基、苯基、苄基或C_{3-8}环烷基环；其中各所述C_{1-6}烷基、各所述C_{2-4}烯基、各所述苯基、各所述苄基以及各所述C_{3-8}环烷基任选地并且独立地被多达3例卤素取代；

[0253] 附接至由R^1、R^2以及R^1和R^2所附接的所述氮原子形成的所述环的同一或不同原子的两例R^{5e}与所述一个或多个原子合在一起可任选地形成C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环；苯基或

5或6元杂芳基环，得到二环系统，其中所述二环系统的两个环成螺、稠合或桥接关系，其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有多达3个独立地选自N、O或S的环杂原子；并且其中所述C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环、苯基或5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤烷氧基、氧代、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-C(O)OH、-C(O)NH_2、-NR(CO)O(C_{1-4}烷基)、-OH 或卤素；其中R为氢或C_{1-2}烷基。

[0254] 在这些实施方案的一些中，或者R^1和R^2各自独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基环、4至8元杂环、5或6元杂芳基、苯基或C_{1-6}烷基-R^Y；其中各所述4至8元杂环和各所述5或6元杂芳基环含有多达3个独立地选自N、O以及S的环杂原子；并且其中所述C_{1-6}烷基、各所述C_{1-6}烷基-R^Y部分的C_{1-6}烷基部分、C_{3-8}环烷基环、4至 8元杂环基、5或6元杂芳基、苯基以及C_{1-6}烷基-R^Y各自任选地并且独立地被多达5例R^{5f}取代；

[0255] R^Y选自C_{3-8}环烷基环、4至8元杂环、苯基或5至6元杂芳基环；其中各所述4至8元杂环或5至6元杂芳族环含有1与4个独立地选自N、O或S的环杂原子；并且其中各所述C_{3-8}环烷基环、各所述4 至8元杂环、各所述苯基以及各所述5至6元杂芳基环任选地被多达 5例R^{5g}取代；

[0256] 各R^{5f}独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、-(C_{1-4}烷基)-R^{6a}、C_{7-12}芳烷基、C_{3-8}环烷基环、C_{1-4}氰基烷基、-OR^{6a}、-SR^{6a}、-OCOR^{6a}、-COR^{6a}、-C(O)OR^{6a}、-C(O)N(R^{6a})$_2$、-N(R^{6a})C(O)R^{6a}、-N(R^{6a})$_2$、-SO_2R^{6a}、-SO_2N(R^{6a})$_2$、-N(R^{6a})SO_2R^{6a}、-SO_2OH、-SO_2NHOH、-SO_2N(R^{6a})COR^{6a}、苯基或氧代基团；其中各所述苯基任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：卤素、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-NO_2、-CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、-O(C_{1-4}烷基)或-O(C_{1-4}卤烷基)；并且其中各所述C_{7-12}芳烷基、C_{1-6}烷基、各所述-(C_{1-4}烷基)-R^{6a}的C_{1-4}烷基部分以及各所述C_{3-8}环烷基任选地并且独立地被3例卤素取代；

[0257] 各R^{6a}独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-4}烯基、苯基、苄基或C_{3-8}环烷基环；其中各所述C_{1-6}烷基、各所述C_{2-4}烯基、各所述苯基、各所述苄基以及各所述C_{3-8}环烷基任选地并且独立地被多达3例卤素取代；

[0258] 各R^{5g}独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、-(C_{1-4}烷基)-R^{6b}、苄基、C_{3-8}环烷基环、C_{1-4}氰基烷基、-OR^{6b}、-SR^{6b}、-OCOR^{6b}、-COR^{6b}、-C(O)OR^{6b}、-C(O)N(R^{6b})$_2$、-N(R^{6b})C(O)R^{6b}、-N(R^{6b})$_2$、-SO_2R^{6b}、-SO_2N(R^{6b})$_2$、-N(R^{6b})SO_2R^{6b}、-SO_2OH、-SO_2NHOH、-SO_2N(R^{6b})COR^{6b}、苯基或氧代基团；其中各所述苯基和各所述苄基任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：卤素、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-NO_2、-CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、-O(C_{1-4}烷基)或-O(C_{1-4}卤烷基)；并且其中各所述C_{1-6}烷基、各所述(C_{1-4}烷基)-R^{6b}部分的C_{1-4}烷基部分以及各所述C_{3-8}环烷基任选地并且独立地被多达3例卤素取代；

[0259] 各R^{6b}独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-4}烯基、苯基、苄基或C_{3-8}环烷基环；其中各所述C_{1-6}烷基、各所述C_{2-4}烯基、各所述苯基、各所述苄基以及各所述C_{3-8}环烷基任选地并且独立地被多达3例卤素取代。

[0260] 在一些实施方案中，或者附接至R^Y的同一或不同环原子的两例 R^{5g}与所述一个或多个环原子合在一起形成C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环；苯基或5或6元杂芳基环，得到二环系统，其中所述两个环成螺、稠合或桥接关系；其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有多达3个独立地选自N、O或S的杂原子；并且其中所述C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环、苯基或5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、C_{1-4}烷氧

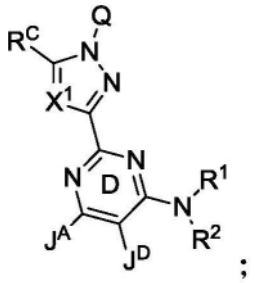
基、C_{1-4}卤烷氧基、氧代、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-C(O)OH、-C(O)NH_2、-NR"(CO)O(C_{1-4}烷基)、-OH或卤素，其中R"为氢或C_{1-2}烷基。

[0261] 在那些实施方案中，当R^1或R^2中的一个为被多达5例R^{5f}取代的C_{3-8}环烷基环、4至8元杂环或5或6元杂芳基时，附接至所述R^1或R^2的同一或不同环原子的所述例R^{5f}中的两例与所述一个或多个原子合在一起形成C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环、苯基或5或6元杂环，得到二环系统，其中所述两个环成螺、稠合或桥接关系，其中所述4 至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有多达2个独立地选自N、O 或S的环杂原子；并且其中所述C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环、苯基或5或6元杂环任选地被多达2例以下基团取代：C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、氧代、-(CO)O(C_{1-4}烷基)、-NR'(CO)O(C_{1-4}烷基)或卤素，其中 R'为氢或C_{1-2}烷基。

[0262] 在一些实施方案中，附接至两个邻近环D原子的两个J^D基团与所述两个邻近环D原子合在一起可任选地形成稠合至环D的5至6 元杂环或5元杂芳基环；其中所述5至6元杂环或所述5元杂芳基环含有1至3个独立地选自N、O或S的杂原子；并且其中所述5至6 元杂环或所述5元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例氧代或 -(Y)-R^9取代，其中R^Y如以上所定义；

[0263] 在第一方面的一些实施方案中，两例X^1和X^2中的至少一个为N。在其它实施方案中，X^1和X^2中仅一例为N并且另一例为C。在其它实施方案中，X^2为环D上的C并且任选地被J^D取代。

[0264] 在式I'化合物的一些实施方案中，所述化合物由式IV'a表示：

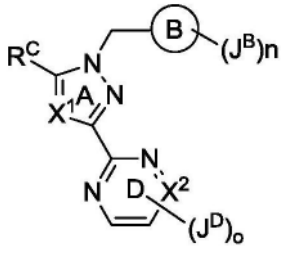
[0265] 

；

式 IV'a

[0266] J^A选自氢、卤素、甲基、羟基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基或-NR^aR^b；在这些实施方案的一些中，R^a和R^b各自独立地选自氢、C_{1-6}烷基或3-6环烷基环；或者R^a和R^b与其两者所附接的氮原子合在一起可形成4-8元杂环，或任选地含有多达两个选自N、O以及S 的另外杂原子的5元杂芳基环；其中所述4-8元杂环和5元杂芳基环各自任选地并且独立地被多达6例氟取代，J^D选自氢或氟，并且R^1和R^2如以上所定义。

[0267] 在式I'化合物的其它实施方案中，所述化合物由式II'b表示：

[0268] 

。

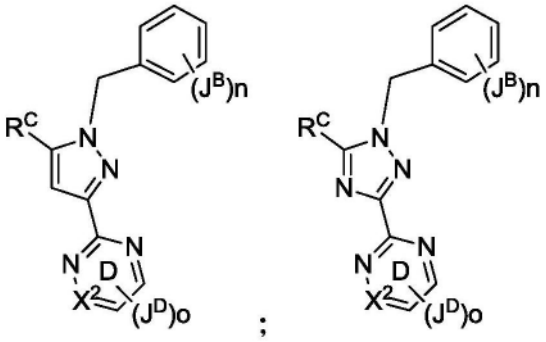
式 II'b

[0269] 在这些实施方案的一些中，环B为苯基。在其它实施方案中，环B为5或6元杂芳基环，其含有1或2个选自N、O或S的环杂原子。

[0270] 在式II'b化合物的一些实施方案中，环D上的X^2为碳，其任选地被J^D取代。在其它实施方案中，环D上的X^2为氮。

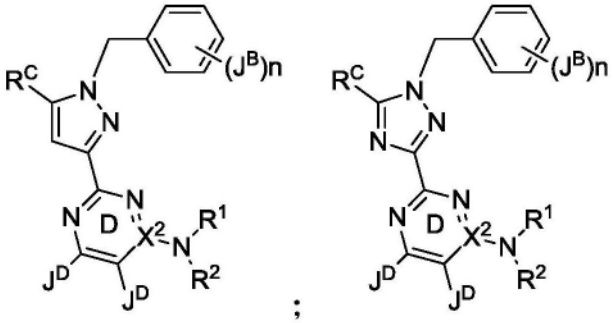
[0271] 在式II'b化合物的一些实施方案中，各J^D独立地选自J^A、卤素、C_{1-6}脂族基团、$-N(R^D)_2$、$-N(R^d)COR^D$、$-N(R^d)COOR^D$、$-OR^D$、$-N(R^d)SO_2R^D$或任选地取代的C_{3-8}环脂族环。在其它实施方案中，o 为2并且各J^D独立地选自卤素原子或$-N(R^D)_2$、$-N(R^d)COR^D$、-OH、$-N(R^d)COOR^D$或$-N(R^d)SO_2R^D$。在其它实施方案中，o为2并且1例 J^D为氟或氯，并且另一例J^D为-OH。在式II'b的其它实施方案中，o 为2并且1例J^D为$-NH_2$，并且另一例独立地选自$-N(R^D)_2$，其中至少 1例R^D不为氢，或为$-NHCOR^D$、$-N(R^d)COOR^D$或$-N(R^d)SO_2R^D$。在其它实施方案中，o为2并且1例J^D独立地选自$-N(R^D)_2$或$-NHCOR^D$，并且另一例J^D选自氟或氯。在其它实施方案中，o为1并且J^D为氨基。

[0272] 在式I'或式II'b化合物的一些实施方案中，所述化合物由式III'b 或III'c中的一个表示：

[0273] 

式 III'b 式 III'c

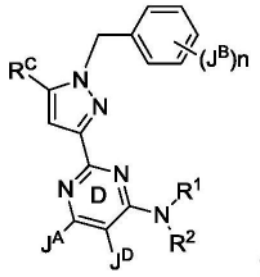
[0274] 在式I'或式II'b化合物的其它实施方案中，所述化合物由式IV'b 或式IV'c表示：

[0275] 

式 IV'b 式 IV'c

[0276] 在式IV'b或式IV'c化合物的一些实施方案中，X^2为氮并且部分 $-NR_1R_2$不存在。在其它实施方案中，X^2为碳并且部分$-NR_1R_2$存在。

[0277] 在其中W为环B的以上所绘示式的任一个的一些实施方案中，所述化合物由式V'b表示：

[0278] 

式 V'b

[0279] 其中J^A选自氢、卤素、甲基、羟基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基或$-NR^aR^b$;在这些实施方案的一些中,R^a和R^b各自独立地选自氢、C_{1-6}烷基或3-6环烷基环;或者在其它实施方案中,R^a和R^b与其两者所附接的氮原子合在一起形成4-8元杂环,或任选地含有多达两个选自N、O以及S的另外杂原子的5元杂芳基环;其中所述4-8元杂环和5元杂芳基环各自任选地并且独立地被多达6例氟取代;并且J^D不存在或为氟。

[0280] 在式I'或式II'b化合物的一些实施方案中,环B为苯基。在式I'或式II'b化合物的其它实施方案中,环B为6元杂芳基环。在这些实施方案的一些中,n为选自1、2或3的整数并且各J^B独立地选自卤素、C_{1-6}脂族基团或$-OR^B$。在其它实施方案中,各J^B独立地选自卤素。在其它实施方案中,各J^B独立地选自氟或氯。在其它实施方案中,J^B为氟。在其它实施方案中,J^B为甲基或乙基。在其它实施方案中,n为1。在其中n为1的这些实施方案的一些中,J^B选自卤素。在其它实施方案中,J^B为氟或氯。在其它实施方案中,J^B为氟。

[0281] 在式I'或式II'b的其它实施方案中,至少一个J^B处于亚甲基连接基在环B与环A之间的附接点的邻位。在其中至少一个J^B处于亚甲基连接基在环B与环A之间的附接点的邻位的这些实施方案的一些中,所述邻位的至少一个J^B独立地选自卤素。在其它实施方案中,所述至少一个J^B独立地选自氟或氯。在其它实施方案中,所述至少一个J^B为氟。在其它实施方案中,n为1并且处于亚甲基连接基在环 B与环A之间的附接点的邻位的所述至少一个J^B为氟。

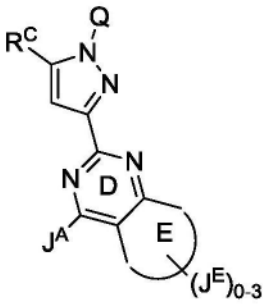
[0282] 在式I'或式II'b化合物的其它实施方案中,环B为6元杂芳基环。在这些实施方案的一些中,环B为吡啶基环。在其它实施方案中,环B为嘧啶基环。

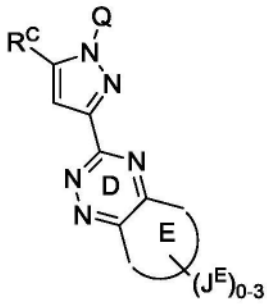
[0283] 在式I'或式II'a或式II'b或式III'b或式III'c化合物的一些实施方案中,o为选自1、2以及3的整数。在其中o选自1、2以及3 的这些实施方案的一些中,各J^D独立地选自卤素、C_{1-6}脂族基团、$-N(R^D)_2$、$-N(R^d)C(O)R^D$、$-N(R^d)C(O)OR^D$、$-N(R^d)C(O)N(R^D)_2$、$-SO_2R^D$、$-SO_2N(R^D)_2$、$-N(R^d)SO_2R^D$、$-OR^D$或任选地取代的C_{3-8}环脂族环。

[0284] 在式I'或式II'a或式II'b或式III'b或式III'c化合物的其它实施方案中,o为1或2并且各J^D独立地选自卤素原子或$-N(R^D)_2$、$-N(R^d)COR^D$、-OH、$-N(R^d)COOR^D$或$-N(R^d)SO_2R^D$。在其中o为1或 2的这些实施方案的一些中,各R^d独立地选自氢或C_{1-4}烷基。在其中 o为1或2的其它实施方案中,至少1例J^D独立地选自氟、氯、氧代、羟基或氨基。

[0285] 在式I'或式II'a化合物的一些实施方案中,所述化合物由式Va 或VI'a中的一个表示:

[0286]



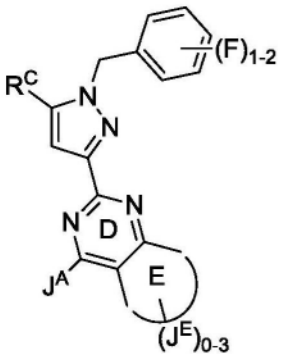


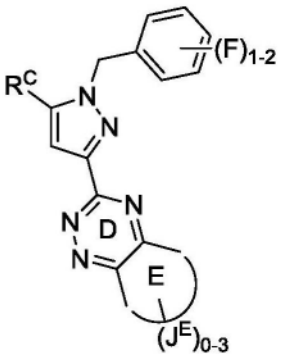
式 V'a 式 VI'a

[0287] 其中环E为5或6元杂环,其含有多达3个选自N、O以及S 的杂原子;并且其中各J^E独立地选自氧代或-(Y)-R^9。

[0288] 在式I'或式II'b化合物的一些实施方案中,所述化合物由式VI'b 或式VII'b中的一个表示:

[0289]





式 VI'b 式 VII'b

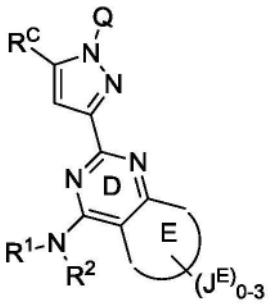
[0290] 其中环E为5或6元杂环,其含有多达3个选自N、O以及S 的杂原子;并且其中各J^E独立地选自氧代或-(Y)-R^9。

[0291] 在式V'a、式VI'a、式VI'b或式VII'b化合物的一些实施方案中,J^A选自卤素、-NH_2、-OH或氢。

[0292] 在式V'a、式VI'a、式VI'b或式VII'b化合物的一些实施方案中,环E为含有一个氮环原子的杂环并且至少1例J^E为氧代。在这些实施方案的一些中,一个J^E为氧代并且其它两例J^E独立地选自 -(Y)-R^9。

[0293] 在式V'a、式VI'a、式VI'b或式VII'b化合物的其它实施方案中,各-(Y)-R^9独立地选自C_{1-6}烷基;5或6元杂芳基环,其含有1 至3个独立地选自N、O或S的杂原子并且任选地被一或多例C_{1-6}烷基或卤素取代;以及-C(O)NH-R^{10}。在这些实施方案的一些中,R^{10}为C_{3-6}环烷基环。

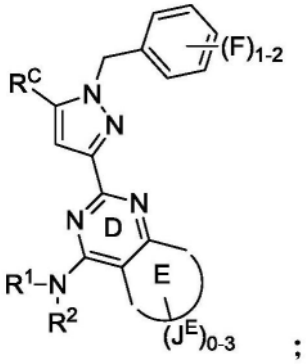
[0294] 在式I'或式II'a化合物的一些实施方案中,所述化合物由式 VII'a表示:

[0295] 

式 VII'a。

[0296] 在这些实施方案中，环E为5或6元杂环，其含有多达3个选自 N、O以及S的杂原子；并且各J^E独立地选自氧代或-(Y)-R^9。

[0297] 在式I'或式II'b化合物的一些实施方案中，所述化合物由式 VIII'b表示：

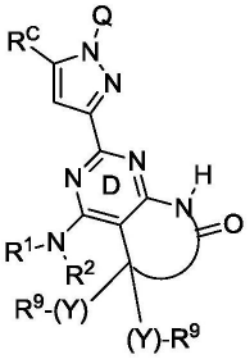
[0298] ;

式 VIII'b

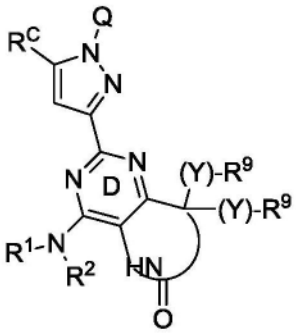
[0299] 其中环E为5或6元杂环，其含有多达3个选自N、O以及S 的杂原子；并且各J^E独立地选自氧代或-(Y)-R^9。

[0300] 在式VII'a和式VIII'b化合物的一些实施方案中，一例J^E为氧代并且其它两例J^E独立地选自C_{1-6}烷基；5或6元杂芳基环，其含有 1至3个独立地选自N、O或S的杂原子并且任选地被一或多例C_{1-6}烷基或卤素取代；以及-(CO)NH-R^{10}。在这些实施方案的一些中，R^{10}为C_{3-6}环烷基环。

[0301] 式I'或式VII'a化合物的一些实施方案中，所述化合物由式VIII'a 或式VIII'd表示：

[0302] 

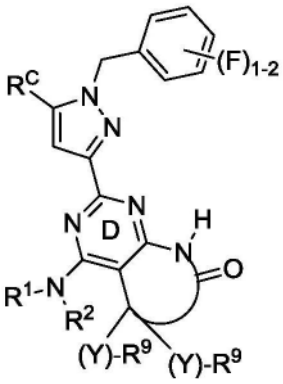
式 VIII'a



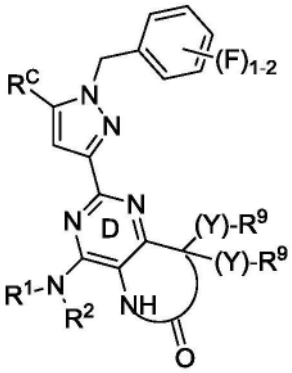
式 VIII'd

[0303] 完全清楚的是，两个-(Y)-R^9取代基均可附接至任一可用环碳，但要附接至同一碳。

[0304] 在式I'或式VIII'b化合物的一些实施方案中，所述化合物由式 XIX'b或式XIX'd表示：

[0305] 

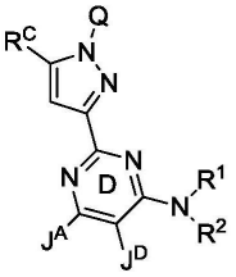
式 XIX'b



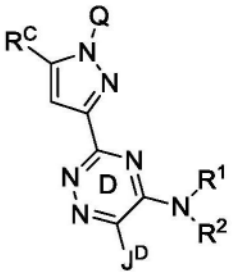
式 XIX'd

[0306] 如上，两个-(Y)-R^9取代基均可附接至任一可用环碳，但要附接至同一碳。

[0307] 在式I'化合物的一些中，所述化合物由式XIX'a或X'a中的一个表示：

[0308] 

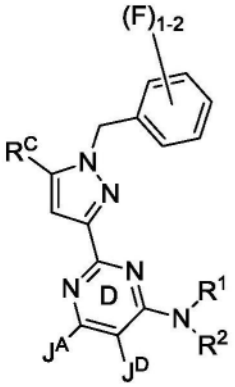
式 XIX'a



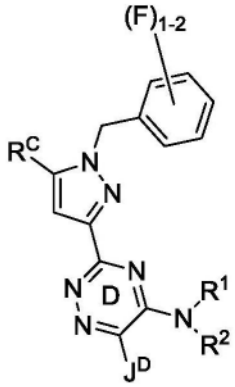
式 X'a

[0309] 在这些实施方案中，各J^A独立地选自-NH_2或氢。在一些实施方案中，各J^D不存在或在R^1与R^2不均为氢时为卤素。在其它实施方案中，R^1与R^2均同时为氢，并且各J^D独立地选自-C(O)R^D、-C(O)OR^D、-OC(O)R^D、-C(O)N(R^D)$_2$、-N(R^D)$_2$、-N(R^d)C(O)R^D、-N(R^d)C(O)OR^D、-N(R^d)C(O)N(R^D)$_2$、-OC(O)N(R^D)$_2$、-SO_2R^D、-SO_2N(R^D)$_2$或 -N(R^d)SO_2R^D。

[0310] 在式I'化合物的一些中,所述化合物由式X'b或XI'b中的一个表示:

[0311] 

X'b



XI'b

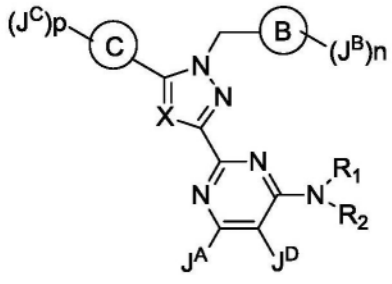
[0312] 在这些实施方案中,各J^A独立地选自-NH_2或氢。在一些实施方案中,各J^D不存在或在R^1与R^2不均为氢时为卤素。在其它实施方案中,R^1与R^2均同时为氢并且各J^D独立地选自-C(O)R^D、-C(O)OR^D、-OC(O)R^D、-C(O)N(R^D)$_2$、-N(R^D)$_2$、-N(R^d)C(O)R^D、-N(R^d)C(O)OR^D、-N(R^d)C(O)N(R^D)$_2$、-OC(O)N(R^D)$_2$、-SO_2R^D、-SO_2N(R^D)$_2$或-N(R^d)SO_2 R^D。

[0313] 在式I'、式XIX'a、式X'a、式X'b或式XI'b化合物的一些实施方案中,J^D选自-NH_2、-OH以及氢。

[0314] 在一些实施方案中,R^C不为环。在这些实施方案的一些中,R^C为卤素、-CN、C_{1-6}烷基、-(C_{1-6}烷基)-R^N、-COOR^7、-COR^7、-C(O)OR^7、-C(O)N(R^7)$_2$、-N(R^7)C(O)R^7、-N(R^7)C(O)OR^7、-N(R^7)C(O)N(R^7)$_2$、-N(R^7)$_2$、-SO_2R^7、-SO_2N(R^7)$_2$或-N(R^7)SO_2R^7。在一些实施方案中,当 R^C为C_{1-6}烷基或-(C_{1-6}烷基)-R^N时,C_{1-6}烷基或-(C_{1-6}烷基)-R^N部分的 (C_{1-6}烷基)部分可任选地并且独立地被多达6例氟和/或多达2例R^{7c}取代。在其它实施方案中,R^C为-CN、C_{1-6}烷基、-COR^7、-C(O)OR^7、-C(O)N(R^7)$_2$、-N(R^7)$_2$、-SO_2R^7或-SO_2N(R^7)$_2$。在一些实施方案中,当 R^C为C_{1-6}烷基或-(C_{1-6}烷基)-R^N时,C_{1-6}烷基或-(C_{1-6}烷基)-R^N部分的 (C_{1-6}烷基)部分可任选地并且独立地被多达6例氟和/或多达2例R^{7c}取代。在其它实施方案中,R^C为-COR^7、-C(O)OR^7、-C(O)N(R^7)$_2$、-N(R^7)$_2$、-SO_2R^7或-SO_2N(R^7)$_2$。

[0315] 在一些实施方案中,R^C为环。

[0316] 本发明进一步针对式I化合物或其药学上可接受的盐:

[0317] ;

式I

[0318] 其中:

[0319] 其中X选自N、CH、C(C_{1-4}烷基)、C(C_{1-4}卤烷基)、CCl以及CF;

[0320] 环B为苯基或含有1或2个环氮原子的6元杂芳基环，或环B 为噻吩；

[0321] n为0或选自1至3的整数；

[0322] 各J^B独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}脂族基团、$-OR^B$或C_{3-8}环脂族环；其中各所述C_{1-6}脂族基团以及各所述C_{3-8}环脂族基团任选地被多达3例卤素取代；

[0323] 各R^B独立地选自氢、C_{1-6}脂族基团或C_{3-8}环脂族环，其中为C_{1-6}脂族基团的各所述R^B以及为C_{3-8}环脂族环的各所述R^B任选地被多达 3例卤素取代；

[0324] J^A选自氢、卤素、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基或$-NR^aR^b$，其中R^a和R^b各自独立地选自氢、C_{1-6}烷基或3-6环烷基环；

[0325] J^D不存在或选自卤素、-CN、$-CF_3$、甲氧基、三氟甲氧基、硝基、氨基或甲基；

[0326] R^1和R^2与其所附接的氮原子合在一起形成4至8元杂环或5或 6元杂芳基环，其中所述4至8元杂环或5或6元杂芳基环除所述氮原子之外任选地含有多达3个独立地选自N、O或S的环杂原子并且任选地被多达5例R^5取代；或

[0327] 或者，R^1和R^2各自独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基环、4 至8元杂环、5或6元杂芳基或C_{1-6}烷基-R^Y；其中各所述4至8元杂环以及各所述5或6元杂芳基环含有多达3个独立地选自N、O以及 S的环杂原子；并且其中所述C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基环、4至8元杂环基、5或6元杂芳基以及所述C_{1-6}烷基-R^Y的C_{1-6}烷基部分各自任选地并且独立地被多达5例R^{5a}取代；条件为R^1和R^2永不同时为氢；或

[0328] 或者，J^D和R^1或R^2中的一个可形成5-6元杂环，其含有多达两个选自O、N以及S的杂原子并且任选地被多达3例氧代或-(Y)-R^9取代；

[0329] 其中Y不存在或为C_{1-6}烷基链形式的键联，其任选地被多达6 例氟取代；

[0330] 各R^9独立地选自氢、氟、-CN、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-COR^{10}$、-OC(O) R^{10}、-C(O)OR^{10}、-C(O)N$(R^{10})_2$、-C(O)N$(R^{10})SO_2R^{10}$、-N(R^{10})C(O)R^{10}、 -N(R^{10})C(O)OR^{10}、-N(R^{10})C(O)N$(R^{10})_2$、-N$(R^{10})_2$、$-SO_2R^{10}$、$-SO_2N(R^1\ 0)_2$、$-SO_2N(R^{10})COOR^{10}$、$-SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$、-N$(R^{10})SO_2R^{10}$、-(C=O)$NHOR^{10}$、C_{3-6}环烷基环、4-8元杂环或5-6元杂芳族芳基环；其中各所述4至8元杂环或5至6元杂芳族环含有多达4个独立地选自N、O或S的环杂原子；并且其中各所述C_{3-6}环烷基环、各所述4至8元杂环以及各所述5至6元杂芳族环任选地被多达3例R^{11}取代；

[0331] 各R^{11}独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-CN、$-OR^{12}$、$-SR^{12}$、$-COR^{12}$、 -OC(O)R^{12}、-C(O)OR^{12}、-C(O)N$(R^{12})_2$、-C(O)N$(R^{12})SO_2R^{12}$、-N(R^{12}) C(O)R^{12}、-N(R^{12})C(O)OR^{12}、-N(R^{12})C(O)N$(R^{12})_2$、-N$(R^{12})_2$、$-SO_2R^{12}$、 $-SO_2N(R^{12})_2$、$-SO_2N(R^{12})COOR^{12}$、$-SO_2N(R^{12})C(O)R^{12}$、-N$(R^{12})SO_2R^{12}$以及-N=OR^{12}；其中各所述C_{1-6}烷基任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：氟、-OH、-O(C_{1-4}烷基)、苯基以及-O(C_{1-4}氟烷基)；

[0332] 其中各R^{10}独立地选自氢、C_{1-6}烷基、苯基、苄基、C_{3-8}环烷基环、 4至7元杂环或5或6元杂芳基环，其中各5或6元杂芳基环或4至 7元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子；并且其中各所述C_{1-6}烷基、各所述苯基、各所述苄基、各所述C_{3-8}环烷基、各所述4至7元杂环以及各5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}(氟烷基)、-OH、$-NH_2$、 -NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}氟烷基)或氧代；并且

[0333] 其中各R^{12}独立地选自氢、C_{1-6}烷基、苯基、苄基、C_{3-8}环烷基环、 4至7元杂环或5或6元杂芳基环，其中各5或6元杂芳基环或4至 7元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环

杂原子;并且其中各所述C_{1-6}烷基、各所述苯基、各所述苄基、各所述C_{3-8}环烷基、各所述4至7元杂环以及各5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代:卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}(氟烷基)、-OH、$-NH_2$、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}氟烷基)或氧代;

[0334] R^Y选自C_{3-8}环烷基环、4至8元杂环、苯基或5至6元杂芳族环;其中各所述4至8元杂环或5至6元杂芳族环含有多达4个独立地选自N、O或S的环杂原子;并且其中各所述C_{3-8}环烷基环、各所述4 至8元杂环、各所述苯基以及各所述5至6元杂芳族环任选地被多达 5例R^{5c}取代;

[0335] 各R^{5c}独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、$-OR^{6b}$、$-SR^{6b}$、$-COR^{6b}$、$-OC(O)R^{6b}$、$-C(O)OR^{6b}$、$-C(O)N(R^{6b})_2$、$-C(O)N(R^{6b})SO_2R^{6b}$、$-N(R^{6b})C(O)R^{6b}$、$-N(R^{6b})C(O)OR^{6b}$、$-N(R^{6b})C(O)N(R^{6b})_2$、$-N(R^{6b})_2$、$-SO_2R^{6b}$、$-SO_2N(R^{6b})_2$、$-SO_2N(R^{6b})COOR^{6b}$、$-SO_2N(R^{6b})C(O)R^{6b}$、$-N(R^{6b})SO_2R^{6b}$、$-(C=O)NHOR^{6b}$、$C_{3-8}$环烷基环、4至7元杂环、5或 6元杂芳基环、苯基、苄基、氧代基团或二环基团;其中各所述5或 6元杂芳基环以及各所述4至7元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子;并且其中各所述C_{1-6}烷基、各所述C_{3-8}环烷基环、各所述4至7元杂环、各所述5或6元杂芳基环、各所述苄基以及各所述苯基任选地并且独立地被多达3例以下基团取代:卤素、C_{1-4}烷基、-OH、$-NH_2$、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代;其中所述二环含有成稠合或桥接关系的第一环和第二环,所述第一环为4至7元杂环、5或6元杂芳基环、苯基或苄基,并且所述第二环为苯基环或含有多达3个选自N、O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环;并且其中所述二环基团任选地并且独立地被多达6例以下基团取代:卤素、C_{1-4}烷基、-OH、$-NH_2$、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代;

[0336] 各R^{6b}独立地选自氢、C_{1-6}烷基、苯基、苄基、C_{3-8}环烷基环、4 至7元杂环或5或6元杂芳基环,其中各5或6元杂芳基环或4至7 元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子;并且其中各所述C_{1-6}烷基、各所述苯基、各所述苄基、各所述C_{3-8}环烷基、各所述4至7元杂环以及各5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达 3例以下基团取代:卤素、C_{1-4}烷基、-OH、$-NH_2$、-NH(C_{1-4}烷基)、 -N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代;或

[0337] 附接至R^Y的同一或不同环原子的两例R^{5c}与所述一个或多个环原子一起可形成C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环;苯基或5或6元杂芳基环,得到二环系统,其中所述两个环成螺、稠合或桥接关系,其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有多达3个独立地选自 N、O或S的环杂原子;并且其中所述C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环、苯基或5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代:C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤烷氧基、氧代、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-C(O)OH、-NR”(CO)CO(C_{1-4}烷基)、-OH或卤素,其中R”为氢或C_{1-2}烷基;

[0338] 各R^{5a}独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、$-OR^{6a}$、$-SR^{6a}$、$-COR^{6a}$、$-OC(O)R^{6a}$、$-C(O)OR^{6a}$、$-C(O)N(R^{6a})_2$、$-C(O)N(R^{6a})SO_2R^{6a}$、$-N(R^{6a})C(O)R^{6a}$、$-N(R^{6a})C(O)OR^{6a}$、$-N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})_2$、$-N(R^{6a})_2$、$-SO_2R^{6a}$、$-SO_2N(R^{6a})_2$、$-SO_2N(R^{6a})COOR^{6a}$、$-SO_2N(R^{6a})C(O)R^{6a}$、$-N(R^{6a})SO_2R^{6a}$、$-(C=O)NHOR^{6a}$、$C_{3-8}$环烷基环、4至7元杂环、5或6元杂芳基环、苯基、苄基、氧代基团或二环基团;其中各5或6元杂芳基环或4至7 元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子,其中所述C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基环、4至7元杂环、5或6元杂芳基环、苄基或苯基各自任选地并且独立地

被多达3例以下基团取代:卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、-OH、$-NH_2$、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代;其中所述二环含有成稠合或桥接关系的环一和环二,所述环一为4至7 元杂环、5或6元杂芳基环、苯基或苄基,并且所述环二为苯基环或含有多达3个选自N、O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环;并且其中所述二环基团任选地并且独立地被多达6例以下基团取代:卤素、C_{1-4}烷基、-OH、$-NH_2$、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代;

[0339] 各R^{6a}独立地选自氢、C_{1-6}烷基、苯基、苄基、C_{3-8}环烷基环、4 至7元杂环或5或6元杂芳基环;其中各所述C_{1-6}烷基、各所述苯基、各所述苄基、各所述C_{3-8}环烷基、各所述4至7元杂环以及各所述5 或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代:卤素、C_{1-4}烷基、-OH、$-NH_2$、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-C(O)NH_2、-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(O)NH(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(C_{1-6}卤烷基)$_2$、-C(O)NH(C_{1-6}烷基)、C(O)N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}卤烷基)、-COO(C_{1-6}烷基)、-COO(C_{1-6}卤烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基) 或氧代,其中所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环各自含有多达4 个独立地选自N、O以及S的环杂原子;或

[0340] 当R^1或R^2中的一个为被多达5例R^{5a}取代的C_{3-8}环烷基环、4 至8元杂环或5或6元杂芳基时,附接至所述所述R^1或R^2的同一或不同环原子的所述例R^{5a}中的两个与所述一个或多个原子一起可任选地形成C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环、苯基或5或6元杂环,得到二环系统,其中所述两个环成螺、稠合或桥接关系,其中所述4至6元杂环或所述5或6元杂芳基环含有多达2个独立地选自N、O或S的环杂原子;并且其中所述C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环、苯基或5或6元杂环任选地被多达2例以下基团取代:C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、氧代、-(CO)CO(C_{1-4}烷基)、-NR'(CO)CO(C_{1-4}烷基)或卤素,其中R'为氢或C_{1-2}烷基;

[0341] 各R^5独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、-OR^6、-SR^6、-COR^6、-OC(O)R^6、-C(O)OR^6、-C(O)N(R^6)$_2$、-C(O)N(R^6)SO_2R^6、-N(R^6)C(O)R^6、-N(R^6)C(O)OR^6、-N(R^6)C(O)N(R^6)$_2$、-N(R^6)$_2$、-SO_2R^6、-SO_2N(R^6)$_2$、-SO_2N(R^6)COOR^6、-SO_2N(R^6)C(O)R^6、-N(R^6)SO_2R^6、-(C=O)NHOR^6、C_{3-8}环烷基环、4至7元杂环、5或6元杂芳基环、苯基、苄基、氧代基团或二环基团;其中各所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子;并且其中所述C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基环、4至7元杂环、5或6元杂芳基环、苄基或苯基各自任选地并且独立地被多达3例以下基团取代:卤素、C_{1-4}烷基、-OH、$-NH_2$、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代;其中所述二环含有成稠合或桥接关系的环一和环二,所述环一为4至7元杂环、5或6元杂芳基环、苯基或苄基,并且所述环二为苯基环或含有多达3个选自N、O或S的环杂原子的5或6元杂芳基环;并且其中所述二环基团任选地并且独立地被多达6例以下基团取代:卤素、C_{1-4}烷基、-OH、$-NH_2$、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代;

[0342] 各R^6独立地选自氢、C_{1-6}烷基、苯基、苄基、C_{3-8}环烷基环、或 4至7元杂环、5或6元杂芳基环;其中各所述5或6元杂芳基环或 4至7元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子;并且其中各所述C_{1-6}烷基、各所述苯基、各所述苄基、各所述C_{3-8}环烷基、各所述4至7元杂环以及各所述5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代:卤素、C_{1-4}烷基、-OH、$-NH_2$、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代;或

[0343] 当附接至所述氮原子的R^1和R^2形成被多达5例R^5取代的所述4 至8元杂环或5或6元杂芳基环时，附接至所述环的同一或不同原子的这些例R^5中的两个与所述一个或多个原子一起可任选地形成C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环；苯基或5或6元杂芳基环，得到二环系统，其中所述二环系统的两个环成螺、稠合或桥接关系，其中所述4至6 元杂环或所述5或6元杂芳基环含有多达3个独立地选自N、O或S 的环杂原子；并且其中所述C_{3-8}环烷基环、4至6元杂环、苯基或5 或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤烷氧基、氧代、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-C(O)OH、-NR(CO)CO(C_{1-4}烷基)、-OH或卤素；其中R为氢或 C_{1-2}烷基；

[0344] p为选自0、1或2的整数；

[0345] 环C为单环5元杂芳基环，其含有多达4个选自N、O或S的环杂原子，其中所述单环5元杂芳基环不为1,3,5-三嗪基环；

[0346] 各J^C独立地选自卤素或C_{1-4}脂族基团，其任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤烷氧基、氧代、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-C(O)OH、-NR(CO)CO(C_{1-4}烷基)、-OH或卤素；或

[0347] 或者，环C不存在，p为1并且J^C选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、 $-OR^7$、$-SR^7$、$-COR^7$、-OC(O)R^7、-C(O)OR^7、-C(O)N(R^7)$_2$、-N(R^7)C(O)R^7、 -N(R^7)C(O)OR^7、-N(R^7)C(O)N(R^7)$_2$、-N(R^7)$_2$、-SO_2R^7、-SO_2N(R^7)$_2$、 -C(O)N(R^7)SO_2R^7、-SO_2N(R^7)$COOR^7$、-SO_2N(R^7)C(O)R^7、-N(R^7)SO_2R^7、 -(C=O)NHOR^7或氧代基团，其中C_{1-6}烷基任选地并且独立地被多达6 例氟以及多达2例以下基团取代：-CN、$-OR^8$、氧代、-N(R^8)$_2$、 -N(R^8)C(O)R^8、-N(R^8)C(O)OR^8、-N(R^8)C(O)N(R^8)$_2$、-SO_2R^8、 -SO_2N(R^8)$_2$、-NHOR^8、-SO_2N(R^8)$COOR^8$、-SO_2N(R^8)C(O)R^8、 -N(R^8)SO_2R^8；

[0348] 其中各R^7独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C_{3-8}环烷基环、苯基、4至7元杂环或5或6元杂芳基环；其中各所述5或6元杂芳基环或4至7元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子；并且其中各所述C_{1-6}烷基、各所述苯基、各所述C_{3-8}环烷基、各所述4至7元杂环以及各所述5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3例以下基团取代：卤素、C_{1-4}烷基、-OH、$-NH_2$、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、 -O(C_{1-4}卤烷基)或氧代；并且

[0349] 其中各R^8独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C_{3-8}环烷基环、 4至7元杂环或5或6元杂芳基环；其中各所述5或6元杂芳基环或 4至7元杂环含有多达4个独立地选自N、O以及S的环杂原子；并且其中各所述C_{1-6}烷基、各所述苯基、各所述C_{3-8}环烷基、各所述4 至7元杂环以及各所述5或6元杂芳基环任选地并且独立地被多达3 例以下基团取代：卤素、C_{1-4}烷基、-OH、$-NH_2$、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-COOH、-COO(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}烷基)、-O(C_{1-4}卤烷基)或氧代。

[0350] 在式I化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，n为选自1或2的整数，并且各J^B独立地选自卤素、C_{1-4}烷基或$-OR^B$。在其它实施方案中，各J^B独立地选自卤素原子。在其它实施方案中，各 J^B独立地选自氟或氯。在其它实施方案中，各J^B为氟。

[0351] 在式I化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，各J^B为C_{1-4}烷基。在这些实施方案的一些中，J^B为乙基或甲基。在一些实施方案中，J^B为甲基。

[0352] 在式I化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，n为1。

[0353] 在式I化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，n为1 并且各J^B独立地选

自卤素、C_{1-4}烷基或-OR^B。在这些实施方案的一些中，J^B为卤素。在一些实施方案中，J^B为氯或氟。在其它实施方案中， J^B为氟。或者，在其它实施方案中，J^B为C_{1-4}烷基。在其它实施方案中，J^B为甲基或乙基。

[0354] 在式I化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，至少一个J^B处于亚甲基连接基在环B与携带X^1的环之间的附接点的邻位。在这些实施方案的一些中，所述至少一个J^B独立地选自卤素原子。在其它实施方案中，各至少一个J^B独立地选自氟或氯。在其它实施方案中，各至少一个J^B为氟。在其它实施方案中，n为1并且处于亚甲基连接基在环B与携带X^1的环之间的附接点的邻位的J^B为氟。

[0355] 在式I化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，n为选自1或2的整数，并且各J^B独立地选自卤素、C_{1-4}烷基或-OR^B，其中至少一个J^B处于亚甲基连接基在环B与携带X^1的环之间的附接点的邻位。在这些实施方案的一些中，卤素可为氯或优选地氟。在其它实施方案中，至少一个J^B为卤素。或者，至少一个J^B为C_{1-4}烷基，例如甲基或乙基。在这些实施方案的一些中，n为1。在一些实施方案中，处于亚甲基连接基在环B与携带X^1的环之间的附接点的邻位的 J^B为氟。

[0356] 在式I化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，n为2 并且各J^B为卤素原子。在一些实施方案中，各J^B独立地选自氯或氟。在其它实施方案中，一个J^B为氟并且另一个J^B为氯。在其它实施方案中，各J^B为氟。

[0357] 在式I化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，环B为苯基。在这些实施方案的一些中，n为1或2。在这些实施方案的一些中，J^B处于亚甲基连接基在环B与携带X^1的环之间的附接点的邻位，并且J^B为卤素，例如氯或优选地氟。

[0358] 在式I化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，环B为 6元杂芳基环或噻吩环。在其它实施方案中，环B为吡啶基环。在其它实施方案中，环B为嘧啶基环。在其它实施方案中，环B为噻吩环。

[0359] 在式I化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，J^D为氯、氟或不存在。在一些实施方案中，J^D为氟。

[0360] 在式I化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，J^A为氢。

[0361] 在式I化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，环C为单环5元杂芳基环，其含有1或2个选自N、O或S的环杂原子。在这些实施方案的一些中，环C为噁唑或异噁唑环。在这些化合物或其药学上可接受的盐的一些中，环C未被取代，并且在其它实施方案中，环C为未取代的噁唑或异噁唑环。

[0362] 在式I化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X^1为N。在这些实施方案的一些中，环C为噁唑或异噁唑环。在其它实施方案中，环C未被取代，并且在其它实施方案中，环C为未取代的噁唑或异噁唑环。在这些实施方案的一些中，环B为苯基。在这些实施方案的一些中，J^B为卤素，例如氯或优选地氟。在其它实施方案中， J^B处于携带X^1的环与环B之间的亚甲基桥的邻位。在这些化合物或其药学上可接受的盐的一些中，n为1。在其中n为1的这些化合物或其药学上可接受的盐的一些中，J^B处于携带X^1的环与环B之间的亚甲基桥的邻位。在这些实施方案的一些中，J^D为卤素，例如氯或优选地氟。

[0363] 在式I化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X^1为N 并且p为0。在这些实施方案的一些中，环C为噁唑或异噁唑环。在这些实施方案的一些中，环B为苯基。在这些

实施方案的一些中，J^B为卤素，例如氯或优选地氟。在其它实施方案中，J^B处于携带X^1的环与环B之间的亚甲基桥的邻位。在这些实施方案的一些中，n为1。在这些实施方案的一些中，n为1，J^B处于携带X^1的环与环B之间的亚甲基桥的邻位并且J^D为卤素，例如氯或优选地氟。

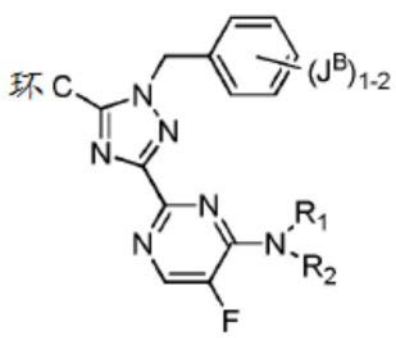
[0364] 在式I化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X^1为N 并且环C为异噁唑基环。在这些实施方案的一些中，环B为苯基。在其中环B为苯基的这些实施方案的一些中，J^B为卤素，例如氯或优选地氟。在其中环B为苯基的其它实施方案中，n为1。在其中环B 为苯基且n为1的其它实施方案中，J^B为卤素，优选地氟。在其中环 B为苯基的其它实施方案中，J^B处于携带X^1的环与环B之间的亚甲基桥的邻位。在其中环B为苯基的其它实施方案中，J^B处于携带X^1的环与环B之间的亚甲基桥的邻位并且J^B优选为卤素，例如氯或氟。在这些化合物或其药学上可接受的盐的一些中，J^D为卤素。在这些化合物或其药学上可接受的盐的一些中，J^D为氟。

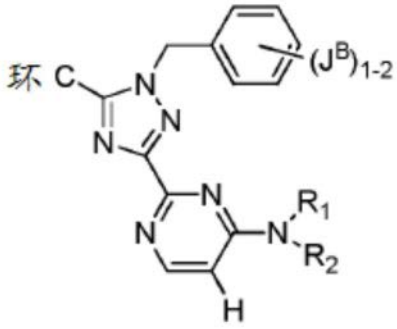
[0365] 在式I化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X^1为具有取代基的C(产生例如CH、C(C_{1-4}烷基)、C(C_{1-4}卤烷基)、CCl或 CF)。在这些实施方案的一些中，环C为噁唑或异噁唑环。在这些实施方案的一些中，环C未被取代，并且在其它实施方案中，环C为未取代的噁唑或异噁唑环。在这些实施方案的一些中，环B为苯基。在这些化合物或其药学上可接受的盐的一些中，J^B为卤素，例如氯或优选地氟。在这些实施方案的一些中，J^B处于携带X^1的环与环B之间的亚甲基桥的邻位。在这些化合物或其药学上可接受的盐的一些中，n为1。在其中n为1的这些化合物或其药学上可接受的盐的一些中，J^B处于携带X^1的环与环B之间的亚甲基桥的邻位。在这些化合物或其药学上可接受的盐的一些中，J^D为卤素，例如氯或优选地氟。

[0366] 在式I化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X^1为具有取代基的C(产生例如CH、C(C_{1-4}烷基)、C(C_{1-4}卤烷基)、CCl或 CF)并且p为0。在这些实施方案的一些中，环C为噁唑或异噁唑环。在这些实施方案的一些中，环B为苯基。在这些实施方案的一些中， J^B为卤素，例如氯或优选地氟。在其它实施方案中，J^B处于携带X^1的环与环B之间的亚甲基桥的邻位。在这些化合物或其药学上可接受的盐的一些中，n为1。在其中n为1的这些化合物或其药学上可接受的盐的一些中，J^B处于携带X^1的环与环B之间的亚甲基桥的邻位。在这些化合物或其药学上可接受的盐的一些中，J^D为卤素，例如氯或优选地氟。

[0367] 在式I化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X^1为具有取代基的C(产生例如CH、C(C_{1-4}烷基)、C(C_{1-4}卤烷基)、CCl或 CF)并且环C为异噁唑基。在这些实施方案的一些中，环B为苯基。在其中环B为苯基的这些实施方案的一些中，J^B为卤素，例如氯或优选地氟。在其中环B为苯基的其它实施方案中，n为1。在其中环B 为苯基且n为1的其它实施方案中，J^B为卤素，优选地氟。在其中环 B为苯基的其它实施方案中，J^B处于携带X^1的环与环B之间的亚甲基桥的邻位。在其中环B为苯基的其它实施方案中，J^B处于携带X^1的环与环B之间的亚甲基桥的邻位并且J^B优选为卤素，例如氯或氟。在这些实施方案的一些中，J^D为卤素。在这些化合物或其药学上可接受的盐的一些中，J^D为氟。

[0368] 本发明还涉及具有式IIa或IIb中所绘示的结构的式I化合物或其药学上可接受盐的一些实施方案：

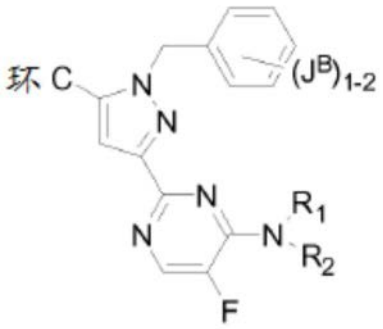
[0369] 



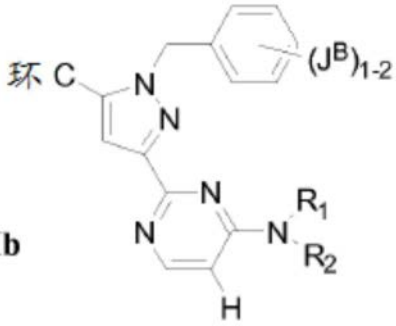
式 IIa **式 IIb**

[0370] 其中各J^B为卤素;并且环C为未取代的噁唑或异噁唑环。

[0371] 本发明还涉及具有式IIIa至IIId中所绘示的结构的式II化合物或其药学上可接受盐的一些实施方案:

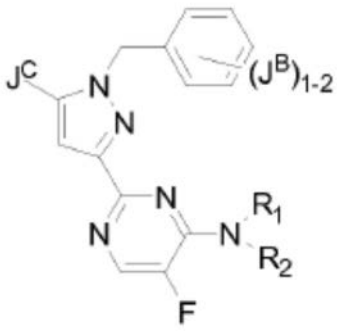


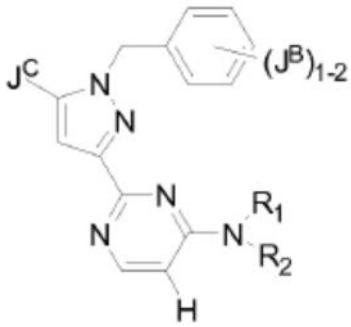
IIIa



IIIb

IIIc **IIId**

[0372] 

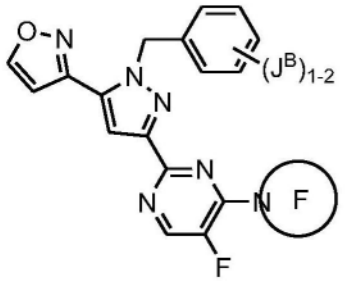
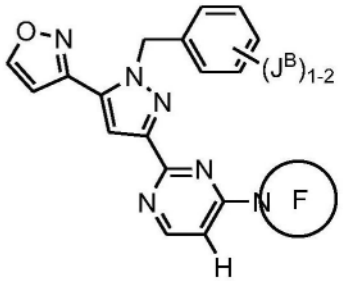


;

式 IIIa-IIId

[0373] 其中各J^B为卤素;并且环C为未取代的噁唑或异噁唑环。

[0374] 本发明还涉及具有式IVa和式IVb中所绘示的结构的式IIIa和 IIIb化合物或其药学上可接受盐的一些实施方案:

[0375]  

式 IVa 式 IVb

[0376] 其中各J^B为卤素；

[0377] 并且环F为单环或二环4至10元杂环或单环或二环5至10元杂芳基环；其中所述4至10元杂环或5至10元杂芳基环任选地含有多达3个独立地选自N、O或S的环杂原子，并且任选地且独立地被多达3例R^5取代。

[0378] 在式IVa或式IVb化合物或其药学上可接受盐的一些实施方案中，环F被以下基团取代：

[0379] (i)3例R^5，其中所述例中的至少两例为相同的，或

[0380] (ii)0、1或2例R^5，其中在环F被2例R^5取代时，则所述例R^5各自独立地进行选择；

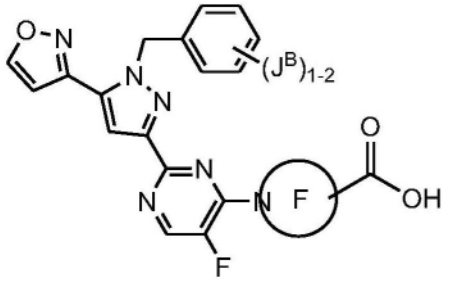
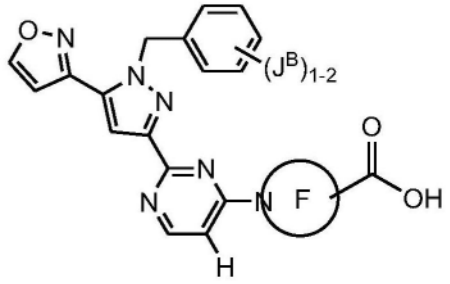
[0381] 其中各R^5选自氟、甲基、乙基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、C_{1-6}(羟基)烷基、氧代、-CN、-O(C_{1-6}烷基)-$COOR^Z$、-NH(C_{1-6}烷基)-$COOR^Z$、-(C_{1-6}烷基)-$COOR^Z$、-$COOR^Z$、-COR^Z、-$CON(R^Z)_2$、-$NHCOOR^Z$、-$NHCON(R^Z)_2$、-$CONHSO_2R^Z$、-$NHCOR^Z$、-NH(C_{1-6}烷基)-$CON(R^Z)_2$、-$N(R^Z)_2$、-SO_2R^Z、-$SO_2N(R^Z)_2$、-SO_2NHCOR^Z、-$SO_2NHCOOR^Z$、苯基、苄基或5或6元杂环或杂芳基环，其中所述苯基、苄基或5-6元杂芳基或杂环各自任选地被1或2例R^{Za}取代；

[0382] 其中各R^Z独立地选自氢、C_{3-6}环烷基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基；并且

[0383] 其中各R^{Za}独立地选自氢、卤素、C_{3-6}环烷基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、氧代以及-COOH。

[0384] 在式IVa或式IVb化合物或其药学上可接受盐的一些实施方案中，至少一例R为-COOH部分或至少一例R^5被-COOH部分取代。

[0385] 本发明还涉及具有式Va或式Vb中所绘示的结构的式IVa或式 IVb化合物或其药学上可接受盐的一些实施方案：

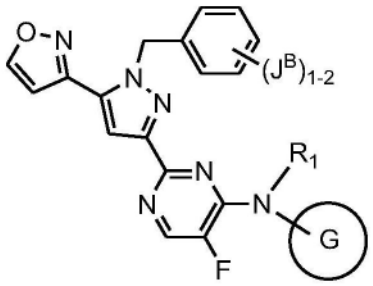
[0386]  

式 Va 式 Vb

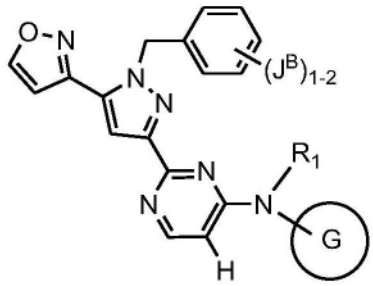
[0387] 其中F为包含附接至嘧啶的氮的环并且其中环F任选地并且独立地被1或2例R^5进一步取代。

[0388] 本发明还涉及具有式VIa或式VIb中所绘示的结构的式I化合物或其药学上可接受

盐的一些实施方案：

[0389] 

式 VIa



式 VIb

[0390] 其中各J^B为卤素；

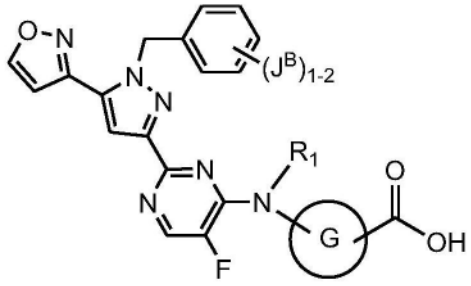
[0391] R^1为氢或C_{1-6}烷基；

[0392] 并且环G为单环或二环4至10元杂环或单环或二环5至10元杂芳基环；其中所述4至10元杂环或5至10元杂芳基环任选地含有多达3个独立地选自N、O或S的环杂原子，并且任选地且独立地被多达3例R^{5a}取代。

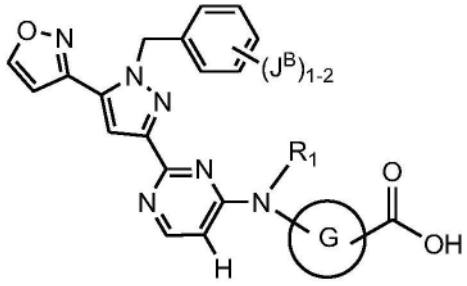
[0393] 在这些化合物或其药学上可接受的盐的一些中，各R^{5a}选自氟、甲基、乙基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、C_{1-6}(羟基)烷基、氧代、-CN、-O(C_{1-6}烷基)-$COOR^{Zb}$、-NH(C_{1-6}烷基)-$COOR^{Zb}$、-(C_{1-6}烷基)-$COOR^{Zb}$、-$COOR^{Zb}$、-COR^{Zb}、-$CON(R^{Zb})_2$、-$NHCOOR^{Zb}$、-$NHCON(R^{Zb})_2$、-$CONHSO_2R^{Zb}$、-$NHCOR^{Zb}$、-NH(C_{1-6}烷基)-$CON(R^{Zb})_2$、-$N(R^{Zb})_2$、-SO_2R^{Zb}、-$SO_2N(R^{Zb})_2$、-SO_2NHCOR^{Zb}、-$SO_2NHCOO\ R^{Zb}$、苯基、苄基或5或6元杂环或杂芳基环，其中所述苯基、苄基或5-6元杂芳基或杂环各自任选地被1或2例R^{Zc}取代，其中各R^{Zb}独立地选自氢、C_{1-4}烷基、C_{1-4}氟烷基；并且其中各R^{Zc}独立地选自氢、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}氟烷基、氧代以及-COOH。

[0394] 在这些化合物或其药学上可接受的盐的一些中，至少一例R^{5a}为 -COOH部分或至少一例R^{5a}包含-COOH部分。

[0395] 本发明还涉及具有式VIIa或式VIIb中所绘示的结构的式VIa 或式VIb化合物或其药学上可接受盐的一些实施方案：

[0396] 

式 VIIa

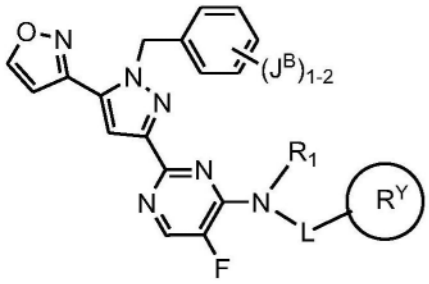


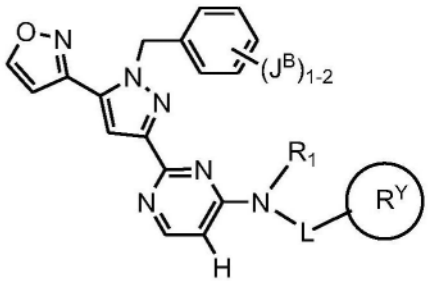
式 VIIb

[0397] 其中环G任选地并且独立地进一步被1或2例R^{5a}取代。

[0398] 本发明还涉及具有式VIIIa或式VIIIb中所绘示的结构的式IIIa 或式IIIc化合物或其药学上可接受盐的一些实施方案：

[0399]

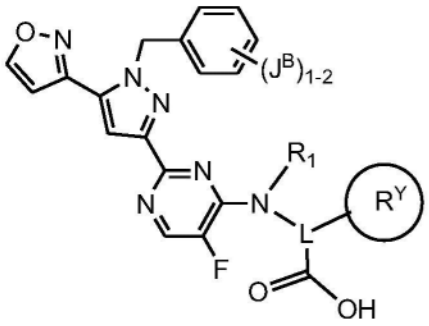


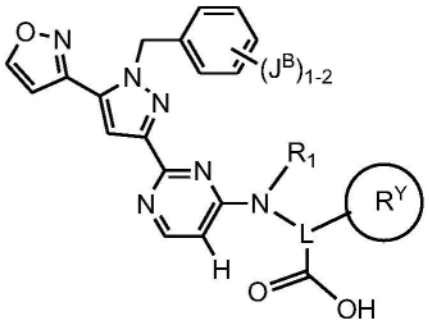


式 VIIIa 式 VIIIb

[0400] 其中J^B为卤素，R^1为氢或C_{1-6}烷基，L为任选地并且独立地被多达3例R^{5a}取代的C_{1-6}烷基，并且环R^Y为单环或二环4至10元杂环或单环或二环5至10元杂芳基环；其中所述4至10元杂环或5至10元杂芳基环任选地含有多达3个独立地选自N、O或S的另外杂原子，并且任选地且独立地被多达3例R^{5b}取代。

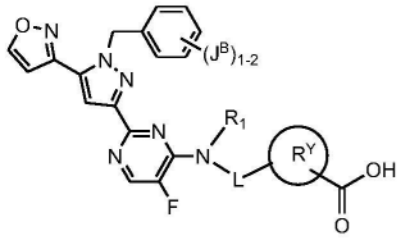
[0401] 本发明还涉及具有式IXa或IXb或式Xa或Xb中的一个所绘示的结构的式VIIIa或式VIIIb化合物或其药学上可接受盐的一些实施方案：

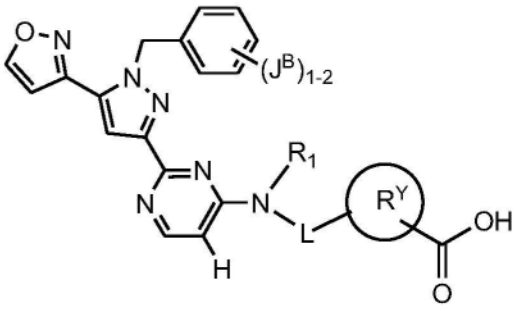




式 IXa 式 IXb

[0402]

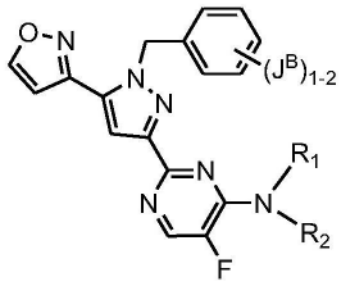
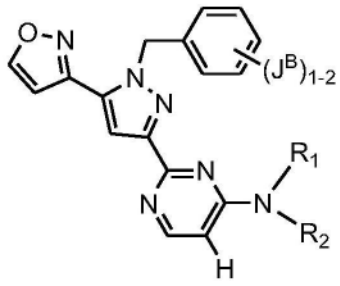




式 Xa 式 Xb

[0403] 其中在式IXa或式IXb中，连接基L进一步任选地且独立地被多达2例R^{5a}取代；并且在式Xa或式Xb中，环R^Y进一步任选地且独立地被多达2例R^{5b}取代。

[0404] 本发明还涉及具有式XIa或式XIb中所绘示的结构的式IIIa或式IIIb化合物或其药学上可接受盐的一些实施方案：

[0405]  

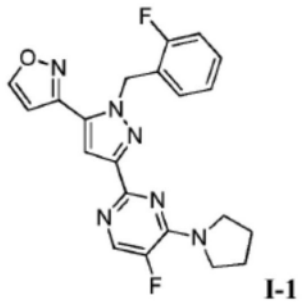
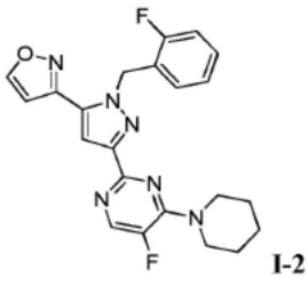
式 XIa 式 XIb

[0406] 其中J^B为卤素，R^1为氢或C_{1-6}烷基；并且R^2为任选地且独立地被多达3例R^{5a}取代的C_{1-6}烷基。

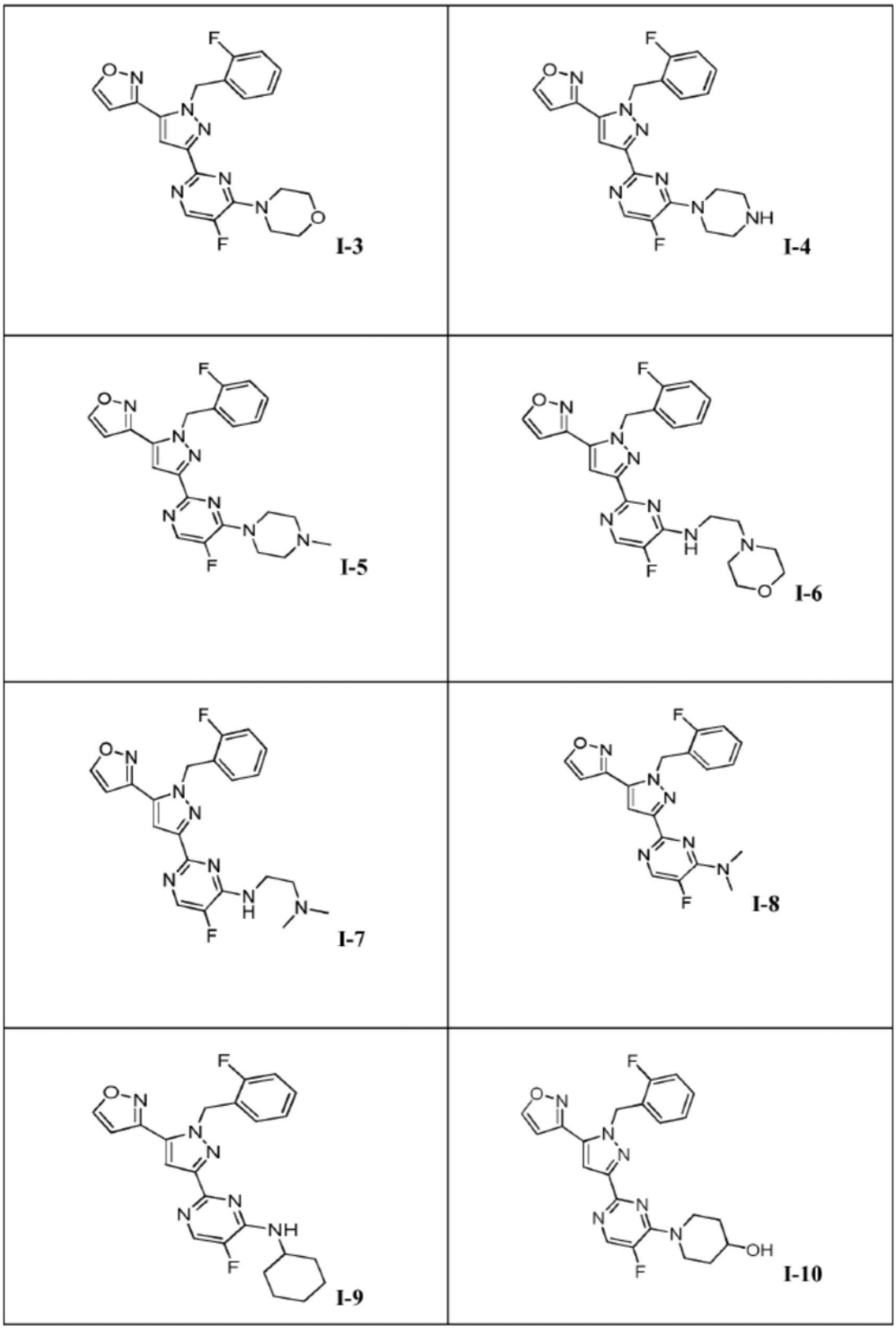
[0407] 在一些实施方案中，式I化合物选自表1A、表1B、表1C以及表1D中所列出的那些。

[0408] 表1A

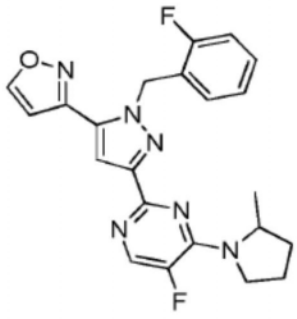
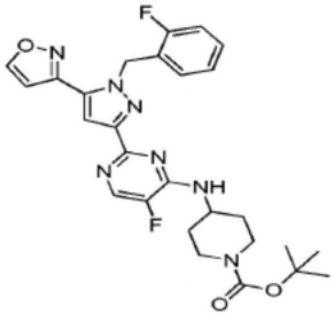
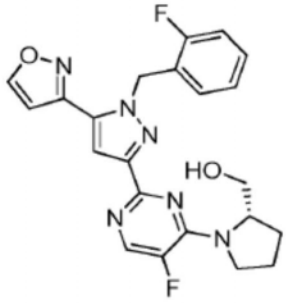
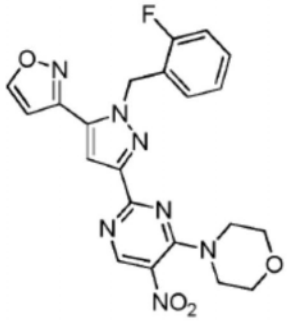
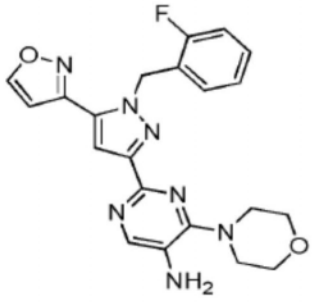
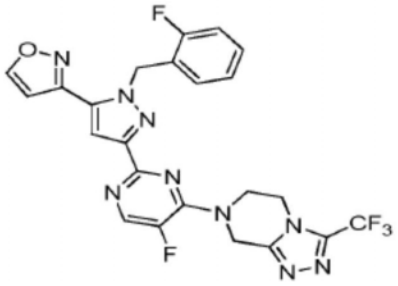
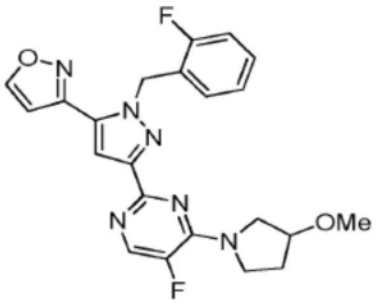
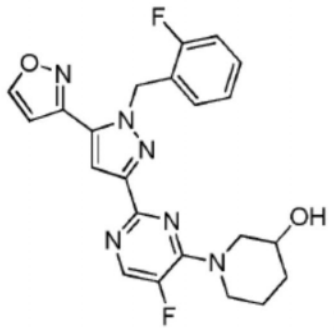
[0409]

 I-1	 I-2

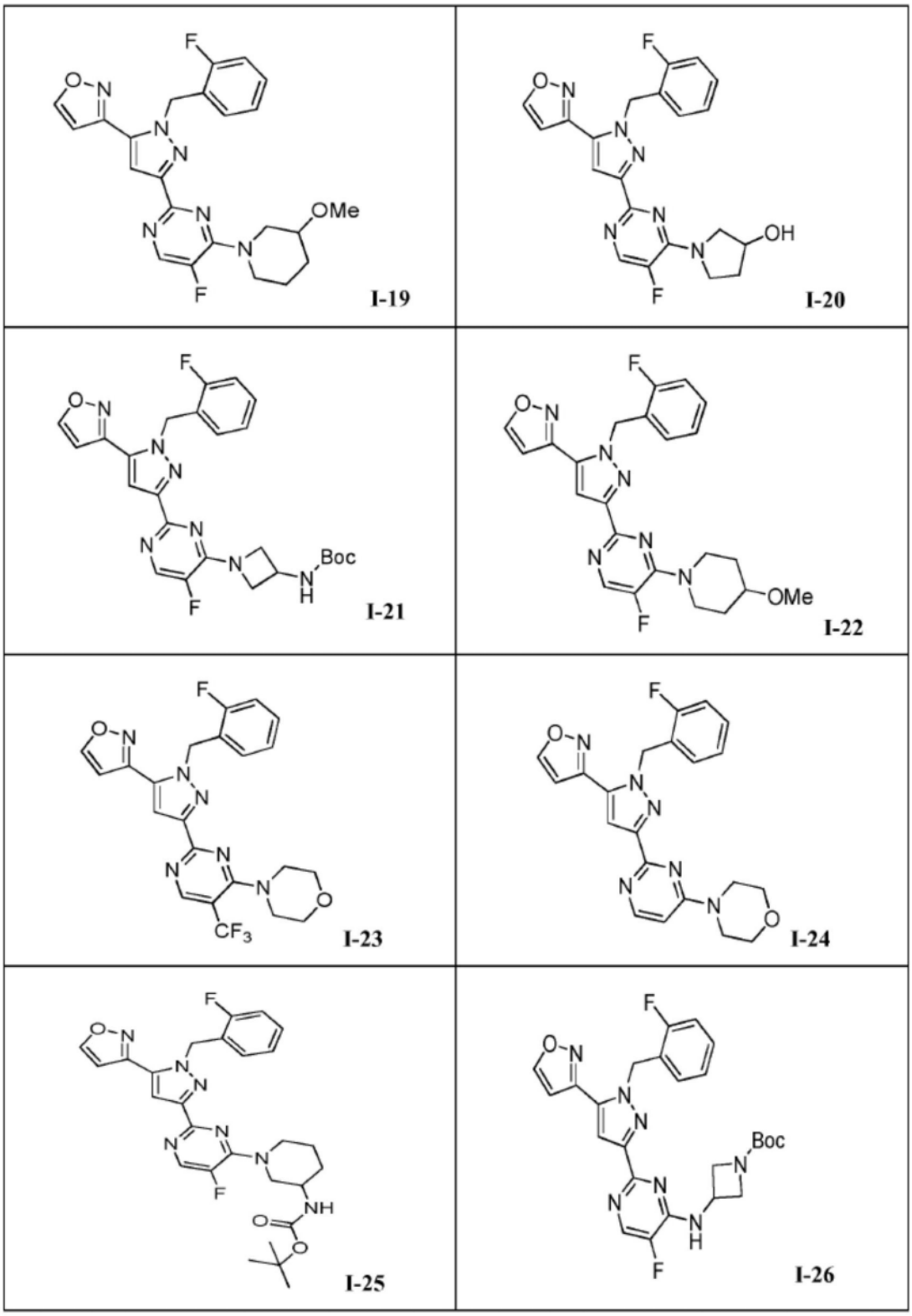
[0410]



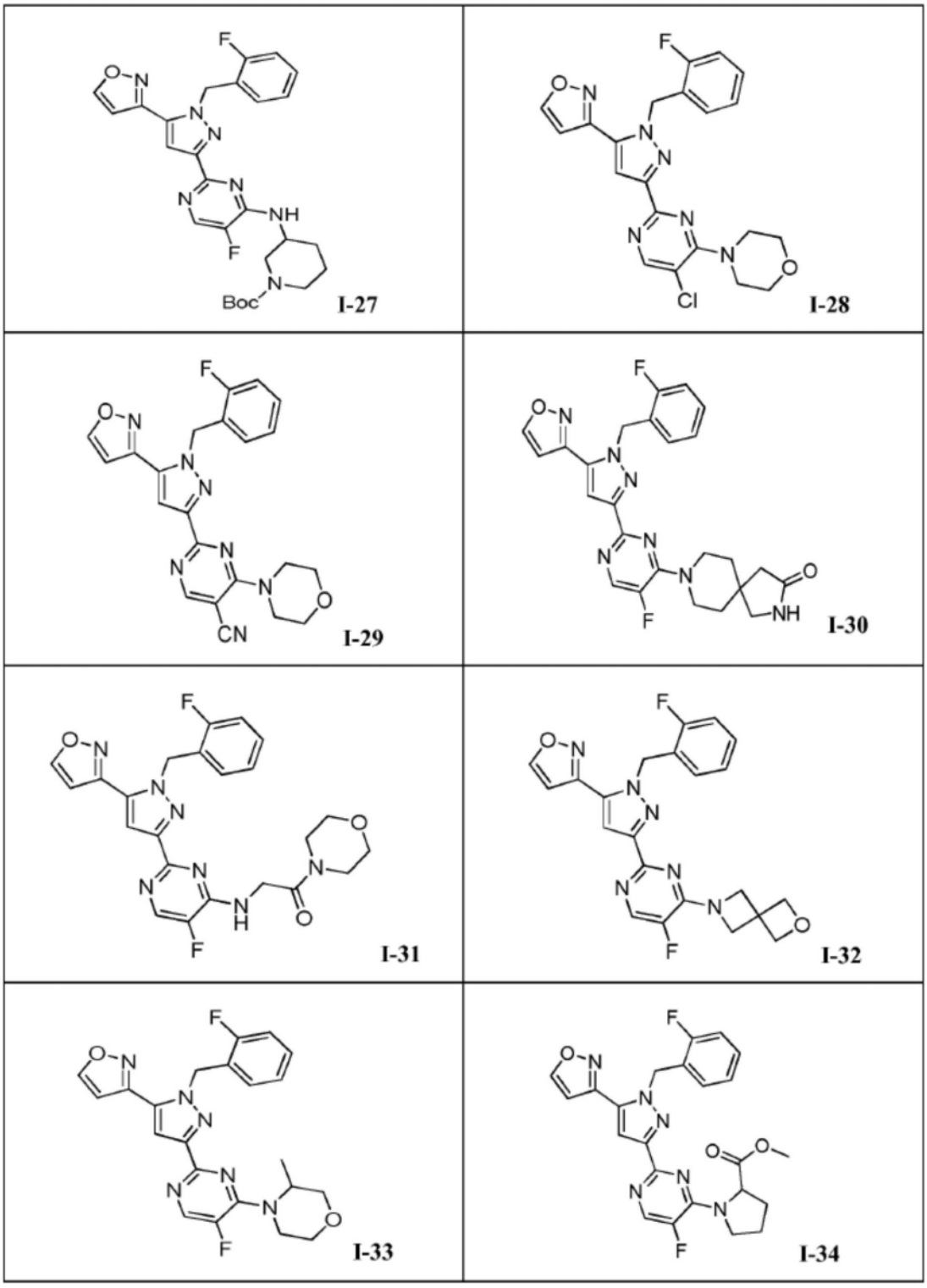
[0411]

 I-11	 I-12
 I-13	 I-14
 I-15	 I-16
 I-17	 I-18

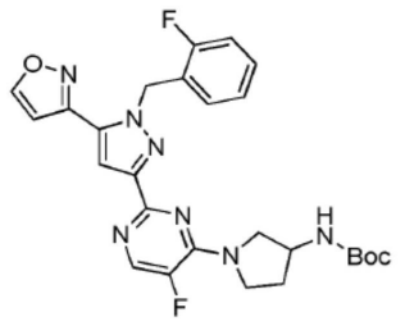
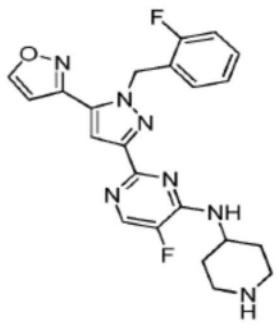
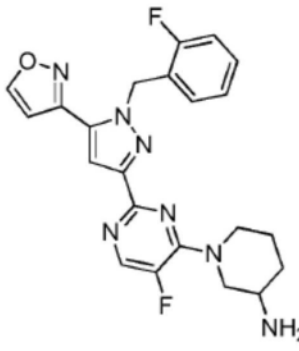
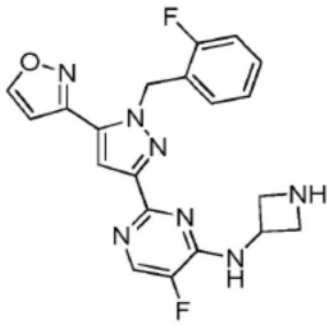
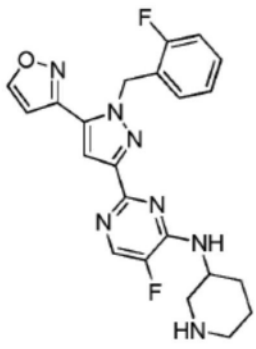
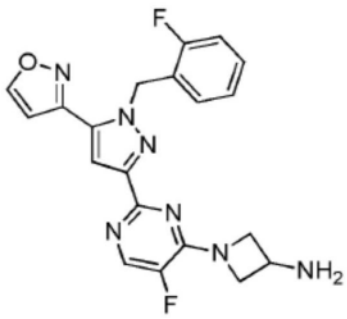
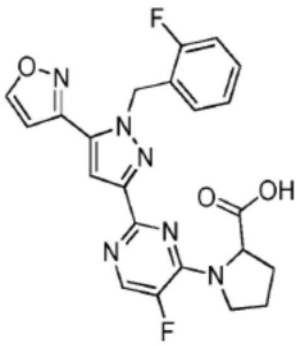
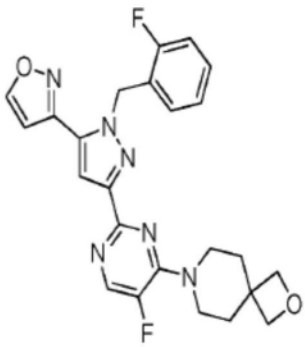
[0412]



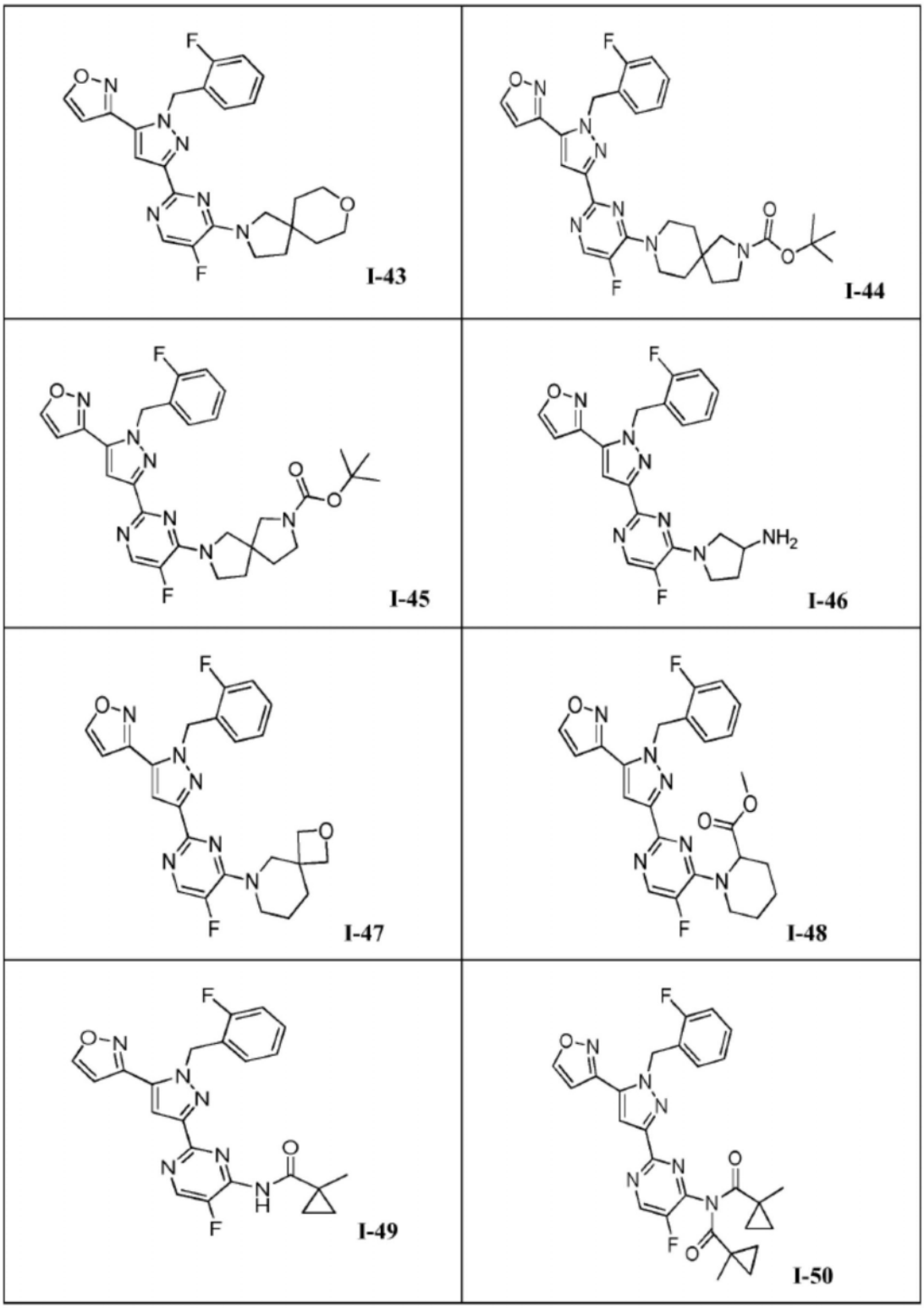
[0413]



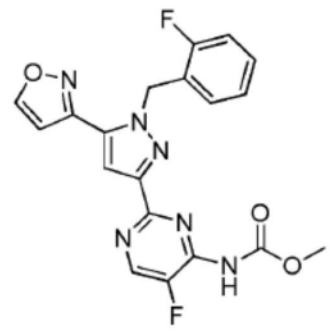
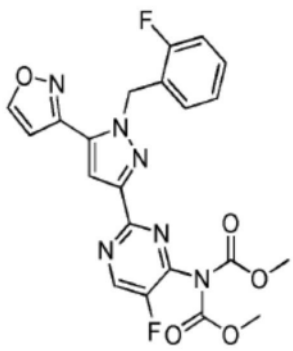
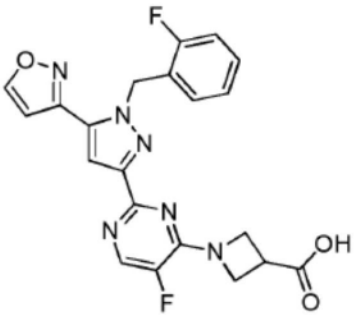
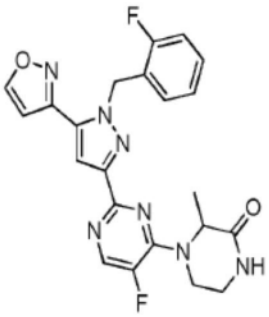
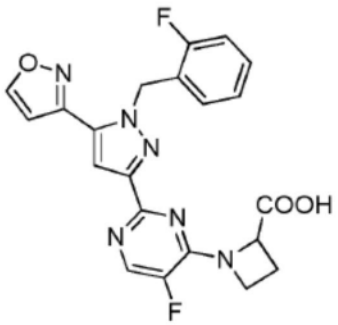
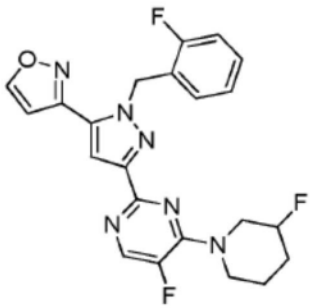
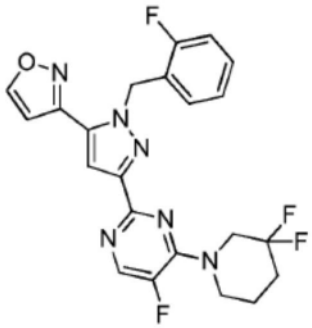
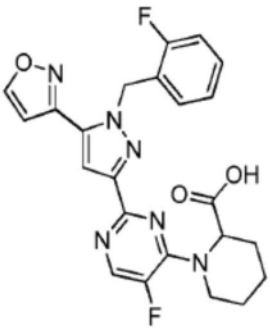
[0414]

 I-35	 I-36
 I-37	 I-38
 I-39	 I-40
 I-41	 I-42

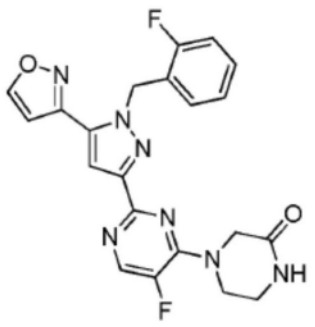
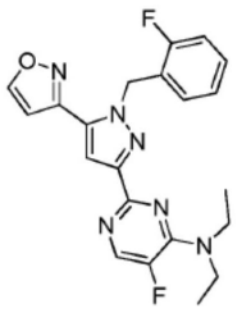
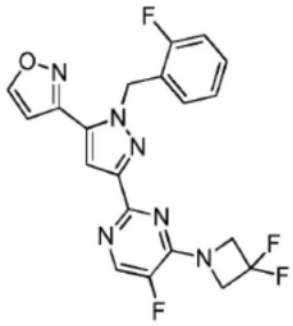
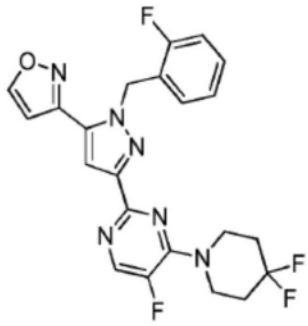
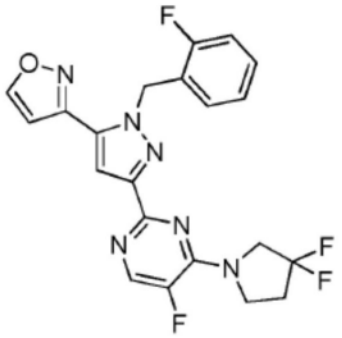
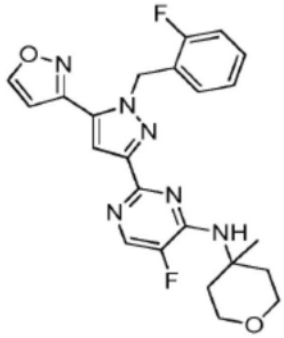
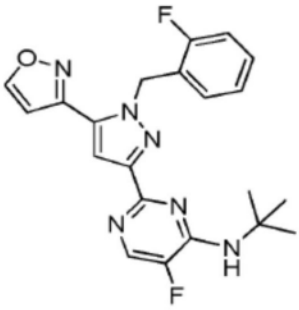
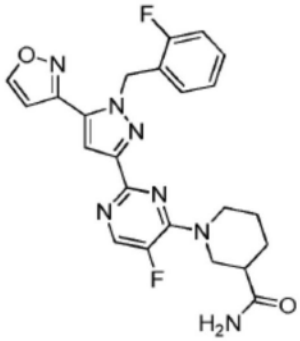
[0415]



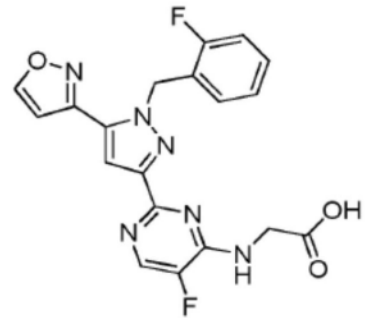
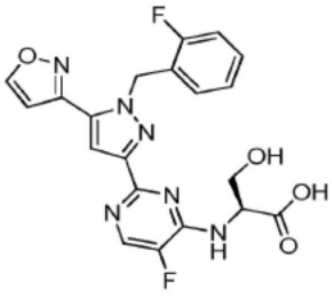
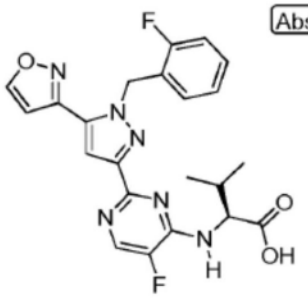
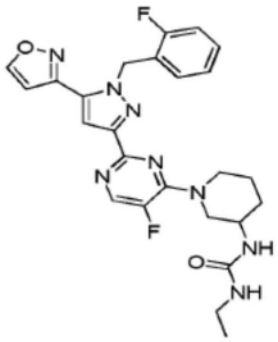
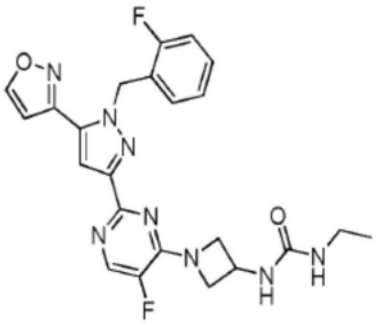
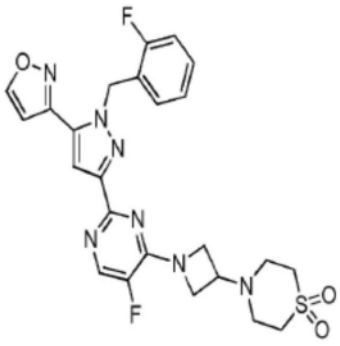
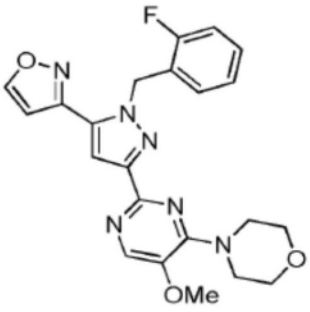
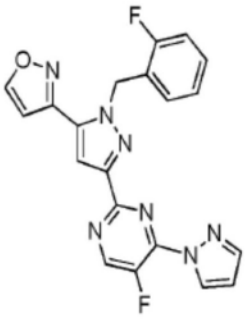
[0416]

 I-51	 I-52
 I-53	 I-54
 I-55	 I-56
 I-57	 I-58

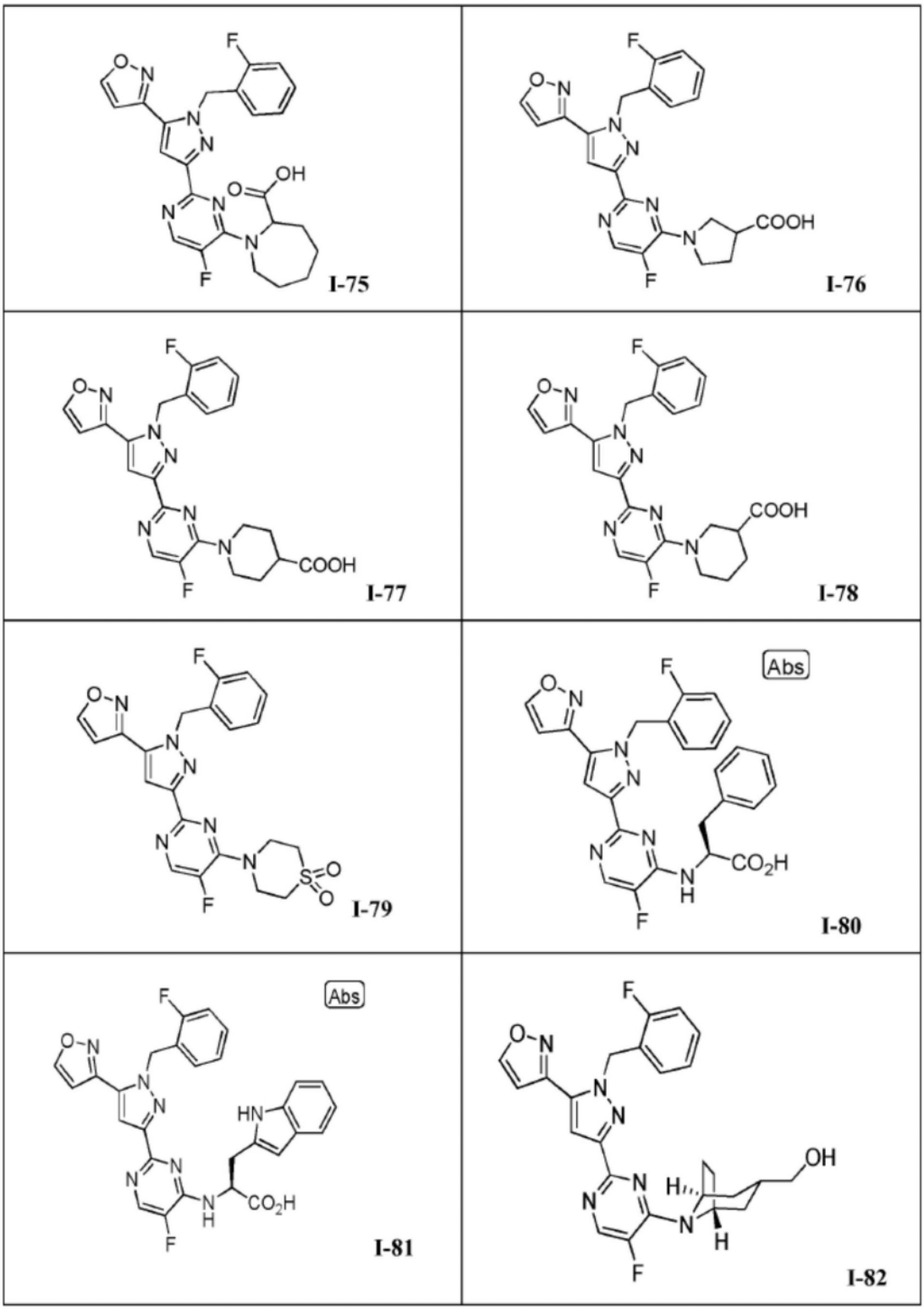
[0417]

 I-59	 I-60
 I-61	 I-62
 I-63	 I-64
 I-65	 I-66

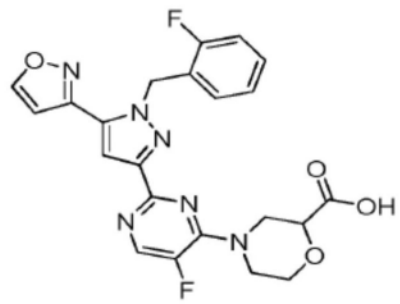
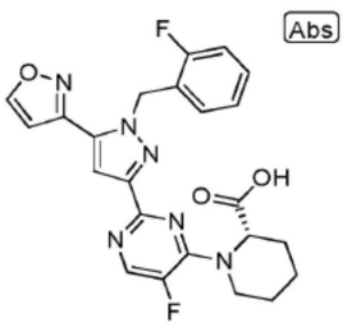
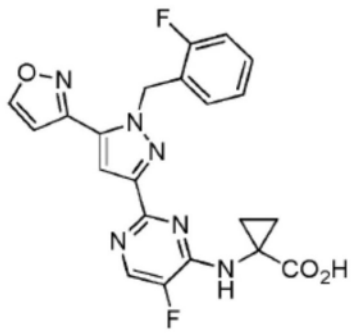
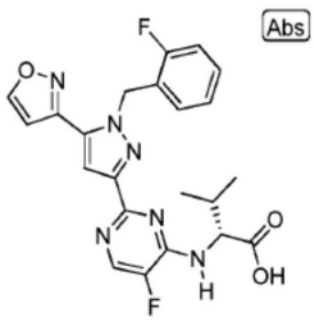
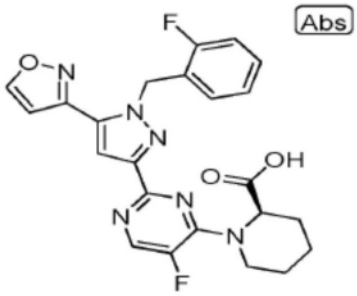
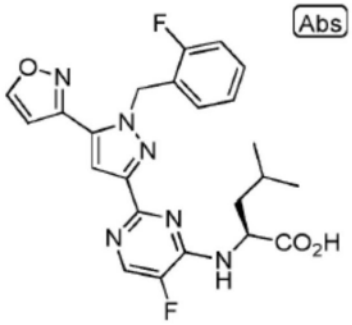
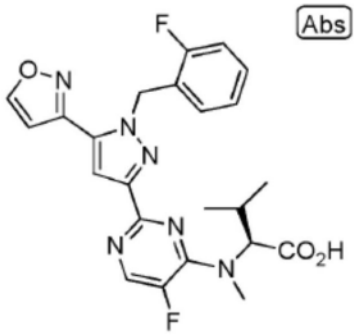
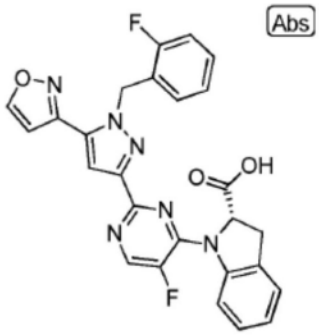
[0418]

 I-67	 I-68
 I-69	 I-70
 I-71	 I-72
 I-73	 I-74

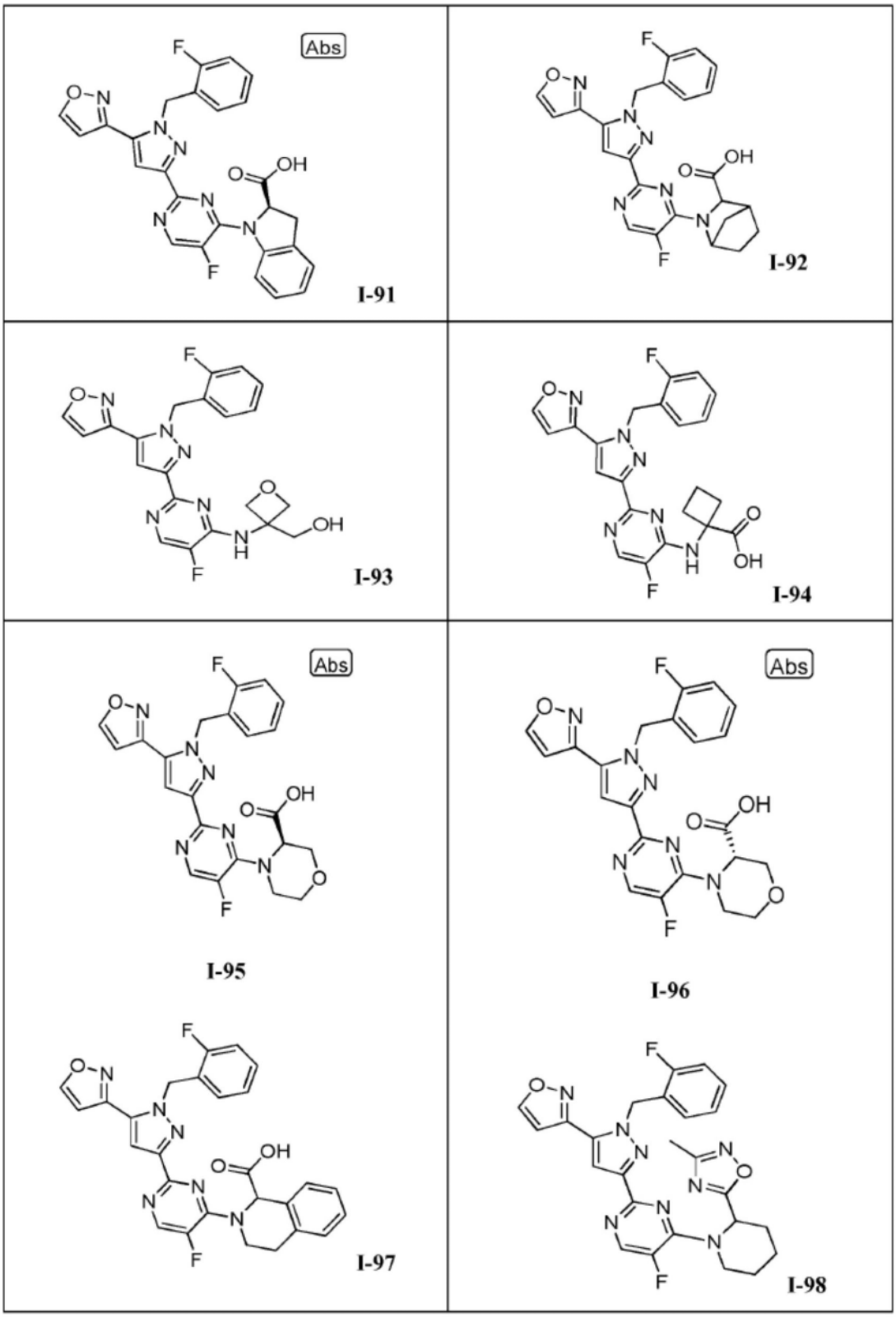
[0419]



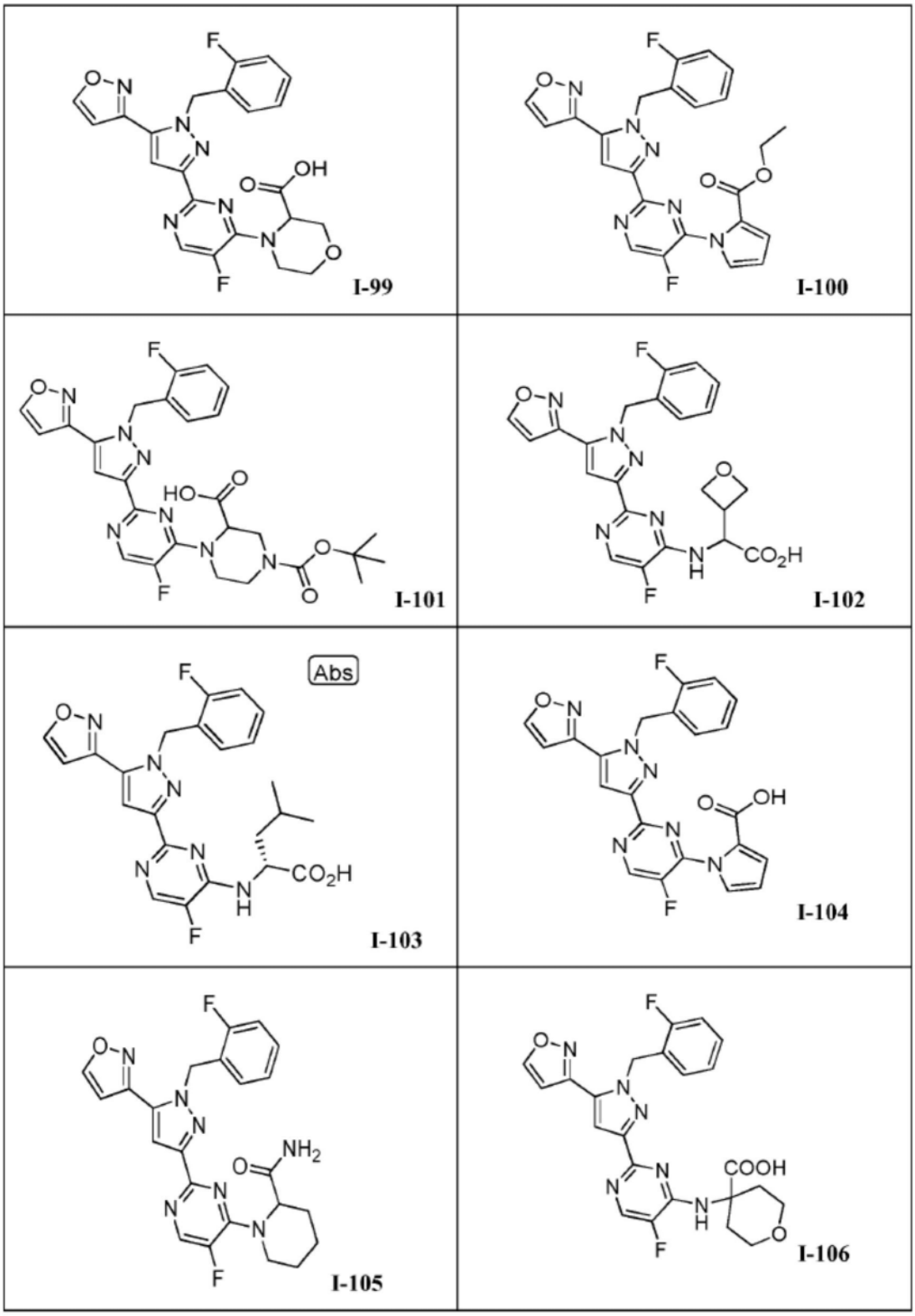
[0420]

 I-83	 I-84
 I-85	 I-86
 I-87	 I-88
 I-89	 I-90

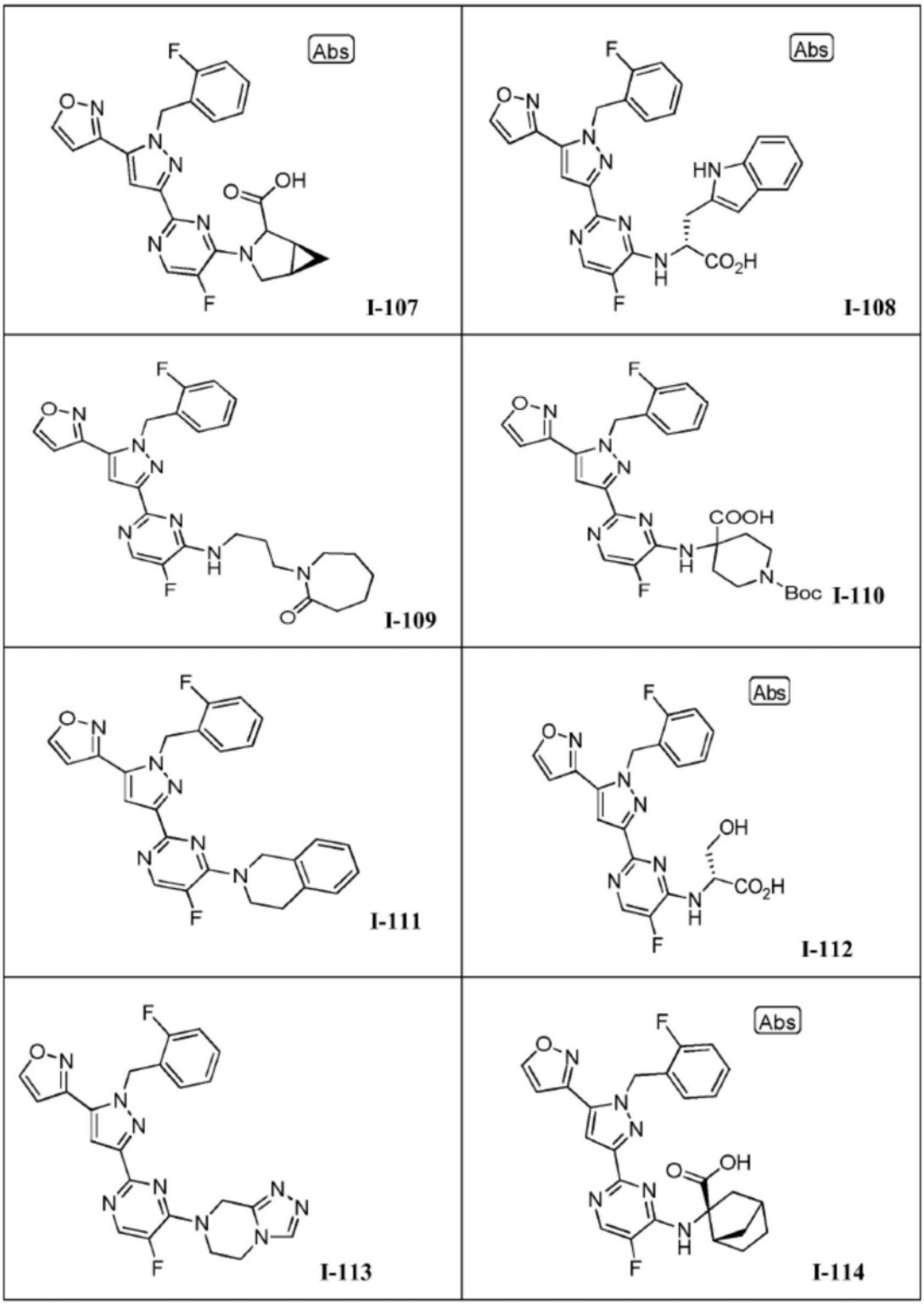
[0421]



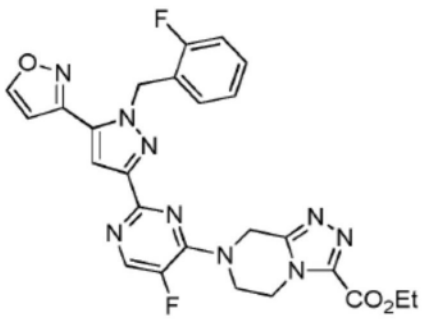
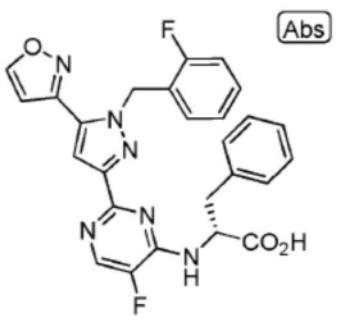
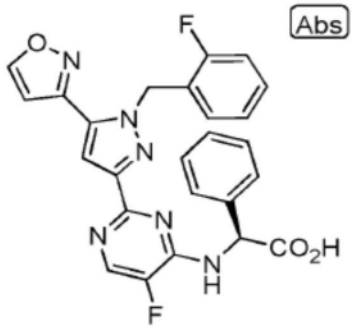
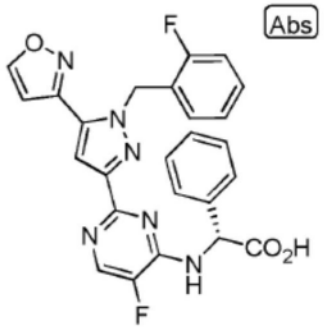
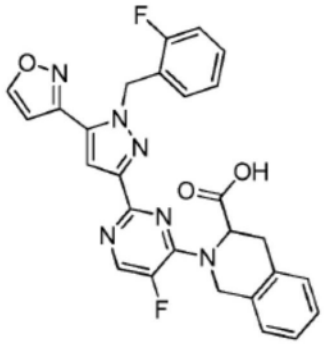
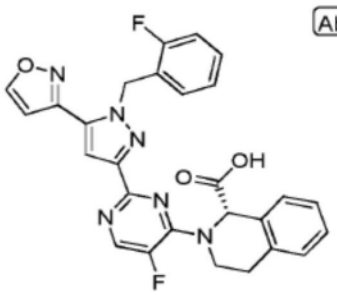
[0422]



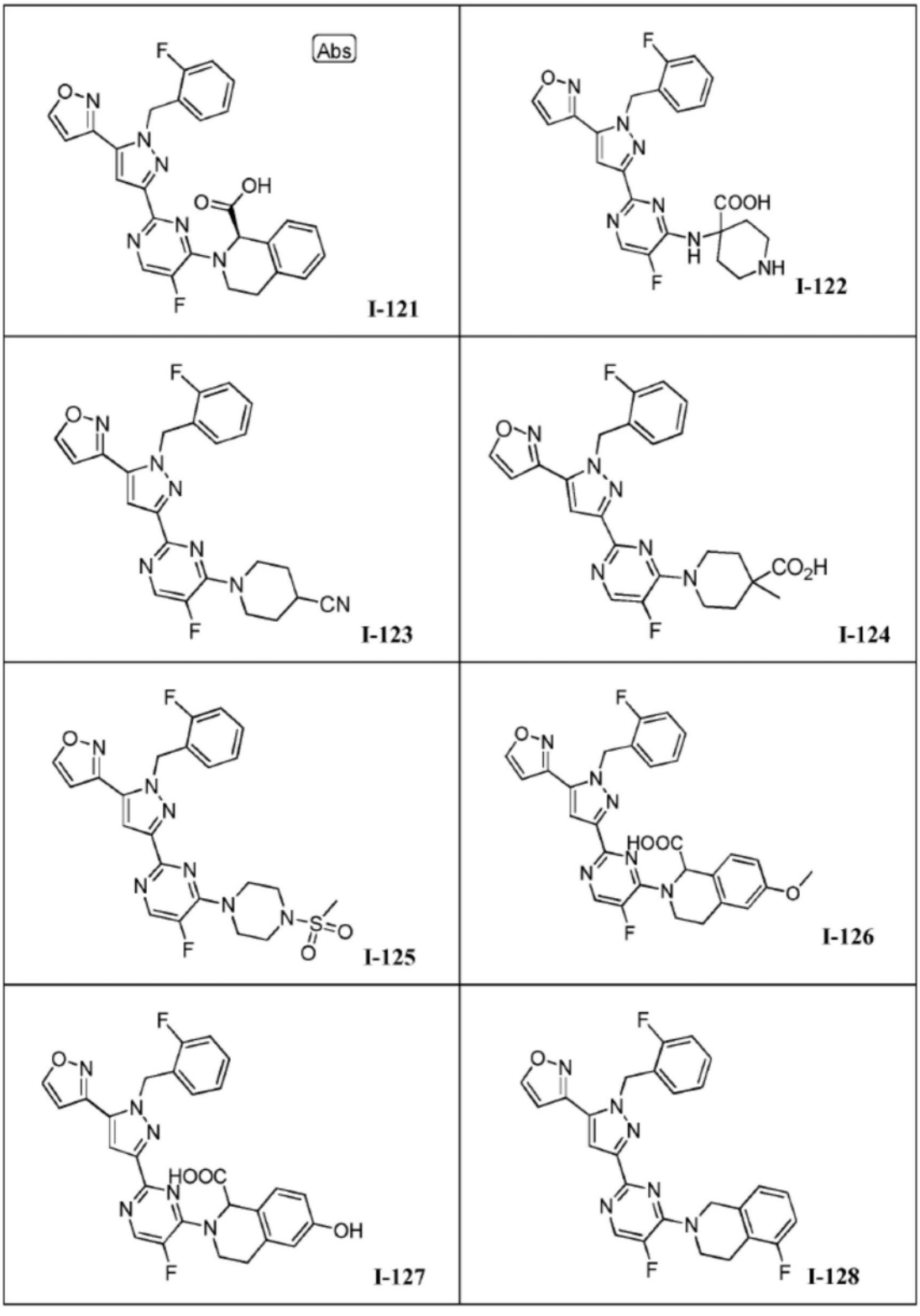
[0423]


Abs
I-107
Abs
I-108
I-109
COOH
Boc
I-110
I-111
Abs
I-112
I-113
Abs
I-114

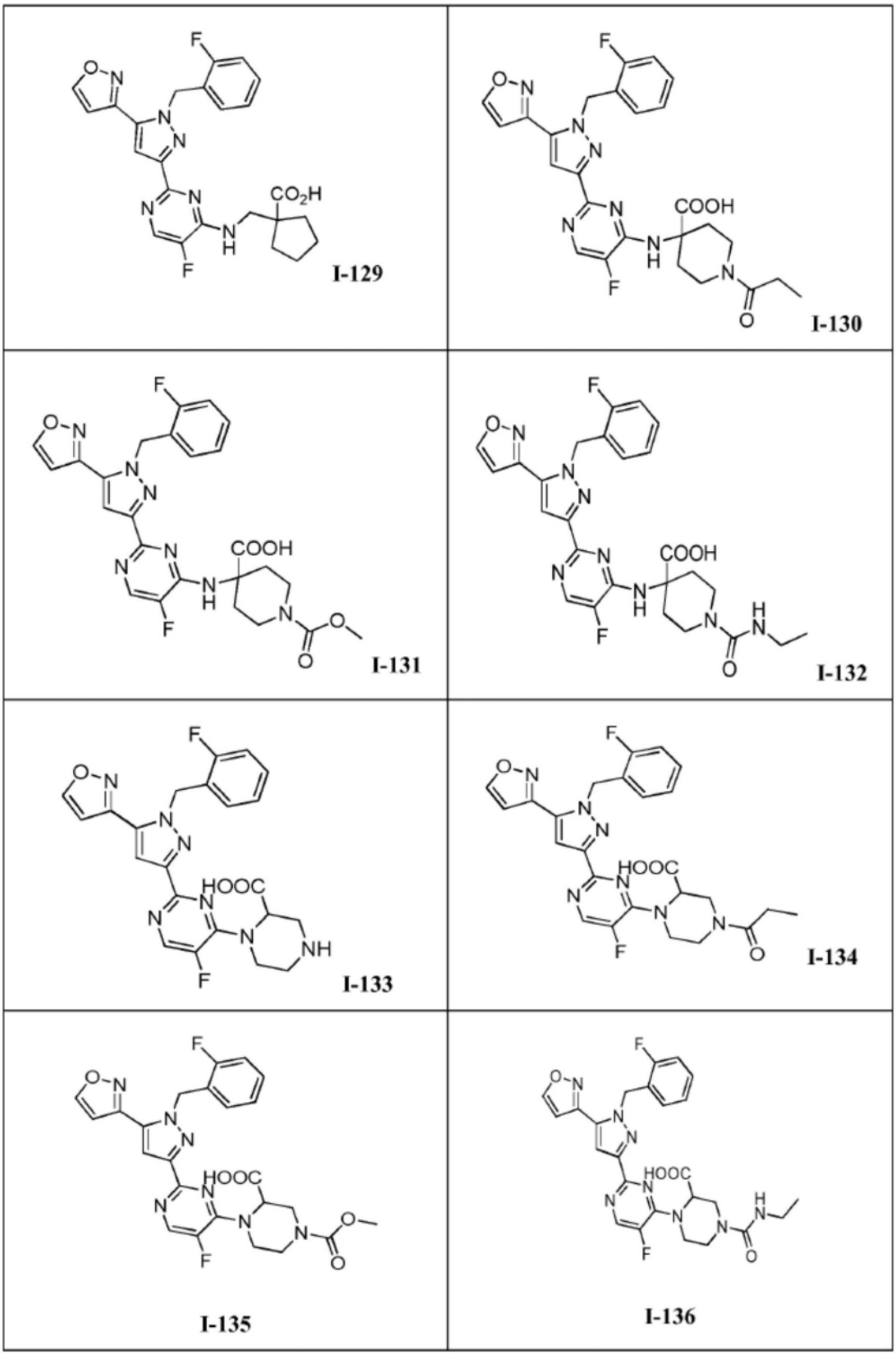
[0424]

 I-115	 I-116
 I-117	 I-118
 I-119	 I-120

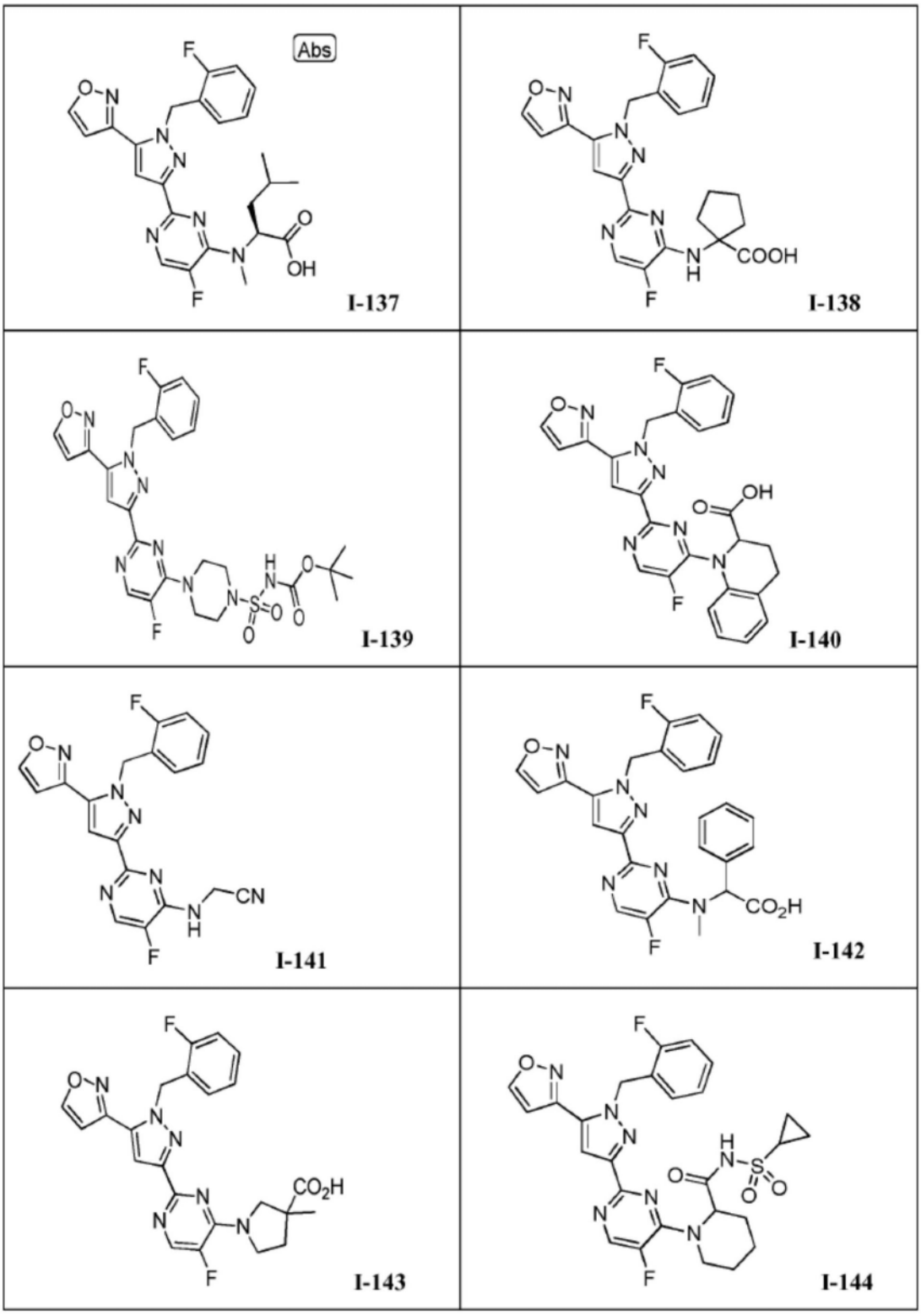
[0425]



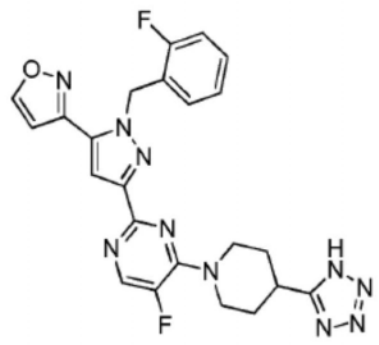
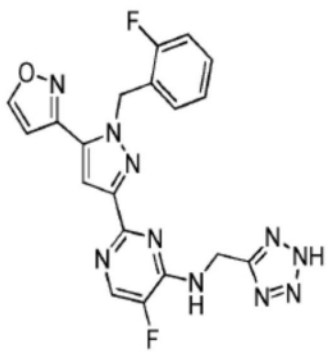
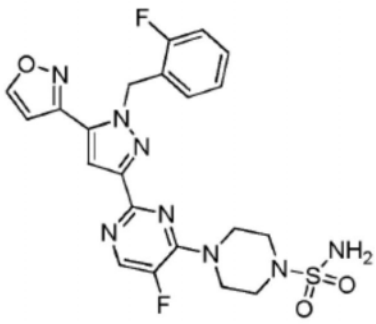
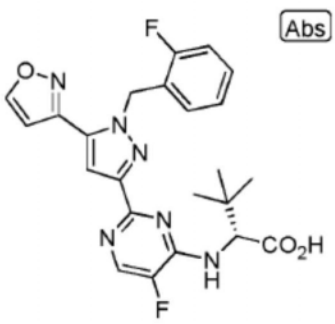
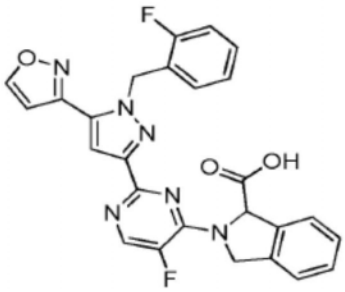
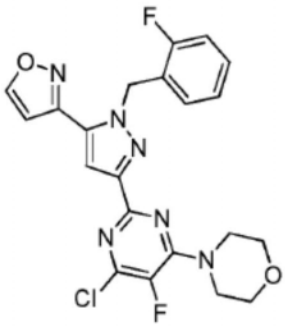
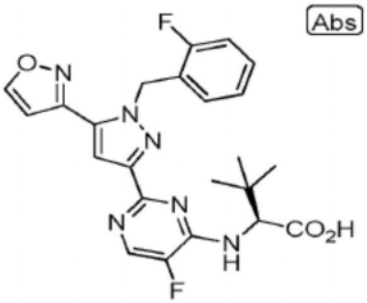
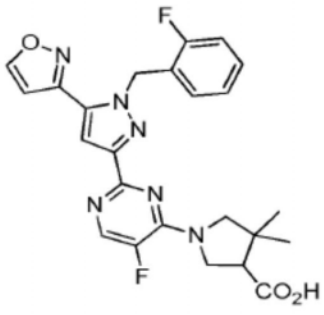
[0426]



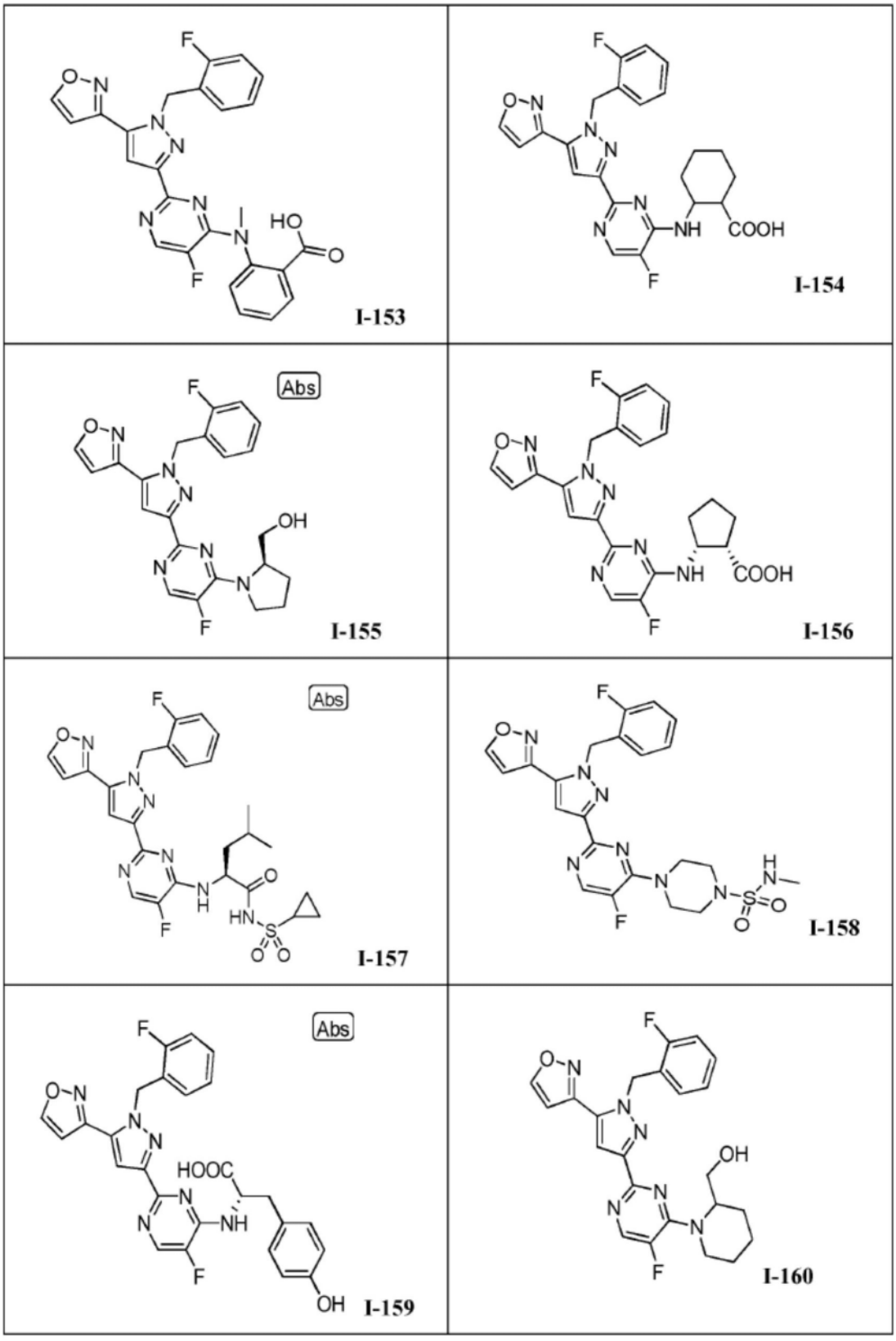
[0427]



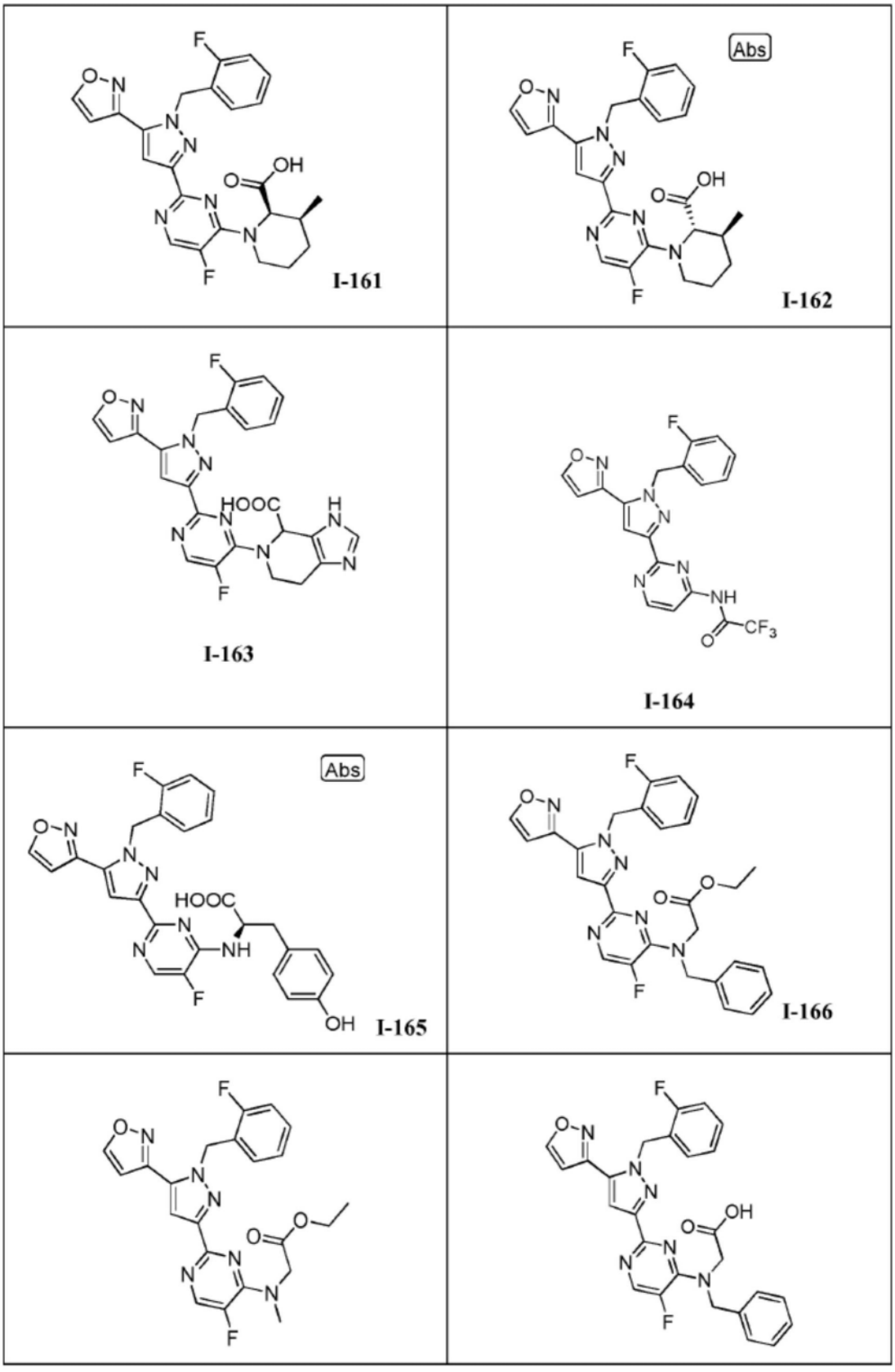
[0428]

 I-145	 I-146
 I-147	 I-148
 I-149	 I-150
 I-151	 I-152

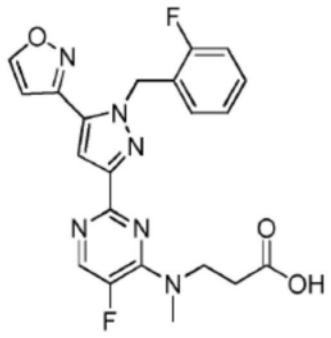
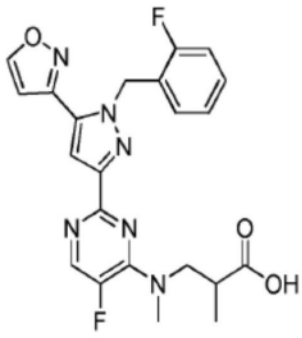
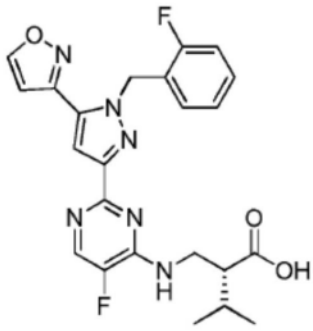
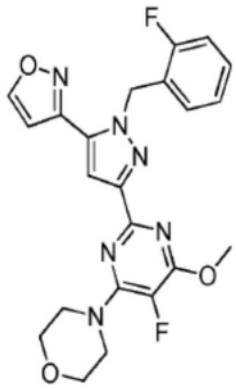
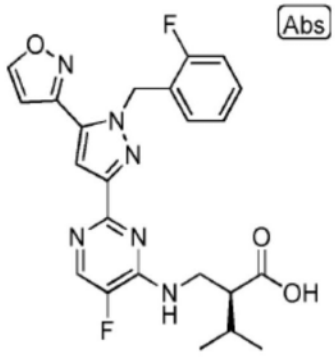
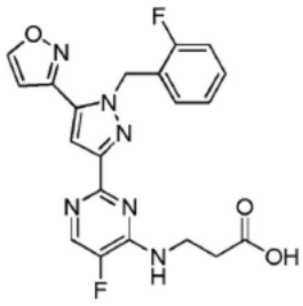
[0429]



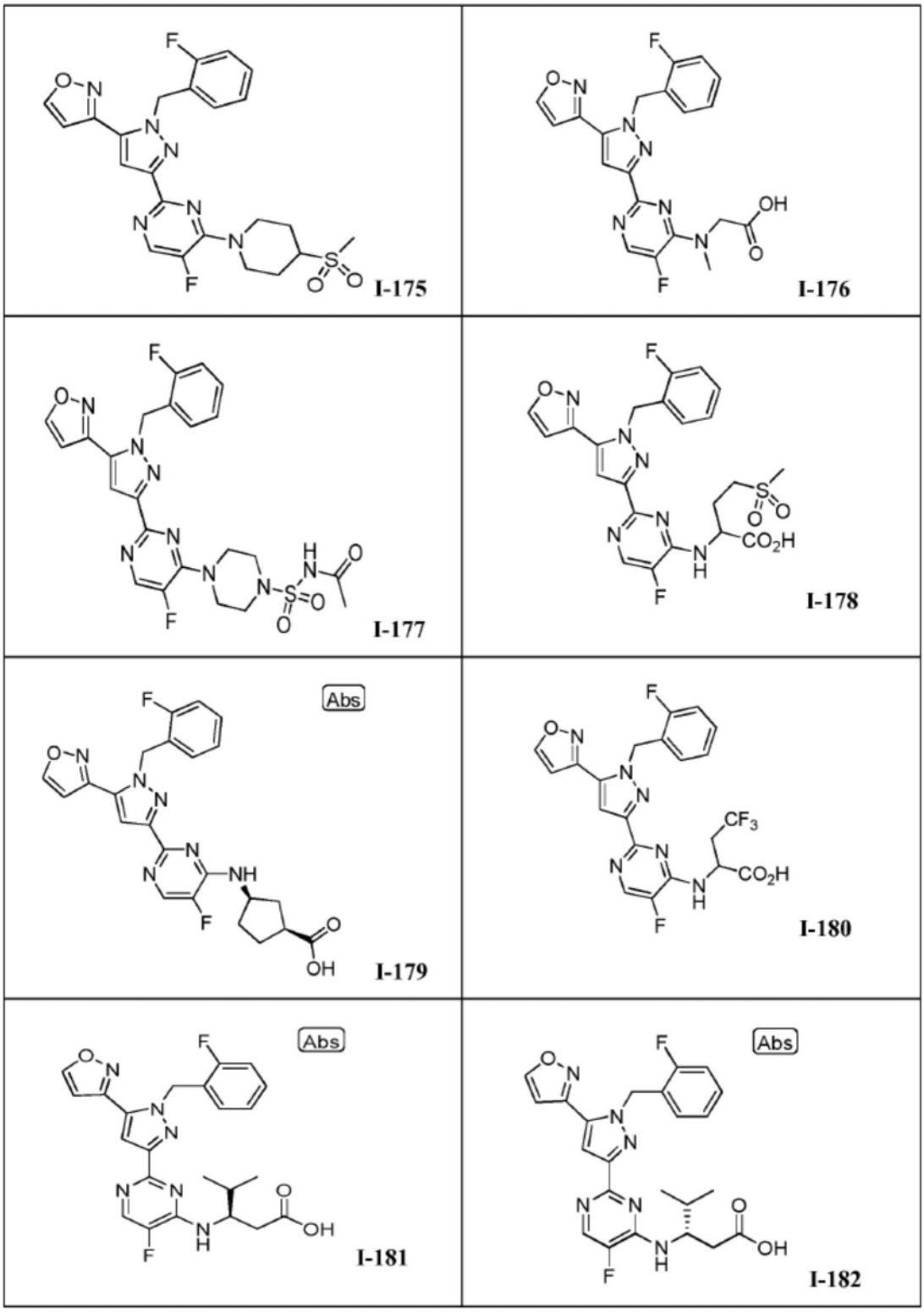
[0430]



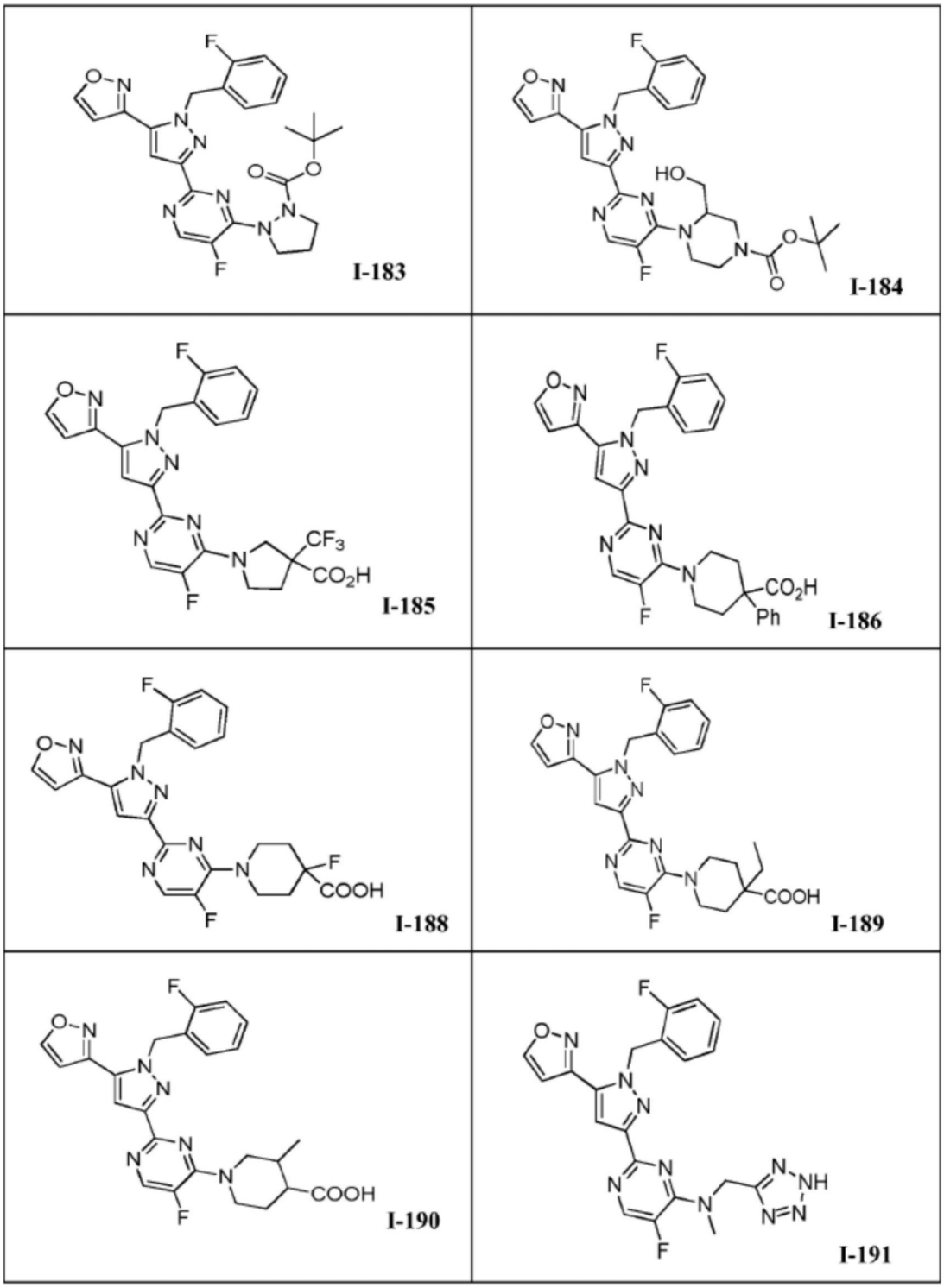
[0431]

I-167	I-168
 I-169	 I-170
 I-171	 I-172
 I-173	 I-174

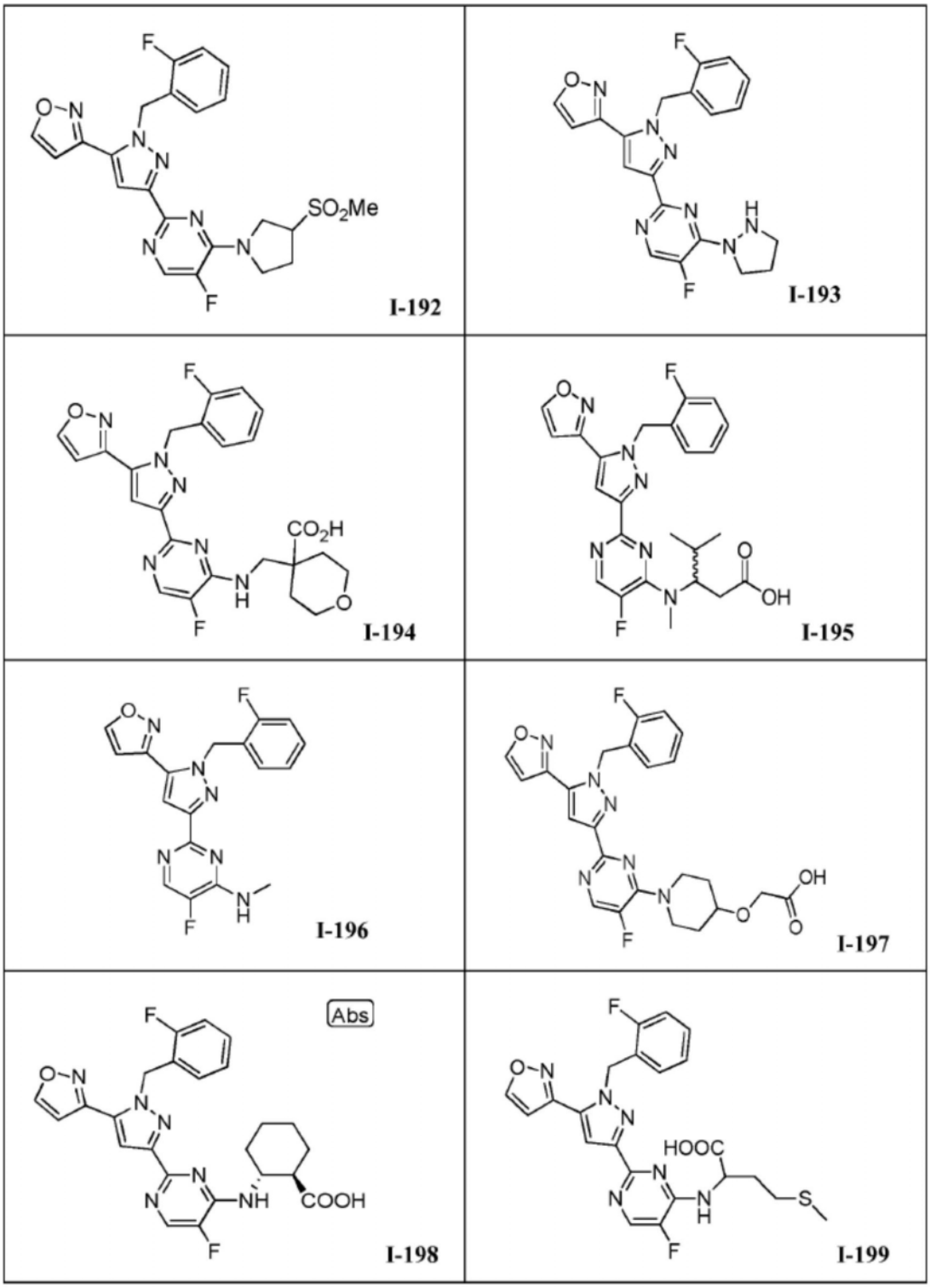
[0432]



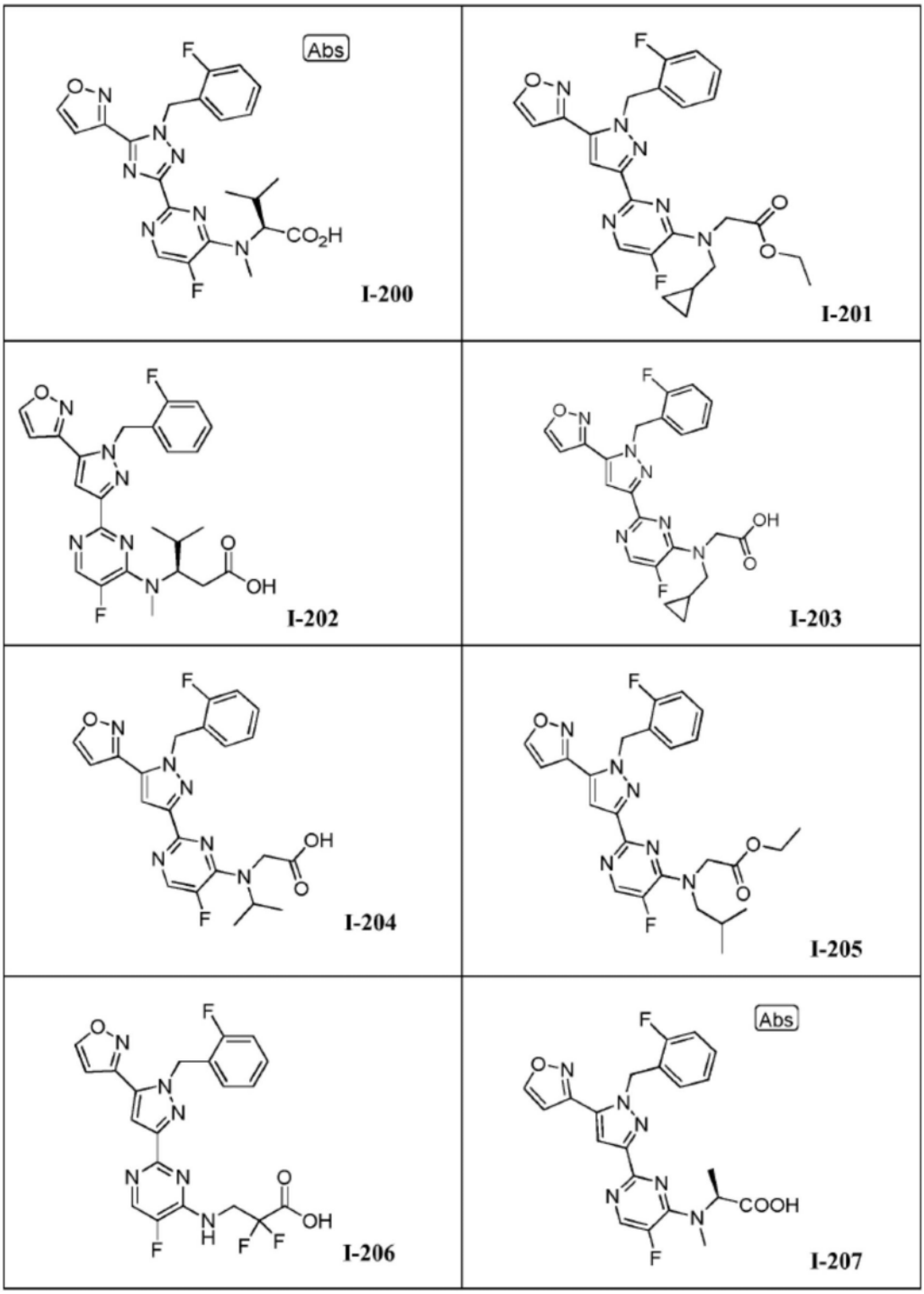
[0433]



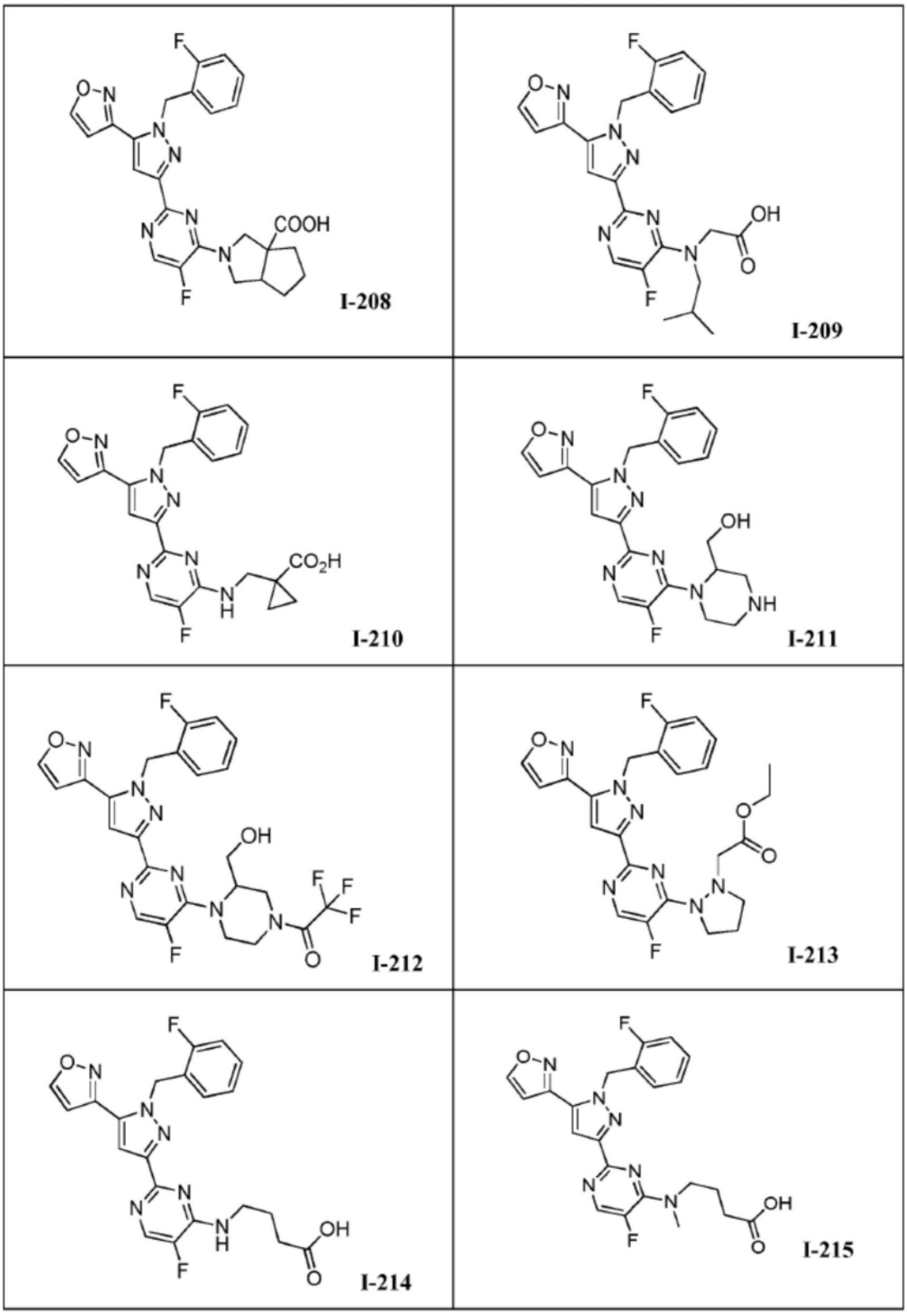
[0434]



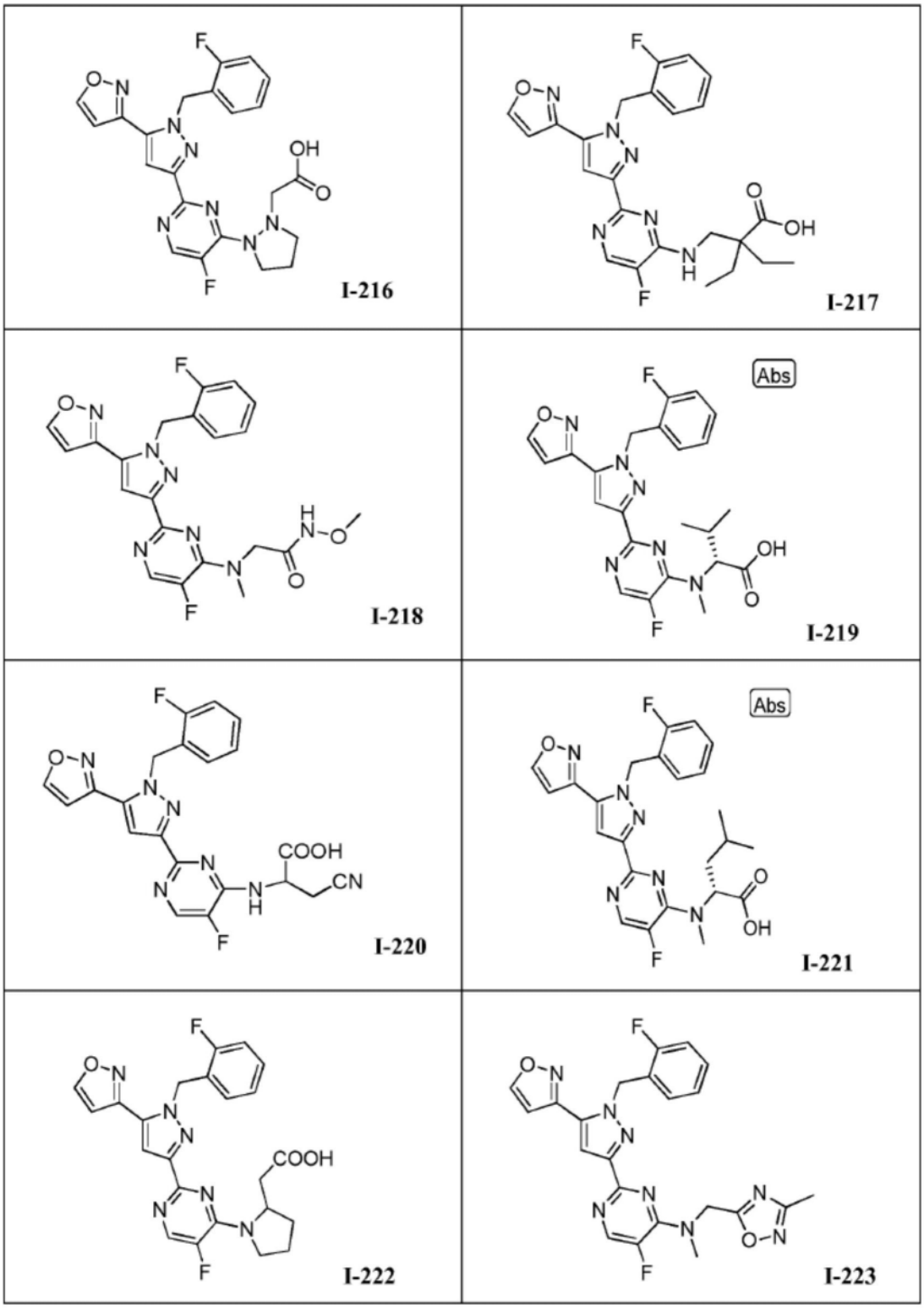
[0435]



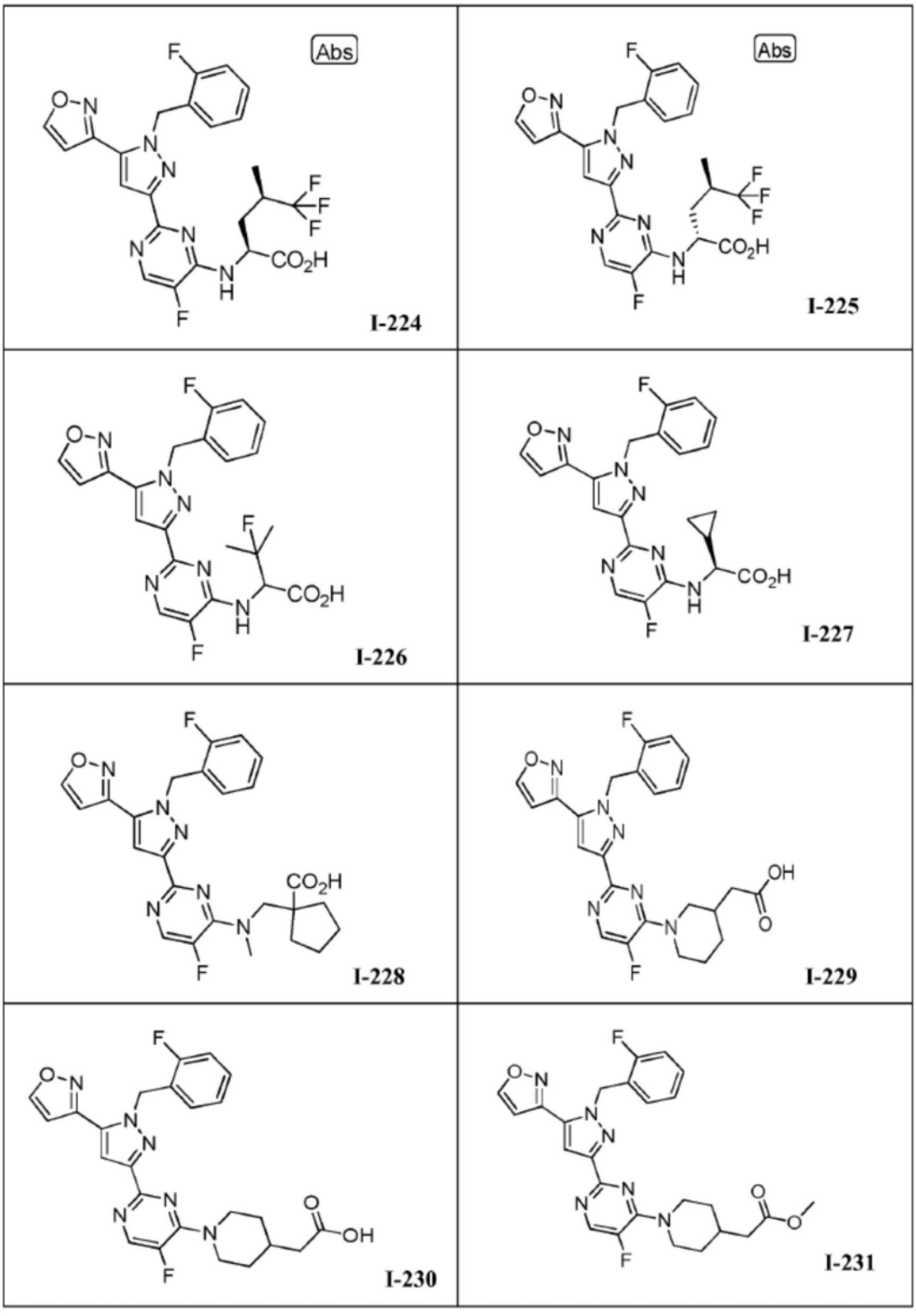
[0436]



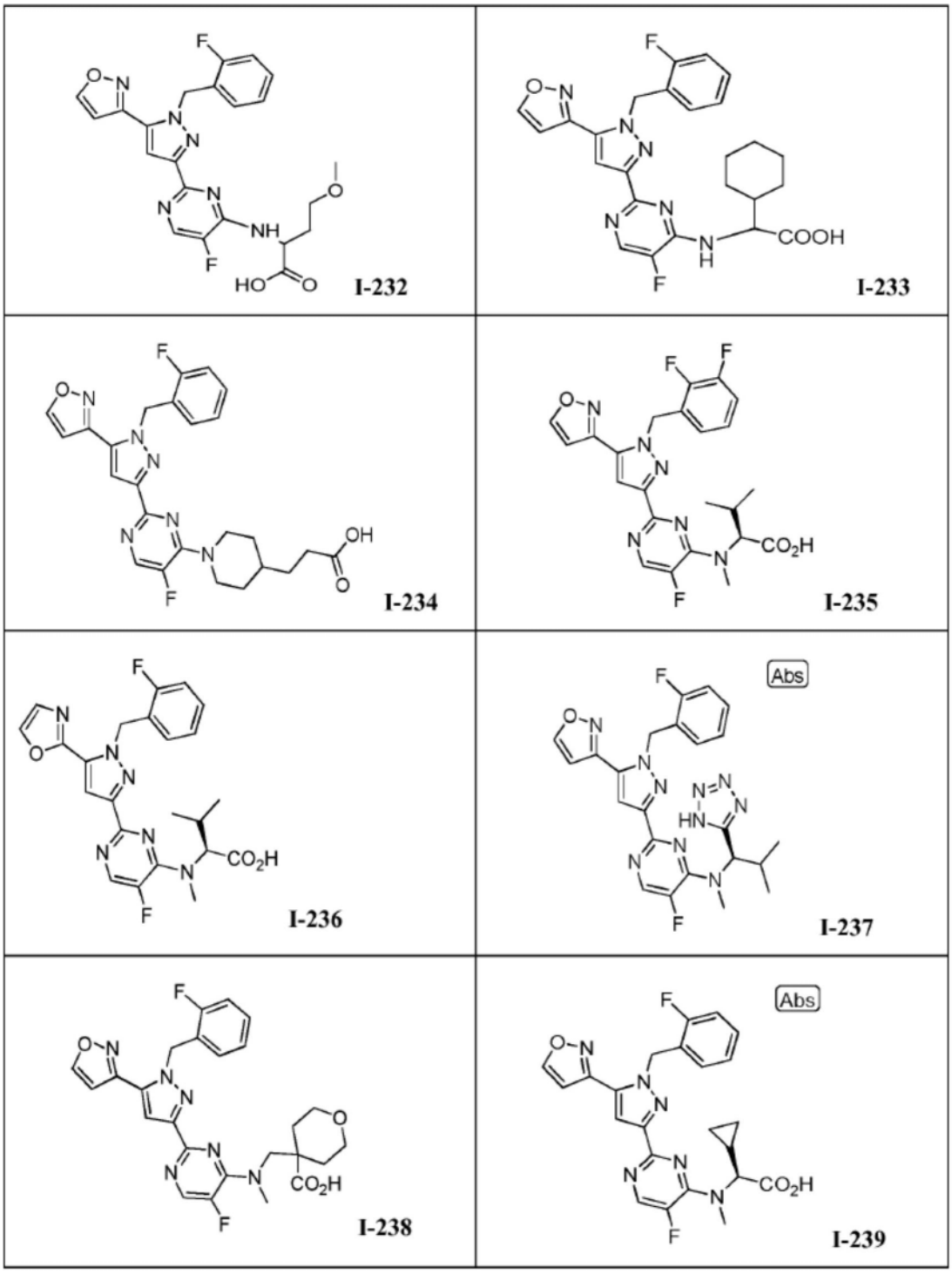
[0437]



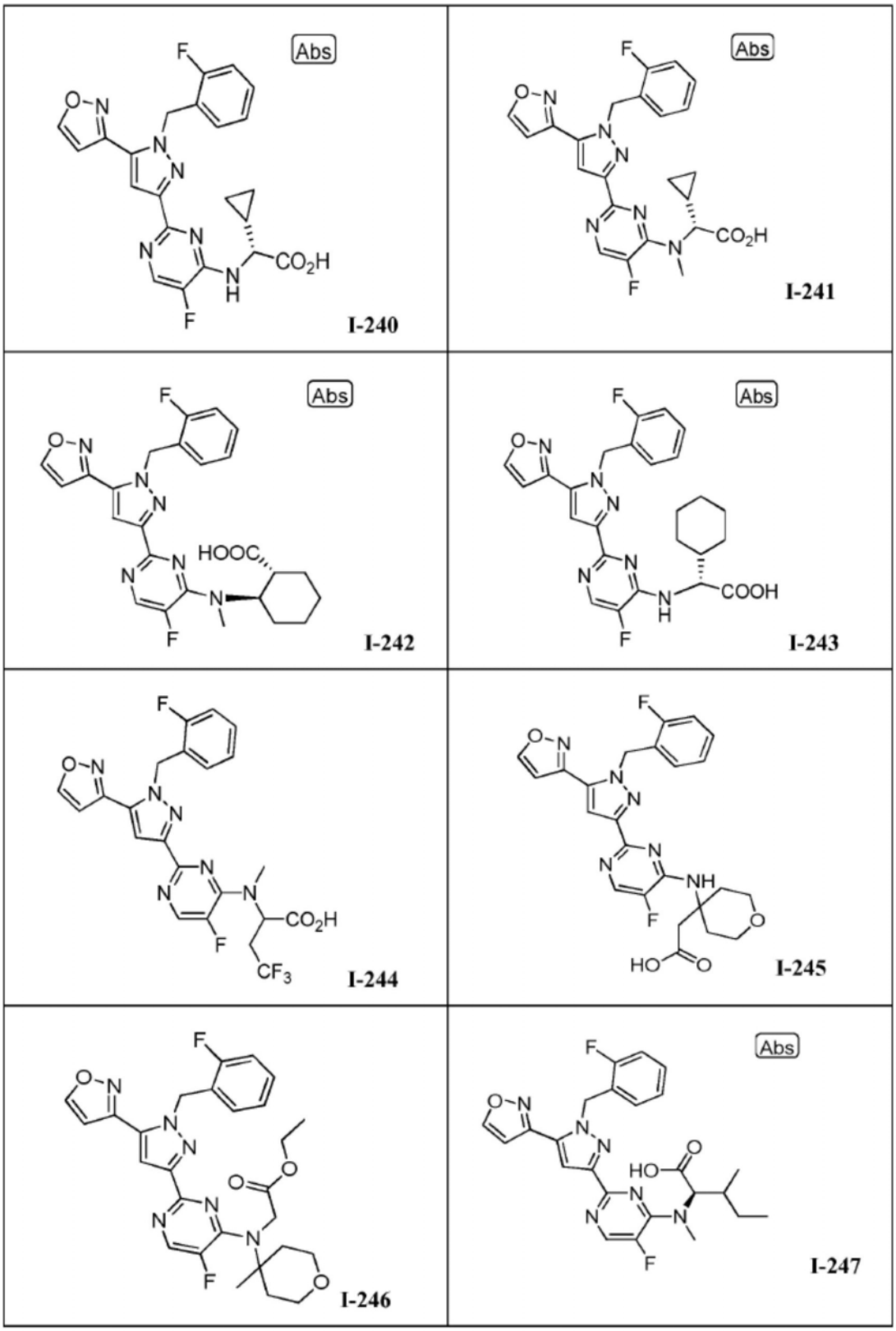
[0438]



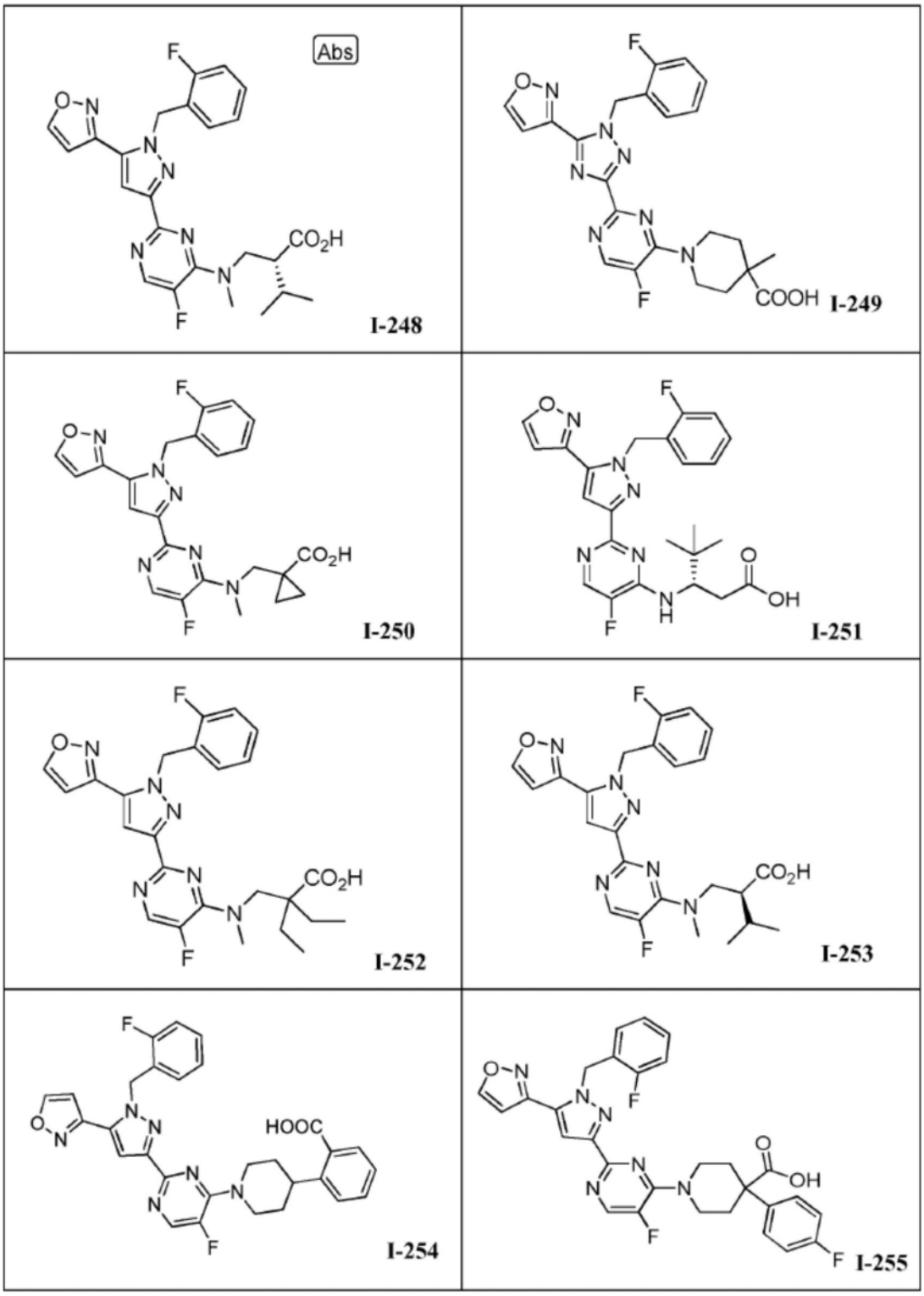
[0439]



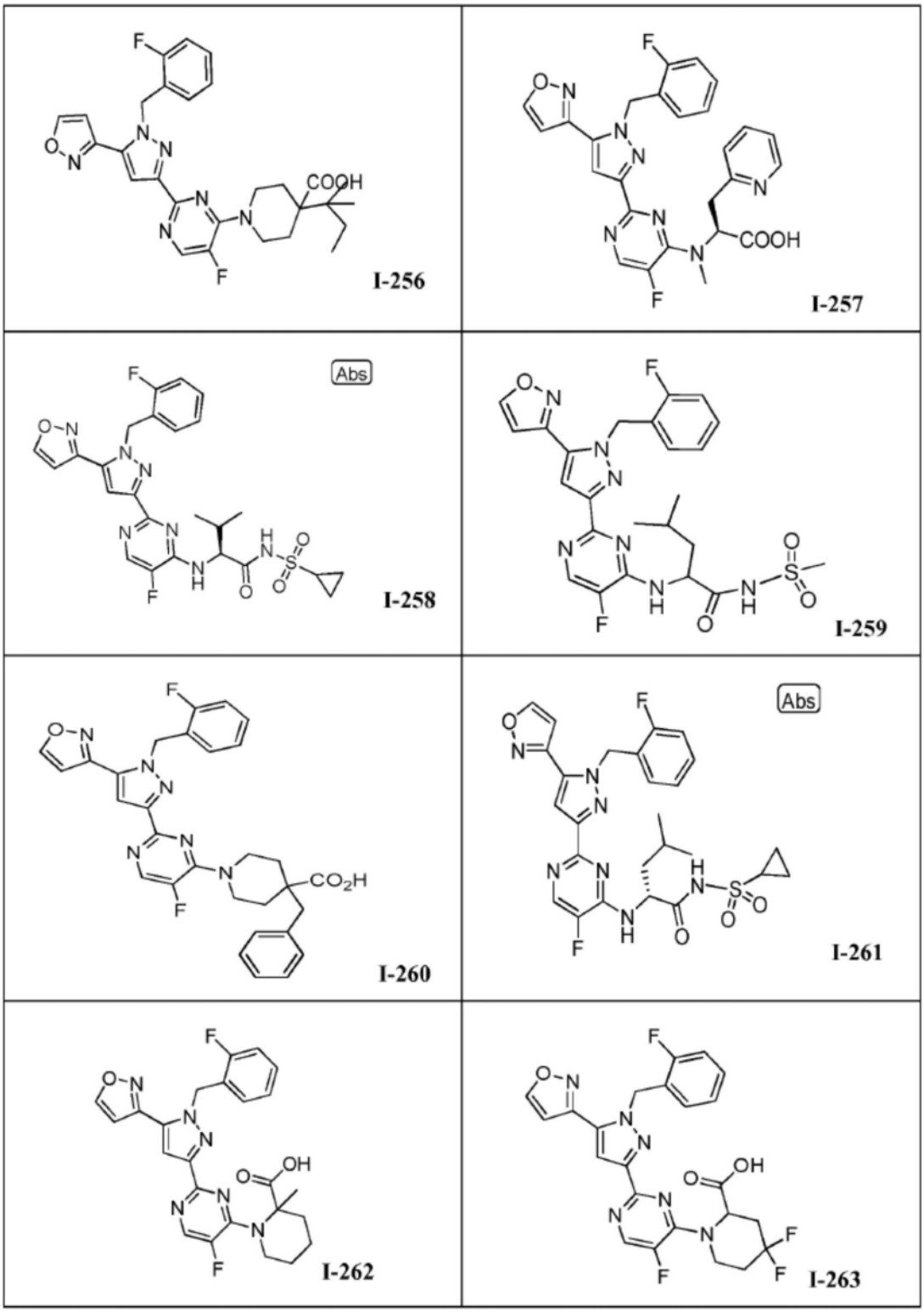
[0440]


Abs
I-240
Abs
I-241
Abs
I-242
Abs
I-243
I-244
I-245
Abs
I-246
Abs
I-247

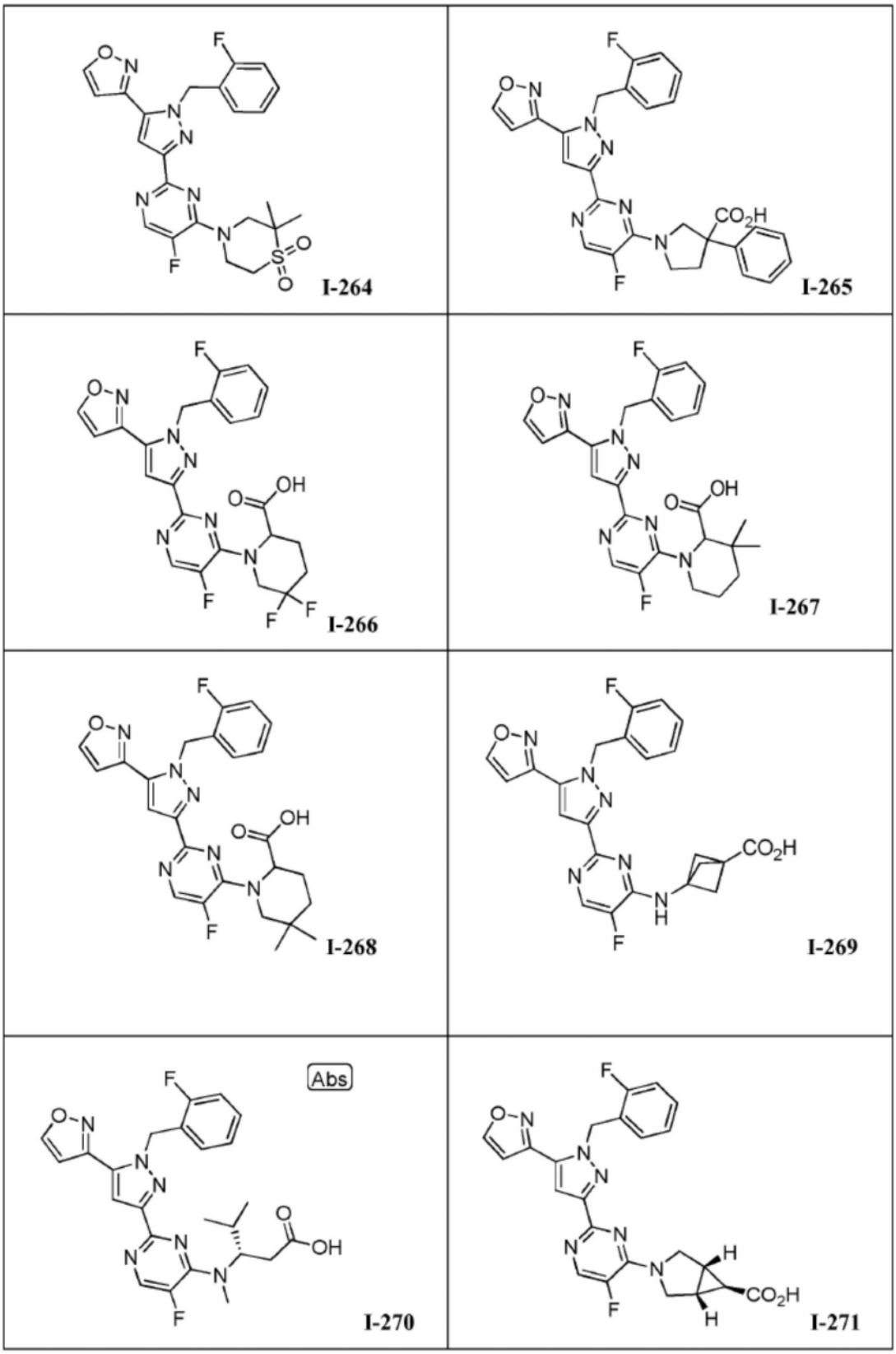
[0441]



[0442]

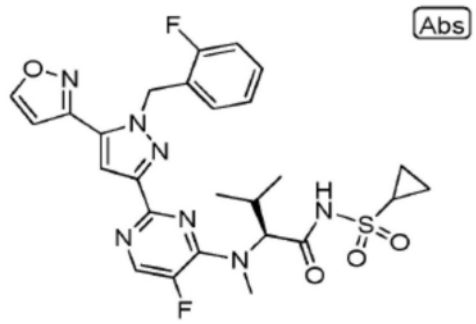
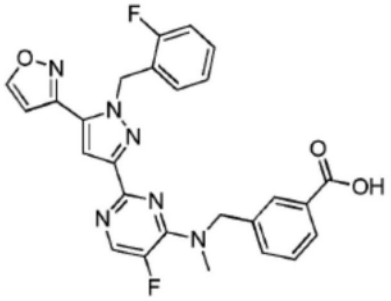
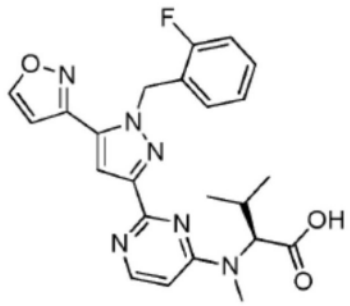
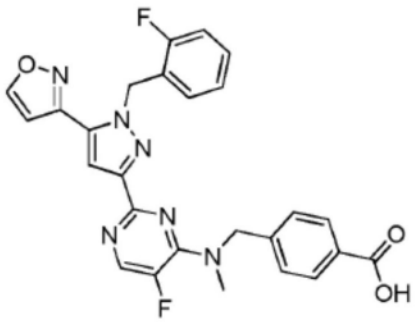
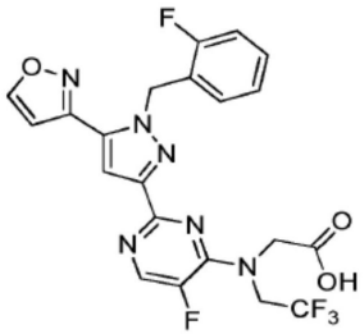
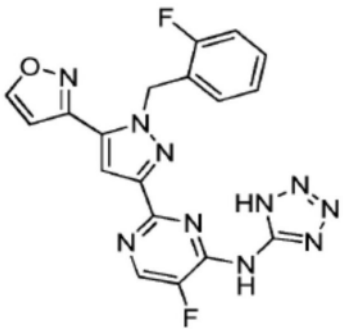


[0443]

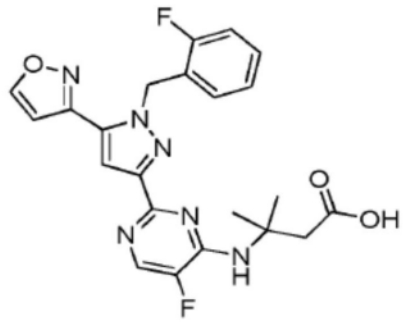
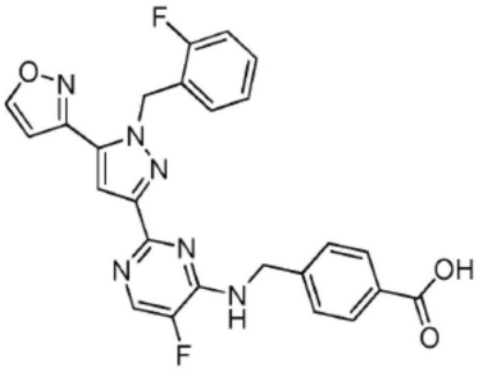
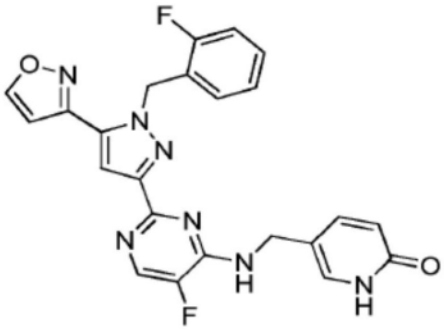
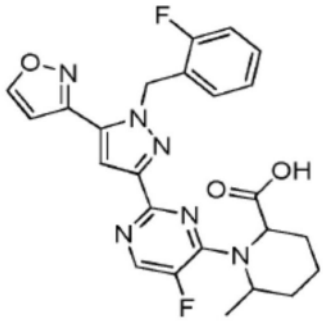
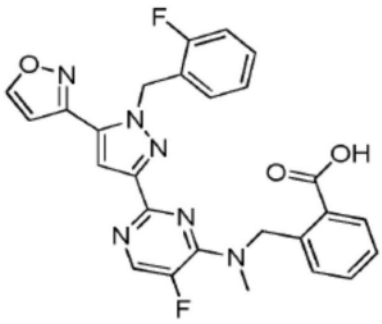
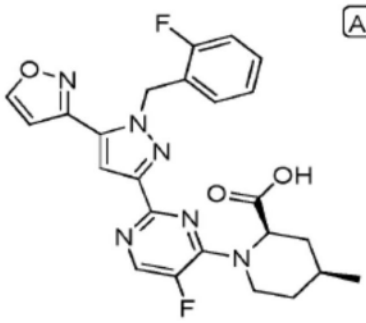
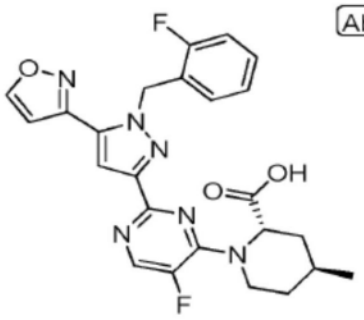
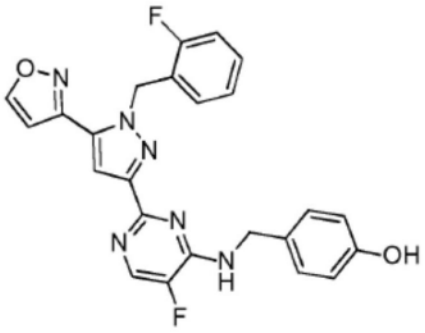


[0444] 表1B

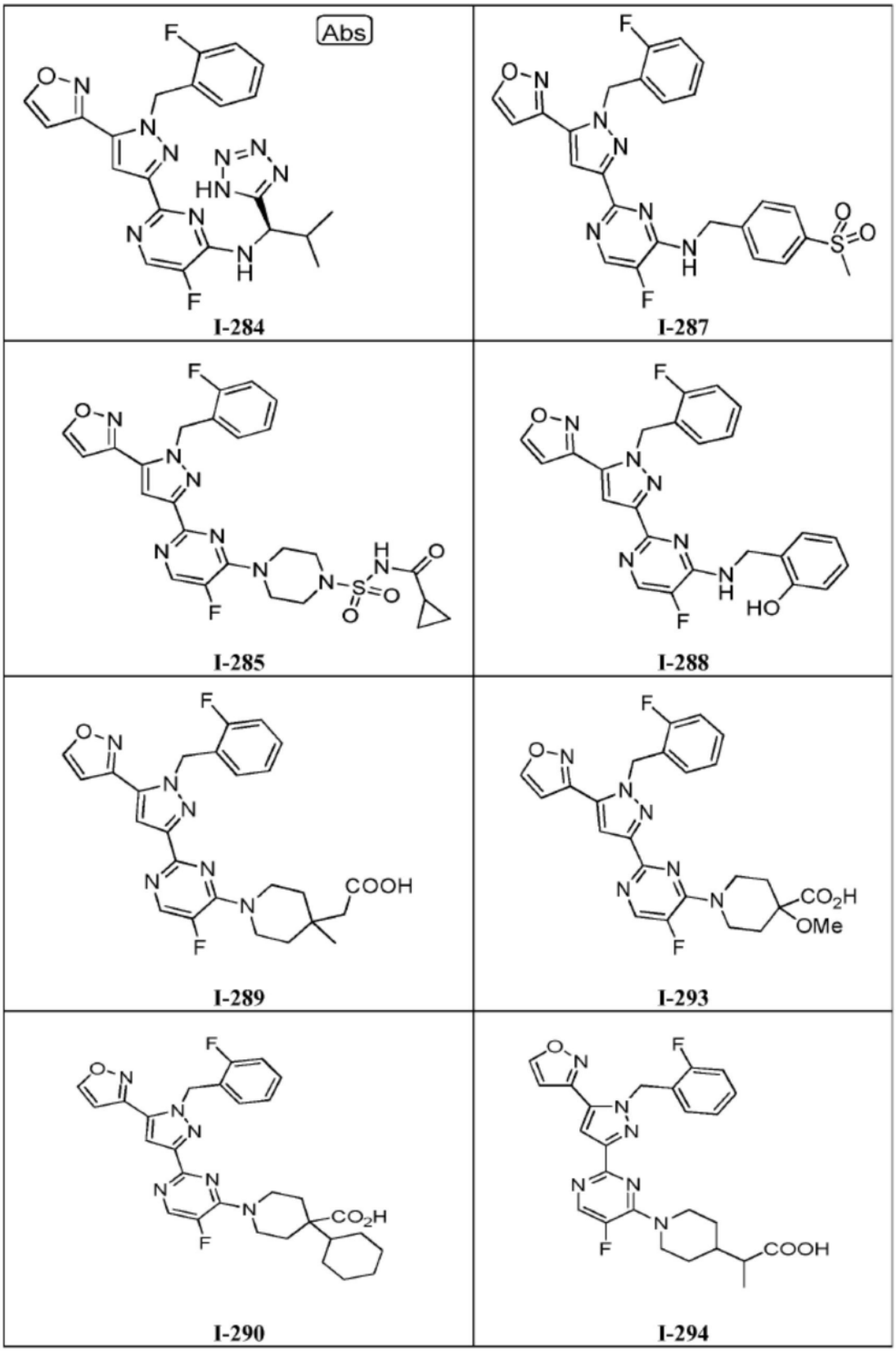
[0445]

 I-187	 I-274
 I-272	 I-275
 I-273	 I-276

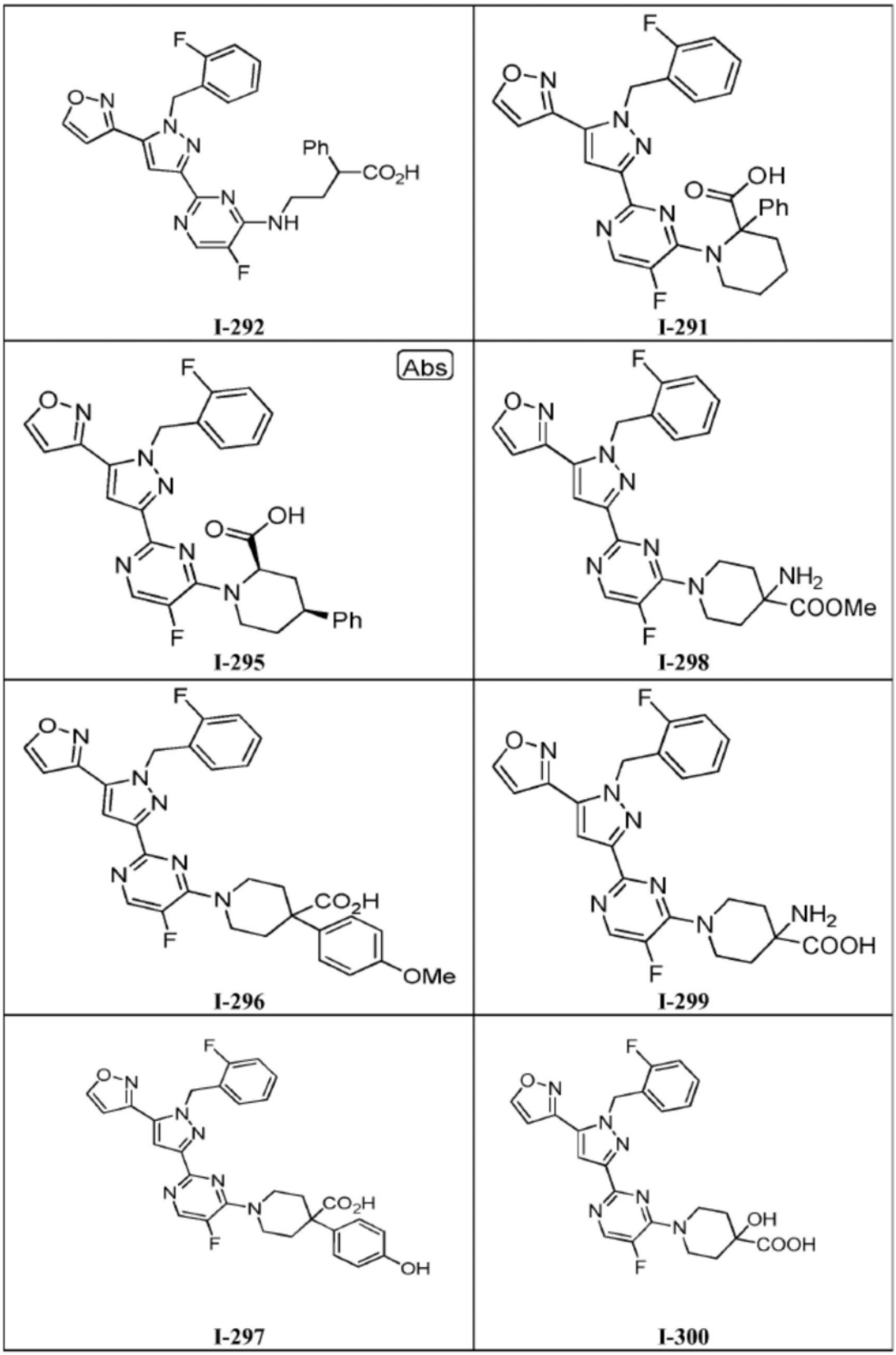
[0446]

 I-277	 I-280
 I-278	 I-281
 I-279	 I-282
 I-283	 I-286

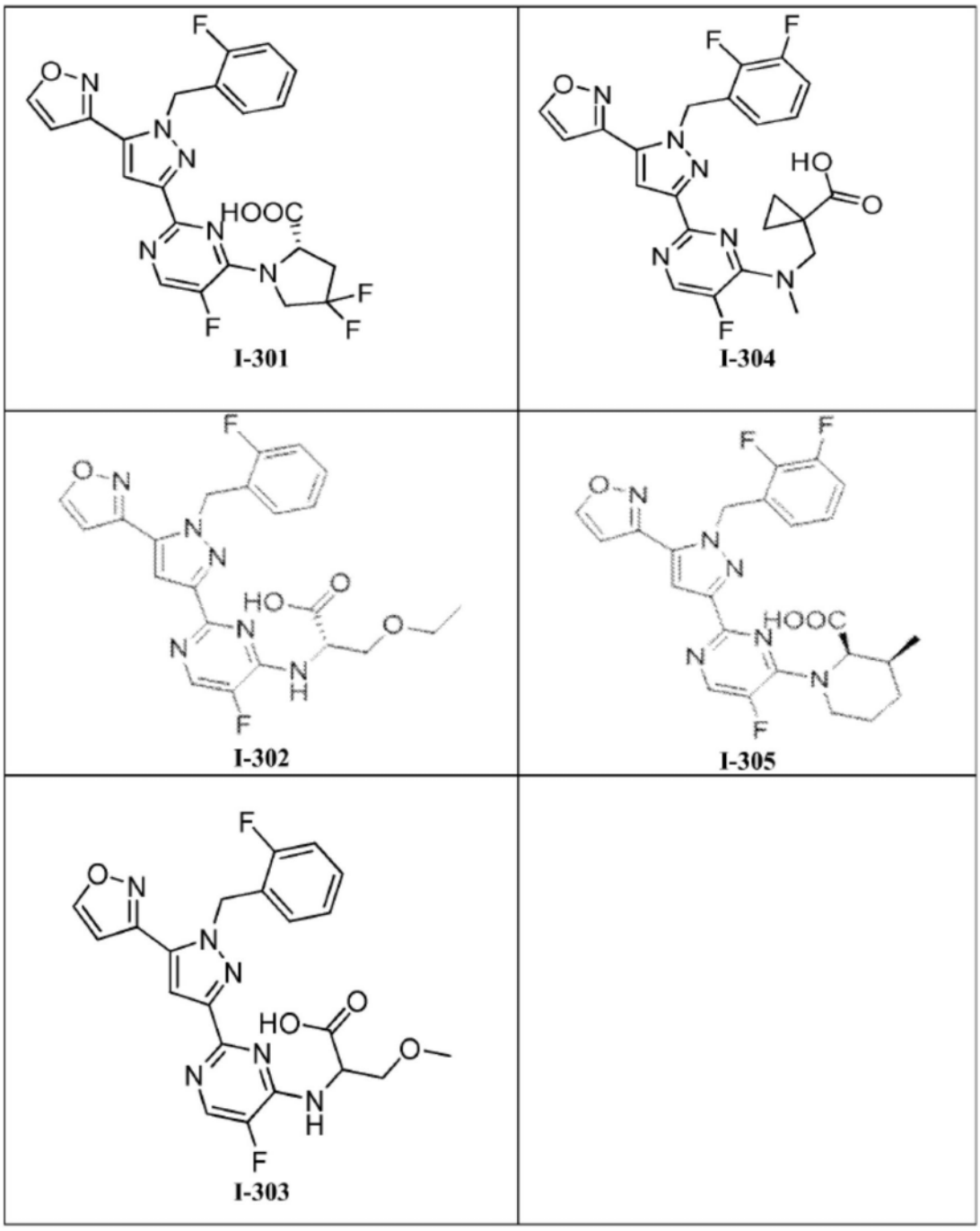
[0447]



[0448]

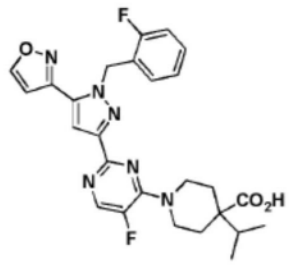
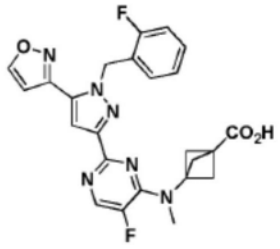
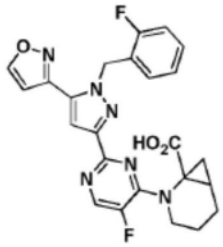
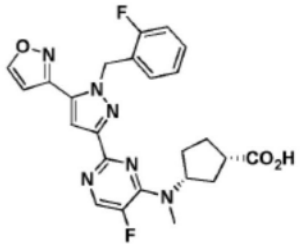
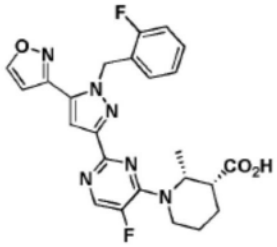
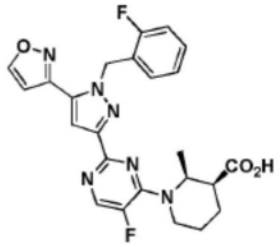
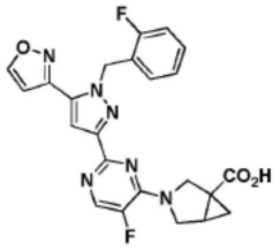
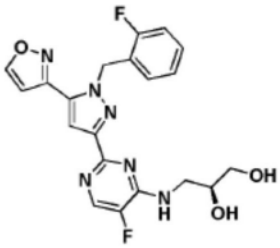


[0449]

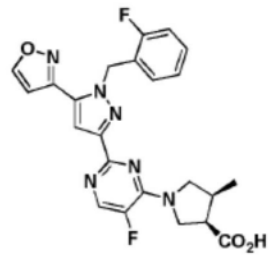
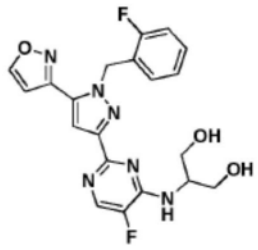
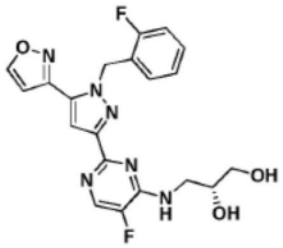
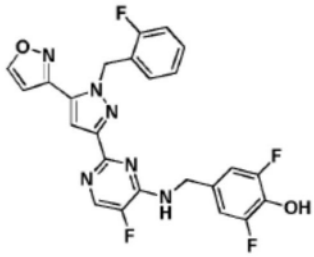
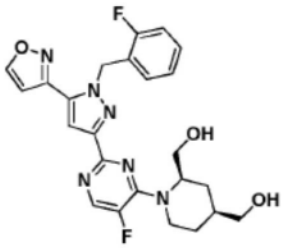
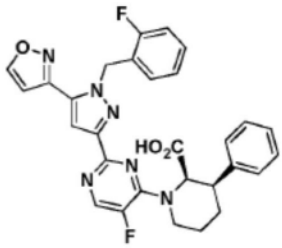
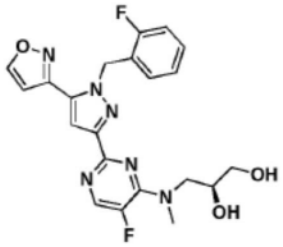
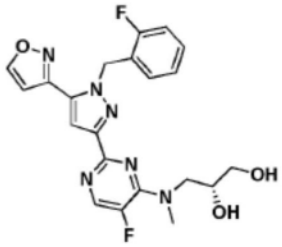


[0450] 表1C

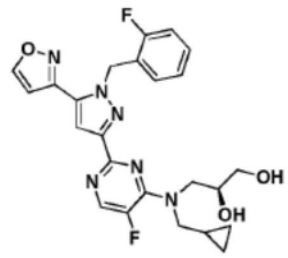
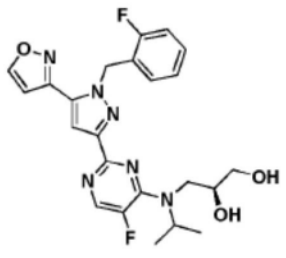
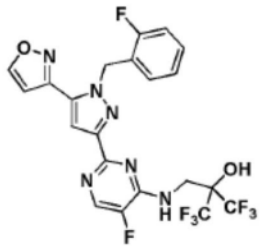
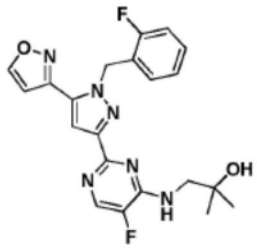
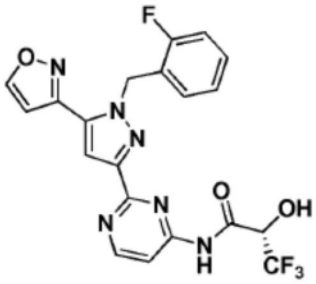
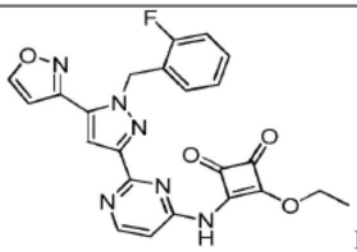
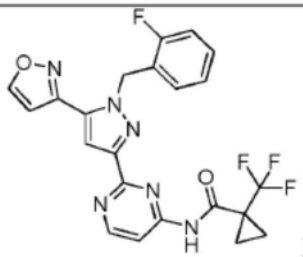
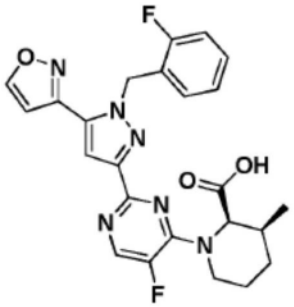
[0451]

 I-306	 I-307
 I-308	 I-309
 I-310	 I-311
 I-312	 I-313

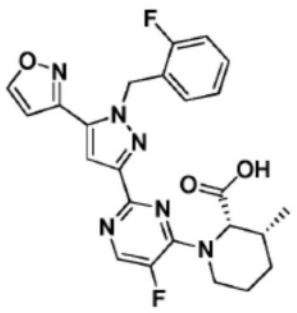
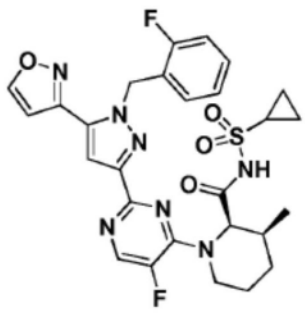
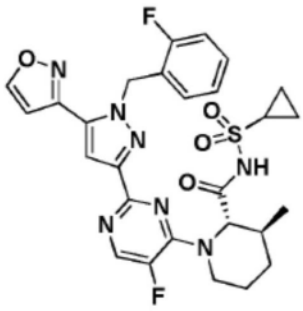
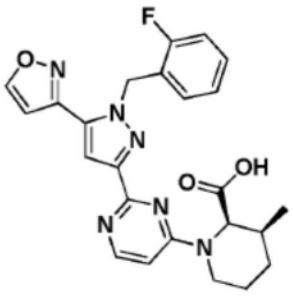
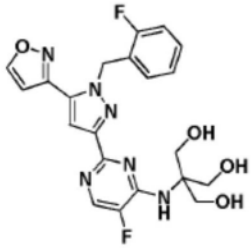
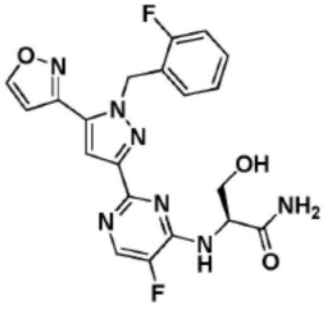
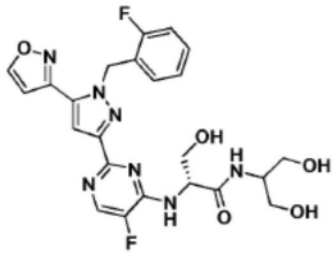
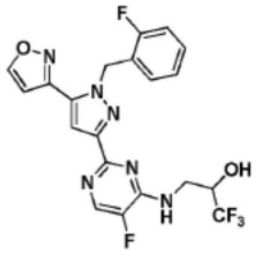
[0452]

 I-314	 I-315
 I-316	 I-317
 I-318	 I-319
 I-320	 I-321

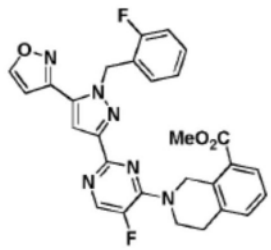
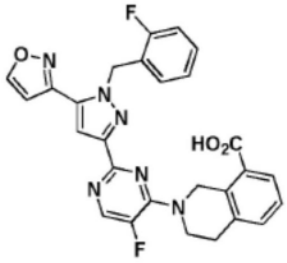
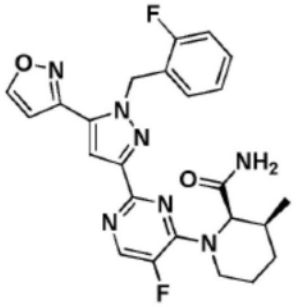
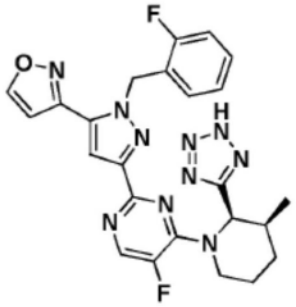
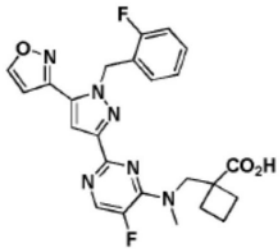
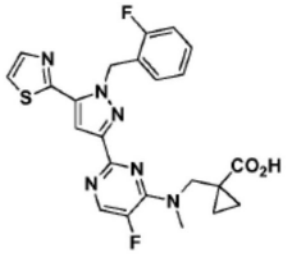
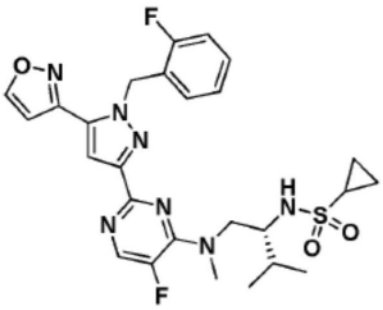
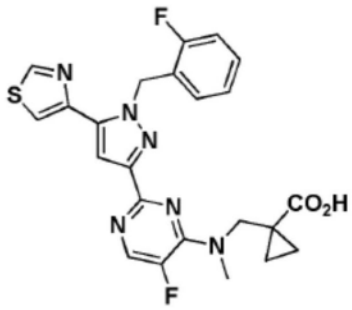
[0453]

 I-322	 I-323
 I-324	 I-325
 I-326	 I-327
 I-328	 I-329

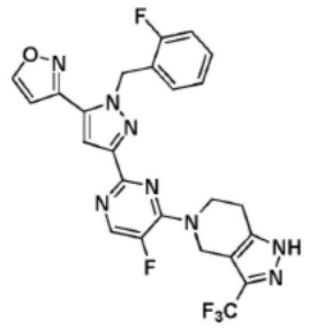
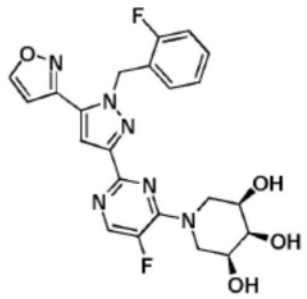
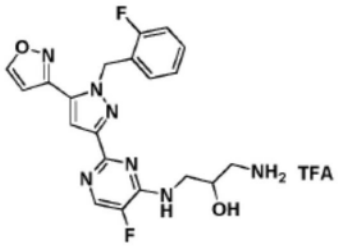
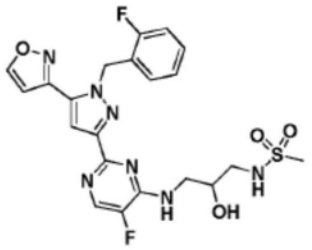
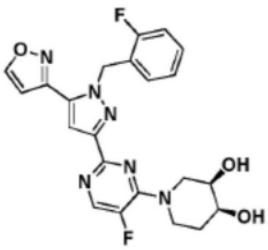
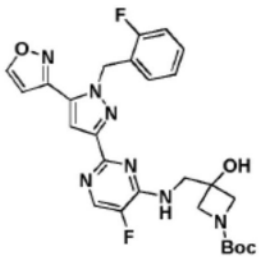
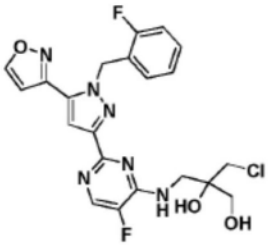
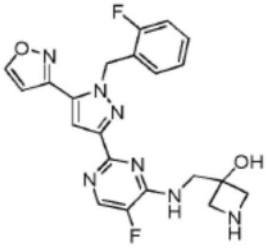
[0454]

 I-330	 I-331
 I-332	 I-333
 I-334	 I-335
 I-336	 I-337

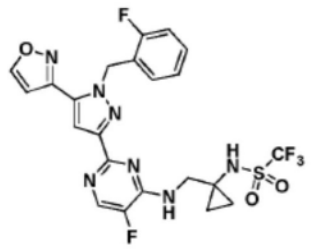
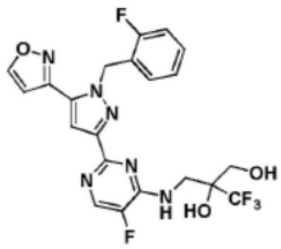
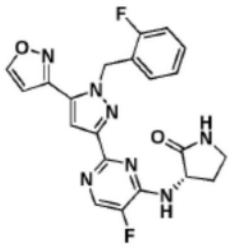
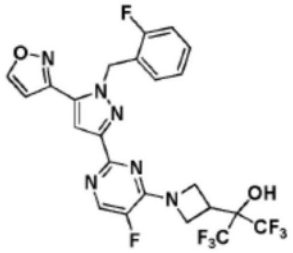
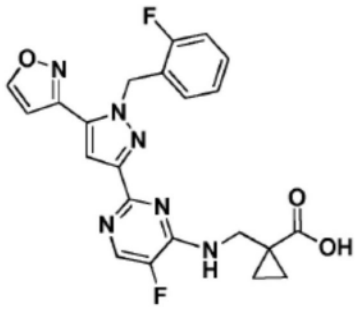
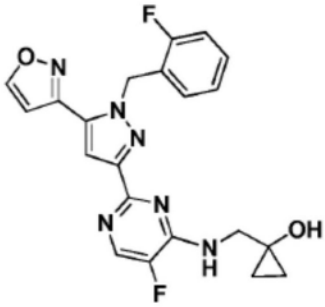
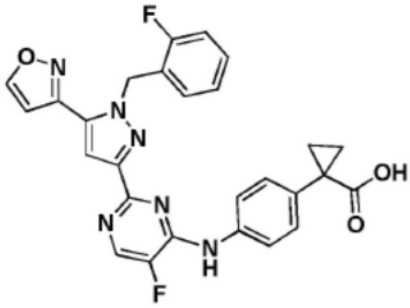
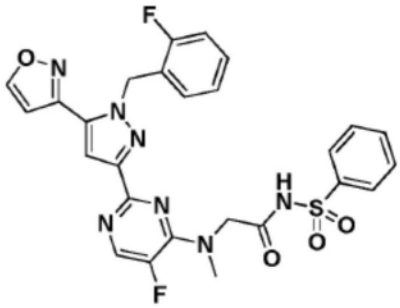
[0455]

 I-338	 I-339
 I-340	 I-341
 I-342	 I-343
 I-344	 I-345

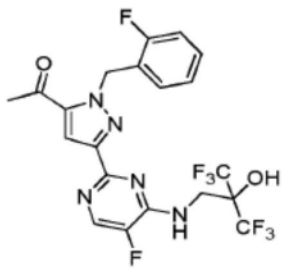
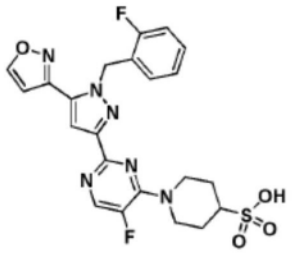
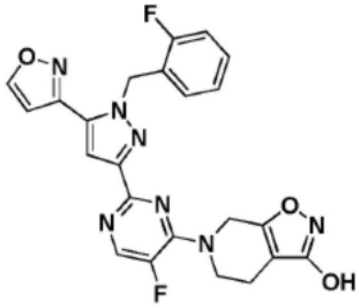
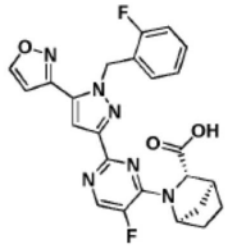
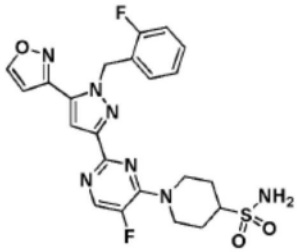
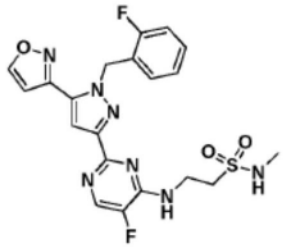
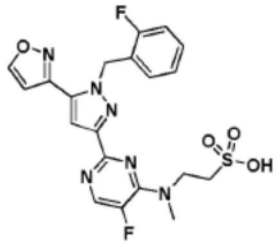
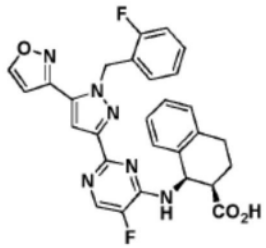
[0456]

 I-346	 I-347
 I-348	 I-349
 I-350	 I-351
 I-352	 I-353

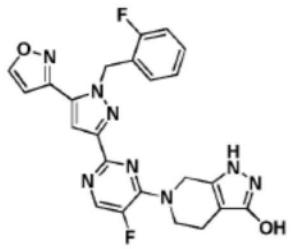
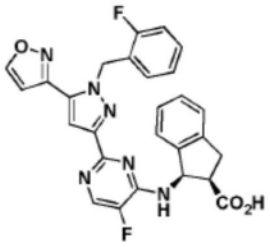
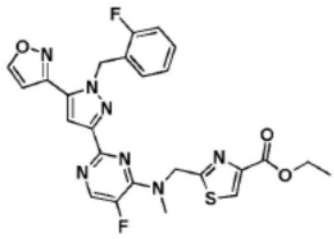
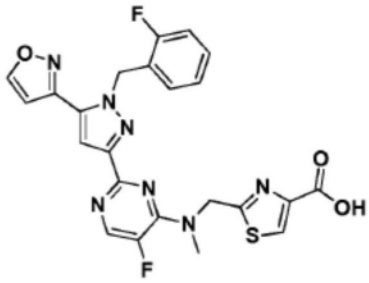
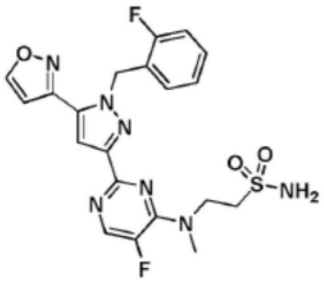
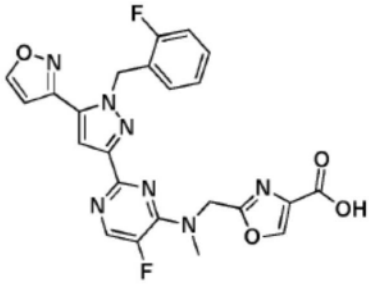
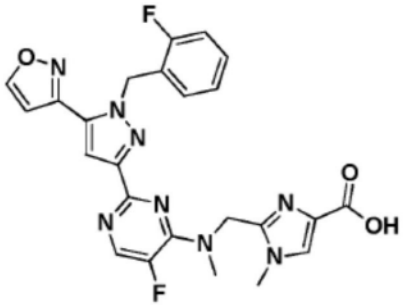
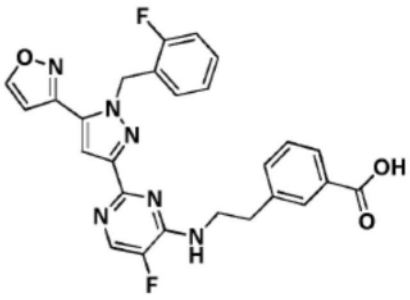
[0457]

 I-354	 I-355
 I-356	 I-357
 I-358	 I-359
 I-360	 I-361

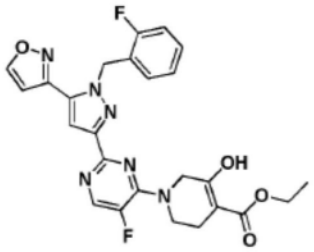
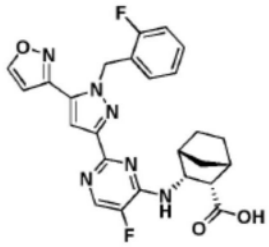
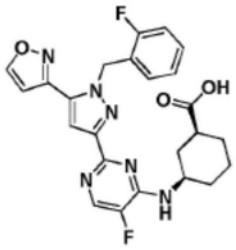
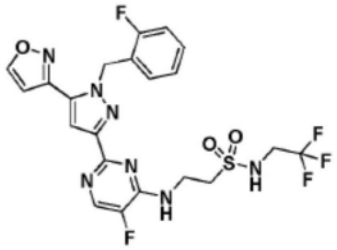
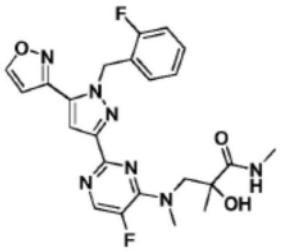
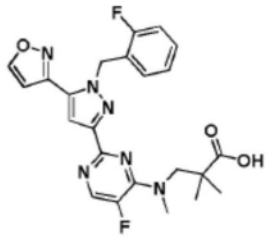
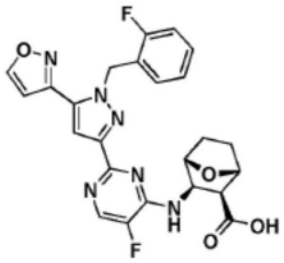
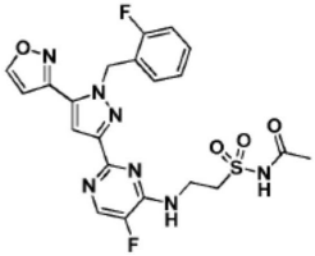
[0458]

 I-362	 I-363
 I-364	 I-365
 I-366	 I-367
 I-368	 I-369

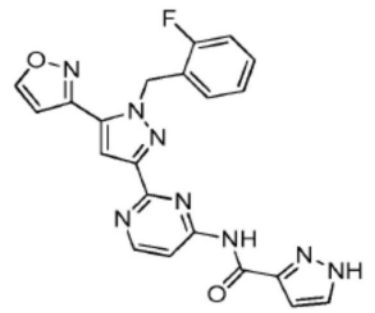
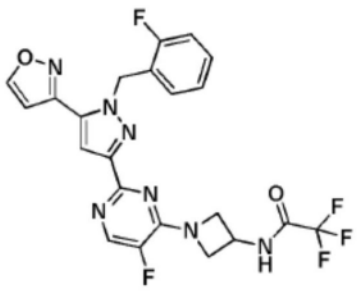
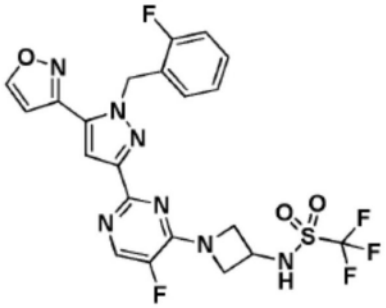
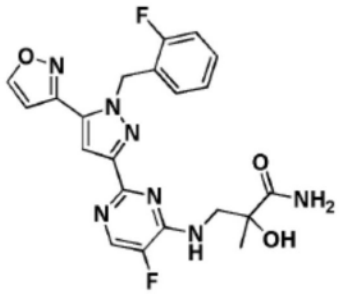
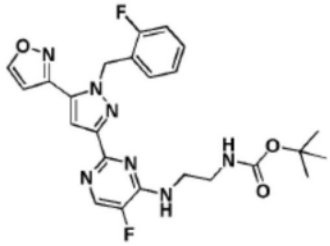
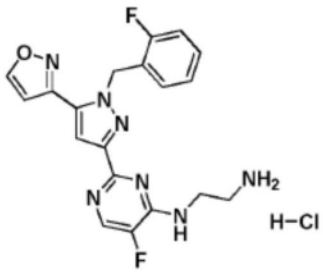
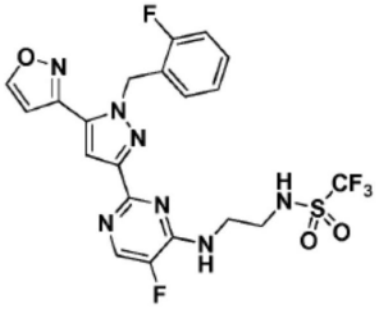
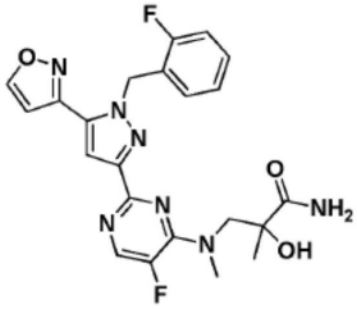
[0459]

 I-370	 I-371
 I-372	 I-373
 I-374	 I-375
 I-376	 I-377

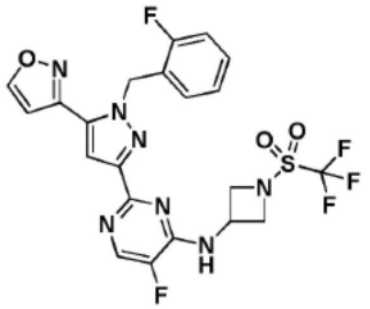
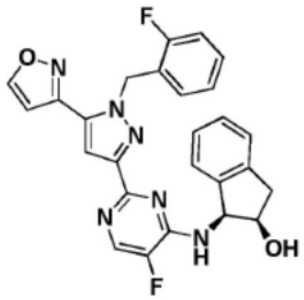
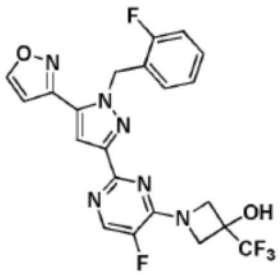
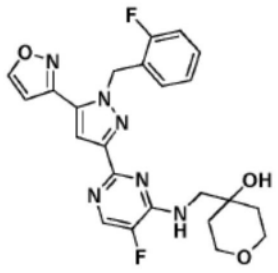
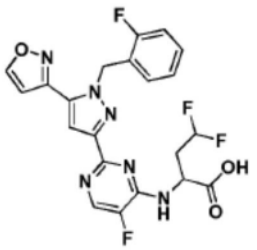
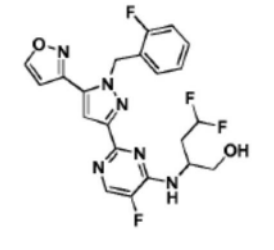
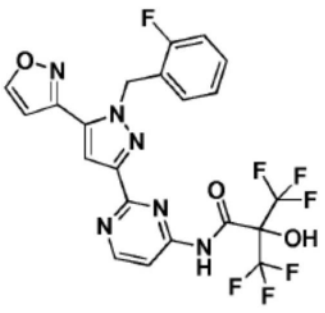
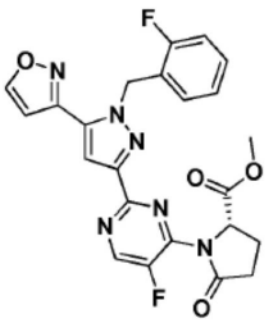
[0460]

 I-378	 I-379
 I-380	 I-381
 I-382	 I-383
 I-384	 I-385

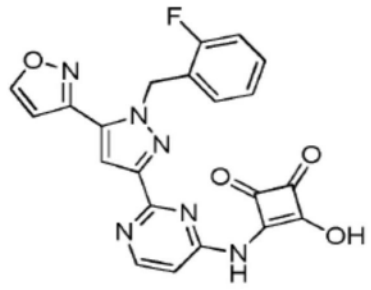
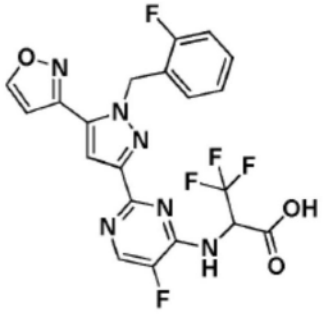
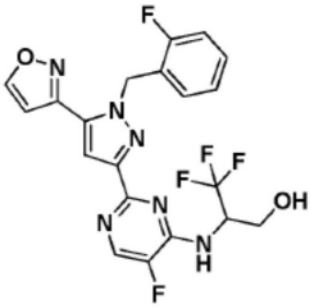
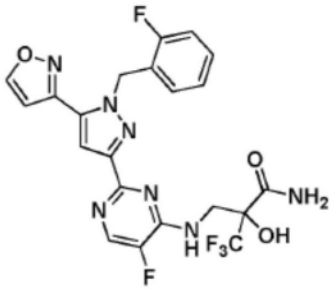
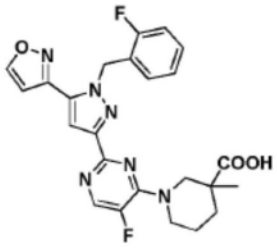
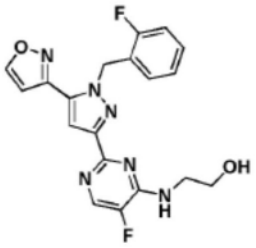
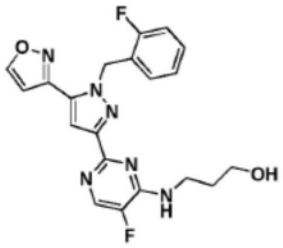
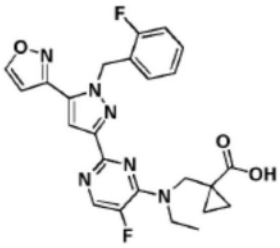
[0461]

 I-386	 I-387
 I-388	 I-389
 I-390	 I-391
	

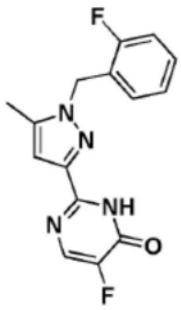
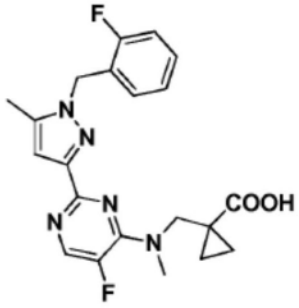
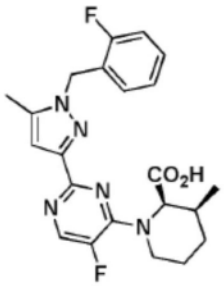
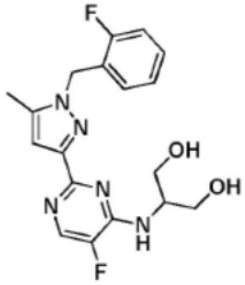
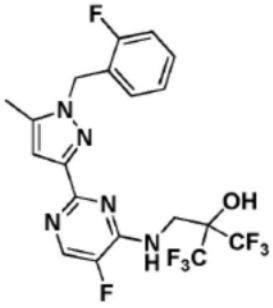
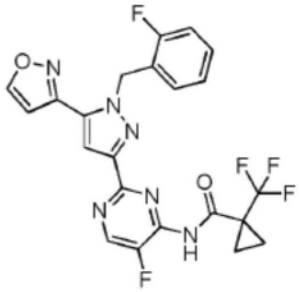
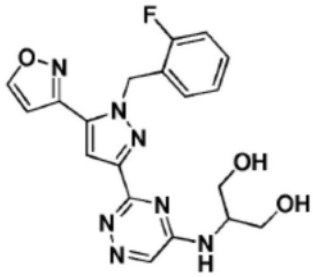
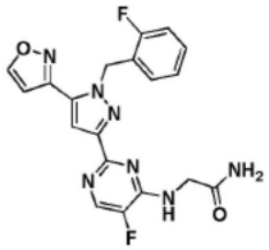
[0462]

I-392	I-393
	
I-394	I-395
	
I-396	I-397
	
I-398	I-399
	

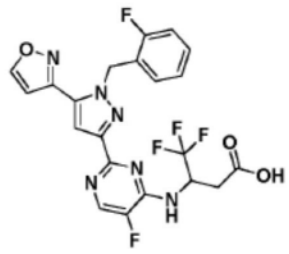
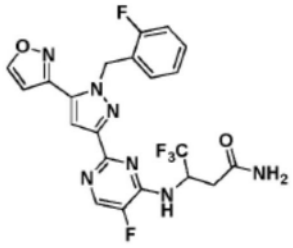
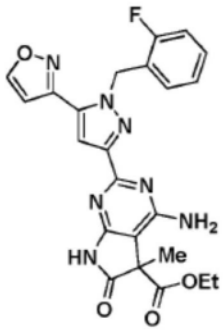
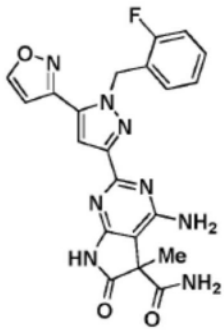
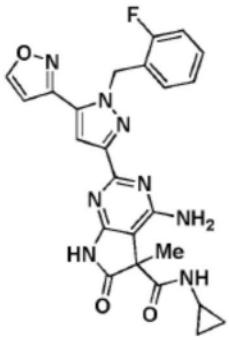
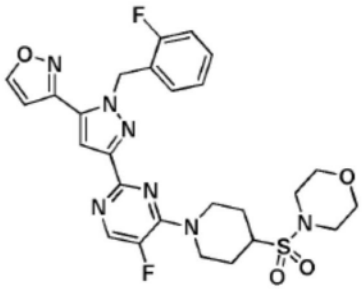
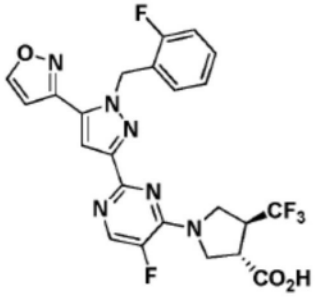
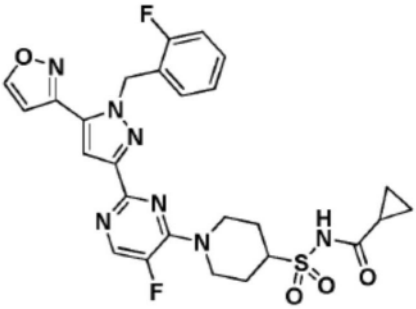
[0463]

I-400	I-401
 I-402	 I-403
 I-404	 I-405
 I-406	 I-407
 I-408	 I-409

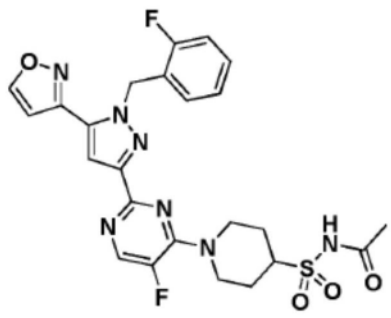
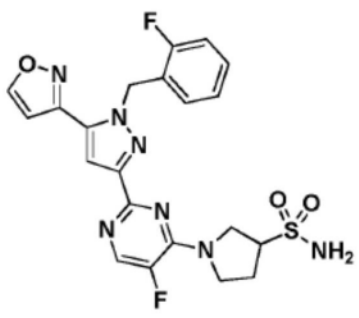
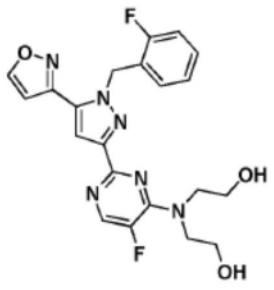
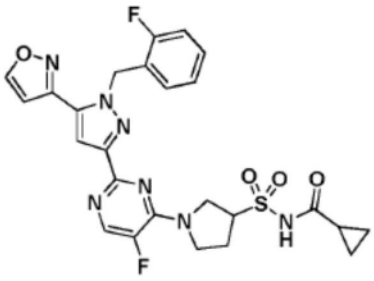
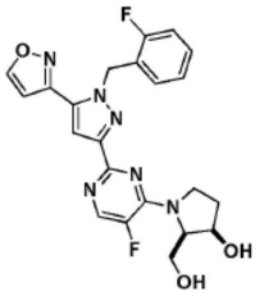
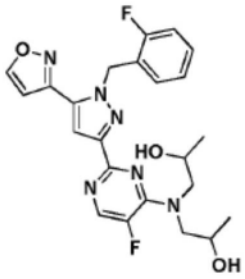
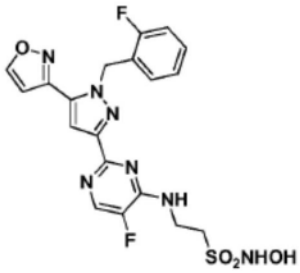
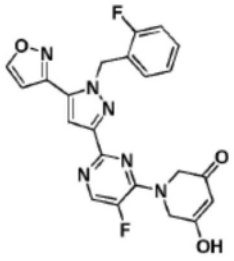
[0464]

 I-410	 I-411
 I-412	 I-413
 I-414	 I-415
 I-416	 I-417

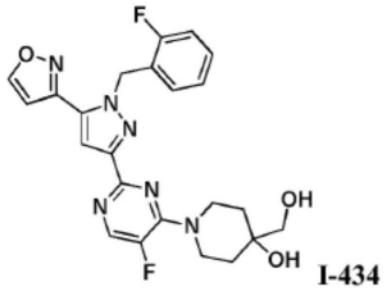
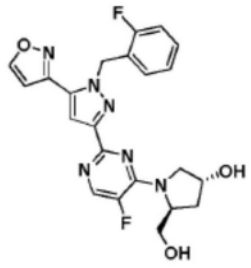
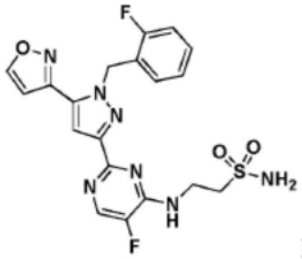
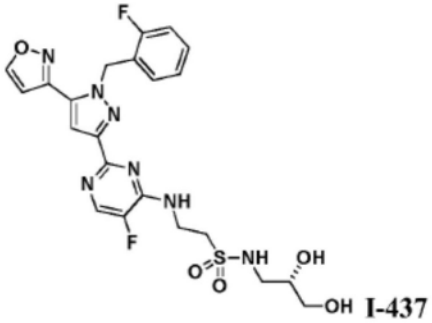
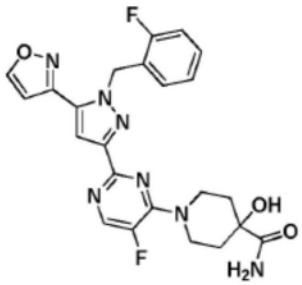
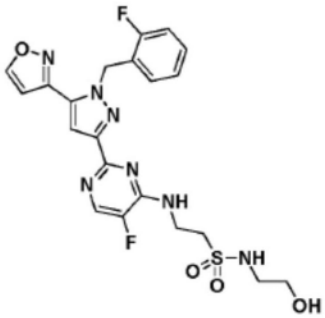
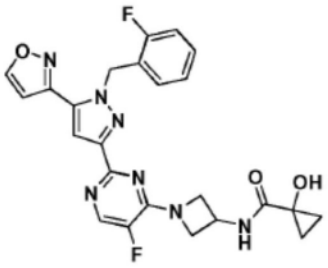
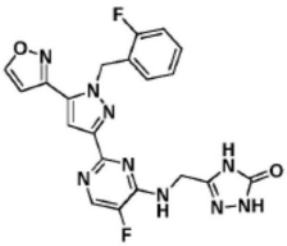
[0465]

 I-418	 I-419
 I-420	 I-421
 I-422	 I-423
 I-424	 I-425

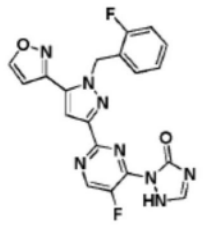
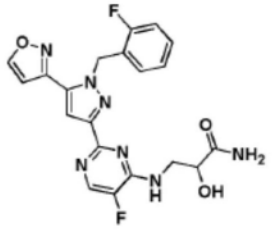
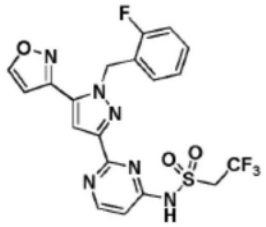
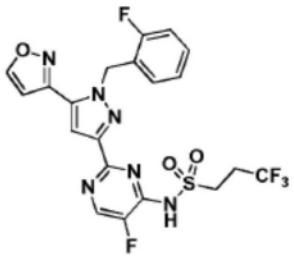
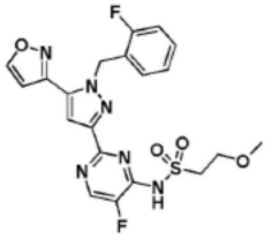
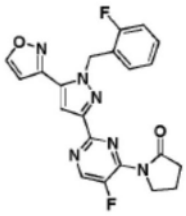
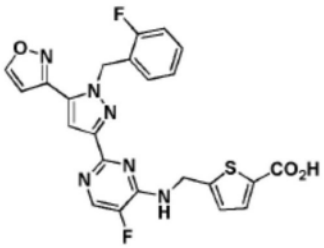
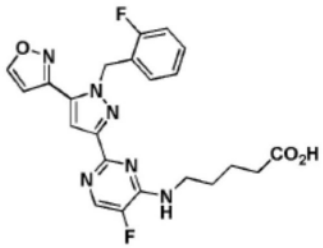
[0466]

 I-426	 I-427
 I-428	 I-429
 I-430	 I-431
 I-432	 I-433

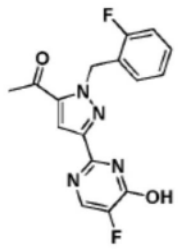
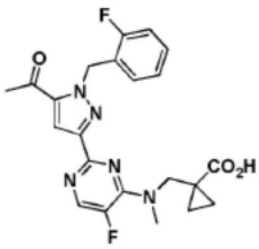
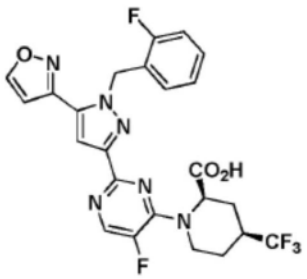
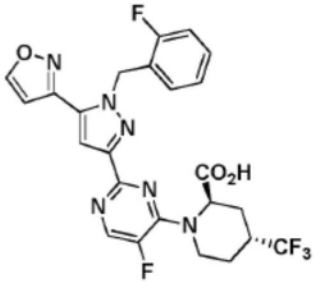
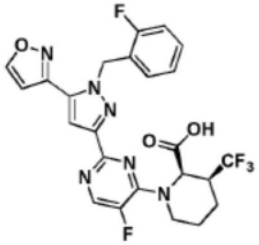
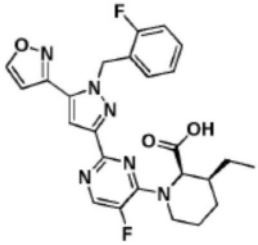
[0467]

 I-434	 I-435
 I-436	 I-437
 I-438	 I-439
 I-440	 I-441

[0468]

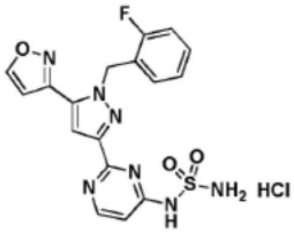
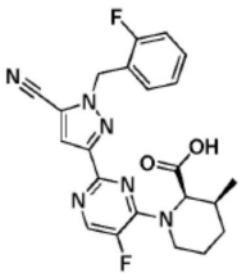
 I-442	 I-443
 I-444	 I-445
 I-446	 I-447
 I-448	 I-449

[0469]

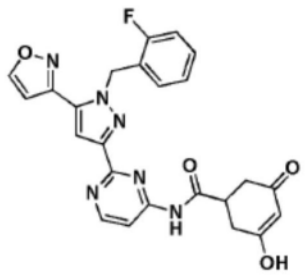
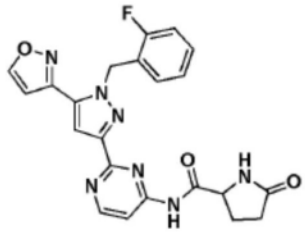
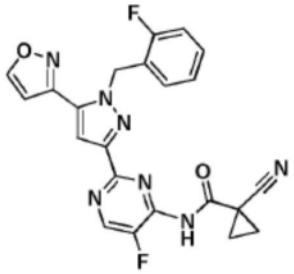
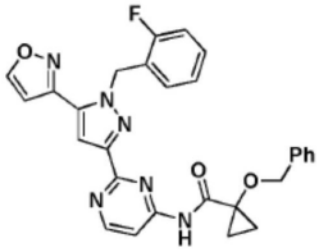
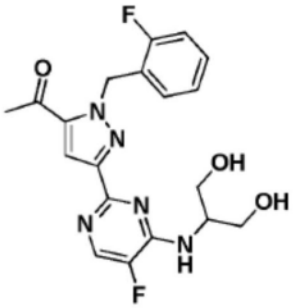
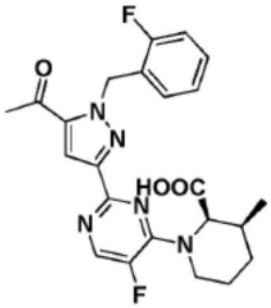
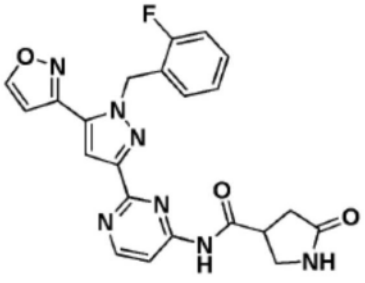
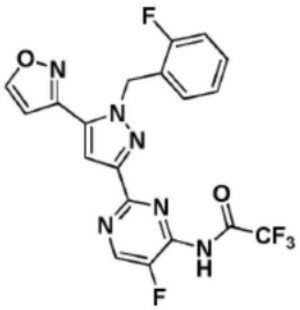
 I-450	 I-451
 I-452	 I-453
 I-454	 I-455

[0470] 表1 D

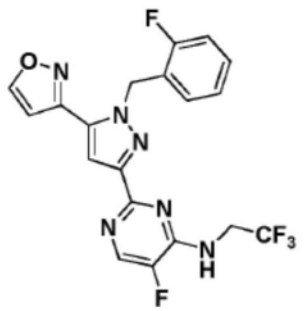
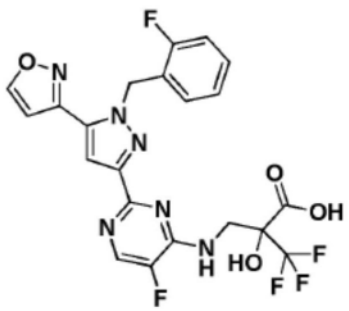
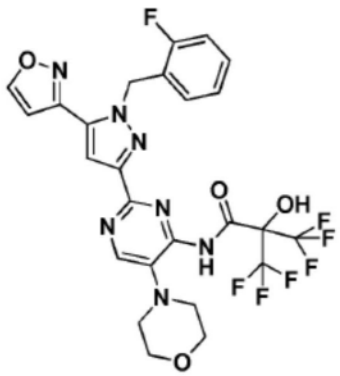
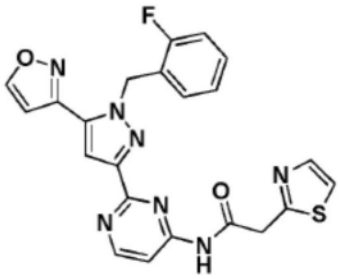
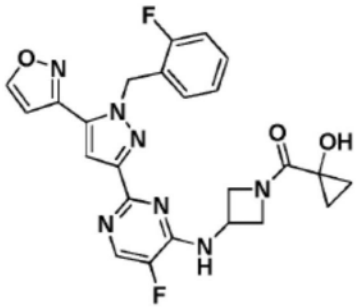
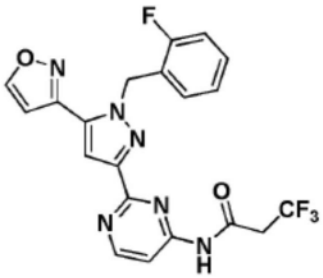
[0471]

 I-456	 I-457

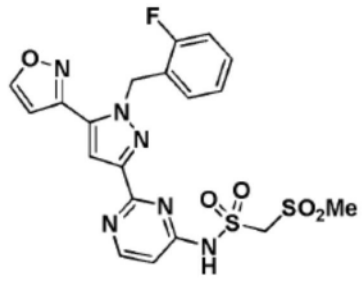
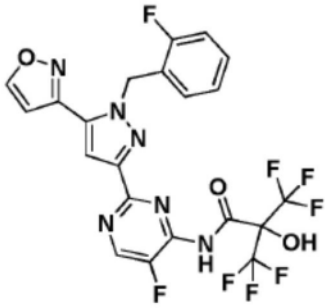
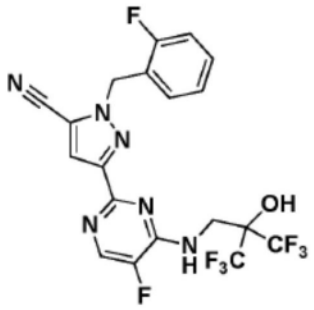
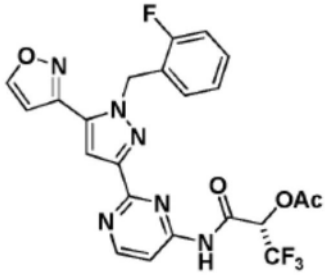
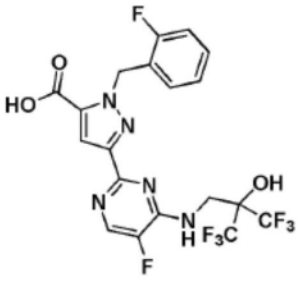
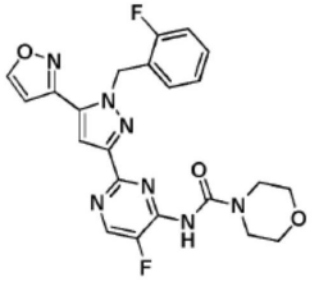
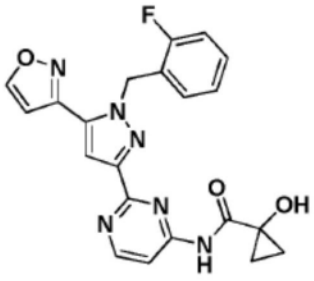
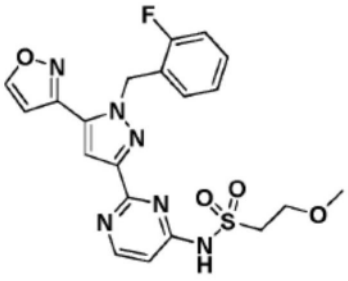
[0472]

 I-458	 I-459
 I-460	 I-461
 I-462	 I-463
 I-464	 I-465

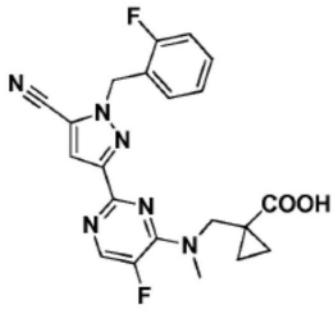
[0473]

 I-466	 I-467
 I-468	 I-469
 I-470	 I-471

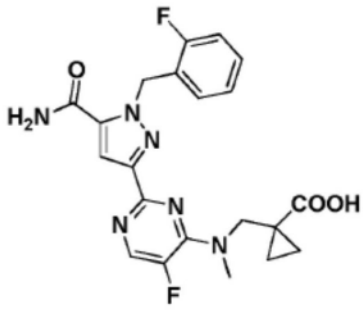
[0474]

 I-472	 I-473
 I-474	 I-475
 I-476	 I-477
 I-478	 I-479

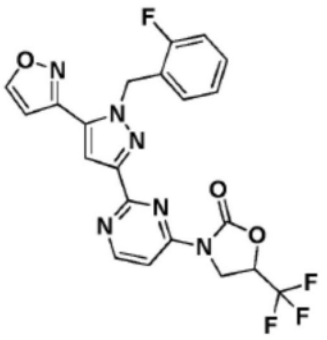
[0475]



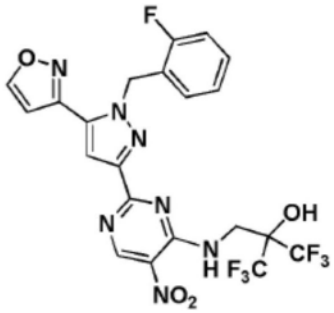
I-480



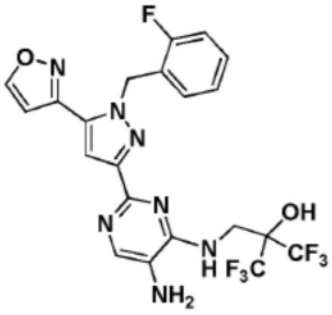
I-481



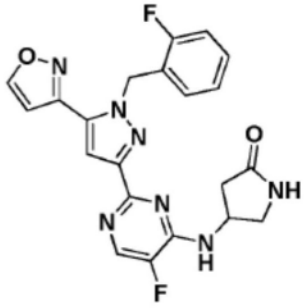
I-482



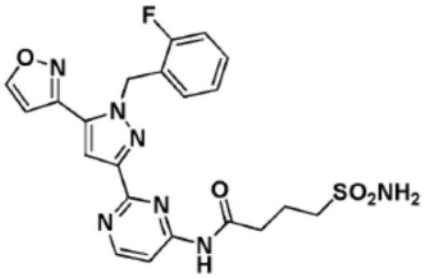
I-483



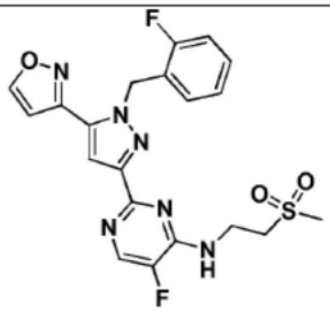
I-484



I-485

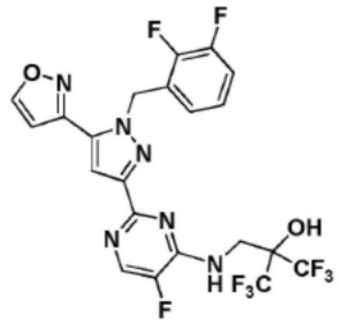
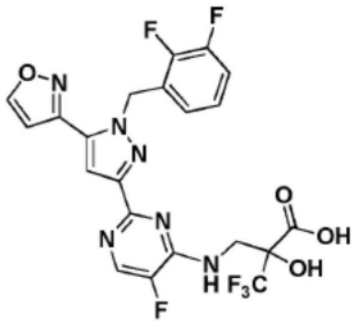
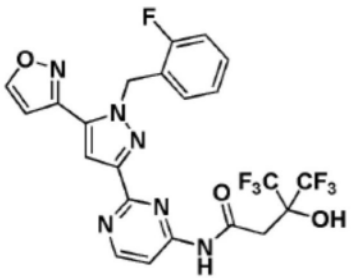
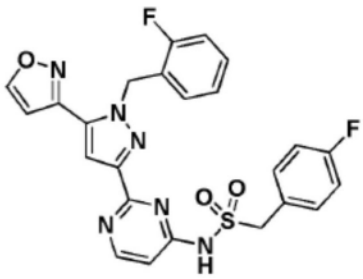
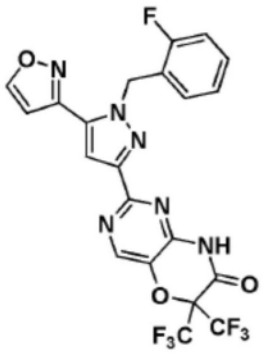
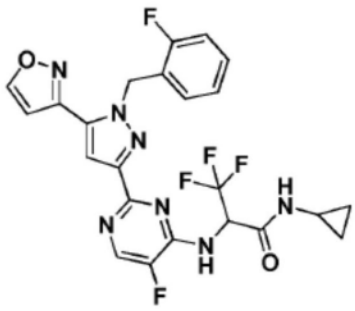
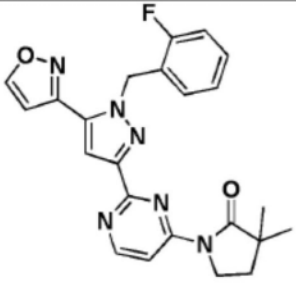
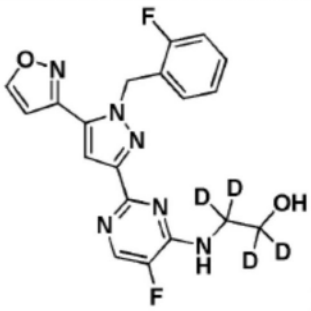


I-486

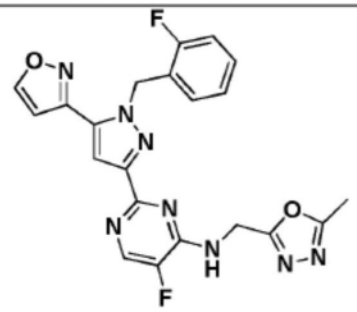
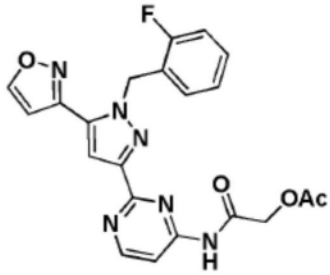
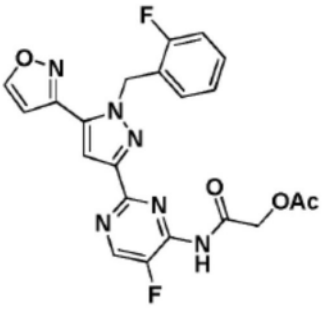
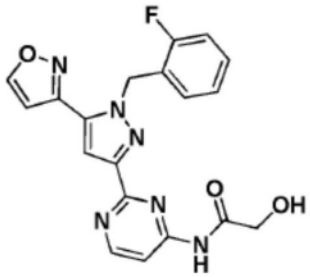
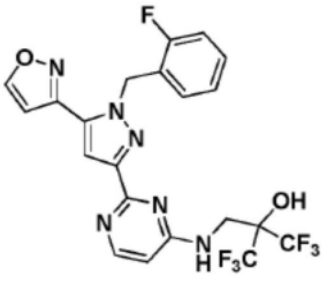
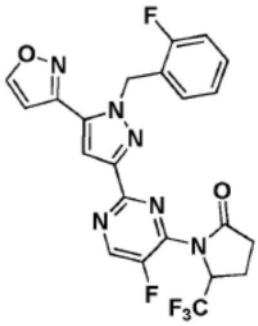
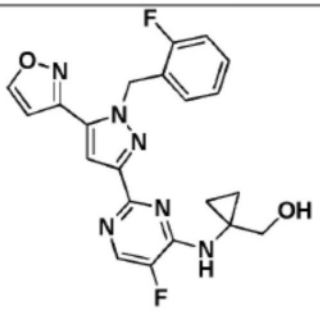
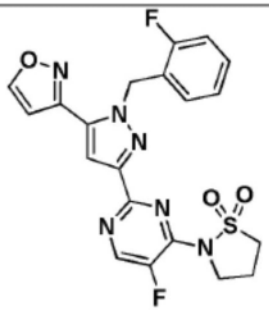


I-487

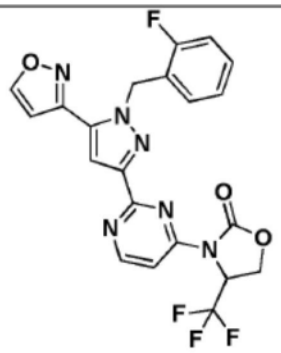
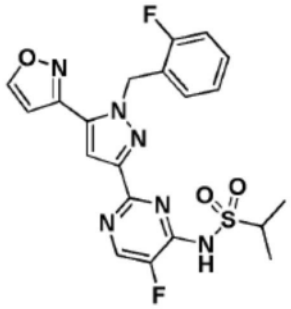
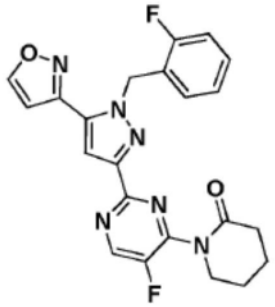
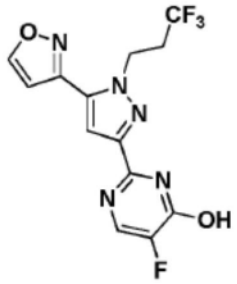
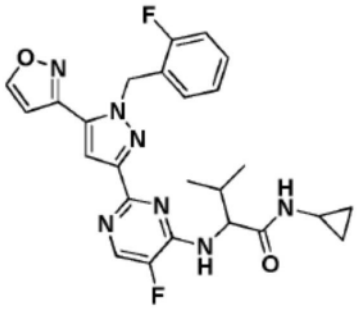
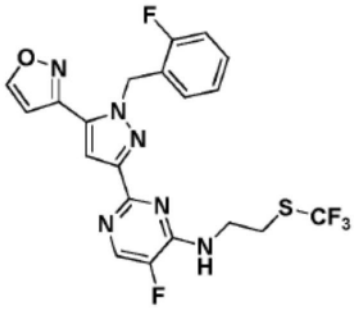
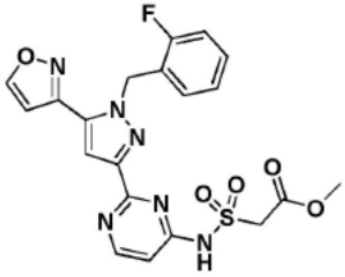
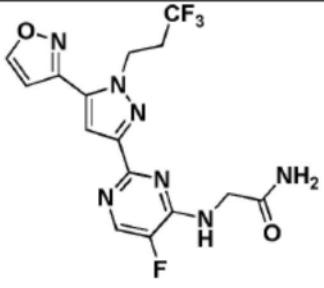
[0476]

 I-488	 I-489
 I-490	 I-491
 I-492	 I-493
 I-494	 I-495

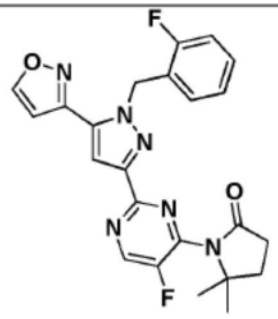
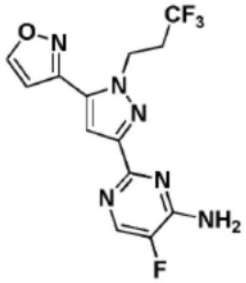
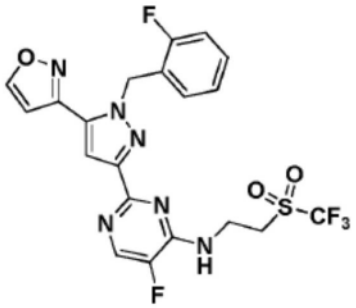
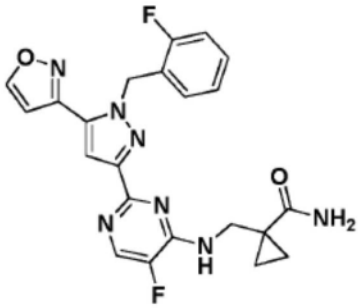
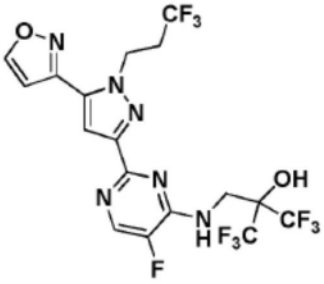
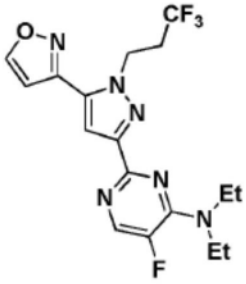
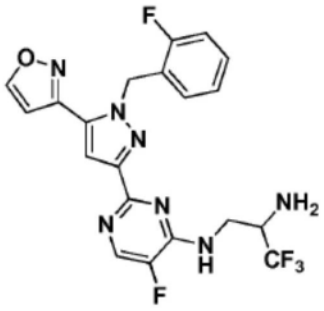
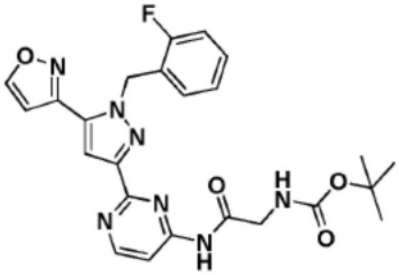
[0477]

 I-496	 I-497
 I-498	 I-499
 I-500	 I-501
 I-502	 I-503

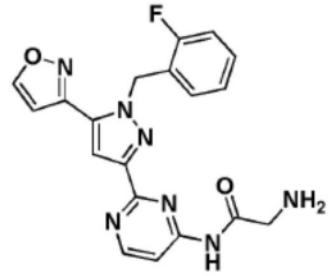
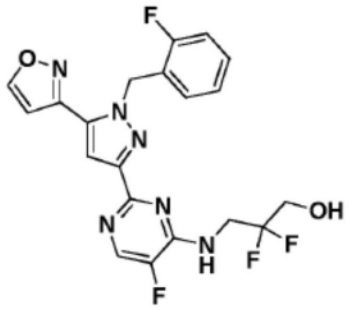
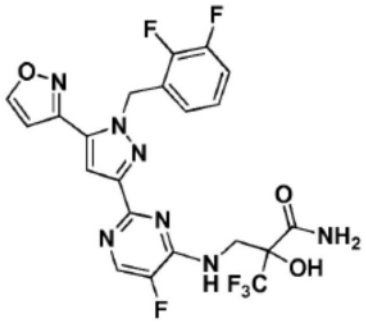
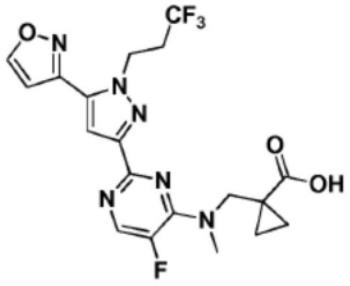
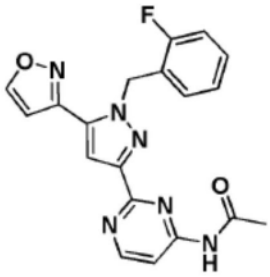
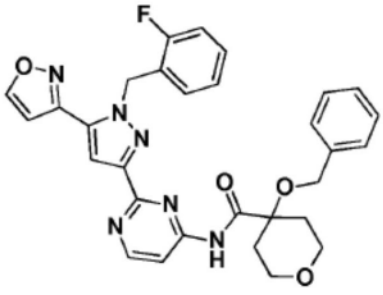
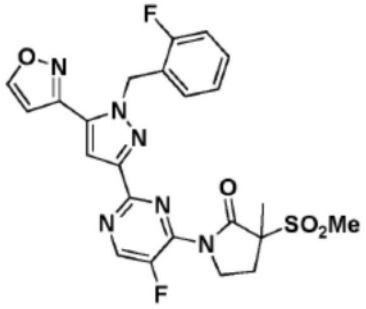
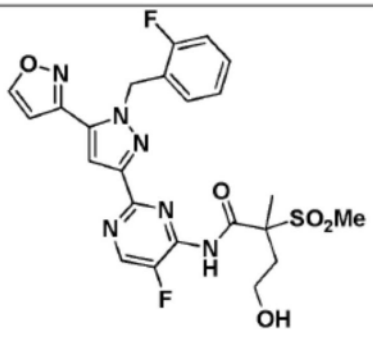
[0478]

 I-504	 I-505
 I-506	 I-507
 I-508	 I-509
 I-510	 I-511

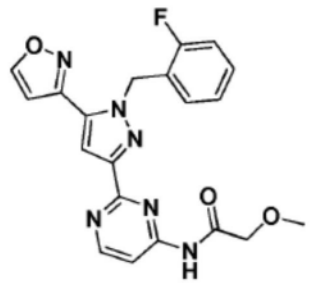
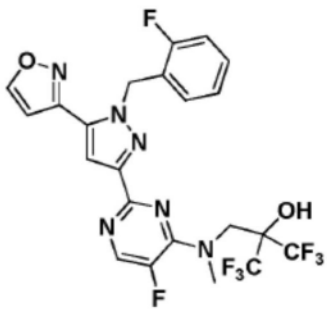
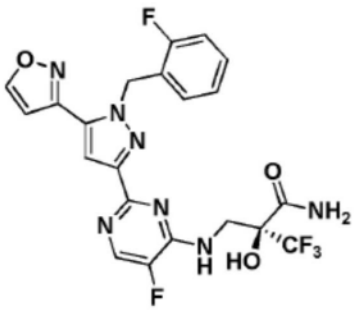
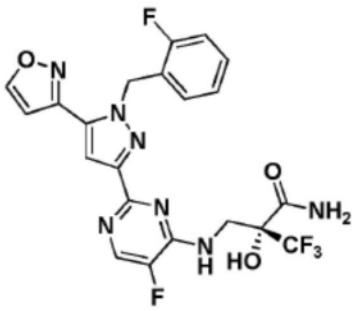
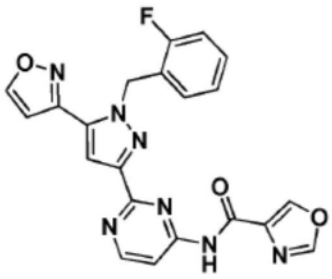
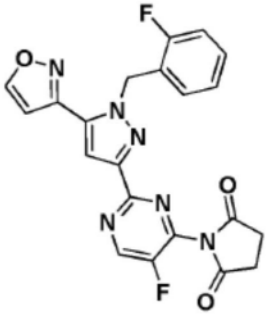
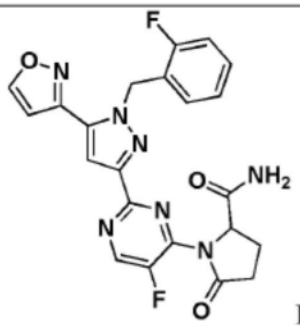
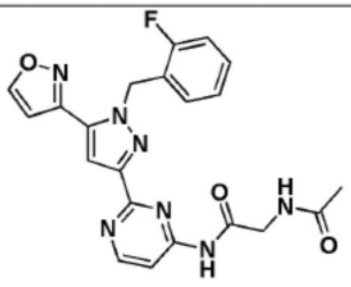
[0479]

 I-512	 I-513
 I-514	 I-515
 I-516	 I-517
 I-518	 I-519

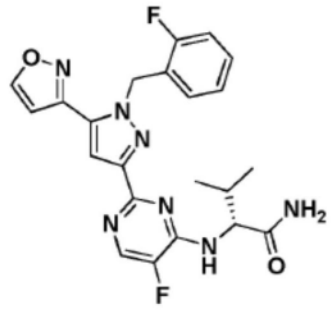
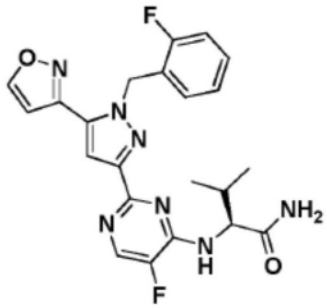
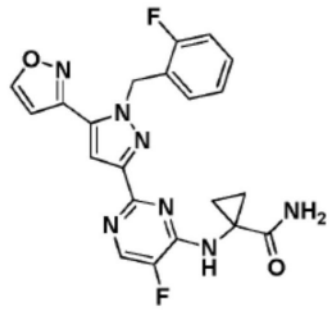
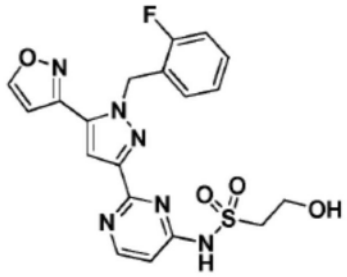
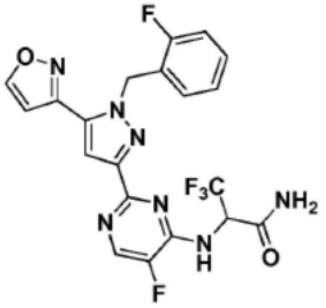
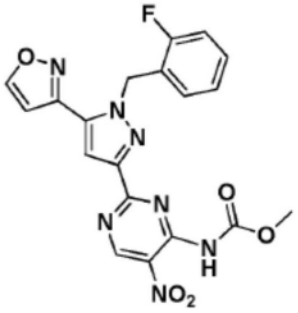
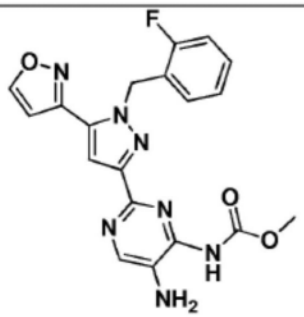
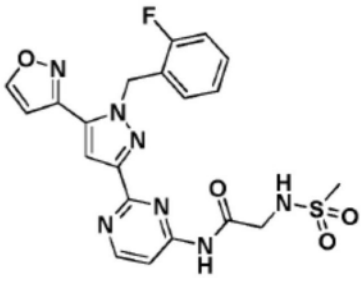
[0480]

 I-520	 I-521
 I-522	 I-523
 I-524	 I-525
 I-526	 I-527

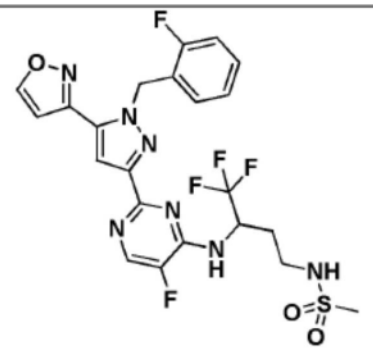
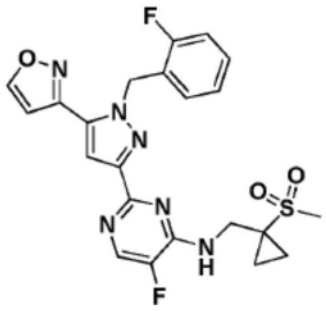
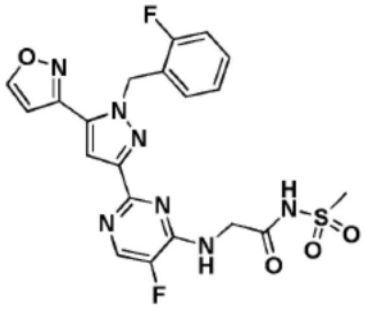
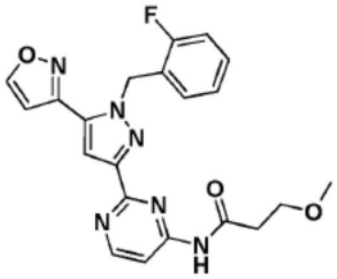
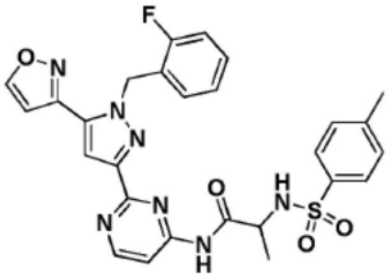
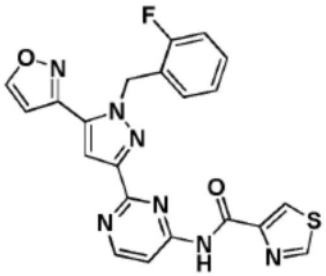
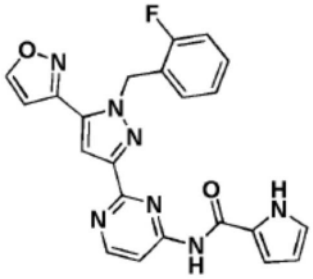
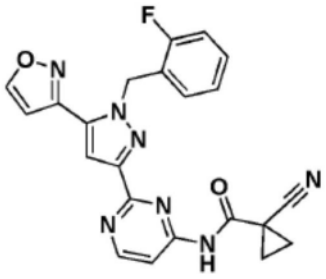
[0481]

 I-528	 I-529
 I-530	 I-531
 I-532	 I-533
 I-534	 I-535

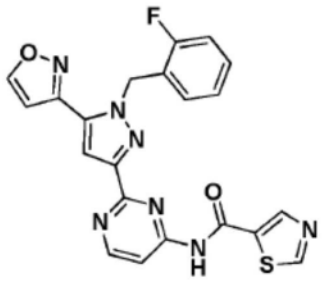
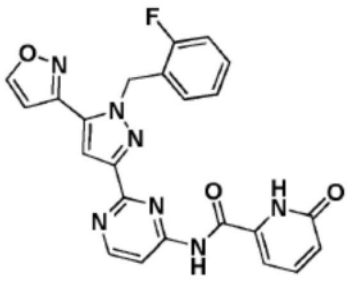
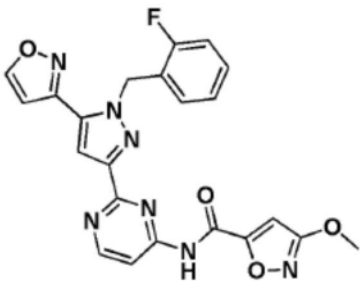
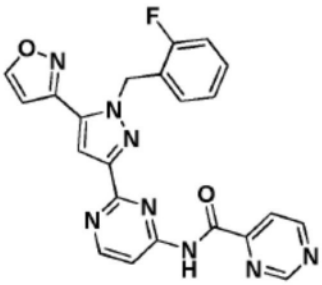
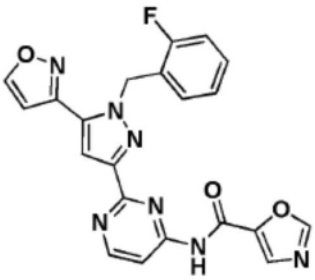
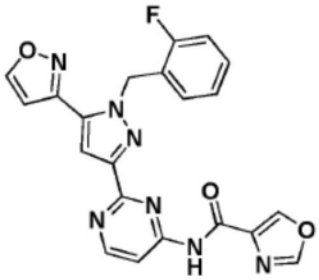
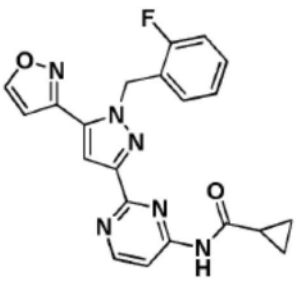
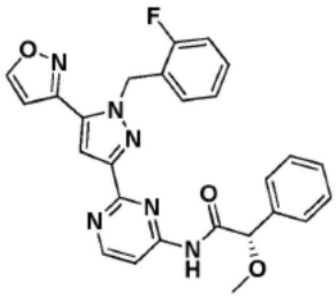
[0482]

 I-536	 I-537
 I-538	 I-539
 I-540	 I-541
 I-542	 I-543

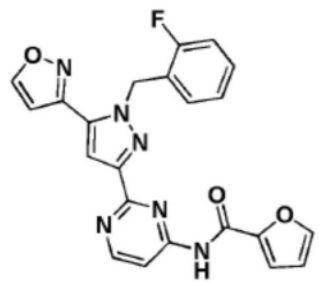
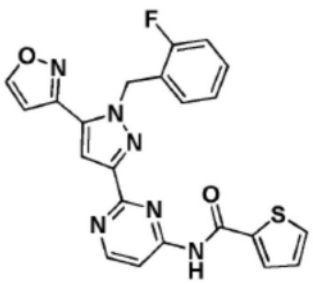
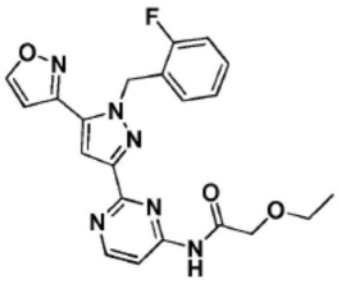
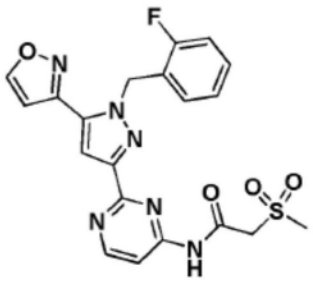
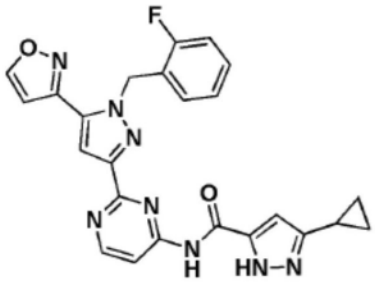
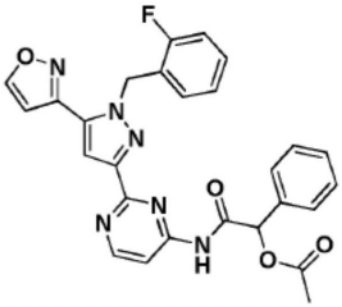
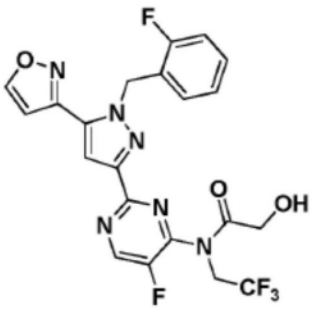
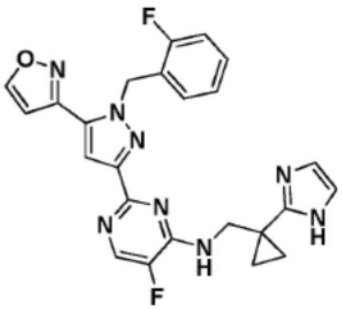
[0483]

 I-544	 I-545
 I-546	 I-547
 I-548	 I-549
 I-550	 I-551

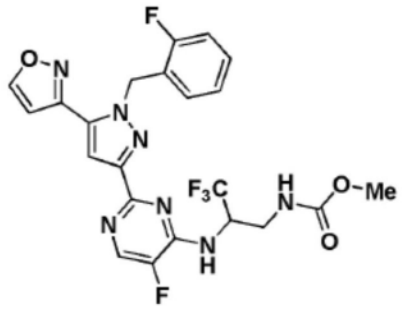
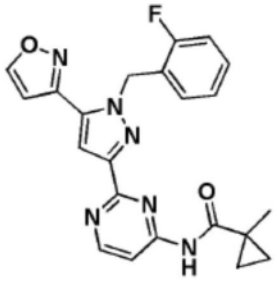
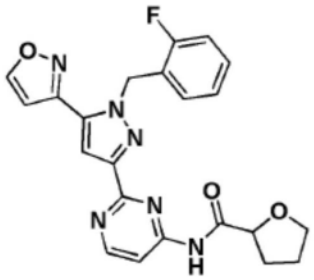
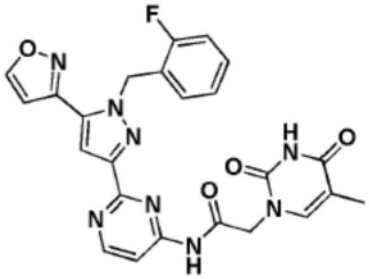
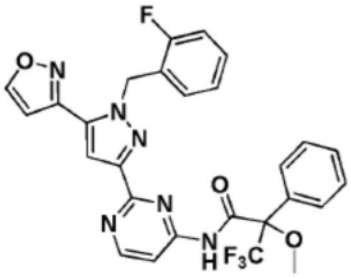
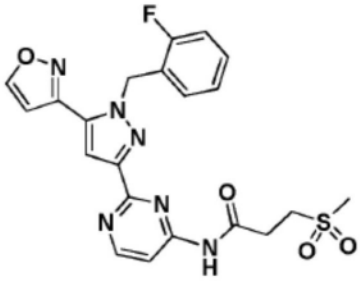
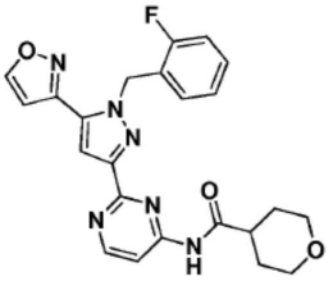
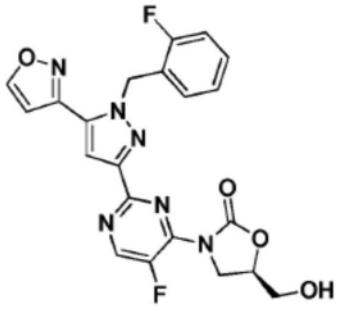
[0484]

 I-552	 I-553
 I-554	 I-555
 I-556	 I-557
 I-558	 I-559

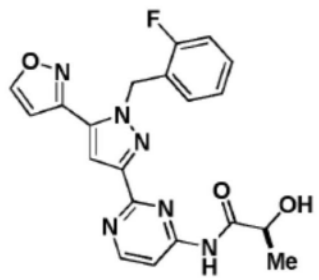
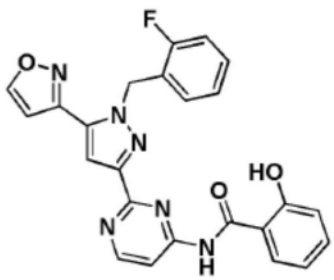
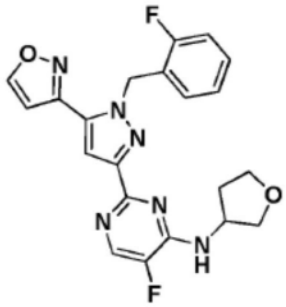
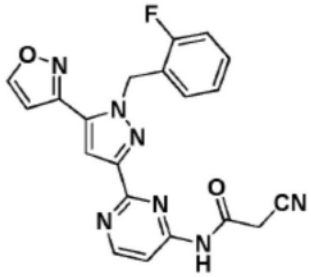
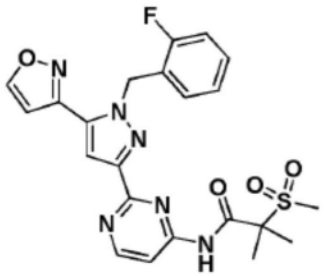
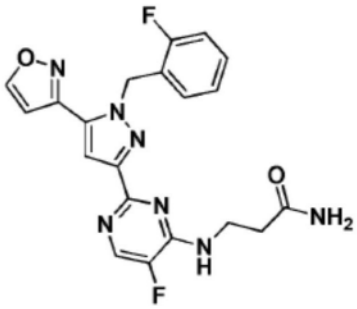
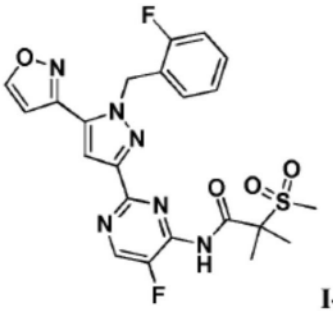
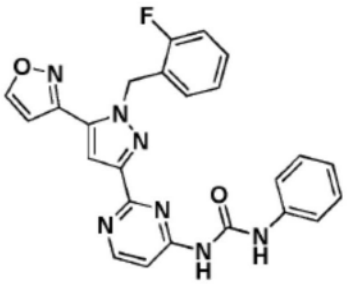
[0485]

 I-560	 I-561
 I-562	 I-563
 I-564	 I-565
 I-566	 I-567

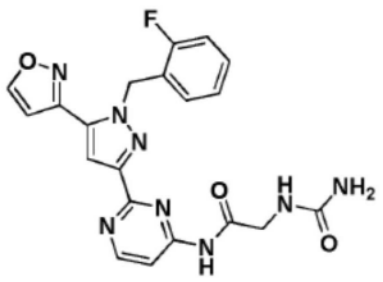
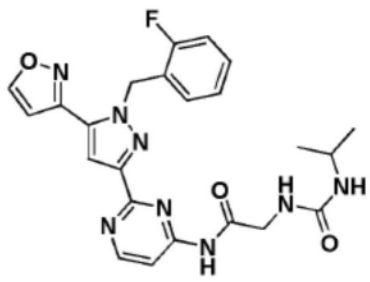
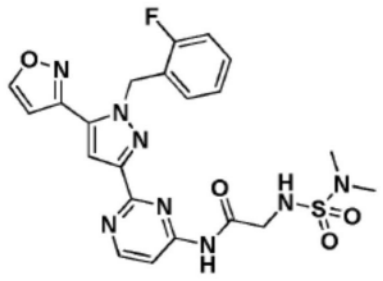
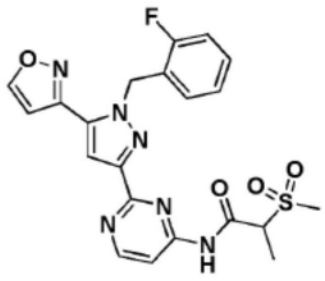
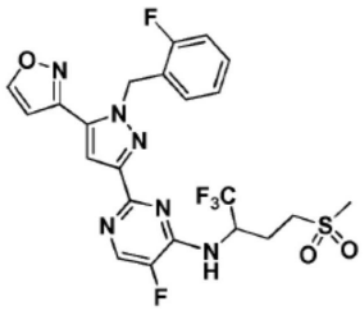
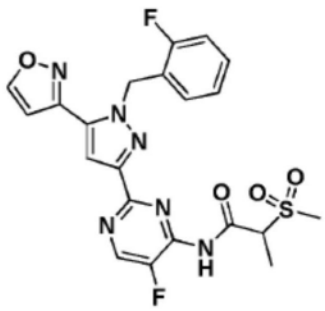
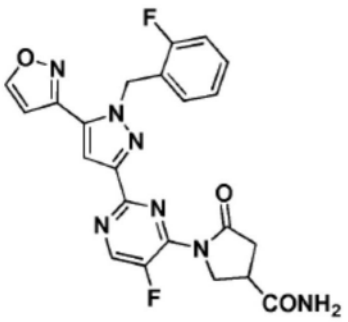
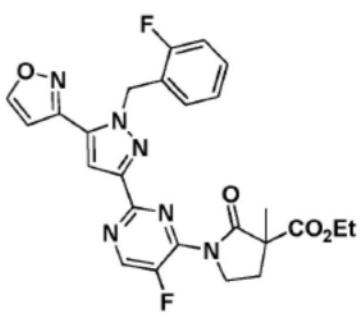
[0486]

 I-568	 I-569
 I-570	 I-571
 I-572	 I-573
 I-574	 I-575

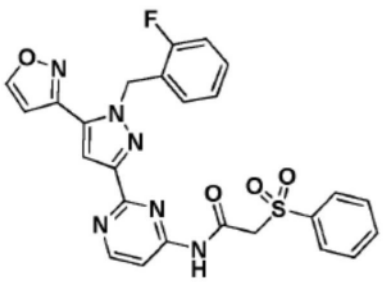
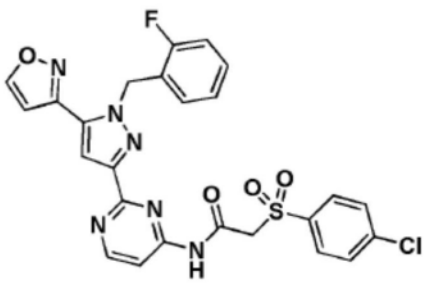
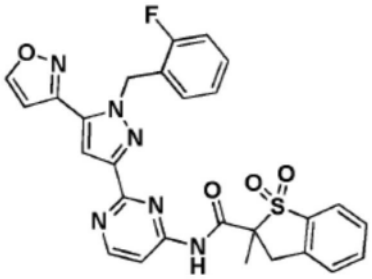
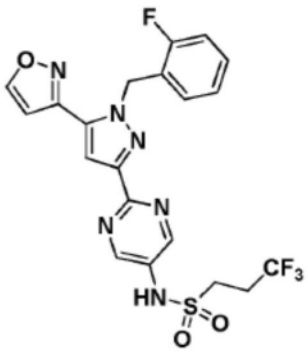
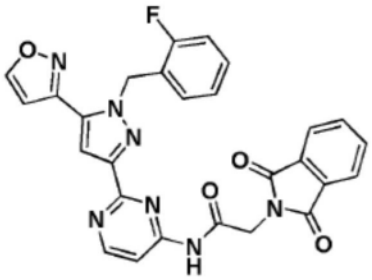
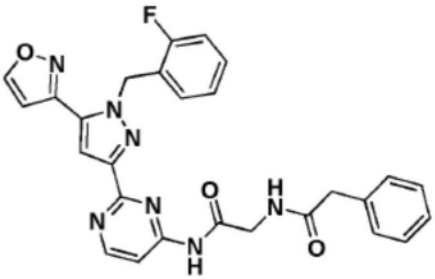
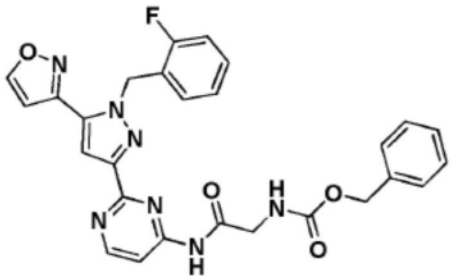
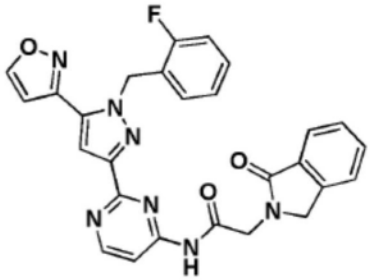
[0487]

 I-576	 I-577
 I-578	 I-579
 I-580	 I-581
 I-582	 I-583

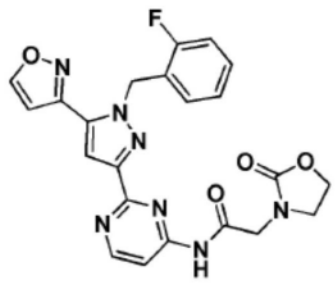
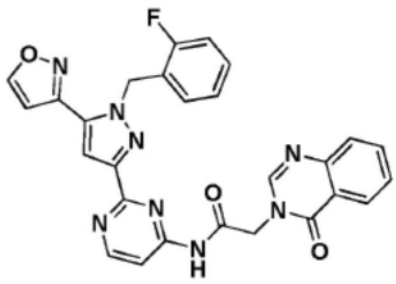
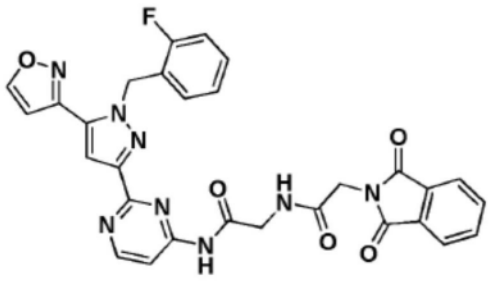
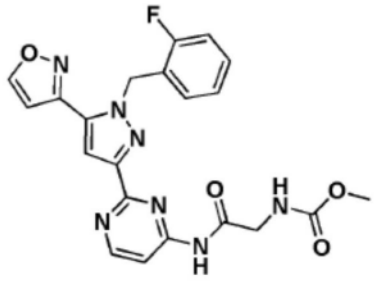
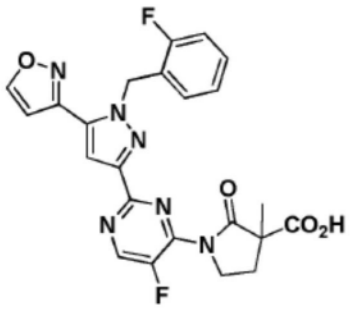
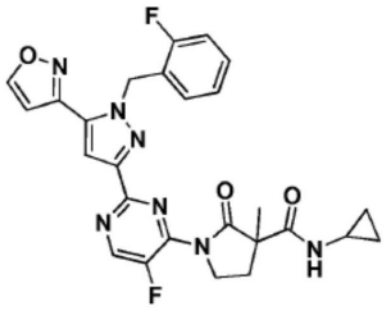
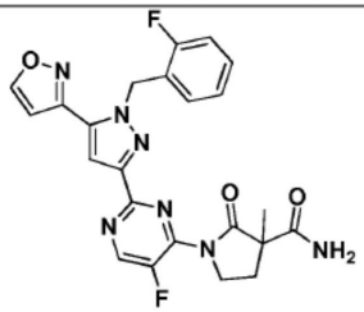
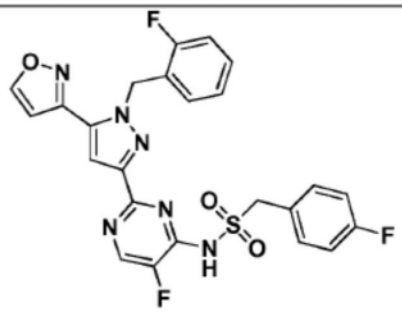
[0488]

 I-584	 I-585
 I-586	 I-587
 I-588	 I-589
 I-590	 I-591

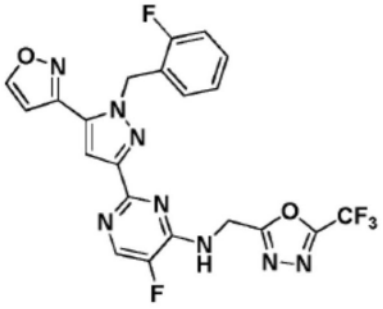
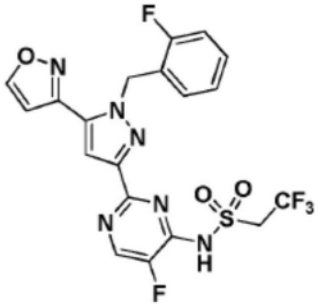
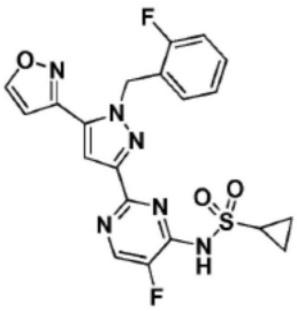
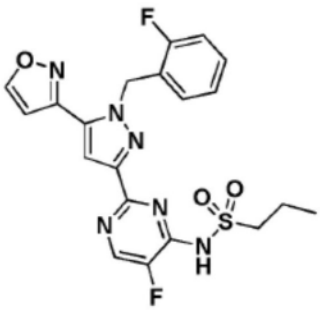
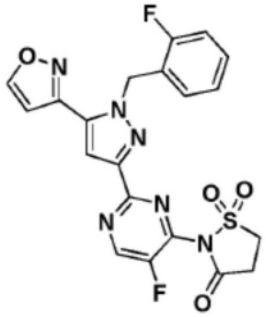
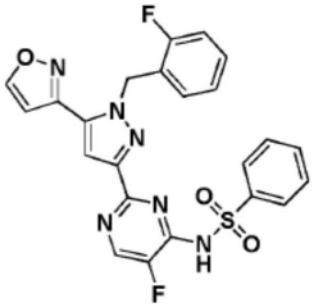
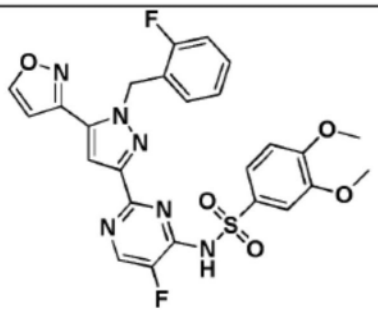
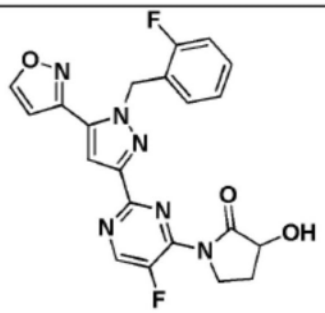
[0489]

 I-592	 I-593
 I-594	 I-595
 I-596	 I-597
 I-598	 I-599

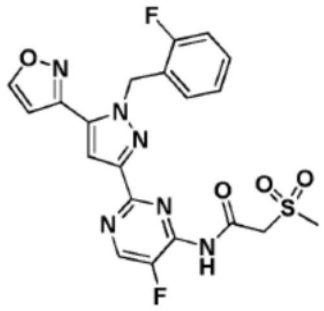
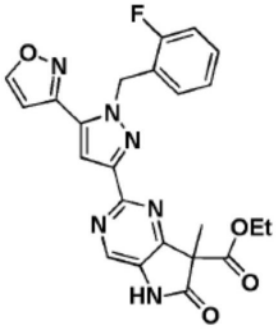
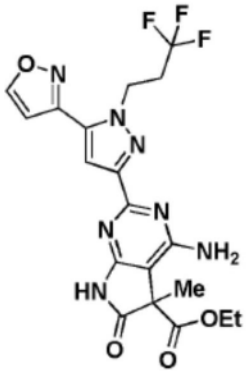
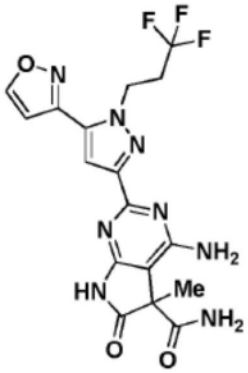
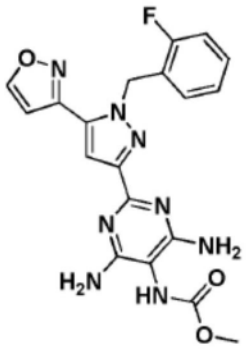
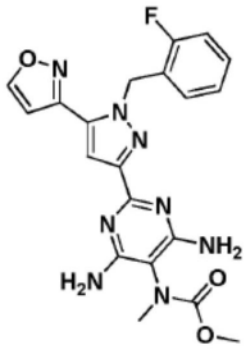
[0490]

 I-600	 I-601
 I-602	 I-603
 I-604	 I-605
 I-606	 I-607

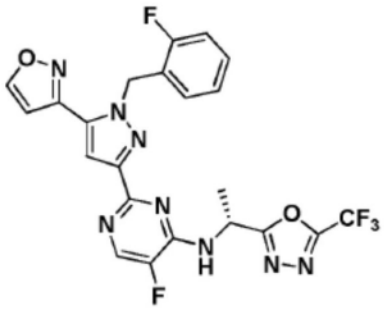
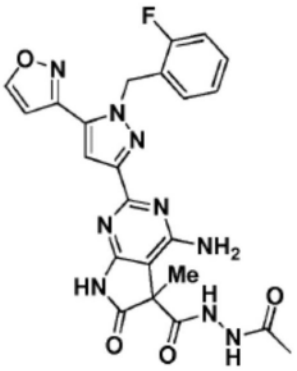
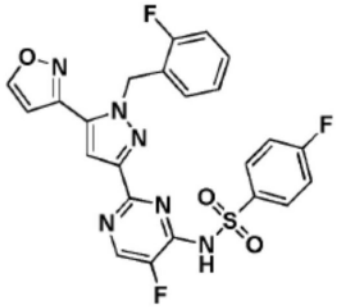
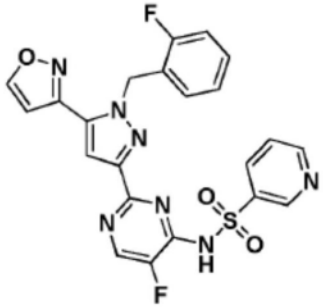
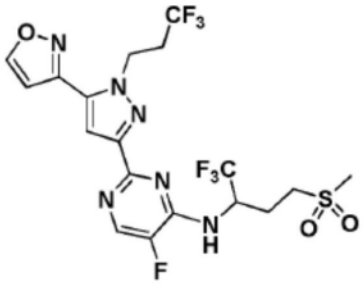
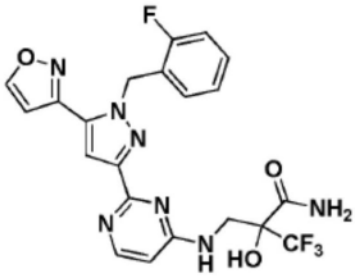
[0491]

 I-608	 I-609
 I-610	 I-611
 I-612	 I-613
 I-614	 I-615

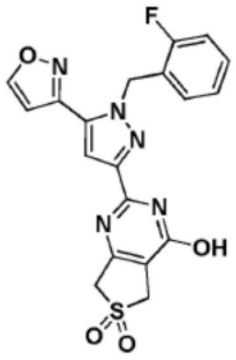
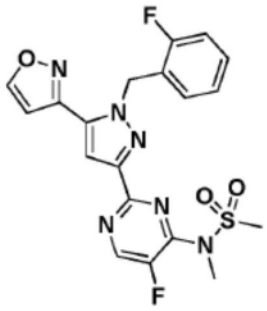
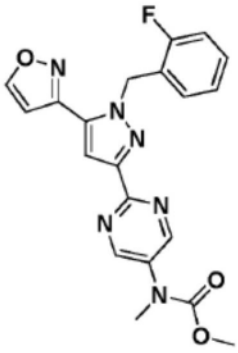
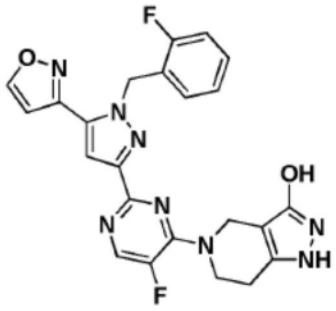
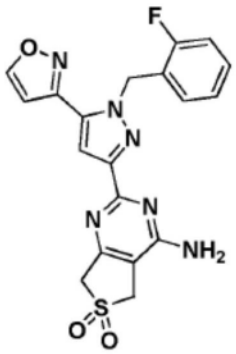
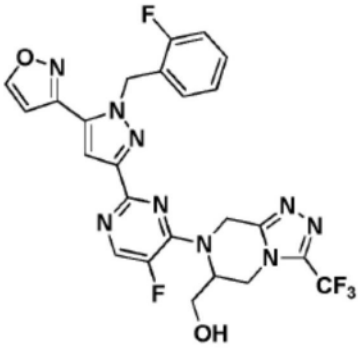
[0492]

 I-616	 I-617
 I-618	 I-619
 I-620	 I-621

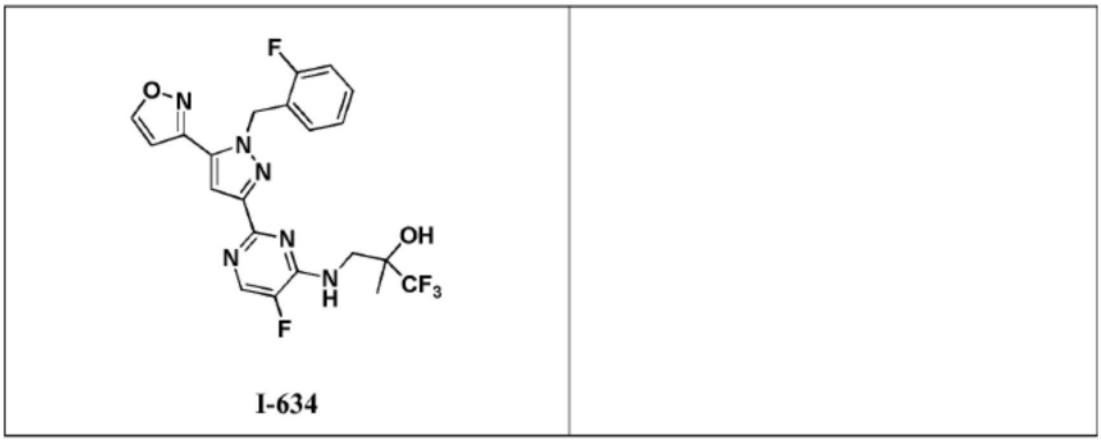
[0493]

 I-622	 I-623
 I-624	 I-625
 I-626	 I-627

[0494]

 I-628	 I-629
 I-630	 I-631
 I-632	 I-633

[0495]



I-634

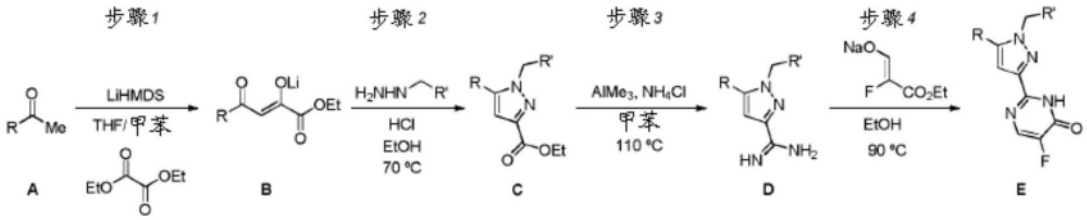
[0496] 制备化合物的方法

[0497] 可根据以下描绘且说明的流程和实施例制备式I至XI化合物。除非另有规定，否则起始材料和各种中间体可自商业源获得、由可商购获得的化合物制备或使用熟知的合成方法制备。本发明的另一方面为一种制备如本文所公开的式I化合物的方法。

[0498] 以下描述用于本发明化合物的一般合成程序。合成流程作为实施例来呈现并且决不限制本发明的范围。

[0499] 一般程序A

[0500]



[0501] 步骤1：

[0502] 二酮烯醇化物形成：经由注射器向酮A于THF中的冷却至-78℃的溶液逐滴添加LiHMDS(例如0.9当量，于甲苯中1.0M)。允许反应升温至0℃，然后装入乙二酸二乙酯(1.2当量)。此时，使反应升温至室温并且在所述温度下搅拌，直到判断完成(例如使用TLC或LC/MS分析)。一旦反应完成(反应时间典型地为45分钟)，将产物二酮烯醇化物B“原样”用于步骤2，即环化步骤，而不进行任何进一步纯化。

[0503] 步骤2：

[0504] 吡唑形成：用乙醇稀释二酮烯醇化物B并且连续装入HCl(例如 3当量，于乙醇中的1.25M溶液)和芳基肼水合物(例如1.15当量)。将反应混合物加热至70℃并且在此温度下搅拌，直到认为环化完成 (例如通过LC/MS分析，典型地30分钟)。一旦完成，用固体碳酸氢钠(例如4当量)小心处理反应混合物，并且用二氯甲烷和水稀释。分离各层，并且进一步用水稀释水层，随后用二氯甲烷(3×)萃取。用盐水洗涤所合并的有机物，经$MgSO_4$干燥、过滤并且真空浓缩。然后，通过SiO_2色谱法使用己烷中的适当EtOAc梯度来纯化所得吡唑C。

[0505] 步骤3：

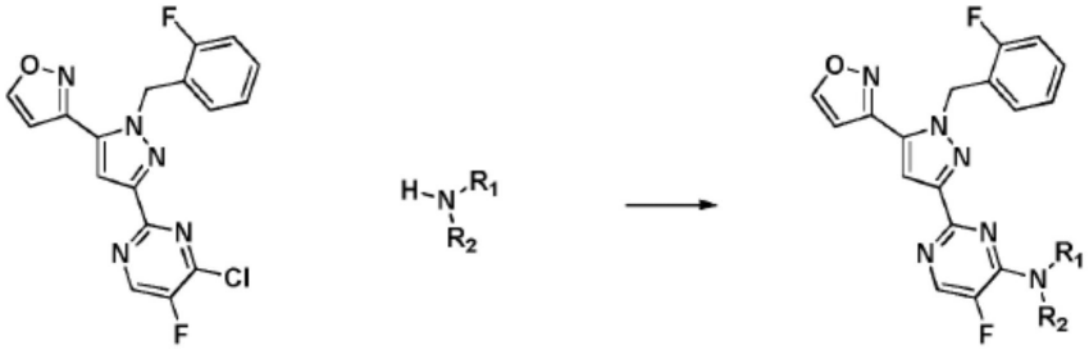
[0506] 脒形成：经由注射器向NH_4Cl(例如5当量)于甲苯中的冷却至0℃的悬浮液逐滴添加$AlMe_3$(例如5当量，于甲苯中的2.0M溶液)。允许反应升温至室温并且在此温度下搅拌，直到不再观察到气泡。将1 份吡唑C添加至反应混合物，加热至110℃并且在此温度下搅拌，直

到判断完成(例如使用TLC或LC/MS分析)。一旦完成,冷却反应、用过量甲醇处理并且在室温下剧烈搅拌1小时。过滤粘稠浆液并且用甲醇洗涤所得固体滤饼。真空浓缩滤液并且将所得固体再悬浮于乙酸乙酯:异丙基醇=5:1溶剂混合物中。用饱和碳酸钠溶液进一步处理反应,并且搅拌10分钟,随后分离各层。用乙酸乙酯:异丙基醇=5:1 溶剂混合物(3×)萃取水层,并且用盐水洗涤所合并的有机物。经 $MgSO_4$进一步干燥有机物、过滤并且真空去除溶剂。产物脒D在没有进一步纯化情况下原样用于随后的步骤。

[0507] 步骤4:

[0508] 嘧啶酮形成:将脒D悬浮于乙醇中,并且在23℃下剧烈搅拌以促进完全溶剂化。将反应进一步用3-乙氧基-2-氟-3-氧代丙-1-烯-1-醇化钠(例如3当量)处理,并且烧瓶装备有回流冷凝器。将反应放置在维持在90℃下的预热油浴中,并且搅拌,直到在LC/MS上观察到起始材料的完全消耗(反应时间典型地为1h)。将内容物冷却至23℃,并且用HCl(例如3当量,于EtOH中的1.25M溶液)酸化反应混合物。将混合物搅拌30分钟,并且真空去除大部分溶剂。将内容物再悬浮于乙醚和水(1:1混合物)中,并且将所得浆液搅拌20min。将悬浮液真空过滤并且用另外的水和乙醚清洗固体滤饼并在高真空下干燥过夜。所得嘧啶酮E在没有进一步纯化情况下原样用于随后的步骤。

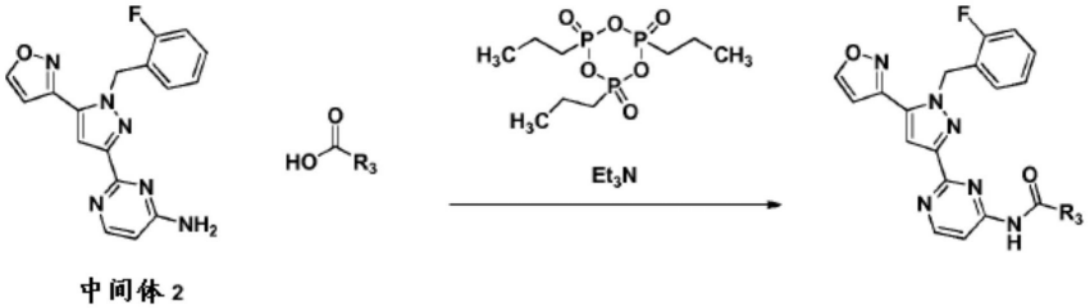
[0509] 一般程序B

[0510] 

中间体1

[0511] 将氨基亲核试剂(3当量)、三乙胺(10当量)以及中间体1(1当量) 的溶液在二噁烷和水(2:1比率)中在90℃下搅拌,直到通过LC/MS观察到起始材料完全消耗。用1N盐酸水溶液和二氯甲烷稀释溶液。然后分离各层,并且用二氯甲烷萃取水层。将有机物合并、经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。纯化得到所需产物。

[0512] 一般程序C

[0513] 

中间体2

[0514] 用三乙胺(4当量)、之后用50%丙基膦酸酐(T3P,1.4当量)于乙酸乙酯中的溶液处理中间体2(此中间体先前描述于公布的专利申请 WO2012/3405A1中;1当量)和羧酸(1.1当

量)于N,N-二甲基甲酰胺中的混合物。将反应加热至80℃持续24h,之后用水和1N盐酸溶液稀释反应。用二氯甲烷、然后用乙酸乙酯萃取内容物。经硫酸钠干燥所合并的有机层,过滤并且真空浓缩。纯化得到所需产物。

[0515] 本发明的药学上可接受的盐

[0516] 如本文所用,短语"药学上可接受的盐"是指式I或式I'化合物的药学上可接受的有机或无机盐。式I或式I'化合物的药学上可接受的盐用于医药中。然而,药学上不可接受的盐可用于制备式I或式I'化合物或其药学上可接受的盐。药学上可接受的盐可涉及含入另一分子诸如乙酸根离子、丁二酸根离子或其它反离子。反离子可为任何有机或无机部分,其使母体化合物上的电荷稳定。此外,药学上可接受的盐的结构中可具有多于一个带电原子。其中多个带电原子为药学上可接受的盐的一部分的情况可具有多个反离子。因此,药学上可接受的盐可具有一个或多个带电原子和/或一个或多个反离子。

[0517] 本文所述化合物的药学上可接受的盐包括用无机酸、有机酸或碱自化合物衍生的那些。在一些实施方案中,盐可在化合物的最终分离和纯化过程中就地制备。在其它实施方案中,盐可在单独的合成步骤中由化合物的游离形式制备。

[0518] 当式I或式I'化合物为酸性的或含有充分酸性的生物电子等排体时,合适"药学上可接受的盐"是指由包括无机碱和有机碱的药学上可接受的无毒碱制备的盐。由无机碱衍生的盐包括铝、铵、钙、酮、铁、亚铁、锂、镁、锰盐、亚锰、钾、钠、锌等等。特定实施方案包括铵、钙、镁、钾以及钠盐。由药学上可接受的有机无毒碱衍生的盐包括伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺(包括天然存在的取代的胺)、环状胺以及碱性离子交换树脂的盐,诸如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'- 二苄基乙二胺、二乙基胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、还原葡糖胺、葡糖胺、组氨酸、海巴明哈胺青霉素(hydrabamine)、异丙基胺、赖氨酸、甲基还原葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨基丁三醇等。

[0519] 当式I或式I'化合物为碱性的或含有充分碱性的生物电子等排体时,盐可由包括无机酸和有机酸的药学上可接受的无毒酸制备。这类酸包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、反丁烯二酸、葡糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙基磺酸、乳酸、顺丁烯二酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、双羟萘酸、泛酸、磷酸、丁二酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。特定实施方案包括柠檬酸、氢溴酸、盐酸、顺丁烯二酸、磷酸、硫酸以及酒石酸。其它示例性盐包括但不限于硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、乙二酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、丁二酸盐、顺丁烯二酸盐、龙胆酸盐、反丁烯二酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、糖质酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐以及双羟萘酸盐(即,1,1'-亚甲基-二(2-羟基-3-萘酸盐))。

[0520] Berg等,"Pharmaceutical Salts,"J.Pharm.Sci.,1977:66:1-19更充分描述以上所述的药学上可接受的盐和其它典型药学上可接受的盐的制备,所述文献是以引用方式整体并入本文中。

[0521] 除了本文所述的化合物,其药学上可接受的盐也可用于组合物中,以治疗或预防本文所鉴别的病症。

[0522] 药物组合物和施用方法

[0523] 本文所公开的化合物和其药学上可接受的盐可配制成药物组合物或“制剂”。

[0524] 典型制剂是通过混合式I或式I’化合物或其药学上可接受的盐以及载体、稀释剂或赋形剂来制备。合适载体、稀释剂以及赋形剂对本领域技术人员是熟知的并且包括以下材料，诸如碳水化合物、蜡、水溶性和/或膨胀性聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等。所用的特定载体、稀释剂或赋形剂将取决于式I和式I’化合物配制的方式和目的。通常基于本领域技术人员认为对于施用给哺乳动物是安全(GRAS，总体视为安全)的溶剂来选择溶剂。一般来说，安全溶剂是无毒的水性溶剂，诸如水和可溶于或可混溶于水中的其它无毒溶剂。合适水性溶剂包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如PEG400、 PEG300)等以及其混合物。制剂还可包含其它类型的赋形剂，诸如一种或多种缓冲剂、稳定剂、抗附着剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、粘合剂、悬浮剂、崩解剂、填充剂、吸附剂、包衣(例如肠溶性或缓释)保护剂、抗氧化剂、遮光剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、调味剂以及其它已知提供药物(即，式I和式I’化合物或其药物组合物)的雅致呈现或有助于制造药物产品(即，药剂) 的添加剂。

[0525] 制剂可使用常规溶解和混合程序来制备。例如，在以上所述的一种或多种赋形剂存在下，将大量药物物质(即，式I和式I’化合物、其药学上可接受的盐或化合物的稳定化形式，诸如与环糊精衍生物或其它已知复合剂的复合物)溶于合适溶剂中。将具有所需纯度的化合物任选地与药学上可接受的稀释剂、载体、赋形剂或稳定剂混合，呈冻干制剂、研磨粉末或水溶液形式。可通过在环境温度下在适当pH下并且在所需纯度下与生理学上可接受的载体混合来进行配制。制剂的 pH值主要取决于化合物的特定用途和浓度，但可在约3至约8范围内。当本文描述的试剂为通过溶剂法形成的固体非晶态分散体时，可在形成混合物时，将添加剂直接添加至喷雾干燥的溶液，诸如将添加剂溶解或悬浮在溶液中，作为然后可喷雾干燥的浆液。或者，可在喷雾干燥过程之后添加添加剂，以帮助形成最终配制的产品。

[0526] 式I和式I’化合物或其药学上可接受的盐典型地配制成药物剂型，以提供药物的可易于控制的剂量，并且使患者能够顺应所处方的方案。式I和式I’化合物或其药学上可接受的盐的药物制剂可制备用于各种施用途径和形式。同一化合物可存在各种剂型，由于不同的医学病状可要求不同的施用途径。

[0527] 可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将取决于所治疗受试者以及特定施用模式而变。例如，旨在用于经口施用给人的限时释放制剂可含有大约1至1000mg的活性材料化合物，其与适当且便宜量的载体材料相混配，所述载体材料可从总组合物的约5至约 95％(重量:重量)变化。可制备药物组合物来提供易于可测量的施用量。例如，旨在用于静脉内输注的水溶液每毫升溶液可含有约3至 500μg的活性成分，以便可以约30mL/h的速率进行合适体积的输注。作为总体性建议，所施用的初始药学上有效量的抑制剂将在每剂量约 0.01-100mg/kg范围内，即约0.1至20mg/kg患者体重/天，所用化合物的典型初始范围为0.3至15mg/kg/天。

[0528] 如本文所用，术语“治疗有效量”意指在组织、系统、动物或人中引出研究人员、兽医、医生或其他临床医生所寻求的生物或医学反应的活性化合物或药物试剂的量。有待施用的化合物的治疗或药学上有效量将由这类考量来掌控，并且为改善、治愈或治疗疾病或病症或其一种或多种症状所必需的最小量。

[0529] 将配制、给予并且按某种方式施用式I和式I'的药物组合物，即，施用量、浓度、方案、过程、媒介物以及途径与良好医学实践相一致的方式。在此背景下考虑的因素包括所治疗的具体病症、所治疗的具体哺乳动物、个体患者的临床病状、病症的起因、递送试剂的部位、施用方法、施用方案、以及医学从业人员所已知的其它因素，诸如个体患者的年龄、体重以及反应。

[0530] 术语"预防有效量"是指有效地预防或基本上减轻获得疾病或病症的机会，或在获得疾病或病症之前降低其严重程度，或在症状发展之前降低其一种或多种症状的严重程度的量。大致上，预防措施分为一级预防法(以预防疾病发展)和二级与方法(由此疾病已发展并保护患者免于此过程的恶化)。

[0531] 可接受的稀释剂、载体、赋形剂以及稳定剂为在所采用的剂量和浓度下对接受者无毒的那些，并且包括缓冲剂，诸如磷酸盐、柠檬酸盐以及其它有机酸；抗氧化剂，包括抗坏血酸和甲硫氨酸；防腐剂(诸如十八烷基二甲基苄基氯化铵；六甲氯铵；苯扎氯铵、苄索氯铵；苯酚、丁基或苄基醇；对羟基苯甲酸烷基酯，诸如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯；儿茶酚；间苯二酚；环己醇；3-戊醇以及间甲酚)；蛋白质，诸如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白；亲水性聚合物，诸如聚乙烯吡咯烷酮；氨基酸，诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天门冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸；单糖、二糖以及其它碳水化合物类，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合剂，诸如EDTA；糖类，诸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇；成盐反离子，诸如钠；金属络合物(例如Zn-蛋白络合物)；和/或非离子型表面活性剂，诸如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。活性药物成分还可例如通过凝聚技术或通过界面聚合包裹在所制备的微胶囊中，分别例如羟基甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊；包裹在胶体药物递送系统(例如脂质体、白蛋白微球体、微乳液、纳米颗粒以及纳米胶囊)或粗乳液中。这类技术还公开在Remington's:The Science and Practice of Pharmacy, 第21版,University of the Sciences in Philadelphia,2005版(下文称为"Remington")。

[0532] "受控药物递送系统"以一种精确受控的方式将药物供应给身体，以适应药物和所治疗的病状。主要目的是在作用部位取得治疗性药物浓度，持续所需持续时间。术语"受控释放"经常用来指改变药物从剂型的释放的多种方法。此术语包括标记为"延长释放"、"延迟释放"、"改变的释放"或"持续释放"的制备物。一般来说，可通过使用广泛多种聚合物载体和包括以下的受控释放系统来提供本文所述的试剂的受控释放：可溶蚀和不可溶蚀基质、渗透性控制装置、各种储集装置、肠溶包衣以及多粒子控制装置。

[0533] "持续释放制备物"为受控释放的最常见应用。持续释放制备物的合适实例包括含有所述化合物的固体疏水性聚合物的半渗透性基质，所述基质呈成形物品例如薄膜或微胶囊形式。持续释放基质的实例包括聚酯、水凝胶(例如，聚(2-羟基乙基-甲基丙烯酸甲酯)或聚(乙烯基醇))、聚丙交酯(美国专利号3,773,919)、L-谷氨酸与γ-乙基-L-谷氨酸酯的共聚物、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物以及聚-D-(-)-3-羟基丁酸。

[0534] 还可制备"立即释放制备物"。这些制剂的目标是使药物尽可能快地进入血流和作用部位。例如，为快速溶出，将大多数片剂设计成快速崩解成颗粒并且随后解聚集成细粒。这提供了对于溶出介质而言的较大暴露表面积，从而得到较快溶出速率。

[0535] 本文所述的试剂可结合到可溶蚀或不可溶蚀聚合物基质受控释放装置中。在可溶

蚀或可溶胀或可溶解于纯水中或要求酸或碱存在以使聚合物基质充分电离以引起溶蚀或溶出的意义上，可溶蚀基质意指水可溶蚀性或水可溶胀性或水溶性。在与使用的水环境相接触时，可溶蚀聚合物基质吸入水并且形成其中包裹本文所述试剂的水溶胀的凝胶或基质。水溶胀基质在使用环境中逐渐溶蚀、溶胀、崩解或溶出，从而控制本文所述化合物向使用环境的释放。此水溶胀基质的一种成分为水可溶胀性、溶蚀性或可溶性聚合物，其一般可描述为渗透聚合物、水凝胶或水可溶胀聚合物。这类聚合物可为线性的、分枝的或交联的。这些聚合物可为均聚物或共聚物。在某些实施方案中，其可为自以下各物衍生的合成聚合物：乙烯基、丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、氨基甲酸酯、酯和氧化物单体。在其它实施方案中，其可为天然存在的聚合物的衍生物，所述天然存在的聚合物诸如多糖(例如几丁质、壳聚糖、葡聚糖以及支链淀粉；琼脂胶、阿拉伯胶、卡拉牙胶、刺槐豆胶、黄蓍胶、角叉菜胶、印度胶、瓜尔胶、黄原胶以及硬葡聚糖)、淀粉(例如糊精和麦芽糖糊精)、亲水性胶体(例如果胶)、磷脂(例如卵磷脂)、藻酸盐/酯(例如藻酸铵、藻酸钠、藻酸钾或藻酸钙、丙二醇藻酸酯)、明胶、胶原以及纤维素制品。纤维素制品为纤维素聚合物，其已通过糖重复单元上的至少一部分羟基与化合物反应以形成酯键联的或醚键联的取代基而加以修饰。例如，纤维素质乙基纤维素具有醚键联的乙基取代基附接至糖重复单元，而纤维素质乙酸纤维素具有酯键联的乙酸酯取代基。在某些实施方案中，用于可溶蚀基质的纤维素制品包括水溶性和水可溶蚀性纤维素制品，其可包括例如乙基纤维素(EC)、甲基乙基纤维素(MEC)、羧基甲基纤维素(CMC)、CMEC、羟基乙基纤维素(HEC)、羟基丙基纤维素(HPC)、乙酸纤维素(CA)、丙酸纤维素(CP)、丁酸纤维素(CB)、乙酸丁酸纤维素(CAB)、CAP、 CAT、羟基丙基甲基纤维素(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、乙酸偏苯三酸羟基丙基甲基纤维素(HPMCAT)以及乙基羟基乙基纤维素(EHEC)。在某些实施方案中，纤维素制品包括各种等级的低粘度(MW 小于或等于50,000道尔顿，例如Dow Methocel™系列E5、E15LV、 E50LV以及K100LY)和高粘度(MW大于50,000道尔顿，例如E4MCR、 E10MCR、K4M、K15M以及K100M和Methocel™ K系列)HPMC。其它可商购获得类型的HPMC包括Shin Etsu Metolose 90SH系列。

[0536] 可用作可溶蚀基质材料的其它材料包括但不限于普鲁兰多糖、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、甘油脂肪酸酯、聚丙烯酰胺、聚丙烯酸、乙基丙烯酸或甲基丙烯酸(EUDRAGIT®,Rohm America,Inc.,Piscataway,New Jersey)与其它丙烯酸衍生物的共聚物，诸如甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸(2-二甲基氨基乙基酯)以及甲基丙烯酸(三甲基氨基乙基酯)氯化物的均聚物和共聚物。

[0537] 或者，本发明的试剂可通过不可溶蚀基质装置施用或并入到不可溶蚀基质装置中。在这类装置中，本文所述的试剂分布在惰性基质中。通过扩散到惰性基质来释放试剂。适用于惰性基质的材料实例包括不可溶性塑料(例如丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、聚氯乙烯、聚乙烯)、亲水性聚合物(例如乙基纤维素、乙酸纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮(还称为交聚维酮))以及脂肪化合物(例如巴西棕榈蜡、微晶蜡以及甘油三酯)。这类装置进一步描述在Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第20版(2000)中。

[0538] 如上所述，本文所述的试剂还可并入到渗透控制装置中。这类装置一般包括含有如本文所述的一种或多种试剂的核心以及包围所述核心的水渗透性、非溶出性且非溶蚀性涂层，其控制水由水性使用环境流入核心中，以便通过挤压一些或全部核心来使药物释放

到使用环境。在某些实施方案中，涂层为聚合型、水渗透性的，并且具有至少一个递送口。渗透装置的核心任选地包括起作用以经由这种半渗透膜从周围环境吸入水的渗透剂。此装置的核心中所含的渗透剂(osmotic agent)可为水可溶胀性亲水性聚合物或其可为渗透原(osmogen)，其又称为渗透剂(osmagent)。装置内部产生迫使一种或多种试剂经由孔口 (其大小被设计成使溶质扩散最小化，而同时防止流体静压头积累)离开装置的压力。渗透控制装置的非限制性实例公开在美国专利申请序号09/495,061中。

[0539] 核心中存在的水可溶胀性亲水性聚合物的量可在约5至约80 wt％(包括例如10至50wt％)范围内。核心材料的非限制性实例包括亲水性乙烯基和丙烯酸系聚合物、多糖诸如藻酸钙、聚环氧乙烷 (PEO)、聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)、聚(甲基丙烯酸2-羟基乙基酯)、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)和交联 PVP、聚乙烯醇(PVA)、PVA/PVP共聚物和与疏水性单体诸如甲基丙烯酸甲酯、乙酸乙烯酯等的PVA/PVP共聚物，含有大PEO嵌段的亲水性聚氨基甲酸酯、交联羧甲纤维素钠、角叉菜胶、羟基乙基纤维素(HEC)、羟基丙基纤维素(HPC)、羟基丙基甲基纤维素(HPMC)、羧基甲基纤维素(CMC)以及羧基乙基纤维素(CEC)、藻酸钠、聚卡波菲、明胶、黄原胶以及淀粉羟乙酸钠。其它材料包括包含互穿聚合物网的水凝胶，所述聚合物可通过加成或缩聚形成，其组分可包含亲水性和疏水性单体诸如刚才提到的那些。水溶胀性亲水性聚合物包括但不限于PEO、PEG、PVP、交联羧甲基纤维素钠、HPMC、淀粉羟乙酸钠、聚丙烯酸以及其交联形式或混合物。

[0540] 核心还可包含渗透原(或渗透剂)。核心中存在的渗透原的量可在约2至约70wt％(包括例如10至50wt％)范围内。典型类别的合适渗透原为水溶性有机酸、盐和糖类，其能够吸入水以借此在包围涂层的屏障上实现渗透压梯度。典型可用渗透原包括但不限于硫酸镁、氯化镁、氯化钙、氯化钠、氯化锂、硫酸钾、碳酸钠、亚硫酸钠、硫酸锂、氯化钾、硫酸钠、甘露醇、木糖醇、脲、山梨醇、肌醇、蜜三糖、蔗糖、葡萄糖、果糖、乳糖、柠檬酸、丁二酸、酒石酸以及其混合物。在某些实施方案中，渗透原为葡萄糖、乳糖、蔗糖、甘露醇、木糖醇、氯化钠，包括其组合。

[0541] 药物递送速率受如以下这类因素控制：涂层渗透性和厚度、含药物层的渗透压、水凝胶层的亲水性程度以及装置的表面积。本领域技术人员将理解增加涂层的厚度将降低释放速率，而任何以下将增加释放速率：增加涂层的渗透性；增加水凝胶层的亲水性；增加含药物层的渗透压；或增加装置的表面积。

[0542] 在某些实施方案中，在操作这类渗透装置过程中，需要将本文所述试剂的颗粒夹带在挤出流体中。对于充分夹带的颗粒来说，试剂药物形式在颗粒有机会沉降在片剂核心中之前分散在流体中。实现这一点的一种手段是通过添加用来使所压缩核心分解成其粒子组分的崩解剂。标准崩解剂的非限制性实例包括诸如以下的材料：羟乙酸淀粉钠(例如，Explotab™ CLV)、微晶纤维素(例如，Avicel™)、微晶硅化纤维素(例如，ProSoIv™)以及交联羧甲基纤维素钠(例如，Ac-Di-Sol™)，以及本领域技术人员已知的其它崩解剂。取决于具体制剂，一些崩解剂比其它更有效。数种崩解剂在用水溶胀时趋向于形成凝胶，因此阻碍药物自装置的递送。非凝胶性、非溶胀性崩解剂在水进入核心时提供药物颗粒在核心内的更快速分散。在某些实施方案中，非凝胶性、非溶胀性崩解剂为树脂，例如离子交换树脂。在一个实施方案中，树脂为Amberlite™ IRP 88(可从Rohm and Haas,Philadelphia,PA获得)。使用时，崩解剂所存在的量在核心试剂的约1-25％范围内。

[0543] 渗透装置的另一实例为渗透胶囊。胶囊壳或胶囊壳的一部分可为半渗透性的。可用由以下各物组成的粉末或液体填充胶囊:本文所述的试剂、吸入水以提供渗透势的赋形剂、和/或水溶胀性聚合物或任选地增溶的赋形剂。胶囊核心还可制备成使得其具有两层或类似于两层、三层或以上所述的同心几何形状的多层试剂。

[0544] 可用于本发明的另一类渗透装置包括包衣的可溶胀片剂,例如如 EP378404中所述。所包衣的可溶胀性片剂包括片剂核心,其包含本文所述的试剂和溶胀性材料,优选地亲水性聚合物,其包衣有膜,所述膜含有孔洞或孔,在水性使用环境中,亲水性聚合物可通过所述孔洞或孔挤出并且带出所述试剂。或者,膜可含有聚合物或低分子量水溶性多孔原。多孔原溶解在水性使用环境中,从而提供孔,可穿过所述孔挤出亲水性聚合物和试剂。多孔原的实例为水溶性聚合物,诸如 HPMC、PEG以及低分子量化合物,诸如甘油、蔗糖、葡萄糖以及氯化钠。另外,可通过使用激光或其它机械装置在涂层中钻出孔洞来形成孔。在这类渗透装置中,膜材料可包含任何成膜聚合物,包括水渗透性或不可渗透性聚合物,条件为沉积在片剂核心上的膜为多孔的或含有水溶性多孔原或拥有大孔洞用于水进入和药物释放。此类持续释放装置的实施方案也可为多层的,如例如EP378404中所述。

[0545] 在本文所述的试剂为液体或油状物时,诸如液体媒介物制剂,例如如WO05/011634中所述,渗透性受控释放装置可包含软凝胶或明胶胶囊,其由复合壁形成并且包含液体制剂,其中所述壁包括在胶囊的外表面上形成的屏障层,在屏障层上形成的可膨胀层以及在可膨胀层上形成的半渗透层。递送口连接液体制剂与水性使用环境。这类装置描述在例如US6419952、US6342249、US5324280、US4672850、 US4627850、US4203440以及US3995631中。

[0546] 如以上进一步所述,本文所述的试剂可按微粒形式提供,大小通常在约10μm至约2mm(包括例如约100μm至1mm直径)范围内。这类多粒子可封装在例如胶囊诸如明胶胶囊或由水溶性聚合物诸如 HPMCAS、HPMC或淀粉形成的胶囊中;作为液体中的混悬液或浆液给药;或其可通过压缩或本领域已知的其它工艺形成片剂、药片或药丸。这类多粒子可通过任何已知工艺来制备,诸如湿式和干式制粒工艺、挤出/滚圆、辊压、熔化-冷凝或通过喷雾包衣种子核心。例如,在湿式和干式制粒工艺中,可将本文所述的试剂和任选的赋形剂制粒,以形成所需大小的多粒子。

[0547] 活性剂可并入微乳液中,所述微乳液通常为两种不可混溶液体诸如油和水的、通过表面活性剂分子的界面膜稳定化的在热力学上稳定、各向同性的透明分散液(Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, New York:Marcel Dekker,1992,第9卷)。对于微乳液的制备来说,表面活性剂(乳化剂)、助表面活性剂(助乳化剂)、油相以及水相是必需的。合适的表面活性剂包括可用于制备乳液的任何表面活性剂,例如典型地用于制备乳膏的乳化剂。助表面活性剂(“助乳化剂”)通常选自聚甘油衍生物、甘油衍生物以及脂肪醇组成的组。优选的乳化剂/助乳化剂组合通常但不必选自以下各项组成的组:单硬脂酸甘油酯和聚氧化乙烯硬脂酸酯;聚乙二醇和乙二醇棕榈硬脂酸酯;以及辛酸和癸酸三甘油酯以及油酰基聚乙二醇甘油酯。水相不仅包括水,而且典型地还包括缓冲剂、葡萄糖、丙二醇、聚乙二醇、优选地较低分子量聚乙二醇(例如PEG 300和PEG 400)和/或甘油等等,而油相通常将包含例如脂肪酸酯、改性植物油、硅油,单-、二-以及三-甘油酯的混合物, PEG的单酯和二酯(例如油酰基聚乙二醇甘油酯)等。

[0548] 本文所述的化合物可并入药学上可接受的纳米颗粒、纳米球以及纳米胶囊制剂

(Delie和Blanco-Prieto,2005,Molecule 10:65-80)中。纳米胶囊一般可以稳定且可重现方式包裹化合物。为避免由于细胞内聚合物过载所致的副作用,可使用能够体内降解的聚合物(例如可生物降解的聚烷基-氰基丙烯酸酯纳米颗粒)设计超细颗粒(尺寸约0.1 μm)。这类颗粒描述在现有技术中。

[0549] 涂覆有本发明化合物的植入式装置是本发明的另一实施方案。所述化合物还可涂覆在植入式医学装置诸如珠粒上,或与聚合物或其它分子共同配制,以提供"药物储库",因此允许药物在比施用药物水溶液更长的时间段范围内释放。合适涂层和涂覆的植入式装置的一般制备法描述在美国专利号6,099,562;5,886,026以及5,304,121中。涂层典型地为生物相容性聚合材料,诸如水凝胶聚合物、聚甲基二硅氧烷、聚己内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯-乙酸乙烯酯以及其混合物。涂层可任选地进一步被氟硅酮、多糖、聚乙二醇、磷脂或其组合的合适外涂层覆盖,以在组合物中赋予受控释放特点。

[0550] 制剂包括适于本文所详述的施用途径的那些。制剂可常规地以单位剂量形式呈现,并且可通过药学领域所熟知的任何方法来制备。技术和制剂通常见Remington。这类方法包括以下步骤:使活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体相缔合。一般来说,制剂通过使活性成分与液体载体或细分的固体载体或两者均匀且紧密缔合并且然后必要时使产品成形来制备。

[0551] 在提及本发明的化合物、组合物或制剂时,术语"施用(administer、administering或administration)意指将化合物引入需要治疗的动物系统中。当本发明的化合物与一种或多种其它活性剂组合提供时,"施用"和其变化形式应各自理解为包括同时和/或顺序引入化合物和其它活性剂。

[0552] 本文所述的组合物可全身或局部施用,例如:经口(例如使用胶囊、粉末、溶液、混悬液、片剂、舌下片剂等)、通过吸入(例如用气雾剂、气体、吸入器、雾化器等等)、施用至耳(例如使用滴耳剂)、表面(例如使用乳膏、凝胶、搽剂、洗剂、软膏、糊剂、经皮贴片等)、经眼科(例如用滴耳剂、眼科凝胶、眼科软膏)、经直肠(例如使用灌肠剂或栓剂)、经鼻、经颊、经阴道(例如使用灌洗液、宫内避孕器、阴道栓剂、阴道环或片剂等等)、经由植入的储集器等,或胃肠外,这取决于所治疗疾病的严重程度和类型。如本文所用,术语"胃肠外"包括但不限于皮下、静脉内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病变内以及颅内注射或输注技术。优选地,经口、腹膜内或静脉内施用组合物。

[0553] 本文所述的药物组合物可按任何经口可接受的剂型经口施用,包括但不限于胶囊、片剂、水性混悬液或溶液。用于经口施用的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、混悬液、糖浆以及酏剂。除了活性化合物,液体剂型可含有本领域常用的惰性稀释剂,例如像水或其它溶剂、增溶剂以及乳化剂诸如乙醇、异丙基醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄基醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(具体来说,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油以及芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇脂肪酸酯以及其混合物。除了惰性稀释剂以外,经口组合物还可包含佐剂,诸如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂以及芳香剂。

[0554] 用于经口施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉末以及颗粒。在这类固体剂型中,将活性化合物与以下各物相混合:至少一种惰性、药学上可接受的赋形剂或载体,诸如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或a)填充剂或增量剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇以及

硅酸；b)粘合剂，例如像羧基甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖以及阿拉伯胶；c)湿润剂，诸如甘油；d)崩解剂，诸如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐以及碳酸钠；e)溶出延迟剂，诸如石蜡；f)吸收加速剂，诸如季铵化合物；g)润湿剂，例如像鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；h)吸收剂，诸如高岭和膨润粘土；以及i)润滑剂，诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠以及其混合物。片剂可未包衣或可通过包括微囊封的已知技术进行包衣，以掩蔽不愉快的味道或延迟在胃肠道内的崩解和吸收，并且从而在较长时间段内提供持续作用。例如，可单独或与蜡一起采用延时材料，诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。可采用水溶性味道掩蔽材料，诸如羟基丙基-甲基纤维素或羟基丙基纤维素。

[0555] 适于经口施用的式I和式I'化合物的制剂可制备成不连续单位，诸如片剂、丸剂、锭剂、糖锭、水性或油性混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊，例如明胶胶囊、糖浆或酏剂。可根据本领域已知的用于制造药物组合物的任何方法来制备旨在口服使用的化合物制剂。

[0556] 可通过在合适机器中压缩呈自由流动形式诸如粉末或颗粒形式、任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂混合的活性成分制备压缩片剂。可通过在合适机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末状活性成分的混合物来制备模制片剂。

[0557] 用于经口使用的制剂还可制备成硬明胶胶囊，其中将活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合，或制备成软明胶胶囊，其中将活性成分与水溶性载体诸如聚乙二醇或油介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0558] 活性化合物还可呈具有一种或多种如上所述的赋形剂的微囊封形式。

[0559] 在需要水性混悬液用于经口使用时，将活性成分与乳化剂和悬浮剂相组合。需要时，可添加某些甜味剂和/或调味剂。可用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖配制糖浆和酏剂。这类制剂还可含有缓和剂、防腐剂、调味剂和着色剂以及抗氧化剂。

[0560] 无菌可注射形式的本文所述的组合物(例如用于胃肠外施用)可为水性或油性混悬液。这些混悬液可根据本领域中已知的技术使用合适分散或润湿剂以及悬浮剂来配制。无菌可注射制备物还可为于无毒肠胃外可接受稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬液，例如作为 1,3-丁烷二醇中的溶液。可采用的可接受媒介物和溶剂为水、林格氏溶液以及等张氯化钠溶液。另外，无菌不挥发油常规用作溶剂或悬浮介质。为此目的，可采用任何温和的不挥发油，包括合成的单或二甘油酯。脂肪酸诸如油酸以及其甘油酯衍生物可用于制备可注射剂，天然药学上可接受的油剂也如此，诸如橄榄油或蓖麻油，尤其是其聚氧乙基化形式。这些油溶液或混悬液还可含有长链醇稀释剂或分散剂，诸如羧甲基纤维素或常用于药学上可接受的剂型(包括乳液和混悬液) 的配制中的类似分散剂。其他常用表面活性剂诸如吐温、司盘和常用于药学上可接受的固体、液体或其他剂型的制造中的其他乳化剂或生物利用度增强剂也可用于可注射制剂目的。

[0561] 可通过将式I和式I'化合物悬浮在植物油或矿物油中配制油性悬浮液，所述植物油例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油，所述矿物油诸如液体石蜡。油性混悬液可含有增稠剂，例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可添加甜味剂诸如以上所述的那些以及调味剂，以提供可口经口制剂。这些组合物可通过添加抗氧化剂诸如丁基化羟基苯甲醚或α- 生育酚来防腐。

[0562] 式I和式I'化合物的水性悬浮液含有与适于制造水性悬浮液的赋形剂相混合的活性材料。这类赋形剂包括悬浮剂诸如羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素、聚维酮、甲基纤维素、羟基丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶以及阿拉伯胶;和分散剂或润湿剂,诸如天然存在的磷脂(例如卵磷脂)、环氧烷与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧化乙烯硬脂酸酯)、环氧乙烷与长链脂族醇(例如十七亚乙基氧基鲸蜡醇)的缩合产物、环氧乙烷与自脂肪酸和己糖醇酐衍生的偏酯的缩合产物(例如聚氧化乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯)。水性悬浮液还可含有一种或多种防腐剂,诸如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂以及一种或多种甜味剂,诸如蔗糖或糖精。

[0563] 可例如通过经保留细菌的过滤器过滤,或通过并入呈无菌固体组合物形式的灭菌剂将可注射制剂灭菌,所述组合物可在使用前溶解或分散在无菌水或其它无菌可注射介质中。

[0564] 为了延长本文所述化合物的作用,经常需要延缓化合物自皮下或肌肉内注射的吸收。这可通过使用具有较差水溶解度的晶体或非晶体材料的液体悬浮液来实现。于是,化合物的吸收速率将取决于其溶解速率,而溶解速率转而可依赖于晶体大小和晶型。或者,通过将化合物溶解或悬浮在油媒介物中来实现胃肠外施用的化合物形式的延迟吸收。通过在生物可降解聚合物诸如聚丙交酯-聚乙交酯中形成化合物的微囊封基质来制备可注射储库形式。取决于化合物与聚合物的比率以及所采用的粒状聚合物的性质,可控制化合物释放速率。其它生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还通过将化合物包裹在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备可注射储库制剂。

[0565] 可通过局部快速注射将可注射溶液或微乳液引入到患者血流中。或者,有利地可为将溶液或微乳液按使得维持本发明化合物的恒定循环浓度的方式来施用。为了维持这种恒定浓度,可利用连续静脉内递送装置。这种装置的实例为Deltec CADD-PLUS™型5400静脉内泵。

[0566] 用于经直肠或经阴道施用的组合物优选为栓剂,其可通过混合本文所述的化合物与合适非刺激性赋形剂或载体诸如可可脂、蜂蜡、聚乙二醇或栓剂蜡来制备,所述赋形剂或载体在环境温度下为固体的,但在体温下为液体的,并且因此在直肠或阴道腔内熔化并释放活性化合物。其它适于经阴道施用的制剂可呈现为子宫托、棉塞、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾。

[0567] 本文所述的药物组合物还可表面应用,尤其在治疗靶标包括可通过表面施用易于接近的区域或器官时,包括眼、耳、皮肤或下肠道的疾病。可易于制备合适表面制剂用于这些区域或器官中的每一者。

[0568] 用于表面或经皮施用本文所述化合物的剂型包括软膏、糊剂、乳膏、洗液、凝胶、粉末、溶液、喷雾、吸入剂或贴片。需要时,可将活性组分在无菌条件下与药学上可接受的载体以及任何需要的防腐剂或缓冲剂相混合。眼科制剂、滴耳剂以及滴眼剂也涵盖在本发明的范围内。另外,本发明涵盖使用经皮贴片,其具有提供化合物至身体的受控递送的增加优势。这类剂型可通过将化合物溶解或分散在适当介质中来制备。还可使用吸收增强剂来增加化合物穿过皮肤的通量。可通过提供速率控制膜或通过将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制速率。可以直肠栓剂制剂(见以上)或以合适灌肠制剂来实现针对下肠道的表面应用。还可使用表面经皮贴片。

[0569] 对于表面应用来说，可将药物组合物配制在所含有的活性组分悬浮或溶解在一种或多种载体中的合适药膏中。用于表面施用本发明提供的化合物的载体包括但不限于矿物油、液体矿脂、白矿脂、丙二醇、聚氧化乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡以及水。或者，药物组合物可配制在所含有的活性组分悬浮或溶解一种或多种药学上可接受的载体中的合适洗剂或乳膏中。合适载体包括但不限于矿物油、脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六烷基酯蜡、鲸蜡硬脂基醇、2- 辛基十二烷醇、苄基醇以及水。

[0570] 对于眼科使用，可将药物组合物在有或没有防腐剂诸如苯扎氯铵情况下配制成处于等张、经pH调整的无菌盐水中的微细悬浮液，或优选地配制成处于等张、经pH调整的无菌盐水中的溶液。或者，对于眼科使用，可将药物组合物配制在诸如矿脂的软膏中。对于治疗眼睛或其它外部组织，例如口腔和皮肤，制剂可作为表面软膏或乳膏应用，其含有量为例如0.075至20w/w％的一种或多种活性成分。当配制在软膏中时，活性成分可与油基、石蜡或水可混溶性软膏基质一起使用。

[0571] 或者，活性成分可与水包油乳膏基质配制在乳膏中。需要时，乳膏基质的水相可包含多元醇，即具有两个或更多个羟基的醇，诸如丙二醇、丁烷1,3-二醇、甘露醇、山梨糖醇、甘油和聚乙二醇(包括PEG 400)以及其混合物。表面制剂可合乎需要地包含增强活性化合物穿过皮肤或其它受影响区域的吸收或渗透的化合物。此类皮肤渗透增强剂的实例包括二甲基亚砜和有关类似物。

[0572] 使用式I和式I’化合物制备的乳液的油相可按已知方式由已知成分构成。尽管所述相可仅包含乳化剂(或者称为乳化剂(emulgent))，其合乎需要地包含至少一种乳化剂与脂肪或油或脂肪和油两者的混合物。亲水性乳化剂可与充当稳定剂的亲脂性乳化剂一起包含在内。在一些实施方案中，乳化剂包含油和脂肪两者。一种或多种乳化剂在有或没有一种或多种稳定剂情况下共同构成所谓的乳化蜡，所述蜡与油和脂肪一起构成所谓的乳化软膏基质，其形成乳膏制剂的油分散相。适用于式I和式I’化合物的制剂中的乳化剂和乳液稳定剂包括 Tween™-60、Span™-80、鲸蜡硬脂醇、苄基醇、肉豆寇醇、单硬脂酸甘油酯以及月桂基硫酸钠。

[0573] 药物组合物可通过鼻气雾剂或吸入施用。这类组合物是根据医药制剂领域中熟知的技术来制备，并且可制备为盐水中的溶液，采用苄基醇或其他合适防腐剂、吸收促进剂来增强生物利用度，并且采用碳氟化合物和/或其他常规增溶剂或分散剂。适于肺内或经鼻施用的制剂的粒径例如在0.1至500微米范围内(包括在0.1至500微米范围内，增量微米数为诸如0.5、1、30、35微米等的颗粒)，其通过经鼻通道快速吸入或通过经口腔吸入以到达肺泡囊来施用。

[0574] 供使用的药物组合物(或制剂)可按多种方式进行封装，这取决于用于施用药物的方法。一般来说，用于分布的物品包括其中沉积有适当形式的药物制剂的容器。合适容器对于本领域技术人员是熟知的，并且包括诸如以下的材料：瓶(塑料和玻璃)、药囊、安瓿、塑料袋、金属圆筒等。容器还可包括防篡改组成部分以防止轻率接近包装内容物。另外，容器具有描述容器内容物的标签置于其上。标签还可包括适当警告。

[0575] 制剂可封装在单位剂量或多剂量容器例如密封安瓿和小瓶中，并且可储存在冷冻干燥(冻干)条件下，仅要求在使用前不久添加注射用无菌液体载体例如水。由先前所描述种类的无菌粉末、颗粒以及片剂制备临时注射溶液和混悬液。优选的单位剂量制剂为含有

活性成分的日剂量或单位日子剂量(如本文以上所述)或其适当部分的那些。

[0576] 在另一方面,式I和式I'化合物或其药学上可接受的盐可配制在包含兽用载体的兽用组合物中。兽用载体为可用于施用组合物目的的材料,并且可为固体、液体或气态材料,其另外在兽用领域中对于式 I和式I'来说为惰性或可接受的,并且与活性成分相容。这些兽用组合物可胃肠外、经口或通过任何其它所需途径施用。

[0577] 治疗方法

[0578] 在第三方面,本发明涉及通过使用单独或组合的sGC刺激剂或其药学上可接受的盐或包含其的药物组合物来在有需要的患者中治疗某些病症。

[0579] 本公开涉及可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)的刺激剂,其药物制剂以及它们单独或组合一种或多种其它药剂用于治疗和/或预防各种疾病的用途,其中可能需要NO浓度的增加或cGMP浓度的增加。可治疗的疾病包括但不限于肺高血压、动脉高血压、心力衰竭、动脉粥样硬化、炎症、血栓形成、肾纤维化和衰竭、肝硬化、勃起功能障碍、女性性女性性功能障碍、与糖尿病有关的病症、眼部病症以及其他相关心血管病症。

[0580] 增加浓度的cGMP导致血管舒张、对血小板聚集和附着的抑制作用、抗高血压作用、抗重塑作用、抗细胞凋亡作用、抗炎作用以及神经信号传递作用。因此,sGC刺激剂可用来治疗和/或预防一系列疾病和病症,包括但不限于外周、肺、肝、肝脏、心脏或脑血管/内皮病症或病状、泌尿生殖-妇科或性功能障碍或病症、血栓栓塞疾病、局部缺血疾病、纤维化病症、表面或皮肤病症、肺或呼吸病症、肾或肝病症、代谢紊乱、动脉粥样硬化或脂质相关病症。

[0581] 在其它实施方案中,本文公开的化合物为sGC刺激剂,其可用于预防和/或治疗特征在于以下的疾病或病症:对NO的生物利用度和/或敏感性不合乎需要的降低,诸如与氧化应激或硝化应激病状相关联的那些。

[0582] 贯穿本公开,术语"高血压(hypertension)"、"动脉高血压"或"高血压(high blood pressure,HBP)"可交换使用并且是指极其普遍且高度可预防的慢性病状,其中动脉血压(BP)高于正常值。如果未得到恰当控制,其代表数种严重心血管和肾病状的显著风险因素。高血压可为原发性疾病,称为"本质性高血压"或"特发性高血压",或其可由其它疾病引起,在这种情况下其分类为"继发性高血压"。本质性高血压占所有病例的90-95%。

[0583] 如本文所用,术语"顽固性高血压"是指尽管并行使用三种属于不同抗高血压药物类别的抗高血压剂,保持高于目标血压(通常小于 140/90mmHg,但对于患有并存糖尿病或肾病的患者推荐小于130/80 mmHg的较低目标)的高血压。要求四种或更多种药物来控制血压的人也认为患有顽固性高血压。高血压为糖尿病中极其普遍的并存病状,影响着约20-60%的糖尿病患者,这取决于肥胖、种族和年龄。这种类型的高血压在本文中称为"糖尿病性高血压"。在2型糖尿病中,高血压经常作为胰岛素抗性代谢综合症的一部分存在,还包括向心性肥胖和血脂障碍。在1型糖尿病中,高血压可反映出糖尿病性肾病的发作。

[0584] 如本文中所用,肺高血压(PH)是特征在于肺部脉管系统(肺动脉、肺静脉以及肺毛细血管)的血压持续升高的疾病,这种持续升高导致右心肥大,最终导致右心力衰竭和死亡。PH的常见症状包括气短、眩晕以及昏晕,其全部由运动而加剧。在不治疗情况下,诊断出后的中值寿命期望为2.8年。PH以多种不同形式存在,其可根据病原学进行归类。类别包括肺动脉高血压(PAH)、伴有左心脏病的PH、与肺病和/或血氧不足相关联的PH、由于慢性血栓性和/或栓塞性疾病所致的PH以及混杂PH。PAH在一般人群中是罕见的,但发病率与某些常

见病状诸如HIV感染、硬皮病以及镰状细胞病相关联地增加。其它形式的PH一般比PAH更常见，并且例如尤其关注PH与慢性阻塞性肺病(COPD)的关联性。对肺高血压的当前治疗取决于疾病的阶段和机制。

[0585] 如本文所用，“心力衰竭”为进行性左心室(LV)心肌重塑病症，其终点为复杂临床综合征，其中心脏功能受损和循环拥塞为限定特征并且导致血液和营养向身体组织的不充分递送。当心脏受损或过度工作并且不能泵出从系统循环返回至其的所有血液时，所述病状发生。当泵出较少的血液时，返回至心脏的血液倒退并并且流体在身体的其它部分积累。心力衰竭还损害肾处置钠和水的能力，使流体滞留进一步复杂。心力衰竭的特征在于自体功能障碍、神经激素活化以及细胞因子过度产生，其促使进行性循环衰竭。心力衰竭的症状包括：在运动或休息和夜晚苏醒时由于突然呼吸暂停(其均指示肺气肿)而呼吸困难(气短)；全身疲劳或虚弱，足、脚踝以及腿水肿，快速增重、慢性咳嗽，包括产生粘液或血液者。取决于临床表现，心力衰竭分类为新生、暂时或慢性。急性心力衰竭，即要求紧急治疗的症状的快速或逐渐发作可新生发展或作为变得失代偿性的慢性心力衰竭的结果而发展。糖尿病为心力衰竭患者中的常见并存病，并且与较差结果相关联，而且潜在损害治疗功效。其它重要并存病包括全身性高血压、慢性气流阻塞、睡眠窒息、认知功能障碍、贫血、慢性肾病以及关节炎。慢性左心力衰竭经常与肺高血压发展相关联。某些并存病的频率随性别而改变：在女性中，高血压和甲状腺病更常见，而男性更通常罹患慢性阻塞性肺病(COPD)、外周血管疾病、冠状动脉疾病以及肾功能不全。抑郁为心力衰竭的频发并存病，并且这两种病状可并且经常彼此并发。恶病质长久以来已认知为严重且频发的心力衰竭并发症，其影响多达15％的所有心力衰竭患者并且与不良诊断相关联。心脏恶病质被定义为在6个月的时间段内体重消瘦(nonedematous)、非自愿损失至少6％。

[0586] 术语“睡眠窒息”是指最常见的睡眠呼吸紊乱病症。其为特征在于以下的病状：气流间歇、循环降低或完全停止，其可能或可能不涉及上气道阻塞。有三种类型的睡眠窒息：阻塞性睡眠窒息(最常见形式)，中枢性睡眠窒息以及混合型睡眠窒息。

[0587] “中枢性睡眠窒息(CSA)”是由大脑的正常呼吸信号机能障碍、而不是气道的物理封闭引起。缺少呼吸力导致血液中二氧化碳增加，这可惊醒患者。CSA在一般人群中是罕见的，但在患有收缩性心力衰竭的患者中是相对常发生的。

[0588] 如本文所用，术语“代谢综合症”、“胰岛素抗性综合症”或“综合症X”是指一组或一簇代谢病状(腹部肥胖、空腹葡萄糖升高、“血脂障碍”(即脂质水平升高)以及高血压(HBP))，与偶然单独发生相比，其更经常一起发生，并且一起促使2型糖尿病和心血管疾病发展。代谢综合症的特征在于甘油三酯增加、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-胆固醇) 降低以及在一些情况下低密度脂蛋白胆固醇(LDL-胆固醇)水平适度升高的特定脂质概况，以及由于组成风险因素的压力所致的“动脉粥样硬化疾病”加速进行。存在数种类型的血脂障碍：“高胆固醇血症”是指胆固醇水平升高。家族性高胆固醇血症是由于染色体19上的缺陷(19p13.1-13.3)所致的特定形式的高胆固醇血症。“高甘油酯血症”是指甘油酯水平升高(例如“高甘油三酯血症”涉及甘油三酯水平升高)。“高脂蛋白血症”是指脂蛋白水平(除非另有规定，否则通常为LDL) 升高。

[0589] 如本文所用，术语“外周血管疾病(PVD)”，通常还称为“外周动脉疾病(PAD)”或“外周动脉阻塞性疾病(PAOD)”，是指不在冠状动脉、主动脉弓脉管系统或大脑中的大动脉的阻

塞。PVD可由动脉粥样硬化、导致狭窄的炎症性过程、栓塞或血栓形成引起。其引起急性或慢性“局部缺血(缺少血液供应)”。通常,PVD为用于指下肢中所见的动脉粥样硬化封闭的术语。PVD还包括由动脉偶发性变窄(例如“雷诺现象”)或其变宽(红斑性肢痛)即血管性痉挛引起的分类为微血管疾病的疾病子集。

[0590] 术语“血栓形成”是指血块(“血栓”)在血管内形成,阻塞血液流动通过循环系统。当血管损伤时,身体使用血小板(凝血细胞)和纤维蛋白来形成血块防止血液损失。或者,甚至在血管未损伤时,可在体内形成血块,如果适当病状本身呈现。如果凝结太严重并且血块破裂自由,行进的血块现称为“栓塞”。术语“血栓栓塞”是指血栓形成和其主要并发症“栓塞”的组合。当血栓占据大于75%的动脉腔表面积时,供应至组织的血流充分降低,从而由于氧降低(低氧)和代谢产物如乳酸 (“痛风”)积累而引起多种症状。大于90%的阻塞可导致缺氧、氧完全剥夺以及“梗塞”,一种细胞死亡模式。

[0591] “栓塞”(多重栓塞)为栓子(能够在远离其起点的部位处堵塞动脉毛细管床的脱离的血管内质量团)停留在动脉床的窄毛细血管中的、引起身体的远端部分封闭(血管阻塞)的事件。这不应与在起点部位处封闭的血栓混淆。

[0592] “中风”或脑血管事件(CVA)是由于供应至大脑的血液扰乱一种或多种大脑功能快速丧失。这可归因于由封闭(血栓形成、动脉栓塞)或出血(血液渗漏)引起的“局部缺血”(缺少血流)。因此,大脑的受影响区域不能发挥功能,这可能导致不能移动身体一侧的一个或多个肢,不能理解或明确表达语言,或不能看到视野的一侧。中风的风险因素包括老龄、高血压、先前中风或暂时局部缺血发作(TIA)、糖尿病、高胆固醇、吸烟以及心房纤颤。高血压是中风的最重要可缓和的风险因素。“局部缺血中风”有时在医院通过血栓溶解(还称为“血块溶解剂”) 进行治疗,并且一些出血性中风受益于神经外科学。预防复发可涉及施用抗血小板药物诸如阿斯匹林和双嘧达莫(dipyridamole),控制和降低高血压以及使用抑制素。所选定的患者可受益于颈动脉内膜切除术和抗凝剂的使用。

[0593] “局部缺血”为供应至组织的血液受限制,从而引起细胞代谢所需的氧和葡萄糖(以保持组织活着)短缺。局部缺血一般由血管问题引起,导致组织损伤或功能异常。其还意指身体的给定部分局部贫血,这有时候是由拥塞(诸如血管收缩、血栓形成或栓塞)导致。

[0594] 根据American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,第四版(DSM-IV),术语“性功能障碍”包涵一系列“特征在于性欲扰乱和与性反应周期相关联的心理生理学变化”的病状;而这种类型的问题是常见的,仅认为性功能障碍在问题引起患者烦恼时才存在。性功能障碍可为身体或心理学起源的。其可作为原发性病状存在,本质上一般为激素方面的,但其最经常继发于其它医学病状或对所述病状的药物治疗。所有类型的性功能障碍可进一步分类为终生性、后天性、情景性或广泛性(或其组合)。

[0595] DSM-IV-TR规定五种主要类别的“女性性功能障碍”:性欲/兴趣障碍;“性兴奋障碍(包括生殖性、主观上以及组合)”;性欲高潮障碍;性感不快和阴道痉挛;以及持续性性兴奋障碍。

[0596] “女性性兴奋障碍(FSAD)”被定义为持续性或复发性不能获得或维持充分水平的性冲动,从而引起个人烦恼。FSAD包含缺少主观冲动感觉(即,主观性兴奋障碍)和缺少躯体反应诸如润滑和隆起(即,生殖性/身体性兴奋障碍)。FSAD可严格为心理学起源的,但其一

般是由医学或生理学因素引起或与其并发。雌激素过少为与FSAD相关联的最常见生理学病状，其导致泌尿生殖器萎缩和阴道润滑下降。

[0597] 如本文所用，“勃起功能障碍(ED)”是男性性功能障碍，其特征在于在性行为过程中不能发展或维持阴茎勃起。阴茎勃起是血液进入并且保留在阴茎的海绵状体中的水力作用。在信号从大脑传递至阴茎中的神经时，所述过程经常由于性兴奋而起始。当难以产生勃起时指示勃起功能障碍。最重要的有机体病因是心血管疾病和糖尿病、神经问题(例如，前列腺切除术创伤)、激素不足(性腺机能减退)以及药物副作用。

[0598] 如本文所用，术语“支气管收缩”用于定义肺部气道由于周围平滑肌紧缩而收缩，结果导致咳嗽、喘鸣和气短。所述病状具有多种病因，最常见病因为哮喘。锻炼和过敏可在否则无症状的个体中引起症状。其它病状诸如慢性阻塞性肺病(COPD)也可呈现出支气管收缩。

[0599] 可通过施用本发明的sGC刺激剂治疗和/或预防的特定疾病或病症包括但不限于：高血压(例如糖尿病性高血压、动脉高血压、肺高血压、顽固性高血压、外周动脉性疾病等)、心力衰竭(例如左心室舒张功能异常(LVDD)和左心室收缩功能异常(LVSD)、与心力衰竭相关联的睡眠窒息)、动脉硬化性疾病(例如动脉粥样硬化)、血栓栓塞性病症(例如慢性血栓栓塞性肺高血压、血栓形成、中风、栓塞、肺栓塞)、阿尔茨海默氏病、肾病(例如肾纤维化、局部缺血性肾病、肾衰竭、肾功能不全、慢性肾病)、肝病(例如肝纤维化或硬化)、呼吸疾病(例如肺纤维化、哮喘、慢性阻塞性肺病、间质性肺病)、性功能障碍(例如勃起功能障碍、男性和女性性功能障碍、阴道萎缩)、镰状细胞贫血、神经炎症性疾病或病症以及代谢紊乱(例如脂质相关的病症)。

[0600] 式I和式I’化合物以及其药学上可接受的盐作为sGC刺激剂可用于预防和/或治疗可受益于sGC刺激的以下类型的疾病、病状以及病症：

[0601] (i)外周、肺、肝、肾、心脏或脑血管/内皮病症或病状或与其它方式与循环有关的疾病：

[0602] • 与以下有关的病症：高血压和冠状动脉血管流量降低(诸如急性和慢性冠状动脉血压增加)、动脉高血压以及由心脏和肾并发症(例如心脏病、中风、大脑局部缺血、肾衰竭)导致的血管病症；顽固性高血压、糖尿病性高血压、充血性心力衰竭；舒张或收缩功能障碍；冠状动脉功能不全；心律失常；心室前负荷降低；心脏肥大；心力衰竭/心肾综合症；门静脉高压症；内皮功能障碍或损伤；

[0603] • 血栓栓塞性病症和局部缺血，诸如心肌梗塞、中风、短暂性缺血性发作(TIA)；阻塞性血栓性血管炎；稳定或不稳定心绞痛；冠状动脉痉挛；变异型心绞痛；普林兹迈托氏心绞痛(Prinzmetal’s angina)；溶栓疗法后预防再狭窄；血栓形成性病症；

[0604] • 阿尔茨海默氏病；帕金森氏病；痴呆；血管性认知障碍；脑血管痉挛；创伤性脑损伤；

[0605] • 外周动脉疾病；外周阻塞性动脉疾病；外周血管疾病；压力过高；雷诺综合症或现象；严重肢体缺血；血管炎；外周栓塞；间歇性跛行；血管阻塞危象；迪谢纳和贝克肌营养不良；微循环异常；控制血管渗露或渗透性；

[0606] • 休克；败血病；心源性休克；控制白细胞活化；抑制或调节血小板聚集；

[0607] • 肺/呼吸病状，诸如肺高血压、肺动脉高血压以及相关联的肺血管重塑(例如局

部血栓形成和右心肥大)；肺压力过高；原发性肺高血压、继发性肺高血压、家族性肺高血压、偶发性肺高血压、毛细血管前肺高血压、特发性肺高血压、血栓性肺动脉病、致丛性肺动脉病；囊肿性纤维化；支气管收缩或肺支气管收缩；急性呼吸窘迫综合症；肺纤维化；肺移植；

[0608] • 与以下各项相关联或有关的肺高血压：左心室功能障碍、血氧不足，WHO的I、II、III、IV以及V组高血压、二尖瓣病、缩窄性心包炎、主动脉狭窄、心肌病、纵隔纤维化、肺纤维化、肺静脉畸形引流、肺静脉阻塞性疾病、肺血管炎、胶原血管病、先天性心脏病、肺静脉高血压、间质性肺病、睡眠呼吸紊乱、睡眠窒息、肺泡通气不足病症、慢性高原病、新生儿肺病、肺泡-毛细管发育不良、镰状细胞病、其它凝血病症、慢性血栓栓塞、肺栓塞(由于肿瘤、寄生虫或外源性材料)、结缔组织病、狼疮、血吸虫病、肉样瘤病、慢性阻塞性肺病、哮喘、肺气肿、慢性支气管炎、肺毛细血管瘤；组织细胞增生症X、淋巴管瘤病以及肺血管压缩(诸如由于腺病、肿瘤或纤维性纵隔炎)；

[0609] • 动脉硬化性疾病或病状，诸如动脉粥样硬化(例如与以下各项相关联：内皮损伤、血小板和单核细胞附着与聚集、平滑肌增殖和迁移)；再狭窄(例如溶栓疗法、经皮腔内血管成形术(PTA)、经皮腔内冠状动脉血管成形术(PTCA)以及旁路后发展)；炎症；

[0610] • 与以下各项相关联的心血管疾病：代谢综合症(例如肥胖、血脂障碍、糖尿病、高血压)；脂质相关病症诸如血脂障碍、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、脂肪肝疾病以及肝炎；先兆子痫；多囊性肾病进行；皮下脂肪；肥胖；

[0611] • 与以下各项相关联的肝硬化：慢性肝病、肝纤维化、肝星形细胞活化、肝纤维胶原和总胶原积累；环死性炎性和/或免疫源性肝病；以及泌尿生殖系统病症，诸如肾纤维化和由慢性肾病或功能不全(例如，由于积累/沉积和组织损伤、进行性硬化症、肾小球性肾炎)导致的肾衰竭；前列腺肥大、全身性硬化症；心脏间质纤维化；心脏重塑和纤维化；心脏肥大；

[0612] (2)局部缺血、再灌注损伤；与以下各项相关联的局部缺血/再灌注：器官移植、肺移植(lung transplant)、肺移植(pulmonary transplant)、心脏移植；在外伤患者中保存血液代用品；

[0613] (3)性、妇科以及泌尿科病症或病状：勃起功能障碍；阳萎；早泄；女性性功能障碍(例如女性性兴奋障碍、机能减退性性兴奋障碍)；阴道萎缩、性感不快、萎缩性阴道炎；良性前列腺肥大(BPH)或过度生长或增大、膀胱出口阻塞；膀胱疼痛综合症(BPS)、间质性膀胱炎(IC)、膀胱活动过度、神经性膀胱以及失禁；糖尿病性肾病；

[0614] (4)眼部疾病或病症：青光眼、视网膜病、糖尿病性视网膜病、眼睑炎、干眼综合症、舍格伦综合症；

[0615] (5)听力疾病或病症：听力受损；部分或全部听力丧失；部分或完全耳聋；耳鸣；噪声诱导的听力丧失；

[0616] (6)局部或皮肤病症或病状：真皮纤维化、硬皮病、皮肤纤维化；

[0617] (7)伤口愈合，例如在糖尿病中；微血管灌注改善(例如损伤后，以对抗围手术期护理中的炎性反应)、肛裂、糖尿病性溃疡；以及

[0618] (8)其它疾病或病状：癌转移、骨质疏松症、胃轻瘫；功能性消化不良；糖尿病性并发症、与内皮功能障碍相关联的疾病以及与一氧化氮产生降低相关联的神经病症。

[0619] 在本发明的其它实施方案中，式I和式I'化合物以及其药学上可接受的盐可用于预防和/或治疗可受益于sGC刺激的以下类型的疾病、病状以及病症：

[0620] 高血压、顽固性高血压、糖尿病性高血压、肺高血压(PH)、肺动脉高血压、与COPD相关联的PH、慢性气流阻塞、哮喘或肺纤维化、血栓形成、栓塞、血栓栓塞性病症、阿尔茨海默氏病、动脉粥样硬化、右心肥大、心力衰竭、舒张功能异常、收缩功能异常、与心力衰竭相关联的睡眠窒息、肝硬化、肾纤维化、由慢性肾病或功能不全导致的肾衰竭、代谢紊乱、血脂障碍、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、脂肪肝疾病、肝炎、勃起功能障碍、女性性功能障碍、女性性兴奋障碍以及阴道萎缩。

[0621] 在一些实施方案中，本发明涉及一种在受试者中治疗疾病、健康病状或病症的方法，其包括向所述需要治疗的受试者施用治疗有效量的任一以上所绘示式的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述疾病、健康病状或病症选自以上所列疾病中的一种。

[0622] 在其它实施方案中，所述疾病、健康病状或病症选自外周、肺、肝、肾、心脏或脑血管/内皮病症或病状或以其它方式与循环有关的疾病，其选自：急性和慢性冠状动脉血压增加、动脉高血压以及由心脏和肾并发症、心脏病、中风、大脑局部缺血、肾衰竭导致的血管病症；顽固性高血压、糖尿病性高血压、充血性心力衰竭；舒张或收缩功能障碍；冠状动脉功能不全；心律失常；心室前负荷降低；心脏肥大；心力衰竭/心肾综合症；门静脉高压症；内皮功能障碍或损伤；心肌梗塞；中风或短暂性缺血性发作(TIA)；阻塞性血栓性血管炎；稳定或不稳定心绞痛；冠状动脉痉挛、变异型心绞痛、普林兹迈托氏心绞痛；作为溶栓疗法和血栓形成性病症的结果而再狭窄。

[0623] 在其它实施方案中，所述疾病、健康病状或病症选自外周血管/ 内皮病症或病状或以其它方式与循环有关的疾病，其选自：外周动脉疾病、外周阻塞性动脉疾病；外周血管疾病；压力过高；雷诺综合症或现象；严重肢体缺血；血管炎；外周栓塞；间歇性跛行；血管阻塞危象；迪谢纳和贝克肌营养不良；微循环异常；以及血管渗露或渗透性问题。

[0624] 在其它实施方案中，疾病、健康病状或病症为肺病症或病症或以其它方式与循环有关的疾病，其选自：肺高血压；肺动脉高血压和相关联的肺血管重塑；局部血栓形成；右心肥大；肺压力过高；原发性肺高血压、继发性肺高血压、家族性肺高血压、偶发性肺高血压、毛细血管前肺高血压、特发性肺高血压、血栓性肺动脉病、致丛性肺动脉病；囊肿性纤维化；支气管收缩或肺支气管收缩；急性呼吸窘迫综合症；肺纤维化以及肺移植。在这些实施方案的一些中，肺高血压为与以下各项相关联或有关的肺高血压：左心室功能障碍、血氧不足，WHO的I、II、III、IV以及V组高血压、二尖瓣病、缩窄性心包炎、主动脉狭窄、心肌病、纵隔纤维化、肺纤维化、肺静脉畸形引流、肺静脉阻塞性疾病、肺血管炎、胶原血管病、先天性心脏病、肺静脉高血压、间质性肺病、睡眠呼吸紊乱、睡眠窒息、肺泡通气不足病症、慢性高原病、新生儿肺病、肺泡-毛细管发育不良、镰状细胞病；凝血病症；慢性血栓栓塞，由于肿瘤、寄生虫或外源性材料所致的肺栓塞，结缔组织病、狼疮、血吸虫病、肉样瘤病、慢性阻塞性肺病、哮喘、肺气肿、慢性支气管炎、肺毛细血管瘤；组织细胞增生症X、淋巴管瘤病以及由于腺病、肿瘤或纤维性纵隔炎所致的肺血管压缩。

[0625] 在其它实施方案中，所述健康病状或病症为血管或内皮病症或病状或以其它方式与循环有关的疾病，其选自：动脉硬化性疾病；动脉粥样硬化、与内皮损伤相关联的动脉粥样硬化、与血小板和单核细胞附着与聚集相关联的动脉粥样硬化、与平滑肌增殖和迁移相

关联的动脉粥样硬化;再狭窄、溶栓疗法后发展的再狭窄;经皮腔内血管成形术后发展的再狭窄;经皮腔内冠状动脉血管成形术以及旁路后后发展的再狭窄;炎症;与以下各项相关联的心血管疾病:代谢综合症、肥胖、血脂障碍、糖尿病或高血压;脂质相关的病症、血脂障碍、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、脂肪肝疾病以及肝炎;先兆子痫;多囊性肾病进行;以及皮下脂肪。

[0626] 在其它实施方案中,所述疾病、健康病状或病症选自肝硬化、与以下各项相关联的肝硬化:慢性肝病、肝纤维化、肝星形细胞活化、肝纤维胶原;总胶原积累;环死性炎性或免疫源性肝病。

[0627] 在其它实施方案中,所述疾病、健康病状或病症为泌尿生殖系统病症,其选自肾纤维化;由慢性肾病或功能不全导致的肾衰竭;由于积累或沉积和组织损伤、进行性硬化症或肾小球性肾炎所致的肾衰竭;以及前列腺肥大。

[0628] 在其它实施方案中,所述疾病、健康病状或病症为全身性硬化症。

[0629] 在其它实施方案中,所述疾病、健康病状或病症为心脏病状,其选自心脏间质纤维化;心脏重塑和纤维化以及心脏肥大。

[0630] 在其它实施方案中,所述疾病、健康病状或病症为选自以下各项的CNS病症或病状:阿尔茨海默氏病;帕金森氏病;痴呆;血管性认知障碍;脑血管痉挛;以及创伤性脑损伤。

[0631] 在其它实施方案中,所述疾病、健康病状或病症选自局部缺血、再灌注损伤;与以下各项相关联的局部缺血/再灌注:器官移植、肺移植(lung transplant)、肺移植(pulmonary transplant)或心脏移植;以及在外伤患者中保存血液代用品。

[0632] 在其它实施方案中,所述疾病、健康病状或病症为性、妇科以及泌尿科病症或病状,其选自勃起功能障碍;阳萎;早泄;女性性功能障碍;女性性兴奋障碍;机能减退性性兴奋障碍;阴道萎缩、性感不快、萎缩性阴道炎;良性前列腺肥大(BPH)或过度生长或增大;膀胱出口阻塞;膀胱疼痛综合症(BPS);间质性膀胱炎(IC);膀胱活动过度、神经性膀胱和失禁;糖尿病性肾病。

[0633] 在其它实施方案中,疾病、健康病状或病症选自阴道萎缩、性感不快以及萎缩性阴道炎。

[0634] 在其它实施方案中,疾病、健康病状或病症选自良性前列腺肥大 (BPH)或过度生长或增大、膀胱出口阻塞、膀胱疼痛综合症(BPS)、间质性膀胱炎(IC)、膀胱活动过度、神经性膀胱以及失禁。

[0635] 在其它实施方案中,所述疾病、健康病状或病症为性病状,其选自勃起功能障碍;阳萎;早泄;女性性功能障碍;女性性兴奋障碍以及机能减退性性兴奋障碍。

[0636] 在其它实施方案中,所述疾病或病症为糖尿病性肾病。

[0637] 在其它实施方案中,所述疾病、健康病症或病状为迪谢纳和贝克肌营养不良。

[0638] 在其它实施方案中,所述疾病为眼部疾病或病症,其选自青光眼、视网膜病、糖尿病性视网膜病、眼睑炎、干眼综合症以及舍格伦综合症(Sjögren's Syndrome)。

[0639] 在其它实施方案中,所述疾病为听力疾病或病症,其选自听力受损;部分或全部听力丧失;部分或完全耳聋;耳鸣;以及噪声诱导的听力丧失。

[0640] 在其它实施方案中,所述疾病为表面或皮肤病症或病状,其选自真皮纤维化、硬皮病以及皮肤纤维化。

[0641] 在其它实施方案中，所述治疗涉及伤口愈合；糖尿病中伤口愈合；微血管灌注改善；损伤后微血管灌注问题改善；治疗肛裂；以及治疗糖尿病性溃疡。

[0642] 在其它实施方案中，所述疾病或病症选自癌转移；骨质疏松症；胃轻瘫；功能性消化不良；糖尿病性并发症；与内皮功能障碍相关联的疾病以及与一氧化氮产生降低相关联的神经病症。

[0643] 在另一实施方案中，本发明化合物可以植入式装置支架形式来递送。支架是插入身体的天然通道/管道以防止或对抗疾病诱导的局部流动收缩的网状“管”。所述术语还可指用于暂时使这种天然管道保持打开以允许进入用来手术的管。

[0644] 药物洗脱支架(DES)为置于狭窄患病外周或冠状动脉中的外周或冠状动脉支架(支撑架)，其缓慢释放药物以阻滞细胞增殖，通常为平滑肌细胞增殖。这预防纤维化，否则纤维化与血块(血栓)一起可阻滞所支撑的动脉，一个称为再狭窄的过程。支架通常通过介入式心脏病专家或介入式放射科医师在血管成形术程序中置于外周或冠状动脉内。常用于DES中以便阻滞细胞增殖的药物包括紫杉醇(paclitaxel) 或雷帕霉素(rapamycin)类似物

[0645] 在本发明的一些实施方案中，本发明的sGC刺激剂可通过涂覆有所述sGC刺激剂的药物洗脱支架来递送。涂覆有本发明的sGC刺激剂的药物洗脱支架可在经皮冠状动脉介入过程中用于预防支架再狭窄和血栓形成。涂覆有本发明的sGC刺激剂的药物洗脱支架可能够预防平滑细胞增殖以及帮助插入支架的动脉的内皮组织重血管化和再生。

[0646] 用于治疗由于冠状动脉阻塞性疾病所致的顽固性心绞痛的经皮冠状动脉介入的替代方案为称为冠状动脉旁路移植术(CABG)的程序。CABG仅提供进行中的过程的缓和，其进一步并发有移植物动脉粥样硬化的快速发展。隐静脉移植物是CABG手术中最常用的管道。静脉CABG的长期临床成功因三个主要原因而受到阻碍：加速的移植物动脉粥样硬化、不完全内皮化和血栓形成。

[0647] 在一些实施方案中，本发明的sGC刺激剂可用于在CABG过程中预防隐静脉移植失效。本发明的化合物可有助于内皮化过程并且帮助防止血栓形成。在这种适应症中，以凝胶形式局部递送sGC刺激剂。

[0648] 术语“疾病”、“病症”以及“病状”在本文中可交换使用来指sGC、cGMP和/或NO介导的医学或病理学病状。

[0649] 如本文所用，术语“受试者”和“患者”可交换地使用。术语“受试者”和“患者”是指动物(例如禽类，诸如鸡、鹌鹑或火鸡，或哺乳动物)，确切地说包括非灵长类(例如牛、猪、马、绵羊、兔、豚鼠、大鼠、猫、狗以及小鼠)和灵长类(例如猴、黑猩猩以及人)的“哺乳动物”，并且更确切地说人。在一些实施方案中，受试者为非人动物，诸如农场动物(例如马、牛、猪或绵羊)或宠物(例如狗、猫、豚鼠或兔)。在一些实施方案中，受试者为人。

[0650] 本发明还提供一种用于在受试者中治疗以上疾病、病状或病症中的一种的方法，其包括向需要治疗的受试者施用治疗有效量的式I和式I’化合物或其药学上可接受的盐。或者，本发明提供式I和式I’化合物或其药学上可接受的盐在需要治疗的受试者中治疗这些疾病、病状或病症中的一种的用途。本发明进一步提供一种制备或制造可用于治疗这些疾病、病状或病症中的一种的药剂的方法，其包括使用式I 和式I’化合物或其药学上可接受的盐。

[0651] 如本文所用，术语“生物样品”是指体外或离体样品，并且包括但不限于细胞培养

物或其提取物;自哺乳动物获得的活组织检查材料或其提取物;血液、唾液、尿液、粪便、精液、泪液、淋巴液、眼内液、玻璃体液或其它体液或其提取物。

[0652] 关于病症或疾病的“治疗(treat、treating或treatment)”是指减轻或消除病症或疾病的病因和/或作用。如本文所用,术语“治疗”是指减小或改善sGC、cGMP和/或NO介导的病状的进行、严重性和/或持续时间,或改善所述病状的一种或多种症状(优选地,一种或多种可辨别的症状)(即“管理”而没有“治愈”病状),这是由施用一种或多种治疗(例如一种或多种治疗剂,诸如本发明的化合物或组合物)引起。在特定实施方案中,术语“治疗”是指改善sGC、cGMP和/或NO介导的病状的至少一个可测量身体参数。在其它实施方案中,术语“治疗”是指抑制sGC、cGMP和/或NO介导的病状的进行,在身体上通过例如使可辨别症状稳定或在生理学上通过例如使身体参数稳定或两者。

[0653] 如本文所用,术语“预防”是指提前施用药剂以避免或防止疾病或病症的一种或多种症状的出现。医学领域的普通技术人员认识到术语“预防”不是绝对术语。在医学领域中,其应理解为是指预防性施用药物以大体上削弱病状或病状的症状的可能性或严重性,并且这是本公开所意在的意义。本领域的标准文本Physician's Desk Reference使用术语“预防”数百次。如本文所用,关于病症或疾病的术语“预防 (prevent、preventing以及prevention)”是指在疾病或病症本身完全显现之前避免所述疾病或病症的病因、作用、症状或进行。

[0654] 在一个实施方案中,本发明的方法为针对有倾向(例如遗传倾向) 发展sGC、cGMP和/或NO相关疾病、病症或症状的患者、确切地说人的预防性或“防止”措施。

[0655] 在其它实施方案中,本发明的方法为针对罹患使患者有风险发展 sGC、cGMP和/或NO相关疾病、病症或症状的疾病、病症或症状的患者、确切地说人的预防性或“防止”措施。

[0656] 本文所述的化合物和药物组合物可单独或在组合疗法中使用,以供治疗或预防由sGC、cGMP和/或NO介导、调控或影响的疾病或病症。

[0657] 本文公开的化合物和组合物还可用于兽用治疗伴侣动物、外来动物以及农场动物,包括但不限于狗、猫、小鼠、大鼠、仓鼠、沙鼠、豚鼠、兔、马、猪以及牛。

[0658] 在其它实施方案中,本发明提供一种在生物样品中刺激sGC活性的方法,其包括使所述生物样品与本发明的化合物或组合物相接触。在生物样品中使用sGC刺激剂可用于本领域技术人员已知的多种目的。这类目的的实例包括但不限于生物测定和生物试样储存。

[0659] 组合疗法

[0660] 本文所述的化合物和药物组合物可在与一种或多种其它治疗剂的组合疗法中使用。对于用多于一种活性剂组合治疗,其中活性剂处于单独的剂型制剂中,活性剂可单独或结合施用。另外,一种元素的施用在另一试剂的施用之前、同时或之后。

[0661] 当与其它试剂一起共同施用时,例如当与另一疼痛药疗法一起共同施用时,第二试剂的“有效量”将取决于所用药物的类型。合适剂量对于批准的试剂是已知的,并且可通过本领域技术人员根据受试者的病状、所治疗的一种或多种病状的类型以及所用本文所述化合物的量进行调整。在量没有明确注明的情况下,应采用有效量。例如,本文所述的化合物可按以下剂量范围施用给受试者:约0.01至约10,000 mg/kg体重/天、约0.01至约5000mg/kg体重/天、约0.01至约3000 mg/kg体重/天、约0.01至约1000mg/kg体重/天、约0.01至约500 mg/kg体重/天、约0.01至约300mg/kg体重/天、约0.01至约100mg/kg 体重/

天。

[0662] 当采用“组合疗法”时，可使用第一量的式I和式I’化合物或其药学上可接受的盐和第二量的另一合适治疗剂取得有效量。

[0663] 在本发明的一个实施方案中，式I和式I’化合物以及另一治疗剂是各自按有效量(即，如果单独施用，则各自的量将为治疗有效的)进行施用。在另一实施方案中，式I和式I’化合物和另一治疗剂是各自按单独并不提供治疗作用的量(亚治疗剂量)进行施用。在另一实施方案中，式I和式I’化合物可按有效量施用，而另一治疗剂是按亚治疗剂量施用。在另一实施方案中，式I和式I’化合物可按亚治疗剂量施用，而另一治疗剂例如合适的癌治疗剂是按有效量施用。

[0664] 如本文所用，术语“组合”或“共同施用”可交换用来指使用多于一种疗法(例如一种或多种预防剂和/或治疗剂)。这些术语的使用并不限制疗法(例如预防剂和/或治疗剂)施用给受试者的顺序。

[0665] 共同施用包含按基本上同时的方式施用第一量和第二量的化合物，诸如在单一药物组合物中，例如具有固体比率的第一量与第二量的胶囊或片剂，或对于每一者来说在多个单独的胶囊或片剂中。另外，这种共同施用还包括按连续方式以任一顺序使用各化合物。当共同施用涉及单独施用第一量的式I和式I’化合物和第二量的另一治疗剂时，化合物在时间上充分接近地施用，以具有所需治疗作用。例如，可导致所需治疗作用的各施用之间的时间段可在数分钟至数小时范围内，并且可将各化合物的特性诸如效力、溶解性、生物利用度、血浆半衰期以及动力学概况考虑在内来进行确定。例如，式I和式I’化合物以及第二治疗剂可在彼此的约24小时内、在彼此的约16小时内、在彼此的约8小时内、在彼此的约4小时内、在彼此的约1小时内或在彼此的约30分钟内以任何顺序施用。

[0666] 更确切地说，第一疗法(例如预防剂或治疗剂诸如本文所述的化合物)可在第二疗法(例如预防剂或治疗剂诸如抗癌剂)施用之前(例如之前5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、 6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、 3周、4周、5周、6周、8周或12周)，与其同时或在其之后(例如 5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、 4周、5周、6周、8周或12周之后)施用给受试者。

[0667] 可单独施用或在同一药物组合物中施用的与本公开的化合物组合的其它治疗剂的实例包括但不限于：

[0668] (1)内皮衍化的释放因子(EDRF)；

[0669] (2)NO供体，诸如亚硝基硫醇、亚硝酸盐、斯德酮亚胺 (sydnonimine)、NONOate、N-亚硝基胺、N-羟基亚硝基胺、亚硝基亚胺、硝基酪氨酸、二氧化二氮杂环丁烯、噁三唑5-亚胺、肟、羟基胺、 N-羟基胍、羟基脲或呋喃唑酮。这些类型的化合物的一些实例包括三硝酸甘油酯(还称为GTN、硝化甘油(nitroglycerin)、硝化甘油 (nitroglycerine)以及三硝化甘油)，甘油的硝酸酯；硝普化钠(SNP)，其中一分子的一氧化氮与金属铁配位，从而形成四方双锥体复合物；3- 吗啉代斯德酮亚胺(SIN-1)，通过吗啉与斯德酮亚胺组合形成的两性化合物；S-亚硝基-N-乙酰基青霉胺(SNAP)，具有亚硝基硫醇官能团的 N-乙酰基化氨基酸衍生物；二亚乙基三胺/NO(DETA/NO)，一氧化氮共价键联至二亚乙基三胺的化合物；以及NCX 4016，乙酰基水杨酸的间硝酰氧基甲基苯基酯。这些类别的NO供体中的一些的更特定

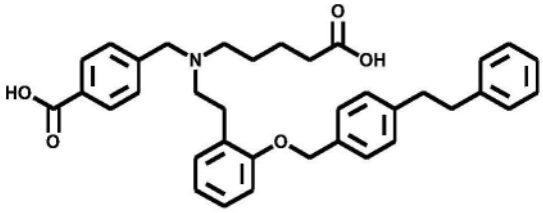
实例包括:经典硝基血管舒张剂,诸如有机硝酸和亚硝酸酯,包括硝化甘油、亚硝酸戊酯、二硝酸异山梨酯、5-单硝酸异山梨酯以及尼可地尔(nicorandil);异山梨酯(Dilatrate®-SR、Imdur®、Ismo®、Isordil®、Isordil®、Titradose®、Monoket®)、FK 409(NOR-3);FR 144420 (NOR-4);3-吗啉代斯德酮亚胺;林西多明(Linsidomine)氯水合物 ("SIN-1");S-亚硝基-N-乙酰基青霉胺("SNAP");AZD3582(CINOD 先导化合物)、NCX 4016、NCX 701、NCX 1022、HCT 1026、NCX 1015、NCX 950、NCX 1000、NCX 1020、AZD 4717、NCX 1510/NCX 1512、NCX 2216以及NCX 4040(均获自NicOx S.A.)、S-亚硝基谷胱甘肽 (GSNO)、硝普化钠、S-亚硝基谷胱甘肽单乙基酯(GSNO酯)、6-(2- 羟基-1-甲基-亚硝基肼基)-N-甲基-1-己胺(NOC-9)或二乙基胺NONOate。一氧化氮供体还如美国专利号5,155,137、5,366,997、5,405,919、5,650,442、5,700,830、5,632,981、6,290,981、5,691,423、5,721,365、5,714,511、6,511,911和5,814,666,Chrysselis等(2002)J Med Chem.45:5406-9(诸如NO供体14和17)以及Nitric Oxide Donors for Pharmaceutical and Biological Research,Peng George Wang,Tingwei Bill Cai,Naoyuki Taniguchi编,Wiley,2005中所公开;

[0670] (3)其它增强cGMP浓度的物质诸如原卟啉(protoporphyrin)IX、花生四烯酸以及苯基肼衍生物;

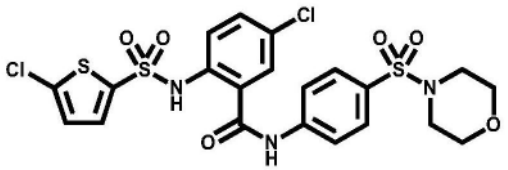
[0671] (4)一氧化氮合成酶底物:例如,n-羟基胍基类似物,诸如N[G]- 羟基-L-精氨酸(NOHA)、1-(3,4-二甲氧基-2-氯亚苄基氨基)-3-羟基胍以及PR5(1-(3,4-二甲氧基-2-氯亚苄基氨基)-3-羟基胍);L-精氨酸衍生物(诸如同型Arg、同型NOHA、N-叔丁基氧基-和N-(3-甲基-2-丁烯基)氧基-L-精氨酸、刀豆氨酸(canavanine)、ε胍-己酸、鲱精胺 (agmatine)、羟基-鲱精胺以及L-酪氨酰基-L-精氨酸);N-烷基-N'-羟基胍(诸如N-环丙基-N'-羟基胍和N-丁基-N'-羟基胍)、N-芳基-N'-羟基胍(诸如N-苯基-N'-羟基胍和其对位取代的分别具有-F、-Cl、-甲基、 -OH取代基的衍生物);胍衍生物,诸如3-(三氟甲基)丙基胍;以及其它综述于Cali等(2005,Current Topics in Medicinal Chemistry 5:721-736)并且公开在其中引用的参考文献中的一氧化氮合成酶底物;

[0672] (5)增强eNOS转录的化合物:例如描述于WO 02/064146、WO 02/064545、WO 02/064546和WO 02/064565以及对应专利文献诸如US2003/0008915、US2003/0022935、US2003/0022939和US2003/ 0055093中的那些。其它eNOS转录增强剂,包括US20050101599中描述的那些(例如2,2-二氟苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酸茚满-2-基酰胺和4-氟-N-(茚满-2-基)-苄酰胺)以及Sanofi-Aventis化合物AVE30 85和AVE9488(CA登录号916514-70-0;Schäfer等,Journal of Thr ombosis and Homeostasis 2005;第3卷,增刊1:摘要编号P1487);

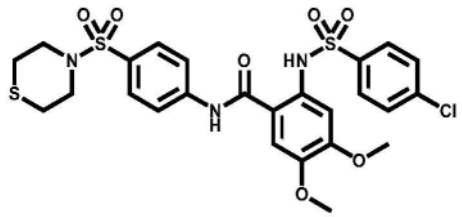
[0673] (6)NO独立性heme独立性sGC活化剂,包括但不限于:BAY 58-2667(参见专利公布DE19943635)

[0674] 
;

[0675] HMR-1766(阿他西呱(ataciguat)钠,参见专利公布 WO2000002851)

[0676] 
;

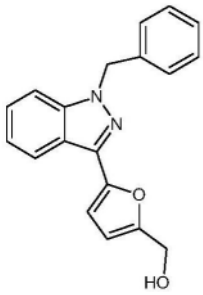
[0677] S 3448(2-(4-氯-苯基磺酰基氨基)-4,5-二甲氧基-N-(4-(硫基吗啉 -4-磺酰基)-苯基)-苄酰胺(参见专利公布DE19830430和 WO2000002851)

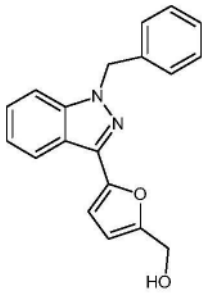
[0678]  以及
;

[0679] HMR-1069(Sanofi-Aventis)。

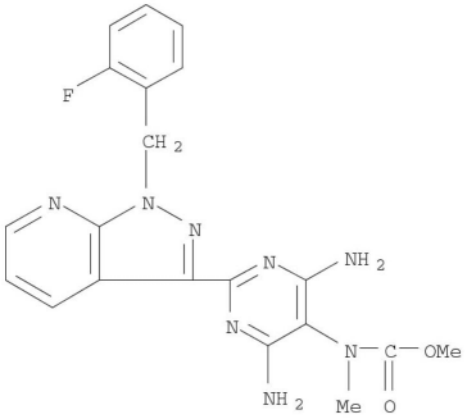
[0680] (7)Heme依赖性sGC刺激剂,包括但不限于:

[0681] YC-1(参见专利公布EP667345和DE19744026)

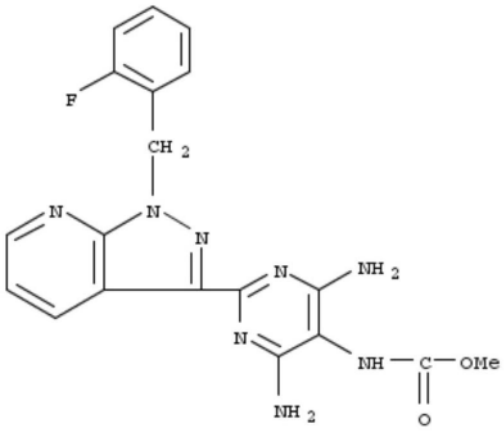
[0682] 
;

[0683] 
;

[0684] 利奥西呱(Riociguat)(BAY 63-2521,Adempas,商业产品,描述于DE19834044中)

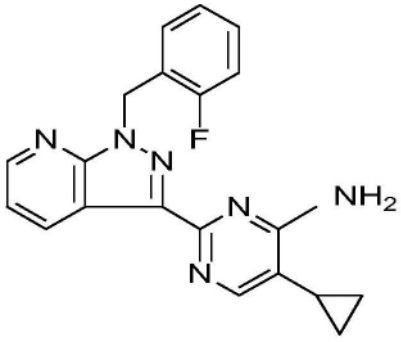
[0685] 

[0686] 耐利西呱(Neliciguat)(BAY 60-4552,描述于WO 2003095451中)

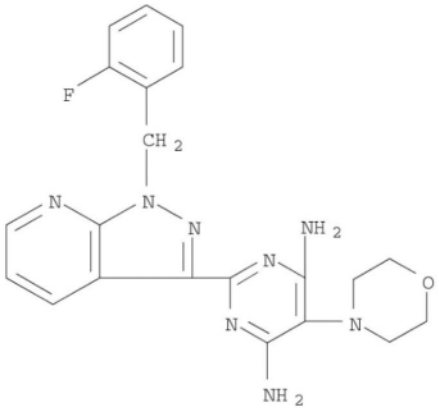
[0687] 

[0688] 维利西呱(Vericiguat)(BAY 1021189,利奥西呱的临床备用物)

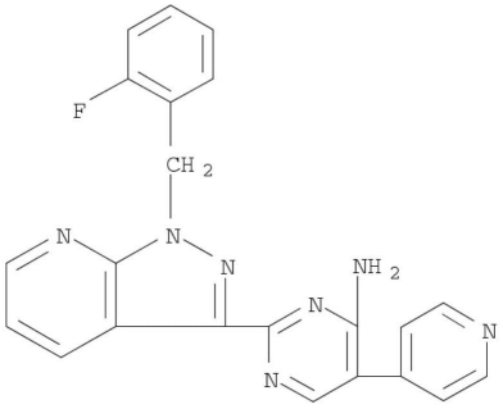
[0689] BAY 41-2272(描述于DE19834047和DE19942809中)

[0690] ;

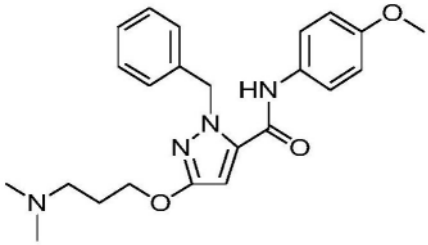
[0691] BAY 41-8543(描述于DE19834044中)

[0692] 

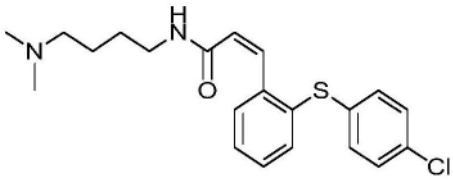
[0693] 依曲西呱(Etriciguat)(描述于WO 2003086407中)

[0694] 

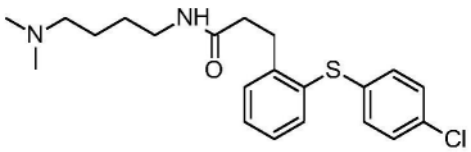
[0695] CFM-1571(参见专利公布WO2000027394)

[0696] 

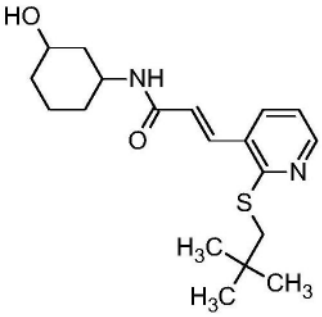
[0697] A-344905,其丙烯酰胺类似物A-350619和氨基嘧啶类似物 A-778935。

[0698] 

A350-619;

[0699] 

A-344905;

[0700] 

A-778935;

[0701] 公开于以下公布之一的化合物:US20090209556、US8455638、US20110118282

(WO2009032249)、US20100292192、US2011020162 1、US7947664、US8053455(WO2009094242)、US20100216764、US 8507512(WO2010099054)、US20110218202(WO2010065275)、US20 130012511(WO2011119518)、US20130072492(WO2011149921)、US20130210798(WO2012058132)以及公开于Tetrahedron Letters(200 3),44(48):8661-8663中的其它化合物。

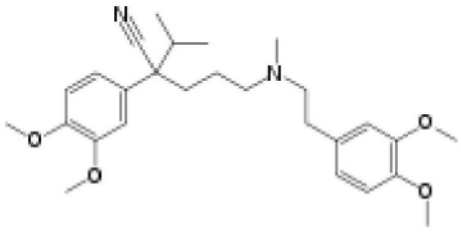
[0702] (8)抑制cGMP降解的化合物,诸如:

[0703] PDE5抑制剂,例如像西地那非(Viagra®)和其它相关试剂诸如阿伐那非(Avanafil)、罗地那非(Lodenafil)、米罗那非(Mirodenafil)、西地那非柠檬酸盐(Revatio®)、他拉那非(Tadalafil)(Cialis®或Adcirca®)、伐地那非(Vardenafil)(Levitra®)以及乌地那非(Udenafil);前列地尔 (Alprostadil);以及双嘧达莫;

[0704] (9)钙通道阻滞剂,诸如:

[0705] 二氢吡啶钙通道阻滞剂:阿洛地平(Amlodipine)(活络喜 (Norvasc))、阿雷地平(Aranidipine)(沙普斯他(Sapresta))、阿折地平 (Azelnidipine)(卡布洛克(Calblock))、巴尼地平(Barnidipine)(海勃卡 (HypoCa))、贝尼地平(Benidipine)(考涅尔(Coniel))、西尼地平 (Cilnidipine)(阿泰尔克(Atelec)、西纳隆(Cinalong)、西斯卡(Siscard))、氯维地平(Clevidipine)(克立维普(Cleviprex))、地尔硫卓(Diltiazem)、依福地平(Efonidipine)(兰德尔(Landel))、非洛地平(Felodipine)(波依定(Plendil))、拉西地平(Lacidipine)(摩腾(Motens)、拉西普尔(Lacipil))、乐卡地平(Lercanidipine)(扎尼地普(Zanidip))、美尼地平(Manidipine) (卡斯罗特(Calslot)、美地平(Madipine))、尼卡地平(Nicardipine)(卡地尼(Cardene)、卡登(Carden)SR)、尼非地平(Nifedipine)(普洛卡地 (Procardia)、阿达拉特(Adalat))、尼伐地平(Nilvadipine)(尼伐地尔 (Nivadil))、尼莫地平(Nimodipine)(尼莫同(Nimotop))、尼索地平 (Nisoldipine)(百罗卡(Baymycard)、苏拉(Sular)、西斯科(Syscor))、尼群地平(Nitrendipine)(加地夫(Cardif)、肖曲平(Nitrepin)、百罗坦新 (Baylotensin))、普拉地平(Pranidipine)(阿卡拉(Acalas))、伊拉地平 (Isradipine)(洛莫(Lomir));

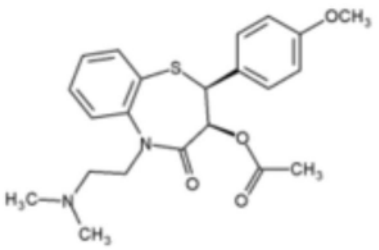
[0706] 苯基烷基胺钙通道阻滞剂:维拉帕米(Verapamil)(卡兰(Calan)、易博停(Isoptin))

[0707] 

;

[0708] 加洛帕米(Gallopamil)(普康姆(Procorum)、D600);

[0709] 苯并硫氮杂䓬:地尔硫卓(合心爽(Cardizem));

[0710] 

;

[0711] 非选择性钙通道抑制剂,诸如:咪拉地尔(mibefradil)、苄普地尔 (bepridil)以及氟司必林(fluspirilene)、芬地林(fendiline);

[0712] (10)内皮素受体拮抗剂(ERA):例如双重(ET_A和ET_B)内皮素受体拮抗剂波生坦(Bosentan)(作为Tracleer®出售);西他生坦 (Sitaxentan),在名称Thelin®下出售;安立生坦(Ambrisentan),在美国作为Letairis®出售;双重/非选择性内皮素拮抗剂阿克特列-1,其在2008年进入临床试验;

[0713] (11)前列环素衍生物或类似物:例如前列环素(前列腺素I_2)、依前列醇(Epoprostenol)(合成前列环素,作为Flolan®出售);曲前列尼尔(Treprostinil)(Remodulin®)、伊洛前列素(Iloprost)(Ilomedin®)、伊洛前列素(作为Ventavis®出售);正研发的口服和吸入形式的Remodulin® ;贝前列素(Beraprost),一种可在日本和韩国 获得的口服类前列腺素;

[0714] (12)抗高血脂药,诸如:胆汁酸螯合剂(例如消胆胺 (Cholestyramine)、降胆宁(Colestipol)、考来替兰(Colestilan)以及考来维仑(Colesevelam));他汀类诸如阿托伐他汀(Pitavastatin)、辛伐他汀 (Simvastatin)、洛伐他汀(Lovastatin)、氟伐他汀(Fluvastatin)、匹伐他汀(Pitavastatin)、瑞舒伐他汀(Rosuvastatin)以及普伐他汀(Pravastatin);胆固醇吸收抑制剂诸如依替米贝(Ezetimibe);其它降脂剂诸如衣康贝特(Icosapent)乙基酯、ω-3-酸乙基酯、Reducol;纤维酸衍生物诸如氯贝特(Clofibrate)、苯扎贝特(Bezafibrate)、克利贝特(Clinofibrate)、吉非贝齐(Gemfibrozil)、氯烟贝特(Ronifibrate)、比尼贝特(Binifibrate)、非诺贝特(Fenofirate)、环丙贝特(Ciprofibrate)、胆碱非诺贝特 (fenofibrate);烟酸衍生物诸如阿西莫司(Acipimox)和尼克酸(Niacin);以及以下各物的组合:他汀类、尼克酸、肠胆固醇吸收抑制补充剂(依替米贝和其它)以及贝特类化合物;抗血小板疗法诸如氯吡格雷 (Clopidogrel)硫酸氢盐;

[0715] (13)抗凝剂,诸如以下类型:

[0716] • 香豆素(Coumarine)(维生素K拮抗剂):Warfarin®(香豆定(C oumadin)),大部分用于美国和英国;Acenocoumarol®和Phenprocou mon®,主要用于其它国家;Phenindione®;

[0717] • 肝素和衍生物质,诸如:肝素;低分子量肝素,磺达肝素 (Fondaparinux)和艾卓肝素(Idraparinux);

[0718] • 直接凝血酶抑制剂,诸如:阿加曲班(Argatroban)、重组水蛭素 (Lepirudin)、比伐卢定(Bivalirudin)以及达比加群(Dabigatran);西米拉坦(Ximelagatran)(Exanta®),在美国未获批准;

[0719] • 组织血纤维蛋白溶酶原活化剂，用于溶解血块并且疏通动脉，诸如阿替普酶(Alteplase)；

[0720] (14)抗血小板药物，例如噻吩并吡啶，诸如落得格尔(Lopidogrel) 和噻氯匹定(Ticlopidine)；双嘧达莫；阿斯匹林；

[0721] (15)ACE抑制剂，例如以下类型：

[0722] • 含有巯基的试剂，诸如卡托普利(Captopril)(商品名Capoten®)，第一种ACE抑制剂，以及佐芬普利(Zofenopril)；

[0723] • 含有二羧酸酯的试剂，诸如依那普利(Enalapril)(Vasotec/Renit ec®)；雷米普利(Ramipril)(Altace/Tritace/Ramace/Ramiwin®)；喹那普利(Quinapril)(Accupril®)、培哚普利(Perindopril)(Coversyl/Aceon ®)；赖诺普利(Lisinopril)(Lisodur/Lopril/Novatec/Prinivil/Zestril®)以及贝那普利(Benazepril)(Lotensin®)；

[0724] • 含有膦酸酯的试剂，诸如：福辛普利(Fosinopril)；

[0725] • 天然存在的ACE抑制剂，诸如：酪激肽(Casokinin)和乳激肽 (lactokinin)，其为酪蛋白的分解产物并且在摄入乳制品尤其是发酵乳后天然存在；由益生瑞士乳杆菌(Lactobacillus helveticus)产生或自酪蛋白衍生的乳三肽Val-Pro-Pro和Ile-Pro-Pro也具有ACE抑制和抗高血压功能；

[0726] • 其它ACE抑制剂，诸如阿拉普利(Alacepril)、地拉普利 (Delapril)、西拉普利(Cilazapril)、咪达普利(Imidapril)、泉多普利 (Trandolapril)、替莫普利(Temocapril)、莫昔普利(Moexipril)、螺普利 (Spirapril)；

[0727] (16)补充氧疗法；

[0728] (17)β阻滞剂，诸如以下类型：

[0729] • 非选择性试剂：Alprenolol®、Bucindolol®、Carteolol®、Carvedilol®(具有额外的α-封闭活性)、Labetalol®(具有额外的α-封闭活性)、Nadolol®、Penbutolol®(具有固有拟交感神经药活性)、Pindolol®(具有固有拟交感神经药活性)、奥普洛尔(Oxprenonol)、醋丁洛尔(Acebutolol)、索他洛尔(Sotalol)、甲吲哚洛尔(Mepindolol)、塞利洛尔(Celiprolol)、阿罗洛尔(Arotinolol)、特他洛尔(Tertatolol)、氨磺洛尔(Amosulalol)、尼普洛尔(Nipradilol)、Propranolol®以及Timolol®；

[0730] • β_1-选择性试剂：Acebutolol®(具有固有拟交感神经药活性)、Atenolol®、Betaxolol®、Bisoprolol®、Celiprolol®、多巴酚丁胺(Dobutamine)盐酸盐、艾索拉定(Irsogladine)马来酸盐、卡维地洛 (Carvedilol)、他林洛尔(Talinolol)、Esmolol®、Metoprolol®以及Nebivolol®；

[0731] • β_2-选择性试剂：Butaxamine®(弱α-肾上腺素能激动剂活性)；

[0732] (18)抗心律失常剂，诸如以下类型：

[0733] • I型(钠通道阻滞剂)：奎尼丁(Quinidine)、利多卡因(Lidocaine)、苯妥英

(Phenytoin)、丙胺苯丙酮(Propafenone)

[0734] • III型(钾通道阻滞剂):胺碘达隆(Amiodarone)、多菲菜德 (Dofetilide)、舒他洛尔(Sotalol)

[0735] • V型:腺苷(Adenosine)、地高辛(Digoxin)

[0736] (19)利尿剂,诸如:噻嗪类利尿剂,例如氯噻嗪、氯噻酮和氢氯噻嗪、苄氟噻嗪、环戊噻嗪、甲氯噻嗪、泊利噻嗪(Polythiazide)、喹乙唑酮(Quinethazone)、希帕胺(Xipamide)、美托拉宗(Metolazone)、吲达帕胺(Indapamide)、西氯他宁(Cicletanine);髓袢利尿剂诸如速尿灵(Furosemide)和托瑞斯胺(Toresamide);保钾利尿剂诸如阿米洛利(Amiloride)、螺内酯(Spironolactone)、坎利丙酸钾(Canrenoate)、依普利酮(Eplerenone)和氨苯蝶呤(Triamterene);以及这些试剂的组合;其它利尿剂,诸如乙酰唑胺(Acetazolamid)和卡培立肽(Carperitide)

[0737] (20a)直接作用血管舒张剂诸如肼苯哒嗪盐酸盐、二氮嗪、硝普化钠、卡屈嗪(Cadralazine);其它血管舒张剂诸如二硝酸异山梨酯和 5-单硝酸异山梨酯;

[0738] (20b)外源性血管舒张剂,诸如:

[0739] • Adenocard®,一种腺苷酸激动剂,主要用作抗心律失常剂;

[0740] • α阻滞剂(其封闭肾上腺素的血管收缩作用):

[0741] α-1-肾上腺素受体拮抗剂诸如呱唑嗪(Prazosin)、吲哚哌胺 (Indoramin)、乌拉地尔(Urapidil)、布纳唑嗪(Bunazosin)、特拉唑嗪 (Terazosin)、多沙唑嗪(Doxazosin)

[0742] • 心房利钠肽(ANP);

[0743] • 乙醇;

[0744] • 组织胺诱导剂,这些补体蛋白C3a、C4a以及C5a是通过触发组织胺从肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放来工作;

[0745] • 四氢大麻醇(THC),大麻中的主要活性化学物,其具有小血管舒张作用;

[0746] • 罂粟碱,罂粟花中所发现的生物碱;

[0747] (21)支气管舒张剂:有两种主要类型的支气管舒张剂,β_2激动剂和抗胆碱能剂,如以下所示例:

[0748] • β_2激动剂:Salbutamol®或沙丁胺醇(albuterol)(常用商标名:舒喘灵(Ventolin))和Terbutaline®为用于快速缓解COPD症状的短效β_2激动剂。长效β_2激动剂(LABA),诸如Salmeterol®和Formoterol®;

[0749] • 抗胆碱能剂:Ipratropium®为最广泛处方的短效抗胆碱能剂。Tiotropium®为COPD中最常见处方的长效胆碱能药物;

[0750] • Theophylline®,一种支气管舒张剂和磷酸二酯酶抑制剂;

[0751] (22)皮质类固醇:诸如倍氯米松(beclomethasone)、甲基强的松(methylprednisolone)、倍他米松(betamethasone)、强的松(prednisone)、泼尼松龙(prenisolone)、去炎松(triamcinolone)、地塞米松 (dexamethasone)、氟替卡松(fluticasone)、氟尼缩松(flunisolide)和氢化可的松(hydrocortisone),以及皮质类固醇类似物诸如布地缩松 (budesonide)

[0752] (23)膳食补充剂,例如像ω-3油;叶酸、尼克酸、锌、铜、韩国红参根、银杏、松树皮、

蒺藜(Tribulus terrestris)、精氨酸、燕麦(Avena sativa)、山羊草(horny goat weed)、玛咖根、巴西榄榄木(muira puama)、锯棕榈以及瑞士花粉;维生素C、维生素E、维生素K2;睾酮补充剂、睾酮经皮贴片;左拉赛尔(Zoraxel)、纳曲酮(Naltrexone)、布美诺肽(Bremelanotide)(原为PT-141)、美拉诺坦(Melanotan)II、hMaxi-K; Prelox:天然存在成分L-精氨酸天冬氨酸以及碧萝芷的专利混合物/ 组合;

[0753] (24)PGD2受体拮抗剂,包括但不限于在美国公布的申请US20 020022218、US20010051624和US20030055077,PCT公布的申请W 09700853、W09825919、W003066046、W003066047、W00310196 1、W003101981、W004007451、W00178697、W004032848、W003097042、W003097598、W003022814、W003022813和W0040581 64,欧洲专利申请EP945450和EP944614中描述为具有PGD2拮抗活性的化合物,以及Torisu等2004Bioorg Med Chem Lett 14:4557, Torisu等2004Bioorg Med Chem Lett 2004 14:4891以及Torisu等2 004 Bioorg&Med Chem 2004 12:4685中所列的那些;

[0754] (25)免疫压制剂诸如环孢霉素(cyclosporine)(环孢霉素A,Sandimmune® Neoral®)、他克莫司(tacrolimus)(FK-506,Prograf®)、雷帕霉素(西罗莫司(sirolimus),Rapamune®)和其它FK-506型免疫压制剂,以及麦考酚酯例如吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil) (CellCept®);

[0755] (26)非甾体抗哮喘剂诸如β2-激动剂(例如叔丁喘宁(terbutaline)、异丙喘宁(metaproterenol)、非诺特罗(fenoterol)、异他林(isoetharine)、沙丁胺醇(albuterol)、沙美特罗(salmeterol)、比托特罗(bitolterol)以及吡布特罗(pirbuterol))和β2-激动剂-皮质类固醇组合(例如沙美特罗-氟尼缩松(Advair®)、福莫特罗-布地奈德(budesonid)(Symbicort®tropin e)、异丙托品(ipratropium)、溴化异丙托品、白三烯生物合成抑制剂(塞露顿(zileuton)、BAY1005);

[0756] (27)非甾体抗炎剂(NSAID),诸如丙酸衍生物(例如阿明洛芬 (alminoprofen)、苯洛芬(benoxaprofen)、布氯酸(bucloxic acid)、卡普洛芬(carprofen)、芬布芬(fenbufen)、非诺洛芬(fenoprofen)、氟洛芬 (fluprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚洛芬 (indoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、米洛芬(miroprofen)、萘普生 (naproxen)、奥沙普秦(oxaprozin)、吡洛芬(pirprofen)、普拉洛芬(pranoprofen)、舒洛芬(suprofen)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)以及硫噁洛芬(tioxaprofen));乙酸衍生物(例如吲哚美辛(indomethacin)、阿西美辛(acemetacin)、阿氯芬酸(alclofenac)、环氯茚酸(clidanac)、双氯酚酸 (diclofenac)、芬氯酸(fenclofenac)、芬克洛酸(fenclozic acid)、芬替酸 (fentiazac)、呋罗芬酸(furofenac)、异丁芬酸(ibufenac)、伊索克酸 (isoxepac)、奥昔平酸(oxpinac)、舒林酸(sulindac)、硫平酸(tiopinac)、托美丁(tolmetin)、齐多美辛(zidometacin)以及佐美酸(zomepirac));芬那酸(fenamic acid)衍生物(例如氟灭酸(flufenamic acid)、甲氯芬那酸 (meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)、尼氟酸(niflumic acid) 以及托芬那酸(tolfenamic acid));联苯基羧酸衍生物(例如二氟尼柳 (diflunisal)和氟苯柳(flufenisal))、昔康类(oxicam)(例如伊索昔康 (isoxicam)、吡罗昔康(piroxicam)、舒多昔康(sudoxicam)以及替诺昔康 (tenoxican));水杨酸酯(例如乙酰基水杨酸和柳氮磺胺

吡啶 (sulfasalazine))以及吡唑酮类(例如阿扎丙宗(apazone)、吡哌隆(bezpiperylon)、非普拉宗(feprazone)、莫非布宗(mofebutazone)、氧基苯基丁氮酮(phenbutazone)以及苯基丁氮酮);

[0757] (28)环加氧酶-2(COX-2)抑制剂诸如塞来昔布(celecoxib) (Celebrex®)、罗非昔布(rofecoxib) (Vioxx®)、伐地昔布(valdecoxib)、依托昔布(etoricoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)和罗美昔布(lumiracoxib);类鸦片止痛剂诸如可待因(codeine)、芬酞尼(fentanyl)、氢吗啡酮 (hydromorphone)、羟甲左吗喃(levorphanol)、哌替啶(meperidine)、美沙酮(methadone)、吗啡(morphine)、羟考酮(oxycodone)、羟吗啡酮(oxymorphone)、丙氧吩(propoxyphene)、丁丙诺啡(buprenorphine)、布托啡诺(butorphanol)、地佐辛(dezocine)、纳布啡(nalbuphine)和喷他佐辛(pentazocine);以及

[0758] (29)抗糖尿病剂,诸如胰岛素和胰岛素模拟物、磺酰基脲(例如降糖灵(Glyburide)、格列本脲(Glybenclamide)、格列吡嗪(Glipizide)、格列齐特(Gliclazide)、格列喹酮(Gliquidone)、格列美脲(Glimepiride)、甲葡胺(Meglinatide)、甲苯磺丁脲(Tolbutamide)、氯磺丙脲 (Chlorpropamide)、乙酰苯磺酰环己脲(Acetohexamide)、妥拉磺脲 (Tolazamide));双胍类例如二甲双胍(metformin) (Glucophage®);α-葡糖苷酶抑制剂(诸如阿卡波糖(Acarbose)、依帕司他(Epalrestat)、伏利波糖(Voglibose)、米格列醇(Miglitol));噻唑烷酮化合物例如罗格列酮 (rosiglitazone) (Avandia®)、曲格列酮(troglitazone) (Rezulin®)、环格列酮(ciglitazone)、吡格列酮(pioglitazone) (Actos®)以及恩格列酮 (englitazone);胰岛素增敏剂诸如吡格列酮和罗格列酮;胰岛素促分泌剂诸如瑞格列奈(Repaglinide)、那格列奈(Nateglinide)和米格列奈(Mitiglinide);肠促胰酶素(Incretin)模拟物诸如艾塞那肽(Exanatide)和利拉鲁肽;胰岛淀粉样多肽(Amylin)类似物诸如普兰林肽 (Pramlintide);降糖剂诸如吡啶甲酸铬(任选地与生物素组合);二肽基肽酶IV抑制剂诸如西格列汀(Sitagliptin)、维格列汀(Vildagliptin)、沙克列汀(Saxagliptin)、阿格列汀(Alogliptin)和利拉利汀(Linagliptin);当前研发的用于治疗糖尿病的疫苗;AVE-0277、Alum-GAD、BHT-3021、IBC-VS01;正研发的用于治疗糖尿病的细胞因子靶向疗法,诸如阿那白滞素(Anakinra)、康纳单抗(Canakinumab)、双醋瑞因(Diacerein)、吉沃单抗(Gevokizumab)、LY-2189102、MABP-1、GIT-027;正研发的用于治疗糖尿病的药物:

[0759]

正研发的用于治疗糖尿病的药物			
达格列嗪(Dapagliflozin)	AstraZeneca/ Bristol-Myers Squibb	SGLT-2 抑制剂	建议批准
苯甲酸阿格列汀(Alogliptin)/盐酸二甲双胍	Takeda	胰岛素增敏剂/二肽基肽酶 IV (CD26； DPP-IV ； DP-IV)抑制剂	预注册
阿格列汀(Anagliptin)	Kowa/ Sanwa	二肽基肽酶 IV (CD26； DPP-IV ； DP-IV)抑制剂	预注册
德谷胰岛素(Insulin degludec)	Novo Nordisk		预注册
德谷胰岛素/速效胰岛素(insulin aspart)	Novo Nordisk		预注册

[0760]

正研发的用于治疗糖尿病的药物			
胰岛素(rDNA 源)吸入粉末	MannKind		预注册
利西拉肽(Lixisenatide)	Sanofi	胰岛素促分泌剂/GLP-1 受体激动剂	预注册
重组人胰岛素	Biodel		预注册
特力利汀(Teneligliptin)	Mitsubishi Tanabe Pharma	二肽基肽酶 IV (CD26； DPP-IV ; DP-IV)抑制剂	预注册
AVE-0277	Andromeda Biotech/ Teva		III 期
阿比鲁肽(Albiglutide)	GlaxoSmithKline	GLP-1 受体激动剂	III 期
阿格列扎(Aleglitazar)	Roche	PPARα 激动剂/PPARγ 激动剂	III 期
阿托伐他汀(Atorvastatin)钙/格列美脲	GlaxoSmithKline	K(ATP)通道阻滞剂/二肽基肽酶 IV (CD26； DPP-IV ; DP-IV)抑制剂/HMG-CoA 还原酶抑制剂/TNFSF6 表达抑制剂	III 期
BYK-324677	Nycomed		III 期
巴格列酮(Balaglitazone)	Dr. Reddy's Laboratories	胰岛素增敏剂/PPARγ 部分激动剂	III 期
CSG-452	Chugai Pharmaceutical	SGLT-2 抑制剂	III 期
卡格列净(Canagliflozin)	Johnson & Johnson/ Mitsubishi Tanabe Pharma	SGLT-2 抑制剂	III 期
卡格列净/盐酸二甲双胍	Johnson & Johnson	SGLT-2 抑制剂/胰岛素增敏剂	III 期
达格列嗪/盐酸二甲双胍	AstraZeneca/ Bristol-Myers Squibb	SGLT-2 抑制剂/胰岛素增敏剂	III 期
杜拉鲁肽(Dulaglutide)	Lilly	胰岛素促分泌剂/GLP-1 受体激动剂	III 期

[0761]

正研发的用于治疗糖尿病的药物			
艾帕列净(Empagliflozin)	Boehringer Ingelheim/ Lilly	SGLT-2 抑制剂	III 期
艾帕列净/利拉利汀(linagliptin)	Boehringer Ingelheim/ Lilly	SGLT-2 抑制剂/二肽基肽酶 IV (CD26； DPP-IV；DP-IV)抑制剂	III 期
吉格列汀(Gemigliptin)	LG Life Sciences	二肽基肽酶 IV (CD26； DPP-IV；DP-IV)抑制剂	III 期
肝定向的囊泡胰岛素	Diasome Pharmaceuticals		III 期
人低精蛋白胰岛素	Wockhardt		III 期
IN-105	Biocon		III 期
德谷胰岛素/利拉利汀鲁肽	Novo Nordisk	胰岛素促分泌剂/GLP-1 受体激动剂	III 期
甘精胰岛素(Insulin glargine)	Sanofi		III 期
伊格列净(Ipragliflozin) L-脯氨酸	Astellas Pharma/ Kotobuki	SGLT-2 抑制剂	III 期
LY-2605541	Lilly		III 期
LY-2963016	Lilly		III 期
利西拉肽/甘精胰岛素	Sanofi	胰岛素促分泌剂/GLP-1 受体激动剂	III 期
硫酸洛贝格列酮(Lobeglitazone sulfate)	Chong Kun Dang Pharm (CKD Pharm)	PPARα 激动剂/PPARγ激动剂/胰岛素增敏剂	III 期
鲁格列净(Luseogliflozin)	Taisho	SGLT-2 抑制剂	III 期
奥昔珠单抗(Otelixizumab)	Tolerx	抗 CD3	III 期
雷诺嗪(Ranolazine)	Gilead	钠通道阻滞剂	III 期
重组人胰岛素	National Institute of Health Sciences		III 期
西格列汀磷酸盐单水合物/盐酸吡格列酮	Merck & Co.	PPARγ 激动剂/胰岛素增敏剂/二肽基肽酶 IV (CD26；DPP-IV；DP-IV)抑制剂	III 期

[0762]

正研发的用于治疗糖尿病的药物			
西格列汀/阿托伐他汀钙	Merck & Co.	二肽基肽酶 IV (CD26；DPP-IV；DP-IV)抑制剂/HMG-CoA 还原酶抑制剂/TNFSF6 表达抑制剂	III 期
TAK-875	Takeda	游离脂肪酸受体 1 (FFAR1；GPR40)激动剂/胰岛素促分泌剂	III 期
TT-401	7TM Pharma	大麻素 (Cannabinoid) CB1 拮抗剂	I 期
TT-401	Transition Therapeutics		I 期
ZYH-2	Cadila Healthcare (d/b/a Zydus Cadila)	PPARα 配体/PPARγ 配体	I 期
ZYO-1	Cadila Healthcare (d/b/a Zydus Cadila)	大麻素 (Cannabinoid) CB1 拮抗剂	I 期
701645	Cellonis Biotechnologies		I 期
701499	Cellonis Biotechnologies		I 期
743300	University of California, San Francisco		I 期
448661	University of Pittsburgh		I 期
AD-1	National Institute Pharma Res Dev		临床
盐酸考来维仑	Daiichi Sankyo	胆汁酸螯合剂	临床
DBPR-108	National Health Research Institutes/ ScinoPharm		核准新药试验
诺林	Biolaxy		核准新药试验

[0763]

正研发的用于治疗糖尿病的药物			
PSN-491	Prosidion	葡萄糖依赖性促胰岛素受体(GDIR、GPR119)激动剂/二肽基肽酶 IV (CD26；DPP-IV； DP-IV)抑制剂	核准新药试验
托利咪酮(Tolimidone)	Melior Discovery	Lyn 激酶活化剂	核准新药试验
ZYD-1	Cadila Healthcare (d/b/a Zydus Cadila)	GLP-1 受体激动剂	核准新药试验
ZYOG-1	Cadila Healthcare (d/b/a Zydus Cadila)	GLP-1 受体激动剂	核准新药试验

[0764] (30)HDL胆固醇增加剂诸如阿那曲匹(Anacetrapib)、MK-524A、CER-001、DRL-17822、达塞曲匹(Dalcetrapib)、JTT-302、RVX-000222、TA-8995；

[0765] (31)抗肥胖药物诸如盐酸甲基苯异丙胺、盐酸安非拉酮 (Amfepramone)(Tenuate®)、芬特明(Phentermine)(Ionamin®)、盐酸苄非他明(Benzfetamine)(Didrex®)、酒石酸苯甲曲嗪(Phendimetrazine) (Bontril®、Prelu-2®、Plegine®)、吗吲哚(Mazindol)(Sanorex®)、奥利司他(Orlistat)(Xenical®)、盐酸西布曲明(Sibutramine)单水合物 (Meridia®、Reductil®)、利莫那班(Rimonabant)(Acomplia®)、安非拉酮、吡啶甲酸铬、RM-493、TZP-301；组合诸如芬特明/托吡酯(Topiramate)、安非他酮(Bupropion)/纳曲酮、西布曲明/二甲双胍、安非他酮SR/唑尼沙胺(Zonisamide)SR、羟萘酸沙美特罗/丙酸氟替卡松；盐酸罗卡西林(Lorcaserin)、芬特明/托吡酯、安非他酮/纳曲酮、新利司他(Cetilistat)、艾塞那肽(Exenatide)、KI-0803、利拉利汀鲁肽、盐酸二甲双胍、西布曲明/二甲双胍、876167、ALS-L-1023、安非他酮SR/唑尼沙胺SR、CORT-108297、卡格列净、吡啶甲酸铬、 GSK-1521498、LY-377604、美曲普汀(Metreleptin)、奥尼匹肽 (Obinepitide)、P-57AS3、PSN-821、羟萘酸沙美特罗/丙酸氟替卡松、钨酸钠、生长激素(重组)、TM-30339、TTP-435、替莫瑞林 (Tesamorelin)、特索芬辛(Tesofensine)、韦利贝特(Velneperit)、唑尼沙胺(Zonisamide)、BMS-830216、ALB-127158、AP-1030、ATHX-105、 AZD-2820、AZD-8329、半草酸Beloranib(博罗兰你)、CP-404、HPP-404、ISIS-FGFR4Rx、促胰岛素分泌肽(Insulinotropin)、 KD-3010PF、05212389、PP-1420、PSN-842、肽YY3-36、白藜芦醇 (Resveratrol)、S-234462；S-234462、索贝特姆(Sobetirome)、TM-38837、四氢次大麻酚(Tetrahydrocannabivarin)、ZYO-1、β-拉帕醌(Lapachone)；

[0766] (32)血管紧张素受体阻滞剂，诸如洛沙坦(Losartan)、缬沙坦 (Valsartan)、坎地沙坦酯(Candesartan cilexetil)、依普沙坦(Eprosaran)、伊贝沙坦(Irbesartan)、替米沙坦(Telmisartan)、奥美沙坦美索酯 (Olmesartran medoxomil)、阿齐沙坦美索酯(Azilsartan medoxomil)；

[0767] (33)肾素抑制剂诸如半富马酸阿利克仑(Aliskiren)；

[0768] (34)中枢作用α-2-肾上腺素受体激动剂诸如甲基多巴 (Methyldopa)、可乐宁(Clonidine)、胍法辛(Guanfacine)；

[0769] (35)肾上腺素能神经元阻滞剂诸如胍乙啶(Guanethidine)、胍那决尔(Guanadrel)；

[0770] (36)咪唑啉I-1受体激动剂诸如利美尼定(Rimenidine)磷酸二氢盐和盐酸莫索尼定(Moxonidine)水合物；

[0771] (37)醛固酮拮抗剂诸如螺内酯和依普利酮

[0772] (38)钾通道活化剂诸如吡那地尔(Pinacidil)

[0773] (39)多巴胺D1激动剂诸如甲磺酸非诺多潘(Fenoldopam)；其它多巴胺激动剂诸如异波帕胺(Ibopamine)、培沙明(Dopexamine)以及多卡巴胺(Docarpamine)；

[0774] (40)5-HT2拮抗剂诸如酮舍林(Ketanserin)；

[0775] (41)当前正研发的用于治疗动脉高血压的药物：

[0776]

正研发的用于治疗高血压的药物			
阿齐沙坦(Azilsartan)	Takeda	血管紧张素 AT1 拮抗剂/血管紧张素 AT2 拮抗剂/胰岛素增敏剂	已注册
苯磺酸阿洛地平/厄贝沙坦(irbesartan)	Dainippon Sumitomo Pharma	血管紧张素 AT1 拮抗剂/钙通道阻滞剂	预注册
阿齐沙坦/苯磺酸阿洛地平	Takeda	血管紧张素 AT1 拮抗剂/胰岛素增敏剂/钙通道阻滞剂	III 期
西尼地平/缬沙坦	Ajinomoto/ Mochida	血管紧张素 AT1 拮抗剂/钙通道阻滞剂	III 期
非马沙坦(Fimasartan)	Boryung	血管紧张素 AT1 拮抗剂	III 期
伊贝沙坦/阿托伐他汀	Hanmi	血管紧张素 AT1 拮抗剂/二肽基肽酶 IV (CD26；DPP-IV；DP-IV)抑制剂/HMG-CoA 还原酶抑制剂/TNFSF6 表达抑制剂	III 期
伊贝沙坦/三氯甲噻嗪	Shionogi	血管紧张素 AT1 拮抗剂	III 期
洛沙坦钾/双氢氯噻嗪/苯磺酸阿洛地平	Merck & Co.	血管紧张素 AT1 拮抗剂/钙通道阻滞剂	III 期
普拉沙坦(Pratosartan)	Boryung	血管紧张素 AT1 拮抗剂	III 期
ACT-280778	Actelion		II 期
盐酸阿米洛利/螺内酯	Hemodynamic Therapeutics	盐皮质激素受体(MR)拮抗剂/Na+/H+交换剂(NHE)抑制剂/上皮钠通道(ENaC)阻	II 期

[0777]

正研发的用于治疗高血压的药物			
		滞剂/K(V)1.5 通道阻滞剂/K(V)4.3 通道阻滞剂	
血管紧张素疫苗/复合疫苗 HT	BTG		II 期
CYT006-AngQb	Cytos Biotechnology	抗血管紧张素 II	II 期
胆钙化醇(Cholecalciferol)	Emory University		II 期
科比前列通(Cobiprostone)	Sucampo Pharmaceuticals	ClC-2 通道活化剂	II 期
INT-001	IntelGenx		II 期
LCZ-696	Novartis	血管紧张素 AT1 拮抗剂/脑啡肽酶(Neprilysin)(脑啡肽酶(Enkephalinase)，中性内肽酶，NEP)抑制剂	II 期
LFF-269	Novartis		II 期
乙酸奥曲肽(Octreotide)	Chiasma	生长激素释放抑制剂/生长抑素激动剂	II 期
PL-3994	Palatin Technologies	心房利钠肽 A (NPR1；鸟苷酸环化酶 A)受体激动剂	II 期
落斯坦星(Rostafuroxine)	Sigma-Tau		II 期
SLx-2101	NT Life Sciences	磷酸二酯酶 V (PDE5A)抑制剂	II 期
TBC-3711	Encysive Pharmaceuticals	内皮素 ETA 受体拮抗剂	II 期
乌地那非	Dong-A/ Falk Pharma	磷酸二酯酶 V (PDE5A)抑制剂	II 期
阿托伐他汀钙/洛沙坦钾	HanAll BioPharma	血管紧张素 AT1 拮抗剂/二肽基肽酶 IV (CD26；DPP-IV	I 期

[0778]

正研发的用于治疗高血压的药物			
		；DP-IV)抑制剂/HMG-CoA 还原酶抑制剂/TNFSF6 表达抑制剂	
BIA-5-1058	BIAL	多巴胺 β-单加氧酶抑制剂	I 期
CS-3150	Daiichi Sankyo		I 期
DSP-9599	Dainippon Sumitomo Pharma	肾素抑制剂	I 期
MK-1597	Actelion/ Merck & Co.	肾素抑制剂	I 期
MK-4618	Merck & Co.		I 期
MK-5478	Merck & Co.		I 期
MK-7145	Merck & Co.		I 期
MK-8266	Merck & Co.		I 期
MK-8457	Merck & Co.		I 期
MP-157	Mitsubishi Tanabe Pharma	血管紧张素 AT2 激动剂	I 期
MT-3995	Mitsubishi Tanabe Pharma	盐皮质激素受体(MR)拮抗剂	I 期
盐酸米罗那非	SK Chemicals	磷酸二酯酶 V (PDE5A)抑制剂	I 期
NV-04	Novogen	抗氧化剂	I 期
尼非地平/坎地沙坦酯	Bayer	血管紧张素 AT1 拮抗剂/钙通道阻滞剂/抗氧化剂	I 期
QGC-001	Quantum Genomics	谷氨酰基氨基肽酶(氨基肽酶 A)抑制剂	I 期
RDX-5791	Ardelyx	Na+/H+交换剂 3 型(NHE-3)抑制剂	I 期
TAK-272	Takeda	肾素抑制剂	I 期

[0779]

正研发的用于治疗高血压的药物			
TAK-591	Takeda	血管紧张素 AT2 拮抗剂	I 期
VTP-27999	Vitae Pharmaceuticals	肾素抑制剂	I 期
Vasomera	PhaseBio	VPAC2 (VIP2)激动剂	I 期

[0780] (42)升压素拮抗剂诸如托伐坦(Tolvaptan)；

[0781] (43)钙通道敏化剂诸如左西孟旦(Levosimendan)或活化剂诸如尼可地尔；

[0782] (44)PDE-3抑制剂诸如氨吡酮(Amrinone)、米利酮(Milrinone)、依诺昔酮(Enoximone)、维司力酮(Vesnarinone)、匹莫苯坦 (Pimobendan)、奥普力酮(Olprinone)；

[0783] (45)腺苷酸环化酶活化剂诸如考福新达普酸酯(Colforsin dapropate)盐酸盐；

[0784] (46)正性肌力剂诸如地高辛和甲地高辛(Metildigoxin)；代谢强心剂诸如泛癸利酮(Ubidecarenone)；脑促尿钠排泄肽诸如奈西立肽 (Nesiritide)；

[0785] (47)当前正研发的用于治疗心力衰竭的药物：

[0786]

正研发的用于治疗心力衰竭的药物			
盐酸布新洛尔(Bucindolol)	ARCA	β-肾上腺素受体拮抗剂	预注册
半富马酸阿利克仑	Novartis	肾素抑制剂	III 期
羧基麦芽糖铁	Vifor		III 期
LCZ-696	Novartis	血管紧张素 AT1 拮抗剂/脑啡肽酶(Neprilysin)(脑啡肽酶(Enkephalinase),中性内肽酶,	III 期

[0787]

正研发的用于治疗心力衰竭的药物			
		NEP)抑制剂	
纽兰格林(Neuregulin)-1	Zensun		III 期
奥美沙坦美索酯(Olmesartan medoxomil)	Tohoku University	血管紧张素 AT1 拮抗剂	III 期
C3BS-CQR-1	Cardio3 BioSciences		II/III 期
MyoCell	Bioheart		II/III 期
松弛素(Serelaxin)	Novartis		II/III 期
AAV1/SERCA2a	AmpliPhi Biosciences/ Celladon/ Mount Sinai School of Medicine		II 期
阿比鲁肽	GlaxoSmithKline	GLP-1 受体激动剂	II 期
同种异体间充质前体细胞	Mesoblast		II 期
AlsterMACS	Miltenyi Biotec		II 期
BAY-94-8862	Bayer	盐皮质激素受体(MR)拮抗剂	II 期
COR-1	Corimmun		II 期
CXL-1020	Cardioxyl Pharmaceuticals	一氧化氮供体	II 期
蛇毒肽(Cenderitide)	Nile Therapeutics	鸟苷酸环化酶活化剂	II 期
子宫内膜再生细胞	ERCell/ Medistem		II 期
JNJ-39588146	Johnson & Johnson		II 期
Omecamtiv mecarbil	Amgen/ Cytokinetics	心脏肌球蛋白活化剂	II 期
PL-3994	Palatin Technologies	心房利钠肽 A (NPR1；鸟苷酸环化酶 A)受体激动剂	II 期
间叶干细胞(Remestemcel)-L	Osiris		II 期

[0788]

正研发的用于治疗心力衰竭的药物			
TRV-120027	Trevena	血管紧张素 AT1 受体配体	II 期
尿皮质素(Urocortin)2	Neurocrine Biosciences	CRF2 激动剂	II 期
AAV6-CMV-SERCA2a	Imperial College		I/II 期
阿那白滞素	National Institutes of Health (NIH)	IL-1 受体拮抗剂	I/II 期
LipiCell	Bioheart/ Instituto de Medicina Regenerativa		I/II 期
ALD-201	Cytomedix/ Texas Heart Institute		I 期
BAY-1021189/维利西呱	Bayer		II 期
BAY-1067197	Bayer	腺嘌呤受体激动剂	I 期
BAY-86-8050	Bayer	作用于升压素(AVP)受体的药物	I 期
BIA-5-1058	BIAL	多巴胺 β-单加氧酶抑制剂	I 期
CSCs	University of Louisville		I 期
降血钙素基因相关肽	VasoGenix		I 期
JVS-100	Juventas Therapeutics		I 期
MyoCell SDF-1	Bioheart		I 期
成肌细胞	Advanced Cell Technology (ACT)		I 期
RO-1160367	Serodus	5-HT4 拮抗剂	I 期
重组人胶质细胞生长因子 2	Acorda/ Vanderbilt University		I 期
[18F]LMI-1195	Lantheus Medical Imaging		I 期
677950	Kyoto Prefectural		I 期

[0789]

正研发的用于治疗心力衰竭的药物			
	University of Medicine		

[0790] (48)当前正研发的用于治疗肺高血压的药物：

[0791]

正研发的用于治疗肺高血压的药物			
甲磺酸伊马替尼(Imatinib)	Novartis	乳腺癌抗性蛋白(BCRP;ABCG2)抑制剂/Abl 激酶抑制剂/血管生成抑制剂/Bcr-Abl 激酶抑制剂/CSF1R (c-FMS)抑制剂/KIT (C-KIT)抑制剂/细胞凋亡诱导剂/PDGFRα 抑制剂/PDGFRβ 抑制剂/信号转导途径的抑制剂	预注册
曲前列尼尔二乙醇胺	United Therapeutics	前列环素类似物	预注册
GSK-1325760A	GlaxoSmithKline		III 期
马西替坦(Macitentan)	Actelion	内皮素 ETA 受体拮抗剂/内皮素 ETB 受体拮抗剂	III 期
利奥西呱/Adempas	Bayer	鸟苷酸环化酶活化剂	2013 年批准
喜力哌(Selexipag)	Actelion/Nippon Shinyaku	类前列腺素 IP 激动剂	III 期
乌地那非	Dong-A	磷酸二酯酶 V (PDE5A)抑制剂	III 期
L-瓜氨酸	Nat Heart, Lung, and Blood Institute/ Vanderbilt University		II/III 期
BQ-123	Brigham & Women's Hospital	内皮素 ETA 受体拮抗剂	II 期
西氯他宁	Gilead		II 期

[0792]

正研发的用于治疗肺高血压的药物			
盐酸法舒地尔(Fasudil)	Asahi Kasei	Rho 激酶抑制剂/钙增敏剂	II 期
盐酸尼洛替尼(Nilotinib)单水合物	Novartis	Bcr-Abl 激酶抑制剂/细胞凋亡诱导剂/信号转导途径的抑制剂	II 期
PRX-08066	Clinical Data	5-HT2B 拮抗剂	II 期
特麦角脲	ErgoNex Pharma	5-HT2A 拮抗剂/5-HT2B 拮抗剂/多巴胺自身受体激动剂/多巴胺 D2 受体部分激动剂/促乳素分泌抑制剂	II 期
替唑生坦(Tezosentan)二钠	Actelion	内皮素 ETA 受体拮抗剂/内皮素 ETB 受体拮抗剂	II 期
阿那白滞素	Virginia Commonwealth University (VCU)	IL-1 受体拮抗剂	I/II 期
辛伐他汀	Imperial College	HDL 胆固醇增加剂/HMG-CoA 还原酶抑制剂	I/II 期
99mTC-PulmoBind	Montreal Heart Institute (MHI)		I 期
APD-811	Arena	类前列腺素 IP 激动剂	I 期
索拉非尼(Sorafenib)	Bayer	Raf 激酶 B 抑制剂/ Raf 激酶 C 抑制剂/血管生成抑制剂/Flt3 (FLK2/STK1)抑制剂/VEGFR-1 (Flt-1)抑制剂/ KIT (C-KIT)抑制剂/VEGFR-2 (FLK-1/KDR)抑制剂/VEGFR-3 (FLT4)抑制剂/PDGFRβ 抑制剂/RET 抑制剂/信号转导途径的抑制剂	I 期
曲普拉斯特(Triplelastat)	Proteo Biotech	弹性蛋白酶抑制剂	I 期

[0793] (49)当前正研发的用于治疗女性性功能障碍的药物：

[0794]

积极研发的用于治疗女性性功能障碍的药物			
前列地尔	Apricus Biosciences/VIVUS		III 期
普拉睾酮(Prasterone)	EndoCeutics/ Monash University	HSD11B1 表达抑制剂	III 期
睾酮经皮凝胶	BioSante	雄激素受体激动剂	III 期
布美诺肽 (Bremelanotide)	Palatin Technologies	黑皮质素 MC3 受体激动剂/黑皮质素 MC4 受体激动剂	II 期
Pill-Plus	Pantarhei Bioscience		II 期
睾酮 MDTS	Acrux	雄激素受体激动剂	II 期
雌二醇/睾酮	BioSante	雌激素受体(ER)激动剂/雄激素受体激动剂	I 期
LGD-2941	Ligand	选择性雄激素受体调节剂 (SARM)	I 期
利多卡因(Lidocaine)/ 肝素	Urigen		I 期
肉毒杆菌素 (OnabotulinumtoxinA)	Allergan		I 期

[0795] (50)用于治疗勃起功能障碍的药物诸如前列地尔、阿肽地尔 (Aviptadil)、甲磺酸酚妥拉明(Phentolamine)、万艾可(Weige)、前列地尔；

[0796] (51)当前正研发的用于治疗男性性功能障碍的药物：

[0797]

积极研发的用于治疗勃起功能障碍的药物			
氟伐他汀钠	Novartis	细胞凋亡诱导剂/HMG-CoA还原酶抑制剂	III 期
碳酸罗地那非	Cristalia	磷酸二酯酶 V (PDE5A)抑制剂	III 期
EFLA-400	Chonbuk National University Hospital		II/III 期
盐酸阿朴吗啡 (Apomorphine)	Vectura	多巴胺 D2 激动剂	II 期
LY-900010	Lilly	磷酸二酯酶 V (PDE5A)抑制剂/选择性雄激素受体调节剂(SARM)	II 期
硝化甘油	Futura Medical		II 期
RX-10100	Rexahn	作用于多巴胺能传递的药物/作用于血清素能传递的药物	II 期
YHD-1023	Yuhan		II 期
INT-007	IntelGenx		I 期
LY-2452473	Lilly	选择性雄激素受体调节剂(SARM)	I 期
hMaxi-K	Albert Einstein College of Medicine/ Ion Channel Innovations/ Mount Sinai School of Medicine		I 期
KH-204	KMSI		临床

[0798] (51)正研发的用于治疗睡眠窒息的药物：

[0799]

正研发的用于治疗睡眠窒息的药物			
CX-1739	Cortex	AMPA 受体调节剂	II 期
芬特明/托吡酯	VIVUS	AMPA 拮抗剂/红藻氨酸(Kainate)拮抗剂/钠通道阻滞剂/II 型碳酸酐酶抑制剂	II 期
AVE-0118	Sanofi	钾通道阻滞剂	I 期
所瑞特(Suvorexant)	Merck & Co.	食欲素受体拮抗剂	I 期

[0800] (52) 当前正研发的用于治疗代谢综合症的药物：

[0801]

正积极研发的用于治疗代谢综合症患者的抗高血脂药物			
GFT-505	Genfit	PPARα 激动剂/PPARδ 激动剂	II 期
MBX-8025	Metabolex	PPARδ 激动剂	II 期
匹伐他汀钙	Kowa	APOA1 表达增强剂/HMG-CoA 还原酶抑制剂/SPP1 (骨桥蛋白)表达抑制剂	I 期

[0802] (53) 抗肥胖药物：

[0803]

出售的用于治疗肥胖的药物

[0804]

盐酸甲基苯异丙胺 (Desoxyn)	Abbott	去甲肾上腺素能α-和β-肾上腺素受体激动剂	1943 (U.S.)
盐酸安非拉酮 (Tenuate)	Sanofi	去甲肾上腺素能释放刺激剂	1959 (U.S.)
芬特明(Ionamin)	UCB Celltech	去甲肾上腺素能释放刺激剂	1959 (U.S.)
盐酸苄非他明 (Didrex)	Pfizer	去甲肾上腺素能释放刺激剂	1960 (U.S.)
酒石酸苯甲曲嗪 (Bontril、Prelu-2、Plegine)	Pfizer	去甲肾上腺素能释放刺激剂	1961 (U.S.)
吗吲哚(Sanorex)	Novartis	去甲肾上腺素能再摄取抑制剂	1973 (U.S.)
奥利司他(赛尼可(Xenical))	Roche	胰脂酶抑制剂	1998 (New Zealand)

[0805] (54)用于治疗阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)的药物:例如处方用于轻度至中度阿尔茨海默氏病的胆碱酯酶抑制剂,包括Razadyne®(加兰他敏(galantamine))、Exelon®(利斯的明(rivastigmine))和Aricept®(多奈哌齐(donepezil))、Cognex®(塔克林(tacrine));Namenda®(美金刚(memantine)),一种N-甲基D-天门冬氨酸(NMDA)拮抗剂,和Aricept®,处方用于治疗中度至重度阿尔茨海默氏病;维生素E(抗氧化剂)。

[0806] (55)抗抑郁剂:三环抗抑郁剂诸如阿密替林(amitriptyline)(Elavil®)、地昔帕明(desipramine)(Norpramin®)、丙咪嗪(imipramine)(Tofranil®)、阿莫沙平(amoxapine)(Asendin®)、去甲替林(nortriptyline);选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)诸如帕罗西汀(paroxetine)(Paxil®)、氟西汀(fluoxetine)(Prozac®)、舍曲林(sertraline)(Zoloft®)和西肽普兰(citralopram)(Celexa®);以及其它抗抑郁剂诸如多塞平(doxepin)(Sinequan®)和曲唑酮(trazodone)(Desyrel®);SNRI(例如拉法辛(venlafaxine)和瑞波西汀(reboxetine));多巴胺能抗抑郁剂(例如安非他酮和阿米庚酸(amineptine))。

[0807] (56)神经保护剂:例如美金刚、L-多巴、溴隐亭(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、他利克索(talipexol)、普拉克索(pramipexol)、卡麦角林(cabergoline),当前正研究的神经保护剂包括抗细胞凋亡药物(CEP 1347和CTCT346)、拉齐若得(lazaroid)、生物能剂、抗谷氨酸能剂以及多巴胺受体。其它临床上评估的神经保护剂为例如单胺氧化酶B抑制剂司来吉兰(selegiline)和雷沙吉兰(rasagiline)、多巴胺激动剂以及复合物I线粒体强化物辅酶Q10。

[0808] (57)安定药:例如齐拉西酮(ziprasidone)(Geodon™)、利培酮 (risperidone)(Risperdal™)以及奥氮平(olanzapine)(Zyprexa™)。

[0809] 试剂盒

[0810] 本文所述的化合物和药物制剂可以试剂盒形式获得。试剂盒可包括单剂或多剂的各自单独封装或配制的两种或更多种试剂,或单剂或多剂的组合封装或配制的两种或更多种试剂。因此,一种或多种试剂可存在于第一容器中,并且试剂盒可任选地包含一种或多种在第二容器中的试剂。所述一个或多个容器置于包装内,并且包装可任选地包括施用或给药说明书。试剂盒可包括另外的组件,诸如注射器或用于施用试剂或稀释剂的其它装置或用于配制的其它装置。因此,试剂盒可包括a)药物组合物,其包含本文所述的化合物和药学上可接受的载体、媒介物或稀释剂;以及b)容器或包装。试剂盒可任选地包括描述药物组合物在本文所述的一种或多种方法(例如预防或治疗本文所述的一种或多种疾病或病症)中的使用方法的说明书。试剂盒可任选地包括第二药物组合物,其包含供共同治疗使用的本文所述的一种或多种另外的试剂、药学上可接受的载体、媒介物或稀释剂。试剂盒中所含的包含本文所述化合物的药物组合物和第二药物组合物可任选地组合在同一药物组合物中。

[0811] 试剂盒包括用于含有药物组合物的容器或包装,并且还可包括分开的容器,诸如分开的瓶或分开的箔袋。容器可为例如纸或卡板盒、玻璃或塑料瓶或罐子、可再密封袋(例如,以容纳“再填充”的片剂供置于不同的容器中)或根据治疗方案具有用于挤出包装的单独剂量的泡罩包装。可行的是可在单一包装内一起使用多于一个容器,以出售单一剂型。例如,片剂可含在瓶中,瓶转而含在盒中。

[0812] 试剂盒的实例为所谓的泡罩包装。泡罩包装在包装行业中是熟知的,并且广泛用于封装药物单位剂型(片剂、胶囊等)。泡罩包装一般由相对硬的材料片层组成,所述材料覆盖有优选透明塑料材料的箔。在封装过程中,在塑料薄中形成凹穴。凹穴具有待封装的单独片剂或胶囊的大小和形状或可具有容纳多个待封装的片剂或/或胶囊的大小和形状。接下来,据此将片剂或胶囊置于凹穴中,并且相对于塑料箔在箔的与形成凹穴的方向相对的面上密封所述相对硬的材料片层。结果,片剂或胶囊被视需要单独密封或集体密封在塑料箔与片层之间的凹穴中。优选地,片层的强度使得片剂或胶囊可通过手动对凹穴施加压力,进而在凹穴的位置处在片层中形成开口,而从泡罩包装去除。然后,可经由所述开口去除所述片剂或胶囊。

[0813] 可能需要对医师、药剂师或受试者提供关于何时吃药的含有信息的书面记忆辅助器和/或说明书。“日剂量”可为给定日服用的单一片剂或胶囊或数个片剂或胶囊。当试剂盒含有单独的组合物时,试剂盒的一种或多种组合物的日剂量可由一个片剂或胶囊组成,而试剂盒的另一或多种组合物的日剂量可由数个片剂或胶囊组成。试剂盒可呈设计来按预定使用顺序一次分配一个日剂量的分配器形式。分配器可装配有记忆辅助器,以便进一步促进对方案的顺应性。这种记忆辅助器的实例为机械计数器,其指示已分配的日剂量的数量。这种记忆辅助器的另一实例为电池供电的微芯片存储器,其与液晶读出器或可听提醒信号相联接,其例如读出所服用的最后一个日剂量的日期和/或提醒何时服用下一个剂量。

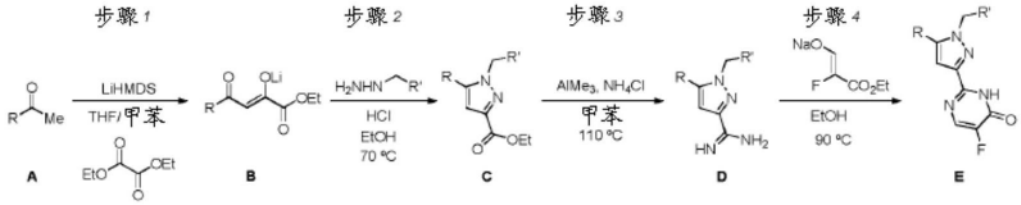
实施例

[0814] 实施例中提供的所有参考文献均通过引用并入本文中。如本文所用,所有缩写、符

号以及惯例均与同时代科学文献中所使用的那些一致。参见例如Janet S.Dodd编,The ACS Style Guide:A Manual for Authors and Editors,第二版,Washington,D.C.:American Chemical Society,1997,其是以引用方式整体并入本文中。

[0815] 实施例1:表1A、表1B、表1 C以及表1 D的化合物

[0816] 一般程序A

[0817] 

[0818] 步骤1:

[0819] 二酮烯醇化物形成:经由注射器向酮A于THF中的冷却至-78℃的溶液逐滴添加LiHMDS(例如0.9当量,于甲苯中1.0M)。允许反应升温至0℃,然后装入乙二酸二乙酯(1.2当量)。此时,使反应升温至室温并且在所述温度下搅拌,直到判断完成(例如使用TLC或 LC/MS分析)。一旦反应完成(反应时间典型地为45分钟),将产物二酮烯醇化物B“原样”用于步骤2,即环化步骤,而不进行任何进一步纯化。

[0820] 步骤2:

[0821] 吡唑形成:用乙醇稀释二酮烯醇化物B并且连续装入HCl(例如 3当量,于乙醇中的1.25M溶液)和芳基肼水合物(例如1.15当量)。将反应混合物加热至70℃并且在此温度下搅拌,直到认为环化完成 (例如通过LC/MS分析,典型地30分钟)。一旦完成,用固体碳酸氢钠(例如4当量)小心处理反应混合物,并且用二氯甲烷和水稀释。分离各层,并且进一步用水稀释水层,随后用二氯甲烷(3×)萃取。用盐水洗涤所合并的有机物,经$MgSO_4$干燥、过滤并且真空浓缩。然后,通过SiO_2色谱法使用己烷中的适当EtOAc梯度来纯化所得吡唑C。

[0822] 步骤3:

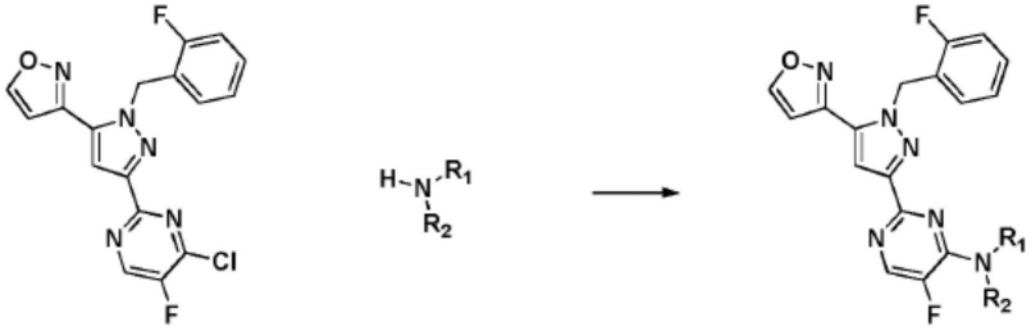
[0823] 脒形成:经由注射器向NH_4Cl(例如5当量)于甲苯中的冷却至0℃的悬浮液逐滴添加$AlMe_3$(例如5当量,于甲苯中的2.0M溶液)。允许反应升温至室温并且在此温度下搅拌,直到不再观察到气泡。将1 份吡唑C添加至反应混合物,加热至110℃并且在此温度下搅拌,直到判断完成(例如使用TLC或LC/MS分析)。一旦完成,冷却反应、用过量甲醇处理并且在室温下剧烈搅拌1小时。过滤粘稠浆液并且用甲醇洗涤所得固体滤饼。真空浓缩滤液并且将所得固体再悬浮于乙酸乙酯:异丙基醇=5:1溶剂混合物中。用饱和碳酸钠溶液进一步处理反应,并且搅拌10分钟,随后分离各层。用乙酸乙酯:异丙基醇=5:1 溶剂混合物(3×)萃取水层,并且用盐水洗涤所合并的有机物。经 $MgSO_4$进一步干燥有机物、过滤并且真空去除溶剂。产物脒D在没有进一步纯化情况下原样用于随后的步骤。

[0824] 步骤4:

[0825] 嘧啶酮形成:将脒D悬浮于乙醇中,并且在23℃下剧烈搅拌以促进完全溶剂化。将反应进一步用3-乙氧基-2-氟-3-氧代丙-1-烯-1-醇化钠(例如3当量)处理,并且烧瓶装备有回流冷凝器。将反应放置在维持在90℃下的预热油浴中,并且搅拌,直到在LC/MS上观察到起始材料的完全消耗(反应时间典型地为1h)。将内容物冷却至23℃,并且用HCl(例如3当量,于EtOH中的1.25M溶液)酸化反应混合物。将混合物搅拌30分钟,并且真空去除大部分溶

剂。将内容物再悬浮于乙醚和水(1:1混合物)中，并且将所得浆液搅拌20min。将悬浮液真空过滤并且用另外的水和乙醚清洗固体滤饼并在高真空下干燥过夜。所得嘧啶酮E在没有进一步纯化情况下原样用于随后的步骤。

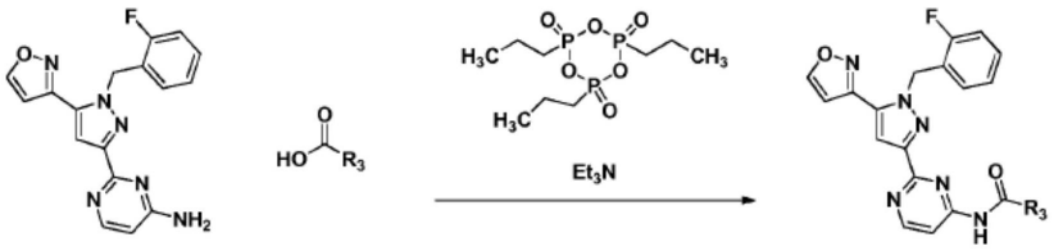
[0826] 一般程序B

[0827] 

中间体1

[0828] 将氨基亲核试剂(3当量)、三乙胺(10当量)以及中间体1(1当量) 的溶液在二噁烷和水(2:1比率)中在90℃下搅拌，直到通过LC/MS观察到起始材料完全消耗。用1N盐酸水溶液和二氯甲烷稀释溶液。然后分离各层，并且用二氯甲烷萃取水层。将有机物合并、经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。纯化得到所需产物。

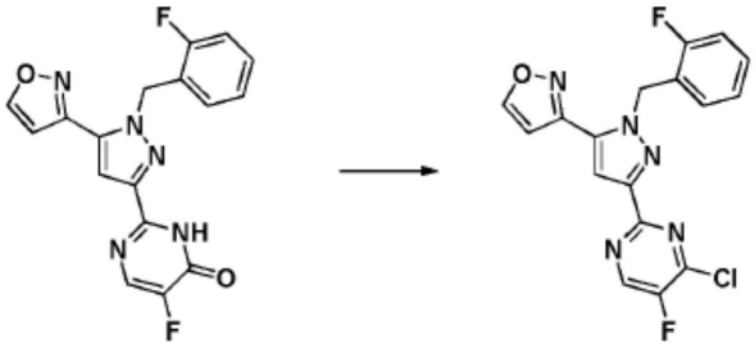
[0829] 一般程序C

[0830] 

中间体2

[0831] 用三乙胺(4当量)、之后用50％丙基膦酸酐(T3P，1.4当量)于乙酸乙酯中的溶液处理中间体2(此中间体先前描述于公布的专利申请 WO2012/3405A1中；1当量)和羧酸(1.1当量)于N,N-二甲基甲酰胺中的混合物。将反应加热至80℃持续24h，之后用水和1N盐酸溶液稀释反应。用二氯甲烷、然后用乙酸乙酯萃取内容物。经硫酸钠干燥所合并的有机层，过滤并且真空浓缩。纯化得到所需产物。

[0832] 合成中间体1

[0833] 

中间体1

[0834] 将5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)--嘧啶-4- 醇(经由一般程序A使用步骤1的1-(异噁唑-3-基)乙酮和步骤2的2- 氟苄基肼,11.5g,32.4mmol,1当量)于三氯氧磷(60.3mL,647mmol, 20当量)中的悬浮液在60℃下加热3h。将溶液冷却至23℃,并且在搅拌下经15min的过程逐份倾倒冰水(800mL)上。添加完成后,将内容物再搅拌15min并且用二氯甲烷(500mL)稀释。分离各层,并且用二氯甲烷(2×200mL)萃取水层。将有机物经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂以得到呈棕褐色固体状的中间体1(12.5g,103%产率)。

[0835] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.11(d,1H),9.04(s,1H), 7.71-7.68(m,1H),7.37-7.30(m,2H),7.25-7.20(m,1H),7.12(t,1H), 6.92(td,1H),5.95(s,2H)。

[0836] 化合物I-248

[0837] 按照一般程序B,将中间体1(48mg,1当量)、(R)-3-甲基-2-((甲基氨基)甲基)丁酸、(99mg,TFA盐,3当量)以及三乙胺(0.177mL, 10当量)的混合物作为二噁烷/水(2:1)中的溶液加热至100℃持续20 h。用3N HCl处理内容物,并且分配在二氯甲烷与水的1:1混合物之间。分离各层,并且用少量氯化钠处理水层。然后,用二氯甲烷萃取水层(×3),并且合并有机部分并用盐水洗涤。经$MgSO_4$干燥混合物、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈灰白色固体状的化合物I-248 (20mg,93%)。

[0838] ^{1}H-NMR(500MHz,MeOD)δ8.74(d,1H),8.09(d,1H),7.38(s,1 H),7.29-7.23(m,1H),7.10-7.05(m,1H),7.02(td,1H),6.87-6.83(m,1 H),6.83(d,1H),5.98-5.89(m,2H),4.15(dd,1H),3.81(dd,1H),3.33 (d,3H),2.72-2.65(m,1H),1.94(dq,1H),1.09(d,3H),1.01(d,3H)。

[0839] 化合物I-250

[0840] 按照一般程序B制备标题化合物,除了1-((甲基氨基)甲基)环丙烷甲酸(作为TFA盐)为胺反应物,内容物加热至100℃持续20h,并且处理过程中水层用氯化钠进行处理。经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈灰白色固体状的化合物I-250(40mg,54%)。

[0841] ^{1}H-NMR(500MHz,MeOD)δ8.74(d,1H),8.07(d,1H),7.36(s,1 H),7.29-7.23(m,1H),7.11-7.05(m,1H),7.03(td,1H),6.88(d,1H), 6.85(td,1H),5.93(s,2H),4.14(s,2H),3.35(d,3H),1.30-1.25(m,2 H),1.07-1.03(m,2H)。

[0842] 化合物I-252

[0843] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-乙基-2-((甲基氨基)甲基)丁酸(作为TFA盐)为胺反应物,内容物在100℃下加热20h,并且处理过程中水层用氯化钠进行处理。经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇 /二氯甲烷梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-252(33mg,39%)。

[0844] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.80(d,1H),8.25(d,1H),7.50(s, 1H),7.32-7.26(m,1H),7.12-7.06(m,1H),7.04(t,1H),6.94(t,1H), 6.91(d,1H),5.97(s,2H),4.20(s,2H),3.46(d,3H),1.86-1.77(m,2 H),1.68(dq,2H),0.91(t,6H)。

[0845] 化合物I-253

[0846] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(S)-3-甲基-2-((甲基氨基) 甲基)丁酸(作

为TFA盐)为胺反应物,内容物在100℃下加热20h,并且处理过程中水层用氯化钠进行处理。经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-253(26mg,64%)。

[0847] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.74(d,1H),8.08(d,1H),7.37(s, 1H),7.28-7.22(m,1H),7.10-7.05(m,1H),7.02(t,1H),6.84(t,1H), 6.82(d,1H),5.97-5.88(m,2H),4.15(dd,1H),3.79(dd,1H),3.32(d, 3H),2.70-2.64(m,1H),1.93(dq,1H),1.08(d,3H),1.01(d,3H)。

[0848] 化合物I-260

[0849] 按照一般程序B制备标题化合物,除了4-苄基哌啶-4-甲酸为胺反应物,内容物加热至100℃持续20h,并且处理过程中水层用氯化钠进行处理。经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料,以得到呈白色固体状的所需化合物I-260(26mg,64%)。

[0850] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.74(d,1H),8.11(d,1H),7.41(s, 1H),7.29-7.22(m,3H),7.22-7.15(m,3H),7.11-7.06(m,1H), 7.05-7.00(m,1H),6.91(d,1H),6.84-6.79(m,1H),5.96(s,2H),4.57 (d,2H),3.29-3.23(m,2H),2.90(s,2H),2.19(d,2H),1.68-1.61(m,2 H)。

[0851] 化合物I-262

[0852] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-甲基哌啶-2-甲酸乙酯为胺反应物,内容物加热至100℃持续19h,并且处理过程中水层用氯化钠进行处理。经由反相HPLC利用5-75%乙腈/水梯度纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-262(1.1mg,8%)。

[0853] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.82(d,1H),8.33(d,1H),7.47(s, 1H),7.32-7.26(m,1H),7.12-7.07(m,1H),7.05(t,1H),6.92(t,1H), 6.88(d,1H),6.03-5.95(m,2H),4.32-4.24(m,1H),3.63(dt,1H),2.14 (ddd,1H),2.01-1.79(m,5H),1.76(s,3H)。

[0854] 化合物I-265

[0855] 按照一般程序B制备标题化合物,除了3-苯基吡咯烷-3-甲酸为胺反应物,内容物加热至100℃持续24h,并且处理过程中水层用氯化钠进行处理。经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈灰白色固体状的化合物I-265(29 mg,45%)。

[0856] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.74(d,1H),8.11(d,1H), 7.51-7.44(m,3H),7.40-7.36(m,2H),7.32-7.23(m,2H),7.12-7.06(m, 1H),7.03(t,1H),6.92(s,1H),6.81(t,1H),5.96(s,2H),4.03-3.96(m, 1H),3.91(d,1H),3.87(br.s.,1H),3.07-3.00(m,1H),2.41-2.32(m,1 H)。

[0857] 化合物I-267

[0858] 按照一般程序B制备标题化合物,除了3,3-二甲基哌啶-2-甲酸(作为HCl盐)为胺反应物,内容物加热至100℃持续18h,并且处理过程中水层用氯化钠进行处理。经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物 I-267(15mg,17%)。

[0859] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.81(d,1H),8.35(d,1H),7.57(s, 1H),7.32-7.26(m,1H),7.12-7.07(m,1H),7.04(t,1H),6.94-6.90(m, 2H),5.99(s,2H),4.99(s,1H),4.62(d,

1H),3.86(td,1H),2.07-1.96 (m,1H),1.95-1.87(m,1H),1.81-1.75(m,1H),1.50(d,1H),1.22(s,3 H),1.17(s,3H)。

[0860] 化合物I-269

[0861] 按照一般程序B制备标题化合物,除了3-氨基二环[1.1.1]戊烷-1- 甲酸(作为TFA盐)为胺反应物,内容物在100℃下加热18h,并且处理过程中水层用氯化钠进行处理。

[0862] 经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-269(11mg,16%)。

[0863] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3ODδ8.76(d,1H),8.08(d,1H),7.36(s, 1H),7.30-7.23(m,1H),7.12-7.06(m,1H),7.04(t,1H),6.96(d,1H), 6.91(t,1H),5.94(s,2H),2.53(s,6H)。

[0864] 化合物I-80

[0865] 按照一般程序B制备标题化合物,除了L-苯基丙氨酸为胺反应物,并且内容物作为THF/水(2:1)中的溶液加热至90℃持续48h。真空浓缩内容物,并且经由反相HPLC利用5-75%乙腈/水梯度纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-80(1.3mg,4%)。

[0866] ^{1}H-NMR(500MHz,$CD_3ODMeOD$)δ8.81(s,1H),8.20(d,1H), 7.51-7.48(m,1H),7.34-7.26(m,3H),7.22(t,2H),7.17-7.03(m,3H), 6.96(s,1H),6.90(t,1H),6.00(s,2H),5.36-5.29(m,1H),3.48(d,1H), 3.24-3.18(m,1H)。

[0867] 化合物I-81

[0868] 按照一般程序B制备标题化合物,除了L-色氨酸为胺反应物并且内容物作为THF/水(2:1)中的溶液在90℃下加热48h。真空浓缩内容物,并且经由反相HPLC利用5-75%乙腈/水梯度纯化残余物以得到所需化合物,呈棕色固体状的化合物I-81(7.3mg,18%)。

[0869] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.86-8.83(m,1H),8.16(d,1H), 7.69(d,1H),7.33-7.27(m,1H),7.16(d,1H),7.13-7.04(m,4H), 7.01-6.96(m,1H),6.95-6.88(m,3H),5.96(s,2H),5.51(dd,1H), 3.74-3.67(m,1H),3.30-3.25(m,1H)。

[0870] 化合物I-85

[0871] 按照一般程序B制备标题化合物,除了1-氨基环丙烷甲酸为胺反应物,并且内容物作为THF/水(2:1)中的溶液在90℃下加热48h。真空浓缩内容物,并且经由反相HPLC利用5-95%乙腈/水梯度纯化残余物以得到所需化合物,呈透明油状的化合物I-85(7.3mg,18%)。

[0872] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.83(d,1H),8.38(d,1H),7.47(s, 1H),7.34-7.28(m,1H),7.13-7.04(m,2H),6.99-6.95(m,2H),6.02(s, 2H),1.84-1.79(m,2H),1.43-1.38(m,2H)。

[0873] 化合物I-93

[0874] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(3-氨基氧杂环丁烷-3-基) 甲醇为胺反应物,并且内容物作为THF/水(2:1)中的溶液在微波中在 170℃下加热15min。真空浓缩内容物,并且经由反相HPLC利用 5-75%乙腈/水梯度纯化残余物以得到所需化合物,呈透明油状的化合物I-93(0.6mg,4%)。

[0875] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.85(d,1H),8.55(s,1H),7.69(s, 1H),7.32-7.37(m,1H),7.09-7.17(m,3H),6.97(d,1H),6.01(s,2 H),5.00(s,2H),3.76(q,4H)。

[0876] 化合物I-102

[0877] 按照一般程序B制备标题化合物，除了2-氨基-2-(氧杂环丁烷-3- 基)乙酸甲酯为胺反应物，并且内容物作为THF/水(2:1)中的溶液在 100℃下加热42h。真空浓缩内容物，并且经由反相HPLC利用5-75％乙腈/水梯度纯化残余物以得到所需化合物，呈透明油状的化合物 I-102(0.6mg，2％)。

[0878] ^{1}H-NMR(500MHz，CD_3OD)δ8.80(d，1H)，8.30(d，1H)，7.50(s， 1H)，7.32-7.27(m，1H)，7.12-7.03(m，2H)，6.92(t，1H)，6.89(d，1H)， 5.99(s，2H)，5.23(d，1H)，4.65(t，1H)，4.31(t，1H)，3.83-3.74(m，2H)， 3.02(dtd，1H)。

[0879] 化合物I-109

[0880] 按照一般程序B制备标题化合物，除了不使用胺反应物，使用 DBU替代三乙胺，并且内容物作为THF/水(2:1)中的溶液在100℃下加热18h。真空浓缩内容物，并且经由反相HPLC利用5-75％乙腈/ 水梯度纯化残余物以得到所需化合物，呈透明油状的化合物I-109(7 mg，35％)。

[0881] ^{1}H-NMR(500MHz，CD_3OD)δ8.84(d，1H)，8.26(d，1H)，7.67(s， 1H)，7.25-7.28(m，1H)，7.14-7.05(m，2H)，7.02(d，1H)，7.01-6.97(m， 1H)，6.03(s，2H)，3.79(t，2H)，3.56-3.47(m，4H)，2.56-2.50(m，2H)， 1.99(五重峰，2H)，1.80-1.73(m，2H)，1.72-1.61(m，4H)。

[0882] 化合物I-108

[0883] 按照一般程序B制备标题化合物，除了D-色氨酸为胺反应物并且内容物作为THF/水(2:1)中的溶液在100℃下加热18h。用3N HCl 溶液处理内容物，真空去除溶剂，并且用H_2O洗涤所得固体，然后经由反相HPLC利用5-75％乙腈/水梯度纯化以得到所需化合物，呈透明油状的化合物I-108(3.5mg，16％)。

[0884] ^{1}H-NMR(500MHz，CD_3OD)δ8.85(d，1H)，8.16(d，1H)，7.69(d， 1H)，7.33-7.27(m，1H)，7.17(d，1H)，7.13-7.05(m，4H)，7.01-6.96(m， 1H)，6.95-6.89(m，3H)，5.97(s，2H)，5.50(dd，1H)，3.70(dd，1H)， 3.28(d，1H)。

[0885] 化合物I-116

[0886] 按照一般程序B制备标题化合物，除了D-苯基丙氨酸为胺反应物，并且内容物作为THF/水(2:1)中的溶液加热至100℃持续18h。用 3N HCl溶液处理内容物，真空去除溶剂，并且经由反相HPLC利用 5-75％乙腈/水梯度纯化所得残余物以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-116(25mg，61％)。

[0887] ^{1}H-NMR(500MHz，CD_3OD，MeOD)δ8.77(s，1H)，8.13(d，1H)， 7.43(s，1H)，7.31(d，2H)，7.28-7.18(m，3H)，7.16-7.11(m，1H)， 7.09-7.03(m，1H)，7.01(t，1H)，6.91(s，1H)，6.85(t，1H)，5.94(s，2H)， 5.26(dd，1H)，3.45(dd，1H)，3.19(dd，1H)。

[0888] 化合物I-117

[0889] 按照一般程序B制备标题化合物，除了L-苯基甘氨酸为胺反应物，并且内容物作为THF/水(2:1)中的溶液加热至100℃持续18h。用 3N HCl溶液处理内容物，真空去除溶剂，并且经由反相HPLC利用 5-75％乙腈/水梯度纯化所得固体以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-117(26mg，63％)。

[0890] ^{1}H-NMR(500MHz，CD_3OD)δ8.81(s，1H)，8.29(d，1H)，7.61(d， 2H)，7.52(s，1H)，7.46-7.36(m，3H)，7.27(q，1H)，7.10-7.05(m，1H)， 7.03(t，1H)，6.95-6.90(m，2H)，6.02(s，1H)，5.97(s，2H)。

[0891] 化合物I-118

[0892] 按照一般程序B制备标题化合物，除了D-苯基甘氨酸为胺反应物，并且内容物作为THF/水(2:1)中的溶液加热至100℃持续18h。用 3N HCl溶液处理内容物，真空去除溶剂，并且经由反相HPLC利用 5-75％乙腈/水梯度纯化所得固体以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-118(22mg，53％)。

[0893] ^{1}H-NMR(500MHz，CD_3OD)δ8.81(s，1H)，8.30(d，1H)，7.60(d， 2H)，7.53(s，1H)，7.46-7.37(m，3H)，7.28(q，1H)，7.11-7.06(m，1H)， 7.04(t，1H)，6.96-6.91(m，2H)，6.02(s，1H)，5.99(s，2H)。

[0894] 化合物I-142

[0895] 按照一般程序B制备标题化合物，除了N-甲基苯基甘氨酸为胺反应物，并且内容物作为THF/水(2:1)中的溶液加热至100℃持续18 h。用3N HCl溶液处理内容物，真空去除溶剂，并且经由反相HPLC 利用5-75％乙腈/水梯度纯化所得固体以得到呈固体状的所需化合物 (15mg，52％)。

[0896] ^{1}H-NMR(500MHz，MeOD)δ8.80(d，1H)，8.45-8.39(m，1H)， 7.58-7.55(m，1H)，7.50-7.44(m，5H)，7.34-7.27(m，1H)，7.14-7.04(m， 2H)，7.00-6.94(m，1H)，6.90(d，1H)，6.61-6.55(m，1H)，6.02(s，2H)， 3.25-3.20(m，3H)。

[0897] 化合物I-120

[0898] 按照一般程序B制备标题化合物，除了1-(氨基甲基)环丙烷甲酸为胺试剂，内容物在100℃下加热至22h，并且处理过程中水层用氯化钠进行处理。经由硅胶色谱法利用0-10％甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-120(20mg， 42％)。

[0899] ^{1}H-NMR(500MHz，CD_3OD)δ8.75(d，1H)，8.05(d，1H)，7.39(s， 1H)，7.30-7.24(m，1H)，7.12-7.06(m，1H)，7.03(t，1H)，6.89(d，1H)， 6.84(t，1H)，5.95(s，2H)，3.88(s，2H)，1.25-1.20(m，2H)，1.15-1.10(m， 2H)。

[0900] 化合物I-207

[0901] 按照一般程序B制备标题化合物，除了N-甲基-L-丙氨酸为胺反应物，内容物加热至100℃持续22h，并且处理过程中水层用氯化钠进行处理。经由硅胶色谱法利用0-10％甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-207(20mg，57％)。

[0902] ^{1}H-NMR(500MHz，CD_3OD)δ8.74(d，1H)，8.16(d，1H)，7.40(s， 1H)，7.29-7.23(m，1H)，7.11-7.05(m，1H)，7.02(t，1H)，6.87(d，1H)， 6.82(t，1H)，5.94(s，2H)，5.10(q，1H)，3.33(d，3H)，1.59(d，3H)。

[0903] 化合物I-217

[0904] 按照一般程序B制备标题化合物，除了2-(氨基甲基)-2-乙基丁酸为胺反应物，内容物加热至100℃持续22h，并且处理过程中水层用氯化钠进行处理。经由硅胶色谱法利用0-10％甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料，以得到所需化合物，呈透明油状的化合物I-217(20mg， 50％)。

[0905] ^{1}H-NMR(500MHz，CD_3OD)δ8.76-8.72(m，1H)，8.07-8.03(m，1 H)，7.42-7.39(m，1H)，7.29-7.22(m，1H)，7.11-7.04(m，1H)，7.02(t，1 H)，6.89-6.81(m，2H)，5.94(s，2H)，3.91

(s,2H),1.68(q,4H), 0.98-0.90(t,6H)。

[0906] 化合物I-224和化合物I-225

[0907] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-氨基-5,5,5-三氟-4-甲基戊酸为胺反应物,内容物加热至100℃持续18h,并且处理过程中水层用氯化钠进行处理。经由反相HPLC利用5-75%乙腈/水梯度纯化粗材料,以得到非对映异构体,呈白色固体状的化合物I-224(3.3mg, 7%,首先在LCMS上洗脱)和呈白色固体状的化合物I-225(2mg,5%,其次在LCMS上洗脱)。

[0908] 化合物I-224的^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.75(d,1H),8.15 (d,1H),7.38(s,1H),7.29-7.24(m,1H),7.11-7.06(m,1H),7.03(t,1 H),6.86(d,1H),6.83(t,1H),5.95(s,2H),4.94(t,1H),2.60(dd,1H), 2.45-2.38(m,1H),1.96-1.89(m,1H),1.25(d,3H)。

[0909] 化合物I-225的^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.81(d,1H),8.34 (d,1H),7.58(s,1H),7.33-7.27(m,1H),7.13-7.08(m,1H),7.06(t,1 H),6.99-6.92(m,2H),6.01(s,2H),5.26(dd,1H),2.53-2.42(m,1H), 2.42-2.33(m,1H),2.13(ddd,1H),1.24(d,3H)。

[0910] 化合物I-226

[0911] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-氨基-3-氟-3-甲基丁酸为胺反应物,内容物加热至100℃持续20h,并且处理过程中水层用氯化钠进行处理。经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-226(11 mg,42%)。

[0912] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.75(d,1H),8.16(d,1H),7.44(s, 1H),7.30-7.22(m,1H),7.11-7.06(m,1H),7.02(t,1H),6.90(d,1H), 6.81(t,1H),5.95(s,2H),5.13(d,1H),1.65-1.58(m,3H),1.58-1.51 (m,3H)。

[0913] 化合物I-227

[0914] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(S)-2-氨基-2-环丙基乙酸为胺反应物,内容物加热至100℃持续20h,并且处理过程中水层用氯化钠进行处理。经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-227(21 mg,86%)。

[0915] ^{1}H-NMR(500MHz,MeOD)δ8.74(d,1H),8.10(d,1H),7.37(s,1 H),7.28-7.22(m,1H),7.11-7.05(m,1H),7.02(t,1H),6.85(d,1H), 6.82(t,1H),5.93(s,2H),3.96(d,1H),1.38-1.28(m,1H),0.75-0.64 (m,3H),0.53-0.47(m,1H)。

[0916] 化合物I-239

[0917] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(S)-N-甲基-2-氨基-2-环丙基乙酸为胺反应物,内容物加热至100℃持续20h,并且处理过程中水层用氯化钠进行处理。经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-239 (4mg,20%)。

[0918] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.75(d,1H),8.16(d,1H),7.39(s, 1H),7.26(ddd,1H),7.08(ddd,1H),7.04-7.00(m,1H),6.86(d,1H), 6.82(td,1H),5.94(s,2H),4.19(d,1H),3.48(d,3H),1.53-1.44(m,1 H),0.91-0.83(m,1H),0.76-0.64(m,2H),0.44(dq,1H)。

[0919] 化合物I-240

[0920] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(R)-2-氨基-2-环丙基乙酸为胺反应物,内

容物加热至100℃持续2h，并且处理过程中水层用氯化钠进行处理。经由硅胶色谱法利用0-10％甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-240(46 mg，93％)。

[0921] ^{1}H-NMR(500MHz，CD_3OD)δ8.74(d，1H)，8.10(d，1H)，7.36(s， 1H)，7.28-7.22(m，1H)，7.07(ddd，1H)，7.01(td，1H)，6.84(d，1H)， 6.81(td，1H)，5.93(s，2H)，3.96(d，1H)，1.38-1.30(m，1H)，0.74-0.65 (m，3H)，0.52-0.47(m，1H)。

[0922] 化合物I-241

[0923] 按照一般程序B制备标题化合物，除了(R)-N-甲基-2-氨基-2-环丙基乙酸(作为TFA盐)为胺反应物，内容物加热至100℃持续20h，并且处理过程中水层用氯化钠进行处理。经由硅胶色谱法利用0-10％甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-241(20mg，93％)。

[0924] ^{1}H-NMR(500MHz，CD_3OD)δ8.74(d，1H)，8.15(d，1H)，7.38(s， 1H)，7.28-7.22(m，1H)，7.10-7.04(m，1H)，7.04-6.99(m，1H)，6.85(d， 1H)，6.82(t，1H)，5.93(s，2H)，4.18(d，1H)，3.48(d，3H)，1.53-1.44 (m，1H)，0.91-0.82(m，1H)，0.76-0.64(m，2H)，0.48-0.41(m，1H)。

[0925] 化合物I-90

[0926] 按照一般程序B制备标题化合物，除了(S)-二氢吲哚-2-甲酸为胺反应物(1当量)，并且内容物作为THF/水(1:1)中的溶液在90℃下加热 12h，之后在微波中在125℃下加热15min。在处理过程中，用乙酸乙酯萃取内容物。通过反相HPLC使用于掺有0.1％三氟乙酸的水中的5至95％乙腈来纯化粗材料，以得到所需化合物，呈灰白色固体状的化合物I-90(3.9mg，15％产率)。

[0927] ^{1}H-NMR(500MHz，DMSO-d_6)δ(ppm)：9.10-9.21(d，1H)，8.61- 8.75(m，1H)，8.47-8.57(d，1H)，7.49-7.58(s，1H)，7.33-7.41(m，1H)， 7.22-7.33(m，4H)，7.10-7.20(m，2H)，6.98-7.10(m，1H)，5.95(s，2H)， 5.39-5.53(m，1H)，3.64-3.74(dd，1H)，3.20-3.32(dd，2H)。

[0928] 化合物I-91

[0929] 按照一般程序B制备标题化合物，除了(R)-二氢吲哚-2-甲酸为胺反应物(1当量)，并且内容物作为THF/水(1:1)中的溶液加热至90℃持续12h，之后在微波中在125℃下加热15min。在处理过程中，用乙酸乙酯萃取内容物。经由反相HPLC使用水中的5-95％乙腈梯度(在 0.1％TFA中)纯化粗材料，以得到所需化合物，化合物I-91，化合物是按照常见程序获得(1.9mg，7％)。

[0930] ^{1}H NMR(500MHz，CD_3CN)δ(ppm)：8.68-8.75(d，1H)，8.35- 8.49(m，2H)，7.42-7.49(m，1H)，7.27-7.41(m，3H)，7.05-7.24(m，4H)， 6.91-6.96(m，1H)，5.97(s，2H)，5.38-5.48(m，1H)，3.65-3.79(dd， 1H)，3.31-3.44(dd，1H)。

[0931] 化合物I-114

[0932] 通过反相HPLC使用水中的5-75％乙腈经30分钟(掺有0.1％三氟乙酸)实现纯化，以得到呈透明油状的所需化合物(1.6mg，4％产率)。仅从此反应混合物纯化后一个跑出的非对映异构体(化合物I-114)。

[0933] ^{1}H NMR(500MHz，500MHz，CD_3CN)δ(ppm)：8.85(s，1H)，8.33 (d，1H)，7.40-7.48(m，

1H),7.28-7.38(m,1H),7.04-7.19(m,2H), 6.90-7.00(m,2H),6.03(s,2H),3.13-3.17(m,1H),2.47-2.59(m,1H), 2.36-2.42(m,1H),2.03-2.17(m,1H),1.77-1.85(m,1H),1.65-1.74 (m,2H),1.49-1.60(m,2H),1.38-1.47(m,1H)。

[0934] 化合物I-107

[0935] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(1S,2S,5R)-3-氮杂二环 [3.1.0]己烷-2-甲酸为胺反应物(1当量),使用3当量三乙胺,并且内容物作为THF/水(10:1)中的溶液加热至70℃持续14h。在处理过程中用乙酸乙酯萃取内容物,干燥、过滤并且浓缩以得到所需化合物。获得呈淡棕褐色固体状的化合物I-107(38.3mg,100%产率)。此化合物不必纯化。

[0936] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:8.79(s,1H),8.23(d,1H), 7.36-7.46(br.s,1H),7.25-7.31(m,1H),7.06-7.12(m,1H),7.01- 7.06(m,1H),6.83-6.90(m,2H,2个位移重叠),5.96(s,2H),4.18(dd, 1H),4.02-4.08(m,1H),1.93-2.02(m,1H),0.83-0.93(m,4H)。

[0937] 化合物I-129

[0938] 通过硅胶色谱法使用二氯甲烷中的1至10%甲醇经30分钟实现纯化,以得到呈白色固体状的化合物I-129(21.7mg,57%产率)。

[0939] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):8.45-8.57(m,2H,2个同步位移)7.40-7.48(m,3H),7.24-7.40(m,1H),6.93-7.09(m,2H),6.58- 6.68(m,1H),5.90(s,2H),3.74-3.90(m,2H),1.99-2.20(m,2H),1.70- 1.89(m,4H),1.55-1.69(m,2H)。

[0940] 化合物I-124

[0941] 按照一般程序B制备标题化合物,除了4-甲基哌啶-4-甲酸(作为 HCl盐)为胺反应物(1.1当量),使用4当量三乙胺,并且内容物作为 THF/水(10:1)中的溶液加热至80℃持续18h。在处理过程中,用乙酸乙酯萃取内容物。经由硅胶色谱法利用1-10%甲醇/二氯甲烷梯度经 30分钟来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈灰白色固体状的化合物I-124(36.1mg,95%产率)。

[0942] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):8.49(s,1H),8.16-8.28(d, 1H),7.35-7.44(m,1H),7.17-7.26(m,1H),6.95-7.10(m,2H),6.87(m, 1H),6.62(s,1H),6.00(s,2H),4.34-4.48(m,1H),3.36-3.48(m,1H), 2.36-2.41(m,1H),1.58-1.68(m,1H),1.34(s,3H),0.71-0.81(m, 4H)。

[0943] 化合物I-143

[0944] 按照一般程序B制备标题化合物,除了3-甲基吡咯烷-3-甲酸为胺反应物(1.05当量),使用4当量三乙胺,并且内容物作为THF/水 (10:1)中的溶液加热至80℃持续4h。在处理过程中,用乙酸乙酯萃取内容物。经由硅胶色谱法利用1-10%甲醇/二氯甲烷梯度经30分钟来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-143 (18.9mg,48%产率)。

[0945] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):8.45(s,1H),8.12-8.19(d, 1H),7.30(s,1H),7.27(s,1H),7.14-7.22(m,1H),6.98-7.05(m,1H), 6.93-6.98(m,1H),6.80-6.87(m,1H),6.57(d,1H),5.96(s,2H),4.24- 4.36(m,1H),3.84-4.00(m,2H),3.59-3.70(m,1H),2.45-2.58(m, 1H),1.84-2.00(m,1H),1.47(s,3H)。

[0946] 化合物I-152

[0947] 按照一般程序B制备标题化合物,除了4,4-二甲基-吡咯烷-3-甲酸为胺反应物(1.05当量),使用4当量三乙胺,并且内容物作为THF/ 水(10:1)中的溶液加热至90℃持续

14h。在处理过程中，用乙酸乙酯萃取内容物。经由硅胶色谱法利用1-7％甲醇/二氯甲烷梯度经30分钟来纯化粗材料，以得到所需化合物，呈灰白色固体状的化合物I-152 (14.3mg，37％产率)。

[0948] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):8.45(s,1H),8.05-8.20(d, 1H),7.29-7.34(m,1H),7.14-7.25(m,1H),6.91-7.08(m,2H),6.79- 6.87(m,1H),6.56-6.63(m,1H),5.96(s,2H),4.01-4.23(m,2H),3.71 -3.87(dd,1H),3.53-3.65(dd,1H),2.85-2.97(m,1H),1.34(s,3H), 1.15(s,3H)。

[0949] 化合物I-186

[0950] 按照一般程序B制备标题化合物，除了4-苯基哌啶-4-甲酸(作为 HCl盐)为胺反应物(1.05当量)，使用4当量三乙胺，并且内容物作为 THF/水(10:1)中的溶液加热至70℃持续24h。在处理过程中，用乙酸乙酯萃取内容物。经由硅胶色谱法利用4-7％甲醇/二氯甲烷梯度经40 分钟来纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-186 (22.3mg，51％产率)。

[0951] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):8.46(s,1H),8.19(d,1H), 7.44-7.49(m,2H,2个位移重叠),7.36-7.41(m,2H),7.29-7.34(m, 2H),7.16-7.22(m,2H),6.99-7.05(m,1H),6.93-6.98(m,1H),6.81- 6.86(m,1H),6.59(m,1H),5.97(s,2H),4.50-4.58(m,2H),3.42-3.50 (m,2H),2.69-2.75(m,2H),2.07-2.14(m,2H)。

[0952] 化合物I-194

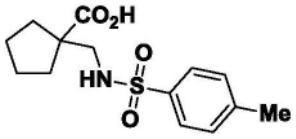
[0953] 按照以上所述的一般程序B制备此化合物，除了4-(氨基甲基) 四氢-2H-吡喃-4-甲酸为胺反应物(1.05当量)，使用4当量三乙胺，并且内容物作为THF/水(10:1)中的溶液在70℃下加热6h，之后在 90℃下加热12h。在处理过程中，用乙酸乙酯萃取内容物，并且通过硅胶色谱法使用二氯甲烷中的4至7％甲醇经40分钟实现纯化，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-194(26.8mg，66％产率)。

[0954] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):8.46(s,1H),8.10(d,1H),7.28 (s,1H),7.18-7.24(m,1H),6.94-7.07(m,3H),6.58(d,1H),5.95(s, 2H),5.50-5.57(m,1H),3.86-3.94(m,2H),3.79-3.85(m,2H),3.51- 3.60(m,2H),2.12-2.20(m,2H),1.53-1.62(m,2H)。

[0955] 化合物I-228

[0956] 以4个步骤来制备标题化合物：

[0957] 步骤1：1-((4-甲基苯基磺酰氨基)甲基)环戊烷甲酸

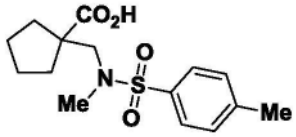
[0958] 

[0959] 将1-(氨基甲基)环戊烷甲酸(316mg，1.0当量)、对甲苯磺酰氯(505 mg，1.2当量)以及1M氢氧化钠水溶液(6.62mL，3.0当量)的浆液在水(10mL)中在90℃下加热1小时，之后将反应混合物冷却至0℃并且通过添加3M盐酸水溶液酸化。过滤所得白色沉淀物，然后用水和乙醇相继洗涤，以得到呈白色固体状的1-((4-甲基苯基磺酰氨基)甲基) 环戊烷甲酸(383mg，58％产率)。

[0960] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ(ppm):12.14-12.38(s,1H),7.64 -7.75(d,2H),7.47-7.56(t,1H),7.33-7.45(d,2H),2.79-2.90(d,2H), 2.38(s,3H),1.81-1.95(m,2H),1.47-

1.65(m,6H)。

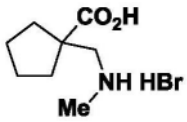
[0961] 步骤2:1-((N,4-二甲基苯基磺酰氨基)甲基)环戊烷甲酸

[0962] 

[0963] 将1-((4-甲基苯基磺酰氨基)甲基)环戊烷甲酸(383mg,1.0当量)、碘甲烷(0.254mL,3.15当量)以及1M氢氧化钠水溶液(5.15mL,4.0 当量)于水(5mL)中的溶液加热至75℃持续1.5小时,之后LCMS分析指示反应完成。将反应混合物冷却至室温,用二氯甲烷(3×30mL) 洗涤,通过添加3M盐酸水溶液酸化,用乙醚(3×30mL)萃取,干燥(硫酸钠)、过滤并且浓缩以得到呈金黄色固体状的1-((N,4-二甲基苯基磺酰氨基)甲基)环戊烷甲酸(343mg,86%产率)。不必纯化。

[0964] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):7.59-7.73(d,2H),7.30-7.41 (d,2H),3.24-3.39(s,2H),2.71(s,3H),2.45(s,3H),2.06-2.22(m,2H), 1.69-1.88(m,6H)。

[0965] 步骤3:1-((甲基氨基)甲基)环戊烷甲酸氢溴酸盐

[0966] 

[0967] 将1-((N,4-二甲基苯基磺酰氨基)甲基)环戊烷甲酸(343mg,1.0 当量)的溶液在溴化氢的33%冰乙酸溶液(6.0mL,30当量)中在75℃下加热2小时。然后,冷却反应至室温,在水中(10mL)稀释,并且用乙醚(3×40mL)洗涤。将水层浓缩至干燥并且在丙酮中重结晶所得固体以得到呈结晶白色固体状的1-((甲基氨基)甲基)环戊烷甲酸氢溴酸盐(127mg,48%产率)。

[0968] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ(ppm):12.76-13.15(s,1H),8.12 -8.39(m,2H),2.98-3.11(m,2H),2.55(s,3H),1.86-2.01(m,2H), 1.62(m,6H)。

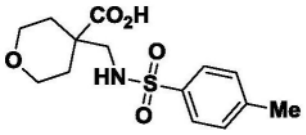
[0969] 步骤4:化合物I-228

[0970] 按照一般程序B制备标题化合物,除了1-((甲基氨基)甲基)环戊烷甲酸(作为HBr盐)为胺反应物(1.3当量),使用4当量三乙胺,并且内容物作为THF/水(10:1)中的溶液在90℃下加热6h。在处理过程中,用乙酸乙酯萃取内容物。通过硅胶色谱法使用二氯甲烷中的2至 5%甲醇经40分钟实现纯化。获得呈白色固体状的所需化合物(13.4 mg,45%产率)。

[0971] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):8.44(s,1H),8.08(d,1H), 7.29(s,1H),7.15-7.25(m,1H),6.95-7.08(m,3H),6.55-6.58(m,1H), 5.95(s,2H),4.02(s,2H),3.35(d,3H),2.18-2.29(m,2H),1.57-1.79 (m,6H)。

[0972] 化合物I-238

[0973] 以4个步骤来制备标题化合物:

[0974] 

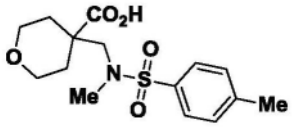
[0975] 步骤1:4-((4-甲基苯基磺酰氨基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸

[0976] 将4-(氨基甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(500mg,1.0当量)、对甲苯磺酰氯(719mg,

1.2当量)以及1M氢氧化钠水溶液(9.4mL,3.0当量)的浆液在90℃下加热1小时,之后将反应混合物冷却至0℃并且通过添加3M盐酸水溶液来酸化。过滤所得白色沉淀物,然后用水和乙醇相继洗涤,以得到呈白色固体状的4-((4-甲基苯基磺酰氨基)甲基) 四氢-2H-吡喃-4-甲酸(840mg,85%产率)。不必纯化。

[0977] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm):12.6(br.s,1H),7.68(d, 2H),7.66(t,1H),7.39(d,2H),3.63-3.72(m,2H),3.27-3.32(m,2H), 2.81(d,2H),2.38(s,3H),1.76-1.85(m,2H),1.33-1.46(m,2H)。

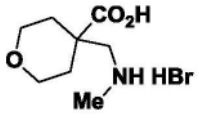
[0978] 步骤2:4-((N,4-二甲基苯基磺酰氨基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸

[0979] 

[0980] 将4-((4-甲基苯基磺酰氨基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(840mg, 1.0当量)于1M氢氧化钠水溶液(10.7mL,4.0当量)和碘甲烷(0.528 mL,3.15当量)中的悬浮液加热至100℃持续2小时,之后将反应混合物稀释在3M盐酸水溶液中,用二氯甲烷(3×30mL)萃取、干燥(硫酸钠)、过滤并且浓缩以得到呈奶油色固体状的4-((N,4-二甲基苯基磺酰氨基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(197mg,22%产率)。不必纯化。

[0981] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):7.63-7.72(d,2H),7.31-7.39 (d,2H),3.87-3.97(m,2H),3.50-3.61(m,2H),3.25(s,2H),2.76(s, 3H),2.45(s,3H),2.13-2.23(m,2H),1.62-1.74(m,2H)。

[0982] 步骤3:4-((甲基氨基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸氢溴酸盐

[0983] 

[0984] 将4-((N,4-二甲基苯基磺酰氨基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(197 mg,1.0当量)的溶液在溴化氢的33%冰乙酸溶液中(1mL,31当量) 在85℃下加热3小时,之后LCMS分析指示起始材料已消耗。将反应混合物冷却至室温后,添加水并且用乙醚(3×30mL)洗涤反应混合物。将水层浓缩至干燥并且自丙酮重结晶所得固体以得到呈白色固体状的4-((甲基氨基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸氢溴酸盐(54.8mg,36%产率)。

[0985] ^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ(ppm):3.71-3.89(m,2H),3.50-3.64 (m,2H),3.17(s,2H),2.66(s,3H),1.96-2.09(m,2H),1.48-1.66(m, 2H)。

[0986] 步骤4:化合物I-238

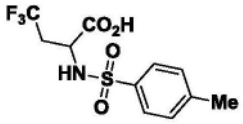
[0987] 按照一般程序B制备此化合物,除了4-((甲基氨基)甲基)四氢-2H- 吡喃-4-甲酸(作为HBr盐)为胺反应物(1.05当量),使用4当量三乙胺,并且在二噁烷/水(3:1)中在90℃下进行反应,持续18小时。按照以上所述的程序,在处理过程中,用乙酸乙酯萃取内容物,并且通过硅胶色谱法使用二氯甲烷中的2至7%甲醇经40分钟实现纯化,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-238(31.0mg,43%产率)。

[0988] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):8.47(s,1H),8.06(d,1H),7.31 (s,1H),7.23-7.27(m,1H),7.22(br.s,1H),7.00-7.09(m,3H),6.59(d, 1H),5.96(s,2H),3.83-3.95(m,4H),3.47-3.56(m,2H),3.40(d, 3H),2.20-2.26(m,2H),1.51-1.64(m,2H)。

[0989] 化合物I-244

[0990] 以4个步骤来制备标题化合物：

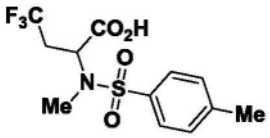
[0991] 步骤1:4,4,4-三氟-2-(4-甲基苯基磺酰氨基)丁酸

[0992] 

[0993] 将2-氨基-4,4,4-三氟丁酸(300mg,1.0当量)、对甲苯磺酰氯(437 mg,1.2当量)以及1M氢氧化钠水溶液(5.73ml,3.0当量)的浆液在水 (4mL)中在90℃下加热1小时,将反应混合物冷却至0℃且通过添加 3M盐酸水溶液进行酸化,用二氯甲烷(3×40mL)萃取、干燥(硫酸钠)、过滤并且浓缩以得到呈白色固体状的4,4,4-三氟-2-(4-甲基苯基磺酰氨基)丁酸(175mg,29%产率)。

[0994] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):7.71-7.80(d,2H),7.28(d, 2H,与氯仿同步),5.72-5.91(br.s,1H),4.16-4.29(m,1H),2.64-2.76 (m,1H),2.52-2.63(m,1H),2.43(s,3H)。

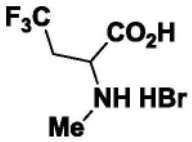
[0995] 步骤2:2-(N,4-二甲基苯基磺酰氨基)-4,4,4-三氟丁酸

[0996] 

[0997] 将4,4,4-三氟-2-(4-甲基苯基磺酰氨基)丁酸(175mg,1.0当量)和碘甲烷(146μL,3.15当量)于1M氢氧化钠水溶液(2.81mL,4.0当量) 中的混合物在85℃下加热2.5小时,之后LCMS分析指示存在所需产物和所需产物的甲基酯。将反应混合物用3M盐酸溶液酸化,用二氯甲烷(3×30mL)萃取、干燥(硫酸钠)、过滤并且浓缩成残余物。将此残余物在四氢呋喃(2mL)中复原,然后用1M氢氧化钠水溶液(0.5mL) 处理。在室温下搅拌30min后,将反应混合物用3M盐酸溶液酸化,用二氯甲烷(3×30mL)萃取、干燥(硫酸钠)并且浓缩以得到^{1}H NMR指示纯度为约90%的呈胶状的2-(N,4-二甲基苯基磺酰氨基)-4,4,4-三氟丁酸(66mg,36%产率)。在没有进一步纯化情况下原样用于下一步骤。

[0998] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):7.60-7.70(d,2H),7.19(d, 2H),4.90-4.99(m,1H),2.75-2.89(m,1H),2.66-2.72(s,3H),2.30- 2.44(m,1H),2.29(s,3H)。

[0999] 步骤3:4,4,4-三氟-2-(甲基氨基)丁酸氢溴酸盐

[1000] 

[1001] 将2-(N,4-二甲基苯基磺酰氨基)-4,4,4-三氟丁酸(66mg,1.0当量) 于溴化氢的33%冰乙酸溶液(1.0mL,91当量)中的溶液加热至85℃持续2小时。起始材料仍保留。允许在60℃下搅拌72小时,之后脱保护几乎完成。将反应混合物稀释在水中,用乙醚(3×30mL)洗涤,并且将水层浓缩至干燥。此粗材料在没有任何纯化情况下原样用于下一步骤。

[1002] 步骤4:化合物I-244

[1003] 按照以上所述的一般程序B制备此化合物,除了4,4,4-三氟-2-(甲基氨基)丁酸

(作为HBr盐)为胺反应物(1.2当量),使用4当量三乙胺并且反应在二噁烷/水(3:1)中在90℃下进行5天。经由硅胶色谱法利用2-10%甲醇/二氯甲烷梯度经40分钟来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈棕褐色固体状的化合物I-244(24.7mg,32%产率)。

[1004] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):8.77(s,1H),8.21(d,1H), 7.41(m,1H),7.24-7.33(m,1H),6.07-7.13(m,1H),7.02-7.07(m, 1H),6.90(d,1H),6.82-6.88(m,1H),5.97(s,2H),3.38-3.46(m,2H), 3.33-3.36(m,1H),3.03-3.19(m,3H)。

[1005] 化合物I-94

[1006] 按照一般程序B制备化合物,除了1-氨基环丁烷甲酸甲酯为胺反应物,使用5当量三乙胺,反应作为THF/水(10:1)中的溶液在90℃下加热14h,之后在170℃下在微波中加热10分钟。然后,用水和固体1N HCl处理内容物,并且真空干燥。经由制备型反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-94(0.30mg, 1.5%产率)。

[1007] ^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ(ppm):8.81(d,1H),8.23(d,1H), 7.34(s,1H),7.25-7.31(m,1H),7.01-7.13(m,2H),6.86-6.94(m,2 H),5.97(s,2H),,2.89(ddd,2H),2.45-2.54(m,2H),2.07-2.14(m,1 H),1.95-2.03(m,1H)。

[1008] 化合物I-138

[1009] 如以上制备此化合物,除了1-氨基环戊烷甲酸甲酯(作为HCl盐) 为胺反应物,混合物在140℃下在DMA(体积:142μl)中加热5小时,以得到酯。然后,允许反应混合物在室温下(23℃)搅拌16h。添加氢氧化钠(14.2mg)并且将反应在40℃下加热1h,然后冷却,添加水,并且用1N HCl中和反应并用乙酸乙酯萃取(3次)。合并有机物并且干燥,经由反相制备型HPLC纯化以得到所需化合物,化合物I-138(0.5 mg,1.5%产率)。

[1010] ^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ(ppm):8.84(s,1H),8.29(d,1H), 7.40(s,1H),7.28-7.35(m,1H),7.04-7.16(m,2H),6.91-7.00(m, 2H),6.01(s,2H),2.50-2.62(m,3H),2.17-2.26(m,2H),1.90(br.s., 3H)。

[1011] 化合物I-156

[1012] 将中间体1(30.8mg)、(1S,2R)-2-氨基环戊烷甲酸(31.9mg,3当量)以及三乙胺(115μl,10当量)的混合物在THF/水的10:1混合物中加热至80℃持续16小时。真空浓缩内容物并且经由制备型反相HPLC 纯化,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-156(6.2mg,16%产率)。

[1013] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):8.52(s,1H),8.46(br.s.,1H), 7.44(br.s.,2H),7.22-7.27(m,1H),7.15(t,1H),7.00-7.09(m,2H), 6.66(s,1H),5.94(s,2H),4.88(br.s.,1H),3.13-3.21(m,1H),2.23 (d,1H),2.15(br.s.,2H),1.85-2.03(m,2H),1.76(d,1H)。

[1014] 化合物I-154

[1015] 按照一般程序B制备标题化合物,除了顺式-2-氨基环己烷甲酸为胺反应物并且混合物作为THF/水(10:1)中的溶液在80℃下加热24 h。真空浓缩内容物,并且经由反相HPLC纯化以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-154(8.5mg,26%产率)。

[1016] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:8.62(d,1H),8.53(d,1H), 7.79(br.s.,1H),7.45(s,1H),7.19-7.27(m,2H),7.00-7.10(m,2H), 6.67(s,1H),5.94(s,2H),4.58(br.s.,1H),2.94(d,1H),2.33(d,1H), 1.87(br.s.,2H),1.81(d,1H),1.61-1.74(m,2H),1.36-1.57(m,2H)。

[1017] 化合物I-159

[1018] 按照一般程序B制备标题化合物，除了3-(4-羟基苯基)-L-丙氨酸为胺反应物并且混合物作为THF/水(10:1)中的溶液在80℃下加热18 h。真空浓缩内容物，并且经由反相HPLC纯化以得到所需化合物，呈棕色油状的化合物I-159。

[1019] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:8.82(d,1H),8.22(d,1H), 7.52(s,1H),7.25-7.33(m,1H),7.02-7.15(m,4H),6.97(d,1H),6.92 (t,1H),6.64(d,2H),6.00(s,2H),5.29(dd,1H),3.40(dd,1H),3.09(dd, 1H)。

[1020] 化合物I-165

[1021] 按照一般程序B制备标题化合物，除了3-(4-羟基苯基)-D-丙氨酸为胺反应物并且混合物作为THF/水(10:1)中的溶液在80℃下加热90 h。真空浓缩内容物，并且经由反相HPLC纯化以得到所需化合物，呈棕色油状的化合物I-165(4.7mg,13％产率)。

[1022] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:8.82(d,1H),8.24(d,1H), 7.53(s,1H),7.26-7.38(m,1H),7.13(d,2H),7.04-7.11(m,2H),6.98 (d,1H),6.93(t,1H),6.64(d,2H),6.01(s,2H),5.30(dd,1H),3.41(dd, 1H),3.09(dd,1H)。

[1023] 化合物I-179

[1024] 按照一般程序B制备标题化合物，除了(1S,3R)-3-氨基环戊烷甲酸为胺反应物并且混合物作为THF/水(10:1)中的溶液在80℃下加热 48h。真空浓缩内容物，并且经由反相HPLC纯化以得到所需化合物，化合物I-179(1.7mg,5％产率)。

[1025] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:8.83(d,1H),8.23(d,1H), 7.67(s,1H),7.26-7.35(m,1H),7.12(d,1H),7.05-7.10(m,1H),7.01 (d,1H),)6.94-7.00(m,1H),6.03(s,2H),2.96-3.06(m,1H),2.42- 2.54(m,1H),2.21(td,1H),1.97-2.15(m,4H),1.80-1.96(m,1H)。

[1026] 化合物I-188

[1027] 按照一般程序B制备标题化合物，除了4-氟-4-哌啶甲酸(作为 HCl盐)为胺反应物，并且混合物作为THF/水(10:1)中的溶液在80℃下加热8h，之后在23℃下再搅拌8h。真空浓缩内容物，并且经由反相HPLC纯化以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-188(7mg,18％产率)。

[1028] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:8.81(d,1H),8.32(d,1H),7.63 (s,1H),7.26-7.33(m,1H),7.03-7.14(m,2H),6.91-6.98(m,2H), 6.01(s,2H),4.82(br.s.,1H),3.59-3.73(m,2H),2.26-2.41(m,2H), 2.16-2.23(m,2H),0.10(m,1H)。

[1029] 化合物I-199

[1030] 按照一般程序B制备标题化合物，除了(S)-2-氨基-4-(甲基巯基) 丁酸为胺反应物，并且混合物作为THF/水(10:1)中的溶液在80℃下加热16h。真空浓缩内容物，并且经由反相HPLC纯化以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-199(4mg,9％产率)。

[1031] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:8.82(d,1H),8.34(d,1H),7.58 (s,1H),7.27-7.34(m,1H),7.04-7.14(m,2H),6.93-7.00(m,2H),6.02 (s,2H),5.24(dd,1H),2.59-2.79(m,2H),2.36-2.46(m,1H),2.22- 2.31(m,1H),2.12(s,3H)。

[1032] 化合物I-192

[1033] 按照一般程序B制备标题化合物，除了3-(甲磺酰基)吡咯烷为胺反应物，并且混合物作为THF/水(10:1)中的溶液在80℃下加热48h。用1N盐酸酸化内容物，真空浓缩，并且经

由反相HPLC纯化以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-192(6.3mg，18％产率)。

[1034] ^{1}H NMR(500MHz，CD_3OD)δppm:8.81(d,1H)，8.30(d,1H)，7.61 (s,1H)，7.30(ddd,1H)，7.03-7.14(m,2H)，6.88-6.98(m,2H)，6.01(s, 2H)，4.41-4.54(m,1H)，4.27-4.38(m,1H)，4.06-4.27(m,3H)，3.11 (s,3H)，2.52-2.68(m,2H)。

[1035] 化合物I-220

[1036] 按照一般程序B制备标题化合物，除了β-氰基-L-丙氨酸为胺反应物并且混合物作为THF/水(10:1)中的溶液在80℃下加热18h。真空浓缩内容物，并且经由反相HPLC纯化以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-220(2.5mg，8％产率)。

[1037] ^{1}H NMR(500MHz，CD_3OD)δppm:8.79(d,1H)，8.30(d,1H)， 7.52(s,1H)，7.25-7.31(m,1H)，7.02-7.13(m,2H)，6.86-6.95(m,2 H)，5.99(s,2H)，5.34(dd,1H)，3.15-3.25(m,2H)。

[1038] 化合物I-198

[1039] 按照一般程序B制备标题化合物，除了反式-2-氨基环己烷甲酸为胺反应物并且混合物作为THF/水(10:1)中的溶液在80℃下加热16 h。用1N盐酸溶液酸化内容物，并且过滤固体，重新悬浮在二氯甲烷中，并且过滤以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-198(14.5mg，31％产率)。

[1040] ^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d4)δppm:8.75(d,1H)，8.00(d,1H)，7.42 (s,1H)，7.23-7.29(m,1H)，7.05-7.11(m,1H)，7.02(t,1H)，6.89-6.92 (m,1H)，6.81(t,1H)，5.95(s,2H)，4.58(td,1H)，2.56(td,1H)，1.98- 2.14(m,2H)，1.78-1.90(m,2H)，1.67(qd,1H)，1.48-1.61(m,1H)， 1.28-1.47(m,2H)。

[1041] 化合物I-208

[1042] 按照一般程序B制备标题化合物，除了八氢环戊二烯并[c]吡咯 -3a-甲酸(4当量)为胺反应物并且混合物作为THF/水(10:1)中的溶液在 80℃下加热5h。用氮将内容物吹干，并且将粗混合物再悬浮于甲醇中并过滤以得到所需化合物，化合物I-208(37mg，93％产率)。

[1043] ^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d4)δppm:8.74(d,1H)，8.06-8.13(m, 1H)，7.39-7.45(m,1H)，7.26(m,1H)，7.09(m,1H)，7.02(d,1H)，6.91 (d,1H)，6.82(m,1H)，5.96(s.,2H)，4.40(d,1H)，4.06(m,1H)，3.79(d, 2H)，3.06(br.s.,1H)，2.31(m,1H)，2.11(m,1H)，1.90(m,2H)，1.64(m, 1H)，1.30(m,1H)。

[1044] 化合物I-233

[1045] 按照一般程序B制备标题化合物，除了甲基L-环己基甘氨酸甲酯(作为HCl盐)为胺反应物，并且内容物作为THF/水(10:1)中的溶液加热至90℃，持续16h。将内容物冷却，用固体氢氧化钠处理并且在23℃下搅拌2h。从反应混合物去除有机溶剂，完成后，过滤沉淀物以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-233(26.0mg，0.047 mmol，70.7％产率)。

[1046] ^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d4)δppm:9.08(d,1H)，8.12(d,1H)，7.42 (s,1H)，7.29-7.35(m,1H)，7.25(d,1H)，7.18-7.24(m,1H)，7.09(t,1H)， 6.93(t,1H)，6.77(d,1H)，5.82-5.92(dd,2H)，4.17(br.s.,1H)，3.30(s., 1H)，1.79-1.91(m,2H)，1.50-1.69(m,3H)，0.89-1.24(m,5H)。

[1047] 化合物I-243

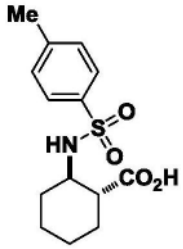
[1048] 将中间体1(25mg),(S)-2-氨基-2-环己基乙酸甲酯盐酸盐(41.7 mg,3当量)以及三乙胺(93μl,10当量)的混合物在THF/水的混合物中在90℃下加热16小时。冷却反应混合物,添加NaOH(5.35mg,2 当量)并且将混合物在室温下搅拌2小时。去除有机溶剂,并且过滤所得沉淀物以得到呈白色固体状的(R)-2-环己基-2-((5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)氨基)乙酸(26.0mg, 0.047mmol,70.7%产率)。

[1049] ^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δppm:8.75(d,1H),8.11(d,1H), 7.41(s,1H),7.23-7.29(m,1H),7.00-7.11(m,1H),7.02(t,1H),6.88 (d,1H),6.83(t,1H),5.95(s,2H),4.73(d,1H),1.97-2.04(m,1H),1.88 (t,2H),1.80(d,2H),1.70(d,1H),1.17-1.39(m,5H)。也按照一般程序B来制备标题化合物,除了甲基D-环己基甘氨酸甲酯(作为HCl 盐)为胺反应物(1当量),并且内容物作为THF/水(10:1)中的溶液加热至90℃持续16h。冷却内容物,用固体氢氧化钠处理,并且在23℃下搅拌18h。真空浓缩内容物,并且经由反相HPLC纯化以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-243(1mg,3%产率)。

[1050] 化合物I-242

[1051] 以4个步骤来制备标题化合物:

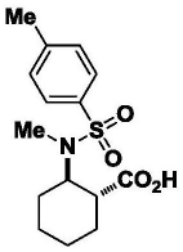
[1052] 步骤1:反式-2-(4-甲基苯基磺酰氨基)环己烷甲酸

[1053] 

[1054] 将反式-2-氨基环己烷甲酸(318mg,1.0当量)、对甲苯磺酰氯(508 mg,1.2当量)以及1M氢氧化钠水溶液(6.7mL,3.0当量)的浆液在水 (5mL)中在90℃下加热1小时。将反应混合物冷却至0℃,并通过添加3M盐酸水溶液来酸化。过滤所得白色沉淀物并且用水、然后用乙醇相继洗涤,以得到呈白色固体状的外消旋反式-2-(4-甲基苯基磺酰氨基)环己烷甲酸(179.6mg,27%产率)。

[1055] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):7.73(d,2H),7.27(d,2H), 4.98-5.16(m,1H),3.24-3.46(br.s,1H),2.39(s,3H),2.23-2.34(m, 1H),1.87-2.03(m,2H),1.58-1.78(m,2H),1.42-1.58(m,1H),1.08- 1.35(m,3H)。

[1056] 步骤2:合成反式-2-(N,4-二甲基苯基磺酰氨基)环己烷甲酸

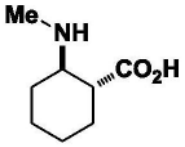
[1057] 

[1058] 将反式-2-(4-甲基苯基磺酰氨基)环己烷甲酸(187mg,0.629 mmol)、碘甲烷(0.124mL,3.0当量)以及1M氢氧化钠水溶液(2.52 mL,4.0当量)在水(5mL)中的溶液在75℃下加热1.5小时,之后将反应混合物冷却至室温,用二氯甲烷(2×30mL)洗涤,通过添加3M盐酸水溶液酸化,用二氯甲烷(3×30mL)萃取,干燥(硫酸钠),过滤并且浓缩以得到粗N-甲基

氨基酸产物。使用硅胶色谱法用二氯甲烷中的2 至5%甲醇作为洗脱剂经40分钟实现纯化。得到呈白色泡沫状的反式 -2-(N,4-二甲基苯基磺酰氨基)环己烷甲酸(130mg,66%产率)。

[1059] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):7.69-7.76(d,2H),7.28(d, 2H),4.03-4.16(m,1H),2.78(s,3H),2.49-2.61(m,1H),2.43(s,3H), 2.02-2.13(m,1H),1.73-1.84(m,2H),1.63-1.73(m,1H),1.55-1.63 (m,1H),1.35-1.45(m,2H),1.10-1.22(m,1H)。

[1060] 步骤3:反式-2-(甲基氨基)环己烷甲酸氢溴酸盐

[1061] 

[1062] 向含有反式-2-(N,4-二甲基苯基磺酰氨基)环己烷甲酸(130mg, 1.0当量)的小瓶添加溴化氢的33%冰乙酸溶液(1.2ml,53当量)。将悬浮液在85℃下加热2.5小时,之后将其稀释在水中并且用乙醚(2×30 mL)洗涤,然后浓缩以得到金色泡沫状残余物。此材料从丙酮重结晶得到呈奶油色固体状的反式-2(甲基氨基)环己烷甲酸氢溴酸盐(54.4 mg,55%产率)。

[1063] ^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ(ppm):3.24-3.37(m,1H),2.65(s,3H), 2.47-2.60(m,1H),2.06-2.20(m,2H),1.76-1.84(m,1H),1.15-1.51 (m,5H)。

[1064] 步骤4:化合物I-242

[1065] 按照一般程序B制备标题化合物,除了反式-2(甲基氨基)环己烷甲酸(作为HBr盐)为胺反应物,并且内容物作为THF/水(10:1)中的溶液加热至85℃持续18h。冷却内容物,真空浓缩,并且经由反相HPLC 纯化以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-242(1mg,3%产率)。

[1066] ^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δppm:8.75(d,1H),8.09(d,1H),7.38 (s,1H),7.23-7.30(m,1H),7.06-7.11(m,1H),7.00-7.05(m,1H), 6.89(d,1H),6.83(t,1H),5.94(s,2H),3.16-3.24(m,3H),2.79(br.s., 1H),2.08(d,1H),1.86-1.97(m,2H),1.81(d,2H),1.45-1.70(m,2H), 1.34(dt,1H)。

[1067] 化合物I-31

[1068] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-氨基-1-吗啉代乙酮(5 当量)为胺反应物,使用3当量三乙胺并且内容物作为THF中的溶液加热至80℃持续1h。真空去除溶剂并且将内容物溶于乙酸乙酯中。用1N盐酸溶液、水以及盐水洗涤有机层,经硫酸钠干燥、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用0至100%乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,化合物I-31(4.7mg,23%产率)。

[1069] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.44-8.52(m,1H),8.14-8.25(m, 1H),7.19-7.27(m,1H),6.97-7.12(m,2H),6.83-6.91(m,1H),6.61-6.66 (m,1H),6.00(s,2H),4.39-4.47(m,2H),3.71-3.82(m,7H),3.56-3.63(m, 2H)。

[1070] 化合物I-33

[1071] 按照一般程序B制备标题化合物,除了3-甲基吗啉为胺反应物,使用5当量三乙胺,并且内容物作为THF中的溶液加热至60℃持续 18h,之后加热至80℃持续18h。真空去除溶剂并且将内容物溶于乙酸乙酯中。用1N盐酸、水以及盐水洗涤有机层,经硫酸钠干燥、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用0-5%甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料,以得到所需

化合物,化合物I-33(8mg,41%产率)。

[1072] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.48(m,1H),8.22(m,1H),7.31(s, 1H),7.1822(m,1H),6.99(s,2H),6.87(m,1H),6.61(d,1H),5.98(s, 2H),4.69(m,1H),4.37(m,1H),4.05(m,1H),3.83(m,2H),3.69(m, 1H),3.4752(m,1H),1.45(d,3H)。

[1073] 化合物I-34

[1074] 按照一般程序B制备标题化合物,除了吡咯烷-2-甲酸甲酯为胺反应物,使用2当量三乙胺,并且内容物作为THF中的溶液加热至 60℃持续18h。真空去除溶剂并且将内容物溶于乙酸乙酯中。用1N 盐酸溶液、水以及盐水洗涤有机层,经硫酸钠干燥、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用0-5%甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,化合物I-34(10.6mg,57%产率)。

[1075] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.47(m,1H),8.20(m,1H),8.17.29 (s,1H),7.21(m,1H),7.04(m,1H),6.98(m,1H),6.87(m,1H),6.59(dm, 1H),5.98(m,2H),4.76(m,1H),4.05(m,1H),3.94(m,1H),3.73(s,3H), 2.35(m,1H),2.17(m,3H)。

[1076] 化合物I-35

[1077] 按照一般程序B制备标题化合物,除了吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯为胺反应物(5当量),使用3当量三乙胺并且内容物作为THF中的溶液加热至80℃持续1h。真空去除溶剂,并且经由硅胶色谱法利用0-100%乙酸乙酯/己烷梯度纯化内容物,以得到所需化合物,化合物I-35(30mg,68%产率)。

[1078] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.44-8.48(m,1H),8.14-8.19(m,1H), 7.32(s,1H),7.17-7.24(m,1H),6.95-7.08(m,2H),6.82-6.89(m,1H), 6.57-6.63(m,1H),5.99(s,2H),4.72-4.79(m,1H),4.32-4.43(m,1H), 4.00-4.07(m,1H),3.86-3.95(m,2H),3.68-3.75(m,1H),2.23-2.33(m, 1H),1.96-2.05(m,1H),1.48(s,9H)。

[1079] 化合物I-41

[1080] 按照一般程序B制备标题化合物,除了吡咯烷-2-甲酸甲酯为胺反应物,使用2当量三乙胺,并且内容物作为THF中的溶液加热至 60℃持续18h。真空去除溶剂并且将内容物溶于乙酸乙酯中。用1N 盐酸溶液、水以及盐水洗涤有机层,经硫酸钠干燥、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用0-5%甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,化合物I-41(4mg,22%产率)。

[1081] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.44-8.49(m,1H),8.19-8.26(m,1H), 7.34-7.39(m,1H),7.18-7.25(m,1H),6.92-7.10(m,3H),6.74-6.80(m, 1H),5.95-6.00(m,2H),4.45-4.51(m,2H),2.42-2.51(m,3H),2.16-2.23 (m,4H)。

[1082] 化合物I-46

[1083] 通过用等体积的三氟乙酸处理化合物I-35于二氯甲烷中的溶液来制备标题化合物。在23℃下搅拌1h后,在氮气流下去除溶剂,并且真空干燥内容物18h,以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-46 (29mg)。

[1084] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.83-8.87(m,1H),8.37-8.42(m, 1H),7.59-7.63(m,1H),7.29-7.37(m,1H),7.05-7.16(m,2H),6.94-7.02 (m,2H),6.04(s,2H),4.13-4.33(m,5H),2.53-2.64(m,1H),2.27-2.39(m, 1H)。

[1085] 化合物I-48

[1086] 按照一般程序B制备标题化合物，除了哌啶-2-甲酸甲酯为胺反应物，使用2当量三乙胺，并且内容物作为THF中的溶液加热至60℃持续18h。真空去除溶剂并且将内容物溶于乙酸乙酯中。用1N盐酸溶液、水以及盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥、过滤并且真空浓缩。经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物，化合物I-48(3.7mg，18％产率)。

[1087] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.46-8.50(m,1H),8.37-8.44(m,1H)，7.32-7.37(m,1H)，7.17-7.23(m,1H),6.97-7.09(m,3H),6.59-6.62(m，1H),5.91(s,2H),5.46-5.57(m,1H)，4.54-4.67(m,1H),3.75(s,3H)，3.38-3.47(m,1H),2.34-2.45(m,1H),1.78-1.89(m,3H)，1.61-1.72(m，1H),1.45-1.55(m,1H)。

[1088] 化合物I-53

[1089] 按照一般程序B制备标题化合物，除了氮杂环丁烷-3-甲酸为胺反应物(5当量)，使用3当量三乙胺并且内容物作为THF中的溶液加热至75℃持续18h。在氮气流下去除溶剂。经由反相HPLC分离产物，以得到所需化合物，化合物I-53(15.4mg,88％产率)。

[1090] ^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.81-8.85(m,1H),8.22-8.27(m，1H),7.55-7.59(m,1H),7.29-7.36(m,1H),7.05-7.16(m,2H),6.93-6.99 (m,2H),5.99-6.05(m,2H),4.65-4.84(m,4H),3.75-3.84(m,1H)。

[1091] 化合物I-54

[1092] 按照一般程序B制备标题化合物，除了3-甲基哌嗪-2-酮为胺反应物(5当量)，使用3当量三乙胺并且内容物作为THF中的溶液加热至75℃持续18h。在氮气流下去除溶剂。经由反相HPLC分离产物，以得到所需化合物，化合物I-54(1.4mg,8％产率)。

[1093] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.53-8.55(m,1H),8.49-8.53(m,1H)，7.43-7.48(m,1H)，7.31-7.37(m,1H),7.24-7.28(m,1H),7.09-7.14(m，1H),7.02-7.08(m,2H),6.67-6.70(m,1H),5.97(s,2H),5.34-5.47(m，1H),4.89-4.95(m,1H),3.62-3.78(m,2H),3.50-3.60(m,1H),1.70(d，3H).

[1094] 化合物I-55

[1095] 按照一般程序B制备标题化合物，除了氮杂环丁烷-2-甲酸(5当量)为胺反应物，使用5当量三乙胺，并且内容物作为THF中的溶液加热至75℃持续18h。真空去除溶剂，并且经由反相HPLC纯化内容物，以得到所需化合物，化合物I-55(1.3mg,2％产率)。

[1096] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.82(s,1H),8.23-8.29(m,1H)，7.40-7.52(m,1H),7.28-7.35(m,1H),7.04-7.16(m,2H),6.93(br.s.,2H)，5.98-6.03(m,2H),5.23-5.36(m,1H)，4.42-4.67(m,2H),2.92-3.07(m，1H),2.50-2.62(m,1H)。

[1097] 化合物I-56

[1098] 按照一般程序B制备标题化合物，除了3-氟哌啶(5当量)为胺反应物，使用5当量三乙胺，并且内容物作为THF中的溶液加热至 75℃持续18h。真空去除溶剂，并且经由反相HPLC纯化内容物，以得到所需化合物，化合物I-56(1.3mg,2％产率)。

[1099] ^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.52-8.56(m,1H),8.45-8.50(m，1H),7.49-7.54(m,1H),7.24-7.28(m,1H),7.13-7.20(m,1H),7.01-7.11 (m,2H),6.68(s,1H),5.95(s,2H)，4.85-5.03(m,1H),4.56-4.81(m,2H)，3.71-3.89(m,1H),3.47-3.60(m,1H),1.75-2.26(m,4H)。

[1100] 化合物I-57

[1101] 按照一般程序B制备标题化合物，除了3,3-二氟哌啶(5当量)为胺反应物，使用5当量三乙胺，并且内容物作为THF中的溶液加热至75℃持续18h。真空去除溶剂，并且经由反相HPLC纯化内容物，以得到所需化合物，化合物I-57(4.5mg，5％产率)。

[1102] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.52-8.55(m,1H),8.47-8.52(m,1H), 7.40-7.45(m,1H), 7.24-7.28(m,1H),7.11-7.17(m,1H),7.02-7.10(m, 2H),6.65-6.68(m,1H),5.93-5.98(m, 2H),4.20-4.30(m,2H),4.00-4.08 (m,2H),2.16-2.27(m,2H),1.96-2.05(m,2H)。

[1103] 化合物I-58

[1104] 将化合物I-48的溶液溶于THF中，并且添加氢氧化锂水溶液(3 当量)。将溶液在25℃下搅拌18h。浓缩内容物并且用1N盐酸溶液酸化剩余水层，得到白色沉淀物。用乙酸乙酯萃取水层，并用水和盐水洗涤。所合并的有机层。经硫酸钠干燥内容物，过滤并且浓缩以得到所需化合物，化合物I-58(29mg，100％产率)。

[1105] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.75(m,1H),8.20(m,1H),7.42(m, 1H),7.26(m,1H), 6.98-7.11(m,2H),6.84(m,2H),5.95(s,2H),5.47 (m,1H),4.52(m,1H),3.44(m,1H),2.31-2.40(m,1H),1.93(m,1H), 1.81(m,2H),1.68(m,1H),1.54(m,1H)。

[1106] 化合物I-59

[1107] 按照一般程序B制备标题化合物，除了哌嗪-2-酮为胺反应物(5 当量)，使用5当量三乙胺，并且内容物作为THF中的溶液加热至75℃持续18h。在氮气流下去除溶剂，并且经由反相HPLC纯化内容物，以得到所需化合物，化合物I-59(1.6mg，2％产率)。

[1108] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.51-8.54(m,1H),8.45-8.49(m,1H), 7.69-7.73(m, 1H),7.23-7.27(m,1H),7.03-7.09(m,3H),6.69-6.73(m, 2H),6.00-6.03(m,2H),4.70-4.73(m,2H),4.26-4.32(m,2H),3.64-3.69 (m,2H)。

[1109] 化合物I-60

[1110] 按照一般程序B制备标题化合物，除了三乙胺为胺反应物(2当量)，并且内容物作为THF中的溶液加热至60℃持续18h。真空去除溶剂并且将内容物溶于乙酸乙酯中。用1N盐酸溶液、水以及盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥、过滤并且真空浓缩。经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物，化合物I-60(1.9mg，11％产率)。

[1111] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.77-8.81(m,1H),8.17-8.22(m, 1H),7.48-7.52(m,1H), 7.23-7.32(m,1H),7.01-7.13(m,2H),6.89-6.98 (m,2H),5.96-6.01(m,2H),3.81-3.90(m, 4H),1.34(s,6H)。

[1112] 化合物I-66

[1113] 按照一般程序B制备标题化合物，除了哌啶-3-甲酰胺为胺反应物(5当量)，使用8当量三乙胺，并且内容物作为THF中的溶液加热至75℃持续18h。真空去除溶剂并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物，化合物I-66(7mg，36％产率)。

[1114] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.51-8.55(m,1H),8.25-8.31(m,1H), 7.47-7.52(m,1H), 7.22-7.27(m,1H),7.09-7.16(m,1H),7.00-7.09(m, 2H),6.83-6.90(m,1H),6.67-6.72(m, 1H),6.17-6.22(m,1H),5.90-5.95 (m,2H),4.52-4.60(m,1H),4.30-4.43(m,1H),3.81-3.90(m,1H), 3.60-3.69(m,1H),2.69-2.81(m,1H),2.05-2.13(m,2H),1.92-2.00(m, 1H), 1.69-1.81(m,1H)。

[1115] 化合物I-75

[1116] 按照一般程序B制备标题化合物，除了氮杂环庚烷-2-甲酸甲酯为胺反应物(1.5当量)，使用碳酸钾(4当量)代替三乙胺，并且内容物作为NMP中的溶液在微波中加热至150℃持续10min。过滤所得混合物以去除固体碳酸钾，并且真空浓缩。经由反相HPLC使用20-70％乙腈/水(含0.1％TFA)梯度纯化粗材料，以得到所需化合物，化合物 I-75(1mg，3％产率)。

[1117] ^{1}H NMR(500MHz，$CDCl_3$)δ8.83(m,1H)，8.33(m,1H)，7.48(m, 1H)，7.31(m,1H)，7.10(m,2H)，6.91(m,2H)，6.01(s,2H)，5.04(m, 1H)，4.18(m,1H)，3.73(m,1H)，2.58(m,1H)，2.04(m,3H)，1.92(m, 1H)，1.79(m,1H)，1.53(m,2H)。

[1118] 化合物I-82

[1119] 按照一般程序B制备标题化合物，除了(1R,3S,5S)-8-氮杂二环 [3.2.1]辛-3-基甲醇(作为HCl盐)为胺反应物(3.5当量)，使用5当量三乙胺，并且内容物作为NMP中的溶液在微波中加热至120℃持续30 min。经由反相HPLC纯化所得混合物以得到所需化合物，化合物I-82 (10.8mg，42％产率)。

[1120] ^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d_4)δ8.82-8.86(m,1H)，8.25-8.29(m, 1H)，7.62-7.66(m,1H)，7.30-7.36(m,1H)，7.05-7.15(m,2H)，6.92-7.02 (m,2H)，6.00-6.06(m,2H)，3.66-3.72(m,2H)，2.10-2.40(m,4H)， 1.78-2.07(m,5H)。

[1121] 化合物I-83

[1122] 按照一般程序B制备标题化合物，除了吗啉-2-甲酸(作为HCl 盐)为胺反应物(2当量)，使用Hunig碱(3当量)替代三乙胺，并且内容物作为NMP中的溶液在微波中加热至120℃持续30min。经由反相HPLC使用0-95％乙腈/水(含0.1％TFA)梯度纯化所得混合物，以得到所需化合物，呈透明玻璃状的化合物I-83(10.8mg，42％产率)。

[1123] ^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d_4)δ8.81-8.85(m,1H)，8.35-8.44(m, 1H)，7.64(s,1H)，7.26-7.35(m,1H)，7.04-7.14(m,2H)，6.97(d,2H)， 6.02(s,2H)，4.73(m,1H)，4.46(m,2H)，4.14-4.20(m,1H)，3.97(m,1H)， 3.89(d,2H)。

[1124] 化合物I-87

[1125] 按照一般程序B制备标题化合物，除了(R)-哌啶-2-甲酸(4当量) 为胺反应物，使用5当量三乙胺，并且内容物作为THF/水(9:1)中的溶液加热至90℃持续18h。在氮气流下去除溶剂，并且经由反相 HPLC使用20-51％乙腈/水(含0.1％TFA)梯度纯化粗材料，以得到所需化合物，化合物I-87(12mg，48％产率)。

[1126] ^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d_4)δ8.79-8.83(m,1H)，8.34-8.39(m, 1H)，7.60(s,1H)，7.27-7.35(m,1H)，7.03-7.15(m,2H)，6.90-6.98(m, 2H)，6.02(s,2H)，4.61-4.83(m,1H)，3.43-3.58(m,1H)，2.43-2.51(m, 1H)，1.69-2.02(m,5H)，1.55-1.69(m,1H)。

[1127] 化合物I-84

[1128] 按照一般程序B制备标题化合物，除了(S)-哌啶-2-甲酸(4当量) 为胺反应物，使用5当量三乙胺，并且内容物作为THF/水(9:1)中的溶液加热至90℃持续18h。在氮气流下去除溶剂，并且经由反相 HPLC使用20-51％乙腈/水(含0.1％TFA)梯度纯化粗材料，以得到所需化合物，化合物I-84(9.6mg，39％产率)。

[1129] ^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d_4)δ8.79-8.83(m,1H)，8.31-8.36(m, 1H)，7.54-7.58(m,1H)，7.27-7.34(m,1H)，7.04-7.15(m,2H)，6.89-6.97 (m,2H)，6.01(s,2H)，5.65(br.s.,1H)，4.58-4.80(m,1H)，3.42-3.57(m, 1H)，2.41-2.50(m,1H)，1.67-2.02(m,4H)，1.55-

1.66(m,1H)。

[1130] 化合物I-95

[1131] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(R)-吗啉-3-甲酸(4当量) 为胺反应物,使用Hunig碱(5当量)代替三乙胺,并且内容物作为THF/ 水(9:1)中的溶液加热至90℃持续18h。在氮气流下去除溶剂,并且经由反相HPLC使用20-51%乙腈/水(含0.1%TFA)梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,化合物I-95(19mg,76%产率)。

[1132] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.81(d,1H),8.39(d,1H),7.57(s, 1H),7.26-7.34(m,1H),7.02-7.16(m,2H),6.93(d,2H),6.00(s,2 H),5.26-5.59(m,1H),4.55(d,2H),4.04(s,1H),3.93(dd,1H),3.62 -3.80(m,2H)。

[1133] 化合物I-96

[1134] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(S)-吗啉-3-甲酸(4当量) 为胺反应物,使用Hunig碱(5当量)代替三乙胺,并且内容物作为THF/ 水(9:1)中的溶液加热至90℃持续18h。在氮气流下去除溶剂,并且经由反相HPLC使用20-51%乙腈/水(含0.1%TFA)梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,化合物I-96(8mg,31%产率)。

[1135] ^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.81(s,1H),8.34-8.42(m,1H), 7.51-7.59(m,1H),7.27-7.35(m,1H),7.02-7.15(m,2H),6.94(s,2H), 6.01(s,2H),5.37-5.54(m,1H),4.56(d,2H),4.01-4.09(m,1H), 3.89-3.96(m,1H),3.61-3.81(s,2H)。

[1136] 化合物I-97

[1137] 按照一般程序B制备标题化合物,除了1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酸(4当量)为胺反应物,使用Hunig碱(5当量)代替三乙胺,并且内容物作为THF/水(9:1)中的溶液加热至90℃持续18h。在氮气流下去除溶剂并且将内容物溶于乙酸乙酯中。用1N盐酸溶液、水以及盐水洗涤有机层,经硫酸钠干燥、过滤并且真空浓缩。经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-97(3.4mg,12%产率)。

[1138] ^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.84-8.89(m,1H),8.42-8.49(m, 1H),7.62-7.69(m,2H),7.30-7.40(m,4H),7.06-7.16(m,2H),6.97(m, 2H),6.12-6.18(m,1H),6.05(s,2H),4.48-4.58(m,1H),4.14-4.23(m, 2H),3.05-3.15(m,1H)。

[1139] 化合物I-98

[1140] 按照一般程序B制备标题化合物,除了3-甲基-5-(哌啶-2- 基)-1,2,4-噁二唑(4当量)为胺反应物,使用Hunig碱(5当量)代替三乙胺,并且内容物作为THF/水(9:1)中的溶液加热至90℃持续18h。在氮气流下去除溶剂并且将内容物溶于乙酸乙酯中。用1N盐酸溶液、水以及盐水洗涤有机层,经硫酸钠干燥、过滤并且真空浓缩。经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-98(5.3 mg,20%产率)。

[1141] ^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.77-8.83(m,1H),8.37-8.45(m, 1H),7.54(s,1H),7.26-7.36(m,1H),7.03-7.17(m,2H),6.93(s,2H), 6.48-6.55(m,1H),6.00(s,2H),4.60-4.75(m,1H),3.45-3.55(m,1H), 2.49-2.58(m,1H),2.38(s,3H),2.15-2.27(m,1H),1.74-1.94(m,3H), 1.59-1.73(m,1H)。

[1142] 化合物I-99

[1143] 按照一般程序B制备标题化合物,除了吗啉-3-甲酸甲酯(4当量) 为胺反应物,使用Hunig碱(3当量)代替三乙胺,并且内容物作为NMP 中的溶液加热至120℃持续2h。在去除

溶剂并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-99(7mg，25％产率)。

[1144] ^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)δ8.71-8.75(m,1H)，8.21-8.26(m, 1H)，7.39-7.43(m,1H)，7.19-7.29(m,1H)，6.97-7.12(m,2H)，6.85-6.88 (m,1H)，6.75-6.82(m,1H)，5.90-5.95(m,2H)，5.20-5.31(m,1H)，4.45(s, 1H)，3.93-4.01(m,1H)，3.82-3.93(m,2H)，3.66-3.75(m,2H)。

[1145] 化合物I-105

[1146] 按照一般程序B制备标题化合物，除了哌啶-2-甲酰胺(4当量)为胺反应物，使用6当量三乙胺，并且内容物作为THF/水(9:1)中的溶液加热至60℃持续48h。在氮气流下去除溶剂，并且经由反相HPLC 使用20-51％乙腈/水(含0.1％TFA)梯度纯化粗材料，以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-105(12mg，48％产率)。

[1147] ^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d_4)δ8.80-8.87(m,1H)，8.35-8.41(m, 1H)，7.58-7.65(m,1H)，7.28-7.36(m,1H)，7.05-7.16(m,2H)，6.91-7.02 (m,2H)，6.03(s,2H)，5.53-5.61(m,1H)，4.65-4.77(m,1H)，3.56-3.69(m, 1H)，2.37-2.46(m,1H)，1.62-2.07(m,6H)。

[1148] 化合物I-106

[1149] 按照一般程序B制备标题化合物，除了4-氨基四氢-2H-吡喃-4- 甲酸(3.5当量)为胺反应物，使用5当量三乙胺，并且内容物作为NMP 中的溶液加热至200℃持续10min。用水稀释反应混合物并且过滤。用3N氢氧化钠溶液将滤液碱化至pH 10并且用二氯甲烷萃取。然后，用1N盐酸溶液将滤液酸化至pH 1并且用二氯甲烷萃取。真空浓缩有机层并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-106(2.3mg，9％产率)。

[1150] ^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d_4)δ8.81-8.87(m,1H)，8.31-8.35(m, 1H)，7.38-7.41(m,1H)，7.25-7.34(m,1H)，7.04-7.15(m,2H)，6.89-6.98 (m,2H)，6.01(s,2H)，3.87-3.96(m,2H)，3.76-3.87(m,2H)，2.36-2.45(m, 2H)，2.23-2.33(m,2H)。

[1151] 化合物I-110

[1152] 按照一般程序B制备标题化合物，除了4-氨基-1-(叔氧基羰基) 哌啶-4-甲酸(3当量)为胺反应物，使用5当量三乙胺，并且内容物作为DMSO中的溶液加热至120℃持续18h。不加以处理，经由反相 HPLC纯化粗材料以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-110(8.2mg，26％产率)。

[1153] ^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d_4)δ8.83(s,1H)，8.31-8.36(m,1H)，7.39 (s,1H)，7.26-7.36(m,1H)，7.02-7.14(m,2H)，6.91(s,2H)，6.00(s,2H)， 3.75-3.88(m,2H)，3.36-3.49(m,2H)，2.29(br.s.,4H)，1.50(s,9H)。

[1154] 化合物I-111

[1155] 按照一般程序B制备标题化合物，除了1,2,3,4-四氢异喹啉(2.5 当量)为胺反应物，不使用三乙胺，并且内容物作为THF中的溶液加热至120℃持续18h。在氮气流下去除溶剂，并且经由反相HPLC使用20-51％乙腈/水(含0.1％TFA)梯度纯化粗材料，以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-111(13.9mg，55％产率)。

[1156] ^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d_4)δ8.82-8.86(m,1H)，8.28-8.34(m, 1H)，7.68-7.73(m,1H)，7.24-7.35(m,6H)，6.93-7.15(m,5H)，6.00-6.06 (m,2H)，5.24(s,2H)，4.27-4.33(m,2H)，3.10-3.16(m,2H)。

[1157] 化合物I-122

[1158] 在25ml烧瓶中,将化合物I-110(0056g,0.096mmol)溶解在 DCM(体积:2ml)和TFA(2mL,26.0mmol)中。在室温下搅拌3h后,反应完成。真空去除溶剂以得到纯产物,呈白色固体状的化合物I-122 (13.9mg,55%产率)。

[1159] ^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.78-8.86(m,1H),8.30-8.38(m, 1H),7.26-7.38(m,2H),7.01-7.15(m,2H),6.84-6.96(m,2H),5.97(s, 2H),3.36-3.51(m,4H),2.50-2.67(m,4H)。

[1160] 化合物I-126

[1161] 按照一般程序B制备标题化合物,除了6-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酸(3当量)为胺反应物,不使用三乙胺并且内容物作为 DMSO中的溶液加热至120℃持续18h。过滤反应混合物并且经由反相HPLC直接纯化以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-126(11mg,38%产率)。

[1162] ^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.82-8.85(m,1H),8.33-8.37(m, 1H),7.53-7.59(m,2H),7.27-7.34(m,1H),7.10(m,2H),6.86-6.97(m, 4H),5.01(s,2H),5.96(m,1H),4.35-4.45(m,1H),4.04-4.15(m,1H), 3.84(s,3H),3.04(m,2H)。

[1163] 化合物I-127

[1164] 按照一般程序B制备标题化合物,除了6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酸(3当量)为胺反应物,不使用三乙胺并且内容物作为DMSO 中的溶液加热至120℃持续18h。过滤反应混合物并且经由反相 HPLC直接纯化以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-127(5.2mg, 18%产率)。

[1165] ^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.83-8.87(m,1H),8.37-8.42(m, 1H),7.57-7.63(m,1H),7.42-7.48(m,1H),7.28-7.36(m,1H),7.05-7.16 (m,2H),6.90-7.00(m,2H),6.71-6.80(m,2H),6.02(s,2H),5.94-5.99(m, 1H),4.42-4.51(m,1H),3.99-4.13(m,1H),3.16-3.27(m,2H),2.94-3.02 (m,1H)。

[1166] 化合物I-128

[1167] 按照一般程序B制备标题化合物,除了5-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉 -1-甲酸(3当量)为胺反应物,不使用三乙胺,并且内容物作为DMSO 中的溶液加热至60℃持续18h,之后加热至120℃持续1h。将反应混合物过滤并且经由反相HPLC直接纯化以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-128(5.7mg,20%产率)。

[1168] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.83(m,1H),8.31(m,1H),7.68 (m,1H),7.28(m,2H),7.03(m,6H),6.02(s,2H),5.21(s,2H),4.27 (m,2H),3.08(m,2H)。

[1169] 化合物I-130

[1170] 用三乙胺(2当量)和丙酰氯(1.1当量)在25℃下处理化合物I-122 (作为TFA盐)于二氯甲烷中的溶液。将反应在25℃下搅拌18h。保留浆液,因此用5滴NMP(内容物变澄清)和另外1当量丙酰氯以及三乙胺处理内容物。然后,将内容物在25℃下搅拌18h。真空去除溶剂,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-130(5.5mg,47%产率)。

[1171] ^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.82-8.86(m,1H),8.33-8.38(m, 1H),7.38-7.42(m,1H),7.28-7.36(m,1H),7.05-7.15(m,2H),6.89-6.99 (m,2H),6.00(s,2H),4.04-4.13(m,

1H),3.82-3.92(m,1H),3.55-3.64(m, 1H),3.44-3.52(m,1H),2.21-2.52(m,7H),1.16(t,3H)。

[1172] 化合物I-131

[1173] 用三乙胺(2当量)和氯甲酸甲酯(1.1当量)在25℃下处理化合物 I-122(作为TFA盐)于二氯甲烷中的溶液。将反应在25℃下搅拌18h。保留浆液,因此用5滴NMP(内容物变澄清)和另外1当量氯甲酸甲酯以及三乙胺处理内容物。然后,将内容物在25℃下搅拌18h。真空去除溶剂,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-131(3.8mg,32%产率)。

[1174] ^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.81-8.86(m,1H),8.30-8.37(m, 1H),7.39(s,1H),7.26-7.34(m,1H),7.04-7.15(m,2H),6.93(m,2H), 6.00(s,2H),3.88(m,2H),3.73(s,3H),3.42-3.52(m,2H),2.28-2.34 (br.s.,4H)。

[1175] 化合物I-132

[1176] 用三乙胺(2当量)和异氰酸乙酯(1.1当量)在25℃下处理化合物 I-122(作为TFA盐)于二氯甲烷中的溶液。将反应在25℃下搅拌18h。保留浆液,因此用5滴NMP(内容物变澄清)和另外1当量异氰酸乙酯以及三乙胺处理内容物。然后,将内容物在25℃下搅拌18h。真空去除溶剂,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-132(5.9mg,49%产率)。

[1177] ^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.83-8.86(m,1H),8.32-8.37(m, 1H),7.38-7.41(m,1H),7.28-7.34(m,1H),7.05-7.15(m,2H),6.89-6.99 (m,2H),6.00(s,2H),3.74-3.83(m,2H),3.37-3.45(m,2H),3.19-3.26(m, 2H),2.30(s,4H),1.14(s,3H)。

[1178] 化合物I-153

[1179] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-(甲基氨基)苯甲酸为胺反应物,使用5当量三乙胺,并且内容物作为THF中的溶液加热至 120℃持续12h。真空去除溶剂并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-153(5.5mg,40%产率)。

[1180] ^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.80-8.85(m,1H),8.12-8.21(m, 2H),7.71-7.78(m,1H),7.53-7.64(m,3H),7.28-7.36(m,1H),7.06-7.17 (m,2H),6.91-7.02(m,2H),6.04(s,2H),3.72(s,3H)。

[1181] 化合物I-161和化合物I-162

[1182] 按照一般程序B制备标题化合物,除了3-甲基哌啶-2-甲酸为胺反应物,使用Hunig碱(5当量)代替三乙胺,并且内容物作为THF/ 水(5:1)中的溶液加热至120℃持续18h。真空去除溶剂并且经由反相 HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-161(顺式,外消旋,5.1mg,20%产率)和呈固体状的化合物I-162(反式,外消旋, 1.3mg,5%产率)。

[1183] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)化合物I-161δ8.77-8.80(m,1H), 8.30-8.34(m,1H),7.52-7.56(m,1H),7.23-7.32(m,1H),6.99-7.12(m, 2H),6.87-6.94(m,2H),5.98(s,2H),5.24-5.30(m,1H),4.50-4.61(m, 1H),3.72-3.83(m,1H),2.09-2.21(m,1H),1.91-2.00(m,1H),1.72-1.81 (m,2H),1.48-1.62(m,1H),1.22(d,J=7.43Hz,3H)。

[1184] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)化合物I-162δ8.78-8.80(m,1H), 8.31-8.35(m,1H),7.55-7.58(m,1H),7.24-7.32(m,1H),7.01-7.12(m, 2H),6.87-6.96(m,2H),5.99(s,2H),5.29-5.39(m,1H),3.44-3.57(m, 1H),2.67-2.75(m,1H),1.78-2.03(m,3H),1.54-1.72(m,2H),

1.19(d, 3H)。

[1185] 化合物I-197

[1186] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-(哌啶-4-基氧基)乙酸为胺反应物,使用Hunig碱(5当量)代替三乙胺,并且内容物作为THF/ 水(10:1)中的溶液加热至100℃持续18h。真空去除溶剂并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-197(3 mg,11%产率)。

[1187] ^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.80-8.84(m,1H),8.24-8.30(m, 1H),7.57-7.64(m,1H),7.29-7.35(m,1H),7.05-7.16(m,2H),6.92-7.01 (m,2H),6.00-6.05(m,2H),4.28-4.36(m,2H),4.23(s,2H),3.97-4.05(m, 2H),3.82-3.89(m,1H),2.05-2.16(m,2H),1.87-1.95(m,2H)。

[1188] 化合物I-214

[1189] 按照一般程序B制备标题化合物,除了4-氨基丁酸为胺反应物,并且将内容物搅拌14h。经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-214 (20mg,57%产率)。

[1190] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.09(bs,1H),9.08(d,1H),8.21 (d,1H),8.19(bs,1H),7.55(s,1H),7.33-7.27(m,1H),7.21-7.18(m,2H), 7.08(ddd,1H),6.82(t,1H),5.88(s,2H),3.50(dd,2H),2.30(dd,2H), 1.86-1.79(m,2H)。

[1191] 化合物I-215

[1192] 按照一般程序B制备标题化合物,除了4-(甲基氨基)丁酸为胺反应物。经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-215(31mg,81%产率)。

[1193] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.10(d,1H),8.35(d,1H),7.67(s, 1H),7.33-7.28(m,1H),7.22-7.18(m,2H),7.08(t,1H),6.86(t,1H),5.90 (s,2H),1.88(t,2H),3.30(d,3H),2.30(t,2H),1.90-1.82(m,2H)。

[1194] 化合物I-219

[1195] 按照一般程序B制备标题化合物,除了N-甲基-D-缬氨酸为胺反应物。经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-219(17mg,43%产率)。

[1196] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.74(d,1H),8.17(d,1H),7.41(s, 1H),7.27-7.22(m,1H),7.09-6.98(m,2H),6.87(d,1H),6.81(t,1H), 5.93(s,2H),4.71(d,1H),3.31(s,3H),2.51-2.43(m,1H),1.14(d,3H), 0.96(d,3H)。

[1197] 化合物I-221

[1198] 按照一般程序B制备标题化合物,除了N-甲基-D-亮氨酸为胺反应物。经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-221(31mg,76%产率)。

[1199] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.86(bs,1H),9.07(d,1H),8.29 (d,1H),7.44(s,1H),7.32-7.27(m,1H),7.20-7.15(m,1H),7.16(d,1H), 7.08-7.05(m,1H),6.85(t,1H),5.83(dd,2H),3.12(d,3H),3.05-3.00(m, 1H),1.91-1.82(m,1H),1.76-1.68(m,1H),1.51-1.47(m,1H),0.89(d, 3H),0.85(d,3H)。

[1200] 化合物I-185

[1201] 按照一般程序B制备标题化合物,除了3-(三氟甲基)吡咯烷-3- 甲酸为胺反应物。经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-185(51mg, 87%产率)。

[1202] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.05(d,1H),8.29(d,1H),7.53(s, 1H),7.29(q,1H),7.24(d,1H),7.21-7.16(m,1H),7.07(t,1H),6.78(t, 1H),5.88(s,2H),4.29(d,1H),3.98(d,1H),3.95-3.75(m,2H), 2.64-2.37(m,2H)。

[1203] 化合物I-180

[1204] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-氨基-4,4,4-三氟丁酸为胺反应物。经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-180(24mg,58%产率)。

[1205] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.29(bs,1H),9.07(d,1H),8.26 (d,1H),8.15-8.12(m,1H),7.39(s,1H),7.28(q,1H),7.18(t,1H),7.15 (s,1H),7.07(t,1H),6.83(t,1H),5.84(s,2H),4.95-4.92(m,1H), 3.03-2.94(m,2H)。

[1206] 化合物I-178

[1207] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-氨基-4-(甲基磺酰基) 丁酸为胺反应物。经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-178(6mg,14%产率)。

[1208] H^{1}NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.78(d,1H),8.29(d,1H),7.57(s, 1H),7.29-7.23(m,1H),7.10-7.04(m,1H),7.03(t,1H),6.91(d,1H), 6.89(t,1H),5.98(s,2H),5.24(dd,1H),3.38-3.25(m,1H),3.22-3.16(m, 1H),2.29(s,3H),2.67-2.58(m,1H),2.47-2.38(m,1H)。

[1209] 化合物I-72

[1210] 按照以上针对化合物I-71所述的程序制备此化合物,除了反应溶剂为THF并且用DCM和盐水(22mg,31%)进行处理。

[1211] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.06(d,1H),8.23(d,1H),7.48(s, 1H),7.33-7.27(m,1H),7.23-7.17(m,2H),7.08-7.03(m,1H),6.77-6.73 (m,1H),5.86(s,2H),4.33-4.24(m,2H),4.11-4.03(m,2H),3.60-3.55(m, 1H),3.14-3.07(m,2H),2.85-2.78(m,2H)。

[1212] 化合物I-103

[1213] 按照一般程序B制备标题化合物,除了D-亮氨酸为胺反应物。经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-103(18mg,46%产率)。

[1214] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.67(bs,1H),9.07(d,1H),8.23 (d,1H),8.04(d,1H),7.39(s,1H),7.28(dd,1H),7.20-7.14(m,1H),7.14 (d,1H),7.07(t,1H),6.84(t,1H),5.89-5.80(m,2H),4.74-4.64(m,1H), 1.86-1.79(m,1H),1.70-1.58(m,2H),0.90(d,3H),0.67(d,3H)。

[1215] 化合物I-148

[1216] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(R)-2-氨基-3,3-二甲基丁酸为胺反应物。经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-148(33mg,83%产率)。

[1217] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.84(br.s,1H),9.09(d,1H), 8.27(d,1H),7.43-7.27(m,2H),7.33-7.27(m,1H),7.18(t,1H),7.15 (d,1H),7.08(t,1H),6.85(t,1H),5.85(s,2H),4.58(d,1H),0.96(s,9 H)。

[1218] 化合物I-151

[1219] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酸为胺反应物。经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-151(22mg,59%产率)。

[1220] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.84(br.s,1H),9.09(d,1H), 8.27(d,1H),7.43-7.27(m,2H),7.33-7.27(m,1H),7.18(t,1H),7.15 (d,1H),7.08(t,1H),6.85(t,1H),5.85(s,2H),4.58(d,1H),0.96(s,9 H)。

[1221] 化合物I-137

[1222] 按照一般程序B制备标题化合物,除了N-甲基-L-亮氨酸为胺反应物。经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-137(14mg,36%产率)。

[1223] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.79(d,1H),8.34(d,1H),7.52(s, 1H),7.27(dd,1H),7.10-7.01(m,2H),6.95-6.90(m,2H),5.98(s,2H), 5.57-5.47(m,1H),3.44(d,3H),2.03-1.98(m,2H),1.74-1.51(m,1H), 1.00(d,3H),0.98(d,3H)。

[1224] 化合物I-115

[1225] 按照一般程序B制备标题化合物,除了5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-甲酸乙酯(4当量)为胺反应物,并且在THF中进行反应。在二氯甲烷和盐水中进行处理。经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇 /二氯甲烷梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-115(42mg,37%产率)。

[1226] ^{1}H-NMR(400MHz,CDCl3)δ8.47(d,1H),8.35(d,1H),7.40(s, 1H),7.21-7.16(m,1H),7.01(t,1H),6.95(t,1H),6.84(t,1H),6.65(d, 1H),5.98(s,2H),5.35(s,2H),4.59(t,2H),4.48(q,2H),4.30(t,2H), 1.44(t,3H)。

[1227] 化合物I-16

[1228] 将中间体1(0.030g,0.080mmol)用THF(2.0ml)稀释,然后装入 3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(0.031g,0.161 mmol)。将反应加热至50℃并且搅拌1小时。此时,LC/MS未示出产物形成,因此此时添加TEA(0.056ml,0.401mmol)并且将所得反应混合物加热至80℃过夜。在晨间,通过LC/MS检测澄清溶液。浓缩粗反应,并且使用SiO_2色谱法采用DCM中0-50%(7:1ACN/MeOH) 梯度进行纯化,以得到呈白色固体状的所需材料(32mg,72%)。

[1229] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.08(d,1H),8.43(d,1H),7.62(s, 1H),7.30(dd,1H),7.23(d,1H),7.19(t,1H),7.07(t,1H),6.81(t,1H), 5.89(s,2H),5.24(s,2H),4.33-4.25(m,4H)。

[1230] 化合物I-112

[1231] 按照一般程序B制备标题化合物,除了D-丝氨酸为胺反应物并且反应在THF/水中进行。经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-112(4mg,15%产率)。

[1232] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.78(d,1H),8.27(dd,1H),7.51(s, 1H),7.29-7.23(m,1H),7.07(t,1H),7.02(t,1H),6.92-6.91(m,1H),6.88 (t,1H),5.97(s,2H),5.13(t,1H),4.09(d,2H)。

[1233] 化合物I-86

[1234] 按照一般程序B制备标题化合物,除了D-缬氨酸为胺反应物并且反应在THF/水中进行。经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-86(2mg,7%产率)。

[1235] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.80(d,1H),8.32(d,1H),7.57(s, 1H),7.31-7.25(m,1H),7.10-7.02(m,2H),6.95(s,1H),6.95-6.91(m, 1H),6.00(s,2H),4.85(d,1H),2.45-2.36(m,1H),1.11(d,3H),1.10 (d,3H)。

[1236] 化合物I-88

[1237] 按照一般程序B制备标题化合物,除了L-亮氨酸为胺反应物并且反应在THF/水中进行。经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-88(3mg,10%产率)。

[1238] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.67(bs,1H),9.07(d,1H),8.23 (d,1H),8.04(d,1H),7.39(s,1H),7.28(dd,1H),7.20-7.14(m,1H),7.14 (d,1H),7.07(t,1H),6.84(t,1H),5.89-5.80(m,2H),4.74-4.64(m,1H), 1.86-1.79(m,1H),1.70-1.58(m,2H),0.90(d,3H),0.67(d,3H)。

[1239] 化合物I-67

[1240] 按照一般程序B制备标题化合物,除了甘氨酸为胺反应物并且反应在THF/水中进行。经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-67(8mg,33%产率)。

[1241] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.72(bs,1H),9.07(d,1H),8.25 (d,1H),8.14(bs,1H),7.45(s,1H),7.32-7.27(m,1H),7.21-7.16(m,1H), 7.16(d,1H),7.07(t,1H),6.80(t,1H),5.86(s,2H),4.15(d,2H)。

[1242] 化合物I-69

[1243] 按照一般程序B制备标题化合物,除了L-缬氨酸为胺反应物并且反应在THF/水中进行。经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-69(24mg,66%产率)。

[1244] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.80(d,1H),8.32(d,1H),7.57(s, 1H),7.31-7.25(m,1H),7.10-7.02(m,2H),6.95(s,1H),6.95-6.91(m, 1H),6.00(s,2H),4.85(d,1H),2.45-2.36(m,1H),1.11(d,3H),1.10(d, 3H)。

[1245] 化合物I-89

[1246] 按照一般程序B制备标题化合物,除了N-甲基-L-缬氨酸为胺反应物并且反应在THF/水中进行。经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-89(22mg,76%产率)。

[1247] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.74(d,1H),8.17(d,1H),7.41(s, 1H),7.27-7.22(m,1H),7.09-6.98(m,2H),6.87(d,1H),6.81(t,1H), 5.93(s,2H),4.71(d,1H),3.31(s,3H),2.51-2.43(m,1H),1.14(d,3H), 0.96(d,3H)。

[1248] 化合物I-79

[1249] 按照一般程序B制备标题化合物，除了硫基吗啉1,1-二氧化物为胺反应物并且反应在THF/水中进行。在二氯甲烷和盐水中进行处理。经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物，化合物I-79(4mg，16％产率)。

[1250] ^{1}H-NMR(400MHz,CDCl3)δ8.47-8.45(m,1H),8.33(d,1H),7.24 (s,1H),7.19(dd,1H),7.02(t,1H),6.96(t,1H),6.84(t,1H),6.57(d,1H), 5.94(s,2H),4.36(dd,2H),3.19(dd,2H)。

[1251] 化合物I-68

[1252] 按照一般程序B制备标题化合物，除了L-丝氨酸为胺反应物并且反应在THF/水中进行。经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-68(12mg,48％产率)。

[1253] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.78(d,1H),8.27(dd,1H),7.51(s, 1H),7.29-7.23(m,1H),7.07(t,1H),7.02(t,1H),6.92-6.91(m,1H),6.88 (t,1H),5.97(s,2H),5.13(t,1H),4.09(d,2H)。

[1254] 化合物I-65

[1255] 按照一般程序B制备标题化合物，除了叔丁基胺(50当量)为胺反应物并且反应作为THF中的溶液加热至60℃持续48h。真空浓缩反应，并且经由硅胶色谱法利用二氯甲烷中的0-30％(7:1乙腈/甲醇)梯度来纯化粗材料，以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-65(19mg，96％产率)。^{1}H-NMR(400MHz,CDCl3)δ8.45(d,1H),8.14(d,1H), 7.40(bs,1H),7.21-7.16(m,1H),7.03-6.91(m,3H),6.61(d,1H),5.93(s, 2H),1.58(s,9H)。

[1256] 化合物I-113

[1257] 通过用THF:MeOH:水的2:1:1溶剂混合物中的$LiOH \cdot H_2O$处理化合物I-115来制备此化合物。一旦脱羧基化完成，使用1N HCl酸化反应并且然后用二氯甲烷萃取(3次)。合并有机部分、干燥(Na_2SO_4)、过滤并且然后浓缩。经由硅胶色谱法使用二氯甲烷中的0-10％MeOH 梯度纯化粗材料以得到标题化合物，呈白色固体状的化合物I-113(5 mg,5％)。

[1258] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.07(d,1H),8.50(s,1H),8.41(d, 1H),7.61(s,1H),7.32-7.28(m,1H),7.24(d,1H),7.19(t,1H),7.07(t, 1H),6.81(t,1H),5.89(s,2H),5.14(s,2H),4.28-4.16(m,4H)。

[1259] 化合物I-174

[1260] 按照一般程序B制备标题化合物，除了3-氨基丙酸为胺反应物，并且内容物作为THF/水(10:1)中的溶液在110℃下加热14h。经由反相制备型HPLC纯化粗材料以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-174(17mg,56％)。

[1261] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.80(br.s.,1H),8.17(br.s.,1 H),7.55(s,1H),7.29(d,1H),7.01-7.15(m,2H),6.95(br.s.,1H), 6.91(d,1H),6.00(br.s.,2H),3.96(t,2H),2.77(t,2H)。

[1262] 化合物I-169

[1263] 按照一般程序B制备标题化合物，除了3-(甲基氨基)丙酸为胺反应物，并且内容物作为THF/水(10:1)中的溶液加热至110℃持续4h。真空浓缩反应并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-169(14mg,56％产率)。

[1264] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.71(d,1H),8.17(d,1H), 7.48(s,1H),7.19(d,1H),

6.89-7.05(m,2H),6.84(d,2H),5.90(s,2 H),4.05(t,2H),3.42(d,3H),2.71(t,2H)。

[1265] 化合物I-170

[1266] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-甲基-3-(甲基氨基)丙酸为胺反应物,并且内容物作为THF/水(10:1)中的溶液加热至110℃持续18h。真空浓缩反应并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-170(13mg,51%产率)。

[1267] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.68(d,1H),8.09(d,1H), 7.38(s,1H),7.14-7.21(m,1H),6.90-7.02(m,2H),6.76-6.83(m,2 H),5.87(s,2H),4.01(dd,1H),3.77(dd,1H),3.34(d,3H),2.92(m,1 H),1.14(d,3H)。

[1268] 化合物I-171

[1269] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(R)-2-(氨基甲基)-3-甲基丁酸为胺反应物,并且内容物作为THF/水(10:1)中的溶液加热至 110℃持续18h。真空浓缩反应,添加甲醇并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-171(15mg,57%产率)。

[1270] ^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δppm 8.86(d,1H),8.29(d,1H), 7.60(s,1H),7.33(d,1H),7.06-7.17(m,2H),6.99-7.05(m,1H), 6.95(d,1H),6.04(s,2H),3.93-4.08(m,2H),2.71(ddd,1H),2.10(dq, 1H),1.07-1.20(m,6H).

[1271] 化合物I-173

[1272] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(S)-2-(氨基甲基)-3-甲基丁酸为胺反应物,并且内容物作为THF/水(10:1)中的溶液加热至 110℃持续18h。真空浓缩反应并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-173(18mg,68%产率)。

[1273] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.84(d,1H),8.25(d,1H), 7.56(s,1H),7.31(d,1H),7.04-7.15(m,2H),6.96-7.01(m,1H), 6.93(d,1H),6.01(s,2H),3.91-4.04(m,2H),2.71(dt,1H),2.04- 2.14(m,1H),1.14(d,3H),1.10(d,3H)。

[1274] 化合物I-181

[1275] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(R)-3-氨基-4-甲基戊酸为胺反应物,并且内容物作为THF/水(10:1)中的溶液加热至100℃持续 18h。真空浓缩反应并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,化合物I-181(7mg,21%产率)。

[1276] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.85(d,1H),8.29(d,1H), 7.65(s,1H),7.30-7.37(m,1H),7.07-7.16(m,2H),6.98-7.03(m, 2H),6.05(s,2H),4.91-4.96(m,1H),2.71-2.86(m,2H),2.05-2.13 (m,1H),1.08(dd,6H)。

[1277] 化合物I-182

[1278] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(S)-3-氨基-4-甲基戊酸为胺反应物,并且内容物作为THF/水(10:1)中的溶液加热至100℃持续 18h。真空浓缩反应并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,化合物I-182(7mg,24%产率)。

[1279] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.79-8.85(m,1H),8.23- 8.28(m,1H),7.63(d,1H),7.30(br.s.,1H),7.03-7.15(m,2H),6.94- 7.02(m,2H),6.03(br.s.,2H),2.66-2.85(m,2H),2.01-2.13(m,2H), 1.00-1.10(m,6H)。

[1280] 化合物I-195和化合物I-196

[1281] 按照一般程序B制备标题化合物,除了4-甲基-3-(甲基氨基)戊酸为胺反应物,并

且内容物作为THF/水(10:1)中的溶液加热至100℃持续18h。真空浓缩反应并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到两种化合物,化合物I-195(5mg,16%产率)和化合物I-196(12mg,41%产率)。

[1282] 化合物I-195的^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.82(d,1H), 8.28(d,1H),7.57(s,1H),7.29-7.34(m,1H),7.05-7.15(m,2H), 6.93-6.98(m,2H),6.02(s,2H),2.92(m,2H),2.75-2.82(m,3H), 2.10-2.19(m,2H),1.13(d,3H)1.00(d,3H)。

[1283] 化合物I-196的^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.83(d,1H), 8.21(d,1H),7.64(s,1H),7.29-7.35(m,1H),7.05-7.14(m,2H),6.95 -7.01(m,2H),6.03(s,2H),3.27(s,3H)。

[1284] 化合物I-202

[1285] 以3个步骤来制备标题化合物:

[1286] 步骤1:合成(R)-3-((5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基戊酸甲酯

[1287] 在23℃下,向化合物I-181于乙醚/甲醇(3:1)中的搅拌溶液缓慢添加TMS-重氮甲烷(2当量)。将混合物搅拌30min,并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法纯化粗材料,以得到所需中间体,(R)-3-((5-氟 -2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基戊酸甲酯(58mg,56%产率)。

[1288] 步骤2:合成(R)-3-((5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-4-甲基戊酸甲酯

[1289] 向(R)-3-((5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基戊酸甲酯于DMF中的0℃溶液添加氢化钠(1.2 当量),之后添加碘甲烷(1.1当量)。搅拌混合物并且升温至23℃。用水淬灭反应,并且分离各层。用二氯甲烷萃取水层,并且将有机层干燥、过滤并且浓缩。在没有进一步纯化情况下残余物进入下一步骤。

[1290] 步骤3:合成化合物I-202

[1291] 向(R)-3-((5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-4-甲基戊酸甲酯于THF/水/甲醇(3:1:1)中的溶液添加固体氢氧化钠(3当量)。将内容物在23℃下搅拌18h。真空去除溶剂,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到呈固体状的化合物 I-202(0.5mg,12%产率)。

[1292] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.83(d,1H),8.29(d,1H), 7.58(s,1H),7.32(dd,2H),7.06-7.15(m,1H),6.93-6.99(m,2H), 6.02(s,2H),2.90(dd,2H),2.75-2.82(m,3H),2.14(m,2H),1.13(d, 3H),1.00(d,3H)。

[1293] 化合物I-206

[1294] 按照一般程序B制备标题化合物,除了3-氨基-2,2-二氟丙酸为胺反应物,并且内容物作为二噁烷/水(10:1)中的溶液加热至110℃持续18h。真空浓缩反应,添加甲醇并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,化合物I-206(20mg,22%产率)。

[1295] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.78(d,1H),8.22(d,1H), 7.61(s,1H),7.25-7.31(m,1H),7.07-7.12(m,1H),7.05(t,1H),6.96 (d,1H),6.89(t,1H),6.00(s,2H),4.35(t,2H)。

[1296] 化合物I-251

[1297] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(S)-3-氨基-4,4-二甲基戊酸为胺反应物,

并且内容物作为二噁烷/水(10:1)中的溶液加热至 110℃持续18h。真空浓缩反应,添加甲醇并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,化合物I-251(15mg,44%产率)。

[1298] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.83(d,1H),8.26(d,1H), 7.63(s,1H),7.29-7.35(m,1H),7.06-7.16(m,2H),7.02(d,1H), 6.95-7.00(m,1H),6.04(s,2H),2.82-2.88(m,1H),2.72(dd,2H), 1.08(s,9H)。

[1299] 化合物I-266

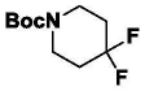
[1300] 按照一般程序B,将5,5-二氟哌啶-2-甲酸(2.5-3.0当量)、三乙胺 (8.0-10当量)以及中间体1的溶液在二噁烷/水(2:1比率)中在100℃下进行搅拌,直到LC/MS指示起始材料完全消耗。将溶液倾入1N HCl 并且用二氯甲烷萃取。经硫酸钠干燥有机相,过滤并且真空浓缩。通过硅胶色谱法(3-8%甲醇/二氯甲烷梯度)纯化得到所需化合物,呈灰白色固体状的化合物I-266(29mg,2次实验的组合产率)。

[1301] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.46(d,1H),8.25(d,1H),7.36(s, 1H),7.20(app.q,1H),7.03(app.t,1H),6.96(app.t,1H),6.69(app.t, 1H),6.58(d,1H),6.22(d,1H),6.08(d,1H),5.95(m,1H),4.59(m,1H), 3.53(dd,1H),2.37(br.d,1H),2.08(m,2H),1.57(m,1H)。

[1302] 化合物I-263

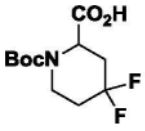
[1303] 以4个步骤来制备标题化合物:

[1304] 步骤1:合成4,4-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1305] 

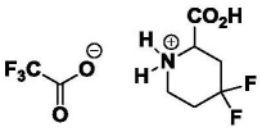
[1306] 经由移液管将4,4-二氟哌啶盐酸盐和三乙胺(2.2当量)于二氯甲烷中的悬浮液缓慢添加至二碳酸二叔丁酯(1.1当量)于二氯甲烷中的溶液(注意:观察到气体析出)。在环境温度下搅拌反应,直到NMR 指示起始材料完全消耗。用二氯甲烷稀释反应混合物并且用半饱和的氯化铵溶液洗涤。经硫酸钠干燥有机层,过滤并且真空浓缩溶剂。通过硅胶色谱法(2%乙酸乙酯/己烷)纯化得到4,4-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(73%)。

[1307] 步骤2:合成1-(叔丁氧基羰基)-4,4-二氟哌啶-2-甲酸

[1308] 

[1309] 用仲丁基锂(1.2当量)逐滴处理4,4-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯、四甲基乙二胺(TMEDA,1.0当量)于无水乙醚中在-78℃下的0.5M溶液并且搅拌2小时。然后,经由鼓入2min引入二氧化碳气体。将反应在-78℃下搅拌10min,升温至环境温度并且再搅拌1小时。然后用水淬灭所得混合物,用1N HCl酸化至pH 2,并且用乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥所合并的有机层,过滤并且真空去除溶剂。通过硅胶色谱法(20-50%乙酸乙酯/己烷梯度)纯化得到1-(叔丁氧基羰基)-4,4-二氟哌啶-2-甲酸(87%)。

[1310] 步骤3:合成2-羧基-4,4-二氟哌啶鎓三氟乙酸盐

[1311] 

[1312] 在环境温度下在二氯甲烷中搅拌三氟乙酸(20当量)和1-(叔丁氧基羰基)-4,4-二

氟哌啶-2-甲酸的溶液，直到LC/MS指示起始材料完全消耗。真空浓缩反应混合物，以得到呈粘稠浅橙色固体状的2-羧基 -4,4-二氟哌啶鎓三氟乙酸盐(中间体WW)(>99％)，其在没有进一步操作情况下使用。

[1313] 步骤4:合成化合物I-263

[1314] 按照一般程序B制备标题化合物，除了2-羧基-4,4-二氟哌啶鎓三氟乙酸盐(2.4当量)为胺反应物，并且内容物加热至100℃。经由硅胶色谱法利用2-7％甲醇/二氯甲烷梯度纯化粗材料，以得到所需化合物，呈灰白色固体状的化合物I-263(26mg，56％产率)。

[1315] ^{1}H-NMR(400MHz，丙酮-d_6)δ8.88(s,1H)，8.30(d,1H)，7.50(s, 1H)，7.31(app.q,1H)，7.14(app.t,1H)，7.08(app.t,1H)，7.01(s,1H)， 6.90(app.t,1H)，5.96(s,2H)，5.70(br.d,1H)，4.69(br.d,1H)，3.68(app. t,1H)，2.84(m,1H)，2.52(m,1H)，2.23(m,2H)。

[1316] 化合物I-247

[1317] 按照程序B，将中间体-1(26.0mg)、(2S)-3-甲基-2-(甲基氨基)戊酸(0.030g，3当量)以及三乙胺(0.096ml，10当量)于THF/水的10:1 混合物中的混合物在85℃下加热16小时。冷却反应，去除溶剂并且经由制备型反相HPLC纯化所得粗材料，以得到所需产物，呈固体状的化合物I-247(2.4mg，7.2％产率)。

[1318] ^{1}H NMR(500MHz，CD_3OD)δ8.80(d,1H)，8.32(d,1H)，7.51(s, 1H)，7.26-7.32(m,1H)，7.02-7.13(m,2H)，6.92-6.95(m,1H)，6.91 (d,1H)，5.99(s,2H)，5.49(s,1H)，3.44(d,3H)，2.03(s,1H)，1.03 (t,3H)，0.98(dd,2H)，0.85-0.92(m,3H)。

[1319] 化合物I-255

[1320] 按照一般程序B，将中间体-1(36.0mg)、4-异丙基哌啶-4-甲酸(3 当量)以及TEA(10当量)于THF/水的10:1混合物中的混合物在90℃下加热3h。冷却反应，去除溶剂并且纯化所得粗材料，以得到所需产物，呈白色固体状的化合物I-255(22mg，49％产率)。

[1321] ^{1}H NMR(500MHz，氯仿-d)δppm 8.49(d,1H)，8.35(d,1H)，7.64 (s,1H)，7.48(s,1H)，7.20-7.25(m,1H)，7.05(s,1H)，7.01-7.05(m,3H)， 6.67(d,1H)，5.98(s,2H)，4.80(d,2H)，3.72-3.79(m,1H)，3.23(t,2H)， 2.35(d,3H)，1.80-1.92(m,2H)，1.62(td,2H)，1.41(t,1H)，0.97(d, 6H)。

[1322] 化合物I-254

[1323] 将中间体-1(35.0mg)、4 2-(哌啶-4-基)苯甲酸(3当量)以及TEA (10当量)于THF/水的10:1混合物中的混合物在90℃下加热2h。将反应混合物冷却，去除溶剂并且用1N HCl处理混合物，并且经由制备型反相HPLC纯化所得粗材料，以得到所需产物，呈白色固体状的化合物I-254(1mg，2％产率)。

[1324] ^{1}H NMR(500MHz，$CDCl_3$)δppm 8.45(d,1H)，8.22(d,1H)，7.99 (dd,1H)，7.51-7.56(m,1H)，7.39-7.44(m,2H)，7.32(t,1H)，7.17-7.24 (m,1H)，6.95-7.09(m,2H)，6.86-6.93(m,1H)，6.61(s,1H)，5.98(s, 2H)，4.90(br.s.,2H)，3.94(br.s.,1H)，3.21(t,2H)，2.03-2.09(m,2H)， 1.80-1.90(m,2H)。

[1325] 化合物I-256

[1326] 将中间体1(20.0mg)、4-(叔戊基)哌啶-4-甲酸(3当量，作为TFA 盐)以及TEA(10当量)于THF/水的10:1混合物中的混合物在90℃下加热2h。冷却反应，去除有机溶剂，添加1N HCl，并且过滤所得沉淀物以得到所需产物，呈白色固体状的化合物I-256(13.4mg，47％产

率)。

[1327] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:8.45(d,1H),8.17(d,1H),7.29 (s,1H),7.15-7.22(m,1H),6.99-7.07(m,1H),6.96(t,1H),6.85(t,1H), 6.58(d,1H),5.97(s,2H),4.69(d,2H),3.04(t,2H),2.25(d,2H),1.71 (td,2H),1.35-1.45(m,2H),0.90-0.95(m,6H),0.87(t,3H)。

[1328] 化合物I-258

[1329] 向(S)-2-((5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-3-甲基丁酸(化合物I-69,0.040g,0.088mmol)于DCM (1.8ml)中的溶液添加CDI(0.043g,0.264mmol)。将反应在45℃下搅拌60分钟。此后,添加DBU(0.013ml,0.088mmol)和环丙烷磺酰胺(0.053g,0.440mmol)。反应在同一温度下再继续40分钟,直到认为完成。此时,用1N HCl淬灭反应。分离各层,并且用DCM萃取水性部分两次。合并有机部分、干燥(Na_2SO4)、过滤并且然后浓缩。使用二氧化硅色谱法(0-10%MeOH/DCM梯度)纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-258(10.8mg,80%产率)。

[1330] ^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δppm:9.93(br.s.,1H),8.46(d,1H), 8.21(d,1H),7.32(s,1H),7.21-7.25(m,1H),6.99-7.09(m,2H),6.91- 6.97(m,1H),6.61(d,1H),6.03-6.08(m,1H),5.93-5.99(m,1H),5.45 (d,1H),4.35(t,1H),2.77-2.88(m,1H),2.52-2.62(m,1H),1.12-1.15 (m,6H),1.05-1.07(m,2H),0.88-0.90(m,2H)。

[1331] 化合物I-259

[1332] 向化合物I-88于二氯甲烷中的溶液添加CDI(3当量)。将反应加热至45℃持续30min,此后添加DBU(1当量)和甲磺酰胺(5当量)。将反应再加热40min,直到反应完成。此时,用1N盐酸溶液淬灭反应。分离各层,并且用二氯甲烷萃取水性部分(2×)。合并有机部分、干燥(Na_2SO_4)、过滤并且浓缩。经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物 I-259(15.8mg,44%产率)。

[1333] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 10.14(br.s.,1H),8.47(d,1H), 8.22(d,1H),7.33(s,1H),7.21-7.26(m,1H),6.99-7.08(m,2H), 6.91-6.96(m,1H),6.63(d,1H),5.96-6.09(m,2H),5.3(br.s.,1H) 4.51-4.60(m,1H),3.06-3.11(m,3H),1.90-2.00(m,1H),1.71-1.87(m,2H),1.05(d,3H),0.96-0.99(m,3H)。

[1334] 化合物I-261

[1335] 向化合物I-103于二氯甲烷中的溶液添加CDI(3当量)。将反应加热至45℃持续1.5h,此后添加DBU(1当量)和环丙烷磺酰胺(5当量)。将反应再加热40分钟,直到反应完成。用1N盐酸溶液淬灭反应,分离各层并用二氯甲烷萃取水性部分(2×)。合并有机部分、干燥(Na_2SO_4)、过滤并且浓缩。使用硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-261(40 mg,80%产率)。

[1336] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:10.20(br.s.,1H),8.47(s,1H), 8.22(br.s.,1H),7.35(s,1H),7.17-7.26(m,1H),6.91-7.09(m,3H), 6.64(s,1H),5.92-6.09(m,2H),5.39(br.s.,1H),4.59-4.70(m,1H), 2.76-2.89(m,1H),2.50-2.65(m,1H),1.95(dt,1H),1.69-1.86(m,2 H),1.04(d,2H),0.98(d,3H),0.85-0.95(m,3H),0.74-0.83(m,1 H)。

[1337] 化合物I-264

[1338] 按照一般程序B,将中间体-1(38.8mg)、2,2-二甲基硫基吗啉1,1- 二氧化物(3当

量)以及TEA(10当量)于THF/水的10:1混合物中的混合物在90℃下加热3h。冷却反应,倾入1N HCl与DCM的1:1混合物中,萃取有机物(三次)、合并、干燥、通过二氧化硅色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-264(40mg,77%产率)。

[1339] ^{1}H NMR(500MHz,,$CDCl_3$)δppm 8.48(d,1H),8.31(d,1H),7.26 (s,1H),7.22(q,1H),7.02-7.07(m,1H),6.99(t,1H),6.86-6.91(m,1H), 6.59(d,1H),5.97(s,2H),4.41(br.s.,2H),4.09(br.s.,2H),3.26(t,2H), 1.43(s,6H)。

[1340] 化合物I-270

[1341] 按照一般程序B,将中间体-1(313mg)、(S)-4-甲基-3-(甲基氨基) 戊酸(3当量)以及TEA(10当量)于THF/水的10:1混合物中的混合物在85℃下加热3h。冷却反应,倾入1N HCl与DCM的1:1混合物中,萃取有机物(三次)、合并、干燥、经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-270 (56mg,14%产率)。

[1342] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.48-8.53(m,1H),8.31(br.s., 1H),7.39(s,1H),7.20-7.26(m,1H),7.13(t,1H),6.99-7.05(m,2H), 6.66(br.s.,1H),5.86-5.94(m,2H),3.19(d,3H),2.85(dd,1H),2.60- 2.73(m,1H),1.93-2.05(m,1H),1.26(s,1H),0.93(d,3H),1.08(d, 3H)。

[1343] 化合物I-271

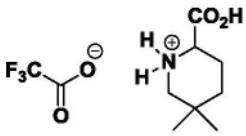
[1344] 按照一般程序B,将中间体1(313mg)、(1R,5S,6R)-3-氮杂二环 [3.1.0]己烷-6-甲酸(3当量)以及TEA(10当量)于THF/水的10:1混合物中的混合物在85℃下加热3h。冷却反应,倾入1N HCl与DCM的 1:1混合物中,萃取有机物(三次)、合并、干燥、经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-271(22mg,33%产率)。

[1345] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:8.49(d,1H),8.35(d,1H), 7.45(br.s.,1H),7.23(td,1H),7.05(d,1H),7.01(d,2H),6.63(d,1H), 5.97(s,2H),4.32(d,2H),3.95(d,2H),2.40(br.s.,2H,1.65(t,1H),0.97 (d,1H)。

[1346] 化合物I-268

[1347] 以2个步骤来制备标题化合物:

[1348] 步骤1:合成2-羧基-5,5-二甲基哌啶鎓三氟乙酸盐

[1349] 

[1350] 如制备化合物I-263中所述,按照用于合成2-羧基-4,4-二氟哌啶鎓三氟乙酸盐的程序制备呈白色固体状的2-羧基-5,5-二甲基哌啶鎓三氟乙酸盐,除了在步骤1中使用3,3-二甲基哌啶盐酸盐。

[1351] 步骤2:合成化合物I-268

[1352] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-羧基-5,5-二甲基哌啶鎓三氟乙酸盐为胺反应物,并且内容物加热至100℃。将所得溶液倾入水中,并且用1N盐酸水溶液酸化至pH 3。通过真空过滤收集所得沉淀物,用HCl溶液(pH 3)和乙醚洗涤以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-268(38mg,62%产率)。

[1353] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.0(br.s,1H),9.10(d,1H), 8.33(d,1H),7.50(s,1H),7.33(app.q,1H),7.22(m,2H),7.10(app.t, 1H),6.85(app.t,1H),5.89(s,2H),5.38(m,1H),3.99(m,1H),3.03 (m,1H),2.11(m,1H),2.01(m,1H),1.44(br.d,1H),1.32(td,1H), 0.97(s,3H),0.95(s,3H)。

[1354] 化合物I-245

[1355] 按照一般程序B,在二噁烷/水(2:1比率)中在100℃下搅拌2-(4- 氨基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸甲酯盐酸盐(3.0当量)、三乙胺(10当量) 以及中间体1的溶液,直到LC/MS指示起始材料完全消耗。将溶液倾入水中并且用1N HCl酸化至pH 3,并用二氯甲烷萃取。经硫酸钠干燥有机相,过滤并且真空浓缩。通过反相HPLC(于含0.1%三氟乙酸的水中的20-65%乙腈,20分钟梯度)纯化得到呈白色固体状的化合物I-245(8.8mg,13%)。

[1356] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.82(d,1H),8.31(d,1H),7.53(s, 1H),7.30(app.q,1H),7.09(m,1H),7.05(app.t,1H),7.01(d,1H),6.97 (app.t,1H),6.00(s,2H),3.82(dt,2H),3.74(td,2H),3.20(s,2H),2.65 (br.d,2H),2.06(m,2H)。

[1357] 化合物I-155

[1358] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(R)-吡咯烷-2-基甲醇为胺反应物,并且内容物作为THF中的溶液加热至40℃持续18min。用乙酸乙酯稀释反应,并用水和盐水洗涤。经Na_2SO_4干燥有机相、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用20-60%乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-155(11mg, 44%产率)。

[1359] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.43(d,1H),8.14(d,1H),7.27(s, 1H),7.19(m,1H),7.01(app.t,1H),6.97(app.t,1H),6.89(app.t,1H), 6.57(d,1H),5.94(s,2H),5.29(br.s,1H),4.52(m,1H),3.88(m,2H), 3.78(m,2H),2.13(m,1H),2.07-1.92(m,2H),1.79(m,1H)。

[1360] 化合物I-160

[1361] 按照一般程序B制备标题化合物,除了哌啶-2-基甲醇为胺反应物,并且内容物作为THF/DMSO(2:1)中的溶液加热至55℃持续4天。用乙酸乙酯稀释反应,并用水和盐水洗涤。经Na_2SO_4干燥有机相、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用30-60%乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈透明油状的化合物I-160(9.6mg, 70%产率)。

[1362] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.44(d,1H),8.17(d,1H),7.26(s, 1H),7.19(m,1H),7.02(app.t,1H),6.97(app.t,1H),6.86(app.t,1H), 6.58(d,1H),5.97(d,1H),5.93(d,1H),4.81(m,1H),4.25(m,1H),4.14 (m,1H),3.83(br.s,1H),3.79(m,1H),3.28(m,1H),1.85-1.65(m,6H)。

[1363] 化合物I-183

[1364] 按照一般程序B制备标题化合物,除了吡唑烷-1-甲酸叔丁酯(1.1 当量)为胺反应物并且内容物作为THF/DMSO(4:1)中的溶液加热至 70℃持续5天。将反应倾入水中,并且用乙酸乙酯萃取。经Na_2SO_4干燥有机相、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用20%乙酸乙酯 /己烷梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,化合物I-183(53mg,75%产率)。

[1365] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.44(d,1H),8.26(d,1H),7.30(s, 1H),7.18(m,1H),7.01(app.t,1H),6.95(app.t,1H),6.84(app.t,1H), 6.56(d,1H),5.96(s,2H),4.40-3.60(br.m,4H),2.13(app.五重峰,2H), 1.45(s,9H)。

[1366] 化合物I-193

[1367] 在二氯甲烷中在环境温度下搅拌三氟乙酸(20当量)和化合物 I-183的溶液,直到LC/MS指示起始材料完全消耗。将溶液小心倾入饱和碳酸氢钠和二氯甲烷中。分离各层,并且经硫酸钠干燥有机层、过滤并且真空去除溶剂以得到呈白色固体状的化合物I-193(35mg, 85%)。

[1368] ^{1}H-NMR(400MHz,CDCl3)δ8.43(d,1H),8.17(d,1H),7.31(s, 1H),7.18(m,1H),7.01(app.t,1H),6.95(app.t,1H),6.82(app.t,1H), 6.57(d,1H),5.96(s,2H),4.58(br.s,1H),3.87(m,2H),3.19(app.t,2H), 2.19(app.五重峰,2H)。

[1369] 化合物I-213

[1370] 在二甲基甲酰胺中在环境温度下搅拌溴乙酸乙酯(1.0当量)、N,N- 二异丙基乙基胺(1.5当量)以及化合物I-193的溶液,直到LC/MS指示起始材料完全消耗。用水稀释溶液,并且用乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥所合并的有机层,过滤并且真空去除溶剂。通过硅胶色谱法 (50%乙酸乙酯/己烷)纯化得到呈透明油状的化合物I-213(20mg, 59%)。

[1371] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.44(d,1H),8.21(d,1H),7.32(s, 1H),7.17(m,1H),7.01(app.t,1H),6.95(app.t,1H),6.83(app.t,1H), 6.57(d,1H),5.96(s,2H),4.22(q,2H),3.98(app.t,2H),3.70(s,2H), 3.28(app.t,2H),2.25(app.五重峰,2H),1.28(t,3H)。

[1372] 化合物I-216

[1373] 在甲醇中在环境温度下搅拌氢氧化钠(水中的3.0N,8.0当量)和化合物I-213的溶液,直到LC/MS指示起始材料完全消耗。将反应混合物浓缩、用水稀释并且通过添加1N HCl中和至pH 6-7。通过真空过滤收集粗产物,并且通过反相HPLC(于含0.1%三氟乙酸的水中的5-95%乙腈,20分钟梯度)纯化得到呈灰白色固体状的化合物I-216 (13mg,72%)。

[1374] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.09(d,1H),8.29(d,1H),7.53(s, 1H),7.33(m,1H),7.22(m,2H),7.10(app.t,1H),6.84(app.t,1H),5.90 (s,2H),3.84(m,2H),3.57(s,2H),3.12(m,2H),2.17(app.五重峰, 2H)。

[1375] 化合物I-222

[1376] 按照一般程序B,在二噁烷/水(2:1比率)中在100℃下搅拌2-(吡咯烷-2-基)乙酸盐酸盐(2.3当量)、三乙胺(10当量)以及中间体1的溶液,直到LC/MS指示起始材料完全消耗。将溶液用水稀释并且通过添加1N HCl中和至pH 3。通过过滤收集所得固体,并且真空干燥以得到化合物I-222(63mg,94%)。

[1377] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.3(s,1H),9.11(d,1H),8.24(d, 1H),7.48(s,1H),7.33(m,1H),7.21(m,1H),7.11(m,2H),6.90(m,1H), 5.87(s,2H),4.62(m,1H),3.80(m,1H),3.65(m,1H),2.82(m,1H), 2.39(m,1H),2.12-1.90(m,3H),1.84(m,1H)。

[1378] 化合物I-184

[1379] 通过一般程序B,以中间体1为起始材料获得化合物。通过硅胶色谱法(20-50%乙酸乙酯/己烷梯度)纯化得到呈透明油状的化合物 I-184(62mg,81%)。

[1380] ^{1}H-NMR(400MHz,CDCl3)δ8.45(d,1H),8.22(d,1H),7.27(s, 1H),7.19(m,1H),7.02(app.t,1H),6.97(app.t,1H),6.87(app.t,1H), 6.59(d,1H),5.97(d,1H),5.93(d,1H),4.76(br.m,1H),4.34-3.96(br. m,3H),3.96-3.74(br.m,2H),3.50-3.10(br.m,4H),1.49(s,9H)。

[1381] 化合物I-211和化合物I-212

[1382] 在二氯甲烷中在环境温度下搅拌三氟乙酸(20当量)和化合物 I-184的溶液,直到LC/MS指示起始材料完全消耗。将溶液小心倾入饱和碳酸氢钠并且用二氯甲烷萃取。经硫酸钠干燥所合并的有机层,过滤并且真空去除溶剂。通过反相HPLC(于含0.1%三氟乙酸的水中的5-75%乙腈,20分钟梯度)纯化得到两种产物:

[1383] 呈透明油状的化合物I-211(17mg,28%,作为TFA盐)。^{1}H-NMR (400MHz,CD_3OD)δ 8.79(m,1H),8.35(m,1H),7.52(s,1H),7.28(m, 1H),7.10(m,1H),7.04(m,1H),6.90(m,1H),6.85(m,1H),5.97(s,2H), 5.08(m,1H),4.91(m,1H),4.09(m,1H),4.01(m,1H),3.85(app.t,1H), 3.71(app.d,1H),3.52(app.d,1H),3.45(m,1H),3.40(m,1H)。

[1384] 呈透明油状的化合物I-212(19mg,32%)。^{1}H-NMR(400MHz, CD_3OD)δ8.80(s,1H),8.34(d,1H),7.61(d,1H),7.29(m,1H),7.10 (app.t,1H),7.05(app.t,1H),6.94(m,1H),6.91(app.t,1H),6.00(s, 2H),5.12-4.98(m,1H*),4.82(m,1H),4.59-4.32(m,1H*),4.17(m, 1H*),3.93-3.58(m,4H*),3.65-3.33(m,1H*)。对于用*标记的选择质子可见多组旋转异构体峰(各约0.5H)。

[1385] 化合物I-150

[1386] 以3个步骤来制备标题化合物:

[1387] 步骤1:合成5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3- 基)-6-羟基嘧啶-4(3H)-酮(此化合物的制备描述在公布的专利申请 WO2013/101830中)。

[1388] 将1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-甲脒、2-氟丙二酸二乙酯(1当量)以及DBU(1当量)于乙醇中的混合物加热至70℃持续24 h。真空浓缩混合物以得到油状物。通过柱色谱法(甲醇中的0至20%二氯甲烷)纯化油状物,以得到呈白色固体状的5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)-6-羟基嘧啶-4(3H)-酮(145mg, 100%产率)。

[1389] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.81(d,1H),7.42(s,1H), 7.26-7.36(m,1H)7.05-7.18(m,2H),6.97(t,1H),6.92(d,1H),5.97 (s,2H)。

[1390] 步骤2:合成3-(3-(4,6-二氯-5-氟嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-5-基)异噁唑

[1391] 将5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)-6-羟基嘧啶-4(3H)-酮(1当量)与$POCl_3$(40当量)的混合物加热至70℃持续24h。真空浓缩混合物以得到白色固体。将其稀释在乙酸乙酯中并且用水洗涤。干燥有机层、过滤并且蒸发以得到呈白色固体状的3-(3-(4,6-二氯-5-氟嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-5-基)异噁唑(61mg,38%产率)。

[1392] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.40(s,1H)7.37(s,1H)7.10 -7.18(m,1H)6.88-7.00(m,2H)6.76(t,1H)6.53(d,1H)5.96(s,2 H)。

[1393] 步骤3:合成化合物I-150

[1394] 将3-(3-(4,6-二氯-5-氟嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-5-基)异噁唑(1当量)、吗啉[THF中的1M](1当量)以及Hunig碱(1当量)于THF中的混合物在23℃下搅拌24h。将混合物稀释在乙酸乙酯中并且用1N HCl溶液洗涤。将有机层干燥、过滤并且蒸发以得到白色固体。通过柱色谱法(己烷中的0至-100%乙酸乙酯)纯化固体,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-150(32mg,47%产率)。

[1395] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.47(d,1H),7.31-7.34(m,1 H),7.19-7.26(m,1H),7.02-7.09(m,1H),6.99(t,1H),6.84(t,1H), 6.59(d,1H),6.00(s,2H),3.89-3.96(m,4H),3.81-3.89(m,4H)。

[1396] 化合物I-172

[1397] 以两个步骤来制备此化合物。

[1398] 步骤1:合成3-(3-(4-氯-5-氟-6-甲氧基嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-5-基)异噁唑

[1399] 向3-(3-(4,6-二氯-5-氟嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-5-基)异噁唑(1当量)于甲醇中的悬浮液添加甲醇钠[甲醇中的0.5M](1当量)。将混合物在23℃下搅拌4h。用HCl(二噁烷中的4.0M,1当量)处理混合物。真空浓缩混合物。将所得固体溶解在乙酸乙酯中并且用盐水洗涤。干燥有机层、过滤并且蒸发以得到呈白色固体状的3-(3-(4-氯 -5-氟-6-甲氧基嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-5-基)异噁唑(42mg, 85%产率)。

[1400] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.67(d,1H),7.45(s,1H), 7.16-7.21(m,1H),6.97-7.04(m,1H),6.94(t,1H),6.83(d,1H), 6.74(t,1H),5.88(s,2H),4.12(s,3H)。

[1401] 步骤2:合成化合物I-172

[1402] 将3-(3-(4-氯-5-氟-6-甲氧基嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-5- 基)异噁唑(1当量)、三乙胺(2当量)以及吗啉(2当量)于THF中的混合物在100℃下搅拌24h。将混合物稀释在乙酸乙酯中并且用水洗涤。将有机层干燥、过滤并且蒸发以得到油状物。通过柱色谱法(己烷中的0-100%乙酸乙酯)纯化油状物,以得到淡棕色固体。用甲醇清洗固体,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-172(19mg,41%产率)。

[1403] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.08(d,1H),7.56(s,1H), 7.29-7.36(m,1H),7.18-7.26(m,2H),7.09(t,1H),6.72(t,1H),5.92 (s,2H),4.01(s,3H),3.72(s,8H)。

[1404] 化合物I-23

[1405] 将2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4(3H)-酮(此中间体描述在公布的专利申请WO2012/3405A1中) 于三氯氧磷(75当量)中的悬浮液加热至70℃持续1h。在氮气流下去除三氯氧磷并且将所得粗中间体溶解在四氢呋喃中。添加吗啉(30当量),并且在室温下搅拌溶液直到LC/MS指示反应完全。将溶液倾入饱和氯化铵水溶液和二氯甲烷中。分离各层,并且用二氯甲烷萃取水层。将有机物用饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。将残余物悬浮在乙醚中并且然后滤出所得固体,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-23(6.5mg,69%产率)。

[1406] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.77(m,1H),8.66(s,1H),7.57 (s,1H),7.31-7.26(m,1H),7.12-7.02(m,2H),6.94(m,1H),6.84(t,1 H),5.99(s,2H),3.85-3.81(m,8H)。

[1407] 化合物I-24

[1408] 根据针对化合物I-23所述的程序合成标题化合物,除了使用 2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4(3H)-酮(此中间体描述于先前的专利申请公布WO2012/3405A1中)作为起始嘧啶酮。将最终残余物悬浮在乙醚中并且然后滤出所得固体,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-24(42mg,定量产率)。

[1409] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.74(m,1H),8.21(d,1H),7.46(s, 1H),7.27-7.22(m,1H),7.10-6.99(m,2H),6.89(m,1H),6.79(t,1H), 6.70(d,1H),5.95(s,2H),3.77(br s,

8H)。

[1410] 化合物I-28

[1411] 根据针对化合物I-23所述的程序合成标题化合物,除了使用5- 氯-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4(3H)-酮(此中间体描述于公布的专利申请WO2012/3405A1中)作为起始嘧啶酮。将最终残余物悬浮在乙醚中并且然后滤出所得固体,以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-28(7.5mg,32%产率)。

[1412] ^{1}H-NMR(400MHz,CDCl3)δ8.44(m,1H),8.38(s,1H),7.30(s, 1H),7.21-7.15(m,1H),7.03-6.98(s,1H),6.95(t,1H),6.82(t,1H),6.57 (m,1H),5.95(s,2H),3.85-3.81(m,8H)。

[1413] 化合物I-29

[1414] 根据针对化合物I-23所述的程序合成标题化合物,除了使用 2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶 -5-甲腈(此中间体描述于先前的专利申请公布WO2012/3405A1中)作为起始嘧啶酮。将最终残余物悬浮在乙醚中并且然后滤出所得固体,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-29(18mg,84%产率)。

[1415] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.11(m,1H),8.78(s,1H),7.71(s, 1H),7.36-7.31(m,1H),7.27-7.20(m,2H),7.11(t,1H),6.83(t,1H),5.93 (s,2H),4.02-4.00(m,4H),3.76-3.74(m,4H)。

[1416] 化合物I-73

[1417] 以2个步骤来制备标题化合物:

[1418] 步骤1:合成2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)-5-甲氧基嘧啶-4(3H)-酮

[1419] 将1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-甲脒(1当量)、3-(二甲基氨基)-2-甲氧基丙烯酸甲酯(3.1当量)以及1,8-二氮杂二环十一-7- 烯(2当量)的溶液在100℃下搅拌6h。用二氯甲烷和饱和氯化铵溶液稀释反应溶液。分离各层,并且用二氯甲烷萃取水层(2×)。将有机物用饱和氯化钠和盐水洗涤,经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法(二氯甲烷中的0-5%甲醇梯度)纯化粗材料提供呈白色固体状的2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)-5-甲氧基嘧啶-4-醇(49mg,35%产率)。

[1420] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.77(d,1H),7.58(s,1H),7.38(s, 1H),7.29-7.24(m,1H),7.10-7.02(m,2H),6.92-6.85(m,2H),5.96(s, 2H),3.87(s,3H)。

[1421] 步骤2:合成化合物I-73

[1422] 根据针对化合物I-23所述的程序合成标题化合物,除了使用 2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)甲氧基嘧啶-4(3H)-酮作为起始嘧啶酮。将最终残余物悬浮在乙醚中并且然后滤出所得固体,以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-73(50mg,86%产率)。

[1423] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.08(m,1H),8.11(s,1H),7.51 (s,1H),7.35-7.29(m,1H),7.24-7.20(m,2H),7.10(t,1H),6.79(t,1 H),5.89(s,2H),3.88(s,3H),3.75-3.71(m,8H)。

[1424] 化合物I-77

[1425] 按照一般程序B,在四氢呋喃和水(1:1比率)中在100℃下,搅拌哌啶-4-甲酸(3当

量)、三乙胺(10当量)以及中间体1的溶液,直到 LC/MS指示起始材料完全消耗。将溶液用1N盐酸水溶液和乙酸乙酯稀释。分离各层,并且用乙酸乙酯和5:1二氯甲烷/异丙醇萃取水层。将有机物合并、经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。通过反相 HPLC(于含0.1%三氟乙酸的水中的5-75%乙腈,20分钟梯度)纯化得到呈白色固体状的化合物I-77(11mg,44%产率)。

[1426] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.79(m,1H),8.23(d,1H),7.57(m, 1H),7.31-7.26(m,1H),7.12-7.03(m,2H),6.96(m,1H),6.90(t,1H), 5.99(s,2H),4.70(d,2H),3.51-3.45(m,2H),2.79-2.74(m,1H), 2.15-2.11(m,2H),1.90-1.80(m,2H)。

[1427] 化合物I-78

[1428] 按照一般程序B制备标题化合物,除了哌啶-3-甲酸为胺反应物,并且内容物作为THF/水(1:1)中的溶液在90℃下加热1.5h。用1N盐酸溶液和乙酸乙酯稀释溶液。分离各层,并且用乙酸乙酯和5:1二氯甲烷/异丙醇萃取水层。将有机物合并、经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。经由反相HPLC(于含0.1%三氟乙酸的水中的5-75%乙腈,20分钟梯度)纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-78(7mg,28%产率)。

[1429] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.81(m,1H),8.28(d,1H),7.60(m, 1H),7.33-7.27(m,1H),7.13-7.04(m,2H),6.97-6.92(m,2H),6.01(s, 2H),4.52(d,1H),4.31-4.26(m,1H),4.00(dd,1H),3.93-3.84(m,1H), 2.84-2.78(m,1H),2.23-2.12(m,1H),2.04-1.88(m,2H),1.82-1.73(m, 1H)。

[1430] 化合物I-76

[1431] 按照一般程序B制备标题化合物,除了吡咯烷-3-甲酸为胺反应物,并且内容物作为THF/水(1:1)中的溶液在60℃下加热2.5h。用1N 盐酸溶液和乙酸乙酯稀释溶液。分离各层,并且用乙酸乙酯和5:1二氯甲烷/异丙醇萃取水层。将有机物合并、经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。经由反相HPLC(于含0.1%三氟乙酸的水中的5-75%乙腈,20分钟梯度)纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-76(11mg,45%产率)。

[1432] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.83(m,1H),8.29-8.27(m,1H), 7.63(s,1H),7.33-7.29(m,1H),7.13-7.05(m,2H),6.99-6.96(m,2H), 6.03(s,2H),4.23-4.03(m,5H),2.34(br s,2H)。

[1433] 化合物I-92

[1434] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-3- 甲酸为胺反应物,并且内容物作为THF/水(10:1)中的溶液在90℃下加热16h。反应完成后,添加3N盐酸溶液并且真空去除溶剂。将粗残余物溶于水中,并过滤固体并且用水清洗以得到所需化合物,呈棕色固体状的化合物I-92(12mg,47%产率)。

[1435] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)作为>3种非对映异构体存在δ 8.80(m,1H),8.25-8.16(m,1H),7.32-7.28(m,2H),7.12-7.03(m,2H), 6.97-6.83(m,2H),6.00-5.96(m,2H),4.51-4.36(m,1H),2.99-2.90(m, 1H),2.25(d,1H),1.94-1.57(m,6H)。

[1436] 化合物I-100

[1437] 将氢化钠(1.0当量)和1H-吡咯-2-甲酸乙酯(1当量)溶于四氢呋喃中。搅拌15分钟后,在室温下,将0.5当量吡咯烷阴离子添加至中间体1(1.0当量)于四氢呋喃中的溶液。5分钟后,再添加0.5当量阴离子。将溶液在室温下搅拌45分钟,在45℃下搅拌2小时,并且然后

在65℃下搅拌15小时。再添加1当量吡咯阴离子，并且在65℃下 1.5小时后，用饱和氯化铵水溶液和二氯甲烷稀释溶液。分离各层，并且用二氯甲烷萃取水层。将有机物经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。通过硅胶色谱法(已烷中的0-50％乙酸乙酯)纯化得到呈白色固体状的化合物I-100(16mg，42％产率)。

[1438] ^{1}H-NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ8.71(m，1H)，8.45(m，1H)，7.40(s， 1H)，7.33-7.32(m，1H)，7.22-7.14(m，2H)，7.04-6.95(m，2H)，6.84(t， 1H)，6.57(m，1H)，6.43-6.41(m，1H)，6.00(s，2H)，4.23(q，2H)，1.25(t， 3H)。

[1439] 化合物I-104

[1440] 用氢氧化锂水合物(1.5当量)处理化合物I-100(1当量)于四氢呋喃、甲醇以及水(3:1:1比率)中的溶液。将溶液在室温下搅拌45分钟，并且在45℃下搅拌3小时。用乙酸乙酯、1N氢氧化钠水溶液和水稀释溶液。分离各层，并且用1N盐酸水溶液将水层酸化至约pH 1。将所酸化的水层用乙酸乙酯萃取，经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。通过反相HPLC(于含0.1％三氟乙酸的水中的5-75％乙腈，20分钟梯度)纯化得到呈白色固体状的化合物I-104(1mg，6％产率)。

[1441] ^{1}H-NMR(400MHz，CD_3OD)δ8.83(m，1H)，8.77(m，1H)，7.59(s， 1H)，7.47(m，1H)，7.31-7.25(m，1H)，7.16-7.03(m，3H)，6.94(m，1H)， 6.87(t，1H)，6.48-6.46(m，1H)，6.00(s，2H)。

[1442] 化合物I-119

[1443] 按照一般程序B制备标题化合物，除了1，2，3，4-四氢异喹啉-3-甲酸(作为HCl盐)为胺反应物并且反应作为THF/水(10:1)中的溶液加热 16h。真空去除溶剂并且将残余物溶于水中。滤出固体，并且通过反相HPLC(于含0.1％三氟乙酸的水中的5-75％乙腈，20分钟梯度)纯化滤液以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-119(20mg，48％产率)。

[1444] 1H-NMR(400MHz，CD_3OD)δ8.80(m，1H)，8.33(d，1H)，7.55(br s，1H)，7.30-7.27(m，5H)，7.12-7.03(m，2H)，6.93(s，1H)，6.89(t，1H)， 5.99(s，2H)，5.58(br s，1H)，5.21(d，1H)，5.10(d，1H)，3.42-3.40(m， 2H)。

[1445] 化合物I-140

[1446] 此化合物根据一般程序B利用1，2，3，4-四氢喹啉-2-甲酸和10:1比率的四氢呋喃:水作为溶剂进行合成。起始材料消耗后，真空去除溶剂并且通过反相HPLC(于含0.1％TFA的水中的5-75％乙腈，20分钟梯度)纯化所得残余物，以得到呈橙色固体状的化合物I-140(9mg， 22％产率)。

[1447] ^{1}H-NMR(400MHz，CD_3OD)δ8.79(m，1H)，8.35(d，1H)，7.47(s， 1H)，7.30-7.19(m，3H)，7.16-7.02(m，4H)，6.90-6.85(m，2H)，5.97(s， 2H)，5.04(t，1H)，2.85-2.81(m，1H)，2.75-2.69(m，2H)，1.88-1.80(m， 1H)。

[1448] 化合物I-120

[1449] 按照一般程序B制备标题化合物，除了(S)-1，2，3，4-四氢异喹啉-1- 甲酸为胺反应物，并且反应作为THF/水(10:1)中的溶液加热至80℃持续2h。起始材料消耗后，真空去除溶剂并且将所得残余物溶于甲醇中，滤出固体，并且通过反相HPLC(于含0.1％TFA的水中的5-75％乙腈，20分钟梯度)纯化滤液，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-120(27mg，65％产率)。

[1450] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.80(m,1H),8.34(d,1H), 7.67-7.64(m,1H),7.55(s,1H),7.34-7.26(m,4H),7.12-7.03(m,2H), 6.91(t,1H),6.87(s,1H),6.02(s,1H),5.98(s,2H),4.45-3.37(m,1H), 4.13-4.04(m,1H),3.26-3.20(m,1H),3.05(dt,1H)。

[1451] 化合物I-121

[1452] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(R)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1- 甲酸为胺反应物,并且反应作为THF/水(10:1)中的溶液加热至80℃持续2h。起始材料消耗后,真空去除溶剂并且将所得残余物溶于甲醇中,滤出固体,并且通过反相HPLC(于含0.1%TFA的水中的5-75%乙腈,20分钟梯度)纯化滤液,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-121(17mg,62%产率)。

[1453] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.80(m,1H),8.34(d,1H), 7.67-7.64(m,1H),7.55(s,1H),7.34-7.26(m,4H),7.12-7.03(m,2H), 6.91(t,1H),6.87(s,1H),6.02(s,1H),5.98(s,2H),4.45-3.37(m,1H), 4.13-4.04(m,1H),3.26-3.20(m,1H),3.05(dt,1H)。

[1454] 化合物I-123

[1455] 按照一般程序B制备标题化合物,除了哌啶-4-甲腈为胺反应物并且反应作为THF/水(10:1)中的溶液加热至80℃持续2h。起始材料消耗之后,用二氯甲烷稀释反应溶液并且经硫酸镁干燥溶剂。过滤并真空去除溶剂之后,通过硅胶色谱法(己烷中的0-70%乙酸乙酯)纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-123(28mg, 94%产率)。

[1456] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.75(m,1H),8.16(d,1H),7.42(s, 1H),7.29-7.24(m,1H),7.11-7.06(m,1H),7.02(t,1H),6.90(m,1H), 6.80(t,1H),5.95(s,2H),4.24-4.18(m,2H),3.76-3.70(m,2H),3.13(tt, 1H),2.08(ddd,2H),1.96-1.87(m,2H)。

[1457] 化合物I-141

[1458] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-氨基乙腈(作为HCl 盐)为胺反应物并且反应作为THF/水(10:1)中的溶液加热至90℃。搅拌15h后,再添加2当量2-氨基乙腈(作为HCl盐)并且将溶液再搅拌24h,此时用水和乙酸乙酯稀释溶液。分离各层,并且用水洗涤有机层。将有机物经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。添加甲醇,并且滤出所得所需的固体产物。甲醇滤液含有溶解的产物并且将其通过反相HPLC(于含0.1%三氟乙酸的水中的5-75%乙腈,20分钟梯度) 纯化,以得到额外产物,将其与所过滤的固体合并以得到所需化合物,呈棕褐色固体状的化合物I-141(11mg,35%产率)。

[1459] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.11(m,1H),8.43(t,1H),8.36(d, 1H),7.61(s,1H),7.36-7.30(m,1H),7.25-7.20(m,2H),7.11(t,1H), 6.86(t,1H),5.90(s,2H),4.55(d,2H)。

[1460] 化合物I-145

[1461] 将叠氮化钠(1当量)、氯化铵(1当量)以及化合物I-141(1当量) 于N,N-二甲基甲酰胺中的悬浮液加热至80℃持续1小时,并且然后加热至110℃持续16小时。添加额外的氯化铵和叠氮化钠,并且20 小时后,用甲醇和水稀释溶液。通过反相HPLC(于含0.1%三氟乙酸的水中的5-75%乙腈,20分钟梯度)纯化得到呈黄色固体状的化合物 I-145(6mg,43%)。

[1462] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.10(m,1H),8.37(d,1H),7.59 (s,1H),7.35-7.30(m,1H),7.25-7.20(m,2H),7.10(t,1H),6.81(t,1H), 5.90(s,2H),3.93-3.91(m,4H),3.28-3.26(m,4H),2.91(br s,2H)。

[1463] 化合物I-139

[1464] 向2-甲基丙-2-醇(165当量)于二氯甲烷中的0℃溶液添加氯磺酰异氰酸酯(150当量)。将溶液在0℃下维持20分钟,并且然后将3当量所得磺酰氯添加至化合物I-4(1当量)和三乙胺(3当量)在二氯甲烷中的室温溶液。将溶液在室温下维持30分钟,此时用饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯稀释溶液。分离各层,并且用乙酸乙酯萃取水层。将有机物合并、经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。通过硅胶色谱法(乙酸乙酯中的己烷)进行纯化得到呈棕褐色固体状的化合物 I-139(8mg,定量产率)。

[1465] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.76(m,1H),8.21(d,1H),7.46(s, 1H),7.29-7.24(m,1H),7.12-7.07(m,1H),7.02(t,1H),6.91(m,1H), 6.80(t,1H),5.96(s,2H),4.02-3.99(m,4H),3.49-3.47(m,2H), 1.46-1.43(m,9H)。

[1466] 化合物I-125

[1467] 向化合物I-4(1当量)于二氯甲烷中的溶液添加三乙胺(2当量),之后添加甲磺酰氯(1.5当量)。将溶液在室温下搅拌15分钟,并且然后用水和乙酸乙酯稀释。分离各层,并且用水洗涤有机层。经硫酸镁干燥有机物、过滤并且真空去除溶剂以得到呈棕褐色固体状的化合物 I-125(8.5mg,定量产率)。

[1468] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.06(m,1H),8.34(d,1H),7.56 (s,1H),7.32-7.27(m,1H),7.22-7.17(m,2H),7.07(t,1H),6.78(t,1H), 5.87(s,2H),3.90-3.88(m,4H),3.25-3.22(m,4H),2.88(s,3H)。

[1469] 化合物I-146

[1470] 按照一般程序B制备标题化合物,(1H-四唑-5-基)甲胺(作为HCl 盐)为胺反应物,并且反应作为二噁烷/水(3:1)中的溶液加热至90℃持续3h。处理后,用水洗涤有机物,经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-146(21mg,60%产率)。

[1471] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.81(m,1H),8.34(d,1H),7.45(s, 1H),7.32-7.26(m,1H),7.12-7.03(m,2H),6.94-6.90(m,2H),6.00(s, 2H),5.23(s,2H)。

[1472] 化合物I-147

[1473] 将化合物I-139(1当量)于二氯甲烷和三氟乙酸(200当量)中的溶液在23℃下搅拌2h,此时真空去除溶剂并且将残余物溶于甲醇中。滤出固体产物。通过反相HPLC(于含0.1%三氟乙酸的水中的5-75%乙腈,20分钟梯度)对滤液的纯化和与先前过滤的产物的合并得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-147(2.4mg,41%产率)。

[1474] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.10(m,1H),8.37(d,1H),7.59 (s,1H),7.36-7.30(m,1H),7.24-7.20(m,2H),7.10(t,1H),6.88(s,2H), 6.81(t,1H),5.90(s,2H),3.91-3.89(m,4H),3.11-3.09(m,4H)。

[1475] 化合物I-149

[1476] 按照一般程序B制备标题化合物,异吲哚啉-1-甲酸为胺反应物,并且反应作为THF/水(10:1)中的溶液加热至80℃持续1.5h。LC/MS 指示完成后,在氮气流下去除溶剂,并且将所得固体溶于甲醇和水(5:1) 中。滤出所得固体,并且通过反相HPLC(于含0.1%三氟乙酸的水中的5-75%乙腈,20分钟梯度)纯化滤液以得到所需化合物,呈棕褐色固体状的化合物I-149(14.5mg,54%产率)。

[1477] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.13(br s,1H),8.39(br s,1H), 7.51(br s,2H),

7.45-7.39(m,2H),7.36-7.31(m,1H),7.27-7.21(m,1H), 7.14-7.05(m,2H),6.96-6.75(m,2H),6.03-5.82(m,3H),5.23-5.07(m, 2H)。

[1478] 化合物I-158

[1479] 向化合物I-139(1当量)于甲醇中的溶液添加(重氮甲基)三甲基硅烷(约15当量),直到黄色持续存在。在氮气流下去除溶剂,以得到中间体,其不加以分离。添加二氯甲烷和三氟乙酸(200当量),并且在室温下搅拌2小时后,在氮气流下去除溶剂。通过硅胶色谱法(二氯甲烷中的0-5%甲醇)纯化得到呈白色固体状的化合物I-158(2.1 mg,31%产率)。

[1480] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.74(m,1H),8.19(d,1H),7.44(s, 1H),7.28-7.22(m,1H),7.10-7.05(m,1H),7.01(t,1H),6.90(m,1H), 6.78(t,1H),5.94(s,2H),4.01-3.98(m,4H),2.66(s,3H)。

[1481] 化合物I-177

[1482] 向化合物I-147(1当量)和吡啶(100当量)于二氯甲烷中的0℃溶液添加乙酰氯(5当量)。5分钟后,使溶液升温至室温并且在所述温度下维持1小时。添加额外的乙酰氯(5当量),并且在室温下搅拌2.5 小时。然后,将溶液倾入饱和氯化铵水溶液和二氯甲烷中。分离各层,并且用二氯甲烷萃取水层。将有机物经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。通过反相HPLC(于含0.1%三氟乙酸的水中的5-75%乙腈, 20分钟梯度)纯化得到呈黄色固体状的化合物I-177(7.9mg,29%产率)。

[1483] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.83(m,1H),8.36(d,1H),7.67(s, 1H),7.33-7.28(m,1H),7.13-7.04(m,2H),6.97-6.92(m,2H),6.02(s, 2H),4.22-4.20(m,4H),3.60-3.58(m,4H),2.03(s,3H)。

[1484] 化合物I-175

[1485] 按照一般程序B制备标题化合物,4-(甲基磺酰基)哌啶为胺反应物,并且反应作为THF中的溶液加热至80℃持续1.5h。LC/MS指示完成后,用乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液稀释溶液。分离各层,并且用额外的氯化铵溶液洗涤有机层,经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂以得到所需化合物,呈黄色固体状的化合物I-175(25mg,93%产率)。

[1486] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.44(m,1H),8.21(d,1H),7.26(s, 1H),7.20-7.15(m,1H),7.03-6.96(m,1H),6.95(t,1H),6.82(t,1H),6.57 (m,1H),5.95(s,2H),4.83(d,2H),3.18-3.05(m,3H),3.07(s,3H),2.26 (d,2H),1.93(qd,2H)。

[1487] 化合物I-192

[1488] 按照一般程序B制备标题化合物,N-甲基-1-(1H-四唑-5-基)甲胺 (作为HCl盐)为胺反应物,并且反应作为二噁烷/水(3:1)中的溶液加热至90℃持续1.5h。如通过LC/MS所判断,反应完成后,用1N盐酸溶液和乙酸乙酯稀释溶液。分离各层,并且用二氯甲烷萃取水层。用水洗涤有机物,经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-192(30mg,83%)。

[1489] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.11(m,1H),8.34(d,1H),7.44 (s,1H),7.35-7.30(m,1H),7.23-7.17(m,2H),7.10(t,1H),6.84(t,1H), 5.88(s,2H),5.21(s,2H),3.35(m,3H)。

[1490] 化合物I-201

[1491] 按照一般程序B制备标题化合物,2-((环丙基甲基)氨基)乙酸乙酯为胺反应物,并且反应作为二噁烷中的溶液加热至90℃持续16h。经由硅胶色谱法(己烷中的0-70%乙酸乙

酯)纯化粗材料,以得到所需化合物,呈透明油状的化合物I-201(32mg,81%产率)。

[1492] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.43(m,1H),8.17(d,1H),7.21(s, 1H),7.19-7.13(m,1H),7.01-6.92(m,2H),6.81(t,1H),6.54(m,1H), 5.92(s,2H),4.37(s,2H),4.17(q,2H),3.63(d,2H),1.21(t,3H), 1.15-1.09(m,1H),0.59-0.54(m,2H),0.31-0.26(m,2H)。

[1493] 化合物I-203

[1494] 用氢氧化锂单水合物(1.5当量)处理化合物I-201(1当量)于四氢呋喃、乙醇以及水(比率3:1:1)中的溶液并且在室温下搅拌4小时,此时用水和二氯甲烷稀释溶液。分离各层,并且将水层酸化至约pH 1。用二氯甲烷萃取所酸化的水层,经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂以得到呈白色固体状的化合物I-203(18.5mg,65%产率)。

[1495] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.76(d,1H),8.15(d,1H),7.36(s, 1H),7.29-7.24(m,1H),7.10-7.01(m,2H),6.86-6.82(m,2H),5.94(s, 2H),4.47(s,2H),3.96(d,2H),1.22-1.15(m,1H),0.59-0.55(m,2H), 0.38-0.34(m,2H)。

[1496] 化合物I-204

[1497] 按照一般程序B制备标题化合物,2-(异丙基氨基)乙酸为胺反应物,并且反应作为二噁烷/水(3:1)中的溶液加热至100℃持续16h。经由硅胶色谱法(二氯甲烷中的0-10%甲醇)纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-204(8mg,33%产率)。

[1498] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.40(br s,1H),8.11(br s,1H),7.22 (s,1H),7.20-7.15(m,1H),7.20-6.92(m,2H),6.83(br s,1H),6.60(br s, 1H),5.91(br s,2H),4.75(br s,1H),4.14(br s,2H),1.29(d,6H)。

[1499] 化合物I-205

[1500] 按照一般程序B制备标题化合物,2-(异丁基氨基)乙酸乙酯为胺反应物,并且反应作为二噁烷中的溶液加热至90℃持续44h。如通过LC/MS所判断,反应完成后,用水和二氯甲烷稀释溶液。分离各层,并且用二氯甲烷萃取水层。将有机物经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法(己烷中的0-50%乙酸乙酯)纯化粗材料,以得到所需化合物,呈黄色固体状的化合物I-205(19mg,57%产率)。

[1501] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.43(m,1H),8.16(d,1H),7.20-7.14 (m,2H),7.02-6.98(m,1H),6.94(t,1H),6.81(t,1H),6.54(m,1H),6.54 (m,1H),5.93(s,2H),4.26(s,2H),4.16(q,2H),3.54(d,2H),2.09-2.03 (m,1H),1.19(t,3H),0.97(d,6H)。

[1502] 化合物I-209

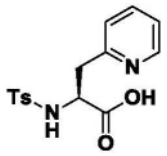
[1503] 用氢氧化锂单水合物(2当量)处理化合物I-205(1当量)于四氢呋喃、乙醇以及水(比率3:1:1)中的溶液并且在室温下搅拌,直到如通过 LC/MS所判断,起始材料完全消耗。用水和乙醚稀释溶液。分离各层,并且将水层酸化至约pH 1。用乙酸乙酯萃取所酸化的水层,经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂以得到呈白色固体状的化合物 I-209(13mg,86%产率)。

[1504] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.76(m,1H),8.15(d,1H),7.36(s, 1H),7.29-7.24(m,1H),7.10-7.01(m,2H),6.86-6.82(m,2H),5.92(s, 2H),4.38(s,2H),3.61(d,2H),2.15-2.08(m,1H),1.00(d,6H)。

[1505] 化合物I-257

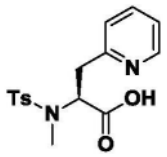
[1506] 以4个步骤来制备标题化合物:

[1507] 步骤1:合成(S)-2-(4-甲基苯基磺酰氨基)-3-(吡啶-2-基)丙酸

[1508] 

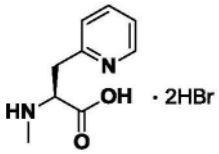
[1509] 用氢氧化钠(1N溶液,3当量)处理(S)-2-氨基-3-(吡啶-2-基)丙酸、对甲苯磺酰氯(1.2当量)于水中的悬浮液。将反应在90℃下搅拌18h。将所得混合物冷却至室温并且用1N HCl溶液中和至pH 6。将氯化钠以使溶液饱和,然后用二氯甲烷/异丙醇(4:1v/v)萃取溶液。经硫酸钠干燥所合并的有机相、过滤并且真空去除溶剂以得到呈灰白色固体状的(S)-2-(4-甲基苯基磺酰氨基)-3-(吡啶-2-基)丙酸(35%产率)。

[1510] 步骤2:合成(S)-2-(N,4-二甲基苯基磺酰氨基)-3-(吡啶-2-基)丙酸

[1511] 

[1512] 将(S)-2-(4-甲基苯基磺酰氨基)-3-(吡啶-2-基)丙酸和甲基碘(3.2当量)于1N氢氧化钠水溶液(4.0当量)中的悬浮液在100℃下加热6h。将所得混合物冷却至室温、用1N HCl溶液中和至pH 6,并且用二氯甲烷/异丙醇(4:1v/v)萃取。经硫酸钠干燥所合并的有机相,过滤并且真空去除溶剂。通过硅胶色谱法(二氯甲烷中的20-50%乙腈/甲醇(7:1) 梯度)纯化得到呈黄色泡沫固体状的(S)-2-(N,4-二甲基苯基磺酰氨基)-3-(吡啶-2-基)丙酸(39%产率)。

[1513] 步骤3:合成(S)-2-(甲基氨基)-3-(吡啶-2-基)丙酸(作为HBr盐)

[1514] 

[1515] 向(S)-2-(N,4-二甲基苯基磺酰氨基)-3-(吡啶-2-基)丙酸添加HBr (冰乙酸中的33wt%,25当量)。将反应在85℃下搅拌6h并且然后在60℃下搅拌3天。添加额外量的HBr溶液(3.3当量)并且将所得混合物在85℃下搅拌6h。冷却反应至室温、用水稀释并且用乙醚洗涤。真空浓缩水相,以得到呈浓稠红色油状物的粗(S)-2-(甲基氨基)-3-(吡啶-2-基)丙酸二氢化物(>99%产率),其在没有进一步操作情况下用于下一步骤。

[1516] 步骤4:合成化合物I-257

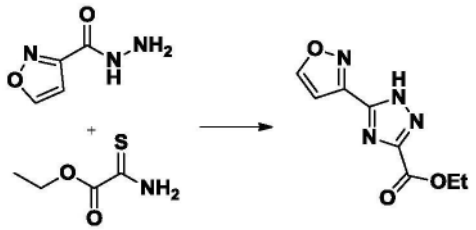
[1517] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(S)-2-(甲基氨基)-3-(吡啶 -2-基)丙酸(作为HBr盐)为胺反应物,使用1.1当量中间体1,并且内容物加热至100℃。经由反相HPLC(于含0.1%三氟乙酸的水中的 20-75%乙腈,20分钟梯度)纯化粗材料,以得到所需化合物,呈棕褐色固体状的化合物I-257(123mg,73%产率)。

[1518] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)d 8.81(d,1H),8.49(d,1H),8.24(d, 1H),8.13(app.t,1H),7.88(d,1H),7.58(app.t,1H),7.42(s,1H), 7.29(app.q,1H),7.11(m,1H),7.06(app.t,1H),6.90(d,1H),6.89(m, 1H),6.01(d,1H),5.97(d,1H),5.65(br.m,1H),3.88(dd,1H),3.67 (dd,1H),3.35(d,3H)。

[1519] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.81(d,1H),8.49(d,1H),8.24(d, 1H),8.13(app.t,1H),7.88(d,1H),7.58(app.t,1H),7.42(s,1H),7.29 (app.q,1H),7.11(m,1H),7.06(app.t,1H),6.90(d,1H),6.89(m,1H), 6.01(d,1H),5.97(d,1H),5.65(br.m,1H),3.88(dd,1H),3.67(dd,1H), 3.35(d,3H)。

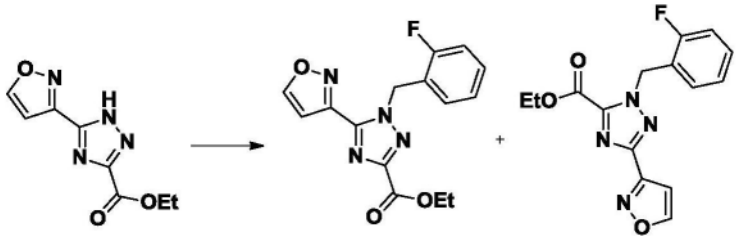
[1520] 化合物I-200

[1521] 以8个步骤来合成标题化合物：

[1522] 

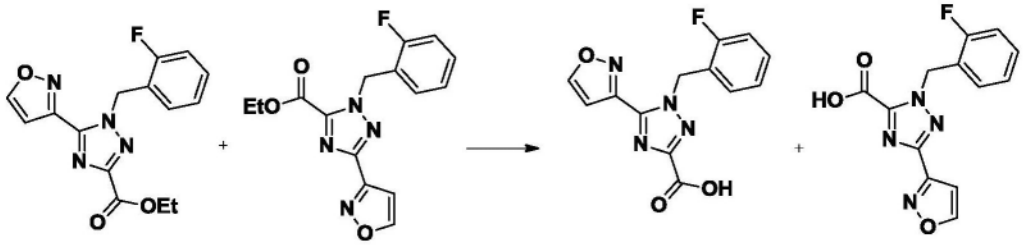
[1523] 步骤1:合成3-(异噁唑-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸乙酯

[1524] 将异噁唑-3-碳酰肼(1当量)、2-氨基-2-硫代乙酸乙酯(1当量)以及氯化铵(10当量)在密封小瓶中的于无水乙醇中的悬浮液在110℃下加热7天。真空浓缩粗混合物。添加水,并且用乙酸乙酯萃取水层。经硫酸钠干燥所合并的有机相,过滤并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法(于二氯甲烷中的10-20％乙腈/甲醇(7:1)梯度)纯化得到呈橙色固体状的3-(异噁唑-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸乙酯(24％产率)。

[1525] 

[1526] 步骤2:合成1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯和1-(2-氟苄基)-3-(异噁唑-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸乙酯

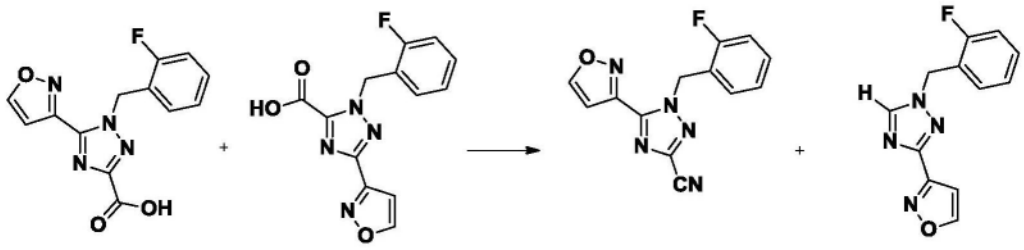
[1527] 向DMF中的3-(异噁唑-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸乙酯添加氢化钠(矿物油中的60wt％,1.2当量)。10min后,添加2-氟苄基溴(1.2 当量)并且将反应搅拌2h。添加水并且用乙酸乙酯萃取所得混合物。用水和盐水洗涤所合并的有机相,过滤并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法(10-40％乙酸乙酯/己烷梯度)纯化得到1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑 -3-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯和1-(2-氟苄基)-3-(异噁唑-3- 基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸乙酯(63％产率,42:58比率)。

[1528] 

[1529] 步骤3:合成1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸和1-(2-氟苄基)-3-(异噁唑-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸

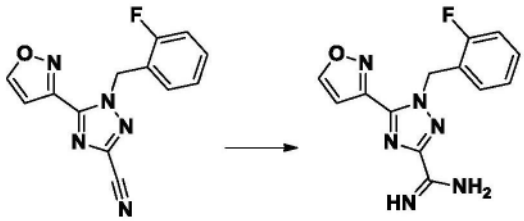
[1530] 向1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯和 1-(2-氟苄

基)-3-(异噁唑-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸乙酯于四氢呋喃/ 甲醇/水(3:1:1比率)中的溶液添加氢氧化锂水合物(1.5当量)。1h后,添加水和1N HCl溶液(50:8比率)并且用乙酸乙酯萃取所得混合物。注意:产物不是完全可溶的,并且通过真空过滤来收集。用二氯甲烷/异丙醇(4:1v/v)萃取水层。真空浓缩所合并的有机相并且用乙醚研磨以得到额外的产物。将所合并的固体(88%,区域异构体的混合物)在没有进一步操作情况下用于下一步骤。

[1531] 

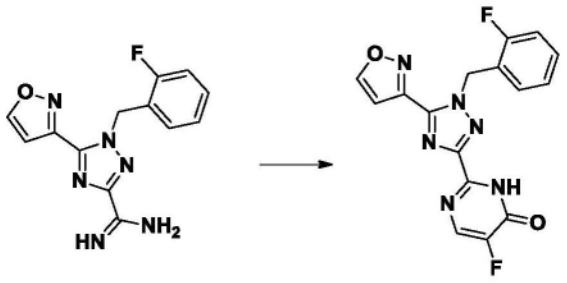
[1532] 步骤4:合成1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲腈

[1533] 向1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸和1-(2-氟苄基)-3-(异噁唑-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸、2-甲基丙-2-胺(2当量) 以及三乙胺(2当量)于乙酸乙酯中的悬浮液添加正丙基膦酸酐(T3P,乙酸乙酯中50wt%溶液,3当量)。将所得黄色溶液在65℃下加热2.5 h。真空去除溶剂。添加三氯氧磷(18当量),并且将所得混合物在70℃下搅拌50min。通过小心倾入水和冰的混合物中淬灭反应,通过添加饱和碳酸氢钠溶液中和至pH 7并且用二氯甲烷萃取。经硫酸钠干燥所合并的有机相,过滤并且真空去除溶剂。通过硅胶色谱法(10-60%乙酸乙酯/己烷梯度)纯化得到1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-1,2,4- 三唑-3-甲腈(39%产率)。注意:将一种区域异构体脱羧基化以形成 3-(1-(2-氟苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)异噁唑。结构分配与对于nOe所观察相一致。在皂化步骤(步骤3)中可发生此副反应。

[1534] 

[1535] 步骤5:合成1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲脒

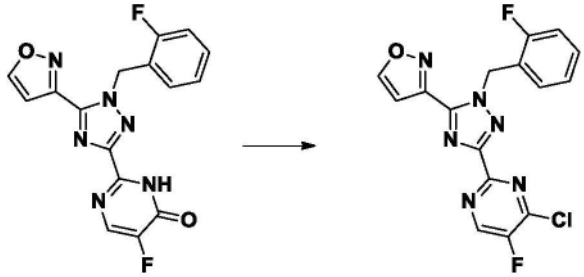
[1536] 用甲醇钠(甲醇中的25wt%溶液,5当量)处理1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲腈于甲醇中的溶液并且搅拌1h。添加氯化铵(10当量)。18h后,真空浓缩反应混合物,并且分配在半饱和的碳酸氢钠/1N氢氧化钠溶液(10:1比率)与乙酸乙酯之间。经硫酸钠干燥有机相、过滤并且真空去除溶剂以得到1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲脒(>99%产率),其在没有进一步纯化情况下使用。

[1537] 

[1538] 步骤6:合成5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-1,2,4-三唑 -3-基)嘧啶-4(3H)-酮

[1539] 用(Z)-3-乙氧基-2-氟-3-氧代丙-1-烯-1-醇钠(3.0当量)处理1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲脒的悬浮液,并且在90℃下加热1h。冷却至环境温度后,通过添加HCl(于乙醇中的1.25M溶液)中和反应混合物。将所得浅黄色悬浮液搅拌5min并且然后真空浓缩。将残余物分配在二氯甲烷与水之间并且用二氯甲烷反萃取水层。经硫酸钠干燥所合并的有机相,过滤并且真空去除溶剂。通过硅胶色谱法(二氯甲烷中的5-20%乙腈/甲醇(7:1)梯度)纯化得到呈浅黄色固体状的5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-嘧啶-4(3H)-酮(61mg,74%产率)。

[1540] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.95(d,1H),8.09(d,1H),7.35(app. q,1H),7.23(app.t,1H),7.17(d,1H),7.15(m,2H),6.07(s,2H)。

[1541] 

[1542] 步骤7:合成3-(3-(4-氯-5-氟嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1H-1,2,4- 三唑-5-基)异噁唑

[1543] 将5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)嘧啶 -4(3H)-酮于三氯氧磷(77当量)中的悬浮液加热至65℃持续2h。将反应混合物小心倾入冰中并且搅拌20min。通过添加饱和碳酸氢钠将所得混合物碱化至pH 8并且用二氯甲烷萃取。将所合并的有机层经硫酸钠干燥、过滤、并且真空去除溶剂以得到呈灰白色固体状的3-(3-(4- 氯-5-氟嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)异噁唑(>99%产率)。

[1544] 步骤8:合成化合物I-200

[1545] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(S)-3-甲基-2-(甲基氨基) 丁酸为胺反应物,使用3-(3-(4-氯-5-氟嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)异噁唑替代中间体1,并且内容物加热至 100℃。经由硅胶色谱法(二氯甲烷中的20-50%(乙腈/甲醇=7:1)梯度) 纯化粗材料得到不纯产物。再通过反相HPLC(于含0.1%三氟乙酸的水中的5-95%乙腈,20分钟梯度)纯化样品,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-200(23mg,66%,经两个步骤)。

[1546] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.56(d,1H),8.34(d,1H),7.27(app. q,1H),7.21(app.t,1H),7.15(d,1H),7.06(m,2H),6.09(d,1H),6.02 (d,1H),4.27(d,1H),3.07(d,3H),2.55(m,1H),1.10(d,3H),0.95(d, 3H)。

[1547] 化合物I-249

[1548] 按照一般程序B制备标题化合物,除了4-甲基哌啶-4-甲酸(作为 HCl盐)为胺反应物,使用3-(3-(4-氯-5-氟嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)异噁唑(合成描述在针对化合物I-200的程序中)替代中间体1,并且内容物加热至100℃持续19h。冷却反应并且用水稀释,并且用1N HCl水溶液中和。经由真空过滤收集所得固体,用水洗涤,并且

真空干燥以得到所需化合物，呈灰白色固体状的化合物I-249(29mg，85％产率)。

[1549] ^{1}H-NMR(400MHz,CDCl3)δ8.54(d,1H),8.22(d,1H),7.24(m, 1H),7.17(d,1H),7.07-7.00(m,3H),6.08(s,2H),4.41(br.d,2H),3.38 (app.t,2H),2.28(br.d,2H),1.59(m,2H),1.31(s,3H)。

[1550] 化合物I-1

[1551] 按照一般程序B制备标题化合物，除了吡咯烷酮(7当量)为胺反应物，不使用三乙胺，并且内容物作为THF中的溶液加热至40℃持续10min，然后在23℃下加热18h。冷却反应并且用乙酸乙酯稀释，并用水和盐水洗涤。真空去除溶剂以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-1(23mg，76％产率)。

[1552] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.08(d,1H),8.20(d,1H), 7.52(s,1H),7.30-7.40(m,1H),7.18-7.28(m,2H),7.10(t,1H), 6.82(t,1H),5.89(s,2H),3.65-3.70(m,4H),1.92(d,4H)。

[1553] 化合物I-2

[1554] 按照一般程序B制备标题化合物，除了哌啶(7当量)为胺反应物，不使用三乙胺，并且内容物作为THF中的溶液加热至40℃持续10 min，然后在23℃下加热18h。冷却反应并且用乙酸乙酯稀释，并用水和盐水洗涤。真空去除溶剂以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-2(25mg，80％产率)。

[1555] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.09(s,1H),8.26(d,1H), 7.54(s,1H),7.32(s,2H),7.20-7.27(m,2H),7.10(t,1H),6.81(t,1 H),5.90(s,2H),3.74-3.80(m,4H),1.58-1.62(m,6H)。

[1556] 化合物I-3

[1557] 按照一般程序B制备标题化合物，除了吗啉(7当量)为胺反应物，不使用三乙胺，并且内容物作为THF中的溶液加热至40℃持续10 min，然后在23℃下加热18h。冷却反应并且用乙酸乙酯稀释，并用水和盐水洗涤。真空去除溶剂以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-3(24mg，76％产率)。

[1558] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.08(s,1H),8.33(d,1H), 7.57(s,1H),7.32(d,2H),7.20-7.27(m,2H),7.10(t,2H),6.81(t,1 H),5.90(s,2H),3.79(d,4H),3.74(d,4H)。

[1559] 化合物I-4

[1560] 按照一般程序B制备标题化合物，除了哌嗪(7当量)为胺反应物，不使用三乙胺，并且内容物作为THF中的溶液加热至40℃持续10 min，然后在23℃下加热18h。冷却反应并且用乙酸乙酯稀释，并用水和盐水洗涤。真空去除溶剂以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-4(20mg，64％产率)。

[1561] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.09(s,1H),8.33(d,1H), 7.56(s,1H),7.32(s,1H),7.20-7.28(m,2H),7.10(t,1H),6.81(t,1 H),5.90(s,2H),3.78-3.84(m,4H),2.90-3.00(m,3H)。

[1562] 化合物I-5

[1563] 按照一般程序B制备标题化合物，除了N-甲基哌嗪(7当量)为胺反应物，不使用三乙胺，并且内容物作为THF中的溶液加热至40℃持续10min，然后在23℃下加热18h。冷却反应并且用乙酸乙酯稀释，并用水和盐水洗涤。真空去除溶剂以得到所需化合物，呈固体状的

化合物I-5(23mg,71％产率)。

[1564] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.09(s,1H),8.31(d,1H), 7.56(s,1H),7.32(s,1H),7.18-7.27(m,2H),7.10(t,1H),6.80(s,1 H),5.90(s,2H),3.74-3.81(m,4H),3.25-3.35(s,3H),2.20-2.30(m, 4H)。

[1565] 化合物I-6

[1566] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-吗啉代乙胺(7当量)为胺反应物,不使用三乙胺,并且内容物作为THF中的溶液加热至40℃持续10min,然后在23℃下加热18h。冷却反应并且用乙酸乙酯稀释,并用水和盐水洗涤。真空去除溶剂以得到所需化合物,呈胶状的化合物I-6(25mg,72％产率)。

[1567] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.09(d,1H),8.17(d,1H), 7.59(s,1H),7.48(s,1H),7.28-7.38(m,1H),7.17-7.26(m,2H), 7.10(t,1H),6.86(t,1H),5.88(s,2H),3.56-3.62(m,4H),3.48(t,4 H),2.44(m,2H),2.29-2.40(m,2H)。

[1568] 化合物I-7

[1569] 按照一般程序B制备标题化合物,除了N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺(7当量)为胺反应物,不使用三乙胺,并且内容物作为THF中的溶液加热至40℃持续10min,然后在23℃下加热18h。冷却反应并且用乙酸乙酯稀释,并用水和盐水洗涤。真空去除溶剂以得到所需化合物,呈胶状的化合物I-7(24mg,76％产率)。

[1570] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.09(d,1H),8.17(d,1H), 7.54(s,1H),7.48(s,1H),7.29-7.38(m,1H),7.18-7.27(m,2H), 7.11(t,1H),6.88(t,1H),5.89(s,2H),3.57(q,2H),2.43-2.49(m,2 H),2.19(s,6H)。

[1571] 化合物I-9

[1572] 按照一般程序B制备标题化合物,除了环己基胺(7当量)为胺反应物,不使用三乙胺,并且内容物作为THF中的溶液加热至40℃持续10min,然后在23℃下加热18h。冷却反应并且用乙酸乙酯稀释,并用水和盐水洗涤。真空去除溶剂以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-9(20mg,62％产率)。

[1573] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.09(d,1H),8.14(d,1H), 7.51(d,1H),7.45(s,1H),7.33(d,1H),7.18-7.28(m,2H),7.10(t,1 H),6.85(t,1H),5.88(s,2H),4.03-4.08(m,1H),1.89-1.92(m,2H), 1.72-1.76(m,2H),1.63(d,2H),1.32-1.43(m,4H)。

[1574] 化合物I-8

[1575] 按照一般程序B制备标题化合物,除了二甲基胺(7当量)为胺反应物,不使用三乙胺,并且内容物作为THF中的溶液加热至40℃持续10min,然后在23℃下加热18h。冷却反应并且用乙酸乙酯稀释,并用水和盐水洗涤。真空去除溶剂以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-8(19mg,67％产率)。

[1576] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.09(s,1H),8.18(d,1H), 7.52(s,1H),7.39-7.45(m,1H),7.18-7.27(m,2H),7.10(t,1H), 6.82-6.88(m,1H),5.90(s,2H),3.24(d,6H)。

[1577] 化合物I-11

[1578] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-甲基吡咯烷为胺反应物,不使用三乙胺,并且内容物作为THF中的溶液加热至40℃持续 10min,然后在23℃下加热18h。冷却反应并且用乙酸乙酯稀释,并用水和盐水洗涤。真空去除溶剂,并且经由硅胶色谱法利用0-10％甲

醇/二氯甲烷梯度纯化粗材料，以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-11(16mg，51％产率)。

[1579] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δppm 9.09(d,1H),8.21(d,1H), 7.49(s,1H),7.29-7.38(m,1H),7.17-7.27(m,2H),7.10(t,1H), 6.84(t 1H),5.92(s,2H),4.40-4.48(m,1H),3.75-3.90(m,1H),3.56- 3.69(m,1H),2.00-2.07(m,2H),1.93(d,1H),1.65-1.73(m,1H),1.23(d,3H)。

[1580] 化合物I-10

[1581] 按照一般程序B制备标题化合物，除了哌啶-4-醇为胺反应物，不使用三乙胺，并且内容物作为THF中的溶液加热至40℃持续10 min，然后在23℃下加热18h。冷却反应并且用乙酸乙酯稀释，并用水和盐水洗涤。真空去除溶剂以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-10(19mg，58％产率)。

[1582] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δppm 9.08(d,1H),8.27(d,1H), 7.54(s,1H),7.21-7.39(m,3H),7.10(t,1H),6.81(t,1H),5.90(s,2 H),4.78-4.84(m,1H),4.18(d,2H),3.74-3.79(m,1H),3.37-3.47(m, 2H),1.81-8.89(m,2H),1.40-1.54(m,2H)。

[1583] 化合物I-12

[1584] 按照一般程序B制备标题化合物，除了4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.5当量)为胺反应物，不使用三乙胺，并且内容物作为THF中的溶液加热至40℃持续10min，然后在23℃下加热18h。冷却反应并且用乙酸乙酯稀释，并用水和盐水洗涤。真空去除溶剂，并且经由硅胶色谱法利用0-10％甲醇/二氯甲烷梯度纯化粗材料，以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-12(36mg，90％产率)。

[1585] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δppm 9.04-9.15(m,1H),8.18(d, 1H),7.53-7.65(m,1H),7.47(s,1H),7.30-7.39(m,1H),7.19-7.27 (m,2H),7.07-7.16(m,1H),6.85(t,1H),5.83-5.91(m,2H),4.25(d, 1H),3.96(d,2H),2.87-2.91(m,2H),1.87(d,2H),1.44-1.51(m,2 H),1.41(s,9H)。

[1586] 化合物I-13

[1587] 按照一般程序B制备标题化合物，除了(S)-吡咯烷-2-基甲醇为胺反应物，不使用三乙胺，并且内容物作为THF中的溶液加热至40℃持续10min，然后在23℃下加热18h。冷却反应并且用乙酸乙酯稀释，并用水和盐水洗涤。真空去除溶剂，并且经由硅胶色谱法利用0-10％甲醇/二氯甲烷梯度纯化粗材料，以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-13(18mg，55％产率)。

[1588] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δppm 9.09(d,1H),8.21(d,1H), 7.49(s,1H),7.28-7.37(m,1H),7.18-7.26(m,2H),7.10(t,1H), 6.83(t,1H),5.85-5.93(m,2H),4.86(t,1H),4.32-4.39(m,1H),3.74 -3.79(m,1H),3.62-3.69(m,1H),3.52-3.59(m,1H),3.44-3.50(m,1H),1.98-2.04(m,2H),1.91(d,2H)。

[1589] 化合物I-17

[1590] 按照一般程序B制备标题化合物，除了3-甲氧基吡咯烷(4当量) 为胺反应物，使用4当量三乙胺，并且内容物作为THF中的溶液加热至40℃持续1h。冷却反应并且用乙酸乙酯稀释，并用水和盐水洗涤。真空去除溶剂以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-17(12mg，61％产率)。

[1591] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.09(d,1H),8.23(d,1H), 7.53(s,1H),7.29-7.40(m,1H),7.18-7.28(m,2H),7.10(t,1H), 6.82(t,1H),5.90(s,2H),4.03-4.12(m,1H),3.70-3.87(m,3H), 3.66(d,1H),3.28(s,3H),1.96-2.15(m,2H)。

[1592] 化合物I-18

[1593] 按照一般程序B制备标题化合物,除了哌啶-3-醇(4当量)为胺反应物,不使用三乙胺,并且内容物作为THF中的溶液加热至40℃持续1h。冷却反应并且用乙酸乙酯稀释,并用水和盐水洗涤。真空去除溶剂以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-18(14mg,72%产率)。

[1594] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.09(d,1H),8.25(d,1H), 7.53(s,1H),7.28-7.39(m,1H),7.17-7.27(m,2H),7.10(t,1H), 6.81(t,1H),5.90(s,2H),4.97(d,1H),4.18(d,1H),3.56-3.68(m,1 H),3.37-3.48(m,2H),3.21(dd,1H),1.73-1.96(m,2H),1.43-1.58(m,2H)。

[1595] 化合物I-25

[1596] 按照一般程序B制备标题化合物,除了哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(4当量)为胺反应物,不使用三乙胺,并且内容物作为THF中的溶液加热至40℃持续1h。冷却反应并且用乙酸乙酯稀释,并用水和盐水洗涤。真空去除溶剂,并且经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-25(25 mg,66%产率)。

[1597] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.75(d,1H),8.16(d,1H), 7.58(s,1H),7.23-7.38(m,1H),7.08-7.17(m,1H),7.05(t,1H), 6.95(s,1H),6.84(t,1H),6.78(d,1H),5.98(s,2H),4.40(d,1H),4.13 -4.24(m,1H),3.69(br.s.,1H),3.56(d,1H),3.35-3.42(m,1H),2.00 -2.09(m,1H),1.91(dd,1H),1.59-1.72(m,2H),1.45(s,9H)。

[1598] 化合物I-26

[1599] 按照一般程序B制备标题化合物,除了3-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(4当量)为胺反应物,使用2当量三乙胺,并且内容物作为 THF中的溶液加热至40℃持续1h,之后加热至75℃,直到在LC/MS 上观察到起始材料完全消耗。冷却反应并且用乙酸乙酯稀释,并用水和盐水洗涤。真空去除溶剂,并且经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/ 二氯甲烷梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈固体状的化合物 I-26(24mg,67%产率)。

[1600] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.10(d,1H),8.31(d,1H), 8.25(d,1H),7.48-7.57(m,1H),7.29-7.38(m,1H),7.15-7.28(m,2 H),7.11(t,1H),6.85(t,1H),5.89(s,2H),4.76-4.93(m,1H),4.15- 4.25(m,2H),3.91(dd,2H),1.39(s,9H)。

[1601] 化合物I-27

[1602] 按照一般程序B制备标题化合物,除了3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(4当量)为胺反应物,使用2当量三乙胺,并且内容物作为THF中的溶液加热至40℃持续1h,之后加热至75℃,直到在LC/MS上观察到起始材料完全消耗。冷却反应并且用乙酸乙酯稀释,并用水和盐水洗涤。真空去除溶剂,并且经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-27(24 mg,57%产率)。

[1603] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.78(d,1H),8.15(d,1H), 7.58(s,1H),7.25-7.33(m,1H),7.08-7.17(m,1H),7.05(t,1H), 6.95(s,1H),6.84(t,1H),6.78(d,1H),5.98(s,2H),4.40(d,1H),4.18 (d,1H),3.69(m,1H),3.56(d,1H),3.39(d,1H),1.99-2.08(m,1H),

1.91(dd,1H),1.57-1.76(m,2H),1.45(s,9H)。

[1604] 化合物I-19

[1605] 按照一般程序B制备标题化合物,除了3-甲氧基哌啶(4当量)为胺反应物,使用2当量三乙胺,并且内容物作为THF中的溶液加热至40℃持续1h,之后加热至75℃,直到在LC/MS上观察到起始材料完全消耗。冷却反应并过滤,并且用乙酸乙酯洗涤固体。收集滤液,并用水和盐水洗涤。真空去除溶剂以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-19(15mg,74%产率)。

[1606] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.06(d,1H),8.23(d,1H), 7.49(s,1H),7.25-7.35(m,1H),7.13-7.24(m,2H),7.07(t,1H), 6.78-6.87(m,1H),5.86(s,2H),3.91(d,1H),3.62-3.81(m,3H), 3.34(dd,1H),3.23(s,3H),1.83-1.94(m,1H),1.72-1.81(m,1H),1.56-1.65(m,1H),1.44-1.54(m,1H)。

[1607] 化合物I-20

[1608] 按照一般程序B制备标题化合物,除了吡咯烷-3-醇(4当量)为胺反应物,不使用三乙胺,并且内容物作为THF中的溶液加热至40℃持续1h。冷却反应并过滤,并且用乙酸乙酯洗涤固体。收集滤液,并用水和盐水洗涤。真空去除溶剂以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-20(10mg,53%产率)。

[1609] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.08(d,1H),8.21(d,1H), 7.52(s,1H),7.29-7.37(m,1H),7.18-7.28(m,2H),7.10(t,1H), 6.82(t,1H),5.90(s,2H),5.04(d,1H),4.32-4.39(m,1H),3.81(d,1 H),3.69-3.77(m,1H),3.60-3.68(m,1H),1.96-2.05(m,1H),1.88- 1.95(m,1H)。

[1610] 化合物I-21

[1611] 按照一般程序B制备标题化合物,除了氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(4当量)为胺反应物,不使用三乙胺,并且内容物作为THF 中的溶液加热至40℃持续1h。将反应物冷却并过滤,并且收集固体且真空干燥以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-21(30mg,79%产率)。

[1612] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.08(s,1H),8.25(m,1H), 7.62-7.66(m,2H),7.51(s,1H),7.29-7.34(m,1H),7.15-7.27(m,2 H),7.07-7.14(m,1H),6.79-6.84(m,1H),5.90(s,2H),4.35-4.44 (m,2H),4.01-4.12(m,2H),3.84-3.90(m,1H),1.39(s,9H)。

[1613] 化合物I-22

[1614] 按照一般程序B制备标题化合物,除了4-甲氧基哌啶(4当量)为胺反应物,不使用三乙胺,并且内容物作为THF中的溶液加热至40℃持续1h。冷却反应并且用乙酸乙酯稀释,并用水和盐水洗涤。真空去除溶剂以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-22(15mg,74%产率)。

[1615] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.05(d,1H),8.25(d,1H), 7.51(s,1H),7.26-7.31(m,1H),7.14-7.25(m,2H),7.07(t,1H), 6.74-6.82(m,1H),5.87(s,2H),4.06-4.11(m,2H),3.42-3.50(m,2 H),3.25(s,3H),1.89-1.95(m,2H),1.46-1.51(m,3H)。

[1616] 化合物I-64

[1617] 按照一般程序B制备标题化合物,除了4-甲基四氢-2H-吡喃-4- 胺(作为HCl盐)(5当量)为胺反应物,使用10当量Hunig碱替代三乙胺,并且内容物作为THF/DMF(1:1)中的溶

液在微波中加热至175℃持续1h。冷却反应并且用乙酸乙酯稀释，并用水和盐水洗涤。真空去除溶剂，并且经由硅胶色谱法利用5-90％乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料，以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-64(4mg，20％产率)。

[1618] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.74(s,1H),8.05(d,1H), 7.19-7.33(m,2H),6.97-7.12(m,2H),6.79-6.93(m,2H),5.92(s,2 H),3.67-3.81(m,4H),2.49(d,2H),1.77-1.91(m,2H),1.63(s,3 H)。

[1619] 化合物I-101

[1620] 按照一般程序B制备标题化合物，除了4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-2- 甲酸水合物(4当量)为胺反应物，使用5当量三乙胺，并且内容物作为THF/水(9:1)中的溶液加热至90℃持续5h。代替二氯甲烷，用乙酸乙酯进行处理。经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-101(12mg，26％产率)。

[1621] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.10(d,1H),8.39(d,1H), 7.54(s,1H),7.28-7.39(m,1H),7.15-7.25(m,2H),7.11(t,1H),6.85 (t,1H),5.85-5.97(m,2H),5.17(br.s.,1H),4.45(d,1H),4.33(br.s., 1H),3.91-4.02(m,1H),3.33-3.39(m,2H),3.05-3.17(m,1H),1.41 (s,9H)。

[1622] 化合物I-163

[1623] 按照一般程序B制备标题化合物，除了4,5,6,7-四氢-3H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-4-甲酸(4当量)为胺反应物，使用3当量三乙胺并且内容物作为NMP中的溶液加热至175℃持续10min。用乙醚稀释内容物，并且过滤所得沉淀并收集。经由反相HPLC进一步纯化粗材料以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-163(5mg，15％产率)。

[1624] ^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δppm 9.03(d,1H),8.82-8.89(m,1 H),8.58(s,1H),7.58(s,1H),7.28-7.37(m,1H),7.11-7.18(m,1H), 7.02-7.10(m,1H),6.94(s,1H),6.83-6.92(m,1H),6.01(s,2H), 5.12(d,1H),5.00(d,1H),4.55-4.64(m,1H),3.43(dd,1H),3.20(d,1H)。

[1625] 化合物I-189

[1626] 按照一般程序B制备标题化合物，除了4-乙基哌啶-4-甲酸(作为 HCl盐)为胺反应物，使用4当量三乙胺，并且内容物作为THF中的溶液加热至40℃持续18h。反应不完全，因此将额外的胺反应物(3 当量)、三乙胺(4当量)以及DMF(与THF等体积)引入容器中，并且将所得混合物加热至85℃持续18h。冷却反应并且用乙酸乙酯稀释，并用水和盐水洗涤。真空去除溶剂并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-189。

[1627] ^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δppm 8.79(d,1H),8.20(d,1H), 7.54(s,1H),7.21-7.35(m,1H),7.07-7.13(m,1H),7.05(t,1H), 6.95(d,1H),6.89(t,1H),5.99(s,2H),4.65(d,2H),3.33-3.43(m,2 H),2.32(d,2H),1.63-1.68(m,2H),1.55-1.63(m,2H),0.91(t,3H)。

[1628] 化合物I-190

[1629] 按照一般程序B制备标题化合物，除了3-甲基哌啶-4-甲酸为胺反应物，使用4当量三乙胺，并且内容物作为THF中的溶液加热至 40℃持续18h。反应不完全，因此将额外的胺反应物(3当量)、三乙胺(4当量)以及DMF(与THF等体积)引入容器中，并且将所得混合物加热至85℃持续18h。冷却反应并且用乙酸乙酯稀释，并用水和盐水洗涤。真空去除溶剂并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-190。

[1630] ^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δppm 8.79(d,1H),8.22-8.29(m,1 H),7.59(s,1H),7.24-7.34(m,1H),7.02-7.15(m,2H),6.96-7.00(m, 1H),6.93(t,1H),6.01(m,2H),4.76(d,1H),4.58(d,1H),3.70(dd,1 H),3.52-3.58(m,1H),2.87-2.94(m,1H),2.45-2.54(m,1H),2.00- 2.11(m,1H),1.90-1.99(m,1H),1.02(d,3H)。

[1631] 化合物I-235

[1632] 以3个步骤来制备标题化合物：

[1633] 步骤1：合成2-(1-(2,3-二氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3- 基)-5-氟嘧啶-4(3H)-酮

[1634] 按照一般程序A,在步骤1中使用1-(异噁唑-3-基)乙酮并且在步骤2中使用2,3-二氟苄基肼来制备以上化合物。

[1635] 步骤2：制备3-(3-(4-氯-5-氟嘧啶-2-基)-1-(2,3-二氟苄基)-1H-吡唑-5-基)异噁唑

[1636] 将2-(1-(2,3-二氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)-5-氟嘧啶 -4(3H)-酮于三氯氧磷(47当量)中的悬浮液在65℃下加热2小时。将反应混合物小心倾入冰中并且搅拌20min。通过添加饱和碳酸氢钠将所得混合物碱化至pH 8并且用二氯甲烷萃取。经硫酸钠干燥所合并的有机层,过滤并且真空去除溶剂,以得到呈淡黄色固体状的3-(3-(4- 氯-5-氟嘧啶-2-基)-1-(2,3-二氟苄基)-1H-吡唑-5-基)异噁唑,其在不进一步操作情况下用于下一步骤。

[1637] 步骤3：合成化合物I-235

[1638] 按照一般程序B,将(S)-3-甲基-2-(甲基氨基)丁酸(3.0当量)、三乙胺(10当量)以及3-(3-(4-氯-5-氟嘧啶-2-基)-1-(2,3-二氟苄基)-1H-吡唑-5-基)异噁唑在二噁烷/水(2:1比率)中的溶液在100℃下搅拌23h。用水稀释溶液,通过添加1N HCl中和至pH 3并且用二氯甲烷萃取。经硫酸钠干燥所合并的有机层,过滤并且真空去除溶剂。通过硅胶色谱法(二氯甲烷中的0-10％乙腈/甲醇(7:1)梯度)纯化得到呈灰白色固体状的化合物I-235(38mg,61％,经2个步骤)。

[1639] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.46(d,1H),8.22(d,1H),7.23(s, 1H),7.04(dd,1H),6.92(dd 1H),6.77(app.t,1H),6.58(d,1H),5.99(d, 1H),5.94(d,1H),4.27(d,1H),3.24(d,3H),2.52(m,1H),1.11(d,3H), 0.94(d,3H)。

[1640] 化合物I-236

[1641] 以3个步骤来制备标题化合物：

[1642] 步骤1：合成5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(噁唑-2-基)-1H-吡唑-3-基) 嘧啶-4(3H)-酮

[1643] 按照一般程序A在步骤1中使用1-(噁唑-2-基)乙酮并且在步骤2 中使用2-氟苄基肼来制备以上化合物。

[1644] 步骤2：合成2-(3-(4-氯-5-氟嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-5- 基)噁唑

[1645] 按照与合成化合物I-235的步骤2类似的过程,使用5-氟-2-(1-(2- 氟苄基)-5-(噁唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)-嘧啶-4(3H)-酮作为起始嘧啶酮制备以上化合物。

[1646] 步骤3：合成化合物I-236

[1647] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(S)-3-甲基-2-(甲基氨基) 丁酸为胺反应

物，使用2-(3-(4-氯-5-氟嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-5-基)噁唑替代中间体1，并且内容物加热至100℃持续41h。经由硅胶色谱法(二氯甲烷中的0-20％(乙腈/甲醇＝7:1)梯度)纯化粗材料，得到所需化合物，呈灰白色固体状的化合物I-236(8.9mg，49％，经两个步骤)。

[1648] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.25(d,1H),7.70(s,1H),7.46(s, 1H),7.24(s,1H),7.21(m 1H),7.07-6.95(m,3H),6.11(d,1H),6.04(d, 1H),4.27(d,1H),3.23(d,3H),2.52(m,1H),1.11(d,3H),0.94(d,3H)。

[1649] 化合物I-36

[1650] 在23℃下，向化合物I-12溶于二氯甲烷中的搅拌溶液添加等体积的三氟乙酸。搅拌内容物直到经由LC/MS观察到起始材料完全消耗。用二氯甲烷稀释反应并且用饱和碳酸氢钠溶液淬灭。分离各层，并且用饱和碳酸氢钠溶液、水以及盐水洗涤有机层。将有机层进一步经Na_2SO_4干燥、过滤并且真空浓缩以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-36(19.5mg，75％产率)。

[1651] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.46(s,1H),8.15(d,1H),7.27- 7.30(m,1H),7.13-7.23(m,1H),7.00-7.09(m,1H),6.91-7.00(m,1 H),6.81-6.90(m,1H),6.54-6.62(m,1H),5.95(s,2H),5.19(d,1H), 4.26-4.40(m,1H),3.23-3.35(m,2H),3.03(br.s,1H),2.92(td,2H),2.10-2.20(m,2H),1.59-1.77(m,2H)。

[1652] 化合物I-37

[1653] 在23℃下，向化合物I-25溶于二氯甲烷中的搅拌溶液添加等体积的三氟乙酸。搅拌内容物直到经由LC/MS观察到起始材料完全消耗。用二氯甲烷稀释反应并且用饱和碳酸氢钠溶液淬灭。分离各层，并且用饱和碳酸氢钠溶液、水以及盐水洗涤有机层。将有机层进一步经Na_2SO_4干燥、过滤并且真空浓缩以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-37(14mg，79％产率)。

[1654] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.45(d,1H),8.16(d,1H),7.30(s,1 H),7.14-7.23(m,1H),7.00-7.07(m,1H),6.96(td,1H),6.78-6.89 (m,1H),6.60(d,1H),5.96(s,2H),4.39-4.51(m,1H),4.22-4.36(m, 1H),3.25(ddd,1H),2.93-3.08(m,2H),1.99-2.11(m,1H),1.83- 1.92(m,1H),1.59-1.72(m,1H),1.37-1.50(m,1H)。

[1655] 化合物I-38

[1656] 在23℃下，向化合物I-26溶于二氯甲烷中的搅拌溶液添加等体积的三氟乙酸。搅拌内容物直到经由LC/MS观察到起始材料完全消耗。用二氯甲烷稀释反应并且用饱和碳酸氢钠溶液淬灭。分离各层，并且用饱和碳酸氢钠溶液、水以及盐水洗涤有机层。将有机层进一步经Na_2SO_4干燥、过滤并且真空浓缩以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-38(11mg，55％产率)。

[1657] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.46(d,1H),8.16-8.22(m,1H), 7.30(m,1H),7.17-7.25(m,2H),7.00-7.09(m,1H),6.91-6.98(m,1 H),6.85(d,1H),6.56-6.68(m,1H),5.96-6.03(m,1H),5.95(s,2H), 4.94-5.01(m,1H),4.39(t,2H),3.99(dd,2H)。

[1658] 化合物I-39

[1659] 在23℃下，向化合物I-27溶于二氯甲烷中的搅拌溶液添加等体积的三氟乙酸。搅拌内容物直到经由LC/MS观察到起始材料完全消耗。用二氯甲烷稀释反应并且用饱和碳酸

氢钠溶液淬灭。分离各层，并且用饱和碳酸氢钠溶液、水以及盐水洗涤有机层。将有机层进一步经Na_2SO_4干燥、过滤并且真空浓缩以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-39(12.2mg，69％产率)。

[1660] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.45(d,1H),8.13(d,1H),7.35(s,1 H),7.14-7.24(m,1H),6.99-7.08(m,1H),6.92-6.99(m,1H),6.79- 6.89(m,1H),6.64(d,1H),5.97(s,2H),5.55(br.s.,1H),4.34-4.49 (m,1H),3.29(dd,1H),2.88-3.01(m,1H),2.79-2.87(m,1H),2.75 (dd,1H),1.90-2.02(m,1H),1.77-1.88(m,1H),1.58-1.76(m,2H)。

[1661] 化合物I-40

[1662] 在23℃下，向化合物I-21溶于二氯甲烷中的搅拌溶液添加等体积的三氟乙酸。搅拌内容物直到经由LC/MS观察到起始材料完全消耗。用二氯甲烷稀释反应并且用饱和碳酸氢钠溶液淬灭。分离各层，并且用饱和碳酸氢钠溶液、水以及盐水洗涤有机层。将有机层进一步经Na_2SO_4干燥、过滤并且真空浓缩以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-40(22mg，90％产率)。

[1663] ^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δ8.73(d,1H),8.06(d,1H),7.37(s, 1H),7.19-7.30(m,1H),7.04-7.11(m,1H),7.00(t,1H),6.86(d,1 H),6.77(t,1H),5.93(s,2H),4.58(t,2H),4.13(dd,2H),3.98-4.09 (m,1H)。

[1664] 化合物I-133

[1665] 在23℃下，向化合物I-101溶于二氯甲烷中的搅拌溶液添加等体积的三氟乙酸。搅拌内容物直到经由LC/MS观察到起始材料完全消耗。真空浓缩混合物，并且用乙醚研磨所得胶状物，过滤，并且用用乙醚洗涤固体。收集固体并且真空干燥以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-133(作为TFA盐，100mg，83％产率)。

[1666] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.11(s,1H),8.87(s,1H),8.47 (d,1H),7.58(s,1H),7.29-7.40(m,1H),7.17-7.27(m,2H),7.11(t, 1H),6.83(t,1H),5.89(s,2H),5.44-5.49(m,1H),4.59-4.64(m,1H), 3.79(d,1H),3.41-3.46(m,1H),3.11-3.18(m,1H),3.01-3.12(m,1 H)。

[1667] 化合物I-30

[1668] 按照一般程序B制备标题化合物，除了2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3- 酮(2当量)为胺反应物，不使用三乙胺，并且内容物作为THF中的溶液加热至40℃持续2天。冷却反应，真空去除溶剂并且用1N HCl溶液清洗所得固体，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-30 (57.8mg，83％产率)。

[1669] ^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δppm 8.86(s,1H)8.36(d,1H)7.71 (s,1H)7.31-7.37(m,1H)7.13(dd,2H)6.99-7.04(m,2H)6.06(s,2 H)4.32(br.s.,2H)4.13(br.s.,2H)3.37(br.s.,2H)2.42(s,2H)1.95 (t,4H)。

[1670] 化合物I-42

[1671] 按照一般程序B制备标题化合物，除了2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷乙二酸盐(2当量)为胺反应物，使用8当量三乙胺，并且内容物作为NMP中的溶液加热至40℃持续24h。冷却反应，用乙酸乙酯稀释，并且用水清洗混合物。将内容物干燥、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用0-80％乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-42(42mg，52％产率)。

[1672] ^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δppm 8.75(s,1H)8.13(d,1H)7.41 (s,1H)7.20-7.32(m,1H)6.97-7.14(m,2H)6.90(s,1H)6.81(t,1H) 5.95(s,2H)4.52(s,4H)3.80-3.88(m,4H)1.90-2.05(m,4H)。

[1673] 化合物I-43

[1674] 按照一般程序B制备标题化合物,除了8-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷(2当量)为胺反应物,不使用三乙胺,并且内容物作为THF中的溶液加热至40℃持续24h。冷却反应并且浓缩以得到固体,将其溶于乙酸乙酯中。用1N HCl水溶液洗涤有机层、干燥、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用0-100%乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-42(6.4mg,17%产率)。

[1675] ^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δppm 8.77(s,1H)8.09(d,1H)7.44 (s,1H)7.25-7.33(m,1H)7.11(t,1H)7.05(s,1H)6.93(s,1H)6.82 (s,1H)5.98(s,2H)3.92(br.s.,2H)3.71-3.84(m,6H)2.00(t,2H) 1.64-1.75(m,4H)。

[1676] 化合物I-32

[1677] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷乙二酸盐(2当量)为胺反应物,使用6当量三乙胺,并且内容物作为NMP中的溶液加热至40℃持续2h。冷却反应并且浓缩以得到固体,将其溶于乙酸乙酯中。用1N HCl溶液洗涤有机层、干燥、过滤并且真空浓缩以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-32(19 mg,33%产率)。

[1678] ^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δppm 8.83(s,1H)8.24(br.s,1H) 7.57(br.s.,1H)7.29-7.33(m,1H)7.03-7.16(m,2H)6.91-7.01(m, 2H)5.99-6.05(m,2H)4.28-4.61(m,4H)3.99(s,2H)3.88(s,2H)。

[1679] 化合物I-47

[1680] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷乙二酸盐(2当量)为胺反应物,使用4当量三乙胺,并且内容物作为NMP中的溶液加热至40℃持续2h。冷却反应并且浓缩以得到固体,将其溶于乙酸乙酯中。用水洗涤有机层、干燥、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用0-100%乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-47(42.3mg,66%产率)。

[1681] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.67-8.76(m,1H)8.12(d,1 H)7.40(s,1H)7.19-7.28(m,1H)7.02-7.10(m,1H)6.99(t,1H) 6.88(d,1H)6.79(t,1H)5.89-5.95(m,2H)4.38-4.49(m,4H)4.05- 4.10(m,2H)3.71-3.79(m,2H)1.92-1.98(m,2H)1.58-1.68(m,2 H)。

[1682] 化合物I-44

[1683] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2- 甲酸叔丁酯(2当量)为胺反应物,不使用三乙胺,并且内容物作为THF 中的溶液加热至40℃持续2天。冷却反应并且用乙酸乙酯稀释。用水洗涤有机层、干燥、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用 0-100%乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-44(51.6mg,67%产率)。

[1684] ^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δppm 8.77(s,1H)8.15(d,1H)7.43 (s,1H)7.23-7.33(m,1H)7.11(t,1H)7.05(t,1H)6.92(s,1H)6.83 (t,1H)5.97(s,2H)3.79-4.09(m,4H)3.43-3.52(m,2H)3.30(s,2H) 1.89(t,2H)1.72(br.s.,4H)1.49(s,9H)。

[1685] 化合物I-45

[1686] 按照一般程序B制备标题化合物，除了2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2- 甲酸叔丁酯(2当量)为胺反应物，使用1当量三乙胺，并且内容物作为THF中的溶液加热至40℃持续2天。冷却反应并且用乙酸乙酯稀释。用水洗涤有机层、干燥、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用0-100％乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-45(48.3mg，64％产率)。

[1687] ^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d_4)δppm 8.75(s,1H)8.04-8.13(m,1H) 7.40(s,1H)7.24-7.32(m,1H)7.10(t,1H)7.03(t,1H)6.89(s,1H) 6.82(t,1H)5.96(s,2H)3.85-3.98(m,2H)3.69-3.82(m,2H)3.49 (br.s.,2H)3.30-3.43(m,4H)1.48(d,9H)。

[1688] 化合物I-61

[1689] 按照一般程序B制备标题化合物，除了3,3-二氟氮杂环丁烷(作为HCl盐，1当量)为胺反应物，使用2当量Hunig碱代替三乙胺，并且内容物作为NMP中的溶液加热至40℃持续3h。冷却反应并且用乙酸乙酯稀释。用水洗涤有机层、干燥、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用0-30％乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-61(37mg，71％产率)。

[1690] ^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δppm 8.44(d,1H)8.22(d,1H)7.30 (s,1H)7.14-7.21(m,1H)6.91-7.04(m,2H)6.81(t,1H)6.54-6.59 (m,1H)5.95(s,2H)4.60-4.71(m,4H)。

[1691] 化合物I-62

[1692] 按照一般程序B制备标题化合物，除了4,4-二氟哌啶(作为HCl 盐，1当量)为胺反应物，使用2当量Hunig碱代替三乙胺，并且内容物作为NMP中的溶液加热至40℃持续3h。冷却反应并且用乙酸乙酯稀释。用水洗涤有机层、干燥、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用0-30％乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-62(40.4mg，71％产率)。

[1693] ^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δppm 8.43(d,1H)8.22(d,1H)7.24- 7.25(m,1H)7.12-7.21(m,1H)6.91-7.04(m,2H)6.82(t,1H)6.56 (d,1H)5.94(s,2H)3.94-4.02(m,4H)2.04-2.17(m,4H)。

[1694] 化合物I-63

[1695] 按照一般程序B制备标题化合物，除了3,3-二氟-吡咯烷(作为HCl 盐，1当量)为胺反应物，使用2当量Hunig碱代替三乙胺，并且内容物作为NMP中的溶液加热至40℃持续3h。冷却反应并且用乙酸乙酯稀释。用水洗涤有机层、干燥、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用0-30％乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-63(41.5mg，71％产率)。

[1696] ^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δppm 8.43(d,1H)8.19(d,1H)7.29 (s,1H)7.11-7.22(m,1H)6.90-7.04(m,2H)6.78-6.87(m,1H) 6.56(d,1H)5.94(s,2H)3.98-4.18(m,4H)2.40-2.54(m,2H)。

[1697] 化合物I-166

[1698] 按照一般程序B制备标题化合物，除了N-苄基甘氨酸乙酯(1当量)为胺反应物，使用2当量三乙胺，并且内容物作为THF/水(10:1) 中的溶液加热至80℃持续24h。冷却反应并且用乙酸乙酯稀释。用饱和氯化铵溶液洗涤有机层、干燥、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-166 (33mg，47％产率)。

[1699] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.42(d,1H)8.23(d,1H)7.28- 7.39(m,5H)7.23(d,1H)7.12-7.21(m,1H)6.91-7.05(m,2H)6.83 (t,1H)6.53(d,1H)5.94(s,2H)5.00(s,2H)4.20-4.24(m,2H)4.14 -4.20(m,2H)1.21(t,3H)。

[1700] 化合物I-167

[1701] 按照一般程序B制备标题化合物,除了N-甲基氨基乙酸乙酯(作为HCl盐,1当量)为胺反应物,使用2当量三乙胺,并且内容物作为THF中的溶液加热至90℃持续24h。冷却反应并且用乙酸乙酯和水稀释。分离各层并且将有机层干燥、过滤并真空浓缩。经由硅胶色谱法利用0-100%乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-167(77mg,79%产率)。

[1702] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.46(d,1H)8.22(d,1H)7.28 (d,1H)7.15-7.25(m,1H)6.95-7.06(m,2H)6.81-6.89(m,1H) 6.58(d,1H)5.95-6.00(m,2H)4.35(s,2H)4.23(q,2H)3.43(d,3H) 1.25(t,3H)。

[1703] 化合物I-176

[1704] 将化合物I-167(70mg,1当量)与氢氧化钠[1.0N水溶液](770μl, 5当量)于THF(385μl)和MeOH(385μl)中的混合物在rt下搅拌24h。用1N HCl(5当量)淬灭混合物。通过过滤收集所形成的白色沉淀物,用最少量的乙醚清洗,并且干燥以得到呈白色固体状的化合物I-176 (52mg,79%产率)。

[1705] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.11(d,1H)8.34(d,1H) 7.54(s,1H)7.30-7.37(m,1H)7.19-7.25(m,2H)7.11(t,1H)6.86(t, 1H)5.90(s,2H)4.41-4.45(m,2H)3.32(d,3H)。

[1706] 化合物I-168

[1707] 将化合物I-167(30mg,1当量)与氢氧化钠[1.0N水溶液](57μl, 1当量)于THF(141μl)和MeOH(141μl)中的混合物在rt下搅拌24h。将其用1N HCl(1当量)处理。将混合物稀释在二氯甲烷(100ml)中并且用水(50ml)洗涤。将有机层干燥、过滤并且蒸发以得到油状物。通过柱色谱法(二氯甲烷中的0至10%甲醇)纯化油状物,以得到呈白色固体状的化合物I-168(10mg,36%产率)。

[1708] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.74(d,1H)8.20(d,1H)7.33 -7.43(m,5H)7.22-7.32(m,3H)6.99-7.13(m,3H)6.84(d,2H) 5.95(s,2H)5.05(s,2H)。

[1709] 化合物I-218

[1710] 将化合物I-176(48mg,1当量)、O-甲基羟基胺盐酸盐(14mg, 1.5当量)、EDC(32mg,1.5当量)以及DMAP(21mg,1.5当量)于 DMF(563μl)中的混合物在rt下搅拌2h。将混合物稀释在乙酸乙酯 (100ml)中并且用水(50ml×3)洗涤。将有机层干燥、过滤并且蒸发以得到油状物。通过柱色谱法纯化油状物,以得到呈白色固体状的化合物I-218(26mg,51%产率)。

[1711] ^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δppm 8.63-8.68(m,1H)8.08(d,1 H)7.30(s,1H)7.13-7.20(m,1H)6.96-7.02(m,1H)6.92(t,1H) 6.77(s,1H)6.71(t,1H)5.85(s,2H)4.17(s,2H)3.55(s,3H)3.30- 3.34(m,3H)。

[1712] 化合物I-223

[1713] 按照一般程序B制备标题化合物,除了N-甲基-1-(3-甲基-1,2,4- 噁二唑-5-基)甲胺(作为HCl盐,1当量)为胺反应物,使用4当量三乙胺,并且内容物作为二噁烷中的溶液加热至85℃持续24h。冷却反应并且用乙酸乙酯稀释。用1N HCl溶液洗涤有机层、干燥、过滤

并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用0-100％乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-223(16.3mg，21％产率)。

[1714] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.46(d,1H)8.25(d,1H)7.15- 7.22(m,2H)6.96(t,1H)6.84(t,1H)6.61(d,1H)5.95(s,2H)5.03(s, 2H)3.52(d,3H)2.38(s,3H)。

[1715] 化合物I-14

[1716] 将2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)-5-硝基嘧啶-4- 醇(1当量)(此中间体在先前的专利WO2012/3405A1中)(25mg,1当量)用$POCl_3$(457μl,75当量)处理并且在回流下清洗1.5h。真空浓缩内容物且使残余物与甲苯共沸(×2)。将残余物再溶于THF(0.7mL)中并且用吗啉(171μl,30当量)处理。将内容物加热至40℃，并且将反应搅拌1.5h。将残余物转移至乙酸乙酯与水的1:1混合物。分离各层，并且用乙酸乙酯萃取水层(×3)。合并有机部分，并且用盐水洗涤。将混合物经$MgSO_4$干燥、过滤并且真空浓缩以得到呈浅黄色固体状的所需化合物I-14(30mg,97％)。

[1717] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.47(d,1H),8.36(d,1H),8.09- 8.16(m,1H),7.69(dd,1H),7.41(d,1H),7.20(t,1H),6.66-6.70(m, 1H),6.45(d,1H),6.06(s,2H),3.79-3.86(m,4H),3.74(m,4H)。

[1718] 化合物I-15

[1719] 用钯/炭(7mg,10％wt钯,0.1当量)处理化合物I-14(30mg,1 当量)于甲醇中的溶液，并且置于氢气氛围下。将内容物在23℃下搅拌2h。经硅藻土过滤内容物，并且用甲醇洗脱。真空浓缩内容物，并且经由硅胶色谱法利用0-70％(乙腈:甲醇＝7:1)/二氯甲烷梯度纯化粗材料，以得到呈白色固体状的所需化合物I-15(11.5mg,39％)。

[1720] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.43(d,1H),8.36(d,1H),7.35(d,1 H),6.80(t,1H),6.59-6.53(m,1H),6.49-6.40(m,2H),6.11(dd,1H), 5.93-5.82(m,2H),3.87-3.76(m,4H),3.72(d,4H)。

[1721] 化合物I-70

[1722] 用异氰酸乙酯(3当量)处理化合物I-37于甲苯中的溶液，并且加热至90℃持续20min。将所得沉淀物过滤并且用甲苯清洗。收集固体并且真空干燥以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-70(7mg，36％产率)。

[1723] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.09(d,1H),8.27(d,1H),7.77 (s,1H),7.30-7.36(m,1H),7.14-7.27(m,2H),7.07-7.12(m,1H), 6.83(t,1H),5.94(d,1H),5.91(s,2H),5.76(t,1H),4.17(d,1H),3.94 (d,1H),3.69(dt,1H),3.52(t,1H),3.22(dd,1H),3.02(五重峰,2H), 1.85(d,1H),1.71-1.81(m,1H),1.43-1.62(m,2H),0.97(t,3H)。

[1724] 化合物I-71

[1725] 用异氰酸乙酯(3当量)处理化合物I-40于甲苯中的溶液，并且加热至90℃持续20min。将所得沉淀物过滤并且用甲苯清洗。收集固体并且真空干燥以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-71(3mg，16％产率)。

[1726] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.10(d,1H),8.25(d,1H),7.49- 7.55(m,1H)7.29-7.37(m,1H),7.19-7.27(m,2H),7.10(t,1H), 6.81(t,1H),6.52-6.61(m,1H),6.02(t,1H),5.90(s,2H),4.51-4.59 (m,1H),4.47(m,2H),4.06(d,2H),2.94-3.07(m,2H),0.99(t,3H)。

[1727] 化合物I-136

[1728] 用异氰酸乙酯(1.1当量)和三乙胺(2当量)处理化合物I-133于二氯甲烷中的溶液,并且在23℃下搅拌1h。真空去除溶剂并且将残余物再悬浮于乙醚中。过滤所得沉淀物并且用乙醚清洗。收集固体并且真空干燥以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-136(2.9mg,28%产率)。

[1729] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.09(s,1H),8.26-8.39(m,1H), 7.52(s,1H)7.32(m,1H),7.17-7.27(m,2H),7.10(t,1H),6.78-6.88 (m,1H),6.63(br.s.,1H),5.90(m,2H),4.90-5.19(m,1H)4.43(d,1 H),4.30(br.s.,1H),3.91(d,1H),3.48(d,1H),3.22(d,1H),2.99-3.05 (m,3H),1.01(t,3H)。

[1730] 化合物I-134

[1731] 用丙酰氯(1.1当量)和三乙胺(2当量)处理化合物I-133于二氯甲烷中的溶液,并且在23℃下搅拌1h。真空去除溶剂并且将残余物再悬浮于乙醚中。过滤所得沉淀物并且用乙醚清洗。收集固体并且真空干燥以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-134(3.5mg,35%产率)。

[1732] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.10(s,1H),8.40(d,1H),7.49- 7.64(m,1H),7.28-7.39(m,1H),7.15-7.26(m,2H),7.11(t,1H), 6.84(br.s.,1H),5.89(s,2H),4.79(d,1H),4.24-4.45(m,2H),3.91(d, 1H),3.67(br.s.,1H),3.58(d,1H),2.87-3.00(m,1H),2.31-2.40(m, 2H),0.93-1.04(m,3H)。

[1733] 化合物I-135

[1734] 用氯甲酸甲酯(1.1当量)和三乙胺(2当量)处理化合物I-133于二氯甲烷中的溶液,并且在23℃下搅拌1h。真空去除溶剂并且将残余物再悬浮于乙醚中。过滤所得沉淀物并且用乙醚清洗。收集固体、经由反相HPLC纯化以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-135(3.5 mg,37%产率)。

[1735] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.82(s,1H),8.41(d,1H),7.58(s, 1H),7.26-7.35(m,1H),7.12(t,1H),7.07(t,1H),6.88-6.97(m,2H), 6.01(s,2H),5.51(br.s.,1H),4.68(d,1H),4.58(br.s.,1H),4.09(d,1 H),3.79-3.95(m,1H),3.76(s,3H),3.52-3.62(m,1H),3.35-3.45 (m,1H)。

[1736] 化合物I-49和化合物I-50

[1737] 用乙二酰氯(0.11mL,9当量)处理1-甲基环丙烷甲酸(141mg, 10当量)于二氯甲烷(1mL)中的溶液,并且搅拌内容物直到不再观察到鼓泡。然后,经5分钟将所得溶液逐份添加至5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)-嘧啶-4-胺(1当量,50mg,此中间体描述于先前的专利申请公布WO2012/3405A1中)于二氯甲烷(0.35 mL)和吡啶(0.35mL)中的冷却(0℃)溶液中。将混合物加热至60℃并且搅拌24h。用乙酸乙酯稀释反应混合物并且用饱和氯化铵水溶液洗涤。分离各层,并且用乙酸乙酯(×3)和二氯甲烷(×1)萃取水层。合并有机部分,并且用盐水洗涤。经$MgSO_4$干燥混合物、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用0-60%乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料,以得到呈白色固体状的所需化合物I-49(18.5mg,30%)与呈透明油状的I-50(16.2mg,22%)。

[1738] 化合物I-49H^1NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.57(d,1H),8.43(d,1 H),8.01(s,1H),7.38(s,1H),7.22-7.13(m,1H),7.00(t,1H), 6.98-6.90(m,1H),6.78(t,1H),6.57(d,1H),5.99(s,2H),1.48(s,3H), 1.38-1.32(m,2H),0.79-0.73(m,2H)。

[1739] 化合物I-50H[1]NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.64(d,1H),8.47-8.44 (m,1H),7.28(s,1H),7.22-7.15(m,1H),7.02(d,1H),6.97(t,1H), 6.93-6.87(m,1H),6.55-6.53(m,1H),5.95(s,2H),1.53-1.48(m,4H), 1.22(s,6H),0.85-0.79(m,4H)。

[1740] 化合物I-51和化合物I-52

[1741] 将5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)-嘧啶-4- 胺(1当量,此中间体在先前的专利申请公布WO2012/3405A1中)(参见以上)(50mg,1当量)于THF(0.7mL)中的溶液冷却至0℃并用 LiHMDS(0.16mL,1.1当量,1M溶液)处理且搅拌20分钟。然后,用氯甲酸甲酯(44μL,4当量)处理反应。将反应混合物在0℃下搅拌 20分钟,然后经1h升温至23℃。用乙酸乙酯稀释反应并且用饱和氯化铵水溶液淬灭。分离各层,并且用乙酸乙酯(两次)和二氯甲烷(三次)萃取水层。合并有机部分,并且用盐水洗涤。经$MgSO_4$干燥混合物、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用0-100%乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料,以得到呈灰白色固体状的所需化合物I-51(5.3mg, 9%)与呈白色固体状的化合物I-52(13.1mg,20%)。

[1742] 化合物I-51 ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.56(s,1H),8.45(s,1 H),7.41(s,1H),7.38(s,1H),7.19(m,1H),7.02(t,1H),6.95(m,1H), 6.81(m,1H),6.61(s,1H),6.00(s,2H),3.87(s,3H)。

[1743] 化合物I-52 ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.77(s.,1H),8.47(s,1 H),7.40(s,1H),7.21(m,1H),7.07-6.93(m,2H),6.84(m,1H),6.59(s, 1H),6.02(s,2H),3.83(s,6H)。

[1744] 化合物I-144

[1745] 在小瓶中,将化合物I-58(0.022g,0.047mmol)用DCM(体积: 2.0ml)稀释,然后装入CDI(28mg,0.173mmol)。然后,将反应混合物加热至45℃,直到通过LC/MS注意到起始酸完全消耗。此时,添加环丙烷磺酰胺(22.86mg,0.189mmol)和DBU(7.11μl,0.047mmol) 并且将反应再加热30分钟。此时,用1N HCl淬灭反应,然后用DCM 稀释。分离各层,并且用DCM额外萃取水性部分两次。合并有机部分、干燥(Na_2SO4)、过滤并且然后浓缩。使用SiO_2色谱法采用0-10% MeOH/DCM梯度纯化粗材料,以得到所需酰基磺酰胺,即化合物 I-144(16mg,54%产率)。

[1746] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.62(bs,1H),8.43(d,1H),8.23(d, 1H),7.45(s,1H),7.19(dd,1H),7.03-6.95(m,2H),6.85(t,1H),6.69(s, 1H),5.96(dd,2H),4.20-4.12(m,1H),2.87-2.79(m,1H),2.30-2.24(m, 1H),2.02-1.92(m,1H),1.86-1.70(m,4H),1.30-0.86(m,6H)。

[1747] 化合物I-157

[1748] 使用与针对化合物I-144所述相同的程序制备标题化合物,除了使用化合物I-88作为起始羧酸。经由硅胶色谱法纯化得到所需化合物,呈固体状的化合物I-157(10mg,55%产率)。

[1749] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.76(d,1H),8.18(d,1H),7.55(s, 1H),7.25(dd,1H),7.07(t,1H),7.00(t,1H),6.92(d,1H),6.81(t,1H), 5.96(dd,2H),4.66-4.62(m,1H),2.88-2.83(m,1H),1.93-1.83(m,2H), 1.31-1.27(m,2H),1.16-1.10(m,1H),1.04(d,3H),0.97(d,3H), 0.92-0.78(m,2H)。

[1750] 化合物I-187

[1751] 使用与针对化合物I-144所述相同的程序制备标题化合物，除了使用化合物I-89作为起始羧酸。经由硅胶色谱法纯化得到所需化合物，呈固体状的化合物I-187(33mg，80％产率)。

[1752] ^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ11.92(s，1H)，9.09(d，1H)，8.33 (d，1H)，7.55(s，1H)，7.29(dd，1H)，7.18(t，1H)，7.12(d，1H)，7.07(t， 1H)，6.84(t，1H)，5.87(s，2H)，4.50(d，1H)，3.19(d，3H)，2.95-2.87(m， 1H)，2.42-2.35(m，1H)，1.05(d，3H)，1.02-0.94(m，2H)，0.89(d，3H)， 0.87-0.83(m，2H)。

[1753] 化合物I-272

[1754] 按照一般程序B制备标题化合物，除了(S)-3-甲基-2-(甲基氨基) 丁酸为胺反应物，使用3-(3-(4-氯嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-5- 基)异噁唑(合成描述于针对化合物I-24的程序中)替代中间体1，并且内容物加热至110℃持续72h。经由硅胶色谱法利用0-10％甲醇/二氯甲烷梯度纯化粗材料，以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-272(4mg，8％产率)。

[1755] ^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ12.98(bs，1H)，9.07(s，1H)，8.24 (bs，2H)，7.48(bs，1H)，7.30(dd，1H)，7.19(t，1H)，7.07(t，1H)，6.84(bs， 1H)，6.60(bs，1H)，5.86(s，2H)，5.24(bs，1H)，2.94(bs，3H)，2.30(bs， 1H)，1.02(d，3H)，0.77(d，3H)。

[1756] 化合物I-74

[1757] 将中间体1溶于THF中并且冷却至0℃。在单独的小瓶中，用 THF稀释1H-吡唑(1当量)，然后装入氢化钠(分散油中60％，1当量)，以生成钠盐。允许内容物搅拌15min。此时，将钠盐逐份添加至中间体1的溶液。如在LC/MS上所观察，起始材料消耗后，用1N HCl 水溶液淬灭反应并且用二氯甲烷萃取混合物(三次)。合并有机部分、干燥、过滤并且浓缩。然后，使用0-10％甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料，以得到所需化合物，化合物I-74(41mg，72％产率)。

[1758] ^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ9.10(t，1H)，9.03(dd，1H)， 8.80-8.79(m，1H)，8.02-8.00(m，1H)，7.81(d，1H)，7.34-7.28(m，1H)， 7.24(t，1H)，7.23-7.18(m，1H)，7.09(t，1H)，6.88(t，1H)，6.72-6.70(m， 1H)，5.93(s，2H)。

[1759] 化合物I-273

[1760] 根据一般程序B，使用2-((2，2，2-三氟乙基)氨基)乙酸盐酸盐合成此化合物。起始材料完全消耗后，用1N氢氧化钠水溶液稀释溶液直到pH约10。添加乙醚并且分离各层。用1N盐酸水溶液酸化水层直到pH约2。添加乙酸乙酯并且再次分离各层。将水层用乙酸乙酯萃取，并且经硫酸镁干燥所合并的有机物、过滤并且真空去除溶剂。通过硅胶色谱法(二氯甲烷中的0-15％甲醇)纯化得到呈白色固体状的化合物I-273(6mg，23％)。

[1761] ^{1}H-NMR(400MHz，CD_3OD)δ8.73(m，1H)，8.27(d，1H)，7.40(s， 1H)，7.27-7.22(m，1H)，7.09-6.99(m，2H)，6.87-6.86(m，1H)，6.80(t， 1H)，5.94(s，2H)，4.61-4.55(m，2H)，4.45(s，2H)。

[1762] 化合物I-274

[1763] 按照一般程序B制备标题化合物，除了3-((甲基氨基)甲基)苯甲酸(作为HCl盐)为胺反应物，并且内容物作为二噁烷中的溶液加热至 90℃持续2h。处理过程中，乙酸乙酯用作萃取溶剂。分离呈白色固体状的粗化合物化合物I-274(20mg，68％产率)，其不要求额外

纯化。

[1764] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.76(m,1H),8.29(d,1H),8.08(s, 1H),7.97(d,1H),7.65-7.63(m,1H),7.54(s,1H),7.48(t,1H),7.30-7.24 (m,1H),7.10-7.01(m,2H),6.94-6.88(m,2H),5.99(s,2H),5.16(s,2H), 3.48(d,3H)。

[1765] 化合物I-275

[1766] 按照一般程序B制备标题化合物,除了4-((甲基氨基)甲基)苯甲酸(作为HCl盐)为胺反应物。处理过程中,乙酸乙酯用作萃取溶剂。分离呈白色固体状的粗化合物化合物I-275(17mg,63%产率),其不要求额外纯化。

[1767] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.88(br s,1H),9.05(m,1H), 8.25(d,1H),7.87(d,2H),7.48(s,1H),7.44(d,2H),7.32-7.27(m,1H), 7.21-7.19(m,2H),7.07(t,1H),6.83(t,1H),5.86(s,2H),4.95(s,2H), 3.24(d,3H)。

[1768] 化合物I-276

[1769] 根据一般程序B,使用1H-四唑-5-胺和二噁烷作为溶剂合成此化合物。将粗残余物悬浮于二氯甲烷中并且过滤。通过硅胶色谱法(二氯甲烷中的0-10%甲醇)纯化滤液,以得到呈白色膜状的化合物I-276 (0.4mg,2%产率)。

[1770] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.75(m,1H),8.42(d,1H),7.48(s, 1H),7.29-7.24(m,1H),7.11-7.06(m,1H),7.05-7.01(m,1H),6.89-6.83 (m,2H),5.97(s,2H)。

[1771] 化合物I-277

[1772] 根据一般程序B使用3-氨基-3-甲基丁酸合成此化合物,并且将内容物加热至80℃持续68h。通过硅胶色谱法(二氯甲烷中的0-10%甲醇)纯化得到呈白色膜状的化合物I-277(1.3mg,5%产率)。

[1773] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.74(m,1H),8.02(d,1H),7.34(d, 1H),7.27-7.22(m,1H),7.09-7.00(m,2H),6.89-6.83(m,2H),5.93(s, 2H),3.03(s,2H),1.66(s,6H)。

[1774] 化合物I-278

[1775] 根据一般程序B使用5-(氨基甲基)吡啶-2(1H)-酮合成此化合物,并且将内容物在90℃下搅拌40h。用1N盐酸水溶液和乙酸乙酯稀释粗反应混合物。分离各层,并且真空浓缩水层。通过反相HPLC(于含0.1%TFA的水中的20-50%乙腈,20min梯度)纯化得到呈棕褐色固体状的化合物I-278(13mg,35%产率)。

[1776] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.82(s,1H),8.28(d,1H),7.73-7.64 (m,3H),7.32-7.26(m,1H),7.11-7.03(m,2H),6.99-6.95(m,2H),6.54 (d,1H),6.01(s,2H),4.73(s,2H)。

[1777] 化合物I-279

[1778] 根据一般程序B使用2-((甲基氨基)甲基)苯甲酸的三氟乙酸盐,并且二噁烷作为溶剂来合成此化合物,并且将内容物在90℃下加热2 天。通过反相HPLC(于含0.1%TFA的水中的5-75%乙腈,20min 梯度)纯化粗反应混合物,得到呈白色固体状的化合物I-279(15mg, 37%产率)。

[1779] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.17(br s,1H),9.10(m,1H), 8.25(d,1H),7.94(d,1H),7.56-7.52(m,1H),7.44(s,1H),7.41-7.29(m, 3H),7.24-7.19(m,2H),7.12-7.08(m,1H),6.85-6.81(m,1H),5.89(s, 2H),5.24(s,2H),3.30(s,3H)。

[1780] 化合物I-280

[1781] 根据一般程序B使用4-(氨基甲基)苯甲酸并且乙酸乙酯作为萃取溶剂来合成此化合物。通过反相HPLC(于含0.1%TFA的水中的 5-75%乙腈,20min梯度)纯化粗反应混合物得到呈白色固体状的化合物I-280(3.4mg,9%产率)。

[1782] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.81(s,1H),8.26(d,1H),8.02(d, 2H),7.58(d,2H),7.53(s,1H),7.33-7.27(m,1H),7.13-7.04(m,2H), 6.95-6.91(m,2H),6.01(s,2H),5.01(s,2H)。

[1783] 化合物I-281

[1784] 根据一般程序B使用6-甲基哌啶-2-甲酸合成此化合物。通过硅胶色谱法(二氯甲烷中的0-10%甲醇)纯化粗反应混合物得到呈白色固体状的化合物I-181(3.4mg,9%产率)。

[1785] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.75(d,1H),8.15(d,1H),7.40(s, 1H),7.29-7.23(m,1H),7.11-7.06(m,1H),7.02(td,1H),6.88(d,1H), 6.82-6.78(m,1H),5.95(s,2H),5.46(br s,1H),2.46-2.43(m,1H), 1.91-1.72(m,4H),1.63-1.60(m,2H),1.35(d,3H)。

[1786] 化合物I-282和I-283

[1787] 根据一般程序B使用(1R,4S)-4-甲基哌啶-2-甲酸与(1S,4S)-4-甲基哌啶-2-甲酸的混合物合成这些化合物。通过硅胶色谱法(二氯甲烷中的0-10%甲醇)纯化粗反应混合物得到呈白色固体状的化合物I-282 (15mg,39%产率)。通过反相HPLC(于含0.1%TFA的水中的5-75%乙腈)再次纯化所混合部分得到化合物I-283(4mg,10%产率)。

[1788] 化合物I-282:^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.74(m,1H),8.22(d, 1H),7.41(s,1H),7.26-7.21(m,1H),7.08-7.04(m,1H),7.01-6.98(m, 1H),6.84(m,1H),6.81-6.78(m,1H),5.93(s,2H),4.44(dd,1H), 4.04-3.98(m,1H),3.65-3.60(m,1H),2.19(dt,1H),1.93-1.70(m,3H), 1.46-1.38(m,1H),1.04(d,3H)。

[1789] 化合物I-283:^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.77(d,1H),8.28(d, 1H),7.52(s,1H),7.29-7.23(m,1H),7.10-7.00(m,2H),6.92(d,1H), 6.88-6.85(m,1H),5.97(s,2H),5.68(br s,1H),4.74(br s,1H),3.41(br s, 1H),2.44-2.39(m,1H),1.87-1.82(m,1H),1.74-1.65(m,1H),1.58-1.50 (m,1H),1.38-1.28(dq,1H),1.00(d,3H)。

[1790] 化合物I-237

[1791] 根据一般程序B使用(R)-N,2-二甲基-1-(1H-四唑-5-基)丙-1-胺(2 当量)合成此化合物。通过反相HPLC(于含0.1%TFA的水中的5-75%乙腈)纯化粗反应混合物得到呈透明油状的化合物I-237(4mg,23%产率)。

[1792] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.80(m,1H),8.31(d,1H),7.53(s, 1H),7.28-7.25(m,1H),7.09-7.01(m,3H),6.96(m,1H),6.05(d,1H), 5.98(d,1H),5.76(br s,1H),3.35(d,3H),2.86-2.80(m,1H),1.07(d, 3H),0.90(d,3H)。

[1793] 化合物I-284

[1794] 根据一般程序B使用(R)-2-甲基-1-(1H-四唑-5-基)丙-1-胺合成此化合物。通过硅胶色谱法(二氯甲烷中的0-10%甲醇)纯化粗反应混合物得到呈白色固体状的化合物I-284(16mg,37%产率)。

[1795] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.75(m,1H),8.12(d,1H), 7.27-7.21(m,2H),7.06-7.03(m,1H),7.01-6.98(m,1H),6.88(d,1H), 6.82-6.78(m,1H),5.96(d,1H),5.91(d,1H),5.50

(d,1H),2.61-2.52(m, 1H),1.14(d,3H),0.93(d,3H)。

[1796] 化合物I-285

[1797] 向化合物I-147(先前进行描述,1当量)和吡啶(50当量)于二氯甲烷中在0℃下的溶液经30秒添加环丙烷羰基氯(1.2当量)。使溶液立即升温至室温并且再搅拌2.5小时。用饱和氯化铵水溶液和二氯甲烷稀释后,分离各层并且用二氯甲烷萃取水层。将有机物经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。通过硅胶色谱法(二氯甲烷中的0-5%甲醇) 纯化得到呈白色固体状的化合物I-285(11mg,34%产率)。

[1798] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.73(m,1H),8.18(d,1H),7.43(s, 1H),7.27-7.22(m,1H),7.09-7.04(m,1H),7.00(t,1H),6.90(m,1H), 6.77(t,1H),5.95(s,2H),3.98-3.95(m,4H),3.46-3.44(m,4H), 1.65-1.59(m,1H),0.92-0.84(m,4H)。

[1799] 化合物I-229

[1800] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-(哌啶-3-基)乙酸为胺反应物,使用6当量Hunig碱代替三乙胺,并且内容物作为THF/水(10:1) 中的溶液加热至120℃持续18h。在氮气流下去除溶剂并且经由反相 HPLC纯化所得粗材料以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-229 (8.1mg,32%产率)。

[1801] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.84(m,1H),8.28(m,1H), 7.73(m,1H),7.32(m,1H),7.12(m,2H),6.98(m,2H),6.04(s,2H), 4.96(m,1H),4.67(m,1H),3.54(m,1H),3.27(m,1H),2.42(m,2H), 2.25(m,1H),2.00(m,2H),1.79(m,1H),1.54(m,1H)。

[1802] 化合物I-230和化合物I-231

[1803] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-(哌啶-4-基)乙酸与2-(哌啶-4-基)乙酸甲酯的混合物为胺反应物,使用6当量Hunig碱代替三乙胺,并且内容物作为THF/水(10:1)中的溶液加热至120℃持续18h。在氮气流下去除溶剂并且经由反相HPLC纯化所得粗材料以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-230(6.5mg,25%产率)和呈固体状的化合物I-231(16.2mg,61%产率)。

[1804] 化合物I-230的^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δppm 8.83(m,1H), 8.26(m,1H),7.63(m,1H),7.30(m,1H),7.10(m,2H),6.97(m,2H), 6.03(s,2H),4.98(m,2H),3.40(m,1H),2.35(m,2H),2.25(m,1H), 2.04(m,2H),1.50(m,2H)。

[1805] 化合物I-231的^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δppm 8.84(m,1H), 8.30(m,1H),7.66(m,1H),7.28-7.37(m,1H),7.05-7.17(m,2H),7.00 (d,2H),6.04(s,2H),4.93-5.02(m,2H),3.70(s,3H),3.35-3.45(m, 2H),2.358(d,2H),2.22-2.34(m,1H),1.99-2.08(m,2H),1.50(br.s.,2 H)。

[1806] 化合物I-232

[1807] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-氨基-4-甲氧基丁酸为胺反应物,使用6当量Hunig碱代替三乙胺,并且内容物作为THF/ 水(10:1)中的溶液加热至120℃持续18h。在氮气流下去除溶剂并且经由反相HPLC纯化所得粗材料以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-232(10mg,40%产率)。

[1808] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.80(m,1H),8.32(m,1H), 7.55(s,1H),7.29(m,1H),7.08(m,2H),6.96(m,2H),6.01(s,2H), 5.11(m,1H),3.61(m,2H),3.35(s,3H),2.43(m,1H),2.21(m,1H)。

[1809] 化合物I-234

[1810] 按照一般程序B制备标题化合物，除了3-(哌啶-4-基)丙酸为胺反应物。在氮气流下去除溶剂并且经由反相HPLC纯化所得粗材料以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-234(13mg，49％产率)。

[1811] ^{1}H NMR(500MHz，CD_3OD)δppm 8.81-8.86(m，1H)，8.25- 8.31(m，1H)，7.61-7.67(m，1H)，7.29-7.36(m，1H)，7.05-7.16(m，2 H)，6.95-7.02(m，2H)，6.04(s，2H)，4.93-5.02(m，2H)，3.37(s，2H)， 2.36-2.45(m，2H)，1.96-2.06(m，2H)，1.76-1.88(m，1H)，1.61- 1.70(m，2H)，1.35-1.48(m，2H)。

[1812] 化合物I-286

[1813] 按照一般程序B制备标题化合物，除了4-(氨基甲基)苯酚为胺反应物(1.1当量)，使用4当量三乙胺，并且内容物作为二噁烷/水(10:1) 中的溶液加热至90℃持续12h。经由硅胶色谱法利用1-5％甲醇/二氯甲烷梯度经40min来纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-286(17.7mg，48％产率)。

[1814] ^{1}H NMR(500MHz，$CDCl_3$)δ(ppm)：8.45(d，1H)，8.16(d，1H)， 7.34(s，1H)，7.16-7.24(m，3H)，6.99-7.04(m，1H)，6.94-6.99(m，1H)， 6.85-6.90(m，1H)，6.79-6.83(m，2H)，6.58(d，1H)，5.97(s，2H)，5.67 (br.s，1H)，5.28-5.30(m，1H)，4.72(d，2H)。

[1815] 化合物I-287

[1816] 按照一般程序B制备标题化合物，除了(4-(甲基磺酰基)苯基)甲胺为胺反应物(1当量)，使用4当量三乙胺，并且内容物作为二噁烷/ 水(10:1)中的溶液加热至90℃持续12h。经由硅胶色谱法利用1-5％甲醇/二氯甲烷梯度经40min来纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-287(23.3mg，56％产率)。

[1817] ^{1}H NMR(500MHz，$CDCl_3$)δ(ppm)：8.47(d，1H)，8.22(m，1H)， 7.90-7.96(m，2H)，7.64-7.68(m，2H)，7.20-7.25(m，2H)，6.98-7.08 (m，2H)，6.88-6.93(m，1H)，6.57(d，1H)，5.98(s，2H)，5.52-5.63(br.d， 1H)，4.93-4.97(m，2H)，3.06(s，3H)。

[1818] 化合物I-288

[1819] 按照一般程序B制备标题化合物，除了2-(氨基甲基)苯酚为胺反应物(1.1当量)，使用4当量三乙胺，并且内容物作为二噁烷/水(10:1) 中的溶液加热至90℃持续12h。经由硅胶色谱法利用1-5％甲醇/二氯甲烷梯度经40min来纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-288(4.5mg，12％产率)。

[1820] ^{1}H NMR(500MHz，$CDCl_3$)δ(ppm)：9.52(s，1H)，8.49(d，1H)，8.15 (d，1H)，7.42(s，1H)，7.21-7.27(m，3H)，7.02-7.11(m，3H)，6.89-6.95 (m，2H)，6.64(d，1H)，6.03(s，2H)，5.80-5.85(m，1H)，4.75(d，2H)。

[1821] 化合物I-289

[1822] 按照一般程序B制备标题化合物，除了2-(4-甲基哌啶-4-基)乙酸 (作为HCl盐，1.15当量)为胺反应物，使用4当量三乙胺，并且内容物作为二噁烷/水(3:1)中的溶液加热至90℃持续12h。二氯甲烷/异丙醇混合物(5:1)用作萃取溶剂。经由硅胶色谱法利用1-5％甲醇/二氯甲烷梯度经40min来纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色泡沫固体状的化合物I-289(37.4mg，70％产率)。

[1823] ^{1}H NMR(500MHz，$CDCl_3$)δ(ppm)：8.45(s，1H)，8.12(d，1H)，7.30 (s，1H)，7.16-7.22

(m,1H),7.00-7.06(m,1H),6.94-6.98(m,1H), 6.82-6.88(m,1H),6.59(d,1H),5.97(s,2H),3.83-3.96(m,2H),3.59 (s,2H),2.42-2.49(m,2H),1.76-1.86(m,4H),1.15(s,3H)。

[1824] 化合物I-290

[1825] 按照一般程序B制备标题化合物,除了4-环己基哌啶-4-甲酸(作为TFA盐,1.2当量)为胺反应物,使用4当量三乙胺,并且内容物作为二噁烷/水(3:1)中的溶液加热至90℃持续12h。二氯甲烷/异丙醇混合物(5:1)用作萃取溶剂。经由硅胶色谱法利用1-5%甲醇/二氯甲烷梯度经40min来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-290(44.6mg,76%产率)。

[1826] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):8.47(s,1H),8.17(d,1H),7.31 (s,1H),7.16-7.24(m,1H),7.01-7.08(m,1H),6.95-7.00(m,1H), 6.83-6.88(m,1H),6.60(d,1H),5.99(s,2H),4.58-4.65(m,2H),3.07- 3.18(m,2H),2.24-2.32(m,2H),1.77-1.86(m,4H),1.45-1.70(m, 3H),1.13-1.26(m,3H),1.03-1.13(m,3H)。

[1827] 化合物I-291

[1828] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-苯基哌啶-2-甲酸甲酯为胺反应物,使用4当量碳酸氢钠代替三乙胺,并且内容物加热至 110℃持续48h。使用乙酸乙酯作为萃取溶剂。通过硅胶色谱法使用于二氯甲烷中的1至5%甲醇梯度经40分钟实现第一遍纯化,以得到纯度为80%的产物。通过反相HPLC使用水中的5至95%乙腈梯度经30分钟实现进一步纯化,以得到分析纯的所需化合物,呈白色固体状的化合物I-291(2mg,3%产率)。

[1829] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):8.41(s,1H),8.35(br.s,1H), 7.24-7.27(m,2H),7.09-7.18(m,3H),7.02-7.09(m,1H),6.90-7.00 (m,2H),6.79-6.87(m,1H),6.67-6.74(m,1H),6.44-6.51(m,1H), 5.86(d,1H),5.74(d,1H),3.72-3.85(m,1H),3.36-3.51(m,1H),2.47- 2.56(m,1H),1.70-1.99(m,5H)。

[1830] 化合物I-292

[1831] 按照一般程序B制备标题化合物,除了4-氨基-2-苯基丁酸(作为 HCl盐)为胺反应物,使用4当量三乙胺,并且内容物加热至95℃持续12h。使用乙酸乙酯作为萃取溶剂。经由硅胶色谱法使用二氯甲烷中的1至5%甲醇梯度经40分钟来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-292(37.9mg,50%产率)。

[1832] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):8.47(d,1H),8.13(d,1H), 7.29-7.36(m,6H),7.15-7.23(m,1H),6.99-7.04(m,1H),6.92-6.97 (m,1H),6.86-6.91(m,1H),6.60(d,1H),6.01(d,1H),5.94(d,1H), 5.21-5.28(m,1H),3.85-3.94(m,1H),3.62-3.80(m,2H),2.51-2.61 (m,1H),2.11-2.19(m,1H)。

[1833] 化合物I-293

[1834] 按照一般程序B制备标题化合物,除了4-甲氧基哌啶-4-甲酸(作为TFA盐)为胺反应物(2当量),使用4当量三乙胺,并且内容物作为二噁烷/水(3:1)中的溶液加热至105℃持续12h。使用乙酸乙酯作为萃取溶剂。经由硅胶色谱法使用二氯甲烷中的1至5%甲醇梯度经40 分钟来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-293 (52.7mg,56%产率)。

[1835] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):8.47(s,1H),8.22(d,1H),7.31 (s,1H),7.16-7.25(m,1H),7.01-7.09(m,1H),6.95-7.01(m,1H), 6.84-6.89(m,1H),6.60(d,1H),5.98(s,

2H),4.33-4.41(m,2H),3.53- 3.62(m,2H),3.41(s,3H),2.05-2.20(m,4H)。

[1836] 化合物I-294

[1837] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-(哌啶-4-基)丙酸为胺反应物(2当量),使用4当量三乙胺,并且内容物作为二噁烷/水(3:1)中的溶液加热至90℃持续12h。二氯甲烷/异丙醇混合物(5:1)用作萃取溶剂。经由硅胶色谱法使用二氯甲烷中的1至5%甲醇梯度经40分钟来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈灰白色固体状的化合物I-294 (42.8mg,68%产率)。

[1838] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):8.47(s,1H),8.20(d,1H),7.31 (s,1H),7.17-7.23(m,1H),7.00-7.07(m,1H),6.94-7.02(m,1H), 6.81-6.89(m,1H),6.60(d,1H),5.98(s,2H),4.70-4.84(m,2H),3.01- 3.06(t,2H),2.39-2.44(m,1H),1.93-2.01(m,1H),1.82-1.93(m,2H), 1.37-1.54(m,2H),1.24(d,3H)。

[1839] 化合物I-295

[1840] 按照一般程序B制备标题化合物,除了4-苯基哌啶-2-甲酸(作为 TFA盐)为胺反应物(2当量),使用4当量三乙胺,并且内容物加热至 110℃持续64h。使用乙酸乙酯作为萃取溶剂。经由硅胶色谱法使用二氯甲烷中的1至5%甲醇梯度经40分钟来纯化粗材料,以得到所需化合物,化合物I-295(12.0mg,18%产率),其作为具有相对顺式构型的外消旋混合物(灰白色固体)。

[1841] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ(ppm):8.76(s,1H),8.21(d,1H), 7.45(s,1H),7.25-7.36(m,5H),7.19-7.25(m,1H),7.08-7.14(m,1H), 7.02-7.07(m,1H),6.91(d,1H),6.80-6.86(m,1H),5.97(s,2H),5.62- 5.77(m,1H),2.77-2.89(m,1H),2.55-2.62(m,1H),2.03-2.12(m, 1H),1.96-2.02(m,1H),1.83-1.96(m,1H),1.25-1.35(m,1H),0.84 -0.98(m,1H)。

[1842] 化合物I-296

[1843] 按照一般程序B制备标题化合物,除了4-(4-甲氧基苯基)哌啶-4- 甲酸(作为TFA盐)为胺反应物(2当量),使用4当量三乙胺,并且内容物作为二噁烷/水(3:1)中的溶液加热至110℃持续17h。乙酸乙酯用作萃取溶剂。经由硅胶色谱法使用二氯甲烷中的1至5%甲醇梯度经 40分钟来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物 I-296(41.1mg,66%产率)。

[1844] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):8.43(s,1H),8.12(d,1H),7.34 (d,2H),7.28(s,1H),7.12-7.16(m,1H),6.94-7.02(m,1H),6.88-6.93 (m,1H),6.86(d,2H),6.75-6.80(m,1H),6.56(d,1H),5.94(s,2H),4.44 -4.52(m,2H),3.78(s,3H),3.36-3.41(m,2H),2.63-2.72(m,2H), 1.96-2.08(m,2H)。

[1845] 化合物I-298

[1846] 按照一般程序B制备标题化合物,除了4-氨基哌啶-4-甲酸(作为 HCl盐)为胺反应物(2当量),内容物作为THF/DMF/三乙胺(1:1:1)中的溶液加热至100℃持续18h。起始材料完全消耗后,冷却反应至0℃并且添加过量的2M三甲基硅烷基重氮甲烷溶液,并且在23℃下搅拌 3天,直到完全转化成氨基酯。用1N NaOH溶液稀释内容物,并且用二氯甲烷萃取。干燥有机层、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法使用已烷中的20至100%乙酸乙酯梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-298(22mg,63%产率)。

[1847] ^{1}H NMR(500MHz,$DMSO-d_6$)δppm 9.08(d,1H),8.28(d,1H), 7.54(s,1H),7.29-7.39

(m,1H),7.18-7.27(m,2H),7.10(t,1H), 6.83(t,1H),5.90(s,2H),4.02-4.09(m,2H), 3.66-3.74(m,2H), 3.63-3.65(m,3H),1.99-2.04(m,2H),1.91-1.98(m2H),1.62(d,2 H)。

[1848] 化合物I-299

[1849] 按照一般程序B制备标题化合物,除了4-氨基哌啶-4-甲酸(作为 HCl盐)为胺反应物(5当量),使用8当量三乙胺,并且内容物作为THF/ 水(5:1)中的溶液加热至90℃持续18h。起始材料完全消耗后,冷却并过滤反应。收集所得固体并且经由反相HPLC纯化以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-299(2mg,7%产率)。

[1850] ^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δppm 8.80(d,1H),8.31(d,1H), 7.54(s,1H),7.23-7.35(m,1H),7.08-7.15(m,1H),7.05(t,1H), 6.92(d,1H),6.81-6.90(m,1H),5.99(s,2H),4.45(dt,2H),3.96- 4.13(m,2H),2.44(dt,2H),2.02(ddd,2H)。

[1851] 化合物I-300

[1852] 按照一般程序B制备标题化合物,除了4-羟基哌啶-4-甲酸(作为 HCl盐)为胺反应物(5当量),使用8当量三乙胺,并且内容物作为THF/ 水(5:1)中的溶液加热至90℃持续18h。起始材料完全消耗后,冷却并过滤反应。收集所过滤物并真空浓缩。经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-300(22mg,81%产率)。

[1853] ^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d_4)δppm 8.83(d,1H),8.22-8.35(m,1 H),7.58-7.70(m,1H),7.25-7.37(m,1H),7.04-7.18(m,2H),6.90- 7.02(m,2H),6.03(s,2H),4.76(d,2H),3.69-3.82(m,2H),2.16- 2.33(m,2H),1.94(d,2H)。

[1854] 化合物I-301

[1855] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(S)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酸为胺反应物(5当量),使用8当量三乙胺,并且内容物作为THF/ 水(5:1)中的溶液加热至90℃持续18h。起始材料完全消耗后,真空浓缩反应。经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-301(20mg,67%产率)。

[1856] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.80(d,1H),8.34(d,1H), 7.35-7.42(m,1H),7.24-7.34(m,1H),7.10(dd,1H),7.01-7.07(m, 1H),6.91(td,2H),5.98(s,2H),5.44-5.69(m,2H)4.76-4.87(m,3 H)。

[1857] 化合物I-302

[1858] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(S)-2-氨基-3-乙氧基丙酸为胺反应物(4当量),使用6当量三乙胺,并且内容物作为二噁烷/水 (3:1)中的溶液加热至100℃持续18h。处理后,将粗材料悬浮于乙酸乙酯中并且用己烷稀释,直到发生沉淀。过滤沉淀物并且收集以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-302(9mg,24%产率)。

[1859] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.08(s,1H),8.20(d,1H), 7.47(s,1H),7.27-7.40(m,2H),7.17-7.26(m,2H),7.10(t,1H), 6.84(t,1H),5.81-5.98(m,2H),4.59(br.s.,1H),3.83-3.90(m,1H), 3.75-3.83(m,1H),3.45-3.54(m,1H),3.37-3.44(m,1H),0.92- 1.08(m,3H)。

[1860] 化合物I-303

[1861] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-氨基-3-甲氧基丙酸为胺反应物(4当量),使用6当量三乙胺,并且内容物作为二噁烷/水(3:1) 中的溶液加热至100℃持续18h。处理后,将粗材料悬浮于乙酸乙酯中并且用己烷稀释,直到发生沉淀。过滤沉淀物并且收集以得

到所需化合物，呈固体状的化合物I-303(8mg，22％产率)。

[1862] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) δppm 9.09(d,1H)8.22(d,1H)， 7.47(s,1H)，7.28-7.39(m,1H)，7.17-7.27(m,2H)，7.10(t,1H)， 6.85(t,1H)，6.63(br.s.,1H)，5.81-5.94(m,2H)，4.54-4.88(m,1H)， 3.72-3.87(m,2H)，3.57(s,2H)，3.25(s,3H)。

[1863] 化合物I-304

[1864] 按照针对化合物I-235所述程序的步骤3来制备标题化合物，除了1-((甲基氨基)甲基)环丙烷甲酸(作为TFA盐)为胺反应物，并且内容物加热至100℃持续6h。经由硅胶色谱法(二氯甲烷中的1-4％甲醇梯度)纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-304 (67mg，72％产率)。

[1865] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ8.77(d,1H)，8.10(d,1H)，7.39(s， 1H)，7.16(app.q,1H)，7.03(app.q,1H)，6.92(d,1H)，6.68(app.t,1H)， 5.98(s,2H)，4.15(s,2H)，3.37(d,3H)，1.28(m,2H)，1.07(m,2H)。

[1866] 化合物I-305

[1867] 按照针对化合物I-235所述程序的步骤3来制备标题化合物，除了(2R,3S)-3-甲基哌啶-2-甲酸(作为乙酸盐)为胺反应物，并且内容物加热至100℃持续21h。经由硅胶色谱法(二氯甲烷中的2-4％甲醇梯度) 纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-305(24 mg，46％产率)。

[1868] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ8.77(d,1H)，8.21(d,1H)，7.47(s， 1H)，7.15(app.q,1H)，7.02(app.q,1H)，6.89(d,1H)，6.66(app.t,1H)， 5.98(s,2H)，5.04(d,1H)，4.37(br.d,1H)，3.70(app.t,1H)，2.10(m,1H)， 1.90(br.d,1H)，1.80-1.69(m,2H)，1.52(app.q,1H)，1.21(d,3H)。

[1869] 化合物I-306

[1870] 按照一般程序B制备标题化合物，除了4-异丙基哌啶-4-甲酸为胺反应物，并且内容物作为THF/水(10:1)中的溶液加热至90℃持续3 h。将内容物冷却至23℃，并且真空去除有机溶剂。用1N HCl溶液处理固体，并且过滤所得沉淀物并且真空干燥以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-306(42mg，86％产率)。

[1871] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ8.49(d,1H)，8.35(d,1H)，7.64(s,1 H)，7.25-7.20(m,1H)，7.05-7.01(m,3H)，6.67(d,1H)，5.98(s,2H)， 4.80(d,2H)，3.79-3.72(m,1H)，3.23(t,1H)，2.35(d,2H)，1.92-1.80 (m,1H)，1.62(td,1H)，1.41(t,1H)，0.97(d,6H)。

[1872] 化合物I-307

[1873] 按照一般程序B制备标题化合物，除了3-(甲基氨基)二环[1.1.1] 戊烷-1-甲酸为胺反应物，并且内容物作为THF/水(10:1)中的溶液加热至90℃持续18h。经由硅胶色谱法利用0-10％甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料，以得到所需化合物，呈灰白色固体状的化合物I-307(74 mg，53％产率)。

[1874] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ8.53(d,1H)，8.45(d,1H)，7.49(s,1 H)，7.26-7.21(m,2H)，7.09-7.01(m,2H)，6.67(d,1H)，5.93(s,2H)， 3.36(d,3H)，2.68(s,6H)。

[1875] 化合物I-308

[1876] 按照一般程序B制备标题化合物，除了2-氮杂二环[4.1.0]庚烷-1- 甲酸(作为HCl盐)为胺反应物，并且内容物作为THF/水(10:1)中的溶液加热至90℃持续3h。经由硅胶色谱

法利用0-10％甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料，以得到所需化合物，呈灰白色固体状的化合物I-308 (32mg，17％产率)。

[1877] ^{1}H-NMR(500MHz，$CDCl_3$)δ8.46(d，1H)，8.21(d，1H)，7.27(s，1 H)，7.23-7.18(m，1H)，7.04(t，1H)，6.98(t，1H)，6.87(t，1H)，6.59(d，1 H)，5.98(s，2H)，4.62(br.s.，1H)，3.01(br.s.，1H)，2.20-2.11(m，1H)， 2.08-1.98(m，2H)，1.83-1.72(m，2H)，1.57-1.49(m，1H)，1.04(br.s.，1 H)。

[1878] 化合物I-309

[1879] 按照一般程序B制备标题化合物，除了(1R，3S)-3-(Boc-氨基)环戊烷-1-甲酸(作为TFA盐)为胺反应物，并且内容物作为THF/水(10:1) 中的溶液加热至90℃持续3h。经由硅胶色谱法利用0-10％甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料，以得到中间体。立即将此中间体溶解于THF 中并且冷却至0℃。用氢化钠(矿物油中的60％，2当量)，之后用甲基碘(10当量)处理内容物。允许反应经3天升温至23℃。将内容物倾倒在水上并且用乙酸乙酯萃取(3×)。合并有机部分，并且用盐水洗涤。经$MgSO_4$干燥混合物、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用0-15％甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料，以得到所需化合物，呈灰白色固体状的化合物I-309(0.9mg，1％产率)。

[1880] ^{1}H-NMR(500MHz，$CDCl_3$)δ8.45(s，1H)，8.13(d，1H)，7.32(s，1 H)，7.23-7.15(m，1H)，7.03(t，1H)，6.97(t，1H)，6.86(t，1H)，6.60(s，1 H)，5.97(s，2H)，4.75(d，1H)，3.74(s，3H)，3.08-2.94(m，1H)， 2.42-2.30(m，1H)，2.17-1.84(m，5H)。

[1881] 化合物I-310

[1882] 按照一般程序B制备标题化合物，除了(2S，3S)-2-甲基-哌啶-3- 甲酸为胺反应物，并且内容物作为THF/水(10:1)中的溶液加热至90℃持续3天。经由硅胶色谱法利用0-50％(乙腈:甲醇＝9:1，含0.1％TFA)/ 二氯甲烷梯度纯化粗材料，以得到所需化合物，呈灰白色固体状的化合物I-310(4.9mg，2％产率)。

[1883] ^{1}H-NMR(500MHz，$CDCl_3$)δ8.46(d，1H)，8.22(d，1H)，7.31(s，1 H)，7.24-7.18(m，1H)，7.13-7.01(m，1H)，6.98(t，1H)，6.87(t，1H)， 6.59(d，1H)，5.97(s，2H)，5.38(br.s.，1H)，4.42(d，1H)，3.22(t，1H)， 2.99-2.87(m，1H)，2.05-1.96(m，2H)，1.93-1.84(m，2H)，1.32(d，3H)。

[1884] 化合物I-311

[1885] 按照一般程序B制备标题化合物，除了(2R，3R)-2-甲基-哌啶-3- 甲酸为胺反应物，并且内容物作为THF/水(10:1)中的溶液加热至 90℃持续18h。经由硅胶色谱法利用0-10％甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料，以得到所需化合物，呈灰白色固体状的化合物I-311(17.2 mg，12％产率)。

[1886] ^{1}H-NMR(500MHz，DMSO-d_6)δ12.51(br.s.，1H)，9.09(d，1H)， 8.31(d，1H)，7.50(s，1H)，7.36-7.29(m，1H)，7.25-7.18(m，2H)，7.10 (t，1H)，6.84(t，1H)，5.89(s，2H)，5.09(br.s.，1H)，4.37(br.s.，1H)， 3.10(t，1H)，2.74(br.s.，1H)，1.84-1.72(m，3H)，1.50(br.s.，1H)，1.19 (d，3H)。

[1887] 化合物I-312

[1888] 按照一般程序B制备标题化合物，除了3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1- 甲酸(作为HCl盐)为胺反应物，内容物加热至100℃持续18h，并且处理过程中水层用氯化钠进行处理。经

由硅胶色谱法利用0-10％甲醇 /二氯甲烷梯度来纯化粗材料，以得到所需化合物，呈灰白色固体状的化合物I-312(44mg，70％产率)。

[1889] ^{1}H-NMR(500MHz，DMSO-d_6)δ12.65(br.s.，1H)，9.08(d，1H)， 8.26(d，1H)，7.53(s，1H)，7.35-7.30(m，1H)，7.26(d，1H)，7.25-7.20 (m，1H)，7.10(td，1H)，6.83-6.79(m，1H)，5.91(s，2H)，4.09-3.98(m，3 H)，3.81(br.s.，1H)，2.22-2.17(m，1H)，1.51(dd，1H)，0.97(t，1H)。

[1890] 化合物I-313

[1891] 按照一般程序B制备标题化合物，除了(S)-3-氨基丙烷-1，2-二醇为胺反应物，内容物加热至100℃持续20h，并且处理过程中水层用氯化钠进行处理。经由硅胶色谱法利用0-10％甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料，以得到所需化合物，呈灰白色固体状的化合物I-313(39 mg，85％产率)。

[1892] ^{1}H-NMR(500MHz，CD_3OD)δ8.74(d，1H)，8.07(d，1H)，7.42(s， 1H)，7.29-7.22(m，1H)，7.11-7.05(m，1H)，7.02(td，1H)，6.88(d，1H)， 6.81(td，1H)，5.95(s，2H)，3.88(五重峰，1H)，3.81-3.74(m，1H)， 3.69-3.62(m，1H)，3.59(s，1H)，3.58(s，1H)。

[1893] 化合物I-314

[1894] 按照一般程序B制备标题化合物，除了顺式-4-甲基吡咯烷-3-甲酸为胺反应物，内容物加热至100℃持续20h，并且处理过程中水层用氯化钠进行处理。经由硅胶色谱法利用0-10％甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料，以得到所需化合物，呈灰白色固体状的化合物I-314 (50mg，72％产率)。

[1895] ^{1}H-NMR(500MHz，CD_3OD)δ8.74(d，1H)，8.09(d，1H)，7.41(s， 1H)，7.29-7.23(m，1H)，7.11-7.06(m，1H)，7.02(t，1H)，6.91(d，1H)， 6.81(t，1H)，5.95(s，2H)，4.22-4.13(m，2H)，3.98-3.92(m，1H)，3.41(t， 1H)，2.84-2.77(m，1H)，2.58(d，1H)，1.24(d，3H)。

[1896] 化合物I-315

[1897] 按照一般程序B制备标题化合物，除了丝氨醇为胺反应物，内容物加热至100℃持续20h，并且处理过程中水层用氯化钠进行处理。经由硅胶色谱法利用0-10％甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料，以得到所需化合物，呈灰白色固体状的化合物I-315(49mg，84％产率)。

[1898] ^{1}H-NMR(500MHz，CD_3OD)δ8.75(t，1H)，8.08(dd，1H)，7.46(d， 1H)，7.30-7.23(m，1H)，7.09(dd，1H)，7.03(t，1H)，6.91-6.88(m，1H)， 6.80(t，1H)，5.96(s，2H)，4.54(五重峰，1H)，3.75-3.82(m，4H)。

[1899] 化合物I-316

[1900] 按照一般程序B制备标题化合物，除了(R)-3-氨基丙烷-1，2-二醇 (2当量)为胺反应物，内容物加热至100℃持续20h，并且处理过程中水层用氯化钠进行处理。经由硅胶色谱法利用0-10％甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料，以得到所需化合物，呈灰白色固体状的化合物 I-316(36mg，78％产率)。

[1901] ^{1}H-NMR(500MHz，CD_3OD)δ8.73(d，1H)，8.06(d，1H)，7.41(s， 1H)，7.27-7.22(m，1H)，7.10-7.04(m，1H)，7.01(t，1H)，6.86(d，1H)， 6.83-6.78(m，1H)，5.94(s，2H)，3.88(五重峰，1H)，3.80-3.74(m，1H)， 3.68-3.62(m，1H)，3.58(d，2H)。

[1902] 化合物I-317

[1903] 按照一般程序B制备标题化合物，除了4-(氨基甲基)-2,6-二氟苯酚为胺反应物，内容物加热至100℃持续20h，并且处理过程中水层用氯化钠进行处理。经由硅胶色谱法利用0-30％(乙腈:甲醇＝7:1)/ 二氯甲烷梯度来纯化粗材料，以得到所需化合物，呈灰白色固体状的化合物I-317(38mg，30％产率)。

[1904] ^{1}H-NMR(500MHz，CD_3OD)δ8.77-8.74(m,1H)，8.08(d,1H)， 7.37(s,1H)，7.26(dd,1H)，7.11-7.06(m,1H)，7.06-7.01(m,3H)，6.88 (d,1H)，6.84(t,1H)，5.96(s,2H)，4.69(s,2H)。

[1905] 化合物I-318

[1906] 按照一般程序B制备标题化合物，除了顺式-哌啶-2,4-二基二甲醇为胺反应物，并且内容物加热至100℃持续20h。将反应倾入二氯甲烷与水的1:1混合物中用于处理，并且用氯化钠处理水层，之后用二氯甲烷萃取。经由硅胶色谱法利用0-70％(乙腈:甲醇＝7:1)/二氯甲烷梯度来纯化粗材料，以得到所需化合物，呈灰白色固体状的化合物 I-318(39mg，25％产率)。

[1907] ^{1}H-NMR(500MHz，CD_3OD)δ8.75(d,1H)，8.12(d,1H)，7.40(s， 1H)，7.29-7.23(m,1H)，7.11-7.05(m,1H)，7.04-6.99(m,1H)，6.90(d， 1H)，6.82(td,1H)，5.99-5.91(m,2H)，4.52-4.45(m,1H)，4.35-4.26(m， 1H)，3.86-3.76(m,2H)，3.58-3.42(m,3H)，2.09-1.99(m,2H)， 1.85-1.75(m,1H)，1.65-1.55(m,1H)，1.45-1.36(m,1H)。

[1908] 化合物I-319

[1909] 按照一般程序B制备标题化合物，除了3-苯基哌啶-2-甲酸(作为 AcOH盐)为胺反应物，内容物加热至100℃持续20h，并且处理过程中水层用氯化钠进行处理。经由反相HPLC利用5-75％乙腈/水梯度纯化一部分粗材料以得到所需化合物，呈灰白色固体状的化合物I-319(30mg，9％产率)。

[1910] ^{1}H-NMR(500MHz，$CDCl_3$)δ8.37(d,1H)，8.27(d,1H)，7.34-7.28 (m,4H)，7.26-7.22(m,1H)，7.20(s,1H)，7.15(ddd,1H)，6.99-6.88(m， 3H)，6.45(d,1H)，5.91-5.82(m,2H)，5.18(d,1H)，4.31(d,1H)，3.59 (td,1H)，3.26-3.17(m,1H)，2.49(qd,1H)，2.06-1.99(m,1H)， 1.98-1.81(m,2H)。

[1911] 化合物I-320

[1912] 按照一般程序B制备标题化合物，除了(S)-3-(甲基氨基)丙烷-1,2- 二醇为胺反应物，并且内容物加热至100℃持续20h。将反应倾入二氯甲烷与水的1:1混合物中用于处理，并且用氯化钠处理水层，之后用二氯甲烷萃取。经由硅胶色谱法利用0-10％甲醇/二氯甲烷梯度纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-320(81mg， 84％产率)。

[1913] ^{1}H-NMR(500MHz，CD_3OD)δ8.75(d,1H)，8.10(d,1H)，7.42(s， 1H)，7.29-7.23(m,1H)，7.11-7.06(m,1H)，7.02(t,1H)，6.88(d,1H)， 6.85-6.80(m,1H)，5.95(s,2H)，4.03-3.94(m,2H)，3.73-3.66(m,1H)， 3.58(d,2H)，3.42(d,3H)。

[1914] 化合物I-321

[1915] 按照一般程序B制备标题化合物，除了(R)-3-(甲基氨基)丙烷-1,2- 二醇为胺反应物，并且内容物加热至100℃持续2天。将反应倾入二氯甲烷与水的1:1混合物中用于处理，并且用氯化钠处理水层，之后用二氯甲烷萃取。经由硅胶色谱法利用0-10％甲醇/二氯

甲烷梯度纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-321(88mg，77％产率)。

[1916] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.74(d,1H),8.09(d,1H),7.41(s，1H),7.28-7.22(m,1H),7.10-7.05(m,1H),7.04-6.99(m,1H),6.87(d，1H),6.82(td,1H),5.94(s,2H),4.02-3.93(m,2H),3.72-3.66(m,1H)，3.58(d,2H),3.41(d,3H)。

[1917] 化合物I-322

[1918] 按照一般程序B制备标题化合物，除了(S)-3-((环丙基甲基)氨基)丙烷-1,2-二醇为胺反应物，并且内容物加热至100℃持续20h。将反应倾入二氯甲烷与水的1:1混合物中用于处理，并且用氯化钠处理水层，之后用二氯甲烷萃取。经由硅胶色谱法利用0-10％甲醇/二氯甲烷梯度纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色泡沫状的化合物I-322 (39mg，62％产率)。

[1919] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.45(d,1H),8.12(d,1H),7.29(s,1H),7.24-7.19(m,1H),7.05-6.97(m,3H),6.57(d,1H),5.99-5.94(m,1H),5.91-5.86(m,1H),4.14(dd,1H),4.02(br.s.,1H),3.93(br.s.,1H)，3.86(br.s.,1H),3.68-3.57(m,4H),3.43(ddd,1H),1.15-1.06(m,1H)，0.65-0.53(m,2H),0.38-0.32(m,1H),0.32-0.26(m,1H)。

[1920] 化合物I-323

[1921] 按照一般程序B制备标题化合物，除了(S)-3-(异丙基氨基)丙烷-1,2-二醇为胺反应物，并且内容物加热至100℃持续20h。将反应倾入二氯甲烷与水的1:1混合物中用于处理，并且用氯化钠处理水层，之后用二氯甲烷萃取。经由硅胶色谱法利用0-50％(乙腈:甲醇＝7:1)/二氯甲烷梯度来纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-323(12mg,20％产率)。

[1922] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.45(d,1H),8.13(d,1H),7.30(s,1H),7.25-7.19(m,1H),7.06-6.98(m,3H),6.58(d,1H),6.00-5.94(d,1H),5.91-5.85(d,1H),4.95(br.s.,1H),4.67-4.58(m,1H),3.82-3.74(m，2H),3.70-3.60(m,2H),3.59-3.49(m,2H),1.32(d,3H),1.29(d,3H)。

[1923] 化合物I-324

[1924] 按照一般程序B制备标题化合物，除了2-(氨基甲基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇为胺反应物，内容物加热至100℃持续20h，并且处理过程中水层用氯化钠进行处理，之后用二氯甲烷萃取。经由硅胶色谱法利用0-10％乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-324(5mg,9％产率)。

[1925] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.48(d,1H),8.36(s,1H),8.26(d,1H),7.25-7.20(m,2H),7.14(t,1H),7.05-6.99(m,2H),6.59(d,1H)，5.94(s,2H),5.59(br.s.,1H),4.12(d,2H)。

[1926] 化合物I-325

[1927] 按照一般程序B制备标题化合物，除了1-氨基-2-甲基丙-2-醇为胺反应物，并且内容物加热至100℃持续20h。将反应倾入二氯甲烷与水的1:1混合物中用于处理，并且用氯化钠处理水层，之后用二氯甲烷萃取。经由硅胶色谱法利用0-10％甲醇/二氯甲烷梯度纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-325(43mg,93％产率)。

[1928] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.43(d,1H),8.14(d,1H),7.27(s,1H),7.21-7.15(m,

1H),7.04-6.98(m,1H),6.95(t,1H),6.84(t,1H), 6.59(d,1H),5.95(s,2H),5.62(br.s.,1H),3.70(s,1H),3.63(d,2H), 1.31(s,6H)。

[1929] 化合物I-326

[1930] 将(S)-三氟乳酸(1.5当量)与1,1'-羰基二咪唑(1.5当量)于THF中的混合物加热至70℃持续2h。将2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H- 吡唑-3-基)-嘧啶-4-胺(描述于WO2012/3405A1中的中间体)(1当量) 添加至反应混合物,并且将内容物在70℃下搅拌3天。将内容物冷却至23℃,用乙酸乙酯稀释并且用1N HCl溶液洗涤。用盐水洗涤有机层,经$MgSO_4$干燥、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用 0-100%乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-326(3mg,4%产率)。

[1931] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.61(br.s.,1H),8.76(d,1H),8.49 (d,1H),8.16(d,1H),7.47(s,1H),7.25-7.21(m,1H),7.11-7.03(m,1 H),7.00(t,1H),6.83(t,1H),6.63(d,1H),6.36(br.s.,1H),6.06-5.95 (m,2H),4.69(d,1H)。

[1932] 化合物I-329和化合物I-330

[1933] 通过用chiracel-ODH 20mm×250mm半制备型柱使用10-90%异丙醇/己烷梯度手性分离来拆分化合物I-161。收集第一个洗脱的峰并且真空浓缩得到呈白色固体状的化合物329。收集第二个洗脱的峰并且真空浓缩得到呈白色固体状的化合物330。

[1934] 化合物I-329的^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.38(d,1H),8.16 (d,1H),7.21(s,1H),7.20-7.15(m,1H),7.04-6.99(m,1H),6.97-6.93 (m,1H),6.89-6.84(m,1H),6.48(d,1H),6.06-6.00(m,1H),5.93-5.88 (m,1H),4.76(d,1H),4.15(d,1H),3.54-3.43(m,1H),2.09-1.98(m,1 H),1.91-1.82(m,1H),1.81-1.64(m,3H),1.17(d,3H)。

[1935] 化合物I-330的^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.78-8.74(d,1H), 8.21(d,1H),7.45(s,1H),7.30-7.23(m,1H),7.11-7.06(m,1H),7.03 (t,1H),6.86(d,1H),6.83(t,1H),5.95(s,2H),5.04(d,1H),4.37(d,1 H),3.69(td,1H),2.16-2.07(m,1H),1.93-1.86(m,1H),1.82-1.70(m,2 H),1.52(qd,1H),1.21(d,3H)。

[1936] 化合物I-331和化合物I-332

[1937] 将化合物I-329与1,1'-羰基二咪唑(1当量)于DCM中的混合加热至45℃,直到如在LC/MS上所观察所有起始材料均消耗。将环丙烷磺酰胺(4当量)和DBU(2当量)添加至反应混合物,并且将内容物在 45℃下再搅拌30min。将内容物冷却至23℃,用1N HCl溶液淬灭,并分离各层。用二氯甲烷萃取水层(×2),并且合并有机部分并用盐水洗涤。经Na_2SO_4干燥混合物、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用0-20%(乙腈:甲醇=7:1)/二氯甲烷梯度纯化粗材料以得到呈白色固体状的化合物I-331(40mg,13%产率)和呈白色固体状的化合物 I-332(3mg,1%产率)。

[1938] 化合物I-331的^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.09(s,1H), 9.14(d,1H),8.38(d,1H),7.25-7.18(m,1H),7.37-7.29(m,1H),7.55 (s,1H),7.12-7.06(m,2H),6.87-6.80(m,1H),5.94-5.84(m,2H),4.73 (d,1H),4.23(br.s.,1H),3.66-3.54(m,1H),2.94-2.85(m,1H),2.38(d, 1H),1.89-1.81(m,1H),1.68-1.51(m,3H),1.15(d,3H),0.97-0.92(m, 2H),0.89-0.84(m,2H)。

[1939] 化合物I-332的^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.97(s,1H), 9.14(d,1H),8.41(d,1H),7.65(s,1H),7.37-7.28(m,1H),7.26-7.17 (m,1H),7.14-7.05(m,2H),6.88-6.79(m,

1H),5.97-5.86(m,2H),4.70 (d,1H),4.13(d,1H),3.83-3.72(m,1H),2.97-2.87(m,1H),2.10(d,1 H),1.85(d,1H),1.74-1.60(m,2H),1.53-1.39(m,1H),1.16(d,3H), 1.05-0.93(m,3H),0.87-0.78(m,1H)。

[1940] 化合物I-333

[1941] 将3-(3-(4-氯嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-5-基)异噁唑(合成描述在针对化合物I-24的程序中)(1当量)、(2R,3S)-3-甲基哌啶-2-甲酸(作为(1S)-(+)-樟脑磺酸盐,1当量)以及三乙胺(1当量)的混合物作为二噁烷/水(2:1)中的溶液加热至110℃持续48h。将内容物冷却至 23℃,并且分配在二氯甲烷与1N HCl溶液的1:1混合物之间。分离各层并且用二氯甲烷萃取水层(×2),并且合并有机部分并用盐水洗涤。经Na_2SO_4干燥混合物、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用0-20%(乙腈:甲醇=7:1)/二氯甲烷梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-333(10mg,4%产率)。

[1942] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.64(br.s.,1H),9.10(d,1H), 8.30(d,1H),7.55(br.s.,1H),7.38-7.29(m,1H),7.27-7.16(m,2H), 7.15-7.06(m,1H),6.83(d,2H),5.90(s,2H),3.21(s,1H),1.94(br.s., 1H),1.89-1.80(m,1H),1.69-1.35(m,5H),1.13(d,3H)。

[1943] 化合物I-334

[1944] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-氨基-2-(羟基甲基)丙烷-1,3-二醇为胺反应物,并且内容物加热至110℃持续20h。经由硅胶色谱法利用0-20%(乙腈:甲醇=7:1)/二氯甲烷梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈灰白色固体状的化合物I-334(185mg,72%产率)。

[1945] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.10(d,1H),8.24(d,1H),7.46 (s,1H),7.36-7.29(m,1H),7.25-7.18(m,2H),7.10(td,1H),6.91-6.84 (m,1H),6.36(s,1H),5.86(s,2H),4.95(br.s.,3H),3.76-3.72(m,6 H)。

[1946] 化合物I-335

[1947] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(S)-2-氨基-3-羟基丙酰胺为胺反应物并且内容物加热至110℃持续20h。经由硅胶色谱法利用 0-20%(乙腈:甲醇=7:1)/二氯甲烷梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-335(170mg,37%产率)。

[1948] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.14(d,1H),8.56(br.s.,1H), 8.41(d,1H),7.70(s,2H),7.37-7.31(m,1H),7.29-7.19(m,3H), 7.14-7.08(m,1H),6.86(t,1H),5.94(s,2H),4.87-4.80(m,1H), 3.89-3.78(m,2H),3.06(qd,1H)。

[1949] 化合物I-336

[1950] 相继用Hunig碱(3当量)和HATU(1当量)处理化合物I-112(1当量)于DMF中的溶液。搅拌5分钟后,添加丝氨醇(1.5当量),并且将反应在23℃下搅拌20h。将混合物分配在二氯甲烷与1N HCl溶液的1:1混合物之间。分离各层,并且用二氯甲烷萃取水层(×2)。用盐水洗涤所合并的有机部分。经Na_2SO_4干燥混合物、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用0-20%(乙腈:甲醇=7:1)/二氯甲烷梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-336(22mg, 26%产率)。

[1951] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.14(d,1H),8.96(br.s.,1H), 8.45(d,1H),8.17(d,1H),7.85(s,1H),7.38-7.29(m,1H),7.28-7.18 (m,2H),7.14-7.07(m,1H),6.86(t,1H),5.96(s,2H),4.94-4.86(m,1 H),3.86-3.78(m,2H),3.74-3.65(m,1H),3.64-3.53(m,1H),

3.53-3.46 (m,1H),3.45-3.40(m,2H),3.40-3.34(m,2H),3.16-3.04(m,1H)。

[1952] 化合物I-337

[1953] 按照一般程序B制备标题化合物,除了3-氨基-1,1,1-三氟丙-2- 醇(5当量)为胺反应物并且内容物加热至110℃持续20h。经由硅胶色谱法利用0-20%(乙腈:甲醇=7:1)/二氯甲烷梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-337(70mg,53%产率)。

[1954] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.76(d,1H),8.10(d,1H),7.38(s,1 H),7.30-7.23(m,1H),7.08(dd,1H),7.05-7.00(m,1H),6.88-6.82(m, 2H),5.95(s,2H),4.40-4.30(m,1H),3.99(dd,1H),3.70(dd,1H)。

[1955] 化合物I-339

[1956] 以2个步骤来制备标题化合物:

[1957] 步骤1:合成2-(5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3- 基)嘧啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酸甲酯

[1958] 按照一般程序B制备此中间体,除了1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酸甲酯(作为HCl盐)为胺反应物。

[1959] 处理得到呈橙色油状的所需甲酯:2-(5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酸甲酯 (化合物I-338,55mg,97%产率),其不经进一步纯化而继续。

[1960] 步骤2:合成化合物I-339

[1961] 将2-(5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4- 基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-甲酸甲酯和氢氧化锂水合物(1.5当量)于四氢呋喃、水以及甲醇(3:1:1比率)中的溶液在23℃下搅拌21h。添加另外的碱(1.5当量),并且将溶液搅拌24h。将溶液倾入水、1N氢氧化钠以及二氯甲烷(10:1:10比率)中。分离各层,并且将水层酸化至 pH 1。用二氯甲烷萃取水层,经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-339(9mg,17%产率,经2个步骤)。

[1962] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.14(s,1H),9.12(d,1H),8.32 (d,1H),7.79-7.77(m,1H),7.48(s,1H),7.43-7.41(d,1H),7.34-7.30 (m,2H),7.24-7.20(m,2H),7.11(dt,1H),6.85(dt,1H),5.89(s,2H), 5.34(d,2H),4.07(t,2H),3.04(t,2H)。

[1963] 化合物I-341

[1964] 以3个步骤来制备标题化合物:

[1965] 步骤1:合成顺式-1-(5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H- 吡唑-3-基)嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-2-甲酰胺(化合物I-340)

[1966] 向化合物I-161和三乙胺(1当量)在0℃下于四氢呋喃中的溶液经 5分钟逐滴添加氯甲酸乙酯(1.05当量)。将反应混合物在0℃下维持 45min,并且然后添加氢氧化铵(7当量)。使溶液立即升温至23℃并且再搅拌15小时。用乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液稀释反应混合物。分离各层,并且用乙酸乙酯萃取水层。将有机物经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法(乙酸乙酯中20-100%己烷梯度) 纯化得到呈黄色泡沫状的顺式-1-(5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3- 基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-2-甲酰胺(化合物I-340,270 mg,54%产率)。

[1967] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.46(d,1H),8.17(d,1H),7.23 (s,1H),7.22-7.17(m,1H),7.12-6.91(m,3H),6.59(d,1H),6.06-5.76 (m,2H),5.34(br.s.,1H),4.76(d,1H),4.18(d,1H),3.32(ddd,1H), 2.64-2.50(m,1H),2.08-1.79(m,2H),1.65-1.50(m,1H),1.49-1.37(m, 1H),1.15(d,1H),1.05(d,3H)。

[1968] 步骤2:合成顺式-1-(5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H- 吡唑-3-基)嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-2-甲腈

[1969] 经5分钟向顺式-1-(5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-2-甲酰胺于吡啶中的0℃溶液逐滴添加三氟乙酸酐(2当量)。在0℃下搅拌45min后,使溶液升温至室温并且然后立即倾入二氯甲烷和饱和氯化铵水溶液中。分离各层,并且用二氯甲烷萃取水层。将有机物经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法(乙酸乙酯中的10-75%己烷梯度)纯化得到呈白色泡沫状的顺式-1-(5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基) 嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-2-甲腈(215mg,83%产率)。

[1970] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.44(d,1H),8.31(d,1H),7.30 (s,1H),7.22-7.11(m,1H),7.06-6.91(m,2H),6.82(t,1H),6.59(d,1 H),5.95(s,2H),5.40(s,1H),4.35(d,1H),3.32(td,1H),2.48-2.35(m, 1H),2.20-1.84(m,2H),1.61-1.76(m,2H),1.17(d,3H)。

[1971] 步骤3:合成化合物I-341

[1972] 将顺式-1-(5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)-3-甲基哌啶-2-甲腈、氯化铵(5当量)以及叠氮化钠(5当量)于 N,N-二甲基甲酰胺中的悬浮液加热至90℃持续60小时。用乙酸乙酯和1N盐酸水溶液稀释溶液。分离各层,并且用乙酸乙酯萃取水层。用水和盐水洗涤有机物,经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。将粗固体悬浮于二氯甲烷中并过滤,以得到受副产物污染的产物。真空浓缩滤液并且将所得固体悬浮于乙醚中并过滤,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-341(135mg,57%产率)。

[1973] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.51(d,1H),8.15(d,1H),7.29(s,1 H),7.25-7.20(m,2H),7.04-6.99(m,2H),6.63(d,1H),6.09(d,1H), 6.00(d,1H),5.18(d,1H),3.98(dd,1H),3.31(dt,1H),2.81-2.75(m,1 H),2.54-2.46(m,1H),2.13-2.02(m,1H),1.80-1.75(m,1H),1.60-1.51 (m,1H),1.11(d,3H)。

[1974] 化合物I-342

[1975] 按照一般程序B制备标题化合物,除了1-((甲基氨基)甲基)环丁烷甲酸(作为TFA盐)为胺反应物。处理得到所需化合物,呈黄色固体状的化合物I-342(64mg,定量产率)。

[1976] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.81(d,1H),8.29(d,1H),7.56(m, 1H),7.32-7.26(m,1H),7.11-7.02(m,2H),6.96-6.92(m,2H),5.98(s, 2H),4.37(s,2H),3.48(d,3H),2.51-2.44(m,2H),2.25-2.16(m,2H), 2.09-1.93(m,2H)。

[1977] 化合物I-343

[1978] 将5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-醇 (先前描述于WO2013/101830A1中的中间体)于磷酰氯(20当量)中的悬浮液加热至60℃持续2h。在氮气流下去除磷酰氯并且将所得残余物溶于二噁烷和水(2:1比率)中。添加1-((甲基氨基)甲基)环丙烷甲酸盐酸盐(3当量)和三乙胺(10当量)后,然后将溶液加热至90℃持续4h。用二

氯甲烷和1N盐酸溶液稀释溶液。分离各层，并且用二氯甲烷萃取水层。将有机物经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法(二氯甲烷中的0-5％甲醇梯度)纯化，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-343(17mg，52％产率)。

[1979] ^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ12.34(s，1H)，8.23(d，1H)，7.98 (d，1H)，7.92(d，1H)，7.35(s，1H)，7.34-7.29(m，1H)，7.23-7.18(m，1 H)，7.10(dt，1H)，6.93(dt，1H)，6.02(s，2H)，4.00(s，2H)，3.24(d，3H)， 1.15-1.12(m，2H)，1.03-1.01(m，2H)。

[1980] 化合物I-344

[1981] 向化合物I-248于二氯甲烷中的溶液添加羰基二咪唑(1.2当量)。将所得混合物在40℃下搅拌45min。将溶液冷却至23℃并且添加1，8- 二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯(2当量)，之后添加环丙烷磺酰胺(3当量)。搅拌16h后，将溶液倾入二氯甲烷和1N盐酸溶液中。分离各层，并且用二氯甲烷萃取水层。将有机物经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。首先经由硅胶色谱法(二氯甲烷中的甲醇)纯化得到不纯的产物。将不纯的残余物溶于乙醚中，并且添加己烷直到溶液变浑浊。搅拌20min后，滤出固体以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物 I-344(29mg，48％产率)。

[1982] ^{1}H-NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ8.44(d，1H)，8.09(d，1H)，7.23-7.17 (m，2H)，7.03-6.97(m，3H)，6.51(d，1H)，5.95(s，2H)，3.96(dd，1H)， 3.69-3.63(m，1H)，3.32(d，3H)，2.90-2.81(m，2H)，2.03-1.96(m，1H)， 1.18-1.14(m，2H)，1.03(dd，6H)，0.92-0.90(m，2H)。

[1983] 化合物I-345

[1984] 将5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(噻唑-4-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-醇 (先前描述于WO2013/101830A1中的中间体)于磷酰氯(50当量)中的悬浮液加热至60℃持续2h。在氮气流下去除磷酰氯，并且将所得残余物溶于二噁烷和水(2:1)中，并且用1-((甲基氨基)甲基)环丙烷甲酸盐酸盐(3当量)、接着用三乙胺(10当量)进行处理。将所得溶液加热至90℃持续7.5天。将反应混合物倾入二氯甲烷和1N盐酸溶液中。分离各层，并且用二氯甲烷萃取水层。将有机物经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。通过硅胶色谱法(二氯甲烷中的0-10％甲醇梯度) 纯化得到呈白色膜状的化合物I-345(2.8mg，11％产率)。

[1985] ^{1}H-NMR(400MHz，CD_3OD)δ9.03(d，1H)，8.07(d，1H)，7.89(d， 1H)，7.24-7.19(m，2H)，7.04-6.96(m，2H)，6.81(t，1H)，5.94(s，2H)， 4.13(s，2H)，3.34(d，3H)，1.28-1.25(m，2H)，1.08-1.05(m，2H)。

[1986] 化合物I-346

[1987] 按照一般程序B制备标题化合物，除了3-(三氟甲基)-4，5，6，7-四氢-1H-吡唑并[4，3-c]吡啶(作为HCl盐)为胺反应物。处理后，将粗固体悬浮于乙醚中并过滤，以得到所需化合物，呈棕褐色固体状的化合物I-346(57mg，84％产率)。

[1988] ^{1}H-NMR(400MHz，CD_3OD)δ8.84(d，1H)，8.41(d，1H)，7.63(s， 1H)，7.33-7.28(m，1H)，7.13-7.04(m，2H)，6.98-6.95(m，2H)，6.03(s， 2H)，5.19(s，2H)，4.42(t，2H)，3.09(t，2H)。

[1989] 化合物I-347

[1990] 按照一般程序B制备标题化合物，除了外消旋顺位-哌啶-3，4，5- 三醇为胺反应物。LC/MS示出反应完成后，真空去除溶剂。添加甲醇并且过滤所得悬浮液以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-347 (20mg，11％产率)。

[1991] 1H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.09(d,1H),8.28(d,1H),7.52 (s,1H),7.35-7.29(m,1H),7.24-7.21(m,2H),7.09(t,1H),6.80(t,1 H),5.90(s,2H),4.92(d,2H),4.80(d,1H),4.15-4.11(m,2H), 3.83-3.80(m,1H),3.58-3.53(m,2H),3.27-3.21(m,2H)。

[1992] 化合物I-348

[1993] 按照一般程序B制备标题化合物,除了1,3-二氨基丙-2-醇为胺反应物,并且将内容物加热至40℃持续45min。LC/MS示出反应完成后,真空去除二噁烷,并且添加充足的甲醇来溶解粗混合物。经由反相HPLC(于含0.1%三氟乙酸的水中的5-75%乙腈,20min梯度) 纯化得到所需化合物,呈粉色泡沫状的化合物I-348(58mg,80%产率)。

[1994] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.82(d,1H),8.27(d,1H),7.62(s, 1H),7.32-7.27(m,1H),7.12-7.03(m,2H),6.95-6.91(m,2H),6.02(d, 1H),5.97(d,1H),4.21-4.15(m,1H),3.85-3.77(m,2H),3.22-3.18(dd, 1H),2.96(dd,1H)。

[1995] 化合物I-349

[1996] 向化合物I-340和三乙胺(5当量)于二氯甲烷中在0℃下的溶液逐滴添加甲磺酰氯(1当量)。搅拌45min后,添加饱和碳酸氢钠水溶液,并且使反应混合物升温至23℃。添加二氯甲烷并且分离各层。将水层用二氯甲烷萃取,并且经硫酸镁干燥有机物、过滤并且真空去除溶剂。经由反相HPLC(于含0.1%TFA的水的中5-50%乙腈)纯化得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-349(6mg,25%产率)。

[1997] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.78(d,1H),8.24(d,1H),7.70(s, 1H),7.31-7.25(m,1H),7.11-7.02(m,3H),6.92-6.88(m,1H),6.04(s, 2H),4.10-4.01(m,2H),3.61-3.56(m,1H),3.18-3.17(m,2H),2.95(s, 3H)。

[1998] 化合物I-350

[1999] 按照一般程序B制备标题化合物,除了外消旋顺式-哌啶-3,4-二醇(作为HCl盐)为胺反应物。经由反相HPLC(于含0.1%TFA的水的中5-50%乙腈,20分钟梯度)纯化粗材料,以得到所需化合物,呈透明膜状的化合物I-350(1.7mg,3%产率)。

[2000] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.81(m,1H),8.28(d,1H),7.64(s, 1H),7.32-7.26(m,1H),7.12-7.03(m,2H),6.97-6.93(m,2H),6.01(s, 2H),4.52(br s,2H),4.38(dd,1H),3.97-3.90(m,2H),3.77-3.72(m,1 H),2.02-1.97(m,1H),1.90-1.86(m,1H)。

[2001] 化合物I-351

[2002] 按照一般程序B制备标题化合物,除了3-(氨基甲基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯为胺反应物,并且反应作为二噁烷中的溶液来操作。处理过程中,乙酸乙酯用作溶剂。经由硅胶色谱法(二氯甲烷中的0-5%甲醇梯度)纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-351(144mg,定量产率)。

[2003] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.76(d,1H),8.11(d,1H),7.44(s, 1H),7.30-7.25(m,1H),7.12-7.01(m,2H),6.92(d,1H),6.81(t,1H), 5.97(s,2H),4.09(d,2H),3.93(br s,2H),3.78(d,2H),1.40(s,9H)。

[2004] 化合物I-352

[2005] 按照一般程序B制备标题化合物,除了3-(氨基甲基)氧杂环丁烷 -3-醇为胺反应物,并且反应作为二噁烷中的溶液来操作。在90℃下搅拌1.5h后,添加额外2当量的氧杂环丁烷,并且将反应混合物在 90℃下搅拌3h。然后,将反应溶液倾入乙酸乙酯和1N盐酸水溶

液中。分离各层，并且用5:1二氯甲烷/异丙醇萃取水层。将有机物经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。通过反相HPLC(于含0.1％TFA 的水中的5-75％乙腈，15min梯度)纯化得到呈白色固体状的化合物 I-352(25mg，53％产率)。

[2006] ^{1}H-NMR(400MHz，CD_3OD)δ8.83(d,1H)，8.29(d,1H)，7.65(s， 1H)，7.32-7.28(m,1H)，7.13-7.05(m,2H)，6.99-6.94(m,2H)，6.02(s， 2H)，4.05(d,1H)，3.98(d,1H)，3.78-3.63(m,4H)。

[2007] 化合物I-353

[2008] 在23℃下，向化合物I-351于二氯甲烷中的溶液添加单一份三氟乙酸(30当量)。搅拌30min后，真空浓缩溶液并且将所得残余物溶于乙醚中。过滤固体，以得到所需化合物，呈棕褐色固体状的化合物 I-353(160mg，定量产率)。

[2009] ^{1}H-NMR(400MHz，CD_3OD)δ8.83(m,1H)，8.29-8.25(m,1H)， 7.60-7.57(m,1H)，7.33-7.28(m,1H)，7.14-7.04(m,2H)，6.93-6.89(m， 2H)，6.00(s,2H)，4.31(d,2H)，4.05(m,2H)，3.97(d,2H)。

[2010] 化合物I-354

[2011] 按照一般程序B制备标题化合物，除了N-(1-(氨基甲基)环丙基)-1,1,1-三氟甲磺酰胺(作为HCl盐)为胺反应物。经由硅胶色谱法(己烷中的0-50％乙酸乙酯梯度)纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-354(15mg，25％产率)。

[2012] ^{1}H-NMR(400MHz，CD_3OD)δ8.75(d,1H)，8.08(d,1H)，7.50(s， 1H)，7.28-7.24(m,1H)，7.10-7.07(m,1H)，7.04-7.01(m,1H)， 6.83-6.80(m,2H)，5.96(s,2H)，3.85(s,2H)，1.06-1.04(m,2H)， 0.99-0.96(m,2H)。

[2013] 化合物I-355

[2014] 按照一般程序B制备标题化合物，除了2-(氨基甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1,2-二醇为胺反应物，并且反应作为二噁烷中的溶液来操作。用乙酸乙酯和1N盐酸溶液处理后，经由硅胶色谱法(二氯甲烷中的 0-10％甲醇梯度)纯化，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物 I-355(17mg，36％产率)。

[2015] ^{1}H-NMR(400MHz，CD_3OD)δ8.75(d,1H)，8.15(d,1H)，7.39(s， 1H)，7.28-7.23(m,1H)，7.09-7.01(m,2H)，6.88-6.85(m,2H)，5.96(d， 1H)，5.93(d,1H)，4.02(d,1H)，3.90(d,1H)，3.75(d,1H)，3.62(d,1 H)。

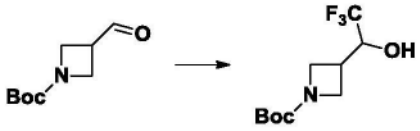
[2016] 化合物I-356

[2017] 按照一般程序B制备标题化合物，除了(S)-3-氨基吡咯烷-2-酮(作为HCl盐)为胺反应物。将粗残余物悬浮于3:1乙醚和二氯甲烷中。过滤所得固体，以得到所需化合物，呈棕褐色固体状的化合物I-356 (10mg，22％产率)。

[2018] ^{1}H-NMR(400MHz，CD_3OD)δ8.83(s,1H)，8.34(m,1H)， 7.63-7.62(m,1H)，7.33-7.29(m,1H)，7.13-7.05(m,2H)，6.98-6.96(m， 2H)，6.03(s,2H)，5.36-5.32(m,1H)，3.56-3.49(m,2H)，2.66-2.61(m， 1H)，2.38-2.30(m,1H)。

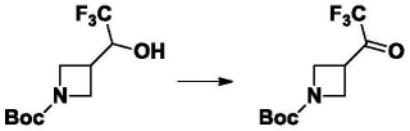
[2019] 化合物I-357

[2020] 以5个步骤来制备标题化合物：

[2021] 

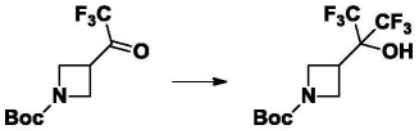
[2022] 步骤1:合成3-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2023] 经10min的过程,向3-甲酰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1当量) 和三甲基(三氟甲基)硅烷(1.4当量)于四氢呋喃中的0℃溶液添加四丁基氟化铵(四氢呋喃中的1M溶液,1.1当量)。使溶液立即升温至23℃并且搅拌19h。将反应混合物倾入1N盐酸溶液和乙醚中。分离各层,并且用乙醚萃取水层。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机物,经硫酸镁干燥,过滤并且真空去除溶剂以得到呈浅黄色固体状的3-(2,2,2-三氟-1- 羟基乙基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(558mg,79%产率)。

[2024] 

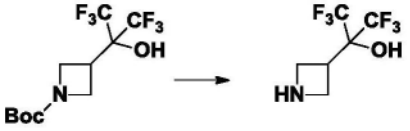
[2025] 步骤2:合成3-(2,2,2-三氟乙酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2026] 在0℃下,向于二氯甲烷中的3-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1当量)添加单一份Dess-Martin高碘烷(2当量)。在 0℃下5分钟后,使溶液升温至23℃。两小时后,LC/MS示出完全转化。将反应混合物倾入5:1饱和连二亚硫酸钠水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液(75mL)中。搅拌10分钟后,添加二氯甲烷并且分离各层。用二氯甲烷萃取水层,经硫酸镁干燥有机物、过滤并且真空去除溶剂,以得到呈白色油脂固体状的3-(2,2,2-三氟乙酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(263mg,92%产率),通过^{1}H-NMR示出其为酮与水合物的混合物。

[2027] 

[2028] 步骤3:合成3-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2029] 经5min的过程,向3-(2,2,2-三氟乙酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1当量)和三甲基(三氟甲基)硅烷(1.4当量)于四氢呋喃中的0℃溶液逐滴添加作为四氢呋喃中的1M溶液的四丁基氟化铵(1.1当量)。使溶液立即升温至23℃并且搅拌2.5天。然后,将溶液倾入乙酸乙酯和 1N盐酸水溶液中。分离各层,并且用乙酸乙酯萃取水层(2×)。将有机物用饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法(已烷中的0-60%乙酸乙酯梯度)纯化得到呈油性固体状的3-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(24mg,7%产率)。

[2030] 

[2031] 步骤4:合成2-(氮杂环丁烷-3-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇

[2032] 将3-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯在三氟乙酸和二氯甲烷(1:2比率)中搅拌1.5h。然后,真空浓缩溶液,以得到作为TFA盐的2-(氮杂环丁

烷-3-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。

[2033] 步骤5:合成化合物I-357

[2034] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-(氮杂环丁烷-3- 基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(作为TFA盐,1.5当量)为胺反应物。将粗残余物溶于1:1二氯甲烷和乙醚中,并且滤出固体,并用额外的乙醚洗涤,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-357(17mg,64%产率)。

[2035] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.83(d,1H),8.27(d,1H),7.62(s, 1H),7.35-7.30(m,1H),7.15-7.07(m,2H),7.00-6.96(m,2H),6.05(s, 2H),4.82-4.70(m,4H),3.79(五重峰,1H)。

[2036] 化合物I-359

[2037] 以两个步骤来制备此化合物

[2038] 步骤1:合成酯I-358

[2039] 按照一般程序B制备标题化合物,除了1-氨基甲基环丙醇(2当量)为胺反应物,不使用三乙胺并且内容物作为二噁烷/水(3:1)中的溶液加热至100℃持续96h。乙酸乙酯是用于处理的溶剂。首先经由硅胶色谱法利用0-100%乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料,然后通过反相HPLC(含0.1%三氟乙酸的水/乙腈)进行纯化。用过量10%$NaHCO_3$(水溶液)处理含有产物的水/乙腈级分,浓缩至5mL,然后用乙酸乙酯萃取,以回收中性材料,从而得到所需化合物,呈白色固体状的化合物 I-358(32mg,28%产率)。

[2040] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.42(d,1H),8.11(m,1H),7.24(s, 1H),7.15(m,1H),6.99(m,1H),6.94(m,1H),6.85(m,1H),6.56(d, 1H),5.93(s,2H),5.63(m,1H),4.77(m,1H),3.74(d,2H),0.86(m,2 H),0.65(m,2H)。

[2041] 步骤2:合成化合物I-359

[2042] 在室温下将化合物I-358溶于四氢呋喃中,并且相继添加三乙胺 (3当量)和氯甲酸乙酯(2当量)。允许内容物在室温下搅拌1h。用乙酸乙酯稀释混合物,用水洗涤(3×),然后经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩。将所得残余物在溶解于四氢呋喃中,用硼氢化钠(6当量)处理并且搅拌1h。将此混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤(3×),然后经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用10-80%乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-359(11mg,76%产率)。

[2043] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.41(d,1H),8.11(d,1H),7.28(s,1 H),7.16(m,1H),7.00(m,1H),6.95(m,1H),6.87(m,1H),6.54(d,1 H),5.93(s,2H),5.53(m,1H),4.61(m,1H),3.60(d,2H),3.35(d,2 H),0.53(m,4H)。

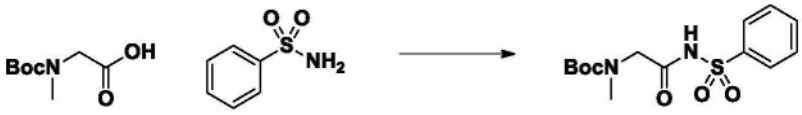
[2044] 化合物I-360

[2045] 按照一般程序B制备标题化合物,除了1-(4-氨基苯基)环丙烷甲酸(1当量)为胺反应物,使用20当量三乙胺,并且内容物作为二噁烷 /水(3:1)中的溶液加热至100℃持续18h。乙酸乙酯是用于处理的溶剂。经由硅胶色谱法利用5-95%乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-360(11mg,9%产率)。

[2046] ^{1}H-NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.89(d,1H),8.81(br d,1H),8.30 (d,1H),8.03(d,2H),7.48(s,1H),7.39(d,2H),7.30(m,1H),7.15(m, 1H),7.10(m,1H),7.07(d,1H),7.05(m,1H),5.98(s,2H),1.53(m,2 H),1.18(m,2H)。

[2047] 化合物I-361

[2048] 以3个步骤来合成标题化合物：

[2049] 

[2050] 步骤1：合成(2-氧代-2-(苯基磺酰氨基)乙基)氨基甲酸叔丁基甲酯

[2051] 向1,1′-羰基二咪唑(1.2当量)于二氯甲烷中的溶液添加2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙酸(1当量)。在23℃下搅拌混合物，直到停止析出气体。向此混合物添加苯磺酰胺(3当量)和DBU(1当量)。将混合物在23℃下搅拌1h。用二氯甲烷稀释混合物并且用水洗涤。将有机层干燥、过滤并且蒸发以得到白色固体。经由硅胶色谱法(己烷中的0至80％乙酸乙酯梯度)纯化得到呈白色固体状的(2-氧代-2-(苯基磺酰氨基)乙基)氨基甲酸叔丁基甲酯(1.3g)。

[2052] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 7.91-7.95(m,2H),7.59- 7.65(m,3H),3.86(s,2H),2.82-2.88(m,3H),1.20(s,9H)。

[2053] 

[2054] 步骤2：合成2-(甲基氨基)-N-(苯基磺酰基)乙酰胺盐酸盐

[2055] 将甲基(2-氧代-2-(苯基磺酰氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1当量)和 HCl[1,4-二噁烷中的4.0M]的混合物在23℃下搅拌24h。浓缩混合物以得到呈奶油色固体状的2-(甲基氨基)-N-(苯基磺酰基)乙酰胺盐酸盐 (3.2g)。

[2056] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.04-8.07(m,2H),7.57- 7.64(m,3H),3.88(s,2H),2.67(s,3H)。

[2057] 步骤3：合成化合物I-31

[2058] 按照一般程序B制备标题化合物，除了2-(甲基氨基)-N-(苯基磺酰基)乙酰胺盐酸盐为胺反应物，使用6当量三乙胺，并且内容物作为二噁烷/水(4:1)中的溶液加热至85℃持续24h。将混合物冷却至 23℃并且用乙酸乙酯稀释。用饱和氯化铵溶液洗涤有机层，干燥、过滤并且蒸发以得到固体。通过硅胶色谱法(己烷中的0至100％乙酸乙酯梯度)纯化固体，以得到所需化合物，呈淡黄色固体状的化合物 I-361(6.5mg，14％产率，对于步骤3来说)。

[2059] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.79(d,1H),8.12(d,1H), 7.91-7.96(m,2H),7.43-7.49(m,1H),7.25-7.37(m,4H),7.03- 7.14(m,2H),6.95(d,1H),6.85-6.91(m,1H),5.97(s,2H),4.30(s,2 H),3.39(d,3H)。

[2060] 化合物I-363

[2061] 按照一般程序B制备标题化合物，除了哌啶-4-磺酸(2当量)为胺反应物，使用2当量三乙胺，并且内容物作为二噁烷/水(1:1)中的溶液加热至70℃，持续2h。在处理过程中，乙酸乙酯用作萃取溶剂。将有机层干燥、过滤并且真空浓缩以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-363(102mg，69％产率)。

[2062] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.12(d,1H),8.41(d,1H), 7.72(s,1H),7.28-7.39(m,2H),7.18-7.27(m,1H),7.11(t,1H), 6.85(t,1H),5.95(s,2H),4.65(d,2H),3.21(t,2H),2.61-2.72(m,1 H),2.02-2.12(m,2H),1.52-1.70(m,2H)。

[2063] 化合物I-364

[2064] 按照一般程序B制备标题化合物，除了4,5,6,7-四氢异噁唑并 [5,4-c]吡啶-3-醇(作为HCl盐,2当量)为胺反应物，使用4当量三乙胺，并且内容物作为二噁烷/水(3:1)中的溶液加热至70℃，持续2h。在处理过程中，乙酸乙酯用作萃取溶剂。将有机层干燥、过滤并且真空浓缩以得到固体，将其用乙醚和二氯甲烷进一步清洗，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-364(46mg,72％产率)。

[2065] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) δppm 11.47(s,1H),9.10(d,1H), 8.40(d,1H),7.62(s,1H),7.30-7.37(m,1H),7.27(d,1H),7.20-7.25 (m,1H),7.11(t,1H),6.84(t,1H),5.91(s,2H),4.90(s,2H),3.98(t,2 H),2.51-2.55(m,2H)。

[2066] 化合物I-365

[2067] 按照一般程序B制备标题化合物，除了(1R,3S,4S)-2-氮杂二环 [2.2.1]庚烷-3-甲酸(作为HCl盐,2当量)为胺反应物，使用2.5当量三乙胺，并且内容物加热至60℃持续24h，接着加热至80℃持续3h。在处理过程中，乙酸乙酯用作萃取溶剂。经由硅胶色谱法利用0-100％乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料，以得到固体，将其用乙醚和二氯甲烷进一步清洗，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-365(21 mg,16％产率)。

[2068] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD) δppm 8.78(d,1H),8.07-8.20(m,1 H),7.23-7.35(m,2H),7.08-7.15(m,1H),7.04(t,1H),6.94(br.s.,1 H),6.79-6.87(m,1H),5.92-6.01(m,2H),4.28-4.38(m,1H),2.85- 2.97(m,1H),2.23(d,1H),1.72-1.98(m,4H),1.48-1.71(m,2H)。

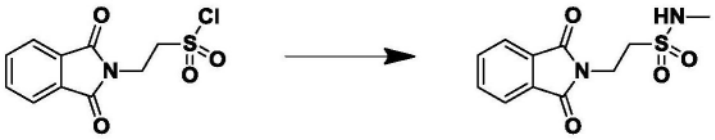
[2069] 化合物I-366

[2070] 按照一般程序B制备标题化合物，除了哌啶-4-磺酰胺(2当量)为胺反应物，使用2当量三乙胺，并且内容物作为二噁烷/水(3:1)中的溶液加热至75℃持续2h。将混合物用乙酸乙酯稀释并且用1N HCl 溶液洗涤。经由收集不溶性固体并且真空干燥以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-366(64mg,48％产率)。

[2071] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) δppm 9.10(d,1H),8.35(d,1H), 7.60(s,1H),7.31-7.37(m,1H),7.21-7.28(m,2H),7.11(t,1H), 6.79-6.85(m,3H),5.91(s,2H),4.66(d,2H),3.24(ddt,1H),3.16(t, 2H),2.13(d,2H),1.67(qd,2H)。

[2072] 化合物I-367

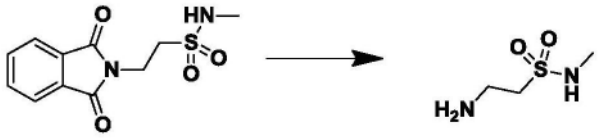
[2073] 以3个步骤来合成标题化合物：

[2074] 

[2075] 步骤1:合成2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-N-甲基乙磺酰胺

[2076] 向2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)乙磺酰氯(1当量)于THF中的溶液添加甲基胺[THF中的2.0M溶液](2当量)。将混合物在23℃下搅拌1h。浓缩混合物以得到呈白色固体状的2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2- 基)-N-甲基乙磺酰胺(0.98g)。

[2077] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD) δppm 7.79-7.92(m,4H),4.06- 4.13(m,2H),3.42(t,2H),2.74(s,3H)。

[2078] 

[2079] 步骤2:合成2-氨基-N-甲基乙磺酰胺

[2080] 向2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-N-甲基乙磺酰胺(1当量)于乙醇中的悬浮液添加肼单水合物(1.5当量)。将混合物加热至75℃持续2h。通过过滤去除所形成的白色沉淀物。真空浓缩滤液以得到呈白色固体状的2-氨基-N-甲基乙磺酰胺。

[2081] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 3.20-3.24(m,2H),3.08- 3.14(m,2H),2.71(s,3H)。

[2082] 步骤3:合成化合物I-367

[2083] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-氨基-N-甲基乙磺酰胺 (2当量)为胺反应物,使用2当量三乙胺,并且内容物加热至65℃持续2天。将混合物用乙酸乙酯稀释并且用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。将有机层干燥、过滤并且蒸发以得到固体。经由硅胶色谱法(已烷中的0至100%乙酸乙酯梯度)纯化固体,以得到所需化合物,呈奶油色固体状的化合物I-367(8.6mg,14%产率)。

[2084] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.76(d,1H),8.10(d,1H), 7.49(s,1H),7.24-7.30(m,1H),7.07-7.13(m,1H),7.03(t,1H), 6.87-6.90(m,1H),6.81(t,1H),5.96(s,2H),4.01(t,2H),3.42(t,2 H),2.68-2.70(m,3H)。

[2085] 化合物I-368

[2086] 按照一般程序B制备标题化合物,除了N-甲基牛磺酸(作为钠盐, 2当量)为胺反应物,使用2当量三乙胺,并且内容物作为二噁烷/水 (3:1)中的溶液加热至65℃持续24h。使用乙酸乙酯作为处理溶剂。将有机层干燥、过滤并且蒸发以得到固体。通过过滤收集固体并且真空干燥以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-368(31mg,33%产率)。

[2087] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.13(d,1H),8.40(d,1H), 7.93(br.s.,1H),7.31-7.38(m,1H),7.21-7.27(m,1H),7.17(s,1H), 7.12(t,1H),6.88(t,1H),5.96(s,2H),3.94-4.02(m,2H),3.38(d,3 H),2.84-2.92(m,2H)。

[2088] 化合物I-369

[2089] 按照一般程序B制备标题化合物,除了顺式-1-氨基-1,2,3,4-四氢萘-2-甲酸(2当量)为胺反应物,使用2当量三乙胺,并且内容物作为二噁烷/水(3:1)中的溶液加热至65℃持续24h。使用乙酸乙酯作为处理溶剂。经由硅胶色谱法利用0-50%乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-369(7.0mg,10%产率)。

[2090] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.07-9.10(m,1H),8.22(d, 1H),7.70(d,1H),7.57(s,1H),7.30-7.41(m,2H),7.08-7.24(m,6 H),6.89(t,1H),5.91(s,2H),2.99(dt,1H),2.74-2.91(m,2H),2.28- 2.37(m,1H),1.94-2.01(m,1H)。

[2091] 化合物I-370

[2092] 按照一般程序B制备标题化合物,除了4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-3(2H)-酮(作为HCl盐,3.2当量)为胺反应物,使用6当量三乙胺,并且内容物作为二噁烷/水(1:1)中的溶液加热至65℃持续24 h。将混合物用乙酸乙酯稀释并且用1N HCl溶液萃取。用饱和碳酸氢钠溶液碱化水层,并且用乙酸乙酯萃取。将所合并的有机层干燥、过滤并且蒸发以得到所需化合物,呈淡棕色固体状的化合物I-370(83 mg,65%产率)。

[2093] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.38(d,1H),8.08-8.21(m,1 H),7.22(s,1H),7.07-7.13(m,1H),6.91(t,1H),6.85(t,1H),6.73- 6.78(m,1H),6.52(d,1H),5.85(s,2H),4.69(s,2H),3.83-3.91(m,2 H),2.52(t,2H)。

[2094] 化合物I-371

[2095] 按照一般程序B制备标题化合物,除了顺式-1-氨基-2,3-二氢-1H- 茚-2-甲酸(2当量)为胺反应物,使用2当量三乙胺,并且内容物作为二噁烷/水(3:1)中的溶液加热至80℃持续24h。将混合物用乙酸乙酯稀释并且用1N HCl溶液洗涤。干燥有机层、过滤并且真空浓缩。用最少量的甲醇清洗所得固体,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-371(11mg,16%产率)。

[2096] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.10(d,1H)8.25(d,1H) 7.63(s,1H)7.29-7.39(m,3H)7.20-7.28(m,3H)7.09-7.19(m,2H) 6.88(t,1H)6.22-6.29(m,1H)5.87-5.97(m,2H)3.67(q,1H)3.52 (dd,1H)3.06(dd,1H)。

[2097] 化合物I-372

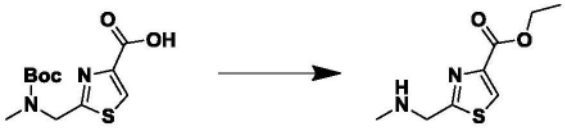
[2098] 以3个步骤来合成标题化合物:

[2099] 

[2100] 步骤1:合成甲基(2-氧代-2-(苯基磺酰氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[2101] 向2-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)噻唑-4-甲酸(1当量)和甲基碘 (10当量)于THF中在0℃下的悬浮液添加氢化钠[矿物油中60wt%分散液](10当量)。将混合物在23℃下搅拌24h。将混合物稀释在乙酸乙酯中并且用1N HCl溶液洗涤。将有机层干燥、过滤并且蒸发以得到油状物,将其经由硅胶色谱法(0至50%乙酸乙酯/己烷梯度)进一步纯化以得到呈红色固体状的2-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)噻唑 -4-甲酸(217mg,82%产率)。

[2102] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.26-8.34(m,1H),4.76(d,2 H),3.00(d,3H),1.51(br.s,9H)。

[2103] 

[2104] 步骤2:合成2-((甲基氨基)甲基)噻唑-4-甲酸乙酯盐酸盐

[2105] 将2-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)噻唑-4-甲酸(1当量)和 HCl溶液[乙醇中1.3M](10当量)的混合物在23℃下搅拌24h。浓缩混合物以得到呈黄色固体状的2-((甲基氨基)甲基)噻唑-4-甲酸乙酯 (作为HCl盐,222mg)。

[2106] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.46(s,1H),4.63(s,2H), 4.27-4.37(m,2H),2.80(s,3H),1.28-1.35(m,3H)。

[2107] 步骤3:合成化合物I-372

[2108] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-((甲基氨基)甲基)噻唑 -4-甲酸乙酯(作为HCl盐,2当量)为胺反应物,使用6当量三乙胺,并且内容物作为二噁烷/水(4:1)中的溶液加热至80℃持续24h。将混合物稀释在乙酸乙酯中并且用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。将有机层干燥、过滤并且蒸发以得到固体,将其经由硅胶色谱法(己烷中的0至 100%乙酸乙酯梯度)

纯化,以得到所需化合物,呈淡黄色胶体状的化合物I-372(78mg,77%产率)。

[2109] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.45(d,1H),8.26(d,1H),8.12 (s,1H),7.28(s,1H),7.17-7.23(m,1H),6.94-7.06(m,2H),6.86- 6.92(m,1H),6.58(d,1H),5.97(s,2H),5.22(s,2H),4.44(q,2H), 3.42(d,3H),1.42(t,3H)。

[2110] 化合物I-373

[2111] 将化合物I-372(1当量)和氢氧化锂(10当量)于THF/水/甲醇(1:1:1) 混合物中的混合物在23℃下搅拌24h。真空浓缩混合物。将所得溶液酸化至pH 1。通过过滤收集所形成的沉淀物并且真空干燥以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-373(38mg,67%产率)。

[2112] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 13.05(s,1H),9.09(d,1H), 8.36(t,2H),7.57(s,1H),7.30-7.37(m,1H),7.18-7.26(m,2H), 7.11(t,1H),6.89(t,1H),5.89(s,2H),5.17(s,2H),3.32-3.39(m,3 H)。

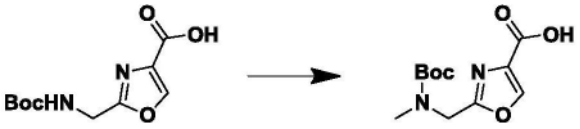
[2113] 化合物I-374

[2114] 将化合物I-368(1当量)于亚硫酰氯(50当量)中的悬浮液加热至回流,持续24h。将混合物冷却并且真空浓缩,以得到中间体磺酰氯,即呈黄色固体状的2-((5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑 -3-基)嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-乙磺酰氯(169mg)。然后用氨[1,4-二噁烷中的0.05M溶液](5当量)处理此材料,并且允许混合物在23℃下搅拌24h。将反应稀释在乙酸乙酯中并且用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。将有机层干燥、过滤并且蒸发以得到油状物。经由硅胶色谱法(二氯甲烷中的0至30%甲醇梯度)纯化油状物并且自甲醇:二氯甲烷混合物重结晶,以得到所需化合物,呈淡黄色固体状的化合物I-374(13mg,8%产率)。

[2115] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.10(d,1H)8.28(d,1H) 7.58(s,1H)7.33(d,1H)7.19-7.25(m,1H)7.14(d,1H)7.08-7.13 (m,2H)5.89(s,2H)4.00-4.06(m,2H)3.36-3.41(m,2H)3.28(d,3 H)。

[2116] 化合物I-375

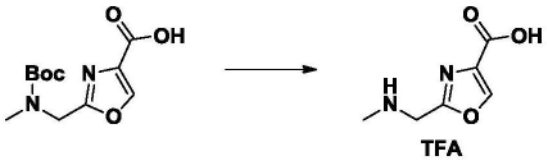
[2117] 以3个步骤来制备标题化合物:

[2118] 

[2119] 步骤1:合成2-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)噁唑-4-甲酸

[2120] 向2-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)噁唑-4-甲酸(1当量)和碘甲烷 (10当量)于THF中在0℃下的冷悬浮液添加氢化钠[矿物油中的60 wt%分散液](10当量)。允许混合物升温至23℃并且搅拌24h。将混合物稀释在乙酸乙酯中并且用1N HCl溶液洗涤。将有机层干燥、过滤并且蒸发以得到油状物。通过柱色谱法(己烷梯度中的0至100%乙酸乙酯)纯化油状物,以得到呈黄色油状的2-(((叔丁氧基羰基)(甲基) 氨基)甲基)噁唑-4-甲酸(215mg,81%产率)。

[2121] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.27(s,1H),4.52-4.69(m,2 H),2.93(d,3H),1.37-1.53(m,9H)。

[2122] 

[2123] 步骤2:合成2-((甲基氨基)甲基)噁唑-4-甲酸TFA盐

[2124] 将2-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)噁唑-4-甲酸(1当量)和 TFA(10当量)于DCM中的混合物在23℃下搅拌1h。浓缩混合物以得到呈透明油状的2-((甲基氨基)甲基)噁唑-4-甲酸TFA盐(237mg)。

[2125] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.62-8.64(m,1H),4.49(s,2 H),2.86(s,3H)。

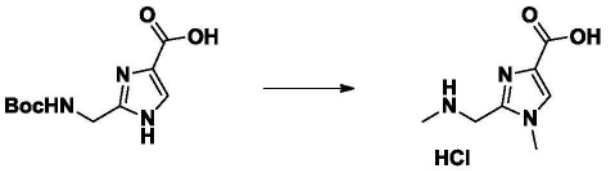
[2126] 步骤3:合成化合物I-375

[2127] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-((甲基氨基)甲基)噁唑 -4-甲酸(作为TFA盐,4当量)为胺反应物,使用8当量三乙胺并且内容物作为二噁烷/水(4:1)中的溶液加热至80℃,持续24h。在处理过程中,乙酸乙酯用作溶剂。将处理后获得的粗油状物用乙醚处理,并且通过过滤收集所得沉淀固体并真空干燥以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-375(68%产率)。

[2128] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.10(d,1H),8.73(s,1H), 8.36(d,1H),7.50(s,1H),7.28-7.36(m,1H),7.16-7.26(m,2H), 7.10(t,1H),6.85(t,1H),5.88(s,2H),5.07(s,2H),3.35-3.40(m,3 H)。

[2129] 化合物I-376

[2130] 以2个步骤来合成标题化合物:

[2131] 

[2132] 步骤1:合成1-甲基-2-((甲基氨基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸盐酸盐

[2133] 向2-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸(1当量)和甲基碘(10当量)于THF中在0℃下的悬浮液添加氢化钠[矿物油中60wt%分散液](10当量)。将混合物在23℃下搅拌24h。用HCl溶液[1,4- 二噁中4.0M溶液]处理混合物。将混合物真空浓缩并且将所得固体悬浮于乙醚中。通过过滤收集沉淀物并且真空干燥,以得到呈黄色固体状的1-甲基-2-((甲基氨基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸盐酸盐(80mg, 38%产率)。

[2134] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.34(br.s.,2H),7.91(s,1 H),4.29(t,2H),3.71(s,3H),2.64(t,3H)。

[2135] 步骤2:合成化合物I-376

[2136] 按照一般程序B制备标题化合物,除了1-甲基-2-((甲基氨基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸(作为HCl盐,3当量)为胺反应物,使用4当量三乙胺,并且内容物作为二噁烷/水(4:1)中的溶液加热至80℃持续24h。将混合物冷却至23℃,稀释在乙酸乙酯中并且用1N HCl溶液洗涤。通过过滤收集所形成的沉淀物并且真空干燥以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-376(26mg,37%产率)。

[2137] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.10(d,1H),8.39(d,1H), 8.11(br.s.,1H),7.56

(s,1H),7.28-7.39(m,1H),7.18-7.26(m,2H), 7.07-7.14(m,1H),6.82(t,1H),5.91(s,2H),5.08(s,2H),3.85(s,3 H),3.41(d,3H)。

[2138] 化合物I-377

[2139] 按照一般程序B制备标题化合物,除了3-(2-氨基乙基)苯甲酸为胺反应物,使用4当量三乙胺,并且内容物作为二噁烷/水(3:1)中的溶液加热至90℃,持续24h。在处理过程中,乙酸乙酯用作溶剂。经由硅胶色谱法利用0-80%乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-377(25mg,31%产率)。

[2140] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.44(d,1H),8.17(d,1H),8.04 (s,1H),7.98(d,1H),7.50(d,1H),7.40-7.45(m,1H),7.37(s,1H), 7.14-7.21(m,1H),7.00(t,1H),6.92-6.97(m,1H),6.85-6.92(m,1 H),6.64(d,1H),5.99(s,2H),5.24-5.31(m,1H),3.90-3.97(m,2H), 3.08(t,2H)。

[2141] 化合物I-378

[2142] 按照一般程序B制备标题化合物,除了5-羟基-1,2,3,6-四氢吡啶 -4-甲酸酯(作为TFA盐,1当量)为胺反应物,使用3当量三乙胺,并且内容物作为二噁烷/水(3:1)中的溶液加热至70℃,持续24h。在处理过程中,乙酸乙酯用作溶剂。经由硅胶色谱法利用0-30%乙酸乙酯 /己烷梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物 I-378(68mg,15%产率)。

[2143] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 12.17(s,1H),8.46(d,1H), 8.23(d,1H),7.31(s,1H),7.16-7.22(m,1H),7.02(t,1H),6.96(t,1 H),6.84(t,1H),6.62(d,1H),5.98(s,2H),4.47-4.50(m,2H),4.26(q, 2H),3.94(t,2H),2.51(t,2H),1.33(t,3H)。

[2144] 化合物I-379

[2145] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(1SR,2SR,3RS,4RS)-3-氨基二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸(作为HCl盐,外消旋物,3当量)为胺反应物,使用6当量三乙胺,并且内容物作为二噁烷/水(3:1)中的溶液加热至70℃持续24h。将反应混合物冷却、用乙酸乙酯稀释并且用水洗涤。干燥有机层、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用0-80%乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-379(47mg,36%产率)。

[2146] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.76-8.79(m,1H),8.07(d,1 H),7.42(s,1H),7.25-7.32(m,1H),7.11(ddd,1H),7.05(td,1H), 6.92(d,1H),6.83(td,1H),5.97(s,2H),4.58-4.66(m,1H),3.13(ddd, 1H),2.83(br.s.,1H),2.67(br.s.,1H),1.74(d,1H),1.65-1.71(m,1 H),1.58-1.64(m,1H),1.49-1.57(m,2H),1.41-1.49(m,1H)。

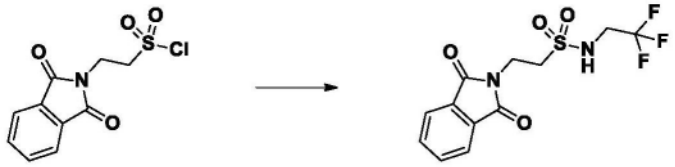
[2147] 化合物I-380

[2148] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(1S,3R)-3-氨基环己烷甲酸(98%ee,4当量)为胺反应物,使用4当量三乙胺,并且内容物作为二噁烷/水(3:1)中的溶液加热至80℃,持续24h。在处理过程中,乙酸乙酯用作溶剂。经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈黄色固体状的化合物I-380(70 mg,55%产率)。

[2149] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.81(d,1H),8.18(d,1H), 7.59(s,1H),7.29(q,1H),7.07-7.14(m,1H),7.05(t,1H),6.98(d,1 H),6.92(t,1H),6.00(s,2H),4.46(t,1H),2.59(t,1H),2.31(d,1H), 2.04(d,2H),1.95(d,1H),1.51-1.65(m,2H),1.35-1.51(m,2H)。

[2150] 化合物I-381

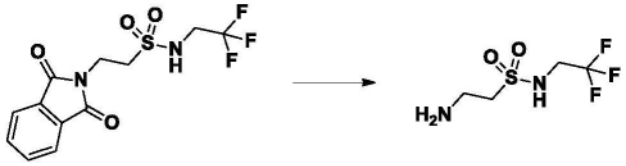
[2151] 以3个步骤来合成标题化合物：

[2152] 

[2153] 步骤1：合成2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙磺酰胺

[2154] 将2-[2-(氯磺酰基)乙基]苯并[c]唑啉-1,3-二酮(1当量)、2,2,2-三氟乙基胺盐酸盐(3当量)和三乙胺(6当量)于二氯甲烷中的混合物在 23℃下搅拌24h。将混合物稀释在二氯甲烷中并且用1N HCl溶液洗涤。将有机层干燥，过滤并且蒸发以得到白色固体。经由硅胶色谱法 (己烷中的0至100％乙酸乙酯)纯化固体，以得到呈白色固体状的 2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙磺酰胺(370mg， 30％产率)。

[2155] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) δppm 7.84-7.92(m,4H),4.05- 4.09(m,2H),3.97-4.01(m,2H),3.32(s,2H)。

[2156] 

[2157] 步骤2：合成2-氨基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙磺酰胺

[2158] 将2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙磺酰胺(1当量)和肼单水合物(1当量)于乙醇中的混合物在80℃下搅拌24h。将混合物冷却至23℃并且真空浓缩。用最少量的甲醇处理所得残余物。通过过滤收集沉淀物并且真空干燥，以得到含有2-氨基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙磺酰胺(136mg)的白色固体。材料在没有进一步纯化情况下用于下一反应。

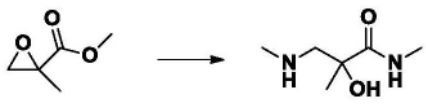
[2159] 步骤3：合成化合物I-381

[2160] 按照一般程序B制备标题化合物，除了2-氨基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙磺酰胺(1当量)为胺反应物，使用3当量三乙胺，并且内容物作为二噁烷/水(3:1)中的溶液加热至80℃持续24h。将混合物冷却，稀释在乙酸乙酯中并且用水洗涤。将有机层干燥、过滤并且蒸发以得到油状物。经由硅胶色谱法(己烷中的0至70％乙酸乙酯梯度)纯化油状物，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-xxx(28mg，14％产率，经步骤2和3)。

[2161] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) δppm 9.10(d,1H),8.25(d,2H), 7.55(s,1H),7.30-7.37(m,1H),7.19-7.26(m,1H),7.15(d,1H), 7.10(t,1H),6.82(t,1H),5.89(s,2H),3.87-3.82(m,4H),3.45(t,2 H)。

[2162] 化合物I-382

[2163] 以2个步骤来合成标题化合物：

[2164] 

[2165] 步骤1：合成2-羟基-N-2-二甲基-3-(甲基氨基)丙酰胺

[2166] 在密封小瓶中，将2-甲基缩水甘油酸甲酯(1当量)与甲基胺[THF 中的33wt％](10当量)的混合物加热至80℃持续24h。真空浓缩混合物以得到呈透明油状的2-羟基-N-2-二

甲基-3-(甲基氨基)丙酰胺(1.7 g,100%产率)。

[2167] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 3.67-3.76(m,1H),3.22-3.29 (m,1H),2.79-2.82(m,3H),2.40-2.43(m,3H),1.31-1.33(m,3H)。

[2168] 步骤2:合成化合物I-382

[2169] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-羟基-N-2-二甲基-3-(甲基氨基)丙酰胺(4当量)为胺反应物,使用4当量三乙胺,并且内容物作为二噁烷/水(3:1)中的溶液加热至80℃,持续4h。在处理过程中,乙酸乙酯用作溶剂。用最少量的甲醇和乙醚处理所得固体,通过过滤收集,并且真空干燥以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-382 (67mg,52%产率)。

[2170] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.09-9.12(m,1H),8.23(d, 1H),7.87(q,1H),7.54(s,1H),7.30-7.37(m,1H),7.18-7.26(m,1 H),7.11(td,1H),6.88(t,1H),5.86-5.92(m,2H),4.12(d,1H),3.68 (d,1H),3.22(s,3H),2.55(d,3H),1.27(s,3H)。

[2171] 化合物I-383

[2172] 以5个步骤来合成标题化合物:

[2173] 

[2174] 步骤1:合成(3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基甲酸苄基酯

[2175] 向3-氨基-2,2-二甲基-1-丙醇(1当量)和三乙胺(1当量)在二氯甲烷中的冷混合物添加氯甲酸苄基酯(1当量)。将混合物在23℃下搅拌30 min,然后稀释在二氯甲烷中并且用1N HCl溶液洗涤。将有机层干燥、过滤并且蒸发以得到呈白色固体状的(3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基甲酸苄基酯(1.9g,86%产率)。

[2176] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.34-7.45(m,5H),5.14(s,2 H),3.25(d,2H),3.08(d,2H),0.89(s,6H)。

[2177] 

[2178] 步骤2:合成3-(((苄基氧基)羰基)氨基)-2,2-二甲基丙酸

[2179] 向(3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基甲酸苄基酯(1当量)于CCl_4、水以及乙腈(1:1:1混合物)中的悬浮液添加高碘酸钠(3当量)和氯化钌(III) (0.05当量)。将混合物在23℃下搅拌24h。向此混合物添加额外量的高碘酸钠(3当量)和氯化钌(III)(0.05当量),并且将内容物在23℃下搅拌3天。用水稀释混合物,并且用乙酸乙酯萃取。用饱和碳酸钠溶液萃取有机层,然后将水层酸化至pH 1并且用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥、过滤并且蒸发以得到油状物。经由硅胶色谱法(己烷中的0 至100%乙酸乙酯梯度)纯化油状物,以得到呈红色油状的3-(((苄基氧基)羰基)氨基)-2,2-二甲基丙酸(943mg,45%产率)。

[2180] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.35-7.42(m,5H),5.12(s,2 H),3.35(d,2H),1.23-1.28(m,6H)。

[2181] 

[2182] 步骤3:合成3-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-2,2-二甲基丙酸

[2183] 向3-(((苄基氧基)羰基)氨基)-2,2-二甲基丙酸(1当量)于THF中的冷溶液添加氢

化钠[矿物油中60wt％分散液](10当量)。将混合物在 0℃下搅拌30min。向此混合物添加甲基碘(10当量)。允许混合物升温至23℃并且搅拌24h。将混合物倾于冰上并酸化至pH 1。用乙醚萃取混合物，并且将有机层干燥、过滤并蒸发以得到油状物。经由硅胶色谱法(己烷中的0至80％乙酸乙酯梯度)纯化油状物，以得到呈透明油状的3-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-2,2-二甲基丙酸(686mg，69％产率)。

[2184] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.36-7.39(m,4H),7.32-7.35 (m,1H),5.13(s,2H),3.53-3.60(m,2H),2.96(br.s.,3H),1.18-1.26 (m,6H)。

[2185] 

[2186] 步骤4:合成2,2-二甲基-3-(甲基氨基)丙酸盐酸盐

[2187] 使用氢化H-cube(0.7ml/min,催化剂:10％Pd/C,70℃)在甲醇中含有3-(((苄基氧基)羰基)(甲基)氨基)-2,2-二甲基丙酸(1当量)的溶液。用HCl溶液[乙醇中1.25M]处理所得混合物，并且真空浓缩以得到呈透明油状的2,2-二甲基-3-(甲基氨基)丙酸盐酸盐(569mg,100％产率)。

[2188] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 3.09(s,2H),2.69-2.74(m,3 H),1.25-1.31(m,6H)。

[2189] 步骤5:合成化合物I-383

[2190] 按照一般程序B制备标题化合物，除了2,2-二甲基-3-(甲基氨基) 丙酸(作为HCl盐，4当量)为胺反应物，使用8当量三乙胺并且内容物作为二噁烷/水(3:1)中的溶液加热至80℃，持续24h。在处理过程中，乙酸乙酯用作溶剂。经由硅胶色谱法(己烷中的0至60％乙酸乙酯梯度)纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物 I-383(38mg,30％产率)。

[2191] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 12.51(br.s.,1H),9.10(d,1 H),8.25(d,1H),7.49(s,1H),7.30-7.37(m,1H),7.18-7.25(m,2H), 7.11(td,1H),6.92(t,1H),5.88(s,2H),3.96(s,2H),3.33(s,3H),1.13 (s,6H)。

[2192] 化合物I-384

[2193] 按照一般程序B制备标题化合物，除了(1RS,2SR,3RS,4SR)-3-氨基-7-氧杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸(即，外消旋物，4当量)为胺反应物，使用4当量三乙胺，并且内容物作为二噁烷/水(3:1)中的溶液加热至 80℃，持续24h。在处理过程中，乙酸乙酯用作溶剂。用甲醇和乙醚清洗所得固体，通过过滤收集，并且真空干燥以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-384(43mg,33％产率)。

[2194] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 12.40(br.s.,1H),9.10(d,1 H),8.23(d,1H),7.54(s,1H),7.30-7.36(m,1H),7.20-7.25(m,2H), 7.09-7.13(m,1H),6.94(d,1H),6.83-6.87(m,1H),5.89(s,2H), 4.86(t,1H),4.72(d,1H),4.47(d,1H),3.10(d,1H),1.53-1.68(m,4H)。

[2195] 化合物I-436

[2196] 按照一般程序B制备标题化合物，除了2-氨基乙磺酰胺为胺反应物，使用3当量三乙胺并且内容物作为二噁烷中的溶液加热至65℃持续24h。将混合物稀释在乙酸乙酯中并且用饱和氯化铵溶液洗涤。将有机层干燥、过滤并且蒸发以得到固体。经由硅胶色谱法(己烷中的0-100％乙酸乙酯梯度)纯化固体，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-436

(26mg,42%产率)。

[2197] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.77(d,1H),8.12(d,1H), 7.50(s,1H),7.25-7.32(m,1H),7.03-7.14(m,2H),6.90(d,1H), 6.82-6.88(m,1H),5.98(s,2H),4.07-4.15(m,5H),3.47(t,2H)。

[2198] 化合物I-385

[2199] 向乙酸(10当量)于DMF中的溶液添加CDI(10当量)。将混合物在45℃下搅拌30min。向此混合物添加化合物I-436和DBU(10当量)。将混合物在23℃下搅拌3h。将混合物稀释在乙酸乙酯中并且用 1N HCl溶液洗涤。将有机层干燥、过滤并且蒸发以得到油状物。通过硅胶色谱法(二氯甲烷中的0至10%甲醇梯度)纯化油状物,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-385(8.2mg,25%产率)。

[2200] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.10(d,1H),8.24(d,1H), 7.55(s,1H),7.30-7.37(m,1H),7.17-7.26(m,2H),7.11(t,1H), 6.86(t,1H),5.90(s,2H),3.75-3.87(m,4H),1.99(s,3H)。

[2201] 化合物I-387

[2202] 以3个步骤来合成标题化合物:

[2203] 步骤1:合成(1-(5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3- 基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物I-21)

[2204] 按照一般程序B制备中间体,除了3-(叔丁氧基羰基氨基)氮杂环丁烷为胺反应物,使用3当量三乙胺,并且内容物作为二噁烷/水(3:1) 中的溶液加热至80℃,持续24h。在处理过程中,乙酸乙酯用作溶剂。将有机层干燥、过滤并且真空浓缩以得到所需中间体,呈白色固体状的(1-(5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶 -4-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(480mg,100%产率)。

[2205] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.09(d,1H),8.28(d,1H), 7.65(d,1H),7.53(s,1H),7.29-7.35(m,1H),7.20-7.25(m,2H), 7.08-7.12(m,1H),6.81(t,1H),5.91(s,2H),4.49(br.s.,3H),4.12 (br.s.,2H),1.40(s,9H)。

[2206] 步骤2:合成1-(5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3- 基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-胺(化合物I-40)

[2207] 将(1-(5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶 -4-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1当量)与TFA(10当量)于二氯甲烷中的混合物在23℃下搅拌24h。真空浓缩混合物。用饱和碳酸氢钠溶液处理所得油状物,并且用乙酸乙酯萃取。收集所形成的沉淀物并真空干燥。还将有机层干燥、过滤并且蒸发以得到呈白色固体状的1-(5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基) 氮杂环丁烷-3-胺(116mg(合并),36%产率)。

[2208] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.81-8.83(m,1H)8.32(d,1 H)7.52-7.55(m,1H)7.27-7.34(m,1H)7.02-7.14(m,2H)6.89- 6.95(m,2H)6.00(s,2H)4.84-4.88(m,2H)4.55(d,2H)4.35-4.42 (m,1H)。

[2209] 步骤3:合成化合物I-387

[2210] 向在THF中含有1-(5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-胺(1当量)和吡啶(10当量)的白色悬浮液添加三氟甲磺酸酐(2当

量)。将混合物在23℃下搅拌30min。将混合物用乙酸乙酯稀释并且用1N HCl溶液洗涤。将有机层干燥、过滤并且蒸发以得到油状物。经由硅胶色谱法(己烷中的0至80％乙酸乙酯梯度)纯化油状物,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物 I-387(61mg,48％产率)。

[2211] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 10.10(d,1H),9.08(d,1H), 8.30(d,1H),7.52(s,1H),7.30-7.36(m,1H),7.16-7.27(m,2H), 7.10(t,1H),6.81(t,1H),5.90(s,2H),4.71-4.83(m,1H),4.52-4.63 (m,2H),4.27(dd,2H)。

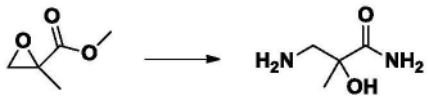
[2212] 化合物I-388

[2213] 向1-(5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4- 基)氮杂环丁烷-3-胺(在针对化合物I-387的程序的步骤2中生成,1 当量)和吡啶(4当量)于二氯甲烷中在-78℃下的冷悬浮液添加三氟甲烷磺酸酐(2当量)。将混合物在-78℃下搅拌2h。然后,将其从干冰- 丙酮浴去除,并且升温至23℃。再继续在23℃下搅拌1h。用甲醇淬灭混合物并且真空浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯中并且用1N HCl 溶液洗涤。将有机层干燥、过滤并且蒸发以得到油状物。经由硅胶色谱法(己烷中的0至100％乙酸乙酯梯度)纯化油状物并且自乙醚和甲醇混合物重结晶所分离的材料,以得到所需化合物,呈淡黄色固体状的化合物I-388(90mg,19％产率)。

[2214] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.10(d,1H),8.35(br.s.,1 H),7.57(br.s.,1H),7.31-7.37(m,1H),7.19-7.28(m,2H),7.11(t,1 H),6.82(t,1H),5.92(s,2H),4.67(br.s.,2H),4.61(br.s.,1H),4.22 (br.s.,2H)。

[2215] 化合物I-389

[2216] 以2个步骤来合成标题化合物:

[2217] 

[2218] 步骤1:合成3-氨基-2-羟基-2-甲基丙酰胺

[2219] 在密封小瓶中在80℃下将氨[甲醇中的7M](20当量)与2-甲基缩水甘油酸甲酯(1当量)的混合物搅拌24h。真空浓缩混合物以得到呈透明油状的3-氨基-2-羟基-2-甲基丙酰胺(731mg,100％产率),其在 23℃下静置时转变成白色固体。

[2220] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 2.90-2.96(m,1H)2.60-2.66 (m,1H)1.32-1.35(m,3H)。

[2221] 步骤2:合成化合物I-389

[2222] 按照一般程序B制备标题化合物,除了3-氨基-2-羟基-2-甲基丙酰胺(4当量)为胺反应物,使用4当量三乙胺,并且内容物作为二噁烷/水(3:1)中的溶液加热至80℃持续24h。将混合物稀释在乙酸乙酯中并且用水洗涤。将有机层干燥、过滤并且蒸发以得到固体。通过硅胶色谱法(二氯甲烷中的0至5％甲醇梯度)纯化固体,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-389(78mg,25％产率)。

[2223] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.23(d,1H),7.50(s,1H), 7.30-7.35(m,2H),7.27(t,1H),7.25-7.29(m,1H),7.20-7.24(m,3 H),7.10(td,1H),6.86(t,1H),5.94(s,1H),5.89(s,2H),3.75(dd,1H), 3.59(dd,1H),1.28(s,3H)。

[2224] 化合物I-390

[2225] 按照一般程序B制备标题化合物,除了N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(4当量)为

胺反应物，使用4当量三乙胺，并且内容物作为二噁烷/水(3:1)中的溶液加热至85℃，持续3h。在处理过程中，乙酸乙酯用作溶剂。将有机层干燥、过滤并且真空浓缩以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-390(200mg，75％产率)。

[2226] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.13(s,1H),8.30(d,1H), 7.71(s,1H),7.31-7.37(m,1H),7.19-7.26(m,2H),7.11(t,1H), 6.98(t,1H),6.86(t,1H),5.92(s,2H),3.50-3.59(m,3H),3.25(q,2 H),1.31-1.37(m,9H)。

[2227] 化合物I-391

[2228] 将化合物I-390(1当量)和HCl[1,4-二噁烷中的4.0M](50当量) 的混合物在23℃下搅拌24h。真空浓缩混合物以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-391(作为HCl盐，157mg，100％产率)。

[2229] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.11(s,1H),8.31(br.s.,1 H),7.73(br.s.,1H),7.26-7.38(m,2H),7.21-7.26(m,1H),7.11(t,1 H),6.83(t,1H),5.91(s,2H),3.74(br.s.,2H),3.07-3.15(m,2H)。

[2230] 化合物I-392将于乙腈中含有化合物I-391(1当量)、DBU(2.0 当量)、三乙胺(2当量)以及N-苯基-二(三氟甲磺酰亚胺)(1.2当量)的混合物在23℃下搅拌24h。真空浓缩混合物。将所得残余物稀释在乙酸乙酯中并且用水洗涤。将有机层干燥、过滤并且蒸发以得到油状物。通过硅胶色谱法(己烷中的0至100％乙酸乙酯梯度)纯化油状物。重结晶所纯化材料，得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-392 (123mg，19％产率)。

[2231] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.56(s,1H),9.11(d,1H), 8.22(d,1H),7.87(t,1H),7.51(s,1H),7.30-7.35(m,1H),7.20-7.24 (m,1H),7.08-7.13(m,2H),6.83-6.87(m,1H),5.89(s,2H),3.60(q, 2H),3.46(d,2H)。

[2232] 化合物I-393

[2233] 以3个步骤来合成标题化合物：

[2234] 

[2235] 步骤1：合成2-羟基-2-甲基-3-(甲基氨基)丙酸甲酯

[2236] 将甲胺[THF中的2.0M](1.3当量)与2-甲基缩水甘油酸甲酯(1当量)于乙醇中的混合物加热至80℃持续24h。浓缩混合物以得到呈透明油状的2-羟基-2-甲基-3-(甲基氨基)丙酸甲酯(2.26g)。混合物在没有进一步纯化情况下进入下一步骤。

[2237] 

[2238] 步骤2：合成2-羟基-2-甲基-3-(甲基氨基)丙酰胺

[2239] 将2-羟基-2-甲基-3-(甲基氨基)丙酸甲酯(1当量)与氨[甲醇中的 7.0M](5当量)的混合物在密封小瓶中加热至85℃持续24h。浓缩混合物以得到呈粘稠油状的2-羟基-2-甲基-3-(甲基氨基)丙酰胺。材料在没有进一步纯化情况下用于下一反应。

[2240] 步骤3：合成化合物I-393

[2241] 按照一般程序B制备标题化合物，除了2-羟基-2-甲基-3-(甲基氨基)丙酰胺(4当量)为胺反应物，使用4当量三乙胺，并且内容物作为二噁烷/水(3:1)中的溶液加热至85℃

持续24h。将混合物冷却至23℃并且通过过滤收集所形成的白色沉淀物，用乙醚清洗并且真空干燥，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-393(45mg，11％产率，经步骤3)。

[2242] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) δppm 9.09(d,1H),8.21(d,1H), 7.52(s,1H),7.27-7.36(m,2H),7.19-7.26(m,1H),7.10(t,1H), 6.88(t,1H),5.88(s,2H),4.11(d,1H),3.72(d,1H),3.26(d,3H),1.25 (s,3H)。

[2243] 化合物I-394

[2244] 以3个步骤来合成标题化合物：

[2245] 步骤1：合成3-((5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3- 基)嘧啶-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2246] 按照一般程序B制备中间体，除了3-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(4当量)为胺反应物，使用4当量三乙胺，并且内容物作为二噁烷/水(3:1)中的溶液加热至80℃，持续24h。在处理过程中，乙酸乙酯用作溶剂。将有机层干燥、过滤并且蒸发以得到呈白色固体状的 3-(5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(505mg，100％产率)。

[2247] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) δppm 9.10(d,1H),8.45(br.s.,1 H),8.36(d,1H),8.27(d,1H),7.53-7.57(m,1H),7.30-7.37(m,1H), 7.19-7.28(m,1H),7.11(t,1H),6.83-6.91(m,1H),5.90(s,2H), 4.81-4.90(m,1H),4.21(br.s.,2H),3.92(dd,2H),1.36-1.41(m,9H)。

[2248] 步骤2：合成N-(氮杂环丁烷-3-基)-5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺盐酸盐

[2249] 将3-((5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶 -4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1当量)与氯化氢[1,4-二噁烷中的4.0M](10当量)的混合物在23℃下搅拌4h。真空浓缩混合物以得到呈白色固体状的N-(氮杂环丁烷-3-基)-5-氟-2-(1-(2-氟苄基)5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(作为HCl盐，450mg，100％产率)。

[2250] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) δppm 9.13-9.16(m,1H),8.40- 8.49(m,1H),7.62-7.70(m,1H),7.32-7.39(m,1H),7.28(dd,1H), 7.21-7.25(m,1H),7.12(td,1H),6.89(t,1H),5.93(s,2H),4.95- 5.02(m,1H),4.26-4.35(m,3H),4.17-4.25(m,2H)。

[2251] 步骤3：合成化合物I-394

[2252] 向N-(氮杂环丁烷-3-基)-5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3- 基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺盐酸盐(1当量)、三乙胺(3当量)以及吡啶 (245μl，3当量)于二氯甲烷中在-78℃下的冷混合物添加三氟甲磺酸酐(4当量)。将混合物在-78℃下搅拌2h，之后使其升温达至23℃。然后，用1N HCl溶液处理混合物并且用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥、过滤并且蒸发以得到油状物。经由硅胶色谱法(己烷中的0至30％乙酸乙酯梯度)纯化油状物，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-394(90mg，16％产率)。

[2253] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD) δppm 8.83(d,1H),8.32(d,1H), 7.62(s,1H),7.29-7.34(m,1H),7.05-7.13(m,2H),6.96-7.00(m,2 H),6.03(s,2H),4.98(br.s.,2H),4.74-4.83(m,1H),4.53(br.s.,2 H)。

[2254] 化合物I-395

[2255] 按照一般程序B制备标题化合物，除了(1R,2S)-(+)-顺式-1-氨基-2-茚满醇(4当量)为胺反应物，使用4当量三乙胺，并且内容物作为二噁烷/水(3:1)中的溶液加热至80℃，持续3h。在处理过程中，乙酸乙酯用作溶剂。经由硅胶色谱法利用0-50％乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料，以得到所需化合物，呈奶油色固体状的化合物I-395(4mg，27％产率)。

[2256] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.07(d,1H),8.28(d,1H)，7.55(s,1H),7.30-7.37(m,2H),7.26-7.29(m,1H),7.13-7.25(m,5 H),7.10(td,1H),6.80-6.87(m,1H),5.89(s,2H),5.75(dd,1H),5.27 (d,1H),4.60(d,1H),3.15(dd,1H),2.93(dd,1H)。

[2257] 化合物I-396

[2258] 按照一般程序B制备标题化合物，除了3-(三氟甲基)氮杂环丁烷 -3-醇(3当量)为胺反应物，使用3当量三乙胺并且内容物作为二噁烷/ 水(3:1)中的溶液加热至80℃，持续3h。在处理过程中，乙酸乙酯用作溶剂。将有机层干燥、过滤并且真空浓缩以得到固体，将其用最少量的甲醇和乙醚清洗，并且真空干燥以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-396(57mg，45％产率)。

[2259] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.09(d,1H),8.37(d,1H)，7.57(s,2H),7.30-7.36(m,1H),7.19-7.26(m,2H),7.10(td,1H)，6.82(t,1H),5.91(s,2H),4.52(d,2H),4.30(d,2H)。

[2260] 化合物I-397

[2261] 按照一般程序B制备标题化合物，除了4-(氨基甲基)四氢-2H-吡喃-4-醇(3当量)为胺反应物，使用3当量三乙胺并且内容物作为二噁烷/水(3:1)中的溶液加热至80℃，持续24h。在处理过程中，乙酸乙酯用作溶剂。将有机层干燥、过滤并且真空浓缩以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-397(30mg，24％产率)。

[2262] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.80(d,1H),8.20(d,1H)，7.57(s,1H),7.24-7.32(m,1H),7.02-7.13(m,2H),6.87-6.97(m,2 H),5.99(s,2H),3.74-3.80(m,6H),1.76-1.85(m,2H),1.59(d,2 H)。

[2263] 化合物I-398

[2264] 按照一般程序B制备标题化合物，除了2-氨基-4,4-二氟丁酸(3 当量)为胺反应物，使用3当量三乙胺，并且内容物作为二噁烷/水(4:1) 中的溶液加热至80℃，持续24h。在处理过程中，乙酸乙酯用作溶剂。将有机层干燥、过滤并且真空浓缩以得到固体，将其用最少量的甲醇和乙醚清洗，并且真空干燥以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-398(123mg，52％产率)。

[2265] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.10(d,1H),8.29(d,1H)，8.12(d,1H),7.42(s,1H),7.32(d,1H),7.18-7.24(m,1H),7.16(d,1 H),7.10(t,1H),6.85(t,1H),6.09-6.37(m,2H),5.87(s,2H),4.85(d, 1H),4.04(s,1H)。

[2266] 化合物I-399

[2267] 向化合物I-398(1当量)于THF中的悬浮液添加氢化铝锂[THF中的1.0M溶液](3当量)。将混合物在23℃下再搅拌24h。用水、接着 15％NaOH溶液、接着水淬灭混合物。用乙酸乙酯稀释混合物并且用 1N HCl溶液洗涤。将有机层干燥、过滤并且蒸发以得到油状物。经由硅胶色谱法(己烷中的0至100％乙酸乙酯梯度)纯化油状物，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-399(23mg，12％产率)。

[2268] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.75(d,1H),8.08(d,1H), 7.43(s,1H),7.23-7.30(m,1H),7.06-7.12(m,1H),7.03(t,1H), 6.87-6.89(m,1H),6.81(t,1H),6.05-6.21(m,1H),5.93-5.98(m,2 H),4.71(dq,1H),3.63-3.75(m,2H),2.18-2.35(m,2H)。

[2269] 化合物I-400

[2270] 将2,2-二(三氟甲基)-2-羟基乙酸(1.5当量)与CDI(1.5当量)于 THF中的混合物加热至回流,持续2h。向此混合物添加一份2-(1-(2- 氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(先前描述于专利申请公布WO2012/3405A1中的中间体)(1当量)。将混合物加热至回流持续3h。然后,将其冷却至23℃、稀释在乙酸乙酯中并且用1N HCl 溶液洗涤。将有机层干燥、过滤并且蒸发以得到油状物。经由硅胶色谱法(己烷中的0至80%乙酸乙酯梯度)纯化油状物,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-400(111mg,35%产率)。

[2271] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.79-8.82(m,1H),8.75- 8.77(m,1H),8.07-8.10(m,1H),7.54-7.56(m,1H),7.22-7.31(m,1 H),6.99-7.12(m,2H),6.86-6.93(m,2H),5.95-6.00(m,2H)。

[2272] 化合物I-401

[2273] 以2个步骤来合成标题化合物。

[2274] 步骤1:合成(S)-4-((5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-甲氧基-5-氧代戊酸

[2275] 按照一般程序B制备中间体,除了L-谷氨酸甲酯(4当量)为胺反应物,使用4当量三乙胺,并且内容物作为二噁烷/水(3:1)中的溶液加热至80℃,持续24h。真空浓缩混合物。用乙醚和水清洗所得固体,并且通过过滤收集并且真空干燥,以得到呈黄色固体状的 (S)-4-((5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基) 氨基)-5-甲氧基-5-氧代戊酸(274mg,69%产率)。

[2276] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.76-8.78(m,1H)8.15(d,1 H)7.37(s,1H)7.23-7.31(m,2H)6.99-7.13(m,2H)6.84(t,1H) 5.94-5.99(m,2H)3.73(s,1H)3.34(s,3H)2.29-2.43(m,2H)2.12- 2.24(m,2H)。

[2277] 步骤2:合成化合物I-401

[2278] 向(S)-4-((5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-甲氧基-5-氧代戊酸(1当量)于THF中的悬浮液添加乙二酰氯(1.5当量)和一滴DMF。将混合物在23℃下搅拌30min。然后,将其加热至回流持续30min。将混合物冷却至23℃,用乙酸乙酯稀释并且用1N HCl溶液洗涤。将有机层干燥、过滤并且蒸发以得到油状物。经由硅胶色谱法(己烷中的0至50%乙酸乙酯梯度)纯化油状物,以得到所需化合物,呈淡黄色固体状的化合物I-401(81mg,33%产率)。

[2279] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.76-8.78(m,1H),8.71- 8.74(m,1H),7.32-7.35(m,1H),7.23-7.30(m,1H),7.06-7.12(m,1 H),7.00-7.05(m,1H),6.81-6.90(m,2H),5.94(s,2H),5.10(dd,1 H),3.75(s,3H),2.59-2.80(m,3H),2.23-2.33(m,1H)。

[2280] 化合物I-403

[2281] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-氨基-3,3,3-三氟丙酸(3 当量)为胺反应物,使用3当量三乙胺,并且内容物作为二噁烷/水(3:1) 中的溶液加热至70℃持续24h。处理过程中,乙酸乙酯用作溶剂。将有机层干燥、过滤并且真空浓缩以得到固体,将其用最少

量的甲醇和乙醚清洗，并且真空干燥以得到所需化合物，呈黄色固体状的化合物I-403(71mg，17％产率)。

[2282] ^{1}H NMR(500MHz，CD_3OD)δppm 8.76(d，1H)，8.27(d，1H)， 7.48-7.51(m，1H)，7.24-7.31(m，1H)，7.07-7.13(m，1H)，7.00- 7.06(m，1H)，6.92(d，1H)，6.80(t，1H)，6.10-6.16(m，1H)，5.98(s，2 H)。

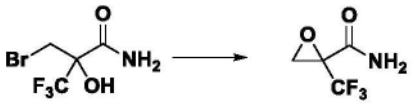
[2283] 化合物I-404

[2284] 向化合物I-403(1当量)于THF中的悬浮液添加氢化铝锂[THF中的1.0M溶液](2当量)。将混合物在23℃下搅拌1h。用水、接着15％ NaOH溶液、接着用水淬灭混合物。用乙酸乙酯稀释混合物并且用1N HCl溶液洗涤。将有机层干燥、过滤并且蒸发以得到固体。经由硅胶色谱法(己烷中的0至50％乙酸乙酯梯度)纯化固体，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-404(19mg，12％产率)。

[2285] ^{1}H NMR(500MHz，CD_3OD)δppm 8.75-8.77(m，1H)，8.21(d，1 H)，7.46-7.48(m，1H)，7.24-7.31(m，1H)，7.06-7.14(m，1H)，7.03(t， 1H)，6.89-6.94(m，1H)，6.79(t，1H)，5.97(d，2H)，5.47-5.54(m，1 H)，3.87-4.01(m，2H)。

[2286] 化合物I-405

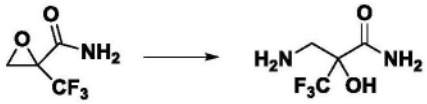
[2287] 以3个步骤来合成标题化合物。

[2288] 

[2289] 步骤1：合成2-(三氟甲基)环氧乙烷-2-甲酰胺

[2290] 向2-(溴甲基)-3，3，3-三氟-2-羟基丙酰胺(1当量)于丙酮中的溶液添加碳酸钾(2当量)。将混合物加热至回流持续2h。真空浓缩混合物。用水稀释所得残余物，并且用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥、过滤并且蒸发以得到呈黄色胶状的2-(三氟甲基)环氧乙烷-2-甲酰胺(1.44g， 76％产率)。

[2291] ^{1}H NMR(500MHz，CD_3OD)δppm 3.17(dd，2H)。

[2292] 

[2293] 步骤2：合成2-(氨基甲基)-3，3，3-三氟-2-羟基丙酰胺

[2294] 在密封小瓶中在80℃下，将氨[甲醇中的7M](10当量)与2-(三氟甲基)环氧乙烷-2-甲酰胺(1当量)的混合物搅拌24h。真空浓缩混合物以得到呈棕色胶状的2-(氨基甲基)-3，3，3-三氟-2-羟基丙酰胺(1.3g， 84％产率)。

[2295] ^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d_6)δ3.01-3.11(m，1H)，2.84(d，1 H)。

[2296] 步骤3：合成化合物I-405

[2297] 按照一般程序B制备标题化合物，除了2-(氨基甲基)-3，3，3-三氟 -2-羟基丙酰胺(4当量)为胺反应物，使用4当量三乙胺并且内容物作为二噁烷/水(3:1)中的溶液加热至90℃持续24h。将混合物稀释在乙酸乙酯中并且用水洗涤。将有机层干燥、过滤并且蒸发以得到固体。经由硅胶色谱法(己烷中的0至80％乙酸乙酯梯度)纯化固体，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-405(262mg，40％产率)。

[2298] ^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d_6)δppm 9.08-9.13(m，1H)，8.33(d， 1H)，7.49-7.55(m，

1H),7.28-7.37(m,1H),7.17-7.25(m,2H),7.10 (t,1H),6.98(t,1H),5.86-5.92(m,2H),3.92-4.04(m,2H)。

[2299] 化合物I-406

[2300] 按照一般程序B制备标题化合物,除了3-甲基哌啶-3-甲酸(作为 HCl盐,1.7当量)为胺反应物,并且内容物加热至100℃持续19h。用1N HCl溶液将反应混合物酸化至pH 3,并且通过真空过滤收集所得固体,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-406(95mg,94%产率)。

[2301] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.75(d,1H),8.10(d,1H),7.40(s, 1H),7.26(app.q,1H),7.09(dd,1H),7.03(app.t,1H),6.91(d,1H), 6.81(app.t,1H),5.95(s,2H),4.58(d,1H),4.39(br d,1H),3.43(m,1 H),3.41(d,1H),2.24(m,1H),1.77(m,2H),1.61(m,1H),1.23(s,3 H)。

[2302] 化合物I-407

[2303] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-氨基乙醇(10当量)为胺反应物,不使用三乙胺,并且内容物加热至100℃持续40min。用 1N HCl溶液将反应混合物酸化至pH 3,并且通过真空过滤收集所得固体,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-407(57mg,58%产率)。

[2304] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.08(d,1H),8.17(d,1H),7.61 (app.t,1H),7.50(s,1H),7.33(app.q,1H),7.24(d,1H),7.22(app.t,1 H),7.10(app.t,1H),6.82(app.t,1H),5.89(s,2H),4.78(t,1H),3.58 (m,4H)。

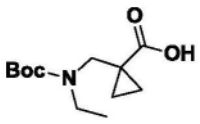
[2305] 化合物I-408

[2306] 按照一般程序B制备标题化合物,除了3-氨基丙-1-醇(10当量) 为胺反应物,不使用三乙胺,并且内容物加热至100℃持续2h。用 1N HCl溶液将反应混合物酸化至pH 3,并且通过真空过滤收集所得固体,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-408(26mg,37%产率)。

[2307] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.08(d,1H),8.16(d,1H),7.66 (app.t,1H),7.49(s,1H),7.32(app.q,1H),7.23(d,1H),7.21(m,1H), 7.10(app.t,1H),6.83(app.t,1H),5.89(s,2H),4.54(t,1H),3.51(m, 4H),1.75(app.五重峰,2H)。

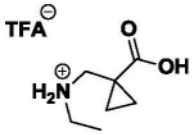
[2308] 化合物I-409

[2309] 以2个步骤来合成标题化合物。

[2310] 

[2311] 步骤1.合成1-(((叔丁氧基羰基)(乙基)氨基)甲基)环丙烷甲酸

[2312] 用碘乙烷(10当量)、接着用氢化钠(矿物油中的60%w/w,10当量,按6份添加)处理1-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)环丙烷甲酸于THF 中在0℃下的溶液。2天后,用水小心淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯洗涤。用3N HCl将水层酸化至pH 3,并且用乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥有机相、过滤并且真空去除溶剂以得到呈浅黄色油状的 1-(((叔丁氧基羰基)(乙基)氨基)甲基)环丙烷甲酸(92%产率),其在没有进一步纯化情况下使用。

[2313] 

[2314] 步骤2.合成N-((1-羧基环丙基)甲基)乙铵三氟乙酸盐

[2315] 用三氟乙酸(30当量)处理1-(((叔丁氧基羰基)(乙基)氨基)甲基)环丙烷甲酸于二氯甲烷中的溶液。2h后,真空浓缩反应混合物以得到呈暗黄色油状的N-((1-羧基环丙基)甲基)乙铵三氟乙酸盐(>99%产率),其在没有进一步操作情况下使用。

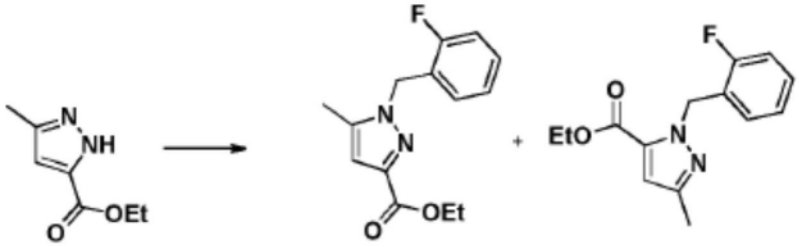
[2316] 步骤3:合成化合物I-409

[2317] 按照一般程序B制备标题化合物,除了N-((1-羧基环丙基)甲基) 乙铵三氟乙酸盐(1.5当量)为胺反应物,并且内容物加热至100℃持续 3天。经由反相HPLC(20-70%乙腈/含0.1%TFA的水梯度)纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-409(86mg,51%产率)。

[2318] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.82(d,1H),8.28(d,1H),7.52(s, 1H),7.30(app.q,1H),7.10(m,1H),7.06(app.t,1H),6.97(d,1H), 6.96(m,1H),6.00(s,2H),4.30(s,2H),4.00(q,2H),1.41(q,2H), 1.37(t,3H),1.16(q,2H)。

[2319] 化合物I-410

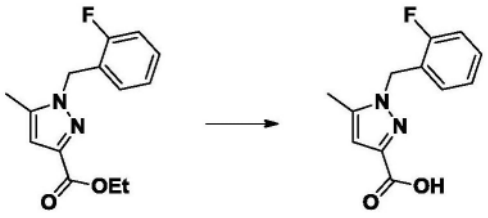
[2320] 以5个步骤来合成标题化合物。

[2321] 

所需异构体

[2322] 步骤1:合成1-(2-氟苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

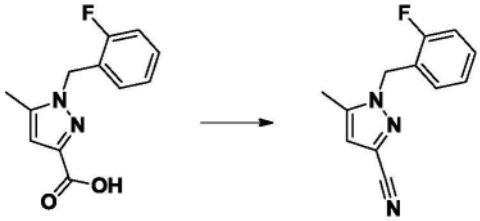
[2323] 向于DMF中的3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯添加氢化钠(矿物油中的60wt%,1.2当量)。10min后,添加2-氟苄基溴(1.2当量)并且将反应搅拌20h。添加水并且用乙酸乙酯萃取所得混合物。用水和盐水洗涤所合并的有机相,过滤并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法(10-40%乙酸乙酯/己烷梯度)纯化得到1-(2-氟苄基)-5-甲基-1H-吡唑 -3-甲酸乙酯(79%产率)和1-(2-氟苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (9%产率)。

[2324] 

[2325] 步骤2:合成1-(2-氟苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸

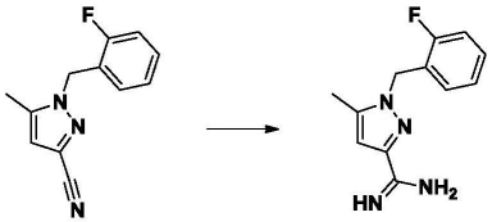
[2326] 向1-(2-氟苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯于THF/MeOH/水 (3:1:1比率)中的溶液添加氢氧化锂水合物(1.5当量)。23h后,真空去除挥发性有机物,并且用1N HCl将所得混合物酸化至pH 3。通过真空过滤收集1-(2-氟苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸(92%产

率)。

[2327] 

[2328] 步骤3:合成1-(2-氟苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲腈

[2329] 向1-(2-氟苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸,2-甲基丙-2-胺(3当量)和三乙胺(2当量)于乙酸乙酯中的悬浮液添加正丙基膦酸酐(T3P,乙酸乙酯中的50wt%溶液,3当量)。将所得黄色溶液在65℃下加热2.5h。真空去除溶剂。添加三氯氧磷(12当量),并且将所得混合物在70℃下搅拌1小时40min。通过小心倾入水和冰的混合物中淬灭反应,通过添加饱和碳酸氢钠溶液中和至pH 7并且用二氯甲烷萃取。经硫酸钠干燥所合并的有机相,过滤并且真空去除溶剂。通过硅胶色谱法 (10%乙酸乙酯/己烷梯度)纯化得到1-(2-氟苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲腈(49%产率)。

[2330] 

[2331] 步骤4:合成1-(2-氟苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲脒

[2332] 用甲醇钠(MeOH中的25wt%溶液,5当量)处理1-(2-氟苄基)-5- 甲基-1H-吡唑-3-甲腈于甲醇中的溶液并且搅拌24h。添加氯化铵(10 当量)。26小时后,真空浓缩反应混合物并且分配在半饱和的碳酸氢钠与乙酸乙酯之间。经硫酸钠干燥有机相,过滤并且真空去除溶剂。由于不完全反应,粗产物受起始材料污染。使此材料再经受类似条件,以得到1-(2-氟苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲脒(92%产率)。

[2333] 步骤5:合成化合物I-410

[2334] 用(Z)-3-乙氧基-2-氟-3-氧代丙-1-烯-1-醇钠(也参见一般程序A,步骤4,3.0当量)处理1-(2-氟苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲脒的悬浮液,并且在90℃下加热1小时。冷却至环境温度后,通过添加HCl(EtOH 中1.25M溶液)中和反应混合物。真空浓缩所得棕褐色悬浮液。将残余物分配在二氯甲烷与水之间并且用二氯甲烷反萃取水层。经硫酸钠干燥所合并的有机相,过滤并且真空去除溶剂。用二氯甲烷产率研磨得到呈白色固体状的标题化合物(206mg,62%产率)。

[2335] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.9(br s,1H),8.07(br s,1H), 7.38(app.q,1H),7.25(m,1H),7.18(app.t,1H),7.11(m,1H),6.72(s, 1H),5.44(s,2H),2.30(s,3H)。

[2336] 化合物I-411

[2337] 以2个步骤来合成标题化合物。

[2338] 步骤1:合成4-氯-5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶

[2339] 使用针对中间体1合成所述的程序生成所述中间体,除了使用化合物I-410作为起始嘧啶酮。获得灰白色固体(210mg,96%产率),并且内容物在没有进一步纯化情况下使用。

[2340] 步骤2:合成化合物I-411

[2341] 按照一般程序B制备标题化合物,除了1-((甲基氨基)甲基)环丙烷甲酸(作为HCl盐)为胺反应物。将反应混合物酸化至pH 3并且通过真空过滤收集所得沉淀物,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-411(48mg,93%产率)。

[2342] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.3(s,1H),8.16(d,1H),7.36 (app.q,1H),7.25(m,1H),7.17(app.t,1H),6.99(app.t,1H),6.61(s, 1H),5.38(s,2H),3.97(s,2H),3.22(d,3H),2.29(s,3H),1.13(m,2 H),1.01(m,2H)。

[2343] 化合物I-412

[2344] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(2R,3S)-3-甲基哌啶-2-甲酸为胺反应物,并且内容物加热至100℃持续20h。经由反相HPLC (25-80%乙腈/含0.1%TFA的水梯度)纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-412(12mg,23%产率)。

[2345] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.33(d,1H),7.36(app.q,1H), 7.15(m,2H),7.06(app.t,1H),6.89(s,1H),5.52(s,2H),5.36(d,1H), 4.58(br s,1H),3.83(app.t,1H),2.36(s,3H),1.99(m,1H),1.96(m,1 H),1.79(m,2H),1.58(m,1H),1.24(d,3H)。

[2346] 化合物I-413

[2347] 按照一般程序B制备标题化合物,除了丝氨醇(10当量)为胺反应物并且不使用三乙胺,并且内容物加热至90℃持续40min,之后加热至100℃持续20min。将反应混合物酸化至pH 3,并且通过真空过滤收集所得沉淀物,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-413 (46mg,88%产率)。

[2348] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,1H),7.35(app.q,1H), 7.24(m,1H),7.16(app.t,1H),7.03(d,1H),6.92(app.t,1H),6.64(s, 1H),5.40(s,2H),4.71(t,2H),4.24(m,1H),3.56(m,4H),3.12(s,3 H)。

[2349] 化合物I-414

[2350] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-(氨基甲基)-1,1,1,3,3,3- 六氟丙-2-醇(2.2当量)为胺反应物,使用5当量三乙胺,并且内容物加热至90℃持续18h,之后加热至100℃持续4天。经由反相HPLC (35-80%乙腈/含0.1%TFA的水梯度)纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-414(35mg,58%产率)。

[2351] ^{1}H-NMR(500MHz,MeOH-d_4)δ8.29(d,1H),7.35(app.q,1H), 7.13(m,3H),6.79(s,1H),5.50(s,2H),4.29(s,2H),2.36(s,3H)。

[2352] 化合物I-416

[2353] 以3个步骤来合成标题化合物。

[2354] 步骤1:合成3-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3- 基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮

[2355] 用肼水合物(1.5当量)在环境温度下处理1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑 -3-基)-1H-吡唑-3-甲脒盐酸盐于无水乙醇中的溶液。45min后,添加 2-氧代乙酸乙酯(甲苯中的50wt%溶液,3.0当量)并且将所得溶液在 50-60℃下加热65h。然后,真空浓缩反应混合物,溶于二氯甲烷中,过滤并且真空浓缩以得到橙色油状物。经由硅胶色谱法(二氯甲烷中的10-20%乙腈-甲醇(7:1))纯化得到所需化合物,呈淡棕褐色固体状的 3-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮 (320mg,73%产率)。

[2356] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.54(d,1H),7.84(br s,1H),7.44(s, 1H),7.31(m,1H),7.12-7.04(m,3H),6.63(d,1H),5.95(s,2H)。

[2357] 步骤2:合成3-(3-(5-氯-1,2,4-三嗪-3-基)-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-5- 基)异噁唑

[2358] 用三氯氧磷(42当量,过量)处理3-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3- 基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮。将所得混合物在65℃下加热 4h。将所得棕褐色悬浮液在氮气流下吹干并且与甲苯共沸干燥。氯- 三嗪在没有进一步操作情况下用于下一步骤。

[2359] 步骤3:合成化合物I-416

[2360] 按照一般程序B制备标题化合物,除了丝氨醇(10当量)为胺反应物,使用3-(3-(5-氯-1,2,4-三嗪-3-基)-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-5-基)异噁唑替代中间体1,不使用三乙胺,并且内容物作为二噁烷/DMSO(7.5:1) 中的溶液在100℃下加热24h。用水稀释反应混合物,用1N HCl溶液中和至pH 4并且用二氯甲烷/异丙醇(4:1)萃取。经硫酸钠干燥所合并的有机相,过滤并且真空去除溶剂。经由反相HPLC(10-70%乙腈/ 含0.1%TFA的水梯度)纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-416(5.2mg,9.8%产率)。

[2361] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.84(d,1H),8.35(s,1H),7.74(s, 1H),7.32(app.q,1H),7.11(m,1H),7.08(app.t,1H),6.99(app.t,1 H),6.96(d,1H),6.06(s,2H),4.62(app.五重峰,1H),3.84(m,4H)。

[2362] 化合物I-417

[2363] 按照一般程序B制备标题化合物,除了甘氨酰胺(作为HCl盐, 3.0当量)为胺反应物,并且内容物加热至100℃持续22h。用1N HCl 溶液将反应混合物酸化至pH 4,并且通过真空过滤收集所得固体,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-417(110mg,94%产率)。

[2364] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.09(d,1H),8.22(d,1H),7.83 (app.t,1H),7.51(br s,1H),7.48(s,1H),7.31(app.q,1H),7.21(m,1 H),7.18(d,1H),7.12-7.08(m,2H),6.81(app.t,1H),5.89(s,2H), 4.01(d,2H)。

[2365] 化合物I-418

[2366] 按照一般程序B制备标题化合物,除了3-氨基-4,4,4-三氟丁酸(3 当量)为胺反应物,并且内容物作为二噁烷/DMSO(2:1)中的溶液加热至100℃持续3.5h,然后加热至120℃持续18h。添加另外2当量的中间体1至反应,并且将内容物在120℃下再搅拌4天。二氯甲烷:异丙醇(4:1)混合物在处理过程中用作溶剂。经由硅胶色谱法(5%甲醇/ 二氯甲烷等度)来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈灰白色固体状的化合物I-418(38mg,10%产率)。

[2367] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δppm 12.65(br.s.,1H),9.09(d,1 H),8.35(d,1H),8.29(d,1H),7.51(s,1H),7.32(q,1H),7.26(d,1H), 7.24-7.19(m,1H),7.10(t,1H),6.83(t,1H),5.91(s,2H),5.53(br.s.,1 H),2.96-2.85(m,2H)。

[2368] 化合物I-419

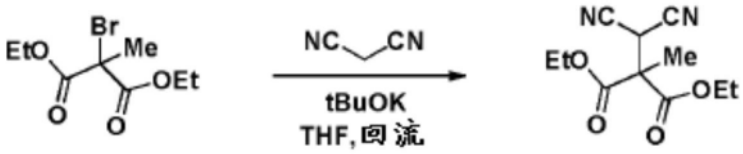
[2369] 用N,N-二异丙基乙基胺(2.0当量)、之后用O-(7-氮杂苯并三唑-1- 基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU,1.2当量)处理化合物 I-418于二氯甲烷中的溶液。15min后,添加氨(二噁烷中的0.5N溶液,2.0当量)并且将所得淡棕色悬浮液搅拌1.5h。用水稀释反应混合物并且用二氯甲烷/2-丙醇(4:1)萃取。经硫酸镁干燥有机相,过滤并且真空去除

溶剂。经由硅胶色谱法(0-3％甲醇/二氯甲烷梯度)纯化得到所需化合物，呈灰白色固体状的化合物I-419(20mg，57％产率)。

[2370] ^{1}H-NMR(500MHz，DMSO-d_6)δ9.10(d，1H)，8.34(d，1H)，8.24 (d，1H)，7.51(m，2H)，7.32(app.q，1H)，7.25(d，1H)，7.22(app.t，1H)， 7.10(app.t，1H)，7.06(br s，1H)，6.82(app.t，1H)，5.91(s，2H)，5.55 (br s，1H)，2.77(dd，1H)，2.67(dd，1H)。

[2371] 化合物I-420

[2372] 以2个步骤来制备标题化合物。

[2373] 

[2374] 步骤1：合成2-(二氰基甲基)-2-甲基丙二酸二乙酯

[2375] 将2-溴-2-甲基丙二酸二乙酯(1当量)、丙二腈(1当量)以及叔丁醇钾(1当量)于THF中的混合物加热至回流持续15h。用乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液稀释混合物并且分离各相。用乙酸乙酯萃取水相两次。用盐水洗涤所合并的有机相，经无水硫酸钠干燥，过滤并且浓缩，以得到油状物。通过硅胶色谱法(己烷中的10-15％乙酸乙酯梯度)纯化油状物，以得到呈无色油状的2-(二氰基甲基)-2-甲基丙二酸二乙酯 (5.76g，32％产率)。

[2376] ^{1}H NMR(500MHz，$CDCl_3$)δppm 4.53(s，1H)，4.27-4.39(m，4 H)，1.81(s，3H)，1.33(t，6H)。

[2377] 步骤2：合成化合物I-420

[2378] 将1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-甲脒盐酸盐(通过在步骤1中使用1-(异噁唑-3-基)乙酮并且在步骤2中使用2-氟苄基肼，在一般程序A的步骤3中生成)(1当量)、2-(二氰基甲基)-2-甲基丙二酸二乙酯(1.15当量)以及碳酸氢钾(2当量)于t-BuOH的混合物加热至回流持续5h。冷却后，对反应混合物添加水并且搅拌30min。过滤沉淀物，用最少量的水和乙醚洗涤，并且在高真空下干燥过夜，以得到呈白色固体状的化合物I-420(385mg，52％产率)。

[2379] ^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d_6)δppm 11.30(s，1H)，9.10(d，1H)， 7.38(s，1H)，7.29-7.36(m，1H)，7.18-7.26(m，2H)，7.08-7.14(m，1 H)，6.81-6.90(m，1H)，6.65(br.s.，2H)，5.88(s，2H)，4.04-4.16(m，2 H)，1.59(s，3H)，1.11(t，3H)。

[2380] 化合物I-421

[2381] 将氨(MeOH中的7.0M)(200当量)添加至化合物I-420(1当量)。将反应混合物在50℃下加热16h。然后，真空浓缩所得溶液，并且经由反相HPLC(含1％TFA的水中5-60％乙腈)纯化残余物，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-421(24mg，63％产率)。

[2382] ^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 11.35(br.s.，1H)，9.08- 9.13(m，1H)，7.47(s，1H)，7.43(s，1H)，7.28-7.38(m，1H)，7.23- 7.27(m，1H)，7.17-7.23(m，2H)，7.06-7.14(m，1H)，6.77-7.00(m，3 H)，5.91(s，2H)，1.56(s，3H)。

[2383] 化合物I-422

[2384] 将环丙基胺(150当量)添加至化合物I-420(1当量)。并且将反应混合物在50℃下加热30h。然后，然后，真空浓缩所得溶液，并且经由反相HPLC(含1％TFA的水中的25-50％乙

腈)纯化残余物,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-422(29mg,57%产率)。

[2385] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 11.29(br.s.,1H),9.11(d,1 H),7.59-7.66(m,1H),7.42(s,1H),7.29-7.37(m,1H),7.16-7.28 (m,2H),7.06-7.15(m,1H),6.65-6.89(m,3H),5.90(s,2H),2.59- 2.69(m,1H),1.54(s,3H),0.53-0.65(m,2H),0.39-0.52(m,2H)。

[2386] 化合物I-423

[2387] 按照一般程序B制备标题化合物,除了4-(哌啶-4-基磺酰基)吗啉 (作为TFA盐,1.7当量)为胺反应物,使用4当量三乙胺,并且内容物加热至105℃持续12h。乙酸乙酯为用于处理的溶剂。经由硅胶色谱法使用二氯甲烷中的1至5%甲醇梯度经40分钟来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-423(32.7mg,35%产率)。

[2388] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):8.48(d,1H),8.25(d,1H), 7.30(s,1H),7.20-7.25(m,1H),7.03-7.08(m,1H),6.96-7.01(m,1 H),6.83-6.88(m,1H),6.60(d,1H),5.98(s,2H),4.83(d,2H),3.76 (m,4H),3.41(m,4H),3.23-3.29(m,1H),3.06-3.11(m,2H),2.20-2.26(m,2H),1.91-2.03(m,2H)。

[2389] 化合物I-424

[2390] 按照一般程序B制备标题化合物,除了反式-4-(三氟甲基)吡咯烷 -3-甲酸(作为TFA盐,1.5当量)为胺反应物。使用4当量三乙胺,并且内容物加热至105℃持续3h。二氯甲烷:异丙醇混合物(5:1)用作处理溶剂。真空浓缩所干燥并过滤的有机层得到所需化合物,呈灰白色固体状的化合物I-424(108.3mg,89%产率)。

[2391] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):8.50(d,1H),8.18(d,1H), 7.40(s,1H),7.19-7.25(m,1H),6.98-7.07(m,3H),6.65(d,1H), 5.94(s,2H),4.26(m,1H),4.11-4.18(m,2H),4.03-4.09(m,1H), 3.48-3.55(m,1H),3.39-3.54(m,1H)。

[2392] 化合物I-425

[2393] 向化合物I-366(1当量)于二氯甲烷中的悬浮液添加环丙烷甲酰氯(1.08当量)和三乙胺(1.1当量)。在室温下搅拌24h后,反应仍为非均相的并且LC/MS分析指示不完全。添加额外4当量酰氯和1,8-二氮杂二环十一-7-烯,并且然后将反应加热至60℃持续1h,此后反应为棕褐色并且完全均质。将反应稀释在水中,通过添加1N盐酸溶液酸化,用二氯甲烷(3x)萃取,干燥(硫酸钠)、过滤并且浓缩以得到白色固体。通过硅胶使用二氯甲烷中的1至8%甲醇经38分钟实现纯化,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-425(40.4mg,71%产率)。

[2394] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):8.47(d,1H),8.23(d,1H), 7.82(br.s,1H),7.29(s,1H),7.17-7.23(m,1H),7.01-7.06(m,1H), 6.95-6.99(m,1H),6.81-6.87(m,1H),6.60(d,1H),5.96(s,2H), 4.79-4.84(m,2H),3.83-3.94(m,1H),3.08-3.15(m,2H),2.23- 2.29(m,2H),2.01-2.06(m,1H),1.27(m,2H),1.19(m,2H),0.99- 1.04(m,2H)。

[2395] 化合物I-426

[2396] 向化合物I-366(1当量)于二氯甲烷中的悬浮液添加乙酸酐(1.25 当量)和1,8-二氮杂二环十一-7-烯(1.25当量)。在室温下搅拌24h后,反应仍为非均相的并且LC/MS指示不完全。添加额外4当量乙酸酐和1,8-二氮杂二环十一-7-烯,并且然后将反应加热至60℃持续1h,此后反应为棕褐色并且完全均质。将反应稀释在水中,通过添加1N 盐酸溶液酸化,用二氯甲烷(3x)萃取,干燥(硫酸钠)、过滤并且浓缩以得到白色固体。通过硅胶色谱法使用二

氯甲烷中的1至8％甲醇梯度经38分钟实现纯化，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物 I-426(24.7mg，44％产率)。

[2397] ^{1}H NMR(500MHz，$CDCl_3$)δ(ppm)：8.47(d，1H)，8.23(d，1H)， 7.85(br.s，1H)，7.29(s，1H)，7.18-7.25(m，1H)，7.02-7.08(m，1H)， 6.96-7.02(m，1H)，6.84-6.89(m，1H)，6.61(d，1H)，6.00(s，2H)， 4.80-4.90(m，2H)，3.85-3.95(m，1H)，3.08-3.17(m，2H)，2.23- 2.31(m，2H)，2.17(s，3H)，1.97-2.08(m，2H)。

[2398] 化合物I-427

[2399] 按照一般程序B制备标题化合物，除了吡咯烷-3-磺酰胺(1.35当量)为胺反应物，使用4当量三乙胺，并且内容物加热至105℃持续2 h。冷却后，将反应倾入水与乙酸乙酯的1:1混合物中，并且将所得沉淀物过滤并且真空干燥，以得到所需化合物，呈灰白色固体状的化合物I-427(46.7mg，39％产率)。

[2400] ^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d_6)δ(ppm)：9.05-9.13(m，1H)，8.24- 8.31(m，1H)，7.51-7.57(m，1H)，7.28-7.37(m，1H)，7.18-7.27(m，2 H)，7.06-7.17(m，3H)，6.76-6.87(m，1H)，5.87-5.93(m，2H)，4.00- 4.09(m，2H)，3.84-3.97(m，2H)，3.75-3.84(m，1H)，2.29-2.42(m，2 H)。

[2401] 化合物I-428

[2402] 按照一般程序B制备标题化合物，除了二乙醇胺(1.3当量)为胺反应物，使用2当量三乙胺，并且内容物加热至100℃持续12h。使用二氯甲烷:异丙醇混合物(5:1)作为处理溶剂。经由硅胶色谱法使用二氯甲烷中的1至8％甲醇梯度经40分钟来纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-428(24.7mg，26％产率)。

[2403] ^{1}H NMR(500MHz，CD_3OD)δ(ppm)：8.48(d，1H)，8.17(d，1H)， 7.24(s，1H)，7.18-7.23(m，1H)，7.01-7.06(m，1H)，6.96-7.01(m，1 H)，6.87-6.92(m，1H)，6.58(d，1H)，5.95(s，2H)，3.99(m，4H)，3.89 (m，4H)，3.30(br.s，2H)。

[2404] 化合物I-429

[2405] 向化合物I-427(1当量)于二氯甲烷中的溶液添加环丙烷甲酰氯 (6当量)，之后添加1，8-二氮杂二环十一-7-烯(8当量)。将反应在100℃下加热1h，此后将其冷却、稀释在水和1M盐酸溶液中，用二氯甲烷萃取(2×)，浓缩并且直接经由硅胶色谱法使用二氯甲烷中的1至8％甲醇梯度经40分钟纯化，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-429(26.5mg，70％产率)。

[2406] ^{1}H NMR(500MHz，$CDCl_3$)δ(ppm)：8.47(d，1H)，8.18(d，1H)， 7.31(s，1H)，7.18-7.23(m，1H)，7.01-7.06(m，1H)，6.96-7.01(m， 1H)，6.83-6.88(m，1H)，6.60(d，1H)，5.97(s，2H)，4.40-4.47(m， 2H)，4.04-4.15(m，2H)，3.90-3.97(m，1H)，2.65-2.73(m，1H)，2.45 -2.53(m，1H)，1.30(m，1H)，1.17(m，2H)，0.99(m，2H)。

[2407] 化合物I-430

[2408] 按照一般程序B制备标题化合物，除了(2R，3R)-2-(羟基甲基)吡咯烷-3-醇(作为TFA盐，1.7当量)为胺反应物，使用4当量三乙胺，并且内容物加热至100℃持续2h。冷却后，将反应用水和甲醇稀释，并且过滤所得沉淀物，用水洗涤并且真空干燥以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-430(79.3mg，64％产率)。

[2409] ^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d_6)δ(ppm)：9.09(d，1H)，8.24(d，1H)， 7.51(s，1H)，7.30-

7.36(m,1H),7.19-7.25(m,2H),7.08-7.13(m,1 H),6.82-6.87(m,1H),5.90(d,1H),5.85(d,1H),5.23(d,1H), 4.71(br.s,1H),4.35-4.42(m,1H),4.15-4.20(m,1H),3.77-3.87(m,2H),3.64-3.74(m,2H),2.04-2.09(m,2H)。

[2410] 化合物I-431

[2411] 按照一般程序B制备标题化合物,除了二异丙醇胺(1当量)为胺反应物,使用4当量三乙胺,并且内容物加热至100℃持续24h。乙酸乙酯用作处理溶剂。经由硅胶色谱法使用二氯甲烷中的1至8%甲醇梯度经40分钟来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-431(47.1mg,42%产率)。

[2412] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ(ppm):8.72(d,1H),8.11(d,1H), 7.35(s,1H),7.23-7.28(m,1H),7.05-7.11(m,1H),7.01-7.05(m,1 H),6.83-6.88(m,2H,2个同步位移),5.96(d,1H),5.92(d,1H), 4.10-4.21(m,2H),3.90-3.97(m,2H),3.61-3.67(m,2H),1.21(s,6 H)。

[2413] 化合物I-432

[2414] 以3个步骤来制备标题化合物。

[2415] 步骤1:合成2-((5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3- 基)嘧啶-4-基)氨基)乙磺酸

[2416] 按照一般程序B制备中间体,除了牛磺酸(1.3当量)为胺反应物,使用2当量三乙胺,并且内容物加热至100℃持续8h。冷却后,将反应用1N HCl溶液稀释、过滤、用水洗涤并且真空干燥以得到呈白色固体状的所需中间体2-((5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H- 吡唑-3-基)嘧啶-4-基)氨基)乙磺酸(60.2mg,64%产率)。中间体在没有进一步纯化情况下使用。

[2417] 步骤2:合成2-((5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3- 基)嘧啶-4-基)氨基)乙磺酰氯

[2418] 在室温下搅拌2-((5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑 -3-基)嘧啶-4-基)氨基)乙磺酸(1当量)和亚硫酰氯(5当量)于二氯甲烷中的悬浮液,之后添加2滴DMF。将悬浮液加热至60℃持续12h,之后LC/MS指示形成磺酰氯。将反应混合物浓缩至干燥,以得到90 mg灰白色固体。

[2419] 步骤3:合成化合物I-432

[2420] 向粗2-((5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)氨基)乙磺酰氯于四氢呋喃中的悬浮液添加50%羟基胺水溶液(10当量)。反应立即变得均质,并且LC/MS示出反应完成。将反应浓缩至其体积的三分之一,并且直接在硅胶上使用二氯甲烷中的3 至10%甲醇经45分钟进行纯化,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-432(8.2mg,25%产率)。

[2421] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ(ppm):8.76(d,1H),8.13(d,1H), 7.60(s,1H),7.25-7.31(m,1H),7.07-7.13(m,1H),7.03-7.07(m,1 H),6.89(d,1H),6.83-6.88(m,1H),6.00(s,2H),4.07(t,2H),3.62(t, 2H)。

[2422] 化合物I-433

[2423] 按照一般程序B制备标题化合物,除了哌啶-3,5-二酮(作为HCl 盐,1.4当量)为胺反应物,使用4当量三乙胺,并且内容物加热至100℃持续1h。乙酸乙酯用作处理溶剂。经由硅胶色谱法使用二氯甲烷中的3至20%甲醇梯度经40分钟来纯化粗材料,以得到所需化合

物,呈白色固体状的化合物I-433(45.6mg,44%产率)。

[2424] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ(ppm):8.77(s,1H),8.30(d,1H), 7.50(s,1H),7.26-7.32(m,1H),7.07-7.13(m,1H),7.03-7.07(m,1 H),6.94(d,1H),6.83-6.88(m,1H),5.98(s,2H),4.58(s,4H)。

[2425] 化合物I-434

[2426] 按照一般程序B制备标题化合物,除了4-(羟基甲基)哌啶-4-醇(作为HCl盐,1.4当量)为胺反应物,使用4当量三乙胺,并且内容物加热至100℃持续1h。冷却后,将反应用水和1N HCl溶液稀释,并且过滤所得沉淀物,用水洗涤并且真空干燥以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-434(88.5mg,82%产率)。

[2427] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ(ppm):8.77(d,1H),8.15(d,1H), 7.43(s,1H),7.23-7.30(m,1H),7.06-7.12(m,1H),7.00-7.05(m,1 H),6.91(d,1H),6.79-6.84(m,1H),5.96(s,2H),4.49-4.57(m,2H), 3.49-3.57(m,2H),3.40(s,2H),1.65-1.71(m,2H),1.77-1.84(m,2H)。

[2428] 化合物I-435

[2429] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(3R,5S)-5-(羟基甲基)吡咯烷-3-醇(2.7当量)为胺反应物,使用4当量三乙胺,并且内容物加热至100℃持续30min。冷却后,将反应用水和甲醇稀释,并且过滤所得沉淀物,用水洗涤并且真空干燥以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-435(77.3mg,87%产率)。

[2430] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ(ppm):8.75(d,1H),8.12(d,1H), 7.40(s,1H),7.24-7.28(m,1H),7.06-7.10(m,1H),7.01-7.05(m,1 H),6.90(d,1H),6.80-6.85(m,1H),5.95(s,2H),4.63-4.68(m,1 H),4.53-4.57(m,1H),3.81-3.94(m,3H),3.73-3.80(m,1H),2.10-2.25(m,2H)。

[2431] 化合物I-437

[2432] 以两个步骤来制备此化合物。

[2433] 步骤1:缩酮中间体

[2434] 向粗2-((5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)氨基)乙磺酰氯(合成描述在用于制备化合物I-432的程序的步骤2中,1当量)于二噁烷中的悬浮液添加(S)-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲胺(2当量)。将反应搅拌24h,之后将反应混合物稀释在 5:1二氯甲烷/异丙醇中,并且通过添加1M盐酸酸化,用5:1二氯甲烷/异丙醇(3×30mL)萃取、干燥(硫酸钠)、过滤并且浓缩以得到残余物。通过硅胶色谱法使用二氯甲烷中的7至12%甲醇梯度经45分钟实现纯化,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-43(31.0mg, 42%产率)。

[2435] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ(ppm):8.78(d,1H),8.13(d,1H), 7.52(s,1H),7.26-7.32(m,1H),7.10-7.15(m,1H),7.04-7.08(m,1 H),6.91(d,1H),6.80-6.85(m,1H),6.00(s,2H),4.16-4.20(m,1 H),4.03-4.12(m,2H),3.98-4.02(m,1H),3.70-3.74(m,1H),3.45-3.52(m,2H),3.22(d,2H),1.34(s,3H),1.27(s,3H)。

[2436] 步骤2:化合物I-437

[2437] 向步骤1制备的中间体(1当量)在二氯甲烷中的溶液添加氯化氢于二噁烷中的4M溶液(20当量)。1h后,将反应浓缩至干燥,在水中稀释,用5:1二氯甲烷/异丙醇萃取(3×),

干燥(硫酸钠),过滤并且浓缩以得到残余物。经由硅胶色谱法实现纯化,以得到所需化合物,呈灰白色固体状的化合物I-437(10.3mg,38.2%产率)。

[2438] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ(ppm):8.77(d,1H),8.12(d,1H), 7.53(s,1H),7.26-7.32(m,1H),7.08-7.13(m,1H),7.03-7.08(m,1 H),6.93(d,1H),6.81-6.86(m,1H),6.00(s,2H),4.03-4.13(m,2 H),3.70-3.75(m,1H),3.47-3.54(m,3H),3.24-3.29(m,2H),3.08 -3.13(m,1H)。

[2439] 化合物I-438

[2440] 按照一般程序B制备标题化合物,除了4-羟基哌啶-4-甲酰胺(1.4 当量)为胺反应物,使用4当量三乙胺,并且内容物加热至100℃持续 30min。乙酸乙酯用作处理溶剂,并且通过用水研磨粗产物的乙腈溶液来沉淀产物,从而实现纯化。过滤所得沉淀物并且真空干燥以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-438(26.3mg,26%产率)。

[2441] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ(ppm):9.08(d,1H),8.29(d,1H), 7.55(s,1H),7.30-7.35(m,2H,2个同步位移),7.26(d,2H),7.19- 7.25(m,1H),7.16(br.s,1H),7.08-7.13(m,1H),6.79-6.84(m,1H), 5.90(s,2H),4.39(m,2H),3.34-3.39(m,2H),1.95-2.01(m,2H),1.58(m,2H)。

[2442] 化合物I-439

[2443] 向2-((5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶 -4-基)氨基)乙磺酰氯(合成描述在针对化合物I-432的程序的步骤2 中,1当量)于二噁烷中的悬浮液添加乙醇胺(2.2当量)。将反应在室温下搅拌24h,之后将反应混合物稀释在5:1二氯甲烷/异丙醇中,并且通过添加1M盐酸酸化,用5:1二氯甲烷/异丙醇(3×)萃取、干燥(硫酸钠)、过滤并且浓缩以得到残余物。通过硅胶色谱法使用二氯甲烷中的3至8%甲醇梯度经45分钟实现纯化,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-439(31.3mg,65%产率)。

[2444] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ(ppm):9.09(d,1H),8.24(d,1 H),7.78-7.83(m,1H),7.54(s,1H),7.30-7.35(m,1H),7.21-7.25 (m,2H),7.17(d,1H),7.08-7.13(m,1H),6.81-6.86(m,1H),5.90(s, 2H),4.80(t,1H),3.84(q,2H),3.44(q,2H),3.39(t,2H),3.03(q,2H)。

[2445] 化合物I-440

[2446] 以2个步骤来合成标题化合物。

[2447] 步骤1:合成1-(苄基氧基)-N-(1-(5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5--(异噁唑 -3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)环丙烷甲酰胺

[2448] 按照一般程序B制备中间体,除了N-(氮杂环丁烷-3-基)-1-(苄基氧基)环丙烷甲酰胺(作为TFA盐,1.2当量)为胺反应物,使用4当量三乙胺,并且内容物加热至100℃持续2h。冷却后,将反应混合物用水稀释,并且过滤所得沉淀物、用水洗涤并且真空干燥以得到所需中间体,呈白色固体状的1-(苄基氧基)-N-(1-(5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)环丙烷甲酰胺(104.3mg,86%产率)。

[2449] 步骤2:合成化合物I-440

[2450] 向1-(苄基氧基)-N-(1-(5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H- 吡唑-3-基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)环丙烷甲酰胺于乙醇中的悬浮液添加10%钯/炭(0.1当量),将反应混合物抽空至干燥并且施加氢气囊。出于溶解度目的,添加乙酸乙酯。24h后,观

察到起始材料、产物以及副产物的混合物。将反应混合物经由硅藻土过滤，然后经由硅胶色谱法使用甲醇中的1至8％二氯甲烷梯度经60分钟纯化，以得到所需化合物，化合物I-440(3.8mg，5％产率)。数个含有所需产物的稍后级分受接近跑出的副产物污染，并且丢弃。

[2451] ^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ(ppm)：8.44(d，1H)，8.09(d，1H)， 7.92(br.s，1H)，7.20-7.25(m，1H)，6.93-7.03(m，2H，2个同步位移)， 6.83-6.88(m，2H)，6.56(d，1H)，5.94(s，2H)，4.81-4.91(m，1H)， 4.55-4.63(m，1H)，4.05-4.12(m，2H)，2.31-2.36(m，1H)，1.33-1.37(m，2H)，1.04-1.09(m，2H)。

[2452] 化合物I-441

[2453] 按照一般程序B制备标题化合物，除了3-(氨基甲基)-1H-1，2，4- 三唑-5(4H)-酮(1.3当量)为胺反应物，使用4当量三乙胺，并且内容物加热至100℃持续12h。冷却后，过滤反应并且经由硅胶色谱法使用二氯甲烷中的3至10％甲醇梯度经40分钟纯化，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-441(12.9mg，13％产率)。

[2454] ^{1}H NMR(500MHz，CD_3OD)δ(ppm)：8.78(d，1H)，8.17(m，1H)， 7.42(s，1H)，7.25-7.31(m，1H)，7.07-7.12(m，1H)，7.02-7.07(m，1 H)，6.88-6.93(m，2H，2个同步位移)，6.02(s，2H)，4.61(s，2H)。

[2455] 化合物I-442

[2456] 向1，2，4-三唑啉-3-酮(0.5当量)、碳酸钾(1.5当量)以及碘化铜(I) (0.05当量)于N，N-二甲基甲酰胺中的悬浮液添加中间体1(1当量)，之后添加反式-1，2-二(甲基氨基)环己烷(0.1当量)。将反应加热至100℃持续24h，之后将反应稀释在水中并且用乙酸乙酯萃取、干燥 (硫酸钠)、过滤并且浓缩。通过硅胶色谱法(二氯甲烷中的5-7％甲醇) 尝试进行两次纯化，得到为三种化合物的复合物的一个峰。通过反相 HPLC(经20分钟，补充有0.1％三氟乙酸的水中的5至75％乙腈)进一步纯化得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-442(0.9mg， 0.8％产率)。

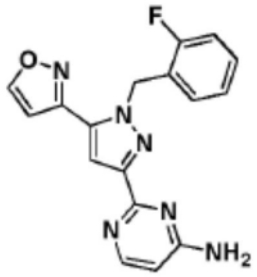
[2457] ^{1}H NMR(500MHz，CD_3OD)δ(ppm)：8.96(s，1H)，8.81(d，1H)， 8.12(s，1H)，7.66(s，1H)，7.25-7.31(m，1H)，7.09-7.15(m，1H)， 7.02-7.07(m，1H)，6.89-6.94(m，1H)，5.98(s，2H)。

[2458] 化合物I-443

[2459] 按照一般程序B制备标题化合物，除了3-氨基-2-羟基丙酰胺(2 当量)为胺反应物，使用4当量三乙胺，并且内容物加热至110℃持续 6h。使用二氯甲烷:异丙醇混合物(5:1)作为处理溶剂。经由硅胶色谱法使用二氯甲烷中的3至10％甲醇梯度经45分钟来纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-443(17.3mg，14％产率)。

[2460] ^{1}H NMR(500MHz，CD_3OD)δ(ppm)：8.78(d，1H)，8.11(d，1H)， 7.52(s，1H)，7.27-7.31(m，1H)，7.09-7.13(m，1H)，7.03-7.08(m，1 H)，6.95(d，1H)，6.83-6.88(m，1H)，5.99(s，2H)，4.37(dd，1H)，4.05 (dd，1H)，3.81(dd，1H)。

[2461] 化合物I-444

[2462] 

中间体-2

[2463] 向中间体-2(专利申请公布WO2012/3405A1中描述的中间体)(1 当量)于二氯甲烷中的溶液添加2,2,2-三氟乙磺酰氯(1.08当量),之后添加1,8-二氮杂二环十一-7-烯(1.2当量)。允许反应在23℃下搅拌16 h,之后将反应混合物稀释在水和1N盐酸溶液中,用乙酸乙酯萃取 (3×),用1N盐酸溶液(2×)洗涤,干燥(硫酸钠)、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法使用二氯甲烷中的等度5%甲醇梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-444(28.9mg,27%产率)。

[2464] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ(ppm):8.82(d,1H),8.24(br.s,1H), 7.57(s,1H),7.26-7.32(m,1H),7.08-7.13(m,1H),7.03-7.08(m,1 H),6.93-6.99(m,2H,2个重叠位移),6.79-6.85(br.s,1H),6.01(s,2 H),4.49-4.58(m,2H)。

[2465] 化合物I-445

[2466] 向氢化钠(1.2当量)于无水四氢呋喃中在23℃下的悬浮液添加中间体-2(1当量)。允许反应在23℃下搅拌30min。将溶解于四氢呋喃中的3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰氯(1当量)添加至反应混合物,将其搅拌 18h。将反应混合物稀释在水和1N盐酸溶液中,用乙酸乙酯萃取(3×),用1N盐酸溶液洗涤(2×)、干燥(硫酸钠)、过滤并且真空浓缩。经由反相HPLC纯化粗材料,得到所需化合物,呈灰白色固体状的化合物 I-445(17.1mg,20%产率)。

[2467] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):8.51(d,1H),8.25(br.s,1H), 7.20-7.29(m,2H),6.98-7.08(m,3H),6.59(d,1H),5.80-5.99(m,2 H),3.64(br.s,2H),2.69-2.88(m,2H)。

[2468] 化合物I-446

[2469] 向氢化钠(1.2当量)于无水四氢呋喃中在23℃下的悬浮液添加中间体-21当量)。允许反应在23℃下搅拌30min。将溶解于四氢呋喃中的2-甲氧基乙磺酰氯(1当量)添加至反应混合物,将其搅拌18h。将反应混合物稀释在水和1N盐酸溶液中,用乙酸乙酯萃取(3×),用 1N盐酸溶液洗涤(2×)、干燥(硫酸钠)、过滤并且浓缩。经由反相HPLC 纯化粗材料,得到所需化合物,呈灰白色固体状的化合物I-446(9.1 mg,13.5%产率)。

[2470] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):8.50(d,1H),8.37(br.s,1H), 7.19-7.27(m,2H),6.92-7.07(m,3H),6.61(d,1H),5.94(s,2H),3.85 -3.92(m,2H),3.78(br.s,2H),3.28(s,3H)。

[2471] 化合物I-447

[2472] 将乙二酰氯(4当量)添加至三乙胺(4当量)和化合物I-214(1当量) 于DCM中的维持在0℃下的溶液。使反应升温并且在室温下搅拌2h。然后,通过添加水淬灭反应,用二氯甲烷萃取,并且真空浓缩有机萃取物,以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-447(3.7mg,69%产率)。

[2473] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.11(d,1H),8.90(d,1H), 7.65(s,1H),7.30-7.37

(m,1H),7.27(d,1H),7.19-7.26(m,1H), 7.11(t,1H),6.87(t,1H),5.93(s,2H),4.00-4.07(m,2H),2.57(t,2 H),2.13-2.21(m,2H)。

[2474] 化合物I-448

[2475] 按照一般程序B制备标题化合物,除了5-(氨基甲基)噻吩-2-甲酸 (4当量)为胺反应物,使用9当量三乙胺,并且内容物作为二噁烷/水 (4.5:1)中的溶液加热至110℃持续2天。用乙酸乙酯和1N HCl溶液稀释内容物,并且过滤所得沉淀物。收集固体并且真空干燥以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-448(12mg,27%产率)。

[2476] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 12.9(br.s.,1H),9.11(d,1 H),8.92-9.08(m,1H),8.35(t,1H),7.61-7.67(m,1H),7.56(d,1H), 7.30-7.38(m,1H),7.19-7.26(m,3H),7.12(t,1H),6.92(t,1H),5.92 (s,2H),4.88-4.97(m,2H)。

[2477] 化合物I-449

[2478] 按照一般程序B制备标题化合物,除了5-氨基戊酸(4当量)为胺反应物,使用9当量三乙胺并且内容物作为二噁烷/水(4.5:1)中的溶液加热至110℃持续2天。用乙酸乙酯和1N HCl溶液稀释内容物,并且过滤所得沉淀物。收集固体并且真空干燥以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-449(34mg,84%产率)。

[2479] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 12.01(s,1H),9.12(s,1H), 8.32-8.62(m,1H),8.27(br.s.,1H),7.61(br.s.,1H),7.29-7.40(m,1 H),7.18-7.27(m,2H),7.11(t,1H),6.88(t,1H),5.93(br.s.,2H), 2.29(t,3H),1.49-1.72(m,5H)。

[2480] 化合物I-450

[2481] 将5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)--嘧啶-4- 醇(经由一般程序A在步骤1中使用1-(异噁唑-3-基)乙酮并且在步骤 2中使用2-氟苄基肼产生)(1当量)和甲醇钠于甲醇(0.5M溶液,4当量)中的悬浮液在微波容器中在130℃下加热4h。用1N HCl溶液淬灭反应至pH 2,并且过滤所得残余物。用甲醇洗涤固体并且真空干燥以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-450(1.45g,68%产率)。

[2482] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.04(d,1H),7.71(s,1H), 7.23-7.36(m,1H),7.00-7.18(m,2H),6.90(t,1H),5.94(s,2H), 2.56(s,3H)。

[2483] 化合物I-451

[2484] 以2个步骤来制备标题化合物。

[2485] 步骤1:合成1-(3-(4-氯-5-氟嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-5- 基)乙酮

[2486] 对化合物I-450装入三氯氧磷(60当量),并且将所得混合物在45℃下搅拌,直到LC/MS判断反应完成。然后,将反应小心倾于冰上,用4:1二氯甲烷/异丙醇萃取并且分离各层。合并有机部分,经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩。材料在没有进一步纯化情况下进入下一步骤。

[2487] 步骤2:合成化合物I-451

[2488] 按照一般程序B制备标题化合物,除了1-((甲基氨基)甲基)环丙烷甲酸为胺反应物,使用1-(3-(4-氯-5-氟嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1H- 吡唑-5-基)乙酮代替中间体1,并且内容物作为二噁烷中的溶液加热至100℃持续36h。经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈棕褐色固体状的化合物I-451(50mg,69%产率)。

[2489] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δppm 12.53(br.s,1H),8.19(d,1 H),7.65(s,1H),7.33

(d,1H),7.17-7.26(m,1H),7.11(t,1H),6.86(t, 1H),5.81(s,2H),4.00(s,2H),3.24(d,3H),2.57(s,3H),1.03(d,2H), 0.74-0.91(m,2H)。

[2490] 化合物I-452和化合物I-453

[2491] 按照一般程序B制备标题化合物,除了4-(三氟甲基)哌啶-2-甲酸为胺反应物,使用Hunig碱(8当量)代替三乙胺,并且内容物作为THF/ 水(1:1)中的溶液加热至120℃持续18h。真空去除溶剂,并且经由反相HPLC、然后用硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化所得残余物,以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-452(14mg,15%产率)和呈固体状的化合物I-453(18.4mg,21%产率)。在合成时以任意方式进行反式对顺式的分配;各非对映异构体为外消旋物的混合物。

[2492] 化合物I-452的^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.72-8.79(m,1 H),8.20-8.25(m,1H),7.41-7.47(m,1H),7.22-7.32(m,1H),6.99- 7.14(m,2H),6.87-6.92(m,1H),6.76-6.84(m,1H),5.93-5.99(m,2 H),5.59-5.76(m,1H),4.64-4.80(m,1H),3.38-3.46(m,1H),2.55-2.63(m,1H),2.40-2.54(m,1H),2.00-2.08(m,1H),1.84-1.96(m,1 H),1.64-1.75(m,1H)。

[2493] 化合物I-453的^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.73-8.79(m,1H), 8.23-8.33(m,1H),7.43(s,1H),7.24-7.31(m,1H),7.07-7.13(m,1 H),7.00-7.06(m,1H),6.82-6.88(m,2H),5.96(s,2H),4.52-4.60 (m,1H),4.05-4.14(m,1H),3.75-3.85(m,1H),2.64-2.78(m,1H),2.41-2.49(m,1H),2.12(dd,2H),1.77-1.87(m,1H)。

[2494] 化合物I-454

[2495] 按照一般程序B制备标题化合物,除了3-(三氟甲基)哌啶-2-甲酸 (5当量)为胺反应物,并且内容物作为THF/水(3:1)中的溶液加热至 90℃持续18h。真空去除溶剂,并且经由反相HPLC、然后用硅胶色谱法利用0-15%甲醇/二氯甲烷梯度纯化所得残余物,以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-454(1.6mg,4%产率)。

[2496] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.76-8.80(m,1H),8.28- 8.33(m,1H),7.49(s,1H),7.25-7.32(m,1H),7.02-7.13(m,2H), 6.84-6.90(m,2H),5.94-6.00(m,2H),5.37-5.41(m,1H),4.35- 4.43(m,1H),3.80-3.89(m,1H),2.89-3.00(m,1H),1.93-2.08(m,3 H),1.77-1.90(m,1H)。

[2497] 化合物I-455

[2498] 按照一般程序B制备标题化合物,除了3-乙基哌啶-2-甲酸(1当量)为胺反应物,并且内容物作为THF/水(5:1)中的溶液加热至90℃持续18h。真空去除溶剂并且经由反相HPLC纯化所得残余物以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-455(5mg,15%产率)。

[2499] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.81-8.86(m,1H),8.33- 8.40(m,1H),7.53-7.59(m,1H),7.27-7.35(m,1H),7.03-7.16(m, 2H),6.91-7.00(m,2H),5.99-6.05(m,2H),5.39-5.47(m,1H),4.55 -4.68(m,1H),3.78-3.89(m,1H),1.75-2.06(m,5H),1.46-1.60(m, 2H),1.07-1.13(m,3H)。

[2500] 化合物I-362

[2501] 按照一般程序B制备标题化合物,除了使用1-(3-(4-氯-5-氟嘧啶 -2-基)-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-5-基)乙酮(描述于针对化合物I-451合成的步骤1中)代替中间体1,2-(氨基甲基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇为胺反应物并且内容物作为二噁烷中的溶液加热至100℃持续36h。经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度来纯化所得粗材料,接着

通过反相HPLC进一步纯化，以得到所需化合物，呈灰白色固体状的化合物I-362(7mg，14％产率)。

[2502] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d6)δppm 8.54(s,1H),8.36(d,1H), 8.07(br.s.,1H),7.58-7.69(m,1H),7.33(q,1H),7.16-7.26(m,1H), 7.10(t,1H),6.92-7.02(m,1H),5.81(s,2H),4.12(d,2H),2.56(s,3 H)。

[2503] 化合物I-462

[2504] 按照一般程序B制备标题化合物，除了使用1-(3-(4-氯-5-氟嘧啶 -2-基)-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-5-基)乙酮(描述于针对化合物I-451合成的步骤1中)代替中间体1，2-氨基丙烷-1,3-二醇为胺反应物，并且内容物作为二噁烷中的溶液加热至100℃持续36h。经由硅胶色谱法利用0-10％甲醇/二氯甲烷梯度来纯化所得粗材料，接着通过反相HPLC 进一步纯化，以得到所需化合物，呈灰白色固体状的化合物I-462(10 mg，26％产率)。

[2505] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d6)δppm 8.18(d,1H),7.65(d,1H), 7.33(q,1H),7.21(dd,2H),7.10(t,1H),6.79(t,1H),5.82(s,2H), 4.72(t,2H),4.33(d,1H),3.52-3.64(m,4H),2.57(s,3H)。

[2506] 化合物I-463

[2507] 按照一般程序B制备标题化合物，除了使用1-(3-(4-氯-5-氟嘧啶 -2-基)-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-5-基)乙酮(描述于针对化合物I-451合成的步骤1中)代替中间体1，(2R,3S)-3-甲基哌啶-2-甲酸为胺反应物，并且内容物作为二噁烷中的溶液加热至100℃持续36h。经由硅胶色谱法利用0-10％甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗材料，接着通过反相 HPLC进一步纯化，以得到所需化合物，呈灰白色固体状的化合物 I-463(6.5mg，15％产率)。

[2508] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d6)δppm 8.38(d,1H),7.69(s,1H), 7.33(q,1H),7.17-7.27(m,1H),7.11(t,1H),6.77-6.89(m,1H), 5.82(s,2H),4.85(d,1H),4.26-4.28(m,1H),3.48-3.57(m,1H), 2.56(s,3H),1.98-2.12(m,1H),1.83(d,1H),1.58-1.71(m,2H), 1.34-1.47(m,1H),1.11(d,3H),COOH质子交换。

[2509] 化合物I-519

[2510] 将2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙酸(1当量)、HATU(1.1当量)以及 Hunig碱(1.3当量)作为DMF中的溶液在23℃下搅拌2h。然后添加单一份中间体2(1当量)，并且将内容物在微波中在100℃下加热30 min。通过添加水淬灭反应，用乙酸乙酯萃取并用水和盐水洗涤。有机萃取物。将混合物干燥、过滤、真空浓缩并且经由硅胶色谱法纯化，以得到所需化合物，呈黄色固体状的化合物I-519(60mg，53％产率)。

[2511] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d6)δppm 11.03-11.19(m,1H),9.11 (d,1H),8.73(d,1H),7.93-8.04(m,1H),7.65(s,1H),7.33(q,1H), 7.20-7.29(m,2H),7.06-7.16(m,2H),6.89(t,1H),5.92(s,2H), 3.83(d,2H),1.36-1.42(m,9H)。

[2512] 化合物I-520

[2513] 向化合物I-519于二氯甲烷中在0℃下的溶液添加等体积的三氟乙酸，并且允许内容物经12h的时间段升温至23℃。真空干燥内容物，并且将所得残余物溶于饱和$NaHCO_3$溶液中，并用异丙醇/二氯甲烷的混合物萃取。将内容物干燥、过滤并且真空浓缩以得到所需化合物，呈棕色固体状的化合物I-520(37mg，79％产率)。

[2514] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.10(d,1H),8.74(d,1H), 8.04(d,1H),7.68(s,

1H),7.34(q,1H),7.29(d,1H),7.18-7.26(m,1 H),7.11(t,1H),6.88(t,1H),5.93(s,2H),3.36(s,2H),NH质子交换。

[2515] 化合物I-535

[2516] 向化合物I-520(1当量)和三乙胺(2当量)在二氯甲烷中维持在 0℃下的溶液添加乙酰氯(1.2当量),并且使所得混合物经18h的时间段升温至23℃。真空去除溶剂,并且用乙酸乙酯/己烷混合物研磨所得残余物。滤过内容物,并且真空干燥所得固体,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-535(6mg,53%产率)。

[2517] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d6)δppm 11.18(s,1H),9.11(d,1H), 8.73(d,1H),8.22(t,1H),7.98(d,1H),7.66(s,1H),7.30-7.39(m,1 H),7.27(d,1H),7.20-7.26(m,1H),7.12(td,1H),6.89(t,1H),5.93 (s,2H),3.97(d,2H),1.83-1.93(m,3H)。

[2518] 化合物I-543

[2519] 向化合物I-520(1当量)和三乙胺(6当量)于二氯甲烷中维持在 0℃下的溶液添加甲磺酰氯(3.3当量),并且使所得混合物经3h的时间段升温至23℃。通过添加水淬灭反应,并且用二氯甲烷萃取混合物。将内容物干燥、真空浓缩并且经由硅胶色谱法纯化,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-543(6.2mg,47%产率)。

[2520] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 11.17(s,1H),9.11(d,1H), 8.76(d,1H),8.00(d,1H),7.66(s,1H),7.54(t,1H),7.30-7.39(m,1 H),7.27(d,1H),7.21-7.26(m,1H),7.12(t,1H),6.89(t,1H),5.93(s, 2H),3.99(d,2H),2.98(s,3H)。

[2521] 化合物I-584

[2522] 向化合物I-520(1当量)于二氯甲烷中的溶液添加异氰酸根合三甲基硅烷(1.1当量),并且将所得悬浮液加热至40℃持续18h。反应完成后,真空去除溶剂,并且经由反相HPLC纯化所得残余物,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-584(16mg,55%产率)。

[2523] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 11.02(s,1H),9.10(d,1H), 8.73(d,1H),7.99(d,1H),7.59-7.68(m,1H),7.30-7.37(m,1H), 7.19-7.27(m,2H),7.12(t,1H),6.89(t,1H),6.25(t,1H),5.93(s,2 H),5.72(s,2H),3.90(d,2H)。

[2524] 化合物I-585

[2525] 向化合物I-520(1当量)于二氯甲烷中的溶液添加异氰酸异丙酯 (1.1当量),并且将所得混合物加热至40℃持续18h。反应完成后,真空去除溶剂,并且经由反相HPLC纯化所得残余物,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-585(19mg,59%产率)。

[2526] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 11.04(s,1H),9.10(d,1H), 8.72(d,1H),7.98(d,1H),7.64(s,1H),7.30-7.38(m,1H),7.19-7.28 (m,2H),7.12(td,1H),6.85-6.95(m,1H),6.09(d,1H),6.01(t,1H), 5.92(s,2H),3.92(d,2H),3.58-3.71(m,1H),1.03(d,6H)。

[2527] 化合物I-586

[2528] 向化合物I-520(1当量)和三乙胺(2当量)于二氯甲烷中的溶液添加二甲基氨磺酰氯(1.5当量),并且将混合物加热至40℃持续18h。反应完成后,真空去除溶剂,并且经由反相HPLC纯化所得残余物,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-586(9mg,28%产率)。

[2529] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 11.12(s,1H),9.10(d,1H), 8.75(d,1H),8.00(d,1H),7.64(s,1H),7.58(t,1H),7.30-7.38(m,1 H),7.19-7.27(m,2H),7.12(td,1H),6.90

(t,1H),5.92(s,2H),3.92 (d,2H),2.67(s,6H)。

[2530] 化合物I-633

[2531] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-基)甲醇为胺反应物,并且内容物作为 THF/二噁烷/水(1:10:1)中的溶液加热至100℃持续48h。经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷梯度、接着通过反相HPLC来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈灰白色固体状的化合物I-633(6mg,36%产率)。

[2532] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.11(d,1H),8.46(d,1H), 7.67(s,1H),7.30-7.38(m,1H),7.28(d,1H),7.19-7.25(m,1H), 7.11(t,1H),6.85(t,1H),5.88-5.98(m,2H),5.61(d,1H),5.20(t,1 H),5.13(br.s.,1H),4.82(d,1H),4.38-4.51(m,2H),3.64(dt,1H),3.50-3.59(m,1H)。

[2533] 化合物I-466

[2534] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2,2,2-三氟乙胺(作为HCl 盐)为胺反应物,并且内容物加热至90-100℃持续42h。经由制备型 HPLC利用25-80%乙腈/水梯度(含0.1%TFA)纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-466(35mg,60%产率)。

[2535] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.76(d,1H),8.20(d,1H), 7.46(s,1H),7.28(app.q,1H),7.10(m,1H),7.03(app.t,1H),6.92(d, 1H),6.80(app.t,1H),5.97(s,2H),4.44(q,2H)。

[2536] 化合物I-487

[2537] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-(甲基磺酰基)乙胺(作为HCl盐)为胺反应物并且内容物加热至100℃持续17h。将内容物冷却至环境温度,用水稀释并且用1N HCl溶液酸化至pH 3。过滤所得沉淀物并且真空干燥以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-487(56mg,91%产率)。

[2538] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.10(d,1H),8.24(d,1H), 7.93(br.t,1H),7.54(s,1H),7.33(app.q,1H),7.22(m,1H),7.18(d,1 H),7.11(app.t,1H),6.88(app.t,1H),5.89(s,2H),3.87(dt,2H),3.46 (t,2H),3.06(s,3H)。

[2539] 化合物I-502

[2540] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(1-氨基环丙基)甲醇(作为 HCl盐)为胺反应物并且内容物加热至100℃持续6.5h。经由硅胶色谱法利用二氯甲烷中的15%乙腈-甲醇(7:1)梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-502(54mg,90%产率)。

[2541] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.10(d,1H),8.18(d,1H),8.00 (s,1H),7.41(s,1H),7.33(app.q,1H),7.24-7.20(m,1H),7.22(d,1 H),7.11(app.t,1H),6.89(app.t,1H),5.86(s,2H),4.89(t,1H),3.63 (d,2H),0.85(m,2H),0.77(m,2H)。

[2542] 化合物I-581

[2543] 按照一般程序B制备标题化合物,除了3-氨基丙酰胺(作为HCl 盐)为胺反应物并且内容物加热至100℃持续21h。将内容物冷却至环境温度,用水稀释并且用1N HCl溶液酸化至pH 4。过滤所得沉淀物并且真空干燥以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-581(66 mg,89%产率)。

[2544] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.08(d,1H),8.17(d,1H), 7.65(t,1H),7.50(s,

1H),7.34(br.s,1H),7.32(app.q,1H),7.24-7.18 (m,1H),7.21(d,1H),7.10(app.t,1H),6.86(br.s,1H),6.84(m,1H), 5.90(s,2H),3.67(dt,2H),2.45(t,2H)。

[2545] 化合物I-515

[2546] 用N,N-二异丙基乙基胺(2当量),接着用O-(7-氮杂苯并三唑-1- 基)--N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU,1.5当量)处理化合物 I-358于二氯甲烷中的溶液。1h后,添加氨(二噁烷中的0.5N溶液, 3当量)并且将淡棕橙色搅拌21h。用水稀释所得淡棕褐色悬浮液并且用二氯甲烷萃取。经硫酸钠干燥有机相,过滤并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法利用二氯甲烷中的10-15%乙腈:甲醇=7:1梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-515(36mg, 73%产率)。

[2547] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.76(s,1H),8.10(d,1H), 7.42(s,1H),7.28(app.q,1H),7.10(m,1H),7.05(app.t,1H),6.90(s, 1H),6.89(m,1H),5.96(s,2H),3.88(s,2H),1.20(m,2H),1.02(m,2 H)。

[2548] 化合物I-536

[2549] 用N,N-二异丙基乙基胺(2当量),接着用HATU(1.5当量)处理化合物I-86于二氯甲烷中的溶液。1h后,添加氨(二噁烷中的0.5N溶液,3当量)并且将反应搅拌24h。用水稀释所得混合物并且用二氯甲烷萃取。经硫酸钠干燥有机相,过滤并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法利用二氯甲烷中的10-25%乙腈:甲醇=7:1梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈灰白色固体状的化合物I-536(33mg,81%产率)。

[2550] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.47(d,1H),8.15(d,1H),7.28 (s,1H),7.22(app.q,1H),7.03(app.t,1H),6.99(app.t,1H),6.94(app. t,1H),6.61(d,1H),6.56(br.s,1H),5.99(d,1H),5.89(d,1H),5.60 (d,1H),5.50(br.s,1H),4.57(app.t,1H),2.32(m,1H),1.09(d,3H), 1.07(d,3H)。

[2551] 化合物I-537

[2552] 用N,N-二异丙基乙基胺(2当量),接着用HATU(1.5当量)处理化合物I-69于二氯甲烷中的溶液。1h后,添加氨(二噁烷中的0.5N溶液,3当量)并且将反应搅拌24h。用水稀释所得混合物并且用二氯甲烷萃取。经硫酸钠干燥有机相,过滤并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法利用二氯甲烷中的10-25%乙腈:甲醇=7:1梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-537(27mg,65%产率)。

[2553] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.11(d,1H),8.23(d,1H), 7.57(br.s,1H),7.53(s,1H),7.38-7.30(m,2H),7.24-7.16(m,2H), 7.16(d,1H),7.10(app.t,1H),6.85(app.t,1H),5.87(s,2H),4.42(app. t,1H),2.20(m,1H),0.97(app.t,6H)。

[2554] 化合物I-538

[2555] 用N,N-二异丙基乙基胺(2当量),接着用HATU(1.5当量)处理化合物I-85于二氯甲烷中的溶液。1h后,添加氨(二噁烷中的0.5N溶液,3当量)并且将反应搅拌24h。用水稀释所得混合物并且用二氯甲烷萃取。经硫酸钠干燥有机相,过滤并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法利用二氯甲烷中的10-25%乙腈:甲醇=7:1梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-538(36mg,86%产率)。

[2556] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.10(d,1H),8.22(m,2H), 7.40(br.s,1H),7.36-7.28(m,2H),7.23(m,1H),7.15(s,1H),7.11 (app.t,1H),6.98(br.s,1H),6.86(app.t,

1H),5.86(s,2H),1.42(m,2 H),1.02(m,2H)。

[2557] 化合物I-546

[2558] 用二(1H-咪唑-1-基)甲酮(CDI,3当量)处理化合物I-67于二氯甲烷中的悬浮液,并且将所得混合物在45℃下加热1h 40min。冷却至环境温度后,添加甲磺酰胺(5当量)和1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7- 烯(DBU,1当量)并且将反应在45℃下加热1h。将所得混合物冷却至环境温度,用1N HCl溶液淬灭,并且用二氯甲烷/异丙醇(4:1)萃取。借助于1N NaOH溶液,将粗固体溶解于水中,并且通过逐滴添加1N HCl酸化至pH 3-4。过滤所得沉淀物并且真空干燥以得到所需化合物,呈棕褐色固体状的化合物I-546(39mg,80%产率)。

[2559] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 12.1(s,1H),9.11(d,1H), 8.27(d,1H),8.17(br.s,1H),7.52(s,1H),7.32(app.q,1H),7.22(m, 1H),7.12(d,1H),7.10(m,1H),6.79(app.t,1H),5.88(s,2H),4.12(d, 2H),3.17(s,3H)。

[2560] 化合物I-566

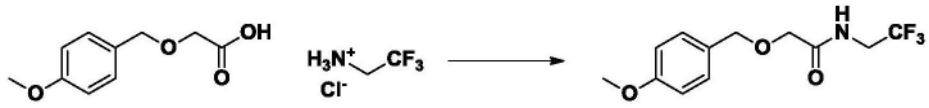
[2561] 以4个步骤来合成标题化合物。

[2562] 

[2563] 步骤1:合成2-((4-甲氧基苄基)氧基)乙酸

[2564] 向(4-甲氧基苯基)甲醇(1当量)和2-溴乙酸(1.2当量)于无水THF 中在0℃下的溶液添加3份氢化钠(矿物油中的60%w/w,3当量)。将混合物在70℃下搅拌4h。冷却至环境温度后,添加水并且用己烷洗涤所得混合物。用1N HCl将水相酸化至pH 2,并且用乙酸乙酯萃取。干燥有机层,过滤并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法用己烷中的50%乙酸乙酯纯化得到呈透明固体状的2-((4-甲氧基苄基)氧基)乙酸(0.51g,71%产率)。

[2565] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.29(m,2H),6.90(m,2H), 4.59(s,2H),4.10(s,2H),3.81(s,3H)。

[2566] 

[2567] 步骤2:合成2-((4-甲氧基苄基)氧基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺

[2568] 用N,N-二异丙基乙基胺(1.5当量)、接着用HATU(1.2当量)处理2-((4-甲氧基苄基)氧基)乙酸(1当量)于二氯甲烷中的溶液。30min后,添加N,N-二异丙基乙基胺(2当量)和2,2,2-三氟乙胺盐酸盐(2当量)并且将反应搅拌17h。用水稀释所得混合物并且用二氯甲烷萃取。经硫酸钠干燥有机相,过滤并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法利用 10-20%乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料,以得到呈白色固体状的2-((4- 甲氧基苄基)氧基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺(0.28g,78%产率)。

[2569] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.26(d,2H),6.91(d,2H),6.89 (br.s,1H),4.52(s,2H),4.02(s,2H),3.93(dq,2H),3.82(s,3H)。

[2570] 步骤3:合成N-(5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3- 基)嘧啶-4-基)-2-((4-甲氧基苄基)氧基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺

[2571] 将3-(3-(4-氯-5-氟嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-5-基)异噁唑 (1当量)、2-((4-甲氧基苄基)氧基)--N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺(1当量) 以及碳酸铯(0.8当量)于

无水二噁烷中的悬浮液在100℃下加热4天。将所得混合物倾入半饱和的碳酸氢钠溶液中并且用乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥有机相，过滤并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法利用10-20％乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料，以得到呈透明油状的N-(5- 氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)-2-((4-甲氧基苄基)氧基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺(16mg，12％产率)。

[2572] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.65(d,1H),8.49(d,1H),7.32 (s,1H),7.22(app.q,1H),7.07-6.96(m,4H),6.89(app.t,1H),6.73(d, 2H),6.60(d,1H),6.01(s,2H),4.68(q,2H),4.33(s,2H),4.31(s,2H), 3.71(s,3H)。

[2573] 步骤4：合成化合物I-566

[2574] 用2,3-二氯-5,6-二氰基-对苯醌(DDQ，1.2当量)处理N-(5-氟 -2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)--嘧啶-4-基)-2-((4-甲氧基苄基)氧基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺(1当量)于二氯甲烷/水 (10:1)中的两相溶液并且搅拌20h。添加额外量的DDQ(2.4当量)并且将反应搅拌5天。用二氯甲烷稀释反应混合物并且过滤。经硫酸钠干燥粗溶液，过滤并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法利用15-50％乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-566(2.6mg，45％产率)。

[2575] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.78(d,1H),8.55(d,1H), 7.44(s,1H),7.26(app.q,1H),7.09(m,1H),7.03(app.t,1H),6.87(d, 1H),6.80(app.t,1H),5.97(s,2H),5.16(s,2H),3.94(q,2H)。

[2576] 化合物I-457

[2577] 以2个步骤来合成标题化合物。

[2578] 步骤1：合成3-(4-氯-5-氟嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-5-甲腈

[2579] 将3-(5-氟-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-2-基)--1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-5- 甲腈(此化合物描述于先前的专利申请公布WO2013/101830中)于三氯氧磷(50当量)(作为溶剂)中的悬浮液加热至65℃持续2h 15min。将反应混合物在氮气流下吹干并且然后自甲苯浓缩两次。真空干燥所得红棕色油状物/固体并且在没有进一步操作情况下用于下一步。

[2580] 步骤2：合成化合物I-457

[2581] 按照一般程序B制备标题化合物，除了3-(4-氯-5-氟嘧啶-2- 基)-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-5-甲腈为氯嘧啶反应物并且(2R,3S)-3-甲基哌啶-2-甲酸为胺反应物，且将内容物加热至100℃持续18h。将内容物冷却至环境温度，用水稀释，用1N HCl溶液酸化至pH 3，并且用二氯甲烷萃取。经硫酸钠干燥有机相，过滤并且真空去除溶剂。经由反相HPLC利用25-80％乙腈/水梯度(含0.1％TFA)纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-457(18mg，38％产率，经 2个步骤)。

[2582] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.32(d,1H),7.65(s,1H), 7.41(app.q,1H),7.36(app.t,1H),7.23-7.13(m,2H),5.71(s,2H), 5.17(d,1H),4.48(br.d,1H),3.78(app.t,1H),2.13(m,1H),1.94(m, 1H),1.78(m,2H),1.54(m,1H),1.22(d,3H)。

[2583] 化合物I-474按照一般程序B制备标题化合物，除了使用3-(4- 氯-5-氟嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-5-甲腈(在针对化合物I-457 合成的步骤1中生成)代替中间体1,2-(氨基甲基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙 -2-醇为胺反应物，并且内容物加热至100℃持续16h。将内容物冷却至环境温度，用水稀释，用1N HCl溶液酸化至pH 3，并且用二氯甲烷萃

取。经硫酸钠干燥有机相，过滤并且真空去除溶剂。经由反相 HPLC利用25-80％乙腈/水梯度(含0.1％TFA)纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-474(31mg，49％产率，由3-(5- 氟-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-2-基)-1--(2-氟苄基)-1H-吡唑-5-甲腈经2个步骤)。

[2584] ^{1}H-NMR(500MHz，$CDCl_3$)δppm 8.30(s,1H)，7.49(app.t,1H)， 7.38(s,1H)，7.35(app.q,1H)，7.17(app.t,1H)，7.12(app.t,1H)，5.65 (br.s,1H)，5.60(s,2H)，4.12(d,2H)。未观察到可交换质子中的一个。

[2585] 化合物I-480

[2586] 按照一般程序B制备标题化合物，除了使用3-(4-氯-5-氟嘧啶-2- 基)-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-5-甲腈(在针对化合物I-457合成的步骤1 中生成)替代中间体1，并且1-(1-羧基环丙基)-N-甲基甲胺(作为HCl 盐)为胺反应物，并且内容物加热至100℃持续17h。将内容物冷却至环境温度，用水稀释，用1N HCl溶液酸化至pH 3，并且用二氯甲烷萃取。经硫酸钠干燥有机相，过滤并且真空去除溶剂。经由制备型 HPLC利用15-70％乙腈/水梯度(含0.1％TFA)来纯化粗材料，以得到所需化合物，呈灰白色固体状的化合物I-480(90mg，66％产率，由 3-(5-氟-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-5-甲腈经2 个步骤)。

[2587] ^{1}H-NMR(500MHz，$DMSO\text{-}d_6$)δppm 12.3(br.s,1H)，8.24(d,1 H)，7.66(s,1H)，7.44(app.q,1H)，7.36(app.t,1H)，7.30-7.22(m,2H)， 5.65(s,2H)，3.99(s,2H)，3.24(d,3H)，1.13(m,2H)，1.01(m,2H)。

[2588] 化合物I-476

[2589] 将化合物I-474于1N NaOH溶液(过量)中的溶液在65℃下加热 70min。将反应混合物冷却至环境温度，并且用1N HCl溶液酸化至 pH 3。过滤所得沉淀物并且真空干燥以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-476(13mg，77％产率)。

[2590] ^{1}H-NMR(500MHz，$DMSO\text{-}d_6$)δppm 8.50(s,1H)，8.34(d,1H)， 8.03(br.t,1H)，7.35(app.q,1H)，7.32(s,1H)，7.22(m,1H)，7.13(app. t,1H)，7.02(app.t,1H)，5.87(s,2H)，4.13(d,2H)。未观察到可交换羧酸质子。

[2591] 化合物I-481

[2592] 用1N NaOH溶液(2当量)处理化合物I-480于水中的悬浮液，并且在环境温度下搅拌18h。用1N HCl溶液将反应混合物酸化至pH 3。过滤所得沉淀物并且真空干燥以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-481(7.4mg，64％产率)。

[2593] ^{1}H-NMR(500MHz，$DMSO\text{-}d_6$)δppm 12.3(br.s,1H)，8.22(d,1 H)，8.14(br.s,1H)，7.60(br.s,1H)，7.53(s,1H)，7.33(app.q,1H)， 7.21(m,1H)，7.12(app.t,1H)，6.90(app.t,1H)，5.90(s,2H)，3.99(s， 2H)，3.24(d,3H)，1.14(m,2H)，1.02(m,2H)。

[2594] 化合物I-327

[2595] 向于THF中含有1,2-二乙氧基环丁烯二酮(1.3当量)和氢化钠[矿油物中60％分散液](1当量)的混合物添加中间体2(1当量)。将混合物在0℃下搅拌1h，然后从冰浴去除并且允许其在23℃下搅拌24h。用乙酸乙酯稀释混合物并且用1N HCl溶液洗涤。将有机层经$MgSO_4$干燥、过滤并且蒸发以得到固体。经由硅胶色谱法利用0-100％乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料，以得到所需化合物，呈淡黄色固体状的化合物I-327(90mg，43％产率)。

[2596] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.12(d,1H),8.69(d,1H), 7.67(s,1H),7.30-7.38(m,1H),7.29(d,1H),7.24(d,1H),7.20(d,1 H),7.09-7.15(m,1H),6.86-6.92(m,1H),5.92(s,2H),4.81(q,2H), 1.36(t,3H)。

[2597] 化合物I-402

[2598] 将化合物I-327(1当量)和HCl[1.0M水溶液](1当量)于MeOH 中的混合物加热至65℃持续2h。将混合物冷却至23℃后,形成黄色沉淀物,将其经由过滤收集并且用最少量的甲醇清洗。真空干燥所收集的沉淀物以得到所需化合物,呈黄色固体状的化合物I-402(50mg,76%产率)。

[2599] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.08-9.17(m,1H),8.64(d, 1H),7.73(s,1H),7.30-7.42(m,1H),7.28(s,1H),7.17-7.26(m,2 H),7.12(t,1H),6.90-7.04(m,1H),5.85-6.03(m,2H)。

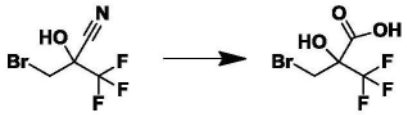
[2600] 化合物I-456

[2601] 向三乙胺(1.5当量)于二氯甲烷中在0℃下的冷溶液添加氯磺酰基异氰酸酯(1.5当量)。将混合物在0℃下搅拌30min。向此混合物添加中间体2(1当量)和叔丁醇(1.5当量),并且将内容物在23℃下搅拌 24h。用乙酸乙酯稀释混合物并且用水洗涤。通过过滤去除沉淀物。将有机层经$MgSO_4$干燥、过滤并且真空浓缩以得到粗油状物,将其经由硅胶色谱法利用0-100%乙酸乙酯/己烷梯度纯化,以得到 N-(2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)氨磺酰基氨基甲酸叔丁酯,所需Boc保护的磺酰胺中间体。将此中间体溶于甲醇中并且用HCl[1,4-二噁烷中的4.0M溶液](5当量)处理,且在 23℃下搅拌24h。真空浓缩混合物以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-456(26mg,6%产率,HCl盐)。

[2602] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.85(d,1H),8.54(d,1H), 7.88(s,1H),7.26-7.34(m,2H),7.00-7.14(m,4H),6.05-6.08(m,2 H)。

[2603] 化合物I-467

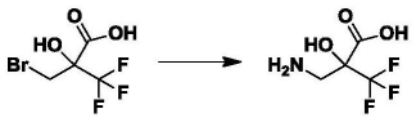
[2604] 以3个步骤来合成标题化合物。

[2605] 

[2606] 步骤1:合成2-(溴甲基)-3,3,3-三氟-2-羟基丙酸

[2607] 将2-(溴甲基)-3,3,3-三氟-2-羟基丙腈(1当量)、水(1当量)以及浓硫酸(4当量)的混合物在密封小瓶中加热至110℃持续1h。将混合物倾于冰上并且用乙醚萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥、过滤并且真空浓缩以得到呈透明油状的2-(溴甲基)-3,3,3-三氟-2-羟基丙酸(1.3g, 33%产率)。

[2608] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 3.89(d,1H),3.63-3.69(m,1 H)。

[2609] 

[2610] 步骤2:合成2-(氨基甲基)-3,3,3-三氟-2-羟基丙酸

[2611] 将氢氧化铵[28%水溶液](10当量)和2-(溴甲基)-3,3,3-三氟-2-羟基丙酸(1当量)的混合物在23℃下搅拌24h。真空浓缩混合物。用最少量的乙醇处理所得固体。通过过滤

收集沉淀物并且真空干燥以得到呈白色固体状的2-(氨基甲基)-3,3,3-三氟-2-羟基丙酸(412mg,43％产率)。

[2612] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.86-3.27(m,2H)。

[2613] 步骤3:合成化合物I-467

[2614] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-(氨基甲基)-3,3,3-三氟 -2-羟基丙酸(4当量)为胺反应物,使用6当量三乙胺,并且内容物作为1,4-二噁烷/水(4:1)中的溶液加热至85℃持续24h。将混合物冷却至23℃并且用乙酸乙酯稀释。用饱和氯化铵溶液洗涤有机层,经 $MgSO_4$干燥、过滤并且真空浓缩以得到粗固体。经由硅胶色谱法利用 0-100％乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-467(50mg,7％产率,对于步骤3来说)。

[2615] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.28(d,1H),7.59(t,1H), 7.46(s,1H),7.30-7.36(m,1H),7.16-7.24(m,2H),7.10(t,1H), 6.91(t,1H),5.88(s,2H),4.24(dd,1H),3.84(dd,1H)。

[2616] 化合物I-468

[2617] 将CDI(6当量)和3,3,3-三氟-2-羟基-2-(三氟甲基)丙酸(6当量)于 THF中的混合物加热至90℃持续1h。向此混合物添加2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)-5-吗啉代嘧啶-4-胺(此中间体描述在先前公布的专利申请WO2012/3405A1中,1当量)。将混合物在90℃下搅拌24h。将混合物稀释在乙酸乙酯中并且用1N HCl溶液洗涤。将有机层经$MgSO_4$干燥、过滤并且蒸发以得到粗油状物。经由硅胶色谱法利用0-100％乙酸乙酯/己烷梯度纯化油状物,以得到所需化合物,呈淡黄色固体状的化合物I-468(18mg,62％)。

[2618] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.76(d,1H),8.64(s,1H), 7.60-7.63(m,1H),7.20-7.26(m,1H),7.00-7.06(m,1H),6.98(t,1 H),6.92(d,1H),6.74-6.83(m,1H),5.93(s,2H),3.88-3.92(m,4H), 3.04-3.09(m,4H)。

[2619] 化合物I-473

[2620] 向5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)--嘧啶-4- 胺(此中间体描述于先前公布的专利申请WO2012/3405A1中,1当量) 和3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)-2--((三甲基硅烷基)氧基)丙酰氯(3当量)[根据Aicher,T.D.等J.Med.Chem.2000,43,245,Method J.中所述的程序制备]在THF中在23℃下的混合物极缓慢地添加LiHMDS(于 THF中2.0M,3当量)。放热反应立即变成暗棕色。将混合物在23℃下搅拌1h,然后稀释在乙酸乙酯中并且用1N HCl溶液洗涤。通过过滤去除沉淀物。将有机层经$MgSO_4$干燥、过滤并且真空浓缩以得到粗油状物。经由硅胶色谱法利用0-30％乙酸乙酯/己烷梯度纯化油状物,以得到所需化合物,呈黄色固体状的化合物I-473(11mg,3％产率)。

[2621] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.83(d,1H),8.80(s,1H), 7.60(s,1H),7.27-7.33(m,1H),7.09-7.15(m,1H),7.06(t,1H), 6.94(d,1H),6.90(t,1H),6.00(s,2H)。

[2622] 化合物I-477

[2623] 向5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)--嘧啶-4- 胺(描述于WO2012/3405A1中,1当量)和吗啉-4-羰基氯(1.2当量)于 THF中在23℃下的混合物极缓慢地添加LiHMDS(THF中的2.0M, 1.2当量)。将混合物在23℃下搅拌24h。将混合物稀释在乙酸乙酯中并且用1N HCl溶液洗涤。将有机层经$MgSO_4$干燥、过滤并且蒸发以得到粗油状物。

经由硅胶色谱法利用0-5％甲醇/DCM梯度纯化油状物，以得到所需产物，呈淡黄色固体状的化合物I-477(24mg，18％产率)。

[2624] ^{1}H NMR(500MHz，CD_3OD)δppm 8.49-8.54(m，1H)，7.47(s，1 H)，7.33-7.42(m，1H)，7.23-7.30(m，1H)，7.12-7.22(m，1H)，6.99- 7.11(m，2H)，6.87(d，1H)，5.95(s，2H)，3.72(q，4H)，3.56-3.62(m，4 H)。

[2625] 化合物I-482

[2626] 向三光气(0.75当量)和3-溴-1，1，1-三氟-丙-2-醇(1.5当量)于二氯甲烷中的冷混合物添加吡啶(1.5当量)。将混合物在0℃下搅拌30min。在单独的烧瓶中，将中间体2(1当量)于吡啶中的悬浮液冷却至0℃。经由注射器向此悬浮液转移三光气和溴丙醇的混合物。将混合物加热至60℃持续24h。将内容物稀释在乙酸乙酯中并且用1N HCl溶液洗涤。将有机层经$MgSO_4$干燥、过滤并且蒸发以得到粗油状物。经由硅胶色谱法利用0-100％乙酸乙酯/己烷梯度纯化油状物，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-482(46mg，9％产率)。

[2627] ^{1}H NMR(500MHz，$CDCl_3$)δppm 8.79(d，1H)，8.50(d，1H)，8.11 -8.14(m，1H)，7.43(s，1H)，7.19-7.27(m，1H)，6.96-7.10(m，2H)， 6.87-6.93(m，1H)，6.62(d，1H)，5.99-6.03(m，2H)，4.99-5.07(m，1 H)，4.57-4.65(m，1H)，4.49-4.56(m，1H)。

[2628] 化合物I-492

[2629] 将2，2-二(三氟甲基)-2-羟基乙酸(3当量)和CDI(3当量)于THF 中的溶液加热至80℃持续1h。向此混合物添加5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(描述于先前的WO2012/3405A1中的中间体；1当量)于NMP中的溶液。将所得混合物在微波中加热至200℃持续1h。将内容物稀释在乙酸乙酯中并且用水洗涤。将有机层经$MgSO_4$干燥、过滤并且真空干燥以得到粗油状物。经由硅胶色谱法利用0-100％乙酸乙酯/己烷梯度纯化油状物，以得到所需产物，呈黄色固体状的化合物I-492(25mg，8％产率)。

[2630] ^{1}H NMR(500MHz，$CDCl_3$)δppm 8.48(d，1H)，7.37(s，1H)，7.18 -7.25(m，2H)，7.00-7.06(m，1H)，6.98(t，1H)，6.85(t，1H)，6.59(d，1 H)，5.99(s，2H)。

[2631] 化合物I-493

[2632] 将化合物I-403(1当量)、HOBT(3当量)、三乙胺(3当量)、HATU (3当量)以及环丙基胺(3当量)于DMF中的混合物在23℃下搅拌24h。用乙酸乙酯稀释混合物并且用1N HCl溶液、饱和碳酸氢钠溶液和盐水顺序洗涤。将有机层经$MgSO_4$干燥、过滤并且真空浓缩以得到粗油状物。经由硅胶色谱法利用0-100％乙酸乙酯/己烷梯度纯化油状物，以得到所需产物，呈白色固体状的化合物I-493(20.4mg，27％产率)。

[2633] ^{1}H NMR(500MHz，CD_3OD)δppm 8.76-8.80(m，1H)，8.25- 8.29(m，1H)，7.47-7.49(m，1H)，7.24-7.31(m，1H)，7.07-7.14(m，1 H)，7.03(t，1H)，6.87-6.90(m，1H)，6.77(t，1H)，5.95-5.99(m，2H)， 5.87-5.94(m，1H)，2.70-2.77(m，1H)，0.70-0.78(m，2H)，0.47- 0.54(m，2H)。

[2634] 化合物I-504

[2635] 以2个步骤来合成标题化合物。

[2636] 步骤1：合成(2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶 -4-基)氨基甲酸2-溴-3，3，3-三氟丙基酯

[2637] 向三光气(0.9当量)和2-溴-3，3，3-三氟丙-1-醇(2当量)于THF中的冷混合物添加

吡啶(2当量)。将混合物在0℃下搅拌30min。在单独的烧瓶中,将中间体2(1当量)于吡啶(2当量)中的悬浮液冷却至 0℃。经由注射器向此悬浮液添加三光气和溴丙醇的混合物,并且将所得混合物加热至60℃持续24h。真空浓缩内容物并且用乙酸乙酯稀释残余物,且用1N HCl溶液洗涤。将有机层经$MgSO_4$干燥、过滤并且真空浓缩以得到粗油状物。经由硅胶色谱法利用0-100%乙酸乙酯/己烷梯度纯化油状物,以得到所需氨基甲酸酯中间体,呈淡棕色油状的(2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)氨基甲酸2-溴-3,3,3-三氟丙基酯(77mg,4%产率)。

[2638] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.46-8.48(m,1H),8.07(br.s., 1H),7.86(d,1H),7.44-7.47(m,1H),7.17-7.24(m,1H),7.00-7.07 (m,1H),6.93-7.00(m,1H),6.78-6.85(m,1H),6.57-6.62(m,1H), 6.02(s,2H),4.28(quind,1H),3.93-4.15(m,2H)。

[2639] 步骤2:合成化合物I-504

[2640] 向(2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)氨基甲酸2-溴-3,3,3-三氟丙基酯(1当量)于THF中的溶液添加LiHMDS (于THF中2.0M,1当量)。将混合物密封并加热至60℃持续2天。用乙酸乙酯稀释混合物并且用水洗涤。将有机层经$MgSO_4$干燥、过滤并且蒸发以得到粗油状物。经由硅胶色谱法利用0-100%乙酸乙酯/ 己烷梯度纯化油状物,并且自乙醚-己烷混合物重结晶,以得到所需产物,呈白色固体状的化合物I-504(7mg,11%产率)。

[2641] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.13(s,1H),8.84(s,1H), 7.99(d,1H),7.70(s,1H),7.31-7.38(m,1H),7.19-7.26(m,2H), 7.12(t,1H),6.91(t,1H),6.03-6.09(m,1H),5.86-5.98(m,2H),4.73 -4.80(m,2H)。

[2642] 化合物I-544

[2643] 将化合物I-419(1当量)和氢化铝锂(2当量)于THF中的混合物加热至60℃持续24h。将混合物冷却至23℃,然后用水(x mL/x g氢化铝锂)、15%NaOH(aq)(x mL/x g氢化铝锂)以及水(3x mL/x g氢化铝锂)顺序处理。通过过滤去除沉淀物,并且真空浓缩滤液以得到呈黄色固体状的中间体胺。将中间体悬浮在THF中,并且经由注射器将甲磺酰氯(THF中的1M,2当量)和吡啶(3当量)于THF中的溶液逐滴添加至悬浮液。将混合物在23℃下搅拌3h,然后稀释在乙酸乙酯中并且用1N HCl溶液洗涤。将有机层经干燥、过滤并且蒸发以得到粗油状物。经由硅胶色谱法利用0-100%乙酸乙酯/己烷梯度纯化油状物,以得到所需产物,呈黄色固体状的化合物I-544(4mg,19%产率)。

[2644] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 8.71-8.78(m,1H),8.22(d,1 H),7.51(s,1H),7.22-7.32(m,1H),6.97-7.15(m,2H),6.89-6.96 (m,1H),6.69-6.83(m,1H),5.99-6.05(m,2H),5.56(s,1H),3.03- 3.23(m,2H),2.68-2.83(s,3H),1.95-2.08(m,2H)。

[2645] 化合物I-575

[2646] 以3个步骤来合成标题化合物。

[2647] 步骤1:合成(R)-1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-((5-氟-2--(1-(2- 氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)氨基)丙-2-醇

[2648] 将化合物I-316(1当量)、咪唑(2当量)以及TBDMS-Cl(1当量) 于DMF中的混合物在rt下搅拌24h。将混合物稀释在乙酸乙酯中并且用1N HCl溶液洗涤。将有机层经干燥、过滤并且蒸发以得到粗油状物。经由硅胶色谱法利用0-100%乙酸乙酯/己烷梯度纯化油状物,

以得到所需中间体,即(R)-1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3--((5-氟 -2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)氨基)丙-2- 醇(258mg,63%产率)。

[2649] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.34(d,1H),8.04-8.07(m,1 H),7.23(br.s.,1H),7.06-7.13(m,1H),6.82-6.97(m,3H),6.76(t,1 H),5.84-5.90(m,2H),3.80-3.89(m,1H),3.47-3.66(m,4H),0.79- 0.84(m,9H),0.03(m,6H)。

[2650] 步骤2:合成(R)-5-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-3-(5-氟 --2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)噁唑烷-2- 酮。

[2651] 将(R)-1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-((5-氟--2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)氨基)丙-2-醇(1当量)、2,6-二甲基吡啶(2当量)以及三光气(0.7当量)于THF中的混合物在 23℃下搅拌30min。然后,将混合物加热至60℃持续24h。将内容物稀释在乙酸乙酯中并且用水洗涤。将有机层经干燥、过滤并且蒸发以得到粗油状物。经由硅胶色谱法利用0-100%乙酸乙酯/己烷梯度纯化油状物,以得到所需TBS-保护的氨基甲酸中间体,即(R)-5-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-3-(5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3- 基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)噁唑烷-2-酮(221mg,82%产率)。

[2652] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.54(d,1H),8.36(d,1H),7.24 (s,1H),7.05-7.13(m,1H),6.84-6.97(m,2H),6.72-6.81(m,1H), 6.47(d,1H),5.87(s,2H),4.65-4.74(m,1H),4.24-4.32(m,1H), 4.16(dd,1H),3.83(m,2H),0.74-0.82(m,9H),0.00(d,6H)。

[2653] 步骤3:合成化合物I-575

[2654] 向(R)-5-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-3-(5-氟-2--(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)噁唑烷-2-酮(1当量)于 THF中在25℃下的冷溶液添加TBAF溶液(THF中的1M,1当量)。将混合物在23℃下搅拌30min后,用水淬灭混合物并且用乙酸乙酯稀释。将有机层经干燥、过滤并且蒸发以得到粗油状物。经由硅胶色谱法利用0-100%乙酸乙酯/己烷梯度纯化油状物。通过从二氯甲烷- 乙醚混合物重结晶进一步纯化,得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-575(10mg,4%产率,经3个步骤)。

[2655] ^{1}H NMR(500MHz,$DMSO\text{-}d_6$)δppm 8.25(d,1H),8.02(t,1H), 7.53(s,1H),7.30-7.39(m,1H),7.17-7.25(m,2H),7.11(td,1H), 6.85-6.91(m,1H),5.88(s,2H),5.06(dq,1H),4.61(t,1H),4.45(dd, 1H),3.83(m,2H)。

[2656] 化合物I-490

[2657] 将4,4,4-三氟-3-羟基-3-(三氟甲基)丁酸(1.5当量)和CDI(1.5当量) 于THF中的混合物加热至回流,持续2h。向此混合物添加一份中间体2(1当量)。将混合物稀释在乙酸乙酯中并且用1N HCl溶液洗涤。将有机层干燥、过滤并且蒸发以得到油状物。经由硅胶色谱法利用己烷中的80%等度乙酸乙酯梯度纯化油状物,以得到所需产物,呈白色固体状的化合物I-490(2mg,1.2%产率)。

[2658] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.80(d,1H),8.51(s,1H),8.05 (d,1H),7.44-7.50(m,1H),7.19-7.32(m,2H),6.95-7.08(m,2H), 6.87(d,1H),6.58-6.65(m,1H),5.97(s,2H),2.93-2.99(m,2H)。

[2659] 化合物I-496

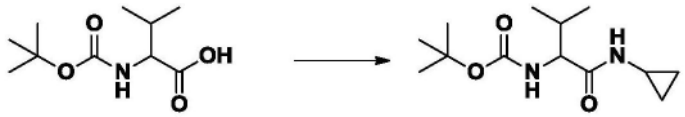
[2660] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2- 基)甲胺(作为

HCl盐)为胺反应物,并且内容物作为THF/水(10:1)中的溶液加热至110℃持续24h。将内容物冷却至23℃,并且真空去除有机溶剂。经由反相HPLC纯化所得残余物以得到所需产物,呈白色固体状的化合物I-496(81mg,64%产率)。

[2661] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.09-9.12(m,1H),8.57(br. s.,1H),8.32(d,1H),7.48(s,1H),7.30-7.36(m,1H),7.19-7.25(m, 1H),7.16(d,1H),7.11(t,1H),6.84(t,1H),5.88(s,2H),4.92(d,2H), 2.45(s,3H)。

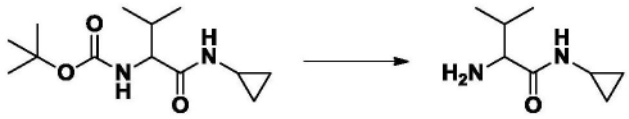
[2662] 化合物I-508

[2663] 以3个步骤来制备标题化合物。

[2664] 

[2665] 步骤1:合成(1-(环丙基氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2666] 向2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酸(1eq)和环丙胺(1eq)于 THF(10ml)中的溶液添加PyAOP(1.0eq),之后添加DIPEA(3eq)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。起始材料完全转化成所需产物后,通过真空去除溶剂并且通过快速色谱法用乙酸乙酯/己烷1:1洗脱来进行纯化。收集含有所需产物的级分并且浓缩以得到呈油状的酰胺中间体。

[2667] 

[2668] 步骤2:合成2-氨基-N-环丙基-3-甲基丁酰胺

[2669] 将酰胺中间体(1-(环丙基氨基)-3-甲基-1--氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1当量)溶于二氯甲烷和TFA(3:1比率)中并且在23℃下搅拌4 h。真空去除溶剂,以得到呈半固体状的游离胺中间体2-氨基-N-环丙基-3-甲基丁酰胺(0.25g,42%产率)。

[2670] 步骤3:合成化合物I-508

[2671] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-氨基-N-环丙基-3-甲基丁酰胺为胺中间体,并且内容物作为THF/水(10:1)中的溶液加热至 110℃持续24h。将内容物冷却至23℃,并且真空去除有机溶剂。经由反相HPLC纯化所得残余物以得到所需产物,呈白色固体状的化合物I-508(15mg,22%产率)。

[2672] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.51-8.55(m,1H),8.15(d,1 H),7.40-7.45(m,1H),7.23-7.28(m,1H),6.99-7.12(m,2H),6.70- 6.75(m,1H),6.62-6.69(m,1H),6.65(br.s.,1H),5.93-5.98(m,2H), 4.58(t,1H),2.75(tq,1H),2.31(dq,1H),0.99-1.08(m,6H),0.67-0.79(m,2H),0.44-0.55(m,2H)。

[2673] 化合物I-509

[2674] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-((三氟甲基)硫基)乙胺为胺反应物,并且内容物作为THF/水(10:1)中的溶液加热至110℃持续24h。将内容物冷却至23℃,并且真空去除有机溶剂。利用己烷中的5-50%乙酸乙酯梯度纯化所得残余物,以得到所需产物,呈灰白色固体状的化合物I-509(81mg,60%产率)。

[2675] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.45-8.48(m,1H),8.20(d,1 H),7.30(s,2H),7.16-7.23(m,1H),7.00-7.06(m,1H),6.97(t,1H), 6.86(t,1H),6.57-6.60(m,1H),5.95-6.01

(m,2H),3.96(q,2H), 3.27(t,2H)。

[2676] 化合物I-514

[2677] 向化合物I-509(1当量)于二氯甲烷中的搅拌溶液添加mCPBA(2 当量),并且将混合物搅拌12h。真空去除溶剂并且经由反相HPLC 纯化所得残余物,以得到所需产物,呈白色固体状的化合物I-514(5 mg,6%产率)。

[2678] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.41(d,1H),8.17(d,1H),7.28 -7.32(m,1H),7.10-7.17(m,1H),6.89-6.99(m,2H),6.80-6.86(m, 1H),6.53(d,1H),5.99(d,1H),5.90(s,2H),4.20(q,2H),3.70(t,2 H)。

[2679] 化合物I-529

[2680] 按照一般程序B制备标题化合物,除了1,1,1,3,3,3-六氟-2-((甲基氨基)甲基)丙-2-醇为胺反应物,并且内容物作为THF/水(10:1)中的溶液加热至110℃持续24h。将内容物冷却至23℃,并且真空去除有机溶剂。经由反相HPLC纯化所得残余物以得到所需产物,呈灰白色固体状的化合物I-529(2.5mg,2%产率)。

[2681] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.53(d,1H),8.36(d,1H),7.42 (br.s.,1H),7.23-7.28(m,2H),7.03-7.25(m.2H),6.64(s,1H),5.95 (s,2H),4.22(br.s.,1H),3.49-3.53(m,3H),3.02-3.08br.2H)。

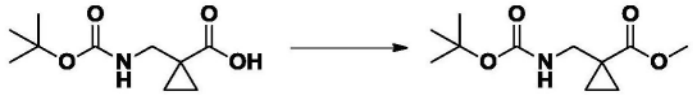
[2682] 化合物I-545

[2683] 按照一般程序B制备标题化合物,除了(1-(甲基磺酰基)环丙基) 甲胺(作为HCl盐)为胺反应物,并且内容物作为THF/水(10:1)中的溶液加热至110℃持续24h。将内容物冷却至23℃,并且真空去除有机溶剂。经由反相HPLC纯化所得残余物以得到所需产物,呈白色固体状的化合物I-545(81mg,59%产率)。

[2684] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.12(d,1H),8.30(d,1H), 8.19(br.s.,1H),7.55-7.61(m,1H),7.31-7.38(m,1H),7.19-7.26 (m,2H),7.13(t,1H),6.96(t,1H),5.89(s,2H),4.04(d,2H),3.09(s,3 H),1.22(s,4H)。

[2685] 化合物I-567

[2686] 以5个步骤来制备标题化合物。

[2687] 

[2688] 步骤1:合成1-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)环丙烷甲酸甲酯

[2689] 在25℃下,向1-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)环丙烷甲酸(1当量) 于乙醚和甲醇(5:1比率)中的搅拌溶液缓慢添加(重氮甲基)三甲基硅烷(1当量)。将混合物搅拌过夜并且真空去除溶剂,以得到所需甲基酯中间体,即1-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)环丙烷甲酸甲酯(0.400g, 75%产率)。

[2690] 

[2691] 步骤2:合成((1-(羟基甲基)环丙基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[2692] 将1-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)环丙烷甲酸甲酯(1当量)溶解于 THF中,并且冷却至0℃。将氢化铝锂(3当量)缓慢添加至容器,并且搅拌内容物,同时允许经4h的时间段

升温至23℃。然后，将反应溶液再次冷却至0℃，然后将水(x mL水/x g所用$LiAlH_4$)、15％氢氧化钠溶液(x mL水/x g所用$LiAlH_4$)以及水(3x mL水/x g所用$LiAlH_4$) 以顺序方式缓慢添加至反应。通过硅藻土过滤反应并且真空浓缩滤液。经由硅胶色谱法纯化残余物，以得到所需醇中间体，即((1-(羟基甲基)环丙基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.41g，88％产率)。

[2693] 

[2694] 步骤3：合成((1-甲酰基环丙基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[2695] 向(1-(羟基甲基)环丙基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(1当量)于二氯甲烷中在25℃下的溶液添加单一份PCC(1.15当量)。将反应搅拌2h。将乙醚添加至容器，并且通过硅胶过滤非均相混合物，以得到所需醛中间体，其在没有进一步纯化情况下使用。

[2696] 

[2697] 步骤4：合成(1-(1H-咪唑-2-基)环丙基)甲胺

[2698] 用氢氧化铵(10当量)、之后用乙二醛(1.1当量)处理((1-甲酰基环丙基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(1当量)于甲醇中的搅拌溶液。允许内容物在23℃下搅拌3h，之后真空去除甲醇。然后，用TFA/二氯甲烷(1:1 比率)处理残余物并且在23℃下搅拌5h。用盐水稀释混合物并且用二氯甲烷萃取。经硫酸钠干燥有机物并且真空浓缩以得到所需咪唑中间体，即(1-(1H-咪唑-2-基)环丙基)甲胺(0.124g，100％产率)，其在没有进一步纯化情况下进行至下一反应。

[2699] 步骤4：合成化合物I-567

[2700] 按照一般程序B制备标题化合物，除了(1-(1H-咪唑-2-基)环丙基) 甲胺为胺反应物，并且内容物作为二噁烷/水(10:1)中的溶液加热至 110℃持续24h。将内容物冷却至23℃，并且真空去除有机溶剂。经由反相HPLC纯化残余物以得到所需产物，呈白色固体状的化合物 I-567(36mg，27％产率)。

[2701] ^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δppm 9.16(br.s.,1H)，8.53(d,1H)， 7.98-8.05(m,1H)，7.51(s,1H)，7.22-7.31(m,2H)，6.97-7.09(m,2 H)，6.90(s,2H)，6.81(d,2H)，5.92(s,2H)，4.05(d,2H)，1.40-1.47(m, 2H)，1.32-1.39(m,2H)。

[2702] 化合物I-589

[2703] 将5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H--吡唑-3-基)嘧啶-4- 胺(描述于先前的专利WO2012/3405A1中的中间体)(1当量)、2-(甲基磺酰基)丙酸(3当量)、三乙胺(10当量)以及2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6- 三氧杂三磷杂环己烷2,4,6-三氧化物(4当量)于DMF中的溶液加热至 90℃，持续4h。冷却反应至23℃，然后倾入乙酸乙酯与水的1:1混合物中。分离各层，并且用乙酸乙酯萃取水层(2×)。用水洗涤有机物 (3×)，经硫酸镁干燥、过滤并且真空浓缩。经由反相HPLC纯化所得残余物以得到所需产物，呈白色固体状的化合物I-589(10mg，28％产率)。

[2704] ^1H NMR(500MHz，DMSO-d_6) δppm 11.49(s,1H)，9.11(d,1H)， 8.92(d,1H)，7.61(s,1H)，7.31-7.37(m,1H)，7.27(d,1H)，7.19-7.25 (m,1H)，7.12(td,1H)，6.92-6.97(m,1H)，5.92(s,2H)，4.40(d,1H)， 3.07(s,3H)，1.58(d,3H)。

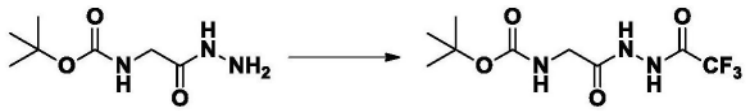
[2705] 化合物I-608

[2706] 以4个步骤来制备标题化合物。

[2707] 

[2708] 步骤1:合成(2-肼基-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯

[2709] 向2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙酸甲酯(1当量)于乙醇中的溶液添加肼水合物(15当量),并且允许反应搅拌过夜。真空去除溶剂并且用己烷研磨残余物、过滤并且在高真空下干燥以得到所需酰基肼中间体,即呈白色固体状的(2-肼基-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯,中间体B (0.89g,92%产率)。

[2710] 

[2711] 步骤2:合成(2-氧代-2-(2-(2,2,2-三氟乙酰基)肼基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[2712] 向(2-肼基-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(1当量)于乙腈中的溶液添加DIEA(1.1当量)。将内容物冷却至-45℃并且将2,2,2-三氟乙酸酐 (1.1当量)添加至反应。搅拌所得混合物,同时缓慢升温至23℃。真空去除溶剂并且将残余物分配在水与乙酸乙酯之间。分离各层,并且用乙酸乙酯萃取水层。用水和盐水洗涤所合并的有机相,经Na_2SO_4干燥、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用己烷中的5-45%乙酸乙酯梯度纯化残余物,以得到所需中间体,即(2-氧代-2-(2-(2,2,2-三氟乙酰基)肼基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.73g,54%产率)。

[2713] 

[2714] 步骤3:合成(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲胺

[2715] 向(2-氧代-2-(2-(2,2,2-三氟乙酰基)肼基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1 当量)于乙腈中的悬浮液添加DIEA(5.8当量)和三苯基膦(4.1当量),将其搅拌5min。然后将全氯乙烷(2.3当量)添加至反应,并且将混合物在23℃下搅拌20h。真空去除溶剂并且将残余物分配在水与乙酸乙酯之间。分离各层,并且用乙酸乙酯萃取水层。用水和盐水洗涤所合并的有机相,经Na_2SO_4干燥、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用己烷中的5-45%乙酸乙酯梯度纯化残余物,以得到N-Boc保护的噁二唑中间体,即((5-(三氟甲基)--1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.24g,35%产率)。向此N-Boc保护的噁二唑中间体(1当量) 于二氯甲烷中的搅拌溶液添加TFA(8当量),并将混合物在23℃下搅拌4h。真空去除溶剂,以得到所需游离胺噁二唑中间体,即(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲胺(作为HCl盐,0.15g,100%产率),其在没有进一步纯化情况下用于下一步骤。

[2716] 步骤4:合成化合物I-608

[2717] 向(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲胺(作为HCl盐,2当量)于二噁烷中的冷却至0℃的搅拌溶液添加碳酸铯(3当量)并且将混合物搅拌1h。将中间体1(1当量)添加至反应,并且将所得混合物在90℃下搅拌24h。冷却反应至23℃并用乙酸乙酯稀释。用水和盐水洗涤有机物,真空浓缩,并且经由反相HPLC纯化所得残余物,以得到所需化合物,呈白色固

体状的化合物I-608(2.5mg,5%产率)。

[2718] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.67(d,1H),8.15(d,1H), 7.31(s,1H),7.17(ddd,1H),6.96-7.01(m,1H),6.90-6.95(m,1H), 6.76(d,1H),6.70-6.74(m,1H),5.85(s,2H),5.09(s,2H)。

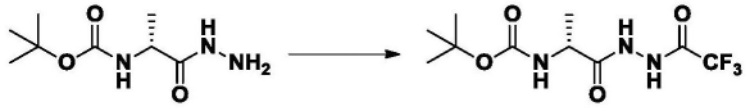
[2719] 化合物I-622

[2720] 以4个步骤来制备标题化合物。

[2721] 

[2722] 步骤1:合成(R)-(1-肼基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2723] 根据针对化合物I-608合成的步骤1中所述的程序制备标题化合物,除了使用(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸甲酯作为起始材料(97%产率)。

[2724] 

[2725] 步骤2:合成(R)-(1-氧代-1-(2-(2,2,2-三氟乙酰基)肼基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯根据针对化合物I-608合成的步骤2中所述的程序制备此化合物,除了使用(R)-(1-肼基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯作为起始材料(82%产率)。

[2726] 

[2727] 步骤3:合成(R)-1-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙胺

[2728] 根据针对化合物I-608合成的步骤3中所述的程序制备此化合物,除了使用(R)-(1-氧代-1-(2-(2,2,2-三氟乙酰基)肼基)丁-2-基)-氨基甲酸叔丁酯作为起始材料(37%产率)。

[2729] 步骤4:合成化合物I-622

[2730] 向(R)-1-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙胺、(R)-1-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙胺(2当量)以及中间体1(1当量)于DMF中的搅拌溶液添加碳酸铯(3当量)。将混合物加热至90℃并且搅拌24h。将内容物冷却至23℃并且用乙酸乙酯稀释。用水和盐水洗涤混合物,真空浓缩,并且经由反相HPLC纯化所得残余物,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-622(5mg,9%产率)。

[2731] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.66-8.69(m,1H),8.14(d,1 H),7.27(s,1H),7.15-7.21(m,1H),6.99(dd,1H),6.93(t,1H),6.76 (d,1H),6.72(t,1H),5.87-5.91(m,1H),5.85(s,2H),1.74(d,3H)。

[2732] 化合物I-616

[2733] 在0℃下,向2-(甲基磺酰基)乙酰胺(1当量)于DMF中的搅拌溶液添加碳酸铯(3当量),并且将混合物搅拌1h。将中间体1(1当量) 添加至容器,并且将反应加热至90℃并搅拌24h。将内容物冷却至 23℃并且用乙酸乙酯稀释。用水和盐水洗涤混合物,真空浓缩,并且经由反相HPLC纯化所得残余物,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-616(11mg,22%产率)。

[2734] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.67(d,1H),8.59(d,1H), 7.45(s,1H),7.17(ddd,1H),6.91-7.02(m,2H),6.77-6.82(m,2H), 5.87(s,2H),4.58(br.s.,2H),3.11(s,3H)。

[2735] 化合物I-386

[2736] 按照一般程序C制备标题化合物,除了1H-吡唑-3-甲酸为酸反应物,并且经由硅胶色谱法利用二氯甲烷中的3-8%甲醇梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈淡棕褐色固体状的化合物I-386(20.2mg, 40%产率)。

[2737] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 9.93(s,1H),8.77(d,1H),8.50 (s,1H),8.33(d,1H),7.51(s,1H),7.44(d,1H),7.19-7.25(m,1H), 7.02-7.08(m,1H),6.96-7.02(m,1H),6.94(d,1H),6.83-6.87(m,1H), 6.65(s,1H),6.02(s,2H);未观察到1个N-H质子。

[2738] 化合物I-164

[2739] 向中间体2(1当量)于二氯甲烷中的溶液添加三氟乙酸酐(3当量),之后添加三乙胺(3当量)。将反应加热至60℃持续20min,之后真空浓缩反应。经由硅胶色谱法利用二氯甲烷中的1-3%甲醇梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-635(16.4mg,32%产率)。

[2740] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.95(br.s,1H),8.86(d,1H),8.49 (d,1H),8.10(d,1H),7.49(s,1H),7.20-7.26(m,1H),7.03-7.07(m,1 H),6.98-7.02(m,1H),6.82-6.87(m,1H),6.62(d,1H),6.04(s,2H)。

[2741] 化合物I-458

[2742] 按照一般程序C制备标题化合物,除了3-羟基-5-氧代环己-3-烯甲酸(1.3当量)为酸反应物,并且使用2.5当量T3P。经由硅胶色谱法利用二氯甲烷中的3-10%甲醇梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-458(26.4mg,30%产率)。

[2743] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.79(m,1H),8.68(d,1H),8.13(d, 1H),7.53(s,1H),7.24-7.33(m,1H),7.08-7.13(m,1H),7.01-7.08(m, 1H),6.86-6.92(m,2H,2个同步位移),5.97(s,2H),2.66-2.75(m,2H), 2.56-2.64(m,2H);未观察到1个C-H质子(与溶剂峰同步)。

[2744] 化合物I-459

[2745] 按照一般程序C制备标题化合物,除了5-氧代吡咯烷-2-甲酸(1.2 当量)为酸反应物,并且使用2.5当量T3P。经由硅胶色谱法利用二氯甲烷中的3-10%甲醇梯度纯化粗材料,之后经由硅胶色谱法利用二氯甲烷中的7-12%(7:1甲醇/乙腈)梯度进行二次纯化,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-459(12.6mg,15%产率)。

[2746] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.79(s,1H),8.70(d,1H),8.13(d, 1H),7.52(s,1H),7.26-7.32(m,1H),7.08-7.13(m,1H),7.02-7.08(m, 1H),6.87-6.93(m,2H,2个同步位移),5.95(s,2H),4.41-4.49(m,1H), 2.52-2.60(m,1H),2.40-2.50(m,1H),2.32-2.40(m,1H),2.20-2.30(m, 1H)。

[2747] 化合物I-464

[2748] 按照一般程序C制备标题化合物,除了5-氧代吡咯烷-3-甲酸(1.2 当量)为酸反应物,并且使用2.5当量T3P。经由硅胶色谱法利用二氯甲烷中的3-10%甲醇梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-464(31.3mg,31%产率)。

[2749] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.79(s,1H),8.69(d,1H),8.13(d, 1H),7.51(s,1H),7.26-7.31(m,1H),7.07-7.13(m,1H),7.02-7.07(m, 1H),6.86-6.93(m,2H,2个同步位移),

5.97(s,2H),3.67-3.76(m,1 H),3.57-3.65(m,2H),2.60-2.72(m,2H)。

[2750] 化合物I-461

[2751] 按照一般程序C制备标题化合物,除了1-(苄基氧基)环丙烷甲酸 (1当量)为酸反应物并且使用2.5当量T3P。经由硅胶色谱法利用己烷中的30-50%乙酸乙酯梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈棕褐色固体状的化合物I-461(14.2mg,19%产率)。

[2752] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.33(s,1H),8.73(d,1H),8.48(d,1 H),8.08(d,1H),7.42(s,1H),7.34-7.41(m,4H),7.29-7.32(m,1H), 7.18-7.23(m,1H),7.02-7.06(m,1H),6.97-7.01(m,1H),6.84-6.88(m, 1H),6.61(d,1H),6.03(s,2H),4.68(s,2H),1.45-1.51(m,2H),1.32-1.37(m,2H)。

[2753] 化合物I-469

[2754] 按照一般程序C制备标题化合物,除了2-(噻唑-2-基)乙酸为酸反应物。经由硅胶色谱法利用二氯甲烷中的3-8%甲醇梯度纯化粗材料,之后经由反相HPLC利用水中的10-95%乙腈梯度进行二次纯化,以得到所需化合物,呈棕褐色固体状的化合物I-469(4.3mg,6%产率)。

[2755] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.81(s,1H),8.69(d,1H),8.20(d, 1H),7.81(d,1H),7.61(d,1H),7.57(s,1H),7.25-7.33(m,1H), 7.08-7.13(m,1H),7.02-7.07(m,1H),6.87-6.96(m,2H,2个同步位移), 5.99(s,2H),3.30(s,2H)。

[2756] 化合物I-465

[2757] 向5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)--嘧啶-4- 胺(描述于WO2012/3405A1中的中间体;1当量)于二氯甲烷中的溶液添加三氟乙酸酐(3当量),之后添加三乙胺(3当量)。将反应加热至 60℃持续20min,之后真空浓缩反应。经由硅胶色谱法利用二氯甲烷中的1-3%甲醇梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-465(26.8mg,28%产率)。

[2758] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.77(s,1H),8.56(br.s,1H),8.40(s, 1H),7.44(s,1H),7.19-7.25(m,1H),7.02-7.08(m,1H),6.96-7.02(m, 1H),6.81-6.88(m,1H),6.62(d,1H),6.02(s,2H)。

[2759] 化合物I-470

[2760] 向化合物I-38(1当量)、1-羟基环丙烷甲酸(1.1当量)以及4-二甲基氨基吡啶(0.1当量)于二氯甲烷中的混合物添加三乙胺(3当量),之后添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(1.1当量)。将反应在室温下搅拌12h,之后用水和1N盐酸溶液稀释反应且用二氯甲烷萃取。经硫酸钠干燥所合并的有机层,过滤并且真空浓缩。经由反相HPLC 利用水中的10-95%乙腈梯度纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-470(1.3mg,4%产率)。

[2761] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.50(d,1H),8.26(s,1H),7.33(s,1 H),7.19-7.26(m,1H),6.97-7.07(m,3H),6.67(m,1H),5.93(s,2H), 5.31(m,1H),4.91-5.04(m,2H),4.42-4.75(m,2H),4.16-4.32(m,1H), 1.28-1.43(m,2H),0.79-0.92(m,2H);1个可交换质子未观察到。

[2762] 化合物I-471按照一般程序C制备标题化合物,除了3,3,3-三氟丙酸为酸反应物,使用2.5当量T3P,并且反应在23℃下搅拌24h。经由硅胶色谱法利用二氯甲烷中的3-10%甲

醇梯度纯化粗材料，以得到所需化合物，呈棕褐色固体状的化合物I-471(79.3mg，85％产率)。

[2763] ^{1}H-NMR(500MHz，$CDCl_3$)δ8.78(d,1H)，8.48(d,1H)，8.47(br. s,1H)，8.09(d,1H)，8.03(s,1H)，7.47(s,1H)，7.19-7.24(m,1H)， 7.02-7.09(m,1H)，6.96-7.01(m,1H)，6.81-6.86(m,1H)，6.61(d,1H)， 6.03(s,1H)，3.29(q,2H)。

[2764] 化合物I-472

[2765] 向中间体2(1当量)于二氯甲烷中的溶液添加甲基磺酰基甲基磺酰氯(1.08当量)，之后添加1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯(1当量)。将反应加热至60℃持续1h，之后用水和1N盐酸溶液稀释反应且用二氯甲烷萃取。经硫酸钠干燥所合并的有机层，过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用二氯甲烷中的3-8％甲醇梯度纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-472(39.6mg，37％产率)。

[2766] ^{1}H-NMR(500MHz，$CDCl_3$)δ8.55(d,1H)，8.26(br.s,1H)，7.36 (s,1H)，7.26-7.30(m,1H)，7.07-7.16(m,3H)，6.84-6.91(m,1H)， 6.62-6.67(m,1H)，5.95(s,2H)，4.60(s,2H)，3.17(s,3H)；未观察到1 个N-H质子。

[2767] 化合物I-486

[2768] 按照一般程序C制备标题化合物，除了4-氨磺酰基丁酸为酸反应物，并且使用2.5当量T3P。经由硅胶色谱法利用二氯甲烷中的 3-10％甲醇梯度纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-486(14.7mg，15％产率)。

[2769] ^{1}H-NMR(500MHz，CD_3OD)δ8.78(s,1H)，8.66(d,1H)，8.12(d， 1H)，7.52(s,1H)，7.25-7.32(m,1H)，7.07-7.13(m,1H)，7.02-7.07(m， 1H)，6.86-6.91(m,2H,2个同步位移)，5.97(s,2H)，3.19(t,2H)，2.71 (t,2H)，2.21(m,2H)。

[2770] 化合物I-496

[2771] 向中间体2(1当量)于二氯甲烷中的0℃悬浮液添加三甲基铝(甲苯中的2M溶液，0.45当量)。使反应室温至23℃，之后添加α,α-二甲基-γ-丁内酯(1.1当量)。将反应加热至80℃持续16h，冷却至23℃，然后用饱和氯化铵溶液稀释，用乙酸乙酯萃取并且用1N盐酸溶液洗涤。经硫酸钠干燥所合并的有机层，过滤并且真空浓缩。经由反相 HPLC利用水中的5-75％乙腈梯度纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-496(7.7mg，25％产率)。

[2772] ^{1}H-NMR(500MHz，$CDCl_3$)δ8.71(d,1H)，8.47(d,1H)，8.34(d,1 H)，7.41(s,1H)，7.17-7.24(m,1H)，7.01-7.07(m,1H)，6.95-6.99(m,1 H)，6.85-6.90(m,1H)，6.60(d,1H)，6.00(s,2H)，4.15(t,2H)，2.04(t， 2H)，1.29(s,6H)。

[2773] 化合物I-501

[2774] 向中间体1(1当量)与5-(三氟甲基)吡咯烷-2-酮(1.2当量)于1,4- 二噁烷中的混合物添加碳酸铯(1.5当量)。将反应加热至100℃持续 16h，之后用水稀释反应，用二氯甲烷萃取并且用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。经硫酸钠干燥所合并的有机层，过滤并且真空浓缩。经由反相 HPLC利用水中的10-95％乙腈梯度纯化粗材料以得到所需化合物，呈灰白色固体状的化合物I-501(13.4mg，13％产率)。

[2775] ^{1}H-NMR(500MHz，$CDCl_3$)δ8.76(d,1H)，8.49(d,1H)，7.38(s,1 H)，7.21-7.26(m,1H)，7.03-7.07(m,1H)，6.98-7.02(m,1H)，6.86-6.92 (m,1H)，6.61(d,1H)，6.01(s,2H)，

5.34-5.39(m,1H),2.88-2.99(m,1 H),2.58-2.70(m,2H),2.40-2.46(m,1H)。

[2776] 化合物I-503

[2777] 向中间体1(1当量)和异噻唑烷1,1-二氧化物(1.2当量)于1,4-二噁烷中的混合物添加碳酸铯(1.5当量)。将反应加热至100℃持续16h,之后用水稀释反应并且用乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥所合并的有机层,过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用二氯甲烷中的3-10%甲醇梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈灰白色固体状的化合物 I-503(71.3mg,73%产率)。

[2778] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.57(d,1H),8.47(d,1H),7.36(s,1 H),7.20-7.25(m,1H),7.03-7.07(m,1H),6.96-7.01(m,1H),6.84-6.88 (m,1H),6.61(m,1H),5.99(s,2H),4.27(t,2H),3.44(t,2H),2.66(t, 2H)。

[2779] 化合物I-506

[2780] 向中间体1(1当量)和哌啶-2-酮(1.2当量)于1,4-二噁烷中的混合物添加碳酸铯(1.5当量)。将反应加热至100℃持续16h,之后用水稀释反应,用二氯甲烷萃取并且用1N氢氧化钠溶液洗涤。经硫酸钠干燥所合并的有机层,过滤并且真空浓缩。经由反相HPLC利用水中的 5-95%乙腈梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-506(4.9mg,5%产率)。

[2781] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.64(d,1H),8.48(d,1H),7.38(s,1 H),7.19-7.23(m,1H),7.03-7.07(m,1H),6.97-7.01(m,1H),6.85-6.88 (m,1H),6.60(d,1H),6.00(s,2H),4.00(t,2H),2.65(t,2H), 1.98-2.07(m,4H)。

[2782] 化合物I-512

[2783] 向中间体1(1当量)和5,5-二甲基吡咯烷-2-酮(1.2当量)于1,4-二噁烷中的混合物添加碳酸铯(1.5当量)。将反应加热至100℃持续16h,之后用水稀释反应,用二氯甲烷萃取并且用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。经硫酸钠干燥所合并的有机层,过滤并且真空浓缩。经由反相HPLC 利用水中的10-95%乙腈梯度纯化粗材料以得到所需化合物,呈灰白色固体状的化合物I-512(0.6mg,1%产率)。

[2784] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.69(d,1H),8.49(d,1H),7.28(s,1 H),7.20-7.25(m,1H),7.01-7.06(m,1H),6.98-7.01(m,1H),6.89-6.95 (m,1H),6.60(d,1H),5.97(s,2H),2.67(t,2H),2.14(t,2H),1.63(s,6 H)。

[2785] 化合物I-526和化合物I-527

[2786] 向中间体1(1当量)和3-甲基-3-(甲基磺酰基)吡咯烷-2-酮与4-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)--丁酰胺(合并,1当量)的不可分离混合物于 1,4-二噁烷中的混合物添加碳酸铯(1.5当量)。将反应加热至100℃持续16h,之后用水稀释反应并且用乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥所合并的有机层,过滤并且真空浓缩。经由反相HPLC利用水中的5-95%乙腈梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物 I-526(0.5mg,2%产率)和化合物I-527(1.3mg,5%产率)。

[2787] 化合物I-526的^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.73(d,1H),8.49(d, 1H),7.37(s,1H),7.20-7.25(m,1H),7.02-7.06(m,1H),6.96-7.01(m, 1H),6.84-6.89(m,1H),6.61(d,1H),6.01(s,2H),4.28-4.33(m,1H), 4.18-4.23(m,1H),3.20-3.25(m,1H),3.12(s,3H),2.29-2.35(m,1H), 2.87(s,3H)。

[2788] 化合物I-527的^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.50(d,1H),8.44(d, 1H),7.38(s,1H),7.20-7.26(m,1H),7.06-7.11(m,1H),7.02-7.06(m, 1H),6.95-7.03(m,1H),6.65(d,1H),6.00(d,1H),5.98(d,1H),5.91 (br.s,1H),4.82-4.86(m,1H),4.74-4.78(m,1H),3.03(s,3H), 2.86-2.90(m,1H),2.48-2.52(m,1H),1.76(s,3H)。

[2789] 化合物I-533

[2790] 向中间体1(1当量)和吡咯烷-2,5-二酮(1.3当量)于1,4-二噁烷中的混合物添加碳酸铯(1.5当量)。将反应加热至100℃持续16h,之后用水稀释反应,用乙酸乙酯萃取并且用1N氢氧化钠溶液洗涤。经硫酸钠干燥所合并的有机层,过滤并且真空浓缩。经由反相HPLC利用水中的5-95%乙腈梯度纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-533(3.8mg,5%产率)。

[2791] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.86(d,1H),8.47(d,1H),7.42(s,1 H),7.20-7.24(m,1H),7.01-7.06(m,1H),6.96-7.00(m,1H),6.81-6.85 (m,1H),6.59(d,1H),6.02(s,2H),3.02(s,4H)。

[2792] 化合物I-534

[2793] 向中间体1(1当量)与5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺(1.2当量)于1,4-二噁烷中的混合物添加碳酸铯(1.5当量)。将反应加热至100℃持续24h,之后用水稀释反应并且用乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥所合并的有机层,过滤并且真空浓缩。经由反相HPLC利用水中的5-75%乙腈梯度纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-534(0.6 mg,1%产率)。

[2794] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.62(d,1H),8.50(d,1H),7.31(s,1 H),6.99-7.07(m,3H),6.61(d,1H),6.01(d,1H),5.85(d,2H),5.29 (s,2H),4.92-4.96(m,1H),2.87-2.93(m,1H),2.58-2.63(m,1H), 2.43-2.55(m,2H)。

[2795] 化合物I-590

[2796] 向中间体1(1当量)与5-氧代吡咯烷-3-甲酰胺(1.3当量)于1,4-二噁烷中的混合物添加碳酸铯(1.5当量)。将反应加热至100℃持续16h,之后用水稀释反应,用乙酸乙酯萃取并且用1N盐酸溶液洗涤。经硫酸钠干燥所合并的有机层,过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用二氯甲烷中的5-12%甲醇梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈棕褐色固体状的化合物I-590(3.2mg,3%产率)。

[2797] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.76(d,1H),8.74(d,1H),7.53(s, 1H),7.25-7.29(m,1H),7.07-7.11(m,1H),7.02-7.07(m,1H),6.91 (d,1H),6.83-6.87(m,1H),5.97(s,2H),4.26-4.37(m,2H),3.45-3.49 (m,1H),2.84-2.94(m,2H)。

[2798] 化合物I-691

[2799] 向中间体1(1当量)与3-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酸乙酯(1.2当量) 于1,4-二噁烷中的混合物添加碳酸铯(1.5当量).将反应加热至75℃持续16h,之后用饱和氯化铵溶液稀释反应且用二氯甲烷萃取。经硫酸钠干燥所合并的有机层,过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用二氯甲烷中的3-7%甲醇梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-691(377mg,92%产率)。

[2800] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.68(d,1H),8.48(d,1H),7.37(s,1 H),7.19-7.25(m,1H),7.01-7.06(m,1H),6.96-7.01(m,1H),6.86-6.90 (m,1H),6.60(d,1H),6.00(s,2H),4.26(q,2H),4.15-4.21(m,2H), 2.75-2.80(m,1H),2.17-2.23(m,1H),1.59(s,3H),1.30

(t,3H)。

[2801] 化合物I-604

[2802] 向化合物I-591(1当量)于1:1四氢呋喃/水中的悬浮液添加氢氧化钠的1M水溶液(2当量)。将反应在室温下搅拌2h,之后将反应浓缩至其体积的约50%,通过添加1M盐酸水溶液酸化并且用乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥所合并的有机层,过滤并且真空浓缩以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-604(154.6mg,95%产率)。

[2803] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.77-8.80(m,2H,2个重叠位移), 7.57(s,1H),7.28-7.32(m,1H),7.09-7.13(m,1H),7.04-7.09(m,1H), 6.94(d,1H),6.86-6.90(m,1H),6.00(s,2H),4.26-4.31(m,1H), 4.16-4.20(m,1H),2.75-2.79(m,1H),2.27-2.31(m,1H),1.54(s,3H)。

[2804] 化合物I-605

[2805] 向化合物I-604(1当量)于二氯甲烷中的-78℃溶液添加乙二酰氯 (二氯甲烷中的2M溶液,2.5当量)。将反应在-78℃下搅拌30min,然后升温至0℃并且在所述温度下搅拌1h。然后,真空浓缩反应,在二氯甲烷中复原并且冷却至-78℃。向此溶液添加环丙基胺(5当量),之后允许反应升温至室温。20min后,真空浓缩反应。经由硅胶色谱法利用二氯甲烷中的1-8%甲醇梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-604(14.5mg,23%产率)。

[2806] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.70(d,1H),8.49(d,1H),7.36(s,1 H),7.20-7.25(m,1H),7.01-7.08(m,1H),6.97-7.01(m,1H),6.86-6.90 (m,1H),6.60(d,1H),6.00(s,2H),4.06-4.09(m,2H),3.00-3.06(m,1 H),2.75-2.80(m,1H),2.14-2.29(m,1H),1.58(s,3H),0.78-0.82(m,2 H),0.51-0.54(m,2H);未观察到1个N-H质子。

[2807] 化合物I-606

[2808] 向化合物I-604(1当量)于二氯甲烷中的-78℃溶液添加2M乙二酰氯的二氯甲烷溶液(2.5当量)。将反应在-78℃下搅拌30min,然后升温至0℃并且在所述温度下搅拌1h。然后,真空浓缩反应,在二氯甲烷中复原并且冷却至-78℃。向此溶液添加氢氧化铵溶液(50当量),之后允许反应升温至室温。20分钟后,将反应稀释在水中并且用乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥所合并的有机层,过滤并且真空浓缩以得到所需化合物,呈灰白色固体状的化合物I-619(43.3mg,75%产率)。

[2809] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.71(d,1H),8.49(d,1H),7.37(s,1 H),7.20-7.25(m,1H),7.03-7.07(m,1H),6.97-7.01(m,1H),6.86-6.91 (m,1H),6.60(d,1H),6.00(s,2H),4.07-4.13(m,2H),2.97-3.03(m,1 H),2.17-2.22(m,1H),1.65(s,3H);未观察到2个N-H质子。

[2810] 化合物I-612

[2811] 将中间体1(1当量)和((2-羧酸根合乙基)磺酰基)酰胺钾(1.15当量) 于DMSO中的悬浮液在室温下搅拌72h。将反应稀释在水中,用二氯甲烷洗涤,通过添加1M盐酸溶液酸化,并且用乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥所合并的有机层,过滤并且真空浓缩以得到酸中间体。向此酸中间体于二氯甲烷中的悬浮液添加三乙胺(3当量),之后添加乙二酰氯(二氯甲烷中的2M溶液,2当量)。15min后,真空浓缩反应。经由反相HPLC利用水中的5-75%乙腈梯度纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-612(5.8mg,12%产率)。

[2812] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.86(d,1H),8.47(d,1H),7.43(s,1 H),7.19-7.24(m,1H),7.01-7.06(m,1H),6.96-7.01(m,1H),6.83-6.88 (m,1H),6.63(d,1H),6.02(s,2H),3.89(t,2H),3.35(t,2H)。

[2813] 化合物I-615

[2814] 向中间体1(1当量)和3-羟基吡咯烷-2-酮(1.2当量)于1,4-二噁烷中的混合物添加碳酸铯(1.5当量)。将反应加热至70℃持续12h,之后用水稀释反应并且用乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥所合并的有机层,过滤并且真空浓缩以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物 I-615(59.7mg,48%产率)。

[2815] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.48(d,1H),8.46(d,1H),7.32(s,1 H),7.19-7.24(m,1H),7.02-7.07(m,1H),6.98-7.02(m,1H),6.89-6.94 (m,1H),6.60(d,1H),5.97(s,2H),5.92-5.96(m,1H),3.60-3.65(m, 1H),3.47-3.52(m,1H),2.82-2.86(m,1H),2.33-2.41(m,1H);未观察到1个O-H质子。

[2816] 化合物I-628

[2817] 将1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-甲脒盐酸盐(通过在步骤1中使用1-(异噁唑-3-基)乙酮并且在步骤2中使用2-氟苄基肼在一般程序A的步骤3中产生,1当量)、4-氧代四氢噻吩-3-甲酸甲酯(3 当量)以及1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯(1当量)于吡啶中的溶液加热至80℃持续12h。真空浓缩反应,在甲醇中制浆,真空浓缩并且再次在甲醇中制浆。将沉淀物过滤并且干燥,以得到呈淡棕褐色固体状的所需环状硫化物中间体(190mg,45%产率)。向此硫化物中间体 (1当量)于二氯甲烷中的溶液添加过乙酸(2.3当量)。30min后,真空浓缩反应,在水中制浆并且过滤以得到所需化合物,呈灰白色固体状的化合物I-628(148.8mg,73%产率)。

[2818] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ10.2(br.s,1H),8.56(s,1H), 7.31-7.34(m,1H),7.30(s,1H),7.07-7.12(m,3H),6.64(m,1H), 5.93(s,2H),4.36(s,2H),4.35(s,2H)。

[2819] 化合物I-632

[2820] 将化合物I-628(1当量)于氯氧化磷(62当量)中的悬浮液加热至 90℃持续2h,之后真空浓缩反应混合物,以得到呈棕褐色固体状的所需氯嘧啶中间体(155mg,100%产率)。向此中间体(1当量)于二噁烷中的悬浮液添加氢氧化铵溶液(440当量)。将反应在23℃下搅拌15 h,之后加热至60℃持续1h,之后将混合物稀释在水中并且用乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥所合并的有机层,过滤并且真空浓缩以得到所需化合物,呈棕褐色固体状的化合物I-632(44.5mg,60%产率)。

[2821] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.09(d,1H),7.51(s,1H), 7.31-7.35(m,1H),7.27(d,1H),7.21-7.24(m,1H),7.09-7.13(m,1 H),6.83-6.87(m,1H),5.90(s,2H),4.49(s,2H),4.31(s,2H)。

[2822] 化合物I-497和I-524

[2823] 将中间体2(1当量)、三乙胺(3.5当量)、DMAP(0.1当量)以及2- 氯-2-氧代乙基乙酸酯(2.2当量)于二氯甲烷中的溶液加热至60℃持续 26h。真空去除溶剂,并且经由反相HPLC纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-497(30mg,23%产率)和副产物,呈白色固体状的化合物I-524(4.5mg,4%产率)。

[2824] 化合物I-497的^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 11.37(m,1 H),9.11(d,1H),8.75

(d,1H),7.94(m,1H),7.66(s,1H),7.35(m,1 H),7.27(d,2H),7.11(m,1H),6.89(m,1H),5.93(s,2H),4.77(s,2H), 2.12(s,3H)。

[2825] 化合物I-524的^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 11.13(m,1 H),9.09(m,1H),8.72(m,1H),8.00(m,1H),7.65(s,1H),7.35(m,1 H),7.26(s,2H),7.12(m,1H),6.88(m,1H),5.93(s,2H),2.15(s,3 H)。

[2826] 化合物I-499

[2827] 向化合物I-497(1当量)于甲醇中的浆液添加碳酸钾(0.5当量)于水中的溶液。在23℃下搅拌1h后,向容器添加于水中的额外0.5当量的碳酸钾以及THF(与甲醇的起始体积等体积)。允许反应在23℃下再搅拌1h。真空去除溶剂,并且经由硅胶色谱法利用二氯甲烷中的0-5%甲醇梯度纯化所得粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-499(10.5mg,17%产率)。

[2828] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 10.43(m,1H),9.11(m,1 H),8.75(m,1H),8.01(m,1H),7.68(s,1H),7.34(m,1H),7.24(m,2 H),7.12(m,1H),6.89(m,1H),5.93(s,2H),5.61(m,1H),4.11(m,2 H)。

[2829] 化合物I-525

[2830] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物,除了4-(苄基氧基) 四氢-2H-吡喃-4-甲酸为酸反应物,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-525(9mg,27%产率)。

[2831] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.39(m,1H),8.91(m,1H), 8.56(s,1H),8.36(m,1H),7.53(m,1H),7.38(m,5H),7.26(m,1H), 7.07(s,3H),6.65(s,1H),6.02(s,2H),4.51(s,2H),3.96(m,2H), 3.87(m,2H),2.28(m,2H),1.99(m,2H)。

[2832] 化合物I-528

[2833] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物,除了2-甲氧基乙酸为酸反应物,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-528(7mg,58%产率)。

[2834] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.18(m,1H),8.75(m,1H), 8.47(m,1H),8.18(m,1H),7.50(m,1H),7.21(m,1H),7.05(m,1H), 6.97(m,1H),6.83(m,1H),6.61(m,1H),6.05(m,2H),4.08(m,2H), 3.52(s,3H)。

[2835] 化合物I-532

[2836] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物,除了噁唑-4-甲酸为酸反应物,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-532(3.8mg,15%产率)。

[2837] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 10.39(m,1H),9.09(m,2 H),8.82(m,1H),8.65(m,1H),8.11(m,1H),7.73(m,1H),7.29(m,3 H),7.13(m,1H),6.88(m,1H),5.94(m,2H)。

[2838] 化合物I-547

[2839] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物,除了3-甲氧基丙酸为酸反应物,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-547(4.9mg,20%产率)。

[2840] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 11.09(m,1H),9.09(m,1 H),8.72(m,1H),8.02(m,1H),7.64(s,1H),7.34(m,1H),7.23(m,2 H),7.12(m,1H),6.89(m,1H),5.92(s,2H),3.61

(t,2H),3.23(s,3H), 2.70(t,2H)。

[2841] 化合物I-548

[2842] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物,除了甲苯磺酰基丙氨酸为酸反应物,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-548(3.1mg,9%产率)。

[2843] 化合物I-549

[2844] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物,除了噻唑-4-甲酸为酸反应物,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-549(3.7mg,14%产率)。

[2845] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 10.20(m,1H),9.31(m,1 H),9.09(m,1H),8.84(m,1H),8.72(m,1H),8.14(m,1H),7.73(m,1 H),7.29(m,3H),7.13(m,1H),6.89(m,1H),5.94(m,2H)。

[2846] 化合物I-550

[2847] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物,除了1H-吡咯-2-甲酸为酸反应物,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-550(3.4mg,13%产率)。

[2848] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 11.84(m,1H),10.84(m,1 H),9.09(m,1H),8.73(m,1H),8.16(m,1H),7.68(s,1H),7.36(m,2 H),7.24(m,2H),7.13(m,1H),7.06(m,1H),6.88(m,1H),6.19(m,1 H),5.94(s,2H)。

[2849] 化合物I-551

[2850] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物,除了1-氰基环丙烷-1- 甲酸为酸反应物,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-551(3.3mg,13%产率)。

[2851] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 11.02(m,1H),9.09(m,1 H),8.74(m,1H),7.88(m,1H),7.67(s,1H),7.33(m,1H),7.27(m,1 H),7.23(m,1H),7.12(m,1H),6.89(m,1H),5.94(s,2H),1.74(m,4 H)。

[2852] 化合物I-552

[2853] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物,除了噻唑-5-甲酸为酸反应物,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-552(2.3mg,9%产率)。

[2854] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 11.71(m,1H),9.35(m,1 H),9.12(m,1H),8.96(m,1H),8.79(m,1H),8.08(m,1H),7.70(m,1 H),7.34(m,1H),7.24(m,2H),7.12(m,1H),6.89(m,1H),5.95(m,2 H)。

[2855] 化合物I-553

[2856] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物,除了6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲酸为酸反应物,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-553(1.9mg,7%产率)。

[2857] 化合物I-554

[2858] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物,除了3-甲氧基异噁唑-5-甲酸为酸反应

物，并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-554(4.6mg，17％产率)。

[2859] 化合物I-555

[2860] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物，除了嘧啶-4-甲酸为酸反应物，并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-555(1.6mg，6％产率)。

[2861] 化合物I-556

[2862] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物，除了噁唑-5-甲酸为酸反应物，并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-556(4.4mg，17％产率)。

[2863] 化合物I-557

[2864] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物，除了噁唑-4-甲酸为酸反应物，并且通过反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-557(4.4mg，17％产率)。

[2865] 化合物I-558

[2866] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物，除了环丙烷甲酸为酸反应物，并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-558(5.1mg，21％产率)。

[2867] ^{1}H-NMR(500MHz，DMSO-d_6)δppm 11.42(m，1H)，9.11(m，1 H)，8.69(m，1H)，8.01(m，1H)，7.66(m，1H)，7.34(m，1H)，7.24(m，2 H)，7.12(m，1H)，6.89(m，1H)，5.93(m，2H)，2.12(m，1H)，0.87(d，4 H)。

[2868] 化合物I-559

[2869] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物，除了(S)-2-甲氧基-2- 苯基乙酸为酸反应物，并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-559(6.8mg，24％产率)。

[2870] ^{1}H-NMR(500MHz，DMSO-d_6)δ11.03(m，1H)，9.09(m，1H)， 8.72(m，1H)，7.96(m，1H)，7.67(m，1H)，7.51(m，2H)，7.36(m，4H)， 7.23(m，2H)，7.12(m，1H)，6.87(m，1H)，5.93(m，2H)，5.12(m，1H)， 3.34(s，3H)。

[2871] 化合物I-560

[2872] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物，除了呋喃-2-甲酸为酸反应物，并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-560(5.2mg，20％产率)。

[2873] ^{1}H-NMR(500MHz，DMSO-d_6)δppm 11.10(m，1H)，9.09(m，1 H)，8.75(m，1H)，8.10(m，1H)，8.00(m，1H)，7.78(m，1H)，7.69(m，1 H)，7.34(m，1H)，7.24(m，2H)，7.12(m，1H)，6.89(m，1H)，6.73(m，1 H)，5.94(s，2H)。

[2874] 化合物I-561

[2875] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物，除了噻吩-2-甲酸为酸反应物，并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-561(3.9mg，15％产率)。

[2876] ^{1}H-NMR(500MHz，DMSO-d_6)δppm 11.39(m，1H)，9.10(m，1 H)，8.78(m，1H)，8.36(m，

1H),8.10(m,1H),7.95(m,1H),7.70(s,1 H),7.34(m,1H),7.25(m,3H),7.12(m,1H),6.88(m,1H),5.95(m,2 H)。

[2877] 化合物I-562

[2878] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物,除了2-乙氧基乙酸为酸反应物,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-562(5.7mg,23%产率)。

[2879] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 10.70(m,1H),9.10(m,1 H),8.73(m,1H),8.00(m,1H),7.66(m,1H),7.33(m,1H),7.23(m,2 H),7.11(m,1H),6.89(m,1H),5.93(s,2H),4.17(s,2H),3.55(m,2 H),1.17(m,3H)。

[2880] 化合物I-563

[2881] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物,除了2-(甲基磺酰基) 乙酸为酸反应物,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-563(3mg,11%产率)。

[2882] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 11.53(m,1H),9.08(m,1 H),8.78(m,1H),7.99(m,1H),7.66(m,1H),7.34(m,1H),7.23(m,2 H),7.12(m,1H),6.91(m,1H),5.93(m,2H),4.46(m,2H),3.17(s,3 H)。

[2883] 化合物I-564

[2884] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物,除了3-环丙基-1H- 吡唑-5-甲酸为酸反应物,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-564(1.2mg,4%产率)。

[2885] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.84(br s,1H),9.10(m,1 H),8.77(m,1H),8.07(m,1H),7.72(m,1H),7.34(m,1H),7.28(m,1 H),7.23(m,1H),7.12(m,1H),6.89(m,1H),6.61(m,1H),5.95(m,2 H),1.96(m,1H),0.98(m,2H),0.76(m,2H)。

[2886] 化合物I-565

[2887] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物,除了2-乙酰氧基-2- 苯基乙酸为酸反应物,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-565(4.1mg,14%产率)。

[2888] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 11.60(m,1H),9.08(m,1 H),8.72(m,1H),7.92(m,1H),7.65(m,1H),7.59(m,2H),7.41(m,3 H),7.33(m,1H),7.23(m,2H),7.11(m,1H),6.88(m,1H),6.17(s,1 H),5.92(s,2H),2.15(s,3H)。

[2889] 化合物I-569

[2890] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物,除了1-甲基环丙烷-1- 甲酸为酸反应物,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-569。

[2891] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.81(m,1H),8.69(m,1H), 8.18(m,1H),7.59(m,1H),7.31(m,1H),7.10(m,2H),6.93(m,2H), 6.01(m,2H),1.52(s,3H),1.32(m,2H),0.84(m,2H)。

[2892] 化合物I-570

[2893] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物,除了四氢呋喃-2-甲酸为酸反应物,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-570。

[2894] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.79(m,1H),8.72(m,1H), 8.17(m,1H),7.55(m,1H),7.29(m,1H),7.09(m,2H),6.92(m,2H), 5.99(m,2H),4.53(m,1H),4.13(m,1H),3.98(m,1H),2.39(m,1H), 2.14(m,1H),2.01(m,2H)。

[2895] 化合物I-571

[2896] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物,除了2-(5-甲基-2,4- 二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)乙酸为酸反应物,并且经由反相HPLC 纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-571。

[2897] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.79(d,1H),8.69(d,1H), 8.09(d,1H),7.54(s,1H),7.43(d,1H),7.32-7.25(m,1H),7.14-7.01 (m,2H),6.96-6.89(m,1H),6.88(d,1H),5.98(s,2H),4.70(s,2H), 1.91(d,3H)。

[2898] 化合物I-572

[2899] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物,除了3,3,3-三氟-2- 甲氧基-2-苯基丙酸为酸反应物,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-572。

[2900] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.79(m,2H),8.19(m,1H),7.64 (m,2H),7.57(m,1H),7.48(m,3H),7.30(m,1H),7.08(m,2H),6.92 (m,2H),5.99(m,2H),3.63(d,3H)。

[2901] 化合物I-574

[2902] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物,除了四氢-2H-吡喃-4- 甲酸为酸反应物,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-574。

[2903] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.81(d,1H),8.66(s,1H), 8.20(d,1H),7.54(s,1H),7.30(m,1H),7.09(m,2H),6.93(m,1H), 6.88(d,1H),5.98(s,2H),4.02(m,2H),3.52(m,2H),2.80(m,1H), 1.85(d,4H)。

[2904] 化合物I-577

[2905] 按照一般程序C以库形式制备乙酰基保护的中间体,除了2-乙酰氧基苯甲酸为酸反应物。经由反相HPLC纯化粗材料,以得到所需中间体。然后,将中间体溶于甲醇:水混合物(8:1)中并且用氢氧化锂 (4.5当量)和少量THF(300μL)处理。反应完成后,真空去除挥发物,并且用1N HCl溶液处理残余物,直到pH为约4。用乙酸乙酯萃取混合物,并用水和盐水洗涤有机层。经硫酸钠干燥内容物,过滤并且浓缩以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-577(10mg,33%产率,经2个步骤)。

[2906] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 11.81(m,1H),11.12(m,1 H),9.10(d,1H),8.79(m,1H),8.20(m,1H),8.00(m,1H),7.66(s,1 H),7.51(m,1H),7.34(m,1H),7.28(d,1H),7.23(m,1H),7.08(m,3 H),6.90(m,1H),5.96(s,2H)。

[2907] 化合物I-579

[2908] 将2-氰基乙酸(4当量)于DMF中的溶液冷却至0℃,并且作为 DMF中的溶液用乙二酰氯(4.1当量)处理。观察到气体析出,并且将内容物在0℃下搅拌30min。将中间体2(1当量)添加至反应,并且将内容物搅拌18h,同时允许其升温至23℃。真空去除溶剂,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-579(2.3mg,10%产率)。

[2909] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 11.47(m,1H),9.10(d,1H), 8.78(m,1H),7.94(m,1H),7.65(s,1H),7.34(d,1H),7.24(m,2H), 7.12(m,1H),6.91(t,1H),5.92(s,2H),4.05

(s,2H)。

[2910] 化合物I-594

[2911] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物,除了2-甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩-2-甲酸1,1-二氧化物为酸反应物,并且经由反相HPLC 纯化粗材料以得到所需化合物,呈黄色固体状的化合物I-594(7.4 mg,23%产率)。

[2912] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 10.96(m,1H),9.09(m,1 H),8.77(m,1H),7.93(m,1H),7.79(m,1H),7.68(s,2H),7.57(m,2 H),7.34(m,1H),7.24(m,2H),7.12(m,1H),6.89(m,1H),5.94(s,2 H),4.11(m,1H),3.30(m,1H),1.89(s,3H)。

[2913] 化合物I-596

[2914] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物,除了2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)乙酸为酸反应物,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-596(17.4mg,56%产率)。

[2915] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 11.60(m,1H),9.09(m,1 H),8.74(m,1H),7.91(m,5H),7.65(m,1H),7.35(m,1H),7.24(m,2 H),7.12(m,1H),6.92(m,1H),5.93(m,2H),4.58(s,2H)。

[2916] 化合物I-597

[2917] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物,除了(2-苯基乙酰基) 甘氨酸为酸反应物,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-597(4.4mg,15%产率)。

[2918] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.83(m,1H),8.68(m,1H), 8.24(m,1H),7.58(s,1H),7.34(m,5H),7.26(m,1H),7.10(m,2H), 6.97(m,1H),6.90(m,1H),6.01(s,2H),4.17(s,2H),3.66(s,2H)。

[2919] 化合物I-598

[2920] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物,除了((苄基氧基)羰基)甘氨酸为酸反应物,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I598(4mg,13%产率)。

[2921] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 11.15(m,1H),9.10(d,1H), 8.73(m,1H),7.98(m,1H),7.65(s,1H),7.57(m,1H),7.37(m,6H), 7.23(m,2H),7.12(m,1H),6.90(m,1H),5.92(m,2H),5.05(s,2H), 3.93(m,2H)。

[2922] 化合物I-599

[2923] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物,除了2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酸为酸反应物,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-599(11.7mg,39%产率)。

[2924] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 11.42(m,1H),9.10(m,1 H),8.74(m,1H),7.95(m,1H),7.72(m,1H),7.66(m,1H),7.63(m,2 H),7.52(m,1H),7.34(m,1H),7.24(m,2H),7.13(m,1H),6.92(m,1 H),5.93(m,2H),4.55(m,4H)。

[2925] 化合物I-610

[2926] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物,除了2-(2-氧代噁唑烷-3-基)乙酸为酸反应物,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-610

(11.4mg,42%产率)。

[2927] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 11.33(m,1H),9.10(m,1 H),8.75(m,1H),7.96(m,1H),7.64(m,1H),7.35(m,1H),7.24(m,2 H),7.12(m,1H),6.91(m,1H),5.93(m,2H),4.33(m,2H),4.15(s,2 H),3.64(m,2H)。

[2928] 化合物I-601

[2929] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物,除了2-(4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)乙酸为酸反应物,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-601(3.3mg,11%产率)。

[2930] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 11.69(m,1H),9.10(m,1 H),8.75(m,1H),8.37(s,1H),8.15(m,1H),7.90(m,2H),7.73(m,1 H),7.67(s,1H),7.56(m,1H),7.34(m,1H),7.24(m,2H),7.13(m,1 H),6.93(m,1H),5.94(s,2H),4.99(s,2H)。

[2931] 化合物I-602

[2932] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物,除了(2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)乙酰基)甘氨酸为酸反应物,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-602(1.2mg,4%产率)。

[2933] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 11.20(m,1H),9.09(m,1 H),8.74(m,1H),8.62(m,1H),7.98(m,1H),7.91(s,2H),7.88(s,2 H),7.64(s,1H),7.33(m,1H),7.24(d,1H),7.20(m,1H),7.11(m,1 H),6.89(m,1H),5.92(m,2H),4.29(s,2H),4.05(m,2H)。

[2934] 化合物I-603

[2935] 按照一般程序C以库形式制备标题化合物,除了(甲氧基羰基) 甘氨酸为酸反应物,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-603(2.2mg,8%产率)。

[2936] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 11.13(m,1H),9.09(m,1 H),8.73(m,1H),7.97(m,1H),7.66(m,1H),7.42(m,1H),7.34(m,1 H),7.23(m,2H),7.12(m,1H),6.90(m,1H),5.92(m,2H),3.90(m,2 H),3.56(s,3H)。

[2937] 化合物I-592

[2938] 按照一般程序C制备标题化合物,除了2-(苯基磺酰基)乙酸为酸反应物,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-592(1.7mg,5%产率)。

[2939] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 11.44(m,1H),9.10(m,1 H),8.75(m,1H),7.92(m,1H),7.91(m,1H),7.89(m,1H),7.88(m,1 H),7.76(m,1H),7.65(m,2H),7.34(m,1H),7.26(m,1H),7.22(m,1 H),7.12(m,1H),6.91(m,1H),5.92(m,2H),4.67(m,2H)。

[2940] 化合物I-594

[2941] 按照一般程序C制备标题化合物,除了2-((4-氯苯基)磺酰基)乙酸为酸反应物,并且经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-594(5.8mg,15%产率)。

[2942] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 11.48(s,1H),9.10(d,1H), 8.76(d,1H),7.92(m,2H),7.87(m,1H),7.76(m,2H),7.65(s,1H), 7.34(m,1H),7.24(m,2H),7.12(m,1H),6.91(m,1H),5.93(s,2H), 4.73(m,2H)。

[2943] 化合物I-498

[2944] 在23℃下,向5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3- 基)--嘧啶-4-胺(WO2012/3405A1中所述的中间体;1当量)、三乙胺(6 当量)以及N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.01当量)于二氯甲烷中的混合物添加乙酸2-氯-2-氧代乙酯(3当量)。将内容物加热至60℃并且搅拌18h。真空去除溶剂并且经由反相HPLC纯化粗材料得到所需化合物,呈固体状的化合物I-498(1.0mg,2%产率)。

[2945] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 11.21(m,1H),9.09(m,1 H),8.84(m,1H),7.61(m,1H),7.34(m,1H),7.27(m,1H),7.22(m,1 H),7.12(m,1H),6.94(m,1H),5.92(m,2H),4.91(s,2H),2.13(s,3 H)。

[2946] 化合物I-578

[2947] 按照一般程序B制备标题化合物,除了四氢呋喃-3-胺为胺反应物,使用6当量三乙胺,并且内容物作为二噁烷/水(4:1)中的溶液加热至100℃持续24h。将混合物冷却至23℃并且真空去除溶剂。经由反相HPLC纯化固体以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-578(12 mg,53%产率)。

[2948] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.11(m,1H),8.58(m,1H), 8.31(m,1H),7.61(m,1H),7.34(m,1H),7.24(m,2H),7.11(m,1H), 6.89(m,1H),5.93(s,2H),4.76(m,1H),4.04(m,1H),3.89(m,1H), 3.77(m,1H),3.64(m,1H),2.27(m,1H),2.04(s,1H)。

[2949] 化合物I-613

[2950] 用苯磺酰胺钾(2当量)处理中间体1(1当量)于DMSO中的溶液。将所得反应混合物在100℃下搅拌8h。过滤内容物并且经由反相 HPLC直接纯化滤液以得到呈固体状的所需化合物,化合物I-613(7 mg,26%产率)。

[2951] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.82(m,1H),8.37(m,1H), 8.26(m,2H),7.58(m,1H),7.47(m,2H),7.31(m,2H),7.11(m,2H), 6.94(m,2H),5.98(m,2H)。

[2952] 化合物I-614

[2953] 用3,4-二甲氧基苯磺酰胺钾(2当量)处理中间体1(1当量)于 DMSO中的溶液。将所得反应混合物在100℃下搅拌8h。过滤内容物并且经由反相HPLC直接纯化滤液以得到呈固体状的所需化合物,化合物I-614(1.3mg,5%产率)。

[2954] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.12(m,1H),8.56(m,1H), 7.90(m,1H),7.60(m,1H),7.38(m,2H),7.27(d,2H),7.12(m,1H), 6.92(m,2H),5.94(s,2H),3.71(d,6H)。

[2955] 化合物I-607

[2956] 用(4-氟苯基)甲磺酰胺钾(2当量)处理中间体1(1当量)于DMSO 中的溶液。将所得反应混合物在60℃下搅拌0.5h,之后用水和1N 盐酸溶液稀释反应,并且用乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥所合并的有机层,过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用二氯甲烷中的0-5%甲醇梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-607 (2.8mg,6%产率)。

[2957] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.79(m,1H),8.45(m,1H), 7.52(m,1H),7.40(m,2H),7.26(m,1H),6.94(d,6H),5.98(s,2H), 5.04(m,2H)。

[2958] 化合物I-624

[2959] 在23℃下,向4-氟苯磺酰胺(4当量)于DMF中的溶液添加二(三甲基硅烷基)酰胺(4当量)。搅拌15分钟后,添加中间体1(1当量)并且将反应在75℃下搅拌3天。在没有处理情况

下,通过反相HPLC 纯化产物,以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-624(1.9mg,7%产率)。

[2960] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.13(m,1H),8.51(m,1H), 8.30(m,2H),7.40(m,2H),7.27(m,2H),7.15(m,3H),6.95(m,1H), 5.99(s,2H)。

[2961] 化合物I-625

[2962] 用吡啶-3-磺酰胺钾(1当量)和碳酸钾(0.5当量)处理中间体1(1当量)于DMSO中的溶液。将所得混合物在微波中在150℃下加热10 min。过滤内容物并且经由反相HPLC直接纯化滤液,以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-625(4.4mg,33%产率)。

[2963] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.24(m,1H),9.14(m,1H), 8.69(m,1H),8.59(m,1H),8.40(m,1H),7.42(m,1H),7.34(m,2H), 7.24(m,2H),7.13(m,1H),6.96(m,1H),5.95(m,2H)。

[2964] 化合物I-583

[2965] 用异氰酸根合苯(2当量)和三乙胺(2当量)处理中间体2(1当量) 于DMF中的溶液。将所得反应混合物在100℃下加热18h。过滤内容物并且经由反相HPLC直接纯化滤液以得到呈固体状的所需化合物,化合物I-583(1.0mg,4%产率)。

[2966] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 10.20(m,1H),9.10(m,1 H),8.62(m,1H),7.71(m,1H),7.63(m,2H),7.27(m,7H),7.09(m,1 H),7.01(m,1H),6.88(m,1H),5.99(m,2H)。

[2967] 化合物I-491

[2968] 向中间体2(1当量)于二氯甲烷中的溶液添加(4-氟苯基)甲磺酰氯(1当量),之后添加DBU(1当量)。将反应在90℃下搅拌18h。用水稀释反应混合物,用二氯甲烷萃取(3×),用1N盐酸溶液洗涤(2×),干燥(硫酸钠),过滤并且真空浓缩。经由反相HPLC纯化粗材料,得到所需化合物,呈固体状的化合物I-491(17.8mg,17%产率)。

[2969] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.52(d,1H),8.28(br.s.,1H), 7.38(br.s.,1H),7.30(dd,2H),7.25(br.s.,1H),7.14-6.97(m,4H), 6.92-6.73(m,3H),6.63(d,1H),5.91(s,2H),4.54(br.s.,2H)。

[2970] 化合物I-495

[2971] 按照一般程序B制备标题化合物,除了乙醇-1,1,2,2-d4-胺为胺反应物并且内容物加热至90℃持续20h。将内容物冷却至23℃,并且分配在二氯甲烷与1N HCl溶液的1:1混合物之间。分离各层并且用二氯甲烷萃取水层(×2),并且合并有机部分并用盐水洗涤。经硫酸镁干燥混合物、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用二氯甲烷中的 0-10%甲醇梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-495(120mg,74%产率)。

[2972] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.09(d,1H),8.17(d,1H), 7.61(s,1H),7.51(s,1H),7.33(d,1H),7.14-7.28(m,2H),7.10(t,1 H),6.82(s,1H),5.90(s,2H),4.74(br.s.,1H)。

[2973] 化合物I-505

[2974] 将5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺 (描述在WO2012/3405A1中的中间体;1当量)添加至NaH(1.2当量) 于无水THF中在23℃下的悬浮液。在23℃下搅拌30min后,将丙-2- 磺酰氯(1当量)于THF中的溶液添加至反应混合物。将内容物加热至 70℃并且再搅拌18h。用水稀释反应混合物,用二氯甲烷萃取(3×)、干燥(硫酸

钠)、过滤并且真空浓缩。经由反相HPLC纯化粗材料,得到所需化合物,呈固体状的化合物I-505(2.9mg,6%产率)。

[2975] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 11.59(br.s.,1H),9.13(d,1H), 8.66(br.s.,1H),7.45(s,1H),7.38-7.31(m,1H),7.26(d,1H), 7.24-7.17(m,1H),7.13(t,1H),7.08-7.02(m,1H),5.89(s,2H),4.24 (br.s.,1H),1.35(d,6H)。

[2976] 化合物I-510

[2977] 向中间体2(1当量)于二氯甲烷中的悬浮液添加DBU(1当量),之后添加2-(氯磺酰基)乙酸甲酯(1当量)。将反应在90℃下搅拌18h。用水稀释反应混合物,用二氯甲烷萃取(3×),用1N盐酸溶液洗涤(2×),干燥(硫酸钠),过滤并且真空浓缩。经由反相HPLC纯化粗材料,得到所需化合物,呈固体状的化合物I-510(8.3mg,12%产率)。

[2978] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.52(d,1H),8.37(d,1H),7.40 (s,1H),7.26-7.22(m,1H),7.08-6.99(m,4H),6.63(d,1H),5.93(s,2 H),4.31(s,2H),3.71(s,3H)。

[2979] 化合物I-521

[2980] 按照一般程序B制备标题化合物,除了3-氨基-2,2-二氟丙-1-醇 (1.5当量,作为HCl盐)为胺反应物,使用1当量三乙胺,并且内容物加热至60℃持续20h。将内容物冷却至23℃,并且分配在二氯甲烷与1N HCl溶液的1:1之间。分离各层并且用二氯甲烷萃取水层(×2),并且合并有机部分并用盐水洗涤。经Na_2SO_4干燥混合物、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用二氯甲烷中的0-10%甲醇梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-521(36mg,60%产率)。

[2981] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.48(d,1H),8.32(d,1H),7.42 (s,1H),7.24-7.19(m,1H),7.04-6.97(m,3H),6.60(d,1H),6.05(br.s., 1H),5.93(s,2H),4.12(td,2H),3.74(t,2H)。

[2982] 化合物I-539

[2983] 在23℃下,向化合物I-510(1当量)于THF中的溶液添加硼氢化钠(3当量)。将反应混合物加热至75℃,经由注射器逐滴添加甲醇(4 当量),并且将内容物搅拌1h。冷却至23℃后,真空浓缩反应并且经由反相HPLC纯化所得粗材料,得到所需化合物,呈固体状的化合物I-539(1.5mg,27%产率)。

[2984] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.69(d,1H),8.35(d,1H), 7.47(s,1H),7.19(d,1H),6.96(s,3H),6.89(d,1H),6.84-6.82(m,1 H),5.89(s,2H),3.92(t,2H),3.66(t,2H)。

[2985] 化合物I-610

[2986] 用(环丙基磺酰基)酰胺钾(2当量)处理中间体1(1当量)于DMSO 中的溶液。将所得反应混合物在23℃下搅拌16h。过滤内容物并且经由反相HPLC直接纯化滤液以得到呈固体状的所需化合物,化合物 I-610(34mg,55%产率)。

[2987] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.66(d,1H),8.35(d,1H), 7.37(s,1H),7.23-7.11(m,1H),7.02-6.89(m,2H),6.86-6.74(m,2H), 5.91-5.77(m,2H),3.36-3.26(m,1H),1.35-1.17(m,2H),1.08-0.89(m, 2H)。

[2988] 化合物I-611

[2989] 用(丙基磺酰基)酰胺钾(2当量)处理中间体1(1当量)于DMSO中的溶液。将所得反应混合物在23℃下搅拌16h。过滤内容物并且经由反相HPLC直接纯化滤液以得到呈固体状

的所需化合物，化合物 I-611(50mg，81％产率)。

[2990] ^{1}H-NMR(500MHz，CD_3OD)δppm 8.67(d，1H)，8.36(d，1H)， 7.33(s，1H)，7.23-7.13(m，1H)，7.03-6.89(m，2H)，6.87-6.81(m，1H)， 6.79(d，1H)，5.91-5.68(m，2H)，3.63(t，2H)，1.93-1.74(m，2H)，0.97(t， 3H)。

[2991] 化合物I-629

[2992] 用甲基(甲基磺酰基)酰胺钾(1当量)处理中间体1(1当量)于 DMSO中的溶液。将所得反应混合物在23℃下搅拌16h。过滤内容物并且经由反相HPLC直接纯化滤液以得到所需化合物，呈固体状的化合物I-629(8mg，33％产率)。

[2993] ^{1}H-NMR(500MHz，DMSO-d_6)δppm 9.11(d，1H)，8.93(d，1H)， 7.62(s，1H)，7.34(d，1H)，7.28(d，1H)，7.24-7.19(m，1H)，7.12(td，1 H)，6.94(td，1H)，5.92(s，2H)，3.49(s，3H)，3.37(d，3H)。

[2994] 化合物I-475

[2995] 按照一般程序C制备标题化合物，除了(S)-2-乙酰氧基-3，3，3-三氟丙酸为酸反应物(3当量)，使用7当量三乙胺，并且使用4当量T3P。将溶液加热至50℃持续10分钟，此时用乙酸乙酯和水稀释溶液。分离各层，并且用水和饱和氯化钠水溶液洗涤有机层。将有机物经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法(二氯甲烷中的0-5％甲醇梯度)纯化，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-475(98 mg，定量产率)。

[2996] ^{1}H-NMR(500MHz，$CDCl_3$)δppm 8.81(d，1H)，8.78(s，1H)，8.50 (d，1H)，8.15(d，1H)，7.51(s，1H)，7.25-7.22(m，1H)，7.09-7.05(m，1 H)，7.00(t，1H)，6.85-6.82(m，1H)，6.63(d，1H)，6.06(s，2H)，5.77(q， 1H)，2.39(s，3H)。

[2997] 化合物I-485

[2998] 按照一般程序B制备标题化合物，除了4-氨基吡咯烷-2-酮为胺反应物。在90℃下搅拌16h后，添加额外的水来溶解反应物。5h后，将反应混合物分配在二氯甲烷与饱和碳酸氢钠水溶液之间。分离各层，并且用二氯甲烷萃取水层。将有机物经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法(二氯甲烷中的0-15％甲醇梯度)纯化，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-485(11mg，19％产率)。

[2999] ^{1}H-NMR(500MHz，CD_3OD)δppm 8.76(s，1H)，8.11(d，1H)， 7.46(s，1H)，7.27(q，1H)，7.11-7.07(m，1H)，7.03(t，1H)，6.93(s，1H)， 6.83-6.80(m，1H)，5.96(s，2H)，5.11-5.06(m，1H)，3.90(dd，1H)，3.40 (dd，1H)，2.84(dd，1H)，2.51(dd，1H)。

[3000] 化合物I-500

[3001] 将2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-醇(描述于WO2012/003405A1中的中间体；1当量)和三氯氧磷(20当量)的溶液加热至60℃持续1h，之后真空去除三氯氧磷。将所得残余物溶于二噁烷和水(2:1比率)中。添加2-(氨基甲基)-1，1，1，3，3，3-六氟丙-2-醇(3 当量)和三乙胺(10当量)，并且将所得溶液加热至110℃持续7天。将溶液分配在1N盐酸水溶液与二氯甲烷之间。用二氯甲烷萃取水层。将有机物经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法(二氯甲烷中的0-100％(7:1＝乙腈:甲醇)梯度)纯化，得到所需化合物，呈黄色固体状的化合物I-500(16mg，21％产率)。

[3002] ^{1}H-NMR(500MHz，CD_3OD)δppm 8.77(s，1H)，8.20(d，1H)， 7.37(s，1H)，7.29-7.24(m，1H)，7.09-7.00(m，3H)，6.85(s，1H)，6.61 (d，1H)，5.95(s，2H)，4.08(s，2H)。

[3003] 化合物I-518

[3004] 按照一般程序B制备标题化合物，除了3,3,3-三氟丙烷-1,2-二胺 (9当量)为胺反应物，并且使用30当量三乙胺。搅拌16h后，将粗反应混合物分配在水与乙酸乙酯之间。用乙酸乙酯萃取水层。将有机物经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法(二氯甲烷中的0-5％甲醇梯度)纯化，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-518(10mg，21％产率)。

[3005] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.39(d,1H),8.11(d,1H), 7.19(s,1H),7.14-7.10(m,1H),6.97-6.93(m,1H),6.89(t,1H), 6.81-6.78(m,1H),6.52(d,1H),5.90(s,2H),5.57(br s,1H),4.17(ddd, 1H),3.51-3.44(m,1H),3.34(ddd,1H)。

[3006] 化合物I-540

[3007] 用二异丙基乙基胺(2当量)，之后用HATU(1.5当量)处理化合物 I-403(1当量)于二氯甲烷中的溶液。搅拌20min后，添加氨(3当量，二噁烷中的0.5M溶液)。22h后，添加额外的氨(3当量)。4小时后，用1N盐酸水溶液和二氯甲烷稀释溶液。分离各层，并且用二氯甲烷萃取水层。将有机物经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法(二氯甲烷中的0-15％甲醇梯度)纯化，以得到所需化合物，呈黄色膜状的化合物I-540(3mg,13％产率)。

[3008] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.47(d,1H),8.27(d,1H),7.30 (s,1H),7.24-7.20(m,1H),7.07-6.98(m,2H),6.91(m,1H),6.80(br s, 1H),6.59(d,1H),6.10(d,1H),5.97(d,1H),5.92(d,1H),5.84(quint, 1H),5.74(br s,1H)。

[3009] 化合物I-568

[3010] 将化合物I-418(1当量)、叠氮磷酸二苯酯(1.5当量)以及三乙胺 (1.5当量)于甲苯中的溶液加热至50℃持续15h。将溶液冷却至23℃并且用甲醇钠(3当量，甲醇中的0.5N溶液)处理。在23℃下搅拌1h 后，添加饱和碳酸氢钠水溶液并且再将所得溶液搅拌1h。用水和二氯甲烷稀释反应，并且用二氯甲烷萃取水层。将有机物经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂以得到粗产物。经由硅胶色谱法(二氯甲烷中的0-15％(7:1＝乙腈:甲醇)梯度)纯化，得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-568(11mg,52％产率)。

[3011] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.76(d,1H),8.21(d,1H), 7.49(s,1H),7.29-7.24(m,1H),7.12-7.06(m,1H),7.03(t,1H),6.94 (d,1H),6.80(t,1H),5.97(s,2H),5.67-5.58(m,1H),3.73(dd,1H), 3.51(s,3H),3.42(dd,1H)。

[3012] 化合物I-576

[3013] 以2个步骤来合成标题化合物。

[3014] 步骤1:合成(S)-乙酸1-((2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-氧代丙-2-基酯

[3015] 按照一般程序C制备中间体，除了(S)-2-乙酰氧基丙酸为酸反应物(3当量)，使用10当量三乙胺并且使用4当量T3P。将溶液加热至 50℃持续16h，此时用乙酸乙酯和水稀释溶液。分离各层，并且用水和饱和氯化钠水溶液洗涤有机层。将有机物经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法(二氯甲烷中的0-5％甲醇梯度)纯化，得到不纯的中间体，其在没有进一步操作情况下进入下一步骤。

[3016] 步骤2:合成化合物I-576

[3017] 向(S)-乙酸1-((2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)-- 嘧啶-4-

基)氨基)-1-氧代丙-2-基酯(1当量)于4:1＝甲醇:水中的溶液添加单一份碳酸钾(0.5当量)。搅拌10min后,用3N盐酸溶液酸化反应液并且用水和二氯甲烷稀释。分离各层,并且用二氯甲烷萃取水层。将有机物经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法(二氯甲烷中的0-5％甲醇)纯化,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-576(4.5mg,29％产率)。

[3018] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.77(m,1H),8.71(d,1H), 8.14(d,1H),7.54(s,1H),7.30-7.26(m,1H),7.11-7.03(m,2H), 6.91-6.88(m,2H),5.98(s,2H),4.32(q,1H),1.45(d,3H)。

[3019] 化合物I-580

[3020] 按照一般程序C制备标题化合物,除了2-甲基-2-(甲基磺酰基) 丙酸为酸反应物(3当量),使用10当量三乙胺,并且使用4当量T3P。将溶液加热至70℃持续3h,此时用乙酸乙酯和水稀释溶液。分离各层,并且用水和饱和氯化钠水溶液洗涤有机层。将有机物经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法(己烷中的0-100％乙酸乙酯梯度)纯化,得到所需化合物,呈黄色泡沫状的化合物I-580(30 mg,42％产率)。

[3021] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.13(br s,1H),8.78(d,1H),8.48(d, 1H),8.06(d,1H),7.46(s,1H),7.24-7.19(m,1H),7.06-7.02(m,1H), 7.00-6.97(m,1H),6.89-6.86(m,1H),6.63(d,1H),6.03(s,2H),3.00 (s,3H),1.81(s,6H)。

[3022] 化合物I-582

[3023] 按照一般程序C制备标题化合物,除了使用5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(描述于先前的专利 WO2012/003405A1中的中间体;1当量)代替中间体2,2-甲基-2-(甲基磺酰基)丙酸为酸反应物(3当量),使用10当量三乙胺,并且使用4 当量丙基膦酸酐(T3P,乙酸乙酯中的50wt％)。将混合物在90℃下加热4小时后,用乙酸乙酯和水稀释溶液。分离各层,并且用乙酸乙酯萃取水层。用水洗涤有机物,经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法(二氯甲烷中的(7:1乙腈:甲醇)梯度)纯化,得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-582(29mg,41％产率)。

[3024] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.10(br s,1H),8.67(d,1H),8.48(d, 1H),7.42(s,1H),7.23-7.19(m,1H),7.06-7.02(m,1H),7.10-6.97(t,1 H),6.86(t,1H),6.63(d,1H),6.02(s,2H),3.02(s,3H),1.82(s,6H)。

[3025] 化合物I-587

[3026] 按照一般程序C制备标题化合物,除了2-(甲基磺酰基)丙酸为酸反应物(3当量),使用10当量三乙胺,并且使用4当量T3P。在70℃下搅拌1h后,用乙酸乙酯和水稀释反应混合物。分离各层,并且用乙酸乙酯萃取水层。用水洗涤有机物,经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法(二氯甲烷中的0-5％甲醇梯度)纯化,以得到所需化合物,呈棕色固体状的化合物I-587(45mg,64％产率)。

[3027] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.45(br s,1H),8.72(d,1H),8.48(d, 1H),8.01(d,1H),7.34(s,1H),7.21-7.16(m,1H),7.04-7.01(m,1H), 6.92(t,1H),6.80-6.77(m,1H),6.65(d,1H),6.00(s,2H),4.14(q,1 H),3.02(s,3H),1.73(d,3H)。

[3028] 化合物I-609

[3029] 向((2,2,2-三氟乙基)磺酰基)酰胺钾(2当量)于二甲基亚砜中的溶液添加中间体

1(1当量)。搅拌62h后,用乙酸乙酯和1N盐酸水溶液稀释溶液。分离各层,并且用乙酸乙酯萃取水层。用水和盐水洗涤有机物,经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。将粗残余物溶于甲醇中,并且过滤所得固体并用额外的甲醇洗涤。将残余物再次溶于甲醇中,并且过滤所得固体并用甲醇清洗,以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-609(24mg,28%产率)。

[3030] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.14(d,1H),8.44(br s,1H), 7.51(s,1H),7.37-7.31(m,1H),7.24-7.20(m,2H),7.12(t,1H), 7.02-6.99(m,1H),5.92(s,2H),4.74(br s,2H)。

[3031] 化合物I-627

[3032] 将2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-醇 (WO2012/003405A1中所述的中间体;1当量)于三氯氧磷(20当量) 中的悬浮液加热至60℃持续2h。真空蒸发至干燥后,将所得残余物和2-(氨基甲基)-3,3,3-三氟-2-羟基丙酰胺(3当量)溶于二噁烷:水的2:1 混合物中并且用三乙胺(10当量)处理。将溶液加热至110℃持续38h。用二氯甲烷和1N盐酸稀释溶液,分离各层,并且用二氯甲烷萃取水层。将有机物经硫酸镁干燥、过滤并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法(二氯甲烷中的0-65%(7:1=乙腈:甲醇)梯度)纯化得到受污染的产物。将粗产物分配在水与二氯甲烷之间。分离各层,并且用水洗涤有机层。经硫酸镁干燥有机层,过滤并且真空去除溶剂,以得到所需化合物,呈透明膜状的化合物I-627(1mg,1%产率)。

[3033] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.78(s,1H),8.17(d,1H),7.42(s, 1H),7.30-7.26(m,1H),7.11-7.04(m,2H),7.01-6.98(m,1H),6.89(s, 1H),6.59(d,1H),5.97(s,2H),4.10-4.02(m,2H)。

[3034] 化合物I-634

[3035] 按照一般程序B制备标题化合物,除了3-氨基-1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-醇(作为HCl盐,2当量)为胺反应物并且使用4当量三乙胺。在 90℃下搅拌21h后,处理和经由硅胶色谱法(己烷中的0-70%乙酸乙酯梯度)纯化得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-634(33mg, 48%产率)。

[3036] ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.48(m,1H),8.22(d,1H), 7.27(s,1H),7.24-7.19(m,1H),7.05-6.95(m,3H),6.61(m,1H), 6.04-5.93(m,3H),5.74(br s,1H),4.00(dd,1H),3.81(dd,1H),1.44(s, 3H)。

[3037] 化合物I-631

[3038] 按照一般程序B制备标题化合物,除了4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并 [4,3-c]吡啶-3(2H)-酮二盐酸盐(2当量)为胺反应物,并且使用4当量三乙胺。在90℃下搅拌1.5h后,处理和经由硅胶色谱法(二氯甲烷中的 0-15%甲醇梯度)纯化得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-631 (9mg,14%产率)。

[3039] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.79(d,1H),8.22(d,1H), 7.50(s,1H),7.31-7.27(m,1H),7.13-7.09(m,1H),7.05(t,1H),6.94 (m,1H),6.85-6.82(m,1H),5.98(s,2H),4.76(s,2H),4.17(t,2H), 2.85(t,2H)。

[3040] 化合物I-328

[3041] 按照一般程序C制备标题化合物,除了1-(三氟甲基)环丙烷甲酸 (2当量)为酸反应物,使用3当量三乙胺并且使用3当量T3P。将溶液在23℃下搅拌18h,此时用水稀释溶液并且用乙酸乙酯萃取。用水(2×)和饱和氯化钠水溶液洗涤有机相。经硫酸钠干燥有机物,过

滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法(己烷中的乙酸乙酯)纯化残余物,得到所需化合物,化合物I-328(2mg,14%产率)。

[3042] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.73(d,1H),8.57(br s,1H), 8.45(d,1H),8.02(d,1H),7.45(s,1H),7.19(m,1H),7.02(m,1H), 6.96(m,1H),6.83(m,1H),6.60(d,1H),6.01(s,2H),1.40(m,4H)。

[3043] 化合物I-415按照一般程序C制备标题化合物,除了使用5-氟 -2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(描述于先前的专利WO2012/003405A1中的中间体;1当量)代替中间体2,1-(三氟甲基)环丙烷甲酸(3当量)为酸反应物,使用7当量三乙胺并且使用 4当量T3P。在90℃下加热2天后,将小瓶冷却至23℃并且用乙酸乙酯稀释内容物。将内容物用水(3×)、盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥、过滤并且经由旋转蒸发浓缩。经由硅胶色谱法(己烷中的乙酸乙酯)纯化残余物,得到呈白色固体状的所需化合物,化合物I-415(42mg, 30%产率)。

[3044] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.67(s,1H),8.49(s,1H),8.31 (br s,1H),7.43(s,1H),7.23(m,1H),7.06(m,1H),6.99(m,1H),6.84 (m,1H),6.63(s,1H),6.04(s,2H),1.64(m,2H),1.45(m,2H)。

[3045] 化合物I-460按照一般程序C制备标题化合物,除了使用5-氟-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(描述于先前的专利WO2012/003405A1中;1当量)代替中间体2,1-氰基环丙烷甲酸(3当量)为酸反应物,使用7当量三乙胺并且使用4当量T3P。在50℃下加热18h后,将小瓶冷却至23℃并且用乙酸乙酯稀释内容物。将内容物用水(3×)、盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥、过滤并且经由旋转蒸发浓缩。经由硅胶色谱法(己烷中的乙酸乙酯)纯化残余物,得到呈白色固体状的所需化合物,化合物I-460(29mg,23%产率)。

[3046] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.61(s,1H),8.50(br s,1H), 8.41(s,1H),7.34(s,1H),7.14(m,1H),6.97(m,1H),6.91(m,1H), 6.77(m,1H),6.54(s,1H),5.95(s,2H),1.80(m,2H),1.67(m,2H)。

[3047] 化合物I-483

[3048] 以2个步骤来合成标题化合物。

[3049] 步骤1:合成3-(3-(4-氯-5-硝基嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑 -5-基)异噁唑

[3050] 将2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)-5-硝基嘧啶-4- 醇(描述于先前的专利WO2012/003405A1中的中间体;1当量)添加至氧氯化磷(22当量)并且将混合物在90℃下加热4h。真空浓缩内容物,并且将残余物溶于乙酸乙酯中,并用10%碳酸氢钠溶液(2×)、水 (2×)和盐水顺序洗涤。将有机层经硫酸钠干燥、过滤并且真空浓缩,以得到所需中间体,即呈棕褐色固体状的3-(3-(4-氯-5-硝基嘧啶-2- 基)-1-(2-氟苄基)-1H--吡唑-5-基)异噁唑(1.86g,96%产率)。

[3051] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 9.35(s,1H),8.53(d,1H),7.59 (s,1H),7.25(m,1H),7.07(m,1H),7.02(m,1H),6.91(m,1H),6.65 (d,1H),6.08(s,2H)。

[3052] 步骤2:合成化合物I-483

[3053] 按照一般程序B制备标题化合物,除了使用3-(3-(4-氯-5-硝基嘧啶-2-基)-1-(2-

氟苄基)-1H-吡唑-5-基)异噁唑代替中间体1,2-(氨基甲基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(1.5当量)为胺反应物,使用3当量三乙胺并且内容物作为二噁烷:水(3:1)中的溶液加热至30℃持续1h。冷却反应并且用乙酸乙酯稀释。用水(2×)和盐水洗涤有机层,然后经硫酸钠干燥、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用0-100%乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-483 (77mg,73%产率)。

[3054] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 9.36(s,1H),8.59(m,1H), 8.55(d,1H),7.64(br s,1H),7.42(s,1H),7.28(m,1H),7.08(m,1H), 7.06(m,1H),6.64(d,1H),5.98(s,2H),4.27,(d,2H)。

[3055] 化合物I-484

[3056] 用10%钯/炭(0.2当量)处理化合物I-483(1当量)于甲醇中在23℃下的溶液,然后置于H_2氛围下,所述氛围经由附接至针的填充氢的气囊得到。将混合物在正H_2压力下搅拌1h,并且经由硅藻土过滤。用甲醇清洗滤饼,并且真空浓缩所合并的洗涤液。经由硅胶色谱法利用己烷中的乙酸乙酯纯化所得粗残余物,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-484(53mg,66%产率)。

[3057] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 9.39(s,1H),7.92(br s,1H), 7.19(m,1H),7.13(m,2H),7.98(m,1H),6.92(m,2H),6.52(s,1H), 5.85(s,2H),4.01,(s,2H)。

[3058] 化合物I-541

[3059] 将3-(3-(4-氯-5-硝基嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1H--吡唑-5-基)异噁唑(如化合物I-483合成的步骤1中所述)(1当量)、氨基甲酸甲酯(5 当量)以及碳酸铯(5当量)的混合物在90℃下加热18h。冷却至23℃后,用乙酸乙酯稀释混合物并且用水(3×)和盐水洗涤。经硫酸钠干燥内容物,过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用乙酸乙酯/己烷纯化所得粗残余物,以得到所需化合物,呈淡黄色固体状的化合物I-541 (35mg,19%产率)。

[3060] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 10.09(br s,1H),9.51(s,1H), 8.50(d,1H),7.60(s,1H),7.24(m,1H),7.06(m,1H),7.02(m,1H), 6.87(m,1H),6.67(d,1H),6.07(s,2H),3.95(s,3H)。

[3061] 化合物I-542

[3062] 用10%钯/炭(0.2当量)处理化合物I-541(1当量)于甲醇中在23℃下的溶液,然后置于H_2氛围下,所述氛围经由附接至针的填充氢的气囊得到。将混合物在正H_2压力下搅拌1h,并且经由硅藻土过滤。用甲醇清洗滤饼,并且真空浓缩所合并的洗涤液。经由硅胶色谱法利用己烷中的乙酸乙酯梯度纯化所得粗残余物,以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-542(26mg,87%产率)。

[3063] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.43(d,1H),8.27(s,1H),7.52 (s,1H),7.32(s,1H),7.18(m,1H),7.02(m,1H),6.99(m,1H),6.77 (m,1H),6.57(d,1H),5.99(s,2H),4.61(br s,2H),3.81(s,3H)。

[3064] 化合物I-488

[3065] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-(氨基甲基)-1,1,1,3,3,3- 六氟丙-2-醇(2.3当量)为胺反应物,使用3-(3-(4-氯-5-氟嘧啶-2- 基)-1-(2,3-二氟苄基)-1H-吡唑-5-基)异噁唑(描述于针对化合物I-235 合成的步骤2中)代替中间体1,并且内容物加热至90℃持续3天。将内容物冷却至23℃并用乙酸乙酯稀释混合物。用水(2×)和盐水洗涤有机

层，然后经硫酸钠干燥、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法(己烷中的乙酸乙酯梯度)纯化粗材料，以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-488(62mg，44％产率)。

[3066] ^{1}H-NMR(400MHz，$CDCl_3$)δppm 8.52(s，1H)，8.39(s，1H)，8.29 (s，1H)，7.25(s，1H)，7.09(m，1H)，6.98(m，1H)，6.96(m，1H)，6.64(s， 1H)，5.99(s，2H)，5.58(br s，1H)，4.14(d，2H)。

[3067] 化合物I-489

[3068] 按照一般程序B制备标题化合物，除了2-(氨基甲基)-3，3，3-三氟 -2-羟基丙酸(1.3当量)为胺反应物，使用3-(3-(4-氯-5-氟嘧啶-2- 基)-1-(2，3-二氟苄基)-1H-吡唑-5-基)异噁唑(描述于针对化合物I-235 合成的步骤2中)代替中间体1，并且内容物加热至90℃持续3天。将内容物冷却至23℃并用水稀释混合物，并且用3N HCl溶液将pH 调整至5。过滤混合物并且用水(2×)洗涤滤饼，并且真空干燥。将一部分残余物溶于二氯甲烷/甲醇(4mL，1:1)中。过滤留下62mg不溶性材料。利用二氯甲烷/甲醇梯度使不溶性级分经受硅胶色谱法，以得到呈白色固体状的化合物I-489(60mg)。对过滤留下的不溶性材料的分析示出为化合物I-489(总计0.122g，90％产率)。

[3069] 1H-NMR(400MHz，CD_3OD)δppm 8.77(d，1H)，8.16(d，1H)， 7.51(s，1H)，7.15(m，1H)，7.01(m，1H)，6.94(d，1H)，6.71(m，1H)， 6.00(s，2H)，4.43(d，1H)，4.12(d，1H)。

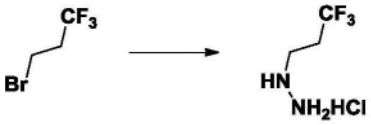
[3070] 化合物I-522

[3071] 用Hunig碱(3当量)和HATU(1.5当量)处理化合物I-489(1当量) 于二氯甲烷中的溶液。将所得溶液搅拌2h，然后将氨(二噁烷中的0.5 M，8当量)溶液添加至反应。允许内容物在23℃下搅拌过夜。用二氯甲烷稀释混合物并且用水(3×)和盐水洗涤。然后，经硫酸钠干燥溶液、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用二氯甲烷/甲醇梯度纯化粗残余物，得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-522(5mg， 8％产率)。

[3072] ^{1}H-NMR(400MHz，$CDCl_3$)δppm 8.45(s，1H)，8.14(s，1H)，7.98 (s，1H)，7.18(s，1H)，7.13(s，1H)，7.01(m，1H)，6.90(m，2H)，6.56(s， 1H)，5.90(s，2H)，5.65(br s，1H)，5.53(br s，1H)，4.12(d，2H)。

[3073] 化合物I-507

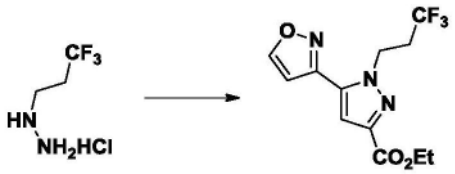
[3074] 以4个步骤来合成标题化合物。

[3075] 

[3076] 步骤1：合成(3，3，3-三氟丙基)肼盐酸盐

[3077] 将3-溴-1，1，1-三氟丙烷(1当量)和肼水合物(10当量)溶解于无水乙醇中并且在80℃下加热18h。将溶液冷却至23℃并且在15℃下真空浓缩。用水和二氯甲烷稀释粘稠油状物，然后添加固体碳酸钾以使水层饱和。混合并且分离诸相，然后用额外的二氯甲烷萃取水相(2×)。经硫酸钠干燥所合并的有机相，过滤并且真空浓缩以得到无色油状物。取出一小部分中性肼产物，用于通过NMR表征。将剩余部分溶于乙醚中并且用盐酸(乙醇中的2.5M溶液)处理，并且真空浓缩所得混合物，以得到所需中间体，即呈白色固体状的(3，3，3-三氟丙基)肼盐酸盐(2.02g，43％产率)。

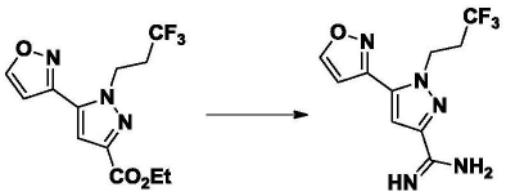
[3078] ^{1}H-NMR(400MHz，$CDCl_3$)δppm 3.18(br s，4H)，3.02(m，2H)， 2.36(m，2H)。

[3079] 

[3080] 步骤2:合成3-(异噁唑-3-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)--1H-吡唑-5-甲酸乙酯

[3081] 用碳酸钾(0.6当量),之后用4-(异噁唑-3-基)-2-(甲氧基(甲基)氨基)-4-氧代丁-2-烯酸乙酯(2当量,在一般程序A的步骤1中通过在步骤1中使用1-(异噁唑-3-基)乙酮生成)(3,3,3-三氟丙基)肼盐酸盐(1当量)于乙醇与水(9:1)的混合物中的在23℃下的溶液。将溶液在23℃下搅拌2天,然后将6N盐酸(1.5当量)逐滴添加至反应。真空去除溶剂,并且将残余物溶于乙酸乙酯中。用水(5×)、盐水洗涤有机物,经硫酸钠干燥、过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用二氯甲烷中的乙酸乙酯梯度纯化粗残余物,以得到所需吡唑酯,即呈淡黄色固体状的3-(异噁唑-3-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(1.34g,36%产率)。

[3082] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.55(d,1H),7.15(s,1H),6.63 (d,1H),4.95(m,2H),4.46(q,2H),2.85(m,2H),1.44(t,3H)。

[3083] 

[3084] 步骤3:合成5-(异噁唑-3-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-3-甲脒

[3085] 根据一般程序A的步骤3中所述的程序生成所需脒中间体,除了使用3-(异噁唑-3-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯作为起始酯,并且混合物在110℃下加热4h。在冰中冷却反应混合物,然后经5min连续添加甲醇(14当量)和盐酸水溶液(17当量)。将此混合物在80℃下加热30min,然后在冰中冷却并且过滤。用甲苯洗涤滤饼(2×)并且风干以得到脒盐酸盐。将此材料在饱和碳酸钠水溶液中搅拌,并且用乙酸乙酯/异丙基醇(5:1混合物)萃取。用水和盐水洗涤有机相,经硫酸钠干燥、过滤并且真空浓缩,以得到所需中性脒,即呈淡黄色固体状的5-(异噁唑-3-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-3-甲脒。

[3086] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.45(d,1H),6.99(s,1H),6.55 (d,1H),5.61(br.s.,3H),4.83-4.74(m,2H),2.81-2.65(m,2H)。

[3087] 步骤4:合成化合物I-507

[3088] 按照一般程序A的步骤4制备标题产物,除了5-(异噁唑-3- 基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-3-甲脒为起始脒,使用2.5当量(Z)-3- 乙氧基-2-氟-3-氧代丙-1-烯-1-醇钠,并且将混合物在90℃下加热2h。冷却反应至23℃并且真空去除溶剂。再次将残余物溶于二氯甲烷中并且用盐酸(乙醇中的2.5M,3当量)处理。将所得固体过滤、用二氯甲烷(2×)洗涤,并且风干以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物 I-507(0.43g,110%产率)。

[3089] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 8.84(d,1H),8.03(d,1H), 7.40(s,1H),6.95(d,1H),4.96(t,2H),2.92(m,2H)。

[3090] 化合物I-511

[3091] 以2个步骤来合成标题化合物。

[3092] 步骤1:合成3-(3-(4-氯-5-氟嘧啶-2-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H- 吡唑-5-基)异噁唑

[3093] 将化合物I-507(1当量)于氯氧化磷(28当量)中的混合物在90℃下加热2h下加热。真空去除溶剂并用二氯甲烷清洗残余物(2×),以得到所需中间体,即呈棕褐色固体状的3-(3-(4-氯-5-氟嘧啶-2- 基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-5-基)异噁唑(0.28g,69%产率)。

[3094] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.59(s,1H),8.47(d,1H),7.30 (s,1H),6.60(d,1H),4.92(t,2H),2.81(m,2H)。

[3095] 步骤2:合成化合物I-511

[3096] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-氨基乙酰胺(作为HCl 盐,2当量)为胺反应物,使用3-(3-(4-氯-5-氟嘧啶-2-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-5-基)异噁唑(以上所述)代替中间体1,使用5当量三乙胺,并且内容物加热至90℃持续2h。将混合物冷却至23℃,用水稀释并且用3N盐酸水溶液使pH为约5。通过过滤收集粗产物,然后经由硅胶色谱法利用二氯甲烷中的甲醇梯度进行纯化,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-511(12mg,45%产率)。

[3097] ^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 8.81(s,1H),8.13(d,1H), 7.34(s,1H),6.93(s,1H),4.91(m,2H),4.21(s,2H),2.89(m,2H)。

[3098] 化合物I-513

[3099] 在螺旋盖小瓶中密封于二噁烷中的3-(3-(4-氯-5-氟嘧啶-2- 基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-5-基)异噁唑(描述于化合物I-511合成的步骤1中)(1当量)和浓氢氧化铵水溶液(2.8当量),并且在95℃下加热2h。将混合物冷却至23℃,用水稀释,然后过滤。用水(2×) 洗涤滤饼并且风干以得到所需化合物,呈淡棕褐色粉末状的化合物 I-513(0.14g,76%产率)。

[3100] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.51(d,1H),8.21(d,1H),7.26 (s,1H),6.63(d,1H),5.26(s,2H),4.95(m,2H),2.85(m,2H)。

[3101] 化合物I-516和化合物I-517

[3102] 按照一般程序B制备标题化合物,除了2-(氨基甲基)-1,1,1,3,3,3- 六氟丙-2-醇(2当量)为胺反应物,使用3-(3-(4-氯-5-氟嘧啶-2- 基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-5-基)异噁唑(描述于化合物I-511合成的步骤1中)(1当量)代替中间体1,使用6当量三乙胺,并且内容物加热至95℃持续3天。将混合物冷却至23℃并且用乙酸乙酯稀释,然后用水(2×)和盐水洗涤。经硫酸钠干燥内容物,过滤并且真空浓缩以得到粗产物。经由硅胶色谱法利用己烷/乙酸乙酯梯度纯化残余物,以得到两种产物,呈白色固体状的化合物I-516(27mg,37%产率)和呈白色固体状的化合物I-517(9mg,16%产率)。

[3103] 化合物I-516的^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.56(s,1H), 8.40(s,1H),8.31(d,1H),7.21(s,1H),6.67(s,1H),5.60(m,1H), 4.95(m,2H),4.16(d,2H),2.93(m,2H)。

[3104] 化合物I-517的^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.54(s,1H), 8.15(d,1H),7.17(s,1H),6.68(s,1H),4.94(m,2H),3.69(q,4H), 2.89(m,2H),1.31(t,6H)。

[3105] 化合物I-523

[3106] 按照一般程序B制备标题化合物，除了1-((甲基氨基)甲基)环丙烷甲酸(作为HCl盐)为胺反应物，使用3-(3-(4-氯-5-氟嘧啶-2- 基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-5-基)异噁唑(描述于化合物I-511合成的步骤1中)(1当量)代替中间体1，使用6.6当量三乙胺，并且内容物加热至90℃持续18h。用水稀释反应混合物并且用3N盐酸水溶液使其为pH 4。过滤混合物并且用水(2×)洗涤滤饼，并风干以得到所需化合物，呈白色固体状的化合物I-523(9mg，60％产率)。

[3107] 1H-NMR(400MHz，$CDCl_3$)δppm 8.51(d,1H)，8.16(d,1H)， 7.16(s,1H)，6.64(s,1H)，4.92(m,2H)，4.10(s,2H)，3.35(d,3H)， 2.87(m,2H)，1.44(m,2H)，1.13(m,2H)。

[3108] 化合物I-573

[3109] 以2个步骤来合成标题化合物。

[3110] 

[3111] 步骤1：合成得到3-(甲基磺酰基)丙酸

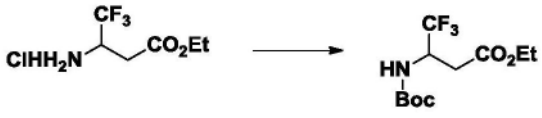
[3112] 在以一定速率添加过氧化氢水溶液(27％，6当量)时，将3-(甲基硫基)丙酸(1当量)于冰乙酸中的溶液在冰中冷却以使内部温度保持为 <50℃。去除冷却浴，并且继续在23℃下搅拌18h。真空去除溶剂，以留下白色糊状物。将糊状物与二氯甲烷混合并且过滤。用额外的二氯甲烷洗涤滤饼(3×)，并且风干以得到所需羧酸，即呈白色固体状的 3-(甲基磺酰基)丙酸(3.0g，47％产率)。^{1}H-NMR(400MHz，丙酮-d_6)δ ppm 10.2(br s,1H)，3.38(t,2H)，3.00(s,3H)，2.85(t,2H)。

[3113] 按照一般程序C制备标题化合物，除了3-(甲基磺酰基)丙酸(2当量)为酸反应物，使用6当量三乙胺，并且使用3当量丙基膦酸酐(T3P，乙酸乙酯中50wt％)，并将溶液加热至70℃持续18h。将内容物冷却至23℃，用乙酸乙酯稀释，然后用水(3×)和盐水洗涤。经硫酸钠干燥内容物，过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用己烷中的乙酸乙酯梯度纯化残余物，得到呈白色固体状的所需化合物，化合物I-573(6 mg，8％产率)。

[3114] ^{1}H-NMR(400MHz，丙酮-d_6)δppm 8.77(d,1H)，8.58(d,1H)， 7.92(d,1H)，7.40(s,1H)，7.20(m,1H)，7.03(m,1H)，6.98(m,1H)， 6.94(d,1H)，6.83(m,1H)，5.88(s,2H)，3.38(t,2H)，3.07(t,2H)， 2.88(s,3H)。

[3115] 化合物I-588

[3116] 以6个步骤来合成标题化合物。

[3117] 

[3118] 步骤1：合成3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4,4,4-三氟丁酸乙酯

[3119] 在经5min添加三乙胺(2.2当量)时，在冰中冷却3-氨基-4,4,4-三氟丁酸乙酯盐酸盐(1当量)于THF中的溶液。将于THF中的二碳酸二叔丁基酯(2当量)添加至容器，并且将混合物在23℃下搅拌2天。真空去除溶剂，并且将残余物溶于乙酸乙酯中，然后用水、10％碳酸氢钠水溶液、水(3×)、然后盐水顺序洗涤。经硫酸钠干燥内容物，过滤并且真空浓缩。经由硅胶色谱法利用己烷中的乙酸乙酯梯度纯化残余物，得到所需Boc保护的胺，即呈白色固体状的3-((叔丁氧基羰基) 氨基)-4,4,4-三氟丁酸乙酯(1.9g，74％产率)。

[3120] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 5.25(br d,1H),4.68(m,1H), 4.16(q,2H),2.74(dd,1H),2.57(dd,1H),1.43(s,9H),1.25(t,3H)。

[3121] 

[3122] 步骤2:合成(1,1,1-三氟-4-羟基丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[3123] 在经5min添加氢化铝锂(THF中的2M,2.5当量)时,在冰中再冷却3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4,4,4-三氟丁酸乙酯(1当量)于THF中的溶液。将溶液在23℃下搅拌3h,然后再次在冰中冷却,并且用水、15%NaOH水溶液以及水顺序处理。继续在23℃下搅拌15min,然后通过硅藻土过滤混合物,并且用乙酸乙酯清洗滤饼(4×)。经硫酸钠干燥所合并的有机滤液,过滤并且真空浓缩,以得到所需醇中间体,即呈白色固体状的(1,1,1-三氟-4-羟基丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.26g, 98%产率)。

[3124] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 4.79(br d,1H),4.44(m,1H), 3.76(m,1H),3.68(m,1H),2.63(br s,1H),2.08(m,1H),1.55(m,1 H),1.45(s,9H)。

[3125] 

[3126] 步骤3:合成甲磺酸3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4,4,4-三氟丁基酯

[3127] 在将甲磺酰氯(1.7当量)添加至容器时,在23℃下搅拌(1,1,1-三氟 -4-羟基丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1当量)和三乙胺(2.5当量)于二氯甲烷中的溶液。将所得溶液在23℃下搅拌2h,然后用乙酸乙酯稀释,并且用水(4×)和盐水洗涤。经硫酸钠干燥内容物、过滤并且真空浓缩以得到所需甲磺酰基保护的醇中间体,即呈无色固体状的甲磺酸 3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4,4,4-三氟丁基酯(0.29g,89%产率)。

[3128] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 4.67(br d,1H),4.45(m,1H), 4.31(m,2H),3.05(s,3H),2.28(m,1H),1.84(m,1H),1.45(s,9H)。

[3129] 

[3130] 步骤4:合成(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[3131] 用甲硫醇钠(10当量)处理甲磺酸3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4,4,4- 三氟丁基酯(1当量)于THF中在23℃下的溶液,并且将所得溶液在 60℃下加热6h。然后,在添加多份间氯过氧苯甲酸(70%wt/wt,12.5 当量)时,在冰中冷却反应混合物。通过LC/MS测定反应,以确认完全转化成砜。用乙酸乙酯稀释混合物并且用7:1=10%碳酸氢盐水溶液 /3N氢氧化钠水溶液(2×)、10%碳酸氢钠水溶液(2×)、水(4×)、然后盐水顺序洗涤。经硫酸钠干燥内容物、过滤并且真空浓缩以得到残余物。经由硅胶色谱法利用己烷中的乙酸乙酯梯度纯化粗产物,以得到所需砜中间体,即呈白色固体状的(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.18g,72%产率)。

[3132] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 4.75(br d,1H),4.36(m,1H), 3.16(m,2H),2.99(s,3H),2.37(m,1H),2.07(m,1H),1.49(s,9H)。

[3133] 

[3134] 步骤5:合成1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁-2-胺

[3135] 在23℃下,将(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1当量)溶于二氯甲烷中,然后用三氟乙酸(25当量)处理,并且在 23℃下搅拌3h。用二氯甲烷和10%碳酸氢钠水溶液稀释反应,并且充分混合诸相并分离。用二氯甲烷萃取水相(3×)并且经硫酸钠干燥所合并的有机相、过滤并且真空浓缩,以得到所需脱保护的胺中间体,即呈无色油状的1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁-2-胺(18mg,54%产率)。

[3136] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 3.25(m,2H),3.15(m,1H), 2.89(s,3H),2.23(m,1H),1.80(m,1H),1.36(br s,2H)。

[3137] 步骤6:合成化合物I-588

[3138] 按照一般程序B制备标题化合物,除了1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁-2-胺(6当量)为胺反应物,使用6当量三乙胺,并且将内容物作为NMP中的溶液经由微波加热至215℃持续2h。经由硅胶色谱法利用己烷中的乙酸乙酯梯度直接纯化所得混合物,得到不纯的产物。经由反相HPLC进一步纯化,得到所需化合物,化合物I-588(17mg, 16%产率)。

[3139] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.40(d,1H),8.23(d,1H),7.29 (s,1H),7.13(m,1H),6.97(m,1H),6.91(m,1H),6.81(m,1H),6.56 (d,1H),5.93(d,1H),5.88(d,1H),5.35(m,1H),5.18,(br s,1H),3.19 (m,1H),3.11(m,1H),2.86(s,3H),2.53(m,1H),2.21(m,1H)。

[3140] 化合物I-626

[3141] 按照一般程序B制备标题化合物,除了1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁-2-胺(1.3当量)为胺反应物,使用3-(3-(4-氯-5-氟嘧啶-2- 基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-5-基)异噁唑(描述于化合物I-511合成的步骤1中)(1当量)代替中间体1,使用1.3当量三乙胺,并且将内容物作为NMP中的溶液经由微波加热至215℃持续2.5h。经由硅胶色谱法利用己烷中的乙酸乙酯梯度直接纯化所得混合物,得到不纯的产物。经由反相HPLC进一步纯化,得到所需化合物,化合物I-626 (1mg,1%产率)。

[3142] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.53(d,1H),8.32(d,1H),7.30 (s,1H),6.71(d,1H),5.44(m,1H),5.27(br d,1H),4.94(m,2H),3.21 (m,2H),2.95(s,3H),2.87(m,2H),2.61(m,1H),2.28(m,1H)。

[3143] 化合物I-617

[3144] 以3个步骤来制备标题化合物。

[3145] 步骤1:合成2-(2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)-5- 硝基嘧啶-4-基)-2-甲基丙二酸二乙酯

[3146] 将3-(3-(4-氯-5-硝基嘧啶-2-基)-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑--5-基)异噁唑(描述于针对步骤1化合物I-483合成的步骤1中,1.2当量)、2-甲基丙二酸二乙酯(1当量)以及叔丁醇钾(0.9当量)于THF中的混合物在室温下搅拌15min。用饱和氯化铵水溶液和乙酸乙酯稀释溶液。分离各相,并且用乙酸乙酯萃取水相两次。用盐水洗涤所合并的有机相,经无水硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。经由硅胶色谱法(己烷中的10-50%乙酸乙酯梯度)纯化粗材料,以得到所需中间体,即呈黄色固体状的 2-(2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)-5--硝基嘧啶-4- 基)-2-甲基丙二酸二乙酯(94.5mg,40%产率)。

[3147] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.56(s,1H),9.14(d,1H), 7.69(s,1H),7.36(s,1H),7.30(d,1H),7.19-7.25(m,1H),7.12(t,1H), 6.97-7.03(m,1H),5.95-5.97(m,2H),4.12-4.19(m,4H),1.94(s,3H), 1.11(t,6H)。

[3148] 步骤2:合成2-(5-氨基-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)-2-甲基丙二酸二乙酯

[3149] 将2-(2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)--5-硝基嘧啶-4-基)-2-甲基丙二酸二乙酯(1当量)和20％钯/炭(0.5当量)于乙醇和乙酸乙酯(1:1)中的混合物在氢气氛围中在23℃下搅拌18h。然后,经由硅藻土过滤反应混合物,并且用乙酸乙酯洗涤残余物。真空浓缩滤液,并且残余物在没有任何进一步纯化或表征情况下进入下一步骤。

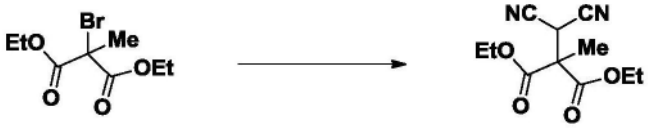
[3150] 步骤3:合成化合物I-617

[3151] 将2-(5-氨基-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)-嘧啶-4-基)-2-甲基丙二酸二乙酯于乙醇和THF(2:1)中的溶液在85℃下加热16h。真空浓缩所得溶液,并且经由反相HPLC(水中的20-60％乙腈梯度,含1％TFA)纯化残余物,以得到所需化合物,呈浅黄色固体状的化合物I-617(12mg,20％产率)。

[3152] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 11.26(s,1H),9.07(d,1H), 8.44(s,1H),7.57(s,1H),7.30(d,2H),7.17-7.25(m,1H),7.06-7.13 (m,1H),6.80-6.88(m,1H),5.88-5.99(m,2H),4.01-4.20(m,2H), 1.60(s,3H),1.05(s,3H)。

[3153] 化合物I-618

[3154] 以2个步骤来制备标题化合物。

[3155] 

[3156] 步骤1:合成2-(二氰基甲基)-2-甲基丙二酸二乙酯

[3157] 将2-溴-2-甲基丙二酸二乙酯(1当量)、丙二腈(1当量)以及叔丁醇钾(1当量)于THF中的混合物加热至回流持续15h。用乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液稀释混合物并且分离各相。用乙酸乙酯萃取水相两次。用盐水洗涤所合并的有机相,经无水硫酸钠干燥、过滤并且真空浓缩以得到油状物。经由硅胶色谱法利用己烷中的10-15％乙酸乙酯梯度纯化油状物,以得到所需中间体,即呈无色油状的2-(二氰基甲基)-2-甲基丙二酸二乙酯(5.76g,32％产率)。

[3158] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 4.53(s,1H),4.27-4.39(m,4 H),1.81(s,3H),1.33(t,6H)。

[3159] 步骤2:合成化合物I-618

[3160] 将5-(异噁唑-3-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-3-甲脒(在针对化合物I-507合成的步骤3中生成,1当量)、2-(二氰基甲基)-2-甲基丙二酸二乙酯(1.15当量)以及碳酸氢钾(2当量)于t-BuOH中的混合物加热至回流持续5h。然后,真空浓缩所得溶液,并且经由硅胶色谱法利用二氯甲烷中的0-5％甲醇梯度纯化残余物,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-618(88.5mg,51％产率)。

[3161] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 11.31(s,1H),9.14(d,1H), 7.34(s,1H),7.24(d,1H),6.57-6.71(m,2H),4.85(t,2H),4.11(t,2 H),2.85-2.98(m,2H),1.61(s,3H),1.12(t,

3H)。

[3162] 化合物I-619

[3163] 将氨(MeOH中的7.0M,200当量)添加至化合物I-618(1当量)。将反应混合物在50℃下加热16h。然后,真空浓缩所得溶液,并且经由反相HPLC(水中的20-40%乙腈梯度,含1%TFA)纯化残余物,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-619(4.7mg,31%产率)。

[3164] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 11.30(s,1H),9.14(d,1H), 7.42-7.50(m,1H),7.36(s,1H),7.25(d,1H),7.17-7.22(m,1H), 6.67-6.92(m,2H),4.83-4.89(m,2H),2.86-2.99(m,2H),1.56(s,3 H)。

[3165] 化合物I-620

[3166] 以3个步骤来制备标题化合物:

[3167] 步骤1:合成(E)-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3- 基)-5-(苯基二氮烯基)嘧啶-4,6-二胺

[3168] 将1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-甲脒(在针对化合物 I-507合成的步骤3中生成)(1当量)、(E)-2-(苯基二氮烯基)丙二腈(1.2 当量)以及碳酸氢钾(2当量)于t-BuOH中的混合物加热至回流持续18 h。冷却后,真空浓缩反应混合物,并且在没有进一步纯化情况下进入下一步骤。

[3169] 步骤2:合成2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)--嘧啶-4,5,6-三胺

[3170] 将(E)-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)--5-(苯基二氮烯基)嘧啶-4,6-二胺(1当量)和20%钯/炭(0.5当量)于DMF中的混合物在氢气氛围下在23℃下搅拌18h。然后,通过硅藻土过滤反应混合物,并且用DMF、之后用一小部分甲醇洗涤残余物。真空浓缩滤液,并且将残余物悬浮在乙酸乙酯和一滴甲醇中,并剧烈搅拌。过滤沉淀物,用乙酸乙酯洗涤,并且真空干燥,以得到所需三氨基嘧啶中间体,即呈暗黄色固体状的2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑 -3-基)--嘧啶-4,5,6-三胺(278mg,46%产率,经2个步骤)。

[3171] 步骤3:合成化合物I-620

[3172] 用氯甲酸甲酯(1当量)处理2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H- 吡唑-3-基)嘧啶-4,5,6-三胺(1当量)于吡啶中在0℃下的溶液。使反应混合物缓慢升温至23℃并且搅拌18h。真空去除挥发物,并且将残余物溶解在乙酸乙酯中并用水洗涤。经无水硫酸钠干燥内容物,过滤并且浓缩以得到暗黄色固体。经由反相HPLC(水中的20-40%乙腈梯度,含1%TFA)纯化粗材料,以得到所需化合物,呈浅黄色固体状的化合物I-620(15mg,26%产率)。

[3173] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.82(d,1H),7.51(s,1H), 7.27-7.35(m,1H),7.04-7.15(m,2H),6.92-6.99(m,1H),6.89(d,1 H),6.00(s,2H),3.78(br.s.,3H),3.34-3.35(m,1H)。

[3174] 化合物I-621

[3175] 将化合物I-620(1当量)和LiHMDS(甲苯中1M,6当量)于THF 中在0℃下的溶液搅拌20min。将碘甲烷(12当量)添加至反应容器,并且使混合物升温至23℃并搅拌1h。用二氯甲烷和饱和氯化铵水溶液稀释混合物,并且分离各相。用二氯甲烷萃取水相。经无水硫酸镁干燥所合并的有机层,过滤并且浓缩。经由反相HPLC(水中的20-40%乙腈梯度,含1%TFA)纯

化粗材料,以得到所需化合物,呈黄色固体状的化合物I-621(1.6mg,17%产率)。

[3176] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.83(d,1H),7.53(s,1H), 7.27-7.35(m,1H),7.05-7.15(m,2H),6.96(t,1H),6.90(d,1H), 6.00(s,2H),3.66-3.86(m,3H),3.13(d,3H)。

[3177] 化合物I-623

[3178] 以2个步骤来制备标题化合物:

[3179] 步骤1:合成4-氨基-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3- 基)--5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-碳酰肼

[3180] 将化合物I-420(1当量)、无水肼(325当量)以及水(11.2当量)于甲醇中的混合物在50℃下加热2h。真空浓缩所得溶液。通过用甲醇和二氯甲烷处理共沸去除肼,以得到所需酰基肼中间体,即呈黄色固体状的4-氨基-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)-5-甲基 -6-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-碳酰肼。材料在没有进一步纯化情况下原样用于下一反应。

[3181] 步骤2:合成化合物I-623

[3182] 将4-氨基-2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)-5-甲基 -6-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-碳酰肼(1当量)和N-乙酰基咪唑(4当量)于THF中的混合物在23℃下搅拌16h。真空浓缩所得溶液,并且经由反相HPLC(水中的20-80%乙腈梯度,含1%TFA)纯化残余物,以得到所需化合物,呈黄色固体状的化合物I-623(71mg, 46%产率)。

[3183] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.80(d,1H),7.52(s,1H), 7.25-7.32(m,1H),7.06-7.14(m,1H),7.01-7.06(m,1H),6.87- 6.92(m,2H),5.98(s,2H),2.66(s,1H),2.00(s,3H),1.82(s,3H)。

[3184] 化合物I-478

[3185] 向化合物I-461(1当量)于DMF和乙醇(3:2)中的搅拌溶液添加 10%钯/炭(10当量),并且经由气囊和针将反应容器置于氢气氛围下。将内容物在23℃下搅拌18h,并且过滤混合物并真空浓缩。经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-461(5 mg,19%产率)。

[3186] ^{1}H-NMR(500MHz,$DMSO-d_6$)δppm 9.69(s,1H),9.11(d,1H), 8.78(d,1H),8.00(d,1H),7.72(s,1H),7.31-7.38(m,1H),7.29(d,1 H),7.21-7.26(m,1H),7.12(t,1H),6.86-6.94(m,2H),5.95(s,2H), 1.22-1.28(m,2H),1.09-1.14(m,2H)。

[3187] 化合物I-479

[3188] 向中间体2(1当量)和2-甲氧基乙磺酰氯(1当量)于二氯甲烷中的搅拌溶液添加DBU(1当量)。将反应加热至60℃持续24h,然后冷却至23℃。将内容物稀释在水中并且用二氯甲烷(3×)萃取。用1N HCl 溶液洗涤所合并的有机层,经硫酸钠干燥过滤并且真空浓缩。经由反相HPLC纯化粗材料以得到所需化合物,呈固体状的化合物I-479(8 mg,6%产率)。

[3189] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.82(d,1H),8.50(d,1H), 7.60(s,1H),7.27-7.35(m,1H),7.05-7.15(m,3H),6.94-6.98(m,2 H),6.02(s,2H),3.86(s,4H),3.27(s,3H)。

[3190] 化合物I-595

[3191] 用3,3,3-三氟丙-1-磺酰氯(1.8当量)处理2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-5-胺(此化合物描述于先前的专利申请 WO2012003405A1中)于二氯甲

烷/吡啶(2:1)中的溶液。3h后,添加 1N NaOH溶液并且将反应搅拌1.5h。然后,添加水并且用1N HCl 溶液将所得混合物酸化至pH 3,并用二氯甲烷萃取。经硫酸钠干燥有机相,过滤并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法利用0-10%甲醇/ 二氯甲烷梯度纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-595(6.8mg,15%产率)。

[3192] ^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.77(d,1H),8.74(s,2H), 7.52(s,1H),7.27(app.q,1H),7.09(m,1H),7.04(app.t,1H),6.90(d, 1H),6.87(m,1H),5.97(s,2H),3.49(m,2H),2.77(m,2H)。

[3193] 化合物I-530和化合物I-531

[3194] 通过SFC手性分离用chiralcel AD-H 50mm×250mm半制备型柱使用15:85乙醇+0.5%二乙基胺:CO_2拆分化合物I-405。收集两个峰并且真空浓缩得到呈淡橙色固体状的化合物I-530(通过分析型 HPLC、Chiralcel AD-H 4.6mm×250mm、15:85乙醇+0.5%二乙基胺: 己烷洗脱第一个峰)。收集第二个洗脱的峰并且真空浓缩得到呈淡橙色固体状的化合物I-531(通过分析型HPLC、Chiralcel AD-H 4.6mm×250mm、15:85乙醇+0.5%二乙基胺:己烷洗脱第二个峰)。

[3195] 化合物I-530的^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.11(d,1 H),8.32(d,1H),7.93(t,1H),7.90(s,1H),7.78(br s,1H),7.69(br s,1 H),7.51(s,1H),7.35-7.31(m,1H),7.22-7.19(m,2H),7.10(t,1H), 7.00-6.97(m,1H),5.90(s,2H),4.02-3.94(m,2H)。

[3196] 化合物I-531的^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ ppm 9.11(d, 1H),8.33(d,1H),7.93(t,1H),7.90(s,1H),7.78(br s,1H),7.69(br s, 1H),7.52(s,1H),7.35-7.31(m,1H),7.22-7.19(m,2H),7.10(t,1H), 7.00-6.97(m,1H),5.90(s,2H),4.02-3.94(m,2H)。

[3197] 化合物I-630

[3198] 以2个步骤来合成标题化合物:

[3199] 步骤1:合成(2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶 -5-基)氨基甲酸甲酯

[3200] 向2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-5-胺(此化合物描述在专利申请公布WO2012003405A1中)(1当量)于无水吡啶中在0℃下的溶液添加氯甲酸甲酯(1.2当量)。搅拌10min后,使反应混合物升温至环境温度,并且通过LC/MS密切监控。在0℃下添加另外多份氯甲酸甲酯(3.2当量)。在环境温度下搅拌20h后,用水稀释粗混合物。通过过滤收集所得棕褐色固体,并且不经进一步纯化而用于下一步骤。

[3201] 步骤2:合成化合物I-630

[3202] 用氢化钠(矿物油中的60%w/w,1.1当量)处理(2-(1-(2-氟苄基)-5-(异噁唑-3-基)-1H--吡唑-3-基)嘧啶-5-基)氨基甲酸甲酯(1当量) 于DMF中在0℃下的悬浮液,并且使其升温至环境温度。30min后,将反应混合物冷却至0℃并且添加碘甲烷(1.1当量)。25min后,将粗反应混合物倾入水中,并且用乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥所合并的有机相,过滤并且真空去除溶剂。经由硅胶色谱法利用二氯甲烷中的 20%乙腈:甲醇(7:1)梯度来纯化粗材料,以得到所需化合物,呈白色固体状的化合物I-630(12mg,21%产率,经两个步骤)。

[3203] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.88(s,2H),8.77(d,1H), 7.55(s,1H),7.28(app.q,1H),7.09(app.t,1H),7.04(app.t,1H),6.91 (d,1H),6.88(app.t,1H),5.99(s,2H),3.79(s,3H),3.40(s,3H)。

[3204] 实施例2A:通过sGC-HEK-cGMP测定(通过SNP孵育进行测定)测量生物活性

[3205] 使用内源性地表达可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)的人胚肾细胞 (HEK293)来评估测试化合物的活性。刺激sGC受体的化合物应引起 cGMP的细胞内浓度增加。将HEK 293细胞以1×10^5细胞/孔的密度接种在聚D-赖氨酸涂覆的96孔平底板中的补充有胎牛血清(最终10%)和L-谷氨酰胺(最终2mM)的200μL体积的杜尔贝科氏改良伊格尔培养基中,并且在37℃下生长过夜。吸出培养基并且用1×Hank缓冲盐水盐溶液(200μL)洗涤细胞。然后,在37℃下将细胞用200μL 0.5mM 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤(IBMX)溶液孵育15分钟。然后,将测试品和硝普钠溶液(对于测试品溶液,浓度:xμM;并且对于SNP溶液,浓度:10μM;其中x为以下浓度中的一个:30μM、10μM、3μM、 1μM、0.3μM、0.1μM、0.03μM、0.01μM、0.003μM、0.001μM、0.0003μM或0.0001μM)添加至测定混合物(各2μL),并且将所得混合物在37℃下孵育10分钟。孵育10分钟后,吸出测定混合物并且将0.1M HCl(200μL)添加至细胞。将板在4℃下在0.1M HCl中孵育 30分钟,以停止反应并且使细胞溶解。然后,将板在1,200g在室温下离心5分钟。收集上清液并且转移至新的平底96孔板中,用于通过HPLC-MS分析。使用DMSO(1%)溶液进行媒介物对照。使用已知sGC刺激剂BAY 41-2272作为阳性对照。用等体积的1M乙酸铵(pH 7)稀释样品,以中和样品用于更好的色谱分离。在0.1M HCl中制备2×cGMP标准溶液,并且然后用等体积的1M乙酸铵稀释,最终浓度(nM)为:1024、512、256、128、64、32、16、8、4、2、1。使用下表2中所示的LC/MS条件测定测试板中的各样品的cGMP浓度,并且计算cGMP标准曲线。由通过GraphPad Prism软件生成的浓度-反应曲线计算EC_{50}值。使用以下等式将数据针对高对照进行标准化:100*(样品-低对照)/(高对照-低对照),其中低对照为用1% DMSO处理的6个样品的平均值,并且高对照为用10uM BAY 41-2272 处理的8-12个样品的平均值。使用非线性回归、S形剂量反应、3参数拟合来拟合数据。样品典型地按n=1来操作,但对于按n=2(或更大)操作的样品,本文给出的结果对应于对于各给定化合物所获得的各种结果的算术平均值。如果曲线不达到稳定水平,则将其限制为 100%。未能引出30%的最小反应的化合物报告为ND并且不测定 EC50值。通过sGC-HEK测定用SNP孵育测定的一些式I和式I'化合物的生物活性总结在表3中。

[3206] 表2(HPLC LC/MS实验条件)

[3207]

MS:	Thermo Quantum 或 Waters LCMS					
离子模式:	ESI^+					
扫描类型:	MRM					
化合物:	**跃迁**	**停留时间**	**碰撞能(V)**	**锥筒透镜**	**保留时间(min)**	
cGMP	346 > 152	100	28	139	1.0	
HPLC:	具有 CTC Analytics HTS PAL 的 Agilent Technologies 1200 Series					
柱:	Thermo Hypersil Gold 2.1×50 mm 5 微米粒径					
流速:	400 uL/min					
柱温:	RT					

[3208]

自动采样器温度:	6℃		
注射体积:	20 uL		
流动相:	A = 98:2 水:乙腈 +0.1%甲酸		
梯度:	B = 2:98 水:乙腈 +0.1%甲酸		
	时间(min)	**A%**	**B%**
	0	100	0
	0.3	30	70
	2.00	30	70
	2.01	100	0
	4	100	0

[3209] 表3.在HEK测定中通过LC/MS检测全细胞活性。

[3210]

化合物编号	HEK测定 Emax – 未加以限制(%)*	HEK测定 EC50 – 未加以限制 (μM)#	HEK测定 EC50 – 加以限制 (μM)#
I-1	**E**	**C**	
I-2	**E**	**B**	
I-3	**E**	**B**	
I-4	**E**	**C**	
I-6	**D**	**C**	
I-7	**D**	**D**	
I-8	**E**	**B**	
I-9	**F**	**B**	
I-10	**F**	**B**	
I-11			**C**
I-12	**G**	**D**	
I-13	**E**	**B**	
I-14			**F**
I-16	**G**	**A**	
I-17	**E**	**B**	
I-18	**E**	**B**	
I-19			**D**
I-20	**E**	**B**	
I-21	**D**	**B**	
I-22	**E**	**B**	
I-24	**D**	**B**	
I-25	**D**	**C**	
I-26	**E**	**B**	
I-27	**E**	**C**	
I-28	**E**	**D**	
I-30	**F**	**B**	
I-31	**E**	**C**	

[3211]

化合物编号	HEK测定Emax – 未加以限制(%)+	HEK测定EC50 – 未加以限制(μM)#	HEK测定EC50 – 加以限制(μM)#
I-32	E	B	
I-33	E	B	
I-34	D	C	
I-35	D	C	
I-36	D	D	
I-37	E	D	
I-38	E	E	
I-39	E	E	
I-40	E	D	
I-41	E	D	F
I-42	F	B	
I-43	E	A	
I-45	D	D	
I-46	E	D	
I-47	D	B	
I-48	E	D	
I-51			D
I-52	E	D	
I-53			D
I-54			B
I-55			D
I-56	F	B	
I-57	F	B	
I-58	E	B	
I-59			F
I-60	G	C	
I-61	F	C	
I-62	E	B	
I-63	E	B	
I-64	F	A	
I-65	E	C	
I-66	E	B	
I-67	F	E	F
I-68	E	E	
I-69	F	C	B
I-70	F	B	
I-71	E	B	
I-72	E	B	
I-73	D	E	
I-74	D	D	
I-75	E	B	
I-76	E	C	
I-77	E	A	
I-78	D	B	
I-79	D	B	
I-80	F	C	
I-81			F
I-82	E	B	
I-83			F
I-84	E	C	
I-85			F
I-86	F	B	
I-87	E	B	
I-88	E	D	
I-89	E	A	
I-90	D	E	
I-91	D	E	

[3212]

化合物编号	HEK测定 Emax – 未加以限制 (%)+	HEK测定 EC50 – 未加以限制 (μM)#	HEK测定 EC50 – 加以限制 (μM)#
I-92	E	D	
I-94	E	D	
I-95			E
I-96			F
I-97	E	A	
I-98	D	D	
I-99	E	D	
I-101			E
I-102	E	D	
I-103	F	A	
I-104	C	D	
I-105	D	B	
I-108			E
I-109	E	B	
I-110	C	F	
I-111			F
I-112	C	D	
I-113	E	C	
I-114	D	D	
I-115	D	A	
I-116	E	B	
I-117	D	D	
I-118	F	D	
I-119	D	B	
I-120	E	B	
I-121	E	B	
I-123	E	B	
I-124	E	A	
I-125	D	A	
I-126			C
I-127			F
I-129			B
I-133			F
I-135			F
I-137	F	B	
I-138			D
I-139	F	B	
I-140	F	D	
I-141	E	B	
I-142	F	A	
I-143	F	B	
I-144	F	C	
I-145	F	D	
I-146	F	B	
I-148	F	B	
I-149			F
I-150	D	B	
I-151	E	C	
I-152	F	A	
I-153	E	B	
I-154	E	B	
I-155	E	B	
I-156	F	B	
I-157	E	B	
I-158	E	A	
I-159			F
I-160	F	B	

[3213]

化合物编号	HEK测定 Emax – 未加以限制 (%)+	HEK测定 EC50 – 未加以限制 (μM)#	HEK测定 EC50 – 加以限制 (μM)#
I-161	F	A	
I-162	F	A	
I-163			F
I-452	F	B	
I-165			F
I-166	D	B	
I-167	F	A	
I-168	E	B	
I-169	E	B	
I-170	E	B	
I-171	E	A	
I-172			F
I-173	E	B	
I-174	E	C	
I-175	G	A	
I-176	D	D	
I-177	E	B	
I-178	D	E	
I-179	F	B	
I-180	F	D	
I-181	G	C	
I-182	F	A	
I-183	E	B	
I-184	F	C	
I-185	G	D	
I-186	F	A	
I-188			D
I-189	E	B	
I-190	E	D	
I-191			F
I-192	H	A	
I-193	E	D	
I-194	F	B	
I-195	E	A	
I-196	F	B	
I-197	F	D	
I-198	D	A	
I-199	E	E	
I-200	F	E	D
I-201	G	B	
I-202	F	B	
I-203	D	B	
I-204			F
I-205	E	C	
I-206			F
I-207	G	C	
I-208	F	A	
I-209	F	C	
I-210	G	A	
I-211	H	D	
I-212	H	C	
I-213	H	C	
I-214	H	B	
I-215	D	D	
I-216	D	B	
I-217	E	B	
I-218	D	D	

[3214]

化合物编号	HEK测定Emax – 未加以限制(%)+	HEK测定EC50 – 未加以限制(μM)#	HEK测定EC50 – 加以限制(μM)#
I-219	C	F	
I-221	A	F	
I-223	D	D	
I-224	E	D	
I-225	F	A	
I-226	E	A	
I-227	C	B	
I-228	A	F	
I-229	C	F	
I-230	D	F	
I-231	D	F	
I-232	F	D	
I-233	E	B	
I-234	F	B	
I-235	G	A	
I-236	G	B	
I-237	E	B	
I-238	E	B	
I-239	E	A	
I-240	E	C	
I-241	F	B	
I-242	G	B	
I-243	F	A	
I-244	F	C	
I-245			B
I-246	D	D	
I-187	F	A	
I-274	G	A	
I-273	E	C	
I-275	F	A	
I-286	F	A	
I-247	F	A	
I-248	F	A	
I-287	F	B	
I-288	F	B	
I-299	D	D	
I-300	E	C	
I-301	E	D	
I-276	D	B	
I-249	E	D	
I-250	F	A	
I-298	E	B	
I-289	E	B	
I-290	E	B	
I-272	E	B	
I-251	E	B	
I-277	E	B	
I-252	E	A	
I-253	E	A	
I-278	F	B	
I-254	F	A	
I-255	F	A	
I-279	F	B	
I-256	F	B	
I-257			F
I-280	G	B	
I-292	F	A	

[3215]

化合物编号	HEK测定 Emax – 未加以限制(%)+	HEK测定 EC50 – 未加以限制 (μM)#	HEK测定 EC50 – 加以限制(μM)#
I-285	G	A	
I-258	G	D	
I-259	G	B	
I-305	A	F	
I-306	F	A	
I-307	G	D	
I-361	A	B	
I-364	F	A	
I-365	F	D	
I-366	D	A	
I-367	E	A	
I-368	C	B	
I-369	E	A	
I-371	B	F	
I-372	E	B	
I-374	G	B	
I-375	G	B	
I-376	G	E	
I-453	A	D	
I-454	C	F	
I-455	F	A	

[3216] +sGC酶活性值的代码定义,表示为10μM SNP存在下E_{max}%(其中E_{max}=100%为在HEK测定中通过10μM阳性对照BAY 41-2272 在100μM SNP存在下获得的活性),其为:

[3217] A=0至<10%

[3218] B=10至<20%

[3219] C=20至<40%

[3220] D=40至<60

[3221] E=60或<80%

[3222] F=80至<100%

[3223] G=100至<120%

[3224] H=120%或更高

[3225] --=未测定

[3226] +同一代码定义适用于未加以限制的Emax,其中此值定义为相对于如以上获得的100%阳性对照值,由化合物的完整浓度-反应曲线获得的最大活性值。此处,术语"未加以限制"意指在sGC酶活性数据分析过程中,浓度-反应曲线的上部未拟合至100%。

[3227] #按照两种方法从完整的浓度-反应曲线获得EC_{50}值:加以限制的 EC50是指在曲线的上部拟合至100%时获得的值(其中E_{max}=100%为在HEK测定中通过10μM阳性对照BAY 41-2272在100μM SNP存在下获得的活性);此处报告的未加以限制的EC_{50}是指在曲线的上部未拟合至100%时,从完整的浓度-反应曲线获得的值。以微摩尔浓度 (μM)计的EC50代码定义为:

[3228] 0.001≤EC50<0.1=A

[3229] 0.1≤EC50<0.5=B

[3230] 0.5≤EC50<1.0=C

[3231] 1.0≤EC50<5.0=D

[3232] 5.0≤EC50<10.0=E

[3233] EC50≥10.0＝F

[3234] 实施例2B:通过sGC-HEK-cGMP测定(使用HTRF检测)(通过 SNP孵育进行测定)测量生物活性

[3235] 使用内源性地表达可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)的人胚肾细胞 (HEK293)来评估测试化合物的活性。刺激sGC酶的化合物应引起 cGMP的细胞内浓度增加。将HEK 293细胞以1×10^5个细胞/孔的密度接种在聚D-赖氨酸涂覆的96孔平底板中的补充有胎牛血清(最终10％)和L-谷氨酰胺(最终2mM)的200μL体积的杜尔贝科氏改良伊格尔培养基中,并且在37℃下生长过夜。吸出培养基并且用1×Hank缓冲盐水盐溶液(200μL)洗涤细胞。然后,在37℃下将细胞用200μL 0.5mM 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤(IBMX)溶液孵育15分钟。然后,将测试品和硝普钠溶液添加至测定混合物(各2μL)并且将所得混合物在 37℃下孵育10分钟。孵育10分钟后,吸出测定混合物并且将0.1M HCl(200μL)添加至细胞。将板在4℃下在0.1M HCl中孵育30分钟,以停止反应并且使细胞溶解。然后,将板在1,200g在室温下离心5 分钟。使用cGMP HTRF测定(Cisbio产品#62GM2PEC)测定GMP水平。对于各样品,将5uL HEK测定上清液1:5稀释在HTRF试剂盒测定稀释剂中,并且转移至测定板的孔,并且根据HTRF试剂盒制造商的说明书进行HTRF测定。使用高低对照进行样品计算,其中高对照为在10uM Bay 41-2272+100uM SNP存在下进行的HEK测定的上清液,并且低对照为在媒介物存在下进行的HEK测定的上清液。在0.1M HCl中制备cGMP标准溶液并且进行稀释,以使用HTRF测定作cGMP标准曲线。使用HTRF测定的平均比率数据,根据以下等式将样品数据标准化:100*(样品-低对照)/(高对照-低对照)。使用Graphpad(Prism软件),将数据拟合至3参数log激动剂剂量反应(顶部:(％EMax);底部:log EC50)。使用改进的测定程序获得表 4中的数据。(对于测试品溶液,浓度:xμM;并且对于SNP溶液,浓度:10μM;其中x为以下浓度中的一个:30μM、10μM、3μM、1μM、0.3μM、0.1μM、0.03μM、0.01μM、0.003μM、0.001μM、 0.0003μM以及0.01nM。

[3236] 表4.在HEK测定中通过HTRF检测全细胞活性。

[3237]

化合物编号	HEK 测定 Emax - 未加以限制(%)+	HEK 测定 EC50 - 未加以限制(μM)#
I-3	F	A
I-16	G	A
I-29	D	B
I-36	F	B
I-51	F	C
I-67	E	D
I-161	F	B

[3238]

I-200	G	D
I-221	G	D
I-248	F	A
I-249	G	C
I-253	F	A
I-271	F	A

[3239] +sGC酶活性值的代码定义,表示为10μM SNP存在下E_{max}％(其中E_{max}＝100％为在HEK测定中通过10μM阳性对照BAY 41-2272 在100μM SNP存在下获得的活性):

[3240] A＝0至<10％

[3241] B＝10至<20％

[3242] C＝20至<40％

[3243] D＝40至<60

[3244] E＝60或<80％

[3245] F＝80至<100％

[3246] G＝100至<120％

[3247] H＝120％或更高

[3248] --＝未测定

[3249] +同一代码定义适用于未加以限制的Emax，其中此值定义为相对于如以上获得的100％阳性对照值，由化合物的完整浓度-反应曲线获得的最大活性值。此处，术语“未加以限制”意指在sGC酶活性数据分析过程中，浓度-反应曲线的上部未拟合至100％。

[3250] #从完整的浓度-反应获得EC_{50}值：

[3251] *这些样品未加以稀释。

[3252] $0.001 \leq EC_{50} < 0.1$＝A

[3253] $0.1 \leq EC_{50} < 0.5$＝B

[3254] $0.5 \leq EC_{50} < 1.0$＝C

[3255] $1.0 \leq EC_{50} < 5.0$＝D

[3256] $5.0 \leq EC_{50} < 10.0$＝E

[3257] $EC_{50} \geq 10.0$＝F

[3258] 在此测定中测试化合物I-306至I-455，其中大部分展现出EC_{50}值小于5.0μM，E_{max}值为至少80％。

[3259] 实施例2C：通过sGC-HEK-cGMP测定、具有LC/MS检测的新方案测量生物活性

[3260] 使用内源性地表达可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)的人胚肾细胞 (HEK293)来评估测试化合物的活性。刺激sGC酶的化合物应引起 cGMP的细胞内浓度增加。将HEK 293细胞以1.5×10^4个细胞/孔的密度接种在聚D-赖氨酸涂覆的384孔平底板中的补充有胎牛血清(最终 10％)和青霉素(100U/mL)/链霉素(100μg/mL)的50μL体积杜尔贝科氏改良伊格尔培养基中。将细胞在37℃下在具有5％CO_2的加湿室中孵育过夜。吸出培养基，并且用1×Hank缓冲盐水盐溶液(50μL)洗涤细胞。然后，在37℃下将细胞用50μL 0.5mM 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤 (IBMX)溶液孵育15分钟。然后，将测试品和二亚乙基三胺NONOate (DETA-NONOate)溶液(对于测试品溶液，浓度：xμM；并且对于 DETA-NONOate溶液，浓度：10μM；其中x为以下浓度中的一个)；

[3261]

30000nM
7500nM
1875nM
468.75nM
117.19nM
29.29nM
7.32nM

1.83nM
0.46nM
0.114nM
0.029nM

[3262] 然后添加至测定混合物并且将所得混合物在37℃下孵育20分钟。孵育20分钟后，吸出测定混合物并且将含有150ng/mL+3-cGMP (LCMS的内标)的10％乙酸(50μL)添加至细胞。将板在4℃下在乙酸溶液中孵育30分钟，以停止反应并且使细胞溶解。然后，将板在1，000g 在4℃下离心3分钟，并且将上清液转移至洁净的反应板用于LCMS 分析。

[3263] 使用以下LCMS条件(表5)自各样品测试cGMP浓度，并且计算标准曲线。在具有150ng/mL+3cGMP(重量比野生型高3个单位的同位素标记的cGMP)的10％乙酸中制作标准曲线，cGMP的最终浓度为以下(ng/mL)：1、5、10、50、100、250、500、1000、2000。

[3264] 表5:LC/MS条件，实施例2C

[3265]

MS:	Thermo Vantage					
离子模式:	ESI^+					
扫描类型:	MRM					
化合物:	**跃迁**	**停留时间 (ms)**	**碰撞能 (V)**	**S 透镜**	**保留时间 (min)**	
cGMP	346>152	100	32	75	0.6	
(+3) cGMP IS	349>155	100	32	75	0.6	
HPLC:	Waters Acquity UPLC					
柱:	Thermo Hypersil Gold 2.1×50 mm 1.9 微米粒径					
流速:	750 uL/min					
柱温:	RT					
自动采样器温度:	6℃					
注射体积:	20 uL					

[3266]

流动相:	A = 100%水 +0.1%甲酸		
梯度:	B = 100%乙腈 +0.1%甲酸		
	Time (min)	**A%**	**B%**
	0	100	0
	0.2	100	0
	0.3	50	50
	0.7	50	50
	0.8	100	0

[3267] 使用以下等式将数据针对高对照进行标准化：100*(样品-低对照)/(高对照-低对照)，其中低对照为用1％DMSO处理的16个样品的平均值，并且高对照为用30μM I-329处理的16个样品的平均值。使用GraphPad Prism软件v.5版使用4参数拟合(log(激动剂)对比反应 -变斜率)来拟合数据。对于所有化合物n＝2。从曲线拟合内插绝对EC_{50}并且定义为给定化合物引出50％的高对照反应的浓度。未能引出50％的最小反应的化合物报告为>30μM。对于按两个重复或高于两个的n 个重复操作的化合物，本文给出的结果是所获得的数个结果

的几何平均值。表6总结了在此测定中对于本发明的所选化合物所获得的结果。

[3268] 表6.HEK测定中用LC/MS检测的全细胞活性(最新测定条件,实施例2C)

[3269]

化合物	绝对 EC50 (uM) – 分组 (~)	化合物	绝对 EC50 (uM) – 分组 (~)
I-3	B	I-200	C
I-4	B	I-204	B
I-11	B	I-206	A

[3270]

化合物	绝对 EC50 (uM) – 分组 (~)	化合物	绝对 EC50 (uM) – 分组 (~)
I-14	C	I-213	A
I-16	A	I-214	A
I-19	A	I-219	A
I-24	A	I-221	A
I-35	B	I-230	A
I-39	B	I-236	A
I-41	A	I-239	A
I-53	B	I-245	B
I-54	A	I-187	A
I-55	B	I-300	B
I-59	B	I-250	A
I-67	C	I-306	A
I-69	B	I-453	B
I-81	C	I-361	A
I-85	C	I-257	C
I-88	B	I-258	B
I-89	A	I-454	A
I-90	C	I-363	C
I-95	C	I-364	A
I-96	C	I-365	B
I-101	B	I-366	A
I-104	C	I-455	A
I-108	B	I-367	A
I-111	A	I-368	C
I-114	C	I-369	A
I-126	A	I-370	A
I-127	C	I-268	A
I-129	A	I-371	A
I-133	C	I-269	C
I-135	C	I-372	B
I-138	C	I-329	A
I-140	B	I-330	A
I-149	C	I-373	B
I-159	C	I-374	A
I-162	A	I-375	C
I-163	C	I-307	B
I-452	A	I-305	A
I-186	A	I-376	C
I-188	B	I-339	A
I-191	A	I-377	A
I-192	A	I-308	B
I-198	A	I-312	B
I-341	A	I-348	C
I-313	A	I-321	A
I-378	A	I-432	A
I-379	A	I-433	C
I-380	A	I-350	A
I-342	A	I-434	A
I-448	B	I-334	B
I-449	A	I-335	B

[3271]

化合物	绝对 EC50 (uM) – 分组 (~)	化合物	绝对 EC50 (uM) – 分组 (~)
I-343	A	I-336	C
I-409	A	I-435	A
I-309	A	I-407	A
I-310	A	I-437	B
I-406	A	I-410	C
I-381	A	I-337	A
I-382	A	I-408	A
I-331	B	I-395	A
I-332	A	I-411	B
I-344	A	I-322	A
I-311	B	I-351	A
I-345	A	I-352	A
I-346	C	I-413	C
I-383	A	I-438	A
I-384	C	I-323	B
I-423	A	I-353	C
I-314	A	I-439	A
I-424	A	I-324	B
I-385	B	I-396	A
I-387	A	I-397	A
I-425	A	I-398	C
I-426	A	I-399	A
I-388	A	I-354	A
I-389	A	I-440	B
I-315	A	I-355	A
I-333	A	I-358	A
I-427	A	I-441	B
I-390	A	I-451	B
I-391	B	I-400	B
I-316	A	I-325	A
I-428	A	I-442	C
I-429	A	I-443	B
I-317	A	I-326	B
I-347	A	I-414	C
I-392	A	I-360	A
I-393	B	I-356	B
I-450	C	I-401	C
I-318	A	I-416	C
I-319	A	I-412	C
I-320	A	I-357	C
I-394	C	I-164	B
I-430	A	I-405	B
I-431	A	I-327	C
I-349	A	I-328	C
I-415	C	I-499	C
I-362	B	I-500	B
I-386	C	I-501	C
I-402	C	I-502	B
I-456	B	I-503	B
I-457	B	I-504	C
I-458	C	I-505	B
I-459	C	I-506	C
I-460	C	I-507	C
I-461	C	I-418	B
I-462	C	I-508	A

[3272]

化合物	绝对 EC50 (uM) – 分组 (~)	化合物	绝对 EC50 (uM) – 分组 (~)
I-463	B	I-509	A
I-464	B	I-446	C
I-465	B	I-445	B
I-466	A	I-510	B
I-467	C	I-511	C
I-468	B	I-419	C
I-469	B	I-512	C
I-470	A	I-513	C
I-471	B	I-514	A
I-472	C	I-515	A
I-474	C	I-516	C
I-475	B	I-517	C
I-476	C	I-518	A
I-477	C	I-519	B
I-478	A	I-520	B
I-479	B	I-521	A
I-480	B	I-522	A
I-481	C	I-523	C
I-482	C	I-524	C
I-483	C	I-525	C
I-484	B	I-526	C
I-403	B	I-527	B
I-404	B	I-528	C
I-485	A	I-529	C
I-486	C	I-530	B
I-487	A	I-531	A
I-488	B	I-532	C
I-489	C	I-420	A
I-490	B	I-533	B
I-491	B	I-534	C
I-492	B	I-535	B
I-493	B	I-536	A
I-494	B	I-537	A
I-495	A	I-538	A
I-417	B	I-539	C
I-444	B	I-540	B
I-496	A	I-541	C
I-497	B	I-542	B
I-498	B	I-543	B
I-444	B	I-544	A
I-545	A	I-547	B
I-546	C	I-548	C
I-549	C	I-600	B
I-550	C	I-601	C
I-551	C	I-602	C
I-552	C	I-603	B
I-553	C	I-604	B
I-554	C	I-605	B
I-555	C	I-606	B
I-556	C	I-607	B
I-557	C	I-608	A
I-558	B	I-609	C
I-559	B	I-610	B
I-560	C	I-611	B
I-561	C	I-612	A

[3273]

化合物	绝对 EC50 (uM) – 分组 (~)	化合物	绝对 EC50 (uM) – 分组 (~)
I-562	B	I-613	B
I-563	C	I-614	B
I-564	C	I-615	C
I-565	B	I-616	B
I-566	B	I-617	C
I-567	C	I-618	C
I-568	A	I-619	C
I-422	B	I-620	C
I-421	B	I-621	C
I-569	C	I-622	A
I-570	B	I-623	C
I-571	C	I-624	B
I-572	C	I-625	C
I-573	B	I-626	C
I-574	B	I-627	B
I-575	A	I-628	C
I-576	B	I-629	C
I-577	B	I-630	C
I-578	A	I-634	A
I-579	C	I-631	A
I-580	B	I-632	C
I-581	A	I-633	A
I-582	C	I-591	B
I-583	C	I-592	C
I-584	C	I-593	C
I-585	B	I-594	C
I-586	B	I-595	B
I-587	B	I-596	C
I-588	B	I-597	C
I-589	B	I-598	C
I-590	C	I-599	C

[3274] (～) sGC酶活性值的代码定义，表示为绝对EC_{50}，其定义为给定化合物引出50％的高对照反应(I-329)的浓度。未能引出50％的最小反应的化合物报告为>30μM。EC50Abs<100nM＝A;101nM≤ EC50Abs<1000nM＝B;1001nM≤EC50Abs＝C。

[3275] 实施例3A:通过胸主动脉环测定测量生物活性

[3276] 从75-299g重的麻醉(异氟烷)的雄性Sprague-Dawley大鼠切开胸主动脉环。立即将组织转移至冰冷的Krebs-Henseleit溶液，将其用 95％O_2和5％CO_2通气30分钟。去除结缔组织后，将主动脉切片切成4个环(各约2mm)并且悬挂在2个L形钩上，一个钩固定在组织浴(Schuler器官浴，Harvard Apparatus)的底部，并且另一个连接至力传感器(F30力传感器，Harvard Apparatus)。将含有Krebs Henseleit 溶液(10mL)的浴加热至37℃并且用95％O_2和5％CO_2通气。使环经受0.3-0.5g的初始张力，并且经60分钟逐渐升高至1.0g的静止张力。用Krebs Henseleit溶液(加热至37℃并且用95％O_2和5％CO_2通气) 以15分钟间隔清洗环，直到获得稳定基线。无需调整使1.0g的静止张力维持(持续大约10分钟)后认为环稳定。通过添加100uL的 10μg/mL苯肾上腺素贮备溶液，用100ng/mL苯肾上腺素使环收缩。然后以累加型剂量依赖性方式用制备于二甲基亚砜(DMSO)中的测试化合物处理取得稳定收缩的组织。在一些情况下，将组织用 Krebs-Heinseleit溶液(加热至37℃并且用95％O_2和5％CO_2通气)经5 分钟时段清洗3次，从而允许其稳定在基线上，并且然后用于表征其它测试品或DMSO的作用。使用Harvard Apparatus提供的HSE-ACAD 软件收集所有数据。在Microsoft Excel中使用100ng/mL苯肾上腺素处理作为0％抑制并且100μM 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤处

理作为100％抑制情况下所记录的张力值计算松弛作用百分比。由通过GraphPad Prism软件生成的浓度-反应曲线计算EC_{50}值。

[3277] 实施例3B:通过胸主动脉环测定(替代性方法)测量生物活性

[3278] 作为替代性胸主动脉环测定,使用实施例3的程序,除了在 Microsoft Excel中使用100ng/mL苯肾上腺素处理作为0％抑制并且用缓冲液洗涤组织后,组织的原始静置张力用作100％抑制的情况下所记录的张力值计算松弛作用百分比。

[3279] 实施例4:Sprague-Dawley大鼠的血压变化

[3280] 用氯胺酮(ketamine)/甲苯噻嗪麻醉雄性大鼠(250-350g体重,由 Harlan Laboratories供应)并且将肝素化盐水流体填充的导管植入右股动脉。将导管在肩胛骨之间从腹中取出,加盖并且允许动物在手术后在任何化合物测试之前恢复至少7天。测试前,在12小时的光暗周期下,维持正常动物饮食,自由饮水。

[3281] 实验当天,在吸入异氟烷麻醉下,将导管去盖并且连接至绳缆 (Instech Labs)和压力传感器(Harvard Apparatus)。随后捕集血压和心率并且用专用数据捕集系统(PowerLab,ADInstruments)分析。数据采样率设定为1个周期/秒。连接后,允许各大鼠从麻醉恢复并且在这些有知觉、自由移动动物中确立基线血压和心率水平。确立基线后,经口施用(PO,10mg/kg)媒介物(0.5％甲基纤维素或100％PEG400)或测试品,并且监控对血压和心率的作用,持续多达24小时。

[3282] 数据报告为每小时的平均值,并且通过在每小时的基础上减去单独的基线计算血压变化。

[3283]

化合物编号	在 10 mpk 下大鼠平均动脉压自基线的峰值变化@
I-89	C
I-121	A
I-124	B
I-142	A
I-143	B
I-161	B
I-185	A
I-186	B
I-248	C
I-253	B
I-306	B
I-313	C
I-315	C
I-316	C
I-324	C
I-187	A
I-329	B
I-330	C
I-337	C
I-341	A
I-342	C
I-388	B
I-389	C
I-400	B
I-405	C

[3284] @在10mpk下大鼠平均动脉压自基线的峰值变化的代码定义

[3285] A＝-10<在10mpk下自基线的峰值变化<0

[3286] B＝-20≤在10mpk下自基线的峰值变化≤-10

[3287] C＝在10mpk下自基线的峰值变化<-20

[3288] 实施例5:动物模型说明:

[3289] 使用吸入式sGC刺激剂肺血液动力学的羔羊模型

[3290] (“Inhaled Agonists of Soluble Guanylate Cyclase Induce Selective Vasodilation”,Oleg V.等,American J of Resp and Critical Care Medicine, 第176卷,2007,第1138页)

[3291] 按照公开的程序,有可能测试吸入含有sGC刺激剂的新型干粉微粒制剂是否将在患有急性肺高血压的羔羊中产生选择性肺血管舒张。还有可能评估sGC刺激剂微粒与吸入式一氧化氮(iNO)在此系统中的组合施用。最终,有可能检查在对iNO(诱导型一氧化氮合成酶) 的反应受损时,吸入sGC刺激剂微粒是否将产生肺血管舒张。

[3292] 方案:在醒着时,对装备有血管导管和气管切开插管U-46619 的自发呼吸羔羊进行静脉输注,以将平均肺动脉压增加至35mm Hg。吸入由BAY 41-2272、BAY 41-8543或BAY 58-2667和赋形剂(二棕榈酰基磷脂酰基胆碱、白蛋白、乳糖)组成的微粒产生剂量依赖性肺

血管舒张，并且增加经肺cGMP释放，而不显著影响平均动脉压。吸入含有BAY 41-8543或BAY 58-2667的微粒增加全身性动脉氧合。吸入 BAY 41-8543微粒后通过iNO诱导的肺血管舒张的大小和持续时间增大。静脉内施用1H-[1,2,4]噁二唑并[4,3-a]喹喔啉-1-酮(ODQ)(其氧化 sGC的血红素辅基)显著降低iNO的肺血管舒张剂作用。相比之下，在用ODQ处理后，通过吸入BAY 58-2667微粒诱导的肺血管舒张和经肺cGMP释放极大地增强。因此，吸入含有sGC的激动剂的微粒可对肺高血压患者提供有效新型治疗，特别是当对iNO的反应性被 sGC氧化损害时。注意:BAY 41-2272、BAY 41-8543为sGC刺激剂，而BAY 58-2667为sGC活化剂。

[3293] 用于评价支气管舒张的电场刺激的豚鼠气管平滑肌体外(离体) 模型

[3294] 有可能通过使用以下描述的系统评价sGC刺激剂的支气管舒张作用。此系统允许测定数种sGC刺激剂的作用效力、功效以及持续时间，而且评价潜在副作用诸如血压或心率变化。

[3295] 动物:Dunkin Hartley豚鼠，雄性，完全隔离饲养并且收到时证明没有特定微生物，实验日重525-609g，Harlan UK Ltd。将豚鼠4 只一组圈养在环境受控(空气流、温度和湿度)的具有金片垫层的实底笼中。自由提供食物(FD1，Special Diet Services)和水。

[3296] 响应EFS豚鼠气管平滑肌收缩。评价化合物效力和功效:

[3297] 在每个实验日，通过暴露于上升浓度的CO2处死豚鼠并且去除气管。将气管的附着组织清除，并且沿与肌肉相对的线纵向切开，展开并且切成2-3个软骨环宽的条。将棉纱环附接至各气管条的一端，并且某长度的棉纱附接至另一端。然后使用组织夹持器将气管条悬挂在Myobath系统(World Precision Instruments Stevenage，UK)中的两个铂电极之间。将环附接在组织夹持器底部的钩上，并且另一端附接至 FORT10力传感器(World Precision Instruments Stevenage，UK)的壁，从而确保组织定位在两个铂电极之间。然后，在37℃下将整个组件降低到含有改性Kreb's-Henseleit缓冲液的10ml组织浴中，鼓入碳合气(Carbogen)。将1g张力施加至各片组织，并且洗涤组织，之后稳定1小时时段。允许组织稳定后，设置用于电场刺激的装置，以使用 DS8000 8通道数字刺激器(World Precision Instruments Stevenage，UK) 输送频率为80Hz、脉冲宽度为0.1ms、每2分钟具有门控单极脉冲的刺激。在2、4、6、7、8、10、12V下对各气管条进行电压反应曲线，并且然后在实验剩余部分选择亚最大电压来施加至各组织。使用亚最大电场刺激(EFS)诱导豚鼠气管平滑肌(GPTSM)收缩(还可能通过使用致痉原诱导收缩，诸如如Coleman等中所述的乙酰甲胆碱或组织胺*)。将化合物以3×10-2M溶解在100％DMSO中，并且将等分试样储存在-200C下。各实验使用单独的等分试样。用Kreb缓冲液洗涤组织，并且使用先前确定的亚最大电压来刺激1小时，以在评价化合物活性之前建立稳定基线收缩。

[3298] 然后进行各测试物质的累加型剂量反应曲线(DRC)，并且测量平滑肌收缩变化。各实验中各测试物质的作用表示为基线收缩的抑制百分比，针对相关媒介物对照进行标准化。使用来自3只不同动物的组织进行实验3次。汇集来自所有3个实验的数据，绘制DRC，并且测定测试物质的效力和功效。与测试化合物一起评价异丙托溴铵的效力，并且IC50测定为0.86nM(95％Cl，0.78-0.94)，这与系统中先前产生的数据一致。

[3299] 新型且通用超冷液灌注系统(Novel and Versatile Superfusion System)。其使用豚鼠分离气管平滑肌在评估一些致痉剂和解痉剂中的用途”，R.A.Coleman等，J.Pharmacol.Methods，21，71-86，1989。

[3300] 病因性涉及CFTR功能改变的疾病的小鼠模型

[3301] 这些疾病包括囊肿性纤维化、胰腺病症、胃肠病症、肝病症、囊肿性纤维化相关的糖尿病(CFRO)、干眼症、口干症以及斯耶格伦 (Sjoegren)氏综合症。

[3302] 通过使用表达或不表达δF508CFTR通道的转基因小鼠,有可能在测试sGC刺激剂存在下通过使用以下所述的文献方案(参见 WO2011095534)来测量鼻电位差和唾液分泌差异。

[3303] δ(.6.)50S-CFTR小鼠中的唾液分泌测定

[3304] 将15只雄性和雌性纯合、杂合.6.50S-CFTR(在FVB遗传背景上回交超过12代,最初从Erasmus University,Rotterdam获得;10-14 周龄,两个性别均重1S-36g)用在此测定中。在无菌盐水中(20)制备浓度为0.07、0.14以及0.42mg/kg BW的伐地那非溶液,而将sGC刺激剂BAY 41-2272在含有50%ddH20、40%PEG 400(聚乙二醇400) 以及10%乙醇的溶剂中溶解至0.01、0.03、0.1以及0.3mg/kg BW。然后在唾液分泌测定之前60min,将物质或适当媒介物经由腹膜内注射(5ml/kg BW)施用给小鼠。60min后,用(25)氯胺酮与地西泮(diazepam)的组合麻醉小鼠。将溶液制备成在8ml无菌盐水中含有1 ml 5mg/ml地西泮和1ml 100mg/ml氯胺酮。通过腹膜内注射溶液(10 ml/kg BW)诱导麻醉。麻醉后,通过将1mM阿托品(50 1-11)皮下注射到左颊中预处理小鼠,以便避免胆碱能受体的交叉刺激。将小Whatman滤(5)纸条置于先前注射的颊内,持续4min,以吸收注射阿托品之后所分泌的任何唾液。将此第一片滤纸去除,并且用预称重的第二滤纸替换。之后,将50 1-11的含有100I-IM异丙肾上腺素和1 mM阿托品的溶液在同一部位注射到左颊中,以通过肾上腺素能机制诱导唾液分泌。(10)异丙肾上腺素注射的时间取为0时,并且每10 分钟替换滤纸条,持续总计30分钟的收集时段。立即将每片滤纸放置并且密封在预先称重的小瓶中。所有样品均已收集之后,重新测量各小瓶并且记录所有样品的重量。将收集唾液(15)前后测量的小瓶+ 纸总重量的差异取为收集时段中分泌的唾液的净重。唾液分泌的总量计算为唾液重量除以每次收集所需的分钟数并且然后针对小鼠质量 (克)进行标准化。结果表示为与安慰剂处理相比n只小鼠的平均增加百分比。通过ANOVA检验(20),接着后-hoc Bonferoni分析来分析统计学;*/**/***意指统计学显著性,p值<0.05/<0.01/0.001并且n.s.意指不显著。

[3305] 用许多sGC刺激剂、sGC活化剂以及PDE5抑制剂进行这些动物研究。结果表明本发明化合物可用于治疗囊肿性纤维化、胰腺病症、胃肠病症、肝病症、囊肿性纤维化相关的糖尿病(CFRO)、干眼症、口干症以及斯耶格伦氏综合症。

[3306] 神经肌肉病症

[3307] 先前已示出在宽范围的与受损的运动状态和分解代谢应激相关联的非营养不良型神经肌肉病状中观察到神经元一氧化氮合成酶 (nNOS)自肌纤维膜错误定位至肌浆。用于评估患有多种遗传或获得性形式的神经肌肉病状的患者的肌肉活组织检查的一种工具为评价 nNOS的肌纤维膜定位。发现肌纤维膜处的nNOS水平与运行性和功能状态相关联。

[3308] 类似评价可用于按照以下所述的文献方案在非营养不良型肌病动物模型中确定nNOS定位(“Loss of sarcolemmal nNOS is common in acquired and inherited neuromuscular disorders”;E.L.Finanger Hedderick等,Neurology,2011,76(11),960-967)。

[3309] 获得性肌肉萎缩小鼠模型中nNOS错误定位

[3310] 已描述了两个小鼠模型,其证明肌肉萎缩而无运动性受损:高剂量皮质类固醇疗法和短期饥饿。用类固醇处理或饥饿48小时的小鼠示出总体体重和标准化的湿骨骼肌质量显著降低。两种模型的骨骼肌试样的形态测定分析证明肌肉萎缩,如通过与年龄匹配的对照相比平均最小Feret纤维直径显著降低所定义(对于各组n=5)营养不良蛋白、α-肌聚糖以及α-1-营养合成蛋白复合物(syntrophin)的免疫荧光染色示出正常营养不良蛋白定位,其表明DGC复合物完整。然而类固醇处理和饥饿的小鼠示出肌纤维膜nNOS染色不存在或严重降低。NOS 家族蛋白(nNOS、eNOS、iNOS)的实时PCR揭示类固醇处理的小鼠中3种转录物中任一种的表达水平均没有显著差异(对于各组n=8)。此外,nNOS、iNOS以及eNOS的蛋白质印迹分析示出蛋白水平无差异。

[3311] 这些鼠类动物模型可用于在肌肉萎缩和相关疾病病况的症状方面评价sGC刺激剂(例如本发明的sGC刺激剂)的作用。

[3312] 饥饿小鼠展现出与野生型小鼠相比nNOS和iNOS转录物表达下降1倍(对于对照n=9;对于饥饿,n=7)。然而,nNOS、iNOS以及eNOS的蛋白水平揭示对照与饥饿小鼠之间无差异(对于各组n= 4)。这些数据证明即使总体运动性得以保存,患有严重肌肉萎缩的小鼠中发生nNOS的异常定位,这支持以下观念:除了运动性受损以外,其它触发因素诸如分解代谢应激可与nNOS肌纤维膜损失相关联。

[3313] 冬眠过程中维持骨骼肌nNOS定位(用松鼠进行研究)

[3314] 使用来自正冬眠的13条纹松鼠骨骼肌试样来在维持肌肉体内平衡和完整性的背景下评估运动性和分解代谢应激对nNOS定位的影响。这些动物为在冬眠过程中保护免于骨骼肌萎缩的专性冬眠哺乳动物。尽管冬眠了5个月几乎完全不运动并且没有摄入热量,nNOS的肌纤维膜表达得以保存。这些数据与患者和小鼠数据一起指示对 nNOS定位的生物化学控制是复杂的,并且重要的是,肌纤维膜nNOS 保存在维持肌肉体内平衡中可为重要的。

[3315] 这些结果还表明靶向异常NO信号传导(例如用sGC刺激剂,诸如本文所述的那些)可证明对患有神经肌肉病状的宽泛组的患者有益。

[3316] 肌营养不良(BMD和DMD)小鼠模型

[3317] 特征在于进行性骨骼肌肉消耗的贝克肌营养不良(BMD)是由肌肉蛋白营养不良蛋白突变引起的。在人研究中,Martin等(参见"Tadalafil Alleviates Muscle Ischemia in Patients with Becker Muscular Dystrophy";Elizabeth A.Martin等,Sci.Transl.Med.4,162ra155(2012);"Vascular-targetted therapies for Duchenne muscular dystrophy";Ennen 等,Skeletal Muscle,2013,3:9)在10位BMD患者和7位年龄匹配的健康男性对照的肌肉中评价了锻炼诱导的反射交感性血管收缩的削弱。这是最优化骨骼肌灌注以满足锻炼的代谢需求的保护机制。通过模拟的自立性应激诱导反射血管收缩,并且在前臂肌休息或按有节奏的手握形式轻微锻炼时进行测量。首先,研究表明锻炼诱导的反射血管收缩削弱在10位BMD患者的9位中是缺陷型的,在这些患者中常见营养不良蛋白突变干扰神经元NO合成酶(nNOS)靶向至肌肉肌纤维膜。然后,在双盲随机化安慰剂对照的交叉试验中,作者示出通过 20mg他拉那非(一种特定PDE5抑制剂)单一口服剂量在9位患者的8 位中恢复正常血流调节。

[3318] 有可能通过使用相关疾病迪谢纳肌营养不良(DMD)的营养不良蛋白缺乏型mdx小鼠模型评价作用于NO途径的药物的作用。此模型还示出磷酸二酯酶5(PDE5)的抑制剂减轻

营养不良性表型的一些特征，包括可导致肌肉损伤和疲劳的骨骼肌微血管血管痉挛。

[3319] 随着健康骨骼肌的锻炼，肌纤维膜nNOS衍化的NO削弱局部α- 肾上腺素能血管收缩，从而最优化灌注，以满足活动肌肉的代谢需求。这种保护机制(称为功能性抗交感作用)在mdx小鼠(BMD和DMD模型)、nNOS无效小鼠以及患有DMD的男孩中丧失，从而引起功能性肌肉局部缺血。功能性局部缺血的重复发作可加速已经因营养不良蛋白缺乏而致的肌肉纤维的使用依赖性损伤。

[3320] 在mdx小鼠中，营养不良表型的许多特征可通过加强NO信号传导的多种策略来改善，所述策略包括nNOS的转基因表达、恢复肌纤维膜nNOS(并且借此恢复功能性抗交感作用)的营养不良蛋白小基因的转基因表达、施用NOS底物L-精氨酸(24、25)、用NO供体药物进行处理，以及用药物他拉那非或昔多芬(sildenafil)抑制磷酸二酯酶 5A(PDE5A)。这些PDE5A抑制剂延长鸟苷3',5'-单磷酸(cGMP)—血管平滑肌中NO的下游靶标—的半衰期，示出在简短一阵锻炼后，其在mdx小鼠中减轻肌肉局部缺血以及损伤和疲劳。这些药物还示出在mdx小鼠中改善心脏动力学，并且援救营养不良骨骼肌，且延长营养不良蛋白缺乏型斑马鱼的存活期。

[3321] 这些发现支持肌纤维膜nNOS在锻炼人骨骼肌中在调节交感性血管收缩中的必要作用，并且表明靶向异常的NO途径(例如通过使用本发明的sGC刺激剂)可为用于在人中治疗BMD和DMD的有用治疗方法。

[3322] 镰状细胞病

[3323] 镰状细胞疾病(SCD)或镰状细胞贫血(SCA)或镰状细胞病为遗传性血液病症，其特征在于红血球呈异常、刚硬镰状形状。镰状化降低细胞的柔性，并且导致各种并发症的风险。镰状化由于血红蛋白基因突变而发生。具有一个副本的失效基因的个体展现出正常和异常血红蛋白。这是共显性的实例。在1994年，在美国患有这种病状的人的平均寿命期望据估计男性为42岁，并且女性为48岁，但现今由于对疾病的较好管理，患者可活到70岁或以上。

[3324] 镰状细胞贫血是一种形式的镰状细胞疾病，其中存在引起HbS 的突变纯合性。镰状细胞贫血还称为“HbSS”、“SS疾病”、“血红蛋白 S”或这些名称的变更。在杂合型人中，即仅具有一种镰状基因和一种正常成人血红蛋白基因的那些人，所述病状称为“HbAS”或“镰状细胞性状”。其它更罕见形式的镰状细胞疾病为复混杂合型病况，其中人仅具有一个复本的引起HbS的突变和一个复本的另一异常血红蛋白等位基因。其包括镰状血红蛋白C疾病(HbSC)、镰状β-+-地中海贫血(HbS/β^{+})以及镰状β-0-地中海贫血(HbS/β^{0})。

[3325] 尽管红血球(RBC)镰状化和流变学异常为镰状细胞病的病理生理学的中心，但由镰状化红血球(sRBC)、内皮细胞、血小板以及白细胞之间的复杂相互作用所导致的血管功能异常起同等重要的作用。在镰状细胞病中，内皮活化与镰状细胞介导的低氧再灌注事件相关联 (参见例如“Advances in understanding of the pathogenesis of cerebrovascular vasculopathy in sicke cell anemia”,P.Connes et al.,Br.J.Haematol.2013,161,484-98)。红血球镰状化和附着至内皮通过损害血液流动而起始血管阻塞。炎性介体的随后浪涌和内皮活化触发导致血管损伤的事件级联。通过细胞因子产生增加、白细胞上调以及促凝和粘附分子活化，同时细胞保护性介体的抑制作用，证明对这些血管阻塞性事件的间歇性低氧再灌注的病理生理学反应。

[3326] 白细胞增多症与镰状细胞病的几乎每一种征候相关联,从而强调炎症在镰状血管病的病理生理学中的影响作用。甚至在基线处,镰状细胞病患者展现出促炎性细胞因子升高,所述促炎性细胞因子包括C 反应性蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)、白介素-1(IL-1)以及白介素 -8(IL-8)。体外研究已示出sRBC促进TNF-α和IL-1-β8-10)的内皮上调。活化单核细胞的微阵列研究已示出炎症、heme代谢、细胞周期调控、抗氧化剂反应以及血管生成中涉及基因的差异表达。最近,示出活化B细胞(NFκB/p65)的核因子κ轻链增强剂、Kruppel样因子2 (KLF2)以及调控炎症途径的其它转录因子在中风风险增大的镰状细胞病儿童中的差异表达。

[3327] 在转基因小鼠模型(参见“Novel Therapies Targetting the Endothelium in sickle cell disaease”,C.C Hoppe,Hemoglobin, 35(5-6):530-546(2011)和其中引用的参考文献)中,诱导氧化应激的镰状化已经示出影响微血管调控机制,从而导致内皮活化以及加剧的炎性和促粘附反应。通过反应性氧种类(ROS)形成,发生氧化应激。通过血红蛋白(Hb)介导的清除,ROS所致的消耗以及精氨酸酶介导的底物耗尽,发生NO耗尽。在镰状细胞病病中,通常去除循环游离Hb 的清除系统饱和。游离Hb使NO耗尽,导致内皮功能障碍。因此,血管收缩与血管舒张的正常平衡向血管收缩、内皮活化、氧化应激以及增殖性血管病变偏斜。

[3328] 针对恢复NO体内平衡的疗法已经在镰状细胞病患者中的初步研究中示出希望。先前的体外研究和在其他患者群体中的研究示出 NO介导的内皮附着分子表达的下调。这些观察之后,在呈现VOE 的镰状细胞病儿童中研究了吸入式NO的使用,并且发现以下相关联趋势:较低疼痛得分、止痛要求降低以及较短住院期。

[3329] 这些发现在最近的随机化安慰剂对照的试验中重现,所述试验评估吸入式NO用于在成年镰状细胞病患者中治疗急性VOE,其示出与安慰剂相比,吸入式NO显著降低疼痛得分,并且与胃肠外吗啡的使用降低的趋势相关联。来自用吸入式NO治疗急性VOE的成年镰状细胞病患者的所完成II期试验的结果尚可不获得(clinicaltrials.gov NCT00023296)。有望在患有镰状细胞病的儿童中完成吸入式NO对于VOE治疗的另一II期试验(clinicaltrials.gov NCT00094887)。当前正在儿童和成年人中在两个单独的French I/III期试验中,评价在镰状细胞病中吸入式NO对于ACS的可能的治疗作用,所述试验比较吸入式NO与安慰剂或标准护理在患有ACS的儿童中的使用 (clinicaltrials.gov NCT01089439和NCT00748423)。

[3330] 已在镰状细胞病中广泛研究了NO合成酶底物L-精氨酸的膳食补充,作为增加NO生物利用度的手段。在镰状小鼠中,高剂量的口服L-精氨酸已示出降低Gardos通道活性、密集细胞形成和溶血现象,以及功能性改善血管反应性。

[3331] 西地那非,一种目的在于通过抑制PDE5(NO的下游介体)放大内源性NO的作用的试剂,广泛用在一般人群中来治疗原发性PHT。患有严重PHT的镰状细胞病患者中的初步研究报告了用西地那非治疗后,PAP和锻炼能力改善。由于较高频率的严重副作用,包括处理组中VOE、头疼以及视觉扰乱率增加,测试西地那非在患有Doppler 定义的PHT的镰状细胞病患者中的安全性和功效的多中心性试验(用西地那非疗法治疗肺高血压和镰状细胞病,Walk-PHaSST)被过早停止。

[3332] 还研究亚硝酸盐和尼克酸的直接NO供体特性。在试验性I/II期临床试验中,在成

年镰状细胞病患者中的亚硝酸钠输注提高前臂血流,这与NO供体作用机制一致。较大型I/II期试验现在正研究在急性VOE期间作为辅佐疗法施用的亚硝酸盐输注是否将改善微血管血流和组织氧合(clinicaltrials.gov NCT01033227)。还在II期随机化对照试验(clinicaltrials.gov NCT 00508989)中评价尼克酸对改善内皮依赖性血管舒张的作用。

[3333] 以上结果表明在镰状细胞疾病中靶向异常NO途径(例如通过使用本发明的sGC刺激剂)可为用于治疗所述疾病的有用疗法。可用于在此疾病病况中评价sGC刺激剂(例如本发明的sGC刺激剂)的作用的镰状细胞贫血的鼠类模型描述在Blood,2001,98(5),1577-84;J. Clin.Invest.2004,114(8),1136-45;以及Br.J.Haematol.,2004,124(3), 391-402。

[3334] 膀胱功能障碍

[3335] 已经示出sGC活化剂BAY 60-2770在肥胖小鼠中改善膀胱活动过度(参见“The Soluble Guanylyl Cyclase Activator BAY 60-2770 ameliorates overactive bladder in obese mice”,Luiz O Leiria等,The Journal of Urology,2013,doi:10.1016/j.juro.2013.09.020.)。本公布所述的动物模型可类似地用于评价sGC刺激剂(例如,本发明的sGC刺激剂)对膀胱活动过度的作用。

[3336] 同一组的研究人员已描述了大鼠膀胱功能障碍模型(NO缺乏型大鼠,F Z Monica等,Neurology and Urodynamics,30,456-60,2011)并且示出BAY-2272(sGC活化剂)在此模型中的保护性作用。本公布所述的动物模型可类似地用于评价sGC刺激剂(例如,本发明的sGC刺激剂)对与逼平滑肌活动过度相关的膀胱功能障碍的作用。

[3337] 已描述了许多实施方案。然而,应理解可在不背离本发明的精神和范围的情况下进行各种修改。