



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 105008352 B

(45)授权公告日 2018.12.07

(21)申请号 201480010613.1

韩文景

(22)申请日 2014.02.27

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(65)同一申请的已公布的文献号

代理人 陈桢

申请公布号 CN 105008352 A

(51)Int.Cl.

(43)申请公布日 2015.10.28

C07D 413/04(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 31/403(2006.01)

61/769,996 2013.02.27 US

A61P 35/00(2006.01)

14/190,477 2014.02.26 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(56)对比文件

2015.08.26

WO 02079154 A1,2002.10.10,

(86)PCT国际申请的申请数据

CN 102325752 A,2012.01.18,

PCT/US2014/018820 2014.02.27

US 20130026426 A1,2013.01.31,

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/134232 EN 2014.09.04

CN 102762569 A,2012.10.31,

(73)专利权人 百时美施贵宝公司

Youai Qiu,等.Carbazoles via AuCl₃-

地址 美国新泽西州

Catalyzed Cyclization of 1-(Indol-2-yl)-3-alkyn-1-ols.《ORGANIC LETTERS》.2012,第14卷(第24期),第6200页.

(72)发明人 M·A·波斯 D·R·托尔托拉尼

Yasuo Kikugawa,等.Synthesis of Carbazoles from N-(N,N-Diarylamino)phthalimides with Aluminum Chloride via Diarylnitrenium Ions.《J. Org. Chem.》.2001,第66卷(第25期),第8614页.

D·S·多德 C·P·穆萨里

J·S·托卡尔斯基 A·V·加瓦伊

赵玉芬 G·V·德卢卡

D·奥马利 D·J·诺里斯

P·吉尔 C·A·魁斯内尔

审查员 姚旻

权利要求书13页 说明书169页 附图1页

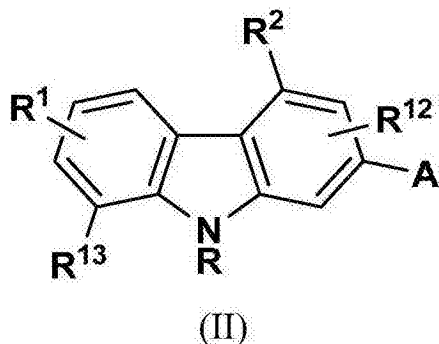
(54)发明名称

用作溴区结构域抑制剂的咪唑化合物

(57)摘要

本发明涉及咪唑化合物、包含本发明化合物的药用组合物,及使用所述组合物治疗多种病症的方法。

1. 化合物或其药用盐, 其具有式 (II)



其中:

A 为任选取代的杂芳基, 其中所述杂芳基为异噻唑基或三唑基, 且其中所述取代基为一个或多个 R^{14} 、 R^{15} 或 R^{16} ;

R 为任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基 C_1 - C_6 烷基、任选取代的芳基 C_1 - C_6 烷基、任选取代的杂芳基 C_1 - C_6 烷基、任选取代的杂环基 C_1 - C_6 烷基、芳基-CO-、芳基-SO₂-或 C_1 - C_6 烷基-SO₂-;

R^1 为 OH、-NR³R⁴、-CONR³R⁴、-COOH、-NHCONR⁷R⁸、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、任选取代的杂环基-CO-、 C_1 - C_6 烷基-SO₂-或 -NHSO₂- C_1 - C_6 烷基;

R^2 为 H、-CN 或 -CONR⁷R⁸;

R^3 为氢或任选取代的 C_1 - C_6 烷基,

R^4 为氢或任选取代的 C_1 - C_6 烷基;

或 R^3 和 R^4 可连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的 C_4 - C_8 杂环;

R^7 和 R^8 独立地为氢、任选取代的 C_1 - C_6 烷基或任选取代的 C_3 - C_8 环烷基;

或 R^7 和 R^8 可连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的 C_4 - C_8 杂环;

R^{12} 和 R^{13} 独立地为氢;

R^{14} 为 C_1 - C_6 烷基;

R^{15} 为 C_1 - C_6 烷基;

R^{16} 为 C_1 - C_6 烷基; 且

其中所述芳基是苯基;

所述杂芳基选自吡啶基、嘧啶基、噻唑基和噁唑基;

所述杂环基是指饱和且含有碳原子及 1 或 2 个独立地选自 N、O 及 S 的杂原子的稳定 4、5、6 或 7 元单环或二环杂环; 且

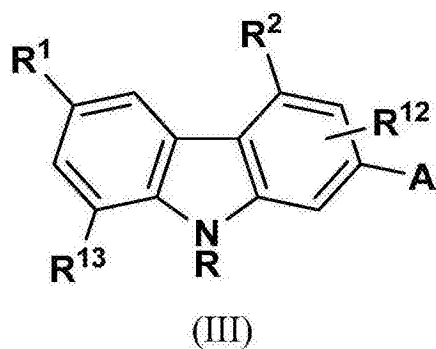
所述取代基选自 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基、经卤素取代的苯基、杂环基、卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、氧代和氰基, 其中所述杂环基如上定义。

2. 权利要求 1 的化合物或其药用盐,

其中:

R^1 为任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-SO₂-或任选取代的杂环基-CO-。

3. 权利要求 1 的化合物或其药用盐, 其具有下式



其中：

A为任选取代的杂芳基，其中所述杂芳基为异噻唑基，且其中所述取代基为一个或多个 R^{14} 、 R^{15} 或 R^{16} ；

R为任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基 C_1 - C_6 烷基、任选取代的芳基 C_1 - C_6 烷基、任选取代的杂芳基 C_1 - C_6 烷基、芳基-CO-、芳基-SO₂-或任选取代的 C_1 - C_6 烷基-SO₂-；且

R^1 为 C_1 - C_6 烷基-SO₂-或任选取代的杂环基-CO-。

4. 权利要求3的化合物或其药用盐，

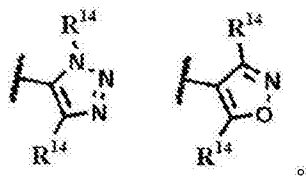
其中：

R为任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基 C_1 - C_6 烷基、任选取代的芳基 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷基-SO₂-。

5. 权利要求4的化合物或其药用盐，

其中：

A为



6. 化合物，其选自以下

2-(3,5-二甲基-4-异噻唑基)-6-(4-吗啉基羰基)-9H-吡唑；

2-(3,5-二甲基-4-异噻唑基)-6-((顺-2,6-二甲基-4-吗啉基)羰基)-9-乙基-9H-吡唑；

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-丙基-9H-吡唑；

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-(2-甲基丙基)-9H-吡唑；

9-(环丙基甲基)-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9H-吡唑；

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-(2-氟乙基)-9H-吡唑；

9-(2,2-二氟乙基)-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9H-吡唑；

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-(2-甲氧基乙基)-9H-呋唑;

9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9H-呋唑;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-(2-苯基乙基)-9H-呋唑;

9-[(2-氯苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9H-呋唑;

9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9H-呋唑;

9-[(3-氯苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9H-呋唑;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-[(3-甲氧基苯基)甲基]-9H-呋唑;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-[(2-甲氧基苯基)甲基]-9H-呋唑;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-[(2-氟苯基)甲基]-9H-呋唑;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-[(3-氟苯基)甲基]-9H-呋唑;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-[(4-氟苯基)甲基]-9H-呋唑;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-[(2-甲基苯基)甲基]-9H-呋唑;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-[(3-甲基苯基)甲基]-9H-呋唑;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-[(4-甲基苯基)甲基]-9H-呋唑;

9-(环丙基甲基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(4-吗啉基羰基)-9H-呋唑;

2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((顺-2,6-二甲基-4-吗啉基)羰基)-9-(甲基磺酰基)-9H-呋唑;

9-苯甲酰基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((顺-2,6-二甲基-4-吗啉基)羰基)-9H-呋唑;

2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((顺-2,6-二甲基-4-吗啉基)羰基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;

9-(环丁基甲基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((顺-2,6-二甲基-4-吗啉基)羰基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-(1,3-噁唑-4-基甲基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-[(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)甲基]-9H-吡唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-(1,3-噁唑-2-基甲基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-(1,3-噁唑-2-基甲基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-[(2-氟苯基)甲基]-9H-吡唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-[(4-氟苯基)甲基]-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-[(2-氯苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-[(3-氯苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-[(4-氰基苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9H-吡唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-(嘧啶-4-基甲基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-[(2-甲氧基苯基)甲基]-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-[(2,3-二氟苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-[(2,5-二氟苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-[(2-氰基苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-[(3-氰基苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9H-吡唑-4-甲酰胺;

2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(顺-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-9-(苯基磺酰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-苯甲酰基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(顺-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(4-吗啉基羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-苄基-7-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-3-N,3-N-二甲基-9H-吡唑-3,5-二甲酰胺;

9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3,3-二甲基吗啉-4-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(4-乙基哌啶-1-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(2-甲基氮杂环丁烷-1-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(2-甲基吗啉-4-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2S)-2-甲基吗啉-4-羰基]-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3,3-二甲基吡咯烷-1-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-羰基]-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(3R)-3-氟吡咯烷-1-羰基]-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-苄基-6-(3,3-二氟吡咯烷-1-羰基)-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-羰基]-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶-1-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(4-羟基-2-甲基哌啶-1-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(吡咯烷-1-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[4-(羟基甲基)哌啶-1-羰基]-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;
6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;
9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3,3-二甲基哌啶-1-羰基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;

9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(2-甲基哌啶-1-羰基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;
9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(4-甲基哌啶-1-羰基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;
9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;
9-苄基-7-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-3-N-[2-(吗啉-4-基)乙基]-9H-呋唑-3,5-二甲酰胺;

9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(4,4-二甲基-1,3-噁唑烷-3-羰基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;

9-苄基-6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;

9-(2,6-二氟苄基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(((3S)-3-氟-1-吡咯烷基)羰基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;

9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-羰基]-9H-呋唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9-[(3-氟苯基)甲基]-6-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-羰基]-9H-呋唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-羰基]-9-[(2-甲氧基苯基)甲基]-9H-呋唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-羰基]-9-[(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)甲基]-9H-呋唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-羰基]-9-(1-苯基乙基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;

2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((3-氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-9-(1-苯基乙基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;

9-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;

9-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-{1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-9H-呋唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-{1-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}-9H-呋唑-4-甲酰胺;

9-(环丁基甲基)-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-[1-(4-氟苯基)乙基]-9H-呋唑-4-甲酰胺;

9-(环丙基甲基)-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-9H-咪唑-4-甲酰胺;

9-(1-(4-氯苯基)乙基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((3-氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

9-(4-氯苄基)-6-((3,3-二氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

外消旋6-((3,3-二氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(1-苯基乙基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

6-((3,3-二氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(1-苯基乙基)-9H-咪唑-4-甲酰胺,对映异构体1,其中手性HPLC RT为11.01min,仪器:Berger分析型 SFC LVL-L4021 Lab;柱:手性OJ-H 250×4.6mm ID,5μm;流速:2.0mL/min;流动相:具有0.1%DEA的80/20CO₂/MeOH;

6-((3,3-二氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(1-苯基乙基)-9H-咪唑-4-甲酰胺,对映异构体2,其中手性HPLC RT为13.93min,仪器:Berger分析型 SFC LVL-L4021 Lab;柱:手性OJ-H 250×4.6mm ID,5μm;流速:2.0mL/min;流动相:具有0.1%DEA的80/20CO₂/MeOH;

6-((3,3-二氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

9-(4-氯苄基)-6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((3-氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

9-(4-氯苄基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-[(3-氟苯基)甲基]-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

9-[(2,6-二氟苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

9-[(2,3-二氟苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

9-[(4-氰基苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

9-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)

基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

9-[(4-氯-2-氟苯基) 甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

9-[1-(4-氯苯基) 乙基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-[1-(4-氟苯基) 乙基]-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-N-甲基-9-(1-苯基乙基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

9-(环丁基甲基)-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

9-(环丙基甲基)-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-N-甲基-9-(吡啶-2-基甲基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(顺-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(顺-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-N,N-二甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

6-((3,3-二氟-1-氮杂环丁烷基) 羰基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-甲基-9-(1-苯基乙基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

6-((3,3-二氟-1-氮杂环丁烷基) 羰基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N,N-二甲基-9-(1-苯基乙基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((3-氟-1-氮杂环丁烷基) 羰基)-9-(3-氟苄基)-9H-咪唑-4-甲腈;

9-(4-氟苄基)-2-(3-甲基-4-异噁唑基)-6-(4-吗啉基羰基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

9-(4-氟苄基)-2-(5-甲基异噁唑-4-基)-6-(吗啉-4-羰基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((3-氟-1-氮杂环丁烷基) 羰基)-9-(4-氟苄基)-N-丙基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

N-环丙基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-[(4-氟苯基) 甲基]-9H-咪唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-N-乙基-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-[(4-氟苯基) 甲基]-9H-咪唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-[(4-氟苯基) 甲基]-N-(丙-2-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-[(4-氟苯基) 甲基]-N-(2-甲基丙基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-4,6-二(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-[(4-氟苯基) 甲基]-9H-咪唑;

- 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(甲基氨基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;
- 9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(N-甲基乙酰氨基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;
- 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-N-甲基-6-(N-甲基乙酰氨基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;
- 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-N-甲基-6-(甲基氨基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;
- 6-(乙酰基(2-氟乙基)氨基)-9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;
- 6-氨基-9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;
- 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氟乙基氨基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;
- 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2-羟基乙基)氨基]-9H-吡啶-4-甲酰胺;
- 9-苄基-6-[(氰基甲基)氨基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;
- 9-苄基-6-[(2,2-二氟乙基)氨基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;
- 9-苄基-6-[(2-(2-羟基乙基)氨基)-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;
- 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(二甲基氨基)-N-甲基-9H-吡啶-4-甲酰胺;
- 6-乙酰氨基-9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;
- 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-甲磺酰氨基-9H-吡啶-4-甲酰胺;
- N-[9-苄基-5-氨甲酰基-7-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9H-吡啶-3-基]氨基甲酸甲酯;
- 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(氧杂环己烷-4-酰氨基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;
- 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(吗啉-4-羰基)氨基]-9H-吡啶-4-甲酰胺;
- 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(二甲基氨甲酰基)氨基]-9H-吡啶-4-甲酰胺;
- 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(甲基氨甲酰基)氨基]-9H-吡啶-4-甲酰胺;
- 9-苄基-6-环戊酰氨基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;
- 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;
- 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(4-氟苄基)-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;
- 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(4-氟苄基)-6-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;
- 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(5,5-二甲基-2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9-(4-氟苄基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;
- 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-乙基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;
- 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-乙基-9-(4-氟苄基)-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;
- 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;
- 9-(4-氯苄基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;
- 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9-(1-苯基乙

基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

9-(2,5-二氟苄基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(5,5-二甲基-2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

9-(4-氯苄基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-9-(1-苯基乙基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

9-(4-氯-3-氟苄基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-乙基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

9-(4-氯苄基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-乙基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-乙基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9-(1-苯基乙基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-甲基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-甲基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

9-(4-氯苄基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-甲基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(4-氟苄基)-N-甲基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

9-(4-氯-3-氟苄基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-甲基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-甲基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9-(1-苯基乙基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(1,1-二氧化-2-异噁唑烷基)-9-(4-氟苄基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(1,1-二氧化-1,2-硫氮杂环己烷-2-基)-9-(4-氟苄基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-甲氧基-9-(1-苯基乙基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-甲氧基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-羟基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-甲氧基-9-(1-苯基乙基)-9H-咪唑-4-甲酰胺,对映异

构体1,其中SFC RT为8.827min,Berger分析型SFC,手性AD-H 250×4.6mm ID,5μm,80/20CO₂/MeOH,2mL/min;

2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-甲氧基-9-(1-苯基乙基)-9H-吡啶-4-甲酰胺,对映异构体2,其中SFC RT为11.046min,Berger分析型SFC,手性AD-H 250×4.6mm ID,5μm,80/20CO₂/MeOH,2mL/min;

9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(甲基磺酰基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;
9-苄基-5-氰基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-吡啶-2-羧酸甲酯;
9-苄基-5-氨基甲酰基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-吡啶-2-羧酸甲酯;
9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-7-(1-羟基-1-甲基乙基)-9H-吡啶-4-甲腈;
9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-7-(1-羟基-1-甲基乙基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;
9-苄基-5-氰基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-吡啶-2-羧酸;
9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-7-(吗啉-4-羰基)-9H-吡啶-4-甲腈;
9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-7-(吗啉-4-羰基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;
9-苄基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N²-甲氧基-N²-甲基-9H-吡啶-2,5-二甲酰胺;
9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-7-(3-氟苯甲酰基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;
5-氰基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(二苯基甲基)-9H-吡啶-2-羧酸甲酯;
5-氨基甲酰基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(二苯基甲基)-9H-吡啶-2-羧酸甲酯;
5-氰基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(二苯基甲基)-9H-吡啶-2-羧酸;
5-氰基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(二苯基甲基)-9H-吡啶-2-甲酰胺;
7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(二苯基甲基)-N²,N²-二甲基-9H-吡啶-2,5-二甲酰胺;

2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(二苯基甲基)-7-(4-吗啉基羰基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-7-(1-羟基-1-甲基乙基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[(R)-氧杂环己烷-4-基(苯基)甲基]-9H-吡啶-4-甲酰胺,对映异构体A,其中SFC RT为15.06min,柱:Chiralcel OJ-H 250×4.6mm,5μm;流动相:85/15CO₂/MeOH;流速:2mL/min;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[(R)-氧杂环己烷-4-基(苯基)甲基]-9H-吡啶-4-甲酰胺,对映异构体B,其中SFC RT为17.33min,柱:Chiralcel OJ-H 250×4.6mm,5μm;流动相:85/15CO₂/MeOH;流速:2mL/min;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-{4,4,4-三氟-1-[2-(三氟甲基)苯基]丁基}-9H-吡啶-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-{4,4,4-三氟-1-[2-(三氟甲基)苯基]丁基}-9H-吡啶-4-甲酰胺;

9-[1-(2-氯苯基)-4,4,4-三氟丁基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

9-[1-(2-氯苯基)-4,4,4-三氟丁基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[氧杂环己烷-4-基(2,4,6-三氟苯基)甲基]-9H-呋唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[氧杂环己烷-4-基(2,4,6-三氟苯基)甲基]-9H-呋唑-4-甲酰胺;

9-[(2,6-二氟苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;

9-[(2,6-二氟苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[4,4,4-三氟-1-(吡啶-2-基)丁基]-9H-呋唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[4,4,4-三氟-1-(吡啶-2-基)丁基]-9H-呋唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9-[(2-氟苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9-[(2-氟苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[(4-甲氧基苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-9H-呋唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[(4-甲氧基苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-9H-呋唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[(3-甲氧基苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-9H-呋唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[(3-甲氧基苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-9H-呋唑-4-甲酰胺;

9-[(2,4-二氟苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;

9-[(2,4-二氟苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-氟-9-(1,1,1,7,7,7-六氟庚-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;

(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9-[(4-氟苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-呋唑-4-甲酰胺,对映异构体A,其中SFC RT为8.80min,柱:Chiralcel OD-H 250×4.6mm,5μm;流动相:75/25CO₂/MeOH;流速:2mL/min;

(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9-[(4-氟苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-呋唑-4-甲酰胺,对映异构体B,其中SFC RT为13.12min,柱:Chiralcel OD-H 250×4.6mm,5μm;流动相:75/25CO₂/MeOH;流速:2mL/min;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9-[(1-氟环丁基)(苯基)甲基]-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-呋唑-4-甲酰胺,对映异构体A,其中SFC RT为5.28min,柱:Chiralcel OD-H 250×4.6mm,5μm;流动相:70/30CO₂/MeOH;流速:2mL/min;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9-[(1-氟环丁基)(苯基)甲基]-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺,对映异构体B,其中SFC RT为14.56min,柱:Chiralcel OD-H 250×4.6mm,5μm;流动相:75/25CO₂/MeOH;流速:2mL/min;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-氟-9-[(4-氟苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺,对映异构体A,其中SFC RT为7.69min,柱:Chiralpak IB, 250×4.6mm,5μm粒子;流动相:65/35CO₂/MeOH;流速:2mL/min;检测:220nm的UV;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-氟-9-[(4-氟苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺,对映异构体B,其中SFC RT为8.42min,柱:Chiralpak IB, 250×4.6mm,5μm粒子;流动相:65/35CO₂/MeOH;流速:2mL/min;检测:220nm的UV;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9-{[(1R,2S,4S)-2-氟-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基]甲基}-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

9-[(4,4-二氟环己基)(苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-氟-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺,对映异构体A,其中SFC RT为12.58min,柱:Chiralcel OD-H 250×4.6mm,5μm粒子;流动相:70/30CO₂/MeOH;流速:2mL/min;检测:220nm的UV;

9-[(4,4-二氟环己基)(苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-氟-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺,对映异构体B,其中SFC RT为16.11min,柱:Chiralcel OD-H 250×4.6mm,5μm粒子;流动相:70/30CO₂/MeOH;流速:2mL/min;检测:220nm的UV;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-甲氧基丙-2-基)-9-[(S)-氧杂环己烷-4-基(苯基)甲基]-9H-吡唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9-[(S)-氧杂环己烷-4-基(苯基)甲基]-7-(丙-2-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-氟-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[4,4,4-三氟-1-苯基丁基]-9H-吡唑-4-甲酰胺,对映异构体A,其中SFC RT为7.67min,柱:Chiralcel OD-H 250×4.6mm,5μm粒子;流动相:70/30CO₂/MeOH;流速:2mL/min;检测:220nm的UV;

2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-氟-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[4,4,4-三氟-1-苯基丁基]-9H-吡唑-4-甲酰胺,对映异构体B,其中SFC RT为11.45min,柱:Chiralcel OD-H 250×4.6mm,5μm粒子;流动相:70/30CO₂/MeOH;流速:2mL/min;检测:220nm的UV;

2-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-(苯基(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-9H-吡唑-4-甲酰胺,对映异构体A,其中SFC RT为6.779min,柱:手性OJ-H 250×4.6mm,5μm;流动相:80/20CO₂/MeOH;流速:2mL/min;

2-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-(苯基(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-9H-吡唑-4-甲酰胺,对映异构体B,其中SFC RT为8.030min,柱:手性OJ-H 250×4.6mm,5μm;流动相:80/20CO₂/MeOH;流速:2mL/min;

或它们的药用盐。

7. 权利要求1的化合物,其中在所披露的FRET测定中IC₅₀小于50nm。

8. 药物组合物,其包含一种或多种权利要求1的化合物或其药用盐及一种或多种药用载体、稀释剂或赋形剂。

9. 权利要求1的化合物或其药用盐,用于治疗溴区结构域抑制剂所针对的疾病或病症。

10. 权利要求9的用于所述用途的化合物或其药用盐,其中该疾病或病症为癌症。

用作溴区结构域抑制剂的咪唑化合物

[0001] 本申请要求2013年2月27日提交的美国临时申请61/769,996的优先权,将其全部内容以引用的方式并入本文中。

技术领域

[0002] 本发明涉及化合物、包含所述化合物的药物组合物及其在治疗中的用途。

背景技术

[0003] 真核生物的基因组高度组织于细胞核内。双螺旋DNA的长链包裹在组蛋白的八聚体周围形成核小体。接着此基本单元通过核小体聚集及折叠得以进一步压缩以形成高度凝聚的染色质结构。可能发生一系列不同状态的凝集,且在细胞周期中此结构的紧密性变化,在细胞分裂过程中最为致密。近来已了解,染色质模板形成一组根本上重要的称为后生调节(epigenetic regulation)的基因控制机制。通过赋予组蛋白及DNA多种特定化学修饰(诸如乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化及SUMO化),后生调节剂会调节人类基因组的结构、功能及可接近性,从而对基因表现产生巨大影响。

[0004] 组蛋白乙酰化通常与基因转录的活化最为相关,这是因为该修饰通过改变静电学而使DNA与组蛋白八聚体的相互作用减弱。除此物理变化之外,特异性蛋白会结合于组蛋白内的乙酰化赖氨酸残基上以读取后生编码。溴区结构域(bromodomain)为在组蛋白的情形下通常而非独占地结合于乙酰化赖氨酸残基的蛋白内的小的(约110个氨基酸)独特结构域。存在已知含有溴区结构域的大约50个蛋白的家族,且其在细胞内具有一系列功能。含有溴区结构域的蛋白的BET家族包含4种蛋白(BRD2、BRD3、BRD4及BRD-T),所述蛋白含有能够极靠近地结合于两个乙酰化赖氨酸残基的串联溴区结构域,从而增加相互作用的平铺特异性(tile specificity)。

[0005] 据报导BRD2及BRD3与组蛋白沿积极转录基因相关,且可能涉及促进转录延长(Leroy等人,Mol.Cell.2008 30(1):51-60),而BRD4似乎涉及将pTEF-I3复合物募集至诱导性基因中,从而造成RNA聚合酶磷酸化及转录输出增加(Hargreaves等人,Cell,2009 138(1):1294145)。已报导所有家族成员具有某种控制或执行细胞周期方面的功能,且已显示在细胞分裂期间仍保持与染色体的复合物形式,从而表明维持后生记忆的作用。另外,一些病毒使用这些蛋白将其基因组连接至宿主细胞染色质作为病毒复制过程的一部分(You等人Cell,2004 117(3):349-60)。

[0006] 近来与此目标有关的论文包括Prinsha等人,Trends in Pharmacological Sciences,2012年3月,第33卷,第3期,第146-153页;Conway,ACS Med.Chem.Lett.,2012,3,691-694;及Hewings等人,J.Med.Chem.,2012,55,9393-9413。

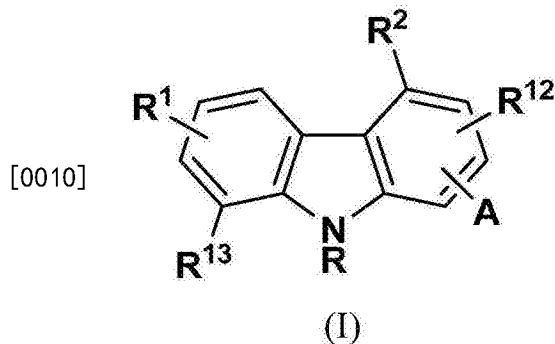
[0007] 据报导正研发的小分子BET抑制剂包括GSK-525762A、OTX-015以及来自University of Oxford及Constellation Pharmaceuticals Inc.的其他抑制剂。

[0008] 已鉴别出数百种后生效应子,其中许多为染色质结合蛋白或染色质修饰酶。这些蛋白与多种病症相关,诸如神经退化性病症、代谢疾病、炎症及癌症。因此,抑制溴区结构域

与其同源乙酰化蛋白结合的这些化合物预示治疗一系列自身免疫及炎症疾病或病症及治疗各种类型的癌症的新颖方法。

发明内容

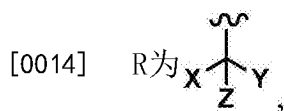
[0009] 在本发明的第一方面,提供式(I)化合物和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体



[0011] 其中:

[0012] A为任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基,其中所述取代基为一个或多个 R^{14} 、 R^{15} 或 R^{16} ;

[0013] R为氢、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的芳基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的杂芳基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的杂环基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-CO-、任选取代的芳基-CO-、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基-CO-、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基-CO-、任选取代的芳基-SO₂-、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-SO₂-、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基-SO₂-、任选取代的杂芳基-SO₂-、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-OCO-或任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基-OCO-;或



[0015] 其中

[0016] X和Y独立地选自氢、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基;

[0017] Z为氢、卤素、-OH、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、-NR³R⁴、-CONR³R⁴、-OCONR³R⁴、-NR⁶OCOR³、-NR⁶CONR³R⁴、-NR⁶SO₂NR³R⁴或-NR⁶SO₂R⁴;

[0018] R¹为卤素、-CN、OH、-NR³R⁴、-CONR³R⁴、-COOH、-OCONR³R⁴、-NHOCOR⁷、-NHCONR⁷R⁸、-NHSO₂NR⁷R⁸、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_2-C_6) 烯基、任选取代的 (C_2-C_6) 炔基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷氧基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基-CO-、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基-SO₂-、任选取代的芳基 (C_1-C_6) 烷氧基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基 (C_1-C_6) 烷氧基、任选取代的杂环基-CO-、任选取代的杂环基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-SO₂-、-NHSO₂-任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、-NHSO₂-任选取代的杂环基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-NHSO₂-或任选取代的杂环基-NHSO₂-;

[0019] R²为H、卤素、-CN、-COOH、-CONR⁷R⁸、-NHCOR³R⁴、-OCONR³R⁴、-NHCOR³R⁴、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_2-C_6) 炔基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷氧基、任选取代的杂芳基或任

选取代的杂环基；

[0020] R^3 为氢、任选取代的(C₁-C₆)烷基、任选取代的(C₃-C₈)环烷基、任选取代的(C₂-C₆)烯基、任选取代的(C₂-C₆)炔基、氰基(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基(C₁-C₆)烷基、任选取代的芳基氧基(C₁-C₆)烷基、任选取代的(C₁-C₆)烷基-SO₂-、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基(C₁-C₆)烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基(C₁-C₆)烷基，

[0021] R^4 为氢、任选取代的(C₁-C₆)烷基或任选取代的(C₃-C₈)环烷基；

[0022] 或 R^3 和 R^4 可连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的(C₄-C₈)杂芳基或(C₄-C₈)杂环；

[0023] R^6 为氢或任选取代的(C₁-C₆)烷基；

[0024] R^7 和 R^8 独立地为氢、任选取代的(C₁-C₆)烷基、任选取代的(C₃-C₈)环烷基、任选取代的(C₂-C₆)烯基、任选取代的(C₂-C₆)炔基、氰基(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基(C₁-C₆)烷基、任选取代的芳基氧基(C₁-C₆)烷基、任选取代的(C₁-C₆)烷基-SO₂-、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基(C₁-C₆)烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基(C₁-C₆)烷基；

[0025] 或 R^7 和 R^8 可连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的(C₄-C₈)杂芳基或(C₄-C₈)杂环；

[0026] R^{12} 和 R^{13} 独立地为氢、卤素、-CN、OH、-CONR³R⁴、-NHCOOR⁴、-NHCONR³R⁴、-NHCOR⁴、-NHSO₂R⁷、-SO₂NR³R⁴、-NHSO₂NR³R⁴、-SO₂R⁷、任选取代的(C₁-C₆)烷基、任选取代的(C₃-C₈)环烷基、任选取代的(C₁-C₆)烷氧基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基；

[0027] R^{14} 为氢、任选取代的(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、卤素、-CN、-NR³R⁴、OH、-NHOCOR⁷、-OCONR⁷R⁸、-NHCONR⁷R⁸或-CF₃；

[0028] R^{15} 为氢、任选取代的(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、卤素、-CN、-NR³R⁴、OH、-NHOCOR⁷、-OCONR⁷R⁸、-NHCONR⁷R⁸或-CF₃；

[0029] R^{16} 为氢、任选取代的(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、卤素、-CN、-NR³R⁴、OH、-NHOCOR⁷、-OCONR⁷R⁸、-NHCONR⁷R⁸或-CF₃；

[0030] 其条件是 R^{14} 、 R^{15} 及 R^{16} 中仅一者为氢。

[0031] 在另一个方面，提供药物组合物，其包含本发明化合物或其药用盐及一种或多种药用载体、稀释剂或赋形剂。

[0032] 在另一个方面，提供用于治疗的本发明化合物或其药用盐。具体地，用于治疗溴区结构域抑制剂所针对的疾病或病症。

[0033] 在另一个方面，提供治疗自身免疫及炎症疾病或病症的方法，其包括向有需要受试者给予治疗有效量的溴区结构域抑制剂。

[0034] 在本发明的另一个方面，提供治疗有需要患者的含有溴区结构域的蛋白介导的病症的方法，其包括向该患者给予本发明化合物的步骤。

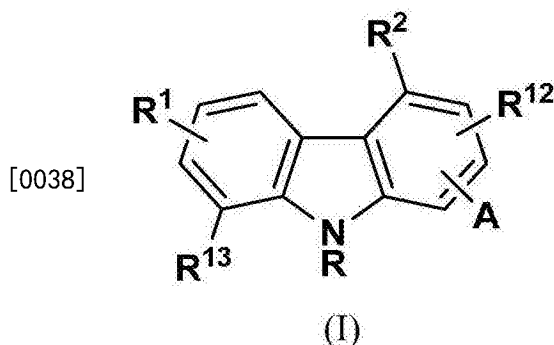
附图说明

[0035] 通过参考下文所述的随附图式来说明本发明。

[0036] 图1显示实施例185针对H187人类小细胞肺癌瘤的抗肿瘤功效。

具体实施方式

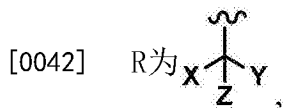
[0037] 在本发明的第一方面,提供式(I)化合物和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体



[0039] 其中:

[0040] A为任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基,其中所述取代基为一个或多个 R^{14} 、 R^{15} 或 R^{16} ;

[0041] R为氢、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的芳基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的杂芳基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的杂环基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-CO-、任选取代的芳基-CO-、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基-CO-、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基-CO-、任选取代的芳基-SO₂-、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-SO₂-、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基-SO₂-、任选取代的杂芳基-SO₂-、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-OCO-或任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基-OCO-;或



[0043] 其中

[0044] X和Y独立地选自氢、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基;

[0045] Z为氢、卤素、-OH、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、-NR³R⁴、-CONR³R⁴、-OCONR³R⁴、-NR⁶OCOR³、-NR⁶CONR³R⁴、-NR⁶SO₂NR³R⁴或-NR⁶SO₂R⁴;

[0046] R¹为卤素、-CN、OH、-NR³R⁴、-CONR³R⁴、-COOH、-OCONR³R⁴、-NHOCOR⁷、-NHCONR⁷R⁸、-NHSO₂NR⁷R⁸、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_2-C_6) 烯基、任选取代的 (C_2-C_6) 炔基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷氧基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基-CO-、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基-SO₂-、任选取代的芳基 (C_1-C_6) 烷氧基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基 (C_1-C_6) 烷氧基、任选取代的杂环基-CO-、任选取代的杂环基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-SO₂-、-NHSO₂-任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、-NHSO₂-任选取代的杂环基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-NHSO₂-或任选取代的杂环基-NHSO₂-;

[0047] R²为H、卤素、-CN、-COOH、-CONR⁷R⁸、-NHCOR³R⁴、-OCONR³R⁴、-NHCOR³R⁴、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_2-C_6) 炔基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷氧基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基;

[0048] R³为氢、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基、任选取代的 (C_2-C_6)

烯基、任选取代的 (C₂-C₆) 炔基、氰基 (C₁-C₆) 烷基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的芳基氧基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基-SO₂-、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基 (C₁-C₆) 烷基，

[0049] R⁴为氢、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基或任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基；

[0050] 或R³和R⁴可连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的 (C₄-C₈) 杂芳基或 (C₄-C₈) 杂环；

[0051] R⁶为氢或任选取代的 (C₁-C₆) 烷基；

[0052] R⁷和R⁸独立地为氢、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基、任选取代的 (C₂-C₆) 烯基、任选取代的 (C₂-C₆) 炔基、氰基 (C₁-C₆) 烷基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的芳基氧基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基-SO₂-、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基 (C₁-C₆) 烷基；

[0053] 或R⁷和R⁸可连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的 (C₄-C₈) 杂芳基或 (C₄-C₈) 杂环；

[0054] R¹²和R¹³独立地为氢、卤素、-CN、OH、-CONR³R⁴、-NHCOOR⁴、-NHCONR³R⁴、-NHCOR⁴、-NHSO₂R⁷、-SO₂NR³R⁴、-NHSO₂NR³R⁴、-SO₂R⁷、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基、任选取代的 (C₁-C₆) 烷氧基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基；

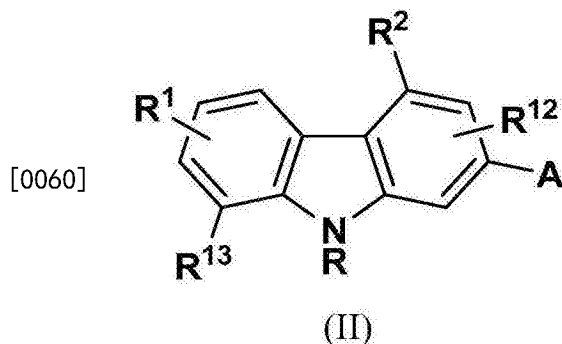
[0055] R¹⁴为氢、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、卤素、-CN、-NR³R⁴、OH、-NHOCOR⁷、-OCONR⁷R⁸、-NHCONR⁷R⁸或-CF₃；

[0056] R¹⁵为氢、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、卤素、-CN、-NR³R⁴、OH、-NHOCOR⁷、-OCONR⁷R⁸、-NHCONR⁷R⁸或-CF₃；

[0057] R¹⁶为氢、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、卤素、-CN、-NR³R⁴、OH、-NHOCOR⁷、-OCONR⁷R⁸、-NHCONR⁷R⁸或-CF₃；

[0058] 其条件是R¹⁴、R¹⁵及R¹⁶中仅一者为氢。

[0059] 在本发明的第一方面的范围内的第二方面，提供式 (II) 化合物和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体

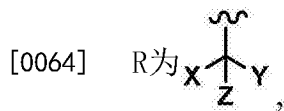


[0061] 其中：

[0062] A为任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基，其中所述取代基为一个或多个R¹⁴、R¹⁵或R¹⁶；

[0063] R为氢、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代

的芳基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的杂环基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基-CO-、任选取代的芳基-CO-、任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基-CO-、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基-CO-、任选取代的芳基-SO₂-、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基-SO₂-、任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基-SO₂-、任选取代的杂芳基-SO₂-、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基-OCO-或任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基-OCO-;或



[0065] 其中

[0066] X和Y独立地选自氢、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基;

[0067] Z为氢、卤素、-OH、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、-NR³R⁴、-CONR³R⁴、-OCONR³R⁴、-NR⁶OCOR³、-NR⁶CONR³R⁴、-NR⁶SO₂NR³R⁴或-NR⁶SO₂R⁴;

[0068] R¹为卤素、-CN、OH、-NR³R⁴、-CONR³R⁴、-COOH、-OCONR³R⁴、-NHOCOR⁷、-NHCONR⁷R⁸、-NHSO₂NR⁷R⁸、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₂-C₆) 烯基、任选取代的 (C₂-C₆) 炔基、任选取代的 (C₁-C₆) 烷氧基、任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基、任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基-CO-、任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基-SO₂-、任选取代的芳基 (C₁-C₆) 烷氧基、任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基 (C₁-C₆) 烷氧基、任选取代的杂环基-CO-、任选取代的杂环基、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基-SO₂-、-NHSO₂-任选取代的 (C₁-C₆) 烷基、-NHSO₂-任选取代的杂环基、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基-NHSO₂-或任选取代的杂环基-NHSO₂-;

[0069] R²为H、卤素、-CN、-COOH、-CONR⁷R⁸、-NHCOR³R⁴、-OCONR³R⁴、-NHCOR³R⁴、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₂-C₆) 炔基、任选取代的 (C₁-C₆) 烷氧基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基;

[0070] R³为氢、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基、任选取代的 (C₂-C₆) 烯基、任选取代的 (C₂-C₆) 炔基、氰基 (C₁-C₆) 烷基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的芳基氧基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基-SO₂-、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基 (C₁-C₆) 烷基;

[0071] R⁴为氢、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基或任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基;

[0072] 或R³和R⁴可连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的 (C₄-C₈) 杂芳基或 (C₄-C₈) 杂环;

[0073] R⁶为氢或任选取代的 (C₁-C₆) 烷基;

[0074] R⁷和R⁸独立地为氢、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基、任选取代的 (C₂-C₆) 烯基、任选取代的 (C₂-C₆) 炔基、氰基 (C₁-C₆) 烷基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的芳基氧基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基-SO₂-、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基 (C₁-C₆) 烷基;

[0075] 或R⁷和R⁸可连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的 (C₄-C₈) 杂芳基或 (C₄-C₈) 杂环;

[0076] R^{12} 和 R^{13} 独立地为氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NHCOOR}^4$ 、 $-\text{NHCONR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NHCOR}^4$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、任选取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 烷基、任选取代的 $(\text{C}_3\text{--C}_8)$ 环烷基、任选取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 烷氧基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基；

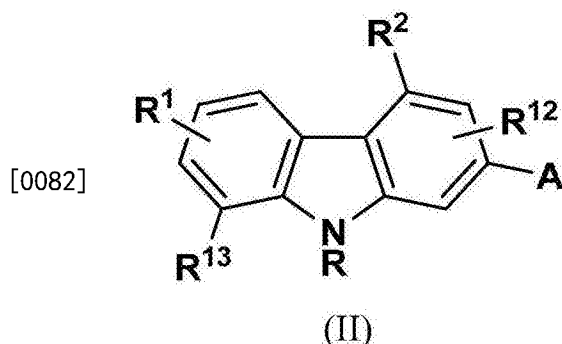
[0077] R^{14} 为氢、任选取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 烷氧基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOCOR}^7$ 、 $-\text{OCONR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NHCONR}^7\text{R}^8$ 或 $-\text{CF}_3$ ；

[0078] R^{15} 为氢、任选取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 烷氧基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOCOR}^7$ 、 $-\text{OCONR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NHCONR}^7\text{R}^8$ 或 $-\text{CF}_3$ ；

[0079] R^{16} 为氢、任选取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 烷氧基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOCOR}^7$ 、 $-\text{OCONR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NHCONR}^7\text{R}^8$ 或 $-\text{CF}_3$ ；

[0080] 其条件是 R^{14} 、 R^{15} 及 R^{16} 中仅一者为氢。

[0081] 在本发明的第一及第二方面的范围内的第三方面，提供式(II)化合物和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体



[0083] 其中：

[0084] A为任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基，其中所述取代基为一个或多个 R^{14} 、 R^{15} 或 R^{16} ；

[0085] R为氢、任选取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 烷基、任选取代的 $(\text{C}_3\text{--C}_8)$ 环烷基、 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 烷基、任选取代的芳基、 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 烷基、任选取代的杂芳基、 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 烷基、任选取代的杂环基、 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 烷基、任选取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 烷基- CO -、任选取代的芳基- CO -、任选取代的 $(\text{C}_3\text{--C}_8)$ 环烷基- CO -、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基- CO -、任选取代的芳基- SO_2 -、任选取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 烷基- SO_2 -、任选取代的 $(\text{C}_3\text{--C}_8)$ 环烷基- SO_2 -、任选取代的杂芳基- SO_2 -、任选取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 烷基- OCO -或任选取代的 $(\text{C}_3\text{--C}_8)$ 环烷基- OCO -；或



[0087] 其中

[0088] X和Y独立地选自氢、任选取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 烷基、任选取代的 $(\text{C}_3\text{--C}_8)$ 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基；

[0089] Z为氢、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{OCONR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^6\text{OCOR}^3$ 、 $-\text{NR}^6\text{CONR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 或 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^4$ ；

[0090] R^1 为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{OCONR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NHOCOR}^7$ 、 $-\text{NHCONR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、任选取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 烷基、任选取代的 $(\text{C}_2\text{--C}_6)$ 烯基、任选取代的 $(\text{C}_2\text{--C}_6)$ 炔基、任选取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 烷氧基、任选取代的 $(\text{C}_3\text{--C}_8)$ 环烷基、任选取代的 $(\text{C}_3\text{--C}_8)$ 环烷基- CO -、任选

取代的 (C₃-C₈) 环烷基-SO₂-、任选取代的芳基 (C₁-C₆) 烷氧基、任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基 (C₁-C₆) 烷氧基、任选取代的杂环基-CO-、任选取代的杂环基、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基-SO₂-、-NHSO₂-任选取代的 (C₁-C₆) 烷基、-NHSO₂-任选取代的杂环基、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基-NHSO₂-或任选取代的杂环基-NHSO₂-;

[0091] R²为H、卤素、-CN、-COOH、-CONR⁷R⁸、-NHCOR³R⁴、-OCONR³R⁴、-NHCOR³R⁴、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₂-C₆) 炔基、任选取代的 (C₁-C₆) 烷氧基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基;

[0092] R³为氢、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基、任选取代的 (C₂-C₆) 烯基、任选取代的 (C₂-C₆) 炔基、氰基 (C₁-C₆) 烷基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的芳基氧基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基-SO₂-、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基 (C₁-C₆) 烷基,

[0093] R⁴为氢、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基或任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基;

[0094] 或R³和R⁴可连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的 (C₄-C₈) 杂芳基或 (C₄-C₈) 杂环;

[0095] R⁶为氢或任选取代的 (C₁-C₆) 烷基;

[0096] R⁷和R⁸独立地为氢、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基、任选取代的 (C₂-C₆) 烯基、任选取代的 (C₂-C₆) 炔基、氰基 (C₁-C₆) 烷基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的芳基氧基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基-SO₂-、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基 (C₁-C₆) 烷基;

[0097] 或R⁷和R⁸可连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的 (C₄-C₈) 杂芳基或 (C₄-C₈) 杂环;

[0098] R¹²为氢、卤素、-CN、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基或任选取代的 (C₁-C₆) 烷氧基;

[0099] R¹³为氢、卤素、-CN、OH、-CONR³R⁴、-NHCOR⁴、-NHCONR³R⁴、-NHCOR⁴、-NHSO₂R⁷、-SO₂NR³R⁴、-NHSO₂NR³R⁴、-SO₂R⁷、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基、任选取代的 (C₁-C₆) 烷氧基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基;

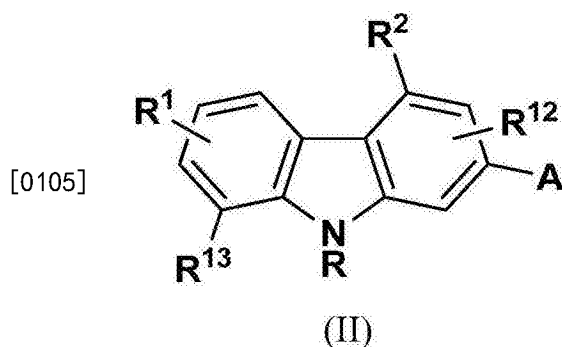
[0100] R¹⁴为氢、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、卤素、-CN、-NR³R⁴、OH、-NHOCOR⁷、-OCONR⁷R⁸、-NHCONR⁷R⁸或-CF₃;

[0101] R¹⁵为氢、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、卤素、-CN、-NR³R⁴、OH、-NHOCOR⁷、-OCONR⁷R⁸、-NHCONR⁷R⁸或-CF₃;

[0102] R¹⁶为氢、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、卤素、-CN、-NR³R⁴、OH、-NHOCOR⁷、-OCONR⁷R⁸、-NHCONR⁷R⁸或-CF₃;

[0103] 其条件是R¹⁴、R¹⁵及R¹⁶中仅一者为氢。

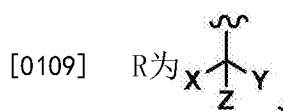
[0104] 在本发明的第一、第二及第三方面的范围内的第四方面,提供式(II)化合物和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体



[0106] 其中：

[0107] A为任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基，其中所述取代基为一个或多个 R^{14} 、 R^{15} 或 R^{16} ；

[0108] R为氢、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-CO-、任选取代的芳基-CO-、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基-CO-、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基-CO-、任选取代的芳基-SO₂-、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-SO₂-、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基-SO₂-、任选取代的杂芳基-SO₂-、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-OCO-或任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基-OCO-；或



[0110] 其中

[0111] X和Y独立地选自氢、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基；

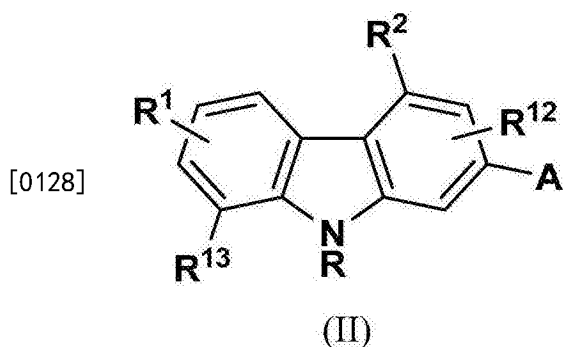
[0112] Z为氢、卤素、-OH、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、-NR³R⁴、-CONR³R⁴、-OCONR³R⁴、-NR⁶OCOR³、-NR⁶CONR³R⁴、-NR⁶SO₂NR³R⁴或-NR⁶SO₂R⁴；

[0113] R¹为卤素、-CN、OH、-NR³R⁴、-CONR³R⁴、-COOH、-OCONR³R⁴、-NHOCOR⁷、-NHCONR⁷R⁸、-NHSO₂NR⁷R⁸、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_2-C_6) 烯基、任选取代的 (C_2-C_6) 炔基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷氧基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基-CO-、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基-SO₂-、任选取代的芳基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷氧基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷氧基、任选取代的杂环基-CO-、任选取代的杂环基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-SO₂-、-NHSO₂-任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、-NHSO₂-任选取代的杂环基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-NHSO₂-或任选取代的杂环基-NHSO₂-；

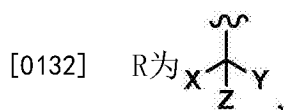
[0114] R²为H、卤素、-CN、-COOH、-CONR⁷R⁸、-NHCOR³R⁴、-OCONR³R⁴、-NHCOR³R⁴、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_2-C_6) 炔基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷氧基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基；

[0115] R³为氢、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基、任选取代的 (C_2-C_6) 烯基、任选取代的 (C_2-C_6) 炔基、氰基、 (C_1-C_6) 烷基、羟基、 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基、任选取代的芳基氧基、 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-SO₂-、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基、 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基、 (C_1-C_6) 烷基，

- [0116] R^4 为氢、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基或任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基；
- [0117] 或 R^3 和 R^4 可连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的 (C_4-C_8) 杂芳基或 (C_4-C_8) 杂环；
- [0118] R^6 为氢或任选取代的 (C_1-C_6) 烷基；
- [0119] R^7 和 R^8 独立地为氢、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基、任选取代的 (C_2-C_6) 烯基、任选取代的 (C_2-C_6) 炔基、氰基 (C_1-C_6) 烷基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的芳基氧基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-SO₂-、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基 (C_1-C_6) 烷基；
- [0120] 或 R^7 和 R^8 可连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的 (C_4-C_8) 杂芳基或 (C_4-C_8) 杂环；
- [0121] R^{12} 为氢、卤素、-CN、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基或任选取代的 (C_1-C_6) 烷氧基；
- [0122] R^{13} 为氢、卤素、-CN、任选取代的 (C_1-C_6) 烷氧基、-NHSO₂ R^7 或-SO₂ R^7 ；
- [0123] R^{14} 为氢、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤素、-CN、-NR³ R^4 、OH、-NHOCOR⁷、-OCONR⁷ R^8 、-NHCONR⁷ R^8 或-CF₃；
- [0124] R^{15} 为氢、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤素、-CN、-NR³ R^4 、OH、-NHOCOR⁷、-OCONR⁷ R^8 、-NHCONR⁷ R^8 或-CF₃；
- [0125] R^{16} 为氢、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤素、-CN、-NR³ R^4 、OH、-NHOCOR⁷、-OCONR⁷ R^8 、-NHCONR⁷ R^8 或-CF₃；
- [0126] 其条件是 R^{14} 、 R^{15} 及 R^{16} 中仅一者为氢。
- [0127] 在本发明的另一方面，提供式(II)化合物和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体



- [0129] 其中：
- [0130] A为任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基，其中所述取代基为一个或多个 R^{14} 、 R^{15} 或 R^{16} ；
- [0131] R为氢、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的芳基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的杂芳基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的杂环基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-CO-、任选取代的芳基-CO-、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基-CO-、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基-CO-、任选取代的芳基-SO₂-、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-SO₂-、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基-SO₂-、任选取代的杂芳基-SO₂-、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-OCO-或任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基-OCO-；或



[0133] 其中

[0134] X和Y独立地选自氢、任选取代的(C₁-C₆)烷基、任选取代的(C₃-C₈)环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基；

[0135] Z为氢、卤素、-OH、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、-NR³R⁴、-CONR³R⁴、-OCONR³R⁴、-NR⁶OCOR³、-NR⁶CONR³R⁴、-NR⁶SO₂NR³R⁴或-NR⁶SO₂R⁴；

[0136] R¹为卤素、-CN、OH、-NR³R⁴、-CONR³R⁴、-COOH、-OCONR³R⁴、-NHOCOR⁷、-NHCONR⁷R⁸、-NHSO₂NR⁷R⁸、任选取代的(C₁-C₆)烷基、任选取代的(C₂-C₆)烯基、任选取代的(C₂-C₆)炔基、任选取代的(C₁-C₆)烷氧基、任选取代的(C₃-C₈)环烷基、任选取代的(C₃-C₈)环烷基-CO-、任选取代的(C₃-C₈)环烷基-SO₂-、任选取代的芳基(C₁-C₆)烷氧基、任选取代的(C₃-C₈)环烷基(C₁-C₆)烷氧基、任选取代的杂环基-CO-、任选取代的杂环基、任选取代的(C₁-C₆)烷基-SO₂-、-NHSO₂-任选取代的(C₁-C₆)烷基、-NHSO₂-任选取代的杂环基、任选取代的(C₁-C₆)烷基-NHSO₂-或任选取代的杂环基-NHSO₂-；

[0137] R²为H、卤素、-CN、-COOH、-CONR⁷R⁸、-NHCOR³R⁴、-OCONR³R⁴、-NHCOR³R⁴、任选取代的(C₁-C₆)烷基、任选取代的(C₂-C₆)炔基、任选取代的(C₁-C₆)烷氧基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基；

[0138] R³为氢、任选取代的(C₁-C₆)烷基、任选取代的(C₃-C₈)环烷基、任选取代的(C₂-C₆)烯基、任选取代的(C₂-C₆)炔基、氰基(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基(C₁-C₆)烷基、任选取代的芳基氧基(C₁-C₆)烷基、任选取代的(C₁-C₆)烷基-SO₂-、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基(C₁-C₆)烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基(C₁-C₆)烷基；

[0139] R⁴为氢、任选取代的(C₁-C₆)烷基或任选取代的(C₃-C₈)环烷基；

[0140] 或R³和R⁴可连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的(C₄-C₈)杂芳基或(C₄-C₈)杂环；

[0141] R⁶为氢或任选取代的(C₁-C₆)烷基；

[0142] R⁷和R⁸独立地为氢、任选取代的(C₁-C₆)烷基、任选取代的(C₃-C₈)环烷基、任选取代的(C₂-C₆)烯基、任选取代的(C₂-C₆)炔基、氰基(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基(C₁-C₆)烷基、任选取代的芳基氧基(C₁-C₆)烷基、任选取代的(C₁-C₆)烷基-SO₂-、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基(C₁-C₆)烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基(C₁-C₆)烷基；

[0143] 或R⁷和R⁸可连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的(C₄-C₈)杂芳基或(C₄-C₈)杂环；

[0144] R¹²为氢、卤素、-CN、任选取代的(C₁-C₆)烷基或任选取代的(C₁-C₆)烷氧基；

[0145] R¹³为氢、卤素、-CN、任选取代的(C₁-C₆)烷氧基、-NHSO₂R⁷或-SO₂R⁷；

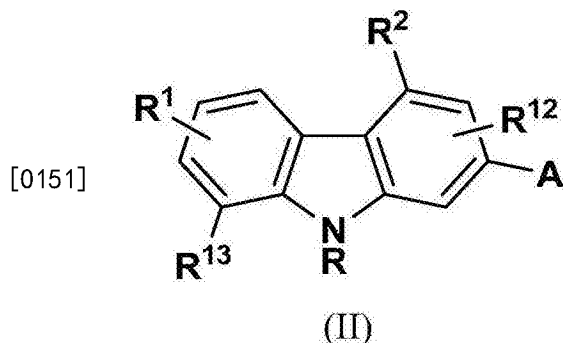
[0146] R¹⁴为氢或任选取代的(C₁-C₆)烷基；

[0147] R¹⁵为氢或任选取代的(C₁-C₆)烷基；

[0148] R¹⁶为氢或任选取代的(C₁-C₆)烷基；

[0149] 其条件是 R^{14} 、 R^{15} 及 R^{16} 中仅一者为氢。

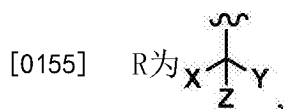
[0150] 在本发明的另一方面,提供式(II)化合物和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体



[0152] 其中:

[0153] A为任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基,其中所述取代基为一个或多个 R^{14} 、 R^{15} 或 R^{16} ;

[0154] R为氢、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的芳基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的杂芳基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的杂环基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-CO-、任选取代的芳基-CO-、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基-CO-、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基-CO-、任选取代的芳基-SO₂-、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-SO₂-、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基-SO₂-、任选取代的杂芳基-SO₂-、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-OCO-或任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基-OCO-;或



[0156] 其中

[0157] X和Y独立地选自氢、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基;

[0158] Z为氢、卤素、-OH、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、-NR³R⁴、-CONR³R⁴、-OCONR³R⁴、-NR⁶OCOR³、-NR⁶CONR³R⁴、-NR⁶SO₂NR³R⁴或-NR⁶SO₂R⁴;

[0159] R¹为卤素、-CN、OH、-NR³R⁴、-CONR³R⁴、-COOH、-OCONR³R⁴、-NHOCOR⁷、-NHCONR⁷R⁸、-NHSO₂NR⁷R⁸、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_2-C_6) 烯基、任选取代的 (C_2-C_6) 炔基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷氧基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基-CO-、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基-SO₂-、任选取代的芳基 (C_1-C_6) 烷氧基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基 (C_1-C_6) 烷氧基、任选取代的杂环基-CO-、任选取代的杂环基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-SO₂-、-NHSO₂-任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、-NHSO₂-任选取代的杂环基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-NHSO₂-或任选取代的杂环基-NHSO₂-;

[0160] R²为H、-CN、-COOH或-CONR⁷R⁸;

[0161] R³为氢、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基、任选取代的 (C_2-C_6) 烯基、任选取代的 (C_2-C_6) 炔基、氰基 (C_1-C_6) 烷基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的芳基氧基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-SO₂-、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳

基 (C₁-C₆) 烷基,

[0162] R⁴为氢、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基或任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基;

[0163] 或R³和R⁴可连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的 (C₄-C₈) 杂芳基或 (C₄-C₈) 杂环;

[0164] R⁶为氢或任选取代的 (C₁-C₆) 烷基;

[0165] R⁷和R⁸独立地为氢、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基、任选取代的 (C₂-C₆) 烯基、任选取代的 (C₂-C₆) 炔基、氰基 (C₁-C₆) 烷基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的芳基氧基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基-SO₂-、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基 (C₁-C₆) 烷基;

[0166] 或R⁷和R⁸可连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的 (C₄-C₈) 杂芳基或 (C₄-C₈) 杂环;

[0167] R¹²为氢、卤素、-CN、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基或任选取代的 (C₁-C₆) 烷氧基;

[0168] R¹³为氢、卤素、-CN、任选取代的 (C₁-C₆) 烷氧基、-NHSO₂R⁷或-SO₂R⁷;

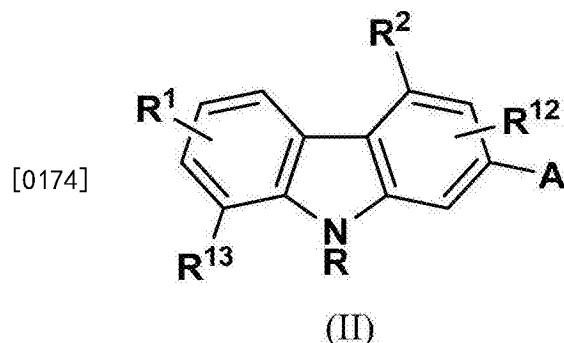
[0169] R¹⁴为氢或任选取代的 (C₁-C₆) 烷基;

[0170] R¹⁵为氢或任选取代的 (C₁-C₆) 烷基;

[0171] R¹⁶为氢或任选取代的 (C₁-C₆) 烷基;

[0172] 其条件是R¹⁴、R¹⁵及R¹⁶中仅一者为氢。

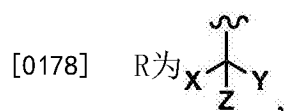
[0173] 在本发明的另一方面,提供下式化合物和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体



[0175] 其中:

[0176] A为任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基,其中所述取代基为一个或多个R¹⁴、R¹⁵或R¹⁶;

[0177] R为氢、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的芳基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的杂环基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基-CO-、任选取代的芳基-CO-、任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基-CO-、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基-CO-、任选取代的芳基-SO₂-、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基-SO₂-、任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基-SO₂-、任选取代的杂芳基-SO₂-、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基-OCO-或任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基-OCO-;或



[0179] 其中

[0180] X和Y独立地选自氢、任选取代的(C₁-C₆)烷基、任选取代的(C₃-C₈)环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基；

[0181] Z为氢、卤素、-OH、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、-NR³R⁴、-CONR³R⁴、-OCONR³R⁴、-NR⁶OCOR³、-NR⁶CONR³R⁴、-NR⁶SO₂NR³R⁴或-NR⁶SO₂R⁴；

[0182] R¹为任选取代的(C₁-C₆)烷基、任选取代的(C₁-C₆)烷基-SO₂-、任选取代的(C₃-C₈)环烷基-CO-、任选取代的(C₃-C₈)环烷基-SO₂-或任选取代的杂环基-CO-；

[0183] R²为H、-CN、-COOH或-CONR⁷R⁸；

[0184] R³为氢、任选取代的(C₁-C₆)烷基、任选取代的(C₃-C₈)环烷基、任选取代的(C₂-C₆)烯基、任选取代的(C₂-C₆)炔基、氰基(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基(C₁-C₆)烷基、任选取代的芳基氧基(C₁-C₆)烷基、任选取代的(C₁-C₆)烷基-SO₂-、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基(C₁-C₆)烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基(C₁-C₆)烷基，

[0185] R⁴为氢、任选取代的(C₁-C₆)烷基或任选取代的(C₃-C₈)环烷基；

[0186] 或R³和R⁴可连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的(C₄-C₈)杂芳基或(C₄-C₈)杂环；

[0187] R⁶为氢或任选取代的(C₁-C₆)烷基；

[0188] R⁷和R⁸独立地为氢、任选取代的(C₁-C₆)烷基、任选取代的(C₃-C₈)环烷基、任选取代的(C₂-C₆)烯基、任选取代的(C₂-C₆)炔基、氰基(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基(C₁-C₆)烷基、任选取代的芳基氧基(C₁-C₆)烷基、任选取代的(C₁-C₆)烷基-SO₂-、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基(C₁-C₆)烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基(C₁-C₆)烷基；

[0189] 或R⁷和R⁸可连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的(C₄-C₈)杂芳基或(C₄-C₈)杂环；

[0190] R¹²为氢、卤素、-CN、任选取代的(C₁-C₆)烷基或任选取代的(C₁-C₆)烷氧基；

[0191] R¹³为氢、卤素、-CN、任选取代的(C₁-C₆)烷氧基、-NHSO₂R⁷或-SO₂R⁷；

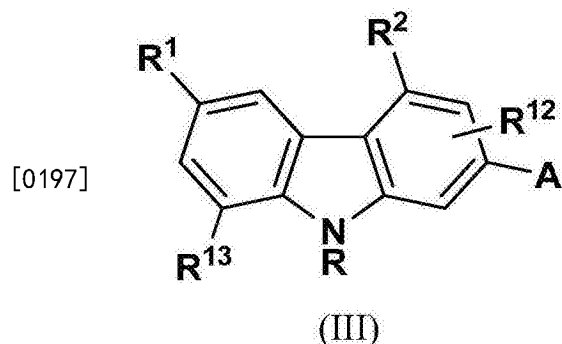
[0192] R¹⁴为氢或任选取代的(C₁-C₆)烷基；

[0193] R¹⁵为氢或任选取代的(C₁-C₆)烷基；

[0194] R¹⁶为氢或任选取代的(C₁-C₆)烷基；

[0195] 其条件是R¹⁴、R¹⁵及R¹⁶中仅一者为氢。

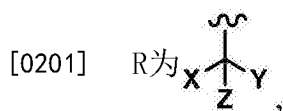
[0196] 在本发明的另一方面，提供下式化合物和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体



[0198] 其中：

[0199] A为任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基,其中所述取代基为一个或多个 R^{14} 、 R^{15} 或 R^{16} ;

[0200] R为氢、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基、任选取代的芳基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的杂芳基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的杂环基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-CO-、任选取代的芳基-CO-、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基-CO-、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基-CO-、任选取代的芳基-SO₂-、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-SO₂-、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基-SO₂-、任选取代的杂芳基-SO₂-、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-OCO-或任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基-OCO-;或



[0202] 其中

[0203] X和Y独立地选自氢、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基;

[0204] Z为氢、卤素、-OH、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、-NR³R⁴、-CONR³R⁴、-OCONR³R⁴、-NR⁶OCOR³、-NR⁶CONR³R⁴、-NR⁶SO₂NR³R⁴或-NR⁶SO₂R⁴;

[0205] R¹为任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-SO₂-、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基-CO-、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基-SO₂-或任选取代的杂环基-CO-;

[0206] R²为H、-CN、-COOH或-CONR⁷R⁸;

[0207] R³为氢、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基、任选取代的 (C_2-C_6) 烯基、任选取代的 (C_2-C_6) 炔基、氰基 (C_1-C_6) 烷基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的芳基氧基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-SO₂-、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基 (C_1-C_6) 烷基;

[0208] R⁴为氢、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基或任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基;

[0209] 或R³和R⁴可连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的 (C_4-C_8) 杂芳基或 (C_4-C_8) 杂环;

[0210] R⁶为氢或任选取代的 (C_1-C_6) 烷基;

[0211] R⁷和R⁸独立地为氢、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基、任选取代的 (C_2-C_6) 烯基、任选取代的 (C_2-C_6) 炔基、氰基 (C_1-C_6) 烷基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的芳基氧基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基-SO₂-、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基 (C_1-C_6) 烷基;

[0212] 或R⁷和R⁸可连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的 (C_4-C_8) 杂芳基或 (C_4-C_8) 杂环;

[0213] R¹²为氢、卤素、-CN、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基或任选取代的 (C_1-C_6) 烷氧基;

[0214] R¹³为氢、卤素、-CN、任选取代的 (C_1-C_6) 烷氧基、-NHSO₂R⁷或-SO₂R⁷;

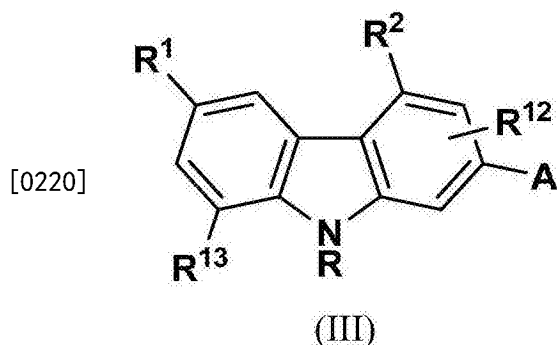
[0215] R¹⁴为氢或任选取代的 (C_1-C_6) 烷基;

[0216] R¹⁵为氢或任选取代的 (C_1-C_6) 烷基;

[0217] R^{16} 为氢或任选取代的 (C_1-C_6) 烷基；

[0218] 其条件是 R^{14} 、 R^{15} 及 R^{16} 中仅一者为氢。

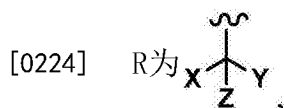
[0219] 在本发明的另一方面,提供下式化合物和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体



[0221] 其中:

[0222] A为任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基,其中所述取代基为一个或多个 R^{14} 、 R^{15} 或 R^{16} ;

[0223] R为任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的芳基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基- SO_2 -或任选取代的 (C_1-C_6) 烷基- OCO -;或



[0225] 其中

[0226] X和Y独立地选自氢、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基;

[0227] Z为氢、卤素、-OH、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-NR^3R^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-OCONR^3R^4$ 、 $-NR^6OCOR^3$ 、 $-NR^6CONR^3R^4$ 、 $-NR^6SO_2NR^3R^4$ 或 $-NR^6SO_2R^4$;

[0228] R^1 为任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基- SO_2 -、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基- CO -、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基- SO_2 -或任选取代的杂环基- CO -;

[0229] R^2 为H、-CN、-COOH或 $-CONR^7R^8$;

[0230] R^3 为氢、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基、任选取代的 (C_2-C_6) 烯基、任选取代的 (C_2-C_6) 炔基、氰基 (C_1-C_6) 烷基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的芳基氧基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基- SO_2 -、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基 (C_1-C_6) 烷基,

[0231] R^4 为氢、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基或任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基;

[0232] 或 R^3 和 R^4 可连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的 (C_4-C_8) 杂芳基或 (C_4-C_8) 杂环;

[0233] R^6 为氢或任选取代的 (C_1-C_6) 烷基;

[0234] R^7 和 R^8 独立地为氢、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_3-C_8) 环烷基、任选取代的 (C_2-C_6) 烯基、任选取代的 (C_2-C_6) 炔基、氰基 (C_1-C_6) 烷基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的芳基氧基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的 (C_1-C_6) 烷基- SO_2 -、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基 (C_1-C_6) 烷基、任选取代的杂芳基或任选取

代的杂芳基 (C₁-C₆) 烷基;

[0235] 或R⁷和R⁸可连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的 (C₄-C₈) 杂芳基或 (C₄-C₈) 杂环;

[0236] R¹²为氢、卤素、-CN、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基或任选取代的 (C₁-C₆) 烷氧基;

[0237] R¹³为氢、卤素、-CN、任选取代的 (C₁-C₆) 烷氧基、-NHSO₂R⁷或-SO₂R⁷;

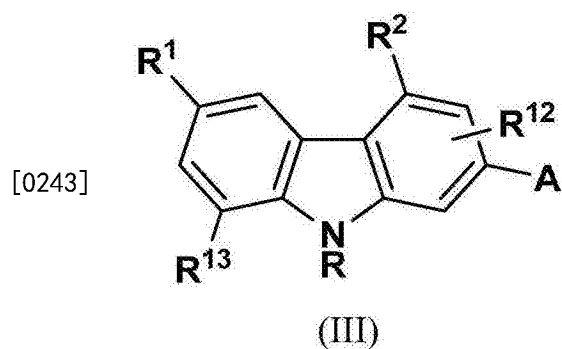
[0238] R¹⁴为氢或任选取代的 (C₁-C₆) 烷基;

[0239] R¹⁵为氢或任选取代的 (C₁-C₆) 烷基;

[0240] R¹⁶为氢或任选取代的 (C₁-C₆) 烷基;

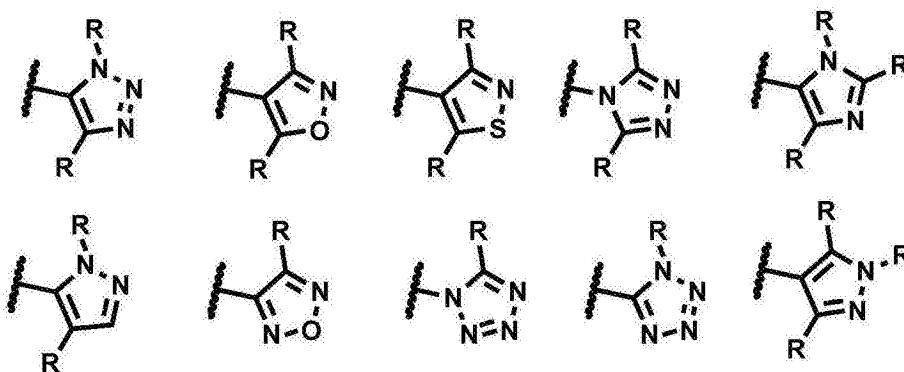
[0241] 其条件是R¹⁴、R¹⁵及R¹⁶中仅一者为氢。

[0242] 在本发明的另一方面,提供下式化合物和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体

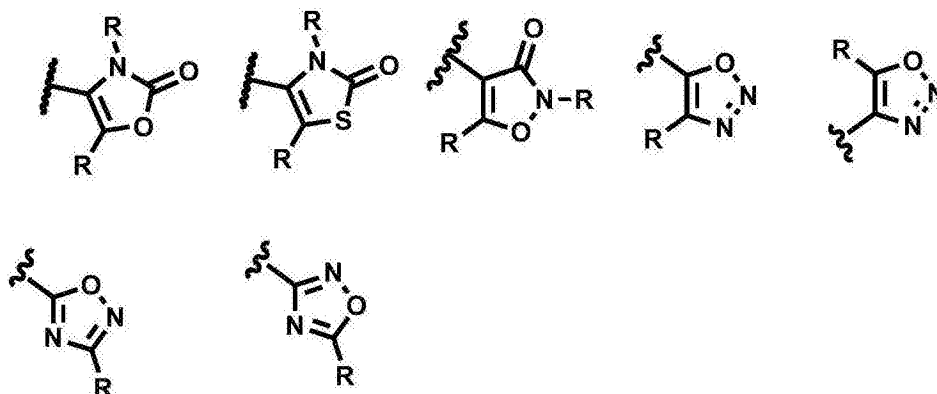


[0244] 其中:

[0245] A为



[0246]



[0247] R为任选取代的 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的

芳基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基-SO₂-或任选取代的 (C₁-C₆) 烷基-OCO-;或



[0249] 其中

[0250] X和Y独立地选自氢、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基;

[0251] Z为氢、卤素、-OH、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、-NR³R⁴、-CONR³R⁴、-OCONR³R⁴、-NR⁶OCOR³、-NR⁶CONR³R⁴、-NR⁶SO₂NR³R⁴或-NR⁶SO₂R⁴;

[0252] R¹为任选取代的 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基-SO₂-、任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基-CO-、任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基-SO₂-或任选取代的杂环基-CO-;

[0253] R²为H、-CN、-COOH或-CONR⁷R⁸;

[0254] R³为氢、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基、任选取代的 (C₂-C₆) 烯基、任选取代的 (C₂-C₆) 炔基、氰基 (C₁-C₆) 烷基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的芳基氧基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基-SO₂-、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基 (C₁-C₆) 烷基,

[0255] R⁴为氢、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基或任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基;

[0256] 或R³和R⁴可连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的 (C₄-C₈) 杂芳基或 (C₄-C₈) 杂环;

[0257] R⁶为氢或任选取代的 (C₁-C₆) 烷基;

[0258] R⁷和R⁸独立地为氢、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₃-C₈) 环烷基、任选取代的 (C₂-C₆) 烯基、任选取代的 (C₂-C₆) 炔基、氰基 (C₁-C₆) 烷基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的芳基氧基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基-SO₂-、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基 (C₁-C₆) 烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基 (C₁-C₆) 烷基;

[0259] 或R⁷和R⁸可连同其所连接的氮原子一起形成任选取代的 (C₄-C₈) 杂芳基或 (C₄-C₈) 杂环;

[0260] R¹²为氢、卤素、-CN、任选取代的 (C₁-C₆) 烷基或任选取代的 (C₁-C₆) 烷氧基;

[0261] R¹³为氢、卤素、-CN、任选取代的 (C₁-C₆) 烷氧基、-NHSO₂R⁷或-SO₂R⁷;

[0262] R¹⁴为氢或任选取代的 (C₁-C₆) 烷基;

[0263] R¹⁵为氢或任选取代的 (C₁-C₆) 烷基;

[0264] R¹⁶为氢或任选取代的 (C₁-C₆) 烷基;

[0265] 其条件是R¹⁴、R¹⁵及R¹⁶中仅一者为氢。

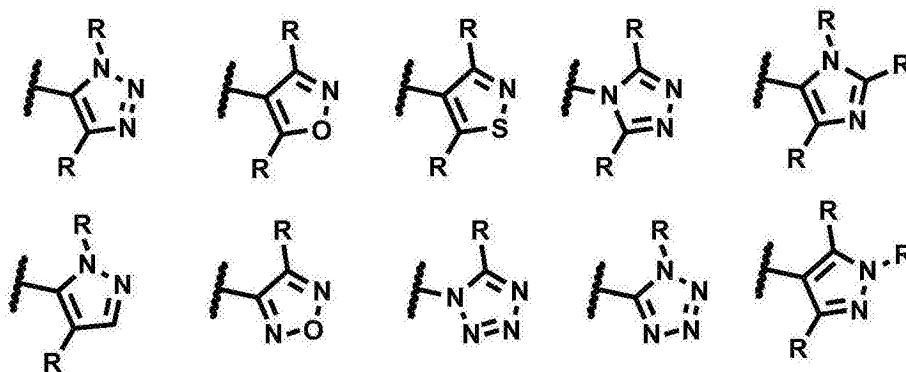
[0266] 在另一个方面,提供选自第一方面的范围内的示例的实例的化合物、或其药用盐、互变异构体或立体异构体。

[0267] 在另一个方面,提供选自任一以上方面的范围内的任何化合物子集所列的化合物。

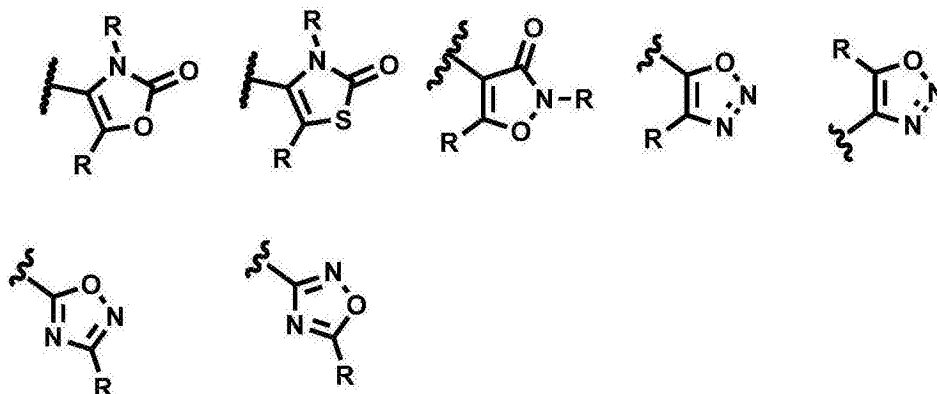
[0268] 本发明的一个实施方案提供如下化合物,其中A为任选取代的异噻唑,优选经一个

或多个C₁-C₆烷基取代的异噻唑。

[0269] 本发明的另一实施方案提供如下化合物,其中A为



[0270]



[0271] 且R¹⁴、R¹⁵及R¹⁶如上文所定义。

[0272] 本发明的另一实施方案提供如下化合物,其中R¹为任选取代的杂环基-CO-。

[0273] 本发明的另一实施方案提供如下化合物,其中R¹为任选取代的(C₃-C₈)环烷基-CO-。

[0274] 本发明的另一实施方案提供如下化合物,其中R¹为任选取代的(C₃-C₈)环烷基-SO₂-。

[0275] 本发明的另一实施方案提供如下化合物,其中R¹为任选取代的C₁-C₆烷基-SO₂-。

[0276] 本发明的另一实施方案提供如下化合物,其中R¹为任选取代的C₁-C₆烷基。

[0277] 本发明的另一实施方案提供如下化合物,其中R为任选取代的C₁-C₆烷基。

[0278] 本发明的另一实施方案提供如下化合物,当R为任选取代的C₁-C₆烷基时,取代基为两个芳基,诸如苯基。

[0279] 本发明的另一实施方案提供如下化合物,当R为任选取代的C₁-C₆烷基时,取代基为一个芳基及一个杂环基。

[0280] 本发明的另一实施方案提供如下化合物,其中R为任选取代的(C₃-C₈)环烷基(C₁-C₆)烷基。

[0281] 本发明的另一实施方案提供如下化合物,其中R为任选取代的芳基(C₁-C₆)烷基。

[0282] 本发明的另一实施方案提供如下化合物,其中R为任选取代的苄基。

[0283] 本发明的另一实施方案提供如下化合物,其中R为任选取代的C₁-C₆烷基-SO₂-。

[0284] 本发明的另一实施方案提供如下化合物,其中R为任选取代的C₁-C₆烷基-OCO-。

- [0285] 本发明的另一实施方案提供如下化合物,其中R为任选取代的C₁-C₆烷基-CO-。
- [0286] 本发明的另一实施方案提供如下化合物,其中R²为-CONR⁷R⁸,其中R⁷和R⁸优选为氢或C₁-C₆烷基。
- [0287] 本发明的另一实施方案提供如下化合物,其中R²为COOH。
- [0288] 本发明的另一实施方案提供如下化合物,其中R²为-CN。
- [0289] 在另一实施方案中,本发明化合物的IC₅₀值≤7.5μM。
- [0290] 在另一实施方案中,本发明化合物的IC₅₀值≤500nm。
- [0291] 在另一实施方案中,本发明化合物的IC₅₀值≤50nm。
- [0292] 在另一个实施方案中,披露以下本发明化合物:
- [0293] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(4-吗啉基羰基)-9H-咔唑;
- [0294] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((顺-2,6-二甲基-4-吗啉基)羰基)-9-乙基-9H-咔唑;
- [0295] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-丙基-9H-咔唑;
- [0296] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-(2-甲基丙基)-9H-咔唑;
- [0297] 9-(环丙基甲基)-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9H-咔唑;
- [0298] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-(2-氟乙基)-9H-咔唑;
- [0299] 9-(2,2-二氟乙基)-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9H-咔唑;
- [0300] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-(2-甲氧基乙基)-9H-咔唑;
- [0301] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9H-咔唑;
- [0302] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-(2-苯基乙基)-9H-咔唑;
- [0303] 9-[(2-氯苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9H-咔唑;
- [0304] 9-[(4-氯苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9H-咔唑;
- [0305] 9-[(3-氯苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9H-咔唑;
- [0306] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-[(3-甲氧基苯基)甲基]-9H-咔唑;
- [0307] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-[(2-甲氧基苯基)甲基]-9H-咔唑;
- [0308] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-[(2-氟苯

基) 甲基]-9H-吡唑;

[0309] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-[(3-氟苯基) 甲基]-9H-吡唑;

[0310] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-[(4-氟苯基) 甲基]-9H-吡唑;

[0311] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-[(2-甲基苯基) 甲基]-9H-吡唑;

[0312] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-[(3-甲基苯基) 甲基]-9H-吡唑;

[0313] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-[(4-甲基苯基) 甲基]-9H-吡唑;

[0314] 9-(环丙基甲基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(4-吗啉基羰基)-9H-吡唑;

[0315] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((顺-2,6-二甲基-4-吗啉基) 羰基)-9-(甲基磺酰基)-9H-吡唑;

[0316] 9-苯甲酰基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((顺-2,6-二甲基-4-吗啉基) 羰基)-9H-吡唑;

[0317] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((顺-2,6-二甲基-4-吗啉基) 羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

[0318] 9-(环丁基甲基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((顺-2,6-二甲基-4-吗啉基) 羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

[0319] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-(1,3-噁唑-4-基甲基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

[0320] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-[(4-甲基-1,3-噁唑-2-基) 甲基]-9H-吡唑-4-甲酰胺;

[0321] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-(1,3-噁唑-2-基甲基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

[0322] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-(1,3-噁唑-2-基甲基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

[0323] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-[(2-氟苯基) 甲基]-9H-吡唑-4-甲酰胺;

[0324] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-[(4-氟苯基) 甲基]-9H-吡唑-4-甲酰胺;

[0325] 9-[(2-氯苯基) 甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9H-吡唑-4-甲酰胺;

[0326] 9-[(3-氯苯基) 甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9H-吡唑-4-甲酰胺;

[0327] 9-[(4-氯苯基) 甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9H-吡唑-4-甲酰胺;

[0328] 9-[(2,4-二氟苯基) 甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基

吗啉-4-羰基]-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0329] 9-[(4-氰基苯基) 甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0330] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-(嘧啶-4-基甲基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0331] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-(1-苯基乙基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0332] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9-[(2-甲氧基苯基) 甲基]-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0333] 9-[(2,3-二氟苯基) 甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0334] 9-[(2,5-二氟苯基) 甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0335] 9-[(2-氰基苯基) 甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0336] 9-[(3-氰基苯基) 甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基]-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0337] 2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(顺-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-9-(苯基磺酰基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0338] 9-苯甲酰基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(顺-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0339] 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(4-吗啉基羰基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0340] 9-苄基-7-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-3-N,3-N-二甲基-9H-吡啶-3,5-二甲酰胺;

[0341] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3,3-二甲基吗啉-4-羰基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0342] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(4-乙基哌啶-1-羰基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0343] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-羰基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0344] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0345] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-羰基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0346] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(2-甲基氮杂环丁烷-1-羰基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0347] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(2-甲基吗啉-4-羰基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0348] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-羰基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

- [0349] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2S)-2-甲基吗啉-4-羰基]-9H-呋唑-4-甲酰胺;
- [0350] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3,3-二甲基吡咯烷-1-羰基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;
- [0351] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-羰基]-9H-呋唑-4-甲酰胺;
- [0352] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(3R)-3-氟吡咯烷-1-羰基]-9H-呋唑-4-甲酰胺;
- [0353] 9-苄基-6-(3,3-二氟吡咯烷-1-羰基)-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;
- [0354] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-羰基]-9H-呋唑-4-甲酰胺;
- [0355] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶-1-羰基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;
- [0356] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(4-羟基-2-甲基哌啶-1-羰基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;
- [0357] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;
- [0358] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(吡咯烷-1-羰基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;
- [0359] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;
- [0360] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[4-(羟基甲基)哌啶-1-羰基]-9H-呋唑-4-甲酰胺;
- [0361] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;
- [0362] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;
- [0363] 6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;
- [0364] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3,3-二甲基哌啶-1-羰基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;
- [0365] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(2-甲基哌啶-1-羰基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;
- [0366] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(4-甲基哌啶-1-羰基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;
- [0367] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-9H-呋唑-4-甲酰胺;
- [0368] 9-苄基-7-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-3-N-[2-(吗啉-4-基)乙基]-9H-呋唑-3,5-二甲酰胺;

[0369] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(4,4-二甲基-1,3-噁唑烷-3-羰基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0370] 9-苄基-6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0371] 9-(2,6-二氟苄基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(((3S)-3-氟-1-吡咯烷基)羰基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0372] 9-[(4-氯苄基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-羰基]-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0373] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9-[(3-氟苄基)甲基]-6-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-羰基]-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0374] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-羰基]-9-[(2-甲氧基苯基)甲基]-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0375] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-羰基]-9-[(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)甲基]-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0376] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-羰基]-9-(1-苯基乙基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0377] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((3-氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-9-(1-苯基乙基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0378] 9-[(4-氯-3-氟苄基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0379] 9-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0380] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-{1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0381] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-{1-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0382] 9-(环丁基甲基)-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0383] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-[1-(4-氟苄基)乙基]-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0384] 9-(环丙基甲基)-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0385] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-[(4-氟苄基)甲基]-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0386] 9-(1-(4-氯苄基)乙基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((3-氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0387] 9-(4-氯苄基)-6-((3,3-二氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0388] 外消旋6-((3,3-二氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-

(1-苯基乙基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0389] 6-((3,3-二氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(1-苯基乙基)-9H-咪唑-4-甲酰胺,对映异构体1;

[0390] 6-((3,3-二氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(1-苯基乙基)-9H-咪唑-4-甲酰胺,对映异构体2;

[0391] 6-((3,3-二氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0392] 9-(4-氯苄基)-6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0393] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((3-氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0394] 9-(4-氯苄基)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0395] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0396] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-[(3-氟苯基)甲基]-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0397] 9-[(2,6-二氟苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0398] 9-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0399] 9-[(2,3-二氟苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0400] 9-[(4-氰基苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0401] 9-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0402] 9-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0403] 9-[1-(4-氯苯基)乙基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0404] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-[1-(4-氟苯基)乙基]-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0405] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-N-甲基-9-(1-苯基乙基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0406] 9-(环丁基甲基)-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0407] 9-(环丙基甲基)-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;

- [0408] 2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-N-甲基-9-(吡啶-2-基甲基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0409] 9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(顺-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0410] 9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(顺-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-N,N-二甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0411] 6-((3,3-二氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-甲基-9-(1-苯基乙基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0412] 6-((3,3-二氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N,N-二甲基-9-(1-苯基乙基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0413] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((3-氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-9-(3-氟苄基)-9H-咪唑-4-甲腈;
- [0414] 9-(4-氟苄基)-2-(3-甲基-4-异噁唑基)-6-(4-吗啉基羰基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0415] 9-(4-氟苄基)-2-(5-甲基异噁唑-4-基)-6-(吗啉-4-羰基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0416] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((3-氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-9-(4-氟苄基)-N-丙基-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0417] N-环丙基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0418] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-N-乙基-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0419] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-N-(丙-2-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0420] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-N-(2-甲基丙基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0421] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-4,6-二(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-[(4-氟苯基)甲基]-9H-咪唑;
- [0422] 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(甲基氨基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0423] 9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(N-甲基乙酰氨基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0424] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-N-甲基-6-(N-甲基乙酰氨基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0425] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-N-甲基-6-(甲基氨基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0426] 6-(乙酰基(2-氟乙基)氨基)-9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0427] 6-氨基-9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0428] 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氟乙基氨基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0429] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(2-羟基乙基)氨基]-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0430] 9-苄基-6-[(氰基甲基)氨基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0431] 9-苄基-6-[(2,2-二氟乙基)氨基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺

胺;

[0432] 9-苄基-6-[二(2-羟基乙基)氨基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

胺;

[0433] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(二甲基氨基)-N-甲基-9H-吡唑-4-甲酰胺;

胺;

[0434] 6-乙酰氨基-9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

[0435] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-甲磺酰氨基-9H-吡唑-4-甲酰胺;

[0436] N-[9-苄基-5-氨甲酰基-7-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9H-吡唑-3-基]氨基甲酸甲酯;

[0437] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-(氧杂环己烷-4-酰氨基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

[0438] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(吗啉-4-羰基)氨基]-9H-吡唑-4-甲酰胺;

[0439] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(二甲基氨甲酰基)氨基]-9H-吡唑-4-甲酰胺;

[0440] 9-苄基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-[(甲基氨甲酰基)氨基]-9H-吡唑-4-甲酰胺;

[0441] 9-苄基-6-环戊酰氨基-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

[0442] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

[0443] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(4-氟苄基)-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

[0444] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(4-氟苄基)-6-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

[0445] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(5,5-二甲基-2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9-(4-氟苄基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

[0446] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-乙基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

[0447] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-乙基-9-(4-氟苄基)-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

[0448] 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

[0449] 9-(4-氯苄基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

[0450] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

[0451] 9-(2,5-二氟苄基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺;

[0452] 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(5,5-二甲基-2-氧代-1,3-氧氮杂环己

烷-3-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0453] 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0454] 9-(4-氯苄基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0455] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-9-(1-苯基乙基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0456] 9-(4-氯-3-氟苄基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0457] 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-乙基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0458] 9-(4-氯苄基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-乙基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0459] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-乙基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9-(1-苯基乙基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0460] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-甲基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0461] 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-甲基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0462] 9-(4-氯苄基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-甲基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0463] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(4-氟苄基)-N-甲基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0464] 9-(4-氯-3-氟苄基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-甲基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0465] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-甲基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9-(1-苯基乙基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0466] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(1,1-二氧化-2-异噁唑烷基)-9-(4-氟苄基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0467] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(1,1-二氧化-1,2-硫氮杂环己烷-2-基)-9-(4-氟苄基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0468] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-甲氧基-9-(1-苯基乙基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0469] 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-甲氧基-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0470] 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-羟基-9H-吡啶-4-甲酰胺;

[0471] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-甲氧基-9-(1-苯基乙基)-9H-吡啶-4-甲酰胺,对映异构体1;

[0472] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-甲氧基-9-(1-苯基乙基)-9H-吡啶-4-甲酰胺,对映异构体2;

[0473] 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(甲基磺酰基)-9H-吡啶-4-甲酰胺;

- [0474] 9-苄基-5-氰基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-咪唑-2-羧酸甲酯;
- [0475] 9-苄基-5-氨甲酰基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-咪唑-2-羧酸甲酯;
- [0476] 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-7-(1-羟基-1-甲基乙基)-9H-咪唑-4-甲腈;
- [0477] 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-7-(1-羟基-1-甲基乙基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0478] 9-苄基-5-氰基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-咪唑-2-羧酸;
- [0479] 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-7-(吗啉-4-羰基)-9H-咪唑-4-甲腈;
- [0480] 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-7-(吗啉-4-羰基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0481] 9-苄基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N~2~-甲氧基-N~2~-甲基-9H-咪唑-2,5-二甲酰胺;
- [0482] 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-7-(3-氟苯甲酰基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0483] 5-氰基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(二苯基甲基)-9H-咪唑-2-羧酸甲酯;
- [0484] 5-氨甲酰基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(二苯基甲基)-9H-咪唑-2-羧酸甲酯;
- [0485] 5-氰基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(二苯基甲基)-9H-咪唑-2-羧酸;
- [0486] 5-氰基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(二苯基甲基)-9H-咪唑-2-甲酰胺;
- [0487] 7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(二苯基甲基)-N~2~,N~2~-二甲基-9H-咪唑-2,5-二甲酰胺;
- [0488] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(二苯基甲基)-7-(4-吗啉基羰基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0489] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-7-(1-羟基-1-甲基乙基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0490] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[(R)-氧杂环己烷-4-基(苯基)甲基]-9H-咪唑-4-甲酰胺,对映异构体A;
- [0491] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[(R)-氧杂环己烷-4-基(苯基)甲基]-9H-咪唑-4-甲酰胺,对映异构体B;
- [0492] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-{4,4,4-三氟-1-[2-(三氟甲基)苯基]丁基}-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0493] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-{4,4,4-三氟-1-[2-(三氟甲基)苯基]丁基}-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0494] 9-[1-(2-氯苯基)-4,4,4-三氟丁基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0495] 9-[1-(2-氯苯基)-4,4,4-三氟丁基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0496] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[氧杂环己烷-4-基(2,4,6-三氟苯基)甲基]-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0497] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[氧杂环己烷-4-基(2,4,6-三氟苯基)甲基]-9H-咪唑-4-甲酰胺;

- [0498] 9-[(2,6-二氟苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0499] 9-[(2,6-二氟苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0500] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[4,4,4-三氟-1-(吡啶-2-基)丁基]-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0501] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[4,4,4-三氟-1-(吡啶-2-基)丁基]-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0502] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9-[(2-氟苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0503] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9-[(2-氟苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0504] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[(4-甲氧基苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0505] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[(4-甲氧基苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0506] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[(3-甲氧基苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0507] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[(3-甲氧基苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0508] 9-[(2,4-二氟苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0509] 9-[(2,4-二氟苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0510] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-氟-9-(1,1,1,7,7,7-六氟庚-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;
- [0511] (二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9-[(4-氟苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺,对映异构体A;
- [0512] (二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9-[(4-氟苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺,对映异构体B;
- [0513] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9-[(1-氟环丁基)(苯基)甲基]-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺,对映异构体A;
- [0514] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9-[(1-氟环丁基)(苯基)甲基]-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺,对映异构体B; 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-氟-9-[(4-氟苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺,对映异构体A;
- [0515] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-氟-9-[(4-氟苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺,对映异构体B;
- [0516] rel-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9-{[(1R,2S,4S)-2-氟-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基]甲基}-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0517] 9-[(4,4-二氟环己基)(苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-氟-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺,对映异构体A;

[0518] 9-[(4,4-二氟环己基)(苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-氟-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺,对映异构体B;

[0519] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-甲氧基丙-2-基)-9-[(S)-氧杂环己烷-4-基(苯基)甲基]-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0520] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9-[(S)-氧杂环己烷-4-基(苯基)甲基]-7-(丙-2-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺;

[0521] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-氟-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[4,4,4-三氟-1-苯基丁基]-9H-咪唑-4-甲酰胺,对映异构体A;

[0522] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-氟-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[4,4,4-三氟-1-苯基丁基]-9H-咪唑-4-甲酰胺,对映异构体B;

[0523] 2-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-(苯基(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-9H-咪唑-4-甲酰胺,对映异构体A;

[0524] 2-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-(苯基(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-9H-咪唑-4-甲酰胺,对映异构体B;

[0525] 和/或它们的药用盐、互变异构体或立体异构体。

[0526] II. 本发明的其他实施方案

[0527] 在另一实施方案中,本发明提供药物组合物,其包含药用载体及治疗有效量的至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂化物。

[0528] 在另一实施方案中,本发明提供制备本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂化物的方法。

[0529] 在另一实施方案中,本发明提供抑制有需要患者的含有溴区结构域的蛋白介导的病症的活性的方法,其包括向该患者给予至少一种本发明化合物的步骤。

[0530] 在另一实施方案中,本发明提供治疗和/或预防各种类型的癌症的方法,其包括向需要该治疗和/或预防的患者单独给予治疗有效量的一种或多种本发明化合物,或任选其与另一本发明化合物和/或至少一种其他类型的治疗剂的组合。

[0531] 在另一实施方案中,本发明提供治疗和/或预防各种类型的癌症的方法,所述癌症包括(但不限于)小细胞肺癌、非小细胞肺癌、结肠直肠癌、多发性骨髓瘤、急性髓细胞性白血病(AML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、胰腺癌、肝癌、肝细胞癌、神经母细胞瘤、其他实体瘤或其他血液癌症。

[0532] 在另一实施方案中,本发明提供治疗和/或预防各种类型的癌症的方法,所述癌症包括(但不限于)小细胞肺癌、非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌、结肠直肠癌、前列腺癌、黑色素瘤、胰腺癌、多发性骨髓瘤、T-急性成淋巴细胞性白血病或AML。

[0533] 在另一实施方案中,本发明提供用于治疗的本发明化合物。

[0534] 在另一实施方案中,本发明提供在治疗中同时、分别或先后使用的本发明化合物与其他治疗剂的组合制剂。

[0535] 在另一实施方案中,本发明提供抑制含有溴区结构域的蛋白的方法,其包括使该蛋白与任何例示化合物或其药用盐或组合物接触。

[0536] III. 治疗应用

[0537] 本发明的式(I)化合物为溴区结构域抑制剂且对治疗溴区结构域抑制剂所针对的疾病及病症具有潜在效用。

[0538] 在一个实施方案中,提供治疗有需要受试者的溴区结构域抑制剂所针对的疾病或病症的方法,其包括给予治疗有效量的式(I)化合物或其药用盐。

[0539] 在另一实施方案中,提供治疗有需要受试者的慢性自身免疫和/或炎性病症的方法,其包括给予治疗有效量的一种或多种式(I)化合物或其药用盐。

[0540] 在另一实施方案中,提供治疗有需要受试者的癌症的方法,其包括给予治疗有效量的一种或多种式(I)化合物或其药用盐。

[0541] 在一个实施方案中,有需要受试者为哺乳动物,尤其为人类。

[0542] 认为溴区结构域抑制剂适用于治疗与全身性或组织炎症、对感染或缺氧的炎症反应、细胞活化及增殖、脂质代谢、纤维变性相关的多种疾病或病症,及预防及治疗病毒感染。

[0543] 溴区结构域抑制剂可适用于治疗多种慢性自身免疫及炎性病症,诸如类风湿性关节炎、骨关节炎、急性痛风、银屑病、全身性红斑狼疮、多发性硬化症、炎性肠病(克罗恩病及溃疡性结肠炎)、哮喘、慢性阻塞性气道疾病、肺炎、心肌炎、心包炎、肌炎、湿疹、皮炎、秃发症、白斑病、水泡性皮肤病、肾炎、血管炎、动脉粥样硬化、阿尔茨海默病、抑郁症、视网膜炎、葡萄膜炎、巩膜炎、肝炎、胰腺炎、原发性胆汁性肝硬化、硬化性胆管炎、阿狄森病、垂体炎、甲状腺炎、I型糖尿病及移植器官的急性排斥反应。

[0544] 溴区结构域抑制剂可适用于治疗多种急性炎性病症,诸如急性痛风、巨细胞性动脉炎、肾炎(包括狼疮肾炎)、伴有器官受侵的血管炎(诸如肾小球肾炎)、血管炎(包括巨细胞性动脉炎)、韦格纳氏肉芽肿(Wegener's granulomatosis)、结节性多动脉炎、贝切特病(Behcet's disease)、川崎病(Kawasaki disease)、高安动脉炎(Takayasu's Arteritis)及移植器官的急性排斥反应。

[0545] 溴区结构域抑制剂可适用于预防或治疗涉及对细菌、病毒、真菌、寄生虫或其它毒素感染的炎症反应的疾病或病症,诸如败血症、败血症综合征、败血性休克、内毒素血症、全身性炎症反应综合征(SIRS)、多器官功能障碍综合征、中毒性休克综合征、急性肺损伤、ARDS(成人呼吸窘迫综合征)、急性肾衰竭、暴发型肝炎、灼伤、急性胰腺炎、手术后综合征、结节病、赫克斯海默反应(Herxheimer reaction)、脑炎、脊髓炎、脑膜炎、疟疾、与病毒感染相关的SIRS(诸如流行性感冒、带状疱疹、单纯疱疹及冠状病毒)。

[0546] 溴区结构域抑制剂可适用于预防或治疗与局部缺血再灌注损伤相关的病症,诸如心肌梗塞、脑血管局部缺血(中风)、急性冠状动脉综合征、肾脏再灌注损伤、器官移植、冠状动脉旁路移植术、心肺旁路手术及肺部、肾脏、肝脏、胃肠或四肢外周栓塞。

[0547] 溴区结构域抑制剂可适用于经由调节APO-A1治疗脂质代谢的病症,诸如高胆固醇血症、动脉粥样硬化及阿尔茨海默病。

[0548] 溴区结构域抑制剂可适用于治疗纤维变性病症,诸如特发性肺纤维化、肾脏纤维变性、手术后狭窄、瘢痕瘤形成、硬皮病及心脏纤维变性。

[0549] 溴区结构域抑制剂可适用于预防及治疗病毒感染,诸如疱疹病毒、人类乳头状瘤病毒、腺病毒、痘病毒及其他DNA病毒。

[0550] 溴区结构域抑制剂亦可适用于治疗癌症,包括血液肿瘤、上皮癌瘤(包括肺、乳腺

及结肠癌瘤)、中线癌瘤、间叶细胞肿瘤、肝脏肿瘤、肾脏肿瘤及神经系统肿瘤。

[0551] 在一个实施方案中,溴区结构域抑制剂所针对的疾病或病症选自与全身性炎症反应综合征相关的疾病,诸如败血症、灼伤、胰腺炎、严重创伤、出血及缺血。在此实施方案中,在诊断点给予溴区结构域抑制剂以降低SIRS的发生、休克的发作、多器官功能障碍综合征的发作(其包括急性肺损伤、ARDS、急性肾脏、肝脏、心脏及胃肠损伤的发作)及死亡。在另一实施方案中,在与败血症、出血、大面积组织损伤、SIRS或MODS(多器官功能障碍综合征)的高风险有关的手术或其他操作之前,给予溴区结构域抑制剂。在具体实施方案中,溴区结构域抑制剂所针对的疾病或病症为败血症、败血症综合征、败血性休克及内毒素血。在另一实施方案中,溴区结构域抑制剂针对治疗急性或慢加急性胰腺炎。在另一实施方案中,溴区结构域抑制剂针对治疗灼伤。

[0552] 在一个实施方案中,溴区结构域抑制剂所针对的疾病或病症选自单纯疱疹感染及再活化、唇疱疹、带状疱疹(herpes zoster)感染及再活化、水痘、带状疱疹(shingles)、人类乳头状瘤病毒、子宫颈肿瘤形成、腺病毒感染(包括急性呼吸道疾病)及痘病毒感染(诸如牛痘及天花及非洲猪瘟病毒)。

[0553] 术语“溴区结构域抑制剂所针对的疾病或病症”意欲包括任一或所有以上疾病病况。

[0554] 在一个实施方案中,提供抑制溴区结构域的方法,其包括使溴区结构域与式(1)化合物或其药用盐接触。

[0555] 尽管对于用于治疗,式(I)化合物以及其药用盐可以化合物本身的形式给予,但更通常以药物组合物形式呈现。

[0556] 药物组合物可以每单位剂量含有预定量的活性成分的单位剂型形式呈现。优选单位剂量组合物为含有日剂量或亚剂量的活性成分或其适当部分的那些组合物。因此可每天给予所述单位剂量多于一次。优选单位剂量组合物为包含如本文上述的日剂量或亚剂量(每天给药多于一次)的活性成分或其适当部分的那些组合物。

[0557] 可用本发明化合物治疗的癌症的类型包括(但不限于)脑癌、皮肤癌、膀胱癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌、血癌、肺癌及骨癌。所述癌症类型的实例包括神经母细胞瘤、肠癌(诸如直肠癌、结肠癌、家族性腺瘤性息肉癌及遗传性非息肉结肠直肠癌)、食道癌、唇癌、喉癌、咽下癌、舌癌(tong carcinoma)、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺髓样癌、乳头状甲状腺癌、肾癌、肾脏实质性癌、卵巢癌、子宫颈癌、子宫体癌、子宫内膜癌、绒毛膜癌、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌、乳腺癌、泌尿癌、黑素瘤、脑肿瘤(诸如神经胶母细胞瘤、星形细胞瘤、脑膜瘤、髓母细胞瘤及外周神经外胚层肿瘤)、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、急性髓细胞性白血病(AML)、慢性髓细胞性白血病(CML)、成人T细胞白血病淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、肝细胞癌、胆囊癌、支气管癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤、基底细胞瘤、畸胎瘤、视网膜母细胞瘤、脉络膜黑素瘤、精原细胞瘤、横纹肌肉瘤、颅咽管瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、肌肉瘤、脂肉瘤、纤维肉瘤、尤文肉瘤(Ewing sarcoma)及浆细胞瘤。

[0558] 除肿瘤中可见的细胞凋亡缺陷之外,认为由于细胞凋亡抗性而产生的清除免疫系统的自身反应性细胞的能力的缺陷在自身免疫疾病的发病机理中起关键作用。自身免疫疾

病的特征在于免疫系统的细胞产生针对其自身器官及分子的抗体或直接攻击组织从而导致后者破坏。其自身反应性细胞不能进行细胞凋亡会导致疾病显现。在诸如全身性红斑性狼疮或类风湿性关节炎的自身免疫疾病中已鉴别出细胞凋亡调节的缺陷。

[0559] 因此,根据另一实施方案,本发明提供通过向有需要患者提供本发明化合物或组合物来治疗自身免疫疾病的方法。所述自身免疫疾病的实例包括(但不限于)胶原病,诸如类风湿性关节炎、全身性红斑性狼疮症、夏普综合征(Sharp's syndrome)、CREST综合征(钙质沉着、雷诺综合征(Raynaud's syndrome)、食道运动功能障碍、毛细血管扩张症)、皮肤肌炎、血管炎(韦格纳病(Morbus Wegener's))及斯耶格伦综合征(Sjogren's syndrome)、肾脏疾病(诸如古德帕斯彻综合征(Goodpasture's syndrome)、急进型肾小球肾炎及II型膜增殖型肾小球肾炎)、内分泌障碍性疾病(诸如I型糖尿病、自身免疫多内分泌病变念珠菌外胚层营养不良(APECED)、自身免疫甲状旁腺病、恶性贫血、性腺功能不全、特发性艾迪生病(idiopathic Morbus Addison's)、甲状腺机能亢进、桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)及原发性粘液水肿)、皮肤病(诸如寻常天疱疮、水泡性类天疱疮、妊娠疱疹、大疱性表皮松解及严重多形性红斑)、肝脏疾病(诸如原发性胆汁性肝硬化、自身免疫胆管炎、1型自身免疫肝炎、2型自身免疫肝炎、原发性硬化性胆管炎)、神经元疾病(诸如多发性硬化症、重症肌无力、重症肌无力性兰伯特-伊顿综合征(myasthenic Lambert-Eaton syndrome)、获得性肌神经切断、格-巴二氏综合征(Guillain-Barre syndrome)(穆勒-费舍尔综合征(Muller Fischer syndrome))、强直人综合征、小脑退化、运动失调、眼阵挛、感觉神经病变及弛缓不能)、血液病(诸如自身免疫性溶血性贫血、特发性血小板减少性紫癜(韦尔霍夫病(Morbus Werlhof)))、与自身免疫反应相关的传染病(诸如AIDS、疟疾及查加斯病(Chagas disease))。

[0560] 本发明化合物适用于独立地或与其他治疗剂或辐射疗法组合或共同给予来治疗某些类型的癌症。因此,在一个实施方案中,使本发明化合物与辐射疗法或具有细胞抑制或抗肿瘤活性的第二治疗剂共同给予。适合细胞抑制化学疗法化合物包括(但不限于)(i)抗代谢物;(ii)DNA分段剂;(iii)DNA交联剂;(iv)插入剂;(v)蛋白合成抑制剂;(vi)拓扑异构酶I毒物,诸如喜树碱或托泊替康;(vii)拓扑异构酶II毒物;(viii)微管导向剂;(ix)激酶抑制剂;(x)各种试验药;(xi)激素;及(xii)激素拮抗剂。本发明化合物意欲可适用于与属于以上12类的任何已知药物以及目前正研发的任何未来药物组合。具体地,本发明化合物意欲可适用于与当前护理标准物以及可预见的未来发展的任何者组合。特定剂量及给药方案是基于医师的逐渐发展的知识及本领域中通用技术。

[0561] 组合疗法意欲包括以先后方式给予这些治疗剂,亦即,其中各治疗剂在不同时间给予,以及这些治疗剂或所述治疗剂中的至少两者以实质上同时的方式给予。实质上同时给予可例如通过向受试者给予具有固定比率的各治疗剂的单一剂型或多个每一治疗剂的单一剂型来实现。先后或实质上同时给予各治疗剂可通过任何适当途径来实现,所述途径包括(但不限于)口服途径、静脉内途径、肌内途径及经由粘膜组织的直接吸收。所述治疗剂可通过相同途径或通过不同途径给予。举例而言,所选组合中的第一治疗剂可通过静脉内注射给予,而该组合中的其他治疗剂可口服给予。或者,举例而言,所有治疗剂均可口服给予或所有治疗剂均可通过静脉内注射给予。组合疗法亦可包括使如上所述的治疗剂进一步与其他生物活性成分及非药物疗法(例如手术或放射治疗)组合给予。当组合疗法进一步包

括非药物治疗时,该非药物治疗可在任何合适的时间进行,只要可由治疗剂与非药物治疗的组合的共同作用达成有益效果即可。举例而言,在适当情况下,当将非药物治疗暂时由治疗剂给药中移除时,或许历经数日或甚至数周后仍将达成有益效果。

[0562] 本发明可以其他特定形式实施而不悖离其主旨或基本属性。本发明涵盖本文所列的本发明的优选方面的所有组合。应了解,本发明的任何及所有实施方案均可结合任何一种或多种其他实施方案来描述另外的实施方案。亦应了解,实施方案的各个单独要素均为其自身独立实施方案。此外,实施方案的任何要素意欲与来自任何实施方案的任何及所有其他要素组合以描述另外的实施方案。

[0563] IV. 药物组合物及给药

[0564] 本发明亦提供药用组合物,其包含治疗有效量的一种或多种式I化合物与一种或多种药用载体(添加剂)和/或稀释剂及任选地一种或多种上文所述其他治疗剂一起配制。如下详细描述,本发明的药物组合物可经特定配制用于以固体或液体形式给药,其包括那些适合于以下的形式:(1)口服给药,例如灌服(水性或非水性溶液或悬浮液)、片剂(例如靶向颊、舌下及全身性吸收的那些片剂)、大丸剂、粉末剂、颗粒剂、施用于舌的糊剂;(2)肠胃外给药,例如由皮下、肌内、静脉内或硬膜外注射,例如无菌溶液或悬浮液,或持续释放制剂;(3)局部施用,例如施用于皮肤的乳膏、软膏或控制释放贴剂或喷雾剂;(4)阴道内或直肠内给药,例如阴道栓、乳膏或发泡体;(5)舌下给药;(6)经眼给药;(7)经皮给药;或(8)经鼻给药。

[0565] 本文所用的短语“可药用的”是指在可靠医学判断的范围内适用于接触人类及动物组织而无过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症、与合理益处/风险比率相当的那些化合物、物质、组合物和/或剂型。

[0566] 如本文所用的短语“药用载体”意指参与将本发明化合物由身体的一个器官或一部分载运或运送至身体的另一器官或另一部分的药用物质、组合物或媒介物,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、制造助剂(例如润滑剂、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌或硬脂酸)或溶剂包囊物质。各载体在与制剂的其他成分相容的意义上必须为“可接受的”且对患者无害。可充当药用载体的物质的一些实例包括:(1)糖类,诸如乳糖、葡萄糖及蔗糖;(2)淀粉,诸如玉米淀粉及马铃薯淀粉;(3)纤维素及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素及乙酸纤维素;(4)粉末西黄蓍胶;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,诸如可可脂及栓剂蜡;(9)油类,诸如花生油、棉籽油、红花油、麻油、橄榄油、玉米油及豆油;(10)二醇类,诸如丙二醇;(11)多元醇类,诸如丙三醇、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇;(12)酯类,诸如油酸乙酯及月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂类,诸如氢氧化镁及氢氧化铝;(15)褐藻酸;(16)无热原水;(17)等渗生理盐水;(18)林格溶液(Ringer's solution);(19)乙醇;(20)pH值缓冲溶液;(21)聚酯、聚碳酸酯和/或聚酸酐;及(22)用于药物制剂的其他无毒相容物质。

[0567] 湿润剂、乳化剂及润滑剂(诸如月桂基硫酸钠及硬脂酸镁)以及着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂及芳香剂、防腐剂及抗氧化剂亦可存在于组合物中。

[0568] 药用抗氧化剂的实例包括:(1)可溶于水的抗氧化剂,诸如抗坏血酸、盐酸半胱氨酸、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠等;(2)可溶于油的抗氧化剂,诸如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基苯甲醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 α -生育酚等;及(3)

金属螯合剂,诸如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸等。

[0569] 本发明的制剂包括适于口服、经鼻、局部(包括经颊及舌下)、经直肠、经阴道和/或肠胃外给药的制剂。制剂可便利地以单位剂型呈现且可通过药学领域中熟知的任何方法来制备。可与载体物质组合以产生单一剂型的活性成分的量将取决于所治疗的患者及特定给药模式而变化。可与载体物质组合以制备单一剂型的活性成分的量一般为产生治疗效果的化合物的量。此量通常(以百分率计)在约0.1%至约99%,优选约5%至约70%,最优选约10%至约30%活性成分的范围。

[0570] 在某些实施方案中,本发明的制剂包含选自环糊精、纤维素、脂质体、胶束成型剂(例如胆汁酸)及聚合载体(例如聚酯及聚酸酐)的赋形剂;及本发明化合物。在某些实施方案中,前述制剂口服提供生物可用的本发明化合物。

[0571] 制备这些制剂或组合物的方法包括使本发明化合物与载体及任选地一种或多种配合剂缔合的步骤。一般而言,制剂通过使本发明化合物与液体载体或细粉状固体载体或两者均匀且精细地缔合且接着(若需要)使产物成形来制备。

[0572] 适于口服给予的本发明制剂可呈胶囊、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂(使用调味基质,通常为蔗糖及阿拉伯胶或西黄耆胶)、粉末剂、颗粒剂的形式,或呈于水性或非水性液体中的溶液或悬浮液的形式,或呈水包油或油包水的液体乳液的形式,或呈酏剂或糖浆的形式,或呈软锭剂(使用惰性基质,诸如明胶及丙三醇,或蔗糖及阿拉伯胶)和/或呈漱口剂的形式等,各含有预定量的本发明化合物作为活性成分。本发明化合物亦可作以大丸剂、药糖剂或糊剂的形式给予。

[0573] 在用于口服给药的本发明的固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、糖锭剂、粉末剂、颗粒剂、锭剂等)中,使活性成分与一种或多种药用载体(诸如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或以下任一者混合:(1)填充剂或膨胀剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和/或硅酸;(2)粘合剂,诸如羧甲基纤维素、褐藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)保湿剂,诸如丙三醇;(4)崩解剂,诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、褐藻酸、某些硅酸盐及碳酸钠;(5)溶液阻滞剂,诸如石蜡;(6)吸收促进剂,诸如季铵化合物,及表面活性剂,诸如泊洛沙姆(poloxamer)及月桂基硫酸钠;(7)湿润剂,诸如十六烷醇、单硬脂酸甘油酯及非离子型表面活性剂;(8)吸收剂,诸如高岭土及膨润土;(9)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、硬脂酸锌、硬脂酸钠、硬脂酸及其混合物;(10)着色剂;及(11)控制释放剂,诸如交聚维酮或乙基纤维素。在胶囊、片剂及丸剂的情况下,药物组合物亦可包含缓冲剂。亦可使用诸如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)以及高分子量的聚乙二醇等的赋形剂将类似类型的固体组合物用作软壳及硬壳明胶胶囊中的填充剂。

[0574] 片剂可通过任选与一种或多种配合剂压缩或模制来制备。压缩片剂可使用粘合剂(例如明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如羟基乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来制备。模制片剂可通过在合适机器中模制经惰性液体稀释剂湿润的粉末状化合物的混合物来制备。

[0575] 本发明药物组合物的片剂及其他固体剂型(诸如糖锭剂、胶囊、丸剂及颗粒剂)可任选获得或制备有涂层及外壳,诸如肠溶衣及医药配制领域中熟知的其他涂层。其亦可使用例如羟丙基甲基纤维素(以不同比例提供所需释放分布)、其他聚合物基质、脂质体和/或微球进行配制以便使其中活性成分的缓慢或控制释放。其可经配制用于快速释放,例如冷

冻干燥。其可由例如经由细菌截留过滤器过滤或通过并入有呈在即将使用之前可溶解于无菌水或一些其他无菌可注射介质中的无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌。这些组合物亦任选含有遮光剂且可为任选地以延迟方式仅仅或优选将活性成分释放于胃肠道某一部分中的组合物。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质及蜡。活性成分亦可为微囊封形式，适当时，与一种或多种上述赋形剂一起微囊封。

[0576] 用于口服给予的本发明化合物的液体剂型包括药用乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆及酞剂。除活性成分外，液体剂型可含有通常用于此领域中的惰性稀释剂（诸如水或其他溶剂）、增溶剂及乳化剂，诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油类（尤其为棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油及麻油）、丙三醇、四氢呋喃醇、聚乙二醇及脱水山梨糖醇的脂肪酸酯及其混合物。

[0577] 除惰性稀释剂外，口服组合物亦可包含辅料，诸如湿润剂、乳化剂及助悬剂、甜味剂、调味剂、着色剂、芳香剂及防腐剂。

[0578] 除活性化合物外，悬浮液可含有助悬剂，例如乙氧基化异硬脂酰基醇、聚氧乙烯山梨醇及脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂及西黄蓍胶及其混合物。

[0579] 用于直肠或阴道给药的本发明药物组合物的制剂可以栓剂形式呈现，其可通过将一种或多种本发明化合物与一种或多种适合无刺激性赋形剂或载体（包含例如可可油、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸酯）混合来制备，且其在室温为固体，而在体温为液体，且因此融解于直肠或阴道腔中且释放活性化合物。

[0580] 适于阴道给药的本发明制剂亦包含含有诸如本领域中已知的适合载体的阴道栓、棉塞、乳膏、凝胶、糊剂、发泡体或喷雾剂制剂。

[0581] 用于局部或经皮给予本发明化合物的剂型包括粉末剂、喷雾剂、软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、溶液、贴剂及吸入剂。活性化合物可在无菌条件下与药用载体及与任何可能需要的防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0582] 软膏、糊剂、乳膏及凝胶除本发明的活性化合物外亦可含有赋形剂，诸如动物及植物脂肪、油类、蜡、石蜡、淀粉、西黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石及氧化锌或其混合物。

[0583] 粉末剂及喷雾剂除本发明化合物外可含有赋形剂，诸如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙及聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷雾剂可另外含有常用推进剂，诸如氯氟烃及挥发性未经取代的烃，诸如丁烷及丙烷。

[0584] 经皮贴片具有为身体提供本发明化合物的控制递送的额外优点。所述剂型可通过将化合物溶于或分散于适当介质中来制备。也可使用吸收增强剂来增加化合物的透皮量。该通量的速率可通过提供速率控制膜或使化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制。

[0585] 在本发明的范围内亦涵盖眼用制剂、眼用软膏、粉末剂、溶液等。

[0586] 适用于肠胃外给予的本发明药物组合物包含一种或多种本发明化合物与一种或多种药用无菌等张水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液、或可恰在使用之前复原成无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末组合，所述组合物可含有糖、醇、抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使得制剂与所欲接受者的血液等张的溶质或助悬剂或增稠剂。

[0587] 可用于本发明的药物组合物中的适合水性及非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇（诸如丙三醇、丙二醇、聚乙二醇等）及其适合混合物、植物油（诸如橄榄油）及可注射有

机酯(诸如油酸乙酯)。可例如通过使用涂层物质(诸如卵磷脂)、在分散液的情况下通过维持所要粒度及通过使用表面活性剂来维持适当流动性。

[0588] 这些组合物亦可含有辅料,诸如防腐剂、湿润剂、乳化剂及分散剂。防止微生物作用于本发明化合物可通过包含多种抗菌剂及抗真菌剂来确保,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等。亦可能需要在组合物中包括等张剂,诸如糖、氯化钠等。另外,可注射药物形式的延长吸收可通过包含延迟吸收的药物(诸如单硬脂酸铝及明胶)来达成。

[0589] 在一些情况下,为延长药物效果需要减缓皮下或肌肉注射的药物的吸收。此可通过使用具有不良水溶性的结晶或无定形物质的液体悬浮液来达成。药物的吸收速率则视其溶出度而定,而溶出度又可视晶体大小及结晶形式而定。或者,肠胃外给予的药物形式的延迟吸收通过在油媒介物中溶解或悬浮药物来实现。

[0590] 可注射储药(depot)形式通过形成本发明化合物于诸如聚丙交酯-聚乙交酯的生物可降解聚合物中的微囊封基质来制备。视药物与聚合物的比率及所用特定聚合物的性质而定,可控制药物释放的速率。其他可生物降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。储药可注射制剂亦通过将药物截留于与身体组织相容的脂质体或微乳中来制备。

[0591] 当本发明化合物作为药物向人及动物给予时,其可本身给与或作为含有例如0.1至99%(更优选10至30%)的活性成分与药用载体的组合的药物组合物来给与。

[0592] 不管选择何种给药途径,通过本领域技术人员已知的常规方法将本发明化合物(其可以适合水合形式使用)和/或本发明的药物组合物配制成药用剂型。

[0593] 本发明药物组合物中活性成分的实际剂量浓度可变化以获得有效达成特定患者所要治疗反应、组合物及给药模式而对患者无毒性的活性成分的量。

[0594] 所选剂量浓度将视多种因素而定,包括所用的具体本发明化合物或其酯、盐或酰胺的活性、给药途径、给药时间、所用的具体化合物的排泄或代谢速率、吸收的速率及程度、治疗持续时间、与所用的具体化合物组合使用的其他药物、化合物和/或物质、所治疗的患者的年龄、性别、重量、身体状况、总体健康状况及先前病史、及医药领域中熟知的类似因素。

[0595] 具有本领域常规技术的医师或兽医可容易地确定及开具所需药物组合物的有效量。举例而言,医师或兽医开始可给药含量低于所需量的药物组合物中所用的本发明化合物,以便达成所要治疗效果且逐渐增加剂量直至达成所要效果。

[0596] 一般而言,本发明化合物的适合日剂量为作为有效产生治疗效果的最低剂量的化合物量。所述有效剂量一般视上文所述因素而定。一般而言,用于患者的本发明化合物的口服、静脉内、脑室内及皮下剂量将在每天每公斤体重约0.01至约50mg的范围内。

[0597] 必要时,有效日剂量的活性化合物可以全天内以适当时间间隔任选以单位剂型分次给予2、3、4、5、6个或更多的亚剂量来给予。在本发明的某些方面,给药为每天给药。

[0598] 虽然有可能单独给予本发明的化合物,但优选以药物制剂(组合物)形式来给予化合物。

[0599] 定义

[0600] 除非本文另外明确规定,否则提及单数形式时,也可包括复数形式。举例而言,“一个”和“一种”可指一个或一种,也可指一个或多个,或一种或多种。

[0601] 除非另外指出,否则假定任何具有不饱和价数的杂原子均具有足以满足所述价数

的氢原子。

[0602] 在整个说明书及随附权利要求中,既定化学式或名称应涵盖所有立体异构体及光学异构体及存在所述异构体的其外消旋体。除非另外指出,否则所有手性的(对映异构及非对映异构的)及外消旋形式均在本发明的范围内。化合物中亦可存在C=C双键、C=N双键、环系统等的许多几何异构体,且本发明涵盖所有所述稳定异构体。对本发明化合物的顺式及反式(或E-及Z-)几何异构体加以描述且可以异构体的混合物或以分离的异构形式分离。本发明化合物可以光学活性或外消旋形式分离。光学活性形式可通过拆分外消旋形式或通过由光学活性起始物质合成来制备。认为制备本发明化合物所使用的所有方法及其中所制备的中间体为本发明的一部分。当制备对映异构或非对映异构产物时,其可由例如色谱或分步结晶的常规方法分离。取决于方法条件,获得游离(中性)或盐形式的本发明的最终产物。这些最终产物的游离形式与盐皆在本发明的范围内。需要时,可将一种形式的化合物转化成另一形式。可将游离碱或酸转化成盐;可将盐转化成游离化合物或另一种盐;可将本发明的异构化合物的混合物分离成单个异构体。游离形式的本发明化合物及其盐可以多种互变异构形式存在,其中氢原子换位至分子的其他部分且分子的原子间的化学键因此发生重排。应了解,所有互变异构形式只要其可存在即包括于本发明内。

[0603] 除非另外定义,否则在取代基指示为“任选取代”时,取代基选自例如诸如以下的取代基:烷基、环烷基、芳基、杂环基、卤素、羟基、烷氧基、氧代、烷酰基、芳基氧基、烷酰基氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基、二取代的胺(其中2个氨基取代基选自烷基、芳基或芳基烷基);烷酰基氨基、芳酰基氨基、芳烷酰基氨基、经取代的烷酰基氨基、经取代的芳基氨基、经取代的芳烷酰基氨基、巯基、烷基巯基、芳基巯基、芳基烷基巯基、烷基硫羰基、芳基硫羰基、芳基烷基硫羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、氨磺酰基(例如-SO₂NH₂)、经取代的氨磺酰基、硝基、氰基、羧基、氨甲酰基(例如-CONH₂)、经取代的氨甲酰基(例如-CONH烷基、-CONH芳基、-CONH芳基烷基或氮上有两个选自烷基、芳基或芳基烷基的取代基的情况);烷氧基羰基、芳基、经取代的芳基、胍基、杂环基(例如吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基等)及经取代的杂环基。

[0604] 出于清晰的目的且根据在本领域中的标准约定,符号  用于式及表中以显示作为部分或取代基与结构的核心/核的连接点的键。

[0605] 另外,出于清晰的目的,当取代基具有不处于两个字母或符号之间的虚线(-)时;此用以指示取代基的连接点。举例而言,-CONH₂经由碳原子连接。

[0606] 另外,出于清晰的目的,当在实线结束时并未显示取代基时,此指示存在甲基(CH₃)与键连接。

[0607] 如本文所用,术语“烷基”或“亚烷基”意欲包括具有指定数目的碳原子的支链与直链饱和脂族烃基。举例而言,“C₁-C₆烷基”表示具有1至6个碳原子的烷基。实例烷基包括(但不限于)甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基及异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、叔丁基)及戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基)。

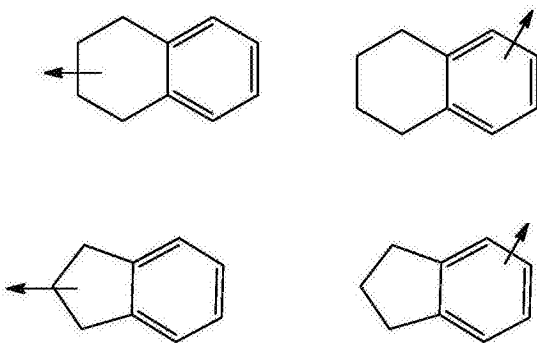
[0608] 术语“烯基”表示含有一个或多个双键且长度通常为2至20个碳原子的直链或支链烃基。举例而言,“C₂-C₈烯基”含有2至8个碳原子。烯基包括(但不限于)例如乙烯基、丙烯基、

丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基、庚烯基、辛烯基等。

[0609] 术语“炔基”表示含有一个或多个叁键且长度通常为2至20个碳原子的直链或支链烃基。举例而言，“C₂-C₈炔基”含有2至8个碳原子。代表性炔基包括(但不限于)例如乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基、庚炔基、辛炔基等。

[0610] 术语“烷氧基”或“烷基氧基”是指-O-烷基。“C₁₋₆烷氧基”(或烷基氧基)意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及C₆烷氧基。实例烷氧基包括(但不限于)甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基及异丙氧基)及叔丁氧基。类似地，“烷基硫基”或“硫基烷氧基”表示经由硫桥连接的具有指定数目的碳原子的如上文所定义的烷基；例如甲基-S-及乙基-S-。

[0611] 术语“芳基”单独或作为较大部分(诸如“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳基氧基烷基”)的一部分是指具有总计5至15个环成员的单环、二环及三环系统，其中该系统中的至少一个环为芳族环且其中该系统中的各环含有3至7个环成员。在本发明的某些实施方案中，“芳基”是指芳族环系，其包括(但不限于)苯基、联苯基、茚满基、1-萘基、2-萘基及四氢萘基。术语“芳烷基”或“芳基烷基”是指连接于芳基环的烷基。非限制性实例包括苄基、苯乙基等。稠合芳基可在环烷基环或芳环上的适合位置连接于另一基团。举例而言：



[0612]

[0613] 由环系统中绘制的标有箭头的线指示键可连接于任一适合环原子。

[0614] 术语“环烷基”是指环化烷基。C₃₋₆环烷基意欲包括C₃、C₄、C₅及C₆环烷基。实例环烷基包括(但不限于)环丙基、环丁基、环戊基、环己基及降冰片烷基。支链环烷基(诸如1-甲基环丙基及2-甲基环丙基)包括于“环烷基”的定义中。术语“环烯基”是指环化烯基。C₄₋₆环烯基意欲包括C₄、C₅及C₆环烯基。实例环烯基包括(但不限于)环丁烯基、环戊烯基及环己烯基。

[0615] 术语“环烷基烷基”是指键结于与化合物的唑核心连接的烷基的环烷基或经取代的环烷基。

[0616] “卤代”或“卤素”包括氟、氯、溴及碘。“卤代烷基”意欲包括经一个或多个卤素取代的具有指定数目的碳原子的支链与直链饱和脂族烃基。卤代烷基的实例包括(但不限于)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基及七氯丙基。卤代烷基的实例亦包括“氟烷基”，其意欲包括经一个或多个氟原子取代的具有指定数目的碳原子的支链与直链饱和脂族烃基。

[0617] “卤代烷氧基”或“卤代烷基氧基”表示经由氧桥连接的具有指定数目的碳原子的如以上所定义的卤代烷基。举例而言，“C₁₋₆卤代烷氧基”意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及C₆卤代烷氧基。卤代烷氧基的实例包括(但不限于)三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基及五氟乙氧基。类似地，“卤代烷基硫基”或“硫基卤代烷氧基”表示经由硫桥连接的具有指定数目的碳原子的如上文所定义的卤代烷基；例如三氟甲基-S-及五氟乙基-S-。

[0618] 如本文所用术语,“苄基”是指其上一个氢原子经苯基替换的甲基。

[0619] 如本文所用,术语“杂环”或“杂环基(heterocyclyl/heterocyclic group)”意欲意指饱和、部分不饱和或完全不饱和且含有碳原子及1、2、3或4个独立地选自N、O及S的杂原子的稳定3、4、5、6或7元单环或二环杂环或7、8、9、10、11、12、13或14元多环杂环;且包括其中任一以上所定义的杂环稠合于苯环的任何多环基团。氮及硫杂原子可任选氧化(亦即N→O及S(O)_p,其中p为0、1或2)。氮原子可经取代或未经取代(亦即N或NR,其中R为H或另一取代基(若经定义))。杂环可在能产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处连接于其侧基。若所得化合物为稳定的,则本文所述的杂环可在碳或氮原子上进行取代。杂环中的氮可任选经季铵化。优选地,当杂环中S及O原子的总数超过1时,则这些杂原子彼此不相邻。优选地,杂环中S及O原子的总数不大于1。当使用术语“杂环”时,其意欲包括杂芳基。

[0620] 杂环的实例包括(但不限于)吡啶基、氮杂环丁烷基、氮杂环辛四烯基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基(benzothiofuranyl)、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、呋唑基、4aH-呋唑基、呋啉基、色满基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃、呋喃基、呋咱基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、咪唑并吡啶基、3H-吡唑基(indolenyl)、吡啶基、吡啶基、吡啶基、3H-吡啶基、靛红酰基(isatinoyl)、异苯并呋喃基、异色满基、异吡唑基、异吡啶基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、异噁唑基、异噁唑并吡啶基、亚甲二氧基苯基、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑并吡啶基、噁唑烷基、萘啶间二氮苯基、羟吡啶基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻噁基、吩噻嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑并吡啶基、吡唑基、吡嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2-吡咯烷酮基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、奎宁环基、四唑基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻噁基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基及咕吨基。亦包括含有例如以上杂环的稠合环及螺化合物。

[0621] 如本文所用,术语“二环杂环”或“二环杂环基”意欲意指含有两个稠合环且由碳原子及1、2、3或4个独立地选自N、O及S的杂原子组成的稳定9或10元杂环系统。关于该两个稠合环,一个环为包含各自稠合于第二环的5元杂芳环、6元杂芳环或苯并环的5或6元单环芳环。该第二环为饱和、部分不饱和或不饱和且包含5元杂环、6元杂环或碳环的5或6元单环(其条件是当第二环为碳环时,第一环不为苯并环)。

[0622] 二环杂环基可在能产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处连接于其侧基。若所得化合物为稳定的,则本文所述的二环杂环基可在碳上或在氮原子上进行取代。优选地,当杂环中S及O原子的总数超过1时,则这些杂原子彼此不相邻。优选地,杂环上的S及O原子的总数量不超过1。

[0623] 二环杂环基的实例为(但不限于)喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、喹啉基、吡啶基、异

吡啶基、吡啶基、1H-吡啶基、苯并咪唑基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-喹啉基、2,3-二氢-苯并呋喃基、色满基、1,2,3,4-四氢-喹啉基及1,2,3,4-四氢-喹啉基。

[0624] 如本文所用,术语“芳族杂环基”或“杂芳基”意欲意指包含至少一个杂原子环成员(诸如硫、氧或氮)的稳定的单环及多环芳族烃。杂芳基包括(但不限于)吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、嘌呤基、呋唑基、苯并咪唑基、吡啶基、苯并二氧杂环戊烷基及苯并二噁烷。杂芳基可经取代或未经取代。氮原子经取代或未经取代(亦即N或NR,其中R为H或另一取代基(若经定义))。氮及硫杂原子可任选被氧化(亦即N→O及S(O)_p,其中p为0、1或2)。

[0625] 桥连环亦包括于杂环的定义中。在一个或多个、优选1至3个原子(亦即C、O、N或S)连接两个不相邻碳或氮原子时,存在桥连环。桥连环的实例包括(但不限于)一个碳原子、两个碳原子、一个氮原子、两个氮原子及碳-氮基团。应注意,桥总是将单环转变成三环。当环进行桥接时,对于该环所述的取代基亦可存在于桥上。

[0626] 术语“杂环基烷基”是指键结于与化合物的呋唑核心连接的烷基的杂环基或经取代的杂环基。

[0627] 术语“抗衡离子”用以表示带负电荷的物质,诸如氯离子、溴离子、氢氧根、乙酸根及硫酸根,或带正电荷的物质,诸如钠(Na⁺)、钾(K⁺)、铵(R_nNH_m⁺,其中n=0-4且m=0-4)等。

[0628] 术语“吸电子基团”(EWG)是指使键极化,从而将电子密度拉向本身且远离其他键结原子的取代基。EWG的实例包括(但不限于)CF₃、CF₂CF₃、CN、卤素、卤代烷基、NO₂、砜、亚砜、酯、磺酰胺、甲酰胺、烷氧基、烷氧基醚、烯基、炔基、OH、C(O)烷基、CO₂H、苯基、杂芳基、-O-苯基及-O-杂芳基。EWG的优选实例包括(但不限于)CF₃、CF₂CF₃、CN、卤素、SO₂(C₁₋₄烷基)、CONH(C₁₋₄烷基)、CON(C₁₋₄烷基)₂及杂芳基。EWG的更优选实例包括(但不限于)CF₃及CN。

[0629] 如本文所用,术语“胺保护基”意指有机合成领域中已知用于保护氨基的任何基团,其对于酯还原剂、双取代肼、R₄-M及R₇-M、亲核基团、肼还原剂、活化剂、强碱、位阻胺碱及环化剂稳定。符合这些准则的所述胺保护基包括以下文献中所列的那些胺保护基:Wuts, P.G.M.及Greene, T.W. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第4版, Wiley (2007); 及 *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, 第3卷, Academic Press, New York (1981), 其披露内容以引用的方式并入本文中。胺保护基的实例包括(但不限于)以下: (1) 酰基类, 诸如甲酰基、三氟乙酰基、邻苯二甲酰基及对甲苯磺酰基; (2) 芳族氨基甲酸酯类, 诸如苄基氧基羰基(Cbz)及经取代的苄基氧基羰基、1-(对联苯)-1-甲基乙氧基羰基及9-芴基甲基氧基羰基(Fmoc); (3) 脂族氨基甲酸酯类, 诸如叔丁基氧基羰基(Boc)、乙氧基羰基、二异丙基甲氧基羰基及烯丙基氧基羰基; (4) 环状氨基甲酸烷基酯类, 诸如环戊基氧基羰基及金刚烷基氧基羰基; (5) 烷基类, 诸如三苯基甲基及苄基; (6) 三烷基硅烷, 诸如三甲基硅烷; (7) 含有巯基的类, 诸如苯基硫羰基及二硫杂丁二酰基; 及 (8) 烷基类, 诸如三苯基甲基、甲基及苄基; 及经取代的烷基类, 诸如2,2,2-三氯乙基、2-苯基乙基和叔丁基; 及三烷基硅烷类, 诸如三甲基硅烷。

[0630] 如本文所提及,术语“经取代的”意指至少一个氢原子经非氢基团替换,其条件是

维持正常原子价且取代产生稳定化合物。如本文所用,环双键为在两个相邻环原子之间所形成的双键(例如C=C、C=N或N=N)。

[0631] 在本发明化合物上存在氮原子(例如胺)的情况下,其可通过用氧化剂(例如mCPBA和/或过氧化氢)处理而转化成N-氧化物以得到本发明的其他化合物。因此,认为所显示及主张的氮原子包括所显示的氮与其N-氧化物(N→O)衍生物。

[0632] 当任何变量在化合物的任何组分或式中出现一次以上时,其定义在每次出现时独立于其在所有其他情况下出现时的定义。因此,举例而言,若显示基团经0-3个R取代,则该基团可任选经至多三个R基团取代,且R在每次出现时独立地选自R的定义。此外,只有当所述组合产生稳定化合物时才可允许取代基和/或变量组合。

[0633] 当显示环中键结于取代基的键横跨连接两个原子的键时,则该取代基可键结于该环上的任何原子。当列出取代基而未指明该取代基结合于给定式的化合物的其余部分所经由的原子时,则该取代基可经由该取代基中的任何原子键结。只有当所述组合产生稳定化合物时才可允许取代基和/或变量组合。

[0634] 本文采用的短语“可药用的”是指在可靠医学判断的范围内,适用于接触人类及动物的组织而无过量毒性、刺激、过敏性反应和/或其他相当的问题或并发症、与合理益处/风险比率相当的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0635] 如本文所用,“药用盐”是指所披露化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸式或碱式盐而改性。药用盐的实例包括(但不限于):碱性基团(诸如胺)的无机或有机酸盐,及酸性基团(诸如羧酸)的碱金属盐或有机盐。药用盐包括例如由无毒无机或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。举例而言,所述常规无毒盐包括衍生自无机酸的那些盐,所述无机酸为诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸及硝酸;及由有机酸所制备的盐,所述有机酸为诸如乙酸、丙酸、丁二酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羟萘酸(pamoic)、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸及羟乙基磺酸,等。

[0636] 本发明的药用盐可通过常规化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。一般而言,所述盐可通过使游离酸或游离碱形式的这些化合物与化学计量的适当碱或酸于水或有机溶剂中或于两者的混合物中反应来制备;一般而言,如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈的非水性介质为优选的。适合盐的清单见于Remington: The Science and Practice of Pharmacy,第22版,Allen, L.V. Jr. 编; Pharmaceutical Press, London, UK (2012) 中,其披露内容以引用的方式并入本文中。

[0637] 另外,式I的化合物可具有前药形式。将体内转化以提供生物活性剂(亦即式I的化合物)的任何化合物为本发明的范畴及精神内的前药。各种形式的前药在本领域为熟知的。对于所述前药衍生物的实例,参见:

[0638] a) Bundgaard, H. 编, Design of Prodrugs, Elsevier (1985), 及 Widder, K. 等人编, Methods in Enzymology, 112: 309-396, Academic Press (1985);

[0639] b) Bundgaard, H., 第5章, “Design and Application of Prodrugs”, A Textbook of Drug Design and Development, 第113-191页, Krosgaard-Larsen, P. 等人编, Harwood Academic Publishers (1991);

[0640] c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);

[0641] d) Bundgaard, H. 等人, *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988);

[0642] e) Kakeya, N. 等人, *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984); 及

[0643] f) Rautio, J (编). *Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry)*, 第47卷, Wiley-VCH, 2011。

[0644] 含有羧基的化合物可形成充当在体内被水解以产生式I的化合物本身的前药的生理学上可水解的酯。由于水解在许多情况下主要在消化酶的影响下发生, 因此所述前药优选口服给予。当酯本身有活性时, 或在水解在血液中发生的那些情况下, 可使用肠胃外给药。式I化合物的生理学上可水解的酯的实例包括C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷基苄基、4-甲氧基苄基、茛满基、邻苯二甲酰基、甲氧基甲基、C₁₋₆烷酰基氧基-C₁₋₆烷基 (例如乙酰氧基甲基、特戊酰基氧基甲基或丙酰基氧基甲基)、C₁₋₆烷氧基羰基氧基-C₁₋₆烷基 (例如甲氧基羰基氧基甲基或乙氧基羰基氧基甲基、甘氨酸基氧基甲基、苄基甘氨酸基氧基甲基、(5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)-甲基) 及用于例如青霉素及头孢菌素领域中的其他熟知生理学上可水解的酯。所述酯可由本领域中已知的常规技术来制备。

[0645] 前药的制备在本领域中为熟知的且描述于例如King, F.D. 等人, *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (第2版, 再版, 2006); Testa, B. 等人, *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G. 编, *The Practice of Medicinal Chemistry*, 第3版, Academic Press, San Diego, CA (2008) 中。

[0646] 本发明意欲包括存在于本发明化合物中的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子数、但不同质量数的那些原子。举一般实例且不加以限制, 氢同位素包括氕及氘。碳同位素包括¹³C及¹⁴C。经同位素标记的本发明化合物一般可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于本文所述的方法使用适当经同位素标记的试剂替代另外使用的未经标记的试剂来制备。

[0647] 术语“溶剂化物”意指本发明化合物与一个或多个溶剂分子 (有机或无机) 的物理缔合。此物理缔合包括氢键结。在某些情况下, 例如当将一个或多个溶剂分子并入结晶固体的晶格中时, 溶剂化物将能够分离。溶剂化物中的溶剂分子可以有序排列和/或无序排列而存在。溶剂化物可包含化学计量或非化学计量的溶剂分子。“溶剂化物”涵盖溶液相与可分离溶剂化物。溶剂化物的实例包括 (但不限于) 水合物、乙醇化物 (ethanolate)、甲醇化物 (methanolate)、与异丙醇化物 (isopropanolate)。溶剂化方法一般在本领域中为已知的。

[0648] 如本文所用, 术语“患者”是指待通过本发明方法治疗的生物体。所述生物体优选包括 (但不限于) 哺乳动物 (例如鼠类、猴类、马类、牛类、猪类、犬类、猫类等), 且最优选指人类。

[0649] 如本文所用, 术语“有效量”意指在例如研究者或临床医师所探讨的组织、系统、动物或人类中引发生物或医学反应的药物或药剂 (亦即本发明化合物) 的量。此外, 术语“治疗有效量”意指与并未接受该量的相应受试者相比致使疾病、病症或副作用的治疗、治愈、预防或改善有所改良或疾病或病症的发展速度降低的任何量。有效量可以一或多次给药、施用或剂量给予, 且其并不意欲受限于特定制剂或给药途径。该术语在其范围内亦包括可有

效增强正常生理功能的量。

[0650] 如本文所用,术语“治疗”包括致使病症、疾病、障碍等改良或改善其症状的任何效果,例如减轻、降低、调节、改善或清除。

[0651] 如本文所用,术语“药物组合物”是指活性剂与载体(惰性或活性)组合从而使组合物尤其适用于体内或离体诊断或治疗用途。

[0652] 碱的实例包括(但不限于)碱金属(例如钠)氢氧化物、碱土金属(例如镁)氢氧化物、氨及式 NW_4^+ 的化合物(其中W为 C_{1-4} 烷基)等。

[0653] 对于治疗用途而言,预期本发明化合物的盐为可药用的。然而,非药用酸及碱的盐亦可用于例如制备或纯化药用化合物。

[0654] 制备方法

[0655] 本发明化合物可以有有机合成领域技术人员所熟知的许多方法来制备。本发明化合物可使用下文所述的方法,以及合成有机化学的技术中已知的合成方法,或如本领域技术人员所了解的其变化形式来合成。优选方法包括(但不限于)下文所述的那些方法。本文所引用的所有参考文献均以全文引用的方式并入本文中。

[0656] 本发明化合物可使用本章节所述的反应及技术来制备。反应在适于所采用的试剂及物质的溶剂中进行且适合于所实施的转化。此外,在下文所述的对合成方法的描述中,应了解所有建议的反应条件,包括溶剂的选择、反应氛围、反应温度、实验持续时间及后处理操作,选择为用于该反应的标准条件,其应易于由本领域技术人员鉴别。有机合成领域技术人员应了解,存在于分子的各个部分上的官能团须与所建议的试剂及反应相容。所述对与反应条件相容的取代基的限制对本领域技术人员而言应显而易见且因而须使用替代方法。此有时将要求以下判断:改变合成步骤的次序或相对于另一方法方案选择一种特定方法方案以获得本发明的所需化合物。亦应认识到此领域中设计任一合成途径的另一主要考虑事项为正确选择用于保护本发明中所述化合物中存在的反应性官能团的保护基。受训从业者的描述许多替代方法的权威报告为Greene及Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis,第3版,Wiley and Sons,1999)。

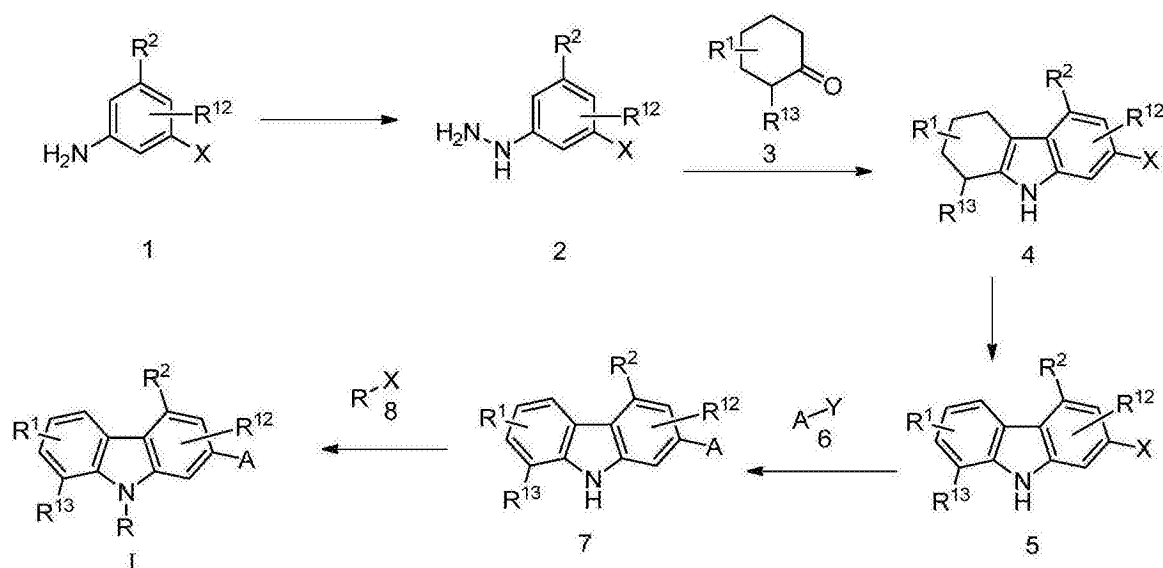
[0657] 式(I)化合物可通过参考以下方案中所说明的方法来制备。如其中所示,最终产物为与式(I)具有相同结构式的化合物。应了解,任何式(I)化合物均可由所述方案通过适当选择具有适当替代的试剂来制备。溶剂、温度、压力及其他反应条件可易于由本领域技术人员选择。起始物质可购得或容易由本领域技术人员制备。化合物的组分如本文或说明书的别处所定义。

[0658] 式(I)化合物的咪唑核心的合成可使用本领域技术人员已知的多种方法来实现且近来已评述于以下文献中:Tetrahedron 2012,6099-6121;Chemical Reviews 2002,102,4303-4427。式(I)的咪唑的替代合成的几个实例概述于以下方案1-3中。

[0659] 方案1显示使用Fischer吡啶合成反应以形成咪唑核心来合成式(I)。

[0660] 方案1

[0661]



[0662] 如方案1中所示,制备本发明化合物的一般操作涉及由经取代的苯胺1起始。R及A取代基如本文先前所定义,或为可转化成所需的最终取代基的官能团。取代基X为离去基,诸如卤素或可容易地转化成离去基(诸如三氟甲磺酸酯基)的OH。Y为硼酸、硼酸酯或锡烷。通常使用硝酸钠水溶液及浓HCl使苯胺转化成对应肼。接着使用多种文献中已知的Fischer吲哚合成条件使产物肼盐酸盐与经取代的环己酮3缩合。举例而言,在回流下使用乙酸以提供费舍尔吲哚产物四氢吡唑4,在一定情况下,其以区域异构体的混合物形式产生。所述区域异构体可进行分离或以混合物形式进入后续反应中且分离作为随后的中间体。

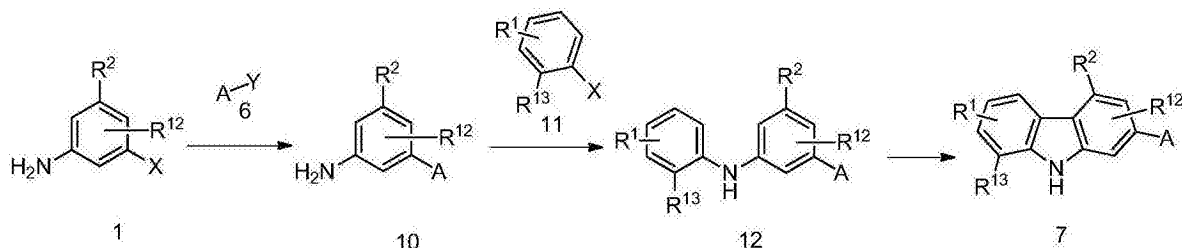
[0663] 接着可使用多种文献中已知的方法,例如借助于诸如DDQ的氧化剂使四氢吡唑4转化成吡唑5。使用适合Pd催化剂(诸如PdCl₂(dppf))的吡唑5(其中X=卤素)与芳族杂环A(其中Y=硼酸、酯或锡烷)之间的Suzuki或Stille反应接着得到吡唑7。可改变Suzuki或Stille配偶体以使得吡唑5可为有机金属配偶体(其中X=硼酸、硼酸酯或锡烷)且芳族杂环A(其中Y=卤素)为含卤素配偶体。

[0664] 在最终步骤中,本发明的产物在诸如碳酸钾的碱及诸如18-冠-6的催化剂存在下经吡唑7与烷化(或酰化)剂8之间的置换反应来制备,其中X为离去基,诸如卤素或甲磺酸酯基或三氟甲磺酸酯基(或酰氯或磺酰氯)。或者,吡唑氮可在Mitsunobu条件下使用三苯基膦及偶氮二羧酸二异丙酯(DIAD)、使用烷化剂8(其中X为OH)进行取代。

[0665] 吡唑7的替代性合成显示于方案2中。如方案2中所示,使用适合Pd催化剂(诸如PdCl₂(dppf))进行起始经取代的苯胺1(其中X=卤素)与芳族杂环A(其中Y=硼酸或酯)之间的Suzuki反应得到经取代的苯胺10。可改变Suzuki配偶体以使得苯胺1可为硼酸配偶体(其中X=硼酸或硼酸酯)且芳族杂环A(其中Y=卤素)为含卤素配偶体。所得的苯胺10接着可与经适当取代的苯基11(其中X=卤素)进行Buchwald N-芳基化反应得到二苯基苯胺12。苯胺12接着可在多种条件(诸如在空气中,在Pd(Ac)₂存在下与特戊酸一起加热)下进行Pd催化环化得到吡唑7。吡唑7接着可如方案1中所论述进一步加以使用。

[0666] 方案2

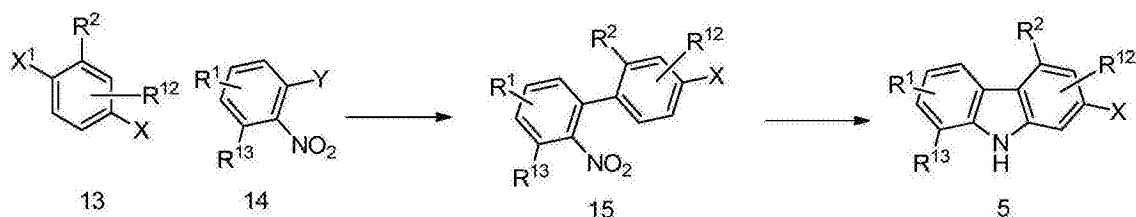
[0667]



[0668] 咪唑核心的另一替代性合成为如方案3中所示使用Cadogan反应。硝基苯14 (其中Y = 硼酸或酯) 与经取代的苯基卤化物13 (其中X及X¹为不同卤化物, 其中X¹为更具反应性者 (亦即X¹ = 碘化物)) 之间的Suzuki反应得到联苯15。硝基联苯中间体15在Ph₃P存在下进行还原环化 (Cadogan反应) 得到咪唑5。中间体咪唑5接着可如方案1中所概述进一步加以详细阐述。

[0669] 方案3

[0670]



[0671] 实施例

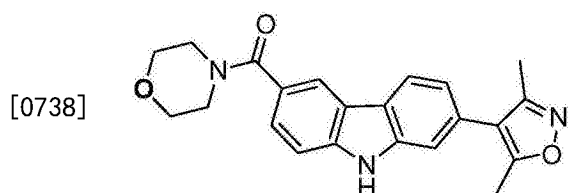
[0672] 在以下实施例中进一步限定本发明。应了解, 仅为说明而给出所述实施例。本领域技术人员由上述讨论及实施例可确定本发明的基本特征, 且在不偏离本发明的精神及范畴下, 可作出各种改变及修正以使本发明适用于各种用途及条件。因而, 本发明不受下文阐述的说明性实施例限制, 而由其随附的权利要求定义。

[0673] 缩写

[0674]	ACN	乙腈
[0675]	AcOH	乙酸
[0676]	AlMe ₃	三甲基铝
[0677]	aq	水性
[0678]	Bn	苄基
[0679]	Boc	叔丁氧基羰基
[0680]	Boc ₂ O	一缩二碳酸二叔丁酯
[0681]	CBz	苄基氧基羰基
[0682]	DCC	1,3-二环己基碳二亚胺
[0683]	DCM	二氯甲烷
[0684]	DDQ	2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌
[0685]	DIAD	偶氮二羧酸二异丙酯
[0686]	DIEA	二异丙基乙胺
[0687]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[0688]	DME	二甲氧基乙烷

[0689]	DMF	二甲基甲酰胺
[0690]	DMSO	二甲基亚砷
[0691]	Pd (dppf) ₂ Cl ₂	[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
[0692]	EDC	1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
[0693]	Et ₂ AlCl	二乙基氯化铝
[0694]	Et ₃ N	三乙胺
[0695]	Et ₂ O	乙醚
[0696]	EtOH	乙醇
[0697]	EtOAc	乙酸乙酯
[0698]	equiv.	当量
[0699]	g	克
[0700]	h或hr	小时
[0701]	HOBt	羟基苯并三唑
[0702]	HPLC	高效液相色谱
[0703]	iPrOH	异丙醇
[0704]	KOtBu	叔丁醇钾
[0705]	LCMS	液相色谱-质谱
[0706]	LDA	二异丙基氨基锂
[0707]	LiHMDS	二(三甲基甲硅烷基)氨基锂
[0708]	Me	甲基
[0709]	MeI	甲基碘
[0710]	MeOH	甲醇
[0711]	min	分钟
[0712]	mL	毫升
[0713]	mmol	毫摩尔
[0714]	MTBE	甲基叔丁醚
[0715]	NaHMDS	二(三甲基甲硅烷基)氨基钠
[0716]	n-BuLi	正丁基锂
[0717]	NH ₄ OAc	乙酸铵
[0718]	NMP	N-甲基吡咯烷酮
[0719]	Pd (OAc) ₂	乙酸钯
[0720]	RT或Rt	保留时间
[0721]	sat	饱和
[0722]	SFC	超临界液相色谱
[0723]	t-Bu	叔丁基
[0724]	t-BuLi	叔丁基锂
[0725]	tBuOH	叔丁醇
[0726]	tBuOMe	叔丁基甲基醚
[0727]	TBTU	O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓四氟硼酸

- [0728] 盐
- [0729] TCTU 0-(1H-6-氯苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟
- [0730] 硼酸盐
- [0731] TEA 三乙胺
- [0732] TFA 三氟乙酸
- [0733] Tf₂O 三氟甲基磺酸酐
- [0734] THF 四氢呋喃
- [0735] 18-冠-6 [C₂H₄O]₆IUPAC名称-1,4,7,10,13,16-六氧杂环十八烷
- [0736] 实施例1
- [0737] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(4-吗啉基羰基)-9H-咔唑



[0739] 步骤1:7-溴-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-羧酸乙酯及5-溴-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-羧酸乙酯

[0740] 向于AcOH(12mL)中的(3-溴苯基)脒盐酸盐(940mg,4.21mmol)中添加4-氧代环己烷羧酸乙酯(823mg,4.84mmol)。使反应混合物回流3小时。LCMS显示产物为区域异构体的1/1混合物。将反应混合物用水淬灭,用乙酸乙酯萃取,干燥且浓缩。分离出1300mg(99%)7-溴-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-羧酸乙酯与5-溴-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-羧酸乙酯的1/1混合物。

[0741] 柱:Waters Acquity SDS BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经2.20分钟。流速:1.11mL/min。

[0742] HPLC RT:1.05、1.07min;LCMS:(ES)m/e 322.08(M+H)。

[0743] 步骤2:7-溴-9H-咔唑-3-羧酸乙酯及5-溴-9H-咔唑-3-羧酸乙酯

[0744] 向于甲苯(15mL)中的7-溴-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-羧酸乙酯与5-溴-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-羧酸乙酯的1/1混合物(1300mg,4.03mmol)中添加DDQ(2430mg,10.49mmol)。使反应混合物回流。在2小时之后,LCMS显示起始物质消耗。滤出固体且浓缩至干燥。分离出1200mg(94%)7-溴-9H-咔唑-3-羧酸乙酯与5-溴-9H-咔唑-3-羧酸乙酯的1/1混合物。

[0745] 柱:Waters Acquity SDS BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经2.20分钟。流速:1.11mL/min。

[0746] HPLC RT:1.06、1.07min;LCMS:(ES)m/e 318.08(M+H)。

[0747] 步骤3:7-溴-9H-咔唑-3-羧酸及5-溴-9H-咔唑-3-羧酸

[0748] 向于THF(5mL)及EtOH(1mL)中的7-溴-9H-咔唑-3-羧酸乙酯与5-溴-9H-咔唑-3-羧酸乙酯的1/1混合物(1.00g,3.14mmol)中添加氢氧化钠(1.572mL,15.72mmol)。在室温搅拌反应混合物3小时。浓缩混合物,添加1N HCl且滤出沉淀。分离出830mg(91%)7-溴-9H-咔

唑-3-羧酸与5-溴-9H-吡唑-3-羧酸的1/1混合物。柱:Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经2.20分钟。流速:1.11mL/min。

[0749] HPLC RT:0.84、0.88min;LCMS: (ES) m/e 290.08 (M+H)。

[0750] 步骤4: (7-溴-9H-吡唑-3-基) (吗啉代) 甲酮及 (5-溴-9H-吡唑-3-基) (吗啉代) 甲酮

[0751] 向于DMF (5mL) 中的7-溴-9H-吡唑-3-羧酸与5-溴-9H-吡唑-3-羧酸的1/1混合物 (251mg, 0.865mmol) 中添加HCTU (344mg, 2.60mmol)、DMAP (317mg, 2.60mmol) 及吗啉 (452mg, 5.19mmol)。在1小时之后LCMS显示所有产物。添加于水中的10%LiCl且收集沉淀。用水洗涤沉淀且进行空气干燥得到260mg (84%) (7-溴-9H-吡唑-3-基) (吗啉代) 甲酮及 (5-溴-9H-吡唑-3-基) (吗啉代) 甲酮的1/1混合物。

[0752] 柱:Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B, 经2.20分钟。流速:1.11mL/min。

[0753] HPLC RT:0.85、0.87min;LCMS: (ES) m/e 359.08 (M+H)。

[0754] 步骤5: (7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-3-基) (吗啉代) 甲酮

[0755] 向 (7-溴-9H-吡唑-3-基) (吗啉代) 甲酮与 (5-溴-9H-吡唑-3-基) (吗啉代) 甲酮的1/1混合物 (260mg, 0.724mmol) 及3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基) 异噁唑 (242mg, 1.086mmol) 中添加DMF (3.5mL)。使反应混合物脱气且添加PdCl₂ (dppf)-CH₂Cl₂加合物 (29.6mg, 0.036mmol) 及磷酸钾盐水溶液 (0.724mL, 2.171mmol)。使反应混合物脱气且在80℃加热。在2小时之后LCMS显示所有产物。使反应混合物冷却, 添加水且收集沉淀。分离出140mg (50%) (7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-3-基) (吗啉代) 甲酮与 (5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-3-基) (吗啉代) 甲酮1/1混合物。用以下条件经由制备型LC/MS纯化该粗物质:柱:Waters XBridge C18, 19×150mm, 5-μm粒子;保护柱:Waters XBridge C18, 19×10mm, 5-μm粒子;流动相A:具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:5-100%B, 经15分钟, 接着在100%B下保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。

[0756] (7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-3-基) (吗啉代) 甲酮的收率为4.6mg, 且其通过LCMS分析的评估纯度为99%。使用两种分析型LC/MS注射来确定最终纯度。

[0757] 注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0%至100%B, 经3分钟, 接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

[0758] 注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B, 经3分钟, 接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。在氘化DMSO中获得质子NMR。

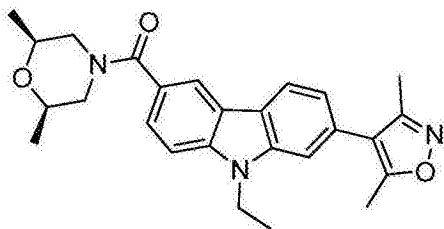
[0759] HPLC RT:1.256min;LCMS: (ES) m/e 376.17 (M+H)。

[0760] 实施例2

[0761] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((顺-2,6-二甲基-4-吗啉基)羰基)-9-乙基-9H-

咪唑

[0762]



[0763] 步骤1: (7-溴-9H-咪唑-3-基) (顺-2,6-二甲基吗啉代) 甲酮及 (5-溴-9H-咪唑-3-基) (顺-2,6-二甲基吗啉代) 甲酮

[0764] 向于DMF (5mL) 中的7-溴-9H-咪唑-3-羧酸与5-溴-9H-咪唑-3-羧酸的1/1混合物 (571mg, 1.968mmol) (获自实施例1步骤3) 中添加HCTU (2348mg, 5.90mmol)、DMAP (721mg, 5.90mmol) 及顺-2,6-二甲基吗啉 (1360mg, 11.81mmol)。在1小时之后LCMS显示所有产物。添加于水中的10%LiCl且收集沉淀。用水洗涤沉淀且空气干燥得到760mg (99%) (7-溴-9H-咪唑-3-基) (顺-2,6-二甲基吗啉代) 甲酮与 (5-溴-9H-咪唑-3-基) (顺-2,6-二甲基吗啉代) 甲酮的1/1混合物。

[0765] 柱: Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子; 流动相A: 具有0.05% TFA的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有0.05% TFA的95:5乙腈:水; 温度: 50℃; 梯度: 0-100%B, 经2.20分钟。流速: 1.11mL/min。

[0766] HPLC RT: 1.00min; LCMS: (ES) m/e 387.08 (M+H)。

[0767] 步骤2: (7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-咪唑-3-基) (顺-2,6-二甲基吗啉代) 甲酮及 (5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-咪唑-3-基) (顺-2,6-二甲基吗啉代) 甲酮

[0768] 向 (7-溴-9H-咪唑-3-基) (顺-2,6-二甲基吗啉代) 甲酮与 (5-溴-9H-咪唑-3-基) (顺-2,6-二甲基吗啉代) 甲酮的1/1混合物 (760mg, 1.962mmol) 及3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基) 异噁唑 (657mg, 2.94mmol) 中添加DMF (6.0ml)。使反应混合物脱气且接着添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (80mg, 0.098mmol) 及磷酸钾盐水溶液 (1.962ml, 5.89mmol)。使反应混合物再次脱气且在80℃加热。LCMS显示在2小时之后完全转化成产物。使反应混合物冷却, 添加水且收集沉淀。分离出800mg (99%) (7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-咪唑-3-基) (顺-2,6-二甲基吗啉代) 甲酮与 (5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-咪唑-3-基) (顺-2,6-二甲基吗啉代) 甲酮的1/1混合物。

[0769] 柱: Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子; 流动相A: 具有0.05% TFA的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有0.05% TFA的95:5乙腈:水; 温度: 50℃; 梯度: 0-100%B, 经2.20分钟。流速: 1.11mL/min。

[0770] HPLC RT: 0.96、0.977min; LCMS: (ES) m/e 404.08 (M+H)。

[0771] 步骤3: (7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9-乙基-9H-咪唑-3-基) (顺-2,6-二甲基吗啉代) 甲酮

[0772] 向于丙酮 (1.0mL) 中的70mg (7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-咪唑-3-基) (顺-2,6-二甲基吗啉代) 甲酮 (35mg, 0.087mmol) 与 (5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-咪唑-3-基) (顺-2,6-二甲基吗啉代) 甲酮 (35mg, 0.087mmol) 的1/1混合物中添加碳酸钾 (48.0mg, 0.347mmol)、18-冠-6 (2.293mg, 8.67μmol) 及碘乙烷 (135mg, 0.867mmol)。使反应混合物加热至80℃持续2小时。使反应混合物浓缩至干燥, 用DMF稀释, 过滤且用以下条件经由制备型

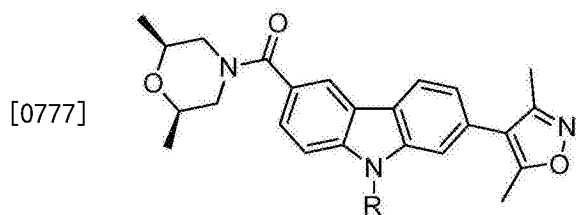
HPLC纯化该粗物质:

[0773] 柱:Waters XBridge C18,19×250mm,5- μ m粒子;保护柱:Waters XBridge C18,19×10mm,5- μ m粒子;流动相A:具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:20-60%B,经25分钟,接着在60%B下保持10分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。(7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9-乙基-9H-吡唑-3-基)(顺-2,6-二甲基吗啉代)甲酮的收率为7.3mg,且其通过LCMS分析的评估纯度为100%。使用两种分析型LC/MS注射来确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7 μ m粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0%至100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

[0774] 注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7- μ m粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。在氘化DMSO中获得质子NMR。

[0775] HPLC RT:1.896min;LCMS: (ES) m/e 432.23 (M+H)。

[0776] 表1中的化合物以与实施例2所述类似的方法来制备:

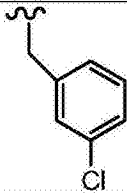
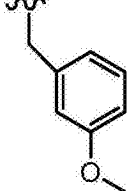
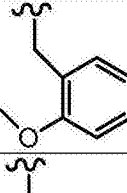
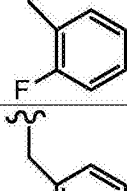
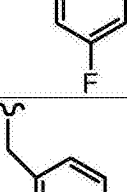
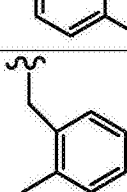
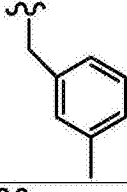
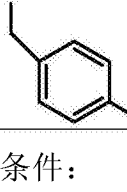
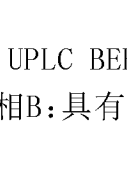


[0778] 表1

[0779]

实施例 编号	R	HPLC RT (min.)	M+H	HPLC 方法
3	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	2.0	446.1	B
4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2.1	460.1	B
5	-CH ₂ -环丙基	2.0	458.2	B
6	-CH ₂ CH ₂ F	1.8	450.1	A
7	-CH ₂ CHF ₂	1.8	468.1	A
8	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1.8	462.1	B
9	-CH ₂ -苯基	2.1	494.2	B
10	-CH ₂ CH ₂ -苯基	2.1	508.2	A
11		2.2	528.2	A
12		2.2	528.2	A

[0780]

实施例 编号	R	HPLC RT (min.)	M+H	HPLC 方法
13		2.2	528.2	B
14		2.1	524.2	A
15		2.1	524.3	A
16		2.1	512.1	B
17		2.1	512.1	B
18		2.1	512.1	B
19		2.2	508.2	B
20		2.2	508.2	B
21		2.2	508.2	B

[0781] 用于所有样品的HPLC条件:

[0782] 方法A:

[0783] 柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-

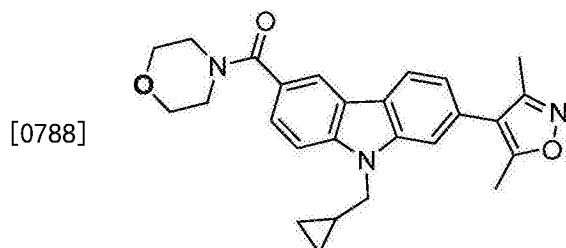
100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

[0784] 方法B:

[0785] 柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

[0786] 实施例22

[0787] 9-(环丙基甲基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(4-吗啉基羰基)-9H-咔唑



[0789] 向于丙酮(1.5ml)中的60mg(7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-咔唑-3-基)(吗啉代)甲酮(30mg,0.080mmol)与(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-咔唑-3-基)(吗啉代)甲酮(30.0mg,0.080mmol)的1/1混合物中添加碳酸钾(44.2mg,0.320mmol)、18C6(2.112mg,7.99μmol)及(溴甲基)环丙烷(108mg,0.799mmol)。使反应混合物加热至80℃持续4小时。使反应混合物过滤,浓缩,用DMF稀释且用以下条件经由制备型HPLC纯化:柱:Waters XBridge Shield RP18,19×200mm,5-μm粒子;保护柱:Waters XBridge C18,19×10mm,5-μm粒子;流动相A:具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:15-100%B,经25分钟,接着在100%B下保持5分钟;流速:25mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。

[0790] 用以下条件经由制备型HPLC进一步纯化该物质:柱:Waters XBridge C18,19×250mm,5-μm粒子;保护柱:Waters XBridge C18,19×10mm,5-μm粒子;流动相A:具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:20-55%B,经25分钟,接着在55%B下保持15分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。

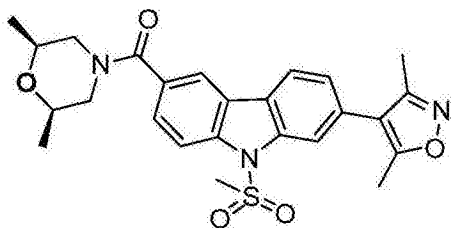
[0791] (9-(环丙基甲基)-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-咔唑-3-基)(吗啉代)甲酮的收率为18.2mg,且其通过LCMS分析的评估纯度为100%。使用两种分析型LC/MS注射来确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。在氘化DMSO中获得质子NMR。

[0792] HPLC RT:1.785min;LCMS:(ES)m/e 430.21(M+H)。

[0793] 实施例23

[0794] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((顺-2,6-二甲基-4-吗啉基)羰基)-9-(甲基磺酰基)-9H-咔唑

[0795]



[0796] 向于DMF (1.0ml) 中的100mg (7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-3-基) (吗啉代) 甲酮 (50mg, 0.124mmol) 与 (5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-3-基) (吗啉代) 甲酮 (50.0mg, 0.124mmol) 的1/1混合物中添加60%氢化钠 (19.83mg, 0.496mmol)、甲磺酰氯 (0.034mL, 0.434mmol)、18C6 (3.28mg, 0.012mmol)。在室温搅拌反应混合物。在1/2小时之后LCMS显示部分完成。用DMF稀释反应混合物, 过滤且用以下条件经由制备型HPLC纯化: 柱: Waters XBridge Shield RP18, 19×25mm, 5-μm粒子; 保护柱: Waters XBridge C18, 19×10mm, 5-μm粒子; 流动相A: 具有0.05% TFA的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有0.05% TFA的95:5乙腈:水; 梯度: 15-55%B, 经25分钟, 接着在55%B下保持10分钟; 流速: 20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。

[0797] (7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9-(甲基磺酰基)-9H-吡唑-3-基) (顺-2,6-二甲基吗啉代) 甲酮的收率为4.6mg, 且其通过LCMS分析的评估纯度为98%。使用两种分析型LC/MS注射来确定最终纯度。

[0798] 注射1条件: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子; 流动相A: 具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水; 温度: 50℃; 梯度: 0-100%B, 经3分钟, 接着在100%B下保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min。

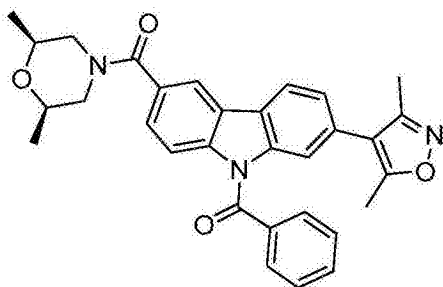
[0799] 注射2条件: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子; 流动相A: 具有0.05% TFA的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有0.05% TFA的95:5乙腈:水; 温度: 50℃; 梯度: 0-100%B, 经3分钟, 接着在100%B下保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min。在氘化DMSO中获得质子NMR。

[0800] HPLC RT: 1.517min; LCMS: (ES) m/e 482.17 (M+H)。

[0801] 实施例24

[0802] 9-苯甲酰基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((顺-2,6-二甲基-4-吗啉基) 羰基)-9H-吡唑

[0803]



[0804] 向于THF (1.0mL) 中的80mg (7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-3-基) (顺-2,6-二甲基吗啉代) 甲酮 (40mg, 0.099mmol) 与 (5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-3-基) (顺-2,6-二甲基吗啉代) 甲酮 (40.0mg, 0.099mmol) 的1/1混合物中添加60%氢化钠 (15.86mg, 0.397mmol) 及苯甲酰氯 (49mg, 0.397mmol)。在室温搅拌反应混合物。在1/2小时之后LCMS显示部分完成。用DMF稀释反应混合物, 过滤且用以下条件经由制备型HPLC纯化:

柱:Waters XBridge C18,19×250mm,5- μ m粒子;保护柱:Waters XBridge C18,19×10mm,5- μ m粒子;流动相A:具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:25-65%B,经25分钟,接着在65%B下保持10分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。

[0805] (9-苯甲酰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-3-基)(顺-2,6-二甲基吗啉代)甲酮的收率为6.7mg,且其通过LCMS分析的评估纯度为98%。使用两种分析型LC/MS注射来确定最终纯度。

[0806] 注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7- μ m粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

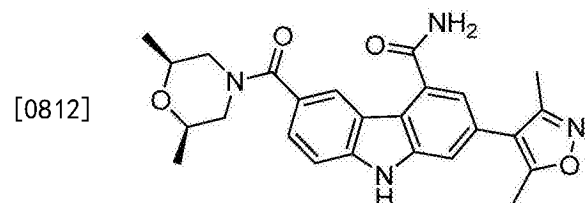
[0807] 注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7- μ m粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。在氘化DMSO中获得质子NMR。

[0808] 柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7- μ m粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

[0809] HPLC RT:2.012min;LCMS:(ES)m/e 508.22 (M+H)。

[0810] 实施例25

[0811] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((顺-2,6-二甲基-4-吗啉基)羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺



[0813] 步骤1:3-溴-5-肼基苯甲酸二盐酸盐

[0814] 将亚硝酸钠(1.757g,25.5mmol)于H₂O(8mL)中的溶液逐滴添加至冷却(-14℃,冰盐浴)的3-氨基-5-溴苯甲酸(5.24g,24.26mmol)于浓HCl(24mL)中的乳白色悬浮液中,以便温度不超过0℃(经12分钟)。在0℃搅拌浅棕色溶液6分钟,且接着逐份添加至冷却(-20℃,异丙醇/干冰)且迅速搅拌的氯化锡(II)(13.80g,72.8mmol)于浓HCl(8mL)中溶液,以便使温度保持在-20℃与-5℃之间(经30分钟)。在添加之间,使含有重氮中间体的烧瓶保持于冰/盐浴中。在添加完成之后,在-10℃搅拌反应混合物45分钟。使所得乳白色悬浮液温热至室温且在室温搅拌1小时。通过过滤收集固体,用水及乙醚洗涤且干燥,得到6.3g(85%)3-溴-5-肼基苯甲酸二盐酸盐。

[0815] 柱:Waters Acquity SDS BEH C18,2.1×50mm,1.7- μ m粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经2.20分钟。流速:1.11mL/min。

[0816] HPLC RT:0.50min;LCMS:(ES)m/e 231.08 (M+H)。

[0817] 步骤2:7-溴-3-(乙氧基羰基)-2,3,4,9-四氢-1H-咪唑-5-羧酸

[0818] 向于AcOH(12mL)中的3-溴-5-胍基苯甲酸盐(2.71g,10.13mmol)中添加4-氧代环己烷羧酸乙酯(1.983g,11.65mmol)。使反应混合物回流3小时。LCMS显示产物为区域异构体的混合物。使反应混合物冷却至室温且浓缩至干燥。通过ISCO用0-5%MeOH/DCM洗脱来纯化产物。分离产物异构体且分离出1.90g(51%)7-溴-3-(乙氧基羰基)-2,3,4,9-四氢-1H-咪唑-5-羧酸。

[0819] 柱:Waters Acquity SDS BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经2.20分钟。流速:1.11mL/min。

[0820] HPLC RT:0.87min;LCMS:(ES)m/e 366.08(M+H)。

[0821] 步骤3:7-溴-5-氨甲酰基-2,3,4,9-四氢-1H-咪唑-3-羧酸乙酯

[0822] 向于THF(20mL)及DCM(4.00mL)中的7-溴-3-(乙氧基羰基)-2,3,4,9-四氢-1H-咪唑-5-羧酸(1900mg,5.19mmol)中添加EDC(3978mg,20.75mmol)及HOBt(3178mg,20.75mmol)。在室温搅拌反应混合物1/4小时且接着添加氢氧化铵(1.212mL,31.1mmol)。使混合物变成浓黄色悬浮液且在室温持续搅拌3小时。使反应混合物浓缩至最小体积且添加水。用EtOAc萃取反应混合物,干燥且浓缩,得到1.9g(99%)7-溴-5-氨甲酰基-2,3,4,9-四氢-1H-咪唑-3-羧酸乙酯。

[0823] 柱:Waters Acquity SDS BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经2.20分钟。流速:1.11mL/min。

[0824] HPLC RT:0.78min.;LCMS:(ES)m/e 365.08(M+H)。

[0825] 步骤4:7-溴-5-氨甲酰基-9H-咪唑-3-羧酸乙酯

[0826] 在500ml圆底烧瓶中添加THF(100ml)、DDQ(11.21g,48.4mmol)及7-溴-5-氨甲酰基-2,3,4,9-四氢-1H-咪唑-3-羧酸乙酯(6.80g,18.62mmol)。使反应混合物回流90分钟。使反应混合物浓缩至干燥,且接着用饱和稀碳酸氢钠溶液稀释。搅拌时沉淀出白色固体且滤出,依序用水、乙醚洗涤,得到呈白色固体状的7-溴-5-氨甲酰基-9H-咪唑-3-羧酸乙酯(5.8g,85%)。

[0827] 柱:Waters Acquity SDS BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经2.20分钟。流速:1.11mL/min。HPLC RT:0.80min;LCMS:(ES)m/e 361.08(M+H)。

[0828] 步骤5:7-溴-5-氨甲酰基-9H-咪唑-3-羧酸

[0829] 向于THF(10mL)及MeOH(2mL)中的7-溴-5-氨甲酰基-9H-咪唑-3-羧酸乙酯(2.00g,5.54mmol)中添加氢氧化钠(2.77mL,27.7mmol)。在室温搅拌反应混合物6小时。使反应混合物浓缩,添加1N HCl且收集沉淀,得到1.9g(95%)7-溴-5-氨甲酰基-9H-咪唑-3-羧酸。

[0830] 柱:Waters Acquity SDS BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经2.20分钟。流速:1.11mL/min。HPLC RT:0.66min;LCMS:(ES)m/e 333.08(M+H)。

[0831] 步骤6:2-溴-6-(顺-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-9H-咪唑-4-甲酰胺

[0832] 向于DMF(15mL)中的7-溴-5-氨甲酰基-9H-咪唑-3-羧酸(2.0g,6.00mmol)中添加

HCTU (7.16g, 18.01mmol)、DMAP (2.200g, 18.01mmol) 及顺-2,6-二甲基吗啉 (4.15g, 36.0mmol)。在1/2小时之后LCMS显示所有产物。添加于水中的10%LiCl且用EtOAc萃取混合物。分离出2.0g粗物质2-溴-6-(顺-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-9H-吡啶-4-甲酰胺。

[0833] 柱:Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05% TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05% TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B, 经2.20分钟。流速:1.11mL/min。

[0834] HPLC RT:0.73min;LCMS: (ES) m/e 430.08 (M+H)。

[0835] 步骤7:2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(顺-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-9H-吡啶-4-甲酰胺

[0836] 向2-溴-6-(顺-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-9H-吡啶-4-甲酰胺 (2.0g, 4.65mmol) 及 3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基) 异噁唑 (1.555g, 6.97mmol) 中添加DMF (30ml)。使反应混合物脱气且接着添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (0.190g, 0.232mmol) 及磷酸钾盐水溶液 (4.65ml, 13.94mmol)。使反应混合物脱气且在80℃加热1小时。使反应混合物冷却,添加于水中的10%LiCl且收集所形成的沉淀。分离出2.0g粗物质2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(顺-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-9H-吡啶-4-甲酰胺。

[0837] 用以下条件经由制备型HPLC纯化约30mg该粗物质:柱:Waters XBridge C18, 19×250mm, 5-μm粒子;保护柱:Waters XBridge C18, 19×10mm, 5-μm粒子;流动相A:具有10-mM 乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM 乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:5-100%B, 经25分钟,接着100%B保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发干燥。

[0838] 用以下条件经由制备型LC/MS进一步纯化该物质:柱:Waters XBridge C18, 19×250mm, 5-μm粒子;保护柱:Waters XBridge C18, 19×10mm, 5-μm粒子;流动相A:具有10-mM 乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM 乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:10-50%B, 经25分钟,接着50%B保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发干燥。

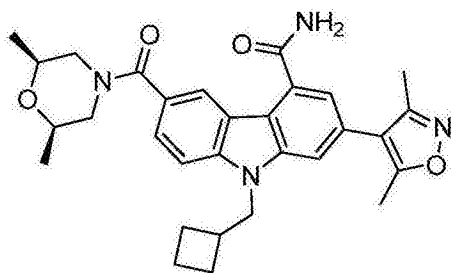
[0839] 2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(顺-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-9H-吡啶-4-甲酰胺的收率为8.4mg,且其通过LCMS分析的评估纯度为97%。使用两种测定LC/MS注射来确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子;流动相A:具有10mM 乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM 乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B, 经3分钟,接着100%B保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05% TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05% TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B, 经3分钟,接着100%B保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。在氘化1:1甲醇:氯仿中获得质子NMR。

[0840] LCMS: (ES) m/e 447.20 (M+H)

[0841] 实施例26

[0842] 9-(环丁基甲基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((顺-2,6-二甲基-4-吗啉基)羰基)-9H-吡啶-4-甲酰胺

[0843]



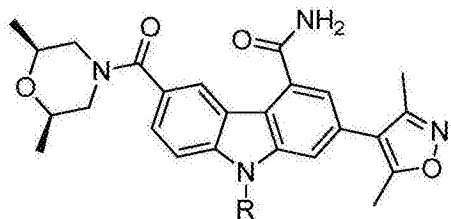
[0844] 向2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(顺-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-9H-咔唑-4-甲酰胺(120mg,0.269mmol)中添加丙酮(1.5mL)、碳酸钾(149mg,1.075mmol)、18-冠-6(7.10mg,0.027mmol)及(溴甲基)环丁烷(401mg,2.69mmol)。使反应混合物加热至80℃持续16小时。

[0845] 过滤反应混合物且用以下条件经由制备型HPLC纯化该粗物质:柱:Waters Xbridge C18,19×250mm,5-μm粒子;保护柱:Waters XBridge C18,19×10mm,5-μm粒子;流动相A:具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:15-100%B,经25分钟,接着在100%B下保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。9-(环丁基甲基)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(顺-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-9H-咔唑-4-甲酰胺的收率为3.8mg,且其通过LCMS分析的评估纯度为95%。使用两种分析型LC/MS注射来确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。在氘化1:1甲醇:氯仿中获得质子NMR。

[0846] HPLC RT:1.797min;LCMS:(ES)m/e 515.27 (M+H)。

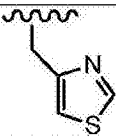
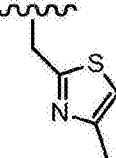
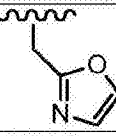
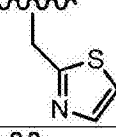
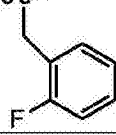
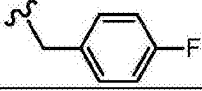
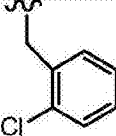
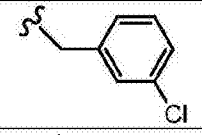
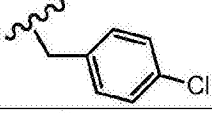
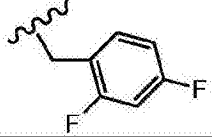
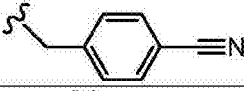
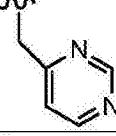
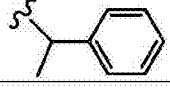
[0847] 表2中的化合物以与实施例26所述类似的方法来制备:

[0848]



[0849] 表2

[0850]

实施例 编号	R	HPLC RT (min.)	M+H	HPLC 方法
27		1.4	544.1	A
28		1.5	558.1	B
29		1.3	528.1	A
30		1.4	544.1	A
31		1.7	555.2	B
32		1.7	555.2	A
33		1.8	571.3	A
34		1.8	571.2	B
35		1.8	571.2	A
36		1.7	573.2	A
37		1.6	562.2	A
38		1.2	539.2	A
39		1.7	551.3	A

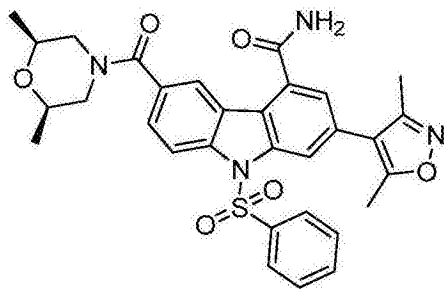
[0851]

实施例 编号	R	HPLC RT (min.)	M+H	HPLC 方法
40		1.8	567.3	A
41		1.7	573.2	A
42		1.7	573.2	A
43		1.6	562.2	A
44		1.6	562.2	A

[0852] 实施例45

[0853] 2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(顺-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-9-(苯基磺酰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺

[0854]



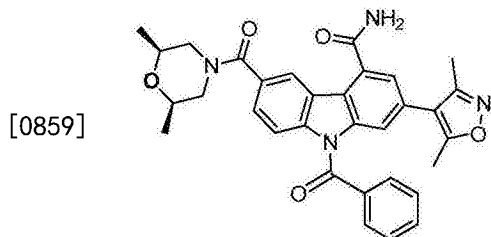
[0855] 向于DMF (1.0mL) 中的2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(顺-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺 (100mg, 0.224mmol) 中添加氢化钠 (35.8mg, 0.896mmol) 及苯磺酰氯 (138mg, 0.784mmol)。在室温搅拌反应混合物1/2小时。用水淬灭反应混合物, 过滤且用以下条件经由制备型HPLC纯化该粗物质: 柱: Waters XBridge C18, 19×200mm, 5-μm粒子; 保护柱: Waters XBridge C18, 19×10mm, 5-μm粒子; 流动相A: 具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水; 梯度: 15-100%B, 经20分钟, 接着在100%B下保持5分钟; 流速: 20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(顺-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-9-(苯基磺酰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺的收率为1.6mg且其通过LCMS分析的评估纯度为91%。使用两种分析型LC/MS注射来确定最终纯度。注射1条件: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子; 流动相A: 具

有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。在氘化DMSO中获得质子NMR。

[0856] HPLC RT:1.79min;LCMS: (ES) m/e 587.189 (M+H)。

[0857] 实施例46

[0858] 9-苯甲酰基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(顺-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺

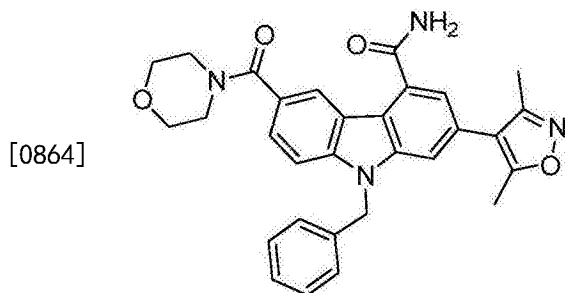


[0860] 向于DMF (1.0mL) 中的2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(顺-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺 (150mg, 0.336mmol) 中添加氢化钠 (53.7mg, 1.344mmol) 及苯甲酰氯 (165mg, 1.176mmol)。在室温搅拌反应混合物1/2小时。用水淬灭反应混合物,过滤且使用以下条件经由制备型HPLC进一步纯化该粗物质:柱:Waters XBridge C18,19×250mm,5-μm粒子;保护柱:Waters XBridge C18,19×10mm,5-μm粒子;流动相A:具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:15-100%B,经25分钟,接着在100%B下保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。9-苯甲酰基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(顺-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺的收率为1.1mg,且其通过LCMS分析的评估纯度为94%。使用两种分析型LC/MS注射来确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。在氘化DMSO中获得质子NMR。

[0861] HPLC RT:1.635min;LCMS: (ES) m/e 551.23 (M+H)。

[0862] 实施例47

[0863] 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(4-吗啉基羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺



[0865] 步骤1:5-氨甲酰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-3-羧酸乙酯

[0866] 向7-溴-5-氨甲酰基-9H-吡唑-3-羧酸乙酯(1.5g,4.15mmol)及3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)异噁唑(1.390g,6.23mmol)中添加DMF(15mL)。使反应混合物脱气且接着添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.170g,0.208mmol)及磷酸钾盐水溶液(4.15mL,12.46mmol)。使反应混合物脱气且在80℃加热1小时。使反应混合物冷却,添加于水中的10%LiCl且收集沉淀,分离出1.57g(99%)5-氨甲酰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-3-羧酸乙酯。

[0867] 柱:Waters Acquity SDS BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经2.20分钟。流速:1.11mL/min。

[0868] HPLC RT:0.82min;LCMS:(ES)m/e 378.08(M+H)。

[0869] 步骤2:9-苄基-5-氨甲酰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-3-羧酸乙酯

[0870] 向5-氨甲酰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-3-羧酸乙酯(566mg,1.500mmol)中添加丙酮(1.0mL)、碳酸钾(829mg,6.00mmol)、18-冠-6(39.6mg,0.150mmol)及(溴甲基)苯(385mg,2.250mmol)。加热反应混合物至80℃持续2小时。使反应混合物浓缩至干燥,得到9-苄基-5-氨甲酰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-3-羧酸乙酯。

[0871] 柱:Waters Acquity SDS BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经2.20分钟。流速:1.11mL/min。

[0872] HPLC RT:1.01min;LCMS:(ES)m/e 468.08(M+H)。

[0873] 步骤3:9-苄基-5-氨甲酰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-3-羧酸

[0874] 向于THF(10mL)及MeOH(2mL)中的9-苄基-5-氨甲酰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-3-羧酸乙酯(600mg,1.283mmol)中添加10N氢氧化钠(0.642mL,6.42mmol)。在60℃搅拌反应混合物1小时。使反应混合物浓缩至干燥,且添加1N HCl得到500mg(88%,2个步骤)9-苄基-5-氨甲酰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-3-羧酸。

[0875] 柱:Waters Acquity SDS BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经2.20分钟。流速:1.11mL/min。

[0876] HPLC RT:0.89min;LCMS:(ES)m/e 440.08(M+H)。

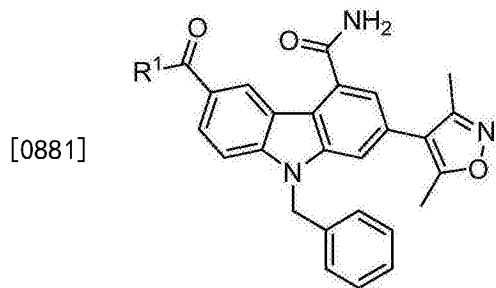
[0877] 步骤4:9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(吗啉-4-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺

[0878] 向于DMF(1.0mL)中的9-苄基-5-氨甲酰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-3-羧酸(30mg,0.068mmol)中添加HCTU(81mg,0.205mmol)、DMAP(25.02mg,0.205mmol)及吗啉(35.7mg,0.410mmol)且在室温搅拌1/2小时。用DMF稀释反应混合物,过滤且用以下条件经由制备型HPLC纯化该粗物质:柱:Waters XBridge C18,19×150mm,5-μm粒子;保护柱:Waters XBridge C18,19×10mm,5-μm粒子;流动相A:具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:20-60%B,经15分钟,接着在100%B下保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(吗啉-4-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺的收率为2.5mg,且其通过LCMS

分析的评估纯度为84%。使用两种分析型LC/MS注射来确定最终纯度。注射1条件：柱：Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7- μ m粒子；流动相A：具有10mM乙酸铵的5:95乙腈：水；流动相B：具有10mM乙酸铵的95:5乙腈：水；温度：50℃；梯度：0-100%B, 经3分钟，接着在100%B下保持0.75分钟；流速：1.11mL/min。注射2条件：柱：Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7- μ m粒子；流动相A：具有0.05% TFA的5:95乙腈：水；流动相B：具有0.05% TFA的95:5乙腈：水；温度：50℃；梯度：0-100%B, 经3分钟，接着在100%B下保持0.75分钟；流速：1.11mL/min。在氘化DMSO中获得质子NMR。

[0879] HPLC RT: 1.541min; LCMS: (ES) m/e 509.22 (M+H)。

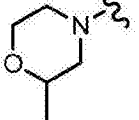
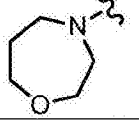
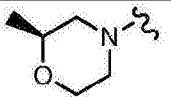
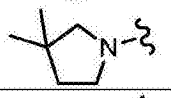
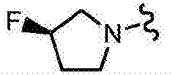
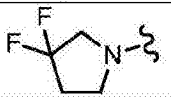
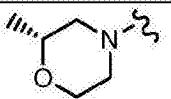
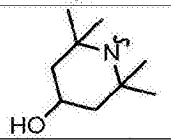
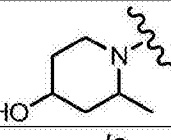
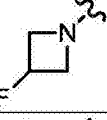
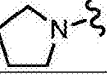
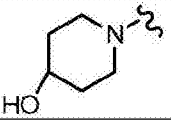
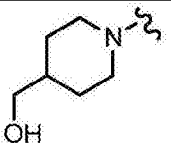
[0880] 表3中的化合物以与实施例47所述类似的方法来制备：



[0882] 表3

实施例编号	R ¹	HPLC RT (min.)	M+H	HPLC 方法
48	-N(CH ₃) ₂	1.5	467	B
49		1.7	537.1	A
50		2.0	535	A
51		1.5	537	B
52		1.6	509	A
53		1.4	495.1	A

[0884]

实施例编号	R ¹	HPLC RT (min.)	M+H	HPLC 方法
54		1.6	493	B
55		1.6	523	B
56		1.5	523	B
57		1.6	523	A
58		1.8	521	B
59		1.6	511.1	A
60		1.6	511	A
61		1.7	529	A
62		1.6	523	B
63		1.5	579	B
64		1.6	534	A
65		1.6	497	A
66		1.6	493	A
67		1.4	523.2	B
68		1.5	537.2	A

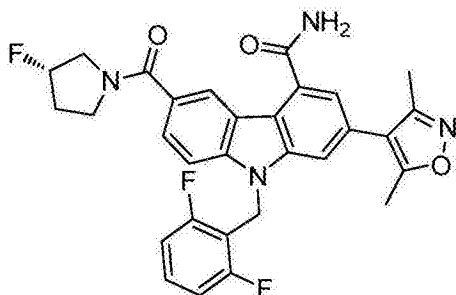
[0885]

实施例编号	R ¹	HPLC RT (min.)	M+H	HPLC 方法
69		1.7	537	B
70		1.6	537	
71		1.5	479	B
72		1.9	535	B
73		1.8	521	B
74		1.9	521	A
75		1.4	522.3	A
76		1.4	552	
77		1.7	523.2	B
78		1.7	515.2	A

[0886] 实施例79

[0887] 9-(2,6-二氟苄基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(((3S)-3-氟-1-吡咯烷基)羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺

[0888]



[0889] 步骤1: 5-氨甲酰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-3-羧酸

[0890] 向于THF (10mL) 及MeOH (2mL) 中的5-氨甲酰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-3-羧酸乙酯 (1.57g, 4.16mmol) 中添加氢氧化钠 (2.080mL, 20.80mmol)。在60℃搅拌反

应混合物6小时。使反应混合物浓缩至干燥,且添加1N HCl。收集沉淀且分离出1.4g (96%) 5-氨甲酰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-3-羧酸。

[0891] 柱:Waters Acquity SDS BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05% TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05% TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B, 经2.20分钟。流速:1.11mL/min。

[0892] HPLC RT:0.70min;LCMS: (ES) m/e 350.08 (M+H)。

[0893] 步骤2: (S)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(3-氟吡咯烷-1-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺

[0894] 向于DMF (5.0mL) 中的5-氨甲酰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-3-羧酸 (325mg,0.930mmol) 中添加HCTU (1110mg,2.79mmol)、DMAP (341mg,2.79mmol) 及(S)-3-氟吡咯烷 (332mg,3.72mmol) 且搅拌1小时。添加水且收集沉淀,得到380mg (97%) (S)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(3-氟吡咯烷-1-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺。

[0895] 柱:Waters Acquity SDS BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05% TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05% TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B, 经2.20分钟。流速:1.11mL/min。

[0896] HPLC RT:0.74min;LCMS: (ES) m/e 421.08 (M+H)。

[0897] 步骤3: (S)-9-(2,6-二氟苄基)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(3-氟吡咯烷-1-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺

[0898] 向于DMF (1.0mL) 中的(S)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(3-氟吡咯烷-1-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺 (60mg,0.143mmol) 中添加碳酸铯 (186mg,0.571mmol)、18-冠-6 (3.77mg,0.014mmol) 及2-(溴甲基)-1,3-二氟苯 (177mg,0.856mmol)。在80℃加热反应混合物2小时。过滤反应混合物且使用以下条件经由制备型HPLC纯化该粗物质:

[0899] 柱:Waters XBridge Shield RP18,19×200mm,5-μm粒子;保护柱:Waters XBridge C18,19×10mm,5-μm粒子;流动相A:具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:15-100%B,经20分钟,接着在100%B下保持5分钟;流速:25mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。(S)-9-(2,6-二氟苄基)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(3-氟吡咯烷-1-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺的收率为10.8mg,且其通过LCMS分析的评估纯度为98%。使用两种分析型LC/MS注射来确定最终纯度。

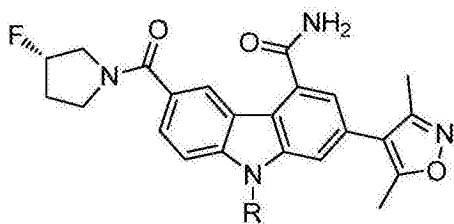
[0900] 注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

[0901] 注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05% TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05% TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。在氘化1:1甲醇:氯仿中获得质子NMR。

[0902] HPLC RT:1.600min;LCMS: (ES) m/e 547.20 (M+H)。

[0903] 表4中的化合物以与实施例80所述类似的方法来制备:

[0904]



[0905] 表4

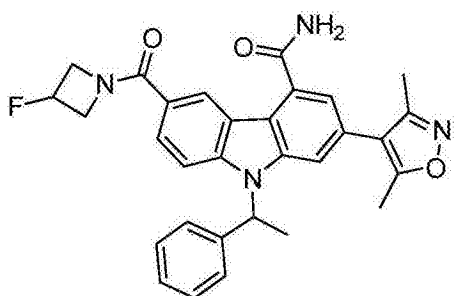
[0906]

实施例 编号	R	HPLC RT (min.)	M+H	HPLC 方法
80		1.8	545.1	A
81		1.6	529.2	A
82		1.7	541.2	A
83		1.4	532.2	A
84		1.7	525.2	A

[0907] 实施例85

[0908] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((3-氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-甲酰胺

[0909]



[0910] 步骤1: 2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺

[0911] 向于DMF (5.0mL) 中的5-氨基甲酰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-3-羧酸 (320mg, 0.916mmol) 中添加HCTU (1093mg, 2.75mmol)、DMAP (336mg, 2.75mmol) 及3-氟氮杂环丁烷1.0盐酸盐 (307mg, 2.75mmol)。在1小时之后LCMS显示完全反应。添加水且收集沉淀, 得到330mg 2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺。

[0912] 柱: Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子; 流动相A: 具有0.05%

TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经2.20分钟。流速:1.11mL/min。

[0913] HPLC RT:0.73min;LCMS: (ES)m/e 407.08 (M+H)。

[0914] 步骤2: 2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-甲酰胺

[0915] 向于丙酮(1.0mL)中的2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺(130mg, 0.320mmol)中添加碳酸钾(177mg, 1.279mmol)、18-冠-6(8.45mg, 0.032mmol)及(1-溴乙基)苯(355mg, 1.919mmol)。接着在80℃加热反应混合物6小时。使反应混合物浓缩,用DMF稀释,过滤且使用以下条件经由制备型HPLC纯化该粗物质:

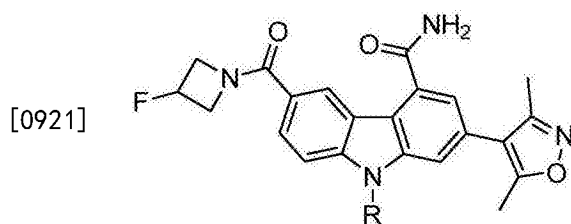
[0916] 柱:Waters XBridge C18, 19×250mm, 5-μm粒子;保护柱:Waters XBridge C18, 19×10mm, 5-μm粒子;流动相A:具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:15-100%B,经25分钟,接着在100%B下保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-甲酰胺的收率为31.9mg,且其通过LCMS分析的评估纯度为98%。使用两种分析型LC/MS注射来确定最终纯度。

[0917] 注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

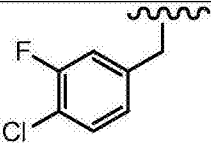
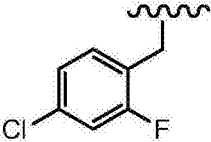
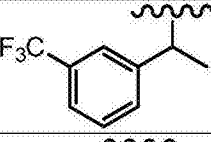
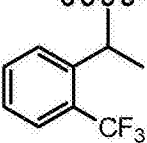
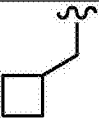
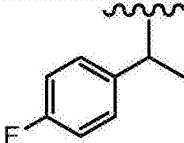
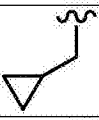
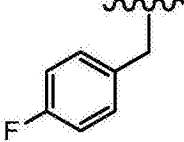
[0918] 注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。在氘化DMSO中获得质子NMR。

[0919] HPLC RT:1.660min;LCMS: (ES)m/e 511.21 (M+H)。

[0920] 表5中的化合物以与实施例85所述类似的方法来制备:

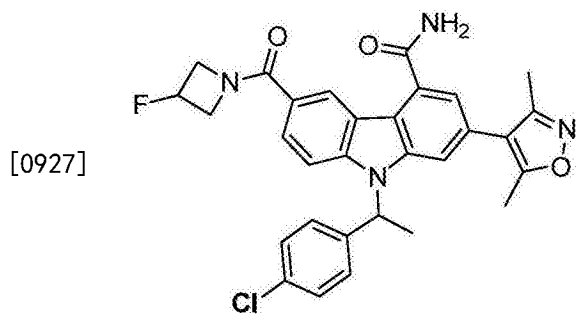


[0922] 表5

实施例 编号	R	HPLC RT (min.)	M+H	HPLC 方法
86		1.8	549.2	A
87		1.8	549.2	A
88		1.8	579.2	A
89		1.7	579.2	A
90		1.6	475.2	A
实施例 编号	R	HPLC RT (min.)	M+H	HPLC 方法
91		1.7	529.1	A
92		1.5	461.1	A
93		1.5	515	A

[0925] 实施例94

[0926] 9-(1-(4-氯苯基)乙基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((3-氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺



[0928] 向于小的小瓶中的2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-

9H-咪唑-4-甲酰胺 (75mg, 0.185mmol) 中添加三苯基膦 (194mg, 0.738mmol)、DIAD (0.144mL, 0.738mmol)、THF (1.5mL) 及 1-(4-氯苄基) 乙醇 (116mg, 0.738mmol)。在室温搅拌反应混合物 1.5 小时。使反应混合物浓缩至干燥, 用 DMF 稀释, 过滤且使用以下条件经由制备型 HPLC 纯化该粗物质:

[0929] 柱: Waters XBridge Shield RP18, 19×250mm, 5- μ m 粒子; 流动相 A: 具有 10-mM 乙酸铵的 5:95 乙腈: 水; 流动相 B: 具有 10-mM 乙酸铵的 95:5 乙腈: 水; 梯度: 15-100%B, 经 25 分钟, 接着在 100%B 下保持 5 分钟; 流速: 20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。9-(1-(4-氯苄基) 乙基)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9H-咪唑-4-甲酰胺的收率为 16.1mg, 且其通过 LCMS 分析的评估纯度为 98%。使用两种分析型 LC/MS 注射来确定最终纯度。

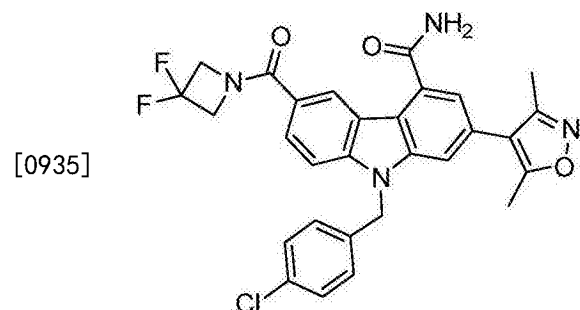
[0930] 注射 1 条件: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7- μ m 粒子; 流动相 A: 具有 10mM 乙酸铵的 5:95 乙腈: 水; 流动相 B: 具有 10mM 乙酸铵的 95:5 乙腈: 水; 温度: 50℃; 梯度: 0-100%B, 经 3 分钟, 接着在 100%B 下保持 0.75 分钟; 流速: 1.11mL/min。

[0931] 注射 2 条件: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7- μ m 粒子; 流动相 A: 具有 0.05% TFA 的 5:95 乙腈: 水; 流动相 B: 具有 0.05% TFA 的 95:5 乙腈: 水; 温度: 50℃; 梯度: 0-100%B, 经 3 分钟, 接着在 100%B 下保持 0.75 分钟; 流速: 1.11mL/min。在氘化 DMSO 中获得质子 NMR。

[0932] HPLC RT: 1.825min; LCMS: (ES) m/e 545.18 (M+H)。

[0933] 实施例 95

[0934] 9-(4-氯苄基)-6-((3,3-二氟-1-氮杂环丁烷基) 羰基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-咪唑-4-甲酰胺



[0936] 步骤 1: 6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺

[0937] 向于 DMF (5.0mL) 中的 5-氨基甲酰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-咪唑-3-羧酸 (320mg, 0.916mmol) 中添加 HCTU (1093mg, 2.75mmol)、DMAP (336mg, 2.75mmol) 及 3,3-二氟氮杂环丁烷 1.0 盐酸盐 (356mg, 2.75mmol) 且搅拌 1 小时。添加水且收集沉淀, 得到 330mg (85%) 6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-咪唑-4-甲酰胺。

[0938] 柱: Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50mm, 1.7- μ m 粒子; 流动相 A: 具有 0.05% TFA 的 5:95 乙腈: 水; 流动相 B: 具有 0.05% TFA 的 95:5 乙腈: 水; 温度: 50℃; 梯度: 0-100%B, 经 2.20 分钟。流速: 1.11mL/min。

[0939] HPLC RT: 0.78min; LCMS: (ES) m/e 425.08 (M+H)。

[0940] 步骤 2: 9-(4-氯苄基)-6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-2-(3,5-二甲基异噁唑-

4-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺

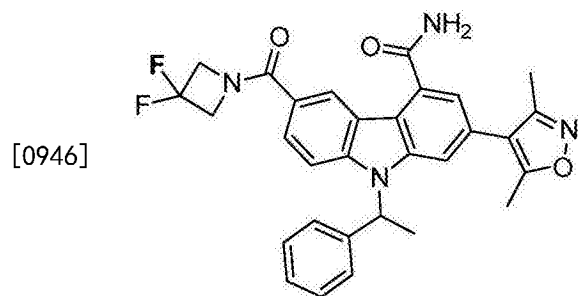
[0941] 向于DMF (1.0mL) 中的6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺 (60mg, 0.141mmol) 中添加碳酸铯 (184mg, 0.566mmol)、18-冠-6 (3.74mg, 0.014mmol) 及1-(溴甲基)-4-氯苯 (174mg, 0.848mmol)。加热反应混合物至80℃持续1小时。过滤反应混合物且用以下条件经由制备型HPLC纯化该粗物质: 柱: Waters XBridge C18, 19×200mm, 5-μm 粒子; 保护柱: Waters XBridge C18, 19×10mm, 5-μm 粒子; 流动相A: 具有10-mM 乙酸铵的5:95 乙腈: 水; 流动相B: 具有10-mM 乙酸铵的95:5 乙腈: 水; 梯度: 20-100%B, 经20分钟, 接着在100%B 下保持5分钟; 流速: 20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。9-(4-氯苄基)-6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺的收率为14.2mg, 且其通过LCMS 分析的评估纯度为99%。使用两种分析型LC/MS 注射来确定最终纯度。注射1条件: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm 粒子; 流动相A: 具有10mM 乙酸铵的5:95 乙腈: 水; 流动相B: 具有10mM 乙酸铵的95:5 乙腈: 水; 温度: 50℃; 梯度: 0-100%B, 经3分钟, 接着在100%B 下保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min。注射2条件: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm 粒子; 流动相A: 具有0.05% TFA 的5:95 乙腈: 水; 流动相B: 具有0.05% TFA 的95:5 乙腈: 水; 温度: 50℃; 梯度: 0-100%B, 经3分钟, 接着在100%B 下保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min。在氘化DMSO 中获得质子NMR。

[0942] 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm 粒子; 流动相A: 具有10mM 乙酸铵的5:95 乙腈: 水; 流动相B: 具有10mM 乙酸铵的95:5 乙腈: 水; 温度: 50℃; 梯度: 0-100%B, 经3分钟, 接着在100%B 下保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min。

[0943] HPLC RT: 1.811min; LCMS: (ES) m/e 549.15 (M+H)。

[0944] 实施例96

[0945] 6-((3,3-二氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-甲酰胺



[0947] 向于丙酮 (3.0mL) 中的6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺 (227mg, 0.535mmol) 中添加碳酸钾 (296mg, 2.139mmol)、18-冠-6 (14.14mg, 0.053mmol) 及(1-溴乙基) 苯 (594mg, 3.21mmol)。加热反应混合物至80℃持续6小时。使反应混合物浓缩。添加10% LiCl 且用EtOAc 萃取反应混合物。使反应混合物干燥且浓缩得到粗产物。使用以下条件经由制备型HPLC 纯化该粗物质:

[0948] 柱: Waters XBridge C18, 19×250mm, 5-μm 粒子; 保护柱: Waters XBridge C18, 19×10mm, 5-μm 粒子; 流动相A: 具有10-mM 乙酸铵的5:95 乙腈: 水; 流动相B: 具有10-mM 乙酸铵的95:5 乙腈: 水; 梯度: 15-100%B, 经25分钟, 接着在100%B 下保持5分钟; 流速: 20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-2-

(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-甲酰胺的收率为22.5mg,且其通过LCMS分析的评估纯度为99%。使用两种分析型LC/MS注射来确定最终纯度。

[0949] 注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

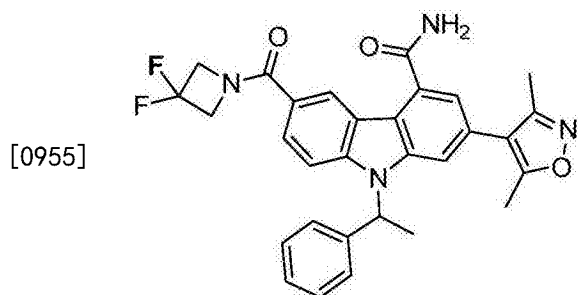
[0950] 注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。在氘化DMSO中获得质子NMR。柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

[0951] HPLC RT:1.757min。LCMS: (ES) m/e 529.20 (M+H)。

[0952] 接着分离对映异构体,得到手性异构体1及2。

[0953] 实施例97

[0954] 6-((3,3-二氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-甲酰胺,对映异构体1



[0956] 异构体1:

[0957] 使用制备型手性SFC HPLC拆分来自实施例96的外消旋6-((3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-甲酰胺的样品:

[0958] 仪器:Berger SFC MGII;柱:手性OJ-H 25×3cm ID,5μm;流速:85mL/min;流动相:具有0.1%DEA的80/20CO₂/MeOH;检测器波长:220nm;

[0959] 由柱的第一峰得到6-((3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-甲酰胺。

[0960] 手性HPLC分析型色谱条件:

[0961] 仪器:Berger分析型SFC (LVL-L4021Lab);柱:手性OJ-H 250×4.6mm ID,5μm;流速:2.0mL/min;流动相:具有0.1%DEA的80/20CO₂/MeOH。

[0962] 手性HPLC RT:11.01min

[0963] 柱:Waters Acquity SDS BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经2.20分钟。流速:1.11mL/min。

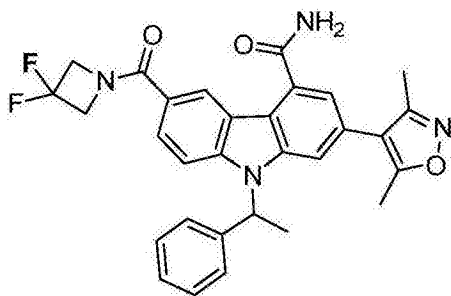
[0964] HPLC RT:0.94min;LCMS: (ES) m/e 529.08 (M+H)。

[0965] 实施例98

[0966] 6-((3,3-二氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(1-苯基

乙基)-9H-吡唑-4-甲酰胺,对映异构体2

[0967]



[0968] 异构体2:

[0969] 使用制备型手性SFC HPLC拆分来自实施例96的外消旋6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-甲酰胺的样品:

[0970] 仪器:Berger SFC MGII;柱:手性OJ-H 25×3cm ID,5μm;流速:85mL/min;流动相:具有0.1%DEA的80/20CO₂/MeOH;检测器波长:220nm;

[0971] 由柱的第二峰得到6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-甲酰胺对映异构体2。

[0972] 手性HPLC分析型色谱条件:

[0973] 仪器:Berger分析型SFC (LVL-L4021Lab);柱:手性OJ-H 250×4.6mm ID,5μm;流速:2.0mL/min;流动相:具有0.1%DEA的80/20CO₂/MeOH。

[0974] 手性HPLC RT:13.93min

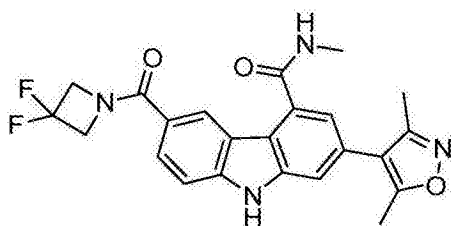
[0975] 柱:Waters Acquity SDS BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05% TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05% TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B, 经2.20分钟。流速:1.11mL/min。

[0976] HPLC RT:0.94min;LCMS: (ES) m/e 529.08 (M+H)。

[0977] 实施例99

[0978] 6-((3,3-二氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-甲基-9H-吡唑-4-甲酰胺

[0979]



[0980] 步骤1:7-溴-5-(甲基氨甲酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡唑-3-羧酸乙酯

[0981] 向于THF (30mL) 及DCM (6mL) 中的7-溴-3-(乙氧基羰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡唑-5-羧酸 (3.53g, 9.64mmol) 中添加EDC (5.54g, 28.9mmol) 及HOBT (4.43mg, 28.9mmol)。在室温搅拌反应混合物1/4小时。添加甲胺1.0盐酸盐 (2.60g, 38.6mmol) 及DIEA (10.10mL, 57.8mmol) 且在室温持续搅拌3小时。使反应混合物浓缩,添加水且收集沉淀。用水洗涤沉淀且分离出3.6g (99%) 7-溴-5-(甲基氨甲酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡唑-3-羧酸乙酯。

[0982] 柱:Waters Acquity SDS BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05% TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05% TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,

经2.20分钟。流速:1.11mL/min。

[0983] HPLC RT:0.85min;LCMS: (ES) m/e 379.08 (M+H)。

[0984] 步骤2:7-溴-5-(甲基氨甲酰基)-9H-吡啶-3-羧酸乙酯

[0985] 向于THF (50ml) 中的7-溴-5-(甲基氨甲酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-羧酸乙酯 (3.6g, 9.49mmol) 中添加DDQ (5.72g, 24.68mmol)。加热反应混合物至回流。在3/4小时之后LCMS显示完全反应。使反应混合物浓缩至干燥且添加饱和碳酸氢钠及水。搅拌混合物1/2小时。收集沉淀,用水洗涤且空气干燥。分离出3.42g (96%) 7-溴-5-(甲基氨甲酰基)-9H-吡啶-3-羧酸乙酯。

[0986] 柱:Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05% TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05% TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B, 经2.20分钟。流速:1.11mL/min。

[0987] HPLC RT:0.72min;LCMS: (ES) m/e 375.08 (M+H)。

[0988] 步骤3:7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-5-(甲基氨甲酰基)-9H-吡啶-3-羧酸乙酯

[0989] 向7-溴-5-(甲基氨甲酰基)-9H-吡啶-3-羧酸乙酯 (3.42g, 9.11mmol) 及3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基) 异噁唑 (3.05g, 13.67mmol) 中添加DMF (30ml)。使反应混合物脱气且接着添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (0.372g, 0.456mmol) 及磷酸钾盐水溶液 (9.11ml, 27.3mmol)。使反应混合物脱气且在80℃加热2小时。使反应混合物冷却,添加于水中的10%LiCl且收集沉淀。分离出3.57g (99%) 7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-5-(甲基氨甲酰基)-9H-吡啶-3-羧酸乙酯。

[0990] 柱:Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05% TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05% TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B, 经2.20分钟。流速:1.11mL/min。

[0991] HPLC RT:0.86min;LCMS: (ES) m/e 392.08 (M+H)。

[0992] 步骤4:7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-5-(甲基氨甲酰基)-9H-吡啶-3-羧酸

[0993] 向于THF (20mL) 及MeOH (4mL) 中的7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-5-(甲基氨甲酰基)-9H-吡啶-3-羧酸乙酯 (3.57g, 9.12mmol) 中添加氢氧化钠 (4.56mL, 45.6mmol)。在室温搅拌反应混合物16小时,且接着加热至70℃持续2小时。使反应混合物浓缩至最小体积。添加1N HCl且收集沉淀。洗涤沉淀且干燥,得到3.2g (97%) 7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-5-(甲基氨甲酰基)-9H-吡啶-3-羧酸。

[0994] 柱:Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05% TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05% TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B, 经2.20分钟。流速:1.11mL/min。

[0995] HPLC RT:0.71min;LCMS: (ES) m/e 364.08 (M+H)。

[0996] 步骤5:6-((3,3-二氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-甲基-9H-吡啶-4-甲酰胺

[0997] 向于DMF (5.0mL) 中的7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-5-(甲基氨甲酰基)-9H-吡啶-3-羧酸 (500mg, 1.376mmol) 中添加HCTU (1231mg, 3.10mmol)、DMAP (378mg, 3.10mmol) 及3,3-二氟氮杂环丁烷1.0盐酸盐 (401mg, 3.10mmol) 且搅拌1小时。添加水且收集沉淀。分离出330mg (55%) 6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-甲基-9H-

咪唑-4-甲酰胺。

[0998] 使用以下条件经由制备型HPLC纯化该粗物质:

[0999] 柱:Waters XBridge C18,19×250mm,5-μm粒子;保护柱:Waters XBridge C18,19×10mm,5-μm粒子;流动相A:具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:10-100%B,经25分钟,接着在100%B下保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。6-((3,3-二氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺的收率为13.7mg,且其通过LCMS分析的评估纯度为99%。使用两种分析型LC/MS注射来确定最终纯度。

[1000] 注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

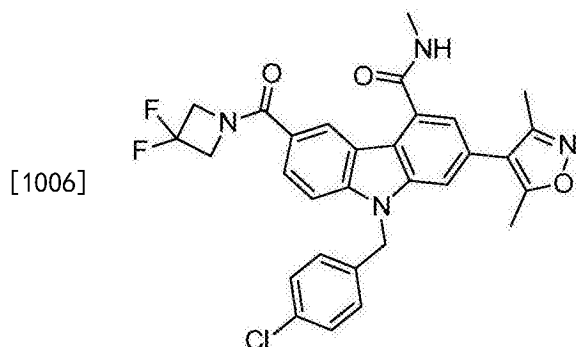
[1001] 注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。在氘化DMSO中获得质子NMR。

[1002] 柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

[1003] HPLC RT:1.299min;LCMS:(ES)m/e 439.16 (M+H)。

[1004] 实施例100

[1005] 9-(4-氯苄基)-6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺



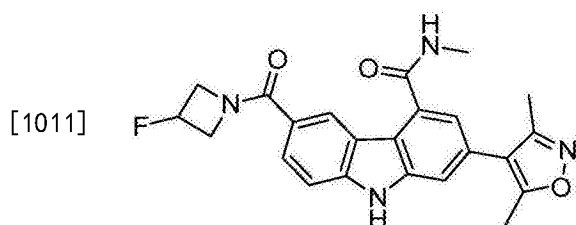
[1007] 向于小瓶中的6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺(实施例16)(60mg,0.137mmol)中添加碳酸钾(76mg,0.547mmol)、18-冠-6(3.62mg,0.014mmol)、丙酮(1mL)及1-(溴甲基)-4-氯苯(169mg,0.821mmol)。使反应混合物加热至80℃持续3小时。使反应混合物浓缩至干燥,用DMF稀释,过滤且使用以下条件经由制备型HPLC纯化该粗物质:柱:Waters XBridge C18,19×250mm,5-μm粒子;保护柱:Waters XBridge C18,19×10mm,5-μm粒子;流动相A:具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:25-100%B,经25分钟,接着在100%B下保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。9-(4-氯苄基)-6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-甲

基-9H-咪唑-4-甲酰胺的收率为18.2mg,且其通过LCMS分析的评估纯度为98%。使用两种分析型LC/MS注射来确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7- μ m粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7- μ m粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。在氘化DMSO中获得质子NMR。柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7- μ m粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

[1008] HPLC RT:1.871min;LCMS: (ES) m/e 563.17 (M+H)。

[1009] 实施例101

[1010] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((3-氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-N-甲基-9H-咪唑-4-甲酰胺



[1012] 步骤1:7-溴-5-(甲基氨甲酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-咪唑-3-羧酸乙酯

[1013] 向于THF (30mL) 及DCM (6mL) 中的7-溴-3-(乙氧基羰基)-2,3,4,9-四氢-1H-咪唑-5-羧酸 (3.53g, 9.64mmol) 中添加EDC (5.54g, 28.9mmol) 及HOBT (4.43mg, 28.9mmol)。在室温搅拌反应混合物1/4小时。添加甲胺1.0盐酸盐 (2.60g, 38.6mmol) 及DIEA (10.10mL, 57.8mmol) 且在室温持续搅拌3小时。使反应混合物浓缩,添加水且收集沉淀。用水洗涤沉淀且分离出3.6g (99%) 7-溴-5-(甲基氨甲酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-咪唑-3-羧酸乙酯。

[1014] 步骤2:7-溴-5-(甲基氨甲酰基)-9H-咪唑-3-羧酸乙酯

[1015] 向于THF (50mL) 中的7-溴-5-(甲基氨甲酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-咪唑-3-羧酸乙酯 (3.6g, 9.49mmol) 中添加DDQ (5.72g, 24.68mmol)。加热反应混合物至回流持续3/4小时。使反应混合物浓缩至干燥且添加饱和碳酸氢钠及水。搅拌混合物1/2小时。收集沉淀,用水洗涤且空气干燥。分离出3.42g (96%) 7-溴-5-(甲基氨甲酰基)-9H-咪唑-3-羧酸乙酯。

[1016] 步骤3:7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-5-(甲基氨甲酰基)-9H-咪唑-3-羧酸乙酯

[1017] 向7-溴-5-(甲基氨甲酰基)-9H-咪唑-3-羧酸乙酯 (3.42g, 9.11mmol) 及3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基) 异噁唑 (3.05g, 13.67mmol) 中添加DMF (30mL)。使反应混合物脱气且接着添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (0.372g, 0.456mmol) 及磷酸钾盐水溶液 (9.11mL, 27.3mmol)。使反应混合物脱气且在80℃加热2小时。使反应混合物冷却,添加于水中的10%LiCl且收集沉淀。分离出3.57g (99%) 7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-5-(甲基氨甲酰基)-9H-咪唑-3-羧酸乙酯。

[1018] 步骤4:7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-5-(甲基氨甲酰基)-9H-咪唑-3-羧酸

[1019] 向于THF (20mL) 及MeOH (4mL) 中的7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-5-(甲基氨甲酰基)-9H-咪唑-3-羧酸乙酯 (3.57g, 9.11mmol) 中添加LiOH (0.456g, 9.11mmol) 且在室温搅拌反应混合物1/2小时。使反应混合物浓缩且用水洗涤沉淀。分离出3.57g (99%) 7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-5-(甲基氨甲酰基)-9H-咪唑-3-羧酸。

基)-9H-吡唑-3-羧酸乙酯(3.57g,9.12mmol)中添加氢氧化钠(4.56mL,45.6mmol)。在室温搅拌反应混合物16小时,且接着加热至70℃持续2小时。使反应混合物浓缩至最小体积。添加1N HCl且收集沉淀。洗涤沉淀且干燥,得到3.2g(97%)7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-5-(甲基氨基甲酰基)-9H-吡唑-3-羧酸。

[1020] 步骤5:2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((3-氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-N-甲基-9H-吡唑-4-甲酰胺

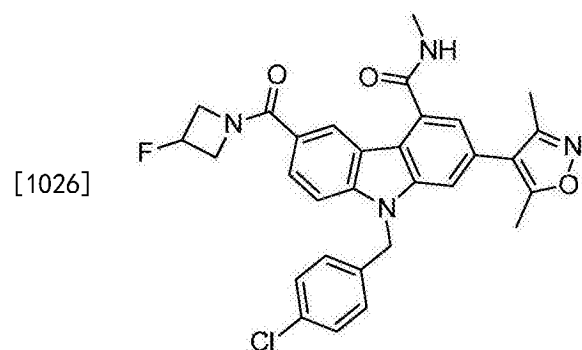
[1021] 向于DMF(5.0mL)中的7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-5-(甲基氨基甲酰基)-9H-吡唑-3-羧酸(632mg,1.739mmol)中添加HCTU(1556mg,3.91mmol)、DMAP(478mg,3.91mmol)及3-氟氮杂环丁烷1.0盐酸盐(437mg,3.91mmol)且搅拌1小时。添加水且收集沉淀。分离出680mg(93%)2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((3-氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-N-甲基-9H-吡唑-4-甲酰胺。使用以下条件经由制备型HPLC纯化此化合物的60mg等分试样:柱:Waters Xbridge C18,19×250mm,5-μm粒子;保护柱:Waters XBridge C18,19×10mm,5-μm粒子;流动相A:具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:0-100%B,经25分钟,接着在100%B下保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-((3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-N-甲基-9H-吡唑-4-甲酰胺的收率为12.0mg,且其通过LCMS分析的评估纯度为99%。使用两种分析型LC/MS注射来确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。在氘化DMSO中获得质子NMR。

[1022] 柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

[1023] HPLC RT:1.197min;LCMS:(ES)m/e 421.17(M+H)。

[1024] 实施例102

[1025] 9-(4-氯苄基)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-((3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-N-甲基-9H-吡唑-4-甲酰胺



[1027] 向于小瓶中的2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-((3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-N-甲

基-9H-咔唑-4-甲酰胺 (60mg, 0.143mmol) 中添加碳酸钾 (79mg, 0.571mmol)、18-冠-6 (3.77mg, 0.014mmol)、丙酮 (1mL) 及1-(溴甲基)-4-氯苯 (176mg, 0.856mmol)。加热反应混合物至80℃持续2小时。使反应混合物浓缩至干燥, 用DMF稀释, 过滤且进行纯化。

[1028] 用以下条件经由制备型HPLC纯化该粗物质: 柱: Waters XBridge C18, 19×250mm, 5-μm粒子; 保护柱: Waters XBridge C18, 19×10mm, 5-μm粒子; 流动相A: 具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水; 梯度: 15-100%B, 经25分钟, 接着在100%B下保持5分钟; 流速: 20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。9-(4-氯苄基)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-N-甲基-9H-咔唑-4-甲酰胺的收率为18.3mg, 且其通过LCMS分析的评估纯度为99%。使用两种分析型LC/MS注射来确定最终纯度。

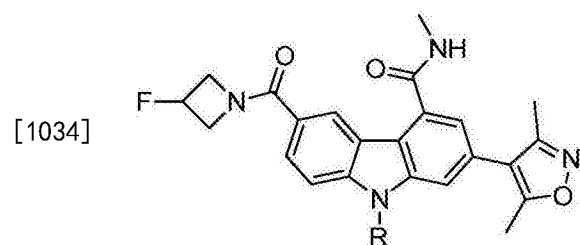
[1029] 注射1条件: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子; 流动相A: 具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水; 温度: 50℃; 梯度: 0-100%B, 经3分钟, 接着在100%B下保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min。

[1030] 注射2条件: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子; 流动相A: 具有0.05%TFA的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有0.05%TFA的95:5乙腈:水; 温度: 50℃; 梯度: 0-100%B, 经3分钟, 接着在100%B下保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min。在氘化DMSO中获得质子NMR。

[1031] 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子; 流动相A: 具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水; 温度: 50℃; 梯度: 0-100%B, 经3分钟, 接着在100%B下保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min。

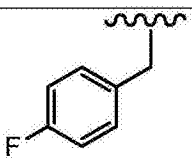
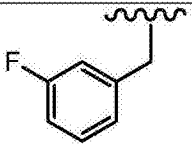
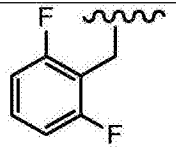
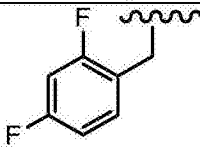
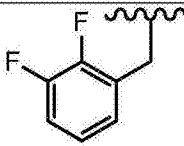
[1032] HPLC RT: 1.774min; LCMS: (ES) m/e 545.18 (M+H)。

[1033] 表6中的化合物以与实施例102所述类似的方法来制备:

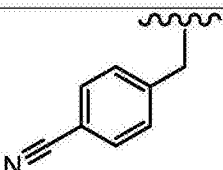
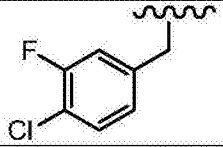
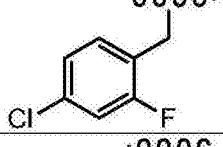
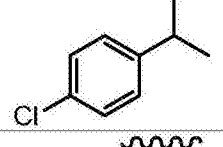
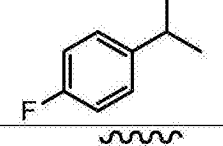
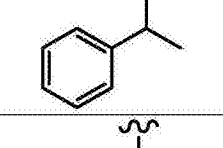
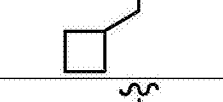
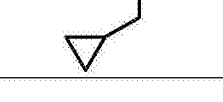


[1035] 表6

[1036]

实施例编号	R	HPLC RT (min.)	M+H	HPLC 方法
103		1.7	529.2	A
104		1.7	529.2	A
105		1.6	547.2	A
106		1.7	547.2	A
107		1.7	547.2	A

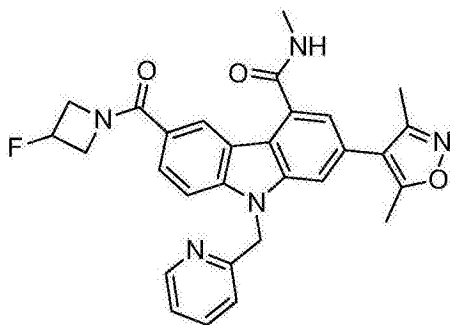
[1037]

实施例编号	R	HPLC RT (min.)	M+H	HPLC 方法
108		1.6	536.2	A
109		1.8	563.2	A
110		1.8	563.2	A
111		1.9	559.2	A
112		1.6	543	A
113		1.6	525.2	A
114		1.7	489.1	A
115		1.5	475.1	A

[1038] 实施例116

[1039] 2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-N-甲基-9-(吡啶-2-基甲基)-9H-呋唑-4-甲酰胺

[1040]



[1041] 向于小的小瓶中的2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-N-甲基-9H-呋唑-4-甲酰胺 (71mg, 0.169mmol) 中添加三苯基膦 (177mg, 0.675mmol)、DIAD

(0.131mL, 0.675mmol)、THF (1.5mL) 及吡啶-2-基甲醇 (73.7mg, 0.675mmol)。在室温搅拌反应混合物1.5小时。使反应混合物浓缩至干燥, 用DMF稀释, 过滤且进行纯化。

[1042] 用以下条件经由制备型HPLC纯化该粗物质: 柱: Waters XBridge C18, 19×250mm, 5-μm粒子; 流动相A: 具有0.05% TFA的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有0.05% TFA的95:5乙腈:水; 梯度: 5-100%B, 经25分钟, 接着在100%B下保持5分钟; 流速: 20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-N-甲基-9-(吡啶-2-基甲基)-9H-吡唑-4-甲酰胺的收率为6.1mg, 且其通过LCMS分析的评估纯度为88%。使用两种分析型LC/MS注射来确定最终纯度。

[1043] 注射1条件: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子; 流动相A: 具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水; 温度: 50℃; 梯度: 0-100%B, 经3分钟, 接着在100%B下保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min。

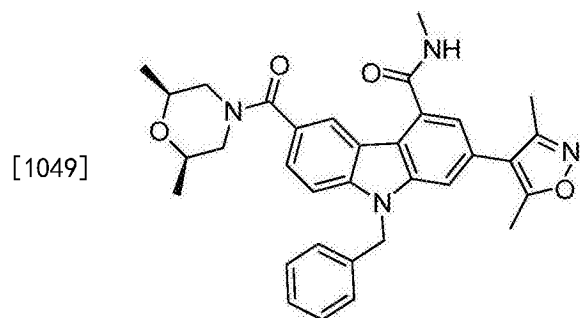
[1044] 注射2条件: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子; 流动相A: 具有0.05% TFA的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有0.05% TFA的95:5乙腈:水; 温度: 50℃; 梯度: 0-100%B, 经3分钟, 接着在100%B下保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min。在氘化DMSO中获得质子NMR。

[1045] 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子; 流动相A: 具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水; 温度: 50℃; 梯度: 0-100%B, 经3分钟, 接着在100%B下保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min。

[1046] HPLC RT: 1.320min; LCMS: (ES) m/e 498.19 (M+H)。

[1047] 实施例117

[1048] 9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(顺-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-N-甲基-9H-吡唑-4-甲酰胺



[1050] 向于DMF (1.0mL) 中的9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(顺-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺 (80mg, 0.149mmol) 中添加氢化钠 (13.12mg, 0.328mmol)。在室温搅拌反应混合物15分钟, 接着添加碘甲烷 (0.012mL, 0.179mmol) 且在15分钟之后, 用水淬灭反应混合物, 用DMF稀释且分离单及二烷基化产物, 且使用以下条件经由制备型HPLC纯化: 柱: Waters XBridge C18, 19×250mm, 5-μm粒子; 保护柱: Waters XBridge C18, 19×10mm, 5-μm粒子; 流动相A: 具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水; 梯度: 15-100%B, 经25分钟, 接着在100%B下保持5分钟; 流速: 20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(顺-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-N-甲基-9H-吡唑-4-甲酰胺的收率为5.7mg, 且其通过LCMS分析的评估纯度为94%。使用两种分析型LC/MS注射来确定最终纯度。

[1051] 注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7- μ m粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

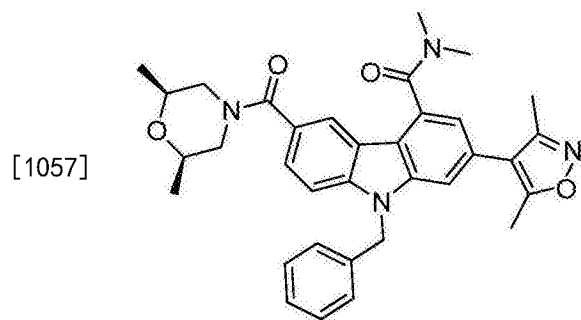
[1052] 注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7- μ m粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。在氘化DMSO中获得质子NMR。

[1053] 柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7- μ m粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

[1054] HPLC RT:1.727min;LCMS: (ES) m/e 551.27 (M+H)。

[1055] 实施例118

[1056] 9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(顺-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-N,N-二甲基-9H-吡唑-4-甲酰胺



[1058] 使用以下条件经由制备型HPLC纯化粗物质(来自实施例117):柱:Waters XBridge C18, 19×250mm, 5- μ m粒子;保护柱:Waters XBridge C18, 19×10mm, 5- μ m粒子;流动相A:具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:15-100%B,经25分钟,接着在100%B下保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(顺-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-N,N-二甲基-9H-吡唑-4-甲酰胺的收率为3.7mg,且其通过LCMS分析的评估纯度为96%。使用两种分析型LC/MS注射来确定最终纯度。

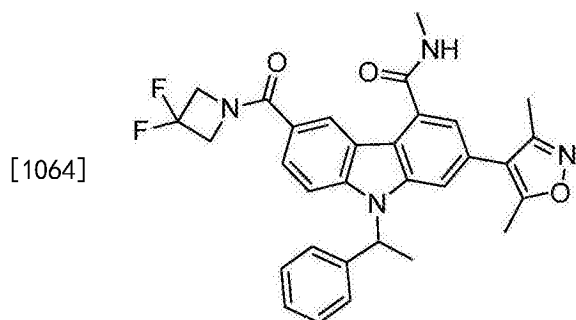
[1059] 注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7- μ m粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

[1060] 注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7- μ m粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。在氘化DMSO中获得质子NMR。柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7- μ m粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

[1061] HPLC RT:1.789min;LCMS: (ES) m/e 565.28 (M+H)。

[1062] 实施例119

[1063] 6-((3,3-二氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-甲基-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-甲酰胺



[1065] 向于DMF (1.0mL) 中的6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-甲酰胺 (220mg, 0.416mmol) 中添加氢化钠 (36.6mg, 0.916mmol)。在室温搅拌反应混合物15分钟,接着添加碘甲烷 (0.036mL, 0.562mmol)。在15分钟之后,用水淬灭反应混合物,用DMF稀释且进行单及二烷基化产物的分离。

[1066] 用以下条件经由制备型HPLC纯化该粗物质:柱:Waters XBridge C18, 19×250mm, 5-μm粒子;保护柱:Waters XBridge C18, 19×10mm, 5-μm粒子;流动相A:具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:15-100%B, 经25分钟,接着在100%B下保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。6-((3,3-二氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-甲基-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-甲酰胺的收率为5.3mg,且其通过LCMS分析的评估纯度为94%。使用两种分析型LC/MS注射来确定最终纯度。

[1067] 注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B, 经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

[1068] 注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B, 经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。在氘化DMSO中获得质子NMR。

[1069] 柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B, 经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

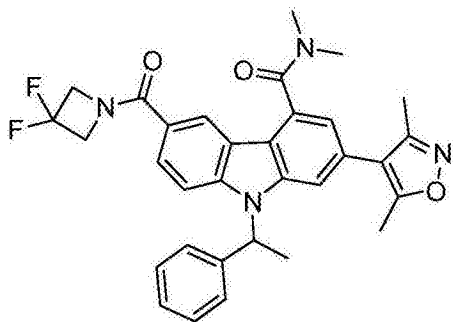
[1070] HPLC RT:1.819min

[1071] LCMS: (ES) m/e 543.22 (M+H)

[1072] 实施例120

[1073] 6-((3,3-二氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N,N-二甲基-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-甲酰胺

[1074]



[1075] 使用以下条件经由制备型HPLC纯化粗物质(来自实施例119):柱:Waters XBridge C18,19×250mm,5- μ m粒子;保护柱:Waters XBridge C18,19×10mm,5- μ m粒子;流动相A:具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:15-100% B,经25分钟,接着在100%B下保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。6-((3,3-二氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N,N-二甲基-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-甲酰胺的收率为15.5mg,且其通过LCMS分析的评估纯度为98%。使用两种分析型LC/MS注射来确定最终纯度。

[1076] 注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7- μ m粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

[1077] 注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7- μ m粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。在氘化DMSO中获得质子NMR。

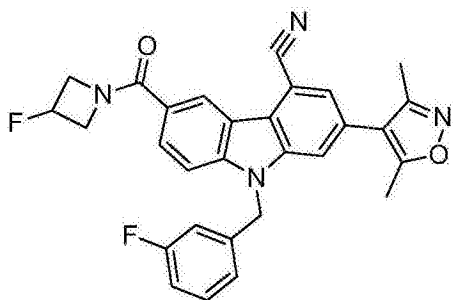
[1078] 柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7- μ m粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

[1079] HPLC RT:1.877min;LCMS: (ES) m/e 557.24 (M+H)。

[1080] 实施例121

[1081] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((3-氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-9-(3-氟苄基)-9H-吡唑-4-甲腈

[1082]



[1083] 向于小瓶中的2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-(3-氟苄基)-9H-吡唑-4-甲酰胺(62mg,0.121mmol)中添加DCM(1mL)及Burgess试剂(28.7mg,0.121mmol)。在室温搅拌反应混合物1/2小时。浓缩反应混合物,用DMF稀释且使用以下条件经由制备型HPLC纯化:柱:Waters XBridge C18,19×100mm,5- μ m粒子;流动相A:具有10-mM

乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:25-100%B,经10分钟,接着在100%B下保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。用以下条件经由制备型LC/MS进一步纯化该物质:柱:Waters XBridge C18,19×250mm,5-μm粒子;流动相A:具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:35-75%B,经25分钟,接着在100%B下保持15分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。用以下条件经由制备型LC/MS进一步纯化该物质:柱:Waters XBridge C18,19×250mm,5-μm粒子;流动相A:具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:25-65%B,经25分钟,接着在100%B下保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((3-氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-9-(3-氟苄基)-9H-吡唑-4-甲腈的收率为9.1mg,且其通过LCMS分析的评估纯度为100%。使用两种分析型LC/MS注射来确定最终纯度。

[1084] 注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

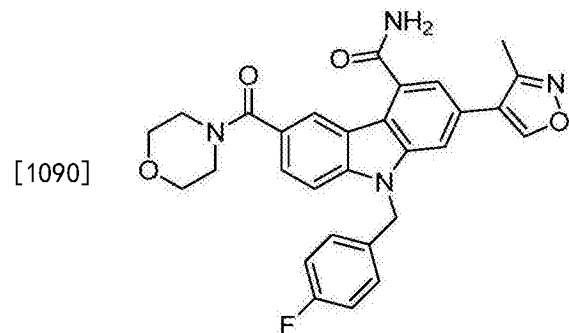
[1085] 注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。在氘化DMSO中获得质子NMR。

[1086] 柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

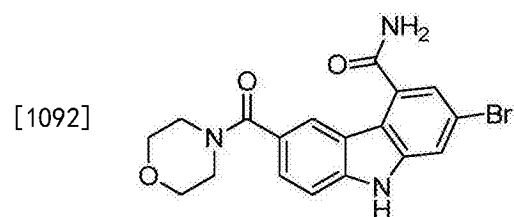
[1087] HPLC RT:1.89min;LCMS: (ES) m/e 497.171 (M+H)。

[1088] 实施例122

[1089] 9-(4-氟苄基)-2-(3-甲基-4-异噁唑基)-6-(4-吗啉基羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺



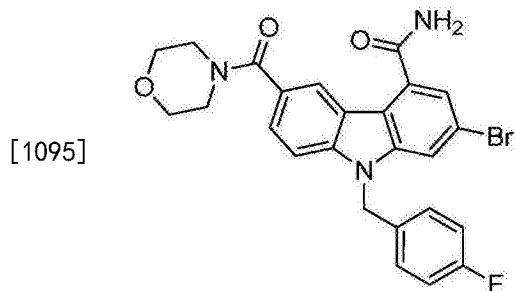
[1091] 步骤1:2-溴-6-(吗啉-4-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺



[1093] 向7-溴-5-氨甲酰基-9H-吡唑-3-羧酸(450mg,1.351mmol)及TBTU于DMF(7.5mL)中

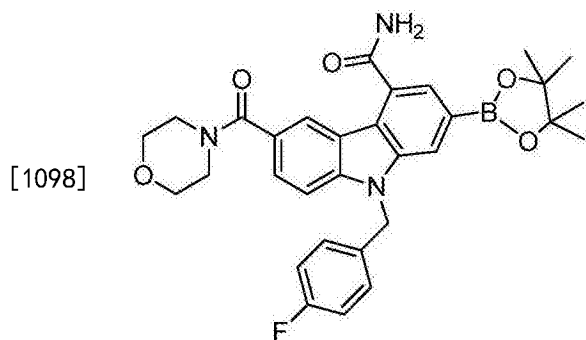
的混合物中依序添加TEA (0.235mL, 1.688mmol)、吗啉 (0.235mL, 2.70mmol)。搅拌反应混合物1小时, 用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 倒入分液漏斗中且用1N HCl水溶液 (1×20mL)、10% LiCl水溶液 (2×25mL) 及饱和NaCl水溶液 (1×25mL) 洗涤。使有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤且真空浓缩, 得到固体。将粗产物溶解于少量DCM中且装入12g ISC0硅胶柱中, 经15分钟用0%-5% MeOH/DCM的梯度进行洗脱, 得到2-溴-6-(吗啉-4-羰基)-9H-咔唑-4-甲酰胺 (400mg, 76%)。MS (ES) 402 (M+1)。

[1094] 步骤2: 2-溴-9-(4-氟苄基)-6-(吗啉-4-羰基)-9H-咔唑-4-甲酰胺



[1096] 在55℃加热2-溴-6-(吗啉-4-羰基)-9H-咔唑-4-甲酰胺 (175mg, 0.435mmol)、1-(氯甲基)-4-氟苯 (0.258mL, 2.175mmol)、18-冠-6 (10mg, 0.435mmol) 及K₂CO₃ (241mg, 1.740mmol) 于丙酮 (2mL) 中的混合物12小时。经由硅藻土填料过滤反应混合物且用DCM淋洗填料。浓缩滤液, 且将粗产物溶解于少量DCM中且装入4g ISC0硅胶柱中, 经10分钟用5%-100% DCM/EtOAc的梯度进行洗脱, 得到纯2-溴-9-(4-氟苄基)-6-(吗啉-4-羰基)-9H-咔唑-4-甲酰胺 (50mg, 22.5%)。MS (ES) 511 (M+1)。

[1097] 步骤3: 9-(4-氟苄基)-6-(吗啉-4-羰基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-9H-咔唑-4-甲酰胺



[1099] 向2-溴-9-(4-氟苄基)-6-(吗啉-4-羰基)-9H-咔唑-4-甲酰胺 (50mg, 0.098mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼杂环戊烷) (31.1mg, 0.122mmol)、乙酸钾 (24.04mg, 0.245mmol) 及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (4.00mg, 4.90μmol) 于螺旋盖小瓶中的混合物中添加二噁烷 (1mL)。小瓶配备有聚四氟乙烯衬里的隔板盖。在真空下将系统抽成真空 (经由来自氮气/真空歧管的针) 且用氮气回填。重复该操作三次。移除针且密封小瓶且在100℃加热2小时。使反应混合物冷却且经由硅藻土填料过滤, 且用DCM (约5mL) 淋洗硅藻土填料。接下来, 真空浓缩滤液, 得到粗物质9-(4-氟苄基)-6-(吗啉-4-羰基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-9H-咔唑-4-甲酰胺, 其以原样用于下一偶联步骤。MS (ES) 558 (M+1)。

[1100] 步骤4: 9-(4-氟苄基)-2-(3-甲基-4-异噁唑基)-6-(4-吗啉基羰基)-9H-咔唑-4-

甲酰胺

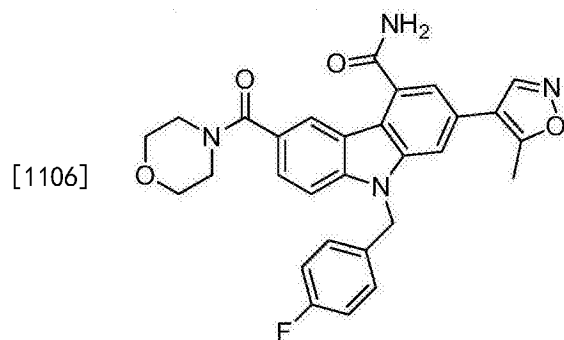
[1101] 向于螺旋盖小瓶中的粗物质9-(4-氟苄基)-6-(吗啉-4-羰基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺(25mg,0.045mmol)、4-溴-3-甲基异噁唑(10.90mg,0.067mmol)或4-碘-5-甲基异噁唑(14.06mg,0.067mmol)与PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(1.831mg,2.242μmol)的混合物中依序添加THF(0.5mL)、3N磷酸三钾水溶液(0.037mL,0.112mmol)。小瓶配备有聚四氟乙烯衬里的隔板帽且在真空下抽成真空(经由来自氮气/真空歧管的针)且用氮气回填。重复该操作三次。移除针且密封小瓶且在70℃加热6小时。使反应混合物冷却且用1.5mL DMF稀释。经由0.45微米尼龙膜注射器过滤器过滤混合物且使用以下条件经制备型HPLC纯化:Waters XBridge C18柱,19×250mm,5-μm粒子;流动相A:具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:10-100%B,经25分钟,接着在100%B下保持5分钟;流速:20mL/min,得到9-(4-氟苄基)-2-(3-甲基-4-异噁唑基)-6-(4-吗啉基羰基)-9H-吡啶-4-甲酰胺(8mg,38%)。MS(ES) 523(M+1)。HPLC保留时间为1.42分钟。

[1102] 分析型柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min)。

[1103] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.25(s,1H),8.57(d,J=1.8Hz,1H),8.16(s,1H),7.96(d,J=1.2Hz,1H),7.77(d,J=8.5Hz,2H),7.57(dd,J=8.5,1.2Hz,1H),7.54(d,J=1.2Hz,1H),7.28(dd,J=8.5,5.5Hz,2H),7.16-7.10(m,2H),5.80(s,2H),3.66(br.s.,4H),3.57(br.s.,4H),2.44(s,3H)。

[1104] 实施例123

[1105] 9-(4-氟苄基)-2-(5-甲基异噁唑-4-基)-6-(吗啉-4-羰基)-9H-吡啶-4-甲酰胺



[1107] 使用与制备实施例121所述相同的条件使粗物质9-(4-氟苄基)-6-(吗啉-4-羰基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺(25mg,0.045mmol)与4-碘-5-甲基异噁唑(14.06mg,0.067mmol)反应产生9-(4-氟苄基)-2-(5-甲基异噁唑-4-基)-6-(吗啉-4-羰基)-9H-吡啶-4-甲酰胺(13mg,57%)。MS(ES) 513(M+1)。HPLC保留时间为1.47分钟。

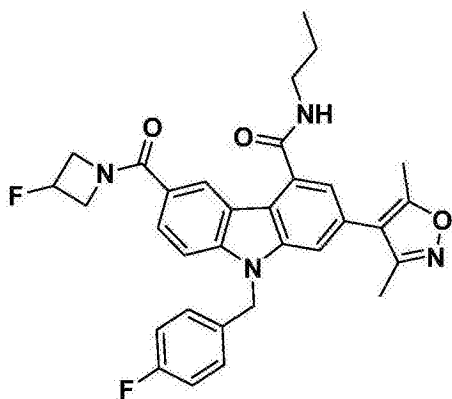
[1108] ¹H NMR(500MHz,甲醇-d₄/CDCl₃) δ8.65(br.s,1H),8.58(br.s,1H),7.63(d,J=1.5Hz,1H),7.59-7.54(m,3H),7.14(dd,J=8.4,5.4Hz,2H),6.99(t,J=8.7Hz,2H),5.66(s,2H),3.80(br.s.,8H),2.58(s,3H)。

[1109] 实施例124

[1110] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((3-氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-9-(4-氟苄基)-

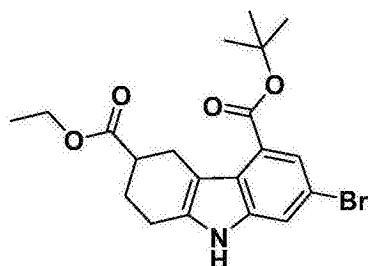
N-丙基-9H-吡唑-4-甲酰胺

[1111]



[1112] 步骤1: 7-溴-9H-吡唑-3,5-二羧酸5-叔丁酯·3-乙酯

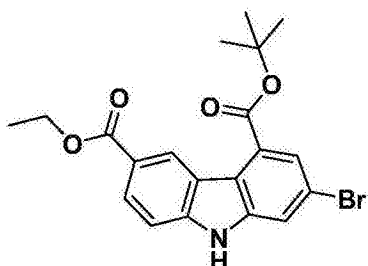
[1113]



[1114] 于40ml反应小瓶中添加于THF (6mL) 中的7-溴-3-(乙氧基羰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡唑-5-羧酸 (0.752g, 2.053mmol) 得到溶液, 经15分钟使其冷却至0℃。经3分钟缓慢添加2,2,2-三氯亚氨乙酸叔丁酯 (0.735mL, 4.11mmol)。在0℃搅拌反应混合物15分钟。接着添加醚合三氟化硼 (0.026mL, 0.205mmol)。使反应混合物随水浴温热而温热至室温过夜。在18小时之后, 反应混合物澄清。向此溶液中添加NaHCO₃ (0.863g, 10.27mmol) 固体且搅拌反应混合物30分钟。接着经Na₂SO₄过滤反应混合物且用THF (50mL) 洗涤。真空浓缩滤液且通过快速色谱 (ISCO) 使用MeOH/DCM作为洗脱剂来纯化。在馏分浓缩之后, 收集7-溴-9H-吡唑-3,5-二羧酸5-叔丁酯·3-乙酯 (3) (0.32g, 37%)。LC-MS (M+1=423)。

[1115] 步骤2: 7-溴-9H-吡唑-3,5-二羧酸5-叔丁酯·3-乙酯

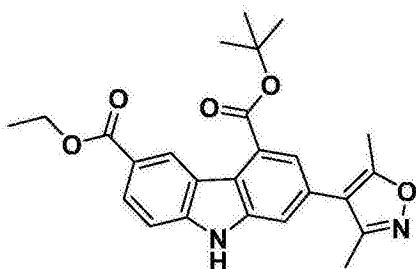
[1116]



[1117] 在40ml反应小瓶中添加THF (100mL)、DDQ (2.139g, 9.23mmol) 及7-溴-2,3,4,9-四氢-1H-吡唑-3,5-二羧酸5-叔丁酯·3-乙酯 (1.500g, 3.55mmol)。回流90分钟。LCMS显示所有产物及DDQ副产物。使反应混合物浓缩至干燥, 且接着用饱和稀碳酸氢钠溶液稀释。搅拌时开始沉淀白色固体。滤出固体, 依序用水、乙醚洗涤。收集呈白色固体状的7-溴-9H-吡唑-3,5-二羧酸5-叔丁酯·3-乙酯 (0.95g, 65%)。LC-MS (M+1=419)。

[1118] 步骤3: 7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-3,5-二羧酸5-叔丁酯·3-乙酯

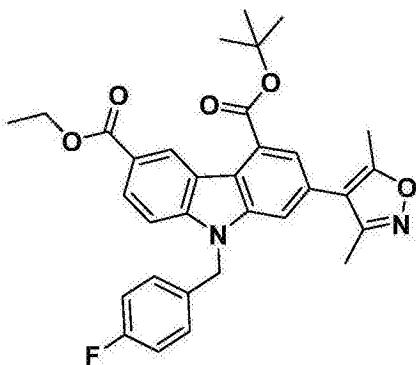
[1119]



[1120] 向7-溴-9H-吡啶-3,5-二羧酸5-叔丁酯·3-乙酯(0.500g,1.195mmol)、3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)异噁唑(0.347g,1.554mmol)及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.039g,0.060mmol)中添加3.0M磷酸钾溶液(1.195ml,3.59mmol)及THF(3.98ml)。用聚四氟乙烯衬里的帽盖给反应混合物加盖且用氮气脱气3次且在65℃加热30分钟。完全反应。接着使反应混合物浓缩,吸收于水(75ml)中且研磨20分钟。滤出固体,用水洗涤且经由空气流干燥过夜。收集呈发白固体状的产物(0.48g,92%)。LC-MS(M+1=435)。

[1121] 步骤4:7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9-(4-氟苄基)-9H-吡啶-3,5-二羧酸5-叔丁酯·3-乙酯

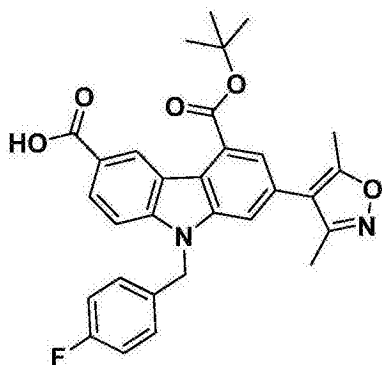
[1122]



[1123] 向7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡啶-3,5-二羧酸5-叔丁酯·3-乙酯(0.455g,1.047mmol)中添加丙酮(1.0mL)、碳酸钾(0.579g,4.19mmol)、10mg 18-冠-6及1-(氯甲基)-4-氟苯(0.227g,1.571mmol)。使反应混合物加热至80℃持续2小时。接着使反应混合物浓缩至干燥。向残余物中添加乙酸乙酯/水且分离各层。用乙酸乙酯萃取水溶液2次。收集有机物,经Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。将残余物吸收于2ml DCM中且经24g ISCO柱使用0-100%乙酸乙酯/庚烷纯化。在馏分浓缩之后,收集呈澄清油状的7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9-(4-氟苄基)-9H-吡啶-3,5-二羧酸5-叔丁酯·3-乙酯(0.495g,87%)。LC-MS(M+1=543)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ9.54(d,J=1.1Hz,1H),8.23(dd,J=8.7,1.7Hz,1H),7.70-7.66(m,2H),7.38(dd,J=8.8,5.5Hz,1H),7.20(dd,J=9.0,5.3Hz,2H),7.11-6.99(m,2H),5.76(s,2H),4.46(q,J=7.1Hz,2H),2.41(s,3H),2.24(s,3H),1.83-1.75(m,9H),1.48(t,J=7.2Hz,3H)。

[1124] 步骤5:5-(叔丁氧基羰基)-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9-(4-氟苄基)-9H-吡啶-3-羧酸

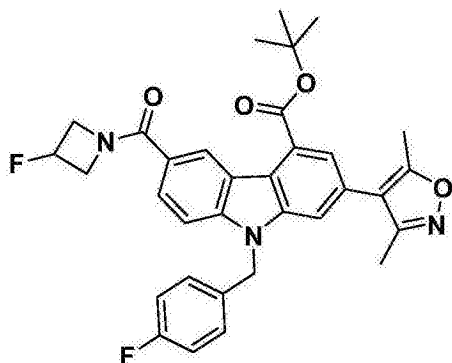
[1125]



[1126] 向40ml反应小瓶中添加7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9-(4-氟苄基)-9H-吡唑-3,5-二羧酸5-叔丁酯·3-乙酯(0.350g,0.645mmol)、THF、MeOH及20%NaOH(0.645g,3.23mmol)溶液。在75℃加热反应混合物4小时。LC显示完全发生皂化。移除挥发物且将冰添加至烧瓶中。用浓HCl酸化悬浮液且过滤固体且用水反复洗涤。在空气流下使滤饼干燥过夜。收集呈白色固体状的5-(叔丁氧基羰基)-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9-(4-氟苄基)-9H-吡唑-3-羧酸(0.13g,39%)。LC-MS(M+1=515)。

[1127] 步骤6:2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-(4-氟苄基)-9H-吡唑-4-羧酸叔丁酯

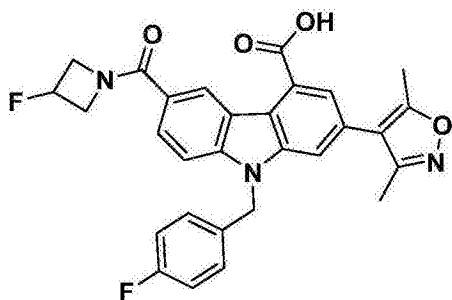
[1128]



[1129] 向于DMF(5.0mL)中的5-(叔丁氧基羰基)-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9-(4-氟苄基)-9H-吡唑-3-羧酸(250mg,0.486mmol)中添加HCTU(628mg,1.579mmol)、DMAP(193mg,1.579mmol)及3-氟氮杂环丁烷1.0盐酸盐(176mg,1.579mmol)。在1小时之后LCMS显示完全反应。添加水且形成白色沉淀。滤出固体且收集。接着将固体溶解于最小量的DCM中且经24g ISCO柱使用0-100%乙酸乙酯/庚烷纯化。在馏分浓缩之后,收集呈白色固体状的2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-(4-氟苄基)-9H-吡唑-4-羧酸叔丁酯(0.105g,38%)。LC-MS(M+1=572)。

[1130] 步骤7:2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-(4-氟苄基)-9H-吡唑-4-羧酸

[1131]



[1132] 向2打兰小瓶中添加2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-(4-氟苄基)-9H-吡唑-4-羧酸叔丁酯(0.095g,0.166mmol)、DCM(1mL)及TFA(0.128mL,1.662mmol)。在室温搅拌反应混合物1小时。LC显示完全转化成产物。浓缩反应混合物,用2ml乙醚稀释且过滤,得到呈浅棕色固体状的2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-(4-氟苄基)-9H-吡唑-4-羧酸(0.081g,95%)。LC-MS(M+1=516)。

[1133] 步骤8:2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((3-氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-9-(4-氟苄基)-N-丙基-9H-吡唑-4-甲酰胺

[1134] 向于DMF(1mL)中的2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-9-(4-氟苄基)-9H-吡唑-4-羧酸(0.020g,0.039mmol)中添加HCTU(0.035g,0.087mmol)、DMAP(10.66mg,0.087mmol)及丙-1-胺(8.34mg,0.087mmol)。在1小时之后LCMS显示完全反应。接着浓缩反应混合物,用MeOH稀释,且经由0.45 μ m尼龙膜注射器过滤器过滤。接下来,使用以下条件经由制备型LC/MS纯化该粗物质:柱:Waters XBridge C18,19 $\times$ 150mm,5- μ m粒子;保护柱:Waters XBridge C18,19 $\times$ 10mm,5- μ m粒子;流动相A:具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:5-100%B,经15分钟,接着在100%B下保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥,得到2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((3-氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-9-(4-氟苄基)-N-丙基-9H-吡唑-4-甲酰胺(10.9mg,49%)。使用两种分析型LC/MS注射来确定最终纯度。注射1条件:HPLC保留时间=1.76min.,柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1 $\times$ 50mm,1.7- μ m粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50 $^{\circ}$ C;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。(HPLC保留时间^{方法b})。MS(ES):m/z=557[M+H]⁺。注射2条件:HPLC保留时间=1.76min.,柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1 $\times$ 50mm,1.7- μ m粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50 $^{\circ}$ C;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。(HPLC保留时间^{方法c})。MS(ES):m/z=557[M+H]⁺。

[1135] 表7中所列举的化合物使用与实施例124相同的操作在最终步骤中用适当胺反应混合物来制备。

[1136] 表7

[1137]

实施 例编 号	结构	名称	[M+H] ⁺	保留 时间	HPLC 方法
---------------	----	----	--------------------	----------	------------

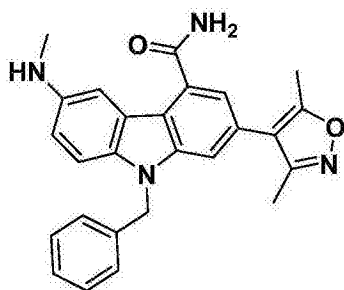
[1138]

125		N-环丙基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((3-氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-9-(4-氟苄基)-9H-吡唑-4-甲酰胺	555	1.680	B
126		2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-乙基-6-((3-氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-9-(4-氟苄基)-9H-吡唑-4-甲酰胺	543	1.744	B
127		2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((3-氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-9-(4-氟苄基)-N-异丙基-9H-吡唑-4-甲酰胺	557	1.750	B
128		2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((3-氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-9-(4-氟苄基)-N-异丁基-9H-吡唑-4-甲酰胺	571	1.850	B
129		2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-4,6-二((3-氟-1-氮杂环丁烷基)羰基)-9-(4-氟苄基)-9H-吡唑	573	1.792	B

[1139] 实施例130

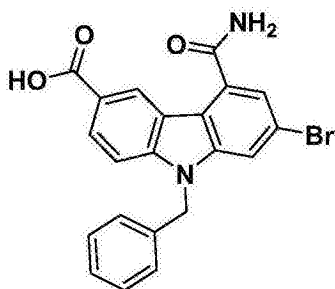
[1140] 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(氨基)-9H-吡唑-4-甲酰胺

[1141]



[1142] 步骤1: 9-苄基-7-溴-5-氨甲酰基-9H-吡唑-3-羧酸

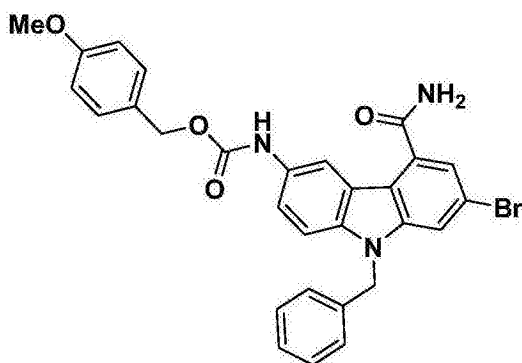
[1143]



[1144] 向7-溴-5-氨甲酰基-9H-吡唑-3-羧酸乙酯(1.000g, 2.77mmol)中添加丙酮(1.0mL)、碳酸钾(1.531g, 11.07mmol)、18-冠-6(0.073g, 0.277mmol)及(溴甲基)苯(0.710g, 4.15mmol)。使反应混合物加热至80℃持续2小时。在2小时之后LCMS显示起始物质消耗。接着使反应混合物浓缩至干燥。使用水(20mL)/THF(50mL)/MeOH(10mL)将所得物质9-苄基-7-溴-5-氨甲酰基-9H-吡唑-3-羧酸乙酯转移至250mL圆底烧瓶中。向溶液中添加10mL 25%NaOH溶液。接着使反应混合物回流4小时。LC显示完全发生皂化。移除挥发物且将冰添加至烧瓶中。用浓HCl酸化悬浮液且过滤固体且用水反复洗涤。在空气流下使滤饼干燥过夜。收集呈白色固体状的9-苄基-7-溴-5-氨甲酰基-9H-吡唑-3-羧酸(1.05g, 90%)。LC-MS ($M+1=423$)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.20 (br. s., 1H), 8.11–8.01 (m, 2H), 7.81 (br. s., 1H), 7.70 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.34–7.20 (m, 3H), 7.13 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 5.78 (s, 2H)。

[1145] 步骤2: 9-苄基-7-溴-5-氨甲酰基-9H-吡唑-3-基氨基甲酸4-甲氧基苄酯

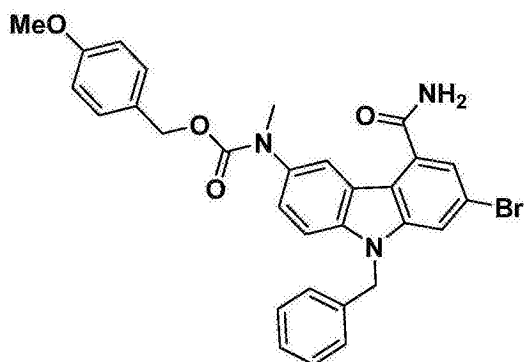
[1146]



[1147] 使9-苄基-7-溴-5-氨甲酰基-9H-吡唑-3-羧酸(0.170g, 0.402mmol)与分子筛4A(0.100g, 0.402mmol)于二噁烷(2.008mL)中混合。向混合物中添加 Et_3N (0.138mL, 0.992mmol)及叠氮磷酸二苄酯(0.214mL, 0.992mmol)。在55℃搅拌混合物2小时。LCMS显示形成异氰酸酯(OMe加合物)。接下来,将(4-甲氧基苄基)甲醇(0.277g, 2.008mmol)添加至混合物中,且在80℃搅拌反应混合物16小时。LCMS显示形成所需产物。使混合物浓缩,用DCM稀释且经24g ISCO柱使用0–100%乙酸乙酯/庚烷纯化。在馏分浓缩之后,收集呈灰白色固体状的9-苄基-7-溴-5-氨甲酰基-9H-吡唑-3-基氨基甲酸4-甲氧基苄酯(0.19g, 85%)。LC-MS ($M+1=522$)。

[1148] 步骤3: 9-苄基-7-溴-5-氨甲酰基-9H-吡唑-3-基(甲基)氨基甲酸4-甲氧基苄酯

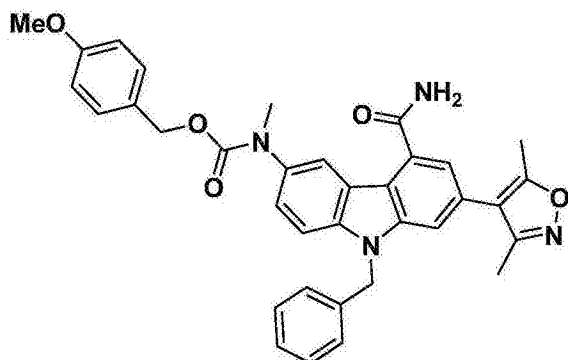
[1149]



[1150] 向40ml反应小瓶中添加(9-苄基-7-溴-5-氨甲酰基-9H-吡唑-3-基)氨基甲酸4-甲氧基苄酯(0.095g, 0.170mmol)、 Cs_2CO_3 (0.166g, 0.510mmol)及丙酮(2.5ml)。使反应混合物冷却至5℃且经由注射器添加碘甲烷(0.011ml, 0.179mmol)。在5℃搅拌反应混合物1小时, 且接着在室温搅拌过夜。LC显示10%转化。接下来, 在50℃搅拌反应混合物3小时。LC显示30%转化。再添加MeI且在50℃加热反应混合物持续1小时。LC显示70%单烷基化产物以及二烷基化酰胺。使反应混合物浓缩, 用水稀释且滤出浅黄色固体, 且收集呈单及二烷基化产物的混合物形式的9-苄基-7-溴-5-氨甲酰基-9H-吡唑-3-基(甲基)氨基甲酸4-甲氧基苄酯(0.060g, 62%)。LC-MS ($M+1=573$)。

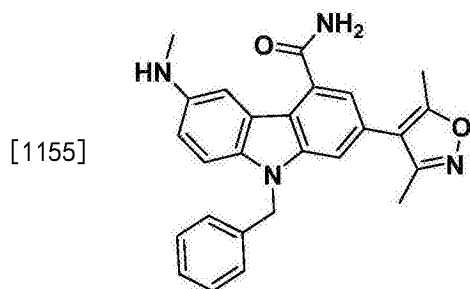
[1151] 步骤4: 9-苄基-5-氨甲酰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-3-基(甲基)氨基甲酸4-甲氧基苄酯

[1152]



[1153] 向(9-苄基-7-溴-5-氨甲酰基-9H-吡唑-3-基)(甲基)氨基甲酸4-甲氧基苄酯(0.490g, 0.856mmol)、3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)异噁唑(0.191g, 0.856mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(0.558g, 0.856mmol)中添加3.0M磷酸钾溶液(0.856ml, 2.57mmol)及THF(2.85ml)。用聚四氟乙烯衬里的帽盖给反应混合物加盖且脱气。接下来, 在65℃加热反应混合物30分钟, 之后判定完全反应。使反应混合物浓缩, 吸收于水(75ml)中且研磨20分钟。滤出固体, 用水洗涤且经由空气流干燥过夜。收集呈灰白色固体状的产物(0.42g, 83%)。LC-MS ($M+1=589$)。

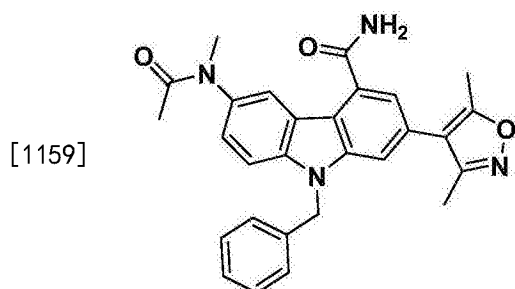
[1154] 步骤5: 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(甲基氨基)-9H-吡唑-4-甲酰胺



[1156] 向20ml反应小瓶中逐滴添加(9-苄基-5-氨基甲酰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-3-基)(甲基)氨基甲酸4-甲氧基苄酯(0.040g,0.068mmol)、DCM(1mL)、苯甲醚(0.074mL,0.680mmol)及TFA(0.052mL,0.680mmol)。在室温搅拌反应混合物15分钟。LCMS显示完全转化成产物。使样品浓缩且与10ml 7N NH₃/MeOH一起搅拌15分钟。添加乙醚且研磨固体过夜。在过滤之后,收集棕褐色固体且用乙醚洗涤。经由空气流干燥固体2小时,得到9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(甲基氨基)-9H-吡唑-4-甲酰胺(0.024g,83%)LC-MS(M+1=425)。

[1157] 实施例131

[1158] 9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(N-甲基乙酰氨基)-9H-吡唑-4-甲酰胺



[1160] 向2打兰小瓶中逐滴添加9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(甲基氨基)-9H-吡唑-4-甲酰胺(0.040g,0.094mmol)、DCM(0.5mL)、吡啶(0.037mL,0.471mmol)及乙酰氯(0.074mL,0.942mmol)。在室温搅拌反应混合物10分钟,接着用1N HCl稀释且用DCM萃取2次。收集有机物且经Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。用以下条件经由制备型HPLC纯化该粗产物:柱:Waters XBridge C18,19×150mm,5-μm粒子;保护柱:Waters XBridge C18,19×10mm,5-μm粒子;流动相A:具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:5-100%B,经15分钟,接着在100%B下保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥,得到9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(N-甲基乙酰氨基)-9H-吡唑-4-甲酰胺(0.8mg,1.7%)。使用两种分析型LC/MS注射来确定最终纯度。

[1161] 注射1条件:HPLC保留时间=1.49min.,柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。(HPLC保留时间^{方法b})。MS(ES):m/z=467[M+H]⁺。

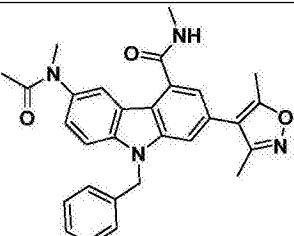
[1162] 注射2条件:HPLC保留时间=1.46min.,柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:

1.11mL/min。(HPLC保留时间^{方法c)})。MS (ES) :m/z=467 [M+H]⁺。

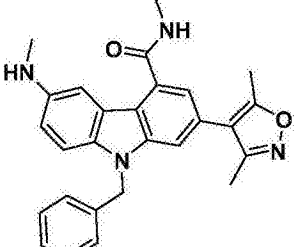
[1163] 表8所列举的化合物使用与制备化合物131所阐述相同的操作来制备。

[1164] 表8

[1165]

实施例编号	结构	名称	[M+H] ⁺	保留时间	HPLC方法
132		6-(乙酰基(甲基)氨基)-9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-甲基-9H-吡唑-4-甲酰胺	481	1.604	B

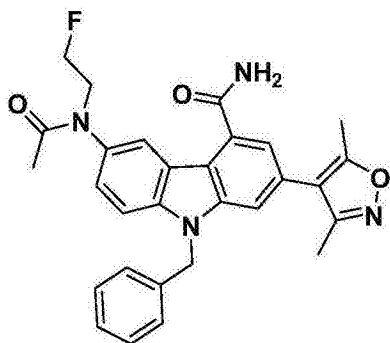
[1166]

133		9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-甲基-6-(甲基氨基)-9H-吡唑-4-甲酰胺	439	1.672	B
-----	--	---	-----	-------	---

[1167] 实施例134

[1168] 6-(乙酰基(2-氟乙基)氨基)-9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-吡唑-4-甲酰胺

[1169]

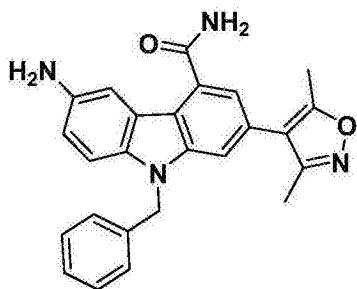


[1170] 以上标题化合物根据制备(131)所述的条件由2-氟-乙基溴来制备。在80℃的温度反应2小时。使用以下条件经由制备型LCMS纯化该粗物质:柱:Waters XBridge C18,19×250mm,5-μm粒子;保护柱:Waters XBridge C18,19×10mm,5-μm粒子;流动相A:具有0.05% TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05% TFA的95:5乙腈:水;梯度:15-100%B,经25分钟,接着在100%B下保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥,得到6-(乙酰基(2-氟乙基)氨基)-9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-吡唑-4-甲酰胺(3.6mg,15.7%)。(HPLC保留时间=1.64min^{方法b)})。MS (ES) :m/z=499 [M+H]⁺。

[1171] 实施例135

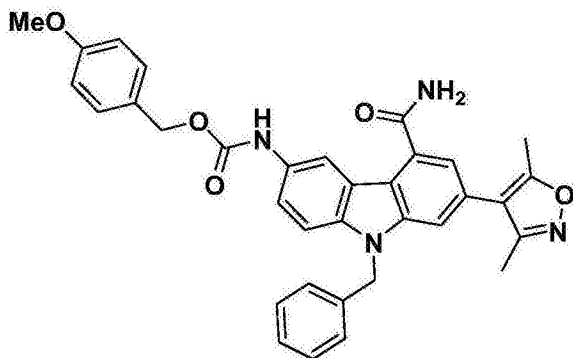
[1172] 6-氨基-9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-吡唑-4-甲酰胺

[1173]



[1174] 步骤1: 9-苄基-5-氨甲酰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-3-基氨基甲酸4-甲氧基苄酯

[1175]



[1176] 向(9-苄基-7-溴-5-氨甲酰基-9H-吡唑-3-基)氨基甲酸4-甲氧基苄酯(0.500g, 0.895mmol)、3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)异噁唑(0.260g, 1.164mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.029g, 0.045mmol)中添加3.0M磷酸钾溶液(0.895ml, 2.69mmol)及THF(2.98ml)。用聚四氟乙烯衬里的帽盖给反应混合物加盖且脱气且在65℃加热30分钟。接着使反应混合物浓缩,吸收于水(75ml)中且研磨20分钟。滤出固体,用水洗涤且经由空气流干燥过夜。收集呈灰白色固体状的产物(0.475g, 92%)。LC-MS (M+1=575)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.68-9.52(m, 1H), 8.54(s, 1H), 8.03(br. s., 1H), 7.75-7.58(m, 3H), 7.49(d, J=8.6Hz, 1H), 7.39(d, J=8.8Hz, 2H), 7.31-7.14(m, 6H), 6.96(d, J=8.6Hz, 2H), 5.71(s, 2H), 5.09(s, 2H), 3.84-3.71(m, 3H), 2.42(s, 3H), 2.24(s, 3H)。

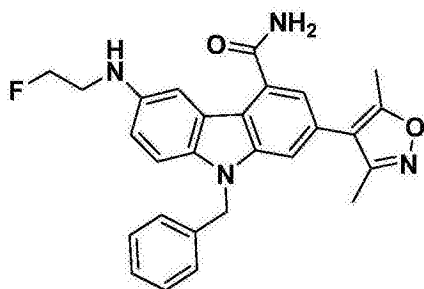
[1177] 步骤2: 6-氨基-9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺

[1178] 向20ml反应小瓶中逐滴添加(9-苄基-5-氨甲酰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-3-基)氨基甲酸4-甲氧基苄酯(0.600g, 1.044mmol)、DCM、苯甲醚(1.141mL, 10.44mmol)及TFA(0.804mL, 10.44mmol)。在室温搅拌反应混合物15分钟。LCMS显示完全转化成产物。使样品浓缩且与10ml 7N NH₃/MeOH一起搅拌15分钟。添加乙醚且研磨固体过夜,且滤出呈浅棕色固体状的6-氨基-9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺(0.378g, 88%)。(HPLC保留时间=1.498min.^{方法b})。MS(ES): m/z=411[M+H]⁺。

[1179] 实施例136

[1180] 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氟乙基氨基)-9H-吡唑-4-甲酰胺

[1181]



[1182] 向2打兰小瓶中添加6-氨基-9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺(0.020g,0.049mmol)、1-溴-2-氟乙烷(0.012g,0.097mmol)、碳酸钠(0.021g,0.195mmol)及DMF(1mL)。在80℃搅拌反应混合物2小时。接着使反应混合物浓缩,用DMSO(1.5ml)稀释且使用以下条件下经由制备型LCMS纯化该粗物质:柱:Waters XBridge C18,19×250mm,5-μm粒子;保护柱:Waters XBridge C18,19×10mm,5-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;梯度:15-100%B,经25分钟,接着在100%B下保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥,得到9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(2-氟乙基氨基)-9H-吡唑-4-甲酰胺(4.3mg,19%)。使用两种分析型LC/MS注射来确定最终纯度。

[1183] 注射1条件:HPLC保留时间=1.674min.,柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。(HPLC保留时间^{方法b})。MS(ES):m/z=457[M+H]⁺。

[1184] 注射2条件:HPLC保留时间=1.357min.,柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。(HPLC保留时间^{方法c})。MS(ES):m/z=457[M+H]⁺。

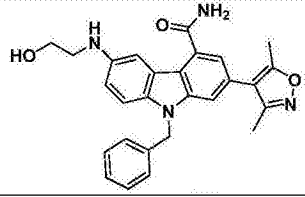
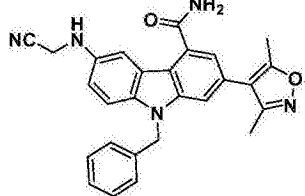
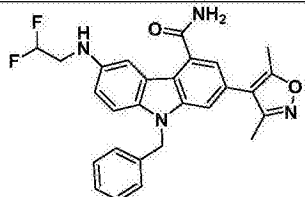
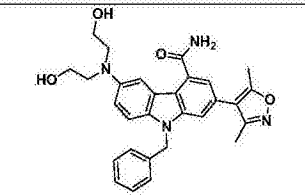
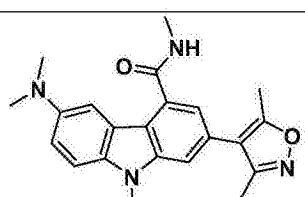
[1185] 表9所列举的化合物使用与以上合成化合物136所阐述相同的操作来制备。

[1186] 表9

[1187]

实施 例编 号	结构	名称	[M+H] ⁺	保留 时间	HPLC 方法
---------------	----	----	--------------------	----------	------------

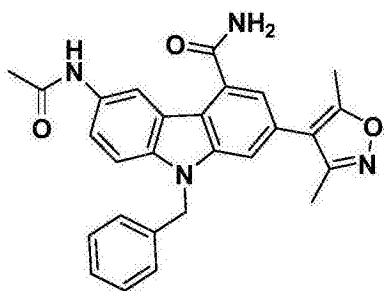
[1188]

137		9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((2-羟基乙基)氨基)-9H-咔唑-4-甲酰胺	455	1.302	B
138		9-苄基-6-((氰基甲基)氨基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-咔唑-4-甲酰胺	450	1.593	B
139		9-苄基-6-((2,2-二氟乙基)氨基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-咔唑-4-甲酰胺	475	1.742	B
140		9-苄基-6-(二(2-羟基乙基)氨基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-咔唑-4-甲酰胺	499	1.346	B
141		9-苄基-6-(二甲基氨基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-甲基-9H-咔唑-4-甲酰胺	453	1.392	B

[1189] 实施例142

[1190] 6-乙酰氨基-9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-咔唑-4-甲酰胺

[1191]



[1192] 向2打兰小瓶中逐滴添加6-氨基-9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-咔唑-4-甲酰胺(0.015g,0.037mmol)、DCM(0.5mL)、吡啶(0.014g,0.183mmol)及乙酰氯(8.61mg,0.110mmol)。在室温搅拌反应混合物10分钟,接着浓缩至干燥。用DMSO稀释残余物,经由0.45 μ m尼龙膜注射器过滤器过滤。用以下条件经由制备型LCMS纯化该粗物质:柱:Waters XBridge C18,19 $\times$ 100mm,5- μ m粒子;保护柱:Waters XBridge C18,19 $\times$ 10mm,5- μ m粒子;流动相A:具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:

10-100%B,经10分钟,接着在100%B下保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。使用以下条件经由制备型LCMS进一步纯化该物质:柱:Waters XBridge C18,19×250mm,5-μm粒子;保护柱:Waters XBridge C18,19×10mm,5-μm粒子;流动相A:具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:20-60%B,经25分钟,接着在60%B下保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥,得到6-乙酰氨基-9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-吡唑-4-甲酰胺(7.0mg,41%)。使用两种分析型LC/MS注射来确定最终纯度。

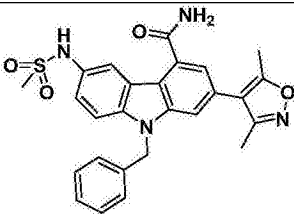
[1193] 注射1条件:HPLC保留时间=1.410min.,柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。(HPLC保留时间^{方法b})。MS (ES):m/z=453 [M+H]⁺。

[1194] 注射2条件:HPLC保留时间=1.400min.,柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。(HPLC保留时间^{方法c})。MS (ES):m/z=453 [M+H]⁺。

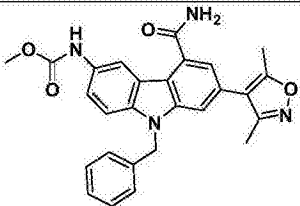
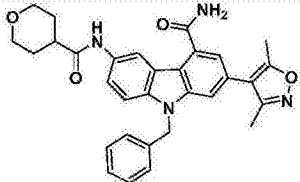
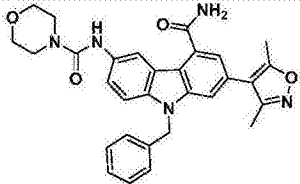
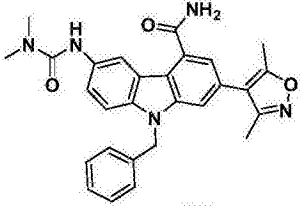
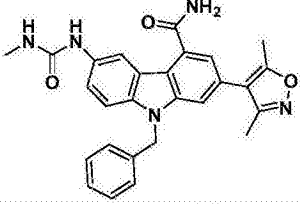
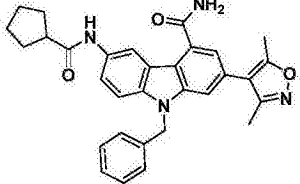
[1195] 表10中所列举的化合物使用相同的操作用适当酸酐、氨甲酰酐或磺酐来制备。

[1196] 表10

[1197]

实施 例编 号	结构	名称	[M+H] ⁺	保留 时间	HPLC 方法
143		9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(甲基磺酰氨基)-9H-吡唑-4-甲酰胺	489	1.554	B

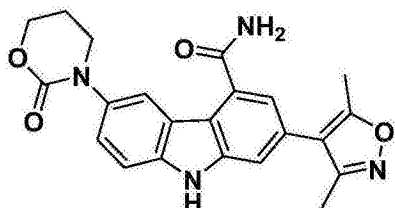
[1198]

实施例编号	结构	名称	$[M+H]^+$	保留时间	HPLC方法
144		(9-苄基-5-氨甲酰基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-咔唑-3-基)氨基甲酸甲酯	469	1.630	B
145		9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((四氢-2H-吡喃-4-基羰基)氨基)-9H-咔唑-4-甲酰胺	523	1.555	B
146		9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((4-吗啉基羰基)氨基)-9H-咔唑-4-甲酰胺	524	1.520	B
147		9-苄基-6-((二甲基氨甲酰基)氨基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-咔唑-4-甲酰胺	482	1.529	B
148		9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-((甲基氨甲酰基)氨基)-9H-咔唑-4-甲酰胺	468	1.466	B
149		9-苄基-6-((环戊基羰基)氨基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-咔唑-4-甲酰胺	507	1.760	B

[1199] 实施例150

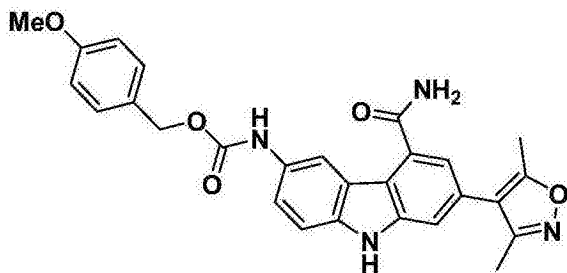
[1200] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-咔唑-4-甲酰胺

[1201]



[1202] 步骤1: 5-氨甲酰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-咔唑-3-基氨基甲酸4-甲氧基苄酯

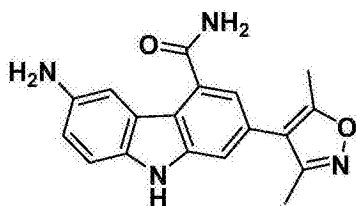
[1203]



[1204] 使7-溴-5-氨甲酰基-9H-吡唑-3-羧酸 (0.450g, 1.351mmol) 与4A分子筛 (0.100g, 1.351mmol) 于二噁烷 (10mL) 中混合。向混合物中添加Et₃N (0.465mL, 3.34mmol) 及叠氮磷酸二苯酯 (0.721mL, 3.34mmol)。接着在55℃搅拌混合物2小时。LCMS显示形成异氰酸酯 (OMe加合物)。接下来, 将 (4-甲氧基苄基) 甲醇 (0.933g, 6.75mmol) 添加至混合物中, 且在80℃持续搅拌16小时。LCMS显示形成所需产物。经由硅藻土过滤混合物且用DCM/MeOH洗涤, 且接着浓缩。向此残余物中添加水及DCM, 且分离各层。经Na₂SO₄干燥有机物, 过滤且浓缩。将粗物质 (7-溴-5-氨甲酰基-9H-吡唑-3-基) 氨基甲酸4-甲氧基苄酯添加至40mL反应小瓶中且添加3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基) 异噁唑 (0.362g, 1.621mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (0.044g, 0.068mmol)、THF (10mL) 及3.0M磷酸钾溶液 (1.351mL, 4.05mmol)。给混合物加盖且用氮气泵抽/冲洗3次。接着在65℃加热反应混合物1小时。LC显示完全反应。使混合物浓缩, 用DCM及水稀释, 且分离各层。收集有机物, 经Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩。用DCM稀释粗残余物且经40g ISCO柱使用0-100%乙酸乙酯/庚烷纯化。在馏分浓缩之后, 收集呈灰白色固体状的产物 (0.44g, 67%)。LC-MS (M+1=485)。

[1205] 步骤2: 6-氨基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺

[1206]



[1207] 向40mL反应小瓶中逐滴添加 (5-氨甲酰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-3-基) 氨基甲酸4-甲氧基苄酯 (0.100g, 0.206mmol)、DCM、苯甲醚 (0.022mL, 0.206mmol) 及TFA (0.016mL, 0.206mmol)。在室温搅拌反应混合物30分钟, 且接着浓缩。用1mL NH₃/MeOH处理苯胺且浓缩。接下来, 使粗产物悬浮于乙醚中且搅拌15分钟。滤出棕褐色固体且用乙醚洗涤。在干燥之后, 收集呈浅棕色固体状的6-氨基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺 (0.051g, 77%)。LC-MS (M+1=321)。

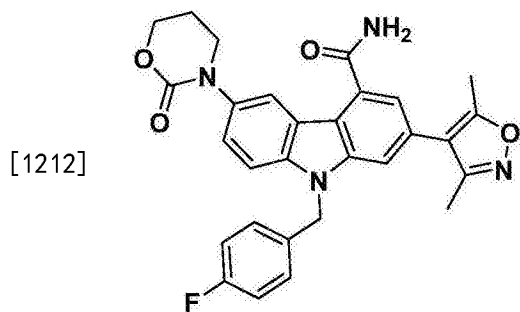
[1208] 步骤3: 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺

[1209] 向2打兰小瓶中添加6-氨基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺 (0.240g, 0.749mmol)、DCM (1mL)、吡啶 (0.296g, 3.75mmol) 及氯甲酸3-氯丙酯 (0.129mg, 0.824mmol)。在室温搅拌反应混合物0.5小时。接着用DCM稀释反应混合物且依序用水、盐水洗涤。经Na₂SO₄干燥有机物, 过滤且浓缩。向于2打兰小瓶中的残余物中添加丙酮 (1mL) 及碳酸钾 (0.414g, 3.00mmol)。密封反应混合物且在75℃加热过夜。接下来, 使混合物浓缩, 用DMSO稀释, 过滤且通过HPLC使用40-100%MeOH/水 (溶剂A (90%水、10%甲醇、0.1%TFA)、溶

剂B(10%水、90%甲醇、0.1%TFA),梯度为12分钟,运行16分钟,25mL/min)纯化。在经由旋转蒸发浓缩溶剂之后,获得呈棕褐色固体状的产物(75.0mg,25%)。通过LCMS分析最终纯度。注射条件:HPLC保留时间=0.64min.,柱:Waters Acquity SDS BEH C18,2.1×50mm,1.7- μ m粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经2.20分钟。流速:1.11mL/min。(HPLC保留时间^{方法f}),MS(ES):m/z=405[M+H]⁺。

[1210] 实施例151

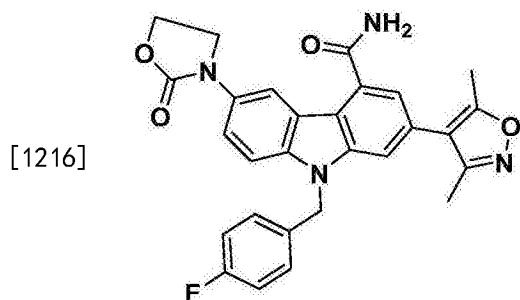
[1211] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(4-氟苄基)-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺



[1213] 向2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺(0.013g,0.033mmol)中添加丙酮(1.0mL)、碳酸钾(0.018g,0.132mmol)、18-冠-6(0.869mg,3.29 μ mol)及1-(氯甲基)-4-氟苯(9.51mg,0.066mmol)。在80℃加热反应混合物2小时。LCMS显示起始物质消耗。使反应混合物浓缩至干燥。接下来,添加1mL DMSO且经由玻璃料过滤混合物。通过HPLC使用40-100%MeOH/水(溶剂A(90%水、10%甲醇、0.1%TFA)、溶剂B(10%水、90%甲醇、0.1%TFA),梯度为12分钟,运行16分钟,25mL/min)纯化溶液。在经由旋转蒸发浓缩溶剂之后,获得呈白色固体状的产物(8.0mg,47%)。通过LCMS注射确定最终纯度。注射条件:HPLC保留时间=0.83min.,柱:Waters Acquity SDS BEH C18,2.1×50mm,1.7- μ m粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经2.20分钟。流速:1.11mL/min。(HPLC保留时间^{方法f}),MS(ES):m/z=513[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.33(d,J=2.0Hz,1H),8.10(s,1H),7.77(d,J=1.3Hz,1H),7.74(d,J=8.8Hz,1H),7.63(s,1H),7.46(dd,J=8.7,2.1Hz,1H),7.34-7.23(m,3H),7.17-7.07(m,2H),5.76(s,2H),4.40(t,J=5.3Hz,2H),3.70(t,J=6.2Hz,2H),2.45(s,3H),2.26(s,3H),2.22-2.11(m,2H)。

[1214] 实施例152

[1215] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(4-氟苄基)-6-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺



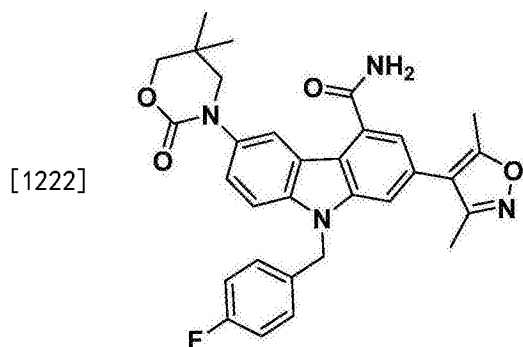
[1217] 以上标题化合物根据制备化合物150所述的条件由氯甲酸2-氯乙酯来制备。用以下条件经由制备型LCMS纯化该粗物质:柱:Waters XBridge C18,19×250mm,5- μ m粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;梯度:15-50%B,经25分钟,接着在100%B下保持10分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥(7.2mg,28%)。使用两种分析型LC/MS注射来确定最终纯度。

[1218] 注射1条件:HPLC保留时间=1.621min.,柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7- μ m粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。(HPLC保留时间^{方法b})。MS (ES) :m/z=499 [M+H]⁺。

[1219] 注射2条件:HPLC保留时间=1.617min.,柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7- μ m粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。(HPLC保留时间^{方法c})。MS (ES) :m/z=499 [M+H]⁺。

[1220] 实施例153

[1221] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(5,5-二甲基-2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9-(4-氟苄基)-9H-吡唑-4-甲酰胺



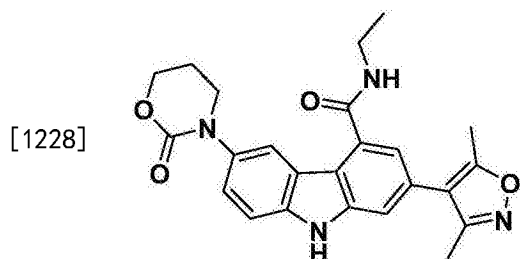
[1223] 以上标题化合物根据制备化合物150所述的条件由氯甲酸3-氯-2,2-二甲基丙酯来制备。使用以下条件经由制备型LCMS纯化该粗物质:柱:Waters XBridge C18,19×100mm,5- μ m粒子;流动相A:具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:15-100%B,经10分钟,接着在100%B下保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥(14.6mg,51%)。使用两种分析型LC/MS注射来确定最终纯度。

[1224] 注射1条件:HPLC保留时间=1.640min.,柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7- μ m粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。(HPLC保留时间^{方法b})。MS (ES) :m/z=541 [M+H]⁺。

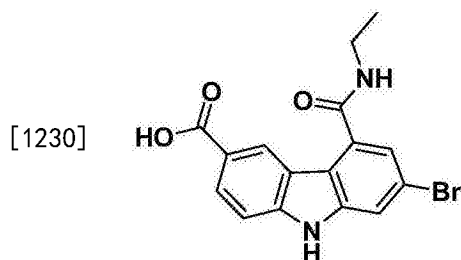
[1225] 注射2条件:HPLC保留时间=1.640min.,柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7- μ m粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。(HPLC保留时间^{方法c})。MS (ES) :m/z=541 [M+H]⁺。

[1226] 实施例154

[1227] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-乙基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-咔唑-4-甲酰胺

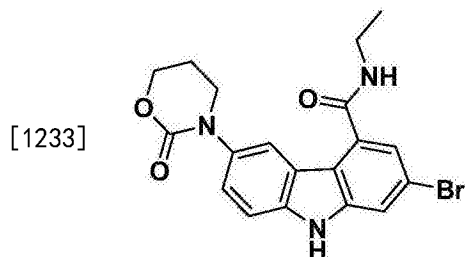


[1229] 步骤1: 7-溴-5-(乙基氨甲酰基)-9H-咔唑-3-羧酸



[1231] 向7-溴-5-(乙基氨甲酰基)-9H-咔唑-3-羧酸乙酯(0.440g, 1.130mmol)中添加水(2ml)/THF(5ml)/MeOH(1ml)。接下来,添加1ml 20%NaOH溶液。在70℃加热反应混合物4小时。LC显示完全发生皂化。移除挥发物且将冰添加至烧瓶中。用浓HCl酸化悬浮液,且过滤固体且用水反复洗涤。在空气流下使滤饼干燥过夜。收集呈灰白色固体状的产物(0.36g, 88%)。LC-MS (M+1=362)。

[1232] 步骤2: 2-溴-N-乙基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-咔唑-4-甲酰胺



[1234] 使7-溴-5-(乙基氨甲酰基)-9H-咔唑-3-羧酸(0.250g, 0.692mmol)与4A分子筛(0.100g, 0.692mmol)于二噁烷(3mL)中混合。向混合物中添加Et₃N(0.238ml, 1.710mmol)及叠氮磷酸二苯酯(0.370ml, 1.710mmol)。在55℃搅拌混合物2小时。LCMS显示形成异氰酸酯(OMe加合物)。接下来,添加3-氯丙-1-醇(0.327g, 3.46mmol),且在80℃搅拌混合物16小时。LCMS显示形成所需产物。混合物经硅藻土过滤且用DCM/MeOH洗涤,且接着浓缩。向所得残余物中添加碳酸钾(0.383g, 2.77mmol)及丙酮(7mL)。接下来,在80℃加热反应混合物(黄色悬浮液)24小时。使反应混合物浓缩,用20ml水稀释,且滤出固体及用水洗涤,得到呈灰白色固体的2-溴-N-乙基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-咔唑-4-甲酰胺(0.19g, 66%),其未经纯化即用于后续步骤中。LC-MS (M+1=417)。

[1235] 步骤3: 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-乙基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-咔唑-4-甲酰胺

[1236] 在40ml反应小瓶中用THF(5mL)稀释2-溴-N-乙基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-咔唑-4-甲酰胺(0.300g, 0.721mmol)。接着添加3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲

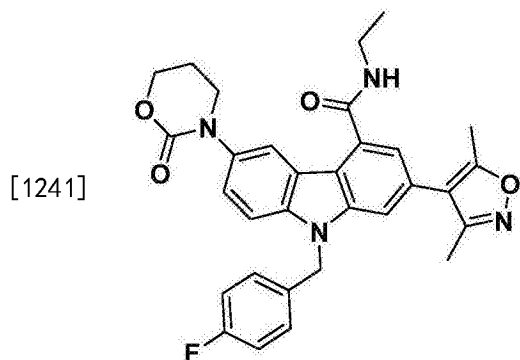
基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基) 异噁唑 (0.193g, 0.865mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (0.023g, 0.036mmol) 及3.0M磷酸钾溶液 (0.721mL, 2.162mmol)。混合物加盖且用氮气泵抽/冲洗3次。接下来, 在65℃加热反应混合物1小时。LC显示完全反应。使混合物浓缩, 用DCM及水稀释, 且分离各层。收集有机物, 经Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩。用DCM (1.5ml) 稀释粗残余物且经24g ISCO柱使用0-15%甲醇/DCM纯化。在馏分浓缩之后, 收集呈灰白色固体的2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-乙基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺 (0.090g, 29%)。使用两种测定LC/MS注射来确定最终纯度。

[1237] 注射1条件: HPLC保留时间=1.110min., 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子; 流动相A: 具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水; 温度: 50℃; 梯度: 0-100%B, 经3分钟, 接着100%B保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min. (HPLC保留时间^{方法b})。MS (ES): m/z=433 [M+H]⁺。

[1238] 注射2条件: HPLC保留时间=1.120min., 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子; 流动相A: 具有0.05% TFA的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有0.05% TFA的95:5乙腈:水; 温度: 50℃; 梯度: 0-100%B, 经3分钟, 接着100%B保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min. (HPLC保留时间^{方法c})。MS (ES): m/z=433 [M+H]⁺。

[1239] 实施例155

[1240] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-乙基-9-(4-氟苄基)-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺



[1242] 向2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-乙基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺 (0.020g, 0.046mmol) 中添加丙酮 (1.0mL)、碳酸钾 (0.026g, 0.185mmol)、18-冠-6 (1.222mg, 4.62μmol) 及1-(溴甲基)-4-氯苯 (0.019g, 0.092mmol)。接着在80℃加热反应混合物2小时。LCMS显示起始物质消耗。接下来, 使反应混合物浓缩至干燥。用DMSO稀释残余物, 且经由0.45μm尼龙膜注射器过滤器过滤。使用以下条件经由制备型LCMS纯化该粗物质: 柱: Waters XBridge C18, 19×100mm, 5-μm粒子; 保护柱: Waters XBridge C18, 19×250mm, 5-μm粒子; 流动相A: 具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水; 梯度: 25-65%B, 经25分钟, 接着在100%B下保持5分钟; 流速: 20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥, 得到2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-乙基-9-(4-氟苄基)-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺 (0.6mg, 2.2%)。使用单一分析型LCMS注射确定最终纯度。注射1条件: HPLC保留时间=1.590min., 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子; 流动相A: 具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水; 温度: 50℃; 梯度: 0-100%B, 经3分钟,

接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。(HPLC保留时间^{方法})。MS (ES) :m/z=541 [M+H]⁺。

[1243] 表11中所列举的以下化合物使用与制备化合物150至155中所阐述相同的操作使用适当苄基溴或苄基氯来制备。

[1244] 表11

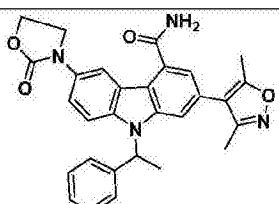
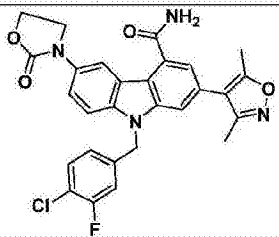
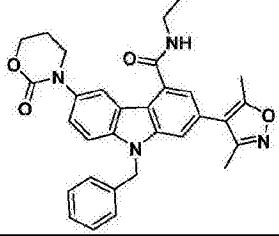
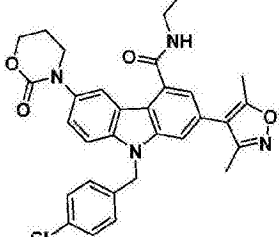
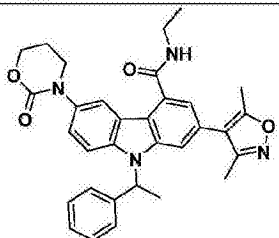
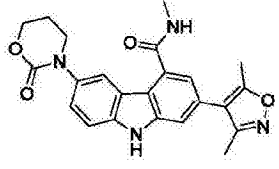
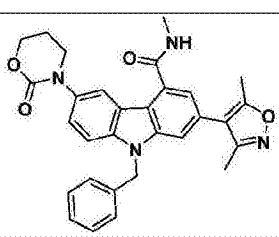
[1245]

实施 例编 号	结构	名称	[M+H] ⁺	保留时间	HPLC 方法
---------------	----	----	--------------------	------	------------

[1246]

实施 例编 号	结构	名称	[M+H] ⁺	保留时间	HPLC 方法
156		9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺	494	1.531	B
157		9-(4-氯苄基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺	529	1.580	B
158		2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-甲酰胺	509	1.510	B
159		9-(2,5-二氟苄基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺	531	1.450	B
160		9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(5,5-二甲基-2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺	523	1.660	B
161		9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺	481	1.591	B
162		9-(4-氯苄基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺	515	1.737	B

[1247]

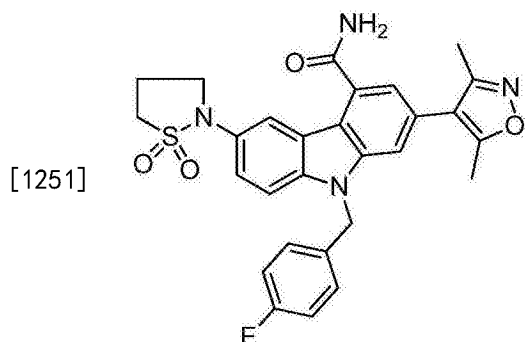
实施例编号	结构	名称	[M+H] ⁺	保留时间	HPLC方法
163		2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-甲酰胺	495	1.688	B
164		9-(4-氯-3-氟苄基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺	533	1.287	B
165		9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-乙基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺	523	1.570	B
166		9-(4-氯苄基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-乙基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺	557	1.700	B
167		2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-乙基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-甲酰胺	537	1.670	B
168		2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-甲基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺	419	0.98	B
169		9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-甲基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺	509	1.490	B

[1248]

实施 例编 号	结构	名称	[M+H] ⁺	保留时间	HPLC 方法
170		9-(4-氯苄基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-甲基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺	543	1.630	B
171		2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(4-氟苄基)-N-甲基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺	527	1.470	B
172		9-(4-氯-3-氟苄基)-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-甲基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺	561	1.580	B
173		2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N-甲基-6-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-甲酰胺		1.520	B

[1249] 实施例174

[1250] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(1,1-二氧化-2-异噁唑烷基)-9-(4-氟苄基)-9H-吡唑-4-甲酰胺



[1252] 向6-氨基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9-(4-氟苄基)-9H-吡唑-4-甲酰胺 (20mg, 0.047mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液中添加TEA (0.020mL, 0.140mmol), 之后添加3-氯丙烷-1-磺酰氯 (8.51μl, 0.070mmol)。搅拌反应混合物30分钟且真空浓缩, 得到粗物质6-(3-氯丙基磺酰氨基)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9-(4-氟苄基)-9H-吡唑-4-甲酰胺。MS (EI) 569 (M+1)。

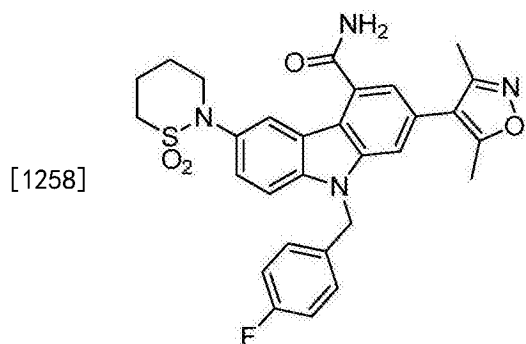
[1253] 将粗物质再溶解于DMF (0.5mL) 中且添加碳酸铯 (30.4mg, 0.093mmol)。接着在75℃加热混合物2小时, 冷却至室温, 用DMF (1.5mL) 稀释且经由0.45μm尼龙膜注射器过滤器过滤。使用以下条件经制备型HPLC纯化粗物质: Waters XBridge C18, 19×250mm, 5-μm粒子柱; 流动相A: 具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水; 梯度: 0-100%B, 经25分钟, 接着在100%B下保持5分钟; 流速: 20mL/min, 得到2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(1,1-二氧化-2-异噻唑烷基)-9-(4-氟苄基)-9H-吡唑-4-甲酰胺 (12.5mg, 0.023mmol, 收率为50.3%)。MS (EI) 533 (M+1)。HPLC保留时间为1.70分钟。

[1254] 使用以下条件进行纯度评定: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子; 流动相A: 具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水; 温度: 50℃; 梯度: 0-100%B, 经3分钟, 接着在100%B下保持0.75分钟; 流速: 1.1mL/min。

[1255] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.70 (br.s., 1H), 7.49 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.11 (t, J=8.9Hz, 2H), 5.74 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.49 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.43 (br.m, 5H), 2.24 (s, 3H)。

[1256] 实施例175

[1257] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(1,1-二氧化-1,2-硫氮杂环己烷-2-基)-9-(4-氟苄基)-9H-吡唑-4-甲酰胺



[1259] 根据以上合成实施例174所用的操作由6-氨基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9-(4-氟苄基)-9H-吡唑-4-甲酰胺及4-氯丁烷-1-磺酰氯制备产物, 收率为64%。MS (EI) 547 (M+1)。HPLC保留时间为1.80分钟。

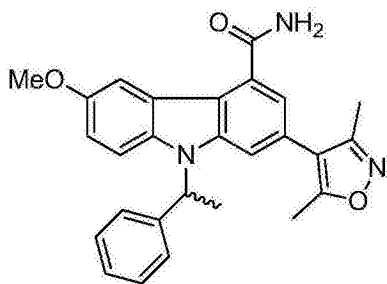
[1260] 使用以下条件进行纯度评定: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子; 流动相A: 具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水; 温度: 50℃; 梯度: 0-100%B, 经3分钟, 接着在100%B下保持0.75分钟; 流速: 1.1mL/min。

[1261] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.47 (dd, J=8.9, 2.1Hz, 1H), 7.33 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.5, 6.1Hz, 2H), 7.12 (t, J=9.2Hz, 2H), 5.76 (s, 2H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (br.s., 2H), 1.92-1.85 (m, 2H)。

[1262] 实施例176

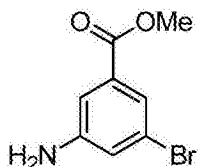
[1263] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-甲氧基-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-甲酰胺

[1264]



[1265] 步骤1: 3-氨基-5-溴苯甲酸甲酯

[1266]



[1267] 向3-氨基-5-溴苯甲酸 (2g, 9.26mmol) 于乙醚 (30mL) 及甲醇 (5.00mL) 中的溶液中添加TMS-重氮甲烷 (于己烷中2.0M) (5.55mL, 11.11mmol)。在室温搅拌反应混合物约1小时15分钟, 接着用AcOH淬灭且浓缩。将反应混合物转移至含有饱和NaHCO₃水溶液 (25mL) 的分液漏斗中。用乙酸乙酯 (3×25mL) 萃取水层。用盐水 (20mL) 洗涤合并的有机层, 经MgSO₄干燥, 过滤且浓缩, 得到呈无色固体状的3-氨基-5-溴苯甲酸甲酯 (2.1g, 9.13mmol, 收率为99%)。

[1268] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 与所需产物一致。

[1269] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.17 (dd, J=2.2, 1.5Hz, 1H), 7.14 (t, J=1.7Hz, 1H), 6.97 (t, J=2.1Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.82 (s, 3H)。

[1270] LCMS (ESI) m/e 231.9 ((M+H)⁺, C₈H₉BrNO₂的计算值为231.1)。

[1271] 步骤2: 3-氨基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基) 苯甲酸甲酯

[1272]

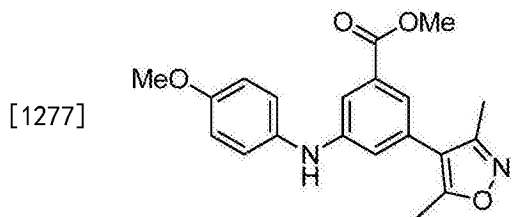


[1273] 向3-氨基-5-溴苯甲酸甲酯 (2.1g, 9.13mmol) 及 (3,5-二甲基异噁唑-4-基) 硼酸 (1.415g, 10.04mmol) 于THF (35mL) 中的悬浮液中添加磷酸三钾 (于H₂O中3M) (9.13mL, 27.4mmol)。用氮气使溶液脱气。添加PdCl₂ (dppf) (0.334g, 0.456mmol) 且在70℃在压力小瓶中加热混合物3小时。LCMS表明形成所需产物。将反应混合物转移至含有饱和NaHCO₃水溶液 (25mL) 的分液漏斗中。用乙酸乙酯 (3×25mL) 萃取水层。用盐水 (25mL) 洗涤合并的有机层, 经MgSO₄干燥, 过滤且浓缩。

[1274] 通过硅胶柱色谱 (于己烷中的0%→60%乙酸乙酯; 80g柱) 纯化残余物, 得到呈无色固体状的3-氨基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基) 苯甲酸甲酯 (2.0g, 8.12mmol, 收率89%)。

[1275] LCMS (ESI) m/e 247.0 ((M+H)⁺, C₁₃H₁₅N₂O₃的计算值为247.1)。

[1276] 步骤3: 3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-5-((4-甲氧基苯基)氨基) 苯甲酸甲酯



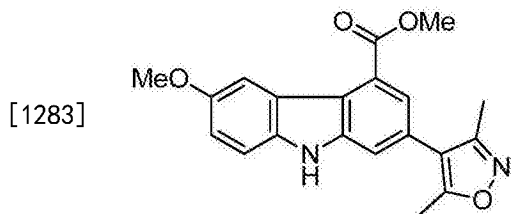
[1278] 向1-溴-4-甲氧基苯(0.228mL,1.827mmol)、3-氨基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯甲酸甲酯(0.300g,1.218mmol)于甲苯(8.12mL)中的悬浮液中添加 Cs_2CO_3 (0.794g,2.436mmol)。用鼓泡氮气使悬浮液脱气2分钟。添加XPhos预催化剂(0.048g,0.061mmol)且将反应混合物加热至100℃持续24小时。

[1279] LCMS指示形成所需产物并且有一些未反应的起始物质。将反应混合物转移至含有饱和 NaHCO_3 水溶液(25mL)的分液漏斗中。用乙酸乙酯(3×25mL)萃取水层。用盐水(20mL)洗涤合并的有机层,经 MgSO_4 干燥,过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱(于己烷中的0%→60%乙酸乙酯;40g柱)纯化残余物,得到呈无色固体状的3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-5-((4-甲氧基苯基)氨基)苯甲酸甲酯(230mg,0.653mmol,收率53.6%)。

[1280] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.24(s,1H),7.50-7.43(m,1H),7.21(s,1H),7.12(d, J =8.8Hz,2H),7.07-7.03(m,1H),6.94(d, J =8.8Hz,2H),3.84(s,3H),3.75(s,3H),2.41(s,3H),2.22(s,3H)。

[1281] LCMS(ESI) m/e 353.2($(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ 的计算值为353.2)。

[1282] 步骤4:2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-甲氧基-9H-吡唑-4-羧酸甲酯



[1284] 在对空气敞开的小瓶中将3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-5-((4-甲氧基苯基)氨基)苯甲酸甲酯(170mg,0.482mmol)、 K_2CO_3 (13.33mg,0.096mmol)及乙酸钡(II)(21.66mg,0.096mmol)于特戊酸(1680 μL ,14.47mmol)中的混合物加热至110℃持续18小时。LCMS表明起始物质消耗且形成所需产物。

[1285] 用二氯甲烷稀释反应混合物且转移至含有饱和 NaHCO_3 水溶液(20mL)的分液漏斗中。用二氯甲烷(3×20mL)萃取水层。用盐水(20mL)洗涤合并的有机层,经 MgSO_4 干燥,过滤且浓缩。

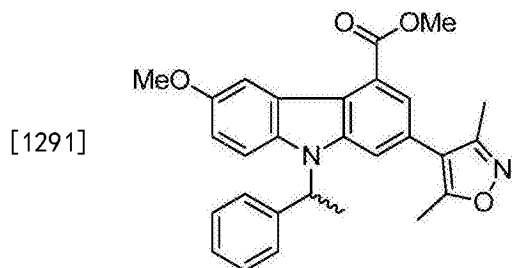
[1286] 通过硅胶柱色谱(于己烷中的0%→80%乙酸乙酯;24g柱)纯化残余物,得到呈黄色固体状的2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-甲氧基-9H-吡唑-4-羧酸甲酯(70mg,0.200mmol,收率为41.4%)。

[1287] 使用2D-NMR及 ^{13}C -NMR的NMR研究确定所需产物为所获得的仅有的区域异构体。

[1288] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.57(s,1H),8.25(d, J =2.6Hz,1H),7.72(d, J =1.5Hz,1H),7.66(d, J =1.5Hz,1H),7.50(d, J =8.8Hz,1H),7.16(dd, J =8.8,2.6Hz,1H),4.06-3.99(m,3H),3.86(s,3H),2.47(s,3H),2.29(s,3H)。

[1289] LCMS(ESI) m/e 351.1($(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ 的计算值为351.1)。

[1290] 步骤5: 2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-甲氧基-9-(1-苯基乙基)-9H-咔唑-4-羧酸甲酯

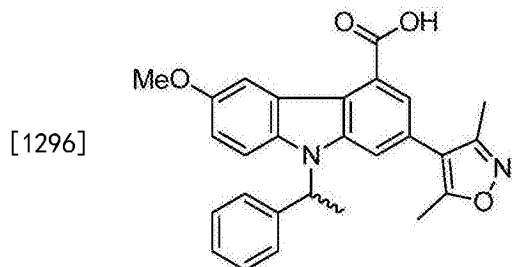


[1292] 向冷却至0℃的2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-甲氧基-9H-咔唑-4-羧酸甲酯(30mg, 0.086mmol)于DMF(1mL)中的溶液中添加NaH(于矿物油中60%)(5.14mg, 0.128mmol)。使混合物温热至室温且搅拌15分钟。混合物变为暗红色。使混合物冷却至0℃且添加(1-溴乙基)苯(0.017mL, 0.128mmol)。在室温搅拌混合物1小时。LCMS指示形成所需产物。

[1293] 使反应混合物冷却至0℃且用NH₄Cl溶液淬灭。将反应混合物置于含有氯化铵溶液(10mL)的分液漏斗中。用EtOAc(2×10mL)萃取水层。将反应混合物置于含有氯化铵溶液(10mL)的分液漏斗中。用EtOAc(2×10mL)萃取水层。用盐水(5mL)洗涤合并的有机层,经MgSO₄干燥,过滤且浓缩,得到呈黄色固体状的2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-甲氧基-9-(1-苯基乙基)-9H-咔唑-4-羧酸甲酯(37mg, 0.081mmol, 收率为95%)。

[1294] LCMS(ESI) m/e 455.1((M+H)⁺, C₂₈H₂₇N₂O₄的计算值为455.2)。

[1295] 步骤6: 2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-甲氧基-9-(1-苯基乙基)-9H-咔唑-4-羧酸



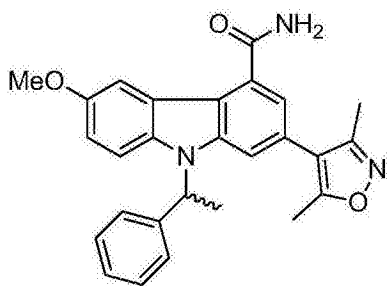
[1297] 在室温搅拌2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-甲氧基-9-(1-苯基乙基)-9H-咔唑-4-羧酸甲酯(37mg, 0.081mmol)及NaOH(0.163mL, 0.163mmol)于甲醇(2mL)及水(0.400mL)中的混合物3小时。LCMS表明形成所需产物。

[1298] 蒸发溶剂且真空干燥残余物,得到呈黄色固体状的2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-甲氧基-9-(1-苯基乙基)-9H-咔唑-4-羧酸(35mg, 0.079mmol, 收率为98%)。

[1299] LCMS(ESI) m/e 441.2((M+H)⁺, C₂₇H₂₅N₂O₄的计算值为441.2)。

[1300] 步骤7: 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-甲氧基-9-(1-苯基乙基)-9H-咔唑-4-甲酰胺

[1301]



[1302] 向2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-甲氧基-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-羧酸(35mg, 0.079mmol)、EDC(60.9mg, 0.318mmol)及HOBT(48.7mg, 0.318mmol)于THF(2mL)及DCM(0.400mL)中的溶液中添加氢氧化铵(0.019mL, 0.477mmol)。在室温搅拌反应混合物2小时。LCMS表明起始物质消耗且形成所需产物。蒸发溶剂且将水添加至残余物中。收集所形成的沉淀且干燥,得到呈灰白色固体状的2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-甲氧基-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-甲酰胺(30mg, 0.067mmol, 收率为84%)。

[1303] LCMS (ESI) m/e 440.3 ($(M+H)^+$, $C_{27}H_{26}N_3O_3$ 的计算值为440.2)。

[1304] 1H NMR(400MHz, 氯仿- d) δ 8.09 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.34 (d, $J=2.2$ Hz, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.23 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=8.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 6.10 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.00 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。

[1305] HPLC纯度: 10%B $\rightarrow$ 100%B, C18XBridge, 3.0×150 mm, $3.5\mu m$, 0.5mL/min; 在220nm下为98.9%; 在254nm下为99.5%

[1306] HPLC纯度: 10%B $\rightarrow$ 100%B, Phenyl XBridge, 3.0×150 mm, $3.5\mu m$, 0.5mL/min; 在220nm下为98.1%; 在254nm下为99.2%

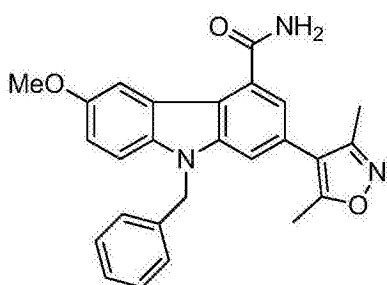
[1307] 溶剂A-具有0.05%TFA的95/5水/MeCN

[1308] 溶剂B-具有0.05%TFA的5/95水/MeCN

[1309] 实施例177

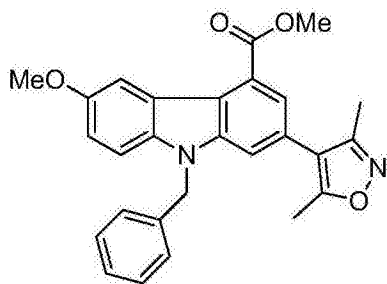
[1310] 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-甲氧基-9H-吡唑-4-甲酰胺

[1311]



[1312] 步骤1: 9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-甲氧基-9H-吡唑-4-羧酸甲酯

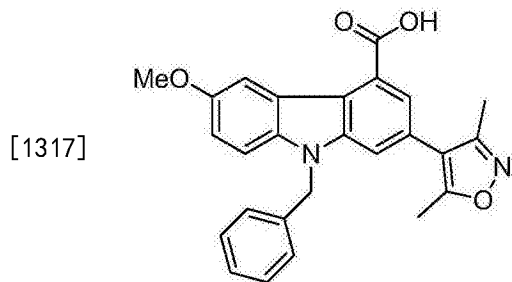
[1313]



[1314] 向冷却至0℃的2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-甲氧基-9H-吡唑-4-羧酸甲酯(40mg, 0.114mmol)于DMF(1mL)中的溶液中添加NaH(于矿物油中60%)(6.85mg, 0.171mmol)。使混合物温热至室温且搅拌15分钟。混合物变为暗红色。使混合物冷却至0℃且添加(溴甲基)苯(29.3mg, 0.171mmol)。在室温搅拌混合物1小时。LCMS指示形成所需产物。使反应混合物冷却至0℃且用NH₄Cl溶液淬灭。用盐水(5mL)洗涤合并的有机层,经MgSO₄干燥,过滤且浓缩,得到呈黄色固体状的9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-甲氧基-9H-吡唑-4-羧酸甲酯(40mg, 0.091mmol, 收率为80%)。

[1315] LCMS (ESI) m/e 441.3 ((M+H)⁺, C₂₇H₂₅N₂O₄)的计算值为441.2)。

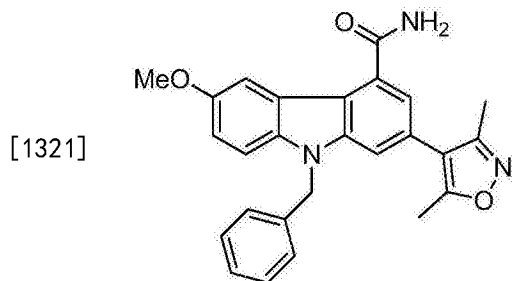
[1316] 步骤2: 9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-甲氧基-9H-吡唑-4-羧酸



[1318] 在室温搅拌9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-甲氧基-9H-吡唑-4-羧酸甲酯(40mg, 0.091mmol)及NaOH(1N)(0.182mL, 0.182mmol)于甲醇(2mL)中的混合物2小时。LCMS表明形成所需产物。蒸发溶剂且真空干燥残余物,得到9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-甲氧基-9H-吡唑-4-羧酸(38mg, 0.089mmol, 收率为98%)作为所需产物。

[1319] LCMS (ESI) m/e 427.3 ((M+H)⁺, C₂₆H₂₃N₂O₄)的计算值为427.2)。

[1320] 步骤3: 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-甲氧基-9H-吡唑-4-甲酰胺



[1322] 向9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-甲氧基-9H-吡唑-4-羧酸(38mg, 0.089mmol)、EDC(68.3mg, 0.356mmol)及HOBt(54.6mg, 0.356mmol)于THF(2mL)及DCM(0.400mL)中的溶液中添加氢氧化铵(0.021mL, 0.535mmol)。在室温搅拌反应混合物2小时。LCMS表明起始物质消耗且形成所需产物。蒸发溶剂且将水添加至残余物中。收集所形成的沉淀且干燥,得到呈灰白色固体状的9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-甲氧基-9H-吡唑-4-甲酰胺(30mg, 0.068mmol, 收率为76%)。

[1323] LCMS (ESI) m/e 426.3 ((M+H)⁺, C₂₆H₂₄N₃O₃)的计算值为426.2)。

[1324] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)与所需产物一致。

[1325] HPLC纯度: 10%B→100%B, C18xbridge, 3.0×150mm, 3.5μm, 0.5mL/min; 在220nm下为95.8%; 在254nm下为99.5%

[1326] HPLC纯度: 10%B→100%B, phenyl xbridge, 3.0×150mm, 3.5μm, 0.5mL/min; 在

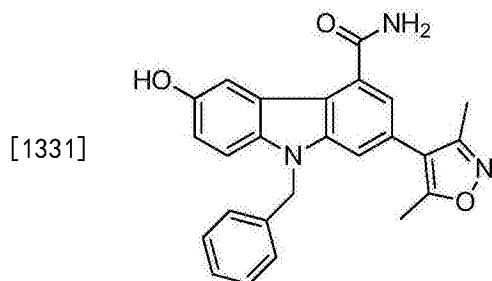
220nm下为100%；在254nm下为99.8%

[1327] 溶剂A-具有0.05%TFA的95/5水/MeCN

[1328] 溶剂B-具有0.05%TFA的5/95水/MeCN

[1329] 实施例178

[1330] 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-羟基-9H-吡唑-4-甲酰胺



[1332] 在-78℃向9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-甲氧基-9H-吡唑-4-甲酰胺(10mg, 0.024mmol)于DCM(0.5mL)中的溶液中添加三溴化硼(于DCM中1M)(0.026mL, 0.026mmol)。在-78℃搅拌混合物15分钟。LCMS指示起始物质并未转化成所需产物。再添加三溴化硼(于DCM中1M)(0.026mL, 0.026mmol)且在-78℃再搅拌反应混合物15分钟。LCMS指示起始物质并未转化成所需产物。使混合物温热至0℃。在搅拌30分钟之后, LCMS显示起始物质转化成所需产品。在0℃用饱和NaHCO₃溶液淬灭反应混合物。将反应混合物转移至含有饱和NaHCO₃水溶液(15mL)的分液漏斗中。用乙酸乙酯(3×10mL)萃取水层。用盐水(10mL)洗涤合并的有机层, 经MgSO₄干燥, 过滤且浓缩, 得到呈黄色固体状的9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-羟基-9H-吡唑-4-甲酰胺(9mg, 0.021mmol, 收率为90%)。

[1333] LCMS (ESI) m/e 412.2 ((M+H)⁺, C₂₅H₂₂N₃O₃的计算值为412.2)。

[1334] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) -7.86 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.44 (dd, J=5.2, 3.6Hz, 2H), 7.27-7.21 (m, 4H), 7.15 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (dd, J=8.7, 2.5Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。

[1335] HPLC纯度: 10%B→100%B, C18xbridge, 3.0×150mm, 3.5μm, 0.5mL/min; 在220nm下为95.5%；在254nm下为95.8%

[1336] HPLC纯度: 10%B→100%B, phenyl xbridge, 3.0×150mm, 3.5μm, 0.5mL/min; 在220nm下为97.5%；在254nm下为97.6%

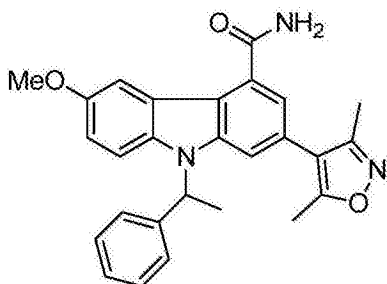
[1337] 溶剂A-具有0.05%TFA的95/5水/MeCN

[1338] 溶剂B-具有0.05%TFA的5/95水/MeCN

[1339] 实施例179

[1340] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-甲氧基-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-甲酰胺-对映异构体1

[1341]



[1342] 向2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-甲氧基-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-羧酸(35mg,0.079mmol)、EDC(60.9mg,0.318mmol)及HOBT(48.7mg,0.318mmol)于THF(2mL)及DCM(0.400mL)中的溶液中添加氢氧化铵(0.019mL,0.477mmol)。在室温搅拌反应混合物2小时。LCMS表明起始物质消耗且形成所需产物。蒸发溶剂且将水添加至残余物中。收集所形成的沉淀且干燥,得到呈灰白色固体状的2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-甲氧基-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-甲酰胺(30mg,0.067mmol,收率为84%)。

[1343] 通过制备型SFC色谱(Berger SFC MGII,手性AD-H 25×3cm ID,5μm,80/20CO₂/MeOH,85mL/min)拆分20mg外消旋体。使含有所需产物的馏分浓缩,真空干燥过夜得到呈无色固体状的2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-甲氧基-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-甲酰胺-对映异构体1(4.5mg,22.2%)。

[1344] 分析型SFC色谱:(Berger分析型SFC,手性AD-H 250×4.6mm ID,5μm,80/20CO₂/MeOH,2mL/min)。RT:8.827min。

[1345] LCMS(ESI) m/e 440.2((M+H)⁺,C₂₇H₂₆N₃O₃的计算值为440.2)。

[1346] HPLC纯度:10%B→100%B,C18xbridge,3.0×150mm,3.5μm,0.5mL/min;在220nm下为100%;在254nm下为99.5%

[1347] HPLC纯度:10%B→100%B,phenyl xbridge,3.0×150mm,3.5μm,0.5mL/min;在220nm下为97.3%;在254nm下为99.2%

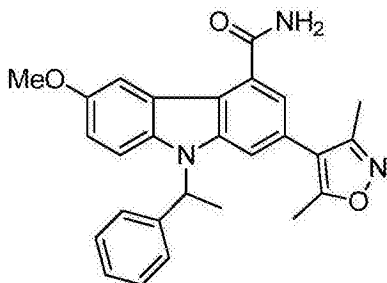
[1348] 溶剂A-具有0.05%TFA的95/5水/MeCN

[1349] 溶剂B-具有0.05%TFA的5/95水/MeCN

[1350] 实施例180

[1351] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-甲氧基-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-甲酰胺-对映异构体2

[1352]



[1353] 向2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-甲氧基-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-羧酸(35mg,0.079mmol)、EDC(60.9mg,0.318mmol)及HOBT(48.7mg,0.318mmol)于THF(2mL)及DCM(0.400mL)中的溶液中添加氢氧化铵(0.019mL,0.477mmol)。在室温搅拌反应混合物2小时。LCMS表明起始物质消耗且形成所需产物。蒸发溶剂且将水添加至残余物中。收集所形成的

沉淀且干燥,得到呈灰白色固体状的2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-甲氧基-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-甲酰胺(30mg,0.067mmol,收率为84%)。

[1354] 通过制备型SFC色谱(Berger SFC MGII,手性AD-H 25×3cm ID,5μm,80/20CO₂/MeOH,85mL/min)拆分20mg外消旋体。使含有所需产物的馏分浓缩,真空干燥过夜得到呈无色固体状的2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-甲氧基-9-(1-苯基乙基)-9H-吡唑-4-甲酰胺对映异构体2(6mg,29.7%)。

[1355] 分析型SFC色谱:(Berger分析型SFC,手性AD-H 250×4.6mm ID,5μm,80/20CO₂/MeOH,2mL/min)。RT:11.046min。

[1356] LCMS(ESI) m/e 440.2((M+H)⁺,C₂₇H₂₆N₃O₃的计算值为440.2)。

[1357] HPLC纯度:10%B→100%B,C18xbridge,3.0×150mm,3.5μm,0.5mL/min;在220nm下为100%;在254nm下为95.7%

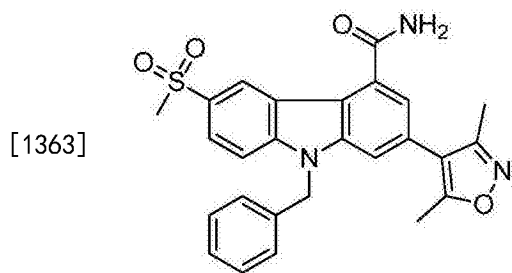
[1358] HPLC纯度:10%B→100%B,phenyl xbridge,3.0×150mm,3.5μm,0.5mL/min;在220nm下为100%;在254nm下为100%

[1359] 溶剂A-具有0.05%TFA的95/5水/MeCN

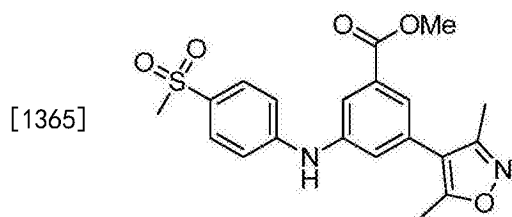
[1360] 溶剂B-具有0.05%TFA的5/95水/MeCN

[1361] 实施例181

[1362] 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(甲基磺酰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺



[1364] 步骤1:3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氨基)苯甲酸甲酯



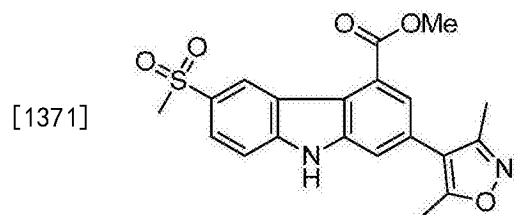
[1366] 通过鼓泡N₂持续3min使1-溴-4-(甲基磺酰基)苯(71.6mg,0.305mmol)、3-氨基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯甲酸甲酯(50mg,0.203mmol)、XPhos预催化剂(7.99mg,10.15μmol)及Cs₂CO₃(66.2mg,0.203mmol)于甲苯(2mL)中的混合物去氧化。接着于密闭小瓶中加热混合物过夜。使混合物冷却至室温。将混合物直接装载于固体装载柱上,且通过快速硅胶色谱(4g,EtOAc/己烷=0-100%)纯化得到42mg 3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氨基)苯甲酸甲酯(42mg,52%)。

[1367] HPLC RT=2.287min(Chromolith SpeedROD柱4.6×50mm,经4分钟用含有0.1%TFA的10-90%甲醇水溶液洗脱,4mL/min,在220nm下监测)。

[1368] LCMS:M+1=401

[1369] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.92-7.80 (m, 3H), 7.66 (t, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 7.24 (t, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.10 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

[1370] 步骤2: 2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(甲基磺酰基)-9H-咪唑-4-羧酸甲酯



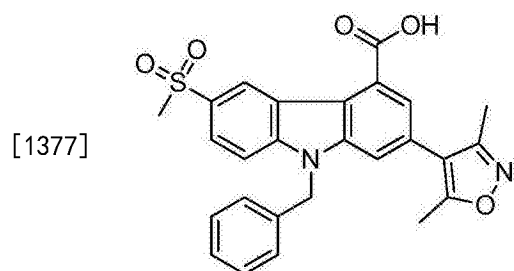
[1372] 在对空气敞开的小瓶中将3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-5-((4-(甲基磺酰基)苯基)氨基)苯甲酸甲酯(42mg, 0.105mmol)、 K_2CO_3 (1.450mg, 10.49 μmol)及乙酸钡(II) (2.355mg, 10.49 μmol)于特戊酸(365 μl , 3.15mmol)中的混合物加热至110 $^\circ\text{C}$ 持续20小时。接着使反应混合物冷却至室温。接下来,用二氯甲烷稀释反应混合物且转移至含有饱和 NaHCO_3 水溶液的分液漏斗中。用二氯甲烷萃取水层3次。用盐水洗涤合并的有机层,经 MgSO_4 干燥且浓缩。通过硅胶快速柱色谱(4g, EtOAc/己烷=0-60%)纯化残余物,得到呈黄色固体状的2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(甲基磺酰基)-9H-咪唑-4-羧酸甲酯(8.5mg, 20%)。

[1373] HPLC峰RT=2.338分钟(Chromolith SpeedROD柱4.6 $\times$ 50mm,经4分钟用含有0.1% TFA的10-90%甲醇水溶液洗脱,4mL/min,在220nm下监测)。

[1374] LCMS: $M+1=399$

[1375] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.61 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.06 (dd, $J=8.6, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

[1376] 步骤3: 9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(甲基磺酰基)-9H-咪唑-4-羧酸

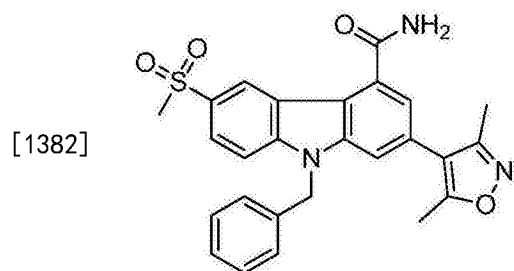


[1378] 向2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(甲基磺酰基)-9H-咪唑-4-羧酸甲酯(8.5mg, 0.021mmol)及 Cs_2CO_3 (13.90mg, 0.043mmol)于DMF (0.3mL)中的溶液中添加苄基溴(3.81 μl , 0.032mmol)。在室温搅拌混合物2小时。添加水且用EtOAc萃取溶液两次。合并已合并的萃取物且浓缩至干燥。将残余物溶解于THF (0.25)/MeOH (0.25mL)的混合溶剂中添加1N NaOH (0.043mL, 0.043mmol)。在室温搅拌混合物过夜。使反应混合物浓缩至干燥,接着添加水及几滴1N HCl。将所得混合物超声处理,且通过过滤收集固体,用水淋洗且干燥,得到白色固体状物(8.3mg, 82%)。

[1379] HPLC峰RT=2.650分钟(Chromolith SpeedROD柱4.6 $\times$ 50mm,经4分钟用含有0.1% TFA的10-90%甲醇水溶液洗脱,4mL/min,在220nm下监测)。

[1380] LCMS: $M+1=475$

[1381] 步骤4: 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(甲基磺酰基)-9H-咔唑-4-甲酰胺



[1383] 向9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(甲基磺酰基)-9H-咔唑-4-羧酸(8.3mg, 0.017mmol)、HOBt(10.71mg, 0.070mmol)及EDC(13.41mg, 0.070mmol)于THF(1mL)中的混合物中添加于IPA中的2N氨(0.379μL, 0.017mmol)。在室温搅拌反应混合物过夜。添加水, 且用EtOAc萃取混合物。分离有机层且用饱和NaHCO₃洗涤, 干燥且浓缩。用少量MeOH处理残余物, 且通过过滤收集固体, 用MeOH淋洗且干燥, 得到呈白色固体状的9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-6-(甲基磺酰基)-9H-咔唑-4-甲酰胺(3.8mg, 45%)。

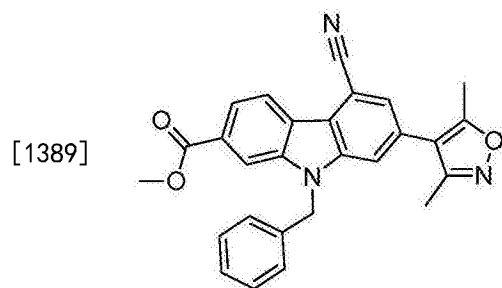
[1384] HPLC峰RT=2.243分钟(Chromolith SpeedROD柱4.6×50mm, 经4分钟用含有0.1% TFA的10-90%甲醇水溶液洗脱, 4mL/min, 在220nm下监测)。

[1385] LCMS (m+1) = 474。

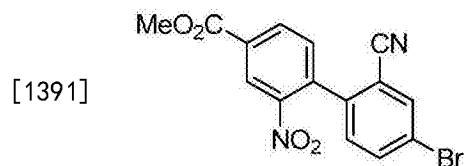
[1386] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.24 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.10 (dd, J=8.7, 1.9Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.42 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.33 (d, J=1.5Hz, 3H), 7.15-7.10 (m, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。

[1387] 实施例182

[1388] 9-苄基-5-氰基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-咔唑-2-羧酸甲酯



[1390] 步骤1: 4'-溴-2'-氰基-2-硝基-[1,1'-联苯]-4-羧酸甲酯



[1392] 将5-溴-2-碘苯甲腈(3.0g, 9.74mmol)、(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯)硼酸(2.192g, 9.74mmol)、磷酸三钾(14.61mL, 29.2mmol)及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.796g, 0.974mmol)于四氢呋喃(20mL)中的混合物添加至200mL圆底烧瓶中。鼓泡氮气通过混合物持续几分钟, 且接着用隔板盖密封, 抽成真空且用氮气冲洗若干次。接下来, 在室温搅拌混合物。在4小时之后, 再添加1.1克(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯)硼酸且在室温持续搅拌过夜。通过LCMS分析显示完全反应。用乙酸乙酯稀释混合物且用水洗涤若干次。接下来, 浓缩

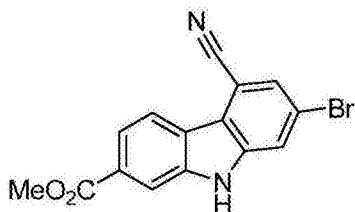
得到黑色残余物。经ISCO Companion 220g硅胶柱进行色谱纯化残余物且用EtOAc/己烷梯度(20-50%)洗脱,得到呈棕褐色固体状的4'-溴-2'-氰基-2-硝基-[1,1'-联苯]-4-羧酸甲酯(2.85g,7.89mmol,收率为81%)。

[1393] LCMS:Waters Sunfire C18 2.1×30mm 2.5μ(4min梯度)0-100%B。流速=1ml/min。注射体积=3μL。烘箱温度=40℃。溶剂A:10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA。溶剂B:90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA。LCMS:RT=3.21min;(ES):m/z (M+H)⁺=361.04、363.04

[1394] ¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ8.82(d,J=1.8Hz,1H),8.39(dd,J=7.9,1.8Hz,1H),7.93(d,J=2.0Hz,1H),7.82(dd,J=8.3,2.1Hz,1H),7.53(d,J=7.9Hz,1H),7.25(d,J=8.4Hz,1H),4.03(s,3H)。

[1395] 步骤2:7-溴-5-氰基-9H-吡啶-2-羧酸甲酯

[1396]



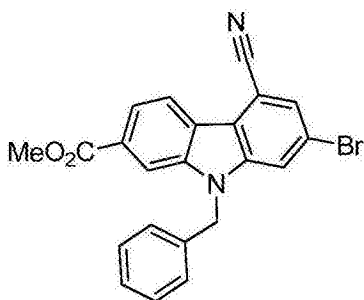
[1397] 将4'-溴-2'-氰基-2-硝基-[1,1'-联苯]-4-羧酸甲酯(100mg,0.277mmol)及三苯基膦(363mg,1.384mmol)于1,2-二氯苯(0.5mL)中的混合物密封于小的小瓶中且在加热块中在170℃加热8小时。将所得暗色混合物直接装载于硅胶柱(w/DCM)上且经ISCO Companion 40g硅胶柱进行色谱纯化且用EtOAc/己烷梯度(0-100%)洗脱,得到呈棕褐色固体状的7-溴-5-氰基-9H-吡啶-2-羧酸甲酯(41mg,0.125mmol,收率为45.0%)。

[1398] LCMS:Waters Sunfire C18 2.1×30mm 2.5μ(4min梯度)0-100%B。流速=1ml/min。注射体积=3μL。烘箱温度=40℃。溶剂A:10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA。溶剂B:90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA。LCMS:RT=3.77min;(ES):m/z (M+H)⁺=327.08、329.08

[1399] ¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.47(dd,J=8.4,0.7Hz,1H),8.18-8.10(m,1H),7.91(dd,J=8.4,1.5Hz,1H),7.83(d,J=1.5Hz,1H),7.59(d,J=1.5Hz,1H),3.93(s,3H)。

[1400] 步骤3:9-苄基-7-溴-5-氰基-9H-吡啶-2-羧酸甲酯

[1401]



[1402] 用(溴甲基)苯(0.362g,2.115mmol)处理7-溴-5-氰基-9H-吡啶-2-羧酸甲酯(0.58g,1.762mmol)及Cs₂CO₃(1.148g,3.52mmol)于DMF(5mL)中的混合物且在室温搅拌4小时。接着用乙酸乙酯稀释混合物且用水洗涤且浓缩,得到暗色残余物。将暗色残余物溶解于DCM中且经ISCO Companion 40g硅胶柱进行色谱纯化且用EtOAc/己烷梯度(20-50%)洗脱,得到呈灰白色固体状的9-苄基-7-溴-5-氰基-9H-吡啶-2-羧酸甲酯(515mg,1.228mmol,收率为70%)。

[1403] LCMS:Waters Sunfire C18 2.1×30mm 2.5μ(4min梯度)0-100%B。流速=1ml/

min。注射体积=3 μ L。烘箱温度=40℃。溶剂A:10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA。溶剂B:90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA。LCMS:RT=4.18min; (ES):m/z (M+H)⁺=419.01,421.01。

[1404] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.66 (dd, J=8.4, 0.4Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (dd, J=8.4, 1.3Hz, 1H), 7.76 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.70 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 3H), 7.09 (dd, J=7.3, 2.2Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 3.98 (s, 3H)。

[1405] 步骤4:9-苄基-5-氰基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-吡唑-2-羧酸甲酯

[1406] 将9-苄基-7-溴-5-氰基-9H-吡唑-2-羧酸甲酯(31mg, 0.074mmol)、3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)异噁唑(33.0mg, 0.148mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(6.04mg, 7.39 μ mol)及2M磷酸三钾水溶液(0.111mL, 0.222mmol)于四氢呋喃(2mL)中的混合物添加至小瓶中,且鼓泡氮气通过溶液持续几分钟。用隔板密封小瓶,且抽成真空且氮气净化几次。接着于加热块中在85℃加热反应小瓶6小时。通过LCMS分析显示完全反应。由加热块移除小瓶且使其冷却至室温。用乙酸乙酯稀释反应混合物,用水洗涤且浓缩,得到暗色残余物。经ISCO Companion 40g硅胶柱色谱纯化残余物且用EtOAc/己烷梯度(20-100%)洗脱,得到呈白色固体状的9-苄基-5-氰基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-吡唑-2-羧酸甲酯(22mg, 0.049mmol, 收率为66.3%)。

[1407] LCMS:Waters Sunfire C18 2.1 $\times$ 30mm 2.5 μ (4min梯度)0-100%B。流速=1ml/min。注射体积=3 μ L。烘箱温度=40℃。溶剂A:10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA。溶剂B:90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA。LCMS:RT=3.92min; (ES):m/z (M+H)⁺=436.15HPLC纯度:95/5至5/95H₂O/CH₃CN/0.05%TFA,流速=0.5mL/min,梯度=15min

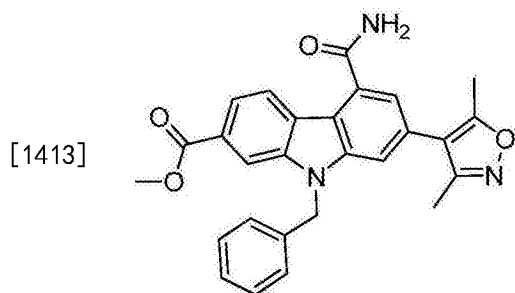
[1408] Sunfire C₁₈ 3.5 μ m, 3.0 $\times$ 150mm:RT=14.497min;纯度:在220nm下:97.8%;在254nm下:100%

[1409] Xbridge Phenyl 3.5 μ m, 3.0 $\times$ 150mm:RT=13.177min;纯度:在220nm下:95%;在254nm下:94.9%

[1410] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.71 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.09 (dd, J=8.4, 1.3Hz, 1H), 7.46 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 3H), 7.13 (dd, J=7.4, 2.1Hz, 2H), 5.64 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

[1411] 实施例183

[1412] 9-苄基-5-氨甲酰基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-吡唑-2-羧酸甲酯



[1414] 用K₂CO₃(105mg, 0.758mmol)处理9-苄基-5-氰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-2-羧酸甲酯(110mg, 0.253mmol)于DMSO(5mL)中的溶液,且接着逐滴添加50%过氧化氢水溶液(0.464mL, 7.58mmol)。在室温搅拌所得混合物直至LCMS分析显示完全反应。用水稀释混合物且用乙酸乙酯萃取。在浓缩之后,经ISCO Companion 40g硅胶柱色谱纯化粗产物且用EtOAc/己烷梯度(60-100%)洗脱,得到呈灰白色固体状的9-苄基-5-氨甲酰基-7-

(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-吡唑-2-羧酸甲酯(38mg,收率为32%)。

[1415] LCMS:Waters Sunfire C18 2.1×30mm 2.5μ(4min梯度)0-100%B。流速=1ml/min。注射体积=3μL。烘箱温度=40℃。溶剂A:10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA。溶剂B:90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA。LCMS:RT=3.22min;(ES):m/z (M+H)⁺=454.15。

[1416] HPLC纯度:95/5至5/95H₂O/CH₃CN/0.05%TFA,流速=0.5mL/min,梯度=15min

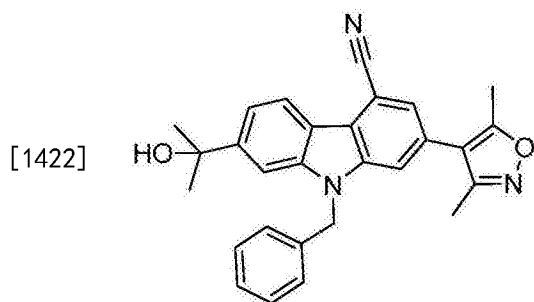
[1417] Sunfire C₁₈ 3.5μm,3.0×150mm:RT=11.116min;纯度:在220nm下:97.9%;在254nm下:96.8%

[1418] Xbridge Phenyl 3.5μm,3.0×150mm:RT=10.748min;纯度:在220nm下:94.6%;在254nm下:95.4%

[1419] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.51(d,J=8.4Hz,1H),8.28(s,1H),8.13(br.s.,1H),7.82(dd,J=8.4,1.3Hz,1H),7.79(s,1H),7.71(br.s.,1H),7.33(d,J=1.3Hz,1H),7.30-7.20(m,3H),7.15(d,J=6.8Hz,2H),5.86(s,2H),3.89(s,3H),2.42(s,3H),2.23(s,3H)。

[1420] 实施例184

[1421] 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-7-(1-羟基-1-甲基乙基)-9H-吡唑-4-甲腈



[1423] 于干冰/丙酮浴中,在-78℃,冷却9-苄基-5-氰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-2-羧酸甲酯(60mg,0.138mmol)于四氢呋喃(5mL)中的溶液且用1.6M甲基锂于乙醚中的溶液(0.431mL,0.689mmol)逐滴处理。接着于溶液在-78℃搅拌所得黑色溶液。在90分钟之后,由溶液中移除混合物且在室温搅拌30分钟,且接着倒入1N HCl中且用乙酸乙酯萃取。用水洗涤合并的有机馏分且浓缩,得到黄色固体。经ISCO Companion 40g硅胶柱色谱纯化粗物质且用EtOAc/己烷梯度(20-100%)洗脱,得到呈浅黄色固体状的9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-7-(1-羟基-1-甲基乙基)-9H-吡唑-4-甲腈(38mg,0.083mmol,收率为60.2%)。

[1424] LCMS4:Waters Acquity SDS。柱:BEH C18 2.1×50mm 1.7μ(1.6min梯度)2-98%B。流速=0.8ml/min。溶剂A:H₂O-0.1%TFA。溶剂B:乙腈-0.1%TFA。LCMS:RT=1.05min;(ES):m/z (M+H)⁺=436.4

[1425] LVL-L3405-LCMS:Waters Sunfire C18 2.1×30mm 2.5μ(4min梯度)0-100%B。流速=1ml/min。注射体积=3μL。烘箱温度=40℃。溶剂A:10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA。溶剂B:90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA。LCMS:RT=3.66min;(ES):m/z (M+H)⁺=436.4

[1426] HPLC纯度:95/5至5/95H₂O/CH₃CN/0.05%TFA,流速=0.5mL/min,梯度=15min

[1427] Sunfire C₁₈ 3.5μm,3.0×150mm:RT=13.229min;纯度:在220nm下:97.3%;在254nm下:95.6%

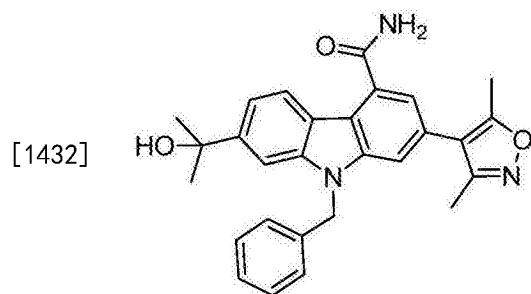
[1428] Xbridge Phenyl 3.5μm,3.0×150mm:RT=12.198min;纯度:在220nm下:93.9%;

在254nm下:92.7%

[1429] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.61 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.46 (dd, $J=8.4, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.27 (m, 4H), 7.13 (dd, $J=7.5, 2.0\text{Hz}$, 2H), 5.59 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.85 (s, 1H), 1.70 (s, 6H)。

[1430] 实施例185

[1431] 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-7-(1-羟基-1-甲基乙基)-9H-吡啶-4-甲酰胺



[1433] 用 K_2CO_3 (36.2mg, 0.262mmol) 处理9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-吡啶-4-甲腈 (38mg, 0.087mmol) 于DMSO (2mL) 中的溶液, 随后再用50% H_2O_2 水溶液 (0.160mL, 2.62mmol) 逐滴处理该溶液。在室温搅拌所得混合物。在2小时之后, 用水稀释混合物且萃取至乙酸乙酯中。接着用水洗涤合并的有机馏分且浓缩。经ISCO Companion 24g硅胶柱色谱纯化粗产物且用EtOAc/己烷梯度 (50-100%) 洗脱, 得到呈灰白色固体状的9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-7-(1-羟基-1-甲基乙基)-9H-吡啶-4-甲酰胺 (31mg, 0.066mmol, 收率为75%)。

[1434] LCMS: Waters Sunfire C18 2.1 $\times$ 30mm 2.5 μ (4min梯度) 0-100%B。流速=1ml/min。注射体积=3 μ L。烘箱温度=40 $^\circ\text{C}$ 。溶剂A: 10% MeOH-90% H_2O -0.1% TFA。溶剂B: 90% MeOH-10% H_2O -0.1% TFA。LCMS: RT=3.03min; (ES) : m/z ($M+H$) $^+$ =MS 454.18。

[1435] HPLC纯度: 95/5至5/95 H_2O /CH₃CN/0.05% TFA, 流速=0.5mL/min, 梯度=15min

[1436] Sunfire C18 3.5 μ m, 3.0 $\times$ 150mm: RT=9.973min; 纯度: 在220nm下: 96.5%; 在254nm下: 95.7%

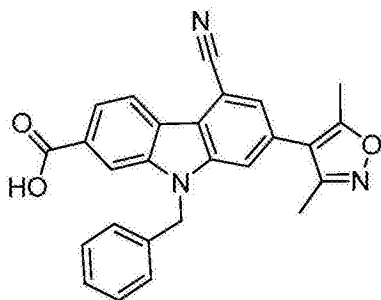
[1437] Xbridge Phenyl 3.5 μ m, 3.0 $\times$ 150mm: RT=9.848min; 纯度: 在220nm下: 96.7%; 在254nm下: 94.8%。

[1438] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.51 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.36 (dd, $J=8.6, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 7.13 (dd, $J=7.7, 1.8\text{Hz}$, 2H), 6.11 (br.s., 1H), 5.93 (br.s., 1H), 5.59 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.86 (s, 1H), 1.68 (s, 6H)。

[1439] 实施例186

[1440] 9-苄基-5-氰基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-吡啶-2-羧酸

[1441]



[1442] 用1N NaOH水溶液(0.528mL,0.528mmol)处理9-苄基-5-氰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-2-羧酸甲酯(23mg,0.053mmol)于MeOH(5mL)中的悬浮液。接着于加热块中在80℃加热所得混合物。在1小时之后,使澄清溶液冷却至室温且经旋转蒸发器浓缩。用1N HCl使残余物呈酸性且将所得白色悬浮液萃取至乙酸乙酯中且浓缩,得到白色固体。接着在以下条件下经由制备型HPLC纯化该粗物质:柱:Waters XBridge C18,19×200mm,5-μm粒子;保护柱:Waters XBridge C18,19×10mm,5-μm粒子;流动相A:具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:0-100%B,经25分钟,接着在100%B下保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥,得到9-苄基-5-氰基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9H-吡唑-2-羧酸(4.4mg,收率为20%)。通过LCMS分析的产物的评估纯度为99%。

[1443] 使用两种分析型LCMS注射来确定最终纯度。

[1444] 注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

[1445] 注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。在氘化DMSO中获得质子NMR。

[1446] 柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

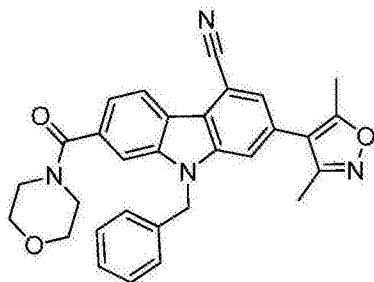
[1447] LCMS:RT=1.363min; (ES):m/z (M+H)⁺=422.05

[1448] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.52(d,J=8.4Hz,1H),8.37(s,1H),8.15(d,J=1.0Hz,1H),8.04-7.97(m,1H),7.86(d,J=1.0Hz,1H),7.34-7.27(m,2H),7.25(d,J=6.9Hz,1H),7.19(s,2H),5.92(s,2H),2.45(s,3H),2.27(s,3H)。

[1449] 实施例187

[1450] 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-7-(吗啉-4-羰基)-9H-吡唑-4-甲腈

[1451]



[1452] 用TBTU (122mg, 0.380mmol)、吗啉 (33.1mg, 0.380mmol) 及TEA (0.053mL, 0.380mmol) 处理9-苄基-5-氰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-2-羧酸 (80mg, 0.190mmol) 于DMF (5mL) 中的溶液。接着在室温搅拌所得溶液2小时。通过LCMS分析显示完全反应。用水稀释混合物且萃取至乙酸乙酯中。接着用水及盐水洗涤合并的有机物萃取物且浓缩。经ISCO Companion 40g硅胶柱色谱纯化粗产物且用EtOAc/己烷梯度 (40-100%) 洗脱, 得到呈白色固体状的9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-7-(吗啉-4-羰基)-9H-吡唑-4-甲腈 (67mg, 0.135mmol, 收率为71.2%), 将其由DCM/己烷进行研磨。

[1453] LCMS: Waters Sunfire C18 2.1×30mm 2.5μ (4min梯度) 0-100%B。流速=1ml/min。注射体积=3μL。烘箱温度=40℃。溶剂A: 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA。溶剂B: 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA。LCMS: RT=3.39min; (ES) : m/z (M+H)⁺=491.15。

[1454] HPLC纯度: 95/5至5/95 H₂O/CH₃CN/0.05% TFA, 流速=0.5mL/min, 梯度=15min

[1455] Sunfire C₁₈ 3.5μm, 3.0×150mm: RT=12.186min: 纯度: 在220nm下: 99.2%; 在254nm下: 99.7%。

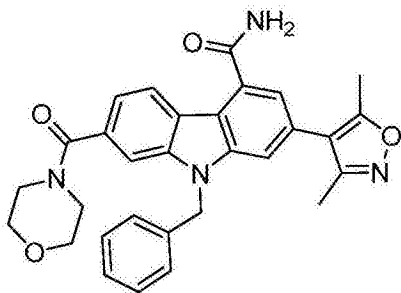
[1456] Xbridge Phenyl 3.5μm, 3.0×150mm: RT=11.608min: 纯度: 在220nm下: 99.2%; 在254nm下: 96.0%。

[1457] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.69 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.41 (dd, J=8.1, 1.3Hz, 1H), 7.39 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.12 (dd, J=7.2, 2.3Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 4.02-3.45 (m, 8H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。

[1458] 实施例188

[1459] 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-7-(吗啉-4-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺

[1460]



[1461] 用K₂CO₃ (16.90mg, 0.122mmol) 及35% H₂O₂水溶液 (0.107mL, 1.223mmol) 处理9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-7-(吗啉-4-羰基)-9H-吡唑-4-甲腈 (20mg, 0.041mmol) 于DMSO (2mL) 中的溶液。接着在室温搅拌所得混合物。在2小时之后, 通过LCMS分析显示完全反应。用水稀释反应混合物且将白色悬浮液萃取至乙酸乙酯中。用水洗涤合并的有机馏分且浓缩, 得到 (在由CHCl₃/己烷研磨之后) 呈白色固体状的9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-7-(吗啉-4-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺 (19mg, 0.035mmol, 收率为87%)。

[1462] LCMS: Waters Sunfire C18 2.1×30mm 2.5 μ (4min梯度) 0-100%B。流速=1ml/min。注射体积=3 μ L。烘箱温度=40℃。溶剂A: 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA。溶剂B: 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA。LCMS: RT=2.78min; (ES) :m/z (M+H)⁺=509.19。

[1463] HPLC纯度: 95/5至5/95 H₂O/CH₃CN/0.05% TFA, 流速=0.5mL/min, 梯度=15min

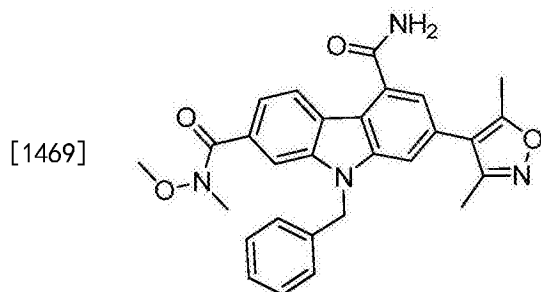
[1464] Sunfire C18 3.5 μ m, 3.0×150mm: RT=9.234min: 纯度: 在220nm下: 92.5%; 254nm: 98.7%。

[1465] Xbridge Phenyl 3.5 μ m, 3.0×150mm: RT=9.328min: 纯度: 在220nm下: 96.5%; 在254nm下: 97.1%。

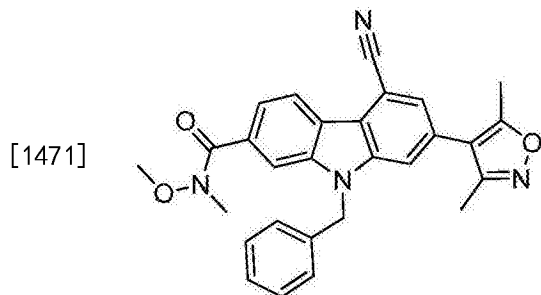
[1466] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.57 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 5H), 7.11 (dd, J=7.3, 2.2Hz, 2H), 6.21 (br. s., 1H), 5.98 (br. s., 1H), 5.58 (s, 2H), 4.02-3.27 (m, 8H), 2.35 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。

[1467] 实施例189

[1468] 9-苄基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-N~2~-甲氧基-N~2~-甲基-9H-吡啶-2,5-二甲酰胺



[1470] 步骤1: 9-苄基-5-氰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-甲氧基-N-甲基-9H-吡啶-2-甲酰胺



[1472] 在室温搅拌9-苄基-5-氰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡啶-2-羧酸(390mg, 0.925mmol)、N,O-二甲基羟胺盐酸盐(181mg, 1.851mmol)、EDC(222mg, 1.157mmol)、HOBT(177mg, 1.157mmol)及TEA(0.516mL, 3.70mmol)于DMF(15mL)中的混合物2小时。接下来,用水稀释反应混合物且萃取至乙酸乙酯中。用水洗涤合并的有机萃取物且浓缩。经ISCO Companion 40g硅胶柱色谱纯化所得产物且用EtOAc/己烷梯度(50-100%)洗脱,得到呈白色固体状的9-苄基-5-氰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-甲氧基-N-甲基-9H-吡啶-2-甲酰胺(300mg, 0.646mmol, 收率为69.8%)。

[1473] LCMS: Waters Sunfire C18 2.1×30mm 2.5 μ (4min梯度) 0-100%B。流速=1ml/min。注射体积=3 μ L。烘箱温度=40℃。溶剂A: 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA。溶剂B: 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA。LCMS: RT=3.56min; (ES) :m/z (M+H)⁺=465.16

[1474] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.67 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (dd, $J=8.3$, 1.2Hz, 1H), 7.44 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.17-7.06 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

[1475] 步骤2: 9-苄基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)- $N\sim 2\sim$ -甲氧基- $N\sim 2\sim$ -甲基-9H-咪唑-2,5-二甲酰胺

[1476] 用 K_2CO_3 (268mg, 1.938mmol) 处理9-苄基-5-氰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)- N -甲氧基- N -甲基-9H-咪唑-2-甲酰胺 (300mg, 0.646mmol) 于DMSO (5mL) 中的溶液, 随后用50% H_2O_2 水溶液 (1.187mL, 19.38mmol) 逐滴处理该溶液。接着在室温搅拌所得混合物5小时。[注意: 在添加 H_2O_2 溶液的同时反应混合物触摸感觉温热]。接着用水稀释反应混合物且用乙酸乙酯萃取。用水洗涤合并的有机馏分且浓缩, 得到白色固体。

[1477] 使用以下条件经由制备型LCMS纯化15mg粗物质样品: 柱: Waters XBridge C18, 19 $\times$ 150mm, 5- μm 粒子; 流动相A: 具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈: 水; 流动相B: 具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈: 水; 梯度: 15-100%B, 经15分钟, 接着在100%B下保持5分钟; 流速: 20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。

[1478] 使用以下条件经由制备型HPLC纯化进一步该物质: 柱: Waters XBridge C18, 19 $\times$ 200mm, 5- μm 粒子; 流动相A: 具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈: 水; 流动相B: 具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈: 水; 梯度: 20-65%B, 经25分钟, 接着在65%B下保持10分钟; 流速: 25mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥, 得到8.1mg 9-苄基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)- $N\sim 2\sim$ -甲氧基- $N\sim 2\sim$ -甲基-9H-咪唑-2,5-二甲酰胺。通过LCMS分析的产物的评估纯度为99%。

[1479] 使用两种分析型LCMS注射来确定最终纯度。

[1480] 注射1条件: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 $\times$ 50mm, 1.7- μm 粒子; 流动相A: 具有10mM乙酸铵的5:95乙腈: 水; 流动相B: 具有10mM乙酸铵的95:5乙腈: 水; 温度: 50 $^{\circ}\text{C}$; 梯度: 0-100%B, 经3分钟, 接着在100%B下保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min。

[1481] 注射2条件: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 $\times$ 50mm, 1.7- μm 粒子; 流动相A: 具有0.05% TFA的5:95乙腈: 水; 流动相B: 具有0.05% TFA的95:5乙腈: 水; 温度: 50 $^{\circ}\text{C}$; 梯度: 0-100%B, 经3分钟, 接着在100%B下保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min。在氘化1:1甲醇: 氯仿中获得质子NMR。

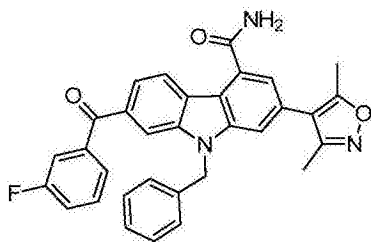
[1482] LCMS: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 $\times$ 50mm, 1.7- μm 粒子; 流动相A: 具有10mM乙酸铵的5:95乙腈: 水; 流动相B: 具有10mM乙酸铵的95:5乙腈: 水; 温度: 50 $^{\circ}\text{C}$; 梯度: 0-100%B, 经3分钟, 接着在100%B下保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min。LCMS: RT=1.47min; (ES): m/z ($M+H$) $^+$ =483.20。

[1483] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3 /甲醇- d_4) δ 8.54 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.20 (m, 3H), 7.17-7.07 (m, 2H), 5.67 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。

[1484] 实施例190

[1485] 9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-7-(3-氟苯甲酰基)-9H-咪唑-4-甲酰胺

[1486]



[1487] 于冰浴中冷却于具有隔板的闪烁瓶中的9-苄基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N2-甲氧基-N2-甲基-9H-吡唑-2,5-二甲酰胺 (32mg, 0.066mmol) 于四氢呋喃 (3mL) 中的溶液且经由注射器用于THF中的 (3-氟苯基) 溴化镁1M (0.199mL, 0.199mmol) 处理。接着在0℃搅拌反应混合物。在近乎2小时之后, 再将于THF中的更多的 (3-氟苯基) 溴化镁1M (0.199mL, 0.199mmol) 添加至反应混合物中且持续搅拌。再在1小时之后, 添加于THF中的更多的 (3-氟苯基) 溴化镁1M (0.199mL, 0.199mmol) 且持续搅拌。在40分钟之后, 用1N HCl淬灭混合物且萃取至乙酸乙酯中。用水充分洗涤合并的有机萃取物且浓缩。接着经ISCO Companion 40g 硅胶柱色谱纯化该物质且用EtOAc己烷梯度 (30-100%) 洗脱, 得到18mg浅黄色固体。使用以下条件经由制备型HPLC纯化该物质: 柱: Waters XBridge C18, 19×200mm, 5-μm粒子; 流动相A: 具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水; 梯度: 25-100%B, 经20分钟, 接着在100%B下保持5分钟; 流速: 25mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥, 得到9-苄基-2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-7-(3-氟苯甲酰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺 (9.6mg, 收率27%)。通过LCMS分析的产物的评估纯度为95%。

[1488] 使用两种分析型LCMS注射来确定最终纯度。

[1489] 注射1条件: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子; 流动相A: 具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水; 温度: 50℃; 梯度: 0-100%B, 经3分钟, 接着在100%B下保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min。

[1490] 注射2条件: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子; 流动相A: 具有0.05% TFA的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有0.05% TFA的95:5乙腈:水; 温度: 50℃; 梯度: 0-100%B, 经3分钟, 接着在100%B下保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min。在氘化1:1甲醇:氯仿中获得质子NMR。

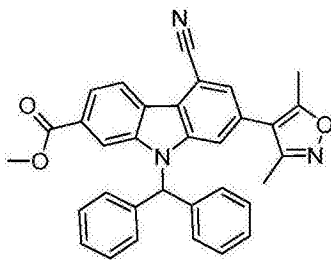
[1491] LCMS: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子; 流动相A: 具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水; 温度: 50℃; 梯度: 0-100%B, 经3分钟, 接着在100%B下保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min。220下的HPLC纯度: 95%。LCMS: RT=1.92min; (ES): m/z (M+H)⁺=518.1。

[1492] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃: 甲醇-d₄) δ 8.61 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.49 (dd, J=7.9, 2.5Hz, 2H), 7.44 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.16-7.06 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。

[1493] 实施例191

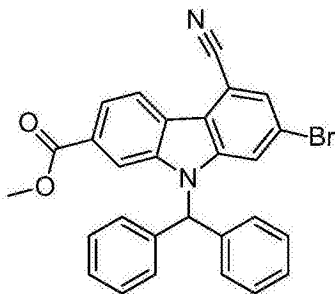
[1494] 5-氰基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(二苯基甲基)-9H-吡唑-2-羧酸甲酯

[1495]



[1496] 步骤1: 9-二苯甲基-7-溴-5-氰基-9H-吡唑-2-羧酸甲酯

[1497]



[1498] 在室温搅拌7-溴-5-氰基-9H-吡唑-2-羧酸甲酯(130mg, 0.395mmol)、(溴亚甲基)二苯(117mg, 0.474mmol)及 Cs_2CO_3 (257mg, 0.790mmol)于DMF(5mL)中的混合物过夜。接着用水稀释混合物且萃取至乙酸乙酯中。用水及盐水洗涤合并的有机馏分且浓缩, 得到橙色残余物。经ISCO Companion 40g硅胶柱色谱纯化粗产物且用EtOAc/己烷梯度(25-50%)洗脱。合并含有产物的馏分, 且经ISCO Companion 40g硅胶柱再次色谱纯化该物质且用EtOAc/己烷梯度(0-30%)洗脱, 得到呈白色泡沫状的9-二苯甲基-7-溴-5-氰基-9H-吡唑-2-羧酸甲酯(85mg, 0.172mmol, 收率为43.4%)。

[1499] LCMS: Waters Sunfire C18 2.1×30mm 2.5 μ (4min梯度) 0-100%B。流速=1ml/min。注射体积=3 μ L。烘箱温度=40℃。溶剂A: 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA。溶剂B: 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA。LCMS: RT=4.44min; (ES): m/z (M+H)⁺=495.05、497.05。

[1500] 步骤2: 5-氰基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(二苯基甲基)-9H-吡唑-2-羧酸甲酯

[1501] 用氮气净化于闪烁瓶中的9-二苯甲基-7-溴-5-氰基-9H-吡唑-2-羧酸甲酯(85mg, 0.172mmol)及3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)异噁唑(77mg, 0.343mmol)于四氢呋喃(5mL)中的溶液几分钟。接下来, 添加2M磷酸三钾水溶液(0.257mL, 0.515mmol)及 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(14.01mg, 0.017mmol)。接着再用氮气净化反应混合物几分钟。用隔板给小瓶加盖且接着抽成真空及用氮气净化若干次, 之后于加热块中在80℃加热3小时。接着由加热块移除混合物且冷却至室温。用水稀释反应混合物且萃取至乙酸乙酯中。用水洗涤合并的有机萃取物且浓缩。经ISCO Companion 40g硅胶柱色谱纯化粗产物且用EtOAc/己烷梯度(30-50%)洗脱, 得到呈灰白色固体状的5-氰基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(二苯基甲基)-9H-吡唑-2-羧酸甲酯(60mg, 0.111mmol, 收率为64.9%)。

[1502] LCMS: Waters Sunfire C18 2.1×30mm 2.5 μ (4min梯度) 0-100%B。流速=1ml/min。注射体积=3 μ L。烘箱温度=40℃。溶剂A: 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA。溶剂B: 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA。LCMS: RT=4.15min; (ES): m/z (M+H)⁺=512.15。

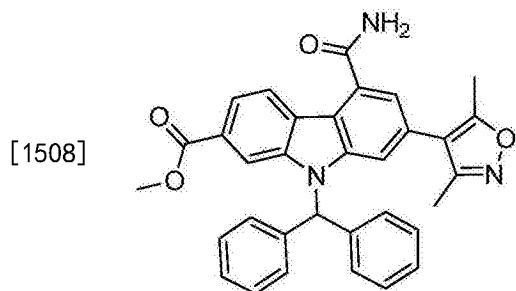
[1503] HPLC纯度: 95/5至5/95H₂O/CH₃CN/0.05%TFA, 流速=0.5mL/min, 梯度=15min。

[1504] Xbridge Phenyl 3.5 μ m, 3.0 $\times$ 150mm: RT=14.002min: 纯度: 在220nm下: >95%; 在254nm下的纯度: >95%。

[1505] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.74 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (dd, J=8.4, 1.3Hz, 1H), 7.42 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 6H), 7.32 (s, 1H), 7.23-7.16 (m, 4H), 7.04 (d, J=1.3Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

[1506] 实施例192

[1507] 5-氨甲酰基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(二苯基甲基)-9H-吡唑-2-羧酸甲酯



[1509] 用 K_2CO_3 (40.5mg, 0.293mmol) 及50% H_2O_2 水溶液 (0.180mL, 2.93mmol) 处理9-二苯基甲基-5-氰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-2-羧酸甲酯 (50mg, 0.098mmol) 于DMSO (3mL) 中的溶液。接着在室温搅拌所得混合物2小时。用水稀释混合物且将所得白色悬浮液萃取至乙酸乙酯中。用水洗涤合并的有机萃取物且浓缩, 得到白色固体。将产物置于高真空下且泵送过周末, 得到呈白色固体状的5-氨甲酰基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(二苯基甲基)-9H-吡唑-2-羧酸甲酯 (30mg, 0.054mmol, 收率为55.6%)。

[1510] LCMS: Waters Sunfire C18 2.1 $\times$ 30mm 2.5 μ (4min梯度) 0-100%B。流速=1ml/min。注射体积=3 μ L。烘箱温度=40 $^\circ\text{C}$ 。溶剂A: 10% MeOH-90% H_2O -0.1% TFA。溶剂B: 90% MeOH-10% H_2O -0.1% TFA。LCMS: RT=3.57min; (ES) : m/z (M+H) $^+$ =530.12。

[1511] HPLC纯度: 95/5至5/95 H_2O /CH $_3$ CN/0.05% TFA, 流速=0.5mL/min, 梯度=15min

[1512] Sunfire C18 3.5 μ m, 3.0 $\times$ 150mm: RT=12.454min: 纯度: 在220nm下: 95.8%; 在254nm下: 98.4%。

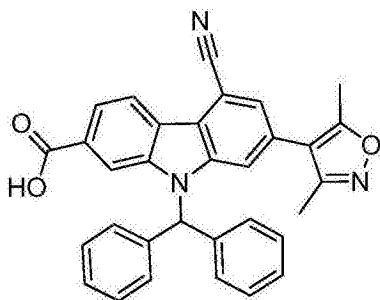
[1513] Xbridge Phenyl 3.5 μ m, 3.0 $\times$ 150mm: RT=11.976min: 纯度: 在220nm下: 96.3%; 在254nm下: 97.7%。

[1514] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.55 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 6H), 7.25 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.21 (td, J=3.5, 2.3Hz, 4H), 6.96 (d, J=1.3Hz, 1H), 6.07 (br.s., 1H), 5.93 (br.s., 1H), 3.93 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。

[1515] 实施例193

[1516] 5-氰基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(二苯基甲基)-9H-吡唑-2-羧酸

[1517]



[1518] 于配备有冷凝器的圆底烧瓶中用1N NaOH水溶液(4.40mL, 4.40mmol)处理9-二苯甲基-5-氰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-2-羧酸甲酯(225mg, 0.440mmol)于甲醇(15mL)中的悬浮液且加热至回流。随时间推移,溶液逐渐变得澄清。在2小时之后,混合物澄清。LCMS分析显示完全反应。使混合物冷却至室温。经旋转蒸发器真空移除溶剂,且用1N HCl酸化残余物且萃取至乙酸乙酯中。用水洗涤合并的有机萃取物且浓缩,得到呈白色固体状的5-氰基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(二苯基甲基)-9H-吡唑-2-羧酸(215mg, 收率为97%)。

[1519] LCMS: Waters Sunfire C18 2.1×30mm 2.5μ(4min梯度) 0-100%B。流速=1ml/min。注射体积=3μL。烘箱温度=40℃。溶剂A: 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA。溶剂B: 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA。LCMS: RT=3.84min; (ES) :m/z (M+H)⁺=498.07。

[1520] 使用以下条件经由制备型HPLC纯化10mg产物样品: 柱: Waters XBridge C18, 19×100mm, 5-μm粒子; 流动相A: 具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水; 梯度: 15-100%B, 经10分钟, 接着在100%B下保持5分钟; 流速: 20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。产物的收率为9.8mg, 且其通过LCMS分析的评估纯度为100%。使用两种分析型LCMS注射来确定最终纯度。

[1521] 注射1条件: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子; 流动相A: 具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水; 温度: 50℃; 梯度: 0-100%B, 经3分钟, 接着在100%B下保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min。

[1522] 注射2条件: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子; 流动相A: 具有0.05% TFA的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有0.05% TFA的95:5乙腈:水; 温度: 50℃; 梯度: 0-100%B, 经3分钟, 接着在100%B下保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min。在氘化DMSO中获得质子NMR。

[1523] 220nm下的HPLC纯度: 100%。柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子; 流动相A: 具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水; 温度: 50℃; 梯度: 0-100%B, 经3分钟, 接着在100%B下保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min。

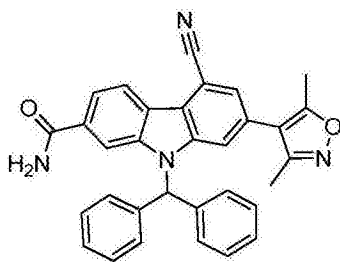
[1524] LCMS: RT=1.55min; (ES) :m/z (M+H)⁺=498.17

[1525] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.54 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.1Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.46-7.34 (m, 6H), 7.24 (d, J=7.1Hz, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

[1526] 实施例194

[1527] 5-氰基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(二苯基甲基)-9H-吡唑-2-甲酰胺

[1528]



[1529] 用TBTU (32.3mg, 0.100mmol)、于IPA中的2摩尔浓度氨 (0.050mL, 0.100mmol) 及TEA (0.014mL, 0.100mmol) 处理于闪烁瓶中的9-二苯甲基-5-氰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-2-羧酸 (25mg, 0.050mmol) 于DMF (1mL) 中的溶液。接着在25℃搅拌所得混合物。在3小时之后,再添加TBTU及氨,且搅拌混合物过夜。接下来,用水稀释反应混合物且萃取至乙酸乙酯中。用水及盐水洗涤合并的有机萃取物且浓缩,得到白色固体。通过LCMS分析显示剩余约25%起始物质。

[1530] 使用以下条件经由制备型HPLC纯化该粗产物:柱:Waters XBridge C18, 19×100mm, 5-μm粒子;流动相A:具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:25-100%B, 经10分钟,接着在100%B下保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥,得到5-氰基-7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(二苯基甲基)-9H-吡唑-2-甲酰胺 (13.4mg, 收率为53%)。通过LCMS分析的产物的评估纯度为99%。

[1531] 使用两种分析型LCMS注射来确定最终纯度。

[1532] 注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B, 经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

[1533] 注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B, 经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。在氘化DMSO中获得质子NMR。

[1534] HPLC Purity@220nm:99%。

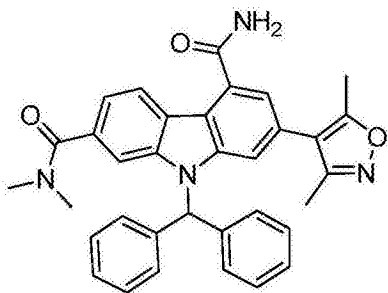
[1535] LCMS:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B, 经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。LCMS:RT=1.93min; (ES) :m/z (M+H)⁺=497.19。

[1536] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.50 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.91 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (br. s., 1H), 7.44-7.32 (m, 7H), 7.25 (d, J=7.1Hz, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

[1537] 实施例195

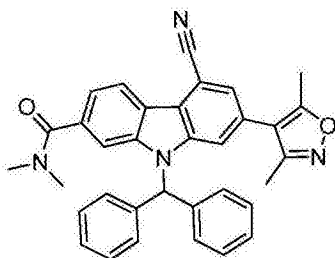
[1538] 7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(二苯基甲基)-N~2~, N~2~-二甲基-9H-吡唑-2,5-二甲酰胺

[1539]



[1540] 步骤1: 9-二苯甲基-5-氰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N,N-二甲基-9H-吡唑-2-甲酰胺

[1541]



[1542] 用TBTU (32.3mg, 0.100mmol)、于THF中的2M二甲胺 (0.050mL, 0.100mmol) 及TEA (0.014mL, 0.100mmol) 处理于闪烁瓶中的9-二苯甲基-5-氰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-2-羧酸 (25mg, 0.050mmol) 于DMF (1mL) 中的溶液。接着在25℃搅拌所得混合物2小时。用水稀释混合物且萃取至乙酸乙酯中。用水及盐水洗涤合并的有机萃取物且浓缩, 得到呈白色固体状的9-二苯甲基-5-氰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N,N-二甲基-9H-吡唑-2-甲酰胺 (26mg, 0.045mmol, 收率为90%)。

[1543] LCMS: Waters Sunfire C18 2.1×30mm 2.5μ (4min梯度) 0-100%B。流速=1ml/min。注射体积=3μL。烘箱温度=40℃。溶剂A: 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA。溶剂B: 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA。LCMS: RT=3.67min; (ES): m/z (M+H)⁺=525.16

[1544] 步骤2: 7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(二苯基甲基)-N,N-二甲基-9H-吡唑-2,5-二甲酰胺

[1545] 用K₂CO₃ (47.9mg, 0.347mmol) 及50% H₂O₂水溶液 (0.304mL, 4.96mmol) 处理9-二苯甲基-5-氰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N,N-二甲基-9H-吡唑-2-甲酰胺 (26mg, 0.050mmol) 于DMSO (3mL) 中的溶液。接着在25℃搅拌所得混合物1.5小时。接下来再添加50% H₂O₂水溶液 (0.304mL, 4.96mmol) 且持续搅拌1小时至完全反应。接下来, 用水稀释反应混合物且萃取至乙酸乙酯中。用水洗涤合并的有机萃取物且浓缩, 得到白色固体。

[1546] 用以下条件经由制备型HPLC纯化该粗物质: 柱: Waters XBridge C18, 19×100mm, 5-μm粒子; 流动相A: 具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水; 梯度: 15-100%B, 经10分钟, 接着在100%B下保持5分钟; 流速: 20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥, 得到7-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(二苯基甲基)-N,N-二甲基-9H-吡唑-2,5-二甲酰胺 (26.5mg, 收率为96%)。通过LCMS分析的产物的评估纯度为100%。

[1547] 使用两种分析型LCMS注射来确定最终纯度。

[1548] 注射1条件: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7-μm粒子; 流动相A: 具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水; 流动相B: 具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水; 温度: 50℃;

梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

[1549] 注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有0.05%TFA的5:95乙腈:水;流动相B:具有0.05%TFA的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。在氘化DMSO中获得质子NMR。

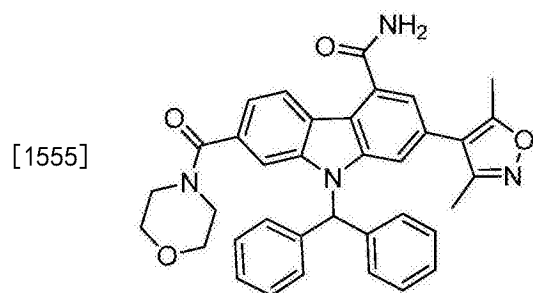
[1550] 220nm下的HPLC纯度:100%。LCMS:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

[1551] LCMS:RT=1.70min; (ES) :m/z (M+H)⁺=543.23。

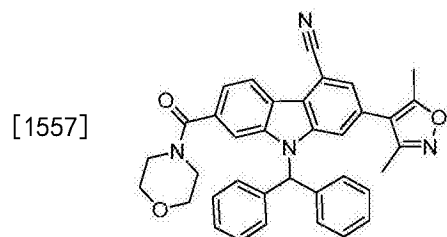
[1552] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.38 (d, J=7.9Hz, 1H) , 8.17 (s, 1H) , 7.94 (s, 1H) , 7.74 (s, 1H) , 7.67 (s, 1H) , 7.45-7.30 (m, 7H) , 7.27-7.18 (m, 6H) , 2.95 (br. s., 2H) , 2.77 (br. s., 3H) , 2.27 (s, 3H) , 2.08 (s, 3H)

[1553] 实施例196

[1554] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(二苯基甲基)-7-(4-吗啉基羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺



[1556] 步骤1:9-二苯甲基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-7-(吗啉-4-羰基)-9H-吡唑-4-甲腈



[1558] 用TBTU (32.3mg, 0.100mmol)、吗啉 (8.76μl mL, 0.100mmol) 及TEA (0.014mL, 0.100mmol) 处理于闪烁瓶中的9-二苯甲基-5-氰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-吡唑-2-羧酸 (25mg, 0.050mmol) 于DMF (1mL) 中的溶液且在25℃搅拌2小时。用水稀释混合物且萃取至乙酸乙酯中。用水洗涤合并的有机萃取物且浓缩,得到呈白色固体状的9-二苯甲基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-7-(吗啉-4-羰基)-9H-吡唑-4-甲腈 (28mg, 0.047mmol, 收率为93%)。

[1559] LCMS:Waters Sunfire C18 2.1×30mm 2.5μ (4min梯度) 0-100%B。流速=1ml/min。注射体积=3μL。烘箱温度=40℃。溶剂A:10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA。溶剂B:90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA。LCMS:RT=3.66min; (ES) :m/z (M+H)⁺=567.17。

[1560] 步骤2: 9-二苯甲基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-7-(吗啉-4-羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺

[1561] 用 K_2CO_3 (47.8mg, 0.346mmol) 及50% H_2O_2 水溶液 (0.303mL, 4.94mmol) 处理9-二苯甲基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-7-(吗啉-4-羰基)-9H-吡唑-4-甲腈 (28mg, 0.049mmol) 于DMSO (3mL) 中的溶液。接着在25℃搅拌混合物2小时。用水稀释混合物且萃取至乙酸乙酯中。用水洗涤合并的有机萃取物且浓缩, 得到白色固体。

[1562] 使用以下条件经由制备型HPLC纯化该物质: 柱: Waters XBridge C18, 19×100mm, 5- μ m 粒子; 流动相A: 具有10-mM 乙酸铵的5:95 乙腈: 水; 流动相B: 具有10-mM 乙酸铵的95:5 乙腈: 水; 梯度: 15-100%B, 经10分钟, 接着在100%B 下保持5分钟; 流速: 20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥, 得到2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-9-(二苯基甲基)-7-(4-吗啉基羰基)-9H-吡唑-4-甲酰胺 (25.1mg, 收率为86%)。通过LCMS分析的产物的评估纯度为100%。

[1563] 使用两种分析型LCMS注射来确定最终纯度。

[1564] 注射1条件: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7- μ m 粒子; 流动相A: 具有10mM 乙酸铵的5:95 乙腈: 水; 流动相B: 具有10mM 乙酸铵的95:5 乙腈: 水; 温度: 50℃; 梯度: 0-100%B, 经3分钟, 接着在100%B 下保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min。

[1565] 注射2条件: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7- μ m 粒子; 流动相A: 具有0.05% TFA的5:95 乙腈: 水; 流动相B: 具有0.05% TFA的95:5 乙腈: 水; 温度: 50℃; 梯度: 0-100%B, 经3分钟, 接着在100%B 下保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min。在氘化DMSO中获得质子NMR。

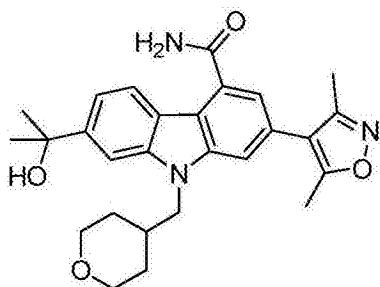
[1566] 220nm下的HPLC纯度: 100%。LCMS: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7- μ m 粒子; 流动相A: 具有10mM 乙酸铵的5:95 乙腈: 水; 流动相B: 具有10mM 乙酸铵的95:5 乙腈: 水; 温度: 50℃; 梯度: 0-100%B, 经3分钟, 接着在100%B 下保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min。

[1567] LCMS: RT=1.67min; (ES) : m/z ($M+H$)⁺ = 585.23。

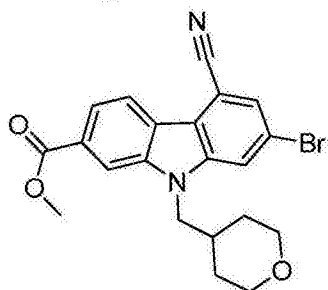
[1568] 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (d, J =8.5Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46-7.33 (m, 7H), 7.30-7.19 (m, 6H), 3.7-3.3 (m, 8H), 2.29 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

[1569] 实施例197

[1570] 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-7-(1-羟基-1-甲基乙基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-9H-吡唑-4-甲酰胺

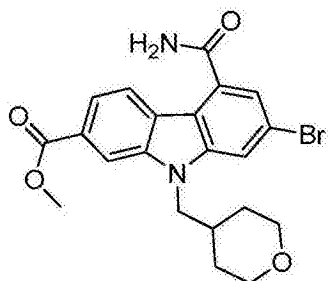


[1571]



[1572] 步骤1. 7-溴-5-氰基-9-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-9H-吡唑-2-羧酸甲酯

[1573] 于5mL小瓶中加入于DMF (0.5mL) 中的7-溴-5-氰基-9H-吡唑-2-羧酸甲酯 (50mg, 0.152mmol)、4-(溴甲基)四氢-2H-吡喃 (54.4mg, 0.304mmol) 及Cs₂CO₃ (99mg, 0.304mmol)。经70℃加热块加热混合物2小时,接着冷却至室温。添加水 (3mL) 且通过过滤收集固体沉淀且用水淋洗。真空干燥固体得到40.6mg (收率为70%) 呈白色固体状的7-溴-5-氰基-9-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-9H-吡唑-2-羧酸甲酯。HPLC:RT=3.498min (具有TFA的H₂O/MeOH, Chromolith ODS S5 4.6×50mm, 梯度=4min, 波长=220nm)。此未经进一步纯化即用于下一反应。

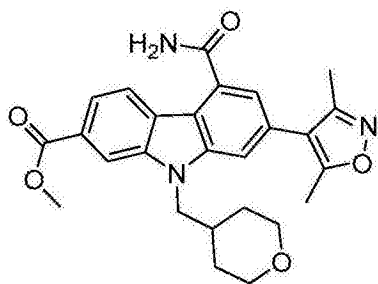


[1574]

[1575] 步骤2. 7-溴-5-氨甲酰基-9-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-9H-吡唑-2-羧酸甲酯

[1576] 于20mL小瓶中加入于DMSO (2mL) 中的7-溴-5-氰基-9-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-9H-吡唑-2-羧酸甲酯 (46mg, 0.108mmol) 及K₂CO₃ (29.8mg, 0.215mmol)。向该混合物中添加50% H₂O₂水溶液 (0.198mL, 3.23mmol) 且在室温搅拌反应混合物1小时。添加水 (10mL) 且接着用EtOAc萃取两次。使合并的有机层浓缩且用CH₂Cl₂研磨粗物质。通过过滤收集固体且真空干燥,得到23.3mg (收率为48%) 呈白色固体状的7-溴-5-氨甲酰基-9-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-9H-吡唑-2-羧酸甲酯。MS (ES): m/z = 445 [M+H⁺]; HPLC:RT=2.500min (具有TFA的H₂O/MeOH, Chromolith ODS S5 4.6×50mm, 梯度=4min, 波长=220nm)。此未经进一步纯化即用于下一反应。

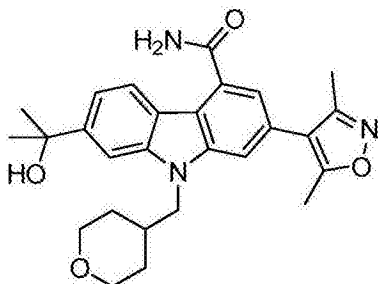
[1577]



[1578] 步骤3. 5-氨甲酰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-9H-吡啶-2-羧酸甲酯

[1579] 于5mL小瓶中加入于THF (0.5mL) 中的7-溴-5-氨甲酰基-9-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-9H-吡啶-2-羧酸甲酯 (23mg, 0.052mmol)、(3,5-二甲基异噁唑-4-基) 硼酸 (10.92mg, 0.077mmol) 及2M磷酸三钾水溶液 (0.077mL, 0.155mmol)。添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (4.22mg, 5.16μmol) 且鼓泡N₂通过反应混合物持续1分钟。密封反应混合物且经80℃加热块加热1.5小时。在冷却至室温之后,使反应混合物浓缩且经硅胶柱(12g)用100%CH₂Cl₂至100%EtOAc梯度洗脱来直接纯化。收集含有产物的馏分,浓缩且真空干燥,得到21.8mg (收率为91%) 呈白色产物状的5-氨甲酰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-9H-吡啶-2-羧酸甲酯。MS (ES): m/z = 462 [M+H⁺]; HPLC: RT = 2.490min (具有TFA的H₂O/MeOH, Chromolith ODS S54.6 × 50mm, 梯度 = 4min, 波长 = 220nm)。

[1580]



[1581] 步骤4. 2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-7-(1-羟基-1-甲基乙基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-9H-吡啶-4-甲酰胺

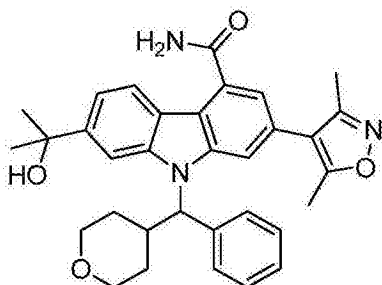
[1582] 于5mL小瓶中加入于THF (2mL) 中的5-氨甲酰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-9H-吡啶-2-羧酸甲酯 (21.8mg, 0.047mmol)。于-78℃溶液中冷却混合物,接着逐滴添加于Et₂O中的1.6M甲基锂 (0.177mL, 0.283mmol)。于-78℃溶液中搅拌反应混合物1.5小时,接着用饱和NH₄Cl水溶液淬灭且温热至室温。用EtOAc萃取混合物两次且浓缩合并的有机层。经硅胶柱(40g)纯化粗物质且用100%CH₂Cl₂至5%MeOH/CH₂Cl₂梯度洗脱。收集含有产物的馏分,浓缩且干燥,得到10.1mg (收率为44%) 呈白色固体状的2-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-7-(1-羟基-1-甲基乙基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-9H-吡啶-4-甲酰胺。

[1583] MS (ES): m/z = 462 [M+H⁺]; HPLC: RT = 2.265min (具有TFA的H₂O/MeOH, Chromolith ODS S5 4.6 × 50mm, 梯度 = 4min, 波长 = 220nm)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.47 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.1Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.4Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.5, 1.5Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.1Hz, 1H), 6.13-5.82 (m, 2H), 4.26 (d, J = 7.2Hz, 2H), 3.97 (d, J = 11.1Hz, 2H), 3.31 (td, J = 11.2, 3.5Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (d, J = 4.7Hz, 1H), 1.87

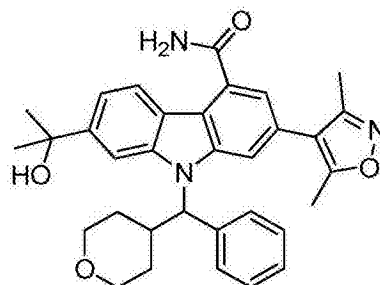
(s, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.58-1.55 (m, 3H), 1.53-1.49 (m, 1H)。

[1584] 实施例198及199

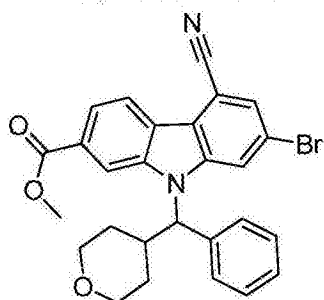
[1585] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[(R)-氧杂环己烷-4-基(苯基)甲基]-9H-吡唑-4-甲酰胺



[1586] 对映异构体 A, 实施例 198

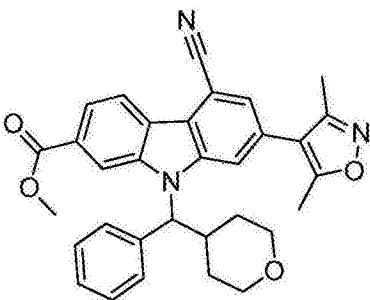


对映异构体 B, 实施例 199



[1587] 步骤1: 7-溴-5-氰基-9-(苯基(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-9H-吡唑-2-羧酸甲酯

[1588] 在0℃向含有于THF (16mL) 中的7-溴-5-氰基-9H-吡唑-2-羧酸甲酯(实施例182的步骤2, 795mg, 2.42mmol) 及苯基(四氢-2H-吡喃-4-基) 甲醇(7-溴-5-氰基-9H-吡唑-2-羧酸甲酯(795mg, 2.42mmol) [Orjales, A. 等人 J. Med. Chem. 2003, 46, 5512-5532] 的40mL小瓶中添加Ph₃P (1.27g, 4.83mmol) 及DIAD (0.94mL, 4.83mmol)。在室温搅拌所得反应混合物2小时且接着浓缩。使用ISCO硅胶色谱(220g柱, 0%至20% EtOAc/CH₂Cl₂的梯度)纯化残余物, 得到呈不纯混合物形式的标题化合物(1.02g, 84%), 其未经进一步纯化即进行后续步骤。HPLC RT=3.72min (柱: Chromolith ODS S5 4.6×50mm; 流动相A: 具有0.1% TFA的10:90 MeOH: 水; 流动相B: 具有0.1% TFA的90:10 MeOH: 水; 温度: 40℃; 梯度: 0-100% B, 经4min; 流速: 4mL/min)。

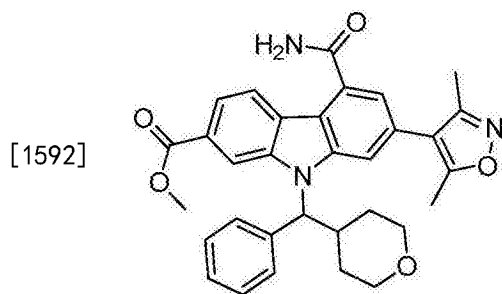


[1589]

[1590] 步骤2: 5-氰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9-(苯基(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-9H-吡唑-2-羧酸甲酯

[1591] 向含有7-溴-5-氰基-9-(苯基(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-9H-吡唑-2-羧酸甲酯(1.02g, 2.03mmol) 及(3,5-二甲基异噁唑-4-基) 硼酸(AOBChem, 0.43g, 3.04mmol) 于THF

(30mL) 中的100mL圆底烧瓶中添加磷酸三钾(2M水溶液, 3.0mL, 6.08mmol) 得到橙色溶液。接着添加Pd (dppf) $\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0.17g, 0.20mmol) 且鼓泡 N_2 至混合物中持续4分钟。在80℃加热所得反应混合物4小时, 浓缩且使用ISCO硅胶色谱(120g柱, 0%至50%EtOAc/ CH_2Cl_2 梯度) 直接纯化。用冷EtOAc研磨得到呈棕褐色固体状的标题化合物(410mg, 39%)。HPLC RT=3.52min(柱: Chromolith ODS S5 4.6×50mm; 流动相A: 具有0.1%TFA的10:90MeOH: 水; 流动相B: 具有0.1%TFA的90:10MeOH: 水; 温度: 40℃; 梯度: 0-100%B, 经4min; 流速: 4mL/min)。



[1593] 步骤3: 5-氨基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9-(苯基(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-9H-吡唑-2-羧酸甲酯

[1594] 按照与实施例187所述类似的方法, 使5-氨基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9-(苯基(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-9H-吡唑-2-羧酸甲酯(100mg, 0.19mmol) 转化成标题化合物(97mg, 94%)。HPLC RT=2.78min(柱: Chromolith ODS S5 4.6×50mm; 流动相A: 具有0.1%TFA的10:90MeOH: 水; 流动相B: 具有0.1%TFA的90:10MeOH: 水; 温度: 40℃; 梯度: 0-100%B, 经4min; 流速: 4mL/min)。

[1595] 步骤4: 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[-氧杂环己烷-4-基(苯基)甲基]-9H-吡唑-4-甲酰胺

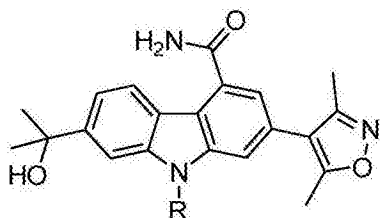
[1596] 按照与实施例184所述类似的方法, 使5-氨基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9-(苯基(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-9H-吡唑-2-羧酸甲酯(97mg, 0.18mmol) 转化成外消旋2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[-氧杂环己烷-4-基(苯基)甲基]-9H-吡唑-4-甲酰胺(66mg, 68%), 使用手性制备型SFC(柱: 手性OJ-H 25×3cm, 5μm; 流动相: 85/15 CO_2 /MeOH; 流速: 85mL/min) 进行分离。浓缩较快洗脱峰得到白色固体, 其归属于对映异构体A(30mg, 43%)。以相同方式处理较慢洗脱峰且归属为对映异构体B(31mg, 44%)。对映异构体A(2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[(R)-氧杂环己烷-4-基(苯基)甲基]-9H-吡唑-4-甲酰胺): ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 8.43(d, J=8.3Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.44(d, J=7.5Hz, 2H), 7.37-7.29(m, 4H), 7.22(d, J=1.1Hz, 1H), 6.07-5.80(m, 2H), 5.63(d, J=10.8Hz, 1H), 4.06(dd, J=11.7, 2.5Hz, 1H), 3.87-3.79(m, 1H), 3.57(td, J=11.9, 1.9Hz, 1H), 3.37-3.28(m, 1H), 3.15(d, J=10.8Hz, 1H), 2.34(br.s., 3H), 2.21(s, 3H), 2.11(d, J=13.6Hz, 1H), 1.85(s, 1H), 1.71(s, 6H), 1.65(d, J=9.4Hz, 1H), 1.41-1.30(m, 1H), 1.03(d, J=11.9Hz, 1H); LCMS (M+H) = 538.4; HPLC RT=2.59min(柱: Chromolith ODS S5 4.6×50mm; 流动相A: 具有0.1%TFA的10:90MeOH: 水; 流动相B: 具有0.1%TFA的90:10MeOH: 水; 温度: 40℃; 梯度: 0-100%B, 经4min; 流速: 4mL/min); SFC RT=15.06min(柱: Chiralcel OJ-H 250×4.6mm, 5μm; 流动相: 85/15 CO_2 /MeOH; 流速: 2mL/min)。对映异构体B(2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[(S)-氧杂环己烷-4-基(苯基)甲基]-9H-吡唑-4-

甲酰胺): ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.43 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.44 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.38-7.29 (m, 4H), 7.22 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 6.08-5.79 (m, 2H), 5.63 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.06 (dd, $J=11.8, 2.6\text{Hz}$, 1H), 3.83 (dd, $J=11.8, 2.6\text{Hz}$, 1H), 3.57 (td, $J=11.8, 1.9\text{Hz}$, 1H), 3.33 (td, $J=11.9, 2.1\text{Hz}$, 1H), 3.15 (d, $J=11.1\text{Hz}$, 1H), 2.34 (br. s., 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 1.85 (s, 1H), 1.71 (s, 6H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 1H), 1.03 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H); LCMS (M+H) = 538.4; HPLC RT = 2.59min (柱: Chromolith ODS S5 4.6 $\times$ 50mm; 流动相A: 具有0.1% TFA的10:90 MeOH:水; 流动相B: 具有0.1% TFA的90:10 MeOH:水; 温度: 40 $^\circ\text{C}$; 梯度: 0-100%B, 经4min; 流速: 4mL/min); SFC RT = 17.33min (柱: Chiralcel OJ-H 250 $\times$ 4.6mm, 5 μm ; 流动相: 85/15 CO_2 /MeOH; 流速: 2mL/min)。注意: 使用不同手性SFC条件 (柱: 手性OD-H 25 $\times$ 3cm, 5 μm ; 流动相: 60/40 CO_2 /MeOH; 流速: 80mL/min), 使洗脱次序颠倒, 首先洗脱出实施例199; SFC RT = 3.55min (柱: Chiralcel OD-H 250 $\times$ 4.6mm, 5 μm ; 流动相: 60/40 CO_2 /MeOH; 流速: 2mL/min) 且其次洗脱出实施例198; SFC RT = 13.54min (柱: Chiralcel OD-H 250 $\times$ 4.6mm, 5 μm ; 流动相: 60/40 CO_2 /MeOH; 流速: 2mL/min)。

[1597] 实施例200-218

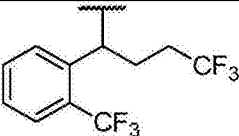
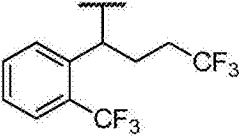
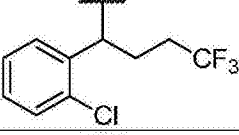
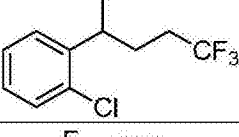
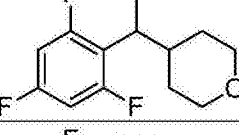
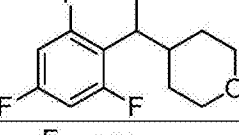
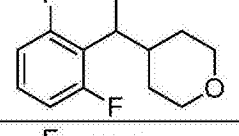
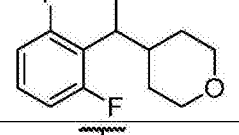
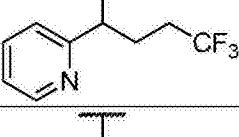
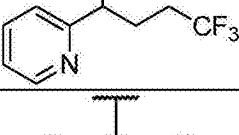
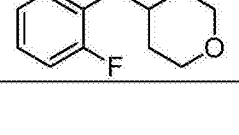
[1598] 表12中的化合物根据实施例198所述的操作来制备:

[1599]

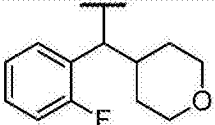
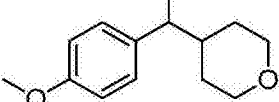
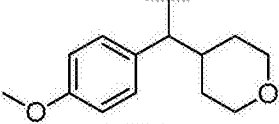
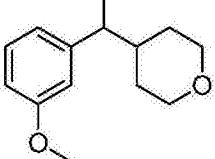
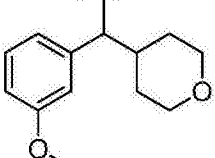
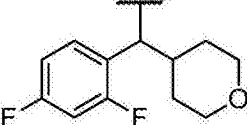
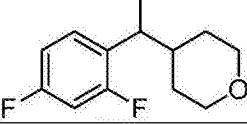
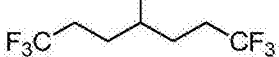


[1600] 表12

[1601]

实施例	R	LCMS (M+H)	HPLC RT (min)	HPLC 方法
200 对映异构体A		618.4	9.45	E
201 对映异构体B		618.4	11.72	E
202 对映异构体A		584.3	3.98	F
203 对映异构体B		584.3	6.03	F
204 对映异构体A		592.3	5.39	A
205 对映异构体B		592.3	7.67	A
206 对映异构体A		574.2	2.06	G
207 对映异构体B		574.2	3.46	G
208 对映异构体A		551.4	4.74	B
209 对映异构体B		551.4	5.86	B
210 对映异构体A		556.2	7.11	A

[1602]

实施例	R	LCMS (M+H)	HPLC RT (min)	HPLC 方法
211 对映异构体B		556.2	9.38	A
212 对映异构体A		569.5	5.89	B
213 对映异构体B		569.5	13.30	B
214 对映异构体A		569.5	4.97	C
215 对映异构体B		569.5	11.10	C
216 对映异构体A		574.2	6.07	A
217 对映异构体B		574.2	7.72	A
218		587.2	1.90	D

[1603] 用于表12的HPLC条件:

[1604] 方法A:

[1605] 柱:Phenomenex Lux Cellulose 2, 250×4.6mm, 5μm粒子;流动相:60/40CO₂/MeOH;流速:4mL/min;检测:220nm的UV。

[1606] 方法B:

[1607] 柱:Chiralcel OD-H 250×4.6mm, 5μm粒子;流动相:70/30CO₂/MeOH;流速:2mL/min;检测:220nm的UV。

[1608] 方法C:

[1609] 柱:Chiralpak IB, 250×4.6mm, 5μm粒子;流动相:65/35CO₂/MeOH;流速:2mL/min;检测:220nm的UV。

[1610] 方法D:

[1611] 柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%

B,经3min,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min;检测:220nm的UV。

[1612] 方法E:

[1613] 柱:Regis Whelk-O R,R 250×4.6mm ID,5μm粒子;流动相:75/25CO₂/MeOH;流速:2mL/min;检测:220nm的UV。

[1614] 方法F:

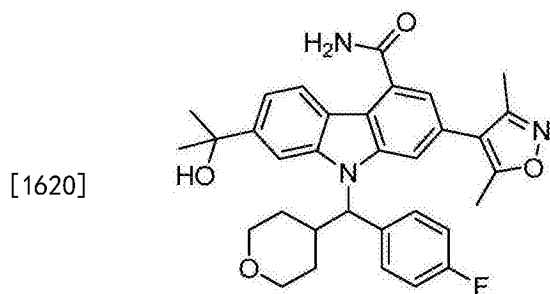
[1615] 柱:Chiralcel OJ-H 250×4.6mm,5μm粒子;流动相:80/20CO₂/MeOH;流速:2mL/min;检测:220nm的UV。

[1616] 方法G:

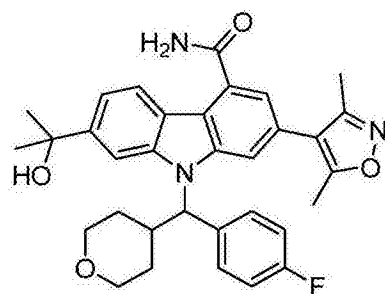
[1617] 柱:Chiralcel OD-H 250×4.6mm,5μm粒子;流动相:55/45CO₂/ (于MeOH中的0.3% DEA);流速:3mL/min;检测:249nm的UV。

[1618] 实施例219及220

[1619] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9-[(4-氟苯基) (氧杂环己烷-4-基) 甲基]-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺



对映异构体 A, 实施例 219



对映异构体 B, 实施例 220

[1621] 步骤1: (4-氟苯基) (四氢-2H-吡喃-4-基) 甲醇

[1622] 向含有于THF (15mL) 中的镁 (0.39g, 16.1mmol) 的40mL小瓶中缓慢添加视需要于水浴中冷却的4-溴四氢-2H-吡喃 (PharmaBlock, 1.8mL, 16.1mmol)。在室温搅拌所得反应混合物1.5小时,且接着于水浴中冷却。缓慢添加4-氟苯甲醛 (Aldrich, 1.2mL, 10.7mmol)。由水浴移除所得橙色反应混合物且在10分钟之后用饱和NH₄Cl淬灭。添加10%LiCl溶液且用Et₂O萃取混合物 (2次)。将有机层经MgSO₄干燥,过滤且浓缩。使用ISCO硅胶色谱 (80g柱, 0%至50%EtOAc/己烷的梯度) 纯化残余物得到呈无色油状的标题化合物 (1.12g, 33%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.27 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 4.37 (dd, J=7.7, 2.4Hz, 1H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.37 (td, J=11.9, 2.2Hz, 1H), 3.29 (td, J=11.8, 2.3Hz, 1H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.81 (tdt, J=11.6, 7.7, 3.8Hz, 1H), 1.45 (qd, J=12.3, 4.7Hz, 1H), 1.36-1.27 (m, 1H), 1.16 (ddq, J=13.2, 3.9, 2.0Hz, 1H); LCMS (M+H-H₂O) = 193.1; HPLC RT = 1.65min (柱: Chromolith ODS S5 4.6×50mm; 流动相A: 具有0.1% TFA的10:90MeOH:水; 流动相B: 具有0.1% TFA的90:10MeOH:水; 温度: 40℃; 梯度: 0-100%B, 经4min; 流速: 4mL/min)。

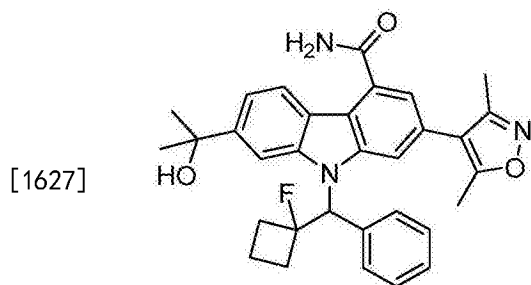
[1623] 步骤2: 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9-[(4-氟苯基) (氧杂环己烷-4-基) 甲基]-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺

[1624] 按照与实施例198所述类似的方法,使7-溴-5-氰基-9H-吡唑-2-羧酸甲酯 (实施例182的步骤2) 及 (4-氟苯基) (四氢-2H-吡喃-4-基) 甲醇转化成外消旋2-(二甲基-1,2-噁唑-

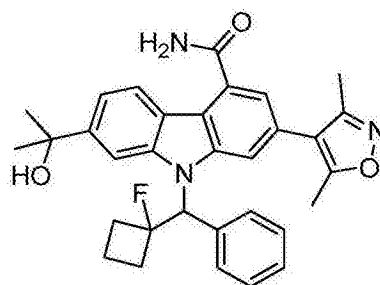
4-基)-9-[(4-氟苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺, 通过手性制备型SFC分离得到对映异构体A及对映异构体B。对映异构体A: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.44 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.43 (dd, $J=8.7, 5.3\text{Hz}$, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.05 (br. s., 1H), 5.91 (br. s., 1H), 5.60 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.13-4.03 (m, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.38-3.29 (m, 1H), 3.12 (d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.65 (d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 1.41-1.31 (m, 1H), 1.06 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H); LCMS (M+H) = 556.4; HPLC RT=2.59min (柱: Chromolith ODS S5 $4.6\times 50\text{mm}$; 流动相A: 具有0.1% TFA的10:90 MeOH: 水; 流动相B: 具有0.1% TFA的90:10 MeOH: 水; 温度: 40°C ; 梯度: 0-100%B, 经4min; 流速: $4\text{mL}/\text{min}$); SFC RT=8.80min (柱: Chiralcel OD-H $250\times 4.6\text{mm}$, $5\mu\text{m}$; 流动相: 75/25 CO_2/MeOH ; 流速: $2\text{mL}/\text{min}$)。对映异构体B: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.44 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.43 (dd, $J=8.7, 5.3\text{Hz}$, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.05 (br. s., 1H), 5.91 (br. s., 1H), 5.60 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.13-4.03 (m, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.38-3.29 (m, 1H), 3.12 (d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.65 (d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 1.41-1.31 (m, 1H), 1.06 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H); LCMS (M+H) = 556.4; HPLC RT=2.59min (柱: Chromolith ODS S5 $4.6\times 50\text{mm}$; 流动相A: 具有0.1% TFA的10:90 MeOH: 水; 流动相B: 具有0.1% TFA的90:10 MeOH: 水; 温度: 40°C ; 梯度: 0-100%B, 经4min; 流速: $4\text{mL}/\text{min}$); SFC RT=13.12min (柱: Chiralcel OD-H $250\times 4.6\text{mm}$, $5\mu\text{m}$; 流动相: 75/25 CO_2/MeOH ; 流速: $2\text{mL}/\text{min}$)。

[1625] 实施例221及222

[1626] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9-[(1-氟环丁基)(苯基)甲基]-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺



对映异构体 A, 实施例 221



对映异构体 B, 实施例 222

[1628] 步骤1: (1-氟环丁基)(苯基)甲酮

[1629] 使AccufluorTM NFTh (Aldrich, 于氧化铝上50%, 6.03g, 9.36mmol) 及环丁基(苯基)甲酮(0.75g, 4.68mmol) [Bauser, M. 等人 PCT Int. Appl., 2005, W02005039569] 于MeOH (46.8ml) 中的悬浮液分配于两个40mL压力小瓶之间且在 70°C 搅拌过夜。再添加AccufluorTM NFTh (2.0g) 且持续加热过夜。使反应混合物冷却, 接着倾析且浓缩。添加 CH_2Cl_2 , 且滤出不溶物质。依序用水及饱和NaCl洗涤有机层, 接着用 Na_2SO_4 干燥且浓缩, 得到粗标题化合物(600mg, 72%), 其未经进一步纯化即用于后续步骤。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.90-8.05 (2H, m), 7.52-7.63 (1H, m), 7.41-7.50 (2H, m), 2.71-2.91 (2H, m), 2.42-2.64 (2H, m), 2.00 (1H,

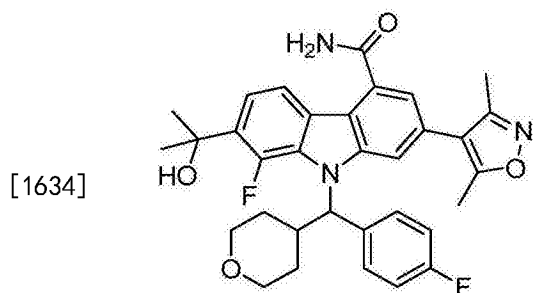
dd, $J=11.1, 3.7\text{Hz}$), 1.74 (1H, dtd, $J=11.2, 8.9, 8.9, 2.3\text{Hz}$)。

[1630] 步骤2: 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9-[(1-氟环丁基)(苯基)甲基]-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺

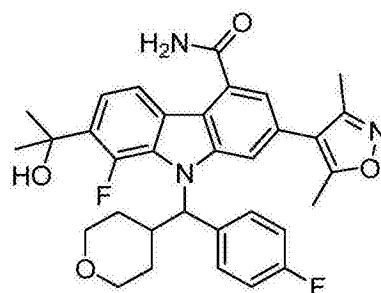
[1631] 按照与实施例198所述类似的方法,使7-溴-5-氰基-9H-吡唑-2-羧酸甲酯(实施例182的步骤2)及(1-氟环丁基)(苯基)甲酮转化成外消旋2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9-[(1-氟环丁基)(苯基)甲基]-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺,通过手性制备型SFC分离得到对映异构体A及对映异构体B。对映异构体A: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.37 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.43 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.23 (m, 6H), 7.21 (br s, 1H), 6.59-6.46 (m, 1H), 2.91-2.76 (m, 2H), 2.34-2.16 (m, 5H), 2.04 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 5H), 1.69 (br s, 6H); LCMS (M+H) = 526.5; SFC RT = 5.28min (柱: Chiralcel OD-H 250×4.6mm, 5 μm ; 流动相: 70/30 CO_2 /MeOH; 流速: 2mL/min)。对映异构体B: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.37 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.43 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.29 (br s, 6H), 7.21 (br s, 1H), 6.60-6.44 (m, 1H), 2.89-2.76 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 5H), 2.03 (br s, 5H), 1.69 (br s, 6H); LCMS (M+H) = 526.5; SFC RT = 14.56min (柱: Chiralcel OD-H 250×4.6mm, 5 μm ; 流动相: 75/25 CO_2 /MeOH; 流速: 2mL/min)。

[1632] 实施例223及224

[1633] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-氟-9-[(4-氟苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺

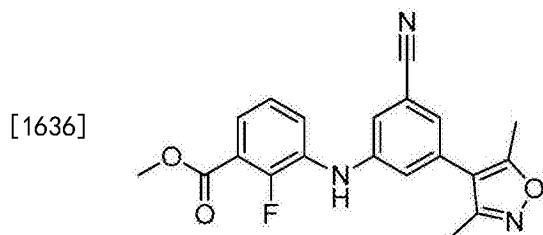


对映异构体 A, 实施例 223



对映异构体 B, 实施例 224

[1635] 步骤1: 3-((3-氰基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)氨基)-2-氟苯甲酸甲酯

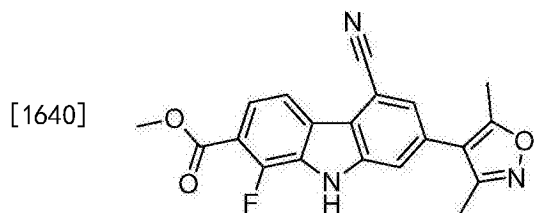


[1637] 将3-溴-2-氟苯甲酸甲酯 (5.20g, 22.33mmol)、3-氨基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯甲腈 (5g, 23.45mmol)、2ND GENERATION XPHOS预催化剂 (260mg, 0.330mmol) 及 Cs_2CO_3 (21.83g, 67.0mmol) 于甲苯 (150mL) 中的混合物添加至25mL螺旋盖小瓶烧瓶。鼓泡氮气通过混合物持续几分钟,且接着用隔板盖密封,抽成真空且用氮气冲洗若干次。接下来,加热混合物至110℃的温度。在16小时之后,添加2ND GENERATION XPHOS预催化剂 (100mg, 0.127mmol) 且在110℃持续加热过夜。在40小时之后,添加3-溴-2-氟苯甲酸甲酯 (2g, 8.58mmol) 且在110℃持续加热过夜。通过LCMS分析显示完全反应。使反应混合物蒸发至干

干燥且用50ml乙酸乙酯及50ml MeOH稀释,过滤且浓缩。经ISCO Companion 40g硅胶柱色谱纯化残余物且用EtOAc/DCM(0-100%)洗脱,得到呈棕褐色固体状的3-((3-氰基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)氨基)-2-氟苯甲酸甲酯(7.5g,20.53mmol,收率为92%)。

[1638] LCMS:Waters Acquity BEH C18 2×50mm 1.7μ(1.5min梯度)0-100%B。流速=1ml/min。注射体积=1μL。烘箱温度=40℃。溶剂A:10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA。溶剂B:90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA。LCMS:RT=1.24min;(ES):m/z (M+H)⁺=366.25。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.65(s,1H),7.64(td,J=7.8,1.5Hz,1H),7.52(ddd,J=7.9,6.4,1.8Hz,1H),7.35-7.23(m,3H),7.19(s,1H),3.88(s,3H),2.43(s,3H),2.25(s,3H)。

[1639] 步骤2:5-氰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-氟-9H-吡唑-2-羧酸甲酯



[1641] 将3-((3-氰基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)氨基)-2-氟苯甲酸甲酯(7.5g,20.53mmol)、PdOAc₂(0.922g,4.11mmol)及K₂CO₃(0.567g,4.11mmol)于特戊酸(103ml)中的混合物加热至110℃,同时鼓泡空气通过溶液持续24小时。添加于特戊酸(103ml)中的PdOAc₂(0.922g,4.11mmol)且在110℃持续加热,同时鼓泡空气通过溶液持续24小时。减压浓缩反应混合物且在高真空下干燥。使粗产物悬浮于40ml THF/MeOH中(过滤)。将30g硅胶添加至旋转蒸发器中且使用固体装载柱经ISCO Companion 330g硅胶柱色谱纯化且用EtOAc/DCM梯度(0-100%)洗脱,得到呈棕褐色固体状的5-氰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-氟-9H-吡唑-2-羧酸甲酯(2.86g,8.87mmol,收率为38.3%)。

[1642] LCMS:Waters Acquity BEH C18 2×50mm 1.7μ(1.5min梯度)0-100%B。流速=1ml/min。注射体积=1μL。烘箱温度=40℃。溶剂A:10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA。溶剂B:90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA。LCMS:RT=1.28min;(ES):m/z (M+H)⁺=364。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.73(s,1H),8.22(d,J=8.4Hz,1H),7.88-7.84(m,2H),7.80(dd,J=8.4,6.4Hz,1H),3.94(s,3H),2.50(s,3H),2.31(s,3H)。

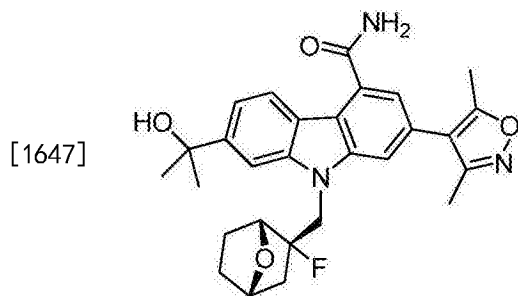
[1643] 步骤3:2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-氟-9-[(4-氟苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺

[1644] 按照与实施例198所述类似的方法,使5-氰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-氟-9H-吡唑-2-羧酸甲酯及(4-氟苯基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇转化成外消旋2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-氟-9-[(4-氟苯基)(氧杂环己烷-4-基)甲基]-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺,通过手性制备型SFC分离得到对映异构体A及对映异构体B。对映异构体A:¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.10(br.s.,1H),8.02(d,J=8.4Hz,1H),7.74-7.59(m,3H),7.52-7.33(m,3H),7.25-7.06(m,2H),6.06(br.s.,1H),2.35(br.s.,4H),2.16(br.s.,3H),1.90(d,J=12.5Hz,2H),1.67(d,J=5.4Hz,6H),1.54(br.s.,1H),1.41(br.s.,2H),1.25(d,J=12.8Hz,2H),0.88(br.s.,2H)。LCMS:Waters Acquity UPLC BEH C18 2.1×50mm 1.7μ(3min梯度)0-100%B。流速=1ml/min。注射体积=3μL。烘箱温度=50℃。溶剂A:5%ACN-95%H₂O-0.1%TFA。溶剂B:95%ACN-15%H₂O-0.1%TFA。LCMS:RT=1.73min;(ES):m/z (M+H)

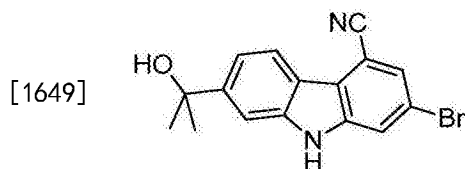
)⁺=574.2; SFC RT=7.69min (柱: Chiralpak IB, 250×4.6mm, 5μm 粒子; 流动相: 65/35CO₂/MeOH; 流速: 2mL/min; 检测: 220nm 的 UV)。对映异构体 B: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (br.s., 1H), 8.02 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.74-7.59 (m, 3H), 7.52-7.33 (m, 3H), 7.25-7.06 (m, 2H), 6.06 (br.s., 1H), 2.35 (br.s., 4H), 2.16 (br.s., 3H), 1.90 (d, J=12.5Hz, 2H), 1.67 (d, J=5.4Hz, 6H), 1.54 (br.s., 1H), 1.41 (br.s., 2H), 1.25 (d, J=12.8Hz, 2H), 0.88 (br.s., 2H)。LCMS: LCMS: Waters Aquity UPLC BEH C18 2.1×50mm 1.7μ (3min 梯度) 0-100%B。流速=1ml/min。注射体积=3μL。烘箱温度=50℃。溶剂 A: 5% ACN-95% H₂O-0.1% TFA。溶剂 B: 95% ACN-15% H₂O-0.1% TFA。LCMS: RT=1.73min; (ES): m/z (M+H)⁺=574.3; SFC RT=8.42min (柱: Chiralpak IB, 250×4.6mm, 5μm 粒子; 流动相: 65/35CO₂/MeOH; 流速: 2mL/min; 检测: 220nm 的 UV)。

[1645] 实施例 225

[1646] rel-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9-[[(1R,2S,4S)-2-氟-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基]甲基]-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺



[1648] 步骤 1: 2-溴-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-吡唑-4-甲腈

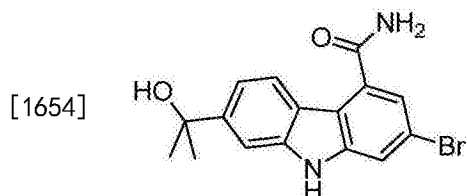


[1650] 于溶液中使于配备有隔板的 RB 烧瓶中的 7-溴-5-氰基-9H-吡唑-2-羧酸甲酯 (3g, 9.11mmol) 于四氢呋喃 (75mL) 中的溶液冷却至 -78℃, 且用于二乙氧基甲烷中的 3M 甲基锂 (18.23mL, 54.7mmol) 经由注射器逐滴处理且接着于溶液在 -78℃ 搅拌 1 小时。用甲醇淬灭混合物, 倒入饱和 NH₄Cl 水溶液中且萃取至乙酸乙酯中。用水及盐水洗涤且浓缩, 得到呈黄橙色固体状的 2-溴-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-吡唑-4-甲腈 (2.95g, 8.96mmol, 收率为 98%)。此未经进一步纯化即用于下一步骤。

[1651] HPLC: RT=2.96min; (柱: Chromolith ODS S5 4.6×50mm (4min 梯度) 0-100%B。流速=4ml/min。注射体积=10μL。波长=220。烘箱温度=40。溶剂 A: 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA。溶剂 B: 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA)。

[1652] LCMS: RT=0.96min; (ES): m/z (M+H-H₂O)⁺=311.1, 313.1 (柱: Waters Aquity SDS. 柱: BEH C18 2.1×50mm 1.7μ (1.6min 梯度) 2-98%B。流速=0.8ml/min。溶剂 A: H₂O-0.1% TFA。溶剂 B: 乙腈-0.1% TFA)。

[1653] 步骤 2. 2-溴-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺

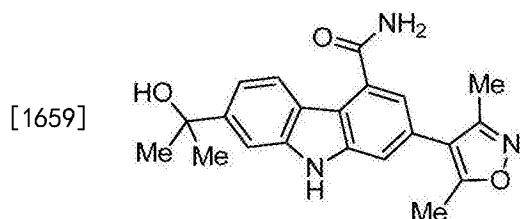


[1655] 用 K_2CO_3 (1.889g, 13.67mmol) 处理2-溴-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-吡啶-4-甲腈 (1.5g, 4.56mmol) 于DMSO (15mL) 中的溶液, 且于冰浴中冷却所得混合物。接着逐滴添加50% H_2O_2 水溶液 (8.38mL, 137mmol), 得到极稠混合物且于浴液中搅拌 (再添加5mL DMSO) 20分钟, 且接着在室温搅拌1小时。在HPLC测定显示完全反应之后, 用水稀释混合物且搅拌所得悬浮液几分钟。将混合物萃取至乙酸乙酯中且用水洗涤且浓缩, 得到黄橙色固体。此未经进一步纯化即用于下一步骤。

[1656] HPLC: RT=1.697min; (柱: Chromolith ODS S5 4.6×50mm (4min梯度) 0-100%B。流速=4ml/min。注射体积=10μL。波长=220。烘箱温度=40。溶剂A: 10% MeOH-90% H_2O -0.1% TFA。溶剂B: 90% MeOH-10% H_2O -0.1% TFA)。LCMS: RT=0.69min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 347.2, 349.1 (柱: Waters Acquity SDS。柱: BEH C18 2.1×50mm 1.7μ (1.6min梯度) 2-98%B。流速=0.8ml/min。溶剂A: H_2O -0.1% TFA。溶剂B: 乙腈-0.1% TFA)。

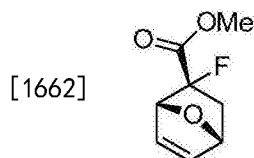
[1657] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.27 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.71 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.64 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.44 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.6, 1.5Hz, 1H), 1.62 (s, 6H)。

[1658] 步骤3. 2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺



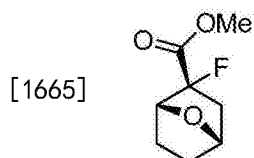
[1660] 在氮气流下于大的小瓶中净化2-溴-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺 (1.5g, 4.32mmol) 及3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基) 异噁唑 (1.446g, 6.48mmol) 于四氢呋喃 (20mL) 中的混合物, 且接着用2M磷酸三钾水溶液 (6.48mL, 12.96mmol) 及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (0.353g, 0.432mmol) 处理。用隔板给小瓶加盖且抽成真空且用氮气净化3次, 且接着于加热块中在80℃加热3小时, 直至通过LCMS的分析指示完全反应。冷却至室温且将反应溶液直接固体装载于硅胶预置柱上。经ISCO Companion 40g硅胶柱色谱纯化且用乙酸乙酯 (100%) 洗脱, 得到2.2g暗色固体, 用DCM研磨且过滤且用DCM淋洗, 得到呈棕褐色固体状的2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-吡啶-4-甲酰胺 (1.30g, 3.58mmol, 收率为83%)。HPLC: RT=1.798min; (柱: Chromolith ODS S5 4.6×50mm (4min梯度) 0-100%B。流速=4ml/min。注射体积=10μL。波长=220。烘箱温度=40。溶剂A: 10% MeOH-90% H_2O -0.1% TFA。溶剂B: 90% MeOH-10% H_2O -0.1% TFA)。LCMS: RT=0.80min; (ES): m/z (M+H)⁺ = 364.3 (柱: Waters Acquity SDS: BEH C18 2.1×50mm, 1.7μ, MeCN/ NH_4OAc 水溶液, 1min梯度, 在220nm下监测)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.40 (s, 1H), 8.28 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.98 (br. s., 1H), 7.63 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.56 (br. s., 1H), 7.51 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 5.07 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.51 (s, 6H)。

[1661] 步骤4.rel-(1R,2R,4R)-2-氟-7-氧杂二环[2.2.1]庚-5-烯-2-羧酸甲酯。



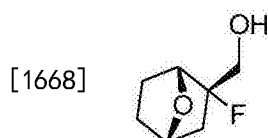
[1663] 向搅拌的呋喃(7.00mL,96mmol)与2-氟丙烯酸甲酯(6.00mL,54.8mmol)的混合物中添加碘化锌(1.475mL,21.91mmol)。于加热块中在55℃加热混合物3天。用120mL EtOAc稀释混合物且依序用水、半饱和Na₂S₂O₃溶液、水、盐水洗涤。经MgSO₄干燥,过滤且接着浓缩,得到呈3:1内型/外型异构体混合物形式的rel-(1R,2R,4R)-2-氟-7-氧杂二环[2.2.1]庚-5-烯-2-羧酸甲酯(2.30g,13.36mmol,收率为24.40%)。内型异构体:¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ6.74-6.66(m,1H),6.43(dt,J=5.9,1.7Hz,1H),5.79-5.58(m,1H),5.33(dd,J=13.1,3.2Hz,1H),3.85(s,3H),2.62(td,J=12.2,4.6Hz,1H),1.61(dd,J=19.9,12.5Hz,1H)。外型异构体:¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ6.60(dt,J=5.9,1.5Hz,1H),6.28-6.21(m,1H),5.17-5.09(m,1H),5.08-5.00(m,1H),3.87(s,3H),2.19(d,J=4.2Hz,1H),2.12(d,J=2.3Hz,1H)

[1664] 步骤5.rel-(1R,2R,4S)-2-氟-7-氧杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸甲酯



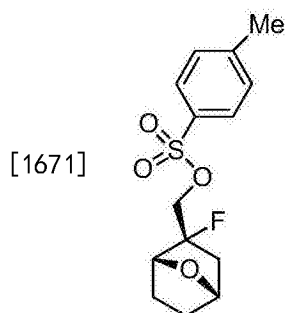
[1666] 向搅拌的2-氟-7-氧杂二环[2.2.1]庚-5-烯-2-羧酸甲酯(3:1内型/外型异构体混合物)(2.30g,13.36mmol)于EtOAc(60mL)中的溶液中添加10%Pd/C(0.64g,13.36mmol)且在氢气氛围下在室温氢化24小时。经由4μm聚碳酸酯薄膜滤出Pd催化剂且用DCM淋洗。浓缩滤液得到呈3:1内型/外型异构体混合物形式的rel-(1R,2R,4S)-2-氟-7-氧杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸甲酯(2.10g,12.06mmol,收率为90%)。内型异构体:¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ4.72-4.64(m,1H),4.12(q,J=7.1Hz,1H),3.83(s,3H),2.59-2.46(m,1H),2.24-2.15(m,1H),1.91-1.82(m,1H),1.76-1.64(m,3H)。外型异构体:¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ5.13-4.91(m,1H),4.75(t,J=5.3Hz,1H),3.80(s,3H),2.37(dd,J=16.6,13.6Hz,1H),2.20-2.14(m,1H),1.64-1.49(m,4H)。

[1667] 步骤6.rel-((1R,2S,4S)-(2-氟-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲醇



[1669] 在氮气下于冰浴中冷却2-氟-7-氧杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸甲酯(3:1内型/外型异构体混合物)(0.50g,2.87mmol)于THF(10.0mL)中的溶液且经10分钟逐滴用2M LiAlH₄/THF(7.18mL,14.35mmol)处理。于冰浴中搅拌所得混合物1小时,且接着使得温热至室温过夜。在于冰冷却浴中冷却的同时,通过依序减缓添加15g硫酸钠十水合物、硅藻土淬灭反应混合物。用60mL乙醚稀释且接着在室温搅拌3小时。过滤混合物且用乙醚淋洗且浓缩滤液,得到呈3:1内型/外型异构体混合物的rel-((1R,2S,4S)-(2-氟-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲醇。此未经进一步纯化即用于下一步骤。

[1670] 步骤7.rel-4-甲基苯磺酸(1R,2R,4S)-(2-氟-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酯



[1672] 向(2-氟-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲醇(0.474g,3.24mmol)及吡啶(2.62mL,32.4mmol)于DCM(2.60mL)中的溶液中添加Ts-Cl(2.349g,12.32mmol)且在室温搅拌澄清溶液过夜。用30mL饱和NaHCO₃溶液稀释反应混合物且用DCM萃取(3×40mL)且用盐水(1×20mL)洗涤。干燥(MgSO₄)萃取物,过滤且浓缩,且经ISCO 12g硅胶柱(己烷/EtOAc,0至100% 15min梯度,接着在5min内达到100%)纯化残余物得到主要的内型异构体rel-4-甲基苯磺酸(1R,2R,4S)-(2-氟-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酯(296mg,0.986mmol,收率为30.4%)。HPLC:RT=2.272min(Chromolith SpeedROD柱4.6×50mm,含有0.1%TFA的10-90%甲醇水溶液,经4分钟,4mL/min,在220nm下监测)。HPLC:RT=0.91min;(Waters Acquity SDS:BEH C18 2.1×50mm,1.7μm,MeCN/NH₄OAc水溶液,1min梯度,在220nm下监测)。LC/MS:M+H=301.2。NMR:

[1673] ¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.84-7.77(m,2H),7.35(d,J=8.1Hz,2H),4.53(t,J=5.4Hz,1H),4.38(d,J=5.0Hz,1H),4.11(s,1H),4.07(d,J=2.6Hz,1H),2.45(s,3H),2.19-2.07(m,1H),1.90-1.76(m,2H),1.73-1.62(m,2H),1.56(d,J=8.2Hz,1H)。

[1674] 步骤8.rel-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9-{[(1R,2S,4S)-2-氟-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基]甲基}-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-呋唑-4-甲酰胺

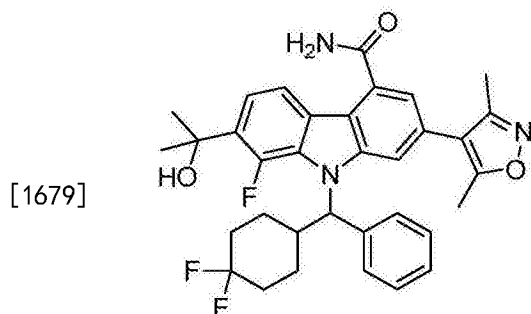
[1675] 向搅拌的2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-呋唑-4-甲酰胺(步骤3)(60mg,0.165mmol)及rel-4-甲基苯磺酸((1R,2S,4S)-2-氟-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲酯(步骤7)(55.0mg,0.182mmol)于DMF(1.00mL)中的混合物中添加Cs₂CO₃(161mg,0.495mmol)且于加热块中加热至100℃持续24小时。使混合物冷却至室温且用以下条件经由制备型HPLC纯化:柱:Waters XBridge C18,19×200mm,5-μm粒子;流动相A:具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:17-57%B,经20分钟,接着在100%B下保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发干燥,得到rel-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9-{[(1R,2S,4S)-2-氟-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基]甲基}-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-呋唑-4-甲酰胺(39.4mg,0.080mmol,收率为48.5%)。LCMS:(M+H)⁺=492.2;LCMS:RT=1.43min;(柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min)。

[1676] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.29(d,J=8.4Hz,1H),8.08(br.s.,1H),7.73(s,1H),7.67(br.s.,1H),7.61(s,1H),7.34(d,J=8.4Hz,1H),7.26(s,1H),5.15(s,1H),4.73-4.66(m,1H),4.31(d,J=4.4Hz,1H),2.50(br.s.,3H),2.32(s,3H),2.20-2.08(m,1H),1.90(d,J

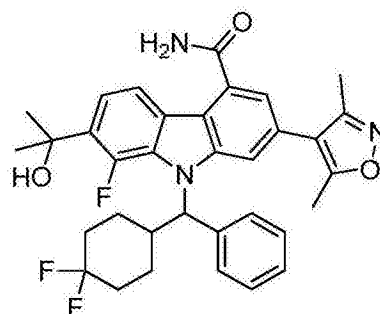
=12.8Hz, 1H), 1.53 (s, 6H)。

[1677] 实施例226及227

[1678] 9-[(4,4-二氟环己基)(苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-氟-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺



对映异构体 A, 实施例 226



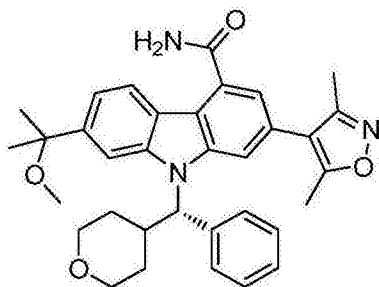
对映异构体 B, 实施例 227

[1680] 按照与实施例223所述类似的方法,使5-氰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-氟-9H-吡唑-2-羧酸甲酯及(4,4-二氟环己基)-(苯基)甲醇转化成外消旋9-[(4,4-二氟环己基)(苯基)甲基]-2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-氟-7-(2-羟基丙-2-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺,通过手性制备型SFC分离得到对映异构体A及对映异构体B。对映异构体A:¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (br. s., 1H), 8.03 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.70 (br. s., 1H), 7.57 (br. s., 1H), 7.53-7.44 (m, 1H), 7.36 (br. s., 1H), 7.26 (br. s., 1H), 7.15 (br. s., 1H), 6.10 (br. s., 1H), 2.34 (br. s., 4H), 2.16 (br. s., 3H), 2.09 (br. s., 3H), 1.94 (br. s., 2H), 1.76 (br. s., 1H), 1.67 (d, J=13.8Hz, 6H), 1.55 (br. s., 1H), 1.38 (br. s., 2H), 1.27 (d, J=10.8Hz, 2H), 1.18 (br. s., 1H)。LCMS: Waters Aquity UPLC BEH C18 2.1×50mm 1.7μ (3min 梯度) 0-100%B。流速=1ml/min。注射体积=3μL。烘箱温度=50℃。溶剂A: 5% ACN-95% H₂O-0.1% TFA。溶剂B: 95% ACN-15% H₂O-0.1% TFA。LCMS: RT=1.95min; (ES): m/z (M+H)⁺=590.3; SFC RT=12.58min (柱: Chiralcel OD-H 250×4.6mm, 5μm 粒子; 流动相: 70/30 CO₂/MeOH; 流速: 2mL/min; 检测: 220nm 的UV)。对映异构体B:¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (br. s., 1H), 8.03 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.70 (br. s., 1H), 7.57 (br. s., 1H), 7.53-7.44 (m, 1H), 7.36 (br. s., 1H), 7.26 (br. s., 1H), 7.15 (br. s., 1H), 6.10 (br. s., 1H), 2.34 (br. s., 4H), 2.16 (br. s., 3H), 2.09 (br. s., 3H), 1.94 (br. s., 2H), 1.76 (br. s., 1H), 1.67 (d, J=13.8Hz, 6H), 1.55 (br. s., 1H), 1.38 (br. s., 2H), 1.27 (d, J=10.8Hz, 2H), 1.18 (br. s., 1H)。LCMS: Waters Aquity UPLC BEH C18 2.1×50mm 1.7μ (3min 梯度) 0-100%B。流速=1ml/min。注射体积=3μL。烘箱温度=50℃。溶剂A: 5% ACN-95% H₂O-0.1% TFA。溶剂B: 95% ACN-15% H₂O-0.1% TFA。LCMS: RT=1.95min; (ES): m/z (M+H)⁺=590.3; SFC RT=16.11min (柱: Chiralcel OD-H 250×4.6mm, 5μm 粒子; 流动相: 70/30 CO₂/MeOH; 流速: 2mL/min; 检测: 220nm 的UV)。

[1681] 实施例228

[1682] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-甲氧基丙-2-基)-9-[(S)-氧杂环己烷-4-基(苯基)甲基]-9H-吡唑-4-甲酰胺

[1683]



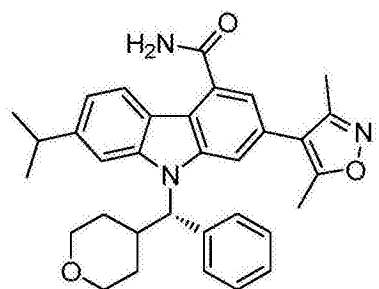
[1684] 用0.5ml TFA处理(S)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-(苯基(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-9H-吡唑-4-甲酰胺(实施例199)(20mg,0.037mmol)于甲醇(3mL)中的溶液且在室温搅拌过夜。通过hplc分析显示基本上完全反应。经旋转蒸发器浓缩混合物且将残余物溶解于甲醇中且用以下条件经由制备型LC/MS纯化粗物质:柱:Waters XBridge C18,19×200mm,5-μm粒子;流动相A:具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:20-85%B,经20分钟,接着在100%B下保持7分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。获得2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-(2-甲氧基丙-2-基)-9-[(S)-氧杂环己烷-4-基(苯基)甲基]-9H-吡唑-4-甲酰胺(15mg,0.027mmol,收率为72.4%)。LCMS:(M+H)⁺=552.3;LCMS:RT=1.74min;(柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min)。

[1685] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.26(d,J=8.4Hz,1H),8.06(br.s.,1H),7.96(s,1H),7.66(br.s.,1H),7.60(d,J=7.7Hz,2H),7.33(t,J=7.4Hz,2H),7.27-7.13(m,4H),5.90(d,J=10.8Hz,1H),3.90(d,J=7.7Hz,1H),3.72(d,J=10.1Hz,1H),3.52(t,J=11.1Hz,1H),3.43-3.37(m,1H),3.29-3.14(m,1H),2.99(br.s.,3H),2.43(br.s.,3H),2.30(br.s.,3H),1.82(d,J=12.5Hz,1H),1.63(m,1H),1.25(m,1H),0.92(d,J=12.1Hz,1H)。

[1686] 实施例229

[1687] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9-[(S)-氧杂环己烷-4-基(苯基)甲基]-7-(丙-2-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺

[1688]



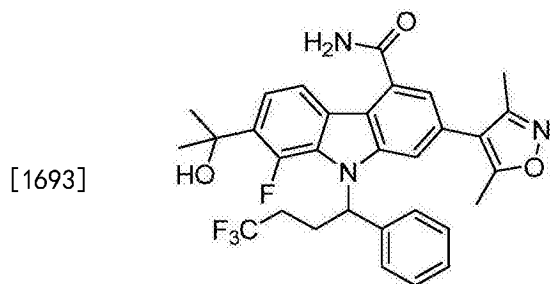
[1689] 用三乙基甲硅烷(0.074mL,0.465mmol)及TFA(0.036mL,0.465mmol)处理(S)-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-(苯基(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-9H-吡唑-4-甲酰胺(实施例199)(25mg,0.046mmol)于二氯甲烷(1mL)中的溶液且在室温搅拌所得浅黄色溶液2小时。经旋转蒸发器蒸发混合物且将残余物溶解于2mL甲醇中且用以下条件经由制备型LC/MS纯化该粗物质:柱:Waters XBridge C18,19×200mm,5-μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:20-85%

B,经20分钟,接着在100%B下保持7分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分且经由离心蒸发来干燥。获得2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-9-[(S)-氧杂环己烷-4-基(苯基)甲基]-7-(丙-2-基)-9H-吡唑-4-甲酰胺(23mg,0.044mmol,收率为94%)。LCMS: (M+H)⁺=522.3;LCMS:RT=2.103min;(柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7-μm粒子;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;温度:50℃;梯度:0-100%B,经3分钟,接着在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min)。

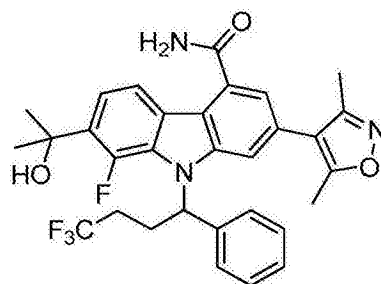
[1690] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.21 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.96 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.1Hz, 4H), 7.33 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.15 (br. s., 1H), 7.09 (br. s., 1H), 5.86 (d, J=11.1Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.72 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.52 (t, J=11.3Hz, 1H), 3.38 (br. s., 1H), 3.24 (t, J=11.6Hz, 1H), 2.45 (br. s., 4H), 2.27 (br. s., 3H), 1.81 (d, J=10.8Hz, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.33 (br. s., 6H), 1.26 (d, J=13.1Hz, 1H), 0.91 (d, J=12.8Hz, 1H)。

[1691] 实施例230及231

[1692] 2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-氟-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[4,4,4-三氟-1-苯基丁基]-9H-吡唑-4-甲酰胺



对映异构体 A, 实施例 230



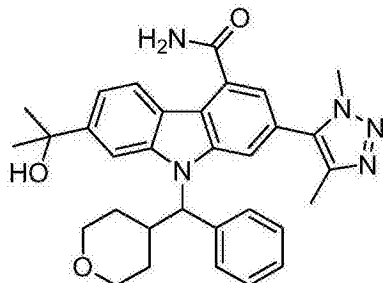
对映异构体 B, 实施例 231

[1694] 按照与实施例223所述类似的方法,使5-氰基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-氟-9H-吡唑-2-羧酸甲酯及4,4,4-三氟-1-苯基丁-1-醇转化成外消旋2-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-氟-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[4,4,4-三氟-1-苯基丁基]-9H-吡唑-4-甲酰胺,通过手性制备型SFC分离得到对映异构体A及对映异构体B。对映异构体A:¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.16 (br. s., 1H), 8.10 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 7.48 (br. s., 1H), 7.33 (br. s., 2H), 7.26 (d, J=7.7Hz, 3H), 6.50 (br. s., 1H), 2.48-2.02 (m, 8H), 1.73 (br. s., 2H), 1.55 (br. s., 8H)。LCMS:LCMS:Waters Aquity UPLC BEH C18 2.1×50mm 1.7μ (3min梯度) 0-100%B。流速=1ml/min。注射体积=3μL。烘箱温度=50℃。溶剂A:5%ACN-95%H₂O-0.1%TFA。溶剂B:95%ACN-15%H₂O-0.1%TFA。LCMS:RT=1.90min; (ES):m/z (M+H)⁺=568.2;SFC RT=7.67min(柱:Chiralcel OD-H 250×4.6mm,5μm粒子;流动相:70/30CO₂/MeOH;流速:2mL/min;检测:220nm的UV)。对映异构体B:¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.16 (br. s., 1H), 8.10 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 7.48 (br. s., 1H), 7.33 (br. s., 2H), 7.26 (d, J=7.7Hz, 3H), 6.50 (br. s., 1H), 2.48-2.02 (m, 8H), 1.73 (br. s., 2H), 1.55 (br. s., 8H)。LCMS:LCMS:Waters Aquity UPLC BEH C18 2.1×50mm 1.7μ (3min梯度) 0-100%B。流速=1ml/min。注射体积=3μL。烘箱温度=50℃。溶剂A:5%ACN-95%H₂O-0.1%TFA。溶剂B:95%ACN-15%H₂O-0.1%TFA。LCMS:RT=1.90min; (ES):m/z (M+H)⁺=568.2;SFC RT=

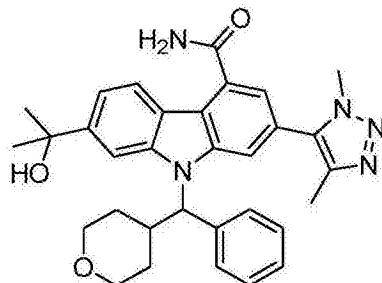
11.45min(柱:Chiralcel OD-H 250×4.6mm,5 μ m粒子;流动相:70/30CO₂/MeOH;流速:2mL/min;检测:220nm的UV)。

[1695] 实施例232及233

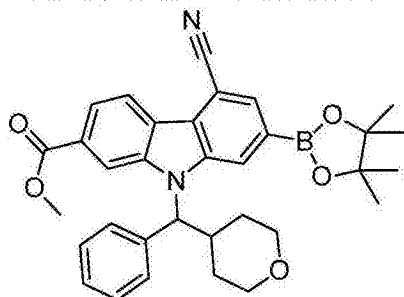
[1696] 2-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-(苯基(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-9H-吡唑-4-甲酰胺



[1697] 对映异构体 A, 实施例 232

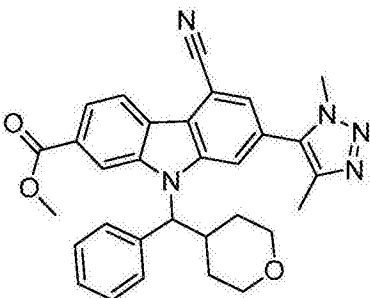


对映异构体 B, 实施例 233



[1698] 步骤1:5-氰基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-9-(苯基(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-9H-吡唑-2-羧酸甲酯

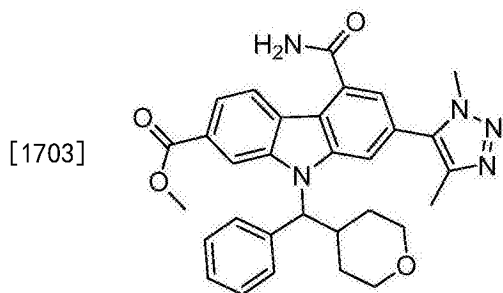
[1699] 向含有7-溴-5-氰基-9-(苯基(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-9H-吡唑-2-羧酸甲酯(190mg,0.377mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼杂环戊烷)(Aldrich,192mg,0.755mmol)及乙酸钾(111mg,1.132mmol)于二噁烷(3mL)中的40mL压力小瓶中添加Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(15.41mg,0.019mmol)且鼓泡N₂至混合物中持续1分钟。在80℃加热所得反应混合物2.5小时,浓缩且使用ISCO硅胶色谱(40g柱,0%至100%EtOAc/CH₂Cl₂的梯度)直接纯化。使含有产物的管浓缩得到灰白色泡沫状固体(211mg,102%)。HPLC RT=3.251min(柱:Chromolith ODS S5 4.6×50mm;流动相A:具有0.1%TFA的10:90MeOH:水;流动相B:具有0.1%TFA的90:10MeOH:水;温度:40℃;梯度:0-100%B,经4min;流速:4mL/min)。



[1700]

[1701] 步骤2:5-氰基-7-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-9-(苯基(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-9H-吡唑-2-羧酸甲酯

[1702] 向含有5-氰基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-9-(苯基(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-9H-咔唑-2-羧酸甲酯(200mg,0.363mmol)、5-碘-1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑(162mg,0.727mmol)[Bunnage,M.E.等人PCT International publication number W02011/138751A2]及K₂CO₃(151mg,1.09mmol)于二噁烷(9mL)及水(0.9mL)中的40mL压力小瓶中添加Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(14.84mg,0.018mmol)且鼓泡N₂至混合物中持续1分钟。在80℃加热所得反应混合物1小时,浓缩且使用ISCO硅胶色谱(40g柱,0%至100% EtOAc/CH₂Cl₂的梯度)直接纯化。收集含有产物并还含有5-碘-1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑的管(225.9mg)得到灰白色固体。HPLC RT=3.273min(柱:Chromolith ODS S5 4.6×50mm;流动相A:具有0.1%TFA的10:90MeOH:水;流动相B:具有0.1%TFA的90:10MeOH:水;温度:40℃;梯度:0-100%B,经4min;流速:4mL/min)。LCMS (M+H) = 520.1。



[1704] 步骤3:5-氨甲酰基-7-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-9-(苯基(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-9H-咔唑-2-羧酸甲酯

[1705] 按照与实施例187所述类似的方法,使5-氰基-7-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-9-(苯基(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-9H-咔唑-2-羧酸甲酯(225mg,0.433mmol)转化成标题化合物(58mg,25%)。HPLC RT=2.558min(柱:Chromolith ODS S5 4.6×50mm;流动相A:具有0.1%TFA的10:90MeOH:水;流动相B:具有0.1%TFA的90:10MeOH:水;温度:40℃;梯度:0-100%B,经4min;流速:4mL/min)。LCMS (M+H) = 538.4。

[1706] 步骤4:2-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-(苯基(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-9H-咔唑-4-甲酰胺

[1707] 按照与实施例184所述类似的方法,使5-氨甲酰基-7-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-9-(苯基(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-9H-咔唑-2-羧酸甲酯(57mg,0.106mmol)转化成外消旋2-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-(2-羟基丙-2-基)-9-[(R)-氧杂环己烷-4-基(苯基)甲基]-9H-咔唑-4-甲酰胺(41.3mg,68%),使用手性制备型SFC(柱:手性OD-H 25×3cm,5μm;流动相:60/40CO₂/MeOH;流速:80mL/min)对其中38mg进行分离。浓缩较快洗脱峰得到白色固体,其归属于对映异构体A(18.9mg,47.7%)。以相同方式处理较慢洗脱峰且归属为对映异构体B(15.4mg,39.3%)。对映异构体A:¹HNMR(500MHz,CDCl₃) δ8.45(d,J=8.3Hz,1H),7.92(s,1H),7.43(d,J=7.5Hz,2H),7.40-7.28(m,5H),7.26(d,J=1.1Hz,1H),6.11-5.84(m,2H),5.65(d,J=10.8Hz,1H),4.10-4.03(m,1H),3.87-3.75(m,4H),3.57(td,J=11.8,1.9Hz,1H),3.33(td,J=11.8,1.9Hz,1H),3.14(d,J=11.1Hz,1H),2.27(s,3H),2.12(d,J=13.0Hz,1H),1.89(s,1H),1.72(s,6H),1.68-1.60(m,1H),1.43-1.31(m,1H),1.03(d,J=12.5Hz,1H);LCMS (M+H) = 538.4;HPLC RT=2.302min(柱:Chromolith ODS S5 4.6×50mm;流动相A:具有0.1%TFA的10:90MeOH:水;流动相B:具有0.1%TFA的90:10MeOH:水;温度:40℃;梯度:0-100%B,经4min;流速:4mL/min);SFC RT=6.779min(柱:手

性OJ-H 250×4.6mm, 5μm; 流动相: 80/20CO₂/MeOH; 流速: 2mL/min)。对映异构体B: ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.45 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.43 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.40-7.28 (m, 5H), 7.26 (br. s., 1H), 6.08-5.84 (m, 2H), 5.65 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.06 (dd, J=11.5, 2.6Hz, 1H), 3.88-3.77 (m, 4H), 3.57 (td, J=11.9, 1.9Hz, 1H), 3.37-3.28 (m, 1H), 3.14 (d, J=11.4Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.12 (d, J=13.6Hz, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.42-1.32 (m, 1H), 1.03 (d, J=12.8Hz, 1H); LCMS (M+H) = 538.4; HPLC RT = 2.307min (柱: Chromolith ODS S5 4.6×50mm; 流动相A: 具有0.1% TFA的10:90MeOH:水; 流动相B: 具有0.1% TFA的90:10MeOH:水; 温度: 40℃; 梯度: 0-100%B, 经4min; 流速: 4mL/min); SFC RT=8.030min (柱: 手性OJ-H 250×4.6mm, 5μm; 流动相: 80/20CO₂/MeOH; 流速: 2mL/min)。

[1708] 生物活性评估

[1709] 测试示例性化合物对BRD2、BRD3、BRD4及BRDT活性的抑制作用。以下提供实验过程及结果。

[1710] 用于热转移测定 (TSA) 的人类溴区结构域的克隆、表达及纯化

[1711] 编码人类蛋白的溴区结构域的重组DNA克隆对于大肠杆菌 (*E. coli*) 表达最佳, 以化学方式合成 (GenScript, Piscataway NJ) 且插入经修饰的pET28表达载体中以构建烟草叶脉斑点病毒 (tobacco vein mottling virus, TVMV) 蛋白酶可裂解的N-末端六聚组氨酸融合。非天然氨基酸 (MGSSHHHHHSSGETVRFQSM) 之后紧接着为具有如下氨基酸残基序列的溴区结构域 (之后为参考Uniprot Knowledgebase; Uniprot Consortium; www.uniprot.org 的登记号及根据其得到的编号):

[1712] CECR2 (420-543), Q9BXF3-1; FALZ (2917-3037), Q12830-1; GCN5 (731-837), Q92830-1; PCAF (715-831), Q92831-1; BRD2 (24-472), P25440-1; BRD3 (1-434), Q15059-1; BRD4 (44-168), BRD4 (333-460), BRD4 (44-460), O60885-1; BRDT (1-383), Q58F21-1; BAZ1B (1340-1457), Q9UIG0-1; CREBBP (1081-1197), Q92793-1; EP300 (1040-1161), Q09472-1; WDR9 (1310-1430), Q9NSI6-1; ATAD2 (981-1108), Q6PL18-1; BRD1 (556-688), O95696-1; BRD7 (129-236), Q9NPI1-1; BRD9 (134-239), Q9H8M2-1; BRPF1 (626-740), P55201-2; ATAD2B (952-1086), Q9ULI0-1; BAZ2B (2054-2168), Q9UIF8-1; SP140L (400-580), Q9H930-4; SP140 (687-862), Q13342-1; TIF1 (896-1014), O15164-1; TRIM28 (619-805), Q13263-1; BRWD3 (1295-1443), Q6RI45-1; TAF1 (1377-1503), TAF1 (1501-1635), P21675-1; TAF1L (1402-1522), TAF1L (1523-1654), Q8IZX4-1; ASH1L (2433-2564), Q9NR48-1; PB1 (43-156), PB1 (178-291), PB1 (388-494), PB1 (645-766), PB1 (773-917), Q86U86-1; SMARCA2 (1367-1511), P51531-1; SMARCA2-2 (1367-1493), P51531-2。

[1713] 使重组载体转化成大肠杆菌BL21 (DE3)。在37℃、230rpm及OD_{600nm}=1.0的细胞密度在1L TB培养基 (terrific broth) 中在2.5L Thomson Ultra Yield震荡烧瓶中培养转化的细胞, 用0.5mM IPTG诱导且在20℃用震荡器孵育16-18小时。通过沉降收集细胞团粒且在含有0.1mg/ml溶菌酶的缓冲液中通过超声处理溶解。通过沉降使各样品澄清, 且将上清液装载于HisTrap亲和柱 (GE Healthcare Life Sciences) 上。洗涤柱且接着用咪唑梯度洗脱。使含有溴区结构域的峰值蛋白馏分汇集, 浓缩且经用最终储存缓冲液 (20mM Tris-HCl (pH 8.0)、200mM NaCl、5%丙三醇、2mM DTT) 平衡的Superdex 200柱 (GE Healthcare Life

Sciences) 通过尺寸排阻色谱进一步纯化蛋白。使含有2-5mg/ml的纯化蛋白的SEC峰馏分汇集,且将汇集物分成等分试样,在液氮中快速冷冻且储存于-80℃。

[1714] 用于TR-FRET测定的生物素化的人类溴区结构域的克隆、表达及纯化

[1715] 编码人类BRD2、BRD3、BRD4及BRDT的溴区结构域的重组DNA克隆对于大肠杆菌表达最佳,以化学方式合成 (GenScript, Piscataway NJ) 且插入经修饰的pET28表达载体中以构建烟草叶脉斑点病毒 (TVMV) 蛋白酶可裂解的N-末端六聚组氨酸融合,之后为通过大肠杆菌生物素连接酶 (BirA) 识别的位点特异性生物素化基序。非天然氨基酸 (MGSSHHHHHSSGETVRFQGLNDIFEAKIEWHEDTGHM) 之后紧接着为具有如下氨基酸残基序列的BRD4的溴区结构域构建物(之后为参考Uniprot Knowledgebase;Uniprot Consortium; www.uniprot.org的BRD4登记号及根据其得到的编号):BRD4 (44-168), BRD4 (333-460), BRD4 (44-460), BRD4 (1-477), 060885-1。

[1716] 在氯霉素选择下使各重组载体与编码质粒的BirA一起共转化成大肠杆菌 BL21STAR (DE3)。在37℃在含有1L M9-CAS培养基 (Teknova) (补充有40μg/ml卡那霉素、35μg/ml氯霉素及100μM生物素)的2.5L Thomson Ultra Yield震荡烧瓶中培养转化的细胞。在相当于OD600nm=0.6的细胞密度下,用0.5mM IPTG诱导培养物且在20℃在震荡器中再孵育20小时。通过沉降收集细胞团粒且在含有0.1mg/ml溶菌酶的缓冲液中通过超声处理溶解。通过沉降使各样品澄清,且将上清液装载于HisTrap亲和柱上。洗涤柱且接着用咪唑梯度洗脱。使含有溴区结构域蛋白的峰值蛋白馏分汇集且在4℃用纯化的His-TVMV蛋白酶 (TVMV:BRD4蛋白的质量比为1:15) 孵育18小时。将样品换成低浓度咪唑缓冲液且流经HisTrap柱以捕捉裂解的His-标记物及His-TVMV酶。经Superdex 200柱的尺寸排阻色谱进一步纯化流经HisTrap柱中的蛋白且换成最终储存缓冲液 (PBS (pH 7.0)、5%丙三醇、1mM DTT)。为改善纯度,在尺寸排阻色谱之前使BRD4 (1-477) 及BRD4 (44-460) 蛋白再进行阳离子交换色谱纯化步骤。通过对最终样品进行电喷雾电离质谱分析来确定各蛋白质的基本上定量的单生物素化 (+226Da)。将纯化的样品分成等分试样,在液氮中快速冷冻且储存于-80℃。

[1717] 时间分辨荧光共振能量转移 (TR-FRET) 测定

[1718] 使用时间分辨荧光共振能量转移结合测定 (1) 评定化合物与溴区结构域BRD4 (44-168)、BRD4 (333-460) 及BRD4 (1-477或44-460) 的结合,该测定测量荧光标记的探针分子与溴区结构域蛋白的结合。将溴区结构域蛋白、荧光探针分子 (生物素化的组蛋白肽或荧光标记的小分子) 及剂量响应的测试化合物一起孵育以达到热力学平衡。在不存在测试化合物的情况下,使溴区结构域与小分子结合,产生高荧光性信号。在存在足够浓度的抑制剂的情况下,破坏此相互作用从而导致荧光共振能量转移损失。

[1719] 对于BRD4 (1-477及44-460) 而言,将所有测定组分溶解于缓冲液组合物20mM Hepes (pH 7.5)、150mM NaCl、5mM DTT、0.005% Tween 20及100μg/ml BSA中。溴区结构域蛋白的最终浓度为1.6nM BRD4 (44-168)、1nM BRD4 (333-460) 及1nM BRD4 (1-477或44-460),且荧光探针分子分别为100nM、50nM及7.5nM。对所有蛋白进行生物素化。用钽穴状化合物 (CisbioSA-Tb) 标记的抗生蛋白链菌素用作检测物,且预先与最终浓度为0.2nM的溴区结构域蛋白混合。在BRD4 (44-460) 的一些情况下,抗His钽穴状化合物用作检测物。在黑色 Corning 384孔板中预先点染7.5nL剂量响应测试化合物或二甲基亚砜媒介物 (0.0375%),且将10μL各溴区结构域/检测试剂及荧光小分子溶液添加至培养板中,且在室温孵育反应

混合物60分钟。接着经EnVision培养板读取器读取培养板($\lambda_{ex}=340\text{nm}$,受体 $\lambda_{Em}=520\text{nm}$,及供体 $\lambda_{Em}=615\text{nm}$,LANCE D400镜)。在两种发射下进行时间分辨荧光强度测量,且计算受体/供体的比率且用于数据分析。相对于16高媒介物孔及8低参比对照孔校正所有数据,且接着应用四参数曲线拟合:

[1720] $Y=a+(b-a)/(1+(10x/10c)^d)$

[1721] 其中‘a’为最小值,‘b’为Hill斜率,‘c’为IC50,且‘d’为最大值。

[1722] 组蛋白肽:购自GenScript

[1723] H4K5K8K12K16

[1724] 生物素-AHA-SGRGK (Ac) GGK (Ac) GLGK (Ac) GGAK (Ac) RHRKV

[1725] 所用的荧光标记的小分子为本领域中已知的BRD4抑制剂

[1726] 1.F.Degorce,A.Card,S.Soh,E.Trinquet,G.P.Knapik及B.Xie,HTRF:A technology tailored for drug discovery-a review of theoretical aspects and recent applications.Current Chemical Genomics (2009) 3,22-32

[1727] 热转移测定

[1728] 使用BioRad CFX实时PCR仪通过监测外部探针(SYPRO橙)的荧光增强来测量化合物结合对于溴区结构域的热稳定性的效果,这是因为其优先结合于解折叠蛋白。解折叠反应在384孔培养板中在具有2-8 μM 溴区结构域蛋白、于含有10mM Hepes (pH 7.4)、500mM NaCl的缓冲液中1-2% (v/v) DMSO的4 μL 体积中进行。添加SYPRO橙染料的1:500稀释液。化合物浓度在1.6-100 μM 的范围内。通过首先在25 $^{\circ}\text{C}$ 使仪器平衡2.4秒,之后使温度以0.5 $^{\circ}\text{C}$ 的增量由25 $^{\circ}\text{C}$ 匀变至95 $^{\circ}\text{C}$ 且在各温度平衡60秒之后进行读取来监测解折叠反应。将用于SYPRO橙染料的激发及发射过滤器设定为在450-490nm的激发范围及560-580nm的发射范围下进行FRET。通过使用二阶微分计算拐点来测定中点温度。将观测到的温度转移记录为含有蛋白及二甲基亚砷而无配体的参考孔与含有蛋白及化合物的孔之间的中点之间的差异。

[1729] 热转移测定为比较在存在及不存在配体的情况下获得的蛋白的解折叠转变温度的改变的生物物理技术(1)。通常,当加热蛋白时,使用荧光染料监测蛋白解折叠。在解折叠过程中,使蛋白的疏水性区域暴露,从而致使染料结合增加及荧光强度增加。将蛋白解折叠转变的中点定义为 T_m 。结合于蛋白的配体使蛋白热稳定性随配体浓度与其结合亲和力按比例地增加,因此使 T_m 增加。

[1730] 1.M.W.Pantoliano,E.C.Petrella,J.D.Kwasnoski,V.S.Lobanov,J.Myslik,E.Graf,T.Carver,E.Asel,B.A.Springer,P.Lane,F.R.Salemme,High-density miniaturized thermal shift assays as a general strategy for drug discovery.J.Biomol.Screen 6 (2001) 429-440。

[1731] 2.M.D.Cummings,M.A.Farnum,M.I.Nelen,Universal screening methods and application of ThermoFluor.J.Biomol.Screen 11 (2006) 854-863

[1732] MYC HCS测定

[1733] 收集补充有10%FBS的完全RPMI生长培养基(Gibco,11875-085)中的肿瘤细胞且于30 μL 培养基中以每孔10,000个细胞接种于384黑色透明底部PDL细胞培养板中。在37 $^{\circ}\text{C}$ 处理化合物4小时之后,在室温将细胞固定于4%甲醛中30分钟且随后进行渗透。在洗涤并阻断之后,接着在室温用抗-Myc初级抗体1:1000(Cell Signaling Technology,5605)孵育培

养板过夜。第二天,洗涤细胞且加以阻断,之后在室温在黑暗中添加二级抗体Alexa 488山羊抗兔子1:2000 (Invitrogen, A11034) 持续1小时。随后洗涤细胞且经具有10倍物镜的Cellomics ArrayScan扫描。

[1734] MTS细胞增殖测定

[1735] 将肿瘤细胞以某些接种密度以每孔40 μ l接种于384孔黑色透明底部Matrix培养板中且在37 $^{\circ}$ C在5%CO₂中孵育过夜,之后进行测定。第二天,使用一组细胞培养板(T0培养板)测定零时细胞密度,将来自CellTiter 96Aqueous非放射性细胞增殖试剂盒(Promega, G5440)的3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-(3-羧基甲氧基苯基)-2-(4-磺苯基)-2H-四唑鎓以4 μ l/孔添加至T0培养板中,之后在37 $^{\circ}$ C在5%CO₂中孵育三小时。经Envision读取器(Perkin Elmer, Boston, MA) 测量490nm的吸亮度。同一天,在37 $^{\circ}$ C在5%CO₂中用化合物处理剩余细胞培养板(T72培养板)。72小时之后,接着将4 μ l MTS试剂添加于那些细胞培养板上。在37 $^{\circ}$ C在5%CO₂中进一步孵育培养板三小时,且经Envision读取器测量A490的吸收值。

[1736] 小鼠中的人类肿瘤异种移植物模型

[1737] 所有啮齿动物均获自Jackson Laboratory (Bar Harbor, Maine), 且在无氨环境中保持在规定的无病原体群落中。隔离所有小鼠约1周,之后将其用于肿瘤增殖及药物功效测试。小鼠随意取食食物及水。美国实验动物护理评鉴协会(American Association for Accreditation of Laboratory Animal Care, AAALAC) 完全认可Bristol-Myers Squibb药物研究所的动物护理程序。所有实验均根据Bristol-Myers Squibb (BMS) 动物测试方法及准则执行。

[1738] 肿瘤异种移植物在NSG (NOD重度联合免疫缺陷IL2受体 γ 链基因敲除) 小鼠(Jackson Lab) 中皮下(SC) 生长且维持。使用获自供体小鼠的肿瘤片段使肿瘤以皮下移植物的形式增殖。

[1739] 临床前化学疗法试验

[1740] 实验开始时使检测到有意义反应所需的所要数目的动物汇集,且各自用13号套管针双侧皮下植入两个肿瘤片段(约20mg)。使肿瘤生长至预定尺寸窗(排除该范围以外的肿瘤) 且将动物平均分配至各个处理组及对照组中。每治疗组及对照组通常有6-8只小鼠,由10-12个肿瘤组成。基于个体体重处理各动物。每天检查经处理的动物的处理相关毒性/死亡。在开始处理之前对各组动物进行称重(Wt₁), 且接着在最后一次处理给药后再次称重(Wt₂)。体重差(Wt₂-Wt₁) 提供处理相关毒性的量度。

[1741] 通过每周两次用测径规测量肿瘤来确定肿瘤反应,直至肿瘤达到0.5gm或1gm的预定“目标”尺寸为止,视肿瘤类型而定。由下式评估肿瘤重量(mg):

[1742] 肿瘤重量=(长度 $\times$ 宽度²) $\div$ 2

[1743] 肿瘤反应准则以肿瘤生长抑制(TGI%)表示。肿瘤生长延迟定义为经处理的肿瘤(T) 达到预定目标尺寸所需的时间(天数)相较于对照组(C) 的差值。出于此目的,各组的肿瘤重量表示为中值肿瘤重量(MTW)。

[1744] 肿瘤生长抑制如下计算:

$$[1745] \quad \text{肿瘤生长抑制}\% = \frac{\left(1 - \frac{T_t}{T_0} * \frac{C_0}{C_t}\right)}{\left(1 - \frac{C_0}{C_t}\right)}$$

[1746] 其中,

[1747] C_t = 处理结束时的中值对照组肿瘤尺寸

[1748] C_0 = 处理开始时的中值对照组肿瘤尺寸

[1749] T_t = 处理结束时处理组的中值肿瘤尺寸

[1750] T_0 = 在处理开始时处理组的中值肿瘤尺寸

[1751] 活性定义为实现持续相当于至少1个肿瘤体积倍增时间的时段的持久肿瘤生长抑制为50%或更大(亦即 $TGI \geq 50\%$),且药物处理必须持续相当于至少2个肿瘤体积倍增时间的时段。

[1752] 肿瘤反应也以肿瘤生长迟延表示且表示为对数细胞杀死(LCK值),定义为处理的肿瘤(T)达到预定目标尺寸所要的时间(天数)相较于对照组(C)的差值。

[1753] 在可能时,在直至最大耐受剂量(MTD)的剂量范围内测定抗肿瘤活性,该最大耐受剂量定义为恰低于出现过量毒性(即,一例以上死亡)的剂量的剂量。当出现死亡时,记录死亡日。在肿瘤达到目标尺寸之前死亡的经处理小鼠视为因药物毒性而死亡。无带有小于目标尺寸的肿瘤的对照小鼠死亡。具有一例以上因药物毒性所致的死亡的处理组视为经受过度毒性处理且其数据不纳入评估化合物的抗肿瘤功效内。

[1754] 影响处理可耐受性的潜在药物毒性相互作用为组合化学疗法试验中的重要因素。对组合治疗结果的解释必须基于比较在类似耐受剂量下单个药物相对于组合的最佳可能反应的抗肿瘤活性。因此,治疗协同作用定义为以组合药物的耐受方案达成的治疗作用超过在单一疗法的任何耐受剂量下所达成的最佳作用。使用Gehan的广义Wilcoxon测试对数据进行统计学评估。在 $P < 0.05$ 时表示具统计显著性。

[1755] 药物给予

[1756] 对于向啮齿动物给予BET抑制剂而言,将化合物溶解于90%PEG300/10%TPGS/10%乙醇中。BET抑制剂通常以每天一次持续7天或每天一次持续10天的方案口服给予(给药5天休息2天),尽管也已评估其他方案且显示为有效的。

[1757] 结果:

[1758] 图1显示本发明化合物针对H187人类小细胞癌瘤的结果。

[1759] 测定的结果示于下表中。活性数据基于使用一种所述FRET测定。 IC_{50} 小于 $7.5\mu M$ 的化合物用(+)显示, IC_{50} 小于500nm的化合物用(++)显示,且 IC_{50} 小于50nm的化合物用(+++)显示。

[1760]

实施例编号	FRET BRD4 IC ₅₀ (μM)
实施例1	++
实施例2	++
实施例3	++
实施例4	++
实施例5	++
实施例6	++
实施例7	++
实施例8	++
实施例9	+++
实施例10	++
实施例11	++
实施例12	++
实施例13	++
实施例14	++
实施例15	++
实施例16	+
实施例17	++
实施例18	++
实施例19	++
实施例20	++
实施例21	++
实施例22	++
实施例23	+
实施例24	++
实施例25	++
实施例26	+++
实施例27	+++
实施例28	+++
实施例29	++
实施例30	+++
实施例31	+++
实施例32	+++

[1761]

实施例编号	FRET BRD4 IC ₅₀ (μM)
实施例33	+++
实施例34	+++
实施例35	+++
实施例36	+++
实施例37	+++
实施例38	++
实施例39	+++
实施例40	+++
实施例41	+++
实施例42	+++
实施例43	+++
实施例44	+++
实施例45	+
实施例46	++
实施例47	+++
实施例48	+++
实施例49	+
实施例50	+++
实施例51	+++
实施例52	+++
实施例53	+++
实施例54	+++
实施例55	+++
实施例56	+++
实施例57	+++
实施例58	+++
实施例59	+++
实施例60	+++
实施例61	+++
实施例62	+++
实施例63	+++
实施例64	+++
实施例65	+++
实施例66	+++
实施例67	+++
实施例68	+++
实施例69	+++
实施例70	+++
实施例71	+++
实施例72	+++
实施例73	+++
实施例74	+++

[1762]

实施例编号	FRET BRD4 IC ₅₀ (μM)
实施例75	+++
实施例76	+++
实施例77	+++
实施例78	+++
实施例79	+++
实施例80	+++
实施例81	+++
实施例82	+++
实施例83	+++
实施例84	+++
实施例85	+++
实施例86	+++
实施例87	+++
实施例88	+++
实施例89	+++
实施例90	+++
实施例91	+++
实施例92	+++
实施例93	+++
实施例94	+++
实施例95	+++
实施例96	+++
实施例97	+++
实施例98	+++
实施例99	++
实施例100	++
实施例101	++
实施例102	+++
实施例103	+++
实施例104	+++
实施例105	+++
实施例106	++
实施例107	+++
实施例108	+++
实施例109	+++
实施例110	+++
实施例111	+++
实施例112	++
实施例113	+++
实施例114	+++
实施例115	+++
实施例116	+++

[1763]

实施例编号	FRET BRD4 IC ₅₀ (μM)
实施例117	+++
实施例118	++
实施例119	+++
实施例120	++
实施例121	++
实施例122	+++
实施例123	++
实施例124	+++
实施例125	+++
实施例126	+++
实施例127	+
实施例128	++
实施例129	++
实施例130	+++
实施例131	+++
实施例132	+++
实施例133	+++
实施例134	+++
实施例135	+++
实施例136	+++
实施例137	+++
实施例138	+++
实施例139	+++
实施例140	+++
实施例141	+++
实施例142	+++
实施例143	+++
实施例144	+++
实施例145	+++
实施例146	+++
实施例147	+++
实施例148	+++
实施例149	+++
实施例150	++
实施例151	+++
实施例152	+++
实施例153	+++
实施例154	+
实施例155	+
实施例156	+++
实施例157	+++
实施例158	+++

[1764]

实施例编号	FRET BRD4 IC ₅₀ (μM)
实施例159	+++
实施例160	+++
实施例161	+++
实施例162	+++
实施例163	+++
实施例164	++
实施例165	++
实施例166	+
实施例167	+++
实施例168	++
实施例169	+++
实施例170	+++
实施例171	+++
实施例172	+++
实施例173	+
实施例174	+++
实施例175	+++
实施例176	+++
实施例177	+++
实施例178	+++
实施例179	+++
实施例180	+++
实施例181	+++
实施例182	+
实施例183	+++
实施例184	++
实施例185	+++
实施例186	+++
实施例187	++
实施例188	+++
实施例189	+++
实施例190	++
实施例191	+++
实施例192	+++
实施例193	+++
实施例194	+++
实施例195	+++
实施例196	+++
实施例197	+++
实施例198	+++
实施例199	+++
实施例200	+++

[1765]

实施例编号	FRET BRD4 IC ₅₀ (μM)
实施例201	+++
实施例202	+++
实施例203	+++
实施例204	+++
实施例205	+++
实施例206	+++
实施例207	+++
实施例208	+++
实施例209	+++
实施例210	+++
实施例211	+++
实施例212	+++
实施例213	+++
实施例214	+++
实施例215	+++
实施例216	+++
实施例217	+++
实施例218	+++
实施例219	+++
实施例220	+++
实施例221	+++
实施例222	+++
实施例223	+++
实施例224	+++
实施例225	+++
实施例226	+++
实施例227	+++
实施例228	+++
实施例229	+++
实施例230	+++
实施例231	+++
实施例232	+++
实施例233	+++

实施例185在H187人类小细胞肺癌异种
移植物中的抗肿瘤活性

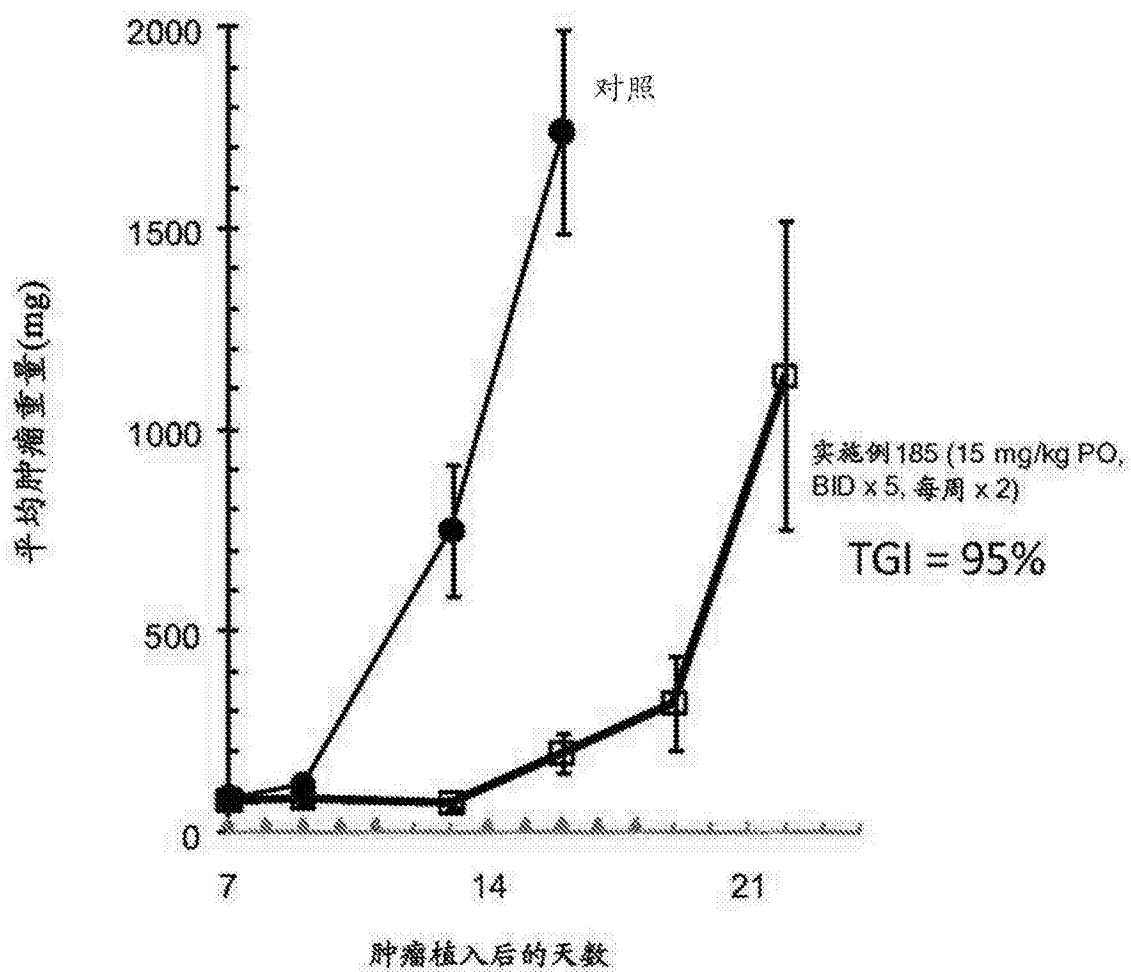


图1