



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101528718 B

(45) 授权公告日 2011. 11. 09

(21) 申请号 200780037118. X

(22) 申请日 2007. 08. 09

(30) 优先权数据

60/836, 496 2006. 08. 09 US

11/835, 438 2007. 08. 08 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 04. 03

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2007/075543 2007. 08. 09

(87) PCT申请的公布数据

W02008/021926 EN 2008. 02. 21

(73) 专利权人 布里斯托尔 - 迈尔斯斯奎布公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 大卫·S·文斯坦 龚桦 段敬武

慕瑞·T·G·狄哈 宾威·维拉·杨

陈平 江彬 亚瑟·M·P·都威可

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 刘慧 杨青

(51) Int. Cl.

C07D 277/46 (2006. 01)

C07D 405/12 (2006. 01)

C07D 417/12 (2006. 01)

C07D 417/14 (2006. 01)

C07D 491/04 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2006/076509 A1, 2006. 07. 20, 权利要求 1-20.

WO 2006/053342 A2, 2006. 05. 18, 权利要求 1-29.

WO 2005/115977 A1, 2005. 12. 08, 说明书第 1 页第 12 行 - 第 178 页第 31 行.

审查员 薛建强

权利要求书 6 页 说明书 217 页

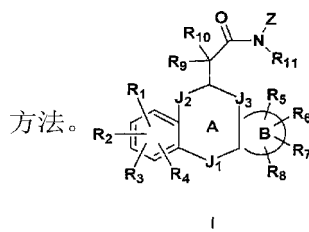
(54) 发明名称

糖皮质激素受体和 / 或 AP-1 和 / 或 NF- κ B 活性的调节剂及其用途

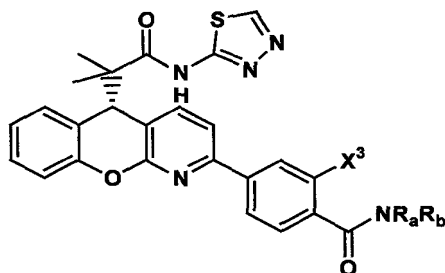
(57) 摘要

本发明提供新型的非类固醇化合物, 这些化合物适用于治疗与糖皮质激素受体、AP-1 和 / 或 NF- κ B 活性的调节有关的疾病, 包括炎症性疾病及免疫性疾病, 这些化合物具有式 (I) 的结构: 其对映异构体、非对映异构体或互变异构体, 或其前药酯, 或其药学上可接受的盐, 其中: Z 为杂环基或杂芳基; A 为 5-8 元碳环或 5-8 元杂环; B 为环烷基、环烯基、芳基、杂环或杂芳基环, 其中各环与 A 环于相邻原子上稠合, 且任选地被一至四个相同或不同的且独立地选自 R_5 、 R_6 、 R_7 及 R_8 的基团取代; J_1 、 J_2 及 J_3 每次出现时为相同或不同的且独立地为 $-A_1QA_2-$; Q 为键、O、S、S(O) 或 S(O) $_2$; A_1 及 A_2 为相同或不同的且每次出现时独立地选自键、 C_{1-3} 亚烷基、被取代的 C_{1-3} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基及被取代的 C_{2-4} 亚烯基, 其限制条件为 A_1 及 A_2 经选择以使环 A 为 5-8 元碳环或杂环; R_1 至 R_{11} 如本文中所

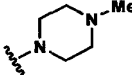
定义。本发明也提供医药组合物及采用这些化合物治疗炎症或免疫相关疾病及肥胖症和糖尿病的方法。

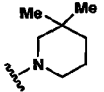
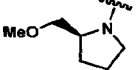
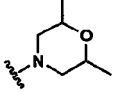
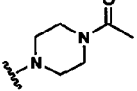
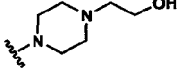
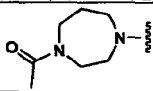
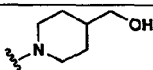
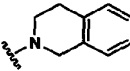
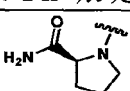
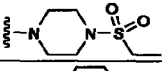
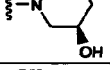
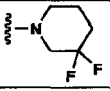
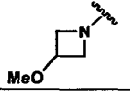


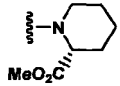
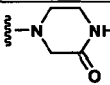
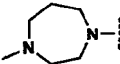
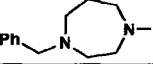
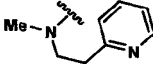
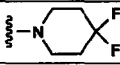
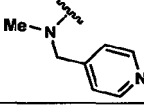
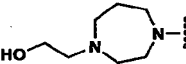
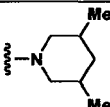
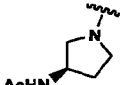
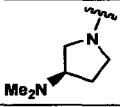
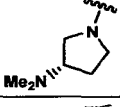
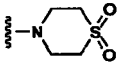
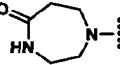
1. 由下式结构表示的化合物,或其互变异构体或药学上可接受的盐,

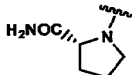
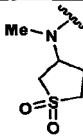
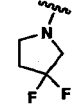
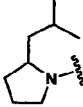
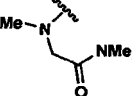
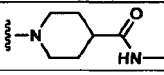
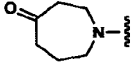
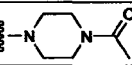


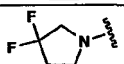
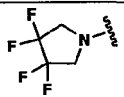
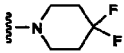
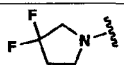
其中所述化合物由下表所示：

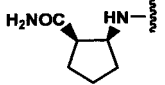
实施例编号	NR _a R _b	X ³
248	NEt ₂	H
249	哌啶	F
250	NMe ₂	F
251	NMeEt	H
252	吡咯烷	H
253	NHMe	F
254	NMe(n-Pr)	H
255	NMe(Bn)	H
256		H
257	吗啉	H
258	NMe(i-Pr)	H
259	NEt ₂	F
260	NMe ₂	Cl
261	哌啶	H
262	NEt ₂	OMe
263	NEt ₂	Cl
264	哌啶	Cl
265	哌啶	OMe
266	哌啶	F
267	NMe(CH ₂) ₂ CN	H
268	4-Me-哌啶	H
269	4-OH-哌啶	H
270	NMe(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	H

实施例编号	NR_aR_b	X^3
271		H
272		H
273		H
274		H
275		H
276	$\text{N}(\text{Me})(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$	H
277		H
278	4-Bn-哌啶	H
279		H
280		H
281	4-Ph-哌啶	H
282		H
283		H
284		H
285		H
286	$\text{NMe}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{Me}$	H
287		H
288		H
289		H

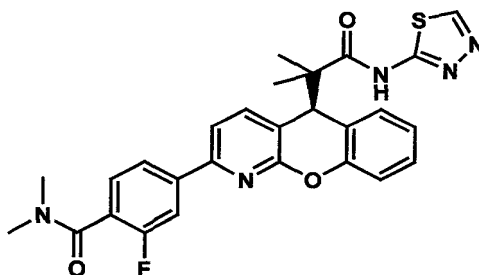
实施例编号	NR_aR_b	X^3
290	4-(CF_3)-哌啶	H
291		H
292	$\text{NMe}(\text{n-Bu})$	H
293	$\text{NMeCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	H
294	$\text{NMe}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	H
295	$\text{NMe}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	H
296		H
297		H
298		H
299		H
300		H
301		H
302	$\text{NMe}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{t-Bu})$	H
303		H
304	$\text{N}((\text{CH}_2)_2\text{OH})_2$	H
305		H
306		H
307		H
308		H
309	4-OMe-哌啶	H
310		H
311		H

实施例编号	NR_aR_b	X^3
312		H
313		H
314		H
315		H
316		H
317		H
318		H
319		H
320	$\text{NEt}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	H
321		H
322		H
323		H
324		F
325		F
326	$\text{NMe}(\text{CH}_2)_2\text{CN}$	F
327	吗啉	F
328	吗啉	Cl
329	$\text{NMe}(\text{i-Pr})$	F
330		Cl

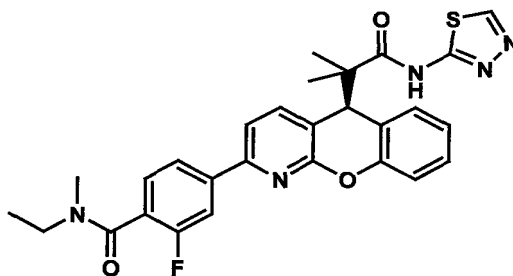
实施例编号	NR_aR_b	X^3
331		H
332		H
333	吡咯烷	F
334		F
335		F
336	NEtMe	F
337		F
338	$\text{NMe}(\text{CH}_2)\text{CO}_2\text{H}$	H
339		Cl
340		Cl
341	吡咯烷	Cl
342		F
343	$\text{NMe}(\text{n-Pr})$	F
344		F
345	NMeEt	Cl
346	$\text{NMe}(\text{n-Pr})$	Cl
347	NMe_2	OMe
348	NHMe	H
349	NHBn	H
350		H
351		H
352		H
353	NH(i-Pr)	H
354	$\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$	H
355	$\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	H
356	$\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H
357	$\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	H

实施例编号	NR_aR_b	X^3
358	$\text{NH}(\text{n-Pr})$	H
359	$\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	H
360		H
361	NHMe	OMe

2. 权利要求 1 的化合物,或其互变异构体或药学上可接受的盐,所述化合物由下式表示:



3. 权利要求 1 的化合物,或其互变异构体或药学上可接受的盐,所述化合物由下式表示:



4. 如权利要求 1 所定义的化合物用于制备治疗选自以下的疾病或病症的药物的用途:
内分泌病症、风湿病、胶原病、皮肤病、变应性疾病、眼病、呼吸系统疾病、血液病、胃肠疾病、炎症性疾病、免疫疾病、肿瘤性疾病及代谢疾病。

5. 医药组合物,其包含如权利要求 1 所定义的化合物及其药学上可接受的载剂。

糖皮质激素受体和 / 或 AP-1 和 / 或 NF- κ B 活性的调节剂 及其用途

[0001] 本申请要求 2006 年 8 月 9 日提交的美国临时申请 60/836496 的优先权, 该公开作为参考被全文并入本文。

技术领域

[0002] 本发明涉及新型的非类固醇化合物, 其为糖皮质激素受体和 / 或 AP-1 和 / 或 NF- κ B 活性的有效调节剂, 且因此适用于治疗诸如炎症或免疫相关疾病的疾病, 且涉及使用这些化合物治疗这些及相关疾病的方法。

背景技术

[0003] 转录因子 NF- κ B 及 AP-1 与介导炎症及免疫反应所涉及的许多基因表现的调控有关。NF- κ B 调控基因 (其中包括 TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-6、粘附分子 (诸如 E- 选择素) 及趋化因子 (诸如 Rantes) 的转录。AP-1 调控细胞激素 TNF- α 、IL-1、IL-2 以及基质金属蛋白酶的产生。已展示靶向 TNF- α 的药物疗法在若干炎症性人类疾病 (包括类风湿性关节炎及克隆病 (Crohn's disease)) 中为高度有效的, TNF- α 为表现受 NF- κ B 与 AP-1 两者调控的基因。因此, NF- κ B 及 AP-1 在炎症性及免疫性病症的起始及延续中起关键作用。参见 Baldwin, A. S., *Journal of Clin. Investigation*, 107, 3 (2001); Firestein, G. S. 及 Manning, A. M., *Arthritis and Rheumatism*, 42, 609 (1999); 及 Peltz, G., *Curr. Opin. in Biotech.*, 8, 467 (1997)。

[0004] 潜在治疗药物靶 AP-1 及 NF- κ B 的上游存在许多信号转导分子 (激酶及磷酸酶)。激酶 JNK 在调控磷酸化及随后的 c-jun 活化中起主要作用, c-jun 为组成 AP-1 复合物 (fos/c-jun) 的亚单位之一。已展示抑制 JNK 的化合物在炎症性疾病的动物模型中为有效的。参见 Manning, A. M. 及 Davis, R. J., *Nature Rev. Drug Disc.*, V. 2, 554 (2003)。对 NF- κ B 的活化至关重要的激酶为 I κ B 激酶 (IKK)。此激酶在 I κ B 的磷酸化中起关键作用。I κ B 一旦经磷酸化即经历降解从而释放 NF- κ B, NF- κ B 可转位至核中且活化上文所述的基因的转录。已展示 IKK 的抑制剂在炎症性疾病的动物模型中为有效的。参见 Burke, J. R., *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, 9 月; 6 (5), 720-8, (2003)。

[0005] 除抑制 NF- κ B 及 AP-1 活化中所涉及的信号级联外, 也展示糖皮质激素受体可直接物理相互作用抑制 NF- κ B 及 AP-1 的活性。糖皮质激素受体 (GR) 为转录因子核激素受体家族的一元, 且为转录因子类固醇激素家族的一元。糖皮质激素受体蛋白的亲合力标记允许产生对抗促进糖皮质激素受体克隆的受体的抗体。关于人类的结果参见 Weinberger 等人, *Science*, 228, 740-742 (1985); Weinberger 等人, *Nature*, 318, 670-672 (1986), 且关于大鼠的结果参见 Miesfeld, R., *Nature*, 312, 779-781 (1985)。

[0006] 与 GR 相互作用的糖皮质激素用于治疗炎症性疾病已具有超过 50 年的历史。已清楚地展示, 糖皮质激素经由 GR 对转录因子 NF- κ B 及 AP-1 的抑制来发挥其抗炎活性。此抑制称作反式阻抑。已展示, GR 抑制这些转录因子的主要机制是经由直接物理相互作用。此

相互作用改变转录因子复合物且抑制 NF- κ B 及 AP-1 刺激转录的能力。参见 Jonat, C. 等人, Cell, 62, 1189 (1990); Yang-Yen, H. F 等人, Cell, 62, 1205 (1990); Diamond, M. I 等人, Science 249, 1266 (1990); 及 Caldenhoven, E 等人, Mol. Endocrinol., 9, 401 (1995)。也提出诸如由 GR 使共活化因子整合 (sequestration) 的其它机制。参见 Kamei, Y 等人, Cell, 85, 403 (1996); 及 Chakravarti, D. 等人, Nature, 383, 99 (1996)。

[0007] 糖皮质激素与 GR 的相互作用除引起反式阻抑外也可使 GR 诱导某些基因的转录。此转录的诱导称作反式活化。反式活化需要使 GR 二聚且与糖皮质激素反应成份 (GRE) 结合。

[0008] 使用不能结合 DNA 的转基因 GR 二聚缺陷小鼠进行的新近研究已展示可使 GR 的反式活化 (DNA 结合) 活性与 GR 的反式阻抑 (非 DNA 结合) 作用分离。这些研究也说明糖皮质激素疗法的许多副作用是由于 GR 诱导代谢中所涉及的各种基因的转录的能力, 而无需 DNA 结合的反式阻抑引起对炎症的抑制。参见 Reichardt, H. M. 等人, Cell, 93, 531 (1998) 及 Reichardt, H. M., EMBO J., 20, 7168 (2001)。

[0009] 调节 AP-1 及 NF- κ B 活性的化合物将适用于治疗诸如骨关节炎、类风湿性关节炎、多发性硬化、哮喘、炎症性肠病、移植排斥及移植植物抗宿主疾病的炎症性及免疫性疾病及病症。

[0010] 同样, 已知糖皮质激素为关于糖皮质激素受体路径的有效抗炎剂。然而, 其全身性使用因副作用而受到限制。保持糖皮质激素的抗炎功效同时使其副作用 (诸如糖尿病、骨质疏松症及青光眼) 最小化的化合物对大量罹患炎症性疾病的患者而言将具有极大益处。

[0011] 此外, 就 GR 而言, 此项技术中需要拮抗反式活化的化合物。这些化合物可适用于治疗与高糖皮质激素含量有关的代谢疾病, 诸如糖尿病、骨质疏松症及青光眼。

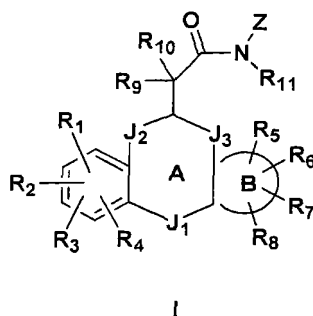
[0012] 此外, 就 GR 而言, 此项技术中需要引起反式活化的化合物。这些化合物可适用于治疗与糖皮质激素缺乏有关的代谢疾病。这些疾病包括阿狄森病 (Addison's disease)。

发明内容

[0013] 本发明涉及新型的非类固醇化合物, 其为糖皮质激素受体和 / 或 AP-1 和 / 或 NF- κ B 活性的有效调节剂, 且因此适用于治疗诸如炎症或免疫相关疾病的疾病, 和 / 或肥胖症及糖尿病, 且涉及使用这些化合物治疗这些及相关疾病的方法。

[0014] 根据本发明的一个方面, 提供具有式 I 结构的化合物:

[0015]



[0016] 其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐, 其中:

[0017] Z 选自杂环基、杂芳基及氰基;

[0018] A 选自 5-8 元碳环及 5-8 元杂环；

[0019] B 环选自环烷基、环烯基、芳基、杂环及杂芳基环，其中 B 环与 A 环稠合，且 B 环任选地被一至四个相同或不同的且独立地选自 R_5 、 R_6 、 R_7 及 R_8 的基团取代；

[0020] J_1 、 J_2 及 J_3 为相同或不同的且每次出现时独立地为 $-A_1QA_2-$ ；

[0021] Q 每次出现时独立地选自键、O、S、S(O) 及 S(O)₂；

[0022] A_1 及 A_2 为相同或不同的且每次出现时独立地选自键、 C_{1-3} 亚烷基、被取代的 C_{1-3} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基及被取代的 C_{2-4} 亚烯基，其限制条件为 A_1 及 A_2 经选择以使环 A 为 5-8 元碳环或 5-8 元杂环；

[0023] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及 R_8 为相同或不同的且每次出现时独立地选自 (i) 氢、卤素、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、烷氧基、被取代的烷氧基、硝基、氰基、 OR_{12} 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C(=O)R_{12}$ 、 $-CO_2R_{12}$ 、 $-C(=O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-OC(=O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-\overset{\text{NC}(=O)NR_{12}R_{13}}{\underset{R_d}{|}}$ 、 $-OC(=O)R_{12}$ 、 $-NR_{12}C(=O)R_{13}$ 、 $-NR_{12}C(O)OR_{13}$ 、 $-NR_{12}C(S)OR_{13}$ 、 $S(O)_pR_{16}$ 、 $NR_{12}SO_2R_{16}$ 、二烷基氨基烷氧基、烷氧基烷基氧基烷基氧基、 $SO_2NR_{12}R_{13}$ 、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基及杂芳基；和 / 或 (ii) 若可能，则 R_1 - R_8 中的每一个连同位于相邻原子上的 R_1 - R_8 中的任一个一起形成稠环；和 / 或 (iii) 若可能，则 R_1 - R_8 中的任一个连同位于同一原子上的 R_1 - R_8 中的任一个一起形成氧代、烯基、被取代的烯基、环烷基、环烯基或杂环基；

[0024] R_9 及 R_{10} 为相同或不同的且每次出现时独立地选自 (i) 氢、卤素、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、硝基、氰基、 OR_{14} 、 $NR_{14}R_{15}$ 、 $C(=O)R_{14}$ 、 CO_2R_{14} 、 $C(=O)NR_{14}R_{15}$ 、 $-O-C(=O)R_{14}$ 、 $NR_{14}C(=O)R_{15}$ 、 $NR_{14}C(=O)OR_{15}$ 、 $NR_{14}C(=S)OR_{15}$ 、 $S(O)_pR_{17}$ 、 $NR_{14}SO_2R_{17}$ 、 $SO_2NR_{14}R_{15}$ 、环烷基、环烯基、杂环基、芳基及杂芳基；或 (ii) R_9 及 R_{10} 连同其所连接的原子一起形成羰基、烯基、被取代的烯基、环烷基、环烯基或杂环基；

[0025] R_{11} 选自氢、烷基、被取代的烷基、 $C(=O)$ 烷基、 CO_2 (烷基)、 SO_2 烷基、烷氧基、氨基、被取代的氨基、芳基、杂芳基、杂环基及环烷基；

[0026] R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 及 R_{15} 为相同或不同的且每次出现时独立地选自 (i) 氢、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基及杂环基；或 (ii) 若可能，则 R_{12} 连同 R_{13} 一起和 / 或若可能，则 R_{14} 连同 R_{15} 一起形成杂芳基环或杂环；

[0027] R_{16} 及 R_{17} 为相同或不同的且每次出现时独立地选自烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基及杂环基；

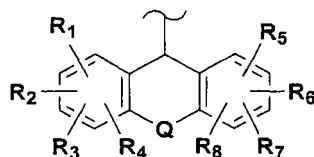
[0028] R_d 为 H、烷基或芳基；且

[0029] p 为 0、1 或 2；

[0030] 其限制条件为：

[0031] (1) 若式 I 化合物中的三环部分为：

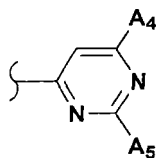
[0032]



[0033] 其中 Q 为 O 且 R_1 至 R_8 各自为 H，则

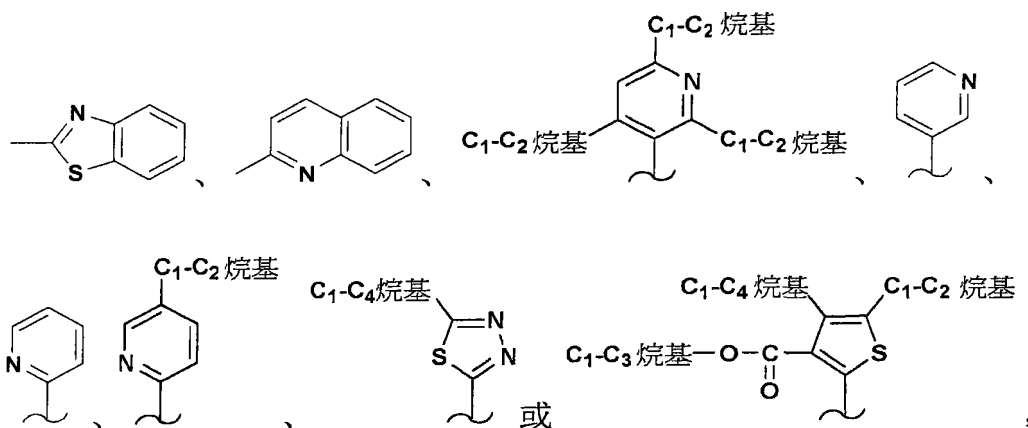
[0034] (a) Z 不为

[0035]

[0036] 其中 A_4 及 A_5 为相同或不同的且独立地为 H 或 C_1-C_2 烷基 - ;或

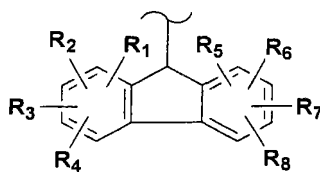
[0037] (b) Z 不为

[0038]



[0039] (2) 若三环部分为 :

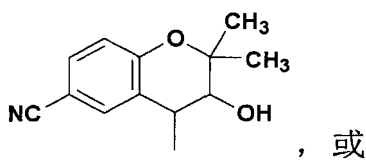
[0040]

[0041] 其中 R_1 至 R_8 各自为 H,

[0042] 则

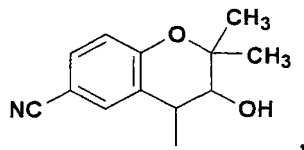
[0043] (a) Z 不为

[0044]



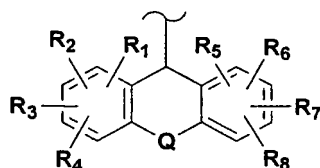
[0045] (b) 若 Z 为

[0046]

[0047] 则 R_{11} 不为被取代的 C_1-C_2 亚烷基 ;

[0048] (3) 若三环部分为 :

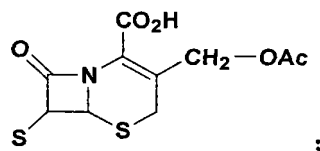
[0049]



[0050] 其中 Q 为 S 或 SO₂ 且 R₁ 至 R₈ 各自为 H,

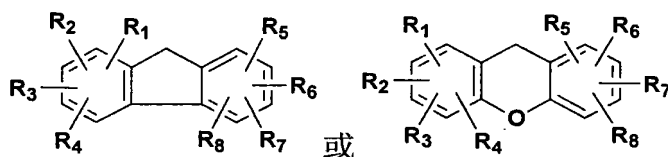
[0051] 则 Z 不为

[0052]



[0053] (4) 若三环部分为：

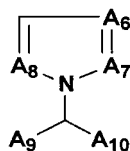
[0054]



[0055] 其中 R₁ 至 R₈ 各自为 H,

[0056] 则 Z 不为

[0057]



[0058] 其中 A₆、A₇ 及 A₈ 独立地为 N 或 CH,

[0059] A₉ 为 -(CH₂)_d-A₁₁, 其中 d 为 0 至 4 ;

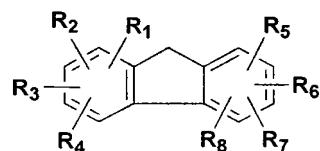
[0060] A₁₁ 为 OH、CO₂H、5- 四唑基、-C(=O)(C₁-C₄ 烷基)_{n_a} 或 CN- ;

[0061] n_a 为 0 至 4 ;且

[0062] A₁₀ 为 C₄-C₇ 直链烷基 ;

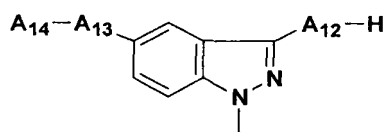
[0063] (5) 若三环部分为：

[0064]



[0065] 则 Z 不为

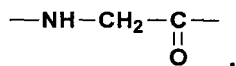
[0066]



[0067] 其中 A₁₂ 为 O 或 S ;且

[0068] A_{13} 为 O 或 NH、 $\text{—NH—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—NH—}$ 、 $\text{—NH—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—O—}$ 、 $\text{—NH—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}$ 或

[0069]



[0070] 其中最后 3 个基团经由 N 原子与芳环接合；

[0071] A_{14} 为 H,

[0072] 烷基,

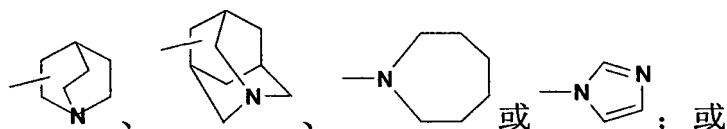
[0073] C_3 – C_7 环烷基,

[0074] 任选地被取代的苯基、萘基、蒽基或芴基,或

[0075] 喹啉-2-基甲氧基或吡啶-基甲氧基;或

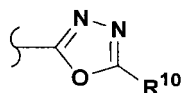
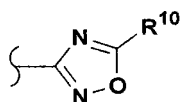
[0076] Z 不为

[0077]



[0078] Z 不为

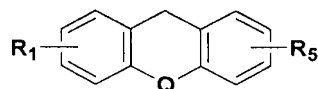
[0079]



[0080] 其中 R^{10} 为非芳族氮杂环系统或非芳族氮杂双环系统；

[0081] (6) 若三环部分为：

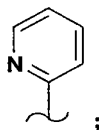
[0082]



[0083] Q 为 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^3\text{R}^4)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^5)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^5)-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 或 $-(\text{S}=\text{O})-$, 其中 R^3 及 R^4 独立地为氢或 C_{1-7} 烷基;且其中 R^5 为 C_{1-7} 烷基或苯基;

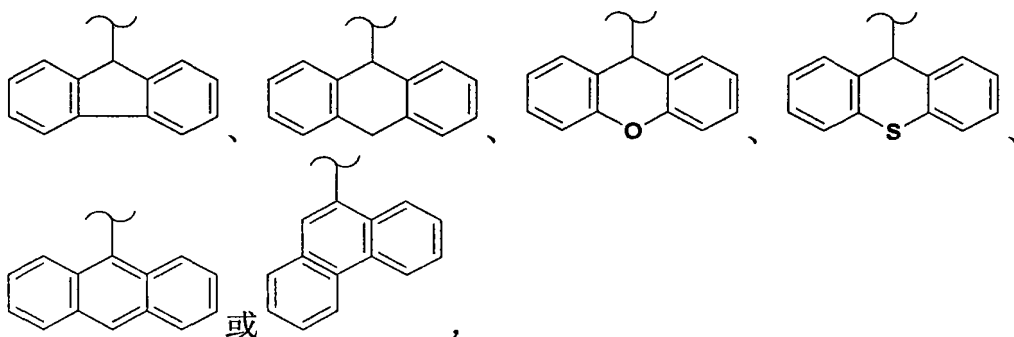
[0084] 则 Z 不为

[0085]



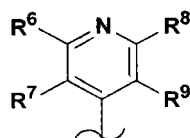
[0086] (7) 若三环部分为：

[0087]



[0088] 则 Z 不为

[0089]



[0090] 其中：

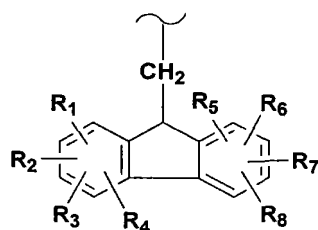
[0091] R^6 及 R^7 各自独立地选自 C_1-C_6 烷基、含有 1 至 5 个卤素原子的卤基 $-C_1-C_6$ 烷基、 C_1-C_2 烷氧基 $-C_1-C_6$ 烷基、硝基 $-C_1-C_6$ 烷基、氰基 $-C_1-C_6$ 烷基、 C_1-C_2 烷酰基 $-C_1-C_6$ 烷基、 C_1-C_2 烷氧羰基 $-C_1-C_6$ 烷基、 C_1-C_2 烷硫基 $-C_1-C_6$ 烷基、 C_1-C_2 烷亚磺酰基 $-C_1-C_6$ 烷基、 C_1-C_2 烷磺酰基 $-C_1-C_6$ 烷基、 C_2-C_6 烯基、含有 1-5 个卤素原子的卤基 $-C_2-C_6$ 烯基、 C_2-C_6 炔基、含有 1-5 个卤素原子的卤基 $-C_2-C_6$ 炔基、 C_3-C_7 环烷基及卤素；或

[0092] R^6 及 R^7 一起形成可含有一或两个选自 O 及 S 的杂原子的饱和或不饱和 5-7 元碳环或杂环；且

[0093] R^8 及 R^9 各自独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基及卤素；

[0094] (8) 若三环部分为：

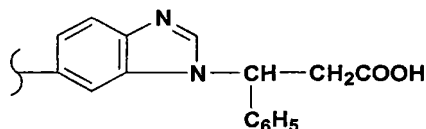
[0095]



[0096] 则

[0097] a) Z 不为

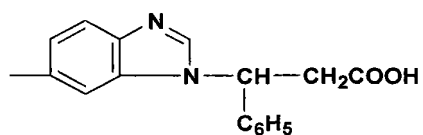
[0098]



[0099] 或其同系物，

[0100] b) 若 Z 为

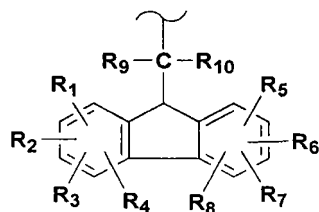
[0101]



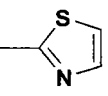
[0102] 或其同系物, 则 R_{11} 不为 H; 或

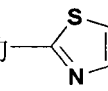
[0103] (9) 若三环部分为:

[0104]



[0105] 则

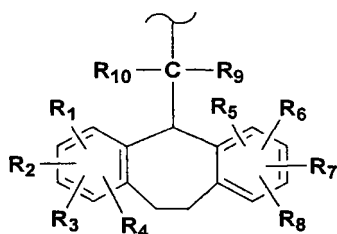
[0106] a) Z 不为被取代或未被取代的 , 或

[0107] b) 若 Z 为被取代或未被取代的 , 则 R_9 及 R_{10} 中的至少之一不为 H 和 / 或 R_{11}

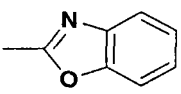
不为 H;

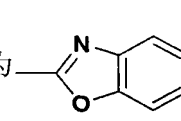
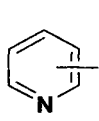
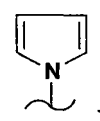
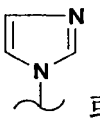
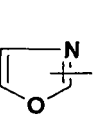
[0108] (10) 若三环部分为:

[0109]



[0110] 则

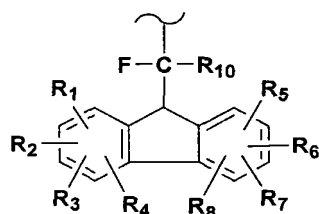
[0111] a) Z 不为 ,

[0112] b) 若 Z 为 , , ,  或 , 则 R_{11} 不为 H 和 / 或

R_9 及 R_{10} 中的至少之一不为 H;

[0113] (11) 若三环部分为:

[0114]



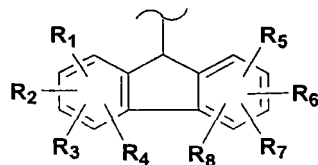
[0115] 则

[0116] a) Z 不为杂芳基, 或

[0117] b) 若 Z 为杂芳基, 则 R_{11} 不为 H 和 / 或 R_{10} 不为 H; 或

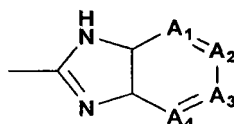
[0118] (12) 若三环部分为:

[0119]



[0120] 则 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及 R_8 不为

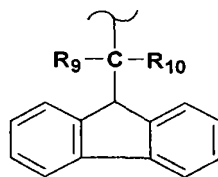
[0121]



[0122] 其中 A_1 、 A_2 、 A_3 及 A_4 选自 CR_a 或 N, 其中 R_a 为 H 或取代基; 或

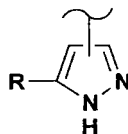
[0123] (13) 若三环部分为:

[0124]



[0125] 则 Z 不为

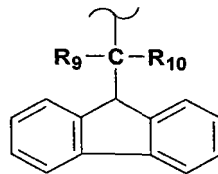
[0126]



[0127] 其中 R 为任选地被 C_1 - C_6 烷基或芳基烷基取代的 C_3 - C_6 环烷基或其同系物;

[0128] (14) 若三环部分为:

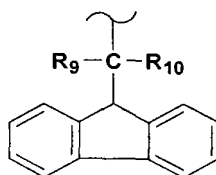
[0129]



[0130] 且 Z 为在环中含有 N 原子的杂芳基或杂环基, 则 Z 杂芳基或杂环基不可被 R' A 基团取代, 其中 R' 为任选地被取代的杂环基或苯基且 A 为 $(CH_2)_{0-2}$ (O)_{0 或 1} 或 $(CR^3R^4)_0$ 或 $NR^5(CO)_{0 或 1}$, 其中 R^3 、 R^4 = H 或 R^3+R^4 - 亚氨基且 R^5 = H 或烷基;

[0131] (15) 若三环部分为:

[0132]



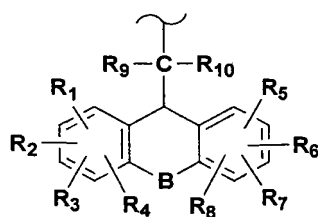
[0133] 且 Z 不为含有 N、O 和 / 或 S 的 5-7 元杂环, 该杂环被 —D—A—C(=O)—R^1 取代, 其中 D 为 C_{1-4} 亚烷基、O 或 S,

[0134] A 为 3-7 元碳环或含有 N、O 和 / 或 S 的 5-7 元杂环, 且

[0135] R^1 为 OH、烷氧基或 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, 其中 R^{10} 及 R^{11} 可为 H 或烷基, 该 Z 和 / 或也可任选地被 1-3 个可为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤基、三卤基甲基、CN 或 NO_2 的基团取代; 或

[0136] (16) 若三环部分为:

[0137]



[0138] 其中 B 为 O 或 S, 则

[0139] a) Z 不为任选地被取代的二氢呋喃基或任选地被取代的二氢噻吩基,

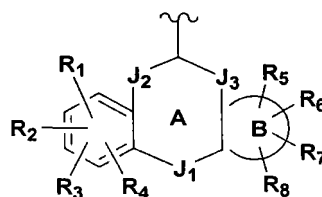
[0140] b) 或若 Z 为任选地被取代的二氢呋喃基或任选地被取代的二氢噻吩基, 则

[0141] 1) R_9 和 / 或 R_{10} 中的至少之一不为 H, 或

[0142] 2) R_{11} 不为 H 或低级烷基。

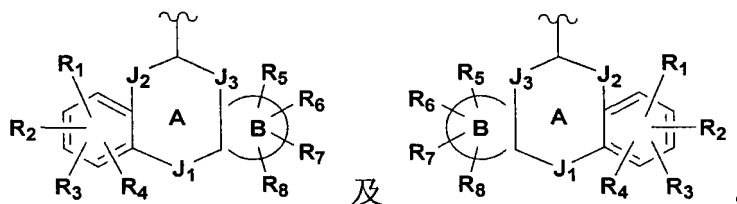
[0143] 如本文所用的三环部分:

[0144]



[0145] 包括以下部分:

[0146]



[0147] 优选的 B 部分为芳基及杂芳基且包括苯基、吡啶基及吡嗪基。

[0148] 在上述部分中, 优选为:

[0149] B 为苯基环、吡啶基环或吡嗪基环;

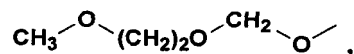
[0150] J_1 为 O、S、 SO 、 SO_2 、键、 CH_2 或 CH_2CH_2 ; 且

[0151] J_2 及 J_3 各自为键。

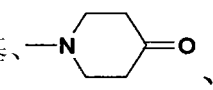
[0152] 更优选地, J_1 为 O、S、SO、SO₂ 或键, 尤其为 O、S、SO 或 SO₂。

[0153] 更优选地, B 为被芳基或被取代的芳基取代的吡啶基。

[0154] 更优选地, R_1 、 R_2 、 R_3 各自为氢, 且 R_4 为氢、CF₃、CH₃O、N(CH₃)₂CH₂CH₂O-、OH、

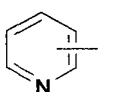


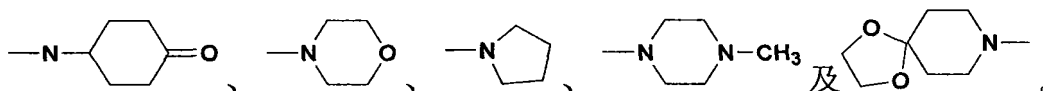
[0155] R_5 、 R_6 及 R_7 各自为氢且 R_8 为氢、羟基、CF₃、烷氧基、卤素、二烷基氨基烷氧基、烷基氧基烷基氧基烷基氧基、烷基氨基、杂环基、吡啶基、芳基烷基氨基、烷氧基芳基烷基氨基、

二烷基氨基、、烷氧基芳基、芳基、三氟甲氧基芳基、羧基芳基、卤基烷基、二烷基氨基芳基、萘基、烷基苯基、CF₃ 芳基、烷基羰基氨基芳基、二烷基芳基、羟基芳基、烷氧羰基芳基、烷基羰基氨基芳基、烷基磺酰氨基芳基、芳基芳基、烷基磺酰基芳基、氨基芳基、芳基烷基氧基芳基氰基芳基或烷基芳基。

[0156] 更优选地, R_5 、 R_6 及 R_7 各自为氢; 且

[0157] R_8 选自氢、Cl、(CH₃)₂N(CH₂)₂O-、CH₃OCH₂CH₂OCH₂O-、苄基氨基、甲氧基苄基氨基、N(CH₃)₂CH₂CH₂O-、OH、CF₃、CH₃O-、二甲氨基、甲氧基苯基、苯基、CF₃OC₆H₄-、CO₂H-C₆H₄-、CN-C₆H₄-、s-C₄H₉-C₆H₄-C₂H₅O-C₆H₄-、s-C₄H₉-C₆H₄-、-C₃H₇-C₆H₄-、n-C₄H₉-O-C₆H₄-、C₂H₅-C₆H₄-、t-C₄H₉-C₆H₄-、CH₃CO-C₆H₄-、C₆H₅CH₂OC₆H₄-、C₆H₅-C₆H₄-、C₆H₅-O-C₆H₄-、CH₃SC₆H₄-、NH₂C₆H₄-、CH₃-SO₂-NHC₆H₄-、F-C₆H₄、C₆H₅-、ClC₆H₄-、-二 CH₃ 氨基、萘基、

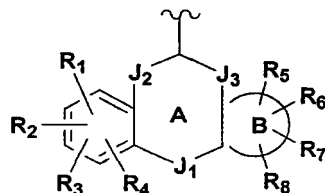
CH₃C₆H₄-、CF₃C₆H₄-、CH₃CONHC₆H₄-、CH₃OC₆H₄-、、二 -CH₃C₆H₃-、HOC₆H₄-、CH₃OCOC₆H₄-、



[0158] 较优选地, 在本发明的 Z 为杂芳基或杂环基且杂芳基和 / 或杂环基与芳基耦合的式 I 化合物中, 耦合基团与  的 N 原子的连接点应经由杂芳基或杂环基部分而非经由芳基部分。

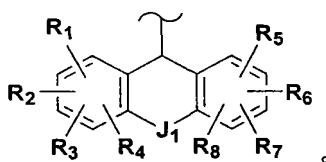
[0159] 在较优选实施方案中, 以下部分:

[0160]



[0161] (也称作三环部分) 为

[0162]



[0163] 更优选实施方案为那些化合物, 其中 J_1 为 O、S、SO、SO₂、键、CH₂ 或 CH₂CH₂ ;

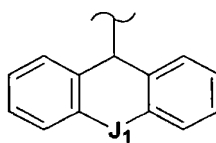
[0164] R_1 选自氢、CF₃、烷氧基、卤素、羟基及二烷基氨基烷氧基 ; 且

[0165] R_5 选自氢、CF₃、烷氧基、卤素、氨基、二烷基氨基、杂环基、芳基、羧基芳基、烷氧基芳基、烷基芳基、杂环烷基芳基、烷氧基(卤基)芳基、羧基(卤基)芳基、二烷基氨基羰基芳基、烷基氨基、羟基、二烷基氨基烷氧基、芳基烷基氨基、烷氧基芳基烷基氨基、烷基杂环基、芳基烷基、杂环烷氧基、芳基杂环基、芳基烷基(烷基)氨基、卤基芳基、二烷基氨基芳基、卤基芳基、烷氧基烷氧基烷氧基、烷基羰基氨基、杂芳基、二烷基芳基、羟基芳基、烷氧羰基芳基、烷基羰基氨基芳基、烷基磺酰氨基芳基、芳基氧基芳基、烷硫基芳基、氨基芳基、烷基羰基芳基、芳基烷氧基芳基及氰基芳基。

[0166] 也优选为式 I 化合物,

[0167] (1) 其中三环部分不为

[0168]



[0169] 其中 J_1 不为键、-CH₂CH₂- 或 -CH = CH- ; 且

[0170] (2) 其中三环部分环 B 包括一个、两个或三个选自 N、O 及 S 的杂原子, 优选为 N。

[0171] 式 I 范畴内的本发明较优选化合物为那些化合物, 包括其所有对映异构体及非对映异构体, 或前药酯或药学上可接受的盐或水合物, 其中 :

[0172] Z 为 5-6 元杂芳基或杂环基, 各基团被一个、两个或三个相同或不同的且独立地选自以下基团的基团取代 : 氢、卤素、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、硝基、氰基、OR^c、NR^aR^b、C(=O)R^a、CO₂R^a、C(=O)NR^aR^b、-O-C(=O)R^a、NR^aC(=O)R^b、NR^aC(=O)OR^b、NR^aC(=S)OR^b、S(O)_pR^c、NR^aSO₂R^c、SO₂NR^aR^b、环烷基、环烯基、杂环基、芳基及杂芳基 ;

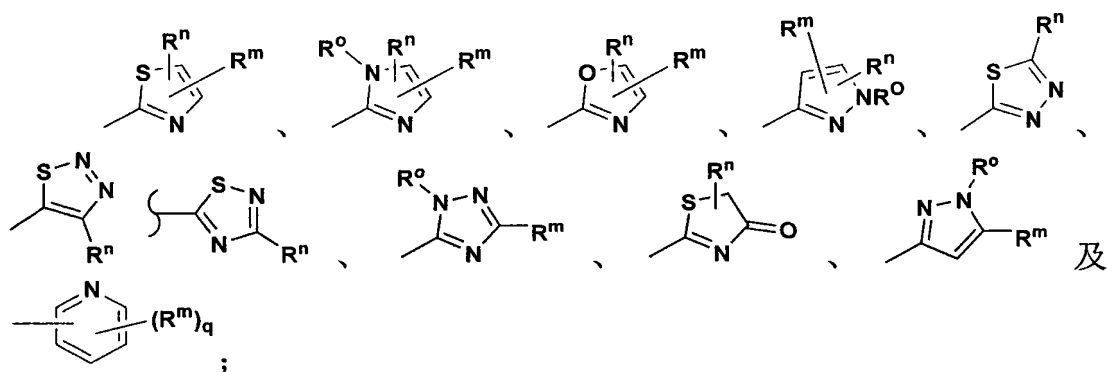
[0173] R^a 及 R^b 为相同或不同的且每次出现时独立地选自 (i) 氢、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基及杂环基 ; 或 (ii) 若可能, 则 R^a 与 R^b 连同其所连接的原子一起形成杂芳基环或杂环 ; 且

[0174] R^c 每次出现时独立地选自烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基及杂环基。

[0175] 更优选地, Z 选自

[0176] Z 选自 :

[0177]



[0178] R^m 及 R^n 为相同或不同的且每次出现时独立地选自上文所述 Z 的杂芳基取代基中的任一个, 且较优选选自氢、卤素、烷氧基、 $-\text{COR}_1^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_1^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1^a)(\text{R}_1^b)$ 、 C_{1-6} 烷基、 CF_3 、被取代的烷基、芳基、 $-\text{NHC}(\text{O})$ 、芳基、芳基、芳基烷基、 CH_2OH 、 $-\text{SR}_1^a$ 、 $\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}_1^c$ 、 $\text{N}(\text{R}_1^a)(\text{R}_1^b)$ 、 CH_2F 、氰基、 C_{3-6} 环烷基及具有选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-7 元杂芳基;

[0179] R^o 为氢或 C_{1-6} 烷基;

[0180] R_1^a 及 R_1^b 为相同或不同的且每次出现时独立地选自氢、烷基、被取代的烷基、 $\text{C}(=\text{O})$ 烷基、 CO_2 (烷基)、 SO_2 烷基、烯基、被取代的烯基、烷氧基、氨基、被取代的氨基、芳基、杂芳基、杂环基及环烷基, 其限制条件为 R_1^a 及 R_1^b 不同时为烷氧基、氨基或被取代的氨基;

[0181] 或 R_1^a 及 R_1^b 若可能则可连同其所连接的氮形成含有 1、2 或 3 个可为 N、O 或 S 的杂原子的 5 元、6 元或 7 元杂芳基环或环杂烷基环;

[0182] R_1^c 选自烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、烷氧基、氨基、被取代的氨基、杂芳基、杂环基、环烷基及芳基; 且

[0183] q 为 1 或 2。

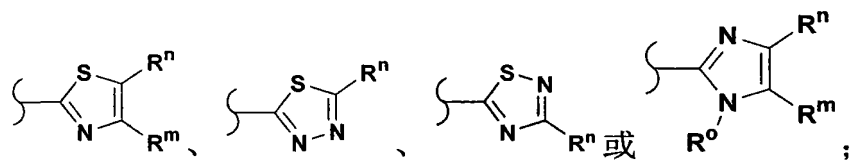
[0184] R_1^c 选自氢、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、烷氧基、氨基、被取代的氨基、杂芳基、杂环基、环烷基及芳基;

[0185] R^o 为氢或烷基; 且

[0186] q 为 1 或 2。

[0187] 仍更优选地, Z 选自

[0188]



[0189] R^m 及 R^n 为相同或不同的且每次出现时独立地选自氢、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1^a)(\text{R}_1^b)$ 、 C_{1-6} 烷基、 CF_3 、 CH_2OH 、 $-\text{SR}_1^a$ 、 $\text{N}(\text{R}_1^a)(\text{R}_1^b)$ 、 CH_2F 、氰基及 C_{3-6} 环烷基;

[0190] R^o 为氢或 C_{1-6} 烷基; 且

[0191] R_1^a 及 R_1^b 为相同或不同的且每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 环烷基。

[0192] 在其它较优选实施方案中, R^m 选自氢、 C_1 – C_4 烷基、苯基、 CO_2 烷基、萘基、喹啉基及 $-\text{C}(\text{R}^{18})(\text{R}^{19})-\text{T}$, 其中萘基或喹啉基被一个或多个选自以下的取代基取代: 氢、氨基、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、全氟取代的 C_{1-4} 烷基 (例如 CF_3)、氰基、硝基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{22}$ (其中 R^{22} 为可任选地被取代的苯基) 及卤素;

[0193] R^n 选自氢、溴基、氯基及 CH_3 ;

[0194] T 选自环烷基、环烯基、杂环基、芳基及杂芳基环, 其中各环被 0-4 个 R^{20} 及 0-1 个 R^{21} 取代 ;

[0195] R^{18} 及 R^{19} 为相同或不同的且每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、硝基、 NR^aR^b 及 CHO ;或

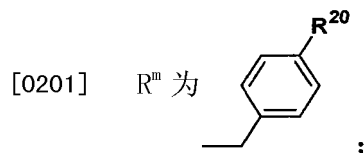
[0196] R^{18} 及 R^{19} 组合在一起形成 $=O$ 或双键, 其中与双键连接的碳被氢、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、烷氧基、氨基、被取代的氨基、杂芳基、杂环基、环烷基或芳基取代 ;且

[0197] R^{20} 及 R^{21} 为相同或不同的且每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、烷氧基、芳氧基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环基、氰基、杂芳基氨基羰基、杂环羰基、氰基烷基、烷基氨基烷基、羟基烷基、羟基芳基、芳基氧基烷基、烷氧基烷基、硝基、氧代、 $NR_1^aR_1^b$ 、 CHO 、 CO_2 烷基、 $CONR_1^aR_1^b$ 、 $CH_2NR_1^aR_1^b$ 、 CO_2H 、 CH_2OH 、 $CH_2NHC(O)R_1^c$ 、 $NHCOR_1^c$ 、 $NHCONR_1^aR_1^b$ 、 $NHSO_pR_1^c$ 、 $-SO_2NR_1^aR_1^b$ 、 $NR^aSO_2NR_1^aR_1^b$ 及 $NR^aSO_pR_1^c$;或

[0198] 位于相邻原子上的 R^7 及 R^8 可一起形成任选地被取代的环烷基、芳基、杂芳基或杂环。

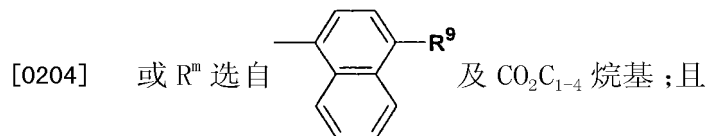
[0199] 在一更优选实施方案中,

[0200] R^n 为 H ;



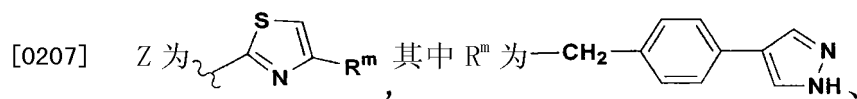
[0202] R^{18} 及 R^{19} 为相同或不同的且每次出现时独立地选自氢、卤素及羟基 ;或 R^{18} 及 R^{19} 组合以形成 $=O$;且

[0203] R^{20} 选自 C_{1-4} 烷氧基、卤素、嘧啶、异噁唑、吡唑及吡啶, 其中 C_{1-4} 烷氧基、嘧啶、异噁唑、吡唑或吡啶基团被氢、吗啉基、 C_{1-4} 烷氧基及 C_{1-4} 烷基取代 ;

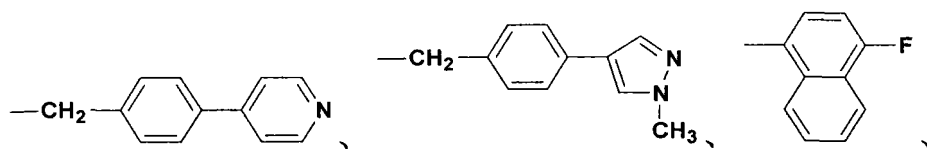


[0205] R^9 选自甲基、 CF_3 、氟基、氯基及溴基。

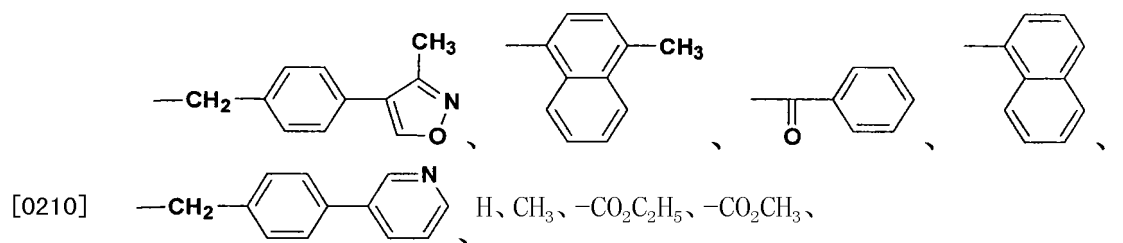
[0206] 在更优选实施方案中,



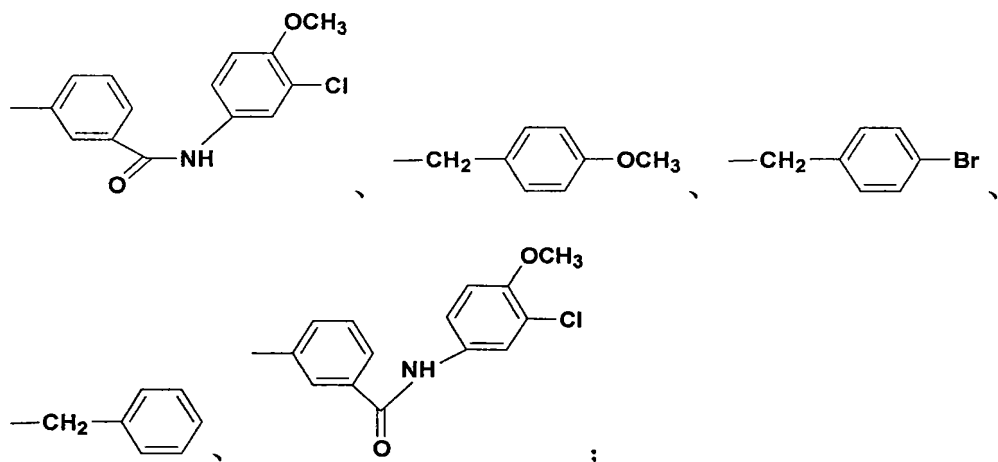
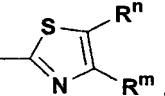
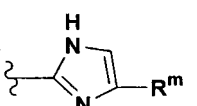
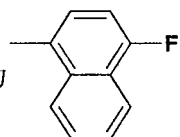
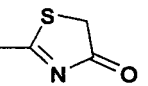
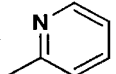
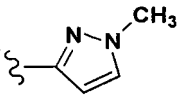
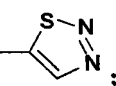
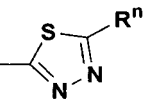
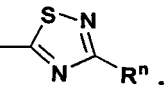
[0208]



[0209]

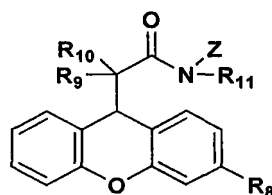


[0211]

[0212] 其中 Rⁿ 为 S(CH₃)、S(O)(CH₃)、S(O)₂CH₃ 及 CH₃ ;[0213] Z 为  , 其中 Rⁿ 为 CH₃, R^m 为 CH₃ ;[0214] Z 为  , 其中 R^m 为  或 H ;[0215] Z 为  ;[0216] Z 为  ;[0217] Z 为  ;[0218] Z 为  ;[0219] Z 为  , 其中 Rⁿ 为 CH₃、H、CF₃、C(O)OEt、C(O)NH₂、C(O)NH(环丙基)、C(O)NHCH₃、C(O)NHEt、CH₂OH、S(甲基)、N(甲基)₂、CH₂F、氰基、乙基或环丙基 ;或[0220] Z 为  , 其中 Rⁿ 为 CH₃ 或 H。

[0221] 也优选为具有以下结构的化合物：

[0222]



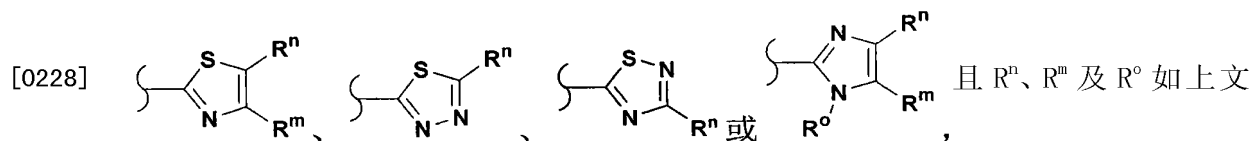
[0223] 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中：

[0224] R_8 为羟基、氰基、 $-C(=O)NR_{14}R_{15}$ 、 $-CO_2R_{14}$ 、 $-C(NH_2)=NOH$ 、 $-NR_{14}C(=O)OR_{15}$ 、 $-OC(O)NR_{14}R_{15}$ 、 $-NHC(O)NR_{14}R_{15}$ 或 $-NHC(O)R_{15}$ ；

[0225] R_9 及 R_{10} 为相同或不同的且每次出现时独立地选自 (i) 氢、卤素、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、硝基、氰基、 $-OR_{14}$ 、 $-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C(=O)R_{14}$ 、 $-CO_2R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{15}$ 、 $-O-C(=O)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)R_{15}$ 、 $-NR_{14}C(=O)OR_{15}$ 、 $-NR_{14}C(=S)OR_{15}$ 、 $-S(O)_pR_{17}$ 、 $-NR_{14}SO_2R_{17}$ 、 $-SO_2NR_{14}R_{15}$ 、环烷基、环烯基、杂环基、芳基及杂芳基；或 (ii) R_9 及 R_{10} 连同其所连接的原子一起形成羰基、烯基、被取代的烯基、环烷基、环烯基或杂环基；

[0226] R_{11} 选自氢、烷基、被取代的烷基、 $C(=O)$ 烷基、 CO_2 (烷基)、 SO_2 烷基、烷氧基、氨基、被取代的氨基、芳基、杂芳基、杂环基及环烷基；且

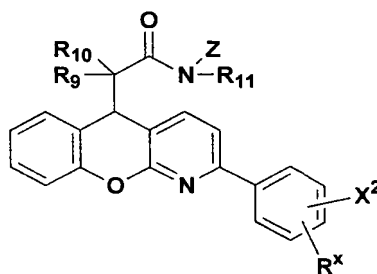
[0227] Z 为经由碳原子与 N 原子连接的杂芳基环，其中 Z 优选为：



所定义。

[0229] 此外，优选为以下结构的化合物：

[0230]



[0231] 或其对映异构体、非对映异构体或互变异构体，或其前药酯，或其药学上可接受的盐，其中：

[0232] X^2 为卤素、烷氧基、H 或烷基；

[0233] R^x 为 H、 $C(O)NR_2^aR_2^b$ 、 OR_2^c 、 R_2^a 、 $COOH$ 、 CF_3 、 $-NHCR_2^c$ 、 $-OC(=O)R_2^c$ 、 $-NHSO_2R_2^c$ 、芳基、芳氧基、烷硫基、氨基、酰基或氰基；

[0234] R_2^a 及 R_2^b 为相同或不同的且每次出现时独立地选自氢、烷基、被取代的烷基、 $C(=O)$ 烷基、 CO_2 (烷基)、 SO_2 烷基、氢、烯基、被取代的烯基、烷氧基、氨基、被取代的氨基、芳基、杂芳基、杂环基及环烷基；

[0235] 或 R_2^a 及 R_2^b 若可能则可连同其所连接的氮形成含有 1、2 或 3 个可为 N、O 或 S 的杂原子的 5 元、6 元或 7 元杂芳基环或环杂烷基环；

[0236] R_2^c 选自氢、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、烷氧基、氨基、被取代的氨基、杂芳基、杂环基、环烷基及芳基；

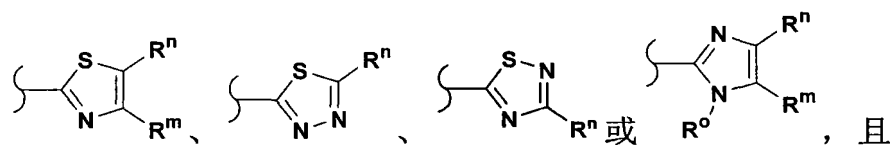
[0237] R_9 及 R_{10} 为相同或不同的且每次出现时独立地选自 (i) 氢、卤素、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、硝基、氰基、 OR_{14} 、 $NR_{14}R_{15}$ 、 $C(=O)R_{14}$ 、 CO_2R_{14} 、 $C(=O)NR_{14}R_{15}$ 、 $-O-C(=O)R_{14}$ 、 $NR_{14}C(=O)R_{15}$ 、 $NR_{14}C(=O)OR_{15}$ 、 $NR_{14}C(=S)OR_{15}$ 、 $S(O)_pR_{17}$ 、 $NR_{14}SO_2R_{17}$ 、 $SO_2NR_{14}R_{15}$ 、环烷基、环烯基、杂环基、芳基及杂芳基；或 (ii) R_9 及 R_{10} 连同其所连接的原子一起形成羰基、烯基、被取代的烯基、环烷基、环烯基或杂环基；且

[0238] R_{11} 选自氢、烷基、被取代的烷基、 $C(=O)$ 烷基、 CO_2 (烷基)、 SO_2 烷基、烷氧基、氨基、被取代的氨基、芳基、杂芳基、杂环基及环烷基。

[0239] 在更优选实施方案中，Z 为经由碳原子与 N 原子连接的杂芳基环，

[0240] 其中 Z 优选为：

[0241]

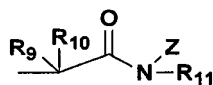


[0242] R^n 、 R^m 及 R^o 如上文所定义。

[0243] 也优选为

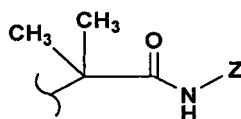
[0244] (1) 式 I 化合物，其中

[0245]



[0246] 为

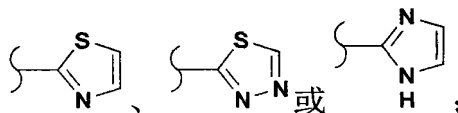
[0247]



[0248] 其中

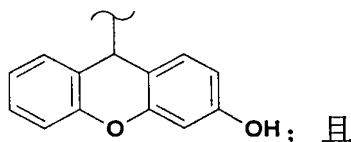
[0249] Z 为

[0250]



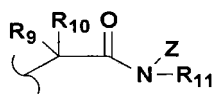
[0251] 且三环部分为：

[0252]



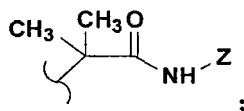
[0253] (2) 式 I 化合物, 其中

[0254]



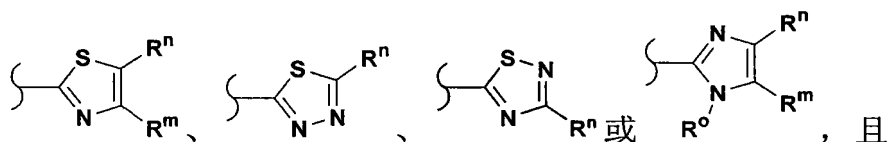
[0255] 为

[0256]



[0257] Z 为

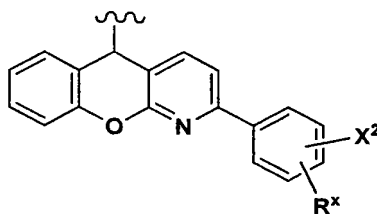
[0258]



[0259] R^n 、 R^m 及 R^o 如上文所定义；

[0260] 三环部分为：

[0261]



[0262] X^2 为卤素、烷氧基、H 或烷基；且

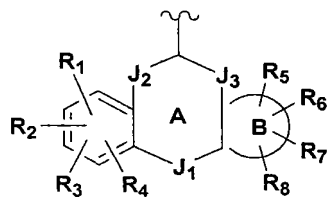
[0263] R^x 为 H、 $C(O)NR_2^aR_2^b$ 、 OR_2^c 、 R_2^a 、 $COOH$ 、 CF_3 、 $-NHCR_2^c$ 、 $-OC(=O)R_2^c$ 、 $-NHSO_2R_2^c$ 、芳基、芳

氧基、烷硫基、氨基、酰基或氰基；

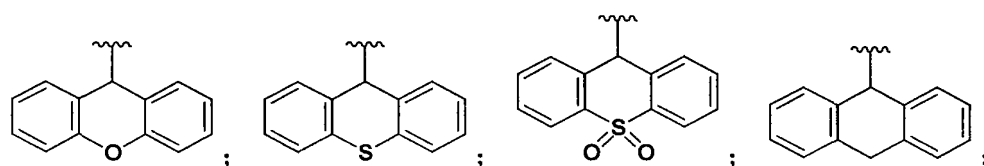
[0264] (其中 R_2^a 、 R_2^b 及 R_2^c 如下文所定义)。

[0265] 在其它较优选实施方案中，

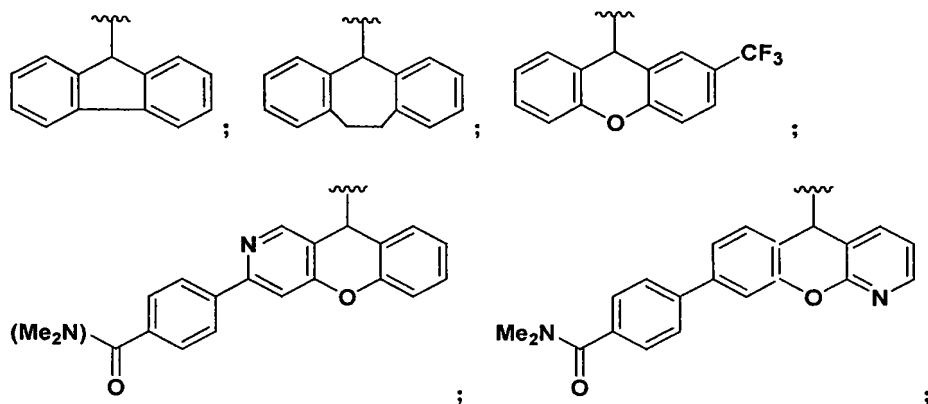
[0266]



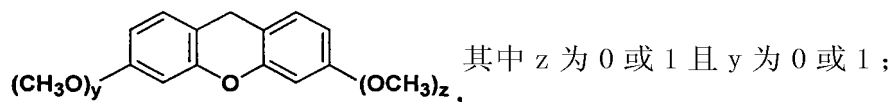
为



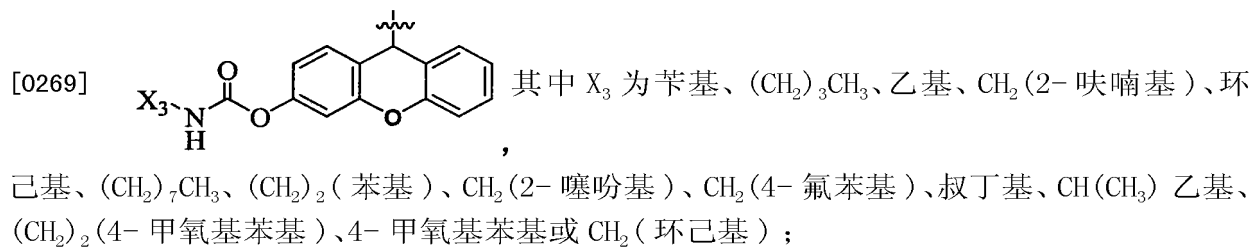
[0267]



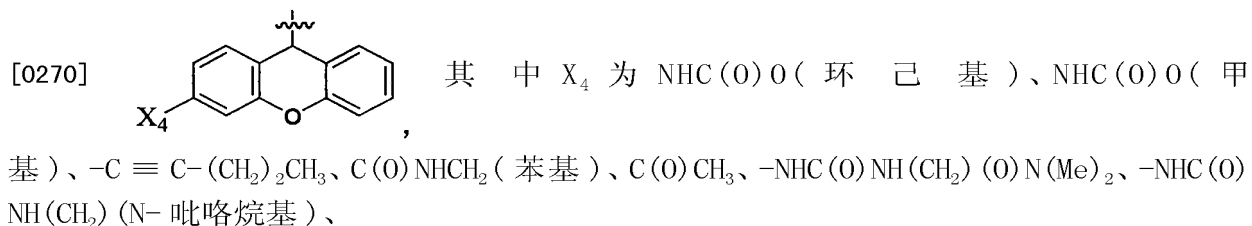
[0268]



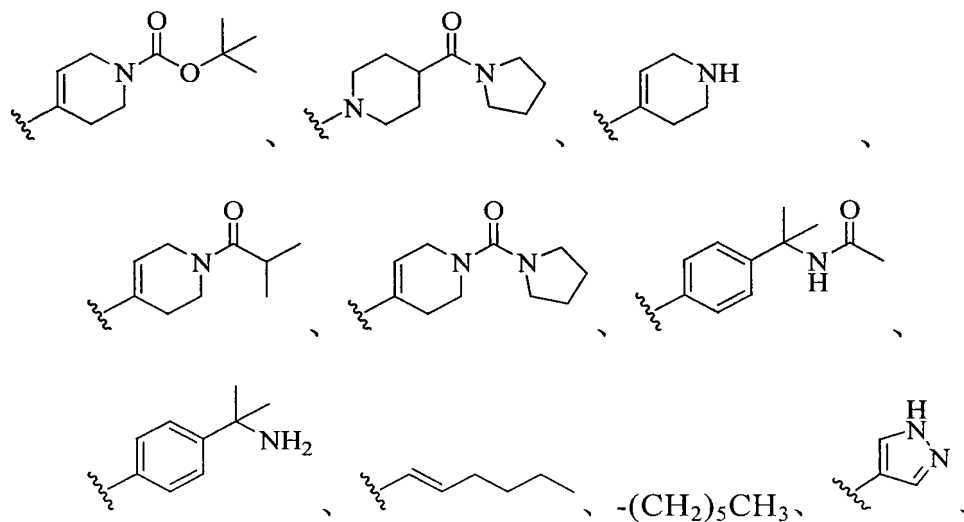
[0269]



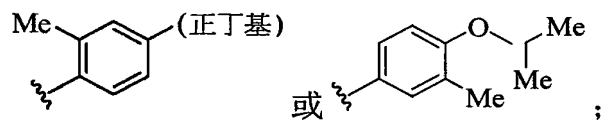
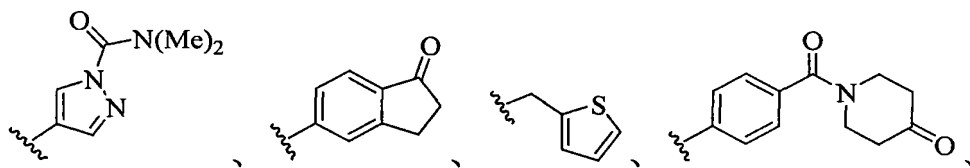
[0270]



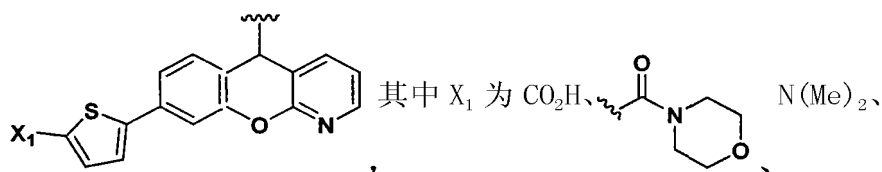
[0271]



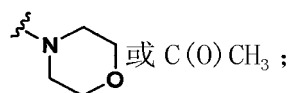
[0272]



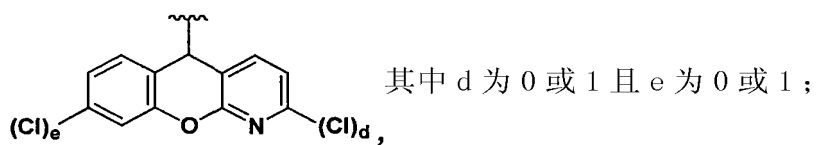
[0273]



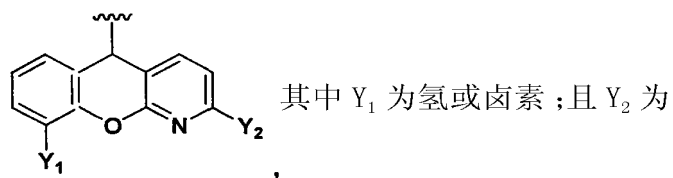
[0274]



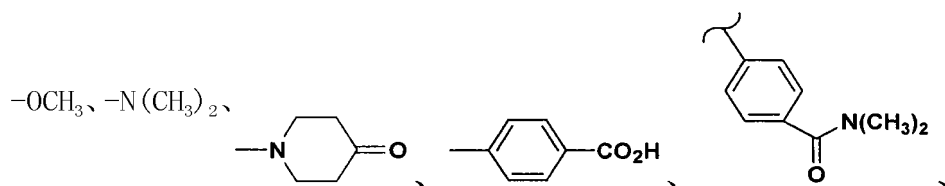
[0275]



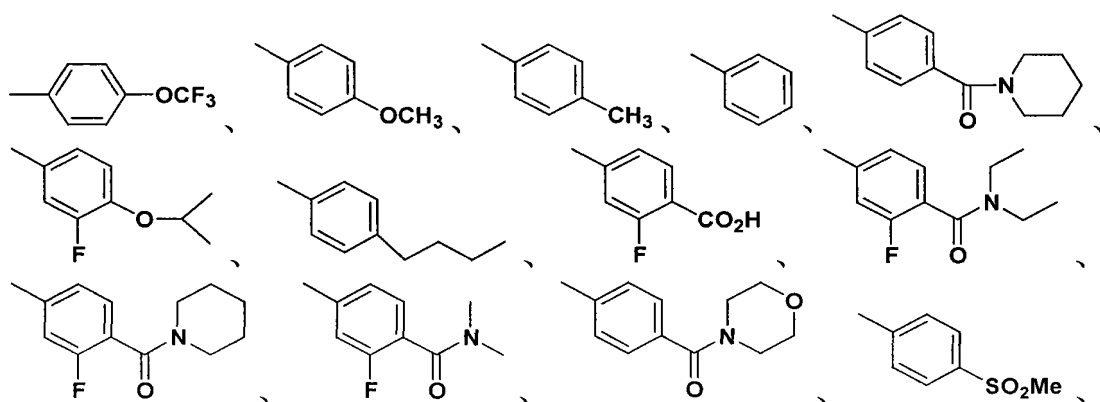
[0276]



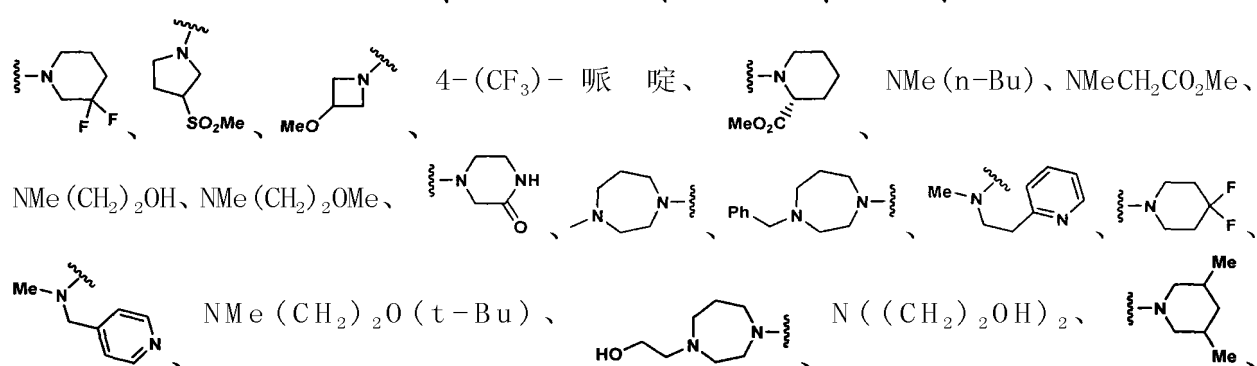
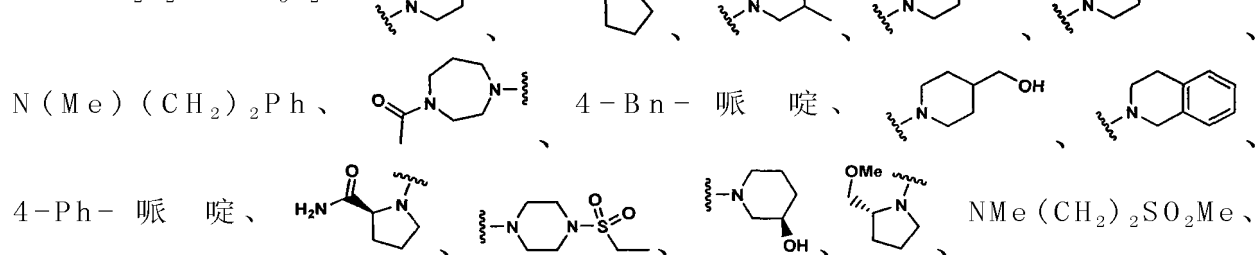
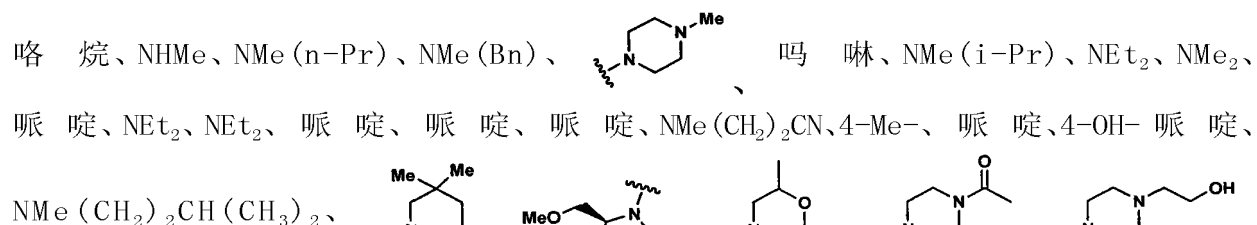
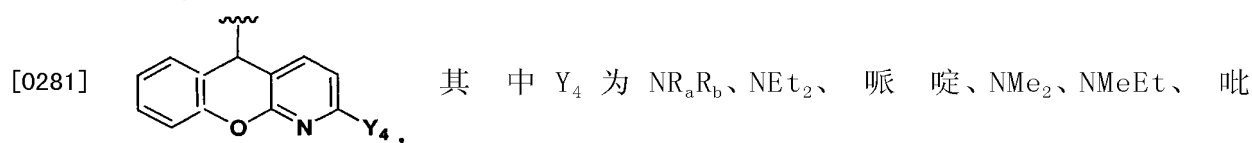
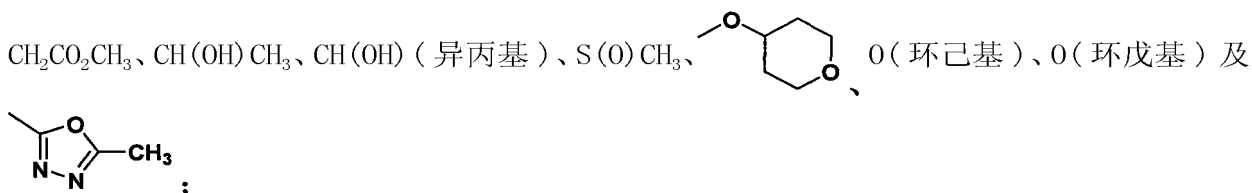
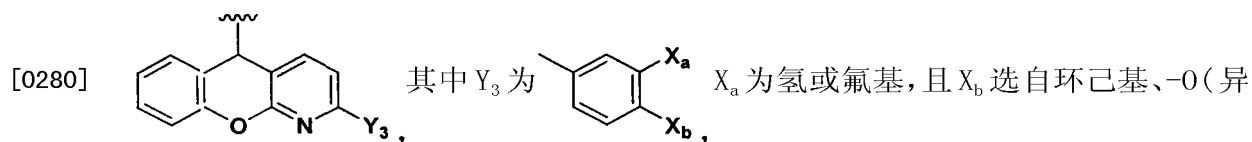
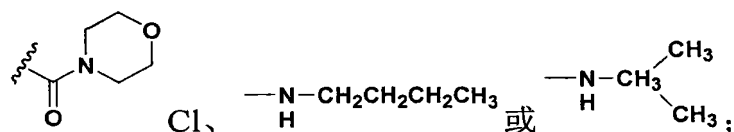
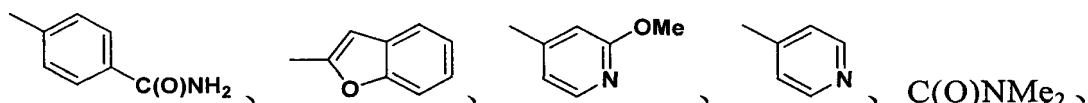
[0277]

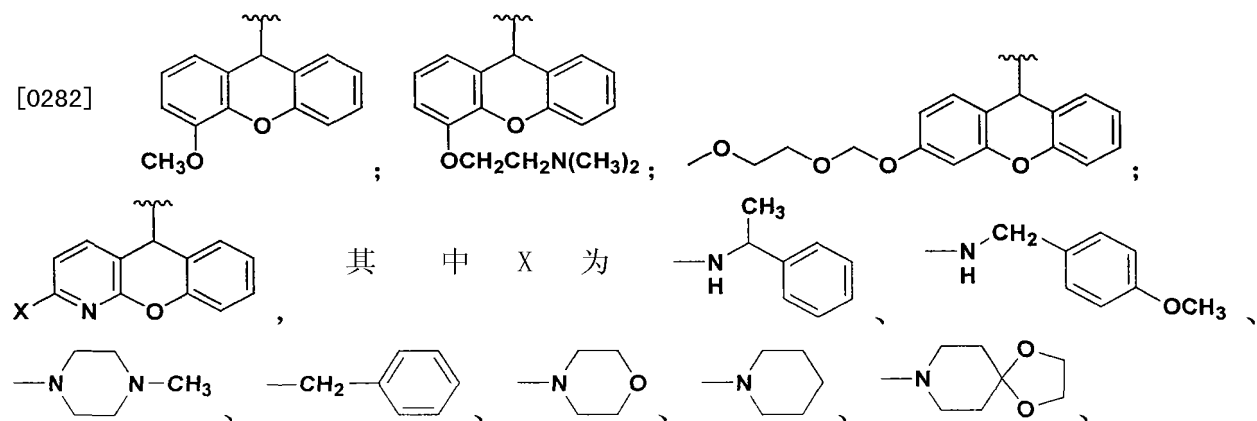
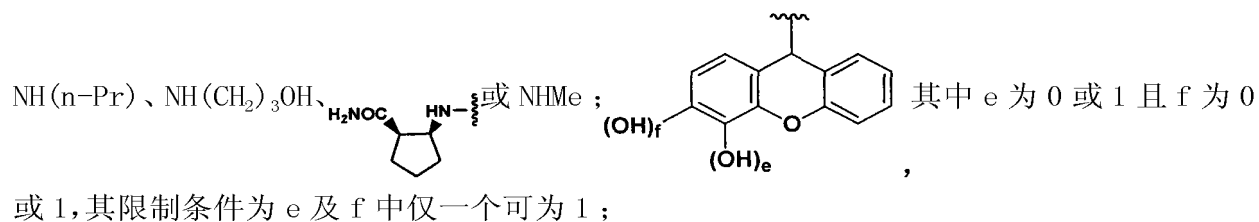
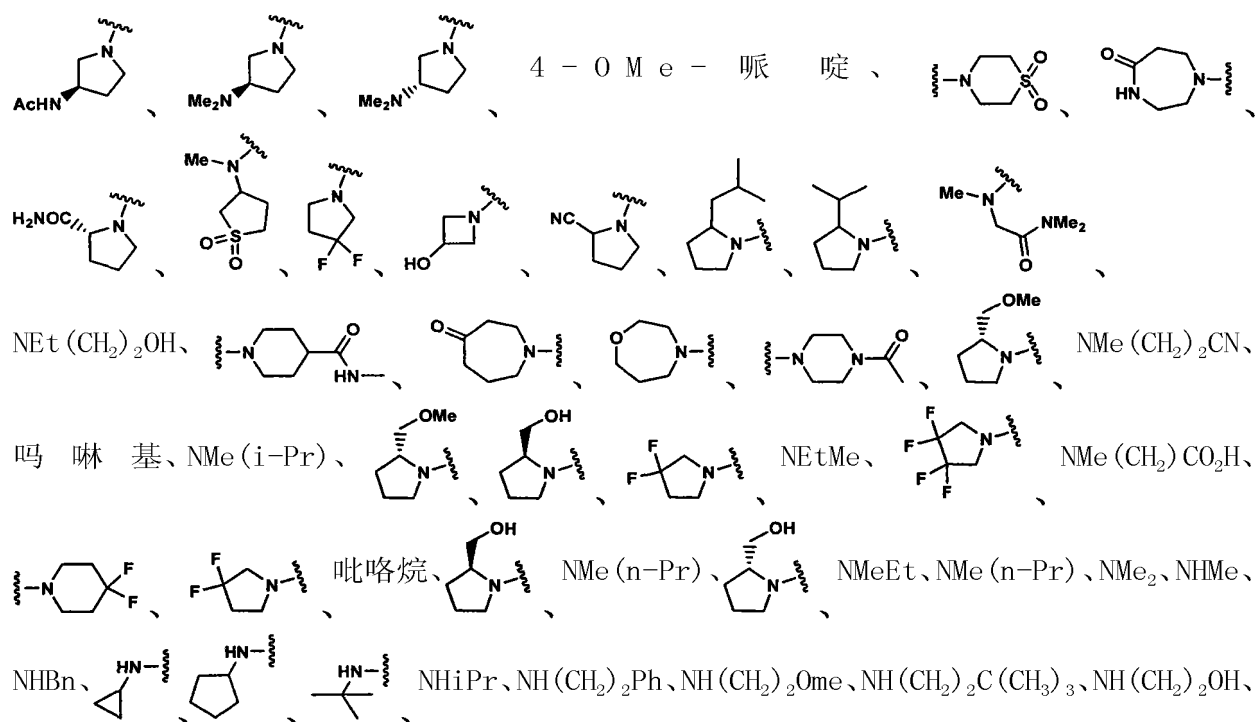


[0278]

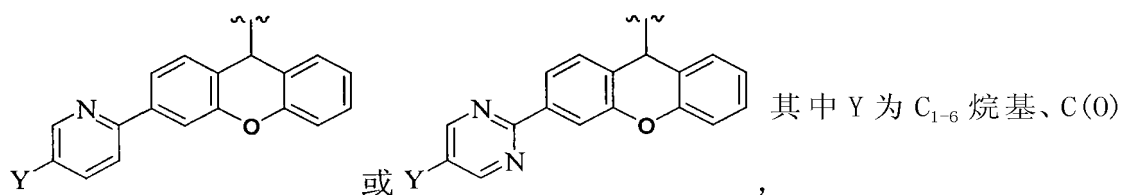
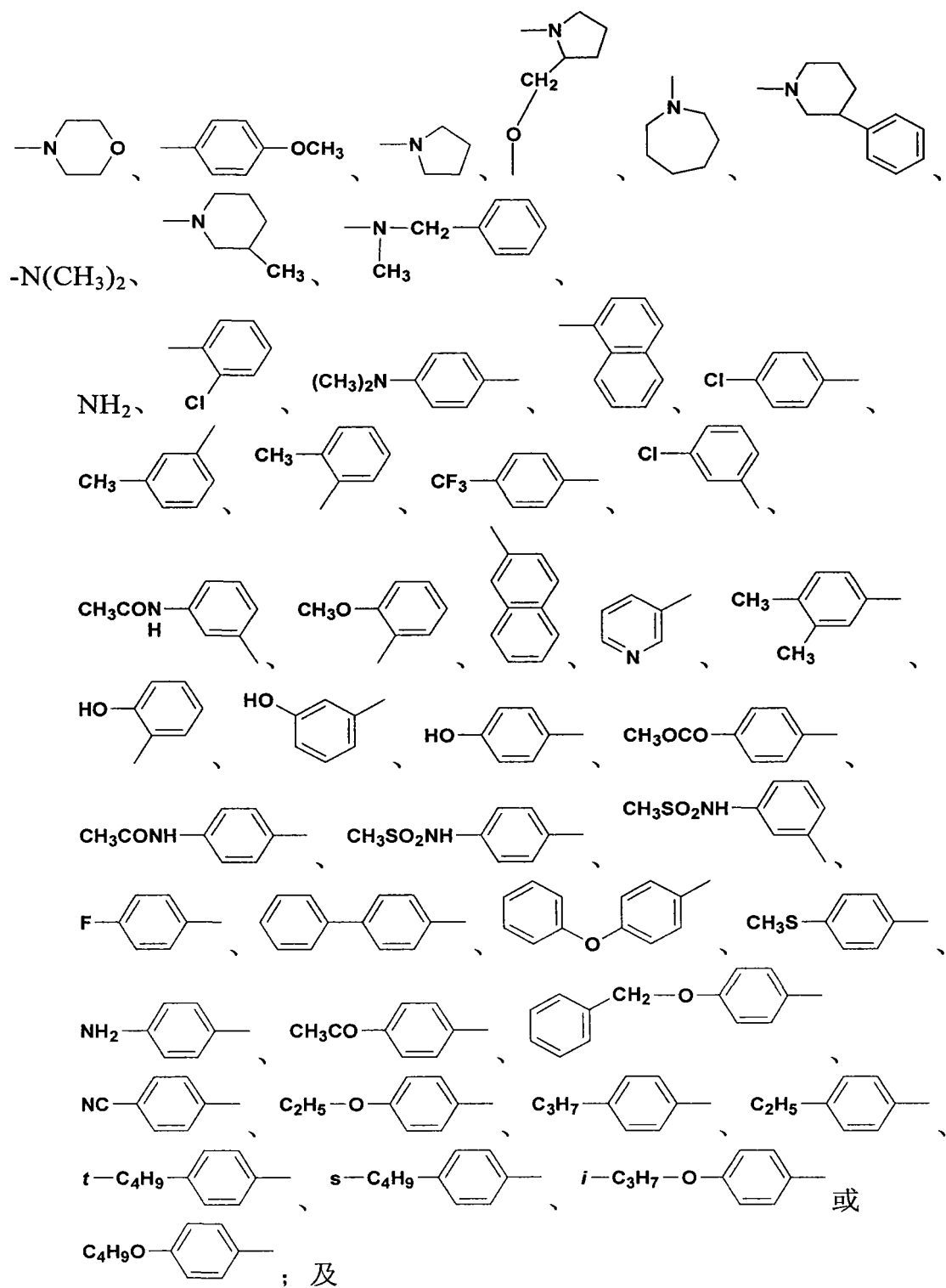


[0279]





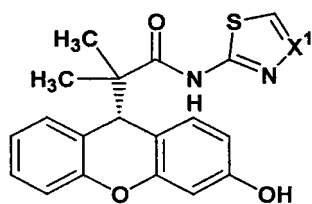
[0283]



$N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $COOH$ 及 OC_{1-6} 烷基。

[0285] 最优选为以下结构的化合物：

[0286]

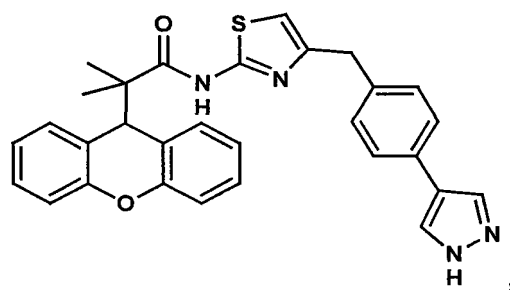
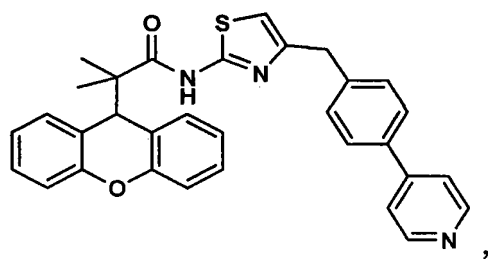
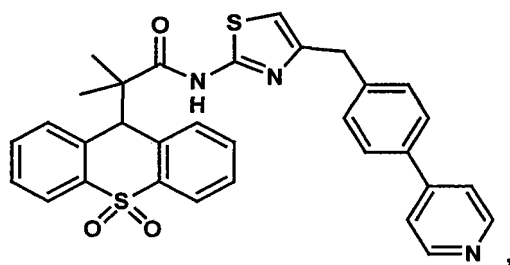


IC

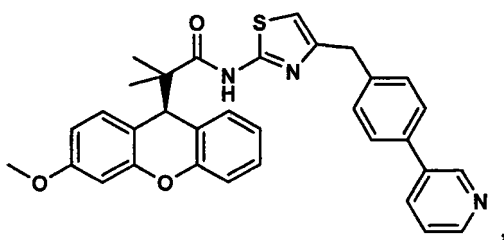
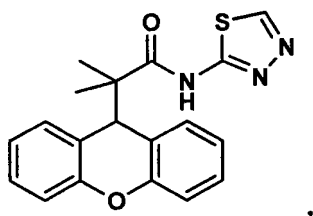
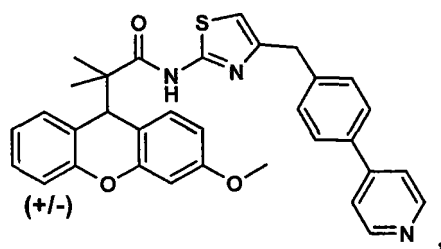
[0287] $X^1 = CH$, 或

[0288] $X^1 = N$,

[0289]

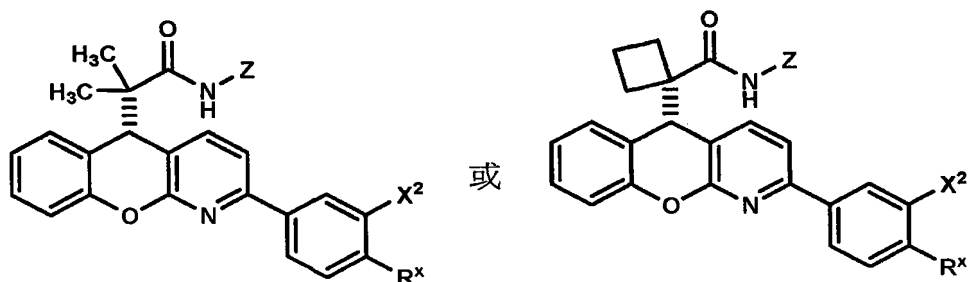


[0290]



[0291] 及以下结构的化合物：

[0292]



[0293] 其中：

[0294] X^2 为 H、卤素或烷基；

[0295] R^x 为 H、 $C(O)NR_2^aR_2^b$ 、 OR_2^a 、 R_2^a 、 $COOH$ 、 CF_3 、 $-NHCR_2^c$ 、 $-OC(=O)R_2^c$ 、 $-NHSO_2R_2^c$ 、芳基、芳氧基、烷硫基、氨基、酰基或氰基；

[0296] R_2^a 选自氢、烷基、被取代的烷基、 $C(=O)$ 烷基、 CO_2 (烷基)、 SO_2 烷基、氢、烯基、被取代的烯基、烷氧基、氨基、被取代的氨基、芳基、杂芳基、杂环基及环烷基；

[0297] R_2^b 选自烷基、被取代的烷基、 $C(=O)$ 烷基、 CO_2 (烷基)、 SO_2 烷基、氢、烯基、被取代的烯基、烷氧基、氨基、被取代的氨基、芳基、杂芳基、杂环基及环烷基；

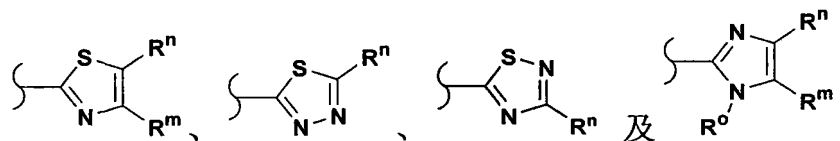
[0298] 或 R_2^a 及 R_2^b 连同其所连接的氮形成含有 1、2 或 3 个可为 N、O 或 S 的杂原子的 5 元、6 元或 7 元杂芳基环或环杂烷基环；且

[0299] R_2^c 选自烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、烷氧基、氨基、被取代的氨基、杂芳基、杂环基、环烷基及芳基。

[0300] 其中 R^a 、 R^b 及 R^c 如下文所定义, 优选为 $C(O)NR^aR^b$ 、烷氧基或烷基。

[0301] 仍更优选地, Z 选自

[0302]



[0303] R^m 及 R^n 为相同或不同的且每次出现时独立地选自氢、 $-C(O)N(R_1^a)(R_1^b)$ 、 C_{1-6} 烷基、 CF_3 、 CH_2OH 、 $-SR_1^a$ 、 $N(R_1^a)(R_1^b)$ 、 CH_2F 、氰基及 C_{3-6} 环烷基;

[0304] R^o 为氢或 C_{1-6} 烷基; 且

[0305] R_1^a 及 R_1^b 为相同或不同的且每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 环烷基。

[0306] 最优选为 S - 对映异构体优于 R - 对映异构体。

[0307] 最优选为 R^x 处于 4- 位置且 R^x 为第三酰胺 (也即, $R^x = C(O)NR^aR^b$)、烷氧基或烷基。

[0308] 更优选为 $X^2 = F$ 。

[0309] 更优选为其中 Z 为 且 R^n 为 CH_3 、 H 、 CF_3 、 $C(O)OEt$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH$ (环丙基)、 $C(O)NHCH_3$ 、 $C(O)NHEt$ 、 CH_2OH 、 S (甲基)、 N (甲基)₂、 CH_2F 、氰基、乙基或环丙基。

[0310] 在本发明的另一实施例中, 提供适用于治疗内分泌病症、风湿病、胶原病、皮肤病、变应性疾病、眼病、呼吸系统疾病、血液病、胃肠疾病、炎症性疾病、自身免疫疾病、糖尿病、肥胖症及肿瘤性疾病, 以及如本文所述的其它用途的医药组合物, 其包括治疗有效量的 (视用途而定) 本发明的式 (I) 化合物及药学上可接受的载体。

[0311] 在又一实施例中, 本发明提供治疗以下疾病的方法: 内分泌病症、风湿病、胶原病、皮肤病、变应性疾病、眼病、呼吸系统疾病、血液病、胃肠疾病、炎症性疾病、免疫疾病、代谢疾病 (糖尿病和 / 或肥胖症) 及肿瘤性疾病, 与转录作用受糖皮质激素受体刺激或抑制的基因的表现产物有关的疾病, 或与 AP-1 和 / 或 NF- κ B 诱导的转录有关的疾病, 或与 AP-1 和 / 或 NF- κ B 依赖性基因表现有关的疾病 (其中该疾病与 AP-1 和 / 或 NF- κ B (尤其 AP-1) 调控下的基因表现有关, 包括下文所述的炎症性及免疫性疾病及病症), 该方法包括向患者给用治疗有效量的本发明式 (I) 化合物的步骤。

[0312] 本发明的另一实施例涉及治疗与转录作用受糖皮质激素受体刺激或抑制的基因的表现产物有关的疾病或病症的方法, 或治疗与 AP-1 和 / 或 NF- κ B (尤其 AP-1) 诱导的转录有关的疾病或病症的方法, 或治疗与 AP-1 和 / 或 NF- κ B (尤其 AP-1) 依赖性基因表现有关的疾病或病症 (其中该疾病与 AP-1 和 / 或 NF- κ B (尤其 AP-1) 调控下的基因表现有关, 诸如炎症性及免疫性病症、癌症及肿瘤病症 (诸如实体瘤、淋巴瘤及白血病) 及真菌感染 (诸如蕈样肉芽肿病 (mycosis fungoides)) 的方法。

[0313] 如本文所用的术语 “与 GR 反式活化有关的疾病” 是指与转录作用由 GR 反式活化的基因的转录产物有关的疾病。这些疾病包括 (但不限于): 骨质疏松症、糖尿病、青光眼、肌肉损失 (muscle loss)、脸部肿胀 (facial swelling)、人格改变、高血压、肥胖症、抑郁及

AIDS、伤口愈合的病况、原发性或继发性肾上腺皮质功能不全及阿狄森病。

[0314] 如本文所用的所有语法形式的术语“治疗”是指预防、减轻或改善、部分或完全缓和或治愈疾病、病症或病况,其中预防表示治疗处于发展该疾病、病症或病况的风险中的个体。

[0315] 如本文所用的术语“糖皮质激素受体”及“GR”是指结合糖皮质激素且刺激或抑制转录的转录因子核激素受体(“NHR”)家族的成员或是指GR- β 。

[0316] 如本文所用的这些术语是指任何来源的糖皮质激素受体,包括(但不限于):如 Weinberger 等人, *Science*, 228:740-742(1985) 及 Weinberger 等人, *Nature*, 318:670-672(1986) 中所揭示的人类糖皮质激素受体;如 Miesfeld, R., *Nature*, 312:779-781(1985) 中所揭示的大鼠糖皮质激素受体;如 Danielson, M. 等人, *EMBO J.*, 5:2513 中所揭示的小鼠糖皮质激素受体;如 Yang, K. 等人, *J. Mol. Endocrinol.*, 8:173-180(1992) 中所揭示的绵羊糖皮质激素受体;如 Brandon, D. D. 等人, *J. Mol. Endocrinol.* 7:89-96(1991) 中所揭示的狨猴糖皮质激素受体;及如 Hollenberg, S. M. 等人, *Nature*, 318:635(1985); Bamberger, C. M 等人, *J. Clin Invest.*, 95:2435(1995) 中所揭示的人类GR- β 。

[0317] 如本文所用的术语“与AP-1和/或NF- κ B有关的疾病或病症”是指与AP-1和/或NF- κ B调控下的基因的表现产物有关的疾病。这些疾病包括(但不限于):炎症性及免疫性疾病及病症;癌症及肿瘤病症,诸如实体瘤、淋巴瘤及白血病;及真菌感染,诸如蕈样肉芽肿病。

[0318] 本文中术语“炎症或免疫相关疾病或病症”是用于涵盖任何具有炎症或免疫要素的病况、疾病或病症,包括(但不限于)以下病况中的每一个:移植排斥(例如肾脏、肝脏、心脏、肺、胰腺(例如,胰岛)、骨髓、角膜、小肠、皮肤同种异体移植、皮肤自体移植(诸如,烧伤治疗中所采用)、心瓣膜异种移植、血清病及移植物抗宿主疾病、自身免疫疾病,诸如类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、多发性硬化、I型及II型糖尿病、青少年糖尿病、肥胖症、哮喘、炎症性肠病(诸如克隆病及溃疡性结肠炎)、坏疽性脓皮病、狼疮(全身性红斑狼疮)、重症肌无力、银屑病、皮炎、皮炎;湿疹、皮脂溢出症、肺炎、眼葡萄膜炎、肝炎、格雷夫斯病(Graves' disease)、桥本甲状腺炎(Hashimoto' s thyroiditis)、自身免疫甲状腺炎、贝切特综合征或舍伦格综合征(Behcet' s or Sjorgen' s syndrome)(眼干/口干)、恶性或免疫性溶血性贫血、动脉粥样硬化、阿狄森病(肾上腺自身免疫疾病)、特发性肾上腺功能不全、自身免疫多腺症(也称作自身免疫多腺综合征)、肾小球肾炎、硬皮病、硬斑病、扁平苔藓、白斑病(皮肤脱色)、斑秃、自身免疫秃头症、自身免疫垂体功能减退症、格-巴二氏综合征(Guillain-Barre syndrome)及肺泡炎;T细胞介导的超敏性疾病,包括接触性超敏、延迟型超敏、接触性皮炎(包括由毒性常青藤引起的接触性皮炎)、荨麻疹、皮肤过敏、呼吸道过敏(枯草热、过敏性鼻炎)及麸质过敏性肠病(乳糜泻);炎症性疾病,诸如骨关节炎、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、急性呼吸窘迫综合征、西扎瑞综合征(Sezary' s syndrome)及具有炎症性和/或增生性要素的血管病(诸如再狭窄、狭窄及动脉粥样硬化)。炎症或免疫相关疾病或病症也包括(但不限于):内分泌病症、风湿病、胶原病、皮肤病、变应性疾病、眼病、呼吸系统疾病、血液病、胃肠疾病、炎症性疾病、自身免疫疾病、先天性肾上腺增生、非化脓性甲状腺炎、与癌症有关的高钙血症、青少年类风湿性关节炎、强直性脊椎炎、急性及亚急性滑囊炎、急性非特异性腱鞘炎、急性痛风性关节炎、创伤后骨关节炎、

骨关节炎滑膜炎、上髌炎、急性风湿性心脏炎、天疱疮、大疱性疱疹样皮炎、重度多形红斑、脱落性皮炎、脂溢性皮炎、季节性或常年性过敏性鼻炎、支气管哮喘、接触性皮炎、异位性皮炎、药物过敏反应、过敏性结膜炎、角膜炎、眼部带状疱疹、虹膜炎及虹膜睫状体炎、脉络膜视网膜炎、视神经炎、症状性肉状瘤病、爆发性或散播性肺结核化学疗法、成人特发性血小板减少性紫癜、成人继发性血小板缺乏症、获得性（自身免疫）溶血性贫血、成人白血病及淋巴瘤、儿童急性白血病、局限性回肠炎、自身免疫血管炎、多发性硬化、慢性阻塞性肺病、实体器官移植排斥、败血症。优选的治疗包括对移植排斥、类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、多发性硬化、哮喘、炎症性肠病、全身性红斑狼疮、银屑病及慢性肺病的治疗。

[0319] 因此，本发明的一实施例为治疗选自内分泌病症、风湿病、胶原病、皮肤病、变应性疾病、眼病、呼吸系统疾病、血液病、胃肠疾病、炎症性疾病、免疫疾病、肿瘤性疾病及代谢疾病的疾病或病症的方法，其包含向需要治疗的患者给用治疗有效量的如权利要求 1 中所定义的化合物。

[0320] 在一较优选实施方案中，该疾病或病症为选自以下疾病的炎症性或自身免疫性疾病：肾脏、肝脏、心脏、肺、胰腺、骨髓、角膜、小肠、皮肤同种异体移植、皮肤自体移植、心瓣膜异种移植的移植排斥、血清病及移植物抗宿主疾病、类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、多发性硬化、哮喘、炎症性肠病、克隆病、溃疡性结肠炎、坏疽性脓皮病、全身性红斑狼疮、重症肌无力、银屑病、皮炎、皮炎；湿疹、皮脂溢出症、肺炎症、眼葡萄膜炎、肝炎、格雷夫斯病、桥本甲状腺炎、自身免疫甲状腺炎、贝切特综合征或舍伦格综合征、恶性或免疫性溶血性贫血、动脉粥样硬化、阿狄森病、特发性肾上腺功能不全、自身免疫多腺症、肾小球肾炎、硬皮病、硬斑病、扁平苔藓、白斑病、斑秃、自身免疫秃头症、自身免疫垂体功能减退症、格-巴二氏综合征及肺炎；接触性超敏、延迟型超敏、接触性皮炎、荨麻疹、皮肤过敏、呼吸道过敏、枯草热、过敏性鼻炎及麸质过敏性肠病、骨关节炎、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、急性呼吸窘迫综合征、西扎瑞综合征、再狭窄、狭窄及动脉粥样硬化、先天性肾上腺增生、非化脓性甲状腺炎、与癌症有关的高钙血症、青少年类风湿性关节炎、强直性脊椎炎、急性及亚急性滑囊炎、急性非特异性腱鞘炎、急性痛风关节炎、创伤后骨关节炎、骨关节炎滑膜炎、上髌炎、急性风湿性心脏炎、天疱疮、大疱性疱疹样皮炎、重度多形红斑、脱落性皮炎、银屑病、脂溢性皮炎、季节性或常年性过敏性鼻炎、支气管哮喘、接触性皮炎、异位性皮炎、药物过敏反应、过敏性结膜炎、角膜炎、眼部带状疱疹、虹膜炎及虹膜睫状体炎、脉络膜视网膜炎、视神经炎、症状性肉状瘤病、爆发性或散播性肺结核化学疗法、成人特发性血小板减少性紫癜、成人继发性血小板缺乏症、获得性（自身免疫）溶血性贫血、成人白血病及淋巴瘤、儿童急性白血病、溃疡性结肠炎、局限性回肠炎、克隆病、舍伦格综合征、自身免疫血管炎、多发性硬化、重症肌无力、败血症及慢性阻塞性肺病。

[0321] 在一甚至更优选实施方案中，疾病或病症选自移植排斥、类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、多发性硬化、哮喘、炎症性肠病、全身性狼疮、红斑及银屑病。

[0322] 此外，根据本发明提供治疗与 AP-1 诱导和 / 或 NF- κ B 诱导的转录（尤其 AP-1 诱导的转录）有关的疾病的方法，其中向处于发展该疾病的风险中的患者给用治疗有效量的本发明式 (I) 化合物以诱导 AP-1 诱导和 / 或 NF- κ B 诱导的转录（尤其 AP-1 诱导的转录）的 NHR 反式阻抑，藉此治疗该疾病。

[0323] 在本发明方法中可与本发明化合物一起采用其它治疗剂，诸如下文所述的那些治

疗剂。在本发明方法中,这些的其它一种或多种治疗剂可在给用本发明化合物的前、同时或的后给用。

[0324] 在一特定实施例中,本发明化合物适用于治疗前述示例性病症而与其病因学无关,例如治疗移植排斥、类风湿性关节炎、炎症性肠病及病毒感染。

[0325] 在又一实施例中,预期医药组合物包含如权利要求 1 中所定义的化合物、其对映异构体、非对映异构体或互变异构体,或其前药酯、或其药学上可接受的盐,及免疫抑制剂、抗癌剂、抗病毒剂、抗炎剂、抗真菌剂、抗生素、抗血管过度增生剂、抗抑郁剂、降脂剂、脂质调节剂、抗糖尿病剂、抗肥胖症剂、抗高血压剂、血小板凝集抑制剂和 / 或抗骨质疏松剂,其中抗糖尿病剂为双胍类、磺酰脲类、葡萄糖苷酶类抑制剂、PPAR γ 激动剂、PPAR α / γ 双重激动剂、SGLT2 抑制剂、DP4 抑制剂、aP2 抑制剂、胰岛素增敏剂、升糖素 - 样肽 -1 (GLP-1)、胰岛素和 / 或美格列奈 (meglitinide) 中的 1、2、3 或多种,其中抗肥胖症剂为 β 3 肾上腺素激动剂、脂肪酶抑制剂、5- 羟色胺 (及多巴胺 (dopamine)) 再吸收抑制剂、甲状腺受体激动剂、aP2 抑制剂和 / 或减食欲剂,其中降脂剂为 MTP 抑制剂、HMG CoA 还原酶抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、纤维酸衍生物、LDL 受体活性上调剂、脂氧合酶抑制剂或 ACAT 抑制剂,其中抗高血压剂为 ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、NEP/ACE 抑制剂、钙离子通道阻断剂和 / 或 β - 肾上腺素能阻断剂。

[0326] 更优选组合为以下组合,其中抗糖尿病剂为二甲双胍 (metformin)、格列苯脲 (glyburide)、格列美脲 (glimepiride)、格列吡脲 (glipiride)、格列吡嗪 (glipizide)、氯磺丙脲 (chlorpropamide)、格列齐特 (gliclazide)、阿卡波糖 (acarbose)、米格列醇 (miglitol)、吡格列酮 (pioglitazone)、曲格列酮 (troglitazone)、罗格列酮 (rosiglitazone)、胰岛素、G1-262570、伊沙列酮 (isaglitazone)、JTT-501、NN-2344、L895645、YM-440、R-119702、AJ9677、瑞格列奈 (repaglinide)、那格列奈 (nateglinide)、KAD1129、AR-H039242、GW-409544、KRP297、AC2993、LY315902、P32/98 和 / 或 NVP-DPP-728A 中的 1、2、3 或多者,其中抗肥胖症剂为奥利司他 (orlistat)、ATL-962、AJ9677、L750355、CP331648、西布曲明 (sibutramine)、托吡酯 (topiramate)、阿索开 (axokine)、右旋安非他命 (dexamphetamine)、芬特明、苯丙醇胺和 / 或马吲哚 (mazindol), 其中降脂剂为普伐他汀 (pravastatin)、洛伐他汀 (lovastatin)、斯伐他汀 (simvastatin)、阿托伐他汀 (atorvastatin)、西立伐他汀 (cerivastatin)、氟伐他汀 (fluvastatin)、伊伐他汀 (itavastatin)、维萨他汀 (visastatin)、非诺贝特 (fenofibrate)、吉非罗齐 (gemfibrozil)、氯贝丁酯 (clofibrate)、阿伐麦布 (avasimibe)、TS-962、MD-700、考来胶、尼亚新 (niacin) 和 / 或 LY295427, 其中抗高血压剂为 ACE 抑制剂,其为卡托普利 (captopril)、福辛普利 (fosinopril)、依那普利 (enalapril)、赖诺普利 (lisinopril)、喹那普利 (quinapril)、贝那普利 (benazepril)、芬替普利 (fentiapril)、雷米普利 (ramipril) 或莫西普利 (moexipril); NEP/ACE 抑制剂,其为奥马曲拉 (omapatrilat)、[S[(R*, R*)]-六氢 -6-[(2- 巯基 -1- 氧代 -3- 苯基丙基) 氨基]-2,2- 二甲基 -7- 氧代 -1H- 氮呋 -1- 乙酸 (吉莫曲拉 (gemopatrilat)) 或 CGS30440 ;

[0327] 血管紧张素 II 受体拮抗剂,其为厄贝沙坦 (irbesartan)、洛沙坦 (losartan) 或缬沙坦 (valsartan) ;

[0328] 胺氯地平苯甲磺酸盐 (amlodipine besylate)、盐酸呱唑嗪 (prazosinHCl)、

维拉帕米 (verapamil)、硝苯地平 (nifedipine)、纳多洛尔 (nadolol)、普萘洛尔 (propranolol)、卡维地洛 (carvedilol) 或盐酸可乐定 (clonidineHCl), 其中血小板凝集抑制剂为阿司匹灵 (aspirin)、吡格雷 (clopidogrel)、噻氯匹啶 (ticlopidine)、双嘧达莫 (dipyridamole) 或伊非曲班 (ifetroban);

[0329] 免疫抑制剂为环孢菌素 (cyclosporin)、霉酚酸酯 (mycophenolate)、干扰素 β 、脱氧精胍菌素 (deoxyspergolin)、FK-506 或 Ant. -IL-2;

[0330] 抗癌剂为硫唑嘌呤 (azathioprine)、5- 氟尿嘧啶、环磷酰胺、顺铂 (cisplatin)、甲胺喋呤 (methotrexate)、噻替派 (thiotepa) 或卡铂 (carboplatin);

[0331] 抗病毒剂为阿巴卡韦 (abacavir)、阿昔洛韦 (aciclovir)、更昔洛韦 (ganciclovir)、奇达诺辛 (zidanocin) 或阿糖腺苷 (vidarabine); 且抗炎药为布洛芬 (ibuprofen)、赛利克西 (celecoxib)、罗非考昔 (rofecoxib)、阿司匹灵、萘普生 (naproxen)、酮洛芬 (ketoprofen)、双氯芬酸钠 (diclofenac sodium)、吲哚美辛 (indomethacin)、吡罗昔康 (piroxicam)、泼尼松 (prednisone)、地塞米松 (dexamethasone)、氢化可的松 (hydrocortisone) 或曲安西龙二乙酸酯 (triamcinolone diacetate)。

[0332] 本发明可以其它特定形式具体化而不悖离其精神或基本属性。本发明也涵盖本文所提及的本发明的替代方面及实施方案的所有组合。应了解任何及所有实施方案可与任何其它实施方案结合在一起以描述本发明的其它实施方案。此外, 实施方案的任何要素意欲与任一实施方案的任何及所有其它要素组合以描述其它实施方案。

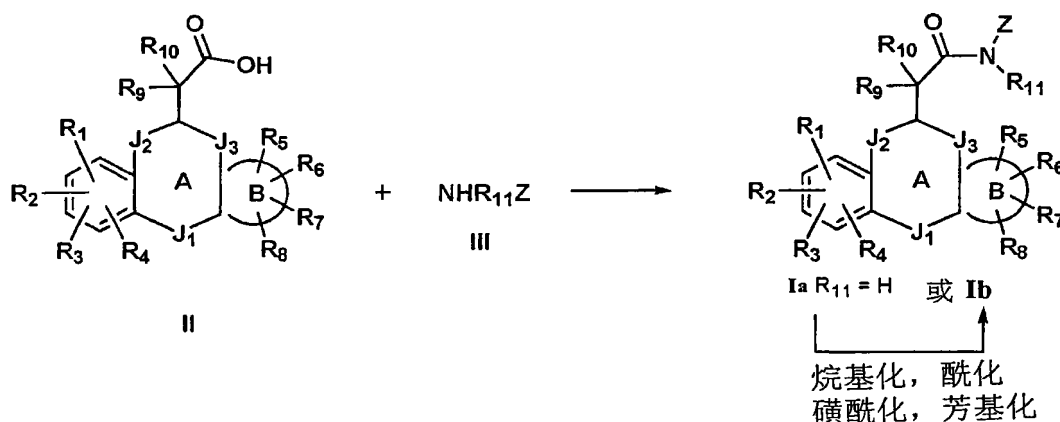
[0333] 制备方法

[0334] 可借助熟悉有机化学技术者可用的许多方法合成本发明化合物。制备本发明化合物的一般合成流程描述如下。这些流程为说明性的且不欲限制本领域技术人员可用于制备本文所揭示化合物的可能技术。本领域技术人员应想到制备本发明化合物的不同方法。此外, 可以替代顺序进行合成中的各步骤以产生所要化合物。下文所述的制法及实施例部分给出借助一般流程中所述的方法制备的本发明化合物的实施例。通常将实施例化合物制备成外消旋混合物形式。可借助本领域技术人员已知的技术进行纯手性实施例的制备。举例而言, 可借助用手性相制备型 HPLC 分离外消旋产物来制备纯手性化合物。或者, 可由已知会产生对映异构富集产物的方法制备实施例化合物。这些方法包括 (但不限于) 将手性辅助官能基并入外消旋中间体中, 其用于控制转型作用的非对映异构选择性, 从而在手性助剂裂解后即产生对映富集产物。

[0335] 流程 1

[0336] 羧酸 II 与胺 III 缩合形成产物 I

[0337]



[0338] 流程 1 说明自中间体羧酸 II 制备本发明标题

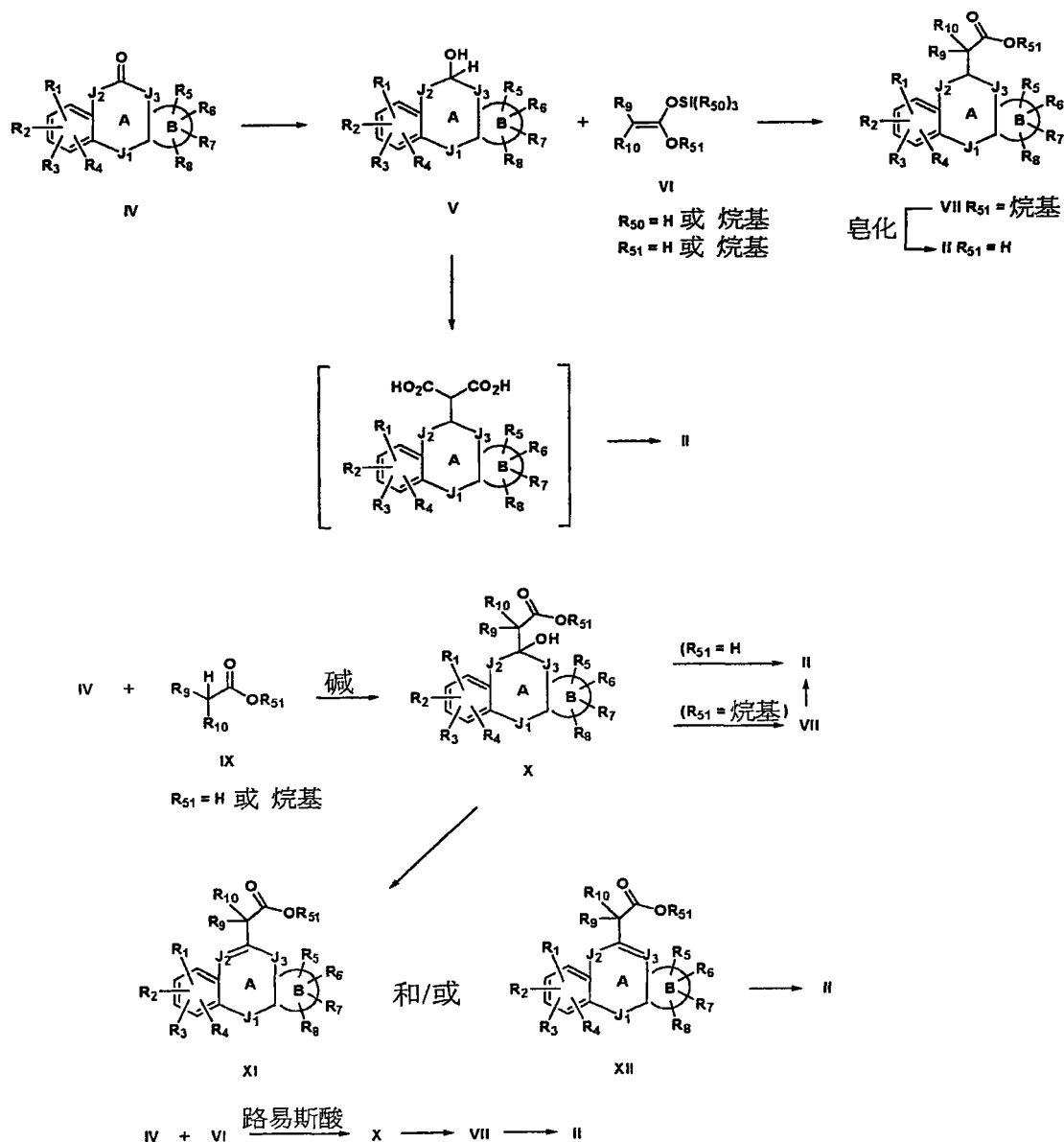
[0339] 化合物 (I)。可借助已知用于制备羧酰胺的无数方法中的多种方法借助使羧酸与胺脱水缩合而从 II 制备酰胺 I。举例而言,可借助在 N- 羟基三唑 (HOAt 或 HOBt,或其类似物) 及胺存在下,在碱 (优选为三乙胺、二异丙基乙胺或其类似物) 存在下、在适当极性非质子性溶剂 (N, N- 二甲基甲酰胺、乙腈、二氯甲烷或其类似物) 中以诸如水溶性碳二亚胺 (EDC) 的活化试剂处理 II 来实现酸 II 与胺 (NR₁₁Z, III, 其中 R₁₁ = H、烷基、环烷基、烷氧基、二烷基氨基、芳基或杂芳基) 的缩合。也可借助用适当氯化剂 (亚硫酰氯、乙二酰氯或其类似物) 处理来将羧酸 II 转化为酸氯化物。类似地, II 可在暴露于氟化剂 (诸如氰尿酸氟 (cyanuric fluoride)) 后转化为酰基氟。接着酰基卤化物 (氯化物或氟化物) 与胺 III 的缩合 (通常在诸如吡啶或三乙胺的碱存在下在非质子性溶剂中进行) 可产生酰胺 Ia。在 R₁₁ = H (也即 III = NH₂Z) 的状况下,可借助在碱 (碳酸铯、氢化钠或其类似物) 存在下用烷基化剂 (烷基卤化物、磺酸烷基酯或其类似物) 处理 Ia 来将 II 与 III 缩合的直接产物 (Ia, R₁₁ = H) 转化为 Ib (R₁₁ = 烷基)。可借助用强碱 (氢化钠、二异丙基氨基锂或其类似物) 处理,随后用适当酰化试剂 (酸氯化物、氯甲酸酯或其类似物) 酰化来将 Ia (R₁₁ = H) 转化为 Ib (R₁₁ = C(O) 烷基、CO₂ 烷基)。类似地,可借助用碱及磺酰基卤化物处理来实现磺酰化以产生 Ib (R₁₁ = SO₂ 芳基或 SO₂ 烷基)。也可借助使酰胺进行钯催化的 N- 芳基化 (参见例如, Yin, J. ; Buchwald S. Org. Lett. 2000, 2, 1101-1104 及其中所引用的参考文献) 或以芳基硼酸或芳基硅氧烷使酰胺进行铜促进的芳基化 (参见例如 Lam, P 等人. Synlett 2000, 674-676) 来实现 Ia 的芳基化以产生 Ib (R₁₁ = 芳基)。

[0340] 流程 2 说明制备中间体羧酸 II 的各种方法。可借助用还原剂 (通常为金属氢化物, 诸如甲醇中的硼氢化钠或乙醚或 THF 中的氢化铝锂) 处理来使中间体酮 IV 还原为醇 V。在一制备模式中,可使醇与丙二酸缩合,在使假定中间体二羧酸脱羧后,产生所要中间体 II (Jones 等人. J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 2843 ; Beylin 等人. Tetrahedron Lett. 1993, 34, 953-956)。也可用由 VI 表示的硅烷基乙烯酮缩醛处理醇 V。在 R₉ = R₁₀ = R₅₀ = R₅₁ = Me 的状况下,可自商业来源获得 VI。V (J₂ = J₃ = 键) 与 VI 缩合产生酯 VII 一般需要诸如醚合三氟化硼、四氯化钛或其类似物的路易斯酸 (Lewis acid) 的存在,且最优选在极性非质子性溶剂 (诸如二氯甲烷) 中进行。可用氢氧化钠或氢氧化钾在水中在诸如甲醇、THF 和 / 或 DMSO 的共溶剂存在下进行酯 VII 至 II 的皂化。在 R₉ = R₁₀ = 烷基的状况下,酯 VII 的水解最优选在高温 (一般 80°C) 下长时间 (> 5 小时) 进行。

[0341] 流程 2

[0342] 自酮 IV 制备羧酸 II

[0343]



[0344] 酮 IV 也可与衍生自酯 IX (R_{51} = 烷基) 的烯醇化物缩合产生酯 X, 该烯醇化物借助在低温 (-78°C 至 0°C) 下用适当碱 (异丙基酰胺锂、六甲基二硅氮烷锂或六甲基二硅氮烷钾或其类似物) 处理 IX 所制备。也可借助首先用至少 2 当量强碱 (较优选二异丙基氨基锂或二乙基氨基锂) 处理羧酸 IX (R_{50} = H) 产生烯二醇化物二价阴离子来制备中间体羧酸 X (R_{51} = H)。烯二醇化物的产生较优选在 0°C 至 55°C 下进行。接着原位制备的烯二醇化物与酮 IV 缩合可产生羟基酸 X (R_{51} = H)。在 J_2 、 J_3 中的一者或两者 = 亚烷基的状况下, 可容易地使中间体醇 X 脱水产生不饱和中间体 XI 和 / 或 XII。可借助使 X (J_2 、 J_3 = 亚烷基) 暴露于诸如酸水溶液或路易斯酸 (三氟化硼、四氯化钛或其类似物) 的酸性条件下而自发性进行脱水。可使中间体烯烃 XI 及 XII 在催化氢化 (通常在氢气存在下的钯 / 碳) 下还原产

生酯 VII (R_{51} = 烷基), 可如上文所述使酯 VII 皂化以制备羧酸 II。或者, 在烯烃 XI 及 XII 为羧酸 (R_{51} = H) 的状况下, 催化氢化 (通常在氢气存在下钯 / 碳) 可直接产生羧酸 II。在醇 X 至 XI 和 / 或 XII 的脱水并非自发性进行的状况下, 可使 X (R_{51} = H) 还原为 II。较优选在质子酸 (通常三氟乙酸) 存在下使用硅烷 (通常三乙基硅烷) 进行反应。也可在与将 X 转化为 II 所采用相同的条件下使酯 X (R_{51} = 烷基) 还原为酯 VII。也可在上文所述的条件下使酯 VII 水解为酸 II。

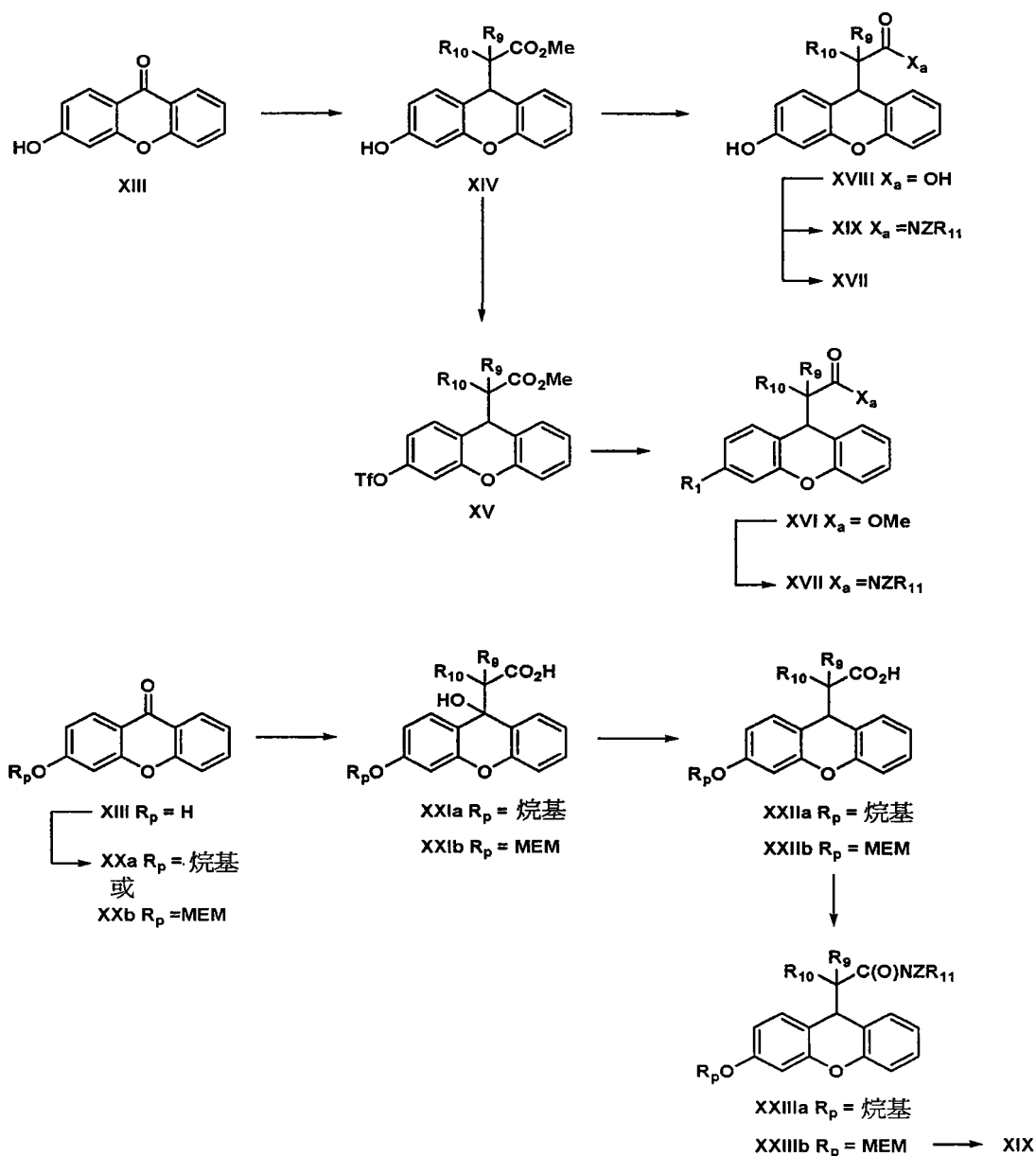
[0345] 也可用硅烷基乙烯酮缩醛 VI 处理酮 IV 产生羟基酯 X (R_{51} = 烷基)。最优选在路易斯酸 (醚合三氟化硼或其类似物) 存在下在二氯甲烷中在 0°C 下进行缩合。可使羟基酯 X 分离, 或可进行原位还原为酯 VII。在 R_1 - R_4 中的任何一者或多者 = OH 的状况下, 向含有未经分离的羟基酯 X 的反应混合物中添加三乙基硅烷可产生酯 VII。或者, 向含有未经分离的羟基酯 X 的反应混合物中添加强质子酸 (通常为三氟乙酸) 及三乙基硅烷可产生酯 VII。接着可如上文所述进行酯 VII 至羧酸 II 的转化。

[0346] 流程 3 中描述基于羟基化咕吨的实施例及衍生物的合成。可借助在适当路易斯酸 (优选为醚合三氟化硼) 存在下在二氯甲烷中在 0°C 下以硅烷基乙烯酮缩醛 (例如, (1- 甲氧基 -2- 甲基丙 -1- 烯基氧基) 三甲基硅烷, 其中 $R_9 = R_{10} = \text{Me}$) 处理来使 3- 羟基 -9H- 咕吨 -9- 酮 XIII (" 齐白键联剂 (Sieberlinker) ", Sieber P. Tetrahedron Lett., 1987, 28, 6147-6150) 转化为酯 XIV。随后添加还原剂 (优选为三乙基硅烷) 可产生甲基酯 XIV。可借助多种不同方式使 XIV 的酚羟基衍生。在合适碱 (三乙胺、吡啶或其类似物) 存在下用三氟甲磺酸化试剂 (三氟甲磺酸酐、PhNTf₂ 或其类似物) 处理 XIV 可产生三氟甲磺酸芳酯 XV, 该 XV 可进行金属介导的交叉偶合反应。举例而言, 可借助在钯催化剂 (四 (三苯膦) 钯或其类似物) 及碱 (碳酸钾、碳酸钠、磷酸钾或其类似物) 水溶液存在下在适当溶剂或溶剂组合 (DMF、甲苯 / 乙醇、1,4- 二噁烷或其类似物) 中在高温 (通常 100°C) 下以芳基硼酸或芳基硼酸酯处理 XV 来实现铃木偶合 (Suzuki coupling), 其可产生芳基化中间体甲酯 XVI (R_1 = 芳基)。三氟甲磺酸酯也可进行本领域技术人员已知的多种其它金属介导的交叉偶合反应 (参见例如 de Meijere, A., &Diederich, F. (2004). Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. (第二版): John Wiley & Sons)。在上文针对自 VII 制备 II 所述的条件下使酯 XVI 皂化, 接着在上文针对自 II 制备 Ia 所述的条件下缩合可产生咕吨产物 XVII。也可在上文针对自 II 制备 VII 所述的条件下使酚酯 XIV 水解为羧酸 XVIII。接着可如上文针对自 II 制备 Ia 所述制备酰胺 XIX。也可自酰胺 XIX 借助如上文针对自 XIV 制备 XV 所述, 转化为三氟甲磺酸酯衍生物, 接着如上文针对自 XV 制备 XVI 所述, 进行钯催化交叉偶合来制备酰胺 XVII。

[0347] 流程 3

[0348] 酚系咕吨及其衍生物的制法

[0349]

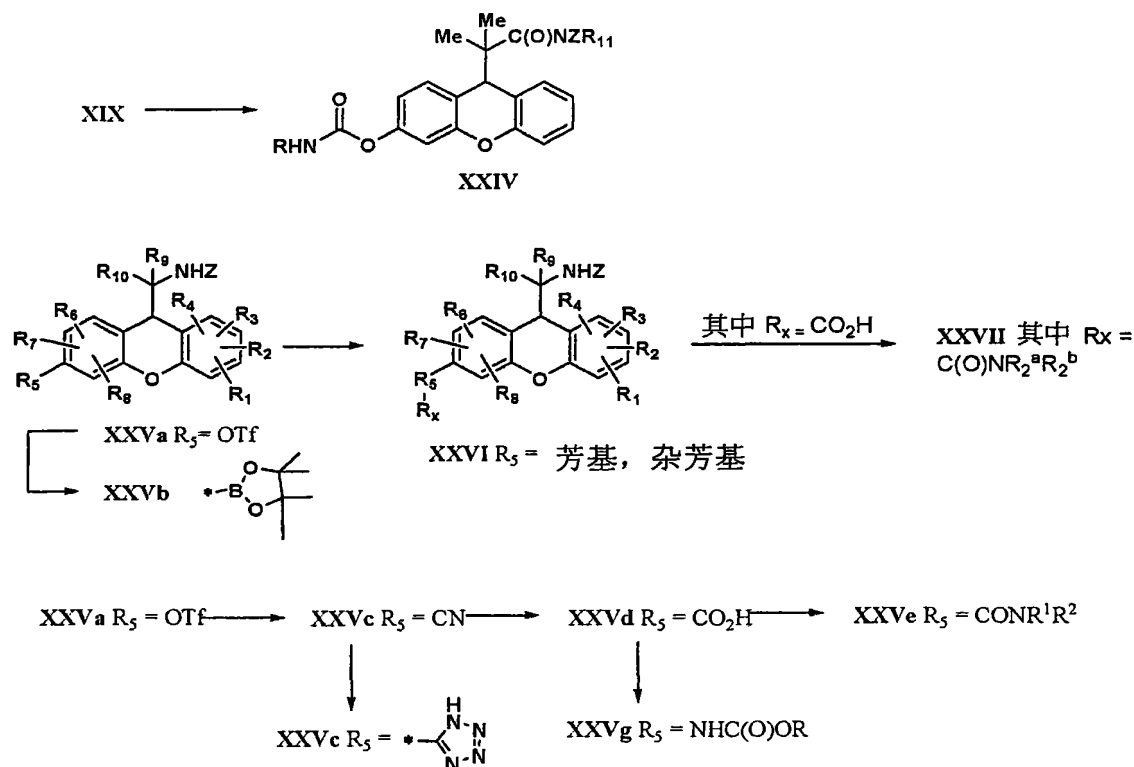


[0350] 可借助在极性非质子性溶剂（通常为 DMF）中在烷基卤化物（通常为诸如碘甲烷的第一卤化物）或 MEM-Cl 存在下用适当碱（通常为氢化钠）处理来使 3-羟基-9H-咕吨-9-酮（“齐白键联剂”）(XIII) 转化为相应烷基醚 XXa 或 (2-甲氧基乙氧基) 甲基 (MEM) 醚 XXb。可如上文针对制备 X ($R_{51} = H$) 所述制备羧酸 XXIa 及 XXIb。接着如上文针对直接自 X 制备 II 所述进行还原可产生 XXIIa 或 XXIIb，XXIIa 或 XXIIb 可在上文针对自 II 制备 1a 所述的条件下转化为 XXIIIa 或 XXIIIb。可借助在化学计量的量的碳酸钾存在下在 N-甲基-吡咯烷酮中在高温（通常在微波反应器中 200°C - 205°C ）下用苯硫酚或 2-氨基苯硫酚处理来使 XXIIIa 转化为酚 XIX（参见 Chakraborti, 等人 J. Org. Chem. 2002, 67, 6406-6414）。

[0351] 流程 4

[0352] 被取代的非酚系咕吨衍生物的制法

[0353]



[0354] 在一实施例中,可使由 XIX 表示的实施例化合物转化为由 XXIV 表示的实施例化合物 (流程 4)。因此,在非亲核碱 (较优选 N,N-二异丙基乙胺) 存在下在极性非质子性溶剂 (优选为 1,4-二噁烷) 中,较优选在环境温度下以异氰酸烷酯或异氰酸芳酯处理 XIX 可产生 XXIV。可借助与适当芳基硼酸盐进行铃木偶合来使 R_5 为三氟甲磺酸酯基或九氟丁磺酸酯基 (OTf) 的中间体 XXV 转化为芳基化咕吨 XXVI。举例而言,在钯 (0) 催化剂 (优选为四 (三苯膦) 钯 (0)) 及碱 (优选为碳酸钠、碳酸钾、磷酸钾水溶液或其类似物) 存在下在通常用于铃木偶合反应的溶剂系统 (诸如甲苯 / 乙醇、水 / DMF 或其类似物) 中以芳基硼酸、芳基三氟硼酸盐或芳基硼酸盐 (例如,芳基频哪醇硼酸盐) 中的任一个处理 XXV 可产生 XXVI。或者,可借助在硼源 (优选为双 (频哪醇根合) 二硼) 存在下在碱 (优选为乙酸钾) 存在下用钯催化剂 (通常为二氯化 1,1'-双 (二苯膦基) 二茂铁 - 钯 (II)) 处理来使 XXV 转化为硼酸酯 (例如,频哪醇硼酸酯 XXVb)。可借助在如上文针对 XXV 至 XXVI 的转化所述的铃木条件下与芳基卤化物或杂芳基卤化物交叉偶合来进行 XXVb 至 XXVI 的转化。当 XXVI 附有羧基团时,可在用于使胺与羧酸脱水缩合 (例如上文针对使 II 转化为 Ia 所述) 的许多典型条件下实现至羧酰胺 (XXVII) 的转化。也可借助使芳基卤化物进行钯催化氰化的方法 (Sundmeier, M. 等人, Eur. J. Inorg. Chem. 2003, 3513) 使三氟甲磺酸酯 (或九氟丁磺酸酯) XXVa 转化为腈 XXVc。举例而言,在钯催化剂 (通常为四 (三苯膦) 钯 (0)) 存在下在极性溶剂 (通常为 DMF) 中在高温 (通常为 120°C) 下以氰化物源 (通常为氰化锌) 处理 XXVa 产生腈 XXVc。借助在水中以过氧化钠处理可使腈 XXVc 水解产生羧酸 XXVd。酸 XXVd 与第一胺或第二胺缩合 (如上文针对使 II 转化为 Ia 所述) 可产生羧酰胺 XXVe。可借助在酸 (优选为氯化铵或三甲基硅烷叠氮化物或氧化三丁基锡) 存在下与叠氮化物源 (优选为叠氮化钠) 缩合使腈 XXVc 转化为四唑 XXVf。也可借助库氏重排 (Curtius rearrangement)

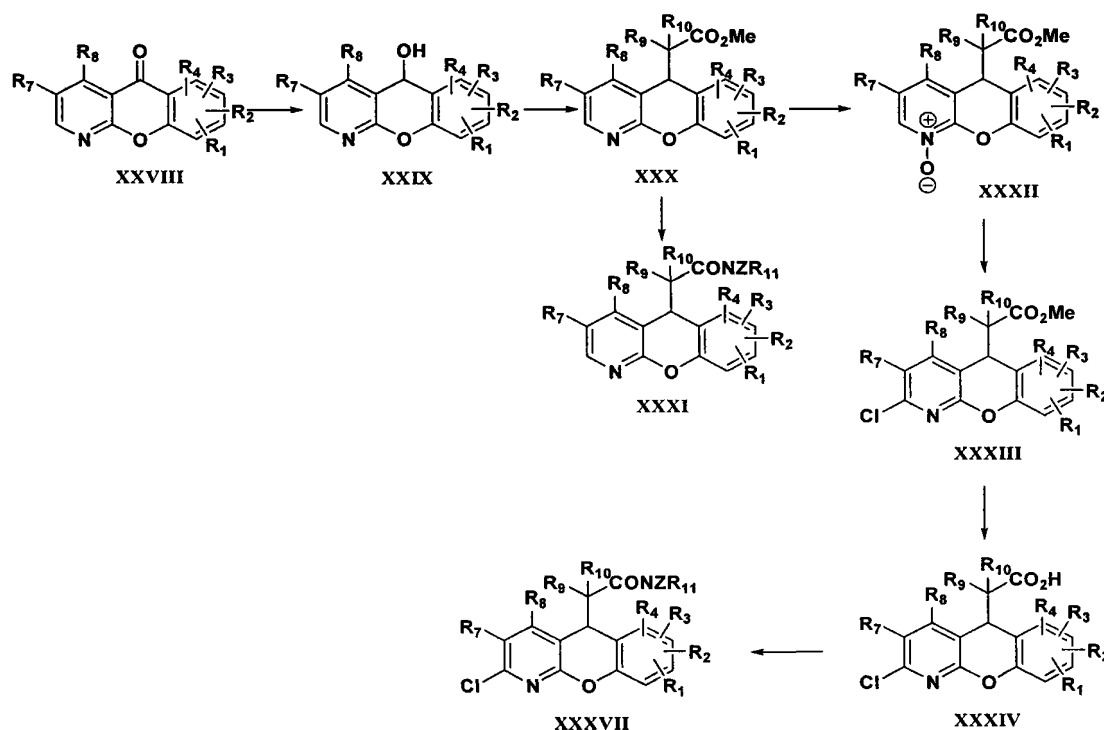
使羧酸 XXVd 转化为氨基甲酸酯 XXVg。因此,在第三胺(通常为三乙胺)存在下在加热下使 XXVd 转化为酰基叠氮化物(通常借助暴露于二苯基磷酰基叠氮化物实现),随后以醇中止反应可产生氨基甲酸酯 XXVg。

[0355] 可如流程 5 中所说明制备基于氮杂咕吨的实施例。如 Bristol, 等人. (J. Med. Chem., 1981, 24, 1010-1013) 所述,在无水甲醇中以硼氢化钠处理后可使 5H-色烯并[2,3-b]吡啶-5-酮 XXVIII(市售的或以 Villani 等人, J. Med. Chem. 1975, 18, 1 所述的方法制备)还原为相应醇 XXIX。如上文针对自 V 制备 VII 所述,用异丁酸甲酯的三甲基甲硅烷基乙烯酮缩醛处理 XXIX 可产生酯 XXX。如上文针对自 VII 制备 II 所述使酯水解,接着如上文针对自 II 及 III 制备 Ia 所述酰胺化可产生氮杂咕吨酰胺 XXXI。或者,可在用于制备吡啶 N-氧化物(优选为二氯甲烷中的 mCPBA)的条件下实现 XXX 的氧化以产生 N-氧化物 XXXII,接着 XXXII 可用适当氯化试剂(优选为不存在共溶剂下的磷酰氯(POCl_3))处理产生氯氮杂咕吨 XXXIII。可在上文针对自 II 制备 VII 所述的条件下(较优选在不存在 DMSO 下)实现 XXXIII 至羧酸 XXXIV 的皂化。XXXIV 与胺($\text{NHR}_{12}\text{R}_{13}$)在高温(通常为 130°C)下缩合可产生 XXXVa(流程 6, $\text{R}_5 = \text{NR}_{12}\text{R}_{13}$)。或者,如上文针对自 XV 制备 XVI 所述使 XXXIV 与合适芳基硼酸或芳基硼酸盐铃木偶合产生 XXXVb。可遵循上文针对自 II 及 III 制备 Ia 所述的条件,使 XXXVa 及 XXXVb 分别转化为 XXXVIa 或 XXXVIb。也可如上文针对自 II 及 III 制备 Ia 所述,使羧酸 XXXIV 转化为酰胺 XXXVII。如上文针对自 XV 制备 XVI 所述进行芳基化可产生 XXXVIb。可借助本领域技术人员已知的多种方法中的任一个将外消旋中间体 XXX-XXXVII 或实施例化合物中的任一个分离为单一纯对映异构体。

[0356] 流程 5

[0357] 5H-色烯并[2,3-b]吡啶的制法

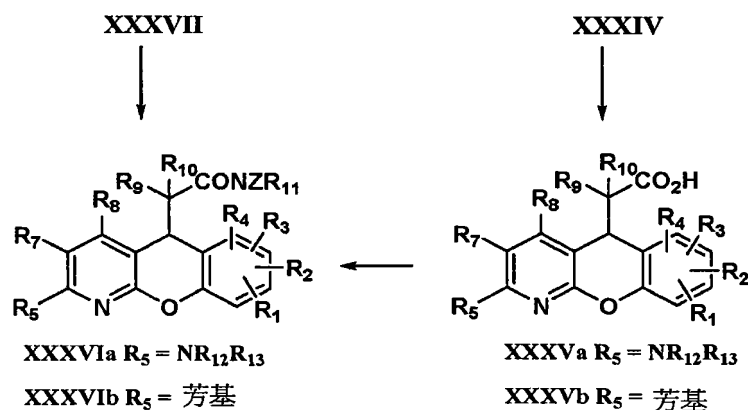
[0358]



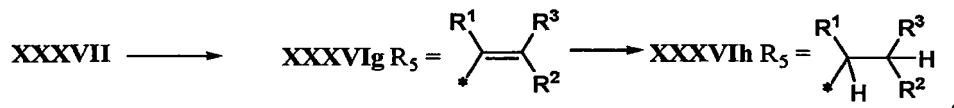
[0359] 流程 6

[0360] 2-氯-5H-色烯并[2,3-b]吡啶的精制

[0361]

[0362] XXXVII $\rightarrow$ XXXVI d $R_5 = \text{CN}$ [0363] XXXVII $\rightarrow$ XXXVI e $R_5 = \text{C(O)NR}^1\text{R}^2$ [0364] XXXVII $\rightarrow$ XXXVI f $R_5 = \text{C(O)CH}_3$

[0365]

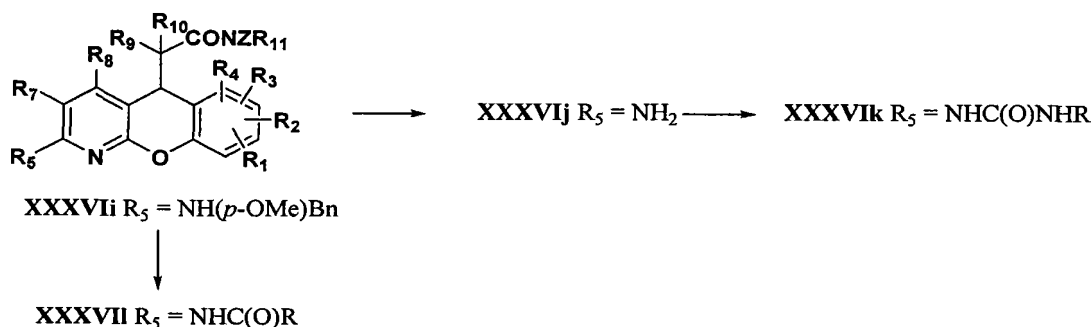


[0366] 氯化物 XXXVII (流程 6) 也可在钯催化剂 (优选为氯化双(三苯膦基)-钯 (II)) 与起催化作用的碘化亚铜存在下在受阻第二胺碱 (优选为二异丙胺) 存在下与炔烃进行 Sonagashira 或 Stevens-Castro 交叉偶合产生炔烃 XXXVIc。也可如上文针对自 XXVa 制备 XXVc 所述, 使 XXXVII 转化为腈 XXXVI d。也可以涉及以下步骤的两步骤程序使 XXXVII 转化为酰胺 XXXVI e: 最初用氢氧化物 (通常为氢氧化钾) 水解产生羧酸 ($R_5 = \text{CO}_2\text{H}$), 接着可如上文针对自 II 制备 Ia 所述使该羧酸与第一或第二胺缩合产生羧酰胺 XXXVI e。也可如 Jean-Yves Legros 等人 (Tetrahedron 2001, 57, 2507) 所述使 XXXVII 转化为酮 XXXVI f。在针对自 XXXVII 制备 XXXVI b 所述的条件下以烯基硼酸盐 (或三氟硼酸盐) 处理 XXXVII 可产生烯基实施例化合物 (XXXVI g)。可在氢气气氛下用钯催化剂 (优选为钯/木炭) 实现 XXXVI g 的氢化产生相应烷基化合物 XXXVI h。

[0367] 流程 7

[0368] 氨基取代、脲基取代及氨甲酰基取代的 5H-色烯并[2,3-b]吡啶的制法

[0369]



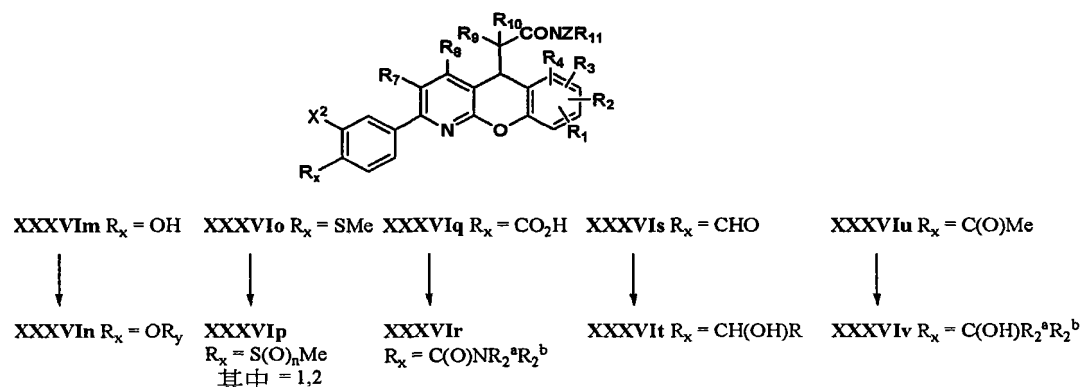
[0370] 可如流程7中所示制备氨基取代、脲基取代及氨甲酰基取代的5H-色烯并[2,3-b]吡啶。因此,加热对甲氧基苄基氨基取代的XXXVIIi(如上文针对制备XXXVIIa所述而制备)于三氟乙酸中的溶液(较优选在50℃下)可产生胺XXXVIj。可借助首先在碱(优选为吡啶)存在下用羰基化试剂(诸如氯甲酸苯酯)处理产生氨甲酰化中间体($R_5 = \text{NHC(O)OPh}$),接着可在加热下(通常为100℃)使未经分离的这些中间体与胺缩合来将胺XXXVIj转化为脲XXXVIk。也可借助用适当酰化试剂(如上文针对自II制备Ia所述的酸卤化物或其它经适当活化的羧酸)酰化,接着如上文针对自XXXVIIi制备XXXVIj所述使对甲氧基苄基裂解来使胺XXXVIIi转化为酰胺XXXVII。

[0371] 可如流程8中所述进一步精制2-(对位取代的苯基)-5H-色烯并[2,3-b]吡啶。可在Mitsunobu条件下使酚XXXVIIm($R_x = \text{OH}$)烷基化(Synthesis 1,1981)。因此,在膦(优选为三苯膦)及二偶氮二甲酸烷酯(优选为偶氮二甲酸二异丙酯或偶氮二甲酸二乙酯)存在下在四氢呋喃中以醇($R_y\text{OH}$)处理XXXVIIm产生醚XXXVIIn。可借助用多种氧化剂(包括间氯过苯甲酸)中的任一个处理来使硫醚(例如,XXXVIO, $R_x = \text{SMe}$)氧化为亚砷或砷(XXXVIp)。可使用将苯甲酸转化为苯甲酰胺的无数方法中的多种方法将羧酸(XXXVIq)转化为苯甲酰胺(XXXVIr)。较优选地,在第三胺碱(通常为三乙胺或二异丙基乙胺)及第一或第二胺存在下在极性非质子性溶剂(通常为乙腈或DMF)中以活化试剂(通常为在碳二亚胺(诸如EDCI)存在下的HOBt)处理XXXVIq产生苯甲酰胺XXXVIr。可借助用适当还原剂(硼氢化钠或其类似物)还原或借助用有机金属亲核试剂(烷基锂或芳基锂、格氏试剂(Grignard reagent)或其类似物)处理来使醛XXXVIs转化为醇XXXVIIt。类似地,可使酮XXXVIv与有机金属亲核试剂缩合产生第三醇XXXVIv。

[0372] 流程8

[0373] 苯基取代的5H-色烯并[2,3-b]吡啶的精制

[0374]



[0375] 流程 9 说明用于合成反应性中间体 XXXVIII-XLIII 的多种典型方法, XXXVIII-XLIII 随后用于形成杂环 XLIV 及 XLV (NHR₁₁Z)。流程 5, 反应 (1) 展示将 α 溴化为酮的典型条件。在此特定状况下, 首先在苄基位置上接着在所要 R8- 取代位置上发生溴化。使用 Chi 等人 (Org. Lett. 2003, 5, 411-414) 所述的程序进行二溴化随后以丙酮脱溴产生所要 α -溴酮 XXXVIII。

[0376] 流程 5, 反应 (2) 为与反应 (1) 相同的转型作用, 但当苄基位置经 R⁴ 及 R⁵ 取代时, 选择性或排他性地在所要位置发生溴化从而产生结构 XXXIX。

[0377] 流程 5, 反应 (3) 为描述使用铜酸盐使表氯醇开环形成氯乙醇的 Takano (Heterocycles 1989, 29, 1861-1864; 也参见 Zhao 等人 Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 6, 2531-2539) 的方法的概述。应注意, 格氏试剂本身在铜盐存在或不存在下可使环氧化物开环 (参见 Mazzocchi 等人 SynthCommun. 1986, 309-312; Eur. J. Med. Chem. 1979, 14, 165-170)。使用戴斯-马丁高碘烷 (Dess-Martin periodinane) 或其它合适氧化剂使氯乙醇氧化产生所要氯甲基酮 XL。

[0378] 流程 5, 反应 (4) 中展示形成氯甲基酮的另一方法。使用丁基锂使经活化的甲基锂化, 随后与氯乙酰氯 (或氯乙酸乙酯, Khim. Geterot. Soed. 1986, 6, 802-809) 反应直接产生氯甲基酮 XLI 中间体。

[0379] 流程 5, 反应 (5) 展示 Nugent 等人 (J. Org. Chem. 2004, 69, 1629-1633), 使用二甲基氧化铈叶立得 (dimethylsulfoxonium methylide) 与酯亲核加成形成反应性 β -酮基硫亚烷化物 (sulfurylide) XLII 的方法。

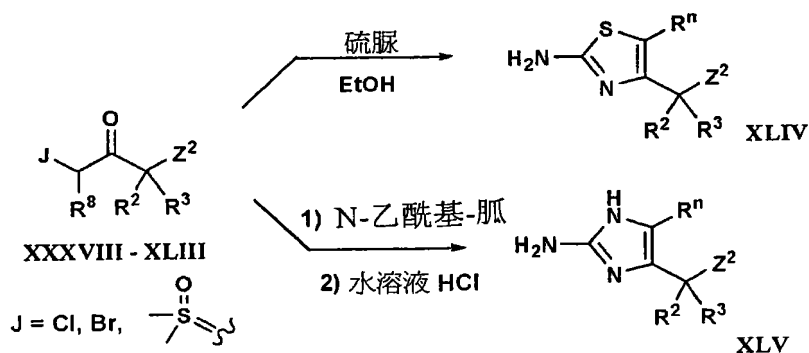
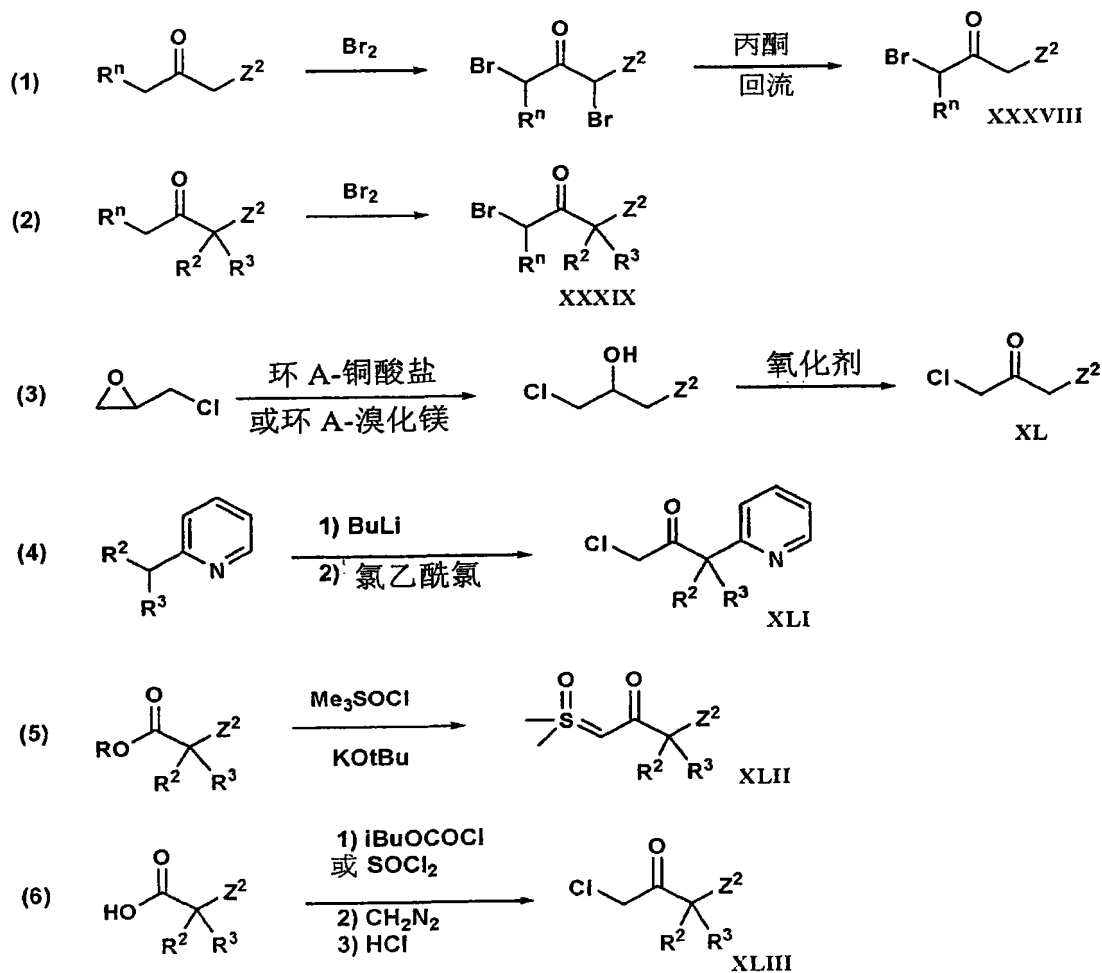
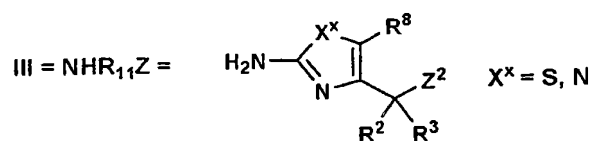
[0380] 最后, 流程 5 反应 (6) 中展示的广泛使用的酸同系化程序涉及使羧酸转化为混合酸酐 (或酸氯化物), 接着以重氮甲烷且随后以 HCl 处理形成氯甲基酮 XLIII。

[0381] 可在添加或未添加酸下用硫脲处理反应性中间体 XXXVIII-XLIII 产生所要被取代的 2-氨基噻唑 XLIV。被取代的 2-氨基咪唑 XLV 的合成最优选使用 Little 及 Webber (J. Org. Chem. 1994, 59, 7299-7305) 的程序将 N-乙酰基胍用作亲核试剂, 随后使乙酰基胍水解来完成。

[0382] 流程 9

[0383] 2-氨基噻唑及 2-氨基咪唑的制法

[0384]



[0385] Z^2 为环烷基、环烯基、环杂烷基、芳基或杂芳基环；

[0386] R^2 及 R^3 在每次出现时独立地为氢、卤素、羟基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、硝基、 NR^eR^f 或 CHO ；

[0387] 或 R^2 及 R^3 组合在一起形成 $=O$ 或双键, 其中该双键被氢、芳基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氨基、被取代的氨基、烷氧基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、杂芳基、环杂烷基、杂芳基烷基、环杂烷基烷基、环烷基或环烷基烷基取代;

[0388] R^e 及 R^f 在每次出现时独立地选自氢、芳基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氨基、被取代的氨基、烷氧基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、杂芳基、环杂烷基、杂芳基烷基、环杂烷基烷基、环烷基及环烷基烷基, 其限制条件为 R^e 及 R^f 不同时为烷氧基或氨基;

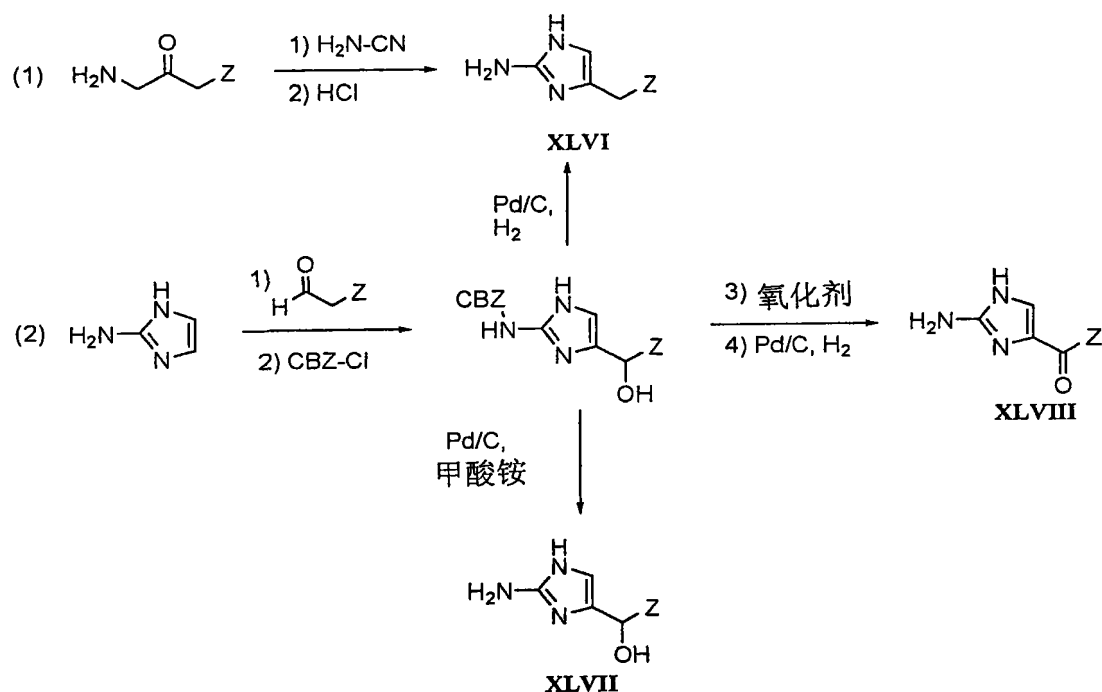
[0389] 或 R^e 及 R^f 在每次出现时可连同其所连接的氮形成含有 1、2 或 3 个可为 N、O 或 S 的杂原子的 5 元、6 元或 7 元杂芳基环或环杂烷基环。

[0390] 以下流程 10 中列出 2-氨基咪唑的两种其它合成路线。在流程 10 反应 (1) 中, 使氨基甲基酮与氰胺缩合形成中间体胍基甲基酮, 该中间体在以 HCl 处理后进行脱水 (参见 Lancini 及 Lazzari, J. Het. Chem. 1966, 3, 152-154) 形成化合物 XLVI。可使用本领域技术人员已知的标准程序自反应性中间体 XXXVIII-XLIII (流程 5) 合成氨基甲基酮。

[0391] 流程 10

[0392] 2-氨基咪唑的其它合成

[0393]



[0394] 流程 10 (上文) 详述 Home 等人 (Tetrahedron. Lett. 1993, 34, 6981-6984) 制备被取代的 2-氨基咪唑的程序。市售的 2-氨基咪唑与醛反应形成羟基烷基氨基咪唑, 使该羟基烷基氨基咪唑便利地经原位 CBZ 基团原位保护以促进纯化。此中间体在温和条件下的催化氢化首先使 CBZ 基团还原产生羟基烷基氨基咪唑 XLVIII。在较剧烈条件下长时间氢化使苄基羟基还原产生化合物 XLVI。若使中间体羟基烷基氨基咪唑首先氧化 (例如使用戴斯-马丁高碘烷) 且接着在温和氢化条件下以处理形成 2-氨基-4-酮咪唑化合物 XLVIII。

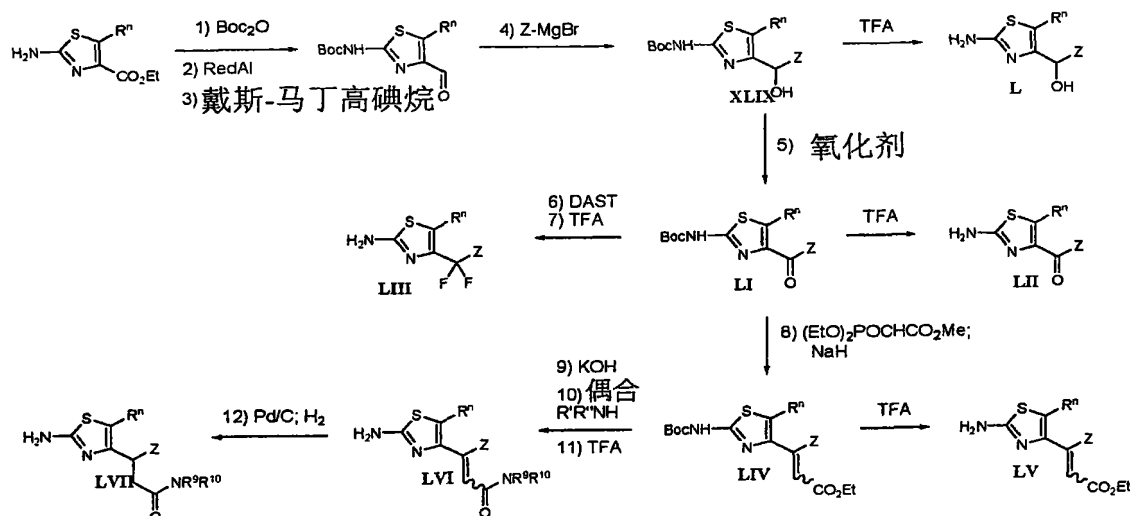
[0395] 流程 11 说明制备被取代的 2-氨基咪唑的若干种其它合成转型方法。自市售的 2-氨基咪唑-4-羧酸酯开始, 使用 Boc 酐保护氨基且用 RedAl 将酯还原。用戴斯-马丁高碘烷使醇氧化产生醛, 该醛可与有机金属试剂 (诸如格氏试剂) 进行反应产生化合物 XLIX。

使 XLIX 用 TFA 去保护产生 L, 该 L 准备与不同核偶合以制备式 I 化合物。或者, 使中间体 XLIX 氧化产生酮化合物 LI, 该酮化合物可经去保护产生化合物 LII, 使用三氟化(二乙氨基)硫(DAST)氟化且去保护产生化合物 LIII, 或使用 Horner-Wadsworth-Emmons 程序同系化产生 α, β -不饱和酯 LIV。可将酯 LIV 以 TFA 去保护从而产生化合物 LV, 使用标准程序将酯转化为酰胺 LVI, 且最后还原为酰胺 LVII。

[0396] 流程 11

[0397] 2-氨基噻唑的其它合成

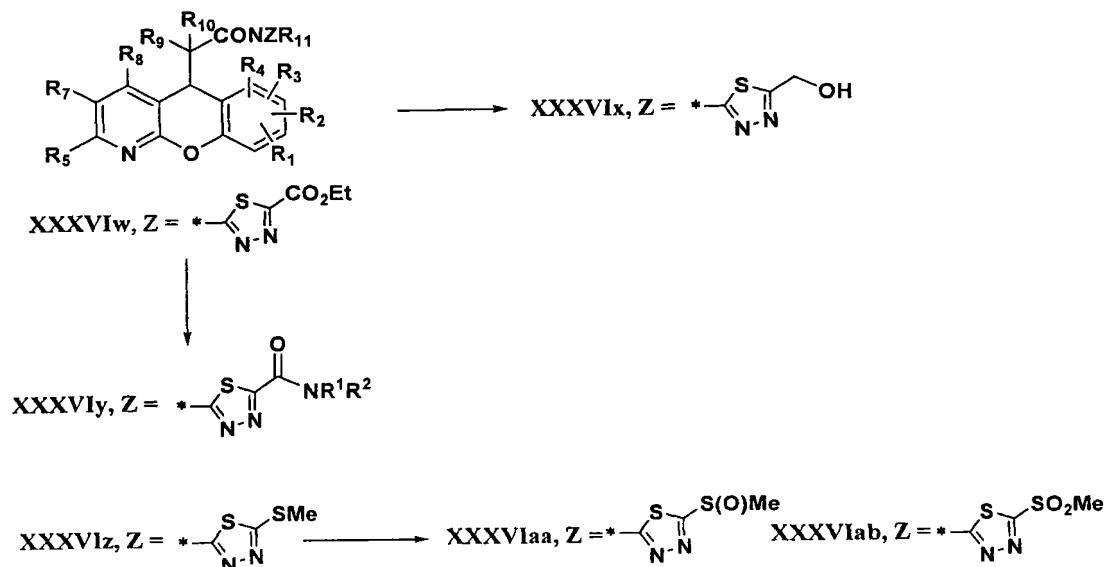
[0398]



[0399] 流程 12

[0400] 1,3,4-噻二唑的合成及精制

[0401]



[0402] 流程 12 说明一些实施例化合物的制法, 其中基团 Z 为 5-取代-1,3,4-噻二唑。因此, 可借助许多还原剂(诸如硼氢化钠)的作用使酯 XXXVIw 还原以产生醇 XXXVIx。或者, 可使酯 XXXVIw 水解为羧酸(通常使用甲醇中的水性氢氧化钠), 随后该羧酸可在标准条件

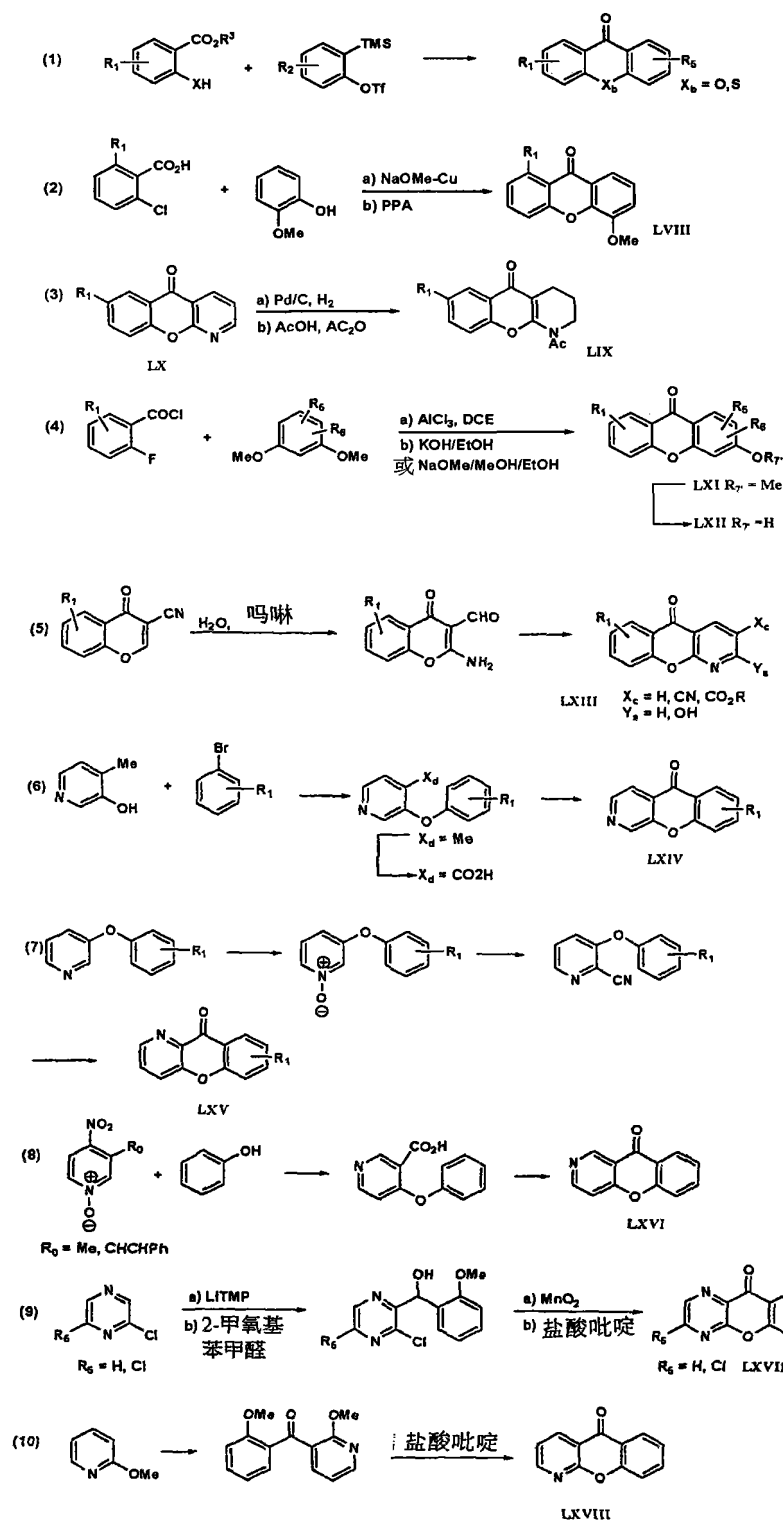
(诸针对自 II 制备 Ia 所述) 下与第一或第二胺进行缩合产生羧酰胺 XXXVIy。可使含有 5- 烷硫基 -1,3,4- 噻二唑 (XXXVIz) 的实施例化合物在适当氧化剂 (诸如 m-CPBA) 作用下氧化为亚砷 (XXXVIaa) 和 / 或砷 (XXVIab)。

[0403] 流程 13 仅说明已于文献中加以描述的酮 IV 的若干种合成方法。流程 13, 反应 (1) 展示借助使芳炔与水杨酸酯进行连续偶合环化来一锅式合成咕吨酮及噻吨酮的 Zhao 及 Larock (Organic Letters 2005, 7, 4273-4275) 方法。流程 13, 反应顺序 (2) 说明如 Galt 等人 (J. Med. Chem. 1989, 32, 2357-2362) 所述, 借助使邻卤基苯甲酸与酚进行 Ullman 缩合, 随后进行聚磷酸诱导的环化来制备咕吨酮 LVIII。可借助类似方法制备各种相关甲基取代、硝基取代、羧基取代及硝基取代的咕吨酮 (Pickert 等人, Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998, 331, 177-192)。根据 Rewcastle 等人 (J. Med. Chem. 1991, 34, 217-222 及 J. Med. Chem. 1989, 32, 793) 的程序, 可使用类似化学方法制备不定取代的 9- 氧代 -9H- 咕吨 -4- 乙酸。可借助 Coelho 等人 (Helv. Chim. Act. 2001, 84, 117-123) 所述的两步程序制备 4- 甲氧基咕吨酮。可借助使水杨酸与间苯二酚在氯化锌存在下缩合制备 1- 羟基咕吨酮 (同上)。可根据 Lin 等人 (J. Pharm. Sci. 1993, 82, 11) 及 Quillinan 等人 (J. Pharm. Sci. 1965, 54, 633) 所述的方法制备 2- 羟基咕吨酮及 3- 羟基咕吨酮。流程 13, 反应顺序 (3) 展示借助 Pasutto 等人 (Heterocycles 1985, 2293-2297) 所报导的两步顺序合成 5H-[1] 苯并吡喃并 [2,3-b]-1,2,3,4- 四氢吡啶 -5- 酮 LIX。可借助 Villani 等人 (J. Med. Chem. 1975, 18, 1-8) 的方法获得起始苯并吡喃并吡啶 -5- 酮 LX。流程 13, 反应顺序 (4) 说明可用于借助使间苯二酚二甲基醚与邻氟苯甲酰氯进行 Friedel-Crafts 酰化, 随后进行碱诱导的环化来制备 3- 甲氧基咕吨酮及 3- 羟基咕吨酮 (分别为 LXI 及 LXII) 的 Sato 等人 (Chem. Pharm. Bull. 1990, 38, 1266-1277) 的方法。也可根据 Nohara 等人 (J. Med. Chem. 1985, 28, 559-567) 所述的程序自 4- 氧代 -4H-1- 苯并吡喃 -3- 腈制备 5H-[1] 苯并吡喃并 [2,3-b] 吡啶 -5- 酮 LXIII (流程 13, 反应顺序 (5))。可借助 Villani 等人 (J. Med. Chem. 1975, 18, 1-8, 流程 8, 反应顺序 (6-8)) 的方法制备苯并吡喃并吡啶 LXIV、LXV 及 LXVI (苯并吡喃并吡啶 -5- 酮 LX 的异构体)。也可借助 Marsais 等人 (J. Heterocycl. Chem. 1988, 25, 81-87) 的方法自 (4- 氟 -3- 吡啶基) -2- 甲氧基苯基甲酮或借助 FAMILONI 等人 (Syn. Lett. 1997, 9, 1081-1083) 的方法自 N,N- 二乙基 -2- (吡啶 -4- 基氧基) 苯甲酰胺制备苯并吡喃并吡啶 LXVI。可借助 Turck 等人 (Synthesis 1988, 11, 881-884 及 J. Organometallic Chem. 1991, 412, 301-310) 所述的反应顺序制备 10- 氧代 -10H-[1] 苯并吡喃并 [2,3-b] 吡嗪 LXVII (流程 13, 反应顺序 (9))。也可如流程 8, 反应 (10) 中所示制备 4- 氮杂咕吨酮 LXVIII (Trecourt 等人, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1990, 2409-2415)。

[0404] 流程 13

[0405] 酮 IV 的制法

[0406]



[0407]

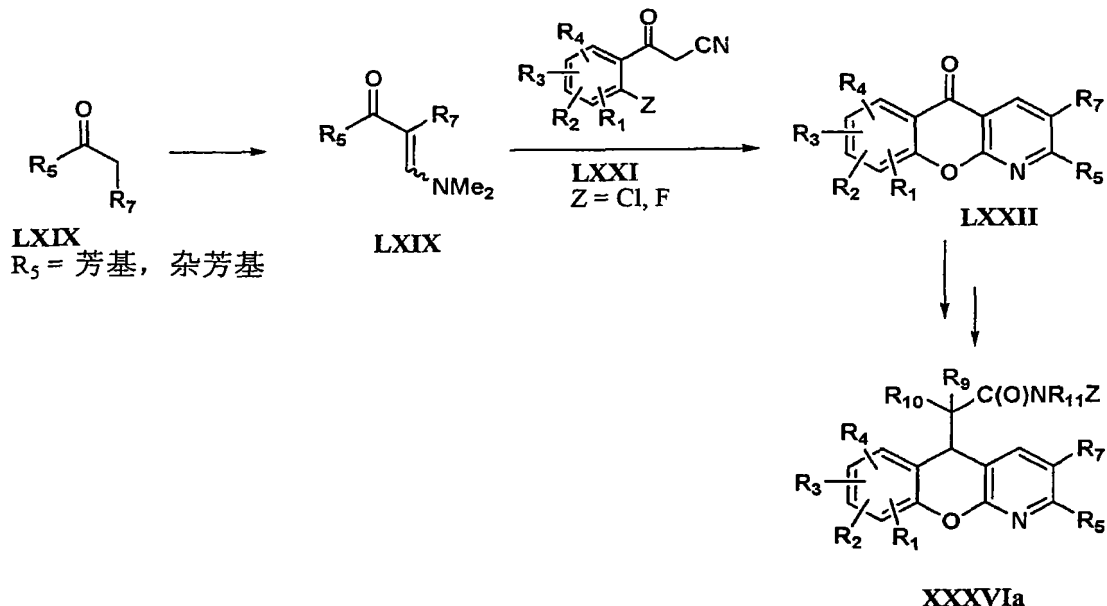
[0408] 流程 14 中描述实施例化合物 XXXVIa 的替代性合成。可借助用 DMF 二甲基缩醛处理,通常借助在回流下加热两者的混合物隔夜来使芳基(或杂芳基)酮 LXIX 转化为插烯酰胺(LXX)。可购买或如文献(例如参见 Ridge, David N. 等人, J Med Chem 1979, 1385)所述制备氨基苯乙酮(LXXI)。可借助在热(通常 120℃)溶剂(通常为 DMF 或 DMA)中在酸性条件(通常为乙酸)下使 LXX 与 LXXI 缩合来制备酮 LXXII。接着可如流程 2 中针对将

IV 转化为 II 所述,且如流程 1 中针对将 II 转化为 Ia 所述将中间体 LXXII 精制为本发明的标题化合物。

[0409] 流程 14

[0410] 2-芳基-5H-色烯并[2,3-b]吡啶-5-酮的制法及精制

[0411]

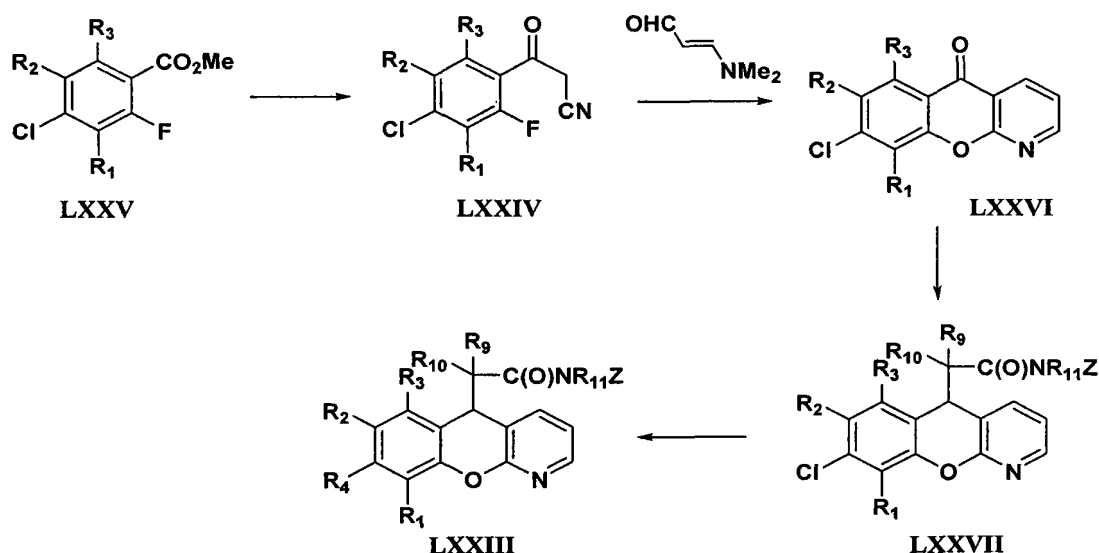


[0412] 流程 15 中描述本发明化合物 (LXXIII) 的另一合成方法。可如针对 LXXI 的制法所述制备对氯氰基苯乙酮 LXXIV。或者,可借助用强碱(优选为 LDA)处理乙腈所衍生的阴离子处理烷基-对氯苯甲酸酯(LXXV)来制备 LXXIV。可如针对使 LXX 转化为 LXXII 所述(流程 14)进行 LXXIV 与 (E)-3-(二甲氨基)丙烯醛的缩合以产生酮 LXXVI。可如针对将 IV 转化为 II(流程 2)所述及将 II 转化为 Ia(流程 1)所述将 LXXVI 精制为酰胺 LXXVII。接着可如针对自 XXXIV 制备 XXXVb 所述,采用适用于使芳基氯化物交叉偶合芳基化的钯催化剂/配位体将 LXXVII 转化为 LXXIII(例如参见 Littke, A. F.; Angew. Chem. IEE 2002, 4176)。如针对使 XXVa 经由 XXVb 转化为 XXVI(流程 4)所述,也可使芳基氯化物 LXXVIII 经由硼酸酯转化为 LXXIII。

[0413] 流程 15

[0414] 8-氯-5H-色烯并[2,3]b-吡啶-5-酮的制备及精制

[0415]



[0416] 定义

[0417] 以下为本说明书及随附权利要求书中所使用的术语的定义。除非另外说明，否则最初为本文的基团或术语提供的定义将个别地或作为另一基团的部分适用于整个说明书及权利要求书的基团或术语。

[0418] 单独使用或作为另一基团的部分的术语“烷基”是指具有1至12个碳原子，较优选1至8个碳原子的直链或支链烃基。以低级烷基（也即，具有1至4个碳原子的烷基）为最优选。当数字作为符号“C”后的下标出现时，该下标更特定地定义特定基团可能含有的碳原子数。举例而言，“C₁₋₆烷基”是指具有1至6个碳原子的直链及支链烷基，诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、第二丁基、正戊基等。下标“0”是指键。因此，术语羟基（C₀₋₂）烷基或（C₀₋₂）羟基烷基包括羟基、羟甲基及羟乙基。

[0419] “烷基”包括“未被取代的烷基”及“被取代的烷基”，其中烷基可经下文针对被取代的烷基所述的任何取代基取代。

[0420] 术语“被取代的烷基”是指如上文所定义的具有一、二或三个独立地选自以下的取代基的烷基：卤基（例如，三氟甲基）、烯基、被取代的烯基、炔基、硝基、氰基、氧代（=O）、OR_a、SR_a、（=S）、-NR_aR_b、-N（烷基）₃⁺、-NR_aSO₂、-NR_aSO₂R_c、-SO₂R_c、-SO₂NR_aR_b、-SO₂NR_aC（=O）R_b、SO₃H、-PO（OH）₂、-C（=O）R_a、-CO₂R_a、-C（=O）NR_aR_b、-C（=O）（C₁₋₄亚烷基）NR_aR_b、-C（=O）NR_a（SO₂）R_b、-CO₂（C₁₋₄亚烷基）NR_aR_b、-NR_aC（=O）R_b、-NR_aCO₂R_b、-NR_a（C₁₋₄亚烷基）CO₂R_b、=N-OH、=N-O-烷基、芳基、环烷基、杂环基和/或杂芳基，其中R_a及R_b为相同或不同的且独立地选自氢、烷基、烯基、CO₂H、CO₂（烷基）、C₃₋₇环烷基、苯基、苄基、苄乙基、萘基、4-7元杂环基或5-6元杂芳基，或当连接至同一氮原子时可接合在一起形成杂环基或杂芳基，且R_c选自与R_a及R_b相同但不为氢的基团。各基团R_a及R_b（当不为氢时）及各R_c基团任选地具有至多三个连接于R_a、R_b和/或R_c的任何可用碳或氮原子上的其它取代基，该（等）取代基为相同或不同的且独立地选自：（C₁₋₆）烷基、（C₂₋₆）烯基、羟基、卤素、氰基、硝基、CF₃、O（C₁₋₆烷基）、OCF₃、C（=O）H、C（=O）（C₁₋₆烷基）、CO₂H、CO₂（C₁₋₆烷基）、NHCO₂（C₁₋₆烷基）、-S（C₁₋₆烷基）、-NH₂、NH（C₁₋₆烷基）、N（C₁₋₆烷基）₂、N（CH₃）₃⁺、SO₂（C₁₋₆烷基）、-NHC（=O）烷基、C（=O）（C₁₋₄亚烷基）NH₂、C（=O）（C₁₋₄亚烷基）NH（烷基）、C（=O）（C₁₋₄亚烷基）N（C₁₋₄烷基）₂、C₃₋₇环烷基、苯基、苄基、苄乙基、苯基氧基、苄基氧基、萘基、4-7元杂环基或5-6元杂芳基。

当被取代的烷基被芳基、杂环基、环烷基或杂芳基取代时,这些环系统如下文所定义且因此可具有零、一、二或三个也如下文所定义和/或如针对被取代的烷基所定义的取代基。本领域技术人员应了解当本文使用名称“CO₂”时,此意欲是指基团 $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{—}$ 。

[0421] 当术语“烷基”与另一基团一起使用时,诸如在“芳基烷基”中时,此结合更特定地定义被取代的烷基将含有的取代基中的至少之一。举例而言,“芳基烷基”是指如上文所定义的被取代的烷基,其中取代基中的至少之一为芳基,诸如苄基。因此,术语芳基(C₀₋₄)烷基包括具有至少一个芳基取代基的被取代的低级烷基且也包括直接与另一基团键结的芳基(也即,芳基(C₀)烷基)。

[0422] 单独或作为另一基团的部分的术语“烯基”(包括未被取代或被取代的烯基)是指具有2至12个碳原子及至少一个双键的直链或支链烃基。以具有2至6个碳原子且具有一个双键的烯基为最优选。

[0423] 单独或作为另一基团的部分的术语“炔基”(包括未被取代或被取代的炔基)是指具有2至12个碳原子及至少一个参键的直链或支链烃基。以具有2至6个碳原子且具有一个参键的炔基为最优选。

[0424] 单独或作为另一基团的部分的术语“亚烷基”(包括未被取代或被取代的亚烷基)是指具有1至12个碳原子,较优选1至8个碳原子的二价直链或支链烃基,例如{-CH₂-}_n,其中n为1至12,优选为1至8。以低级亚烷基(也即,具有1至4个碳原子的亚烷基)为最优选。术语“亚烯基”及“亚炔基”分别是指如上文所定义的烯基及炔基的二价基团。

[0425] 当提及被取代的烯基、炔基、亚烷基、亚烯基或亚炔基时,这些基团被一至三个如上文针对被取代的烷基所述的取代基取代。

[0426] 本文使用单独或作为另一基团的部分的术语“杂亚烷基”(包括“未被取代的杂亚烷基”及“被取代的杂亚烷基”)是指具有2至12个碳原子,较优选2至8个碳原子的饱和及不饱和二价直链或支链烃基,其中直链中的一或两个碳原子经选自-O-、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-NH-及-NHSO₂-的杂原子置换。因此,术语“杂亚烷基”包括如下文所定义的二价烷氧基、硫烷基及氨基烷基以及在烷基链中具有杂原子组合的亚烷基及亚烯基。举例而言,本文的“杂亚烷基”可包含诸如-S-(CH₂)₁₋₅NH-CH₂-、-O-(CH₂)₁₋₅S(=O)-CH₂-、-NHSO₂-CH₂-、-CH₂-NH-等的基团。较优选地,杂亚烷基不具有两个同时选自-O-及-S-的相邻原子。当术语杂亚烷基使用下标时,例如在C₂₋₃杂亚烷基中,该下标是指基团中除杂原子以外的碳原子数目。因此举例而言,C₁₋₂杂亚烷基可包括诸如-NH-CH₂-、-CH₂-NH-CH₂-、-CH₂-CH₂-NH-、-S-CH₂-、-CH₂-S-CH₂-、-O-CH₂-NH-CH₂-、CH₂-O-CH₂等的基团。

[0427] 术语“被取代的杂亚烷基”是指如上文所定义的杂亚烷基,其中杂亚烷基链中氮原子或碳原子中的至少之一与不为氢的基团键结(或被该基团取代)。杂亚烷基链中的碳原子可被选自上文针对被取代的烷基所述的那些基团的基团取代,或被其它烷基或被取代的烷基取代。杂亚烷基链的氮原子可被选自以下基团的基团取代:烷基、烯基、炔基、氰基或A₁-Q-A₂-R_n,其中A₁为键、C₁₋₂亚烷基或C₂₋₃亚烯基;Q为键、-C(=O)-、-C(=O)NR_d-、-C(=S)NR_d-、-SO₂-、-SO₂NR_d-、-CO₂-或-NR_dCO₂-;A₂为键、C₁₋₃亚烷基、C₂₋₃亚烯基、-C₁₋₄亚烷基-NR_d-、-C₁₋₄亚烷基-NR_dC(=O)-、-C₁₋₄亚烷基-S-、-C₁₋₄亚烷基-SO₂-或-C₁₋₄亚烷基-O-,其中这些A₂亚烷基为支链或直链且任选地如本文针对被取代的亚烷基所述而被取

代； R_h 为氢、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、芳基、杂芳基、杂环基或环烷基；且 R_d 选自氢、烷基及被取代的烷基（如本文所定义），然而其限制条件为，对于被取代的杂亚烷基而言，当 A_1 、 Q 及 A_2 各自为键时， R_h 不为氢。当 R_h 为芳基、杂芳基、环烷基或杂环基时，这些环又任选地经一至三个如下文在针对这些术语的定义中所定义的基团取代。

[0428] 术语“烷氧基”是指在烷基链中具有一或两个氧原子（-O-）的如上文所定义的烷基或被取代的烷基。举例而言，术语“烷氧基”包括基团 -O-C₁₋₁₂ 烷基、-(C₁₋₆ 亚烷基)-O-C₁₋₆ 烷基、-(C₁₋₄ 亚烷基-O-C₁₋₄ 亚烷基)-O-C₁₋₄ 烷基等。

[0429] 术语“硫烷基”或“烷硫基”是指在烷基链中具有一或两个硫原子的所定义的烷基或被取代的烷基。举例而言，术语“硫烷基”或“烷硫基”包括基团 -S-C₁₋₁₂ 烷基、-(S-C₁₋₆ 亚烷基)-S-C₁₋₆ 烷基等。

[0430] 术语“氨基烷基”或“烷基氨基”是指在烷基链中具有一或两个氮（-NR-）原子的如上文所定义的烷基或被取代的烷基。举例而言，术语“氨基烷基”包括基团 -NR-C₁₋₁₂ 烷基、-NR-C₁₋₆ 亚烷基 -NR-C₁₋₆ 烷基等。（其中 R 优选为氢但可包括如上文所定义的烷基或被取代的烷基）。当关于烷氧基、硫烷基或氨基烷基使用下标时，该下标是指该基团除杂原子外可含有的碳原子数。因此举例而言，单价 C₁₋₂ 氨基烷基包括基团 -CH₂-NH₂、-NH-CH₃、-(C H₂)₂-NH₂、-NH-CH₂-CH₃、-CH₂-NH₂-CH₃ 及 -N-(CH₃)₂。低级氨基烷基包含具有一至四个碳原子的氨基烷基。“氨基”是指基团 NH₂。

[0431] 烷氧基、硫烷基或氨基烷基可为单价或二价的。“单价”意谓基团的价数（也即与另一基团组合的能力）为一，且“二价”意谓基团的价数为二。因此举例而言，单价烷氧基包括诸如 -O-C₁₋₁₂ 烷基、-C₁₋₆ 亚烷基 -O-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 亚烷基 -O-C₁₋₄ 亚烷基 -O-C₁₋₄ 烷基的基团，而二价烷氧基包括诸如 -O-C₁₋₁₂ 亚烷基 -、-C₁₋₆ 亚烷基 -O-C₁₋₆ 亚烷基 -、-C₁₋₄ 亚烷基 -O-C₁₋₄ 亚烷基 -O-C₁₋₄ 亚烷基等的基团。

[0432] 应了解本领域技术人员将对烷氧基、硫烷基及氨基烷基进行选择以提供稳定化合物。因此举例而言，在式 I 化合物中，当 R_5 、 R_6 、 R_7 或 R_8 与环 B 的氮原子（N*）连接且选自烷氧基或烷硫基时，烷氧基及烷硫基应具有至少一个直接与环 B（在 N* 处）键结的碳原子，其中氧或硫原子远离该氮原子至少一个原子。

[0433] 单独或作为另一基团的部分的术语“酰基”是指与有机基团连接的羰基，更特定为与式 I 化合物中的有机基团或环连接的基团 C(=O) R_e 以及二价基团 -C(=O)- 或 -C(=O) R_e -。基团 R_e 可选自如本文所定义的烷基、烯基、炔基、氨基烷基、被取代的烷基、被取代的烯基或被取代的炔基，或若适当则为相应二价基团，例如亚烷基、亚烯基等。因此在式 I 化合物中，当叙述 R_1 至 R_8 可为“酰基”时，意欲涵盖为 -C(=O)- 以及基团 -C(=O) R_e - 或 - R_e C(=O)- 的 R_1 至 R_8 的选择，其中在此状况下，基团 R_e 将选自二价基团，例如亚烷基、亚烯基、亚炔基、二价氨基烷基、被取代的亚烷基、被取代的亚烯基或被取代的亚炔基。

[0434] 单独或作为另一基团的部分的术语“烷氧羰基”是指与有机基团键联的羧基（ $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{—O—}$ 或 $\text{—O—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{—}$ ）(CO₂ R_e)，以及与式 I 化合物中的有机基团连接的二价基团 -CO₂-、-CO₂ R_e -，其中 R_e 如上文中针对酰基所定义。连接有羧基的有机基团可为单价（例如，-CO₂- 烷基或 -OC(=O) 烷基）或二价的（例如，-CO₂- 亚烷基、-OC(=O) 亚烷基等）。因此，“烷氧羰基”意欲涵盖基团 -CO₂ R_e - 或 - R_e CO₂-，其中在此状况下，基团 R_e 将选自二价

基团,例如亚烷基、亚烯基、亚炔基、二价氨基烷基、被取代的亚烷基、被取代的亚烯基或被取代的亚炔基。

[0435] 单独或作为另一基团的部分的术语“酰胺”或“酰氨基”是指基团 $C(=O)NR_aR_b$ (或不与 N 原子连接的 R_a 或 R_b 的其它 R 基团),其中基团 R_a 及 R_b 如上文在针对被取代的烷基的定义中所述而定义。

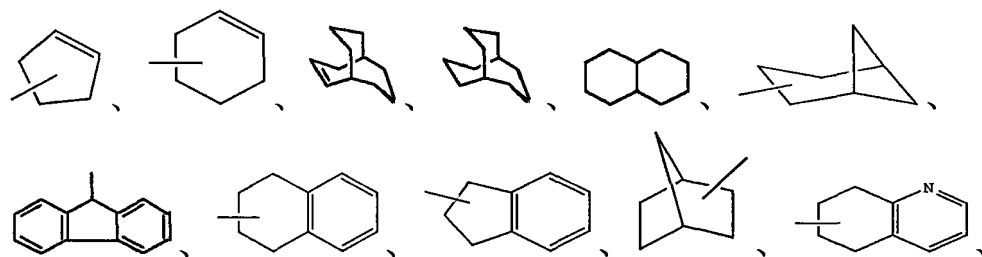
[0436] 单独或作为另一基团的部分的术语“磺酰基”是指与式 I 化合物中的有机基团连接的亚磺基团,更特定为与式 I 化合物中的有机基团连接的单价基团 $S(O)_{1-2}-R_e$ 或二价基团 $-S(O)_{1-2}-$ 。因此在式 I 化合物中,“磺酰基”意欲涵盖 $-S(=O)-$ 或 $-SO_2-$ 以及基团 $-S(=O)R_e-$ 、 $-R_eS(=O)-$ 、 $-SO_2R_e-$ 或 $-R_eSO_2-$,其中在此状况下,基团 R_e 应选自上文针对酰基及烷氧羰基所述的那些基团。

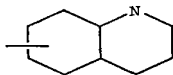
[0437] 单独或作为另一基团的部分的术语“磺酰氨基”是指基团 $-S(O)_2NR_aR_b$ (或不与 N 原子连接的 R_a 或 R_b 的其它 R 基团),其中 R_a 及 R_b 如上文针对被取代的烷基所定义。此外,磺酰氨基可为二价的,在该状况下基团 R_a 及 R_b 中的一者应为键。因此在式 I 化合物中,磺酰氨基意指基团 $-S(O)_2NR_a-$ 。

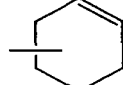
[0438] 单独或作为另一基团的部分的术语“环烷基”是指具有 3 至 9 个、优选为 3 至 6 个碳原子的完全饱和及部分不饱和烃环。因此,术语“环烷基”意欲包括环烯基(例如,环己烯基)环。术语“环烷基”包括这些具有零、一、二或三个选自以下的取代基的环:卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、硝基、氰基、氧代($=O$)、 OR_a 、 SR_a 、($=S$)、 $-NR_aR_b$ 、 $-N(\text{烷基})_3^+$ 、 $-NR_aSO_2$ 、 $-NR_aSO_2R_c$ 、 $-SO_2R_c$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-SO_2NR_aC(=O)R_b$ 、 SO_3H 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-CO_2R_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)(C_{1-4}\text{亚烷基})NR_aR_b$ 、 $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$ 、 $-CO_2(C_{1-4}\text{亚烷基})NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aCO_2R_b$ 、 $-NR_a(C_{1-4}\text{亚烷基})CO_2R_b$ 、 $=N-OH$ 、 $=N-O-$ 烷基、芳基、环烷基、杂环基和 / 或杂芳基,其中 R_a 、 R_b 及 R_c 如上文针对被取代的烷基所定义,且也又任选地如上文在针对被取代的烷基的定义中所述被取代。术语“环烷基”也包括这些具有与其稠合的第二环(例如,包括苯并、杂环基或杂芳基环)或具有 3 至 4 个碳原子的碳-碳桥键的环。当环烷基经另一环取代(或具有与其稠合的第二环)时,该环又任选地经 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{2-4}) 烯基、卤素、羟基、氰基、硝基、 CF_3 、 $O(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 OCF_3 、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $NHCO_2(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-S(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $N(C_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $N(C_{1-4}\text{烷基})_3^+$ 、 $SO_2(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $C(=O)(C_{1-4}\text{亚烷基})NH_2$ 、 $C(=O)(C_{1-4}\text{亚烷基})NH(\text{烷基})$ 和 / 或 $C(=O)(C_{1-4}\text{亚烷基})N(C_{1-4}\text{烷基})_2$ 中的一个或两个取代。

[0439] 因此,在式 (I) 化合物中,术语“环烷基”包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等以及以下环系统,

[0440]



[0441]  及其类似环系统,其任选地可在该一个或多个环的任何可用原子处

被取代。较优选环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、 及 。

[0442] 单独或作为另一基团的部分的术语“卤基”或“卤素”是指氯基、溴基、氟基及碘基。

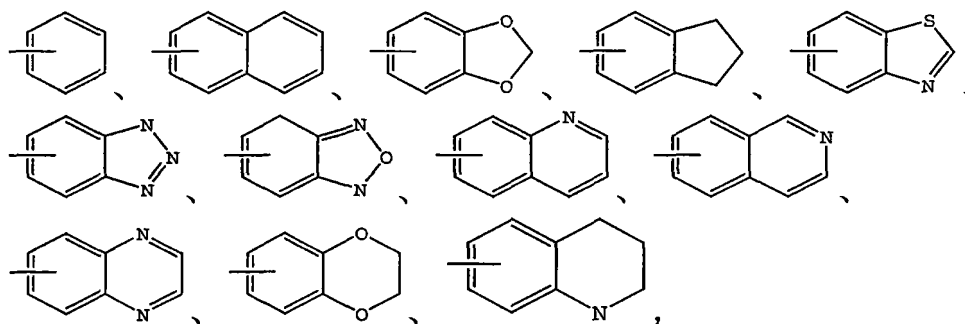
[0443] 单独或作为另一基团的部分的术语“卤烷基”意谓具有一个或多个卤基取代基的被取代的烷基。举例而言,“卤烷基”包括单氟甲基、二氟甲基及三氟甲基。

[0444] 单独或作为另一基团的部分的术语“卤烷氧基”意谓具有一个或多个卤基取代基的烷氧基。举例而言,“卤烷氧基”包括 OCF_3 。

[0445] 单独或作为另一基团的部分的术语“芳基”是指苯基、联苯基、1-萘基及 2-萘基。术语“芳基”包括这些具有零、一、二或三个选自以下的取代基的环:卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、硝基、氰基、 OR_a 、 SR_a 、 $(=\text{S})$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})_3^+$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_c$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_c$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 SO_3H 、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{亚烷基})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a(\text{SO}_2)\text{R}_b$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{亚烷基})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{CO}_2\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a(\text{C}_{1-4}\text{亚烷基})\text{CO}_2\text{R}_b$ 、芳基、环烷基、杂环基和/或杂芳基,其中 R_a 、 R_b 及 R_c 如上文针对被取代的烷基所定义,且也又任选地如上文所述被取代,或任选地被如上文针对烷基所述的取代基中的任一个取代。此外,连接芳基(尤其苯基)的两个取代基可接合在一起形成另一环,诸如稠合环或螺环,例如环戊基或环己基,或稠合杂环基或杂芳基。当芳基被另一环取代(或具有与其稠合的第二环)时,该环又任选地被 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{2-4}) 烯基、卤素、羟基、氰基、硝基、 CF_3 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 OCF_3 、 $\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_3^+$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{亚烷基})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{亚烷基})\text{NH}(\text{烷基})$ 和/或 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{亚烷基})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 中的一个或四个,较优选一个或两个取代。

[0446] 因此,芳基的实施例包括:

[0447]



[0448] 及其类似基团,其任选地可在任何可用碳或氮原子处被取代。较优选芳基为任选地被取代的苯基。

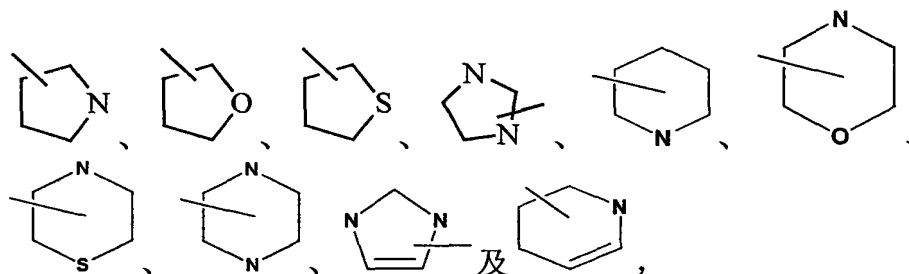
[0449] 单独或作为另一基团的部分的术语“杂环基”或“环杂烷基”是指被取代及未被取代的非芳族 3-7 元单环基团,7-11 元双环基团,及 10-15 元三环基团,其中这些环中的

至少之一具有至少一个杂原子 (O、S 或 N) (也称作环杂烷基或杂环烷基)。含有杂原子的杂环基的各环可含有一或两个氧或硫原子和 / 或一至四个氮原子,其限制条件为各环中杂原子总数为四个或更少,且其另一限制条件为该环含有至少一个碳原子。完成双环及三环基团的稠环可仅含有碳原子且可为饱和、部分饱和或不饱和的。氮及硫原子可任选地被氧化且氮原子可任选地被季铵化。杂环基可连接于任何可用氮或碳原子上。杂环可含有零、一、二或三个选自以下的取代基:卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、硝基、氰基、氧代 (= O)、OR_a、SR_a、(= S)、-NR_aR_b、-N(烷基)₃⁺、-NR_aSO₂、-NR_aSO₂R_c、-SO₂R_c、-SO₂NR_aR_b、-SO₂NR_aC(= O)R_b、SO₃H、-PO(OH)₂、-C(= O)R_a、-CO₂R_a、-C(= O)NR_aR_b、-C(= O) (C₁₋₄ 亚烷基) NR_aR_b、-C(= O)NR_a(SO₂)R_b、-CO₂(C₁₋₄ 亚烷基) NR_aR_b、-NR_aC(= O)R_b、-NR_aCO₂R_b、-NR_a(C₁₋₄ 亚烷基) CO₂R_b、= N-OH、= N-O- 烷基、芳基、环烷基、杂环基和 / 或杂芳基,其中 R_a、R_b 及 R_c 如上文针对被取代的烷基所定义,且也又任选地如上文所述被取代。当杂环基被另一环取代时,该环又任选地被 C₁₋₄ 烷基、(C₂₋₄) 烯基、卤素、羟基、氰基、硝基、CF₃、O(C₁₋₄ 烷基)、OCF₃、C(= O)H、C(= O) (C₁₋₄ 烷基)、CO₂H、CO₂(C₁₋₄ 烷基)、NHC(= O) (C₁₋₄ 烷基)、-S(C₁₋₄ 烷基)、-NH₂、NH(C₁₋₄ 烷基)、N(C₁₋₄ 烷基)₂、N(C₁₋₄ 烷基)₃⁺、SO₂(C₁₋₄ 烷基)、C(= O) (C₁₋₄ 亚烷基) NH₂、C(= O) (C₁₋₄ 亚烷基) NH(烷基) 和 / 或 C(= O) (C₁₋₄ 亚烷基) N(C₁₋₄ 烷基)₂ 中的一个或两个取代。

[0450] 示例性单环基团包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、氧杂环丁烷基、咪唑啉基、噁唑烷基、异噁唑啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、2- 氧代哌嗪基、2- 氧代哌啶基、2- 氧代吡咯烷基、2- 氧代氮杂茺基、氮杂茺基、4- 哌啶酮基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷、1,3- 二氧戊环及四氢 -1,1- 二氧代噻吩基及其类似基团。示例性双环杂环基包括喹宁基基。

[0451] 式 (I) 化合物中的较优选杂环基包括:

[0452]



[0453] 其可任选地被取代。

[0454] 单独或作为另一基团的部分的术语“杂芳基”是指被取代及未被取代的芳族 5 元或 6 元单环基团、9 元或 10 元双环基团及 11-14 元三环基团,其在这些环中的至少之一中具有至少一个杂原子 (O、S 或 N)。含有杂原子的杂芳基的各环可含有一或两个氧或硫原子和 / 或一至四个氮原子,其限制条件为各环中杂原子总数为四个或更少且各环具有至少一个碳原子。完成双环及三环基团的稠环可仅含有碳原子且可为饱和、部分饱和或不饱和的。氮及硫原子可任选地被氧化且氮原子可任选地被季铵化。为双环或三环的杂芳基必须包括至少一个完全芳环但其它稠合环可为芳环或非芳环。杂芳基可连接于任何环的任何可用氮或碳原子上。杂芳基环系统可含有零、一、二或三个选自以下的取代基:卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、硝基、氰基、OR_a、

SR_a、(=S)、-NR_aR_b、-N(烷基)₃⁺、-NR_aSO₂、-NR_aSO₂R_c、-SO₂R_c、-SO₂NR_aR_b、-SO₂NR_aC(=O)R_b、SO₃H、-PO(OH)₂、-C(=O)R_a、-CO₂R_a、-C(=O)NR_aR_b、-C(=O)(C₁₋₄亚烷基)NR_aR_b、-C(=O)NR_a(SO₂)R_b、-CO₂(C₁₋₄亚烷基)NR_aR_b、氧代(=O)、-NR_aC(=O)R_b、-NR_aCO₂R_b、-NR_a(C₁₋₄亚烷基)CO₂R_b、芳基、环烷基、杂环基和/或杂芳基,其中R_a、R_b及R_c如上文针对被取代的烷基所定义,且也又任选地如上文所述被取代。当杂芳基被另一环取代时,该环又任选地被(C₁₋₄)烷基、(C₂₋₄)烯基、卤素、羟基、氰基、硝基、CF₃、O(C₁₋₄烷基)、OCF₃、C(=O)H、C(=O)(C₁₋₄烷基)、CO₂H、CO₂(C₁₋₄烷基)、NHCO₂(C₁₋₄烷基)、-S(C₁₋₄烷基)、-NH₂、NH(C₁₋₄烷基)、N(C₁₋₄烷基)₂、N(C₁₋₄烷基)₃⁺、SO₂(C₁₋₄烷基)、C(=O)(C₁₋₄亚烷基)NH₂、C(=O)(C₁₋₄亚烷基)NH(烷基)和/或C(=O)(C₁₋₄亚烷基)N(C₁₋₄烷基)₂中的一个或两个取代。

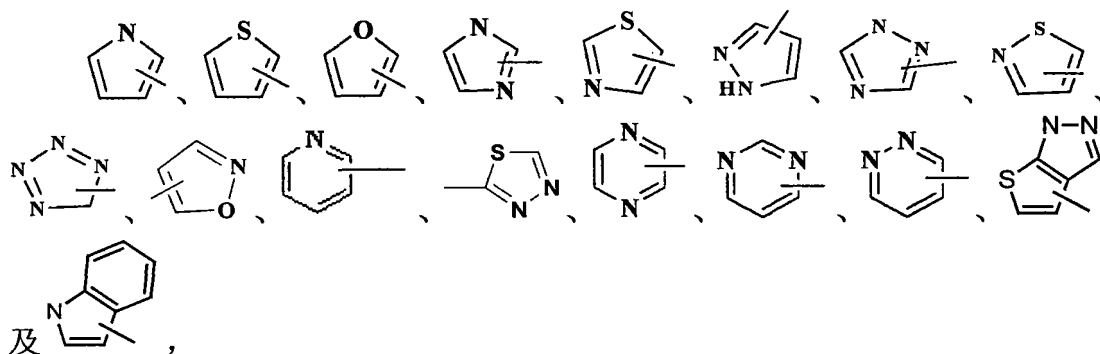
[0455] 示例性单环杂芳基包括吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基及其类似基团。

[0456] 示例性双环杂芳基包括吲哚基、苯并噻唑基、苯并二氧杂戊烯基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、中氮茛基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基(coumarinyl)、苯并吡喃基、噌啉基、喹喔啉基、吡啶基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、二氢异吲哚基、四氢喹啉基及其类似基团。

[0457] 示例性三环杂芳基包括咔唑基、苯并吲哚基(benzidolyl)、菲咯啉基(phenanthrolineyl)、吡啶基、啡啶基、咕吨基及其类似基团。

[0458] 在式(I)化合物中,较优选杂芳基包括:

[0459]



[0460] 及其类似基团,其任选地可在任何可用碳或氮原子处被取代。

[0461] 除非另外说明,否则当提及特定命名的芳基(例如,苯基)、环烷基(例如,环己基)、杂环基(例如,吡咯烷基)或杂芳基(例如,咪唑基)时,除非另外明确说明否则提及物意欲包括(若适当)具有0至3个,较优选0至2个选自上文针对芳基、环烷基、杂环基和/或杂芳基所述的那些取代基的取代基的环。

[0462] 术语“杂原子”应包括氧、硫及氮。

[0463] 术语“碳环”意谓所有环的所有原子均为碳的饱和或不饱和单环或双环。因此,术语包括环烷基环及芳基环。碳环可被取代,在该状况下取代基选自上文针对环烷基及芳基所述的那些取代基。

[0464] 当本文所用的术语“不饱和”是指环或基团时,该环或基团可为完全不饱和的或部分不饱和的。

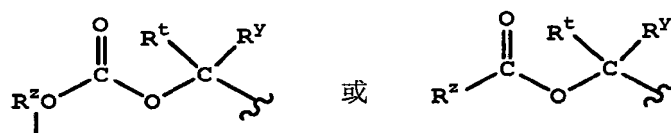
[0465] 在整个说明书中,本领域技术人员可选择基团及其取代基以提供稳定部分及化合物及适用作药上可接受的化合物的化合物和/或适用于制备药上可接受的化合物的中间体化合物。

[0466] 术语“前药”表示在给用受试者后因代谢或化学过程而进行化学转化产生式(I)化合物和/或其盐和/或溶剂合物的化合物。举例而言,含有羧基的化合物可形成生理学上可水解的酯,该酯可用作在体内水解产生式(I)化合物本身的前药。因为在许多状况下水解主要在消化酶影响下发生,所以这些前药较优选经口给用。当酯本身具有活性或在血液 中发生水解的那些状况下,可使用非肠道给用。式(I)化合物的生理学上可水解的酯的实施例包括 C₁₋₆ 烷基苄基、4-甲氧基苄基、苄基、酞酰基、甲氧基甲基、C₁₋₆ 烷酰氧基 -C₁₋₆ 烷基(例如乙酰氧基甲基、特戊酰氧基甲基或丙酰氧基甲基)、C₁₋₆ 烷氧基羰氧基 -C₁₋₆ 烷基(例如甲氧基羰基 -氧基甲基或乙氧基羰氧基甲基、甘胺酰氧基甲基、苯基甘胺酰氧基甲基、(5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂戊烯-4-基)-甲基)酯及盘尼西林(penicillin)及头孢菌素(cephalosporin)技术中所用的其它熟知生理学上可水解的酯。可借助本领域中已知的常规技术制备这些酯。

[0467] 前药酯实施例包括以下基团:

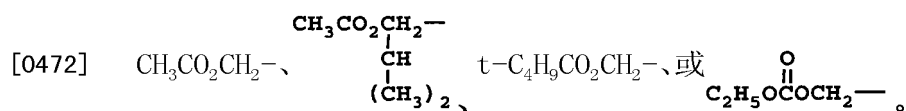
[0468] (1-烷酰氧基)烷基,诸如

[0469]



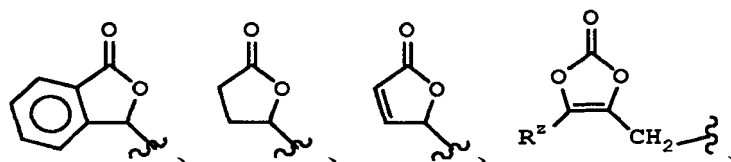
[0470] 其中 R^z、R^t 及 R^y 为 H、烷基、芳基或芳基烷基;然而 R^zO 不可为 HO。

[0471] 这些前药酯的实施例包括:

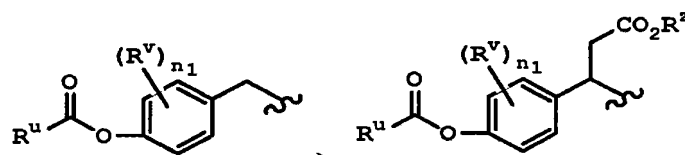


[0472] 合适前药酯的其它实施例包括:

[0473]



[0474]



[0475] 其中 R^z 可为 H、烷基(诸如甲基或正丁基)、芳基烷基(诸如苄基)或芳基(诸如苯基);R^v 为 H、烷基、卤素或烷氧基,R^u 为烷基、芳基、芳基烷基或烷氧基,且 n₁ 为 0、1 或 2。

[0476] 前药衍生物的其它实施例参见:

[0477] a)Design of Prodrugs, H. Bundgaard 编, (Elsevier,1985) 及 Methods in

Enzymology, 第 112 卷, 第 309-396 页, K. Widder, 等人编 (Academic Press, 1985);

[0479] b) A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen 及 H. Bundgaard 编, 第 5 章, H. Bundgaard 的 "Design and Application of Prodrugs," 第 113-191 页 (1991); 及

[0480] c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 第 8 卷, 第 1-38 页 (1992)。

[0481] 术语 "互变异构体" 是指可以互变异构形式存在的式 (I) 化合物及其盐, 其中氢原子经换位至分子的其它部分且分子的原子间的化学键因此重排。应了解所有互变异构形式 (只要其可存在) 包括在本发明内。

[0482] 术语药学上可接受的 "盐" 是指与无机及有机碱形成的碱性盐。这些盐包括铵盐; 碱金属盐, 诸如锂盐、钠盐及钾盐 (较优选); 碱土金属盐, 诸如钙盐及镁盐; 与有机碱的盐, 诸如胺类盐 (例如, 二环己基胺盐、N, N'-二苄基乙二胺 (benzathine) 盐、N-甲基-D-葡萄糖胺盐及海藻胺盐); 及与如精氨酸、赖氨酸及其类似物的氨基酸的盐; 及两性离子, 所谓的 "内盐"。尽管其它盐也适用于 (例如) 使产物分离或纯化, 但以无毒、药学上可接受的盐为较优选。

[0483] 术语药学上可接受的 "盐" 也包括酸加成盐。这些盐 (例如) 与以下酸形成: 强无机酸, 诸如无机酸 (例如硫酸、磷酸或氢卤酸 (诸如 HCl 或 HBr)); 强有机羧酸, 诸如未被取代或 (例如) 被卤素取代的具有 1 至 4 个碳原子的烷羧酸 (例如乙酸), 诸如饱和或不饱和二羧酸 (例如乙二酸、丙二酸、丁二酸、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、邻苯二甲酸或对苯二甲酸), 诸如羟基羧酸 (例如抗坏血酸、乙醇酸、乳酸、苹果酸、酒石酸或柠檬酸), 诸如氨基酸 (例如, 天冬氨酸或谷氨酸或赖氨酸或精氨酸) 或苯甲酸; 或有机磺酸, 诸如未被取代或 (例如) 被卤素取代的 (C₁-C₄) 烷基磺酸或芳基磺酸 (例如甲烷磺酸或对甲苯磺酸)。

[0484] 涵盖本发明化合物的呈混合物形式或呈纯或大体上纯形式的所有立体异构体。本发明化合物可在任一碳原子 (包括任一个或 R 取代基) 处具有不对称中心。因此, 式 I 化合物可以对映异构形式或非对映异构形式或以其混合物形式存在。制备方法可利用外消旋体、对映异构体或非对映异构体作为起始物质。当制备非对映异构产物或对映异构产物时, 其可借助常规方法 (例如, 色谱法或分步结晶法) 分离。

[0485] 本发明化合物可呈游离形式或溶剂合物 (例如, 水合物) 形式。

[0486] 组合

[0487] 若需要, 则可将结构 I 化合物与可以同一剂型经口给用、以单独口服剂型经口给用或借助注射给用的一或多种其它类型的治疗剂组合使用, 这些治疗剂诸如免疫抑制剂、抗癌剂、抗病毒剂、抗炎剂、抗真菌剂、抗生素、抗血管过度增生剂、抗抑郁剂、降血脂剂或降脂剂或脂质调节剂、抗糖尿病剂、抗肥胖症剂、抗高血压剂、血小板凝集抑制剂和 / 或骨质疏松剂。

[0488] 可任选地与本发明式 I 化合物组合使用的免疫抑制剂包括环孢菌素 (例如环孢菌素 A)、霉酚酸酯、干扰素 β 、脱氧精胍菌素 (deoxyspergolin)、FK-506 或 Ant. -IL-2。

[0489] 可任选地与本发明式 I 化合物组合使用的抗癌剂包括硫唑嘌呤、5-氟尿嘧啶、环磷酰胺、顺铂、甲胺喋呤、噻替派、卡铂及其类似物。

[0490] 可任选地与本发明式 I 化合物组合使用的抗病毒剂包括阿巴卡韦、阿昔洛韦、更昔洛韦、奇达诺辛、阿糖腺苷或其类似物。

[0491] 可任选地与本发明式 I 化合物组合使用的抗炎剂包括非类固醇抗炎药 (NSAID), 诸如布洛芬;cox-2 抑制剂, 诸如赛利克西、罗非考昔、阿司匹灵、萘普生、酮洛芬、双氯芬酸钠、吲哚美辛、吡罗昔康;类固醇, 诸如泼尼松、地塞米松、氢化可的松、曲安西龙二乙酸酯;金化合物, 诸如硫代苹果酸金钠;TNF- α 抑制剂, 诸如替尼达普 (tenidap)、抗-TNF 抗体或可溶性 TNF 受体及雷帕霉素 (rapamycin) (西罗莫司 (sirolimus) 或雷帕鸣 (Rapamune) 或其衍生物因福利美 (infliximab) (**Remicade**[®] Centocor, Inc.) ;CTLA-4Ig、LEA29Y;抗体, 诸如抗-ICAM-3、抗-IL-2 受体 (抗-Tae)、抗-CD45RB、抗-CD2、抗-CD3 (OKT-3)、抗-CD4、抗-CD80、抗-CD86、单株抗体 OKT3;阻断 CD40 与 CD154 (也称为 "gp39") 之间的相互作用的药剂, 诸如, 对 CD40 和 / 或 CD154 具有特异性的抗体;融合蛋白, 诸如依那西普 (etanercept)、由 CD40 和 / 或 CD154gp39 (例如 CD40Ig 及 CDSgp39) 建构的融合蛋白;抑制剂, 诸如 NF- κ B 功能的核转位抑制剂, 诸如脱氧精胍菌素 (DSG)。

[0492] 可任选地与本发明式 I 化合物组合使用的抗真菌剂包括氟康唑 (fluconazole)、咪康唑 (miconazole)、两性霉素 B (amphotericin B) 及其类似物。

[0493] 可任选地与本发明式 I 化合物组合使用的抗生素包括盘尼西林、四环素 (tetracycline)、阿莫西林 (amoxicillin)、安比西林 (ampicillin)、红霉素 (erythromycin)、强力霉素 (doxycycline)、万古霉素 (vancomycin)、二甲胺四环素 (minocycline)、氯林可霉素 (clindamycin) 或头孢胺苄 (cefalexin)。

[0494] 可任选地与本发明式 I 化合物组合使用的抗血管过度增生剂包括甲胺喋呤、来氟米特 (leflunomide)、FK506 (他克莫司 (tacrolimus), 普乐可复 (Prograf))。

[0495] 可任选地与本发明式 I 化合物组合使用的降血脂剂或降脂剂或脂质调节剂可包括 1、2、3 种或更多种 MTP 抑制剂, HMG-CoA 还原酶抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、纤维酸衍生物、ACAT 抑制剂、脂氧合酶抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、回肠 Na⁺/胆汁酸协同转运蛋白抑制剂、LDL 受体活性上调剂、胆汁酸螯合剂和 / 或烟酸及其衍生物。

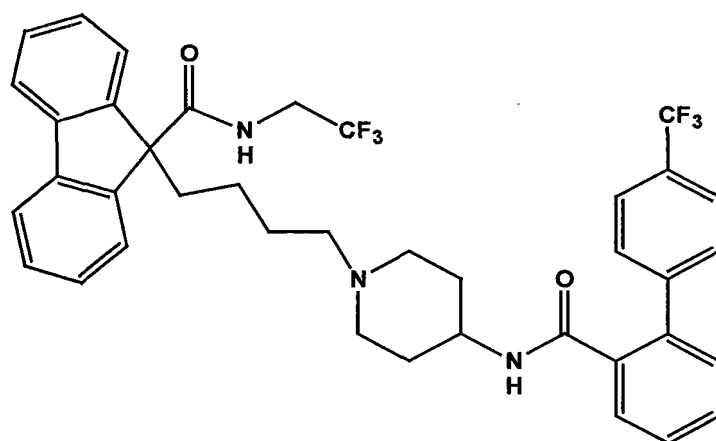
[0496] 本文所用的 MTP 抑制剂包括美国专利第 5, 595, 872 号、美国专利第 5, 739, 135 号、美国专利第 5, 712, 279 号、美国专利第 5, 760, 246 号、美国专利第 5, 827, 875 号、美国专利第 5, 885, 983 号及 1998 年 10 月 20 日申请的美国申请案第 09/175, 180 号, 目前的美国专利第 5, 962, 440 所揭示的 MTP 抑制剂。优选为上述专利及申请案每一个中所揭示的较优选 MTP 抑制剂。

[0497] 所有上述美国专利及申请案以引用的方式并入本文中。

[0498] 根据本发明所采用的最优选 MTP 抑制剂包括如美国专利第 5, 739, 135 号及第 5, 712, 279 号, 及美国专利第 5, 760, 246 号所述的较优选 MTP 抑制剂。

[0499] 最优选 MTP 抑制剂为 9-[4-[4-[[2-(2,2,2-三氟乙氧基) 苯甲酰基] 氨基]-1-哌啶基] 丁基]-N-(2,2,2-三氟乙基)-9H-芴-9-甲酰胺:

[0500]



[0501] 降血脂剂可为 HMG CoA 还原酶抑制剂,其包括(但不限于)如美国专利第 3,983,140 号中所揭示的美伐他汀(mevastatin)及有关化合物、如美国专利第 4,231,938 号中所揭示的洛伐他汀(lovastatin)(mevinolin)及有关化合物、诸如美国专利第 4,346,227 号中所揭示的普伐他汀及有关化合物、如美国专利第 4,448,784 号及第 4,450,171 号中所揭示的斯伐他汀及有关化合物。本文可采用的其它 HMG CoA 还原酶抑制剂包括(但不限于)美国专利第 5,354,772 号中所揭示的氟伐他汀、美国专利第 5,006,530 号及第 5,177,080 号中所揭示的西立伐他汀、美国专利第 4,681,893 号、第 5,273,995 号、第 5,385,929 号及第 5,686,104 号中所揭示的阿托伐他汀、美国专利第 5,011,930 号中所揭示的伊伐他汀(Nissan/Sankyo 的尼伐他汀(nisvastatin)(NK-104))、美国专利第 5,260,440 号中所揭示的 Shionogi-Astra/Zeneca 维萨他汀(ZD-4522)及美国专利第 5,753,675 号中所揭示的有关他汀化合物、如美国专利第 4,613,610 号中所揭示的甲基二羟戊酮衍生物的吡唑类似物、如 PCT 申请案 WO 86/03488 中所揭示的甲基二羟戊酮衍生物的茛类似物、如美国专利第 4,647,576 号中所揭示的 6-[2-(被取代-吡咯-1-基)-烷基)吡喃-2-酮及其衍生物、如 PCT 申请案 WO 86/07054 中所揭示的 Searle 的 SC-45355(3-取代的戊二酸衍生物)二氯乙酸酯、甲基二羟戊酮的咪唑类似物、如法国专利第 2,596,393 号中所揭示的 3-羧基-2-羟基-丙烷-膦酸衍生物、如欧洲专利申请案第 0221025 号中所揭示的 2,3-二取代的吡咯、呋喃及噻吩衍生物、如美国专利第 4,686,237 号中所揭示的甲羟戊酸内酯的萘基类似物、诸如美国专利第 4,499,289 号中所揭示的八氢萘、如欧洲专利申请案第 0142146A2 号中所揭示的洛伐他汀的酮类似物及如美国专利第 5,506,219 号及第 5,691,322 号中所揭示的喹啉及吡啶衍生物。

[0502] 此外,适用于本文,适用于抑制 HMG CoA 还原酶的次膦酸化合物揭示于 GB 2205837 中。

[0503] 适用于本文的角鲨烯合成酶抑制剂包括(但不限于)揭示于美国专利第 5,712,396 号中的 α -膦酸基-磺酸酯、由 Biller 等人, J. Med. Chem, 第 31 卷, 第 10 号, 第 1869-1871 页(1988)揭示的那些角鲨烯合成酶抑制剂,包括类异戊二烯(膦基-甲基)膦酸酯以及其它已知的角鲨烯合成酶抑制剂,例如如美国专利第 4,871,721 号及第 4,924,024 号及 Biller, S. A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M. M. 及 Poulter, C. D., Current Pharmaceutical Design, 第 2 卷第 1-40 页(1996)中所揭示。

[0504] 此外,适用于本文的其它角鲨烯合成酶抑制剂包括 P. Ortiz deMontellano 等人, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249 揭示的萜类焦磷酸酯、如 Corey 及 Volante, J. Am. Chem. Soc., 98, 1291-1293 (1976) 所揭示的法呢基 (farnesyl) 二磷酸酯类似物 A 及前角鲨烯焦磷酸酯 (PSQ-PP) 类似物、McClard, R. W. 等人 J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 5544 (1987) 所报导的膦基膦酸酯及 Capson, T. L., PhD dissertation, Dept. Med. Chem. U. of Utah, 摘要, 目录, 第 16、17、40-43、48-51 页, 概述 (1987 年 6 月) 所报导的环丙烷。

[0505] 适用于本文的其它降血脂剂包括 (但不限于) 纤维酸衍生物, 诸如非诺贝特、吉非罗齐、氯贝丁酯、苯扎贝特 (bezafibrate)、环丙贝特 (ciprofibrate)、克利贝特 (clinfibrate) 及其类似物、普罗布考 (probucol) 及如美国专利第 3, 674, 836 号中所揭示的有关化合物, 以普罗布考及吉非罗齐为较优选; 胆汁酸螯合剂, 诸如消胆胺、考来替泊 (colestipol) 及 DEAE-Sephadex (**Secholex[®]**, **Policexide[®]**) 及考来胶 (Sankyo/Geltex) 以及 Lipostabil (Rhone-Poulenc)、Eisai E-5050 (N-取代乙醇胺衍生物)、伊马昔尔 (imanixil) (HOE-402)、四氢泥泊司他汀 (tetrahydrolipstatin) (THL)、豆甾烷基磷酸胆碱 (istigmastanylphosphorylcholine) (SPC, Roche)、氨基环糊精 (Tanabe Seiyoku)、Ajinomoto AJ-814 (甘菊环衍生物)、甲亚油酰胺 (melinamide) (Sumitomo)、Sandoz 58-035、American Cyanamid CL-277, 082 及 CL-283, 546 (二取代的脲衍生物)、烟酸 (尼亚新)、阿西莫司 (acipimox)、阿昔呋喃 (acifran)、新霉素 (neomycin)、对氨基水杨酸、阿司匹灵、诸如美国专利第 4, 759, 923 号中所揭示的聚 (二烯丙基甲胺) 衍生物、第四胺聚 (氯化二烯丙基二甲基铵) 及诸如美国专利第 4, 027, 009 号中所揭示的紫罗烯 (ionene), 及其它已知的降血清胆固醇剂。

[0506] 降血脂剂可为 ACAT 抑制剂, 诸如揭示于 Drugs of the Future, 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); " The ACAT inhibitor, Cl-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters ", Nicolosi 等人, Atherosclerosis (Shannon, Ireland), 137 (1), 77-85 (1998); " The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein ", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16 (1), 16-30; " RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor ", Smith, C 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett. 6 (1), 47-50 (1996); " ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals ", Krause 等人, 编者: Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways 173-98 (1995), 出版者: CRC, Boca Raton, Fla.; " ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents ", Sliskovic 等人, Curr. Med. Chem. 1 (3), 204-25 (1994); " Inhibitors of acyl-CoA: cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA: cholesterol acyl transferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity ", Stout 等人, Chemtracts: Org. Chem. 8 (6),

359-62(1995) 中的 ACAT 抑制剂或 TS-962(N-[2,6-双(1-甲基乙基)苯基]-2-(十四基硫基)-乙酰胺)(Taisho Pharmaceutical Co.Ltd)。

[0507] 降血脂剂可为 LD2 受体活性的上调剂, 诸如 MD-700(3-(13-羟基-10-氧代十四基)-5,7-二甲氧基-1(3H)-异苯并呋喃酮)(Taisho Pharmaceutical Co.Ltd) 及 LY295427((3a,4a,5a)-4-(2-丙烯基)-胆甾烷-3-醇)(Eli Lilly)。

[0508] 降血脂剂可为胆固醇吸收抑制剂, 优选为 Schering-Plough 的依泽替米贝(ezetimibe)(SCH58235) 及 SCH48461 以及那些揭示于 Atherosclerosis 115,45-63(1995) 及 J. Med. Chem. 41,973(1998) 中者。

[0509] 降血脂剂可为诸如揭示于 Drugs of the Future, 24,425-430(1999) 中的回肠 Na⁺/胆汁酸协同转运蛋白抑制剂。

[0510] 脂质调节剂可为胆甾醇酯转运蛋白(CETP) 抑制剂, 诸如 Pfizer 的 CP529,414(托西它比(torcetrapib))(WO/0038722 及 EP 818448) 及 Pharmacia 的 SC-744 及 SC-795。

[0511] 可用于本发明的组合的 ATP 柠檬酸裂解酶抑制剂可包括(例如) 那些揭示于美国专利第 5,447,954 号中的那些。

[0512] 优选的降血脂剂为普伐他汀、洛伐他汀、斯伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、西立伐他汀、伊伐他汀及维萨他汀及 ZD-4522。

[0513] 上述美国专利以引用的方式并入本文中。所采用的量及剂量将如医生桌上参考手册(Physicians' Desk Reference) 和/或在上文所述的专利中所指示。

[0514] 本发明式 I 化合物将以在约 500:1 至约 1:500, 较优选约 100:1 至约 1:100 的范围内的与降血脂剂(若存在)的重量比采用。

[0515] 必须根据患者的年龄、体重及病况以及给用途径、剂型及方案及所要结果来谨慎地调整所给用的剂量。

[0516] 降血脂剂的剂量及制剂将如上文所论述的各种专利及申请案中所揭示。

[0517] 待采用的其它降血脂剂(若可适用)的剂量及制剂将如最新版本 of 医生桌上参考手册中所述。

[0518] 对于经口给药而言, 采用在约 0.01mg 至约 500mg 范围内, 且较优选在约 0.1mg 至约 100mg 范围内的量的 MTP 抑制剂, 每天一至四次将会获得满意效果。

[0519] 较优选口服剂型(诸如片剂或胶囊)将含有约 1mg 至约 500mg, 较优选约 2mg 至约 400mg, 且更优选约 5mg 至约 250mg 的量的 MTP 抑制剂, 每天一至四次。

[0520] 对于经口给药而言, 采用如医生桌上参考手册中所指示的剂量(诸如在约 1mg 至 2000mg 范围内, 且较优选在约 4mg 至约 200mg 范围内的量)的 HMG CoA 还原酶抑制剂(例如, 普伐他汀、洛伐他汀、斯伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀或西立伐他汀)将会获得满意效果。

[0521] 可采用量在约 10mg 至约 2000mg 范围内, 且较优选约 25mg 至约 200mg 范围内的剂量的角鲨烯合成酶抑制剂。

[0522] 较优选口服剂型(诸如片剂或胶囊)将含有约 0.1mg 至约 100mg, 较优选约 0.5mg 至约 80mg, 且更优选约 1mg 至约 40mg 的量的 HMG CoA 还原酶抑制剂。

[0523] 较优选口服剂型(诸如片剂或胶囊)将含有约 10mg 至约 500mg, 较优选约 25mg 至约 200mg 的量的角鲨烯合成酶抑制剂。

[0524] 降血脂剂也可为脂氧合酶抑制剂,包括 15-脂氧合酶 (15-LO) 抑制剂,诸如 WO 97/12615 中所揭示的苯并咪唑衍生物、WO 97/12613 中所揭示的 15-LO 抑制剂、WO 96/38144 中所揭示的异噻唑酮及 Sendobry 等人 " Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highlyselective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidantproperties " , Brit.J.Pharmacology 120, 1199-1206(1997) 及 Cornicelli 等人, " 15-Lipoxygenase and its Inhibition :A Novel Therapeutic Target forVascular Disease" , Current Pharmaceutical Design, 5, 11-20(1999) 所揭示的 15-LO 抑制剂。

[0525] 式 I 化合物及降血脂剂可在同一口服剂型中或在同时服用的单独口服剂型中一起采用。

[0526] 上文所述的组合物可以上文所述的剂型以单次给药或每天一至四次的分次给药给用。使患者以低剂量组合开始且逐渐发展至高剂量组合可为合理地。

[0527] 较优选降血脂剂为普伐他汀、斯伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀或西立伐他汀以及尼亚新 (烟酸) 和 / 或考来胶。

[0528] 可任选地与式 I 化合物组合采用的其它抗糖尿病剂可为 1、2、3 种或 3 种以上抗糖尿病剂或抗高血糖剂,包括胰岛素促分泌素或胰岛素增敏剂,或较优选具有不同于本发明式 I 化合物的作用机制的其它抗糖尿病剂,其可包括双胍、磺酰脲、葡萄糖苷酶类抑制剂、PPAR γ 激动剂 (诸如噻唑烷二酮)、 α P2 抑制剂、二肽基肽酶 IV (DP4) 抑制剂、SGLT2 抑制剂和 / 或美格列奈,以及胰岛素和 / 或升糖素样肽 -1 (GLP-1)。

[0529] 其它抗糖尿病剂可为口服抗高血糖剂,优选为双胍类,诸如二甲双胍或苯乙双胍 (phenformin) 或其盐,优选为盐酸二甲双胍。

[0530] 当抗糖尿病剂为双胍类时,结构 I 化合物将以在约 0.001 : 1 至约 10 : 1,较优选约 0.01 : 1 至约 5 : 1 的范围内的与双胍类的重量比采用。

[0531] 可在同一口服剂型或单独口服剂型中给用的其它抗糖尿病剂也可优选为磺酰脲类,诸如格列苯脲 (也称作格列苯酰胺 (glibenclamide))、格列美脲 (揭示于美国专利第 4, 379, 785 号中)、格列吡嗪、格列齐特或氯磺丙脲、作用于 β -细胞的 ATP 依赖性通道的其它已知磺酰脲类或其它抗高血糖剂,以格列苯脲及格列吡嗪为较优选。

[0532] 结构 I 化合物将以在约 0.01 : 1 至约 100 : 1,较优选约 0.02 : 1 至约 5 : 1 的范围内的与磺酰脲类的重量比采用。

[0533] 可在同一口服剂型或单独口服剂型中给用的口服抗糖尿病剂也可为葡萄糖苷酶类抑制剂,诸如阿卡波糖 (揭示于美国专利第 4, 904, 769 号中) 或米格列醇 (揭示于美国专利第 4, 639, 436 号中)。

[0534] 结构 I 化合物将以在约 0.01 : 1 至约 100 : 1,较优选约 0.05 : 1 至约 10 : 1 的范围内的与葡萄糖苷酶类抑制剂的重量比采用。

[0535] 结构 I 化合物可与 PPAR γ 激动剂组合采用,该激动剂诸如噻唑烷二酮类口服抗糖尿病剂或其它胰岛素增敏剂 (其在 NIDDM 患者体内具有胰岛素增敏作用),诸如曲格列酮 (Warner-Lambert 的 **Rezulin**[®],揭示于美国专利第 4, 572, 912 号中)、罗格列酮 (SKB)、吡格列酮 (Takeda)、Mitsubishi 的 MCC-555 (揭示于美国专利第 5, 594, 016 号中)、Glaxo-Wellcome 的 GL-262570 (法格列酮 (farglitazar))、恩格列酮 (englitazone)

(CP-68722, Pfizer) 或达格列酮 (darglitazone) (CP-86325, Pfizer)、伊沙列酮 (MIT/J&J)、JTT-501 (瑞格列扎 (reglitazar)) (JPNT/P&U)、L-895645 (Merck)、R-119702 (利格列酮 (rivoglitazone)) (Sankyo/WL)、NN-2344 (巴格列酮 (balaglitazone) (Dr. Reddy/NN) 或 YM-440 ((Z)-1,4-双-4-[(3,5-二氧代-1,2,4-噁二唑啉-2-基-甲基)]-苯氧基丁-2-烯) (Yamanouchi)), 以罗格列酮及吡格列酮为较优选。

[0536] 结构 I 化合物将以在约 0.01 : 1 至约 100 : 1, 较优选约 0.05 至约 10 : 1 的范围内的与噻唑烷二酮类的重量比采用。

[0537] 可将少于约 150mg 口服抗糖尿病剂的量的磺酰脲类及噻唑烷二酮类与结构 I 化合物并入单一片剂内。

[0538] 结构 I 化合物也可与以下各物组合采用: 抗高血糖剂, 诸如胰岛素; 或升糖素样肽-1 (GLP-1), 诸如 GLP-1 (1-36) 酰胺、GLP-1 (7-36) 酰胺、GLP-1 (7-37) (如 Habener 的美国专利第 5,614,492 号中所揭示, 其揭示内容以引用的方式并入本文中), 以及 AC2993 (艾塞那肽 (exenatide)) (Amylin) 及 LY-315902 (N-[3-(1H-咪唑-4-基)-1-氧代丙基]-26-L-精氨酸-34-[N6-(1-氧代辛基)-L-赖氨酸]-8-37-升糖素样肽 I (人类)) (Lilly), 其可经由注射、鼻内、吸入或借助经皮或颊内装置给用。

[0539] 若存在二甲双胍、磺酰脲类 (诸如格列苯脲、格列美脲、格列吡脲、格列吡嗪、氯磺丙脲及格列齐特) 及葡糖苷酶类抑制剂阿卡波糖或米格列醇或胰岛素 (可注射, 经肺、经颊或口服) 时, 其可依如上文所述的制剂且采用如医生桌上参考手册 (Physician's Desk Reference) (PDR) 中所指示的量及剂量。

[0540] 若存在二甲双胍或其盐时, 其可采用每天约 500mg 至约 2000mg 范围内的用量, 其可以单次给药或每天一至四次的分次给药给用。

[0541] 若存在噻唑烷二酮类抗糖尿病剂时, 其可采用每天约 0.01mg 至约 2000mg 范围内的用量, 其可以单次给药或每天一至四次的分次给药给用。

[0542] 若存在胰岛素时, 其可采用医生桌上参考手册中所指示的制剂, 用量及剂量。

[0543] 若存在 GLP-1 肽时, 其可依口腔制剂形式, 借助经鼻给用或非肠道方式来给用, 如美国专利第 5,346,701 号 (TheraTech)、第 5,614,492 号及第 5,631,224 号中所述, 这些专利案已以引用的方式并入本文中。

[0544] 其它抗糖尿病剂也可作为 PPAR α/γ 双重激动剂, 诸如 AR-HO39242 (替格列扎 (tesaglitazar)) (Astra/Zeneca)、GW-409544 (Glaxo-Wellcome)、KRP297 (5-[(2,4-二氧代-5-噻唑烷基)甲基]-2-甲氧基-N-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-苯甲酰胺) (Kyorin Merck) 以及那些由 Murakami 等人, "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR α) and PPAR γ . Effect on PPAR α Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998) 所揭示者。

[0545] 抗糖尿病剂可为诸如揭示于 2000 年 10 月 4 日申请的美国申请案第 09/679,027 号中的 SGLT2 抑制剂, 该抑制剂采用该申请案中所述的剂量。以上述申请案中指定为优选的化合物为较优选。

[0546] 抗糖尿病剂可为诸如揭示于 1999 年 9 月 7 日申请的美国申请案第 09/391,053 号及 2000 年 3 月 6 日申请的美国申请案第 09/519,079 号中的 α P2 抑制剂, 该抑制剂采用这

些申请案中所述的剂量。以上述申请案中指定为优选的化合物为较优选。

[0547] 抗糖尿病剂可为诸如揭示于 2001 年 2 月 16 日申请的美国申请案第 09/788,173 号、W099/38501、W099/46272、W099/67279 (PROBIODRUG)、W099/67278 (PROBIODRUG)、W099/61431 (PROBIODRUG) 的 DP4 抑制剂；由 Hughes 等人, Biochemistry, 38(36), 11597-11603, (1999) 揭示的 NVP-DPP728A(1-[[[2-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]乙基]氨基]乙酰基]-2-氰基-(S)-吡咯烷) (Novartis) (较优选)；由 Yamada 等人, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 81537-1540 (1998) 揭示的 TSL-225 (色胺酰基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-3-甲酸)；由 Ashworth 等人, Bioorg. & Med. Chem. Lett, 第 6 卷, 第 22 号, 第 1163-1166 页及第 2745-2748 页 (1996) 揭示的 2-氰基吡咯烷 (cyanopyrrolidide) 及 4-氰基吡咯烷, 这些药物采用以上参考案中所述的剂量。

[0548] 可任选地与本发明式 I 化合物组合采用的美格列奈可为瑞格列奈、那格列奈 (Novartis) 或 KAD1229 (米格列奈 (mitiglinide)) (PF/Kissei), 以瑞格列奈为较优选。

[0549] 式 I 化合物将以在约 0.01 : 1 至约 100 : 1, 较优选约 0.05 至约 10 : 1 范围内的与美格列奈、PPAR γ 激动剂、PPAR α / γ 双重激动剂、aP2 抑制剂、DP4 抑制剂或 SGLT2 抑制剂的重量比采用。

[0550] 可任选地与式 I 化合物一起采用的其它类型的治疗剂可为 1、2、3 种或 3 种以上抗肥胖症剂, 包括 $\beta 3$ 肾上腺素激动剂、脂肪酶抑制剂、5-羟色胺 (及多巴胺) 再吸收抑制剂、aP2 抑制剂、甲状腺受体激动剂和 / 或减食欲剂。

[0551] 可任选地与式 I 化合物组合采用的 $\beta 3$ 肾上腺素激动剂可为 AJ9677 (瑞法贝隆 (rafabegron)) (Takeda/Dainippon)、L750355 (N-[4-[2-[[[(2S)-3-[(6-氨基-3-吡啶基)氧基]-2-羟基丙基]氨基]乙基]苯基]-4-(1-甲基乙基)-苯磺酰胺) (Merck) 或 CP331684 (4-[2-[[2-(6-氨基吡啶-3-基)-2(R)-羟基乙基]-氨基]乙氧基]苯基]乙酸) (Pfizer), 或如美国专利第 5,541,204 号、第 5,770,615 号、第 5,491,134 号、第 5,776,983 号及第 5,488,064 号中所揭示的其它已知的 $\beta 3$ 激动剂, 以 AJ9677、L750,355 (N-[4-[2-[[[(2S)-3-[(6-氨基-3-吡啶基)氧基]-2-羟基丙基]氨基]乙基]苯基]-4-(1-甲基乙基)-苯磺酰胺) 及 CP331684 为较优选。

[0552] 可任选地与式 I 化合物组合采用的脂肪酶抑制剂可为奥利司他或 ATL-962 (Alizyme), 以奥利司他为较优选。

[0553] 可任选地与式 I 化合物组合采用的 5-羟色胺 (及多巴胺) 再吸收抑制剂可为西布曲明、托吡酯 (Johnson & Johnson) 或阿索开 (axokine), 以西布曲明及托吡酯为较优选。

[0554] 可任选地与式 I 化合物组合采用的甲状腺受体激动剂可为如 W097/21993 (U. Cal SF)、W099/00353 (KaroBio)、W000/039077 (KaroBio) 及 2000 年 2 月 17 日申请的美国临时申请案 60/183,223 中所揭示的甲状腺受体配位体, 以 KaroBio 申请案及上述美国临时申请案的化合物为较优选。

[0555] 可任选地与式 I 化合物组合采用的减食欲剂可为右旋安非他命、芬特明、苯丙醇胺或马吲哚, 以右旋安非他命为较优选。

[0556] 上文所述的各种抗肥胖症剂可以本领域中或 PDR 中一般已知的剂量及方案用于与式 I 化合物的同一剂型或不同剂型中。

[0557] 可与本发明的式 I 化合物组合采用的抗高血压剂包括 ACE 抑制剂、血管紧张素 II

受体拮抗剂、NEP/ACE 抑制剂以及钙通道阻断剂、 β -肾上腺素能阻断剂及其它类型的抗高血压剂(包括利尿剂)。

[0558] 可用于本文的血管紧张素转化酶抑制剂包括那些含有巯基(-S-)部分者,诸如被取代的脯氨酸衍生物,诸如那些揭示于上文所提及的 Ondetti 等人的美国专利第 4,046,889 号中的任一个,以卡托普利(也即 1-[(2S)-3-巯基-2-甲基丙酰基]-L-脯氨酸)为较优选;及被取代的脯氨酸的巯基酰基衍生物,诸如那些揭示于美国专利第 4,316,906 号中的任一个,以佐芬普利(zofenopril)为较优选。

[0559] 可用于本文的含有巯基的 ACE 抑制剂的其它实施例包括揭示于 Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 10:131(1983) 中的伦啞普利(rentiapril)(芬替普利,Santen);以及匹伏普利(pivopril)及 YS980。

[0560] 可用于本文的血管紧张素转化酶抑制剂的其它实施例包括那些揭示于上文所提及的美国专利第 4,374,829 号中的任一个,以 N-(1-乙氧羰基-3-苯基丙基)-L-丙氨酰基-L-脯氨酸(也即依那普利)为较优选;揭示于美国专利第 4,452,790 号中的被磷酸酯基取代的氨基酸或亚氨基酸或盐中的任一个,以 (S)-1-[6-氨基-2-[[羟基-(4-苯基丁基)膦基]氧基]-1-氧代己基]-L-脯氨酸或(西罗普利)为较优选;揭示于上文所提及的美国专利第 4,168,267 号中的膦基烷酰基脯氨酸,以福辛普利为较优选;揭示于美国专利第 4,337,201 号中的被膦基烷酰基取代的脯氨酸中的任一个;及上文所论述的美国专利第 4,432,971 号中所揭示的膦酰胺酸酯。

[0561] 可用于本文的 ACE 抑制剂的其它实施例包括如欧洲专利申请案第 80822 号及第 60668 号中所揭示的 Beecham 的 BRL 36,378;揭示于 C. A. 102:72588v 及 Jap. J. Pharmacol. 40:373(1986) 中的 Chugai 的 MC-838;揭示于英国专利第 2103614 号中的 Ciba-Geigy 的 CGS 14824(3-([1-乙氧羰基-3-苯基-(1S)-丙基]氨基)-2,3,4,5-四氢-2-氧代-1-(3S)-苯并氮杂-1-乙酸盐酸)及揭示于美国专利第 4,473,575 号中的 CGS 16,617(3(S)-[[[(1S)-5-氨基-1-羧基戊基]氨基]-2,3,4,5-四氢-2-氧代-1H-1-苯并氮杂-1-乙酸);揭示于 Eur. Therap. Res. 39:671(1986);40:543(1986) 中的阿拉普利(cetapril)(alacepril, Dainippon);揭示于欧洲专利第 79-022 号及 Curr. Ther. Res. 40:74(1986) 中的雷米普利(Hoechst);揭示于 Arzneimittelforschung 34:1254(1985) 中的 Ru 44570(Hoechst);揭示于 J. Cardiovasc. Pharmacol. 9:39(1987) 中的西拉普利(Hoffman-LaRoche);揭示于 FEBS Lett. 165:201(1984) 中的 R 31-2201(Hoffman-LaRoche);揭示于美国专利第 4,385,051 号的赖诺普利(Merck)、吲达普利(indalapril)(地拉普利(delapril));揭示于 J. Cardiovasc. Pharmacol. 5:643,655(1983) 中的吲哚普利(indolapril)(Schering);揭示于 Acta. Pharmacol. Toxicol. 59(增刊 5):173(1986) 中的螺普利(Schering);揭示于 Eur. J. Clin. Pharmacol. 31:519(1987) 中的培哚普利(perindopril)(Servier);揭示于美国专利第 4,344,949 号中的喹那普利(Warner-Lambert)及揭示于 Pharmacologist 26:243,266(1984) 中的 CI925(Warner-Lambert) ([3S-[2[R(*)R(*)]]3R(*)]-2-[2-[[1-(乙氧基-羰基)-3-苯基丙基]氨基]-1-氧代丙基]-1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-3-异喹啉甲酸盐);揭示于 J. Med. Chem. 26:394(1983) 中的 WY-44221(Wyeth)。

[0562] 较优选 ACE 抑制剂为卡托普利、福辛普利、依那普利、赖诺普利、喹那普利、贝那普

利、芬替普利、雷米普利及莫西普利。

[0563] NEP/ACE 抑制剂也可用于本文中,因为其具有中性肽链内切酶 (NEP) 抑制活性及血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制活性。适用于本文的 NEP/ACE 抑制剂的实施例包括那些揭示于美国专利第 5,362,727 号、第 5,366,973 号、第 5,225,401 号、第 4,722,810 号、第 5,223,516 号、第 4,749,688 号、美国专利第 5,552,397 号、美国专利第 5,504,080 号、美国专利第 5,612,359 号、美国专利第 5,525,723 号、欧洲专利申请案 0599444、0481522、0599444、0595610、欧洲专利申请案 0534363A2、534396 及 534492, 及欧洲专利申请案 0629627A2 中者。

[0564] 优选为在上述专利 / 申请案中指定为优选的那些 NEP/ACE 抑制剂及其剂量,这些美国专利以引用的方式并入本文中;最优选为奥马曲拉 ([S-(R*, R*)]-六氢 -6-[(2- 巯基 -1- 氧代 -3- 苯基丙基) 氨基]-2,2- 二甲基 -7- 氧代 -1H- 氮呋 -1- 乙酸 (吉莫曲拉)) 及 CGS 30440。

[0565] 适于本文的血管紧张素 II 受体拮抗剂 (本文中也称为血管紧张素 II 拮抗剂或 AII 拮抗剂) 包括 (但不限于) 厄贝沙坦、洛沙坦、缬沙坦、坎地沙坦 (candesartan)、替米沙坦 (tehmisartan)、他索沙坦 (tasosartan) 或依普罗沙坦 (eprosartan), 以厄贝沙坦、洛沙坦或缬沙坦为较优选。

[0566] 较优选口服剂型 (诸如片剂或胶囊) 将含有在约 0.1mg 至约 500mg, 较优选约 5mg 至约 200mg, 且更优选约 10mg 至约 150mg 范围内的量的 ACE 抑制剂或 AII 拮抗剂。

[0567] 对于非肠道给药而言, ACE 抑制剂、血管紧张素 II 拮抗剂或 NEP/ACE 抑制剂将以在约 0.005mg/kg 至约 10mg/kg 且较优选约 0.01mg/kg 至约 1mg/kg 范围内的量采用。

[0568] 当药物欲静脉内给用时, 将其调配于常规媒介物 (诸如蒸馏水、生理盐水、林格氏溶液 (Ringer' s solution)) 或其它常规载体中。

[0569] 应了解 ACE 抑制剂及 AII 拮抗剂以及本文所揭示的其它抗高血压剂的较优选剂量应如最新版本的医生桌上参考手册 (PDR) 中所述。

[0570] 适用于本文的较优选抗高血压剂的其它实施例包括奥马曲拉 (Vanlev[®])、胺氯地平苯甲磺酸盐 (Norvasc[®])、盐酸呱唑嗪 (Minipress[®])、维拉帕米、硝苯地平、纳多洛尔、地尔硫卓 (diltiazem)、非洛地平、尼索地平、伊拉地平、尼卡地平、阿替洛尔、卡维地洛、索他洛尔 (sotalol)、特拉唑嗪 (terazosin)、多沙唑嗪、普萘洛尔及盐酸可乐定 (Catapres[®])。

[0571] 可与式 I 化合物组合采用的利尿剂包括氢氯噻嗪 (hydrochlorothiazide)、托拉塞米 (torasemide)、呋塞米 (furosemide)、螺内酯 (spironolactone) 及吲达帕胺 (indapamide)。

[0572] 可与本发明式 I 化合物组合采用的抗血小板剂包括阿司匹灵、吡格雷、噻氯匹啉、双嘧达莫、阿昔单抗、替罗非班 (tirofiban)、埃替非巴肽 (eptifibatide)、阿那格雷 (anagrelide) 及伊非曲班, 以吡格雷及阿司匹灵为较优选。

[0573] 抗血小板剂可以 PDR 中所指示的量采用。伊非曲班可以美国专利第 5,100,889 号中所述的量采用。

[0574] 适于与本发明式 I 化合物组合用于本文的抗骨质疏松剂包括副甲状腺激素或双膦酸盐, 诸如 MK-217 (阿仑膦酸盐) (Fosamax[®])。

[0575] 以上药物所采用的剂量应如医生桌上参考手册中所述。

[0576] 医药制剂

[0577] 本发明的医药组合物包括可与本发明化合物一起给用受试者且不破坏本发明化合物的药理学活性的药学上可接受的载剂、佐剂或媒介物。可用于本发明的医药组合物中的药学上可接受的载剂、佐剂及媒介物包括（但不限于）以下各物：离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、自乳化型药物递送系统（“SEDDS”）（诸如 d(-) 生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯）、用于医药剂型中的表面活性剂（诸如吐温（Tween）或其它类似聚合递送基质）、血清蛋白（诸如人类血清白蛋白）、缓冲物质（诸如磷酸盐）、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物、水、盐或电解质（诸如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶态二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂）。诸如 α -环糊精、 β -环糊精及 γ -环糊精的环糊精，或诸如羟基烷基环糊精（包括 2-羟基丙基- β -环糊精及 3-羟基丙基- β -环糊精）的化学改性衍生物或其它增溶化衍生物可用于增强本发明调节剂的递送。

[0578] 本发明的组合物可含有如下文所述的其它治疗剂，且可根据诸如医药调配技术中熟知的那些技术（例如）借助采用常规固体或液体媒介物或稀释剂，以及适于所要给药模式的类型的医药添加剂（例如，赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、香料等）来调配。

[0579] 可以含有无毒药学上可接受的媒介物或稀释剂的剂量单元制剂，借助用下任何合适方式给用本发明化合物：例如经口，诸如以片剂、胶囊、颗粒剂或粉剂形式；舌下；经颊；非肠道，诸如借助皮下、静脉内、肌肉内或胸骨内注射或输注技术（例如，以无菌可注射水性或非水性溶液或悬浮液形式）；经鼻，诸如借助吸入喷雾；局部，诸如以乳膏或软膏形式；或经直肠，诸如以栓剂形式。可（例如）以适于立即释放或延长释放的形式给用本发明化合物。可借助使用包括本发明化合物的合适医药组合物实现立即释放或延长释放，或尤其在延长释放状况下，借助使用诸如皮下植入或渗透泵的装置。本发明化合物也可经脂质体给用。

[0580] 用于经口给用的示例性组合物包括悬浮液，其可含有（例如）用于赋予增量性的微晶纤维素、作为悬浮剂的藻酸或藻酸钠，作为粘度增强剂的甲基纤维素及诸如本领域中已知的甜味剂或调味剂；及立即释放片剂，其可含有（例如）微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁和 / 或乳糖和 / 或诸如本领域中已知的其它赋形剂、粘合剂、增容剂（extender）、崩解剂、稀释剂及润滑剂。本发明化合物也可借助舌下和 / 或经颊给用而经由口腔递送。可用的示例性形式为模制片剂、压制片剂或冷冻干燥片剂。示例性组合物包括以诸如甘露醇、乳糖、蔗糖和 / 或环糊精的速溶稀释剂来调配本发明化合物的组合物。这些制剂中也包括高分子量赋形剂，诸如纤维素（Avicel）或聚乙二醇（PEG）。这些制剂也可包括有助于粘膜粘附的赋形剂（诸如羟丙基纤维素（HPC）、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、羧甲基纤维素钠（SCMC）、顺丁烯二酸酐共聚物（例如 Gantrez））及控制释放的药剂（诸如聚丙烯酸共聚物（例如 Carbopol 934））。也可添加润滑剂、助流剂、香料、着色剂及稳定剂以便易于制造及使用。

[0581] 用于经鼻气雾剂或吸入给用的示例性组合物包括可含有（例如）苯甲醇或其它合适防腐剂、用以增强生物可用性的吸收促进剂，和 / 或诸如本领域中已知的其它增溶剂或

分散剂的生理盐水溶液。

[0582] 用于非肠道给用的示例性组合物包括可含有（例如）合适无毒、非肠道可接受的稀释剂或溶剂（诸如甘露醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液、等张氯化钠溶液）或其它合适的分散剂或湿润剂及助悬剂（包括合成单甘油酯或二甘油酯及脂肪酸（包括油酸））的可注射溶液或悬浮液。如本文所用的术语“非肠道”包括皮下、皮内、静脉内、肌肉内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内及颅内注射或输注技术。

[0583] 用于直肠给用的示例性组合物包括可含有（例如）合适的非刺激性赋形剂（诸如可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇），在常温下为固体但在直肠腔中液化和 / 或溶解以释放药物的栓剂。

[0584] 用于局部给用的示例性组合物包括诸如Plastibase（与聚乙烯胶凝的矿物油）的局部载剂。

[0585] 本发明化合物的有效量可由一般本领域技术人员确定，且包括可以单次给药或以诸如每天一至五次的个别分次给药的形式给用的每天每公斤体重约 0.1mg 至 500mg 活性化合物，或介于每天 5mg 与 2000mg 之间的示例性成人剂量。应理解任何特定受试者的具体给药量及给药频率可变化且应视多种因素而定，这些因素包括所采用的具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性及作用时间长度、受试者的类型、年龄、体重、一般健康状况、性别及饮食、给药模式及给药时间、排泄速率、药物组合及特定病况的严重程度。待治疗的较优选受试者包括动物，最优选为哺乳动物物种，诸如人类及家畜（诸如犬、猫及其类似动物）。

[0586] 用于经口给用的典型胶囊含有结构 I 化合物（250mg）、乳糖（75mg）及硬脂酸镁（15mg）。使混合物通过 60 目筛且装入 1 号明胶胶囊中。

[0587] 借助将 250mg 结构 I 化合物在无菌条件下置放于小瓶中，在无菌条件下冷冻干燥且密封来制造典型可注射制剂。对于使用而言，将小瓶的内含物与 2mL 生理盐水混合以产生可注射制剂。

[0588] 这些实施例的化合物为 AP-1 活性抑制剂和 / 或与糖皮质激素受体的已知配位体竞争。

[0589] 相同和 / 或类似试验描述于 2002 年 7 月 18 日提交的待决的临时申请案第 60/396,907 号中，其以引用的方式全部并入本文中。

[0590] 试验

[0591] GR 结合试验

[0592] 糖皮质激素受体结合试验 (I)^a

[0593] 使用市售试剂盒（糖皮质激素受体竞争者试验试剂盒，InvitrogenPart#2893）来评估测试化合物对人类糖皮质激素受体的亲和力。简言之，在测试化合物存在或不存在下，将纯化人类重组全长糖皮质激素受体（2nM）与荧光标记的糖皮质激素（1nM Fluormone GS Red）混合。在室温下在黑暗中培育 2 小时后，测量样本的荧光偏振（FP）。受体、荧光探针（也即 Fluormone GS Red）及 5 μ M 地塞米松的混合物的 FP 表现背景荧光或 100% 抑制，而无地塞米松的混合物（但存在媒介物）的 FP 为 100% 结合。接着比较测试化合物与具有 5 μ M 地塞米松的样本的抑制百分比且表示为 % 相对结合活性，其中地塞米松为 100% 且无抑制为 0%。在 8.5E-05 μ M 至 5 μ M 的浓度范围内分析测试化合物。

[0594] 糖皮质激素受体结合试验 (II)^b

[0595] 使用市售试剂盒（糖皮质激素受体竞争者试验试剂盒，Pan Vera Co., Madison, WI, P2816）来测量化合物对糖皮质激素受体的结合。简言的，将含有重组式表现的人类全长糖皮质激素受体的细胞溶解物与荧光标记的糖皮质激素（4nM FITC-地塞米松）加上或减去测试分子混合。在室温下 1 小时后，测量样本的荧光偏振（FP）。受体、荧光探针（也即 FITC-地塞米松）与 1mM 地塞米松的混合物的 FP 表现背景荧光或 100%抑制，而无地塞米松的混合物的 FP 为 100%结合。接着比较测试分子与具有 1mM 地塞米松的样本的抑制百分比且表示为相对结合活性%，其中地塞米松为 100%且无抑制为 0%。在 0.1nM 至 40 μ M 的浓度范围内分析测试分子。

[0596] 细胞反式阻抑试验

[0597] 利用经含有 7x AP-1DNA 结合位点的质体（pAP-1-Luc 质体，Stratagene Co. La Jolla, CA）稳定转染的 A549 细胞，随后利用萤光素酶基因来测量测试分子抑制 AP-1 诱导转录活性的能力。将细胞以 10ng/ml 佛波醇肉豆蔻酸（PMA）加上或减去测试分子活化 7 小时。7 小时后添加萤光素酶试剂以测量细胞中萤光素酶的酶活性。将萤光素酶试剂与细胞一起培育 10 分钟后，在 TopCount 萤光计数器中测量发光。将 AP-1 活性的抑制计算为仅由 PMA 诱导的信号减少的百分比。在 0.1nM 至 40 μ M 浓度范围内分析测试分子。借助使用诸如 Excel 拟合（Microsoft Co.）的标准曲线拟合方法测定 EC_{50} 。 EC_{50} 为存在最大转录抑制的 50%抑制（也即，AP-1 活性减少 50%）时的测试分子浓度。在 EC_{50} 不存在下，所记录的最大%抑制为在 10mmol 化合物浓度下 AP-1 的抑制。

[0598] 细胞反式阻抑试验中也可使用其它报道分子及细胞系。进行测量 NF- κ B 活性的类似试验。使用含有 NF- κ B DNA 结合位点的质体，诸如 pNF- κ B-Luc（Stratagene, La Jolla CA）且使用 PMA 或另一刺激物（诸如 TNF- α 或脂多糖）活化 NF- κ B 路径。可使用与 Yamamoto K 等人，J. Biol. Chem., Dec 29, 270(52) :31315-20(1995) 中所述类似的 NF- κ B 试验。

[0599] 上文所述的细胞反式阻抑试验可用于测量经任何 NHR 的反式阻抑。本领域技术人员应了解试验可能需要添加组份，诸如将诱导由 AP-1 或 NF- κ B 介导的转录的刺激物（例如 PMA、脂多糖、TNF- α 等）。

[0600] 此外，可借助 Palvimo. J. J 等人，J. Biol. Chem., Sep 27, 271(39) :24151-6(1996) 中所述的试验测量 AR 介导的反式阻抑，且可借助 Kalkhoven E 等人. J. Biol. Chem., Mar 15, 271(11) :6217-24(1996) 中所述的试验测量 PR 介导的反式阻抑。

[0601] 缩写

[0602] 以下制备及实施例采用以下缩写：

[0603] Ph = 苯基

[0604] Bn = 苄基

[0605] t-Bu = 叔丁基

[0606] Me = 甲基

[0607] Et = 乙基

[0608] TMS = 三甲基甲硅烷基

[0609] TMSN₃ = 三甲基甲硅烷基叠氮化物

[0610] TBS = 叔丁基二甲基甲硅烷基

- [0611] Fmoc = 芴基甲氧羰基
[0612] Boc = 叔丁氧羰基
[0613] Cbz = 苄氧羰基
[0614] THF = 四氢呋喃
[0615] Et₂O = 乙醚
[0616] hex = 己烷
[0617] EtOAc = 乙酸乙酯
[0618] DMF = 二甲基甲酰胺
[0619] MeOH = 甲醇
[0620] EtOH = 乙醇
[0621] i-PrOH = 异丙醇
[0622] DMSO = 二甲亚砜
[0623] DME = 1,2-二甲氧基乙烷
[0624] DCE = 1,2-二氯乙烷
[0625] HMPA = 六甲基磷酰三胺
[0626] HOAc 或 AcOH = 乙酸
[0627] TFA = 三氟乙酸
[0628] TFAA = 三氟乙酸酐
[0629] i-Pr₂NEt = 二异丙基乙胺
[0630] Et₃N = 三乙胺
[0631] NMM = N-甲基吗啉
[0632] DMAP = 4-二甲氨基吡啶
[0633] NaBH₄ = 硼氢化钠
[0634] NaBH(OAc)₃ = 三乙酰氧基硼氢化钠
[0635] DIBALH = 氢化二异丁基铝
[0636] LAH 或 LiAlH₄ = 氢化铝锂
[0637] n-BuLi = 正丁基锂
[0638] LDA = 二异丙基氨基锂
[0639] Pd/C = 钯 / 碳
[0640] PtO₂ = 氧化铂
[0641] KOH = 氢氧化钾
[0642] NaOH = 氢氧化钠
[0643] LiOH = 氢氧化锂
[0644] K₂CO₃ = 碳酸钾
[0645] NaHCO₃ = 碳酸氢钠
[0646] DBU = 1,8-二氮双环 [5.4.0] 十一-7-烯
[0647] EDC (或 EDC.HCl) 或 EDCI (或 EDCI.HCl) 或 EDAC = 3-乙基-3'-(二甲氨基)丙基-碳二亚胺盐酸盐 (或 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐)
[0648] HOBT 或 HOBT.H₂O = 1-羟基苯并三唑水合物

- [0649] HOAT = 1-羟基-7-氮杂苯并三唑
- [0650] BOP 试剂 = 苯并三唑-1-基氧基-三(二甲氨基)磷鎓六氟磷酸
- [0651] $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ = 六甲基二硅氮化钠或双(三甲基甲硅烷基)氨基钠
- [0652] Ph_3P = 三苯膦
- [0653] $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ = 乙酸钯
- [0654] $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}^0$ = 四(三苯膦)钯
- [0655] DEAD = 偶氮二甲酸二乙酯
- [0656] DIAD = 偶氮二甲酸二异丙酯
- [0657] Cbz-Cl = 氯甲酸苄酯
- [0658] CAN = 硝酸铵铈
- [0659] SAX = 强阴离子交换剂
- [0660] SCX = 强阳离子交换剂
- [0661] Ar = 氩
- [0662] N_2 = 氮
- [0663] min = 分钟
- [0664] h 或 hr = 小时
- [0665] L = 公升
- [0666] mL = 毫升
- [0667] μL = 微升
- [0668] g = 克
- [0669] mg = 毫克
- [0670] mol = 摩尔
- [0671] mmol = 毫摩尔
- [0672] meq = 毫当量
- [0673] RT = 室温
- [0674] sat 或 sat' d = 饱和
- [0675] aq. = 水溶液
- [0676] TLC = 薄层色谱
- [0677] HPLC = 高效液相色谱
- [0678] 反相 HPLC = 反相高效液相色谱, 使用 YMC ODS S5 柱及二元溶剂 A/ 溶剂 B 洗脱剂
- [0679] 溶剂 A = 10% MeOH-90% H_2O -0.1% TFA
- [0680] 溶剂 B = 90% MeOH-10% H_2O -0.1% TFA
- [0681] LC/MS = 高效液相色谱 / 质谱
- [0682] MS 或 Mass Spec = 质谱
- [0683] NMR = 核磁共振
- [0684] NMR 光谱数据 : s = 单重峰 ; d = 双重峰 ; m = 多重峰 ; br = 宽峰 ; t = 三重峰
- [0685] mp = 熔点。
- [0686] 实施例
- [0687] 以下实施例说明本发明化合物及起始物质的实施例, 且并不意欲限制权利要求书

的范畴。

[0688] 制备

[0689] 下文所述的制备用于合成并非自商业来源购得且用于制备本发明式 I 化合物的试剂。除非特定说明,否则表格及流程中的所有手性化合物均为外消旋化合物。

[0690] 使用 YMC S5 ODS 柱 (20×100、20×250 或 30×250 毫米 ("mm")) 以 Shimadzu 8A 液相色谱仪进行反相制备型高效液相色谱 ("HPLC")。在 0.1% 三氟乙酸 ("TFA") 存在下用甲醇 ("MeOH")/水混合物进行梯度洗脱。

[0691] 在实施例的表征中采用的分析型 HPLC 法

[0692] 使用以下方法在 Shimadzu LC10AS 液相色谱仪上进行分析型 HPLC:

[0693] 方法 A (除非另外说明,否则用于所有状况):

[0694] 经 4 分钟 ("min") 0 至 100% 溶剂 B 的线性梯度,在 100% B 下保持 1 分钟 ("min")。

[0695] 在 220 纳米 ("nm") 下进行紫外 ("UV") 观测。

[0696] 柱: YMC S5 ODS Ballistic 4.6×50mm

[0697] 流动速率: 4 毫升 ("mL")/分钟

[0698] 溶剂 A: 0.2% 磷酸, 90% 水, 10% 甲醇

[0699] 溶剂 B: 0.2% 磷酸, 90% 甲醇, 10% 水

[0700] 方法 B:

[0701] 柱: Phenomenex Luna C18(2), 4.6×50mm×5 μm

[0702] 流动相: (A) 10:90 甲醇:水; (B) 90:10 甲醇:水

[0703] 缓冲液: 0.1% TFA

[0704] 梯度范围: 0-100% B

[0705] 梯度时间: 4 分钟

[0706] 流动速率: 4mL/min

[0707] 分析时间: 5 分钟

[0708] 检测:

[0709] 检测器 1: 在 220nm 下 UV

[0710] 检测器 2: MS(ESI+)

[0711] 检测器 3: ELSD

[0712] 方法 C:

[0713] 柱: Waters SunFire C18, 4.6×50mm×5 μm

[0714] 流动相: (A) 10:90 甲醇:水; (B) 90:10 甲醇:水

[0715] 缓冲液: 0.1% TFA

[0716] 梯度范围: 0-100% B

[0717] 梯度时间: 4 分钟

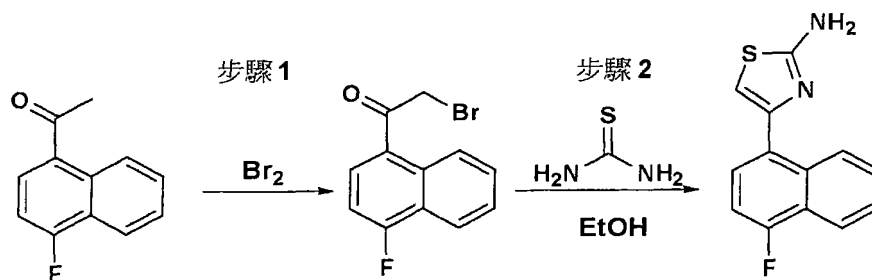
[0718] 流动速率: 4mL/min

[0719] 分析时间: 5 分钟

[0720] 检测:

[0721] 检测器 1: 在 220nm 下 UV

- [0722] 检测器 2 : MS (ESI+)
- [0723] 检测器 3 : ELSD
- [0724] 方法 D :
- [0725] 经 4 分钟 0 至 100% 溶剂 B 的线性梯度, 在 100% B 下保持 1 分钟。
- [0726] 在 220nm 下 UV 观测
- [0727] 柱 : YMC CombiScreen ODS-A S54.6 × 50mm
- [0728] 流动速率 : 4mL/min
- [0729] 溶剂 A : 0.2% 磷酸, 90% 水, 10% 甲醇
- [0730] 溶剂 B : 0.2% 磷酸, 90% 甲醇, 10% 水
- [0731] 方法 E :
- [0732] 经 2 分钟 0 至 100% 溶剂 B 的线性梯度, 在 100% B 下保持 1 分钟。
- [0733] 在 254nm 下 UV 观测
- [0734] 柱 : YMC S5 ODS Ballistic 4.6 × 50mm
- [0735] 流动速率 : 4mL/min
- [0736] 溶剂 A : 0.2% 磷酸, 90% 水, 10% 甲醇
- [0737] 溶剂 B : 0.2% 磷酸, 90% 甲醇, 10% 水
- [0738] 方法 F :
- [0739] 经 2 分钟 0 至 100% 溶剂 B 的线性梯度, 在 100% B 下保持 1 分钟。
- [0740] 在 254nm 下 UV 观测
- [0741] 柱 : Phenomenex Luna C18 4.6 × 30mm
- [0742] 流动速率 : 5mL/min
- [0743] 溶剂 A : 0.1% TFA, 90% 水, 10% 甲醇
- [0744] 溶剂 B : 0.1% TFA, 90% 甲醇, 10% 水
- [0745] 制备 1
- [0746] 4-(4-氟-萘-1-基)-噻唑-2-基胺
- [0747]



- [0748] 步骤 1
- [0749] 在 0°C 下向 4'-氟-1'-萘乙酮 (28.69 毫摩尔 ("mmol"), 5.4 克 (g)) 于 1,4-二噁烷 (18.0mL) 中的溶液中添加溴 (35.13mmol, 5.61g)。在室温 ("rt") 下 3 小时 ("h" 或 "hr") 后, 在真空中浓缩反应混合物产生 7.66g (产率 ("Y") : 100%) 步骤 1 的产物。
- [0750] 步骤 2
- [0751] 在室温下向步骤 1 的产物 (28.69mmol, 7.66g) 于乙醇 ("EtOH") (20mL) 中的

溶液中添加硫脲 (36.13mmol, 2.75g)。在室温下 1 小时后, 形成沉淀物。向反应混合物中添加水 (100mL) 且借助真空过滤收集固体。接着将固体以水 (3×100mL) 及二氯甲烷 (3×100mL) 洗涤, 随后在真空中干燥产生 5.5g (Y:75%) 标题化合物。质谱 ("MS") (E+) m/z :245 (MH⁺)。

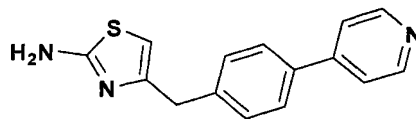
[0752] 以与制备 1 的产物相同的方式制备以下化合物:

[0753]

制备编号	结构
2	
3	

[0754] 制备 4

[0755]



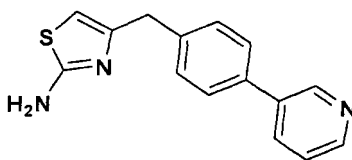
[0756] (a) 向市售 4-溴苯基丙酮 (25g, 117mmol) 于 30mL 乙酸及 15mL 48% HBr 中的溶液中添加溴 (40g, 217mmol) 于 50mL 乙酸中的溶液。4 小时后, 添加丙酮 (150mL) 且将反应混合物搅拌 3 天。将反应物借助旋转蒸发器浓缩, 以盐水稀释且以 DCM 提取 2 次。将 DCM 提取物经 MgSO₄ 干燥。将溶液过滤, 经旋转蒸发器浓缩且在 SiO₂ 上使用 DCM 色谱产生 20.8g (98%) 深色油状物 4a。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.49 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.92 (s, 2H)。

[0757] (b) 向 4a (116mmol) 于 200mL EtOH 中的溶液中一次性添加硫脲 (9.0g, 118mmol)。将反应物在回流下加热 4 小时。将反应物借助旋转蒸发器浓缩且将粗残余物溶解于 EtOAc 中且以 1N HCl 提取三次。将水性提取物以 1N NaOH 碱化且接着以 EtOAc 提取两次。使 EtOAc 提取物经 MgSO₄ 干燥, 且将固体在 EtOAc 中的 10% 己烷中湿磨。将固体收集且在真空中干燥产生 18g (57%) 纯 6b。MS 实验值: (M+H)⁺ = 270。

[0758] (c) 向烧瓶中装入 4b (8.07g, 30mmol)、4-吡啶硼酸 (6.1g, 50mmol)、四(三苯膦)钯 (0) (3.5g, 3.0mmol)、30mL 2M K₂CO₃ 及 200mL DMF。借助使氮气鼓泡通过反应混合物历时 15 分钟来使反应混合物脱气, 接着将其在 100°C 下加热隔夜。将反应混合物稀释于 EtOAc 中且以 1N HCl 提取三次。将水性提取物以 1N NaOH 碱化且接着使其在冰箱中静置 2 小时。将固体收集且在真空中干燥产生 5.4g (68%) 纯 4c。MS 实验值: (M+H)⁺ = 268。

[0759] 制备 5

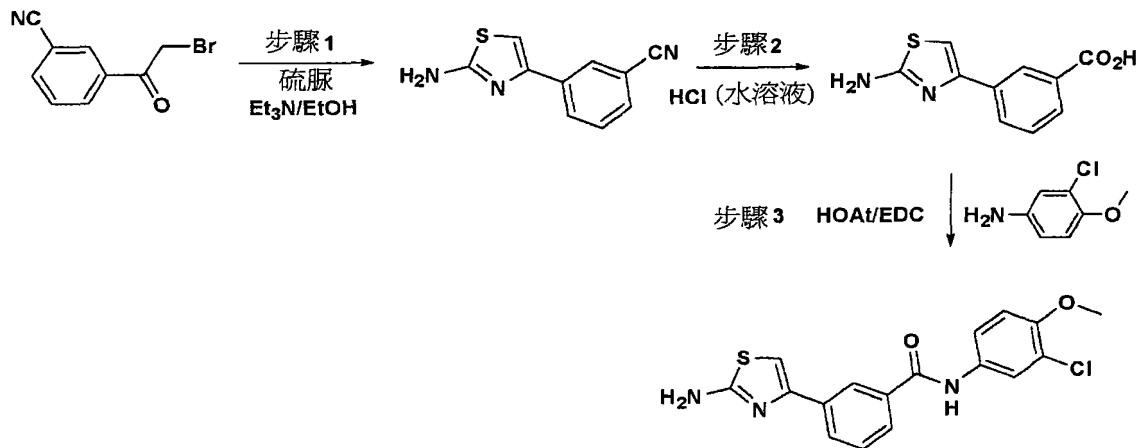
[0760]



[0761] 以与 4c 相同的方式, 以 3-吡啶基硼酸取代 4-吡啶基硼酸自中间体溴化物 4b 制备标题化合物。MS (E⁻)_{m/z}: 268 (M+H)⁺; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.80 (s, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.40 (d, 2H), 6.15 (s, 1H), 3.89 (s, 2H)。

[0762] 制备 6

[0763]



[0764] 步骤 1

[0765] 向 3-(2-溴乙酰基)苯甲腈 (15.0g, 66.6mmol) (以 Tanaka 等人, J. Med. Chem. 1998, 41, 2390-2410 中所述的方式制备) 于 EtOH (220mL) 中的溶液中添加三乙胺 ("TEA") (9.3mL, 66.6mmol) 及硫脲 (6.6g, 86.6mmol) 且将反应物在室温下搅拌隔夜。20 小时后, 将反应物在真空中浓缩且使残余物在水与 EtOAc 之间分配。将水层以 EtOAc 洗涤 (3 次)。将经合并的有机提取物以饱和 ("sat.") 碳酸氢钠 ("NaHCO₃") 洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤且借助旋转蒸发器浓缩。使所得固体自 EtOAc 及己烷中再结晶产生浅黄色固体, 第一批 7.78g 及第二批 1.87g (72% 组合产率)。MS 实验值: (M+H)⁺ = 202。¹H-NMR (DMSO) δ 8.21s (1H), 8.14 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.60 (app t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (s, 2H)。

[0766] 步骤 2

[0767] 将步骤 1 的产物 (6.73g, 33.5mmol) 悬浮于 110mL 浓 HCl 中且在搅拌下回流 4 小时。使均质溶液在冰浴中冷却形成晶体, 将晶体过滤, 以水洗涤且在真空中干燥产生 6.89g 所要产物 (94% 产率)。MS 实验值: (M+H)⁺ = 221。

[0768] 步骤 3

[0769] 向步骤 2 的产物 (6.89g, 31.3mmol) 于 DMF (100mL) 中的溶液中添加三乙胺 (8.8mL, 63mmol)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑 ("HOAt") (4.26g, 31.3mmol) 及 3-乙基-3'-(二甲氨基)丙基-碳二亚胺盐酸盐 (或 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐) ("EDC") (6.0g, 31.3mmol)。搅拌 25 分钟后, 在室温下一性添加 3-氯-4-甲氧苯胺 (5.92g, 37.6mmol) 于 50mL DMF 及 8.8mL 三乙胺中的溶液。搅拌 24 小时后, 将反应物借助旋转蒸发器浓缩, 以 EtOAc 自饱和氯化钠溶液 ("盐水") 提取。使经合并的有机物经 MgSO₄ 干燥产生粗产物。将粗产物在真空中浓缩, 溶解于最少量的 EtOAc 中且以己烷湿磨。将所得固体过滤且重复湿磨两次产生总计 5.7g (51% 产率) 纯产物。MS 实验值: (M+H)⁺ = 360。¹H-NMR (DMSO) δ 10.3 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.16 (m, 4H), 3.85 (s, 3H)。

[0770] 制备 7

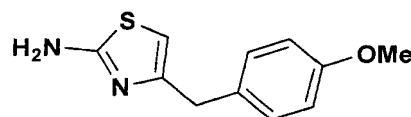
[0771]



[0772] 向 1-溴-3-苯基-2-丙酮 (2.2g, 10mmol) (以 Choi 等人, Org. Lett. 2003, 第 5 卷, 第 4 期, 411-414 中所述的方式制备) 于 EtOH (100mL) 中的溶液中添加硫脲 (1.0g, 13mmol) 且将反应物在回流下搅拌隔夜。20 小时后, 将反应物在真空中浓缩且使其在水与乙酸乙酯 ("EtOAc") 之间分配。将水层以 EtOAc 洗涤 (3 次)。将经合并的有机提取物经硫酸镁 ("MgSO₄") 干燥、过滤且借助旋转蒸发器浓缩。将所得固体借助硅胶色谱使用 10% MeOH/EtOAc 作为洗脱剂来纯化产生 2.1g 浅黄色固体 (95% 产率)。MS 实验值: (M+H)⁺ = 191。氯仿 ("CDCl₃") 中的质子核磁共振 ("¹H-NMR") δ 7.2-7.35m (5H), 6.01 (s, 1H), 4.8-5.3 (bs, 2H), 3.86 (s, 2H)。NMR 光谱数据: s = 单重峰; d = 双重峰; m = 多重峰; br = 宽峰; t = 三重峰。

[0773] 制备 8

[0774]



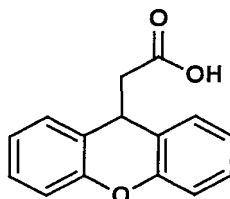
[0775] (a) 应用 Mazzocchi 等人的方法 (Synth. Commun. 1986, 309-312), 自 50mL 无水乙醚中的溴化 4-甲氧基苯基镁 (20mmol, 40mL 0.5M THF 溶液) 及 CuBr (574mg, 2.0mmol) 制得铜酸盐。以表氯醇 (1.94g, 21mmol) 处理铜酸盐且将其在 -40℃ 下搅拌 20 小时。将反应物以水中止, 以 Et₂O 提取两次, 且使乙醚提取物经 MgSO₄ 干燥。将溶液过滤, 借助旋转蒸发器浓缩且使用己烷中的 25% EtOAc 进行 SiO₂ 色谱产生 888mg (22%) 呈黄色油状物的氯乙醇 5a。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.18 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 4.0 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (dd, 1H), 3.52 (dd, 1H), 2.83 (d, 2H)。

[0776] (b) 使中间体醇 8a (888mg, 4.44mmol) 溶于二氯甲烷 (40mL) 中且以戴斯-马丁高碘烷 (1.88g, 4.44mmol) 处理。将反应温至室温且借助 TLC 监测在 4 小时后反应完成。将反应混合物借助旋转蒸发浓缩且将粗残余物在 SiO₂ 上纯化 (二氯甲烷作为洗脱剂) 产生 762mg (86% Y) 氯甲基酮 8b。

[0777] (c) 将此中间体溶于 15mL EtOH 中且以硫脲 (302mg, 3.82mmol) 于 5mL EtOH 中的溶液处理。将反应物在真空中浓缩且静置形成固体从而产生呈黄色固体状的纯 8c, 208mg (80%)。MS 实验值: (M+H)⁺ = 221。

[0778] 制备 9

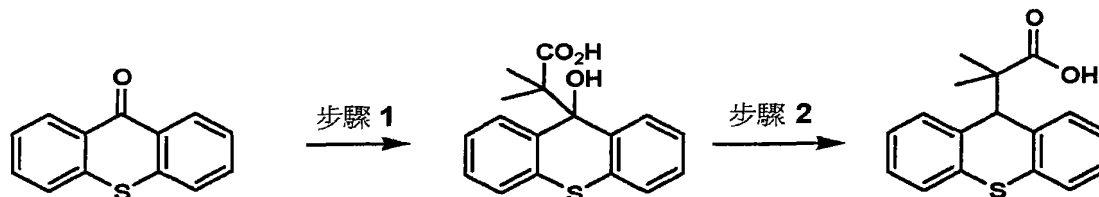
[0779]



[0780] 在氮气下在 65℃ 下搅拌 9-羟基咕吨 (3.96g, 20mmol) 及丙二酸 (2.6g, 25mmol) 于无水吡啶中的混合物, 其在室温下 20 分钟后变得均质。在 65℃ 下加热 2 小时后, 将溶液温至 95℃, 且在彼温度下再加热 4.5 小时。接着将溶液倒入 1N HCl 水溶液中, 产生油状物, 该油状物经 1 小时凝固。将固体收集且以水洗涤, 接着使其在 1N NaOH 水溶液与二氯甲烷之间分配。将水层以浓 HCl 酸化, 接着以乙酸乙酯洗涤。使有机层干燥 (硫酸钠) 且浓缩产生呈灰白色 / 浅粉色固体状的产物 (2.48g, Y = 50%)。MS(E-)m/z : 239(M-H) ; LC 保留时间 : 3.39 分钟。

[0781] 制备 10

[0782]



[0783] 步骤 1

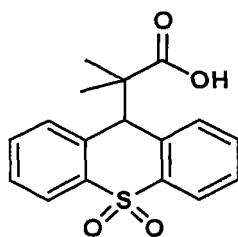
[0784] 在 -30℃ 下向二异丙胺 (9.28mL, 66.16mmol) 于无水 THF (70mL) 中的溶液中逐滴添加正丁基锂 (己烷中 1.6M, 41.4mL)。将所得溶液温至 0℃ 且接着逐滴添加异丁酸 (3.06mL, 33.1mmol) 于 THF (10mL) 中的溶液。将混合物在 55℃ 下加热 1.5 小时, 接着冷却至室温且在 0℃ 下经由套管逐份添加至 THF (100mL) 中的噻吨-9-酮 (5.0g, 23.58mmol) 中。移除冰浴且在室温下将反应混合物搅拌 2 小时, 接着使其在乙酸乙酯与 1N HCl 之间分配。将有机层以 1N NaOH 水溶液洗涤。接着以逐滴添加浓 HCl 将碱性水层酸化至 pH 2, 随后以乙酸乙酯洗涤。将有机层干燥 (硫酸钠) 且浓缩产生粗产物 (3.5g), 该粗产物未经进一步纯化直接用于下一步骤中。MS(E+)m/z : 301(M+H) ; LC 保留时间 : 3.44 分钟。

[0785] 步骤 2

[0786] 在 0℃ 下向步骤 1 的产物 (3.5g, 11.7mmol) 于二氯甲烷 (40mL) 中的溶液中添加醚合三氟化硼 (2.6mL, 20.4mmol), 随后添加三乙基硅烷 (3.4mL, 21.3mmol)。使所得溶液经 1 小时温至室温。在室温下 2 小时后, 使反应混合物在二氯甲烷与 1N NaOH 水溶液之间分配。以逐滴添加浓 HCl 将水层酸化至 pH 2, 随后以乙酸乙酯洗涤。将有机层干燥 (硫酸钠) 且浓缩, 接着借助急骤柱色谱 (二氧化硅, 1 : 1 乙酸乙酯 : 己烷, 产物 Rf = 0.6) 纯化产生呈浅黄色固体状的产物 (0.7g)。LC 保留时间 : 3.83 分钟。

[0787] 制备 11

[0788]

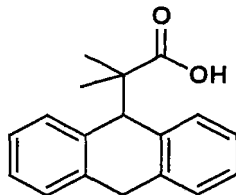


[0789] 在 0℃ 下向制备 9 的产物 (100mg, 0.352mmol) 于冰乙酸 (4mL) 中的溶液中添加过氧化氢 (4mL)。将溶液温至室温且搅拌 2 小时。向反应混合物中添加二水合钨酸钠 (30mg,

0.10mmol)。在环境温度下再搅拌 12 小时后,使反应混合物在乙酸乙酯与水之间分配。将有机层以饱和亚硫酸钠水溶液及水依次洗涤,接着经硫酸钠干燥且浓缩产生呈白色固体状的产物 (95mg,85%产率)。LC 保留时间 :2.69 分钟。

[0790] 制备 12

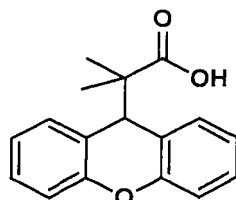
[0791]



[0792] 以与制备 10 的标题化合物相同的方式,以蒽酮代替噻吨-9-酮制备标题化合物。

[0793] 制备 13

[0794]



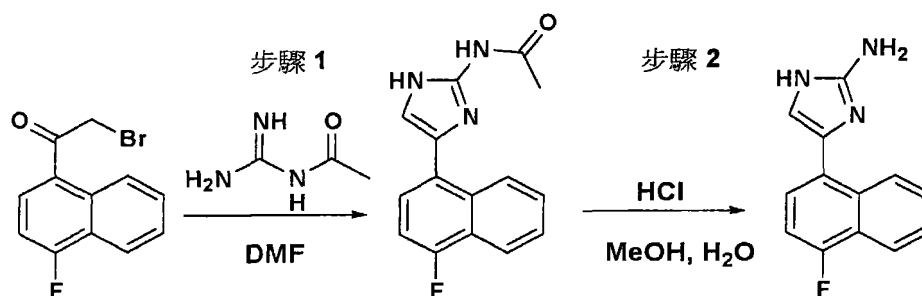
[0795] 以与制备 10 的标题化合物相同的方式,以 9H-咕吨-9-酮代替噻吨-9-酮制备标题化合物。

[0796] 标题化合物的替代制备如下:在 0℃下在氮气下向 9-羟基咕吨 (250mg,1.26mmol) 于二氯甲烷 (11mL) 中的溶液中逐滴添加四氯化钛 (二氯甲烷中 1.0M,1.26mL) 产生黄色不透明混合物。在 0℃下 5 分钟后,逐滴添加甲基三甲基甲硅烷基二甲基乙烯酮缩醛 (MTDKA) (0.64mL,3.15mmol) 产生微褐色溶液。在 0℃下 30 分钟后,添加水 (3mL) 且将混合物搅拌 10 分钟,其变为黄色同时形成沉淀物。将混合物经硅藻土过滤,且将有机层分离,接着以饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥且浓缩。借助急骤柱色谱 (己烷中 5% 乙酸乙酯) 纯化残余物产生标题化合物 (178mg)。LC 保留时间 :3.89 分钟。

[0797] 制备 14

[0798] 4-[1-(4-氟)萘基]氨基咪唑

[0799]



[0800] 步骤 1

[0801] 在室温下向制备 1,步骤 1 的产物 (18.73mmol,5.0g) 于 DMF (15mL) 中的溶液中添加 1-乙酰基胍 (57.43mmol,5.80g)。在室温下 5 小时后,将反应混合物以水 (100mL) 稀释

且以乙酸乙酯 (3×100mL) 提取。将有机相在真空中浓缩且使残余物进行硅胶色谱 (以二氯甲烷中的 5% 甲醇洗脱) 产生 2.0g (Y:39%) 步骤 1 的产物。MS (E+) m/z :270 (MH⁺)。

[0802] 步骤 2

[0803] 向步骤 1 的产物 (7.43mmol, 2.0g) 于甲醇 (17mL) 中的溶液中添加水 (8.5mL) 及 12N HCl (12.0mL)。回流 1 小时后, 将反应混合物在真空中浓缩至约 15mL。接着将所得溶液借助阳离子交换 SPE 纯化且中和产生 1.66g (Y:99%) 标题化合物 2a。MS (E+) m/z :228 (MH⁺)。

[0804] 制备 15

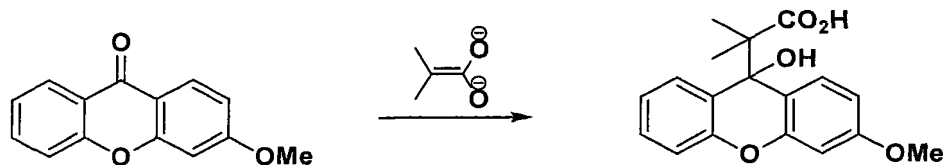
[0805]



[0806] 步骤 1

[0807] 向 3-羟基-9H-咕吨酮 (" 齐白键联剂 ") (20.4g, 96.2mmol) 于 DMF (475mL) 中的溶液中添加碘代甲烷 (18.0mL, 287mmol), 随后添加 NaH (矿物油中 60 重量%, 7.68g, 192mmol)。将混合物在室温下搅拌 2.5 小时, 接着在乙酸乙酯 (750mL) 与 1N HCl (300mL) 之间分配。将水层以 2 份乙酸乙酯再次提取。将经合并的有机层以水 (500mL)、饱和碳酸氢钠及盐水依次洗涤, 接着经硫酸钠干燥且浓缩。使粗固体自 EtOH 中再结晶且借助使母液再结晶获得第二批晶体, 产生 20.21g (93% 产率) 呈针状的 15a。MS m/z :227 (M+H); LC 保留时间 :3.38 分钟。

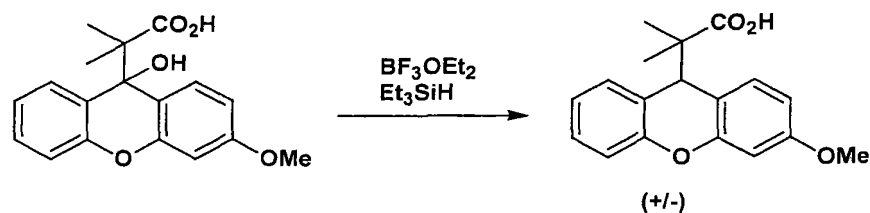
[0808]



[0809] 步骤 2

[0810] 在 -30℃ 下向二异丙胺 (6.63mL, 47.25mmol) 于无水 THF (35mL) 中的溶液中逐滴添加 nBuLi (1.6M/己烷, 29.6mL)。将溶液温至 0℃。接着逐滴添加异丁酸 (2.19mL, 23.63mmol) 于 THF (10mL) 中的溶液。将溶液在 55℃ 下加热 1.5 小时, 接着冷却至室温且在 0℃ 下经由套管逐份添加至 THF (30mL) 中的酮 15a (3.56g, 15.75mmol) 中。使溶液缓慢温至室温。2 小时后, LC 指示 70% 完成。使反应混合物在乙酸乙酯与 1N HCl 水溶液之间分配。将有机层以 1N NaOH 水溶液洗涤。在 0℃ 下以逐滴添加浓 HCl 使碱性水层酸化直至 pH 值 = 2。将酸性水层以乙酸乙酯洗涤, 且使有机层经硫酸钠干燥且浓缩得到产物醇 (4.45g, 90% 产率)。MS m/z :297 (M-OH); LC 保留时间 :3.22 分钟。

[0811]



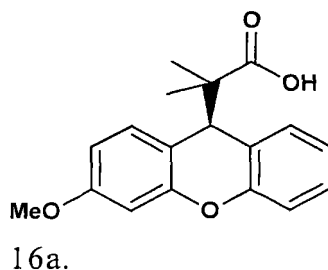
[0812] 步骤 3

[0813] 在 0℃ 下向 15b (2.81g, 8.95mmol) 于二氯甲烷 (35mL) 中的溶液中添加三氟化硼合二乙醚 (2.27mL, 17.9mmol), 随后添加三乙基硅烷 (2.86mL, 17.9mmol)。使溶液经 1 小时温至室温。如 HPLC 所示, 反应在室温下 2 小时后完成。继续反应超过 2 小时使得衍生自脱羧作用的产物的产量逐渐增加。使反应混合物在二氯甲烷与 1N NaOH 水溶液之间分配。以逐滴添加浓 HCl 将水层酸化至 pH 2, 接着将其以乙酸乙酯洗涤。使有机层经硫酸钠干燥且浓缩产生呈固体状的产物 (1.81g, 68% 产率)。MS m/z : 321 (M+Na); LC 保留时间: 3.64 分钟。

[0814] 制备 16

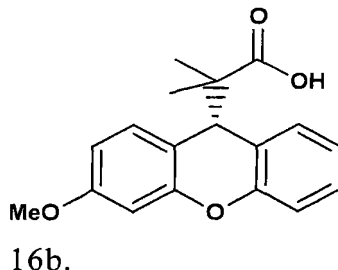
[0815] 由手性 HPL (Chiralpak AD, 1 : 1 乙醇 : 甲醇, 0.05% TFA, 等度) 拆分制备 15 的外消旋羧酸从而产生纯对映异构体 16a、16b。

[0816]



[0817] 第一个自制备型手性 HPLC 洗脱。分析型手性 HPLC (Chiralpak AD, 4.6 × 250mm, 1 : 1 乙醇 : 甲醇, 等度, 0.5mL/min) 保留时间 = 6.41 分钟, > 99.9% ee。

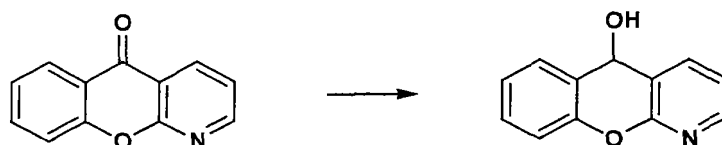
[0818]



[0819] 第二个自制备型手性 HPLC 洗脱。分析型手性 HPLC (Chiralpak AD, 4.6 × 250mm, 1 : 1 乙醇 : 甲醇, 等度, 0.5mL/min) 保留时间 = 10.3 分钟, > 99% ee。对衍生自 16b 及 (R) (+)-α-甲基苄胺的盐进行 X 射线结晶分析证实 16b 为 R 对映异构体。

[0820] 制备 17

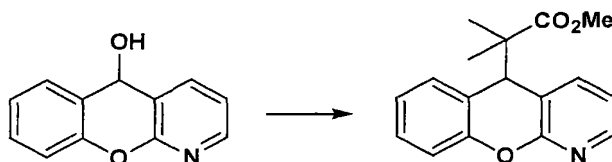
[0821]



[0822] 步骤 1

[0823] 在 0℃ 下向 1-氮杂咕吨酮（购买或由 Villani 等人, J. Med. Chem. 1975, 18, 1-8 的方法制备）(18.5g, 94mmol) 于 MeOH (650mL) 中的悬浮液中经 10 分钟逐份添加硼氢化钠 (4.26g, 113mmol)。将反应混合物温至室温且搅拌 15 小时。反应混合物的 HPLC 分析指示两个峰, 一个对应于醇, 另一个对应于可能在 LC 分析的条件下产生的 9-甲氧基-1-氮杂咕吨。接着将浅黄色溶液浓缩至三分的一体积且将其倒入冷盐水 (500mL) 中。将此混合物以氯仿 (2×300mL) 洗涤。使经合并的有机层经硫酸钠干燥且浓缩产生微黄色固体 17a (17.80g, 95% 产率), 该 17a 未经进一步纯化直接用于下一步骤中。MS (E+) m/z : 200 (M+H) ; LC 保留时间 : 2.01 分钟, 2.46 分钟。

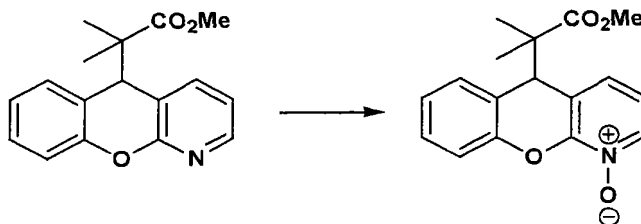
[0824]



[0825] 步骤 2

[0826] 在 0℃ 下, 向 17a (17.80g, 89mmol) 于二氯甲烷 (475mL) 中的悬浮液中逐滴添加四氯化钛 (二氯甲烷中的 1.0M, 89mL)。在 0℃ 下, 将所得棕黄色悬浮液搅拌 10 分钟 (推荐机械搅拌), 随后向混合物中逐滴添加 (1-甲氧基-2-甲基丙-1-烯基氧基) 三甲基硅烷 (36mL, 173mmol)。在 0℃ 下将所得深色均质溶液搅拌 1 小时, 接着借助添加饱和碳酸氢钠水溶液中止, 气体析出且形成白色沉淀物。使混合物经硅藻土过滤, 且滤液的所得有机层得以分离, 将其经硫酸钠干燥且浓缩产生固体 (17b) (22.3g, 89% 产率), 该固体未经进一步纯化直接用于下一步骤中。MS (E+) m/z : 284 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.04 分钟。

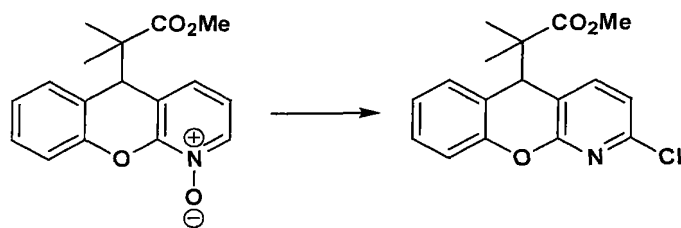
[0827]



[0828] 步骤 3

[0829] 在室温下向 17b (21.2g, 74.9mmol) 于二氯甲烷中的溶液中添加 mCPBA (含有 30% 间氯苯甲酸) (53g)。2 小时后, 将反应混合物以 10% 亚硫酸钠水溶液 (500mL)、1N NaOH 水溶液 (200mL) 及水 (200mL) 依次洗涤。使有机层经硫酸钠干燥, 且浓缩产生呈非晶形固体状的标题化合物 (17c) (21.63g, 97% 产率), 该标题化合物未经进一步纯化直接用于下一步骤中。MS (E+) m/z : 300 (M+H) ; LC 保留时间 : 2.25 分钟。

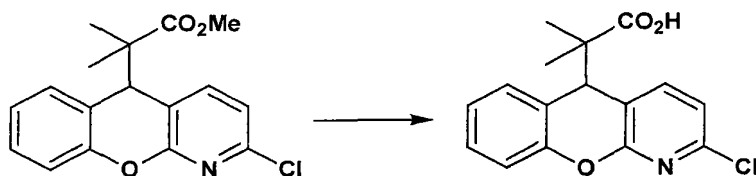
[0830]



[0831] 步骤 4

[0832] 在 90℃ 下将 17c (21.15g, 71.0mmol) 于磷酰氯 (150mL) 中的溶液加热 30 分钟。接着借助真空球管蒸馏法 (bulb-to-bulb distillation) 移除溶剂。将残余固体溶解于二氯甲烷 (250mL) 中且逐份转移至 1L 含冰的烧杯 (3/4 满) 中。在剧烈搅拌 (气体析出) 下将固体碳酸钠逐份添加至所得浆料中直至其达到 pH 6。将所得乳液搁置于分液漏斗中隔夜。将有机层移除、干燥 (硫酸钠) 且浓缩产生粗固体 17d 17.37g (77% 粗产率)。可将此固体自甲醇中再结晶至高纯度或未经进一步纯化直接用于下一步骤中。MS (E+) m/z : 318 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.37 分钟。

[0833]

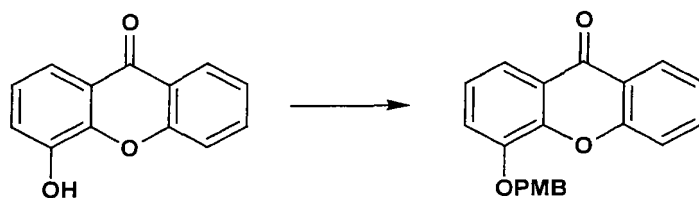


[0834] 步骤 5

[0835] 向 17d (16.08mmol, 50.7g) 于 THF (240mL) 及 甲醇 (400mL) 中的溶液中添加 KOH (28.46g, 507mmol) 于水 (320mL) 中的溶液。将所得溶液在回流 (65℃) 下加热 10 小时, 接着在减压下浓缩至约 2/3 体积。以逐滴添加 12N HCl 将所得溶液酸化至 pH 5, 随后以乙酸乙酯洗涤 (2×300mL)。使经合并的有机层干燥 (硫酸钠) 且浓缩。将粗羧酸 (12.6g) 溶解于温乙酸乙酯 (600mL) 中且以苯甲胺 (9.2mL, 48mmol) 处理。使溶液逐渐冷却至室温且将其搁置 3 小时。将沉淀物收集且洗涤 (乙醚), 接着在乙酸乙酯 (350mL) 与 1N HCl 水溶液 (200mL) 之间分配。使有机层经硫酸镁干燥且浓缩产生呈固体状的 17e (8.53g, 两步骤的产率为 43%)。MS (E+) m/z : 304 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.19 分钟。

[0836] 制备 18

[0837]

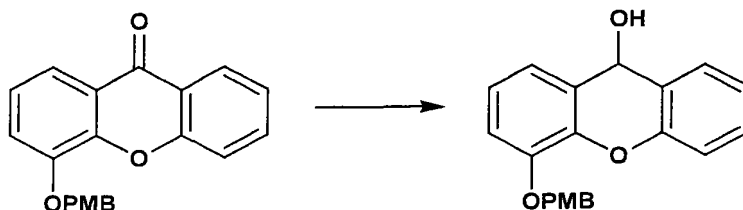


[0838] 步骤 1

[0839] 向 4-羟基-9H-9-呌吨酮 (Maybridge) (512mg, 2.42mmol) 及 4-甲氧基苄基氯 (0.393mL, 2.90mmol) 于 DMF (15mL) 中的溶液中添加氢化钠 (矿物油中 60 重量%, 145mg, 3.63mmol), 产生深红色且气体析出。在室温下 3 小时后, 使反应混合物在乙酸乙酯与 1N HCl 水溶液之间分配。将有机层以水、饱和碳酸氢钠水溶液及盐水依次洗涤, 接着经硫酸钠

干燥且浓缩。借助急骤柱色谱（二氧化硅，己烷中的 30% 丙酮）纯化粗残余物得到产物 18a (420mg)。MS (E+) m/z : 333 (M+H)。

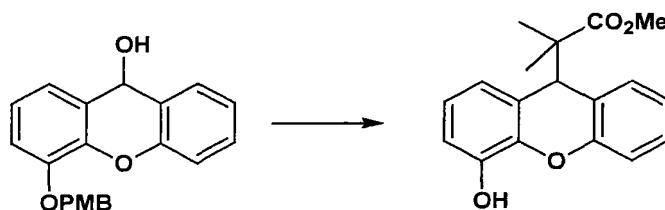
[0840]



[0841] 步骤 2

[0842] 在 0℃ 下在氮气下，将 18a (197mg, 0.59mmol) 于 THF (6mL) 中的溶液以氢化铝锂（乙醚中 1.0M, 0.59mL）处理。在 0℃ 下 30 分钟后，向混合物中逐滴添加水（约 2mL）。在 0℃ 下搅拌 5 分钟后，使混合物经硅藻土垫及硫酸钠过滤，接着浓缩产生 18b (183mg, 93%)。MS (E+) m/z : 317 (M-OH) ; LC 保留时间 : 3.88 分钟。

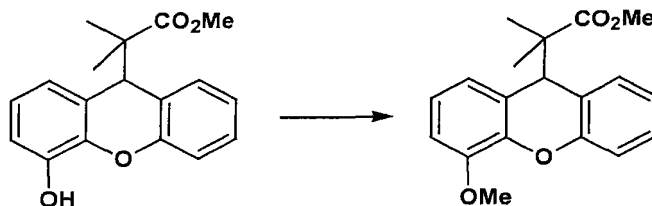
[0843]



[0844] 步骤 3

[0845] 在 0℃ 下，向 18b (181mg, 0.54mmol) 于二氯甲烷 (5mL) 中的溶液中逐滴添加四氯化钛（二氯甲烷中 1.0M, 0.54mL）产生浓深红色溶液，该溶液在 0℃ 下经 10 分钟的过程变得不透明。接着逐滴添加（1-甲氧基-2-甲基丙-1-烯基氧基）三甲基硅烷 (0.219mL, 1.08mmol) 产生澄清、深红色溶液。在 0℃ 下 20 分钟后，添加水 (1mL) 使反应中止，混合物变成无色，同时形成沉淀物。将混合物经硅藻土过滤。将有机层分离且以饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，经硫酸钠干燥且浓缩。由急骤柱色谱（二氧化硅，己烷中 10-20% 乙酸乙酯）纯化残余物产生作为第三洗脱份的产物 18c (110mg, 68%)。MS (E-) m/z : 297 (M-H) ; LC 保留时间 : 3.29 分钟。

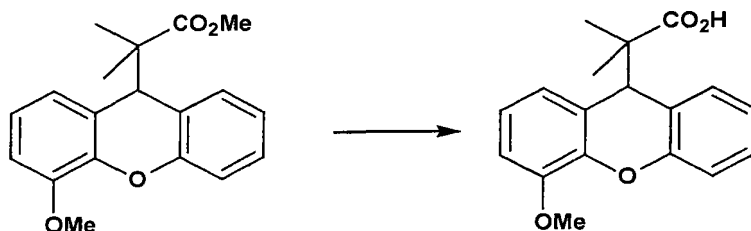
[0846]



[0847] 步骤 4

[0848] 在 60℃ 下将 18c (32mg, 0.11mmol)、碘代甲烷 (0.014mL, 0.22mmol) 及碳酸铯 (42mg, 0.13mmol) 于 DMF (1mL) 中的混合物加热 6 小时。接着使反应混合物在乙酸乙酯与水之间分配。将有机层以水、饱和碳酸氢钠水溶液及盐水依次洗涤，接着经硫酸钠干燥且浓缩。中间体 18d (28mg, 82%) 未经进一步纯化用于下一步骤中。MS (ES+) m/z : 335 (M+Na) ; LC 保留时间 : 3.57 分钟。

[0849]

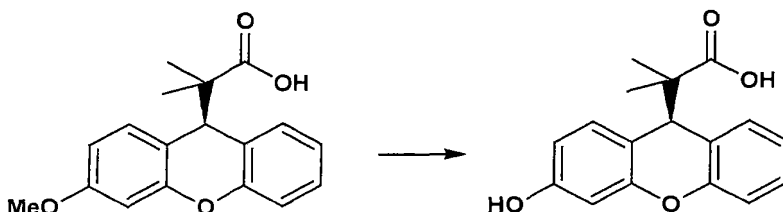


[0850] 步骤 5

[0851] 以与上文针对自 17d 制备 17e 的标题化合物所述相同的方式自 18d 获得中间体 18e。MS (ES-) m/z : 297 (M-H) ; LC 保留时间 : 3.29 分钟。

[0852] 制备 19

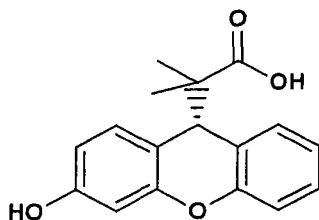
[0853]



[0854] 将制备 16a 的产物 (600mg, 2.01mmol) 均匀分入 3 个微波反应容器中。向各反应容器中添加 1-甲基-2-吡咯烷酮 (4mL)、2-氨基噻吩 (92mg, 0.74mmol) 及碳酸钾 (102mg, 0.74mmol)。借助微波在 205℃ 下将各混合物加热 1.5 小时。将反应混合物合并且在乙酸乙酯与水之间分配。将有机层以 1N 氢氧化钠水溶液提取。将经合并的水层酸化至约 pH 2.0, 接着以乙酸乙酯提取 (3 次)。将经合并的有机层以 1N HCl 水溶液洗涤, 接着经硫酸钠干燥且浓缩。借助制备型 HPLC 纯化产生呈非晶形固体状的产物 (400mg, 70%)。MS (ES-) m/z : 283 (M-H) ; LC 保留时间 : 3.16 分钟。

[0855] 制备 20

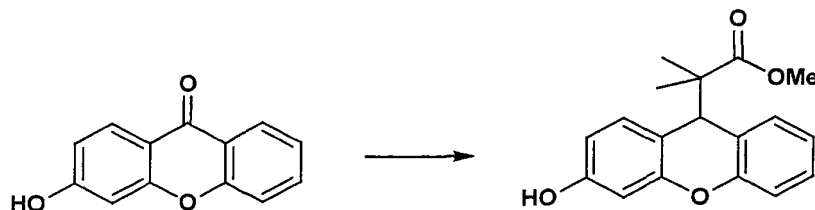
[0856]



[0857] 根据上文针对制备 19 的标题化合物的制法所述的程序自制备 16b 的产物制备标题化合物。MS (ES-) m/z : 283 (M-H) ; LC 保留时间 : 3.16 分钟。

[0858] 制备 21

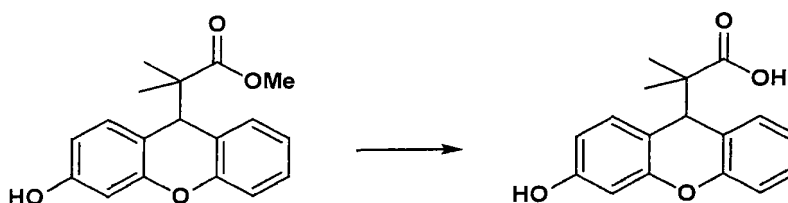
[0859]



[0860] 步骤 1

[0861] 在 0℃ 下在氮气下向 3-羟基-9-H-咕吨酮 ("齐白键联剂") (1.0g, 4.72mmol) 于二氯甲烷 (10mL) 中的悬浮液中经 10 分钟逐滴添加醚合三氟化硼 (1.8mL, 14.15mmol)。在 0℃ 下搅拌 10 分钟后, 将 1-甲氧基-2-甲基丙-1-烯基氧基) 三甲基硅烷 (2.88mL, 14.15mmol) 逐滴添加至悬浮液中, 在添加期间产生澄清深褐色溶液, 在 0℃ 下将该溶液再搅拌 2 小时。接着向反应混合物中添加另一份醚合三氟化硼 (1.8mL, 14.15mmol), 接着添加三乙基硅烷 (2.26mL, 14.15mmol)。将反应混合物缓慢温至室温且搅拌 15 小时。向反应混合物中添加饱和碳酸氢钠水溶液且接着以二氯甲烷提取。将有机相以另一份饱和碳酸氢钠洗涤, 接着经硫酸钠干燥且浓缩。借助使粗材料通过短硅胶柱 (己烷中 30-50% 乙酸乙酯) 来将其纯化, 产生呈浅黄色固体状的产物 21a (1.2g, 85% 产率)。MS (ES-) m/z : 297 (M-H) ; LC 保留时间 : 3.42 分钟。

[0862]

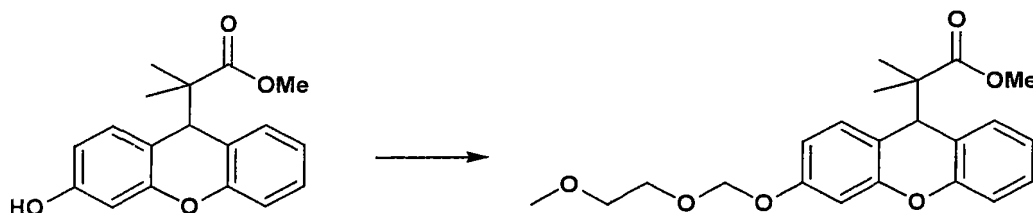


[0863] 步骤 2

[0864] 在 100℃ 下将 21a (133mg, 0.45mmol) 于甲醇 (1mL)、水 (2mL)、DMSO (1mL) 及 4N KOH 水溶液 (1.13mL) 中的悬浮液加热 3 小时。接着使反应混合物在乙酸乙酯与 1N HCl 之间分配。使有机层经硫酸钠干燥且浓缩得到产物 21b (124mg, 97% 产率)。LC 保留时间 : 3.15 分钟。

[0865] 制备 22

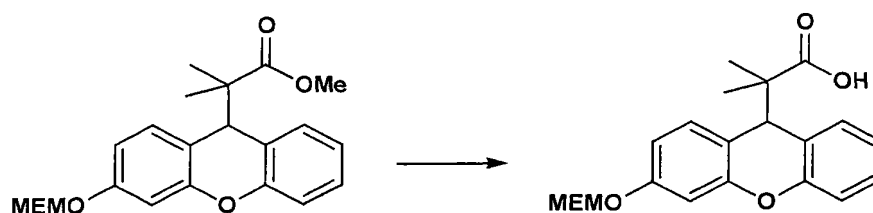
[0866]



[0867] 步骤 1

[0868] 在 0℃ 下向 21a (490mg, 1.64mmol) 于 THF (15mL) 中的溶液中添加 2-甲氧基乙氧基甲基 (MEM) 氯 (0.282mL, 2.47mmol), 随后添加氢化钠 (矿物油中 60 重量%, 85mg)。1.3 小时后, 使反应混合物在乙酸乙酯与 1N HCl 之间分配。将有机层以饱和碳酸氢钠水溶液及盐水依次洗涤, 接着经硫酸钠干燥且浓缩产生 667mg (约 99%) 呈油状的粗产物 22a, 该粗产物未经进一步纯化直接用于下一步骤中。LC 保留时间 : 3.83 分钟。

[0869]

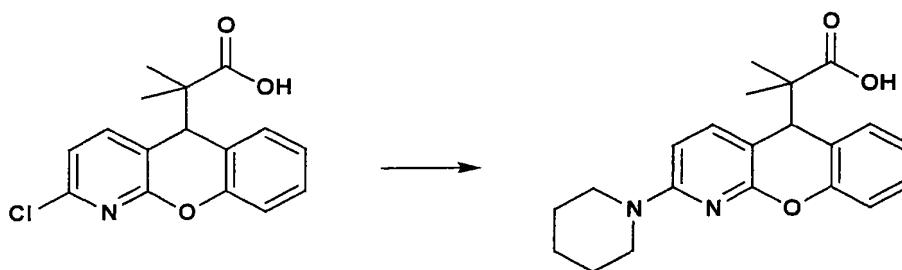


[0870] 步骤 2

[0871] 在 100℃ 下将粗 22a (约 1.64mmol) 于甲醇 (4mL)、DMSO (3.5mL) 及 4N KOH (4.1mL) 中的混合物搅拌 3 小时,接着在乙酸乙酯与 1N HCl 之间分配。使有机层经硫酸钠干燥且浓缩。急骤柱色谱 (二氧化硅, 己烷中 50-60% 乙酸乙酯) 产生呈浅黄色油状的产物 22b (428mg, 两步骤 70%)。LC 保留时间 :3.61 分钟。

[0872] 制备 23

[0873]

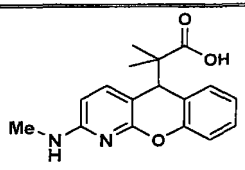
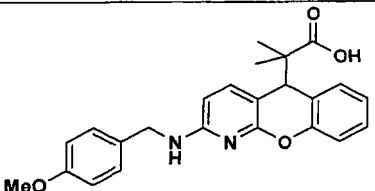
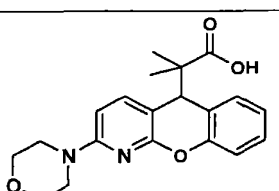
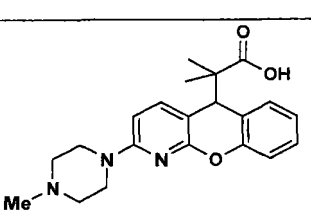
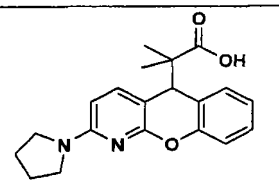
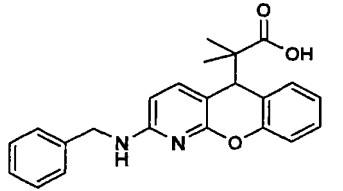


[0874] 在 150℃ 下在密封试管中将制备 17e 的产物 (1.0g, 3.30mmol) 于哌啶 (15mL) 中的溶液加热 4 小时。接着在真空中移除大部分哌啶获得固体,将该固体悬浮于乙醚于己烷中的 1 : 1 溶液中。将此悬浮液以 1N 氢氧化钠溶液洗涤。将水层以己烷中的乙醚 (1 : 1) 洗涤两次,接着以逐滴添加浓 HCl 酸化至 pH 3.0 且以乙酸乙酯提取。将水层以乙酸乙酯洗涤两次。使经合并的乙酸乙酯层经硫酸钠干燥且浓缩产生黄色固体 (1.10g, 95% 产率)。MS (ES+) m/z :353 (M+H) ;LC 保留时间 :3.71 分钟。

[0875] 制备 24 至 29

[0876] 以与制备 23 的产物相同的方式制备以下化合物。

[0877]

制备编号	结构
24	
25	
26	
27	
28	
29	

[0878] 制备 30

[0879] 借助手性超临界流体色谱 (SFC) 将制备 17 的产物 (17e) 拆分为纯对映异构体。

[0880] 制备条件 A :

[0881] 柱 : Chiralcel OJ 250×30mm ID ; 10 μm

[0882] 温度 : 环境温度

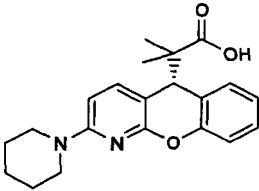
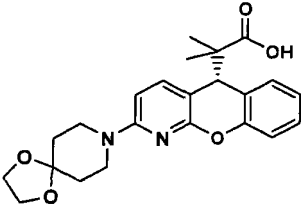
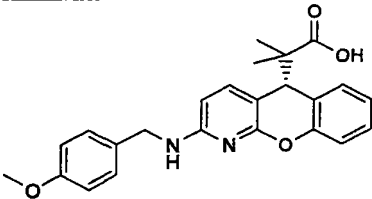
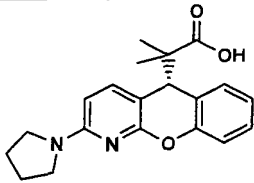
[0883] 流动相 : CO₂/MeOH/TFA = 85 : 15 : 0.1

[0884] 流动速率 : 65mL/min

[0885] 注射体积 : 1.2mL

- [0886] UV 检测 :220nm
- [0887] 制备条件 B :
- [0888] 柱 :Chiralpak AD-H(3×25cm, 5 μ m)
- [0889] BPR 压力 :100 巴
- [0890] 温度 :35℃
- [0891] 流动相 :CO₂/MeOH = 88 : 12
- [0892] 流动速率 :150mL/min
- [0893] UV 检测 :220nm
- [0894] 注射程序 :叠加注射 (Stacked Injection) (每循环 4. 20min)
- [0895] 注射体积 :2. 20mL
- [0896] 样本制备 :20, 000mg/450mL MeOH = 46. 7mg/mL
- [0897] 分析条件 :
- [0898] 柱 :Chiralpak OJ 250×4. 6mm ID ;10 μ m
- [0899] 温度 :环境温度
- [0900] 流动相 :Hex/IPA/TFA = 80 : 20 : 0. 1
- [0901] 流动速率 :1. 0mL/min
- [0902] 注射体积 :3 ~ 15 μ l
- [0903] UV 检测 :290nm
- [0904] 保留时间 (min) :RT₁ :5. 349 RT₂ :8. 231
- [0905] 上文所述的在制备 (SFC) 条件 (制备条件 A) 下洗脱的第一个峰在分析型手性 LC 条件下也第一个洗脱。使第一个洗脱的物质 (30a) 的样本与 (R)-(+) - α - 甲基苄胺共结晶。因此获得的结晶物质的 X 射线晶体结构测定证实 30a 为 ' R' 绝对立体化学。因此,推论 " 制备条件 A" 的第二洗脱对映异构体 (30b) 为 ' S' 绝对立体化学。17e 的 SFC 分离条件如上文所述经进一步最优化 (" 制备条件 b"), 在该状况下 ' S' 对映异构体 (30b) 首先洗脱,而 ' R' 对映异构体 (30a) 第二个洗脱 (借助比较在上文所述的分析条件下,由两种制备方法 (A 与 B) 获得的同掌性化合物的色谱所证实)。
- [0906] 制备 31 至 34
- [0907] 以上文针对制备 23 至 29 的标题化合物的制法所述的相同方式自 30a 制备以下化合物。

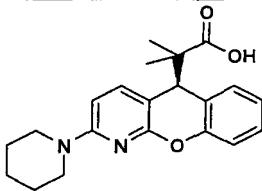
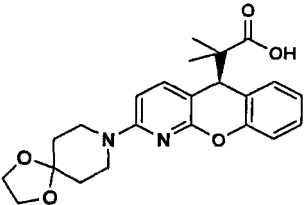
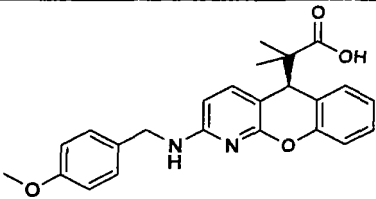
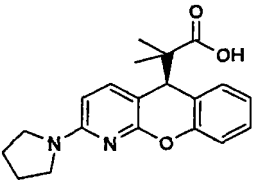
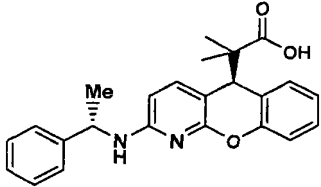
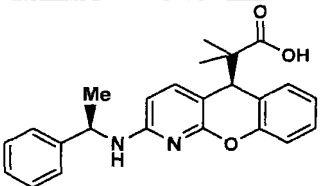
[0908]

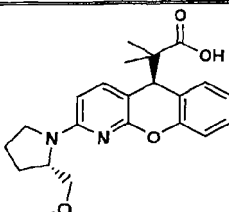
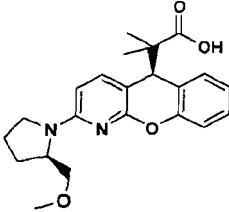
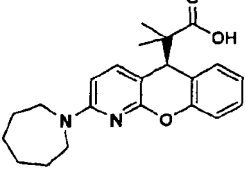
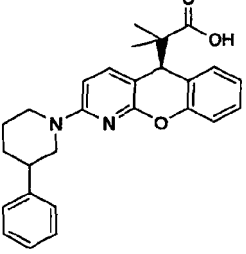
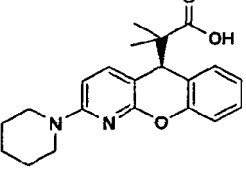
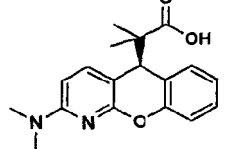
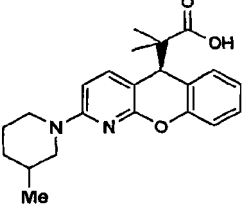
制备编号	结构
31	
32	
33	
34	

[0909] 制备 35 至 47

[0910] 以上文针对制备 23 至 29 的标题化合物的制法所述的相同方式自 30b 制备以下化合物。

[0911]

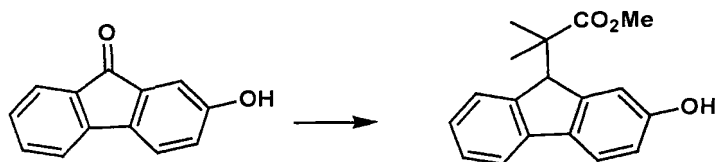
制备编号	结构
35	
36	
37	
38	
39	
40	

制备编号	结构
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	

[0912]

[0913] 制备 48

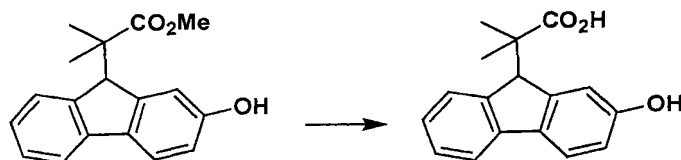
[0914]



[0915] 步骤 1

[0916] 在 0℃下向 2-羟基茱酮 (303mg, 1.54mmol) 于二氯甲烷中的铁锈红色悬浮液中逐滴添加醚合三氟化硼 (0.392mL, 3.09mmol), 产生微褐色悬浮液。在 10℃下 10 分钟后, 逐滴添加 (1-甲氧基-2-甲基丙-1-烯基氧基) 三甲基硅烷 (0.627mL, 3.09mmol) 产生棕黄色、澄清溶液。在 0℃下 80 分钟后, 添加三氟乙酸 (1.1mL), 接着添加三乙基硅烷 (0.494mL, 3.09mmol)。将反应混合物温至室温且搅拌隔夜。在搅拌下向反应混合物中缓慢添加饱和碳酸氢钠水溶液。将有机层移除、经硫酸钠干燥且浓缩产生呈泡沫体状的 48a (452mg, 99%)。粗物质未经进一步纯化直接用于下一步骤中。MS (E+) m/z : 305 (M+Na) ; LC 保留时间 : 3.55 分钟。

[0917]



[0918] 步骤 2

[0919] 以上文针对 22b 的制法所述的方式获得产物 (48b)。MS (E+) m/z : 286 (M+H₂O) ; MS (E-) m/z : 267 (M-H) ; LC 保留时间 : 3.32 分钟。

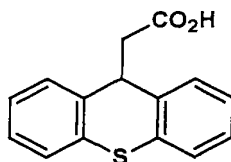
[0920] 制备 49 至 51

[0921] 以针对制备 10 的标题化合物的制法所述的方式, 以二苯并环庚酮、9-茱酮或 2-三氟甲基咕吨-9-酮代替噻吨-9-酮制备以下化合物。

制备编号	结构
49	
50	
51	

[0924] 制备 52

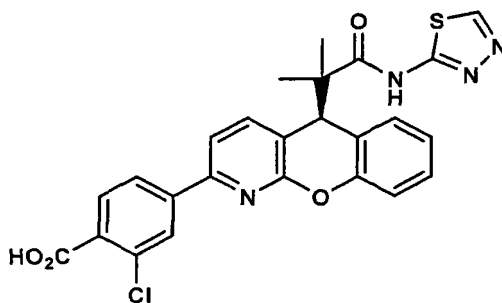
[0925]



[0926] 如 Jones 等人 (J. Am. Chem. Soc., 1948, 70, 2843) 所述, 以上文针对制备 9 的标题化合物的制法所述的方式制备标题化合物。

[0927] 制备 53

[0928]



[0929] 步骤 1

[0930] 向 (S)-2-(2-氯-5H-色烯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-甲基丙酸 (30b, 10g, 32.9mmol) 于乙腈 (200ml) 中的溶液中添加三乙胺 (22.94ml, 165mmol)、O-(7-氮杂苯并三唑-2-基)-N,N,N',N'-四甲脒鎓 PF6 (HATU) (16.27g, 42.8mmol) 及 1,3,4-噻二唑-2-胺 (9.99g, 99mmol)。在 80℃ 下将所得混合物加热 12 小时。接着将反应混合物在真空中浓缩且使残余物在 EtOAc 与 1N HCl 之间分配。将所得有机层以饱和 NaHCO₃、盐水洗涤, 接着干燥 (Na₂SO₄) 且浓缩产生固体。在温和加温下, 将固体溶解于 EtOH (400mL) 中。逐份添加 1N HCl (约 200mL)。将固体收集且以水洗涤, 在真空泵上干燥隔夜产生 10g (79%) (S)-2-(2-氯-5H-色烯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-甲基-N-(1,3,4-噻二唑-2-基)丙酰胺 (53a)。MS (E⁺) m/z : 387 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.12 分钟。

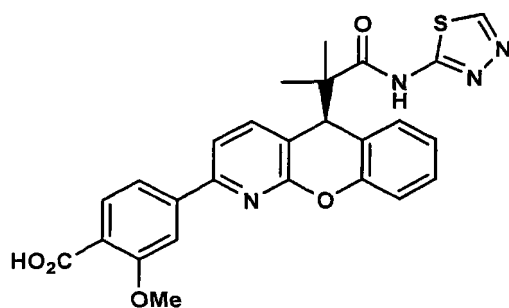
[0931] 步骤 2

[0932] 向 (S)-2-(2-氯-5H-色烯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-甲基-N-(1,3,4-噻二唑-2-基)丙酰胺 (53a) (1g, 2.58mmol) 于 DMF (40mL) 中的溶液中添加 4-硼酰基-2-氯苯甲酸 (1.036g, 5.17mmol) (而从 68106-008 的粗物质) 及正磷酸钾 (5.17mL, 10.34mmol)。使氩气鼓泡通过该溶液历时 10 分钟, 且接着添加四-(三苯膦)钯 (0.209g, 0.181mmol)。使氩气再保持鼓泡 5 分钟, 将反应容器密封且在 90℃ 下加热 4 小时。过滤, 接着以 EtOAc 洗涤。添加 1N HCl 直至 pH 值为约 2.0, 且接着以 EtOAc 提取 (3 次)。将经合并的有机层以碱 (1N NaOH, 3 次) 洗涤, 且接着将碱溶液酸化至 pH 值为约 2.0, 以 EtOAc 提取 (3 次), 干燥 (Na₂SO₄), 浓缩。

[0933] 借助上述顺序再纯化, 也即溶解于 EtOAc 中, 以 1N NaOH 洗涤, 且接着酸化至 pH 值为约 2.0, 以 EtOAc 提取, 干燥 (Na₂SO₄) 且浓缩。MS (E⁺) m/z : 507 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.51 分钟。

[0934] 制备 54

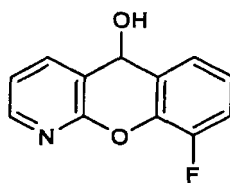
[0935]



[0936] 以与上文针对制备 53 的标题化合物的制法所述的相同方式自 53a 的产物制备标题化合物。MS (E+) m/z :503. 2 (M+H) ;LC 保留时间 :3. 30 分钟。

[0937] 制备 55

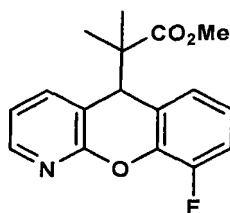
[0938]



[0939] 步骤 1

[0940] 以上文针对制备 17a 的标题化合物的制法所述的相同方式自 9- 氟 -5H- 色烯并 [2,3-b] 吡啶 -5- 酮制备标题化合物 (55a)。根据 Villani 等人 (J. Med. Chem. 1975, 18, 1-8) 的方法,以 2- 氟苯酚取代苯酚制备 9- 氟 -5H- 色烯并 [2,3-b] 吡啶 -5- 酮。

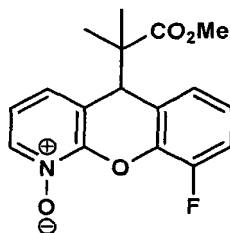
[0941]



[0942] 步骤 2

[0943] 以上文针对自 17a 制备 17b 所述的相同方式自 55a 制备标题化合物 (55b)。MS (E+) m/z :302 (M+H) ;LC 保留时间 :2. 96 分钟。

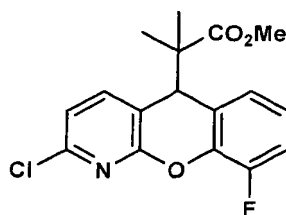
[0944]



[0945] 步骤 3

[0946] 以上文针对自 17b 制备 17c 所述的相同方式自 55b 制备标题化合物 (55c)。MS (E+) m/z :318 (M+H) ;LC 保留时间 :2. 13 分钟。

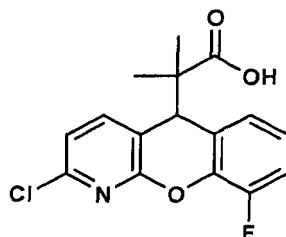
[0947]



[0948] 步骤 4

[0949] 以上文针对自 17c 制备 17d 所述的相同方式自 55c 制备标题化合物 (55d)。MS (E+) m/z :336 (M+H) ;LC 保留时间 :3.26 分钟。

[0950]



[0951] 步骤 5

[0952] 以上文针对自 17d 制备制备 17e 的标题化合物所述的相同方式自 55d 制备标题化合物 (55e)。MS (E+)m/z :322 (M+H) ;LC 保留时间 :3.11 分钟。

[0953] 制备 56

[0954] 借助手性超临界流体色谱 (SFC) 将制备 55 的产物 (55e) 拆分为纯对映异构体 (56a 及 56b)。

[0955] 制备条件 :

[0956] 制备柱 :Chiralcel OJ-H(3×25cm, 5 μ m)

[0957] BPR 压力 :100 巴

[0958] 温度 :35℃

[0959] 流动速率 :70mL/min

[0960] 流动相 :CO₂/[IPA : ACN 1 : 1 w 0.1% TFA] (90/10)

[0961] 检测器波长 :212nm

[0962] 分离程序 :顺序注射

[0963] 注射 :0.25mL/(100.0mg/mL), 循环时间为 7.5 分钟

[0964] 样本制备 :2g/20mL ACN/MeOH(1 : 1v/v)

[0965] 分析条件 :

[0966] 分析柱 :Chiralcel OJ-H(0.46×25cm, 5 μ m)

[0967] BPR 压力 :100 巴

[0968] 温度 :35℃

[0969] 流动速率 :2.0mL/min

[0970] 流动相 :CO₂/[IPA : ACN 1 : 1 w 0.1% TFA] (90/10)

[0971] 检测器波长 :212nm

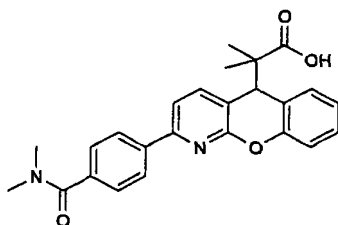
[0972] 保留时间 (min) :RT₁ :7.43 RT₂ :8.81

[0973] 在制备条件下洗脱的第一化合物 (56a) 在上文所述的分析条件下也以较短保留

时间洗脱。

[0974] 制备 57

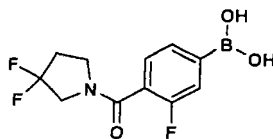
[0975]



[0976] 使 17e(10367, 第 107 页, 制备 17) (1.45g, 4.77mmol)、4-(N,N-二甲氨基羰基)苯基硼酸 (Combi-Blocks Inc., 1.35g, 1.5 当量)、Pd(Ph₃P)₄ (0.67g, 0.12 当量) 及 K₃PO₄ (12mL, 5 当量) 的 2M 溶液的 DMF (50mL) 溶液借助真空 -N₂ 再填充循环两次脱气且接着在 100℃ 下在 N₂ 下加热 5 小时。冷却至室温后, 将粗物质倒入 1N HCl 中且以乙酸乙酯提取。将乙酸乙酯相以水及盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥且过滤。将滤液浓缩产生呈白色针状晶体的预期产物 (1.59g, 80% 产率)。MS (ES+) m/z : 417 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.79 分钟 (分析型 HPLC 方法 D)。

[0977] 制备 58

[0978]



[0979] 在室温下将 4-硼酰基-2-氟苯甲酸 (Combi-Bocks Inc., 1g, 5.44mmol)、3,3-二氟吡咯烷盐酸盐 (Matrix Scientific, 1g, 1.3 当量)、DIPEA (2.85mL, 3 当量) 及 HATU (2.163g, 1 当量) 的 DMF (6mL) 溶液搅拌 1 小时。将粗物质倒入 1N HCl (16mL) 中且以乙酸乙酯 (40mL) 提取。将水相以固体 NaOH 接着以 K₂CO₃ 中和至 pH 7, 且以乙酸乙酯提取。将经合并的乙酸乙酯提取物经 MgSO₄ 干燥且浓缩产生浓稠褐色油状物。在添加大约等体积的水后, 缓慢沉淀出白色针状晶体。将固体借助过滤收集且以少量乙醚洗涤产生预期产物 (0.7811g)。将滤液借助制备型反相 HPLC (使用 Shimadzu 10A 液相色谱仪及 Waters Sunfire S10 30×250mm 柱) 纯化产生另外 0.5632g 预期产物。总产量为 1.3443g (91%)。MS (ES+) m/z : 274 (M+H) ; LC 保留时间 : 2.68 分钟 (分析型 HPLC 方法 D)。

[0980] 制备 59 至 63

[0981] 使用与制备 58 类似的程序, 借助使市售胺与硼酸偶合制备以下中间体。

[0982]

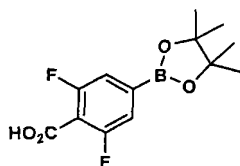
制备编号	结构
59	
60	
61	

[0983]

制备编号	结构
62	
63	

[0984] 制备 64

[0985]

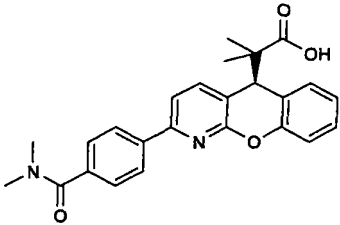
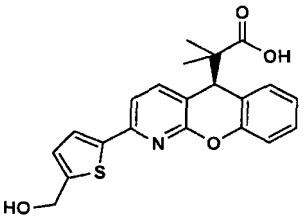
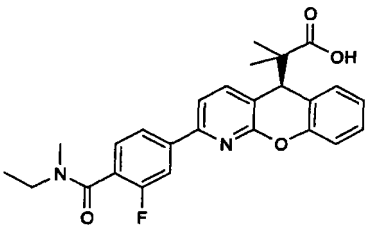
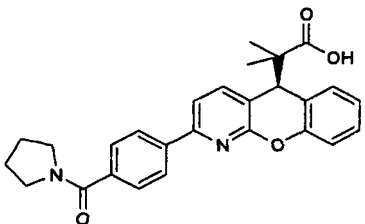
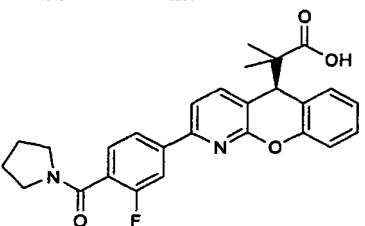
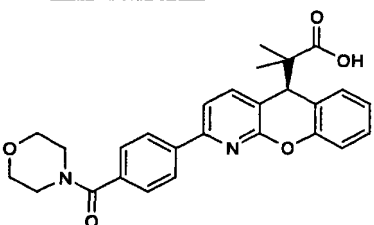


[0986] 将 4-溴-2,6-二氟苯甲酸 (0.4g, 1.6mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二氧杂硼戊烷) (0.5g, 2.0mmol)、PdCl₂(dppf) (0.12g, 0.17mmol) 及乙酸钾 (0.49g, 4.9mmol) 的二噁烷 (16.5mL) 溶液置于密封瓶中且借助真空 -N₂ 再填充循环两次脱气。将混合物加热至 80℃ 历时 21 小时, 冷却至室温且经由短硅胶床过滤。将滤液浓缩且借助急骤柱色谱 (ISCO12g 硅胶滤筒, 20-100% 乙酸乙酯-己烷) 纯化产生呈褐色油状的预期产物 (0.11g, 19%)。MS (ES-) m/z : 283 (M-H) ; LC 保留时间 : 1.48 分钟 (分析型 HPLC 方法 D)。

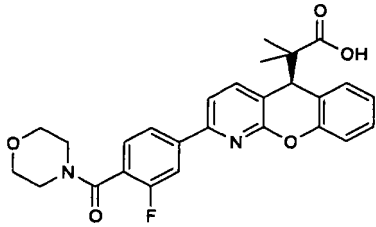
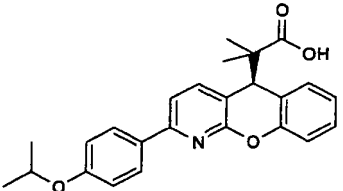
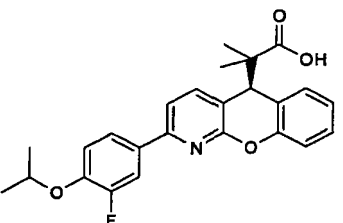
[0987] 制备 65 至 73

[0988] 根据与制备 57 类似的程序, 借助使硼酸 (市售的或在制备 58-63 中制备) 与 30b 铃木偶合来制备以下中间体。

[0989]

制备编号	结构
65	
66	
67	
68	
69	
70	

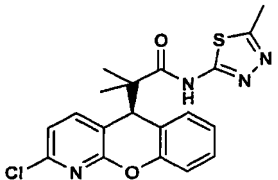
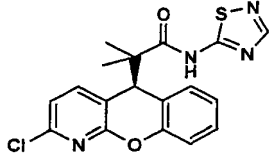
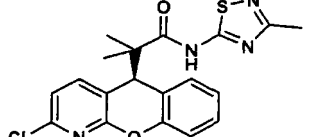
[0990]

制备编号	结构
71	
72	
73	

[0991] 制备 74 至 76

[0992] 根据与制备 53 第一步骤的产物 (53a) 类似的程序,借助使市售氨基唑类与制备 (30b) 的 ' S ' 对映异构体反应来制备以下中间体。

[0993]

制备编号	结构
74	
75	
76	

[0994] 制备 77 至 81

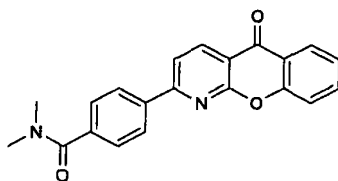
[0995] 根据与制备 57 类似的程序,借助使硼酸 (市售的或在制备 58 至 64 中制备) 与制备 53a、58 至 64 的中间体铃木偶合来制备以下中间体。

制备编号	结构
77	
78	
79	
80	
81	

[0996]

[0997] 制备 82

[0998]



[0999] 步骤 1

[1000] 在室温下将 4-乙酰基苯甲酸 (10.0g, 60.9mmol)、40%二甲胺水溶液 (8.24g, 73.1mmol)、EDC (14.0g, 73.1mmol)、HOBT (11.2g, 73.1mmol) 及 DIEA (21.3mL, 122mmol) 于 CH₃CN (150mL) 中的混合物搅拌 15 小时且浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯 (600mL) 中, 以水

(2×80mL)、盐水(80mL)洗涤、干燥(MgSO₄)且浓缩产生4-乙酰基-N,N-二甲基苯甲酰胺(9.80g,84%)。MS(E+)m/z:191(M+H);HPLC保留时间:0.88分钟(分析型HPLC方法F)。

[1001] 步骤2

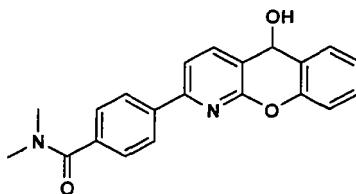
[1002] 将4-乙酰基-N,N-二甲基苯甲酰胺(9.80g,51.2mmol)与DMF二甲缩醛(60mL)的混合物加热至回流历时15小时,冷却至室温且浓缩。使残余物自乙酸乙酯中再结晶产生呈褐色固体状的(E)-4-(3-(二甲氨基)丙烯酰基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(8.80g,70%)。MS(E+)m/z:247(M+H)。

[1003] 步骤3

[1004] 将(E)-4-(3-(二甲氨基)丙烯酰基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(4.0g,16.3mmol)、3-(2-氟苯基)-3-氧代丙腈(3.44g,21.1mmol)及乙酸(4.65mL,81.0mmol)于DMF(40mL)中的混合物加热至120℃。在120℃下48小时后,将混合物冷却至室温,以乙酸乙酯(600mL)稀释,以饱和NaHCO₃(80mL)、水(80mL)及盐水(80mL)洗涤,干燥(MgSO₄)且浓缩。将残余物以MeOH处理且过滤产生呈褐色固体状的预期产物(2.70g,48%)。MS(E+)m/z:345(M+H);HPLC保留时间:1.67分钟(分析型HPLC方法F)。

[1005] 制备83

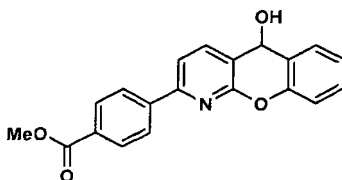
[1006]



[1007] 在0℃下将硼氢化钠(1.48g,39.2mmol)添加至制备82的产物(2.70g,7.84mmol)于MeOH(160mL)及二氯甲烷(40mL)中的溶液中。在此温度下2小时后,将混合物以饱和NaHCO₃(40mL)中止。将有机溶剂在真空中蒸发。将水性残余物以二氯甲烷(3×100mL)提取。将经合并的有机提取物以水(30mL)、盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄)且浓缩产生预期产物(1.80g,66%)。MS(ES+)m/z:347(M+H)。

[1008] 制备84

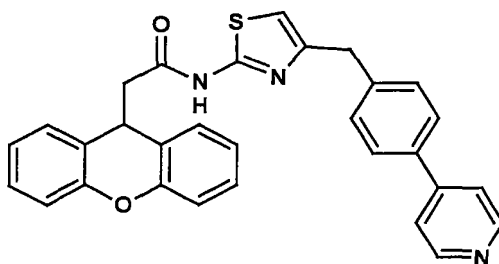
[1009]



[1010] 根据制备82的步骤2及3及制备83的程序,自4-乙酰基苯甲酸甲酯制备标题化合物。MS(ES+)m/z:334(M+H)。

[1011] 实施例1

[1012]



[1013] 向制备 9 的产物 (34mg, 0.14mmol) 于 DMF (1.2mL) 中的溶液中依次添加三乙胺 (0.049mL, 0.35mmol)、HOAt (23mg, 0.17mmol)、EDC (33mg, 0.17mmol) 及制备 4 的产物 (42mg, 0.16mmol)。在 85℃ 下将所得混合物加热 16 小时, 经由 0.45 微米针筒尖端过滤器过滤且借助制备型 HPLC 纯化。获得呈白色固体状 TFA 盐形式的产物 (30mg, Y = 35%)。MS (E+) m/z : 490 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.24 分钟。

[1014] 实施例 2 至 4

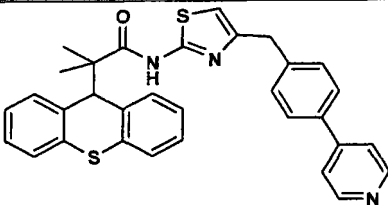
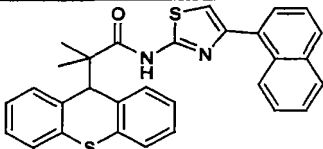
[1015] 以针对实施例 1 的标题化合物的制法所述的相同方式, 使用制备 1 至 3 的胺制备以下实施例 2 至 4。

[1016]	实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
	2		3.872	467
	3		3.935	463
	4		3.785	449.00

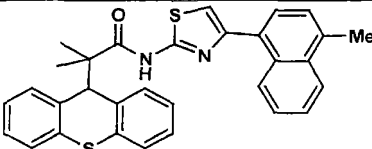
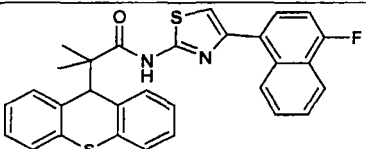
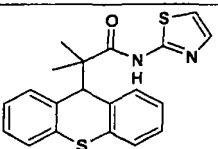
[1017] 实施例 5 至 9

[1018] 以针对实施例 1 的标题化合物的制法所述的相同方式, 使用制备 10 的羧酸产物及制备 1 至 4 的胺及 2-氨基噻唑制备以下实施例 5 至 9。

[1019]

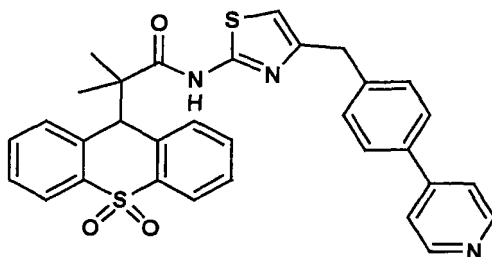
实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
5		3.48	534
6		3.25	493

[1020]

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
7		3.88	507
8		3.37	511
9		3.87	365

[1021] 实施例 10

[1022]

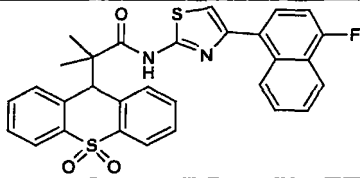
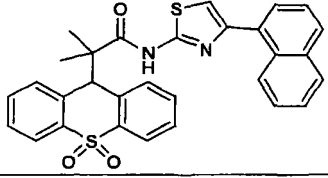
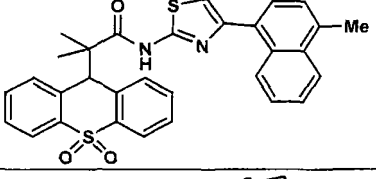
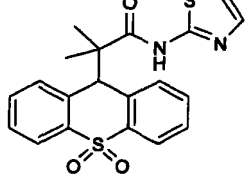


[1023] 向制备 11 的产物 (90mg, 0.29mmol) 于乙腈 (4mL) 中的溶液中添加 HOAt (46mg, 0.34mmol) 及 EDC (66mg, 0.34mmol)。在室温下将所得溶液搅拌 1 小时, 接着以三乙胺 (0.1mL) 及制备 4 的产物 (84mg, 0.31mmol) 处理且在密封压力容器中在 140℃ 下加热 1.5 小时。接着将溶液浓缩且借助 HPLC 纯化。将因此获得的产物自水 / 乙腈中冻干产生呈白色固体状 TFA 盐形式的标题化合物 (45mg)。MS (E⁺) m/z : 566 (M+H) ; LC 保留时间 : 2.89 分钟。

[1024] 实施例 11 至 14

[1025] 以针对实施例 10 的标题化合物的制法所述的相同方式,使用制备 1 至 3 的胺或 2-氨基噻唑制备以下实施例 11 至 14。

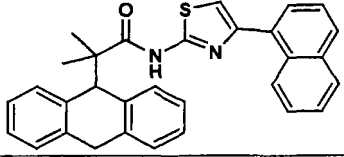
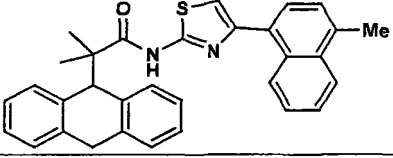
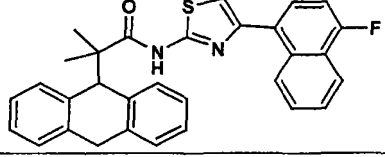
[1026]

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
11		3.592	543
12		3.512	525
13		3.68	539
14		3.04	399

[1027] 实施例 15 至 17

[1028] 以针对实施例 10 的标题化合物的制法所述的相同方式,使用制备 12 的产物及制备 1 至 3 的胺制备以下实施例 15 至 17。

[1029]

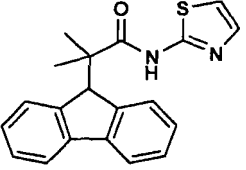
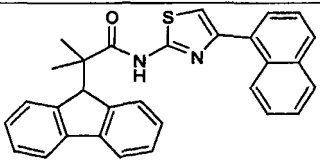
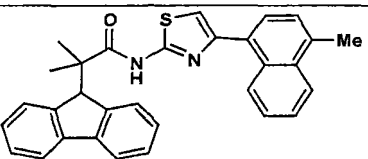
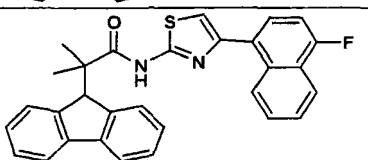
实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
15		3.18	475
16		3.42	489
17		3.31	493

[1030] 实施例 18 至 21

[1031] 以针对实施例 18 的标题化合物的制法所述的相同方式,使用制备 50 的产物及制

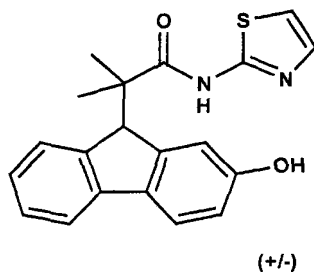
备 1 至 3 的胺或 2-氨基噻唑制备以下实施例 18 至 21。

[1032]

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
18		4.11	335
19		3.18	461
20		3.41	475
21		3.30	479

[1033] 实施例 22

[1034]

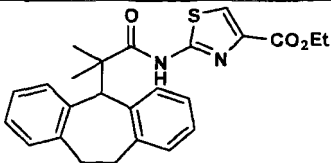
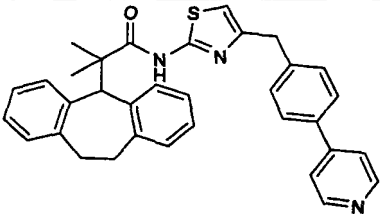
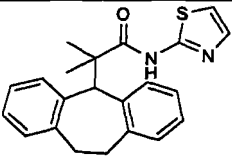


[1035] 以与上文针对实施例 10 的标题化合物的制法所述的方式,使用制备 48b 的产物制备标题化合物。MS (E+)m/z :351 (M+H) ;LC 保留时间 :3.33 分钟。

[1036] 实施例 23 至 25

[1037] 以针对实施例 10 的标题化合物的制法所述的相同方式,使用制备 49 的产物及制备 2 或 4 的胺或 2-氨基噻唑制备以下实施例 23 至 25。

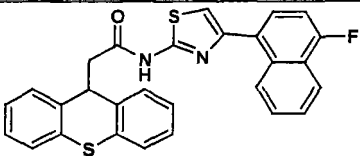
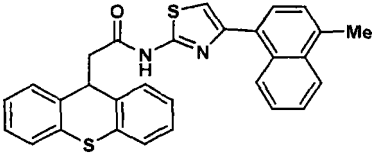
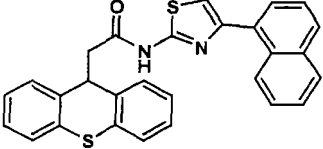
[1038]

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
23		4.213	435.16
24		3.527	530.16
25		3.937	363.25

[1039] 实施例 26 至 28

[1040] 以针对实施例 10 的标题化合物的制法所述的相同方式,使用制备 52 的产物及制备 1 至 3 的胺制备以下实施例 26 至 28。

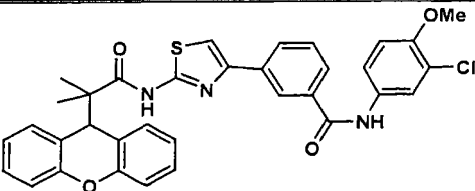
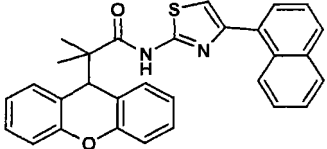
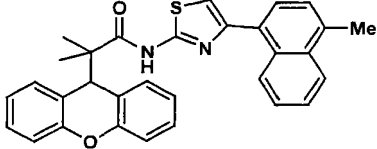
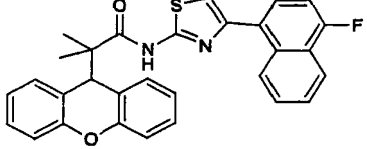
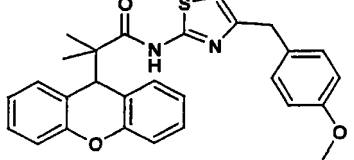
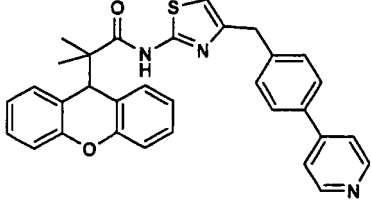
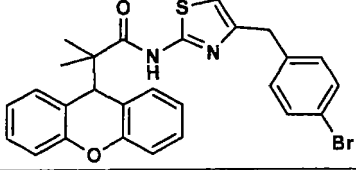
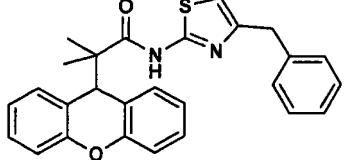
[1041]

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
26		3.885	483
27		3.945	479
28		3.822	465

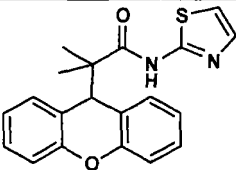
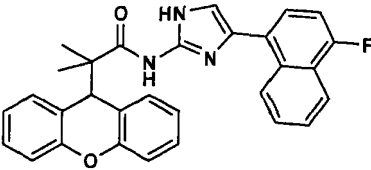
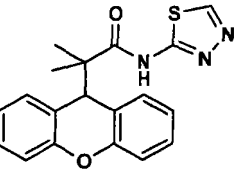
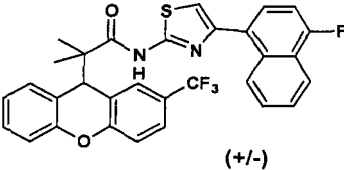
[1042] 实施例 29 至 40

[1043] 以针对实施例 10 的标题化合物的制法所述的相同方式,使用制备 13 或制备 51 的羧酸及市售的胺或制备 1 至 7、4b 或 14 的胺制备以下实施例 29 至 40。

[1044]

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
29		3.825	610.06
30		3.13	477
31		3.39	491
32		3.28	495
33		4.22	471
34		3.37	518
35		5.34	521
36		4.44	441

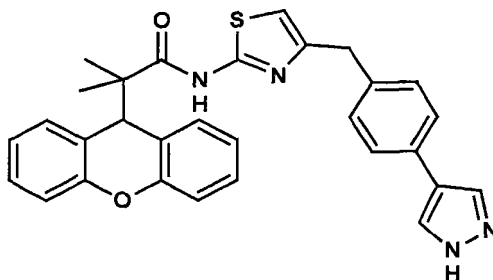
[1045]

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
37		4.14	351
38		3.87	478
39		3.53	*
40		4.65	563

[1046] * 观测到 m/e 350 (阴离子电喷雾)

[1047] 实施例 41

[1048]

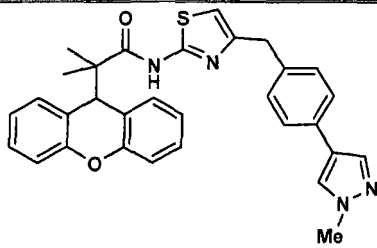
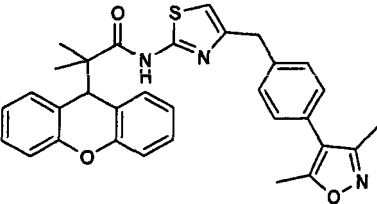


[1049] 在微波反应容器中将实施例 35 的标题化合物 (25mg, 0.048mmol) 及 4,4,5,5-四甲基-2-[1H-吡唑-4-基]-1,3,2-二氧杂硼戊烷 (19mg, 0.098mmol) 溶解于 DMF (2mL) 中。添加磷酸钾水溶液 (2.0M, 0.1mL) 且将混合物以氮气净化 5 分钟。接着, 将四(三苯膦)钯 (21mg, 0.018mmol) 添加至混合物中, 将该混合物于 Smith 微波反应器中 150℃ 下加热 30 分钟。接着将反应混合物经硅藻土过滤, 以乙酸乙酯洗涤。使滤液在乙酸乙酯与水之间分配, 且将有机层移除, 经硫酸钠干燥且浓缩。借助制备型 HPLC 纯化粗物质产生标题化合物 (18mg, 75% 产率)。MS (E+) m/z : 507 (M+H) ; LC 保留时间 : 4.66 分钟。

[1050] 实施例 42 至 43

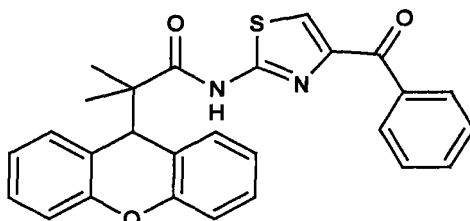
[1051] 以与实施例 41 的标题化合物相同的方式, 使用市售硼酸盐或硼酸制备以下实施例 42 及 43。

[1052]

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
42		4.80	521
43		4.68	536

[1053] 实施例 44

[1054]



[1055] (a) 向市售 1-苯基-1,2-丙二酮 (3.3g, 27.3mmol) 于 30mL 中的溶液中逐滴添加溴 (34.7g, 217mmol) 于 5mL CHCl_3 中的溶液。将反应物在回流下加热 12 小时。将反应物以水稀释且以 CHCl_3 提取两次。使 CHCl_3 提取物经 MgSO_4 干燥、过滤且借助旋转蒸发器浓缩产生 5.0g (100%) 深色固体 45a。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 8.03 (d, 2H), 7.68 (t, 1H), 7.53 (dd, 2H), 4.4 (s, 2H)。

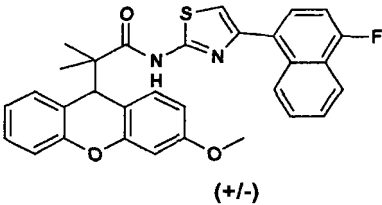
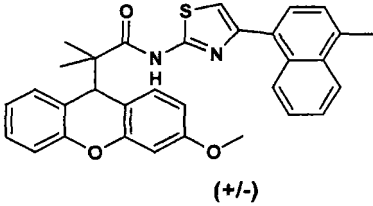
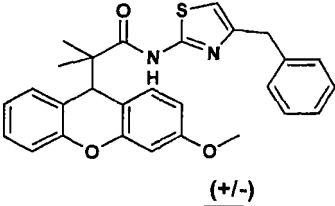
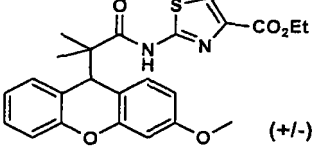
[1056] (b) 向 45a (1.5g, 6.6mmol) 于 25mL EtOH 中的溶液中一次性添加硫脲 (0.55g, 7.2mmol)。将反应物在回流下加热 4 小时。将反应物以水稀释且以 EtOAc 提取两次。使 EtOAc 提取物经 MgSO_4 干燥、过滤且借助旋转蒸发器浓缩产生 1.28g (89%) 46b。MS 实验值 : $(\text{M}+\text{H})^+ = 205$ 。

[1057] (c) 以针对实施例 10 的标题化合物的制法所述的相同方式, 使用制备 12 的羧酸及 45b 的胺制备标题化合物。MS (E^+) m/z : 455 ($\text{M}+\text{H}$) ; LC 保留时间 : 4.79 分钟。

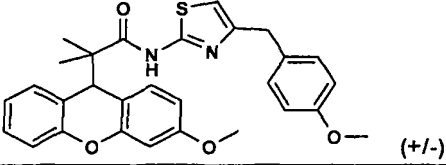
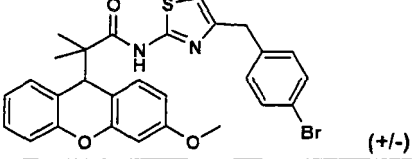
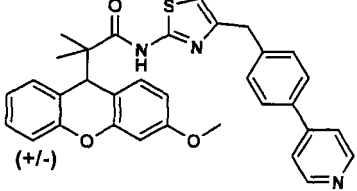
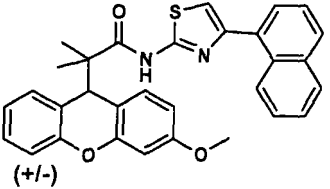
[1058] 实施例 45 至 52

[1059] 以针对实施例 10 的标题化合物的制法所述的相同方式, 使用制备 15 的羧酸及市售的胺或制备 1 至 4、7、8 或 4b 的胺制备以下实施例 45 至 52。

[1060]

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
45	 (+/-)	4.57	525
46	 (+/-)	4.70	521
47	 (+/-)	4.25	472
48	 (+/-)	4.02	453

[1061]

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
49	 (+/-)	4.22	501
50	 (+/-)	4.59	549, 551
51	 (+/-)	3.60	548
52	 (+/-)	4.43	507

[1062] 实施例 53 至 56

[1063] 以针对实施例 45 至 52 的标题化合物的制法所述的相同方式,自制备 16 的 R- 对映异构体羧酸及 2- 氨基噻唑或制备 8、4 及 5 的胺制备以下实施例 53 至 56。

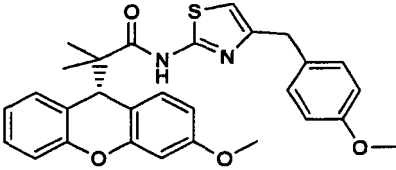
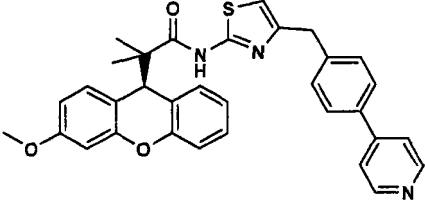
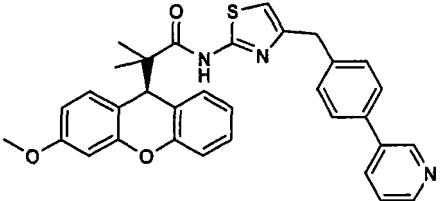
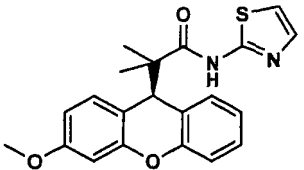
实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
53		4.23	501
54		3.60	548

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
55		3.83	548.3
56		3.82	381

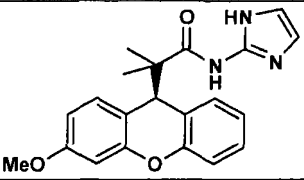
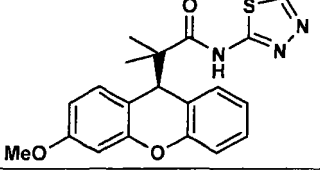
[1066] 实施例 57 至 62

[1067] 以针对实施例 45 至 52 的标题化合物的制法所述的相同方式,自制备 16 的 S- 对映异构体羧酸及制备 4、5 及 8 的胺或市售的胺制备以下实施例 57 至 62。

[1068]

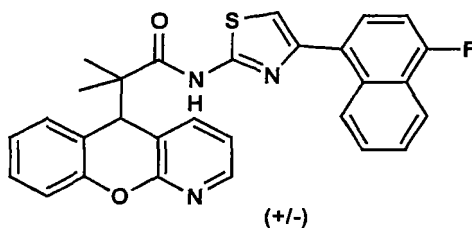
实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
57		4.23	501
58		3.59	548
59		3.83	548
60		3.81	381

[1069]

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
61		2.79	364
62		3.58	382

[1070] 实施例 63

[1071]



[1072] 步骤 1

[1073] 向制备 17b 的产物 (1.0mmol, 3.72g) 于甲醇 (30mL) 及 THF (15mL) 中的溶液中添加

加 4N 氢氧化钾水溶液 (9.3mL)。在 80℃下将所得混合物加热 16 小时,接着以逐滴添加浓 HCl 酸化至约 pH 2。将混合物以乙酸乙酯提取。将有机层移除、经硫酸钠干燥,接着浓缩产生呈固体状的羧酸 65a (990mg, 99%)。MS (E+)m/z :270 (M+H) ;LC 保留时间 :2.84 分钟。

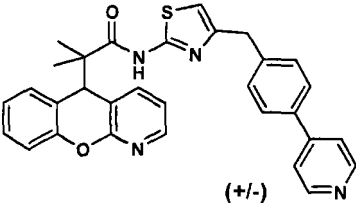
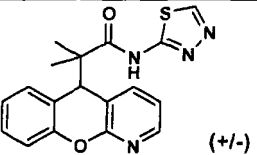
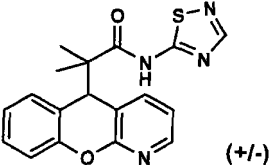
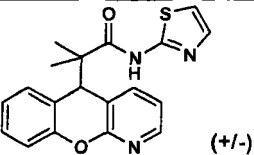
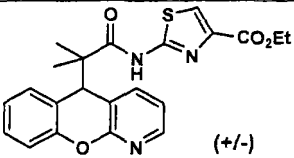
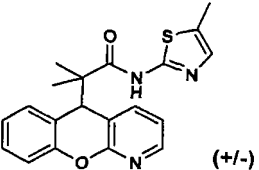
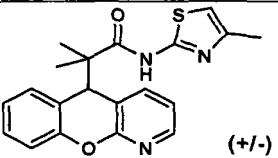
[1074] 步骤 2

[1075] 在 80℃下将步骤 1 的产物 (20mg, 0.052mmol)、三乙胺 (0.022mL, 0.16mmol)、HOBT 水合物 (8.4mg, 0.062mmol) 及 EDC (12.0mg, 0.062mmol) 于乙腈 (0.6mL) 中的混合物加热 4 小时。借助制备型 HPLC 纯化得到产物,将该产物冻干产生无色固体。MS (E+)m/z :496 (M+H) ;LC 保留时间 :4.17 分钟。

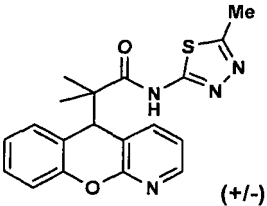
[1076] 实施例 64 至 71

[1077] 以上文针对实施例 63 的标题化合物的制法所述的方式或以针对实施例 45 至 52 的标题化合物的制法所述的方式,使用实施例 63,步骤 1 的羧酸及市售的胺或如制备部分中所述制备的胺制备以下实施例 64 至 71。

[1078]

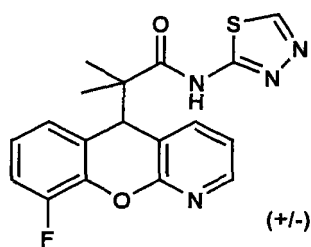
实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
64		2.99	519
65		2.81	353
66		3.07	353
67		3.11	352
68		3.50	424
69		3.30	366
70		3.26	366

[1079]

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
71		3.02	367

[1080] 实施例 72

[1081]



[1082] 以上文针对实施例 63 至 71 的制法所述的相同方式自制备 55b 的标题化合物制备标题化合物。MS (E+) m/z : 371 (M+H) ; LC 保留时间 : 2.51 分钟。

[1083] 实施例 73 至 76

[1084] 以针对实施例 45 至 52 的标题化合物的制法所述的相同方式, 自制备 17e 的产物及自商业来源购得或自上文所述的制备获得的胺制备以下实施例 73 至 76。

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
73	(+/-)	4.31	530
74	(+/-)	4.23	512

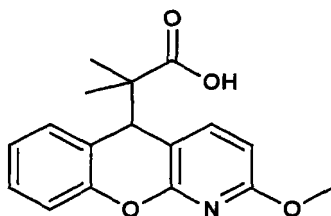
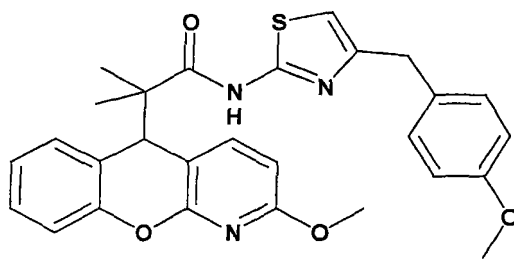
[1085]

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
75	(+/-)	3.48	386
76	(+/-)	3.37	387

[1086]

[1087] 实施例 77

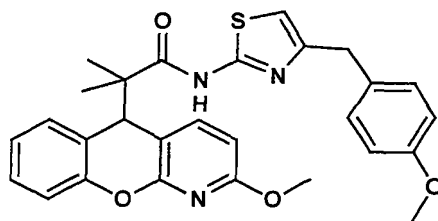
[1088]



[1089] 步骤 1

[1090] 借助微波在 140℃ 下将甲醇 (3mL) 中的制备 17e 的标题化合物 (150mg, 0.50mmol) 与甲醇 (25 重量%, 1.23mL) 中的甲醇钠的混合物加热 40 分钟, 接着以添加浓 HCl 酸化。使所得悬浮液在二氯甲烷与水之间分配, 将有机层移除, 经硫酸钠干燥且浓缩产生步骤 1 的产物 (120g, 80%), 该产物未经进一步纯化直接用于下一步骤中。LC 保留时间 :3.23 分钟。

[1091]



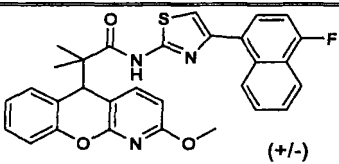
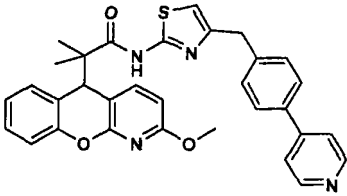
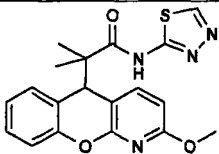
[1092] 步骤 2

[1093] 以针对 47 至 54 的标题化合物的制法所述的相同方式, 自步骤 1 的产物及制备 8 的胺制备标题化合物。MS (E+) m/z :502 (M+H) ;LC 保留时间 :4.06 分钟。

[1094] 实施例 78 至 80

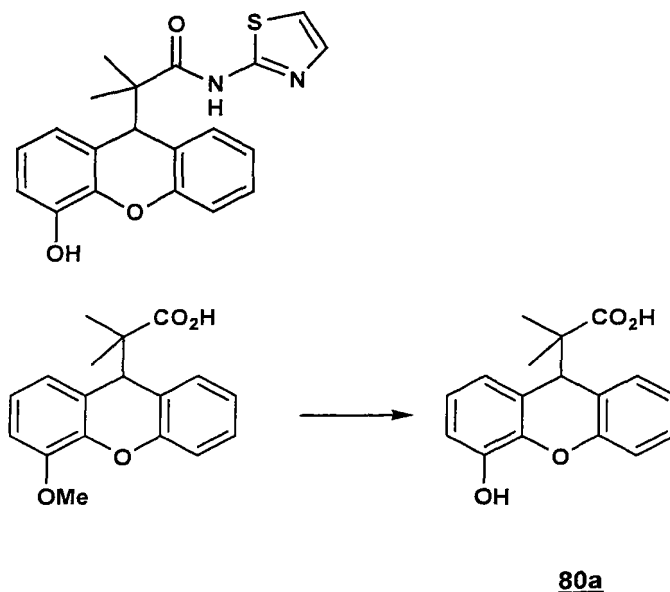
[1095] 以上文针对实施例 77 的标题化合物的制法所述的方式, 以制备 1 及制备 4 的胺代替制备 8 的胺或 2-氨基-1,3,4-噻二唑制备以下实施例 78 至 80。

[1096]

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
78	 (+/-)	4.29	526
79		3.20	549
80		3.16	383

[1097] 实施例 81

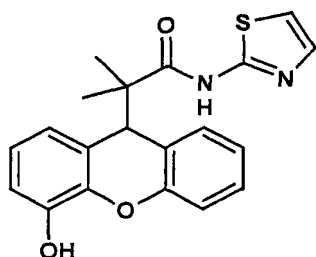
[1098]



[1099] 步骤 1

[1100] 借助微波在 205℃ 下将酸 18e (50mg, 0.17mmol)、苯硫酚 (0.019mL, 0.18mmol) 及碳酸钾 (25mg, 0.18mmol) 于 1-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP) (1.5mL) 中的混合物加热 70 分钟。添加另一份苯硫酚 (0.01mL) 及碳酸钾 (12mg), 且借助微波在 205℃ 下将混合物再加热 30 分钟。接着使反应混合物在乙酸乙酯与 0.5N HCl 之间分配。将有机层移除且经硫酸钠干燥, 浓缩且借助制备型 HPLC 纯化产生呈非晶形固体状的步骤 1 的产物 (80a) (32mg, 66%)。MS (ES-) m/z : 283 (M-H) ; LC 保留时间 : 3.02 分钟。

[1101]



[1102] 步骤 2

[1103] 在 65 °C 下将步骤 1 的产物 (19mg, 0.07mmol)、三乙胺 (0.024mL, 0.175mmol) 及 HOAt (11mg, 0.08mmol) 于乙腈 (1mL) 中的溶液搅拌 35 分钟。将 2-氨基噻唑 (8mg, 0.077mmol) 添加至反应混合物中, 将该混合物在 140 °C 下加热 1 小时。借助制备型 HPLC 纯化反应混合物产生标题化合物 (11mg)。MS (ES⁺) m/z : 367 (M+H)⁺; LC 保留时间 : 3.26 分钟。

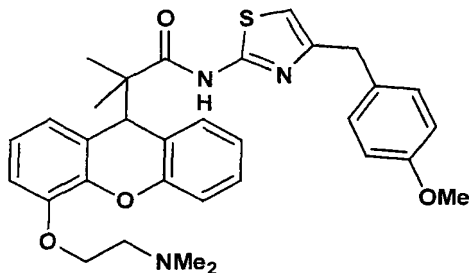
[1104] 实施例 82 至 84

[1105] 以上文针对实施例 76、79 及 81 的标题化合物的制法所述的相同方式自 18e 制备以下实施例 82 至 84。

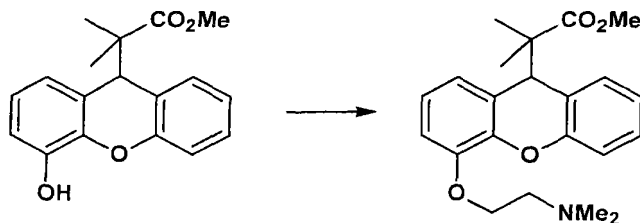
实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
82		4.35	525
83		3.38	548
84		3.50	NA

[1107] 实施例 85

[1108]



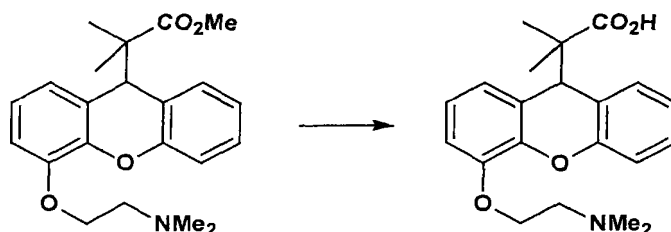
[1109]



[1110] 步骤 1

[1111] 向制备 18c 的标题化合物 (32mg, 0.11mmol) 于 DMF (1.1mL) 中的溶液中添加 2-(二甲氨基) 乙基氯盐酸盐 (17mg, 0.12mmol), 随后添加氢化钠 (矿物油中 60 重量%, 9mg)。在 80℃ 下将混合物加热 35 分钟。在真空中移除溶剂且将粗物质未经进一步纯化直接用于下一步骤中。MS (ES+) m/z : 370 (M+H) ; LC 保留时间 : 2.54 分钟。

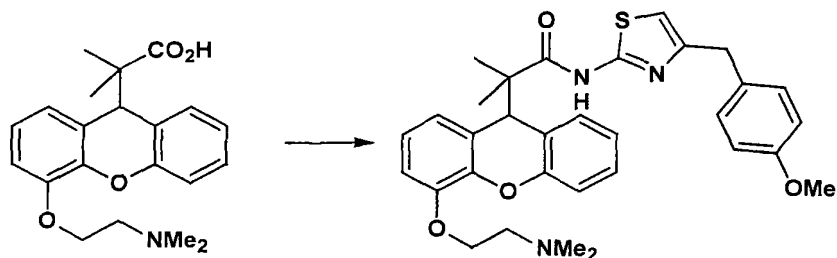
[1112]



[1113] 步骤 2

[1114] 在 80℃ 下将步骤 1 的产物 (0.11mmol)、甲醇 (2mL)、THF (1mL) 及 4N KOH 水溶液 (1.1mL) 的混合物加热 14 小时。接着将反应混合物以浓 HCl 酸化, 随后浓缩且借助制备型 HPLC 纯化产生步骤 2 的产物 (12mg)。MS (ES+) m/z : 356 (M+H) ; LC 保留时间 : 2.33 分钟。

[1115]



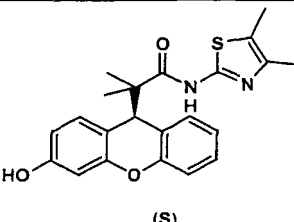
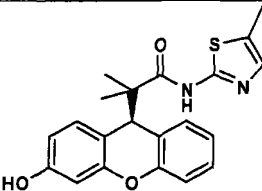
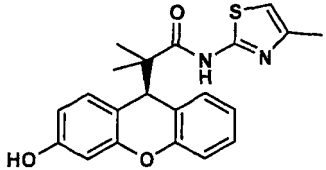
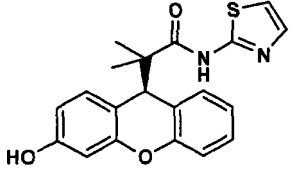
[1116] 步骤 3

[1117] 以针对实施例 57 的标题化合物的制法所述的相同方式自步骤 2 的产物制备标题化合物。MS (ES+) m/z : 558 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.27 分钟。

[1118] 实施例 86 至 89

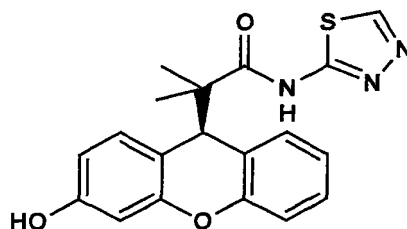
[1119] 以上文针对实施例 81 的标题化合物的制法所述的相同方式, 自制备 19 的标题化合物及市售的胺制备以下实施例 86 至 89。

[1120]

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
86	 (S)	3.59	395
87		3.47	379
88		3.45	379
89		3.33	365

[1121] 实施例 90

[1122]

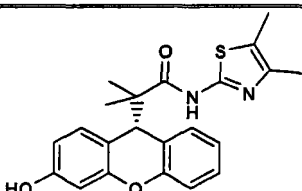
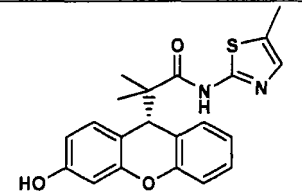
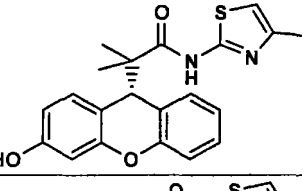
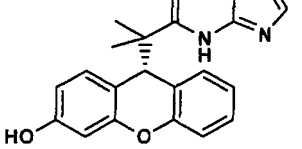


[1123] 向制备 19 的产物 (30mg, 0.11mmol) 于二氯甲烷 (0.5mL) 中的溶液中依次添加吡啶 (0.019mL, 0.23mmol)、4-二甲氨基吡啶 (1mg, 催化) 及氯三甲基硅烷 (0.029mL, 0.23mmol)。在室温下 4.5 小时后, 向反应混合物中添加 N, N-二甲基甲酰胺 (0.01mL), 随后添加乙二酰氯 (0.01mL, 0.11mmol)。在室温下另外 1.5 小时后, 向反应混合物中添加吡啶 (0.044mL, 0.55mmol), 随后添加 2-氨基-1,3,4-噻二唑 (12mg, 0.12mmol)。将反应物在室温下搁置 10 分钟, 接着浓缩且借助制备型薄层色谱 (0.5mm 二氧化硅, 100cm×200cm, 二氯甲烷中 7% 甲醇) 纯化产生呈无色固体状的标题化合物 (15mg, 37%)。MS (ES⁺) m/z : 368 (M+H)⁺; LC 保留时间 : 3.10 分钟。

[1124] 实施例 91 至 94

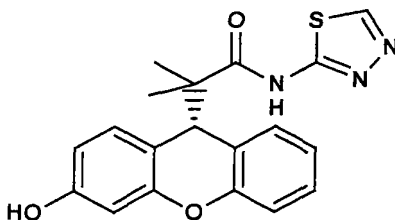
[1125] 以上文针对实施例 85 至 88 的标题化合物的制法所述的相同方式, 自制备 20 的标题化合物及市售的胺制备以下实施例 90 至 93。

[1126]

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
91		3.60	395
92		3.46	379
93		3.45	379
94		3.33	365

[1127] 实施例 95

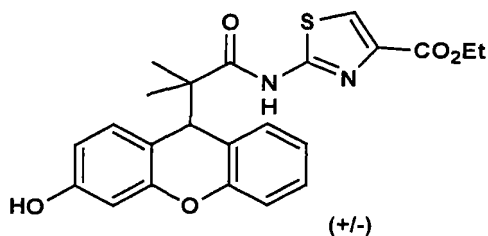
[1128]



[1129] 以上文针对实施例 90 的标题化合物的制法所述的相同方式,自制备 20 的产物制备标题化合物。MS (ES+)m/z :368 (M+H) ;LC 保留时间 :3.10 分钟。

[1130] 实施例 96

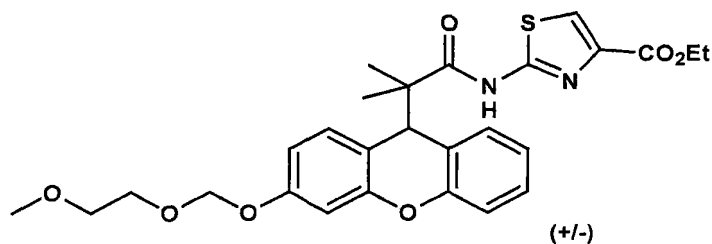
[1131]



[1132] 以上文针对实施例 81, 步骤 1 的标题化合物的制法所述的相同方式,以 2-氨基噻唑-4-甲酸乙酯代替 2-氨基噻唑自制备 21 的产物制备标题化合物。MS (ES+)m/z : 439 (M+H) ;LC 保留时间 :3.65 分钟。

[1133] 实施例 97

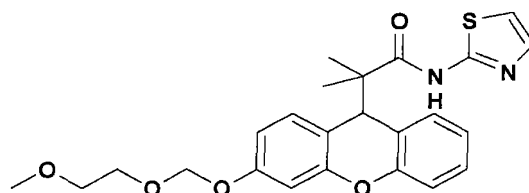
[1134]



[1135] 在室温下将制备 22b 的产物 (109mg, 0.29mmol)、三乙胺 (0.101mL, 0.73mmol)、EDC (67mg, 0.35mmol) 及 H0At (48mg, 0.35mmol) 于乙腈 (3.0mL) 中的混合物搅拌 12 小时。向混合物中添加 2-氨基噻唑-4-甲酸乙酯 (55mg, 0.32mmol), 在 140℃ 下在密封试管中将该混合物加热 1.5 小时。在真空中浓缩反应混合物且使残余物在乙酸乙酯 (30mL) 与 1N HCl (20mL) 之间分配。将有机层以饱和碳酸氢钠水溶液及盐水依次洗涤, 接着经硫酸钠干燥且浓缩。急骤柱色谱 (二氧化硅, 己烷中 50% 乙酸乙酯) 产生呈泡沫体状的标题化合物 (94mg, 62% 产率)。MS (ES+) m/z : 527 (M+H); LC 保留时间: 4.00 分钟。

[1136] 实施例 98

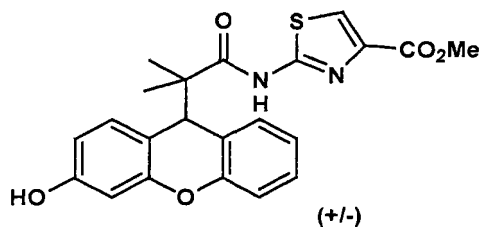
[1137]



[1138] 以上文针对实施例 97 的标题化合物的制法所述的相同方式, 以 2-氨基噻唑取代 2-氨基噻唑-4-甲酸乙酯自制备 22b 的产物制备标题化合物。MS (ES+) m/z : 455 (M+H); LC 保留时间: 3.68 分钟。

[1139] 实施例 99

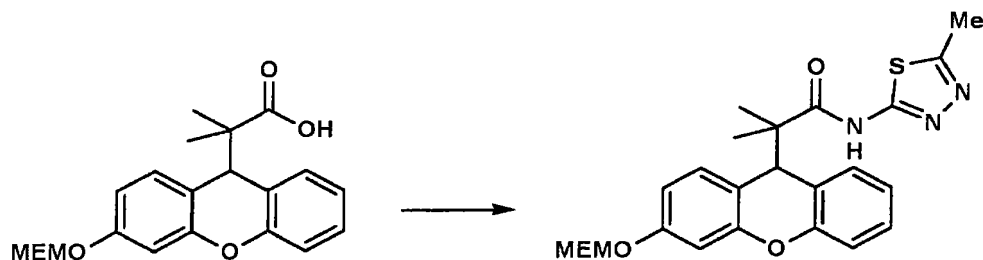
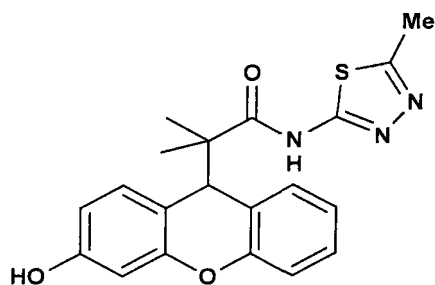
[1140]



[1141] 向实施例 97 的标题化合物 (42mg, 0.08mmol) 于无水甲醇 (0.8mL) 中的溶液中添加樟脑磺酸 (5.5mg, 0.024mmol)。在 70℃ 下将溶液加热 24 小时, 接着在真空中浓缩。使残余物在乙酸乙酯与饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机层以盐水洗涤、经硫酸钠干燥, 接着浓缩产生粘稠固体 (22mg, 65% 产率)。MS (ES+) m/z : 425 (M+H); LC 保留时间: 3.47 分钟。

[1142] 实施例 100

[1143]

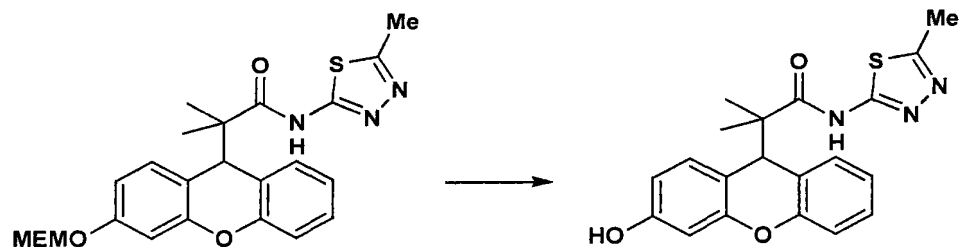


[1144] (MEMO = 甲氧基乙氧基甲氧基)

[1145] 步骤 1

[1146] 以上文针对实施例 97 的标题化合物的制法所述的相同方式,以 5-甲基-2-氨基-1,3,4-噻二唑取代 2-氨基噻唑-4-甲酸乙酯制备产物 100a。MS (ES⁺) m/z :470 (M+H) ; LC 保留时间 :3.82 分钟。

[1147]

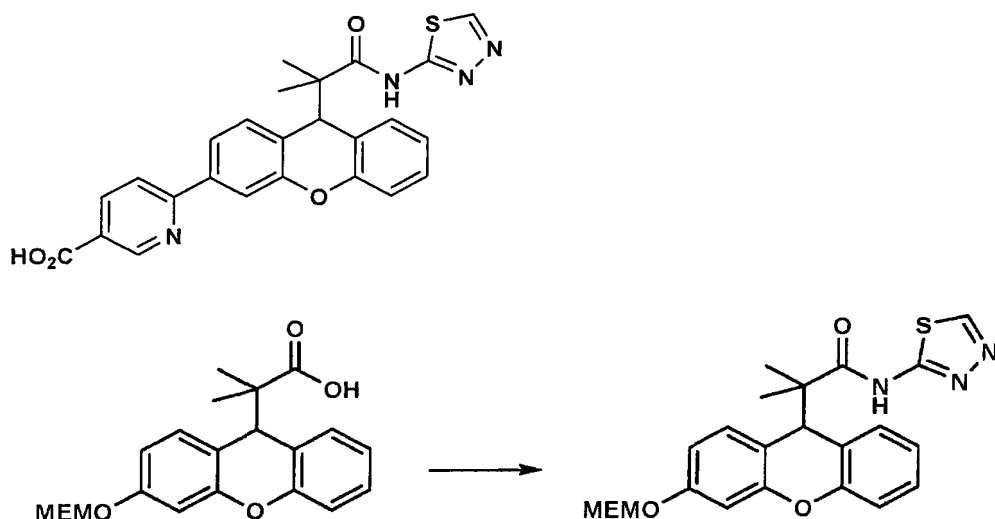


[1148] 步骤 2

[1149] 以上文针对实施例 99 的标题化合物的制法所述的相同方式制备标题化合物。MS (ES⁺) m/z :382 (M+H) ; LC 保留时间 :3.32 分钟。

[1150] 实施例 101

[1151]

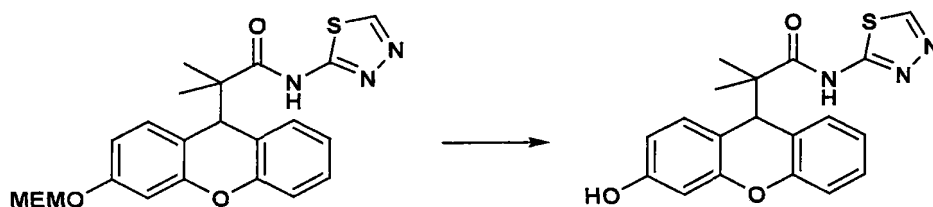


[1152] (MEMO = 甲氧基乙氧基甲氧基)

[1153] 步骤 1

[1154] 以上文针对实施例 100 的步骤 1 的产物的制法所述的方式制备步骤 1 的产物。

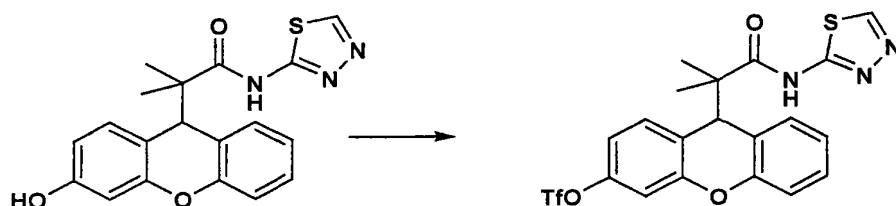
[1155]



[1156] 步骤 2

[1157] 以上文针对实施例 100 的步骤 2 的产物的制法所述的方式制备步骤 2 的产物。

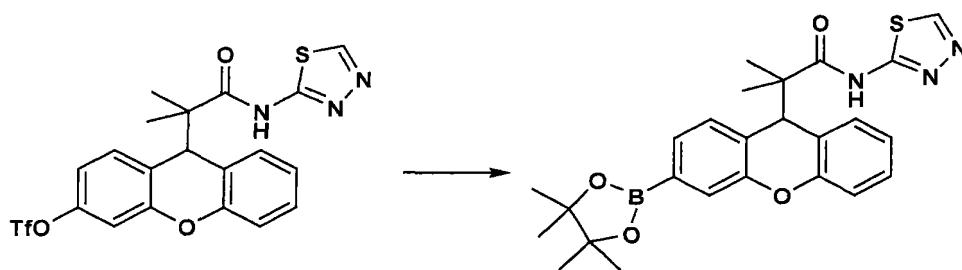
[1158]



[1159] 步骤 3

[1160] 在 0℃下在氮气下向步骤 2 的产物 (200mg, 0.545mmol) 于二氯甲烷 (5mL) 中的溶液中添加三乙胺 (0.182mL, 1.31mmol), 随后添加 1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰基)甲烷磺酰胺 (292mg, 0.817mmol)。在 0℃下将反应混合物搅拌 2.5 小时, 接着在二氯甲烷与饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。使有机层经硫酸钠干燥且浓缩。借助急骤柱色谱 (40g 二氧化硅, 己烷中 50% 乙酸乙酯) 纯化产生呈白色固体状的步骤 3 的产物 (150mg, Y = 55%)。MS(ES⁺)m/z :500 (M+H)⁺; LC 保留时间 :3.99 分钟。

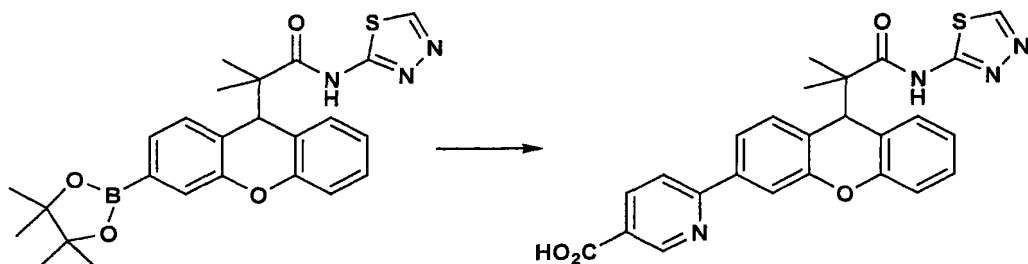
[1161]



[1162] 步骤 4

[1163] 向步骤 3 的产物 (160mg, 0.32mmol) 于 1,4-二噁烷 (3mL) 中的溶液中依次添加 1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)二氯二氯甲烷络合物 (24mg, 0.03mmol)、双(频哪醇根合)二硼 (120mg, 0.47mmol) 及乙酸钾 (96mg, 0.98mmol)。将氮气流吹过反应混合物历时 15 分钟,接着在 80℃下将反应混合物加热 5 小时。在真空中浓缩反应混合物,且借助急骤柱色谱 (12g 二氧化硅, 己烷中 20% 至 50% 乙酸乙酯) 纯化残余物产生呈黄色油状的步骤 4 的产物 (120mg, Y = 79%)。MS (ES+) m/z : 478 (M+H) ; LC 保留时间 : 4.07 分钟。

[1164]

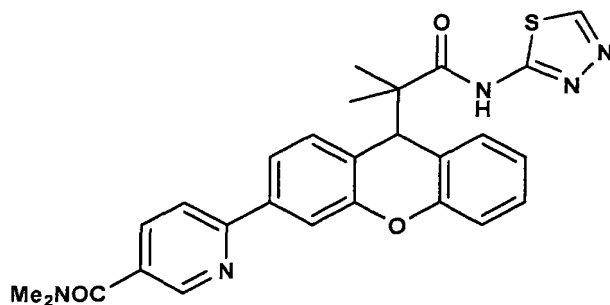


[1165] 步骤 5

[1166] 向 6-氯烟酸 (7.4mg, 0.047mmol) 于 DMF (1mL) 中的溶液中添加步骤 4 的产物 (15mg, 0.031mmol), 随后添加磷酸钾水溶液 (2.0M, 0.1mL) 及四(三苯膦)钯(0) (10mg, 0.009mmol)。将氮气流鼓泡通过混合物历时 15 分钟,接着在 100℃下将混合物加热 2 小时。将反应混合物借助制备型 HPLC 纯化产生呈 TFA 盐形式的标题化合物,将该标题化合物自乙腈/水中冻干产生白色粉末 (3.1mg, Y = 21%)。MS (ES+) m/z : 473 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.55 分钟。

[1167] 实施例 102

[1168]

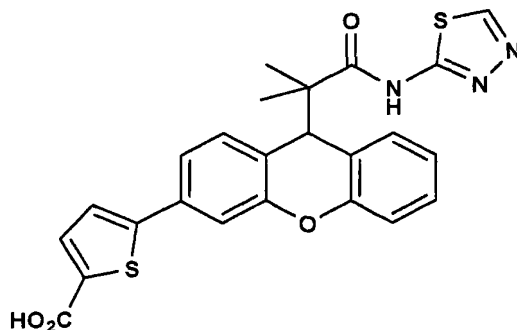


[1169] 在 80℃下将实施例 101 的标题化合物 (10mg, 0.021mmol)、HOBT 一水合物 (4.3mg, 0.032mmol)、EDCI (6.12mg, 0.032mmol)、三乙胺 (0.1mL) 及二甲胺盐酸盐 (3.43mg, 0.042mmol) 于乙腈 (1mL) 中的混合物加热 12 小时。接着将反应混合物借助制备型 HPLC

纯化产生标题化合物,将该标题化合物自乙腈 / 水中冻干产生白色粉末 (4mg, $Y = 38\%$)。MS (ES+) m/z :500 (M+H) ;LC 保留时间 :3.26 分钟。

[1170] 实施例 103

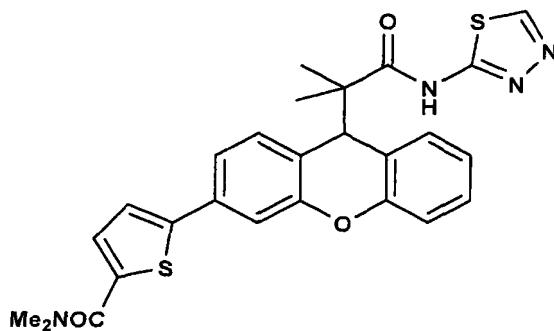
[1171]



[1172] 向实施例 101, 步骤 4 的产物 (45mg, 0.094mmol) 及 5- 溴噻吩 -2- 甲酸 (38mg, 0.188mmol) 于 DMF (9mL) 及水 (0.1mL) 中的溶液中添加四 (三苯膦) 钯 (0) (10mg, 0.009mmol) 及六水合氢氧化钡 (89mg, 0.28mmol)。将氮气鼓泡通过混合物历时 10 分钟, 接着在 100℃ 下将混合物加热 14 小时。借助制备型 HPLC 纯化产生呈白色粉末状的标题化合物 (3mg, $Y = 7\%$)。MS (ES+) m/z :478 (M+H) ;LC 保留时间 :3.75 分钟。

[1173] 实施例 104

[1174]

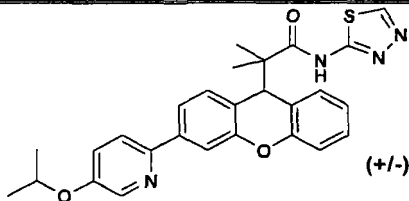
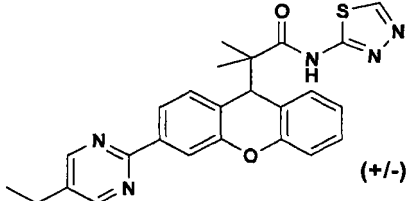


[1175] 以针对自实施例 101 制备实施例 102 的标题化合物所述的方式自实施例 103 的标题化合物制备标题化合物。MS (ES+) m/z :505 (M+H) ;LC 保留时间 :3.62 分钟。

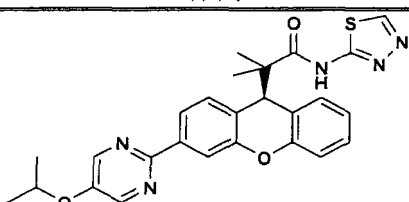
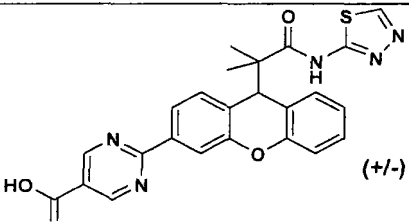
[1176] 实施例 105 至 108

[1177] 以上文针对实施例 103 的标题化合物的制法所述的相同方式, 使用实施例 101, 步骤 4 的产物或实施例 90 的标题化合物及市售的卤化物代替溴噻吩 -2- 甲酸制备以下实施例 105 至 108。

[1178]

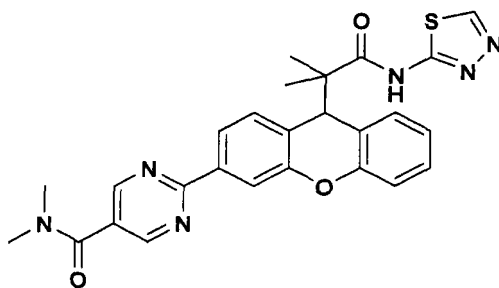
实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
105		3.71	487
106		3.85	458

[1179]

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
107		3.74	487
108		3.75	474

[1180] 实施例 109

[1181]

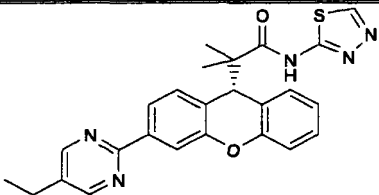


[1182] 以上文针对自实施例 103 的标题化合物制备实施例 104 的标题化合物所述的相同方式自实施例 108 的标题化合物制备标题化合物。MS (ES⁺) m/z :501 (M+H) ;LC 保留时间 : 3.42 分钟。

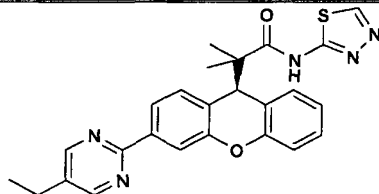
[1183] 实施例 110 至 111

[1184] 以上文针对实施例 106 的标题化合物的制法所述的相同方式,使用实施例 95 及实施例 90 的标题化合物制备以下实施例 110 至 111。

[1185]

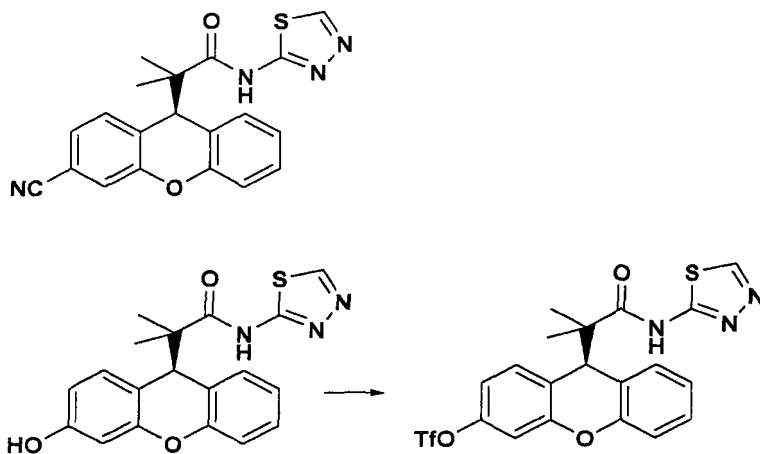
实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
110		3.92	458

[1186]

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
111		3.92	458

[1187] 实施例 112

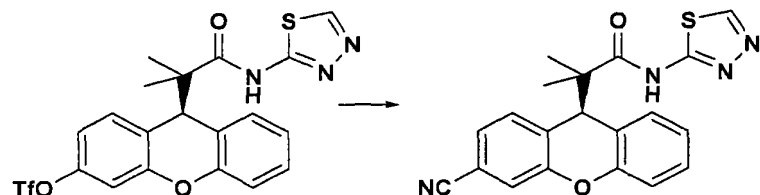
[1188]



[1189] 步骤 1

[1190] 以上文针对实施例 101 的步骤 3 的产物的制法所述的相同方式,自实施例 90 的标题化合物制备步骤 1 的产物。

[1191]

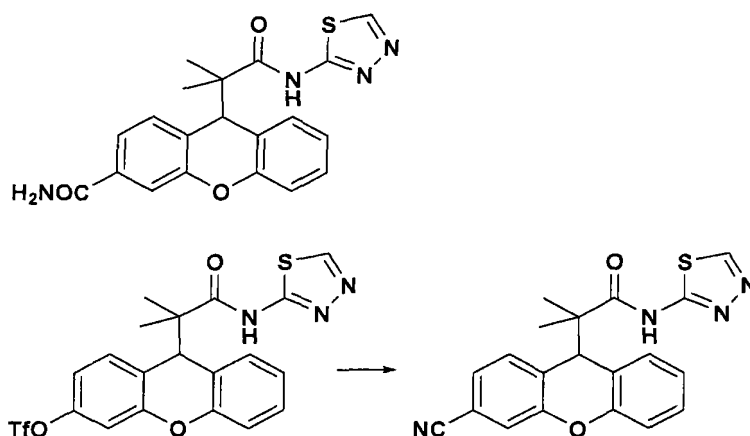


[1192] 步骤 2

[1193] 借助使氮气流通过步骤 1 的产物 (25mg, 0.05mmol) 于 DMF (0.3mL) 中的溶液历时 5 分钟来将该溶液脱气。接着添加氰化锌 (12mg, 0.1mmol) 及四 (三苯膦) 钯 (0) (12mg, 0.05mmol) 且将混合物再脱气 5 分钟,接着在 120℃下在密封瓶中加热 2 小时。将混合物经由针筒尖端过滤器 (0.45 微米, PTFE) 过滤,接着借助制备型 HPLC 纯化产生呈白色固体状的产物。MS (ES⁺) m/z : 375 ;LC 保留时间 : 3.40 分钟。

[1194] 实施例 113

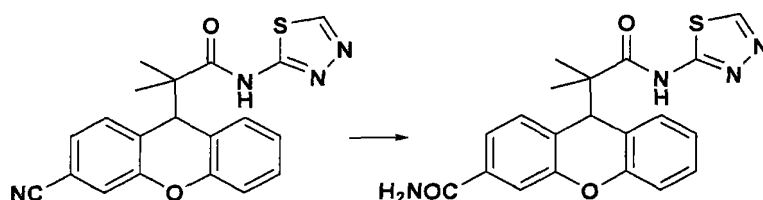
[1195]



[1196] 步骤 1

[1197] 以上文针对实施例 112 的标题化合物的制法所述的相同方式,自实施例 101 的步骤 3 的产物获得步骤 1 的产物。MS (ES+) m/z :375 ;LC 保留时间 :3.40 分钟。

[1198]

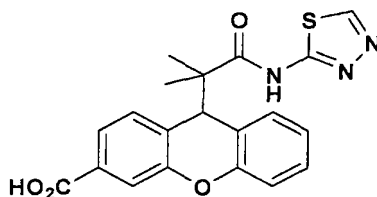


[1199] 步骤 2

[1200] 向步骤 1 的产物 (10mg, 0.0266mmol) 于水 (2mL) 中的悬浮液中添加过氧化钠 (12mg, 0.16mmol)。在 70℃ 下将混合物加热 1 小时,接着以逐滴添加 6N HCl 酸化至 pH 值约为 5,且借助制备型 HPLC 纯化。将因此获得的物质自乙腈 / 水中冻干产生呈白色粉末状 TFA 盐形式的标题化合物 (4mg, $Y = 29\%$)。MS (ES+) m/z :395 (M+H) ;LC 保留时间 :2.89 分钟。

[1201] 实施例 114

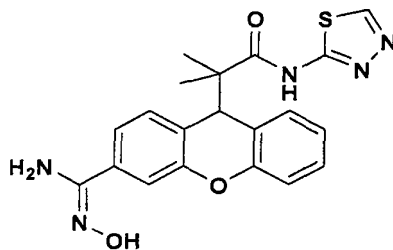
[1202]



[1203] 向实施例 113 的步骤 1 的产物 (10mg, 0.027mmol) 于水 (2mL) 中的悬浮液中添加过氧化钠 (30mg, 0.38mmol)。在 100℃ 下将混合物加热 16 小时。接着添加另一份过氧化钠 (30mg, 0.38mmol) 且在 100℃ 下将混合物再加热 3 小时,接着借助制备型 HPLC 纯化产生呈白色粉末状的标题化合物 (3mg, $Y = 28\%$)。MS (ES+) m/z :396 (M+H) ;LC 保留时间 :3.36 分钟。

[1204] 实施例 115

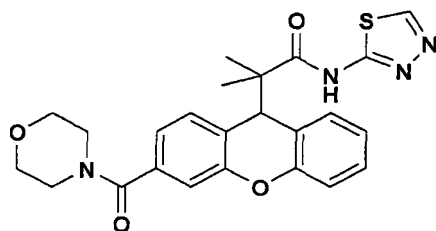
[1205]



[1206] 将实施例 113, 步骤 1 的产物 (40mg, 0.106mmol)、羟胺盐酸盐 (30mg, 0.426mmol) 及碳酸钾 (59mg, 0.426mmol) 于乙醇 (5mL) 及水 (1mL) 中的混合物加热至回流隔夜。制备型 HPLC 得到产物 (28mg, Y = 65%)。MS (ES+) m/z : 410 (M+H) ; LC 保留时间 : 2.29 分钟。

[1207] 实施例 116

[1208]



[1209] 将实施例 114 的标题化合物 (5mg, 0.013mmol) 于乙腈 (2mL) 中的溶液以 HOBT 一水合物 (3mg, 0.019mmol)、EDCI (4mg, 0.019mmol)、吡啶 (0.1mL) 及吗啉 (0.003mL, 0.025mmol) 处理。在 60°C 下将所得溶液加热 14 小时, 接着借助制备型 HPLC 纯化产生呈白色固体状的标题化合物 (4.7mg, Y = 78%)。MS (ES+) m/z : 465 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.07 分钟。

[1210] 实施例 117 至 118

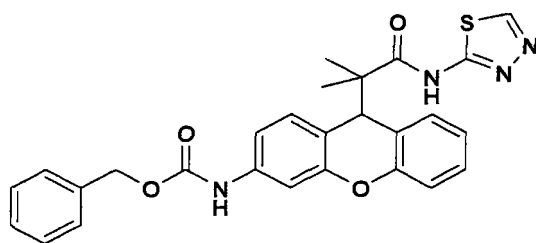
[1211] 以上文针对实施例 116 的标题化合物的制法所述的相同方式制备以下实施例 117 至 118。

[1212]

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
117		2.96	409
118		3.49	485

[1213] 实施例 119

[1214]



[1215] 向实施例 114 的标题化合物 (25mg, 0.06mmol) 于甲苯 (3mL) 中的溶液中添加三乙胺 (0.025mL, 0.18mmol) 及二苯磷酰基叠氮化物 (0.026mL, 0.12mmol)。使所得溶液回流 30 分钟, 接着冷却至室温。接着向反应混合物中添加苯甲醇 (0.019mL, 0.18mmol), 使其再回流 5 小时。在真空中移除溶剂且借助制备型 HPLC 纯化所得残余物得到产物, 接着使该产物自乙腈 / 水中冻干产生呈白色粉末状的标题化合物 (19mg, $Y = 43\%$)。MS (ES⁺) m/z : 501 (M+H)⁺; LC 保留时间: 3.79 分钟。

[1216] 实施例 120 至 125

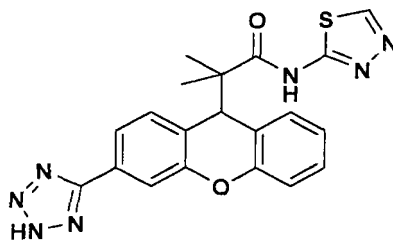
[1217] 以上文针对实施例 119 的标题化合物的制法所述的相同方式, 以市售醇及胺取代苯甲醇制备以下实施例 120 至 125。

[1218]

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
120		3.71	487
121		2.92	515
122		3.49	500
123		3.47	493
124		3.17	450
125		3.51	478

[1219] 实施例 126

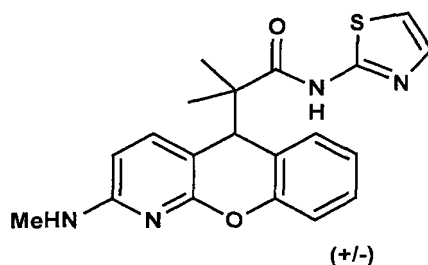
[1220]



[1221] 向实施例 113, 步骤 1 的产物 (10mg, 0.027mmol) 于 DMF (1mL) 中的溶液中添加叠氮化钠 (18mg, 0.27mmol) 及氯化铵 (53.5mg, 0.27mmol)。在 120℃ 下将混合物加热 6 小时。冷却后, 将混合物借助制备型 HPLC 纯化得到产物, 将该产物自乙腈 / 水中冻干产生呈白色粉末状的标题化合物 (6mg, Y = 53%)。MS (ES+) m/z : 420 (M+H)⁺; LC 保留时间 : 3.14 分钟。

[1222] 实施例 127

[1223]



[1224] 以上文针对实施例 67 的标题化合物的制法所述的相同方式自制备 24 的产物制备标题化合物。MS (ES+) m/z : 381 (M+H)⁺; LC 保留时间 : 3.07 分钟。

[1225] 实施例 128 至 129

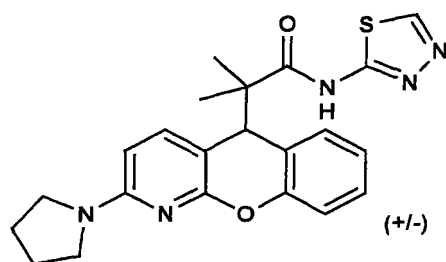
[1226] 以上文针对实施例 127 的标题化合物的制法所述的相同方式, 使用制备 25 及 26 的化合物及 2-氨基-1,3,4-噻二唑代替 2-氨基噻唑制备以下实施例 128 至 129。

[1227]

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
128		3.55	488
129		3.19	438

[1228] 实施例 130

[1229]



[1230] 向制备 28 的产物 (100mg, 0.297mmol) 于乙腈 (3.0mL) 中的溶液中添加六氟磷酸 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脒鎓 (HATU) (226mg, 0.594mmol), 接着添加三乙胺 (0.2mL) 及 2-氨基-1,3,4-噻二唑 (60mg, 0.594mmol)。在 80℃ 下将溶液加热 16 小时, 接着在真空中浓缩且借助制备型 HPLC 纯化产生呈固体状的产物 (120mg, 76%)。MS (ES+) m/z : 422 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.38 分钟。

[1231] 实施例 131 至 133

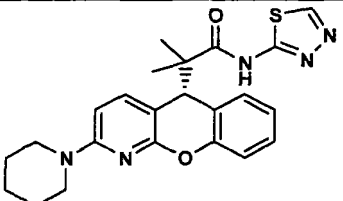
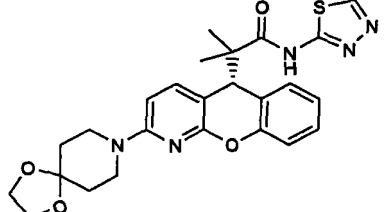
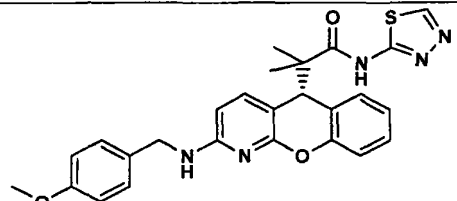
[1232] 以上文针对实施例 130 的标题化合物的制法所述的方式自制备 23、27 及 29 的化合物制备以下实施例 131 至 133。

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
131		2.20	451
132		3.70	436
133		3.51	456

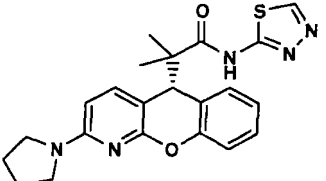
[1234] 实施例 134 至 137

[1235] 以上文针对实施例 130 至 133 的标题化合物的制法所述的方式自制备 31 至 34 的化合物制备以下实施例 134 至 137。

[1236]

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
134		3.70	436
135		3.42	494
136		3.51	488

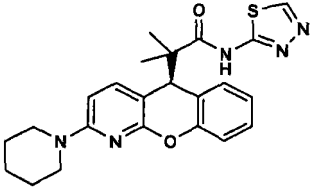
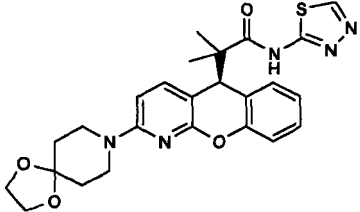
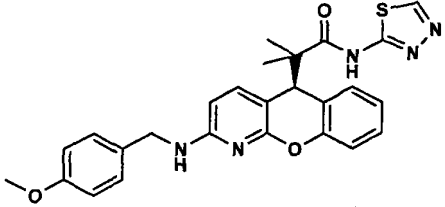
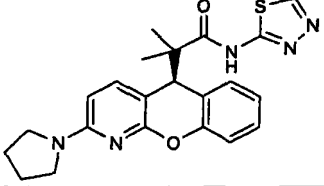
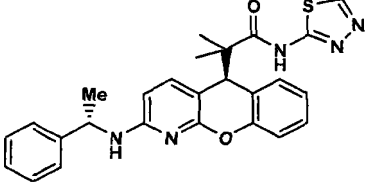
[1237]

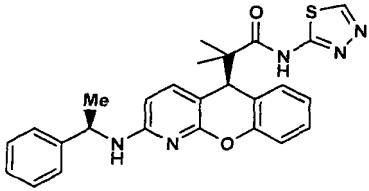
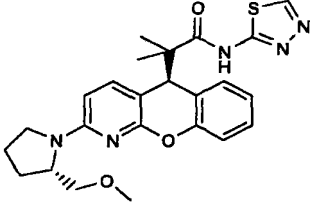
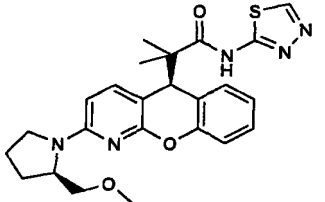
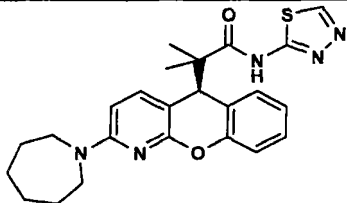
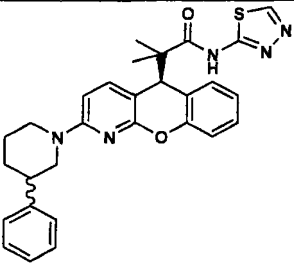
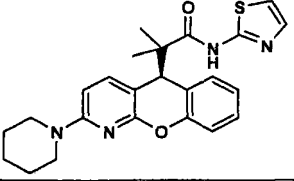
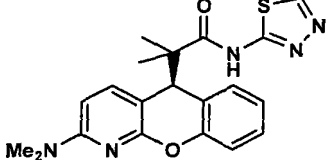
实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
137		3.41	422

[1238] 实施例 138 至 150

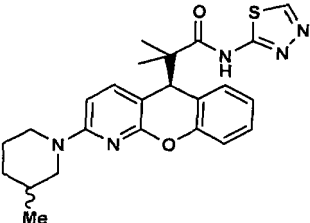
[1239] 以上文针对实施例 130 至 137 的标题化合物的制法所述的方式自制备 35 至 47 的化合物制备以下实施例 138 至 150。

[1240]

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
138		3.73	436
139		3.43	494
140		3.51	488
141		3.41	422
142		3.60	470

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
143		3.60	472
144		3.52	466
145		3.50	466
146		3.83	450, 448
147		4.15	512
148		3.86	435, 433
149		3.22	394, 396

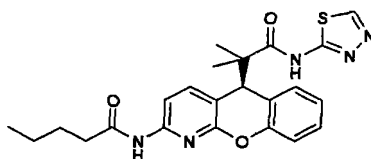
[1241]

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
150		3.92	448, 450

[1242]

[1243] 实施例 151

[1244]



[1245] 步骤 1

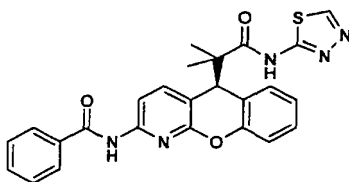
[1246] 向实施例 140 的标题化合物 (20mg, 0.04mmol) 于 DMF (0.4mL) 中的溶液中添加三乙胺 (0.028mL, 0.2mmol) 及丁酰氯 (0.042mL, 0.4mmol), 随后添加 N, N-二甲氨基吡啶 (5mg, 0.04mmol)。在 80℃ 下将混合物加热 30 分钟, 接着在乙酸乙酯与 1N HCl 水溶液之间分配。将有机层以饱和碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤, 接着经硫酸钠干燥且浓缩。MS (ES⁺) m/z : 558 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.62 分钟。粗物质 (140a) 未经进一步纯化直接用于下一步骤中。

[1247] 步骤 2

[1248] 将步骤 1 的产物 (140a) 溶解于 TFA (1mL) 中且在 50℃ 下加热 12 小时。在真空中移除溶剂且将残余物借助制备型 HPLC 纯化产生呈灰白色固体状的产物 (7mg, 两步骤的产率为 40%)。MS (ES⁺) m/z : 438 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.24 分钟。

[1249] 实施例 152

[1250]

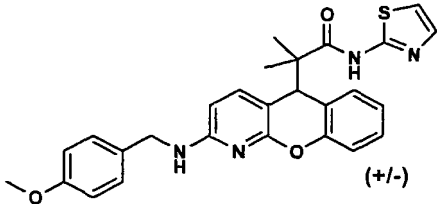
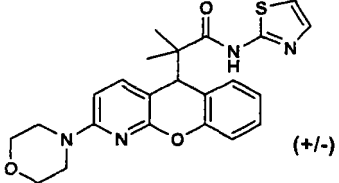
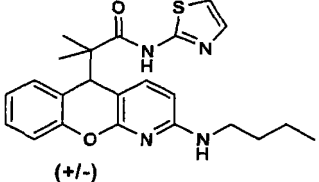
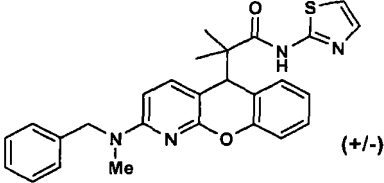


[1251] 以上文针对实施例 151 的标题化合物的制法所述的类似方式自实施例 140 的标题化合物制备标题化合物。MS (ES⁺) m/z : 472 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.48 分钟。

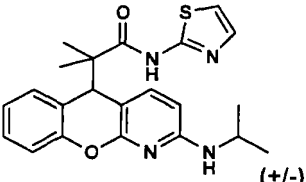
[1252] 实施例 153 至 157

[1253] 以上文针对制备 23 至 29 的标题化合物的制法所述的相同方式, 使用实施例 75 的标题化合物代替制备 17e 的产物制备以下实施例 153 至 157。

[1254]

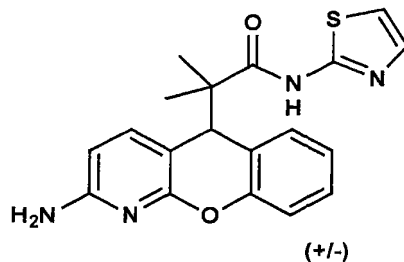
实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
153		3.70	487
154		3.39	435
155		4.00	423
156		4.39	471

[1255]

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
157		3.47	409

[1256] 实施例 158

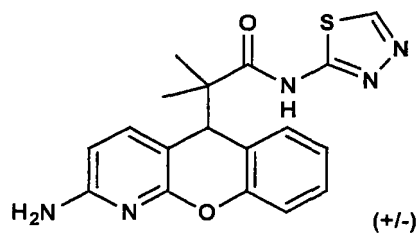
[1257]



[1258] 在 50℃ 下将实施例 153 的标题化合物 (10mg, 0.021mmol) 于三氟乙酸 (1mL) 中的溶液加热 0.5 小时。在真空中移除溶剂且将残余物借助制备型 HPLC 纯化产生呈固体状的产物 (8.5mg, 86%)。MS (ES+) m/z : 365 ; LC 保留时间 : 2.79 分钟。

[1259] 实施例 159

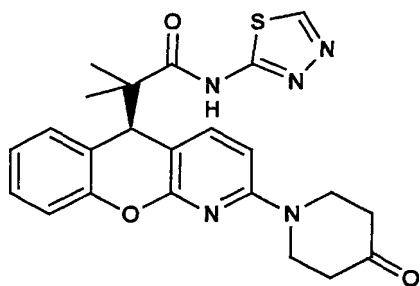
[1260]



[1261] 以上文针对实施例 158 的标题化合物的制法所述的方式自实施例 128 的标题化合物制备标题化合物。MS (ES+) m/z : 368 (M+H) ; LC 保留时间 : 2.50 分钟。

[1262] 实施例 160

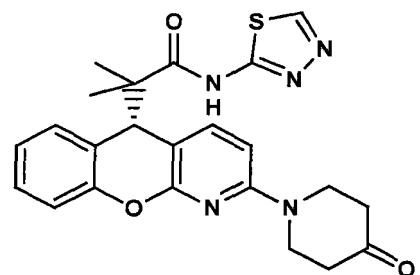
[1263]



[1264] 在室温下将实施例 135 的标题化合物 (11mg, 0.022mmol) 于 THF (0.6mL) 及 1N HCl (0.5mL) 中的溶液搅拌 15 小时。借助制备型 HPLC 分离产物 (2mg, 20%)。MS (ES+) m/z : 464 (M+MeOH-OH) ; LC 保留时间 : 3.10 分钟。

[1265] 实施例 161

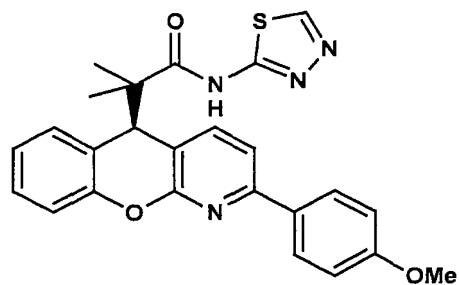
[1266]



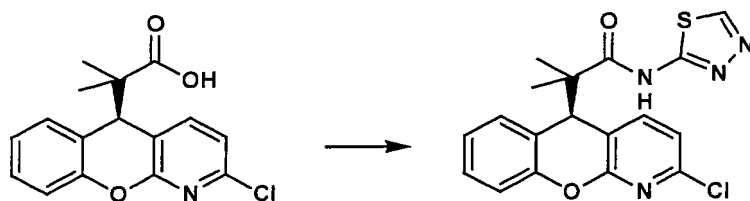
[1267] 以上文针对实施例 160 的标题化合物的制法所述的方式自实施例 139 的标题化合物制备标题化合物。MS (ES+) m/z : 464 (M+MeOH-OH) ; LC 保留时间 : 3.10 分钟。

[1268] 实施例 162

[1269]



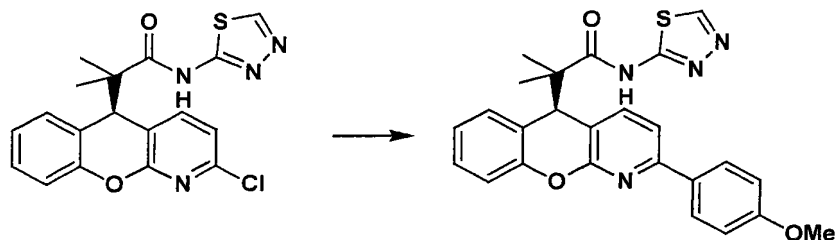
[1270]



[1271] 步骤 1

[1272] 以上文针对实施例 76 的标题化合物的制法所述的相同方式, 自制法 30 的 R 异构体 (30a) 制备步骤 1 的产物 (162a)。

[1273]



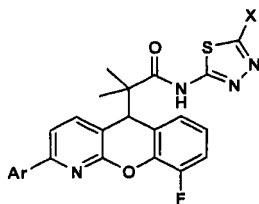
[1274] 步骤 2

[1275] 在微波反应容器中将 4-甲氧基苯基硼酸 (24mg, 0.156mmol) 及 134a (30mg, 0.078mmol) 合并且溶于 DMF (1mL) 及 2M 磷酸钾水溶液 (0.2mL) 中。使氮气鼓泡通过溶液历时 5 分钟, 此时添加四 (三苯膦) 钯 (0) (10mg, 0.009mmol)。借助微波在 100℃ 下将混合物加热 30 分钟, 接着借助制备型 HPLC 纯化产生呈白色固体状的标题化合物 (21.2mg, 60%)。MS (ES+) m/z : 459 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.65 分钟。

[1276] 实施例 163 至 167

[1277] 以与实施例 162 的标题化合物的制法相同的方式, 在第一步骤中使用 2-氨基-1,3,4-噻二唑或 2-氨基-5-甲基-1,3,4-噻二唑且在第二步骤中使用市售硼酸代替 4-甲氧基苯基硼酸自制法 55e 的标题化合物制备以下实施例 163 至 167。

[1278]



[1279]

实施例编号	X	Ar	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
163	H		3.90	523
164	H		3.20	518
165	H		3.25	536
166	Me		3.31	532
167	Me		3.40	550

[1280] 实施例 163^a 至 166^a

[1281] 以与实施例 162 的标题化合物的制法相同的方式, 在第一步骤中使用 2-氨基-1,3,4-噻二唑或 2-氨基-5-甲基-1,3,4-噻二唑或 5-氨基-3-甲基-1,2,4-噻二唑且在第二步骤中使用市售硼酸代替 4-甲氧基苯基硼酸自制法 56a 的标题化合物制备以下实施例 163^a 至 166^a。

[1282]

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
163a		3.31	574
164a		3.40	574
165a		3.38	550
166a		3.33	532

[1283] 163^a: ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.25(d, J = 13.85Hz, 6H) 2.77(s, 3H) 3.44-3.93(m, 8H) 4.65(s, 1H) 6.91(d, J = 7.81Hz, 1H) 7.00-7.07(m, 1H) 7.11-7.18(m, 1H) 7.53(d, J = 8.06Hz, 2H) 7.59(d, J = 7.81Hz, 1H) 7.70(d, J = 7.81Hz, 1H) 8.11(d, J =

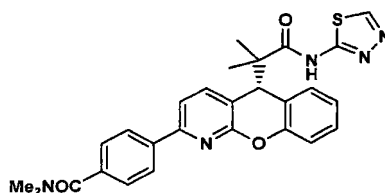
8.31Hz, 2H)

[1284] 164^a : ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.24(d, $J = 6.04\text{Hz}$, 6H) 2.59(s, 3H) 3.42-3.93(m, 8H) 4.62(s, 1H) 6.89(d, $J = 7.81\text{Hz}$, 1H) 6.99-7.06(m, 1H) 7.12-7.18(m, 1H) 7.50-7.64(m, 4H) 8.11(d, $J = 8.31\text{Hz}$, 2H)

[1285] 165^a : ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.25(d, $J = 12.59\text{Hz}$, 6H) 2.78(s, 3H) 3.00(d, $J = 1.26\text{Hz}$, 3H) 3.19(s, 3H) 4.70(s, 1H) 6.94(d, $J = 7.81\text{Hz}$, 1H) 7.00-7.07(m, 1H) 7.11-7.18(m, 1H) 7.51(t, $J = 7.30\text{Hz}$, 1H) 7.57(d, $J = 7.81\text{Hz}$, 1H) 7.74(d, $J = 7.81\text{Hz}$, 1H) 7.88(d, $J = 9.57\text{Hz}$, 2H)

[1286] 实施例 168

[1287]

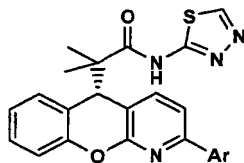


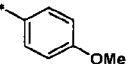
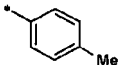
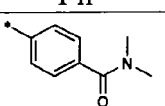
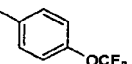
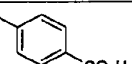
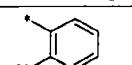
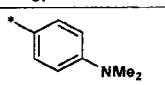
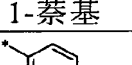
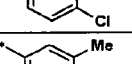
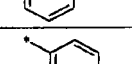
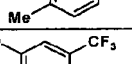
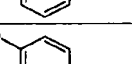
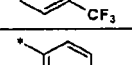
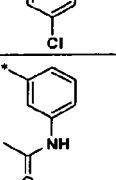
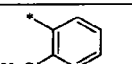
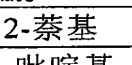
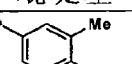
[1288] 以上文针对实施例 162 的标题化合物的制法所述的方式自实施例 162 步骤 1 的标题化合物 (162a) 制备标题化合物。MS (ES+) m/z : 500 (M+H)⁺; LC 保留时间: 3.22 分钟。

[1289] 实施例 169 至 237

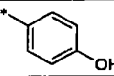
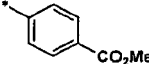
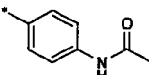
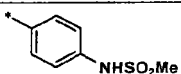
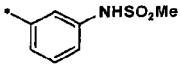
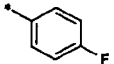
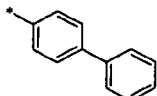
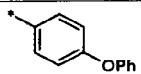
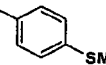
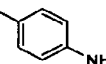
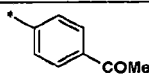
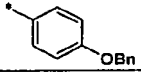
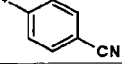
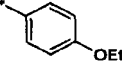
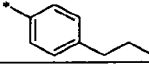
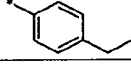
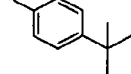
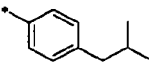
[1290] 以上文针对自 162a 制备实施例 162 的标题化合物所述的方式, 使用市售的硼酸自制法 53a 的产物制备以下实施例 169 至 237。

[1291]



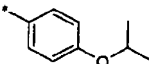
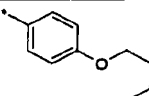
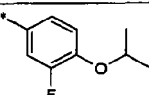
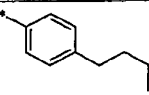
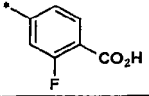
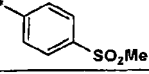
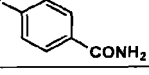
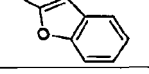
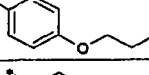
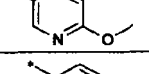
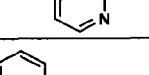
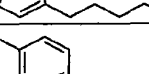
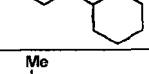
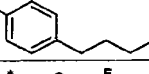
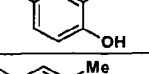
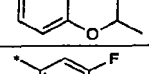
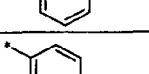
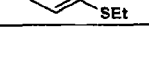
实施例编号	Ar	Rt(min)	MS离子实测值
169		3.65	459
170		3.81	443
171	Ph	3.06	429
172		3.22	500
173		4.03	513
174		3.42	473
175		3.65*	463
176		3.03*	472
177	1-萘基	3.84**	479
178		3.96**	463
179		3.84**	443
180		3.67**	443
181		4.02**	497
182		4.00**	497
183		3.98**	463
184		3.33**	486
185		3.60**	459
186	2-萘基	4.02**	479
187	3-吡啶基	2.41**	430
188		3.97**	457
189		3.84**	445

[1292]

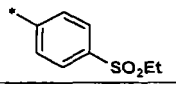
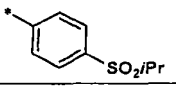
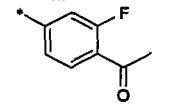
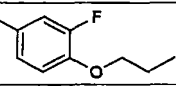
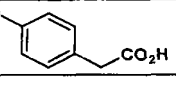
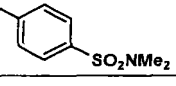
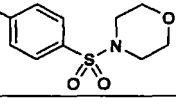
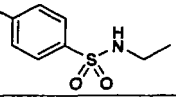
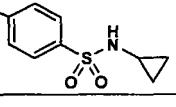
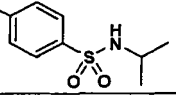
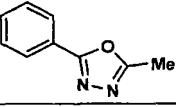
实施例编号	Ar	Rt(min)	MS离子实测值
190		3.35**	445
191		3.31**	445
192		3.73**	487
193		3.30**	486
194		3.23**	522
195		3.25**	522
196		3.72**	447
197		4.11**	505
198		4.08**	521
199		3.85**	475
200		2.69**	444
201		3.51**	471
202		4.06**	535
203		3.52**	454
204		3.81**	473
205		4.11**	471
206		3.94**	457
207		4.15**	485
208		4.22**	485

[1293]

[1294]

实施例编号	Ar	Rt(min)	MS离子实测值
209		3.89**	487
210		4.12**	501
211		3.92	505
212		4.28	485
213		3.43	491
214		3.16	507
215		3.06	472
216		3.94	469
217		4.02	487
218		3.50	460
219		2.38	430
220		4.44	499
221		4.47	511
222		4.28	499
223		3.35	463
224		4.12	501
225		3.72	447
226		4.01	489

[1295]

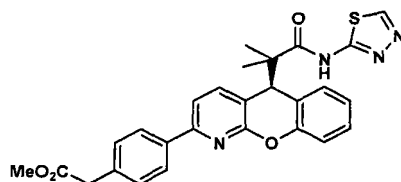
实施例编号	Ar	Rt(min)	MS离子实测值
227		3.26	521
228		3.39	535
229		3.63	489
230		4.01	505
231		3.33	487
232		3.34	536
233		3.35	578
234		3.27	536
235		3.31	548
236		3.40	550
237		3.46	511

[1296] * 分析型 HPLC 方法 B

[1297] ** 分析型 HPLC 方法 C

[1298] 实施例 238

[1299]

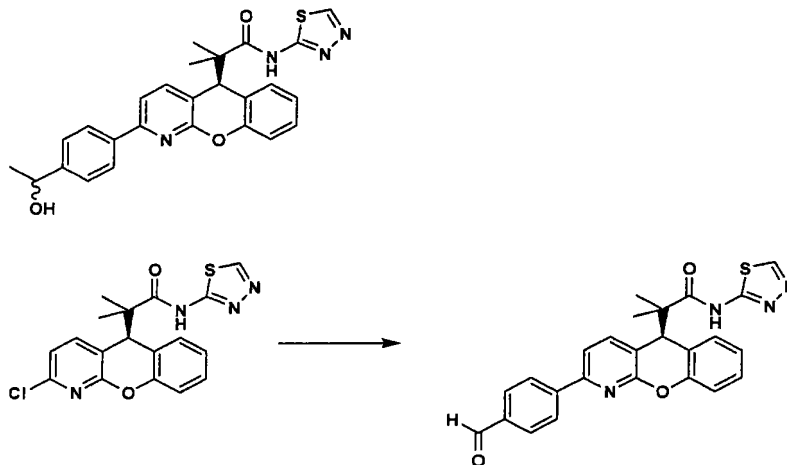


[1300] 在室温下向实施例 231 的标题化合物 (11mg, 0.023mmol) 于苯 (0.3mL) 及甲醇 (0.3mL) 中的溶液中添加三甲基甲硅烷基重氮甲烷 (0.037mL, 0.2mmol)。在室温下将反应混合物搁置 30 分钟, 接着添加两滴冰乙酸使反应中止。将反应混合物浓缩, 且借助制备型 TLC (0.5mm 二氧化硅, 100cm×100cm, 乙烷中 40% 乙酸乙酯) 纯化。分离两个带中的较下者产生呈无色固体状的标题化合物 (6mg, Y = 52%)。MS (ES+) m/z : 501 ; LC 保留时间 : 3.50 分

钟。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿 $-d$) δ ppm 1.23(s, 3H) 1.25(s, 3H) 3.67(s, 2H) 3.69(s, 3H) 4.71(s, 1H) 6.99–7.05(m, 1H) 7.19(d, J = 7.63Hz, 1H) 7.28–7.33(m, 2H) 7.37(d, J = 8.14Hz, 2H) 7.48(d, J = 8.14Hz, 1H) 7.67(d, J = 7.63Hz, 1H) 7.98(d, J = 8.14Hz, 2H) 8.88(s, 1H)。

[1301] 实施例 239

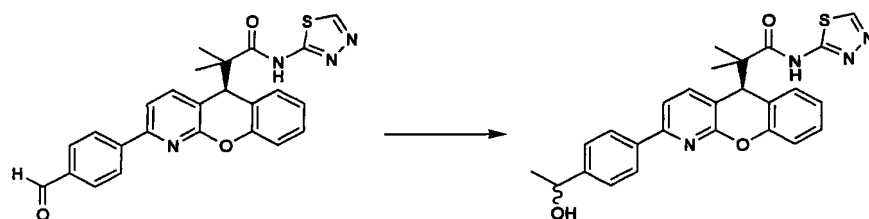
[1302]



[1303] 步骤 1

[1304] 以上文针对实施例 169 至 237 的标题化合物的制法所述的方式制备步骤 1 的产物。MS(ES $^{+}$) m/z : 457 ;LC 保留时间 :3.44 分钟。

[1305]

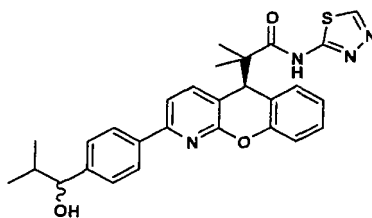


[1306] 步骤 2

[1307] 向步骤 1 的产物 (20mg, 0.044mmol) 于 THF (1mL) 中的溶液中逐滴添加甲基溴化镁 (乙醚中 3M, 0.04mL)。在室温下将反应混合物搅拌 1 小时, 接着借助添加甲醇中止, 浓缩且借助制备型 HPLC 纯化产生呈共洗脱非对映异构体的混合物形式的标题化合物 (16mg, Y = 77%)。MS(ES $^{+}$) m/z : 473 ;LC 保留时间 :3.34 分钟。

[1308] 实施例 239

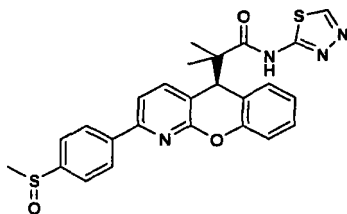
[1309]



[1310] 以针对实施例 239 的标题化合物的制法所述的方式自实施例 239 的步骤 1 的产物获得标题化合物。MS(ES $^{+}$) m/z : 501 ;LC 保留时间 :3.65 分钟。

[1311] 实施例 241

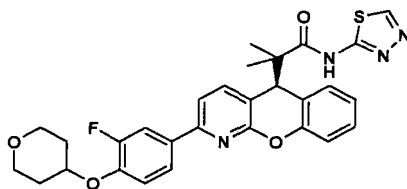
[1312]



[1313] 在 0℃下向实施例 199 的标题化合物 (20mg, 0.042mmol) 于二氯甲烷 (1mL) 中的溶液中添加间氯过苯甲酸 (含有约 30% 3-氯苯甲酸, 10mg, 0.042mmol)。在 0℃下 5 分钟后, 将溶剂移除且更换为甲醇。将此溶液借助制备型 HPLC 纯化得到产物, 将该产物自乙腈 / 水中冻干产生呈白色粉末状的标题化合物 (10mg, Y = 39%)。MS (ES+) m/z : 491 ; LC 保留时间 : 3.08 分钟。

[1314] 实施例 242

[1315]

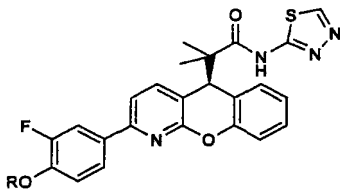


[1316] 将实施例 223 的标题化合物 (21mg, 0.045mmol) 自甲苯共沸至干燥, 接着溶解于 THF (0.5mL) 中。向此溶液中依次添加四氢-4H-吡喃-4-醇 (0.0065mL, 0.068mmol)、三苯膦 (18mg, 0.068mmol) 及二异丙基重氮二甲酸酯 (DIAD) (0.013mL, 0.068mmol)。在室温下将反应混合物搅拌 3 小时 20 分钟, 接着浓缩且借助制备型 TLC (二氧化硅, 0.5mm, 100cm×100cm, 己烷中 50% 乙酸乙酯) 纯化产生呈白色粉末状的标题化合物 (11mg, Y = 45%)。MS (ES+) m/z : 547 ; LC 保留时间 : 3.69 分钟。¹H NMR (500MHz, 溶剂) δ ppm 1.09 (s, 3H) 1.17 (s, 3H) 1.68-1.75 (m, 1H) 1.76-1.83 (m, 1H) 2.04-2.20 (m, 2H) 3.39-3.49 (m, 2H) 3.96 (dd, J = 11.68, 3.71Hz, 1H) 4.04 (dd, J = 11.68, 3.71Hz, 1H) 4.48 (s, 1H) 4.77-4.86 (m, 1H) 7.00-7.05 (m, 2H) 7.14 (d, J = 7.15Hz, 1H) 7.24-7.26 (m, 3H) 7.29 (d, J = 7.70Hz, 1H) 7.43 (d, J = 8.25Hz, 1H) 7.64-7.68 (m, 1H) 7.82 (dd, J = 11.96, 2.06Hz, 1H) 8.33 (s, 1H)。

[1317] 实施例 243 至 244

[1318] 以上文针对实施例 242 的标题化合物的制法所述的方式制备以下实施例 243 至 244。

[1319]



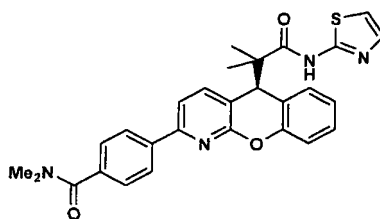
[1320]

实施例编号	R	Rt (min)	MS 离子实测值
-------	---	----------	----------

243	环己基	4.20	545
244	环戊基	4.13	531

[1321] 实施例 245

[1322]



[1323] 步骤 1

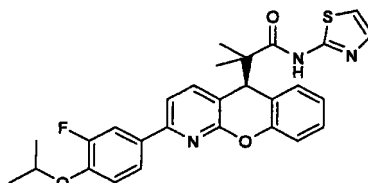
[1324] 使氮气流鼓泡通过制法 30b 的标题化合物 (40mg, 0.13mmol)、4-(二甲基氨甲酰基)苯基硼酸 (50mg, 0.26mmol)、磷酸钾 (2.0M, 0.36mL) 及四(三苯膦)钯 (0) (15mg, 0.014mmol) 的混合物历时 10 分钟。接着在 100℃ 下将混合物加热 2 小时, 接着经针筒尖端过滤器 (0.45 微米, PTFE) 过滤, 且借助制备型 HPLC 纯化产生呈白色粉末状的产物 (245a, (S)-2-(2-(4-(二甲基氨甲酰基)苯基)-5H-色烯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-甲基丙酸, 43mg, 79% 产率)。MS (ES+) m/z : 417 ; LC 保留时间 : 3.29 分钟。

[1325] 步骤 2

[1326] 以与上文针对实施例 73 至 76 的制法所述类似的方式自 245a 制备标题化合物 (245b)。MS (ES+) m/z : 499 ; LC 保留时间 : 3.42 分钟。

[1327] 实施例 246

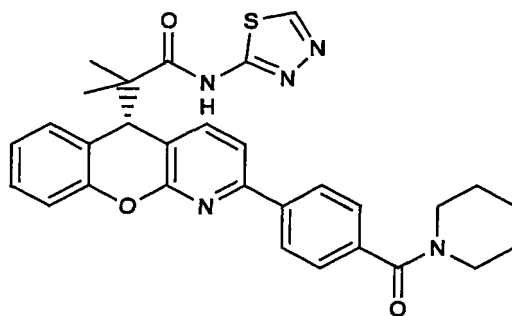
[1328]



[1329] 以上文针对实施例 246 的标题化合物的制法所述的方式制备标题化合物。MS (ES+) m/z : 504 ; LC 保留时间 : 4.07 分钟。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.15 (s, 3H) 1.17 (s, 3H) 1.38 (d, J = 6.10Hz, 6H) 4.57 (s, 1H) 4.58. 4.66 (m, 1H) 7.17 (d, J = 7.12Hz, 1H) 7.26-7.32 (m, 2H) 7.37 (d, J = 8.14Hz, 1H) 7.40 (d, J = 3.56Hz, 1H) 7.58 (d, J = 8.14Hz, 1H) 7.72 (d, J = 9.66Hz, 1H) 7.77 (dd, J = 12.46, 2.29Hz, 1H).

[1330] 实施例 247

[1331]

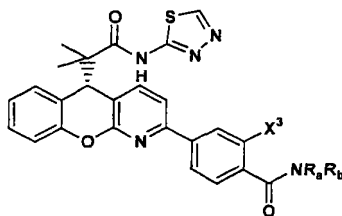


[1332] 在 45℃ 下将实施例 174 的标题化合物 (31mg, 0.066mmol)、三乙胺 (0.028mL, 0.20mmol)、HOBt 一水合物 (12mg, 0.086mmol)、EDC (16mg, 0.086mmol) 及哌啶 (0.013mL, 0.132mmol) 于乙腈 (0.5mL) 中的溶液加热 12 小时。借助制备型 HPLC 纯化产生标题化合物 (15mg, 35%), 将该标题化合物自乙腈 / 水中冻干产生非晶形白色固体。MS (ES+) m/z : 540; LC 保留时间: 3.57 分钟。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿 $-d$) δ ppm 1.24 (s, 3H) 1.26 (s, 3H) 1.52 (s, 2H) 1.68 (s, 4H) 3.35 (s, 2H) 3.73 (s, 2H) 4.71 (s, 1H) 6.98–7.10 (m, 1H) 7.19 (d, $J = 7.12\text{Hz}$, 1H) 7.30 (d, $J = 2.54\text{Hz}$, 2H) 7.49 (t, $J = 8.39\text{Hz}$, 3H) 7.69 (d, $J = 7.63\text{Hz}$, 1H) 8.04 (d, $J = 8.14\text{Hz}$, 2H) 8.88 (s, 1H)

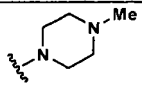
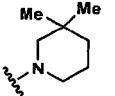
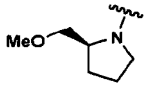
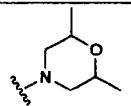
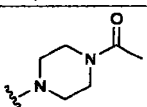
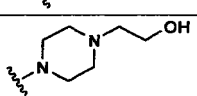
[1333] 实施例 248 至 361

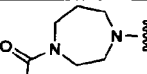
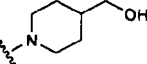
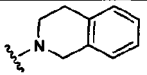
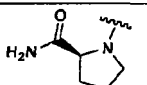
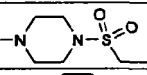
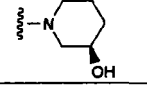
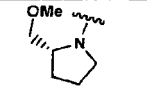
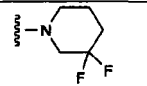
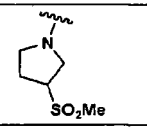
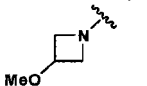
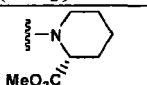
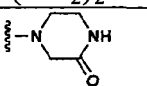
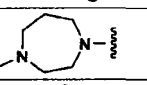
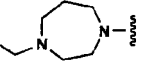
[1334] 以与针对实施例 247 的标题化合物的制法所述类似的方式, 自实施例 174 及 213 的标题化合物及制法 53 及 54 的标题化合物制备以下实施例 248 至 362。

[1335]

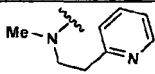
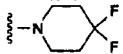
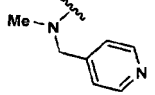
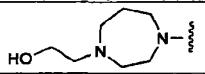
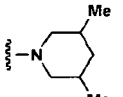
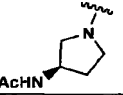
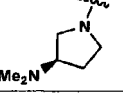
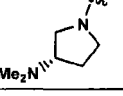
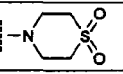
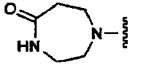
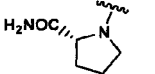
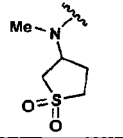
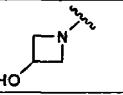
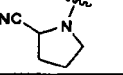


[1336]

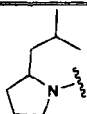
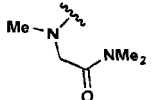
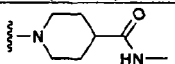
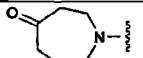
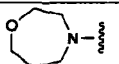
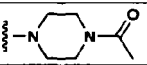
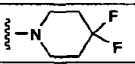
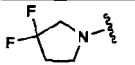
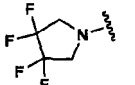
实施例编号	NR _a R _b	X ³	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
248	NEt ₂	H	3.66	542
249	哌啶	F	3.66	558
250	NMe ₂	F	3.30	518
251	NMeEt	H	3.38*	514
252	吡咯烷	H	3.42*	526
253	NHMe	F	3.16	504
254	NMe(n-Pr)	H	3.53*	528
255	NMe(Bn)	H	3.73*	576
256		H	2.66*	555
257	吗啉	H	3.21*	542
258	NMe(i-Pr)	H	3.50*	528
259	NEt ₂	F	3.56	546
260	NMe ₂	Cl	3.41	534
261	哌啶	H	3.57	540
262	NEt ₂	Ome	3.51	558
263	NEt ₂	Cl	3.67	562
264	哌啶	Cl	3.58	575
265	哌啶	Ome	3.58	570
266	哌啶	F	3.66	558
267	NMe(CH ₂) ₂ CN	H	3.08*	539
268	4-Me-哌啶	H	3.73*	554
269	4-OH-哌啶	H	3.11*	556
270	NMe(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	H	3.80*	556
271		H	3.81*	568
272		H	3.49*	570
273		H	3.49*	570
274		H	3.04*	583
275		H	3.30*	584
276	N(Me)(CH ₂) ₂ Ph	H	3.75*	590

实施例编号	NR _a R _b	X ³	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
277		H	3.05*	597
278	4-Bn-哌啶	H	4.04*	630
279		H	3.19*	570
280		H	3.80*	588
281	4-Ph-哌啶	H	3.92*	616
282		H	3.03*	569
283		H	3.19*	633
284		H	3.17*	556
285		H	3.48*	570
286	NMe(CH ₂) ₂ SO ₂ Me	H	3.03*	592
287		H	3.49*	576
288		H	3.00*	604
289		H	3.30*	542
290	4-(CF ₃)-哌啶	H	3.71*	608
291		H	3.59*	598
292	NMe(n-Bu)	H	3.67*	542
293	NMeCH ₂ CO ₂ Me	H	3.22*	558
294	NMe(CH ₂) ₂ OH	H	3.02*	530
295	NMe(CH ₂) ₂ OMe	H	3.27*	544
296		H	2.91*	555
297		H	2.56*	569
298		H	2.80*	645

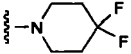
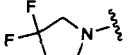
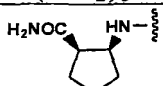
[1337]

实施例编号	NR _a R _b	X ³	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
299		H	2.67*	591
300		H	3.53*	576
301		H	2.66*	577
302	NMe(CH ₂) ₂ O(t-Bu)	H	3.70*	586
303		H	2.58*	599
304	N((CH ₂) ₂ OH) ₂	H	2.90*	560
305		H	3.90*	568
306		H	3.05*	583
307		H	2.58*	569
308		H	2.58*	570
309	4-OMe-哌啶	H	3.39*	570
310		H	2.99*	590
311		H	2.95*	569
312		H	3.03*	569
313		H	3.04*	604
314		H	3.46*	562
315		H	3.08*	528
316		H	3.23*	551

[1338]

实施例编号	NR _a R _b	X ³	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
317		H	3.94*	582
318		H	3.83*	568
319		H	3.03*	571
320	NEt(CH ₂) ₂ OH	H	3.16*	544
321		H	3.08*	597
322		H	3.14*	568
323		H	3.23*	556
324		F	3.12	601
325		F	3.58	588
326	NMe(CH ₂) ₂ CN	F	3.14	557
327	吗啉	F	3.27	560
328	吗啉	Cl	3.39	576
329	NMe(i-Pr)	F	3.57	546
330		Cl	3.70	604
331		H	3.25	556
332		H	3.25	556
333	吡咯烷	F	3.44	544
334		F	3.61	594
335		F	3.51	580
336	NEtMe	F	3.47	532
337		F	3.69	616
338	NMe(CH ₂)CO ₂ H	H	3.06	544

[1339]

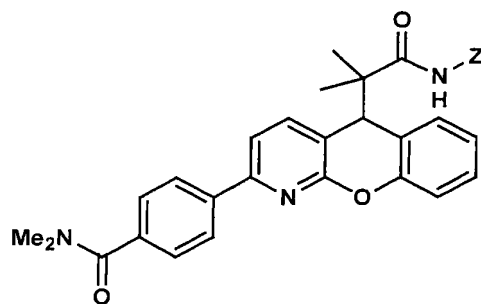
实施例编号	NR _a R _b	X ³	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
339		Cl	3.69	610
340		Cl	3.59	596
341	吡咯烷	Cl	3.57	560
342		F	3.30	574
343	NMe(n-Pr)	F	3.60	546
344		F	3.30	574
345	NMeEt	Cl	3.49	548
346	NMe(n-Pr)	Cl	3.69	562
347	NMe ₂	Ome	3.24	530
348	NHMe	H	3.17	486
349	NHBn	H	XX*	XX
350		H	3.35*	512
351		H	3.43*	540
352		H	3.61*	528
353	NHiPr	H	3.41*	514
354	NH(CH ₂) ₂ Ph	H	3.74*	576
355	NH(CH ₂) ₂ Ome	H	3.26*	530
356	NH(CH ₂) ₂ C(CH ₃) ₃	H	3.70*	542
357	NH(CH ₂) ₂ OH	H	3.06*	516
358	NH(n-Pr)	H	3.45*	514
359	NH(CH ₂) ₃ OH	H	3.15*	530
360		H	3.36*	583
361	NHMe	OMe	3.30	516

[1341] * 分析型 HPLC 方法 B

[1342] 实施例 362 至 368

[1343] 以针对制法 53a 的标题化合物的制法所述的相同方式自制法 57 的标题化合物制备以下化合物 362 至 368。

[1344]



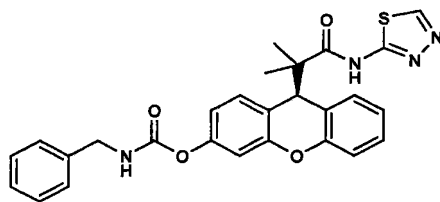
实施例编号	Z	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
362	t-Bu	2.47*	472
363		2.41*	513
364		2.45*	513
365		2.59*	527
366		1.98*	496
367	CH ₂ CF ₃	2.29*	498
378		2.07*	514

[1345]

[1346] * 分析型 HPLC 方法 B

[1347] 实施例 369

[1348]



[1349] 向实施例 90 的产物 (20mg, 0.054mmol) 于二噁烷 (1mL) 中的溶液中分别添加二异丙基乙胺 (0.028mL, 0.163mmol) 及 (异氰氧基甲基) 苯 (6.8 μL, 0.054mmol)。在室温下将所得混合物搅拌 2 小时。将反应混合物借助制备型 HPLC 纯化产生纯 (S)-9-(1-(1,3,4-噻二唑-2-基氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)-9H-咕吨-3-基苄基氨基甲酸酯 (17mg, 62% 产率); MS(E+) m/z : 501 (M+H)⁺; LC 保留时间 : 3.54 分钟。

[1350] 实施例 370 至 372

[1351] 以上文针对实施例 369 的标题化合物的制法所述的方式制备以下实施例 370 至 372。

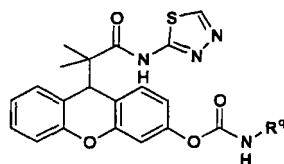
[1352]

实施例编号	结构	Rt(min)	m/z (M+H) ⁺
370		3.61	467
371		3.27	439
372		3.36	491

[1353] 实施例 373 至 393

[1354] 以上文针对实施例 370 至 372 的标题化合物的制法所述的方式,使用市售的胺,自实施例 101 的步骤 2 的产物 (101b) 制备以下化合物 373 至 393。

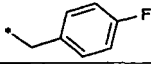
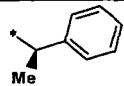
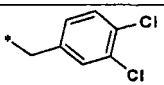
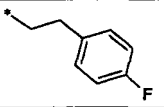
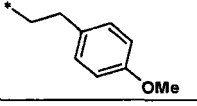
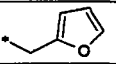
[1355]



[1356]

实施例编号	R ^q	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
373	环己基	2.69*	493
374	正辛基	3.31*	523
375	(CH ₂) ₂ Ph	2.61*	515
376		2.59*	521

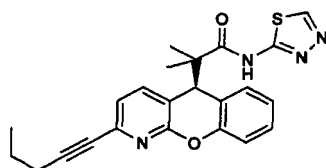
[1357]

实施例编号	R ^q	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
377		2.55*	519
378		2.63*	515
379		2.87*	569
380	(CH ₂) ₃ Ph	2.74*	529
381		2.61*	533
382	t-Bu	2.57*	467
383	CH(CH ₃)Et	2.51*	467
384		2.57*	545
385	环己基	3.90	493
386	Me	3.23	425
387	Et	3.26	439
388	n-Bu	3.61	467
389	CH ₂ Ph	3.60	501
390	(p-OMe)Ph	3.56	517
391	(p-OMe)PhCH ₂	2.54*	531
392	CH ₂ (环己基)	2.92*	507
393		2.36*	491

[1358] * 分析型 HPLC 方法 B

[1359] 实施例 394

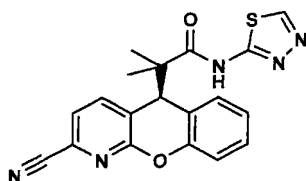
[1360]



[1361] 将制法 53a 的标题化合物 (42mg, 0.11mmol)、双(三苯膦)-钯(II)氯 (7.6mg, 0.011mmol) 及碘化亚铜 (2.1mg, 0.011mmol) 于二异丙胺 (0.39mL) 及 DMF (0.49mL) 中的混合物以氮气流净化 30 分钟。接着经由针筒逐滴添加 1-戊炔 (0.012mL, 0.12mmol)。在 80℃ 下在氮气下在搅拌下将混合物加热 3 小时 20 分钟, 接着借助制备型 HPLC 纯化产生油状物, 将该油状物自乙腈/水中冻干产生灰白色固体 (4.4mg, 10% Y)。MS (ES⁺) m/z : 420 (M+H)⁺; LC 保留时间 : 3.63 分钟。

[1362] 实施例 395

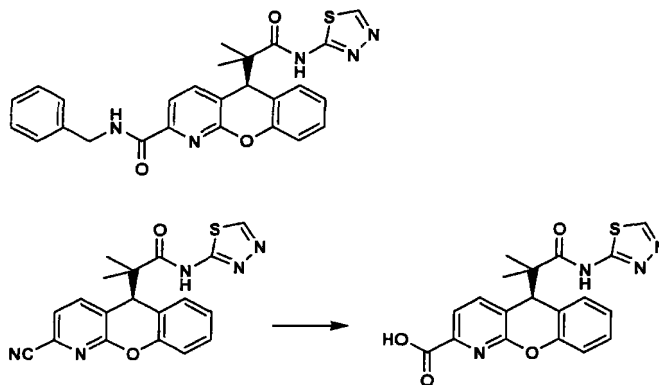
[1363]



[1364] 使氮气流鼓泡通过制法 53a 的产物 (50mg, 0.13mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (31mg, 0.26mmol) 及四 (三苯膦) 钯 (0) (30mg, 0.026mmol) 于 DMF (1mL) 中的混合物历时 10 分钟。在 100°C 下将混合物加热 2.5 小时, 接着经由针筒尖端过滤器 (0.45 微米, PTFE) 过滤且借助制备型 HPLC 纯化产生含有残余三苯膦氧化物的物质。将半纯化的物质借助急骤柱色谱 (12g 二氧化硅, 己烷中 60% 乙酸乙酯至己烷中 70% 乙酸乙酯) 进一步纯化产生呈白色粉末状的标题化合物 (21mg, $Y = 43\%$)。MS (ES+) m/z : 378 (M+H); LC 保留时间: 2.90 分钟。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 1.12 (s, 3H) 1.15 (s, 3H) 4.66 (s, 1H) 7.14 (t, $J = 7.38\text{Hz}$, 1H) 7.21–7.28 (m, 2H) 7.37 (t, $J = 8.65\text{Hz}$, 1H) 7.62 (d, $J = 7.63\text{Hz}$, 1H) 7.83 (d, $J = 7.63\text{Hz}$, 1H) 9.09 (s, 1H)

[1365] 实施例 396

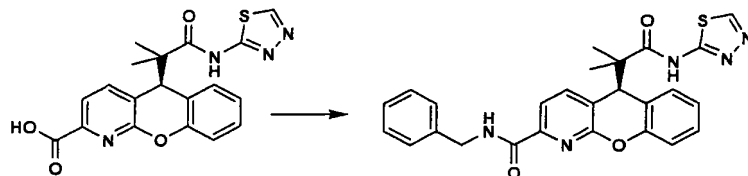
[1366]



[1367] 步骤 1

[1368] 在 80°C 下将实施例 395 的标题化合物 (8mg, 0.021mmol) 于 1,4-二噁烷 (0.20mL) 及 KOH 水溶液 (4N, 0.053mL) 中的悬浮液加热 4.5 小时。接着使反应混合物在乙酸乙酯与 1N HCl 水溶液之间分配。使有机层经硫酸钠干燥且浓缩产生呈白色固体状的产物 (398a) (7mg, $Y = 84\%$)。MS (ES+) m/z : 397 (M+H); LC 保留时间: 2.75 分钟。

[1369]



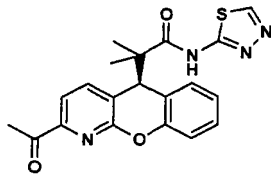
[1370] 步骤 2

[1371] 向步骤 1 的产物 (396a) (10mg, 0.025mmol) 于乙腈 (1mL) 中的溶液中添加苯甲胺 (2.70mg, 0.025mmol)、二异丙基乙胺 (0.013mL, 0.076mmol) 及 1-(3-(二甲氨基)丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐 (7.25mg, 0.038mmol) 及 1-羟基苯并三唑 (5.79mg, 0.038mmol)。在搅拌下将所得混合物加热至 50°C 历时 2 小时, 接着借助制备型 HPLC 纯化产生所要产物, 将该产物自乙腈 / 水中冻干产生呈白色固体状的标题化合物 (12.25mg, Y

= 86%)。MS (ES+) m/z : 486 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.47 分钟。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.16 (d, $J = 5.54\text{Hz}$, 6H) 4.51-4.66 (m, 2H) 4.68 (s, 1H) 6.98-7.04 (m, 1H) 7.11-7.34 (m, 8H) 7.74 (d, $J = 7.81\text{Hz}$, 1H) 7.94 (d, $J = 7.81\text{Hz}$, 1H) 8.15 (t, $J = 6.04\text{Hz}$, 1H) 8.80 (s, 1H)。

[1372] 实施例 397

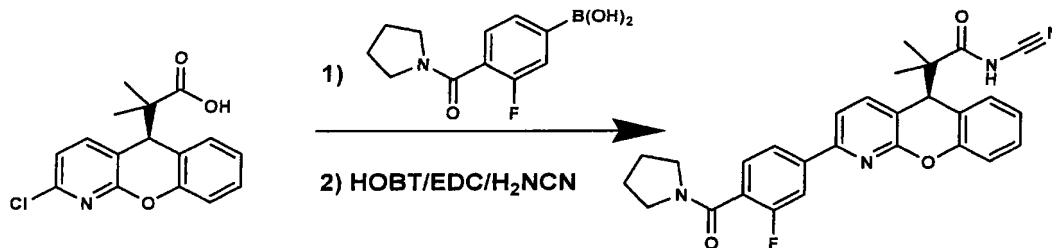
[1373]



[1374] 参见 Jean-Yves Legros 等人. *Tetrahedron*, 2001, 57, 2507。向制法 53 的第一步骤的产物 (53a) (30mg, 0.078mmol) 于甲苯 (1mL) 中的溶液中添加三苯膦 (2.03mg, 0.008mmol) 及 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (7.10mg, 0.008mmol)。在室温下在氩气 (鼓泡) 下将所得混合物搅拌 15 分钟。添加三丁基 (1-乙氧基乙烯基) 锡烷 (28.0mg, 0.078mmol) 且在 110°C 下将所得混合物搅拌 3 小时, 接着冷却至室温。添加 3 滴 1M HCl 且在室温下继续搅拌 10 分钟。在真空中移除溶剂且将残余物悬浮于甲醇中, 接着经由针筒尖端过滤器 (0.45 微米, PTFE) 过滤且借助制备型 HPLC 纯化得到产物, 将该产物自乙腈 / 水中冻干产生呈 TFA 盐形式的标题化合物。(22mg, $Y = 72\%$)。MS (ES+) m/z : 395 (M+H) ; LC 保留时间 : 4.60 分钟。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.16 (s, 6H) 2.67 (s, 3H) 4.72 (s, 1H) 6.97-7.03 (m, 1H) 7.13-7.17 (m, 1H) 7.23-7.28 (m, 2H) 7.73 (s, 2H) 8.82 (s, 1H)。

[1375] 实施例 398

[1376]



[1377] 步骤 1

[1378] 将制法 30b 的产物 (800mg, 2.6mmol)、3-氟-4-(吡咯烷-1-羰基)苯基硼酸 (1.7g, 7.2mmol)、2M 磷酸钾水溶液 (9mL, 18mmol) 及 DMF (24mL) 的混合物以氮气鼓泡 5 分钟, 随后添加四(三苯膦)钯 (0) (300mg, 0.26mmol)。将混合物再以氮气鼓泡 5 分钟。在 90°C 下在氮气下将反应混合物搅拌 3 小时, 随后在真空中浓缩。将残余物与水 (50mL) 混合, 以 1 : 1 乙酸乙酯 / 庚烷混合物 (30mL) 洗涤。将有机混合物以水 ($3 \times 15\text{mL}$) 提取。将经合并的水溶液以活性炭脱色, 以 6N HCl 水溶液 (4mL) 且接着以 10% 柠檬酸水溶液中和至 pH 值 = 6-7。添加乙酸乙酯 (15mL) 且将混合物搅拌 1 小时。将所形成的固体过滤, 以水 ($3 \times 2\text{mL}$) 及乙酸乙酯 ($2 \times 1\text{mL}$) 洗涤, 且干燥产生呈白色固体状的产物 (1.1g, $Y = 88\%$)。MS (E+) m/z : 461 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.41 分钟。

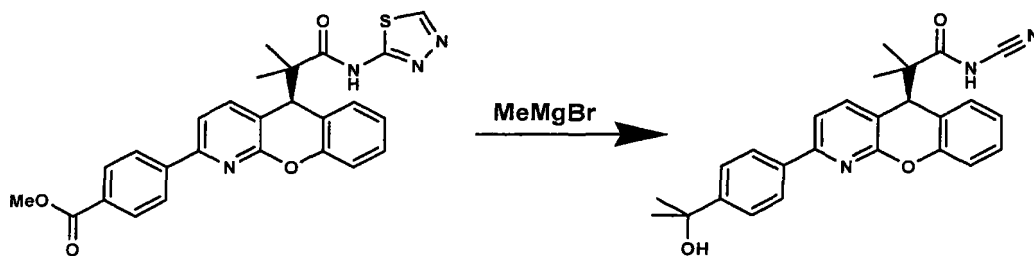
[1379] 步骤 2

[1380] 在室温下在氮气下向步骤 1 的产物 (398a) (33mg, 0.072mmol)、HOBT 水合物 (22mg,

0.14mmol)、无水乙腈 (1mL) 及 N, N- 二异丙基乙胺 (0.13mL, 0.72mmol) 的经搅拌混合物中添加 EDC (41mg, 0.22mmol)。在室温下将混合物搅拌隔夜, 接着浓缩。使残余物在二氯甲烷 (1mL) 与水 (2mL) 之间分配。将水层分离且以二氯甲烷 (2×1mL) 提取。将经合并的有机溶液干燥 (Na_2SO_4)。硅胶急骤色谱 (己烷中 20 = > 100% 乙酸乙酯) 产生 HOBt 酯, 将该酯溶解于 THF (2mL) 中。在 0℃ 下将所得溶液及 2N NaOH 水溶液 (0.11mL, 0.22mmol) 同时逐滴添加至氰胺 (20mg, 0.48mmol) 于水 (2.5mL) 中的经剧烈搅拌溶液中。接着在室温下将反应混合物搅拌 1.5 小时且在真空中浓缩移除 THF。将水性残余物以乙醚 (3mL) 洗涤, 以 6N HCl 水溶液 (0.036mL) 中和, 且以乙酸乙酯 (3×1mL) 提取。将经合并的乙酸乙酯提取物干燥 (Na_2SO_4) 且在真空中干燥。使用反相 HPLC (YMC S520×100mm, 进行 10 分钟, 溶剂 A : 10% MeOH : 90% H_2O : 0.1% TFA, 溶剂 B : 90% MeOH, 10% H_2O , 0.1% TFA) 纯化产生呈 TFA 盐形式的标题产物 (20mg, Y = 47%)。MS (E+) m/z : 485 (M+H); LC 保留时间 : 3.22 分钟。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7.91–8.01 (m, 2H) 7.79–7.86 (m, 2H) 7.54 (t, J = 7.43Hz, 1H) 7.41 (td, J = 7.70, 1.50Hz, 1H) 7.26–7.33 (m, 2H) 7.23 (td, J = 7.37, 1.13Hz, 1H) 4.46 (s, 1H) 3.63 (t, J = 6.92Hz, 2H) 3.39 (t, J = 6.55Hz, 2H) 1.99–2.06 (m, 2H) 1.91–1.98 (m, 2H) 1.06 (s, 3H) 1.04 (s, 3H)。

[1381] 实施例 399

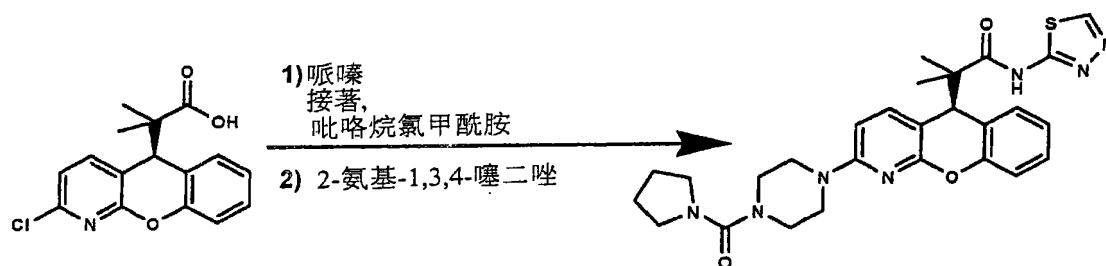
[1382]



[1383] 在 -78℃ 下在氮气下向实施例 192 的标题化合物 (TFA 盐, 13mg, 0.022mmol) 于无水 THF (1mL) 中的澄清溶液中逐滴添加甲基溴化镁溶液 (乙醚中 3M, 0.25mL, 0.75mmol)。在相同温度下将混合物搅拌 20 分钟, 随后在 -78℃ 下添加乙酸乙酯 (0.2mL) 中止反应。在室温下将反应混合物搅拌 10 分钟后, 添加乙酸 (0.06mL)。在真空中浓缩且使用反相 HPLC (YMC S520×100mm, 进行 10 分钟, 溶剂 A : 10% MeOH : 90% H_2O : 0.1% TFA, 溶剂 B : 90% MeOH, 10% H_2O , 0.1% TFA) 纯化产生呈白色固体状的标题化合物 (TFA 盐, 4.5mg, Y = 32%)。MS (E+) m/z : 428 (M+H); LC 保留时间 : 3.18 分钟。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.00 (dt, J = 8.60, 2.00Hz, 2H) 7.80 (d, J = 8.00Hz, 1H) 7.73 (d, J = 8.00Hz, 1H) 7.62 (dt, J = 8.60, 2.00Hz, 2H) 7.38–7.43 (m, 1H) 7.28–7.33 (m, 2H) 7.22 (td, J = 7.40, 1.20Hz, 1H) 4.44 (s, 1H) 1.58 (s, 6H) 1.06 (s, 3H) 1.05 (s, 3H)。

[1384] 实施例 400

[1385]



[1386] 步骤 1

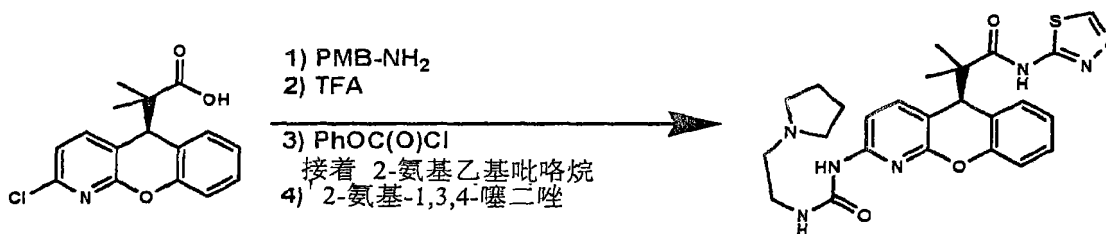
[1387] 在 150℃ 下在氮气下在密封试管中将制法 30b 的产物 (14mg, 0.046mmol) 与哌嗪 (140mg, 1.6mmol) 的混合物加热 30 分钟。接着在 160℃ 下借助使氮气流通过混合物来移除大部分哌嗪以获得固体, 将该固体溶解于无水二氯甲烷 (1mL) 中。逐滴添加 1- 吡咯烷羧基氯 (0.1mL, 0.9mmol), 随后添加 N,N- 二异丙基乙胺 (0.25mL)。在室温下将混合物搅拌 2 小时, 以氢氧化钠水溶液 (1M, 1mL) 中止, 在真空中浓缩且使用反相 HPLC (YMC S520×100mm, 进行 10 分钟, 溶剂 A : 10% MeOH : 90% H₂O : 0.1% TFA, 溶剂 B : 90% MeOH, 10% H₂O, 0.1% TFA) 纯化产生呈白色固体状的产物 (TFA 盐, 20mg, Y = 77%)。MS (E+) m/z : 451 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.32 分钟。

[1388] 步骤 2

[1389] 在 80℃ 下将步骤 1 的产物 (400a) (20mg, 0.052mmol)、2- 氨基-1,3,4- 噻二唑 (18mg, 0.18mmol)、HOBT 水合物 (14mg, 0.09mmol)、二异丙基乙胺 (0.093mL, 0.53mmol) 及 EDC (27mg, 0.14mmol) 于无水乙腈 (1.0mL) 中的混合物加热 3 小时。使用反相 HPLC (YMC S520×100mm, 进行 10 分钟, 溶剂 A : 10% MeOH : 90% H₂O : 0.1% TFA, 溶剂 B : 90% MeOH, 10% H₂O, 0.1% TFA) 纯化产生呈白色固体状的标题产物 (TFA 盐, 12mg, Y = 50%)。MS (E+) m/z : 534 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.26 分钟。 ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 9.09 (s, 1H) 7.38 (d, J = 8.56Hz, 1H) 7.27-7.33 (m, 1H) 7.16 (dd, J = 8.18, 1.13Hz, 2H) 7.04 (td, J = 7.50, 1.30Hz, 1H) 6.52 (d, J = 8.56Hz, 1H) 4.43 (s, 1H) 3.54-3.59 (m, 4H) 3.38-3.44 (m, 8H) 1.85-1.90 (m, 4H) 1.12 (s, 3H) 1.10 (s, 3H)。

[1390] 实施例 401

[1391]



[1392] 步骤 1

[1393] 在 150℃ 下在氮气下将制法 30b 的产物 (50mg, 0.17mmol) 与 (4- 甲氧基苯基) 甲胺 (0.4mL) 的混合物搅拌 26 小时。将混合物在真空中浓缩, 且借助制备型 HPLC 纯化。获得呈固体状 TFA 盐形式的产物 (60mg, Y = 62%)。MS (E+) m/z : 405 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.34 分钟。

[1394] 步骤 2

[1395] 在室温下将步骤 1 的产物 (23mg, 0.044mmol)、二氯甲烷 (0.5mL) 及 TFA (0.5mL) 的

混合物搅拌 3 小时,接着在真空中浓缩。将残余物与乙酸乙酯 (0.5mL) 及饱和碳酸氢钠水溶液 (0.5mL) 混合。添加固体碳酸钾以使混合物呈碱性。将水溶液分离,以 10% 柠檬酸水溶液中和且以乙酸乙酯 (3×0.5mL) 提取。将经合并的乙酸乙酯提取物干燥 (Na_2SO_4) 且浓缩产生油状物。MS (E+) m/z :285 (M+H) ;LC 保留时间 :2.21 分钟。

[1396] 步骤 3

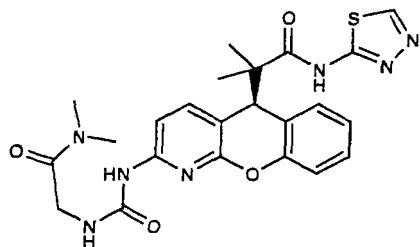
[1397] 将上文的步骤 2 的产物与吡啶 (0.08mL, 1mmol) 及无水二氯甲烷 (0.5mL) 混合。在 0℃ 下在氮气下添加氯甲酸苯酯 (0.03mL, 0.24mmol)。在 0℃ 下将混合物搅拌 40 分钟,随后添加 1-(2-氨基乙基) 吡咯烷 (0.15mL, 1.2mmol)。将反应混合物加热至 100℃ (在加热期间蒸馏除去二氯甲烷),在 100℃ 下搅拌 40 分钟且接着在真空中浓缩。使用反相 HPLC (YMC S520×100mm, 进行 10 分钟, 溶剂 A :10% MeOH :90% H_2O :0.1% TFA, 溶剂 B :90% MeOH, 10% H_2O , 0.1% TFA) 纯化产生固体 (2TFA 盐, 17mg, 步骤 2+3Y = 59%)。MS (E+) m/z :425 (M+H) ;LC 保留时间 :2.29 分钟。

[1398] 步骤 4

[1399] 在 80℃ 下将步骤 3 的产物 (16mg, 0.025mmol)、2-氨基-1,3,4-噻二唑 (15mg, 0.15mmol)、HOBT 水合物 (13mg, 0.086mmol)、吡啶 (0.12mL, 1.5mmol) 及 EDC (24mg, 0.12mmol) 于乙腈 (1.0mL) 中的混合物加热 6 小时。在真空中浓缩且使用反相 HPLC (YMC S520×100mm, 进行 10 分钟, 溶剂 A :10% MeOH :90% H_2O :0.1% TFA, 溶剂 B :90% MeOH, 10% H_2O , 0.1% TFA) 纯化产生标题产物,将标题产物冻干产生呈 2TFA 盐形式的白色固体 (7mg, Y = 37%)。MS (E+) m/z :508 (M+H) ;LC 保留时间 :2.30 分钟。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 9.09 (s, 1H) 7.54 (d, J = 8.31Hz, 1H) 7.32-7.37 (m, 1H) 7.17-7.24 (m, 2H) 7.11 (td, J = 7.40, 1.40Hz, 1H) 6.83 (d, J = 8.31Hz, 1H) 4.51 (s, 1H) 3.77-3.86 (m, 2H) 3.74 (t, J = 5.54Hz, 2H) 3.44 (t, J = 5.79Hz, 2H) 3.12-3.21 (m, 2H) 2.18 (br. s., 2H) 1.99-2.09 (m, 2H) 1.15 (s, 3H) 1.07-1.12 (m, 3H)。

[1400] 实施例 402

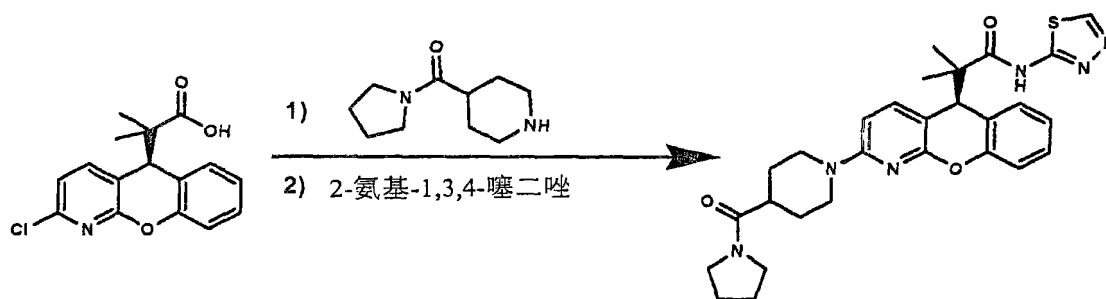
[1401]



[1402] 以针对实施例 401 的标题化合物的制法所述的相同方式制备标题化合物。MS (E+) m/z :496 (M+H) ;LC 保留时间 :2.76 分钟。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 9.09 (s, 1H) 7.49 (d, J = 8.31Hz, 1H) 7.30-7.36 (m, 1H) 7.17-7.26 (m, 2H) 7.05-7.10 (m, 1H) 6.88 (d, J = 8.06Hz, 1H) 4.48 (s, 1H) 4.24 (s, 2H) 3.10 (s, 3H) 3.01 (s, 3H) 1.15 (s, 3H) 1.12 (s, 3H)。

[1403] 实施例 403

[1404]



[1405] 步骤 1

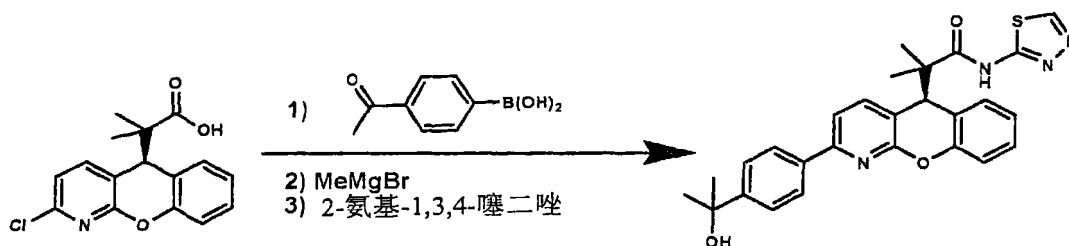
[1406] 在 150℃ 下在氮气下将制法 30b 的产物 (14mg, 0.046mmol)、哌啶-4-基 (吡咯烷-1-基) 甲酮 (95mg, 0.521mmol) 及无水 DMA (0.1mL) 的混合物搅拌 3 小时。使用反相 HPLC (YMC S520×100mm, 进行 10 分钟, 溶剂 A : 10% MeOH : 90% H₂O : 0.1% TFA, 溶剂 B : 90% MeOH, 10% H₂O, 0.1% TFA) 纯化产生呈固体状的产物 (TFA 盐, 22mg, Y = 85%)。MS (E⁺) m/z : 450 (M+H)⁺; LC 保留时间 : 3.16 分钟。

[1407] 步骤 2

[1408] 以实施例 400, 步骤 2 所述的相同方式完成该步骤, 获得呈白色固体状 TFA 盐形式的标题化合物。MS (ES⁺) m/z : 533 (M+H)⁺; LC 保留时间 : 3.15 分钟。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 9.09 (s, 1H) 7.37 (d, J = 8.31Hz, 1H) 7.27-7.32 (m, 1H) 7.13-7.19 (m, 2H) 7.03 (td, J = 7.40, 1.20Hz, 1H) 6.53 (d, J = 8.56Hz, 1H) 4.42 (s, 1H) 4.35 (d, J = 13.35Hz, 2H) 3.62 (t, J = 6.80Hz, 2H) 3.41 (t, J = 6.92Hz, 2H) 2.93 (t, J = 12.72Hz, 2H) 2.75-2.84 (m, 1H) 1.96-2.04 (m, 2H) 1.85-1.94 (m, 2H) 1.66-1.84 (m, 4H) 1.12 (br. s., 3H) 1.11 (br. s., 3H)。

[1409] 实施例 404

[1410]



[1411] 步骤 1

[1412] 将制法 30b 的产物 (45mg, 0.15mmol)、4-乙酰基苯基硼酸 (73mg, 0.44mmol)、2M 磷酸钾水溶液 (0.52mL, 1.0mmol) 及 DMF (1mL) 的混合物以氮气鼓泡 5 分钟, 随后添加四 (三苯膦) 钯 (0) (13mg, 0.011mmol)。将混合物再以氮气鼓泡 5 分钟。在 90℃ 下在氮气下搅拌 1.5 小时后, 使混合物在饱和碳酸氢钠水溶液 (3mL) 与乙醚 (4mL) 之间分配。将水溶液分离, 酸化至 pH = 6 且以乙酸乙酯 (3×2mL) 提取。将经合并的乙酸乙酯提取物干燥 (Na₂SO₄) 且在真空中浓缩产生呈液体状的产物混合物。

[1413] 步骤 2

[1414] 在 -78℃ 下在氮气下将步骤 1 的产物混合物溶解于无水 THF (2mL) 中且以甲基溴化镁溶液 (乙醚中 3M, 0.49mL, 1.5mmol) 处理。在室温下将混合物搅拌 30 分钟后, 添加 10% 柠檬酸水溶液使 pH 值 = 6。将混合物以乙酸乙酯 (3×1mL) 提取。将经合并的乙酸乙酯提取物干燥 (Na₂SO₄) 且在真空中干燥。使用反相 HPLC (YMC S5 20×100mm, 进行 10 分钟, 溶

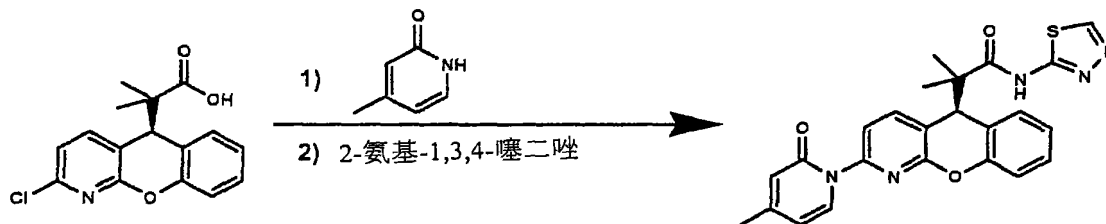
剂 A :10% MeOH :90% H₂O :0.1% TFA, 溶剂 B :90% MeOH, 10% H₂O, 0.1% TFA) 纯化产生呈白色固体状的产物 (TFA 盐, 34mg, 步骤 1+2Y = 44%)。MS (ES+) m/z :404 (M+H) ;LC 保留时间 :3.33 分钟。

[1415] 步骤 3

[1416] 将步骤 2 的产物 (18mg, 0.045mmol)、2-氨基-1,3,4-噻二唑 (23mg, 0.22mmol)、HOBT 水合物 (17mg, 0.11mmol)、二异丙基乙胺 (0.12mL, 0.67mmol) 及 EDC (34mg, 0.18mmol) 于无水乙腈 (1.0mL) 中的混合物在 80℃ 下搅拌 1 小时且在室温下搅拌隔夜。将混合物在真空中浓缩。将残余物与乙酸乙酯 (2mL) 混合, 以水 (1mL) 及饱和碳酸氢钠水溶液 (2×1mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥且在真空中浓缩。使用制备型 TLC 纯化产生呈固体状的产物 (12mg, Y = 47%)。MS (ES+) m/z :487 (M+H) ;LC 保留时间 :3.34 分钟。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.91 (s, 1H) 8.01 (d, J = 8.31Hz, 2H) 7.74 (d, J = 7.81Hz, 1H) 7.58 (d, J = 8.56Hz, 2H) 7.50 (d, J = 7.81Hz, 1H) 7.27-7.36 (m, 2H) 7.24 (d, J = 7.30Hz, 1H) 7.01-7.08 (m, 1H) 4.82 (s, 1H) 1.62 (s, 6H) 1.30 (s, 3H) 1.26 (s, 3H)。

[1417] 实施例 405

[1418]



[1419] 步骤 1

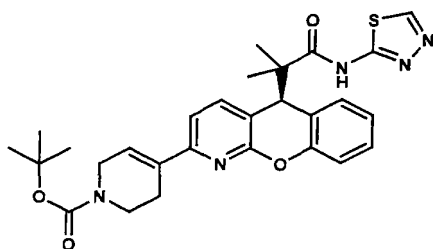
[1420] 在氮气下向制法 30b 的产物 (15mg, 0.049mmol)、4-甲基吡啶-2(1H)-酮 (11mg, 0.099mmol)、碘化铜 (I) (4.7mg, 0.025mmol) 及碳酸钾 (20mg, 0.15mmol) 的混合物中添加 N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺 (11mg, 0.077mmol) 于无水 DMA (0.2mL) 中的溶液。将混合物在 120℃ 下搅拌 6 小时且在 60℃ 下搅拌隔夜。使用反相 HPLC (YMC S520×100mm, 进行 10 分钟, 溶剂 A :10% MeOH :90% H₂O :0.1% TFA, 溶剂 B :90% MeOH, 10% H₂O, 0.1% TFA) 纯化且中和产生呈固体状的产物 (7mg, Y = 40%)。MS (ES+) m/z :377 (M+H) ;LC 保留时间 :2.94 分钟。

[1421] 步骤 2

[1422] 以实施例 400, 步骤 2 所述的相同方式完成该步骤, 获得呈固体状 TFA 盐形式的产物。MS (ES+) m/z :460 (M+H) ;LC 保留时间 :2.88 分钟。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 9.09 (s, 1H) 7.85 (d, J = 8.06Hz, 1H) 7.80 (d, J = 7.05Hz, 1H) 7.52 (d, J = 7.81Hz, 1H) 7.36 (t, J = 7.68Hz, 1H) 7.24 (br. s., 1H) 7.22 (br. s., 1H) 7.11 (t, J = 7.30Hz, 1H) 6.45 (br. s., 1H) 6.40 (d, J = 7.05Hz, 1H) 4.67 (s, 1H) 2.30 (s, 3H) 1.20 (s, 3H) 1.17 (s, 3H)。

[1423] 实施例 406

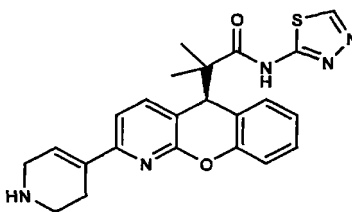
[1424]



[1425] 以针对实施例 162 的标题化合物的制法所述的方式,使用市售的 (N-叔丁氧羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯自制法 30 的 S 异构体 (30b) 制备标题化合物。MS (ES⁺) m/z : 534 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.67 分钟。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 12.14 (br. s., 1H) 8.93 (s, 1H) 7.71 (d, J = 7.81Hz, 1H) 7.24-7.30 (m, 3H) 7.12 (d, J = 7.81Hz, 1H) 6.99-7.06 (m, 1H) 6.72 (br. s., 1H) 4.89 (s, 1H) 4.14 (br. s., 2H) 3.58-3.69 (m, 2H) 2.63 (br. s., 2H) 1.49 (s, 9H) 1.28 (s, 3H) 1.26 (s, 3H)。

[1426] 实施例 407

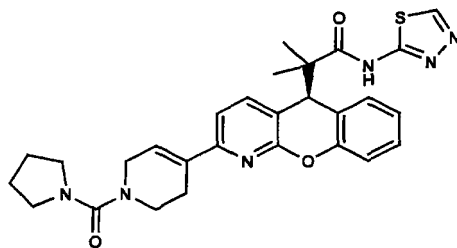
[1427]



[1428] 将实施例 406 的标题化合物 (57mg, 0.11mmol) 与二氯甲烷 (6mL) 及 TFA (3mL) 混合。在室温下将混合物搅拌 1 小时,随后在真空中浓缩。使用反相 HPLC (YMC S520 $\times$ 100mm, 进行 10 分钟, 溶剂 A : 10% MeOH : 90% H₂O : 0.1% TFA, 溶剂 B : 90% MeOH, 10% H₂O, 0.1% TFA) 纯化产生呈白色固体状的标题化合物 (2TFA 盐, 47mg, Y = 67%)。MS (ES⁺) m/z : 434 (M+H) ; LC 保留时间 : 2.19 分钟。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 9.10 (s, 1H) 7.65 (d, J = 7.81Hz, 1H) 7.35 (d, J = 7.81Hz, 2H) 7.23 (td, J = 7.93, 1.26Hz, 2H) 7.08-7.14 (m, 1H) 6.69-6.74 (m, 1H) 4.60 (s, 1H) 3.88-3.94 (m, 2H) 3.47 (t, J = 6.17Hz, 2H) 2.84-2.94 (m, 2H) 1.17 (s, 3H) 1.10 (s, 3H)。

[1429] 实施例 408

[1430]

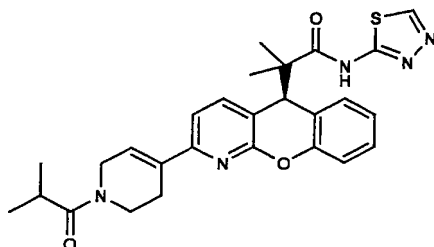


[1431] 在氮气下向实施例 407 的标题化合物 (14mg, 0.021mmol) 及 N, N-二异丙基乙胺 (0.1mL) 于无水 THF (1mL) 中的经搅拌溶液中添加 1-吡咯烷羰基氯 (0.01mL, 0.09mmol)。在室温下将混合物搅拌 45 分钟,随后添加水 (0.1mL) 及甲醇 (1mL) 以中止反应。将混合物在真空中浓缩。使用反相 HPLC (YMC S5 20 $\times$ 100mm, 进行 10 分钟, 溶剂 A : 10% MeOH : 90% H₂O : 0.1% TFA, 溶剂 B : 90% MeOH, 10% H₂O, 0.1% TFA) 纯化产生呈固体状的标题化合物 (TFA

盐, 10mg, $Y = 73\%$)。MS(ES+) m/z : 531 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.36 分钟。 ^1H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 9.09(s, 1H) 7.61(d, $J = 7.81\text{Hz}$, 1H) 7.31–7.37(m, 1H) 7.19–7.29(m, 3H) 7.06–7.11(m, 1H) 6.69(br. s., 1H) 4.57(s, 1H) 4.01–4.05(m, 2H) 3.53(t, $J = 5.54\text{Hz}$, 2H) 3.39–3.45(m, 4H) 2.66(br. s., 2H) 1.85–1.91(m, 4H) 1.15(s, 3H) 1.12(s, 3H)。

[1432] 实施例 409

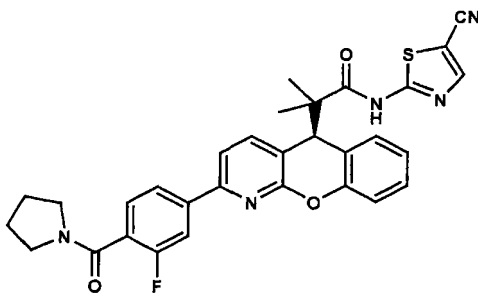
[1433]



[1434] 在氮气下向 HOBt 水合物 (20mg, 0.13mmol) 及 N, N-二异丙基乙胺 (0.10mL, 0.57mmol) 于无水乙腈 (1mL) 中的经搅拌溶液中添加异丁酰氯 (0.010mL, 0.095mmol)。在室温下将混合物搅拌 10 分钟, 随后添加实施例 10 的标题化合物 (11mg, 0.017mmol)。在室温下将混合物搅拌 2 小时后, 添加水 (0.1mL) 以中止反应。将混合物在真空中浓缩。使用反相 HPLC(YMC S5 20×100mm, 进行 10 分钟, 溶剂 A : 10% MeOH : 90% H_2O : 0.1% TFA, 溶剂 B : 90% MeOH, 10% H_2O , 0.1% TFA) 纯化产生呈白色固体状的标题化合物 (TFA 盐, 7.6mg, $Y = 74\%$)。MS(ES+) m/z : 504 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.32 分钟。 ^1H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 9.09(s, 1H) 7.61(d, $J = 7.81\text{Hz}$, 1H) 7.26–7.37(m, 2H) 7.22(dt, $J = 7.81, 2.27\text{Hz}$, 2H) 7.06–7.12(m, 1H) 6.69(br. s., 1H) 4.57(s, 1H) 4.34(br. s., 1H) 4.25(br. s., 1H) 3.81(t, $J = 5.67\text{Hz}$, 2H) 2.94–3.08(m, 1H) 2.72(br. s., 1H) 2.61(br. s., 1H) 1.11–1.16(m, 12H)。

[1435] 实施例 410

[1436]



[1437] 将实施例 398 的步骤 1 的产物 (398a) (12mg, 0.026mmol) 与 DMF (0.2mL)、N, N-二异丙基乙胺 (0.050mL, 0.29mmol)、HATU (30mg, 0.078mmol) 及 2-氨基-5-氰基噻唑 (16mg, 0.13mmol) 混合。在 80℃ 下将反应混合物搅拌 6 小时。使用反相 HPLC(YMC S520×100mm, 进行 10 分钟, 溶剂 A : 10% MeOH : 90% H_2O : 0.1% TFA, 溶剂 B : 90% MeOH, 10% H_2O , 0.1% TFA) 纯化产生呈黄色固体状的标题化合物 (TFA 盐, 5.7mg, $Y = 25\%$)。MS(ES+) m/z : 568 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.66 分钟。 ^1H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 8.15(s, 1H) 7.91–7.98(m, 2H) 7.73(d, $J = 2.77\text{Hz}$, 2H) 7.53(t, $J = 7.43\text{Hz}$, 1H) 7.35–7.41(m, 1H) 7.21–7.30(m, 2H) 7.10–7.16(m, 1H) 4.62(s, 1H) 3.63(t, $J = 6.92\text{Hz}$, 2H) 3.36–3.42(m, 2H) 1.91–2.06(m, 4H) 1.18(s, 3H) 1.15(s, 3H)。

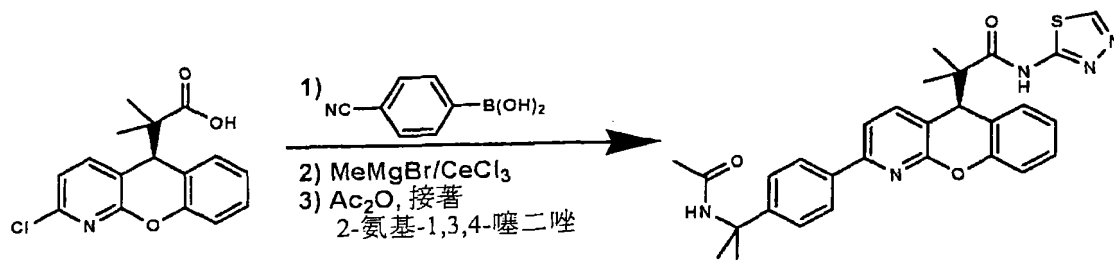
[1438] 实施例 411 至 414

[1439] 以针对实施例 410 的标题化合物的制法所述的相同方式制备以下实施例 411 至 414。

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
411		3.78	588
412		3.88	612
413		3.38	559
414		3.49	544

[1441] 实施例 415

[1442]



[1443] 步骤 1

[1444] 将制法 30b 的产物 (183mg, 0.60mmol)、4-氰基苯基硼酸 (240mg, 1.6mmol)、2M 磷酸钾水溶液 (2.1mL, 4.2mmol) 及 DMF (6mL) 的混合物以氮气鼓泡 5 分钟, 随后添加四 (三苯膦) 钯 (0) (70mg, 0.060mmol)。再以氮气鼓泡 5 分钟后, 在 90℃ 下在氮气下将反应混合物搅拌 4 小时。将混合物在真空中浓缩, 与水 (5mL) 混合, 以 6N HCl 水溶液中和且以乙酸乙酯 (3×2mL) 提取。将经合并的乙酸乙酯提取物干燥 (Na₂SO₄) 且在真空中干燥。使用反相 HPLC (YMC S520×100mm, 进行 10 分钟, 溶剂 A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0.1% TFA, 溶剂 B: 90% MeOH, 10% H₂O, 0.1% TFA) 纯化产生呈固体状的产物 (195mg, Y = 87%)。MS (ES⁺) m/z: 371 (M+H); LC 保留时间: 3.41 分钟。

[1445] 步骤 2

[1446] 在氮气下向干燥烧瓶中的经搅拌氯化铯 (HI) (340mg, 1.4mmol) 中添加无水 THF (6mL)。在室温下将混合物搅拌 40 分钟, 随后在 -78℃ 下在氮气下逐滴添加甲基

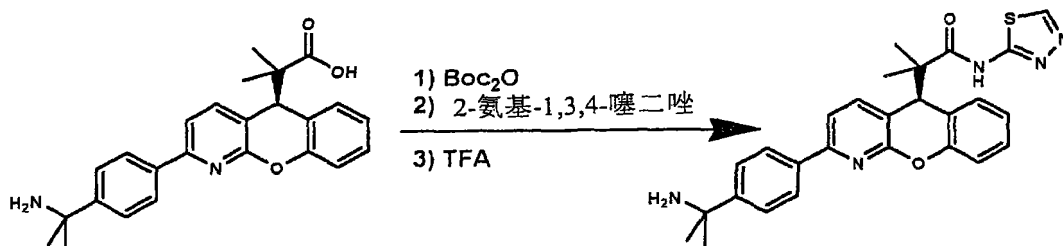
锂 (0.85mL, 1.4mmol)。在 -78°C 下将混合物搅拌 40 分钟后, 添加步骤 1 的产物 (93mg, 0.25mmol)。将反应混合物在 -78°C 下搅拌 40 分钟, 且在室温下搅拌 2 小时, 随后加水 (3mL)。将水层以 10% 柠檬酸水溶液中中和至 pH 值 = 8, 以乙酸乙酯 ($2 \times 2\text{mL}$) 提取且接着以 10% 柠檬酸水溶液中中和至 pH 值 = 6, 以乙酸乙酯 ($2 \times 2\text{mL}$) 提取。将经合并的有机溶液干燥 (Na_2SO_4) 且在减压下浓缩。将残余物溶解于甲醇 (1.8mL) 及三氟乙酸 (0.2mL) 中。使用反相 HPLC (YMC S520 $\times$ 100mm, 进行 10 分钟, 溶剂 A : 10% MeOH : 90% H_2O : 0.1% TFA, 溶剂 B : 90% MeOH, 10% H_2O , 0.1% TFA) 纯化产生呈黄色固体状的产物 (TFA 盐, 18mg, Y = 14%)。 (ES+) m/z : 403 (M+H) ; LC 保留时间 : 2.46 分钟。

[1447] 步骤 3

[1448] 在氮气下向步骤 2 的产物 (8.0mg, 0.015mmol) 及 N, N-二异丙基乙胺 (0.10mL, 0.57mmol) 于无水二氯甲烷 (1mL) 中的澄清溶液中添加乙酸酐 ($10\mu\text{L}$, 0.11mmol)。在室温下将反应混合物搅拌 1 小时, 且在真空中浓缩。将残余物与无水 MeCN (1mL)、HOBT (40mg, 0.26mmol)、2-氨基-1,3,4-噻二唑 (60mg, 0.59mmol)、EDC (100mg, 0.52mmol) 及 N, N-二异丙基乙胺 (0.20mL, 1.1mmol) 混合。在 80°C 下在氮气下搅拌 2 小时后, 将混合物浓缩, 与饱和碳酸氢钠水溶液 (5mL) 混合且以二氯甲烷 ($3 \times 1\text{mL}$) 提取。将经合并的二氯甲烷提取物干燥 (Na_2SO_4)。急骤色谱纯化 (己烷中 0% 至 100% 乙酸乙酯, 接着乙酸乙酯中 $0 \rightarrow 10\%$ MeOH) 产生粗产物, 将该粗产物使用反相 HPLC (YMC S520 $\times$ 100mm, 进行 10 分钟, 溶剂 A : 10% MeOH : 90% H_2O : 0.1% TFA, 溶剂 B : 90% MeOH, 10% H_2O , 0.1% TFA) 纯化产生标题化合物 (TFA 盐, 3mg, Y = 30%)。MS (ES+) m/z : 528 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.24 分钟。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 9.10 (s, 1H) 7.94 (d, J = 8.31Hz, 2H) 7.70 (d, J = 7.81Hz, 1H) 7.59 (d, J = 7.81Hz, 1H) 7.48 (d, J = 8.31Hz, 2H) 7.36 (t, J = 7.68Hz, 1H) 7.20-7.29 (m, 2H) 7.10 (t, J = 7.43Hz, 1H) 4.61 (s, 1H) 1.96 (s, 3H) 1.66 (s, 6H) 1.18 (s, 3H) 1.16 (s, 3H)

[1449] 实施例 416

[1450]



[1451] 步骤 1

[1452] 向实施例 415 中步骤 2 的产物 (415b) (12mg, 0.024mmol)、二噁烷 (0.5mL)、NaOH (0.097mL, 0.048mmol) 及乙腈 (2mL) 的经搅拌溶液中添加 Boc_2O ($8.4\mu\text{L}$, 0.036mmol)。在室温下将反应混合物搅拌 4 小时。在添加更多 Boc_2O (30mg) 的前, 在室温下将混合物搅拌 2 小时且接着在真空中浓缩。将残余物与水 (0.5mL) 混合, 以 10% 柠檬酸水溶液酸化至 pH 值 = 5 且以乙酸乙酯提取。将经合并的乙酸乙酯提取物干燥 (Na_2SO_4) 且在减压下浓缩产生呈黄色液体状的粗产物。

[1453] 步骤 2

[1454] 以与实施例 400, 步骤 2 中所述的相同方式, 使用步骤 1 的产物 (416a) 完成该步

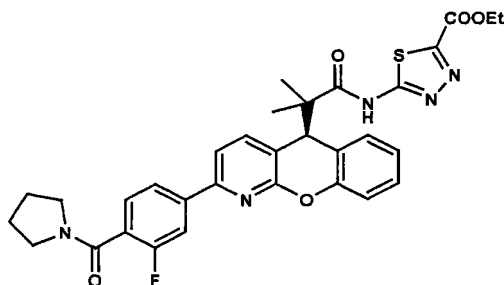
骤。

[1455] 步骤 3

[1456] 将步骤 2 的产物溶解于二氯甲烷 (1mL) 及 TFA (0.5mL) 中。在室温下将混合物搅拌 1 小时, 随后浓缩。使用反相 HPLC (YMC S520×100mm, 进行 10 分钟, 溶剂 A : 10% MeOH : 90% H₂O : 0.1% TFA, 溶剂 B : 90% MeOH, 10% H₂O, 0.1% TFA) 纯化产生呈白色固体状的标题化合物 (2TFA 盐, 7mg, 步骤 1+2+3Y = 40%)。MS (ES-) m/z : 484 (M-H) ; LC 保留时间 : 2.66 分钟。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 9.11 (s, 1H) 8.12 (d, J = 8.56Hz, 2H) 7.73 (d, J = 8.00Hz, 1H) 7.61-7.68 (m, 3H) 7.35-7.40 (m, 1H) 7.24-7.29 (m, 2H) 7.13 (td, J = 7.43, 1.26Hz, 1H) 4.64 (s, 1H) 1.78 (s, 6H) 1.20 (s, 3H) 1.15 (s, 3H)。

[1457] 实施例 417

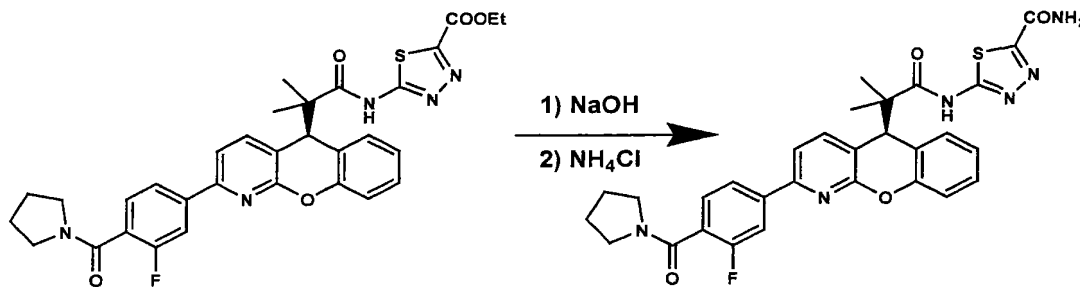
[1458]



[1459] 在室温下在氮气下向实施例 398 中步骤 1 的产物 (400mg, 0.87mmol)、5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯 (400mg, 2.3mmol)、HOBT 水合物 (140mg, 0.91mmol) 及无水 MeCN (10mL) 的经搅拌混合物中添加 EDC (340mg, 1.8mmol), 随后添加 N,N-二异丙基乙胺 (0.2mL, 1.1mmol)。在 80℃ 下搅拌 4.5 小时后, 将反应混合物浓缩, 与水 (15mL) 及乙酸乙酯 (15mL) 混合。将水层以乙酸乙酯 (3×10mL) 提取。将经合并的有机溶液干燥 (Na₂SO₄), 在真空中浓缩且借助急骤色谱 (己烷中 20-100% 乙酸乙酯) 纯化产生呈黄色固体状的标题产物 (410mg, Y = 77%)。MS (ES+) m/z : 616 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.70 分钟。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 10.16 (br. s., 1H) 8.04 (br. s., 1H) 7.82-7.88 (m, 2H) 7.53 (t, J = 8.31Hz, 2H) 7.31-7.34 (m, 2H) 7.22 (d, J = 7.55Hz, 1H) 7.05 (ddd, J = 7.87, 5.10, 3.15Hz, 1H) 4.86 (s, 1H) 4.56 (q, J = 7.13Hz, 2H) 3.68 (t, J = 6.92Hz, 2H) 3.36 (t, J = 6.55Hz, 2H) 1.87-2.06 (m, 4H) 1.48 (t, J = 7.18Hz, 3H) 1.35 (s, 3H) 1.23 (s, 3H)。

[1460] 实施例 418

[1461]



[1462] 步骤 1

[1463] 向实施例 417 的标题化合物 (183mg, 0.30mmol) 于 MeOH (1.5mL) 中的经搅拌溶液

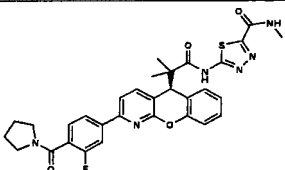
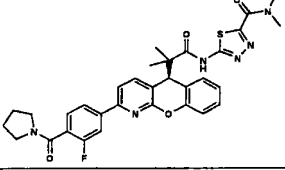
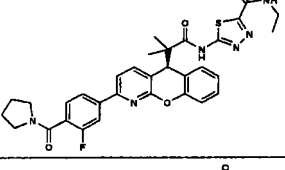
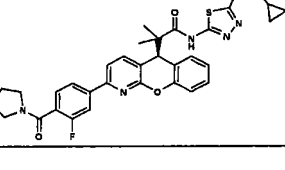
中添加 1M 氢氧化钠水溶液 (1.0ml, 1.0mmol)。在室温下将反应混合物搅拌 1.5 小时,随后在减压下浓缩移除甲醇且冻干以移除水从而产生黄色固体 (207mg)。

[1464] 步骤 2

[1465] 在室温下在氮气下向干燥烧瓶中添加步骤 1 的产物 (21mg, 0.029mmol)、氯化铵 (18mg, 0.34mmol)、N, N-二异丙基乙胺 (50 μ L, 0.29mmol) 及无水 DMF (0.3mL)。在室温下将混合物搅拌 2 分钟,随后添加 PyBOP (20mg, 0.038mmol)。在室温下将混合物搅拌 1 小时。使用反相 HPLC (YMC S5 20 $\times$ 100mm, 进行 10 分钟, 溶剂 A : 10% MeOH : 90% H₂O : 0.1% TFA, 溶剂 B : 90% MeOH, 10% H₂O, 0.1% TFA) 纯化产生呈白色固体状的标题产物 (TFA 盐, 16mg, Y = 79 %)。MS (ES⁺) m/z : 587 (M+H)⁺; LC 保留时间 : 3.34 分钟。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7.90–7.97 (m, 2H) 7.69–7.76 (m, 2H) 7.52 (t, J = 7.43Hz, 1H) 7.35–7.40 (m, 1H) 7.23–7.30 (m, 2H) 7.13 (t, J = 7.43Hz, 1H) 4.63 (s, 1H) 3.63 (t, J = 6.92Hz, 2H) 3.39 (t, J = 6.55Hz, 2H) 1.91–2.06 (m, 4H) 1.20 (s, 3H) 1.16 (s, 3H)。

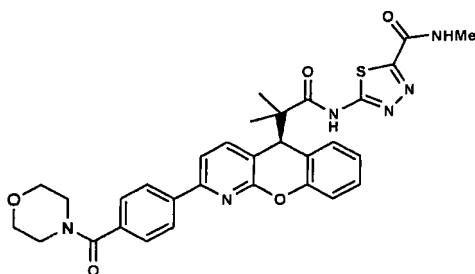
[1466] 实施例 419 至 422

[1467] 可以针对实施例 418 的标题化合物的制法所述的相同方式, 自相应胺制备以下实施例 419 至 422。

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
419		3.41	601
420		3.44	615
421		3.49	615
422		3.52	627

[1469] 实施例 422^a

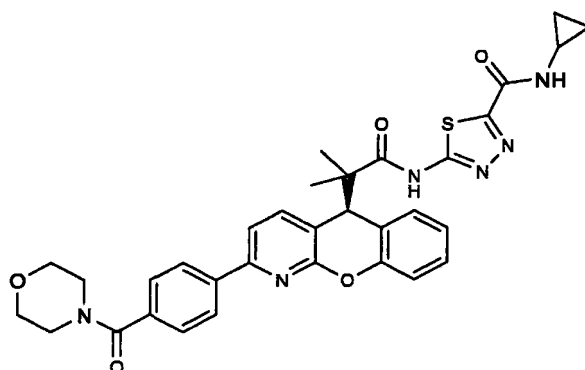
[1470]



[1471] 以上文针对实施例 419-422 的标题化合物的制法所述的相同方式,以市售的硼酸(4-(吗啉-4-羰基)苯基硼酸)取代实施例 398 的第一步骤中的 3-氟-4-(吡咯烷-1-羰基)苯基硼酸来制备标题化合物。MS (ES+) m/z : 599 (M+H); LC 保留时间: 3.15 分钟。

[1472] 实施例 422^b

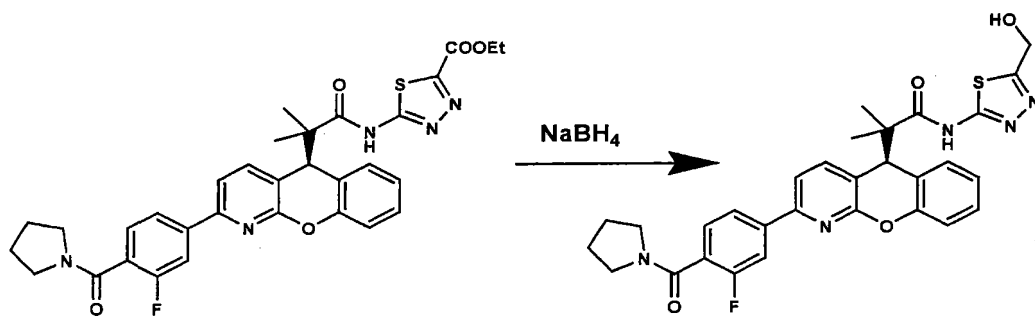
[1473]



[1474] 以上文针对实施例 422^a 的标题化合物的制法所述的相同方式制备标题化合物。MS (ES+) m/z : 625 (M+H); LC 保留时间: 3.28 分钟。

[1475] 实施例 423

[1476]

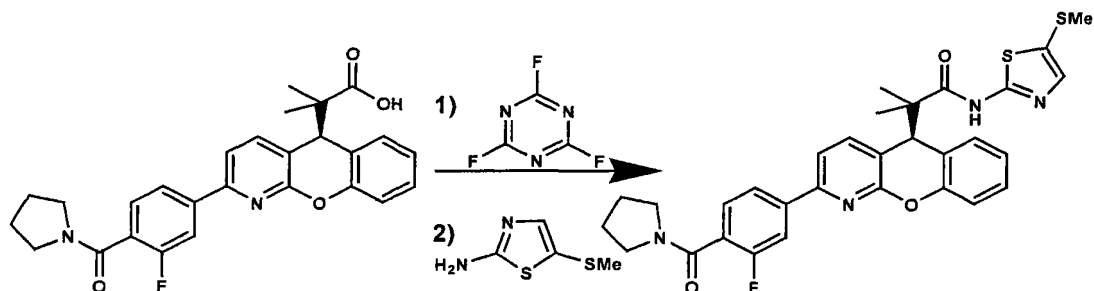


[1477] 向实施例 417 的标题化合物 (17mg, 0.028mmol) 于 THF (0.5mL) 及乙醇 (0.5mL) 中的经搅拌溶液中逐份添加 NaBH_4 (17mg, 0.45mmol)。在室温下将混合物搅拌 1 小时,随后添加丙酮 (1mL) 以中止反应。将混合物在真空中浓缩。使用反相 HPLC (YMC S520 $\times$ 100mm, 进行 10 分钟, 溶剂 A: 10% MeOH: 90% H_2O : 0.1% TFA, 溶剂 B: 90% MeOH, 10% H_2O , 0.1% TFA) 纯化产生呈白色固体状的标题化合物 (TFA 盐, 12mg, $Y = 63\%$)。MS (ES+) m/z : 574 (M+H); LC 保留时间: 3.28 分钟。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7.90-7.98 (m, 2H) 7.69-7.77 (m, 2H) 7.53 (t, $J = 7.43\text{Hz}$, 1H) 7.35-7.40 (m, 1H) 7.23-7.30 (m, 2H) 7.13 (td, $J = 7.43, 1.26\text{Hz}$, 1H) 4.92 (s, 2H) 4.63 (s, 1H) 3.63 (t, $J = 6.92\text{Hz}$, 2H) 3.39 (t, $J = 6.55\text{Hz}$, 2H) 1.91-2.06 (m, 4H) 1.18 (s,

3H) 1.15 (s, 3H)。

[1478] 实施例 424

[1479]



[1480] 步骤 1

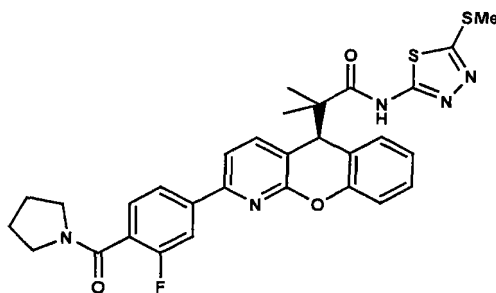
[1481] 在 0℃ 下在氮气下向实施例 398 中步骤 1 的产物 (170mg, 0.37mmol) 及吡啶 (0.060mL, 0.74mmol) 于无水二氯甲烷 (2mL) 中的溶液中逐滴添加 2,4,6-三氟-1,3,5-三嗪 (0.062mL, 0.74mmol)。在 0℃ 下搅拌 30 分钟且在室温下搅拌 1.5 小时后,将混合物倒入 0℃ 下的水 (2mL) 中。将水层分离且以二氯甲烷 (3×1mL) 提取。将经合并的二氯甲烷溶液干燥 (Na₂SO₄)。急骤色谱纯化 (己烷中 20 → 100% 乙酸乙酯) 产生呈白色固体状的产物 (153mg, Y = 90%)。MS (ES+) m/z : 463 (M+H) ;LC 保留时间 : 3.56 分钟。

[1482] 步骤 2

[1483] 在室温下在氮气下将步骤 1 的产物 (30mg, 0.065mmol)、5-(甲硫基)噻唑-2-胺 (19mg, 0.13mmol)、吡啶 (50 μL, 0.60mmol) 及无水乙腈 (1mL) 的混合物搅拌 60 小时。添加 EDC (15mg)。将混合物在 80℃ 下搅拌 4 小时且在 90℃ 下搅拌 2 小时。使用反相 HPLC (YMC S520×100mm, 进行 10 分钟, 溶剂 A : 10% MeOH : 90% H₂O : 0.1% TFA, 溶剂 B : 90% MeOH, 10% H₂O, 0.1% TFA) 纯化产生呈微黄色固体状的标题产物 (32mg, Y = 83% 产率)。MS (ES+) m/z : 589 (M+H) ;LC 保留时间 : 3.82 分钟。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7.88-7.95 (m, 2H) 7.73 (d, J = 8.0Hz, 1H) 7.69 (d, J = 8.0Hz, 1H) 7.51 (t, J = 7.43Hz, 1H) 7.43 (s, 1H) 7.36 (td, J = 7.8, 1.2Hz, 1H) 7.26 (d, J = 8.56Hz, 2H) 7.12 (td, J = 7.5, 1.0Hz, 1H) 4.61 (s, 1H) 3.62 (t, J = 6.80Hz, 2H) 3.38 (t, J = 6.67Hz, 2H) 2.45 (s, 3H) 1.91-2.06 (m, 4H) 1.15 (s, 3H) 1.10 (s, 3H)。

[1484] 实施例 425

[1485]

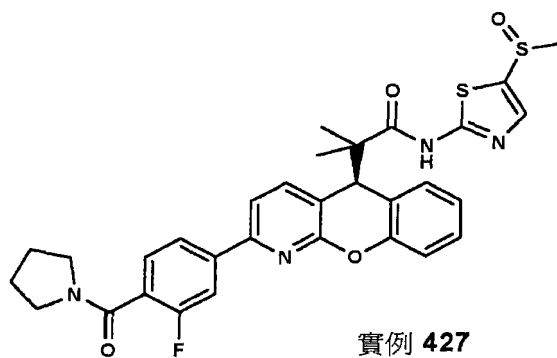
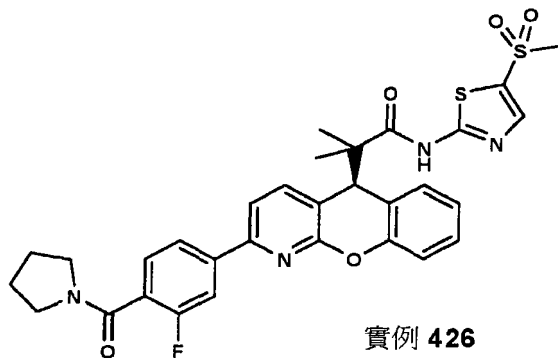


[1486] 以针对实施例 424 的标题化合物的制法所述的相同方式自 5-(甲硫基)噻二唑-2-胺制备标题化合物。MS (ES+) m/z : 590 (M+H) ;LC 保留时间 : 3.71 分钟。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7.91-7.98 (m, 2H) 7.75 (d, J = 8.0Hz, 1H) 7.72 (d, J = 8.0Hz, 1H) 7.53 (t,

$J = 7.55\text{Hz}$, 1H) 7.35–7.41 (m, 1H) 7.23–7.30 (m, 2H) 7.14 (t, $J = 7.43\text{Hz}$, 1H) 4.61 (s, 1H) 3.63 (t, $J = 6.92\text{Hz}$, 2H) 3.39 (t, $J = 6.67\text{Hz}$, 2H) 2.76 (s, 3H) 1.92–2.05 (m, 4H) 1.17 (s, 3H) 1.13 (s, 3H)。

[1487] 实施例 426 及 427

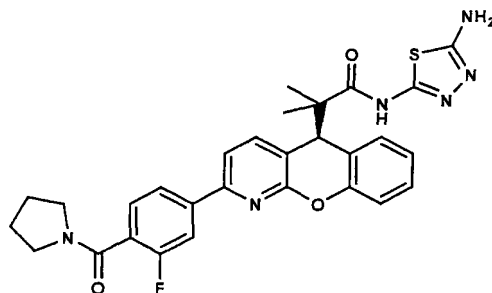
[1488]



[1489] 在 0℃ 下向实施例 424 的标题化合物 (22mg, 0.038mmol) 及 TFA (15 μ L, 0.20mmol) 于二氯甲烷 (1mL) 中的澄清溶液中添加 mCPBA (57–86%, 14mg)。将反应混合物在相同温度下搅拌 1.5 小时且在室温下搅拌 1 小时, 随后添加饱和碳酸氢钠水溶液 (1mL)。将水溶液以二氯甲烷 (2 $\times$ 1mL) 提取。将经合并的二氯甲烷溶液干燥 (Na_2SO_4)。急骤色谱纯化 (庚烷中 50 $\Rightarrow$ 100% 乙酸乙酯; 接着乙酸乙酯中 0–20% 甲醇) 产生亚砷 (5mg) 及砷 (24mg)。将其每一个分别使用反相 HPLC (YMC S520 $\times$ 100mm, 进行 10 分钟, 溶剂 A: 10% MeOH: 90% H_2O : 0.1% TFA, 溶剂 B: 90% MeOH, 10% H_2O , 0.1% TFA) 纯化产生呈白色固体状的实施例 427 的标题化合物 (TFA 盐, 3mg, $Y = 11\%$)。 (MS (ES⁺) m/z : 605 (M+H); LC 保留时间: 3.27 分钟, ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7.91–7.98 (m, 3H) 7.70–7.78 (m, 2H) 7.53 (t, $J = 7.43\text{Hz}$, 1H) 7.35–7.40 (m, 1H) 7.24–7.30 (m, 2H) 7.13 (td, $J = 7.50, 1.20\text{Hz}$, 1H) 4.64 (s, 1H) 3.63 (t, $J = 6.92\text{Hz}$, 2H) 3.39 (t, $J = 6.55\text{Hz}$, 2H) 3.09 (s, 3H) 1.91–2.06 (m, 4H) 1.18 (d, $J = 3.53\text{Hz}$, 3H) 1.14 (d, $J = 3.78\text{Hz}$, 3H)) 及呈白色固体状的实施例 426 的标题化合物 (TFA 盐, 19mg, $Y = 69\%$)。 (MS (ES⁺) m/z : 621 (M+H); LC 保留时间: 3.36 分钟, ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.06 (s, 1H) 7.89–7.96 (m, 2H) 7.74 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H) 7.71 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H) 7.52 (t, $J = 7.43\text{Hz}$, 1H) 7.37 (td, $J = 7.7, 1.3\text{Hz}$, 1H) 7.23–7.29 (m, 2H) 7.11–7.16 (m, 1H) 4.62 (s, 1H) 3.63 (t, $J = 6.92\text{Hz}$, 2H) 3.39 (t, $J = 6.55\text{Hz}$, 2H) 3.30 (s, 3H) 1.92–2.05 (m, 4H) 1.18 (s, 3H) 1.14 (s, 3H))。

[1490] 实施例 428

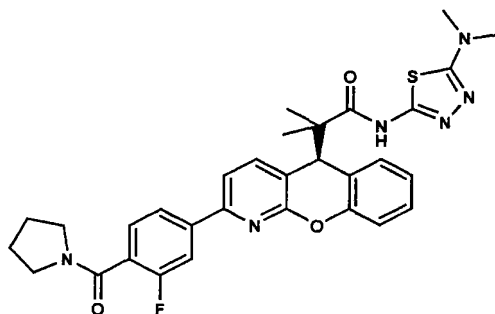
[1491]



[1492] 将实施例 398 的步骤 1 的产物 (15mg, 0.032mmol)、1,3,4-噻二唑-2,5-二胺 (20mg, 0.17mmol) 及无水 DMF (0.2mL) 的混合物超声波降解处理且在室温下在氮气下搅拌隔夜。使用反相 HPLC (YMC S5 20×100mm, 进行 10 分钟, 溶剂 A : 10% MeOH : 90% H₂O : 0.1% TFA, 溶剂 B : 90% MeOH, 10% H₂O, 0.1% TFA) 纯化产生呈白色固体状的标题化合物 (TFA 盐, 20mg, 90% 产率)。MS (E+) m/z : 559 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.02 分钟。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7.97 (dd, J = 8.0, 1.6Hz, 1H) 7.94 (dd, J = 11.21, 1.38Hz, 1H) 7.79 (d, J = 8.0Hz, 1H) 7.76 (d, J = 8.0Hz, 1H) 7.54 (t, J = 7.55Hz, 1H) 7.39 (td, J = 7.8, 1.6Hz, 1H) 7.25-7.30 (m, 2H) 7.17 (td, J = 7.6, 1.2Hz, 1H) 4.54 (s, 1H) 3.63 (t, J = 6.92Hz, 2H) 3.39 (t, J = 6.55Hz, 2H) 1.91-2.06 (m, 4H) 1.15 (s, 3H) 1.14 (s, 3H)。

[1493] 实施例 429

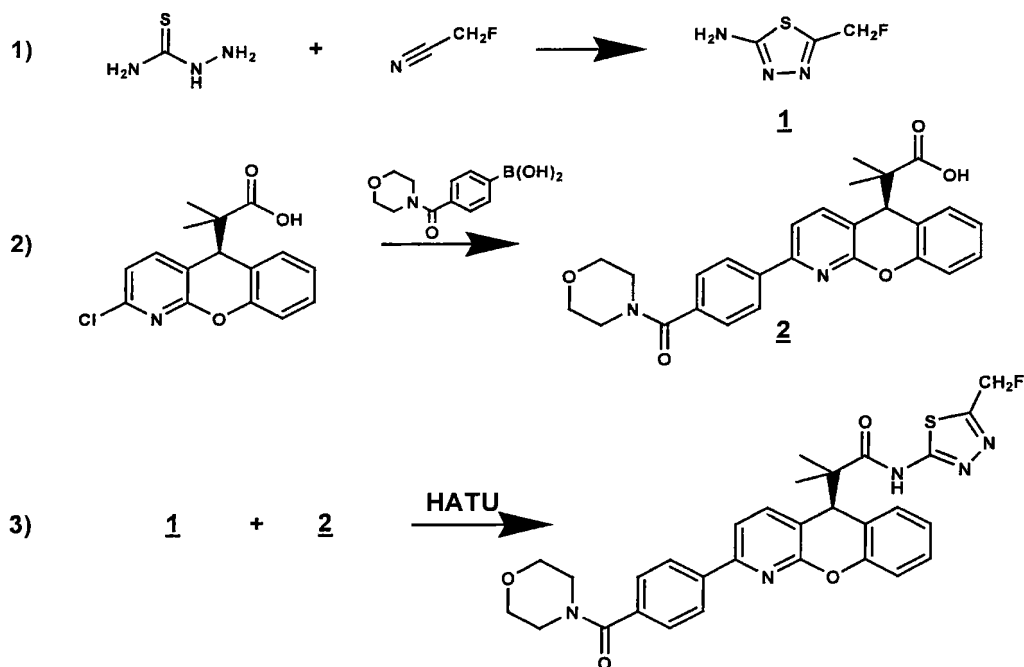
[1494]



[1495] 在 150℃ 下在氮气下在 CEM 微波反应器中将 5-溴-1,3,4-噻二唑-2-胺 (90mg, 0.50mmol)、二甲胺盐酸盐 (410mg, 5.0mmol)、2-丙醇 (0.6mL) 及 N,N-二异丙基乙胺 (0.90mL, 5.0mmol) 的混合物搅拌 1 小时。小心添加饱和碳酸氢钠水溶液 (6mL), 且将混合物以乙酸乙酯 (4×2mL) 提取。将经合并的乙酸乙酯提取物干燥 (Na₂SO₄) 且在减压下浓缩产生粗产物 (16mg, N2, N2-二甲基-1,3,4-噻二唑-2,5-二胺), 使该粗产物与无水乙腈 (1mL)、N,N-二异丙基乙胺 (0.1mL, 0.57mmol) 及实施例 426 中步骤 1 的产物 (15mg, 0.032mmol) 混合。在室温下在氮气下将混合物搅拌隔夜。使用反相 HPLC (YMC S5 20×100mm, 进行 10 分钟, 溶剂 A : 10% MeOH : 90% H₂O : 0.1% TFA, 溶剂 B : 90% MeOH, 10% H₂O, 0.1% TFA) 纯化产生呈白色固体状的标题化合物 (TFA 盐, 4mg, Y = 18%)。MS (E+) m/z : 587 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.32 分钟。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7.91-7.99 (m, 2H) 7.79 (d, J = 8.0Hz, 1H) 7.75 (d, J = 8.0Hz, 1H) 7.54 (t, J = 7.55Hz, 1H) 7.39 (td, J = 7.7, 1.2Hz, 1H) 7.25-7.30 (m, 2H) 7.16 (td, J = 7.7, 1.2Hz, 1H) 4.56 (s, 1H) 3.63 (t, J = 6.92Hz, 2H) 3.39 (t, J = 6.67Hz, 2H) 3.26 (s, 6H) 1.91-2.07 (m, 4H) 1.16 (s, 3H) 1.14 (s, 3H)。

[1496] 实施例 430

[1497]



[1498] 步骤 1

[1499] 在 60℃ 下将肼硫代碳酰胺 (550mg, 6.0mmol)、2- 氟乙腈 (0.34mL, 6.0mmol) 及 TFA (3mL) 的混合物搅拌 4 小时。将混合物在真空中浓缩。将残余物溶解于水 (15mL) 中, 以饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 及饱和磷酸钾水溶液碱化, 且与乙酸乙酯 (10mL) 混合。将固体过滤, 以水及乙酸乙酯洗涤且干燥产生白色固体 (100mg)。将滤液以乙酸乙酯 (3×10mL) 提取。将所有有机溶液合并、干燥 (Na₂SO₄) 且在减压下浓缩。将所得固体残余物以乙酸乙酯湿磨产生白色固体 (210mg)。两种固体皆为所要 5-(氟甲基)-1,3,4- 噻二唑 -2- 胺 (310mg, 39% 产率)。MS (E⁺) m/z : 134 (M+H) ; LC 保留时间 : 0.28 分钟。

[1500] 步骤 2

[1501] 以实施例 398, 步骤 1 中所述的相同方式完成该步骤, 获得呈白色固体状的产物。MS (ES⁺) m/z : 459 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.10 分钟。

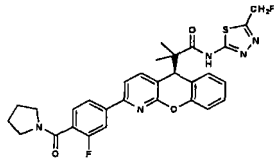
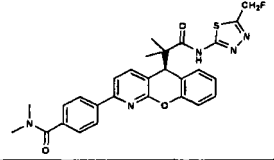
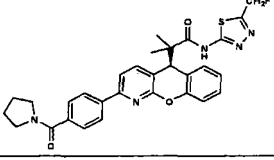
[1502] 步骤 3

[1503] 在 80℃ 下在氮气下将步骤 2 的产物 (20mg, 0.044mmol)、步骤 1 的产物 (17mg, 0.13mmol)、DMAP (11mg, 0.087mmol)、HATU (33mg, 0.087mmol) 及 DMF (0.3mL) 的混合物搅拌 2 小时。在添加更多 (10mg) 步骤 1 的产物后, 将混合物在 80℃ 下再搅拌 1 小时。使用反相 HPLC (YMC S520×100mm, 进行 10 分钟, 溶剂 A : 10% MeOH : 90% H₂O : 0.1% TFA, 溶剂 B : 90% MeOH, 10% H₂O, 0.1% TFA) 纯化产生呈白色固体状的标题化合物 (TFA 盐, 20mg, Y = 67%)。MS (E⁺) m/z : 574 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.25 分钟。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.13 (d, J = 8.31Hz, 2H) 7.74 (d, J = 8.0Hz, 1H) 7.68 (d, J = 8.0Hz, 1H) 7.55 (d, J = 8.56Hz, 2H) 7.37 (td, J = 7.7, 1.4Hz, 1H) 7.23-7.30 (m, 2H) 7.12 (td, J = 7.5, 1.0Hz, 1H) 5.74 (d, J = 47.0Hz, 2H) 4.63 (s, 1H) 3.45-3.84 (m, 8H) 1.19 (s, 3H) 1.16 (s, 3H)。

[1504] 实施例 431 至 433

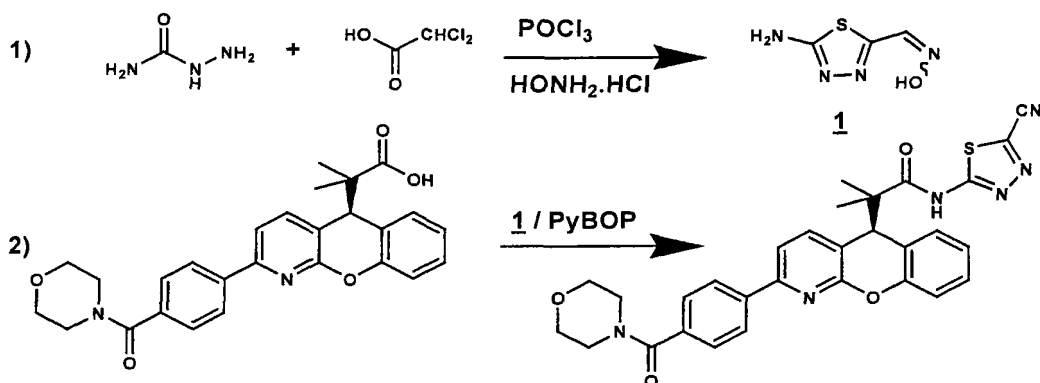
[1505] 以针对实施例 430 的标题化合物的制法所述的相同方式, 自相应市售硼酸制备以下实施例 431 至 433。

[1506]

实施例编号	结构	Rt(min)	M/z (MH) ⁺
431		3.52	576
432		3.32	532
433		3.46	558

[1507] 实施例 434

[1508]



[1509] 步骤 1

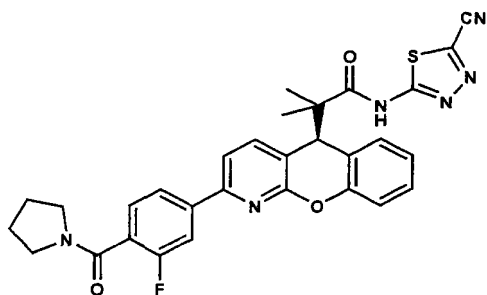
[1510] 根据文献程序 (Remers, W. ; 等人 US 3790590) 完成该步骤。MS (E⁺) m/z : 145 (M+H) ; LC 保留时间 : 0.30 分钟。

[1511] 步骤 2

[1512] 在室温下在氮气下向实施例 430 的步骤 2 的产物 (20mg, 0.044mmol)、步骤 1 的产物 (8.80mg, 0.061mmol)、PyBOP (68mg, 0.13mmol) 及无水 MeCN (0.5mL) 的经搅拌混合物中添加二异丙基乙胺 (0.053mL, 0.31mmol)。将混合物在室温下搅拌 1 小时且在 80℃ 下搅拌 2 小时。在添加更多 (5mg) 步骤 1 产物后, 将混合物在 80℃ 下再搅拌 1 小时。使用反相 HPLC (YMC S520×100mm, 进行 10 分钟, 溶剂 A : 10% MeOH : 90% H₂O : 0.1% TFA, 溶剂 B : 90% MeOH, 10% H₂O, 0.1% TFA) 纯化产生呈黄色固体状的标题产物 (TFA 盐, 15mg, 0.022mmol, 51% 产率)。MS (E⁺) m/z : 567 (M+H) ; LC 保留时间 : 3.35 分钟。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.13 (d, J = 8.56Hz, 2H) 7.73 (d, J = 8.0Hz, 1H) 7.69 (d, J = 8.0Hz, 1H) 7.56 (d, J = 8.31Hz, 2H) 7.38 (td, J = 7.7, 1.4Hz, 1H) 7.28 (dd, J = 8.06, 1.01Hz, 1H) 7.23 (dd, J = 7.68, 1.38Hz, 1H) 7.13 (td, J = 7.5, 1.2Hz, 1H) 4.61 (s, 1H) 3.46–3.84 (m, 8H) 1.20 (s, 3H) 1.18 (s, 3H)。

[1513] 实施例 435

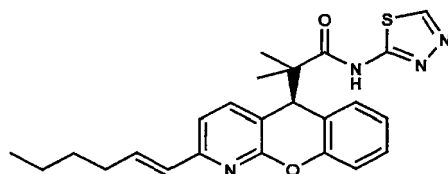
[1514]



[1515] 以针对实施例 434 的标题化合物的制法所述的相同方式自实施例 398 中步骤 1 的产物制备标题化合物。MS (ES+) m/z :569 (M+H) ;LC 保留时间 :3.59 分钟。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7.89–7.99 (m, 2H) 7.74 (d, J = 8.0Hz, 1H) 7.72 (d, J = 8.0Hz, 1H) 7.53 (t, J = 7.43Hz, 1H) 7.35–7.41 (m, 1H) 7.28 (d, J = 8.06Hz, 1H) 7.22 (d, J = 7.55Hz, 1H) 7.13 (t, J = 6.92Hz, 1H) 4.62 (s, 1H) 3.63 (t, J = 6.80Hz, 2H) 3.39 (t, J = 6.55Hz, 2H) 1.89–2.08 (m, 4H) 1.20 (s, 3H) 1.18 (s, 3H)。

[1516] 实施例 436

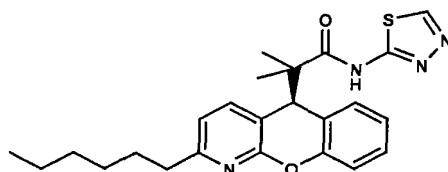
[1517]



[1518] 使氮气流鼓泡通过制法 53 的步骤 1 的产物 (53a) (100mg, 0.26mmol)、反-1-己烯-1-基硼酸 (66mg, 0.52mmol) 及 (三苯膦) 钯 (0) (10mg, 0.009mmol) 于 DMF (1.5mL) 及磷酸钾水溶液 (2.0M, 0.3mL) 中的混合物历时 10 分钟。在 100℃ 下将混合物加热 2.5 小时, 接着借助制备型 HPLC 纯化产生呈浅黄色 TFA 盐形式的标题化合物 (24mg, Y = 17%)。MS (ES+) m/z :435 (M+H) ;LC 保留时间 :3.95 分钟。

[1519] 实施例 437

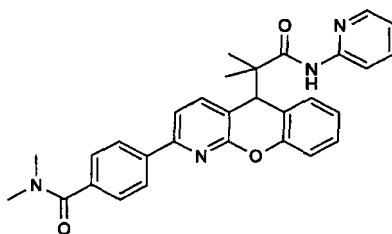
[1520]



[1521] 向实施例 436 的标题化合物 (10mg, 0.023mmol) 于甲醇 (2mL) 中的溶液中添加钯/碳 (10% 重量, 10mg)。将混合物取出, 接着置于氢气氛下且在室温下搅拌隔夜。接着将混合物过滤 (针筒尖端 0.45 微米 PTFE 过滤器), 且借助反相制备型 HPLC 纯化产生呈白色粉末状 TFA 盐形式的标题化合物 (6.1mg, Y = 48%)。MS (ES+) m/z :437 (M+H) ;LC 保留时间 :3.94 分钟。

[1522] 实施例 438

[1523]



[1524] 步骤 1

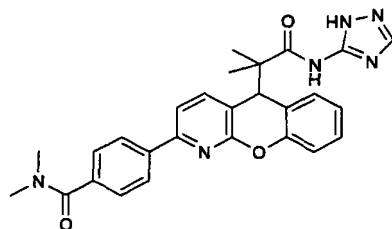
[1525] 在室温下将乙二酰氯 (0.7mL, 3 当量) 的 1M CH_2Cl_2 溶液添加至而从制法 101 的酸 (200mg, 0.24mmol) 及痕量 DMF 于 CH_2Cl_2 (20mL) 中的悬浮液中。20 分钟后, 使混合物浓缩产生呈灰白色固体状的预期酸氯化物。

[1526] 步骤 2

[1527] 在室温下向而从上一步骤的酸氯化物 (40mg, 0.092mmol) 的 CH_2Cl_2 (1.4mL) 溶液中添加 2-氨基吡啶 (25mg, 2.9 当量)。1 小时后, 将混合物浓缩且借助制备型反相 HPLC (使用 Shimadzu 10A 液相色谱仪及 Waters Sunfire S1030 $\times$ 250mm 柱) 纯化产生呈白色固体状的实施例 501 (28.8mg, 43%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 12.14 (s, 1H), 8.75 (d, J = 8.81Hz, 1H), 8.18–8.37 (m, 2H), 8.08 (d, J = 8.31Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.81Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 13.22, 8.18Hz, 3H), 7.44 (t, J = 6.17Hz, 1H), 7.28–7.38 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.30Hz, 1H), 7.03–7.14 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.14 (s, 3H); MS (ES+) m/z : 493 (M+H); LC 保留时间: 3.69 分钟 (分析型 HPLC 方法 D)。

[1528] 实施例 439

[1529]



[1530] 步骤 1

[1531] 在 0℃ 下向 2-甲基-2-硫异脲硫酸盐 (68.9mg, 0.366mmol) 及 1N NaOH (405 μL , 0.405mmol) 的 CH_2Cl_2 (2mL) 溶液中添加而从实施例 501 步骤 1 的酸氯化物 (63.7mg, 0.135mmol) 于 CH_2Cl_2 (2mL) 中的溶液。在 0℃ 下 1 小时后, 将两相混合物分离且将水层以 CH_2Cl_2 (2mL) 提取。将经合并的 CH_2Cl_2 相浓缩产生呈浅褐色固体状的预期产物。MS (ES+) m/z : 489 (M+H); LC 保留时间: 3.34 分钟 (分析型 HPLC 方法 D)。

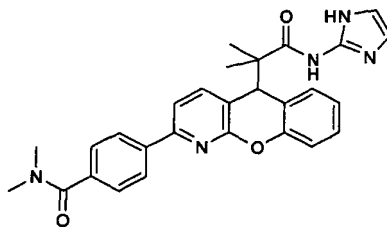
[1532] 步骤 2

[1533] 在 100℃ 下在密封试管中加热而从上一步骤的粗产物、甲酰肼 (14mg, 0.233mmol) 及 (S)-樟脑磺酸 (56mg, 0.241mmol) 的吡啶 (1.5mL) 溶液。在 100℃ 下 3 小时后, 将混合物借助制备型反相 HPLC (使用 Shimadzu 10A 液相色谱仪及 Waters Sunfire S10 30 $\times$ 250mm 柱) 纯化产生呈白色固体状的标题化合物 (13mg, 两步骤的产率为 15%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.16 (d, J = 8.56Hz, 2H), 7.87 (d, J = 7.81Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.06Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.31Hz, 2H), 7.33–7.42 (m, 2H), 7.23–7.33 (m, 2H), 7.12–7.21 (m, 1H),

4.82 (s, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 3H); MS (ES+) m/z :483 (M+H); LC 保留时间 :3.55 分钟 (分析型 HPLC 方法 D)。

[1534] 实施例 440

[1535]



[1536] 在 60°C 下将而从制法 101 的产物 (35.8mg, 0.086mmol)、1-三苄基-2-氨基咪唑 (66.2mg, 2.4 当量, 根据已知程序 J. Med. Chem. 2000, 43, 27-40 制备)、HOBt (30.5mg, 2.6 当量)、EDC (52.5mg, 3.2 当量) 及 DIPEA (75 μ L, 5 当量) 的乙腈 (2mL) 溶液加热 16 小时。将粗混合物倒入饱和 NH_4Cl (20mL) 中且以乙酸乙酯 (10mL) 提取。将乙酸乙酯提取物浓缩, 溶解于 CH_2Cl_2 (0.5mL) 中且以 TFA (0.5mL) 处理 20 分钟且浓缩。借助制备型反相 HPLC (使用 Shimadzu 10A 液相色谱仪及 Waters Sunfire S1030 $\times$ 250mm 柱) 纯化产生呈白色固体状的实施例 503 (15.5mg, 37%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 14.11 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.56Hz, 2H), 7.77 (d, J = 7.81Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 16.37, 8.06Hz, 3H), 7.28-7.38 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 1H), 7.05-7.14 (m, 1H), 6.99 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.14 (s, 3H); MS (E+) m/z :482 (M+H); LC 保留时间 :3.09 分钟 (分析型 HPLC 方法 D)。

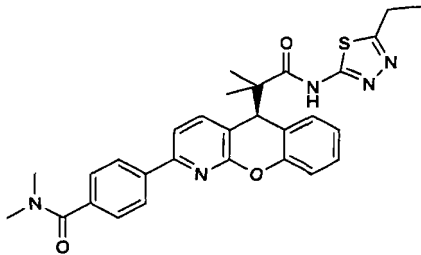
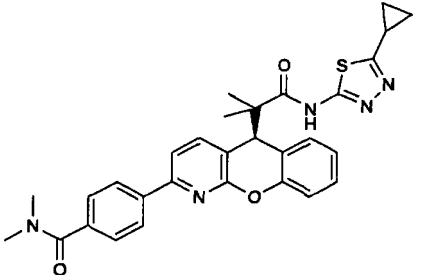
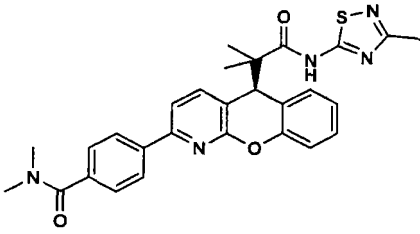
[1537] 实施例 441 至 449

[1538] 根据与实施例 440 的制法类似的程序, 借助使适当胺 (市售) 与从制法 57 或 65 的酸偶合来制备以下实施例。

[1539]

实施例编号	结构	Rt(min)*	M/z (M+H)
441		3.97	500
442		3.29	501
443		4.10	513
444		4.12	513
445		3.90	514
446		4.40	568

[1540]

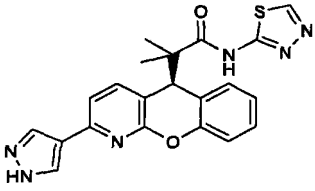
实施例编号	结构	Rt(min)*	M/z (M+H)
447		4.06	528
448		4.12	540
449		4.02	514

[1541] * 分析型 HPLC 方法 D

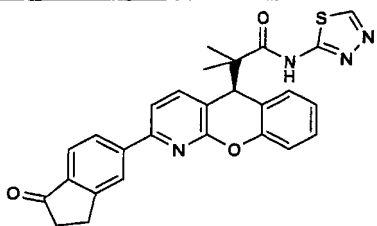
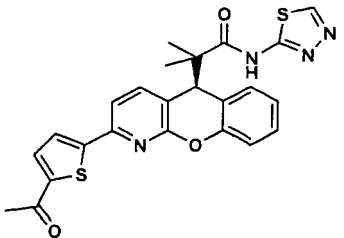
[1542] 实施例 450 至 452

[1543] 以针对实施例 168 至 236 的标题化合物的制法所述的相同方式,使用市售硼酸及制法 53a 的产物制备以下实施例 450 至 452。对于实施例 451 而言,参见 Bioorg. & Med. Chem. Lett. 2003, 13, 4143-4145。

[1544]

实施例编号	结构	Rt(min)*	M/z (M+H)
450		3.52	419

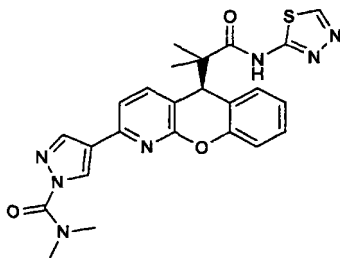
[1545]

实施例编号	结构	Rt(min)*	M/z (M+H)
451		4.01	483
452		3.96	477

[1546] * 分析型 HPLC 方法 D

[1547] 实施例 453

[1548]

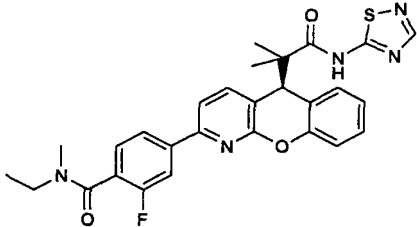
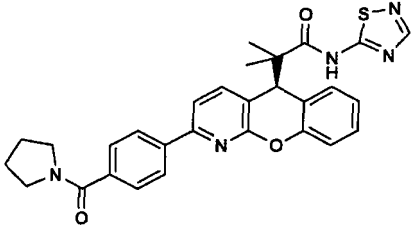
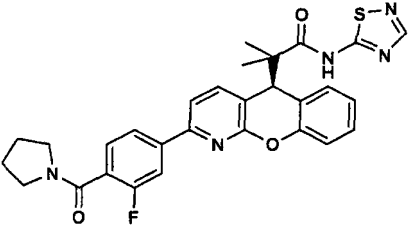
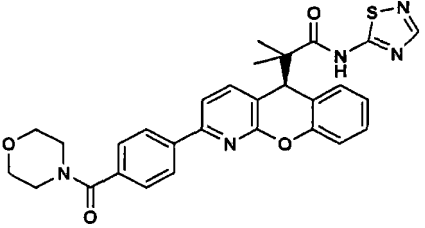
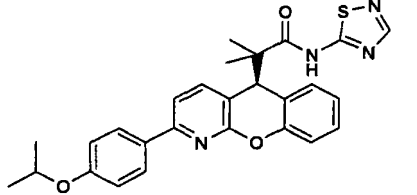
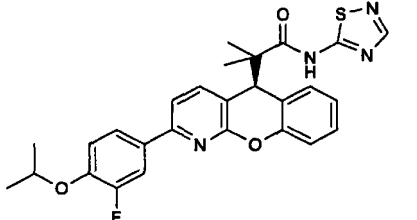


[1549] 向实施例 450 (8.1mg, 0.019mmol) 及二甲基氨甲酰氯 (14mg, 6.7 当量) 的 THF (1.5mL) 溶液中添加 DBU (20.2 μ L, 7 当量)。在 60°C 下将所得混合物加热 1 小时, 浓缩且借助急骤柱色谱 (ISCO, 4g 硅胶滤筒, 20 至 100% 乙酸乙酯-己烷) 纯化产生呈白色固体状的标题化合物 (2.5mg, 26%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.89 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.81Hz, 1H), 7.26–7.37 (m, 3H), 7.15–7.21 (m, 1H), 7.01–7.09 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.26 (s, 6H), 1.24 (s, 3H), 1.23 (s, 3H); MS (E+) m/z : 490 (M+H); LC 保留时间 : 3.74 分钟 (分析型 HPLC 方法 D)。

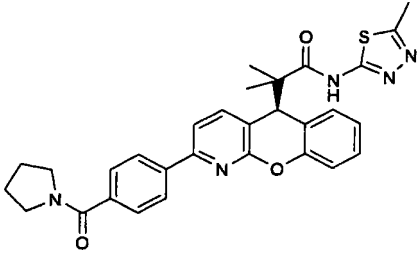
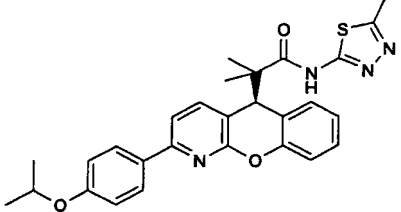
[1550] 实施例 454 至 461

[1551] 根据与实施例 440 的制法类似的程序, 借助使 5-氨基-1,2,4-噻二唑或 2-氨基-5-甲基-1,3,4-噻二唑与从制法 67 至 70 及 72 至 73 的酸偶合来制备以下实施例。

[1552]

实施例编号	结构	Rt(min)*	M/z (M+H)
454		4.18	532
455		4.12	526
456		4.21	544
457		3.95	542
458		4.60	487
459		4.60	505

[1553]

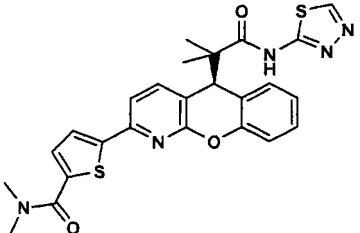
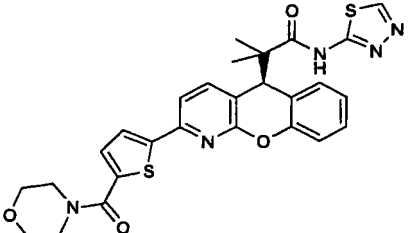
实施例编号	结构	Rt(min)*	M/z (M+H)
460		4.07	540
461		4.52	501

[1554] * 分析型 HPLC 方法 D

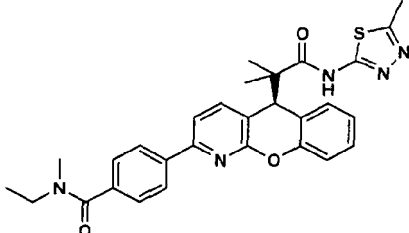
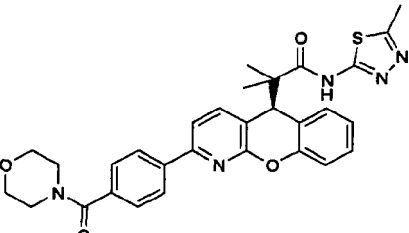
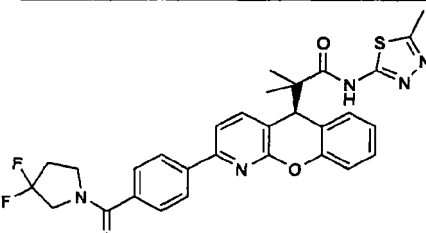
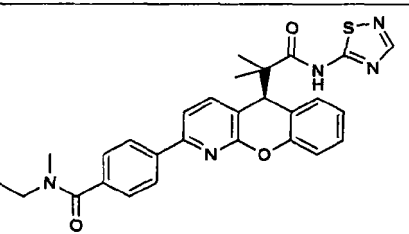
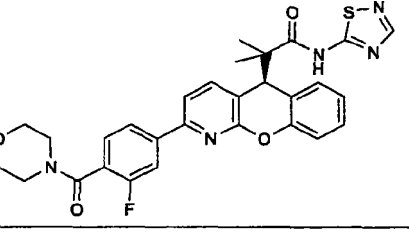
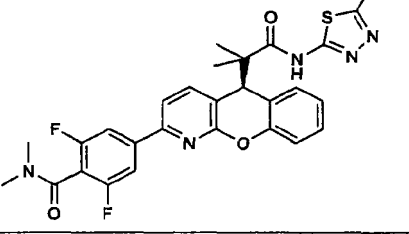
[1555] 实施例 462 至 469

[1556] 根据与实施例 440 的制法类似的程序,借助使市售胺与从制法 78 至 82 的酸偶合来制备以下实施例。

[1557]

实施例编号	结构	Rt(min)*	M/z (M+H)
462		3.78	506
463		3.77	548

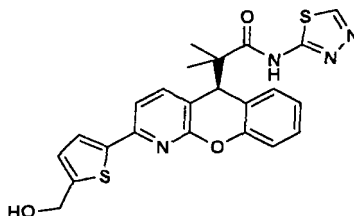
[1558]

实施例编号	结构	Rt(min)*	M/z (M+H)
464		4.02	528
465		3.89	556
466		4.10	576
467		4.09	514
468		4.07	560
469		4.00	550

[1559] * 分析型 HPLC 方法 D

[1560] 实施例 470

[1561]



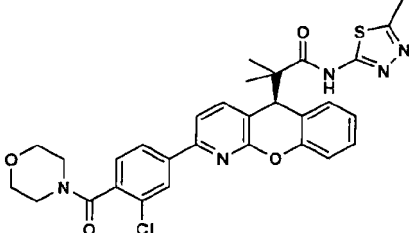
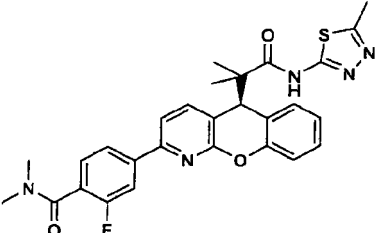
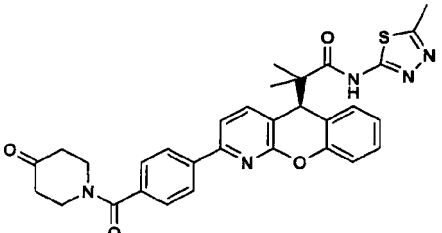
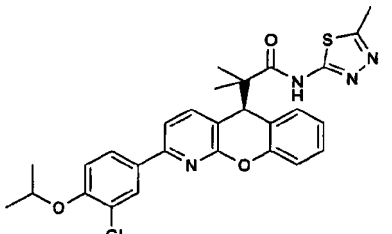
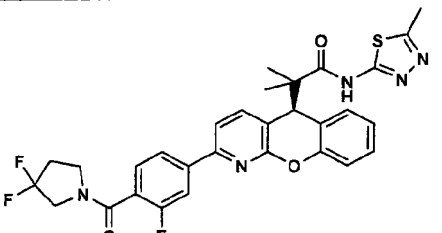
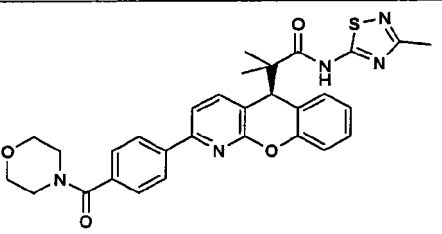
[1562] 使用与实施例 440 的制法类似的程序,借助使 2-氨基-1,3,4-噻二唑与从制法 66 的酸偶合来制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.87(s, 1H), 7.49–7.60(m, 2H), 7.36–7.40(m, 1H), 7.28–7.33(m, 2H), 6.99–7.12(m, 3H), 4.86(s, 2H), 4.48(s, 1H), 1.26(s, 3H), 1.21(s, 3H); MS(E+)m/z :465 (M+H); LC 保留时间 :3.73 分钟(分析型 HPLC 方法 D)。

[1563] 实施例 471 至 478

[1564] 根据与制法 57 类似的程序,借助使硼酸(市售的或在制法 58、61 及 64 中制备)与从制法 75 至 77 的中间体铃木偶合来制备以下实施例。

[1565]

实施例编号	结构	Rt(min)*	M/z (M+H)
471		3.97	500
472		4.00	574

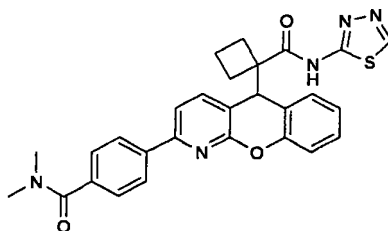
实施例编号	结构	Rt(min)*	M/z (M+H)
473		4.07	590
474		3.98	532
475		3.85	568
476		4.68	535
477		4.16	594
478		3.99	556

[1566]

[1567] * 分析型 HPLC 方法 D

[1568] 实施例 479

[1569]



[1570] 步骤 1

[1571] 在 -78°C 下将正丁基锂 (2.72mL, 4.34mmol) 的 1.6M 己烷溶液经 5 分钟添加至二异丙胺 (440mg, 4.34mmol) 于 THF (6mL) 中的溶液中。将所得溶液历时 30 分钟温至 0°C 且冷却至 -78°C 。逐滴添加环丁烷甲酸乙酯 (464mg, 3.62mmol) 于 THF (1mL) 中的溶液。在 -78°C 下将混合物搅拌 30 分钟。添加氯三甲基硅烷 (0.597mL, 4.71mmol)。将混合物经 1 小时温至室温, 以饱和 NaHCO_3 (5mL) 中止, 以乙醚 (200mL) 稀释, 以水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 且浓缩产生 (亚环丁基 (乙氧基) 甲氧基) 三甲基硅烷, 该产物未经进一步纯化用于下一步骤中。

[1572] 步骤 2

[1573] 在 0°C 下将氯化钛 (IV) (0.254mL, 0.254mmol) 的 1.0M 二氯甲烷溶液添加至从制法 83 的产物 (80mg, 0.231mmol) 于二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中。在 0°C 下 10 分钟后, 添加粗 (亚环丁基 (乙氧基) 甲氧基) 三甲基硅烷 (350mg, 约 1.75mmol)。在 0°C 下 1 小时后, 将混合物以饱和 NaHCO_3 (5mL) 中止, 以二氯甲烷 (80mL) 稀释, 以水 (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 且浓缩。借助急骤柱色谱 (硅胶, 乙烷中 50-100% 乙酸乙酯) 纯化产生 1-(2-(4-(二甲基氨基甲酰基) 苯基)-5H-色烯并 [2,3-b] 吡啶-5-基) 环丁烷甲酸乙酯 (80mg, 76%)。MS (ES+) m/z : 457 (M+H)。

[1574] 步骤 3

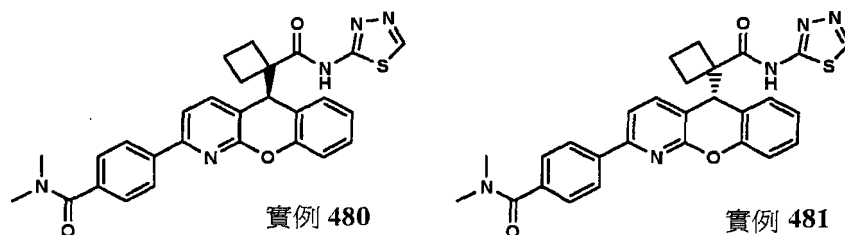
[1575] 在室温下将丙烷-2-硫醇钠 (172mg, 1.75mmol) 添加至而从步骤 2 的产物 (80mg, 0.175mmol) 于 DMF (5mL) 中的溶液中。在 60°C 下 15 小时后, 将混合物冷却至室温且以 1N HCl 水溶液调节至 pH 2-3。添加乙酸乙酯 (100mL) 后, 将混合物以水 (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 且浓缩。借助制备型 HPLC 纯化产生所要 1-(2-(4-(二甲基氨基甲酰基) 苯基)-5H-色烯并 [2,3-b] 吡啶-5-基) 环丁烷甲酸 (45mg, 60%)。MS (ES+) m/z : 429 (M+H)。

[1576] 步骤 4

[1577] 将而从步骤 3 的产物 (22mg, 0.051mmol)、1,3,4-噻二唑-2-胺 (10.4mg, 0.103mmol)、EDC (19.7mg, 0.103mmol)、HOBT (15.7mg, 0.103mmol) 及 DIEA (0.036mL, 0.205mmol) 于乙腈 (2mL) 中的混合物加热至 70°C 历时 15 小时。接着将混合物冷却至室温, 以饱和 NaHCO_3 (2mL) 中止, 以乙酸乙酯 (60mL) 稀释, 以水 (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 且浓缩。将残余物借助制备型 HPLC 纯化产生标题化合物 (12mg, 46%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 11.93 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.85 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.07 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 1.67 (m, 1H), 1.31 (m, 1H); MS (ES+) m/z : 512 (M+H); HPLC 保留时间 : 1.65 分钟 (分析型 HPLC 方法 F)。

[1578] 实施例 480 及 481

[1579]

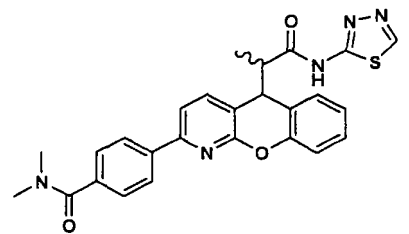
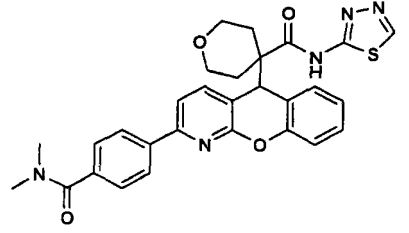


[1580] 将实施例 480 的标题化合物 (400mg, 0.783mmol) 借助手性 SFC (AD-H 柱, $\text{CO}_2/\text{MeOH} = 65/35$) 纯化产生实施例 480 (快速洗脱的对映异构体, 113mg, 28%) 及实施例 481 (缓慢洗脱的对映异构体, 120mg, 30%)。实施例 480 的数据: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, MeOH-d_4) δ 9.10 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.37 (m, 3H), 2.29 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.20 (m, 1H); MS (ES+) m/z : 512 (M+H); HPLC 保留时间: 1.65 分钟 (分析型 HPLC 方法 F)。实施例 481 的数据: MS (ES+) m/z : 512 (M+H); HPLC 保留时间 1.65 分钟 (分析型 HPLC 方法 F)。将两种对映异构体使用手性 HPLC (Chiralpak AD-H 柱: $0.46 \times 25\text{cm}$, $5\mu\text{m}$; 温度: 40°C ; 流动速率: 2.0mL/min ; 流动相: CO_2/MeOH (65/35); 检测器波长: 252nm) 分析。实施例 480 及 481 的保留时间分别为 13.0 及 18.0 分钟。

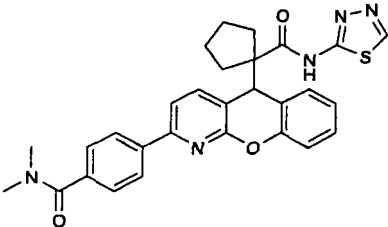
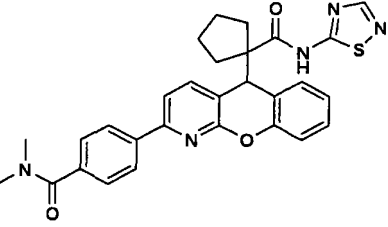
[1581] 实施例 482 至 485

[1582] 以与实施例 479 类似的顺序, 以丙酸甲酯及环丁烷甲酸乙酯取代环丁烷甲酸乙酯制备实施例 482 至 485。根据类似于制法 17 (以 (亚环戊基 (甲氧基) 甲氧基) 三甲基硅烷取代甲基三甲基甲硅烷基二甲基乙烯酮缩醛)、制法 57 的顺序, 且与 2-氨基-1,3,4-噻二唑或 5-氨基-1,2,4-噻二唑偶合来制备实施例 484 及 485。

[1583]

实施例编号	结构	Rt(min)*	M/z (M+H)
482		3.65*	486
483		1.89**	542

[1584]

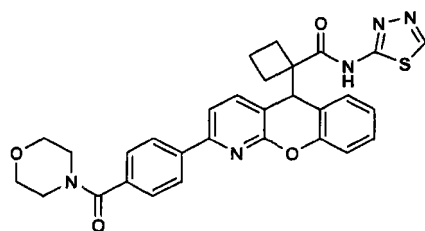
实施例编号	结构	Rt(min)*	M/z (M+H)
484		3.86*	526
485		4.04*	526

[1585] * 分析型 HPLC 方法 D

[1586] ** 分析型 HPLC 方法 F

[1587] 实施例 486 及 487

[1588]



[1589] 步骤 1

[1590] 根据与实施例 479 的步骤 2 类似的程序,使从制法 84 的醇 (700mg, 2.10mmol) 与 (亚环丁基 (乙氧基) 甲氧基) 三甲基硅烷反应产生 4-(5-(1-(乙氧羰基)环丁基)-5H-色烯并 [2,3-b] 吡啶-2-基) 苯甲酸甲酯 (250mg, 27%)。MS (ES+) m/z :444 (M+H)。

[1591] 步骤 2

[1592] 在室温下将 1N NaOH 水溶液 (5mL, 5.00mmol) 添加至从步骤 1 的产物 (250mg, 0.564mmol) 于 MeOH (10mL) 中的溶液中。在 80℃ 下 24 小时后,将混合物冷却至室温且以 1N HCl 水溶液调节至 pH 2-3。在真空中蒸发 MeOH。将水性残余物中的褐色沉淀物借助过滤收集且在真空下干燥产生 4-(5-(1-羧基环丁基)-5H-色烯并 [2,3-b] 吡啶-2-基) 苯甲酸 (210mg, 93%)。MS (ES+) m/z :402 (M+H)。

[1593] 步骤 3

[1594] 在室温下将步骤 2 的产物 (50mg, 0.125mmol)、EDC (71.6mg, 0.374mmol)、HOBT (57.2mg, 0.374mmol) 及 DIEA (0.131mL, 0.747mmol) 于乙腈 (2mL) 中的混合物搅拌 10 分钟且冷却至 0℃。逐滴添加吗啉 (13.1mg, 0.149mmol) 于乙腈 (1mL) 中的溶液。在 0℃ 下将所得混合物搅拌 1 小时,以饱和 NH₄Cl (2mL) 中止。添加乙酸乙酯 (60mL) 后,将混合物以水 (5mL)、盐水 (5mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄) 且浓缩产生 1H-苯并 [d] [1,2,3] 三唑-1-基

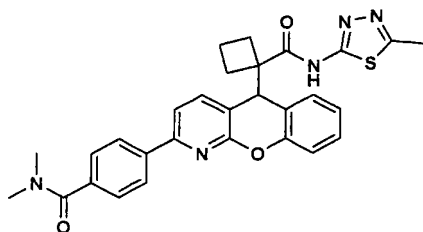
1-(2-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)-5H-色烯并[2,3-b]吡啶-5-基)环丁烷甲酸酯(75mg), 该产物未经进一步纯化用于下一步骤。MS (ES+) m/z : 588 (M+H)。

[1595] 步骤 4

[1596] 根据与实施例 479 的步骤 4 类似的程序, 将而从步骤 3 的产物 (73.5mg, 0.125mmol) 转化为所要产物 (32mg, 46%)。将外消旋混合物借助手性 SFC (AD-H 柱, $\text{CO}_2/\text{MeOH} = 65/35$) 分离产生实施例 486 (快速洗脱的对映异构体, 10mg) 及实施例 487 (缓慢洗脱的对映异构体, 10mg)。实施例 486 的数据: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, MeOH-d_4) δ 8.99 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 3.40-3.80 (m, 8H), 2.25 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.15 (m, 1H); MS (ES+) m/z : 554 (M+H); HPLC 保留时间: 2.01 分钟 (分析型 HPLC 方法 E)。实施例 487 的数据: MS (ES+) m/z : 554 (M+H); HPLC 保留时间: 2.02 分钟 (分析型 HPLC 方法 E)。将两种对映异构体使用手性 HPLC (Chiralpak AD-H 柱: $0.46 \times 25\text{cm}$, $5\mu\text{m}$; 温度: 40°C ; 流动速率: $3.0\text{mL}/\text{min}$; 流动相: CO_2/MeOH (65/35); 检测器波长: 270nm) 分析。实施例 486 及 487 的保留时间分别为 9.2 及 13.4 分钟。

[1597] 实施例 488

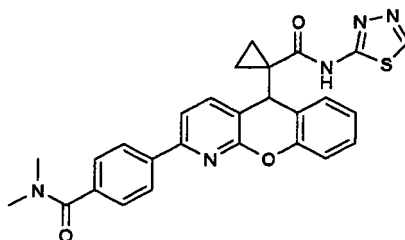
[1598]



[1599] 根据与实施例 486 及 487 的步骤 3 及步骤 4 类似的程序, 将从实施例 486 及 487 的步骤 2 的产物 (50mg, 0.125mmol) 转化为标题化合物 (5.8mg, 7%)。MS (ES+) m/z : 526 (M+H); HPLC 保留时间: 2.03 分钟 (分析型 HPLC 方法 E)。

[1600] 实施例 489

[1601]



[1602] 步骤 1

[1603] 根据与实施例 479 的步骤 2 类似的程序, 将从制法 83 的醇 (160mg, 0.462mmol) 转化为甲基 2-(2-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)-5H-色烯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙酸 (170mg, 92%)。MS (ES+) m/z : 403 (M+H); HPLC 保留时间: 1.65 分钟 (分析型 HPLC 方法 F)。

[1604] 步骤 2

[1605] 在 -78°C 下将正丁基锂 (0.38mL, 0.62mmol) 的 1.6M 己烷溶液经 5 分钟添加至二异丙胺 (0.089mL, 0.62mmol) 于 THF (5mL) 中的溶液中。将所得溶液温至 0°C 历时 30 分钟且

冷却至 -78°C 。逐滴添加从步骤 1 的产物 (100mg, 0.248mmol) 于 THF (1mL) 中的溶液。将混合物在 -78°C 下搅拌 30 分钟且在 -30°C 下搅拌 30 分钟。在 -30°C 下借助 N_2 气流将甲醛 (60mg) 鼓入混合物中。在 -30°C 下将所得混合物搅拌 30 分钟, 以 MeOH (1mL) 中止且温至室温。添加乙酸乙酯 (80mL) 后, 将混合物以饱和 NaHCO_3 (10mL)、水 (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 且浓缩。将残余物借助急骤柱色谱 (二氧化硅, 己烷中 50–100% 乙酸乙酯) 纯化产生 2-(2-(4-(二甲基氨甲酰基) 苯基)-5H-色烯并 [2,3-b] 吡啶-5-基)-3-羟基丙酸甲酯 (80mg, 74%)。MS (ES+) m/z : 433 (M+H)。

[1606] 步骤 3

[1607] 在 0°C 下将甲烷磺酰氯 (0.072mL, 0.925mmol) 添加至步骤 2 的产物 (80mg, 0.185mmol)、TEA (0.258mL, 1.85mmol) 及 DMAP (24.9mg, 0.203mmol) 于 DCM (2mL) 中的混合物中。在此温度下 1 小时后, 将混合物在真空中浓缩。将残余物悬浮于苯 (4mL) 中, 以 DBU (0.139mL, 0.925mmol) 处理且在室温下搅拌 1 小时。添加饱和 NaHCO_3 (5mL) 及乙酸乙酯 (100mL)。将混合物以水 ($2 \times 10\text{mL}$)、盐水 (10mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 且浓缩。将残余物借助急骤柱色谱 (二氧化硅, 己烷中 50–100% 乙酸乙酯) 纯化产生 2-(2-(4-(二甲基氨甲酰基) 苯基)-5H-色烯并 [2,3-b] 吡啶-5-基) 丙烯酸甲酯 (45mg, 59%)。MS (ES+) m/z : 415 (M+H); HPLC 保留时间 : 1.73 分钟 (分析型 HPLC 方法 F)。

[1608] 步骤 4

[1609] 在室温下将氢化钠 (5.2mg, 0.13mmol, 矿物油中 60%) 添加至碘化三甲基氧化铈 (28.7mg, 0.13mmol) 于 DMSO (1mL) 中的溶液中。在室温下 30 分钟后, 将混合物添加至步骤 3 的产物 (45mg, 0.109mmol) 于 DMSO (1mL) 中的溶液中。在室温下将所得混合物搅拌 10 分钟, 且以饱和 NaHCO_3 (1mL) 中止。添加乙酸乙酯 (80mL) 后, 将混合物以水 ($2 \times 10\text{mL}$)、盐水 (10mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 且浓缩。将残余物借助急骤柱色谱 (二氧化硅, 己烷中 50–100% 乙酸乙酯) 纯化产生 1-(2-(4-(二甲基氨甲酰基) 苯基)-5H-色烯并 [2,3-b] 吡啶-5-基) 环丙烷甲酸甲酯 (12mg, 26%)。MS (ES+) m/z : 429 (M+H)。

[1610] 步骤 5

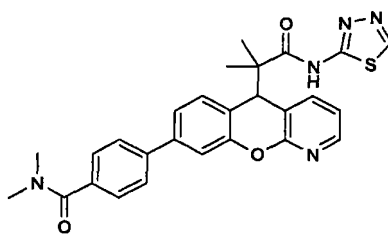
[1611] 在室温下将 1N NaOH 水溶液 (0.5mL, 0.500mmol) 添加至从步骤 4 的产物 (11mg, 0.026mmol) 于 MeOH (1mL) 中的溶液中。将混合物加热至 60°C 历时 3 小时, 冷却至室温且以 1N HCl 水溶液调节至 pH 2–3。在添加乙酸乙酯 (60mL) 后, 将混合物以盐水 (10mL) 洗涤、干燥 (MgSO_4) 且浓缩产生呈粗物质形式的 1-(2-(4-(二甲基氨甲酰基) 苯基)-5H-色烯并 [2,3-b] 吡啶-5-基) 环丙烷甲酸 (11mg), 将其直接用于下一步骤中。MS (ES+) m/z : 415 (M+H)。

[1612] 步骤 6

[1613] 根据与实施例 479 的步骤 4 类似的程序, 将从步骤 5 的产物 (11mg, 0.027mmol) 转化为标题化合物 (5.0mg, 40%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, MeOH-d_4) δ 8.90 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 1.13 (m, 4H); MS (ES+) m/z : 498 (M+H); HPLC 保留时间 : 2.04 分钟 (分析型 HPLC 方法 E)。

[1614] 实施例 490

[1615]

**[1616] 步骤 1**

[1617] 在 -78°C 下将正丁基锂 (39.8mL, 63.6mmol) 的 1.6M 己烷溶液经 10 分钟添加至二异丙胺 (9.45mL, 66.3mmol) 于 THF (100mL) 中的溶液中。在 0°C 下将所得溶液搅拌 30 分钟且冷却至 -78°C 。逐滴添加乙腈 (3.32mL, 63.6mmol)。在 -78°C 下将混合物搅拌 30 分钟且接着在 -78°C 下向其中逐滴添加 4-氯-2-氟苯甲酸酯 (5.00g, 26.5mmol) 于 THF (5mL) 中的溶液。在 -78°C 下搅拌 1 小时后, 将反应混合物以盐水 (20mL) 中止, 温至室温且以 1N HCl 水溶液调节至 pH 1-2。在添加乙酸乙酯 (400mL) 后, 将混合物以水 (40mL)、盐水 (40mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 且浓缩产生呈棕黄色固体状的 3-(4-氯-2-氟苯基)-3-氧代丙腈 (5.10g, 97%)。MS (ES+) m/z : 198 (M+H)。

[1618] 步骤 2

[1619] 将 (E)-3-(二甲氨基)丙烯醛 (3.26g, 32.9mmol)、而从步骤 1 的产物 (5.00g, 25.3mmol) 及乙酸 (7.24mL, 127mmol) 于 DMF (40mL) 中的混合物加热至 120°C 历时 48 小时, 且冷却至室温。添加乙酸乙酯 (400mL), 且将混合物以饱和 NaHCO_3 (40mL)、水 (40mL)、盐水 (40mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 且浓缩。将残余物借助急骤柱色谱 (二氧化硅, 己烷中 10-40% 乙酸乙酯) 纯化产生 8-氯-5H-色烯并 [2,3-b] 吡啶-5-酮 (600mg, 10%)。MS (ES+) m/z : 232 (M+H)。

[1620] 步骤 3

[1621] 于 0°C 下将硼氢化钠 (490mg, 13.0mmol) 添加至步骤 2 的产物 (600mg, 2.59mmol) 于 MeOH (16mL) 及二氯甲烷 (4mL) 中的溶液中。在此温度下 2 小时后, 将混合物以饱和 NaHCO_3 (5mL) 中止。将有机溶剂在真空中蒸发。将残余物溶解于二氯甲烷 (100mL) 中, 以水 (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 且浓缩成粗 8-氯-5H-色烯并 [2,3-b] 吡啶-5-醇 (600mg), 将其直接用于下一步骤中。MS (ES+) m/z : 234 (M+H)。

[1622] 步骤 4

[1623] 根据与实施例 479 的步骤 2 类似的程序, 将而从步骤 3 的产物 (600mg, 2.59mmol) 转化为 2-(8-氯-5H-色烯并 [2,3-b] 吡啶-5-基)-2-甲基丙酸甲酯 (450mg, 55%)。MS (ES+) m/z : 318 (M+H)。

[1624] 步骤 5

[1625] 以 N_2 吹扫含有 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (25.3mg, 0.044mmol) 的 25mL 烧瓶。添加二噁烷 (2mL) 及 1.0M 三环己基膦 THF 溶液 (0.106mL, 0.106mmol)。在室温下将所得深色混合物搅拌 30 分钟。相继添加双 (频哪醇根合) 二硼 (123mg, 0.485mmol)、磷酸钾 (64.9mg, 0.661mmol) 及而从步骤 4 的产物 (140mg, 0.441mmol)。将混合物加热至 80°C 历时 15 小时且冷却至室温。添加水 (5mL) 及二氯甲烷 (80mL) 后, 将混合物以水 (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 且浓缩。将残余物借助急骤柱色谱 (二氧化硅, 己烷中 0-40% 乙酸乙酯) 纯化产生 2-甲基-2-(8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊-2-基)-5H-色烯并 [2,3-b] 吡啶-5-基)

丙酸甲酯 (65mg, 36%)。MS (ES+) m/z : 410 (M+H)。

[1626] 步骤 6

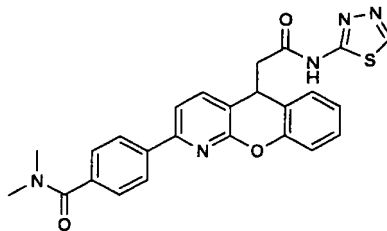
[1627] 将步骤 5 的产物 (65mg, 0.159mmol)、4-溴-N,N-二甲基苯甲酰胺 (72.4mg, 0.318mmol)、2.0M 磷酸钾水溶液 (0.397mL, 0.794mmol) 及 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (27.5mg, 0.024mmol) 于 DMF (3mL) 中的混合物以 N_2 净化, 加热至 100℃ 历时 15 小时, 且冷却至室温。添加乙酸乙酯 (80mL) 后, 将混合物以水 (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 且浓缩。将残余物借助急骤柱色谱 (二氧化硅, 己烷中 30-100% 乙酸乙酯) 纯化产生 2-(8-(4-(二甲基氨基乙酰基)苯基)-5H-色烯并 [2,3-b] 吡啶-5-基)-2-甲基丙酸甲酯 (50mg, 73%)。MS (ES+) m/z : 431 (M+H)。

[1628] 步骤 7

[1629] 根据与实施例 479 的步骤 4 至 5 类似的程序, 将从步骤 6 的产物 (50mg, 0.116mmol) 转化为标题化合物 (3.0mg, 5%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.90 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); MS (ES+) m/z : 500 (M+H); HPLC 保留时间: 2.01 分钟 (分析型 HPLC 方法 E)。

[1630] 实施例 491

[1631]



[1632] 步骤 1

[1633] 将烯丙基氯二甲基硅烷 (0.124mL, 0.85mmol) 及氯化铟 (18.8mg, 0.085mmol) 添加至从制法 83 的醇 (147mg, 0.425mmol) 于二氯甲烷 (25mL) 中的黄色溶液中。在室温下 15 小时后, 添加另一份烯丙基氯二甲基硅烷 (0.124mL, 0.85mmol)。再于室温下 6 小时后, 将混合物浓缩且借助硅胶色谱 (己烷中 50% 至 100% 乙酸乙酯) 纯化产生呈黄色液体状的 4-(5-烯丙基-5H-色烯并 [2,3-b] 吡啶-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺 (160mg, 约 90% 纯)。MS (ES+) m/z : 371 (M+H); HPLC 保留时间: 4.05 分钟 (分析型 HPLC 方法 D)。

[1634] 步骤 2

[1635] 在 -78℃ 下将臭氧鼓泡通过步骤 1 的产物 (40mg, 0.108mmol) 于二氯甲烷 (3mL) 及甲醇 (3mL) 中的溶液直至溶液变蓝。将溶液以氮气净化直至蓝色消失。添加聚苯乙烯支撑的三苯膦 (432mg, 1mmol/g)。在环境温度下搅拌 6 小时后, 将混合物经由硅藻土塞过滤且将塞子以乙酸乙酯冲洗。将滤液浓缩为粗 N,N-二甲基-4-(5-(2-氧代乙基)-5H-色烯并 [2,3-b] 吡啶-2-基) 苯甲酰胺, 该产物未经纯化即使用。MS (ES+) m/z : 405 (M+MeOH+H)。

[1636] 步骤 3

[1637] 向而从步骤 2 的醛、磷酸二氢钾 (0.047mL, 0.810mmol) 及亚氯酸钠 (0.098g, 1.080mmol) 的混合物中添加第三丁醇 (4mL)、2-甲基-2-丁烯的 2M THF 溶液 (2mL, 4.00mmol) 及水 (2mL)。在室温下搅拌 2 小时后, 将有机溶剂在真空中蒸发。将残余物溶于

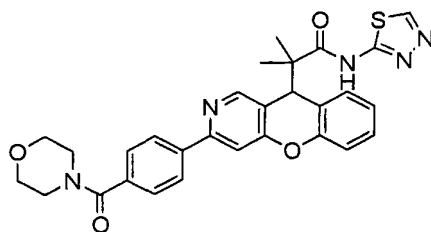
乙酸乙酯 (50mL) 中,以盐水 (2×10mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄) 且浓缩。硅胶色谱 (使用二氯甲烷中 0 至 20% 甲醇) 产生不纯的 2-(2-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)-5H-色烯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙酸,该产物未经进一步纯化用于下一步骤中。

[1638] 步骤 4

[1639] 向而从步骤 3 的不纯酸于乙腈 (5mL) 中的溶液中添加 HOBt (24.81mg, 0.162mmol)、EDC (31.1mg, 0.162mmol)、1,3,4-噻二唑-2-胺 (21.84mg, 0.216mmol) 及 Hunig 碱 (0.094mL, 0.540mmol)。将混合物在室温下搅拌 3 小时且在 60℃ 下搅拌 1 小时。将有机溶剂在真空中蒸发。将残余物以饱和 NH₄Cl (10mL) 稀释且以二氯甲烷 (3×10mL) 提取。将经合并的提取物浓缩且借助反相 HPLC (YMC ODS S530×100mm 柱) 纯化产生呈 TFA 盐形式的标题化合物 (11.6mg, 三步骤的产率为 18%)。¹H-NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 8.93 (s, 1H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.77 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 4.66 (t, J = 6.9Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.88-2.85 (m, 2H); MS (ES+) m/z : 472 (M+H); HPLC 保留时间 : 3.58 分钟 (分析型 HPLC 方法 D)。

[1640] 实施例 492

[1641]



[1642] 步骤 1

[1643] 在 -78℃ 下将 BuLi 的 2.5M 己烷溶液 (16.46mL, 41.1mmol) 逐滴添加至二异丙胺 (6.11mL, 42.9mmol) 于 THF (150mL) 中的溶液中。在 0℃ 下将混合物搅拌 15 分钟且冷却至 -78℃。逐滴添加丙酮 (3.02mL, 41.1mmol)。在 -78℃ 下 2 小时后,逐滴添加 THF (10mL) 中的 2-氯苯甲酰氯 (3.00g, 17.14mmol)。将烧瓶以 THF (2mL) 冲洗且添加。在 -78℃ 下 1 小时后,将混合物以盐水 (200mL) 中止且以 1N HCl 酸化至 pH 值约为 1。将有机溶剂在真空中蒸发。将水性残余物以 EtOAc (3×100mL) 提取。将经合并的提取物干燥 (MgSO₄) 且浓缩产生呈黄色液体状的粗 1-(2-氯苯基)丁烷-1,3-二酮。该粗物质未经纯化用于下一步骤中。MS (ES+) m/z : 197 (M+H)。

[1644] 步骤 2

[1645] 将而从先前步骤的粗 1-(2-氯苯基)丁烷-1,3-二酮与 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺 (2.042g, 17.14mmol) 于甲苯 (20mL) 中的混合物加热至回流历时 2 小时且浓缩。硅胶色谱 (使用己烷中 70 至 100% 乙酸乙酯梯度) 产生呈红色粘稠油状的 1-(2-氯苯基)-2-((二甲氨基)亚甲基)丁烷-1,3-二酮 (2.20g, 两步骤的产率为 51%)。MS (ES+) m/z : 252 (M+H); HPLC 保留时间 : 2.51 分钟 (分析型 HPLC 方法 D)。

[1646] 步骤 3

[1647] 在 -78℃ 下将 LiHMDS 的 1.0M 己烷溶液 (19.86mL, 19.86mmol) 逐滴添加至 1-(2-氯苯基)-2-((二甲氨基)亚甲基)丁烷-1,3-二酮 (2.00g, 7.95mmol) 及 4-(氯羰基)苯

甲酸甲酯 (1.894g, 9.53mmol) 于 THF (100mL) 中的溶液中。在 -78°C 下 1 小时后, 将冷浴移除且添加乙酸 (5mL) 及乙酸铵 (1.225g, 15.89mmol)。将混合物加热至 70°C 历时 1 小时, 在回流下 1.5 小时, 在真空中浓缩至干燥且溶于 N, N-二甲基乙酰胺 (50mL) 中。在添加乙酸 (5mL) 后, 将混合物加热至 140°C 历时 24 小时, 冷却至室温, 以 MeOH (100mL) 及水 (10mL) 稀释, 冷却至 0°C 历时 30 分钟且过滤。将固体以 MeOH 洗涤三次产生 4-(10-氧代-10H-色烯并 [3,2-c] 吡啶-3-基) 苯甲酸甲酯与 4-(10-氧代-10H-色烯并 [3,2-c] 吡啶-3-基) 苯甲酸的 7 : 3 混合物。

[1648] 步骤 4

[1649] 将而从步骤 3 的产物、1N NaOH 溶液 (50mL, 50.0mmol)、MeOH (50mL) 及 THF (50mL) 的混合物加热至回流。1 小时后, 添加另外 MeOH (50mL) 及 DMF (10mL) 以助于溶解起始物质。在回流下总共 6 小时后, 将混合物冷却至室温且以 1N HCl 酸化至 pH 值约为 3。将沉淀物借助过滤收集且以水洗涤三次产生呈棕黄色固体状的 4-(10-氧代-10H-色烯并 [3,2-c] 吡啶-3-基) 苯甲酸 (906mg, 两步骤 36%)。MS (ES+) m/z : 318 (M+H)。

[1650] 步骤 5

[1651] 在室温下将 HOBt (145mg, 0.945mmol)、EDC (181mg, 0.945mmol) 及 Hunig 碱 (0.550mL, 3.15mmol) 添加至 4-(10-氧代-10H-色烯并 [3,2-c] 吡啶-3-基) 苯甲酸 (200mg, 0.630mmol) 于 DMF (15mL) 及 CH_2Cl_2 (10mL) 中的悬浮液中。5 分钟后, 添加吗啉 (0.110mL, 1.261mmol)。在室温下 13 小时后, 将混合物以饱和 NH_4Cl (50mL) 中止且以 CH_2Cl_2 (3 $\times$ 50mL) 提取。将经合并的提取物干燥 (MgSO_4) 且浓缩产生粗 3-(4-(吗啉-4-羰基) 苯基)-10H-色烯并 [3,2-c] 吡啶-10-酮, 该产物未经纯化用于下一反应中。MS (ES+) m/z : 387 (M+H)。

[1652] 步骤 6

[1653] 在 0°C 下将 NaBH_4 (0.238g, 6.30mmol) 添加至而从步骤 5 的粗 3-(4-(吗啉-4-羰基) 苯基)-10H-色烯并 [3,2-c] 吡啶-10-酮于 MeOH (50mL) 及 CH_2Cl_2 (20mL) 中的悬浮液中。在 0°C 下 1 小时后, 混合物仍为悬浮液, 且 HPLC 及 LCMS 指示未形成产物。移除冷浴。添加另外 MeOH (50mL)、 CH_2Cl_2 (30mL) 及 NaBH_4 (0.5g)。2.5 小时后, 添加另一批 NaBH_4 (0.5g)。30 分钟后, 将混合物以饱和 NH_4Cl (100mL) 中止。将有机溶剂在真空中蒸发。将水性残余物以 CH_2Cl_2 (3 $\times$ 100mL) 提取。将经合并的提取物干燥 (MgSO_4) 且浓缩产生粗 4-(10-羟基-10H-色烯并 [3,2-c] 吡啶-3-基) 苯基 (吗啉基) 甲酮, 该产物未经纯化用于下一反应中。

[1654] 步骤 7

[1655] 在 0°C 下向而从步骤 6 的粗 4-(10-羟基-10H-色烯并 [3,2-c] 吡啶-3-基) 苯基 (吗啉基) 甲酮于 CH_2Cl_2 (50mL) 中的溶液中添加氯化钛 (IV) 的 1M CH_2Cl_2 溶液 (1.890mL, 1.89mmol)。在 0°C 下将所得棕黄色悬浮液搅拌 5 分钟。添加甲基三甲基甲硅烷基二甲基乙烯酮缩醛 (0.512mL, 2.52mmol)。在 0°C 下将混合物搅拌 1 小时, 以饱和 NaHCO_3 (50mL) 中止且经由硅藻土垫过滤以移除不可溶的钛盐。将过滤垫以 CH_2Cl_2 冲洗。将滤液的两相分离。将水相以 CH_2Cl_2 (2 $\times$ 50mL) 提取。将经合并的 CH_2Cl_2 相 (72170-085-01) 干燥 (MgSO_4) 且浓缩。硅胶色谱 (使用己烷中 60-100% 乙酸乙酯梯度) 产生呈白色固体状的 2-甲基-2-(3-(4-(吗啉-4-羰基) 苯基)-10H-色烯并 [3,2-c] 吡啶-10-基) 丙酸甲

酯 (179.2mg, 三步骤的产率为 60%)。

[1656] 步骤 8

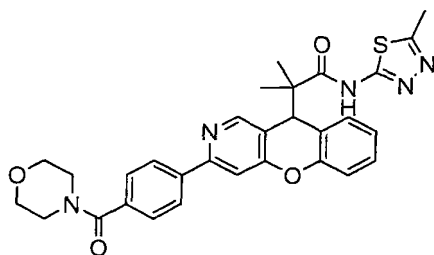
[1657] 将 2-丙烷硫醇钠 (58.5mg, 0.596mmol) 添加至 2-甲基-2-(3-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)-10H-色烯并[3,2-c]吡啶-10-基)丙酸甲酯 (140.9mg, 0.298mmol) 于 DMF (5mL) 中的溶液中且将混合物加热至 50℃。在 50℃ 下 1 小时后, 添加另外 2-丙烷硫醇钠 (58.5mg)。在 50℃ 下将混合物搅拌隔夜。添加另一份 2-丙烷硫醇钠 (200mg)。再于 50℃ 下一小时后, 将混合物以饱和 NH_4Cl (20mL) 中止且以 EtOAc ($4 \times 20\text{mL}$) 提取。将经合并的提取物以盐水 (5mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 且浓缩产生呈固体状的 2-甲基-2-(3-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)-10H-色烯并[3,2-c]吡啶-10-基)丙酸 (145.5mg)。MS (ES+) m/z : 459 (M+H); HPLC 保留时间: 3.51 分钟 (分析型 HPLC 方法 D)。

[1658] 步骤 9

[1659] 将 Hunig 碱 (0.072mL, 0.410mmol) 添加至 2-甲基-2-(3-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)-10H-色烯并[3,2-c]吡啶-10-基)丙酸 (31.3mg, 0.068mmol)、HOBT (20.91mg, 0.137mmol)、EDC (26.2mg, 0.137mmol) 及 1,3,4-噻二唑-2-胺 (20.71mg, 0.205mmol) 于 DMF (2mL) 中的混合物中。将混合物在室温下搅拌 5 分钟, 在 60℃ 下搅拌 1 小时, 在 80℃ 下搅拌 4 小时且浓缩。借助制备型反相 HPLC (使用 Shimadzu 10A 液相色谱仪及 Waters Sunfire S10 $30 \times 250\text{mm}$ 柱) 纯化产生呈白色固体状的实施例 XX (25.5mg, 57%), 假定该产物为 TFA 盐。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 9.13 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.26\text{Hz}$, 2H), 7.70 (d, $J = 8.22\text{Hz}$, 2H), 7.45–7.49 (m, 1H), 7.36–7.38 (m, 2H), 7.28–7.30 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.81 (br s, 4H), 3.68 (br s, 2H), 3.50 (br s, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H); MS (E+) m/z : 542 (M+H); LC 保留时间: 3.52 分钟 (分析型 HPLC 方法 D)。

[1660] 实施例 493

[1661]



[1662] 根据与实施例 492 的步骤 9 类似的程序, 自 2-甲基-2-(3-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)-10H-色烯并[3,2-c]吡啶-10-基)丙酸及 5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-胺制备标题化合物。MS (E+) m/z : 556 (M+H); LC 保留时间: 3.68 分钟 (分析型 HPLC 方法 D)。

[1663] 生物活性数据

[1664] 给出实施例 1 至 491 的 AP-1 活性, 其中 AP-1EC_{50} 小于 $1\ \mu\text{M}$ 。也随之给出 AP-1 最大抑制值。当 AP-1EC_{50} 大于 $1\ \mu\text{M}$ 和 / 或最大抑制小于 20% 时, 给出糖皮质激素受体 (GR) 结合亲和力 (K_i)。

[1665] 以下所示的数据使用表中所提及的试验及本文中在上文试验部分中所述的试验获得。

[1666]

实施 例编 号	GR(Ki, nM) (GR 结合试验 (I) ^a)	GR(Ki, nM) (GR 结合试验 (II) ^b)	AP-1EC ⁵⁰ , nM (细胞反式阻抑 试验)	AP-1 最大%抑制 (细胞反式阻抑 试验)
1			156.90	69.29
2				42.73
3				47.84
4				56.46
5			58.20	65.97
6			460.60	67.91
7			302.70	64.91
8			546.20	69.02
9		154.20		
10			16.80	86.50
11			881.90	68.50
12			460.60	67.91
13			566.50	60.26
14		5455.00		
15			501.30	65.89
16			303.40	59.92
17			334.90	67.95
18			541.90	37.62
19				52.68
20			473.30	46.87
21				60.79
22		1637.00		

23		445.20		
24			15.72	78.77
25		41.10		
26				26.90
27				14.96
28				43.67
29			139.00	66.36
30			337.80	67.25
31			178.70	69.38
32			301.50	67.61
33			31.76	55.20
34			3.52	71.85
35			80.64	72.28
36		1040.00		
37		1.40		
38				70.38
39		39.70		
40			461.00	47.76
41			5.82	73.76
42			3.70	73.41
43			13.41	71.92
44				69.30
45			102.40	71.48
46			90.23	67.62

47			534.10	66.66
48		60.90		
49			40.29	68.76
50			165.20	74.75
51			6.87	77.91
52			212.90	70.81
53			78.51	72.00
54			13.11	71.39
55			21.47	75.53
56		233.30		
57			11.54	74.78
58			3.71	70.02
59			11.76	58.39
60		35.70		
61		909.00		
62		58.00		
63				75.82
64			19.86	79.28
65			345.40	32.22
66		665.20		
67		107.00		
68		820.20		
69		515.40		
70		761.70		

71		517.20		
72	> 1154			
73			735.40	60.62
74			318.60	71.16
75		29.00		
76		76.40		
77			91.63	73.89
78			163.80	65.08
79			9.42	62.34
80	56.09			
81		242.90		
82			125.80	72.61
83			15.03	69.64
84		103.70		
85				88.40
86		32.90		
87			91.11	45.95
88			127.70	49.23
89			18.08	68.32
90			6.43	59.47
91		2554.00		
92		1200.00		

实施 例编 号	GR(Ki, nM) (GR 结合试验 (I) ^a)	GR(Ki, nM) (GR 结合试验 (II) ^b)	AP-1EC ₅₀ , nM (细胞反式阻抑 试验)	AP-1 最大%抑制 (细胞反式阻抑 试验)
93		1266.00		
94		403.50		
95			574.10	52.19
96		22.10		
97		296.00		
98		88.70		
99		18.30		
100			256.10	71.73
101	19.76			
102			57.97	45.01
103	6.06			
104	4.50			
105			12.19	30.54
106			24.12	48.41
107			833.30	22.82
108	13.60			
109			182.50	60.22
110			183.40	35.68
111			14.60	40.67
112		9.30		
113	62.63			

114	49.90			
115			3.90	31.34
116	346.10			
117	123.10			
118	76.60			
119			83.02	45.30
120			29.63	40.32
121			59.45	44.82
122	79.97			
123	17.82			
124	65.14			
125			94.33	33.24
126			49.73	30.84
127		29.70		
128			92.02	66.34
129			307.30	39.52
130			111.00	31.48
131			970.00	45.65
132			95.98	50.08
133			584.90	61.32
134		444.10		

[1667]

实施 例编 号	GR(Ki, nM) (GR 结合试验 (I) ^a)	GR(Ki, nM) (GR 结合试验 (II) ^b)	AP-1EC ₅₀ , nM (细胞反式阻抑 试验)	AP-1 最大%抑制 (细胞反式阻抑 试验)
135		537.30		
136		141.40		
137		221.50		
138		11.40		
139			95.54	26.80
140			93.65	64.12
141			92.10	44.23
142		156.20		
143		744.40		
144		5455.00		
145		1162.00		
146		37.00		
147		4026.00		
148		11.10		
149		11.00		
150		26.90		
151	7.58			
152		10.90		
153			982.50	73.55
154			236.10	46.25
155		31.80		
156		80.90		
157		186.40		
158			200.00	62.52

159			478.80	30.33
160		5455.00		
161		36.60		
162		255.50		
163			16.78	49.60
163a			4.9	64.40
164a			8.5	57.97
165a			9.8	53.39
166a			14.5	56.11
164			5.58	57.26
165			25.63	56.92
166			43.40	54.18
167			36.57	57.94
168	485.60			
169			92.74	48.82
170			182.30	44.12
171	7.15	10.20		
172			13.21	59.04

[1668]

实施 例编 号	GR(Ki, nM) (GR 结合试验 (I) ^a)	GR(Ki, nM) (GR 结合试验 (II) ^b)	AP-1EC ₅₀ , nM (细胞反式阻抑 试验)	AP-1 最大%抑制 (细胞反式阻抑 试验)
173			82.49	44.82
174	10.16			
175	51.98	49.40		
176			118.50	43.54

177	> 1154	459.70		
178	10.58	4.70		
179	64.62	37.90		
180	22.82	14.60		
181	> 1154	182.70		
182			108.60	33.12
183	44.43	20.40		
184	6606.00	263.10		
185	> 1154	697.40		
186	386.10	84.60		
187	33.10	34.40		
188	28.88	8.10		
189	19.63	11.70		
190	11.53	5.70		
191			22.64	37.51
192	12.33	13.10		
193	11.14	8.50		
194	4.63	7.10		
195	735.70	505.30		
196	6.26	15.90		
197	9.27	23.30		
198			22.17	34.38
199			27.60	48.94
200			133.80	53.76

201			36.34	65.46
202			218.60	38.37
203	4.61	13.10		
204			42.75	44.75
205			8.50	57.72
206			21.31	54.73
207			32.61	37.96
208			12.25	54.08
209			14.30	50.21
210			77.73	39.38
211			41.28	49.63
212			19.59	63.05
213	7.95			
214	1.37			

[1669]

实施 例编 号	GR(Ki, nM) (GR 结合试验 (I) ^a)	GR(Ki, nM) (GR 结合试验 (II) ^b)	AP-1EC ₅₀ , nM (细胞反式阻抑 试验)	AP-1 最大%抑制 (细胞反式阻抑 试验)
215	2.50			
216	4.14			
217			41.03	45.81
218	1.24			
219			180.30	35.87
220			105.20	52.23

221			28.92	62.97
222			100.20	61.88
223			838.90	27.87
224	8.06			
225			919.70	45.65
226			18.14	49.05
227			37.94	42.50
228			51.53	28.32
229			42.01	39.34
230			550.10	52.33
231			733.40	38.36
232	4.57			
233	11.29			
234			405.40	27.08
235	4.85			
236	9.44			
237	6.04			
238			601.00	62.32
239			12.43	44.85
240			51.87	61.72
241			25.28	46.83
242	412.30			
243	> 1154			
244	> 1154			

245	1. 01			
246			325. 40	81. 76
247			4. 74	52. 38
248			21. 45	55. 87
249			11. 20	42. 38
250			17. 84	48. 42
251			17. 45	54. 92
252			34. 61	60. 94
253	6. 28			
254			23. 62	41. 80
255	16. 11			
256	180. 30			
257			12. 44	63. 96
258			533. 50	40. 99
259			72. 21	23. 33
260			23. 14	67. 28
261			4. 74	52. 38
262	18. 19			
263			15. 42	58. 05
264			115. 20	33. 74
265	126. 20			
266			11. 20	42. 38
267			568. 70	40. 78
268	9. 45			

269	14. 75			
270	20. 94			27. 98
271	218. 00			
272	12. 58			
273	19. 91			20. 96
274			234. 10	62. 19
275	2. 60			26. 02
276	4. 05			27. 21
277	81. 32			24. 52
278	30. 53			
279	20. 84			
280	10. 75			33. 52
281	33. 50			
282	13. 41			
283	9. 21			24. 64
284	17. 37			
285	5. 84			45. 31
286	12. 15			49. 83
287	16. 82			
288	13. 80			35. 54
289	19. 98			24. 29
290	20. 36			28. 80
291	43. 96			26. 99
292	10. 84			

293	10. 43			25. 39
294	29. 30			59. 35
295	38. 73			24. 36
296	19. 13			
297	> 1154			
298	241. 90			25. 36
299	13. 28			
300			14. 83	61. 77
301	20. 25			28. 57
302	126. 30			
303	278. 00			28. 59
304	149. 00			
305	24. 71			38. 32
306	9. 85			43. 48
307	67. 51			37. 14
308	313. 00			
309			41. 50	34. 95
310			785. 90	52. 93
311	25. 77			
312			266. 70	73. 06
313	4. 65			
314			18. 01	69. 78
315			749. 90	40. 86
316			60. 90	35. 90

317	23. 69			
318			63. 08	27. 55
319	110. 30			
320	13. 11			
321	30. 56			
322	18. 89			
323	3. 69			
324			431. 10	54. 88
325			90. 21	56. 09
326	10. 49			
327			8. 93	59. 45
328			18. 63	66. 06
329			582. 70	40. 81
330			21. 94	60. 62
331			33. 71	36. 28
332	9. 56			
333			24. 69	52. 71
334			3. 36	36. 22
335			37. 94	55. 97
336			20. 40	55. 80
337			102. 80	51. 49
338	311. 80			
339			184. 70	38. 40
340			54. 77	67. 61

实施 例编 号	GR(Ki, nM) (GR 结合试验 (I) ^a)	GR(Ki, nM) (GR 结合试验 (II) ^b)	AP-1EC ₅₀ , nM (细胞反式阻抑 试验)	AP-1 最大%抑制 (细胞反式阻抑 试验)
341			14.82	50.27
342			51.68	41.54
343			18.44	29.68
344			39.64	44.55
345			124.30	54.25
346	3.04			
347	5.63			
348			300.30	34.37
349	5.88			31.72
350			519.90	45.06
351	146.70			
352	42.06			
353	13.03			
354	20.10			28.93
355	19.56			
356	581.90			
357	31.36			29.62
358	40.50			
359	30.08			
360	154.10			
361	14.62			

362	804. 70			
363			247. 10	47. 74
364			244. 20	58. 90
365	18. 25			
366	200. 00			
367	692. 30			
368			38. 59	46. 80
369			33. 04	55. 45
370			34. 22	57. 60
371			22. 27	48. 73
372			28. 28	52. 42
373			32. 80	45. 61
374			30. 91	50. 87
375			82. 80	51. 24
376			34. 42	45. 09
377			32. 72	49. 10
378			72. 62	48. 18
379			73. 97	51. 21
380			100. 60	53. 58
381			45. 25	52. 00
382			205. 80	47. 22
383			46. 32	41. 78
384			61. 85	42. 30
385			96. 47	28. 99

386			89.04	34.32
387			82.02	52.49
388			34.22	57.60
389			50.54	55.20
390			42.77	56.63
391			52.02	44.08
392			49.73	44.82
393			53.37	43.80
394	4.00			
395	1.19			
396	10.62			
397	40.89			
398			479.60	50.00
399			332.90	69.30
400	37.32			
401			778.30	35.10
402	698.60			
403	61.21			
404			22.49	70.62
405	423.70			
406	176.30			
407	958.20			
408			363.90	24.10
409	78.16			

410			53.32	48.15
411			161.10	58.47
412	22.27			
413	37.74			
414	589.00			
415	64.10			
416	94.46			
417			67.32	54.11
418			82.09	29.07
419			71.86	46.63
420			41.94	42.14
421			49.78	42.56
422			84.14	41.58
422a			51.50	50.45
422b			46.72	63.52
423			81.98	30.36
424			150.30	59.58
425			84.43	49.89
426			117.10	31.80
427			187.80	25.13
428			30.29	26.89
429			67.27	41.78
430			34.69	47.22
431			69.04	41.78

432			52.66	40.25
433			40.97	46.21
434			197.10	38.45
435			291.80	27.88
436			95.67	44.01
437	11.06			
438	53.10			
439	65.80			
440	20.97			
441			63.91	52.35
442			126.60	50.14
443			134.40	51.70
444			44.20	57.54
445			38.48	45.74
446			412.60	27.69
447			95.37	53.02
448			178.40	56.59
449			126.40	48.87
450			59.16	26.30
451	5.57			
452			11.11	53.38
453	17.60			
454			25.34	49.46
455			24.61	58.63

456			41. 48	45. 84
457			16. 56	51. 89
458			53. 25	35. 19
459			101. 70	35. 43
460			30. 33	56. 91
461			53. 38	50. 80
462	3. 78			
463			45. 30	26. 23
464			18. 20	54. 01
465			16. 55	61. 53
466			28. 25	56. 07
467			14. 97	57. 51
468			35. 39	53. 30
469	49. 82			
470			24. 60	43. 03
471			63. 91	52. 35
472			26. 92	47. 04
473			40. 19	52. 52
474			85. 40	37. 88
475	18. 31			
476	16. 37			
477			39. 75	44. 78
478			16. 02	41. 78
479			47. 00	44. 36

480			27. 01	43. 97
481			579. 30	33. 76
482	44. 97			
483	426. 20			
484			19. 32	29. 79
485			42. 36	38. 86
486			15. 78	50. 34
487	> 1154			
488			42. 92	34. 48
489	143. 80			
490	14. 82			
491	> 1154			
492			182. 00	28. 40
493	108. 90			