

[19] Patents Registry  
The Hong Kong Special Administrative Region  
香港特別行政區  
專利註冊處

[11] 1237348 B  
CN 107074808 B

[12] **STANDARD PATENT (R) SPECIFICATION**  
**轉錄標準專利說明書**

[21] Application no. 申請編號 17111502.9	[51] Int. Cl. C07D 401/12 (2006.01) C07D 213/74 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01) C07C 233/69 (2006.01) C07D 239/34 (2006.01) C07D 239/80 (2006.01) C07D 235/26 (2006.01) C07D 213/64 (2006.01) C07D 239/42 (2006.01) C07D 235/30 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01) C07C 233/78 (2006.01) C07C 275/28 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01) A61K 31/166 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01) A61K 31/423 (2006.01) A61K 31/428 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01) A61K 31/17 (2006.01) A61K 31/498 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01) A61P 25/30 (2006.01) A61P 25/32 (2006.01) A61P 25/36 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01) A61P 25/20 (2006.01) A61P 25/14 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01) A61P 25/06 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
[22] Date of filing 提交日期 08.11.2017	

---

[54] THERAPEUTIC COMPOUNDS AS INHIBITORS OF THE OREXIN-1 RECEPTOR  
作為食欲素-1 受體抑制劑的治療性化合物

---

[30] Priority 優先權 03.09.2014 GB 1415569.1	[73] Proprietor 專利所有人 C4X Discovery Limited 希四克斯探索有限公司 Manchester One, Suite 4B 53 Portland Street, Manchester M1 3LD UNITED KINGDOM
[43] Date of publication of application 申請發表日期 13.04.2018	
[45] Date of publication of grant of patent 批予專利的發表日期 27.08.2021	
[86] International application no. 國際申請編號 PCT/GB2015/052546	[72] Inventor 發明人 BLANEY, Emma Louise 艾瑪·路易斯·布萊尼 MARTIN, Barrie Phillip 巴里·菲利普·馬丁 NOWAK, Thorsten 索斯頓·諾瓦克 WATSON, Martin John 馬丁·約翰·沃森
[87] International publication no. and date 國際申請發表編號及日期 WO2016/034882 10.03.2016	

---

CN Application no. & date 中國專利申請編號及日期 CN 201580057696.4 03.09.2015 CN Publication no. & date 中國專利申請發表編號及日期 CN 107074808 18.08.2017 Date of grant in designated patent office 指定專利當局批予專利日期 02.03.2021	[74] Agent and / or address for service 代理人及/或送達地址 HONG KONG INTELLECTUAL PROPERTY AGENT LIMITED Unit 230, 2/F, Building 12W, No. 12 Science Park West Avenue Phase 3, Hong Kong Science Park, Pak Shek Kok, N.T. HONG KONG
---	---



(12) 发明专利

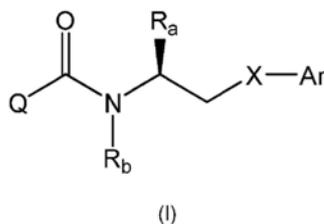
(10) 授权公告号 CN 107074808 B

(45) 授权公告日 2021.03.02

(21) 申请号 201580057696.4	C07D 239/34 (2006.01)
(22) 申请日 2015.09.03	C07D 239/80 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 107074808 A	C07D 235/26 (2006.01)
(43) 申请公布日 2017.08.18	C07D 213/64 (2006.01)
(30) 优先权数据 1415569.1 2014.09.03 GB	C07D 239/42 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2017.04.24	C07D 235/30 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/GB2015/052546 2015.09.03	C07D 403/12 (2006.01)
(87) PCT国际申请的公布数据 W02016/034882 EN 2016.03.10	C07D 413/12 (2006.01)
(73) 专利权人 希四克斯探索有限公司 地址 英国曼彻斯特	C07C 233/78 (2006.01)
(72) 发明人 艾玛·路易斯·布莱尼 巴里·菲利普·马丁 (续)	C07C 275/28 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262 代理人 高瑜 郑霞	C07D 413/14 (2006.01)
(51) Int.Cl. C07D 401/12 (2006.01) C07D 213/74 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01) C07C 233/69 (2006.01)	C07D 417/14 (2006.01)
	C07D 471/04 (2006.01)
	A61K 31/4439 (2006.01)
	A61K 31/44 (2006.01)
	A61K 31/444 (2006.01)
	A61K 31/5377 (2006.01)
	A61K 31/166 (2006.01) (续)
	(56) 对比文件
	EP 2532661 A1, 2012.12.12
	CN 102918028 A, 2013.02.06
	CN 101155792 A, 2008.04.02
	WO 03/051872 A1, 2003.06.26
	WO 2008061781 A1, 2008.05.29
	CN 102119150 A, 2011.07.06
	ACS.RN:1352025-92-3, RN: 1115194-20-1.
	《STN Registry》.2011,
	审查员 金英
	权利要求书4页 说明书136页

(54) 发明名称  
作为食欲素-1受体抑制剂的治疗性化合物

(57) 摘要



本发明涉及作为

食欲素-1受体抑制剂的化合物。这些化合物具有在此定义的结构式I。本发明还涉及用于制备这些化合物的方法,涉及包含它们的药物组合物,并且涉及它们在与食欲素-1受体活性相关的疾病或障碍的治疗中的用途。

CN 107074808 B

[接上页]

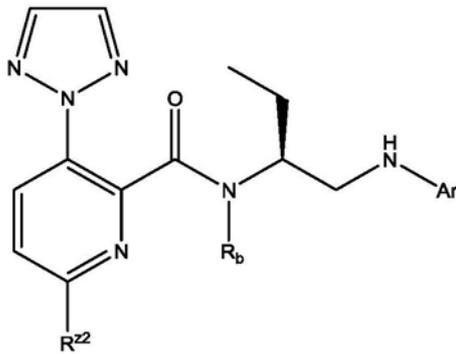
(72) 发明人 索斯顿·诺瓦克  
马丁·约翰·沃森

(51) Int. Cl.

A61K 31/505 (2006.01)  
A61K 31/517 (2006.01)  
A61K 31/4184 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)  
A61K 31/497 (2006.01)  
A61K 31/501 (2006.01)  
A61K 31/423 (2006.01)  
A61K 31/428 (2006.01)  
A61K 31/4709 (2006.01)  
A61K 31/17 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)  
A61P 25/18 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)  
A61P 25/22 (2006.01)  
A61P 25/30 (2006.01)  
A61P 25/32 (2006.01)  
A61P 25/36 (2006.01)  
A61P 3/04 (2006.01)  
A61P 25/20 (2006.01)  
A61P 25/14 (2006.01)  
A61P 25/04 (2006.01)  
A61P 25/06 (2006.01)  
A61P 19/10 (2006.01)  
A61P 25/16 (2006.01)

1. 一种化学式IA的化合物:



(IA)

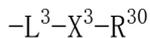
其中

R<sub>b</sub>选自:

- (i) 任选地被一个或多个氟取代的(1-4C)烷基;
- (ii) 任选地被一个或多个氟取代的(3-6C)环烷基;或
- (iii) 任选地被一个或多个氟取代的(3-6C)环烷基(1-2C)烷基;

Ar是苯基或包含选自氮、氧或硫的1-4个杂原子的5-12元杂芳基,其各自任选地被选自卤素、氰基、羟基、巯基、氨基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)烷氧基、(1-2C)卤代烷氧基、(1-2C)烷基氨基、二-[(1-2C)烷基]氨基、(1-2C)烷硫基、(1-2C)烷基亚磺酰基、(1-2C)烷基磺酰基、(1-2C)烷氧基羰基、N-(1-2C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-2C)烷基]氨基甲酰基、(2C)烷酰基、(2C)烷酰基氧基、(2C)烷酰基氨基、N-(1-2C)烷基氨基磺酰基和N,N-二-[(1-2C)烷基]氨基磺酰基的一个或多个取代基取代;并且

R<sup>22</sup>选自卤素、氰基、硝基或具有如下化学式的基团:



其中

L<sup>3</sup>不存在;

X<sup>3</sup>不存在或选自-O-、-N(R<sup>33</sup>)-、-N(R<sup>33</sup>)-C(O)-、-C(O)-N(R<sup>33</sup>)-、-S-、-SO-或-SO<sub>2</sub>- ,其中R<sup>33</sup>选自氢或(1-2C)烷基;并且

R<sup>30</sup>是氢或(1-4C)烷基;

并且其中R<sup>30</sup>任选地进一步被一个或多个氟原子取代;

或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中R<sub>b</sub>是任选地被氟取代的(1-4C)烷基。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中

R<sub>b</sub>是任选地被氟取代的甲基;

R<sup>22</sup>选自下组,该组由以下各项组成:卤素、甲基、甲氧基、CF<sub>3</sub>或-OCF<sub>3</sub>;

Ar是吡啶基、嘧啶基或吡嗪基,其任选地被选自以下各项的一个或多个取代基基团取代:卤素、氰基、羟基、巯基、氨基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)烷氧基、(1-2C)卤代烷氧基、(1-2C)烷基氨基、二-[(1-2C)烷基]氨基、(1-2C)烷硫基、(1-2C)烷基亚磺酰基、(1-2C)烷基磺酰基、(1-2C)烷氧基羰基、N-(1-2C)烷基氨基甲酰基、

N,N-二-[(1-2C)烷基]氨基甲酰基、(2C)烷酰基、(2C)烷酰基氧基、(2C)烷酰基氨基、N-(1-2C)烷基氨磺酰基和N,N-二-[(1-2C)烷基]氨磺酰基。

4. 一种选自以下各项中任一项的化合物：

(S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺；

(S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-N,2-二甲基-4-苯基噻唑-5-甲酰胺；

(S)-5-氯-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺；

(S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-5-氟-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺；

(S)-5-溴-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺；

(S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺；

(S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-5-(二甲基氨基)-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺；

(S)-5-氯-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)咪啶-2-基)氨基)丁-2-基)苯甲酰胺；

(S)-5-氯-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)丁-2-基)苯甲酰胺；

(S)-5-氯-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)氨基)丁-2-基)苯甲酰胺；

(S)-N-(1-(苯并[d]噁唑-2-基氨基)丁-2-基)-5-氯-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺；

(S)-N-(1-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)丁-2-基)-5-氯-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺；

(S)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)咪啶-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺；

(S)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺；

(S)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺；

(S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺；

(S)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺；

(S)-N-(1-((3-氨基-5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-5-氯-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺；

(S)-N,6-二甲基-N-(1-(喹啉-2-基氨基)丁-2-基)-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺;

(S)-N-(1-(苯并[d]噁唑-2-基氨基)丁-2-基)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺;

(S)-N-(1-(苯并[d]噁唑-2-基氨基)丁-2-基)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺;

(S)-N-(1-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)氨基)丁-2-基)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺;

(S)-N,6-二甲基-N-(1-(喹啉-2-基氨基)丁-2-基)-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺;

(S)-N,6-二甲基-N-(3-甲基-1-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)丁-2-基)-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺;

(S)-N,6-二甲基-N-(3-甲基-1-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺;

(S)-N-乙基-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺;

(S)-N-乙基-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺;

(S)-N-乙基-6-甲基-N-(1-(喹啉-2-基氨基)丁-2-基)-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺;

(S)-N-乙基-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺;

(S)-N,6-二甲基-N-(1-(喹啉-2-基氨基)丁-2-基)-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺;

(S)-5-氯-N-甲基-N-(1-(喹啉-2-基氨基)丁-2-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺;

(S)-N,6-二甲基-N-(1-(甲基(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丁-2-基)-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺;

(S)-N,6-二甲基-3-(嘧啶-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺甲酸盐;

(S)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(4,4,4-三氟-1-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺;

(S)-N,6-二甲基-3-(1H-吡啶-1-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺甲酸盐;

(S)-2-氟-N-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丁-2-基)苯甲酰胺;以及

(S)-6-甲氧基-N-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺;

或其药学上可接受的盐。

5. 一种药物组合物,包括根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及一种或更多种药学上可接受的赋形剂。

6. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗选自以下各项的疾病或病症的药物中的用途:精神分裂症以及其他精神性障碍类;痴呆以及其他认知障碍;焦虑障碍;情绪障碍;成瘾;进食障碍;睡眠障碍;通常首先在婴儿期、儿童期或青春期诊断的障碍;不宁腿综合症;疼痛;骨质疏松症和神经退行性障碍。

7. 根据权利要求6所述的用途,其中所述成瘾选自物质依赖、酒精依赖、尼古丁依赖和赌博障碍。

8. 根据权利要求7所述的用途,其中所述物质依赖选自可卡因依赖、阿片依赖、大麻依赖和处方药依赖。

## 作为食欲素-1受体抑制剂的治疗性化合物

### [0001] 引言

[0002] 本发明涉及治疗性化合物。更具体地,本发明涉及为食欲素-1受体抑制剂的化合物。本发明还涉及用于制备这些化合物的方法,涉及包含它们的药物组合物,并且涉及它们在与食欲素-1受体活性相关的疾病或障碍的治疗中的用途。

### 背景技术

[0003] 神经肽食欲素-A (OxA) 和食欲素-B (OxB) (又称下视丘分泌素-1和下视丘分泌素-2) 源自相同的前体肽原,该前体肽原仅在下丘脑中表达(1)。前体肽原(前体食欲素原)的裂解产生广泛翻译后修饰(C末端酰胺化,用焦谷氨酰残基N-末端环化)的OxA,一种33氨基酸多肽。OxA与OxB共享46%的序列一致性,OxB是一种28个氨基酸的、C-末端酰胺化的线性多肽,其可能形成螺旋二级结构(3)。

[0004] 完全功能性成熟肽神经递质作为关于食欲素-1 (OX<sub>1</sub>) 和食欲素-2 (OX<sub>2</sub>) 7-跨膜G蛋白偶联受体(又称为HCRT1和HCRT2)的激动剂起作用,该受体(例如食欲素神经肽)共享跨物种的高序列同源性(2,6)。OX<sub>1</sub>结合OxA和OxB两者,尽管具有差别亲和力(OxA具有比OxB高出>10倍的亲和力)。相反,与OX<sub>1</sub>共享64%序列一致性的OX<sub>2</sub>以几乎等同的亲和力结合两种多肽(2)。初级G蛋白介导的机制(通过其两种受体起作用)是催化肌醇-1,4,5-三磷酸(IP<sub>3</sub>)释放的磷脂酶C的G<sub>q/11</sub>活化,其继而作用于IP<sub>3</sub>受体以从细胞胞内库释放钙。还已经报道OX<sub>2</sub>通过活化G<sub>s</sub>和G<sub>i</sub>来调节cAMP水平,并且OX<sub>1</sub>似乎也能够通过G<sub>i/o</sub>信号传导调节cAMP水平(5,8)。跨物种的肽和受体中高度的序列相似性转化为相似的体外药理学(7)。

[0005] 主要表达食欲素的下丘脑调节广泛的生理和行为活动。在这种脑结构中的食欲素表达已经被免疫组织化学地映射到仅非常有限数量的神经元,这些神经元特定地驻留在穹隆周区(50%)、外侧区和背内侧区(4)。这些神经元的投射场已经在许多脑区域中被鉴定,这些脑区域包括皮层、丘脑、下丘脑、脑干和脊髓,但不包括小脑(9)。这种对脑的广泛覆盖表明食欲素配体/受体系统直接或间接涉及多种脑功能的调节。值得注意的是,小鼠的敲除实验表明,食欲素系统是行为唤醒、睡眠和不眠症的关键调控因子。实际上,在食欲素敲除小鼠中观察到的表型与人嗜眠症的表型非常相似(10,11)。人嗜眠症是一种慢性和致残性障碍,其特征在于白天过度嗜睡,支离破碎的睡眠和猝倒。狗中的研究将障碍的原因与OX<sub>2</sub>基因的破坏或食欲素肽表达的丧失联系起来(12)。进一步的支持证据(具体地,OX<sub>2</sub>功能的破坏和/或成熟OxB配体的缺失与嗜眠症相关)来自敲除小鼠中的研究(17)。随后的临床研究比较了嗜眠症患者与正常个体的脑脊液中OxA水平,证实了食欲素系统的破坏显示与人嗜眠症的发生的因果关系(13)。不寻常的早期发作型人嗜眠症的另外的研究鉴定了食欲素基因中的突变,该突变进一步加强人的嗜眠症和食欲素系统之间的联系(14)。最近,已经出现了证明在CNS障碍中食欲素的药理学相关性的临床数据。最值得注意的是,使用小分子双重OX<sub>1</sub>和OX<sub>2</sub>拮抗剂(DORA)如BELSOMRA<sup>®</sup>(苏沃雷生(Suvorexant))的临床试验已经清楚地证明了这些药物在治疗睡眠障碍中的潜在效用(15,16,18)。这些数据连同上面提供的临床前证据清楚地暗示了睡眠调节中的OX<sub>2</sub>。

[0006] OX<sub>1</sub>和OX<sub>2</sub>的差异脑表达加上归因于食欲素的神经生物学效应的多样性强烈表明调节OX<sub>1</sub>或OX<sub>2</sub>的药物将引起不同的生物学作用。为此,将OX<sub>1</sub>/OxA系统特异性地与进食和行为障碍联系起来的近期报道很重要。

[0007] 鉴于前体食欲素原mRNA水平主要发现于外侧和后部下丘脑中(通常与调节食物摄取和能量平衡/体重有关的脑区域),食欲素系统和进食行为之间的联系并不出人意料(19)。OX<sub>1</sub>/OxA系统在这些功能中的作用已通过一系列临床前研究得到加强。因此,已证明OxA(20)的脑室内(i.c.v.)给予诱导进食并且特异性抗食欲素抗体剂量依赖性地抑制食物摄取(21)。具体地,后一研究表明食欲素受体拮抗剂对食欲素刺激的进食应具有有益作用。这一假设由独立的体内研究支持,该研究清楚地将OX<sub>1</sub>鉴定为食欲素系统在调节食物摄取和能量平衡中的主要受体。因此,用选择性OX<sub>1</sub>和OX<sub>2</sub>受体拮抗剂进行的实验已经表明,OX<sub>1</sub>选择性化合物在同时暴露于应激的情况下改变食物摄取和能量平衡(22,23)。观察进一步支持了OX<sub>1</sub>对调节摄食行为和能量平衡的主要作用,这些观察显示响应于空腹选择性地上调OX<sub>1</sub>表达,而OX<sub>2</sub>的表达不受影响(24)。最后,用OX<sub>1</sub>特异性抗体的研究强烈地表明,选择性OX<sub>1</sub>拮抗剂应抑制食物摄入并且因此具有用于治疗进食相关障碍(如暴食或肥胖症)的潜在治疗效用。

[0008] 升高的OX<sub>1</sub>水平还与精神病症相关,这些精神病症包括精神分裂症、焦虑和情绪障碍、惊恐发作、奖励寻求行为(reward seeking behaviour)和成瘾(25,26,27)。用选择性OX<sub>1</sub>拮抗剂(SB334867,SB408124)进行的研究清楚地证明了在临床相关的动物惊恐模型中的有益作用,因此暗示了OX<sub>1</sub>拮抗剂可以提供用于治疗惊恐障碍的新型治疗方法(27)。

[0009] 食欲素系统参与奖励寻求行为的间接证据来自如下研究,这些研究表明食欲素能神经元投射到奖励相关的脑区域,如伏隔核和腹侧被盖区(28)。直接实验证据来自涉及食欲素的脑室内(icv)输注的研究,这些研究导致可卡因寻求的剂量依赖性恢复。布雷尔(Boutrel)等人的工作也将应激途径与食欲素对成瘾和奖励的作用联系起来(29)。值得注意的是,应激被认为是成瘾戒断者中复发的主要刺激(31)。应激、成瘾和食欲素之间的联系通过脚部电击模型中的药理学研究进一步加强。这些显示在后部和背内侧下丘脑的特定区域(其具体与应激相关)中、而不在外侧下丘脑区域(其与奖励有很强的联系)中的食欲素神经元的活化(32)。此外,作为应激诱导的成瘾行为恢复的介质,食欲素还显示用于酒精寻求(30)。重要的是,在动物模型中应激诱导的酒精和可卡因寻求恢复的作用可以用选择性OX<sub>1</sub>拮抗剂SB334867来减弱,这支持OX<sub>1</sub>选择性拮抗剂在这些病症中的治疗用途(29,30)。

[0010] 最后,食欲素/OX<sub>1</sub>途径与尼古丁自我给予(33,34)和尼古丁寻求恢复有关(35,36)。这些数据表明OX<sub>1</sub>拮抗剂可以作为戒烟疗法发挥效用。

[0011] 总之,食欲素系统,特别是OX<sub>1</sub>途径应被认为是治疗奖励寻求行为、成瘾和相关障碍的靶标。

[0012] 因此,需要能够减弱食欲素-1(OX<sub>1</sub>)活性的化合物。还需要能够选择性调节食欲素-1(OX<sub>1</sub>)功能的化合物。

[0013] 发明既述

[0014] 在一方面,本发明提供了如本文所定义的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0015] 在另一方面,本发明提供了一种药物组合物,该药物组合物包括如本文定义的本

发明化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物、和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0016] 在另一方面,本发明涉及如本文定义的本发明化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或如本文定义的药物组合物,用于在疗法中使用。

[0017] 在另一方面,本发明涉及如本文定义的本发明化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或如本文定义的药物组合物,用于在涉及食欲素-1 (OX<sub>1</sub>) 活性的疾病或病症的治疗中使用。

[0018] 在另一方面,本发明涉及如本文所定义的本发明化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制造药物中的用途,该药物用于在涉及食欲素-1 (OX<sub>1</sub>) 活性的疾病或病症的治疗中使用。

[0019] 在另一方面,本发明涉及治疗其中牵涉食欲素-1 (OX<sub>1</sub>) 活性的疾病或病症的方法,所述方法包括向需要这种治疗的受试者给予治疗有效量如本文所定义的本发明化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物。

[0020] 涉及食欲素-1 (OX<sub>1</sub>) 活性的病症的实例包括行为唤醒、饮食障碍(例如暴食,肥胖症)、精神病症(例如精神分裂症、焦虑、情绪障碍、奖励寻求行为、酒精或药物(例如尼古丁)成瘾、惊恐障碍(如惊恐发作)和/或焦虑)。

[0021] 在另一方面,本发明提供了用于治疗以下疾病的、如本文定义的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或药物组合物:行为唤醒、饮食障碍(例如,暴食、肥胖症)、精神病症(例如,精神分裂症、焦虑、情绪障碍、奖励寻求行为、酒精或药物(例如,尼古丁)成瘾、惊恐障碍(如惊恐发作)和/或焦虑)。

[0022] 在另一方面,本发明提供了化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制造用于治疗以下各项的药物中的用途:行为唤醒、饮食障碍(例如,暴食、肥胖症)、精神病症(例如,精神分裂症、焦虑、情绪障碍、奖励寻求行为、酒精或药物(例如,尼古丁)成瘾、惊恐障碍(如惊恐发作)和/或焦虑)。

[0023] 在另一方面,本发明提供了治疗以下各项的方法:行为唤醒、饮食障碍(例如,暴食、肥胖症)、精神病症(例如,精神分裂症、焦虑、情绪障碍、奖励寻求行为、酒精或药物(例如,尼古丁)成瘾、惊恐障碍(如惊恐发作)和/或焦虑),所述方法包括向需要这种治疗的受试者给予治疗有效量的如本文定义的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或药物组合物。

[0024] 在另一方面,本发明提供了化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或本文定义的药物组合物,用于产生食欲素-1抑制作用。

[0025] 在另一方面,本发明提供了化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制备用于产生食欲素-1抑制作用的药物中的用途。

[0026] 在另一方面,本发明提供了在体外产生食欲素-1抑制作用的方法,所述方法包括给予有效量的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0027] 在另一方面,本发明提供了在体内产生食欲素-1抑制作用的方法,所述方法包括给予有效量的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0028] 在另一方面,本发明提供了体外或体内抑制食欲素-1 (OX<sub>1</sub>) 的方法,所述方法包括将细胞与有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物接触。

[0029] 本发明还提供了合成如本文所定义的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物

的方法。

[0030] 在另一方面,本发明提供了可通过、或通过、或直接通过如本文定义的合成方法获得的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0031] 在另一方面,本发明提供了适用于本文陈述的合成方法中任一种的如本文所定义的新颖中间体。

[0032] 本发明的任何一个特定方面的优选的、合适的和任选的特征也是任何其他方面的优选的、合适的和任选的特征。

[0033] 发明详细描述

[0034] 定义

[0035] 除非另有说明,说明书和权利要求书中使用的下列术语具有下文陈述的以下含义。

[0036] 应当理解,提及“进行治疗 (treating)”或“治疗 (treatment)”包括预防以及缓解一种病症的已确定的症状。因此,状态、障碍或病症的“进行治疗”或“治疗”包括:(1) 预防或延迟在人类中发展的状态、障碍或病症的临床症状的出现,所述人类可以是患有或易患所述状态、障碍或病症但是还没有经历或显示所述状态、障碍或病症的临床或亚临床症状;(2) 抑制所述状态、障碍或病症,即阻止、降低或延迟所述疾病的发展或其复发(在维持治疗的情况下)或其至少一种临床或亚临床症状的发展;或(3) 减轻或减缓所述种疾病,即,引起所述状态、障碍或病症或其至少一种临床或亚临床症状的消退。

[0037] “治疗有效量”意指当向哺乳动物给予来用于治疗一种疾病时,足以影响该疾病的此类治疗的化合物的量。“治疗有效量”将根据化合物、疾病及其严重性以及待治疗的哺乳动物的年龄、体重等而变化。

[0038] 在本说明书中,术语“烷基”包括直链和支链烷基基团。提及单个烷基基团如“丙基”仅对直链型是特定的,并且提及单个支链烷基基团如“异丙基”仅对支链形式是特定的。例如,“(1-6C) 烷基”包括(1-4C) 烷基、(1-3C) 烷基、丙基、异丙基和叔丁基。类似的惯例适用于其他基团,例如“苯基(1-6C) 烷基”包括苯基(1-4C) 烷基、苄基、1苯基乙基和2苯基乙基。

[0039] 单独使用或作为前缀使用的术语“(m-nC)”或“(m-nC) 基团”是指具有m至n个碳原子的任何基团。

[0040] “环烷基”意指包含从3至8个碳原子的烃环,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或双环[2.2.2]辛烷、双环[2.1.1]己烷、双环[1.1.1]戊烷和双环并[2.2.1]庚基。

[0041] 术语“杂烷基”是指包括1-8个碳原子的烷基链,其另外包括存在于烷基链内的一个、两个或三个选自下组的杂原子,该组由以下各项组成:N、O、或S。

[0042] 术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0043] 术语“卤代烷基”或“卤代烷氧基”在本文中分别用来指一个或多个氢原子已经被卤素(例如,氟)原子代替的烷基或烷氧基基团。卤代烷基和卤代烷氧基基团的实例包括氟代烷基和氟代烷氧基如-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>或全氟烷基/烷氧基基团如-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>或-OCF<sub>3</sub>。

[0044] 术语“碳环基”、“碳环的”或“碳环”意指一个或多个非芳族的、饱和或部分饱和的单环的、或稠合的、桥接的或螺双环的碳环系统。单环碳环包含约3至12(适当地从3至7)个环原子。双环碳环在环中包含从7至17个碳原子,适当地在环中包含7至12个碳原子。双环碳环可以是稠合的、螺环或桥环系统。

[0045] 术语“杂环基”、“杂环的”或“杂环”意指一个或多个非芳族的、饱和或部分饱和的单环的、稠合的、桥接的或螺双环的杂环系统。单环杂环包含从约3至12(适当地从3至7个)环原子,在环中具有从1至5(合适地1、2或3)个选自氮、氧或硫的杂原子。双环杂环在环中包含从7至17个成员原子,合适地为7至12个成员原子。一个或多个双环杂环可以是稠合的、螺环的或桥接的环系统。杂环基团的实例包括环醚,如环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、二噁烷基和经取代的环醚。含氮的杂环包括,例如,氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢三嗪基、四氢吡唑基等。典型的含硫杂环包括四氢噻吩基、二氢-1,3-二硫醇、四氢-2H-噻喃和六氢硫杂卓(hexahydrothiepine)。其他杂环包括二氢氧杂硫醇基(dihydrooxathioly)、四氢噁唑基、四氢噁二唑基、四氢二噁唑基、四氢氧噻唑基、六氢三嗪基、四氢噁嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢嘧啶基、二羰氢萘基(dioxoliny)、八氢苯并呋喃基、八氢苯并咪唑基和八氢苯并噻唑基。对于含硫的杂环,也包括包含S<sub>0</sub>或S<sub>02</sub>基团的氧化的硫杂环。实例包括亚砷和砷形式的四氢噻吩基和硫代吗啉基,如四氢噻吩1,1-二氧化物和硫代吗啉基1,1-二氧化物。带有1或2个氧代(=O)或硫代(=S)取代基的杂环基基团的合适的值是,例如,2氧代吡咯烷基、2硫代吡咯烷基、2氧代咪唑烷基、2硫代咪唑烷基、2氧代哌啶基、2,5-二氧代吡咯烷基、2,5-二氧代咪唑烷基或2,6-二氧代哌啶基。特定的杂环基基团是包含1、2或3个选自氮、氧或硫的杂原子的饱和单环3至7元杂环基,例如氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吗啉基、四氢噻吩基、四氢噻吩基1,1-二氧化物、硫代吗啉基、硫代吗啉基1,1-二氧化物、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基或高哌嗪基。如技术人员将理解的,任何杂环可以经由任何合适的原子,如经由碳或氮原子,连接到另一个基团。适当地,术语“杂环基”,“杂环的”或“杂环”是指如上定义的4、5、6或7元单环。

[0046] “桥接的环系统”意指两个环共享多于两个原子的环系统,参见例如高等有机化学(Advanced Organic Chemistry),由杰里马驰(Jerry March)编辑,第4版,威利国际科学公司(Wiley Interscience),第131-133页,1992。桥接的杂环环系统的实例包括氮杂-双环并[2.2.1]庚烷、2-氧杂-5-氮杂双环并[2.2.1]庚烷、氮杂-双环并[2.2.2]辛烷、氮杂-双环并[3.2.1]辛烷和奎宁环。

[0047] “螺双环系统”意指两个环系统共享一个共同的螺碳原子,即杂环通过单个共同的螺碳原子与另一个碳环或杂环连接。螺环系统的实例包括6-氮杂螺环[3.4]辛烷、2-氧杂-6-氮杂螺环[3.4]辛烷、2-氮杂螺环[3.3]庚烷和2-氧杂-6-氮杂螺环[3.3]庚烷。

[0048] “杂环基(m-nC)烷基”意指共价附接到(m-nC)亚烷基基团的杂环基基团,两者都在本文中进行了定义。

[0049] 术语“杂芳基”或“杂芳族”意指并有一个或多个(例如14个,特别是1、2或3个)选自氮、氧或硫的杂原子的芳族的单环、双环或多环。杂芳基基团的实例是包含从五至十二个环成员,并且更通常是从5至10个环成员的单环和双环基团。杂芳基基团可以是,例如,5-或6元单环或9-或10元双环,例如由稠合的五元和六元环或两个稠合的六元环形成的双环结构。每个环可以包含至多约四个通常选自氮、硫和氧的杂原子。通常,杂芳基环将包含至多3个杂原子,更通常至多2个,例如单个杂原子。在一个实施例中,杂芳基环包含至少一个环氮原子。杂芳基环中的氮原子可以是碱性的,如在咪唑或吡啶的情况下那样,或基本上非碱性的,如在吡咯或吡咯氮的情况下那样。通常,存在于杂芳基基团(包括环的任何氨基基团取代基)中的碱性氮原子的数目将小于五。适当地,术语“杂芳基”或“杂芳族”是指如上所定义

的5或6元单环杂芳基环。

[0050] 杂芳基的非限制性实例包括：呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5三嗪基、苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、吡唑基、嘌呤基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉基、蝶啶基、萘啶、咪唑基、吩嗪基、苯并异喹啉基、吡啶并吡嗪基、噻吩并[2,3b]呋喃基、2H呋喃并[3,2b]吡喃基、5H吡啶并[2,3d]噁嗪基、1H吡唑并[4,3d]噁唑基、4H咪唑并[4,5d]噻唑基、吡嗪并[2,3d]哒嗪基、咪唑并[2,1b]噻唑基、咪唑并[1,2b][1,2,4]三嗪基。“杂芳基”还涵盖部分芳族的双环或多环系统,其中至少一个环是芳环,并且一个或多个其他环是非芳族的、饱和或部分饱和的环,条件是至少一个环包含一个或多个选自氮、氧或硫的杂原子。部分芳族杂芳基基团的实例包括,例如,四氢异喹啉基、四氢喹啉基、2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、2,2-二氧化-1,3-二氢-2-苯并噻吩基、4,5,6,7四氢苯并呋喃基、二氢吲哚基、1,2,3,4四氢1,8萘啶基、1,2,3,4四氢吡啶并[2,3b]吡嗪基、和3,4二氢2H吡啶并[3,2b][1,4]噁嗪基。

[0051] 五元杂芳基基团的非限制性实例包括但不限于：吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、呋喃基、噁唑基、噁二唑基、氧杂三唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基、和四唑基基团。

[0052] 六元杂芳基基团的非限制性实例包括但不限于：吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、和三嗪基。

[0053] 双环杂芳基基团可以是例如选自以下的基团：

[0054] a) 与包含1、2或3个环杂原子的5元或6元环稠合的苯环；

[0055] b) 与包含1、2或3个环杂原子的5元或6元环稠合的吡啶环；

[0056] c) 与包含1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的嘧啶环；

[0057] d) 与包含1、2或3个环杂原子的5元或6元环稠合的吡咯环；

[0058] e) 与包含1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的吡唑环；

[0059] f) 与包含1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的吡嗪环；

[0060] g) 与包含1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的咪唑环；

[0061] h) 与包含1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的噁唑环；

[0062] i) 与包含1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的异噁唑环；

[0063] j) 与包含1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的噻唑环；

[0064] k) 与包含1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的异噻唑环；

[0065] l) 与包含1、2或3个环杂原子的5元或6元环稠合的噻吩环；

[0066] m) 与包含1、2或3个环杂原子的5元或6元环稠合的呋喃环；

[0067] n) 与包含1、2或3个环杂原子的5元或6元杂芳香族环稠合的环己基环；和

[0068] o) 与包含1、2或3个环杂原子的5元或6元杂芳香族环稠合的环戊基环；

[0069] 包含与五元环稠合的六元环的双环杂芳基基团的具体非限制性实例包括但不限于：苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、异苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、吡嗪基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、嘌呤基(例



基磺酰基、(1-4C) 烷氧基羰基、(2-4C) 烷酰基、(2-4C) 烷酰基氧基；

[0088]  $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 各自独立地选自氢或(1-4C) 烷基,或者 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 与它们所附接的氮原子连接在一起,这样使得它们形成任选地被氟或(1-4C) 烷基取代的4、5或6元杂环；

[0089]  $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 各自独立地选自氢、卤素、羟基或任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基、(3-6C) 环烷基(1-2C) 烷基基团；

[0090] 或者 $R^{2a}$ 和 $R^{3a}$ 、 $R^{2b}$ 和 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 任选地与它们所附接的碳原子连接在一起,这样使得它们形成任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(3-6C) 环烷基环；

[0091] Ar是芳基或杂芳基,其各自任选地被一个或多个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、氰基、硝基或具有如下化学式的基团：

[0092]  $-L^1-X^1-R^6$

[0093] 其中

[0094]  $L^1$ 不存在或是具有化学式 $-[CR^7R^8]_r-$ 的接头基团,其中r是选自1、2、3或4的整数,并且 $R^7$ 和 $R^8$ 各自独立地选自:氢、卤素、羟基或任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(1-4C) 烷基、(3-6C) 环烷基、(3-6C) 环烷基(1-2C) 烷基基团;或者 $R^7$ 和 $R^8$ 任选地与它们所附接的碳原子连接在一起,这样使得它们形成任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(3-6C) 环烷基环；

[0095]  $X^1$ 不存在或选自 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-N(R^9)-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^9)-$ 、 $-N(R^9)-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-N(R^9)-$ 、 $-N(R^9)C(O)N(R^{10})-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^9)-$ 、 $-N(R^9)SO_2-$ 或 $-S(O)(=NR^{10})-$ ,其中 $R^9$ 和 $R^{10}$ 选自氢、(1-4C) 烷基、(1-4C) 氟烷基或(3-6C) 环烷基;并且

[0096]  $R^6$ 是氢、(1-6C) 烷基、(2-6C) 烯基、(2-6C) 炔基、芳基、芳基(1-2C) 烷基、(3-6C) 环烷基、(3-6C) 环烷基(1-2C) 烷基、杂环基、杂环基(1-2C) 烷基、杂芳基、或杂芳基(1-2C) 烷基,

[0097] 并且其中 $R^6$ 任选地进一步被一个或多个独立地选自以下各项的取代基基团取代:氧代、卤素、氰基、硝基或具有如下化学式的基团：

[0098]  $-L^2-X^2-R^{11}$

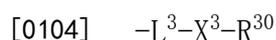
[0099] 其中

[0100]  $L^2$ 不存在或是具有化学式 $-[CR^{12}R^{13}]_s-$ 的接头基团,其中s是选自1、2、3或4的整数,并且 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 各自独立地选自:氢、或任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(1-4C) 烷基、(3-6C) 环烷基、(3-6C) 环烷基(1-2C) 烷基基团;或者 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 任选地与它们所附接的碳原子连接在一起,这样使得它们形成任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(3-6C) 环烷基环；

[0101]  $X^2$ 不存在或选自 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-N(R^{14})-$ 、 $-N(R^{14})-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^{14})-$ 、 $-N(R^{14})-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-N(R^{14})-$ 、 $-N(R^{14})C(O)N(R^{15})-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{14})-$ 、 $-N(R^{14})SO_2-$ 或 $-S(O)(=NR^{14})-$ ,其中 $R^{14}$ 和 $R^{15}$ 选自氢、(1-4C) 烷基、(1-4C) 氟烷基或(3-6C) 环烷基;并且

[0102]  $R^{11}$ 是氢或任选地被一个或多个(例如,一个或五个)氟取代基取代的(1-6C) 烷基(3-6C) 环烷基、(3-6C) 环烷基(1-2C) 烷基基团；

[0103] Q是芳基或杂芳基,其各自任选地被一个或多个R<sup>2</sup>取代基取代,其中R<sup>2</sup>选自下组,该组由以下各项组成:卤素、氰基、硝基或具有如下化学式的基团:



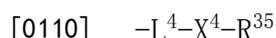
[0105] 其中

[0106] L<sup>3</sup>不存在或是具有化学式 $-[CR^{31}R^{32}]_t-$ 的接头基团,其中t是选自1、2、3或4的整数,并且R<sup>31</sup>和R<sup>32</sup>各自独立地选自:氢、或任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(1-4C)烷基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基(1-2C)烷基基团;或者R<sup>31</sup>和R<sup>32</sup>任选地与它们所附接的碳原子连接在一起,这样使得它们形成任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(3-6C)环烷基环;

[0107] X<sup>3</sup>不存在或选自-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R<sup>33</sup>)-、-N(R<sup>33</sup>)-C(O)-、-C(O)-N(R<sup>33</sup>)-、-N(R<sup>33</sup>)-C(O)O-、-OC(O)-N(R<sup>33</sup>)-、-N(R<sup>33</sup>)C(O)N(R<sup>34</sup>)-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>33</sup>)-、-N(R<sup>33</sup>)SO<sub>2</sub>-或-S(O)(=NR<sup>33</sup>)-,其中R<sup>33</sup>和R<sup>34</sup>选自氢、(1-4C)烷基、(1-4C)氟烷基或(3-6C)环烷基;并且

[0108] R<sup>30</sup>是氢、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、芳基、芳基(1-2C)烷基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基(1-2C)烷基、杂环基、杂环基(1-2C)烷基、杂芳基、或杂芳基(1-2C)烷基,

[0109] 并且其中R<sup>30</sup>任选地进一步被一个或多个独立地选自以下各项的取代基基团取代:氧代、卤素、氰基、硝基或具有如下化学式的基团:



[0111] 其中

[0112] L<sup>4</sup>不存在或是具有化学式 $-[CR^{36}R^{37}]_u-$ 的接头基团,其中u是选自1、2、3或4的整数,并且R<sup>36</sup>和R<sup>37</sup>各自独立地选自:氢、或任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(1-4C)烷基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基(1-2C)烷基基团;或者R<sup>36</sup>和R<sup>37</sup>任选地与它们所附接的碳原子连接在一起,这样使得它们形成任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(3-6C)环烷基环;

[0113] X<sup>4</sup>不存在或选自-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R<sup>38</sup>)-、-N(R<sup>38</sup>)-C(O)-、-C(O)-N(R<sup>38</sup>)-、-N(R<sup>38</sup>)-C(O)O-、-OC(O)-N(R<sup>38</sup>)-、-N(R<sup>38</sup>)C(O)N(R<sup>39</sup>)-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>38</sup>)-、-N(R<sup>38</sup>)SO<sub>2</sub>-或-S(O)(=NR<sup>38</sup>)-,其中R<sup>38</sup>和R<sup>39</sup>选自氢、(1-4C)烷基、(1-4C)氟烷基或(3-6C)环烷基;并且

[0114] R<sup>35</sup>是氢或任选地被一个或多个(例如,一个或五个)氟取代基取代的(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基(1-2C)烷基基团;

[0115] R<sub>a</sub>选自:

[0116] (i) 任选地被一个或多个R<sup>c</sup>取代的(1-4C)烷基;

[0117] (ii) (1-4C)氟烷基;

[0118] (iii) 任选地被一个或多个R<sup>c</sup>取代的(3-6C)环烷基;

[0119] (iv) 任选地被一个或多个R<sup>c</sup>取代的(3-6C)环烷基(1-2C)烷基;

[0120] (v) 任选地被一个或多个R<sup>c</sup>取代的3至6元杂环;

[0121] (vi) 任选地被一个或多个R<sup>c</sup>取代的3至6元杂环基(1-2C)烷基;

[0122] (vii) 任选地被一个或多个R<sup>d</sup>取代的芳基;

- [0123] (viii) 任选地被一个或多个R<sup>d</sup>取代的芳基(1-2C)烷基;
- [0124] (ix) 任选地被一个或多个R<sup>d</sup>取代的5或6元杂芳基;
- [0125] (x) 任选地被一个或多个R<sup>d</sup>取代的5或6元杂芳基(1-2C)烷基;
- [0126] R<sub>b</sub>选自:
- [0127] (i) 氢;
- [0128] (ii) 任选地被一个或多个氟取代的(1-4C)烷基;
- [0129] (iii) 任选地被一个或多个氟取代的(3-6C)环烷基;
- [0130] (iv) 任选地被一个或多个氟取代的(3-6C)环烷基(1-2C)烷基;
- [0131] 存在的每个R<sup>c</sup>基团独立地选自氧代、卤素、或具有如下化学式的基团:
- [0132]  $-X^5-R^{50}$
- [0133] 其中
- [0134] X<sup>5</sup>不存在或选自-O-、-N(R<sup>51</sup>)-或-S-, 其中R<sup>51</sup>选自氢、(1-4C)烷基、(1-4C)氟烷基或(3-6C)环烷基; 并且
- [0135] R<sup>50</sup>是氢、(1-4C)烷基、(1-4C)氟烷基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基(1-2C)烷基;
- [0136] 存在的每个R<sup>d</sup>基团选自: 卤素、氰基、羟基、巯基、氨基、氨甲酰基、氨磺酰基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)烷氧基、(1-2C)卤代烷氧基、(1-2C)烷基氨基、二-[(1-2C)烷基]氨基、(1-2C)烷硫基、(1-2C)烷基亚磺酰基、(1-2C)烷基磺酰基、(1-2C)烷氧基羰基、N-(1-2C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-2C)烷基]氨基甲酰基、(2C)烷酰基、(2C)烷酰基氧基、(2C)烷酰基氨基、N-(1-2C)烷基氨磺酰基和N,N-二-[(1-2C)烷基]氨磺酰基;
- [0137] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。
- [0138] 在另一方面中, 本发明提供了具有以上所示化学式I的化合物, 其中:
- [0139] R<sub>a</sub>是乙基、丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、或环丙基甲基, 其各自任选地被一个或多个氟取代;
- [0140] R<sub>b</sub>选自:
- [0141] (i) 氢;
- [0142] (ii) 任选地被一个或多个氟取代的(1-4C)烷基;
- [0143] (iii) 任选地被一个或多个氟取代的(3-6C)环烷基; 或
- [0144] (iv) 任选地被一个或多个氟取代的(3-6C)环烷基(1-2C)烷基;
- [0145] X是一个基团:
- [0146]  $-(CR^{2a}R^{3a})_m-X^0-(CR^{2b}R^{3b})_n-$
- [0147] 其中
- [0148] X<sup>0</sup>选自-O-、-N(R<sup>1</sup>)-、-N(R<sup>1</sup>)-C(O)-、-C(O)-N(R<sup>1</sup>)-、-N(R<sup>1</sup>)-C(O)-N(R<sup>1</sup>)-或-S-;
- [0149] m是0;
- [0150] n是0或1;
- [0151] R<sup>1</sup>选自氢或任选地被选自以下各项的一个或多个(例如, 一个至五个)取代基取代的(1-2C)烷基基团: 氟、羟基、NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>、(1-2C)烷氧基或(1-2C)卤代烷氧基;
- [0152] R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>各自独立地选自氢或(1-2C)烷基, 或者R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>与它们所附接的氮原子连接在一起, 这样使得它们形成4、5或6元杂环;
- [0153] R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>2b</sup>、和R<sup>3b</sup>均为氢; 并且

[0154] Ar和Q如上文所定义。

[0155] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0156] 本发明的具体化合物包括,例如,具有化学式I的化合物,或其药学上可接受的盐,其中,除非另行说明, $X$ 、 $X^0$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、Ar、 $L^1$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $X^1$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^6$ 、 $L^2$ 、 $X^2$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{11}$ 、Q、 $L^3$ 、 $X^3$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{30}$ 、 $L^4$ 、 $X^4$ 、 $R^{38}$ 、 $R^{39}$ 、 $R^{35}$ 、 $R^{z1}$ 、 $R^{z2}$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $X^5$ 、 $R^{50}$ 、和 $R^d$ 中的每个具有上文或下文第(1)至(70)段中任一段所定义的含义中的任一种:

[0157] (1) X是一个基团:

[0158]  $-(CR^{2a}R^{3a})_m-X^0-(CR^{2b}R^{3b})_n-$

[0159] 其中

[0160]  $X^0$ 选自 $-O-$ 、 $-N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^1)-$ 、或 $-N(R^1)SO_2-$ ;

[0161]  $m$ 和 $n$ 各自独立地选自0或1;

[0162]  $R^1$ 选自氢或任选地被选自以下各项的一个或多个(例如,一个至五个)取代基取代的(1-4C)烷基、(3-4C)环烷基、(3-4C)环烷基(1-2C)烷基基团:氟、氰基、羟基、巯基、 $NR^{1a}R^{1b}$ 、(1-2C)烷氧基、(1-2C)卤代烷氧基、(1-2C)烷硫基、(1-2C)烷基亚磺酰基、(1-2C)烷基磺酰基、(1-2C)烷氧基羰基、(2C)烷酰基、(2C)烷酰基氧基;

[0163]  $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基,或者 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 与它们所附接的氮原子连接在一起,这样使得它们形成任选地被氟或(1-2C)烷基取代的4、5或6元杂环;

[0164]  $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{2b}$ 、和 $R^{3b}$ 各自独立地选自氢、卤素、羟基或任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(1-4C)烷基、(3-4C)环烷基、(3-4C)环烷基(1-2C)烷基基团;

[0165] 或者 $R^{2a}$ 和 $R^{3a}$ 、以及 $R^{2b}$ 和 $R^{3b}$ 任选地与它们所附接的碳原子连接在一起,这样使得它们形成任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(3-4C)环烷基环;

[0166] (2) X是一个基团:

[0167]  $-(CR^{2a}R^{3a})_m-X^0-(CR^{2b}R^{3b})_n-$

[0168] 其中

[0169]  $X^0$ 选自 $-O-$ 、 $-N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^1)-$ 、或 $-N(R^1)SO_2-$ ;

[0170]  $m$ 和 $n$ 各自独立地选自0或1;

[0171]  $R^1$ 选自氢或任选地被选自以下各项的一个或多个(例如,一个至五个)取代基取代的(1-4C)烷基、(3-4C)环烷基、(3-4C)环烷基(1-2C)烷基基团:氟、羟基、 $NR^{1a}R^{1b}$ 、(1-2C)烷氧基或(1-2C)卤代烷氧基;

[0172]  $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基,或者 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 与它们所附接的氮原子连接在一起,这样使得它们形成任选地被氟取代的4、5或6元杂环;

[0173]  $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{2b}$ 、和 $R^{3b}$ 各自独立地选自氢、或任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(1-2C)烷基基团;

[0174] (3) X是一个基团:

[0175]  $-(CR^{2a}R^{3a})_m-X^0-(CR^{2b}R^{3b})_n-$

[0176] 其中

[0177]  $X^0$ 选自 $-O-$ 、 $-N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ 或 $-S-$ ;

[0178] m和n各自独立地选自0或1；

[0179] R<sup>1</sup>选自氢或任选地被选自以下各项的一个或多个(例如,一个至五个)取代基取代的(1-2C)烷基基团:氟、羟基、NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>、(1-2C)烷氧基或(1-2C)卤代烷氧基；

[0180] R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>各自独立地选自氢或(1-2C)烷基,或者R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>与它们所附接的氮原子连接在一起,这样使得它们形成4、5或6元杂环；

[0181] R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>2b</sup>、和R<sup>3b</sup>各自独立地选自氢、或任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(1-2C)烷基基团；

[0182] (4) X是一个基团：

[0183]  $-(CR^{2a}R^{3a})_m-X^0-(CR^{2b}R^{3b})_n-$

[0184] 其中

[0185] X<sup>0</sup>选自-O-、-N(R<sup>1</sup>)-、-N(R<sup>1</sup>)-C(O)-、-C(O)-N(R<sup>1</sup>)-、-N(R<sup>1</sup>)-C(O)-N(R<sup>1</sup>)-或-S-；

[0186] m是0；

[0187] n是0或1；

[0188] R<sup>1</sup>选自氢或任选地被选自以下各项的一个或多个(例如,一个至五个)取代基取代的(1-2C)烷基基团:氟、羟基、NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>、(1-2C)烷氧基或(1-2C)卤代烷氧基；

[0189] R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>各自独立地选自氢或(1-2C)烷基,或者R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>与它们所附接的氮原子连接在一起,这样使得它们形成4、5或6元杂环；

[0190] R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>2b</sup>、和R<sup>3b</sup>均为氢；

[0191] (5) X是一个基团：

[0192]  $-X^0-(CR^{2b}R^{3b})_n-$

[0193] 其中

[0194] X<sup>0</sup>选自-O-、-N(R<sup>1</sup>)-、-N(R<sup>1</sup>)-C(O)-、-C(O)-N(R<sup>1</sup>)-、-N(R<sup>1</sup>)-C(O)-N(R<sup>1</sup>)-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)-、或-N(R<sup>1</sup>)-SO<sub>2</sub>-；

[0195] n选自0或1；

[0196] R<sup>1</sup>选自氢或任选地被选自以下各项的一个或多个(例如,一个至五个)取代基取代的(1-4C)烷基、(3-4C)环烷基、(3-4C)环烷基(1-2C)烷基基团:氟、氰基、羟基、巯基、NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>、(1-2C)烷氧基、(1-2C)卤代烷氧基、(1-2C)烷硫基、(1-2C)烷基亚磺酰基、(1-2C)烷基磺酰基、(1-2C)烷氧基羰基、(2C)烷酰基、(2C)烷酰基氧基；

[0197] R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>各自独立地选自氢或(1-2C)烷基,或者R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>与它们所附接的氮原子连接在一起,这样使得它们形成任选地被氟或(1-2C)烷基取代的4、5或6元杂环；

[0198] R<sup>2b</sup>和R<sup>3b</sup>各自独立地选自氢、卤素、羟基或任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(1-4C)烷基、(3-4C)环烷基、(3-4C)环烷基(1-2C)烷基基团；

[0199] 或者R<sup>2b</sup>和R<sup>3b</sup>任选地与它们所附接的碳原子连接在一起,这样使得它们形成任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(3-4C)环烷基环；

[0200] (6) X是一个基团：

[0201]  $-X^0-(CR^{2b}R^{3b})_n-$

[0202] 其中

[0203] X<sup>0</sup>选自-O-、-N(R<sup>1</sup>)-、-N(R<sup>1</sup>)-C(O)-、-C(O)-N(R<sup>1</sup>)-、-N(R<sup>1</sup>)-C(O)-N(R<sup>1</sup>)-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)-、或-N(R<sup>1</sup>)-SO<sub>2</sub>-；

- [0204] n选自0或1；
- [0205] R<sup>1</sup>选自氢或任选地被选自以下各项的一个或多个(例如,一个至五个)取代基取代的(1-4C)烷基、(3-4C)环烷基、(3-4C)环烷基(1-2C)烷基基团:氟、羟基、NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>、(1-2C)烷氧基或(1-2C)卤代烷氧基；
- [0206] R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>各自独立地选自氢或(1-2C)烷基,或者R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>与它们所附接的氮原子连接在一起,这样使得它们形成任选地被氟取代的4、5或6元杂环；
- [0207] R<sup>2b</sup>和R<sup>3b</sup>各自独立地选自氢、或任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(1-2C)烷基基团；
- [0208] (7) X是一个基团：
- [0209]  $-X^0-(CR^{2b}R^{3b})_n-$
- [0210] 其中
- [0211] X<sup>0</sup>选自-O-、-N(R<sup>1</sup>)-、-N(R<sup>1</sup>)-C(O)-、-C(O)-N(R<sup>1</sup>)-、-N(R<sup>1</sup>)-C(O)-N(R<sup>1</sup>)-或-S-；
- [0212] n选自0或1；
- [0213] R<sup>1</sup>选自氢或任选地被选自以下各项的一个或多个(例如,一个至五个)取代基取代的(1-2C)烷基基团:氟、羟基、NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>、(1-2C)烷氧基或(1-2C)卤代烷氧基；
- [0214] R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>各自独立地选自氢或(1-2C)烷基,或者R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>与它们所附接的氮原子连接在一起,这样使得它们形成4、5或6元杂环；
- [0215] R<sup>2b</sup>和R<sup>3b</sup>是氢；
- [0216] (8) X是一个基团：
- [0217]  $-X^0-(CR^{2b}R^{3b})_n-$
- [0218] 其中
- [0219] X<sup>0</sup>选自-O-、-N(R<sup>1</sup>)-、-N(R<sup>1</sup>)-C(O)-、-C(O)-N(R<sup>1</sup>)-、-N(R<sup>1</sup>)-C(O)-N(R<sup>1</sup>)-或-S-；
- [0220] n是0或1；
- [0221] R<sup>1</sup>选自氢或(1-2C)烷基；
- [0222] R<sup>2b</sup>和R<sup>3b</sup>是氢；
- [0223] (9) X是一个基团：
- [0224]  $-X^0-(CR^{2b}R^{3b})_n-$
- [0225] 其中
- [0226] X<sup>0</sup>选自-O-、-N(R<sup>1</sup>)-、-C(O)-N(R<sup>1</sup>)-、-N(R<sup>1</sup>)-C(O)-N(R<sup>1</sup>)-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>1</sup>)-、或-N(R<sup>1</sup>)-SO<sub>2</sub>-；
- [0227] n选自0或1；
- [0228] R<sup>1</sup>选自氢或任选地被选自以下各项的一个或多个(例如,一个至五个)取代基取代的(1-4C)烷基、(3-4C)环烷基、(3-4C)环烷基(1-2C)烷基基团:氟、氰基、羟基、巯基、NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>、(1-2C)烷氧基、(1-2C)卤代烷氧基、(1-2C)烷硫基、(1-2C)烷基亚磺酰基、(1-2C)烷基磺酰基、(1-2C)烷氧基羰基、(2C)烷酰基、(2C)烷酰基氧基；
- [0229] R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>各自独立地选自氢或(1-2C)烷基,或者R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>与它们所附接的氮原子连接在一起,这样使得它们形成任选地被氟或(1-2C)烷基取代的4、5或6元杂环；
- [0230] R<sup>2b</sup>和R<sup>3b</sup>各自独立地选自氢、卤素、羟基或任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(1-4C)烷基、(3-4C)环烷基、(3-4C)环烷基(1-2C)烷基基团；

[0231] 或者 $R^{2b}$ 和 $R^{3b}$ 任选地与它们所附接的碳原子连接在一起,这样使得它们形成任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(3-4C)环烷基环;

[0232] (10) X是一个基团:

[0233]  $-X^0-(CR^{2b}R^{3b})_n-$

[0234] 其中

[0235]  $X^0$ 选自 $-O-$ 、 $-N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^1)-$ 、或 $-N(R^1)SO_2-$ ;

[0236] n选自0或1;

[0237]  $R^1$ 选自氢或任选地被选自以下各项的一个或多个(例如,一个至五个)取代基取代的(1-4C)烷基、(3-4C)环烷基、(3-4C)环烷基(1-2C)烷基基团:氟、羟基、 $NR^{1a}R^{1b}$ 、(1-2C)烷氧基或(1-2C)卤代烷氧基;

[0238]  $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基,或者 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 与它们所附接的氮原子连接在一起,这样使得它们形成任选地被氟取代的4、5或6元杂环;

[0239]  $R^{2b}$ 和 $R^{3b}$ 各自独立地选自氢、或任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(1-2C)烷基基团;

[0240] (11) X是一个基团:

[0241]  $-X^0-(CR^{2b}R^{3b})_n-$

[0242] 其中

[0243]  $X^0$ 选自 $-O-$ 、 $-N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ 或 $-S-$ ;

[0244] n选自0或1;

[0245]  $R^1$ 选自氢或任选地被选自以下各项的一个或多个(例如,一个至五个)取代基取代的(1-2C)烷基基团:氟、羟基、 $NR^{1a}R^{1b}$ 、(1-2C)烷氧基或(1-2C)卤代烷氧基;

[0246]  $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基,或者 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 与它们所附接的氮原子连接在一起,这样使得它们形成4、5或6元杂环;

[0247]  $R^{2b}$ 和 $R^{3b}$ 是氢;

[0248] (12) X是一个基团:

[0249]  $-X^0-(CR^{2b}R^{3b})_n-$

[0250] 其中

[0251]  $X^0$ 选自 $-O-$ 、 $-N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ 或 $-S-$ ;

[0252] n是0或1;

[0253]  $R^1$ 选自氢或(1-2C)烷基;

[0254] (13)  $R^{2b}$ 和 $R^{3b}$ 是氢;Ar是芳基或杂芳基,其各自任选地被一个或多个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、氰基、硝基或具有如下化学式的基团:

[0255]  $-L^1-X^1-R^6$

[0256] 其中

[0257]  $L^1$ 不存在或是具有化学式 $-[CR^7R^8]_r-$ 的接头基团,其中r是选自1、2或3的整数,并且 $R^7$ 和 $R^8$ 各自独立地选自:氢、卤素、羟基或任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(1-4C)烷基、(3-4C)环烷基、(3-4C)环烷基(1-2C)烷基基团;或者 $R^7$ 和 $R^8$ 任选地与它们所附接的碳原子连接在一起,这样使得它们形成任选地被一个或多个(例如,一个至五

个) 氟取代基取代的 (3-4C) 环烷基环;

[0258]  $X^1$  不存在或选自  $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-N(R^9)-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^9)-$ 、 $-N(R^9)C(O)N(R^{10})-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^9)-$ 、 $-N(R^9)SO_2-$  或  $-S(O)(=NR^{10})-$ ，其中  $R^9$  和  $R^{10}$  选自氢、(1-4C) 烷基、(1-4C) 氟烷基或 (3-4C) 环烷基; 并且

[0259]  $R^6$  是氢、(1-6C) 烷基、芳基、芳基 (1-2C) 烷基、(3-6C) 环烷基、(3-6C) 环烷基 (1-2C) 烷基、杂环基、杂环基- (1-2C) 烷基、杂芳基、或杂芳基- (1-2C) 烷基，

[0260] 并且其中  $R^6$  任选地进一步被一个或多个独立地选自以下各项的取代基基团取代: 氧代、卤素、氰基、硝基或具有如下化学式的基团:

[0261]  $-L^2-X^2-R^{11}$

[0262] 其中

[0263]  $L^2$  不存在或是具有化学式  $-[CR^{12}R^{13}]_s-$  的接头基团, 其中  $s$  是选自 1、2 或 3 的整数, 并且  $R^{12}$  和  $R^{13}$  各自独立地选自: 氢或任选地被一个或多个 (例如, 一个至五个) 氟取代基取代的 (1-4C) 烷基基团; 或者  $R^{12}$  和  $R^{13}$  任选地与它们所附接的碳原子连接在一起, 这样使得它们形成任选地被一个或多个 (例如, 一个至五个) 氟取代基取代的 (3-6C) 环烷基环;

[0264]  $X^2$  不存在或选自  $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{14})-$ 、 $-N(R^{14})-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^{14})-$ 、 $-N(R^{14})-C(O)O-$ 、 $-N(R^{14})C(O)N(R^{15})-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{14})-$ 、 $-N(R^{14})SO_2-$  或  $-S(O)(=NR^{14})-$ ，其中  $R^{14}$  和  $R^{15}$  选自氢、(1-4C) 烷基、(1-4C) 氟烷基或 (3-6C) 环烷基; 并且

[0265]  $R^{11}$  是氢或任选地被一个或多个 (例如, 一个或五个) 氟取代基取代的 (1-6C) 烷基 (3-6C) 环烷基、(3-6C) 环烷基 (1-2C) 烷基基团;

[0266] (14) Ar 是芳基或杂芳基, 其各自任选地被一个或多个选自下组的取代基取代, 该组由以下各项组成: 卤素、氰基、硝基或具有如下化学式的基团:

[0267]  $-L^1-X^1-R^6$

[0268] 其中

[0269]  $L^1$  不存在或是具有化学式  $-[CR^7R^8]_r-$  的接头基团, 其中  $r$  是选自 1 或 2 的整数, 并且  $R^7$  和  $R^8$  各自独立地选自: 氢、卤素、或任选地被一个或多个 (例如, 一个至五个) 氟取代基取代的 (1-4C) 烷基基团;

[0270]  $X^1$  不存在或选自  $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-N(R^9)-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^9)-$ 、 $-N(R^9)C(O)N(R^{10})-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^9)-$ 、 $-N(R^9)SO_2-$  或  $-S(O)(=NR^{10})-$ ，其中  $R^9$  和  $R^{10}$  选自氢、(1-4C) 烷基或 (1-4C) 氟烷基; 并且

[0271]  $R^6$  是氢、(1-4C) 烷基、苯基、苯基 (1-2C) 烷基、(3-4C) 环烷基、(3-4C) 环烷基 (1-2C) 烷基、3-6元杂环基、3-6元杂环基- (1-2C) 烷基、5-6元杂芳基、或5-6元杂芳基- (1-2C) 烷基，

[0272] 并且其中  $R^6$  任选地进一步被一个或多个独立地选自以下各项的取代基基团取代: 氧代、卤素、氰基、硝基或具有如下化学式的基团:

[0273]  $-L^2-X^2-R^{11}$

[0274] 其中

[0275]  $L^2$  不存在或是具有化学式  $-[CR^{12}R^{13}]_s-$  的接头基团, 其中  $s$  是选自 1 或 2 的整数, 并且  $R^{12}$  和  $R^{13}$  各自独立地选自: 氢或任选地被一个或多个 (例如, 一个至五个) 氟取代基取代的 (1-2C) 烷基基团;

[0276]  $X^2$  不存在或选自  $-O-$ 、 $-N(R^{14})-$ 、 $-N(R^{14})-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^{14})-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S$

(O)<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)-、-N(R<sup>14</sup>)SO<sub>2</sub>-或-S(O)(=NR<sup>14</sup>)-,其中R<sup>14</sup>选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0277] R<sup>11</sup>是氢或任选地被一个或多个(例如,一个或五个)氟取代基取代的(1-4C)烷基、(3-4C)环烷基、(3-4C)环烷基(1-2C)烷基基团;

[0278] (15) Ar是芳基或杂芳基,其各自任选地被一个或多个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、氰基、硝基或具有如下化学式的基团:

[0279] -L<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>

[0280] 其中

[0281] L<sup>1</sup>不存在或是具有化学式-[CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>]<sub>r</sub>-的接头基团,其中r是选自1或2的整数,并且R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>各自独立地选自:氢、卤素、或任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(1-2C)烷基基团;

[0282] X<sup>1</sup>不存在或选自-O-、-N(R<sup>9</sup>)-、-S-、-SO-、或-SO<sub>2</sub>-,其中R<sup>9</sup>选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0283] R<sup>6</sup>是氢、(1-4C)烷基、苯基、苯基(1-2C)烷基、(3-4C)环烷基、(3-4C)环烷基(1-2C)烷基、3-6元杂环基、3-6元杂环基(1-2C)烷基、5-6元杂芳基、或5-6元杂芳基(1-2C)烷基,

[0284] 并且其中R<sup>6</sup>任选地进一步被一个或多个独立地选自以下各项的取代基基团取代:氧代、卤素、氰基、硝基或具有如下化学式的基团:

[0285] -L<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-R<sup>11</sup>

[0286] 其中

[0287] L<sup>2</sup>不存在或是具有化学式-[CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>]<sub>s</sub>-的接头基团,其中s是选自1或2的整数,并且R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>各自独立地选自:氢或(1-2C)烷基基团

[0288] X<sup>2</sup>不存在或选自-O-、-N(R<sup>14</sup>)-、-S-、-SO-、或-SO<sub>2</sub>-,其中R<sup>14</sup>选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0289] R<sup>11</sup>是氢或任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(1-4C)烷基基团;

[0290] (16) Ar是芳基或杂芳基,其各自任选地被一个或多个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、氰基、硝基或具有如下化学式的基团:

[0291] -L<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>

[0292] 其中

[0293] L<sup>1</sup>不存在;

[0294] X<sup>1</sup>不存在或选自-O-、-N(R<sup>9</sup>)-、-S-、-SO-、或-SO<sub>2</sub>-,其中R<sup>9</sup>选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0295] R<sup>6</sup>是氢、(1-4C)烷基、苯基、苯基(1-2C)烷基、(3-4C)环烷基、(3-4C)环烷基(1-2C)烷基、3-6元杂环基、3-6元杂环基(1-2C)烷基、5-6元杂芳基、或5-6元杂芳基(1-2C)烷基,

[0296] 并且其中R<sup>6</sup>任选地进一步被一个或多个独立地选自以下各项的取代基基团取代:氧代、卤素、氰基、硝基或具有如下化学式的基团:

[0297] -L<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-R<sup>11</sup>

[0298] 其中

[0299] L<sup>2</sup>不存在;

[0300] X<sup>2</sup>不存在或选自-O-、-N(R<sup>14</sup>)-、-S-、-SO-、或-SO<sub>2</sub>-,其中R<sup>14</sup>选自氢或(1-2C)烷基;

并且

[0301]  $R^{11}$ 是氢或任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(1-2C)烷基基团;

[0302] (17) Ar是苯基、萘基或单或二环杂芳基,其各自任选地被上文第(13)至(16)段中任一段所定义的取代基基团取代;

[0303] (18) Ar是苯基或单或二环杂芳基,其各自任选地被上文第(13)至(16)段中任一段所定义的取代基基团取代;

[0304] (19) Ar是苯基或单或5或6元杂芳环,其各自任选地被上文第(13)至(16)段中任一段所定义的取代基基团取代;

[0305] (20) Q是芳基或杂芳基,其各自任选地被一个或多个 $R^z$ 取代基取代,其中 $R^z$ 选自下组,该组由以下各项组成:卤素、氰基、硝基或具有如下化学式的基团:

[0306]  $-L^3-X^3-R^{30}$

[0307] 其中

[0308]  $L^3$ 不存在或是具有化学式 $-[CR^{31}R^{32}]_t-$ 的接头基团,其中t是选自1、2或3的整数,并且 $R^{31}$ 和 $R^{32}$ 各自独立地选自:氢、或任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(1-4C)烷基、(3-4C)环烷基、(3-4C)环烷基(1-2C)烷基基团;或者 $R^{31}$ 和 $R^{32}$ 任选地与它们所附接的碳原子连接在一起,这样使得它们形成任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(3-4C)环烷基环;

[0309]  $X^3$ 不存在或选自 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{33})-$ 、 $-N(R^{33})-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^{33})-$ 、 $-N(R^{33})C(O)N(R^{34})-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{33})-$ 、 $-N(R^{33})SO_2-$ 或 $-S(O)(=NR^{33})-$ ,其中 $R^{33}$ 和 $R^{34}$ 选自氢、(1-4C)烷基、(1-4C)氟烷基或(3-4C)环烷基;并且

[0310]  $R^{30}$ 是氢、(1-6C)烷基、芳基、芳基(1-2C)烷基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基(1-2C)烷基、杂环基、杂环基(1-2C)烷基、杂芳基、或杂芳基(1-2C)烷基,

[0311] 并且其中 $R^{30}$ 任选地进一步被一个或多个独立地选自以下各项的取代基基团取代:氧代、卤素、氰基、硝基或具有如下化学式的基团:

[0312]  $-L^4-X^4-R^{35}$

[0313] 其中

[0314]  $L^4$ 不存在或是具有化学式 $-[CR^{36}R^{37}]_u-$ 的接头基团,其中u是选自1、2或3的整数,并且 $R^{36}$ 和 $R^{37}$ 各自独立地选自:氢或任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(1-4C)烷基基团;或者 $R^{36}$ 和 $R^{37}$ 任选地与它们所附接的碳原子连接在一起,这样使得它们形成任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(3-4C)环烷基环;

[0315]  $X^4$ 不存在或选自 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{38})-$ 、 $-N(R^{38})-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^{38})-$ 、 $-N(R^{38})C(O)N(R^{39})-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{38})-$ 、 $-N(R^{38})SO_2-$ 或 $-S(O)(=NR^{38})-$ ,其中 $R^{38}$ 和 $R^{39}$ 选自氢、(1-4C)烷基、(1-4C)氟烷基或(3-6C)环烷基;并且

[0316]  $R^{35}$ 是氢或任选地被一个或多个(例如,一个或五个)氟取代基取代的(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基(1-2C)烷基基团;

[0317] (21) Q是芳基或杂芳基,其各自任选地被一个或多个 $R^z$ 取代基取代,其中 $R^z$ 选自下组,该组由以下各项组成:卤素、氰基、硝基或具有如下化学式的基团:

[0318]  $-L^3-X^3-R^{30}$

[0319] 其中

[0320]  $L^3$ 不存在或是具有化学式 $-[CR^{31}R^{32}]_t$ 的接头基团,其中 $t$ 是选自1或2的整数,并且 $R^{31}$ 和 $R^{32}$ 各自独立地选自:氢或任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(1-4C)烷基基团;

[0321]  $X^3$ 不存在或选自 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{33})-$ 、 $-N(R^{33})-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^{33})-$ 、 $-N(R^{33})C(O)N(R^{34})-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{33})-$ 、 $-N(R^{33})SO_2-$ 或 $-S(O)(=NR^{33})-$ ,其中 $R^{33}$ 和 $R^{34}$ 选自氢或(1-4C)烷基;并且

[0322]  $R^{30}$ 是氢、(1-4C)烷基、苯基、苯基(1-2C)烷基、(3-4C)环烷基、(3-4C)环烷基(1-2C)烷基、3-6元杂环基、3-6元杂环基(1-2C)烷基、5-6元杂芳基、或5-6元杂芳基(1-2C)烷基,

[0323] 并且其中 $R^{30}$ 任选地进一步被一个或多个独立地选自以下各项的取代基基团取代:氧代、卤素、氰基、硝基或具有如下化学式的基团:

[0324]  $-L^4-X^4-R^{35}$

[0325] 其中

[0326]  $L^4$ 不存在或是具有化学式 $-[CR^{36}R^{37}]_u$ 的接头基团,其中 $u$ 是选自1或2的整数,并且 $R^{36}$ 和 $R^{37}$ 各自独立地选自:氢或任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(1-2C)烷基基团;

[0327]  $X^4$ 不存在或选自 $-O-$ 、 $-N(R^{38})-$ 、 $-N(R^{38})-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^{38})-$ 、 $-N(R^{38})C(O)N(R^{39})-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{38})-$ 、 $-N(R^{38})SO_2-$ 或 $-S(O)(=NR^{38})-$ ,其中 $R^{38}$ 和 $R^{39}$ 选自氢或(1-4C)烷基;并且

[0328]  $R^{35}$ 是氢或任选地被一个或多个(例如,一个或五个)氟取代基取代的(1-4C)烷基、(3-4C)环烷基、(3-4C)环烷基(1-2C)烷基基团;

[0329] (22) Q是芳基或杂芳基,其各自任选地被一个或多个 $R^z$ 取代基取代,其中 $R^z$ 选自下组,该组由以下各项组成:卤素、氰基、硝基或具有如下化学式的基团:

[0330]  $-L^3-X^3-R^{30}$

[0331] 其中

[0332]  $L^3$ 不存在或是具有化学式 $-[CR^{31}R^{32}]_t$ 的接头基团,其中 $t$ 是选自1或2的整数,并且 $R^{31}$ 和 $R^{32}$ 各自独立地选自:氢或(1-4C)烷基基团;

[0333]  $X^3$ 不存在或选自 $-O-$ 、 $-N(R^{33})-$ 、 $-N(R^{33})-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^{33})-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、或 $-SO_2-$ ,其中 $R^{33}$ 选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0334]  $R^{30}$ 是氢、(1-4C)烷基、苯基、苯基(1-2C)烷基、(3-4C)环烷基、(3-4C)环烷基(1-2C)烷基、3-6元杂环基、3-6元杂环基(1-2C)烷基、5-6元杂芳基、或5-6元杂芳基(1-2C)烷基,

[0335] 并且其中 $R^{30}$ 任选地进一步被一个或多个独立地选自以下各项的取代基基团取代:氧代、卤素、氰基、硝基或具有如下化学式的基团:

[0336]  $-L^4-X^4-R^{35}$

[0337] 其中

[0338]  $L^4$ 不存在或是具有化学式 $-[CR^{36}R^{37}]_u$ 的接头基团,其中 $u$ 是选自1或2的整数,并且 $R^{36}$ 和 $R^{37}$ 各自独立地选自:氢或(1-2C)烷基基团;

[0339]  $X^4$ 不存在或选自 $-O-$ 、 $-N(R^{38})-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、或 $-SO_2-$ ,其中 $R^{38}$ 选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0340]  $R^{35}$ 是氢或任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(1-4C)烷基基团;

[0341] (23) Q是芳基或杂芳基,其各自任选地被一个或多个 $R^z$ 取代基取代,其中 $R^z$ 选自下组,该组由以下各项组成:卤素、氰基、硝基或具有如下化学式的基团:

[0342]  $-L^3-X^3-R^{30}$

[0343] 其中

[0344]  $L^3$ 不存在;

[0345]  $X^3$ 不存在或选自 $-O-$ 、 $-N(R^{33})-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、或 $-SO_2-$ ,其中 $R^{33}$ 选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0346]  $R^{30}$ 是氢、(1-4C)烷基、苯基、苯基(1-2C)烷基、(3-4C)环烷基、(3-4C)环烷基(1-2C)烷基、3-6元杂环基、3-6元杂环基-(1-2C)烷基、5-6元杂芳基、或5-6元杂芳基-(1-2C)烷基,

[0347] 并且其中 $R^{30}$ 任选地进一步被一个或多个独立地选自以下各项的取代基基团取代:氧代、卤素、氰基、硝基或具有如下化学式的基团:

[0348]  $-L^4-X^4-R^{35}$

[0349] 其中

[0350]  $L^4$ 不存在;

[0351]  $X^4$ 不存在或选自 $-O-$ 、 $-N(R^{38})-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、或 $-SO_2-$ ,其中 $R^{38}$ 选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0352]  $R^{35}$ 是氢或任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(1-2C)烷基基团;

[0353] (24) Q是芳基或杂芳基,其各自被一个或多个 $R^z$ 取代基取代,该 $R^z$ 是卤素或具有如下化学式的基团:

[0354]  $-L^3-X^3-R^{30}$

[0355] 其中

[0356]  $L^3$ 不存在;

[0357]  $X^3$ 不存在或选自 $-O-$ 、 $-N(R^{33})-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、或 $-SO_2-$ ,其中 $R^{33}$ 选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0358]  $R^{30}$ 是(1-4C)烷基、苯基或5-6元杂芳环,

[0359] 并且其中 $R^{30}$ 任选地进一步被一个或多个独立地选自以下各项的取代基基团取代:卤素、氰基、或具有如下化学式的基团:

[0360]  $-L^4-X^4-R^{35}$

[0361] 其中

[0362]  $L^4$ 不存在;

[0363]  $X^4$ 不存在或选自 $-O-$ 、 $-N(R^{38})-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、或 $-SO_2-$ ,其中 $R^{38}$ 选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0364]  $R^{35}$ 是氢或任选地被一个或多个(例如,一个至五个)氟取代基取代的(1-2C)烷基基团;

[0365] (25) Q是芳基或杂芳基,其各自被一个或多个 $R^z$ 取代基取代,该 $R^z$ 是具有如下化学式的基团:

[0366]  $-L^3-X^3-R^{30}$

[0367] 其中

[0368]  $L^3$ 不存在；

[0369]  $X^3$ 不存在；并且

[0370]  $R^{30}$ 是苯基或5-6元杂芳环，

[0371] 并且其中 $R^{30}$ 任选地进一步被一个或多个独立地选自以下各项的取代基基团取代：  
卤素、氰基、或具有如下化学式的基团：

[0372]  $-L^4-X^4-R^{35}$

[0373] 其中

[0374]  $L^4$ 不存在；

[0375]  $X^4$ 不存在；并且

[0376]  $R^{35}$ 是氢或任选地被一个或多个（例如，一个至五个）氟取代基取代的(1-2C)烷基基团；

[0377] (26) Q是苯基、萘基或单或二环杂芳基，其各自任选地被上文第(20)至(25)段中任一段所定义的一个或多个 $R^z$ 取代基取代；

[0378] (27) Q是苯基、或单或二环杂芳基，其各自任选地被上文第(20)至(25)段中任一段所定义的一个或多个 $R^z$ 取代基取代；

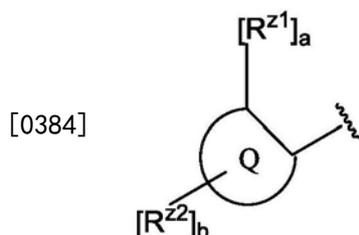
[0379] (28) Q是苯基、萘基或单或二环杂芳基，其各自被上文第(20)至(25)段中任一段所定义的一个或多个 $R^z$ 取代基取代；

[0380] (29) Q是苯基、或单或二环杂芳基，其各自被上文第(20)至(25)段中任一段所定义的一个或多个 $R^z$ 取代基取代；

[0381] (30) Q选自苯基、萘基、5-6元单环杂芳基、或9-10元双环杂芳基，其每一个任选地在相对于-C(0)-N(R<sub>b</sub>)-基序衔接点的邻位中被上文第(20)至(25)段（特别是上文第(25)段）中任一段中定义的 $R^z$ 取代基基团取代，并且任选在任何其他位置中被一个或多个如上文第(20)至(25)段中任一段所定义的 $R^z$ 取代基基团进一步取代；

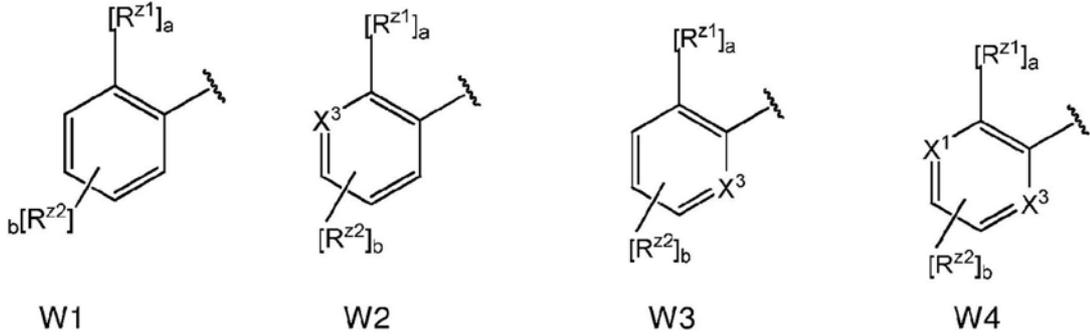
[0382] (31) Q选自苯基、5-6元单环杂芳基、或9-10元双环杂芳基，其每一个在相对于-C(0)-N(R<sub>b</sub>)-基序衔接点的邻位中被上文第(20)至(25)段（特别是上文第(25)段）中任一段中定义的取代基基团取代，并且任选在任何其他位置中被一个或多个如上文第(20)至(25)段中任一段所定义的取代基基团进一步取代；

[0383] (32) Q是具有以下结构的基团：

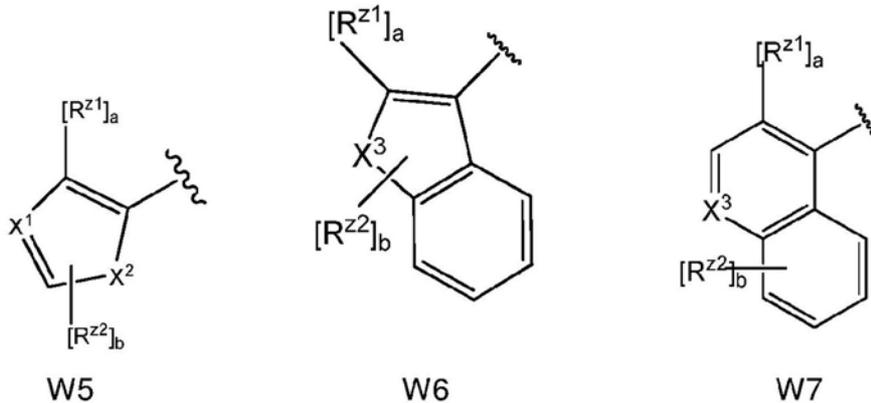


[0385] 其中环Q选自苯基、5-6元单环杂芳基、或9-10元双环杂芳基；a是整数0-1；并且b是整数0-5；并且 $R^{z1}$ 和 $R^{z2}$ 是如上文第(20)至(25)段中任一段所定义的Q上的取代基基团 $R^z$ ，或者 $R^{z1}$ 是如下文第(37)、(38)或(39)段中任一段所定义的，并且 $R^{z2}$ 是如下文第(40)、(41)或(42)段中任一段所定义的；

[0386] (33) Q是具有以下结构W1-W7中任一种的基团:



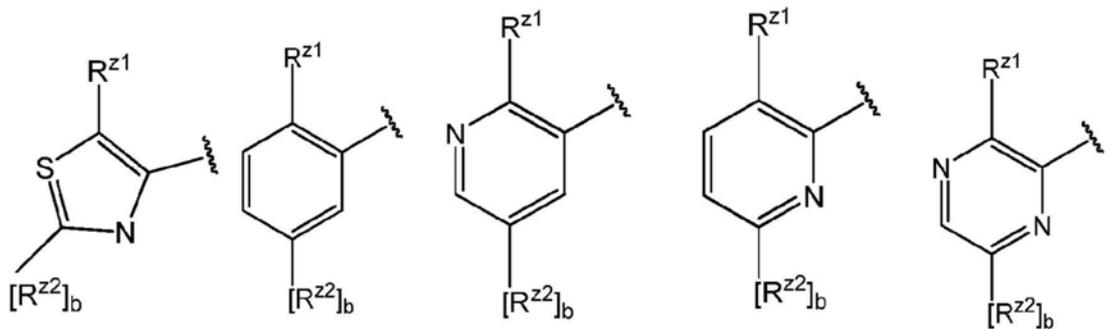
[0387]



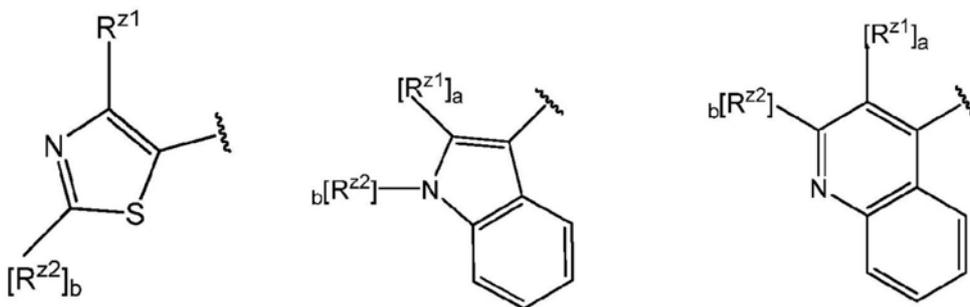
[0388] 其中 $X^1$ 、 $X^2$ 和 $X^3$ 各自是选自O、N或S的杂原子； $a$ 是整数0-1；并且 $b$ 是整数0-5；并且 $R^{z1}$ 和 $R^{z2}$ 是如上文第(20)至(25)段中任一段所定义的Q上的取代基基团 $R^z$ ，或者 $R^{z1}$ 是如下文第(37)、(38)或(39)段中任一段所定义的，并且 $R^{z2}$ 是如下文第(40)、(41)或(42)段中任一段所定义的；

[0389] (34) Q是如上文第(32)或(33)段中所定义的基团，其中 $a$ 是1；并且 $b$ 是整数0或1；

[0390] (35) Q是选自以下结构中任一种的基团:

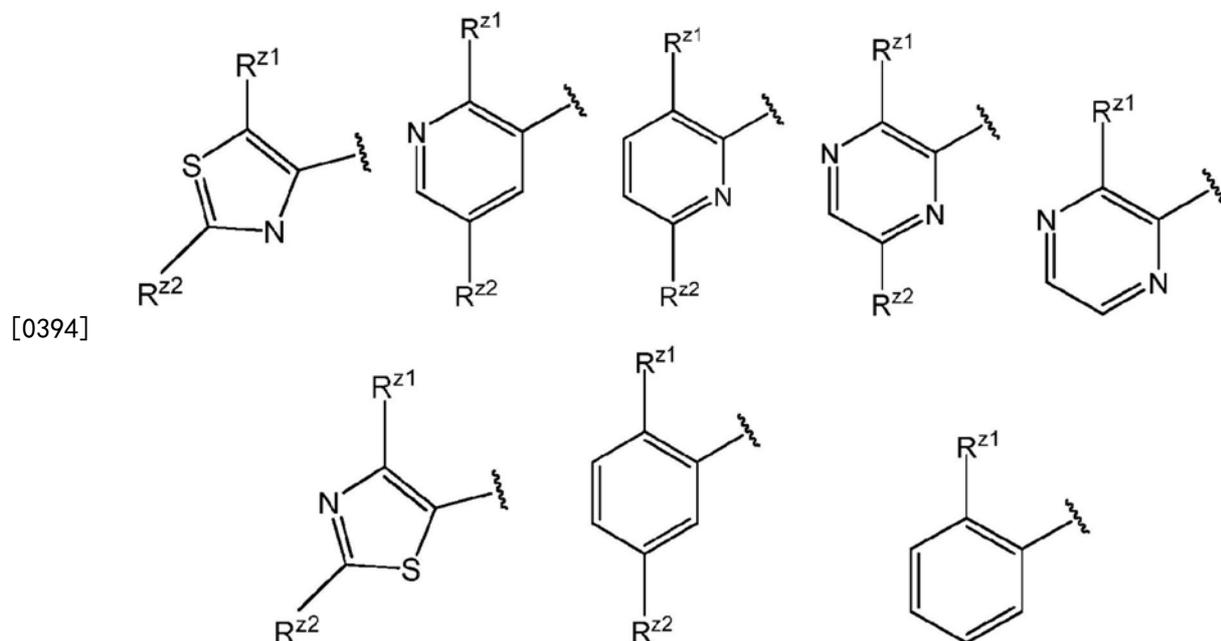


[0391]



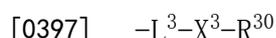
[0392] 其中a和b各自独立地是整数0-1;并且 $R^{z1}$ 和 $R^{z2}$ 是如上文第(20)至(25)段中任一段所定义的Q上的取代基基团 $R^z$ ,或者 $R^{z1}$ 是如下文第(37)、(38)或(39)段中任一段所定义的,并且 $R^{z2}$ 是如下文第(40)、(41)或(42)段中任一段所定义的;

[0393] (36) Q是选自以下结构中任一种的基团:



[0395] 其中 $R^{z1}$ 和 $R^{z2}$ 是如上文第(20)至(25)段中任一段所定义的Q上的取代基基团 $R^z$ ,或者 $R^{z1}$ 是如下文第(37)、(38)或(39)段中任一段所定义的,并且 $R^{z2}$ 是如下文第(40)、(41)或(42)段中任一段所定义的;

[0396] (37)  $R^{z1}$ 是具有如下化学式的取代基基团:



[0398] 其中

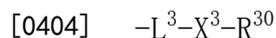
[0399]  $L^3$ 不存在;

[0400]  $X^3$ 不存在或选自 $-O-$ 、 $-N(R^{33})-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、或 $-SO_2-$ ,其中 $R^{33}$ 选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0401]  $R^{30}$ 是氢、(1-4C)烷基、苯基、(3-4C)环烷基、(3-4C)环烷基(1-2C)烷基、3-6元杂环基、3-6元杂环基-(1-2C)烷基、5-6元杂芳基、或5-6元杂芳基-(1-2C)烷基,

[0402] 并且其中 $R^{30}$ 任选地如上文第(20)至(25)段中任一段所定义的被进一步取代;

[0403] (38)  $R^{z1}$ 是具有如下化学式的取代基基团:



[0405] 其中

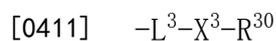
[0406]  $L^3$ 不存在;

[0407]  $X^3$ 不存在;并且

[0408]  $R^{30}$ 是苯基或C-或N-连接的5-6元杂芳基,

[0409] 并且其中 $R^{30}$ 任选地如上文第(20)至(25)段中任一段所定义的被进一步取代;

[0410] (39)  $R^{z1}$ 是具有如下化学式的取代基基团:



- [0412] 其中
- [0413]  $L^3$ 不存在；
- [0414]  $X^3$ 不存在；并且
- [0415]  $R^{30}$ 是苯基或N-连接的1,2,3-三唑基，
- [0416] 并且其中 $R^{30}$ 任选地如上文第(20)至(25)段中任一段所定义的被进一步取代；
- [0417] (40)  $R^{z2}$ 是如上文第(20)至(25)段中任一段所定义的取代基基团 $R^z$ ；
- [0418] (41)  $R^{z2}$ 选自下组，该组由以下各项组成：卤素、氰基、硝基、或具有如下化学式的基团：
- [0419]  $-L^3-X^3-R^{30}$
- [0420] 其中
- [0421]  $L^3$ 不存在；
- [0422]  $X^3$ 不存在或选自-O-、-N( $R^{33}$ )-、-N( $R^{33}$ )-C(O)-、-C(O)-N( $R^{33}$ )-、-S-、-SO-、或-SO<sub>2</sub>-，其中 $R^{33}$ 选自氢或(1-2C)烷基；并且
- [0423]  $R^{30}$ 是氢、(1-4C)烷基、(3-4C)环烷基、(3-4C)环烷基(1-2C)烷基、3-6元杂环基、3-6元杂环基-(1-2C)烷基、5-6元杂芳基、或5-6元杂芳基-(1-2C)烷基，
- [0424] 并且其中 $R^{30}$ 任选地被如上文第(20)至(25)段中任一段所定义的一个或多个取代基基团进一步取代；
- [0425] (42)  $R^{z2}$ 选自下组，该组由以下各项组成：卤素、氰基、或具有如下化学式的基团：
- [0426]  $-L^3-X^3-R^{30}$
- [0427] 其中
- [0428]  $L^3$ 不存在；
- [0429]  $X^3$ 不存在或选自-O-、-N( $R^{33}$ )-、-N( $R^{33}$ )-C(O)-、-C(O)-N( $R^{33}$ )-、-S-、-SO-、或-SO<sub>2</sub>-，其中 $R^{33}$ 选自氢或(1-2C)烷基；并且
- [0430]  $R^{30}$ 是氢或(1-4C)烷基，
- [0431] 并且其中 $R^{30}$ 任选地进一步被一个或多个氟原子取代；
- [0432] (43)  $R_a$ 选自：
- [0433] (i) 任选地被一个或多个 $R^c$ 取代的(1-4C)烷基；
- [0434] (ii) (1-4C)氟烷基；
- [0435] (iii) 任选地被一个或多个 $R^c$ 取代的(3-6C)环烷基；
- [0436] (iv) 任选地被一个或多个 $R^c$ 取代的(3-6C)环烷基(1-2C)烷基；
- [0437] (v) 任选地被一个或多个 $R^c$ 取代的3至6元杂环；
- [0438] (vi) 任选地被一个或多个 $R^c$ 取代的3至6元杂环基(1-2C)烷基；
- [0439] (vii) 任选地被一个或多个 $R^d$ 取代的苯基；
- [0440] (viii) 任选地被一个或多个 $R^d$ 取代的苯基(1-2C)烷基；
- [0441] (ix) 任选地被一个或多个 $R^d$ 取代的5或6元杂芳基；
- [0442] (x) 任选地被一个或多个 $R^d$ 取代的5或6元杂芳基(1-2C)烷基；
- [0443] (44)  $R_a$ 选自：
- [0444] (i) 任选地被一个或多个 $R^c$ 取代的(1-4C)烷基；
- [0445] (ii) (1-4C)氟烷基；

- [0446] (iii) 任选地被一个或多个R<sup>c</sup>取代的(3-6C)环烷基;或
- [0447] (iv) 任选地被一个或多个R<sup>c</sup>取代的(3-6C)环烷基(1-2C)烷基;
- [0448] (45) R<sub>a</sub>选自:
- [0449] (i) 任选地被一个或多个R<sup>c</sup>取代的(1-4C)烷基;
- [0450] (ii) (1-4C)氟烷基;
- [0451] (iii) 任选地被一个或多个R<sup>c</sup>取代的(3-4C)环烷基;或
- [0452] (iv) 任选地被一个或多个R<sup>c</sup>取代的(3-4C)环烷基(1-2C)烷基;
- [0453] (46) R<sub>a</sub>是甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、或环丙基甲基,其各自任选地被一个或多个R<sup>c</sup>取代;
- [0454] (47) R<sub>a</sub>是甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、或环丙基甲基,其各自任选地被一个或多个氟取代;
- [0455] (48) R<sub>a</sub>是甲基、乙基、异丙基、环丙基、异丁基或叔丁基,其各自任选地被一个或多个氟取代;
- [0456] (49) R<sub>a</sub>是甲基、乙基、异丙基、环丙基、或异丁基,其各自任选地被一个或多个氟取代;
- [0457] (50) R<sub>a</sub>是甲基、乙基、异丙基、或环丙基,其各自任选地被一个或多个氟取代;
- [0458] (51) R<sub>a</sub>选自:
- [0459] (i) 任选地被一个或多个R<sup>c</sup>取代的(2-4C)烷基;
- [0460] (ii) (2-4C)氟烷基;
- [0461] (iii) 任选地被一个或多个R<sup>c</sup>取代的(3-6C)环烷基;
- [0462] (iv) 任选地被一个或多个R<sup>c</sup>取代的(3-6C)环烷基(1-2C)烷基;
- [0463] (v) 任选地被一个或多个R<sup>c</sup>取代的3至6元杂环;
- [0464] (vi) 任选地被一个或多个R<sup>c</sup>取代的3至6元杂环基(1-2C)烷基;
- [0465] (vii) 任选地被一个或多个R<sup>d</sup>取代的苯基;
- [0466] (viii) 任选地被一个或多个R<sup>d</sup>取代的苯基(1-2C)烷基;
- [0467] (ix) 任选地被一个或多个R<sup>d</sup>取代的5或6元杂芳基;
- [0468] (x) 任选地被一个或多个R<sup>d</sup>取代的5或6元杂芳基(1-2C)烷基;
- [0469] (52) R<sub>a</sub>选自:
- [0470] (i) (2-4C)烷基;
- [0471] (ii) (2-4C)氟烷基;
- [0472] (iii) 任选地被一个或多个氟取代的(3-6C)环烷基;或
- [0473] (iv) 任选地被一个或多个氟取代的(3-6C)环烷基(1-2C)烷基;
- [0474] (53) R<sub>a</sub>选自:
- [0475] (i) (2-4C)烷基;
- [0476] (ii) (2-4C)氟烷基;
- [0477] (iii) (3-4C)环烷基;或
- [0478] (iv) (3-4C)环烷基(1-2C)烷基;
- [0479] (54) R<sub>a</sub>是乙基、丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、或环丙基甲基,其各自任选地被一个或多个氟取代;

- [0480] (55)  $R_a$ 是乙基、异丙基、环丙基、异丁基或叔丁基,其各自任选地被一个或多个氟取代;
- [0481] (56)  $R_a$ 是乙基、异丙基、环丙基、或异丁基,其各自任选地被一个或多个氟取代;
- [0482] (57)  $R_a$ 是乙基、环丙基或异丙基,其各自任选地被一个或多个氟取代;
- [0483] (58)  $R_a$ 是乙基或环丙基,其各自任选地被一个或多个氟取代;
- [0484] (59)  $R_a$ 是任选地被一个或多个氟取代的乙基;
- [0485] (60)  $R_a$ 是乙基;
- [0486] (61)  $R_b$ 选自:
- [0487] (i) 氢;
- [0488] (ii) 任选地被一个或多个氟取代的(1-4C)烷基;
- [0489] (iii) 任选地被一个或多个氟取代的(3-4C)环烷基;
- [0490] (iv) 任选地被一个或多个氟取代的(3-4C)环烷基(1-2C)烷基;
- [0491] (62)  $R_b$ 选自:
- [0492] (i) 氢;
- [0493] (ii) 任选地被一个或多个氟取代的(1-4C)烷基;
- [0494] (63)  $R_b$ 是H或甲基;
- [0495] (64)  $R_b$ 是甲基;
- [0496] (65) 存在的每个 $R^c$ 基团独立地选自卤素或具有如下化学式的基团:
- [0497]  $-X^5-R^{50}$
- [0498] 其中
- [0499]  $X^5$ 不存在或选自-O-、-N( $R^{51}$ )-或-S-,其中 $R^{51}$ 选自氢、(1-4C)烷基、或(1-4C)氟烷基;并且
- [0500]  $R^{50}$ 是氢、(1-4C)烷基、(1-4C)氟烷基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基(1-2C)烷基;
- [0501] (66) 存在的每个 $R^c$ 基团独立地选自氟或具有如下化学式的基团:
- [0502]  $-X^5-R^{50}$
- [0503] 其中
- [0504]  $X^5$ 不存在或选自-O-、-N( $R^{51}$ )-或-S-,其中 $R^{51}$ 选自氢、(1-2C)烷基、或(1-2C)氟烷基;并且
- [0505]  $R^{50}$ 是氢、(1-2C)烷基、(1-2C)氟烷基、(3-4C)环烷基、(3-4C)环烷基(1-2C)烷基;
- [0506] (67) 存在的每个 $R^c$ 基团独立地选自氟、羟基或甲氧基;
- [0507] (68) 存在的每个 $R^c$ 基团是氟;
- [0508] (69) 存在的每个 $R^d$ 基团选自卤素、氰基、羟基、巯基、氨基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)烷氧基、(1-2C)卤代烷氧基、(1-2C)烷基氨基、二-[(1-2C)烷基]氨基、(1-2C)烷硫基、(1-2C)烷基亚磺酰基、(1-2C)烷基磺酰基;
- [0509] (70) 存在的每个 $R^d$ 基团选自氟、羟基、氨基、(1-2C)烷基、(1-2C)氟烷基、(1-2C)烷氧基、(1-2C)氟烷氧基、(1-2C)烷基氨基、二-[(1-2C)烷基]氨基、(1-2C)烷硫基、(1-2C)烷基亚磺酰基、(1-2C)烷基磺酰基。
- [0510] 适当地, $X$ 是如上文第(1)至(12)段中任一段所定义的。在一个实施例中, $X$ 是如上文第(2)至(4)段中任一段所定义的。在另一个实施例中, $X$ 是如上文第(3)或(4)段所定义

的。在另一个实施例中，X是如上文第(5)或(8)段中任一段所定义的。在另一个实施例中，X是如上文第(7)或(8)段所定义的。在另一个实施例中，X是如上文第(9)至(12)段中任一段所定义的。在另一个实施例中，X是如上文第(11)或(12)段所定义的。

[0511] 适当地， $X^0$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{2b}$ 和 $R^{3b}$ 是如上文第(1)至(4)段中任一段所定义的。在一个实施例中， $X^0$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{2b}$ 和 $R^{3b}$ 是如上文第(2)至(4)段中任一段所定义的。在一个具体实施例中， $X^0$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{2b}$ 和 $R^{3b}$ 是如上文第(3)或(4)段所定义的。

[0512] 在本发明的化合物的具体基团中， $X^0$ 、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{2b}$ 和 $R^{3b}$ 是如上文第(5)至(12)段中任一段所定义的。在一个实施例中， $X^0$ 、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{2b}$ 和 $R^{3b}$ 是如上文第(7)或(8)段中任一段所定义的。在另一个实施例中， $X^0$ 、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{2b}$ 和 $R^{3b}$ 是如上文第(11)或(12)段所定义的。

[0513] 适当地， $m$ 是0。

[0514] 适当地， $n$ 是0或1，特别是0。

[0515] 适当地， $Ar$ 是如上文第(13)至(19)段中任一段所定义的。在一个实施例中， $Ar$ 是如上文第(15)至(19)段中任一段所定义的。在一个具体实施例中， $Ar$ 是如上文第(17)、(18)或(19)段所定义的。

[0516] 适当地， $L^1$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $X^1$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^6$ 、 $L^2$ 、 $X^2$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 和 $R^{11}$ 各自如上文第(13)至(16)段中任一段所定义的。在一个实施例中， $L^1$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $X^1$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^6$ 、 $L^2$ 、 $X^2$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 和 $R^{11}$ 各自是如上文第(15)或(16)段中任一段所定义的。

[0517] 适当地， $Q$ 是如上文第(20)至(36)段中任一段所定义的。在一个实施例中， $Q$ 是如上文第(23)至(36)段中任一段所定义的。在一个具体实施例中， $Q$ 是如上文第(28)至(36)段中任一段所定义的。

[0518] 适当地， $R^z$ 是如上文第(20)至(25)段中任一段所定义的。在一个实施例中， $R^z$ 是如上文第(23)至(25)段中任一段所定义的。在一个具体实施例中， $R^z$ 是如上文第(24)或(25)段所定义的。

[0519] 适当地， $L^3$ 、 $X^3$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{30}$ 、 $L^4$ 、 $X^4$ 、 $R^{38}$ 、 $R^{39}$ 和 $R^{35}$ 各自如上文第(20)至(25)段中任一段所定义的。在一个实施例中， $L^3$ 、 $X^3$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{30}$ 、 $L^4$ 、 $X^4$ 、 $R^{38}$ 、 $R^{39}$ 和 $R^{35}$ 各自如上文第(23)至(25)段所定义的。在一个具体实施例中， $L^3$ 、 $X^3$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{30}$ 、 $L^4$ 、 $X^4$ 、 $R^{38}$ 、 $R^{39}$ 和 $R^{35}$ 各自如上文第(24)或(25)段所定义的。

[0520] 适当地， $R^{z1}$ 是如上文第(37)至(39)段中任一段所定义的。在一个实施例中， $R^{z1}$ 是如上文第(38)或(39)段中任一段所定义的。在一个具体实施例中， $R^{z1}$ 是如上文第(39)段所定义的。

[0521] 适当地， $R^{z2}$ 是如上文第(40)至(42)段中任一段所定义的。在一个实施例中， $R^{z2}$ 是如上文第(41)或(42)段中任一段所定义的。在一个具体实施例中， $R^{z2}$ 是如上文第(42)段所定义的。

[0522] 适当地， $R_a$ 是如上文第(43)至(60)段中任一段所定义的。在一个实施例中， $R_a$ 是如上文第(53)至(60)段中任一段所定义的。在一个具体实施例中， $R_a$ 是如上文第(57)至(60)段中任一段所定义的。在另一个实施例中， $R_a$ 是乙基。

[0523] 适当地， $R_b$ 是如上文第(61)至(64)段中任一段所定义的。在一个实施例中， $R_b$ 是如

上文第(62)至(64)段中任一段所定义的。在一个具体实施例中,  $R_b$ 是如上文第(62)段所定义的。

[0524] 适当地,  $R^c$ 是如上文第(65)至(68)段中任一段所定义的。在一个实施例中,  $R^b$ 是如上文第(66)或(68)段所定义的。

[0525] 适当地,  $R^d$ 是如上文第(69)或(70)段所定义的。

[0526] 在化合物的一个具体组中, 这些化合物具有结构式I, 其中

[0527]  $R_a$ 是如上文第(43)至(50)或(57)至(60)段中任一段所定义的;

[0528]  $R_b$ 是如上文第(61)至(64)段中任一段所定义的;

[0529] 并且Q、X和Ar各自具有在上文中陈述的定义中的任一种。

[0530] 在化合物的一个具体组中, 这些化合物具有结构式I, 其中

[0531]  $R_a$ 是如上文第(52)至(60)段中任一段所定义的;

[0532]  $R_b$ 是如上文第(61)至(64)段中任一段所定义的;

[0533] 并且Q、X和Ar各自具有在上文中陈述的定义中的任一种。

[0534] 在化合物的一个具体组中, 这些化合物具有结构式I, 其中

[0535]  $R_a$ 是如上文第(53)段所定义的;

[0536]  $R_b$ 是如上文第(62)段所定义的;

[0537] 并且Q、X和Ar各自具有在上文中陈述的定义中的任一种。

[0538] 在化合物的另一个组中, 这些化合物具有结构式I, 其中

[0539]  $R_a$ 是如上文第(44)至(50)或(57)至(60)段中任一段所定义的;

[0540]  $R_b$ 是如上文第(61)至(64)段中任一段所定义的;

[0541] 并且Q、X和Ar各自具有在上文中陈述的定义中的任一种。

[0542] 在化合物的另一个组中, 这些化合物具有结构式I

[0543] 其中

[0544]  $R_a$ 是如上文第(54)至(60)段中任一段所定义的;

[0545]  $R_b$ 是如上文第(61)至(64)段中任一段所定义的;

[0546] 并且Q、X和Ar各自具有在上文中陈述的定义中的任一种。

[0547] 在化合物的另一个组中, 这些化合物具有结构式I

[0548] 其中

[0549]  $R_a$ 是如上文第(54)段所定义的;

[0550]  $R_b$ 是如上文第(62)段所定义的;

[0551] 并且Q、X和Ar各自具有在上文中陈述的定义中的任一种。

[0552] 在化合物的另一个组中, 这些化合物具有结构式I, 其中

[0553]  $R_a$ 是乙基或异丙基, 其各自任选地被氟取代;

[0554] 并且 $R_b$ 、Q、X和Ar各自具有在上文中陈述的定义中的任一种。

[0555] 在化合物的另一个组中, 这些化合物具有结构式I, 其中

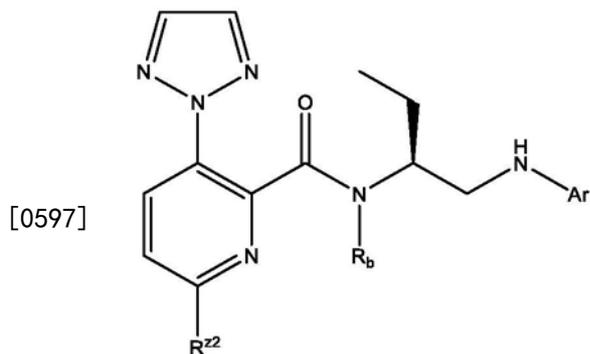
[0556]  $R_a$ 是任选地被一个或多个氟原子取代的乙基;

[0557] 并且 $R_b$ 、Q、X和Ar各自具有在上文中陈述的定义中的任一种。

[0558] 在化合物的另一个组中, 这些化合物具有结构式I, 其中

[0559]  $R_a$ 是乙基;

- [0560] 并且R<sub>b</sub>、Q、X和Ar各自具有在上文中陈述的定义中的任一种。
- [0561] 在化合物的另一个组中,这些化合物具有结构式I
- [0562] 其中
- [0563] R<sub>a</sub>是如上文第(52)至(60)段中任一段所定义的;
- [0564] R<sub>b</sub>是如上文第(61)至(64)段中任一段所定义的;
- [0565] Q是如上文第(24)至(36)段中任一段所定义的;
- [0566] X是如上文第(5)至(12)段中任一段所定义的;并且
- [0567] Ar是如上文第(13)至(19)段中任一段所定义的。
- [0568] 在化合物的另一个组中,这些化合物具有结构式I
- [0569] 其中
- [0570] R<sub>a</sub>是如上文第(53)段所定义的;
- [0571] R<sub>b</sub>是如上文第(62)段所定义的;
- [0572] Q是如上文第(24)段所定义的;
- [0573] X是如上文第(5)段所定义的;并且
- [0574] Ar是如上文第(13)段所定义的。
- [0575] 在化合物的另一个组中,这些化合物具有结构式I
- [0576] 其中
- [0577] R<sub>a</sub>是乙基或异丙基,其各自任选地被氟取代;
- [0578] R<sub>b</sub>是如上文第(62)段所定义的;
- [0579] Q是如上文第(26)段所定义的;
- [0580] X是如上文第(6)段所定义的;并且
- [0581] Ar是如上文第(14)段所定义的。
- [0582] 在化合物的另一个组中,这些化合物具有结构式I
- [0583] 其中
- [0584] R<sub>a</sub>是任选地被一个或多个氟原子取代的乙基;
- [0585] R<sub>b</sub>是如上文第(62)段所定义的;
- [0586] Q是如上文第(27)段所定义的;
- [0587] X是如上文第(7)段所定义的;并且
- [0588] Ar是如上文第(15)段中任一段所定义的。
- [0589] 在化合物的另一个组中,这些化合物具有结构式I
- [0590] 其中
- [0591] R<sub>a</sub>是乙基;
- [0592] R<sub>b</sub>是如上文第(62)段所定义的;
- [0593] Q是如上文第(35)段所定义的;
- [0594] X是如上文第(8)段所定义的;并且
- [0595] Ar是如上文第(15)段所定义的。
- [0596] 在化合物的另一个组中,这些化合物具有下文所示的结构式IA



(IA)

[0598] 其中

[0599]  $R_b$ 、 $R^{z2}$ 和Ar各自具有在上文中陈述的定义中的任一种。

[0600] 在化合物的另一个组中,这些化合物具有上文所示的结构式IA,其中

[0601]  $R_b$ 是如上文第(61)至(64)段中任一段所定义的;

[0602]  $R^{z2}$ 是如上文第(40)至(42)段中任一段所定义的;并且

[0603] Ar是如上文第(13)至(19)段中任一段所定义的。

[0604] 在化合物的另一个组中,这些化合物具有上文所示的结构式IA,其中

[0605]  $R_b$ 是如上文第(63)段所定义的;

[0606]  $R^{z2}$ 是如上文第(41)段所定义的;并且

[0607] Ar是如上文第(18)段所定义的。

[0608] 在化合物的另一个组中,这些化合物具有上文所示的结构式IA,其中

[0609]  $R_b$ 是如上文第(64)段所定义的;

[0610]  $R^{z2}$ 是如上文第(42)段所定义的;并且

[0611] Ar是如上文第(19)段所定义的。

[0612] 在化合物的另一个组中,这些化合物具有上文所示的结构式IA,其中

[0613]  $R_b$ 是任选地被氟取代的(1-4C)烷基;

[0614]  $R^{z2}$ 选自下组,该组由以下各项组成:卤素、氰基、硝基、或具有如下化学式的基团:

[0615]  $-L^3-X^3-R^{30}$

[0616] 其中

[0617]  $L^3$ 不存在;

[0618]  $X^3$ 不存在或选自 $-O-$ 、 $-N(R^{33})-$ 、 $-N(R^{33})-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^{33})-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、或 $-SO_2-$ ,

其中 $R^{33}$ 选自氢或(1-2C)烷基;并且

[0619]  $R^{30}$ 是氢或(1-4C)烷基;

[0620] 并且其中 $R^{30}$ 任选地进一步被一个或多个氟原子取代;

[0621] Ar是如上文所定义的。

[0622] 在化合物的另一个组中,这些化合物具有上文所示的结构式IA,其中

[0623]  $R_b$ 是任选地被氟取代的甲基;

[0624]  $R^{z2}$ 选自下组,该组由以下各项组成:卤素、甲基、甲氧基、 $CF_3$ 或 $-OCF_3$ ;

[0625] Ar是吡啶基、嘧啶基、吡嗪基,其任选地被选自以下各项的一个或多个取代基基团取代:卤素、氰基、羟基、巯基、氨基、氨甲酰基、氨磺酰基、(1-2C)烷基、(1-2C)卤代烷基、(1-

2C) 烷氧基、(1-2C) 卤代烷氧基、(1-2C) 烷基氨基、二-[(1-2C) 烷基]氨基、(1-2C) 烷硫基、(1-2C) 烷基亚磺酰基、(1-2C) 烷基磺酰基、(1-2C) 烷氧基羰基、N-(1-2C) 烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-2C) 烷基]氨基甲酰基、(2C) 烷酰基、(2C) 烷酰基氧基、(2C) 烷酰基氨基、N-(1-2C) 烷基氨基磺酰基和N,N-二-[(1-2C) 烷基]氨基磺酰基。

[0626] 本发明的具体化合物包括以下各项中任一项：

[0627] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(实例1)；

[0628] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(实例2)；

[0629] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例3)；

[0630] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例4)；

[0631] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-4-甲基戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例5)；

[0632] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-2-甲基-4-苯基噻唑-5-甲酰胺(实例6)；

[0633] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-4-甲基戊-2-基)-2-甲基-4-苯基噻唑-5-甲酰胺(实例7)；

[0634] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-4-甲基戊-2-基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例8)；

[0635] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-4-甲基戊-2-基)-N,2-二甲基-4-苯基噻唑-5-甲酰胺(实例9)；

[0636] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例10)；

[0637] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-N,2-二甲基-4-苯基噻唑-5-甲酰胺(实例11)；

[0638] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-3,3-二甲基丁-2-基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例12)；

[0639] (S)-N-(2-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-1-环丙基乙基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例13)；

[0640] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丙-2-基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例14)；

[0641] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-N-环丙基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例15)；

[0642] (S)-5-氯-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(实例16)；

[0643] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(实例17)；

- [0644] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-5-氟-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(实例18)；
- [0645] (S)-5-溴-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(实例19)；
- [0646] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲氧基)苯甲酰胺(实例20)；
- [0647] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺(实例21)；
- [0648] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N,5-二甲基-2-吗啉代苯甲酰胺(实例22)；
- [0649] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-5-(二甲基氨基)-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(实例23)；
- [0650] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)烟酰胺(实例24)；
- [0651] (S)-5-氯-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(实例25)；
- [0652] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-N,2-二甲基-5-苯基噻唑-4-甲酰胺(实例26)；
- [0653] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-N-甲基-2-苯基-1H-吡啶-3-甲酰胺(实例27)；
- [0654] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(实例28)；
- [0655] (S)-N-(1-((4-氟苄基)氧基)-3-甲基丁-2-基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例29)；
- [0656] (S)-N-(1-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氧基)-3-甲基丁-2-基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例30)；
- [0657] (S)-N-甲基-N-(3-甲基-1-(喹唑啉-2-基氧基)丁-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例31)；
- [0658] (S)-N-甲基-N-(3-甲基-1-((4-苯基嘧啶-2-基)氧基)丁-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例32)；
- [0659] (S)-N-甲基-N-(3-甲基-1-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氧基)丁-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例33)；
- [0660] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-3-甲基丁-2-基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例34)；
- [0661] (S)-N-甲基-N-(3-甲基-1-((4-苯基嘧啶-2-基)氨基)丁-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例35)；
- [0662] (S)-N-甲基-N-(3-甲基-1-(喹唑啉-2-基氨基)丁-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例36)；
- [0663] (S)-N-(1-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]

基]-2-甲酰胺(实例37)；

[0664] (S)-N-甲基-N-(3-甲基-1-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基)丁-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例38)；

[0665] (S)-5-氯-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)咪唑-2-基)氨基)丁-2-基)苯甲酰胺(实例39)；

[0666] (S)-5-氯-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)丁-2-基)苯甲酰胺(实例40)；

[0667] (S)-5-氯-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)氨基)丁-2-基)苯甲酰胺(实例41)；

[0668] (S)-5-氯-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)苯甲酰胺(实例42)；

[0669] (S)-N-(1-(苯并[d]噁唑-2-基氨基)丁-2-基)-5-氯-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(实例43)；

[0670] (S)-N-(1-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)丁-2-基)-5-氯-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(实例44)；

[0671] (S)-5-氯-N-(1-((5-氯-3-硝基吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(实例45)；

[0672] (S)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)咪唑-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺(实例46)；

[0673] (S)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺(实例47)；

[0674] (S)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺(实例48)；

[0675] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(实例49)；

[0676] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-N,1-二甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺(实例50)；

[0677] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-N,2-二甲基喹啉-4-甲酰胺(实例51)；

[0678] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-N-甲基-2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺(实例52)；

[0679] (S)-5-氯-N-甲基-N-(1-((6-甲基吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(实例53)；

[0680] (S)-5-氯-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)丁-2-基)苯甲酰胺(实例54)；

[0681] (S)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺(实例55)；

[0682] (S)-N-(1-(4-氟苯甲酰氨基)-3-甲基丁-2-基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例56)；

- [0683] (S)-N-(1-((4-氟苄基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例57);
- [0684] (S)-N-甲基-N-(3-甲基-1-(3-苯基脲基)丁-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例58);
- [0685] (S)-N-(1-((4-氯苄基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例59);
- [0686] (S)-N-(1-((3-氨基-5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-5-氯-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(实例60);
- [0687] (S)-N,6-二甲基-N-(1-(喹啉-2-基氨基)丁-2-基)-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺(实例61);
- [0688] (S)-N-(1-(苯并[d]噁唑-2-基氨基)丁-2-基)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺(实例62);
- [0689] (S)-N-(1-(苯并[d]噁唑-2-基氨基)丁-2-基)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺(实例63);
- [0690] (S)-N-(1-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)氨基)丁-2-基)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺(实例64);
- [0691] (S)-N,6-二甲基-N-(1-(喹啉-2-基氨基)丁-2-基)-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺(实例65);
- [0692] (S)-N,6-二甲基-N-(3-甲基-1-((5-(三氟甲基)咪啶-2-基)氨基)丁-2-基)-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺(实例66);
- [0693] (S)-N,6-二甲基-N-(3-甲基-1-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)丁-2-基)-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺(实例67);
- [0694] (S)-N,6-二甲基-N-(3-甲基-1-(喹啉-2-基氨基)丁-2-基)-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺(实例68);
- [0695] (S)-N,6-二甲基-N-(3-甲基-1-((5-(三氟甲基)咪啶-2-基)氨基)丁-2-基)-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺(实例69);
- [0696] (S)-N-乙基-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺(实例70);
- [0697] (S)-N-乙基-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)咪啶-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺(实例71);
- [0698] (S)-N-乙基-6-甲基-N-(1-(喹啉-2-基氨基)丁-2-基)-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺(实例72);
- [0699] (S)-N-乙基-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)咪啶-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺(实例73);
- [0700] (S)-N-(1-环丙基-2-((5-(三氟甲基)咪啶-2-基)氨基)乙基)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺(实例74);
- [0701] (S)-N,6-二甲基-N-(1-(喹啉-2-基氨基)丁-2-基)-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺(实例75);
- [0702] (S)-N-(1-((1,5-萘啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-

基)吡啶酰胺(实例76)；

[0703] (S)-5-氯-N-甲基-N-(1-(喹啉-2-基氨基)丁-2-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(实例77)；

[0704] (S)-N,3-二甲基-N-(1-((5-(三氟甲基)咪啶-2-基)氨基)丁-2-基)异喹啉-1-甲酰胺(实例78)；

[0705] (S)-N-甲基-N-(1-((5-(三氟甲基)咪啶-2-基)氨基)丁-2-基)喹啉-8-甲酰胺(实例79)；

[0706] (S)-6-氯-N-甲基-N-(1-((5-(三氟甲基)咪啶-2-基)氨基)丁-2-基)喹啉-8-甲酰胺(实例80)；

[0707] (S)-3-(二甲基氨基)-N-甲基-N-(1-((5-(三氟甲基)咪啶-2-基)氨基)丁-2-基)异喹啉-1-甲酰胺(实例81)；

[0708] (S)-N,6-二甲基-N-(1-(甲基(5-(三氟甲基)咪啶-2-基)氨基)丁-2-基)-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺(实例82)；

[0709] (S)-N-(1-((2-甲氧基乙基)(5-(三氟甲基)咪啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺(实例83)；

[0710] (S)-N,6-二甲基-3-(咪啶-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)咪啶-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺甲酸盐(实例84)；

[0711] (S)-N-甲基-N-(1-((5-(三氟甲基)咪啶-2-基)氨基)丁-2-基)异喹啉-1-甲酰胺(实例85)；

[0712] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N,4,5-三甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(实例86)；

[0713] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-5-甲氧基-N,4-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(实例87)；

[0714] (S)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(4,4,4-三氟-1-((5-(三氟甲基)咪啶-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺(实例88)；

[0715] (S)-N,6-二甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)咪啶-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺甲酸盐(实例89)；

[0716] (S)-N,6-二甲基-3-(1H-吡唑-1-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)咪啶-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺甲酸盐(实例90)；

[0717] (S)-2-氟-N-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)咪啶-2-基)氨基)丁-2-基)苯甲酰胺(实例91)；

[0718] (S)-6-甲氧基-N-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)咪啶-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺(实例92)；或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0719] 通常选择构成本发明化合物的各种官能团和取代基,这样使得化合物的分子量不超过1000。更通常地,化合物的分子量将小于750,例如小于700,或小于650,或小于600,或小于550。更优选地,分子量小于525,并且例如为500或以下。

[0720] 本发明任何化合物的合适或优选特征也可以是任何其他方面的合适特征。

[0721] 本发明化合物的合适的药学上可接受的盐是例如为足够碱性的本发明化合物的酸加成盐,例如,具有例如无机酸或有机酸的酸加成盐,该酸是例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷

酸、三氟乙酸、甲酸、柠檬酸或马来酸。此外,足够酸性的本发明化合物的合适的药学上可接受的盐是碱金属盐,例如钠或钾盐,碱土金属盐,例如钙或镁盐,铵盐或与提供生理学上可接受的阳离子的有机碱形成的盐,例如与甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三(2-羟基乙基)胺形成的盐。

[0722] 具有相同分子式但其原子键合的性质或顺序或者其原子在空间中的排列不同的化合物称为“异构体”。术语“立体异构体”是其原子在空间排列上不同的异构体。彼此不成镜像的立体异构体称为“非对映异构体”并且彼此是不能重叠的镜像的立体异构体称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心,例如,它被键合到四个不同的基团时,一对对映异构体是可能的。对映异构体以其不对称中心的绝对构型为特征,并且通过卡恩(Cahn)和普雷洛格(Prelog)的R和S测序规则,或通过其中分子旋转偏振光的平面的方法来描述,并且被指定为右旋或左旋(即,分别作为(+)或(-)异构体)。手性化合物可以作为单独的对映异构体或其混合物存在。包含相等比例对映异构体的混合物称为“外消旋混合物”。

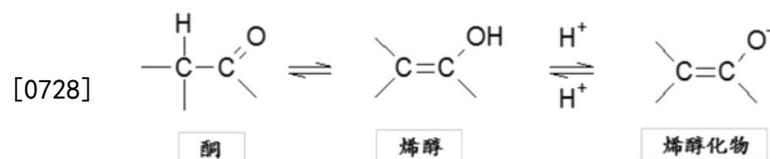
[0723] 本发明的化合物可以具有一个或多个不对称中心;因此,这些化合物可以作为单独的(R)或(S)立体异构体或其混合物来产生。除非另有说明,说明书和权利要求书中具体化合物的描述或命名旨在包括两种单独的对映异构体及其外消旋混合物或其他混合物。用于立体化学测定和立体异构体分离的方法在本领域中是众所周知的(参见“高等有机化学”中第4章的讨论,第4版,J.马驰(March),约翰·威利父子出版公司(John Wiley and Sons),纽约(New York),2001),例如通过从光学活性起始材料合成或通过拆分外消旋形式。本发明的一些化合物可具有几何异构中心(E和Z异构体)。应当理解,本发明涵盖具有食欲素-1抑制活性的所有光学、非对映异构体和几何异构体及其混合物。

[0724] 本发明还涵盖如本文定义的包括一个或多个同位素取代的本发明化合物。例如,H可以处于任何同位素形式,包括<sup>1</sup>H、<sup>2</sup>H(D)和<sup>3</sup>H(T);C可以处于任何同位素形式,包括<sup>12</sup>C、<sup>13</sup>C、和<sup>14</sup>C;并且O可以处于任何同位素形式,包括<sup>16</sup>O和<sup>18</sup>O;等等。

[0725] 还应当理解,本发明的某些化合物能以溶剂化形式以及非溶剂化形式存在,例如像水合形式。应当理解,本发明涵盖具有食欲素-1抑制活性的所有这些溶剂化形式。

[0726] 还应当理解,本发明的某些化合物可以表现出多态性,并且本发明涵盖具有食欲素-1抑制活性的所有这些形式。

[0727] 本发明的化合物能以许多不同的互变异构形式存在,并且提及的本发明化合物包括所有这些形式。为了避免疑问,当化合物能以若干种互变异构体形式之一存在,并且只有一种被具体描述或显示时,本发明的化合物仍然包含所有其他形式。互变异构形式的实例包括酮、烯醇和烯醇化物形式,如在例如以下互变异构对中:酮/烯醇(如下所示)、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脘/脘、亚硝基/脞、硫酮/烯硫醇和硝基/酸硝基。



[0729] 包含胺官能团的本发明化合物还可以形成N-氧化物。本文提及的包含胺官能团的具有化学式I的化合物还包括N-氧化物。当化合物包含若干个胺官能团时,可以将一个或多个氮原子氧化形成N-氧化物。N-氧化物的具体实例是含氮杂环的叔胺或氮原子的N-氧

化物。N-氧化物可以通过用氧化剂如过氧化氢或过酸(例如,过氧羧酸)处理相应的胺来形成,参见例如高等有机化学,杰里马驰编辑,第4版,威利国际科学公司,页。更具体地,N-氧化物可以通过L.W.戴迪(Deady)的程序(合成通讯(Syn.Comm.)1977,7,509-514)来制备,其中例如在惰性溶剂如二氯甲烷中,将胺化合物与间氯过氧苯甲酸(MCPBA)反应。

[0730] 本发明的化合物能以前药的形式来给予,该前药在人或动物体内分解以释放本发明化合物。可以使用前药来改变本发明化合物的物理性质和/或药代动力学性质。当本发明的化合物包含改性基团(property-modifying group)可以附着的合适的基团或取代基时,可以形成前药。前药的实例包括可以在本发明的化合物中的羧基基团或羟基基团处形成的可体内切割的酯衍生物和可以在本发明的化合物中的羧基基团或氨基基团处形成的可体内切割的酰胺衍生物。

[0731] 因此,本发明包括当可通过有机合成获得时以及当可通过裂解其前药的方式在人或动物体内获得时如上文定义的具有化学式I的那些化合物。因此,本发明包括通过有机合成手段生产的那些具有化学式I的化合物,以及还有通过代谢前体化合物的方式在人或动物体内产生的这些化合物,即可以是合成产生的化合物或代谢产生的化合物的具有化学式I的化合物。

[0732] 具有化学式I的化合物的合适的药学上可接受的前药是基于合理的医学判断作为适合于向人或动物体给予而没有不希望的药理学活性并且没有异常毒性的药学上可接受的前药。

[0733] 例如,在以下文件中,已经描述了各种形式的前药:-

[0734] a) 酶学方法(Methods in Enzymology),第42卷,第309-396页,由K.威德(Widder)等人编辑,(学术出版社(Academic Press),1985);

[0735] b) 前药设计(Design of Pro-drugs),由H.邦德加尔(Bundgaard)编辑,(爱思唯尔公司(Elsevier),1985);

[0736] c) 药物设计与发展教科书(A Textbook of Drug Design and Development),由克罗格斯加尔-拉森(Krogsgaard-Larsen)和H.邦德加尔编辑,第5章“前药的设计和应用(Design and Application of Pro-drugs)”,由H.邦德加尔编辑,第113-191页(1991);

[0737] d) H.邦德加尔,高级药物递送评论(Advanced Drug Delivery Reviews),8,1-38(1992);

[0738] e) H.邦德加尔等人,药学科学杂志(Journal of Pharmaceutical Sciences),77,285(1988);

[0739] f) N.卡基亚(Kakeya)等人,化学与药学通报(Chem.Pharm.Bull.),32,692(1984);

[0740] g) T.通口(Higuchi)和V.斯特拉(Stella),“前药作为新颖递送系统(Pro-Drugs as Novel Delivery Systems)”,A.C.S.研讨会系列(A.C.S.Symposium Series),第14卷;和

[0741] h) E.罗克(Roche)(编辑),“药物设计中的生物可逆性载体(Bioreversible Carriers in Drug Design)”,培格曼出版社(Pergamon Press),1987。

[0742] 具有化学式I的化合物的合适的药学上可接受的前药(该前药具有羧基基团)是例如其可体内裂解的酯。包含羧基基团的具有化学式I的化合物的可体内裂解的酯是例如在人或动物体内切割以产生母体酸的药学上可接受的酯。羧基的合适的药学上可接受的酯包

括C<sub>1-6</sub>烷基酯如甲基、乙基和叔丁基C<sub>1-6</sub>烷氧基甲基酯如甲氧基甲基酯, C<sub>1-6</sub>烷酰基氧基甲基酯如新戊酰氧基甲基酯, 3-酞基酯, C<sub>3-8</sub>环烷基羰基氧基-C<sub>1-6</sub>烷基酯如环戊基羰基氧基甲基酯和1-环己基羰基氧基乙基酯, 2-氧代-1, 3-二氧戊环烯基甲基酯如5-甲基-2-氧代-1, 3-二氧戊环烯-4-基甲基酯和C<sub>1-6</sub>烷氧基羰基氧基-C<sub>1-6</sub>烷基酯如甲氧基羰基氧基甲基酯和1-甲氧基羰基氧基乙基酯。

[0743] 具有化学式I的化合物的合适的药学上可接受的前药(该前药具有羟基基团)是例如其可体内裂解的酯或醚。包含羟基基团的具有化学式I的化合物的可体内裂解的酯或醚是例如在人或动物体中切割以产生母体羟基化合物的药学上可接受的酯或醚。羟基基团的合适的药学上可接受的酯形成基团包括无机酯如磷酸酯(包括磷酸胺环酯)。羟基基团的其他合适的药学上可接受的酯形成基团包括:C<sub>1-10</sub>烷酰基基团如乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基和经取代的苯甲酰基和苯乙酰基基团、C<sub>1-10</sub>烷氧基羰基基团如乙氧基羰基、N, N-(C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>氨基甲酰基、2-二烷基氨基乙酰基和2-羧基乙酰基基团。苯乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的实例包括:氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N, N-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(C<sub>1-4</sub>烷基)哌嗪-1-基甲基。羟基的合适的药学上可接受的醚形成基团包括: $\alpha$ -酰氧基烷基基团如乙酰氧基甲基和新戊酰氧基甲基基团。

[0744] 具有化学式I化合物的合适的药学上可接受的前药(该前药具有羧基基团)是例如, 其可体内切割的酰胺, 例如由胺(如氨、C<sub>1-4</sub>烷基胺如甲胺、(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺如二甲胺、N-乙基N-甲胺或二乙胺、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>2-4</sub>烷基胺如2甲氧基乙胺、苯基C<sub>1-4</sub>烷基胺如苄基胺和氨基酸如甘氨酸)或其酯形成的酰胺。

[0745] 具有化学式I的化合物的合适的药学上可接受的前药(该前药具有氨基基团)是例如其可体内裂解的酰胺衍生物。来自氨基基团的合适的药学上可接受的酰胺包括例如用C<sub>1-10</sub>烷酰基基团形成的酰胺, 如乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基以及经取代的苯甲酰基和苯乙酰基基团。苯乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的实例包括:氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N, N-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(C<sub>1-4</sub>烷基)哌嗪-1-基甲基。

[0746] 具有化学式I的化合物的体内作用可以部分地通过一种或多种代谢产物来施加, 这些代谢产物在给予具有化学式I的化合物后在人或动物体内形成。如上文所述, 具有化学式I的化合物的体内作用还可以通过代谢前体化合物(前药)的方式来施加。

[0747] 还应当理解, 还可以将具有化学式I的化合物共价连接(在任何合适的位置)至其他基团, 例如像, 增溶部分(例如, PEG聚合物), 使得它们能够结合到固体支持物的部分(例如像, 含生物素的部分)和靶向配体(如抗体或抗体片段)。

#### [0748] 合成

[0749] 在下文描述的合成方法的描述中以及在用于制备起始材料的参考合成方法中, 应当理解, 本领域技术人员可以选择所有提出的反应条件, 包括溶剂、反应气氛、反应温度、实验持续时间和后处理程序的选择。

[0750] 有机合成领域的技术人员应当理解, 存在于分子各部分上的官能度必须与所用试剂和反应条件相容。

[0751] 可以通过有机化学的标准程序获得必要的起始材料。结合以下代表性过程变型和在所附实例中描述了这类起始材料的制备。可替代地, 必需的起始材料可以通过与有机化学家的普通技术所示的那些相似的程序获得。

[0752] 应当理解,在以下定义的过程中合成本发明化合物期间,或在某些起始材料的合成期间,可能需要保护某些取代基基团以防止其不希望的反应。熟练的化学家将会理解,何时需要这种保护,以及怎样才能将这些保护基团置于合适的位置并且随后移除。

[0753] 关于保护基团的实例,参见关于该主题的许多一般文本之一,例如西奥多拉格林(Theodora Green)的“有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)”(出版者:约翰威立国际出版公司(John Wiley&Sons))。保护基团可以通过文献中描述的或熟练的化学家已知的任何方便的、适合于去除所讨论的保护基团的方法除去,选择这些方法以便在分子中其他地方的基团的最小扰动的情况下来实现保护基团的去除。

[0754] 因此,如果反应物包括例如基团,如氨基、羧基或羟基,则可能需要在本文提及的一些反应中保护该基团。

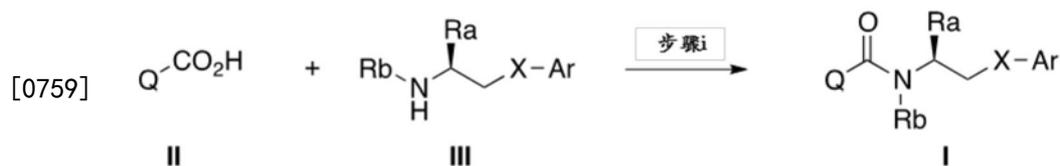
[0755] 举例来说,氨基或烷基氨基基团的合适的保护基团是例如酰基基团,例如烷酰基基团如乙酰基,烷氧基羰基基团,例如甲氧基羰基、乙氧基羰基或叔丁氧基羰基基团,芳基甲氧基羰基基团,例如苄氧基羰基,或芳酰基基团,例如苯甲酰基。上述保护基团的去保护条件必然随保护基团的选择而变化。因此,例如,可以通过用适合的碱如碱金属氢氧化物例如氢氧化锂或氢氧化钠等进行水解来除去酰基基团如烷酰基或烷氧基羰基基团或芳酰基基团。可替代地,可以例如通过用合适的酸如盐酸,硫酸或磷酸或三氟乙酸的处理来去除酰基基团如叔丁氧基羰基基团,并且可以例如通过经催化剂如钨碳的加氢,或通过用路易斯酸例如 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 的处理来除去芳基甲氧基羰基基团如苄氧基羰基基团。伯氨基基团的合适的可替代保护基团是例如邻苯二甲酰基基团,其可以通过用烷基胺(例如二甲基氨基丙胺)或用肼处理而除去。

[0756] 本领域技术人员将认识到,本发明的化合物能以已知的方式以各种方式来制备。可以通过以下给出的方法、通过实验中给出的方法或通过相似的方法来制备具有化学式I的化合物。所描述的途径仅仅说明了用于合成具有化学式I的化合物的一些方法,并且本领域技术人员将理解,反应步骤的顺序不限于所描述的那些。还将理解,亲核体和亲电体的分配不限于本文所述的那种分配,并且在一些情况下可能适合于待逆转的分配。在“有机合成:拆分法(Organic Synthesis:The Disconnection Approach)”,第2版,S.沃伦(Warren)和P.怀亚特(Wyatt)(2008)中描述了合成化学策略的不同方法。

[0757] 具有化学式I的化合物、或其药学上可接受的盐(其中Q、X、Ar、 $R_a$ 和 $R_b$ 是如前面所定义的)可以通过将具有化学式II的化合物(其中Q如前面在化学式I中所定义的)与具有化学式III的胺(其中X、Ar、 $R_a$ 和 $R_b$ 是如前面在化学式I中所定义的)进行反应来制备(方案A,步骤i)。

[0758] 形成具有化学式II的羧酸的合适的反应性衍生物,例如:通过酸和无机酸性氯化物如亚硫酸氯的反应所形成的酰基卤化物;通过酸和氯甲酸酯如氯甲酸异丁酯的反应所形成的混合酸酐;通过在酸或碱的存在下与醇的反应所形成的酯;通过酸与苯酚如三氟乙酸五氟苯酯或与醇如N-羟基苯并三唑反应所形成的活化酯;或酸和酰胺-偶联剂如二环己基碳二亚胺的反应的产物。在将具有化学式II的羧酸转化为酯,例如,通过酰基氯与有机醇如甲醇的反应时,这可以在有机金属活化剂,例如格氏试剂如异丙基溴化镁的存在下与具有化学式III的胺发生的反应。典型地,在适合的溶剂如DMF中,在非亲核碱如DIPEA的存在下,

将具有化学式II的羧酸和具有化学式III的胺用酰胺-偶联剂如HATU进行处理。



[0760] 方案A

[0761] 具有化学式II的化合物(其中Q是如前面在化学式I中所定义的)是可商购的或通过本领域技术人员已知的或显而易见的技术来制备。通过如下制备具有化学式II的化合物:酯、酰胺或腈的酸或碱催化的水解,如用氢氧化钠水解甲酯;醛或醇的过渡金属催化的氧化;用有机锂或格氏试剂与二氧化碳进行的处理;在水的存在下,芳基卤化物的过渡金属催化的羰基化。在具有化学式III的胺的存在下,芳基卤化物的过渡金属催化的羰基化可以直接形成具有化学式I的化合物。

[0762] 本领域技术人员将会理解,具有化学式I和化学式III的化合物(其中X、Ar、Q、R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>是如前面在化学式I中所定义的)可以通过将合适的保护基团和路线选择策略并入到方案B中描述的一般合成化学方法中来制备,其中X、Ar、Q、R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>是如前面在化学式I中所定义的并且Y是:H;QC(O),其中Q是如前面在化学式I中所定义的;或胺保护基团如苄基、3,4-二甲氧基苄基、对甲氧基苄基、苄氧羰基、叔丁氧基羰基、9-苄基甲基氧基羰基、乙酰基、苯甲酰基、对甲氧基苄基、甲苯磺酰基、对硝基苄磺酰基或三氟乙酰基。

[0763] 具有化学式IV的化合物、或其药学上可接受的盐(其中Ar、R<sub>1</sub>、R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>是如前面在化学式I中所定义的)可以通过将具有化学式V的胺(其中R<sub>1</sub>、R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>是如前面在化学式I中所定义的)与具有化学式ZAr的化合物(其中Ar是如前面在化学式I中所定义的,并且Z是可用于过渡金属催化的胺化化学的取代基)反应来制备(方案B,步骤ii)。在过渡金属催化剂如[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)或Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>的存在下,在碱如碳酸钾或叔丁醇钠和合适的配体如三苯基膦或4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基咕吨的存在下,可以通过与具有化学式V的胺的反应将具有化学式ZAr的化合物(其中Z是卤化物如溴化物或氯化物,硼酸或硼酸酯,或活化的醇如三氟甲磺酸酯)转化为具有化学式IV的化合物。典型地,在甲苯中,在回流下,使用Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>作为催化剂,在BINAP和叔丁醇钠的存在下,进行该反应。

[0764] 可替代地,在非亲核碱如DBU、叔丁醇钠、碳酸钾、叔胺例如DIPEA、或杂环碱例如吡啶的存在下,具有化学式IV的化合物可以通过将具有化学式V的胺与具有化学式ZAr的化合物反应来制备,其中Ar是如前面在化学式I中所定义的,并且Z是离去基团如卤化物,例如碘化物或溴化物,或活化的醇,例如甲苯磺酸酯或甲磺酸酯(方案B,步骤ii)。典型地,使用DIPEA作为碱,在NMP中,在130℃下,进行该反应。

[0765] 可以通过将具有化学式HNR<sub>1</sub>Ar的胺(其中R<sub>1</sub>和Ar是如前面在化学式I中所描述的)与具有化学式VI的醛(其中R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>是如前面在化学式I中所定义的)反应来制备具有化学式IV的化合物、或其药学上可接受的盐(其中Ar、R<sub>1</sub>、R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>是如前面在化学式I中所定义的)(方案B,步骤iii)。在适合的还原剂如氰基硼氢化钠、NaBH(OAc)<sub>3</sub>或硼氢化钠的存在下,在单独的或与酸如AcOH组合的极性溶剂如甲醇、乙醇、THF、DCE或DCM中,可以通过用具有化学式HNR<sub>1</sub>Ar的胺还原氨化具有化学式VI的化合物来制备具有化学式IV的化合物。典型地,在DCE中,在环境温度下,使用NaBH(OAc)<sub>3</sub>进行该反应。

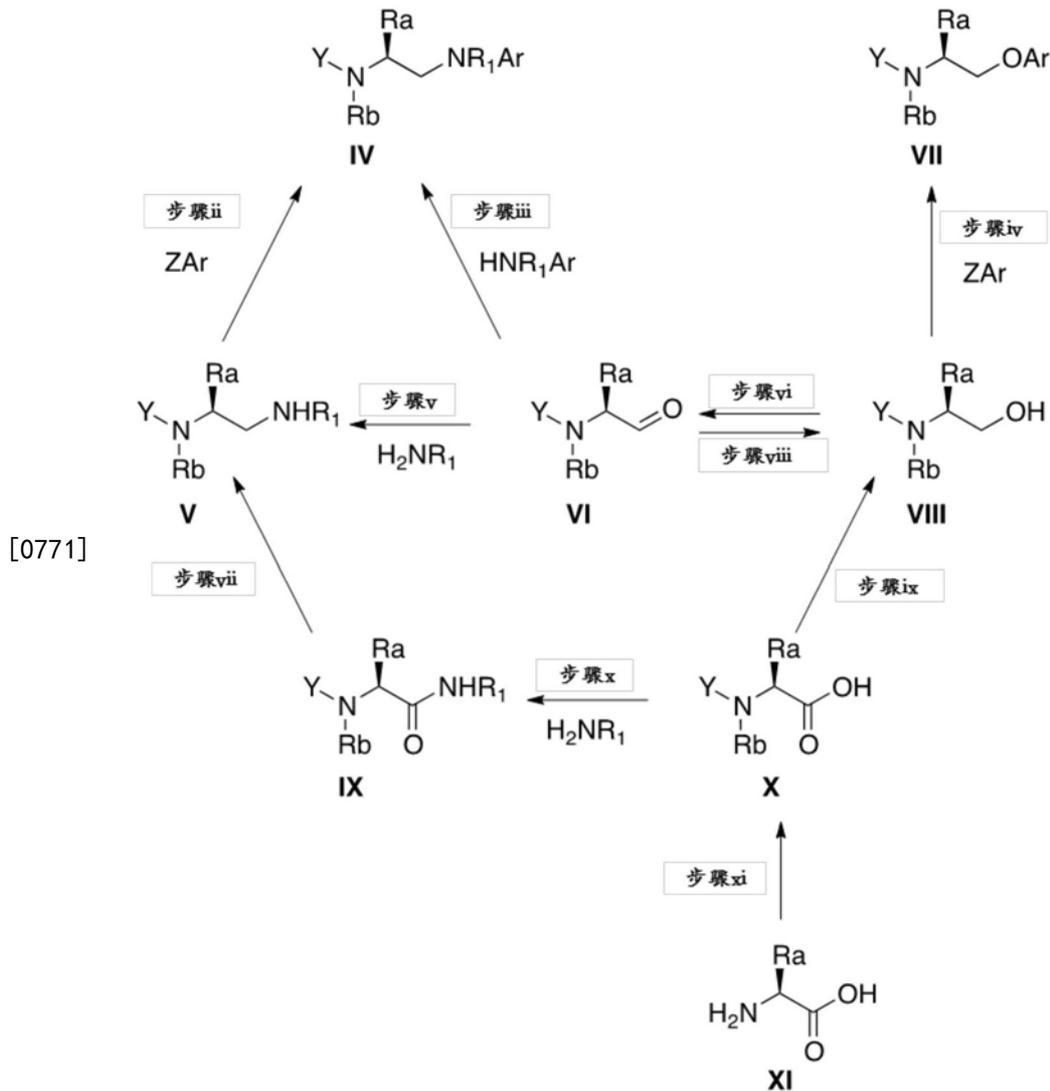
[0766] 具有化学式VII的化合物、或其药学上可接受的盐(其中Ar、R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>是如前面在化学式I中所定义的)可以通过将具有化学式VIII的醇(其中R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>是如前面在化学式I中所定义的)与具有化学式ZAr的化合物(其中Ar是如前面在化学式I中所定义的,并且Z是离去基团如卤化物或活化的醇)反应来制备(方案B,步骤iv)。在非亲核碱如碳酸钾、氢化钠或二异丙基酰胺锂的存在下,通过与具有化学式VIII的醇反应,可以将具有化学式ZAr的化合物(其中Z是离去基团如卤化物,例如碘化物或溴化物,或活化的醇,例如甲苯磺酸酯或甲磺酸酯)转化成具有化学式VII的化合物。可替代地,在Z是醇时,可以使用原位活化,例如在溶剂如THF中使用偶氮二羧酸二乙酯和三苯基膦。典型地,在环境温度下,使用氢化钠作为碱并且使用THF作为溶剂,进行该反应,其中ZAr是芳基卤化物。

[0767] 在具有化学式VI的醛与具有化学式H<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>的胺、胺等价物或适当保护的胺之间,通过如前面针对方案B步骤iii所描述的还原氨化来制备具有化学式V的胺(方案B,步骤v)。

[0768] 本领域技术人员将认识到,能以各种方式制备具有化学式VI的醛。通常,通过在DCM中使用戴斯-马丁过碘烷和NaHCO<sub>3</sub>氧化具有化学式VIII的醇来制备具有化学式VI的醛(方案B,步骤vi)。

[0769] 还可以通过用氢化试剂(如LiAlH<sub>4</sub>)还原具有化学式IX的酰胺或通过催化加氢来制备具有化学式V的化合物(方案B,步骤vii)。通常,在0°C下使用LiAlH<sub>4</sub>在THF或二乙醚中进行反应。本领域技术人员将认识到,具有化学式V的胺的制备不限于本文所述的方法,并且能以已知的方式以各种方式来实现。

[0770] 本领域技术人员将认识到,具有化学式VIII的醇(其中R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>是如前面在化学式I中所定义)能以各种已知方法来制备。例如,可以用适合的还原剂如硼氢化钠、LiAlH<sub>4</sub>、二异丁基氢化铝或LiBH<sub>4</sub>还原含羰基的化合物如具有化学式VI的醛(方案B,步骤viii),具有化学式X的羧酸或羧酸等价物如羧酸酯(方案B,步骤ix)来制备具有化学式VIII的醇。通常,在环境温度下,在THF中,通过使用LiBH<sub>4</sub>还原具有化学式X的羧酸的羧酸酯等价物来制备具有化学式VIII的醇。本领域技术人员将理解,能以各种已知方式制备具有化学式X的羧酸的羧酸酯等价物。



## [0772] 方案B

[0773] 可以从具有化学式XI的氨基酸的适当保护/活化的衍生物来制备具有化学式X的化合物(方案B,步骤xi)。本领域技术人员将理解,通过保护/活化的合成策略将具有化学式XI的氨基酸转化成具有化学式X的化合物可能需要多个反应步骤,并且能以各种已知方式实现。例如,可以通过以下步骤制备具有化学式X的化合物:通过与三氟乙酸酐反应将具有化学式XI的氨基酸转化为活化酰胺如三氟乙酰胺,然后用碱如氢氧化钠去质子化,用具有化学式 $\text{R}_b\text{Z}$ 的烷基卤化物烷基化(其中 $\text{R}_b$ 是如式化学I中所述并且Z为离去基团如卤化物或活化的醇,例如甲基碘),并用合适的碱例如氢氧化钠进行水解;通过具有化学式XI的氨基酸与合适的醛或醛等价物如苯甲醛的反应进行苄基保护,随后用具有化学式 $\text{R}_b\text{CHO}$ 的醛、或醛等价物进行还原胺化,然后用过渡金属催化剂如钯在氢气氛下进行催化加氢;通过与酸酐或酸性氯化物如与二碳酸二叔丁酯反应,然后用金属氢化物如 $\text{LiAlH}_4$ 还原,将具有化学式XI的氨基酸转化为氨基甲酸酯。

[0774] 具有化学式XI的天然和非天然氨基酸及其衍生物是可商购的或可以通过本领域技术人员已知的方法制备。关于氨基酸合成的综述,参见(a)C.纳赫拉(Najera)和J.M.桑萨诺(Sansano),化学评论(Chem.Rev.),2007,107,4584;(b)R.M.威廉姆斯(Williams)和J.A.亨德里克斯(Hendrix),化学评论,1992,92,889;(c)R.O.都萨勒(Duthaler),四面体

(Tetrahedron), 1994, 50, 1539。

#### [0775] 药物组合物

[0776] 根据本发明的另一方面,提供了一种药物组合物,该药物组合物包括与药学上可接受的稀释剂或载体联合的、上文所定义的本发明化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0777] 本发明的组合物可以处于适合于以下使用的形式:口服使用(例如作为片剂、锭剂、硬胶囊或软胶囊、水性或油性悬浮液、乳剂、可分散粉末或颗粒剂、糖浆或酞剂),局部使用(例如作为乳膏、软膏、凝胶、或水性或油性溶液或悬浮液),通过吸入给予(例如作为细分的粉末或液体气溶胶),通过吹气给予(例如作为细分的粉末)或肠胃外给予(例如作为静脉内、皮下、肌肉内、腹膜内或肌肉内给药的无菌水性或油性溶液或作为直肠给药的栓剂)。

[0778] 本发明的组合物可以通过使用常规药物赋形剂的、本领域熟知的常规程序获得。因此,旨在口服使用的组合物可以包含例如一种或多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐剂。

[0779] 用于治疗增殖性疾病的本发明化合物的有效量是足以在温血动物,特别是人类中在症状上减轻感染症状的量,以减缓感染进展,或在患有感染症状的患者中降低恶化风险。

[0780] 与一种或多种赋形剂组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主和具体给予途径而变化。例如,旨在向人类口服给予的配制品将通常包含,例如,与适量的和便利量的赋形剂(该赋形剂的量按总组合物的重量计可以从5%到98%不等)复合的从0.5mg至0.5g(更合适地从0.5至100mg,例如从1至30mg)的活性剂。

[0781] 根据众所周知的医学原理,针对治疗或预防目的,具有化学式I的化合物的剂量大小将自然根据病症的性质和严重性、动物或患者的年龄和性别以及给予途径而变化。

[0782] 在使用本发明化合物用于治疗或预防目的时,通常将其给予,这样使得如果需要分剂量,则接受例如0.1mg/kg至75mg/kg体重范围内的每日剂量。一般来说,当使用肠胃外途径时,将给予较低剂量。因此,例如,对于静脉内或腹膜内给予,将通常使用例如0.1mg/kg至30mg/kg体重范围内的剂量。类似地,对于通过吸入给予,将使用例如0.05mg/kg至25mg/kg体重范围内的剂量。口服给予也可以是合适的,特别是以片剂形式。通常,单位剂型将包含约0.5mg至0.5g本发明化合物。

#### [0783] 治疗性用途及应用

[0784] 本发明的化合物是食欲素-1活性的选择性抑制剂。因此,它们是用于治疗涉及食欲素-1受体活性的疾病或病症的潜在有用的治疗剂。

[0785] 因此,在一方面,本发明涉及如本文定义的本发明化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或如本文定义的药物组合物,用于在疗法中使用。

[0786] 在另一方面,本发明涉及如本文定义的本发明化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或如本文定义的药物组合物,用于在涉及食欲素-1(OX<sub>1</sub>)活性的疾病或病症的治疗中使用。

[0787] 在另一方面,本发明涉及如本文所定义的本发明化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制造药物中的用途,该药物用于在涉及食欲素-1(OX<sub>1</sub>)活性的疾病或病症的治疗中使用。

[0788] 在另一方面,本发明涉及治疗其中牵涉食欲素-1(OX<sub>1</sub>)活性的疾病或病症的方法,

所述方法包括向需要这种治疗的受试者给予治疗有效量如本文所定义的本发明化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物。

[0789] 可以使用具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的盐来治疗的具体疾病或病症的实例包括但不限于以下中的任一项:精神分裂症和其他精神性障碍类(例如,精神性障碍、精神病或分裂情感性障碍);痴呆以及其他认知障碍;焦虑障碍(例如,广泛性焦虑障碍、创伤后应激障碍、惊恐性障碍、急性应激障碍、社交焦虑障碍、包括广场恐怖症的恐怖症、强迫症、拔毛癖或体象障碍);情绪障碍(例如,抑郁障碍,重性抑郁障碍,包括双相I和II型、双相躁狂、双相抑郁的双相障碍);成瘾,包括物质依赖(例如,可卡因、阿片、大麻或处方药依赖)、酒精依赖、尼古丁依赖或赌博障碍;进食障碍(例如,暴食、神经性贪食、神经性厌食或肥胖症);睡眠障碍(例如,快速眼动睡眠障碍);通常首先在婴儿期、儿童期或青春期诊断的障碍(例如,注意力缺陷障碍、自闭症谱系障碍、瑞特综合征、脆性X综合征、阿斯佩格综合征和破坏性行为障碍);不宁腿综合征;疼痛(例如,神经性疼痛,包括化疗诱导的疼痛或偏头痛);骨质疏松症和神经退行性障碍(例如,帕金森病或阿尔茨海默病)。

[0790] 具体地,可以将本发明的化合物(包括药学上可接受的盐)用于治疗精神分裂症、精神分裂症样障碍或分裂情感性障碍(例如,声音或幻觉)、认知障碍(如痴呆和学习受损)、焦虑障碍(如创伤后应激障碍或惊恐性障碍)、或成瘾的阳性症状。

[0791] 本发明还提供了如本文所定义的具有化学式I的化合物,该化合物用于在与以下各项中任一项的治疗相关的至少一种症状或病症的治疗中使用:精神分裂症和其他精神性障碍类(例如,精神性障碍、精神病或分裂情感性障碍);痴呆以及其他认知障碍;焦虑障碍(例如,广泛性焦虑障碍、创伤后应激障碍、惊恐性障碍、急性应激障碍、社交焦虑障碍、包括广场恐怖症的恐怖症、强迫症、拔毛癖或体象障碍);情绪障碍(例如,抑郁障碍,重性抑郁障碍,包括双相I和II型、双相躁狂、双相抑郁的双相障碍);成瘾,包括物质依赖(例如,可卡因、阿片、大麻或处方药依赖)、酒精依赖、尼古丁依赖或赌博障碍;进食障碍(例如,暴食、神经性贪食、神经性厌食或肥胖症);睡眠障碍(例如,快速眼动睡眠障碍);通常首先在婴儿期、儿童期或青春期诊断的障碍(例如,注意力缺陷障碍、自闭症谱系障碍、瑞特综合征、脆性X综合征、阿斯佩格综合征和破坏性行为障碍);不宁腿综合征;疼痛(例如,神经性疼痛,包括化疗诱导的疼痛或偏头痛);骨质疏松症和神经退行性障碍(例如,帕金森病或阿尔茨海默病),该治疗包括向对其有需要的患者给予治疗有效量的如上文定义的具有化学式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0792] 这些症状和病症包括但不限于:焦虑、躁动、敌意、惊恐、进食障碍、情感症状、情绪症状、通常与精神病和神经退行性障碍相关的阴性和阳性精神病症状。

[0793] 涉及食欲素-1(OX<sub>1</sub>)活性的病症的进一步具体实例包括行为唤醒、饮食障碍(例如暴食,肥胖症)、精神病症(例如精神分裂症、焦虑、情绪障碍、奖励寻求行为、酒精或药物(例如尼古丁)成瘾、惊恐障碍(如惊恐发作)和/或焦虑)。

[0794] 在另一方面,本发明提供了如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或如本文定义的药物组合物,用于在以下各项的治疗中使用:精神分裂症和其他精神性障碍类(例如,精神性障碍、精神病或分裂情感性障碍);痴呆以及其他认知障碍;焦虑障碍(例如,广泛性焦虑障碍、创伤后应激障碍、惊恐性障碍、急性应激障碍、社交焦虑障碍、包括广场恐怖症的恐怖症、强迫症、拔毛癖或体象障碍);情绪障碍(例如,抑郁障碍,重性抑郁障

碍,包括双相I和II型、双相躁狂、双相抑郁的双相障碍);成瘾,包括物质依赖(例如,可卡因、阿片、大麻或处方药依赖)、酒精依赖、尼古丁依赖或赌博障碍;进食障碍(例如,暴食、神经性贪食、神经性厌食或肥胖症);睡眠障碍(例如,快速眼动睡眠障碍);通常首先在婴儿期、儿童期或青春期诊断的障碍(例如,注意力缺陷障碍、自闭症谱系障碍、瑞特综合征、脆性X综合征、阿斯佩格综合征和破坏性行为障碍);不宁腿综合征;疼痛(例如,神经性疼痛,包括化疗诱导的疼痛或偏头痛);骨质疏松症和神经退行性障碍(例如,帕金森病或阿尔茨海默病)。

[0795] 在另一方面,本发明提供了用于治疗以下疾病的、如本文定义的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或药物组合物:行为唤醒、饮食障碍(例如,暴食、肥胖症)、精神病症(例如,精神分裂症、焦虑、情绪障碍、奖励寻求行为、酒精或药物(例如,尼古丁)成瘾、惊恐障碍(如惊恐发作)和/或焦虑)。

[0796] 在另一方面,本发明提供了化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制备一种药物中的用途,该药物用于在以下各项的治疗中使用:精神分裂症和其他精神性障碍类(例如,精神性障碍、精神病或分裂情感性障碍);痴呆以及其他认知障碍;焦虑障碍(例如,广泛性焦虑障碍、创伤后应激障碍、惊恐性障碍、急性应激障碍、社交焦虑障碍、包括广场恐怖症的恐怖症、强迫症、拔毛癖或体象障碍);情绪障碍(例如,抑郁障碍,重性抑郁障碍,包括双相I和II型、双相躁狂、双相抑郁的双相障碍);成瘾,包括物质依赖(例如,可卡因、阿片、大麻或处方药依赖)、酒精依赖、尼古丁依赖或赌博障碍;进食障碍(例如,暴食、神经性贪食、神经性厌食或肥胖症);睡眠障碍(例如,快速眼动睡眠障碍);通常首先在婴儿期、儿童期或青春期诊断的障碍(例如,注意力缺陷障碍、自闭症谱系障碍、瑞特综合征、脆性X综合征、阿斯佩格综合征和破坏性行为障碍);不宁腿综合征;疼痛(例如,神经性疼痛,包括化疗诱导的疼痛或偏头痛);骨质疏松症和神经退行性障碍(例如,帕金森病或阿尔茨海默病)。

[0797] 在另一方面,本发明提供了化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制造用于治疗以下各项的药物中的用途:行为唤醒、饮食障碍(例如,暴食、肥胖症)、精神病症(例如,精神分裂症、焦虑、情绪障碍、奖励寻求行为、酒精或药物(例如,尼古丁)成瘾、惊恐障碍(如惊恐发作)和/或焦虑)。

[0798] 在另一方面,本发明提供了用于治疗以下各项的方法:精神分裂症和其他精神性障碍类(例如,精神性障碍、精神病或分裂情感性障碍);痴呆以及其他认知障碍;焦虑障碍(例如,广泛性焦虑障碍、创伤后应激障碍、惊恐性障碍、急性应激障碍、社交焦虑障碍、包括广场恐怖症的恐怖症、强迫症、拔毛癖或体象障碍);情绪障碍(例如,抑郁障碍,重性抑郁障碍,包括双相I和II型、双相躁狂、双相抑郁的双相障碍);成瘾,包括物质依赖(例如,可卡因、阿片、大麻或处方药依赖)、酒精依赖、尼古丁依赖或赌博障碍;进食障碍(例如,暴食、神经性贪食、神经性厌食或肥胖症);睡眠障碍(例如,快速眼动睡眠障碍);通常首先在婴儿期、儿童期或青春期诊断的障碍(例如,注意力缺陷障碍、自闭症谱系障碍、瑞特综合征、脆性X综合征、阿斯佩格综合征和破坏性行为障碍);不宁腿综合征;疼痛(例如,神经性疼痛,包括化疗诱导的疼痛或偏头痛);骨质疏松症和神经退行性障碍(例如,帕金森病或阿尔茨海默病),所述方法包括向需要这种治疗的受试者给予治疗有效量的如本文定义的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或药物组合物。

[0799] 在另一方面,本发明提供了治疗以下各项的方法:行为唤醒、饮食障碍(例如,暴

食、肥胖症)、精神病症(例如,精神分裂症、焦虑、情绪障碍、奖励寻求行为、酒精或药物(例如,尼古丁)成瘾、惊恐障碍(如惊恐发作)和/或焦虑),所述方法包括向需要这种治疗的受试者给予治疗有效量的如本文定义的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或药物组合物。

[0800] 在另一方面,本发明提供了化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或本文定义的药物组合物,用于产生食欲素-1抑制作用。

[0801] 在另一方面,本发明提供了化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制备用于产生食欲素-1抑制作用的药物中的用途。

[0802] 在另一方面,本发明提供了在体外产生食欲素-1抑制作用的方法,所述方法包括给予有效量的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0803] 在另一方面,本发明提供了在体内产生食欲素-1抑制作用的方法,所述方法包括给予有效量的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0804] 在另一方面,本发明提供了体外和/或体内抑制食欲素-1(OX<sub>1</sub>)的方法,所述方法包括将细胞与有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物接触。

[0805] 给予途径

[0806] 可以将本发明的化合物或包括活性化合物的药物组合物通过任何方便的给予途径给予至受试者,无论是全身/外周还是局部(即在所希望作用的部位)。

[0807] 给予途径包括但不限于口服(例如通过咽下);颊部;舌下;经皮(包括,例如,通过贴剂、硬膏剂等);经粘膜(包括,例如,通过贴剂、硬膏剂等);鼻内(例如,通过鼻腔喷雾);眼部(例如,通过眼药水);肺部(例如,通过吸入或吹入疗法,使用,例如,经由气溶胶,例如,通过嘴或鼻子);直肠(例如,通过栓剂或灌肠);阴道(例如,通过子宫托);胃肠外,例如,通过注射,包括皮下、真皮内、肌内、静脉内、动脉内、心内、鞘内、脊柱内、囊内、囊下、眼眶内、腹膜内、气管内、角质层下、关节内、蛛网膜下、和胸骨内;通过植入存器或储器,例如,经皮下或经肌内。

[0808] 联合疗法

[0809] 本发明的化合物可以单独作为单一疗法来给予,或者可以与一种或多种另外的治疗剂组合给予。一种或多种另外的治疗剂的选择当然应取决于待治疗的疾病或病症及其严重性。

[0810] 普遍使用联合疗法来治疗某些医疗病症。

[0811] 因此,上文定义的治疗可以作为唯一疗法来施用,或者除了本发明的化合物之外,还可以涉及采用一种或多种另外的治疗剂的治疗。

[0812] 这种结合/联合治疗可以通过同时、顺序或单独的给药治疗的各个组分的方式来实现。此类组合产品使用在上文所述的剂量范围内的本发明的化合物,及在其批准的剂量范围内的其他药物活性剂。

[0813] 根据本发明的具体方面,提供了适用于治疗其中牵涉食欲素-1受体活性的疾病或病症的组合,该组合包括如上文定义的本发明的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,和另一治疗剂。

[0814] 根据本发明的此方面,提供了适用于治疗行为唤醒、饮食障碍(例如暴食,肥胖症)、精神病症(例如精神分裂症、焦虑、情绪障碍、奖励寻求行为、酒精或药物(例如尼古丁)

成瘾和/或焦虑)的组合,该组合包括如上文定义的本发明的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物、和一种或多种另外的治疗剂。

[0815] 在本发明的另一方面,提供了与一种或多种另外的治疗剂组合的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0816] 本文中,在使用术语“组合”的情况下,应当理解,这是指同时、单独或顺序给予。在本发明的一方面,“组合”是指同时给予。在本发明的另一方面,“组合”是指单独给予。在本发明的另一方面,“组合”是指顺序给予。在给予是顺序或单独时,延迟给予第二个组分不应导致该组合的有益作用的丧失。

[0817] 根据本发明的另一方面,提供了一种药物组合物,该药物组合物包括与药学上可接受的稀释剂或载体联合的、组合了一种或多种另外的治疗剂的、本发明化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0818] 根据本发明的具体方面,提供了适于在以下各项的治疗中使用的组合:精神分裂症和其他精神性障碍类(例如,精神性障碍、精神病或分裂情感性障碍);痴呆以及其他认知障碍;焦虑障碍(例如,广泛性焦虑障碍、创伤后应激障碍、惊恐性障碍、急性应激障碍、社交焦虑障碍、包括广场恐怖症的恐怖症、强迫症、拔毛癖或体象障碍);情绪障碍(例如,抑郁障碍,重性抑郁障碍,包括双相I和II型、双相躁狂、双相抑郁的双相障碍);成瘾,包括物质依赖(例如,可卡因、阿片、大麻或处方药依赖)、酒精依赖、尼古丁依赖或赌博障碍;进食障碍(例如,暴食、神经性贪食、神经性厌食或肥胖症);睡眠障碍(例如,快速眼动睡眠障碍);通常首先在婴儿期、儿童期或青春期诊断的障碍(例如,注意力缺陷障碍、自闭症谱系障碍、瑞特综合征、脆性X综合征、阿斯佩格综合征和破坏性行为障碍);不宁腿综合征;疼痛(例如,神经性疼痛,包括化疗诱导的疼痛或偏头痛);骨质疏松症和神经退行性障碍(例如,帕金森病或阿尔茨海默病),该组合包括如上文定义的本发明的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,和另一治疗剂。

[0819] 根据本发明的具体方面,提供了适用于治疗行为唤醒、饮食障碍(例如暴食,肥胖症)、精神病症(例如精神分裂症、焦虑、情绪障碍、奖励寻求行为、酒精或药物(例如尼古丁)成瘾、惊恐障碍(如惊恐发作)和/或焦虑)的组合,该组合包括如上文定义的本发明的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物、和另一治疗剂。

[0820] 可以用作用本发明化合物联合疗法的一部分的其他治疗剂的实例包括但不限于以下各项:

[0821] (i) 抗抑郁剂例如像,阿米替林、阿莫沙平、安非他酮、西酞普兰、氯米帕明、去郁敏、多塞平、度洛西汀、艾扎索南、依他普仑、氟伏沙明、氟西汀、吉哌隆、丙咪嗪、伊沙匹隆、马普替林、去甲替林、奈法唑酮、帕罗西汀、苯乙肼、普罗替林、瑞波西汀、罗巴佐坦(robaizotan)、舍曲林、西布曲明、噻奈普汀、硫代尼索西汀、反苯环丙胺(tranlycypromaine)、曲唑酮、曲米帕明、文拉法辛、沃替西汀及其等价物和一种或多种药理学活性异构体和/或一种或多种代谢产物;

[0822] (ii) 抗精神病药包括,例如,氨磺必利、阿立哌唑、阿塞那平、苯异西地(benzisoxidil)、联苯芦诺、依匹唑啉(brexpiprazole)、卡马西平、卡利拉嗪(cariprazine)、氯氮平、氯丙嗪、地苯氮平(debenzapine)、双丙戊酸钠(divalproex)、度洛西汀、右旋佐匹克隆(eszopiclone)、氟哌啶醇、伊潘立酮、拉莫三嗪、洛沙平、伊鲁拉西酮

(iurasidone)、美索达嗪、奥氮平、帕利哌酮、哌拉平、奋乃静、吩噻嗪、苯基丁基哌啶、哌咪清、丙氯拉嗪、喹硫平、利哌酮、舍吡啶、舒必利、舒普罗酮、舒立克隆、甲硫达嗪、三氟拉嗪、曲美托嗪、丙戊酸钠、丙戊酸、唑吡酮、佐替平、佐罗拉平(zicronapine)、齐拉西酮、及其等价物和一种或多种药理学活性异构体和/或一种或多种代谢产物;

[0823] (iii) 抗焦虑药包括,例如,阿奈螺酮、氮杂螺酮、苯并二氮杂卓、巴比妥酸盐、及其等价物和一种或多种药理学活性异构体和/或一种或多种代谢产物。抗焦虑药的实例包括:阿地唑仑、阿普唑仑、哈拉西洋(balzepam)、苯他西洋、溴西潘、溴替唑仑、丁螺环酮、氯硝西洋、氯氮卓、氯地庚波、环丙西洋、地西洋、苯海拉明、艾司唑仑、非诺班、氟硝基安定、氟西洋、麟西洋、劳拉西洋、氯甲西洋、甲丙氨酯、咪达唑仑、硝西洋、奥沙西洋、普拉西洋、夸西洋、瑞氯西洋、曲卡唑酯、曲匹西洋、替马西洋、三唑仑、乌达西洋(uidazepam)、和唑拉西洋;及其等价物和一种或多种药理学活性异构体和/或一种或多种代谢产物;

[0824] (iv) 抗惊厥药包括,例如,卡马西平、丙戊酸盐、拉莫三嗪、左乙拉西坦(levetiracetam)和加巴喷丁、及其等价物和一种或多种药理学活性异构体和/或一种或多种代谢产物;

[0825] (v) 阿尔茨海默病的疗法包括,例如,多奈哌齐、加兰他敏(galantamine)、美金刚、利凡斯的明、他克林、及其等价物和一种或多种药理学活性异构体和/或一种或多种代谢产物;

[0826] (vi) 帕金森的疗法包括,例如,左旋多巴,罗匹尼罗,普拉克索,单胺氧化酶B型(MAO-B)抑制剂如得普尼林(deprenyl)、司来吉兰和雷沙吉兰(rasagiline),儿茶酚-O-甲基S转移酶(COMT)抑制剂如恩他卡朋或托卡朋,腺苷A-2抑制剂,多巴胺再摄取抑制剂,NMDA拮抗剂,尼古丁拮抗剂,和神经元一氧化氮合酶的多巴胺激动剂和抑制剂,及其等价物和一种或多种药理学活性异构体和/或一种或多种代谢产物;

[0827] (vii) 偏头痛的疗法包括,例如,阿莫托坦、金刚烷胺、肉毒杆菌毒素A、溴隐亭、布他比妥、卡麦角林(cabergoline)、二氯安替比林(dichloroiphenazone)、氢化麦角胺、依他曲坦(eltriptan)、夫罗曲坦、利舒脲、那拉曲坦、培高利特、普拉克索、利扎曲坦(rizatriptan)、罗匹尼罗(ropinirole)、舒马曲坦(sumatriptan)、托吡酯(topiramate)、佐米曲坦(zolmitriptan)、和唑米曲坦(zomitriptan)、及其等价物和一种或多种药理学活性异构体和/或一种或多种代谢产物;

[0828] (viii) 中风的疗法包括,例如,阿昔单抗、活化酶、胞磷胆碱、去氨普酶、及其等价物和一种或多种药理学活性异构体和/或一种或多种代谢产物;

[0829] (ix) 尿失禁的疗法包括,例如,达非那新(darifenacin)、度洛西汀、黄酮哌酯、米拉贝隆(mirabegron)、奥昔布宁、丙哌维林、罗巴佐坦、索利那新、和托特罗定、及其等价物和一种或多种药理学活性异构体和/或一种或多种代谢产物;

[0830] (x) 神经性疼痛的疗法包括,例如,辣椒素、加巴喷丁、依多德莫(iidoderm)、和普瑞巴林、及其等价物和一种或多种药理学活性异构体和/或一种或多种代谢产物;

[0831] (xi) 伤害性疼痛的疗法包括,例如,塞来昔布、艾托考昔、罗美昔布、罗非考昔、伐地考昔、双氯芬酸、洛索洛芬、萘普生、和扑热息痛、及其等价物和一种或多种药理学活性异构体和/或一种或多种代谢产物;

[0832] (xii) 失眠的疗法包括,例如,阿洛巴比妥、阿洛米酮(aionimid)、异戊巴比妥、苯

佐他明、仲丁巴比妥、卡普脲、三氯乙醛、氯哌酮、氯乙双酯、地克拉莫、乙氯维诺、右旋佐匹克隆 (eszopiclone)、依托咪酯、格鲁米特、哈拉西洋、羟嗪、iorediplon、甲氯喹酮、褪黑激素、甲苯比妥、甲喹酮、咪达氟、尼索氨酯、戊巴比妥、苯巴比妥、丙泊酚、拉米替隆、罗来米特、舒沃沙特 (suvorexant)、三氯福司、司可巴比妥、扎来普隆、和唑吡坦、佐匹克隆、及其等价物和一种或多种药理学活性异构体和/或一种或多种代谢产物；

[0833] (xiii) 心境稳定剂包括，例如，卡马西平、双丙戊酸钠、加巴喷丁、拉莫三嗪、锂、奥氮平、喹硫平、丙戊酸盐、丙戊酸、和维拉帕米、及其等价物和一种或多种药理学活性异构体和/或一种或多种代谢产物；

[0834] (xiv) 5HT1B配体例如像，WO 99/05134和WO 02/08212中所披露的化合物；

[0835] (xv) mGluR2激动剂；

[0836] (xvi)  $\alpha 7$ 烟碱激动剂例如像，WO 96/006098、WO 97/030998、WO 99/003859、WO 00/042044、WO 01/029034、WO 01/60821、WO 01/36417、WO 02/096912、WO 03/087102、WO 03/087103、WO 03/087104、WO 2004/016617、WO 2004/016616、和WO 2004/019947中所披露的化合物；

[0837] (xvii) 趋化因子受体CCR1抑制剂；

[0838] (xviii)  $\delta$ 阿片激动剂例如像，WO 97/23466和WO 02/094794中所披露的化合物；和

[0839] (xvii) 骨质疏松症的治疗例如像，双膦酸盐、地舒单抗、雷洛昔芬、降钙素、雷尼酸锶、HRT、钙和维生素D。

[0840] 这些联合疗法使用在本文所述的剂量范围内的本发明的化合物，和在批准的剂量范围和/或剂量(如出版物参考文献中所述的)内的其他药物活性剂。

[0841] 实例

[0842] 化合物的合成

[0843] 一般程序：

[0844] 用于制备本发明的化合物的一些方法展示于以下实例中。起始材料根据本领域已知的或如本文所示的程序来制备，或可商购。商业试剂不经进一步纯化即可使用。在不包括反应温度时，反应在通常18°C-27°C的环境温度下进行。

[0845] 当在正相色谱中使用氨溶液时，根据以下方案通过一系列稀释制备储备溶液：

[0846] 将氨在甲醇(30mL)中的7N溶液用甲醇稀释至100mL体积。将该溶液用DCM进一步稀释至1L体积。

[0847] 在本发明中描述的化合物通过<sup>1</sup>H NMR光谱表征的情况下，在400MHz布鲁克公司(Bruker)，瓦里安公司(Varian)或日本电子株式会社(JEOL)仪器上记录光谱。在不包括温度时，在环境温度下记录光谱。化学位移值以百万分之率(ppm)表示。在由于存在相互转化的异构体，NMR谱较复杂的情况下，报告了信号的近似部分积分。以下缩写用于NMR信号的多重性：s=单峰，b=宽，t=三重峰，q=四重峰，m=多重峰，d=双峰。

[0848] 在本发明中描述的化合物以LCMS数据表征时，使用以下列出的条件确定保留时间和分子量。在本发明化合物呈现缓慢相互转化的立体异构体时，报告多个保留时间。

[0849] 方法A：在254nm下，具有MS检测(API电喷雾)的安捷伦1100LC。柱：沃特斯(Waters) X-Select C18(2.5 $\mu$ m, 4.6x30mm)。条件：MeCN[洗脱液A]；0.1%甲酸[洗脱液B]。梯度：在4min内5%至95%B。

[0850] 方法B:在254nm下,具有MS检测(API电喷雾)的安捷伦1100LC。柱:沃特斯X-Select C18 (2.5 $\mu$ m, 4.6x30mm)。条件:MeCN[洗脱液A];0.1%碳酸氢铵[洗脱液B]。梯度:在4min内5%至95%B。

[0851] 方法C:在254nm下,具有MS检测(API电喷雾)的安捷伦1100LC。柱:沃特斯X-Select C18 (2.5 $\mu$ m, 4.6x30mm)。条件:MeCN[洗脱液A];0.1%氨水[洗脱液B]。梯度:在4min内5%至95%B。

[0852] 方法D:在254nm下,具有MS检测(API电喷雾)的安捷伦1100LC。柱:沃特斯X-Select C18 (2.5 $\mu$ m, 4.6x30mm)。条件:MeCN[洗脱液A];0.1%甲酸[洗脱液B]。梯度:在4min内5%至50%B。

[0853] 方法E:岛津(Shimadzu) LCMS-2010EV,在210-400nm(ESI)下。柱:YMC ODS C18 (3 $\mu$ m, 4.6x50mm)。条件:MeCN(包含5%水相+0.1%甲酸)[洗脱液A];5mM甲酸铵+0.1%甲酸[洗脱液B]。梯度:在4min内20%至95%B。

[0854] 方法F:岛津LCMS-2010EV,在210-400nm(ESI)下。柱:YMC Triart C18 (3 $\mu$ m, 4.6x50mm)。条件:MeCN(包含5%水相+0.1%甲酸)[洗脱液A];5mM甲酸铵+0.1%甲酸[洗脱液B]。梯度:在4min内30%至95%B。

[0855] 方法G:岛津LCMS-2010EV,在210-420nm(ESI)下。柱:Kinetex Core-Shell C18 (5 $\mu$ m, 2.1x50mm)。条件:水+0.1%甲酸[洗脱液A];MeCN+0.1%甲酸[洗脱液B]。梯度:在1.31min内5%至100%至5%B。

[0856] 方法H:岛津LCMS-2010EV,在210-420nm(ESI)下。柱:沃特斯Atlantis dC18 (3 $\mu$ m, 2.1x100mm)。条件:水+0.1%甲酸[洗脱液A];MeCN+0.1%甲酸[洗脱液B]。梯度:在7min内5%至100%至5%B。

[0857] 方法I:沃特斯Acquity UPLC系统,在200-400nm(ESI)下。柱:菲罗门(Phenomenex) Kinetix-XB C18 (1.7 $\mu$ m, 2.1x100mm)。条件:水+0.1%甲酸[洗脱液A];MeCN+0.1%甲酸[洗脱液B]。梯度:在7min内5%至100%至5%B。

[0858] 方法J:沃特斯ZQ MS与安捷伦1100HPLC,在210-420nm(ESI)下。柱:菲罗门Gemini-NXC18 (3 $\mu$ m, 2.0x50mm)。条件:2mM碳酸氢铵,缓冲至pH10[洗脱液A];MeCN[洗脱液B]。梯度:在3.5min内1%至100%至1%B。

[0859] 方法K:具有二极管矩阵(210-350nm)和SQD质量检测器的沃特斯Acquity UPLC。柱:XBridge BEH C18 2.5 $\mu$ m 2.1x50mm(流速0.8mL/min)。条件:10mM碳酸氢铵,pH 10[洗脱液A];MeCN[洗脱液B]。梯度:在1.30min内2%-98%B。

[0860] 方法L:具有二极管矩阵(210-350nm)和SQD质量检测器的沃特斯Acquity UPLC。柱:XBridge BEH C18 2.5 $\mu$ m 2.1x50mm(流速0.8mL/min)。条件:10mM碳酸氢铵,pH 10[洗脱液A];MeCN[洗脱液B]。梯度:在4.70min内2%-98%B。

[0861] 方法M:具有MS检测(API电喷雾)的安捷伦1260LC。柱:菲罗门Kinetic XB C18 (2.6 $\mu$ m, 4.6x50mm)。条件:水+0.1%甲酸[洗脱液A];MeCN[洗脱液B]。梯度:在2.3min内5%至98%至5%B。

[0862] 方法N:具有MS检测(API电喷雾)的安捷伦1260LC。柱:安捷伦Poroshell 120EC-C18 (2.7 $\mu$ m, 3.0x50mm) 条件:水+0.1%甲酸[洗脱液A];MeCN[洗脱液B]。梯度:在3.5min内5%至95%至5%B。

[0863] 方法0:沃特斯ZQ MS与安捷伦1100HPLC,在210-420nm(ESI)下。柱:菲罗门Gemini-NXC18(3 $\mu$ m,2.0x50mm)。条件:2mM碳酸氢铵,缓冲至pH 10[洗脱液A];MeCN[洗脱液B]。梯度:在7min内5%至100%至5%B。

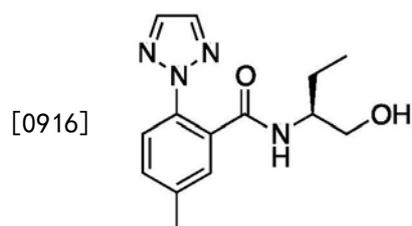
[0864] 缩写:

[0865]	AcOH	乙酸
[0866]	BINAP	(2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘基)
[0867]	Boc <sub>2</sub> O	二-碳酸叔丁酯
[0868]	CDI	羰基二咪唑
[0869]	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸铯
[0870]	CsF	氟化铯
[0871]	CuI	碘化亚铜
[0872]	DCE	二氯乙烷
[0873]	DCM	二氯甲烷
[0874]	DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
[0875]	戴斯马丁	1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮
[0876]	过碘烷	
[0877]	DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
[0878]	DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
[0879]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0880]	DMSO	二甲亚砜
[0881]	EtOAc	乙酸乙酯
[0882]	HATU	N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑-[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲
[0883]	基甲铵六氟磷酸盐	N-氧化物
[0884]	HBTU	N,N,N',N'-四甲基-O-(1H-苯并三唑-1-基)六氟磷酸铯
[0885]	HCl	氯化氢
[0886]	HPLC	高效液相色谱
[0887]	hr (s)	小时
[0888]	IPA	异丙醇
[0889]	LCMS	液相色谱-质谱
[0890]	LiAlH <sub>4</sub>	氢化铝锂
[0891]	LiBH <sub>4</sub>	硼氢化锂
[0892]	LiOH	氢氧化锂
[0893]	MeCN	乙腈
[0894]	MeMgCl	甲基氯化镁
[0895]	MgSO <sub>4</sub>	硫酸镁
[0896]	min (s)	分钟
[0897]	NaBH(OAc) <sub>3</sub>	三乙酰氧基硼氢化钠
[0898]	NaCl	氯化钠

- [0899] NaHCO<sub>3</sub> 碳酸氢钠  
 [0900] NaO<sup>t</sup>Bu 叔丁醇钠  
 [0901] NaOMe 甲醇钠  
 [0902] Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 硫酸钠  
 [0903] Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O 十水硫酸钠  
 [0904] NMP N-甲基吡咯烷酮  
 [0905] NMR 核磁共振  
 [0906] Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 三(二亚苄基丙酮)二钯(0)  
 [0907] Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 四(三苯基膦)钯(0)  
 [0908] SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O 氯化锡(II)二水合物  
 [0909] TBAF 氟化四丁基铵  
 [0910] tBME 叔丁基甲基醚  
 [0911] tBuXPhos 2-二-叔-丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基  
 [0912] THF 四氢呋喃  
 [0913] TFA 三氟乙酸

[0914] 中间体的合成:

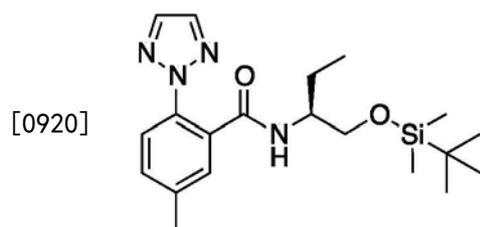
[0915] (S)-N-(1-羟基丁-2-基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(中间体1a)的制备



[0917] 向5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸(0.60g,2.9mmol)[如WO 2012/148553中所述制备的]、DIPEA(1.0mL,5.91mmol)和(S)-2-氨基丁-1-醇(0.26g,2.9mmol)在NMP(5mL)中的溶液中添加HATU(1.23g,3.2mmol),并且将反应混合物搅拌过夜。然后将其倒入水(50mL)中并且将粗产物提取到EtOAc(2x30mL)中。将合并的有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并在真空中浓缩。将粗产物在Biotage Companion™(40g柱,在异己烷中0%至100%EtOAc)上通过色谱进行纯化,以得到呈油状物的标题化合物(0.70g)。

[0918] LCMS(方法A):1.32min,275[M+H]<sup>+</sup>

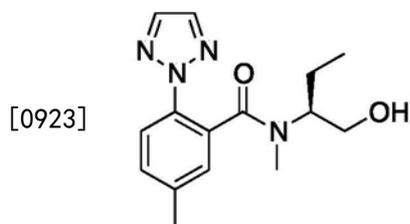
[0919] (S)-N-(1-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁-2-基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(中间体1b)的制备



[0921] 向中间体1a(0.77g,2.8mmol)和咪唑(0.21g,3.1mmol)在无水的DMF(10mL)中的溶液中添加叔丁基二甲基氯硅烷(0.46g,3.1mmol),并且将反应混合物搅拌48hr。然后将其倒入

水(100mL)中并且将粗产物提取到二乙醚(2x30mL)中。将合并的有机物经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,并在真空中浓缩。将粗产物在Biotage Companion™(120g柱,在异己烷中0%至50%二乙醚)上通过色谱进行纯化,以得到呈固体的标题化合物(0.72g)。LCMS(方法A):2.83min,389[M+H]<sup>+</sup>

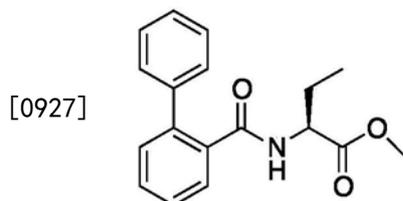
[0922] (S)-N-(1-羟基丁-2-基)-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(中间体1)的制备



[0924] 在0-5℃下,向中间体1b(0.81g,2.1mmol)在无水DMF(10mL)中的溶液中添加氢化钠在矿物油中的60%分散体(92mg,2.3mmol),并且将反应混合物在此温度下搅拌30min。向反应中添加碘甲烷(0.52mL,8.3mmol),并且允许混合物加热至环境温度并搅拌过夜。向该溶液中添加在THF中的1M TBAF(4.2mL,4.2mmol),并且将反应混合物搅拌1hr。然后将其倒入水(50mL)中并且将粗产物用EtOAc(2x50mL)提取。将合并的有机物用水洗涤并且经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗产物在Biotage Companion™(40g柱,在异己烷中0%至100%EtOAc)上通过色谱进行纯化,以得到呈油状物的标题化合物(0.55g),该标题化合物在静置时固化。

[0925] LCMS(方法A):在1.48min和1.61min处的两个峰,289[M+H]<sup>+</sup>

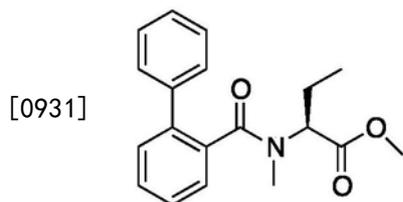
[0926] (S)-甲基2-([1,1'-联苯基]-2-基甲酰氨基)丁酸酯(中间体2a)的制备



[0928] 向(S)-甲基2-氨基丁酸酯盐酸化物(0.53g,3.4mmol)、[1,1'-联苯]-2-甲酸(0.68g,3.4mmol)和HATU(1.70g,4.5mmol)在DMF(20mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(2.4mL,13.7mmol),并且将反应混合物搅拌过夜。然后将其倒入水(30mL)中并且将粗产物用EtOAc提取。将合并的有机物经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,并在真空中浓缩。将粗产物在Biotage Companion™(40g柱,在异己烷中0%至100%二乙醚)上通过色谱进行纯化,以得到呈胶质的标题化合物(0.73g)。

[0929] LCMS(方法A):2.05min,298[M+H]<sup>+</sup>

[0930] (S)-甲基2-(N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-基甲酰氨基)丁酸酯(中间体2b)的制备

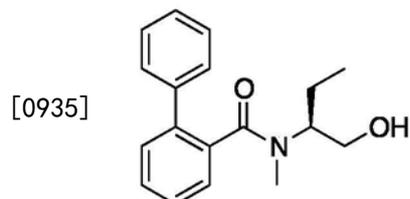


[0932] 在0℃下,向中间体2a(0.73g,2.4mmol)在无水THF(20mL)中的溶液中添加氢化钠

在矿物油中的60%分散体(0.11g, 2.7mmol), 并且允许混合物在0°C下搅拌1hr。向该混合物中添加碘甲烷(0.31mL, 4.9mmol)并继续搅拌2hr。将该反应混合物用水(30mL)淬灭, 并且将该产物提取到EtOAc(50mL)中。将合并的有机物用水(2x20mL)洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中浓缩, 以得到呈油状物的标题化合物(0.74g)。

[0933] LCMS(方法A): 2.33min, 312[M+H]<sup>+</sup>

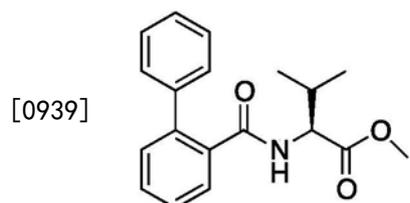
[0934] (S)-N-(1-羟基丁-2-基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(中间体2)的制备



[0936] 将中间体2b(0.67g, 2.1mmol)和2M LiBH<sub>4</sub>在THF(5.4mL, 10.8mmol)中的混合物搅拌4hr。将该反应混合物通过添加AcOH(1mL)进行淬灭。然后将其倒入水中并且将粗产物提取到二乙醚中。将合并的有机物用水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中浓缩。将粗产物在Biotage Companion<sup>TM</sup>(12g柱, 在异己烷中0%至100%EtOAc)上通过色谱进行纯化, 以得到呈胶质的标题化合物(0.44g)。

[0937] LCMS(方法A): 在1.80min和1.88min处的两个峰, 284[M+H]<sup>+</sup>

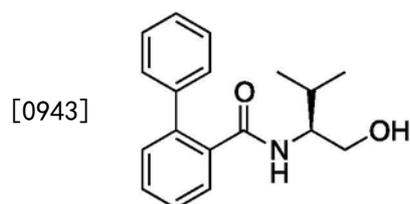
[0938] (S)-甲基2-([1,1'-联苯基]-2-基甲酰氨基)-3-甲基丁酸酯(中间体3a)的制备



[0940] 使用针对中间体2a所描述的方法, 从(S)-甲基2-氨基-3-甲基丁酸酯盐酸化物(5.0g, 30mmol)和[1,1'-联苯]-2-甲酸(5.9g, 30mmol)制备呈胶质的标题化合物(7.2g)。将粗产物在Biotage Companion<sup>TM</sup>(120g柱, 在异己烷中0%至100%二乙醚)上通过色谱进行纯化。

[0941] LCMS(方法A): 2.12min, 312[M+H]<sup>+</sup>

[0942] (S)-N-(1-羟基-3-甲基丁-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(中间体3)的制备

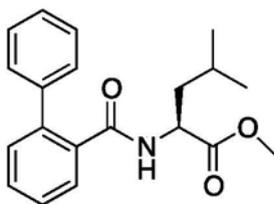


[0944] 使用针对中间体2所描述的方法, 从中间体3a(0.35g, 1.1mmol)制备标题化合物(0.30g)。将粗产物不进一步纯化而用于随后的反应中。

[0945] LCMS(方法A): 1.94min, 284[M+H]<sup>+</sup>

[0946] (S)-甲基2-([1,1'-联苯基]-2-基甲酰氨基)-4-甲基戊酸酯(中间体4a)的制备

[0947]

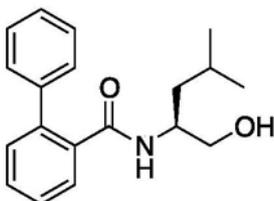


[0948] 使用针对中间体2a所描述的方法,从(S)-甲基2-氨基-4-甲基戊酸酯盐酸化物(0.50g,2.7mmol)和[1,1'-联苯]-2-甲酸(0.55g,2.7mmol)制备标题化合物(0.18g)。将粗产物不进一步纯化而用于随后的反应中。

[0949] LCMS(方法A):2.37min,326[M+H]<sup>+</sup>

[0950] (S)-N-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(中间体4)的制备

[0951]

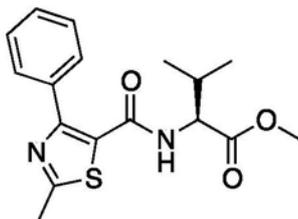


[0952] 使用针对中间体2所描述的方法,从中间体4a(0.18g,0.55mmol)制备标题化合物(0.10g)。将粗产物不进一步纯化而用于随后的反应中。

[0953] LCMS(方法A):2.03min,298[M+H]<sup>+</sup>

[0954] (S)-甲基3-甲基-2-(2-甲基-4-苯基噻唑-5-甲酰氨基)丁酸酯(中间体5a)的制备

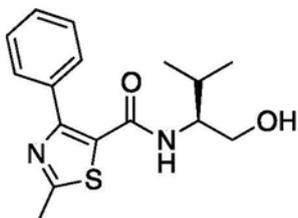
[0955]



[0956] 使用针对中间体2a所描述的方法,从(S)-甲基2-氨基-3-甲基丁酸酯盐酸化物(0.15g,0.90mmol)和2-甲基-4-苯基噻唑-5-甲酸(0.20g,0.90mmol)制备标题化合物(0.22g)。将粗产物不进一步纯化而用于随后的反应中。LCMS(方法A):2.17min,333[M+H]<sup>+</sup>

[0957] (S)-N-(1-羟基-3-甲基丁-2-基)-2-甲基-4-苯基噻唑-5-甲酰胺(中间体5)的制备

[0958]

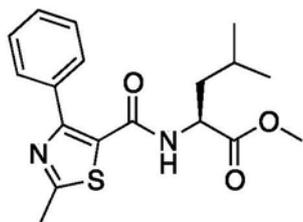


[0959] 使用针对中间体2所描述的方法,从中间体5a(0.22g,0.66mmol)制备标题化合物(0.20g)。将粗产物不进一步纯化而用于随后的反应中。

[0960] LCMS(方法A):1.97min,305[M+H]<sup>+</sup>

[0961] (S)-甲基4-甲基-2-(2-甲基-4-苯基噻唑-5-甲酰氨基)戊酸酯(中间体6a)的制备

[0962]

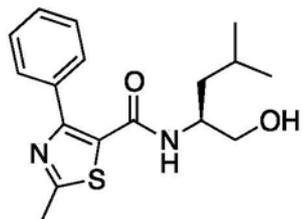


[0963] 使用针对中间体2a所描述的方法,从(S)-甲基2-氨基-4-甲基戊酸酯盐酸化物(0.17g,0.94mmol)和2-甲基-4-苯基噻唑-5-甲酸(0.21g,0.94mmol)制备标题化合物(0.28g)。将粗产物不进一步纯化而用于随后的反应中。

[0964] LCMS(方法A):2.23min,347[M+H]<sup>+</sup>

[0965] (S)-N-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)-2-甲基-4-苯基噻唑-5-甲酰胺(中间体6)的制备

[0966]

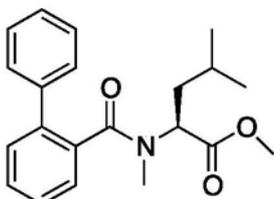


[0967] 使用针对中间体2所描述的方法,从中间体6a(0.28g,0.81mmol)制备标题化合物(0.26g)。将粗产物不进一步纯化而用于随后的反应中。

[0968] LCMS(方法A):1.83min,319[M+H]<sup>+</sup>

[0969] (S)-甲基4-甲基-2-(N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-基甲酰氨基)戊酸酯(中间体7a)的制备

[0970]

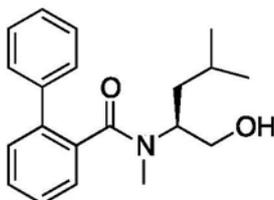


[0971] 使用针对中间体2b所描述的方法,从中间体4a(0.59g,1.8mmol)制备呈胶质的标题化合物(0.57g)。将粗产物不进一步纯化而用于随后的反应中。

[0972] LCMS(方法A):2.57min,340[M+H]<sup>+</sup>

[0973] (S)-N-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(中间体7)的制备

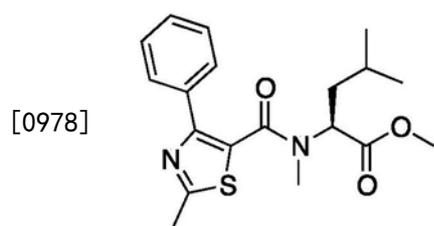
[0974]



[0975] 使用针对中间体2所描述的方法,从中间体7a(0.55g,1.62mmol)制备呈胶质的标题化合物(0.72g,假定的定量产量)。将粗产物不进一步纯化而用于随后的反应中。

[0976] LCMS(方法A):2.23min,312[M+H]<sup>+</sup>

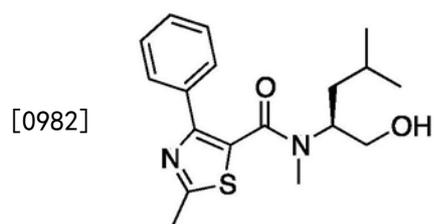
[0977] (S)-甲基2-(N,2-二甲基-4-苯基噻唑-5-甲酰氨基)-4-甲基戊酸酯(中间体8a)的制备



[0979] 使用针对中间体2b所描述的方法,从中间体6a(0.55g,1.59mmol)制备呈胶质的标题化合物(0.44g)。将粗产物不进一步纯化而用于随后的反应中。

[0980] LCMS(方法A):2.38min,361[M+H]<sup>+</sup>

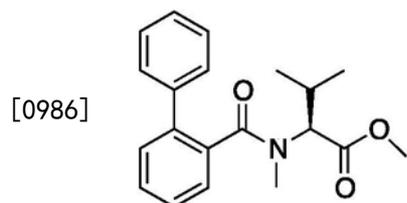
[0981] (S)-N-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)-N,2-二甲基-4-苯基噻唑-5-甲酰胺(中间体8)的制备



[0983] 使用针对中间体2所描述的方法,从中间体8a(0.30g,0.83mmol)制备标题化合物(0.26g)。将粗产物不进一步纯化而用于随后的反应中。

[0984] LCMS(方法A):1.83min,333[M+H]<sup>+</sup>

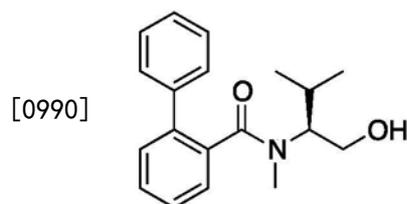
[0985] (S)-甲基3-甲基-2-(N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-基甲酰氨基)丁酸酯(中间体9a)的制备



[0987] 使用针对中间体2a所描述的方法,从(S)-甲基3-甲基-2-(甲基氨基)丁酸酯盐酸化物(0.50g,2.7mmol)和[1,1'-联苯]-2-甲酸(0.55g,2.7mmol)制备呈胶质的标题化合物(0.88g)。将粗产物通过提取到二乙醚中来分离,并且不进一步纯化而用于随后的反应中。

[0988] LCMS(方法A):2.45min,326[M+H]<sup>+</sup>

[0989] (S)-N-(1-羟基-3-甲基丁-2-基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(中间体9)的制备

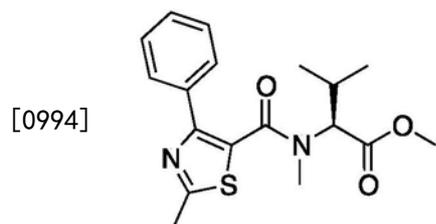


[0991] 使用针对中间体2所描述的方法,从中间体9a(0.85g,2.6mmol)制备呈胶质的标题

化合物(0.72g)。将粗产物不进一步纯化而用于随后的反应中。

[0992] LCMS(方法A):在1.96min和2.03min处的两个峰,298[M+H]<sup>+</sup>

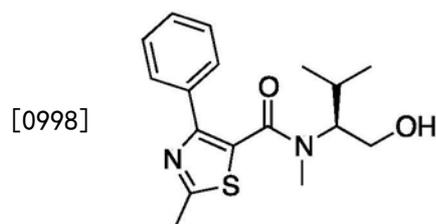
[0993] (S)-甲基2-(N,2-二甲基-4-苯基噻唑-5-甲酰氨基)-3-甲基丁酸酯(中间体10a)的制备



[0995] 使用针对中间体2a所描述的方法,从(S)-甲基3-甲基-2-(甲基氨基)丁酸酯盐酸化物(0.45g,2.5mmol)和2-甲基-4-苯基噻唑-5-甲酸(0.54g,2.5mmol)制备呈固体的标题化合物(0.83g)。将粗产物通过提取到二乙醚中来分离,并且不进一步纯化而用于随后的反应中。

[0996] LCMS(方法A):2.23min,347[M+H]<sup>+</sup>

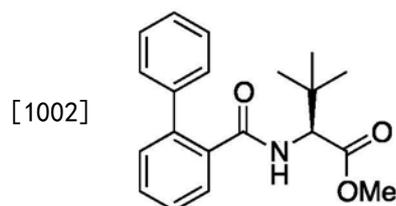
[0997] (S)-N-(1-羟基-3-甲基丁-2-基)-N,2-二甲基-4-苯基噻唑-5-甲酰胺(中间体10)的制备



[0999] 使用针对中间体2所描述的方法,从中间体10a(0.44g,1.3mmol)制备标题化合物(0.40g)。将粗产物不进一步纯化而用于随后的反应中。

[1000] LCMS(方法A):1.97min,319[M+H]<sup>+</sup>

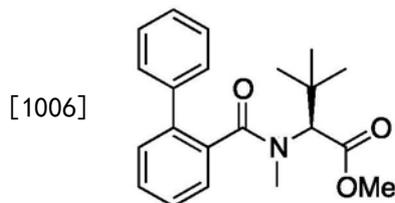
[1001] (S)-甲基2-([1,1'-联苯]-2-基甲酰氨基)-3,3-二甲基丁酸酯(中间体11a)的制备



[1003] 使用针对中间体2a所描述的方法,从(S)-甲基2-氨基-3,3-二甲基丁酸酯盐酸化物(0.25g,1.4mmol)和[1,1'-联苯]-2-甲酸(0.27g,1.4mmol)制备呈胶质的标题化合物(0.43g)。将粗产物在Biotage Companion<sup>TM</sup>(40g柱,在异己烷中0%至100%二乙醚)上通过色谱进行纯化。

[1004] LCMS(方法A):2.23min,326[M+H]<sup>+</sup>

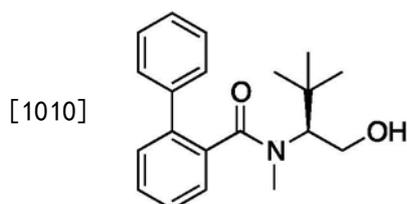
[1005] (S)-甲基3,3-二甲基-2-(N-甲基-[1,1'-联苯]-2-基甲酰氨基)丁酸酯(中间体11b)的制备



[1007] 使用针对中间体2b所描述的方法,从中间体11a (0.47g, 1.4mmol) 制备呈油状物的标题化合物 (0.44g)。将粗产物不进一步纯化而用于随后的反应中。

[1008] LCMS (方法A) : 2.56min, 340 [M+H]<sup>+</sup>

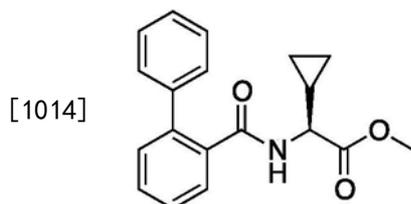
[1009] (S)-N-(1-(2-(benzylideneamino)propan-2-yl)propan-2-yl)propan-2-ylmethanone (中间体11) 的制备



[1011] 使用针对中间体2所描述的方法,从中间体11b (0.47g, 1.4mmol) 制备呈油状物的标题化合物 (0.38g)。将粗产物在Biotage Companion™ (12g柱, 在异己烷中0%至100%二乙醚) 上通过色谱进行纯化。

[1012] LCMS (方法A) : 2.17min, 312 [M+H]<sup>+</sup>

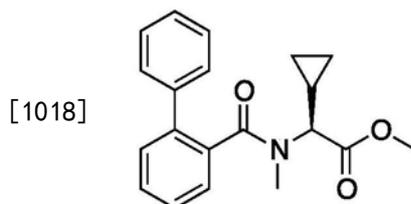
[1013] (S)-甲基2-([1,1'-联苯基]-2-基甲酰氨基)-2-环丙基乙酸酯 (中间体12a) 的制备



[1015] 使用针对中间体2a所描述的方法,从(S)-甲基2-氨基-2-环丙基乙酸酯盐酸化物 (0.42g, 2.5mmol) 和 [1,1'-联苯]-2-甲酸 (0.50g, 2.5mmol) 制备呈胶质的标题化合物 (0.60g)。将粗产物通过过滤与水分离,并且在Biotage Companion™ (40g柱, 在异己烷中0%至100%EtOAc) 上通过色谱进行纯化。

[1016] LCMS (方法A) : 2.08min, 310 [M+H]<sup>+</sup>

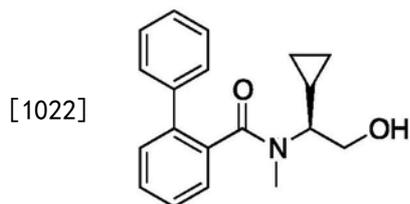
[1017] (S)-甲基2-环丙基-2-(N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-基甲酰氨基) 乙酸酯 (中间体12b) 的制备



[1019] 使用针对中间体2b所描述的方法,从中间体12a (0.60g, 1.9mmol) 制备呈油状物的标题化合物 (0.60g)。将粗产物不进一步纯化而用于随后的反应中。

[1020] LCMS (方法A) : 2.26min, 324 [M+H]<sup>+</sup>

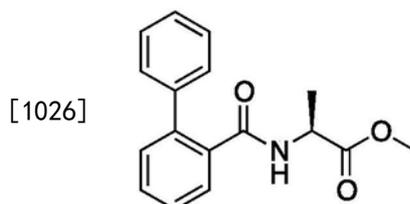
[1021] (S)-N-(1-环丙基-2-羟基乙基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺 (中间体12) 的制备



[1023] 使用针对中间体2所描述的方法,从中间体12b (0.47g, 1.4mmol) 制备呈胶质的标题化合物 (0.44g)。将粗产物在Biotage Companion<sup>TM</sup> (12g柱, 在异己烷中0%至100%EtOAc) 上通过色谱进行纯化。

[1024] LCMS (方法A) : 1.92min, 296 [M+H]<sup>+</sup>

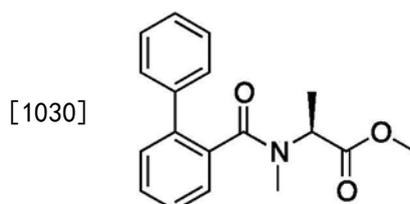
[1025] (S)-甲基2-([1,1'-联苯基]-2-基甲酰氨基) 丙酸酯 (中间体13a) 的制备



[1027] 使用针对中间体2a所描述的方法,从(S)-甲基2-氨基丙酸酯盐酸化物 (0.35g, 2.5mmol) 和[1,1'-联苯]-2-甲酸 (0.50g, 2.5mmol) 制备呈胶质的标题化合物 (0.56g)。将粗产物通过提取到EtOAc中来分离,并且在Biotage Companion<sup>TM</sup> (40g柱, 在异己烷中0%至100%二乙醚) 上通过色谱进行纯化。

[1028] LCMS (方法A) : 2.00min, 284 [M+H]<sup>+</sup>

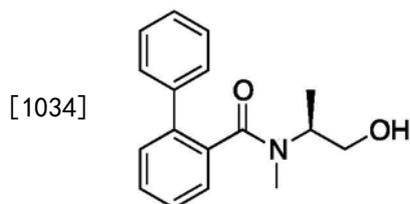
[1029] (S)-甲基2-(N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-基甲酰氨基) 丙酸酯 (中间体13b) 的制备



[1031] 使用针对中间体2b所描述的方法,从中间体13a (0.45g, 1.6mmol) 制备呈油状物的标题化合物 (0.45g)。将粗产物不进一步纯化而用于随后的反应中。

[1032] LCMS (方法A) : 2.05min, 298 [M+H]<sup>+</sup>

[1033] (S)-N-(1-羟基丙-2-基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺 (中间体13) 的制备

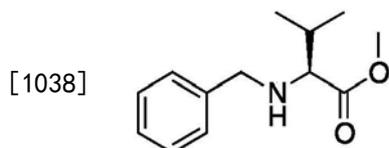


[1035] 使用针对中间体2所描述的方法,从中间体13b (0.45g, 1.5mmol) 制备呈胶质的标题化合物 (0.41g)。将粗产物在Biotage Companion<sup>TM</sup> (12g柱, 在异己烷中0%至100%EtOAc)

上通过色谱进行纯化。

[1036] LCMS (方法A) :1.68min,270 [M+H]<sup>+</sup>

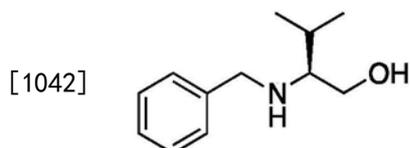
[1037] (S)-甲基2-(苄基氨基)-3-甲基丁酸酯(中间体14a)的制备



[1039] 将三乙胺(3.7mL,27mmol)、苯甲醛(2.7mL,27mmol)、(S)-甲基2-氨基-3-甲基丁酸酯盐酸化物(4.5g,27mmol)和NaBH(OAc)<sub>3</sub>(11.4g,54mmol)在DCE(20mL)中的混合物搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩,然后将残余物溶解于二乙醚(200mL)中。将溶液用水(3x100mL)洗涤,并且然后将有机物分离,并且提取到1M盐酸(100mL)中。将水层分离,用2M氢氧化钠溶液碱化,然后将粗产物提取到二乙醚(200mL)中并且用水(2x100mL)洗涤。将合并的有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈油状物的标题化合物(5.4g)。

[1040] LCMS (方法A) :0.81min,222 [M+H]<sup>+</sup>

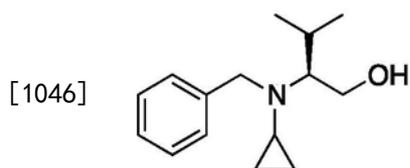
[1041] (S)-2-(苄基氨基)-3-甲基丁-1-醇(中间体14b)的制备



[1043] 向中间体14a(1.8g,8.1mmol)在无水THF(20mL)中的冰冷溶液中滴加在THF中的2M LiAlH<sub>4</sub>(8.1mL,16mmol),并且将该反应混合物在冰浴下搅拌冷却2hr。将该反应混合物通过添加水(2mL)随后是2M氢氧化钠溶液(3mL)进行淬灭。将该混合物通过Celite®过滤,并且在真空中浓缩。将粗产物在Biotage Companion™(40g柱,在DCM中0%至5%氨溶液)上通过色谱进行纯化,以得到呈油状物的标题化合物(1.3g)。

[1044] LCMS (方法A) :1.65min,194 [M+H]<sup>+</sup>

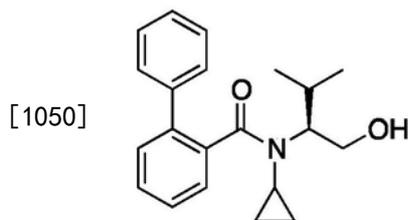
[1045] (S)-2-(苄基(环丙基)氨基)-3-甲基丁-1-醇(中间体14c)的制备



[1047] 向中间体14b(1.8g,9.3mmol)和(1-乙氧基环丙氧基)三甲基硅甲烷(4.9g,28mmol)在甲醇(100mL)中的溶液里添加氰基硼氢化钠(1.8g,28mmol)和AcOH(0.7mL),并且将该混合物在回流下加热10hr。将该反应混合物在真空中浓缩,并且将残余物溶解于EtOAc(40mL)中。将溶液用水(2x20mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈油状物的标题化合物(2.3g)。

[1048] LCMS (方法A) :0.89min,234 [M+H]<sup>+</sup>; (方法B) :2.63min,234 [M+H]<sup>+</sup>

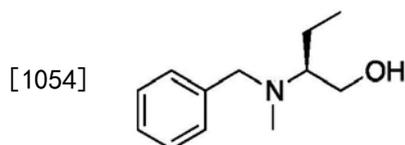
[1049] (S)-N-环丙基-N-(1-羟基-3-甲基丁-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(中间体14)的制备



[1051] 将中间体14c (2.2g, 9.4mmol)、氢氧化钡碳 (0.40g) 和甲醇 (80mL) 在高压釜中的混合物用氢气填充至1巴的压力, 并且将该反应混合物在环境温度下搅拌1hr。将该反应混合物通过 **Celite®** 过滤, 并且在真空中浓缩。将该残基溶解于无水DMF (10mL) 中, 并且用 [1, 1'-联苯基]-2-甲酸 (2.3g, 11mmol)、DIPEA (3.7mL, 21mmol) 和HATU (4.4g, 12mmol) 处理, 并且将该反应混合物在环境温度下搅拌16hr, 然后在40°C下再搅拌2hr。允许该反应混合物冷却, 然后用二乙醚 (100mL) 稀释。将该溶液用水 (2x100mL)、盐水 (2x100mL) 进行洗涤, 并且将有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>进行干燥, 过滤并且在真空中进行浓缩。将粗产物在Biotage Companion™ (120g柱, 在异己烷中50% EtOAc) 上通过色谱进行纯化, 以得到呈油状物的标题化合物 (0.40g)。

[1052] LCMS (方法A): 2.31min, 324 [M+H]<sup>+</sup>

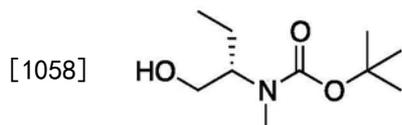
[1053] (S)-2-(苄基(甲基)氨基)丁-1-醇(中间体15a)的制备



[1055] 将(S)-2-氨基丁-1-醇 (3.5g, 39mmol)、苯甲醛 (4.2g, 39mmol)、NaBH(OAc)<sub>3</sub> (18.6g, 98mmol) 和AcOH (2.3mL, 39mmol) 在DCE (200mL) 中的混合物在环境温度下搅拌1hr。添加甲醛的37%水溶液 (15mL, 196mmol), 并且将该混合物再搅拌16hr。将该反应混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液进行淬灭, 将有机物分离, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并且在真空中浓缩。将粗产物通过快速柱色谱 (在庚烷中40%至66% EtOAc) 纯化, 以得到呈油状物的标题化合物 (4.6g)。

[1056] <sup>1</sup>H NMR (400MHz; CDCl<sub>3</sub>) 7.51 (m, 5H), 3.72 (d, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.20 (m, 1H) 和 0.92 (t, 3H)。

[1057] (S)-叔-丁基(1-羟基丁-2-基)(甲基)氨基甲酸酯(中间体15b)的制备



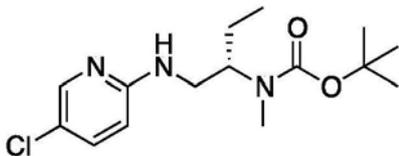
[1059] 将中间体15a (4.6g, 24mmol)、二碳酸二叔丁酯 (5.8g, 26mmol)、氢氧化钡碳 (6.5g) 和甲醇 (135mL) 在高压釜中的混合物用氢气填充, 并且在环境温度下搅拌18hr。将该反应混合物通过 **Celite®** 过滤, 并且在真空中浓缩。将粗产物通过快速柱色谱 (在庚烷中40% EtOAc) 纯化, 以得到呈油状物的标题化合物 (4.4g)。

[1060] <sup>1</sup>H NMR (400MHz; CDCl<sub>3</sub>) 3.98 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.44 (m, 2H) 和 0.88 (t, 3H)。

[1061] (S)-叔-丁基(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)(甲基)氨基甲酸酯(中间体

15c) 的制备

[1062]

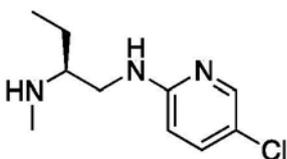


[1063] 在0℃下,向中间体15b (4.4g, 21mmol) 和NaHCO<sub>3</sub> (1.8g, 84mmol) 在DCM (60mL) 中的混合物中缓慢添加戴斯-马丁过碘烷 (10g, 424mmol)。允许反应混合物加热至环境温度并搅拌18hr。将该反应混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液进行淬灭,将有机物分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物溶解于DCE (200mL) 中并且添加5-氯吡啶-2-胺 (2.3g, 18mmol)。将反应混合物搅拌5hr,然后添加NaBH(AcO)<sub>3</sub> (20g, 108mmol), 并且再继续搅拌20hr。将该反应混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液进行淬灭,将有机物分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将粗产物通过快速柱色谱(在庚烷中14%EtOAc)纯化,以得到呈油状物的标题化合物 (1.9g)。

[1064] <sup>1</sup>H NMR (300MHz; CDCl<sub>3</sub>) 8.00 (bd, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.30 (d, 1H), 4.84 (bs, 0.5H), 4.53 (bs, 0.5H), 4.20 (bm, 1.5H), 3.39 (bm, 1H), 3.19 (bm, 1H), 2.70 (s, 1.5H), 2.65 (s, 1.5H), 1.76 (bs, 0.5H), 1.61-1.29 (m, 9H), 0.91 (t, 3H)。

[1065] (S)-N<sup>1</sup>-(5-氯吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>-甲基丁烷-1,2-二胺三盐酸化物(中间体15)的制备

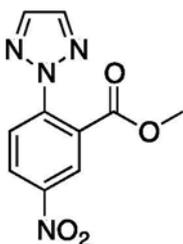
[1066]



[1067] 将中间体15c (1.9g, 6.3mmol) 和在二噁烷中的4M HCl (50mL) 的混合物在环境温度下搅拌18hr。将反应混合物在真空中浓缩,以得到呈固体的标题化合物 (1.47g)。

[1068] <sup>1</sup>H NMR (400MHz; MeOD) 8.06 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.81 (m, 2H) 和1.08 (t, 3H)。甲基5-硝基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸酯(中间体16a)的制备

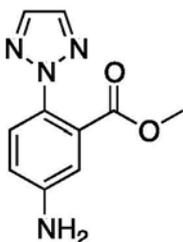
[1069]



[1070] 在40℃下,向甲基2-溴-5-硝基苯甲酸酯 (2.0g, 7.7mmol)、碘化铜(I) (73mg, 0.38mmol) 和碳酸钾 (2.7g, 19mmol) 在THF (56mL) 和DMF (12mL) 的混合物中的溶液里添加2H-1,2,3-三唑 (0.64g, 9.2mmol), 并且将该反应混合物在回流下加热2hr。将该反应混合物倒入水 (100mL) 中并且通过过滤收集沉淀物。将粗产物在Biotage Companion™ (40g柱, 在异己烷中5%至50%二乙醚) 上通过色谱进行纯化,以得到呈固体的标题化合物 (1.6g)。

[1071] 甲基5-氨基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸酯(中间体16b)的制备

[1072]

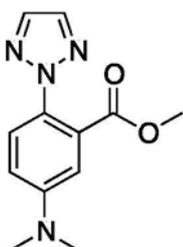


[1073] 将中间体16a (0.62g, 2.5mmol)、铁 (0.42g, 7.5mmol) 和氯化铵 (1.34g, 25mmol) 在乙醇 (20mL) 和水 (10mL) 中的混合物在回流下加热1hr。允许该反应混合物冷却, 倒入水 (100mL) 中, 并且将粗产物提取到EtOAc中。将合并的有机物在真空中浓缩, 并且将粗产物在 Biotage Companion™ (12g柱, 在异己烷中0%至50%二乙醚) 上通过色谱进行纯化, 以得到呈胶质的标题化合物 (0.43g)。

[1074] LCMS (方法A) : 1.26min, 219 [M+H]<sup>+</sup>

[1075] 甲基5-(二甲基氨基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸酯(中间体16c)的制备

[1076]

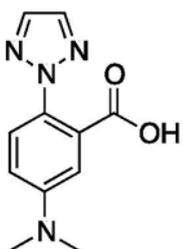


[1077] 将中间体16b (0.43g, 2.0mmol)、10%钯碳 (0.21g, 2.0mmol)、甲醛的37%水溶液 (1.5mL, 20mmol) 和乙醇 (20mL) 在高压釜中的混合物用氢气填充至5巴的压力, 并且将该反应混合物在环境温度下搅拌4hr。将该反应混合物通过 Celite® 过滤, 并且通过使用SCX树脂柱 (5g, 用10个柱体积的甲醇进行洗涤, 然后用5%甲醇氨洗脱) 的离子交换色谱来纯化, 以得到呈固体的标题化合物 (0.44g)。

[1078] LCMS (方法A) : 1.86min, 247 [M+H]<sup>+</sup>

[1079] 5-(二甲基氨基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸(中间体16)的制备

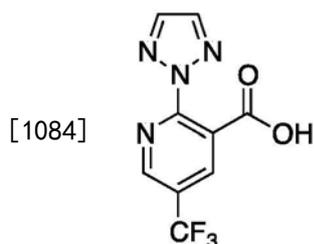
[1080]



[1081] 将中间体16c (0.30g, 1.2mmol) 和LiOH (0.12g, 4.9mmol) 在水 (10mL) 和THF (10mL) 中的混合物在40°C下搅拌1hr。允许该反应混合物冷却, 然后用AcOH酸化并且在真空中浓缩。将该粗产物通过使用SCX树脂柱 (5g, 用10个柱体积的甲醇进行洗涤, 然后用5%甲醇氨洗脱) 的离子交换色谱来纯化, 以得到呈固体的标题化合物 (0.28g)。

[1082] LCMS (方法A) : 1.44min, 233 [M+H]<sup>+</sup>

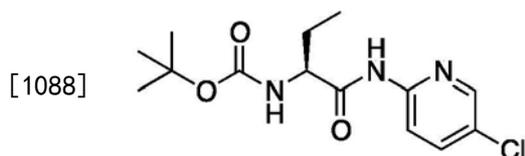
[1083] 2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)烟酸(中间体17)的制备



[1085] 将(1R,2R)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-二甲基环己烷-1,2-二胺(63mg,0.44mmol)、2H-1,2,3-三唑(0.61g,8.9mmol)、2-氯-5-(三氟甲基)烟酸(1.0g,4.4mmol)、CuI(84mg,0.44mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.9g,8.9mmol)在二噁烷(10mL)中的混合物在回流下加热4hr。允许该反应混合物冷却,倒入水(30mL)中,并且用1M盐酸酸化至pH 1-2。将粗产物提取到EtOAc(3x50mL),并且然后将合并的有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空中浓缩。将粗产物在Biotage Companion™(40g柱,在DCM中0%至5%甲醇(包含0.1%AcOH))上通过色谱进行纯化,以得到呈固体的标题化合物(0.27g)。

[1086] LCMS(方法A):1.37min,259[M+H]<sup>+</sup>

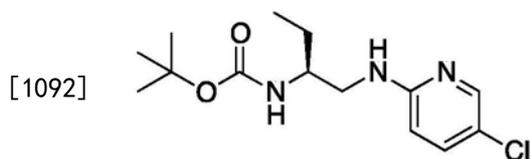
[1087] (S)-叔-丁基(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸酯(中间体18a)的制备



[1089] 在0℃下,向(S)-2-((叔-丁氧基羰基)氨基)丁酸(10g,50mmol)在DMF(120mL)中的溶液里添加HBTU(20g,52mmol)和DIPEA(17mL,100mmol)。20min后,添加2-氨基-5-氯吡啶(6.4g,50mmol),并且然后允许该反应混合物加热至环境温度并搅拌5天。将该反应混合物在EtOAc和水之间分配,将有机物分离,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和盐水进行洗涤。将有机物经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗产物通过快速柱色谱(在庚烷中20%至30%EtOAc)纯化,以得到呈固体的标题化合物(10g)。

[1090] <sup>1</sup>H NMR(400MHz;DMSO-d<sub>6</sub>) 10.56(s,1H),8.34(s,1H),8.05(d,1H),7.87(d,1H),4.07(bq,1H),1.65(m,2H),1.39(s,9H),0.85(t,3H)。

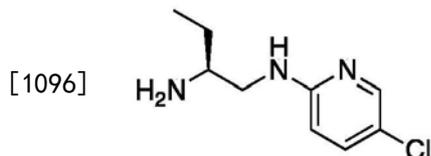
[1091] (S)-叔-丁基(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)氨基甲酸酯(中间体18b)的制备



[1093] 在0℃下,向中间体18a(5.4g,17.4mmol)在无水THF(50mL)中的溶液分批添加LiAlH<sub>4</sub>(3.9g,104mmol),维持反应温度<5℃。在0℃下,将该反应混合物搅拌6hr,并且然后通过添加Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O进行淬灭。将该反应混合物过滤并且在真空中浓缩。将粗产物通过快速柱色谱(在庚烷中15%至20%EtOAc)纯化,以得到呈固体的标题化合物(2.3g)。

[1094] <sup>1</sup>H NMR(400MHz;CDCl<sub>3</sub>) 7.98(s,1H),7.30(d,1H),6.36(d,1H),5.00(bs,1H),4.59(bs,1H),3.67(m,1H),3.32(m,2H),1.60(m,1H),1.45(m,1H),1.40(s,9H),0.98(t,3H)。

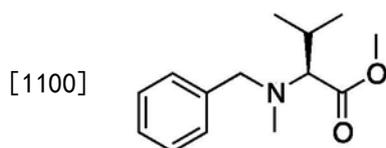
[1095] (S)-N<sup>1</sup>-(5-氯吡啶-2-基)丁烷-1,2-二胺三盐酸化物(中间体18)的制备



[1097] 将中间体18b (1.4g, 4.8mmol) 和在二噁烷中的4M HCl (25mL) 的溶液在环境温度下搅拌18hr。将反应混合物在真空中浓缩,以得到呈固体的标题化合物 (1.1g)。

[1098] <sup>1</sup>H NMR (400MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) 8.15 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 1.60 (m, 2H) 和 0.93 (t, 3H)。

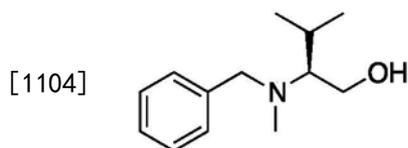
[1099] (S)-甲基2-(苄基(甲基)氨基)-3-甲基丁酸酯(中间体19a)的制备



[1101] 向中间体14a (4.0g, 18mmol) 在DCE (100mL) 中的溶液里添加分子筛 (3g)、甲醛的37%水溶液 (2.7mL, 36mmol) 和NaBH(OAc)<sub>3</sub> (7.7g, 36mmol), 并且在环境温度下,将该反应混合物搅拌1hr。将溶液倾析并用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (2x20mL) 洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈油状物的标题化合物 (4.2g)。

[1102] LCMS (方法A): 1.33min, 236 [M+H]<sup>+</sup>

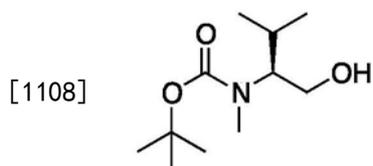
[1103] (S)-2-(苄基(甲基)氨基)-3-甲基丁-1-醇(中间体19b)的制备



[1105] 向中间体19a (4.3g, 18mmol) 在无水THF (100mL) 中的溶液(在冰浴中冷却的)里缓慢添加LiAlH<sub>4</sub>在THF中的2M溶液 (9.1mL, 18mmol)。允许该混合物加热至环境温度,并且搅拌2hr。将该反应混合物用水 (100mL) 淬灭,同时在冰浴中冷却,并且然后将该产物提取到EtOAc (200mL) 中。将合并的有机物用水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈油状物的标题化合物 (3.7g)。

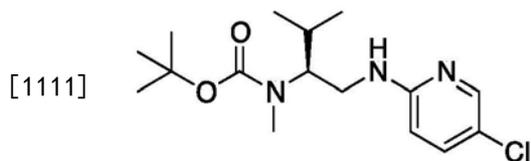
[1106] LCMS (方法A): 0.52min, 208 [M+H]<sup>+</sup>

[1107] (S)-叔-丁基(1-羟基-3-甲基丁-2-基)(甲基)氨基甲酸酯(中间体19c)的制备



[1109] 使用针对中间体15b所描述的方法,从中间体19b (3.7g, 18mmol) 制备呈油状物的标题化合物 (3.7g)。将粗产物在Biotage Companion™ (40g柱, 在异己烷中0%至100% EtOAc) 上通过色谱进行纯化。

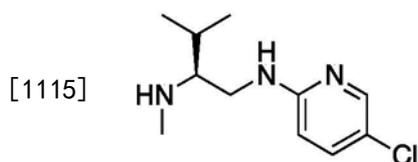
[1110] (S)-叔-丁基(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-3-甲基丁-2-基)(甲基)氨基甲酸酯(中间体19d)的制备



[1112] 使用针对中间体15c所描述的方法,从中间体19c (0.8g, 3.7mmol) 和5-氯吡啶-2-胺 (0.47g, 3.7mmol) 制备呈油状物的标题化合物 (0.71g)。将该粗产物通过使用SCX树脂柱体 (10g, 用甲醇洗涤, 然后用10%甲醇氨洗脱) 的离子交换色谱进行纯化, 随后在Biotage Companion™ (40g柱, 在异己烷中0%至70%EtOAc) 上通过色谱来纯化。

[1113] LCMS (方法A): 2.30min, 328 [M+H]<sup>+</sup>

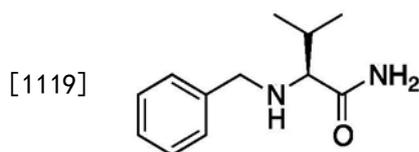
[1114] (S)-N<sup>1</sup>-(5-氯吡啶-2-基)-N<sup>2</sup>, 3-二甲基丁烷-1, 2-二胺 (中间体19) 的制备



[1116] 使用针对中间体15所描述的方法,从中间体19d (0.7g, 2.1mmol) 制备呈胶质的标题化合物 (0.42g)。将粗产物通过使用SCX树脂柱体 (10g, 用甲醇进行洗涤, 然后用5%甲醇氨洗脱产物) 的离子交换色谱来纯化。

[1117] LCMS (方法A): 0.90min, 228 [M+H]<sup>+</sup>

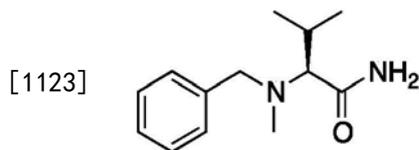
[1118] (S)-2-(苄基氨基)-3-甲基丁酰胺 (中间体20a) 的制备



[1120] 使用针对中间体14a所描述的方法,从(S)-2-氨基-3-甲基丁酰胺盐酸化物 (10g, 65mmol) 制备呈固体的标题化合物 (12g)。将粗产物不进一步纯化而用于随后的反应中。

[1121] LCMS (方法C): 1.71min, 207 [M+H]<sup>+</sup>

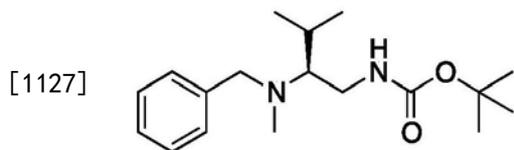
[1122] (S)-2-(苄基(甲基)氨基)-3-甲基丁酰胺 (中间体20b) 的制备



[1124] 使用针对中间体19a所描述的方法,从中间体20a (10g, 65mmol) 制备呈胶质的标题化合物 (8.3g)。将粗产物不进一步纯化而用于随后的反应中。

[1125] LCMS (方法C): 1.73min, 221 [M+H]<sup>+</sup>

[1126] (S)-叔-丁基(2-(苄基(甲基)氨基)-3-甲基丁基)氨基甲酸酯 (中间体20c) 的制备

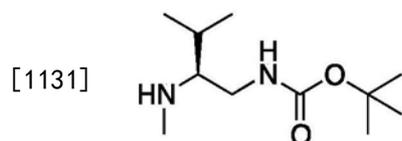


[1128] 向中间体20b (4.0g, 18mmol) 在无水二乙醚 (100mL) 中的溶液 (在冰浴/盐浴中冷却的) 添加LiAlH<sub>4</sub>在THF中的1M溶液 (36mL, 36mmol)。将该反应混合物加热至环境温度, 并且然

后在回流下加热18hr。然后将其在冰浴中冷却,并且用水(1mL)随后4M氢氧化钠溶液(3mL)进行淬灭。将该反应混合物通过**Celite®**过滤,并且在真空中浓缩。将该残余物溶解于DCM(100mL)中,并且向该溶液添加二碳酸二叔丁酯(4.2mL,18mmol),并且将该混合物搅拌16hr。将该反应混合物在真空中浓缩,并且将粗产物在Biotage Companion™(120g柱,在二乙醚中0%至100%氨溶液)上通过色谱进行纯化,以得到呈胶质的标题化合物(3.8g)。

[1129] LCMS(方法A):3.06min,307[M+H]<sup>+</sup>

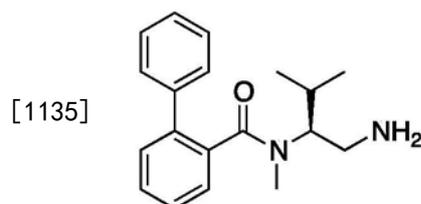
[1130] (S)-叔-丁基(3-甲基-2-(甲基氨基)丁基)氨基甲酸酯(中间体20d)的制备



[1132] 将中间体20c(5.6g,18mmol)、20%氢氧化钡碳(2.6g)和甲醇(200mL)在高压釜中的混合物用氢气填充至4巴的压力,并且在环境温度下搅拌18hr。将反应混合物通过**Celite®**过滤并且在真空中浓缩,以得到呈油状物的标题化合物(3.5g)。

[1133] LCMS(方法C):1.56min,217[M+H]<sup>+</sup>

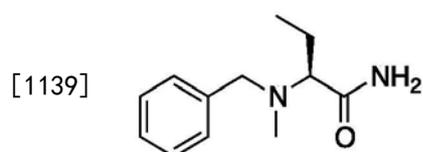
[1134] (S)-N-(1-氨基-3-甲基丁-2-基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(中间体20)的制备



[1136] 向中间体20d(1.0g,4.6mmol)和[1,1'-联苯基]-2-甲酸(1.0g,5.1mmol)、和DIPEA(2.4mL,14mmol)在无水DMF(10mL)的溶液添加HATU(1.9g,5.1mmol)并且将该混合物搅拌3天。将该反应混合物倒入水(40mL)中并且用二乙醚(1x30mL)提取粗产物。将合并的有机物用盐水(2x20mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物在Biotage Companion™(40g柱,梯度为在异己烷中0%至100%EtOAc)上通过色谱进行纯化。将产生的中间体溶解于在二噁烷中的4M HCl(10mL)中,并且允许在环境温度下静置1hr。将该反应混合物在真空中浓缩,并且将粗产物通过使用SCX树脂柱体(10g柱,用甲醇进行洗涤,然后用2%甲醇氨洗脱)的离子交换色谱进行纯化,以得到呈油状物的标题化合物(0.58g)。

[1137] LCMS(方法A):1.36min,297[M+H]<sup>+</sup>

[1138] (S)-2-(苄基(甲基)氨基)丁酰胺(中间体21a)的制备



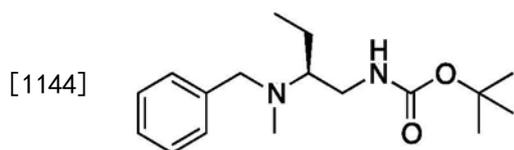
[1140] 将三乙胺(10mL,72mmol)、苯甲醛(7.7g,72mmol)、(S)-2-氨基丁酰胺盐酸化物(10g,72mmol)和NaBH(OAc)<sub>3</sub>(30g,140mmol)在DCE(200mL)中的溶液搅拌16hr。将反应混合物在真空中浓缩,然后将残余物溶解于二乙醚(200mL)中。将溶液用水(3x100mL)洗涤,并且然后将有机物分离,并且提取到1M盐酸(100mL)中。将水层分离,用2M氢氧化钠溶液碱化,并

且然后将粗产物提取到二乙醚 (200mL) 中并且用水 (2x100mL) 洗涤。将合并的有机物经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将残余物溶解于 DCE (200mL) 中并且用甲醛 (5.4mL, 72mmol) 和 AcOH (4.1mL, 72mmol) 的 37% 水溶液进行处理, 并且将该反应混合物搅拌 1hr。向该溶液添加  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (31g, 145mmol), 并且将该反应混合物再搅拌 16hr。然后将其用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液淬灭, 并且然后将粗产物提取到 DCM 中。将合并的有机物分离并且在真空中浓缩。将残余物在二乙醚 (400mL) 和 1M 盐酸之间分配。将水层分离, 用 2M 氢氧化钠溶液碱化, 并且将粗产物提取到 EtOAc (2x300mL) 中。将合并的有机物经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并在真空中浓缩, 以得到标题化合物 (13g)。可替代的方法: 在氢气的气氛 (2巴) 下, 将 (S)-2-氨基丁酰胺盐酸化物 (42g, 0.30mol)、氢氧化钠 (12g, 0.30mol)、5% 钨碳 (14g, 按质量计 50% 水) 和苯甲醛 (33mL, 0.32mol) 合并在水 (84mL) 和乙醇 (0.34L) 中, 并且在环境温度下搅拌 24hr。此后, 添加 37% 甲醛水溶液 (56mL, 0.76mol), 并且氢气压力恢复 24 小时。将该混合物通过 **Celite®** 进行过滤。将液体浓缩至低体积, 并且在水 (0.84L) 和 tBME (0.84L) 之间分离。将水溶液用 tBME (0.42L) 进行提取, 并且将合并的有机物经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并且在真空中浓缩。将得到的油状物在 tBME (43mL) 和己烷 (0.63L) 中搅拌, 并且加热以引起溶解。然后将该溶液冷却至 5°C, 并且在搅拌 1hr 后, 将该产物过滤, 用冷己烷 (0.42L) 洗涤, 并且干燥, 以得到呈固体的标题化合物 (42g)。

[1141] LCMS (方法B): 1.45min, 207 [M+H]<sup>+</sup>

[1142] LCMS (方法N): 1.21min, 207 [M+H]<sup>+</sup>

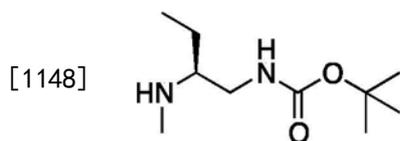
[1143] (S)-叔-丁基 (2-(苄基(甲基)氨基)丁基)氨基甲酸酯 (中间体21b) 的制备



[1145] 向中间体 21a (13g, 63mmol) 在无水二乙醚 (100mL) 中的冰冷溶液添加  $\text{LiAlH}_4$  在 THF 中的 1M 溶液 (126mL, 126mmol), 并且将该反应混合物加热至环境温度, 并且然后在回流下加热 18hr。将反应混合物在冰浴中冷却, 并且用水 (5mL) 随后 4M 氢氧化钠溶液 (12mL) 进行淬灭。然后将该反应混合物通过 **Celite®** 过滤, 并且在真空中浓缩。将残余物溶解于 DCM (100mL) 中并且添加二碳酸二叔丁酯 (14mL, 63mmol)。将该反应混合物搅拌 16hr, 然后在真空中浓缩, 并且将粗产物在 Biotage Companion™ (120g 柱, 在 DCM 中 0% 至 5% 氨溶液) 上通过色谱进行纯化, 以得到呈油状物的标题化合物 (15g)。

[1146] LCMS (方法B): 2.77min, 293 [M+H]<sup>+</sup>

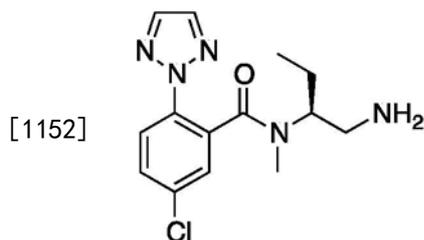
[1147] (S)-叔-丁基 (2-(甲基氨基)丁基)氨基甲酸酯 (中间体21c) 的制备



[1149] 将中间体 21b (15g, 52mmol)、36L 糊剂钨碳 (1.1g, 10mmol) 和甲醇 (100mL) 在高压釜中的混合物用氢气填充至 5 巴的压力, 并且在环境温度下搅拌 18hr。将反应混合物通过 **Celite®** 过滤并且在真空中浓缩, 以得到呈油状物的标题化合物 (10g)。

[1150] LCMS (方法A) : 0.55min, 203 [M+H]<sup>+</sup>

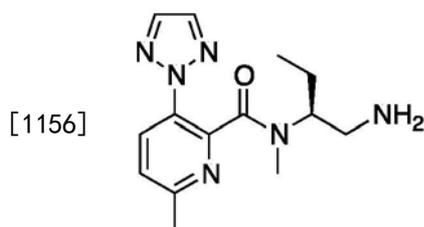
[1151] (S)-N-(1-氨基丁-2-基)-5-氯-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(中间体21)的制备



[1153] 向5-氯-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸(2.3g, 10mmol) [如WO 2011/050198中所述制备的]、中间体21c(1.9g, 9.3mmol)和DIPEA(4.9mL, 28mmol)在无水MeCN(60mL)中的溶液里添加HATU(3.9g, 10mmol), 并且将反应混合物搅拌16hr。将其在真空中浓缩, 并且将残余物溶解于EtOAc(300mL)中。将该溶液用饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2x100mL)、盐水(100mL)进行洗涤, 将有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>进行干燥, 过滤并且在真空中进行浓缩。将粗中间体在Biotage Companion<sup>TM</sup>(220g柱, 在异己烷中0%至40%EtOAc)上通过色谱进行纯化。将得到的中间体溶解于DCM(200mL)中, 并且用TFA(40mL)进行处理, 并且允许反应混合物在环境温度下静置16hr。将其在真空中浓缩, 并且将粗产物通过使用SCX树脂柱体(50g柱, 用甲醇进行洗涤, 然后用10%甲醇氨洗脱)的离子交换色谱进行纯化, 以得到标题化合物(2.4g)。

[1154] LCMS (方法A) : 1.09min, 308/310 [M+H]<sup>+</sup>

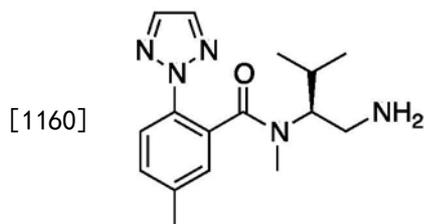
[1155] (S)-N-(1-氨基丁-2-基)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺(中间体22)的制备



[1157] 使用针对中间体21所描述的方法, 从6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶甲酸盐酸化物(0.56g, 2.3mmol) [如WO 2010/063662所述制备的]和中间体21c(0.47g, 2.3mmol)制备呈油状物的标题化合物(510mg)。将粗产物通过使用SCX树脂柱体(20g柱, 用甲醇进行洗涤, 然后用10%甲醇氨洗脱)的离子交换色谱来纯化。

[1158] LCMS (方法A) : 在0.53min和0.90min处的两个峰, 289 [M+H]<sup>+</sup>

[1159] (S)-N-(1-氨基-3-甲基丁-2-基)-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(中间体23)的制备

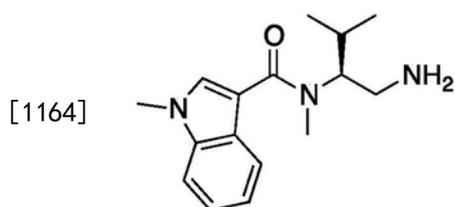


[1161] 向5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸(0.38g, 1.9mmol) [如WO 2012/148553

中所述制备的]、中间体20d (0.41g, 1.9mmol) 和DIPEA (0.98mL, 5.6mmol) 在无水的DMF (10mL) 中的溶液里添加HATU (0.78g, 2.1mmol), 并且将反应混合物搅拌3天。然后将其倒入水 (30mL) 中并且将粗产物提取到EtOAc (2x20mL) 中。将合并的有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将粗中间体在Biotage Companion™ (12g柱, 在异己烷中0%至100%乙酸乙酯) 上通过色谱进行纯化。将产生的中间体溶解于在二噁烷中的4M HCl (10mL) 中, 并且允许在环境温度下静置1hr。将反应混合物在真空中浓缩, 然后添加2M氢氧化钠溶液, 并且将该产物提取到EtOAc中。将合并的有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中浓缩, 以得到呈油状物的标题化合物 (0.29g)。

[1162] LCMS (方法A) : 1.14min, 302 [M+H]<sup>+</sup>

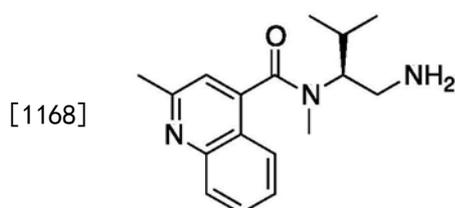
[1163] (S)-N-(1-氨基-3-甲基丁-2-基)-N,1-二甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺 (中间体24) 的制备



[1165] 使用针对中间体23所描述的方法, 从1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸 (0.30g, 1.7mmol) 和中间体20d (0.37g, 1.7mmol) 制备呈胶质的标题化合物 (0.38g)。将该反应混合物在真空中浓缩, 并且然后将残余物通过使用SCX树脂柱体 (10g柱, 用甲醇进行洗涤, 然后用2% 甲醇氨洗脱) 的离子交换色谱进行纯化。

[1166] LCMS (方法A) : 1.05min, 274 [M+H]<sup>+</sup>

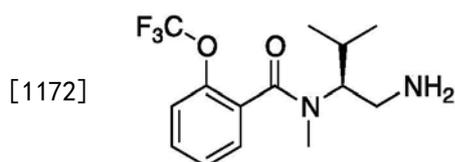
[1167] (S)-N-(1-氨基-3-甲基丁-2-基)-N,2-二甲基喹啉-4-甲酰胺 (中间体25) 的制备



[1169] 使用针对中间体23所描述的方法, 从2-甲基喹啉-4-甲酸 (0.30g, 1.6mmol) 和中间体20d (0.35g, 1.6mmol) 制备标题化合物 (0.37g)。将该反应混合物在真空中浓缩, 并且然后将残余物通过使用SCX树脂柱体 (10g柱, 用甲醇进行洗涤, 然后用5% 甲醇氨洗脱) 的离子交换色谱进行纯化。

[1170] LCMS (方法A) : 0.47min, 286 [M+H]<sup>+</sup>

[1171] (S)-N-(1-氨基-3-甲基丁-2-基)-N-甲基-2-(三氟甲氧基) 苯甲酰胺 (中间体26) 的制备

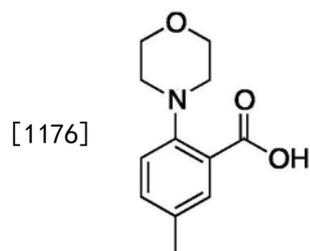


[1173] 使用针对中间体23所描述的方法, 从2-(三氟甲氧基) 苯甲酸 (0.30g, 1.5mmol) 和中间体20d (0.31g, 1.5mmol) 制备标题化合物 (0.32g)。将该反应混合物在真空中浓缩, 并且

然后将残余物通过使用SCX树脂柱体(10g柱,用甲醇进行洗涤,然后用5%甲醇氨洗脱)的离子交换色谱进行纯化。

[1174] LCMS(方法A):1.19min,305[M+H]<sup>+</sup>

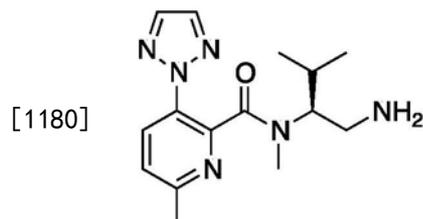
[1175] 5-甲基-2-吗啉代苯甲酸(中间体27)的制备



[1177] 将乙基2-氟-5-甲基苯甲酸酯(0.5g,2.7mmol)和吗啉(4.8g,55mmol)的混合物在回流下加热3hr。然后将混合物倒入水(100mL)中,用AcOH酸化并且提取到醚(2x30mL)中。将合并的有机物用水(20mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物溶解于THF(20mL)和水(20mL)中,用LiOH(0.2g,8.2mmol)进行处理,并且在回流下加热3hr。将该混合物用1M盐酸进行酸化,并且在真空中浓缩,这样使得该产物可以通过过滤来收集,并且用并冷的水进行洗涤,以得到呈固体的标题化合物(0.52g)。

[1178] LCMS(方法A):1.09min,220[M+H]<sup>+</sup>

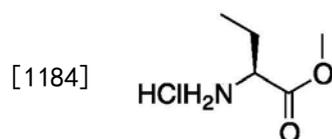
[1179] (S)-N-(1-氨基-3-甲基丁-2-基)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺(中间体28)的制备



[1181] 向中间体20d(0.34g,1.6mmol)、6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶甲酸[如WO 2011/023578中所述制备的](0.35g,1.7mmol)和DIPEA(0.82mL,4.72mmol)在无水DMF(7mL)中的溶液里添加HATU(0.66g,1.7mmol),并且将混合物搅拌过夜。将该反应混合物倒入水(30mL)中并且用EtOAc提取。将合并的有机物经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗中间体在Biotage Isolera Four™(25g柱,在庚烷中0%至100%EtOAc)上通过色谱进行纯化。将产生的中间体溶解于在二噁烷中的4M HCl(10mL)中,并且在环境温度下搅拌1hr。将反应混合物在真空中浓缩,并且然后添加2M氢氧化钠溶液,并且将该产物提取到EtOAc中。将合并的有机物经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈玻璃状的标题化合物(0.27g)。将粗产物不进一步纯化而用于随后的反应中。

[1182] LCMS(方法J):1.36min,303[M+H]<sup>+</sup>

[1183] 甲基(2S)-2-氨基丁酸酯盐酸化物(中间体29a)的制备

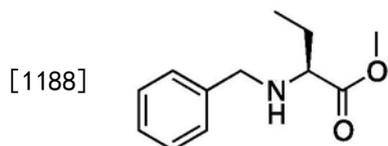


[1185] 在-20℃下,向(S)-2-氨基丁酸(5.0g,48mmol)在甲醇(50mL)中的溶液滴加亚硫酸

氯 (3.9mL, 53mmol), 并且允许该混合物加热至环境温度, 并且搅拌过夜。将该反应混合物在真空中浓缩, 并且然后将残余物用二乙醚进行洗涤, 过滤并且在真空中干燥, 以得到呈固体的标题化合物 (6.2g)。将粗产物不进一步纯化而用于随后的反应中。

[1186] LCMS (方法G): 0.16min, 119 [M+H]<sup>+</sup>

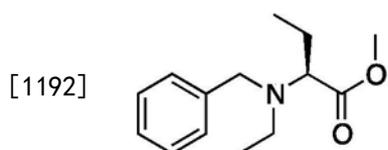
[1187] (S)-甲基2-(苄基氨基)丁酸酯(中间体29b)的制备



[1189] 将三乙胺 (0.91mL, 6.5mmol)、苯甲醛 (0.66mL, 6.5mmol)、中间体29a (1.0g, 6.5mmol) 和NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2.1g, 9.8mmol) 在DCE (5mL) 中的混合物在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩并且将残余物溶解于二乙醚 (30mL) 中。将有机相用水洗涤, 并且将产物提取到1M盐酸中。将水相分离, 用2M氢氧化钠溶液碱化至pH 9, 并且用二乙醚进行提取。将合并的有机物用水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中浓缩。将粗产物在Biotage Isolera Four™ (50g柱, 在庚烷中10%至50%EtOAc) 上通过色谱进行纯化, 以得到呈油状物的标题化合物 (0.63g)。

[1190] LCMS (方法J): 1.46min, 208 [M+H]<sup>+</sup>

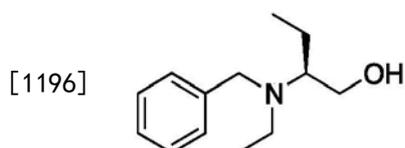
[1191] (S)-甲基2-(苄基(乙基)氨基)丁酸酯(中间体29c)的制备



[1193] 向中间体29b (0.63g, 3.0mmol) 在DCE (20mL) 中的溶液里添加乙醛 (0.34mL, 6.1mmol) 和NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1.29g, 6.1mmol), 并且将该混合物搅拌3hr。将该反应混合物用DCM稀释, 并且用饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液进行洗涤。将有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中浓缩。将粗产物在Biotage Isolera Four™ (50g柱, 在庚烷中1%至20%EtOAc) 上通过色谱进行纯化, 以得到呈油状物的标题化合物 (0.54g)。

[1194] LCMS (方法G): 0.78min, 237 [M+H]<sup>+</sup>

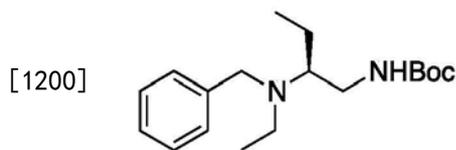
[1195] (S)-2-(苄基(乙基)氨基)丁-1-醇(中间体29d)的制备



[1197] 向中间体29c (0.55g, 2.1mmol) 在无水THF (12mL) 中的冰冷溶液滴加LiAlH<sub>4</sub>在THF的1M溶液 (4.1mL, 4.1mmol), 并且将该混合物在冰浴中搅拌2hr。将该反应混合物用二乙醚进行稀释, 并且通过顺序添加水 (0.15mL) 随后是2M氢氧化钠溶液 (0.15mL) 和水 (0.5mL) 进行淬灭。将有机相分离, 并且然后经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空中浓缩, 以得到呈油状物的标题化合物 (0.48g)。将粗产物不进一步纯化而用于随后的反应中。

[1198] LCMS (方法G): 1.78min, 208 [M+H]<sup>+</sup>

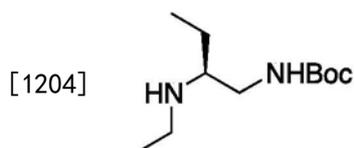
[1199] (S)-叔-丁基(2-(苄基(乙基)氨基)丁基)氨基甲酸酯(中间体29e)的制备



[1201] 将中间体29d (0.48g, 2.1mmol)、乙基2-[[叔-丁氧基]羰基]氨基}-2-氧乙酸乙酯 (0.45g, 2.1mmol) 和三苯基膦 (0.60g, 2.3mmol) 在无水的THF (10mL) 中的混合物在-10°C下搅拌, 随后缓慢添加DEAD (0.33mL, 2.1mmol)。允许该混合物加热至环境温度, 并且搅拌3hr。将该反应混合物倒入盐水 (20mL) 中, 并且用二乙醚提取, 并且将合并的有机物在真空中浓缩。将该残余物溶解于THF (10mL) 中, 并且然后添加1M LiOH溶液 (0.26mL, 25mmol), 并且将该混合物在环境温度下搅拌2hr。将该反应混合物倒入水 (50mL) 中并且用二乙醚提取。将该合并的有机相在真空中进行浓缩。将粗产物在Biotage Isolera Four™ (25g柱, 在庚烷中1%至40%EtOAc) 上通过色谱进行纯化, 以得到呈油状物的标题化合物 (0.44g)。

[1202] LCMS (方法G): 0.92min, 308 [M+H]<sup>+</sup>

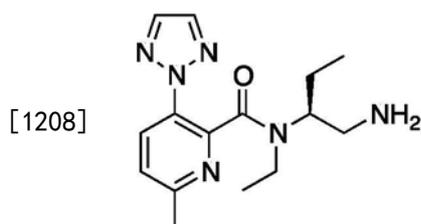
[1203] (S)-叔-丁基(2-(乙基氨基)丁基)氨基甲酸酯(中间体29f)的制备



[1205] 向中间体29e (0.44g, 1.4mmol) 在EtOH (10mL) 中的溶液里添加10%氢氧化钡碳 (40mg), 并且将该混合物在氢气气氛下搅拌18hr。将反应混合物过滤, 并且然后在真空中浓缩, 以得到标题化合物 (0.26g)。将粗产物不进一步纯化而用于随后的反应中。

[1206] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.99 (bs, 1H), 3.20 (bm, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.55 (bm, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.41 (m, 2H), 1.09 (t, 3H), 0.92 (t, 3H)。

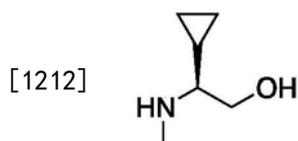
[1207] (S)-N-(1-氨基丁-2-基)-N-乙基-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺(中间体29)的制备



[1209] 向中间体29f (0.26g, 1.2mmol)、6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶甲酸[如WO 2011/023578中所述制备的] (0.34g, 1.1mmol) 和DIPEA (0.45mL, 3.3mmol) 在无水的DMF (5mL) 中的溶液里添加HATU (0.50g, 1.3mmol), 并且将混合物搅拌过夜。将该反应混合物用EtOAc稀释并且用水 (2x100mL) 洗涤。将有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将粗中间体在Biotage Isolera Four™ (25g柱, 在庚烷中1%至100%EtOAc) 上通过色谱进行纯化。将产生的中间体溶解于在二噁烷中的4M HCl (5mL) 中, 并且在环境温度下搅拌2hr。将反应混合物在真空中浓缩, 并且然后添加2M氢氧化钠溶液 (30mL), 并且将该产物提取到EtOAc (2x30mL) 中。将合并的有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中浓缩, 以得到呈固体的标题化合物 (0.23g)。将粗产物不进一步纯化而用于随后的反应中。

[1210] LCMS (方法G): 0.7min, 303 [M+H]<sup>+</sup>

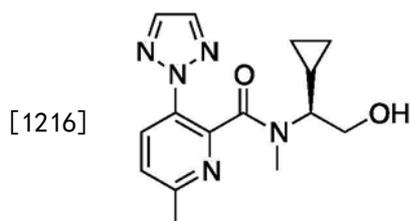
[1211] (S)-2-环丙基-2-(甲基氨基)乙醇(中间体30a)的制备



[1213] 向(S)-叔-丁基(1-环丙基-2-羟基乙基)氨基甲酸酯[如WO 2013/046136中所述制备的](0.61g, 2.3mmol) 在无水THF (10mL) 中的冰冷溶液里滴加LiAlH<sub>4</sub>在THF中的1M溶液(4.6mL, 4.6mmol)。将该反应混合物加热至环境温度, 并且然后在55°C下加热2hr。然后允许其冷却至环境温度, 将该混合物用二乙醚(10mL) 稀释, 并且通过顺序添加水(0.2mL)、2M氢氧化钠溶液(0.2mL)、水(0.6mL) 来进行淬灭, 并且将该混合物搅拌15min。将有机相分离, 并且经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空中浓缩, 以得到呈油状物的标题化合物(0.32g)。将粗产物不进一步纯化而用于随后的反应中。

[1214] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.71 (dd, 1H), 3.48 (dd, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.76 (m, 1H), 0.77 (m, 1H), 0.59 (m, 1H), 0.48 (m, 1H), 0.27 (m, 1H), 0.14 (m, 1H)。

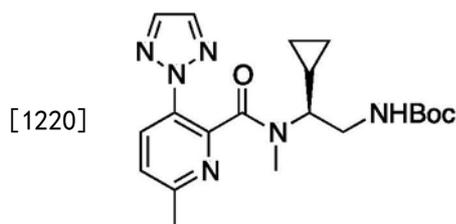
[1215] (S)-N-(1-环丙基-2-羟基乙基)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺(中间体30b)的制备



[1217] 向中间体30a (0.27g, 1.9mmol)、HATU (0.81g, 2.1mmol) 和6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶甲酸[如WO 2011/023578中所述制备的](0.68g, 2.1mmol) 在无水DMF (10mL) 中的冰冷溶液添加DIPEA (1.7mL, 9.7mmol), 并且将该混合物在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩, 并且然后将残余物溶解于EtOAc中并且用水洗涤。将水相用EtOAc提取, 并且将合并的有机物用水和盐水进行洗涤。将有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将残余物在Biotage Isolera Four™ (25g柱, 在庚烷中0%至100%EtOAc) 上通过色谱进行纯化。将得到的粗产物溶解于甲醇 (5mL) 中, 并且添加到0.5M LiOH溶液 (0.88mL, 0.44mmol) 中, 并且将该混合物搅拌2hr。将该反应混合物用AcOH中和, 并且然后在真空中浓缩。然后将该残余物重新溶解于DCM (5mL) 中, 并且用饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液进行洗涤。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将粗产物在Biotage Isolera Four™ (25g柱, 在DCM中0%至10%甲醇) 上通过色谱进行纯化, 以得到呈油状物的标题化合物 (0.29g)。

[1218] LCMS (方法G): 0.9min, 302 [M+H]<sup>+</sup>

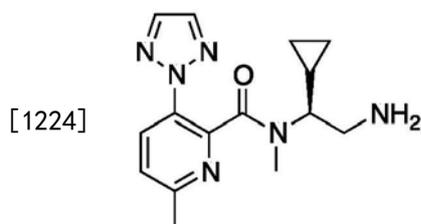
[1219] (S)-叔-丁基(2-环丙基-2-(N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰氨基)乙基)氨基甲酸酯(中间体30c)的制备



[1221] 在 $-10^{\circ}\text{C}$ 下,向中间体30b(0.29g,0.98mmol)、乙基2-{[(叔-丁氧基)羰基]氨基}-2-氧乙酸乙酯(0.20mL,0.98mmol)和三苯基膦(0.28g,1.1mmol)在无水THF(12mL)的溶液里缓慢添加DIAD(0.19mL,0.98mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌3hr,并且然后添加DIAD(0.39mL,2.0mmol)和三苯基膦(0.56g,2.1mmol),并且继续搅拌16hr。添加DIAD(0.39mL,2.0mmol)和三苯基膦(0.56g,2.1mmol)的另外部分,并且再继续搅拌3hr。然后将该混合物倒入盐水(12mL)中,并且用二乙醚来提取。将该合并的有机物在真空中进行浓缩。将残余物重新溶解于THF(6mL)中,并且添加1M LiOH(12mL,0.28mmol),并且将该混合物在环境温度下搅拌16hr。将该反应混合物倒入水(30mL)中并且用二乙醚提取。将该合并的有机物在真空中进行浓缩。将粗产物在Biotage Isolera Four<sup>TM</sup>(10g柱,在庚烷中0%至100%乙酸乙酯)上通过色谱进行纯化,以得到呈油状物的标题化合物(0.15g)。

[1222]  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.25(d, 0.43H), 8.21(d, 0.57H), 7.90(s, 0.86H), 7.84(s, 1.14H), 7.30(m, 1H), 7.04(bs, 0.57H), 5.53(bs, 0.43H), 4.03(m, 0.43H), 3.66(m, 0.43H), 3.44(m, 1H), 3.32(m, 0.57H), 3.19(m, 0.57H), 3.11(s, 1.71H), 2.87(s, 1.29H), 2.63(m, 3H), 1.48(s, 3.87H), 1.38(s, 5.13H), 1(m, 1.00H), 0.68(m, 1H), 0.60(m, 1.43H), 0.49(m, 1H), 0.18(m, 0.57H)。

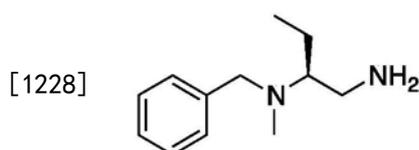
[1223] (S)-N-(2-氨基-1-环丙基乙基)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺(中间体30)的制备



[1225] 将中间体30c(0.15g,0.29mmol)在4M HCl(于二噁烷里)(3mL)中的溶液在环境温度下搅拌2hr。将反应混合物在真空中浓缩,并且然后将残余物溶解于1M盐酸(10mL)中并且用EtOAc提取。将水相用2M氢氧化钠溶液调节至pH 12。将水相用EtOAc,随后是IPA/氯仿(1:9,10mL然后1:2,10mL)进行提取。将合并的有机物经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,并在真空中浓缩。将粗产物在Biotage Isolera Four<sup>TM</sup>(11g KP-NH柱,在庚烷中0%至100%EtOAc,随后在DCM中0%至10%醇)上进行纯化,以得到呈油状物的标题化合物(33mg)。

[1226] LCMS(方法G):0.77min,302[M+H]<sup>+</sup>

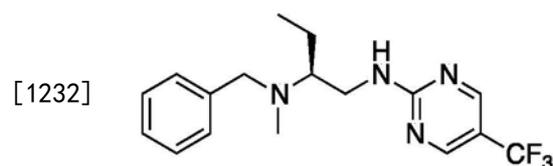
[1227] (S)-N<sup>2</sup>-苄基-N<sup>2</sup>-甲基丁烷-1,2-二胺D-(-)-酒石酸盐(1:1)(中间体31a)的制备



[1229] 将中间体21a (50g, 0.24mol) 在THF (0.42L) 中搅拌并且冷却至5°C的内部温度。添加LiAlH<sub>4</sub>在THF中的1M溶液 (0.36L, 0.36mol)。然后允许该混合物加热至环境温度, 并且在30°C下加热过夜。此后, 冷却该反应。添加水 (14mL), 随后添加15%氢氧化钠溶液 (14mL) 和水 (42mL)。添加tBME (52mL) 并且将混合物在环境温度下搅拌1hr。然后将该混合物通过 **Celite®** 进行过滤, 并且将液体浓缩以给出油状物。将该油状物在THF (820mL) 中搅拌, 并且添加在甲醇 (180mL) 中的D-(-)-酒石酸 (31g, 0.21mol)。然后将该混合物加热至60°C, 并且在允许冷却回环境温度前保持1hr, 并且搅拌1hr。将该产物过滤, 并且用THF (2×333mL) 洗涤, 并且干燥, 以得到呈固体的标题化合物 (50g)。

[1230] LCMS (方法N): 1.09min, 193 [M+H]<sup>+</sup>

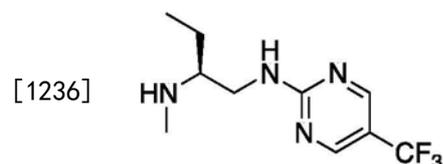
[1231] (S)-N<sup>2</sup>-苄基-N<sup>2</sup>-甲基-N<sup>1</sup>-(5-(三氟甲基)咪啶-2-基)丁烷-1,2-二胺 (中间体31b) 的制备



[1233] 将中间体31a (89g, 260mmol) 在水 (710mL) 中搅拌。在约22°C-25°C下, 添加碳酸钾 (108g, 780mmol)。添加2-氯-5-三氟甲基咪啶 (45g, 250mmol) 在tBME (710mL) 中的溶液, 并且将该混合物在环境温度下过夜。将该有机层分离, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并且在真空中浓缩, 以得到呈油状物的标题化合物 (78g)。

[1234] LCMS (方法N): 1.91min, 339 [M+H]<sup>+</sup>

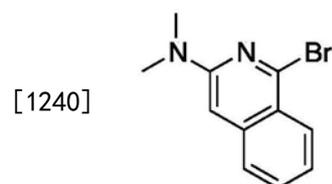
[1235] (S)-N<sup>2</sup>-甲基-N<sup>1</sup>-(5-(三氟甲基)咪啶-2-基)丁烷-1,2-二胺 (中间体31) 的制备



[1237] 在氢气氛下, 将中间体31b (26g, 77mmol) 和10%钯碳 (2.6g, 按质量计50%水) 合并到乙醇 (200mL) 中, 并且在环境温度下搅拌48hr。然后将该混合物通过 **Celite®** 过滤, 并且在真空中浓缩。将残余物溶解于乙酸异丙酯 (100mL), 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且浓缩, 以得到呈油状物的标题化合物 (18.5g)。

[1238] LCMS (方法N): 1.65min, 249 [M+H]<sup>+</sup>

[1239] 1-溴-N,N-二甲基异喹啉-3-胺 (中间体32a) 的制备

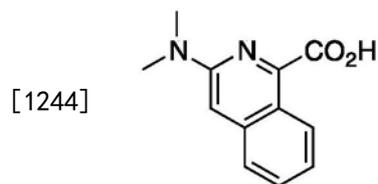


[1241] 向3-氨基-1-溴代异喹啉 (685mg, 3.1mmol) 在THF (12mL) 中的溶液里添加NaH (在油中的60%分散体) (294mg, 7.4mmol)。30min之后, 添加碘代甲烷 (0.46mL, 7.4mmol)。将该反应在环境温度下搅拌18hr。添加EtOAc (15mL) 和水 (15mL), 并且将水相用EtOAc (10mL) 提取。将合并的有机物用水 (25mL) 洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中浓缩, 以得到呈油状物的

标题化合物 (700mg)。

[1242] LCMS (方法K) : 1.01min, 251 [M+H]<sup>+</sup>

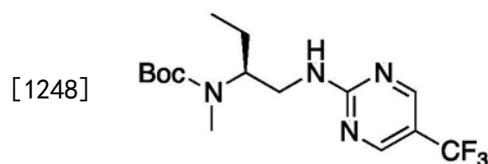
[1243] 3-(二甲基氨基)异喹啉-1-甲酸 (中间体32) 的制备



[1245] 将中间体32a (50mg, 0.20mmol)、N-羟基琥珀酰亚胺 (46mg, 0.40mmol)、三乙胺 (40mg, 0.40mmol)、xantphos (12mg, 0.02mmol) 和 Pd(OAc)<sub>2</sub> (4mg, 0.02mmol) 在 DMSO (10mL) 中的混合物在 85°C 下, 在高压釜中, 在 CO (g) (200psi) 下加热 18hr。将混合物通过用 THF (50mL) 洗涤的 Celite® 进行过滤。将滤液在真空中浓缩, 以给出粗残余物, 将该粗残余物在 EtOAc (10mL) 和水 (10mL) 之间分配。将该水相用 EtOAc (10mL) 提取。将合并的有机物用水 (20mL) 洗涤, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在真空中浓缩。将残余物通过干快速色谱 (在庚烷中 0% 至 50% EtOAc) 纯化, 以得到呈固体的标题化合物 (17mg)。

[1246] LCMS (方法L) : 0.46min, 217 [M+H]<sup>+</sup>

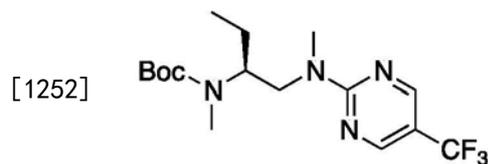
[1247] (S)-叔-丁基甲基 (1-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丁-2-基)氨基甲酸酯 (中间体33a) 的制备



[1249] 向中间体31 (300mg, 1.2mmol) 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (167mg, 1.2mmol) 在二噁烷 (3mL) 和水 (3mL) 中的溶液里添加二碳酸二叔丁酯 (290mg, 1.3mmol), 并且将该混合物在环境温度下搅拌过夜。将该混合物用 EtOAc 稀释并且用水洗涤。将有机相经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在真空中浓缩, 以得到呈固体的标题化合物 (380mg)。将粗产物不进一步纯化而用于随后的反应中。

[1250] LCMS (方法G) : 1.28min, 349 [M+H]<sup>+</sup>

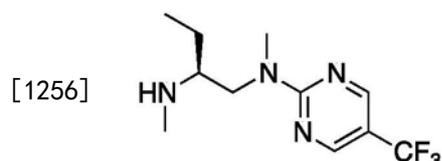
[1251] (S)-叔-丁基甲基 (1-(甲基 (5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丁-2-基)氨基甲酸酯 (中间体33b) 的制备



[1253] 向中间体33a (100mg, 0.29mmol) 在无水 DMF (3mL) 中的溶液中添加氢化钠在矿物油中的 60% 分散体 (23mg, 0.57mmol), 并且将该混合物在环境温度下搅拌 1hr。添加碘代甲烷 (18μL, 0.29mmol), 并且继续搅拌过夜。将该反应混合物用 EtOAc 稀释, 并且将该有机相用水洗涤。将水相用 EtOAc 提取, 并且将合并的有机物用水、盐水进行洗涤, 并且在真空中浓缩。将粗产物在 Biotage Isolera Four™ (25g 柱, 在庚烷中 0% 至 100% EtOAc) 上通过色谱进行纯化, 以得到呈油状物的标题化合物 (101mg)。

[1254] LCMS (方法G) : 1.40min, 363 [M+H]<sup>+</sup>

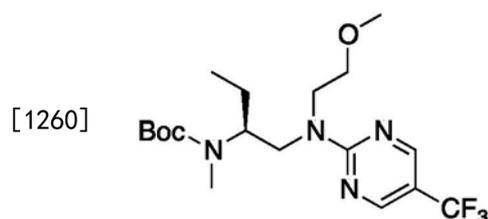
[1255] (S)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-二甲基-N<sup>1</sup>-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)丁烷-1,2-二胺(中间体33)的制备



[1257] 将中间体33b (101mg, 0.29mmol) 在4M HCl (于二噁烷里) (3mL, 12mmol) 中的溶液在环境温度下搅拌2hr。将该混合物用EtOAc稀释并且用1M氢氧化钠溶液洗涤。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中浓缩, 以得到呈油状物的标题化合物 (72mg)。将粗产物不进一步纯化而用于随后的反应中。

[1258] LCMS (方法G): 0.80min, 264 [M+H]<sup>+</sup>

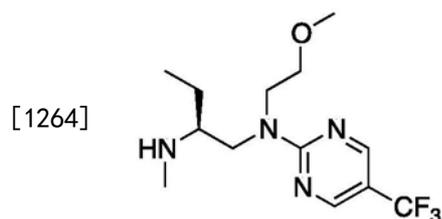
[1259] (S)-叔-丁基(1-((2-甲氧基乙基)(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丁-2-基)(甲基)氨基甲酸酯(中间体34a)的制备



[1261] 向中间体33a (100mg, 0.29mmol) 在无水DMF (3mL) 中的溶液中添加氢化钠在矿物油中的60%分散体 (23mg, 0.57mmol), 并且将该混合物在环境温度下搅拌1hr。添加1-溴-2-甲氧基乙烷 (27μL, 0.29mmol), 并且继续搅拌过夜。将该反应混合物用EtOAc稀释, 并且将该有机相用水洗涤。将水相用EtOAc提取, 并且将合并的有机物用水、盐水进行洗涤, 并且在真空中浓缩。将粗产物在Biotage Isolera Four™ (25g柱, 在庚烷中0%至100%EtOAc) 上通过色谱进行纯化, 以得到呈油状物的标题化合物 (126mg)。

[1262] LCMS (方法G): 1.42min, 408 [M+H]<sup>+</sup>

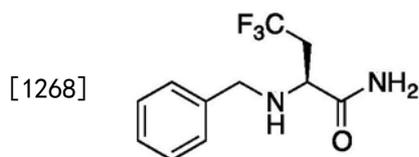
[1263] (S)-N<sup>1</sup>-(2-甲氧基乙基)-N<sup>2</sup>-甲基-N<sup>1</sup>-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)丁烷-1,2-二胺(中间体34)的制备



[1265] 将中间体34b (126mg, 0.28mmol) 在4M HCl (于二噁烷里) (3mL, 12mmol) 中的溶液在环境温度下搅拌2hr。将该混合物用EtOAc稀释并且用1M氢氧化钠溶液洗涤。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中浓缩, 以得到呈油状物的标题化合物 (49mg)。将粗产物不进一步纯化而用于随后的反应中。

[1266] LCMS (方法G): 0.87min, 308 [M+H]<sup>+</sup>

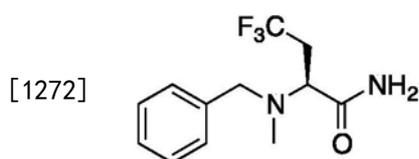
[1267] (S)-2-(苄基氨基)-4,4,4-三氟丁酰胺(中间体35a)的制备



[1269] 将(S)-2-氨基-4,4,4-三氟丁酰胺盐酸化物(508mg, 2.6mmol)、苯甲醛(280mg, 2.6mmol)和三乙胺(280mg, 2.6mmol)在2,2,2-三氟乙醇(10mL)中的混合物在60℃下加热。在1hr后,添加NaBH<sub>4</sub>(300mg, 7.9mmol),并且在允许冷却至环境温度之前,将该反应混合物再加热2hr。添加DCM(20mL)和水(20mL),并且将这些相分离。将有机物经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过干快速色谱(在庚烷中0%至75%EtOAc)纯化,以得到呈固体的标题化合物(467mg)。

[1270] LCMS(方法K):0.65min,247[M+H]<sup>+</sup>

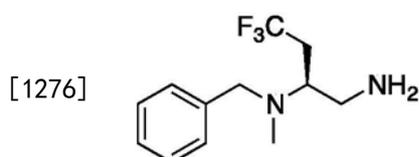
[1271] (S)-2-(苄基(甲基)氨基)-4,4,4-三氟丁酰胺(中间体35b)的制备



[1273] 向中间体35a(430mg, 1.8mmol)、甲醛的37%水溶液(106mg, 3.5mmol)和AcOH(0.11mL, 1.8mmol)在DCM(10mL)中的混合物里添加NaBH(OAc)<sub>3</sub>(0.89g, 4.2mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌2.5hr。添加饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10mL)并且将这些相分离。将有机物经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过干快速色谱(在庚烷中0%至60%EtOAc)纯化,以得到呈油状物的标题化合物(431mg)。

[1274] LCMS(方法K):0.75min,261[M+H]<sup>+</sup>

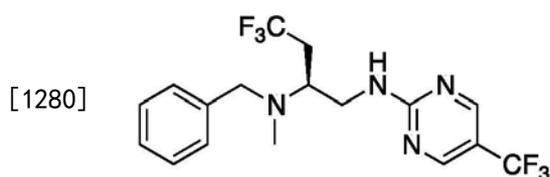
[1275] (S)-N<sup>2</sup>-苄基-4,4,4-三氟-N<sup>2</sup>-甲基丁烷-1,2-二胺(中间体35c)的制备



[1277] 将LiAlH<sub>4</sub>(203mg, 5.3mmol)悬浮于THF(8mL)中,并且在50℃下加热18hr。然后允许将其冷却至环境温度,并且添加中间体35b(431mg, 1.7mmol)在THF(2mL)中的溶液。将该反应混合物加热至50℃持续2.5小时,并且然后在冰浴中冷却。滴加水(0.25mL),随后添加2M氢氧化钠溶液(0.25mL)和水(0.75mL)。将该混合物搅拌30min,通过Celite®过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过干快速色谱(在DCM中0%至10%氨溶液)纯化,以得到呈油状物的标题化合物(120mg)。

[1278] LCMS(方法L):2.09min,247[M+H]<sup>+</sup>

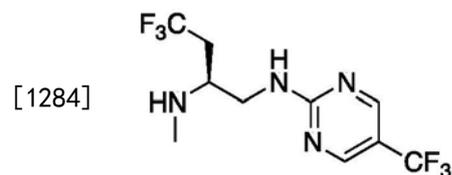
[1279] (S)-N<sup>2</sup>-苄基-4,4,4-三氟-N<sup>2</sup>-甲基-N<sup>1</sup>-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)丁烷-1,2-二胺(中间体35d)的制备



[1281] 将中间体35c (120mg, 0.49mmol)、2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶 (93mg, 0.51mmol) 和 DIPEA (0.17mL, 0.97mmol) 在 MeCN (10mL) 中的混合物在 60°C 下加热 2hr。添加 EtOAc (10mL) 和水 (10mL), 并且将这些相分离。将有机物经 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在真空中浓缩。将残余物通过干快速色谱 (在庚烷中 0% 至 30% EtOAc) 纯化, 以得到呈油状物的标题化合物 (153mg)。

[1282] LCMS (方法K): 0.99min, 393 [M+H]<sup>+</sup>

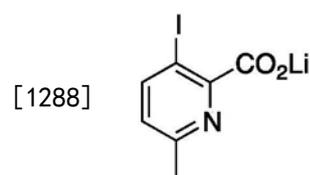
[1283] (S)-4,4,4-三氟-N<sup>2</sup>-甲基-N<sup>1</sup>-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)丁烷-1,2-二胺 (中间体 35) 的制备



[1285] 向中间体35d (153mg, 0.39mmol) 在甲醇 (8mL) 中的溶液里添加 10% 钯碳 (25mg) 将混合物在氢气气氛下搅拌 18hr。添加另外 10% 钯碳 (50mg), 并且在氢气气氛下将该混合物再搅拌 18hr。将该反应混合物通过 Celite® 过滤, 并且在真空中浓缩。将残余物通过干快速色谱 (在 EtOAc 中 0% 至 2.5% 甲醇) 纯化, 以得到呈油状物的标题化合物 (70mg)。

[1286] LCMS (方法K): 0.75min, 303 [M+H]<sup>+</sup>

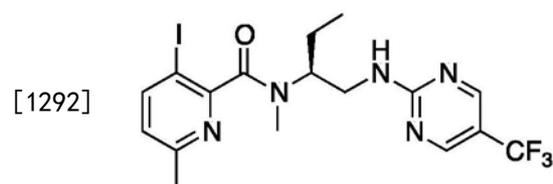
[1287] 3-碘-6-甲基吡啶甲酸锂 (中间体36a) 的制备



[1289] 向甲基3-碘-6-甲基吡啶甲酸 (0.5g, 1.7mmol) 在甲醇 (10mL) 和 THF (5mL) 中的溶液里添加 1M LiOH (3.4mL, 3.4mmol), 并且将该反应混合物在环境温度下搅拌 2hr。将该反应混合物在真空中浓缩, 并且将该残余物从甲醇 (2x10mL) 中进行共沸, 以得到呈固体的标题化合物 (0.5g)。将粗产物不进一步纯化而用于随后的反应中。

[1290] LCMS (方法G): 0.38min, 264 [M+H]<sup>+</sup>

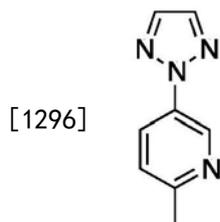
[1291] (S)-3-碘-N,6-二甲基-N-(1-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺 (中间体36) 的制备



[1293] 向中间体36a (0.5g, 1.7mmol) 和中间体31 (0.42g, 1.7mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液里添加 HATU (0.72g, 1.88mmol), 随后添加 DIPEA (0.81mL, 4.7mmol), 并且将该反应混合物在环境温度下搅拌 3天。然后将该混合物用 EtOAc (80mL) 稀释并且用水洗涤。将有机相经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将粗产物在 Biotage Isolera Four™ (100g 柱, 在庚烷中 10% 至 100% EtOAc) 上通过色谱进行纯化, 以得到呈胶质的标题化合物 (0.73g)。

[1294] LCMS (方法G): 1.21min, 495 [M+H]<sup>+</sup>

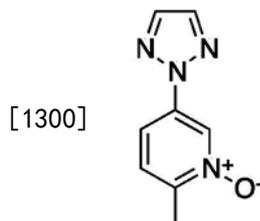
[1295] 2-甲基-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶(中间体37a)的制备



[1297] 将5-溴-2-甲基吡啶(124g,720mmol)、1H-1,2,3-三唑(210mL,3600mmol)、外消旋反式N,N'二甲基环己烷-1,2-二胺(26.0g,183mmol)、铜粉(46g,720mmol)和碳酸钾(200g,720mmol)合并到NMP(250mL)中。将该混合物加热至120℃并且搅拌4hr。允许该混合物冷却至50℃-90℃,并且用水稀释(600mL)。然后将该混合物添加至水(1900mL)和浓氨溶液(124mL)的搅拌混合物中。添加tBME(600mL),并且将该混合物搅拌0.5hr,并且然后过滤,用tBME(300mL)进行洗涤。将两相滤液分离。将水溶液用tBME(2x500mL)进行提取,并且将合并的有机相直接用于下一步骤。

[1298] LCMS(方法N):1.67min,161[M+H]<sup>+</sup>

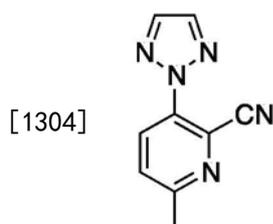
[1299] 2-甲基-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶1-氧化物(中间体37b)的制备



[1301] 向中间体37a tBME溶液中添加3-氯过苯甲酸(≤77%,156g,670mmol),并且将该混合物在环境温度下搅拌过夜。然后将该混合物加热至45℃-50℃。添加三乙胺(4mL)并且将该混合物搅拌15min。然后使该混合物在添加tBME的情况下经受共沸干燥。然后将该混合物冷却至10℃-20℃,并且将该粗固体产物过滤,用tBME(300mL)洗涤并干燥。将粗产物在IPA(680mL)中搅拌,并且加热至回流以引起溶解。然后允许混合物冷却到环境温度并且搅拌过夜。然后将该混合物冷却至约5℃并且搅拌0.5hr。将该混合物过滤,用冷IPA(95mL)和tBME(160mL)洗涤,并且干燥,以得到呈固体的标题化合物(62.5g)。

[1302] LCMS(方法N):1.56min,177[M+H]<sup>+</sup>

[1303] 6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶甲腈(中间体37c)的制备

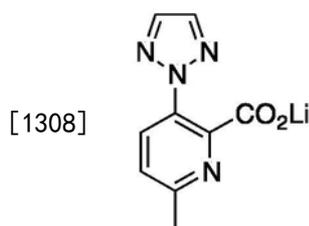


[1305] 在环境温度下,将三甲基甲硅烷基氰化物(56.3g,568mmol)添加至在DCM(250mL)中的中间体37b(50.0g,284mmol)中。将该混合物搅拌1hr,并且然后冷却至10℃。添加苯甲酰氯(59.8g,425mmol),并且将该混合物加热至40℃并且搅拌过夜。然后将该混合物倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(750mL)中。添加三乙胺(7.5mL)并且在40℃下将该混合物搅拌过夜。将水相分离,并且用DCM(100mL)进行提取。将合并的有机物用水(200mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过

滤并浓缩以给出粗产物。将此材料在己烷 (504mL) 和乙酸乙酯 (56mL) 中搅拌过夜。将该产物过滤,用己烷 (100mL) 洗涤,并且干燥,以给出呈固体的标题化合物 (48.7g)。

[1306] LCMS (方法N) :1.99min,186 [M+H]<sup>+</sup>

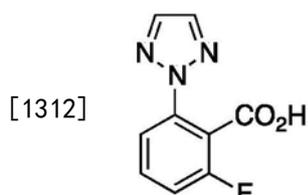
[1307] 6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶甲酸锂盐 (1:1) (中间体37) 的制备



[1309] 将在水 (130mL) 中的氢氧化锂一水合物 (16.5g, 393mmol) 添加到在温 IPA (460mL) 中的中间体37c (66.1g, 357mmol) 中,并且将该混合物加热至80°C,并且搅拌过夜。然后使该混合物在添加IPA的情况下经受共沸干燥。将得到的悬浮液在环境温度下搅拌过夜。将该产物过滤,用IPA洗涤,并且干燥,以得到呈固体的标题化合物 (67.8g)。

[1310] LCMS (方法N) :1.42min,205 [M+H]<sup>+</sup>

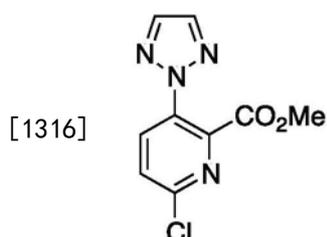
[1311] 2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸 (中间体38) 的制备



[1313] 将2-氟-6-碘苯甲酸 (300mg, 1.1mmol)、(1R,2R)-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺 (32mg, 0.23mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (735mg, 2.3mmol)、1H-1,2,3-三唑 (0.13mL, 2.3mmol)、水 (0.01mL) 在1,4-二噁烷 (5mL) 中的悬浮液在氮气下脱气10min。添加CuI (10.7mg, 0.06mmol) 并且将该混合物在氮气下进一步脱气10min。密封该压力管,并且将该混合物加热至100°C持续18hr。在冷却后,将该反应混合物用在2.5M盐酸 (50mL) 中的13%wt NaCl进行淬灭,并且用EtOAc进行提取。将合并的有机物经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗产物在Biotage Isolera Four™ (25g柱,在庚烷中0%至75% (在EtOAc中的10%AcOH)) 上通过色谱进行纯化,以得到呈油状物的标题化合物 (140mg)。

[1314] <sup>1</sup>H NMR (250MHz, MeOD) 7.94 (s, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.29 (m, 1H)。

[1315] 甲基6-氯-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶甲酸 (中间体39a) 的制备

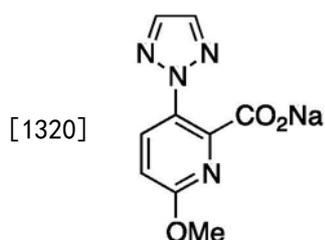


[1317] 向3-溴-6-氯吡啶-2-甲酸 (3.6g, 15. mmol) 在1,4-二噁烷 (35mL) 中的搅拌悬浮液里添加(1R,2R)-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺 (220mg, 1.5mol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10g, 31mmol)、1H-1,2,3-三唑 (2.1g, 31mmol)、水 (0.3mL), 并且将该混合物在氮气下脱气10min。添加CuI (295mg, 1.6mmol), 并且将该混合物在100°C下加热6hr。然后允许该反应混合物冷却至环境

温度,并且在真空中浓缩。将MeOH(20mL)添加到残余物中,并且将该混合物用6N盐酸(约6mL)酸化至pH 2,并且在真空中浓缩。将MeOH(20mL)添加至残余物,并且在真空中浓缩(x2)。将该残余物溶解于MeOH(15mL)和DCM(35mL)中,并且冷却至0℃。滴加TMS重氮甲烷(39mL,77mmol)(在15min内),并且将该反应混合物在环境温度下搅拌18hr。将反应混合物在真空中浓缩。将粗产物在Biotage Isolera Four™(100g柱,在庚烷中10%至80%EtOAc)上通过色谱进行纯化,以得到呈油状物的标题化合物(1.8g)。

[1318] LCMS(方法G):1.03min,239[M+H]<sup>+</sup>

[1319] 6-甲氧基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶甲酸钠(中间体39)的制备

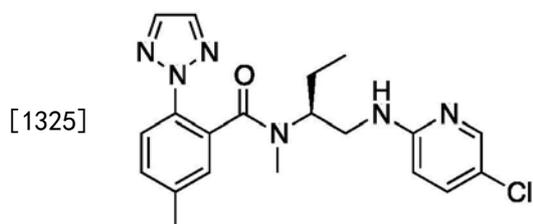


[1321] 在微波反应器中,在100℃下,将中间体39a(100mg,0.38mmol)在NaOMe(5.4M在MeOH中;2mL,10.8mmol)溶液中的悬浮液加热10min。将反应混合物在真空中浓缩,以得到呈固体的标题化合物(110mg)。将粗产物不进一步纯化而用于随后的反应中。

[1322] <sup>1</sup>H NMR(250MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 8.12(s,2H),8.05(d,1H),6.99(d,1H),4.08(s,3H)。

[1323] 实例合成:

[1324] 途径1:如通过制备(S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(实例1)所例证的、通过还原氨化制备实例的典型程序



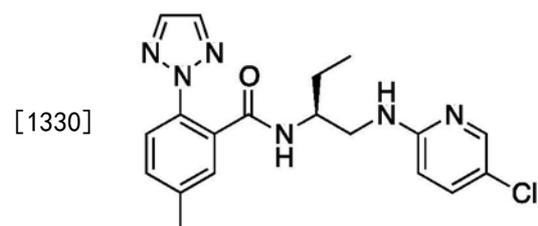
[1326] 将NaHCO<sub>3</sub>(0.26g,3.1mmol)、中间体1(0.60g,2.1mmol)和戴斯-马丁过碘烷(0.97g,2.3mmol)在无水DCM(10mL)中搅拌2hr。将该反应混合物用二乙醚、饱和的水性NaHCO<sub>3</sub>和饱和的水性硫代硫酸钠进行稀释。在剧烈搅动1hr后,将这两层分离,并且将该水层用二乙醚进行提取。将合并的有机物用饱和的水性NaHCO<sub>3</sub>和盐水进行洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物溶解于DCE(10mL)中,添加5-氯吡啶-2-胺(0.27g,2.1mmol)和NaBH(OAc)<sub>3</sub>(0.88g,4.2mmol),并且将该反应混合物在环境温度下搅拌18hr。将该反应混合物通过使用SCX树脂柱体(10g柱,用甲醇进行洗涤,然后用2%甲醇氨洗脱)的离子交换色谱来纯化。将该粗产物通过制备型HPLC(沃特斯,酸性(0.1%甲酸),沃特斯X-Bridge Prep-C18,5μm,19x50mm柱,在水中40%至80%MeCN)进一步纯化,以得到呈固体的标题化合物(145mg)。

[1327] LCMS(方法A):2.11min,399[M+H]<sup>+</sup>

[1328] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,375K) 8.03-7.89(m,3H),7.79(bd,0.15H),7.77-7.66(m,1H),7.43(dd,0.85H),7.40-7.24(m,1.3H),6.98(bs,0.85H),6.58(d,0.85H),6.44(bs,

0.15H), 6.31 (bs, 0.85H), 4.56 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.16 (m, 0.15H), 2.84 (s, 0.45H), 2.64 (m, 2.55H), 2.38 (s, 2.7H), 2.19 (m, 0.3H), 1.63 (m, 1.7H), 0.97 (t, 3H), 0.67 (bs, 0.15H)。

[1329] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(实例2)的制备

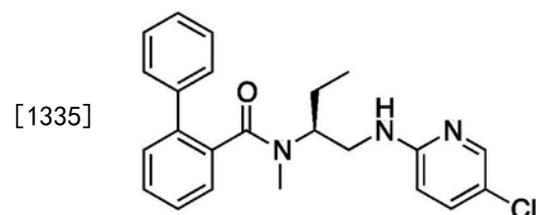


[1331] 使用针对途径1所描述的方法,从中间体1(0.65g,2.4mmol)和5-氯吡啶-2-胺(0.30g,2.4mmol)制备呈固体的标题化合物(98mg)。将粗产物通过重新结晶从MeCN进行纯化。

[1332] LCMS(方法A):1.73min,385/387[M+H]<sup>+</sup>

[1333] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,289K) 8.16(d,1H),7.98(s,2H),7.96(d,1H),7.64(d,1H),7.47-7.38(m,2H),7.25(d,1H),6.65(t,1H),6.54(d,1H),3.88(m,1H),3.31(m,2H),2.39(s,3H),1.54(m,1H),1.42(m,1H),0.90(t,3H)。

[1334] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例3)的制备

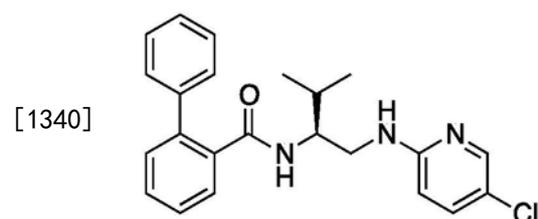


[1336] 使用针对途径1所描述的方法,从中间体2(0.50g,1.8mmol)和5-氯吡啶-2-胺(0.23g,1.8mmol)制备呈胶质的标题化合物(63mg)。将粗产物在Biotage Companion™(40g柱,梯度为在异己烷中0%至100%EtOAc)上通过色谱进行纯化。

[1337] LCMS(方法A):2.33min,394/396[M+H]<sup>+</sup>

[1338] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,374K) 7.94(bs,0.62H),7.76(bs,0.29H),7.55-7.27(m,9.4H),7.21-7.02(m,1.21H),6.51(d,0.48H),6.40(bd,0.32H),6.17(bs,0.68H),4.50(bm,0.82H),3.30(bm,1.82H),2.93(bs,0.85H),2.71(s,1.15H),2.56(bm,0.18H),2.47-2.40(m,2.05H),1.48(bm,0.59H),1.34(bm,0.54H),0.62(bt,1.95H),0.46(bs,1.05H)。

[1339] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例4)的制备



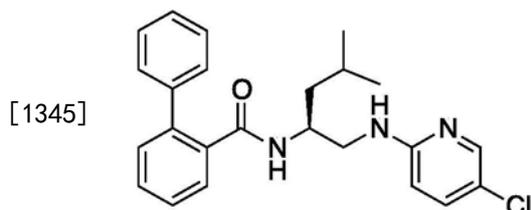
[1341] 使用针对途径1所描述的方法,从中间体3(0.27g,0.96mmol)和5-氯吡啶-2-胺

(0.13g, 0.98mmol) 制备呈玻璃状的标题化合物 (0.10g)。将粗产物在 Biotage Companion™ (40g 柱, 二乙醚) 上通过色谱进行纯化。

[1342] LCMS (方法A): 2.31min, 394/396 [M+H]<sup>+</sup>

[1343] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.98 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.52-7.46 (td, 1H), 7.46-7.27 (m, 9H), 6.56 (t, 1H), 6.53 (dd, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 0.77 (t, 6H)。

[1344] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-4-甲基戊-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺 (实例5) 的制备



[1346] 使用针对途径1所描述的方法,从中间体4 (0.10g, 0.31mmol) 和5-氯吡啶-2-胺 (65mg, 0.51mmol) 制备呈玻璃状的标题化合物 (0.91g)。将粗产物在 Biotage Companion™ (12g 柱, 在异己烷中 10% 至 40% EtOAc) 上通过色谱进行纯化。

[1347] LCMS (方法A): 2.41min, 408/410 [M+H]<sup>+</sup>

[1348] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.93 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.47 (td, 1H), 7.43-7.29 (m, 8H), 6.34 (d, 1H), 5.34 (d, 1H), 5.04 (bt, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 1.25 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 1.00 (m, 1H), 0.80 (d, 3H), 0.79 (d, 3H)。

[1349] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-2-甲基-4-苯基噻唑-5-甲酰胺 (实例6) 的制备



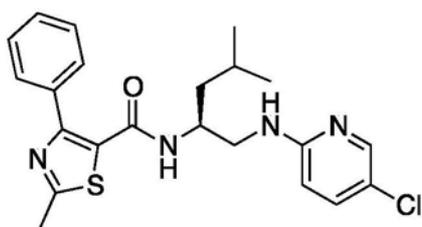
[1351] 使用针对途径1所描述的方法,从中间体5 (0.20g, 0.66mmol) 和5-氯吡啶-2-胺 (68mg, 0.53mmol) 制备呈玻璃状的标题化合物 (53mg)。将粗产物在 Biotage Companion™ (40g 柱, 在异己烷中 10% 至 40% EtOAc) 上通过色谱进行纯化,然后在 Biotage Companion™ (40g 柱, 二乙醚) 上通过色谱进一步纯化。

[1352] LCMS (方法A): 2.17min, 415/417 [M+H]<sup>+</sup>

[1353] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.04 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.39-7.34 (bm, 3H), 6.67 (t, 1H), 6.54 (dd, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.81 (m, 1H), 0.87 (d, 3H), 0.80 (d, 3H)。

[1354] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-4-甲基戊-2-基)-2-甲基-4-苯基噻唑-5-甲酰胺 (实例7) 的制备

[1355]



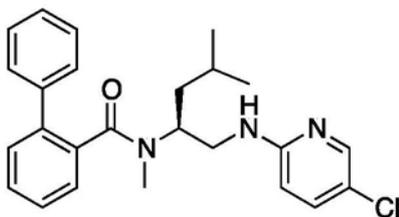
[1356] 使用针对途径1所描述的方法,从中间体6(0.26g,0.82mmol)和5-氯吡啶-2-胺(0.11g,0.88mmol)制备呈胶质的标题化合物(71mg)。将粗产物在Biotage Companion™(40g柱,二乙醚)上通过色谱进行纯化。

[1357] LCMS(方法A):2.32min,429[M+H]<sup>+</sup>

[1358] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 7.85(d,1H),7.59(dd,1H),7.39-7.32(m,2H),7.10(dd,1H),7.06-6.99(m,3H),6.45(t,1H),6.20(dd,1H),3.82(bm,1H),2.94(m,2H),2.37(s,3H),1.23(m,1H),1.02(m,1H),0.92(m,1H),0.53(d,6H)。

[1359] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-4-甲基戊-2-基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例8)的制备

[1360]



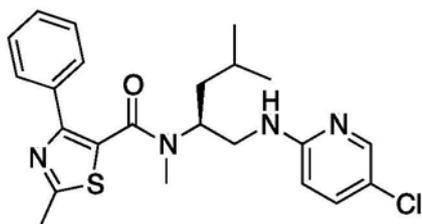
[1361] 使用针对途径1所描述的方法,从中间体7(0.46g,1.47mmol)和5-氯吡啶-2-胺(0.17g,1.32mmol)制备标题化合物(94mg)。将粗产物在Biotage Companion™(12g柱,二乙醚)上通过色谱进行纯化。

[1362] LCMS(方法A):2.72min,422/424[M+H]<sup>+</sup>

[1363] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 8.15-8.04(m,0.61H),7.96(d,0.05H),7.79(d,0.12H),7.73-7.43(m,9.76H),7.40(bm,0.12H),7.14-7.04(m,0.6H),7.00(bt,0.54H),6.94(td,0.13H),6.86(dd,0.15H),6.79(bm,0.05H),6.72(d,0.65H),6.62(bd,0.12H),6.53(d,0.05H),6.35(bm,0.05H),4.97(bm,0.6H),4.80(bs,0.05H),3.63-3.45(m,1H),3.38(m,0.84H),3.13(m,0.15H),3.00(m,0.18H),2.89(s,0.6H),2.84(s,0.15H),2.61(s,0.45H),2.46(s,1.8H),1.84(bm,0.12H),1.65(bm,0.21H),1.42(bm,0.3H),1.32(bm,0.87H),1.15(bm,0.6H),1.04(bm,0.87H),0.94-0.79(m,4.08H),0.79-0.70(dd,1.8H),0.67(d,0.15H),-0.00(m,0.18H)。

[1364] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-4-甲基戊-2-基)-N,2-二甲基-4-苯基噻唑-5-甲酰胺(实例9)的制备

[1365]



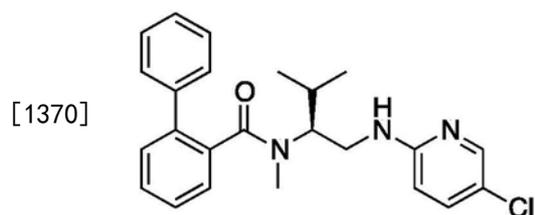
[1366] 使用针对途径1所描述的方法,从中间体8(0.26g,0.8mmol)和5-氯吡啶-2-胺

(94mg, 0.73mmol) 制备呈胶质的标题化合物 (69mg)。将粗产物在Biotage Companion™ (12g柱, 二乙醚) 上通过色谱进行纯化, 并且然后在Biotage Companion™ (12g柱, tBME) 上通过色谱进一步纯化。

[1367] LCMS (方法A): 2.60min, 443/445 [M+H]<sup>+</sup>

[1368] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.94 (dd, 0.5H), 7.75 (dd, 0.5H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 2H), 6.96 (t, 0.5H), 6.86 (t, 0.5H), 6.53 (dd, 0.5H), 6.48 (dd, 0.5H), 4.90 (bm, 0.5H), 3.81 (m, 0.5H), 3.50-3.42 (m, 0.5H), 3.42-3.35 (m, 0.5H), 3.27 (m, 0.5H), 2.93 (m, 0.5H), 2.89 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.53 (s, 1.5H), 2.52 (s, 1.5H), 1.48 (m, 0.5H), 1.41-1.15 (m, 2H), 0.94 (d, 1.5H), 0.88 (d, 1.5H), 0.56 (m, 0.5H), 0.51 (d, 2H), 0.45 (d, 2H)。

[1369] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺 (实例10) 的制备

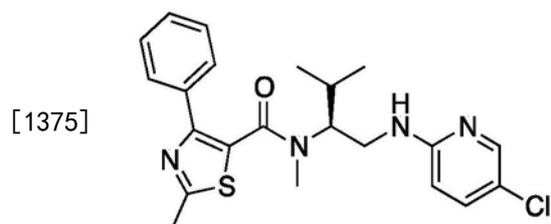


[1371] 使用针对途径1所描述的方法, 从中间体9 (0.38g, 1.3mmol) 和5-氯吡啶-2-胺 (94mg, 0.73mmol) 制备标题化合物 (52mg)。将粗产物在Biotage Companion™ (12g柱, tBME) 上通过色谱进行纯化。

[1372] LCMS (方法A): 2.58min, 408/410 [M+H]<sup>+</sup>

[1373] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.68 (d, 0.82H), 7.60 (bd, 0.18H), 7.54 (d, 0.18H), 7.38 (dd, 0.18H), 7.30 (bdd, 0.18H), 7.28-6.98 (m, 8.82H), 6.77-6.66 (m, 0.82H), 6.58-6.47 (bm, 0.82H), 6.34-6.19 (bm, 0.82H), 6.10 (bd, 0.18H), 4.09 (bm, 0.36H), 3.92 (bs, 0.18H), 3.39-3.20 (bm, 0.82H), 3.10-3.01 (bm, 0.82H), 2.83-2.82 (m, 0.18H), 2.66-2.59 (td, 0.18H), 2.51 (s, 0.36H), 2.12 (s, 2.02H), 1.72 (bs, 0.18H), 1.32 (bs, 0.82H), 1.11-1.04 (bm, 0.18H), 1.00 (bm, 0.18H), 0.74 (bs, 0.36H), 0.66 (d, 2.46H), 0.55 (bs, 0.18H), 0.49 (bm, 0.18H), 0.42 (d, 0.54H), -0.01 (d, 2.46H), -0.42 (d, 0.54H)。

[1374] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-N,2-二甲基-4-苯基噻唑-5-甲酰胺 (实例11) 的制备

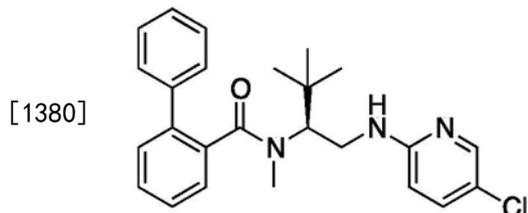


[1376] 使用针对途径1所描述的方法, 从中间体10 (0.40g, 1.26mmol) 和5-氯吡啶-2-胺 (98mg, 0.77mmol) 制备呈胶质的标题化合物 (45mg)。将粗产物在Biotage Companion™ (12g柱, tBME) 上通过色谱进行纯化。

[1377] LCMS (方法A): 2.40min, 429/431 [M+H]<sup>+</sup>

[1378]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ , 374K) 7.93 (bs, 1H), 7.79–7.67 (m, 2H), 7.46–7.28 (m, 4H), 6.64–6.36 (bs, 1H), 6.33–6.13 (bm, 1H), 4.42 (bs, 0.5H), 3.61–3.41 (m, 2H), 2.67 (bs, 6H), 1.91 (bs, 0.5H), 1.15–0.68 (bm, 6H), 0.46 (bm, 1H)。

[1379] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-3,3-二甲基丁-2-基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例12)的制备

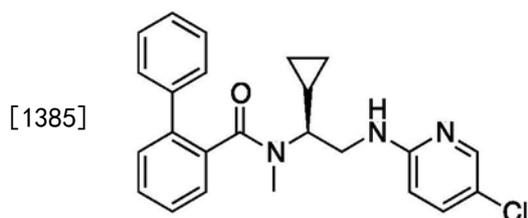


[1381] 使用针对途径1所描述的方法,从中间体11 (0.30g, 0.95mmol) 和5-氯吡啶-2-胺 (0.12g, 0.92mmol) 制备呈固体的标题化合物 (59mg)。将该粗产物通过制备型HPLC (沃特斯, 酸性 (0.1% 甲酸), 沃特斯X-Bridge Prep-C18, 5 $\mu\text{m}$ , 19x50mm柱, 在水中5%至95% MeCN) 进行纯化。

[1382] LCMS (方法A): 2.71min, 422 [M+H]<sup>+</sup>

[1383]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ , 374K) 8.40 (s, 0.1H), 7.98 (bm, 0.1H), 7.94 (d, 0.9H), 7.89 (bm, 0.1H), 7.83 (bm, 0.1H), 7.58 (bm, 0.2H), 7.50–7.24 (m, 9.4H), 7.07 (bs, 0.9H), 6.52 (d, 0.9H), 5.99 (bm, 0.3H), 4.68 (bs, 0.9H), 3.65–3.39 (m, 1.8H), 2.96 (bs, 0.1H), 2.84 (bs, 0.1H), 2.60 (bs, 0.1H), 2.55 (bs, 2.7H), 2.46 (bs, 0.3H), 0.85 (bs, 8.1H), 0.62 (bs, 0.9H)。

[1384] (S)-N-(2-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-1-环丙基乙基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例13)的制备

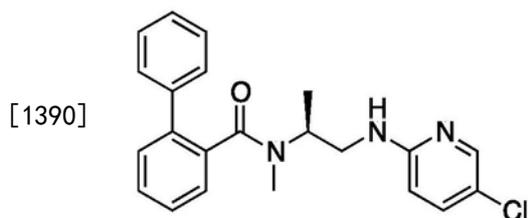


[1386] 使用针对途径1所描述的方法,从中间体12 (0.67g, 2.3mmol) 和5-氯吡啶-2-胺 (0.29g, 2.3mmol) 制备标题化合物 (0.16g)。将该粗产物通过制备型HPLC (沃特斯, 酸性 (0.1% 甲酸), 沃特斯X-Bridge Prep-C18, 5 $\mu\text{m}$ , 19x50mm柱, 在水中5%至95% MeCN) 进行纯化。

[1387] LCMS (方法A): 2.38min, 406 [M+H]<sup>+</sup>

[1388]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ , 374K) 8.05 (s, 0.2H), 7.72 (s, 0.8H), 7.55 (s, 0.2H), 7.35–7.06 (m, 9H), 6.92 (m, 1H), 6.29 (d, 0.8H), 6.12 (bd, 0.2H), 5.95 (bs, 0.8H), 3.63 (m, 0.8H), 3.25 (m, 2H), 3.08 (bm, 0.2H), 2.68 (bm, 1H), 2.65 (bs, 0.6H), 2.35 (s, 2.4H), 0.66 (bm, 0.8H), 0.28 (m, 1H), 0.04 (m, 1.2H), -0.30 (bm, 1H)。

[1389] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丙-2-基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例14)的制备

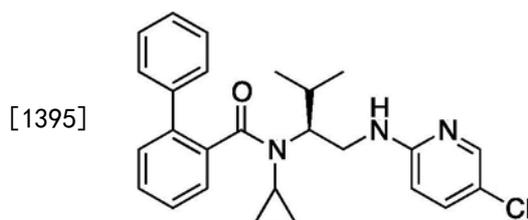


[1391] 使用针对途径1所描述的方法,从中间体13 (0.48g, 1.8mmol) 和5-氯吡啶-2-胺 (0.23g, 1.8mmol) 制备呈胶质的标题化合物 (0.17g)。将粗产物在Biotage Companion™ (40g 柱, 在异己烷中0%至100%EtOAc) 上通过色谱进行纯化。

[1392] LCMS (方法A): 2.09min, 380/382 [M+H]<sup>+</sup>

[1393] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 374K) 7.93 (bs, 0.4H), 7.71 (bs, 0.49H), 7.54-7.28 (m, 8.58H), 7.22 (bm, 0.76H), 7.04 (bm, 0.78H), 6.52 (bd, 0.49H), 6.40 (bd, 0.68H), 6.22 (bs, 0.82H), 4.65 (bm, 0.45H), 3.60 (bm, 0.64H), 3.27 (bm, 0.74H), 3.12 (bm, 0.46H), 3.04-2.85 (bm, 0.82H), 2.70 (bs, 1.2H), 2.55 (m, 0.18H), 2.46 (bs, 0.3H), 2.42 (bs, 1.02H), 0.91 (bm, 1.9H), 0.32 (bs, 1.29H)。

[1394] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-N-环丙基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺 (实例15) 的制备

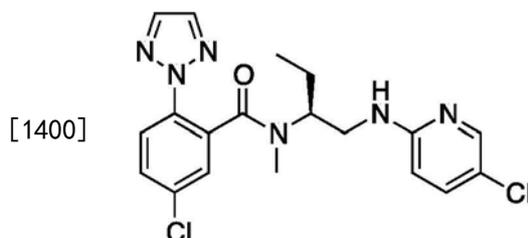


[1396] 使用针对途径1所描述的方法,从中间体14 (0.36g, 1.1mmol) 和5-氯吡啶-2-胺 (0.14g, 1.1mmol) 制备呈胶质的标题化合物 (0.12g)。将粗产物在Biotage Companion™ (40g 柱, 在异己烷中0%至70%EtOAc) 上通过色谱进行纯化。

[1397] LCMS (方法A): 2.79min, 434/436 [M+H]<sup>+</sup>

[1398] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 374K) 7.94 (d, 1H), 7.54-7.28 (m, 10H), 6.45 (d, 1H), 5.91 (bs, 1H), 3.74-3.48 (bm, 3H), 2.30-2.11 (m, 2H), 0.95 (d, 3H), 0.57 (d, 3H), 0.37-0.15 (m, 4H)。

[1399] 途径2: 如通过制备 (S)-5-氯-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺 (实例16) 所例证的、通过酰胺偶联制备实例的典型程序



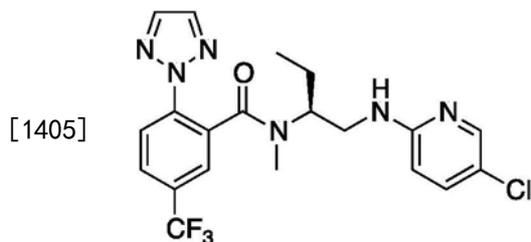
[1401] 向5-氯-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸 (91mg, 0.41mmol) [如W02011/050198所述制备的]、中间体15 (0.12g, 0.37mmol) 和DIPEA (0.32mL, 1.8mmol) 在无水DMF (2mL) 中的溶液里添加HATU (0.15g, 0.41mmol), 并且将该反应混合物搅拌过夜。将该反应混合物在真空

中浓缩,并且将该残余物溶解于甲醇(10ml)中。将其通过使用SCX树脂柱体(2g柱,用10个体积的甲醇进行洗涤,然后用2%甲醇氨洗脱)的离子交换色谱来纯化。将粗产物在Biotage Companion™(12g柱,在DCM中0%至5%氨溶液)上通过色谱进一步纯化,以得到标题化合物(43mg)。

[1402] LCMS(方法A):2.26min,419/421[M+H]<sup>+</sup>

[1403] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 8.11(m,1.21H),8.06(s,0.76H),8.00(bm,0.18H),7.96(bd,0.42H),7.89(bd,0.42H),7.77(d,0.29H),7.72(d,0.33H),7.71-7.61(m,0.65H),7.51-7.37(m,1.4H),7.27(dd,0.1H),7.04(d,0.9H),6.98(m,0.65H),6.88(s,0.1H),6.65(s,0.1H),6.64-6.53(bm,0.84H),6.49(d,0.35H),6.45(dd,0.1H),6.23(d,0.1H),6.13(bs,0.1H),4.62(bm,0.48H),4.45(bs,0.12H),3.63(bs,0.1H),3.56-3.35(m,1.65H),3.32-3.31(m,0.9H),3.12-2.95(m,0.4H),2.87(s,0.24H),2.80(s,0.75H),2.66(s,1.59H),1.64(bm,0.27H),1.55(m,0.87H),1.36(s,0.42H),1.27(m,0.3H),0.95(t,1.65H),0.83(t,0.21H),0.75(m,0.27H),0.47(t,0.78H)。

[1404] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(实例17)的制备

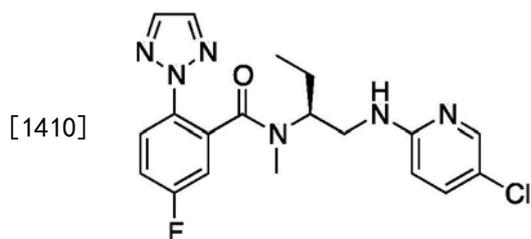


[1406] 使用针对途径2所描述的方法,从2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(50mg,0.19mmol)[如WO 2012/085857所述制备的]和中间体15(63mg,0.19mmol)制备呈胶质的标题化合物(39mg)。将粗产物在Biotage Companion™(12g柱,在DCM中0%至10%甲醇)上通过色谱进行纯化。

[1407] LCMS(方法A):2.41min,453/455[M+H]<sup>+</sup>

[1408] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 8.34(dd,0.12H),8.16-8.11(m,0.88H),8.07-7.92(s,0.25H),8.14(m,1.44H),8.00(m,1.64H),7.82(ddd,0.25H),7.71(bs,0.12H),7.69(d,0.27H),7.65(bd,0.12H),7.60(dd,0.10H),7.51-7.38(m,1.44H),7.35(dd,0.25H),7.26(dd,0.10H),7.03(t,0.51H),6.91(t,0.24H),6.70-6.95(m,0.23H),6.57(dd,0.65H),6.44(dd,0.25H),6.21(dd,0.14H),4.67(bm,0.59H),4.48(bm,0.16H),3.64-3.35(m,1.71H),3.26-3.11(m,0.45H),3.06(m,0.26H),2.91(s,0.30H),2.84(s,0.75H),2.64(m,1.95H),1.67(m,0.33H),1.56(m,1.25H),1.30(m,0.25H),0.99(m,1.95H),0.81(m,0.30H),0.46(t,0.75H)。

[1409] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-5-氟-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(实例18)的制备

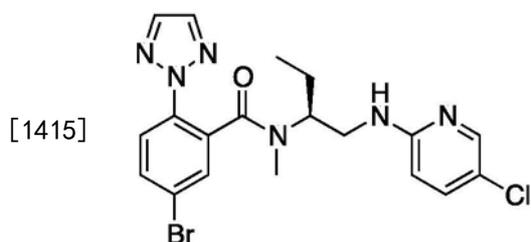


[1411] 使用针对途径2所描述的方法,从5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸(75mg, 0.33mmol) [如WO 2012/145581所述制备的]和中间体15(70mg, 0.36mmol)制备呈胶质的标题化合物(115mg)。将粗产物在Biotage Companion™(12g柱,在异己烷中0%至60%EtOAc)上通过色谱进行纯化。

[1412] LCMS(方法A):2.09min,403/405[M+H]<sup>+</sup>

[1413] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 8.09(bm,1.12H),8.03(bs,0.8H),7.96(bs,0.5H),7.88(bm,0.52H),7.76(dd,0.42H),7.70(d,0.4H),7.53-7.34(bm,1.62H),7.34-7.19(bm,0.83H),6.96(bm,1.27H),6.80(dd,0.85H),6.58(d,0.28H),6.48(d,0.28H),6.25(d,0.11H),4.61(t,0.45H),4.46(bs,0.10H),3.64(bs,0.15H),3.41(m,1.32H),3.29(m,0.63H),3.10-2.84(m,0.45H),2.85(s,0.10H),2.79(s,0.81H),2.70(s,0.36H),2.67(bs,1.73H),1.72-1.46(m,1.30H),1.35-1.20(m,0.45H),0.93(t,1.73H),0.84(bt,0.32H),0.74(m,0.25H),0.48(t,0.85H)。

[1414] (S)-5-溴-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(实例19)的制备



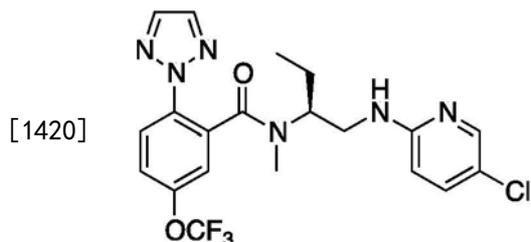
[1416] 使用针对途径2所描述的方法,从5-溴-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸(97mg, 0.36mmol) [如WO 2008/147518所述制备的]和中间体15(70mg, 0.33mmol)制备呈胶质的标题化合物(59mg)。将粗产物在Biotage Companion™(12g柱,在异己烷中0%至70%EtOAc)上通过色谱进行纯化。

[1417] LCMS(方法A):2.36min,463/465[M+H]<sup>+</sup>

[1418] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 8.16-8.11(m,0.82H),8.10(s,0.15H),8.09-7.99(m,1H),7.96(m,0.52H),7.92(bd,0.07H),7.86-7.73(m,1.44H),7.71(d,0.28H),7.65(d,0.07H),7.61(dd,0.28H),7.58(bs,0.12H),7.50(d,0.09H),7.49-7.39(m,1H),7.27(dd,0.06H),7.23-7.18(m,0.85H),7.02-6.92(m,0.92H),6.63-6.53(d,1H),6.49(d,0.24H),6.23(d,0.09H),4.62(bm,0.51H),4.45(bm,0.2H),3.63(bm,0.06H),3.56-3.33(m,1.35H),3.28(m,0.28H),3.23-3.07(bm,0.21H),3.02(m,0.27H),2.87(s,0.18H),2.80(s,0.81H),2.70(s,0.21H),2.66(bs,1.86H),1.65(bm,0.3H),1.55(m,0.99H),1.34-1.21(m,0.5H),0.99-0.91(t,1.92H),0.84(m,0.27H),0.76(m,0.29H),0.47(t,0.79H)。

[1419] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-

## 5-(三氟甲氧基)苯甲酰胺(实例20)的制备

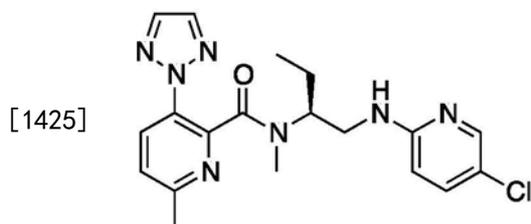


[1421] 使用针对途径2所描述的方法,从2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲氧基)苯甲酸(98mg,0.36mmol)[如WO 2012/085857所述制备的]和中间体15(70mg,0.33mmol)制备呈固体的标题化合物(110mg)。将粗产物在Biotage Companion™(12g柱,在异己烷中0%至60%EtOAc)上通过色谱进行纯化。

[1422] LCMS(方法A):2.47min,469/471[M+H]<sup>+</sup>

[1423] <sup>1</sup>H NMR 400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 8.18(d,0.11H),8.13(m,0.82H),8.12-8.05(m,1.25H),8.00(d,0.51H),7.95(bd,0.45H),7.90(d,0.09H),7.72(dd,0.27H),7.63(m,0.92H),7.41(m,1.48H),7.34(bd,0.09H),7.27(dd,0.09H),6.98(m,1.53H),6.55(m,1.3H),6.22(d,0.09H),4.63(bm,0.46H),4.46(bm,0.1H),3.64(bm,0.09H),3.57-3.33(m,1.51H),3.28(m,0.35H),3.20(m,0.09H),3.16-2.95(m,0.27H),2.87(s,0.24H),2.81(s,0.81H),2.66(m,1.95H),1.65(bs,0.24H),1.55(m,1.11H),1.29(m,0.39H),0.96(t,1.83H),0.91-0.77(m,0.63H),0.47(t,0.93H)。

[1424] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺(实例21)的制备

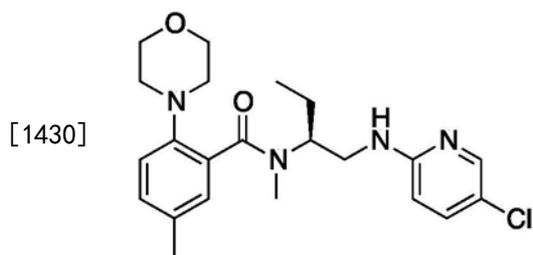


[1426] 使用针对途径2所描述的方法,从6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶甲酸(87mg,0.36mmol)[如WO 2010/063662所述制备的]和中间体15(70mg,0.33mmol)制备呈胶质的标题化合物(42mg)。将该粗产物通过制备型HPLC(沃特斯,酸性(0.1%甲酸),沃特斯X-Bridge Prep-C18,5μm,19x50mm柱,在水中35%至65%MeCN)进行纯化。

[1427] LCMS(方法A):在1.79min和1.98min处的两个峰,400/402[M+H]<sup>+</sup>

[1428] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 8.24(d,0.5H),8.22(d,0.5H),8.12(m,2H),7.99(dd,0.5H),7.73(d,0.5H),7.51(dd,0.5H),7.48(dd,0.5H),7.46(dd,0.5H),7.34(dd,0.5H),6.79(bt,0.5H),6.60(t,0.5H),6.55(dd,0.5H),6.34(d,0.5H),4.54(m,0.5H),3.65(m,0.5H),3.34-3.21(m,2H),2.85(s,1.5H),2.71(s,1.5H),2.56(s,1.5H),2.48(s,1.5H),1.71-1.38(m,2H),0.95(t,1.5H),0.77(t,1.5H)。

[1429] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N,5-二甲基-2-吗啉代苯甲酰胺(实例22)的制备

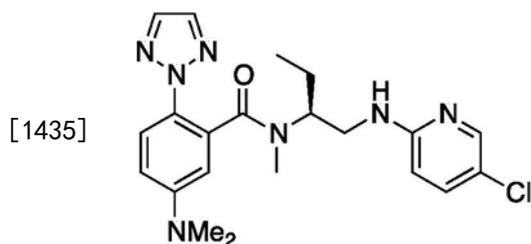


[1431] 使用针对途径2所描述的方法,从中间体27 (90mg,0.41mmol) 和中间体15 (120mg,0.41mmol) 制备呈玻璃状的标题化合物 (54mg)。将粗产物在Biotage Companion™ (12g柱,在DCM中0%至5%氨溶液) 上通过色谱进行纯化。

[1432] LCMS (方法A): 2.21min, 417/419 [M+H]<sup>+</sup>

[1433] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 374K) 7.95 (bd, 0.6H), 7.83 (bs, 0.35H), 7.77 (bs, 0.35H), 7.42 (dd, 0.6H), 7.35 (dd, 0.42H), 7.14 (dd, 0.58H), 7.06-6.99 (m, 0.99H), 6.93 (bd, 0.35H), 6.88 (bd, 0.35H), 6.64 (bs, 0.35H), 6.58 (d, 0.66H), 6.45 (d, 0.54H), 6.38 (bt, 0.51H), 6.24 (bs, 0.35H), 4.67 (bs, 0.7H), 3.77-3.32 (bm, 6.72H), 3.29-2.98 (bm, 2.09H), 2.87-2.66 (s, 1.1H), 2.74 (bm, 1.05H), 2.59 (bm, 2.28H), 2.25 (bs, 2.04H), 2.00 (s, 0.65H), 1.64 (bm, 2.01H), 1.00 (bt, 1.95H), 0.86 (bt, 1.05H), 0.74 (bm, 0.36H)。

[1434] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-5-(二甲基氨基)-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺 (实例23) 的制备

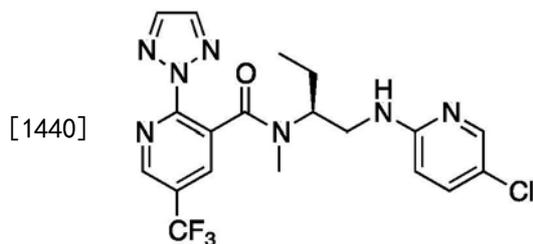


[1436] 使用针对途径2所描述的方法,从中间体16 (84mg,0.62mmol) 和中间体15 (117mg,0.36mmol) 制备呈胶质的标题化合物 (45mg)。将粗产物在Biotage Companion™ (12g柱,在DCM中0%至10%甲醇) 上通过色谱进行纯化。

[1437] LCMS (方法A): 2.18min, 428/430 [M+H]<sup>+</sup>

[1438] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.03-7.96 (bm, 0.60H), 7.96-7.93 (bm, 0.83H), 7.92 (s, 0.15H), 7.91 (bs, 0.72H), 7.80 (d, 0.12H), 7.74 (d, 0.12H), 7.72-7.64 (m, 0.43H), 7.56 (bd, 0.43H), 7.51-7.47 (dd, 0.45H), 7.47-7.38 (dd, 0.52H), 7.33 (dd, 0.13H), 7.30 (dd, 0.22H), 6.98-6.78 (m, 1.50H), 6.73 (d, 0.03H), 6.67 (dd, 0.33H), 6.60-6.40 (m, 1.20H), 6.43 (d, 0.35H), 6.38 (d, 0.35H), 6.26 (m, 0.52H), 4.63 (bm, 0.50H), 4.48 (bs, 0.15H), 3.76 (bm, 0.13H), 3.52 (bm, 0.56H), 3.40 (bm, 0.80H), 3.31 (bm, 0.50H), 3.08 (m, 0.12H), 3.03-2.94 (m, 1.86H), 2.91 (bs, 2.32H), 2.84 (s, 1.24H), 2.82 (s, 0.30H), 2.75 (s, 0.80H), 2.63 (m, 1.86H), 2.19 (s, 0.15H), 1.62 (m, 0.48H), 1.50 (m, 0.84H), 1.36 (s, 0.84H), 1.30-1.17 (bm, 0.55H), 0.90 (bm, 2.13H), 0.51 (bm, 0.87H)。

[1439] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)烟酰胺 (实例24) 的制备

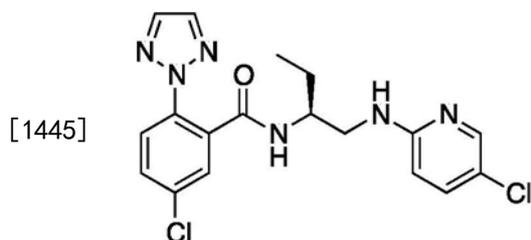


[1441] 使用针对途径2所描述的方法,从中间体17 (93mg, 0.36mmol) 和中间体15 (70mg, 0.33mmol) 制备呈固体的标题化合物 (49mg)。将该粗产物通过制备型HPLC (沃特斯, 酸性 (0.1% 甲酸), 沃特斯X-Bridge Prep-C18, 5 $\mu$ m, 19x50mm柱, 在水中20%至50%MeCN) 进行纯化。

[1442] LCMS (方法A) : 2.14min, 454/456 [M+H]<sup>+</sup>

[1443] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.12-9.04 (bm, 0.75H), 8.95 (m, 0.27H), 8.39 (bs, 0.12H), 8.29 (bd, 0.12H), 8.27-8.22 (m, 0.81H), 8.22-8.16 (m, 1.2H), 8.01 (bdd, 0.9H), 7.95 (bd, 0.44H), 7.70 (dd, 0.27H), 7.62 (dd, 0.09H), 7.50-7.40 (bdd, 0.63H), 7.37 (dd, 0.23H), 7.26 (dd, 0.12H), 7.04 (bt, 0.47H), 6.88 (t, 0.3H), 6.71-6.62 (m, 0.21H), 6.59-6.53 (d, 0.68H), 6.45 (dd, 0.27H), 6.25 (dd, 0.12H), 4.64 (bm, 0.43H), 4.41 (bs, 0.15H), 3.59 (bm, 0.09H), 3.52-3.35 (m, 1.39H), 3.19 (m, 0.4H), 3.10 (m, 0.28H), 2.92 (s, 0.27H), 2.85 (s, 0.81H), 2.72 (m, 1.92H), 1.67 (bm, 0.21H), 1.59 (m, 1.23H), 1.41-1.28 (m, 0.29H), 0.99 (m, 2.06H), 0.88 (m, 0.23H), 0.81 (t, 0.39H), 0.49 (t, 0.85H)。

[1444] (S)-5-氯-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺 (实例25) 的制备



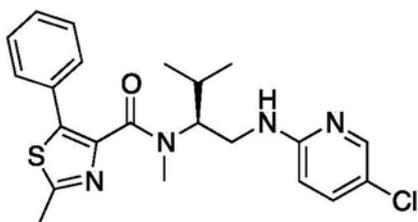
[1446] 使用针对途径2所描述的方法,从5-氯-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸 (56mg, 0.25mmol) [如WO 2011/050198所述制备的] 和中间体18 (70mg, 0.23mmol) 制备呈固体的标题化合物 (53mg)。将粗产物通过用MeCN研磨进行纯化。

[1447] LCMS (方法A) : 1.92min, 405/407 [M+H]<sup>+</sup>

[1448] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.34 (d, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.96 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.73 (t, 1H), 6.55 (dd, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 0.92 (m, 3H)。

[1449] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-N,2-二甲基-5-苯基噻唑-4-甲酰胺 (实例26) 的制备

[1450]



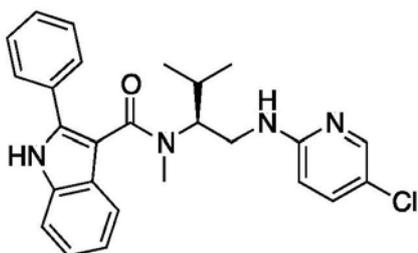
[1451] 使用针对途径2所描述的方法,从2-甲基-4-苯基噻唑-5-甲酸(120mg,0.53mmol)和中间体19(120mg,0.53mmol)制备呈胶质的标题化合物(89mg)。将该粗产物通过制备型HPLC(沃特斯,酸性(0.1%甲酸),沃特斯X-Bridge Prep-C18,5 $\mu$ m,19x50mm柱,在水中5%至95%MeCN)进行纯化。

[1452] LCMS(方法A):2.30min,429[M+H]<sup>+</sup>

[1453] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,374K) 8.13(s,0.5H),7.95(bs,1H),7.86(bs,0.5H),7.56-7.43(m,1.5H),7.43-7.24(m,4H),6.49(d,0.5H),6.31(m,0.5H),6.07(bs,0.5H),4.39(m,0.5H),3.67-3.28(m,2.5H),2.85(s,1.5H),2.69(m,3H),2.62(s,1.5H),1.97(m,0.5H),1.80(m,0.5H),1.05(d,1.5H),0.88(m,3H),0.64(d,1.5H)。

[1454] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-N-甲基-2-苯基-1H-吡咯-3-甲酰胺(实例27)的制备

[1455]



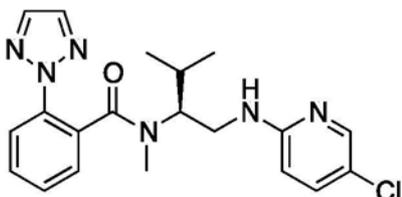
[1456] 使用针对途径2所描述的方法,从2-苯基-1H-吡咯-3-甲酸(300mg,0.88mmol)和中间体19(200mg,0.88mmol)制备呈固体的标题化合物(89mg)。将粗产物在Biotage Companion<sup>TM</sup>(40g柱,在异己烷中0%至50%EtOAc)上通过色谱进行纯化。

[1457] LCMS(方法A):2.83min,447[M+H]<sup>+</sup>

[1458] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,375K) 7.95(bs,1H),7.74(m,2H),7.48-7.29(m,7H),7.14(td,1H),6.98(t,1H),6.57(bs,1H),6.24(bs,1H),4.61(bm,1H),3.57(bs,2H),2.67(bs,3H),1.97(bs,1H),1.09(bs,3H),0.96(bs,3H)。

[1459] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(实例28)的制备

[1460]

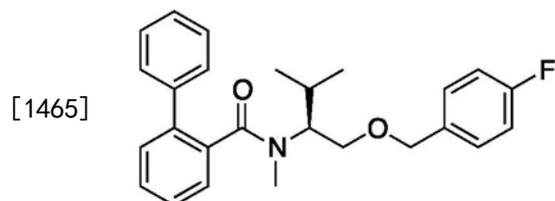


[1461] 使用针对途径2所描述的方法,从2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸(100mg,0.53mmol)和中间体19(120mg,0.53mmol)制备呈固体的标题化合物(91mg)。将该反应混合物倒入水中并且通过过滤收集该固体。将其在Biotage Companion<sup>TM</sup>(12g柱,在异己烷中10%至70%EtOAc)上通过色谱进行纯化。

[1462] LCMS (方法A): 在2.12min和2.21min处的两个峰, 399 [M+H]<sup>+</sup>

[1463] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 375K) 8.00 (m, 2.8H), 7.94-7.80 (m, 1H), 7.58 (td, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.35 (bd, 0.1H), 7.25 (bd, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.39 (bm, 0.1H), 6.16 (bs, 1H), 4.35 (td, 0.9H), 3.64 (dt, 0.9H), 3.50 (m, 1H), 3.23 (m, 0.1H), 2.95 (bs, 0.3H), 2.70 (s, 2.7H), 2.02 (m, 0.9H), 1.80 (bm, 0.1H), 1.08 (d, 2.7H), 1.01 (d, 3H), 0.90 (bm, 0.3H), 0.68 (bm, 0.1H)。

[1464] 途径3: 如通过制备 (S)-N-(1-((4-氟苄基)氧基)-3-甲基丁-2-基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺 (实例29) 所例证的、通过用醇进行的亲核取代制备实例的典型程序

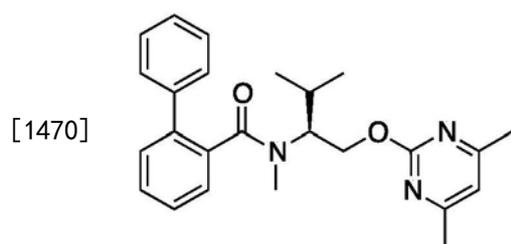


[1466] 向中间体9 (150mg, 0.50mmol) 在无水THF (3mL) 中的溶液里添加氢化钠在油中的60%分散体 (50mg, 1.3mmol), 并且将该反应混合物在环境温度下搅拌30min。向该反应中添加1-(溴甲基)-4-氟苯 (240mg, 1.3mmol), 并且将该反应混合物在环境温度下再搅拌1hr。然后将该反应混合物用水 (2mL) 淬灭并且将粗产物提取到二乙醚 (20mL) 中。将合并的有机物用水 (2x10mL) 进行洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空中浓缩。将粗产物在Biotage Companion<sup>TM</sup> (12g柱, 在EtOAc中0%至100%异己烷) 上通过色谱进行纯化, 以得到呈胶质的标题化合物 (185mg)。

[1467] LCMS (方法A): 2.86min, 406 [M+H]<sup>+</sup>

[1468] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 374K) 7.69-7.25 (m, 11H), 7.25-7.11 (m, 2H), 4.49-4.34 (m, 1.45H), 4.30 (m, 1H), 3.59 (dd, 1H), 3.47 (bm, 0.55H), 2.97 (m, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.51 (s, 2H), 1.89 (bm, 1H), 0.92 (d, 3H), 0.67 (bm, 3H)。

[1469] (S)-N-(1-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氧基)-3-甲基丁-2-基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺 (实例30) 的制备



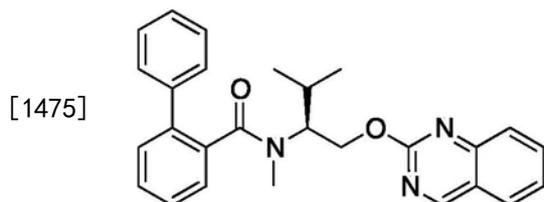
[1471] 使用针对途径3所描述的方法, 从中间体9 (150mg, 0.50mmol) 和2-氯-4,6-二甲基嘧啶 (120mg, 0.84mmol) 制备呈泡沫的标题化合物 (45mg)。将粗产物在Biotage Companion<sup>TM</sup> (12g柱, 在异己烷中0%至100%EtOAc) 上通过色谱进行纯化。

[1472] LCMS (方法A): 2.51min, 280 [M-(4,6-二甲基嘧啶-2-酮)+H]<sup>+</sup>

[1473] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.60-6.95 (m, 10H), 4.57-4.47 (d, 0.27H), 4.47-4.33 (dd, 0.44H), 4.33-4.12 (bm, 1H), 4.05-3.94 (d, 0.25H), 3.63-3.36 (bm, 0.9H), 3.11 (bd, 0.2H), 2.84 (bm, 0.1H), 2.76-2.63 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.95 (m, 0.4H), 1.64 (bs, 0.3H), 1.50 (bs, 0.14H), 0.98-0.71 (m, 3H), 0.67 (d, 0.5H), 0.62 (d, 0.5H), 0.54 (d,

0.5H), 0.27 (d, 1H), -0.19 (d, 0.5H)。

[1474] (S)-N-甲基-N-(3-甲基-1-(喹啉-2-基氧基)丁-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例31)的制备

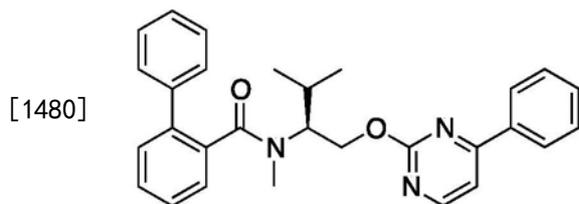


[1476] 使用针对途径3所描述的方法,从中间体9 (150mg, 0.50mmol) 和2-氯喹啉 (180mg, 1.1mmol) 制备呈泡沫的标题化合物 (105mg)。将粗产物在Biotage Companion™ (12g 柱, 在异己烷中0%至100%EtOAc) 上通过色谱进行纯化。

[1477] LCMS (方法A): 2.62min, 280 [M-(喹啉-2-酮)+H]<sup>+</sup>

[1478] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 374K) 9.47-9.38 (bs, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.93 (td, 1H), 7.79 (d, 0.8H), 7.74 (bd, 0.2H), 7.62-7.12 (m, 10H), 4.72-4.42 (m, 3.2H), 3.28 (bs, 0.2H), 2.84 (s, 0.6H), 2.58 (s, 2.4H), 2.02 (bs, 1.2H), 1.03 (bd, 2.4H), 0.78 (bd, 0.6H), 0.67 (bs, 2.4H)。

[1479] (S)-N-甲基-N-(3-甲基-1-((4-苯基嘧啶-2-基)氧基)丁-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例32)的制备

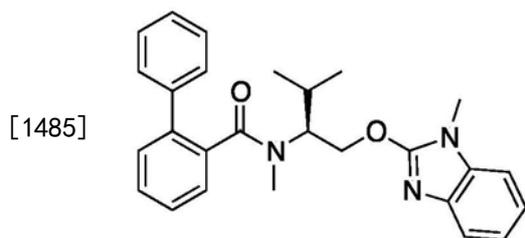


[1481] 使用针对途径3所描述的方法,从中间体9 (130mg, 0.4mmol) 和2-氯-4-苯基嘧啶 (210mg, 1.1mmol) 制备呈泡沫的标题化合物 (98mg)。将粗产物在Biotage Companion™ (12g 柱, 在异己烷中0%至100%EtOAc) 上通过色谱进行纯化。

[1482] LCMS (方法A): 2.81min, 280 [M-(4-苯基嘧啶-2-酮)+H]<sup>+</sup>

[1483] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 374K) 8.65 (d, 0.8H), 8.61 (bs, 0.2H), 8.18 (td, 1.8H), 8.12 (bs, 0.6H), 7.70-7.10 (m, 12.6H), 4.70-4.41 (m, 3.2H), 3.27 (bs, 0.4H), 2.85 (s, 0.6H), 2.57 (s, 2.4H), 2.00 (bs, 1.2H), 1.02 (d, 2.4H), 0.77 (bd, 0.6H), 0.66 (bs, 2.2H)。

[1484] (S)-N-甲基-N-(3-甲基-1-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氧基)丁-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例33)的制备



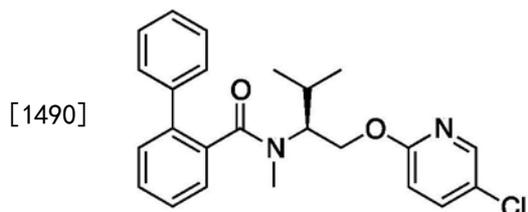
[1486] 使用针对途径3所描述的方法,从中间体9 (150mg, 0.50mmol) 和2-氯-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑 (84mg, 0.50mmol) 制备呈泡沫的标题化合物 (132mg)。将粗产物在Biotage

Companion™ (12g柱, 在异己烷中0%至100%EtOAc) 上通过色谱进行纯化。

[1487] LCMS (方法A): 2.17min, 280 [M-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-酮)+H]<sup>+</sup>

[1488] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 374K) 7.60-7.26 (m, 9.8H), 7.26-6.96 (m, 3.2H), 4.69 (dd, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.42 (bt, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.87 (s, 0.6H), 2.58 (s, 2.4H), 2.02 (bs, 1H), 1.00 (d, 2.4H), 0.75 (bd, 0.6H), 0.63 (bs, 3H)。

[1489] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-3-甲基丁-2-基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺 (实例34) 的制备

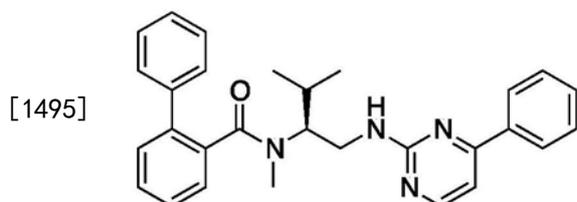


[1491] 使用针对途径3所描述的方法, 从中间体9 (150mg, 0.50mmol) 和2,5-二氯吡啶 (187mg, 1.3mmol) 制备呈胶质的标题化合物 (105mg)。将粗产物在Biotage Companion™ (12g柱, 在异己烷中0%至100%EtOAc) 上通过色谱进行纯化。

[1492] LCMS (方法A): 2.90min, 280 [M-(5-二氯吡啶-2-酮)+H]<sup>+</sup>

[1493] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 375K) 8.16 (d, 1H), 8.09 (bs, 0.1H), 7.75 (dd, 1H), 7.55-7.38 (m, 5.1H), 7.38-7.24 (m, 3H), 7.19 (d, 0.9H), 6.77 (d, 0.9H), 4.37 (bm, 2.7H), 3.17 (bs, 0.3H), 2.92 (s, 2.7H), 2.79 (s, 0.3H), 1.95 (bs, 1H), 0.96 (d, 3H), 0.75-0.54 (bm, 3H)。

[1494] 途径4: 如通过制备 (S)-N-甲基-N-(3-甲基-1-((4-苯基咪啶-2-基)氨基)丁-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺 (实例35) 所例证的、通过用胺进行的亲核取代制备实例的典型程序



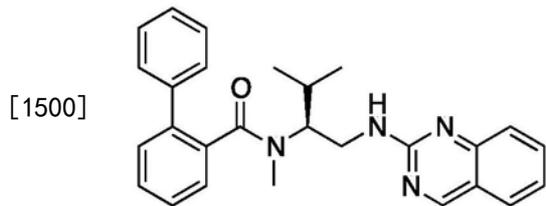
[1496] 将2-氯-4-苯基咪啶 (71mg, 0.37mmol)、中间体20 (100mg, 0.34mmol) 和DIPEA (120μL, 0.68mmol) 在NMP (1mL) 中的混合物在130℃下加热3hr。允许该反应混合物冷去至环境温度, 并且用水 (10mL) 稀释。将粗产物提取到二乙醚 (20mL), 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空中浓缩。将残余物在Biotage Companion™ (12g柱, 在异己烷中0%至100%二乙醚) 上通过色谱进行纯化, 以得到呈胶质的标题化合物 (65mg)。

[1497] LCMS (方法A): 在2.45min和2.66min处的两个峰, 451 [M+H]<sup>+</sup>

[1498] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 374K) 8.36 (d, 0.8H), 8.30 (bd, 0.2H), 8.15-8.07 (m, 1.6H), 7.97 (bm, 0.3H), 7.56-7.46 (m, 3.92H), 7.46-7.24 (m, 7.38H), 7.16-7.05 (m, 1.8H), 6.33 (bs, 1H), 4.41 (td, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.50 (m, 1.1H), 3.26 (bm, 0.2H), 2.84 (s, 0.3H), 2.82 (s, 0.3H), 2.63 (s, 0.3H), 2.48 (s, 2.1H), 1.82 (bm, 0.7H), 1.00 (d, 2.5H), 0.78 (bd, 0.5H), 0.56 (bs, 3H)。

[1499] (S)-N-甲基-N-(3-甲基-1-(咪啶啉-2-基氨基)丁-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰

胺(实例36)的制备

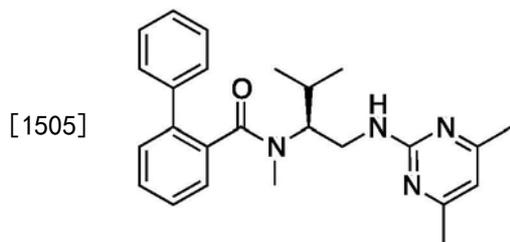


[1501] 使用针对途径4所描述的方法,从中间体20(100mg,0.34mmol)和2-氯喹啉啉(61mg,0.37mmol)制备呈固体的标题化合物(67mg)。将粗产物在Biotage Companion™(12g柱,在异己烷中0%至100%二乙醚)上通过色谱进行纯化。

[1502] LCMS(方法A):2.31min,425[M+H]<sup>+</sup>

[1503] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,374K) 9.10(s,0.8H),9.06(bs,0.1H),7.80(dd,1H),7.69(m,1H),7.53(bd,0.3H),7.47(d,1H),7.44-7.33(m,6H),7.33-7.20(m,3H),7.14-6.98(bd,1H),6.52(bs,0.8H),4.40(td,1H),3.71(m,1H),3.55(m,1H),3.28(bm,0.2H),2.82(s,0.4H),2.54(m,2.4H),1.83(bm,1H),1.01(d,2.4H),0.80(d,0.6H),0.55(bs,3H)。

[1504] (S)-N-(1-((4,6-二甲基咪啶-2-基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例37)的制备

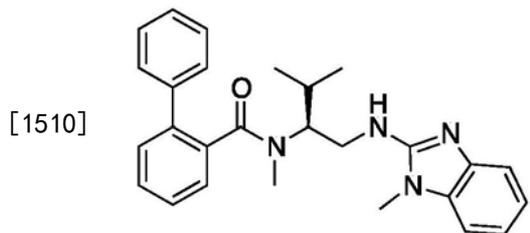


[1506] 使用针对途径4所描述的方法,从中间体20(150mg,0.51mmol)和2-氯-4,6-二甲基咪啶(72mg,0.51mmol)制备呈胶质的标题化合物(33mg)。将粗产物在Biotage Companion™(40g柱,在异己烷中0%至100%EtOAc)上通过色谱进行纯化。

[1507] LCMS(方法A):在1.83min和1.98min处的两个峰,403[M+H]<sup>+</sup>

[1508] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,374K) 8.14(s,0.45H),7.54(bd,0.3H),7.48-7.27(m,7.71H),7.08(bd,1H),6.37(s,0.9H),6.33(bs,0.22H),5.93(bm,0.42H),4.29(td,0.7H),3.57(m,1H),3.44(m,1H),3.19(bm,0.2H),2.77(s,0.4H),2.47(s,2.4H),2.22(s,5.4H),2.16(s,0.9H),1.77(bs,1H),0.96(d,2.7H),0.74(d,0.3H),0.55(bs,3H)。

[1509] (S)-N-甲基-N-(3-甲基-1-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基)丁-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(实例38)的制备



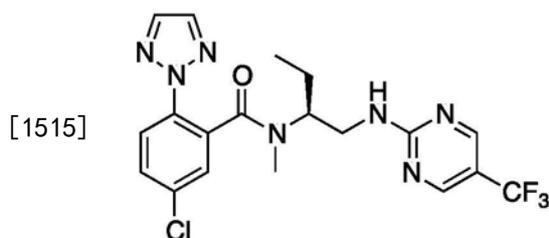
[1511] 使用针对途径4所描述的方法,从中间体20(150mg,0.51mmol)和2-氯-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(93mg,0.56mmol)制备呈固体的标题化合物(26mg)。将粗产物在Biotage

Companion™ (40g柱, 在异己烷中0%至100%EtOAc) 上通过色谱进行纯化。

[1512] LCMS (方法A): 1.69min, 427 [M+H]<sup>+</sup>

[1513] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 374K) 7.55 (bd, 0.2H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.37-7.16 (m, 5.4H), 7.16-7.11 (m, 1.2H), 7.05-6.90 (m, 3.1H), 6.08 (bs, 1.1H), 4.33 (td, 1H), 3.70-3.55 (m, 2.7H), 3.51 (bs, 0.3H), 3.47 (s, 2.7H), 2.83 (s, 0.3H), 2.54 (s, 2.7H), 1.84 (bm, 0.3H), 0.99 (d, 2.7H), 0.78 (bd, 0.3H), 0.53 (bd, 3H)。

[1514] (S)-5-氯-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)咪唑-2-基)氨基)丁-2-基)苯甲酰胺 (实例39) 的制备

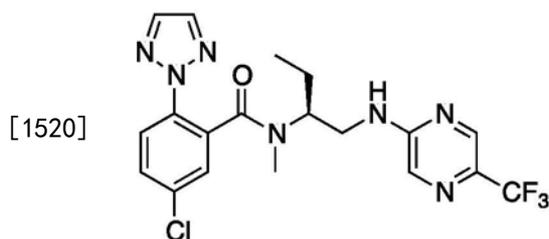


[1516] 使用针对途径4所描述的方法, 从中间体21 (150mg, 0.49mmol) 和2-氯-5-(三氟甲基)咪唑 (89mg, 0.49mmol) 制备呈固体的标题化合物 (201mg)。将粗产物在Biotage Companion™ (12g柱, 在DCM中0%至5%甲醇) 上通过色谱进行纯化, 并且然后通过二乙醚中研磨来进一步纯化。

[1517] LCMS (方法D): 在2.25min和2.54min处的两个峰, 454/456 [M+H]<sup>+</sup>

[1518] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.73-8.62 (m, 1.62H), 8.48 (bs, 0.07H), 8.39 (bd, 0.34H), 8.37-8.28 (m, 0.85H), 8.18 (bs, 0.34H), 8.13 (s, 0.63H), 8.09-8.07 (m, 0.15H), 8.06 (bs, 0.81H), 8.01 (bd, 0.09H), 7.90 (d, 0.47H), 7.77 (d, 0.4H), 7.73-7.60 (m, 0.86H), 7.46 (bs, 0.13H), 7.44-7.40 (m, 0.44H), 7.20 (d, 0.43H), 6.95 (d, 0.37H), 4.73 (m, 0.43H), 4.61 (bm, 0.12H), 3.76-3.61 (m, 0.18H), 3.58-3.37 (m, 1.38H), 3.31 (m, 0.61H), 3.07 (m, 0.33H), 2.87 (s, 0.18H), 2.81 (s, 0.99H), 2.68 (s, 1.83H), 1.71-1.48 (m, 1.35H), 1.29 (m, 0.33H), 0.96 (t, 1.83H), 0.85 (t, 0.15H), 0.70 (m, 0.3H), 0.48 (t, 0.99H)。

[1519] (S)-5-氯-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)丁-2-基)苯甲酰胺 (实例40) 的制备



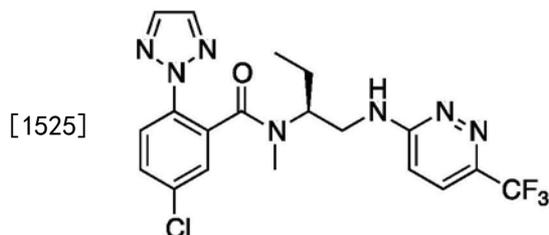
[1521] 使用针对途径4所描述的方法, 从中间体21 (150mg, 0.49mmol) 和2-氯-5-(三氟甲基)吡嗪 (89mg, 0.49mmol) 制备呈固体的标题化合物 (104mg)。将粗产物在向反应混合物加水后通过过滤进行收集, 并且通过用二乙醚研磨进行纯化。

[1522] LCMS (方法A): 在2.25min和2.49min处的两个峰, 454/456 [M+H]<sup>+</sup>

[1523] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.44-8.39 (bm, 0.67H), 8.23-8.14 (m, 0.76H), 8.13 (s, 0.54H), 8.11-8.00 (m, 3.09H), 7.97 (bd, 0.1H), 7.90 (d, 0.45H), 7.78 (d, 0.27H), 7.76-7.63

(m, 0.93H), 7.47 (bs, 0.12H), 7.43 (dd, 0.32H), 7.40 (d, 0.09H), 7.24 (bd, 0.39H), 7.07 (d, 0.27H), 4.70 (bm, 0.65H), 4.49 (bs, 0.2H), 3.69 (bt, 0.12H), 3.62-3.45 (m, 1.53H), 3.29 (m, 0.62H), 3.16 (m, 0.43H), 2.89 (s, 0.22H), 2.84 (s, 0.94H), 2.68 (s, 1.87H), 1.73-1.50 (m, 0.21H), 1.33 (m, 0.34H), 0.96 (t, 1.98H), 0.86 (t, 0.37H), 0.81 (m, 0.35H), 0.49 (t, 1.17H)。

[1524] (S)-5-氯-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)氨基)丁-2-基)苯甲酰胺(实例41)的制备

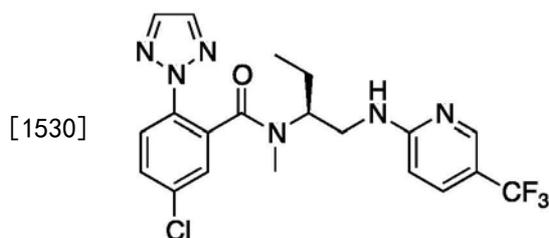


[1526] 使用针对途径4所描述的方法,从中间体21(150mg,0.49mmol)和3-氯-6-(三氟甲基)哒嗪(89mg,0.49mmol)制备呈胶质的标题化合物(62mg)。将粗产物在Biotage Companion™(12g柱,在异己烷中0%至60%EtOAc)上通过色谱进行纯化。

[1527] LCMS(方法A):在2.12min和2.38min处的两个峰,454/456[M+H]<sup>+</sup>

[1528] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 8.17-8.14(m,0.75H),8.14-8.09(bm,0.34H),8.09-8.04(m,1.1H),7.98(m,0.12H),7.93-7.79(m,0.86H),7.78-7.62(m,2.28H),7.61-7.54(bm,0.25H),7.52-7.45(bm,0.23H),7.44(bd,0.06H),7.36(dd,0.38H),7.20(bs,0.39H),7.03(d,0.57H),6.98(d,0.46H),6.97(bs,0.15H),6.83(d,0.03H),6.63(d,0.03H),4.73(bm,0.39H),4.51(bs,0.09H),3.81-3.56(m,1.49H),3.36(bm,0.4H),3.19-3.08(m,0.35H),2.90(s,0.12H),2.87(s,0.06H),2.84(s,0.99H),2.70(s,1.83H),1.69(bm,0.24H),1.60(m,0.99H),1.43(m,0.06H),1.38-1.22(m,0.52H),0.98(t,1.83H),0.92-0.87(m,0.32H),0.69(bm,0.3H),0.53(t,1.02H)。

[1529] (S)-5-氯-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)苯甲酰胺(实例42)的制备



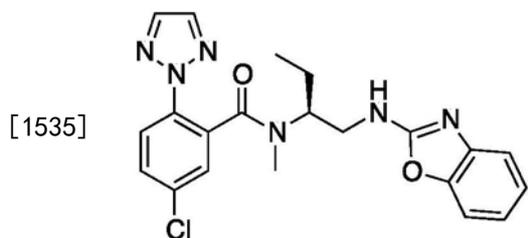
[1531] 使用针对途径4所描述的方法,从中间体21(150mg,0.49mmol)和2-溴-5-(三氟甲基)吡啶(110mg,0.49mmol)制备呈胶质的标题化合物(55mg)。将粗产物在Biotage Companion™(12g柱,在异己烷中0%至60%EtOAc)上通过色谱进行纯化。

[1532] LCMS(方法A):2.58min,453/455[M+H]<sup>+</sup>

[1533] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 8.40(bs,0.05H),8.34(bs,0.18H),8.30(bs,0.52H),8.13(s,0.83H),8.10-8.03(m,1.61H),7.98(bs,0.18H),7.92-7.85(d,0.52H),7.76(d,0.24H),7.73-7.61(m,1.65H),7.56(bt,0.42H),7.52-7.49(bm,0.54H),7.43-7.38(m,0.35H),7.20(bs,0.15H),7.14(bt,0.09H),7.07(bs,0.42H),7.04(d,0.3H),6.66(d,

0.69H), 6.57 (bd, 0.21H), 6.32 (d, 0.05H), 4.65 (bm, 0.53H), 4.47 (bs, 0.1H), 3.65-3.41 (bm, 1.46H), 3.29 (m, 0.4H), 3.12-3.03 (m, 0.35H), 2.88 (s, 0.15H), 2.82 (s, 0.75H), 2.68 (m, 2.1H), 1.66 (bm, 0.35H), 1.57 (m, 1.22H), 1.29 (m, 0.34H), 0.96 (m, 2.05H), 0.85 (t, 0.21H), 0.77 (m, 0.15H), 0.49 (t, 0.84H)。

[1534] (S)-N-(1-(苯并[d]噁唑-2-基氨基)丁-2-基)-5-氯-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(实例43)的制备

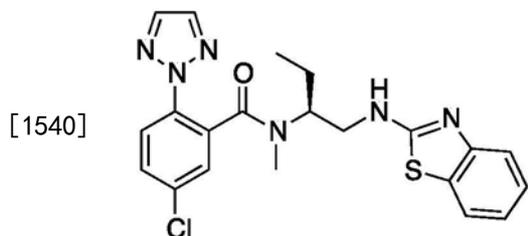


[1536] 使用乙醇(10mL)作为回流时的溶剂并且使用针对途径4所描述的方法,从中间体21(700mg, 2.3mmol)和2-氯苯并[d]噁唑(420mg, 2.3mmol)制备呈固体的标题化合物(300mg)。将该粗产物通过制备型HPLC(沃特斯,酸性(10mM甲酸铵+0.1%甲酸),YMC ODS Prep C-18,10 $\mu$ m,500 $\times$ 30mm柱,在水中20%至60%MeCN)进行纯化。

[1537] LCMS(方法E):在2.31min和2.55min处的两个峰,425[M+H]<sup>+</sup>

[1538] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.93-8.72 (m, 1H), 8.72-8.62 (m, 0.9H), 8.34-8.00 (m, 5H), 8.00-7.88 (m, 0.9H), 7.88-7.76 (m, 0.9H), 6.98 (bm, 0.3H), 6.60 (bm, 0.1H), 5.88 (bm, 0.9H), 5.16 (bm, 0.2H), 4.86-4.67 (bm, 0.9H), 4.61 (bm, 0.9H), 4.50 (bm, 0.1H), 4.34 (m, 1.1H), 3.79 (s, 0.3H), 2.71-2.41 (m, 1.8H), 2.34 (s, 2.7H), 0.78 (m, 3H)。

[1539] (S)-N-(1-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)丁-2-基)-5-氯-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(实例44)的制备



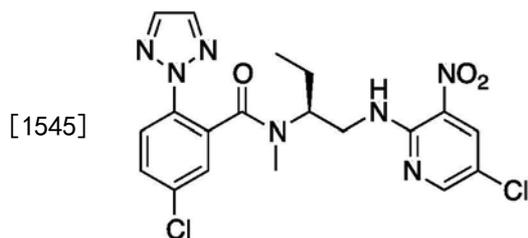
[1541] 使用乙醇(5mL)作为回流时的溶剂并且使用针对途径4所描述的方法,从中间体21(200mg, 0.65mmol)和2-溴苯并[d]噻唑(153mg, 0.72mmol)制备呈固体的标题化合物(15mg)。将该粗产物通过制备型HPLC(沃特斯,酸性(0.1%甲酸),YMC ODS Prep C-18,10 $\mu$ m,500 $\times$ 30mm柱,在水中10%至50%MeCN)进行纯化。

[1542] LCMS(方法F):在3.11min和3.37min处的两个峰,441[M+H]<sup>+</sup>

[1543] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.29-8.20 (m, 0.72H), 8.20-8.14 (m, 1H), 8.14-8.07 (m, 1H), 8.05-7.88 (m, 1H), 7.81 (d, 0.39H), 7.77-7.67 (m, 1.3H), 7.67-7.58 (m, 0.43H), 7.54 (bs, 0.2H), 7.48-7.40 (m, 0.75H), 7.38 (dd, 0.2H), 7.34-7.16 (m, 2.05H), 7.12-6.98 (m, 0.86H), 6.83-6.76 (m, 0.1H), 4.76 (bs, 0.25H), 4.49 (bm, 0.05H), 3.80 (bm, 0.1H), 3.72-3.44 (m, 2H), 2.92 (s, 0.05H), 2.86 (s, 0.45H), 2.75 (m, 1.5H), 2.04 (m, 0.05H), 1.79-1.70 (bm, 0.05H), 1.70-1.56 (m, 1H), 1.44-1.17 (m, 2.1H), 1.01 (t, 2.1H), 0.95-0.81 (m, 1H),

0.56 (t, 0.3H)。

[1544] (S)-5-氯-N-(1-((5-氯-3-硝基吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(实例45)的制备

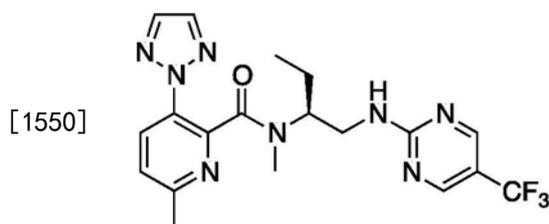


[1546] 使用MeCN(10mL)作为回流时的溶剂并且使用针对途径4所描述的方法,从中间体21(500mg,1.6mmol)和5-氯-2-氟-3-硝基吡啶(290mg,1.6mmol)制备呈固体的标题化合物(520mg)。将粗产物通过柱色谱(在己烷中50%至100%EtOAc)进行纯化。

[1547] LCMS(方法E):在2.87min和3.09min处的两个峰,464[M+H]<sup>+</sup>

[1548] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)9.06-8.90(m,0.95H),8.74(bt,0.31H),8.67(bt,0.35H),8.63-8.47(m,1.35H),8.46-8.33(m,0.2H),8.31-8.25(m,0.2H),8.22(d,0.24H),8.09-7.99(m,1H),8.03(s,0.35H),7.98-7.85(m,0.7H),7.80-7.73(m,0.35H),7.73-7.60(m,0.7H),7.48-7.38(m,0.35H),7.35(d,0.15H),7.25(d,0.15H),7.02(bs,0.35H),6.79(d,0.3H),4.78(bm,0.2H),3.70(m,0.55H),3.44(m,0.8H),2.89(s,0.1H),2.83(s,0.6H),2.67(m,1.35H),1.71-1.48(m,0.9H),1.37-1.21(m,0.9H),1.17(m,3H),0.95(t,1.2H),0.85(m,0.6H),0.68(bm,0.2H),0.50(t,0.6H)。

[1549] (S)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺(实例46)的制备



[1551] 使用针对途径4所描述的方法,从中间体22(120mg,0.42mmol)和2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶(84mg,0.46mmol)制备呈固体的标题化合物(81mg)。将该粗产物通过使用SCX树脂柱体(5g柱,用甲醇洗涤,然后用5%甲醇氨洗脱)的离子交换色谱进行纯化,并且在Biotage Companion<sup>TM</sup>(12g柱,在DCM中0%至5%甲醇)上通过色谱来进一步纯化。

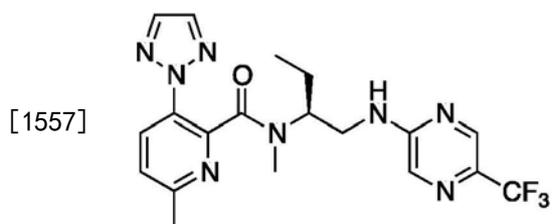
[1552] 可替代的方法:将中间体37(2.5g,12mmol)在亚硫酸氯(12.5mL)中搅拌,并且在回流时加热1hr。然后将该混合物在真空中浓缩,添加甲苯(10mL),并且将该混合物浓缩至残余物。将该残余物吸收于乙酸异丙酯(40mL)中并且用三乙胺(3.3mL,24mmol)在乙酸异丙酯(20mL)中的溶液进行处理,并且将该混合物冷却。添加中间体31(2.7g,11mmol)在乙酸异丙酯(20mL)中的溶液,并且将该混合物在环境温度下搅拌30min。然后添加水(40mL)并且搅拌。将有机层分离,用饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液(40mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空中浓缩。将粗产物在乙酸乙酯(19mL)和己烷(56mL)中加热,以引起溶解。然后允许该混合物冷却,并且通过过滤收集该产物,并且干燥,以得到呈固体的标题化合物(3.6g,77%)。

[1553] LCMS(方法A):2.32min,435[M+H]<sup>+</sup>

[1554] LCMS (方法N) : 2.46min, 435 [M+H]<sup>+</sup>; 2.51min, 435 [M+H]<sup>+</sup>

[1555] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.71 (m, 1H), 8.59 (bd, 0.5H), 8.45 (bd, 0.5H), 8.27 (s, 0.5H), 8.24 (s, 0.5H), 8.19 (bs, 0.5H), 8.18 (bs, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.77 (bt, 0.5H), 7.53 (d, 0.5H), 7.50 (d, 0.5H), 4.69 (m, 0.5H), 3.75 (m, 0.5H), 3.62 (t, 1H), 3.48 (m, 0.5H), 3.39 (m, 0.5H), 2.89 (s, 1.5H), 2.76 (s, 1.5H), 2.55 (s, 1.5H), 2.49 (s, 1.5H), 1.65 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.00 (t, 1.5H), 0.80 (t, 1.5H)。

[1556] (S)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺 (实例47) 的制备

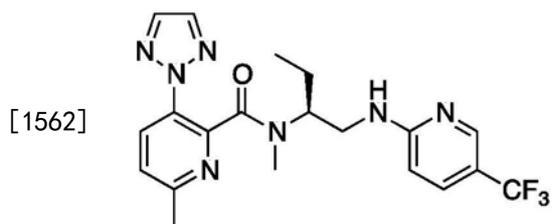


[1558] 使用针对途径4所描述的方法,从中间体22 (120mg, 0.42mmol) 和2-氯-5-(三氟甲基)吡啶 (84mg, 0.46mmol) 制备呈胶质的标题化合物 (81mg)。将该粗产物通过使用SCX树脂柱体 (5g柱, 用甲醇洗涤, 然后用5%甲醇氨洗脱) 的离子交换色谱进行纯化, 并且在Biotage Companion<sup>TM</sup> (12g柱, 在DCM中0%至5%甲醇) 上通过色谱来进一步纯化。

[1559] LCMS (方法A) : 2.17min, 435 [M+H]<sup>+</sup>

[1560] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.42 (s, 0.5H), 8.22 (d, 0.5H), 8.17 (d, 0.5H), 8.15-8.10 (m, 2.5H), 8.07 (s, 0.5H), 8.08-7.90 (bm, 1H), 7.88 (s, 0.5H), 7.51 (d, 0.5H), 7.43 (d, 0.5H), 4.65 (m, 0.5H), 3.70 (m, 1H), 3.52 (m, 0.5H), 3.43 (m, 1H), 2.90 (s, 1.5H), 2.74 (s, 1.5H), 2.51 (s, 1.5H), 2.40 (s, 1.5H), 2.21 (t, 0.5H), 1.67 (m, 1H), 1.52 (m, 0.5H), 1.00 (t, 1.5H), 0.78 (t, 1.5H)。

[1561] (S)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺 (实例48) 的制备



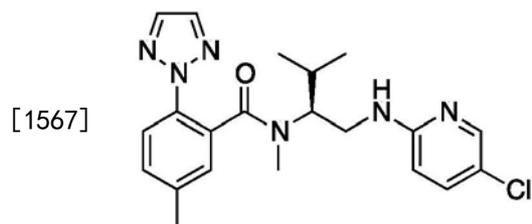
[1563] 使用针对途径4所描述的方法,从中间体22 (120mg, 0.42mmol) 和2-氯-5-(三氟甲基)吡啶 (103mg, 0.46mmol) 制备呈胶质的标题化合物 (61mg)。将该粗产物通过使用SCX树脂柱体 (5g柱, 用甲醇洗涤, 然后用5%甲醇氨洗脱) 的离子交换色谱进行纯化, 并且在Biotage Companion<sup>TM</sup> (12g柱, 在DCM中0%至5%甲醇) 上通过色谱来进一步纯化。

[1564] LCMS (方法A) : 2.27min, 434 [M+H]<sup>+</sup>

[1565] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.35 (m, 0.5H), 8.25 (d, 0.5H), 8.23 (d, 0.5H), 8.16-8.13 (m, 2H), 8.08 (bs, 0.5H), 7.70 (dd, 0.5H), 7.57 (dd, 0.5H), 7.54 (dd, 0.5H), 7.47 (d, 0.5H), 7.37 (bs, 0.5H), 7.24 (bs, 0.5H), 6.67 (d, 0.5H), 6.46 (d, 0.5H), 4.60 (m, 0.5H), 3.71 (m, 0.5H), 3.58 (t, 0.5H), 3.42 (m, 1H), 2.89 (s, 1.5H), 2.75 (s, 1.5H), 2.56 (s, 1.5H), 2.47 (s,

1.5H), 2.21 (t, 0.5H), 1.67 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 0.99 (t, 1.5H), 0.80 (t, 1.5H)。

[1566] 途径5:如通过制备(S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(实例49)所例证的、通过胺和芳基卤化物的钯催化的偶联制备实例的典型程序

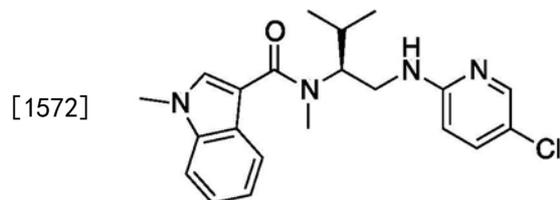


[1568] 将2,5-二氯吡啶(0.26g, 1.7mmol)、中间体23(0.44g, 1.4mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(66mg, 0.07mmol)、BINAP(45mg, 0.07mmol)和NaO<sup>t</sup>Bu(0.17g, 1.7mmol)在甲苯(20mL)中的混合物在回流下加热20hr。允许该反应混合物冷却至环境温度,并且然后通过使用SCX树脂柱体(10g柱,用甲醇洗涤,然后用2%甲醇胺洗脱)的离子交换色谱进行纯化,并且然后通过制备型HPLC(沃特斯,酸性(0.1%甲酸),沃特斯X-Select Prep-C18, 5μm, 19x50mm柱,在水中5%至95%MeCN)进一步纯化,以得到呈玻璃状的标题化合物(145mg)。

[1569] LCMS(方法A):在2.28min和2.40min处的两个峰,413/415[M+H]<sup>+</sup>

[1570] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 374K) 8.00 (d, 0.85H), 7.95 (s, 2H), 7.86 (bs, 0.15H), 7.78-7.69 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.37 (bd, 1H), 7.29 (bs, 0.15H), 7.04 (bs, 0.15H), 6.95 (bs, 0.85H), 6.58 (d, 1H), 6.18 (bs, 0.85H), 4.33 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 2.93 (s, 0.45H), 2.89 (s, 0.45H), 2.70 (s, 2.55H), 2.37 (s, 2.55H), 2.20 (bm, 0.15H), 2.01 (m, 0.85H), 1.07 (d, 3H), 0.99 (d, 2.55H), 0.90 (bm, 0.45H)。

[1571] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-N,1-二甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺(实例50)的制备



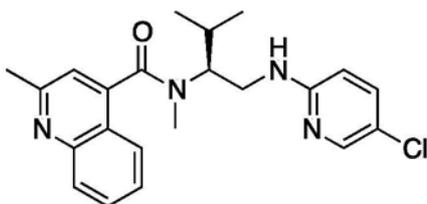
[1573] 使用针对途径5所描述的方法,从中间体24(0.20g, 0.73mmol)和2,5-二氯吡啶(130mg, 0.88mmol)制备呈玻璃状的标题化合物(131mg)。将粗产物在Biotage Companion<sup>TM</sup>(40g柱,在异己烷中0%至100%EtOAc)上通过色谱进行纯化。

[1574] LCMS(方法A):2.26min, 385/387[M+H]<sup>+</sup>

[1575] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 374K) 7.97 (dd, 1H), 7.87 (dt, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.41 (dt, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.05 (bs, 1H), 6.64 (bdd, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.10 (d, 3H), 0.83 (d, 3H)。

[1576] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-N,2-二甲基喹啉-4-甲酰胺(实例51)的制备

[1577]



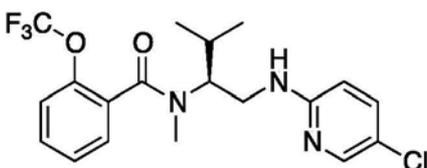
[1578] 使用针对途径5所描述的方法,从中间体25 (0.32g, 1.12mmol) 和2,5-二氯吡啶 (0.20g, 1.3mmol) 制备呈固体的标题化合物 (98mg)。将粗产物在Biotage Companion™ (40g 柱, 在异己烷中0%至100%EtOAc) 上通过色谱进行纯化。

[1579] LCMS (方法A): 在1.58min和1.66min处的两个峰, 397/399 [M+H]<sup>+</sup>

[1580] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 375K) 8.01-7.92 (m, 1.3H), 7.88 (bd, 0.3H), 7.78-7.60 (m, 2.4H), 7.50-7.38 (m, 2.1H), 7.28 (s, 0.3H), 7.05 (s, 0.6H), 6.97 (bs, 0.3H), 6.67 (d, 0.7H), 6.53 (bs, 1H), 4.62 (m, 0.6H), 3.80-3.57 (m, 1.6H), 3.32 (bm, 0.6H), 3.07 (s, 0.7H), 2.92 (bs, 0.7H), 2.67 (s, 2.1H), 2.63 (s, 2.1H), 2.43 (bs, 0.7H), 2.03 (bm, 0.6H), 1.87 (bm, 0.3H), 1.16 (d, 2.1H), 1.07 (d, 2.1H), 0.84 (bd, 1.8H)。

[1581] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-N-甲基-2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺 (实例52) 的制备

[1582]



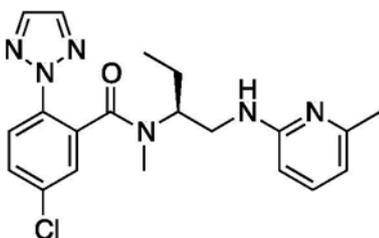
[1583] 使用针对途径5所描述的方法,从中间体26 (0.22g, 0.72mmol) 和2,5-二氯吡啶 (0.13g, 0.87mmol) 制备呈胶质的标题化合物 (95mg)。将粗产物在Biotage Companion™ (40g 柱, 在异己烷中0%至60%EtOAc) 上通过色谱进行纯化。

[1584] LCMS (方法A): 2.48min, 416 [M+H]<sup>+</sup>

[1585] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 375K) 7.96 (d, 0.6H), 7.79 (bs, 0.3H), 7.52 (btd, 0.7H), 7.46-7.34 (m, 2.8H), 7.29-7.17 (m, 1H), 7.11 (bs, 0.3H), 7.03 (bs, 0.3H), 6.63-6.43 (m, 1.4H), 6.26 (bs, 0.6H), 4.42 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.25 (bm, 0.6H), 2.65 (s, 2.1H), 1.99 (m, 1H), 1.87 (bm, 0.3H), 1.10 (d, 2.1H), 0.96 (d, 2.1H), 0.93 (bd, 0.9H), 0.89 (bd, 0.9H)。

[1586] (S)-5-氯-N-甲基-N-(1-((6-甲基吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺 (实例53) 的制备

[1587]



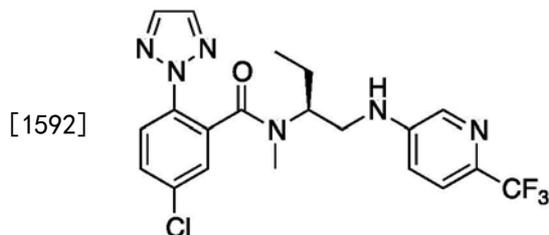
[1588] 使用针对途径5所描述的方法,从中间体21 (0.15g, 0.49mmol) 和2-溴-6-甲基吡啶 (0.10g, 0.59mmol) 制备呈胶质的标题化合物 (25mg)。将粗产物通过使用SCX树脂柱体 (10g 柱, 用甲醇洗涤, 然后用5%甲醇胺洗脱) 的离子交换色谱进行纯化, 并且然后通过制备型

HPLC(沃特斯,酸性(0.1%甲酸),沃特斯X-Select Prep-C18,5 $\mu$ m,19x50mm柱,在水中0%至35%MeCN)进一步纯化。

[1589] LCMS(方法A):1.42min,399/401[M+H]<sup>+</sup>

[1590] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 8.24(s,0.3H),8.20(s,0.24H),8.17(s,0.12H),8.15(s,0.48H),8.09(s,0.9H),8.06-7.98(m,0.18H),7.91(d,0.45H),7.77(d,0.31H),7.75-7.68(m,0.21H),7.65(dd,0.45H),7.52-7.47(bs,0.15H),7.47-7.41(m,0.31H),7.39-7.28(m,0.62H),7.25(td,0.26H),7.15-7.01(m,0.06H),7.09(d,0.24H),6.91(d,0.48H),6.56(m,0.78H),6.43(d,0.24H),6.39(d,0.45H),6.34(d,0.72H),6.31-6.26(m,0.54H),6.20(d,0.3H),6.08(bm,0.15H),5.96(d,0.06H),4.69-4.52(m,0.56H),3.64(m,0.3H),3.52-3.23(m,3.5H),3.01(m,0.1H),2.90(s,0.12H),2.81(s,0.5H),2.73-2.68(m,1.6H),2.33(s,0.6H),2.27(s,1.2H),2.10(m,0.93H),1.69(bm,0.4H),1.58(m,0.8H),1.28(bm,0.1H),0.99(t,2.19H),0.91(t,0.15H),0.69(bm,0.2H),0.57(t,0.75H)。

[1591] 途径6:如通过制备(S)-5-氯-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)丁-2-基)苯甲酰胺(实例54)所例证的、通过胺和芳基卤化物的钯催化的偶联制备实例的可替代程序

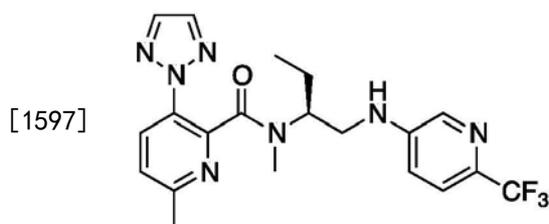


[1593] 将5-碘-2-(三氟甲基)吡啶(0.11g,0.39mmol)、中间体21(100mg,0.33mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(15mg,0.02mmol)、xantphos(9.4mg,0.02mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.21g,0.65mmol)在无水二噁烷(10mL)中的混合物在100℃下加热19hr。将该反应混合物冷却至环境温度,在真空中浓缩并且将该粗产物在Biotage Companion™(40g柱,在异己烷中0%至60%EtOAc)上通过色谱进行纯化,并且在Biotage Companion™(12g柱,在DCM中0%至5%甲醇)上通过色谱来进一步纯化,以得到呈固体的标题化合物(45mg)。

[1594] LCMS(方法A):在2.25min和2.49min处的两个峰,453/455[M+H]<sup>+</sup>

[1595] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 8.17-8.10(m,1.59H),8.06(s,0.91H),8.03-7.95(m,0.32H),7.95-7.86(m,0.62H),7.83(d,0.08H),7.79(d,0.32H),7.74-7.64(m,0.81H),7.54(d,0.67H),7.50-7.40(m,1.07H),7.36(d,0.12H),7.16-7.07(m,1.03H),6.92-6.81(m,0.84H),6.81-6.72(m,0.46H),6.70(bdd,0.08H),6.40(bm,0.08H),4.62(bm,0.32H),4.43(bm,0.15H),3.58(bm,0.09H),3.35(bm,0.52H),3.19(bm,0.42H),3.01(bm,0.08H),2.88(s,2.39H),2.83(s,0.62H),2.68(bm,2.12H),1.78-1.52(bm,1.21H),1.35(bm,0.15H),0.97(m,1.98H),0.89(t,0.39H),0.51(t,0.56H)。

[1596] (S)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺(实例55)的制备

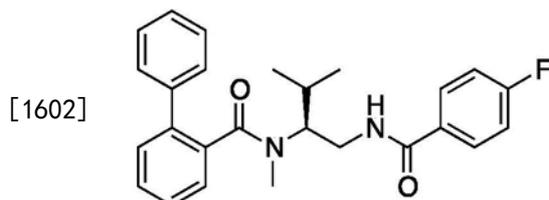


[1598] 使用针对途径6所描述的方法,从中间体22 (90mg, 0.31mmol) 和5-碘-2-(三氟甲基)吡啶 (0.10g, 0.38mmol) 制备呈固体的标题化合物 (58mg)。将该粗产物通过使用SCX树脂柱体 (10g柱, 用甲醇洗涤, 然后用5%甲醇氨洗脱) 的离子交换色谱进行纯化, 并且然后在 Biotage Companion™ (12g柱, 0%至70%, 在异己烷中的EtOAc) 上通过色谱来进一步纯化。

[1599] LCMS (方法A): 2.14min, 434 [M+H]<sup>+</sup>

[1600] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.27 (d, 0.5H), 8.25 (d, 0.5H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (d, 0.5H), 8.14 (s, 1H), 7.96 (d, 0.5H), 7.56 (dd, 1H), 7.51 (dd, 0.5H), 7.45 (d, 0.5H), 7.15 (dd, 0.5H), 6.83 (dd, 0.5H), 6.73 (m, 1H), 4.55 (m, 0.5H), 3.66 (m, 0.5H), 3.37 (m, 1.5H), 3.28 (m, 0.5H), 2.89 (s, 1.5H), 2.77 (s, 1.5H), 2.60 (s, 1.5H), 2.50 (s, 1.5H), 1.82-1.53 (m, 2H), 0.99 (t, 1.5H), 0.84 (t, 1.5H)。

[1601] (S)-N-(1-(4-氟苯甲酰氨基)-3-甲基丁-2-基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺 (实例56) 的制备

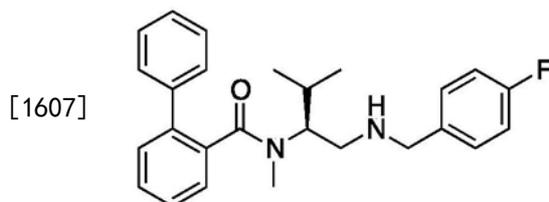


[1603] 向中间体20 (0.11g, 0.39mmol)、4-氟苯甲酸 (59mg, 0.42mmol) 和DIPEA (0.13mL, 0.77mmol) 在无水DMF (10mL) 中的溶液里添加HATU (0.16g, 0.42mmol), 并且将该反应混合物搅拌2hr。将其倒入水中, 并且将该产物通过过滤来收集, 用水 (20mL) 洗涤, 并且在真空中干燥, 以得到呈固体的标题化合物 (102mg)。

[1604] LCMS (方法A): 2.44min, 419 [M+H]<sup>+</sup>

[1605] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 374K) 7.99 (bs, 0.95H), 7.94-7.84 (td, 1.8H), 7.55 (bd, 0.05H), 7.51-7.21 (m, 10.25H), 7.07 (d, 0.95H), 4.29 (td, 1H), 3.57-3.35 (m, 1.8H), 2.81 (s, 0.25H), 2.53 (m, 3H), 1.78 (bm, 0.95H), 0.95 (d, 3H), 0.74 (bd, 0.15H), 0.48 (d, 2.85H)。

[1606] (S)-N-(1-((4-氟苄基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺 (实例57) 的制备

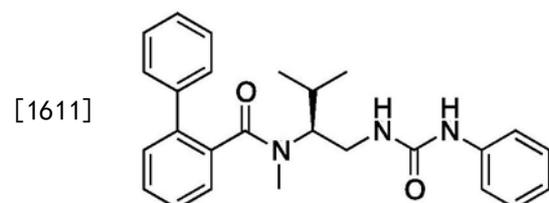


[1608] 向中间体20 (0.12g, 0.42mmol) 和4-氟苯甲醛 (52mg, 0.42mmol) 在无水DCE (10mL) 中的溶液里添加NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0.13g, 0.63mmol), 并且将该反应混合物搅拌4hr。然后将其用

饱和的水性NaHCO<sub>3</sub> (2x5mL) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空中浓缩。将粗产物在Biotage Companion™上通过色谱进行纯化, 以得到呈胶质的标题化合物 (56mg)。LCMS (方法A): 1.68min, 405 [M+H]<sup>+</sup>

[1609] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 374K) 7.56 (bd, 0.1H), 7.52-7.17 (m, 11.9H), 7.14-7.04 (m, 2H), 4.23 (td, 0.9H), 3.72-3.53 (dd, 2H), 3.42 (bm, 0.2H), 2.74 (s, 0.3H), 2.69-2.52 (m, 2H), 2.42 (s, 2.7H), 1.70 (m, 0.9H), 0.85 (d, 3H), 0.63 (bs, 3H)。

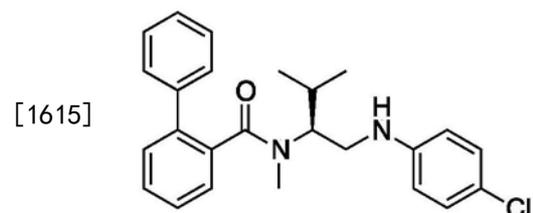
[1610] (S)-N-甲基-N-(3-甲基-1-(3-苯基脲基)丁-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺 (实例58) 的制备



[1612] 将中间体20 (0.12g, 0.42mmol) 和异氰酸苯 (50mg, 0.42mmol) 在甲苯 (10mL) 中的混合物在60℃下加热30min。将该反应混合物在真空中浓缩, 并且将粗产物在Biotage Companion™ (12g柱, 在异己烷中0%至100%EtOAc) 上通过色谱进行纯化, 以得到呈固体的标题化合物 (0.14g)。LCMS (方法A): 在2.29min和2.44min处的两个峰, 416 [M+H]<sup>+</sup>

[1613] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 374K) 7.57 (bd, 0.2H), 7.48-7.34 (m, 8.9H), 7.34-7.28 (m, 2.7H), 7.28-7.21 (m, 2.3H), 6.93 (tt, 1H), 5.81 (bm, 0.9H), 4.16 (bm, 0.9H), 3.41-3.24 (m, 1.8H), 2.78 (s, 0.3H), 2.47 (s, 2.7H), 1.72 (bm, 1H), 0.92 (d, 3H), 0.70 (bd, 0.3H), 0.47 (bd, 3H)。

[1614] (S)-N-(1-((4-氯苯基)氨基)-3-甲基丁-2-基)-N-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺 (实例59) 的制备

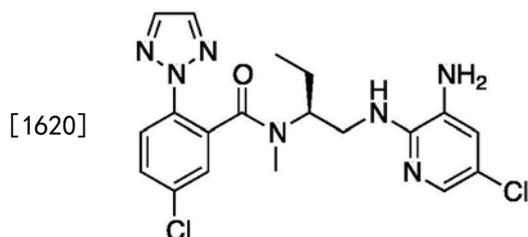


[1616] 将中间体20 (0.16g, 0.54mmol)、DIPEA (0.47mL, 2.7mmol)、乙酸铜(II) (98mg, 0.54mmol) 和(4-氯苯基)硼酸 (0.17g, 1.1mmol) 在无水DCM (10mL) 中的混合物在环境温度下搅拌16hr。将该反应混合物在真空中浓缩, 并且将粗产物在Biotage Companion™ (40g柱, 在异己烷中0%至100%EtOAc) 上通过色谱进行纯化, 以得到呈固体的标题化合物 (76mg)。

[1617] LCMS (方法A): 2.94min, 407 [M+H]<sup>+</sup>

[1618] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 374K) 7.55 (bd, 0.1H), 7.51-7.29 (m, 8.6H), 7.25-7.15 (bdd, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.02 (bd, 0.2H), 6.79 (d, 0.1H), 6.56 (d, 1.8H), 6.34 (bs, 0.2H), 4.95 (bs, 0.3H), 4.23 (m, 1H), 3.22 (m, 0.9H), 3.12 (m, 0.9H), 2.77 (s, 0.3H), 2.46 (s, 2.7H), 1.85 (bm, 0.9H), 0.96 (d, 2.7H), 0.73 (bd, 0.3H), 0.61 (bs, 3H)。

[1619] (S)-N-(1-((3-氨基-5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-5-氯-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺 (实例60) 的制备

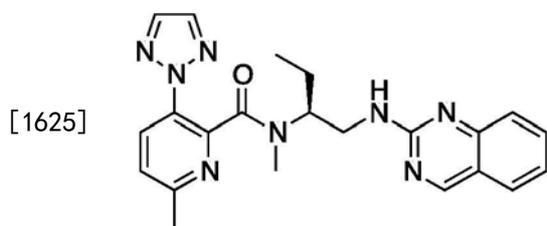


[1621] 向实例45 (0.36g, 0.79mmol) 在乙醇 (10mL) 中的溶液里添加  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0.44g, 2.0mmol), 并且将该反应混合物在回流下加热2hr。然后将其冷却至环境温度, 并且在真空中浓缩, 以得到残余物, 将该残余物用饱和的水性  $\text{NaHCO}_3$  (20mL) 中和, 并且提取到 EtOAc (2x10mL) 中。将合并的有机物经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并在真空中浓缩, 以得到呈固体的标题化合物 (0.26g)。

[1622] LCMS (方法E): 在2.40min和2.57min处的两个峰,  $434[\text{M}+\text{H}]^+$

[1623]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 8.14 (d, 0.3H), 8.09 (s, 0.6H), 8.07-7.91 (m, 1.3H), 7.91-7.81 (m, 0.5H), 7.75-7.56 (m, 0.8H), 7.51-7.26 (m, 1H), 7.13 (m, 0.2H), 7.10 (bs, 0.4H), 7.02 (d, 0.3H), 6.97 (d, 0.4H), 6.92 (m, 0.1H), 6.72 (m, 0.7H), 6.67 (d, 0.2H), 6.54 (m, 0.2H), 5.92 (bm, 0.6H), 5.86-5.53 (m, 0.4H), 5.18-5.0 (m, 0.83H), 4.87 (s, 0.05H), 4.66 (bm, 0.19H), 4.42 (bm, 0.05H), 4.19-3.96 (m, 0.13H), 3.75 (m, 0.05H), 2.79 (s, 0.4H), 2.69-2.59 (m, 1.5H), 2.33 (s, 0.45H), 1.65 (bm, 0.27H), 1.59-1.42 (m, 0.87H), 1.32-1.04 (m, 3.4H), 0.94 (t, 1.14H), 0.83 (m, 0.93H), 0.70 (bm, 0.34H), 0.47 (t, 0.4H)。

[1624] (S)-N,6-二甲基-N-(1-(喹啉-2-基氨基)丁-2-基)-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺 (实例61) 的制备



[1626] 将中间体22 (30mg, 0.09mmol)、2-氯喹啉 (28mg, 0.17mmol) 和DIPEA (36mg, 0.27mmol) 在DMSO (2mL) 中的混合物在  $120^\circ\text{C}$  下加热18hr。允许该反应混合物冷却至环境温度, 并且然后添加 EtOAc (10mL) 和水 (10mL), 并且分离各层。将该水相用 EtOAc (10mL) 提取。将合并的有机物用水 (20mL) 洗涤, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并在真空中浓缩。将该残余物通过干快速色谱 (在 EtOAc 中 0% 至 2.5% 甲醇) 并且然后通过反相柱色谱 (C18 30g 柱体, 在 MeCN 中的 5% 至 95% pH  $10\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) 进行纯化, 以得到呈固体的标题化合物 (8mg)。

[1627] LCMS (方法L): 在2.04和2.22min处的两个峰,  $417[\text{M}+\text{H}]^+$

[1628]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 9.37 (bs, 0.5H), 9.25 (bs, 0.5H), 8.50-8.20 (bm, 3H), 8.00 (bdd, 1H), 7.88 (bm, 2H), 7.69 (bm, 1H), 7.60-7.30 (bm, 1.5H), 7.18 (bs, 0.5H), 4.90 (bs, 0.5H), 4.15-4.00 (bs, 0.5H), 3.97-3.82 (bs, 1H), 3.82-3.67 (bm, 1H), 3.06 (bm, 1.5H), 2.96 (bm, 1.5H), 2.66 (bs, 1.5H), 2.61 (bs, 1.5H), 1.77 (bm, 2H), 1.18 (bt, 1.5H), 1.00 (bt, 1.5H)。

[1629] (S)-N-(1-(苯并[d]噁唑-2-基氨基)丁-2-基)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺 (实例62) 的制备

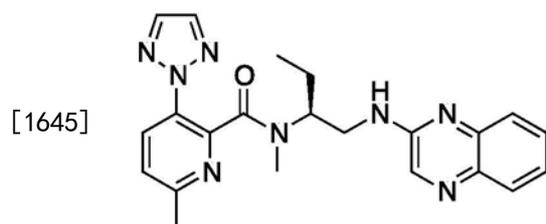


[1641] 将中间体22 (30mg, 0.09mmol)、2,5-二氯苯噁唑 (13mg, 0.08mmol) 和DIPEA (36mg, 0.27mmol) 在MeCN (2mL) 中的混合物在70°C下加热18hr。允许该反应混合物冷却至环境温度, 并且然后添加DCM (10mL) 和水 (10mL), 并且分离各层。将有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中浓缩。将该残余物通过干快速色谱 (在庚烷中50%至100%EtOAc) 纯化, 以得到呈固体的标题化合物 (11mg)。

[1642] LCMS (方法L): 在2.31和2.37min处的两个峰, 440[M+H]<sup>+</sup>

[1643] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.32 (m, 4H), 7.67 (d, 0.53H), 7.59 (d, 1H), 7.49 (bm, 1H), 7.36 (bm, 0.47H), 7.19 (m, 1H), 4.85 (m, 0.47H), 4.00–3.59 (m, 2.53H), 3.07 (s, 1.41H), 2.94 (s, 1.59H), 2.53 (m, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.17 (t, 1.59H), 0.96 (t, 1.41H)。

[1644] 途径7: 如通过制备(S)-N,6-二甲基-N-(1-(喹啉-2-基氨基)丁-2-基)-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺 (实例65) 所例证的、通过用胺进行的亲核取代制备实例的可替代程序

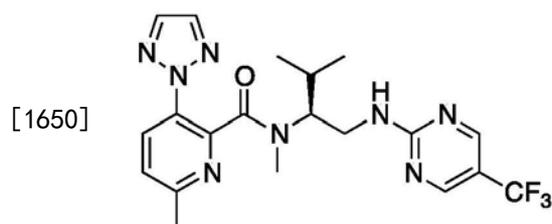


[1646] 将中间体22 (100mg, 0.31mmol)、2-氯喹啉 (76mg, 0.46mmol) 和DIPEA (0.27mL, 1.54mmol) 在NMP (3mL) 中的混合物加热至100°C持续8hr。添加2-氯喹啉 (51mg, 0.31mmol) 并且再继续加热8hr。允许该反应混合物冷却至环境温度, 并且然后将该混合物用EtOAc和水稀释, 并且分离各层。将水相用EtOAc提取。将合并的有机物用饱和的水性NaHCO<sub>3</sub>、盐水进行洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空中浓缩。将粗产物在Biotage Isolera Four™ (25g柱, 在DCM中0%至10%甲醇) 上通过色谱进行纯化。将粗产物在Biotage Isolera Four™ (25g柱, 在庚烷中0%至100%EtOAc, 随后在DCM中0%至10%甲醇) 上通过色谱来进一步纯化, 随后通过制备型HPLC (吉尔森, 酸性 (0.1%甲酸), 沃特斯Sunfire Prep-C18, 10μm, 30x100mm柱, 在水中10%至95%MeCN) 进行纯化, 以得到呈固体的标题化合物 (29mg)。

[1647] LCMS (方法H): 3.79min, 417[M+H]<sup>+</sup>

[1648] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.16 (bm, 1.6H), 7.84–7.80 (bm, 1.6H), 7.79–7.75 (bd, 0.6H), 7.70–7.65 (s, 0.8H), 7.63–7.55 (bm, 1H), 7.48 (bm, 1.6H), 7.34–7.26 (bm, 1.4H), 7.25–7.21 (bm, 1H), 5.92 (bm, 0.4H), 4.82 (bs, 0.6H), 3.94 (m, 0.4H), 3.81–3.44 (m, 2H), 2.94 (s, 1.8H), 2.73 (bs, 1.2H), 2.57 (bs, 1.8H), 2.51 (bs, 1.2H), 1.88–1.71 (bm, 1.2H), 1.70–1.58 (bm, 0.8H), 1.08 (t, 1.2H), 0.89 (bt, 1.8H)。

[1649] (S)-N,6-二甲基-N-(3-甲基-1-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丁-2-基)-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺 (实例66) 的制备

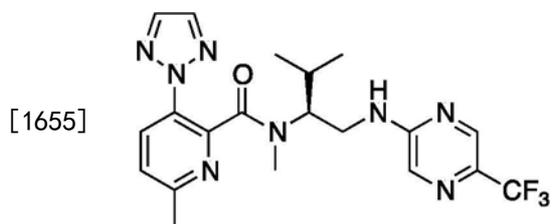


[1651] 使用针对途径7所描述的方法,从中间体28 (50mg, 0.17mmol) 和2-氯-5-(三氟甲基) 嘧啶 (45mg, 0.25mmol) 制备呈固体的标题化合物 (30mg)。将粗产物在Biotage Isolera Four™ (11g KP-NH柱, 在庚烷中0%至100%EtOAc) 上通过色谱进行纯化。将粗产物通过用二乙醚洗涤来进一步纯化。

[1652] LCMS (方法I): 在3.68和3.85min处的两个峰, 449[M+H]<sup>+</sup>

[1653] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.46 (bd, 1.76H), 8.39 (bd, 0.24H), 8.21 (d, 0.88H), 8.15 (bd, 0.12H), 8.11 (s, 1.76H), 7.83 (s, 0.24H), 7.27 (d, 0.12H), 7.23 (d, 1.00H), 6.69 (bd, 0.88H), 4.55 (bm, 0.88H), 4.04 (m, 0.88H), 3.68-3.46 (bm, 0.24H), 3.45-3.33 (bm, 1H), 2.92 (s, 0.36H), 2.77 (s, 2.64H), 2.62 (s, 0.36H), 2.54 (s, 2.64H), 1.96 (bm, 0.88H), 1.30-1.17 (bm, 0.12H), 1.11 (d, 2.64H), 1.07 (d, 2.64H), 0.98 (bd, 0.36H), 0.93 (bd, 0.36H)。

[1654] (S)-N,6-二甲基-N-(3-甲基-1-((5-(三氟甲基) 吡嗪-2-基) 氨基) 丁-2-基)-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 吡啶酰胺 (实例67) 的制备

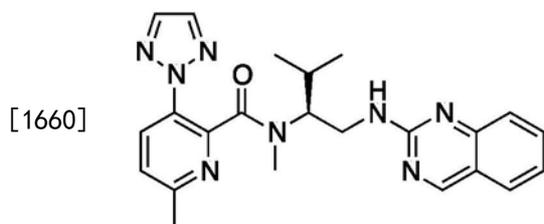


[1656] 使用针对途径7所描述的方法,从中间体28 (50mg, 0.17mmol) 和2-氯-5-(三氟甲基) 吡啶 (30μL, 0.25mmol) 制备呈固体的标题化合物 (13mg)。将粗产物在Biotage Isolera Four™ (11g KP-NH柱, 在庚烷中0%至100%EtOAc) 上通过色谱进行纯化。将粗产物通过用二乙醚洗涤来进一步纯化。

[1657] LCMS (方法I): 在4.38和4.45min处的两个峰, 449[M+H]<sup>+</sup>

[1658] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.27 (s, 0.85H), 8.21 (s, 0.15H), 8.18 (d, 1H), 7.87 (d, 0.85H), 7.85-7.78 (m, 0.45H), 7.78-7.75 (m, 1.85H), 7.28 (d, 0.15H), 7.25 (d, 0.85H), 6.09 (bm, 0.85H), 4.43 (bm, 0.85H), 3.84 (m, 0.85H), 3.63 (bm, 0.15H), 3.58-3.44 (m, 1H), 2.90 (s, 0.45H), 2.73 (s, 2.55H), 2.57 (s, 0.45H), 2.53 (s, 2.55H), 2.01 (m, 0.85H), 1.92 (m, 0.15H), 1.21 (dd, 0.15H), 1.10 (d, 2.55H), 1.07 (d, 2.55H), 0.95 (m, 0.9H)。

[1659] (S)-N,6-二甲基-N-(3-甲基-1-(喹啉-2-基氨基) 丁-2-基)-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 吡啶酰胺 (实例68) 的制备

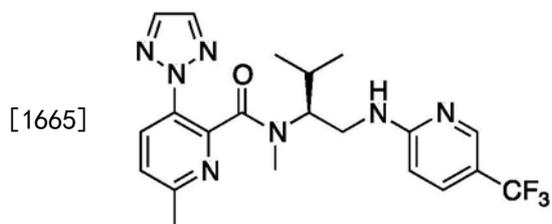


[1661] 使用针对途径7所描述的方法,从中间体28 (30mg, 0.1mmol) 和2-氯喹啉 (25mg, 0.15mmol) 制备呈固体的标题化合物 (4mg)。将粗产物在Biotage Isolera Four™ (11g KP-NH柱, 在庚烷中0%至100%EtOAc) 上通过色谱进行纯化。将粗产物通过制备型HPLC (吉尔森, 碱性 (0.2% 氢氧化铵), 沃特斯Xbridge Prep-C18, 10μm, 30x100mm柱, 在水中10%至95%MeCN) 来进一步纯化。

[1662] LCMS (方法0) : 在4.83和5.08min处的两个峰, 431 [M+H]<sup>+</sup>

[1663] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.31 (s, 0.03H), 9.01 (s, 0.69H), 8.95 (s, 0.03H), 8.92 (s, 0.25H), 8.26 (m, 2H), 8.17 (d, 0.26H), 7.99 (m, 0.12H), 7.95 (s, 0.45H), 7.82 (bm, 0.31H), 7.72-7.68 (m, 0.24H), 7.68 (s, 0.65H), 7.67-7.65 (m, 0.72H), 7.65-7.63 (m, 0.81H), 7.63-7.60 (bm, 0.39H), 7.57 (bd, 0.27H), 7.51 (m, 0.03H), 7.40 (d, 0.03H), 7.29 (d, 0.72H), 7.26 (d, 0.24H), 7.24-7.22 (m, 0.5H), 7.22-7.20 (m, 0.27H), 7.20-7.19 (t, 0.12H), 7.18 (d, 0.06H), 7.05 (s, 0.03H), 6.77 (m, 0.03H), 6.46 (s, 0.75H), 4.70 (bs, 0.7H), 4.31 (m, 0.05H), 4.19 (m, 0.72H), 3.81-3.72 (m, 0.25H), 3.72-3.63 (bm, 0.56H), 3.56 (t, 0.72H), 3.11 (s, 0.03H), 3.02 (s, 0.75H), 2.87 (s, 2.22H), 2.73 (s, 0.03H), 2.68 (s, 0.72H), 2.65 (s, 0.06H), 2.61 (s, 2.19H), 2.32 (m, 0.02H), 2.07 (m, 0.87H), 1.56 (d, 0.09H), 1.53 (d, 0.02H), 1.30 (d, 0.2H), 1.26 (bm, 0.15H), 1.19 (m, 3.95H), 1.14-1.10 (bm, 0.09H), 1.05 (m, 1.45H), 0.99 (d, 0.08H), 0.89 (m, 0.05H), 0.79 (m, 0.03H)。

[1664] (S)-N,6-二甲基-N-(3-甲基-1-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺 (实例69) 的制备

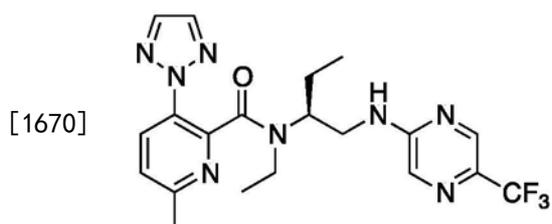


[1666] 使用针对途径7所描述的方法, 从中间体28 (45mg, 0.15mmol) 和2-氟-5-(三氟甲基)吡啶 (27μL, 0.22mmol) 制备呈固体的标题化合物 (44mg)。将粗产物在Biotage Isolera Four™ (11g KP-NH柱, 在庚烷中0%至100%EtOAc) 上通过色谱进行纯化。将粗产物通过制备型HPLC (吉尔森, 酸性 (0.1%甲酸), 沃特斯Sunfire Prep-C18, 10μm, 30x100mm柱, 在水中10%至95%MeCN) 来进一步纯化。

[1667] LCMS (方法0) : 在5.25和5.32min处的两个峰, 448 [M+H]<sup>+</sup>

[1668] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.30 (bs, 0.67H), 8.24 (bs, 0.33H), 8.18 (m, 1H), 7.87 (m, 1.33H), 7.80 (s, 0.67H), 7.50 (dd, 0.67H), 7.40 (dd, 0.33H), 7.27 (d, 0.33H), 7.24 (d, 0.67H), 6.46-6.29 (m, 1H), 5.92 (bm, 1H), 4.47 (bm, 0.67H), 3.76 (bm, 0.66H), 3.63-3.48 (bm, 1H), 3.48-3.37 (bm, 0.67H), 2.90 (s, 0.99H), 2.74 (s, 2.01H), 2.57 (s, 0.99H), 2.54 (s, 2.01H), 2.06-1.95 (bm, 0.67H), 1.95-1.85 (m, 0.33H), 1.10 (d, 2.01H), 1.07 (d, 2.01H), 0.92 (bm, 1.98H)。

[1669] (S)-N-乙基-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺 (实例70) 的制备



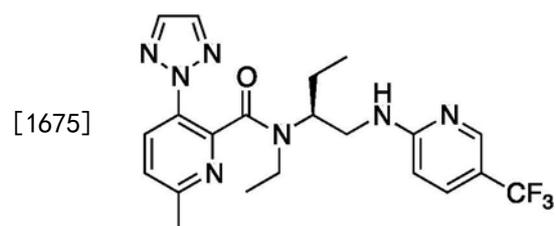
[1671] 使用针对途径7所描述的方法, 从中间体29 (50mg, 0.17mmol) 和2-氯-5-(三氟甲

基)吡嗪(44mg,0.24mmol)制备呈油状物的标题化合物(56mg)。将粗产物在Biotage Isolera Four™(10g柱,在庚烷中20%至100%EtOAc)上通过色谱进行纯化。

[1672] LCMS(方法I):在4.18和4.35min处的两个峰,450[M+H]<sup>+</sup>

[1673] <sup>1</sup>H NMR(250MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,353K) 8.37(bs,0.45H),8.20(d,0.45H),8.17-8.11(bm,1.1H),8.06(d,0.45H),8.03(bs,2H),7.88(m,0.55H),7.59(bm,1H),7.50(d,0.45H),7.43(d,0.55H),3.95(m,0.45H),3.76(m,1.45H),3.54-3.33(m,2H),3.24(m,1H),2.56(s,1.35H),2.48(s,1.65H),2.08-1.85(m,0.55H),1.85-1.65(m,0.45H),1.57(m,1.1H),1.22(t,1.65H),1.03(t,2.7H),0.84(t,1.65H)。

[1674] (S)-N-乙基-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺(实例71)的制备

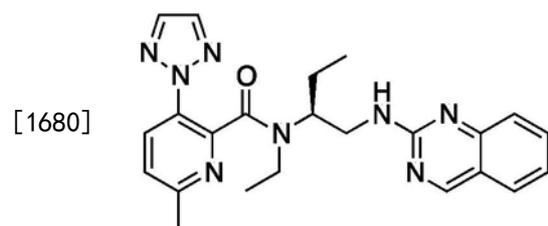


[1676] 使用针对途径7所描述的方法,从中间体29(50mg,0.16mmol)和2-氟-5-(三氟甲基)吡啶(30μL,0.24mmol)制备呈固体的标题化合物(49mg)。将粗产物在Biotage Isolera Four™(10g柱,在庚烷中20%至100%EtOAc)上通过色谱进行纯化。

[1677] LCMS(方法H):在4.35和4.39min处的两个峰,448[M+H]<sup>+</sup>

[1678] <sup>1</sup>H NMR(250MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,353K) 8.32(bm,0.4H),8.23-8.16(m,1H),8.12(bm,0.6H),8.05(m,2H),7.64(dd,0.4H),7.57-7.42(m,1.6H),7.08(bm,0.6H),6.94(bm,0.4H),6.66(d,0.4H),6.46(d,0.6H),3.94(m,0.4H),3.74(m,1.4H),3.55-3.29(m,2H),3.24(m,1H),2.58(s,1.2H),2.52(s,1.8H),2.05-1.85(m,0.6H),1.85-1.68(m,0.4H),1.68-1.52(m,1.2H),1.21(t,1.8H),1.04(m,2.4H),0.85(t,1.8H)。

[1679] (S)-N-乙基-6-甲基-N-(1-(喹唑啉-2-基氨基)丁-2-基)-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺(实例72)的制备



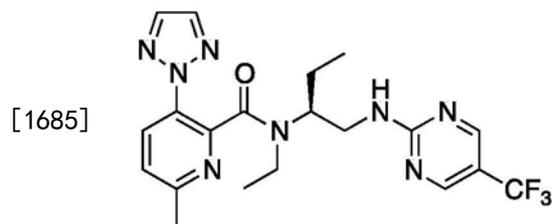
[1681] 使用针对途径7所描述的方法,从中间体29(80mg,0.26mmol)和2-氯喹唑啉(66mg,0.40mmol)制备呈玻璃状的标题化合物(90mg)。将粗产物在Biotage Isolera Four™(10g柱,在庚烷中20%至100%EtOAc)上通过色谱进行纯化。

[1682] LCMS(方法H):3.53min,431[M+H]<sup>+</sup>

[1683] <sup>1</sup>H NMR(250MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,353K) 9.14(s,0.45H),9.03(s,0.55H),8.28-8.20(d,0.45H),8.20-8.15(d,0.55H),8.14-8.12(s,0.9H),8.08(s,1.1H),7.87-7.61(m,2H),7.57-7.44(m,1H),7.44-7.32(m,1.45H),7.31-7.18(m,1H),6.85(bs,0.55H),4.14-3.99(m,0.55H),3.99-3.72(m,1.45H),3.70-3.48(m,1H),3.49-3.36(m,1H),3.35-3.24(m,1H),

2.58 (s, 1.35H), 2.53 (s, 1.65H), 2.12-1.88 (m, 0.55H), 1.88-1.76 (m, 0.45H), 1.76-1.58 (m, 1H), 1.22 (t, 1.65H), 1.07 (m, 2.7H), 0.89 (t, 1.65H)。

[1684] (S)-N-乙基-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺(实例73)的制备

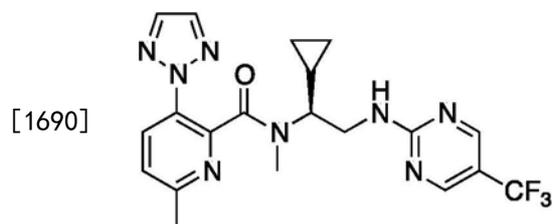


[1686] 使用针对途径7所描述的方法,从中间体29 (50mg, 0.16mmol) 和2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶 (45mg, 0.25mmol) 制备呈玻璃状的标题化合物 (28mg)。将粗产物在Biotage Isolera Four™ (11g KP-NH柱, 在DCM中0%至10%甲醇) 上通过色谱进行纯化。

[1687] LCMS (方法H): 在4.36和4.50min处的两个峰, 449[M+H]<sup>+</sup>

[1688] <sup>1</sup>H NMR (250MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.88 (s, 0.35H), 8.85 (s, 0.35H), 8.76 (s, 0.65H), 8.64 (s, 0.65H), 8.48-8.36 (m, 1.65H), 8.34 (s, 0.7H), 8.30 (s, 1.3H), 8.03 (bm, 0.35H), 7.72 (d, 0.35H), 7.67 (d, 0.65H), 4.09 (bm, 0.65H), 3.94 (m, 1.35H), 3.83-3.63 (bm, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.42 (d, 1H), 2.75 (s, 1.05H), 2.70 (s, 1.95H), 2.25-2.02 (bm, 0.65H), 1.96-1.81 (bm, 0.35H), 1.73 (m, 1H), 1.36 (t, 1.95H), 1.21 (m, 2.1H), 0.99 (t, 1.95H)。

[1689] (S)-N-(1-环丙基-2-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)乙基)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺(实例74)的制备

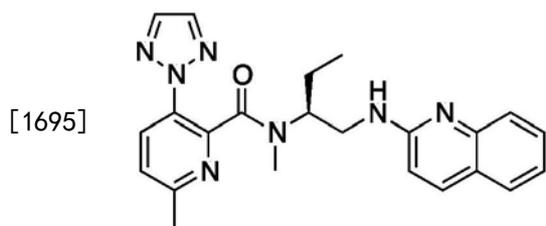


[1691] 使用针对途径7所描述的方法,从中间体30 (33mg, 0.1mmol) 和2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶 (18mg, 0.1mmol) 制备呈油状物的标题化合物 (10mg)。将粗产物在Biotage Isolera Four™ (11g KP-NH柱, 在庚烷中0%至100%EtOAc) 上通过色谱进行纯化。

[1692] LCMS (方法I): 3.39min, 447[M+H]<sup>+</sup>

[1693] <sup>1</sup>H NMR (250MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 353K) 8.62 (s, 1.1H), 8.43 (s, 0.9H), 8.18 (m, 1H), 8.08 (s, 1.1H), 8.04 (s, 0.9H), 7.85 (bm, 0.45H), 7.55-7.42 (m, 1H), 7.42-7.32 (bm, 0.55H), 4.02 (m, 0.55H), 3.75 (m, 1.55H), 3.55 (m, 0.45H), 3.35 (m, 0.45H), 3.02 (s, 1.35H), 2.86 (s, 1.65H), 2.55 (s, 1.65H), 2.53 (s, 1.35H), 1.10 (m, 1H), 0.49 (m, 3.55H), 0.15 (m, 0.45H)。

[1694] (S)-N,6-二甲基-N-(1-(咪啉-2-基氨基)丁-2-基)-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺(实例75)的制备

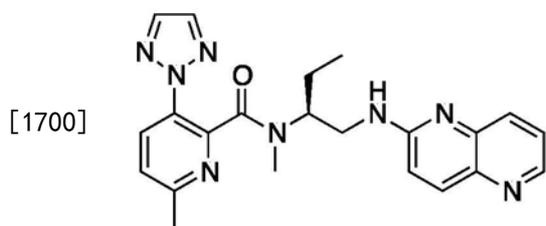


[1696] 向中间体22 (65mg, 0.20mmol)、2-氯喹啉 (29mg, 0.18mmol)、 $\text{NaO}^t\text{Bu}$  (48mg, 0.50mmol) 和BINAP (12mg, 0.02mmol) 在脱气二噁烷 (12mL) 中的混合物里添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (9mg, 0.01mmol)。将反应混合物在 $100^\circ\text{C}$ 下加热18hr。添加EtOAc (10mL) 和水 (10mL) 并且分离各层。将该水相用EtOAc (10mL) 提取。将合并的有机物用水 (20mL) 洗涤, 经 $\text{MgSO}_4$ 干燥, 过滤并在真空中浓缩。将该残余物通过干快速色谱 (在庚烷中50%至100%EtOAc) 并且然后通过反相柱色谱 (C18 30g柱体, 在MeCN中的5%至95% pH 10 $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) 进行纯化, 以得到呈固体的标题化合物 (23mg)。

[1697] LCMS (方法B): 在2.27和2.31min处的两个峰,  $416[\text{M}+\text{H}]^+$

[1698]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 8.41 (d, 0.55H), 8.34 (s, 1H), 8.33-8.28 (m, 1.45H), 8.07 (d, 0.45H), 7.97 (d, 0.55H), 7.85-7.74 (dd, 1H), 7.74-7.57 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.22 (bm, 0.55H), 7.11 (bm, 0.45H), 7.00 (d, 0.45H), 6.81 (bd, 0.55H), 4.80 (m, 0.45H), 4.12-3.96 (m, 0.55H), 3.92-3.76 (m, 0.9H), 3.76-3.61 (m, 1.1H), 3.07 (s, 1.65H), 2.96 (s, 1.35H), 2.69 (s, 1.35H), 2.56 (bs, 1.65H), 1.76 (m, 2H), 1.18 (bt, 1.35H), 1.02 (bt, 1.65H)。

[1699] (S)-N-(1-((1,5-萘啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺 (实例76) 的制备



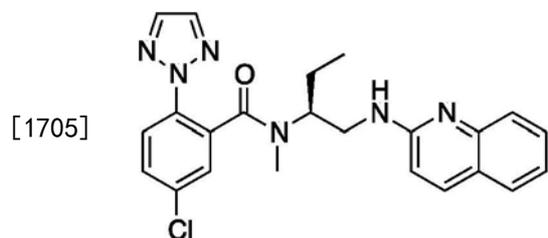
[1701] 将中间体22 (100mg, 0.31mmol)、2-溴-1,5-萘啶 (64mg, 0.31mmol)、 $\text{NaO}^t\text{Bu}$  (71mg, 0.74mmol) 和BINAP (4mg, 0.01mmol) 在甲苯 (3mL) 中的混合物在氮气下脱气5min。添加 $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (11mg, 0.01mmol), 并且将该混合物在氮气下脱气5min。将混合物加热至 $120^\circ\text{C}$ 持续4hr。允许该反应混合物冷却至环境温度, 并且然后添加BINAP (4mg, 0.01mmol)、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (11mg, 0.01mmol) 和 $\text{NaO}^t\text{Bu}$  (27mg, 0.31mmol), 并且将该混合物脱气5min。在 $120^\circ\text{C}$ 下继续加热3hr。然后允许该反应混合物冷却至环境温度, 并且将该混合物用EtOAc/水稀释, 并且分离各相。将水相用EtOAc提取。将合并的有机物用饱和的水性 $\text{NaHCO}_3$ 和盐水进行洗涤, 经 $\text{MgSO}_4$ 干燥, 过滤并且在真空中浓缩。将该粗产物通过制备型HPLC (吉尔森, 酸性 (0.1% 甲酸), 沃特斯Sunfire Prep-C18,  $10\mu\text{m}$ ,  $30\times 100\text{mm}$ 柱, 在水中10%至95%MeCN) 进行纯化, 以得到呈玻璃状的标题化合物 (23mg)。

[1702] LCMS (方法I): 在1.64和1.69min处的两个峰,  $417[\text{M}+\text{H}]^+$

[1703]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.53 (dd, 0.4H), 8.50 (dd, 0.6H), 8.30-8.20 (bm, 0.6H), 8.19-8.12 (m, 1.4H), 7.97 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.81 (s, 1.2H), 7.71 (s, 0.8H), 7.41-7.38 (dd, 0.4H), 7.38-7.33 (dd, 0.6H), 7.25-7.21 (bm, 1H), 6.94 (bm, 0.4H), 6.81 (bm, 0.6H),

4.76 (m, 0.4H), 3.88 (bm, 0.6H), 3.86-3.67 (bm, 1H), 3.67-3.45 (bm, 1H), 2.93 (s, 1.8H), 2.72 (s, 1.2H), 2.57 (s, 1.8H), 2.51 (s, 1.2H), 1.75 (m, 1.2H), 1.61 (m, 0.8H), 1.06 (t, 1.2H), 0.86 (t, 1.8H)。

[1704] (S)-5-氯-N-甲基-N-(1-(喹啉-2-基氨基)丁-2-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(实例77)的制备

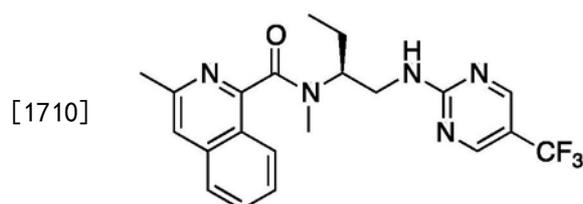


[1706] 向中间体21 (400mg, 1.3mmol) 在二噁烷 (8mL) 中的溶液里添加2-溴喹啉 (300mg, 1.4mmol) 和NaO<sup>t</sup>Bu (310mg, 3.2mmol), 并且将该混合物在氩气下脱气20min。添加tBuXPhos (110mg, 0.26mmol) 和Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (120mg, 0.13mmol), 并且将该混合物在氩气下再脱气10min。将反应混合物在120°C下在微波反应器中加热3hr, 并且然后允许冷却至环境温度。添加EtOAc, 并且将有机物用水和盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空中浓缩。将该残余物通过柱色谱(在DCM中5%甲醇)纯化, 以得到呈固体的标题化合物 (90mg)。

[1707] LCMS (方法E): 在2.32和2.72min处的两个峰, 435[M+H]<sup>+</sup>

[1708] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.12 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02-7.92 (bm, 0.35H), 7.92-7.74 (bm, 1.47H), 7.74-7.33 (bm, 3.9H), 7.28-6.95 (bm, 2.83H), 6.92-6.79 (bm, 1.1H), 6.73 (d, 0.35H), 4.68 (bm, 0.34H), 4.51 (bm, 0.07H), 3.78 (bm, 0.6H), 3.63-3.41 (m, 0.63H), 3.25-3.04 (bm, 1.32H), 2.91 (s, 0.08H), 2.83 (s, 0.8H), 2.74 (m, 1.2H), 2.72-2.63 (m, 0.6H), 2.33 (m, 0.17H), 1.72 (bm, 0.19H), 1.62 (t, 0.78H), 1.39-1.16 (m, 1.25H), 0.99 (m, 1.42H), 0.89 (m, 0.6H), 0.74 (bm, 0.25H), 0.62 (t, 0.7H)。

[1709] (S)-N,3-二甲基-N-(1-((5-(三氟甲基)咪唑-2-基)氨基)丁-2-基)异喹啉-1-甲酰胺(实例78)的制备



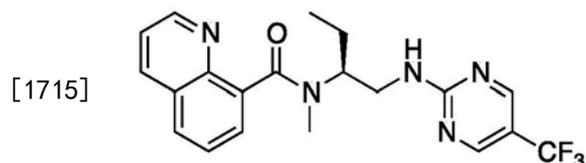
[1711] 向3-甲基异喹啉-1-甲酸[如药物化学杂志(J. Med. Chem.) 2014, 57, 1976-1994所述制备的] (40mg, 0.21mmol) 和三乙胺 (43mg, 0.43mmol) 在DMF (1mL) 中的混合物中添加HATU (97mg, 0.26mmol)。在15min后, 添加中间体31 (53mg, 0.21mmol), 并且将该反应混合物在环境温度下搅拌30min。添加EtOAc (10mL) 和水 (10mL)。将各层分离, 并且然后将水相用EtOAc (10mL) 提取。将合并的有机物用水 (20mL) 洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中浓缩。将该残余物通过干快速色谱(在庚烷中50%至100%EtOAc)纯化, 以得到呈固体的标题化合物 (20.4mg)。

[1712] LCMS (方法L): 2.47min, 418[M+H]<sup>+</sup>

[1713] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.70 (bs, 0.5H), 8.54-8.41 (m, 2.1H), 8.07 (d, 0.9H), 7.84

(bd, 0.1H), 7.77 (d, 1.15H), 7.67 (t, 1.05H), 7.58-7.48 (m, 2.2H), 5.09 (bm, 0.1H), 3.85-3.65 (m, 2.4H), 3.61 (m, 0.2H), 3.48 (m, 0.15H), 3.22 (m, 0.8H), 3.06 (s, 2.55H), 2.79 (s, 2.55H), 2.74-2.69 (m, 0.33H), 2.68 (s, 0.33H), 1.82-1.69 (m, 0.21H), 1.41 (m, 1.2H), 1.33-1.21 (bm, 0.18H), 1.16 (t, 0.3H), 1.06 (t, 0.09H), 0.92 (t, 0.09H), 0.77 (t, 2.52H)。

[1714] (S)-N-甲基-N-(1-((5-(三氟甲基)咪啉-2-基)氨基)丁-2-基)喹啉-8-甲酰胺(实例79)的制备

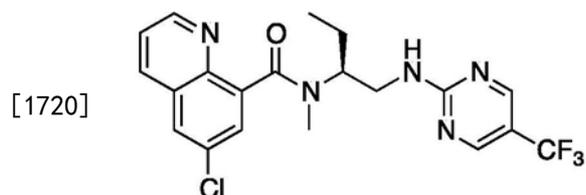


[1716] 向8-喹啉羧酸(35mg, 0.20mmol)和三乙胺(22mg, 0.22mmol)在MeCN(0.5mL)中的混合物里添加HATU(92mg, 0.20mmol)。在15min后,添加中间体31(50mg, 0.20mmol),并且将该反应混合物在环境温度下搅拌2hr。添加EtOAc(10mL)和水(10mL)。将有机相用水(20mL)洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过干快速色谱(在EtOAc中0%至10% MeOH)纯化,以得到呈固体的标题化合物(35.2mg)。

[1717] LCMS(方法L):在1.79、1.83和2.03min处的峰,404[M+H]<sup>+</sup>

[1718] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.37 (bd, 0.5H), 9.31 (bd, 0.5H), 8.69 (bs, 0.5H), 8.53 (m, 1.5H), 8.46-8.37 (m, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.77 (d, 0.5H), 7.74 (d, 0.5H), 7.62 (t, 1H), 7.51 (m, 1H), 5.26 (bm, 0.5H), 4.09 (bm, 0.5H), 3.72 (bm, 0.5H), 3.55 (m, 0.5H), 3.23 (bt, 0.5H), 3.16-3.10 (bm, 0.5H), 3.09 (s, 1.5H), 2.60 (s, 1.5H), 1.77-1.62 (m, 1H), 1.55-1.40 (m, 0.5H), 1.11 (t, 1.5H), 0.92 (t, 1.5H), 0.83 (bm, 0.5H)。

[1719] (S)-6-氯-N-甲基-N-(1-((5-(三氟甲基)咪啉-2-基)氨基)丁-2-基)喹啉-8-甲酰胺(实例80)的制备



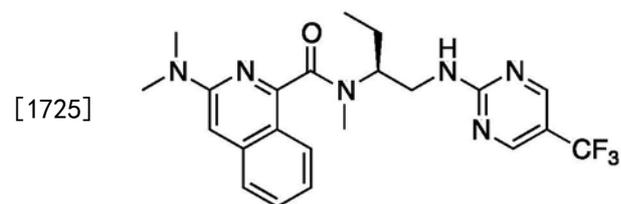
[1721] 向6-氯喹啉-8-甲酸(42mg, 0.20mmol)和三乙胺(22mg, 0.22mmol)在MeCN(0.5mL)中的混合物里添加HATU(92mg, 0.20mmol)。在15min后,添加中间体31(50mg, 0.20mmol),并且将该反应混合物在环境温度下搅拌2hr。添加EtOAc(10mL)和水(10mL)并且分离各层。将该水相用EtOAc(10mL)提取。将合并的有机物用水(20mL)洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩。将该残余物通过干快速色谱(在庚烷中50%至100% EtOAc)纯化,以得到呈固体的标题化合物(23.6mg)。

[1722] LCMS(方法A):在0.80、0.86和0.94min处的峰,438[M+H]<sup>+</sup>

[1723] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.36 (dd, 0.39H), 9.29 (dd, 0.39H), 9.25 (bd, 0.1H), 8.53 (bm, 1.41H), 8.48 (bm, 0.45H), 8.44 (m, 0.36H), 8.23 (bs, 0.18H), 8.21 (bs, 0.18H), 8.16 (t, 0.84H), 8.14 (t, 0.45H), 8.12 (d, 0.06H), 7.88 (d, 0.89H), 7.85 (d, 0.15H), 7.72 (d, 0.39H), 7.67 (d, 0.5H), 7.59 (d, 0.11H), 7.53 (m, 1.15H), 5.22 (m, 0.4H), 4.09 (m, 0.4H), 3.68 (m, 0.45H), 3.55 (m, 0.62H), 3.24 (t, 0.4H), 3.19-3.12 (m, 0.52H), 3.08 (s, 1.41H), 2.70 (s,

0.28H), 2.62 (s, 1.29H), 1.77-1.60 (m, 1.47H), 1.25 (bs, 0.39H), 1.17 (t, 0.18H), 1.10 (t, 1.29H), 0.95 (t, 1.32H), 0.83 (bm, 0.48H), 0.73 (t, 0.1H)。

[1724] (S)-3-(二甲基氨基)-N-甲基-N-(1-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丁-2-基)异喹啉-1-甲酰胺(实例81)的制备

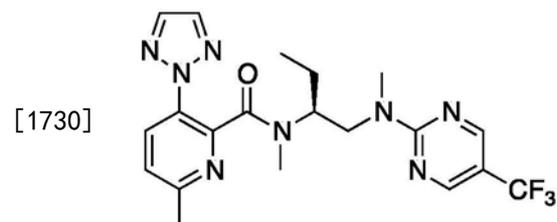


[1726] 向中间体32 (17mg, 0.08mmol) 和三乙胺 (16mg, 0.16mmol) 在MeCN (1mL) 中的混合物里添加HATU (36mg, 0.09mmol)。在15min后, 添加中间体31 (20mg, 0.08mmol), 并且将该反应混合物在环境温度下搅拌30min。添加EtOAc (10mL) 和水 (10mL), 并且将水相用EtOAc (10mL) 提取。将合并的有机物用水 (20mL) 洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中浓缩。将残余物通过干快速色谱(在庚烷中0%至100%EtOAc)纯化, 以得到呈固体的标题化合物 (22.2mg)。

[1727] LCMS (方法B): 在2.64和2.89min处的两个峰, 447 [M+H]<sup>+</sup>

[1728] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.90 (d, 0.25H), 8.81 (d, 0.25H), 8.44 (m, 1H), 8.22 (t, 0.75H), 8.17 (bs, 0.75H), 7.83 (d, 0.25H), 7.69-7.57 (m, 1.75H), 7.50 (t, 1H), 7.21 (t, 0.25H), 7.10 (t, 0.75H), 6.96 (s, 0.25H), 6.84 (s, 0.75H), 5.16 (bm, 0.25H), 4.02 (bm, 0.5H), 3.89 (bm, 0.25H), 3.52 (s, 2.25H), 3.43 (bm, 0.75H), 3.24 (s, 3.75H), 3.23 (s, 0.75H), 3.19 (s, 2.25H), 2.76 (s, 0.75H), 1.80 (m, 1.5H), 1.70 (m, 0.75H), 1.43 (m, 0.25H), 1.18 (t, 0.75H), 1.09 (t, 2.25H)。

[1729] (S)-N,6-二甲基-N-(1-(甲基(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丁-2-基)-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺(实例82)的制备



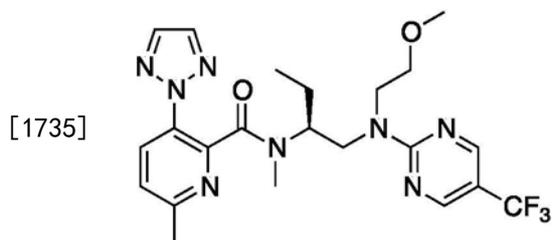
[1731] 向中间体33 (72mg, 0.28mmol)、HATU (115mg, 0.3mmol) 和6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶甲酸[如WO 2011023578中所述制备的] (97mg, 0.3mmol) 在无水DMF (2mL) 中的溶液里添加DIPEA (0.24mL, 1.38mmol), 并且将该混合物在环境温度下搅拌过夜。然后将该反应混合物在真空中浓缩, 并且将该残余物通过制备型HPLC (吉尔森, 酸性 (0.1% 甲酸), 沃特斯Sunfire Prep-C18, 10μm, 30x100mm柱, 在水中10%至95%MeCN) 进行纯化。将粗产物在Biotage Isolera Four™ (11g KP-NH柱, 在庚烷中0%至100%EtOAc) 上通过色谱进行进一步纯化, 以得到呈固体的标题化合物 (20mg)。

[1732] LCMS (方法H): 在4.23和4.62min处的两个峰, 449 [M+H]<sup>+</sup>

[1733] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.92 (s, 0.85H), 8.85 (s, 0.85H), 8.77 (s, 0.15H), 8.48 (s, 0.15H), 8.36-8.31 (m, 1H), 8.26 (s, 0.3H), 8.23 (s, 1.7H), 7.64 (d, 0.85H), 7.56 (d, 0.15H), 5.04 (m, 0.85H), 4.40 (dd, 0.85H), 3.97-3.89 (bm, 0.15H), 3.97-3.89 (d, 0.15H),

3.83-3.77 (dd, 0.15H), 3.77-3.71 (dd, 0.85H), 3.42 (s, 2.55H), 3.23 (s, 0.45H), 3.11 (s, 0.45H), 2.91 (s, 2.55H), 2.61 (s, 2.55H), 2.58 (s, 0.45H), 1.90-1.80 (m, 0.85H), 1.80-1.70 (m, 0.85H), 1.63-1.47 (m, 0.3H), 1.19 (t, 2.55H), 0.91 (t, 0.45H)。

[1734] (S)-N-(1-((2-甲氧基乙基)(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺(实例83)的制备

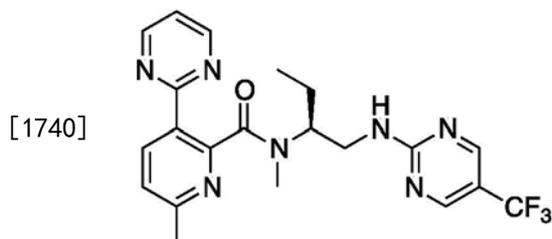


[1736] 向中间体34 (49mg, 0.16mmol)、HATU (65mg, 0.17mmol) 和6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶甲酸[如WO 2011023578中所述制备的] (55mg, 0.17mmol) 在无水DMF (2mL) 中的溶液里添加DIPEA (0.14mL, 0.78mmol), 并且将该反应混合物在环境温度下搅拌5hr。将反应混合物在真空中浓缩, 并且将残余物溶解于EtOAc (25mL) 中并且用水洗涤。将该水相用EtOAc提取, 并且将合并的有机物用水、盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空中浓缩。将粗产物在Biotage Isolera Four™ (11g KP-NH柱, 在庚烷中0%至100%EtOAc) 上通过色谱进行纯化。将该粗产物通过制备型HPLC (吉尔森, 酸性 (0.1%甲酸), 沃特斯Sunfire Prep-C18, 10μm, 30x100mm柱, 在水中10%至95%MeCN) 进一步纯化, 以得到呈固体的标题化合物 (31mg)。

[1737] LCMS (方法I): 在3.54和3.99min处的两个峰, 493 [M+H]<sup>+</sup>

[1738] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.92 (s, 0.6H), 8.87 (s, 0.6H), 8.77 (s, 0.4H), 8.49 (s, 0.4H), 8.38-8.32 (d, 0.6H), 8.32-8.30 (d, 0.4H), 8.27 (s, 0.8H), 8.23 (s, 1.2H), 7.65 (d, 0.6H), 7.55 (d, 0.4H), 5.01 (bm, 1H), 4.30 (dd, 0.6H), 4.17-3.95 (m, 1.4H), 3.95-3.81 (m, 1.4H), 3.77 (m, 1.6H), 3.63 (m, 1H), 3.46 (s, 1.8H), 3.36 (s, 1.2H), 3.10 (s, 1.2H), 2.91 (s, 1.8H), 2.63 (s, 1.8H), 2.60 (s, 1.2H), 1.79 (m, 1.4H), 1.55 (m, 0.6H), 1.18 (t, 1.8H), 0.89 (t, 1.2H)。

[1739] (S)-N,6-二甲基-3-(嘧啶-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺甲酸盐(实例84)的制备



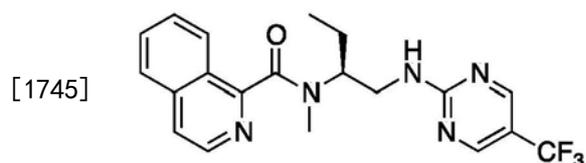
[1741] 在0℃下, 向6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶甲酸锂[如WO 2012/089607中所述制备的] (29mg, 0.13mmol)、中间体31 (32mg, 0.13mmol) 和HATU (54mg, 0.14mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液里添加DIPEA (62μL, 0.36mmol), 并且允许反应混合物加热至环境温度并且搅拌88hr。将该混合物用EtOAc (30mL) 稀释, 并且用饱和的水性NaHCO<sub>3</sub>进行洗涤。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将粗产物在Biotage Isolera Four™ (10g柱, 在DCM中1%至10%

甲醇)上通过色谱进行纯化。将该粗产物通过制备型HPLC(吉尔森,酸性(0.1%甲酸),沃特斯Sunfire Prep-C18,10 $\mu$ m,30x100mm柱,在水中10%至95%MeCN)进一步纯化,并且从在水中的10%MeCN(3mL)冻干,以给出呈固体的标题化合物(39mg)。

[1742] LCMS(方法I):3.30min,446[M+H]<sup>+</sup>

[1743] <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)9.11(d,1.2H),9.09(d,0.8H),8.87(s,0.4H),8.82(s,0.4H),8.71(s,0.6H),8.67(s,0.6H),8.64-8.62(d,0.4H),8.62-8.59(d,0.6H),8.49(bm,0.6H),8.02(t,0.4H),7.66(m,1H),7.62(m,1H),4.84(m,0.4H),3.98(m,0.6H),3.87-3.75(m,1H),3.75-3.66(m,1H),3.06(s,1.8H),2.92(s,1.2H),2.72(s,1.8H),2.70(s,1.2H),1.80(m,2H),1.20(t,1.2H),1.03(t,1.8H)。

[1744] (S)-N-甲基-N-(1-((5-(三氟甲基)咪唑-2-基)氨基)丁-2-基)异喹啉-1-甲酰胺(实例85)的制备

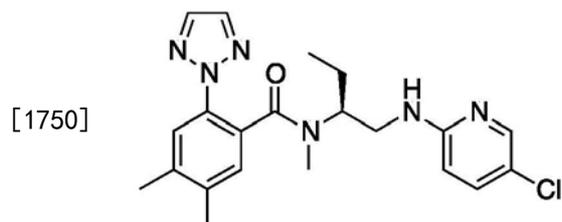


[1746] 向异喹啉-1-甲酸(150mg,0.87mmol)在DMF(1mL)中的混合物里添加CDI(140mg,0.87mmol)。在10min后,添加中间体31(195mg,0.79mmol),并且将该反应混合物在环境温度下搅拌18hr,并且然后在EtOAc(10mL)和水(10mL)之间分配。将该水层用EtOAc(10mL)提取,并且将合并的有机物用水(20mL)洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空中浓缩。将该残余物通过干快速色谱(在庚烷中50%至100%EtOAc)纯化,以得到呈固体的标题化合物(76.4mg)。

[1747] LCMS(方法B):在2.23和2.28min处的两个峰,404[M+H]<sup>+</sup>

[1748] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>)8.56(d,0.85H),8.53-8.45(m,1.3H),8.43(bs,0.85H),8.35(bs,0.85H),8.13(d,0.85H),7.90-7.82(m,1H),7.77-7.68(m,2H),7.68-7.65(d,0.15H),7.65-7.60(td,0.85H),7.50(tt,0.15H),6.24(m,0.15H),5.11(m,0.15H),3.91-3.61(m,1.85H),3.24(m,0.85H),3.07(s,2.55H),2.67(s,0.45H),1.75(m,0.3H),1.70-1.62(m,0.85H),1.42(m,0.85H),1.15(t,0.45H),0.78(m,2.7H)。

[1749] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N,4,5-三甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(实例86)的制备



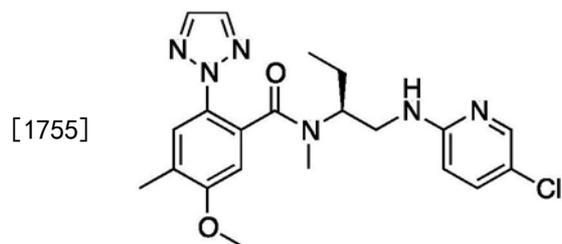
[1751] 向4,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸[如WO 2014/141065中所述制备的](30mg,0.14mmol)在DCM(2mL)中的溶液里添加草酰氯(35mg,0.28mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌1hr。添加甲苯(2mL),并且将该反应混合物在真空中浓缩。将残余物溶解于DCM(1mL)中,并且添加至中间体15(30mg,0.14mmol)和三乙胺(28mg,0.28mmol)在DCM(1mL)中的冰冷溶液里。允许该反应加热至环境温度,并且搅拌1hr。添加EtOAc(10mL)和饱

和的水性NaHCO<sub>3</sub> (10mL) 并且分离各层。将该水相用EtOAc (10mL) 提取, 并且将合并的有机物用水 (20mL) 洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过干快速色谱 (在庚烷中0%至100%EtOAc) 纯化, 以得到呈固体的标题化合物 (11.1mg)。

[1752] LCMS (方法B): 在2.52和2.79min处的两个峰, 413[M+H]<sup>+</sup>

[1753] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.26 (bm, 0.24H), 8.23 (s, 0.64H), 8.18 (bm, 0.80H), 8.14 (bm, 0.31H), 7.96 (bm, 0.06H), 7.95-7.85 (m, 0.63H), 7.79 (bm, 0.47H), 7.70-7.63 (m, 1.03H), 7.62 (d, 0.16H), 7.59 (d, 0.22H), 7.35-7.25 (bm, 0.34H), 7.20-7.10 (bm, 0.88H), 6.89 (s, 0.41H), 6.80-6.70 (bm, 1.50H), 6.65 (d, 0.31H), 4.85-4.70 (bm, 0.52H), 3.85-3.70 (bm, 0.23H), 3.52 (m, 3.50H), 3.25-3.05 (bm, 0.18H), 3.01 (s, 0.16H), 2.95 (s, 0.79H), 2.79 (s, 1.38H), 2.55-2.45 (m, 2.42H), 2.40 (m, 1.68H), 2.27 (s, 0.45H), 2.11 (s, 0.84H), 1.71 (bm, 0.77H), 1.43 (bm, 1.09H), 1.11 (t, 1.51H), 1.08-0.98 (bt, 0.55H), 0.86 (bt, 0.10H), 0.67 (t, 0.84H)。

[1754] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-5-甲氧基-N,4-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺 (实例87) 的制备

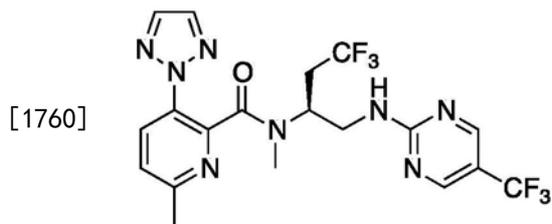


[1756] 向5-甲氧基-4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸 [如WO 2014/141065中所述制备的] (30mg, 0.13mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液里添加草酰氯 (33mg, 0.26mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌1hr。添加甲苯 (2mL), 并且将该反应混合物在真空中浓缩。将残余物溶解于DCM (1mL) 中, 并且添加至中间体15 (27mg, 0.13mmol) 和三乙胺 (26mg, 0.26mmol) 在DCM (1mL) 中的冰冷溶液。允许该反应加热至环境温度, 并且搅拌1hr。添加EtOAc (10mL) 和饱和的水性NaHCO<sub>3</sub> (10mL) 并且分离各层。将该水相用EtOAc (10mL) 提取, 并且将合并的有机物用水 (20mL) 洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过干快速色谱 (在庚烷中0%至100%EtOAc) 纯化, 以得到呈固体的标题化合物 (6.2mg)。

[1757] LCMS (方法B): 在2.50和2.75min处的两个峰, 429[M+H]<sup>+</sup>

[1758] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.19 (m, 2H), 7.98-7.92 (m, 0.2H), 7.92-7.83 (m, 0.49H), 7.79 (bs, 0.46H), 7.67 (s, 0.33H), 7.65-7.55 (bm, 0.49H), 7.55-7.45 (m, 0.46H), 7.20-7.10 (bm, 0.52H), 7.10-6.95 (bm, 0.62H), 6.85 (s, 0.33H), 6.83-6.70 (bm, 1.63H), 6.61 (d, 0.36H), 6.44 (d, 0.13H), 4.87-4.77 (bs, 0.41H), 4.75-4.60 (bs, 0.12H), 4.09-4.03 (bm, 0.53H), 4.02 (s, 0.26H), 3.96 (bs, 1.17H), 3.87 (s, 0.99H), 3.75-3.60 (bm, 1H), 3.25-3.15 (bm, 0.43H), 3.02 (s, 0.26H), 2.94 (s, 1.08H), 2.85-2.75 (bm, 2.08H), 2.47-2.37 (bm, 2.36H), 2.34 (s, 0.90H), 2.27 (s, 0.15H), 1.90-1.75 (bm, 0.23H), 1.75-1.65 (bm, 0.81H), 1.50-1.35 (bm, 0.38H), 1.15-0.95 (bm, 2.90H), 0.68 (t, 0.93H)。

[1759] (S)-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(4,4,4-三氟-1-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺 (实例88) 的制备

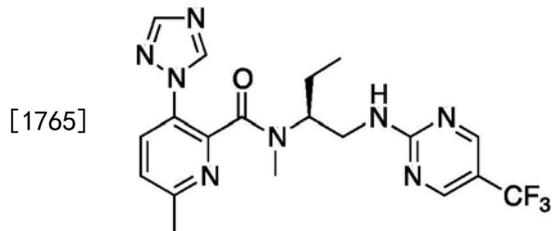


[1761] 向6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶甲酸[如WO 2010/063662中所述制备的](20mg,0.10mmol)在DCM(1.5mL)中的溶液里添加草酰氯(37mg,0.29mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌2hr。添加甲苯(2mL),并且将该混合物在真空中浓缩。将残余物溶解于DCM(1mL)中,并且添加至中间体35(35mg,0.12mmol)和三乙胺(30mg,0.29mmol)在DCM(1mL)中的冰冷溶液。允许该反应混合物加热至环境温度,并且搅拌1hr。添加DCM(10mL)和饱和的水性NaHCO<sub>3</sub>(10mL)并且分离各层。将有机物经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩。将该残余物通过干快速色谱(在庚烷中50%至100%EtOAc)纯化,以得到呈固体的标题化合物(37mg)。

[1762] LCMS(方法L):在2.37和2.48min处的两个峰,489[M+H]<sup>+</sup>

[1763] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 8.90(m,1H),8.78(bs,0.58H),8.55(bs,0.42H),8.44(m,1H),8.41-8.36(bm,0.42H),8.35-8.32(m,1.16H),8.26(m,0.84H),8.20(bm,0.58H),7.71(m,0.58H),7.65(m,0.42H),5.13(bs,0.58H),4.41(bs,0.42H),4.00-3.60(m,2H),3.15(s,1.26H),2.99(s,1.74H),2.87(bm,2H),2.69(s,1.74H),2.51(s,1.26H)。

[1764] 途径8:如通过制备(S)-N,6-二甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(1-(5-(三氟甲基)噁唑-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺甲酸盐(实例89)所例证的、通过芳基卤化物与杂环进行的铜催化的偶联制备实例的程序



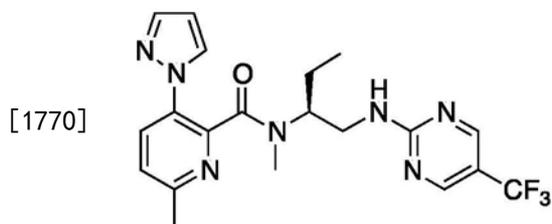
[1766] 在氮气下,在环境温度下,在密封管中,将中间体36(250mg,0.42mmol)、(1R,2R)-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(6mg,0.04mmol)、CuI(8mg,0.04mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(274mg,0.84mmol)和1,2,4-三唑(58mg,0.84mmol)在DMF(3mL)中的悬浮液脱气10min。然后将该混合物在100℃下加热18hr。允许该混合物冷却至环境温度,并且然后添加CuI(8mg,0.04mmol)和1,2,4-三唑(58mg,0.84mmol),并且在100℃下继续加热6小时之前将该混合物在氮气下脱气10min。将反应混合物在真空中浓缩。添加EtOAc(50mL),并且将该有机相用饱和的水性NaHCO<sub>3</sub>进行洗涤。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并在真空中浓缩。将粗产物在Biotage Isolera Four™(10g柱,在DCM中1%至10%甲醇)上通过色谱进行纯化。将该产物通过制备型TLC(在DCM中3% x 3%甲醇),随后通过制备型HPLC(吉尔森,酸性(0.1%甲酸),沃特斯Sunfire Prep-C18,10μm,30x100mm柱,在水中10%至95%MeCN)进一步纯化,以得到呈胶质的标题化合物(28mg)。

[1767] LCMS(方法O):在4.28和4.34min处的两个峰,435[M+H]<sup>+</sup>

[1768] <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 9.08(s,0.45H),8.99(s,0.55H),8.84(s,0.45H),8.85(s,0.45H),8.71(s,0.55H),8.62(s,0.55H),8.44-8.42(s,0.45H),8.42-8.41(s,0.55H),

8.41-8.36 (m, 0.55H), 8.25 (d, 0.45H), 8.18 (d, 0.55H), 8.01 (m, 0.45H), 7.70 (d, 0.45H), 7.64 (d, 0.55H), 4.79 (m, 0.45H), 3.97 (bm, 0.55H), 3.71 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.03 (s, 1.65H), 2.89 (s, 1.35H), 2.70 (s, 1.35H), 2.65 (s, 1.65H), 1.70 (m, 2H), 1.01 (t, 1.35H), 0.91 (t, 1.65H)。

[1769] (S)-N,6-二甲基-3-(1H-吡唑-1-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺甲酸盐(实例90)的制备



[1771] 使用针对途径8所描述的方法,从中间体36(250mg, 0.42mmol)和1H-吡唑(57mg, 0.84mmol)制备呈固体的标题化合物(70mg)。将粗产物在Biotage Isolera Four™(25g柱,在庚烷中10%至100%EtOAc)上通过色谱进行纯化。将产物通过制备型HPLC(吉尔森,酸性(0.1%甲酸),沃特斯Sunfire Prep-C18, 10μm, 30x100mm柱,在水中10%至95%MeCN)来进一步纯化。

[1772] LCMS(方法H): 4.16min, 435 [M+H]<sup>+</sup>

[1773] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.66 (m, 1H), 8.58 (m, 0.4H), 8.47 (m, 0.6H), 8.23 (t, 0.6H), 8.12 (d, 0.4H), 8.10 (d, 0.6H), 8.00 (d, 0.4H), 7.98 (d, 0.6H), 7.83-7.75 (m, 1.4H), 7.44 (d, 0.4H), 7.39 (d, 0.6H), 6.51 (t, 0.6H), 6.48 (t, 0.4H), 4.64 (m, 0.6H), 3.62 (bm, 0.6H), 3.58-3.50 (m, 1H), 2.82 (s, 1.8H), 2.66 (s, 1.2H), 2.65 (m, 0.4H), 2.49 (s, 1.2H), 2.41 (s, 1.8H), 2.37 (m, 0.4H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.45 (bm, 0.6H), 1.34 (bm, 0.4H), 0.89 (t, 1.2H), 0.64 (bm, 1.8H)。

[1774] (S)-2-氟-N-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丁-2-基)苯甲酰胺(实例91)的制备



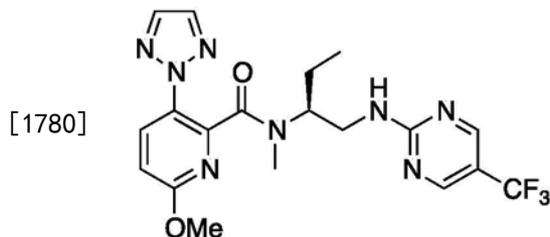
[1776] 使用途径2中所描述的方法,从中间体31(168mg, 0.68mmol)、中间体38(140mg, 0.68mmol)、HATU(0.26g, 0.68mmol)和DIPEA(0.29mL, 1.69mmol)制备呈固体的标题化合物(158mg)。将粗产物通过提取到EtOAc中来分离,然后在Biotage Isolera Four™(25g柱,在DCM中0%至10%MeOH)上通过色谱进行纯化。将产物通过制备型HPLC(吉尔森,酸性(0.1%甲酸),沃特斯Sunfire Prep-C18, 10μm, 30x100mm柱,在水中10%至95%MeCN)来进一步纯化。

[1777] LCMS(方法I): 在3.11、3.37、3.52和3.82min处的四个峰, 438 [M+H]<sup>+</sup>

[1778] <sup>1</sup>H NMR (250MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 353K) 8.65 (s, 0.82H), 8.59 (s, 0.65H), 8.41 (bs, 0.12H), 8.35 (bs, 0.13H), 8.16 (s, 0.9H), 8.06 (s, 0.35H), 8.05-8.02 (m, 0.75H), 7.92-7.83 (m,

0.57H), 7.81-7.69 (m, 0.72H), 7.68 (t, 0.31H), 7.66-7.55 (m, 0.75H), 7.54-7.19 (m, 1.81H), 6.95 (td, 0.12H), 4.77 (m, 0.42H), 4.59 (m, 0.58H), 3.82-3.67 (m, 0.54H), 3.67-3.41 (m, 1.18H), 3.40-3.19 (m, 0.48H), 2.92 (s, 0.29H), 2.87 (s, 0.39H), 2.79 (s, 1.46H), 2.78 (s, 0.98H), 1.79-1.55 (m, 1.56H), 1.33 (m, 0.12H), 0.98 (m, 2.25H), 0.85 (t, 0.39H), 0.48 (t, 0.36H)。

[1779] (S)-6-甲氧基-N-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基)咪唑-2-基)氨基)丁-2-基)吡啶酰胺(实例92)的制备



[1781] 使用途径2中所描述的方法,从中间体39(110mg,0.34mmol)、中间体31(84mg,0.34mmol)、HATU(141mg,0.37mmol)和DIPEA(160μL,0.92mmol)制备呈固体的标题化合物(30mg)。将粗产物通过提取到EtOAc来分离,然后通过制备型HPLC(吉尔森,碱性(0.2%氢氧化铵),沃特斯Xbridge Prep-C18,10μm,30x100mm柱,在水中10%至95%MeCN)随后进行冻干进行纯化。

[1782] LCMS(方法H):在3.92和4.11min处的两个峰,451[M+H]<sup>+</sup>

[1783] <sup>1</sup>H NMR(250MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,353K) 8.62 (s,1.6H), 8.43 (s,0.6H), 8.26-8.13 (m,1H), 8.03 (d,1.8H), 7.66 (bs,0.4H), 7.35 (bs,0.6H), 7.04 (d,0.6H), 6.98 (d,0.4H), 4.65 (m,0.6H), 3.91 (s,1.2H), 3.89 (s,1.8H), 3.81 (m,0.6H), 3.64 (m,1.2H), 3.50 (m,0.6H), 2.87 (s,1.2H), 2.79 (s,1.8H), 1.60 (m,2H), 0.99 (t,1.8H), 0.82 (t,1.2H)。

[1784] 生物学测定

[1785] 已经使用以下程序中的至少一种测量了每种实例化合物对食欲素受体的拮抗作用。将拮抗作用报告为pIC<sub>50</sub>,其中pIC<sub>50</sub>=-log<sub>10</sub>(IC<sub>50</sub>),并且其中IC<sub>50</sub>是抑制50%激动剂响应所需的实例化合物的浓度。这些值可能会根据每日细胞测定性能而波动。这种波动是本领域技术人员已知的。报告为小于(<)的数据表示最高可测量的pIC<sub>50</sub>,或未能实现50%抑制激动剂响应的所测试的最高浓度。使用星号(\*)突出显示的数据源自单个实验,否则所报告的所有数据均为至少两次独立重复实验的平均值。

[1786] 使用分裂停滞细胞进行胞内钙测量(表1):

[1787] 将测试化合物制备为在DMSO中的10mM储备溶液,然后用DMSO以半对数浓度连续稀释,随后用测定缓冲液(包含20mM HEPES(西格玛-奥德里,H4034)、0.1%(w/v)牛血清白蛋白的HBSS(西格玛-奥德里奇(Sigma-Aldrich),H8264)并且被调节至pH 7.4)稀释至10μM的最终测定浓度。

[1788] 将表达人OX<sub>1</sub>(CT-A474)和人OX<sub>2</sub>(CT-A475)受体的分裂停滞细胞以10,000细胞/50μL生长介质的接种密度涂布到384孔黑色、透明底部、细胞结合板中。将接种板在37℃下在补充有5%CO<sub>2</sub>的空气中孵育16hr。去除介质并且用30μL/孔的细胞上样缓冲液进行替换(将一小瓶钙5溶解于22mL测定缓冲液中,向其中添加新鲜制备的、丙磺舒于1:1 1M NaOH与测定缓冲液中的250mM溶液(200μL)),并且将细胞在37℃下孵育1hr。将连续稀释的测试化合物

(10 $\mu$ L/孔)添加到板中,然后将其孵育10min并且置于FlexStation III读数器中。最后以2x EC<sub>50</sub>的浓度添加10 $\mu$ L激动剂、OX<sub>1</sub>的食欲素A和OX<sub>2</sub>的食欲素B,该浓度是针对每次测定运行所确定的。分别在485nm和525nm的激发波长和发射波长处测量荧光,并且使用GraphPad Prism分析这一数据以确定每种化合物的IC<sub>50</sub>值。

[1789] 表1:

[1790]

实例编	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>
-----	-------------------	-------------------

实例编	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>
-----	-------------------	-------------------

[1791]

号	OX <sub>1</sub>	OX <sub>2</sub>
1	7.7	6.0
2	7.4	5.7
3	7.7	6.0
4	6.8	< 5.0
5	6.0	< 5.0
6	6.3	< 5.0
7	5.8	5.3
8	6.1	< 5.0
9	6.6	< 5.0
10	7.1	5.2
11	7.1	< 5.1
12	6.0	< 5.0
13	7.4	5.6
14	8.3	6.8
15	5.7	< 5.0
16	7.9	5.9
17	6.7	5.5
18	7.1	< 5.0
19	7.6*	5.8*
20	6.7*	5.3*
21	8.1	5.5
22	5.7	< 5.0
23	7.6	5.6
24	5.7*	< 5.0*
25	6.2	< 5.0
26	7.5	5.7
27	6.8	6.3
28	6.7	< 5.0

号	OX <sub>1</sub>	OX <sub>2</sub>
29	5.8	5.4
30	5.8	< 5.3
31	6.7	5.2
32	6.7	5.5
33	7.0	5.1
34	6.7	< 5.5
35	7.1	5.7
36	7.2	5.4
37	7.1	5.4
38	7.1	< 5.4
39	8.2	6.0
40	7.8	5.6
41	6.7*	< 5.0*
42	7.9	6.0
46	7.7	5.1
47	7.5	5.2
48	7.9	5.6
49	7.5	< 5.3
50	6.2	5.5
51	6.2	< 5.0
52	6.0	< 5.1
53	6.6	5.4
54	7.7	5.9
55	7.1	5.1
56	6.9	< 5.5
57	5.7	5.3
58	6.9	< 5.3
59	6.8	< 5.2

[1792] 使用稳定复制性细胞进行的胞内钙测量:

[1793] 方法A(表2):将测试化合物制备为在DMSO中的10mM储备溶液,在37°C下短暂加热20秒,并用DMSO以半对数浓度连续稀释,然后用测定缓冲液(包含10mM HEPES(英杰公司(Invitrogen),15630080)的HBSS(西格玛-奥德里奇,H8264),并且pH被调节到7.4)稀释以

达到10 $\mu$ M的最终测定浓度。

[1794] 将表达人OX<sub>1</sub> (CT-A674) 和人OX<sub>2</sub> (CT-A675) 受体的稳定复制性细胞以400 $\mu$ g/mL的浓度在含有10%胎牛血清(英杰公司,16000044)、1%非必需氨基酸(英杰公司,11140-050)、100U/mL青霉素/链霉素(英杰公司,15140-122)和G418(英杰公司,11811023)的培养介质Ham F12(英杰公司,31765-035)中生长。将细胞以7,000个细胞/孔的密度接种到黑色,透明底部、384孔板(康宁公司(Corning),3683)中,并在37 $^{\circ}$ C下在补充有5%CO<sub>2</sub>的空气中孵育16hr。

[1795] 将从FLIPR钙6测定试剂盒(分子器件公司(Molecular Devices),R8190-Explorer)根据制造商的说明书制备的上样染料(Loading dye)(25 $\mu$ L/孔)和连续稀释的测试化合物(10 $\mu$ L/孔)添加到板中。然后将板在37 $^{\circ}$ C下,在5%CO<sub>2</sub>中孵育30min,然后在环境温度下孵育30min,并置于FlexStation III读数器中。最后,将食欲素-A以4x EC<sub>50</sub>的浓度添加到每个孔中,该浓度是针对每个测定运行所确定的。分别在485nm和525nm的激发波长和发射波长处测量荧光,并且使用GraphPad Prism分析这一数据以确定每种化合物的IC<sub>50</sub>值。

[1796] 表2:

实例编号	pIC <sub>50</sub> OX <sub>1</sub>	pIC <sub>50</sub> OX <sub>2</sub>	实例编号	pIC <sub>50</sub> OX <sub>1</sub>	pIC <sub>50</sub> OX <sub>2</sub>
1	8.1	5.9	63	8.8*	5.9*
6	5.5	< 5.0*	64	8.3*	5.6*
9	5.7	< 5.0	75	8.2*	5.7*
14	7.8	7.2	77	8.1	5.9
39	7.7	< 5.0*	78	7.6*	6.0*
43	8.0	6.0	79	7.0*	5.8*
44	8.1	6.2	80	7.6*	6.7*
45	6.9	< 5.0	81	7.4*	6.6*
46	7.5	< 5.0	85	7.3*	5.5*
47	8.4	< 5.1	86	8.1*	6.5*
60	7.4	< 5.0	87	6.8*	6.4*
61	8.4*	5.8*	88	7.4	< 5.0*
62	8.3*	5.1*			

[1799] 方法B(表3):将测试化合物制备为在DMSO中的20mM储备溶液,然后用DMSO以半对数浓度连续稀释,随后用测定缓冲液(包含20mM HEPES(吉博科公司(Gibco),15630-56)、2.5mM丙磺舒、0.1% (w/v) 普朗尼克(pluronic) F127(西格玛,P2443)的HBSS(吉博科公司,14065-049),并调节至pH 7.4)稀释至1 $\mu$ M或10 $\mu$ M的最终测定浓度,这取决于给定人OX受体的效力。

[1800] 将表达人OX<sub>1</sub>或人OX<sub>2</sub>受体的CHO细胞以10,000个细胞/75 $\mu$ L生长介质的接种密度涂

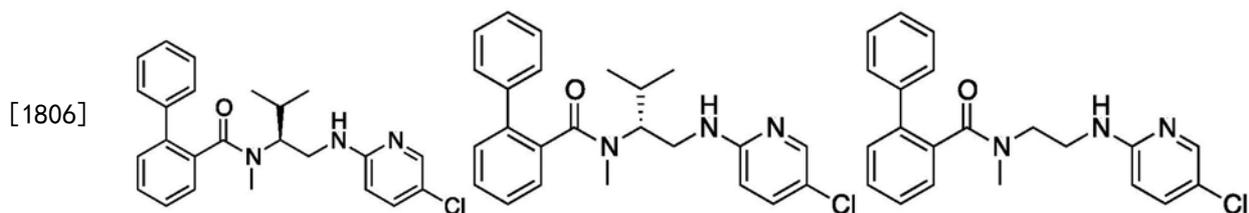
布到384孔黑色、透明底部的细胞结合 (CellBIND) 板中。将接种板在37°C下在补充有5%CO<sub>2</sub>的空气中孵育过夜。

[1801] 第二天去除介质并且用30μL/孔的细胞上样缓冲液进行替换(将一小瓶钙5溶解于20mL测定缓冲液中),并且将细胞在37°C下孵育1hr。通过FLIPR Tetra将连续稀释的测试化合物(10μL/孔)添加到细胞板中,并且通过仪器对该添加监测5min。然后移除细胞板,并在放回到FLIPR Tetra之前,在37°C下在潮湿培养箱中再孵育25min。最后,将在测定缓冲液+0.1% (w/v) 牛血清白蛋白中的10μL食欲素A由FLIPR Tetra以针对每个测定运行所确定的EC<sub>75</sub>浓度进行分配。分别在485nm和525nm的激发波长和发射波长处测量荧光,并且使用GraphPad Prism针对食欲素A和A加(Aplus)的EC<sub>75</sub>值分析该数据以确定每种测试化合物的IC<sub>50</sub>值。

[1802] 表3:

[1803]	实例编号	pIC <sub>50</sub> OX <sub>1</sub>	pIC <sub>50</sub> OX <sub>2</sub>	实例编号	pIC <sub>50</sub> OX <sub>1</sub>	pIC <sub>50</sub> OX <sub>2</sub>
	19	8.8	6.3		72	8.8
[1804]	20	7.0	5.5	73	8.8	< 6.0
	24	5.4	< 5.0	74	5.7	< 5.0
	39	9.1	5.8	75	8.9	5.6
	41	7.7	< 5.3	76	7.6	< 5.7
	43	9.1	6.1	77	9.1	6.3
	44	8.8	6.4	78	7.8	6.2
	46	8.5	< 5.0	79	7.1	5.6
	47	8.6	< 5.4	80	8.0	6.5
	49	8.3	< 5.4	81	8.3	6.6
	61	8.6	5.5	82	8.1	< 5.0
	62	8.5	5.6	83	7.9	< 6.0
	63	8.8	6.3	84	8.7	6.0
	65	8.7	6.1	85	7.0	5.3
	66	7.9	< 6.2	87	8.4	6.8
	67	8.1	5.3	88	8.0	5.4
	68	7.8	< 6.0	89	5.7	< 5.0
	69	8.5	5.5	90	8.7	< 6.0
	70	8.8	5.3	91	7.6	< 5.1
	71	9.0	6.5	92	7.5	5.1

[1805] 如本文所示,通过全细胞FLIPR功能测定数据和通过与本发明中未要求保护的参考化合物相比较,本发明化合物对食欲素-1受体提供了比食欲素-2受体增加的选择性。



[1807] 实例10

[1808] hOX1R pIC<sub>50</sub>=7.1      hOX1R pIC<sub>50</sub>=6.0      hOX1R pIC<sub>50</sub>=7.2

[1809] hOX2R pIC<sub>50</sub>=5.2      hOX2R pIC<sub>50</sub>=5.7      hOX2R pIC<sub>50</sub>=7.1

[1810] 选择性80x              选择性1.9x              选择性1.1x

[1811] 在全细胞FLIPR功能测定中对食欲素-1受体比对食欲素-2受体的增加的选择性提供了用于确定体内功效的增强的预测值。增加食欲素-1受体的功能选择性降低体内双重受体拮抗作用的潜力。这种更大的功能选择性可以提供优于本领域已知的其他食欲素受体拮抗剂的益处。

[1812] 通常,本发明化合物在上述所鉴定的测定中对食欲素-1具有10 $\mu$ M (pIC<sub>50</sub>5) 或更低的IC<sub>50</sub>值,并且在上述测定中显示对食欲素1的选择性超过食欲素2,该选择性大于或等于0.4log单位。本发明优选的化合物在上述所鉴定的测定中对食欲素1具有3 $\mu$ M (pIC<sub>50</sub> 5.5) 或更低的IC<sub>50</sub>值,并且在上述测定中显示对食欲素1的选择性超过食欲素2,该选择性大于或等于1.0log单位。最优选的化合物在上述所鉴定的测定中对食欲素-1具有500nM (pIC<sub>50</sub> 6.3) 或更低的IC<sub>50</sub>值,并且在上述测定中显示对食欲素1的选择性超过食欲素2,该选择性大于或等于1.5log单位。

[1813] 以下化合物在上述测定中未显示对食欲素-1的任何活性(即它们具有大于10 $\mu$ M的IC<sub>50</sub>):

[1814] (S)-5-甲基-N-(1-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氧基)丁-2-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺;

[1815] (S)-N,5-二甲基-N-(1-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氧基)丁-2-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺;

[1816] N-(2-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺;

[1817] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-5-甲基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺;

[1818] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-5-甲基-2-吗啉代苯甲酰胺;

[1819] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N,5-二甲基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺;

[1820] (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基)氨基)丁-2-基)-N,2-二甲基-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)嘧啶-4-甲酰胺;

[1821] (S)-N-(2-(5-氯-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰氨基)丁基)吡啶酰胺;

[1822] (S)-5-氯-N-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基氨基)丁-2-基)-N-甲基-2-(2H-1,2,

3-三唑-2-基) 苯甲酰胺;

[1823] (S)-乙基6-((2-(5-氯-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯甲酰胺) 丁基) 氨基) 烟酸酯;

[1824] (S)-6-(2-羟基丙烷-2-基)-N-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(1-((5-(三氟甲基) 嘧啶-2-基) 氨基) 丁-2-基) 吡啶酰胺。

[1825] 在一个实施例中,本发明提供如在此定义的具有化学式I的化合物,该化合物不选自上述段落中列出的化合物之一。

[1826] 以下化合物在上述测定中具有4.9 $\mu$ M的IC<sub>50</sub>: (S)-N-(1-((5-氯吡啶-2-基) 氨基) 丁-2-基)-N-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺。在一个实施例中,本发明提供了排除这种具体化合物的具有化学式I的化合物。

[1827] 参考文献:

[1828] 1. 德莱赛(De Lecea), L. (1998)。下视丘分泌素:具有神经兴奋活性的下丘脑特异性肽(The hypocretins:Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity)。美国国家科学院院刊(Proceedings of the National Academy of Sciences), 95(1), 322-327. doi:10.1073/pnas.95.1.322

[1829] 2. 樱井(Sakurai), T., 雨宫(Amemiya), A., 石井(Ishii), M., 松崎(Matsuzaki), I., 凯米莉(Chemelli), R.M., Tanaka(Tanaka), H., 威廉姆斯,S.C.等人,(1998)。食欲素和食欲素受体:调节进食行为的下丘脑神经肽和G蛋白偶联受体家族(Orexins and orexin receptors:a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior)。细胞(Cell), 92(4), 573-85。从<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9491897>检索

[1830] 3. 李(Lee), J.-H., 邦(Bang), E., 蔡(Chae), K.-J., 金(Kim), J.-Y., 李,D.W., 和李,W. (1999)。新的下丘脑神经肽,人下视丘分泌素-2/食欲素-B的溶液结构(Solution structure of a new hypothalamic neuropeptide, human hypocretin-2/orexin-B)。欧洲生物化学杂志(European Journal of Biochemistry), 266(3), 831-839. doi:10.1046/j.1432-1327.1999.00911.x

[1831] 4. 佩龙(Peyron), C., 泰伊(Tighe), D.K., 范登波尔(Van den Pol), A.N., 德莱赛, L., 赫勒(Heller), H.C., 萨克利夫(Sutcliffe), J.G., 和基尔达夫(Kilduff), T.S. (1998)。包含下视丘分泌素(食欲素)的神经原投射到多神经系统(Neurons Containing Hypocretin(Orexin) Project to Multiple Neuronal Systems)。神经科学杂志(J. Neurosci.), 18(23), 9996-10015。从<http://www.jneurosci.org/content/18/23/9996>.long检索

[1832] 5. 范登波尔, A.N., 高(Gao), X.-B., 奥布里顿(Obrietan), K., 基尔达夫, T.S., 和贝洛索夫(Belousov), A.B. (1998)。通过新下丘脑肽,下视丘分泌素/食欲素的神经内分泌神经元的突触前和突触后作用和调节(Presynaptic and Postsynaptic Actions and Modulation of Neuroendocrine Neurons by a New Hypothalamic Peptide, Hypocretin/Orexin)。神经科学杂志, 18(19), 7962-7971。从<http://www.jneurosci.org/content/18/19/7962>.long检索

[1833] 6. 波斯(Boss), C., 布里斯班-罗奇(Brisbare-Roch), C., 和詹克(Jenck), F.

(2009)。食欲素/下视丘分泌素在神经科学中的生物医学应用(Biomedical application of orexin/hypocretin receptor ligands in neuroscience)。药物化学杂志(Journal of Medicinal Chemistry),52(4),891-903.doi:10.1021/jm801296d

[1834] 7.布里斯班-罗奇,C.,丁格斯(Dingemans),J.,科贝尔施泰因(Koberstein),R.,霍维尔(Hoeffer),P.,艾绍依(Aissaoui),H.,弗洛里斯(Flores),S.,米勒(Mueller),C.,等人(2007)。通过靶向大鼠、狗和人中的食欲素系统来促进睡眠(Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats,dogs and humans)。自然医学(Nature Medicine),13(2),150-5.doi:10.1038/nm1544

[1835] 8.乌尔班斯卡(Urbańska),A.,索科罗斯卡(Sokołowska),P.,沃尔丹-坦博(Woldan-Tambor),A.,比恩斯卡(Biegańska),K.,布里克斯(Brix),B.,约翰(Jöhren),O.,纳米欣斯卡(Namiecińska),M.等人。(2012)。在Gi蛋白偶联的OX<sub>2</sub>受体处起作用的食欲素/下视丘分泌素抑制初代神经元培养物中的环AMP合成(Orexins/hypocretins acting at Gi protein-coupled OX<sub>2</sub>receptors inhibit cyclic AMP synthesis in the primary neuronal cultures)。分子神经科学杂志:MN(Journal of Molecular Neuroscience:MN),46(1),10-7.doi:10.1007/s12031-011-9526-2

[1836] 9.松木(Matsuki),T.,和樱井,T。(2008)。食欲素和食欲素受体:从分子到综合生理学(Orexins and orexin receptors:from molecules to integrative physiology)。细胞分化中的结果与问题(Results and Problems in Cell Differentiation),46,27-55.doi:10.1007/400\_2007\_047

[1837] 10.凯米莉,R.M.,威利(Willie),J.T.,辛顿(Sinton),C.M.,埃尔姆奎斯特(Elmqvist),J.K.,斯卡梅尔(Scammell),T.,李,C.,理查森(Richardson),J.A.等人(1999)。在食欲素敲除小鼠中的嗜眠症:睡眠调节分子遗传学(Narcolepsy in orexin Knockout Mice Molecular Genetics of Sleep Regulation)。细胞(Cell),98(4),437-451.doi:10.1016/S0092-8674(00)81973-X

[1838] 11.米达(Mieda),M。(2002)。睡眠,进食和神经肽:食欲素和食欲素受体的作用(Sleep,feeding,and neuropeptides:roles of orexins and orexin receptors)。神经生物学的当前观点(Current Opinion in Neurobiology),12(3),339-345.doi:10.1016/S0959-4388(02)00331-8

[1839] 12.林(Lin),L.,法拉科(Faraco),J.,李(Li),R.,卡多托尼(Kadotani),H.,罗杰斯(Rogers),W.,林,X.,Qiu(Qiu),X.等人。(1999)。通过下视丘分泌素(食欲素)受体2基因中的突变引起的睡眠障碍犬嗜睡症(The Sleep Disorder Canine Narcolepsy Is Caused by a Mutation in the Hypocretin(Orexin)Receptor 2Gene)。细胞,98(3),365-376.doi:10.1016/S0092-8674(00)81965-0

[1840] 13.西野(Nishino),S.,里普利(Ripley),B.,奥韦瑞姆(Overeem),S.,乃维斯马洛娃(Nevsimalova),S.,拉默斯(Lammers),G.J.,万科娃(Vankova),J.,奥肯(Okun),M.等人,(2001)。在人嗜睡症中的低脑脊液下视丘分泌素(食欲素)和改变的能量稳态(Low cerebrospinal fluid hypocretin(Orexin)and altered energy homeostasis in human narcolepsy)。神经学年鉴(Annals of Neurology),50(3),381-8。从<http://>

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11558795检索

[1841] 14.佩龙,C.,法拉科,J.,罗杰斯,W.,里普利,B.,奥韦瑞姆,S.,沙尔奈(Charnay),Y.,内福斯马洛娃(Nevsimalova),S.等人,(2000)。在早发性嗜睡症的情况下和在入嗜眠症脑中下视丘分泌素肽的广泛不存在下的突变(A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains)。自然医学(Nature Medicine),6(9),991-7.doi:10.1038/79690

[1842] 15.加特菲尔德(Gatfield),J.,布里斯班-罗奇,C.,詹克,F.,和博斯,C.(2010)。食欲素受体拮抗剂:CNS障碍的新概念(Orexin receptor antagonists:a new concept in CNS disorders)?药物化学(ChemMedChem),5(8),1197-214.doi:10.1002/cmcd.201000132

[1843] 16.赫林(Herring),W.J.,斯奈德(Snyder),E.,巴德(Budd),K.,惠泽满(Hutzelmann),J.,斯内夫利(Snavely),D.,刘(Liu),K.,莱恩斯(Lines),C.等人,(2012)。用于治疗失眠的食欲素受体拮抗作用:舒沃沙特的随机临床试验(Orexin receptor antagonism for treatment of insomnia:a randomized clinical trial of suvorexant)。神经学(Neurology),79(23),2265-74.doi:10.1212/WNL.0b013e31827688ee

[1844] 17.威利,J.T.,凯米莉,R.M.,辛顿,C.M.,时田(Tokita),S.,威廉姆斯,S.C.,基山(Kisanuki),Y.Y.,马库斯(Marcus),J.N.等人。(2003)。在食欲素受体-2和食欲素无效小鼠中的(Distinct Narcolepsy Syndromes in Orexin Receptor-2 and Orexin Null Mice)。神经元(Neuron),38(5),715-730.doi:10.1016/S0896-6273(03)00330-1

[1845] 18.霍维尔(Hoefer),P.,多芬纳(Dorffner),G.,贝尼斯(Beneš),H.,彭泽尔(Penzel),T.,丹克-霍普夫(Danker-Hopfe),H.,巴巴诺伊(Barbanoj),M.J.,皮勒(Pillar),G.等人,(2012)。食欲素受体拮抗作用,新睡眠启用范例:概念验证临床试验(Orexin receptor antagonism,a new sleep-enabling paradigm:a proof-of-concept clinical trial)。临床药理学与治疗学(Clinical Pharmacology and Therapeutics),91(6),975-85.doi:10.1038/clpt.2011.370

[1846] 19.伯纳迪斯(Bernardis),L.L.,和贝林格(Bellinger),L.L.(1993)。回访的下丘脑外侧区:神经解剖学、体重调节、神经内分泌学和新陈代谢(The lateral hypothalamic area revisited:Neuroanatomy,body weight regulation,neuroendocrinology and metabolism)。神经科学与生物学评论(Neuroscience&Biobehavioral Reviews),17(2),141-193.doi:10.1016/S0149-7634(05)80149-6

[1847] 20.海恩斯(Haynes),A.C.,杰克逊(Jackson),B.,奥弗伦(Overend),P.,白金汉(Buckingham),R.E.,威尔逊(Wilson),S.,塔代永(Tadayyon),M.,和阿奇(Arch),J.R.(1999)。单次和慢性脑室内给予食欲素对大鼠进食的作用(Effects of single and chronic intracerebroventricular administration of the orexins on feeding in the rat)。肽(Peptides),20(9),1099-1105.doi:10.1016/S0196-9781(99)00105-9

[1848] 21.山田(Yamada),H.,奥村(Okumura),T.,元町(Motomura),W.,小林(Kobayashi),Y.,和科戈(Kohgo),Y.(2000)。在禁食大鼠中通过中心注射抗食欲素抗体抑制食物摄入(Inhibition of food intake by central injection of anti-orexin antibody in fasted rats)。生物化学与生物物理研究通讯(Biochemical and Biophysical Research Communications),267(2),527-31.doi:10.1006/bbrc.1999.1998

- [1849] 22. 罗杰斯 (Rodgers), R.J., 哈尔福德 (Halford), J.C.G., 努内斯德Souza (Nunes de Souza), R.L., 坎托德苏扎 (Canto de Souza), A.L., 派珀 (Piper), D.C., 阿奇 (Arch), J.R.S., 厄普顿 (Upton), N. 等人 (2001)。SB-334867, 选择性食欲素-1受体拮抗剂, 增强行为饱腹感并且阻断食欲素A对大鼠的食欲过盛作用 (SB-334867, a selective orexin-1 receptor antagonist, enhances behavioural satiety and blocks the hyperphagic effect of orexin-A in rats)。欧洲神经科学杂志 (European Journal of Neuroscience), 13 (7), 1444-1452. doi:10.1046/j.0953-816x.2001.01518.x
- [1850] 23. 皮科利 (Piccoli), L., 维特多利亚 (Vittoria), M., 迪 (Di), M., 奇法尼 (Cifani), C., 科斯坦蒂尼 (Costantini), V.J.A., 马萨格兰德 (Massagrande), M., 蒙塔纳里 (Montanari), D. 等人 (2012)。食欲素-1受体机制对雌性大鼠暴食模型中强迫性食物消耗的作用 (Role of Orexin-1 Receptor Mechanisms on Compulsive Food Consumption in a Model of Binge Eating in Female Rats)。神经心理药理学 (Neuropsychopharmacology), 37 (9), 1999-2011. doi:10.1038/npp.2012.48
- [1851] 24. 洛佩斯 (López), M., 塞瓦内 (Seoane), L., 加西亚 (García), M.C., 拉戈 (Lago), F., 卡萨努瓦 (Casanueva), F.F., 塞纳里斯 (Señarís), R., 和迭格斯 (Diéguez), C. (2000)。前体食欲素原和食欲素受体mRNA水平在下丘脑中的瘦素调节 (Leptin regulation of prepro-orexin and orexin receptor mRNA levels in the hypothalamus)。生物化学与生物物理研究通讯 (Biochemical and Biophysical Research Communications), 269 (1), 41-5. doi:10.1006/bbrc.2000.2245
- [1852] 25. 皮扎 (Pizza), F., 马尼亚尼 (Magnani), M., 因德里奥 (Indrio), C., 和普拉琪 (Plazzi), G. (2013)。下视丘分泌素系统和精神障碍 (The Hypocretin System and Psychiatric Disorders)。当前的精神病学报告 (Current Psychiatry Reports). 16 (2), 433. doi:10.1007/s11920-013-0433-9
- [1853] 26. 凡德戈尔茨 (Von der Goltz), C., 科波曼 (Koopmann), A., 丁特尔 (Dinter), C., 里克特 (Richter), A., 格罗善斯 (Grosshans), M., 芬克 (Fink), T., 基弗 (Kiefer), F. (2011)。食欲素参与调节在酒精依赖症上的应激、压力和奖励 (Involvement of orexin in the regulation of stress, depression and reward in alcohol dependence)。激素与行为 (Hormones and Behavior), 60 (5), 644-50. doi:10.1016/j.yhbeh.2011.08.017
- [1854] 27. 约翰逊 (Johnson), P.L., 特鲁特 (Truitt), W., 菲茨 (Fitz), S.D., 米尼克 (Minick), P.E., 迪特里希 (Dietrich), A., 桑格哈尼 (Sanghani), S., 谢卡尔 (Shekhar), A. (2009)。食欲素在惊恐焦虑中的关键作用 (A key role for orexin in panic anxiety)。自然医学 (Nature Medicine), 16 (1), 111-115. doi:10.1038/nm.2075
- [1855] 28. 哈里斯 (Harris), G.C., 威默 (Wimmer), M., 和阿斯顿-琼斯 (Aston-Jones), G. (2005)。外侧下丘脑食欲素神经元在奖励寻求中的作用 (A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking)。自然 (Nature), 437 (7058), 556-9. doi:10.1038/nature04071
- [1856] 29. 布雷尔, B., 肯尼 (Kenny), P.J., 斯柏西奥 (Specio), S.E., 马丁-法兰朵 (Martin-Fardon), R., 马库 (Markou), A., 库博 (Koob), G.F., 和德莱赛, L. (2005)。下视丘分泌素在介导应激诱导的可卡因寻求行为恢复中的作用 (Role for hypocretin in

mediating stress-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior)。美国国家科学院院刊(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America),102(52),19168-73.doi:10.1073/pnas.0507480102

[1857] 30. 劳伦斯(Lawrence),A.J.,考恩(Cowen),M.S.,杨(Yang),H.-J.,陈(Chen),F.,和奥德菲尔德(Oldfield),B.(2006)。食欲素系统调节大鼠的酒精寻求(The orexin system regulates alcohol-seeking in rats)。英国药理学杂志(British Journal of Pharmacology),148(6),752-9.doi:10.1038/sj.bjp.0706789

[1858] 31. 哈里斯,G.C.,和阿斯顿-琼斯,G.(2006)。唤醒和奖励:食欲素功能的二分法(Arousal and reward:a dichotomy in orexin function)。神经科学发展(Trends in Neurosciences),29(10),571-7.doi:10.1016/j.tins.2006.08.002

[1859] 32. 哈里斯,G.C.,威默,M.,和阿斯顿-琼斯,G.(2005)。外侧下丘脑食欲素神经元在奖励寻求中的作用。自然(Nature),437(7058),556-9.doi:10.1038/nature04071

[1860] 33. 荷兰朵(Hollander),J.A.,鲁(Lu),Q.,卡梅伦(Cameron),M.D.,卡梅尼卡(Kamenecka),T.M.和肯尼,P.J.(2008)。脑岛下视丘分泌素传导调节尼古丁奖励(Insular hypocretin transmission regulates nicotine reward)。美国国家科学院院刊(PNAS),105(49),19480-19485。

[1861] 34. 莱萨格(LeSage),M.G.,佩里(Perry),J.L.,科茨(Kotz),C.M.,谢莉(Shelley),D.和科里加尔(Corrigall),W.A.(2010)。大鼠中尼古丁的自身给予:下视丘分泌素拮抗剂的作用和下视丘分泌素mRNA的变化(Nicotine self-administration in the rat:effects of hypocretin antagonists and changes in hypocretin mRNA)。心理药理学(Psychopharmacology),209,203-212。

[1862] 35. 普拉扎-扎巴拉(Plaza-Zabala),A.,马丁-加西亚(Martín-García),E.,德莱赛,L.,马尔多纳多(Maldonado),R.和贝伦德罗(Berrendero),F.,下视丘分泌素调节尼古丁的抗焦虑作用并且诱导尼古丁寻求行为的恢复(Hypocretins regulate the anxiogenic-like effects of nicotine and induce reinstatement of nicotine-seeking behaviour)。(2010)。神经科学杂志(J Neurosci.),30(6),2300-2310。

[1863] 36. 普拉扎-扎巴拉,A.,马丁-加西亚,E.,德莱赛,L.,马尔多纳多,R.和贝伦德罗,F.,下视丘分泌素/食欲素受体-1在引诱诱导的尼古丁寻求行为恢复中的作用(A role for Hypocretin/Orexin Receptor-1in Cue-Induced Reinstatement of Nicotine-seeking behaviour)。(2013)。神经心理药理学,38,1724-1736。