

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

[11] 40010367 B
CN 109939113 B

[12]

STANDARD PATENT (R) SPECIFICATION 轉錄標準專利說明書

[21] Application no. 申請編號
42019000070.3

[22] Date of filing 提交日期
19.12.2019

[51] Int. Cl.
A61K 31/52 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01) A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)
A61P 27/16 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) A61P 5/14 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01) A61P 1/04 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01) A61P 19/06 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01) A61P 31/20 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

[54] BICYCLIC BROMODOMAIN INHIBITORS
雙環溴結構域抑制劑

[30] Priority 優先權
21.06.2013 US 61/837,841
[43] Date of publication of application 申請發表日期
03.07.2020
[45] Date of publication of grant of patent 批予專利的發表日期
17.06.2022
CN Application no. & date 中國專利申請編號及日期
CN 201910334726.1 20.06.2014
CN Publication no. & date 中國專利申請發表編號及日期
CN 109939113 28.06.2019
Date of grant in designated patent office 指定專利當局批予專利日期
15.02.2022

[73] Proprietor 專利所有人
Newsoara Biopharma Co., Ltd.
恒翼生物醫藥科技（上海）有限公司
Room 413, Building 3
1690 Cailun Road, Free Trade Zone, Shanghai
CHINA
[72] Inventor 發明人
QUINN, John, Frederick
WANG, Ruifang
JIANG, May, Xiaowu
MARTIN, Gregory, Scott
WAGNER, Gregory, Steven
YOUNG, Peter, Ronald
DUFFY, Bryan, Cordell
LIU, Shuang
[74] Agent and / or address for service 代理人及/或送達地址
JUN HE LAW OFFICES
Suite 3701-10, 37th Floor, Jardine House

	1 Connaught Place, Central HONG KONG
--	---



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109939113 B

(45) 授权公告日 2022.02.15

(21) 申请号 201910334726.1	A61P 13/12 (2006.01)
(22) 申请日 2014.06.20	A61P 7/06 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号	A61P 1/16 (2006.01)
申请公布号 CN 109939113 A	A61P 27/16 (2006.01)
(43) 申请公布日 2019.06.28	A61P 9/00 (2006.01)
(30) 优先权数据	A61P 1/18 (2006.01)
61/837,841 2013.06.21 US	A61P 27/02 (2006.01)
(62) 分案原申请数据	A61P 1/00 (2006.01)
201480034817.9 2014.06.20	A61P 5/14 (2006.01)
(73) 专利权人 恒翼生物医药科技(上海)有限公司	A61P 11/00 (2006.01)
地址 201203 上海市浦东新区中国(上海)	A61P 3/10 (2006.01)
自由贸易试验区蔡伦路1690号3号楼	A61P 13/10 (2006.01)
413室	A61P 17/06 (2006.01)
(72) 发明人 J·F·奎因 R·王 M·X·江	A61P 19/02 (2006.01)
G·S·马丁 G·S·瓦格纳	A61P 17/00 (2006.01)
P·R·扬 B·C·杜菲 S·刘	A61P 19/08 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京市君合律师事务所	A61P 1/04 (2006.01)
11517	A61P 17/02 (2006.01)
代理人 赵昊 顾云峰	A61P 19/06 (2006.01)
(51) Int.Cl.	A61P 37/06 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)	A61P 31/14 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)	A61P 31/20 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)	A61P 3/04 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)	
A61K 31/444 (2006.01)	
A61K 31/5377 (2006.01)	
A61P 37/02 (2006.01)	
A61P 29/00 (2006.01)	
(56) 对比文件	
EP 0566020 A1, 1993.10.20 (续)	
审查员 刘晓昕	

权利要求书3页 说明书202页

(54) 发明名称

双环溴结构域抑制剂

(57) 摘要

本发明涉及双环溴结构域抑制剂,特别是提供可通过结合于溴结构域而用作额外末端结构

域BET蛋白功能抑制剂的新取代的双环化合物。包含此类化合物的药物组合物用于预防和治疗与溴结构域和额外末端结构域(BET)蛋白相关的疾病和病状。

[转续页]

[接上页]

(56) 对比文件

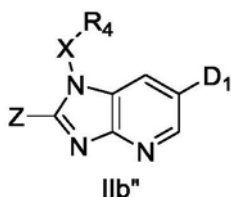
US 2012208814 A1, 2012.08.16

Duncan Hay等. The design and synthesis
of 5- and 6-isoxazolybenzimidazoles as

selective inhibitors of the BET

bromodomains.《Medchemcomm》.2013,第4卷(第1
期),第140-144页.

1. 治疗有效量的选自式IIb”的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐在制备用于治疗急性髓性白血病的药物中的用途：



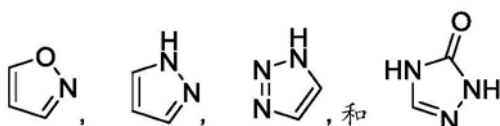
其中：

Z选自氢、氘、氨基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 硫代烷基、 C_1-C_6 烯基和 C_1-C_6 烷氧基；

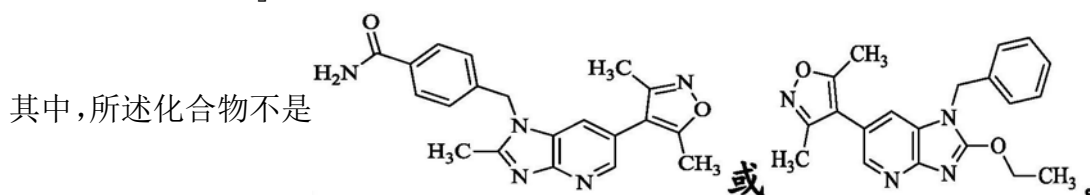
X选自-NH-、-CH₂-、和-CH(CH₃)-，其中一个或多个氢可独立地被氘或卤素替代；

R₄选自任选取代的3-6元碳环；以及

D₁选自如下5-元单环杂环：



其任选地被一个或多个独立地选自氘和 C_1-C_4 烷基的基团取代，所述基团中的每个可任选地被F、-OH和/或-NH₂取代；

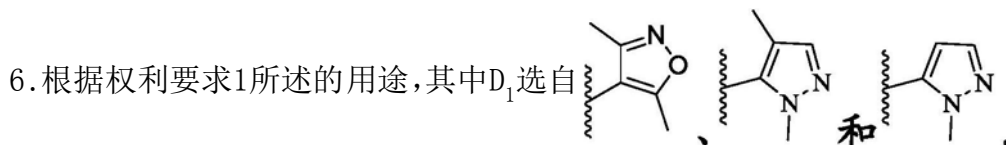


2. 根据权利要求1所述的用途，其中R₄选自C₃-C₆环烷基和苯基环，其任选地被独立地选自氘、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、卤素、-CF₃、CN和- C_1-C_4 硫代烷基的一个或多个基团取代，其中每个烷基、烷氧基和硫代烷基可任选地被F、Cl或Br取代。

3. 根据权利要求2所述的用途，其中R₄为苯基环，其任选地被独立地选自氢、氘、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、氨基、卤素、酰胺、-CF₃、CN、-N₃、 C_1-C_4 酮、-S(O) C_1-C_4 烷基、-SO₂ C_1-C_4 烷基、- C_1-C_4 硫代烷基、羧基和/或酯的基团取代，所述基团各自可任选地被以下取代：氢、F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-NHMe、-OMe、-SMe、氧代和/或硫代-氧代。

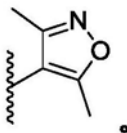
4. 根据权利要求3所述的用途，其中的 C_1-C_4 烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基和丁基； C_1-C_4 烷氧基选自甲氧基、乙氧基和异丙氧基；卤素选自F和Cl；并且- C_1-C_4 硫代烷基选自-SMe、-SEt、-SPr和-SBu。

5. 根据权利要求1所述的用途，其中D₁是, 其任选地被一个或多个独立地选自氘和 C_1-C_4 烷基的基团取代，所述基团中的每个可任选地被F、-OH和/或-NH₂取代。



6. 根据权利要求1所述的用途，其中D₁选自

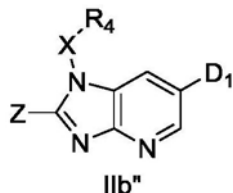
7. 根据权利要求6所述的用途, 其中D₁是



8. 根据权利要求1所述的用途, 其中X选自-CH₂-和-CH(CH₃)-, 其中一个或多个氢可独立地被氘或卤素替代。

9. 根据权利要求8所述的用途, 其中-X-R₄选自-CH₂-芳基。

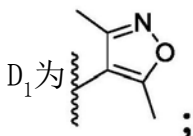
10. 根据权利要求1所述的用途, 其中的化合物选自式IIb''的化合物



或其立体异构体或药学上可接受的盐,

其中:

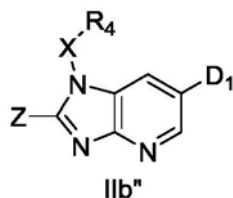
Z选自氢、氘、氨基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆硫代烷基、C₁-C₆烯基和C₁-C₆烷氧基;



X选自-CH₂-和-CH(CH₃)-; 并且

R₄为苯基环, 其任选地被一个或多个独立地选自氘、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、卤素、-CF₃、CN和-C₁-C₄硫代烷基的基团的基团取代, 其中每个烷基、烷氧基和硫代烷基可任选地被F、Cl或Br取代。

11. 治疗有效量的式IIb''的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐在制备用于治疗急性髓性白血病的药物中的用途:

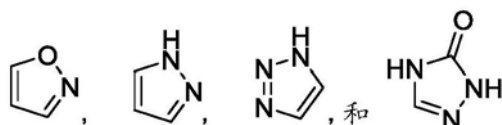


其中:

X选自-NH-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂O-、-CH₂CH₂NH-、-C(O)-、-C(O)CH₂-、-C(O)CH₂CH₂-和-CH₂C(O)-, 其中一个或多个氢可独立地被氘、羟基、甲基、卤素、-CF₃或酮替代;

R₄选自任选取代的3-6元碳环和杂环;

D₁选自如下5-元单环杂环:

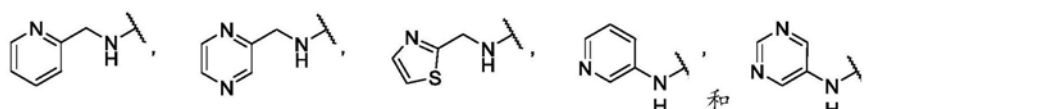
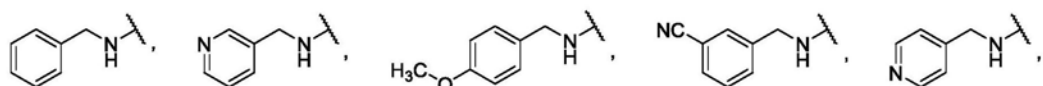
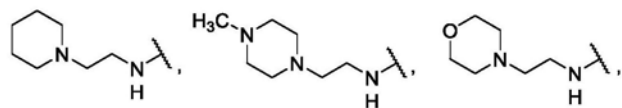
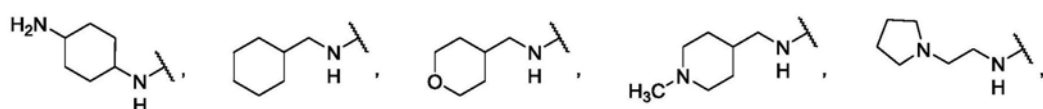
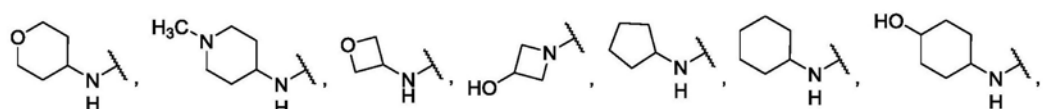
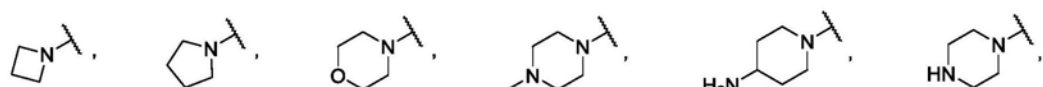
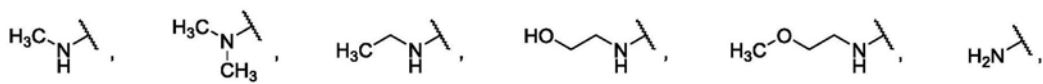
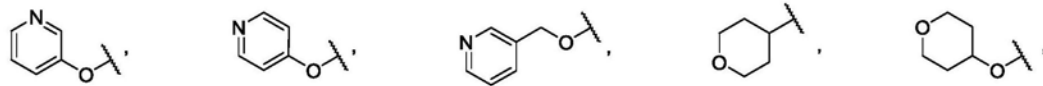
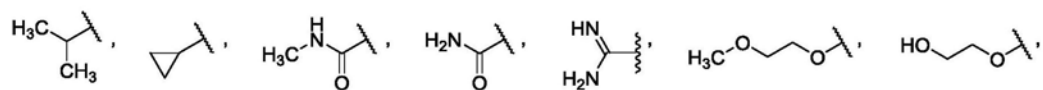


其任选地被氢、氘、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、氨基、卤素、酰胺、-CF₃、CN、-N₃、C₁-C₄酮、-S(O)C₁-C₄烷基、-SO₂C₁-C₄烷基、-C₁-C₄硫代烷基、-COOH和/或酯取代, 所述基团中的每个可任

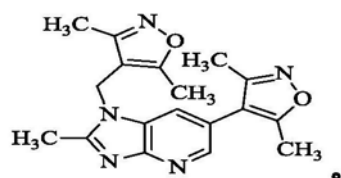
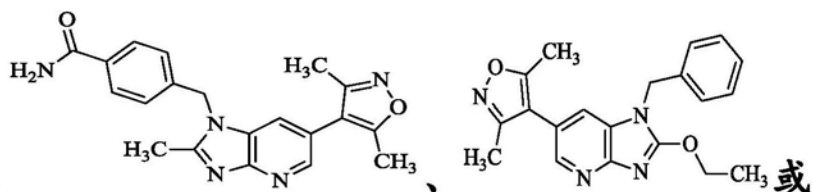
选地被氢、F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-NHMe、-OMe、-SMe、氧代和/或硫代-氧代取代；并且

Z选自：

-Me, -CF₃, -Et, CH₃CH₂O-, CF₃CH₂-, -SMe, -SOMe, -SO₂Me, -CN,



其中，所述化合物不是



12. 治疗有效量的如权利要求1-11中任一项所定义的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐在制备用于治疗急性髓性白血病的药物中的用途，其中所述的化合物与其它疗法组合施用。

双环溴结构域抑制剂

[0001] 本申请为2014年6月20日提交的申请号为PCT/US2014/043423、发明名称为“新双环溴结构域抑制剂”的国际申请的分案申请,该国际申请于2015年12月18日进入中国国家阶段,申请号为201480034817.9。

[0002] 本申请要求于2013年6月21日提交的美国临时专利申请号61/837,841的优先权,其据此通过引用整体并入。

技术领域

[0003] 本发明提供新化合物、含有此类化合物的药物组合物、以及它们在预防和治疗与溴结构域和额外末端结构域(BET)蛋白相关的疾病和病状中的用途。

背景技术

[0004] 组蛋白的翻译后修饰(PTM)参与真核细胞中基因表达和染色质组织化的调控。特异性赖氨酸残基处的组蛋白乙酰化是通过组蛋白乙酰化酶(HAT)和去乙酰化酶(HDAC)调控的PTM。Peserico,A.和C.Simone,“Physical and functional HAT/HDAC interplay regulates protein acetylation balance,”J Biomed Biotechnol,2011:371832(2011)。HDAC和HAT的小分子抑制剂正作为癌症疗法在研究中。Hoshino,I.和H.Matsubara,“Recent advances in histone deacetylase targeted cancer therapy”Surg Today 40(9):809-15(2010);Vernarecci,S.,F.Tosi和P.Filetici,“Tuning acetylated chromatin with HAT inhibitors:a novel tool for therapy”Epigenetics 5(2):105-11(2010);Bandyopadhyay,K.等人,“Spermidinyl-CoA-based HAT inhibitors block DNA repair and provide cancer-specific chemo-and radiosensitization,”Cell Cycle8(17):2779-88(2009);Arif,M.等人,“Protein lysine acetylation in cellular function and its role in cancer manifestation,”Biochim Biophys Acta 1799(10-12):702-16(2010)。组蛋白乙酰化通过募集经由溴结构域直接结合乙酰化赖氨酸的蛋白质复合物来控制基因表达。Sanchez,R.和M.M.Zhou,“The role of human bromodomains in chromatin biology and gene transcription,”Curr Opin Drug Discov Devel 12(5):659-65(2009)。一个这种家族(溴结构域和额外末端结构域(BET)蛋白)包括Brd2、Brd3、Brd4和BrdT,其各自含有可独立地结合乙酰化赖氨酸的两个串联溴结构域,如在Wu,S.Y.和C.M.Chiang,“The double bromodomain-containing chromatin adaptor Brd4and transcriptional regulation,”J Biol Chem 282(18):13141-5(2007)中所综述。

[0005] 通过溴结构域抑制干扰BET蛋白质相互作用导致转录程序的调节,转录程序通常与以细胞周期控制、炎症性细胞因子表达、病毒转录、造血分化、胰岛素转录和脂肪生成的调节异常为特征的疾病相关。Belkina,A.C.和G.V.Denis,“BET domain co-regulators in obesity,inflammation and cancer,”Nat Rev Cancer 12(7):465-77(2012)。BET抑制剂被认为可用于治疗与全身性或组织炎症、对感染或缺氧的炎症反应、细胞活化和增殖、脂质代谢、纤维化相关的疾病或病状以及预防和治疗病毒感染。Belkina,A.C.和G.V.Denis,

“BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer,” *Nat Rev Cancer* 12 (7):465-77 (2012); Prinjha, R.K., J. Witherington 和 K. Lee, “Place your BETs: the therapeutic potential of bromodomains,” *Trends Pharmacol Sci* 33 (3):146-53 (2012)。

[0006] 自身免疫性疾病(其通常是慢性和衰弱性的)是失调的免疫应答的结果,其导致身体攻击其自身细胞、组织和器官。包括IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、MCP-1和IL-17的促炎性细胞因子在自身免疫性疾病中过表达。IL-17表达限定被称为Th17细胞的T细胞亚群, Th17细胞部分地由IL-6分化并且驱动自身免疫性疾病的许多致病性后果。因此, IL-6/Th17轴代表自身免疫性疾病疗法的重要潜在成药靶标。Kimura, A. 和 T. Kishimoto, “IL-6: regulator of Treg/Th17 balance,” *Eur J Immunol* 40 (7):1830-5 (2010)。BET抑制剂预期具有抗炎和免疫调节特性。Belkina, A.C. 和 G.V. Denis, “BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer,” *Nat Rev Cancer* 12 (7):465-77 (2012); Prinjha, R.K., J. Witherington 和 K. Lee, “Place your BETs: the therapeutic potential of bromodomains,” *Trends Pharmacol Sci* 33 (3):146-53 (2012)。BET抑制剂已经显示出具有广谱体外抗炎作用, 包括减少活化的免疫细胞中促炎性细胞因子如IL-1 β 、MCP-1、TNF- α 和IL-6的表达的能力。Mirguet, O., 等人, “From ApoA1 upregulation to BET family bromodomain inhibition: discovery of I-BET151,” *Bioorg Med Chem Lett* 22 (8):2963-7 (2012); Nicodeme, E., 等人, “Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic,” *Nature* 468 (7327):1119-23 (2010); Seal, J., 等人, “Identification of a novel series of BET family bromodomain inhibitors: binding mode and profile of I-BET151 (GSK1210151A),” *Bioorg Med Chem Lett* 22 (8):2968-72 (2012)。这些抗炎作用的机制可能涉及NF- κ B调控的促炎性细胞因子的Brd4共活化的BET抑制剂破坏和/或BET蛋白从细胞因子启动子包括IL-6的位移。Nicodeme, E., 等人, “Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic,” *Nature* 468 (7327):1119-23 (2010); Zhang, G., 等人, “Down-regulation of NF-kappaB Transcriptional Activity in HIV-associated Kidney Disease by BRD4 Inhibition,” *J Biol Chem*, 287 (34):8840-51 (2012); Zhou, M., 等人, “Bromodomain protein Brd4 regulates human immunodeficiency virus transcription through phosphorylation of CDK9 at threonine 29,” *J Virol* 83 (2):1036-44 (2009)。此外, 因为Brd4参与T细胞谱系分化, 所以BET抑制剂可以适用于以T细胞分化的特定程序为特征的炎症性病症。Zhang, W.S., 等人, “Bromodomain-Containing-Protein 4 (BRD4) Regulates RNA Polymerase II Serine 2 Phosphorylation in Human CD4+T Cells,” *J Biol Chem* (2012)。

[0007] BET抑制的抗炎和免疫调节作用也已在体内证实。BET抑制剂预防小鼠中内毒素或细菌性败血症诱导的死亡和盲肠结扎穿孔诱导的死亡, 从而表明BET抑制剂在败血症和急性炎症性病症中的效用。Nicodeme, E., 等人, “Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic,” *Nature* 468 (7327):1119-23 (2010)。BET抑制剂已被证明部分地通过抑制Brd4与NF- κ B的相互作用来改善HIV-1转基因小鼠 (HIV相关肾病的动物模型) 中的炎症和肾损伤。Zhang, G., 等人, “Down-regulation of NF-kappaB Transcriptional Activity in HIV-associated Kidney Disease by BRD4 Inhibition,” *J Biol Chem*, 287

(34):8840-51 (2012)。BET抑制在自身免疫性疾病中的效用在多发性硬化症的小鼠模型中证明,其中BET抑制导致部分地通过抑制IL-6和IL-17来消除疾病的临床病征。R.Jahagirdar,S.M.等人,“An Orally Bioavailable Small Molecule RVX-297 Significantly Decreases Disease in a Mouse Model of Multiple Sclerosis,”World Congress of Inflammation,Paris,France (2011)。这些结果在类似的小鼠模型中得到支持,其中显示用BET抑制剂治疗抑制T细胞体外分化成促自身免疫性Th1和Th17亚群,并且还消除由促炎性Th1细胞诱导的疾病。Bandukwala,H.S.,等人,“Selective inhibition of CD4+T-cell cytokine production and autoimmunity by BET protein and c-Myc inhibitors,”Proc Natl Acad Sci USA,109(36):14532-7 (2012)。

[0008] BET抑制剂可用于治疗多种慢性自身免疫性炎症性病状。因此,本发明的一方面提供用于通过施用本发明的一种或多种化合物或包含一种或多种那些化合物的药物组合物来治疗自身免疫性和/或炎症性疾病的化合物、组合物和方法。可使用本发明的化合物和方法治疗的自身免疫性和炎症性疾病、病症和综合征包括但不限于,盆腔炎症性疾病、尿道炎、皮肤晒伤、鼻窦炎、肺炎、脑炎、脑膜炎、心肌炎、肾炎(Zhang,G.,等人,“Down-regulation of NF-kappaB Transcriptional Activity in HIVassociated Kidney Disease by BRD4 Inhibition,”J Biol Chem,287(34):8840-51 (2012))、骨髓炎、肌炎、肝炎、胃炎、肠炎、皮炎、龈炎、阑尾炎、胰腺炎、胆囊炎、无丙种球蛋白血症、银屑病、过敏症、克罗恩氏病、肠易激综合症、溃疡性结肠炎(Prinjha,R.K.,J.Witherington和K.Lee,“Place your BETs:the therapeutic potential of bromodomains,”Trends Pharmacol Sci 33(3):146-53 (2012))、斯耶格伦氏病、组织移植物排斥、移植器官的超急性排斥、哮喘、过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、自身免疫性多腺体疾病(也称为自身免疫性多腺体综合征)、自身免疫性脱发、恶性贫血、肾小球性肾炎、皮肤肌炎、多发性硬化症(Bandukwala,H.S.,等人,“Selective inhibition of CD4+T-cell cytokine production and autoimmunity by BET protein and c-Myc inhibitors,”Proc Natl Acad Sci USA,109(36):14532-7 (2012))、硬皮病、血管炎、自身免疫性溶血性和血小板减少状态、古德帕斯丘综合征、动脉粥样硬化、阿狄森氏病、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、I型糖尿病(Belkina,A.C.和G.V.Denis,“BET domain co-regulators in obesity,inflammation and cancer,”Nat Rev Cancer12(7):465-77 (2012))、败血病休克(Zhang,G.,等人,“Down-regulation of NF-kappaB Transcriptional Activity in HIVassociated Kidney Disease by BRD4Inhibition,”J Biol Chem,287(34):8840-51 (2012))、全身性红斑狼疮(SLE)(Prinjha,R.K.,J.Witherington和K.Lee,“Place your BETs:the therapeutic potential of bromodomains,”Trends Pharmacol Sci 33(3):146-53 (2012))、类风湿性关节炎(Denis,G.V.,“Bromodomain coactivators in cancer,obesity,type 2diabetes, and inflammation,”Discov Med 10(55):489-99 (2010))、银屑病性关节炎、幼年型关节炎、骨关节炎、慢性特发性血小板减少性紫癜、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、特应性皮炎、退行性关节病、白癜风、自身免疫性垂体功能减退症、格林-巴利综合征、白塞氏病、葡萄膜炎、干眼疾病、硬皮病、蕈样真菌病以及格雷夫斯氏病。

[0009] BET抑制剂可用于治疗各种各样的急性炎症性病状,因此,本发明的一方面提供用于治疗炎症性病状的化合物、组合物和方法,包括但不限于、急性痛风、巨细胞动脉炎、肾炎

(包括狼疮性肾炎)、具有器官损害的血管炎(诸如肾小球性肾炎)、血管炎(包括巨细胞动脉炎)、韦格纳肉芽肿病、结节性多动脉炎、白塞氏病、川崎病以及高安氏动脉炎。

[0010] BET抑制剂可用于预防和治疗涉及对细菌、病毒、真菌、寄生虫以及其毒素的炎症反应的疾病或病状,诸如但不限于败血症、败血症综合征、败血病休克(Nicodeme,E.,等人,“Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic,”*Nature* 468(7327):1119-23(2010))、全身炎症反应综合征(SIRS)、多器官功能障碍综合征、中毒性休克综合征、急性肺损伤、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、急性肾衰竭、暴发性肝炎、烧伤、术后综合征、结节病、赫氏反应、脑炎、脊髓炎、脑膜炎、疟疾以及与病毒感染如流感、带状疱疹、单纯性疱疹和冠状病毒相关的SIRS。Belkina,A.C.和G.V.Denis,“BET domain co-regulators in obesity,inflammation and cancer,”*Nat Rev Cancer* 12(7):465-77(2012)。因此,本发明的一方面提供用于治疗对本文所述的细菌、病毒、真菌、寄生虫以及其毒素的炎症反应的疾病或病状的这些炎症性响应的化合物、组合物和方法。

[0011] 癌症是由失调的细胞增殖引起的一组疾病。治疗方法目标在于通过抑制细胞复制或通过诱导癌细胞分化或死亡来减少癌细胞的数目,但仍然存在对更有效的治疗剂的显著未满足的医学需要。癌细胞积聚改变细胞生长和代谢的遗传和表观遗传变化,从而促进细胞增殖并且增加对程序性细胞死亡或细胞凋亡的抗性。这些变化中的一些包括肿瘤抑制基因的灭活、致癌基因的活化以及染色质结构的调控的修饰,包括组蛋白PTM的调节异常。Watson,J.D.,“Curing ‘incurable’ cancer,”*Cancer Discov* 1(6):477-80(2011);Morin,R.D.,等人,“Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma”*Nature* 476(7360):298-303(2011)。

[0012] 本发明的一方面提供一种用于治疗人癌症的化合物、组合物和方法,癌症包括但不限于,由BET蛋白的异常易位或过表达造成的癌症(例如,NUT中线癌(NMC)(French,C.A.,“NUT midline carcinoma,”*Cancer Genet Cytogenet* 203(1):16-20(2010)和B细胞淋巴瘤(Greenwald,R.J.,等人,“E mu-BRD2 transgenic mice develop B-cell lymphoma and leukemia,”*Blood* 103(4):1475-84(2004))。NMC肿瘤细胞生长由Brd4或Brd3基因至nutlin 1基因的易位驱动。Filippakopoulos,P.,等人,“Selective inhibition of BET bromodomains,”*Nature* 468(7327):1067-73(2010)。BET抑制已证明在NMC(一种罕见但致死形式的癌症)的小鼠异种移植物模型中的有效抗肿瘤活性。本公开也提供用于治疗人癌症的方法,所述癌症包括但不限于,依赖癌蛋白的myc家族的成员(包括c-myc、MYCN和L-myc)的癌症。Vita,M.和M.Henriksson,“The Myc oncoprotein as a therapeutic target for human cancer,”*Semin Cancer Biol* 16(4):318-30(2006)。这些癌症包括伯基特氏淋巴瘤、急性骨髓性白血病、多发性骨髓瘤和侵袭性人成神经管细胞瘤。Vita,M.和M.Henriksson,“The Myc oncoprotein as a therapeutic target for human cancer,”*Semin Cancer Biol* 16(4):318-30(2006)。其中c-myc过度表达的癌症可能对BET蛋白抑制特别敏感;已经证明用BET抑制剂治疗具有c-myc活化的肿瘤通过c-myc转录的失活导致肿瘤消退。Dawson,M.A.,等人,Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia.*Nature*,2011.478(7370):第529-33页;Delmore,J.E.,等人,“BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc,”*Cell* 146(6):904-17(2010);Mertz,J.A.,等人,“Targeting MYC

dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains,”Proc Natl Acad Sci USA 108(40):16669-74(2011);Ott,C.J.,等人,“BET bromodomain inhibition targets both c-Myc and IL7R in high risk acute lymphoblastic leukemia,”Blood 120(14):2843-52(2012);Zuber,J.,等人,“RNAi screen identifies Brd4 as a therapeutic target in acute myeloid leukaemia,”Nature 478(7370):524-8(2011)。

[0013] 本发明的实施方案包括用于治疗以下人癌症的方法:依赖于BET蛋白和pTEFb (Cdk9/CyclinT)来调控致癌基因的癌症(Wang,S.和P.M.Fischer,“Cyclin-dependent kinase9:a key transcriptional regulator and potential drug target in oncology,virology and cardiology,”Trends Pharmacol Sci 29(6):302-13(2008))以及可通过经由抑制Bcl2、细胞周期蛋白依赖性激酶6(CDK6)(Dawson,M.A.,等人,“Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia,”Nature 478(7370):529-33(2011))、或人端粒酶逆转录酶(hTERT)诱导细胞凋亡或衰老来治疗的癌症。Delmore,J.E.,等人,“BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc,”Cell 146(6):904-17(2010);Ruden,M.和N.Puri,“Novel anticancer therapeutics targeting telomerase,”Cancer Treat Rev(2012)。

[0014] BET抑制剂可用于治疗癌症,所述癌症包括但不限于,肾上腺癌、腺泡细胞癌、听神经瘤、肢端雀斑样痣黑色素瘤、肢端汗腺瘤、急性嗜酸性粒细胞白血病、急性红白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性成巨核细胞性白血病、急性单核细胞性白血病、急性骨髓性白血病(Dawson,M.A.,等人,“Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia,”Nature 478(7370):529-33(2011);Mertz,J.A.,等人,“Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains,”Proc Natl Acad Sci USA 108(40):16669-74(2011);Zuber,J.,等人,“RNAi screen identifies Brd4 as a therapeutic target in acute myeloid leukaemia,”Nature 478(7370):524-8(2011))、腺癌、腺样囊性癌、腺瘤、牙源性腺瘤样肿瘤、腺鳞癌、脂肪组织肿瘤、肾上腺皮质癌、成人T细胞白血病/淋巴瘤、侵袭性NK细胞白血病、AIDS相关淋巴瘤、腺泡状横纹肌肉瘤、腺泡状软组织肉瘤、成釉细胞纤维瘤、间变性大细胞淋巴瘤、甲状腺未分化癌、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、血管肌脂瘤、血管肉瘤、星形细胞瘤、非典型畸胎样横纹肌样肿瘤、B细胞急性成淋巴细胞性白血病(Ott,C.J.,等人,“BET bromodomain inhibition targets both c-Myc and IL7R in highrisk acute lymphoblastic leukemia,”Blood 120(14):2843-52(2012))、B细胞慢性淋巴细胞性白血病、B-细胞幼淋巴细胞白血病、B细胞淋巴瘤(Greenwald,R.J.,等人,“E mu-BRD2 transgenic mice develop B-cell lymphoma and leukemia,”.Blood 103(4):1475-84(2004))、基底细胞癌、胆道癌、膀胱癌、胚细胞瘤、骨癌、布伦纳瘤、棕色瘤、伯基特氏淋巴瘤(Mertz,J.A.,等人,“Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains,”Proc Natl Acad Sci USA 108(40):16669-74(2011))、乳腺癌、脑癌、癌、原位癌、癌肉瘤、软骨肿瘤、牙骨质瘤、髓样肉瘤、软骨瘤、脊索瘤、绒毛膜癌、脉络丛乳头状瘤、肾透明细胞肉瘤、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、宫颈癌、结肠直肠癌、德戈斯病、促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、胚胎发育不良性神经上皮肿瘤、无性细

胞瘤、胚胎性癌、内分泌腺肿瘤、内胚窦瘤、肠病相关性T细胞淋巴瘤、食道癌、寄生胎、纤维瘤、纤维肉瘤、滤泡性淋巴瘤、滤泡性甲状腺癌、神经节细胞瘤、胃肠癌、生殖细胞瘤、妊娠性绒癌、巨细胞成纤维细胞瘤、骨巨细胞瘤、胶质肿瘤、多形性成胶质细胞瘤、神经胶质瘤、脑胶质瘤、胰高血糖素瘤、性腺胚细胞瘤、颗粒细胞瘤、两性母细胞瘤、胆囊癌、胃癌、毛细细胞白血病、成血管细胞瘤、头颈癌、血管外皮细胞瘤、血液恶性肿瘤、肝母细胞瘤、肝脾T细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、浸润性小叶癌、肠癌、肾癌、喉癌、恶性雀斑样痣、致死性中线癌、白血病、莱迪希 (Leydig) 细胞瘤、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管瘤、淋巴管肉瘤、淋巴上皮瘤、淋巴瘤、急性淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病 (Mertz, J.A., 等人, "Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains," Proc Natl Acad Sci USA 108 (40):16669-74 (2011))、慢性淋巴细胞性白血病、肝癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、MALT淋巴瘤、恶性纤维组织细胞瘤、恶性外周神经鞘肿瘤、恶性蝶腭瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区B细胞淋巴瘤、肥大细胞白血病、纵膈生殖细胞瘤、乳腺髓样癌、髓样甲状腺癌、成神经管细胞瘤、黑色素瘤 (Miguel F.Segura, 等人, "BRD4 is a novel therapeutic target in melanoma," Cancer Research. 72 (8):增刊1 (2012))、脑膜瘤、梅克尔 (Merkel) 细胞瘤、间皮瘤、转移性尿路上皮癌、苗勒型 (Mullerian) 混合瘤、混合谱系白血病 (Dawson, M.A., 等人, "Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia," Nature 478 (7370):529-33 (2011))、粘液性肿瘤、多发性骨髓瘤 (Delmore, J.E., 等人, "BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc," Cell 146 (6):904-17 (2010))、肌肉组织肿瘤、蕈样真菌病、粘液样脂肪肉瘤、粘液瘤、粘液肉瘤、鼻咽癌、神经鞘瘤、成神经细胞瘤、神经纤维瘤、神经瘤、结节性黑色素瘤、NUT-中线癌 (Filippakopoulos, P., 等人, "Selective inhibition of BET bromodomains," Nature 468 (7327):1067-73 (2010))、眼癌、少突星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、嗜酸细胞瘤、视神经鞘脑膜瘤、视神经肿瘤、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、潘科斯特瘤、乳头状甲状腺癌、副神经节瘤、成松果体细胞瘤、松果体细胞瘤、垂体细胞瘤、垂体腺瘤、垂体瘤、浆细胞瘤、多胚瘤、前体T成淋巴细胞性淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、原发性腹膜癌、前列腺癌、胰腺癌、咽癌、腹膜假粘液瘤、肾细胞癌、肾髓质癌、成视网膜细胞瘤、横纹肌瘤、横纹肌肉瘤、里希特氏转化 (Richter's transformation)、直肠癌、肉瘤、神经鞘瘤 (Schwannomatosis)、精原细胞瘤、赛尔托立 (Sertoli) 细胞瘤、性索-性腺间质肿瘤、印戒细胞癌、皮肤癌、小圆蓝细胞肿瘤、小细胞癌、软组织肉瘤、生长抑素瘤、煤烟疣、脊柱肿瘤、脾边缘区淋巴瘤、鳞状细胞癌、滑膜肉瘤、塞扎里氏病 (Sezary's disease)、小肠癌、鳞状癌、胃癌、睾丸癌、卵泡膜细胞瘤、甲状腺癌、移行细胞癌、喉癌、脐尿管癌、泌尿生殖器癌、尿路上皮癌、葡萄膜黑色素瘤、子宫癌、疣状癌、视通路胶质瘤、外阴癌、阴道癌、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、沃辛以及维尔姆斯氏肿瘤。因此,本发明的一方面提供用于治疗此类癌症的化合物、组合物和方法。

[0015] BET抑制剂可用于治疗良性增生和纤维化病症,包括良性软组织肿瘤、骨肿瘤、脑和脊髓肿瘤、眼睑和眼眶肿瘤、肉芽肿、脂肪瘤、脑膜瘤、多发性内分泌腺瘤形成、鼻息肉、垂体肿瘤、泌乳素瘤、假性脑瘤、脂溢性角化症、胃息肉、甲状腺结节、胰腺囊性肿瘤、血管瘤、声带小结、息肉和囊肿、卡斯特莱曼 (Castleman) 病,慢性藏毛病、皮肤纤维瘤、毛发囊肿、化脓性肉芽肿、幼年性息肉病综合征、特发性肺纤维化、肾纤维化、手术后狭窄、瘢痕疙瘩形

成、硬皮病以及心脏纤维化。参见例如,Tang,X等人,“Assessment of Brd4 Inhibition in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Lung Fibroblasts and in Vivo Models of Lung Fibrosis,”.Am J Pathology in press (2013)。因此,本发明的一方面提供用于治疗此类良性增生和纤维化病症的化合物、组合物和方法。

[0016] 心血管疾病(CVD)是美国死亡率和发病率的主要原因。Roger,V.L.,等人,“Heart disease and stroke statistics--2012update:a report from the American Heart Association,”Circulation 125(1):e2-e220(2012)。动脉粥样硬化(CVD的潜在病因)是以血脂异常和炎症为特征的多因素疾病。BET抑制剂由于前述抗炎作用以及增加ApoA-I(HDL的主要成分)的转录的能力而预期在动脉粥样硬化和相关病状中有效。Mirguet,O.,等人,“From ApoA1 upregulation to BET family bromodomain inhibition:discovery of I-BET151,”Bioorg Med Chem Lett 22(8):2963-7(2012);Chung,C.W.,等人,“Discovery and characterization of small molecule inhibitors of the BET family bromodomains,”J Med Chem 54(11):3827-38(2011)。因此,本发明的一方面提供用于治疗心血管疾病(包括但不限于动脉粥样硬化)的化合物、组合物和方法。

[0017] ApoA-I的上调被认为是治疗动脉粥样硬化和CVD的有用策略。Degoma,E.M.和D.J.Rader,“Novel HDL-directed pharmacotherapeutic strategies,”Nat Rev Cardiol 8(5):266-77(2011)。BET抑制剂已经显示增加ApoA-I转录和蛋白质表达。Mirguet,O.,等人,“From ApoA1upregulation to BET family bromodomain inhibition:discovery of I-BET151,”Bioorg Med Chem Lett 22(8):2963-7(2012);Chung,C.W.,等人,“Discovery and characterization of small molecule inhibitors of the BET family bromodomains,”J Med Chem 54(11):3827-38(2011)。还已经显示,BET抑制剂直接结合BET蛋白并且抑制其在ApoA-1启动子处结合乙酰化组蛋白,从而表明在ApoA-1启动子上存在BET蛋白抑制复合物,所述复合物可被BET抑制剂功能性破坏。由此断定,BET抑制剂可适用于通过调控ApoA-I和HDL来治疗脂质代谢紊乱病症,如高胆固醇血症、血脂异常、动脉粥样硬化(Degoma,E.M.和D.J.Rader,“Novel HDL-directed pharmacotherapeutic strategies,”Nat Rev Cardiol 8(5):266-77(2011))和阿尔茨海默氏病以及其它神经病症。Elliott,D.A.,等人,“Apolipoproteins in the brain:implications for neurological and psychiatric disorders,”Clin Lipidol 51(4):555-573(2010)。因此,本发明的一方面提供用于通过上调ApoA-1来治疗心血管病症的化合物、组合物和方法。

[0018] BET抑制剂可用于预防和治疗与缺血-再灌注损伤相关的病状,如但不限于心肌梗死、中风、急性冠状动脉综合征(Prinjha,R.K.,J.Witherington和K.Lee,“Place your BETs:the therapeutic potential of bromodomains,”Trends Pharmacol Sci 33(3):146-53(2012))、肾再灌注损伤、器官移植、冠状动脉旁路移植术、心肺旁路手术、高血压、肺、肾、肝、胃肠或肢外周栓塞。因此,本发明的一方面提供用于预防和治疗本文所述的与缺血-再灌注损伤相关的病状的化合物、组合物和方法。

[0019] 肥胖相关炎症是II型糖尿病、胰岛素抗性和其它代谢病症的标志。Belkina,A.C.和G.V.Denis,“BET domain co-regulators in obesity,inflammation and cancer,”Nat Rev Cancer 12(7):465-77(2012);Denis,G.V.,“Bromodomain coactivators in cancer, obesity,type2diabetes,and inflammation,”Discov Med 10(55):489-99(2010)。与BET

抑制剂抑制炎症的能力一致,在小鼠中Brd2的基因破坏消除炎症并且保护动物免受肥胖诱导的胰岛素抗性。Wang,F.,等人,“Brd2 disruption in mice causes severe obesity without Type 2diabetes,”*Biochem J* 425(1):71-83(2010)。已经显示,Brd2与PPAR γ 相互作用并且反对它的转录功能。体外敲低Brd2促进PPAR γ 调控网络(包括控制脂肪生成的那些)的转录。Denis,G.V.,等人,“An emerging role for bromodomain-containing proteins in chromatin regulation and transcriptional control of adipogenesis,”*FEBS Lett* 584(15):3260-8(2010)。此外,Brd2在胰腺 β 细胞中高度表达并且调控增殖和胰岛素转录。Wang,F.,等人,“Brd2 disruption in mice causes severe obesity without Type 2diabetes,”*Biochem J* 425(1):71-83(2010)。总之,BET抑制剂对炎症和代谢的组合作用降低胰岛素抗性并且可适用于治疗前驱糖尿病和II型糖尿病个体以及具有其它代谢并发症的患者。Belkina,A.C.和G.V.Denis,“BET domain co-regulators in obesity,inflammation and cancer,”*Nat Rev Cancer* 12(7):465-77(2012)。因此,本发明的一方面提供用于治疗和预防代谢性病症的化合物、组合物和方法,所述代谢性病症包括但不限于肥胖相关炎症、II型糖尿病和胰岛素抗性。

[0020] 宿主编码的BET蛋白已经显示对于转录活化和病毒启动子的抑制是重要的。Brd4与人乳头状瘤病毒(HPV)的E2蛋白相互作用,以实现E2-靶基因的E2介导的转录。Gagnon,D.,等人,“Proteasomal degradation of the papillomavirus E2 protein is inhibited by overexpression of bromodomain-containing protein4,”*J Virol* 83(9):4127-39(2009)。类似地,Brd2、Brd3和Brd4全部结合由卡波济氏肉瘤相关的疱疹病毒(KSHV)编码的潜伏期核抗原1(LANA1),从而促进感染KSHV的细胞的LANA1依赖性增殖。You,J.,等人,“Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latency-associated nuclear antigen interacts with bromodomain protein Brd4 on host mitotic chromosomes,”*J Virol* 80(18):8909-19(2006)。BET抑制剂已经显示抑制转录延伸复合物pTEFb至埃-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus)(EBV)病毒C启动子的Brd4介导的募集,从而表明针对EBV相关恶性肿瘤的治疗价值。Palermo,R.D.,等人,“RNA polymerase II stalling promotes nucleosome occlusion and pTEFb recruitment to drive immortalization by Epstein-Barr virus,”*PLoS Pathog* 7(10):e1002334(2011)。此外,BET抑制剂在潜伏性T细胞感染和潜伏性单核细胞感染的模型中再活化HIV,从而潜在允许通过互补抗逆转录病毒疗法根除病毒。Zhu,J.,等人,“Reactivation of Latent HIV-1by Inhibition of BRD4,”*Cell Rep*(2012);Banerjee,C.,等人,“BET bromodomain inhibition as a novel strategy for reactivation of HIV-1,”*J Leukoc Biol*(2012);Bartholomeeusen,K.,等人,“BET bromodomain inhibition activates transcription via a transient release of P-TEFb from7SK snRNP,”*J Biol Chem*(2012);Li,Z.,等人,“The BET bromodomain inhibitor JQ1 activates HIV latency through antagonizing Brd4 inhibition of Tat-transactivation,”*Nucleic Acids Res*(2012)。

[0021] BET抑制剂可用于预防和治疗基于游离基因的DNA病毒,包括但不限于,人乳头状瘤病毒、疱疹病毒、埃-巴二氏病毒、人免疫缺陷病毒(Belkina,A.C.和G.V.Denis,“BET domain co-regulators in obesity,inflammation and cancer,”*Nat Rev Cancer* 12(7):465-77(2012))、腺病毒、痘病毒、乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒。因此,本发明也提供

用于治疗 and 预防本文所述的基于游离基因的DNA病毒感染的化合物、组合物和方法。

[0022] 一些中枢神经系统 (CNS) 疾病的特征在于表观遗传过程的病症。Brd2单倍体不足已经与神经元不足和癫痫相联系。Velisek, L., 等人, "GABAergic neuron deficit as an idiopathic generalized epilepsy mechanism: the role of BRD2 haploinsufficiency in juvenile myoclonic epilepsy," *PLoS One* 6 (8): e23656 (2011)。各种含溴结构域蛋白中的SNP也已经与精神病症包括精神分裂症和双相性精神病症相联系。Prinjha, R.K., J. Witherington 和 K. Lee, "Place your BETs: the therapeutic potential of bromodomains," *Trends Pharmacol Sci* 33 (3): 146-53 (2012)。此外, BET抑制剂增加ApoA-I转录的能力可使BET抑制剂适用于阿尔茨海默氏病疗法, 从而考虑增加的ApoA-I与阿尔茨海默氏病和其它神经病症之间的所建议的关系。Elliott, D.A., 等人, "Apolipoproteins in the brain: implications for neurological and psychiatric disorders," *Clin Lipidol* 51 (4): 555-573 (2010)。因此, 本发明的一方面提供用于治疗此类CNS疾病和病症的化合物、组合物和方法。

[0023] BRDT是BET蛋白家族的睾丸特异性成员, 其对于精子发生期间的染色质重塑是不可避免的。Gaucher, J., 等人, "Bromodomain-dependent stage-specific male genome programming by Brdt," *EMBO J* 31 (19): 3809-20 (2012); Shang, E., 等人, "The first bromodomain of Brdt, a testis-specific member of the BET sub-family of double-bromodomain-containing proteins, is essential for male germ cell differentiation," *Development* 134 (19): 3507-15 (2007)。BRDT的遗传缺失或通过BET抑制剂抑制BRDT与乙酰化组蛋白相互作用在鼠中导致避孕作用, 当使用小分子BET抑制剂时这是可逆的。Matzuk, M.M., 等人, "Small-Molecule Inhibition of BRDT for Male Contraception," *Cell* 150 (4): 673-684 (2012); Berkovits, B.D., 等人, "The testis-specific double bromodomain-containing protein BRDT forms a complex with multiple spliceosome components and is required for mRNA splicing and 3'-UTR truncation in round spermatids," *Nucleic Acids Res* 40 (15): 7162-75 (2012)。这些数据表明BET抑制剂作为新型和有效的男性避孕方法的潜在效用。因此, 本发明的另一方面提供用于男性避孕的化合物、组合物和方法。

[0024] 单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1, CCL2) 在心血管疾病中起重要作用。Niu, J. 和 P.E. Kolattukudy, "Role of MCP-1 in cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications," *Clin Sci (Lond)* 117 (3): 95-109 (2009)。MCP-1通过其趋化活性调控单核细胞从动脉管腔至内皮下间隙的募集, 其中它们发育成巨噬细胞泡沫细胞并且起始脂纹的形成, 脂纹可发展成动脉粥样硬化斑块。Dawson, J., 等人, "Targeting monocyte chemoattractant protein-1 signalling in disease," *Expert Opin Ther Targets* 7 (1): 35-48 (2003)。MCP-1 (及其同源受体CCR2) 在动脉粥样硬化发展中的重要作用已经在高脂血症背景的不同转基因和敲除小鼠模型中进行了检查。Boring, L., 等人, "Decreased lesion formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis," *Nature* 394 (6696): 894-7 (1998); Gosling, J., 等人, "MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that overexpress human apolipoprotein B," *J Clin Invest* 103 (6): 773-8 (1999); Gu, L., 等

人,“Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice,”*Mol Cell* 2(2):275-81(1998); Aiello, R.J., 等人,“Monocyte chemoattractant protein-1 accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice,”*Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19(6):1518-25(1999)。这些报道证明MCP-1信号传导的消除导致对动脉壁的巨噬细胞浸润减少和减少的动脉粥样硬化病变发展。

[0025] 在人中MCP-1与心血管疾病之间的关联是已经确立的。Niu, J. 和 P.E.Kolattukudy, “Role of MCP-1 in cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications,” *Clin Sci (Lond)* 117(3):95-109(2009)。MCP-1及其受体在人动脉粥样硬化斑块中由内皮细胞、平滑肌细胞和浸润单核细胞/巨噬细胞过度表达。Nelken, N.A., 等人, “Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques,” *J Clin Invest* 88(4):1121-7(1991)。此外, MCP-1的升高的循环水平与大多数心血管危险因素、冠状动脉粥样硬化负担的测量以及冠状动脉性心脏病(CHD)的发病率正相关。Deo, R., 等人, “Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis,” *J Am Coll Cardiol* 44(9):1812-8(2004)。具有最高MCP-1水平的CHD患者是具有急性冠状动脉综合征(ACS)的那些。de Lemos, J.A., 等人, “Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes,” *Circulation* 107(5):690-5(2003)。除了在与CHD相关的潜在炎症中起作用之外, MCP-1已经显示参与斑块破裂、缺血/再灌注损伤、再狭窄以及心脏移植排斥。Niu, J. 和 P.E.Kolattukudy, “Role of MCP-1 in cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications,” *Clin Sci (Lond)* 117(3):95-109(2009)。

[0026] MCP-1还促进与自身免疫性疾病包括类风湿性关节炎(RA)和多发性硬化症(MS)相关的组织炎症。MCP-1在RA中巨噬细胞和淋巴细胞至关节中的浸润中起作用并且在RA患者的滑液中过度表达。Koch, A.E., 等人, “Enhanced production of monocyte chemoattractant protein-1 in rheumatoid arthritis,” *J Clin Invest* 90(3):772-9(1992)。在RA动物模型中MCP-1和MCP-1信号传导的阻断也已经显示MCP-1对于与RA相关的巨噬细胞积聚和促炎细胞因子表达的重要性。Brodmerkel, C.M., 等人, “Discovery and pharmacological characterization of a novel rodent-active CCR2 antagonist, INCB3344,” *J Immunol* 175(8):5370-8(2005); Bruhl, H., 等人, “Dual role of CCR2 during initiation and progression of collagen-induced arthritis: evidence for regulatory activity of CCR2+ T cells,” *J Immunol* 172(2):890-8(2004); Gong, J.H., 等人, “An antagonist of monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) inhibits arthritis in the MRL-lpr mouse model,” *J Exp Med* 186(1):131-7(1997); 65. Gong, J.H., 等人, “Post-onset inhibition of murine arthritis using combined chemokine antagonist therapy,” *Rheumatology (Oxford)* 43(1):39-42(2004)。

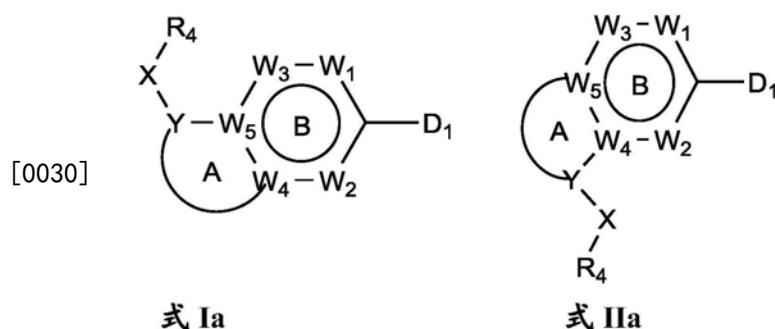
[0027] 脑、脑脊液(CSF)和血液中MCP-1的过表达也已经与人中的慢性和急性MS相关联。Mahad, D.J. 和 R.M.Ransohoff, “The role of MCP-1 (CCL2) and CCR2 in multiple

sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE),” *Semin Immunol* 15 (1):23-32 (2003)。在疾病进展期间MCP-1由脑中的多种细胞类型过度表达并且促成巨噬细胞和淋巴细胞浸润,浸润介导与MS相关的组织损伤。在实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE) 小鼠模型 (一种类似人MS的模型) 中MCP-1或CCR2的遗传缺失导致对疾病的抵抗性,这主要是由于减少的巨噬细胞浸润至CNS。Fife, B.T., 等人, “CC chemokine receptor 2 is critical for induction of experimental autoimmune encephalomyelitis,” *J Exp Med* 192 (6):899-905 (2000); Huang, D.R., 等人, “Absence of monocyte chemoattractant protein 1 in mice leads to decreased local macrophage recruitment and antigen-specific T helper cell type 1 immune response in experimental autoimmune encephalomyelitis,” *J Exp Med* 193 (6):713-26 (2001)。

[0028] 临床前数据已经表明,MCP-1和CCR2的小分子和大分子抑制剂具有作为炎症和自身免疫性适应症的治疗剂的潜力。因此,本发明的一方面提供用于治疗与MCP-1和CCR2相关的心血管、炎症性和自身免疫性病状的化合物、组合物和方法。

发明内容

[0029] 因此,本发明提供可用于通过结合于溴结构域来抑制BET蛋白功能的化合物、包含那些化合物中的一种或多种的药物组合物、以及这些化合物或组合物在治疗和预防疾病和病状 (包括但不限于癌症、自身免疫和心血管疾病) 中的用途。本发明的化合物由式Ia或式IIa定义:

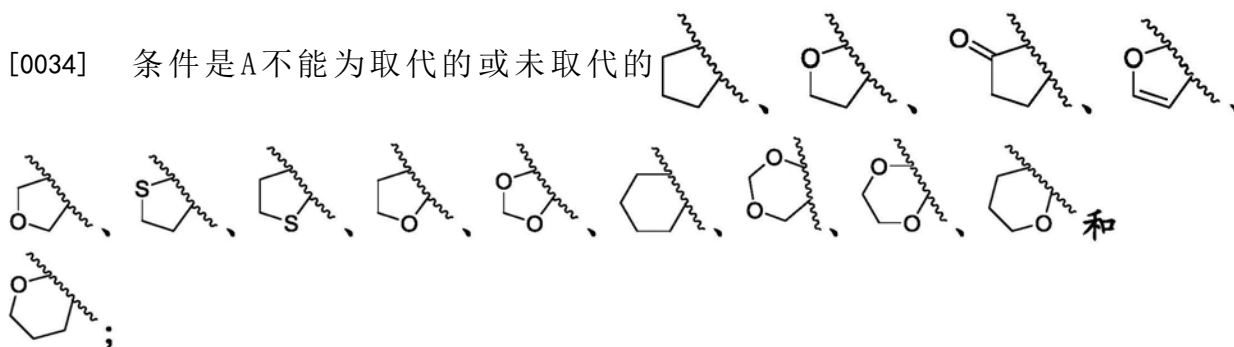


[0031] 或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物,

[0032] 其中:

[0033] A选自5-或6-元单环杂环稠合于环B;

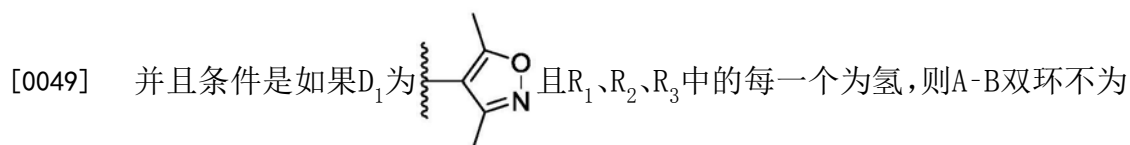
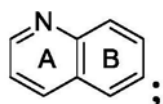
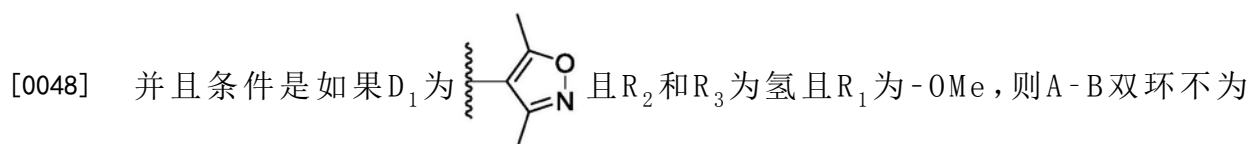
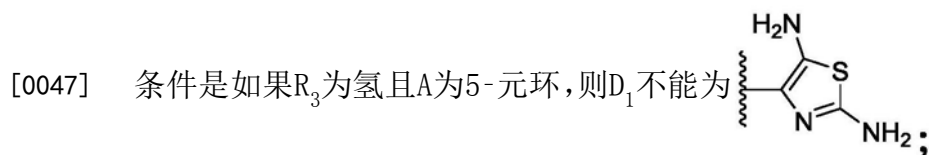
[0034] 条件是A不能为取代的或未取代的

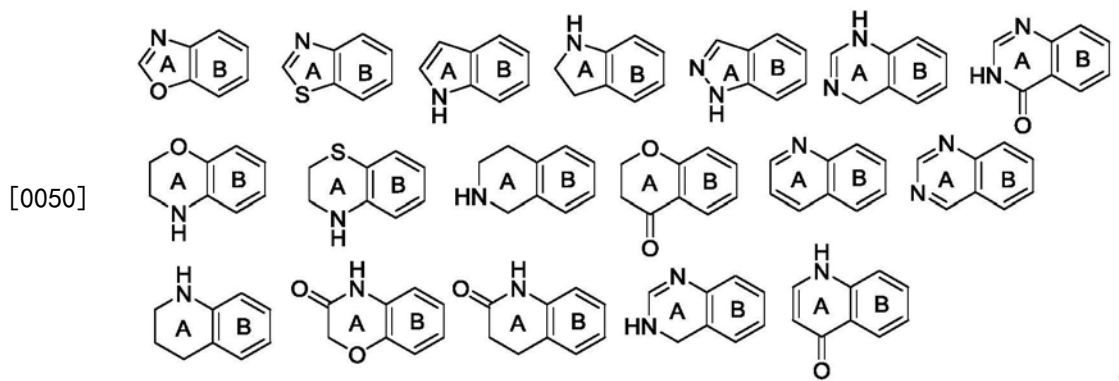


[0035] B为六元芳族碳环或杂环;

[0036] Y选自N、C和CH;

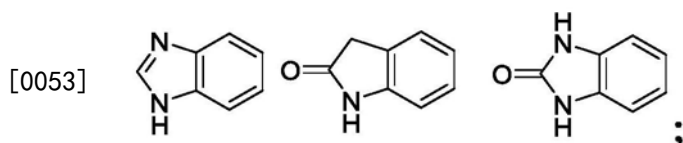
- [0037] W_1 选自N和 CR_1 ;
- [0038] W_2 选自N和 CR_2 ;
- [0039] W_3 选自N和 CR_3 ;
- [0040] W_4 和 W_5 独立地选自N、CH和C或可选地, W_4 和 W_5 均为C(参见,例如,下面式Ib和式IIb);
- [0041] W_1 、 W_2 和 W_3 可以彼此相同或不同;
- [0042] R_1 和 R_2 独立地选自氢、氘、烷基、-OH、-NH₂、-硫代烷基、烷氧基、酮、酯、羧酸、脲、氨基甲酸酯、氨基、酰胺、卤素、碳环、杂环、砜、亚砜、硫化物、磺酰胺和-CN;
- [0043] R_3 选自氢、-NH₂、-CN、-N₃、卤素和氘;或可选地, R_3 选自-NO₂、-OMe、-OEt、-NHC(O)Me、NHSO₂Me、环氨基、环酰胺基、-OH、-SO₂Me、-SO₂Et、-CH₂NH₂、-C(O)NH₂和-C(O)OMe;
- [0044] X选自-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂O-、-CH₂CH₂NH-、-CH₂CH₂S-、-C(O)-、-C(O)CH₂-、-C(O)CH₂CH₂-、-CH₂C(O)-、-CH₂CH₂C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)O-、-C(O)S-、-C(O)NHCH₂-、-C(O)OCH₂-、-C(O)SCH₂- , 其中一个或多个氢可独立地被氘、卤素、-CF₃、酮替代,且其中S可被氧化成亚砜或砜;或可选地,X选自-NH-、-CH(OH)-、-CH(CH₃)-和羟基甲基,其中一个或多个氢可独立地被氘、卤素、-CF₃、酮替代,且其中S可被氧化成亚砜或砜;
- [0045] R_4 选自4-7元碳环和杂环;或可选地, R_4 为3元碳环或杂环;
- [0046] D_1 选自5-元单环碳环和杂环;或可选地, D_1 为单环杂环,其中 D_1 经由为双键的部分的碳原子连接至B环;



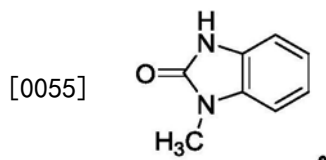


[0051] 除非B环是被取代的；

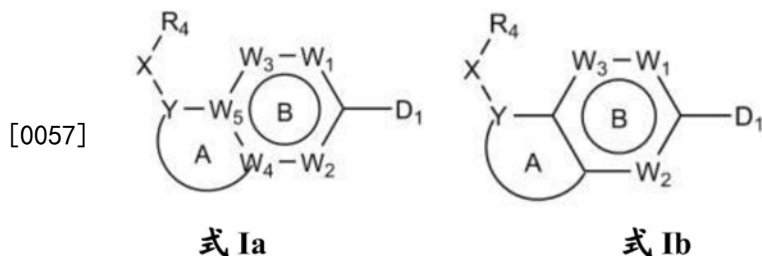
[0052] 并且条件是如果 R_1 、 R_2 、 R_3 中的每一个为氢，则A-B双环不为



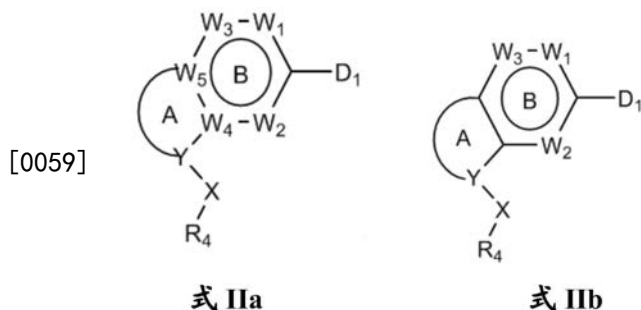
[0054] 并且条件是如果 R_1 、 R_2 、 R_3 中的每一个为氢，则A-B双环不为



[0056] 在某些实施方案中A为五元环。在一些实施方案中Y为N或C。在一些实施方案中， R_1 和 R_2 独立地选自氢、氘、烷基、-OH、-NH₂、-硫代烷基、烷氧基、酮、酯、羧酸、脲、氨基甲酸酯、氨基、酰胺、卤素、砜、亚砜、硫化物、磺酰胺和-CN。在一些实施方案中，式Ia化合物为式Ib化合物，即，其中式I的 W_4 和 W_5 均为C。



[0058] 在一些实施方案中，式IIa化合物为式IIb化合物，即，其中式I的 W_4 和 W_5 均为C。



[0060] 在本发明的另一方面，提供了包含式Ia、式Ib、式IIa和/或式IIb的化合物、或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物和一种或多种药学可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物。

[0061] 在本发明的又一方面,提供了式Ia、式Ib、式IIa和/或式IIb的化合物、或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物、或包含此类化合物的药物组合物、用于在治疗、特别是在治疗针对其指示溴结构域抑制剂的疾病或病状中使用。

[0062] 在本发明的又一方面,提供了在制造用于治疗针对其指示溴结构域抑制剂的疾病或病状的药剂中的式Ia、式Ib、式IIa和/或式IIb的化合物、或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物。

[0063] 定义

[0064] 当用于本说明书中时,以下词语、短语和符号通常旨在具有如下所述的含义,除了到使用它们的上下文中另有说明的程度。以下缩写和术语在全文中具有所指示的含义。

[0065] 如本文所用,“心血管疾病”是指心脏和循环系统的由BET抑制介导的疾病、病症和病状。示例性心血管疾病(包括胆固醇或脂质相关的病症)包括但不限于,急性冠状动脉综合征、心绞痛、动脉硬化、动脉粥样硬化、颈动脉粥样硬化、脑血管疾病、脑梗死、充血性心力衰竭、先天性心脏疾病、冠状动脉性心脏病、冠状动脉疾病、冠状动脉斑块稳定、血脂异常、异常脂蛋白血症、内皮功能障碍、家族性高胆固醇血症、家族性混合型高脂血症、低 α 脂蛋白血症、高甘油三酯血症、高 β 脂蛋白血症、高胆固醇血症、高血压症、高血脂症、间歇性跛行、局部缺血、局部缺血再灌注损伤、局部缺血性心脏病、心肌缺血、代谢综合征、多梗塞性痴呆、心肌梗死、肥胖症、周围血管疾病、再灌注损伤、再狭窄、肾动脉粥样硬化、风湿性心脏病、中风、血栓形成性病症、短暂性脑缺血发作、以及与阿尔茨海默氏病、肥胖症、糖尿病、X综合征、阳痿、多发性硬化症、帕金森氏病和炎症性疾病相关的脂蛋白异常。

[0066] 如本文所用,“炎症性疾病”是指通过BET抑制介导的疾病、病症和病状。示例性炎症性疾病包括但不限于,关节炎、哮喘、皮炎、银屑病、囊肿性纤维化、移植后晚期和慢性实体器官排斥、多发性硬化症、系统性红斑狼疮、炎性肠疾病、自身免疫性糖尿病、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性肾病、糖尿病性血管病变、眼部炎症、葡萄膜炎、鼻炎、局部缺血再灌注损伤、血管成形术后再狭窄、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肾小球性肾炎、格雷夫斯病、胃肠过敏症、结膜炎、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、心绞痛以及小动脉疾病。

[0067] 如本文所用,“癌症”是指通过BET抑制介导的疾病、病症和病状。示例性癌症包括但不限于,慢性淋巴细胞性白血病和多发性骨髓瘤、滤泡性淋巴瘤、具有生发中心表型的弥漫性大B细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤和活化间变性大细胞淋巴瘤、成神经细胞瘤和原发性神经外胚层肿瘤、横纹肌肉瘤、前列腺癌、乳腺癌、NMC(NUT-中线癌)、急性骨髓性白血病(AML)、急性B成淋巴细胞性白血病(B-ALL)、伯基特淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、黑色素瘤、混合谱系白血病、多发性骨髓瘤、早幼粒细胞性白血病(PML)、非霍奇金氏淋巴瘤、成神经细胞瘤、成神经管细胞瘤、肺癌(NSCLC、SCLC)以及结肠癌。

[0068] “受试者”是指已经是或将是治疗、观察或实验的对象的动物,如哺乳动物。本文所述的方法可用于人疗法和兽医应用两者。在一个实施方案中,受试者是人。

[0069] 如本文所用,“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”是指疾病或病症或其至少一种可觉察的症状的改善。在另一实施方案中,“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”是指不一定可由患者察觉的至少一种可测量的物理参数的改善。在另一个实施方案中,“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”是指在身体上(例如,可觉察的症状的稳定化)、生理学上(例如,物理参数的稳定化)或两者抑制疾病或病症的进展。在另一个实施方案中,“治疗

(treatment)”或“治疗(treating)”是指延迟疾病或病症的发作。例如,治疗胆固醇病症可包括降低血液胆固醇水平。

[0070] 如本文所用,“预防(prevention)”或“预防(preventing)”是指降低获得给定疾病或病症的风险。

[0071] 未在两个字母或符号之间的连接号(“-”)用于指示取代基的连接点。例如,-CONH₂通过碳原子连接。

[0072] “任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可发生或可未发生,并且描述包括其中事件或情况发生的情况和其中它未发生的情况。例如,“任选取代的芳基”涵盖如以下所定义的“芳基”和“取代的芳基”两者。本领域的技术人员将会理解,关于含有一个或多个取代基的任何基团,基团不意图引入任何立体不切实际的、合成不可行的和/或固有不安定的取代或取代型式。

[0073] 如本文所用,术语“水合物”是指化学计量或非化学计量的水并入晶体结构的一种晶体形式。

[0074] 如本文所用的术语“烯基”是指具有至少一个碳-碳双键的不饱和直链或支链烃,如2-8个碳原子的直链或支链基团,在本文中被称作(C₂-C₈)烯基。示例性烯基包括但不限于,乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、2-乙基己烯基、2-丙基-2-丁烯基和4-(2-甲基-3-丁烯)-戊烯基。

[0075] 如本文所用的术语“烷氧基”是指连接至氧的烷基(-O-烷基-)。“烷氧基”还包括连接至氧的烯基(“烯氧基”)或连接至氧的炔基(“炔氧基”)。示例性烷氧基包括但不限于,具有1-8个碳原子的烷基、烯基或炔基的基团,在本文中被称作(C₁-C₈)烷氧基。示例性烷氧基包括但不限于甲氧基和乙氧基。

[0076] 如本文所用的术语“烷基”是指饱和直链或支链烃,如1-8个碳原子的直链或支链基团,在本文中被称作(C₁-C₈)烷基。示例性烷基包括但不限于,甲基、乙基、丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基和辛基。

[0077] 如本文所用的术语“炔基”是指具有至少一个碳-碳三键的不饱和直链或支链烃,如2-8个碳原子的直链或支链基团,在本文中被称作(C₂-C₈)炔基。示例性炔基包括但不限于,乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、甲基丙炔基、4-甲基-1-丁炔基、4-丙基-2-戊炔基和4-丁基-2-己炔基。

[0078] 如本文所用的术语“酰胺”是指形式-NR_aC(O)(R_b)-或-C(O)NR_bR_c,其中R_a、R_b和R_c各自独立地选自烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、环烷基、卤代烷基、杂芳基、杂环基和氢。酰胺可通过碳、氮、R_b或R_c连接至另一基团。酰胺也可以是环状的,例如R_b和R_c可连接以形成3至8元环,如5或6元环。术语“酰胺”涵盖基团如磺酰胺、脲、脲基、氨基甲酸酯、氨基甲酸及其环状型式。术语“酰胺”还涵盖连接至羧基的酰胺基团,例如-酰胺-COOH或盐如-酰胺-COONa;连接至羧基的氨基(例如,-氨基-COOH或盐如-氨基-COONa)。

[0079] 如本文所用的术语“胺”或“氨基”是指形式-NR_dR_e或-N(R_d)R_e-,其中R_d和R_e独立地选自烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸酯、环烷基、卤代烷基、杂芳基、杂环基和

氢。氨基可通过氮连接至母体分子基团。氨基也可以是环状的,例如 R_d 和 R_e 中的任何两个可连接在一起或与N连接以形成3至12元环(例如,吗啉代或哌啶基)。术语氨基还包括任何氨基的相应季铵盐。示例性氨基包括烷基氨基,其中 R_d 或 R_e 中的至少一个是烷基。在一些实施方案中, R_d 和 R_e 各自可任选地被羟基、卤素、烷氧基、酯或氨基取代。

[0080] 如本文所用的术语“芳基”是指单-、双-或其它多碳环、芳香族环系统。芳基可任选地稠合至选自芳基、环烷基和杂环基中的一种或多个环。本公开的芳基可被选自烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮、硝基、磷酸酯、硫化物、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮的基团取代。示例性芳基包括但不限于,苯基、甲基苯基、萘基、茚基、茚基、萘基和蒽基,以及苯并稠合碳环部分如5,6,7,8-四氢萘基。示例性芳基还包括但不限于单环芳香族环系统,其中环包含6个碳原子,在本文中被称为“(C₆)芳基”。

[0081] 如本文所用的术语“芳基烷基”是指具有至少一个芳基取代基的烷基(例如,-芳基-烷基-)。示例性芳基烷基包括但不限于,具有单环芳香族环系统的芳基烷基,其中环包含6个碳原子,在本文中被称为“(C₆)芳基烷基”。

[0082] 如本文所用的术语“氨基甲酸酯”是指形式 $-R_gOC(O)N(R_h)-$ 、 $-R_gOC(O)N(R_h)R_i-$ 或 $-OC(O)NR_hR_i$,其中 R_g 、 R_h 和 R_i 各自独立地选自烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、环烷基、卤代烷基、杂芳基、杂环基和氢。示例性氨基甲酸酯包括但不限于,芳基氨基甲酸酯或杂芳基氨基甲酸酯(例如,其中 R_g 、 R_h 和 R_i 中的至少一个独立地选自芳基或杂芳基,如吡啶、哒嗪、嘧啶和吡嗪)。

[0083] 如本文所用的术语“碳环”是指芳基或环烷基。

[0084] 如本文所用的术语“羧基”是指 $-COOH$ 或其相应羧酸盐(例如, $-COONa$)。术语羧基还包括“羧基羰基”,例如连接至羰基的羧基,例如, $-C(O)-COOH$ 或盐,如 $-C(O)-COONa$ 。

[0085] 术语“氰基”如本文所用是指 $-CN$ 。

[0086] 如本文所用的术语“环烷氧基”是指连接至氧的环烷基。

[0087] 如本文所用的术语“环烷基”是指衍生自环烷烃的3-12个碳或3-8个碳的饱和或不饱和环、双环或桥联双环烷基,在本文中被称为“(C₃-C₈)环烷基”。示例性环烷基包括但不限于,环己烷、环己烯、环戊烷和环戊烯。环烷基可被烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮、硝基、磷酸酯、硫化物、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮取代。环烷基可稠合至其它环烷基、饱和或不饱和的芳基或杂环基。

[0088] 如本文所用的术语“二羧酸”是指含有至少两个羧酸基团的基团,如饱和和不饱和烃二羧酸及其盐。示例性二羧酸包括烷基二羧酸。二羧酸可被烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、氢、羟基、酮、硝基、磷酸酯、硫化物、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮取代。二羧酸包括但不限于琥珀酸、戊二酸、己二酸、辛二酸、癸二酸、壬二酸、马来酸、邻苯二甲酸、天冬氨酸、谷氨酸、丙二酸、富马酸,(+)/(-)-苹果酸,(+)/(-)-酒石酸、间苯二甲酸和对苯二甲酸。二羧酸还包括其羧酸衍生物,如酸酐、酰亚胺、酰肼(例如,琥珀酸酐和琥珀酰亚胺)。

[0089] 术语“酯”是指结构 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)O-R_j-$ 、 $-R_kC(O)O-R_j-$ 或 $-R_kC(O)O-$,其中O未结合

至氢,并且R_j和R_k可独立地选自烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳基烷基、环烷基、醚、卤代烷基、杂芳基和杂环基。R_k可以是氢,但R_j不可能是氢。酯可以是环状的,例如碳原子和R_j、氧原子和R_k或R_j和R_k可连接以形成3至12元环。示例性酯包括但不限于烷基酯,其中R_j或R_k中的至少一个是烷基,如-O-C(O)-烷基、-C(O)-O-烷基-和-烷基-C(O)-O-烷基。示例性酯还包括芳基或杂芳基酯,例如其中R_j或R_k中的至少一个是杂芳基,如吡啶、哒嗪、嘧啶和吡嗪,如烟酸酯。示例性酯还包括具有结构-R_kC(O)O-的反酯,其中氧结合至母体分子。示例性反酯包括琥珀酸酯、D-精氨酸酯、L-精氨酸酯、L-赖氨酸酯和D-赖氨酸酯。酯还包括羧酸酐和酰基卤。

[0090] 如本文所用的术语“卤代”或“卤素”是指F、Cl、Br或I。

[0091] 如本文所用的术语“卤代烷基”是指被一个或多个卤素原子取代的烷基。“卤代烷基”还涵盖被一个或多个卤素原子取代的烯基或炔基。

[0092] 如本文所用的术语“杂芳基”是指含有一个或多个杂原子例如1-3个杂原子如氮、氧和硫的单环、双环或其他多环芳香族环系统。杂芳基可被包括烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮、硝基、磷酸酯、硫化物、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮的一个或多个取代基取代。杂芳基也可稠合至非芳香族环。杂芳基的说明性实例包括但不限于,吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基(pyrazyl)、三嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、(1,2,3)-和(1,2,4)-三唑基、吡嗪基、嘧啶基(pyrimidilyl)、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、呋喃基、苯基、异噻唑基和噻唑基。示例性杂芳基包括但不限于单环芳香族环,其中环包含2-5个碳原子和1-3个杂原子,在本文中被称作“(C₂-C₅) 杂芳基”。

[0093] 如本文所用的术语“杂环”、“杂环基”或“杂环的”是指含有一个、两个或三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的饱和或不饱和的3、4、5、6或7元环。杂环可以是芳香族的(杂芳基)或非芳香族的。杂环可被包括烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮、硝基、磷酸酯、硫化物、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮的一个或多个取代基取代。杂环还包括双环、三环和四环基团,其中任何上述杂环稠合至一个或两个独立地选自芳基、环烷基和杂环的环。示例性杂环包括吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、生物素基、噌啉基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二噻唑基、呋喃基、高哌啶基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、吡啶基、异噻啉基、异噻啉烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、异噻唑基、吗啉基、噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡唑烷基、吡嗪基、吡唑基、吡唑啉基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基(pyrimidinyl)、嘧啶基(pyrimidyl)、吡咯烷基、吡咯烷-2-酮基、吡咯啉基、吡咯基、喹啉基、喹喔啉基(quinoxaloyl)、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢吡喃基、四氢喹啉基、四唑基、噻二唑基、噻唑烷基、噻唑基、噻吩基、硫代吗啉基、噻喃基(thiopyranyl)和三唑基。

[0094] 如本文所用的术语“羟基(hydroxy)”和“羟基(hydroxyl)”是指-OH。

[0095] 如本文所用的术语“羟基烷基”是指连接至烷基的羟基。

[0096] 如本文所用的术语“羟基芳基”是指连接至芳基的羟基。

[0097] 如本文所用的术语“酮”是指结构-C(O)-R_n(如乙酰基、-C(O)CH₃)或-R_n-C(O)-R_o-。酮可通过R_n或R_o连接至另一基团。R_n或R_o可以是烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基或芳基,或

R_n或R_o可连接以形成3至12元环。

[0098] 如本文所用的术语“单酯”是指二羧酸的类似物,其中一个羧酸被官能为酯并且另一个羧酸是游离羧酸或羧酸的盐。单酯的实例包括但不限于,琥珀酸、戊二酸、己二酸、辛二酸、癸二酸、壬二酸、草酸和马来酸的单酯。

[0099] 如本文所用的术语“苯基”是指6元碳环芳香族环。苯基也可稠合至环己烷或环戊烷环。苯基可被包括烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮、磷酸酯、硫化物、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮的一个或多个取代基取代。

[0100] 如本文所用的术语“硫代烷基”是指连接至硫的烷基(-S-烷基-)。

[0101] “烷基”、“烯基”、“炔基”、“烷氧基”、“氨基”和“酰胺”基团可任选地被至少一个选自烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸酯、羧基、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮、磷酸酯、硫化物、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺、硫酮、脒基和N的基团取代、间断或分支。取代基可分支以形成取代的或未取代的杂环或环烷基。

[0102] 如本文所用,任选取代的取代基上的适合的取代是指不抵消本公开的化合物或用于制备化合物的中间体的合成或药物效用的基团。适合的取代的实例包括但不限于:C₁₋₈烷基、烯基或炔基;C₁₋₆芳基、C₂₋₅杂芳基;C₃₋₇环烷基;C₁₋₈烷氧基;C₆芳氧基;-CN;-OH;氧代;卤代;羧基;氨基,如-NH(C₁₋₈烷基)、-N(C₁₋₈烷基)₂、-NH((C₆)芳基)或-N((C₆)芳基)₂;甲酰基;酮,如-CO(C₁₋₈烷基)、-CO((C₆)芳基)酯,如-CO₂(C₁₋₈烷基)和-CO₂(C₆芳基)。本领域的技术人员可基于本公开的化合物的稳定性和药理学活性以及合成活性容易地选择适合的取代。

[0103] 如本文所用的术语“药学上可接受的载体”是指与药物施用相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣剂、等渗剂和吸收延迟剂等。使用此类介质和试剂用于药物活性物质是本领域中熟知的。组合物还可包含提供补足、另外或增强的治疗功能的其它活性化合物。

[0104] 如本文所用的术语“药学上可接受的组合物”是指包含与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的至少一种如本文所公开的化合物的组合物。

[0105] 如本文所用的术语“药学上可接受的前药”表示在合理医学判断范围内适合用于与人和低等动物的组织相接触,而无不当毒性、刺激、过敏反应、与合理的益处/风险比相称并且对于其意图用途来说有效的本公开的化合物的那些前药以及本公开的化合物的(在可能的情况下)两性离子形式。论述提供于Higuchi等人,“Prodrugs as Novel Delivery Systems,”ACS Symposium Series,第14卷,和Roche,E.B.,编辑Bioreversible Carriers in Drug Design,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987中,这两个文献均以引用的方式并入本文。

[0106] 术语“药学上可接受的盐”是指可存在于本发明组合物中使用的化合物中的酸性或碱性基团的盐。本发明组合物中包含的本质为碱性的化合物能够与各种无机酸和有机酸形成各种各样的盐。可用于制备这类碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸是形成无毒酸加成盐的那些,即含有药理学上可接受的阴离子的盐,包括但不限于硫酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物盐、溴化物盐、碘化物盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸

盐、葡糖醛酸盐、蔗糖盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐(即,1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。除以上提到的酸之外,包含氨基部分的包括于本组合物中的化合物可与多种氨基酸形成药学上可接受的盐。本发明组合物中包含的本质为酸性的化合物能够与各种药学上可接受的阳离子形成碱式盐。这类盐的实例包括碱金属盐和碱土金属盐并且,具体地,钙盐、镁盐、钠盐、锂盐、锌盐、钾盐以及铁盐。

[0107] 本公开的化合物可含有一个或多个手性中心和/或双键,并且因此作为立体异构体,如几何异构体、对映体或非对映体而存在。本文所用术语“立体异构体”由所有的几何异构体、对映体和非对映体组成。这些化合物可取决于在立体异构碳原子周围的取代基构型,由符号“R”或“S”来指定。本公开涵盖这些化合物的多种立体异构体及其混合物。立体异构体包括对映体和非对映体。对映体或非对映体的混合物在命名法中可被指定为“(±)”,但是熟练技术人员将认识到,一个结构可隐含地表示一个手性中心。

[0108] 可从含有不对称或立构中心的可商购起始材料合成地制备、或通过制备外消旋混合物随后进行本领域普通技术人员熟知的拆分方法来制备本公开的化合物的单个立体异构体。这些拆分方法由以下来例示:(1)将对映体混合物连接至手性助剂,通过再结晶或色谱法来分离所得非对映体混合物,并且从助剂释放光学纯产物,(2)采用光学活性拆分剂来形成盐,或(3)在手性液相色谱柱上直接分离光学对映体的混合物。立体异构混合物还可通过熟知的方法,如手性相气相色谱法、手性相高效液相色谱法、使化合物结晶为手性盐复合物或在手性溶剂中结晶化合物来拆分成其组分立体异构体。还可通过熟知的不对称合成方法从立体异构纯中间体、试剂和催化剂中获得立体异构体。

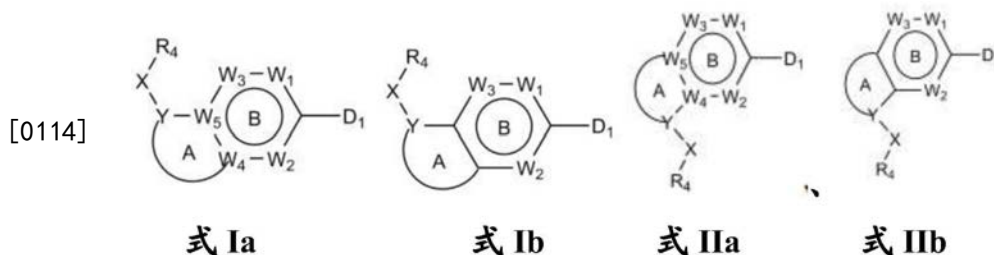
[0109] 几何异构体也可存在于本公开的化合物中。本公开涵盖由碳-碳双键周围的取代基布置或在碳环周围的取代基布置所得到的各种几何异构体及其混合物。在碳-碳双键周围的取代基被指定为处于“Z”或“E”构型,其中术语“Z”和“E”根据IUPAC标准来使用。除非另有规定,描绘双键的结构涵盖E和Z异构体二者。

[0110] 在碳-碳双键周围的取代基可替代地可被称为“顺式”或“反式”,其中“顺式”表示在双键的同侧上的取代基,而“反式”表示在双键的相对侧上的取代基。在碳环周围的取代基布置被指定为“顺式”或“反式”。术语“顺式”表示在环的平面的同侧上的取代基,而术语“反式”表示在环的平面的相对侧上的取代基。其中取代基被布置在环的平面的同侧和相对侧上的化合物的混合物被指定为“顺式/反式”。

[0111] 本文公开的化合物可作为互变异构体存在并且两种互变异构形式均意图由本公开的范围所涵盖,虽然仅描绘一种互变异构结构。

[0112] 本发明的示例性实施方案

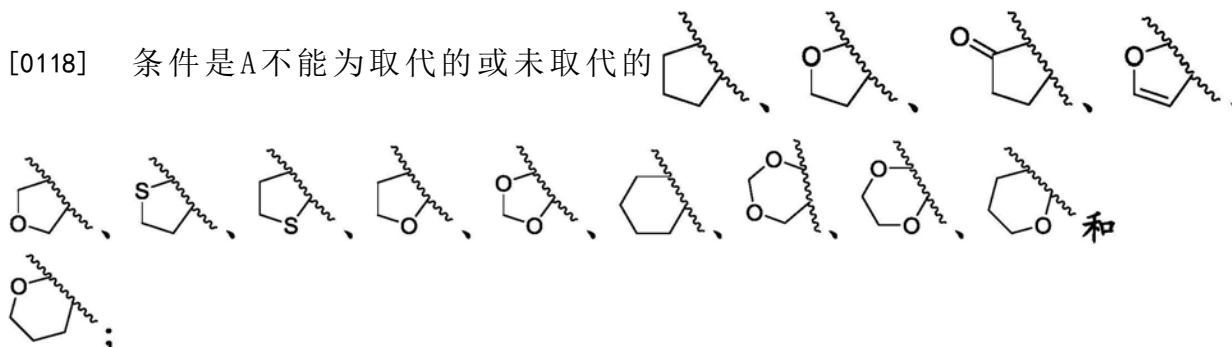
[0113] 本发明提供化合物和包含那些化合物中的一种或多种的药物组合物,其中所述化合物的结构由式Ia、式Ib、式IIa和/或式IIb定义:



[0115] 或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物，

[0116] 其中：

[0117] A选自任选取代的稠合于环B的5-或-6元单环杂环，



[0119] B为六元芳族碳环或杂环；

[0120] Y选自N和C；

[0121] W_1 选自N和 CR_1 ；

[0122] W_2 选自N和 CR_2 ；

[0123] W_3 选自N和 CR_3 ；

[0124] W_4 和 W_5 ，如果存在的话，独立地选自N、CH和C；

[0125] W_1 、 W_2 和 W_3 可以彼此相同或不同；

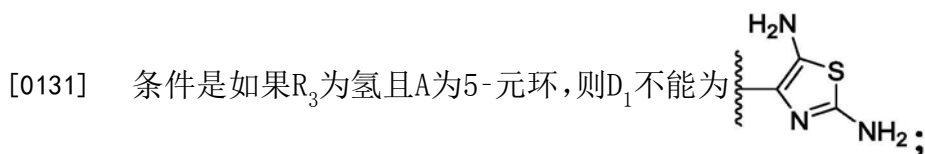
[0126] X选自-NH-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂O-、-CH₂CH₂NH-、-CH₂CH₂S-、-C(O)-、-C(O)CH₂-、-C(O)CH₂CH₂-、-CH₂C(O)-、-CH₂CH₂C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)O-、-C(O)S-、-C(O)NHCH₂-、-C(O)OCH₂-、-C(O)SCH₂-、-CH(OH)-和-CH(CH₃)-，其中一个或多个氢可独立地被氘、羟甲基、卤素、-CF₃、酮替代，且其中S可被氧化成亚砷或砷；

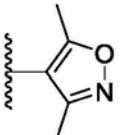
[0127] R_4 选自3-7元碳环和杂环；

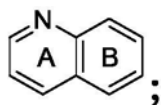
[0128] D_1 选自5-元单环杂环，其中 D_1 经由为 D_1 环内双键的部分的碳原子连接至B环。

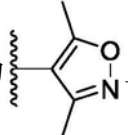
[0129] R_1 和 R_2 独立地选自氢、氘、烷基、-OH、-NH₂、-硫代烷基、烷氧基、酮、酯、羧酸、脲、氨基甲酸酯、氨基、酰胺、卤素、砷、亚砷、硫化物、磺酰胺和-CN；

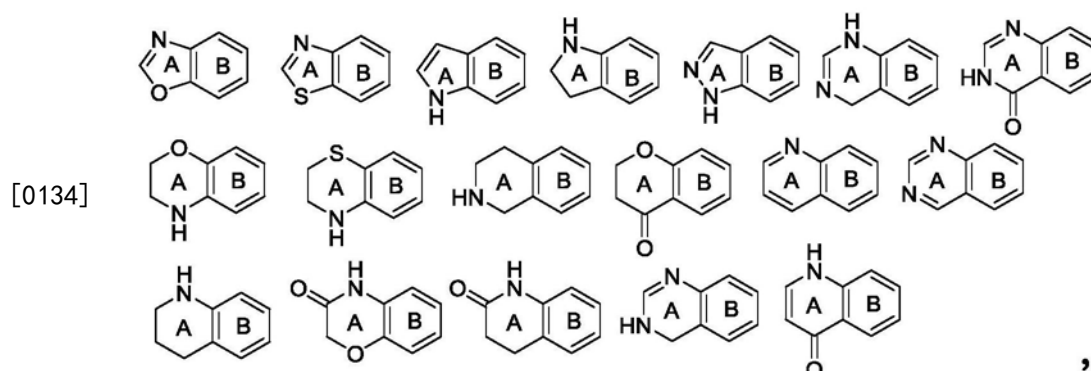
[0130] R_3 选自氢、-NH₂、-CN、-N₃、卤素、氘、-NO₂、-OMe、-OEt、-NHC(O)Me、NHSO₂Me、环氨基、环酰胺基、-OH、-SO₂Me、-SO₂Et、-CH₂NH₂、-C(O)NH₂和-C(O)OMe；



[0132] 并且条件是如果D₁为  且R₂和R₃为氢且R₁为-OMe, 则A-B双环不为

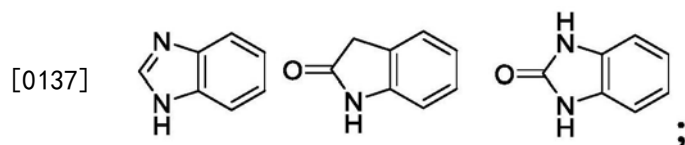


[0133] 并且条件是如果D₁为  且R₁、R₂、R₃中的每一个为氢, 则A-B双环不为

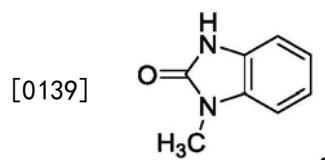


[0135] 除非B环是被取代的;

[0136] 并且条件是如果R₁、R₂、R₃中的每一个为氢, 则A-B双环不为

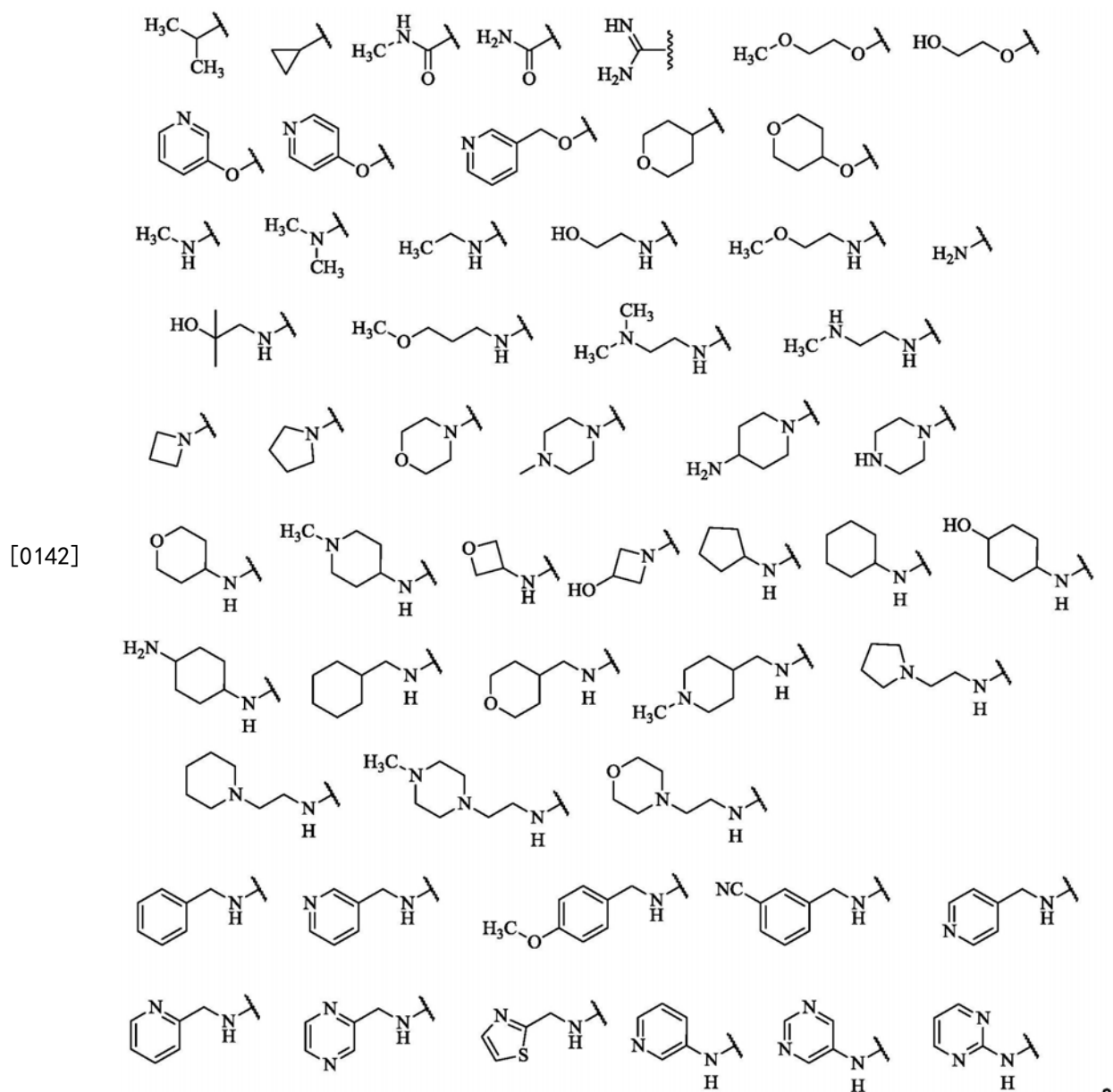


[0138] 并且条件是如果R₁、R₂、R₃中的每一个为氢, 则A-B双环不为



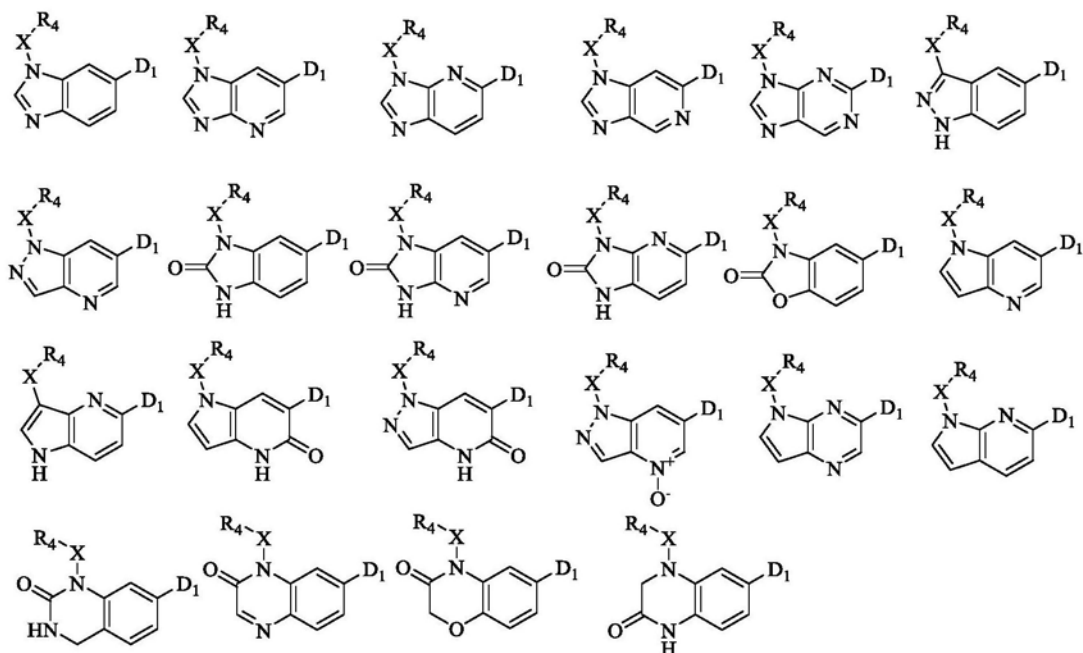
[0140] 在一些实施方案中, 式Ia、Ib、IIa或IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物的A环任选地被Z取代, 其中Z选自氢、氘、-NH₂、氨基 (诸如-NH(C₁-C₅)、-N(C₁-C₅)₂、-NHPh、-NHBn、-NH吡啶基、-NH杂环(C₄-C₆)、-NH碳环(C₄-C₆))、烷基(C₁-C₆)、硫代烷基(C₁-C₆)、烯基(C₁-C₆)和烷氧基(C₁-C₆)。在一些实施方案中, Z选自

[0141] -Me、-CF₃、-Et、CH₃CH₂O-、CF₃CH₂-、SMe、-SOMe、-SO₂Me、-CN、



[0143] 在一些实施方案中,式Ia、Ib、IIa或IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物选自

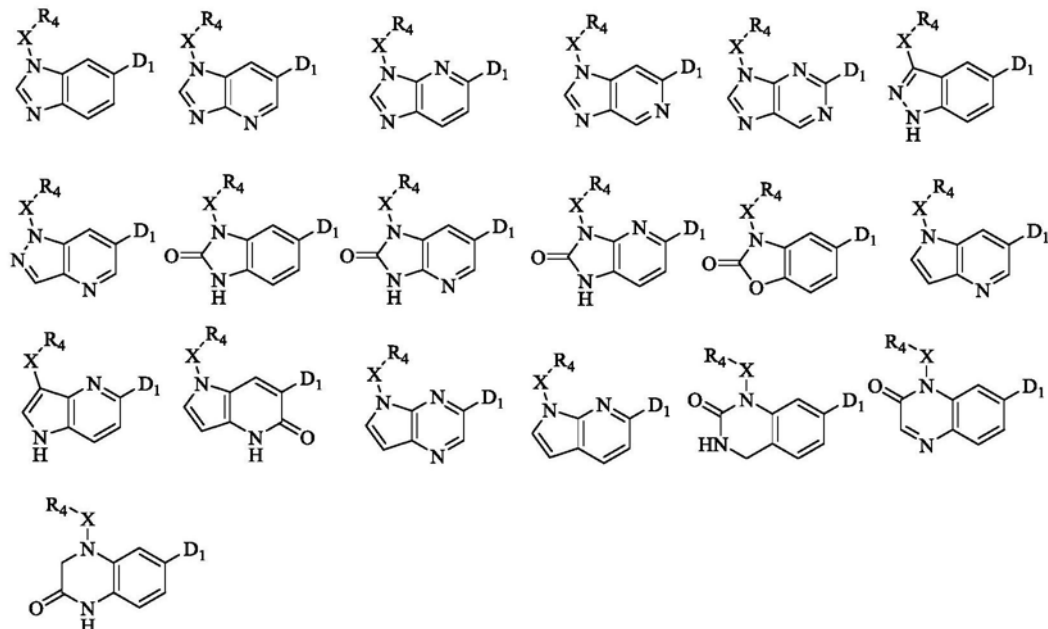
[0144]



[0145] 其可任选地被独立地选自以下的基团取代:氢、氘、-NH₂、氨基(诸如NH(C₁-C₅))、碳环(C₁-C₅)₂、-NHPh、-NHBn、-NH吡啶基、-NH杂环(C₄-C₆)、-NH碳环(C₄-C₆)、杂环(C₄-C₆)、碳环(C₄-C₆)、卤素、-CN、-OH、-CF₃、烷基(C₁-C₆)、硫代烷基(C₁-C₆)、烯基(C₁-C₆)和烷氧基(C₁-C₆);其中X、R₄和D₁如对于本文公开的任何实施方案所定义。

[0146] 在一些实施方案中,式Ia、Ib、IIa或IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物选自

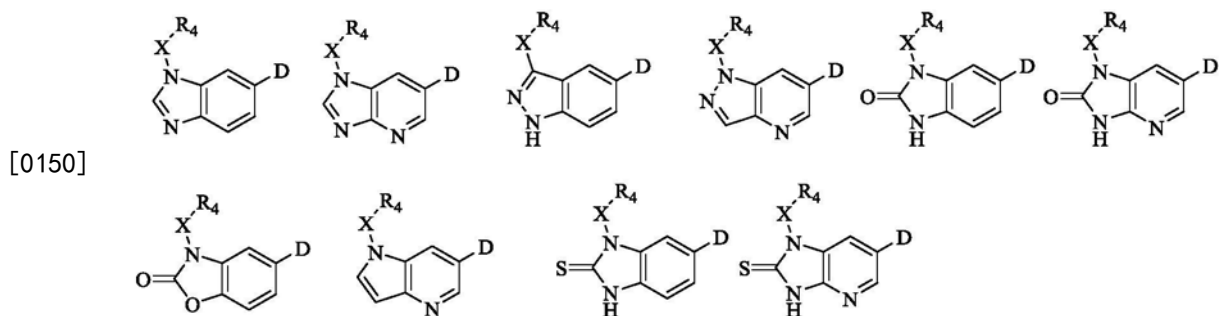
[0147]



[0148] 其可任选地被独立地选自以下的基团取代:氢、氘、-NH₂、氨基(诸如-NH(C₁-C₅))、-N(C₁-C₅)₂、-NHPh、-NHBn、-NH吡啶基、-NH杂环(C₄-C₆)、-NH碳环(C₄-C₆)、杂环(C₄-C₆)、碳环(C₄-C₆)、卤素、-CN、-OH、-CF₃、烷基(C₁-C₆)、硫代烷基(C₁-C₆)、烯基(C₁-C₆)和烷氧基(C₁-C₆);其中X、R₄和D₁如对于本文公开的任何实施方案所定义。

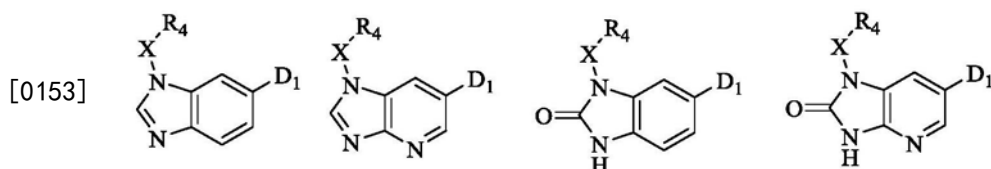
[0149] 在一些实施方案中,式Ia、Ib、IIa或IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互

变异构体、药学上可接受的盐或水合物选自



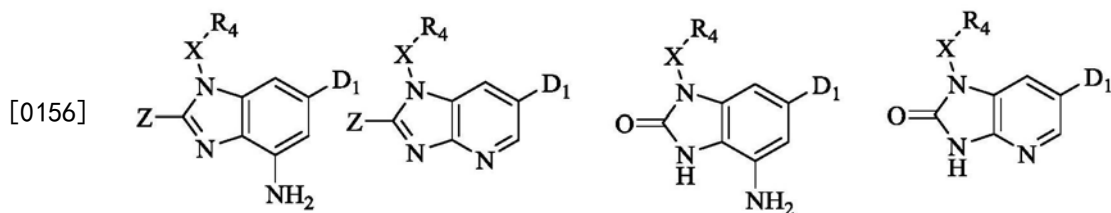
[0151] 其可任选地被独立地选自以下的基团取代:氢、氘、-NH₂、氨基(诸如-NH(C₁-C₅)、-N(C₁-C₅)₂、-NHPh、-NHBn、-NH吡啶基、-NH杂环(C₄-C₆)、-NH碳环(C₄-C₆))、杂环(C₄-C₆)、碳环(C₄-C₆)、卤素、-CN、-OH、-CF₃、烷基(C₁-C₆)、硫代烷基(C₁-C₆)、烯基(C₁-C₆)和烷氧基(C₁-C₆);其中X、R₄和D₁如对于本文公开的任何实施方案所定义。

[0152] 在一些实施方案中,式Ia、Ib、IIa或IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物选自

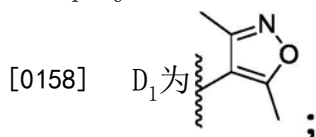


[0154] 其可任选地被独立地选自以下的基团取代:氢、氘、-NH₂、氨基(诸如-NH(C₁-C₅)、-N(C₁-C₅)₂、-NHPh、-NHBn、-NH吡啶基、-NH杂环(C₄-C₆)、-NH碳环(C₄-C₆))、杂环(C₄-C₆)、碳环(C₄-C₆)、卤素、-CN、-OH、-CF₃、烷基(C₁-C₆)、硫代烷基(C₁-C₆)、烯基(C₁-C₆)和烷氧基(C₁-C₆);其中X、R₄和D₁的定义如对于本文公开的任何实施方案所定义。

[0155] 在一些实施方案中,式Ia、Ib、IIa或IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物选自



[0157] 其中Z选自氢、氘、-NH₂、氨基(诸如-NH(C₁-C₅)、-N(C₁-C₅)₂、-NHPh、-NHBn、-NH吡啶基、-NH杂环(C₄-C₆)、-NH碳环(C₄-C₆))、烷基(C₁-C₆)、硫代烷基(C₁-C₆)、烯基(C₁-C₆)和烷氧基(C₁-C₆);羧基;

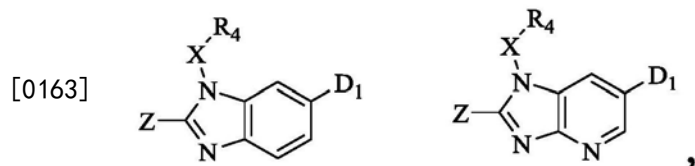


[0159] X选自-CH₂-和-CH(CH₃)-;以及

[0160] R₄为苯基环,其任选地被独立地选自一个或多个独立地选自氘、烷基(C₁-C₄)、烷氧基(C₁-C₄)、卤素、-CF₃、CN和-硫代烷基(C₁-C₄)的基团取代,其中每个烷基、烷氧基和硫代烷基可任选地被F、Cl或Br取代。

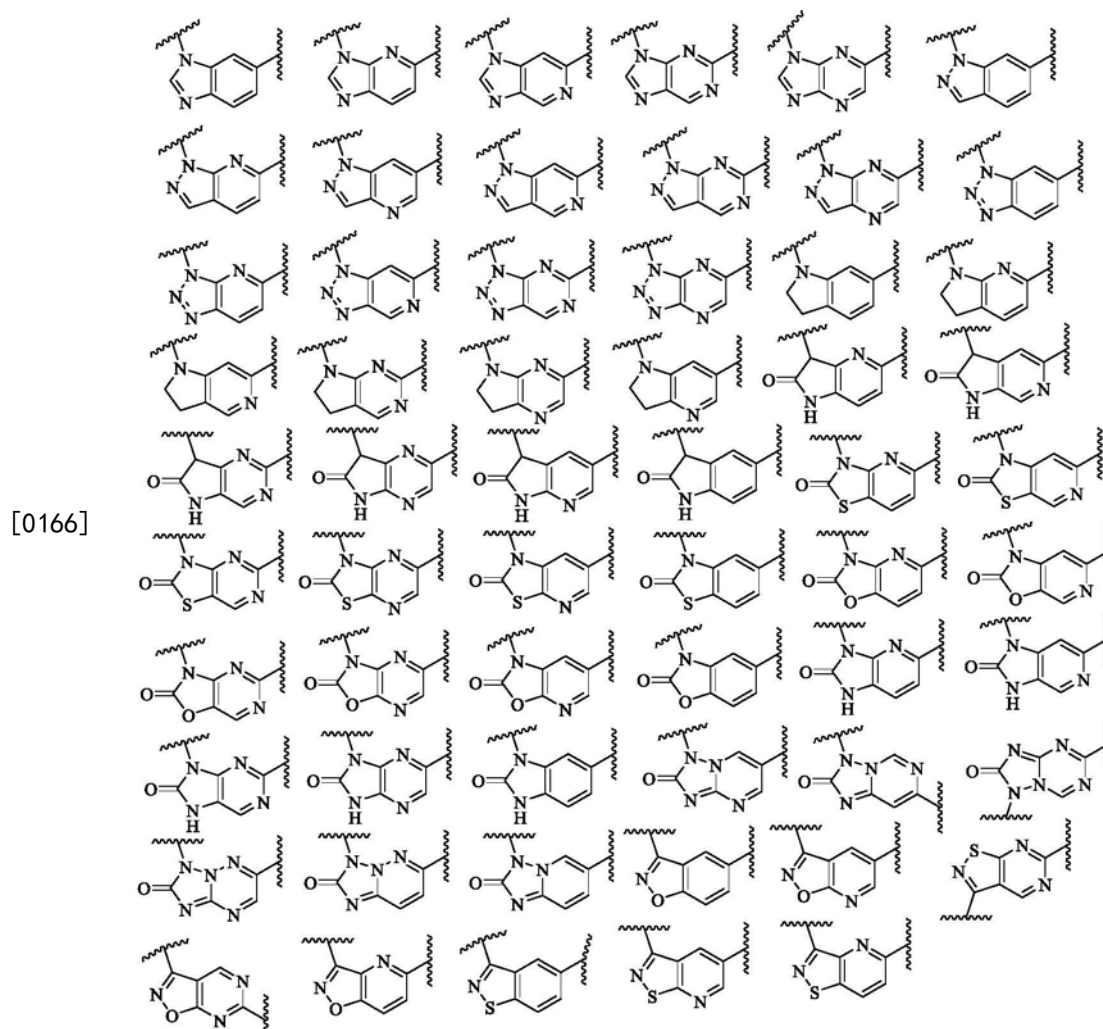
[0161] 在某些实施方案中, R_4 为苯基环, 其任选地被一个或多个选自甲基、乙基、丙基、异丙基和丁基的烷基 (C_1-C_4); 选自甲氧基、乙氧基和异丙氧基的烷氧基 (C_1-C_4); 选自F和Cl的卤素; 和选自-SMe、-SEt、-SPr和-Sbu的硫代烷基 (C_1-C_4) 取代。

[0162] 在一些实施方案中, 式Ia、Ib、IIa或IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的A-B双环选自



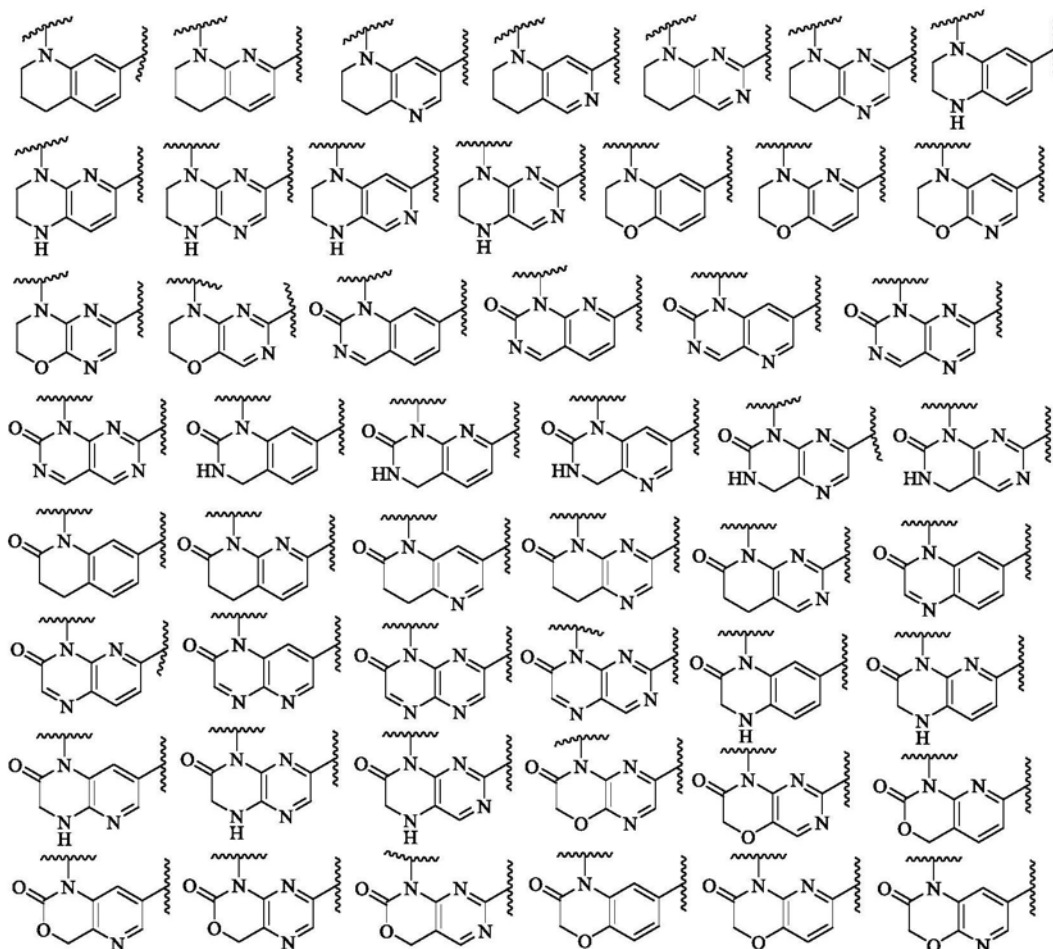
[0164] 其中Z选自氢、氘、-NH₂、氨基 (诸如-NH (C_1-C_5))、-N (C_1-C_5)₂、-NHPh、-NHBn、-NH吡啶基、-NH杂环 (C_4-C_6)、-NH碳环 (C_4-C_6))、烷基 (C_1-C_6)、硫代烷基 (C_1-C_6)、烯基 (C_1-C_6) 和烷氧基 (C_1-C_6)。

[0165] 在一些实施方案中, 式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的A-B双环选自



[0167] 在一些实施方案中, 式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的A-B双环选自但不限于

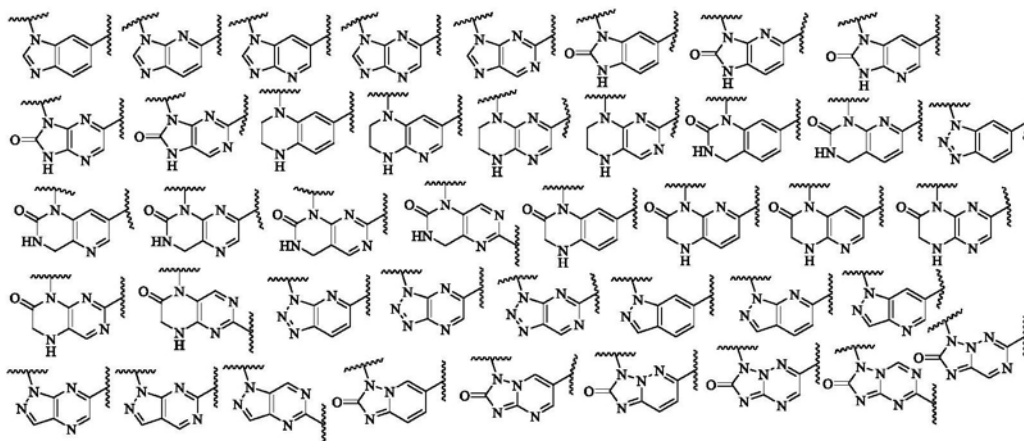
[0168]

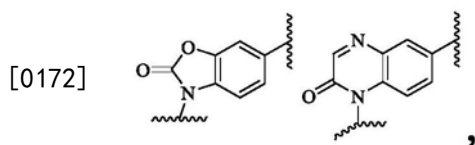


[0169] 其可任选地被独立地选自以下的基团取代: 氢、氘、-NH₂、氨基 (诸如-NH(C₁-C₅))、-N(C₁-C₅)₂、-NHPh、-NHBn、-NH吡啶基、-NH杂环(C₄-C₇)、-NH碳环(C₄-C₇)、杂环(C₄-C₇)、碳环(C₄-C₇)、卤素、-CN、-OH、-CF₃、砜、亚砜、烷基(C₁-C₆)、硫代烷基(C₁-C₆)、烯基(C₁-C₆)、烷氧基(C₁-C₆)、酮(C₁-C₆)、酯、脲、羧酸、氨基甲酸酯、酰胺(C₁-C₆)、氧代和硫代-氧代。

[0170] 在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式、或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物的一些实施方案中, A-B双环选自

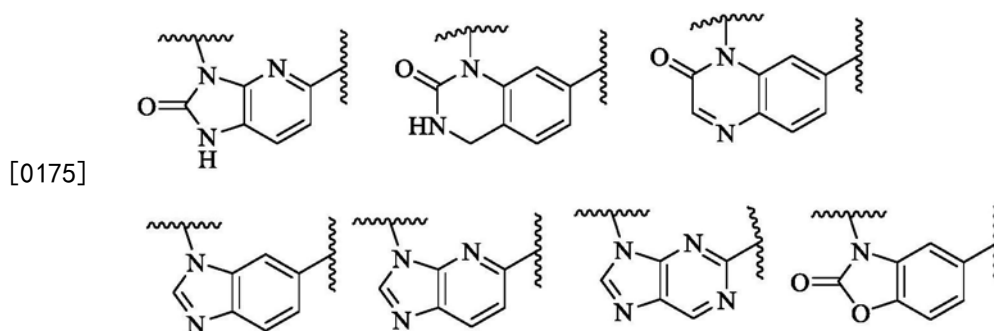
[0171]





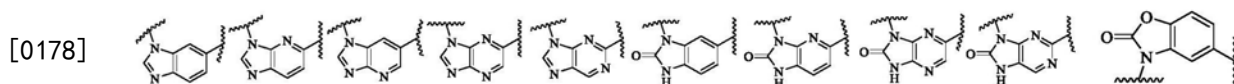
[0173] 其可任选地被独立地选自以下的基团取代:氢、氘、-NH₂、氨基(诸如-NH(C₁-C₅)、-N(C₁-C₅)₂、-NHPh、-NHBn、-NH吡啶基、-NH杂环(C₄-C₇)、-NH碳环(C₄-C₇))、杂环(C₄-C₇)、碳环(C₄-C₇)、卤素、-CN、-OH、-CF₃、砜、亚砜、烷基(C₁-C₆)、硫代烷基(C₁-C₆)、烯基(C₁-C₆)、烷氧基(C₁-C₆)、酮(C₁-C₆)、酯、脲、羧酸、氨基甲酸酯、酰胺(C₁-C₆)、氧代和硫代-氧代。

[0174] 在一些实施方案中,式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的A-B双环选自



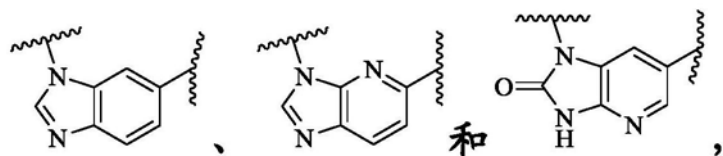
[0176] 其可任选地被独立地选自以下的基团取代:氢、氘、-NH₂、氨基(诸如-NH(C₁-C₅)、-N(C₁-C₅)₂、-NHPh、-NHBn、-NH吡啶基、-NH杂环(C₄-C₇)、-NH碳环(C₄-C₇))、杂环(C₄-C₇)、碳环(C₄-C₇)、卤素、-CN、-OH、-CF₃、砜、亚砜、烷基(C₁-C₆)、硫代烷基(C₁-C₆)、烯基(C₁-C₆)、烷氧基(C₁-C₆)、酮(C₁-C₆)、酯、脲、羧酸、氨基甲酸酯、酰胺(C₁-C₆)、氧代和硫代-氧代。

[0177] 在一些实施方案中,式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物的A-B双环选自



[0179] 其可任选地被独立地选自以下的基团取代:氢、氘、-NH₂、氨基(诸如-NH(C₁-C₅)、-N(C₁-C₅)₂、-NHPh、-NHBn、-NH吡啶基、-NH杂环(C₄-C₇)、-NH碳环(C₄-C₇))、杂环(C₄-C₇)、碳环(C₄-C₇)、卤素、-CN、-OH、-CF₃、砜、亚砜、磺酰胺、烷基(C₁-C₆)、硫代烷基(C₁-C₆)、烯基(C₁-C₆)、烷氧基(C₁-C₆)、酮(C₁-C₆)、酯、脲、羧酸、氨基甲酸酯、酰胺(C₁-C₆)、氧代和硫代-氧代。

[0180] 在一些实施方案中,式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的A-B双环选自



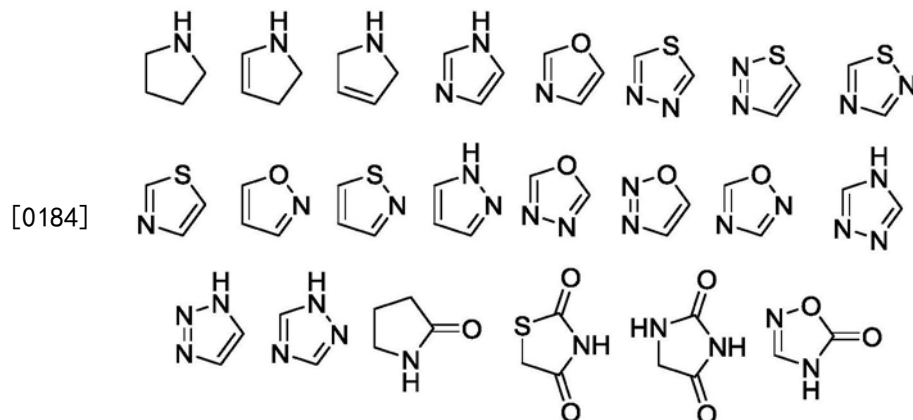
其可任选地被独立地选自以下的基团

取代:氢、氘、-NH₂、氨基(诸如-NH(C₁-C₅)、-N(C₁-C₅)₂、-NHPh、-NHBn、-NH吡啶基、-NH杂环(C₄-C₇)、-NH碳环(C₄-C₇))、杂环(C₄-C₇)、碳环(C₄-C₇)、卤素、-CN、-OH、-CF₃、砜、亚砜、磺酰胺、烷基(C₁-C₆)、硫代烷基(C₁-C₆)、烯基(C₁-C₆)、烷氧基(C₁-C₆)、酮(C₁-C₆)、酯、脲、羧酸、氨基甲酸酯、酰胺(C₁-C₆)、氧代和硫代-氧代。

[0181] 在一些实施方案中,式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的A环选自稠合于B环的5-元杂环。

[0182] 在一些实施方案中,式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的Y为氮。

[0183] 在一些实施方案中,式I、式Ia或式II中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的D₁选自5-元单环杂环,诸如但不限于:



[0185] 其任选地被氢、氘、烷基(C₁-C₄) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)、烷氧基(C₁-C₄) (诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、氨基(诸如-NH₂、-NHMe、-NHEt、-NHiPr、-NHBu-NMe₂、NMeEt、-NEt₂、-NEtBu、-NHC(O)NH烷基)、卤素(诸如F、Cl)、酰胺(诸如-NHC(O)Me、-NHC(O)Et、-C(O)NHMe、-C(O)NEt₂、-C(O)NiPr)、-CF₃、CN、-N₃、酮(C₁-C₄) (诸如乙酰基、-C(O)Et、-C(O)Pr)、-S(O)烷基(C₁-C₄) (诸如-S(O)Me、-S(O)Et)、-SO₂烷基(C₁-C₄) (诸如-SO₂Me、-SO₂Et、-SO₂Pr)、-硫代烷基(C₁-C₄) (诸如-SMe、-SEt、-SPr、-SBu)、-COOH和/或酯(诸如-C(O)OMe、-C(O)OEt、-C(O)OBu)取代,所述基团各自可任选地被以下取代:氢、F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-NHMe、-OMe、-SMe、氧代和/或硫代-氧代。

[0186] 在一些实施方案中,式Ia、Ib、IIa或IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的D₁为单环杂环,其任选地被氢、氘、烷基(C₁-C₄) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)、烷氧基(C₁-C₄) (诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、氨基(诸如-NH₂、-NHMe、-NHEt、-NHiPr、-NHBu-NMe₂、NMeEt、-NEt₂、-NEtBu、-NHC(O)NH烷基)、卤素(诸如F、Cl)、酰胺(诸如-NHC(O)Me、-NHC(O)Et、-C(O)NHMe、-C(O)NEt₂、-C(O)NiPr)、-CF₃、CN、-N₃、酮(C₁-C₄) (诸如乙酰基、-C(O)Et、-C(O)Pr)、-S(O)烷基(C₁-C₄) (诸如-S(O)Me、-S(O)Et)、-SO₂烷基(C₁-C₄) (诸如-SO₂Me、-SO₂Et、-SO₂Pr)、-硫代烷基(C₁-C₄) (诸如-SMe、-SEt、-SPr、-SBu)、-COOH和/或酯(诸如-C(O)OMe、-C(O)OEt、-C(O)OBu)取代,所述基团各自可任选地被以下取代:氢、F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-NHMe、-OMe、-SMe、氧代和/或硫代-氧代。

[0187] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的D₁选自含有一个氧和一个或两个氮的5-元单环杂环,其中所述杂环经由碳-碳键连接于所述分子的剩余部分,且其任选地被氢、氘、烷基(C₁-C₄) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)、烷氧基(C₁-C₄) (诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、氨基(诸如-NH₂、-NHMe、-NHEt、-NHiPr、-NHBu-NMe₂、NMeEt、-NEt₂、-NEtBu、-NHC(O)NH烷基)、卤素(诸如F、Cl)、酰胺(诸如-NHC(O)Me、-NHC(O)Et、-C(O)NHMe、-C(O)NEt₂、-C(O)NiPr)、-CF₃、CN、-N₃、酮(C₁-C₄) (诸如乙酰基、-C(O)Et、-C(O)Pr)、-S(O)烷基(C₁-

C₄) (诸如-S(O)Me、-S(O)Et)、-SO₂烷基(C₁-C₄) (诸如-SO₂Me、-SO₂Et、-SO₂Pr)、-硫代烷基(C₁-C₄) (诸如-SMe、-SEt、-SPr、-SBu)、-COOH和/或酯(诸如-C(O)OMe、-C(O)OEt、-C(O)OBu)取代,所述基团各自可任选地被以下取代:氢、F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-NHMe、-OMe、-SMe、氧代和/或硫代-氧代。

[0188] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的D₁为任选地被以下取代的异噻唑:氢、氘、烷基(C₁-C₄) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)、烷氧基(C₁-C₄) (诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、氨基(诸如-NH₂、-NHMe、-NHEt、-NHiPr、-NHBu-NMe₂、NMeEt、-NEt₂、-NEtBu、-NHC(O)NH烷基)、卤素(诸如F、Cl)、酰胺(诸如-NHC(O)Me、-NHC(O)Et、-C(O)NHMe、-C(O)NEt₂、-C(O)NiPr)、-CF₃、CN、-N₃、酮(C₁-C₄) (诸如乙酰基、-C(O)Et、-C(O)Pr)、-S(O)烷基(C₁-C₄) (诸如-S(O)Me、-S(O)Et)、-SO₂烷基(C₁-C₄) (诸如-SO₂Me、-SO₂Et、-SO₂Pr)、-硫代烷基(C₁-C₄) (诸如-SMe、-SEt、-SPr、-SBu)、-COOH和/或酯(诸如-C(O)OMe、-C(O)OEt、-C(O)OBu),所述基团各自可任选地被以下取代:氢、F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-NHMe、-OMe、-SMe、氧代和/或硫代-氧代。

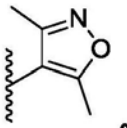
[0189] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的D₁选自5-元单环杂环,其任选地被氢、氘、烷基(C₁-C₄) (诸如甲基、乙基、丙基)取代,所述基团各自可任选地被氢、-OH、-F和-NH₂取代。

[0190] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的D₁选自含有一个氧和一个或两个氮的5-元单环杂环,其中所述杂环经由碳-碳键连接于所述分子的剩余部分,且其任选地被氢、氘、烷基(C₁-C₄) (诸如甲基、乙基、丙基)取代,所述基团各自可任选地被以下取代:氢、-OH、-F和-NH₂。

[0191] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的D₁为异噻唑或吡唑,其任选地被氢、氘、烷基(C₁-C₄) (诸如甲基、乙基、丙基)取代,所述基团各自可任选地被以下取代:氢、-OH、-F和-NH₂。

[0192] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的D₁为在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的D₁为在一些实施方案中,式I_a、式Ib、式IIa和式IIb的化合物或其立体异构体、互变

异构体、药学上可接受的盐或水合物的D₁为



[0193] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的W₁为CR₁。

[0194] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的W₂为CR₂。

[0195] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异

构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的 W_1 和 W_2 中的至少一个为氮。

[0196] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的 W_1 为CH。

[0197] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的 W_2 为 CR_2 ,其中 R_2 选自氢、氘、-OH、-NH₂、甲基、卤素和-CN。

[0198] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的 W_2 为CH。

[0199] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的 W_4 和 W_5 为碳。

[0200] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的 W_4 和 W_5 中的至少一个为氮。

[0201] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的 W_3 为氮。

[0202] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的 W_3 为 CR_3 ,其中 R_3 选自氢、-NH₂和卤素。

[0203] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的 R_3 选自氢和-NH₂。

[0204] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的 R_3 为-NH₂。

[0205] 在一些实施方案中,在式I、式Ia或式II中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的X选自-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂O-、-CH₂CH₂NH-、-CH₂CH₂S-、-C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)O-、-C(O)S-,其中一个或多个氢可独立地被氘、卤素替代,且其中S可被氧化成亚砷或砷。

[0206] 在一些实施方案中,式I、式Ia或式II中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的X选自-CH₂-和-C(O)-。

[0207] 在一些实施方案中,X选自-CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH(OH)-、-NH-、CH₂CH₂-,其中一个或多个氢可独立地被氘或卤素替代。

[0208] 在一些实施方案中,X选自-CH₂-、CH(CH₃)-和-NH-,其中一个或多个氢可独立地被氘或卤素替代。

[0209] 在一些实施方案中,X选自-CH₂-、-CH(CH₃)-,其中一个或多个氢可独立地被氘或卤素替代。

[0210] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的X为-CH₂-。

[0211] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的 R_1 选自氢、氘、烷基、-OH、-NH₂、-硫代烷基、烷氧基、酮、酯、羧酸、脲、氨基甲酸酯、氨基、酰胺、卤素、碳环、杂环、砷、亚砷、硫化物、磺酰胺和-CN。

[0212] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异

构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的 R_2 选自氢、氘、烷基、-OH、-NH₂、-硫代烷基、烷氧基、酮、酯、羧酸、脲、氨基甲酸酯、氨基、酰胺、卤素、碳环、杂环、砜、亚砜、硫化物、磺酰胺和-CN。

[0213] 在一些实施方案中,式I、式Ia中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的 R_1 和 R_2 独立地选自氢、氘、烷基、-NH₂、-硫代烷基、烷氧基、氨基、酰胺、卤素、碳环、杂环和-CN。

[0214] 在一些实施方案中,式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的 R_1 和 R_2 独立地选自氢、氘、烷基(C_1-C_6)、-NH₂、-硫代烷基(C_1-C_6)、烷氧基(C_1-C_6)、氨基和酰胺。

[0215] 在一些实施方案中, R_1 和 R_2 为氢。

[0216] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的 R_1 、 R_2 和 R_3 中的至少一个不为氢。

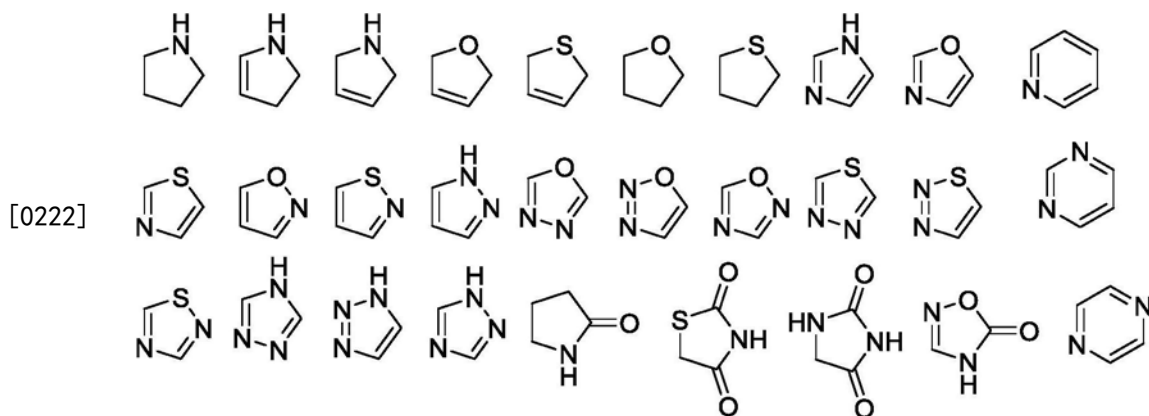
[0217] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的 R_4 选自5-6元碳环和杂环。

[0218] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的 R_4 选自5-6元杂环。

[0219] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的 R_4 选自含有1或2个氮的5-6元杂环,诸如未取代的和取代的嘧啶基环,其任选地被独立地选自氢、氘、烷基(C_1-C_4) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)、烷氧基(C_1-C_4) (诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、氨基(诸如-NH₂、-NHMe、-NHEt、-NH_iPr、-NHBu-NMe₂、NMeEt、-NEt₂、-NEtBu、-NHC(O)NH烷基)、卤素(诸如F、Cl)、酰胺(诸如-NHC(O)Me、-NHC(O)Et、-C(O)NHMe、-C(O)NEt₂、-C(O)NiPr)、-CF₃、CN、-N₃、酮(C_1-C_4) (诸如乙酰基、-C(O)Et、-C(O)Pr)、-S(O)烷基(C_1-C_4) (诸如-S(O)Me、-S(O)Et)、-SO₂烷基(C_1-C_4) (诸如-SO₂Me、-SO₂Et、-SO₂Pr)、-硫代烷基(C_1-C_4) (诸如-SMe、-SEt、-SPr、-SBu)、羧基(诸如-COOH)和/或酯(诸如-C(O)OMe、-C(O)OEt、-C(O)OBu)的基团取代,所述基团各自可任选地被以下取代:氢、F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-NHMe、-OMe、-SMe、氧代和/或硫代-氧代。

[0220] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的 R_4 选自含有至少一个氮的6-元杂环,诸如未取代的和取代的吡啶基环,其任选地被独立地选自氢、氘、烷基(C_1-C_4) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)、烷氧基(C_1-C_4) (诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、氨基(诸如-NH₂、-NHMe、-NHEt、-NH_iPr、-NHBu-NMe₂、NMeEt、-NEt₂、-NEtBu、-NHC(O)NH烷基)、卤素(诸如F、Cl)、酰胺(诸如-NHC(O)Me、-NHC(O)Et、-C(O)NHMe、-C(O)NEt₂、-C(O)NiPr)、-CF₃、CN、-N₃、酮(C_1-C_4) (诸如乙酰基、-C(O)Et、-C(O)Pr)、-S(O)烷基(C_1-C_4) (诸如-S(O)Me、-S(O)Et)、-SO₂烷基(C_1-C_4) (诸如-SO₂Me、-SO₂Et、-SO₂Pr)、-硫代烷基(C_1-C_4) (诸如-SMe、-SEt、-SPr、-SBu)、羧基(诸如-COOH)和/或酯(诸如-C(O)OMe、-C(O)OEt、-C(O)OBu)的基团取代,所述基团各自可任选地被以下取代:氢、F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-NHMe、-OMe、-SMe、氧代和/或硫代-氧代。

[0221] 在一些实施方案中,在式I、式Ia或式II中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的 R_4 选自



[0223] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的 R_4 为异噁唑或吡唑,其任选地被独立地选自氢、氘、烷基(C_1-C_4) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)、烷氧基(C_1-C_4) (诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、氨基 (诸如 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NHEt$ 、 $-NHiPr$ 、 $-NHBu$ 、 $-NMe_2$ 、 $-NMeEt$ 、 $-NEt_2$ 、 $-NEtBu$ 、 $-NHC(O)NH$ 烷基)、卤素 (诸如F、Cl)、酰胺 (诸如 $-NHC(O)Me$ 、 $-NHC(O)Et$ 、 $-C(O)NHMe$ 、 $-C(O)NEt_2$ 、 $-C(O)NiPr$)、 $-CF_3$ 、 CN 、 $-N_3$ 、酮(C_1-C_4) (诸如乙酰基、 $-C(O)Et$ 、 $-C(O)Pr$)、 $-S(O)$ 烷基(C_1-C_4) (诸如 $-S(O)Me$ 、 $-S(O)Et$)、 $-SO_2$ 烷基(C_1-C_4) (诸如 $-SO_2Me$ 、 $-SO_2Et$ 、 $-SO_2Pr$)、 $-S$ 硫代烷基(C_1-C_4) (诸如 $-SMe$ 、 $-SEt$ 、 $-SPr$ 、 $-SBu$)、羧基 (诸如 $-COOH$) 和/或酯 (诸如 $-C(O)OMe$ 、 $-C(O)OEt$ 、 $-C(O)OBu$) 的基团取代,所述基团各自可任选地被以下取代:氢、F、Cl、Br、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-OMe$ 、 $-SMe$ 、氧代和/或硫代-氧代。

[0224] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的 R_4 选自含有一个或两个氮的5-元杂环。

[0225] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的 R_4 选自5-6元碳环,诸如苯基环,其任选地被独立地选自氢、氘、烷基(C_1-C_4) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)、烷氧基(C_1-C_4) (诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、氨基 (诸如 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NHEt$ 、 $-NHiPr$ 、 $-NHBu$ 、 $-NMe_2$ 、 $-NMeEt$ 、 $-NEt_2$ 、 $-NEtBu$ 、 $-NHC(O)NH$ 烷基)、卤素 (诸如F、Cl)、酰胺 (诸如 $-NHC(O)Me$ 、 $-NHC(O)Et$ 、 $-C(O)NHMe$ 、 $-C(O)NEt_2$ 、 $-C(O)NiPr$)、 $-CF_3$ 、 CN 、 $-N_3$ 、酮(C_1-C_4) (诸如乙酰基、 $-C(O)Et$ 、 $-C(O)Pr$)、 $-S(O)$ 烷基(C_1-C_4) (诸如 $-S(O)Me$ 、 $-S(O)Et$)、 $-SO_2$ 烷基(C_1-C_4) (诸如 $-SO_2Me$ 、 $-SO_2Et$ 、 $-SO_2Pr$)、 $-S$ 硫代烷基(C_1-C_4) (诸如 $-SMe$ 、 $-SEt$ 、 $-SPr$ 、 $-SBu$)、羧基 (诸如 $-COOH$) 和/或酯 (诸如 $-C(O)OMe$ 、 $-C(O)OEt$ 、 $-C(O)OBu$) 的基团取代,所述基团各自可任选地被以下取代:氢、F、Cl、Br、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-OMe$ 、 $-SMe$ 、氧代和/或硫代-氧代。

[0226] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的 R_4 为苯基环,其任选地被独立地选自氢、氘、烷基(C_1-C_4) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)、烷氧基(C_1-C_4) (诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、氨基 (诸如 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NHEt$ 、 $-NHiPr$ 、 $-NHBu$ 、 $-NMe_2$ 、 $-NMeEt$ 、 $-NEt_2$ 、 $-NEtBu$ 、 $-NHC(O)NH$ 烷基)、卤素 (诸如F、Cl)、酰胺 (诸如 $-NHC(O)Me$ 、 $-NHC(O)Et$ 、 $-C(O)NHMe$ 、 $-C(O)NEt_2$ 、 $-C(O)NiPr$)、 $-CF_3$ 、 CN 、 $-N_3$ 、酮(C_1-C_4) (诸如乙酰基、 $-C(O)Et$ 、 $-C(O)Pr$)、 $-S(O)$ 烷基(C_1-C_4) (诸如 $-S(O)Me$ 、 $-S(O)Et$)、 $-SO_2$ 烷基(C_1-C_4) (诸如 $-SO_2Me$ 、 $-SO_2Et$ 、 $-SO_2Pr$)、 $-S$ 硫代烷基(C_1-C_4) (诸如 $-SMe$ 、 $-SEt$ 、 $-SPr$ 、 $-SBu$)、羧基 (诸如 $-COOH$) 和/或酯 (诸如 $-C(O)OMe$ 、 $-C(O)OEt$ 、 $-C(O)OBu$) 的基团取代,所述基团各自可任选地被以下取代:氢、F、Cl、Br、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-OMe$ 、 $-SMe$ 、氧代和/或硫代-氧代。

OE_t、-C(O)OBu)的基团取代,所述基团各自可任选地被以下取代:氢、F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-NHMe、-OMe、-SMe、氧代和/或硫代-氧代。

[0227] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的R₄选自芳基,其任选地被独立地选自氢、氘、烷基(C₁-C₄) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)、烷氧基(C₁-C₄) (诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、氨基(诸如-NH₂、-NHMe、-NEt₂、-NHiPr、-NHBu-NMe₂、NMeEt、-NEt₂、-NEtBu、-NHC(O)NH烷基)、卤素(诸如F、Cl)、酰胺(诸如-NHC(O)Me、-NHC(O)Et、-C(O)NHMe、-C(O)NEt₂、-C(O)NiPr)、-CF₃、CN、-N₃、酮(C₁-C₄) (诸如乙酰基、-C(O)Et、-C(O)Pr)、-S(O)烷基(C₁-C₄) (诸如-S(O)Me、-S(O)Et)、-SO₂烷基(C₁-C₄) (诸如-SO₂Me、-SO₂Et、-SO₂Pr)、-硫代烷基(C₁-C₄) (诸如-SMe、-SEt、-SPr、-SBu)、羧基(诸如-COOH)和/或酯(诸如-C(O)OMe、-C(O)OE_t、-C(O)OBu)的基团取代,所述基团各自可任选地被以下取代:氢、F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-NHMe、-OMe、-SMe、氧代和/或硫代-氧代。

[0228] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中,-X-R₄选自-CH₂芳基。

[0229] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的R₄选自吡啶基,其任选地被独立地选自氢、氘、烷基(C₁-C₄) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)、烷氧基(C₁-C₄) (诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、氨基(诸如-NH₂、-NHMe、-NEt₂、-NHiPr、-NHBu-NMe₂、NMeEt、-NEt₂、-NEtBu、-NHC(O)NH烷基)、卤素(诸如F、Cl)、酰胺(诸如-NHC(O)Me、-NHC(O)Et、-C(O)NHMe、-C(O)NEt₂、-C(O)NiPr)、-CF₃、CN、-N₃、酮(C₁-C₄) (诸如乙酰基、-C(O)Et、-C(O)Pr)、-S(O)烷基(C₁-C₄) (诸如-S(O)Me、-S(O)Et)、-SO₂烷基(C₁-C₄) (诸如-SO₂Me、-SO₂Et、-SO₂Pr)、-硫代烷基(C₁-C₄) (诸如-SMe、-SEt、-SPr、-SBu)、羧基(诸如-COOH)和/或酯(诸如-C(O)OMe、-C(O)OE_t、-C(O)OBu)的基团取代,所述基团各自可任选地被以下取代:氢、F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-NHMe、-OMe、-SMe、氧代和/或硫代-氧代。

[0230] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的R₄任选地被独立地选自氢、氘、烷基(C₁-C₄) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)、烷氧基(C₁-C₄) (诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、氨基(诸如-NH₂、-NHMe、-NEt₂、-NHiPr、-NHBu-NMe₂、NMeEt、-NEt₂、-NEtBu、-NHC(O)NH烷基)、卤素(诸如F、Cl)、酰胺(诸如-NHC(O)Me、-NHC(O)Et、-C(O)NHMe、-C(O)NEt₂、-C(O)NiPr)、-CF₃、CN、-N₃、酮(C₁-C₄) (诸如乙酰基、-C(O)Et、-C(O)Pr)、-S(O)烷基(C₁-C₄) (诸如-S(O)Me、-S(O)Et)、-SO₂烷基(C₁-C₄) (诸如-SO₂Me、-SO₂Et、-SO₂Pr)、-硫代烷基(C₁-C₄) (诸如-SMe、-SEt、-SPr、-SBu)、羧基(诸如-COOH)和/或酯(诸如-C(O)OMe、-C(O)OE_t、-C(O)OBu)的基团取代,所述基团各自可任选地被以下取代:氢、F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-NHMe、-OMe、-SMe、氧代和/或硫代-氧代。

[0231] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的R₄选自5-6元碳环。

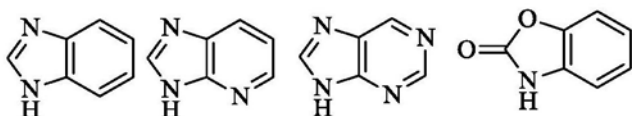
[0232] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的R₄选自低级环烷基(C₃-C₆)和苯基环,其任选地被一个或多个独立地选自氘、烷基(C₁-C₄) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基和丁

基)、烷氧基(C_1-C_4) (诸如甲氧基、乙氧基和异丙氧基)、卤素(诸如F和Cl)、 $-CF_3$ 、CN和-硫代烷基(C_1-C_4) (诸如,例如, $-SMe$ 、 $-SEt$ 、 $-SPr$ 和 $-Sbu$)的基团取代,其中每个烷基、烷氧基和硫代烷基可任选地被F、Cl或Br取代。

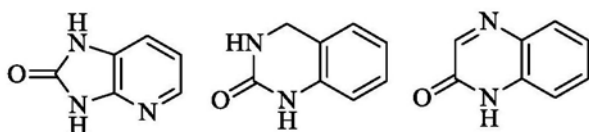
[0233] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的 R_4 为苯基环,其任选地被一个或多个独立地选自氘、烷基(C_1-C_4) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基和丁基)、烷氧基(C_1-C_4) (诸如甲氧基、乙氧基和异丙氧基)、卤素(诸如F和Cl)、 $-CF_3$ 、CN和-硫代烷基(C_1-C_4) (诸如,例如, $-SMe$ 、 $-SEt$ 、 $-SPr$ 和 $-Sbu$)的基团取代,其中每个烷基、烷氧基和硫代烷基可任选地被F、Cl或Br取代。

[0234] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的 R_4 为芳基,其任选地被一个或多个独立地选自氘、烷基(C_1-C_4) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基和丁基)、烷氧基(C_1-C_4) (诸如甲氧基、乙氧基和异丙氧基)、卤素(诸如F和Cl)、 $-CF_3$ 、CN和-硫代烷基(C_1-C_4) (诸如,例如, $-SMe$ 、 $-SEt$ 、 $-SPr$ 和 $-Sbu$)的基团取代,其中每个烷基、烷氧基和硫代烷基可任选地被F、Cl或Br取代。

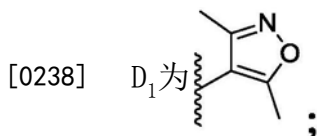
[0235] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中,A-B双环选自



[0236]



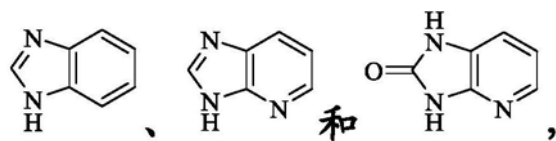
[0237] 其可任选地被独立地选自以下的基团取代:氢、氘、 $-NH_2$ 、氨基(诸如 $-NH(C_1-C_5)$ 、 $-N(C_1-C_5)_2$ 、 $-NHPh$ 、 $-NHBn$ 、 $-NH$ 吡啶基、 $-NH$ 杂环(C_4-C_7)、 $-NH$ 碳环(C_4-C_7))、杂环(C_4-C_7)、碳环(C_4-C_7)、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、砜、亚砜、烷基(C_1-C_6)、硫代烷基(C_1-C_6)、烯基(C_1-C_6)、烷氧基(C_1-C_6)、酮(C_1-C_6)、酯、脲、羧酸、氨基甲酸酯、酰胺(C_1-C_6)、氧代和硫代-氧代;



[0239] X选自 $-CH_2-$ 和 $-C(O)-$;

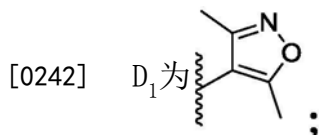
[0240] R_4 为苯基环,其任选地被独立地选自氢、氘、烷基(C_1-C_4) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)、烷氧基(C_1-C_4) (诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、氨基(诸如 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NHEt$ 、 $-NHPr$ 、 $-NHBu$ 、 $-NMe_2$ 、 $-NEt_2$ 、 $-NEtBu$ 、 $-NHC(O)NH$ 烷基)、卤素(诸如F、Cl)、酰胺(诸如 $-NHC(O)Me$ 、 $-NHC(O)Et$ 、 $-C(O)NHMe$ 、 $-C(O)NEt_2$ 、 $-C(O)NiPr$)、 $-CF_3$ 、CN、 $-N_3$ 、酮(C_1-C_4) (诸如乙酰基、 $-C(O)Et$ 、 $-C(O)Pr$)、 $-S(O)$ 烷基(C_1-C_4) (诸如 $-S(O)Me$ 、 $-S(O)Et$)、 $-SO_2$ 烷基(C_1-C_4) (诸如 $-SO_2Me$ 、 $-SO_2Et$ 、 $-SO_2Pr$)、-硫代烷基(C_1-C_4) (诸如 $-SMe$ 、 $-SEt$ 、 $-SPr$ 、 $-Sbu$)、羧基(诸如 $-COOH$)和/或酯(诸如 $-C(O)OMe$ 、 $-C(O)OEt$ 、 $-C(O)OBu$)的基团取代,所述基团各自可任选地被以下取代:氢、F、Cl、Br、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-OMe$ 、 $-SMe$ 、氧代和/或硫代-氧代。

[0241] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中,A-B双环选自



其可任选地被独立地选自以下的基团取代:氢、

氘、-NH₂、氨基(诸如-NH(C₁-C₅)、-N(C₁-C₅)₂、-NHPh、-NHBn、-NH吡啶基、-NH杂环(C₄-C₇)、-NH碳环(C₄-C₇)、杂环(C₄-C₇)、碳环(C₄-C₇)、卤素、-CN、-OH、-CF₃、砜、亚砜、磺酰胺、烷基(C₁-C₆)、硫代烷基(C₁-C₆)、烯基(C₁-C₆)、烷氧基(C₁-C₆)、酮(C₁-C₆)、酯、脲、羧酸、氨基甲酸酯、酰胺(C₁-C₆)、氧代和硫代-氧代。

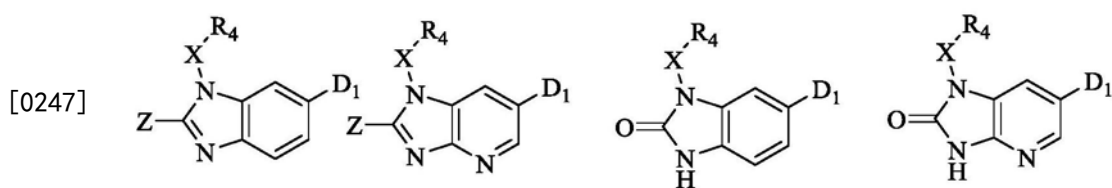


[0243] X选自-CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH(OH)-和-NH-;

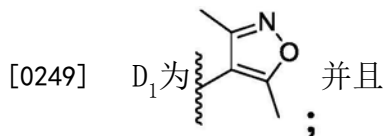
[0244] R₄为苯基环,其任选地被独立地选自氢、氘、烷基(C₁-C₄) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基)、烷氧基(C₁-C₄) (诸如甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、氨基(诸如-NH₂、-NHMe、-NHEt、-NH_iPr、-NHBu-NMe₂、NMeEt、-NEt₂、-NEtBu、-NHC(O)NH烷基)、卤素(诸如F、Cl)、酰胺(诸如-NHC(O)Me、-NHC(O)Et、-C(O)NHMe、-C(O)NEt₂、-C(O)NiPr)、-CF₃、CN、-N₃、酮(C₁-C₄) (诸如乙酰基、-C(O)Et、-C(O)Pr)、-S(O)烷基(C₁-C₄) (诸如-S(O)Me、-S(O)Et)、-SO₂烷基(C₁-C₄) (诸如-SO₂Me、-SO₂Et、-SO₂Pr)、-硫代烷基(C₁-C₄) (诸如-SMe、-SEt、-SPr、-SBu)、羧基(诸如-COOH)和/或酯(诸如-C(O)OMe、-C(O)OEt、-C(O)OBu)的基团取代,所述基团各自可任选地被以下取代:氢、F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-NHMe、-OMe、-SMe、氧代和/或硫代-氧代。

[0245] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中的-X-R₄为-CH₂芳基。

[0246] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中,A-B双环选自



[0248] 其中Z选自氢、氘、-NH₂、氨基(诸如-NH(C₁-C₅)、-N(C₁-C₅)₂、-NHPh、-NHBn、-NH吡啶基、-NH杂环(C₄-C₆)、-NH碳环(C₄-C₆))、烷基(C₁-C₆)、硫代烷基(C₁-C₆)、烯基(C₁-C₆)和烷氧基(C₁-C₆)、羧基;

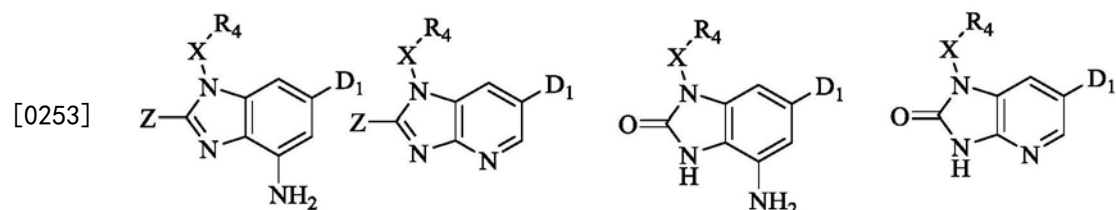


[0250] X选自-CH₂-和-CH(CH₃)-;以及

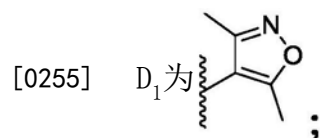
[0251] R₄为苯基环,其任选地被独立地选自一个或多个独立地选自氘、烷基(C₁-C₄)、烷氧基(C₁-C₄)、卤素、-CF₃、CN和-硫代烷基(C₁-C₄)的基团取代,其中每个烷基、烷氧基和硫代烷

基可任选地被F、Cl或Br取代。

[0252] 在一些实施方案中,在式Ia、式Ib、式IIa和式IIb中的任一式的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物中,A-B双环选自



[0254] 其中Z选自氢、氘、-NH₂、氨基(诸如-NH(C₁-C₅)、-N(C₁-C₅)₂、-NHPh、-NHBn、-NH吡啶基、-NH杂环(C₄-C₆)、-NH碳环(C₄-C₆))、烷基(C₁-C₆)、硫代烷基(C₁-C₆)、烯基(C₁-C₆)和烷氧基(C₁-C₆)；羧基；



[0256] X选自-CH₂-和-CH(CH₃)-；以及

[0257] R₄为苯基环,其任选地被一个或多个独立地选自氘、烷基(C₁-C₄) (诸如甲基、乙基、丙基、异丙基和丁基)、烷氧基(C₁-C₄) (诸如甲氧基、乙氧基和异丙氧基)、卤素(诸如F和Cl)、-CF₃、CN和-硫代烷基(C₁-C₄) (诸如,例如,-SMe、-SEt、-SPr和-Sbu)的基团取代,其中每个烷基、烷氧基和硫代烷基可任选地被F、Cl或Br取代。

[0258] 在本发明的某些实施方案中,式I、式Ia或式II的化合物选自：

[0259] 9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-嘌呤-6-胺；

[0260] 3-苄基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮；

[0261] 1-苄基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮；

[0262] 4-(3-苄基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；

[0263] 4-(1-苄基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；

[0264] 3-苄基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

[0265] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；

[0266] 1-苄基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-胺；

[0267] N,1-二苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺；

[0268] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮；

[0269] 1-苄基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)喹啉-2(1H)-酮；和

[0270] 1-苄基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮。

[0271] 在本发明的某些实施方案中,式I、式Ia或式II的化合物选自：

[0272] 9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-嘌呤-6-胺；

[0273] 3-苄基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮；

[0274] 1-苄基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮；

[0275] 4-(3-苄基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；

[0276] 4-(1-苄基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑；

[0277] 3-苄基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

- [0278] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺;
- [0279] 1-苄基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-胺;
- [0280] N,1-二苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺;
- [0281] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮;
- [0282] 1-苄基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)喹啉-2(1H)-酮;
- [0283] 1-苄基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;
- [0284] 4-(1-苄基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑;
- [0285] 4-(1-(环丙基甲基)-2-甲基-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑;
- [0286] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮;
- [0287] 4-氨基-1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮;
- [0288] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-乙氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺;
- [0289] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-乙基-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2-胺;
- [0290] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N2-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2,4-二胺;
- [0291] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯;
- [0292] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺
- [0293] 4-(氨基甲基)-1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮
- [0294] 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-苄基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-胺
- [0295] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-氟苄基)-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶4-氧化物
- [0296] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-氟苄基)-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5(4H)-酮
- [0297] 4-(3-苄基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0298] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-氟苄基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺
- [0299] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-氟苄基)-N-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺
- [0300] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-氟苄基)-N,N-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺
- [0301] 3,5-二甲基-4-(1-(1-苄基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)异噁唑
- [0302] 4-(1-苄基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0303] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶5-氧化物
- [0304] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺
- [0305] 4-(1-苄基-3-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0306] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲醛
- [0307] 1-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)乙酮
- [0308] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基甲酸酯
- [0309] 4-((6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺
- [0310] 4-(1-苄基-3-硝基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑

- [0311] 3,5-二甲基-4-(3-(4-(三氟甲基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)异噁唑
- [0312] 3,5-二甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)异噁唑
- [0313] 4-(3-(4-氯苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0314] 4-(1-(4-氯苄基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0315] 4-(3-(4-氟苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0316] 4-(1-(4-氟苄基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0317] 3,5-二甲基-4-(3-(吡啶-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)异噁唑
- [0318] 3,5-二甲基-4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)异噁唑
- [0319] 4-(1-(4-氟苄基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0320] 4-(1-(4-氟苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0321] 4-(5-(4-氟苄基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0322] 4-(1-(4-氟苄基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0323] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-氟苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺
- [0324] 4-(1-(4-氟苄基)-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0325] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡唑-4-胺
- [0326] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺
- [0327] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5(4H)-酮
- [0328] 3-((5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)氨基)苄腈
- [0329] 4-(1-(4-氟苄基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0330] 4-(1-苄基-2-乙氧基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0331] 4-((6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0332] 4-(1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0333] 4-(1-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0334] 4-(1-(环丙基甲基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0335] N-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙酰胺
- [0336] N-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙磺酰胺
- [0337] 4-(1-苄基-4-甲氧基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0338] 7-氨基-3-苄基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮
- [0339] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-1-(吡啶-3-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)异噁唑
- [0340] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-1-(噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)异噁唑
- [0341] 4-((6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苄腈
- [0342] 4-(1-苄基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑

- [0343] 1-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-N,N-二甲基甲胺
- [0344] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺
- [0345] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)异噁唑
- [0346] 1-(环丙基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺
- [0347] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-1-((5-甲基噻吩-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)异噁唑
- [0348] 4-(1-((5-氯噻吩-2-基)甲基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0349] 5-((6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)噻吩-2-甲腈
- [0350] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-氟苄基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-4-氧化物
- [0351] 乙酸6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-氟苄基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基酯
- [0352] 1-苄基-6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑
- [0353] 1-苄基-6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺
- [0354] 4-(1-(4-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0355] 4-((6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯酚
- [0356] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲腈
- [0357] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-甲腈
- [0358] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-4-胺
- [0359] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲腈
- [0360] 4-(1-苄基-3-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0361] 4-氨基-1-(4-氯苄基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮
- [0362] 1-(4-氯苄基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮
- [0363] 4-(1-苄基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0364] 4-(1-(4-氯苄基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0365] 1-苄基-2-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺
- [0366] 4-(1-(3,4-二氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0367] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺
- [0368] 2-(氮杂环丁烷-1-基)-1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺
- [0369] 3,5-二甲基-4-(1-(噻吩-3-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)异噁唑
- [0370] N-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)乙酰胺
- [0371] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-胺

- [0372] 1-(3,4-二氯苄基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮
- [0373] 1-(4-氯苄基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-4-胺
- [0374] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-甲氧基苄基)-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮
- [0375] 4-氨基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮
- [0376] 1-(4-氯苄基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮
- [0377] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮
- [0378] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-乙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺
- [0379] 3,5-二甲基-4-(2-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)异噁唑
- [0380] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2,4-二胺
- [0381] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-硝基-1-(1-苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮
- [0382] N-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙酰胺
- [0383] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮
- [0384] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-乙基-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺
- [0385] 4-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吗啉
- [0386] 4-氨基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(1-苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮
- [0387] 4-(1-(环丁基甲基)-2-甲基-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0388] 4-(1-(环戊基甲基)-2-甲基-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0389] 1-(环丙基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮
- [0390] N-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(乙氨基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙酰胺
- [0391] N-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-乙氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙酰胺
- [0392] 4-(1-苄基-4-溴-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0393] 3-苄基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮
- [0394] 4-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-1-苄基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0395] 1-((5-氯噻吩-2-基)甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮
- [0396] (S)-3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-硝基-1-(1-苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑
- [0397] (R)-3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-硝基-1-(1-苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑

唑

[0398] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-乙基-4-硝基-1-(1-苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺

[0399] 4-(1-苄基-2-乙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑

[0400] 4-氨基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-羟基苄基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[0401] N-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙酰胺

[0402] 1-(环丙基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-乙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺

[0403] 1-(环丁基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺

[0404] 1-(环戊基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺

[0405] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N2-乙基-1-(1-苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2,4-二胺

[0406] 4-(1-苄基-4-硝基-2-(吡咯烷-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑

[0407] 4-(1-苄基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑

[0408] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(2-甲氧基乙基)-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2-胺

[0409] 4-(1-苄基-2-环丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑

[0410] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N2-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2,4-二胺

[0411] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(吡咯烷-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺

[0412] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺

[0413] 1-苄基-N6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二胺

[0414] (S)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺

[0415] (R)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺

[0416] 1-(环丙基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[0417] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺

[0418] N,1-二苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2-胺

[0419] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-硝基-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺

[0420] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-甲基-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2-胺

[0421] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-甲基-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[0422] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2,4-二胺

- [0423] N2,1-二苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2,4-二胺
- [0424] N,1-二苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺
- [0425] 1-苄基-2-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- [0426] N-(1-苄基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑-4-胺
- [0427] 4-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮
- [0428] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N2-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2,4-二胺
- [0429] 4-(1-苄基-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0430] 1-(环丙基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-乙基-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2-胺
- [0431] 1-(环丙基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N2-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2,4-二胺
- [0432] 4-氨基-1-(环丙基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮
- [0433] 4-氨基-1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮
- [0434] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮
- [0435] N-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙酰胺
- [0436] 4-(1-苄基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0437] 4-苄基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮
- [0438] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺
- [0439] 4-(1-苄基-2-甲基-4-(甲磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0440] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(吡啶-4-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺
- [0441] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺
- [0442] 1-苄基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮
- [0443] (S)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-硝基-1-(1-苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮
- [0444] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-醇
- [0445] (R)-4-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮
- [0446] 4-(1-苄基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吗啉
- [0447] 1-苄基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺
- [0448] 4-氨基-1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-硫酮
- [0449] (S)-4-氨基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(1-苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2

(3H)-酮

[0450] (R)-4-氨基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(1-苄基)-1H-苯并[d]咪唑-2
(3H)-酮

[0451] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[0452] 4-(1-苄基-2,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑

[0453] 4-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)吗啉

[0454] 1-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氮杂环
丁烷-2-酮

[0455] 1-苄基-2-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺

[0456] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡
啶-2-胺

[0457] 4-(4-溴-2-甲基-1-苄基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑

[0458] 4-(4-溴-2-甲基-1-(3-苯基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑

[0459] 4-(7-溴-2-甲基-1-(3-苯基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-3,5-二甲基异噁唑

[0460] 4-(4-溴-2-甲基-1-(2-苯氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑

[0461] 4-(7-溴-2-甲基-1-(2-苯氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-3,5-二甲基异噁唑

[0462] 4-(1-(环己基甲基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑

[0463] 4-(1-(环戊基甲基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑

[0464] 4-(1-(环丁基甲基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑

[0465] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(吡啶-2-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡
啶-2-胺

[0466] 4-(1-苄基-2-(吡咯烷-1-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑

[0467] 2-((1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基)
乙醇

[0468] 1-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氮杂环
丁烷-3-醇

[0469] 1-苄基-3-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[0470] 4-氨基-1-苄基-3-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[0471] (4-溴-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)(苯基)甲酮

[0472] 1-苄基-2-甲基-6-(5-甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺

[0473] 1-(环戊基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-
酮

[0474] 1-(环丁基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-
酮

[0475] N-(1-苄基-3-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪
唑-4-基)乙酰胺

[0476] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡
啶-2-胺

[0477] 1-苄基-2-甲基-6-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶

- [0478] 4-((1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基)环己醇
- [0479] 4-(1-(环戊基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吗啉
- [0480] 4-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(环戊基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0481] 4-(1-(环丁基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吗啉
- [0482] 4-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(环丁基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0483] N1-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-N2,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺
- [0484] 4-(1-苄基-2-(哌嗪-1-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑
- [0485] 1-苄基-N-环戊基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺;
- [0486] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(2-吗啉代乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺;
- [0487] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺;
- [0488] 3-(((1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基)甲基)苄腈;
- [0489] (R)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮;
- [0490] (S)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮;
- [0491] 4-(1-苄基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑;
- [0492] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-甲酰胺;
- [0493] 1-(环戊基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺;
- [0494] 1-(环丁基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺;
- [0495] N1-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)环己烷-1,4-二胺;
- [0496] 1-苄基-N-(环己基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺;
- [0497] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(3-甲氧基丙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺;
- [0498] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺;

- [0499] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-氟苄基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮;
- [0500] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(吡嗪-2-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺;
- [0501] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺;
- [0502] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺;
- [0503] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-氟苄基)-N-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺;
- [0504] 1-(4-氯苄基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺;
- [0505] 1-苄基-N-环己基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺;
- [0506] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺;
- [0507] 4-(1-苄基-2-(吡啶-3-基氧基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑;
- [0508] 1-((1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基)-2-甲基丙-2-醇;
- [0509] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺;
- [0510] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺;
- [0511] (R)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-硝基-1-(1-苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮;
- [0512] 4-(1-苄基-7-甲氧基-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑;
- [0513] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(噻唑-2-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺;
- [0514] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-甲脒;
- [0515] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-甲酰胺;
- [0516] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺;
- [0517] 1-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-醇;
- [0518] 4-(1-苄基-2-(吡啶-4-基氧基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑;
- [0519] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺;和
- [0520] 3-(1-苄基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
- [0521] 或其立体异构体、互变异构体、盐或水合物。

[0522] 本发明的另一方面提供用于通过结合于溴结构域来抑制BET蛋白功能的方法,以及其在治疗和预防哺乳动物(例如,人)的疾病和病状中的用途,包括施用治疗有效量的式I、式Ia和/或式II的化合物。

[0523] 在一个实施方案中,由于BET抑制剂在体外对IL-6和IL-17转录的强效作用,式I、式Ia和/或式II的BET抑制剂化合物可用作IL-6和/或IL-17牵连在疾病中的炎症性病症的治疗剂。下列自身免疫性疾病由于IL-6和/或IL-17的显著作用而适于通过施用式I、式Ia和/或式II的化合物或式I、式Ia和/或式II的立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或水合物抑制BET的治疗性作用:急性散播性脑脊髓炎(Ishizu,T.,等人,“CSF cytokine and chemokine profiles in acute disseminated encephalomyelitis,”*J Neuroimmunol* 175(1-2):52-8(2006))、无丙种球蛋白血症(Gonzalez-Serrano,M.E.,等人,“Increased Pro-inflammatory Cytokine Production After Lipopolysaccharide Stimulation in Patients with X-linked Agammaglobulinemia,”*J Clin Immunol* 32(5):967-74(2012))、变应性疾病(McKinley,L.,等人,“TH17 cells mediate steroid-resistant airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice,”*J Immunol* 181(6):4089-97(2008))、强直性脊柱炎(Taylan,A.,等人,“Evaluation of the T helper 17axis in ankylosing spondylitis,”*Rheumatol Int* 32(8):2511-5(2012))、抗GBM/抗TBM肾炎(Ito,Y.,等人,“Pathogenic significance of interleukin-6in a patient with antiglomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis with multinucleated giant cells,”*Am J Kidney Dis*26(1):72-9(1995))、抗磷脂综合征(Soltesz,P.,等人,“Immunological features of primary anti-phospholipid syndrome in connection with endothelial dysfunction,”*Rheumatology (Oxford)* 47(11):1628-34(2008))、自身免疫性再生障碍性贫血(Gu,Y.,等人,“Interleukin(IL)-17promotes macrophages to produce IL-8,IL-6and tumour necrosis factor-alpha in aplastic anaemia,”*Br J Haematol* 142(1):109-14(2008))、自身免疫性肝炎(Zhao,L.,等人,“Interleukin-17contributes to the pathogenesis of autoimmune hepatitis through inducing hepatic interleukin-6expression,”*PLoS One*6(4):e18909(2011))、自身免疫性内耳疾病(Gloddek,B.,等人,“Pharmacological influence on inner ear endothelial cells in relation to the pathogenesis of sensorineural hearing loss,”*Adv Otorhinolaryngol*59:75-83(2002))、自身免疫性心肌炎(Yamashita,T.,等人,“IL-6-mediated Th17 differentiation through RORgammat is essential for the initiation of experimental autoimmune myocarditis,”*Cardiovasc Res* 91(4):640-8(2011))、自身免疫性胰腺炎(Ni,J.,等人,“Involvement of Interleukin-17A in Pancreatic Damage in Rat Experimental Acute Necrotizing Pancreatitis,”*Inflammation*(2012))、自身免疫性视网膜病变(Hohki,S.,等人,“Blockade of interleukin-6signaling suppresses experimental autoimmune uveoretinitis by the inhibition of inflammatory Th17 responses,”*Exp Eye Res* 91(2):162-70(2010))、自身免疫性血小板减少性紫癜(Ma,D.,等人,“Profile of Th17 cytokines(IL-17,TGF-beta,IL-6)and Th1 cytokine(IFN-gamma)in patients with immune thrombocytopenic purpura,”*Ann Hematol* 87(11):

899-904(2008))、白塞氏病(Yoshimura,T.,等人,“Involvement of Th17 cells and the effect of anti-IL-6therapy in autoimmune uveitis,”*Rheumatology (Oxford)* 48(4):347-54(2009))、大疱性类天疱疮(D’Auria,L.,P.等人,“Cytokines and bullous pemphigoid,”*Eur Cytokine Netw* 10(2):123-34(1999))、卡斯特曼氏病(El-Osta,H.E.和R.Kurzrock,“Castleman’s disease:from basic mechanisms to molecular therapeutics,”*Oncologist* 16(4):497-511(2011))、乳糜泻(Lahdenpera,A.I.,等人,“Up-regulation of small intestinal interleukin-17immunity in untreated coeliac disease but not in potential coeliac disease or in type 1diabetes,”*Clin Exp Immunol* 167(2):226-34(2012))、丘-斯综合征(Fujioka,A.,等人,“The analysis of mRNA expression of cytokines from skin lesions in Churg-Strauss syndrome,”*J Dermatol* 25(3):171-7(1998))、克罗恩氏病(Holttä,V.,等人,“IL-23/IL-17immunity as a hallmark of Crohn’s disease,”*Inflamm Bowel Dis* 14(9):1175-84(2008))、科根综合征(Shibuya,M.,等人,“Successful treatment with tocilizumab in a case of Cogan’s syndrome complicated with aortitis,”*Mod Rheumatol* (2012))、干眼综合征(De Paiva,C.S.,等人,“IL-17disrupts corneal barrier following desiccating stress,”*Mucosal Immunol* 2(3):243-53(2009))、自发性混合冷球蛋白血症(Antonelli,A.,等人,“Serum levels of proinflammatory cytokines interleukin-1beta,interleukin-6,and tumor necrosis factor alpha in mixed cryoglobulinemia,”*Arthritis Rheum* 60(12):3841-7(2009))、皮炎(Chevrel,G.,等人,“Interleukin-17increases the effects of IL-1beta on muscle cells:arguments for the role of T cells in the pathogenesis of myositis,”*J Neuroimmunol* 137(1-2):125-33(2003))、德维克氏病(Linhares,U.C.,等人,“The Ex Vivo Production of IL-6and IL-21by CD4(+)T Cells is Directly Associated with Neurological Disability in Neuromyelitis Optica Patients,”*J Clin Immunol* (2012))、脑炎(Kyburz,D.和M.Corr,“Th17 cells generated in the absence of TGF-beta induce experimental allergic encephalitis upon adoptive transfer,”*Expert Rev Clin Immunol* 7(3):283-5(2011))、嗜酸细胞性食管炎(Dias,P.M.和G.Banerjee,“The Role of Th17/IL-17on Eosinophilic Inflammation,”*J Autoimmun* (2012))、嗜酸细胞性筋膜炎(Dias,P.M.和G.Banerjee,“The Role of Th17/IL-17on Eosinophilic Inflammation,”*J Autoimmun* (2012))、结节性红斑(Kahawita,I.P.和D.N.Lockwood,“Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum,”*Trans R Soc Trop Med Hyg* 102(4):329-37(2008))、巨细胞动脉炎(Deng,J.,等人,“Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis,”*Circulation* 121(7):906-15(2010))、肾小球性肾炎(Ooi,J.D.,等人,“Review:T helper 17cells:their role in glomerulonephritis,”*Nephrology (Carlton)* 15(5):513-21(2010))、古德帕斯丘综合征(Ito,Y.,等人,“Pathogenic significance of interleukin-6in a patient with antiglomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis with multinucleated giant cells,”*Am J Kidney Dis* 26(1):72-9(1995))、具有多血管炎的肉芽肿病(韦格纳氏)(Nakahama,H.,等人,“Distinct responses of interleukin-6and

other laboratory parameters to treatment in a patient with Wegener's granulomatosis," Intern Med 32(2):189-92(1993))、格雷夫斯氏病(Kim,S.E.,等人, "Increased serum interleukin-17in Graves' ophthalmopathy," Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 250(10):1521-6(2012))、格林-巴利综合征(Lu,M.O.和J.Zhu, "The role of cytokines in Guillain-Barre syndrome," J Neurol 258(4):533-48(2011))、桥本氏甲状腺炎(Figueroa-Vega,N.,等人, "Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis," J Clin Endocrinol Metab 95(2):953-62(2009))、溶血性贫血(Xu,L.,等人, "Critical role of Th17 cells in development of autoimmune hemolytic anemia," Exp Hematol(2012))、亨-舍二氏紫癜(Jen,H.Y.,等人, "Increased serum interleukin-17and peripheral Th17 cells in children with acute Henoch-Schonlein purpura," Pediatr Allergy Immunol 22(8):862-8(2011))、IgA肾病(Lin,F.J.,等人, "Imbalance of regulatory T cells to Th17 cells in IgA nephropathy," Scand J Clin Lab Invest 72(3):221-9(2012))、包涵体肌炎(Baron,P.,等人, "Production of IL-6by human myoblasts stimulated with Abeta: relevance in the pathogenesis of IBM," Neurology 57(9):1561-5(2001))、I型糖尿病(Belkina,A.C.和G.V.Denis, "BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer," Nat Rev Cancer 12(7):465-77(2012))、间质性膀胱炎(Lamale,L.M.,等人, "Interleukin-6,histamine,and methylhistamine as diagnostic markers for间质性膀胱炎," Urology 68(4):702-6(2006))、川崎病(Jia,S.,等人, "The T helper type 17/regulatory T cell imbalance in patients with acute Kawasaki disease," Clin Exp Immunol 162(1):131-7(2010))、白细胞破碎性血管炎(Min,C.K.,等人, "Cutaneous leucoclastic vasculitis(LV) following bortezomib therapy in a myeloma patient; association with pro-inflammatory cytokines," Eur J Haematol 76(3):265-8(2006))、扁平苔癣(Rhodus,N.L.,等人, "Proinflammatory cytokine levels in saliva before and after treatment of(erosive)oral lichen planus with dexamethasone," Oral Dis 12(2):112-6(2006))、狼疮(SLE)(Mok,M.Y.,等人, "The relation of interleukin 17(IL-17)and IL-23to Th1/Th2 cytokines and disease activity in systemic lupus erythematosus," J Rheumatol 37(10):2046-52(2010))、显微镜下多血管炎(Muller Kobold,A.C.,等人, "In vitro up-regulation of E-selectin and induction of interleukin-6in endothelial cells by autoantibodies in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis," Clin Exp Rheumatol 17(4):433-40(1999))、多发性硬化(Jadidi-Niaragh,F.和Mirshafiey A., "Th17 cell,the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis," Scand J Immunol 74(1):1-13(2011))、重症肌无力(Aricha,R.,等人, "Blocking of IL-6suppresses experimental autoimmune myasthenia gravis," J Autoimmun 36(2):135-41(2011))、肌炎(Chevrel,G.,等人, "Interleukin-17increases the effects of IL-1beta on muscle cells: arguments for the role of T cells in the pathogenesis of myositis," J Neuroimmunol 137(1-2):125-33(2003))、视神经炎(Icoz,S.,等人, "Enhanced IL-6production in aquaporin-4antibody positive neuromyelitis optica patients,"

Int J Neurosci 120(1):71-5(2010))、天疱疮(Lopez-Robles,E.,等人,“TNFalpha and IL-6are mediators in the blistering process of pemphigus,”Int J Dermatol 40(3):185-8(2001))、POEMS综合征(Kallen,K.J.,等人,“New developments in IL-6dependent biology and therapy:where do we stand and what are the options?”Expert Opin Investig Drugs 8(9):1327-49(1999))、结节性多动脉炎(Kawakami,T.,等人,“Serum levels of interleukin-6in patients with cutaneous polyarteritis nodosa,”Acta Derm Venereol 92(3):322-3(2012))、原发性胆汁性肝硬化(Harada,K.,等人,“Periductal interleukin-17production in association with biliary innate immunity contributes to the pathogenesis of cholangiopathy in primary biliary cirrhosis,”Clin Exp Immunol 157(2):261-70(2009))、银屑病(Fujishima,S.,等人,“Involvement of IL-17F via the induction of IL-6in psoriasis,”Arch Dermatol Res 302(7):499-505(2010))、银屑病性关节炎(Raychaudhuri,S.P.,等人,IL-17receptor and its functional significance in psoriatic arthritis,”Mol Cell Biochem 359(1-2):419-29(2012))、坏疽性脓皮病(Kawakami,T.,等人,“Reduction of interleukin-6,interleukin-8,and anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibody by granulocyte and monocyte adsorption apheresis in a patient with pyoderma gangrenosum and ulcerative colitis,”Am J Gastroenterol 104(9):2363-4(2009))、复发性多软骨炎(Kawai,M.,等人,“Sustained response to tocilizumab,anti-interleukin-6receptor antibody,in two patients with refractory relapsing polychondritis,”Rheumatology (Oxford) 48(3):318-9(2009))、类风湿性关节炎(Ash,Z.和P.Emery,“The role of tocilizumab in the management of rheumatoid arthritis,”Expert Opin Biol Ther,12(9):1277-89(2012))、结节病(Belli,F.,等人,“Cytokines assay in peripheral blood and bronchoalveolar lavage in the diagnosis and staging of pulmonary granulomatous diseases,”Int J Immunopathol Pharmacol13(2):61-67(2000))、硬皮病(Radstake,T.R.,等人,“The pronounced Th17profile in systemic sclerosis(SSc)together with intracellular expression of TGFbeta and IFNgamma distinguishes SSc phenotypes,”PLoS One,4(6):e5903(2009))、舍格伦综合征(Katsifis,G.E.,等人,“Systemic and local interleukin-17and linked cytokines associated with Sjogren’s syndrome immunopathogenesis,”Am J Pathol 175(3):1167-77(2009))、高安动脉炎(Sun,Y.,等人,“MMP-9and IL-6are potential biomarkers for disease activity in Takayasu’s arteritis,”Int J Cardiol 156(2):236-8(2012))、横贯性脊髓炎(Graber,J.J.,等人,“Interleukin-17in transverse myelitis and multiple sclerosis,”J Neuroimmunol 196(1-2):124-32(2008))、溃疡性结肠炎(Mudter,J.和M.F.Neurath,“Il-6signaling in inflammatory bowel disease:pathophysiological role and clinical relevance,”Inflamm Bowel Dis 13(8):1016-23(2007))、葡萄膜炎(Haruta,H.,等人,“Blockade of interleukin-6signaling suppresses not only th17 but also interphotoreceptor retinoid binding protein-specific Th1 by promoting regulatory T cells in experimental autoimmune uveoretinitis,”Invest Ophthalmol Vis Sci52(6):3264-71(2011))、以及

白癜风 (Bassiouny, D.A. 和 O. Shaker, "Role of interleukin-17 in the pathogenesis of vitiligo," *Clin Exp Dermatol* 36 (3) : 292-7115. (2011))。因此, 本发明包括式 I、式 Ia 和/或式 II 的化合物、其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物; 包含一种或多种那些化合物的药物组合物; 以及使用用于治疗这些疾病的那些化合物或组合物的方法。

[0524] 特征在于促炎性细胞因子 (包括 IL-6、MCP-1 和 IL-17) 的表达增加的急性和慢性 (非自身免疫性) 炎症性疾病也将适合于治疗性 BET 抑制。这些包括但不限于, 鼻窦炎 (Bradley, D.T. 和 S.E. Kountakis, "Role of interleukins and transforming growth factor-beta in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis," *Laryngoscope* 115 (4) : 684-6 (2005))、肺炎 (Besnard, A.G., 等人, "Inflammasome-IL-1-Th17 response in allergic lung inflammation" *J Mol Cell Biol* 4 (1) : 3-10 (2012))、骨髓炎 (Yoshii, T., 等人, "Local levels of interleukin-1beta, -4, -6 and tumor necrosis factor alpha in an experimental model of murine osteomyelitis due to staphylococcus aureus," *Cytokine* 19 (2) : 59-65 (2002))、胃炎 (Bayraktaroglu, T., 等人, "Serum levels of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and interleukin-8 are not increased in dyspeptic patients with Helicobacter pylori-associated gastritis," *Mediators Inflamm* 13 (1) : 25-8 (2004))、肠炎 (Mitsuyama, K., 等人, "STAT3 activation via interleukin-6 trans-signalling contributes to ileitis in SAMPl/Yit mice," *Gut* 55 (9) : 1263-9. (2006))、龈炎 (Johnson, R.B., 等人, "Interleukin-1 and IL-17 and the pathogenesis of periodontal disease," *J Periodontol* 75 (1) : 37-43 (2004))、阑尾炎 (Latifi, S.Q., 等人, "Persistent elevation of serum interleukin-6 in intraabdominal sepsis identifies those with prolonged length of stay," *J Pediatr Surg* 39 (10) : 1548-52 (2004))、肠易激综合症 (Ortiz-Lucas, M., 等人, "Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part two: the role of cytokines," *Rev Esp Enferm Dig* 102 (12) : 711-7 (2010))、组织移植排斥 (Kappel, L.W., 等人, "IL-17 contributes to CD4-mediated graft-versus-host disease," *Blood* 113 (4) : 945-52 (2009))、慢性阻塞性肺病 (COPD) (Traves, S.L. 和 L.E. Donnelly, "Th17 cells in airway diseases," *Curr Mol Med* 8 (5) : 416-26 (2008))、败血病休克 (中毒性休克综合征、SIRS、细菌性败血症等) (Nicodeme, E., 等人, "Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic," *Nature* 468 (7327) : 1119-23 (2010))、骨关节炎 (Chen, L., 等人, "IL-17RA aptamer-mediated repression of IL-6 inhibits synovium inflammation in a murine model of osteoarthritis," *Osteoarthritis Cartilage* 19 (6) : 711-8 (2011))、急性痛风 (Urano, W., 等人, "The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis," *J Rheumatol* 29 (9) : 1950-3 (2002))、急性肺损伤 (Traves, S.L. 和 L.E. Donnelly, "Th17 cells in airway diseases," *Curr Mol Med* 8 (5) : 416-26 (2008))、急性肾衰竭 (Simmons, E.M., 等人, "Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure," *Kidney Int* 65 (4) : 1357-65 (2004))、烧伤 (Paquet, P. 和 G.E. Pierard, "Interleukin-6 and the skin," *Int Arch Allergy Immunol* 109 (4) : 308-17 (1996))、赫氏反应 (Kaplanski, G., 等人, "Jarisch-Herxheimer reaction complicating the treatment of chronic Q

fever endocarditis:elevated TNFalpha and IL-6serum levels,”J Infect37(1):83-4 (1998))、以及与病毒感染相关的SIRS (Belkina,A.C.和G.V.Denis,“BET domain co-regulators in obesity,inflammation and cancer,”Nat Rev Cancer12(7):465-77 (2012))。因此,本发明包括式I、式Ia和/或式II的化合物、其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物;包含一种或多种那些化合物的药物组合物;以及使用用于治疗这些疾病的那些化合物或组合物的方法。

[0525] 在一个实施方案中,式I、式Ia和/或式II的BET抑制剂化合物、其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物、或包含一种或多种那些化合物的组合物可用于治疗类风湿性关节炎(RA)和多发性硬化(MS)。存在针对BET抑制剂在RA和MS的临床前模型中的效用的强力专有数据。R.Jahagirdar,S.M.等人,“An Orally Bioavailable Small Molecule RVX-297 Significantly Decreases Disease in a Mouse Model of Multiple Sclerosis,”World Congress of Inflammation,Paris,France (2011)。RA和MS两者的特征在于IL-6和IL-17炎性途径的调节异常(Kimura,A.和T.Kishimoto,“IL-6:regulator of Treg/Th17 balance,”Eur J Immunol 40(7):1830-5 (2010))并且因此将对BET比抑制尤其敏感。在另一个实施方案中,式I、式Ia和/或式II的BET抑制剂化合物可用于治疗败血症和相关痛苦。BET比抑制已被证明在公开(Nicodeme,E.,等人,“Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic,”Nature 468(7327):1119-23 (2010))和专有数据两者中的临床前模型中部分地通过抑制IL-6表达来抑制败血症的发展。

[0526] 在一个实施方案中,式I、式Ia和/或式II的BET抑制剂化合物、其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物、或包含一种或多种那些化合物的组合物可用于治疗癌症。具有过度表达、易位、扩增或重排c-myc或其它myc家族癌蛋白(MYC,N,L-myc)的癌症是对BET抑制特别敏感的。Delmore,J.E.,等人,“BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc,”Cell 146(6):904-17 (2010);Mertz,J.A.,等人,“Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains,”Proc Natl Acad Sci USA 108(40):16669-74 (2011)。这些癌症包括但不限于,B急性淋巴细胞白血病、伯基特氏淋巴瘤、弥漫性大细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、原发性浆细胞白血病、非典型类癌肺癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、胃癌、成胶质细胞瘤、肝细胞癌、大细胞神经内分泌癌、成神经管细胞瘤、黑色素瘤、结节性黑色素瘤、浅表扩散性黑色素瘤、成神经细胞瘤、食管鳞状细胞癌、骨肉瘤、卵巢癌、前列腺癌、肾透明细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤以及小细胞肺癌。Vita,M.和M.Henriksson,“The Myc oncoprotein as a therapeutic target for human cancer,”Semin Cancer Biol16(4):318-30 (2006)。

[0527] 在一个实施方案中,式I、式Ia和/或式II的BET抑制剂化合物、其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物、或包含一种或多种那些化合物的组合物可用于治疗由BET蛋白的异常调控(过度表达、易位等)引起的癌症。这些包括但不限于,NUT中线癌(Brd3或Brd4易位至nutlin1基因)(French,C.A.,“NUT midline carcinoma,”Cancer Genet Cytogenet 203(1):16-20 (2010))、B细胞淋巴瘤(Brd2过表达)(Greenwald,R.J.,等人,“E mu-BRD2 transgenic mice develop B-cell lymphoma and leukemia,”Blood 103(4):1475-84 (2004))、非小细胞肺癌(BrdT过表达)(Grunwald,C.,等人,“Expression of multiple epigenetically regulated cancer/germline genes in nonsmall cell

lung cancer,”*Int J Cancer* 118(10):2522-8(2006))、食道癌和头颈部鳞状细胞癌(BrdT过表达)(Scanlan,M.J.,等人,“Expression of cancer-testis antigens in lung cancer:definition of bromodomain testis-specific gene(BRDT)as a new CT gene,CT9,”*Cancer Lett* 150(2):55-64(2000))、以及结肠癌(Brd4)(Rodriguez,R.M.,等人,“Aberrant epigenetic regulation of bromodomain BRD4 in human colon cancer,”*J Mol Med(Berl)* 90(5):587-95(2012))。

[0528] 在一个实施方案中,因为BET抑制剂降低pTEFb至参与细胞增殖的基因的Brd依赖性募集,所以式I、式Ia和/或式II的BET抑制剂化合物、其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物、或包含一种或多种那些化合物的组合物可用于治疗依赖于pTEFb(Cdk9/细胞周期蛋白T)和BET蛋白来调控致癌基因的癌症。这些癌症包括但不限于,慢性淋巴细胞性白血病和多发性骨髓瘤(Tong,W.G.,等人,“Phase I and pharmacologic study of SNS-032,a potent and selective Cdk2,7,and9inhibitor,in patients with advanced chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma,”*J Clin Oncol*28(18):3015-22(2010))、滤泡性淋巴瘤、具有生发中心表型的弥漫性大B细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤和活化间变性大细胞淋巴瘤(Bellan,C.,等人,“CDK9/CYCLIN T1 expression during normal lymphoid differentiation and malignant transformation,”*J Pathol* 203(4):946-52(2004))、成神经细胞瘤和原发性神经外胚层肿瘤(De Falco,G.,等人,“Cdk9 regulates neural differentiation and its expression correlates with the differentiation grade of neuroblastoma and PNET tumors,”*Cancer Biol Ther*4(3):277-81(2005))、横纹肌肉瘤(Simone,C.和A.Giordano,“Abrogation of signal-dependent activation of the cdk9/cyclin T2a complex in human RD rhabdomyosarcoma cells,”*Cell Death Differ*14(1):192-5(2007))、前列腺癌(Lee,D.K.,等人,“Androgen receptor interacts with the positive elongation factor P-TEFb and enhances the efficiency of transcriptional elongation,”*J Biol Chem* 276(13):9978-84(2001))、以及乳腺癌(Bartholomeeusen,K.,等人,“BET bromodomain inhibition activates transcription via a transient release of P-TEFb from7SK snRNP,”*J Biol Chem*(2012))。

[0529] 在一个实施方案中,式I、式Ia和/或式II的BET抑制剂化合物、其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物、或包含一种或多种那些化合物的组合物可用于治疗其中BET应答基因如CDK6、Bcl2、TYR03、MYB和hTERT上调的癌症。Dawson,M.A.,等人,“Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia,”*Nature* 478(7370):529-33(2011);Delmore,J.E.,等人,“BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc,”*Cell* 146(6):904-17(2010)。这些癌症包括但不限于,胰腺癌、乳腺癌、结肠癌、成胶质细胞瘤、腺样囊性癌、T细胞幼淋巴细胞白血病、恶性胶质瘤、膀胱癌、成神经管细胞瘤、甲状腺癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、巴雷特氏腺癌、肝细胞瘤、前列腺癌、早幼粒细胞性白血病,慢性淋巴细胞性白血病,套细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、小细胞肺癌以及肾癌。Ruden,M.和N.Puri,“Novel anticancer therapeutics targeting telomerase,”*Cancer Treat Rev* (2012);Kelly,P.N.和A.Strasser,“The role of Bcl-2and its pro-survival

relatives in tumourigenesis and cancer therapy”Cell Death Differ18(9):1414-24 (2011);Uchida,T.,等人,“Antitumor effect of bcl-2antisense phosphorothioate oligodeoxynucleotides on human renal-cell carcinoma cells in vitro and in mice,”Mol Urol5(2):71-8(2001)。

[0530] 公开和专有数据已经显示BET抑制对各种癌症中的细胞增殖的直接作用。在一个实施方案中,式I、式Ia和/或式II的BET抑制剂化合物、其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物、或包含一种或多种那些化合物的组合物可用于治疗针对其存在显示BET抑制对细胞增殖的直接作用的公开和(对于一些癌症)专有体内和/或体外数据的癌症。这些癌症包括NMC(NUT-中线癌)、急性骨髓性白血病(AML)、急性B成淋巴细胞性白血病(B-ALL)、伯基特氏淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、黑色素瘤、混合谱系白血病、多发性骨髓瘤、早幼粒细胞性白血病(PML)、以及非霍奇金氏淋巴瘤。Filippakopoulos,P.,等人,“Selective inhibition of BET bromodomains,”Nature 468(7327):1067-73(2010);Dawson,M.A.,等人,“Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia,”Nature 478(7370):529-33(2011);Zuber,J.,等人,“RNAi screen identifies Brd4 as a therapeutic target in acute myeloid leukaemia,”Nature 478(7370):524-8(2011);Miguel F.Segura,等人,“BRD4 is a novel therapeutic target in melanoma,”Cancer Research.72(8):增刊1(2012)。本发明化合物已表明BET抑制对以下癌症的体外细胞增殖的直接作用:成神经细胞瘤、成神经管细胞瘤、肺癌(NSCLC、SCLC)以及结肠癌。

[0531] 在一个实施方案中,由于BET抑制剂与其它癌症疗法之间的潜在协同作用或累加作用,式I、式Ia和/或式II的BET抑制剂化合物、其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物、或包含一种或多种那些化合物的组合物可与其它疗法、化学治疗剂或抗增殖剂组合以治疗人癌症和其它增生性病症。可在癌症治疗中与BET抑制剂组合的治疗剂的列表包括但不限于,ABT-737、阿扎胞苷(维达扎)、AZD1152(Barasertib)、AZD2281(奥拉帕尼)、AZD6244(司美替尼)、BEZ235、硫酸博莱霉素、硼替佐米(万珂)、白消安(马利兰)、喜树碱、顺铂、环磷酰胺(Clafen)、CYT387、阿糖胞苷(Ara-C)、达卡巴嗪、DAPT(GSI-IX)、地西他滨、地塞米松、多柔比星(阿霉素)、依托泊苷、依维莫司(RAD001)、夫拉平度(Alvocidib)、Ganetespib(STA-9090)、吉非替尼(易瑞沙)、伊达比星、异环磷酰胺(Mitoxana)、IFNa2a(罗扰素A)、美法仑(爱克兰)、Methazolastone(替莫唑胺)、二甲双胍、米托蒽醌(Novantrone)、紫杉醇、苯乙双胍、PKC412(米唑妥林)、PLX4032(威罗菲尼)、泊马度胺(CC-4047)、泼尼松(Deltasone)、雷帕霉素、雷利米得(来那度胺)、卢佐替尼(INCB018424)、索拉非尼(蕾莎瓦)、SU11248(舒尼替尼)、SU11274、长春碱、长春新碱(安可平)、长春瑞滨(诺维本)、伏立诺他(SAHA)和WP1130(Degrasyn)。

[0532] 在一个实施方案中,式I、式Ia和/或式II的BET抑制剂化合物、其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物、或包含一种或多种那些化合物的组合物可用于治疗良性增生和纤维化病症,包括但不限于,良性软组织肿瘤、骨肿瘤、脑及脊髓肿瘤、眼睑及眼眶肿瘤、肉芽瘤、脂肪瘤、脑脊髓膜瘤、多发性内分泌瘤、鼻息肉、垂体肿瘤、泌乳素瘤、假脑瘤、皮脂溢角化病、胃息肉、甲状腺结节、胰腺囊性赘瘤、血管瘤、声带结节、息肉及囊肿、卡斯尔曼病、慢性藏毛病、皮肤纤维瘤、毛发囊肿、化脓性肉芽肿、青少年多发性息肉综合征、

特发性肺纤维化、肾纤维化、术后狭窄、瘢痕疙瘩形成、硬皮病、以及心肌纤维化。Tang, X等人, "Assessment of Brd4 Inhibition in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Lung Fibroblasts and in Vivo Models of Lung Fibrosis," Am J Pathology in press (2013)。

[0533] 在一个实施方案中, 由于式I、式Ia和/或式II的BET抑制剂化合物、其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物、或包含一种或多种那些化合物的组合物上调ApoA-1转录和蛋白质表达的能力(Mirguet, O., 等人, "From ApoA1 upregulation to BET family bromodomain inhibition: discovery of I-BET151," Bioorg Med Chem Lett 22 (8): 2963-7 (2012); Chung, C.W., 等人, "Discovery and characterization of small molecule inhibitors of the BET family bromodomains," J Med Chem 54(11): 3827-38 (2011)), 它们可用于治疗通常与包括血脂异常、动脉粥样硬化、高胆固醇血症和代谢综合征相关的心血管疾病。(Belkina, A.C. 和 G.V. Denis, "BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer," Nat Rev Cancer 12(7): 465-77 (2012); Denis, G.V., "Bromodomain coactivators in cancer, obesity, type 2 diabetes, and inflammation," Discov Med 10(55): 489-99 (2010))。在另一个实施方案中, 式I、式Ia和/或式II的BET抑制剂化合物可用于治疗特征在于ApoA-1的缺陷的非心血管疾病, 包括阿尔茨海默氏病。Elliott, D.A., 等人, "Apolipoproteins in the brain: implications for neurological and psychiatric disorders," Clin Lipidol 51(4): 555-573 (2010)。

[0534] 在一个实施方案中, 式I、式Ia和/或式II的BET抑制剂化合物、其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物、或包含一种或多种那些化合物的组合物可用于患有胰岛素抗性和II型糖尿病的患者。Belkina, A.C. 和 G.V. Denis, "BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer," Nat Rev Cancer 12(7): 465-77 (2012); Denis, G.V., "Bromodomain coactivators in cancer, obesity, type 2 diabetes, and inflammation," Discov Med 10(55): 489-99 (2010); Wang, F., 等人, "Brd2 disruption in mice causes severe obesity without Type 2 diabetes," Biochem J 425(1): 71-83 (2010); Denis, G.V., 等人, "An emerging role for bromodomain-containing proteins in chromatin regulation and transcriptional control of adipogenesis," FEBS Lett 584(15): 3260-8 (2010)。BET抑制的抗炎作用将具有在减少与糖尿病和代谢性疾病相关的炎症方面的另外价值。Alexandraki, K., 等人, "Inflammatory process in type 2 diabetes: The role of cytokines," Ann N Y Acad Sci 1084: 89-117 (2006)。

[0535] 在一个实施方案中, 由于式I、式Ia和/或式II的BET抑制剂化合物、其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物、或包含一种或多种那些化合物的组合物下调病毒启动子的能力, 它们可用作与包括埃-巴二氏病毒(EBV)、肝炎病毒(HBV、HCV)、卡波西肉瘤相关病毒(KSHV)、人乳头状瘤病毒(HPV)、梅克尔细胞多瘤病毒以及人巨细胞病毒(CMV)的病毒相关的癌症的治疗剂。Gagnon, D., 等人, "Proteasomal degradation of the papillomavirus E2 protein is inhibited by overexpression of bromodomain-containing protein 4," J Virol 83(9): 4127-39 (2009); You, J., 等人, "Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latency-associated nuclear antigen interacts with bromodomain protein Brd4 on host mitotic chromosomes," J Virol 80(18):

8909-19 (2006);Palermo,R.D.,等人,“RNA polymerase II stalling promotes nucleosome occlusion and pTEFb recruitment to drive immortalization by Epstein-Barr virus,”PLoS Pathog 7(10):e1002334(2011);Poreba,E.,等人,“Epigenetic mechanisms in virus-induced tumorigenesis,”Clin Epigenetics2(2):233-47.2011。在另一个实施方案中,由于BET抑制剂在潜伏性T细胞感染和潜伏性单核细胞感染的模型中再活化HIV-1的能力,BET抑制剂可与抗逆转录病毒治疗剂组合用于治疗HIV。Zhu,J.,等人,“Reactivation of Latent HIV-1by Inhibition of BRD4,”Cell Rep (2012);Banerjee,C.,等人,“BET bromodomain inhibition as a novel strategy for reactivation of HIV-1,”J Leukoc Biol(2012);Bartholomeeusen,K.,等人,“BET bromodomain inhibition activates transcription via a transient release of P-TEFb from7SK snRNP,”J Biol Chem(2012);Li,Z.,等人,“The BET bromodomain inhibitor JQ1 activates HIV latency through antagonizing Brd4 inhibition of Tat-transactivation,”Nucleic Acids Res(2012.)

[0536] 在一个实施方案中,由于表观遗传过程和含溴结构域蛋白在神经病症中的作用,式I、式Ia和/或式II的BET抑制剂化合物、其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物、或包含一种或多种那些化合物的组合物可用于治疗疾病,包括但不限于,阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿病、双相性精神病症、精神分裂症、鲁-泰二氏综合征(Rubinstein-Taybi syndrome)以及癫痫。Prinjha,R.K.,J.Witherington和K.Lee,“Place your BETs:the therapeutic potential of bromodomains,”Trends Pharmacol Sci33(3):146-53(2012);Muller,S.,等人,“Bromodomains as therapeutic targets,”Expert Rev Mol Med13:e29(2011)。

[0537] 在一个实施方案中,由于BRDT缺失或抑制对精子细胞发育的作用,式I、式Ia和/或式II的BET抑制剂化合物、其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或水合物、或包含一种或多种那些化合物的组合物可用作可逆的男性避孕药。Matzuk,M.M.,等人,“Small-Molecule Inhibition of BRDT for Male Contraception,”Cell 150(4):第673-684页(2012);Berkovits,B.D.,等人,“The testis-specific double bromodomain-containing protein BRDT forms a complex with multiple spliceosome components and is required for mRNA splicing and3'-UTR truncation in round spermatid,”Nucleic Acids Res 40(15):7162-75(2012)。

[0538] 药物组合物

[0539] 本公开的药物组合物包含与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的至少一种式I-II的化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或水合物。这些制剂包括适合用于口服、直肠、局部、经颊和胃肠外(例如,皮下、肌内、皮内或静脉内)施用的那些。在任何给定情况下,最适合的施用形式将取决于所治疗的病状的程度和严重性并且取决于所使用的具体化合物的性质。

[0540] 适合用于口服施用的制剂可以呈现为离散单元,如各自含有预定量的本公开的化合物的胶囊剂、扁囊剂、锭剂或片剂;粉剂或颗粒剂;含水液体或非水液体中的溶液剂或混悬剂;或水包油液体乳剂或油包水乳剂。如所指示,这类制剂可通过任何适合的制药学方法来制备,方法包括以下步骤:使作为活性化合物的本公开的至少一种化合物与载体或赋形

剂(其可构成一种或多种辅助成分)缔合。载体在与制剂的其它成分可相容的意义上必须是可接受的并且对接受者必须是无害的。载体可以是固体或液体或两者,并且可与作为活性化合物的本文所述的至少一种化合物一起配制在单位剂量制剂(例如,片剂)中,单位剂量制剂可含有约0.05重量%至约95重量%的至少一种活性化合物。其它药理活性物质也可存在,包括其它化合物。本公开的制剂可通过主要由混合组分组成的任何熟知制药学技术来制备。

[0541] 对于固体组合物来说,常规无毒固体载体包括例如,药用等级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁等。液体药学上可施用的组合物可例如通过以下方式来制备,例如使如本文所述的本公开的至少一种活性化合物和任选的药物佐剂溶解或分散于赋形剂(例如像水、盐水、葡萄糖水溶液、甘油、乙醇等)中以由此形成溶液或悬浮液。一般来说,适合的制剂可通过以下方式来制备:将本公开的至少一种活性化合物与液体或细碎固体载体或两者均匀地和密切地混合,并且然后(如果必要)使产物成形。例如,片剂可通过以下方式来制备:压制或模制可任选地与一种或多种辅助成分组合的本公开的至少一种化合物的粉末或颗粒。压制片剂可通过在适合的机器中压制可任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂和/或表面活性剂/分散剂混合的呈自由流动形式(如粉末或颗粒)的本公开的至少一种化合物来制备。模制片剂可通过在适合的机器中模制来制备,在机器中本公开的至少一种化合物的粉末状形式用惰性液体稀释剂润湿。

[0542] 适合用于经颊(舌下)施用的制剂包括锭剂,锭剂包含在调味的基剂(通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶)中的本公开的至少一种化合物;和香锭剂,香锭剂包含在惰性基剂(如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶)中的至少一种化合物。

[0543] 适合用于胃肠外施用的本公开的制剂包含式I-II的至少一种化合物的无菌水性制剂或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐和水合物,制剂与预期接受者的血液大约等渗。这些制剂是经静脉内施用,但是还可通过皮下、肌内或皮内注射实现施用。这类制剂可方便地通过将本文所述的至少一种化合物与水混合并且使所得溶液无菌并与血液等渗来制备。根据本公开的可注射组合物可含有约0.1%w/w至约5%w/w的活性化合物。

[0544] 适合用于直肠施用的制剂被呈现为单位剂量栓剂。这些可通过使如本文所述的至少一种化合物与一种或多种常规固体载体(例如,可可脂)混合并且然后使所得混合物成形来制备。

[0545] 适合用于局部涂覆至皮肤的制剂可采取软膏剂、乳膏剂、洗剂、糊剂、凝胶、喷雾剂、气雾剂或油的形式。可使用的载体和赋形剂包括凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、醇以及其两种或更多种的组合。活性化合物(即,式I-IV的至少一种化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐以及其水合物)通常以约0.1%w/w至约15%w/w(例如约0.5%至约2%)的组合物的浓度存在。

[0546] 所施用的活性化合物的量可取决于所治疗的受试者、受试者的体重、施用方式以及处方医师的判断。例如,给药时间表可涉及在约1 μ g至约1000mg的感知剂量下每日或每半日施用包封化合物。在另一个实施方案中,可采用间歇施用(如基于每月或每年)包封化合物的剂量。包封有助于可及作用部位并允许同时施用活性成分,从而在理论上产生协同作用。根据标准给药方案,医师将容易地确定最佳剂量,并且将能够容易地修改施用以实现这类剂量。

[0547] 本文公开的化合物或组合物的治疗有效量可通过化合物的治疗效力来测量。然而,剂量可根据患者的需要、所治疗的病状的严重性以及所使用的化合物而变化。在一个实施方案中,所公开的化合物的治疗有效量足以产生最大血浆浓度。初步剂量(如例如,根据动物测试所确定)和用于人施用的剂量的缩放是根据本领域公认实践来进行。

[0548] 在细胞培养物或实验动物中,可通过标准药理学程序确定毒性和治疗功效,例如,用于测定LD₅₀(群体的50%致死剂量)和ED₅₀(群体的50%治疗有效剂量)。毒性作用与治疗作用之间的剂量比率是治疗指数,并且它可被表示为比率LD₅₀/ED₅₀。优选表现出较大治疗指数的组合物。

[0549] 可在配制用于在人中使用的剂量范围中使用由细胞培养测定或动物研究获得的数据。在一种动物模型中实现的治疗有效剂量可使用本领域中已知的转换因子被转换用于在另一种动物(包括人)中使用(参见,例如,Freireich等人,Cancer Chemother.Reports50(4):219-244(1966)和等效表面积剂量因子的表I)。

[0550] 表I:等效表面积剂量因子:

	至: 来自:	小鼠 (20 g)	大鼠 (150 g)	猴 (3.5 kg)	狗 (8 kg)	人 (60 kg)
[0551]	小鼠	1	1/2	1/4	1/6	1/12
	大鼠	2	1	1/2	1/4	1/7
	猴	4	2	1	3/5	1/3
	狗	6	4	3/5	1	1/2
	人	12	7	3	2	1

[0552] 化合物的剂量优选地在包括ED₅₀的具有极小毒性或没有毒性的循环浓度范围内。剂量可取决于所采用的剂型和所利用的施用途径而在这个范围内变化。一般来说,治疗有效量可随受试者的年龄、状况和性别以及受试者的医学病状的严重性变化。剂量可由医师确定并且根据需要进行调整,以适应所观察到的治疗作用。

[0553] 在一个实施方案中,式I-II的化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或水合物与另一种治疗剂组合施用。其它治疗剂可提供相对于本公开化合物的单独施用的累加或协同值。治疗剂可以是例如,抑制素;PPAR激动剂,例如噻唑烷二酮或贝特类;烟酸、RVX、FXR或LXR激动剂;胆汁酸再摄取抑制剂;胆固醇吸收抑制剂;胆固醇合成抑制剂;胆固醇酯转运蛋白(CETP)、离子交换树脂;抗氧化剂;AcylCoA胆固醇酰基转移酶的抑制剂(ACAT抑制剂);酪氨酸磷酸激酶抑制剂(tyrophostine);基于磺酰脲类的药物;双胍; α -葡萄糖苷酶抑制剂;载脂蛋白E调节剂;HMG-CoA还原酶抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白;LDL-降低药物;HDL-升高药物;HDL增强剂;载脂蛋白A-IV和/或载脂蛋白基因的调节剂;或任何心血管药物。

[0554] 在另一个实施方案中,式I和/或式II的化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或水合物与一种或多种抗炎剂组合施用。抗炎剂可包括免疫抑制剂、TNF抑制剂、皮质类固醇类、非类固醇抗炎药(NSAID)、改善疾病的抗风湿药物(DMARDs)等。示例性抗炎剂包括例如,强的松、甲基强的松龙(Medrol®)、曲安西龙、甲氨蝶呤(Rheumatrex®、

Trexall[®]、羟氯喹(Plaquenil[®])、柳氮磺吡啶(Azulfidine[®])、来氟米特(Arava[®])、依那西普(Enbrel[®])、英夫利昔单抗(Remicade[®])、阿达木单抗(Humira[®])、利妥昔单抗(Rituxan[®])、阿巴西普(Orencia[®])、白细胞介素-1、阿那白滞素(Kineret[™])、布洛芬、酮洛芬、非诺洛芬、萘普生、阿司匹林、对乙酰氨基酚、吡罗昔康、替诺昔康、氯诺昔康、酮咯酸、依托度酸、甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、托芬那酸、双氯芬酸、奥沙普秦、阿扎丙宗、尼美舒利、萘丁美酮、替尼达普、依那西普、托美汀、保泰松、羟布宗、二氟尼柳、双水杨酯、奥沙拉秦或柳氮磺吡啶。

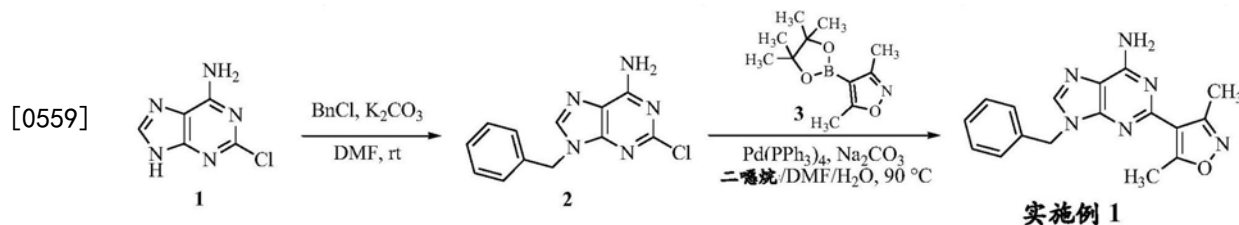
实施例

[0555] 一般方法。除非另有说明,否则试剂和溶剂按从商业供应商的原样使用。质子核磁共振光谱在Bruker AVANCE 300光谱仪上以300MHz或在Bruker AVANCE 500光谱仪中以500MHz或在Bruker AVANCE 300光谱仪上以300MHz获得。光谱以ppm(δ)单位给出并且耦合常数、J值均以赫兹(Hz)报道。四甲基硅烷用作¹H核磁共振的内标。质谱分析在Waters Aquity UPLC质谱仪上以ESI或APCI模式(适当时)、在Agilent 6130A质谱仪以ESI、APCI或MultiMode模式(适当时)或在Applied Biosystems API-150EX光谱仪上以ESI或APCI模式(适当时)进行。硅胶色谱通常在Teledyne Isco CombiFlash[®] Rf 200系统或Teledyne Isco CombiFlash[®] Companion系统上进行。

[0556] 缩写:CDI:1,1'-羰基二咪唑;DMAP:N,N-二甲氨基丙基胺;EDC:1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐;m-CPBA:3-氯过氧苯甲酸;NBS:N-溴琥珀酰亚胺。

[0557] 一般程序A:

[0558] 制备9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-嘌呤-6-胺(实施例化合物1)

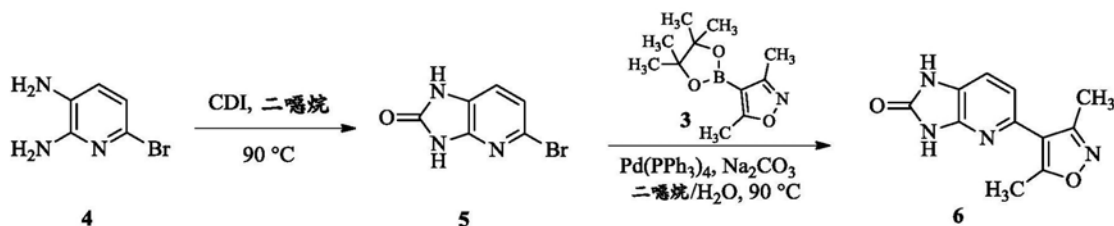


[0560] 步骤1:向1(1.50g,8.84mmol)于DMF(50mL)的浆料加入碳酸钾(3.64g,26.4mmol)和苄基氯(1.01mL,8.84mmol)。将反应在室温搅拌16小时。过滤反应混合物,将滤液倾入水(100mL)中并搅拌5分钟。收获并干燥固体以得到为黄色固体的2(1.60g,70%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 8.26(s,1H),7.80(br s,2H),7.38-7.26(m,5H),5.34(s,2H);ESI m/z 260[M+H]⁺。

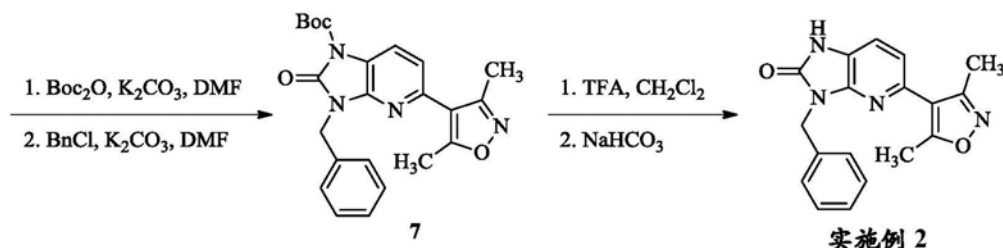
[0561] 步骤2:向2(260mg,1.0mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和DMF(4mL)中的溶液加入3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异噁唑(335mg,1.5mmol)、碳酸钠(2.0M于H₂O中,1.0mL,2.0mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(116mg,0.1mmol)。反应混合物用氮气吹扫并在80℃加热16小时。混合物用二氯甲烷(20mL)稀释并过滤。将滤液浓缩并通过色谱(硅胶,0-5%二氯甲烷/甲醇)纯化,之后用EtOAc/己烷研磨以提供为白色固体的9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-嘌呤-6-胺(实施例化合物1)(110mg,34%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 8.29(s,1H),7.36-7.28(m,7H),5.38(s,2H),2.73(s,3H),2.51(s,3H);

ESI m/z 321 $[M+H]^+$ 。

[0562] 制备3-苄基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮(实施例化合物2)



[0563]



实施例 2

[0564] 步骤1:向4 (500mg, 2.66mmol) 于1,4-二噁烷 (15mL) 中的溶液加入CDI (517mg, 3.19mmol)。将反应在60℃加热16小时。收获并干燥固体以得到为浅紫色固体的5 (340mg, 60%) : 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.58 (br s, 1H), 11.02 (br s, 1H), 7.19 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8.1$ Hz, 1H)。

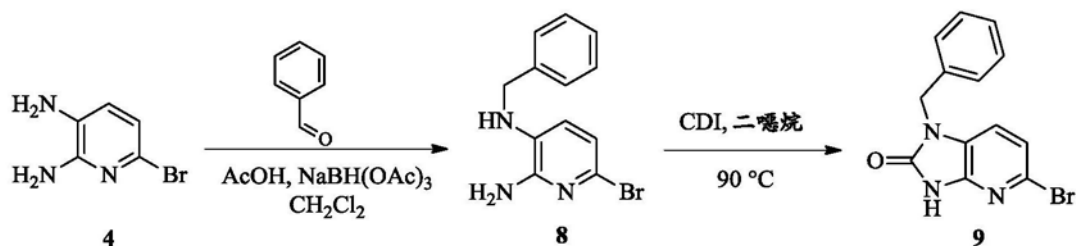
[0565] 步骤2:向5 (170mg, 0.79mmol) 于1,4-二噁烷 (12mL) 和DMF (6mL) 中的溶液加入3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异噁唑 (352mg, 1.58mmol)、碳酸钠 (2.0M于 H_2O 中, 1.19mL, 2.37mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0) (92mg, 0.08mmol)。反应混合物用氮气吹扫并在80℃加热16小时。混合物用二氯甲烷 (20mL) 稀释并过滤。将滤液浓缩并通过色谱(硅胶, 0-5%二氯甲烷/甲醇)纯化以提供为白色固体的6 (130mg, 71%) : 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.38 (br s, 1H), 10.90 (br s, 1H), 7.30 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

[0566] 步骤3:向6 (100mg, 0.43mmol) 于DMF (10mL) 中的溶液加入碳酸钾 (72mg, 0.52mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (104mg, 0.48mmol)。将反应在室温搅拌16小时。向反应混合物加入碳酸钾 (72mg, 0.52mmol) 和苄基氯 (0.14mL, 0.48mmol)。将反应在室温搅拌16小时。混合物用EtOAc (100mL) 稀释并用盐水 (50mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过色谱(硅胶, 0-30%乙酸乙酯/己烷)纯化得到为无色胶的6 (130mg, 71%) : 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.97 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.38-7.27 (m, 6H), 5.05 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.61 (s, 9H)。

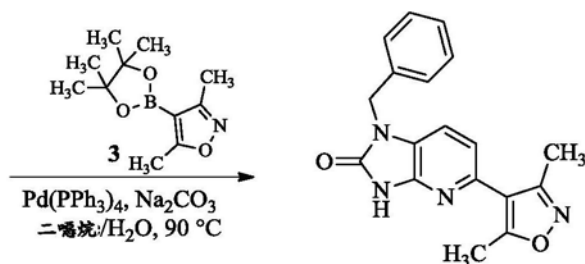
[0567] 步骤4:将7 (130mg, 0.31mmol) 于二氯甲烷 (4mL) 和TFA (2mL) 中的溶液在室温搅拌2小时。浓缩混合物, 将残余物溶解于二氯甲烷 (100mL) 中, 用饱和 $NaHCO_3$ (50mL $\times$ 2) 和盐水 (50mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以提供为灰白色固体的3-苄基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮(实施例化合物2) (81mg, 81%) : 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.31 (s, 1H), 7.40 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 5H), 7.15 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); ESI m/z 321 $[M+H]^+$ 。

[0568] 制备1-苄基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮(实

施例化合物3)



[0569]



实施例 3

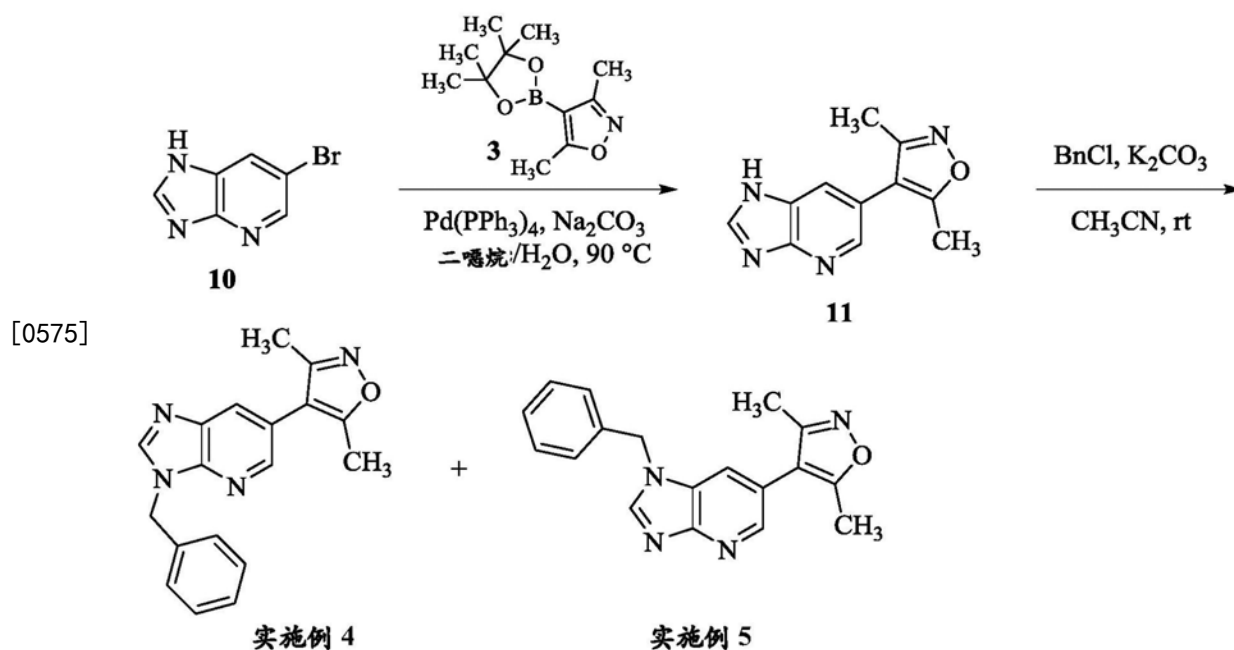
[0570] 步骤1:向4 (500mg, 2.66mmol) 和苯甲醛 (282mg, 2.66mmol) 于二氯甲烷 (15mL) 中的溶液加入乙酸 (319mg, 5.32mmol)。将反应在室温搅拌30分钟, 然后加入NaBH(OAc)₃ (1.69g, 7.98mmol)。将反应混合物在室温搅拌16小时。混合物用二氯甲烷 (100mL) 稀释并缓慢加入饱和NaHCO₃水溶液 (50mL)。将有机层分离, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物用二氯甲烷/EtOAc研磨以得到为浅褐色固体的8 (401mg, 54%) : ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ7.34-7.22 (m, 5H), 6.48 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.40 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.02 (br s, 2H), 5.54 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.27 (d, J=5.4Hz, 2H)。

[0571] 步骤2:向8 (400mg, 1.44mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液加入CDI (514mg, 3.17mmol)。将反应在110℃加热16小时。浓缩反应混合物。通过色谱 (硅胶, 0-40% 乙酸乙酯/己烷) 纯化得到为白色固体的9 (310mg, 71%) : ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.96 (s, 1H), 7.35-7.27 (m, 6H), 7.19 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.02 (s, 2H)。

[0572] 步骤3:向9 (310mg, 1.02mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液加入3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 异噁唑 (341mg, 1.53mmol)、碳酸钠 (2.0M 于H₂O中, 1.02mL, 2.04mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (59mg, 0.05mmol)。反应混合物用氮气吹扫并在80℃加热16小时。混合物用二氯甲烷 (20mL) 稀释并过滤。浓缩滤液且残余物通过色谱 (硅胶, 0-80% EtOAc/己烷) 纯化且用EtOAc研磨以提供为白色固体的1-苄基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮 (实施例化合物3) (202mg, 62%) : ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.76 (s, 1H), 7.44 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 5H), 7.11 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ESI m/z 321 [M+H]⁺。

[0573] 一般程序B

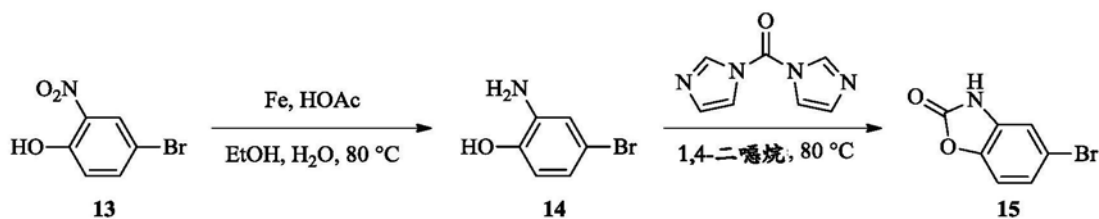
[0574] 制备4-(3-苄基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑 (实施例化合物4) 和4-(1-苄基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑 (实施例化合物5)。



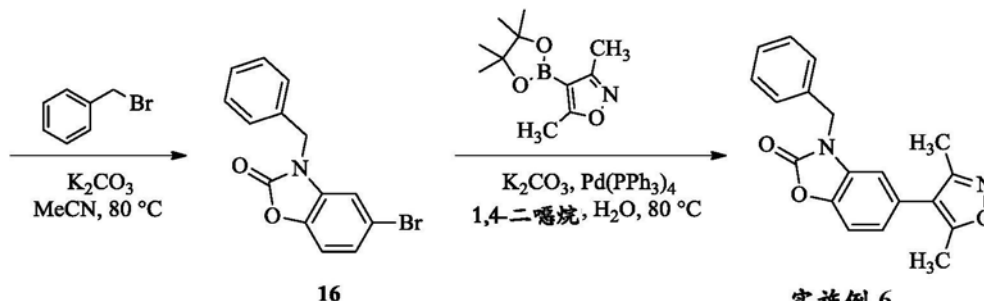
[0576] 步骤1:向10 (400mg, 2.0mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液加入3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 异噁唑 (669mg, 1.5mmol)、碳酸钠 (2.0M于H₂O中, 2.0mL, 4.0mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (116mg, 0.1mmol)。反应混合物用氮气吹扫并在80℃加热16小时。将混合物浓缩并通过色谱(硅胶, 0-8%二氯甲烷/甲醇)纯化, 之后用EtOAc/己烷研磨以提供为浅黄色固体的11 (228mg, 53%): ESI m/z 215[M+H]⁺。

[0577] 步骤2:向11 (220mg, 1.03mmol) 于CH₃CN (10mL) 中的溶液加入碳酸钾 (426mg, 3.09mmol) 和苄基氯 (0.12mL, 1.03mmol)。将反应在室温搅拌16小时。将混合物浓缩并通过色谱(硅胶, 0-10%甲醇/二氯甲烷)纯化以提供为灰白色固体的4-(3-苄基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑 (实施例化合物4) (34mg, 11%): ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 5H), 5.52 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ESI m/z 305[M+H]⁺; 为灰白色固体的4-(1-苄基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑 (实施例化合物5) (39mg, 12%): ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.40-7.37 (m, 3H), 7.34 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI m/z 305[M+H]⁺。

[0578] 制备3-苄基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基) 苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 (实施例化合物6)



[0579]



实施例 6

[0580] 步骤1:向13 (5.00g, 22.9mmol) 于乙酸 (50mL)、乙醇 (100mL) 和水 (5mL) 中的溶液加入铁粉 (6.42g, 115mmol)。将反应在80℃在氮气下加热2小时。将反应混合物冷却至室温, 浓缩并通过色谱 (硅胶, 0-100% 己烷/乙酸乙酯) 纯化以得到为褐色固体的14 (3.27g, 76%) : ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 6.88 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.77 (dd, $J=8.3, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.60 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.00-5.20 (br s, 3H)。

[0581] 步骤2:向14 (1.50g, 7.98mmol) 于1,4-二噁烷 (100mL) 中的溶液加入1,1'-羰基二咪唑 (1.55g, 9.58mmol)。将反应在80℃在氮气下加热17小时。将混合物冷却至室温并加入2N HCl水溶液 (40mL)。溶液用乙酸乙酯 (200mL) 稀释并用盐水洗涤 ($2 \times 50\text{mL}$)。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过色谱 (硅胶, 0-50% 乙酸乙酯/己烷) 纯化得到为橙色固体的15 (1.08g, 63%) : ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.81 (s, 1H), 7.27-7.25 (m, 3H)。

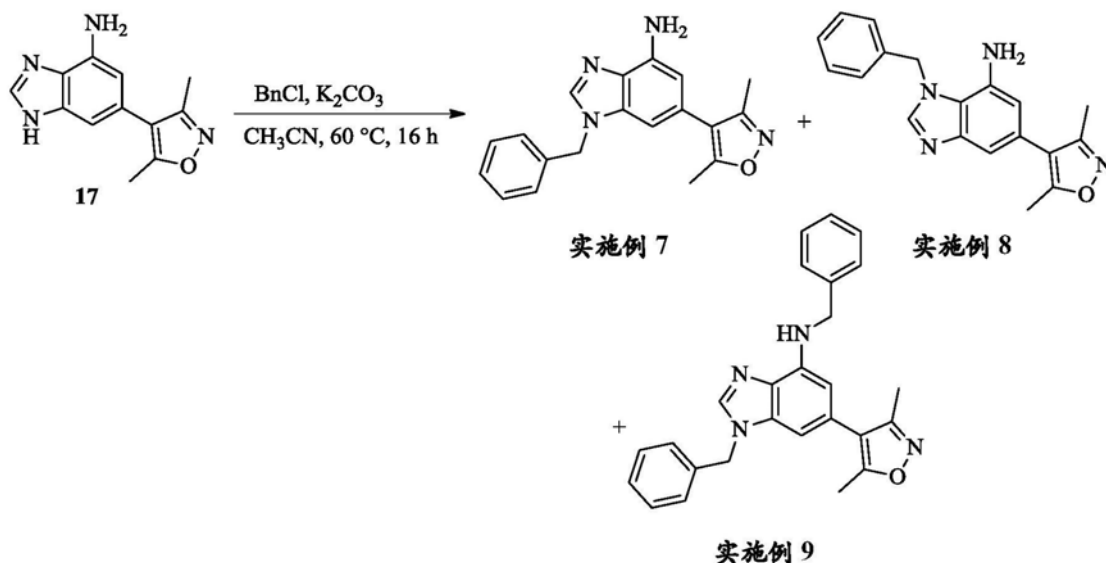
[0582] 步骤3:向15 (150mg, 0.701mmol) 于乙腈 (10mL) 中的溶液加入苄基溴 (180mg, 1.05mmol) 和碳酸钾 (193mg, 1.40mmol)。将反应在80℃加热3小时。将反应混合物冷却至室温, 浓缩并通过色谱 (硅胶, 0-50% 乙酸乙酯/己烷) 纯化以提供为灰白色固体的16 (195mg, 92%) : ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.30 (m, 5H), 7.22 (dd, $J=8.5, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 4.97 (s, 2H)。

[0583] 步骤4:向16 (195mg, 0.641mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液加入3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 异噁唑 (172mg, 0.769mmol)、碳酸钾 (177mg, 1.28mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (37mg, 0.032mmol)。反应混合物用氮气吹扫并在100℃加热4小时。将反应混合物冷却至室温, 浓缩并通过色谱 (硅胶, 0-30% 乙酸乙酯/己烷) 纯化。其通过用10-90% 于 H_2O 中的 CH_3CN 洗脱的Polaris柱反相HPLC进一步纯化以得到为灰白色固体的3-苄基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基) 苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (实施例化合物6) (115mg, 56%) : ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.47-7.42 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.23 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.12 (dd, $J=8.2\text{Hz}, 7.7\text{Hz}$, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0584] 一般程序C:

[0585] 制备1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺 (实施例化合物7)、1-苄基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-胺 (实施例化合物8) 和N,1-

二苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺(实施例化合物9)



[0586]

[0587] 向6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺17 (290mg, 1.27mmol) 于CH₃CN (15mL) 中的溶液加入碳酸钾 (350mg, 2.54mmol) 和苄基氯 (200mg, 1.59mmol)。将反应混合物在60℃搅拌16小时。混合物用二氯甲烷 (20mL) 稀释并通过硅藻土层过滤。浓缩滤液并通过色谱(硅胶, 0-10%CH₃OH/CH₂Cl₂) 纯化以提供为灰白色固体的1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺(实施例化合物7) (109mg, 27%) : ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.95 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 3H), 7.23-7.20 (m, 2H), 6.46 (d, J=1.2Hz, 1H), 6.40 (d, J=1.2Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESIMS m/z 319[M+H]⁺; 为灰白色固体的1-苄基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-胺(实施例化合物8) (19mg, 4.7%) : ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.15 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 3H), 7.23 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 6.39 (d, J=1.2Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ESIMS m/z 319[M+H]⁺; 为灰白色固体的N,1-二苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺(实施例化合物9) (40mg, 8%) : ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.27 (s, 1H), 7.40-7.18 (m, 10H), 6.62 (d, J=1.2Hz, 1H), 6.57 (t, J=6.0Hz, 1H), 5.97 (d, J=1.2Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.48 (d, J=6.0Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.94 (s, 3H); ESIMS m/z 409[M+H]⁺。

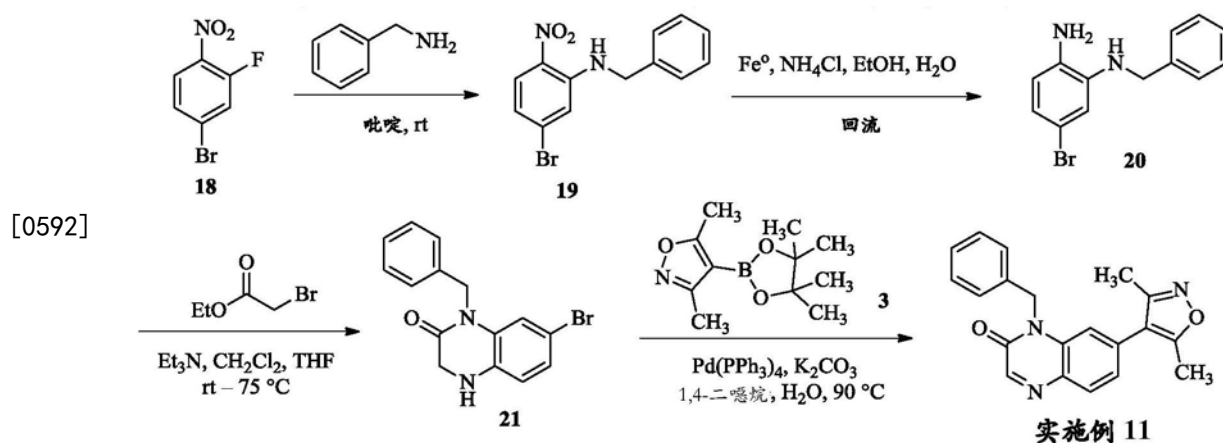
[0588] 制备1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮(实施例化合物10)



[0589]

[0590] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮(实施例化合物10) 通过按照用于制备实施例3的方法来制备, 得到为白色固体的产物 (158mg, 47%) : ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.81 (s, 1H), 7.90 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.44-7.25 (m, 6H), 5.05 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); MM m/z 321[M+H]⁺。

[0591] 制备1-苄基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)喹啉-2(1H)-酮(实施例化合物11)



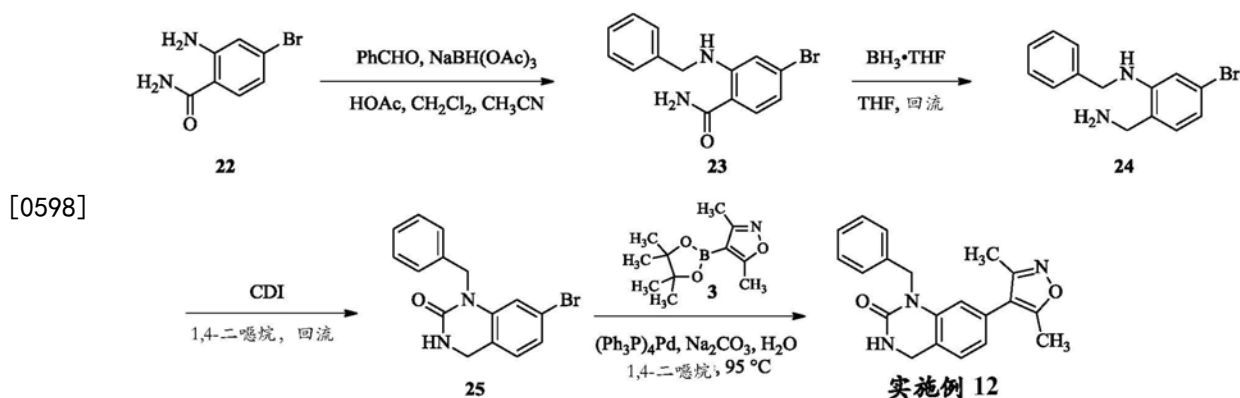
[0593] 步骤1:将18 (500mg, 2.3mmol)、苄基胺 (1.2g, 11.4mmol) 和吡啶 (5.0mL) 的溶液在室温搅拌18小时。真空除去溶剂并且产物通过色谱(硅胶, 0-10% 乙酸乙酯/己烷)纯化以提供为黄色固体的19 (630mg, 91%): ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 1H), 8.05 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.32 (m, 5H), 7.01 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 6.79 (dd, $J=9.1, 1.9\text{Hz}$, 1H), 4.51 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H)。

[0594] 步骤2:将19 (100mg, 0.33mmol)、铁粉 (127mg, 2.28mmol)、氯化铵 (27mg, 0.5mmol)、水 (0.5mL) 和乙醇 (3mL) 的混合物在回流加热0.5小时。冷却反应混合物并过滤。除去溶剂以提供为灰白色固体的20 (90mg, 100%): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.29 (m, 5H), 6.81-6.77 (m, 2H), 6.61-6.58 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.41 (s, 1H); ESI m/z 278 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0595] 步骤3:在室温向20 (100mg, 0.36mmol)、三乙胺 (48mg, 0.47mmol)、 CH_2Cl_2 (0.5mL) 和 THF (1.0mL) 的混合物加入溴乙酸乙酯 (78mg, 0.47mmol) 于 THF (1.0mL) 中的溶液。将反应混合物搅拌18小时, 然后加热至75 $^{\circ}\text{C}$ 持续1小时。将反应混合物浓缩并且产物通过色谱(硅胶, 0-30% 乙酸乙酯/己烷)纯化以提供为棕褐色固体的21 (44mg, 39%): ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.29 (m, 4H), 7.24-7.22 (m, 2H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.55 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.05 (s, 2H); ESI m/z 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0596] 步骤4:将21 (44mg, 0.14mmol)、3 (47mg, 0.21mmol)、 K_2CO_3 (39mg, 0.28mmol)、四(三苯基膦)钯 (0) (8mg, 0.01mmol)、1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (0.5mL) 的混合物在90 $^{\circ}\text{C}$ 加热16小时。将反应混合物浓缩于硅胶上并且产物通过色谱(硅胶, 0-50% 乙酸乙酯/己烷)纯化以提供为灰白色固体的1-苄基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)喹啉-2(1H)-酮(实施例化合物11) (16mg, 34%): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.43 (s, 1H), 7.94 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); ESI m/z 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0597] 制备1-苄基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(实施例化合物12)



[0599] 步骤1:向22 (1.19g, 5.53mmol) 和苯甲醛 (594mg, 5.60mmol) 于CH₂Cl₂ (50mL) 和CH₃CN (50mL) 中的溶液加入乙酸 (0.2mL)。将混合物在室温搅拌1小时。加入NaBH(OAc)₃ (3.52g, 16.59mmol)。将混合物在室温搅拌8小时。反应用饱和NaHCO₃水溶液 (50mL) 淬灭并浓缩, 将残余物悬浮于EtOAc (300mL) 中, 用盐水 (100mL) 洗涤。将有机层分离, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残余物通过色谱 (硅胶, 0-50% EtOAc/庚烷) 纯化以提供为灰白色固体的23 (201mg, 12%) : ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.93 (br. s, 1H), 7.55 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 6H), 6.76 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.69 (dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 4.39 (d, J=6.0Hz, 2H)。

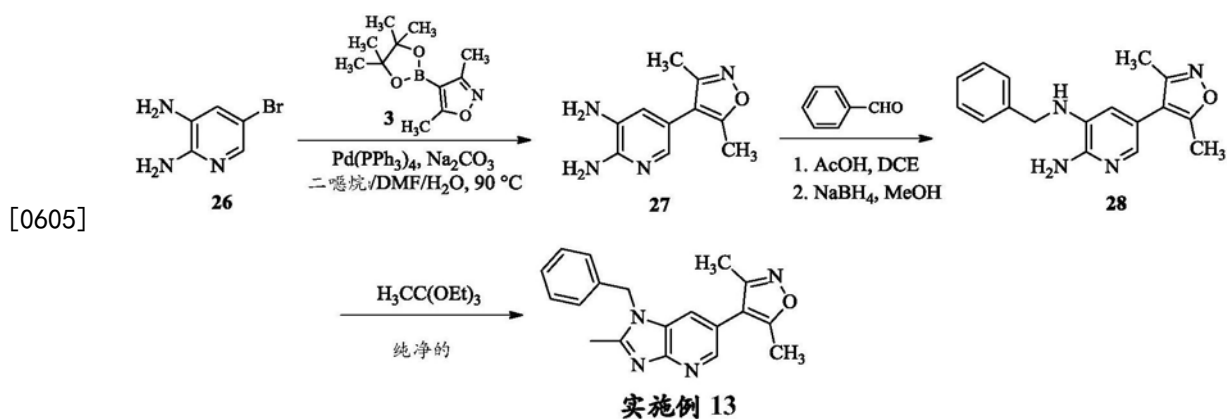
[0600] 步骤2:向23 (518mg, 1.70mmol) 于THF (20mL) 中的溶液加入BH₃·THF (1.0M于THF中, 8.50mL, 8.50mmol)。将混合物加热至回流16小时。缓慢加入MeOH (40mL), 之后加入2N HCl (40mL)。将混合物加热至回流3小时。加入NH₄OH (60mL), 混合物用EtOAc萃取 (200mL × 3)。将有机层分离, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过色谱 (硅胶, 0-10% MeOH/二氯甲烷) 纯化以提供为无色胶的24 (372mg, 75%) : ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.32-7.21 (m, 5H), 6.98 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.87 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.65 (dd, J=8.1, 2.1Hz, 1H), 6.53 (d, J=2.1Hz, 1H), 4.33 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.92 (br. s, 2H)。

[0601] 步骤3:使用用于实施例化合物3步骤2的程序, 以化合物24 (362mg, 1.24mmol) 开始, 得到为黄色固体的25 (325mg, 85%) : ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.33-7.31 (m, 3H), 7.25-7.23 (m, 3H), 7.09 (d, J=1.8Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.35 (d, J=1.5Hz, 2H)。

[0602] 步骤4:使用用于实施例化合物3步骤3的程序, 以化合物25 (317mg, 1.00mmol) 开始, 得到为白色固体的实施例化合物12 (199mg, 60%) : ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.34-7.21 (m, 7H), 6.90 (dd, J=7.5, 1.0Hz, 1H), 6.58 (d, J=1.0Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.89 (s, 3H); MM m/z 334 [M+H]⁺。

[0603] 一般程序D:

[0604] 制备4-(1-苄基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噻唑 (实施例化合物13)



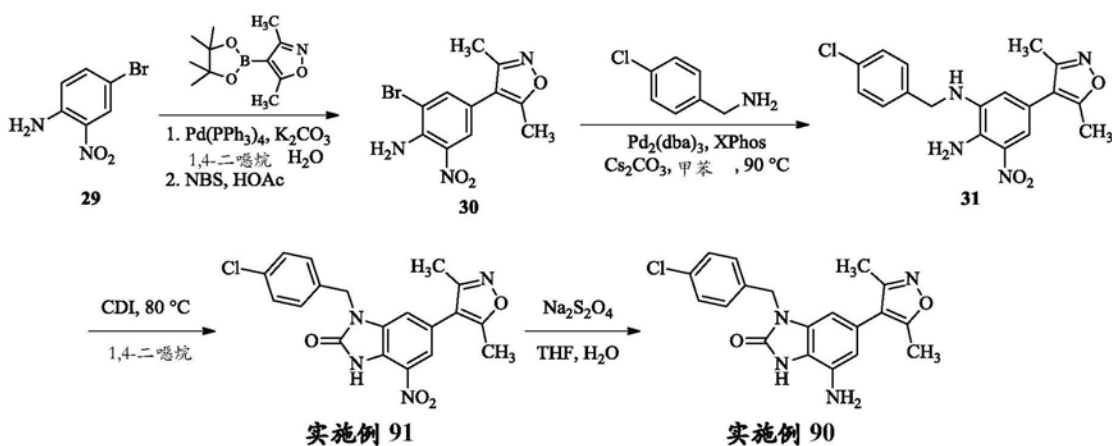
[0606] 步骤1:向26 (1.00g, 5.32mmol) 和3 (1.78g, 7.98mmol) 于1,4-二噁烷 (35mL) 和水 (7.5mL) 中的混合物加入碳酸钾 (1.47g, 10.6mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (307mg, 0.27mmol)。将反应搅拌并在90℃加热16小时。反应混合物用甲醇 (20mL) 稀释并加入硅胶 (15g)。将浆料浓缩至干并将所得粉末负载于硅胶上且用0-90%于己烷中的乙酸乙酯洗脱。将洁净产物浓缩以得到为黄绿色固体的27 (939mg, 70%) : ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.45 (t, J = 2.0Hz, 1H), 6.78 (t, J = 2.0Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。

[0607] 步骤2:在室温向27 (300mg, 1.47mmol) 于1,2-二氯乙烷 (15mL) 中的溶液加入苯甲醛 (156mg, 1.47mmol) 和冰乙酸 (200μL)。在搅拌17小时后,加入CH₂Cl₂ (20mL), 然后加入饱和NaHCO₃水溶液 (20mL, 缓慢地)。将有机层分离且经Na₂SO₄干燥。将悬浮液过滤并浓缩。材料通过色谱(硅胶, 0-60%于己烷中的乙酸乙酯)纯化以提供黄色固体, 将其溶解于甲醇 (10mL) 中, 在室温加入硼氢化钠 (52mg, 1.35mmol)。搅拌1小时后, 加入另外的硼氢化钠 (156mg, 3.40mmol) 并将反应搅拌1小时。将2N HCl水溶液加入至混合物直至pH4 (2mL), 然后加入饱和NaHCO₃溶液碱化至pH8 (2mL)。加入水 (10mL) 并将溶液用乙酸乙酯萃取 (3×100mL)。将乙酸乙酯萃取液合并, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以提供为白色固体的28 (401mg, 93%) : ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.48 (s, 1H), 7.37-7.26 (m, 5H), 6.58 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.33 (br s, 2H), 3.77 (br s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

[0608] 步骤3:向28 (350mg, 1.19mmol) 加入原乙酸三乙酯 (3.0mL, 16.4mmol) 和氨基磺酸 (1mg)。将混合物加热至100℃持续1小时。混合物用甲醇 (20mL) 稀释并吸附于硅胶 (10g) 上。材料通过色谱(硅胶, 0-60%于己烷中的乙酸乙酯, 然后0-5%于CH₂Cl₂中的甲醇)纯化以提供为白色固体的4-(1-苄基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑(实施例化合物13, 169mg, 45%) : ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ8.32 (d, J = 1.0Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.0Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.20-7.17 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ESI m/z 319 [M+H]⁺。

[0609] 一般程序E:

[0610] 制备1-(4-氯苄基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(实施例化合物91)和4-氨基-1-(4-氯苄基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(实施例化合物90)



[0612] 步骤1:向29 (1.00g, 4.61mmol) 于1,4-二噁烷 (40mL) 和水 (4mL) 中的溶液加入3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 异噁唑 (1.23g, 5.53mmol)、碳酸钾 (1.27g, 9.22mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (266mg, 0.231mmol)。反应混合物用氮气吹扫且在90℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温, 浓缩并通过色谱(硅胶, 0-30% 乙酸乙酯/己烷) 纯化以得到黄色固体, 其溶解于乙酸 (15mL) 中, 在0℃加入N-溴琥珀酰亚胺 (753mg, 4.23mmol)。将反应升温至室温并搅拌过夜。真空浓缩混合物。将残余物悬浮于热MeOH中, 冷却至室温并用10%NaHCO₃水溶液碱化。混合物用水稀释且过滤。滤饼用水洗涤并真空干燥以提供为黄色固体的30 (1.10g, 87%): ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.04 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.69 (bs, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ESI m/z 312[M+H]⁺。

[0613] 步骤2:在氮气气氛下向30 (500mg, 1.60mmol) 于甲苯 (50mL) 中的溶液加入4-氯苄基胺 (1.36g, 9.62mmol)、碳酸铯 (1.04g, 3.02mmol)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基 (114mg, 0.240mmol) 和三(二亚苄基丙酮) 二钯 (0) (146mg, 0.160mmol)。将反应混合物在90℃加热过夜, 冷却至室温, 并通过色谱(硅胶, 0-50% 于己烷中的乙酸乙酯) 纯化以提供为红色固体的31 (290mg, 49%): ESI m/z 373[M+H]⁺。

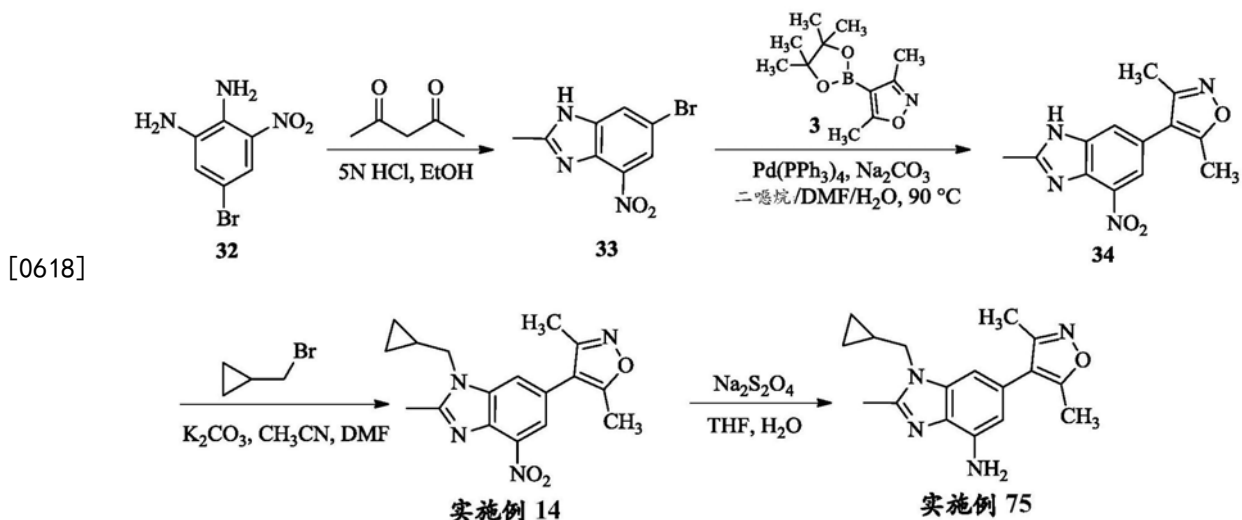
[0614] 步骤3:向31 (290mg, 0.779mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 中的混合物加入1,1'-羰基二咪唑 (630mg, 3.89mmol) 和DMAP (晶体)。将反应在密封管中于130℃加热4天。将混合物浓缩并通过色谱(硅胶, 0-100% 于己烷中的乙酸乙酯) 纯化以得到为橙色固体的实施例化合物91 (144mg, 46%): ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ7.80 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 4H), 7.24 (d, J=1.4Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 399[M+H]⁺。

[0615] 步骤4:向实施例化合物91 (70mg, 0.18mmol) 于四氢呋喃 (10mL) 中的溶液加入于水 (10mL) 中的连二亚硫酸钠 (183mg, 1.05mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜且在真空下浓缩。向残余物加入2N HCl并加热至回流, 冷却至室温, 并真空浓缩。将残余物溶解于MeOH中并用浓NH₄OH碱化, 浓缩, 并通过色谱(硅胶, 0-100% 己烷/乙酸乙酯) 纯化。其通过用10-90% 于H₂O中的CH₃CN洗脱的Polaris C₁₈柱反相HPLC进一步纯化以得到为灰白色固体的实施例化合物90 (34mg, 51%): ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ7.36-7.28 (m, 4H), 6.40 (d, J=1.4Hz, 1H), 6.25 (d, J=1.4Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ESI m/z 369[M+H]⁺。

[0616] 一般程序F:

[0617] 制备4-(1-(环丙基甲基)-2-甲基-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑 (实施例化合物14) 和1-(环丙基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并

[d]咪唑-4-胺(实施例化合物75)



[0619] 步骤1:将32(488mg,2.10mmol)和2,4-戊二酮(421mg,4.21mmol)于无水乙醇(28mL)和5N HCl水溶液(7.8mL)中的溶液加热至回流3小时。将混合物浓缩至干且加入乙酸乙酯(200mL)。将溶液用饱和NaHCO₃水溶液(250mL)和饱和NaCl水溶液(250mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物通过色谱(硅胶,0-40%己烷/乙酸乙酯)纯化以提供为橙色固体的33(495mg,92%):¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ10.38(br s,1H),8.24(d,J=2.0Hz,1H),8.12(d,J=1.0Hz,1H),2.73(s,3H)。

[0620] 步骤2:向33(200mg,0.78mmol)和3(262mg,1.17mmol)于1,4-二噁烷(6mL)和水(1.5mL)中的混合物加入碳酸钾(216mg,1.56mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(45mg,0.04mmol)。将反应搅拌并在90℃加热17小时。反应混合物用甲醇(20mL)稀释且加入硅胶(15g)。将悬浮液浓缩至干且所得粉末通过色谱(硅胶,0-90%己烷/乙酸乙酯)纯化以得到为黄色固体的34(187mg,88%):¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ8.00(d,J=1.5Hz,1H),7.89(s,1H),2.76(s,3H),2.45(s,3H),2.30(s,3H)。

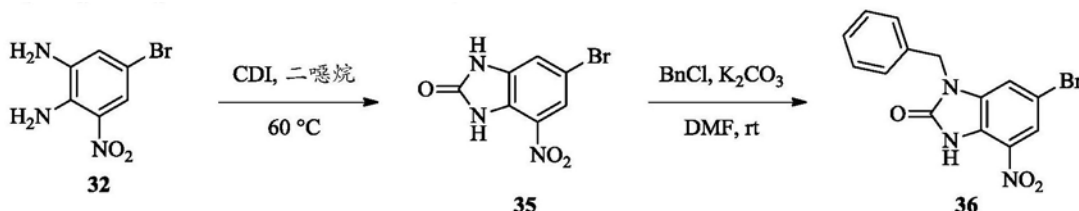
[0621] 步骤3:向34(217mg,0.797mmol)、碳酸钾(220mg,1.59mmol)、乙腈(5mL)和DMF(1mL)的溶液加入溴甲基环丙烷(129mg,0.956mmol)且将反应在60℃加热17小时。将材料冷却至室温且倾入饱和NaCl水溶液(30mL)。加入乙酸乙酯(100mL)且将层分离。乙酸乙酯层用饱和NaCl水溶液洗涤(2×20mL),经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物通过色谱(硅胶,0-90%己烷/乙酸乙酯)纯化以得到为黄色固体的实施例14(178mg,68%):¹H NMR(500MHz,CD₃OD) δ8.03(d,J=1.5Hz,1H),7.93(d,J=1.5Hz,1H),4.27(d,J=7.0Hz,2H),2.75(s,3H),2.46(s,3H),2.30(s,3H),1.38-1.28(m,1H),0.65-0.60(m,2H),0.51-0.46(m,2H)。ESI m/z 327 [M+H]⁺

[0622] 步骤4:在5分钟内向实施例化合物14(160mg,0.51mmol)于THF(10mL)中的溶液逐滴加入连二亚硫酸钠(446mg,2.56mmol)于水(10mL)中的溶液。将溶液在室温搅拌16小时并真空除去溶剂。加入甲醇(20mL)且将悬浮液在室温搅拌3小时。过滤混合物并浓缩滤液至干。将2N HCl水溶液(10mL)加入至残余物并加热至回流5分钟。浓缩至干后,加入甲醇(20mL)且使用饱和NaHCO₃水溶液(10mL)将溶液调节至pH8。加入硅胶(10g)并将悬浮液浓缩至干。所得粉末通过色谱(硅胶,0-5%甲醇/二氯甲烷)纯化,产物然后通过用10-90%于H₂O中的CH₃CN洗脱的Polaris C₁₈柱反相HPLC纯化以得到为白色固体的实施例化合物75

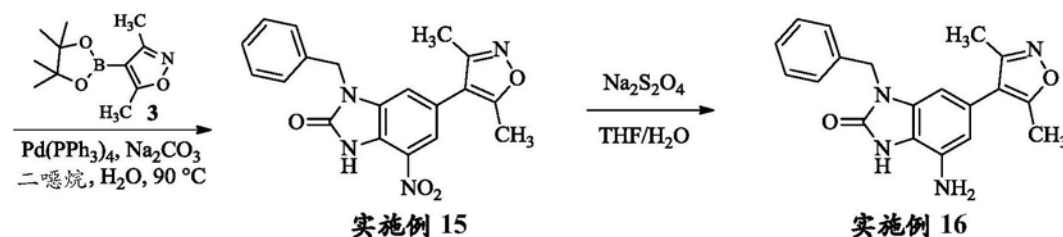
(131mg, 99%) : ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 6.70 (s, 1H), 6.44 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 4.08 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.30-1.19 (m, 1H), 0.62-0.53 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H). ESI m/z 297 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0623] 一般程序G:

[0624] 制备1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(实施例化合物15)和4-氨基-1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(实施例化合物16)



[0625]



[0626] 步骤1: 向32 (232mg, 1.0mmol) 于1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液加入CDI (194mg, 1.2mmol)。将反应在60℃加热16小时。收获并干燥固体以得到为褐黄色固体的35 (202mg, 78%) : ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.83 (br s, 1H), 11.53 (br s, 1H), 7.86 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H)。

[0627] 步骤2: 向35 (200mg, 0.78mmol) 于DMF (7mL) 中的溶液加入碳酸钾 (118mg, 0.85mmol) 和苄基氯 (98mg, 0.78mmol)。将反应在室温搅拌16小时。混合物用EtOAc (100mL) 稀释并用盐水 (50mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过色谱(硅胶, 0-100% 乙酸乙酯/己烷) 纯化得到为黄色固体的36 (101mg, 37%) : ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.15 (s, 1H), 7.90 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.28 (m, 5H), 5.10 (s, 2H)。

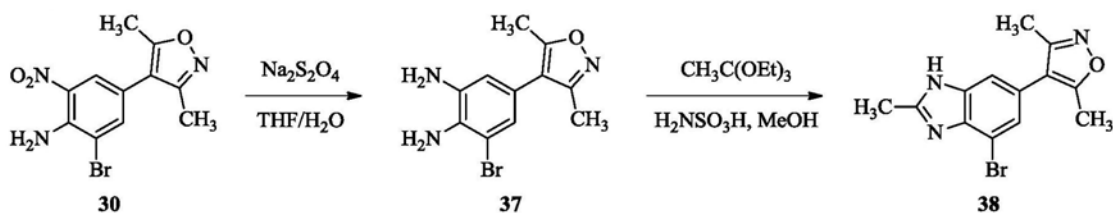
[0628] 步骤3: 向36 (100mg, 0.29mmol) 于1,4-二噁烷 (7mL) 中的溶液加入3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 异噁唑 (128mg, 0.57mmol)、碳酸钠 (2.0M 于 H_2O 中, 0.43mL, 0.86mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (34mg, 0.03mmol)。反应混合物用氮气吹扫并在80℃加热16小时。混合物用二氯甲烷 (20mL) 稀释并过滤。浓缩滤液且通过色谱(硅胶, 10-50% 乙酸乙酯/己烷) 纯化, 之后用乙酸乙酯研磨以提供为黄色固体的实施例化合物 15 (70mg, 66%) : ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.11 (s, 1H), 7.72 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.28 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0629] 步骤4: 向实施例化合物15 (52mg, 0.14mmol) 于THF (5mL) 和水 (4mL) 中的溶液加入 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (149mg, 0.86mmol)。将混合物在室温搅拌4小时, 加入2N HCl (1mL), 将混合物加热至回流15分钟, 然后冷却至室温。缓慢地加入 Na_2CO_3 以调节至pH9。混合物用 CH_2Cl_2 (100mL) 萃取, 有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 过滤, 浓缩且通过色谱(硅胶, 70-100% 乙酸乙酯/己烷) 纯化以提供为灰白色固体的实施例化合物16 (30mg, 63%) : ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.44 (s, 1H), 7.36-7.25 (m, 5H), 6.28 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.10 (s, 3H) ;

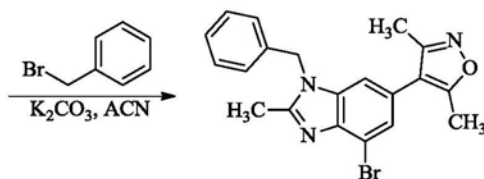
ESI m/z 335 $[M+H]^+$ 。

[0630] 一般程序H:

[0631] 制备4-(1-苄基-4-溴-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑(实施例化合物121)



[0632]



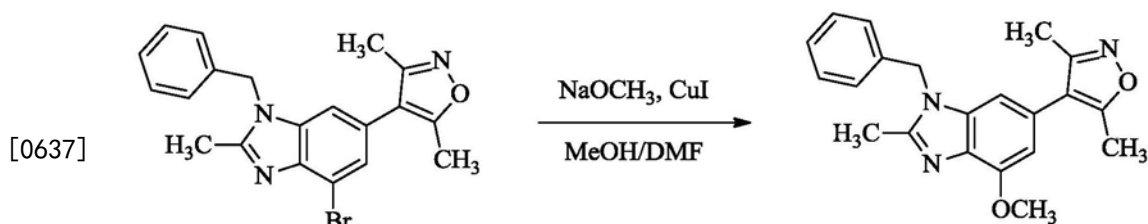
实施例 121

[0633] 步骤1:向30 (1.09g, 3.49mmol) 于四氢呋喃 (30mL) 中的溶液加入于水 (15mL) 中的连二亚硫酸钠 (4.86g, 28.0mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜且在真空下浓缩。将残余物溶解于MeOH/水 (1:1, 150mL) 中且固体通过在真空下除去一些MeOH而沉淀。过滤固体, 用水洗涤并在真空下干燥以提供为黄色固体的37 (440mg, 34%): 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 6.85 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.00-3.60 (bs, 2H), 3.60-3.30 (bs, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI m/z 282 $[M+H]^+$ 。

[0634] 步骤2:向37 (4.01g, 14.2mmol) 于甲醇 (87mL) 中的溶液加入原乙酸三乙酯 (3.45g, 21.3mmol) 和氨基磺酸 (69mg, 0.71mmol)。将反应在室温搅拌5小时。反应混合物用水 (50mL) 稀释, 用 $NaHCO_3$ 碱化且过滤。将固体干燥以提供为褐色固体的38 (4.2g, 96%): 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.82 (br. s, 1H), 7.42 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

[0635] 步骤3:将38 (300mg, 0.980mmol)、苄基溴 (503mg, 2.94mmol) 和碳酸钾 (676mg, 4.90mmol) 于乙腈 (50mL) 中的混合物在密封管中于75°C加热过夜。将反应混合物冷却至室温, 浓缩且通过色谱 (硅胶, 0-100% 于己烷中的乙酸乙酯) 纯化以得到为灰白色固体的实施例化合物121 (276mg, 71%): 1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.25 (m, 5H), 7.15 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 396 $[M+H]^+$ 。

[0636] 制备4-(1-苄基-4-甲氧基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑(实施例化合物66)



实施例 121

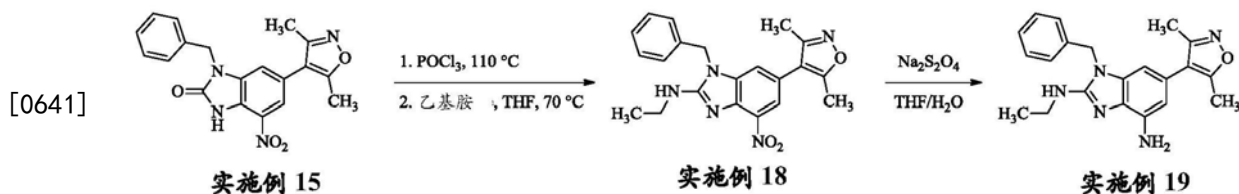
实施例 66

[0638] 将实施例121 (80mg, 0.20mmol)、 $NaOCH_3$ (108mg, 2.0mmol) 和CuI (57mg, 0.30mmol)

于MeOH (1mL) 和DMF (3mL) 中的混合物用氮气吹扫并在100℃加热6小时。混合物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释并用盐水 (50mL) 洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。残余物通过色谱 (硅胶, 40-100% EtOAc/己烷) 纯化以提供为灰白色固体的实施例化合物66 (386mg, 55%) : ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.30 (m, 3H), 7.09-7.06 (m, 2H), 6.64 (d, J=1.2Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ESI m/z 348 [M+H]⁺。

[0639] 一般程序I:

[0640] 制备1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-乙基-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2-胺 (实施例化合物18) 和1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N²-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2,4-二胺 (实施例化合物19)

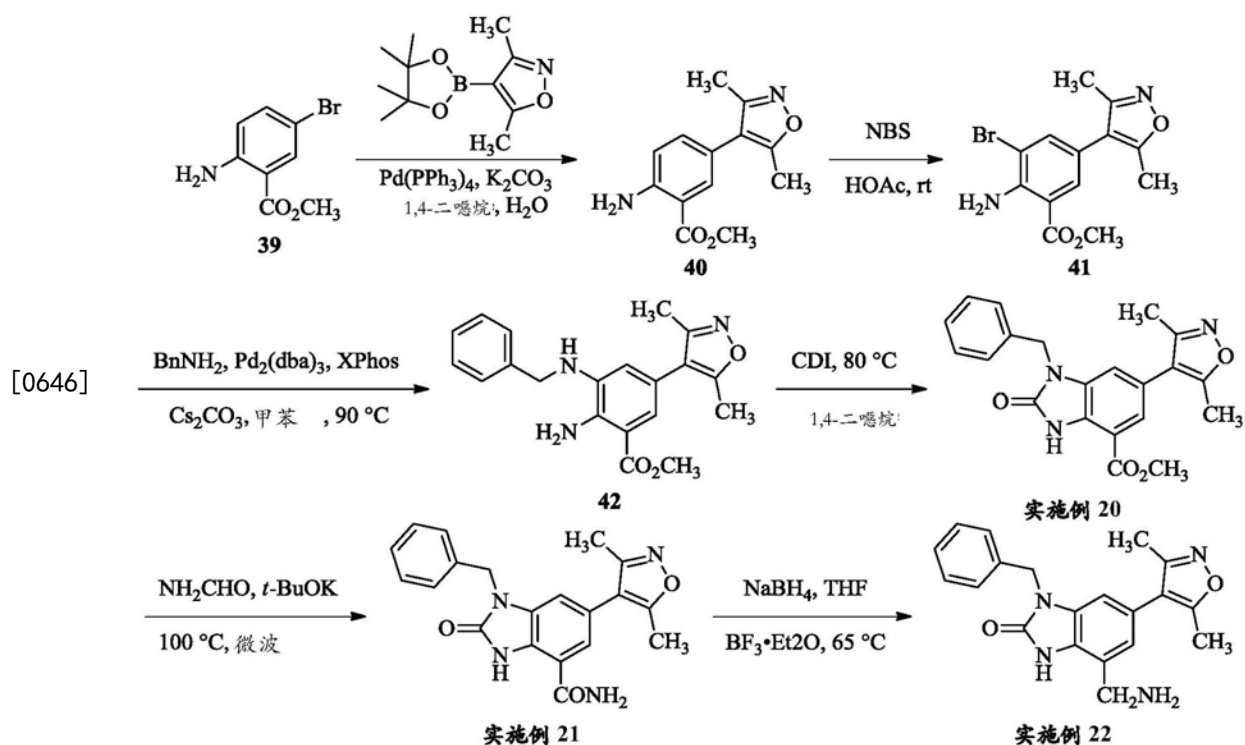


[0642] 步骤1: 将实施例化合物15 (73mg, 0.668mmol) 于POCl₃ (3mL) 中的混合物在110℃加热持续16小时。浓缩反应混合物, 将残余物溶解于CH₂Cl₂ (100mL) 中, 用饱和NaHCO₃ (2×50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物溶解于乙基胺于THF (2.0M, 10mL) 中的溶液且将混合物在70℃加热3小时。浓缩反应混合物, 残余物通过色谱 (硅胶, 20-60% EtOAc/己烷) 纯化以提供为橙色固体的实施例化合物18 (113mg, 43%) : ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 3H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.03 (d, J=1.5Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.29 (t, J=5.4Hz, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.27 (t, J=7.5Hz, 3H); ESI m/z 392 [M+H]⁺。

[0643] 步骤2: 向实施例化合物18 (90mg, 0.23mmol) 于THF (5mL) 和水 (4mL) 中的溶液加入Na₂S₂O₄ (240mg, 1.38mmol)。将混合物在室温搅拌4小时, 加入2N HCl (1mL), 将混合物加热至回流15分钟, 然后冷却至室温。缓慢地加入Na₂CO₃以调节至pH9。混合物用CH₂Cl₂ (100mL) 萃取, 有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩且通过色谱 (硅胶, 0-10% 甲醇/乙酸乙酯) 纯化以提供为灰白色固体的实施例化合物19 (60mg, 72%) : ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.34-7.20 (m, 5H), 6.62 (t, J=5.4Hz, 1H), 6.30 (d, J=1.5Hz, 1H), 6.21 (d, J=1.5Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H); ESI m/z 362 [M+H]⁺。

[0644] 一般程序J:

[0645] 制备1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯 (实施例化合物20)、1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺 (实施例化合物21) 和4-(氨基甲基)-1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (实施例化合物22)



[0647] 步骤1:向39 (2.00g, 8.70mmol) 于1,4-二噁烷 (80mL) 和水 (8mL) 中的溶液加入3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 异噁唑 (2.13g, 9.57mmol)、碳酸钾 (2.40g, 17.4mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (502mg, 0.435mmol)。反应混合物用氮气吹扫且在 90°C 加热过夜。将反应混合物冷却至室温, 浓缩且通过色谱 (硅胶, 0-50% 于己烷中的乙酸乙酯) 纯化以提供为灰白色固体的40 (1.43g, 63%) : ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.15 (dd, $J=2.1, 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.81 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI m/z 247 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0648] 步骤2:向40 (1.34g, 5.45mmol) 于乙酸 (40mL) 中的混合物加入N-溴琥珀酰亚胺 (1.07g, 5.99mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟并浓缩。将残余物溶解于MeOH中且用10%碳酸氢钠中和至pH7。混合物用水稀释, 过滤。滤饼用水洗涤, 并在真空下干燥以提供为黄色固体的41 (1.65g, 93%) : ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 6.43 (bs, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

[0649] 步骤3:向41 (500mg, 1.54mmol) 于甲苯 (40mL) 中的溶液在氮气气氛下加入苄基胺 (823mg, 7.69mmol)、碳酸铯 (1.00g, 2.08mmol)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基 (110mg, 0.231mmol) 和三(二亚苄基丙酮) 二钯 (0) (141mg, 0.154mmol)。将反应混合物在 90°C 加热过夜, 冷却至室温且通过色谱 (硅胶, 0-20% 于己烷中的乙酸乙酯) 纯化以为浅褐色固体的提供42 (310mg, 57%) : ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.25 (m, 6H), 6.56 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.36 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.68 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); ESI m/z 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0650] 步骤4:向42 (310mg, 0.883mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 中的混合物加入1,1'-羰基二咪唑 (244mg, 2.12mmol) 和DMAP (一种晶体)。将反应在密封管中于 80°C 加热5天。将混合物浓缩且通过色谱 (硅胶, 0-100% 于己烷中的乙酸乙酯) 纯化以得到为灰白色固体的实施例化合物20 (160mg, 48%) : ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.54 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.24 (m, 5H),

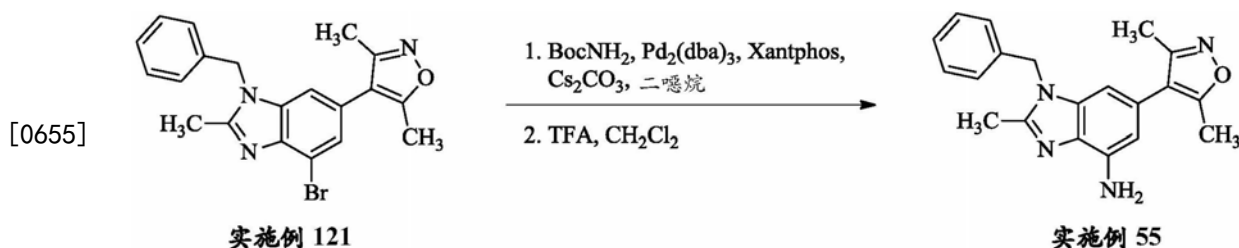
7.07 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); HPLC >99%, $t_R=15.0$ 分钟; ESI m/z 378 $[M+H]^+$ 。

[0651] 步骤5: 向实施例化合物20 (50mg, 0.13mmol) 于甲酰胺 (4mL) 中的混合物加入叔丁醇钾 (30mg, 0.26mmol)。将混合物在微波中于 100°C 加热3小时, 浓缩, 且通过色谱 (硅胶, 0-20% 于乙酸乙酯中的甲醇) 纯化以提供为灰白色固体的实施例化合物21 (13mg, 26%): ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.41 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.24 (m, 5H), 7.00 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); HPLC 98.3%, $t_R=12.3$ 分钟; ESI m/z 363 $[M+H]^+$ 。

[0652] 步骤6: 向实施例化合物21 (40mg, 0.11mmol) 于 THF (10mL) 中的溶液在氮气气氛下加入硼氢化钠 (38mg, 0.99mmol)。将混合物加热至 65°C 且加入三氟化硼二乙基醚合物 (0.2mL)。将混合物在 65°C 加热2小时。冷却至室温后, 加入盐酸 (2N, 5mL) 且将混合物搅拌2小时。混合物用 NaOH (2N, 5mL) 碱化, 浓缩, 且通过色谱 (硅胶, 0-100% 于二氯甲烷中的 CMA) (CMA=氯仿: 甲醇: 浓氢氧化铵=80:18:2) 纯化。其通过用 10-90% 于 H_2O 中的 CH_3CN 洗脱的 Polaris 柱反相 HPLC 进一步纯化以得到为灰白色固体的实施例化合物22 (16mg, 42%): ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.23 (m, 5H), 6.99 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); ESI m/z 340 $[M+H]^+$ 。

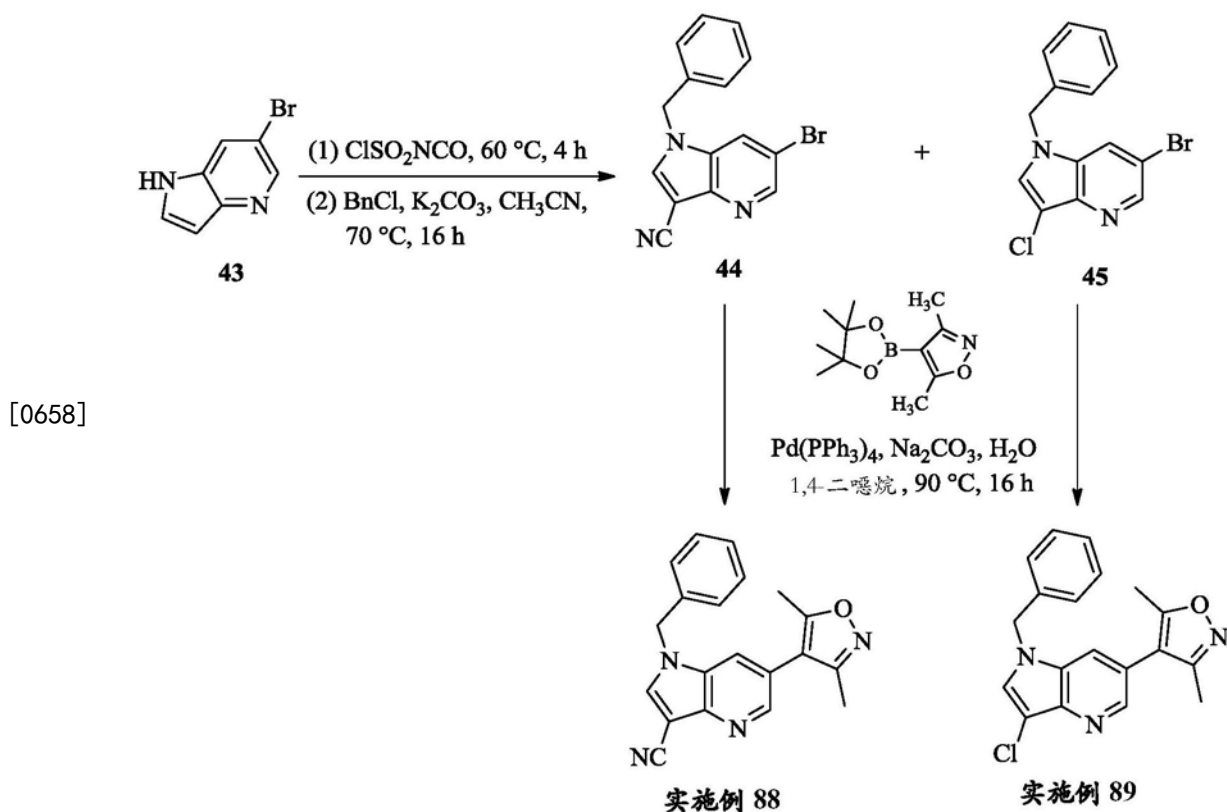
[0653] 一般程序K:

[0654] 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺 (实施例化合物55)



[0656] 将实施例121 (250mg, 0.63mmol)、 BocNH_2 (221mg, 1.89mmol)、Xantphos (73mg, 0.126mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (58mg, 0.063mmol) 和 Cs_2CO_3 (720mg, 2.21mmol) 于 1,4-二噁烷 (13mL) 中的混合物用氮气吹扫并在 100°C 加热18小时。混合物用二氯甲烷 (200mL) 稀释并过滤。浓缩滤液且通过色谱 (硅胶, 0-50% EtOAc/己烷) 纯化以提供浅褐色泡沫, 将其溶解于 CH_2Cl_2 (4mL) 中, 加入 TFA (2mL)。将混合物在室温搅拌2小时, 浓缩, 将残余物溶解于乙酸乙酯 (100mL) 中并用饱和 NaHCO_3 洗涤 (50mL $\times$ 2)。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过色谱 (硅胶, 0-10% MeOH/EtOAc) 纯化得到为灰白色固体的实施例化合物55 (146mg, 88%): ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.28 (m, 3H), 7.09-7.08 (m, 2H), 6.42 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.36 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.42 (br. s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI m/z 333 $[M+H]^+$ 。

[0657] 制备1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲腈 (实施例化合物88) 和4-(1-苄基-3-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑 (实施例化合物89)



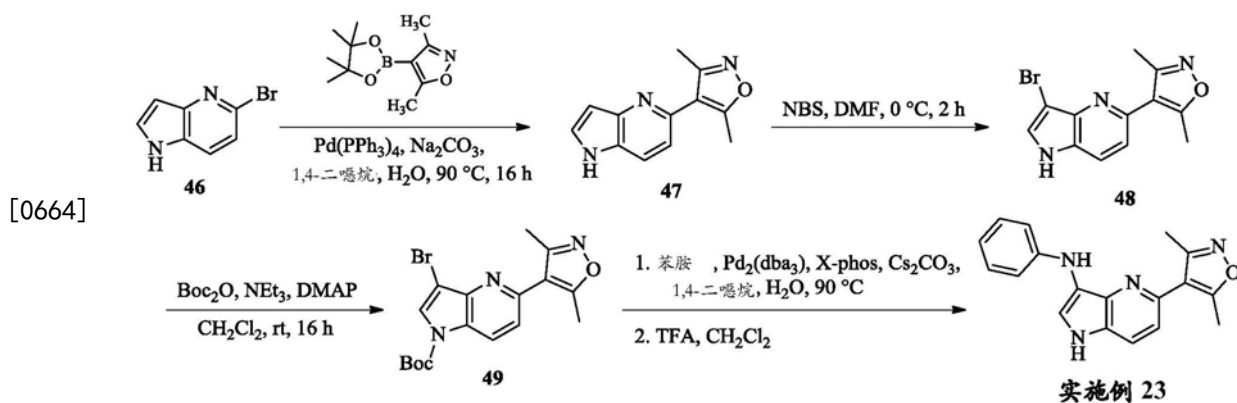
[0659] 步骤1:向43 (200mg, 1.0mmol) 于 CH_3CN (6mL) 中的悬浮液加入 ClSO_2NCO (360mg, 2.5mmol)。将反应混合物在60°C搅拌4小时。将混合物冷却至室温后,加入DMF (1mL)。将混合物在室温搅拌1小时。混合物用30%于 CHCl_3 中的*i*-PrOH (50mL) 稀释并用盐水 (20mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗品溶解于 CH_3CN (4mL) 中,加入碳酸钾 (280mg, 2.0mmol) 和苄基氯 (128mg, 1.0mmol)。将反应在70°C搅拌16小时。将反应混合物滤过硅藻土层,浓缩。残余物通过色谱 (硅胶, 0-50% 乙酸乙酯/己烷) 纯化以提供为黄色油的44 (16mg, 5%) 和为灰白色固体的45 (12mg, 4%); 44: ESIMS m/z 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 45: ESI MS m/z 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0660] 步骤2:对化合物44 (16mg, 0.051mmol) 使用与用于一般程序C步骤1类似的程序得到为灰白色固体的实施例化合物88 (6mg, 36%): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.55 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41-7.40 (m, 3H), 7.20-7.15 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI MS m/z 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0661] 对化合物45 (12mg, 0.037mmol) 使用与用于一般程序C步骤1类似的程序得到为黄色固体的实施例化合物89 (8mg, 64%): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38-7.36 (m, 3H), 7.18-7.16 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESIMS m/z 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0662] 一般程序M:

[0663] 制备5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-苯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-胺 (实施例化合物23)



[0665] 步骤1:向46 (500mg, 2.54mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液加入3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 异噁唑 (792mg, 3.56mmol)、碳酸钠 (538mg 于2mL H₂O中, 5.08mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (294mg, 0.25mmol)。反应混合物用氮气吹扫且在90℃加热16小时。将混合物滤过硅藻土层。浓缩滤液。通过色谱 (硅胶, 0-50% 乙酸乙酯/二氯甲烷) 纯化得到为黄色油的47 (700mg, >100%) : ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.4 (s, 1H), 7.85 (dd, J=8.1, 0.9Hz, 1H), 7.68 (t, J=3.0Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.58 (d, J=2.1Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

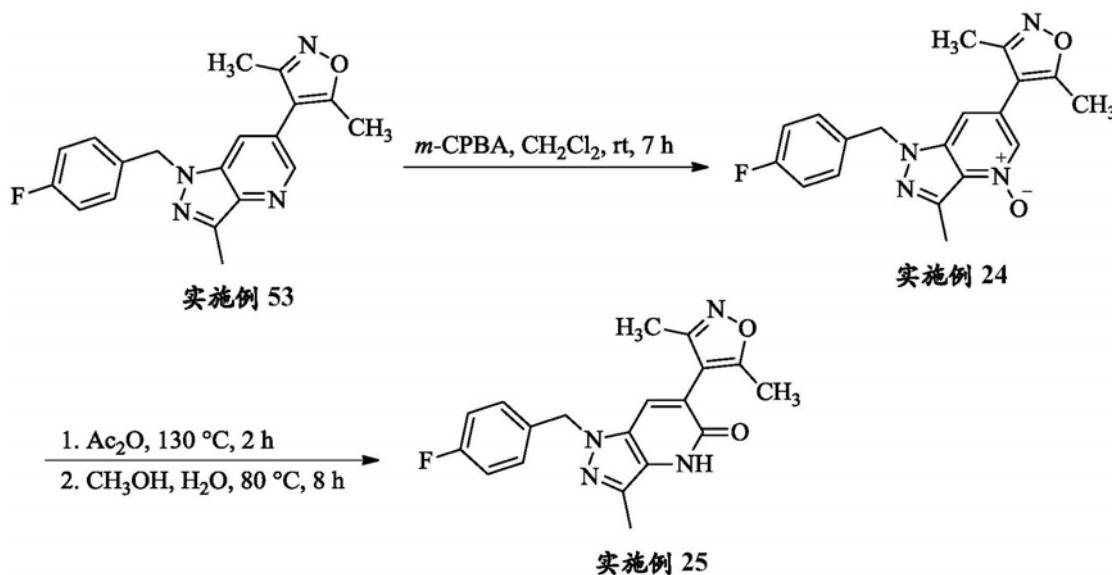
[0666] 步骤2:向47 (700mg, 2.54mmol) 于DMF (8mL) 中的溶液在0℃加入NBS (497mg, 2.79mmol)。将反应混合物在0℃搅拌2小时。混合物用二氯甲烷 (50mL) 稀释并用盐水 (20mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过色谱 (硅胶, 0-50% 乙酸乙酯/二氯甲烷) 纯化得到为褐色固体的48 (660mg, 89%) : ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.8 (s, 1H), 7.92 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.4Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); ESI m/z 292 [M+H]⁺。

[0667] 步骤3:向48 (250mg, 0.86mmol) 于CH₂Cl₂ (5mL) 中的溶液加入NEt₃ (130mg, 1.28mmol)、DMAP (12mg, 0.1mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (224mg, 1.03mmol)。将反应在室温搅拌16小时。浓缩反应混合物。通过色谱 (硅胶, 0-30% 乙酸乙酯/己烷) 纯化得到为灰白色固体的49 (210mg, 70%) : ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.43 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.34 (d, J=5.1Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.69 (s, 9H)。

[0668] 步骤4:向49 (100mg, 0.26mmol) 于1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液在氮气气氛下加入苯胺 (71mg, 0.76mmol)、碳酸铯 (250mg, 0.76mmol)、X-phos (24mg, 0.05mmol) 和三(二亚苄基丙酮) 二钯 (0) (23mg, 0.03mmol)。将反应混合物在90℃加热16小时。混合物用二氯甲烷 (10mL) 稀释并通过硅藻土层过滤。浓缩滤液。通过色谱 (硅胶, 0-50% 乙酸乙酯/己烷) 纯化得到红色油, 将其溶解于二氯甲烷 (5mL) 中, 加入TFA (2mL), 将混合物在室温搅拌2小时。浓缩混合物, 将残余物溶解于二氯甲烷 (100mL) 中, 用饱和NaHCO₃ (50mL × 2) 和盐水 (50mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过色谱 (硅胶, 0-50% 乙酸乙酯/二氯甲烷) 纯化得到为黄色固体的实施例化合物23 (47mg, 64%) : ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.1 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.85 (d, J=7.5Hz, 2H), 6.60 (t, J=7.2Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESIMS m/z 305 [M+H]⁺。

[0669] 一般程序N:

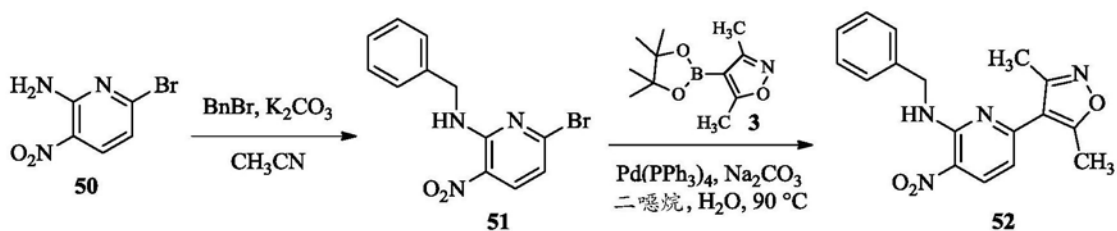
[0670] 制备6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-氟苄基)-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-4-氧化物(实施例化合物24)和6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-氟苄基)-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5(4H)-酮(实施例化合物25)



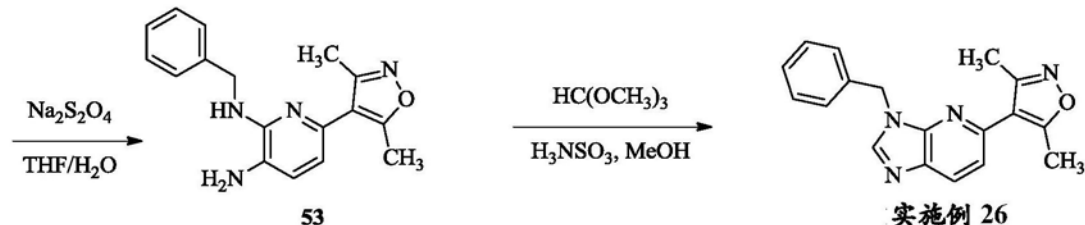
[0672] 步骤1:向实施例化合物53 (85mg, 0.25mmol) 于 CH_2Cl_2 (3mL) 中的溶液加入m-CPBA (160mg, 0.5mmol)。将反应混合物在室温搅拌7小时。混合物用二氯甲烷 (50mL) 稀释并用10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液 (10mL)、2N NaOH溶液 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过色谱(硅胶, 0-70%乙酸乙酯/二氯甲烷) 纯化得到为灰白色固体的实施例化合物24 (60mg, 67%) : ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.21 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ESIMS m/z 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0673] 步骤2:将实施例化合物24 (32mg, 0.091mmol) 于 Ac_2O (3mL) 中的溶液在130 $^\circ\text{C}$ 加热2小时。将混合物浓缩。残余物用1:1 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (10mL) 稀释且在80 $^\circ\text{C}$ 搅拌10小时。浓缩反应混合物。通过色谱(硅胶, 0-5%甲醇/二氯甲烷) 纯化得到为灰白色固体的实施例化合物25 (20mg, 63%) : ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.0 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.14 (s, 3H); ESIMS m/z 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0674] 制备4-(3-苄基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-3,5-二甲基异噁唑(实施例化合物26)



[0675]



实施例 26

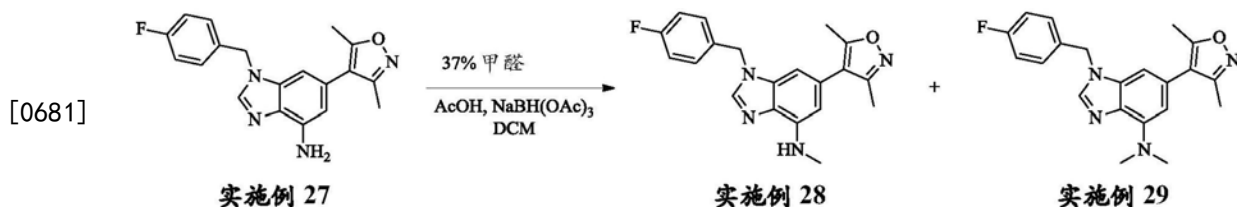
[0676] 步骤1:向50 (560mg, 2.57mmol) 于CH₃CN (15mL) 中的溶液加入K₂CO₃ (887mg, 6.43mmol) 和苄基氯 (484mg, 2.83mmol)。将反应在60℃加热16小时。混合物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释、过滤并浓缩以得到为黄色固体的51 (790mg, 100%) : ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.58 (br s, 1H), 8.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 5H), 6.82 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.82 (d, J=5.7Hz, 2H)。

[0677] 步骤2:向51 (790mg, 2.56mmol) 于1,4-二噁烷 (25mL) 中的溶液加入3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 异噁唑 (1.14g, 5.12mmol)、碳酸钠 (2.0M 于H₂O中, 3.84mL, 7.68mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (300mg, 0.26mmol)。反应混合物用氮气吹扫且在90℃加热8小时。混合物用二氯甲烷 (200mL) 稀释并过滤。浓缩滤液且通过色谱 (硅胶, 0-20% EtOAc/己烷) 纯化以提供为黄色油的52 (500mg, 60%) : ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (t, J=6.0Hz, 1H), 8.51 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.32-7.20 (m, 5H), 6.96 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.85 (d, J=6.3Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ESI m/z 325 [M+H]⁺。

[0678] 步骤3:向52 (500mg, 1.54mmol) 于THF (15mL) 和水 (12mL) 中的溶液加入Na₂S₂O₄ (1.61g, 9.24mmol)。将混合物在室温搅拌5小时; 2N HCl (10mL) 加入, 且将混合物加热至回流15分钟, 然后冷却至室温。缓慢地加入Na₂CO₃以调节至pH9。混合物用乙酸乙酯 (100mL) 萃取, 有机层用盐水 (50mL) 洗涤、过滤并浓缩以得到为褐色油的53 (460mg, 100%) : ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.33-7.18 (m, 5H), 6.78 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.52 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.29 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.60 (d, J=5.7Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI m/z 295 [M+H]⁺。

[0679] 步骤4:将53 (150mg, 0.51mmol)、原甲酸三甲酯 (81mg, 0.765mmol) 和氨基磺酸 (3mg) 于MeOH (5mL) 中的溶液加热至回流4小时。浓缩混合物, 残余物通过色谱 (硅胶, 30-100% 乙酸乙酯/己烷) 纯化以提供为灰白色固体的实施例化合物26 (100mg, 65%) : ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.17 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 5H), 5.52 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ESI m/z 305 [M+H]⁺。

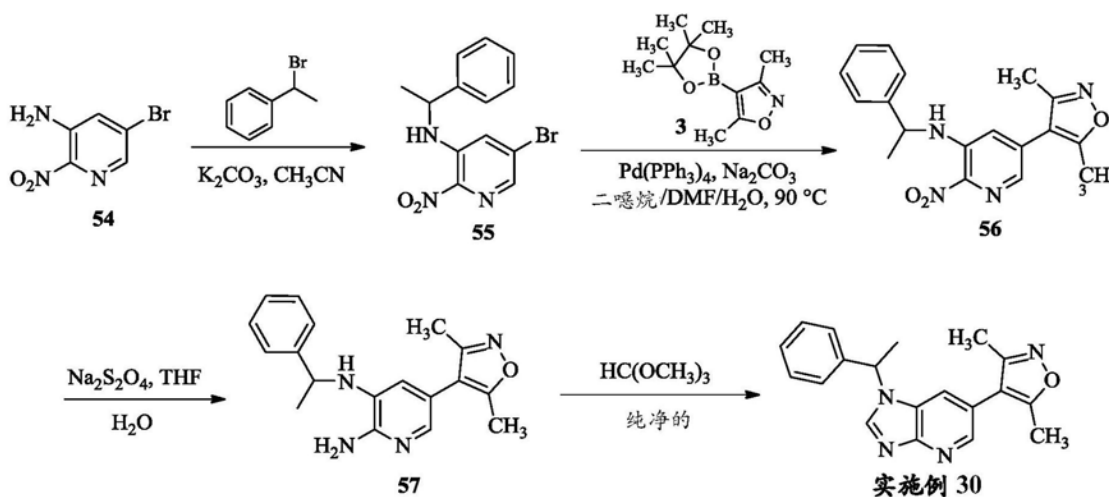
[0680] 制备6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-氟苄基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺 (实施例化合物27), 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-氟苄基)-N-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺 (实施例化合物28) 和6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-氟苄基)-N,N-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺 (实施例化合物29)



[0682] 实施例化合物27通过与对于实施例7所述的类似的程序来制备：¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.23 (s, 1H), 7.42 (dd, J=8.0, 6.0Hz, 2H), 7.17 (dd, J=9.0, 9.0Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.40 (s, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI m/z 337 [M+H]⁺。

[0683] 向实施例化合物27 (35mg, 0.10mmol) 于二氯甲烷 (5mL) 中的溶液加入37%甲醛于水 (8.5μL) 和乙酸 (1滴) 中的溶液。将溶液搅拌45分钟, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (66mg, 0.31mmol) 且将混合物搅拌16小时。混合物用二氯甲烷 (20mL) 稀释并用饱和碳酸氢钠 (5mL) 中和。有机层经无水硫酸钠干燥且真空浓缩。残余物通过色谱 (硅胶, 0-75% 乙酸乙酯/二氯甲烷) 纯化以提供为白色固体的实施例化合物28 (8mg, 22%) 和为透明固体的实施例化合物29 (7mg, 18%)。实施例化合物28: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.22 (s, 1H), 7.43 (dd, J=8.8, 5.5Hz, 2H), 7.16 (dd, J=8.8, 5.5Hz, 2H), 6.65 (d, J=1.0Hz, 1H), 6.09 (d, J=1.0Hz, 1H), 5.85 (q, J=5.0Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 2.83 (d, J=5.5Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI m/z 351 [M+H]⁺; 实施例29: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.28 (s, 1H), 7.41 (dd, J=8.5, 5.5Hz, 2H), 7.17 (dd, J=9.0, 9.0Hz, 2H), 6.85 (d, J=1.0Hz, 1H), 6.25 (d, J=1.0Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.18 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ESI m/z 365 [M+H]⁺。

[0684] 制备4-(1-苄基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑 (实施例化合物30)



[0686] 步骤1: 向3-氨基-5-溴-2-硝基吡啶 (54, 780mg, 3.58mmol) 和碳酸钾 (2.28g, 16.5mmol) 于干燥乙腈 (50mL) 中的悬浮液加入1-(溴甲基)苯 (1.22g, 6.60mmol)。将混合物加热至80℃持续48小时, 然后加入水 (20mL) 和乙酸乙酯 (20mL)。将层分离且水层用乙酸乙酯萃取 (2×20mL)。合并的乙酸乙酯级分经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。残余物通过色谱 (硅胶, 0-40% 于己烷中的乙酸乙酯) 纯化以提供为黄色固体的55 (219mg, 19%)。 ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.14 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.84 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.40-7.29 (m, 6H), 4.64 (quint, J=6.5Hz, 1H), 1.67 (d, J=7.0Hz, 3H)。

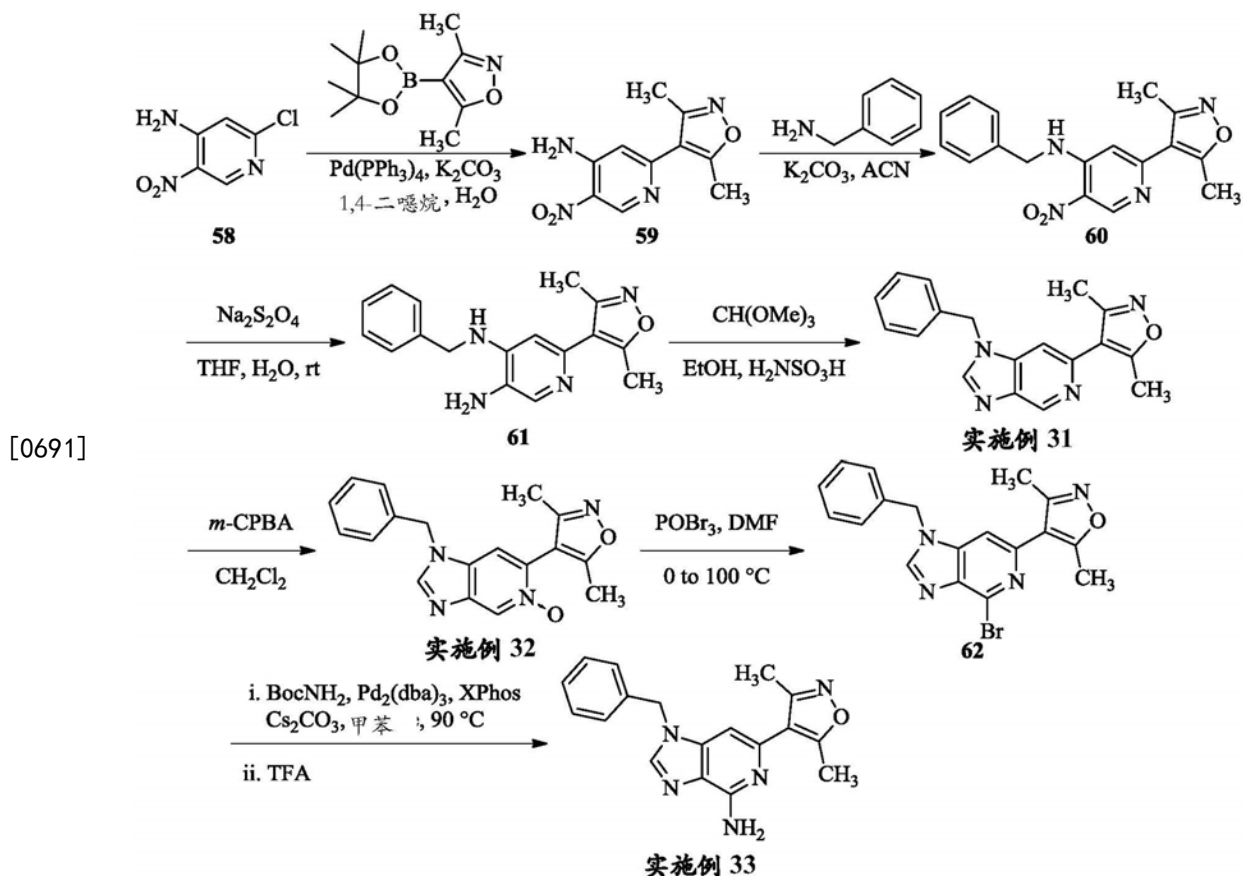
[0687] 步骤2: 向55 (261mg, 0.81mmol) 和3 (217mg, 0.97mmol) 于1,4-二噁烷 (7mL) 和水

(1.5mL) 中的混合物加入碳酸钾 (224mg, 1.62mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (47mg, 0.04mmol)。将反应搅拌并在 90℃ 加热 17 小时。反应混合物用甲醇 (20mL) 稀释且加入硅胶 (15g)。将悬浮液浓缩至干并将所得粉末负载于硅胶上并用 0-50% 于己烷中的乙酸乙酯洗脱。将洁净产物浓缩以得到为黄色固体的 56 (226mg, 82%) : ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.19 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.28 (m, 5H), 6.89 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.66 (quint, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.71 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

[0688] 步骤3: 在 5 分钟内向 56 (226mg, 0.67mmol) 于 THF (20mL) 中的溶液逐滴加入连二亚硫酸钠 (698mg, 4.01mmol) 于水 (20mL) 中的溶液。将溶液在室温搅拌 16 小时并真空除去溶剂。加入甲醇 (20mL) 且将悬浮液在室温搅拌 3 小时。过滤混合物并浓缩滤液至干。将 2N HCl 水溶液加入至残余物并加热至回流 5 分钟。浓缩至干后, 加入甲醇 (10mL) 并使用饱和 NaHCO_3 水溶液 (20mL) 将溶液调节至 pH8。加入硅胶 (10g) 并将悬浮液浓缩至干。将所得粉末负载于硅胶上并用 0-70% 于己烷中的乙酸乙酯洗脱。将洁净产物浓缩以得到为米色固体的 57 (96mg, 47%) : ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.30 (m, 4H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.34 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 4.44 (quint, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 4.36 (br s, 2H), 3.70 (br s, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.58 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

[0689] 步骤4: 将 57 (47mg, 0.15mmol)、原甲酸三甲酯 (2mL, 18.3mmol) 和氨基磺酸 (1mg) 的混合物在密封管中于 100℃ 加热 30 分钟。冷却混合物, 浓缩且负载于硅胶上并用 0-20% 于己烷中的乙酸乙酯洗脱。所得材料通过用 10-90% 于 H_2O 中的 CH_3CN 洗脱的 Polaris 柱反相 HPLC 纯化以提供为白色固体的 (实施例化合物 30) (19mg, 39%) : ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.36 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.30 (m, 5H), 4.44 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H) . ESI m/z 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0690] 制备 4-(1-苄基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噻唑 (实施例化合物 31)、1-苄基-6-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-氧化物 (实施例 32) 和 1-苄基-6-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺 (实施例化合物 33)



[0692] 步骤1:向58 (1.00g, 5.76mmol) 于1,4-二噁烷 (40mL) 和水 (4mL) 中的溶液加入3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异噁唑 (1.93g, 8.64mmol)、碳酸钾 (1.59g, 11.5mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0) (333mg, 0.288mmol)。反应混合物用氮气吹扫且在90℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温,浓缩且通过色谱(硅胶,0-100%于己烷中的乙酸乙酯)纯化以提供为黄色固体的59 (1.42g, >99%): $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 9.26 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.90-6.00 (bs, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); ESI m/z 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0693] 步骤2:将59 (710mg, 3.03mmol)、苄基溴 (778mg, 4.55mmol) 和碳酸钾 (836mg, 6.06mmol) 于乙腈 (30mL) 中的混合物在密封管中于90℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温,浓缩且通过色谱(硅胶,0-30%于己烷中的乙酸乙酯)纯化以提供为褐色固体的60 (303mg, 30%): $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 9.26 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.50-7.10 (m, 5H), 6.50 (s, 1H), 4.65 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ESI m/z 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0694] 步骤3:向60 (300mg, 0.926mmol) 于四氢呋喃 (10mL) 中的溶液加入于水 (10mL) 中的连二亚硫酸钠 (967mg, 5.56mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜且在真空下浓缩。将残余物悬浮于MeOH中且过滤固体,用MeOH洗涤,且将滤液在真空下浓缩。向残余物加入2N HCl并加热至刚好沸腾,冷却至室温且在真空下浓缩。将残余物溶解于MeOH中且用10% NaHCO_3 碱化,浓缩且通过色谱(硅胶,0-20%于乙酸乙酯中的甲醇)纯化以提供为灰色固体的61 (150mg, 55%): $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 7.99 (s, 1H), 7.40-7.28 (m, 5H), 6.39 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.43 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ESI m/z 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0695] 步骤4:向61 (150mg, 0.51mmol) 于乙醇 (5mL) 中的溶液加入原甲酸三甲酯 (81mg, 0.77mmol) 和氨基磺酸 (1mg, 0.01mmol)。将反应在密封管中于90℃加热过夜。将混合物浓缩

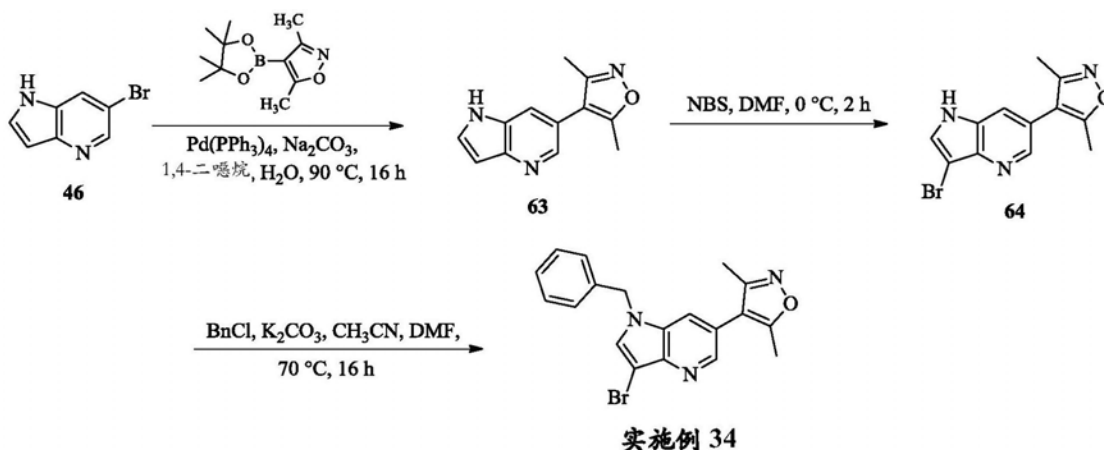
且通过色谱(硅胶,0-100%于己烷中的乙酸乙酯)纯化以得到为黄色固体的实施例化合物31(143mg,92%): ^1H NMR(500MHz, CD_3OD) δ 9.00(d, $J=1.0\text{Hz}$,1H),8.05(s,1H),7.48(d, $J=1.0\text{Hz}$,1H),7.40-7.30(m,5H),5.58(s,2H),2.40(s,3H),2.25(s,3H);ESI m/z 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0696] 步骤5:向实施例化合物31(100mg,0.329mmol)于二氯甲烷(5mL)中的混合物加入3-氯过氧苯甲酸(264mg,77%水溶液,1.18mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,浓缩且通过色谱(硅胶,0-20%于乙酸乙酯中的甲醇)纯化以提供为灰白色固体的实施例化合物32(127mg,>99%): ^1H NMR(500MHz, CD_3OD) δ 8.92(s,1H),8.61(s,1H),7.67(s,1H),7.45-7.25(m,5H),6.57(s,2H),2.28(s,3H),2.17(s,3H);ESI m/z 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0697] 步骤6:向氧溴化磷(268mg,0.938mmol)于DMF(2mL)中的混合物加入于DMF(6mL)中的实施例32(100mg,0.313mmol)。将混合物在室温搅拌10分钟并在100℃加热1小时。冷却至室温后,加入水和MeOH。通过添加10%碳酸氢钠将混合物中和至pH7并浓缩。残余物通过色谱(硅胶,0-100%于己烷中的乙酸乙酯)纯化以提供为灰白色固体的62(30mg,25%): ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 8.09(s,1H),7.43-7.35(m,3H),7.23-7.19(m,2H),7.03(s,1H),5.38(s,2H),2.47(s,3H),2.31(s,3H);ESI m/z 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0698] 步骤7:向62(30mg,0.078mmol)于甲苯(10mL)中的溶液在氮气气氛下加入氨基甲酸叔丁酯(27mg,0.23mmol)、碳酸铯(51mg,0.16mmol)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基(6mg,0.01mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(7mg,0.008mmol)。将反应混合物在90℃加热过夜,冷却至室温,且通过色谱(硅胶,0-20%于乙酸乙酯中的甲醇)纯化。其通过用10-90%于 H_2O 中的 CH_3CN 洗脱的Polaris柱反相HPLC进一步纯化以得到为灰白色固体的实施例化合物33(10mg,40%): ^1H NMR(500MHz, CD_3OD) δ 8.21(s,1H),7.42-7.25(m,5H),6.70(s,1H),5.46(s,2H),2.39(s,3H),2.24(s,3H);HPLC 96.9%, $t_R=10.1$ 分钟;ESI m/z 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0699] 制备4-(1-苄基-3-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑。(实施例化合物化合物34)

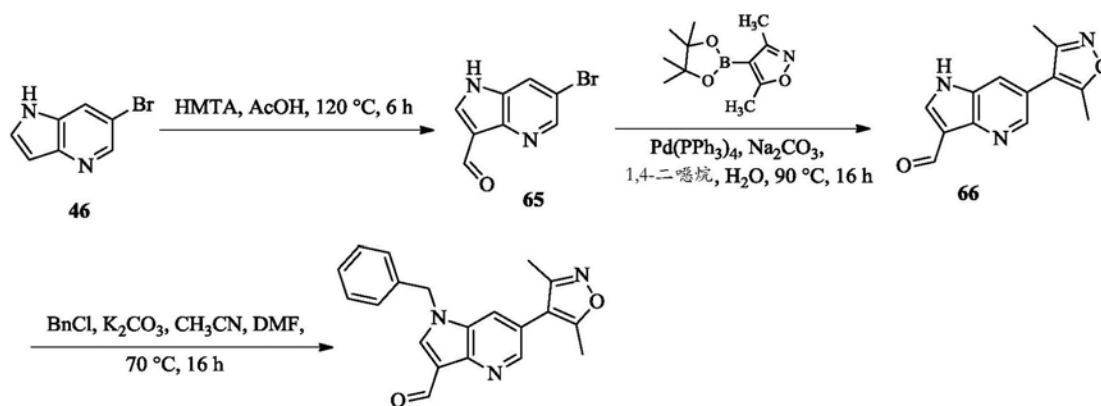


[0701] 步骤1:向46(1.0g,5.08mmol)于1,4-二噁烷(50mL)中的溶液加入3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异噁唑(1.47g,6.6mmol)、碳酸钠(1.10g于8mL H_2O 中,10.2mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(587mg,0.51mmol)。反应混合物用氮气吹扫且在90℃加热16小时。将混合物滤过硅藻土层并浓缩滤液。通过色谱(硅胶,0-50%乙酸乙酯/二氯甲烷)纯化得到为黄色固体的63(850mg,79%): ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.4(s,

1H), 8.30 (t, J=2.1Hz, 1H), 7.75 (dd, J=1.8, 0.9Hz, 1H), 7.70 (t, J=3.0Hz, 1H), 6.61-6.59 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

[0702] 步骤2/3: 向63 (500mg, 2.35mmol) 于DMF (10mL) 中的溶液在0℃加入NBS (500mg, 2.82mmol)。将反应混合物在0℃搅拌2小时。混合物用二氯甲烷 (50mL) 稀释并用盐水 (20mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。粗品64继续用于反应。向64 (300mg, 1.03mmol) 于DMF (1mL) 和CH₃CN (10mL) 中的溶液加入碳酸钾 (283mg, 2.06mmol) 和苄基氯 (130mg, 1.03mmol)。将反应在70℃搅拌16小时。将混合物滤过硅藻土层并浓缩滤液。通过色谱 (硅胶, 0-50% 乙酸乙酯/二氯甲烷) 纯化得到为灰白色固体的实施例化合物34 (200mg, 51%) : ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.33 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 5H), 5.48 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI MS m/z 382 [M+H]⁺。

[0703] 制备1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲醛 (实施例化合物35)



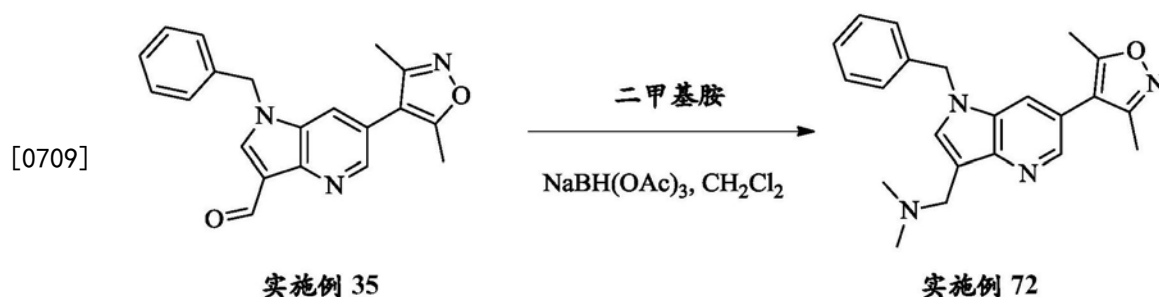
实施例 35

[0705] 步骤1: 向46 (300mg, 1.5mmol) 和六亚甲基四胺 (0.32g, 2.25mmol) 的混合物加入 AcOH (2mL)。将反应混合物在120℃搅拌6小时且用H₂O (5mL) 淬灭。沉淀通过过滤收获以提供为黄色固体的65 (190mg, 56%) : ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.4 (s, 1H), 10.1 (s, 1H), 8.58 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.18 (d, J=2.1Hz, 1H)。

[0706] 步骤2: 向65 (190mg, 0.84mmol) 于1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液加入3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 异噁唑 (245mg, 1.09mmol)、碳酸钠 (178mg 于1mL H₂O中, 1.68mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (97mg, 0.08mmol)。反应混合物用氮气吹扫且在90℃加热16小时。将混合物滤过硅藻土层并浓缩滤液。通过色谱 (硅胶, 0-50% 乙酸乙酯/二氯甲烷) 纯化得到为灰白色固体的66 (135mg, 67%) : ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.5 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 8.51 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.49 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.92 (d, J=1.8Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ESIMS m/z 242 [M+H]⁺。

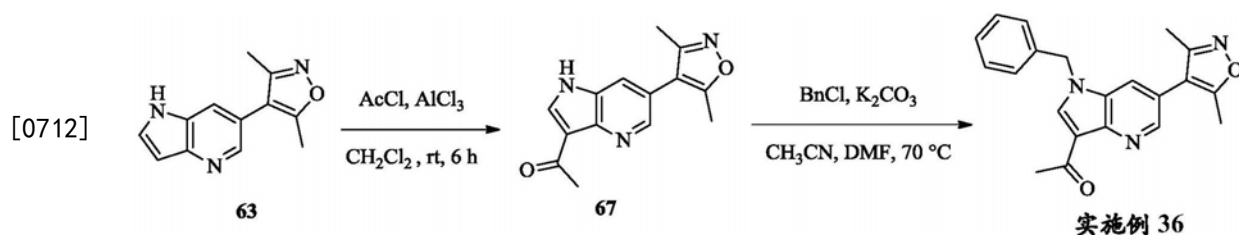
[0707] 步骤3: 向66 (92mg, 0.38mmol) 于DMF (0.5mL) 和CH₃CN (5mL) 中的溶液加入碳酸钾 (105mg, 0.76mmol) 和苄基氯 (58mg, 0.46mmol)。将反应在70℃搅拌16小时。将反应混合物滤过硅藻土层并浓缩滤液。通过色谱 (硅胶, 0-50% 乙酸乙酯/二氯甲烷) 纯化得到为灰白色固体的实施例化合物35 (72mg, 57%) : ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.2 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.53 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.11 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.44-7.30 (m, 5H), 5.59 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ESI MS m/z 332 [M+H]⁺。

[0708] 制备1-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-N,N-二甲基甲胺(实施例化合物72)



[0710] 将实施例化合物35 (54mg, 0.16mmol)、二甲胺 (0.25mL, 2M于THF中, 0.49mmol) 和 NaBH(OAc)₃ (104mg, 0.49mmol) 于CH₂Cl₂ (3mL) 中的溶液在室温搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩。粗反应混合物通过色谱(硅胶, 0-10% 甲醇/二氯甲烷) 纯化以提供为灰白色固体的实施例化合物72 (42mg, 71%) : ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.36-7.32 (m, 4H), 7.21-7.18 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESIMS m/z 361 [M+H]⁺。

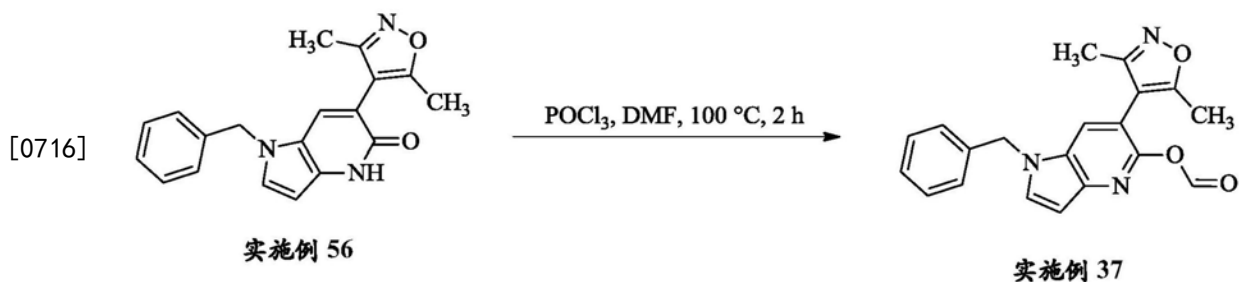
[0711] 制备1-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)乙酮(实施例化合物36)



[0713] 步骤1: 向AlCl₃ (313mg, 2.35mmol) 于CH₂Cl₂ (20mL) 中的悬浮液加入63 (100mg, 0.47mmol) 和AcCl (184mg, 2.35mmol)。将反应混合物在室温搅拌6小时。将反应小心地用甲醇 (10mL) 淬灭且调节pH以用固体Na₂CO₃中和。将混合物滤过硅藻土层并浓缩滤液。通过色谱(硅胶, 0-10% 甲醇/二氯甲烷) 纯化得到为灰白色固体的67 (82mg, 68%) : ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.8 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ESIMS m/z 256 [M+H]⁺。

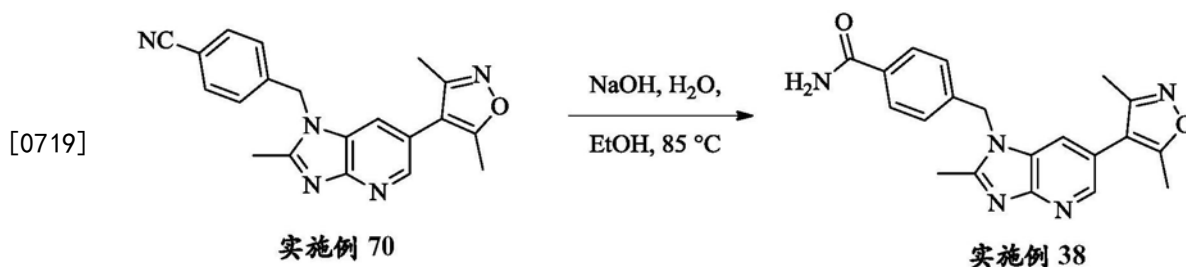
[0714] 步骤2: 向67 (62mg, 0.24mmol) 于DMF (0.5mL) 和CH₃CN (5mL) 中的溶液加入碳酸钾 (67mg, 0.48mmol) 和苄基氯 (37mg, 0.29mmol)。将反应在70°C搅拌16小时。将反应混合物滤过硅藻土层并浓缩滤液。通过色谱(硅胶, 0-50% 乙酸乙酯/二氯甲烷) 纯化得到为灰白色固体的实施例化合物36 (30mg, 36%) : ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.45 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI MS m/z 346 [M+H]⁺。

[0715] 制备甲酸1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基酯(实施例化合物37)



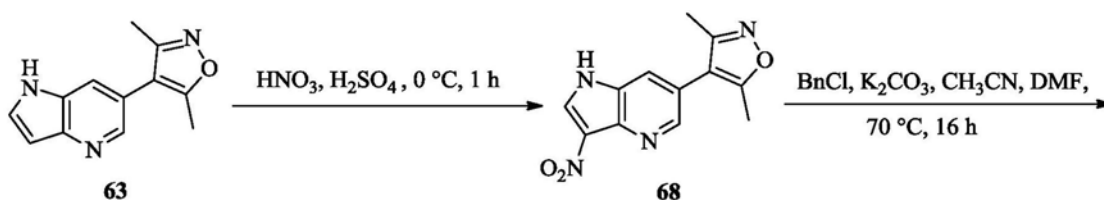
[0717] 步骤1: 将实施例化合物56 (165mg, 0.52mmol) 于DMF (2mL) 中的溶液加入POCl₃ (159mg, 1.03mmol)。将反应混合物在100℃加热2小时并浓缩。将残余物溶解于CH₂Cl₂ (100mL) 中, 用饱和NaHCO₃ (2×20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过色谱 (硅胶, 0-50% 乙酸乙酯/二氯甲烷) 纯化得到为黄色固体的实施例化合物37 (81mg, 45%) : ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 9.90 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43-7.41 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.22-7.18 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); ESIMS m/z 348 [M+H]⁺。

[0718] 制备4-((6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺 (实施例化合物38)

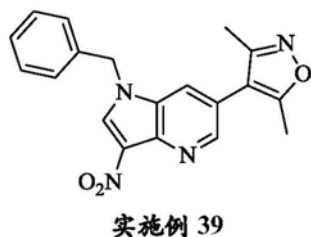


[0720] 向实施例化合物70 (100mg, 0.29mmol) 于乙醇 (3mL) 中的溶液加入2N于水中的氢氧化钠 (1.46mL, 2.9mmol)。将混合物加热至85℃持续20分钟, 然后冷却至室温, 且用2mL乙酸中和。用固体碳酸钠将混合物碱化 (pH8), 于二氯甲烷 (100mL) 中稀释, 用盐水 (20mL) 洗涤且经无水硫酸钠干燥。过滤后, 将滤液真空浓缩且通过色谱 (硅胶, 0-20% 甲醇/二氯甲烷) 纯化以提供为白色固体的实施例化合物38 (71mg, 68%) : ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.83 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.37 (br s, 1H), 7.27 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ESI m/z 362 [M+H]⁺。

[0721] 制备4-(1-苄基-3-硝基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑 (实施例化合物39)



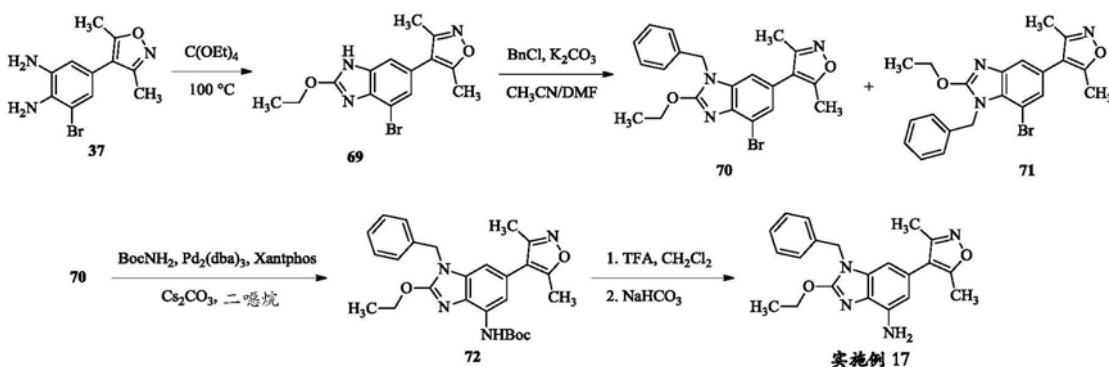
[0722]



[0723] 步骤1:向63 (100mg, 0.47mmol) 于 H_2SO_4 (0.5mL) 中的溶液在0℃加入 HNO_3 (35mg, 0.47mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1小时。反应混合物用 H_2O (10mL) 稀释且用6N NaOH溶液调节以中和pH。溶液用 CH_2Cl_2 萃取 (30mL)。将有机层干燥,过滤并浓缩。通过色谱 (硅胶, 0-10% 甲醇/二氯甲烷) 纯化得到为黄色固体的68 (82mg, 68%) : ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.9 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.58 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ESIMS m/z 259 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0724] 步骤2:向68 (82mg, 0.32mmol) 于DMF (0.5mL) 和 CH_3CN (5mL) 中的溶液加入碳酸钾 (88mg, 0.64mmol) 和苄基氯 (44mg, 0.35mmol)。将反应在70℃搅拌16小时。将反应混合物滤过硅藻土层并浓缩滤液。通过色谱 (硅胶, 0-50% 乙酸乙酯/二氯甲烷) 纯化得到为灰白色固体的实施例化合物39 (68mg, 61%) : ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.74 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 3H), 7.27-7.26 (m, 2H), 5.47 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESIMS m/z 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0725] 制备1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-乙氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺 (实施例化合物17)



[0726]

[0727] 步骤1:将37 (200mg, 0.709mmol) 于四乙氧基甲烷 (340mg, 1.77mmol) 中的混合物在100℃加热4小时。将反应混合物冷却至室温,浓缩且通过色谱 (硅胶, 0-50% 于己烷中的乙酸乙酯) 纯化以提供为黄色固体的69 (177mg, 74%) : ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.30-7.15 (m, 2H), 4.57 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.47 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); ESI m/z 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

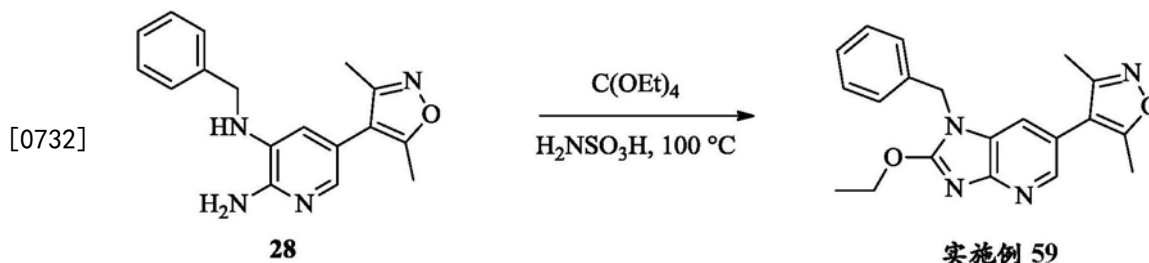
[0728] 步骤2:向69 (250mg, 0.74mmol) 于 CH_3CN (8mL) 和DMF (2mL) 中的溶液加入 K_2CO_3 (155mg, 0.82mmol) 和苄基氯 (104mg, 0.82mmol)。将反应在60℃加热16小时。混合物用乙酸

乙酯(100mL)稀释、过滤并浓缩。残余物通过色谱(硅胶,0-30%EtOAc/己烷)纯化以提供为灰白色固体的70(200mg,63%)和为无色油的71(87mg,27%):70:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.34-7.29(m,3H),7.21-7.18(m,3H),6.77(d,J=1.5Hz,1H),5.16(s,2H),4.75(q,J=7.5Hz,2H),2.29(s,3H),2.14(s,3H),1.50(t,J=7.0Hz,3H);71:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.37(d,J=1.5Hz,1H),7.34-7.28(m,3H),7.18(d,J=7.5Hz,2H),7.12(d,J=1.5Hz,1H),5.60(s,2H),4.63(q,J=7.0Hz,2H),2.41(s,3H),2.28(s,3H),1.45(t,J=7.0Hz,3H)。

[0729] 步骤3:将70(100mg,0.235mmol)、BocNH₂(82mg,0.705mmol)、Xantphos(28mg,0.048mmol)、Pd₂(dba)₃(22mg,0.024mmol)和Cs₂CO₃(268mg,0.823mmol)于1,4-二噁烷(8mL)中的混合物用氮气吹扫并在100℃加热18小时。混合物用二氯甲烷(200mL)稀释并过滤。浓缩滤液且通过色谱(硅胶,0-30%EtOAc/己烷)纯化以提供为灰白色固体的72(90mg,83%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.74(br s,1H),7.41(s,1H),7.32-7.29(m,3H),7.22-7.19(m,2H),6.51(d,J=1.5Hz,1H),5.14(s,2H),4.64(q,J=7.2Hz,2H),2.32(s,3H),2.17(s,3H),1.49(t,J=7.2Hz,3H),1.46(s,9H)。

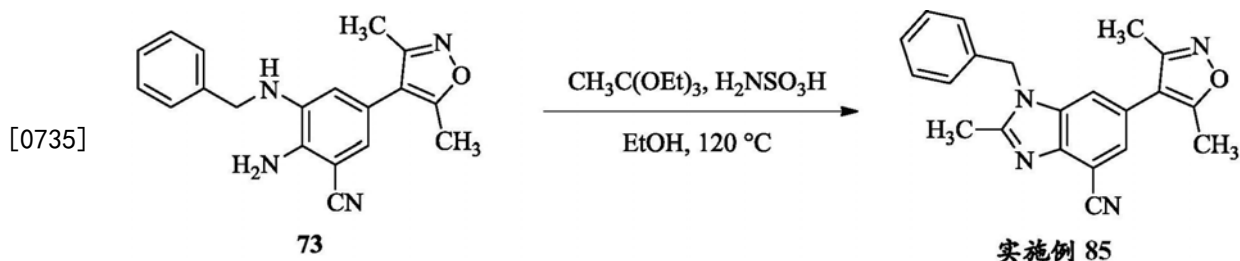
[0730] 步骤4:将72(90mg,0.195mmol)于TFA(1mL)和CH₂Cl₂(2mL)中的溶液在室温搅拌1小时。浓缩混合物,将残余物溶解于乙酸乙酯(100mL)中并用饱和NaHCO₃洗涤(50mL×2)。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过色谱(硅胶,40-100%EtOAc/己烷)纯化得到为灰白色固体的实施例化合物17(51mg,72%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.35-7.20(m,5H),6.33(d,J=1.5Hz,1H),6.30(d,J=1.5Hz,1H),5.13(s,2H),4.68(q,J=6.9Hz,2H),4.30(br s,2H),2.30(s,3H),2.16(s,3H),1.49(t,J=7.2Hz,3H);ESI m/z 363[M+H]⁺。

[0731] 制备4-(1-苄基-2-乙氧基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑(实施例化合物59)



[0733] 向28(50mg,0.17mmol)和原碳酸四乙酯(131mg,0.68mmol)中的混合物加入氨基磺酸(3mg,0.034mmol)。然后将混合物加热至100℃持续8小时,然后用乙酸乙酯(30mL)稀释,用盐水(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,且真空浓缩。残余物通过色谱(硅胶,0-10%甲醇/二氯甲烷)纯化以提供为灰白色固体的实施例化合物59(24mg,41%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 7.75(d,J=1.2Hz,1H),7.38-7.22(m,5H),7.18(d,J=1.5Hz,1H),4.99(s,2H),4.34(q,J=7.2Hz,2H),2.37(s,3H),2.18(s,3H),1.42(t,J=7.2Hz,3H);ESI m/z 349[M+H]⁺。

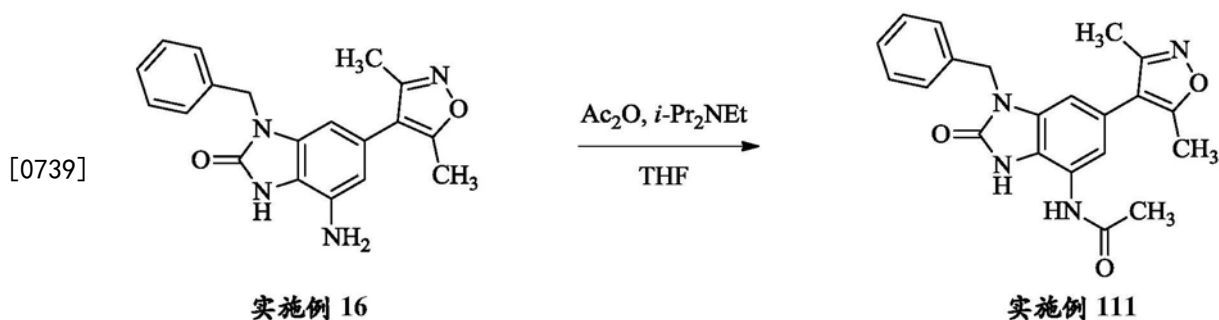
[0734] 制备1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲腈(实施例化合物85)



[0736] 化合物73通过按照一般程序J步骤1至3的方法,以2-氨基-5-溴苄腈开始来制备。对化合物73 (30mg, 0.09mmol) 使用用于一般程序D步骤3的程序得到为灰白色固体的实施例化合物85 (10mg, 31%) : ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.63 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.27 (m, 3H), 7.19-7.14 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI m/z 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0737] 一般程序O:

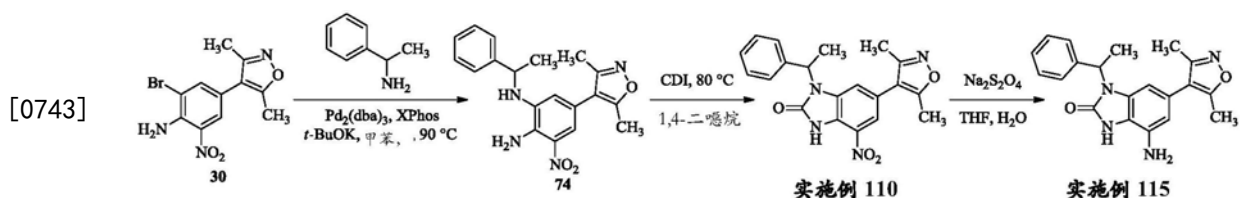
[0738] 制备N-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙酰胺(实施例化合物111)



[0740] 将实施例化合物16 (34mg, 0.10mmol)、乙酸酐 (12mg, 0.12mmol) 和 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (26mg, 0.20mmol) 于 THF (3mL) 中的溶液在室温搅拌16小时。浓缩混合物, 且残余物通过色谱(硅胶, 0-5% 甲醇/ EtOAc) 纯化以提供为白色固体的实施例化合物111 (28mg, 74%) : ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.78 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 7.60-7.46 (m, 5H), 7.28 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ESI m/z 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0741] 一般程序P:

[0742] 制备6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-硝基-1-(1-苄基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(实施例化合物110)和4-氨基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(1-苄基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(实施例化合物115)



[0744] 步骤1: 向30 (1.00g, 3.21mmol) 于甲苯 (70mL) 中的溶液在氮气气氛下加入苄基胺 (1.94g, 16.0mmol)、叔丁醇钾 (539mg, 4.82mmol)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基 (229mg, 0.482mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (293mg, 0.321mmol)。将反应混合物在90°C加热过夜, 冷却至室温, 且通过色谱(硅胶, 0-50% 于己烷中的乙酸乙酯) 纯化

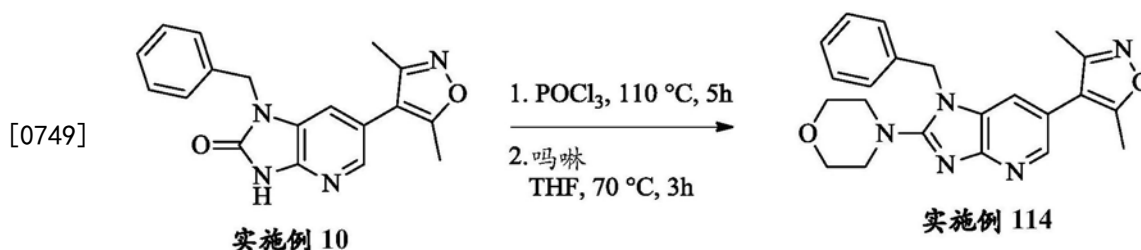
以为红褐色固体的提供74 (700mg, 62%) : ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.22 (m, 5H), 6.41 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.48 (q, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 3.65 (s, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); ESI m/z 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0745] 步骤2: 向74 (600mg, 1.70mmol) 于1,4-二噁烷 (40mL) 中的混合物加入1,1'-羰基二咪唑 (2.76mg, 17.0mmol) 和DMAP (晶体)。将反应在密封管中于120°C加热2天。将混合物浓缩且通过色谱 (硅胶, 0-100% 于己烷中的乙酸乙酯) 纯化以得到为橙色固体的实施例化合物110 (420mg, 65%) : ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.75 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 7.38 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 7.31 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 5.88 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.91 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); ESI m/z 377 $[\text{M}-\text{H}]^+$ 。

[0746] 步骤3: 向实施例化合物110 (100mg, 0.265mmol) 于四氢呋喃 (10mL) 中的溶液加入于水 (10mL) 中的连二亚硫酸钠 (276mg, 1.59mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜且在真空中浓缩。将残余物加入2N HCl并加热至刚好沸腾, 冷却至室温, 并真空浓缩。将残余物溶解于MeOH中并用浓 NH_4OH 碱化, 浓缩, 并通过色谱 (硅胶, 0-100% 己烷/乙酸乙酯) 纯化。其通过Polaris C_{18} 柱反相HPLC用洗脱10-90% 于 H_2O 中的 CH_3CN 进一步纯化以得到为灰白色固体的实施例化合物115 (49mg, 53%) : ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.42-7.32 (m, 4H), 7.26 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.78 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.86 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); ESI m/z 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0747] 一般程序Q:

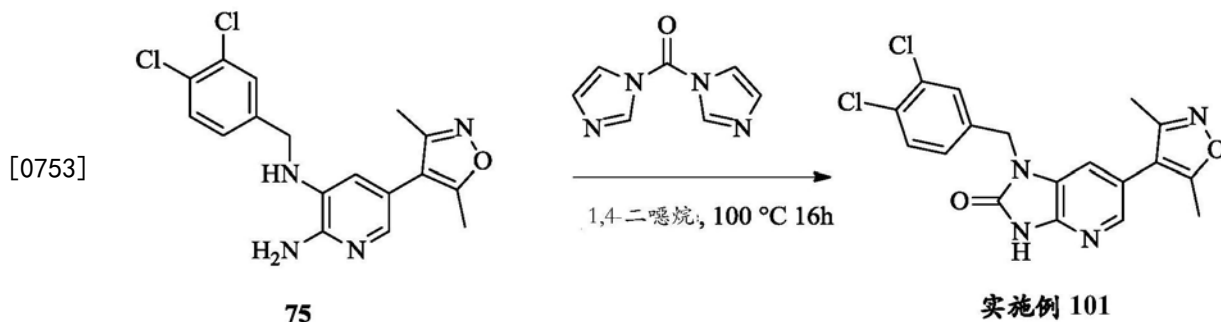
[0748] 制备4-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吗啉 (实施例化合物114)



[0750] 将实施例化合物10 (90mg, 0.28mmol) 和氧氯化磷(V) (1mL) 的混合物加热至110°C持续5小时, 然后冷却至室温。浓缩混合物, 用二氯甲烷 (75mL) 溶解并用饱和碳酸氢钠溶液 (20mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物溶解于2.0M吗啉于四氢呋喃 (5.6mL, 11.2mmol) 中的溶液并将混合物加热至75°C持续3小时。浓缩反应混合物, 且残余物通过色谱 (硅胶, 0-5% 甲醇/二氯甲烷) 纯化, 然后用乙酸乙酯/己烷研磨以提供为白色固体的实施例化合物114 (62mg, 57%) : ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.15 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 7.06 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.83 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 4H), 3.50 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); ESI m/z 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0751] 一般程序R:

[0752] 制备1-(3,4-二氯苄基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-(3H)-酮 (实施例化合物101)

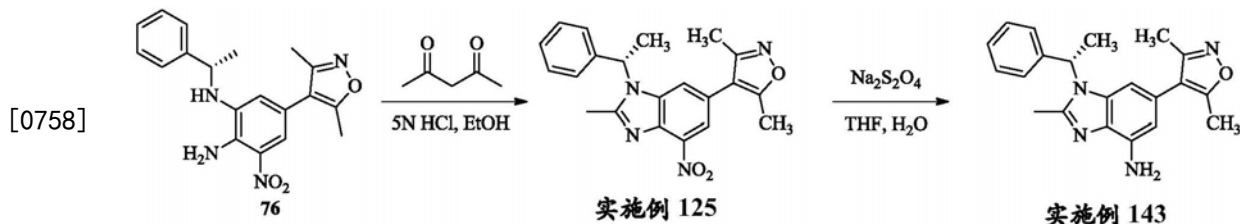


[0754] 化合物75根据一般程序D,步骤1-2来制备。

[0755] 向75 (218mg, 0.60mmol) 于1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液加入1,1'-羰基二咪唑 (117mg, 0.72mmol) 并将混合物加热至100℃持续16小时。混合物用二氯甲烷 (70mL) 稀释并用盐水 (20mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。残余物通过色谱(硅胶,0-10% 甲醇/二氯甲烷)纯化以提供为白色固体的实施例化合物101 (155mg, 66%) : ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.83 (s, 1H), 7.92 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.35 (dd, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ESI m/z 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0756] 一般程序S:

[0757] 制备(S)-3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-硝基-1-(1-苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑(实施例化合物125)和(S)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺(实施例化合物143)



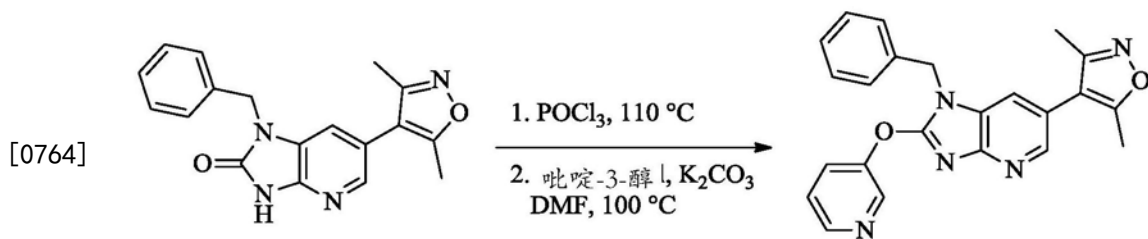
[0759] 化合物76通过按照一般程序P步骤1的方法,以(S)-1-苯基乙胺开始来制备。

[0760] 步骤1:使用一般程序F步骤1中使用的程序,以化合物76 (140mg, 0.40mmol) 开始,得到为黄色固体的实施例化合物125 (108mg, 72%) : ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.87 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.30 (m, 6H), 6.11 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.94 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H); ESIMS m/z 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0761] 步骤2:使用一般程序P步骤3中使用的程序,以化合物实施例化合物125 (80mg, 0.21mmol) 开始,得到为灰白色固体的实施例化合物143 (53mg, 72%) : ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.39-7.26 (m, 5H), 6.23 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.14 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 5.86 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.86 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H); ESI MS m/z 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0762] 一般程序T:

[0763] 制备4-(1-苄基-2-(吡啶-3-基氧基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑(实施例化合物236)

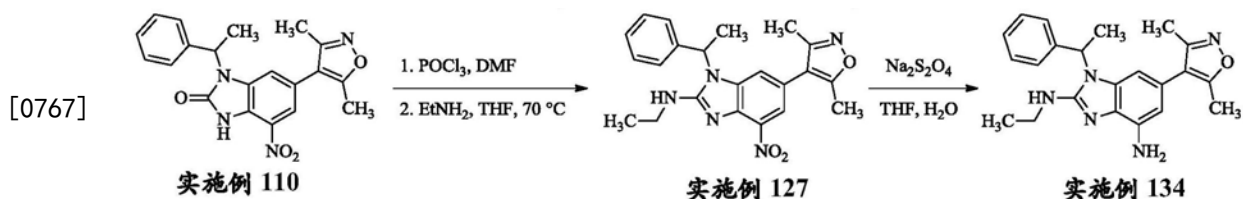


实施例 10

实施例 236

[0765] 将实施例化合物10 (100mg, 0.31mmol) 和氧氯化磷(V) (1mL) 的混合物加热至 $110\text{ }^\circ\text{C}$ 持续5小时, 然后冷却至室温。浓缩混合物, 用二氯甲烷 (75mL) 溶解并用饱和碳酸氢钠溶液 (20mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物溶解于N,N-二甲基甲酰胺 (2.5mL) 中, 加入3-羟基吡啶 (109mg, 1.15mmol) 和碳酸钾 (175mg, 1.27mmol)。将混合物加热至 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 持续16小时, 然后用乙酸乙酯 (75mL) 稀释, 用盐水洗涤 ($2 \times 25\text{ mL}$), 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残余物通过色谱 (硅胶, 0-10% 甲醇/二氯甲烷) 纯化以提供为浅褐色固体的实施例化合物236 (58mg, 47%) : ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.74 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 8.57 (dd, $J=4.5, 0.9\text{ Hz}$, 1H), 8.27 (d, $J=1.8\text{ Hz}$, 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.59 (dd, $J=8.4, 4.5\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 7.42-7.30 (m, 3H), 5.53 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI m/z 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0766] 制备6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-乙基-4-硝基-1-(1-苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺 (实施例化合物127) 和6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)- N^2 -乙基-1-(1-苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2,4-二胺 (实施例化合物134)



实施例 110

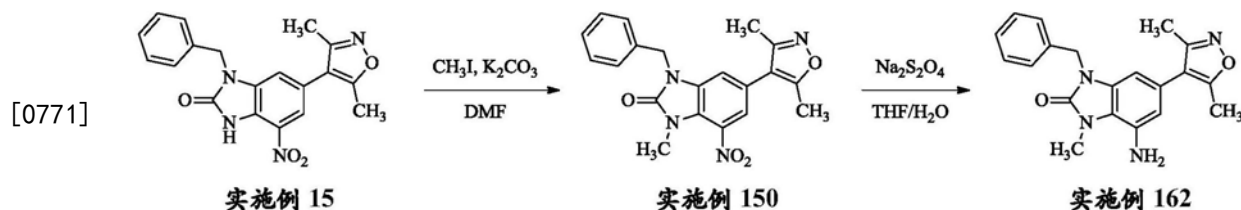
实施例 127

实施例 134

[0768] 步骤1: 向实施例化合物110 (200mg, 0.529mmol) 加入氧氯化磷(V) (2mL, 21.5mmol) 和N,N-二甲基甲酰胺 (一滴)。将反应在 $90\text{ }^\circ\text{C}$ 加热过夜。浓缩混合物, 将残余物溶解于四氢呋喃 (5mL) 中, 加入乙基胺 (10mL, 1M于四氢呋喃中)。将反应混合物于密封管中在 $70\text{ }^\circ\text{C}$ 加热2天。将混合物浓缩且通过色谱 (硅胶, 0-100% 于己烷中的乙酸乙酯) 纯化以得到为黄色固体的实施例化合物127 (40mg, 19%) : ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.70 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.45-7.30 (m, 5H), 6.72 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1H), 5.86 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 3.72 (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.90 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H), 1.36 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H); ESI m/z 406 $[\text{M}-\text{H}]^+$ 。

[0769] 步骤2: 向实施例化合物127 (35mg, 0.086mmol) 于四氢呋喃 (10mL) 中的溶液加入于水 (10mL) 中的连二亚硫酸钠 (90mg, 0.52mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜且在真空下浓缩。将残余物加入2N HCl并加热至刚好沸腾, 冷却至室温, 并真空浓缩。将残余物溶解于MeOH中并用浓 NH_4OH 碱化, 浓缩, 并通过色谱 (硅胶, 0-100% 己烷/乙酸乙酯) 纯化。其通过用10-90% 于 H_2O 中的 CH_3CN 洗脱的Polaris C_{18} 柱反相HPLC进一步纯化以得到为灰白色固体的实施例化合物134 (15mg, 47%) : ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.25 (m, 5H), 6.31 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1H), 5.92 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1H), 5.72 (q, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 3.53 (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.86 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H), 1.33 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H); ESI m/z 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

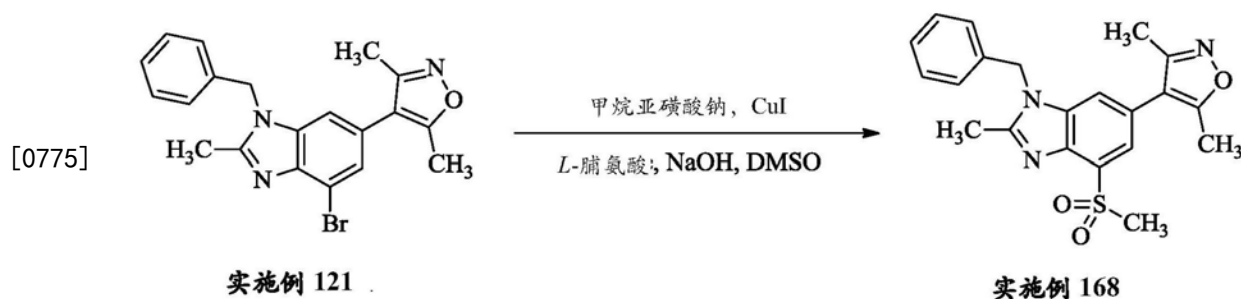
[0770] 制备1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-甲基-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(实施例化合物150)和4-氨基-1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(实施例化合物162)



[0772] 步骤1:将实施例化合物15 (73mg, 0.20mmol)、CH₃I (85mg, 0.60mmol) 和K₂CO₃ (110mg, 0.8mmol) 于DMF (3mL) 中的混合物在室温搅拌16小时。反应混合物用EtOAc (100mL) 稀释并用盐水洗涤 (3×50mL)。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残余物用EtOAc/己烷研磨以提供为黄色固体的实施例化合物150 (65mg, 86%) : ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.48 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 5H), 6.84 (d, J=1.5Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); ESI m/z 379[M+H]⁺。

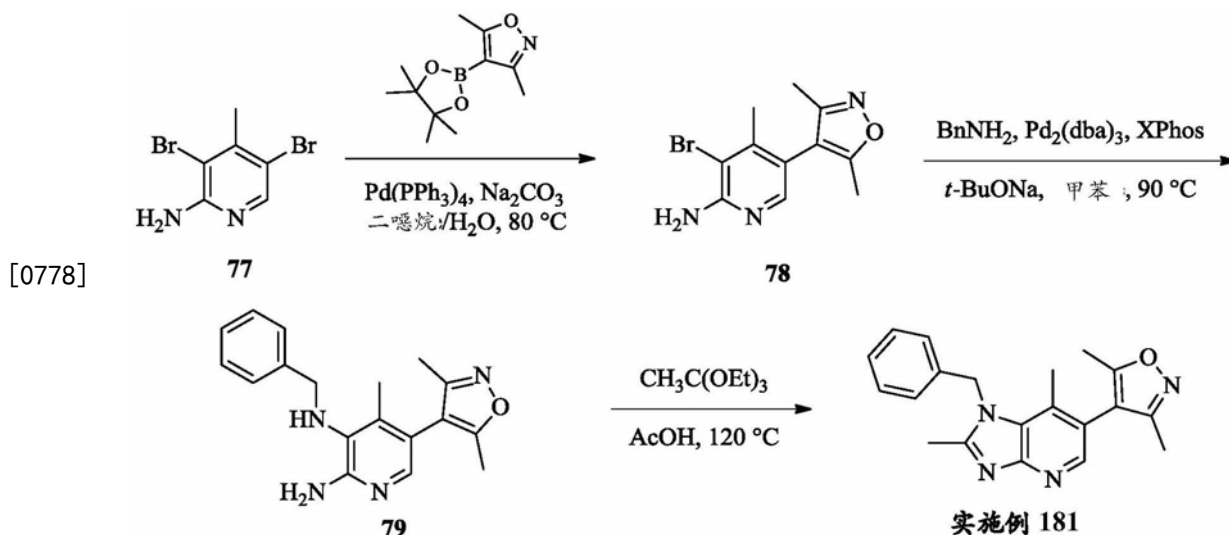
[0773] 步骤2:向实施例化合物150 (57mg, 0.15mmol) 于THF (5mL) 和水 (4mL) 共的溶液加入Na₂S₂O₄ (153mg, 0.90mmol)。将混合物在室温搅拌4小时, 加入2N HCl (1mL), 将混合物加热至回流15分钟。冷却至室温后, 缓慢地加入Na₂CO₃以调节至pH9。混合物用CH₂Cl₂ (100mL) 萃取, 有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 过滤, 浓缩并通过色谱 (硅胶, 0-10% 甲醇/乙酸乙酯) 纯化以提供为白色固体的实施例化合物162 (60mg, 72%) : ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ7.36-7.24 (m, 5H), 6.40 (d, J=1.5Hz, 1H), 6.39 (d, J=1.8Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ESI m/z 349[M+H]⁺。HPLC>99%

[0774] 制备4-(1-苄基-2-甲基-4-(甲磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑(实施例化合物168)



[0776] 将实施例化合物121 (100mg, 0.25mmol)、甲磺酸钠 (39mg, 0.38mmol)、CuI (5mg, 0.025mmol)、L-脯氨酸 (6mg, 0.05mmol) 和NaOH (2mg, 0.05mmol) 于DMSO (3mL) 中的混合物于微波反应器中在150℃加热2小时。混合物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释并用盐水 (50mL) 洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。残余物通过色谱 (硅胶, 50-100% EtOAc/己烷) 纯化以提供为灰白色固体的实施例化合物168 (13mg, 13%) : ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.75 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 3H), 7.24 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI m/z 396[M+H]⁺。HPLC 92.3%。

[0777] 制备4-(1-苄基-2,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑(实施例化合物181)

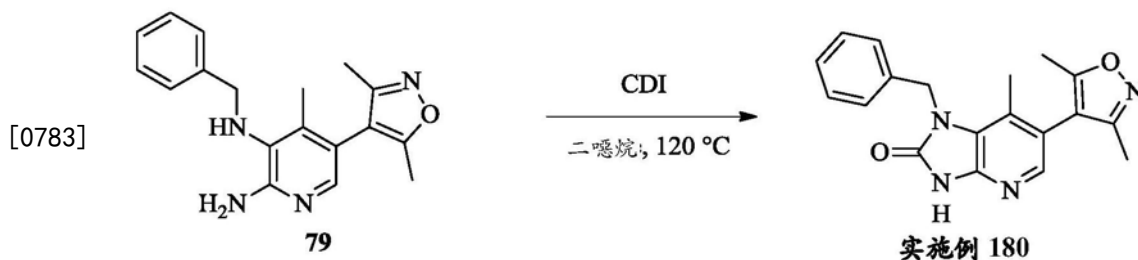


[0779] 步骤1:向77 (4.4g, 16.5mmol) 于1,4-二噁烷 (100mL) 中的溶液加入3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 异噁唑 (4.4g, 19.8mmol)、 Na_2CO_3 (2.0mol于 H_2O 中, 25mL, 50.0mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (959mg, 0.83mmol)。反应混合物用氮气吹扫并在80℃加热16小时。混合物用EtOAc (100mL) 稀释并用盐水 (50mL) 洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥, 并过滤。浓缩滤液, 然后通过色谱 (硅胶, 0-60% 乙酸乙酯/己烷) 纯化以提供为灰白色固体的78 (2.64g, 57%) : ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.71 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)。

[0780] 步骤2:将78 (1.3g, 4.61mmol)、苄基胺 (2.51mL, 23.05mmol)、X-phos (658mg, 1.38mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (632mg, 0.69mmol) 和t-BuOK (774mg, 6.92mmol) 于甲苯 (50mL) 中的混合物用氮气吹扫10分钟, 然后在90℃加热18小时。混合物用二氯甲烷 (200mL) 稀释并过滤。浓缩滤液且通过色谱 (硅胶, 0-100% EtOAc/己烷) 纯化以提供为褐色胶的79 (125mg, 9%) : ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.38 (s, 1H), 7.31-7.22 (m, 5H), 5.68 (s, 2H), 4.28 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.01 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.74 (s, 3H)。

[0781] 步骤3:向79 (80mg, 0.26mmol) 于原乙酸三乙酯 (2mL) 中的溶液加入AcOH (0.2mL)。将混合物加热至120℃持续2小时。浓缩混合物, 将残余物溶解于EtOAc (100mL) 中并用饱和 NaHCO_3 洗涤 (50mL $\times$ 2)。有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。残余物通过色谱 (硅胶, 0-10% MeOH/乙酸乙酯) 纯化以提供为灰白色固体的实施例化合物181 (39mg, 45%) : ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 6.95-6.92 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); ESI m/z 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

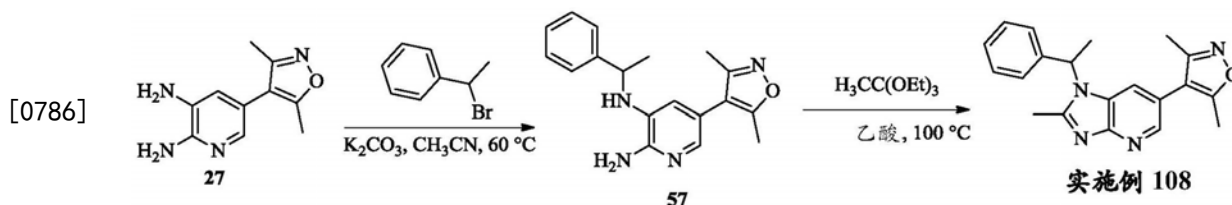
[0782] 制备1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮 (实施例化合物180)



[0784] 将79 (31mg, 0.10mmol) 和CDI (33mg, 0.2mmol) 于二噁烷 (3mL) 中的混合物加热至

120℃持续16小时。浓缩混合物,残余物通过色谱(硅胶,50-100%乙酸乙酯/己烷)纯化以提供为灰白色固体的实施例化合物180(10mg,30%): ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 11.89(s,1H), 7.74(s,1H), 7.38-7.24(m,3H), 7.17-7.14(m,2H), 5.26(s,2H), 2.16(s,3H), 2.01(s,3H), 1.99(s,3H);ESI m/z 335[M+H] $^+$ 。

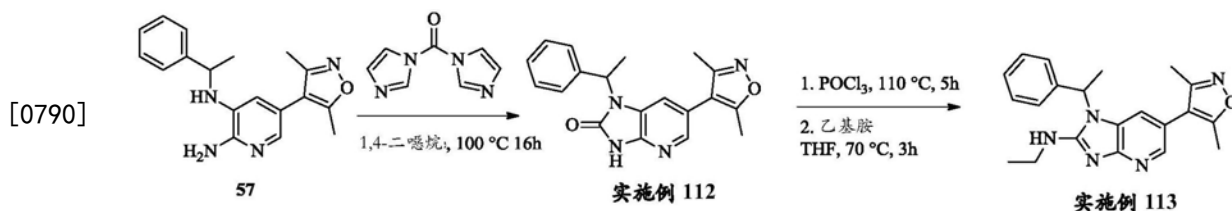
[0785] 制备3,5-二甲基-4-(2-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)异噁唑(实施例化合物108)



[0787] 步骤1:向27(660mg,3.23mmol)于乙腈(33mL)中的悬浮液加入(1-溴乙基)苯(658mg,3.55mmol)和碳酸钾(893mg,6.46mmol)。将混合物加热至60℃持续16小时,然后冷却,用二氯甲烷(120mL)稀释并用盐水(40mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物通过色谱(硅胶,0-10%甲醇/二氯甲烷)纯化以提供为白色固体的57(256mg,26%): ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 7.36(d,J=1.5Hz,2H), 7.30(t,J=7.5Hz,2H), 7.20-7.17(m,2H), 6.15(d,J=2.0Hz,1H), 5.82(s,2H), 5.40(d,J=5.5Hz,1H), 4.51-4.45(m,1H), 2.05(s,3H), 1.84(s,3H), 1.48(d,J=7.0Hz,3H)。

[0788] 步骤2:向57(41mg,0.13mmol)于原乙酸三乙酯(0.24mL,1.33mmol)中的溶液加入乙酸(20 μ L,0.36mmol)。将混合物加热至100℃持续1小时,然后加入一滴浓HCl。将混合物加热至100℃持续10分钟。混合物用饱和碳酸氢钠碱化,用二氯甲烷(45mL)稀释并用盐水(20mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物通过色谱(硅胶,0-3%甲醇/二氯甲烷)纯化,之后用二氯甲烷/己烷研磨以提供为白色固体的实施例化合物108(11mg,28%): ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.27(d,J=2.0Hz,1H), 7.44(d,J=2.0Hz,1H), 7.40-7.36(m,4H), 7.33-7.30(m,1H), 6.01(q,J=7.0Hz,1H), 2.70(s,3H), 2.26(s,3H), 2.06(s,3H), 1.93(d,J=7.0Hz,3H);ESI m/z 333[M+H] $^+$ 。

[0789] 制备6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮(实施例化合物112)和6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-乙基-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺(实施例化合物113)

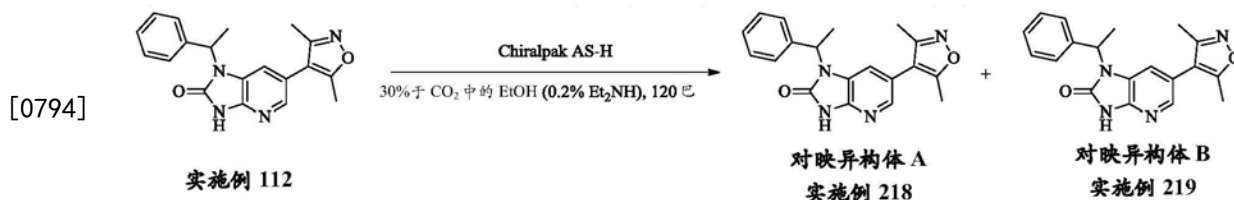


[0791] 步骤1:向57(250mg,0.81mmol)于1,4-二噁烷(6mL)中的悬浮液加入1,1'-羰基二咪唑(158mg,0.97mmol)。混合物用氮气吹扫5分钟,然后加热至100℃持续16小时。混合物用二氯甲烷(100mL)稀释,过滤并浓缩。残余物通过色谱(硅胶,0-5%甲醇/二氯甲烷)纯化,然后用二氯甲烷/己烷研磨以提供为灰白色固体的实施例化合物112(258mg,95%): ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 11.78(s,1H), 7.87(d,J=2.0Hz,1H), 7.44(d,J=7.5Hz,2H), 7.36(t,J=7.5Hz,2H), 7.29(t,J=7.5Hz,1H), 7.09(d,J=2.0Hz,1H), 5.72(q,J=7.0Hz,1H), 2.26

(s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.84 (d, J=7.0Hz, 3H); ESI m/z 335 $[M+H]^+$ 。

[0792] 步骤2: 将实施例化合物112 (100mg, 0.30mmol) 和氧氯化磷 (V) (1mL) 的混合物加热至110℃持续5小时, 并冷却至室温。浓缩反应混合物, 用二氯甲烷 (75mL) 稀释并用饱和碳酸氢钠溶液 (20mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物溶解于2.0M乙基胺于四氢呋喃中的溶液 (6.0mL, 12.0mmol) 并将混合物加热至75℃持续7小时。浓缩反应混合物, 且残余物通过色谱 (硅胶, 0-5% 甲醇/二氯甲烷) 纯化, 然后用乙酸乙酯/己烷研磨以提供为白色固体的实施例化合物113 (52mg, 49%): 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.40-7.28 (m, 6H), 6.81 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.84 (q, J=7.0Hz, 1H), 3.54-3.48 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.83 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.27 (t, J=7.0Hz, 3H); ESI m/z 362 $[M+H]^+$ 。

[0793] 制备6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮 (对映异构体A) (实施例化合物218) 和6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮 (对映异构体B) (实施例化合物219)

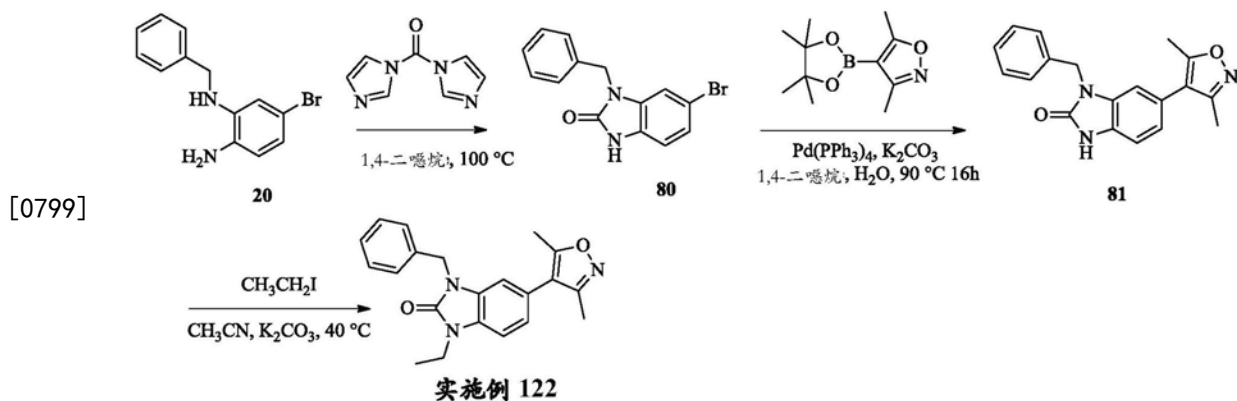


[0795] 实施例化合物112 (87mg) 通过SFC手性HPLC (Chiralpak AS-H, 30mm×250mm, 流动相30%于CO₂中的EtOH (0.2% Et₂NH), 120巴, 流速80mL/分钟) 分离以提供为灰白色固体的实施例化合物218 (对映异构体A) (41mg, 46%) 和实施例化合物219 (对映异构体B) (41mg, 46%)。

[0796] 实施例化合物218 (对映异构体A): 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.77 (s, 1H), 7.87 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.37 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.29 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.72 (q, J=7.5Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.84 (d, J=7.5Hz, 3H); ESI m/z 335 $[M+H]^+$; HPLC (Chiralcel OD, 4.6mm×250mm, 10%于庚烷中的EtOH, 1mL/分钟) >99%, t_R =9.4分钟。

[0797] 实施例化合物219 (对映异构体B): 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.78 (s, 1H), 7.87 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.36 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.29 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.08 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.72 (q, J=7.5Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.84 (d, J=7.5Hz, 3H); ESI m/z 335 $[M+H]^+$; HPLC (Chiralcel OD, 4.6mm×250mm, 10%于庚烷中的EtOH, 1mL/分钟) >99%, t_R =10.9分钟。

[0798] 制备3-苄基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (实施例化合物122)

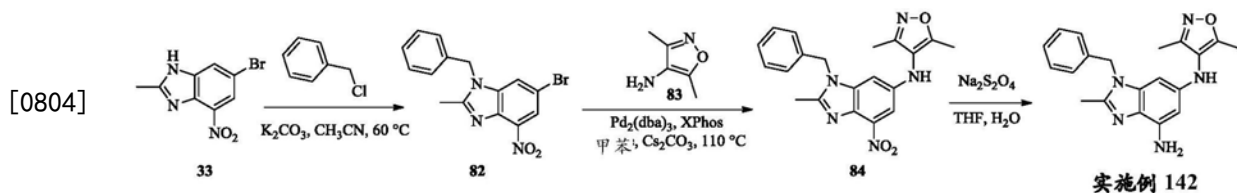


[0800] 步骤1:向20 (214mg, 0.77mmol) 于1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液加入1,1'-羰基二咪唑 (150mg, 0.93mmol) 并将混合物加热至100°C持续15小时。将混合物浓缩且通过色谱 (硅胶, 0-20% 乙酸乙酯/己烷) 纯化以提供为白色固体的80 (142mg, 61%) ; ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 1H) , 7.35-7.25 (m, 6H) , 7.12 (dd, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$, 1H) , 6.94 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) , 5.01 (s, 2H) 。

[0801] 步骤2:向80 (100mg, 0.33mmol) 于1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液加入3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 异噁唑 (110mg, 0.49mmol) 、碳酸钾 (91mg, 0.66mmol) 和水 (1mL) 。混合物用氮气吹扫10分钟, 加入四 (三苯基膦) 钯 (0) (19mg, 0.016mmol) , 并将混合物加热至90°C持续16小时。混合物用二氯甲烷 (100mL) 稀释并用盐水 (30mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。残余物通过色谱 (硅胶, 0-5% 甲醇/二氯甲烷) 纯化, 然后用乙酸乙酯/己烷研磨以提供为白色固体的81 (55mg, 52%) : ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H) , 7.40-7.23 (m, 5H) , 7.06 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H) , 7.02 (s, 1H) , 6.95 (dd, $J=7.8, 1.5\text{Hz}$, 1H) , 5.03 (s, 2H) , 2.30 (s, 3H) , 2.13 (s, 3H) ; ESI m/z 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0802] 步骤3:向81 (36mg, 0.11mmol) 于乙腈 (3mL) 中的溶液加入碳酸钾 (109mg, 0.79mmol) 和碘乙烷 (80mg, 0.56mmol) , 然后将混合物加热至40°C持续48小时。混合物用二氯甲烷 (75mL) 稀释并用盐水 (20mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。残余物通过色谱 (硅胶, 0-20% 乙酸乙酯/二氯甲烷) 纯化, 然后用乙酸乙酯/己烷研磨以提供为黄白色固体的实施例化合物122 (14mg, 37%) : ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.37 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H) , 7.33 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H) , 7.29 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) , 7.26 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H) , 7.09 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H) , 7.03 (dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$, 1H) , 5.08 (s, 2H) , 3.94 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H) , 2.31 (s, 3H) , 2.13 (s, 3H) , 1.26 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H) ; ESI m/z 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0803] 制备1-苄基- N^6 -(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二胺 (实施例化合物142)



[0805] 步骤1:向33 (790mg, 3.09mmol) 于乙腈 (15mL) 中的悬浮液加入苄基氯 (703mg, 5.55mmol) 和碳酸钾 (1.07g, 7.71mmol) 。将反应混合物加热至60°C持续16小时, 然后浓缩, 且残余物通过色谱 (硅胶, 0-30% 乙酸乙酯/己烷) 纯化以提供为黄色固体的82 (813mg,

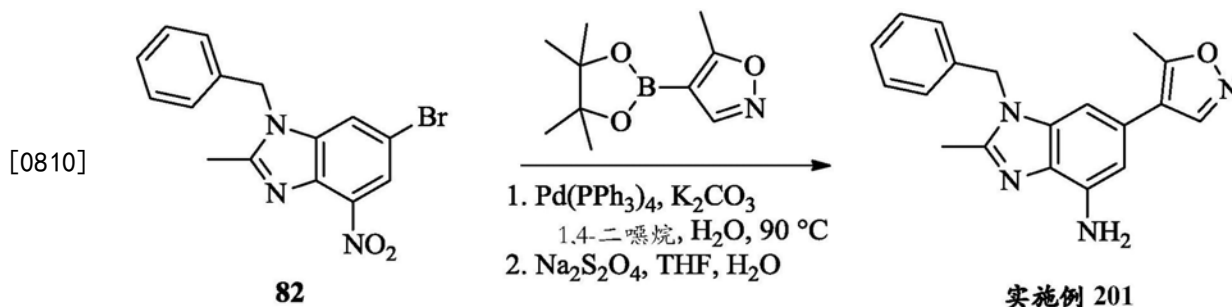
76%) : ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.33 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.27 (m, 3H), 7.13 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 5.62 (s, 2H), 2.60 (s, 3H)。

[0806] 步骤2: 向82 (150mg, 0.43mmol) 于甲苯 (5mL) 中的溶液加入83 (73mg, 0.65mmol)、碳酸铯 (282mg, 0.87mmol) 和XPhos (41mg, 0.087mmol)。溶液用氮气吹扫5分钟, 然后加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (40mg, 0.043mmol) 并加热至110℃持续16小时。将混合物滤过硅藻土并浓缩, 残余物通过色谱(硅胶, 0-7% 甲醇/二氯甲烷)纯化以提供为褐色油的84 (80mg, 49%) : ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.59 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 4H), 7.06 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 6.76 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 5.44 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.91 (s, 3H)。

[0807] 步骤3: 向84 (78mg, 0.21mmol) 于四氢呋喃 (5mL) 中的溶液加入连二亚硫酸钠 (215mg, 1.24mmol) 于水 (4mL) 中的溶液。将混合物在室温搅拌2小时, 然后加入2N HCl (1mL), 将混合物加热至回流15分钟。混合物用碳酸钠碱化, 并用二氯甲烷 (50mL) 萃取。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。残余物通过色谱(硅胶, 0-10% 甲醇/二氯甲烷)纯化以提供为红褐色固体的实施例化合物142 (38mg, 53%) : ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.31 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.25 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.73 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 5.60 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.92 (s, 3H); ESI m/z 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0808] 一般程序U:

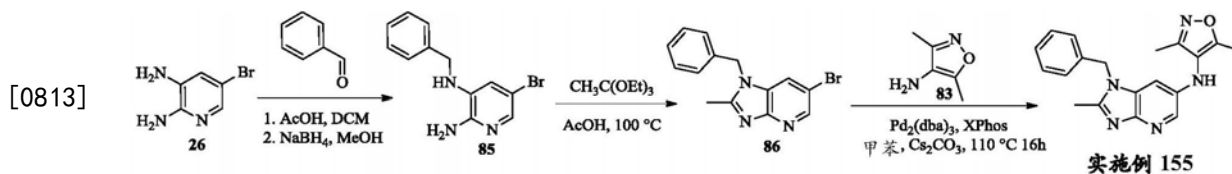
[0809] 制备1-苄基-2-甲基-6-(5-甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺(实施例化合物201)



[0811] 向82 (100mg, 0.29mmol) 于1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液加入5-甲基异噁唑-4-硼酸频哪醇酯 (91mg, 0.43mmol)、碳酸钠 (80mg, 0.58mmol)、水 (1mL) 和四(三苯基膦)钯 (0) (17mg, 0.01mmol)。反应混合物用氮气吹扫且在90℃加热5小时。混合物用二氯甲烷 (70mL) 稀释, 用盐水 (25mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残余物通过色谱(硅胶, 0-5% 乙酸乙酯/二氯甲烷)纯化至黄色固体, 将其溶解于THF (4mL) 中, 加入连二亚硫酸钠 (159mg, 0.91mmol) 于水 (2mL) 中的溶液并将混合物在室温搅拌2小时。将2N HCl (1mL) 加入至混合物, 并将混合物加热至回流15分钟。混合物通过饱和碳酸氢钠水溶液来碱化, 并用二氯甲烷萃取 (40mL $\times$ 2)。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。残余物通过色谱(硅胶, 0-8% 甲醇/二氯甲烷)纯化和用乙酸乙酯/己烷研磨以提供为灰白色固体的实施例化合物201 (12mg, 25%) : ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.69 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.15 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 6.78 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.47 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.47 (s, 3H); ESI m/z 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0812] 制备N-(1-苄基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑-4-胺

(实施例化合物155)

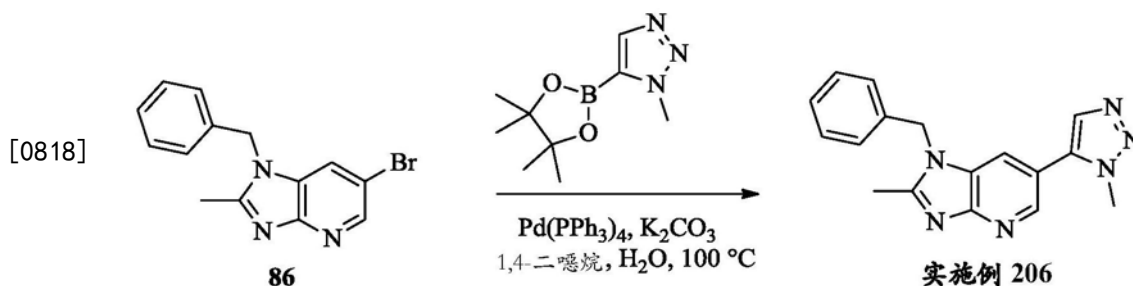


[0814] 步骤1:向2,3-二氨基-5-溴吡啶26 (1.5g, 7.98mmol) 于二氯甲烷 (80mL) 中的悬浮液加入苯甲醛 (931mg, 8.78mmol) 和乙酸 (40滴)。将混合物在室温搅拌16小时,然后用饱和碳酸氢钠溶液 (40mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物溶解于甲醇 (50mL) 中并缓慢加入硼氢化钠 (815mg, 21.5mmol)。将混合物在室温搅拌1小时。混合物用二氯甲烷 (100mL) 稀释,用饱和碳酸氢钠 (40mL) 洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。残余物通过色谱 (硅胶, 0-10% 甲醇/二氯甲烷) 纯化以提供为灰白色固体的85 (1.12g, 51%) : ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.35-7.34 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 6.54 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.73 (t, J=5.5Hz, 1H), 4.30 (d, J=5.5Hz, 2H)。

[0815] 步骤2:向85 (970mg, 3.49mmol) 于原乙酸三乙酯 (5.66g, 37.9mmol) 中的悬浮液加入乙酸 (539μL, 9.42mmol)。将混合物加热至100°C持续40分钟。反应混合物用饱和碳酸氢钠 (8mL) 碱化,用二氯甲烷 (50mL) 稀释并用饱和碳酸氢钠 (30mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。残余物通过色谱 (硅胶, 0-8% 甲醇/二氯甲烷) 纯化以提供为浅褐色固体的86 (305mg, 30%) : ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.29 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.0Hz, 2H), 7.30 (t, J=7.0Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.0Hz, 2H), 5.52 (s, 2H), 2.55 (s, 3H)。

[0816] 步骤3:向86 (80mg, 0.26mmol) 于甲苯 (5mL) 中的溶液加入83 (44mg, 0.40mmol)、碳酸铯 (173mg, 0.53mmol) 和XPhos (25mg, 0.053mmol)。溶液用氮气吹扫5分钟,然后加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (24mg, 0.026mmol)。将混合物加热至110°C持续16小时。反应混合物用二氯甲烷 (20mL) 稀释,滤过硅藻土,并浓缩。残余物通过色谱 (硅胶, 0-10% 甲醇/二氯甲烷) 纯化,然后用二氯甲烷/己烷研磨以提供为浅褐色固体的实施例化合物155 (40mg, 45%) : ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 3H), 7.27 (t, J=7.0Hz, 1H), 7.05 (d, J=7.0Hz, 2H), 6.71 (d, J=2.5Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.92 (s, 3H); ESI m/z 334 [M+H]⁺。

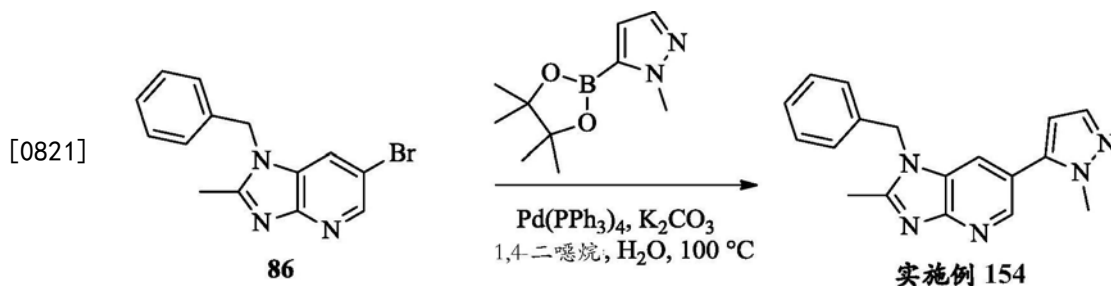
[0817] 制备1-苄基-2-甲基-6-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (实施例化合物206)



[0819] 向86 (100mg, 0.33mmol) 于1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液加入1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-1,2,3-三唑 (138mg, 0.66mmol)、K₂CO₃ (137mg, 0.99mmol)、水 (1mL) 和四(三苯基膦)钯(0) (19mg, 0.02mmol)。反应混合物用氮气吹扫且在

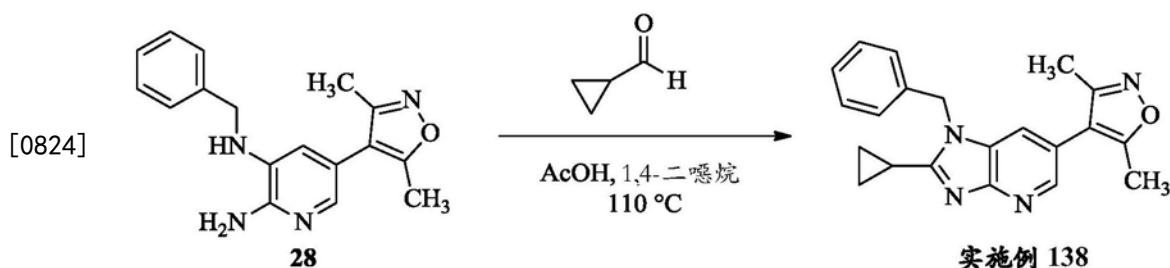
90℃加热16小时。混合物用乙酸乙酯(70mL)稀释,用盐水(25mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物通过色谱(硅胶,0-8%甲醇/二氯甲烷)纯化,之后用二氯甲烷/己烷研磨以提供为白色固体的实施例化合物206(14mg,14%);¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.54(d,J=2.5Hz,1H),8.27(d,J=2.0Hz,1H),7.96(s,1H),7.35(t,J=7.0Hz,2H),7.29(t,J=7.0Hz,1H),7.21(d,J=7.0Hz,2H),5.58(s,2H),4.07(s,3H),2.60(s,3H);ESI m/z 305[M+H]⁺。

[0820] 制备1-苄基-2-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(实施例化合物154)

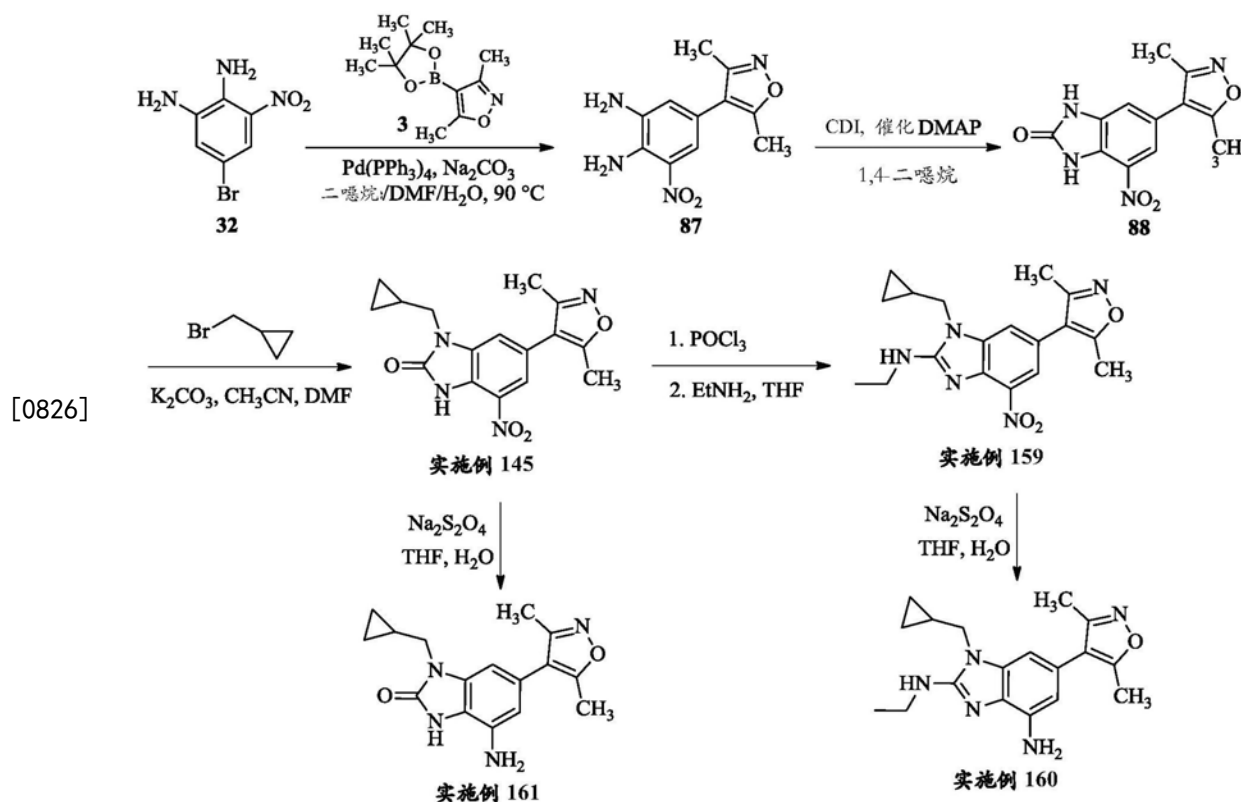


[0822] 1-苄基-2-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(实施例化合物154)通过按照与用于实施例化合物206类似的方法来制备,为灰白色固体:¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.48(d,J=2.0Hz,1H),8.14(d,J=2.0Hz,1H),7.50(d,J=2.0Hz,1H),7.35(t,J=7.0Hz,2H),7.29(t,J=7.0Hz,1H),7.21(d,J=7.0Hz,2H),6.46(d,J=2.0Hz,1H),5.57(s,2H),3.83(s,3H),2.60(s,3H);ESI m/z 304[M+H]⁺。

[0823] 制备4-(1-苄基-2-环丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑(实施例化合物138)



[0825] 向二胺28(100mg,0.340mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的溶液加入环丙烷甲醛(29mg,0.408mmol)和乙酸(0.67mL)。将混合物在110℃加热24小时。混合物然后用二氯甲烷稀释并用饱和碳酸氢钠洗涤。有机层然后用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物通过色谱(硅胶,0-5%甲醇/二氯甲烷)纯化以提供为灰白色固体的实施例化合物138(68mg,58%);¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.29(d,J=2.1Hz,1H),7.95(d,J=2.0Hz,1H),7.37-7.33(m,2H),7.30-7.28(m,3H),5.67(s,2H),2.38(s,3H),2.37-2.35(m,1H),2.20(s,3H),1.13-1.11(m,4H);ESI m/z 345[M+H]⁺.HPLC>99%。制备1-(环丙基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(实施例化合物145)、1-(环丙基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-乙基-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2-胺(实施例化合物159)、4-氨基-1-(环丙基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(实施例化合物161)和1-(环丙基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N₂-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2,4-二胺(实施例化合物160)



[0827] 步骤1:向32 (1.50g, 6.46mmol) 和3 (2.16g, 9.70mmol) 于1,4-二噁烷 (40mL) 和水 (4mL) 中的混合物加入碳酸钾 (1.79g, 12.9mmol) 和四 (三苯基膦) 钯 (0) (373mg, 0.32mmol)。将反应搅拌并在 90°C 加热17小时。反应混合物用甲醇 (20mL) 稀释并加入硅胶 (20g)。将悬浮液浓缩至干并将所得粉末负载于硅胶上并用0-50%于己烷中的乙酸乙酯洗脱。将洁净产物浓缩以得到为褐色固体的87 (585mg, 36%) : ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.01 (br s, 2H), 3.52 (br s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

[0828] 步骤2:向87 (250mg, 1.01mmol)、催化量的DMAP和1,4-二噁烷 (4mL) 于压力管中的溶液加入1,1'-羰基二咪唑 (327mg, 2.01mmol)。将管密封且加热至 80°C 持续17小时。反应混合物用甲醇 (20mL) 稀释并加入硅胶 (10g)。将悬浮液浓缩至干并将所得粉末负载于硅胶 (40g) 上并用0-70%于己烷中的乙酸乙酯洗脱。将洁净产物浓缩以得到为橙色固体的88 (167mg, 60%) : ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

[0829] 步骤3:向88 (309mg, 1.13mmol)、碳酸钾 (312mg, 2.25mmol)、乙腈 (5mL) 和DMF (2mL) 于压力管中的溶液加入 (溴甲基) 环丙烷 (183mg, 1.35mmol) 并将反应密封且在 80°C 加热17小时。将材料冷却至室温且倾入饱和NaCl水溶液 (30mL)。加入乙酸乙酯 (100mL) 并将层分离。乙酸乙酯层用饱和NaCl水溶液洗涤 ($2 \times 100\text{mL}$) , 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩滤液。将于 CH_2Cl_2 (10mL) 中的所得油负载于硅胶 (80g) 上并用0-40%于己烷中的乙酸乙酯洗脱。洁净产物然后通过用10-90%于 H_2O 中的 CH_3CN 洗脱的Polaris柱反相HPLC纯化并将洁净级分冷冻并冻干以得到为黄色固体的实施例化合物145 (88mg, 35%) : ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.82 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 3.87 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.30-1.18 (m, 1H), 0.60-0.52 (m, 2H), 0.47-0.43 (m, 2H) .ESI m/z 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$.HPLC >99%。

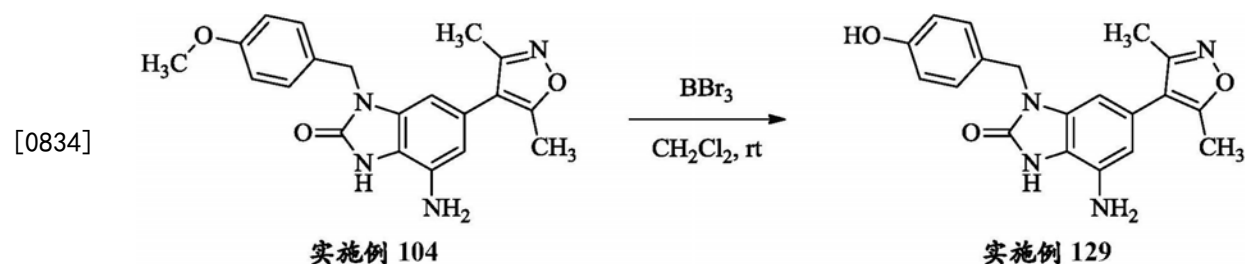
[0830] 步骤4:将实施例化合物145 (171mg, 0.521mmol) 于氧氯化磷 (V) (4mL) 中的溶液置

于密封管中且在110℃加热持续8小时。真空除去溶剂且加入饱和NaHCO₃水溶液(5mL)。混合物用乙酸乙酯萃取(2×20mL)并将合并的萃取液经Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩滤液。然后加入THF(5mL)和2.0M于THF中的乙基胺溶液,并将反应在70℃加热12小时。将反应浓缩至干且残余物用CH₂Cl₂(5mL)稀释。将所得溶液负载于硅胶(40g)上并用0-80%于己烷中的乙酸乙酯洗脱。洁净产物然后通过用10-90%于H₂O中的CH₃CN洗脱的Polaris柱反相HPLC纯化并将洁净级分冷冻并冻干以得到为黄色固体的实施例化合物159(105mg,57%):¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ7.78(d, J=1.5Hz, 1H), 7.44(d, J=1.5Hz, 1H), 4.03(d, J=6.5Hz, 2H), 3.67(q, J=7.0Hz, 2H), 2.44(s, 3H), 2.29(s, 3H), 1.33(t, J=7.0Hz, 3H), 1.30-1.18(m, 1H), 0.60-0.52(m, 2H), 0.47-0.41(m, 2H). ESI m/z 356[M+H]⁺. HPLC>99%。

[0831] 步骤5:在5分钟内将实施例化合物145(59mg,0.215mmol)于THF(10mL)中的溶液逐滴加入连二亚硫酸钠(225mg,1.29mmol)于水(10mL)中的溶液。将溶液在室温搅拌16小时并真空除去溶剂。加入甲醇(20mL)并将悬浮液在室温搅拌3小时。过滤混合物并浓缩滤液至干。将2N HCl水溶液(10mL)加入至残余物并加热至回流5分钟。浓缩至干后,加入甲醇(10mL)并使用饱和NaHCO₃水溶液(15mL)将溶液调节至pH8。加入硅胶(10g)并将悬浮液浓缩至干。将所得粉末负载于硅胶上并用0-4%于二氯甲烷中的甲醇洗脱。洁净产物然后通过用10-90%于H₂O中的CH₃CN洗脱的Polaris C₁₈柱反相HPLC纯化并将洁净级分冷冻并冻干以得到为白色固体的实施例化合物161(32mg,50%):¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ6.49(d, J=1.5Hz, 1H), 6.42(d, J=1.5Hz, 1H), 3.75(d, J=6.5Hz, 2H), 2.39(s, 3H), 2.24(s, 3H), 1.28-1.18(m, 1H), 0.56-0.48(m, 2H), 0.44-0.39(m, 2H). ESI m/z 299[M+H]⁺. HPLC 97.4%。

[0832] 步骤6:在5分钟内将实施例化合物159(90mg,0.253mmol)于THF(10mL)中的溶液逐滴加入连二亚硫酸钠(265mg,1.52mmol)于水(10mL)中的溶液。将溶液在室温搅拌16小时并真空除去溶剂。加入甲醇(20mL)并将悬浮液在室温搅拌3小时。过滤混合物并浓缩滤液至干。将2N HCl水溶液(10mL)加入至残余物并加热至回流5分钟。浓缩至干后,加入甲醇(10mL)并使用饱和NaHCO₃水溶液(15mL)将溶液调节至pH8。加入硅胶(10g)并将悬浮液浓缩至干。将所得粉末负载于硅胶上并用0-4%于二氯甲烷中的甲醇洗脱。然后洁净产物通过用10-90%于H₂O中的CH₃CN洗脱的Polaris C₁₈柱反相HPLC纯化并将洁净级分冷冻并冻干以得到为白色固体的实施例化合物160(61mg,74%):¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ6.49(d, J=1.5Hz, 1H), 6.37(d, J=1.5Hz, 1H), 3.88(d, J=6.5Hz, 2H), 3.48(q, J=7.0Hz, 2H), 2.39(s, 3H), 2.24(s, 3H), 1.28-1.18(m, 1H), 0.53-0.48(m, 2H), 0.40-0.35(m, 2H). ESI m/z 326[M+H]⁺. HPLC>99%。

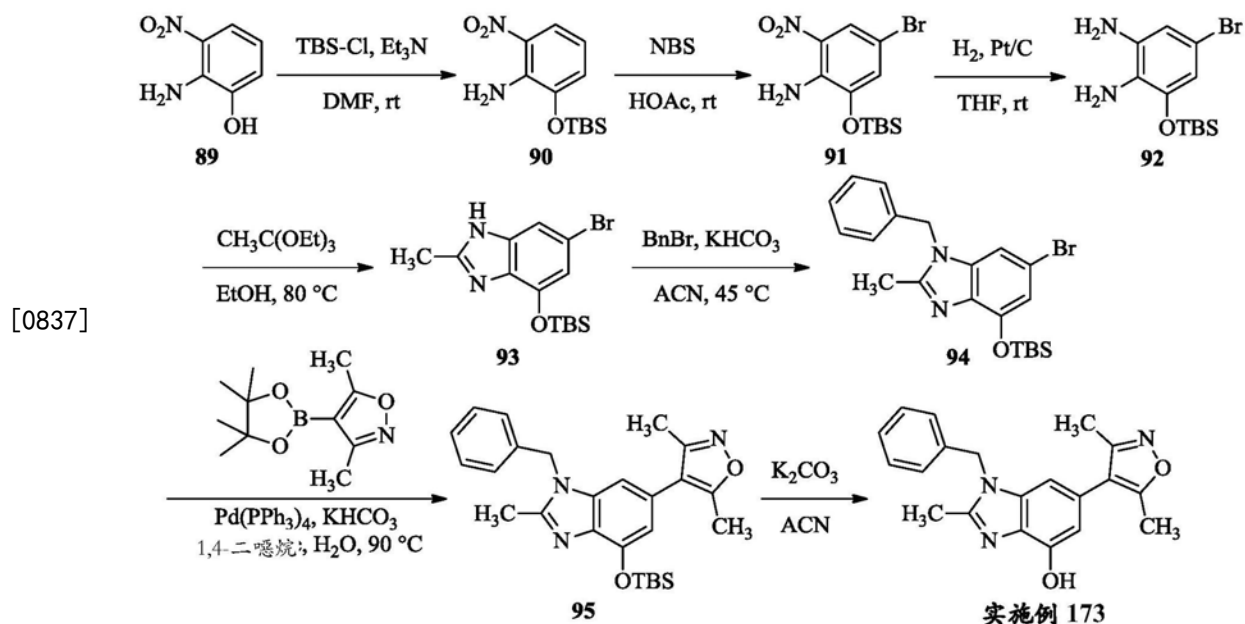
[0833] 制备4-氨基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-羟基苄基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(实施例化合物129)。



[0835] 向实施例化合物104(54mg,0.15mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液在氮气气氛下加

入三溴化硼(0.45mL, 1M于二氯甲烷中, 0.45mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜, 用甲醇处理, 并真空浓缩。将残余物溶解于甲醇中, 用氢氧化铵碱化, 真空浓缩, 且通过色谱(硅胶, 0-20%于乙酸乙酯中的甲醇)纯化。其通过用10-90%于H₂O中的CH₃CN洗脱的Polaris C₁₈柱反相HPLC进一步纯化以得到为灰白色固体的实施例化合物129(31mg, 59%): ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ7.17 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.72 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.39 (d, J=1.3Hz, 1H), 6.26 (d, J=1.3Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); HPLC>99%, t_R=11.0分钟; ESI m/z 351 [M+H]⁺。

[0836] 制备1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-醇(实施例化合物173)



[0838] 步骤1:在室温向89(5.00g, 32.5mmol)和三乙胺(9.04mL, 65.0mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(150mL)中的溶液加入叔丁基氯二甲基硅烷(5.86g, 39.0mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时并用乙酸乙酯稀释。混合物用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并过滤。浓缩滤液以提供为褐色油的90(8.59g, 98%): ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.75 (dd, J=1.3, 8.9Hz, 1H), 6.89 (dd, J=1.2, 7.6Hz, 1H), 6.53 (dd, J=8.8, 7.6Hz, 1H), 6.45-6.15 (bs, 2H), 1.03 (s, 9H), 0.28 (s, 6H)。

[0839] 步骤2:在室温向90(8.59g, 32.1mmol)于乙酸(120mL)中的溶液加入N-溴琥珀酰亚胺(6.28g, 35.3mmol)。将反应混合物在室温搅拌30分钟, 然后浓缩。将残余物溶解于甲醇中并用5%碳酸氢钠水溶液碱化。将所形成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并在真空下干燥以提供为橙色固体的91(8.56g, 76%): ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.91 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.96 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.50-6.12 (bs, 2H), 1.03 (s, 9H), 0.30 (s, 6H)。

[0840] 步骤3:向91(5.00g, 14.4mmol)于四氢呋喃(60mL)中的溶液加入铂碳(1.00g, 5% Pt碳)。将反应混合物在氢气气氛下于室温搅拌过夜。过滤混合物, 用MeOH洗涤, 并浓缩滤液以提供为深褐色油的92(5.65g, >99%): ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ6.51 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.46 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.50-2.50 (bs, 4H), 1.01 (s, 9H), 0.24 (s, 6H); ESI m/z 317 [M+H]⁺。

[0841] 步骤4:向92(2.00g, 6.31mmol)于乙醇(50mL)中的溶液加入原乙酸三乙酯(3.07g, 18.9mmol)和氨基磺酸(1mg, 0.01mmol)。将反应在密封管中于80℃加热过夜。将混合物浓缩

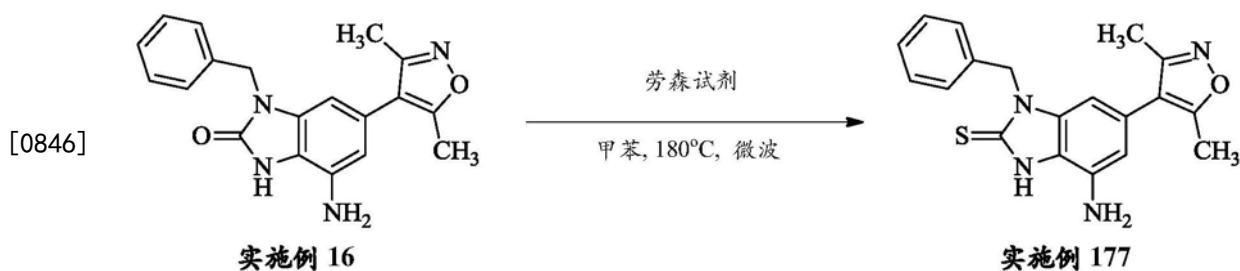
且通过色谱(硅胶,0-100%于己烷中的乙酸乙酯)纯化以提供为浅红色固体的93(2.07g, 96%): ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 8.75(s, 1H), 7.45(s, 1H), 6.78(s, 1H), 3.61(s, 3H), 1.03(s, 9H), 0.28(s, 6H); ESI m/z 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0842] 步骤5: 将93(200mg, 0.587mmol)、苄基溴(150mg, 0.880mmol)和碳酸氢钾(113mg, 0.822mmol)于乙腈(20mL)中的混合物在45℃加热2天。将反应混合物冷却至室温, 浓缩并通过色谱(硅胶, 0-30%于己烷中的乙酸乙酯)纯化以提供为褐色固体的94(303mg, 30%): ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.26(m, 3H), 7.01(d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 6.97(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 6.81(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 5.22(s, 2H), 2.50(s, 3H), 1.05(s, 9H), 0.30(s, 6H); ESI m/z 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0843] 步骤6: 向94(75mg, 0.17mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(1mL)中的溶液加入3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异噻唑(58mg, 0.26mmol)、碳酸氢钾(70mg, 0.70mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(10mg, 0.0087mmol)。反应混合物用氮气吹扫且在90℃加热2小时。将反应混合物冷却至室温, 浓缩且通过色谱(硅胶, 0-100%于己烷中的乙酸乙酯)纯化以得到为灰白色固体的95(53mg, 70%): ^1H NMR(500MHz, CD_3OD) δ 7.33(t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 7.27(t, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.14(d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 6.89(d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 6.58(d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 5.45(s, 2H), 2.59(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.16(s, 3H), 1.05(s, 9H), 0.30(s, 6H); HPLC >99%, $t_R=16.4$ 分钟; ESI m/z 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0844] 步骤7: 将95(48mg, 0.11mmol)和碳酸钾(30mg, 0.22mmol)于乙腈(10mL)中的混合物在密封管中于80℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温, 浓缩且通过色谱(硅胶, 0-20%于乙酸乙酯中的甲醇)纯化。其通过用10-90%于 H_2O 中的 CH_3CN 洗脱的Polaris C_{18} 柱反相HPLC进一步纯化以得到为灰白色固体的实施例化合物173(32mg, 87%): ^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.84(s, 1H), 7.33(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.26(t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.18(d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 6.86(d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 6.47(d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 5.42(s, 2H), 2.52(s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.15(s, 3H); ESI m/z 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

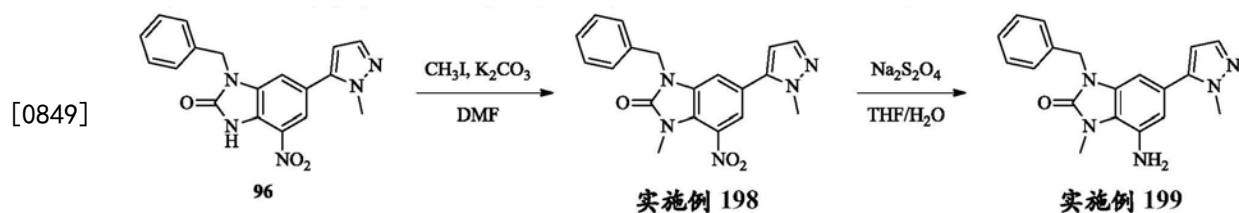
[0845] 制备4-氨基-1-苄基-6-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-硫酮(实施例化合物177)。



[0847] 将实施例化合物16(34mg, 0.10mmol)和劳森试剂(202mg, 0.5mmol)的混合物在微波反应器中加热至180℃持续2小时。浓缩混合物, 残余物通过色谱(硅胶, 0-40%EtOAc/己烷), 之后色谱(C_{18} , 10-70% CH_3CN /水)纯化以得到为灰白色固体的实施例化合物177(13mg, 37%): ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.56(s, 1H), 7.45-7.42(m, 2H), 7.34-7.25(m, 3H), 6.44(d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 6.39(d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 5.44(s, 4H), 2.29(s, 3H), 2.11(s, 3H); ESI m/z 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC 98.6%

[0848] 制备1-苄基-3-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2

(3H)-酮(实施例化合物198)和4-氨基-1-苄基-3-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(实施例化合物199)。

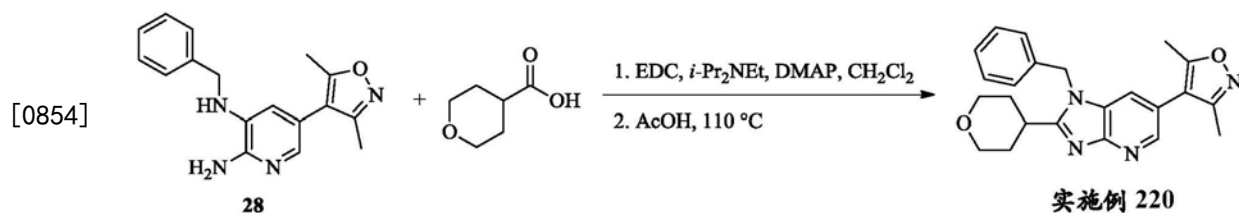


[0850] 化合物96通过按照与用于制备实施例化合物15类似的方法使用1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑来制备。

[0851] 步骤1:将96(70mg,0.20mmol)、CH₃I(85mg,0.60mmol)和K₂CO₃(110mg,0.8mmol)于DMF(3mL)中的混合物在室温搅拌16小时。反应混合物用EtOAc(100mL)稀释并用盐水洗涤(3×50mL)。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物通过色谱(硅胶,20-70%乙酸乙酯/己烷)纯化以提供为黄色固体的实施例化合物198(50mg,68%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.66(d,J=1.5Hz,1H),7.50(d,J=1.8Hz,1H),7.36-7.30(m,5H),7.02(d,J=1.5Hz,1H),6.27(d,J=1.2Hz,1H),5.16(s,2H),3.69(s,3H),3.65(s,3H);ESI m/z 364[M+H]⁺。

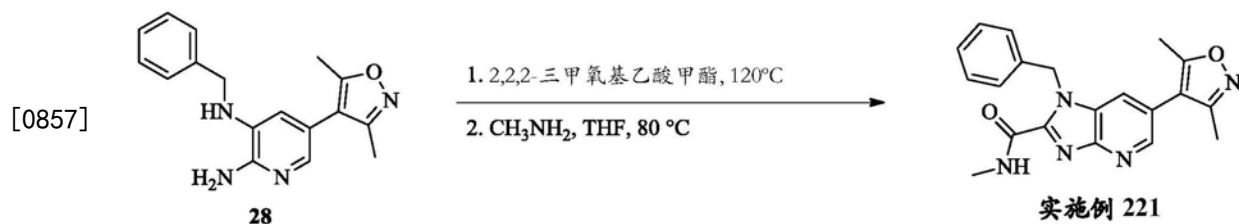
[0852] 步骤2:向实施例化合物198(45mg,0.12mmol)于THF(5mL)和水(4mL)中的溶液加入Na₂S₂O₄(129mg,0.74mmol)。将混合物在室温搅拌4小时,加入2N HCl(1mL),将混合物加热至回流15分钟,然后冷却至室温。缓慢地加入Na₂CO₃以调节至pH9。混合物用CH₂Cl₂(100mL)萃取,有机层用盐水(50mL)洗涤,过滤,浓缩且通过色谱(硅胶,0-10%甲醇/乙酸乙酯)纯化以提供为白色固体的实施例化合物199(37mg,90%):¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 7.39(d,J=1.8Hz,1H),7.35-7.24(m,5H),6.56(d,J=1.5Hz,1H),6.54(d,J=1.5Hz,1H),6.20(d,J=1.8Hz,1H),5.15(s,2H),5.01(s,2H),3.72(s,3H),3.63(s,3H);ESI m/z 334[M+H]⁺。

[0853] 制备4-(1-苄基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑(实施例化合物220)



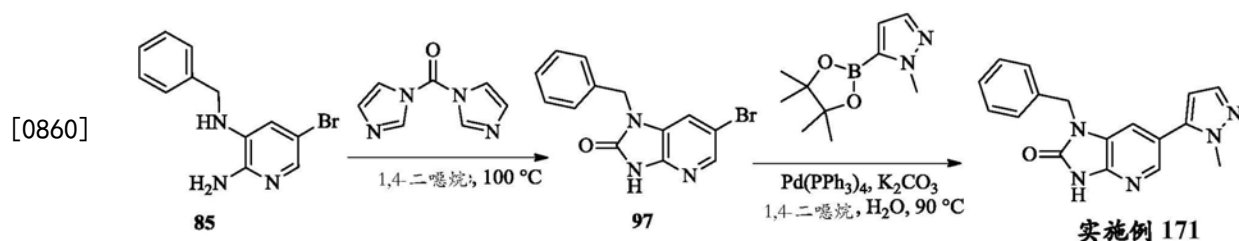
[0855] 向28(100mg,0.34mmol)和四氢-2H-吡喃-4-羧酸(65mg,0.51mmol)于CH₂Cl₂中的溶液加入EDC(131mg,0.68mmol)、i-Pr₂NEt(132mg,1.02mmol)和DMAP(10mg)。将反应混合物在室温搅拌16小时。混合物用EtOAc(100mL)稀释,用盐水(50mL)和饱和NaHCO₃(50mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物溶解于AcOH(2mL)中并加热至回流5小时。浓缩混合物,将残余物溶解于EtOAc(100mL),用饱和NaHCO₃(2×50mL)和盐水(50mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物通过色谱(硅胶,0-10%MeOH/EtOAc)纯化以得到为浅褐色固体的实施例化合物220(47mg,36%):¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 8.41(d,J=1.8Hz,1H),7.38-7.32(m,3H),7.24(d,J=2.1Hz,1H),7.08-7.05(m,2H),5.42(s,2H),4.12(dd,J=11.7,1.8Hz,2H),3.52(td,J=11.7,1.8Hz,2H),3.20-3.12(m,1H),2.36-2.23(m,5H),2.14(s,3H),1.83-1.78(m,2H);ESI m/z 389[M+H]⁺。

[0856] 制备1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-甲酰胺(实施例化合物221)



[0858] 将28 (300mg, 1.02mmol) 和2,2,2-三甲氧基乙酸甲酯 (1.5mL) 的混合物加热至120℃持续16小时。混合物通过色谱(硅胶, 20-80% EtOAc/己烷)纯化以得到褐色固体。将固体溶解于CH₃NH₂/THF (2M) (3mL) 中并在80℃加热16小时。浓缩混合物, 残余物通过色谱(C₁₈, 10-70% CH₃CN/水)纯化以得到为灰白色固体的实施例化合物221 (45mg, 12%): ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.31 (q, J=4.5Hz, 1H), 8.27 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.54 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 5H), 5.54 (s, 2H), 3.00 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); ESI m/z 362 [M+H]⁺。

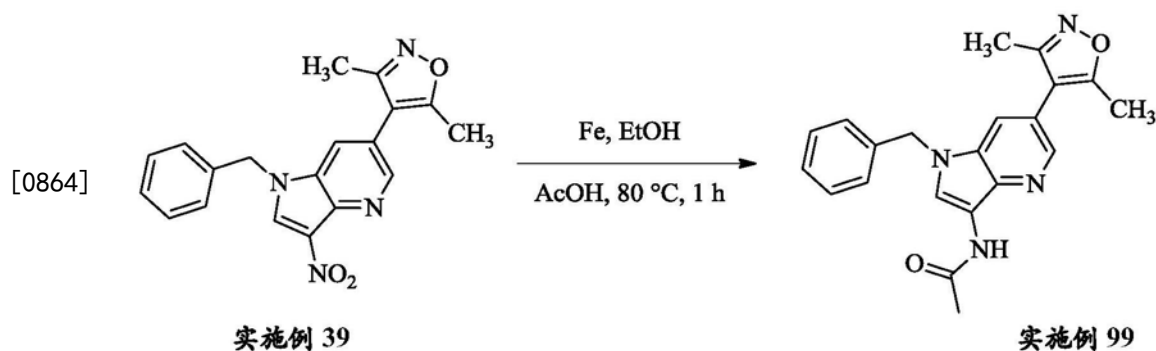
[0859] 制备1-苄基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮(实施例化合物171)



[0861] 步骤1: 向85 (1.14g, 4.09mmol) 于1,4-二噁烷 (41mL) 中的溶液加入1,1'-羰基二咪唑 (796mg, 4.91mmol)。将反应混合物在110℃加热持续16小时。浓缩反应混合物。通过色谱(硅胶, 0-100% 乙酸乙酯/己烷)纯化得到为白色固体的97 (1.03g, 83%): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ11.89 (s, 1H), 8.00 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.68 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 4H), 7.30-7.26 (m, 1H), 5.02 (s, 2H)。

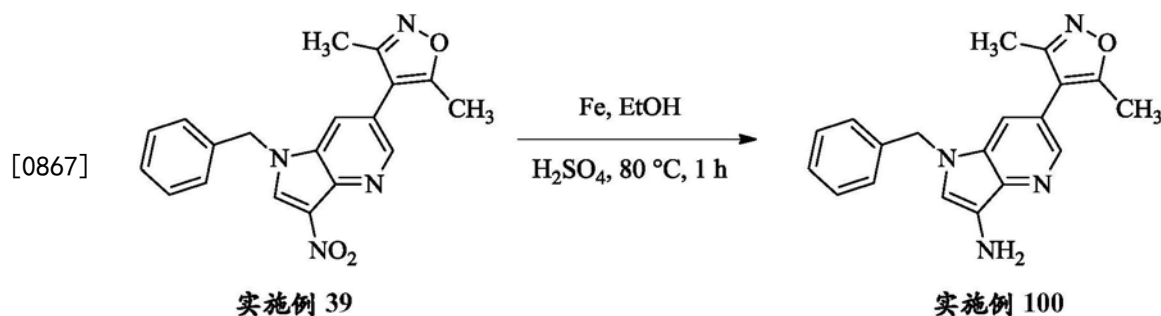
[0862] 步骤2: 向97 (334mg, 1.09mmol) 于1,4-二噁烷 (11mL) 中的溶液加入1-甲基-1H-吡唑-5-硼酸频哪醇酯 (457mg, 2.20mmol)、碳酸钠 (1.0M于H₂O中, 3.29mL, 3.29mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0) (127mg, 0.1mmol)。反应混合物用氮气吹扫且在90℃加热32小时。混合物用二氯甲烷 (80mL) 稀释, 用盐水 (40mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残余物通过色谱(硅胶, 0-5% 甲醇/二氯甲烷)纯化, 之后用EtOAc研磨以提供为白色固体的实施例化合物171 (173mg, 52%): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ11.87 (s, 1H), 8.04 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.57 (d, J=1.5, 1H), 7.46 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.34 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.27 (t, J=7.0Hz, 1H), 6.37 (d, J=1.5Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); ESI m/z 306 [M+H]⁺。

[0863] 制备N-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)乙酰胺(实施例化合物99)



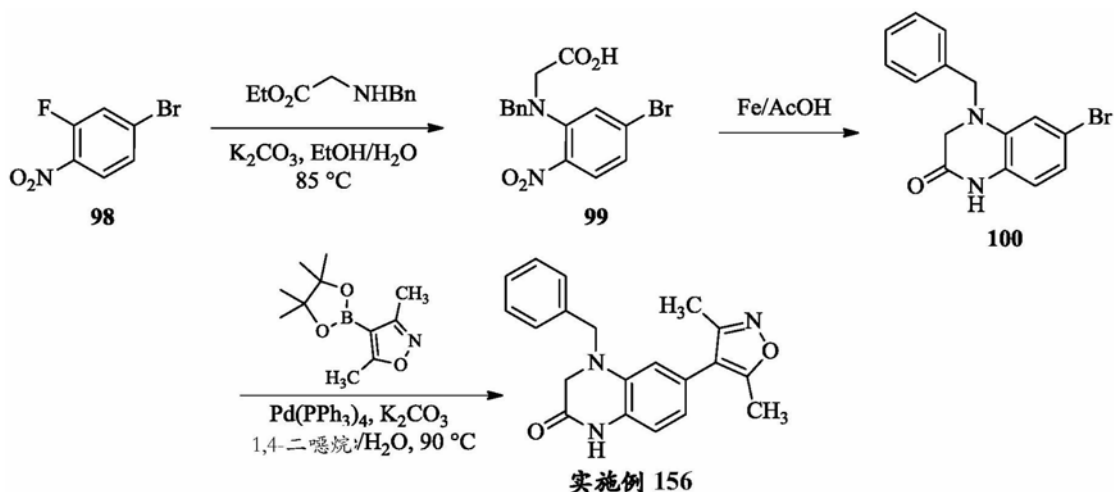
[0865] 将实施例化合物39 (100mg, 0.29mmol) 于EtOH (3mL) 和AcOH (1mL) 中的溶液加入铁粉 (162mg, 2.9mmol)。将反应混合物在80℃加热1小时。其滤过硅藻土层并浓缩滤液。通过色谱 (硅胶, 0-5% 甲醇/二氯甲烷) 纯化得到为红色固体的实施例化合物99 (28mg, 27%) : ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.2 (s, 1H), 8.32 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.25 (m, 5H), 5.45 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ESI MS m/z 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0866] 制备1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-胺 (实施例化合物100)



[0868] 向实施例化合物39 (100mg, 0.29mmol) 于EtOH (3mL) 和 H_2SO_4 (0.5mL) 中的溶液加入铁粉 (162mg, 2.9mmol)。将反应混合物在80℃加热1小时。其用EtOH (20mL) 稀释, 用6N NaOH水溶液调节至pH7。将混合物滤过硅藻土层并浓缩滤液。通过色谱 (硅胶, 0-5% 甲醇/二氯甲烷) 纯化得到为红色固体的实施例化合物100 (12mg, 13%) : ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.21 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ESI MS m/z 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0869] 制备4-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (实施例化合物156)

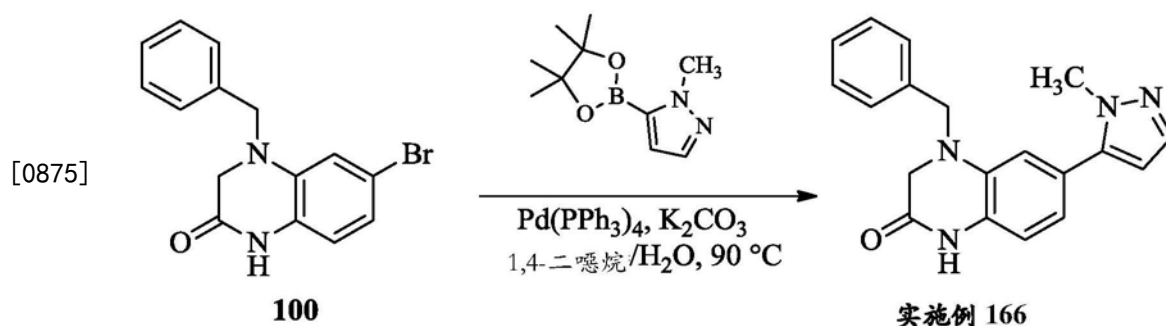


[0871] 步骤1: 将4-溴-2-氟-1-硝基苯(1.00g, 4.54mmol)、2-(苄基氨基)乙酸乙酯(0.87g, 4.5mmol)和碳酸钾(0.78g, 5.7mmol)于乙醇(15mL)和水(11mL)中的溶液在85℃加热10小时, 然后在室温搅拌8小时。反应混合物用水和盐水稀释, 然后用二氯甲烷洗涤。将所生成的水层过滤以提供为橙色固体的99(1.28g, 72%): ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 7.57 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.21 (m, 6H), 6.97 (dd, $J=8.7, 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.40 (s, 2H)。

[0872] 步骤2: 向99(1.28g, 3.51mmol)于乙酸(14mL)中的溶液在室温加入铁(470mg, 8.4mmol)并将所生成的浆料加热至90℃持续2.25小时。将混合物冷却至室温并滤过硅藻土, 用二氯甲烷冲洗。将滤液真空浓缩并将所生成的油在二氯甲烷与饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。水层用二氯甲烷萃取并将合并的有机层用硫酸钠干燥, 真空浓缩, 且通过快速柱色谱(硅胶, 0-100%乙酸乙酯/二氯甲烷)纯化以提供为白色固体的100(430mg, 39%收率): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.74 (br s, 1H), 7.39-7.26 (m, 5H), 6.89-6.85 (m, 2H), 6.62 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.80 (s, 2H)。

[0873] 步骤3: 对化合物100使用与实施例化合物7步骤1所用的程序类似的程序得到为白色固体的实施例化合物156: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.58 (s, 1H), 7.38-7.34 (m, 4H), 7.30-7.23 (m, 1H), 6.87 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.65 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); ESI m/z 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

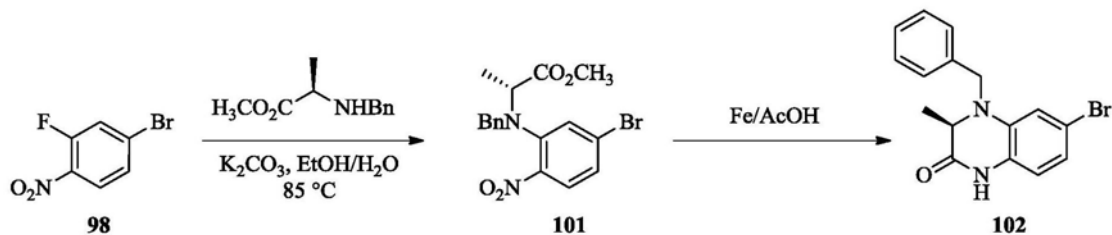
[0874] 制备4-苄基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(实施例化合物166)



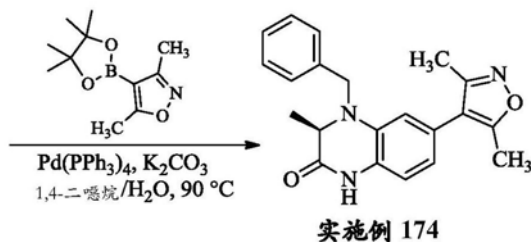
[0876] 对化合物100使用与实施例化合物7步骤1所用的程序类似的程序得到为白色固体的实施例化合物166: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 5H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.90 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.80 (dd, $J=7.9, 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.70 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 6.18

(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.58 (s, 3H); ESI m/z 319 $[M+H]^+$ 。

[0877] 制备(R)-4-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(实施例化合物174)



[0878]

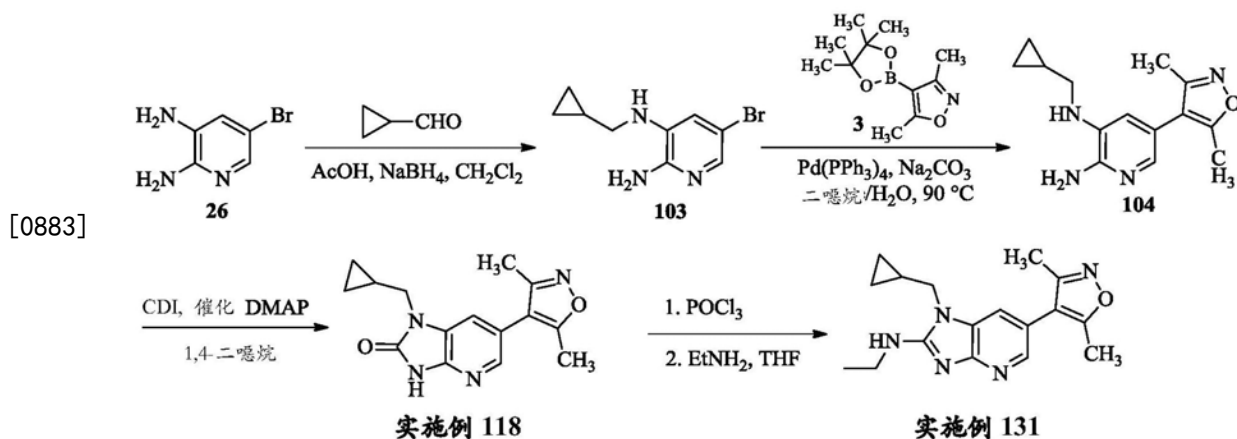


[0879] 步骤1:将4-溴-2-氟-1-硝基苯(0.50g, 2.3mmol)、(R)-2-(苄基氨基)丙酸甲酯(0.55g, 2.3mmol)和碳酸钾(0.47g, 3.4mmol)于乙醇(8mL)和水(6mL)中的溶液在85℃加热10小时,然后在室温搅拌8小时。反应混合物用水稀释且过滤。用6N HCl水溶液将滤液的pH调节至~4且将所生成的浆料重新过滤以提供为粘性橙色固体的101(不称重;直接用于下一步骤)。

[0880] 步骤2:对化合物101使用与实施例化合物156步骤2所用的程序类似的程序得到为白色固体的化合物102(430mg, 39%收率): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.57 (br s, 1H), 7.39-7.25 (m, 5H), 6.87-6.66 (m, 3H), 4.60 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 4.29 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 3.85 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 1.08 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。

[0881] 步骤3:对化合物102使用与实施例化合物156步骤3所用的程序类似的程序得到为灰白色固体的实施例化合物174: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.53 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 4H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.88 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.66 (dd, $J=7.9, 1.7\text{Hz}$, 1H), 6.42 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 4.54 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 4.37 (d, $J=15.7\text{Hz}$, 1H), 3.98 (q, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.12 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H); ESI m/z 348 $[M+H]^+$ 。

[0882] 制备1-(环丙基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮(实施例化合物118)和1-(环丙基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-乙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺(实施例化合物131)



[0884] 步骤1:向26 (2.00g, 10.6mmol) 于干燥 CH_2Cl_2 (50mL) 中的搅拌溶液加入冰乙酸 (0.61mL, 10.8mmol) 和环丙烷甲醛 (0.81mL, 12.3mmol)。将溶液在室温搅拌1小时且冷却至0℃。小心加入硼氢化钠 (1.21g, 31.8mmol) 且将反应升温至室温。在室温搅拌15小时后,加入饱和 NaHCO_3 水溶液 (20mL) 碱化,然后混合物用 CH_2Cl_2 萃取 ($2 \times 100\text{mL}$)。合并的二氯甲烷层经 Na_2SO_4 干燥,过滤且将滤液浓缩至褐色残余物。将残余物用 CH_2Cl_2 (20mL) 稀释,将溶液负载硅胶 (120g) 上并用0-70%于己烷中的乙酸乙酯洗脱以提供为黄色固体的103 (330mg, 13%) : ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 4.17 (br s, 2H), 3.39 (br s, 1H), 2.90 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 2.89 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 1.19-1.07 (m, 1H), 0.63-0.56 (m, 2H), 0.27-0.22 (m, 2H)。

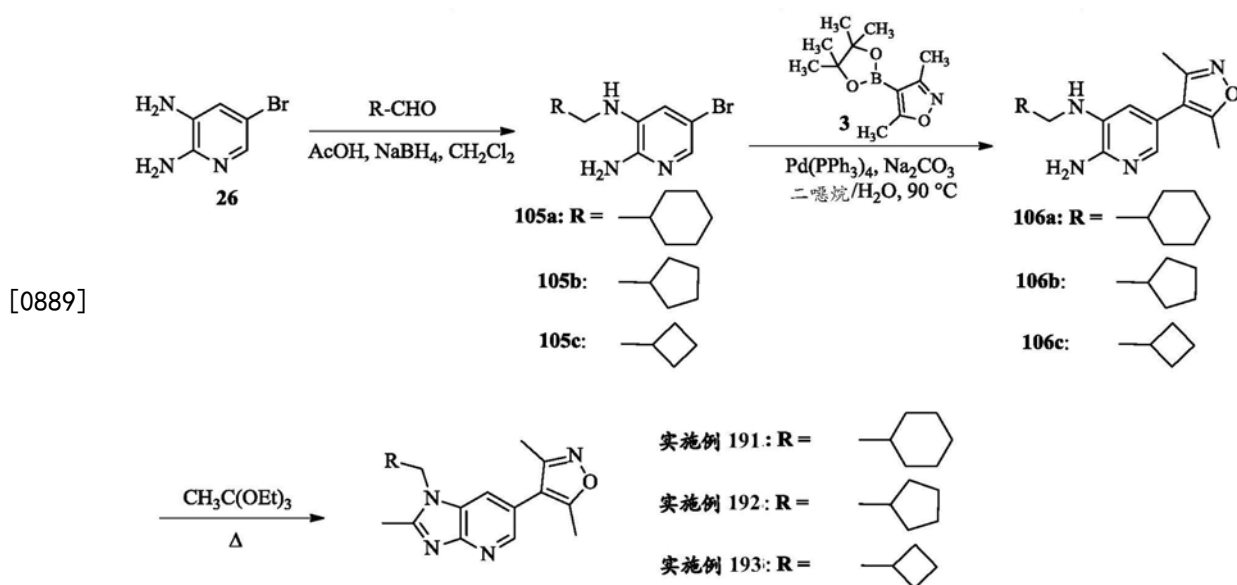
[0885] 步骤2:向103 (300mg, 1.24mmol) 和3 (415mg, 1.86mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 和水 (2.5mL) 中的混合物加入碳酸钾 (343mg, 2.48mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (76mg, 0.062mmol)。将反应搅拌并在90℃加热17小时。混合物用甲醇 (20mL) 稀释并加入硅胶 (10g)。将悬浮液浓缩至干并将所得粉末负载于硅胶 (80g) 上并用0-80%于己烷中的乙酸乙酯洗脱。将洁净产物浓缩以得到为黄色固体的104 (312mg, 97%) : ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.61 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 4.27 (br s, 2H), 3.39 (br s, 1H), 2.92 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.18-1.09 (m, 1H), 0.63-0.56 (m, 2H), 0.28-0.22 (m, 2H)。

[0886] 步骤3:向104 (310mg, 1.20mmol)、催化量的DMAP和1,4-二噁烷 (4mL) 于压力管中的溶液加入1,1'-羰基二咪唑 (390mg, 2.40mmol)。将管密封且加热至80℃持续2小时。反应混合物用甲醇 (20mL) 稀释并加入硅胶 (10g)。将悬浮液浓缩至干并将所得粉末负载于硅胶 (40g) 上并用0-80%于己烷中的乙酸乙酯洗脱。将洁净产物浓缩以得到为黄色固体的1-(环丙基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮 (275mg, 81%)。然后将50mg样品通过用10-90%于 H_2O 中的 CH_3CN 洗脱的Polaris C_{18} 柱反相HPLC纯化并将洁净级分冷冻并冻干以得到为白色固体的实施例化合物118 (37mg) : ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.90 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 3.81 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.31-1.20 (m, 1H), 0.60-0.53 (m, 2H), 0.44-0.38 (m, 2H); ESI m/z 285 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0887] 步骤4:将实施例化合物118 (220mg, 0.774mmol) 于氧氯化磷 (V) (3mL) 中的溶液置于密封管中且在110℃加热持续6小时。真空除去溶剂且加入饱和 NaHCO_3 水溶液 (5mL)。混合

物用乙酸乙酯萃取(2×20mL)并将合并的萃取液经Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩滤液。然后加入THF(5mL)和2.0M于THF中的乙基胺溶液(6mL,12.0mmol)并将反应在70℃加热17小时。将反应浓缩至干且残余物用CH₂Cl₂(5mL)稀释。将所得溶液负载于硅胶(40g)上并用0-80%于己烷中的乙酸乙酯洗脱。然后洗净产物通过用10-90%于H₂O中的CH₃CN洗脱的Polaris柱反相HPLC纯化并将洗净级分冷冻并冻干以得到为白色固体的实施例化合物131(91mg,38%):¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ7.93(d,J=2.0Hz,1H),7.48(d,J=1.5Hz,1H),3.98(d,J=6.5Hz,2H),3.57(q,J=7.0Hz,2H),2.42(s,3H),2.26(s,3H),1.30(t,J=7.0Hz,3H),1.29-1.19(m,1H),0.59-0.52(m,2H),0.45-0.39(m,2H);ESI m/z 312[M+H]⁺。

[0888] 制备4-(1-(环己基甲基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑(实施例化合物191)、4-(1-(环戊基甲基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑(实施例化合物192)和4-(1-(环丁基甲基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑(实施例化合物193)



[0890] 步骤1:将2,3-二氨基-5-溴吡啶(10.0g,0.053mol)、环己烷甲醛(6.08g,0.054mol)和冰乙酸(3.05mL)于干燥CH₂Cl₂(250mL)中的混合物在室温搅拌1.5小时。在20分钟内分批加入硼氢化钠(6.06g,0.159mol)并将混合物在室温搅拌17小时。加入饱和NaHCO₃水溶液直至混合物达到pH8(70mL)并将水层用CH₂Cl₂(100mL)萃取。将合并的CH₂Cl₂层合并,用水(500mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将褐色固体溶于甲醇(100mL)中并加入硅胶(40g)。将悬浮液浓缩至干且材料通过色谱(硅胶,0-50%EtOAc/己烷,然后0-10%EtOAc/CH₂Cl₂)纯化以提供为褐灰色固体的105a(1.30g,9%):¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ7.60(d,J=2.0Hz,1H),6.85(d,J=2.0Hz,1H),4.11(br s,2H),3.28(br s,1H),2.88(d,J=5.0Hz,2H),1.88-1.64(m,4H),1.70-1.52(m,1H),1.38-1.15(m,4H),1.10-0.96(m,2H)。

[0891] 以环戊烷甲醛开始,制备105b(14%收率;褐灰色固体):¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ7.60(d,J=2.0Hz,1H),6.86(d,J=2.0Hz,1H),4.14(br s,2H),3.28(br s,1H),2.99-2.93(m,2H),2.23-2.11(m,1H),1.88-1.71(m,2H),1.70-1.53(m,4H),1.32-1.23(m,2H)。

[0892] 以环丁烷甲醛开始,制备105c(15%收率;褐灰色固体):¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ7.61(d,J=2.0Hz,1H),6.86(d,J=2.0Hz,1H),4.12(br s,2H),3.14(br s,1H),3.09-3.02

(m, 2H), 2.67-2.52 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 2H), 2.07-1.86 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 2H)。

[0893] 步骤2: 向105a (500mg, 1.76mmol)、3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异噻唑 (589mg, 2.64mmol)、碳酸钾 (487mg, 3.52mmol)、水 (4mL) 和1,4-二噁烷 (16mL) 中的混合物加入四(三苯基膦)钯 (0) 并将混合物加热至90℃持续17小时。两相混合物用甲醇 (20mL) 稀释并加入硅胶。浓缩至干后, 材料通过色谱 (硅胶, 0-80% EtOAc/己烷) 纯化以提供为褐色固体的106a (551mg, 99%): ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.62 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.25 (br s, 2H), 3.34 (br s, 1H), 2.92 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.88-1.67 (m, 4H), 1.67-1.56 (m, 1H), 1.33-1.19 (m, 4H), 1.10-0.96 (m, 2H)。

[0894] 以105b开始, 制备106b (96%收率; 褐灰色固体): ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 4.25 (br s, 2H), 3.28 (br s, 1H), 2.99 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 4H), 1.38-1.22 (m, 2H)。

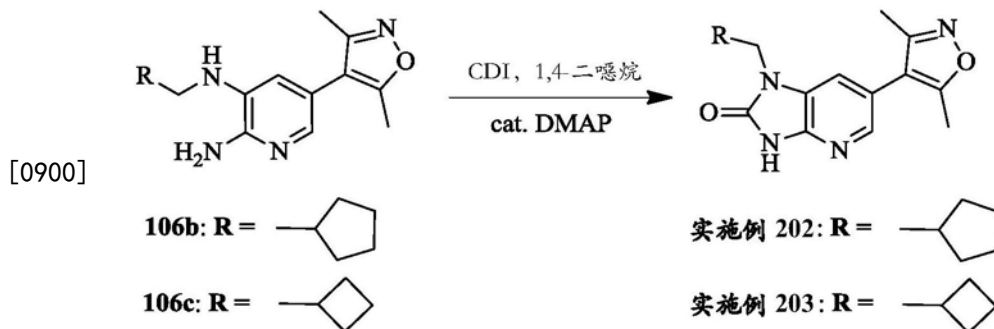
[0895] 以105c开始, 制备106c (95%收率; 褐灰色固体): ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.26 (br s, 2H), 3.18 (br s, 1H), 3.09 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 2H), 2.02-1.86 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H)。

[0896] 步骤3: 将106a (100mg, 0.33mmol)、原乙酸三乙酯 (5mL) 和冰乙酸 (0.10mL) 的溶液于密封管中在80℃加热24小时。将混合物蒸发至干并加入甲醇 (10mL)、饱和 NaHCO_3 水溶液 (5mL) 和硅胶 (10g)。浓缩至干后将所得粉末负载于硅胶上并用0-5%于二氯甲烷中的甲醇洗脱。洗净产物然后通过用10-90%于 H_2O 中的 CH_3CN 洗脱的Polaris柱反相HPLC纯化并将洗净级分冷冻并冻干以得到为白色固体的实施例化合物191 (56mg, 52%): ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.30 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.14 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.76-1.50 (m, 5H), 1.29-1.07 (m, 5H); ESI m/z 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0897] 以106b开始, 制备为白色固体的实施例化合物192 (31mg, 29%): ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.30 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.26 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.49-2.38 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.80-1.68 (m, 4H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 2H); ESI m/z 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0898] 以106c开始, 制备为白色固体的实施例化合物193 (33mg, 30%): ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.30 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 4.33 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.96-1.81 (m, 4H); ESI m/z 297 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

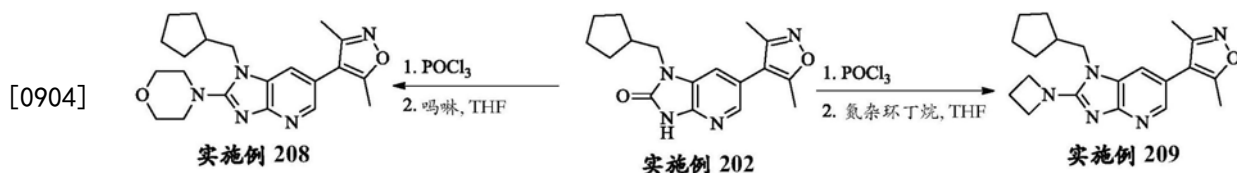
[0899] 制备1-(环戊基甲基)-6-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮 (实施例化合物202) 和1-(环丁基甲基)-6-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮 (实施例化合物203)



[0901] 将106b (1.30g, 4.54mmol)、1,1'-羰基二咪唑 (1.47g) 和N,N-二甲基氨基吡啶 (5mg) 于1,4-二噁烷 (16mL) 中的溶液在80℃加热2小时并冷却至室温。向混合物加入硅胶 (10g) 和甲醇 (20mL) 并将悬浮液浓缩至干粉。将该材料负载于硅胶 (80g) 上并用0-90%于己烷中的乙酸乙酯洗脱以得到1.08g (76%) 为黄色固体的实施例化合物202。100mg产物样品然后通过用10-90%于H₂O中的CH₃CN洗脱的Polaris柱反相HPLC纯化并将洁净级分冷冻并冻干以得到为白色固体的实施例化合物202体:¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ7.90 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.86 (d, J=7.5Hz, 2H), 2.52-2.38 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.78-1.68 (m, 4H), 1.60-1.52 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 2H); ESI m/z 313[M+H]⁺。

[0902] 以106c开始, 实施例化合物203 (76%收率, 白色固体) 以与实施例化合物202类似的程序合成:¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ7.89 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.46 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.94 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 4H); ESI m/z 299[M+H]⁺。

[0903] 制备4-(1-(环戊基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吗啉 (实施例化合物208) 和4-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(环戊基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑 (实施例化合物209)

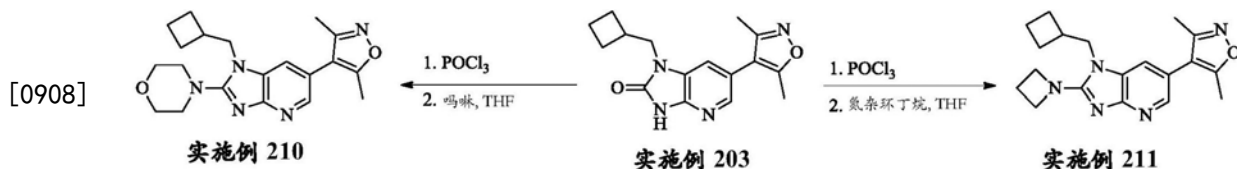


[0905] 将实施例化合物202 (175mg, 0.56mmol) 和氧氯化磷(V) (4mL) 的溶液加热至110℃持续17小时。将反应真空浓缩并加入饱和NaHCO₃水溶液 (5mL) 和乙酸乙酯 (20mL)。分离乙酸乙酯层, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并将滤液浓缩至暗黄色固体。将固体溶解于THF (5mL) 中加入吗啉 (732mg, 8.40mmol)。将所搅拌的溶液加热至70℃持续17小时。向冷却的混合物加入硅胶 (5g) 和甲醇 (20mL) 并将悬浮液浓缩至干粉。将该材料负载于硅胶 (40g) 上并用0-3%于二氯甲烷中的甲醇洗脱以得到143mg (67%) 为灰白色固体的产物。产物样品然后通过用10-90%于H₂O中的CH₃CN洗脱的Polaris柱反相HPLC纯化并将洁净级分冷冻并冻干以得到为白色固体的实施例化合物208:¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ8.17 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.81 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.14 (d, J=7.5Hz, 2H), 3.87 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.41 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 4H), 1.30-1.19 (m, 2H). ESI m/z 382[M+H]⁺。

[0906] 实施例化合物209使用与对于实施例208使用的程序类似的程序来合成; 收获为白色固体的实施例化合物209 (166mg, 84%):¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ8.00 (d, J=1.5Hz, 1H),

7.59 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 4.42-4.37 (m, 4H), 4.01 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.57-2.44 (m, 2H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.76-1.51 (m, 6H), 1.32-1.22 (m, 2H)。ESI m/z 352 $[M+H]^+$ 。

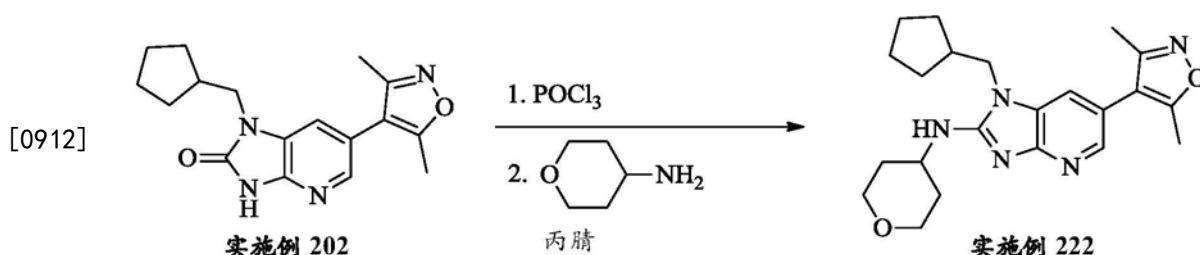
[0907] 制备4-(1-(环丁基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吗啉(实施例210)和4-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(环丁基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑(实施例211)



[0909] 实施例210和实施例211使用与对于实施例208使用的程序类似的程序来合成。

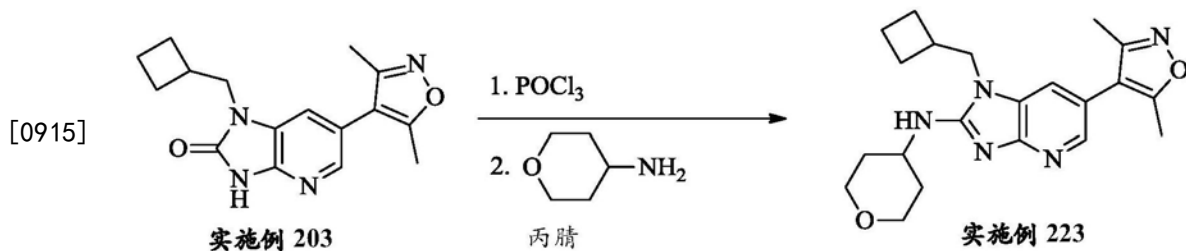
[0910] 收获为白色固体的实施例210 (176mg, 82% 收率): ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.16 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.24 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.88 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 3.41 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 4H)。ESI m/z 368 $[M+H]^+$ 。

[0911] 收获为白色固体的实施例211 (180mg, 91% 收率): ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.99 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.38 (m, 4H), 4.10 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.57-2.48 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.95-1.78 (m, 4H)。ESI m/z 338 $[M+H]^+$ 。制备1-(环戊基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺(实施例222)



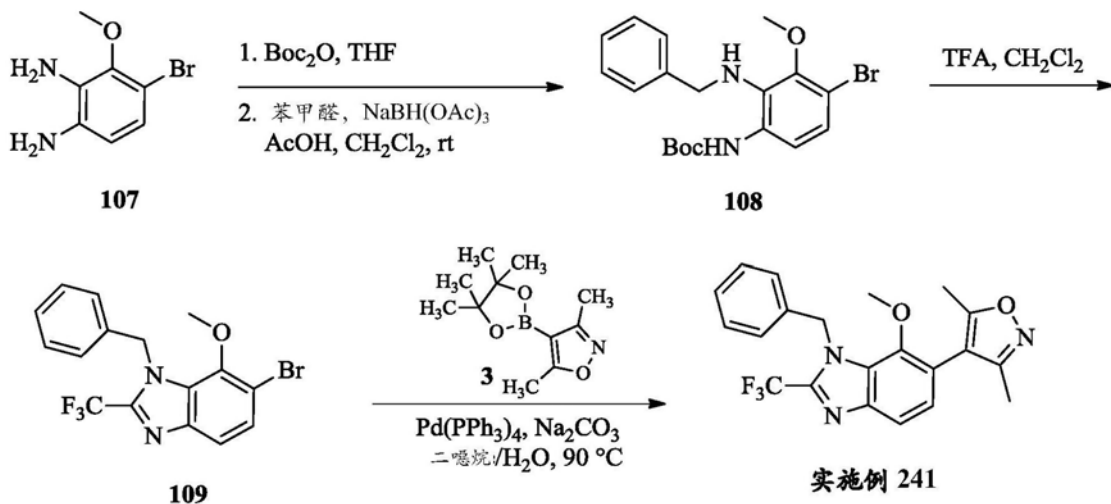
[0913] 将实施例202 (175mg, 0.56mmol) 和氧氯化磷(V) (4mL) 的溶液加热至110℃持续17小时。将反应真空浓缩且加入饱和 NaHCO_3 水溶液 (5mL) 和乙酸乙酯 (20mL)。分离乙酸乙酯层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并将滤液浓缩至暗黄色固体。将固体溶解于丙脒 (5mL) 中并加入4-氨基四氢吡喃 (283mg, 2.80mmol), 将所搅拌的溶液于微波反应器中加热至180℃持续6小时。向冷却的混合物加入硅胶 (10g) 和甲醇 (20mL) 并将悬浮液浓缩至干粉。将该材料负载于硅胶 (40g) 上并用0-3%于二氯甲烷中的甲醇洗脱以得到黄色固体。材料然后通过用10-90%于 H_2O 中的 CH_3CN 洗脱的Polaris柱反相HPLC纯化并将洁净级分冷冻并冻干以得到为白色固体的实施例222 (70mg, 31%): ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.94 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.17-4.05 (m, 1H), 4.05 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 4.02-3.97 (m, 2H), 3.57 (t, $J=11.75\text{Hz}$, 2H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.78-1.64 (m, 6H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.38-1.25 (m, 2H)。ESI m/z 396 $[M+H]^+$ 。

[0914] 制备1-(环丁基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺(实施例化合物223)



[0916] 实施例化合物223使用与对于实施例化合物222使用的程序类似的程序合成。收获为白色固体的实施例化合物223 (45mg, 20% 收率): ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.93 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.17-4.05 (m, 1H), 4.10 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.03-3.97 (m, 2H), 3.56 (t, $J=11.75\text{Hz}$, 2H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.08-1.92 (m, 8H), 1.75-1.64 (m, 2H)。ESI m/z 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0917] 制备4-(1-苄基-7-甲氧基-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑(实施例化合物241)



[0918]

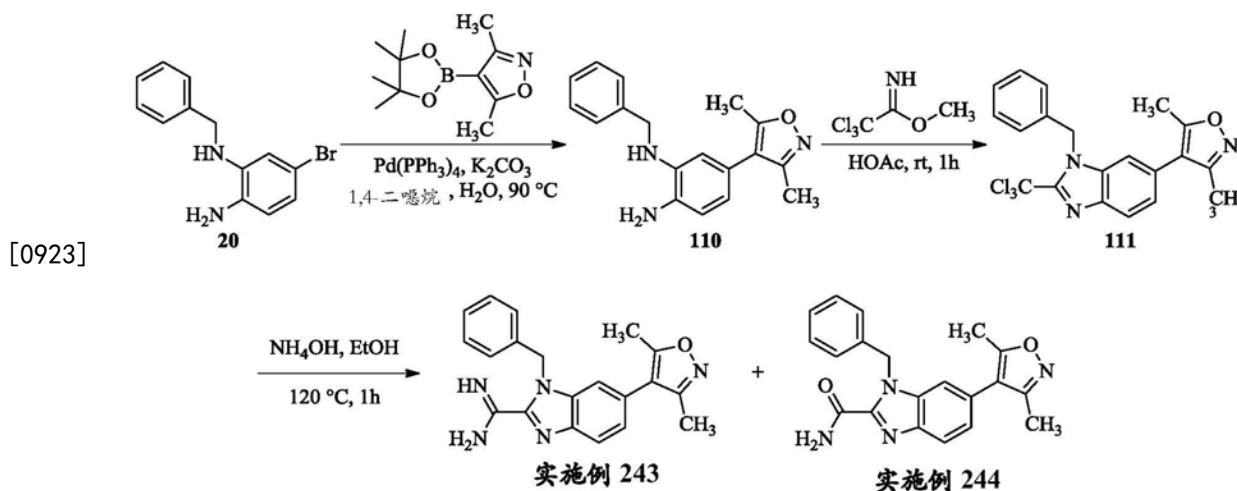
[0919] 步骤1: 向107 (136mg, 0.627mmol) 于THF (6mL) 中的溶液加入二碳酸二叔丁酯 (137mg, 0.627mmol) 且将反应在室温搅拌16小时。然后浓缩反应且残余物通过色谱(硅胶, 0-25% 乙酸乙酯/己烷) 纯化以提供灰白色固体, 将其溶解于 CH_2Cl_2 (3mL) 中, 加入于 CH_2Cl_2 (2mL) 中的苯甲醛, 之后加入AcOH (2滴)。将反应在室温搅拌1小时且加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (283mg, 1.34mmol)。然后将反应在室温搅拌16小时。将反应用饱和 NaHCO_3 淬灭并用 CH_2Cl_2 萃取 ($2 \times 50\text{mL}$)。合并的有机液用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。残余物通过色谱(硅胶, 0-30% 乙酸乙酯/己烷) 纯化以提供为灰白色固体的108 (97mg, 38%): ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.43 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 4H), 7.23-7.00 (m, 1H), 6.95 (s, 2H), 4.87 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 4.31 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。

[0920] 步骤2: 向108 (135mg, 0.332mmol) 于 CH_2Cl_2 (5mL) 中的溶液在 0°C 加入TFA (0.51mL, 6.63mmol) 且将反应升温至室温并搅拌16小时。然后浓缩反应以提供109 (114mg, 90%): ESI m/z 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0921] 步骤3: 使用一般程序B步骤1中使用的程序, 以化合物109 (114mg, 0.296mmol) 开始, 得到为灰白色固体的实施例化合物241 (45mg, 38%): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.72 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.26 (m, 4H), 7.03-7.00 (m, 2H), 5.81 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.27 (s,

3H), 2.09 (s, 3H); ESI m/z 402 $[M+H]^+$ 。

[0922] 制备1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-甲脒(实施例化合物243)和1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-甲酰胺(实施例化合物244)

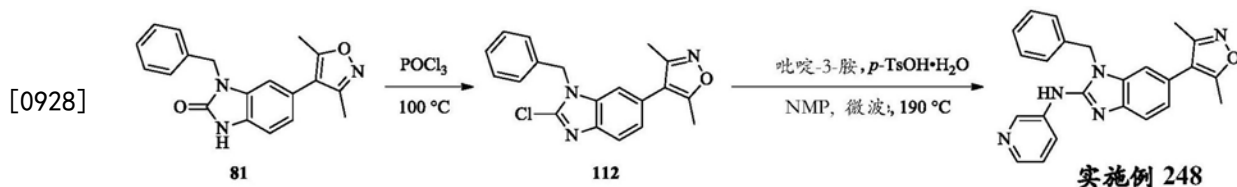


[0924] 步骤1:向20 (3.00g, 10.8mmol) 于1,4-二噁烷 (60mL) 和水 (6mL) 中的溶液加入3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异噁唑 (2.90g, 13.0mmol)、四(三苯基膦)钯 (0) (624mg, 0.54mmol) 和碳酸钾 (2.98g, 21.6mmol)。反应混合物用氮气吹扫且在90℃加热18小时。将混合物冷却至室温,浓缩并通过色谱(硅胶,0-20%于己烷中的乙酸乙酯)纯化以提供为黄色固体的110 (3.18g, 99%): ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.34 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.28 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.55 (dd, $J=1.8, 7.7\text{Hz}$, 1H), 6.43 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); ESI m/z 294 $[M+H]^+$ 。

[0925] 步骤1:在室温向110 (100mg, 0.34mmol) 于乙酸 (2mL) 中的溶液加入2,2,2-三氯乙酰亚胺酸甲酯 (66mg, 0.38mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时,然后加入水。所形成的沉淀通过过滤收获,滤饼用水洗涤,并在真空下于40℃干燥以提供为灰白色固体的111 (110mg, 77%): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.93 (dd, $J=0.4, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.25 (m, 4H), 7.19-7.11 (m, 3H), 5.96 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); ESI m/z 422 $[M+H]^+$ 。

[0926] 步骤2:向111 (100mg, 0.238mmol) 于乙醇 (1mL) 中的溶液加入浓氢氧化铵 (1mL)。将反应混合物在120℃加热1小时。将混合物冷却至室温并浓缩。残余物通过色谱(硅胶,0-100%于己烷中的乙酸乙酯然后至20%于乙酸乙酯中的甲醇)纯化,之后用10-90%于 H_2O 中的 CH_3CN 洗脱的Polaris C_{18} 柱反相HPLC以提供为灰白色固体的实施例化合物243 (21mg, 25%) 和实施例化合物244 (29mg, 35%)。实施例化合物243: ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.77 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33-7.19 (m, 6H), 6.58 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 346 $[M+H]^+$; 实施例化合物244: ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.38 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.28 (m, 5H), 7.27-7.22 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ESI m/z 347 $[M+H]^+$ 。

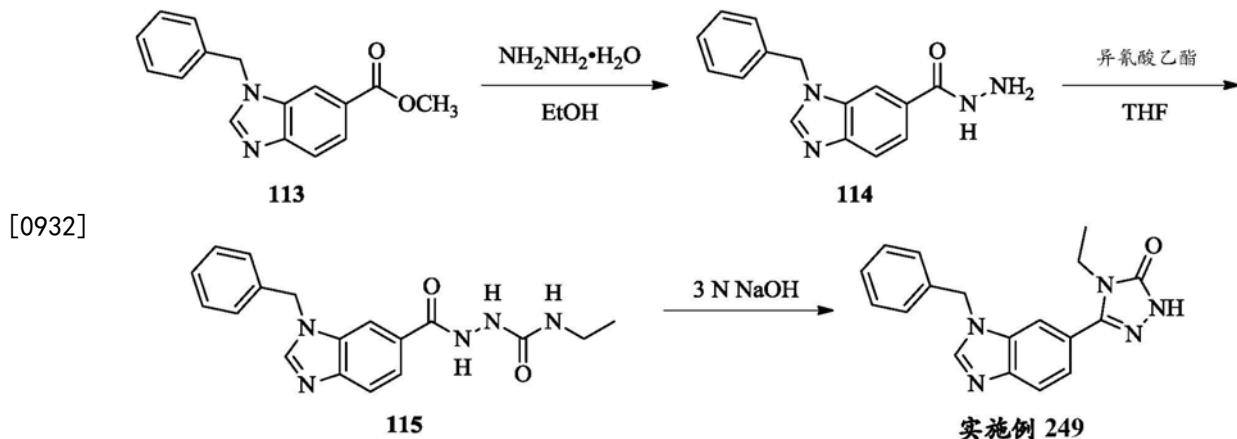
[0927] 制备1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺(实施例化合物248)



[0929] 步骤1:将81 (500mg, 1.57mmol) 和氧氯化磷(V) (2mL) 的溶液加热至100℃持续17小时。将反应真空浓缩并加入饱和NaHCO₃水溶液 (5mL) 和乙酸乙酯 (20mL)。分离乙酸乙酯层, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。残余物通过色谱 (硅胶, 0-30%于己烷中的乙酸乙酯) 纯化以提供为浅褐色油的112 (415mg, 78%): ESI m/z 338[M+H]⁺。

[0930] 步骤2:将112 (20mg, 0.06mmol)、吡啶-3-胺 (28mg, 0.30mmol) 和p-TsOH·H₂O (22mg, 0.12mmol) 于NMP中的混合物于微波反应器中在190℃加热2小时。浓缩混合物, 且残余物通过色谱 (硅胶, 0-100%于己烷中的乙酸乙酯) 纯化以提供为浅褐色油的实施例化合物248: ESI m/z 396[M+H]⁺。

[0931] 制备3-(1-苄基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮 (实施例化合物249)



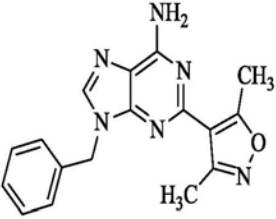
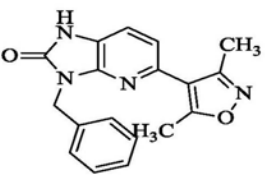
[0933] 步骤1:将113 (1.20g, 4.51mmol) 和肼一水合物 (3.27mL, 67.65mmol) 于EtOH (20mL) 中的溶液加热至回流16小时。将混合物冷却至室温, 沉淀通过过滤收获, 干燥滤饼以提供为灰白色固体的114 (1.02g, 85%): ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ9.74 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.38-7.26 (m, 5H), 5.54 (s, 2H), 4.47 (s, 2H)。

[0934] 步骤2:将114 (500mg, 1.88mmol) 和异氰酸乙酯 (160mg, 2.26mmol) 于THF中的悬浮液在室温搅拌5小时。过滤混合物, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 并干燥以提供为白色固体的115 (610mg, 96%): ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ10.09 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.72 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 5H), 6.47 (t, J=5.4Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.09-3.00 (m, 2H), 1.00 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0935] 步骤3:将115 (337mg, 1.0mmol) 于3N NaOH (5mL) 中的悬浮液加热至回流16小时。用2N HCl将混合物调节至pH8, 然后用CH₂Cl₂萃取 (3×50mL)。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物用EtOAc/CH₂Cl₂研磨以提供为灰白色固体的实施例化合物249: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.85 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.81-7.76 (m, 2H), 7.43 (dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 5H), 5.58 (s, 2H), 3.63 (q, J=7.2, Hz2H), 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H); ESI m/z 320[M+H]⁺。

[0936] 表2:实施例化合物

[0937]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
1	9-苄基-2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-9H-嘌呤-6-胺		A	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 1H), 7.36-7.28 (m, 7H), 5.38 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.51 (s, 3H); ESI m/z 321 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	96.6
2	3-苄基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮		无一般程序	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.31 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 5 H), 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); ESI m/z 321 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99

[0938]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
3	1-苄基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮		无一般程序	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 5H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ESI m/z 321 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
4	4-(3-苄基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		B	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (s, 5H), 5.96 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI m/z 305 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
5	4-(1-苄基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		B	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (s, 5H), 5.96 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI m/z 305 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
6	3-苄基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮		无一般程序	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.47-7.42 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.2 Hz, 7.7 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 321 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
7	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺		C	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 3H), 7.23-7.20 (m, 2H), 6.46 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI MS m/z 319 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99

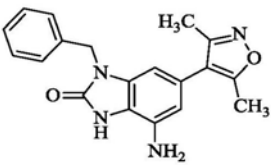
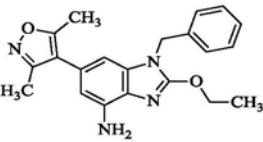
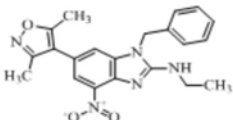
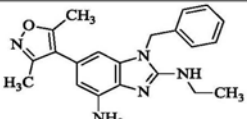
[0939]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
8	1-苄基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-胺		C	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.15 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 3H), 7.23 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 6.39 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ESI MS m/z 319 [M + H] ⁺	95.2
9	N,1-二苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺		C	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.27 (s, 1H), 7.40-7.18 (m, 10H), 6.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.48 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.94 (s, 3H); ESI MS m/z 409 [M + H] ⁺	>99
10	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮		无一般程序	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.81 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44-7.25 (m, 6H), 5.05 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); MM m/z 321 [M + H] ⁺	>99
11	1-苄基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)喹啉-2(1H)-酮		无一般程序	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.43 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); ESI m/z 332 [M + H] ⁺	>99

[0940]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
12	1-苄基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3,4-二氢喹唑啉-2(1H)-酮		无一般程序	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.34-7.21 (m, 7H), 6.90 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.89 (s, 3H); MM m/z 334 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
13	4-(1-苄基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		D	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.20-7.17 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ESI m/z 319 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
14	4-(1-(环丙基甲基)-2-甲基-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		F	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.38-1.28 (m, 1H), 0.65-0.60 (m, 2H), 0.51-0.46 (m, 2H). ESI m/z 327 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	97.3
15	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮		G	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.11 (s, 1H), 7.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.42-7.28 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 365 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	98.5

[0941]

实施 例化 合物	化学名	结构	一般程 序	表征	纯度 HPLC (%)
16	4-氨基-1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮		G	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 7.36-7.25 (m, 5H), 6.28 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); ESI m/z 335 [M + H] ⁺ .	98.6
17	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-乙氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺		无一般程序	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.35-7.20 (m, 5H), 6.33 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.68 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.30 (br.s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.49 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ESI m/z 363 [M + H] ⁺ .	99
18	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-乙基-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2-胺		I	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.84 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 3H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.29 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ESI m/z 392 [M + H] ⁺ .	99
19	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N2-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2,4-二胺		I	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.34-7.20 (m, 5H), 6.62 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ESI m/z 362 [M + H] ⁺ .	96.8

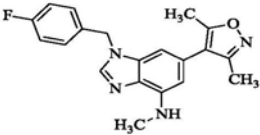
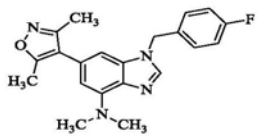
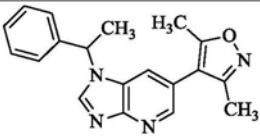
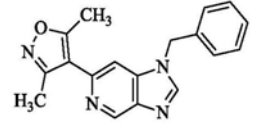
[0942]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
20	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯		J	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.37-7.24 (m, 5H), 7.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); ESI m/z 378 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
21	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺		J	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7.41 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.37-7.24 (m, 5H), 7.00 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); ESI m/z 363 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	98.3
22	4-(氨基甲基)-1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮		J	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.23 (m, 5H), 6.99 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); ESI m/z 349 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	93.9
23	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-苄基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-胺		M	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.1 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.60 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ESI MS m/z 305 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99

[0943]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
24	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-氟苄基)-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-4-氧化物		N	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ESI MS m/z 353 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
25	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-氟苄基)-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5(4H)-酮		N	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.0 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.14 (s, 3H); ESI MS m/z 353 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	96.2
26	4-(3-苄基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-3,5-二甲基异噁唑		无一般程序	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 5H), 5.52 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ESI m/z 305 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	98
27	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-氟苄基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺		C	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 8.0, 6.0 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 9.0, 9.0 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.40 (s, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI m/z 337 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99

[0944]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
28	6-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-1-(4-氟苄基)-N-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺		无一般程序	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.8$, 5.5 Hz, 2H), 7.16 (dd, $J = 8.8$, 5.5 Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.85 (q, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 2.83 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI m/z 351 $[\text{M} + \text{H}]^+$	>99
29	6-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-1-(4-氟苄基)-N,N-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺		无一般程序	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.5$, 5.5 Hz, 2H), 7.17 (dd, $J = 9.0$, 9.0 Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.18 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ESI m/z 365 $[\text{M} + \text{H}]^+$	98.1
30	3,5-二甲基-4-(1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)异噻唑		无一般程序	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 5H), 4.44 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). ESI m/z 319 $[\text{M} + \text{H}]^+$	98.6
31	4-(1-苄基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噻唑		无一般程序	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 9.00 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 5H), 5.58 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ESI m/z 305 $[\text{M} + \text{H}]^+$	98.6

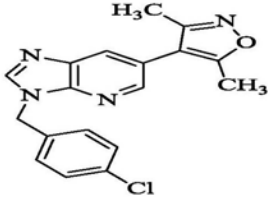
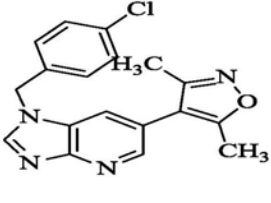
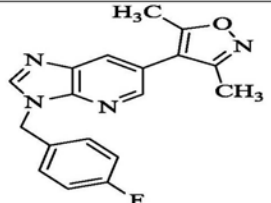
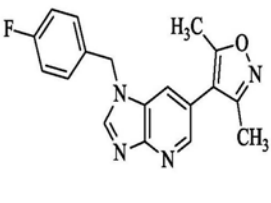
[0945]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
32	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-氧化物		无一般程序	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.92 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.45-7.25 (m, 5H), 6.57 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI m/z 321 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	98.7
33	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺		无一般程序	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.42-7.25 (m, 5H), 6.70 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ESI m/z 320 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	96.9
34	4-(1-苄基-3-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		无一般程序	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 5H), 5.48 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI MS m/z 382 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
35	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲醛		无一般程序	^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.2 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.44-7.30 (m, 5H), 5.59 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ESI MS m/z 332 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
36	1-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)乙酮		无一般程序	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI MS m/z 346 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99

[0946]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
37	甲酸1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基酯		无一般程序	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.90 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43-7.41 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.22-7.18 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); ESI MS m/z 348 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
38	4-((6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺		无一般程序	^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.94 (br.s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.37 (br.s, 1H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ESI m/z 362 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
39	4-(1-苄基-3-硝基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		无一般程序	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 3H), 7.27-7.26 (m, 2H), 5.47 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI MS m/z 349 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
40	3,5-二甲基-4-(3-(4-(三氟甲基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)异噁唑		B	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); MM m/z 373 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	98.3
41	3,5-二甲基-4-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)异噁唑		B	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.34-7.30 (m, 3H), 5.50 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); MM m/z 373 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	98.9

[0947]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
42	4-(3-(4-氯苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		B	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 2.11$ Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 4H), 5.48 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); MM m/z 339 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
43	4-(1-(4-氯苄基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		B	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); MM m/z 339 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
44	4-(3-(4-氟苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		B	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 2H), 5.48 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); MM m/z 323 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
45	4-(1-(4-氟苄基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		B	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.09 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); MM m/z 323 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	98.4

[0948]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
46	3,5-二甲基-4-(3-(吡啶-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)异噁唑		B	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.62-8.59 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.33-7.23 (m, 2H), 5.63 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); MM m/z 306 [M + H] ⁺	95.5
47	3,5-二甲基-4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)异噁唑		B	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.62-8.59 (m, 1H), 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); MM m/z 306 [M + H] ⁺	98.3
48	4-(1-(4-氟苄基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		A: 使用 6-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶作为起始材料	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.26 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 0.9, 1.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 0.6, 3.3 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ESI MS m/z 322 [M + H] ⁺ .	97.6
49	4-(1-(4-氟苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		A: 使用 6-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶作为起始材料	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 3H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.55 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); ESI MS m/z 322 [M + H] ⁺ .	>99

[0949]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
50	4-(5-(4-氟苄基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)-3,5-二甲基异噁唑		A: 使用 3-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪作为起始材料	^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (s, 1H), 7.91 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.72 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); ESI MS m/z 323 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
51	4-(1-(4-氟苄基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		A: 使用 6-溴-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶作为起始材料	^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 1.8, 1.2 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 5.70 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ESI MS m/z 323 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	98.5
52	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-氟苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺		A: 使用 6-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺作为起始材料	^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.29-7.24 (m, 3H), 7.15-7.09 (m, 2H), 6.55 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ESI MS m/z 337 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
53	4-(1-(4-氟苄基)-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		A: 使用 6-溴-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶作为起始材料	^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ESI MS m/z 337 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	96.7

[0950]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
54	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡唑-4-胺		B: 使用 6-溴-1H-吡唑-4-胺作为起始材料	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 5H), 6.70 (s, 1H), 6.11 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ESI MS m/z 319 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
55	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺		K	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.28 (m, 3H), 7.09-7.08 (m, 2H), 6.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.42 (br.s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI m/z 333 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	99
56	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5(4H)-酮		N	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34-7.32 (m, 5H), 6.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); ESI MS m/z 320 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
57	3-((5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)氨基)苄腈		M	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.5 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.36-7.25 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 1H), 7.01-6.99 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ESI MS m/z 330 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99

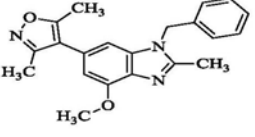
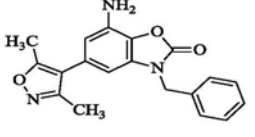
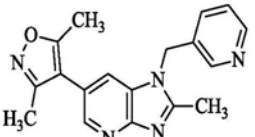
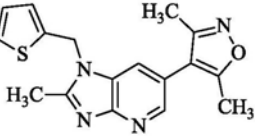
[0951]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
58	4-(1-(4-氟苄基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		D	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI m/z 337 [M + H] $^+$.	98.9
58	4-(1-苄基-2-乙氧基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		无一般程序	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.22 (m, 5H), 7.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ESI m/z 349 [M + H] $^+$.	>99
60	4-((6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)-3,5-二甲基异噁唑		D	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.91 (s, 3H); ESI m/z 338 [M + H] $^+$.	>99
61	4-(1-(2,4-二氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		D	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ESI m/z 387 [M + H] $^+$.	>99

[0952]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
62	4-(1-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		D	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI m/z 349 [M + H] $^+$.	>99
63	4-(1-(环丙基甲基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		D	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.31-1.18 (m, 1H), 0.54-0.48 (m, 2H), 0.46-0.41 (m, 2H); ESI m/z 283 [M + H] $^+$.	97.4
64	N-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙酰胺		K	^1H NMR (300 MHz, CDCl $_3$) δ 8.59 (br.s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.09-7.06 (m, 2H), 6.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ESI m/z 375 [M + H] $^+$.	97.4
65	N-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙磺酰胺		K	^1H NMR (300 MHz, CDCl $_3$) δ 7.71 (br.s, 1H), 7.39-7.30 (m, 4H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.79 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.21 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.5 Hz, 3H); APCI m/z 425 [M + H] $^+$.	95.7

[0953]

实施 例化 合物	化学名	结构	一般程 序	表征	纯度 HPLC (%)
66	4-(1-苄基-4-甲氧基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		无一般程序	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.30 (m, 3H), 7.09-7.06 (m, 2H), 6.64 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ESI m/z 348 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	93.7
67	7-氨基-3-苄基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮		G	^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.43-7.30 (m, 5H), 6.40 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); ESI m/z 336 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	97.6
68	3,5-二甲基-4-(2-甲基-1-(吡啶-3-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)异噁唑		D	^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.58 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.51 (dd, $J = 4.7, 1.8$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.60 (dt, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.37 (ddd, $J = 7.8, 4.8, 0.6$ Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ESI m/z 320 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	96.5
69	3,5-二甲基-4-(2-甲基-1-(噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)异噁唑		D	^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.34 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 5.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 3.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 5.1, 3.3$ Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ESI m/z 325 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99

[0954]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
70	4-((6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苄腈		D	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (s, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.67 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ESI m/z 344 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	98.3
71	4-(1-苄基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		B: 使用6-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶作为起始材料	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36-7.32 (m, 3H), 7.16-7.13 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI MS m/z 304 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
72	1-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-N,N-二甲基甲胺		L	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.36-7.32 (m, 4H), 7.21-7.18 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI MS m/z 361 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	98.3
73	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺		B: 使用6-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺作为起始材料	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.31-7.20 (m, 6H), 6.56 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ESI MS m/z 319 $[\text{M} + \text{H}]^+$;	>99

[0955]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
74	3,5-二甲基-4-(2-甲基-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)异噁唑		D	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.53 (dd, J = 3.0, 1.5 Hz, 2H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.62 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); ESI m/z 320 [M + H] ⁺ .	98.9
75	1-(环丙基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺		F	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 6.70 (s, 1H), 6.44 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.30-1.19 (m, 1H), 0.62-0.53 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H). ESI m/z 297 [M + H] ⁺ .	>99
76	3,5-二甲基-4-(2-甲基-1-((5-甲基噻吩-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)异噁唑		D	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 2.1, 1.2 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.34 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H); ESI m/z 339 [M + H] ⁺ .	98.1
77	4-(1-((5-氯噻吩-2-基)甲基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		D	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ESI m/z 359 [M + H] ⁺ .	96.3

[0956]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
78	5-((6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)噻吩-2-甲基腈		D	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ESI m/z 350 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
79	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-氟苄基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶4-氧化物		N	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.13-7.07 (m, 2H), 6.00 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ESI MS m/z 339 $[\text{M} + \text{H}]^+$	>99
80	乙酸6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-氟苄基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基酯		N: 使用实施例 59 作为起始材料	^1H NMR (300 MHz, CDCl $_3$) δ 8.34 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI MS m/z 381 $[\text{M} + \text{H}]^+$	>99
81	1-苄基-6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑		F	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 4H), 7.23-7.21 (m, 2H), 5.6 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.93 (s, 3H); ESI m/z 362 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	99
82	1-苄基-6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺		F	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.36-7.27 (m, 4H), 7.20-7.17 (m, 2H), 6.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.89 (s, 3H); ESI m/z 332 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	98.4

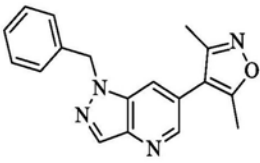
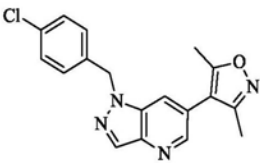
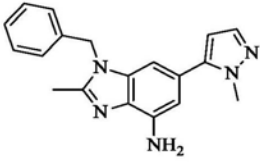
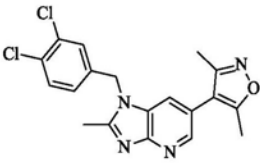
[0957]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
83	4-(1-(4-氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		D	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.55 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI m/z 353 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
84	4-((6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯酚		D	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI m/z 335 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
85	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲腈		无一般程序	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.38-7.27 (m, 3H), 7.19-7.14 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI m/z 343 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
86	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-甲腈		J: 使用2-氨基-5-溴苄腈作为起始材料	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.25 (m, 6H), 7.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); ESI m/z 345 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99

[0958]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
87	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-4-胺		I	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.27 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.23 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.29 (br.s, 2H), 3.83 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 3.25 (br.s, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); ESI m/z 404 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
88	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲腈		无一般程序	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41-7.40 (m, 3H), 7.20-7.15 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI MS m/z 329 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
89	4-(1-苄基-3-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		无一般程序	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38-7.36 (m, 3H), 7.18-7.16 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI MS m/z 338 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
90	4-氨基-1-(4-氯苄基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮		E	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.28 (m, 4H), 6.40 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); HPLC >99%, $t_R = 13.4$ 分钟; ESI m/z 369 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
91	1-(4-氯苄基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮		E	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.80 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 4H), 7.24 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); HPLC 98.7%, $t_R = 16.5$ 分钟; ESI m/z 399 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	98.7

[0959]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
92	4-(1-苄基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		A	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 1.8 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 5H), 5.72 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ESI m/z 305 [M + H] ⁺ .	98.7
93	4-(1-(4-氯苄基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		A	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.48 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI m/z 374 [M + H] ⁺ .	98.8
94	1-苄基-2-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺		U	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.31 (s, 3H); ESI m/z 318 [M + H] ⁺ .	>99
95	4-(1-(3,4-二氯苄基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		D	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI m/z 387 [M + H] ⁺ .	>99

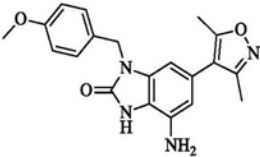
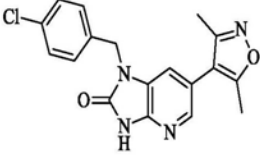
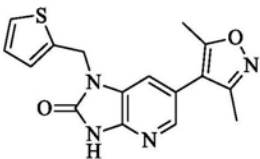
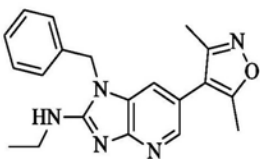
[0960]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
96	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺		K	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.39-7.28 (m, 5H), 6.24 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.86 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.86 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ESI m/z 347 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
97	2-(氮杂环丁烷-1-基)-1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺		I	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.34-7.17 (m, 5H), 6.38 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.08 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 2.34-2.24 (m, 5H), 2.12 (s, 3H); ESI m/z 374 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	98.8
98	3,5-二甲基-4-(1-(噻吩-3-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)异噁唑		A	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 5.0 Hz, 1.3 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI m/z 311 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
99	N-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)乙酰胺		无一般程序	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.2 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 5H), 5.45 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ESI MS m/z 361 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	96.7

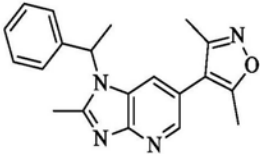
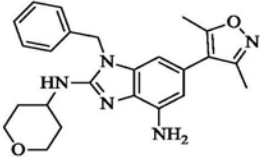
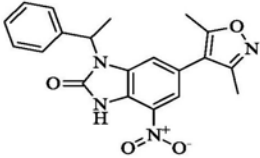
[0961]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
100	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-胺		无一般程序	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33-7.21 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ESI MS m/z 319 [M + H] ⁺ .	84.2
101	1-(3,4-二氯苄基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮		R	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.83 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ESI m/z 389 [M + H] ⁺ .	>99
102	1-(4-氯苄基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡啶-4-胺		C	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.14 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.12 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); ESI m/z 353 [M + H] ⁺ .	>99
103	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-甲氧基苄基)-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮		E	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ESI m/z 395 [M + H] ⁺ .	>99

[0962]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
104	4-氨基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮		E	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.39 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); HPLC 93.0%, t_R = 12.2 分钟; ESI m/z 365 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	93.0
105	1-(4-氯苄基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮		R	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.81 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 4H), 5.04 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI m/z 355 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
106	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮		R	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.77 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 3.5, 1.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ESI m/z 327 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	98.6
107	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-乙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺		Q	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 3.51-4.53 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ESI m/z 348 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99

[0963]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
108	3,5-二甲基-4-(2-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)异噁唑		无一般程序	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 4H), 7.33-7.30 (m, 1H), 6.01 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.93 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ESI m/z 333 [M + H] ⁺ .	97.7
109	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N ² -(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2,4-二胺		I	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.34-7.21 (m, 5H), 6.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.89 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 2H), 3.42 (td, J = 11.4, 2.7 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); 1.98 (dd, J = 12.3, 2.7 Hz, 2H), 1.62-1.49 (m, 2H), ESI m/z 418 [M + H] ⁺ .	>99
110	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-硝基-1-(1-苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮		P	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.75 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.88 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.91 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ESI m/z 377 [M - H] ⁺ .	>99

[0964]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
111	N-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙酰胺		O	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.78 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 7.60-7.46 (m, 5H), 7.28 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ESI m/z 377 [M + H] ⁺ .	98.8
112	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(1-苄乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮		无一般程序	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.78 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.72 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.84 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ESI m/z 335 [M + H] ⁺ .	>99
113	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-乙基-1-(1-苄乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺		无一般程序	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40-7.28 (m, 6H), 6.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.84 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.54-3.48 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.83 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ESI m/z 362 [M + H] ⁺ .	>99
114	4-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吗啉		Q	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.15 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.83 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.50 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); ESI m/z 390 [M + H] ⁺ .	>99

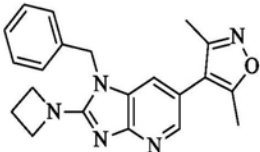
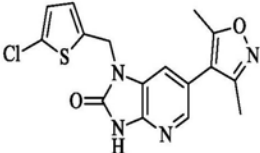
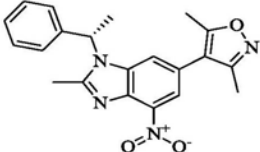
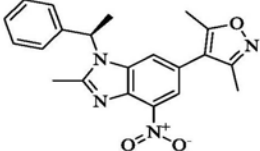
[0965]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
115	4-氨基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(1-苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮		P	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.42-7.32 (m, 4H), 7.26 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.78 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.86 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ESI m/z 349 [M + H] ⁺ .	>99
116	4-(1-(环丁基)-2-甲基-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		F	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 4H); ESI m/z 341 [M + H] ⁺ .	>99
117	4-(1-(环戊基)-2-甲基-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		F	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.06 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.71-1.58 (m, 4H), 1.57-1.47 (m, 2H), 1.33-1.27 (m, 2H); ESI m/z 355 [M + H] ⁺ .	>99
118	1-(环丙基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮		无一般程序	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.31-1.20 (m, 1H), 0.60-0.53 (m, 2H), 0.44-0.38 (m, 2H). ESI m/z 285 [M + H] ⁺ .	>99

[0966]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
119	N-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(乙氨基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙酰胺		O	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.37(s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.35-7.20 (m, 5H), 6.93 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.57-3.48 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ESI m/z 404 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	99.0
120	N-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-乙氧基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙酰胺		O	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.64(s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.37-7.27 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.65 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ESI m/z 405 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
121	4-(1-苄基-4-溴-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		H	^1H NMR (500 MHz, CD $_3$ OD) δ 7.40-7.25 (m, 5H), 7.15 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 396 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
122	3-苄基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮		无一般程序	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.94 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ESI m/z 348 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	94.6

[0967]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
123	4-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-1-苄基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		Q	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 3H), 7.13 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.49 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 2.54 (quin, J = 7.5 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); ESI m/z 360 [M + H] ⁺ .	>99
124	1-((5-氯噻吩-2-基)甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮		R	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.81 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.99 (s, J = 4.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI m/z 361 [M + H] ⁺ .	>99
125	(S)-3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-硝基-1-(1-苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑		S	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.87 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 6H), 6.11 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.94 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ESI MS m/z 377 [M + H] ⁺ .	>99
126	(R)-3,5-二甲基-4-(2-甲基-4-硝基-1-(1-苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)异噁唑		S	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.87 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 6H), 6.11 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.94 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ESI MS m/z 377 [M + H] ⁺ .	98.3

[0968]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
127	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-乙基-4-硝基-1-(1-苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺		无一般程序	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.45-7.30 (m, 5H), 6.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.86 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.72 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.90 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ESI m/z 406 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	96.3
128	4-(1-苄基-2-乙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		D	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 3H), 7.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10-7.09 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.08 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.51 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ESI m/z 333 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
129	4-氨基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-羟基苄基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮		无一般程序	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.39 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ESI m/z 351 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
130	N-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙酰胺		O	^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.69 (s, 1H), 7.36-7.16 (m, 6H), 6.92 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.18 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 2.35-2.27 (m, 5H), 2.15 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ESI m/z 416 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	98.2

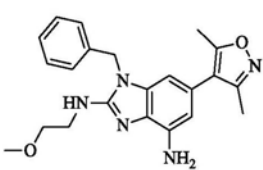
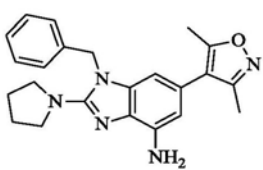
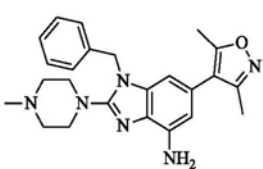
[0969]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
131	1-(环丙基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-乙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺		无一般程序	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.57 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.29-1.19 (m, 1H), 0.59-0.52 (m, 2H), 0.45-0.39 (m, 2H). ESI m/z 312 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
132	1-(环丁基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺		F	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.94-1.82 (m, 4H); ESI m/z 311 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	98.5
133	1-(环戊基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺		F	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.69 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.80-1.65 (m, 4H), 1.64-1.55 (m, 2H), 1.42-1.28 (m, 2H); ESI m/z 325 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
134	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N2-乙基-1-(1-苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2,4-二胺		无一般程序	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.25 (m, 5H), 6.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.72 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.53 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.86 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ESI m/z 376 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99

[0970]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
135	4-(1-苄基-4-硝基-2-(吡咯烷-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		I	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.37-7.24 (m, 3H), 7.15-7.12 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.69 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.92-1.88 (m, 4H); ESI m/z 418 [M + H] ⁺ .	96.8
136	4-(1-苄基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		I	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.82 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.22-7.19 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.40 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.45 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); ESI m/z 447 [M + H] ⁺ .	98.5
137	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(2-甲氧基乙基)-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2-胺		I	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.84 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.36-7.25 (m, 5H), 5.41 (s, 2H), 3.73-3.67 (m, 2H), 3.61-3.57 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 422 [M + H] ⁺ .	97.4
138	4-(1-苄基-2-环丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		无一般程序	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 3H), 5.67 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.37-2.35 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.13-1.11 (m, 4H); ESI m/z 345 [M + H] ⁺ .	>99

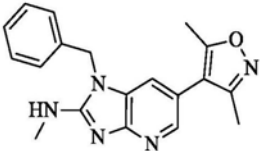
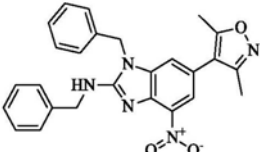
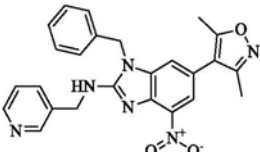
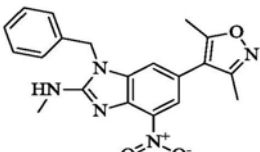
[0971]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
139	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N2-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2,4-二胺		I	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.33-7.20 (m, 5H), 6.76 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.56 (s, 4H), 3.28 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); ESI m/z 392 [M + H] ⁺ .	97.5
140	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(吡咯烷-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺		I	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.34-7.24 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.35 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.47 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.88-1.84 (m, 4H); ESI m/z 388 [M + H] ⁺ .	>99
141	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺		I	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.34-7.20 (m, 5H), 6.35 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.14 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.50 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); ESI m/z 417 [M + H] ⁺ .	97.8

[0972]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
142	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4,6-二胺		无一般程序	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.92 (s, 3H); ESI m/z 348 [M + H] ⁺ .	>99
143	(S)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺		S	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) d 7.39-7.26 (m, 5H), 6.23 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.86 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.86 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ESI MS m/z 347 [M + H] ⁺ .	>99
144	(R)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺		S	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) d 7.39-7.26 (m, 5H), 6.23 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.86 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.86 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ESI MS m/z 347 [M + H] ⁺ .	>99
145	1-(环丙基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮		无一般程序	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.82 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.30-1.18 (m, 1H), 0.60-0.52 (m, 2H), 0.47-0.43 (m, 2H). ESI m/z 329 [M + H] ⁺ .	>99

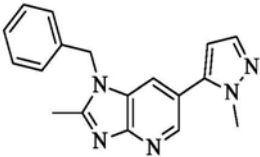
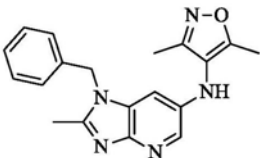
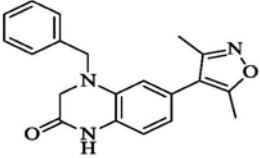
[0973]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
146	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺		Q	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.40-7.36 (br s, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 3.00 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 334 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
147	N,1-二苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2-胺		I	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39-7.22 (m, 10H), 5.44 (s, 2H), 4.77 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI m/z 454 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	97.9
148	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-硝基-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺		I	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.30 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.81 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.38-7.21 (m, 6H), 5.42 (s, 2H), 4.76 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI m/z 455 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	98.5
149	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-甲基-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2-胺		I	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.68-7.66 (m, 2H), 7.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.37-7.22 (m, 5H), 5.37 (s, 2H), 3.06 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI m/z 378 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99

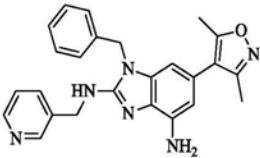
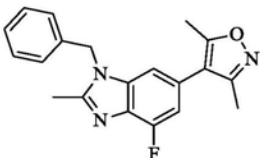
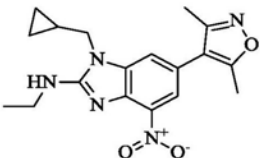
[0974]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
150	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-甲基-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮		无一般程序	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.48 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 5H), 6.84 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); ESI m/z 379 [M + H] ⁺ .	>99
151	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2,4-二胺		I	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.33-7.20 (m, 5H), 6.63 (br.s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 2.94 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ESI m/z 348 [M + H] ⁺ .	>99
152	N2,1-二苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2,4-二胺		I	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.37-7.22 (m, 11H), 6.35 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.65 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ESI m/z 424 [M + H] ⁺ .	>99
153	N,1-二苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺		Q	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.98-7.95 (m, 2H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 10H), 5.37 (s, 2H), 4.68 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 410 [M + H] ⁺ .	>99

[0975]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
154	1-苄基-2-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶		无一般程序	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); ESI m/z 304 [M + H] ⁺ .	99.0
155	N-(1-苄基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑-4-胺		无一般程序	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 3H), 7.27 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.92 (s, 3H); ESI m/z 334 [M + H] ⁺ .	>99
156	4-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮		无一般程序	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.58 (s, 1H), 7.38-7.34 (m, 4H), 7.30-7.23 (m, 1H), 6.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); ESI m/z 334 [M + H] ⁺ .	>99

[0976]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
157	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N2-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2,4-二胺		I	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 7H), 6.35 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.64 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ESI m/z 425 [M + H] ⁺ .	97.9
158	4-(1-苄基-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		S	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.38-7.26 (m, 4H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 11.7, 1.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ESI MS m/z 336 [M + H] ⁺ .	>99
159	1-(环丙基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-乙基-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2-胺		无一般程序	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.67 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.30-1.18 (m, 1H), 0.60-0.52 (m, 2H), 0.47-0.41 (m, 2H). ESI m/z 356 [M + H] ⁺ .	>99

[0977]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
160	1-(环丙基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N2-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2,4-二胺		无一般程序	¹ H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 6.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.28-1.18 (m, 1H), 0.53-0.48 (m, 2H), 0.40-0.35 (m, 2H). ESI m/z 326 [M + H] ⁺ .	>99
161	4-氨基-1-(环丙基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮		无一般程序	¹ H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 6.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.28-1.18 (m, 1H), 0.56-0.48 (m, 2H), 0.44-0.39 (m, 2H). ESI m/z 299 [M + H] ⁺ .	97.4
162	4-氨基-1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮		无一般程序	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.36-7.24 (m, 5H), 6.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ESI m/z 349 [M + H] ⁺ .	>99
163	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮		J	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.7 (s, 1H), 7.39-7.27 (m, 5H), 6.96 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ESI MS m/z 338 [M + H] ⁺ .	90.3

[0978]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
164	N-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙酰胺		O	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.77 (s, 1H), 7.41-7.24 (m, 5H), 7.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); ESI m/z 391 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
165	4-(1-苄基-2-(4-甲基咪唑-1-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		Q	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.35-3.32 (m, 4H), 2.46-2.44 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ESI m/z 403 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
166	4-苄基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮		无一般程序	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 5H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.58 (s, 3H); ESI m/z 319 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
167	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺		Q	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.58-3.55 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 378 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99

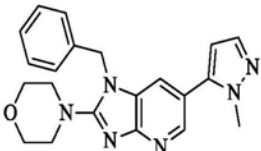
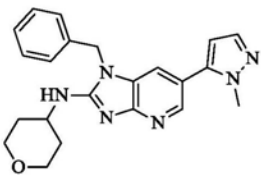
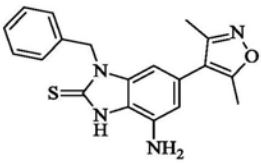
[0979]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
168	4-(1-苄基-2-甲基-4-(甲磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		无一般程序	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.75 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 3H), 7.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI m/z 396 [M + H] ⁺ .	92.3
169	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(吡啶-4-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺		Q	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.50-8.46 (m, 2H), 8.08 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40-7.25 (m, 7H), 5.40 (s, 2H), 4.69 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI m/z 411 [M + H] ⁺ .	98.0
170	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺		Q	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37-7.22 (m, 6H), 5.35 (s, 2H), 4.14-3.98 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.50-3.38 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.68-1.50 (m, 2H); ESI m/z 404 [M + H] ⁺ .	>99
171	1-苄基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮		无一般程序	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.87 (s, 1H), 8.04 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); ESI m/z 306 [M + H] ⁺ .	>99

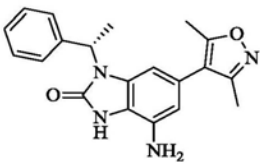
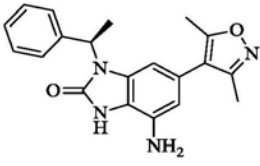
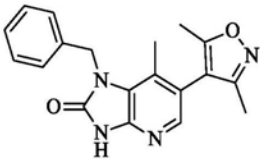
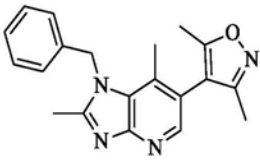
[0980]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
172	(S)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-硝基-1-(1-苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮		P	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.1 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.45-7.29 (m, 5H), 7.13 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.79 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.88 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ESI MS m/z 379 [M + H] ⁺ .	>99
173	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-醇		无一般程序	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.84 (s, 1H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 334 [M + H] ⁺ .	>99
174	(R)-4-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮		无一般程序	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.53 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 4H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.98 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ESI m/z 348 [M + H] ⁺ .	98.7

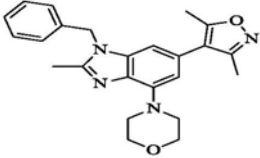
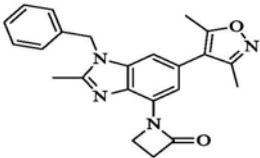
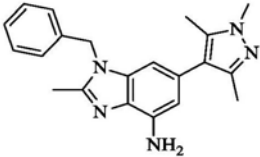
[0981]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
175	4-(1-苄基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吗啉		Q	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.33 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.38 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.34 (t, J = 4.5 Hz, 4H); ESI m/z 375 [M + H] ⁺ .	95.6
176	1-苄基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺		Q	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.28-7.21 (m, 4H), 6.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.91 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.44 (td, J = 12.0, 2.0 Hz, 2H), 1.96 (dd, J = 12.5, 2.0 Hz, 2H), 1.60 (qd, J = 12.0, 4.0 Hz, 2H); ESI m/z 389 [M + H] ⁺ .	>99
177	4-氨基-1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-硫酮		无一般程序	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.56 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 3H), 6.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.44 (s, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); ESI m/z 351 [M + H] ⁺ .	98.6

[0982]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
178	(S)-4-氨基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(1-苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮		P	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.5 (s, 1H), 7.41-7.26 (m, 5H), 6.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.65 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.79 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ESI MS m/z 349 [M + H] ⁺ .	>99
179	(R)-4-氨基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(1-苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮		P	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.5 (s, 1H), 7.41-7.26 (m, 5H), 6.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.65 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.79 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ESI MS m/z 349 [M + H] ⁺ .	>99
180	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮		无一般程序	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.89 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.38-7.24 (m, 3H), 7.17-7.14 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); ESI m/z 335 [M + H] ⁺ .	94.3
181	4-(1-苄基-2,7-二甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		无一般程序	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.23 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 6.95-6.92 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); ESI m/z 333 [M + H] ⁺ .	98.7

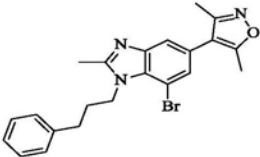
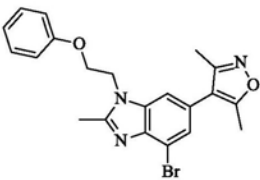
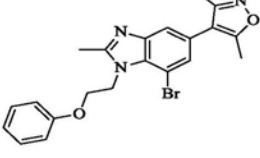
[0983]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
182	4-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)吗啉		K	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.31-7.29 (m, 3H), 7.07-7.04 (m, 2H), 6.61 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.00 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.58 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ESI m/z 403 [M + H] ⁺ .	>99
183	1-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氮杂环丁烷-2-酮		K	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.75 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.07-7.05 (m, 2H), 6.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.32 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ESI m/z 387 [M + H] ⁺ .	>99
184	1-苄基-2-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺		U	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.35-7.16 (m, 5H), 6.40 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); ESI MS m/z 346 [M + H] ⁺ .	>99

[0984]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
185	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺		Q	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 4.7 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.08-8.01 (m, 1H), 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.20 (m, 6H), 5.36 (s, 2H), 4.69 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI m/z 411 [M + H] ⁺ .	>99
186	4-(4-溴-2-甲基-1-苄基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		H	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.51 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.45 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI m/z 410 [M + H] ⁺ .	>99
187	4-(4-溴-2-甲基-1-(3-苯基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		H	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.06-2.00 (m, 2H); ESI m/z 424 [M + H] ⁺ .	98.6

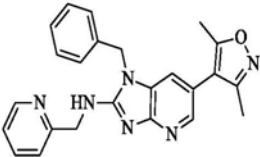
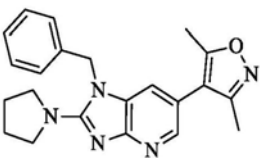
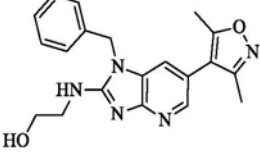
[0985]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
188	4-(7-溴-2-甲基-1-(3-苯基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-3,5-二甲基异噁唑		H	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.53 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 4H), 7.20 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11-2.04 (m, 2H); ESI m/z 424 [M + H] ⁺ .	99.0
189	4-(4-溴-2-甲基-1-(2-苯氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		H	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.63 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 7.0, 2.0 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.66 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ESI m/z 426 [M + H] ⁺ .	>99
190	4-(7-溴-2-甲基-1-(2-苯氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-3,5-二甲基异噁唑		H	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.94-6.89 (m, 3H), 4.89 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.40 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ESI m/z 426 [M + H] ⁺ .	>99

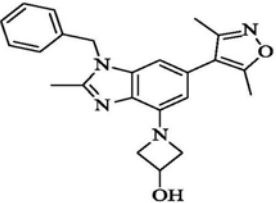
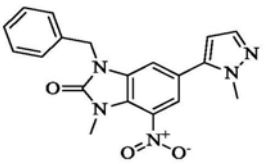
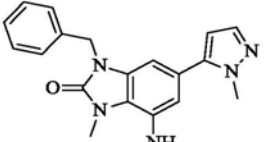
[0986]

实施 例化 合物	化学名	结构	一般程 序	表征	纯度 HPLC (%)
191	4-(1-(环己基 甲基)-2-甲基 -1H-咪唑并 [4,5-b]吡啶 -6-基)-3,5-二 甲基异噁唑		无一般 程序	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.76-1.50 (m, 5H), 1.29-1.07 (m, 5H). ESI m/z 325 [M + H] ⁺ .	>99
192	4-(1-(环戊基 甲基)-2-甲基 -1H-咪唑并 [4,5-b]吡啶 -6-基)-3,5-二 甲基异噁唑		无一般 程序	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.49-2.38 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.80-1.68 (m, 4H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 2H). ESI m/z 311 [M + H] ⁺ . HPLC 98.5%.	98.5
193	4-(1-(环丁基 甲基)-2-甲基 -1H-咪唑并 [4,5-b]吡啶 -6-基)-3,5-二 甲基异噁唑		无一般 程序	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.96-1.81 (m, 4H). ESI m/z 297 [M + H] ⁺ .	97.9

[0987]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
194	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(吡啶-2-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺		Q	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56-8.51 (m, 1H), 8.11 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (td, J = 7.7 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.25 (m, 7H), 5.40 (s, 2H), 4.75 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI m/z 411 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
195	4-(1-苄基-2-(吡咯烷-1-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		Q	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37-7.22 (m, 3H), 7.16-7.09 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.61 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.91-1.86 (m, 4H); ESI m/z 374 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
196	2-((1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基)乙醇		Q	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36-7.22 (m, 5H), 5.32 (s, 2H), 4.87 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.54-3.48 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ESI m/z 364 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99

[0988]

实施 例化 合物	化学名	结构	一般程 序	表征	纯度 HPLC (%)
197	1-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氮杂环丁烷-3-醇		K	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.24 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.58-4.53 (m, 1H), 4.37 (dd, J = 8.7, 6.3 Hz, 2H), 3.78 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI m/z 389 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	94.1
198	1-苄基-3-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮		无一般程序	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 5H), 7.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (s, 3H); ESI m/z 364 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
199	4-氨基-1-苄基-3-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮		无一般程序	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35-7.24 (m, 5H), 6.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.63 (s, 3H); ESI m/z 334 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99

[0989]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
200	(4-溴-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)(苯基)甲酮		H	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 2H), 7.78 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); ESI m/z 410 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	96.1
201	1-苄基-2-甲基-6-(5-甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-胺		U	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.47 (s, 3H); ESI m/z 319 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	99.0
202	1-(环戊基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮		无一般程序	^1H NMR (500 MHz, CD $_3$ OD) δ 7.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.52-2.38 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.78-1.68 (m, 4H), 1.60-1.52 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 2H). ESI m/z 313 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
203	1-(环丁基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮		无一般程序	^1H NMR (500 MHz, CD $_3$ OD) δ 7.89 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 4H). ESI m/z 299 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99

[0990]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
204	N-(1-苄基-3-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)乙酰胺		P	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.81 (s, 1H), 7.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40-7.26 (m, 5H), 7.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); ESI m/z 376 [M + H] ⁺ .	>99
205	1-苄基-6-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)-N-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺		Q	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35-7.22 (m, 7H), 6.89-6.86 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.60 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 440 [M + H] ⁺ .	>99
206	1-苄基-2-甲基-6-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶		无一般程序	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.35 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); ESI m/z 305 [M + H] ⁺ .	98.6

[0991]

实施 例化 合物	化学名	结构	一般程 序	表征	纯度 HPLC (%)
207	4-((1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基)环己醇		Q	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 3H), 7.27-7.21 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.57 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.01 (br.d, 11.0 Hz, 2H), 1.88 (br.d, 11.5 Hz, 2H), 1.44-1.35 (m, 2H), 1.34-1.26 (m, 2H); ESI m/z 418 [M + H] ⁺ .	>99
208	4-(1-(环戊基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吗啉		无一般程序	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.41 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 4H), 1.30-1.19 (m, 2H). ESI m/z 382 [M + H] ⁺ .	98.5
209	4-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(环戊基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		无一般程序	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.00 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.42-4.37 (m, 4H), 4.01 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.57-2.44 (m, 2H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.76-1.51 (m, 6H), 1.32-1.22 (m, 2H). ESI m/z 352 [M + H] ⁺ .	>99

[0992]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
210	4-(1-(环丁基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)吗啉		无一般程序	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.41 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 4H). ESI m/z 368 [M + H] ⁺ .	>99
211	4-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(环丁基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		无一般程序	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.38 (m, 4H), 4.10 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.57-2.48 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.95-1.78 (m, 4H). ESI m/z 338 [M + H] ⁺ .	>99
212	N1-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-N2,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺		Q	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.95 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.71 (bs, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). ESI m/z 391 [M + H] ⁺ .	>99

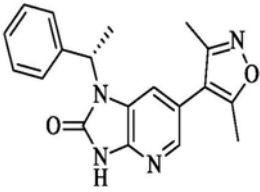
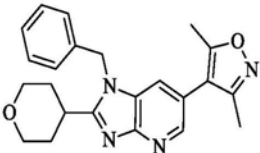
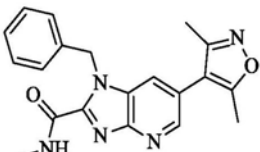
[0993]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
213	4-(1-苄基-2-(咪唑-1-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		Q	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 2H), 7.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.51-3.48 (m, 4H), 3.14-3.11 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.08 (br. s, 1H); ESI m/z 389 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	97.1
214	1-苄基-N-环戊基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺		Q	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.39 (五重峰, J = 6.5 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.95-1.30 (m, 6H); ESI m/z 388 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99
215	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(2-吗啉代乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺		Q	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.68 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.66 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 4.2 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 433 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99

[0994]

实施 例化 合物	化学名	结构	一般程 序	表征	纯度 HPLC (%)
216	1-苄基 -6-(3,5-二甲 基异噁唑-4- 基)-1H-咪唑 并[4,5-b]吡 啶-2-胺		Q	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.28-7.24 (m, 3H), 7.16 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 320 [M + H] ⁺ .	98.6
217	3-(((1-苄基 -6-(3,5-二甲 基异噁唑-4- 基)-1H-咪唑 并[4,5-b]吡 啶-2-基)氨基 基)甲基)苄 腈		Q	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.03 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (td, J = 7.0, 1.5 Hz, 2H), 7.28 (tt, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.72 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI m/z 435 [M + H] ⁺ .	>99
218	(R)-6-(3,5-二 甲基异噁唑 -4-基)-1-(1- 苯乙基)-1H- 咪唑并 [4,5-b]吡啶 -2(3H)-酮		无一般 程序	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.77 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.72 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.84 (d, J = 7.5 Hz, 3H); ESI m/z 335 [M + H] ⁺ ; HPLC (Chiralcel OD, 4.6 mm × 250 mm, 10%于庚烷中的EtOH, 1 mL/分钟) >99%, t _R = 9.4 分钟。	99.0

[0995]

实施 例化 合物	化学名	结构	一般程 序	表征	纯度 HPLC (%)
219	(S)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(1-苯乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮		无一般 程序	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.78 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.72 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.84 (d, J = 7.5 Hz, 3H); ESI m/z 335 [M + H] ⁺ ; HPLC (Chiralcel OD, 4.6 mm × 250 mm, 10%于庚烷中的EtOH, 1 mL/分钟) >99%, t _R = 10.9 分钟。	>99
220	4-(1-苄基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		无一般 程序	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.08-7.05 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.12 (dd, J = 11.7, 1.8 Hz, 2H), 3.52 (td, J = 11.7, 1.8 Hz, 2H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 5H), 2.14 (s, 3H), 1.83-1.78 (m, 2H); ESI m/z 389 [M + H] ⁺ .	95.8
221	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-甲酰胺		无一般 程序	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.31 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 5H), 5.54 (s, 2H), 3.00 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); ESI m/z 362 [M + H] ⁺ .	>99

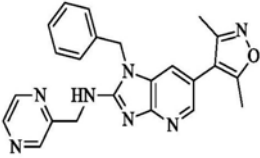
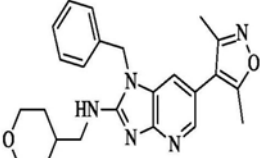
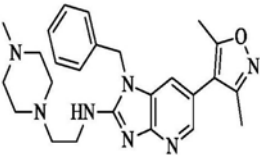
[0996]

实施 例化 合物	化学名	结构	一般程 序	表征	纯度 HPLC (%)
222	1-(环戊基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺		无一般程序	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.94 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.17-4.05 (m, 1H), 4.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.02-3.97 (m, 2H), 3.57 (t, J = 11.75 Hz, 2H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.78-1.64 (m, 6H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.38-1.25 (m, 2H). ESI m/z 396 [M + H] ⁺ .	98.0
223	1-(环丁基甲基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺		无一般程序	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.17-4.05 (m, 1H), 4.10 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.03-3.97 (m, 2H), 3.56 (t, J = 11.75 Hz, 2H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.08-1.92 (m, 8H), 1.75-1.64 (m, 2H). ESI m/z 382 [M + H] ⁺ .	96.4
224	N1-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)环己烷-1,4-二胺		Q	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.93-1.71 (m, 6H), 1.60-1.49 (m, 2H); ESI m/z 417 [M + H] ⁺ .	95.7

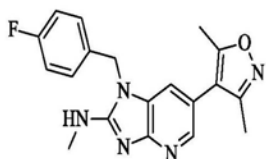
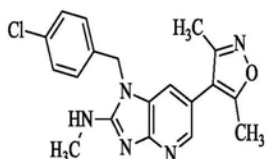
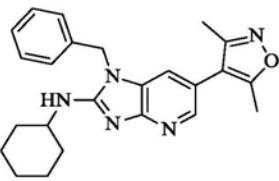
[0997]

实施 例化 合物	化学名	结构	一般程 序	表征	纯度 HPLC (%)
225	1-苄基-N-(环己基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺		Q	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 4H), 7.21-7.18 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.41-3.32 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.79-1.60 (m, 6H), 1.30-1.10 (m, 3H), 0.99-0.89 (m, 2H); ESI m/z 416 [M + H] ⁺ .	>99
226	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(3-甲氧基丙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺		Q	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 4H), 7.21-7.18 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.60 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.94 (quin, J = 6.5 Hz, 2H); ESI m/z 392 [M + H] ⁺ .	>99
227	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺		Q	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.24 (m, 4H), 7.21-7.18 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.24-5.17 (m, 1H), 5.03 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.71 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ESI m/z 376 [M + H] ⁺ .	>99
228	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-氟苄基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮		R	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.82 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI m/z 339 [M + H] ⁺ .	>99

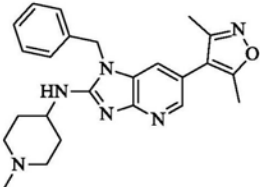
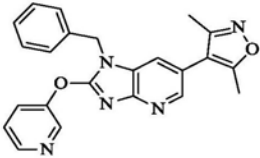
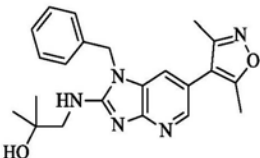
[0998]

实施 例化 合物	化学名	结构	一般程 序	表征	纯度 HPLC (%)
229	1-苄基 -6-(3,5-二甲 基异噁唑-4- 基)-N-(吡嗪 -2-基甲 基)-1H-咪唑 并[4,5-b]吡 啶-2-胺		Q	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 5.5, 1H), 8.16 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 6H), 5.42 (s, 2H), 4.74 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 412 [M + H] ⁺ .	>99
230	1-苄基 -6-(3,5-二甲 基异噁唑-4- 基)-N-((四氢 -2H-吡喃-4- 基)甲 基)-1H-咪唑 并[4,5-b]吡 啶-2-胺		Q	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.32 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.27-7.21 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 3.84 (dd, J = 11.0, 2.5 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.25 (td, J = 11.0, 2.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.57 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.20 (qd, J = 12.0, 4.0 Hz, 2H); ESI m/z 418 [M + H] ⁺ .	>99
231	1-苄基 -6-(3,5-二甲 基异噁唑-4- 基)-N-(2-(4- 甲基哌嗪-1- 基)乙 基)-1H-咪唑 并[4,5-b]吡 啶-2-胺		Q	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.95 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 4H), 7.22 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.67 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.80-2.20 (宽峰, 8H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 446 [M + H] ⁺ .	>99

[0999]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
232	6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-氟苄基)-N-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺		Q	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.20-7.14 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 2.99 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI m/z 352 [M + H] ⁺ .	>99
233	1-(4-氯苄基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺		Q	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (q, J = 4.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 2.99 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI m/z 368 [M + H] ⁺ .	>99
234	1-苄基-N-环己基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺		Q	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 3H), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.90-3.75 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.00 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.64 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.42-1.30 (m, 4H), 1.23-1.14 (m, 1H); ESI m/z 402 [M + H] ⁺ .	>99

[1000]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
235	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺		Q	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.85-3.73 (m, 1H), 2.78 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.04-1.93 (m, 4H), 1.67-1.54 (m, 2H); ESI m/z 417 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	97.0
236	4-(1-苄基-2-(吡啶-3-基氧基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		T	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.5, 0.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.42-7.30 (m, 3H), 5.53 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ESI m/z 398 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	98.0
237	1-((1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基)-2-甲基丙-2-醇		Q	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD $_3$ OD) δ 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 4H), 7.27-7.21 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.20 (s, 6H); ESI m/z 392 $[\text{M} + \text{H}]^+$.	>99

[1001]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
238	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺		Q	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 4H), 7.27-7.21 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.70 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.70-2.55 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.89-1.76 (m, 4H); ESI m/z 417 [M + H] ⁺ .	98.1
239	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺		Q	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 4H), 7.27-7.21 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.69 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.60-2.40 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.66-1.57 (m, 4H), 1.52-1.42 (m, 2H); ESI m/z 431 [M + H] ⁺ .	>99
240	(R)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-硝基-1-(1-苯乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮		P	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.1 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.45-7.29 (m, 5H), 7.13 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.79 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.88 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ESI MS m/z 379 [M + H] ⁺ .	98.1
241	4-(1-苄基-7-甲氧基-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		无一般程序	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 4H), 7.03-7.00 (m, 2H), 5.81 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); ESI m/z 402 [M + H] ⁺ .	95.6

[1002]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
242	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(噻唑-2-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺		Q	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.98 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.38–7.22 (m, 6H), 5.37 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ESI m/z 417 [M + H] ⁺ .	>99
243	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-甲脒		无一般程序	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33–7.19 (m, 6H), 6.58 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI m/z 346 [M + H] ⁺ .	>99
244	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-甲酰胺		无一般程序	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.38 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.33–7.28 (m, 5H), 7.27–7.22 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ESI m/z 347 [M + H] ⁺ .	>99
245	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺		Q	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34–7.37 (m, 2H), 7.32 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.27–7.21 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 3.32 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.84–2.72 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (br.s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.98–1.71 (m, 2H), 1.69–1.61 (m, 3H), 1.23–1.15 (m, 2H); ESI m/z 431 [M + H] ⁺ .	>99

[1003]

实施例化合物	化学名	结构	一般程序	表征	纯度 HPLC (%)
246	1-(1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-醇		Q	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.74 (s, 1H), 7.41 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.36–7.23 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 5.20 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.12 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.89 (qd, J = 12.0, 3.3 Hz, 2H), 3.45 (qd, J = 14.4, 3.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ESI m/z 376 [M + H] ⁺ .	>99
247	4-(1-苄基-2-(吡啶-4-基氧基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3,5-二甲基异噁唑		T	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 2H), 7.32–7.27 (m, 3H), 7.12 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 2H), 6.26 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 2H), 5.57 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI m/z 398 [M + H] ⁺ .	>99
248	1-苄基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺		无一般程序	ESI m/z 396 [M + H] ⁺ .	-
249	3-(1-苄基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮		无一般程序	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.85 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.81–7.76 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.35–7.28 (m, 5H), 5.58 (s, 2H), 3.63 (q, J = 7.2, Hz 2H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ESI m/z 320 [M + H] ⁺ .	-

[1004] 实施例1:结合单独BET溴结构域的四乙酰化组蛋白H4的抑制

[1005] 将蛋白质克隆且过度表达为具有N-末端6xHis标签,然后通过镍亲和、接着尺寸排阻色谱法进行纯化。简言之,用重组表达载体转化大肠杆菌BL21 (DE3) 细胞,所述载体编码来自Brd2、Brd3、Brd4的N-末端镍亲和标记的溴结构域。将细胞培养物在37℃下摇动孵育至适当密度并且用IPTG诱导过夜。将溶解细胞的上清液上样至Ni-IDA柱上用于纯化。级分洗脱蛋白质、浓缩并且通过尺寸排阻色谱法进一步纯化。级分代表单体蛋白的级分、浓缩、等分并且冷冻在-80℃下用于在随后实验中使用。

[1006] 四乙酰化组蛋白H4与BET溴结构域的结合通过时间分辨荧光共振能量转移 (TR-FRET) 方法进行确认。将N-末端His标记的溴结构域 (200nM) 和生物素化的四乙酰化组蛋白H4肽 (25-50nM, Millipore) 在钨穴状化合物标记的链霉亲和素 (Cisbio目录号610SAKLB) 和XL665-标记的单克隆抗-His抗体 (Cisbio目录号61HISXLB) 存在下在白色96孔微量滴定板 (Greiner) 中孵育。对于抑制测定, 将连续稀释的测试化合物以0.2%最终DMSO浓度添加至这些反应。最终缓冲液浓度是30mM HEPES pH7.4、30mM NaCl、0.3mM CHAPS、20mM磷酸盐 pH7.0、320mM KF、0.08%BSA)。在室温下孵育2小时之后, 通过FRET通过SynergyH4板阅读器 (Biotek) 在665和620nm下测量荧光。第一Brd4溴结构域的说明性结果在以下示出。通过665nm荧光相对于620nm的降低来显示结合抑制活性。从剂量响应曲线确定 IC_{50} 值。

[1007] IC_{50} 值小于或等于0.3 μ M的化合物被认为是高活性的(+++); IC_{50} 值为0.3至3 μ M的化合物被认为是很有活性的(++); IC_{50} 值为3至30 μ M的化合物被认为是活性的(+).

[1008] 表3: 如通过FRET测量的四乙酰化组蛋白H4与Brd4溴结构域1 (BRD4 (1)) 结合的抑制

[1009]

实施例 化合物	FRET 活性 BRD4(1)	实施例 化合物	FRET 活性 BRD4(1)	实施例 化合物	FRET 活性 BRD4(1)	实施例 化合物	FRET 活性 BRD4(1)
1	++	2	+++	3	++	4	++
5	+++	6	++	7	+++	8	+++
9	+	10	+++	11	+++	12	+++
13	+++	14	+++	15	+++	16	+++
17	+++	18	+++	19	+++	20	+++
21	+++	22	++	23	++	24	+++
25	+	26	++	27	+++	28	+++
29	+++	30	+++	31	++	32	无活性
33	+++	34	+++	35	+++	36	+++
37	++	38	+++	39	+++	40	++
41	+++	42	++	43	+++	44	++
45	+++	46	++	47	+	48	+++

[1010]

实施例 化合物	FRET 活性 BRD4(1)	实施例 化合物	FRET 活性 BRD4(1)	实施例 化合物	FRET 活性 BRD4(1)	实施例 化合物	FRET 活性 BRD4(1)
49	+	50	+++	51	+++	52	++
53	+++	54	+++	55	+++	56	++
57	+	58	+++	59	++	60	++
61	+++	62	+++	63	++	64	+++
65	+++	66	+++	67	+++	68	+++
69	+++	70	+++	71	+++	72	++
73	++	74	++	75	+++	76	++
77	+++	78	+++	79	无活性	80	++
81	++	82	++	83	+++	84	+++
85	+++	86	+++	87	+++	88	+++
89	+++	90	+++	91	+++	92	+++
93	+++	94	+++	95	+++	96	+++
97	+++	98	++	99	+++	100	+++
101	++	102	+++	103	+++	104	+++
105	+++	106	+++	107	+++	108	+++
109	+++	110	+++	111	+++	112	+++

[1011]

实施例 化合物	FRET 活性 BRD4(1)	实施例 化合物	FRET 活性 BRD4(1)	实施例 化合物	FRET 活性 BRD4(1)	实施例 化合物	FRET 活性 BRD4(1)
113	+++	114	+++	115	+++	116	+++
117	+++	118	+++	119	+++	120	+++
121	+++	122	+++	123	+++	124	+++
125	+++	126	+++	127	+++	128	+++
129	+++	130	+++	131	+++	132	+++
133	+++	134	+++	135	+++	136	+++
137	+++	138	+++	139	+++	140	+++
141	+++	142	++	143	+++	144	+++
145	+++	146	+++	147	+++	148	+++
149	+++	150	+++	151	+++	152	+++
153	+++	154	+++	155	+++	156	+++
157	+++	158	+++	159	+++	160	+++
161	+++	162	+++	163	+++	164	+++
165	+++	166	++	167	+++	168	+++
169	+++	170	+++	171	++	172	+++
173	+++	174	+++	175	++	176	++

[1012]

实施例 化合物	FRET 活性 BRD4(1)	实施例 化合物	FRET 活性 BRD4(1)	实施例 化合物	FRET 活性 BRD4(1)	实施例 化合物	FRET 活性 BRD4(1)
177	++	178	+++	179	+++	180	+++
181	+++	182	+++	183	+++	184	+
185	+++	186	+++	187	++	188	+
189	++	190	++	191	+++	192	+++
193	+++	194	+++	195	+++	196	+++
197	+++	198	+++	199	+++	200	++
201	+++	202	+++	203	+++	204	++
205	+++	206	+++	207	+++	208	+++
209	+++	210	+++	211	+++	212	+++
213	+++	214	+++	215	+++	216	+++
217	+++	218	+++	219	++	220	+++
221	+++	222	+++	223	+++	224	+++
225	+++	226	+++	227	+++	228	+++
229	+++	230	+++	231	+++	232	+++
233	+++	234	+++	235	+++	236	+++
237	+++	238	+++	239	+++	240	+++

[1013]

实施例 化合物	FRET 活性 BRD4(1)	实施例 化合物	FRET 活性 BRD4(1)	实施例 化合物	FRET 活性 BRD4(1)	实施例 化合物	FRET 活性 BRD4(1)
241	++	-	-	-	-	-	-

[1014] 实施例2:癌细胞系中c-myc表达的抑制

[1015] 将MV4-11细胞 (CRL-9591) 以 2.5×10^4 个细胞/孔的密度接种于96孔U型底板中并且用递增浓度的于含有10%FBS和青霉素/链霉素的IMDM培养基中的测试化合物或DMSO (0.1%) 处理,且在37℃孵育3小时。一式三份的孔用于每个浓度。细胞通过离心来沉淀并根据制造商说明书使用mRNA Catcher PLUS试剂盒来收获。分离的经洗脱的mRNA然后用于使用RNA UltraSense™一步试剂盒 (Life Technologies) 的组分连同用于cMYC和亲环蛋白的Applied Biosystems **TaqMan**® 引物-探针的一步定量实时PCR反应中。实时PCR板在VIA™7实时PCR仪器 (Applied Biosystems) 上运行,分析数据,将cMYC的Ct值针对内部对照标准化,之后确定每种样品相对于对照的倍数表达。

[1016] IC_{50} 值小于或等于 $0.3 \mu\text{M}$ 的化合物被认为是高活性的(+++); IC_{50} 值为 0.3 至 $3 \mu\text{M}$ 的化合物被认为是很有活性的(++); IC_{50} 值为 3 至 $30 \mu\text{M}$ 的化合物被认为是活性的(+).

[1017] 表4:人AML MV4-11细胞中c-myc活性的抑制

[1018]

实施例 化合物	c-myc 活性	实施例 化合物	c-myc 活性	实施例 化合物	c-myc 活性	实施例 化合物	c-myc 活性
1	无活性	2	+	3	+	4	+++
5	+++	6	+++	7	+++	8	++
9	+	10	++	11	无活性	12	++
13	++	14	++	15	++	16	+++

[1019]

实施例 化合物	c-myc 活性	实施例 化合物	c-myc 活性	实施例 化合物	c-myc 活性	实施例 化合物	c-myc 活性
17	+++	18	+++	19	+++	20	无活性
22	++	23	无活性	24	+	26	+
27	++	28	++	29	++	30	++
31	无活性	33	++	34	++	35	++
36	++	37	+	38	+	39	++
40	无活性	41	无活性	42	+	43	无活性
44	+	45	++	46	+	47	无活性
48	++	49	+	50	+	51	++
52	+	53	无活性	54	++	55	+++
56	无活性	58	++	60	+	61	++
62	++	63	+	64	+++	65	++
66	++	67	+++	68	++	69	++
70	无活性	71	++	72	+	73	+
74	+	75	++	76	++	77	++

[1020]

实施例 化合物	c-myc 活性	实施例 化合物	c-myc 活性	实施例 化合物	c-myc 活性	实施例 化合物	c-myc 活性
78	+	79	无活性	80	无活性	81	+
82	++	83	++	84	++	85	+++
86	++	87	+++	88	++	89	++
90	+++	91	++	92	++	93	+
94	++	95	++	96	+++	97	+++
98	++	99	++	100	++	102	+++
103	++	104	++	105	++	106	++
108	++	109	+++	110	++	111	+++
112	+++	113	+++	114	++	115	+++
116	+++	117	+++	118	++	119	+++
120	++	121	+++	122	++	123	+++
124	++	125	+++	126	+++	127	+++
128	++	129	+++	130	++	131	++
132	++	133	+++	134	+++	138	+++
139	+++	140	+++	141	+++	142	++
143	+++	144	+++	145	+	146	+++

[1021]

实施例 化合物	c-myc 活性	实施例 化合物	c-myc 活性	实施例 化合物	c-myc 活性	实施例 化合物	c-myc 活性
148	++	149	+++	150	无活性	151	+++
152	+++	153	+++	154	无活性	155	+
156	++	157	+++	158	++	159	+++
160	++	161	无活性	163	++	165	++
167	+++	168	++	169	+++	170	+++
171	++	172	+++	173	+++	174	++
176	++	177	+++	178	+++	179	+++
180	++	181	+++	182	++	183	++
185	+++	186	+	191	+++	192	++
193	++	194	+++	195	+++	196	+++
197	+++	198	+	199	++	200	无活性
201	++	202	++	203	+	205	++
206	无活性	208	+++	209	++	210	++
211	++	212	++	213	++	214	+++
215	+++	216	++	217	+++	218	++

[1022]

实施例 化合物	c-myc 活性	实施例 化合物	c-myc 活性	实施例 化合物	c-myc 活性	实施例 化合物	c-myc 活性
219	++	220	+	221	++	222	+++
223	+++						

[1023] 实施例3:癌细胞系中细胞增殖的抑制

[1024] MV4-11细胞:96-孔板接种有 5×10^4 个细胞/孔的指数生长的人AML MV-4-11 (CRL-9591) 细胞中且立即用在30 μ M至0.2 μ M范围内的测试化合物两倍稀释液处理。一式三份的孔用于每个浓度,以及仅培养基孔和三个DMSO对照孔。将细胞和化合物孵育在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂孵育72小时,然后向各孔加入20 μ L CellTiter Aqueous One Solution (Promega) 且在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂孵育另外的3-4h。在分光光度计中于490nm获取吸光度且在从空白孔校正后计算相对于DMSO处理的孔的增殖百分比。使用GraphPad Prism软件计算IC₅₀。

[1025] IC₅₀值小于或等于0.3 μ M的化合物被认为是高活性的(+++);IC₅₀值为0.3至3 μ M的化合物被认为是很有活性的(++);IC₅₀值为3至30 μ M的化合物被认为是活性的(+)

[1026] 表5:人AML MV-4-11细胞中细胞增殖的抑制

[1027]

实施例 化合物	细胞增 殖活性	实施例 化合物	细胞增 殖活性	实施例 化合物	细胞增 殖活性	实施例 化合物	细胞增 殖活性
1	无活性	2	++	3	+	4	+
5	++	6	++	7	+++	8	++
9	+	10	++	11	无活性	12	++
13	++	14	+	15	++	16	+++
17	++	18	+++	19	+++	20	无活性

[1028]

实施例 化合物	细胞增 殖活性	实施例 化合物	细胞增 殖活性	实施例 化合物	细胞增 殖活性	实施例 化合物	细胞增 殖活性
21	++	22	++	23	+	24	无活性
25	无活性	26	++	27	++	28	++
29	++	30	++	31	+	33	+
34	++	35	++	36	++	37	无活性
38	无活性	39	++	40	无活性	41	++
42	+	43	++	44	+	45	++
46	+	47	无活性	48	+	49	+
50	+	51	++	52	++	53	无活性
54	++	55	+++	57	+	58	++
59	无活性	60	无活性	61	+	62	++
64	++	65	++	66	++	67	++
68	+	69	++	70	+	71	++
72	+	73	+	74	+	75	++
76	+	77	++	78	+	79	无活性
80	无活性	81	+	82	+	83	++
84	++	86	+	87	+++	88	++

[1029]

实施例 化合物	细胞增 殖活性	实施例 化合物	细胞增 殖活性	实施例 化合物	细胞增 殖活性	实施例 化合物	细胞增 殖活性
89	++	90	++	91	+	92	++
93	+	94	++	95	++	96	+++
97	+++	98	++	99	++	100	++
102	++	103	++	104	++	105	++
106	++	107	++	108	++	109	+++
110	++	111	+++	112	++	113	+++
114	++	115	+++	116	+++	117	+++
118	++	119	+++	120	++	121	+++
122	+++	123	++	124	++	125	++
126	++	127	+++	128	++	129	++
130	++	131	++	132	++	133	++
134	+++	135	++	136	++	137	+++
138	++	139	+++	140	+++	141	+++
142	+	143	+++	144	+++	145	+
146	+++	148	++	149	++	150	无活性
151	+++	152	++	153	+++	154	+

[1030]

实施例 化合物	细胞增 殖活性	实施例 化合物	细胞增 殖活性	实施例 化合物	细胞增 殖活性	实施例 化合物	细胞增 殖活性
155	无活性	156	++	157	+++	158	++
159	++	160	++	161	++	162	+++
163	++	165	++	167	+++	168	++
169	+++	170	+++	171	++	172	++
173	++	174	++	176	++	177	+++
178	++	179	+++	180	++	181	++
182	++	183	+	185	+++	186	无活性
191	++	192	++	193	++	194	+++
195	+++	196	++	197	+++	198	+
199	++	200	无活性	201	++	202	++
203	+	205	++	206	+	207	+++
208	++	209	+++	210	++	211	+++
212	++	213	++	214	+++	215	++
216	+++	217	++	218	+	219	++
220	++	221	++	222	+++	223	++

[1031] 实施例4:hIL-6mRNA转录的抑制

[1032] 在该实施例中,将组织培养细胞中的hIL-6mRNA定量以在用本发明的化合物处理时测量hIL-6的转录抑制。

[1033] 在该实施例中,将组织培养细胞中的hIL-6mRNA定量以在用本发明的化合物处理时测量hIL-6的转录抑制。

[1034] 将人白血病单核细胞淋巴瘤U937细胞 (CRL-1593.2) 以 3.2×10^4 个细胞/孔的密度在96-孔板中接种于含有10%FBS和青霉素/链霉素的100 μ L RPMI-1640中,并且在37℃下在5%CO₂中在60ng/mL PMA (佛波醇-13-肉豆蔻酸酯-12-乙酸酯) 中分化成巨噬细胞持续3天,之后添加目标化合物。将细胞用于0.1%DMSO中的递增浓度的测试化合物预处理1小时,之后用1 μ g/mL来自大肠杆菌的脂多糖刺激。一式三份的孔用于每个浓度。将细胞在37℃、5%CO₂下孵育3小时,之后收获细胞。在收获时间,除去培养基并且将细胞在200 μ L PBS中漂洗。根据制造商说明书使用mRNA Catcher PLUS试剂盒来收获细胞。经洗脱的mRNA用于使用RNA UltraSense™一步试剂盒 (Life Technologies) 的组分连同用于hIL-6和亲环蛋白的Applied Biosystems **TaqMan**® 引物-探针的一步定量实时PCR反应中。实时PCR板在Vla™7实时PCR仪器 (Applied Biosystems) 上运行,分析数据,将hIL-6的Ct值针对内部对照标准化,之后确定每种样品相对于对照的倍数表达。

[1035] IC₅₀值小于或等于0.3 μ M的化合物被认为是高活性的(+++);IC₅₀值为0.3至3 μ M的化合物被认为是很有活性的(++);IC₅₀值为3至30 μ M的化合物被认为是活性的(+).

[1036] 表6:hIL-6mRNA转录的抑制

[1037]

实施例 化合物	IL-6 活性	实施例 化合物	IL-6 活性	实施例 化合物	IL-6 活性	实施例 化合物	IL-6 活性
1	++	2	++	3	+	4	++
5	++	6	++	7	+++	8	++
9	+	10	+++	11	++	12	++
13	+++	14	++	15	++	16	+++

[1038]

实施例 化合物	IL-6 活性	实施例 化合物	IL-6 活性	实施例 化合物	IL-6 活性	实施例 化合物	IL-6 活性
17	++	18	++	19	+++	20	无活性
21	+++	22	++	23	++	24	++
25	无活性	26	++	27	++	28	++
29	++	30	++	31	++	33	++
34	++	35	++	36	++	37	+
38	+	39	++	40	+	41	+
42	+	43	+++	44	++	45	++
46	+	47	无活性	48	++	49	+
50	++	51	++	52	++	53	++
54	++	55	+++	56	+	58	++
59	无活性	60	++	61	++	62	++
63	++	64	+++	65	++	66	++
67	+++	68	++	69	++	70	++
71	++	72	+	73	++	74	++
75	++	76	++	77	++	78	++
79	无活性	80	无活性	81	++	82	++

[1039]

实施例 化合物	IL-6 活性	实施例 化合物	IL-6 活性	实施例 化合物	IL-6 活性	实施例 化合物	IL-6 活性
83	++	84	++	85	++	86	++
87	+++	88	+++	89	++	91	++
92	++	93	++	94	++	95	++
96	+++	97	+++	98	++	99	++
100	++	102	+++	103	++	105	++
106	++	108	+++	109	+++	111	+++
112	++	113	+++	114	++	115	+++
116	++	117	+++	118	++	119	+++
121	++	122	++	123	+++	127	+++
129	+++	131	++	132	+++	133	+++
135	+++	136	++	137	+++	140	+++
141	+++	143	+++	144	+++	146	+++
148	+++	149	+++	150	++	151	+++
152	+++	153	+++	154	+	155	++
156	++	157	+++	158	++	162	+++
164	+++	207	+++	208	+++	209	+++
211	+++	214	+++	215	+++	216	+++

[1040]

实施例 化合物	IL-6 活性	实施例 化合物	IL-6 活性	实施例 化合物	IL-6 活性	实施例 化合物	IL-6 活性
217	+++	218	++	220	++	221	++
223	++						

[1041] 实施例5: IL-17mRNA转录的抑制

[1042] 在该实施例中,将人外周血单核细胞中的hIL-17mRNA定量以在用本发明的化合物处理时测量hIL-17的转录抑制。

[1043] 将人外周血单核细胞在96孔板中接种 (2.0×10^5 个细胞/孔) 于含有20ng/ml IL-2和青霉素/链霉素的45 μ L OpTimizer T细胞扩增培养基中。将细胞用测试化合物(在2倍浓度下45 μ L)处理,并且然后将细胞在37 $^{\circ}$ C下孵育1小时,之后在培养基中添加10 μ g/ml的10倍储备OKT3抗体。将细胞在37 $^{\circ}$ C下孵育6小时,然后收获细胞。在收获时间,将细胞离心(800rpm,5分钟)。除去用过的培养基并且将细胞溶解溶液(70 μ L)添加至各孔中的细胞并且在室温下孵育5-10分钟,以允许完全细胞溶解和脱离。然后根据所提供的方案使用“mRNA Catcher PLUS板”(Invitrogen)制备mRNA。在最后一次洗涤之后,在不使孔干燥的情况下吸取尽可能多的洗涤缓冲液。然后将洗脱缓冲液(E3,70 μ L)添加至各孔。然后通过68 $^{\circ}$ C下将mRNA Catcher PLUS板用洗脱缓冲液孵育5分钟并且然后将立即将板置于冰上来洗脱mRNA。

[1044] 分离的经洗脱的mRNA然后用于使用Ultra Sense试剂盒的组分连同Applied Biosystems引物-探针混合物的一步定量RT-PCR反应中。分析实时PCR数据,将hIL-17的Ct值针对内部对照标准化,之后相对于对照确定每个未知样品的诱导倍数。

[1045] IC_{50} 值小于或等于0.3 μ M的化合物被认为是高活性的(+++); IC_{50} 值为0.3至3 μ M的化合物被认为是很有活性的(++); IC_{50} 值为3至30 μ M的化合物被认为是活性的(+).

[1046] 表7:hIL-17mRNA转录的抑制

[1047]

实施例 化合物	IL-17 活性	实施例 化合物	IL-17 活性	实施例 化合物	IL-17 活性	实施例 化合物	IL-17 活性
5	++	7	+++	8	++	10	+++
13	++	16	++	18	++	19	+++
30	++	45	++	51	++	53	+
55	+++	64	+++	105	++	106	++
112	+++	-	-	-	-	-	-

[1048] 实施例6:hVCAM mRNA转录的抑制

[1049] 在该实施例中,将组织培养细胞中的hVCAMmRNA定量以在用本公开的化合物处理时测量hVCAM的转录抑制。

[1050] 将人脐静脉内皮细胞(HUVEC)在96孔板中(4.0×10^3 个细胞/孔)接种于100 μ L EGM培养基中并且孵育24小时,之后添加目标化合物。将细胞用测试化合物预处理1小时,之后用肿瘤坏死因子- α 刺激。将细胞孵育另外24小时,之后收获细胞。在收获时间,从HUVEC中除去用过的培养基并且在200 μ L PBS中漂洗。然后将细胞溶解溶液(70 μ L)添加至各孔中的细胞并且在室温下孵育约5-10分钟,以允许完全细胞溶解和脱离。然后根据所提供的方案使用“mRNA Catcher PLUS板”(Invitrogen)来制备mRNA。在最后一次洗涤之后,在不使孔干燥的情况下吸出尽可能多的洗涤缓冲液。然后将洗脱缓冲液(E3,70 μ L)添加至各孔。然后通过68 $^{\circ}$ C下将mRNA Catcher PLUS板用洗脱缓冲液孵育5分钟并且然后将立即将板置于冰上来洗脱mRNA。

[1051] 如此分离的经洗脱的mRNA然后用于使用Ultra Sense试剂盒的组分连同Applied Biosystems引物-探针混合物的一步定量实时PCR反应中。分析实时PCR数据,将hVCAM的Ct值针对内部对照标准化,之后相对于对照确定每个未知样品的诱导倍数。

[1052] 实施例7:hMCP-1mRNA转录的抑制

[1053] 在该实施例中,将人外周血单核细胞中的hMCP-1mRNA定量以在用本公开的化合物处理时测量hMCP-1的转录抑制。

[1054] 将人外周血单核细胞在96孔板中(1.0×10^5 个细胞/孔)接种于含有10%FBS和青霉素/链霉素的45 μ L RPMI-1640中。将细胞用测试化合物(在2倍浓度下45 μ L)处理,并且然后将细胞在37 $^{\circ}$ C下孵育3小时,之后收获细胞。在收获时间,将细胞转移至V型底板并且离心(800rpm,5分钟)。除去用过的培养基并且将细胞溶解溶液(70 μ L)添加至各孔中的细胞并且在室温下孵育5-10分钟,以允许完全细胞溶解和脱离。然后根据所提供的方案使用“mRNA Catcher PLUS板”(Invitrogen)来制备mRNA。在最后一次洗涤之后,在不使孔干燥的情况下

吸取尽可能多的洗涤缓冲液。然后将洗脱缓冲液 (E3, 70 μ L) 添加至各孔。然后通过68℃下将mRNA Catcher PLUS板用洗脱缓冲液孵育5分钟并且然后立即将板置于冰上来洗脱mRNA。

[1055] 分离的经洗脱的mRNA然后用于使用Ultra Sense试剂盒的组分连同Applied Biosystems引物-探针混合物的一步定量实时PCR反应中。分析实时PCR数据,将hMCP-1的Ct值针对内部对照标准化,之后相对于对照确定每个未知样品的诱导倍数。

[1056] 实施例8:hApoA-1mRNA转录的上调。

[1057] 在该实施例中,将组织培养细胞中的ApoA-I mRNA定量以在用本发明的化合物处理时测量ApoA-I的转录上调。

[1058] 使用100 μ L DMEM/孔(补充有青霉素/链霉素和10%FBS的Gibco DMEM)将Huh7细胞(2.5×10^5 个/孔)接种在96孔板中,24小时之后添加目标化合物。在48小时处理之后,从Huh-7细胞中除去用过的培养基并且置于冰上(用于立即使用)或于-80℃下(用于将来使用),使用来自Abcam的“LDH细胞毒性测定试剂盒II”。将剩余在板中的细胞用100 μ L PBS漂洗。

[1059] 然后将85 μ L的细胞溶解溶液添加至各孔中并且在室温下孵育5-10分钟,以允许完全细胞溶解和脱离。然后根据所提供的方案使用来自Life Technologies的“mRNA Catcher PLUS板”来制备mRNA。在最后一次洗涤之后,在不使孔干燥的情况下吸取尽可能多的洗涤缓冲液。然后将洗脱缓冲液 (E3, 80 μ L) 添加至各孔。然后通过68℃下将mRNA Catcher PLUS板用洗脱缓冲液孵育5分钟并且然后在4℃下孵育1分钟来洗脱mRNA。将mRNA洗脱的Catcher板保持在冰上用以使用或储存在-80℃下。

[1060] 分离的经洗脱的mRNA然后用于使用Ultra Sense试剂盒的组分连同Life Technologies引物-探针混合物的一步实时PCR反应中。分析实时PCR数据,使用Ct值,以相对于对照(即,相对于每个独立DMSO浓度的对照)确定每个未知样品的诱导倍数。

[1061] EC_{170} 值小于或等于0.3 μ M的化合物被认为是高活性的(+++); EC_{170} 值为0.3至3 μ M的化合物被认为是很有活性的(++); EC_{170} 值为3至30 μ M的化合物被认为是活性的(+).

[1062] 表8:hApoA-1mRNA转录的上调。

[1063]	实施例化合物	ApoA-1活性
	7	+++

[1064] 实施例9:使用MV4-11细胞急性髓性白血病异种移植物模型的无胸腺裸小鼠菌株中的体内功效:

[1065] 将MV4-11细胞(ATCC)在标准细胞培养条件下生长并且将6-7周龄雌性小鼠的(NCr)nu/nu fisol菌株以于100 μ L PBS+100 μ L Matrigel中 5×10^6 个细胞/动物注射在左下侧腹中。到MV4-11细胞注射之后约第18天,将小鼠基于平均约120mm³的肿瘤体积(L x W x H)/2)随机化。将小鼠每日两次75mg/kg和每日两次120mg/kg口服给药于10mL/kg体重剂量体积下的EA006制剂中的化合物。用电子微型测径器取得肿瘤测量值并且从给药期开始隔日测量体重。将平均肿瘤体积、肿瘤生长抑制(TGI)%和体重变化%相对于媒介物对照动物进行比较。在Excel中使用学生t检验来计算平均值、统计分析和组间比较。

[1066] 表9:急性髓性白血病异种移植物模型的无胸腺裸小鼠菌株中的体内功效

[1067]	实施例化合物	体内活性
	实施例7	活性

[1068] 实施例10:使用OCI-3 AML细胞急性髓性白血病异种移植模型的无胸腺裸小鼠菌株中的体内功效

[1069] 将OCI-3 AML细胞(DMSZ)在标准细胞培养条件下生长并且将6-7周龄雌性小鼠的(NCr)nu/nu fisol菌株以于100μL PBS+100μL Matrigel中 10×10^6 个细胞/动物注射在左下侧腹中。到OCI-3 AML细胞注射之后约第18-21天,将小鼠基于平均约100-300mm³的肿瘤体积(L x W x H)/2)随机化。将小鼠按连续给药方案每日两次30mg/kg和按服5天停2天的给药方案每天2.5至45mg/kg口服给药于10mL/kg体重剂量体积下的EA006制剂中的化合物。用电子微型测径器取得肿瘤测量值并且从给药期开始隔日测量体重。将平均肿瘤体积、肿瘤生长抑制(TGI) %和体重变化 %相对于媒介物对照动物进行比较。在Excel中使用学生t检验来计算平均值、统计分析和组间比较。

[1070] 实施例11:目标接合的评价。

[1071] 将MV4-11细胞(ATCC)在标准细胞培养条件下生长并且将6-7周龄雌性小鼠的(NCr)nu/nu fisol菌株以于100μL PBS+100μL Matrigel中 5×10^6 个细胞/动物注射在左下侧腹中。到MV4-11细胞注射之后约第28天,将小鼠基于平均约500mm³的肿瘤体积(L x W x H)/2)随机化。将小鼠口服给药于10mL/kg体重剂量体积下的EA006制剂中的化合物且Bcl2给药后6小时收获肿瘤以及进行作为PD生物标记的c-myc基因表达分析。

[1072] 实施例12:小鼠内毒素血症模型测定中的体内功效。

[1073] 将亚致死剂量的内毒素(大肠杆菌细菌脂多糖)施用至动物以产生全身性炎症反应,通过细胞因子分泌的增加来监测炎症反应。将化合物以75mg/kg剂量口服施用至C57/B16小鼠以评估在用0.5mg/kg剂量的脂多糖(LPS)腹膜内激发3小时之后IL-6和IL-17细胞因子的抑制。

[1074] 实施例13:在大鼠胶原诱导的关节炎中的体内功效

[1075] 大鼠胶原诱导的关节炎是已广泛地用于许多抗关节炎剂的临床前测试的多发性关节炎的实验模型。在施用胶原之后,此模型产生可测量的多关节炎症、与血管翳形成相关的显著软骨破坏以及轻度至中度骨吸收和骨膜骨增生。在此模型中,在研究的第1天和第7天将胶原施用至大鼠的雌性Lewis菌株并且在第11天至第17天用化合物给药。使用在疾病已经形成之后施用治疗的模型,评价测试化合物以评估在关节炎大鼠中抑制炎症(包括爪肿胀)、软骨破坏和骨吸收的潜力。

[1076] 实施例14:在MS的实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)模型中的体内功效
实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)是T-细胞介导的CNS的自身免疫性疾病,其与人多发性硬化症(MS)共有许多临床和组织病理学特征。EAE是最常用的MS动物模型。Th1和Th17谱系两者的T细胞已经显示诱导EAE。细胞因子IL-23、IL-6和IL-17(其对于Th1和Th17分化来说是关键的或由这些T细胞产生)在EAE发展中起关键和必要作用。因此,靶向这些细胞因子的产生的药物可能在MS的治疗中具有治疗潜力。

[1077] 自对EAE小鼠免疫的时间起以每日两次50至125mg/kg施用式I或Ia的化合物。在该模型中,通过雌性C57B1/6小鼠中MOG₃₅₋₅₅/CFA免疫和百日咳毒素注射来诱导EAE。

[1078] 表10:在MS的实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)模型中的体内功效

[1079]

实施例化合物	体内活性
实施例7	活性

[1080] 实施例15:对来自用外部MOG刺激而激发的脾细胞和淋巴细胞培养物的T细胞功能的离体效应

[1081] 小鼠用MOG/CFA免疫且按每日两次方案同时用化合物处理11天。收获腹股沟淋巴结和脾,对于淋巴细胞和脾细胞建立培养物以及用外部抗原(MOG)激发72小时。来使用Cytometric Bead Array测定对于TH1、Th2和Th17细胞因子自这些培养物的上清液分析。

[1082] 实施例16:MM1.s细胞的多发性骨髓瘤异种移植模型的无胸腺裸小鼠菌株中的体内功效

[1083] 将MM1.s细胞(ATCC)在标准细胞培养条件下生长并且将6-7周龄雌性小鼠的(NCr)nu/nu fisol以于100 μ L PBS+100 μ L Matrigel中 10×10^6 个细胞/动物注射在左下侧腹中。到MM1.s细胞注射之后约第21天,将小鼠基于平均约120mm³的肿瘤体积(L x W x H)/2)随机化。将小鼠每日两次75mg/kg口服给药于10mL/kg体重剂量体积下的EA006制剂中的化合物。用电子微型测径器取得肿瘤测量值并且从给药期开始隔日测量体重。将平均肿瘤体积、肿瘤生长抑制(TGI) %和体重变化%相对于媒介物对照动物进行比较。在Excel中使用学生t检验来计算平均值、统计分析和组间比较。

[1084] 从本文公开的本公开的说明书和实践考虑,本公开的其它实施方案将是对于本领域的技术人员显而易见的。意图本说明书和实施例应被视为仅示例性的,本公开的确切范围和精神由以下权利要求书指示。