



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103002742 B

(45)授权公告日 2016.07.13

(21)申请号 201180022653.4

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

(22)申请日 2011.03.05

代理人 陈文平

(30)优先权数据

61/310,810 2010.03.05 US

61/383,275 2010.09.15 US

(51)Int.Cl.

G07D 249/02(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2012.11.02

审查员 李军勇

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/027328 2011.03.05

(87)PCT国际申请的公布数据

W02011/109799 EN 2011.09.09

(73)专利权人 卡尔约药物治疗公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 S·沙查姆 M·考夫曼

V·P·桑丹雅卡 S·谢克特尔

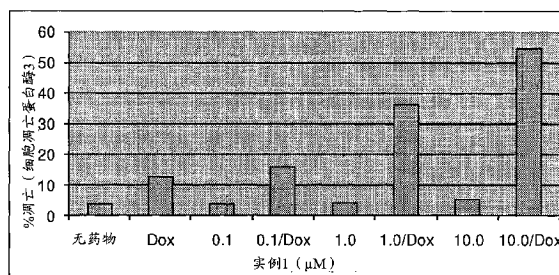
权利要求书6页 说明书214页 附图7页

(54)发明名称

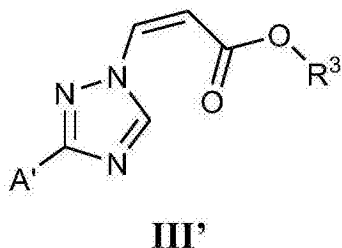
核转运调节剂及其应用

(57)摘要

本发明总体上涉及核转运调节剂领域,例如,CRM1抑制剂,并且更具体地说,涉及新的经取代的杂环的唑类化合物,这些化合物以及它们的药用组合物的合成及其在治疗、调节和/或预防与CRM1活性相关的生理学紊乱如治疗癌症以及其他的赘生性疾病,炎性疾病,包括心肌病、肺纤维化、肝纤维化、肾小球肾炎、以及其他的肾病症的异常组织生长以及纤维化中的用途,以及用于病毒感染(急性的和慢性的)的治疗的用途。



1. 具有化学式III'的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

A' 是被一个或者多个R^{1'}取代的苯基;

每个R^{1'}独立地选自下组,该组由以下各项组成:卤素、-CN、-OR^a、-SR^a、-O-C₂₋₈链烯基、-S-C₂₋₈链烯基、-N(R^a)₂、或者-L¹-R;

每个R^a独立地是-H或-R;

L¹是共价键;

每个R独立地是C₁₋₈烷基或苯基,

其中每个R独立地任选被卤素;或5-6元饱和或部分不饱和的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的环取代,

并且

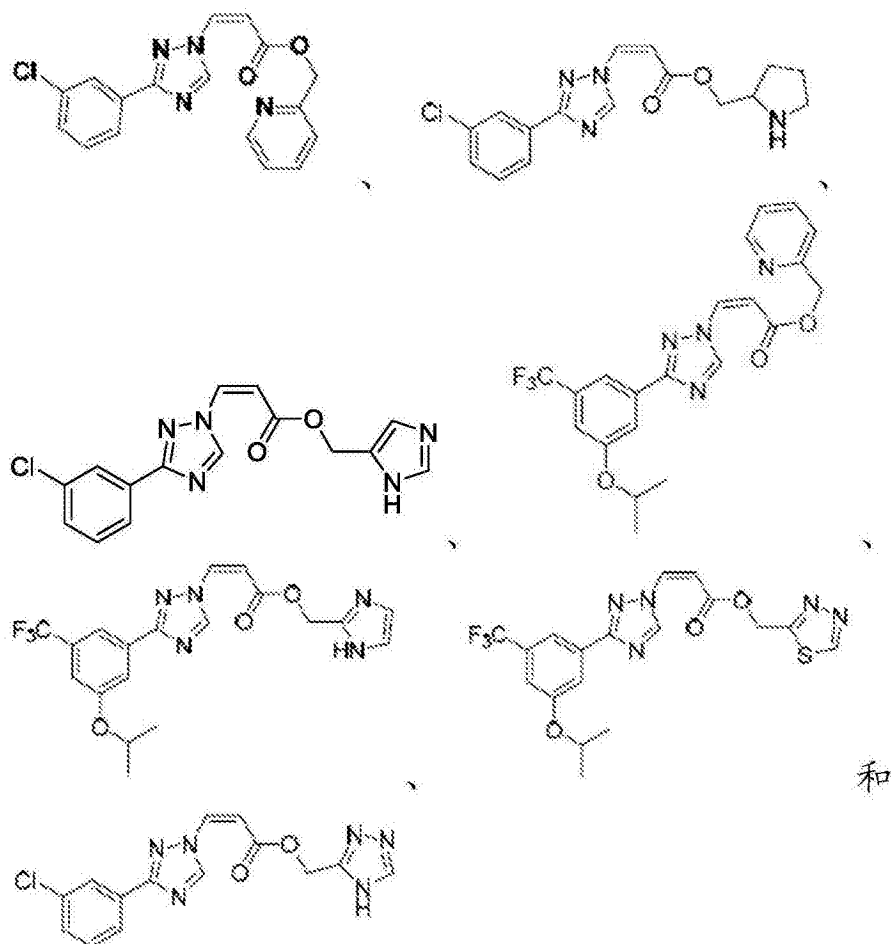
R^{3'}是-L¹-R,其中L¹是-CH₂-,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂环。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中各R^{1'}独立地是卤素、-CF₃、-C₁₋₈烷基、-OR^a、-CN或-N(R^a)₂。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中各R^{1'}为-CF₃。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其中R^{3'}是-L¹-R,其中L¹是-CH₂-,R是具有1-3个氮原子的单环杂环。

5. 根据权利要求1所述的化合物,其选自下组,该组由以下各项组成:



或其药学上可接受的盐。

6.一种药物组合物,其包含根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的辅助剂或者运载体。

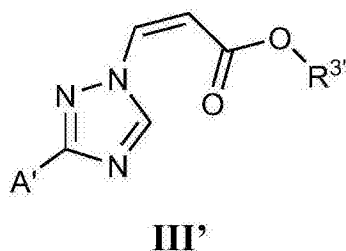
7. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于调节CRM1的药物中的用途。

8. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗、调节和/或预防与CRM1相关的紊乱的药物中的用途。

9. 根据权利要求6所述的用途, 其中所述紊乱选自癌症以及其他的赘生性疾病, 炎症性疾病, 异常组织生长以及纤维化, 以及急性和慢性病毒感染。

10. 根据权利要求9所述的用途, 其中所述异常组织生长以及纤维化为心肌病、肺纤维化、肝纤维化、肾小球肾炎或其他的肾病症。

11. 具有化学式III'的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

A'是被一个或者多个R^{1'}取代的苯基；

每个R^{1'}独立地选自下组，该组由以下各项组成：卤素、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₈烷基)、-N(C₁₋₈烷基)₂、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基或C₁₋₈烷硫基、C₂₋₈链烯基氧基或C₂₋₈链烯基硫基、苯基、苯氧基或苯硫基；

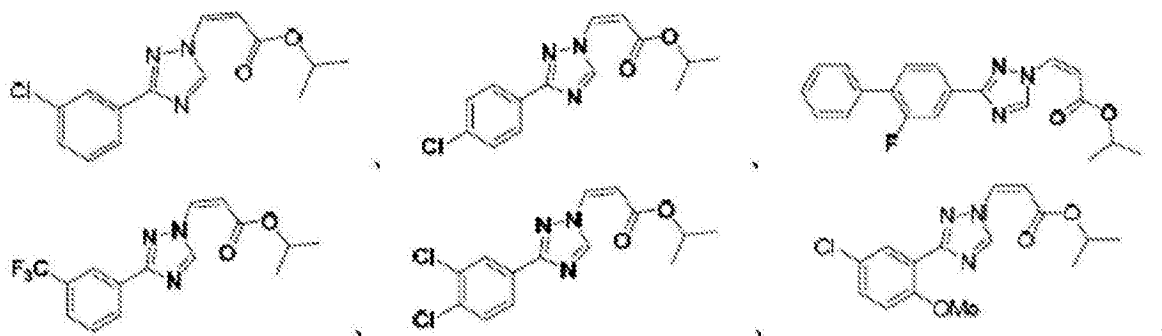
其中R^{1'}的各烷基、链烯基或苯基部分独立地任选被卤素或5-6元饱和或部分不饱和的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的环取代；并且

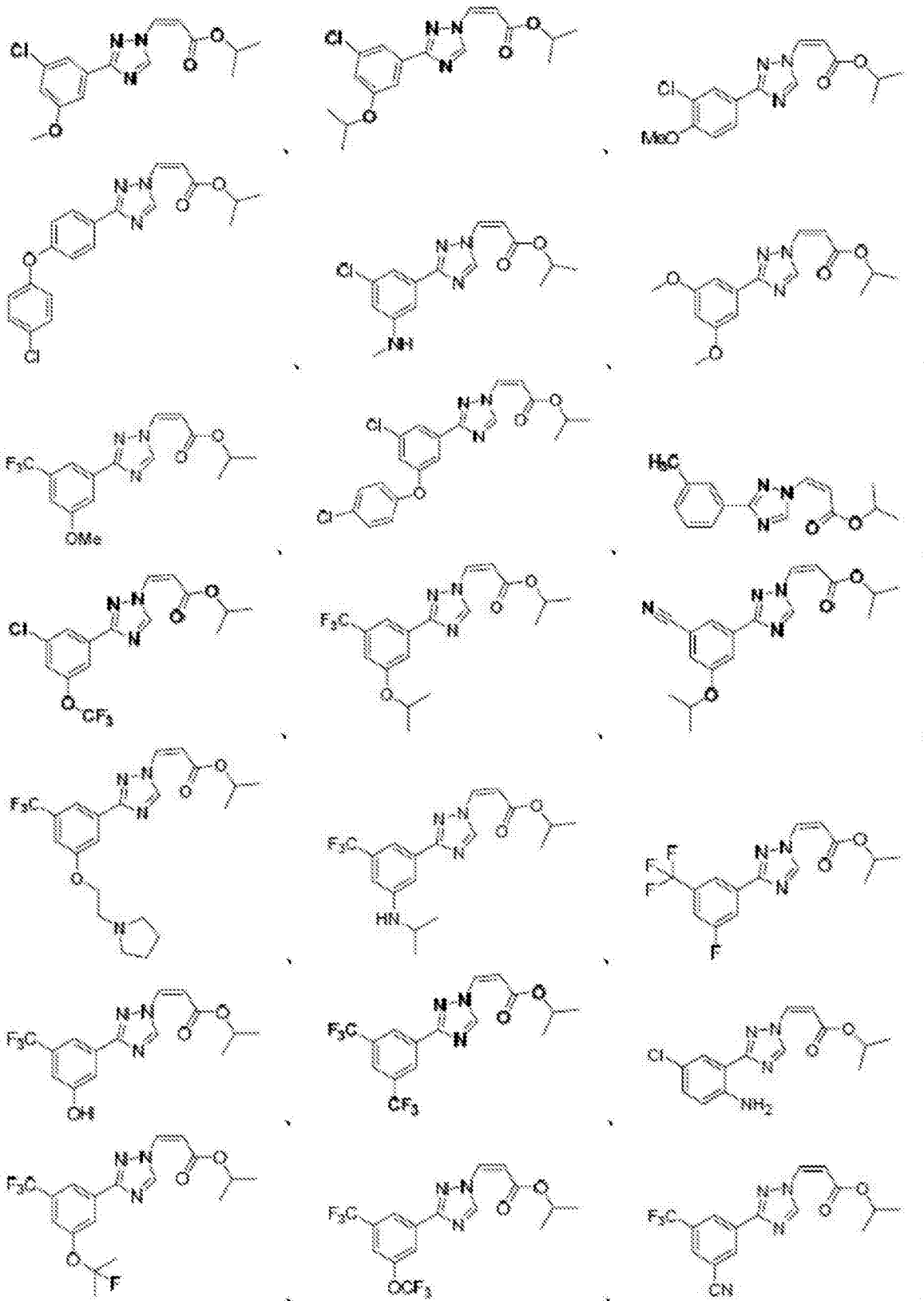
R^{3'}是-CH(CH₃)₂。

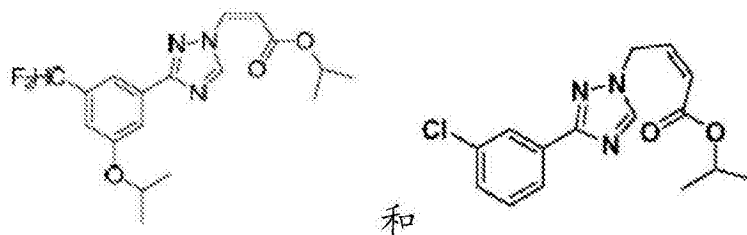
12. 根据权利要求11所述的化合物，其中各R^{1'}独立地为卤素、-CF₃、-C₁₋₈烷基、-OH、C₁₋₈烷氧基、苯氧基、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₈烷基)、-N(C₁₋₈烷基)₂。

13. 根据权利要求11所述的化合物，其中各R^{1'}为-CF₃。

14. 根据权利要求11所述的化合物，其选自下组，该组由以下各项组成：

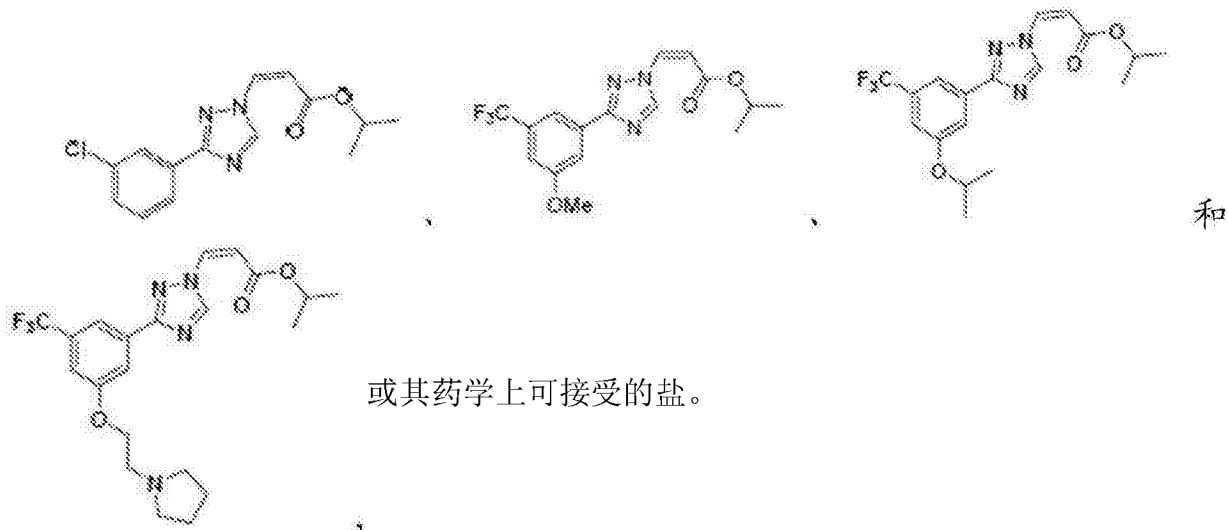






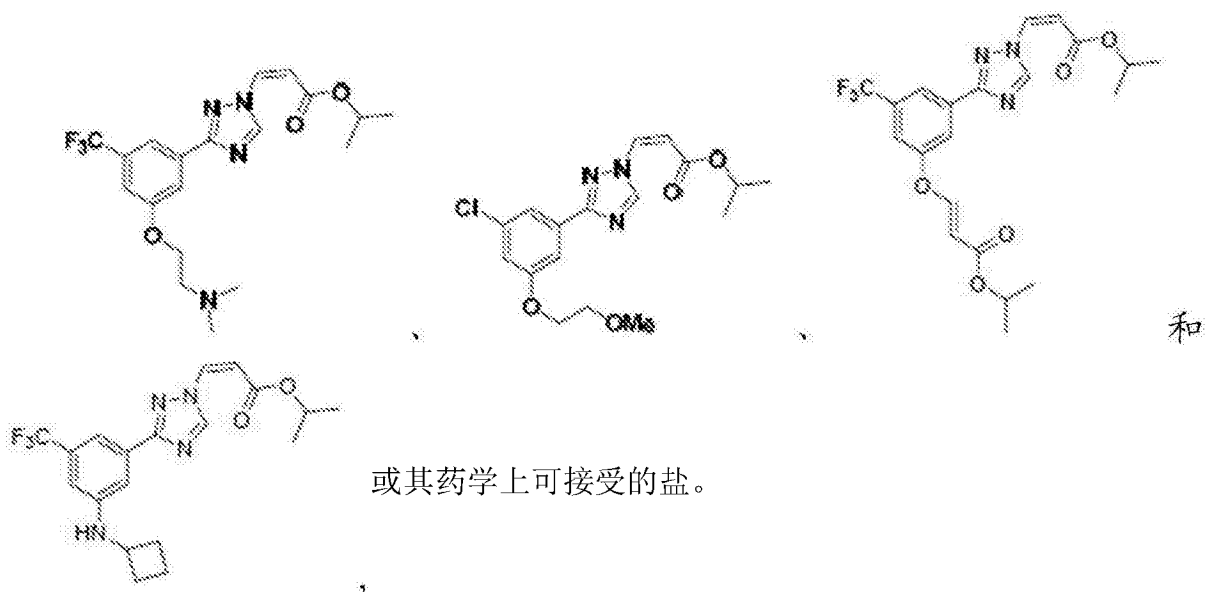
或其药学上可接受的盐。

15. 根据权利要求14的化合物,其选自下组,该组由以下各项组成:



或其药学上可接受的盐。

16. 选自如下组的化合物,



或其药学上可接受的盐。

17. 一种药物组合物,其包含根据权利要求11或16所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的辅助剂或者运载体。

18. 根据权利要求11或16所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于调节CRM1的药物中的用途。

19. 根据权利要求11或16所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗、调节和/或预防与CRM1相关的紊乱的药物中的用途。

20. 根据权利要求19所述的用途, 其中所述紊乱选自癌症以及其他的赘生性疾病, 炎性疾病, 异常组织生长以及纤维化, 以及急性和慢性病毒感染。

21. 根据权利要求20所述的用途, 其中所述异常组织生长以及纤维化为心肌病、肺纤维化、肝纤维化、肾小球肾炎或其他的肾病症。

核转运调节剂及其应用

[0001] 相关申请

[0002] 本申请请求于2010年3月5日提交的申请序列号为61/310,810及于2010年9月15日提交的申请序列号为61/383,275的美国临时申请的优先权,其每个的全部内容均通过引用结合在此。

[0003] 发明技术领域

[0004] 本发明涉及可作为核转运调节剂的化合物。本发明还提供了包含本发明所述化合物的药学上可接受的组合物,以及用所述组合物治疗各种疾病的方法。

[0005] 发明背景

[0006] 大多数主要的人类实体及血液系统恶性肿瘤的细胞呈现出多种致癌蛋白、肿瘤抑制蛋白、及细胞周期调节子的异常的细胞定位(Cronshaw等人,2004,Falini等人2006)。例如,某些p53突变可导致细胞核定位,而非细胞质定位。这导致了正常生长调节的缺失,尽管肿瘤抑制功能是完整的。在其他肿瘤中,野生型p53被隐蔽在细胞质细胞质中或被迅速降解,再次导致该野生型p53的抑制剂功能的丧失。功能性p53蛋白的恰当的细胞核定位的恢复,可使肿瘤细胞的一些特性正常化(Cai等人,2008;Hoshino等人,2008;Lain等人,1999a;Lain等人,1999b;Smart等人,1999),可恢复癌细胞对DNA损伤试剂的敏感度(Cai et al, 2008),可导致长成的肿瘤的退化(Sharpless&DePinho 2007,Xue等人,2007)。从其他肿瘤抑制蛋白如叉头(Turner和Sullivan 2008)和c-Abl(Vignari和Wang 2001)中也获得了类似的数据。此外,一些肿瘤抑制剂和生长调节蛋白的异常定位可能与自身免疫性疾病的发病机理有关(Davis 2007,Nakahara 2009)。Crm1抑制可在家族性癌症综合征中提供特别有意义的应用(例如,由p53等位基因缺失引起的Li-Fraumeni综合征、BRCA1或BRCA2癌症综合征),其中特异的肿瘤抑制蛋白(TSP)被清除或具有功能障碍,并且其中通过系统的(或局部的)Crm1抑制剂的服用实现的TSP水平的提高能够帮助恢复正常的肿瘤抑制功能。

[0007] 特异的蛋白和RNA由特异的转运分子输入或输出细胞核,若它们将分子输入细胞核,则这被分类为输入蛋白,若它们将分子输出细胞核,则被分类为输出蛋白(Terry等人2007;Sorokin等人2007)。被输入或输出细胞核的蛋白质包含核定位信号(NLS)或核输出信号(NES)序列,使它们与相关的转运因子相互作用。染色体区域稳定蛋白1(Crm1),也称作输出蛋白-1或Xpo1,为主要的输出蛋白。

[0008] 根据报道,在几种肿瘤中Crm1过表达,这些肿瘤包括人类卵巢癌(Noske等人,2008)、宫颈癌(van der Watt等人,2009)、胰腺癌(Huang等人,2009)、肝癌(Pascale等人,2005)、及成骨肉瘤(Yao et al,2009),并且Crm1的过表达也独立的与这些肿瘤类型的贫乏的临床结果相互关联。

[0009] Crm1的抑制肿瘤抑制蛋白和/或生长调节因子如p53、c-Abl、p21、p27、pRB、BRCA1、Ikb、ICp27、E2F4、KLF5、YAP1、ZAP、KLF5、HDAC4、HDAC5或叉头蛋白(如FOXO3a)的核输出,该核输出与基因表达、细胞增殖、血管生成、和表现遗传相关。有结果表明Crm1抑制剂可诱导癌细胞的凋亡,甚至是在致癌激活信号或生长激励信号存在的情况下,而不影响正常的(未被转化的)细胞。大多数关于Crm1抑制的研究应用了天然产物Crm1抑制剂来普霉素B(LMB)。

LMB本身对赘生性细胞具有很高的毒性,但因显著的胃肠毒性很难被动物(Roberts等人,1986)和人(Newlands等人,1996)接受。衍生LMB来改善类药特性可得到既可保留抗肿瘤活性也又可被动物肿瘤模型更好的耐受的化合物(Yang等人,2007,Yang等人,2008,Mutka等人,2009)。因此,核输出抑制剂对赘生性性疾及其他增生性疾可具有有益效果。然而至今,用于体外和体内的小分子的类药Crm1抑制剂仍不常见。

[0010] 除肿瘤抑制蛋白外,Crm1还输出若干与很多炎性过程相关的关键蛋白。这些蛋白包括I κ B、NF- κ B、Cox-2、RXR α 、Commd1、HIF1、HMGB1、FOXO、FOXP、及其他。因为能够引发免疫球蛋白k基因的表达而得名的核因子 κ B(NF- κ B/re1)族的转录激活因子,可调控各种与炎症、增殖、免疫与细胞生存相关的基因的mRNA的表达。在基本情况下,一个称为I κ B的NF- κ B的蛋白抑制剂,在核内与NF- κ B结合,且I κ B-NF- κ B复合物使NF- κ B的转录功能失活。在炎症刺激的应答中,I κ B从I κ B-NF- κ B复合物中解离,释放NF- κ B,同时恢复其潜在的转录活性。很多激活NF- κ B的信号就是通过靶向I κ B蛋白水解实现它的(I κ B的磷酸化可“标记”它进行泛素化并且然后蛋白水解)。核I κ Ba-NF- κ B复合物可被Crm1输出到细胞质,在细胞质中该复合物解离,从而使NF- κ B重新活化。泛素化的I κ B还可以从NF- κ B复合物上解离,恢复NF- κ B的转录活性。通过LMB/Crm1的诱导的介导的人嗜中性细胞和类巨噬细胞(U937)的输出的抑制不仅导致无转录活性的核I κ Ba-NF- κ B复合物的聚积,还防止了初始的NF- κ B活化,甚至是在细胞刺激下(Ghosh 2008,Huang2000)。在不同的研究中,用LMB处理抑制了IL-1 β 诱导的NF- κ B与DNA的结合(NF- κ B转录活化的第一步)、IL-8表达、和细胞内粘附分子在肺微血管内皮细胞中的表达(Walsh 2008)。COMMD1是另一个NF- κ B和缺氧诱导因子1(HIF1)的转录活性的抑制剂。通过抑制Crm1阻断COMMD1的核输出可导致对NF- κ B和HIF1的转录活性的抑制的增加(Muller 2009)。

[0011] 抑制CRM1可通过抑制/激活一系列转录因子如ICp27、E2F4、KLF5、YAP1、ZAP来影响基因表达。

[0012] 抑制Crm1对很多眼科适应症具有潜在的治疗效果,这些眼科适应症包括黄斑水肿(糖尿病型和非糖尿病型黄斑水肿)、年龄相关性湿/干型黄斑变性、老年盘状黄斑变性、囊样黄斑水肿、眼睑水肿、视网膜水肿、糖尿病性视网膜病、视网膜脉络膜病变、新生血管性黄斑病变、新生血管性青光眼、眼色素层炎、虹膜炎、视网膜脉管炎、内眼炎、眼周炎、转移性眼炎、脉络膜炎、视网膜色素上皮炎、结膜炎、睫状体炎、巩膜炎、巩膜外层炎、视神经炎、球后视神经炎、角膜炎、睑炎、渗出性视网膜脱离、角膜溃疡、结膜溃疡、慢性钱币状角膜炎、缺氧或局部缺血相关眼病、早产儿视网膜病、增殖型糖尿病视网膜病、息肉状脉络血管病变、视网膜血管瘤增殖、视网膜动脉阻断、视网膜静脉闭塞、冠茨氏病、家族性渗出性玻璃体视网膜病变、无脉症(高安氏病)、伊尔斯病、抗磷脂抗体综合征、白血病性视网膜病、血液高粘滞综合征、巨球蛋白血症、干扰素相关视网膜病、高血压性视网膜病、放射性视网膜病、角膜上皮干细胞缺乏症或白内障。

[0013] 抑制Crm1对很多皮肤科综合征有潜在的治疗效果,这些皮肤科综合征包括炎性皮肤病(过敏症、变应性皮炎、化学性皮炎、银屑病)、阳光损伤(紫外/UV损伤)和感染。在LMB中研究的最充分的CRM1抑制,对正常的角质化细胞呈现很小的作用,且对在UV、TNF α 或其他炎症刺激下的角质化细胞呈现显著的抗炎活性(Kobayashi&Shinkai 2005,Kannan&Jaiswal 2006)。抑制Crm1还可以上调NRF2(核因子E2相关因子2)的活性,其中NRF2可保护角质化细

胞(Schafer等人,2010,Kannan&Jaiswal 2006)及其他细胞类型(Wang et al,2009)的氧化损伤。LMB诱导被致癌性人乳头瘤病毒(HPV)毒株如HPV16感染的角质化细胞的凋亡,但不诱导未被感染的角质化细胞的凋亡(Jolly等人,2009)。综上,这些数据显示抑制Crm1可以

[0014] Crm1还介导类视黄质X受体 α (RXR α)的转运。RXR α 在肝脏中高度表达,并在胆汁酸、胆固醇、脂肪酸、类固醇和异生素的代谢和内环境稳定的调控中起到重要作用。在肝炎中,核RXR α 水平显著降低,主要由于炎症介导的Crm1对RXR α 的核输出。Lep B可防止IL-1 β 诱导的人类肝衍生细胞的细胞质中RXR α 水平的增高(Zimmerman 2006)。注:该结果强烈表明炎症本身可以激活Crm1介导的核输出,因此,阻断核输出对于很多跨多组织和器官的炎症过程有潜在的益处,这些炎症过程包括脉管系统(血管炎、动脉炎、风湿性多肌痛、动脉硬化)、皮肤病(见上文)、风湿病(类风湿及相关关节炎、银屑病关节炎、脊椎关节病、结晶性关节炎、系统性红斑狼疮、混合性结缔组织病、肌炎、皮肌炎、包涵体肌炎、未分化结缔组织病、干燥综合征、修格连氏症候群、重叠综合征等)。

[0015] Crm1还介导关键神经保护蛋白的转运,这些神经保护蛋白可能对神经变性疾病包括帕金森氏综合征(PD)、阿尔茨海默病、和肌萎缩性侧索硬化症有用。例如,(1)对关键神经保护调节因子如NRF2(Wang 2009)、FOX A2(Kittappa等人,2007)、神经细胞的parkin蛋白进行强制核阻留,和/或(2)通过将I κ B隐蔽于神经胶质细胞的细胞核实现NF κ B的转录活性的抑制,Crm1抑制可减缓或防止这些疾病中的神经细胞死亡。还有证据表明,异常的神经胶质细胞增殖与CRM1水平或CR1功能的异常相关(Shen 2008)。

[0016] 很多病毒的完整的成熟也要求主要由Crm1介导的完整的核输出。生命周期里牵涉到核输出和/或Crm1自身的病毒包括人免疫缺陷病毒(HIV)、腺病毒、猴I型逆转录病毒、波尔纳病病毒、流感病毒(常规株以及H1N1和禽H5N1株)、乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)、人乳头瘤病毒(HPV)、呼吸道合胞体病毒(RSV)、Dungee、严重急性呼吸器官综合征冠状病毒、黄热病毒、西尼罗病毒、单纯性疱疹病毒(HSV)、巨细胞病毒(CMV)、默克尔细胞多瘤病毒(MCV)。(Bhuvanakantham 2010,Cohen 2010,Whittaker 1998)。预计,在不久的将来,可以发现更多依赖完整的核输出的病毒感染。

[0017] 穿过核仁并穿梭于细胞核与细胞质之间的HIV-1Rev蛋白,促使未剪接的和单剪接的含有Rev应答元件(RRE)RNA的HIV转录物的通过Crm1输出通路的输出。通过Crm1抑制剂如LepB或PKF050-638实现的Rev-介导的RNA转运的抑制,可以阻止HIV-1的转录过程,抑制新的HIV-1病毒粒子的生成,从而降低HIV-1的水平(Pollard 1998,Daelemans 2002)。

[0018] 登革热病毒(DENV)为常见的节肢动物传播的病毒疾病、登革热(DF)、及其更严重的和潜在致命的登革出血热(DHF)的致病致病因素。DHF似乎是由对DENV的过旺的炎症应答导致的。NS5是DENV的最大的也是最保守的蛋白。Crm1调控NS5从细胞核到细胞质的转运,其中NS5的大部分功能是被介导的。抑制Crm1介导的NS5的输出,可导致病毒生成的动力学的改变,减少炎性趋化因子白细胞介素-8(IL-8)的诱导,为治疗DENV以及其他医学上重要的黄病毒包括丙型肝炎病毒引发的疾病提供了一个新的途径(Rawlinson 2009)。

[0019] 其他使用Crm1输出细胞核的病毒编码的RNA结合蛋白包括I型HSV间层蛋白(VP13/14或hUL47)、人CMV蛋白pp65、SARS冠状病毒ORF 3b蛋白、以及RSV基质(M)蛋白(Williams 2008, Sanchez 2007, Freundt 2009, Ghildyal 2009)。

[0020] 有趣的是,很多这些病毒与特定类型的人类癌症相关,这些癌症包括由慢性HBV或HCV感染引起的肝癌(HCC)、HPV引起的子宫颈癌、MCV相关的默克尔细胞癌。因此Crm1抑制剂对病毒感染过程及这些病毒引起的增生性转化过程均有益。

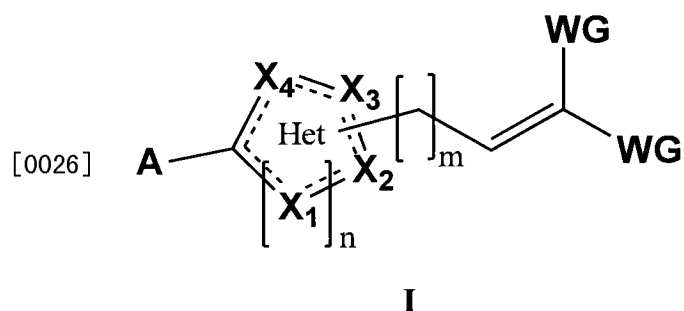
[0021] Crm1控制细胞核定位,从而控制多个DNA代谢酶的活性,这些酶包括组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)、组蛋白乙酰转移酶(HAT)、组蛋白甲基转移酶(HMT)。

[0022] 已被证明和公认的是,不可逆的Crm1抑制剂对心肌细胞肥大的抑制与HDAC 5的核阻留(和激活)相关,其中HDAC 5为一个已知的抑制肥大遗传程序的酶((Monovich等人,2009)。因此,Crm1抑制可对肥大综合征,包括特定形式的充血性心力衰竭和肥厚性心肌病,有有益效果。

[0023] CRM1也与其他疾病相关。一种以视网膜神经节细胞的退化为特征的遗传疾病-莱伯病,与CRM1开关的无效相关(Gupta N 2008)。还有证据表明,神经退行性疾病与异常的细胞核转运相关。

[0024] 发明概述

[0025] 已经发现,本发明的化合物及其药学上可接受的组合物是有效的核转运调节剂。此类化合物具有通式I:



[0027] 或其一种药学上可接受的盐,其中,每个变量是如在此定义和描述的。

[0028] 本发明的化合物及其药学上可接受的组合物对于治疗多种与不当的核转运触发的异常细胞反应相关的疾病、紊乱或者病症是有用的。此类疾病、紊乱或者病症包括那些在此描述的。

[0029] 由本发明提供的化合物对于在生物学以及病理学现象中的核转运调节的研究;由此类激酶介导的胞内信号转导通路的研究;以及新的核转运调节剂的对比评价也是有用的。

[0030] 附图简要说明

[0031] 图1是一个条形图,证明了实例1通过捕获在细胞核中的Topo II使非细胞周期调节蛋白抗骨髓瘤H929细胞(non-Cyclin resistant Myeloma H929 cells)对Topo II抑制剂阿霉素(16hrs)敏感,从而使阿霉素作用于Topo II。

[0032] 图2描述了实例1的(KPT-127)与在四种骨髓瘤、淋巴瘤以及非白血性白血病细胞系中的硼替佐米的协同的相互作用。KPT-0127与在MM.1S、MM.1R、Jurkat和HS-Sultan细胞中的硼替佐米之间的相互作用的等效线图解法分析。

[0033] 图3是一个描述了实例1的(KPT-0127)的条形图,证明了(KPT-0127)在血液和实体瘤细胞系中的有效的且选择性的细胞毒性,对正常细胞具有最小的影响。将约570的一组实体和血液癌症细胞系暴露于KPT-0127中72个小时,通过MTS测定来确定IC50。

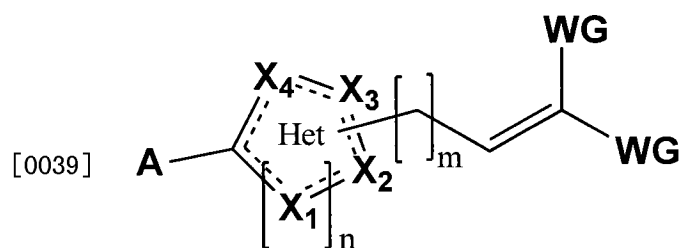
[0034] 图4给出了针对实例1的以150mg/kg QDx5给药的(KPT-0127)的活性数据。KPT-0127抑制了小型的(130mm^3)以及大型的(1300mm^3)MM1.S异种移植的生长。将(A)MM1.S细胞作为异种移植生长至 130mm^3 (小型的)或者(B) 1350mm^3 (大型的)的大小,并且用KPT-0127SC或者地塞米松IP每天 $\times 5$ 进行处理并且评估其生长。对大型的异种移植进行处理(用5倍剂量的KPT-0127处理后显示数据)。

[0035] 图5给出了针对实例1的以150mg/kg QDx7给药的(KPT-127)的活性数据。KPT-0127抑制了适度的HCT-116异种移植。将HCT-116异种移植生长至大约 150mm^3 并且以低剂量的KPT-0127进行给药。在第9天,当该肿瘤生长至大约 350mm^3 时,将KPT-127剂量升高至每天150mg/kg sc。使用依立替康作为对照。每天150mg/kg sc的KPT-127是良好的可耐受的,并且显示了与依立替康相似的抗肿瘤效果(第9天至第24天)。临床化学以及CBC未受到由KPT-127处理引起的显著的影响。

[0036] 某些实施方案的详细说明

[0037] 1. 本发明的化合物的概括性描述

[0038] 在某些实施方案中,本发明提供了一种化学式I的化合物:



I

[0040] 或其一种药学上可接受的盐,其中:

[0041] 每个 $\equiv$ 独立地是一个双键或者单键,其条件是不存在两个相邻双键;

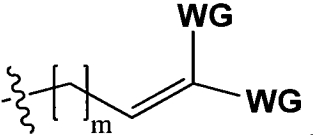
[0042] $n=1$ 或2;

[0043] $m=0,1$

[0044] A是芳基或者杂芳基,其中,A可任选地被一个或者多个 R_1 取代基取代;

[0045] 每个 R_1 独立地是选自卤素(Br、F、I、Cl)的基团,或者是一种可任选取代的基团,该基团选自:烷基、链烯基、炔基、卤烷基、烷基-烷氧基、烷基-烷硫基、烷基-亚磺酰基烷基、烷基-磺酰基烷基、烷基-芳硫基、烷基-亚磺酰基芳基、烷基-磺酰基芳基、烷基-杂芳硫基、烷基-亚磺酰基杂芳基、烷基-磺酰基杂芳基、环烷基、杂环烷基、双环烷基、杂-双环烷基、芳基、以及杂芳基;芳氧基、芳基-烷硫基、芳基-亚磺酰基烷基、芳基-磺酰基烷基、芳基-芳硫基、芳基-亚磺酰基芳基、芳基-磺酰基芳基、芳基-杂芳硫基、芳基-亚磺酰基杂芳基、芳基-磺酰基杂芳基、杂芳基-烷硫基、杂芳基-亚磺酰基烷基、杂芳基-磺酰基烷基、杂芳基-芳硫基、杂芳基-亚磺酰基芳基、杂芳基-磺酰基芳基、杂芳基-杂芳硫基、杂芳基-亚磺酰基杂芳基以及杂芳基-磺酰基杂芳基;

[0046] Het是一种具有1至4个氮的5元的或者6元的杂芳基环,其中每个 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 独立地是选自N、N(R_2)、O、S、C(R_2)C(R_2),并且是当化合价允许时;

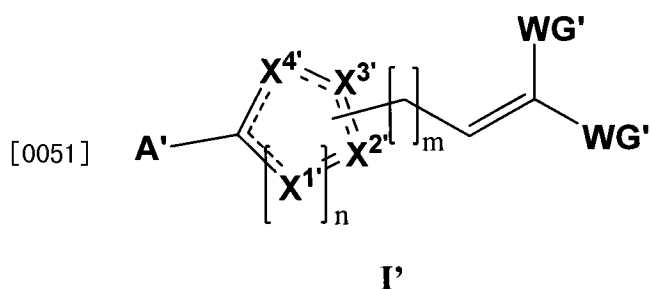
[0047] 每个R₂独立地是选自H, , 卤素(Br、F、Cl), 或者一种可任选取

代的基团, 该基团选自: 烷基、烷基-烷氧基、烷基-烷硫基、烷基-亚磺酰基烷基、烷基-磺酰基烷基、烷基-芳基、烷基-杂芳基、烷基-芳硫基、烷基-亚磺酰基芳基、烷基-磺酰基芳基、烷基-杂芳硫基、烷基-亚磺酰基杂芳基、烷基-磺酰基杂芳基、环烷基、杂环烷基、双环烷基、杂-双环烷基、芳基、以及杂芳基; 芳基-烷硫基、芳基-亚磺酰基烷基、芳基-磺酰基烷基、芳基-芳硫基、芳基-亚磺酰基芳基、芳基-磺酰基芳基、芳基-杂芳硫基、芳基-亚磺酰基杂芳基、芳基-磺酰基杂芳基、杂芳基-烷硫基、杂芳基-亚磺酰基烷基、杂芳基-磺酰基烷基、杂芳基-芳硫基、杂芳基-亚磺酰基芳基、杂芳基-磺酰基芳基、杂芳基-杂芳硫基、杂芳基-亚磺酰基杂芳基以及杂芳基-磺酰基杂芳基;

[0048] 每个WG独立地是选自下组, 该组由以下各项组成: H、F、CF₃、NO₂、CN、C(O)R₃、C(O)OR₃、SO₂R₃、C(O)NR₃R₄以及C(NOR₃)R₄; 并且

[0049] 每个R₃和R₄独立地是一种可任选取代的基团, 该基团选自: 烷基、烷基-烷氧基、烷基-烷硫基、烷基-亚磺酰基烷基、烷基-磺酰基烷基、烷基-芳基、烷基-杂芳基、烷基-芳硫基、烷基-亚磺酰基芳基、烷基-磺酰基芳基、烷基-杂芳硫基、烷基-亚磺酰基杂芳基、烷基-磺酰基杂芳基、环烷基、杂环烷基、双环烷基、杂-双环烷基、芳基、以及杂芳基; 芳基-烷硫基、芳基-亚磺酰基烷基、芳基-磺酰基烷基、芳基-芳硫基、芳基-亚磺酰基芳基、芳基-磺酰基芳基、芳基-杂芳硫基、芳基-亚磺酰基杂芳基、芳基-磺酰基杂芳基、杂芳基-烷硫基、杂芳基-亚磺酰基烷基、杂芳基-磺酰基烷基、杂芳基-芳硫基、杂芳基-亚磺酰基芳基、杂芳基-磺酰基芳基、杂芳基-杂芳硫基、杂芳基-亚磺酰基杂芳基以及杂芳基-磺酰基杂芳基。

[0050] 在某些实施方案中, 本发明提供了化学式I'的化合物:



[0052] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0053] 每个-----独立地是双键或者单键, 其条件是不存在两个相邻双键;

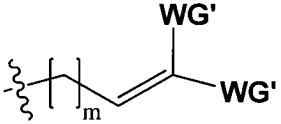
[0054] n=1或2;

[0055] m=0、1

[0056] 当化合价允许, 每个X^{1'}、X^{2'}、X^{3'}和X^{4'}独立地选自N、N(R^{2'})、O、S以及C(R^{2'}), 其中X^{1'}、X^{2'}、X^{3'}和X^{4'}的至少一个是N或者N(R^{2'});

[0057] A'是苯基, 8至10元双环的芳香环, 具有1至3个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的5至6元单环的杂芳环, 或者具有1至4个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的8至10元双环的杂芳环, 其中A'可任选地被一个或者多个R^{1'}取代基取代;

[0058] 每个R^{1'}独立地选自下组, 该组由以下各项组成: 卤素(F、Cl、Br、I)、-NO₂、-CN、-OR^a、-SR^a、-N(R^a)₂、-N₃、或者-L¹-R;

[0059] 每个 $R^{2'}$ 独立地选自-H、、卤素(F、Cl、Br、I)、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-N_3$ 、或者 $-L^1-R$;

[0060] 每个 WG' 独立地选自下组,该组由以下各项组成: $-H$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{3'}$ 、 $-C(O)OR^{3'}$ 、 $-S(O)R^{3'}$ 、 $-SO_2R^{3'}$ 、 $-C(O)N(R^{3'})_2$ 以及 $-C(NOR^{3'})R^{4'}$;

[0061] 每个 $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 独立地是 $-L^1-R$;

[0062] 每个 R 独立地是可任选取代的 C_{1-8} 烷基, C_{2-8} 链烯基, C_{2-8} 炔基,卤烷基,苯基,3至7元饱和的或者部分不饱和的环烷基环,8至10元双环的、饱和的或者部分不饱和的芳基碳环,具有1至4个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的4至7元饱和的或者部分不饱和的杂环烷基环;具有1至3个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的5至6元单环的杂芳基环;或者具有1至4个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的8至10元双环的杂芳基环;或者:

[0063] 在相同氮上的两个 R 与插入它们之间的原子一起形成具有1至2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4至7元杂环

[0064] L^1 是共价键或者可任选取代的二价的 C_{1-6} 烃链,其中, L^1 的一个或者多个亚甲基单元可任选地是并且独立地由 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^a)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)-$ 、 $-N(R^a)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^a)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-$ 、 $-OC(O)-$ 或者 $-C(O)O-$ 代替。

[0065] $-Cy-$ 是可任选取代的二价环,该环选自3至7元饱和的或者部分不饱和的亚环烷基环,具有1至4个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的4至7元饱和的或者部分不饱和的杂环亚烷基环,亚苯基,具有1至3个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的5至6元单环的杂亚芳基,8至10元的双环的亚芳基,或者具有1至4个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的8至10元双环的杂亚芳基;并且

[0066] 每个 R^a 独立地是 $-H$ 、 $-R$ 或者 $-C(O)R$ 。

[0067] 根据本发明的以下详细的说明的检查,本发明的新颖的特征对于本领域的普通技术人员而言将变得清楚。然而,应当理解的是,虽然指出了本发明的某些实施方案,本发明的详细说明及其给出的具体实例仅仅是作为说明性的目的而提供的,这是因为来自本发明的详细说明以及下文的权利要求书的、在本发明的精神和范围之内的不同的变更或修改对于本领域的普通技术人员而言将变得清楚。

[0068] 2. 化合物与定义

[0069] 本发明的化合物包括在上文中总体上描述的那些,并且通过在此披露的类别、子类别以及种类进一步描述。如在此使用的,除非另外指明,应当使用下面的定义。出于本发明的所有的目的,这些化学元素是依照元素周期表,CAS版本,物理化学手册,第75版鉴定的。此外,有机化学的一般原则描述于《有机化学》,Thomas Sorrell著,大学科学书籍出版社,索萨利托,1999(Organic Chemistry,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:1999),以及《马奇的高等有机化学》,第5版,Smith,M.B.与March,J.著,约翰威利父子出版公司,纽约,2001(March's Advanced Organic Chemistry",5th Ed.,Smith,M.B.and March,J.,John Wiley&Sons,New York:2001)中,将它们的全部内容通过引用结合在此。

[0070] 在本说明书之内除非另外说明,在本说明书中使用的命名法总体上遵循在《有机化学命名法》,A、B、C、D、E、F、和H章节,帕加马出版社,牛津,1979(Nomenclature of Organic Chemistry,Sections A,B,C,D,E,F,and H,Pergamon Press,Oxford,1979)中说明的实例和规则,对于它的示例性的化学结构命名及关于化学结构命名的规则,将它通过引用结合在此。可任选的是,可以使用一种化学命名程序(ACD/ChemSketch,5.09版/2001年9月,高等化学发展有限公司,加拿大,多伦多)(ACD/ChemSketch,Version 5.09/September 2001,Advanced Chemistry Development,Inc.,Toronto,Canada)产生化合物的名称。

[0071] 本发明的化合物可以具有不对称中心、手性轴以及手性平面(例如,如描述于E.L.Eliel与S.H.Wilen著,碳化合物的立体化学,约翰威利父子出版公司,纽约,1994,1119-1190页(E.L.Eliel and S.H.Wilen,Stereo-chemistry of Carbon Compounds,John Wiley&Sons,New York,1994,pages 1119-1190)),并且作为消旋体、消旋混合物以及单个的非对映异构体或者对映异构体存在,其中全部可能的异构体及其混合物(包括旋光异构体的)包括在本发明中的。

[0072] 总体上,提及(如氢气或H)的某个元素是指,如果适当的话,包括所有的该元素的同位素,例如对于氢的氕和氘。

[0073] 在此使用的术语“烷基”指的是直链的或者支链的烃基;一方面,具有自1至8个碳原子,并且包含,例如,但不局限于此的甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基等。如以上所指出,“烷基”包括经取代的烷基。经取代的烷基包括,例如,但不局限于此的卤烷基、羟烷基、氰基烷基等。这适用于任何在此提到的基团。基团如“链烯基”、“炔基”、“芳基”等包括经取代的“链烯基”、“炔基”、“芳基”等。

[0074] 在此使用的术语“链烯基”指的是直链的或者支链的链烯基;一方面,具有自2至8个碳原子,并且包含,例如,但不局限于此的乙烯基、1-丙烯基、1-丁烯基等。术语“链烯基”包括具有“顺式”与“反式”取向的,或者可替代地,“E”与“Z”取向的基团。

[0075] 在此使用的术语“炔基”指的是直链的或者支链的炔基;一方面,具有自2至8个碳原子,并且包含,例如,但不局限于此的1-丙炔基(炔丙基)、1-丁炔基等。

[0076] 在此使用的术语“环烷基”指的是一种碳环系统(它可以是不饱和的),该碳环系统包含一个或多个环,其中,此类环能以一种悬着(pendent)的方式附接或者可以是稠合的。一方面,这个或者这些环可以具有自3至7个碳原子,并且包含,例如,但不局限于此的环丙基、环己基、环己烯基等。

[0077] 在此使用的术语“杂环烷基”指的是一种杂环系统(它可以是不饱和的),该杂环系统具有至少一个选自N、S、和/或O的杂原子,并且包含一个或多个环,其中,此类环能以一种悬着的方式附接或者可以是稠合的。一方面,这个或者这些环可以具有一个3至7元的环状基团,并且包含,例如,但不局限于此的哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、四氢呋喃基等。

[0078] 术语“杂原子”指的是一个或多个的氧、硫、氮、磷或者硅(包含,氮、硫、磷或者硅的任何氧化的形式;任何碱性的氮的季铵化的形式;或者一个杂环的可取代的氮,例如N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或者NR⁺(如在N-取代的吡咯烷基中))。

[0079] 在此使用的术语“不饱和的”指的是具有一个或多个不饱和单元的部分(moiety)。

[0080] 在此使用的术语“烷氧基”指的是直链的或者支链的烷氧基;一方面,具有自1至8个碳原子,并且包含,例如,但不局限于此的甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、叔丁氧基

等。

[0081] 在此使用的术语“卤素”指的是处于放射性的或者非放射性的形式的卤素,并且包含,例如,但不局限于此的氟、氯、溴、碘等。

[0082] 在此使用的术语“亚烷基”指的是双官能的支链的或者无支链的饱和烃基;一方面,具有自1至8个碳原子,并且包含,例如,但不局限于此的亚甲基、乙烯、n-丙烯、n-丁烯等。

[0083] 在此使用的术语“亚链烯基”指的是双官能的支链的或者无支链的烃基;一方面,具有2至8个碳原子,并且具有至少一个双键,并且包含,例如,但不局限于此的亚乙烯基、n-亚丙烯基、n-亚丁烯基等。

[0084] 在此使用的术语“亚炔基”指的是双官能的支链的或者无支链的烃基;一方面,具有2至8个碳原子,并且具有至少一个三键,并且包含,例如,但不局限于此的亚乙炔基、正-亚丙炔基、正亚丁炔基等。

[0085] 在此单独或者组合使用的术语“芳基”指的是一种碳环芳香系统,该系统包含一个或多个环,其中,此类环能以一种悬着的方式附接或者可以是稠合的。在具体实施方案中,芳基有一个、两个或者三个环。一方面,该芳基有5至12个环原子。术语“芳基”包括芳族基团,如苯基、萘基、四氢萘基、茚满基、联苯基、菲基、蒽基或者茈基。该“芳基”基团可以具有1至4个取代基,如低级烷基、羟基、卤素、卤烷基、硝基、氰基、烷氧基、低级烷氨基等。

[0086] 在此单独或者组合使用的术语“杂芳基”指的是一种芳香系统,该系统具有至少一个选自N、S、和/或O的杂原子,并且包含一个或多个环,其中,此类环能以一种悬着的方式附接或者可以是稠合的。在具体实施方案中,杂芳基有一个、两个或者三个环。一方面,该杂芳基有5至12个环原子。术语“杂芳基”包括杂芳基团,如三唑基、咪唑基、吡咯基、四唑基、吡啶基、吡啶基、呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、喹啉基、噁唑基等。该“杂芳基”基团可以具有1至4个取代基,如低级烷基、羟基、卤代、卤烷基、硝基、氰基、烷氧基、低级烷氨基等。

[0087] 应当理解的是在本发明的化合物上的取代基与取代模式可以由一个在本领域的普通技术人员选择,从而提供化合物,这些化合物是化学稳定的,并易于由本领域中已知的技术以及下文列举的那些方法合成。如果一种取代基本身被不只一个基团取代,应当理解的是这些多个基团可以是在同一个碳上或者是在不同的碳上,只要结果是得到一种稳定的结构就可以。

[0088] 如在此描述的,本发明的化合物可以包含“可任选取代的”部分。通常,不论是否由“可任选”在它之前面,术语“取代的”指的是指定部分的一个或者多个氢被合适的取代基所替代。除非另外指明,一种“可任选取代的”基团可以在该基团的每个可取代的位置上具有一种适当的取代基,并且在任何给定的结构中,当一个以上的位置被一个以上的选自一种指明的基团的取代基取代时,在每一位置的取代基可以是相同的或者不同的。本发明考虑的取代基的组合优选地是那些结果是稳定的构造或者化学上可行的化合物。在此使用的术语“稳定的”是指这样的化合物,当经受它们的生产、检测所容许的条件时,它们大体上不改变,并且,在某些实施方案中,它们的回收、纯化以及用于这些目的的用途在此披露。

[0089] 在“可任选取代的”基团的可取代的碳原子上的适当的单价取代基独立地是卤素; $-(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OR^{\circ}$; $-O(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^{\circ})_2$; -

$(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, 它可以被 R° 取代; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, 它可以被 R° 取代; $-\text{CH}=\text{CHPh}$, 它可以被 R° 取代; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -吡啶基它可以被 R° 取代; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(\text{C}_{1-4}$ 直链或者支链的亚烷基) $\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; 或者 $-(\text{C}_{1-4}$ 直链或者支链的亚烷基) $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, 其中每个 R° 可以如在下文定义的被取代并且独立地是氢, C_{1-6} 脂肪基, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, $-\text{CH}_2-$ (5至6元的杂芳环), 或者一种5至6元的饱和的、部分不饱和的, 或者具有0至4个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的芳环, 或者, 尽管在上文中定义, 两个独立存在的 R° , 与插入它们之间的一个原子或者多个原子一起形成一个3至12元的饱和的, 部分不饱和的, 或者具有0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳基单环或者双环, 它可以如下文定义的被取代。

[0090] 在 R° 上的适当的单价取代基(或者由两个独立存在的 R° 与插入它们之间的多个原子一起形成的环)独立地是卤素, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\bullet$, $-(\text{卤代R}^\bullet)$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR}^\bullet)_2$; $-\text{O}(\text{卤代R}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\bullet_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SiR}^\bullet_3$, $-\text{OSiR}^\bullet_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\bullet$, $-(\text{C}_{1-4}$ 直链或者支链的亚烷基) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, 或者 $-\text{SSR}^\bullet$ 其中每个 $\text{R}^\bullet$ 是未被取代的或者在由“卤素”在其之前的情况下是仅被一个或者多个卤素取代的, 并且独立地是选自 C_{1-4} 脂肪基, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, 或者一个5至6元的, 饱和的, 部分不饱和的, 或者具有0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳环。在 R° 的饱和的碳原子上的适当的二价的取代基包括 $=\text{O}$ 和 $=\text{S}$ 。

[0091] 在“可任选取代的”基团的饱和的碳原子上的适当的二价的取代基包括下面的这些: $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NNR}^*_{2-3}$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^*$, $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^*$, $=\text{NR}^*$, $=\text{NOR}^*$, $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_{2-3}))_{2-3}\text{O}-$, 或者 $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^*_{2-3}))_{2-3}\text{S}-$, 其中, 每个独立存在的 R^* 选自氢, 可以如下文定义的被取代的 C_{1-6} 脂肪基, 或者一个未被取代的, 5至6元的, 饱和的, 部分不饱和的, 或者具有0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳环。结合到“可任选取代的”基团的邻位上的可取代的碳上的适当的二价的取代基包括: $-\text{O}(\text{CR}^*_{2-3})_{2-3}\text{O}-$, 其中, 每个独立存在的 R^* 选自氢, 可以如下文定义的被取代的 C_{1-6} 脂肪基, 或者一个未被取代的, 5至6元的, 饱和的, 部分不饱和的, 或者具有0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳环。

[0092] 在 R^* 的脂肪基上的适当的取代基包括卤素, $-\text{R}^\bullet$, $-(\text{卤代R}^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{卤代R}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$, 或者 $-\text{NO}_2$, 其中每个 $\text{R}^\bullet$ 是未被取代的或者在由“卤素”在其之前的情况下是仅被一个或者多个卤素取代的, 并且独立地是选自 C_{1-4} 脂肪基, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, 或者一个5至6元的, 饱和的, 部分不饱和的, 或者具有0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳环。

[0093] 在“可任选取代的”基团的可取代的氮原子上的适当的取代基包括 $-\text{R}^\dagger$, $-\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}$

(O)R[†], -C(O)OR[†], -C(O)C(O)R[†], -C(O)CH₂C(O)R[†], -S(O)₂R[†], -S(O)₂NR[†]₂, -C(S)NR[†]₂, -C(NH)NR[†]₂, 或者 -N(R[†])S(O)₂R[†]; 其中每个R[†]独立地是氢, 可以如下文定义的被取代的C₁₋₆脂肪基, 未被取代的-OPh, 或者一个未被取代的5至6元的, 饱和的, 部分不饱和的, 或者具有0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳环, 或者, 尽管在上文中定义, 两个独立存在的R[†], 与插入它们之间的一个或者多个原子一起形成一个未被取代的3至12元的饱和的, 部分不饱和的, 或者具有0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳基单环或者双环。

[0094] 在R[†]的脂肪基上的适当的取代基独立地是-R[●], -(卤代R[●]), -OH, -OR[●], -O(卤代R[●]), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR[●], -NH₂, -NHR[●], -NR[●]₂, 或者-NO₂, 其中每个R[●]是未被取代的或者在由“卤素”在其之前的情况下是仅被一个或者多个卤素取代的, 并且独立地是C₁₋₄脂肪基, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, 或者一个5至6元的, 饱和的, 部分不饱和的, 或者具有0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳环。

[0095] 如在此所用的, 术语“药学上可接受的盐”意为, 在合理的医学判断的范围之内, 适合用于和人类以及低等动物的组织相接触而没有过度的毒性、刺激、过敏反应等的那些盐, 与合理的获益/风险比相称。这些药学上可接受的盐在本领域中是熟知的。例如, S.M. Berge 等人在《药物科学杂志》(J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19)中详细描述了这些药学上可接受的盐, 通过引用结合在此。本发明的化合物的药学上可接受的盐包括衍生自适当的无机的或者有机酸以及碱的那些。药学上可接受的, 无毒的酸加成盐的实例是一种氨基的盐, 该盐与无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸, 或者有机酸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或者丙二酸形成, 或者通过使用在本领域中使用的其他的方法如离子交换形成。其他的药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、硫酸月桂盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸酯、十一酸盐、戊酸盐等。

[0096] 衍生自适当的碱的盐包括碱金属、碱土金属、铵以及N⁺(C₁₋₄烷基)₄盐类。代表性的碱或者碱土金属盐类包括钠、锂、钾、钙、镁等。此外的药学上可接受的盐包括, 在适当的情况下, 无毒的铵, 季铵以及使用抗衡离子如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低等烷基磺酸盐以及芳基磺酸盐形成的胺阳离子。

[0097] 除非另行说明, 在此描绘的结构还意味着包括该结构的所有同分异构的(例如, 对映异构体的、非对映异构体的以及几何学的(或者构象的))形式; 例如, 对每个不对称中心的R与S构型, Z与E双键异构体, 以及Z与E构象异构体。因此, 这些化合物的单一的立体化学的同分异构体连同对映异构体的、非对映异构体的以及几何学的(或者构象的)混合物在本发明的范围之内。除非另行说明, 本发明的化合物的所有互变异构形式在本发明的范围之内。此外, 除非另行说明, 在此描绘的结构还意味着包括, 不同之处仅在于存在一个或多个同位素富集的原子的这些化合物。例如, 具有本发明结构的, 包括氢被氘或氚替代的, 或者碳被一种¹³C-或¹⁴C-富集的碳替代的化合物在本发明范围之内。此类化合物作为, 例如, 分

析的工具,在生物学测定中的探针,或者依照本发明的治疗剂是有用的。

[0098] 术语“药学上可接受的盐”意为与病人的治疗兼容的酸加成盐或者碱加成盐。

[0099] 在一些实施方案中,形成适当的盐的示例性的无机酸包括但不限于,盐酸、氢溴酸、硫酸与磷酸以及酸的金属盐如磷酸氢二钠与硫酸氢钾。形成适当的盐的说明性的有机酸包括单羧酸、双羧酸以及三羧酸。说明性的此类酸是,例如,乙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、苯甲酸、羟基-苯甲酸、苯乙酸、肉桂酸、水杨酸、2-苯氧基苯甲酸、对甲基苯磺酸以及其他的磺酸如甲磺酸与2-羟基乙磺酸。可以形成单-或者二-酸的盐,并且此类盐能以水合的、溶剂化物的或者大体上无水的形式存在。通常,这些化合物的酸加成盐与它们的碱形式相比较,在水中以及不同的亲水的有机溶剂中是更加易溶的,并且通常证明了更高的熔点。其他的非药学上可接受的盐,例如草酸盐可以用于例如针对实验室中使用的用于化学式I的化合物的离析,或者用于随后的至一种药学上可接受的酸加成盐的转换。

[0100] 一种“药学上可接受的碱加成盐”是通过化学式I代表的这些酸性化合物的任何的无毒的、有机的或者无机的碱加成盐,或者它的任何中间体。形成适当的盐的示例性的无机碱包括但不限于,锂、钠、钾、钙、镁或者钡的氢氧化物。形成适当的盐的示例性的有机碱包括,脂肪族的、脂环族的或者芳香族的有机胺,如甲胺、三甲基胺以及甲基吡啶或者氨。适当的盐的选择可能是重要的,使得酯官能度(如果有的话)在分子中的其他地方是不水解的。用于适当的盐的选择标准是本领域内普通技术人员熟知的。

[0101] 化学式I的化合物的酸加成盐最适合从药学上可接受的酸形成,并且包括,例如,那些与无机酸,例如盐酸、硫酸或者磷酸以及有机酸,例如琥珀酸、马来酸、乙酸或者富马酸形成的。其他的非药学上可接受的盐,例如草酸盐可以用于例如针对实验室中使用的用于化学式I的化合物的离析,或者用于随后的至一种药学上可接受的酸加成盐的转换。碱加成盐(如钠、钾以及铵盐)、本发明的化合物的溶剂化物以及水合物也包括在本发明的范围之内。通过应用本领域内普通技术人员熟知的标准技术可以完成从一种给定的化合物的盐到一种希望的化合物的盐的转化。

[0102] 术语“立体异构体”是一个通用的术语,用于仅在它们的原子在空间的取向不同的单个分子的所有异构体。它包括镜像异构体(对映异构体)、几何(顺/反)异构体以及具有一个以上彼此不成镜像的手性中心的化合物的异构体(非对映异构体)。

[0103] 术语“治疗(treat)”或者“治疗(treating)”指的是缓解症状,在暂时的或永久的基础上消除这些症状的起因,或者预防或减缓名为紊乱或者病症的症状的出现。

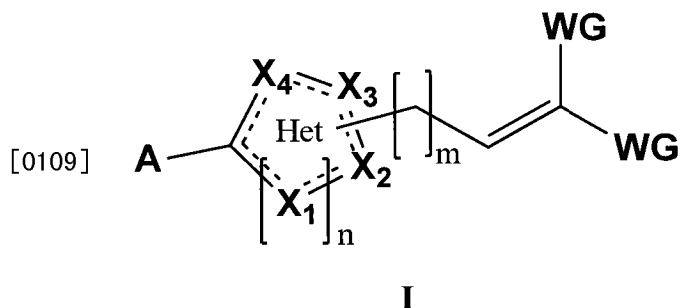
[0104] 术语“治疗有效量”指的是化合物的一个量值,该量值有效地治疗或减轻疾病或病症的一种或多种症状的严重性。

[0105] 术语“药学上可接受的载体”指的是一种无毒的溶剂、分散体、赋形剂、辅助剂或者其他的与该活性成分混合以便于容许药用组合物(亦即,能够给病人用药的剂型)的形成的材料。这样一种载体的一个实例是典型地用于肠胃外投药的药学上可接受的油。

[0106] 当介绍在此披露的要素时,冠词“一个/一种(a/an)”、“该(the)”以及“所述(said)”意在表明有一个或者这种要素。术语“包含(comprising)”、“具有(having)”、“包括(including)”旨在是开放式的,意为有可能存在列出的元素以外的其他元素。

[0107] 3. 示例性化合物的说明

[0108] 根据一个方面,本发明提供了一种化学式I的化合物,



[0110] 或其一种药学上可接受的盐,其中:

[0111] 每个 --- 独立地是一个双键或者单键,其条件是不存在两个相邻双键;

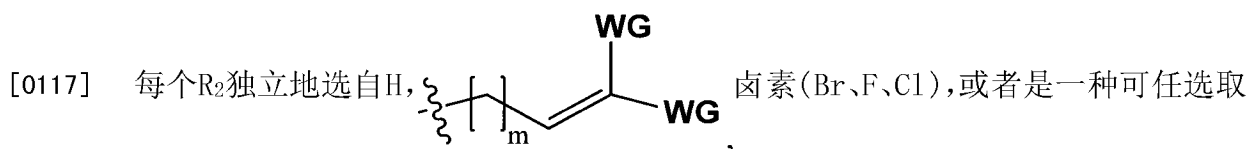
[0112] $n=1$ 或 2 ;

[0113] $n=0$ 或 1 ;

[0114] A是芳基或者杂芳基,其中,A可任选地被一个或者多个 R_1 取代基取代;

[0115] 每个 R_1 独立地是选自卤素(Br、F、I、Cl)的基团,或者是一种可任选取代的基团,选自:烷基、链烯基、炔基、卤烷基、烷基-烷氧基、烷基-烷硫基、烷基-亚磺酰基烷基、烷基-磺酰基烷基、烷基-芳硫基、烷基-亚磺酰基芳基、烷基-磺酰基芳基、烷基-杂芳硫基、烷基-亚磺酰基杂芳基、烷基-磺酰基杂芳基、环烷基、杂环烷基、二环烷基、杂-二环烷基、芳基、以及杂芳基;芳氧基、芳基-烷硫基、芳基-亚磺酰基烷基、芳基-磺酰基烷基、芳基-芳硫基、芳基-亚磺酰基芳基、芳基-磺酰基芳基、芳基-杂芳硫基、芳基-亚磺酰基杂芳基、芳基-磺酰基杂芳基、杂芳基-烷硫基、杂芳基-亚磺酰基烷基、杂芳基-磺酰基烷基、杂芳基-芳硫基、杂芳基-亚磺酰基芳基、杂芳基-磺酰基芳基、杂芳基-杂芳硫基、杂芳基-亚磺酰基杂芳基以及杂芳基-磺酰基杂芳基;

[0116] Het是一种具有1至4个氮的、5元的或者6元的杂芳基环,其中每个 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 独立地选自N、N(R_2)、O、S、C(R_2)C(R_2),并且是当化合价允许时;



代的基团,该基团选自:烷基、烷基-烷氧基、烷基-烷硫基、烷基-亚磺酰基烷基、烷基-磺酰基烷基、烷基-芳基、烷基-杂芳基、烷基-芳硫基、烷基-亚磺酰基芳基、烷基-磺酰基芳基、烷基-杂芳硫基、烷基-亚磺酰基杂芳基、烷基-磺酰基杂芳基、环烷基、杂环烷基、二环烷基、杂-二环烷基、芳基、以及杂芳基;芳基-烷硫基、芳基-亚磺酰基烷基、芳基-磺酰基烷基、芳基-芳硫基、芳基-亚磺酰基芳基、芳基-磺酰基芳基、芳基-杂芳硫基、芳基-亚磺酰基杂芳基、芳基-磺酰基杂芳基、杂芳基-烷硫基、杂芳基-亚磺酰基烷基、杂芳基-磺酰基烷基、杂芳基-芳硫基、杂芳基-亚磺酰基芳基、杂芳基-磺酰基芳基、杂芳基-杂芳硫基、杂芳基-亚磺酰基杂芳基以及杂芳基-磺酰基杂芳基;

[0118] 每个WG独立地是选自下组,该组由以下各项组成:H、F、 CF_3 、 NO_2 、CN、C(O) R_3 、C(O) OR_3 、 SO_2R_3 、C(O)N R_3R_4 以及C(NOR $_3$) R_4 ;并且

[0119] 每个 R_3 和 R_4 独立地是一种可任选取代的基团,该基团选自:烷基、烷基-烷氧基、烷基-烷硫基、烷基-亚磺酰基烷基、烷基-磺酰基烷基、烷基-芳基、烷基-杂芳基、烷基-芳硫

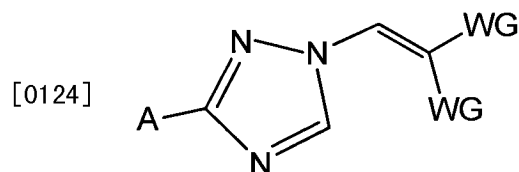
基、烷基-亚磺酰基芳基、烷基-磺酰基芳基、烷基-杂芳硫基、烷基-亚磺酰基杂芳基、烷基-磺酰基杂芳基、环烷基、杂环烷基、二环烷基、杂-二环烷基、芳基、以及杂芳基；芳基-烷硫基、芳基-亚磺酰基烷基、芳基-磺酰基烷基、芳基-芳硫基、芳基-亚磺酰基芳基、芳基-磺酰基芳基、芳基-杂芳硫基、芳基-亚磺酰基杂芳基、芳基-磺酰基杂芳基、杂芳基-烷硫基、杂芳基-亚磺酰基烷基、杂芳基-磺酰基烷基、杂芳基-芳硫基、杂芳基-亚磺酰基芳基、杂芳基-磺酰基芳基、杂芳基-杂芳硫基、杂芳基-亚磺酰基杂芳基以及杂芳基-磺酰基杂芳基。

[0120] 在一个实施方案中,任意环基是被一个或者多个选自F、Cl、Br和I的R₁、R₁取代的。

[0121] 在一些实施方案中,化学式I中的环外双键是反式的或者顺式的。可替代地,它还可以被称为E或者Z。在一些实施方案中,化学式I中的环外双键处于E构型。在另一些实施方案中,化学式I中的环外双键处于Z构型。

[0122] 在一个进一步的实施方案中,该酸加成盐形成自盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、酸性金属盐、一元羧酸、二羧酸或者三羧酸。

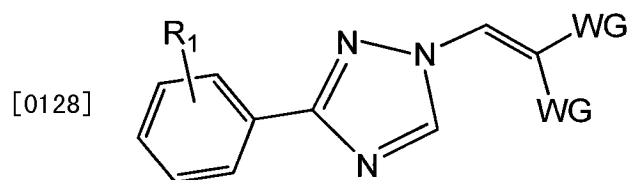
[0123] 在一些实施方案中,该化合物具有下列结构:



[0125] 或其一种药学上可接受的盐,其中,每个A和WG是如在上文中定义并且在此描述的。

[0126] 在一些实施方案中,A是单取代的芳基(例如,单取代的苯基)。在其他的实施方案中,A是被一个或者多个R₁基团取代的苯基。在一些实施方案中,每个R₁独立地是卤素、-O-4-氯苯基、-OR[○]或者-N(R[○])₂。在一些实施方案中,A是被一个或者两个选自氯、-O-异丙基、-OCH₃或者-NH(CH₃)的基团取代的苯基。

[0127] 在一些实施方案中,该化合物具有下列结构:

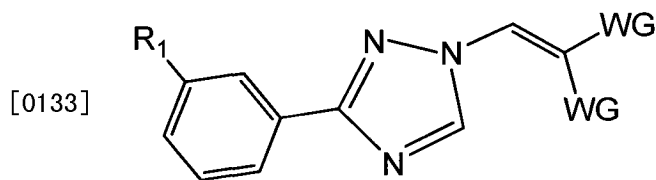


[0129] 或其一种药学上可接受的盐,其中,每个R₁和WG是如在上文中定义并且在此描述的。

[0130] 在一些实施方案中,R₁是卤素。在某些实施方案中,R₁是氯。

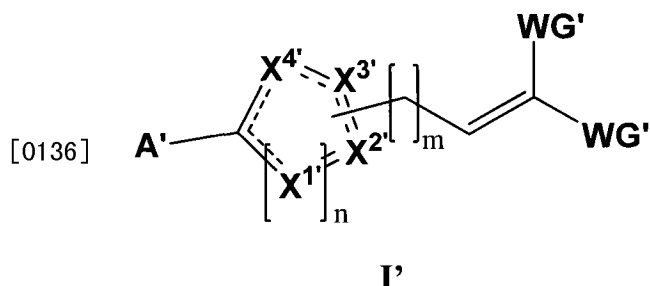
[0131] 在一些实施方案中,一个WG是氢并且另一个的是C(O)OR₂。在一些实施方案中,R₂是经取代的或者未经取代的烷基(例如,未经取代的烷基如乙基、异丙基或者叔丁基)。在一些实施方案中,R₂是经取代的或者未经取代的芳基(例如,苯基)。在一些实施方案中,一个WG是氢并且另一个的是C(O)NR₂R₃。在一些实施方案中,R₂和R₃之一是氢并且另一个的是经取代的或者未经取代的芳基(例如,经取代的或者未经取代的苯基)。在一些实施方案中,R₂和R₃之一是经取代的或者未经取代的烷基(例如,甲基)并且另一个的是经取代的或者未经取代的芳基(例如,经取代的或者未经取代的苯基)。

[0132] 在一些实施方案中,该化合物具有下列结构:



[0134] 在一些实施方案中, R_1 是卤素(例如, 氯)。在一些实施方案中, 一个WG是氢并且另一个的是 $C(=O)OR_2$ 。在一些实施方案中, R_2 是经取代的或者未经取代的烷基(例如, 未经取代的烷基如乙基、异丙基或者叔丁基)。在一些实施方案中, R_2 是经取代的或者未经取代的芳基(例如, 苯基)。在一些实施方案中, 一个WG是氢并且另一个的是 $C(=O)NR_2R_3$ 。在一些实施方案中, R_2 和 R_3 之一是氢并且另一个的是经取代的或者未经取代的芳基(例如, 经取代的或者未经取代的苯基)。在一些实施方案中, R_2 和 R_3 之一是经取代的或者未经取代的烷基(例如, 甲基)并且另一个的是经取代的或者未经取代的芳基(例如, 经取代的或者未经取代的苯基)。

[0135] 在某些实施方案中, 本发明提供了化学式 I' 的化合物:



[0137] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0138] 每个 ----- 独立地是双键或者单键, 其条件是不存在两个相邻双键;

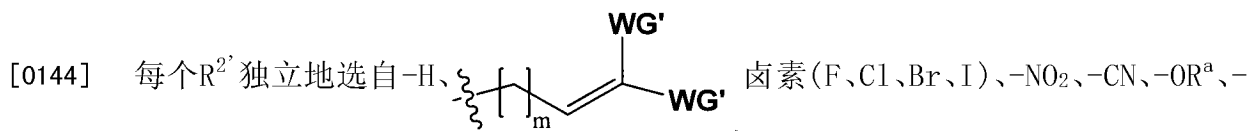
[0139] $n=1$ 或 2 ;

[0140] $m=0, 1$

[0141] 当化合价允许, 每个 $X^{1'}$ 、 $X^{2'}$ 、 $X^{3'}$ 和 $X^{4'}$ 独立地是选自 N 、 $N(R^{2'})$ 、 O 、 S 以及 $C(R^{2'})$, 其中 $X^{1'}$ 、 $X^{2'}$ 、 $X^{3'}$ 和 $X^{4'}$ 的至少一个是 N 或者 $N(R^{2'})$;

[0142] A' 是苯基, 8至10元双环的芳香环, 具有1至3个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的5至6元单环的杂芳环, 或者具有1至4个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的8至10元双环的杂芳环, 其中 A' 可任选地被一个或者多个 $R^{1'}$ 取代基取代;

[0143] 每个 $R^{1'}$ 独立地选自下组, 该组由以下各项组成: 卤素(F、Cl、Br、I)、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-N_3$ 、或者 $-L^1-R$;



SR^a 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-N_3$ 、或者 $-L^1-R$;

[0145] 每个WG'独立地选自下组, 该组由以下各项组成: $-H$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{3'}$ 、 $-C(=O)OR^{3'}$ 、 $-S(=O)R^{3'}$ 、 $-SO_2R^{3'}$ 、 $-C(=O)N(R^{3'})_2$ 以及 $-C(NOR^{3'})R^{4'}$;

[0146] 每个 $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 独立地是 $-L^1-R$;

[0147] 每个R独立地是可任选取代的 C_{1-8} 烷基, C_{2-8} 链烯基, C_{2-8} 炔基, 卤烷基, 苯基, 3至7元饱和的或者部分不饱和的环烷基环, 8至10元双环的、饱和的或者部分不饱和的芳基碳环,

具有1至4个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的4至7元饱和的或者部分不饱和的杂环烷基环;具有1至3个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的5至6元单环的杂芳基环;或者具有1至4个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的8至10元双环的杂芳基环;或者:

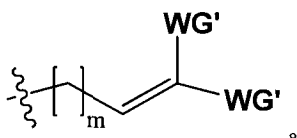
[0148] 在相同氮上的两个R与插入它们之间的原子一起形成具有1至2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4至7元杂环

[0149] L^1 是共价键或者可任选取代的二价的 C_{1-6} 烃链,其中, L^1 的一个或者多个亚甲基单元可任选地是并且独立地由-Cy-、-O-、-S-、-N(R^a)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)N(R^a)-、-N(R^a)C(O)-、-N(R^a)C(O)O-、-OC(O)N(R^a)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R^a)-、-N(R^a)S(O)₂-、-OC(O)-或者-C(O)O-代替。

[0150] -Cy-是可任选取代的二环环,该环选自3至7元饱和的或者部分不饱和的亚环烷基环,具有1至4个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的4至7元饱和的或者部分不饱和的杂环亚烷基环,亚苯基,具有1至3个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的5至6元单环的杂亚芳基,8至10元的二环的亚芳基,或者具有1至4个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的8至10元二环的杂亚芳基;并且

[0151] 每个R^a独立地是-H、-R或者-C(O)R。

[0152] 在化学式I'的某些实施方案中,n是1。在化学式I'的某些实施方案中, $X^{1'}$ 、 $X^{2'}$ 、 $X^{3'}$ 与 $X^{4'}$ 的至少一个是N。在化学式I'的某些实施方案中, $X^{1'}$ 、 $X^{2'}$ 、 $X^{3'}$ 与 $X^{4'}$ 的至少两个是N。在化学式I'的某些实施方案中, $X^{1'}$ 与 $X^{4'}$ 是N。在化学式I'的某些实施方案中, $X^{2'}$ 是C(R^{2'})。在化学式I'的某些实施方案中, $X^{2'}$ 是CH。在化学式I'的某些实施方案中, $X^{2'}$ 与 $X^{3'}$ 的至少一个是N(R^{2'})。在化学式I'的某些实施方案中, $X^{2'}$ 或者 $X^{3'}$ 的一个是NR^{2'},其中,R^{2'}是



[0153] 在化学式I'的某些实施方案中,R^{2'}是 在化学式I'的某些实施方案中,

至少一个WG'是-C(O)OR^{3'}。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)OR^{3'}。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)OR^{3'},其中R^{3'}是C₁₋₈烷基。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)OR^{3'},其中R^{3'}是C₁₋₃烷基。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)OR^{3'},其中R^{3'}是-CH₃。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)OR^{3'},其中R^{3'}是-CH₂CH₃。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)OR^{3'},其中R^{3'}是-CH(CH₃)₂。

[0154] 在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)OR^{3'},其中R^{3'}是C₁₋₄烷基。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)OR^{3'},其中R^{3'}是-C(CH₃)₃。

[0155] 在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)OR^{3'},其中R^{3'}是C₁₋₅烷基。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)OR^{3'},其中R^{3'}是C₁₋₆烷基。

[0156] 在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)OR^{3'},其中R^{3'}是一个具有1至4个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的4至7元的、饱和的或者部分不饱和的杂环烷基环。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)OR^{3'},其中R^{3'}是一个具有1个选自氮、氧或者硫的杂原子的4至7元的、饱和的或者部分不饱和的杂环烷基环。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)OR^{3'},其中R^{3'}是一个具有1个选自氮、氧或者硫的杂原子的4元的、饱和的或者部分不饱和的杂环烷基环。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)OR^{3'},其中R^{3'}是四氢呋喃基。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)OR^{3'},其中R^{3'}是二氢呋喃-2(3H)-酮基(dihydrofuran-2(3H)-onyl)。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)OR^{3'},其中R^{3'}是四氢-2H-吡喃基。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)OR^{3'},其中R^{3'}是环氧丙烷基。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)OR^{3'},其中R^{3'}是氮杂环丁烷基。

[0157] 在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)OR^{3'},其中R^{3'}是一个3至7元的、饱和的或者部分不饱和的环烷基环。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)OR^{3'},其中R^{3'}是一个3至7元的、饱和的环烷基环。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)OR^{3'},其中R^{3'}是环丁基。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)OR^{3'},其中R^{3'}是环戊基。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)OR^{3'},其中R^{3'}是环己基。

[0158] 在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)OR^{3'},其中R^{3'}是一个具有1至3个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的5至6元的、单环的杂芳环。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)OR^{3'},其中R^{3'}是一个具1至3个氮原子的、5至6元的单环的杂芳环。。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)OR^{3'},其中R^{3'}是吡啶基。

[0159] 在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)OR^{3'},其中R^{3'}是苯基。

[0160] 在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)OR^{3'},其中R^{3'}是L¹-R,其中L¹是-CH₂-并且R是吡咯烷基。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)OR^{3'},其中R^{3'}是L¹-R,其中L¹是-CH₂-并且R是咪唑基。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)OR^{3'},其中R^{3'}是L¹-R,其中L¹是-CH₂-并且R是吡啶基。

[0161] 在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)N(R^{3'})₂。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)N(H)R^{3'}。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)N(H)R^{3'},其中R^{3'}是一个3至7元的、饱和的或者部分不饱和的环烷基环。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)N(H)R^{3'},其中R^{3'}是一个3至7元的、饱和的环烷基环。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)N(H)R^{3'},其中R^{3'}是环戊基。

[0162] 在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)N(H)R^{3'},其

中 $R^{3'}$ 是苯基。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)N(CH₃) $R^{3'}$,其中 $R^{3'}$ 是苯基。

[0163] 在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)N(H) $R^{3'}$,其中两个 $R^{3'}$ 基团一起形成一个4至7元的、饱和的杂环。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-C(O)N(H) $R^{3'}$,其中两个 $R^{3'}$ 基团一起形成一个4元的、饱和的杂环。

[0164] 在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-CN。

[0165] 在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-CF₃。

[0166] 在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-S(O) $R^{3'}$ 。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-S(O)CH₃。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-SO₂ $R^{3'}$ 。在化学式I'的某些实施方案中,一个WG'是-H并且另一个的WG'是-SO₂CH₃。

[0167] 在化学式I'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是可任选取代的C₁₋₈烷基。在化学式I'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是可任选取代的C₁₋₃烷基。在化学式I'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是-CH₃。在化学式I'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是-CF₃。

[0168] 在化学式I'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是卤素。在化学式I'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是-F。在化学式I'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是-Cl。在化学式I'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是-Br。

[0169] 在化学式I'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是-CN。

[0170] 在化学式I'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是-N(R^a)₂。在化学式I'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是-NH₂。在化学式I'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是-N(H)CH₃。在化学式I'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是-N(CH₃)₂。在化学式I'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是-N(H)CH(CH₃)₂。

[0171] 在化学式I'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是-OR^a。在化学式I'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是-OH。在化学式I'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是-OC₁₋₈烷基。在化学式I'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是-OC₁₋₃烷基。在化学式I'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是-OCH₃。在化学式I'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是-OCH(CH₃)₂。

[0172] 在化学式I'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是L¹-R。在化学式I'的某些实施方案中,L¹-R是-OC₁₋₈烷基。在化学式I'的某些实施方案中,L¹-R是-OCH₃。在化学式I'的某些实施方案中,L¹-R是-OCF₃。在化学式I'的某些实施方案中,L¹-R是-OⁱPr。在化学式I'的某些实施方案中,L¹-R是-N(R^a)C₁₋₈烷基。在化学式I'的某些实施方案中,L¹-R是-N(R^a)CH₃。在化学式I'的某些实施方案中,L¹-R是-N(H)CH₃。在化学式I'的某些实施方案中,L¹-R是-N(CH₃)₂。在化学式I'的某些实施方案中,L¹-R是-N(H)CH(CH₃)₂。在化学式I'的某些实施方案中,L¹-R是-OPh。在化学式I'的某些实施方案中,L¹-R是-OCH₂CH₂N(CH₃)。在化学式I'的某些实施方案中,L¹-R是苯基。

[0173] 在一些实施方案中,A'是可任选取代的苯基。在化学式I'的某些实施方案中,A'是可任选被一个或者多个 $R^{1'}$ 取代的苯基。

[0174] 在一些实施方案中,A'是一个具有1个选自氮、氧或者硫的杂原子的5元的单环的杂芳环。在一些实施方案中,A'是吡咯基、呋喃基或者苯硫基。

[0175] 在一些实施方案中,A'是一个具有2个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的5元的单环的杂芳环。在一些实施方案中,A'是噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡唑基、咪唑基或者异

噻唑基。

[0176] 在一些实施方案中, A' 是一个具有3个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的5元的单环的杂芳环。在一些实施方案中, A' 是噁二唑基、噻二唑基或者三唑基。

[0177] 在一些实施方案中, A' 是一个具有1个氮的6元的单环的杂芳环。在一些实施方案中, A' 是吡啶基。

[0178] 在一些实施方案中, A' 是一个具有2个氮的6元的单环的杂芳环。在一些实施方案中, A' 是嘧啶基、吡嗪基或者吡啶基。

[0179] 在一些实施方案中, A' 是一个具有3个氮的6元的单环的杂芳环。在一些实施方案中, A' 是三嗪基。

[0180] 在化学式I' 的某些实施方案中, L¹是共价键。

[0181] 在化学式I' 的某些实施方案中, L¹是-O-。在化学式I' 的某些实施方案中, L¹是-OCH₂CH₂-。在化学式I' 的某些实施方案中, L¹是-OCH₂CH₂O-。在化学式I' 的某些实施方案中, L¹是-OCH₂CH₂N(R^a)-。在化学式I' 的某些实施方案中, L¹是-OCH₂CH₂N(CH₃)-。在化学式I' 的某些实施方案中, L¹是-O-C(H)=C(H)-C(O)O-。在化学式I' 的某些实施方案中, L¹是-N(R^a)-。在化学式I' 的某些实施方案中, L¹是-N(H)-。在化学式I' 的某些实施方案中, L¹是-S-。在化学式I' 的某些实施方案中, L¹是-S(O)₂-。

[0182] 在化学式I' 的某些实施方案中, R是C₁₋₈烷基、C₁₋₈链烯基或者C₁₋₈炔基。在化学式I' 的某些实施方案中, R是C₁₋₈烷基、C₁₋₈链烯基或者C₁₋₈炔基。在化学式I' 的某些实施方案中, R是C₁₋₈烷基。在化学式I' 的某些实施方案中, R是C₁₋₃烷基。在化学式I' 的某些实施方案中, R是甲基。在化学式I' 的某些实施方案中, R是乙基。在化学式I' 的某些实施方案中, R是异丙基。

[0183] 在化学式I' 的某些实施方案中, R是一个3至7元的、饱和的或者部分不饱和的环烷基环。在化学式I' 的某些实施方案中, R是一个3至7元的、饱和的环烷基环。在化学式I' 的某些实施方案中, R是一个环丁基环。

[0184] 在化学式I' 的某些实施方案中, R是可任选取代的苯基。

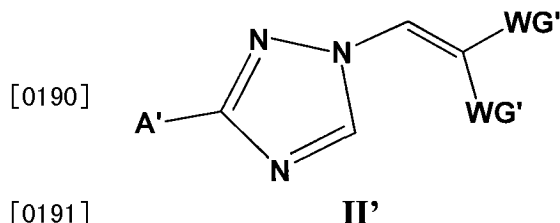
[0185] 在化学式I' 的某些实施方案中, R是一个具有1至4个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的4至7元的、饱和的或者部分不饱和的杂环亚烷基环。在化学式I' 的某些实施方案中, R是一个具有1至4个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的5元的、饱和的或者部分不饱和的杂环亚烷基环。在化学式I' 的某些实施方案中, R是一个具有1个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的5元的、饱和的或者部分不饱和的杂环亚烷基环。在化学式I' 的某些实施方案中, R是吡咯烷基。

[0186] 在化学式I' 的某些实施方案中, A' 是可任选被一个或者多个R^{1'}取代的苯基。在一些实施方案中, A' 是可任选被一个或者多个卤素取代的苯基。在某些此类的实施方案中, R^{1'}是-Cl。

[0187] 在一些实施方案中, A' 是被一个或者多个-OR^a取代的苯基。在一些实施方案中, A' 是被一个或者多个-OR^a取代的苯基, 其中, R^a是C₁₋₈烷基。在一些实施方案中, A' 是被一个或者多个-OR^a取代的苯基, 其中, R^a是C₁₋₃烷基。在一些实施方案中, A' 是被一个或者多个-OMe取代的苯基。在一些实施方案中, A' 是被一个或者多个-OCF₃取代的苯基。在一些实施方案中, A' 是被一个或者多个-OⁱPr取代的苯基。

[0188] 在一些实施方案中, A' 是被一个或者多个 L¹-R 取代的苯基。在一些实施方案中, A' 是被 L¹-R 取代的苯基, 其中, L¹ 是一个共价键。在一些实施方案中, A' 是被 L¹-R 取代的苯基, 其中, L¹ 是一个共价键并且 R 是 C₁₋₈ 烷基。在一些实施方案中, A' 是被 L¹-R 取代的苯基, 其中, L¹ 是一个共价键并且 R 是可任选取代的 C₁₋₈ 烷基。在一些实施方案中, A' 是被 L¹-R 取代的苯基, 其中, L¹ 是一个共价键并且 R 是可任选取代的 C₁₋₃ 烷基。在一些实施方案中, A' 是被 L¹-R 取代的苯基, 其中, L¹ 是一个共价键并且 R 是 -CF₃。

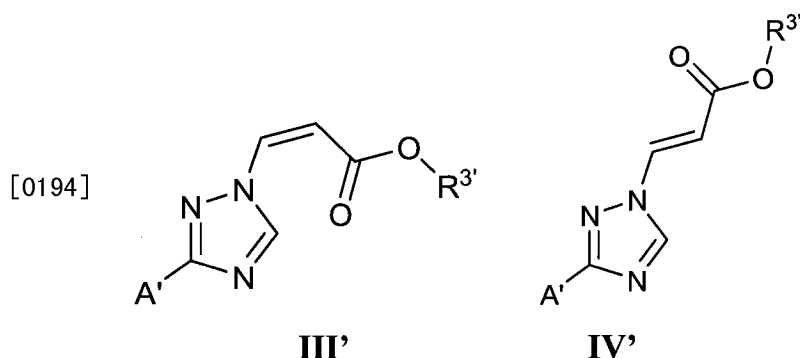
[0189] 在一些实施方案中, 本发明提供了一种化学式 II' 的化合物:



[0191]

[0192] 或其药学上可接受的盐, 其中, 每个 A' 和 WG' 是如在上文中定义并且在此描述的。

[0193] 在一些实施方案中, 本发明提供了一种化学式 III' 或者 IV' 的化合物:



[0195] 或其一种药学上可接受的盐, 其中, 每个 A' 和 R^{3'} 是如在上文中定义并且在此描述的。

[0196] 在化学式 III' 或者 IV' 的某些实施方案中, R^{3'} 是 C₁₋₈ 烷基。在化学式 III' 或者 IV' 的某些实施方案中, R^{3'} 是 C₁₋₆ 烷基。在化学式 III' 或者 IV' 的某些实施方案中, R^{3'} 是 C₁₋₄ 烷基。在化学式 III' 或者 IV' 的某些实施方案中, R^{3'} 是 -C(CH₃)₃。在化学式 III' 或者 IV' 的某些实施方案中, R^{3'} 是 C₁₋₃ 烷基。在化学式 III' 或者 IV' 的某些实施方案中, R^{3'} 是 -CH(CH₃)₂。在化学式 III' 或者 IV' 的某些实施方案中, R^{3'} 是 -CF(CH₃)₂。在化学式 III' 或者 IV' 的某些实施方案中, R^{3'} 是 C₁₋₂ 烷基。在化学式 III' 或者 IV' 的某些实施方案中, R^{3'} 是 -CH₂CH₃。在化学式 III' 或者 IV' 的某些实施方案中, R^{3'} 是 -CH₃。

[0197] 在化学式 III' 或者 IV' 的某些实施方案中, R^{3'} 是一个 3 至 7 元的、饱和的或者部分不饱和的环烷基环。在化学式 III' 或者 IV' 的某些实施方案中, R^{3'} 是一个 3 至 7 元的、饱和的环烷基环。在化学式 III' 或者 IV' 的某些实施方案中, R^{3'} 是环丙基。在化学式 III' 或者 IV' 的某些实施方案中, R^{3'} 是环丁基。在化学式 III' 或者 IV' 的某些实施方案中, R^{3'} 是环丙基。在化学式 III' 或者 IV' 的某些实施方案中, R^{3'} 是环戊基。在化学式 III' 或者 IV' 的某些实施方案中, R^{3'} 是环丙基。在化学式 III' 或者 IV' 的某些实施方案中, R^{3'} 是环己基。

[0198] 在化学式 III' 或者 IV' 的某些实施方案中, R^{3'} 是一个具有 1 至 4 个选自氮、氧或者硫的杂原子的 4 至 7 元的、饱和的或者部分不饱和的杂环烷基环。在化学式 III' 或者 IV' 的某些

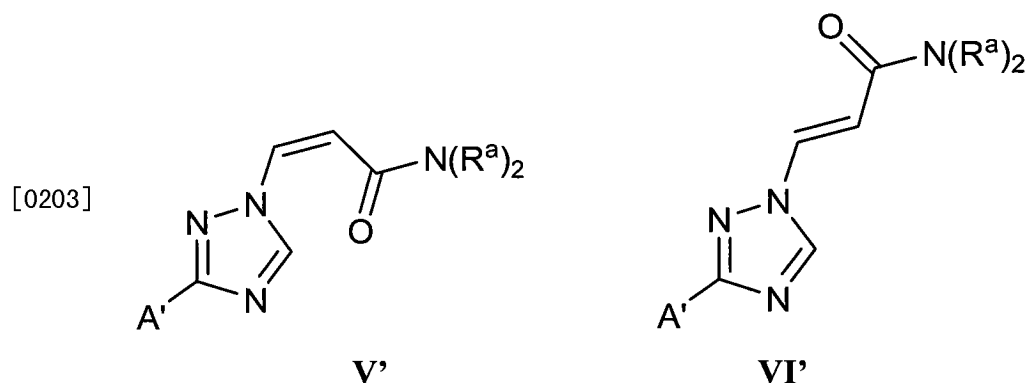
实施方案中, $R^{3'}$ 是一个具有1至4个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的4至7元的、饱和的杂环烷基环。在化学式III'或者IV'的某些实施方案中, $R^{3'}$ 是一个具有1个选自氮、氧或者硫的杂原子的4至7元的、饱和的杂环烷基环。在化学式III'或者IV'的某些实施方案中, $R^{3'}$ 是四氢呋喃基环。在化学式III'或者IV'的某些实施方案中, $R^{3'}$ 是一个二氢呋喃-2-酮基环。在化学式III'或者IV'的某些实施方案中, $R^{3'}$ 是四氢吡喃基环。在化学式III'或者IV'的某些实施方案中, $R^{3'}$ 是氮杂环丁烷基环。在化学式III'或者IV'的某些实施方案中, $R^{3'}$ 是氧杂环庚基环。

[0199] 在化学式III'或者IV'的某些实施方案中, $R^{3'}$ 是 L^1-R 。在化学式III'或者IV'的某些实施方案中, $R^{3'}$ 是 L^1-R , 其中 L^1 是 $-CH_2-$ 。在化学式III'或者IV'的某些实施方案中, $R^{3'}$ 是 L^1-R , 其中 L^1 是 $-CH_2-$, 并且 R 是一个具有1至3个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的5至6元的单环的杂环。在化学式III'或者IV'的某些实施方案中, $R^{3'}$ 是 L^1-R , 其中 L^1 是 $-CH_2-$, 并且 R 是一个具有1至3个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的5元的单环的杂环。在化学式III'或者IV'的某些实施方案中, $R^{3'}$ 是 L^1-R , 其中 L^1 是 $-CH_2-$, 并且 R 是三唑基。在化学式III'或者IV'的某些实施方案中, $R^{3'}$ 是 L^1-R , 其中 L^1 是 $-CH_2-$, 并且 R 是噻二唑基。在化学式III'或者IV'的某些实施方案中, $R^{3'}$ 是 L^1-R , 其中 L^1 是 $-CH_2-$, 并且 R 是一个具有1至2个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的5元的单环的杂环。在化学式III'或者IV'的某些实施方案中, $R^{3'}$ 是 L^1-R , 其中 L^1 是 $-CH_2-$, 并且 R 是一个具有1至2个氮的5元的单环的杂环。在化学式III'或者IV'的某些实施方案中, $R^{3'}$ 是 L^1-R , 其中 L^1 是 $-CH_2-$, 并且 R 是咪唑基。在化学式III'或者IV'的某些实施方案中, $R^{3'}$ 是 L^1-R , 其中 L^1 是 $-CH_2-$, 并且 R 是吡咯烷基。在化学式III'或者IV'的某些实施方案中, $R^{3'}$ 是 L^1-R , 其中 L^1 是 $-CH_2-$, 并且 R 是一个具有1个选自氮、氧或者硫的杂原子的5元的单环的杂环。

[0200] 在化学式III'或者IV'的某些实施方案中, $R^{3'}$ 是 L^1-R , 其中 L^1 是 $-CH_2-$, 并且 R 是一个具有1至3个氮的6元的单环的杂环。在化学式III'或者IV'的某些实施方案中, $R^{3'}$ 是 L^1-R , 其中 L^1 是 $-CH_2-$, 并且 R 是吡啶基。在化学式III'或者IV'的某些实施方案中, $R^{3'}$ 是 L^1-R , 其中 L^1 是 $-CH(CH_3)-$, 并且 R 是吡啶基。

[0201] 在化学式III'或者IV'的某些实施方案中, $R^{3'}$ 是苯基。

[0202] 在一些实施方案中, 本发明提供了一种化学式V'或者VI'的化合物:



[0204] 或其一种药学上可接受的盐, 其中, 每个 A' 和 R^a 是如在上文中定义并且在此描述的。

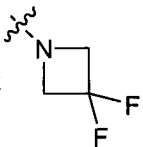
[0205] 在化学式V'或者VI'的某些实施方案中, 一个 R^a 是氢。在化学式V'或者VI'的某些实施方案中, R^a 是一个3至7元的、饱和的或者部分不饱和的环烷基环。在化学式V'或者VI'

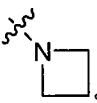
的某些实施方案中, R^a 是一个3至7元的、饱和的环烷基环。在化学式V'或者VI'的某些实施方案中, R^a 是环丙基。在化学式V'或者VI'的某些实施方案中, R^a 是环丁基。在化学式V'或者VI'的某些实施方案中, R^a 是环丙基。在化学式V'或者VI'的某些实施方案中, R^a 是环戊基。在化学式V'或者VI'的某些实施方案中, R^a 是环丙基。在化学式V'或者VI'的某些实施方案中, R^a 是环己基。

[0206] 在化学式V'或者VI'的某些实施方案中, 一个 R^a 是氢并且另一个的是可任选取代的苯基。在化学式V'或者VI'的某些实施方案中, 一个 R^a 是 C_{1-8} 烷基氢并且另一个的是苯基。在化学式V'或者VI'的某些实施方案中, 一个 R^a 是 $-CH_3$ 并且另一个的是苯基。

[0207] 在化学式V'或者VI'的某些实施方案中, R^a 是 C_{1-8} 烷基。在化学式V'或者VI'的某些实施方案中, 一个 R^a 是 $-CH_3$ 并且另一个的 R^a 是 $-CH(CH_3)_2$ 。

[0208] 在化学式V'或者VI'的某些实施方案中, 两个 R^a 基团与插入它们之间的原子一起形成一个具有1至2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4至7元的杂环。在化学式V'或者VI'的某些实施方案中, 两个 R^a 基团与插入它们之间的原子一起形成一个具有1至2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4元的杂环。在化学式V'或者VI'的某些实施方案中, 两个 R^a 基团与插入它们之间的原子一起形成一个具有1个氮原子的4元的杂环。在化学式V'或者VI'的某些

些实施方案中, 由两个 R^a 基团形成的杂环是  在化学式V'或者VI'的某些实施方案中, 由两个 R^a 基团形成的杂环是

中, 由两个 R^a 基团形成的杂环是 。

[0209] 在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中, A' 是可任选被一个或者多个 $R^{1'}$ 基团取代的苯基。在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是卤素。在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是 $-Cl$ 。在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是 $-F$ 。在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是 $-CF_3$ 。在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是 $-C_{1-8}$ 烷基。在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是 $-CH_3$ 。在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是 $-OR^a$ 。在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是 $-OCH_3$ 。在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是 $-OCH(CH_3)_2$ 。在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是 $-OCF(CH_3)_2$ 。在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是 $-OPh$ 。在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是 $-OCF_3$ 。在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是 $-CN$ 。在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是 $-N(R^a)_2$ 。在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是 $-NH_2$ 。在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是 $-N(H)R^a$ 。在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是 $-N(H)CH_3$ 。在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是 $-N(H)CH(CH_3)_2$ 。

[0210] 在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是苯基。

[0211] 在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是一个具有1至3个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的5至6元的、单环的杂环。在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是一个具有1至3个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的5元的、单环的杂环。在

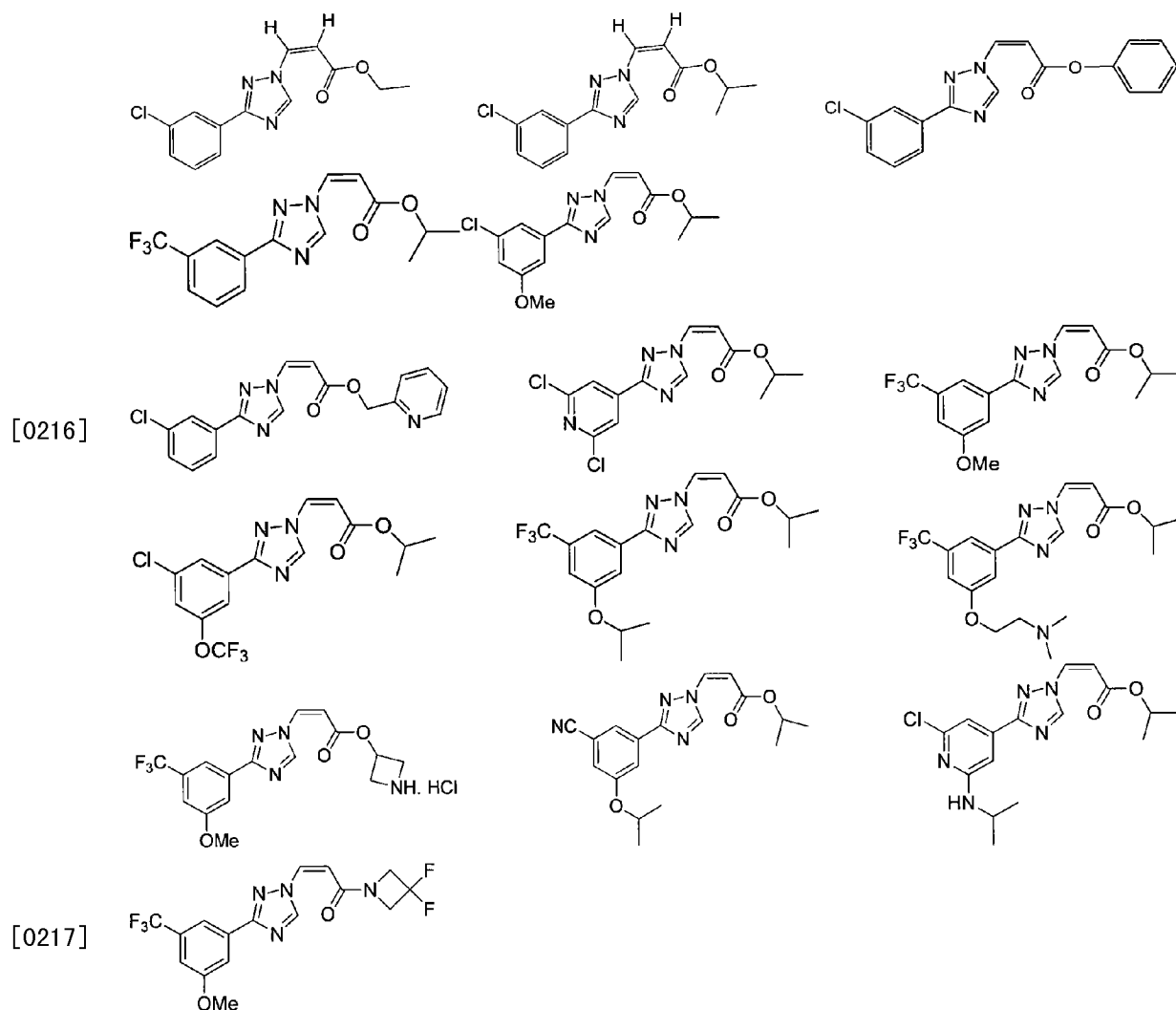
化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是一个具有1个选自氮、氧或者硫的杂原子的5元的、单环的杂环。在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是苯硫基。在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中, $R^{1'}$ 是噻唑基。

[0212] 在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中,A'是一个具有1至3个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的5至6元的、单环的杂环。在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中,A'是一个具有1至3个氮原子的6元的、单环的杂环。在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中,A'是吡啶基。

[0213] 在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中,A'是一个8至10元的双环的芳环。在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中,A'是萘基。

[0214] 在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中,A'是一个具有1至4个独立地选自氮、氧或者硫的杂原子的8至10元的、双环的杂芳环。在化学式III'、IV'、V'或者VI'的某些实施方案中,A'是一个具有1个选自氮、氧或者硫的杂原子的8至10元的、双环的杂芳环。在化学式III'、IV'、V'或者VI'的一些实施方案中,A'是咪唑基。

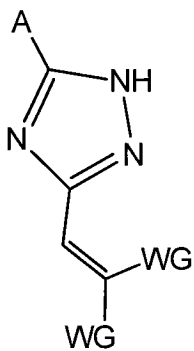
[0215] 在一些实施方案中,该化合物选自:



[0218] 或其一种药学上可接受的盐。

[0219] 在一些实施方案中,本发明提供了一种化学式II的化合物:

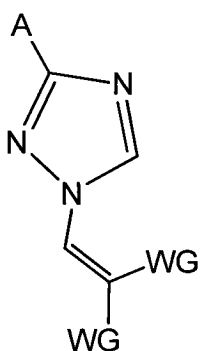
[0220]

**II**

[0221] 或其一种药学上可接受的盐,其中,每个A和WG是如在上文中定义并且在此描述的。

[0222] 在一些实施方案中,本发明提供了一种化学式III的化合物:

[0223]

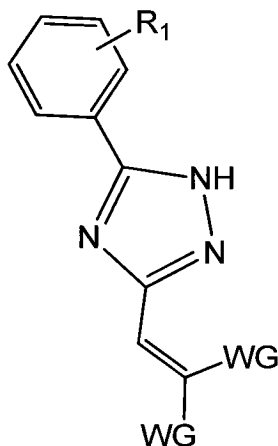
**III**

[0224] 或其一种药学上可接受的盐,其中,每个A和WG是如在上文中定义并且在此描述的。

[0225] 在一些实施方案中,A是单取代的芳基(例如,单取代的苯基)。

[0226] 在一些实施方案中,本发明提供了一种化学式IV的化合物:

[0227]

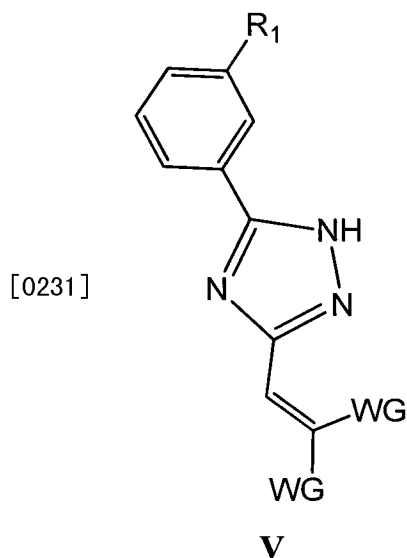
**IV**

[0228] 或其一种药学上可接受的盐,其中,每个R₁和WG是如在上文中定义并且在此描述的。

[0229] 在一些实施方案中,R₁是卤素(例如,氯)。在一些实施方案中,一个WG是氢并且另一个的是C(O)OR₂。在一些实施方案中,R₂是经取代的或者未经取代的烷基(例如,未经取代

的烷基如异丙基)。

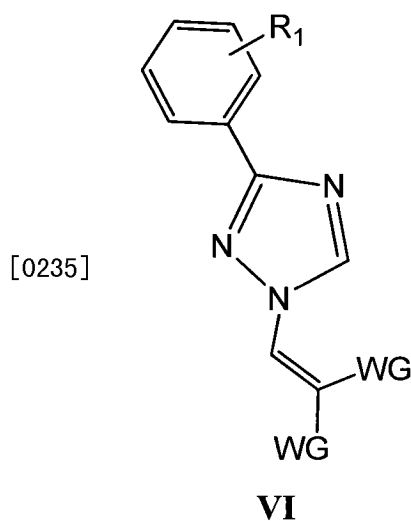
[0230] 在一些实施方案中,本发明提供了一种化学式V的化合物:



[0232] 或其一种药学上可接受的盐,其中,每个R₁和WG是如在上文中定义并且在此描述的。

[0233] 在一些实施方案中,R₁是卤素(例如,氯)。在一些实施方案中,一个WG是氢并且另一个的是C(O)OR₂。在一些实施方案中,R₂是经取代的或者未经取代的烷基(例如,未经取代的烷基如异丙基)。

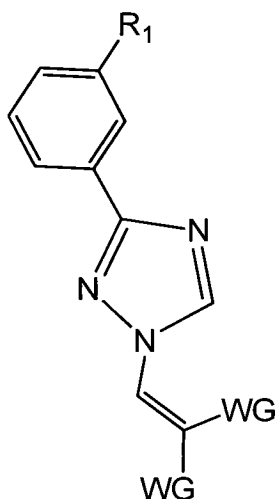
[0234] 在一些实施方案中,本发明提供了一种化学式VI的化合物:



[0236] 或其一种药学上可接受的盐,其中,每个R₁和WG是如在上文中定义并且在此描述的。

[0237] 在一些实施方案中,本发明提供了一种化学式VII的化合物:

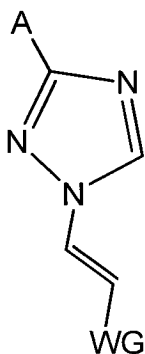
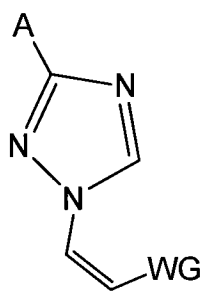
[0238]

**VII**

[0239] 或其一种药学上可接受的盐,其中,每个R₁和WG是如在上文中定义并且在此描述的。

[0240] 在一些实施方案中,本发明提供了一种化学式VIII或者化学式IX的化合物:

[0241]

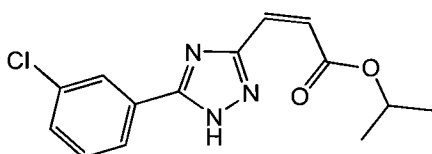
**VIII****IX**

[0242]

[0243] 或其一种药学上可接受的盐,其中,每个A和WG是如在上文中定义并且在此描述的。

[0244] 在一些实施方案中,该化合物是:

[0245]



[0246] 或其一种药学上可接受的盐。

[0247] 在一些实施方案中,一种提供的化合物并非在Van Neck等人,《生物有机与药物化学》(Bioorgan. Med. Chem. 16(2008)9487-9497)中披露的那一个。

[0248] 一方面,本发明的特征是一种药用组合物,该组合物包括一种在此描述的化合物,或其一种药学上可接受的盐或者N-氧化物,以及一种药学上可接受的载体。

[0249] 另一方面,本发明的特征是一种在受试者中治疗赘生性的或者炎症性的或者病毒性的紊乱的方法,该方法包括,给予一个治疗有效量的在此描述的化合物或者组合物。

[0250] 在此还提供了在受试者中治疗与p53、p73、p21、pRB、p27、IκB、NFκB、c-Abl、FOXO蛋白、Cox-2的表达或者活性相关的疾病的方法,该方法包括将一个治疗有效量的在此描述的

化合物给予该患者。例如,在此提供了在哺乳动物中(具体包括人类,狗,猫,和农场动物),治疗各种癌症的方法,这些癌症包括恶性血液病(白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、骨髓增生异常和骨髓增生综合征)以及实体瘤(癌,如前列腺癌、乳癌、肺癌、结肠癌、胰腺癌、肾癌、卵巢癌、以及软组织和骨肉瘤、和间质瘤),炎症性紊乱,如类风湿关节炎,全身性红斑狼疮,系统性硬化症,血管炎综合征(小、中和大血管),动脉粥样硬化,牛皮癣和其他皮肤病炎症性紊乱(如天疱疮、类天疱疮、过敏性皮炎),以及荨麻疹综合征,该方法包括给予由化学式I表示的化合物。

[0251] 还提供了由化学式I表示的化合物,这些化合物用于治疗 and/或用于药剂制造,这些药剂用于在受试者中治疗与p53、p73、p21、pRB、p27、I κ B、NF κ B、c-Ab1、FOXO蛋白、Cox-2的表达或者活性相关的疾病。

[0252] 仍然在另一个方面,该化合物或者组合物是可以静脉给药的和/或向腹膜内给药的。

[0253] 在一些实施方案中,本发明提供了一种化合物,该化合物选自:

[0254] (Z)-3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]-三唑-1-基]-丙烯酸乙酯

[0255] (E)-3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]-三唑-1-基]-丙烯酸乙酯

[0256] (Z)-3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]-三唑-1-基]-丙烯酸异丙酯

[0257] (E)-3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]-三唑-1-基]-丙烯酸异丙酯

[0258] (Z)-3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]-三唑-1-基]-丙烯酸叔丁基酯

[0259] (Z)-3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]-三唑-1-基]-丙烯酸叔丁基酯

[0260] (E)-3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]-三唑-1-基]-N-苯基-丙烯酰胺

[0261] (E)-N-(2-氯-苯基)-3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]-三唑-1-基]-丙烯酰胺

[0262] (4-{(E)-3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]-三唑-1-基]-丙烯酰氨基}-苯基)-氨基甲酸叔丁基酯

[0263] (E)-3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]-三唑-1-基]-N-(4-甲氧基-苯基)-丙烯酰胺

[0264] (E)-3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]-三唑-1-基]-N-甲基-N-苯基-丙烯酰胺

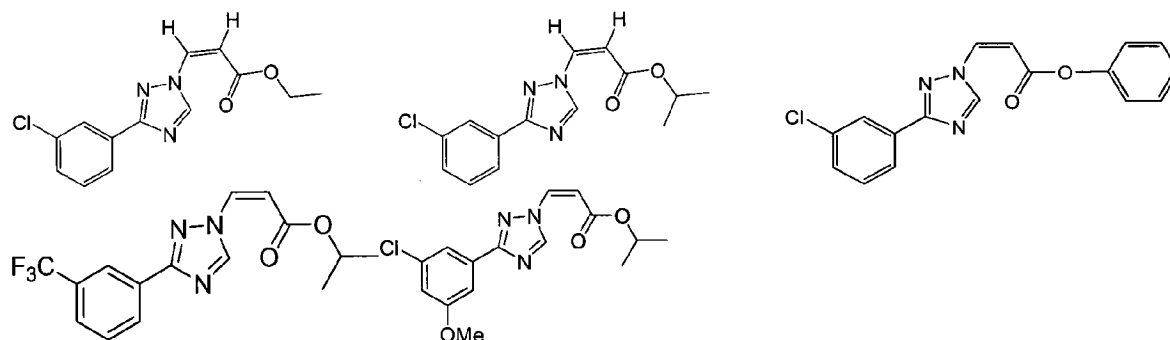
[0265] (E)-3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]-三唑-1-基]-N-甲基-N-苯基-丙烯酰胺

[0266] (E)-N-(4-氨基-苯基)-3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]-三唑-1-基]-丙烯酰胺

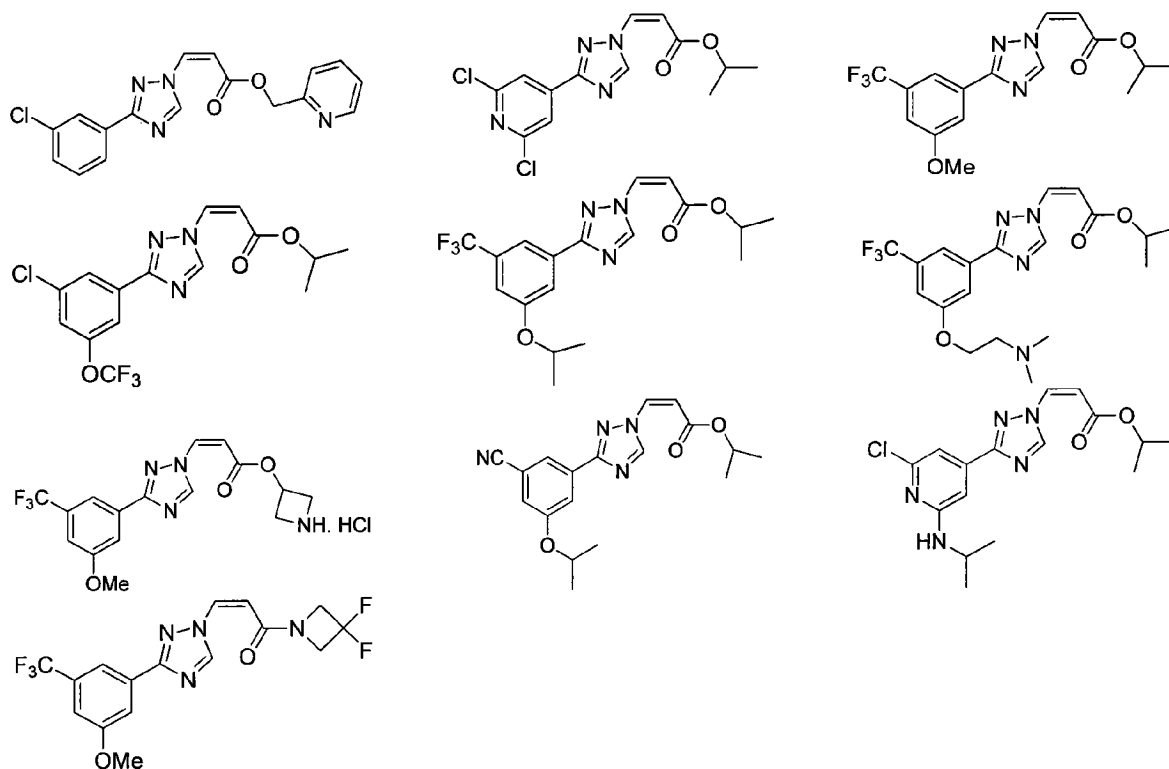
[0267] 和/或其一种药学上可接受的盐。

[0268] 在一些实施方案中,本发明提供了一种化合物,该化合物选自:

[0269]



[0270]

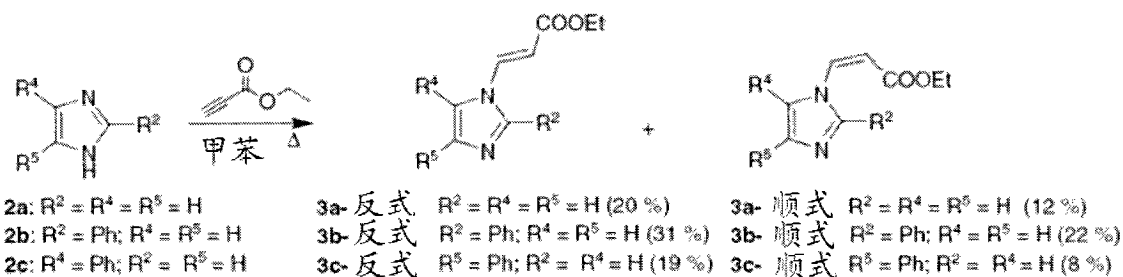
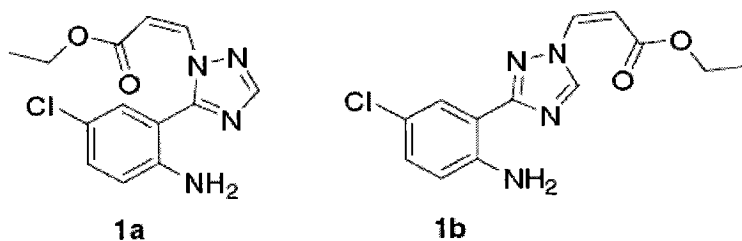


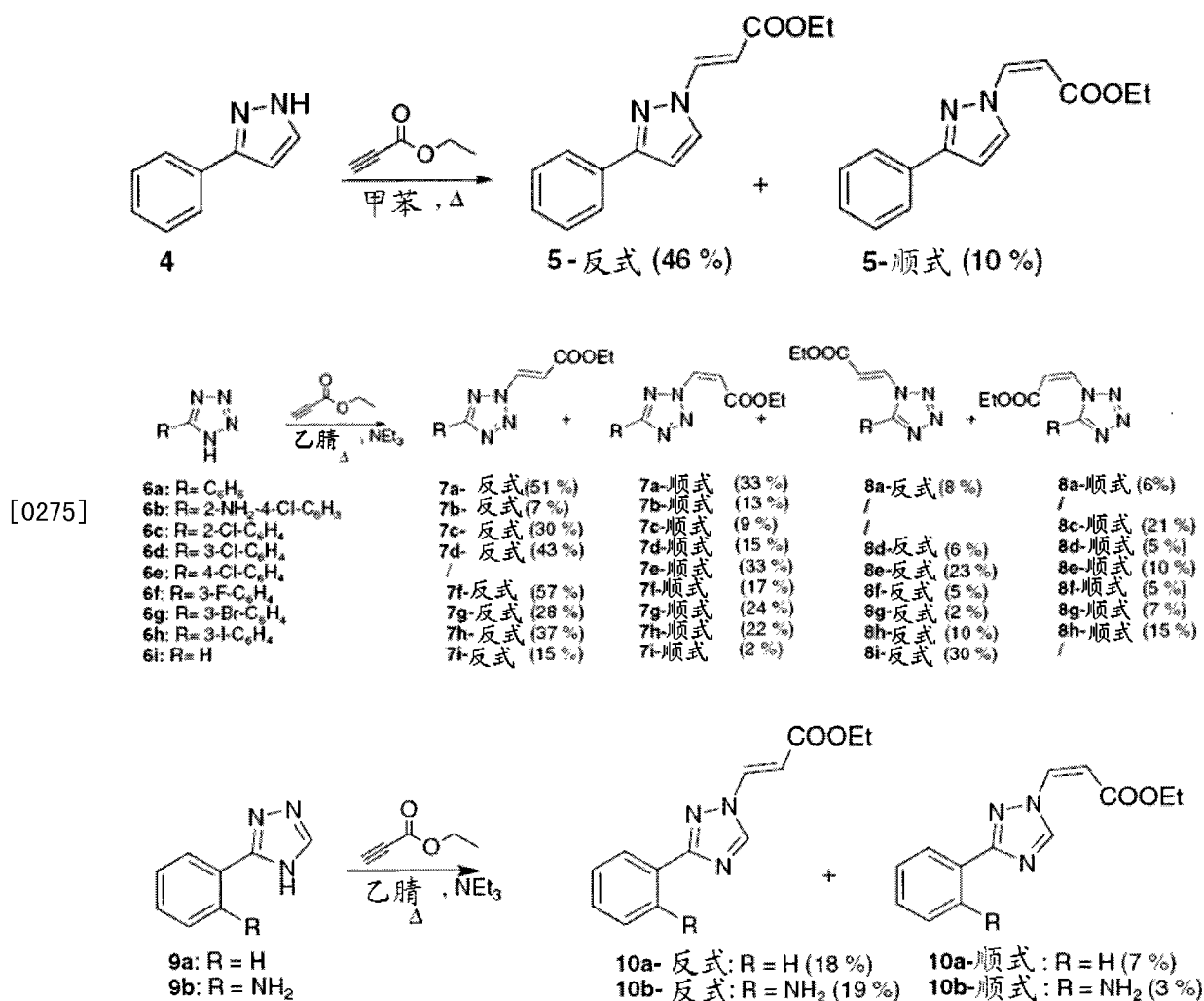
[0271] 或其一种药学上可接受的盐。

[0272] 在一些实施方案中,本发明提供了一种药学上可接受的组合物,该组合物包括任意的在下面的表A中列出的这些化合物,或一种其药学上可接受的盐,以及一种药学上可接受的载体、辅助剂或者运载体。

[0273] 表A.

[0274]





[0276] 在上文的表A中列出的化合物描述于VanNeck等人,《生物有机与药物化学》(Bioorg.Med.Chem.16(2008)9487-9497(“Van Neck”))中,将其整体通过引用结合在此。应当理解的是,尽管表A的化合物被披露于Van Neck中,但没有披露任何此类化合物的加成盐或药用组合物,该药用组合物包括此类化合物,或其一种药学上可接受的盐。也没有任何将此类组合物给予患者,以用于治疗一种CRM1-介导的紊乱或者病症的披露。因此,在一些实施方案中,本发明提供了一种药学上可接受的组合物,该组合物包括一种表A中列出的化合物,或一种其药学上可接受的盐,以及一种药学上可接受的载体、辅助剂或者运载体。

[0277] 在某些实施方案中,本发明提供了一种用于在患者中治疗CRM1-介导的紊乱或者病症的方法,该方法包括将一种药学上可接受的组合物给予患者,该组合物包括一种表A中列出的化合物,或一种其药学上可接受的盐,以及一种药学上可接受的载体、辅助剂或者运载体。

[0278] 在一些实施方案中,本发明提供了一种用于在生物试样或者患者中抑制CRM1的方法,该方法包括将一种表A中列出的化合物的药学上可接受的盐或其药学上可接受的组合物与该生物试样接触或者给予该患者。

[0279] 5.用法、配制品以及给药

[0280] 药学上可接受的组合物

[0281] 根据另一个实施方案,本发明提供了一种组合物,该组合物包括一种本发明的化

合物,或其药学上可接受的衍生物,以及一种药学上可接受的载体、辅助剂或者运载体。在本发明的组合物中的化合物的量值是使得它在生物试样或者患者中是有效的,从而显著地抑制CRM1。在某些实施方案中,在本发明的组合物中的化合物的量值是使得它在生物试样或者患者中是有效的,从而显著地抑制CRM1。在某些实施方案中,本发明的组合物被配制用于给予需要此类组合物的患者。在一些实施方案中,本发明的组合物被配制用于供口服给药、静脉施用、皮下施用、腹腔施用或者皮肤施用于患者上。

[0282] 如在此使用的,术语“患者”指的是一种动物。在一些实施方案中,该动物是一种哺乳动物。在某些实施方案中,该患者是一种兽用患者(亦即,一种非人类的哺乳动物患者)。在一些实施方案中,该患者是一条狗。在其他的实施方案中,该患者是一个人。

[0283] 术语“药学上可接受的载体、辅助剂或者运载体”指的是不会破坏和它一起被配制的化合物的药理学活性的一种无毒的载体、辅助剂或者赋形剂,。可以用在本发明的组合物中的药学上可接受的载体、辅助剂或者运载体包括但不限于离子交换剂,氧化铝,硬脂酸铝,卵磷脂,血清蛋白,如人血清蛋白,缓冲物质如磷酸盐,甘氨酸,山梨酸,山梨酸钾,部分饱和的组合物脂肪酸的甘油酯混合物,水,盐或者电解质,如硫酸鱼精蛋白,磷酸氢二钠,磷酸氢钾,氯化钠,锌盐,胶体二氧化硅,三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮,基于纤维素的物质,聚乙二醇,羧甲基纤维素钠,聚丙烯酸酯,蜡类,聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物,聚乙二醇以及羊毛脂。

[0284] 本发明的组合物可以经口给药、注射给药、通过吸入喷雾给药、局部给药、直肠给药、鼻腔给药、经颊给药、阴道给药或者经由植入型药盒给药。在此使用的术语“注射的”包括皮下的、静脉内的、肌肉的、眼球内的、玻璃体内的、关节内的、滑膜腔内的、胸骨内的、膜内的、肝内的、腹膜内的、病灶内的以及颅内的注射或者注入技术。优选地,将该组合物经口给药、皮下给药、腹腔内给药或者静脉给药。本发明的组合物的无菌注射可以是水的或者油性悬浮液的形式。这些悬浮液可以根据本领域中已知的技术,使用适当的分散或者湿润剂以及悬浮剂来配制。该无菌注射的制品还可以是一种在无毒的、胃肠外可接受的稀释剂或者溶剂中(例如在1,3-丁二醇溶液中)的无菌注射溶液或者悬浮液。其中可以采用的可接受的载体和溶剂是水,Ringer's溶液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌固定油惯例上用作溶剂或悬浮介质。

[0285] 为此目的,可以使用包括合成的单-或者二-甘油的任何空白固定油(bland fixed oil)。注射制剂中,脂肪酸,如油酸以及它的甘油酯衍生物是有用的,因为是天然的药学上可接受的油,如橄榄油或蓖麻油,尤其是它们的聚氧乙烯化的形式。这些油溶液或悬浮液还可以包含长链醇稀释剂或分散体,如羧甲基纤维素或类似的在药学上可接受的剂型的配制品(包括乳液和悬浮液)中常用的分散体。其他的常用的表面活性剂,如Tweens、Spans以及其他的乳化剂或者在药学上可接受的固体、液体或者其他的也可用于该配制品的目的、剂型制造中常用的生物利用率增强剂。

[0286] 本发明的药学上可接受的组合物可以是以任何经口可接受的剂型经口给药的,该剂型包括但不限于胶囊、片剂、水悬浮液或者溶液。在用于口腔使用片剂的实例中,常用的载体包括乳糖以及玉米淀粉。还典型地加入润滑剂,如硬脂酸镁。用于以胶囊形式口腔给药,有用的稀释剂包括乳糖与干玉米淀粉。当要求用于口腔使用的水悬浮液时,将该活性成分与乳化和悬浮剂组合。如果希望的话,还可以加入某些甜化剂、香味剂或者着色剂。

[0287] 在一些实施方案中,一种提供的口服配制品被配制用于立即释放或者持续的/延迟的释放。用于经口给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂以及粒剂。在此类固体剂型中,活性化合物与下列物质混合:至少一种惰性的、药学上可接受的运载体或载体,如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或a)填充剂或者增充剂如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇以及硅酸,b)粘合剂如,例如,羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、以及阿拉伯胶,c)保湿剂如甘油,d)崩解剂如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐、以及碳酸钠,e)溶液阻滞剂如石蜡,f)吸收促进剂如季铵盐,g)湿润剂如,例如,十六醇以及甘油单硬脂酸酯,h)吸收剂如高岭土以及膨润土以及i)润滑剂如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠,及其化合物。在胶囊、片剂和丸剂的实例中,该剂型还可以包括缓冲剂。

[0288] 适用于口腔含化或者舌下给药的组合物包括片剂、锭剂和软锭剂,其中将该活性成分与一种载体如糖和阿拉伯胶、黄蓍胶、或者明胶以及甘油一起配制。

[0289] 一种相似类型的固体组合物还可以在使用这样的赋形剂如乳糖或奶糖以及高分子量的聚乙二醇等的软和硬填充胶囊中被用作填充剂。片剂、糖锭剂、胶囊、丸剂以及粒剂的固体剂型可以用包衣和包壳,如肠溶包衣以及其他的在药物配制领域已知的包衣制备。它们可以可任选地包含遮光剂并且还可以是一种组合物,该组合物在该肠道的某一部分,可任选地,以一种延迟的方式,仅或者优先释放活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物以及蜡类。一种相似类型的固体组合物还可以在使用这样的赋形剂如乳糖或奶糖以及高分子量的聚乙二醇等的软和硬填充胶囊中被用作填充剂。

[0290] 一种提供的化合物还可以是处于具有一种或多种如以上所指出的赋形剂的微囊化形式。片剂、糖锭剂、胶囊、丸剂以及粒剂的固体剂型可以用包衣和包壳,如肠溶包衣、控释包衣以及其他的在药物配制领域已知的包衣制备。在此类固体剂型中,可以将提供的化合物与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖和淀粉混合。作为一般惯例,此类剂型还可以包括除惰性稀释剂外的另外的物质,例如,压片润滑剂以及其他的压片助剂如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的实例中,该剂型还可以包括缓冲剂。它们可以可任选地包含遮光剂并且还可以是一种组合物,该组合物在该肠道的某一部分,可任选地,以一种延迟的方式,仅或者优先释放一种或多种活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物以及蜡类。

[0291] 可以通过,例如,一种在片剂或者胶囊上的配制品的外包衣将用于经口给药的组合物设计成当它经过消化道时,保护该活性成分不受降解。

[0292] 在另一个实施方案中,将提供的化合物以一种延长的(或“延迟的”或“持续的”)释放组合物的形式进行提供。该延迟释放组合物包括一种与延迟释放组分结合在一起的提供的化合物。该组合物允许提供的化合物靶向释放到胃肠道下部;例如释放到小肠、大肠、结肠和/或直肠。在某些实施方案中,包括一种提供的化合物的延迟释放的组合物进一步包括一种肠溶的或者pH依赖性包衣,如乙酸邻苯二甲酸纤维素,以及其他的邻苯二甲酸酯(例如,聚乙酸邻苯二甲酸乙烯酯、甲基丙烯酸酯(Eudragits)。可替代地,通过提供pH敏感性甲基丙烯酸酯包衣、pH敏感性聚合物微球或者经由水解进行降解的聚合物,向小肠和/或结肠提供延迟释放的组合物控制释放。可以将该延迟释放的组合物与疏水的或者凝胶的辅料或者包衣一起进行配制。可以进一步通过被细菌酶消化的包衣如直链淀粉或者果胶,通过

pH依赖性聚合物,通过随时间溶胀的水凝胶栓(脉冲塞囊(Pulsincap)),通过时间依从性的水凝胶包衣和/或通过连接到偶氮芳香族键上的丙烯酸包衣,从而提供结肠的递送。

[0293] 在某些实施方案中,本发明的延迟释放的组合物包括羟丙甲纤维素、微晶纤维素以及一种润滑剂。可以将提供的化合物、羟丙甲纤维素以及微晶纤维素的混合物配制进入用于经口给药的片剂或者胶囊中。在某些实施方案中,对该混合物进行粒化的并且压制成片剂。

[0294] 可替代地,对于直肠给药,本发明的药学上可接受的组合物能以栓剂的形式进行给药。这些可以通过将一种适当的无刺激性的赋形剂与该试剂混合制备,该赋形剂在室温下是固体的而在直肠温度下是液体的并且因此在直肠中将会溶化从而释放药物。此类材料包括可可豆油、蜂蜡以及聚乙二醇。

[0295] 还可以将本发明的药学上可接受的组合物局部地给药,尤其是当治疗靶点包含局部施用易于接近的区域或者器官时,包括眼部、皮肤或者低位肠道的疾病。用于这些区域或者器官的每一个的适当的局部的配制品是易于制备的。

[0296] 用于低位肠道的局部施用能以直肠栓剂配制品(见上文)或适当的灌肠剂配制品完成。还可以使用局部透皮贴剂。

[0297] 对于局部施用,提供的药学上可接受的组合物可以被配制在一种适当的软膏中,该软膏包含悬浮或者溶解在一种或者多种载体中的活性组分。用于本发明的化合物的局部给药的载体包括但不限于,矿物油、石蜡油、白蜡膏、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡与水 and 穿透促进剂。可替代地,提供的药学上可接受的组合物可以被配制在一种适当的洗液或者乳剂中,该洗液或者乳剂包含悬浮或者溶解在一种或者多种药学上可接受的载体中的活性组分。适当的载体包括但不限于,矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六烷基酯蜡、鲸蜡硬脂醇,2-辛基十二烷醇、苯甲醇以及水。

[0298] 对于眼科使用,可以将提供的药学上可接受的组合物配制为在等渗的、pH调节的无菌盐水中的微粉化悬浮液,或者优选地,配制为在等渗的、pH调节的无菌盐水中的溶液(有或没有防腐剂例如苯扎氯铵)。可替代地,对于眼科使用,可以将该药学上可接受的组合物配制在一种软膏如凡士林中。

[0299] 还可以将本发明的药学上可接受的组合物通过鼻用气溶胶或者吸入剂进行给药。使用苯甲醇或者其他适当的防腐剂、增强生物利用率的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其他常规的增溶或分散体,根据制药配方领域中已知的技术制备此类组合物,并且可以将此类组合物制备为在盐水中的溶液。

[0300] 在一些实施方案中,本发明的药学上可接受的组合物被配制为用于经口给药。

[0301] 在一些实施方案中,本发明的药学上可接受的组合物被配制为用于腹膜内给药。

[0302] 在一些实施方案中,本发明的药学上可接受的组合物被配制为用于局部给药。

[0303] 在单个剂型中,可以与载体材料组合从而产生一种组合物的本发明的化合物的量将取决于治疗的宿主,特定的给药方式而变化。优选地,应当将提供的组合物配制为使得在0.01至100mg/kg体重/天的抑制剂之间的剂量可以被给予接受这些组合物的患者。

[0304] 还应当理解的是,用于任何特定的患者的具体的剂量以及治疗方案将取决于多种因素,包括使用的具体化合物的活性、年龄、体重、总体健康、性别、饮食、给药时间、排泄率、药物组合以及治疗医生的判断和要治疗的特定疾病的严重性。在该组合物中的本发明的化

合物的量还将取决于在该组合物中的特定的化合物。

[0305] “药学上或者药理学上可接受的”包括当给予如适当的一种动物、一个人时,不产生不利的、过敏的或者其他不良反应的分子实体和组合物。对于人类的给药,制剂应当符合如FDA生物制剂标准办公室(Office of Biologics standards)要求的无菌性、致热原性以及总体上安全性和纯度的标准。

[0306] 术语“药学上可接受的载体或辅助剂”指的是一种可以和本发明的一种化合物一起给予患者的载体或辅助剂,并且该载体或辅助剂不破坏其药理学活性并且在剂量足够递送治疗量的该化合物时给药是无毒的。

[0307] 可以用在本发明的药用组合物中的药学上可接受的载体、辅助剂或者运载体包括但不局限于离子交换剂,氧化铝,硬脂酸铝,卵磷脂,自乳化药物递送系统(SEDSS)如d- α 生育酚聚乙二醇1000琥珀酸盐、以药用剂型使用的表面活性剂如Tweens患者其他类似的聚合物递送基质、血清蛋白,如人血清蛋白,缓冲物质如磷酸盐,甘氨酸,山梨酸,山梨酸钾,部分饱和的组合物脂肪酸的甘油酯混合物,水,盐或者电解质,如硫酸鱼精蛋白,磷酸氢二钠,磷酸氢钾,氯化钠,锌盐,胶体二氧化硅,三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮,基于纤维素的物质,聚乙二醇,羧甲基纤维素钠,聚丙烯酸酯,蜡类,聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物,聚乙二醇以及羊毛脂。环糊精如 α -、 β -和 γ -环糊精,或者化学改性的衍生物如羟烷基环糊精,包括2-或者3-羟丙基- β -环糊精,或者其他的增溶衍生物还可以有利地被用来增强在此描述的化学式的化合物的递送。

[0308] 本发明的药用组合物可以经口给药、注射给药、通过吸入喷雾给药、局部给药、直肠给药、鼻腔给药、颊给药、阴道给药或者经由植入型药盒给药,优选通过经口给药或者通过注射给药。本发明的药用组合物可以包含任意常规无毒的药学上可接受的载体、辅助剂或者运载体。在一些实例中,该配制品的pH可以用药学上可接受的酸、碱或者缓冲剂进行调节,从而增强该配制的化合物或其递送形式的稳定性。在此使用的术语注射的包括皮下的、皮内的、静脉内的、肌肉的、关节内的、动脉内的、滑膜腔内的、胸骨内的、膜内的、病灶内的以及颅内的注射或者注入技术。

[0309] 该药用组合物可以是处于无菌注射剂的形式,例如,为一种无菌注射水溶液或者油性悬浮液。该悬浮液可以根据本领域中已知的技术,使用适当的分散或者湿润剂(如,例如,Tween 80)以及悬浮剂来配制。该无菌注射的制品还可以是一种在无毒的、胃肠外可接受的稀释剂或者溶剂中(例如,在1,3-丁二醇溶液中)的无菌注射溶液或者悬浮液。其中可以采用的可接受的运载体和溶剂是甘露醇、水、Ringer's溶液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌固定油惯例上用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以使用包括合成的单-或者二-甘油的任何空白固定油。注射制剂中,脂肪酸,如油酸以及它的甘油衍生物是有用的,因为是天然的药学上可接受的油,如橄榄油或蓖麻油,尤其是它们的聚氧乙烯化的形式。这些油溶液或悬浮液还可以包含长链醇稀释剂或分散体,或者羧甲基纤维素或类似的在药学上可接受的剂型的配制品(如乳液和/或悬浮液)中常用的分散体。其他的常用的表面活性剂,如Tweens或者Spans和/或其他类似的乳化剂或者在药学上可接受的固体、液体或者其他的也可用于该配制品的目的的、剂型制造中常用的生物利用率增强剂。

[0310] 本发明的药用组合物可以是以任何经口可接受的剂型经口给药的,该剂型包括但不限于胶囊、片剂、乳液和水悬浮液、分散体或者溶液。在用于口腔使用片剂的实例中,常

用的载体包括乳糖以及玉米淀粉。还典型地加入润滑剂,如硬脂酸镁。用于以胶囊形式口腔给药,有用的稀释剂包括乳糖与干玉米淀粉。当将水悬浮液和/或乳液经口给药时,将可能悬浮或者溶解在一种油相中的活性成分与乳化和/或悬浮剂组合。如果希望的话,可以加入某些甜化剂和/或香味剂和/或着色剂。

[0311] 对于直肠给药,本发明的药用组合物还能以栓剂的形式进行给药。这些组合物可以通过将一种适当的无刺激性的赋形剂与一种本发明的化合物混合进行制备,该赋形剂在室温下是固体的而在直肠温度下是液体的并且因此在直肠中将会溶化从而释放该活性组分。此类材料包括但不限于可可豆油、蜂蜡以及聚乙二醇。

[0312] 当希望的治疗包含局部施用易于接近的区域或者器官时,本发明的药用组合物的局部给药是有用的。对于到皮肤的局部施用,可以使用一种包含悬浮或者溶解在一种或者多种载体中的活性组分的适当的软膏配制该药用组合物。用于本发明的化合物的局部给药的载体包括但不限于,矿物油、液体石油、白石油、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。可替代地,可以使用一种适当的洗液或者乳剂配制该药用组合物,该洗液或者乳剂包含悬浮或者溶解在一种具有适当的乳化剂的载体中的活性组分。适当的载体包括但不限于,矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六烷基酯蜡、鲸蜡硬脂醇,2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水以及渗透增强剂。通过直肠栓剂配制品或者以一种适当的灌肠剂配制品,还可以将本发明的药用组合物局部施用到低位肠道。局部透皮贴剂也包含在本发明中。

[0313] 可以将本发明的药用组合物通过鼻用喷雾剂或者吸入剂进行给药。使用苯甲醇或者其他适当的防腐剂、增强生物利用率的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其他本领域中已知的增溶剂或分散体,根据制药配方领域中已知的技术制备此类组合物,并且可以将此类组合物制备为在盐水中的溶液。

[0314] 当本发明的组合物包括一种在此描述的化学式的化合物的组合以及一种或者多种添加的治疗剂或者预防药时,该化合物以及该添加剂都应当在大约1%至100%之间的在单一疗法中正常给药剂量的剂量水平存在,并且更优选在大约5%至95%之间。来自本发明的这些化合物,这些添加剂可以单独给药,作为多剂量方案的一部分。可替代地,这些试剂可以是一种单一的剂量形式、在一种单一的组合物中与本发明的化合物混合在一起的一部分。

[0315] 在此描述的化合物可以,例如,通过注射、静脉内、动脉内、眼球内、玻璃体内、皮下或者经口、经颊、经鼻、穿粘膜地、局部、以眼制剂或者通过吸入剂给药,使用的剂量范围是,每4至120个小时,从大约0.5至大约100mg/kg的体重,可替代地剂量在1mg以及1000mg/剂之间,或者根据特定的药物要求而定。在此的方法考虑给予有效量的化合物或化合物组合物,以达到所希望的或说明的效果。典型地,本发明的药用组合物将从每天大约1次至大约6次给药,或者可替代地,作为一种连续输注给药。此类给药可以用作慢性的或者急性的疗法。可以与载体材料组合从而产生一种单一剂型的活性成分的量将取决于治疗的宿主以及特定的给药方式而变化。一种典型的制剂将包含从大约5%至大约95%的活性化合物(w/w)。可替代地,此类制剂包含从大约20%至大约80%的活性化合物。

[0316] 可能需要低于或者高于上文中列举的那些剂量。用于任何特定的患者的具体的药量以及治疗方案将取决于多种因素,包括具体使用的化合物的活性,年龄,体重,总体健康

状况,性别,饮食,给药时间,排泄率,药物组合以及疾病、病症或者症状的严重性和诱因,患者对该疾病、病症或者症状的处置以及治疗医生的判断。

[0317] 根据患者病症的好转,如果有必要,可以给药本发明的化合物、组合物或组合的维持剂量。随后,随着症状的变化,在症状已缓解到所希望的水平时可以将给药的剂量或者频率或者是两者降低至保持病症水平好转的这样一个水平。然而,患者可能要求基于任何疾病症状复发的长期的间歇疗法。

[0318] 化合物和药学上可接受的组合物的使用

[0319] 在此描述的化合物以及组合物总体上用于CRM1的抑制。

[0320] 可以在体内、体外或者在细胞系中测定在本发明中使用的作为CRM1的抑制剂的化合物的活性。用于测定在本发明中使用的作为CRM1抑制剂的化合物的详细条件列于下面的实例中。

[0321] 可以将在此描述的化合物以及组合物给予在培养系中的细胞,例如在体内的或者在体外的,或者给予一个受试者,例如,在体内,从而治疗、预防和/或诊断多种紊乱,包括在此描述的下面的那些。

[0322] 如在此所使用的,术语“治疗”(“treat”或者“treatment”)被定义为单独或者与一种第二个化合物组合,将一种化合物施用或者给予一个受试者,例如,一位患者;或者将该化合物施用或者给予一种离体组织或者细胞,例如来自一个受试者的细胞系,该受试者是,例如一位具有紊乱(例如,在此描述的一种紊乱)、一种紊乱的症状、或者紊乱倾向的易患病体质的患者,目的是治愈、痊愈、减轻、缓解、改变、补救、改善、改良或影响该紊乱、该紊乱的一种或者多种症状或者紊乱倾向(例如,预防至少一种该紊乱的症状或者延迟至少一种该紊乱的症状的发病)。

[0323] 如在此使用的,治疗紊乱的化合物有效量,或者“治疗有效量”指的是当对受试者单或多剂量给药时,在治疗一种细胞或者在治愈、减轻、缓解或者改良受试者中的一种该化合物的有效的量值,该受试者具有一种在没有这种治疗的情况下超出预期的紊乱。

[0324] 如在此使用的,预防紊乱的化合物有效量,或者该化合物的“预防上有效量”指的是当对该受试者单或多剂量给药时,在预防或者延迟发病的出现或者一种紊乱的复发或者该紊乱的症状中的一种有效的量值。

[0325] 如在此使用的,术语“受试者”旨在包括人类或者非人类动物。示例性的人类受试者包括具有紊乱的人类患者(例如,一种在此描述的紊乱)或者正常受试者。本发明中的术语“非人类动物”包括所有的脊椎动物,例如,非哺乳动物(如鸡、两栖动物、爬行动物)以及哺乳动物,如非人类灵长类、家养的和/或农业上有用动物,例如,羊、奶牛、猪等,以及伴侣动物(狗、猫、马等)。

[0326] 解、改变、补救、改善、改良或影响该紊乱、该紊乱的一种或者多种症状或者紊乱倾向(例如,预防至少一种该紊乱的症状或者延迟至少一种该紊乱的症状的发病)。

[0327] 如在此使用的,治疗紊乱的化合物有效量,或者“治疗有效量”指的是当对受试者单或多剂量给药时,在治疗一种细胞或者在治愈、减轻、缓解或者改良受试者中的一种该化合物的有效的量值,该受试者具有一种在没有这种治疗的情况下超出预期的紊乱。

[0328] 如在此使用的,预防紊乱的化合物有效量,或者该化合物的“预防上有效量”指的是当对该受试者单或多剂量给药时,在预防或者延迟发病的出现或者一种紊乱的复发或

者该紊乱的症状中的一种有效的量值。

[0329] 如在此使用的,术语“受试者”旨在包括人类或者非人类动物。示例性的人类受试者包括具有紊乱的人类患者(例如,一种在此描述的紊乱)或者正常受试者。本发明中的术语“非人类动物”包括所有的脊椎动物,例如,非哺乳动物(如鸡、两栖动物、爬行动物)以及哺乳动物,如非人类灵长类、家养的和/或农业上有用动物,例如,羊、奶牛、猪等,以及伴侣动物(狗、猫、马等)。

[0330] 提供的化合物是CRM1的抑制剂并且因此用于治疗一种或者多种与CRM1的活性相关的紊乱。因此,在某些实施方案中,本发明提供了一种用于治疗CRM1-介导的紊乱的方法,该方法包括将本发明的一种化合物或者其药学上可接受的组合物给予对其有需要的患者这一步骤。

[0331] 如在此使用的,术语“CRM1-介导的”紊乱或者病症,如在此使用的,意为任何已知CRM1在其中发挥作用的疾病或者其他的有害病症。因此,本发明的另一个实施方案涉及治疗或者减轻已知CRM1在其中发挥作用的一种或者多种疾病的严重性。具体地,本发明涉及一种治疗或者减轻选自增生性紊乱的疾病或者病症的严重性的方法,其中,所述方法包括将根据本发明的一种化合物或者组合物给予对其有需要的患者。此类紊乱在下文详细列出。

[0332] 增生性紊乱

[0333] 在此描述的化合物或者组合物可以用以治疗增生性紊乱。“增生性紊乱”是一种疾病或者紊乱,其特征为具有自主生长或者复制能力的细胞,例如,一种异常状态或者特征为增殖性细胞生长的病症。示例性的增生性紊乱包括:癌,肉瘤,转移性紊乱(例如,起于前列腺、脑、骨头、结肠、肺、乳房、卵巢以及肝脏起源的肿瘤),造血增生性紊乱,例如,白血病,淋巴瘤,骨髓瘤以及其他的恶性浆细胞紊乱和转移性肿瘤。普遍的癌症包括:乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、肺癌、肝癌以及胰腺癌。使用该化合物的治疗可以处于一种有效量值,从而改善至少一种增生性紊乱的症状,例如,减少细胞增殖、降低肿瘤质量,等。

[0334] 这些披露的方法在包括,例如,实体瘤、软组织瘤及其转移的癌症,连同在家族性癌症综合征如李-佛美尼症候群、家族性乳腺癌与卵巢癌(BRCA1或者BRCA2突变)综合征,以及其他的预防和治疗中是有用的。这些披露的方法在治疗非实体瘤中也是有用的。示例性的实体瘤包括不同器官系统的恶性肿瘤(例如,肉瘤、腺癌以及癌),如肺、乳房、淋巴、胃肠道(例如,结肠)以及泌尿生殖器道(例如,肾脏、泌尿道上皮或者睾丸肿瘤)、咽喉癌、前列腺癌以及卵巢癌。示例性的腺癌包括结肠直肠癌、肾细胞癌、肝癌、肺非小细胞癌以及小肠癌。

[0335] 由美国国家癌症研究所描述的示例性的癌症包括:急性成淋巴细胞性白血病,成人;急性成淋巴细胞性白血病,儿童;急性髓细胞样白血病,成人;肾上腺皮质癌;肾上腺皮质癌,儿童;AIDS-相关的淋巴瘤;AIDS-相关的恶性肿瘤;肛门癌;儿童小脑星形细胞瘤;儿童大脑星形细胞瘤;胆管癌,肝外的;膀胱癌;膀胱癌,儿童;骨癌,骨肉瘤/恶性纤维组织细胞瘤;脑干神经胶质瘤,儿童;脑肿瘤,成人;脑肿瘤,脑干神经胶质瘤,儿童;脑肿瘤,小脑星形细胞瘤,儿童;脑肿瘤,大脑星形细胞瘤/恶性胶质瘤,儿童;脑肿瘤,室管膜细胞瘤,儿童;脑肿瘤,成神经管细胞瘤,儿童;脑肿瘤,幕上原发性神经外胚层瘤,儿童;脑肿瘤,视神经通路和下丘脑胶质瘤,儿童;脑肿瘤,儿童(其他的);乳腺癌;乳腺癌和妊娠;乳腺癌,儿童;乳腺癌,男性;支气管腺瘤/类癌肿瘤,儿童;类癌肿瘤,儿童;类癌肿瘤,胃肠的;癌瘤,肾上腺皮质的;

癌瘤,胰岛细胞;未知原癌瘤;中央神经系统淋巴瘤,原发性;小脑星形细胞瘤,儿童;大脑星形细胞瘤/恶性胶质瘤,儿童;子宫颈癌;儿童癌;慢性淋巴细胞性白血病;慢性粒细胞性白血病;慢性骨髓增生障碍;腱鞘的明细胞肉瘤;结肠癌;结肠直肠癌,儿童;皮肤T-细胞淋巴瘤;子宫内膜癌;室管膜瘤,儿童;上皮癌,卵巢;食管癌;食管癌,儿童;尤因氏家族的肿瘤;颅外生殖细胞瘤,儿童;性腺外生殖细胞瘤;肝外胆道癌;眼癌,眼黑色素瘤;眼癌,成视网膜膜细胞瘤;胆囊癌;胃(Gastric或Stomach)癌;胃(Gastric或Stomach)癌,儿童;胃肠类癌瘤;生殖细胞瘤,颅外的,儿童;生殖细胞瘤,性腺外的;生殖细胞瘤,卵巢的;妊娠性滋养层细胞瘤;神经胶质瘤,儿童脑干;神经胶质瘤,儿童儿童视觉通路和下丘脑;毛细胞性白血病;头颈部癌;肝细胞性的(肝)癌,成人(原发性);肝细胞性的(肝)癌,儿童(原发性);何杰金(氏)淋巴瘤,成人;何杰金(氏)淋巴瘤,儿童;在怀孕期间的何杰金(氏)淋巴瘤;下咽癌;下丘脑和视觉通路的神经胶质瘤,儿童;眼黑色素瘤;胰岛细胞癌(内分泌胰腺);卡波济(氏)肉瘤;肾癌;喉癌;喉癌,儿童;白血病,急性淋巴细胞白血病,成人;白血病,急性淋巴细胞儿童白血病;白血病,急性骨髓性,成人;白血病,急性骨髓性,儿童;慢性淋巴细胞性白血病;白血病,慢性骨髓性;白血病,毛细胞;唇及口腔癌肝癌,成人(原发性);肝癌,儿童(原发性);肺癌,非小细胞;肺癌,小细胞;淋巴细胞性白血病,成人急性;淋巴细胞性白血病,儿童急性;淋巴细胞性白血病,慢性;白血病,AIDS-相关;淋巴瘤,中枢神经系统(原发性);淋巴瘤,皮肤T-细胞;淋巴瘤,何杰金氏,成人;淋巴瘤,何杰金氏,儿童;淋巴瘤,何杰金氏在怀孕期间;淋巴瘤,Non-何杰金氏,成人;淋巴瘤,非何杰金氏,儿童;淋巴瘤,非何杰金氏在怀孕期间;淋巴瘤,原发性中枢神经系统;原发性巨球蛋白血症;男性乳癌;恶性间皮细胞瘤,成人;恶性间皮细胞瘤,儿童;恶性胸腺瘤;成神经管细胞瘤,儿童;黑素瘤;黑素瘤,眼球内的;默克尔细胞癌瘤;间皮瘤,恶性的;具有隐匿原发性的恶性转移性鳞状颈部肿瘤;多发性内分泌腺瘤综合征,儿童;多发性骨髓瘤/浆细胞瘤;蕈样霉菌病;骨髓增生异常综合征;粒细胞性白血病,慢性;髓细胞性白血病,儿童,急性;多发性骨髓瘤;骨髓增生障碍,慢性;鼻腔和鼻窦癌;鼻咽癌;鼻咽癌,儿童;成神经细胞瘤;非-何杰金氏淋巴瘤,成人;非-何杰金氏淋巴瘤,儿童;非-何杰金氏淋巴瘤,在怀孕期间;非小细胞肺癌;口腔癌,儿童;口腔和唇癌;口咽癌;骨肉瘤/骨恶性纤维组织细胞瘤;卵巢癌,儿童;卵巢上皮癌;卵巢生殖细胞瘤;卵巢低度恶性潜能的肿瘤;胰腺癌;胰腺癌,儿童;胰腺癌,胰岛细胞;鼻窦和鼻腔癌;甲状旁腺癌;阴茎癌;嗜铬细胞瘤;松果体和幕上原发性神经外胚层肿瘤,儿童;垂体瘤;浆细胞肿瘤/多发性骨髓瘤;胸膜肺胚细胞瘤;妊娠及乳癌;妊娠及何杰金氏淋巴瘤;妊娠及非-何杰金氏淋巴瘤;原发性中央神经系统淋巴瘤;原发性肝癌,成人;原发性肝癌,儿童;前列腺癌;直肠癌;肾细胞(肾)癌;肾细胞癌,儿童;肾盂和输尿管,过渡细胞癌;眼癌;横纹肌肉瘤,儿童;唾液腺癌;唾液腺癌,儿童;恶性毒瘤,尤文氏家的肿瘤;卡波济(氏)肉瘤;肉瘤(骨肉瘤)/骨恶性纤维组织细胞瘤;肉瘤,横纹肌肉瘤,儿童;肉瘤,软组织,成人;肉瘤,软组织,儿童;塞扎里(氏)综合征;皮肤癌;皮肤癌,儿童;黑素瘤(黑素瘤);皮肤癌,默克尔细胞;小细胞肺癌;小肠癌;软组织肉瘤,成人;软组织肉瘤,儿童;具有隐匿原发性的转移性鳞状颈部肿瘤;胃(Gastric或Stomach)癌;胃(Gastric或Stomach)癌,儿童;幕上原发性神经外胚层瘤,儿童;T细胞淋巴瘤,皮肤;睾丸癌;胸腺瘤,儿童;胸腺瘤,恶性;甲状腺癌;甲状腺癌,儿童;肾盂和输尿管移行细胞癌;滋养层细胞瘤,妊娠;原发部位不明的癌,儿童;罕见儿童癌;输尿管和肾盂,移行细胞癌;尿道癌;子宫肉瘤;阴道癌;视神经通路和下丘脑胶质瘤,儿童;外阴癌;

原发性巨球蛋白血症;以及维尔姆斯(氏)肿瘤。依照在此描述的方法,还可以治疗或者预防上述癌症的转移。

[0336] 癌症联合治疗

[0337] 在一些实施方案中,在此描述的化合物与一种附加的癌症治疗一起给药。示例性的癌症治疗包括,例如:化学疗法,标靶疗法如抗体疗法、激酶抑制剂、免疫疗法和激素疗法,以及抗血管形成疗法。在下面提供这些治疗的每个的实例。

[0338] 如在此使用的,术语“联合”、“联合的”以及相关的术语指的是依照本发明的治疗剂的的同时的或者连续的给药。例如,可以将本发明的一种化合物与另一种治疗剂同时地或者以分开的单位剂型或者以单个的单位剂型一起顺序地进行给药。因此,本发明提供一种单个的单位剂型,该剂型包括一种化学式I的化合物、一种附加的治疗剂以及一种药学上可接受的载体、辅助剂或者运载体。

[0339] 一种本发明的化合物以及一种附加的治疗剂两者(在包括一种如在上文中描述的附加的治疗剂的那些组合中)都可以与载体材料组合从而产生一种单一剂型的活性成分的量将取决于治疗的宿主以及特定的给药方式而变化。优选地,应当将本发明的组合物配制为使得0.01至100mg/kg体重/天的抑制剂之间的剂量可以被给药。

[0340] 化学疗法

[0341] 在一些实施方案中,将在此描述的化合物与一种化学疗法一起进行给药。化学疗法是用药物治疗癌症,可以破坏癌细胞。“化学疗法”通常是指影响迅速分裂的细胞的细胞毒类药物,在一般情况下,与靶向治疗相反。化学疗法药物以多种可能的途径干扰细胞分裂,例如干扰DNA的复制或者新形成的同源染色体的分离。尽管某些程度的特异性可以来自多种癌症细胞无能力对DNA损伤进行修复(而正常细胞通常可以),化学疗法的大多数形式都靶向迅速分裂的细胞并且不是特异性针对癌细胞的。

[0342] 用在癌症疗法中的化学治疗剂的实例包括,例如,抗代谢物(例如,叶酸、嘌呤和嘧啶衍生物)以及烷化剂(例如,氮芥、亚硝基脲、铂、磺酸烷基酯、胂、三氮烯、氮丙啶、纺锤体抑制剂、细胞毒剂、拓扑异构酶抑制剂以及其他的)。示例性的试剂包括阿柔比星、放线菌素、阿利维A酸(Alitretinoin)、六甲密胺、氮蝶呤、氨基乙酰丙酸、氮柔比星、安吡啶、阿那格雷、三氧化二砷、门冬酰胺酶、阿曲生坦、贝洛替康、贝沙罗汀、苯达莫司汀、博来霉素、硼替佐米、白消安、喜树碱、卡培他滨、碳铂、卡波醌、卡莫氟、卡莫司汀、塞来考昔、苯丁酸氮芥、氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯法拉滨、菊欧文氏酶(Crisantaspase)、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、柔红霉素、地西他滨、秋水仙胺、多西他赛、阿霉素、乙丙昔罗、伊利司莫、依沙芦星、依诺他滨、表柔比星、雌莫司汀、依托格魯、依托泊苷、氮尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶(5FU)、福莫司汀、吉西他滨、卡氮芥糯米纸胶囊剂埋植剂、羟基脲(Hydroxycarbamide)、羟基脲(Hydroxyurea)、伊达比星、异环磷酰胺、伊立替康、伊罗夫文、伊沙匹隆、Larotaxel、亚叶酸、多柔比星脂质体、柔红霉素脂质体、氯尼达明、环己亚硝脲、硫蒽酮、甘露舒凡、马索罗酚、左旋溶肉瘤素、巯基嘌呤、美司钠、甲氮蝶呤、甲基氨基酮戊酸盐、二溴甘露醇、米托胍脲、米托坦、丝裂霉素、米托蒽醌、奈达铂、嘧啶亚硝脲、奥利莫森(Oblimersen)、高三尖杉酯碱(Omacetaxine)、奥他赛、奥沙利铂、紫杉醇、聚乙烯吡咯酮衍生物、培美曲塞、喷司他丁、吡柔比星、匹杉琼、普卡霉素、吡吩姆钠、泼尼莫司汀、丙卡巴肼、雷替曲塞、雷莫司汀、卢比替康、萨帕茨他比尼(Sapacitabine)、司莫司汀、腺病毒载体定位码基因、Strataplavin、链佐

星、他拉泊芬、替加氟尿嘧啶、替莫泊芬、替莫唑胺、替尼泊苷、Tasetaxel、鞣内酯、四硝酸酯、噻替派、噻唑呋林、硫鸟嘌呤、替吡法尼、托泊替康、曲贝替定、三亚胺醌、三乙烯三聚氰胺、Triplatin、维甲酸、丁四醇磺酯、氯乙环磷酰胺、乌拉莫司汀、戊柔比星、维替泊芬、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春氟宁、长春瑞宾、伏立诺他、佐柔比星以及其他的在此描述的细胞生长抑制剂或者细胞毒素剂。

[0343] 由于一些药物一起使用的作用大于单独使用的，因此经常同时给出两种或者多种药物。经常地，将两种或者多种化学治疗剂用作联合化学疗法。在一些实施方案中，这些化学治疗剂(包括组合化学疗法)可以与在此描述的一种化合物联合使用。

[0344] 标靶疗法

[0345] 在一些实施方案中，将在在此描述的化合物与一种标靶疗法一起进行给药。标靶疗法构成了使用用于下调癌细胞蛋白的特异性的药剂。小分子标靶疗法药物通常是关于突变、过表达或者另外的在癌细胞之内的关键性蛋白的酶结构域的抑制剂。显著的实例是酪氨酸激酶抑制剂，如阿西替尼、博舒替尼、西地尼布、德萨替尼(desatinib)、二罗替尼(erolotinib)、伊马替尼、吉非替尼、拉帕替尼、来他替尼、尼洛替尼、司马沙尼、索拉非尼、舒尼替尼、以及凡德他尼，和周期素依赖性激酶抑制剂，如黄酮吡多(Alvocidib)与Seliciclib。单克隆抗体疗法是另外一种策略，其中，该治疗剂是一种抗体，该抗体特异性地结合到在癌细胞表面的一种蛋白上。实例包括典型地用在乳癌中的抗-HER2/神经膜抗体曲妥珠单抗(Herceptin®)以及典型地用在多种B-细胞恶性肿瘤中的抗-CD20抗体利妥昔单抗和托西莫单抗。其他的示例性的抗体包括西妥昔单抗、帕尼单抗、曲妥珠单抗、阿仑单抗、贝伐单抗、依决洛单抗以及吉姆单抗。示例性的融合蛋白包括阿柏西普和地尼白介素-毒素连接物。在一些实施方案中，该标靶疗法可以与在此描述的一种化合物，例如，格列卫(Vignari和Wang, 2001)组合使用。

[0346] 标靶疗法还可以包括作为“导归器”的小分子肽，该小分子肽可以结合到受体细胞表面或者影响肿瘤周围的细胞外基质。如果核素在邻近细胞衰变，则附接到这些肽(例如，RGDs)上的放射性核素最终杀死癌细胞。此类疗法的一个实例包括BEXXAR®。

[0347] 血管生成

[0348] 在此描述的化合物可以被用以治疗或者预防与血管生成相关的疾病或者紊乱。与血管生成相关的疾病包括癌症、心血管疾病以及黄斑变性。

[0349] 血管生成是一种生理学过程，涉及新的血管从现有血管中的生长。血管生成是一种在生长和发育，连同在创伤愈合以及在肉芽组织中的正常的且至关重要的过程。然而，它也是肿瘤细胞从休眠状态转变为恶性状态的一个基本步骤。血管生成可以是用于对抗疾病的一个目标，这些疾病的特征为很少的血管化作用或者不正常的血管系统。

[0350] 可以抑制或者诱导在体内的新血管建立的特异性化合物的施用可以帮助对抗此类疾病。在不应当存在的部位存在的血管可以影响一种组织的力学特性，增加衰竭的可能性。在损伤修复或者另外的代谢活跃组织中的血管的缺乏能抑制修复或者其他的基本功能。若干疾病，如局部缺血性慢性创伤是衰竭或者血管生成不足的结果，并且能通过局部血管扩张进行治疗，由此给这些部位带来新的营养素，从而促进修复。其他的疾病，如与年龄相关的黄斑退行性改变年龄相关的，能通过局部血管扩张引起，从而干扰正常的生理学过程。

[0351] 血管内皮生长因子(VEGF)已经被证明是血管生成,从而在给定的血管网中增加微血管的数目的主要贡献者。VEGF上调是生理学响应于运动(exercise)的一种主要成分,并且它在血管生成中的作用被怀疑是在血管损伤中的一种可能的治疗。体外研究清楚地证明,VEGF是一种血管生成的有效的刺激物,因为,在该生长因子的存在下,盘状内皮细胞将会增生并移行,从而最终形成类似微血管的管状结构。

[0352] 肿瘤通过分泌不同的生长因子(例如,VEGF),诱导血管生长(血管生成)。生长因子如bFGF和VEGF可以诱导微血管生长进入肿瘤中,一些研究者怀疑,这供应所要求的营养素,从而允许肿瘤扩张。

[0353] 血管生成代表用于心血管疾病治疗的一个极好的治疗目标。这是一种基于自然方式的有效的生理学过程,以这样的方式,我们的身体响应于供给到至关重要的器官血液的较少,换句话说,生成新的并行管从而克服缺血性的损伤。

[0354] VEGF的过表达在血管中引起除刺激血管生成以外的渗透性增强。在湿性黄斑变性中,VEGF引起微血管增生进入视网膜中。由于血管生成的增加还引起浮肿,血液以及其他的视网膜流体渗漏进入视网膜,从而引起失明。

[0355] 抗血管生成疗法可以包括靶向如舒尼替尼、索拉非尼的血管内皮生长因子(VEGF)的激酶抑制剂,或者单克隆抗体或者包括贝伐单抗或VEGF-Trap的“诱饵”受体VEGF或者VEGF受体,或者沙利度胺或其类似物(来那度胺、pomalidomide),或者靶向如成纤维细胞生长因子(FGF)、血管生成素或者血管他丁或者内皮他丁的非-VEGF血管原目标的药剂。

[0356] 表观遗传学

[0357] 在此描述的化合物可以被用以治疗或者预防与表观遗传学相关的疾病或者紊乱。表观遗传学是者由除基于DNA序列的改变外的机制引起的表型或基因表达的遗传改变的研究。在真核生物中的后生变化的一个实例是细胞分化的过程。在形态建成过程中,干细胞成为胚的不同细胞系,并进而成为完全分化的细胞。换言之,一个单一的受精卵细胞变为许多种细胞类型,包括神经元、肌细胞、上皮细胞、血管等,正如它继续分裂的那些。它通过激活一些基因同时抑制另一些基因来实现该分化。

[0358] 当细胞分裂时,后生变化被保持。大多数的后生变化仅发生在个体生物体的生命周期过程中,但是,如果已经引起在精子或者卵细胞中的导致受精的DNA突变,那么一些后生变化将会由一代遗传到下一代。具体的后生过程包括副突变、加书签(bookmarking)、加印迹、基因沉默、X染色体失活、位置效应、程序重排、转病毒(transvection)、母体效应、癌发生的促进、致畸因子的多种效应、组蛋白修饰和异染色质的调节以及影响孤雌生殖和克隆技术的限制。

[0359] 与表观遗传学相关的示例性疾病包括ATR-综合征、脆性X染色体综合征、ICF综合征、天使人综合征、普瑞德-威利氏综合征、BWS、Rett综合征、 α -地中海贫血、癌症、白血病、鲁宾斯坦综合征以及科-勒二氏综合征综合征。

[0360] 第一个与表观遗传学相关的人类疾病是癌症。研究者发现来自患有结肠直肠癌的患者的病变组织具有比来自同类患者的正常组织更少的DNA甲基化。由于甲基化的基因被典型地关闭,DNA甲基化的缺失可以通过改变染色质的排列而导致反常的高的基因激活。另一方面,过多的甲基化会取消保护性的肿瘤抑制基因的工作。

[0361] 如在上述提到的,DNA甲基化发生在CpG位点,并且在哺乳动物中,大部分CpG胞嘧

啖被甲基化。然而,在启动子附近区域存在DNA片段,这些区域在正常细胞中具有集中度更高的、未甲基化的CpG位点(称为CpG岛)。这些CpG岛在癌细胞中变为极度甲基化,由此导致不应当沉默的基因的关闭。这种异常是在肿瘤中发生的后生变化的标志并且在癌症发育早期发生。CpG岛的超甲基化可以通过切断肿瘤抑制基因而导致肿瘤。事实上,这些类型的改变在人类癌症中比DNA序列突变更加普遍。

[0362] 此外,尽管后生变化不会改变DNA序列,它们可能导致突变。这些导致癌症的家族性的或者遗传性的基因的大约一半通过甲基化被关闭。这些基因的大多数正常地抑制肿瘤形成并且帮助修复DNA,包括O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(MGMT)、MLH1周期素依赖性蛋白激酶抑制剂2B(CDKN2B)以及RASSF1A。例如,MGMT启动子的超甲基化导致G-到A-突变数目的增加。

[0363] 超甲基化还可导致微卫星的不稳定,微卫星是重复的DNA序列。微卫星在正常个体中普遍存在,并且它们通常由重复的二核苷酸CA组成。DNA修复基因MLH1的启动子过度甲基化能使微卫星不稳定并且将其延长或者缩短。微卫星的不稳定性与许多癌症有关,包括结肠直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌以及胃癌。

[0364] 脆性X染色体综合征是最常遗传的智力障碍,尤其是在男性中。两种性别都会受到这种病症的影响,但是由于男性仅有一条X染色体,一条脆性的X对他们的影响将更严重。确实,脆性X染色体综合征发生率大致在男性中1/4000,且在女性中1/8000。患有这种综合征的人具有严重的智力障碍,延迟的言语发育,以及“类自闭症”行为。

[0365] 脆性X综合征从包含基因异常的X染色体部分在显微镜下看起来的样子得名;它通常呈现出似乎由一根线悬挂着并且易于破碎(图3)。该综合征是由一种在FMR1(脆性X综合征1)基因中的异常导致的。未患脆性X综合征的人在他们的FMR1基因中具有6至50个三核苷酸CGG的重复。然而,具有超过200个重复的个体具有一种完全突变,并且他们通常表现出该综合征的症状。过多的CGG导致在FMR1基因启动子区的CpG岛变为甲基化的;而正常情况下,它们是非甲基化的。这种甲基化关闭该基因,使该FMR1基因停止产生一种称作脆性X综合征蛋白的重要的蛋白。这种特异性蛋白的缺失导致了脆性X染色体综合征。虽然已经给予脆性X导致的CGG扩增突变很多的关注,与FMR1甲基化相关的后生变化是该综合征的真正的原因。

[0366] 脆性X染色体综合征不是唯一的与后生变化引起的智力迟钝相关的紊乱。其他的此类紊乱包括鲁宾斯坦-泰必氏综合征、Coffin-Lowry综合征、普瑞德-威利氏综合征、天使人综合征、伯-韦综合征、ATR-X综合征、以及Rett综合征。

[0367] 表观遗传学疗法包括控制后天修饰的酶,特别是DNA甲基转移酶以及组蛋白脱乙酰基酶的抑制剂,对于一些恶性肿瘤,连同反义寡核苷酸以及siRNA,它表现出良好的抗肿瘤发生的效果。

[0368] 免疫疗法

[0369] 在一些实施方案中,将在此描述的化合物与一种免疫疗法一起进行给药。肿瘤免疫疗法指的是被设计成诱导患者自身免疫系统对抗肿瘤的一组不同的治疗策略。用于产生免疫反应对抗肿瘤的现代的方法包括用于浅表性膀胱癌的卡介苗膀胱内灌注免疫疗法、前列腺癌疫苗普罗文奇(Provenge)、以及干扰素的使用以及其他的用于在肾细胞癌以及黑色素瘤患者中诱导免疫应答细胞因子。

[0370] 同种异体的造血干细胞移植可以被考虑为一种免疫疗法的形式,因为在移组合物抗肿瘤效应中,供体的免疫细胞将经常攻击肿瘤。在一些实施方案中,这些免疫疗法剂可以与在此描述的一种化合物组合使用。

[0371] 激素疗法

[0372] 在一些实施方案中,将在此描述的化合物与一种激素疗法一起进行给药。一些癌症的生长可以通过提供或者阻断激素进行抑制。激素敏感型肿瘤的常见实例包括某些类型的乳癌以及前列腺癌,连同某些类型的响应于视黄酸/维甲酸的白血病。去除或者阻断雌激素或睾酮常常是一种重要的附加的治疗。在某些癌症中,给药激素促效剂,如孕激素类可以是治疗上有益的。在一些实施方案中,这些激素疗法剂可以与在此描述的一种化合物联合使用。

[0373] 炎症和自身免疫性疾病

[0374] 在此描述的化合物可以在人类连同其他的哺乳动物中被用以治疗或者预防与炎症相关的疾病或者紊乱。在此描述的化合物可以在炎症开始发病之前、之时或者之后给药。当预防性地使用时,这些化合物优选地在任何炎症应答或者症状之前被提供。颗粒给药能预防或者减弱炎症应答或者症状。示例性的发炎性病症包括,例如,多发性硬化症、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、退行性关节病、脊椎关节病、其他的血清反应阴性的炎性关节炎、风湿性多肌病、各种脉管炎(例如,巨细胞动脉炎、ANCA+脉管炎)、痛风性关节炎、系统性红斑狼疮、幼年型关节炎、青少年类风湿性关节炎、骨关节炎、骨质疏松症、糖尿病(例如,胰岛素依赖型糖尿病或者青少年型糖尿病)、经期痉挛、纤维囊泡症、炎性肠病、过敏性肠综合征、克隆氏病、粘液性结肠炎、溃疡性结肠炎、胃炎、食道炎、胰腺炎、腹膜炎、阿耳茨海默氏病、休克、强直性脊椎炎、胃炎、结膜炎、胰活动(急性或者慢性)、多器官损伤综合征(例如,继发性败血症或创伤)、心肌梗塞、脂肪沉滞性动脉硬化症、中风、再灌注损伤(例如,由于心肺分流术或者肾透析)、急性肾小球肾炎、热损伤(即,晒伤)、坏死性小肠结肠炎、粒细胞输注相关的综合征、和/或斯耶格伦氏综合征。示例性的皮肤炎症性病症包括,例如,湿疹、特异性皮炎、接触性皮炎、荨麻疹、硬皮病、银屑病以及具有急性炎症性组分的皮肤病。

[0375] 在另一个实施方案中,在此描述的粒子或者方法可以用于治疗或者预防变态反应以及呼吸病症,包括哮喘、支气管炎、肺纤维化、过敏性鼻炎、氧中毒、肺气肿、慢性支气管炎、急性呼吸窘迫综合征以及任何慢性阻塞性肺病(COPD)。这些粒子可以被用于治疗慢性肝炎感染,包括乙型肝炎以及丙型肝炎。

[0376] 此外,在此描述的粒子或者方法可以用于治疗自身免疫疾病和/或与自身免疫疾病相关的炎症如器官-组织自身免疫性疾病(例如,雷诺氏综合征)、硬皮病、重症肌无力、移植排斥、内毒素休克、败血病、银屑病、湿疹、皮炎、多发性硬化症、自身免疫性甲状腺炎、葡萄膜炎、全身性红斑狼疮、阿狄森氏病、自身免疫多腺病(也称作自身免疫性多腺体综合征)以及格雷弗氏病。

[0377] 组合疗法

[0378] 在某些实施方案中,一种在此描述的化合物可以单独或者与其他的用于治疗或者预防炎症的化合物组合给药。示例性的抗-炎症剂包括,例如,类固醇(例如,氢化可的松、可的松、氟氢可的松、泼尼松、6[α]-甲基强的松、曲安西龙、倍他米松或者地塞米松)、非甾体抗炎药物(NSAIDS(例如,阿司匹林、扑热息痛、托美丁、布洛芬、甲芬那酸、吡罗昔康、萘丁美

酮、罗非考昔、塞来考昔、依托度酸或者尼美舒利)。在另一个实施方案中,其他的治疗剂是抗生素(例如,万古霉素、盘尼西林、阿莫西林、氨比西林、头孢噻肟、头孢曲松、头孢克肟、利福平甲硝唑、多西环素或者链霉素)。在另一个实施方案中,其他的治疗剂是PDE4抑制剂(例如,罗氟司特或者咯利普兰)。在另一个实施方案中,其他的治疗剂是抗组织胺剂(例如,赛克力嗪、羟嗪、普鲁米近或者苯海拉明)。在另一个实施方案中,其他的治疗剂是抗疟药(例如,青蒿素、蒿甲醚、青蒿琥酯、磷酸氯喹、盐酸甲氟喹、盐酸多西环素、盐酸氯胍、阿托伐醌或者卤泛群)。在一个实施方案中,其他的治疗剂是屈曲克凝 α 。

[0379] 抗炎剂的另外的实例包括,例如,醋氯芬酸、阿西美辛、 ϵ -乙酰氨基己酸、扑热息痛、醋氨沙洛、乙酰苯胺、乙酰水杨酸、S-腺苷甲硫氨酸、阿氯芬酸、阿氯米松、阿芬太尼、阿尔孕酮、烯丙罗定、阿明洛芬、阿洛普令、阿法罗定、阿司匹林铝(乙酰水杨酸盐)、安西奈德、氨芬酸、氨氯苯噻嗪、3-氨基-4-羟丁酸、2-氨基-4-甲基吡啶、氨丙吡酮、氨基比林、阿米西群、水杨酸铵、安吡昔康、呱氨托美丁、阿尼利定、安替比林、安曲非宁、阿扎丙宗、丙酸倍氯米松、苄达酸、贝诺酯、苯噻洛芬、苄哌吡酮、苄达明、苄吗啡、柏莫洛芬、倍他米松、倍他米松-17-戊酸盐、贝齐米特、 $[\alpha]$ -没药醇、溴芬酸、对溴乙酰苯胺、5-溴酸酯、溴水杨醇、布西丁、布氯酸、布可隆、布地奈德、丁苯羟酸、丁丙二苯肼、丁丙诺啡、布他西丁、布替布芬、布托啡诺、卡马西平、卡比芬、卡洛芬、卡沙兰、三氯叔丁醇、氯泼尼松、氯乙苯噻嗪酮、水杨酸胆碱、辛可芬、桂美辛、西拉马朵、环氯茛酸、氯倍他索、氯可托龙、氯美辛、氯尼他秦、氯尼辛、氯吡酸、氯泼尼醇、丁香(clove)、可待因、溴甲可待因、可待因磷酸盐、硫酸可待因、可的松、克罗丙胺、克罗丙胺、克罗乙胺、环佐辛、地夫可特、去氢睾酮、地素吗啡、地奈德、去羟米松、地塞米松、地塞米松-21-异烟酸盐、右奥沙屈、右吗拉胺、右丙氧芬、右丙氧芬、地佐辛、地恩丙胺、二醋吗啡、双氯芬酸、二苯米唑、联苯吡胺、二氟拉松、二氟可龙、二氟尼柳、二氟泼尼酯、双氢可待因、双氢可待因酮烯醇乙酸酯、双氢吗啡、乙酰水杨酸二羟铝、地美沙朵、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、diprocetyl、安乃近、地他唑、屈噻昔康、依莫法宗、恩芬那酸、甘草次酸、依匹唑、依他佐辛、依特柳酯、乙水杨胺、依索庚嗪、依托沙秦、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托度酸、依托芬那酯、依托尼秦、丁香酚、联苯乙酸、芬布芬、芬克洛酸、芬度柳、非诺洛芬、芬太尼、芬替酸、非普地醇、非普拉宗、夫洛非宁、氟扎可特、氟氯奈德、氟芬那酸、二氟美松、氟尼缩松、氟尼辛、氟诺洛芬、氟轻松、醋酸氟轻松、氟轻松、氟可丁酯、氟考龙、氟苯乙砒、氟米龙、氟培龙、氟吡汀、氟泼尼定、氟泼尼龙、氟丙喹宗、氟氢缩松、氟比洛芬、氟替卡松、福莫可他、磷柳酸、龙胆酸、格拉非宁、葡美辛、水杨酸乙二醇酯、愈创蓝油烃、哈西奈德、乌倍他索、卤米松、卤泼尼松、海洛英、氢可酮、氢可他酯、氢化可的松、氢化可的松乙酸酯、氢化可的松琥珀酸酯、氢化可的松半琥珀酯、氢化可的松21-赖氨酸盐、氢化可的松环戊丙酸酯、氢吗啡酮、羟哌替啶、异丁芬酸、异丁洛芬、异丁普生、水杨酸咪唑、吡啶美辛、吡啶洛芬、三苯唑酸、异氟泼尼龙、9-氟强的松龙-21-醋酸酯、isoladol、异美沙酮、异尼辛、伊索克酸、伊索昔康、凯托米酮、酮洛芬、酮咯酸、对乙酰乙氧苯胺、来苯胺、左洛啡烷、左吗南、左芬啡烷、洛芬太尼、氯那唑酸、氯诺昔康、洛索洛芬、赖氨酸乙酰水杨酸、马泼尼酮、甲氯芬那酸、甲羟松、甲芬那酸、美洛昔康、哌替啶、甲泼尼松、美普他酚、氨基水杨酸、美他佐辛、美沙酮、左美丙嗪、甲基氢化泼尼松、醋酸甲基氢化泼尼松、甲泼尼龙、甲基氢化泼尼松suleptnate、甲嗪酸、甲氧夫啉、美托酮、莫非布宗、莫苯唑酸、莫米松、吗拉宗、吗啡、盐酸吗啡、硫酸吗啡、水杨吗啉、麦罗啡、萘丁美酮、纳布啡、烯丙吗啡、水杨酸1-萘酯、萘普生、罂粟

碱、奈福泮、尼可吗啡、烟胺比林、尼氟灭酸、尼美舒利、5'-硝基-2'-丙氧基乙酰苯胺、去甲左啡诺、去甲美沙酮、去甲吗啡、诺匹哌酮、奥沙拉秦、阿片、奥沙西罗、oxametacine、奥沙普秦、羟考酮、羟吗啡酮、羟布宗、阿片全碱、帕拉米松、瑞尼托林、帕沙米特、喷他佐辛、哌立索唑、非那西丁、苯吗庚酮、非那佐辛、盐酸非那吡啶、非诺可、苯哌利定、非诺吡酮、羟苯乙吗喃、乙酰水杨酸苯酯、苯丁唑酮、水杨酸苯酯、非尼拉朵、吡优布芬、匹米诺定、哌布宗、哌立酮、吡拉唑酸、哌肟米特、吡罗昔康、吡洛芬、普拉洛芬、泼尼卡酯、去氢氢化可的松、泼尼松、强的松龙戊酸酯、泼尼立定、丙谷美辛、普罗庚嗪、二甲哌替啶、丙帕他莫、丙哌利定、丙吡兰、右丙氧芬、异丙安替比林、普罗嗪宗、丙替嗪酸、普罗沙唑、雷米那酮、瑞芬太尼、甲硫利马唑、醋水杨胺、水杨苷、水杨酰胺、水杨酰胺O-乙酸、水杨酸、水杨基硫酸、双水杨酯、沙维林、西美曲特、舒芬太尼、柳氮磺吡啶、舒林酸、超氧化物歧化酶、舒洛芬、琥布宗、他尼氟酯、替尼达普、替诺昔康、特罗芬那酯、粉防己碱、噻唑丁炎酮、噻洛芬酸、噻拉米特、替利定、替诺立定、替可的松、托芬那酸、托美丁、曲马多、曲安西龙、曲安奈德、托培辛、维米醇、联苯丁酸、希莫洛芬、扎托洛芬以及苯酰吡酸钠。

[0380] 在一个实施方案中，一种在此描述的粒子可以与一种用于治疗或者预防炎症的选择性的COX-2抑制剂一起给药。示例性的选择性的COX-2抑制剂包括，例如，地拉考昔、帕瑞考昔、塞来考昔、伐地考昔、罗非考昔、艾托考昔以及芦米考昔。

[0381] 在一些实施方案中，提供的化合物与一种蒽环类抗生素或者一种Topo II抑制剂联合给药。在某些实施方案中，提供的化合物与阿霉素(Dox)联合给药。在某些实施方案中，提供的化合物与硼替佐米(并且更广泛地包括carfilzomib)组合给药。出人意料地，已经发现提供的化合物与Dox或者硼替佐米联合致使一种协同效应(亦即，大于加成的)。

[0382] 病毒感染

[0383] 在此描述的化合物和方法可以被用以治疗或者预防与人类以及其他哺乳动物的病毒感染相关的疾病或者紊乱。在此描述的化合物可以在病毒感染开始发病之前、之时或者之后给药。当预防性地使用时，这些化合物优选地在任何病毒感染或其症状之前被提供。

[0384] 示例性的病毒病包括急性发热性咽炎、咽结膜热、病毒性角膜结膜炎、幼儿肠胃炎、柯萨奇病毒感染、传染性单核细胞增多、伯基特淋巴瘤、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化、肝细胞癌、原发性HSV-1感染(primary HSV-1 infection)(例如，儿童龈口炎、成人扁桃腺炎以及咽头炎、角膜结膜炎)、潜伏性HSV-1感染(latent HSV-1 infection)(例如，唇疱疹以及感冒疮)、原发性HSV-2感染、潜伏性HSV-2感染、无菌性脑膜炎、传染性单核细胞增多、巨大细胞包涵体病、卡波西氏恶性毒瘤、多中心巨大淋巴结增生症(multicentric Castleman disease)、原发性渗出性淋巴瘤、AIDS、流行性感、莱耶综合征、麻疹、传染病后脑脊髓炎、腮腺炎、增生性上皮病变(例如，常见的、平的、跖和肛门生殖器疣，喉乳头状瘤，疣状表皮发育不良)、宫颈癌、鳞状上皮细胞癌、义膜性喉炎、肺炎、细支气管炎、普通感冒、脊髓灰质炎、狂犬病、流感样综合征、严重的细支气管炎与肺炎、德国麻疹、先天性风疹、水痘、以及带状疱疹。

[0385] 示例性的病毒病原体包括腺病病、柯萨奇病毒、登革病毒、脑膜炎病毒、非洲淋巴细胞瘤病毒、甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、1型单纯疱疹病毒、2型单纯疱疹病毒、巨细胞病毒、8型人类疱疹病毒、人免疫缺陷病毒、流行性感、麻疹病毒、腮腺炎病毒、人类乳头瘤病毒、副流感病毒、脊髓灰质炎病毒、狂犬病毒、呼吸道合胞病毒、德国麻

疹病毒、水痘带状疱疹病毒、西尼罗病毒、登革病毒、以及黄热病毒。病毒病原体还可以包括那些引起抗性病毒感染的病毒。

[0386] 抗病毒药是一类特异性地用于治疗病毒感染的药剂。抗病毒作用通常分为三种机制之一：干扰病毒侵袭靶细胞的能力（例如，金刚烷胺、金刚乙胺以及普来可那立），病毒合成的抑制（例如，核苷类似物，例如，阿昔洛韦以及齐多夫定(AZT)）以及病毒释放的抑制（例如，扎那米韦以及奥塞米韦）。

[0387] 眼科

[0388] 在此描述的化合物可以被用以治疗或者预防眼科紊乱。示例性的眼科紊乱包括黄斑水肿（糖尿病的以及非糖尿病的黄斑水肿）、与年龄有关的黄斑湿性以及干性变性、年龄性盘状黄斑变性、囊样黄斑水肿、眼睑水肿、视网膜水肿、糖尿病性视网膜病、脉络膜视网膜病、新生血管性黄斑病变、新生血管性青光眼、眼葡萄膜炎、虹膜炎、视网膜脉管炎、眼内炎、全眼球炎、转移性眼炎、脉络膜炎、视网膜色素上皮炎、结膜炎、睫状体炎、巩膜炎、巩膜外层炎、视神经炎、球后视神经炎、角膜炎、睑炎、渗出性视网膜脱离、角膜溃疡、结膜溃疡、钱币状角膜炎、与组织缺氧或者局部缺血相关的眼科疾病、早产儿视网膜病、糖尿病增生性视网膜病、息肉状脉络膜血管病变、视网膜血管瘤样增生、视网膜动脉阻断、视网膜静脉闭塞、冠茨氏病、家族性渗出性玻璃体视网膜病变、无脉病（高安氏病）、视网膜静脉周围炎、抗磷脂抗体综合征、白血病性视网膜病、粘滞性过高综合征、巨球蛋白血症、干扰素-相关的视网膜病、高血压性视网膜病、放射性视网膜病、角膜上皮干细胞缺乏或白内障。

[0389] 神经变性疾病

[0390] 神经变性是针对神经元的结构或功能的逐渐丧失，包括神经元死亡的涵盖性术语。包括帕金森症、阿尔茨海默氏症以及亨廷顿氏症的许多神经变性疾病的发生是神经变性过程的结果。随着研究进展，与这些疾病有关的疾病在亚细胞水平上彼此显示出许多相似性。这些发现的相似性为可以同时改善多种疾病的进一步治疗提供了希望。在包含非典型性蛋白质装配连同诱导性细胞死亡的不同神经变性紊乱之间存在很多相似之处。

[0391] 阿尔茨海默氏病的特征为在大脑皮层以及某些皮层下区域的神经元以及神经节的损失。这种损失导致包括颞叶以及顶叶，以及额皮质与扣带回的部分的变性的受影响区域的严重萎缩。

[0392] 亨廷顿氏病导致星形胶质细胞增生以及中棘神经元的损失。大脑区域根据它们的结构以及它们所包含的神经元的类型，因为它们累积失去细胞减少的大小而受损。受损区域主要是在纹状体内，但是在额皮质以及颞皮质中也有。该纹状体的丘脑下神经核传递控制信号至该苍白球，该苍白球开始并调节运动。来自丘脑下神经核的信号越弱，由此导致运动开始与调节的减少，从而导致典型性的运动紊乱。示例性的用于亨廷顿氏病的治疗包括丁苯那嗪、神经镇定药、苯并二氮杂卓、金刚烷胺、瑞马西胺、丙戊酸、选择性5羟色胺再吸收抑制剂(SSRIs)、米氮平以及抗紧张剂。

[0393] 在帕金森氏症中通过它损失脑细胞的机理可以包括在受损细胞中的结合至泛素的蛋白 α -突触核蛋白的异常累积。该 α -突触核蛋白-泛素复合体不能被导向至蛋白体。这种蛋白累积形成了路易体的蛋白质细胞质内含物。最新的疾病发病机理研究表明通过 α -突触核蛋白的多巴胺能神经元的死亡取决于在两种主要的细胞器-内质网与高尔基体之间的蛋白运输的结构缺陷。在动物模型中，某些蛋白如Rab1可以逆转这种由 α -突触核蛋白导致的

缺陷。示例性的帕金森病疗法包括左旋多巴,多巴胺受体激动药如包含溴麦角环肽、丙基麦角灵、普拉克索、罗匹尼罗、吡贝地尔、卡麦角林、阿扑吗啡和麦角乙脲,多巴脱羧基抑制剂,MAO-B抑制剂如司来吉兰和雷沙吉兰(selegilene and rasagilene),抗胆碱能类以及金刚烷胺。

[0394] 肌萎缩性侧索硬化(ALS/卢伽雷氏病)是一种运动神经元选择性地定向变性的疾病。示例性的ALS疗法包括利鲁唑、巴氯芬、地西泮、苯海索以及阿米替林。

[0395] 其他的示例性的神经变性的疗法包括反义寡核苷酸以及干细胞。

[0396] 其他的紊乱

[0397] 在此描述的化合物以及组合物还可以用于治疗异常组织生长以及纤维化的紊乱,包括膨胀性心肌症、肥厚性心肌病、限制性心肌病、肺纤维化、肝纤维化、肾小球肾炎以及其他的肾病症。

[0398] 上文的披露总体上描述了本发明。通过参照以下的具体实例可以获得更完整的理解。这些实例仅仅是作为说明性的目的而描述的,并且不旨在限制本发明的范围。考虑了多种形式的变化以及等效物的替代,如同许多情况所建议或使之更方便的。尽管已经在此使用了特定的术语,这些术语旨在说明性的意义并且不是出于限制性的目的。

[0399] 例证

[0400] 缩写:

atm 大气压

[0401] aq. 水的

BINAP 2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘基

	Boc	叔-丁氧基羰基
	CDI	N,N'-羰基二咪唑
	DCC	N,N-二环己基碳二亚胺
	DCM	二氯甲烷
	DBU	二氮杂(1,3)二环[5.4.0]十一烷
	DEA	N,N-二异丙基乙胺
	DIBAL-H	二异丁基氢化铝
	DIC	N,N'-二异丙基碳二亚胺
	DMAP	N,N-二甲基-4-氨基吡啶
	DMF	二甲基甲酰胺
	DMSO	二甲亚砜
	DPPF	二苯基膦二茂铁
	EA	乙酸乙酯
[0402]	EDCI	N-[3-(二甲氨基)丙基]-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐
	EDC	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
	Et ₂ O	二乙醚
	EtOAc	乙酸乙酯
	EtOH	乙醇
	EtI	碘乙烷
	Et	乙基
	Fmoc	9-芴甲氧羰基
	h	小时
	HetAr	杂芳基
	HOBt	N-羟基苯并三唑
	HBTU	O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯
	HPLC	高效液相色谱法
	LAH	氢化铝锂
	LCMS	HPLC 质谱

	MCPBA	间氯苯甲酸
	MeCN	乙腈
	MeOH	甲醇
	min	分钟
	MeI	碘甲烷
	MeMgCl	甲基氯化镁
	Me	甲基
	n-BuLi	1-丁基锂
	NaOAc	乙酸钠
	NMR	核磁共振
	NMP	N-甲基吡咯烷酮
	nBuLi	1-丁基锂
	o.n.	过夜
[0403]	RT, rt, r.t.	室温
	TEA	三乙胺
	THF	四氢呋喃
	nBu	正丁基
	OMs	甲磺酸酯或者或者甲磺酸酯
	OTs	甲苯磺酸盐 (Tosylate 或者 toluene sulfonate) 或者 4-甲苯磺酸盐
	PCC	氯铬酸吡啶
	PPTS	对甲苯磺酸吡啶鎓
	TBAF	氟化四丁铵
	pTsOH	对甲基苯磺酸
	SPE	固相萃取 (通常包含用于微色谱法的硅胶)
	sat.	饱和的
	GP	保护基团
	mins	分钟

[0404] 通过此类过程在下文中的描述,应当理解的是,在适当的情况下,将加入适当的保护基团,并且随后以易于被有机合成领域的普通技术人员所理解的方式,从不同的反应物以及中间体中去除。用于使用此类保护基团的常规程序连同适当的保护基团的实例描述于,例如,在《有机合成中的保护基团》T.W.Green,P.G.M.Wuts著,威利出版社,纽约,1999年(“Protective Groups in Organic Synthesis”,T.W.Green,P.G.M.Wuts,Wiley-Interscience,New York,(1999))中。还应理解的是,通过化学操作将一个基团或者取代基

转化为另一个基团或者取代基,可以在任何中间体或者终产物上,在形成终产物的合成途径下实施,其中,可能的转化类型仅受在该阶段的分子所带的官能度与该转化中使用的条件或者试剂的固有不相容性的限制。此类固有的不相容性以及通过以适当的顺序进行适当的转化以及合成步骤从而避免它们发生的方法将是易于被有机合成领域的普通技术人员所理解的。在下文给出了转化的实例,并且应当理解的是,所描述的转化不仅限制于用于例证的转化的属类的基团或者取代基。关于其他的适当的转化的参考和描述在《综合有机转化-官能团制备指南》,R.C.Larock著,VHC出版公司,1998年(“Comprehensive Organic Transformations-A Guide to Functional Group Preparations”R.C.Larock,VHC Publishers,Inc.(1989))中给出。其他的适当的反应的参考和描述在有机化学教科书,例如《高等有机化学》,March著,第4版,McGraw Hill出版公司,1992年(“Advanced Organic Chemistry”,March,4th ed.McGraw Hill(1992))或者《有机合成》,Smith著,McGraw Hill出版公司,1994年(“Organic Synthesis”,Smith,McGraw Hill,(1994))中给出。用于纯化中间体以及终产物的技术包括,例如,在柱上或者旋转板上的正相和反相色谱法或、重结晶、蒸馏以及液-液或者固-液萃取,它们将易于被在本领域的普通技术人员所理解。除非进行不同地定义,取代基以及基团的定义是如在化学式I中的。术语“室温”以及“环境温度”应当指的是,除非另外说明,一个在16°C和25°C之间的温度。术语“回流”应当指的是,除非另行说明,关于在指定的溶剂沸点或其之上温度下使用一种溶剂。

[0405] 以类似的方式,合成下列化合物:

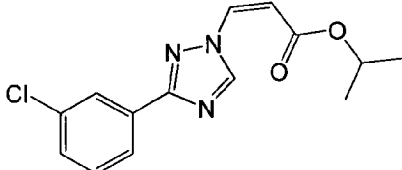
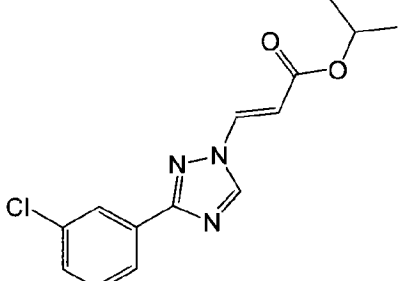
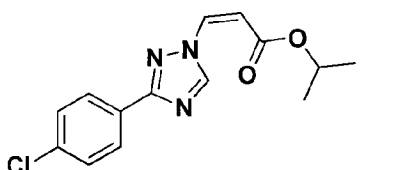
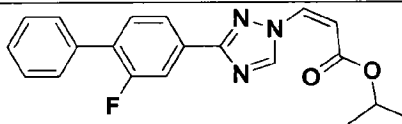
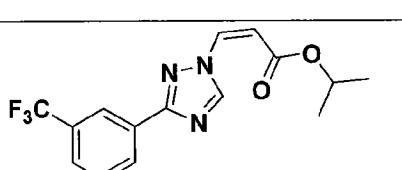
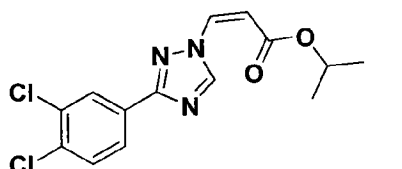
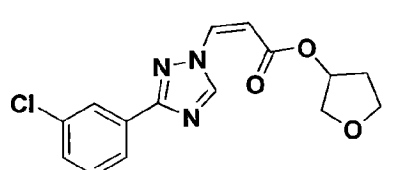
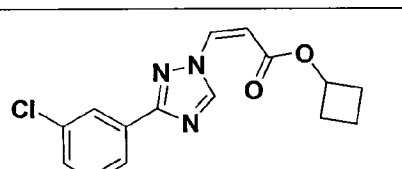
[0406] A=<1uM;B=1-10uM;C=>10uM;NT=未检测。

[0407] 表1.

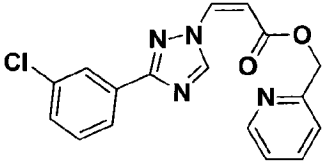
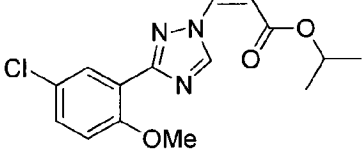
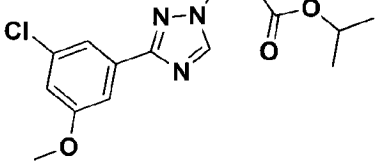
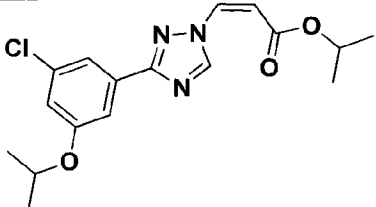
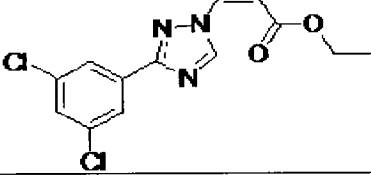
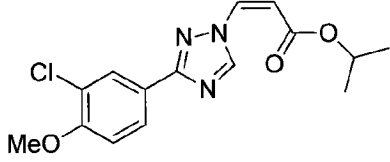
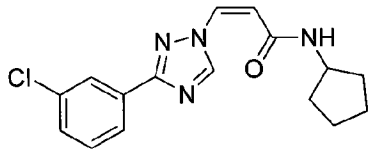
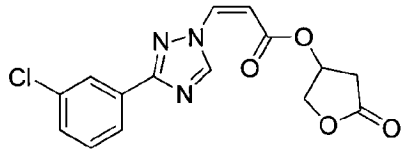
[0408]

实例	结构	名称	Rev 输出 (%)/[IC ₅₀]或者
----	----	----	-------------------------------------

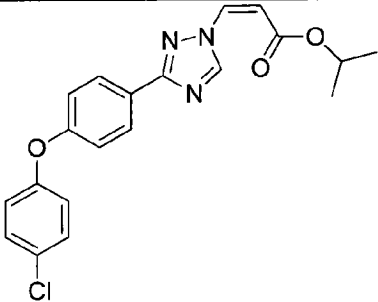
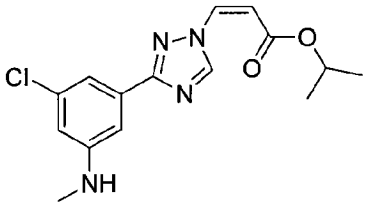
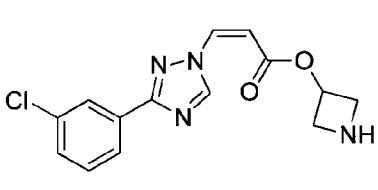
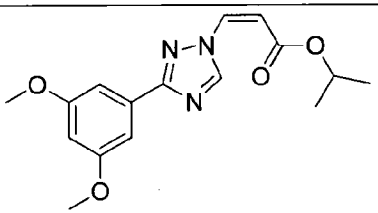
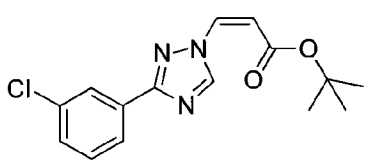
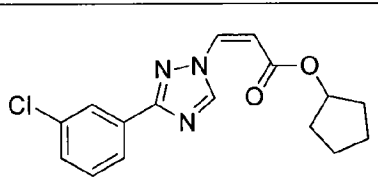
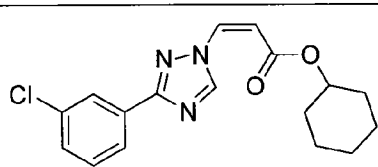
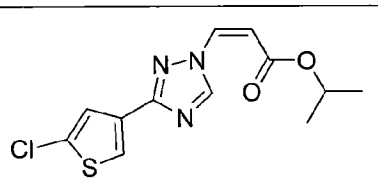
[0409]

			细胞毒性[EC ₅₀]
1		(Z)-3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]-三唑-1-基]-丙烯酸异丙基酯	A
2		(E)-3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]-三唑-1-基]-丙烯酸异丙基酯	C
3		(Z)-异丙基 3-(3-(4-氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A
4		(Z)-异丙基 3-(3-(2-氟-[1,1'-联苯基]-4-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	C
5		(Z)-异丙基 3-(3-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A
6		(Z)-异丙基 3-(3-(3,4-二氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A
7		(Z)-四氢呋喃-3-基 3-(3-(3-氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A
8		(Z)-环丁基 3-(3-(3-氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A

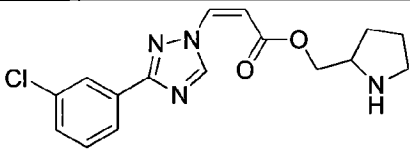
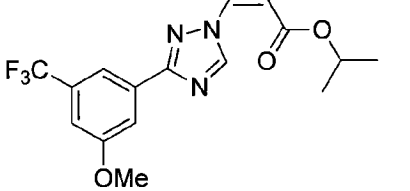
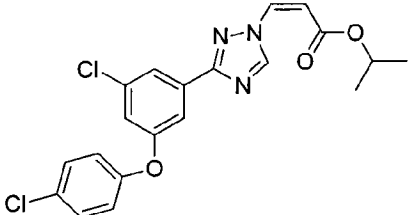
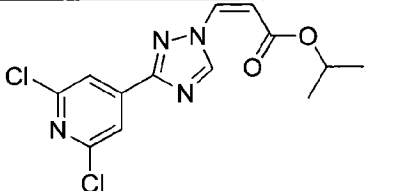
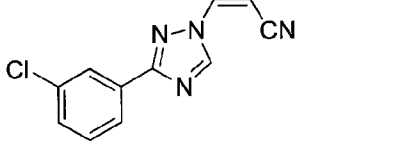
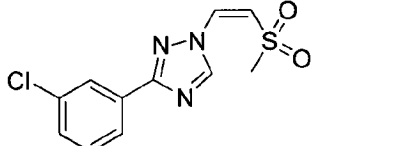
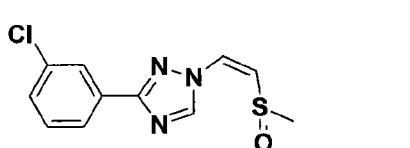
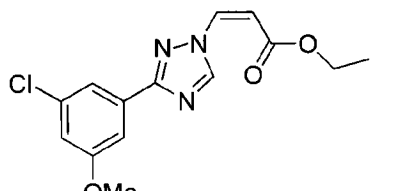
[0410]

9		(Z)-吡啶-2-基甲基 3-(3-(3-氯苯 基)-1H-1,2,4-三唑-1- 基)丙烯酸酯	A
10		(Z)-异丙基 3-(3-(5-氯 -2-甲氧基苯 基)-1H-1,2,4-三唑-1- 基)丙烯酸酯	A
11		(Z)-异丙基 3-(3-(3-氯 -5-甲氧基苯 基)-1H-1,2,4-三唑-1- 基)丙烯酸酯	A
12		(Z)-异丙基 3-(3-(3-氯 -5-异丙氧基苯 基)-1H-1,2,4-三唑-1- 基)丙烯酸酯	A
13		(Z)-3-[3-(3,5-二氯-苯 基)-[1,2,4]三唑-1-基]- 丙烯酸乙基酯	A
14		(Z)-异丙基 3-(3-(3-氯 -4-甲氧基苯 基)-1H-1,2,4-三唑-1- 基)丙烯酸酯	B
15		(Z)-3-(3-(3-氯苯 基)-1H-1,2,4-三唑-1- 基)-N-环戊基丙烯酰 胺	C
16		(Z)-5-氧基四氢呋喃-3- 基 3-(3-(3-氯苯 基)-1H-1,2,4-三唑-1- 基)丙烯酸酯	B

[0411]

17		(Z)-异丙基 3-(3-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	B
18		(Z)-异丙基 3-(3-(3-氯-5-(甲氨基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A
19		(Z)-氮杂环丁烷-3-基 3-(3-(3-氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A
20		(Z)-异丙基 3-(3-(3,5-二甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A
21		(Z)-叔丁基 3-(3-(3-氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	B
22		(Z)-环戊基 3-(3-(3-氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A
23		(Z)-环己基 3-(3-(3-氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A
24		(Z)-异丙基 3-(3-(5-氯噻吩-3-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A

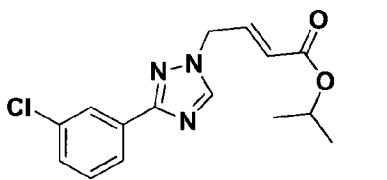
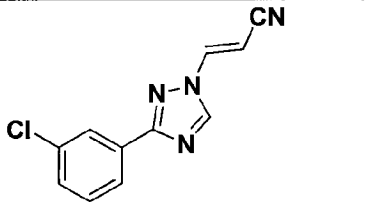
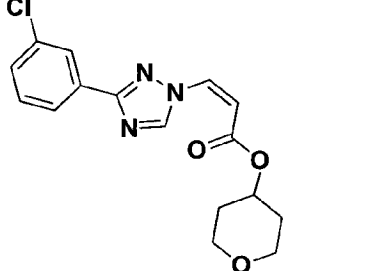
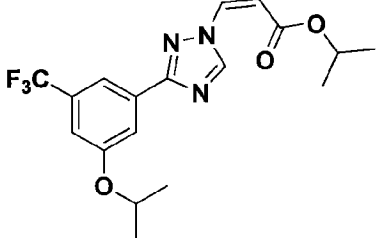
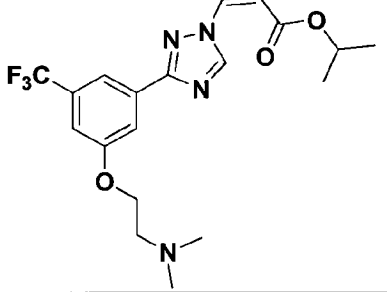
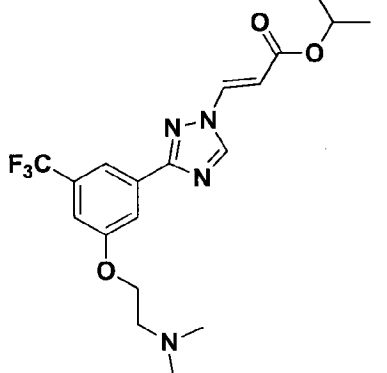
[0412]

25		(Z)-吡咯烷-2-基甲基 3-(3-(3-氯苯 基)-1H-1,2,4-三唑-1- 基)丙烯酸酯	B
26		(Z)-异丙基 3-(3-(3-甲 氧基-5-(三氟甲基)苯 基)-1H-1,2,4-三唑-1- 基)丙烯酸酯	A
27		(Z)-异丙基 3-(3-(3-氯 -5-(4-氯苯氧基)苯 基)-1H-1,2,4-三唑-1- 基)丙烯酸酯	B
28		(Z)-异丙基 3-(3-(2,6- 二氯吡啶-4- 基)-1H-1,2,4-三唑-1- 基)丙烯酸酯	A
29		(Z)-3-(3-(3-氯苯 基)-1H-1,2,4-三唑-1- 基)丙烯腈	A
30		(Z)-3-(3-氯苯 基)-1-(2-(甲磺酰基)乙 烯基)-1H-1,2,4-三唑	A
31		(Z)-乙基 3-(3-(3-氯-5- 甲氧基苯基)-1H-1,2,4- 三唑-1-基)丙烯酸酯	B
32		(Z)-甲基 3-(3-(3-氯-5- 甲氧基苯基)-1H-1,2,4- 三唑-1-基)丙烯酸酯	A

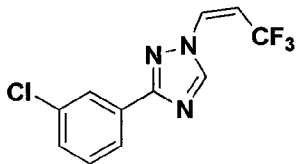
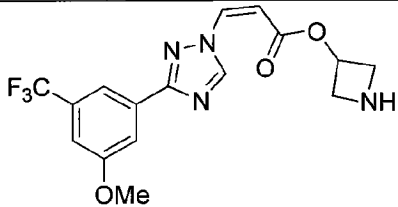
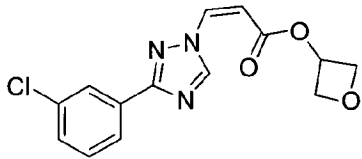
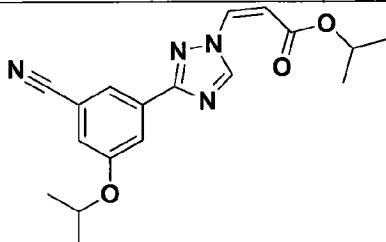
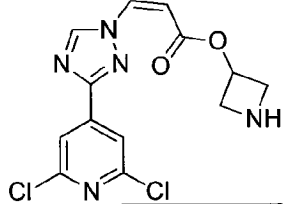
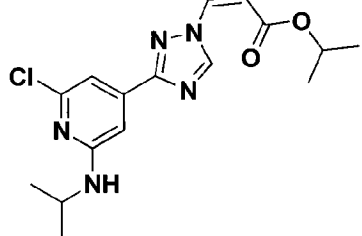
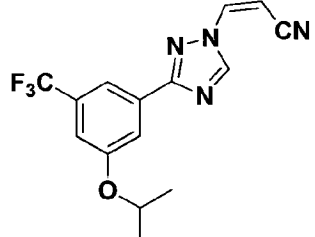
[0413]

33		(Z)-甲基 3-(3-(3-氯-5-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A
34		(Z)-(1H-咪唑-5-基)甲基 3-(3-(3-氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	B
35		(Z)-异丙基 3-(3-(5-氯吡啶-3-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A
36		(Z)-1-(氮杂环丁烷-1-基)-3-(3-(3-氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙-2-烯-1-酮	A
37		(Z)-异丙基 3-(3-(间甲苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A
38		(Z)-异丙基 3-(3-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A
39		(Z)-异丙基 3-(3-(2-氯-6-异丙氧基吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A
40		(Z)-异丙基 4-(3-(3-氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-烯酸酯	B

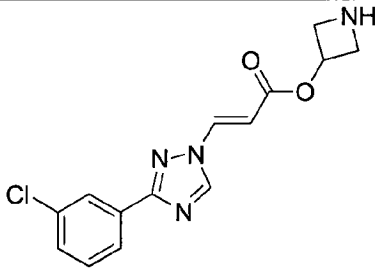
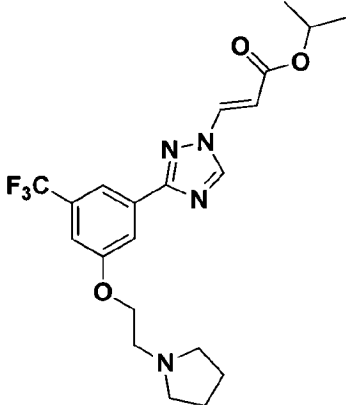
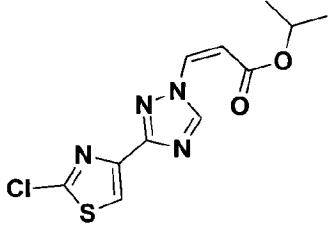
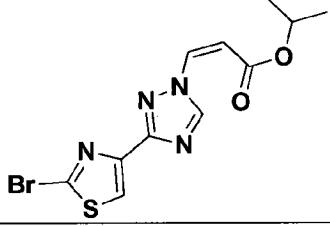
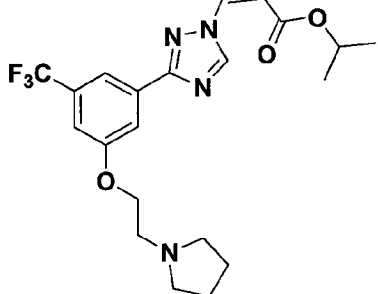
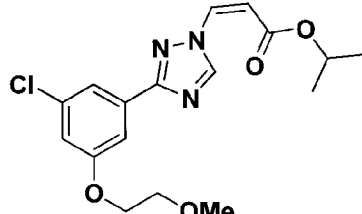
[0414]

41		(E)-异丙基 4-(3-(3-氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-烯酸酯	B
42		(E)-3-(3-(3-氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯腈	B
43		(Z)-四氢-2H-吡喃-4-基 3-(3-(3-氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A
44		(Z)-异丙基 3-(3-(3-异丙氧基-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A
45		(Z)-异丙基 3-(3-(3-(2-(二甲氨基)乙氧基)-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A
46		(E)-异丙基 3-(3-(3-(2-(二甲氨基)乙氧基)-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	B

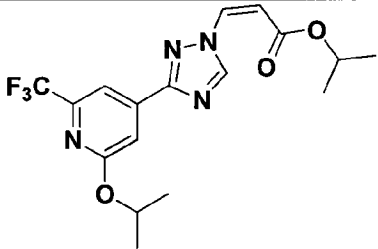
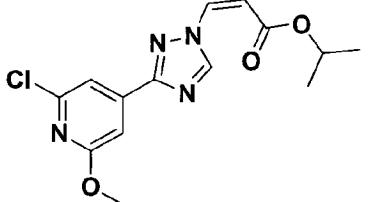
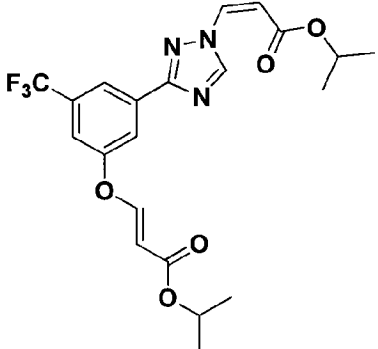
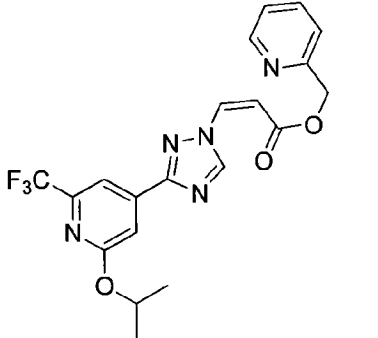
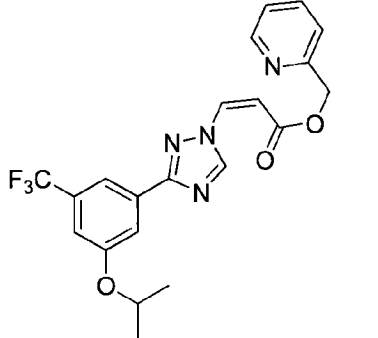
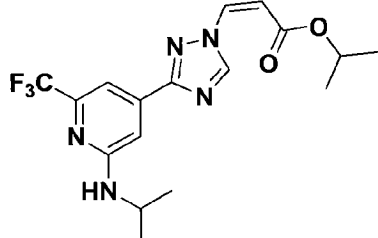
[0415]

47		(Z)-3-(3-氯苯基)-1-(3,3,3-三氟丙-1-烯-1-基)-1H-1,2,4-三唑	B
48		(Z)-氮杂环丁烷-3-基 3-(3-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A
49		(Z)-氧杂环丁烷-3-基 3-(3-(3-氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A
50		(Z)-异丙基 3-(3-(3-氰基-5-异丙氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A
51		(Z)-氮杂环丁烷-3-基 3-(3-(2,6-二氯吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A
52		(Z)-异丙基 3-(3-(2-氯-6-(异丙基氨基)吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A
53		(Z)-3-(3-(3-异丙氧基-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯腈	A

[0416]

54		(E)-氮杂环丁烷-3-基 3-(3-(3-氯苯 基)-1H-1,2,4-三唑-1- 基)丙烯酸酯	B
55		(E)-异丙基 3-(3-(3-(2-(吡咯烷-1- 基)乙氧基)-5-(三氟甲 基)苯基)-1H-1,2,4-三 唑-1-基)丙烯酸酯	C
56		(Z)-异丙基 3-(3-(2-氯 噻唑-4-基)-1H-1,2,4- 三唑-1-基)丙烯酸酯	B
57		(Z)-异丙基 3-(3-(2-溴 噻唑-4-基)-1H-1,2,4- 三唑-1-基)丙烯酸酯	B
58		(Z)-异丙基 3-(3-(3-(2-(吡咯烷-1- 基)乙氧基)-5-(三氟甲 基)苯基)-1H-1,2,4-三 唑-1-基)丙烯酸酯	A
59		(Z)-异丙基 3-(3-(3-氯 -5-(2-甲氧基乙氧基) 苯基)-1H-1,2,4-三唑 -1-基)丙烯酸酯	A

[0417]

60		(Z)-异丙基 3-(3-(2-异丙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A
61		(Z)-异丙基 3-(3-(2-氯-6-甲氧基吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A
62		(E)-异丙基 3-(3-(1-((Z)-3-异丙氧基-3-氧基丙-1-烯-1-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯氧基)丙烯酸酯	B
63		(Z)-吡啶-2-基甲基 3-(3-(2-异丙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A
64		(Z)-吡啶-2-基甲基 3-(3-(3-异丙氧基-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A
65		(Z)-异丙基 3-(3-(2-(异丙基氨基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A

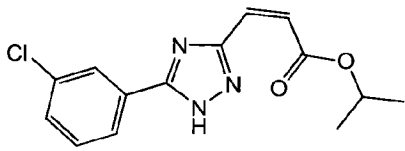
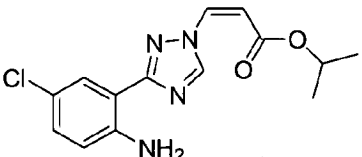
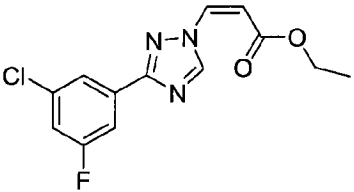
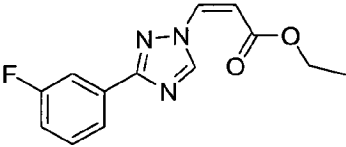
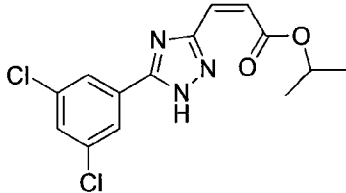
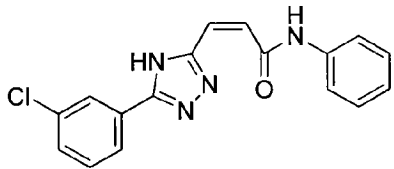
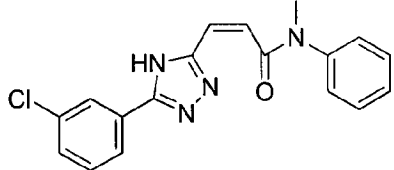
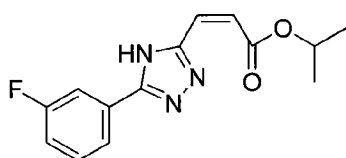
[0418]

66		(Z)-异丙基 3-(3-(2-(环丁基氨基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A
67		(Z)-异丙基 3-(3-(3-(甲磺酰基)-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A
68		(Z)-异丙基 3-(3-(3-(异丙基氨基)-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	NT
69		(Z)-异丙基 3-(3-(3-(环丁基氨基)-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	NT
70		(Z)-异丙基 3-(3-(3-(三氟-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	NT
71		(Z)-1-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-3-(3-(3-(甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙-2-烯-1-酮	NT
72		(Z)-3-(3-(3-氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮	NT

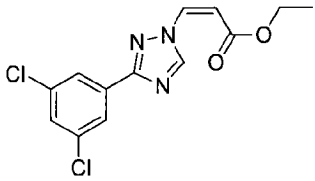
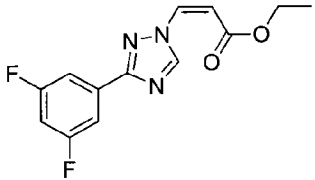
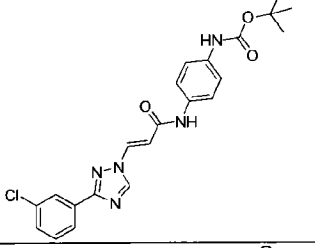
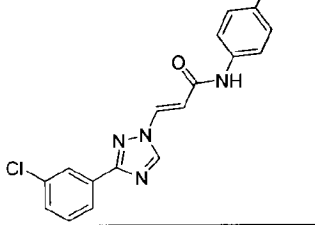
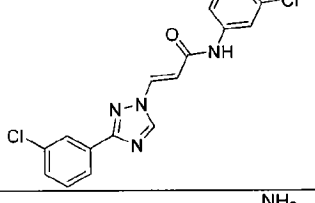
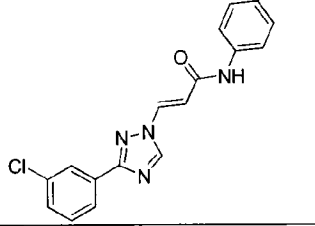
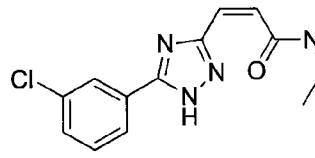
[0419]

73		(Z)-1-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-3-(3-(3-异丙氧基-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙-2-烯-1-酮	NT
74		(Z)-异丙基 3-(3-(3-羟基-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	NT
75		(Z)-异丙基 3-(3-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	NT
76		(Z)-3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]-三唑-1-基]-丙烯酸乙基酯	A
77		(E)-3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]-三唑-1-基]-丙烯酸乙基酯	C
78		(E)-3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]-三唑-1-基]-丙烯酸叔丁基酯	C
79		(Z)-3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]三唑-1-基]-丙烯酸苯基酯	A

[0420]

80		(Z)-3-[5-(3-氯-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基]-丙烯酸异丙基酯	A
81		3-[3-(2-氨基-5-氯-苯基)-[1,2,4]三唑-1-基]-丙烯酸异丙基酯	A
82		3-[3-(3-氯-5-氟-苯基)-[1,2,4]三唑-1-基]-丙烯酸乙基酯	B
83		3-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑-1-基]-丙烯酸乙基酯	NT
84		(Z)-异丙基 3-(5-(3,5-二氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙烯酸酯	B
85		(Z)-3-(5-(3-氯苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-N-苯基丙烯酰胺	C
86		(Z)-3-(5-(3-氯苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-N-甲基-N-苯基丙烯酰胺	C
87		(Z)-异丙基 3-(5-(3-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)丙烯酸酯	B

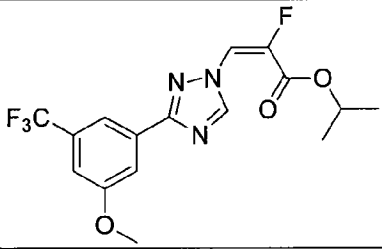
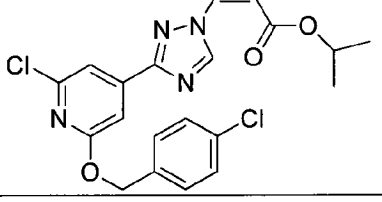
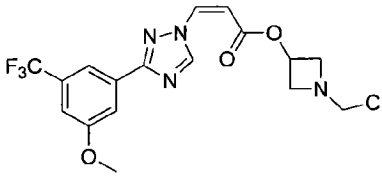
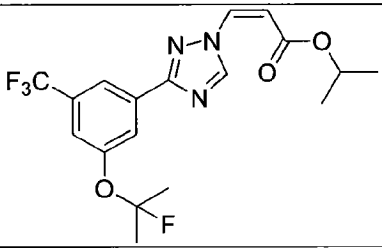
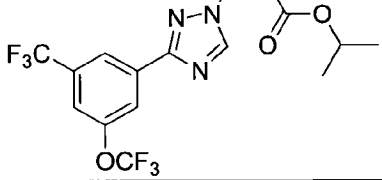
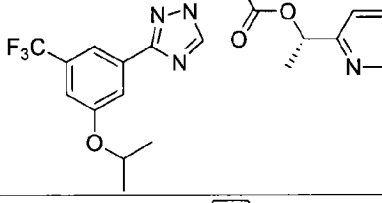
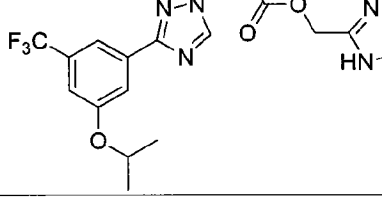
[0421]

88		(Z)-乙基 3-(3-(3,5-二氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	A
89		(Z)-乙基 3-(3-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	B
90		(E)-叔丁基 (4-(3-(3-(3-氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酰氨基)苯基)氨基甲酸酯	C
92		(E)-3-(3-(3-(3-氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(4-甲氧基苯基)丙烯酰胺	C
93		(E)-N-(3-氯-苯基)-3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]-三唑-1-基]-丙烯酰基酰胺	C
94		(E)-N-(4-氨基-苯基)-3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]-三唑-1-基]-丙烯酰基酰胺	C
95		3-[5-(3-氯-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基]-N-异丙基-N-甲基-丙烯酰胺	C

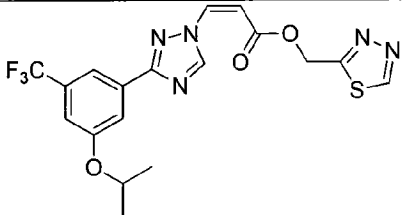
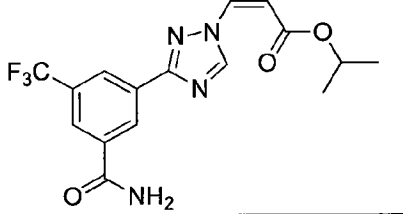
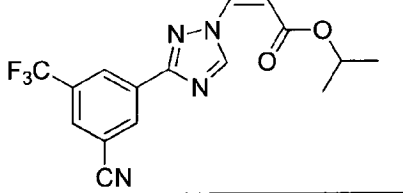
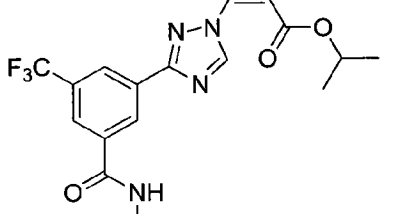
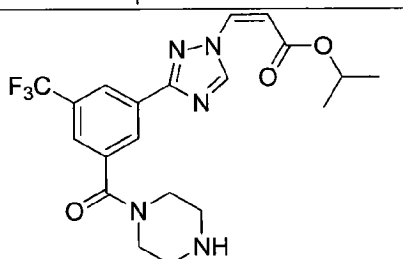
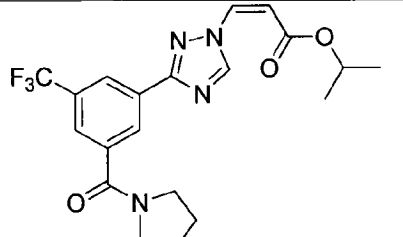
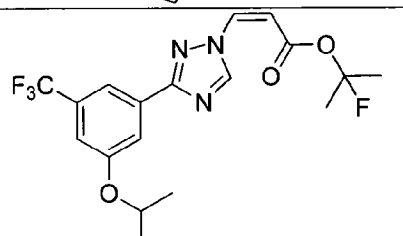
[0422]

96		(Z)-异丙基 3-(3-(5-氯-2-(1H-咪唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	NT
97		(Z)-异丙基 3-(3-(6-氟-1H-吲哚-4-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	NT
98		(Z)-异丙基 3-(3-(4-氯萘-2-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	NT
99		(Z)-异丙基 3-(3-(3-(异丙基氨基)-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	NT
100		(Z)-异丙基 3-(3-(3-((4-氯苯基)氨基)-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	NT
101		(Z)-异丙基 3-(3-(3-(5-(吡啶-2-基)氧基)-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	NT
102		(1Z,2Z)-异丙基 N-氟基-3-(3-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酰基亚氨酸酯	NT

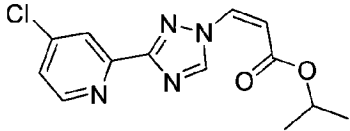
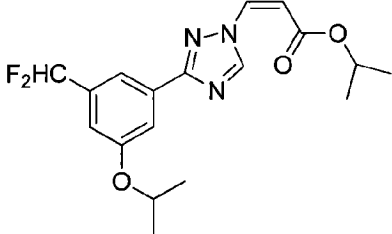
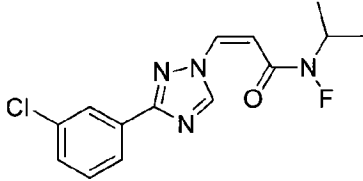
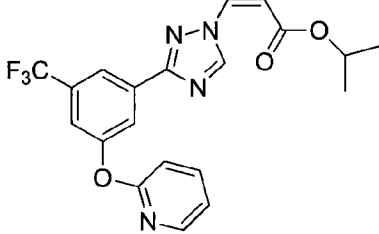
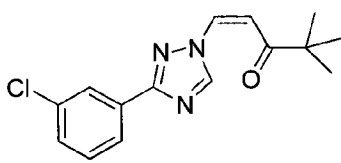
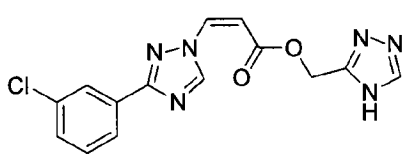
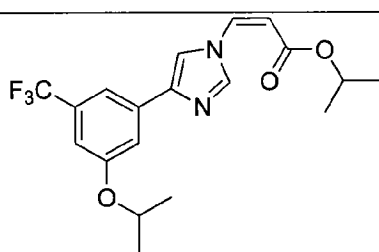
[0423]

103		(E)-异丙基 2-氟-3-(3-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	NT
104		(Z)-异丙基 3-(3-(2-氯-6-((4-氯苄基)氧基)吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	NT
105		(Z)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基 3-(3-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	NT
106		(Z)-异丙基 3-(3-(3-((2-氟丙-2-基)氧基)-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	NT
107		(Z)-异丙基 3-(3-(3-(三氟甲氧基)-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	NT
108		(S,Z)-1-(吡啶-2-基)乙基 3-(3-(3-异丙氧基-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	NT
109		(Z)-(1H-咪唑-2-基)甲基 3-(3-(3-异丙氧基-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	NT

[0424]

110		(Z)-(1,3,4-噻二唑-2-基)甲基 3-(3-(3-异丙氧基-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	NT
111		(Z)-异丙基 3-(3-(3-氨基甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	NT
112		(Z)-异丙基 3-(3-(3-氰基-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	NT
113		(Z)-异丙基 3-(3-(3-(甲基氨基甲酰基)-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	NT
114		(Z)-异丙基 3-(3-(3-(哌嗪-1-羰基)-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	NT
115		(Z)-异丙基 3-(3-(3-(吡咯烷-1-羰基)-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	NT
116		(Z)-2-氟丙-2-基 3-(3-(3-(3-异丙氧基-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	NT

[0425]

117		(Z)-异丙基 3-(3-(4-氯吡啶-2-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	NT
118		(Z)-异丙基 3-(3-(3-(二氟甲基)-5-异丙氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	NT
119		(Z)-3-(3-(3-氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-氟-N-异丙基丙烯酰胺	NT
120		(Z)-异丙基 3-(3-(3-(吡啶-2-基氧基)-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	NT
121		(Z)-1-(3-(3-氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4,4-二甲基戊-1-烯-3-酮	NT
122		(Z)-(4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基 3-(3-(3-氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯	NT
123		(Z)-异丙基 3-(4-(3-异丙氧基-5-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)丙烯酸酯	NT

[0426]

124		(Z)-异丙基 3-(2-(3-异丙氧基-5-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-4-基)丙烯酸酯	NT
125		(Z)-异丙基 3-(5-(3-异丙氧基-5-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯-3-基)丙烯酸酯	NT
126		(Z)-异丙基 3-(3-(3-异丙氧基-5-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯-1-基)丙烯酸酯	NT
127		(Z)-异丙基 3-(3-(3-异丙氧基-5-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙烯酸酯	NT
128		(Z)-异丙基 3-(5-(3-异丙氧基-5-(三氟甲基)苯基)-2H-四氮唑-2-基)丙烯酸酯	NT

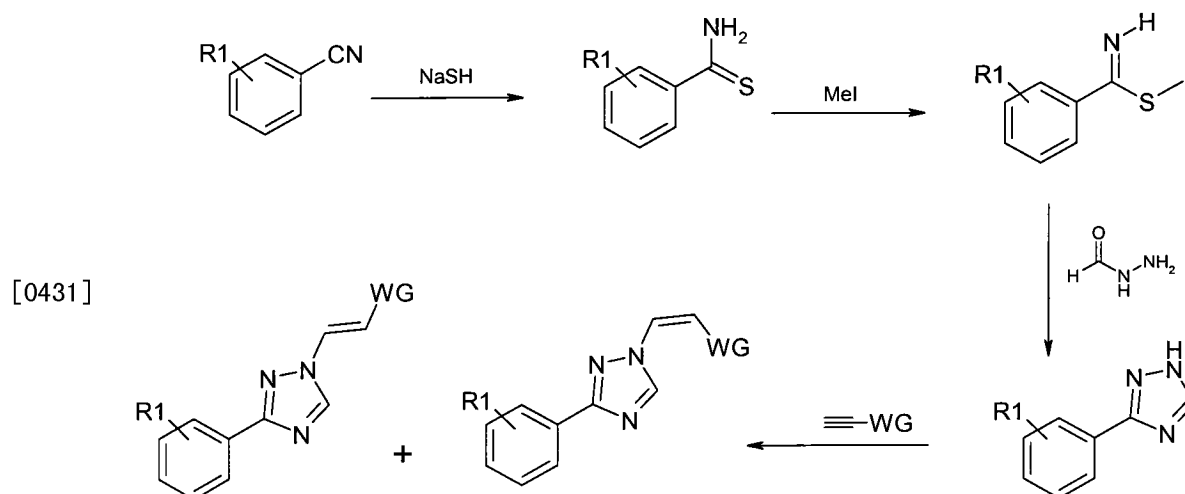
[0427] 通用合成方法

[0428] 用于制备具有化学式I的化合物的一些通用的方法说明于以下方案与实例中。起始材料以及必要中间体在一些情况下是可商购的或者可以根据文献程序(《生物有机化学与医药化学通讯》(Bioorg. Med. Chem. 16, 2008, 9487-9497);《生物有机化学与医药化学通讯》16, 2008, 10031-10310;《合成通讯》(Synthetic Comm. 35, 2005, 761-764))或如在此说明的来制备。

[0429] 某些具有化学式I的吡咯化合物(其中基团A是选自可任选地经一种或多种取代基取代的芳基以及杂芳基并且Het是一种三唑基团(其中双键在一个N处被取代),并且一个WG是氢并且另一个是羧酸、羧酸酯、羧酸酰胺、氰基、等等)可以根据通用方案1来制备。在其中产物是作为一种该双键的顺式或反式异构体的混合物而被获得的步骤中,使用文献中的层析法可以容易地分离纯异构体。

[0430] 应理解,可以在适当时,利用对于本领域内的普通技术人员可用的标准官能团转化技术对在这些方案中描述的化合物中存在的官能团进行进一步的操作,以提供在本发明

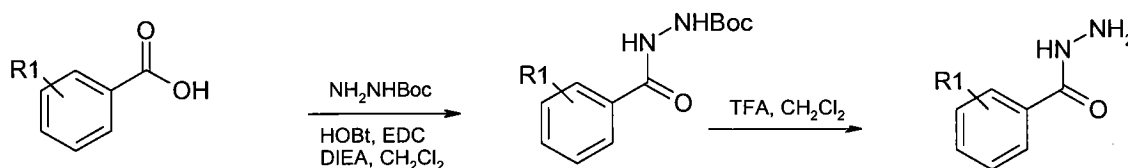
中描述的所希望的化合物。对于本领域普通技术人员明显的其他变体或修饰是在本发明的范围和传授内容之内。



方案1

[0432] 在方案2中,描述了用于制备某些具有化学式I的吡咯化合物的通用方法,其中基团A是选自可任选地经一种或多种取代基取代的芳基以及杂芳基并且Het是一种其双键在一个C处被取代的三唑基团,一个WG是氢而其他是羧酸、羧酸酯、羧酸酰胺、氰基、等等,并且基团-CH=C(WG)₂可以附接至X₁,这些化合物可以根据通用方案2或者方案3来制备。

[0433]

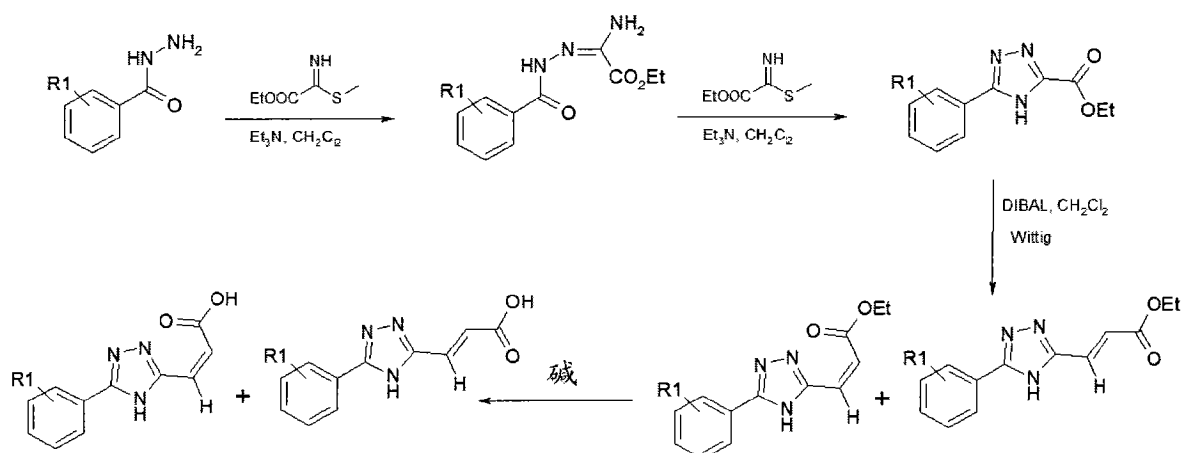


方案2

[0434] 根据方案2,羧酸衍生物可以在一种合适的碳二亚胺(比如EDC[1-(3-二甲基氨基丙基)-3-(乙基碳二亚胺)])的存在下、在作为碱的二异丙基乙胺(DIEA)的存在下、在二氯甲烷中、通过利用HOBT(羟基苯并三唑)活化而与肼基甲酸叔丁酯偶联,以提供酰肼中间体(《有机化学进展》(Advance Org.Chem.)第5板,John Wiley&Sons出版社,纽约,pp.506-512,2001)。

[0435] 如在方案3中显示的,可以使用酰肼中间体构建1,2,4-三唑核心,其中该双键的取代经由碳原子来完成并且可以是酯、酸、酰胺等等。在其中产物是作为一种该双键的顺式或反式异构体的混合物而被获得的步骤中,使用文献中本领域内的普通技术人员已知的层析法可以容易地分离纯异构体。

[0436]



方案 3

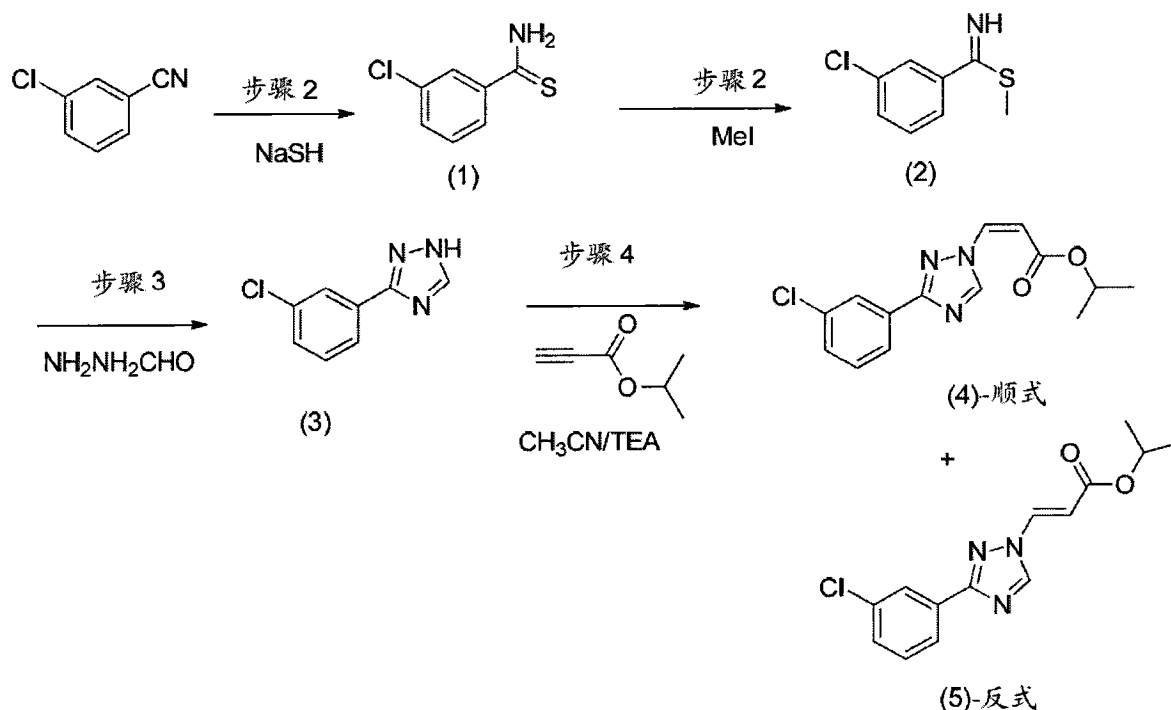
[0437] 用于合成丙炔酸异丙酯的通程序序:



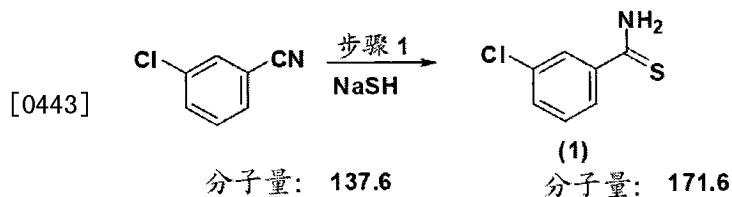
[0439] 在一个3颈2L圆底烧瓶中,将丙炔酸(50g,0.713mmol)溶解在IPA(400mL,8Vol.)中并且添加BF₃-醚合物(202.71g,1.427mmol)并且将反应混合物回流至90℃保持2h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)作为流动相)监测反应的完成并且利用溴甲酚绿观察起始材料的消失。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(1L))中进行淬灭并且在二氯甲烷中(500mL X 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出30.5g纯化合物,产率61%。

[0440] 实例1

[0441]

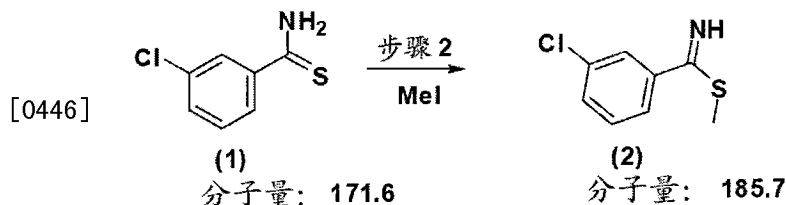


[0442] 中间体(1)的合成



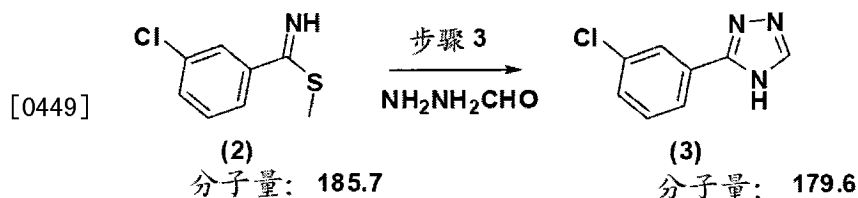
[0444] 在一个配备有顶置式机械搅拌器的3颈2L圆底烧瓶中,一次性将3-氯苄腈(85g, 0.620mmol)添加至硫化钠水合物(90.9g, 1.226mmol)和六水氯化镁(125.86g, 0.620mmol)在1L的DMF中的浆料里,并且将该反应混合物在室温下搅拌2h。反应的进展通过硅胶TLC分析来跟踪,用乙酸乙酯:己烷(1:1)作为流动相。将得到的绿色浆料倾倒进入5000mL水中,并且通过过滤收集所得到的沉淀物。将该粗产物重新悬浮在1N HCl中并且搅拌45min,然后进行过滤并且用水进行洗涤以给出中间体-1(63g, 75%)。Mass/LCMS:180.0; NMR:确定。

[0445] 中间体(2)的合成



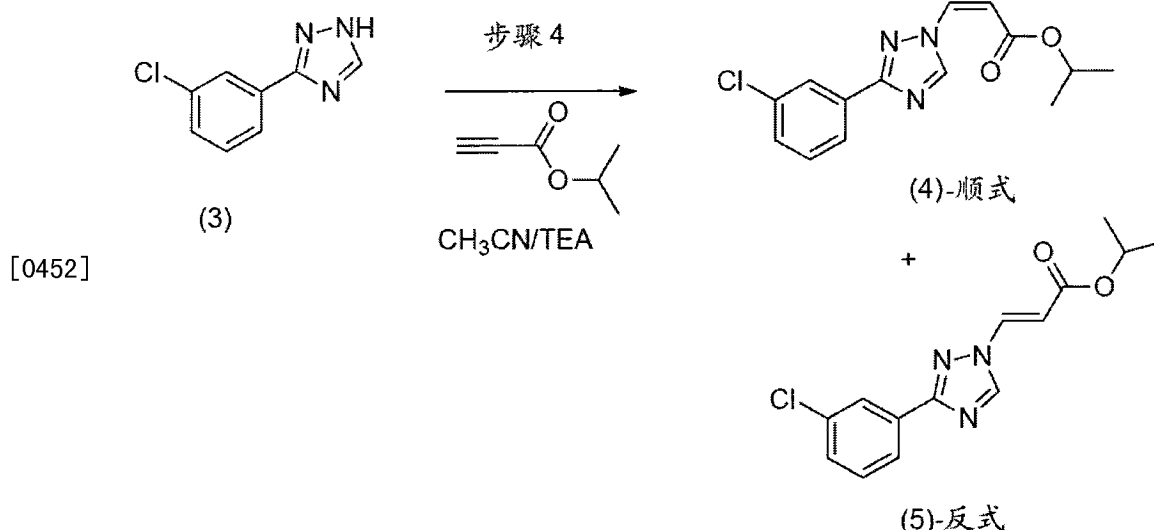
[0447] 在一个配备有顶置式机械搅拌器的3颈2L圆底烧瓶中,用甲基碘(155.8g, 1.1052mmol)处理中间体-1(50.0g, 0.292mmol)在750mL乙酸乙酯中的溶液。将反应搅拌24h并且以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(1:1)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物进行过滤,将沉淀物用乙酸乙酯进行洗涤并且在真空下进行干燥以给出中间体-2(41g, 76%)。Mass/LCMS:180.0; NMR:确定。

[0448] 中间体(3)的合成



[0450] 在一个配备有水冷凝器的3颈1L圆底烧瓶中,在氮气氛下将甲酰肼(16.21g, 0.270mmol)添加至中间体-2(25.0g, 0.135mmol)在250mL DMF中的溶液里。将该反应混合物搅拌16h并且然后在90℃加热3h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(1:1)作为流动相)监测反应的完成。将冷却的反应混合物倾倒进入水中并且用乙酸乙酯进行萃取,用硫酸钠进行干燥,并在真空下进行蒸发以获得中间体-3(19g, 79%)。按照原样使用化合物而不另外地纯化。Mass/LCMS:180.0; NMR:确定。

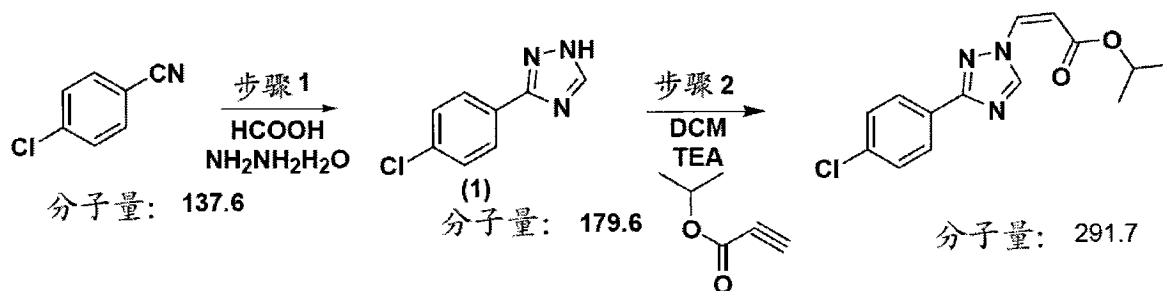
[0451] 实例3的合成



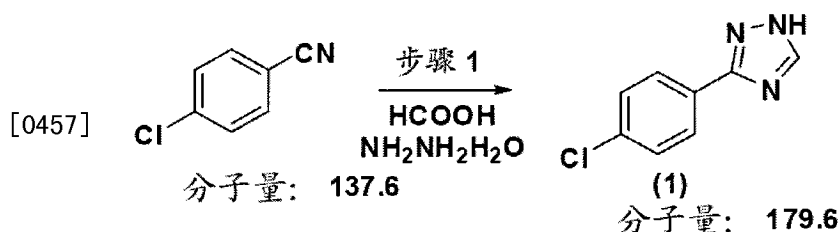
[0453] 在一个3颈250mL圆底烧瓶中,将中间体-3(10g,0.0556mmol)溶解在乙腈(100mL, 10Vo1)中,在氮气氛下在冷却条件下添加TEA(5.62g,0.0556mmol)以及丙炔酸异丙酯(9.36g,0.0835mmol)。将反应混合物在90℃回流过夜并且以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)作为流动相)监测反应的完成。在减压下将乙腈除去以给出粗产物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对化合物进行纯化。以在己烷中的0.25%乙酸乙酯洗脱化合物,并通过combiflash对该化合物进行进一步纯化以给出2.5g该产物;¹H NMR (400MHz,CDCl₃)δ9.72(s,1H),7.39-8.16(m,4H),7.27-7.29(d,J=10.8Hz,1H),5.69-5.71(d,J=10.8Hz,1H),5.10-5.19(m,1H),1.28-1.34(d,6H):LCMS的C₁₄H₁₄ClN₃O₂[M+1]⁺是291.1,发现是291.19,在RT 7.391min(LCMS 98.92%)。

[0454] 实例2

[0455]



[0456] 中间体(1)的合成

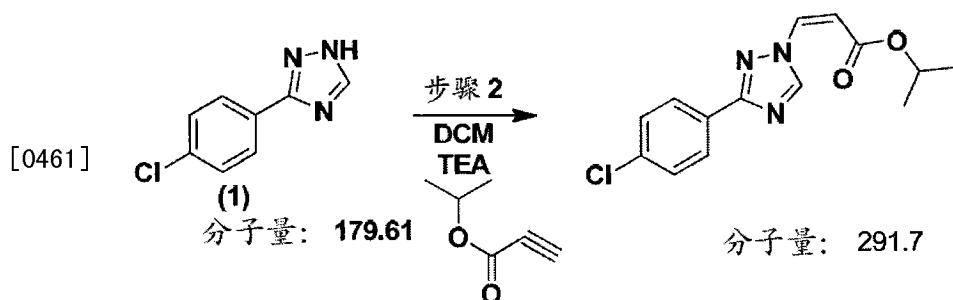


[0458] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将4-氯苄腈(5.0,1当量)与甲酸(25mL,5Vo1)和水合肼(25mL,5Vo1)进行混合并且将反应混合物回流至110℃持续12h。一旦达到90℃,反应是澄清溶液。该反应从始至终保持澄清黄色溶液。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(4:6)流动相)监测反应的完成。12h之后,反应完成并且耗尽原料(worked up)。将反应混合物带至室温并且在

冰-水浆料(100mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(50mL X 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mLX 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出5.5g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对粗化合物进行进一步的纯化。柱纯化以己烷中的5%EtOAc开始,一直到35%。化合物以30%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到35%EtOAc。在45°C/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得0.430g纯化化合物,产率6.6%。Mass/LCMS:180.0;NMR:确定。

[0459] 反式异构体(5;主要异构体):¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ8.53(s,1H),8.23(s,1H),8.09-8.11(m,1H),7.43-7.58(m,2H),6.74-6.76(d,J=13.8Hz,1H),5.10-5.19(m,1H),1.28-1.34(d,6H);LCMS的C₁₄H₁₄ClN₃O₂[M+1]⁺291.1,发现值291.19(LCMS98.92%),RT 7.391min。

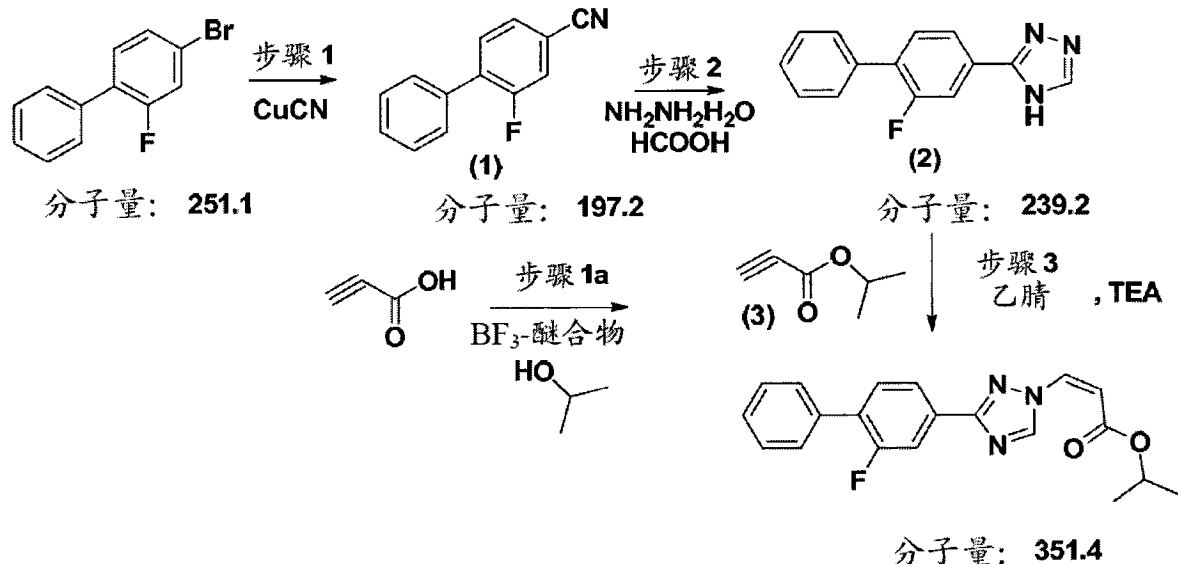
[0460] 实例3的合成



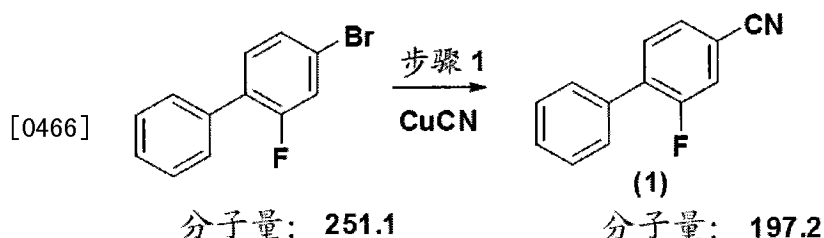
[0462] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体-1(0.4g,1.0当量)溶解在DCM(10mL,25Vol)中,添加丙炔酸异丙酯(0.35g,1.4当量)以及TEA(0.334g,1.5当量)并且将反应混合物在室温下搅拌30mins。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。30mins之后,将反应混合物在减压下进行浓缩以给出0.6g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对化合物进行进一步纯化。柱纯化从5%EtOAc(在己烷中)开始,一直到20%。化合物以11%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到15%EtOAc。在45°C/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得0.021g纯化化合物。HPLC/LCMS:99.58%;Mass/LCMS:292.2;¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ=8.36(s,1H),8.11(s,1H),7.99-8.01(d,J=8Hz,1H),7.44-7.46(d,J=8Hz,2H),7.22-7.24(d,J=8Hz,1H),6.23-6.25(d,J=8,1H)3.03(s,3H)LCMS:C₁₁H₁₀ClN₃OS(M+H)⁺计算值267.73;发现是值267.84;滞留时间2.836min(95.23%)。

[0463] 实例4

[0464]

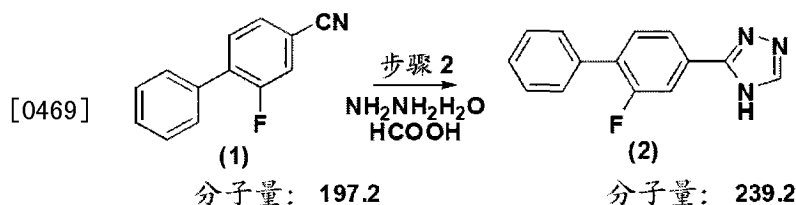


[0465] 中间体(1)的合成



[0467] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将4-溴-2-氟联苯(4.0,1当量)与氰化亚铜(4.3g,3当量)、碘化钾(3.2g,1.2当量)和吡啶(40mL,10V)进行混合。将反应混合物回流至140℃-150℃持续12h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。12h之后,反应完成并且耗尽原料。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(150mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出5.0g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对粗化合物进行进一步的纯化。柱纯化从1%EtOAc(在己烷中)开始,一直到10%。化合物以6%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到10%EtOAc。在45℃/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得1.0g纯化合物,产率31.8%。NMR:确定。

[0468] 中间体(2)的合成

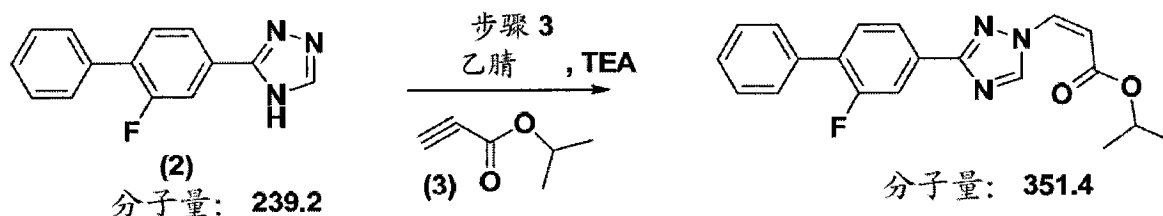


[0470] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体-1(1.0,1当量)与甲酸(5mL,5Vo1)和水合肼(5mL,5Vo1)进行混合并且将反应混合物回流至110℃持续12h。一旦达到90℃,反应是澄清溶液。该反应从始至终保持澄清黄色溶液。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(5:5)流动相)监测反应的完成。12h之后,反应完成并且耗尽原料。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(100mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x

3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出1.2g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对粗化合物进行进一步的纯化。柱纯化从5%EtOAc(在己烷中)开始,一直到35%。化合物以30%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到35%EtOAc。在45℃/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得0.135g纯化合物,产率11.2%。Mass/LCMS:86.96%;NMR:确定。

[0471] 实例4的合成

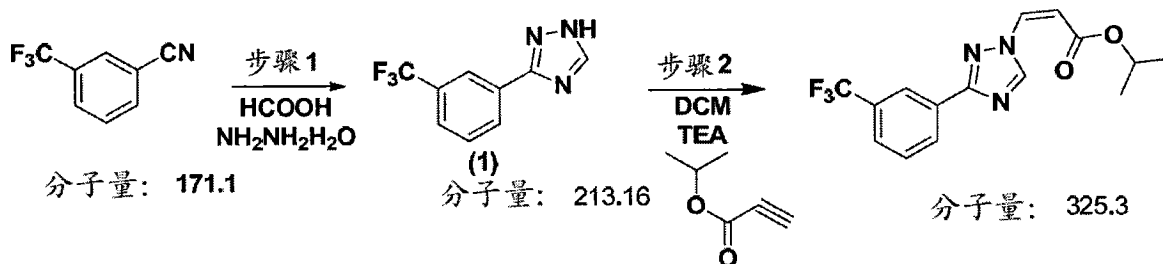
[0472]



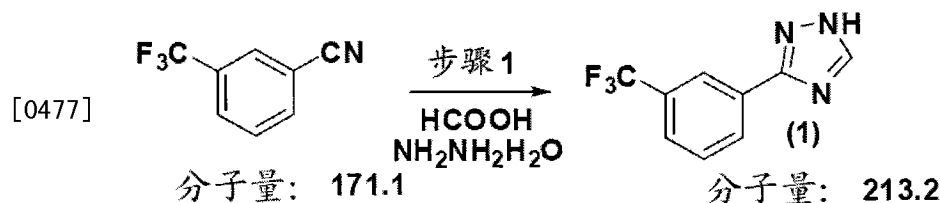
[0473] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体-2(0.5g,1.0当量)溶解在DCM(12.5mL, 25Vol)中,添加丙炔酸异丙酯(0.329g,1.4当量)以及TEA(0.319g,1.5当量)并且将反应混合物在室温下搅拌30mins。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。30mins之后,将反应混合物在减压下进行浓缩以给出0.6g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对化合物进行进一步纯化。柱纯化从5%EtOAc(在己烷中)开始,一直到15%。化合物以10%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到15%EtOAc。在45℃/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得0.020g纯化合物,产率2.7%。HPLC/LCMS:99.73%;Mass/LCMS:352.2;¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ9.75(s,1H), 7.94-8.01(m,2H),7.28-7.64(m,7H),5.70-5.72(d,J=10.8Hz,1H),5.14-5.17(t,J=12.4Hz,J'=6.4Hz,1H),1.33-1.35(d,6H)。LCMS-ESI:C₂₀H₁₈FN₃O₂[M+1]⁺的计算值351.14;发现是值352.23,在6.13min(LCMS 99.73%)。

[0474] 实例5

[0475]

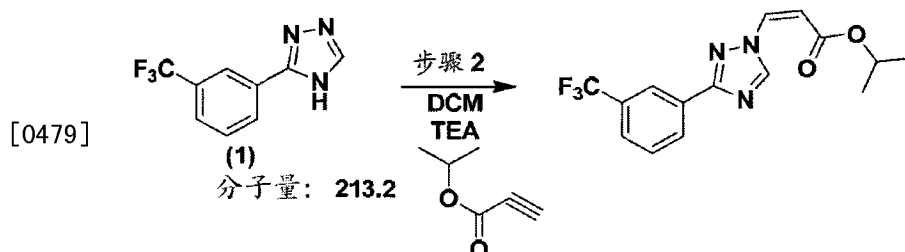


[0476] 中间体(1)的合成



[0478] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将(三氟甲基)苄腈(5.0,1当量)与甲酸(25mL,5Vol)和水合肼(25mL,5Vol)进行混合并且将反应混合物回流至110℃持续12h。一旦达到90℃,反应是澄清溶液。该反应从始至终保持澄清黄色溶液。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(5:5)流动

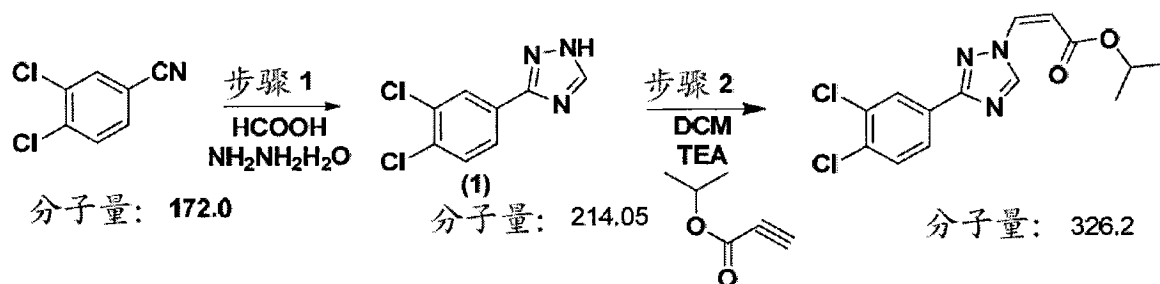
相)监测反应的完成。12h之后,反应完成并且耗尽原料。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(100mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出5.6g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对粗化合物进行进一步的纯化。柱纯化从5%EtOAc(在己烷中)开始,一直到35%。化合物以28%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到35%EtOAc。在45°C/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得0.6g纯化合物,产率9.6%。



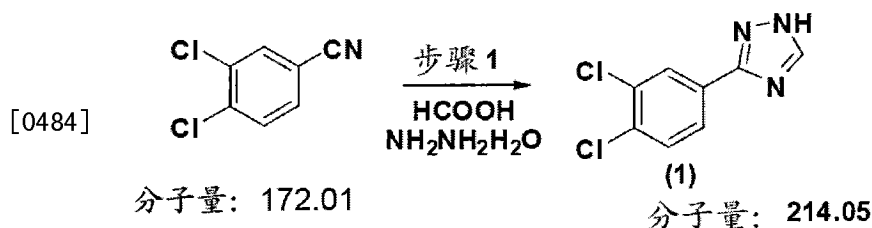
[0480] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体-1(0.6g,1.0当量)溶解在DCM(15mL,25Vol)中,添加丙炔酸异丙酯(0.442g,1.4当量)以及TEA(0.425g,1.5当量)并且将反应混合物在室温下搅拌30mins。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。30mins之后,将反应混合物在减压下进行浓缩以给出0.6g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对该化合物进行进一步的纯化。柱纯化从5%EtOAc(在己烷中)开始,一直到20%。化合物以15%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到20%EtOAc。在45°C/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得0.025g纯化合物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 9.73(s,1H),7.59-8.44(m,4H),7.29-7.31(d,J=10.4Hz,1H),5.71-5.74(d,J=10.8Hz,1H),5.10-5.18(m,1H),1.29-1.35(d,6H)。:LCMS的C₁₅H₁₄F₃N₃O₂是325.29,发现是326.27,在7.370min(LCMS 97.63%)。

[0481] 实例6

[0482]



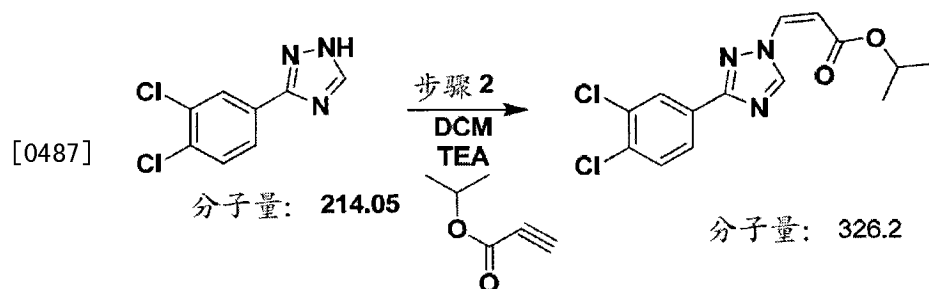
[0483] 中间体(1)的合成



[0485] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将(三氟甲基)苄腈(5.0,1当量)与甲酸(25mL,5Vol)和水合肼(25mL,5Vol)进行混合并且将反应混合物回流至110°C持续12h。一旦达到90°C,反

应是澄清溶液。该反应从始至终保持澄清黄色溶液。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(5:5)流动相)监测反应的完成。12h之后,反应完成并且耗尽原料。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(100mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出5.6g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对粗化合物进行进一步的纯化。柱纯化从5%EtOAc(在己烷中)开始,一直到35%。化合物以28%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到35%EtOAc。在45°C/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得0.650g纯化化合物,产率10.5%。HPLC/LCMS:85.99%。

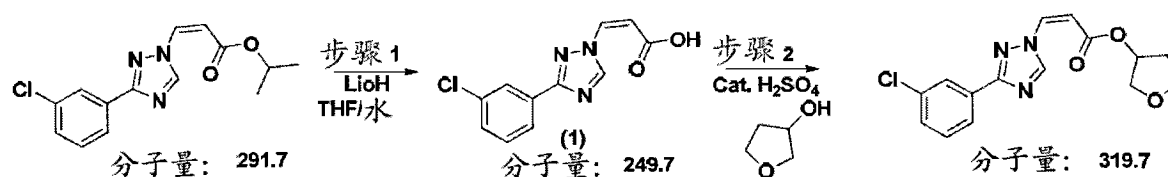
[0486] 实例6的合成



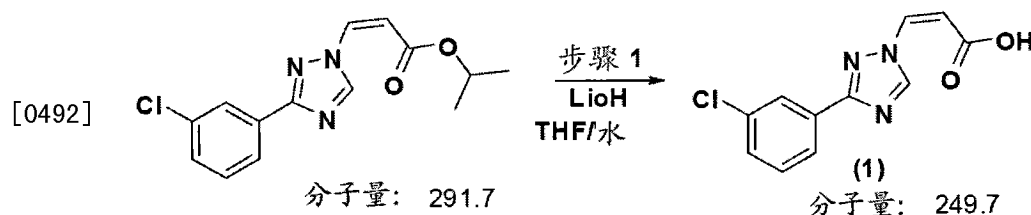
[0488] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体-1(0.65g,1.0当量)溶解在DCM(16mL, 25Vol)中,添加丙炔酸异丙酯(0.471g,1.4当量)以及TEA(0.455g,1.5当量)。将反应混合物在室温下搅拌30mins。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(3:7)流动相)监测反应的完成。30mins之后,将反应混合物在减压下进行浓缩以给出0.8g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对该化合物进行进一步的纯化。柱纯化从5%EtOAc(在己烷中)开始,一直到25%。化合物以20%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到25%EtOAc。在45°C/250mmHg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得0.055g纯化化合物,产率5.6%。HPLC/LCMS:98.01%;¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 9.71(s,1H),8.26-8.27(d,J=2Hz,1H),7.97-8(dd,1H),7.54-7.56(d,J=8.4Hz,1H),7.25-7.28(d,J=10.8Hz,1H),5.7-5.73(d,J=10.8Hz,1H),5.11-5.17(m,1H),1.27-1.34(d,6H)。:LCMS的C₁₄H₁₃Cl₂N₃O₂[M]⁺是326.18,发现是326.16,在6.237min。

[0489] 实例7

[0490]



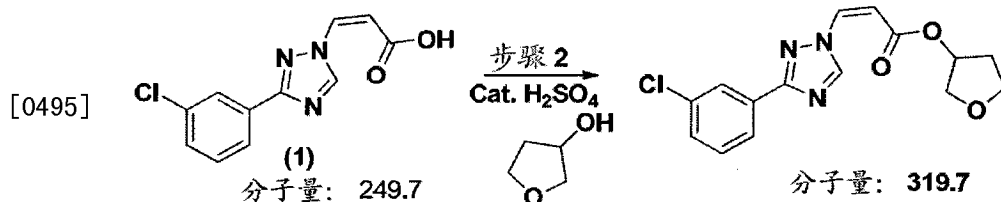
[0491] 中间体(1)的合成



[0493] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将实例1(1.0g,1当量)与THF-水(1:1)(20mL,

20Vol.)混合并且添加LiOH(0.288g, 2.0当量)。将该反应混合物在室温下搅拌2-3h。以TLC(使用纯乙酸乙酯作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物在冰-水浆料(50mL)中进行淬灭并且用大约5N HCl进行酸化至4pH。在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取并且用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠对其进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出0.7g纯化合物。产率81.8%。Mass/LCMS: 250.0, 确定。NMR: 确定。

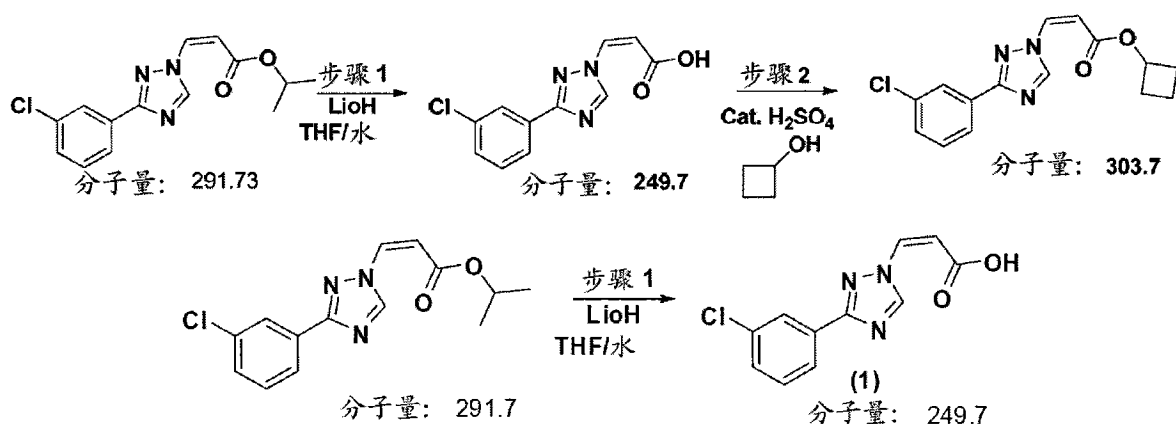
[0494] 实例7的合成



[0496] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,利用THF(2.0mL, 40Vol.)作为溶剂,将中间体1(0.05g, 1当量)与3-羟基四氢呋喃(0.035g, 2.0当量)混合。将催化量(1-2滴)的H₂SO₄添加进入以上反应混合物中。将反应混合物在80℃回流3-4h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(100mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(25mL x 3)对化合物进行萃取。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对化合物进行进一步纯化。柱纯化从1%EtOAc(在己烷中)开始,一直到10%乙酸乙酯。化合物以3%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到5%EtOAc。在45℃/250mmHg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得14mg带有一些脂肪族杂质的化合物。通过制备型TLC对该化合物进行进一步纯化以得到5mg纯的终化合物。产率7.81%。¹HNMR(400MHz, CDCl₃)δ9.70(s, 1H), 9.16(s, 1H), 8.05-8.02(d, J=10.4Hz, 1H), 7.44-7.42(d, 2H), 7.34-7.31(d, 1H), 5.75-5.72(d, J=11.2Hz, 1H), 5.46-5.43(m, 1H), 4.00-3.88(m, 4H), 2.32-2.23(m, 1H), 2.13-2.07(m, 1H); LCMS的C₁₅H₁₄ClN₃O₃[M+H]⁺是319.7, 发现是320.22, 在RT 6.461min。

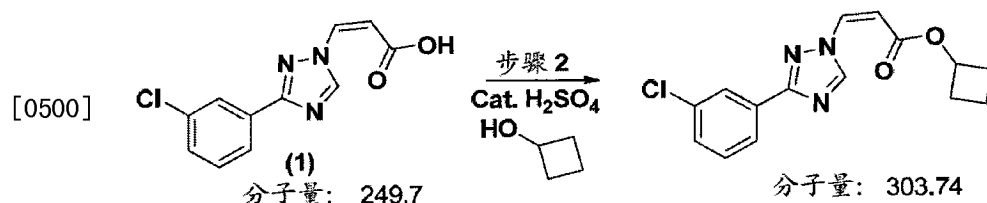
[0497] 实例8

[0498]



[0499] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将实例1(1.0g, 1当量)与THF-水(20mL, 20Vol)混合并且添加LiOH(0.288g, 0.2当量)。将反应混合物在室温下搅拌2-3h。以TLC(使用纯乙酸乙酯作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物在冰-水浆料(50mL)中进行淬灭并且用大约5N HCl进行酸化至4pH。在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取并且用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠对其进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以

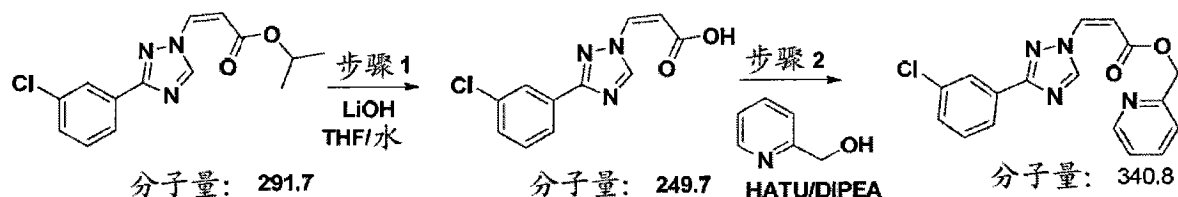
给出0.7g纯化化合物,产率81.8%。Mass/LCMS:250.0,确定。NMR:确定。



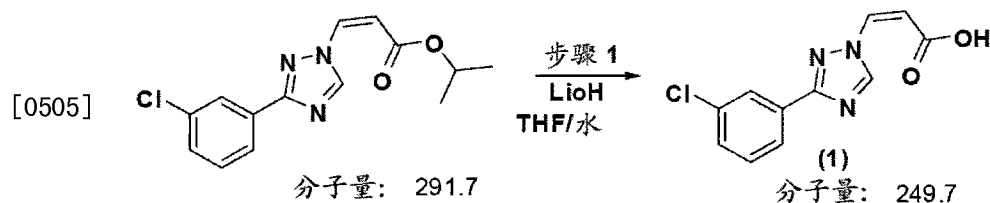
[0501] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体1(0.1g,1当量)与环丁醇(0.058g,2.0当量)混合并且将催化量(1-2滴)的H₂SO₄添加进入以上反应混合物中。将反应混合物在80℃回流过夜。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(2:8)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(25mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(10mL x 3)对化合物进行萃取。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:正己烷作为流动相)对化合物进行进一步纯化。柱纯化从5%EtOAc(在己烷中)开始,一直到10%乙酸乙酯。化合物以6%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到7%EtOAc。在45℃/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得23mg纯的终化合物。产率(18.9%)(¹H NMR,400MHz,CDCl₃)δ9.7(s,1H),δ8.16(s,1H),δ8.02-8.05(t,1H),δ7.41-7.44(d,2H),δ7.28-7.31(d,J:11.2Hz,1H),5.69-5.72(d,J:10.8Hz,1H),δ5.08-5.16(m,1H),δ2.39-2.47(qt,2H),δ2.12-2.21(qt,2H),δ1.85-1.91(m,2H)。LCMS的C₁₅H₁₄ClN₃O₂(M+1)⁺:303.74,发现是304.30,在7.640min(LCMS 98.75%)。

[0502] 实例9

[0503]

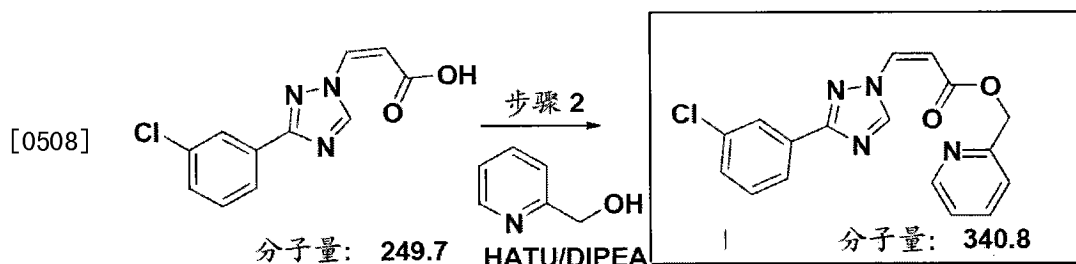


[0504] 中间体(1)的合成



[0506] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将实例1(1.0g,1当量)与THF-水(1:1)(20mL,20Vol.)混合并且将LiOH(0.288g,2.0当量)添加至这一混合物。将反应混合物在室温下搅拌2-3h。以TLC(使用纯乙酸乙酯作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物在冰-水浆料(50mL)中进行淬灭并且用大约5N HCl进行酸化至pH4。在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取并且用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠对其进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出0.7g纯化化合物。产率81.8%。Mass/LCMS:250.0,确定。NMR:确定。

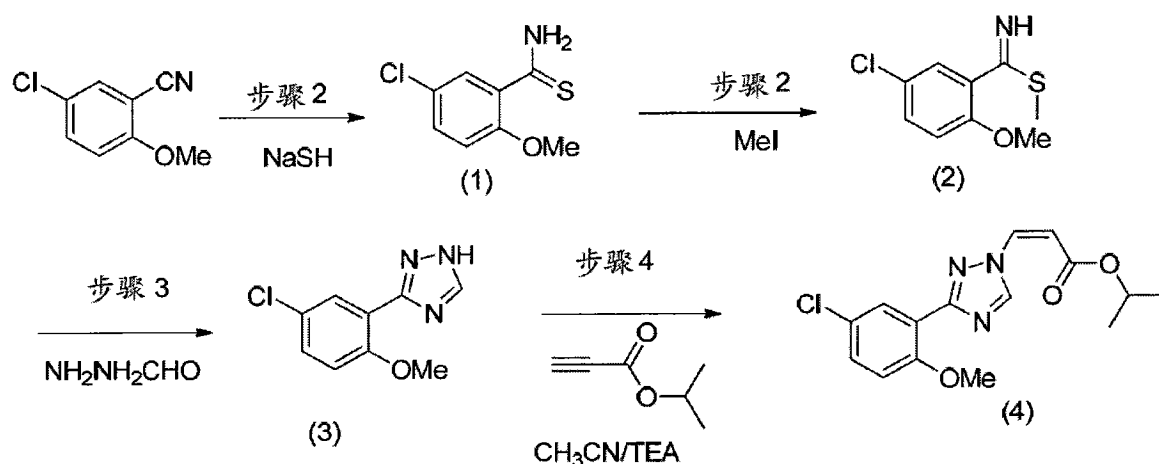
[0507] 实例9的合成



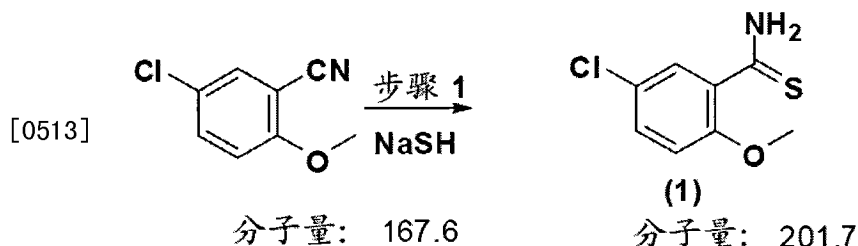
[0509] 在一个3颈25mL圆底烧瓶中,将中间体1(0.15g,1.0当量)溶解在DCM(6mL,40Vol.)中并且添加HATU(0.251g,1.1当量)以及DIPEA(0.085g,1.1当量)。将反应混合物在室温下搅拌3-4h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(4:6)流动相)监测反应的完成。将反应混合物在冰-水浆料(20mL)中进行淬灭并且在DCM(10mL x 3)中对该化合物进行萃取。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对化合物进行进一步纯化。柱纯化从5% EtOAc(在己烷中)开始,一直到30%。化合物以10%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到12% EtOAc。在45°C/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得0.020g纯化化合物。产率(9.76%);通过常规方法利用二噁烷-HCl还可以将混合物容易地转换成其盐酸化物并且通过NMR来表征。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 9.76(s,1H,D₂O可交换),7.31-8.66(m,8H),7.36-7.38(d,J=10.8Hz,1H),5.84-5.87(d,J=11.2Hz,1H),5.39(s,2H):LCMS的C₁₇H₁₃ClN₄O₂是340.76,发现是341.18,在R.T.6.185min,LCMS(纯度-97.42%)。HCl的NMR谱:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 9.24(s,1H,D₂O可交换),8.61-8.62(d,1H,J=4Hz),7.84-7.95(m,3H),7.43-7.6(m,4H),6.11-6.14(d,1H,J=12Hz),5.37(s,2H):LCMS的C₁₇H₁₄Cl₂N₄O₂是377.22,发现是341.18LCMS(纯度-99%)。

[0510] 实例10

[0511]



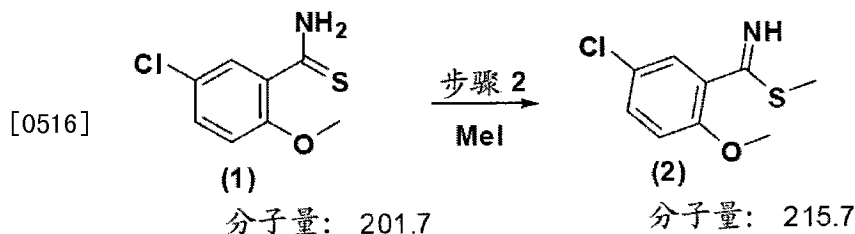
[0512] 中间体(1)的合成



[0514] 在一个位于磁力搅拌器上的3颈100mL圆底烧瓶中,添加硫化钠水合物(4.33g,

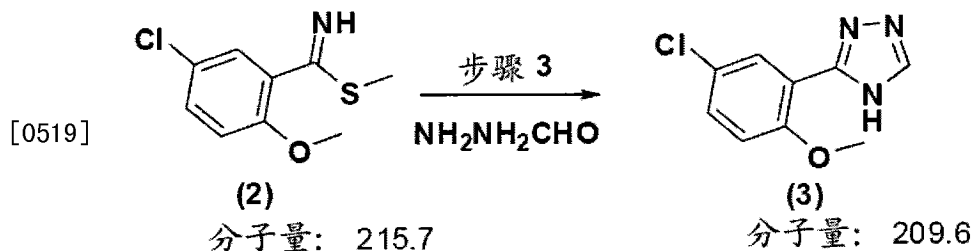
2.0当量)与六水氯化镁(1.52g, 1.0当量)在DMF(15mL)中的浆料。一次性添加3-氯-5-甲氧基苄腈(1.25g, 1.0当量)并且将该反应混合物在室温下搅拌1-2h。反应的进展通过TLC来跟踪,用乙酸乙酯:己烷(1:1)作为流动相。将得到的绿色浆料倾倒入150mL水中,并且通过过滤收集所得到的沉淀物。将该粗产物重新悬浮在1N HCl中并且搅拌45min,然后进行过滤并且用水进行洗涤以给出中间体-1(1.2g, 80%)。Mass/LCMS: 202.0。

[0515] 中间体(2)的合成

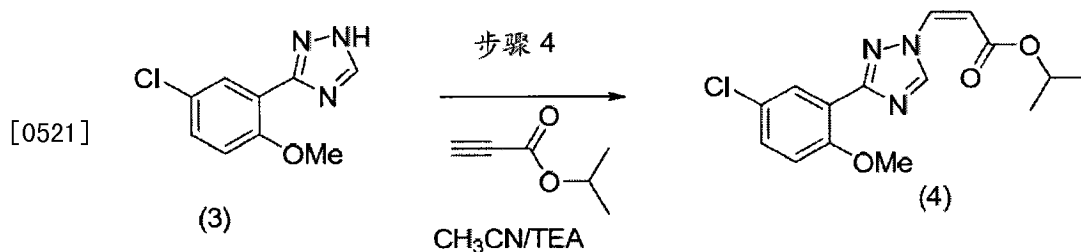


[0517] 在一个位于磁力搅拌器上的3颈100mL圆底烧瓶中,用甲基碘(3.36g, 4.0当量)处理中间体-1(1.2g, 1.0当量)在二乙醚(24mL)中的溶液。将反应搅拌12h,在此过程中白色固体分离。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(1:1)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物进行过滤,将沉淀物用乙酸乙酯进行洗涤并且在真空下进行干燥以给出中间体-2(1.0g, 78.13%)。Mass/LCMS: 216.0。

[0518] 中间体(3)的合成



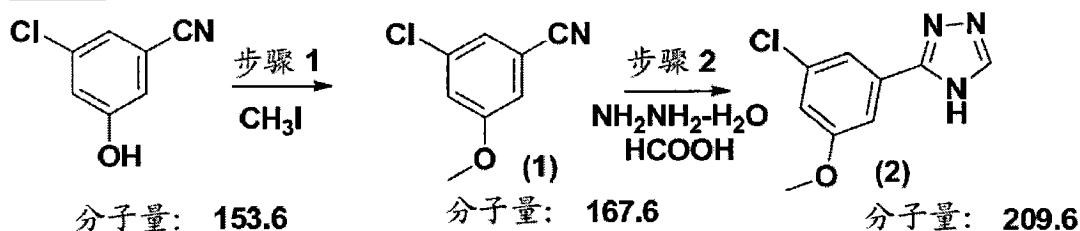
[0520] 在一个配备有水冷凝器的3颈100mL圆底烧瓶中,添加中间体-2(1.0g, 1.0当量)在DMF(10mL)中的溶液。在氮气氛下,向该反应中添加甲酰肼(0.556g, 2.0当量)。将该反应混合物搅拌3h并且然后在90℃加热3h以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(1:1)作为流动相)监测该反应的完成。将冷却的反应混合物倾倒入水中并且用乙酸乙酯进行萃取,用硫酸钠进行干燥,并在真空下进行蒸发以获得中间体-3(0.2g, 21.6%)。按照原样使用化合物而不另外地纯化。Mass/LCMS: 209.9。



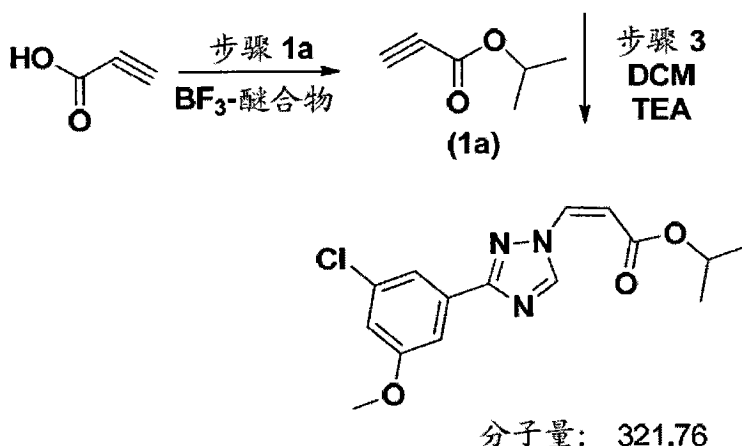
[0522] 在一个3颈25mL圆底烧瓶中,将中间体-3(0.2g, 1.0eq)溶解在DCM(100mL, 20Vol.)中。在氮气氛下,在冷却条件下向该反应混合物中添加TEA(0.096g, 1.0当量)以及丙炔酸异丙酯(0.160g, 1.5当量)。将反应混合物在室温下搅拌30mins。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)作为流动相)监测反应的完成。在减压下将DCM除去以给出粗产物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对该粗反应混合物进行纯化。将该

柱装填己烷并且以梯度方式(乙酸乙酯(在己烷中)从5%开始至10%)以乙酸乙酯开始洗脱。柱纯化从5%EtOAc(在己烷中)开始,一直到10%乙酸乙酯。化合物以5%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到7%EtOAc。在45°C/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得12mg纯的终化合物。产率3.9%。(Z)-异丙基3-(3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯(VS-107):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 9.78(s,1H),6.97-8.03(m,3H),7.33-7.36(d,J=11.4Hz,1H),5.67-5.70(d,J=11.4Hz,1H),5.13-5.16(m,1H),3.96(s,3H),1.32-1.34(d,6H)。:LCMS的C₁₅H₁₆ClN₃O₃是321.76,发现是322.17,在R.T.5.052min(LCMS 95.81%)。

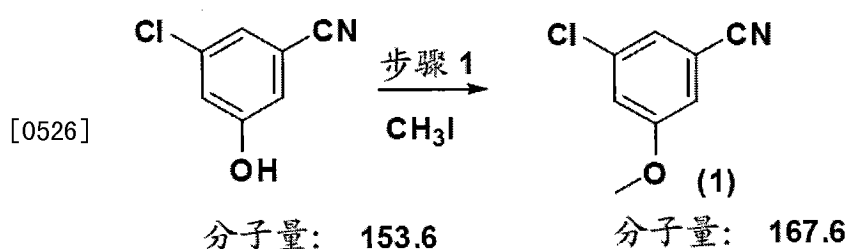
[0523] 实例11



[0524]

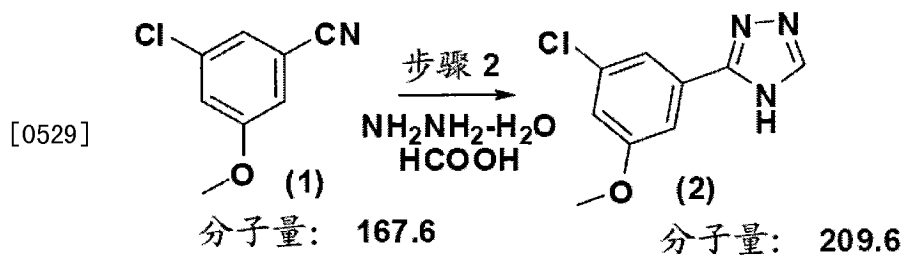


[0525] 中间体(1)的合成



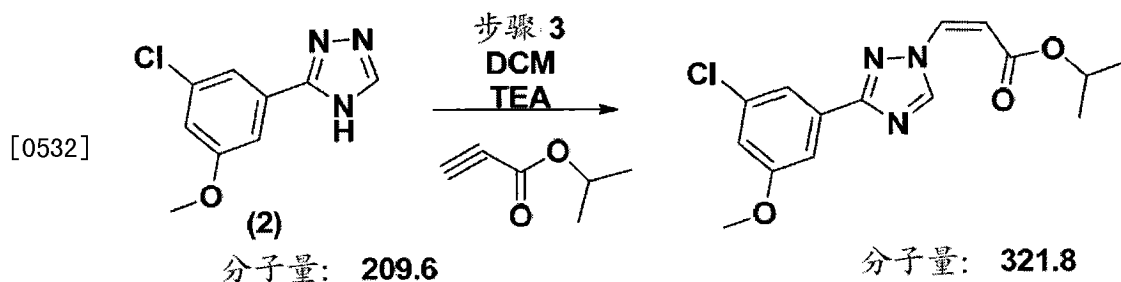
[0527] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将3-氯-5-羟基苄腈(5.0g,1.0当量)溶解在丙酮(50mL)中。将CH₃I(9.27g,2.0当量)以及K₂CO₃(6.68g,1.5当量)添加至这一反应混合物。将反应混合物在70°C加热3-4h。反应的进展通过TLC来跟踪,用乙酸乙酯:己烷(1:1)作为流动相。将得到的浆料倾倒进入100mL水中并且在乙酸乙酯(25mL x 3)中对化合物进行萃取。用盐水溶液(25mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出5g粗化合物。产率92.08%。Mass/LCMS:确定。

[0528] 中间体(2)的合成



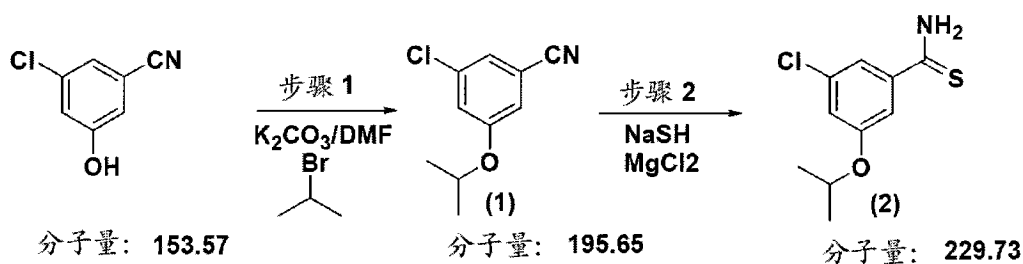
[0530] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体-1(5.0,0.0298mmol)在甲酸(25mL)和水合肼(25mL)中的溶液在110℃回流12h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(1:1)作为流动相)监测反应的完成。一旦达到90℃,反应是澄清溶液。该反应从始至终保持澄清黄色溶液。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(4:6)流动相)监测反应的完成。12h之后,反应完成并且耗尽原料。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(100mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出6.43g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对粗化合物进行进一步的纯化。柱纯化从5%EtOAc(在己烷中)开始,一直到35%。化合物以30%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到35%EtOAc。在45℃/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得0.9g纯化合物产出。Mass/LCMS:210。

[0531] 实例11的合成

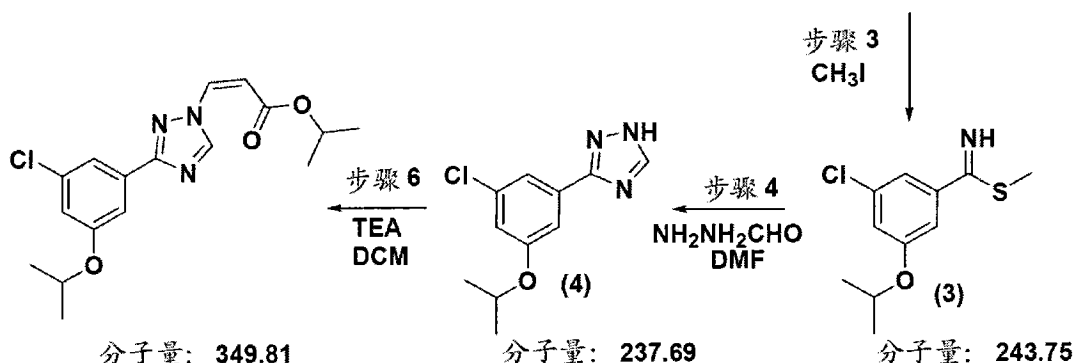


[0533] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体-2(0.4g)溶解在DCM(4mL,10Vol.)中。在室温反应下,向这一反应混合物中添加TEA(0.269g,1.4当量)以及丙炔酸异丙酯(0.258g,1.2当量)。将反应混合物在室温下搅拌30mins。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。30mins之后,将反应混合物在减压下进行浓缩以给出0.5g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对化合物进行进一步纯化。柱纯化从1%EtOAc(在己烷中)开始,一直到10%。化合物以6%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到10%EtOAc。在45℃/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得0.020g纯化合物。产率3.25%。¹H NMR(400MHz,CDC13)δ=9.72(s,1H),7.76(s,1H),7.58(s,1H)7.26-7.28(d,J=10.2Hz,1H),6.99(s,1H),5.69-5.72(d,J=10.8Hz,1H),5.11-5.17(m,1H),3.89(s,3H),1.32-1.34(d,6H)。LCMS:C₁₅H₁₆ClN₃O₃(M+H)⁺的计算值321.76,发现是值:322.3,在5.666min(LCMS 95.07%)。

[0534] 实例12

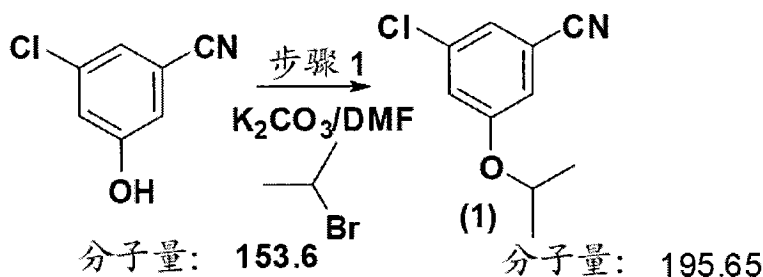


[0535]



[0536] 中间体(1)的合成

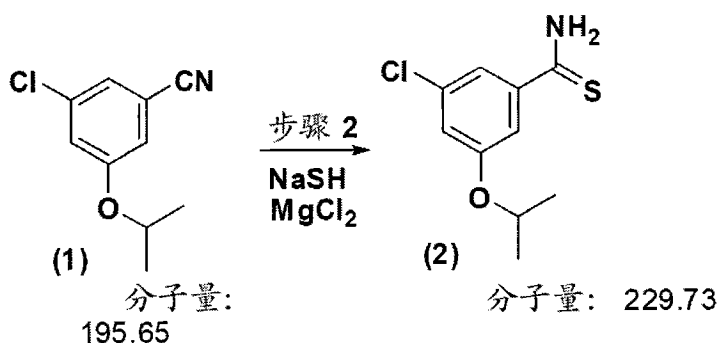
[0537]



[0538] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将3-氯-5-羟基苯腈(1.0g,1.0当量)溶解在10mL的DMF和2-溴丙烷(2.0g,2.0当量)中并且添加 K_2CO_3 (1.35g,1.5当量)。将反应混合物在90℃加热3-4h。反应的进展通过TLC来跟踪,用乙酸乙酯:己烷(1:1)作为流动相。将得到的浆料倾倒入100mL水中并且在乙酸乙酯(25mL x 3)中对化合物进行萃取。用盐水溶液(25mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出1.1g纯化化合物。产率86.61%。

[0539] 中间体(2)的合成

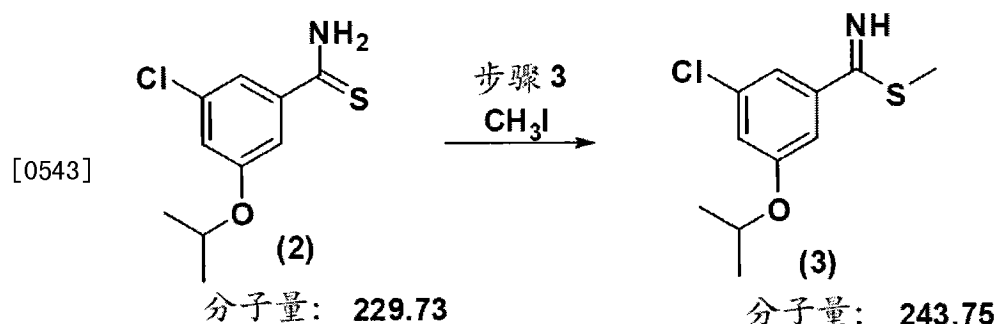
[0540]



[0541] 在一个配备有顶置式机械搅拌器的3颈100mL圆底烧瓶中,添加硫化钠水合物(0.630g,2.0当量)与六水氯化镁(1.14g,1.0当量)制作在DMF(13.2mL)中的浆料。一次性添加中间体-1(1.1g,1.0当量)并且将该反应混合物在室温下搅拌1-2h。反应的进展通过TLC来跟踪,用乙酸乙酯:己烷(1:1)作为流动相。将得到的绿色浆料倾倒入水(130mL)中,并

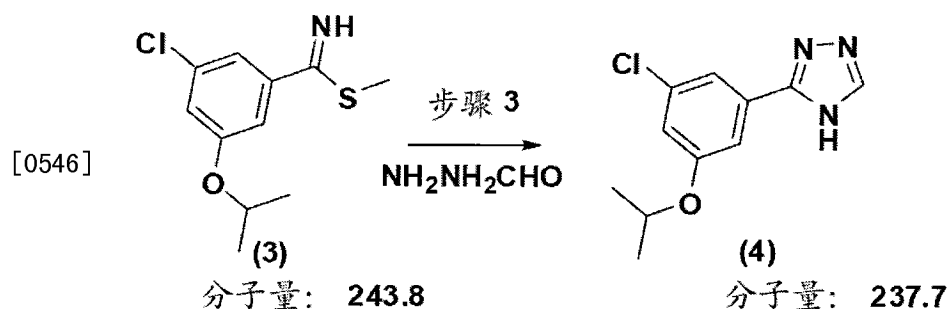
且通过过滤收集所得到的沉淀物。将该粗产物重新悬浮在1N HCl中并且搅拌45min,并且将固体滤出并用过量水进行洗涤以给出中间体-2(1.0g,77.52%)。Mass/LCMS:230.0。

[0542] 中间体(3)的合成



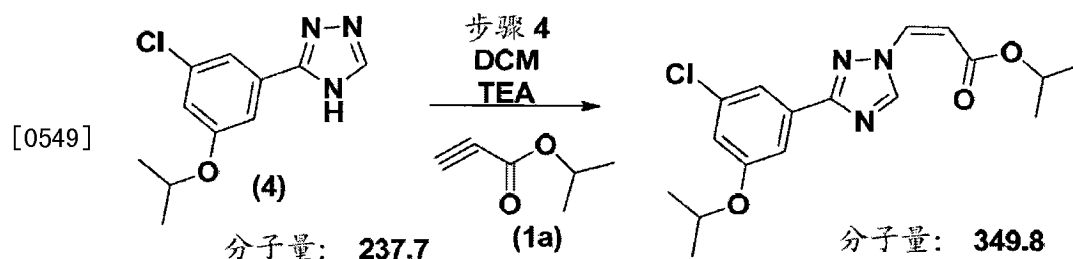
[0544] 在一个配备有水冷凝器的3颈100mL圆底烧瓶中,添加中间体-2(1.0g,1.0当量)在20mL二乙醚中的溶液。在室温下在氮气氛下,经12h添加甲基碘(3.06g,5.0当量),在此过程中白色固体从该反应混合物中分离。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(1:1)作为流动相)监测该反应的完成。将反应混合物进行过滤并且进行真空干燥以获得中间体-3(1g)。按照原样使用化合物而不另外地纯化。产率94.3%。Mass/LCMS:244.0。

[0545] 中间体(4)的合成



[0547] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,在室温下将中间体-3(1.6g,1.0当量)溶解在DMF(16mL,10Vol.)和甲酰肼(0.79g,2.0当量)中的溶液一次性添加进该烧瓶。将反应在室温下搅拌1h并且然后在90℃搅拌12h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(1:1)作为流动相)监测反应的完成。将该反应混合物倾倒进入冰-水浆料中并且将获得的白色固体滤出并进行真空干燥以获得中间体-4(1.3g,83%)。Mass/LCMS:238.0。

[0548] 实例12的合成

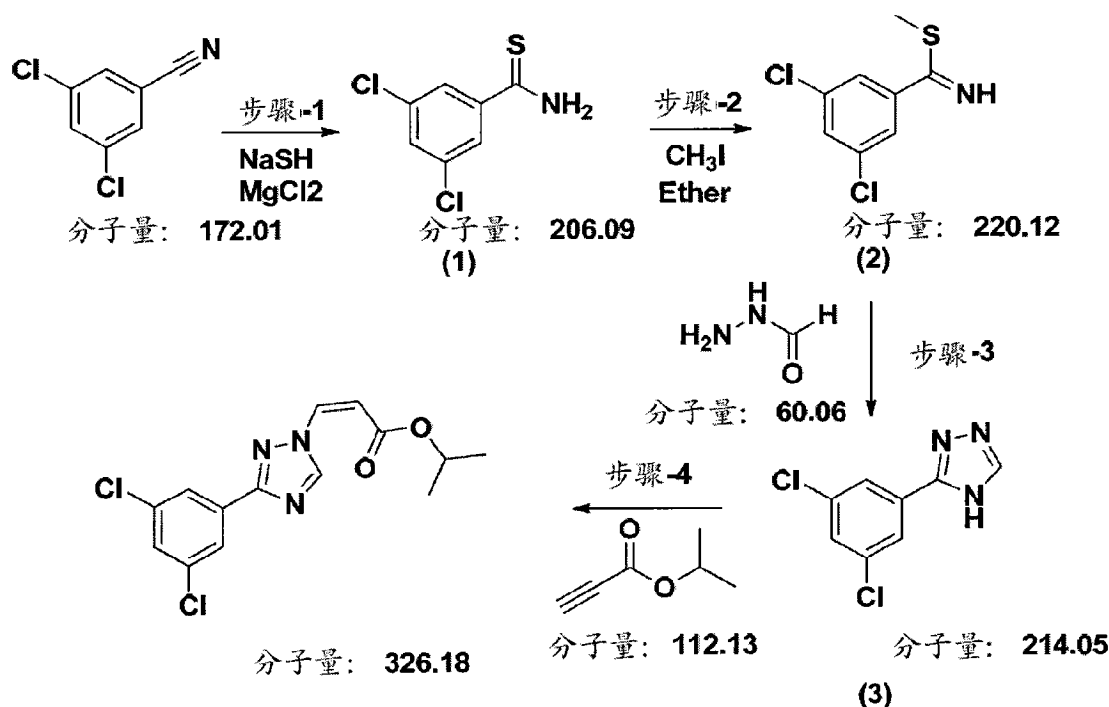


[0550] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体-4(1.3g)溶解在DCM(15mL,10Vol.)中。在室温反应下,向这一反应混合物中添加TEA(0.55g,1.0当量)。在氮气氛下在室温下将丙炔酸异丙酯(0.92g,1.5当量)滴加进入该反应混合物。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)作为流动相)监测反应的完成。在减压下将DCM除去以给出粗产物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对该粗反应混合物进行纯化。将该柱装填己烷并且以梯

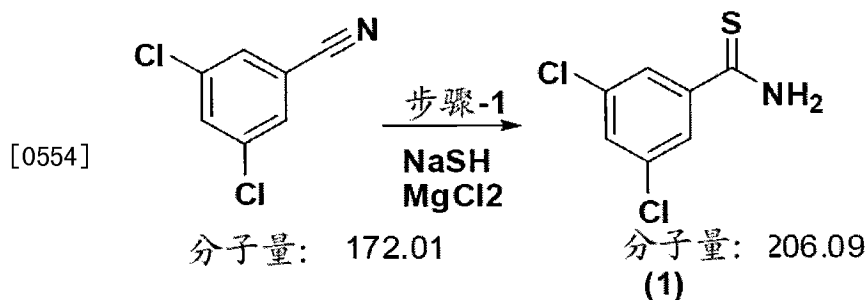
度方式(乙酸乙酯(在己烷中)从5%开始至10%)以乙酸乙酯开始洗脱。化合物以5%乙酸乙酯(在己烷中)开始洗脱。将包含此种TLC特征曲线(TLC profile)的部分收集在一起以获得50mg纯化合物,产率2.6%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 9.71(s,1H),7.72(s,1H),7.57(s,1H),7.26-7.26(d,J=9.2Hz,1H),6.96-6.97(t,1H),5.68-5.71(d,1H),5.11-5.17(m,1H),4.61-4.68(m,1H),0.89-1.39(双双峰,6H):LCMS的C₁₇H₂₀ClN₃O₃[M+H]⁺是349.81,发现是350.38,在8.337min。

[0551] 实例13

[0552]

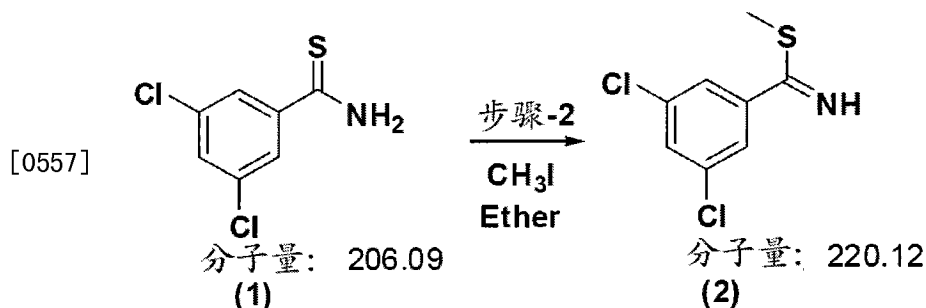


[0553] 中间体(1)的合成



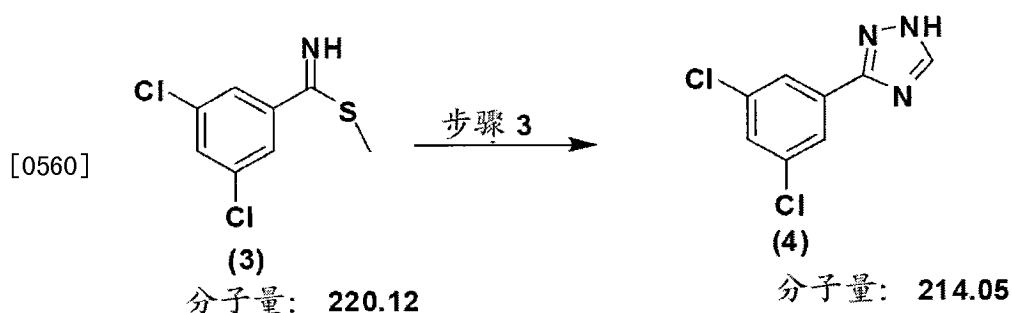
[0555] 在一个单颈250mL圆底烧瓶中,将中间体-3(5.0g,1.0当量)溶解在DMF(50mL,10V)中,在反应混合物中添加(3.26g,2.0当量)NaSH以及MgCl₂(6.50g,1.1当量)。将该反应混合物在室温下搅拌4-5h。反应的进展通过硅胶TLC分析(使用40%乙酸乙酯:正己烷作为流动相)以及UV显谱来进行跟踪,SM R_f=0.30并且产物R_f=0.20。将反应混合物在冰-水浆料(300mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯(100mL x 3)中对化合物进行萃取。用盐水溶液(100mL)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出呈高度粘稠的黄色油状的5.5g粗化合物,产率90%。这一粗材料直接用于下一步骤而无需纯化。质谱:(ES⁺)207.2(M+1)。

[0556] 中间体(2)的合成

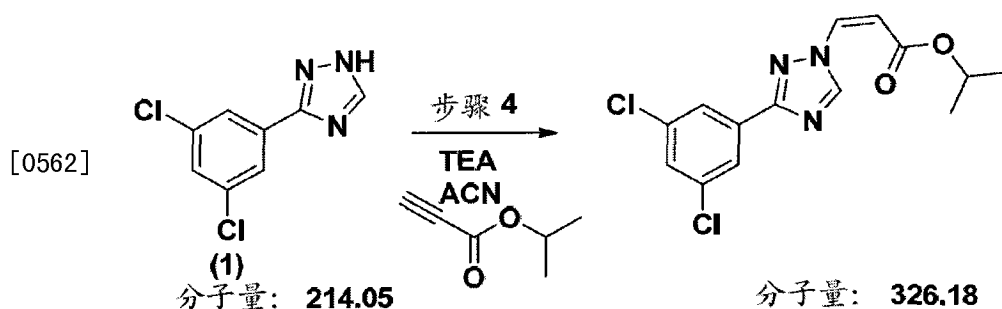


[0558] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体1(5.5g,1当量)溶解在二乙醚(32mL,10Vo1)中并且滴加碘甲烷(2.27mL,4.0当量),并且将反应混合物在室温下搅拌12h。反应的进展通过TLC来跟踪,该反应通过硅胶TLC分析(使用乙酸乙酯:正己烷(2:8)作为流动相)以及UV显谱来进行跟踪,SM $R_f=0.30$ 并且产物 $R_f=0.20$ 。将反应混合物带至室温并且将固体滤出并用醚进行洗涤。将固体在减压下进行干燥以给出5.0g粗化合物,产率85.0%。LCMS(%) : 确定。

[0559] 中间体(3)的合成



[0561] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体2(5.0g,1当量)与甲酰肼(2.8g,2.0当量)溶解在DMF(50mL,10Vo1)中并且将反应混合物在140℃加热2h。反应的进展通过硅胶TLC分析(使用10%甲醇:DCM作为流动相)以及UV显谱来进行跟踪,SM $R_f=0.20$ 并且产物 $R_f=0.35$ 。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(100mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出4.5g粗化合物。将得到的粗化合物(4.5g)进行柱纯化。通过柱层析(使用硅60/120并且使用甲醇:DCM作为流动相)对该粗反应混合物进行纯化。将该柱(2x 10cm)装填DCM并且以梯度方式(甲醇(在DCM中)从1.5%开始至2.5%,分部收集(25-mL部分))以甲醇开始洗脱。化合物以1.5%甲醇(在DCM中)开始洗脱。将包含此种TLC特征曲线的部分收集在一起以获得纯化合物(3.4g),产率69.95%。质谱:(ES-) 213.81(M-1)。

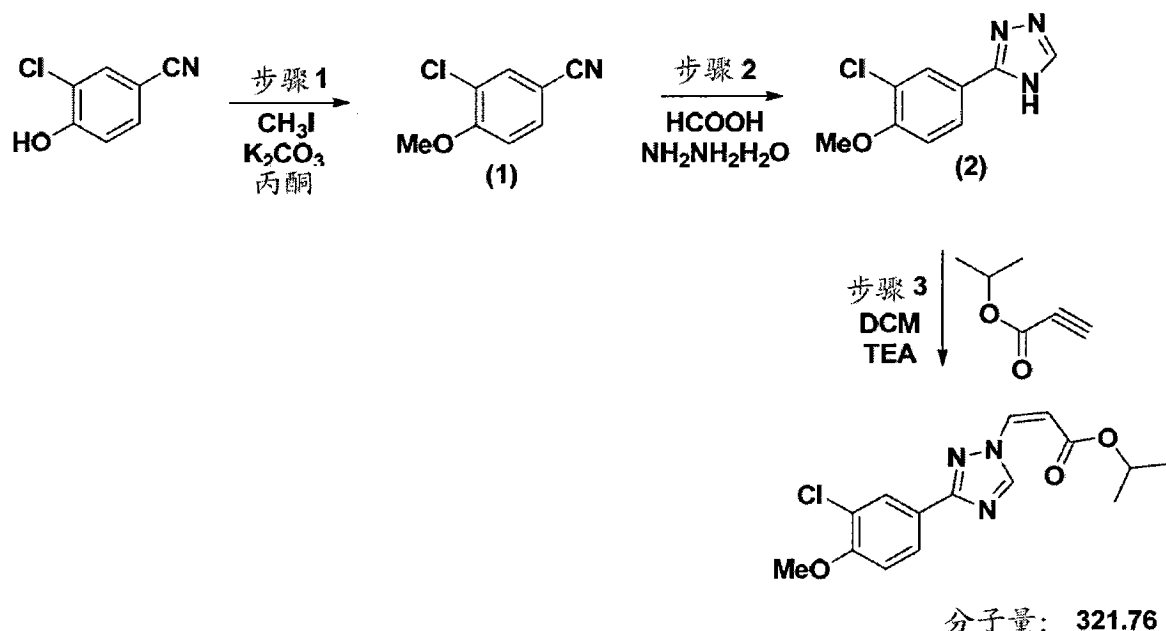


[0563] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体1a(1.0g,1当量)与TEA(0.85mL,1.3当量)溶

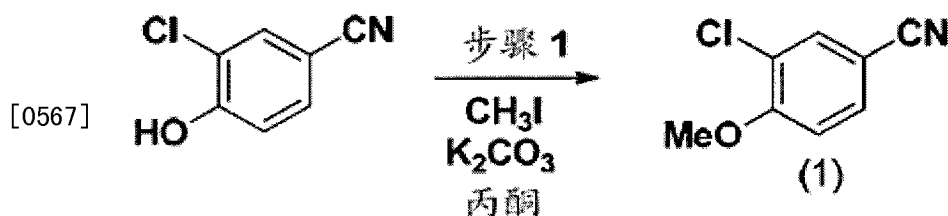
解在DCM(10mL, 10Vol)中并且添加丙炔酸异丙酯(0.680g, 1.3当量), 并且将反应混合物在15°C下搅拌30min。反应的进展通过硅胶TLC分析(使用20%乙酸乙酯: 己烷作为流动相)以及UV显谱来进行跟踪, SM $R_f=0.35$ 并且产物 $R_f=0.15$ 。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(100mL)中进行淬灭并且在DCM中(50mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层, 接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出1.0g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯: 己烷作为流动相)对该粗反应混合物进行纯化。将该柱(2x10cm)装填DCM并且以梯度方式(乙酸乙酯(在己烷中)从5%开始至8%, 分部收集(25mL部分))以乙酸乙酯开始洗脱。化合物以5%乙酸乙酯(在己烷中)开始洗脱。将包含此种TLC特征曲线的部分收集在一起以获得0.05g纯化合物。产率03.28%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.72(s, 1H), 7.43–8.05(m, 3H), 7.25–7.28(d, J=10.8, 1H), 5.71–5.74(d, J=11.2Hz, 1H), 5.10–5.18(m, 1H), 1.33–1.35(d, 6H); LCMS的C₁₄H₁₃Cl₂N₃O₂[M-H]⁻是326.2, 发现是325.84, RT6.592min, 纯度98.73%。

[0564] 实例14

[0565]

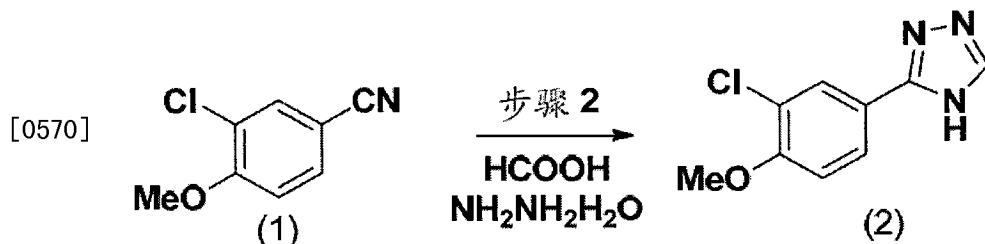


[0566] 中间体(1)的合成



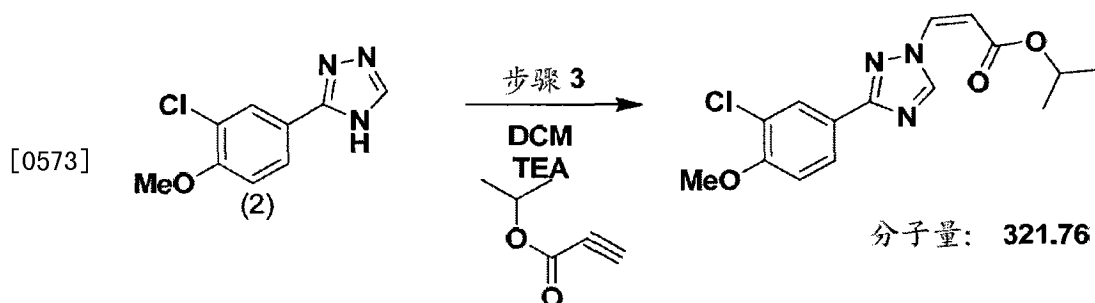
[0568] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中, 利用丙酮(70mL, 20Vol.)作为溶剂, 将3-氯-5-羟基苯腈(3.5g, 1当量)与碳酸钾(4.71g, 1.5当量)混合。在室温下, 向这一反应混合物中滴加甲基碘(6.46g, 2.0当量)并且将反应在室温下进一步搅拌3–4h。以TLC(使用乙酸乙酯: 正己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。将该反应混合物在冰-水浆料(150mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯(50mol x 3)中对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mol x 3)洗涤有机层, 接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出3.5g粗化合物, 产率92.1%。

[0569] 中间体(2)的合成



[0571] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体-1(3.5g,1当量)溶解在DMF(70mL,20Vol.)中。将甲酸(18mL,5.1Vol.)以及水合肼(18mL,5.1Vol.)添加至这一反应混合物。将反应混合物回流至90℃持续12h。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(5:5)作为流动相)监测反应的完成。完成后将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(350mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(100mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(100mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出4.0g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对化合物进行纯化。柱纯化从5%EtOAc(在己烷中)开始,一直到30%EtOAc。化合物以25%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到30%EtOAc。在45℃/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得0.7g纯化合物,产率16.2%。

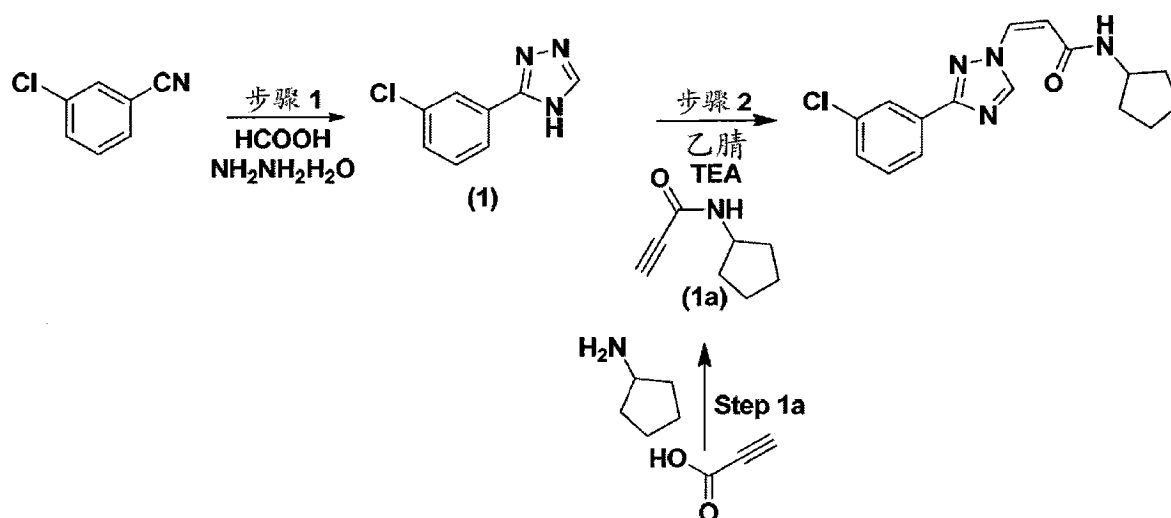
[0572] 实例14的合成



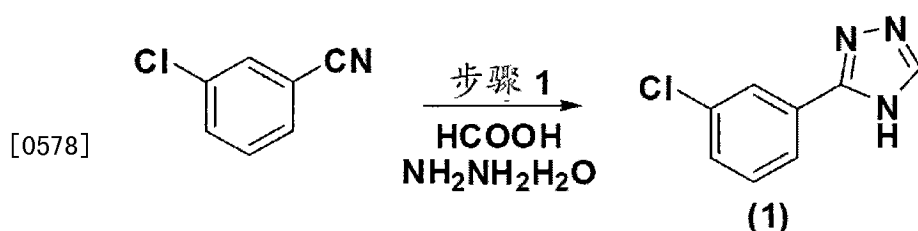
[0574] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体-2(0.9g,1.0当量)溶解在DCM(18mL,20Vol.)中,添加TEA(1.3g,3.0当量)以及丙炔酸异丙酯(0.722g,1.5当量)。将该反应混合物在室温下搅拌30mins。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。30min之后,将反应混合物在减压下进行浓缩以给出1.3g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:正己烷作为流动相)对化合物进行纯化。柱纯化从5%EtOAc(在己烷中)开始,一直到20%。化合物以11%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到15%EtOAc。在45℃/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得0.128g纯化合物。产率9.27%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ9.70(s,1H),8.7.25-8.2(m,3H),7.01-7.03(d,J=8.4Hz,1H),5.66-5.68(d,J=11.2Hz,1H),5.11-5.17(m,1H),3.98(s,3H),1.32-1.34(d,6H):LCMS的C₁₅H₁₆ClN₃O₃[M+1]⁺321.1。

[0575] 实例15

[0576]



[0577] 中间体(1)的合成

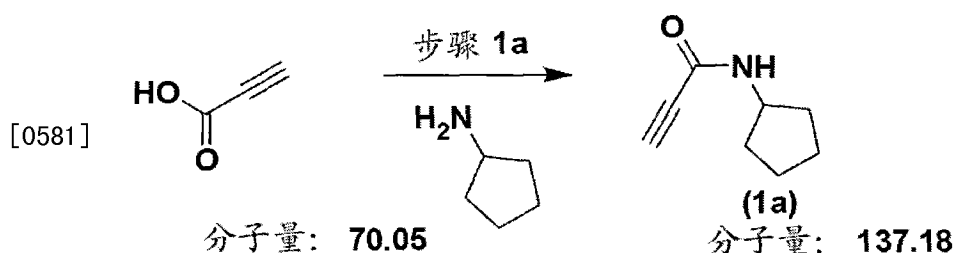


分子量: 137.57

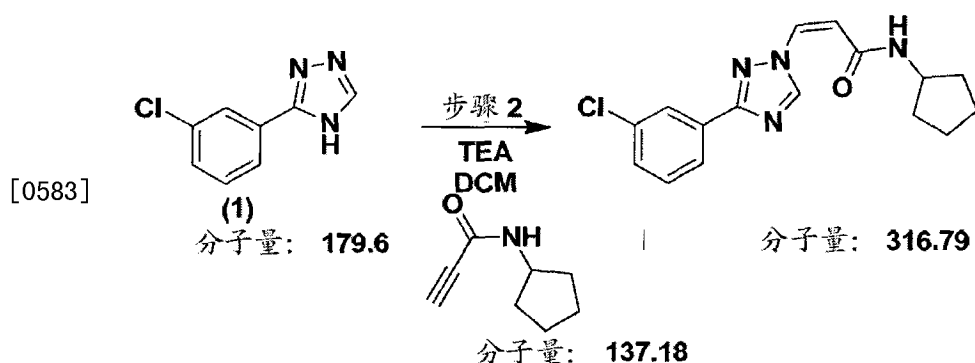
分子量: 179.6

[0579] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体-1(5.0g,1当量)溶解在DMF(10mL,10Vol.)中并且将甲酸(50mL,10Vol.)以及水合肼-水合物(50mL,10Vol.)添加至这一反应混合物。将反应混合物回流至90℃持续12h。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(5:5)流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(500mL)中进行淬灭。在乙酸乙酯中(100mL x 3)对该化合物进行萃取。用盐水溶液(100mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出5.2g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对化合物进行纯化。柱纯化从5%EtOAc(在己烷中)开始,一直到30%。化合物以25%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到30%EtOAc。在45℃/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得0.7g纯化合物,产率10.8%。

[0580] 中间体(1a)的合成



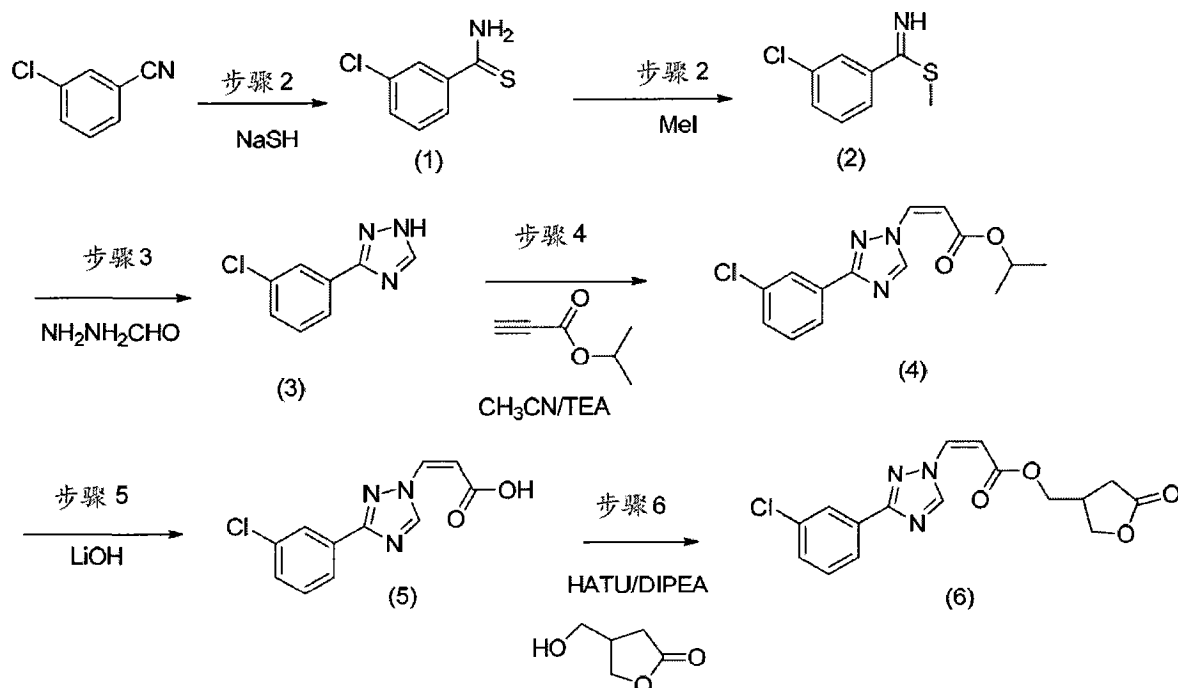
[0582] 在一个3颈25mL圆底烧瓶中,将丙炔酸(0.3g,1当量)溶解在DCM(5mL,20Vol.)中,添加DCC(0.115g,1.1当量)、DMAP(0.052g,0.1当量)以及环戊基胺(0.546g,1.5当量)。将该反应混合物在室温下搅拌3-4h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(3:7)流动相)监测反应的完成。将反应混合物通过硅藻土床(celite bed)(celite bed)进行过滤并且将过滤物进行蒸馏以得到0.468g粗化合物,产率79.75%。



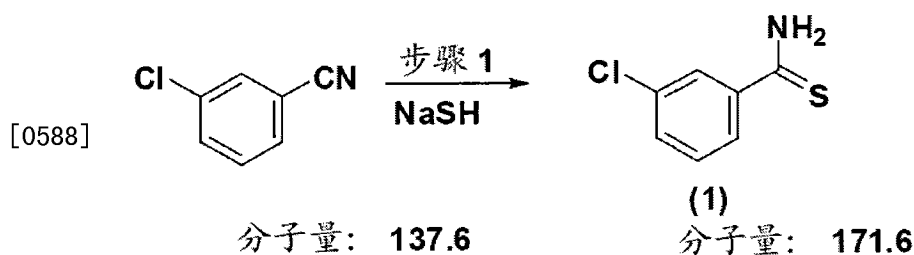
[0584] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体1(0.05g,1当量)溶解在DCM(2.5mL,50Vol.)中并且添加环戊酯(0.058g,1.5当量)以及TEA(0.042g,1.5当量)。将该反应混合物在室温下搅拌30min。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。将反应混合物在减压下进行浓缩以给出0.06g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:正己烷作为流动相)对该化合物进行纯化。柱纯化从5%EtOAc(在己烷中)开始,一直到7%。化合物以5%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到7%EtOAc。在45°C/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得0.008g纯化合物,产率9.09%。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ 9.39(s,1H),8.14(s,1H),8.04-8.01(t,1H),7.44-7.39(d,2H),7.09-7.06(d,J=10.8Hz,1H),5.63-5.60(d,J=10.8Hz,1H),4.35-4.29(m,1H),2.10-2.07(m,2H),1.73-1.66(q,4H),1.65-1.59(m,1H),1.50-1.46(m,2H);LCMS的C₁₆H₁₇ClN₄O[M+H]⁺是316.8,发现是317.18,RT 6.642min。

[0585] 实例16

[0586]

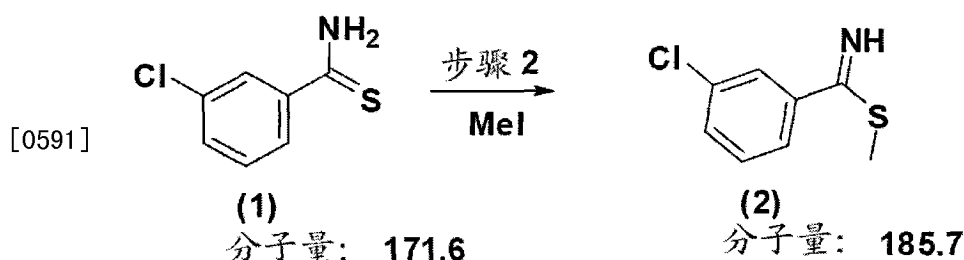


[0587] 中间体(1)的合成



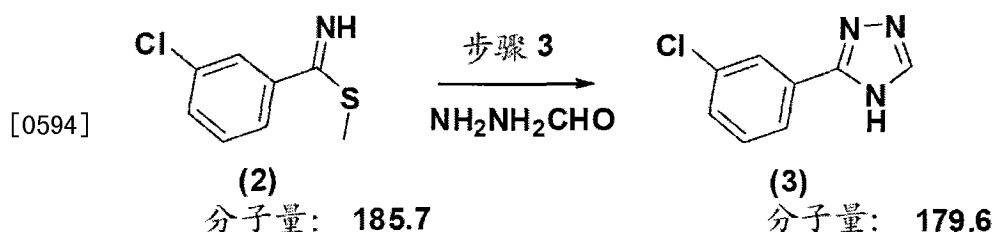
[0589] 在一个配备有顶置式机械搅拌器的3颈2L圆底烧瓶中,一次性将3-氯苄腈(100g, 0.726mmol)添加至的硫化氢钠水合物(107.58g, 1.453mmol)和六水氯化镁(147.56g, 0.726mmol)在1.2L的DMF中的浆料里,并且将该反应混合物在室温下搅拌2h。该反应的进展通过TLC来跟踪,用乙酸乙酯:己烷(1:1)作为流动相。将得到的绿色浆料倾倒入6000mL水中,并且通过过滤收集所得到的沉淀物。将该粗产物重新悬浮在1N HCl中并且搅拌45min,然后进行过滤并且用水进行洗涤以给出中间体-1(120g, 96%)。质谱:172.1。

[0590] 中间体(2)的合成



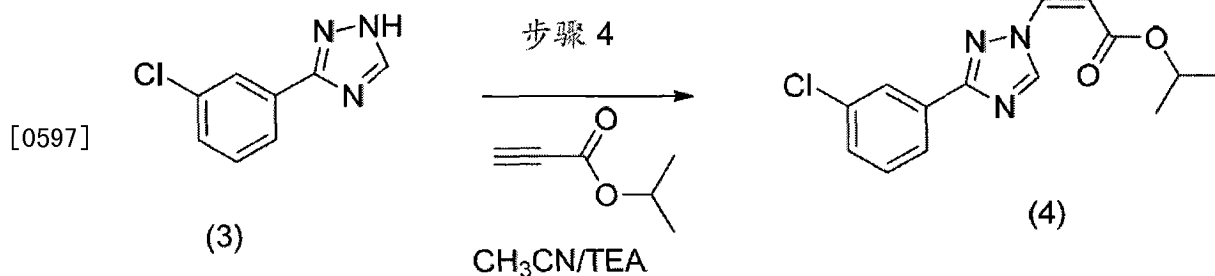
[0592] 在一个配备有顶置式机械搅拌器的3颈3L圆底烧瓶中,用甲基碘(329.8g, 2.339mmol)处理中间体-1(100.0g, 0.584mmol)在1.5L乙酸乙酯中的溶液。将反应搅拌24h并且以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(1:1)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物进行过滤,将沉淀物用乙酸乙酯进行洗涤并且在真空下进行干燥以给出中间体-2(100, 92%)。质谱:186.1。

[0593] 中间体(3)的合成



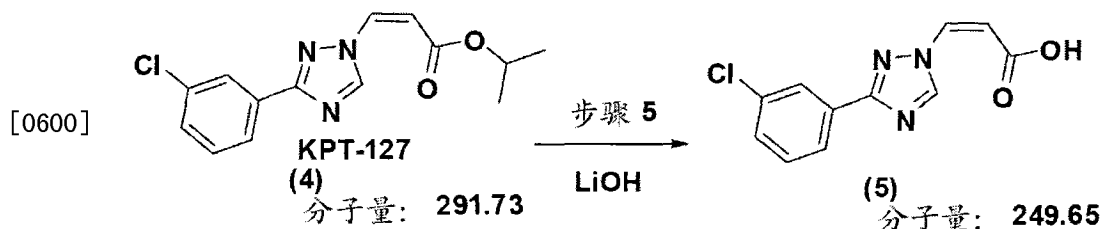
[0595] 在一个配备有水冷凝器的3颈3L圆底烧瓶中,在氮气氛下将甲酰肼(64.86g, 1.081mmol)添加至中间体-2(100.0g, 0.540mmol)在1L DMF中的溶液里。将该反应混合物搅拌3h并且然后在90℃加热3h以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(1:1)作为流动相)监测反应的完成。将冷却的反应混合物倾倒入水中并且用乙酸乙酯进行萃取,用硫酸钠进行干燥,并在真空下进行蒸发以获得中间体-3(90g, 92%)。按照原样使用化合物而不另外地纯化。质谱:180.1。

[0596] 中间体(4)的合成

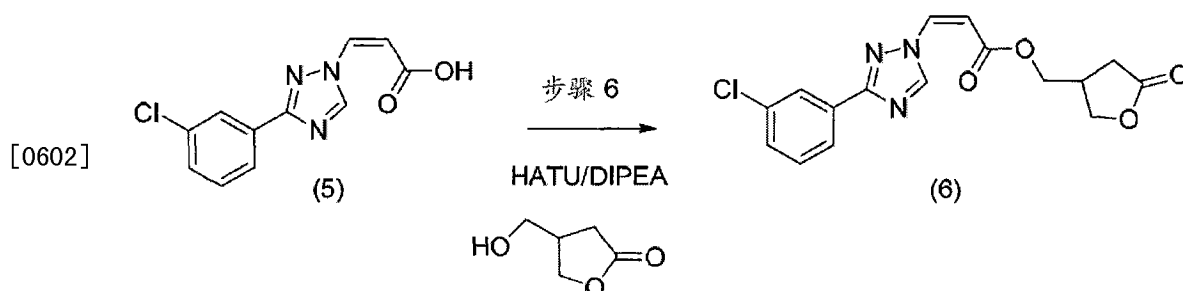


[0598] 在一个3颈250mL圆底烧瓶中,将中间体-3(10g,0.0556mmol)溶解在乙腈(100mL, 10V_ol)中,在氮气氛围下在冷却条件下添加TEA(5.62g,0.0556mmol)以及丙炔酸异丙酯(9.36g,0.0835mmol)。将反应混合物在90℃回流过夜并且以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)作为流动相)监测反应的完成。在减压下将乙腈除去以给出粗产物。通过柱层析对化合物进行纯化,利用硅60/120以及作为流动相的乙酸乙酯:己烷。根据在以下附加文件中描述的方法将化合物以0.25%乙酸乙酯(在己烷中)进行洗脱,然后通过comb flash对其进行进一步纯化以给出500mg的KPT-0127。Mass/LCMS:292.2,NMR:确定。

[0599] 中间体(5)的合成



[0601] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将KPT 127(1,1.当量)溶解在THF(10mL)和水(10mL)中并且在反应混合物中分批添加LiOH(0.28g,2当量)。将该反应混合物在室温下搅拌3hr。以TLC(使用二氯甲烷:MeOH(9:1)流动相)监测反应的完成。将反应混合物在冰-水浆料(250mL)中进行淬灭并且用稀释的HCl进行酸化并且将该化合物在乙酸乙酯中(50mL x 3)进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出0.73g粗化合物,产率86%。质谱:249.9

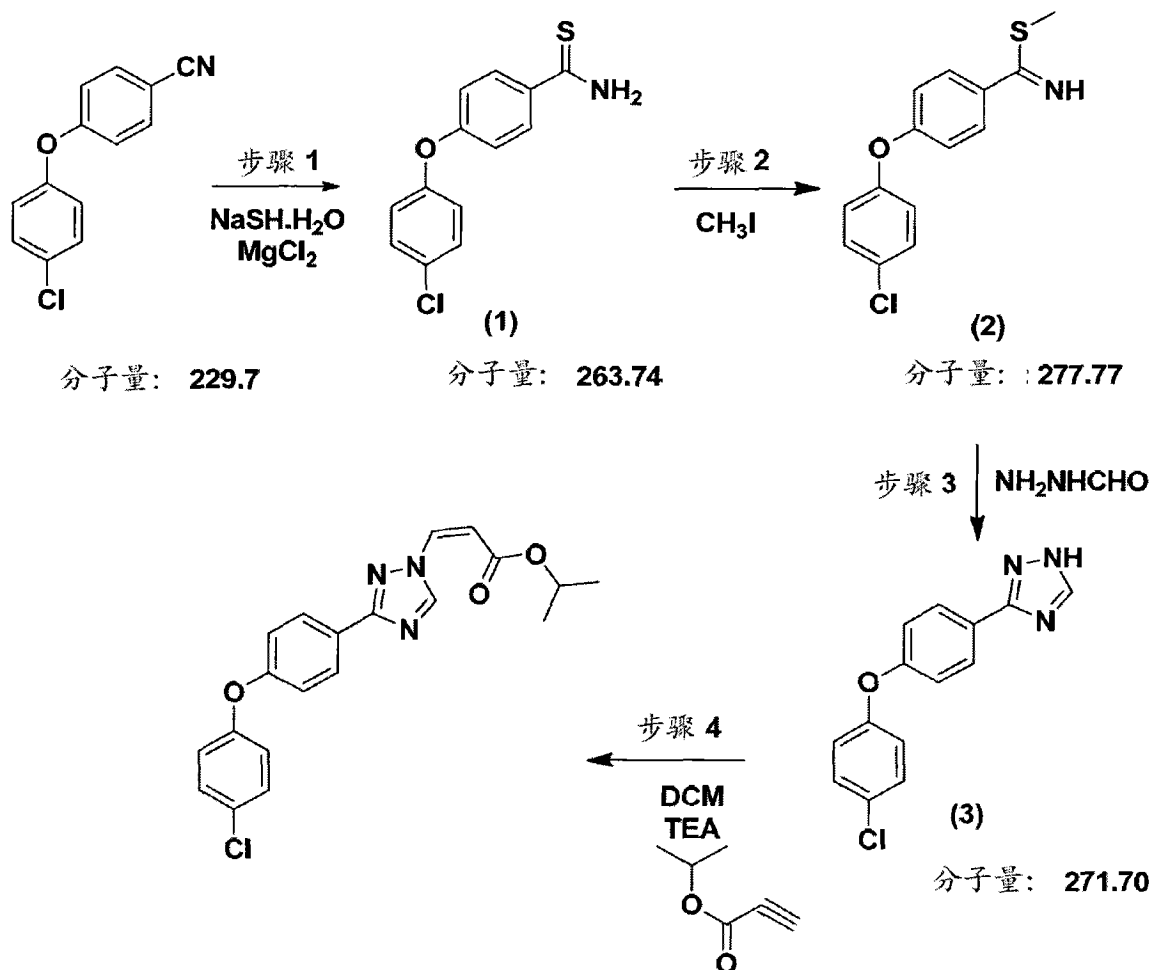


[0603] 在一个3颈25mL圆底烧瓶中,将中间体-5(0.1g,0.4mmol)溶解在THF(2.0mL,20V)、4-羟基二氢呋喃-2(3H)-酮(0.082g,0.8当量)以及Cat.H₂SO₄(2-3滴)中。将混合物回流12h。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(2:8)作为流动相)监测该反应。将反应混合物倾倒在冰-水浆料(5L)中并且在DCM(5mL x 3)中对化合物进行萃取。用盐水溶液洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出0.1g粗化合物,产率61%。通过柱层析对化合物进行纯化,利用硅60/120以及作为流动相的乙酸乙酯:正己烷。将化合物以0.25%乙酸乙酯(在己烷中)进行洗脱,然后通过comb flash对其进行进一步纯化以给出10mg的

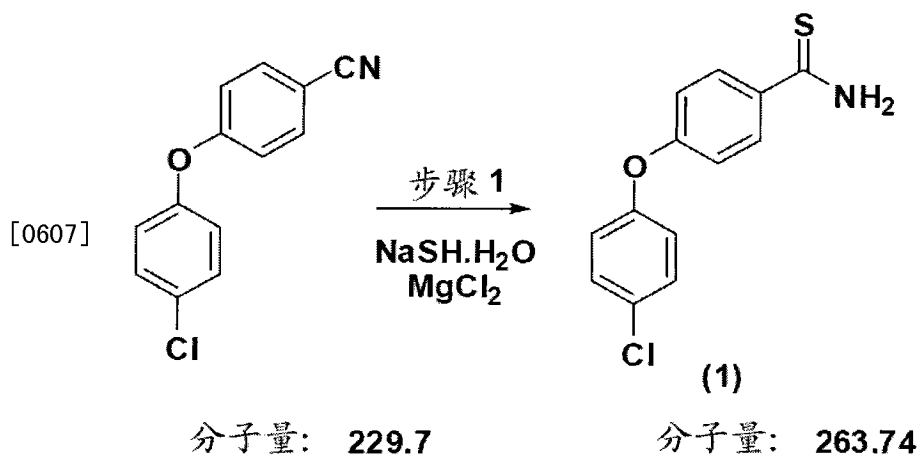
VS-086。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ 9.67(s,1H),8.16(s,1H),8.04(m,1H),7.44(m,3H),5.74-5.72(d,J=10.8Hz,1H),5.60(m,1H),4.60(m,1H),(d,J=10.8Hz,1H),4.50-4.47(d,J=11.2Hz,1H),2.99-2.97(d,J=6.8Hz,1H),2.94-2.92(d,J=6.8Hz,1H):LCMS的C₁₆H₁₄ClN₃O₃[M+H]⁺发现值331.75,10.554min。

[0604] 实例17

[0605]



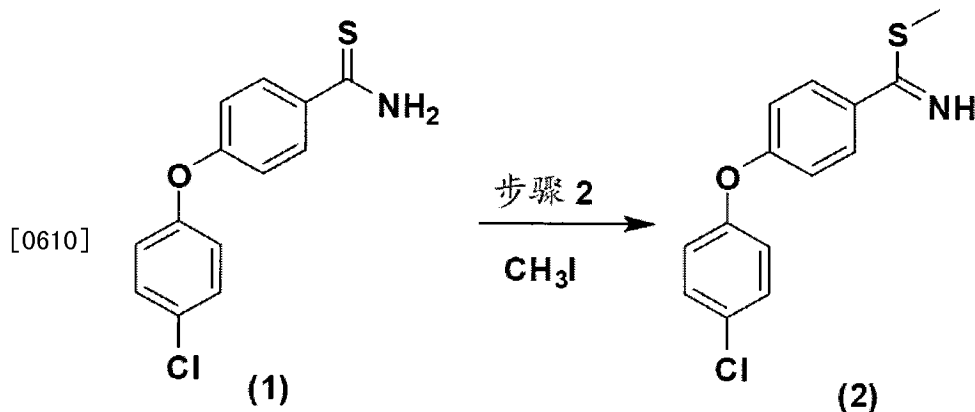
[0606] 中间体(1)的合成



[0608] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将4-(4-氯苯氧基)苯腈(1.3g,1当量)溶解在DMF(26mL,20Vo1)中并且添加NaSH(0.837g,2.0当量)随后添加MgCl₂(1.13g,1.0当量)。将反应

混合物在室温下搅拌2h。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(1:9)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在水(200mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(30mL x3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出1.3g粗化合物,产率87.24%。质谱:263.9。

[0609] 中间体(2)的合成

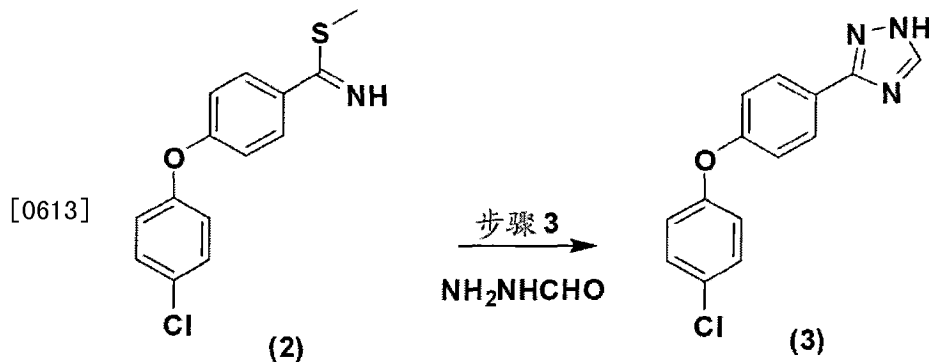


分子量: 263.74

分子量: 277.77

[0611] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体-1(1.3g,1.0当量)溶解在乙酸乙酯(13mL,10Vol.)中并且将反应混合物冷却至0°C并且在反应混合物中滴加甲基碘(3.49g,5.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(1:9)作为流动相)监测反应的完成。将产物进行过滤并且用乙酸乙酯进行洗涤(3x 20mL)。将化合物在减压下进行干燥以给出1.20g粗化合物,产率88.23%。质谱:278.1。

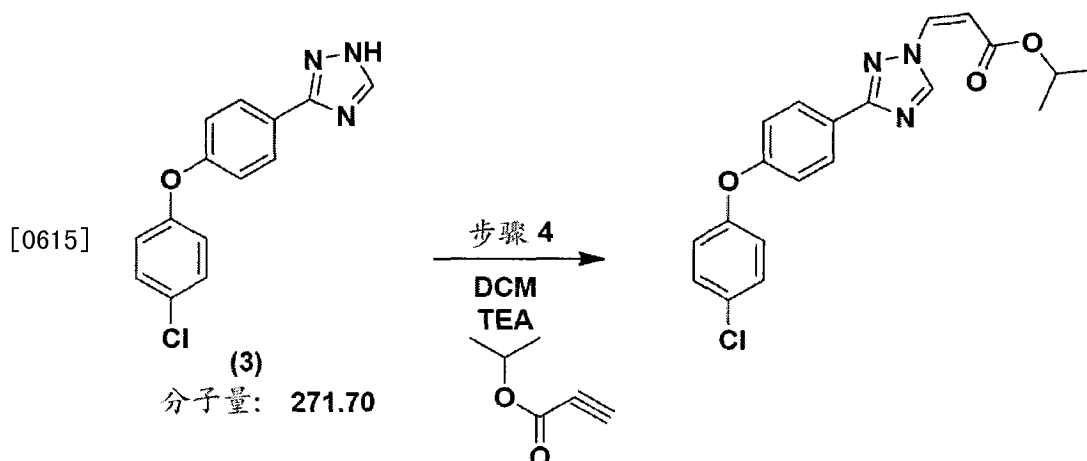
[0612] 中间体(3)的合成



分子量: 277.77

分子量: 271.70

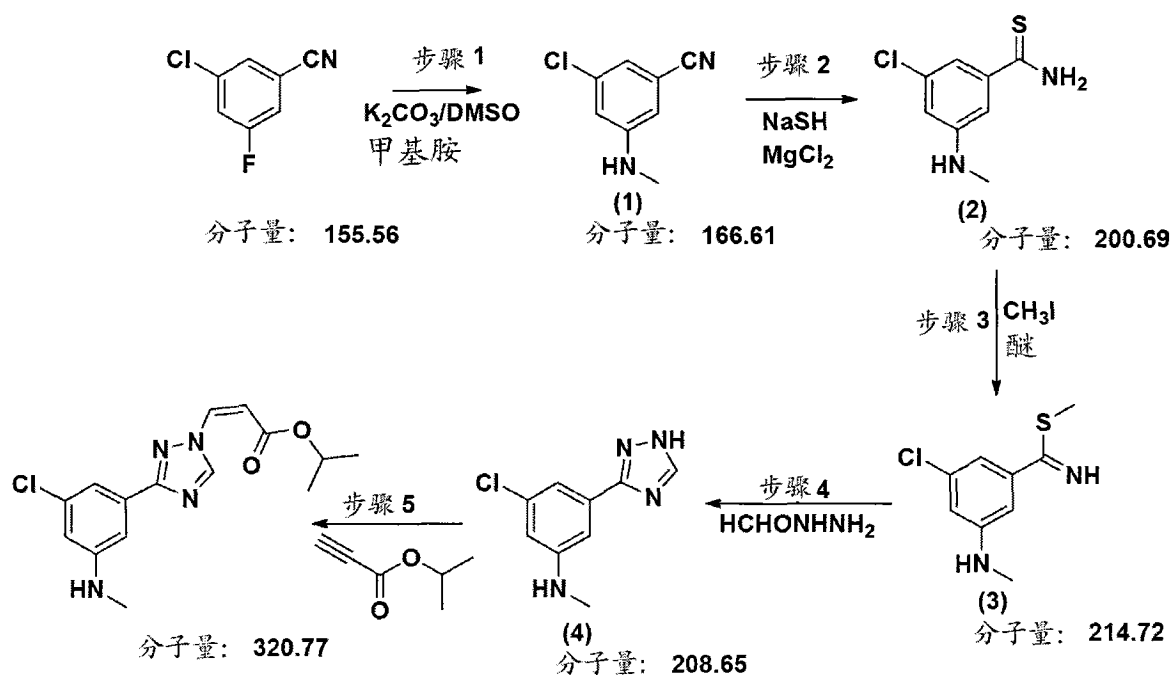
[0614] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体-2(1.2g,1当量)溶解在DMF(12mL,10Vol.)中并且添加甲酰肼(0.518g,2.0当量)。将反应混合物回流2h并且以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且倾倒进入水(200mL)中并且在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取。再次用水(50mL x 3)洗涤有机层并且用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出1.3g粗化合物并且通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:正己烷作为流动相)对粗化合物进行进一步纯化。柱纯化从5%EtOAc(在己烷中)开始,一直到18%。化合物以17%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到18%EtOAc。在35°C/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得1.0g纯化合物,产率85.47%。质谱:272.1。



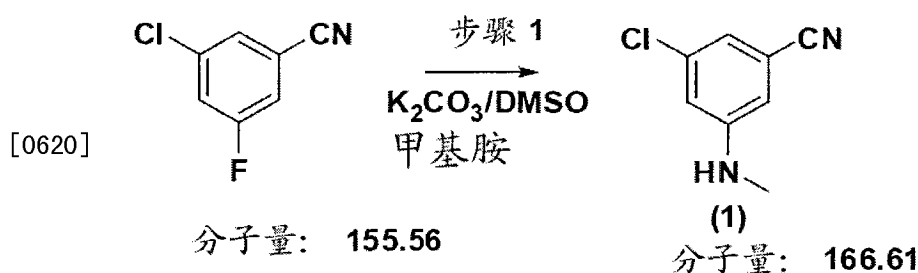
[0616] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体-3(1.4g,1.0当量)溶解在DCM(14mL,10Vol.)中并且添加TEA(0.667g,1.3当量)。将反应混合物在15°C-20°C进行冷却并且滴加丙炔酸异丙酯(0.750g,1.3当量)。并且将反应混合物在15°C-20°C下搅拌1h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(1:9)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物倾倒入水(300mL)中并且在DCM(100mL x 3)中对化合物进行萃取。将有机相用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出1.2g粗化合物;通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对粗化合物进行进一步纯化。柱纯化从在己烷中开始一直到6%。化合物以4%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到6%EtOAc。在35°C/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得0.05g纯化化合物,产率2.53%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ9.72(s,1H),7.00-8.13(m,8H),7.27-7.30(d,J=10.8Hz,1H),5.66-5.69(d,J=10.8Hz,1H),5.11-5.17(m,1H),1.32-1.34(d,6H)。:LCMS的C₂₀H₁₈ClN₃O₃是383.8,发现是384.51,在R.T.6.254min(LCMS 99.47%)。

[0617] 实例18

[0618]

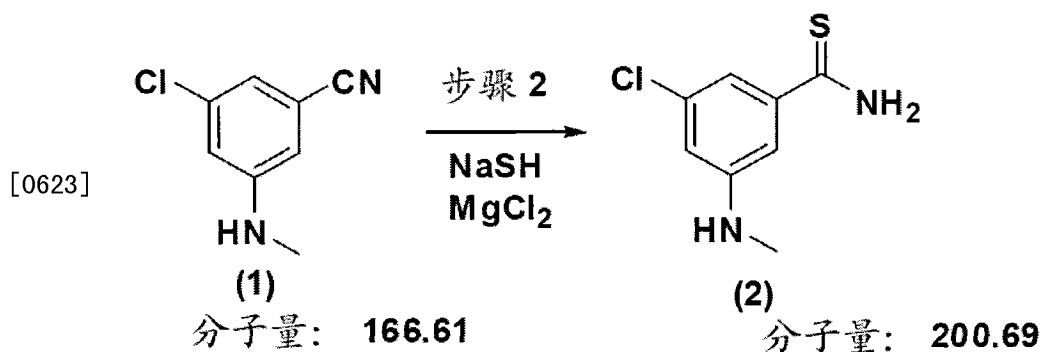


[0619] 中间体(1)的合成



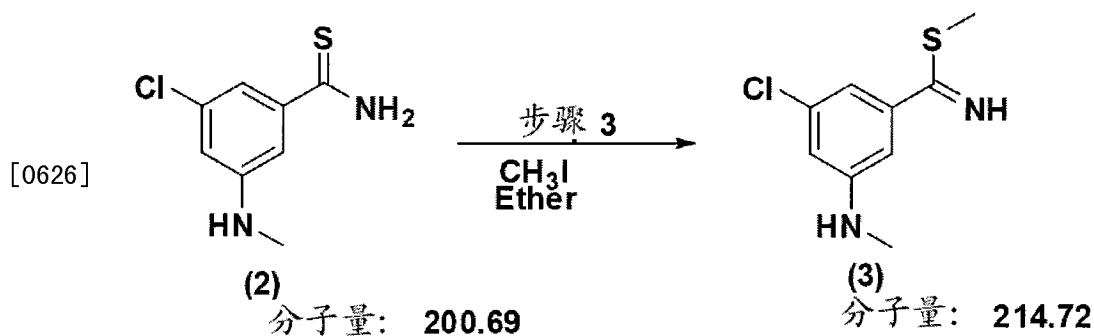
[0621] 在一个35mL微波瓶中,将3-氯-5-氟苄腈(0.5g,1当量)、甲胺(0.2g,2.0当量), K_2CO_3 (1.55g,3.5当量)与DMSO(10mL,20Vol)混合。在微波中将该反应混合物在125℃下搅拌30min。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(5:5)作为流动相)监测反应的完成。30分钟之后,反应完成并且耗尽原料。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(100mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出0.5g粗化合物。Mass/LCMS:167.0,NMR:确定。

[0622] 中间体(2)的合成



[0624] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体1(0.5g,1当量)与DMF(5mL,13Vol.), $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ (0.610g,1.0当量)以及硫醇钠(0.445g,2.0当量)混合在室温下搅拌2h。该反应从始至终保持绿色澄清溶液。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(5:5)作为流动相)监测反应的完成。2h之后,该反应完成并且耗尽原料。将反应混合物带至室温并且倾倒进入水(100mL)中并且在乙酸乙酯中(100mL x 3)对化合物进行萃取。再次用水(100mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出0.5g粗化合物。将粗化合物转入下一步骤。产率82.91%。

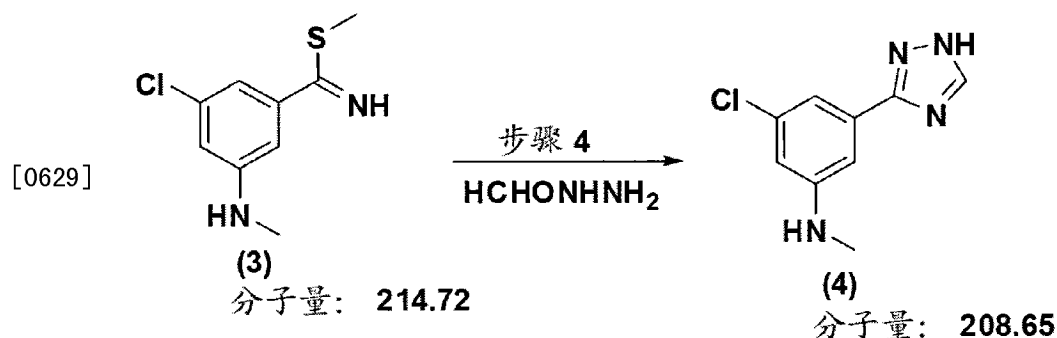
[0625] 中间体(3)的合成



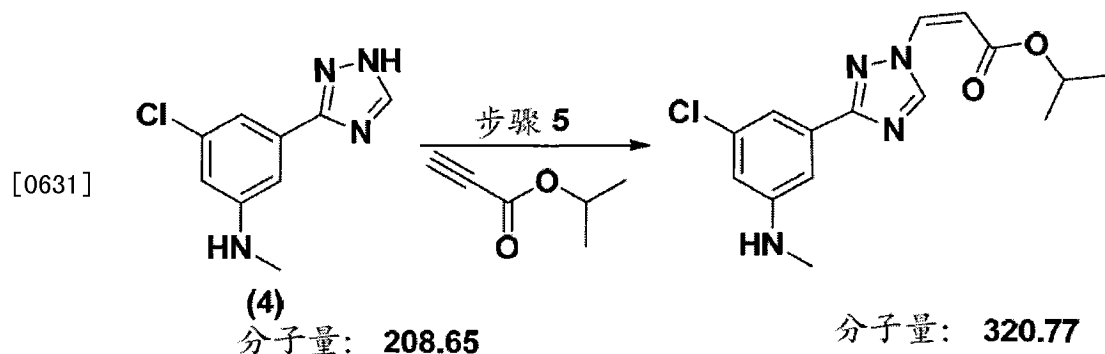
[0627] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体1(1.0g,1.0当量)溶解在乙酸乙酯(15mL,8Vol.)中并且将反应混合物在0℃进行冷却并且在反应混合物中滴加甲基碘(2.82g,4.0当量)。

量)并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(3:7)作为流动相)监测反应的完成。将产物进行过滤并且用乙酸乙酯进行洗涤(3x 50mL)。将产物在减压下进行干燥以给出0.720g粗化合物,产率67.92%。NMR:确定。

[0628] 中间体(4)的合成



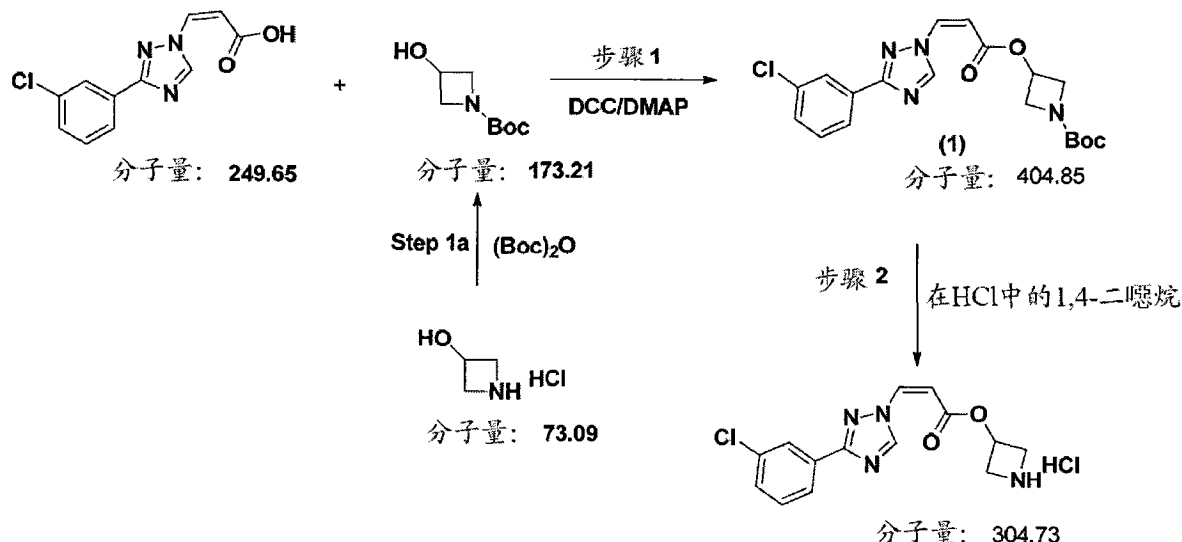
[0630] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体-2(0.72g,1当量)与甲酰肼(0.403g,2当量)溶解在DMF(10mL,12Vol.)中并且将反应混合物在回流温度下搅拌2h。以TLC(使用乙酸乙酯:MDC(1:9)流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且倾倒进入水(100mL)中并且在乙酸乙酯中(100mL x 3)对化合物进行萃取。用水(100mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出0.9g粗化合物。NMR:确定。



[0632] 在一个1颈50mL圆底烧瓶中,将中间体3(0.9g,1当量)、TEA(0.61g,1.4当量)溶解在MDC(10mL,10Vol.)中。将反应混合物冷却至20℃并且滴加丙酸异丙酯(0.667g,1.4当量)并且将反应混合物在15℃-20℃下搅拌30分钟。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且倾倒进入水(100mL)中并且在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取。再次用水(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出0.9g粗化合物,通过快速层析法(使用乙酸乙酯和己烷)对产物进行纯化以给出0.040g纯化合物。产率2.9%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ9.12(s,1H), 7.43-7.46(d,J=10Hz,1H),7.14-7.16(dd,2H),6.61-6.62(t,1H),6.28-6.30(m,1H), 5.92-5.94(d,J=10Hz,1H),5.03-5.06(m,1H),2.70-2.72((d,3H),1.23-1.24(d,6H)。C₁₅H₁₇ClN₄O₂的LCMS。

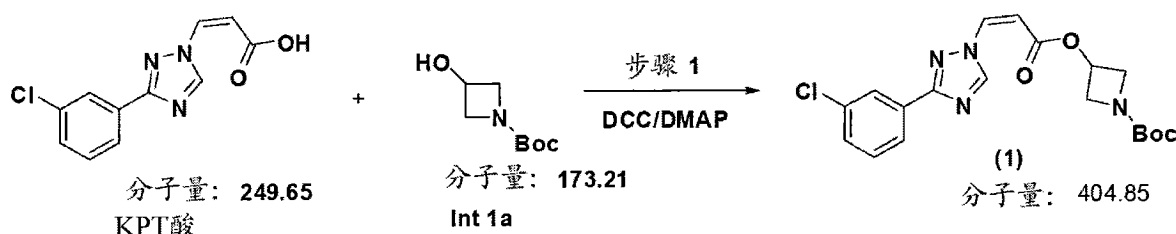
[0633] 实例19

[0634]



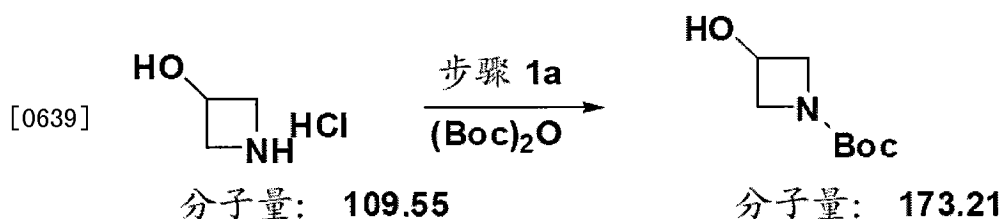
[0635] 中间体(1)的合成

[0636]



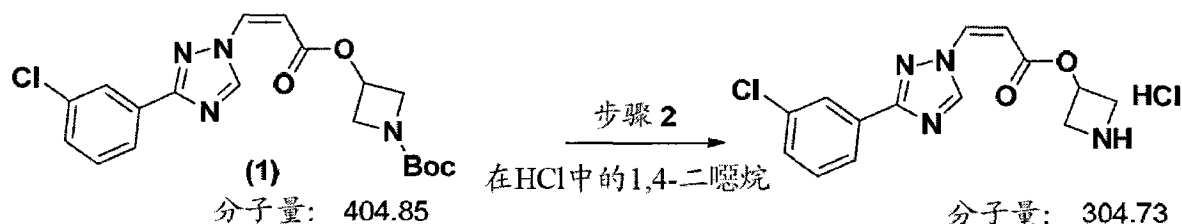
[0637] 在一个3颈25mL圆底烧瓶中,将来自实例1的酸(2.0g,1当量)溶解在DCM(40mL, 20Vol.)中。将DCC(0.1.81g,1.1当量),DMAP(0.098g,1.1当量)以及中间体1a(1.52g,1.1当量)添加至这一反应混合物并且将反应混合物在室温下搅拌3-4h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(3:7)流动相)监测反应的完成。将反应混合物通过硅藻土床(celite bed)进行过滤并且将过滤物进行蒸馏以获得粗化合物。使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相对该粗化合物进行纯化。柱纯化从5%EtOAc(在己烷中)开始,一直到30%。化合物以10%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到12%EtOAc。在45°C/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得2.0g纯化合物,产率51.95%。LCMS:确定。

[0638] 中间体(1a)的合成



[0640] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将氮杂环丁烷HCl(5.0g,1.0当量)溶解在DCM(100mL, 20Vol.)中并且将该反应混合物冷却至0°C。将TEA(6.68g,1.5当量)和二碳酸二叔丁酯(10.9g,1.1当量)添加至这一反应混合物。将反应混合物在0°C下搅拌1h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(5:5)流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(100mL)中进行淬灭并且在DCM中(100mL x3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(150mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出7.0g粗化合物,产率88.60%。Mass/LCMS:确定。

[0641]

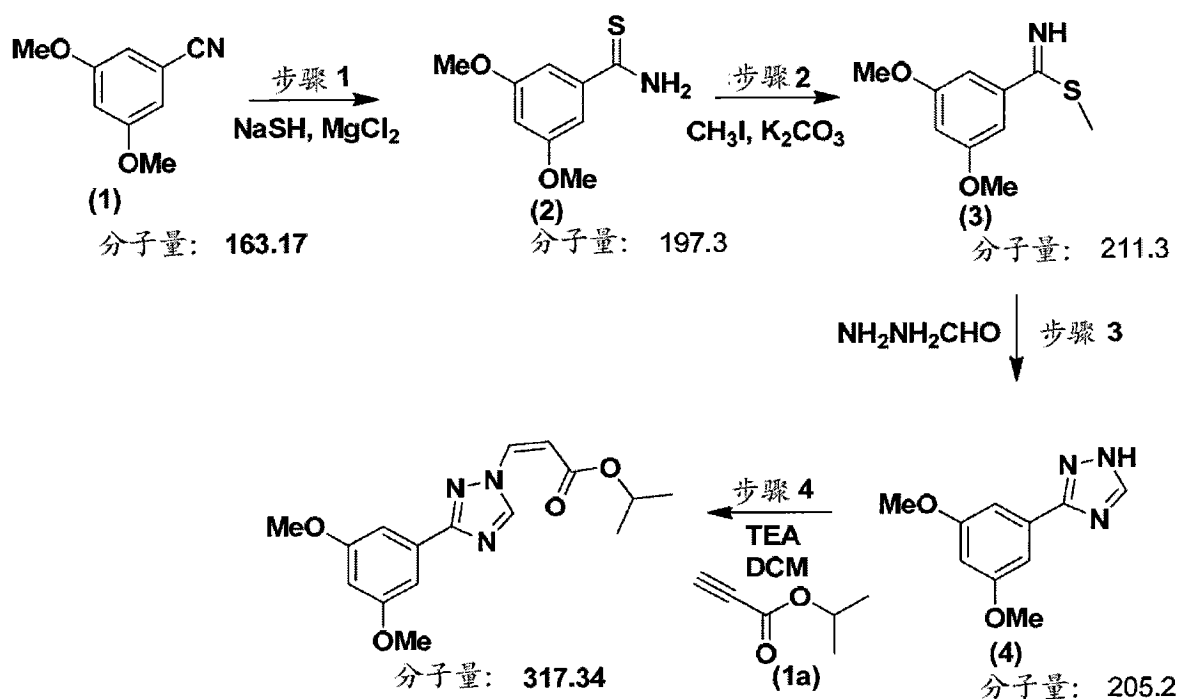


[0642] 在一个3颈25mL圆底烧瓶中,将中间体-1(0.5g,1当量)溶解在1,4-二噁烷(5.0mL, 10Vol.)中并且添加1,4-二噁烷HCl(2.0mL,4Vol.)。将反应混合物在室温下搅拌12h。以TLC (使用甲醇:DCM(2:8)流动相)监测反应的完成。将反应混合物在减压下进行浓缩以给出0.5g粗化合物,将该粗化合物与二乙醚一起研磨以得到0.213g化合物,产率50.23%。¹H NMR[400MHz DMSO-d₆]δ9.24(s,1H),8.22(s,1H),7.97-8.00(m,2H),7.60-7.63(m,3H),6.01-6.06(d,J=10,1H),5.34-5.38(m,1H),4.32-4.33(m,2H),4.29-4.30(m,2H),:在2.60min处C₁₄H₁₄Cl₂N₄O₂[M+1]⁺341.2的LCMS得到304.88。

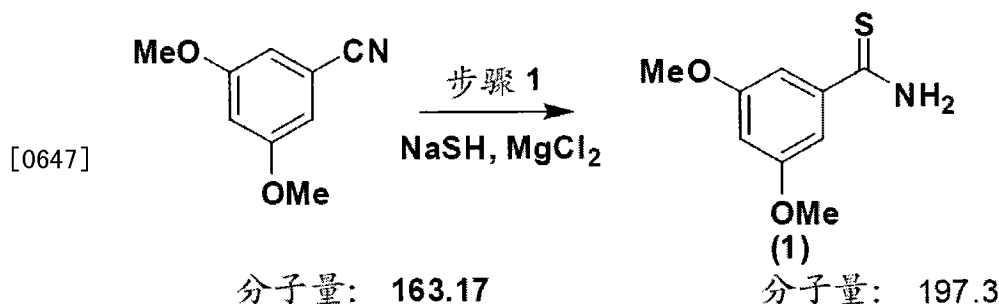
[0643] 甲磺酸盐:¹H NMR δ9.23(s,1H),8.99(宽s,D₂O可交换,1H),8.76(宽s,D₂O可交换,1H),7.54-7.97(m,4H),7.59-7.62(d,J=10.4Hz,1H),6.04-6.06(d,J=10.0Hz,1H),5.34-5.38(m,1H),4.32-4.36(m,2H),4.07-4.10(m,2H):C₁₅H₁₇ClN₄O₅S400.84的LCMS。

[0644] 实例20

[0645]

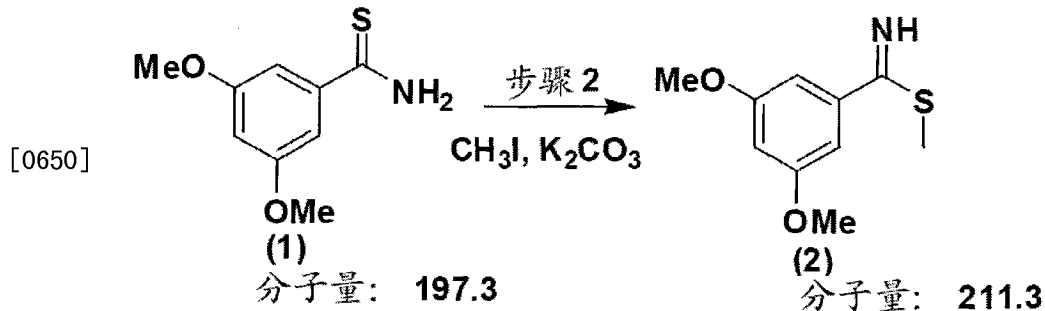


[0646] 中间体(1)的合成



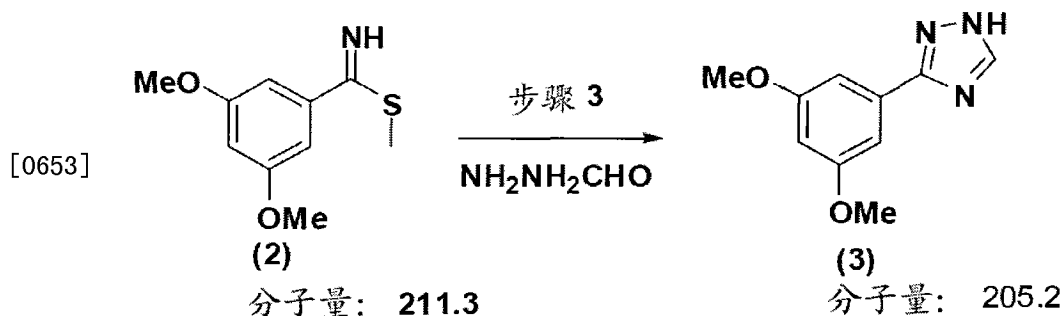
[0648] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将3,5-二甲氧基苄腈(10.0g,1当量)、NaSHH₂O(9.43g,2.0当量)以及MgCl₂6H₂O(12.43g,1.0当量)溶解在DMF(100mL,10Vol.)中。将该反应混合物在室温下搅拌2h。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(2:8)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(100mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出2.5g粗化合物,产率20.68%。Mass/LCMS:197.0,NMR:确定。

[0649] 中间体(2)的合成



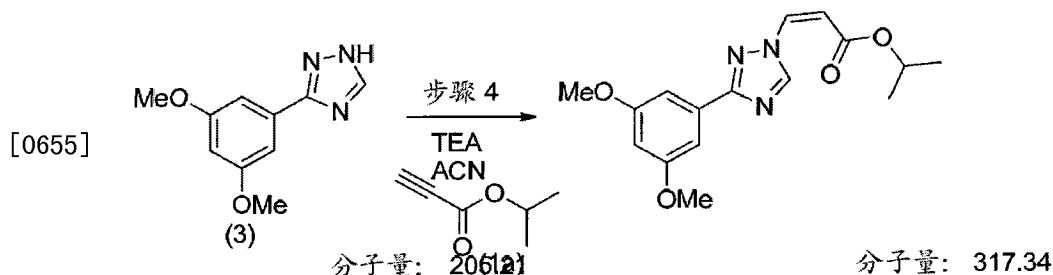
[0651] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体1(2.5g,1当量)溶解在二乙醚(25mL,10Vol.)中并且滴加碘甲烷(3.17mL,4.0当量)。将该反应混合物在室温下搅拌12h。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(2:8)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且将固体进行过滤并且用醚进行洗涤。将固体在减压下进行干燥以给出2.4g粗化合物。产率89.62%。Mass/LCMS:197.0,NMR:确定。

[0652] 中间体(3)的合成



[0654] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体2(2.38g,1当量)与甲酰肼(1.47g,2.0当量)溶解在DMF(24mL,20Vol.)中并且将反应混合物在140℃下加热2h。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(2:8)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(100mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出2.3g粗化

合物并且通过柱层析(使用乙酸乙酯和己烷作为流动相)对该化合物进行纯化。以10%乙酸乙酯(在己烷中)对产物进行洗脱以给出0.184g纯化合物。产率07.36%。Mass/LCMS:197, NMR:确定。

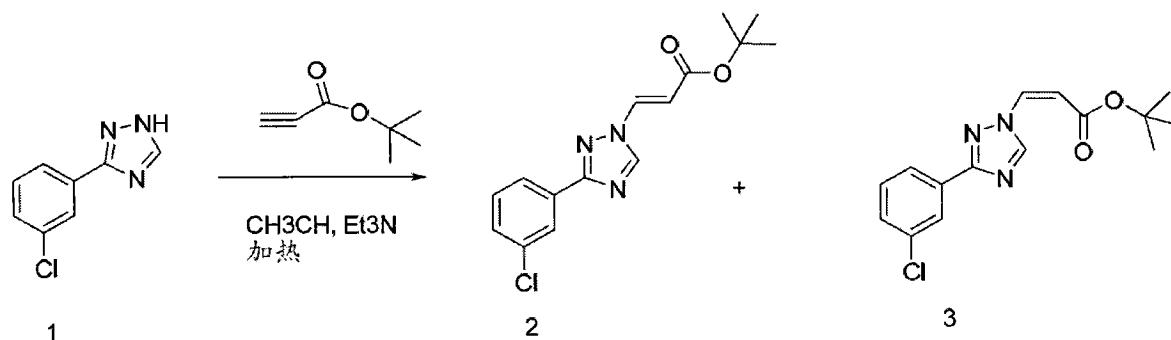


[0656] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体3(0.184g,1当量)和TEA(0.18mL,1.5当量)溶解在DCM(5mL,25Vol.)中并且滴加丙炔酸异丙酯(0.150g,1.5当量)。将该反应混合物在15°C下搅拌30min。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(100mL)中进行淬灭并且在DCM中(50mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出0.120g粗化合物并且通过柱层析(使用乙酸乙酯和己烷作为流动相)对该化合物进行纯化。以4%-5%乙酸乙酯(在己烷中)对产物进行洗脱以给出0.039g纯化合物。产率13.73%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 9.72(s,1H),7.33(d,2H),7.25-7.30(s,1H),6.56-6.57(t,1H),5.67-5.69(d,1H),5.11-5.17(m,1H),3.86-3.89(s,6H),1.58(d,6H)。LCMS的C₁₆H₁₉N₃O₄[M+H]⁺是317.3,发现是318.41,在6.671min(LCMS99.12%)。

[0657] 实例21、实例22、实例23的通用方法:在氮气下在室温下,将5-(3-氯苯基)-1,2,4-三唑(0.50g,3.4mmol),对应的丙炔酸盐(0.52mL,5.1mmol)以及数滴三乙胺在乙腈中的混合物搅拌12-16h。在减压下除去乙腈以给出一种残余油,通过快速层析(3-5%EtOAc/己烷)对该残余油进行纯化以给出顺式与反式两种异构体。分离出顺式异构体10%-30%并且分离出反式异构体30%-50%,总产率50%-80%。

[0658] 实例21

[0659]

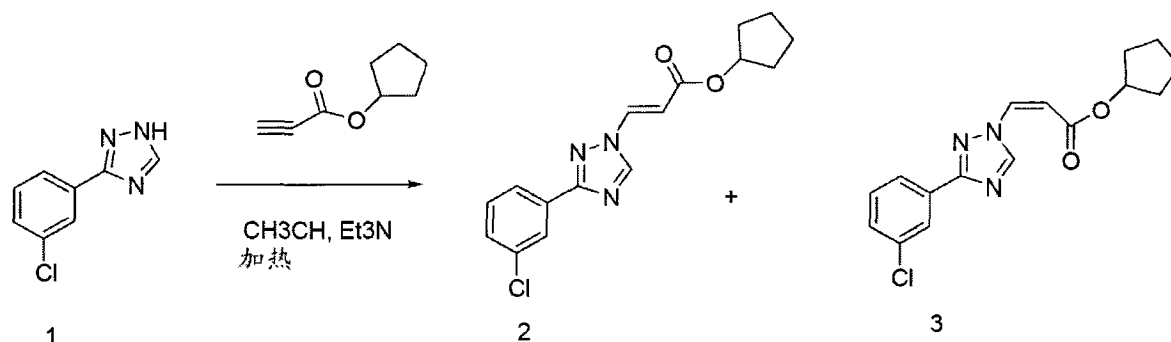


[0660] 顺式-异构体:¹H NMR(CDCl₃,300MHz):1.58(s,9H),5.64(d,1H),7.22(d,1H),7.43(m,2H),8.0(m,1H),9.62(s,1H),8.22(s,1H)。质谱(ESI):306.3(M+H)。

[0661] 反式-异构体:¹H NMR(CDCl₃,300MHz):1.59(s,9H),6.61(d,1H),7.41(m,2H),7.89(d,1H),8.05(d,1H),8.15(s,1H),8.31(s,1H)。质谱(ESI):306.3(M+H)。

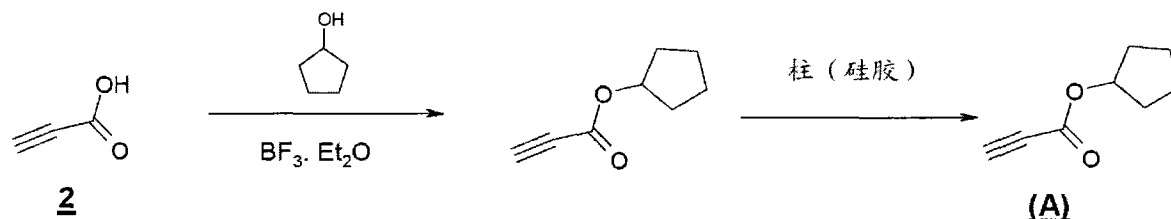
[0662] 实例22

[0663]



[0664] 丙炔酸环戊酯(A)的合成

[0665]



[0666] 方案2:关键中间体(A)的合成方案

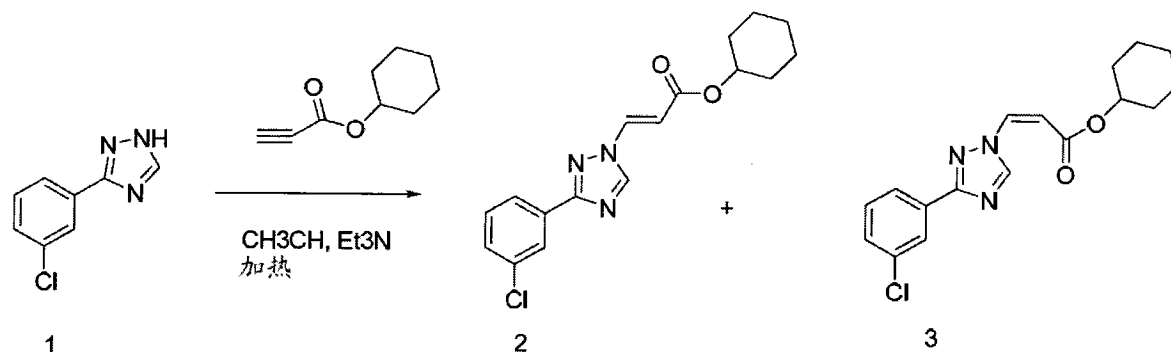
[0667] 丙炔酸环戊酯(A):通过注射器向丙炔酸(4g, 59.2mmol)在环戊醇(8mL)中的溶液里添加三氟化硼醚合物三氟化硼醚合物(8mL, 304mmol)。将该反应混合物回流1小时并且在室温下进一步搅拌4h。加入水,并且将该混合物用二氯甲烷(150mL)进行萃取。除去有机层,并且用3x100mL的二氯甲烷对水性部分进行进一步地萃取。将这些合并的有机层依次用100mL水以及70mL盐水进行洗涤。将有机溶液用硫酸镁进行干燥,并将溶剂蒸发掉。利用硅胶柱(使用2%乙酸乙酯/己烷)对该粗产物进行纯化以给出呈无色油状的纯丙炔酸环戊酯(A)(2.5g, 32%)。

[0668] 实例22的合成

[0669] 在氮气下将3-氯-苯基三唑(1)(200mg, 1.116mmol), 丙炔酸环戊酯(A)(254.6mg, 1.670mmol)以及三乙胺(0.23mL)在乙腈(10mL)中的混合物在回流(~90°C)加热过夜。在减压下将乙腈除去以留下一黑黄色油状物。通过柱层析(硅胶, 使用乙酸乙酯/己烷, 25/75作为洗脱液)对该混合物进行分离。将这一过程重复三(3)次以得到75mg实例22及其130mg反式异构体作为纯材料。

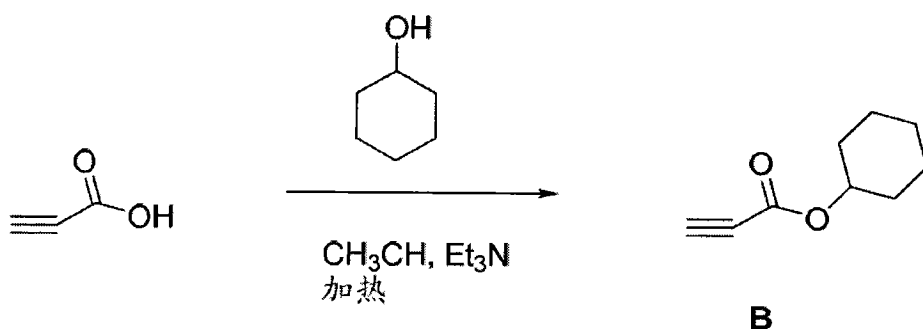
[0670] 实例23

[0671]



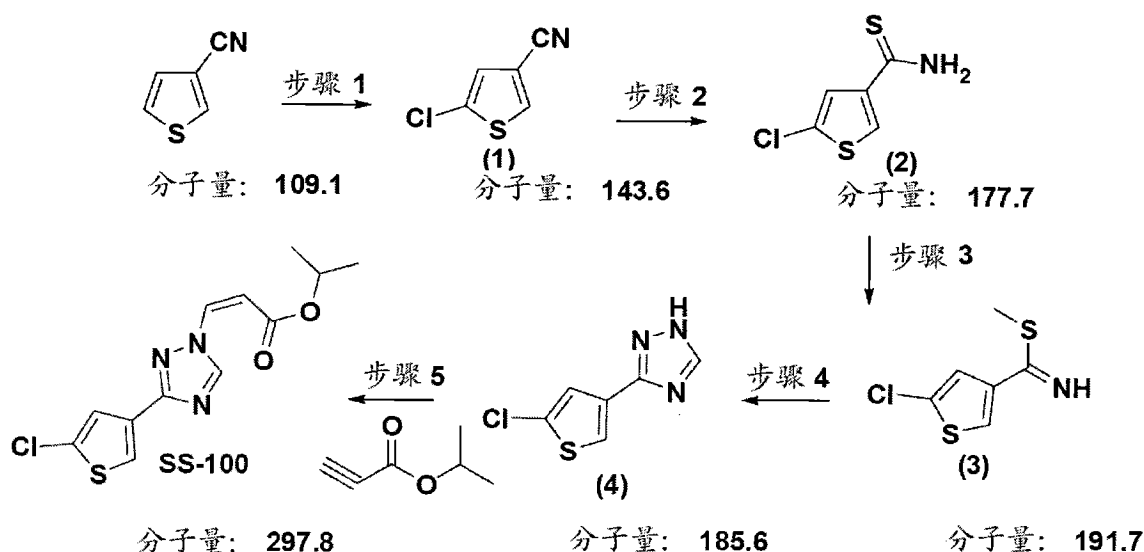
[0672] B的合成

[0673]

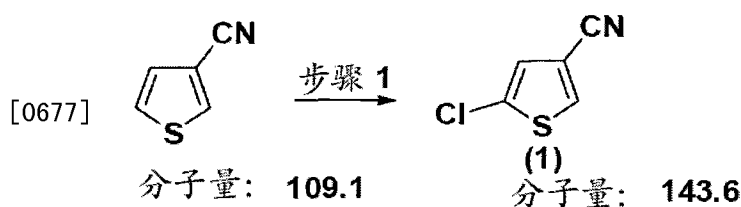


[0674] 实例24

[0675]

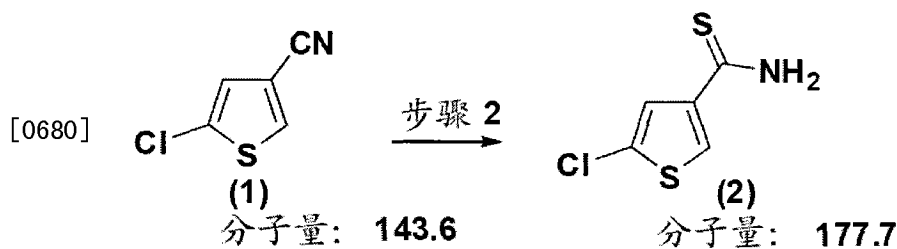


[0676] 中间体1的合成



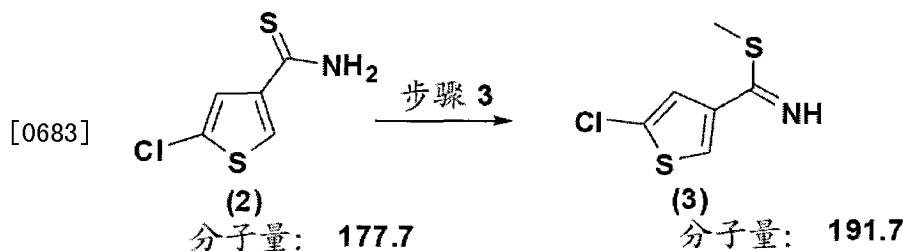
[0678] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将3-氰基噻吩(5.0g,1当量)溶解在乙酸(50mL, 10Vol.)中并且添加N-氯琥珀酰胺(6.73g,1.1当量)。将反应混合物在回流温度下搅拌2-3h。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(1:9)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且倾倒入冰-水浆料(250mL)中并且用碳酸氢钠溶液进行中和。在EtOAc中(100mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(100mL X 2)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出5.0g粗化合物。通过快速层析(使用乙酸乙酯以及己烷)对化合物进行纯化以给出2.4g纯化合物。产率36.5%。Mass/LCMS:177.0,NMR:确定。

[0679] 中间体(2)的合成



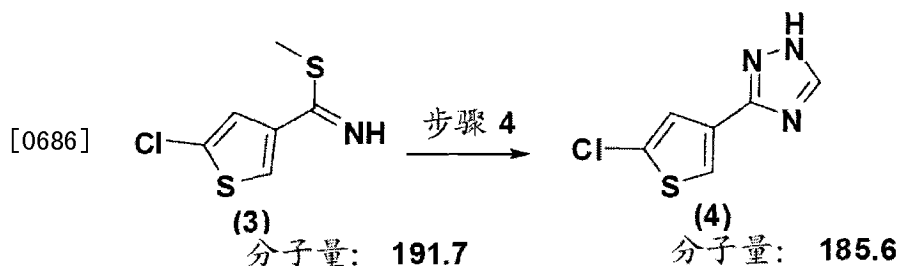
[0681] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体1(2.4g,1当量)与DMF(24mL,10Vol.), $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ (3.39g,1.0当量)以及 $NaSH \cdot H_2O$ (2.47g,2.0当量)混合。将该反应混合物在室温下搅拌2h。该反应从始至终保持绿色澄清溶液。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(3:7)作为流动相)监测反应的完成。2h之后,反应完成并且耗尽原料。将反应混合物带至室温并且倾倒入冰-水浆料(100mL)中。在EtOAc中(100mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(100mL x 2)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出0.7g粗化合物。将粗产物转入下一步骤而不进一步纯化,产率23.6%。Mass/LCMS:177.0,确定。

[0682] 中间体(3)的合成

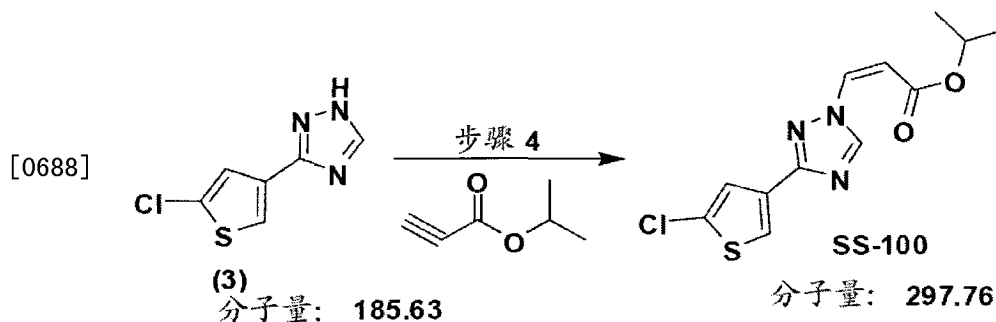


[0684] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体-1(0.7g,1当量)溶解在二乙醚(14mL,20Vol.)中。在0℃向这一反应混合物中滴加甲基碘(1.23mL,5当量)。将该反应混合物在室温下进一步搅拌过夜。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(3:7)作为流动相)监测反应的完成。将产物进行过滤并且用乙酸乙酯进行洗涤(3x 10mL)。将产物在减压下进行干燥以给出0.5g粗化合物,产率66.23%。Mass/LCMS:确定,NMR:确定。

[0685] 中间体(4)的合成



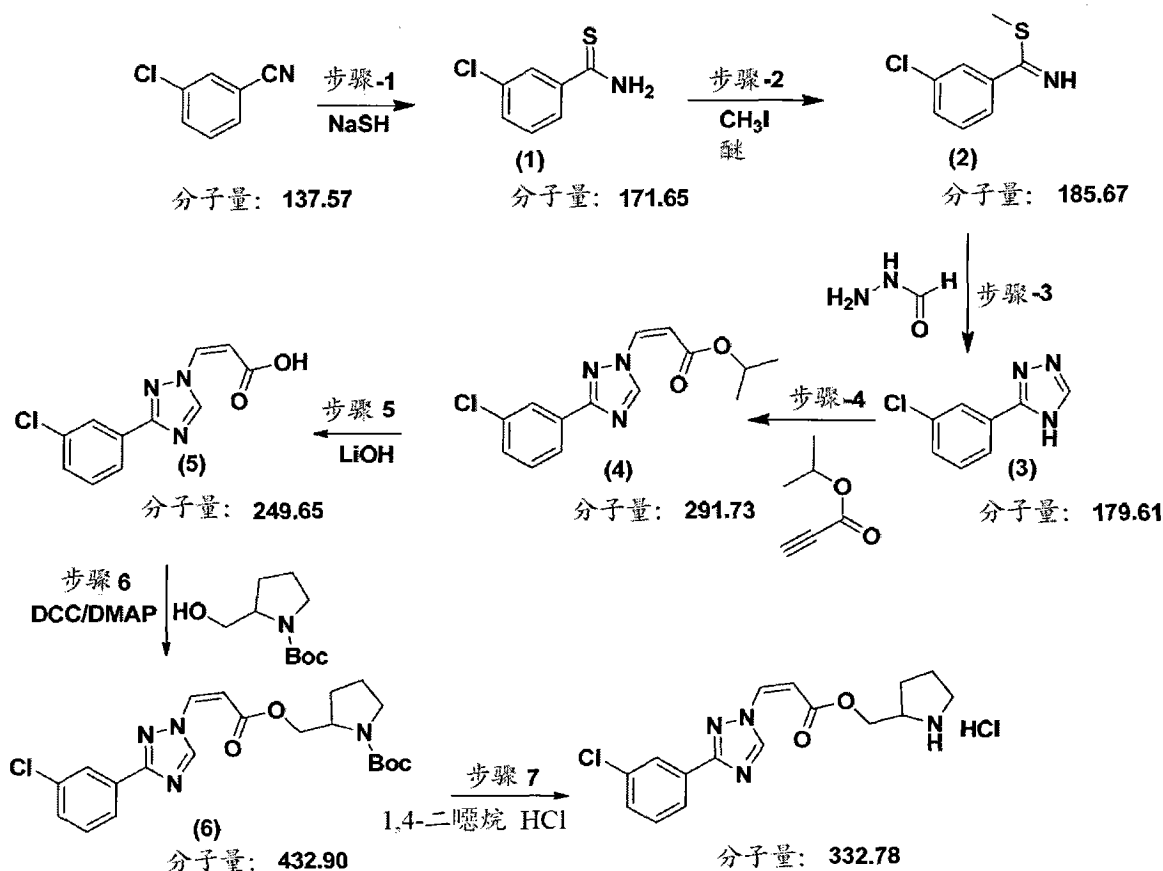
[0687] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体-2(0.5g,1当量)与甲酰肼(0.313g,2当量)溶解在DMF(10mL,20Vol.)中并且将该反应混合物在回流温度下搅拌2h。以TLC(使用MeOH:MDC(1:9)流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且倾倒入水(50mL)中并且在乙酸乙酯中(25mL x 3)对化合物进行萃取。再次用水(25mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出0.4g粗化合物,并且通过快速层析(使用乙酸乙酯和己烷作为流动相)对该粗产物进行纯化。纯产物的重量是0.230g。产率47.52%。Mass/LCMS:确定,NMR:确定。



[0689] 在一个1颈50mL圆底烧瓶中,将中间体-3(0.23g,1当量)溶解在MDC(5.75mL, 25Vol.)中。向该反应混合物中添加TEA(0.163g,1.3当量)并且将该混合物冷却至15-20℃。滴加丙炔酸异丙酯(0.180g,1.3当量)并且将该反应混合物在15-20℃搅拌30分钟。以TLC (使用乙酸乙酯:己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。将反应混合物在减压下进行浓缩以给出0.250g粗化合物并且通过快速层析法(使用乙酸乙酯和己烷)对该产物进行纯化以给出0.035g纯化化合物。产率9.4%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ =9.69(s,1H),7.79(s,1H),7.50(s, 1H),7.22-7.25(d,J=11.2Hz,1H),5.67-5.69(d,J=11.2Hz,1H),5.12-5.17(m,1H),1.32-1.34(d,6H)。LC-MS:C₁₂H₁₂N₃ClO₂S,(M+1)⁺计算值是297.76;发现值是297.86,在RT 4.220min(LCMS 97.62%)。

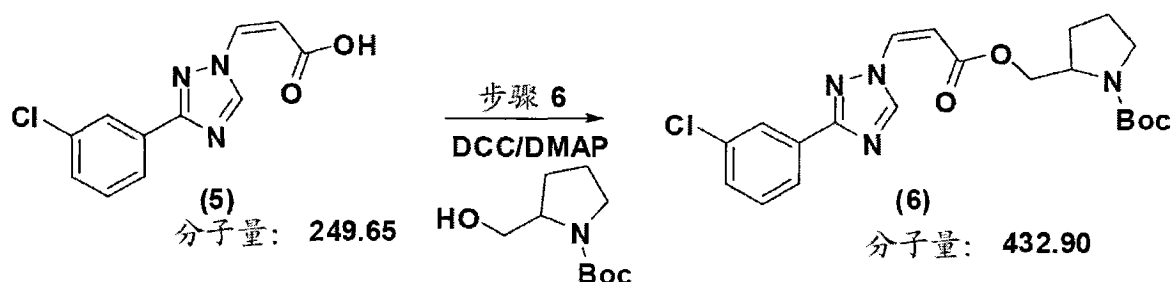
[0690] 实例25

[0691]



[0692] 中间体(6)的合成

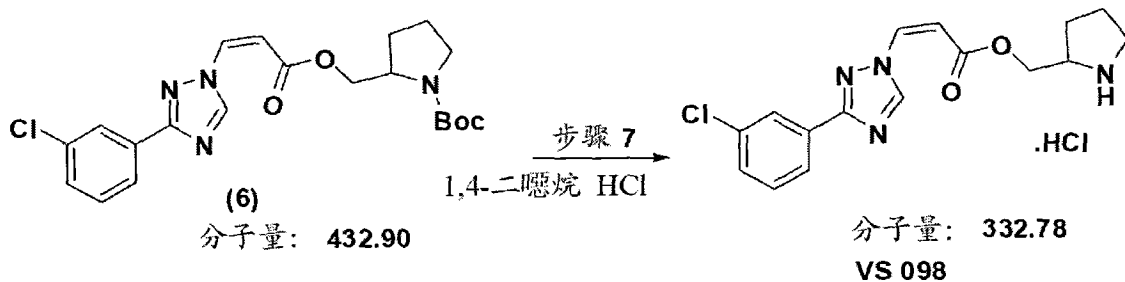
[0693]



[0694] 在一个3颈25mL圆底烧瓶中,将中间体5(来自实例1)(0.25g,1当量)溶解在DCM

(5mL, 20V₀1.)和DCC(0.226g, 1.1当量)中,向这一反应混合物中添加DMAP(0.012g, 1.1当量)以及N-Boc脯氨酸(0.221g, 1.1当量)。将反应混合物在室温下搅拌3-4h。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(3:7)流动相)监测反应的完成。将反应混合物通过硅藻土床(celite bed)进行过滤并且将滤液进行蒸馏以获得粗化合物。使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相对该粗化合物进行纯化。柱纯化从5%EtOAc(在己烷中)开始,一直到30%EtOAc。化合物以10%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到12%EtOAc。在45°C/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得0.130g纯化合物。产率30%。LCMS:确定。NMR:确定。

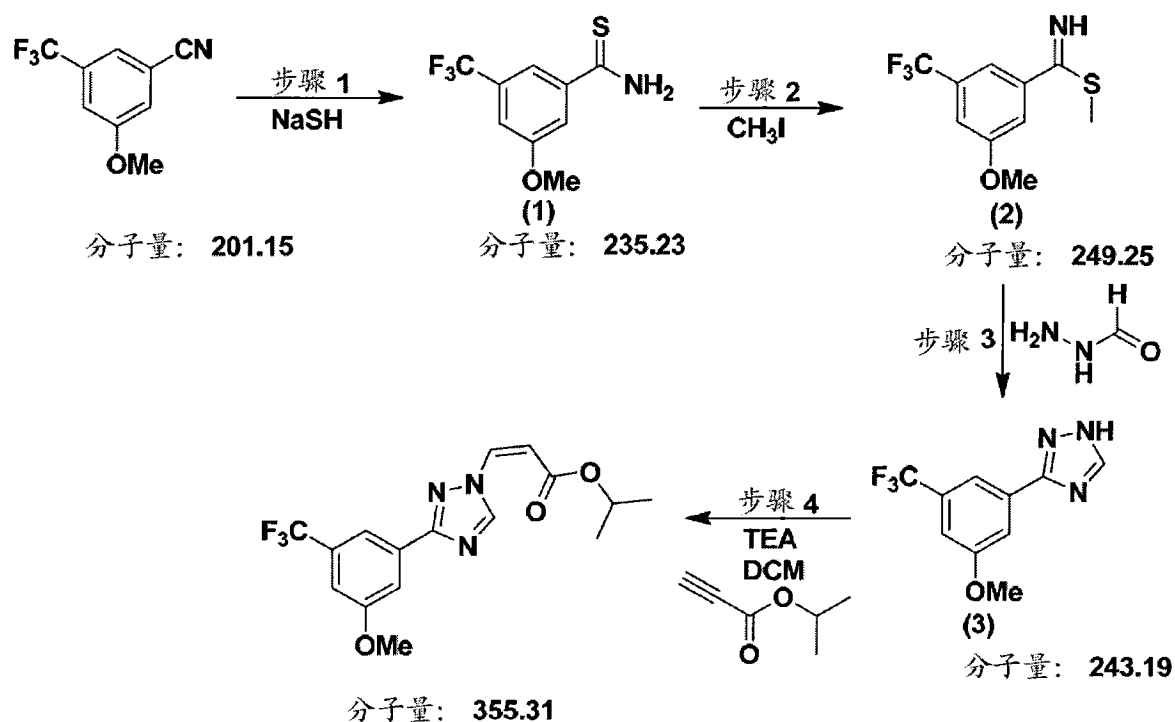
[0695]



[0696] 在一个3颈25mL圆底烧瓶中,将中间体-6(0.13g,1当量)溶解在1,4-二噁烷(5.2mL,40Vol.)中并且滴加1,4-二噁烷HCl(0.5mL,5Vol.)。将反应混合物在室温下搅拌40h。以TLC(使用甲醇:DCM(2:8)作为流动相)监测反应的完成以看到不存在游离碱。将反应混合物在减压下进行浓缩至干燥以给出0.13g粗化合物,将该粗化合物与二乙醚一起研磨以得到0.04g化合物,产率40.4%。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ=9.54(宽s,1H,D2O可交换),9.30(s,1H),9.06(宽s,1H D2O可交换),7.97-7.99(m,2H),7.55-7.61(m,2H),6.02-6.04(d,2H,J=8Hz),4.32-4.46(m,2H),3.78-3.79(d,2H),3.12-3.19(m,1H),1.81-2.09(m,3H)。LCMS:C₁₆H₁₇ClN₄O₂(M+H)⁺的计算值:332.78;发现值:332.86;滞留时间:2.658min(96.64%)。

[0697] 实例26

[0698]

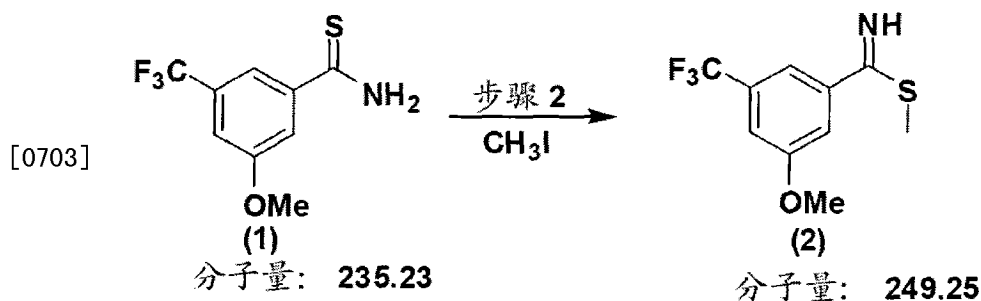


[0699] 中间体(1)的合成



[0701] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将3-甲氧基-5-(三氟甲基)苄腈(5.0g,1当量)、NaSH H₂O(3.68g,2.0当量)以及MgCl₂·6H₂O(5.05g,1.0当量)溶解在DMF(50mL,10Vo1.)中并且将反应混合物在室温下搅拌2h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(4:6)流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(500mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(150mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(150mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出5.5g粗化合物,产率94.8%。Mass/LCMS:235.8。

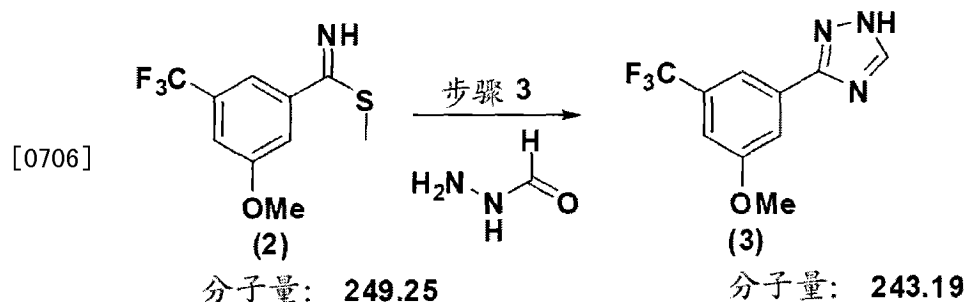
[0702] 中间体(2)的合成



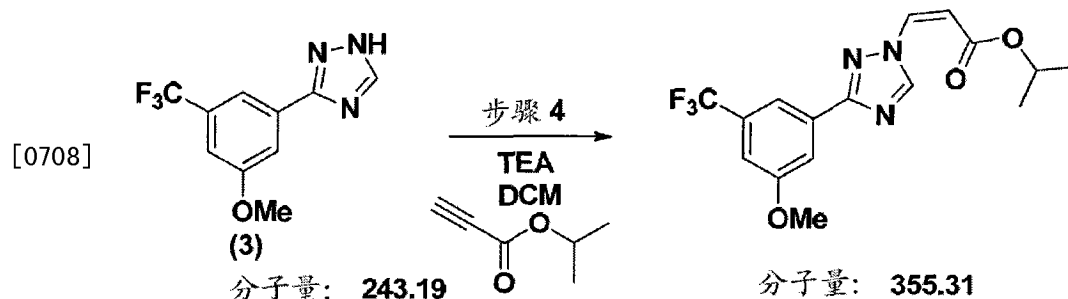
[0704] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体1(5.5g,1当量)溶解在二乙醚(55mL,10Vo1)中并且滴加碘甲烷(13.27,4.0当量)并且将反应混合物在室温下搅拌12h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(4:6)流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且将固体进行

过滤并且用醚进行洗涤。将固体在减压下进行干燥以给出5.2g粗化合物,产率89.35%。
LCMS:61.3%。

[0705] 中间体(3)的合成

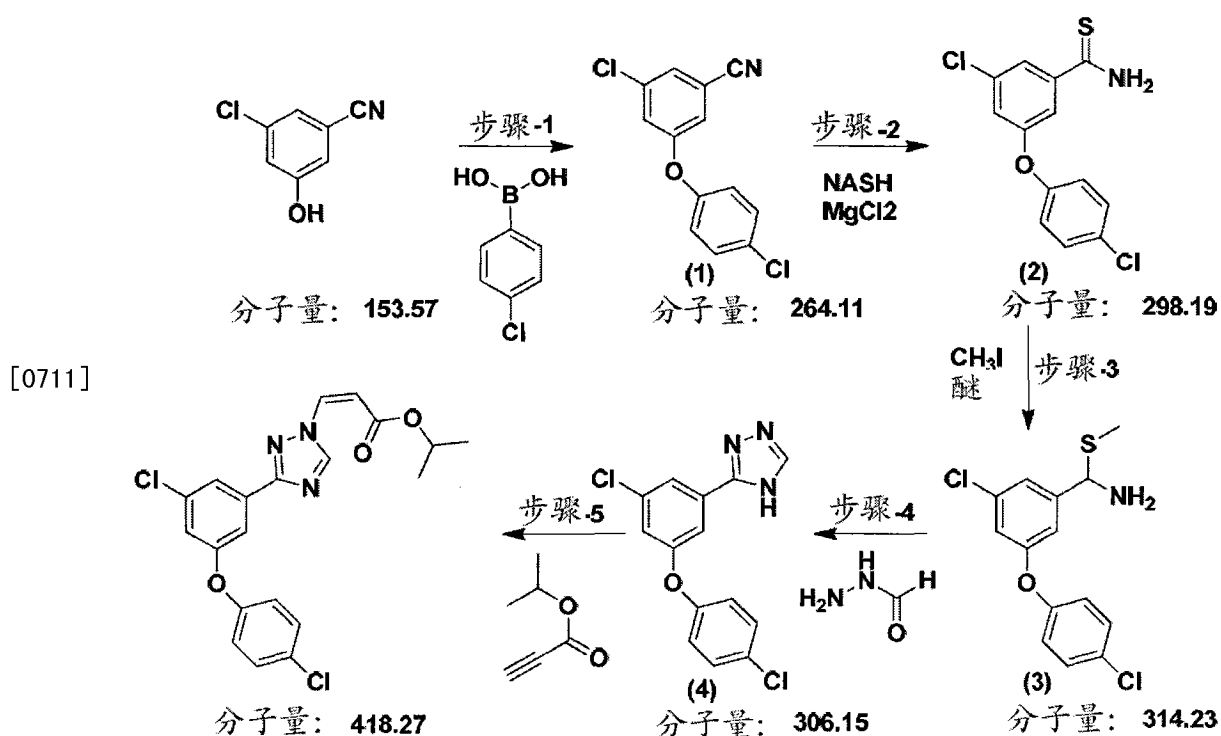


[0707] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体-2(5.5g,1当量)与甲酰肼(2.91g,2.0当量)溶解在DMF(55mL,10Vol)中并且将反应混合物在90℃加热2h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(4:6)流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(500mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(150mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(150mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出5.0g粗化合物并且通过柱层析(使用乙酸乙酯和己烷作为流动相)对该化合物进行纯化。以10%乙酸乙酯(在己烷中)对产物进行洗脱以给出3.4g纯化合物。产率63.43%。LCMS:99.84%。

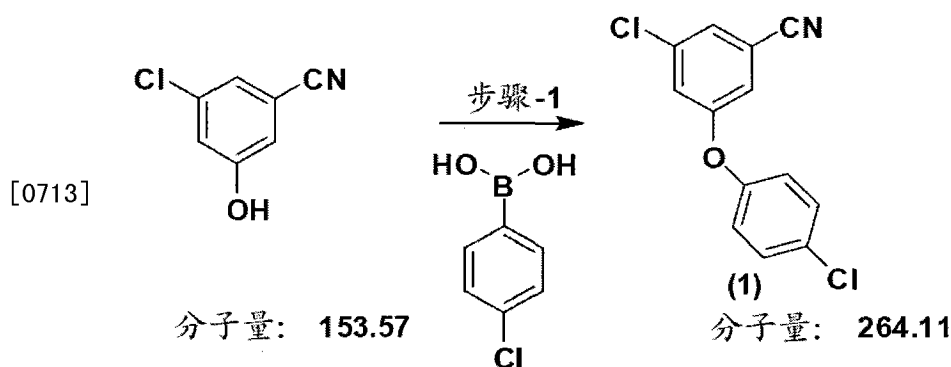


[0709] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体3(2.5g,1当量)溶解在DCM(25mL,10Vol)中,添加TEA(1.35g,1.3当量)以及丙炔酸异丙酯(1.49g,1.3当量)并且将反应混合物在15℃下搅拌30min。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(3:7)流动相)监测反应的完成。将反应混合物在减压下进行浓缩以给出2.6g粗化合物并且通过柱层析(使用乙酸乙酯和己烷作为流动相)对该化合物进行纯化。以4%-5%乙酸乙酯(在己烷中)对产物进行洗脱以给出0.15g纯化合物。产率4.11%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ9.72(s,1H),8.02(s,1H),7.86(s,1H),7.30(s,1H),7.28(d,J=8.8Hz,1H),5.71-5.73(d,J=10.8Hz,1H),5.12-5.18(m,1H),3.94(s,3H),1.34(d,6H):LCMS的C₁₆H₁₆F₃N₃O₃[M+1]⁺是355.31,发现355.92,在4.317min(LCMS 99.82%)。

[0710] 实例27

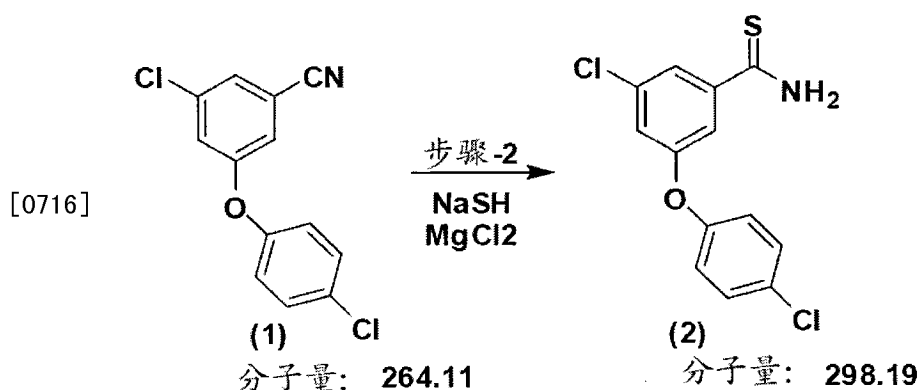


[0712] 中间体(1)的合成



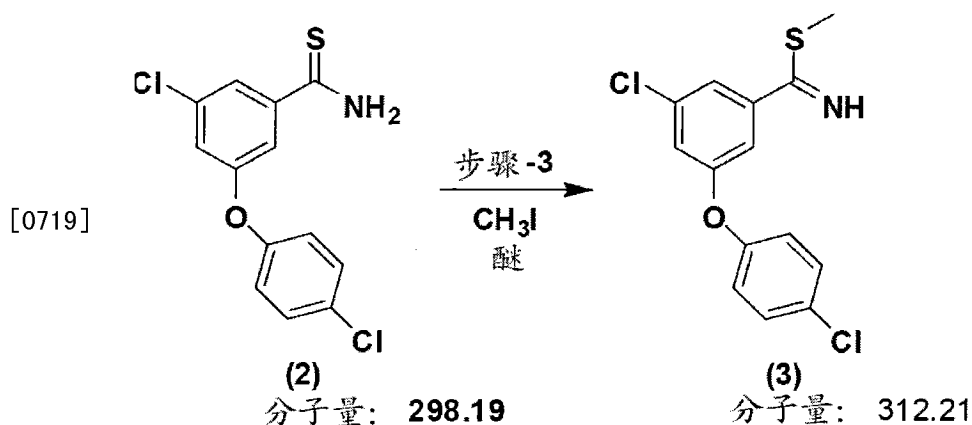
[0714] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将3-氯苄腈(1.5g,1当量),4-氯苯基硼酸(1.53g,1当量)以及乙酸铜(1.77g,1当量)与TEA(6.8mL,5当量)混合并且向这一混合物中添加DCM(45mL,30Vol)。将该反应混合物在室温下搅拌12h。该反应从始至终保持褐色澄清溶液。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。12h之后,反应完成并且耗尽原料。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(100mL)中进行淬灭并且将乳状液通过c盐垫(celite pad)进行过滤。在MDC中(50mL x 3)对该化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出3.0g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:正己烷作为流动相)对粗化合物进行进一步的纯化。柱纯化从利用己烷开始,一直到5%EtOAc。化合物以1%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到5%EtOAc。在45°C/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得1.7g纯化合物,产率28.24%。Mass/LCMS:未确定,NMR:确定。

[0715] 中间体(2)的合成



[0717] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体-1(1.7g,1当量)、NaSH·H₂O(0.952g,2.0当量)以及MgCl₂·6H₂O(1.3g,1.0当量)溶解在DMF(34mL,20Vol.)中。将反应在室温下搅拌2h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(3:7)流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(100mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出2.5g粗化合物,产率78.8%。

[0718] 中间体(3)的合成



[0720] 在一个1颈50mL圆底烧瓶中,将中间体2(2.5g,1.0当量)溶解在二乙醚(25mL,10Vol.)中并且在0℃添加碘代亚甲基(Iodo methane)(2.6mL,5.0当量)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(3:7)流动相)监测反应的完成。将该反应混合物带至室温并且将固体产物进行过滤并且用醚进行洗涤。将产物在减压下进行干燥以给出1.9g纯化合物,产率72.8%。Mass/LCMS:这一化合物的质谱未确定,NMR:确定。

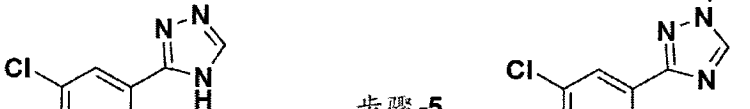
[0721] 中间体(4)的合成

[0722]

(3) 分子量: 312.21
步骤 4
H₂N-CH₂-CHO
(4) 分子量: 306.15

[0723] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体3(1.9g,1当量)与甲酰肼(0.736g,2.0当量)溶解在DMF(19mL,10V_ol.)中并且将反应混合物回流至140℃持续2h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(3:7)流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(100mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出1.5g粗化合物并且通过combiflash对产物进行纯化以给出1.19g纯化合物。产率53.5%。Mass/LCMS:确定,NMR:确定。

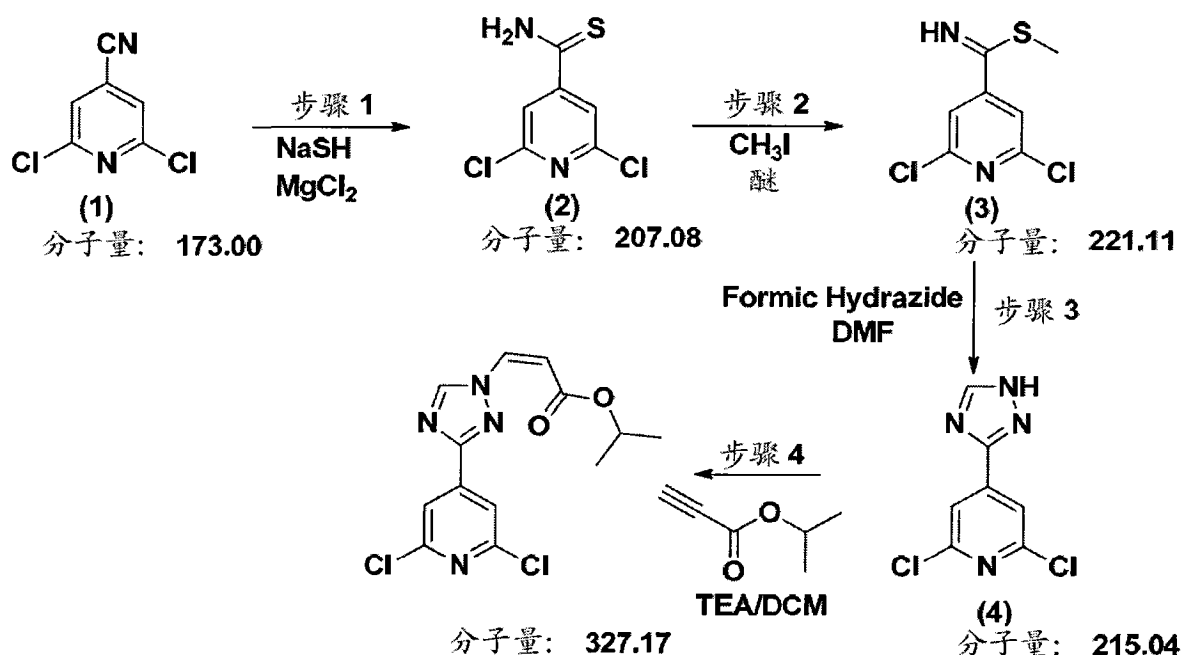
[0724]


(4)
分子量: 306.15
分子量: 418.27

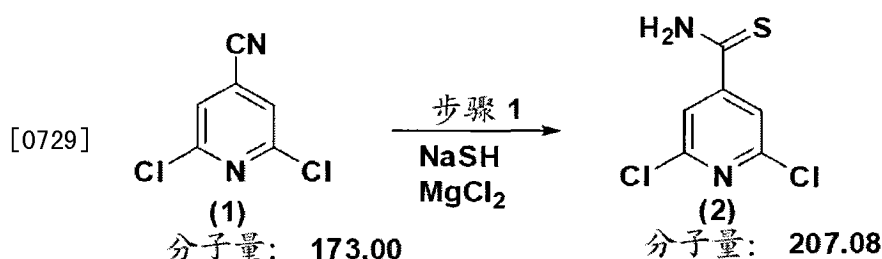
[0725] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将TEA(1.0g,1当量)溶解在DCM(20mL,20V_{ol}.)中并且在10-15℃在该反应混合物中滴加丙炔酸异丙酯(0.440g,1.2当量)。将该反应混合物在10-15℃下搅拌30分钟。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(0.5:9.5)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(100mL)中进行淬灭并且在DCM中(50mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出1.0g粗化合物。通过柱层析对产物进行纯化干燥以给出0.174g纯化合物。产率12.8%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 9.69(s,1H),7.01-7.92(m,7H),7.24-7.27(d,J=10.8Hz,1H),5.69-5.72(d,J=11.2Hz,1H),5.10-5.12(m,1H),1.32-1.34(d,6H)。LC-MS:C₂₀H₁₇Cl₂N₃O₃[M+1]⁺计算值:418.3;发现值:417.7与419.7;在4.670min。

[0726] 实例28

[0727]



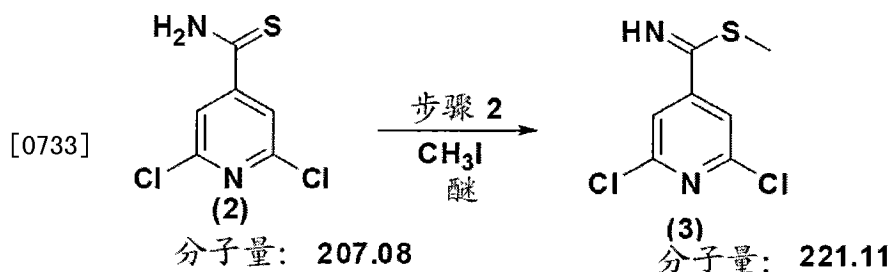
[0728] 中间体(2)的合成



[0730] 在一个3颈250mL圆底烧瓶中,将NaSH(8.55g,2.0当量)以及MgCl₂·6H₂O(11.73g,1.0当量)溶解在DMF(120mL)中。将该反应混合物搅拌10min。然后将2,6-二氯异烟碱腈(10g,1.0eq.)添加至以上的反应混合物。将反应混合物搅拌2h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(4:6)作为流动相)监测反应的完成。

[0731] 将该反应混合物倾倒入水(1L)中。将分离的固体产物进行过滤并且在真空下进行干燥。因为我们发现水层也包含一些产物,所以用乙酸乙酯((3x250mL)对其进行萃取。将有机层用硫酸钠进行干燥。在减压下蒸发溶剂至干燥以获得粗产物。Mass/LCMS:180.0,NMR:确定,HPLC:99.96%。

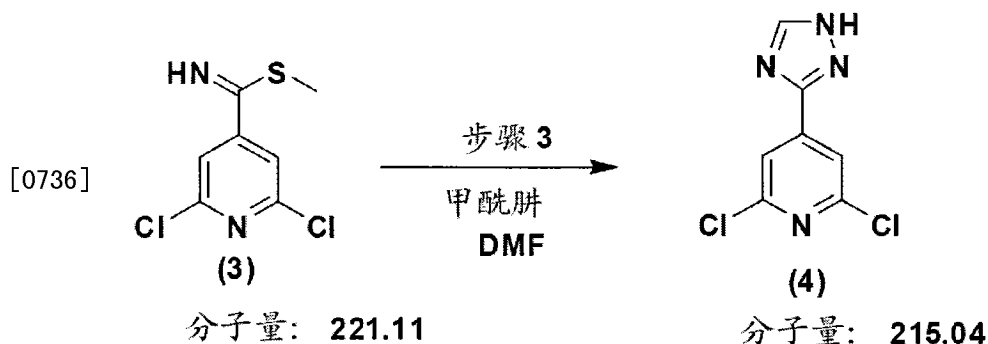
[0732] 中间体(3)的合成



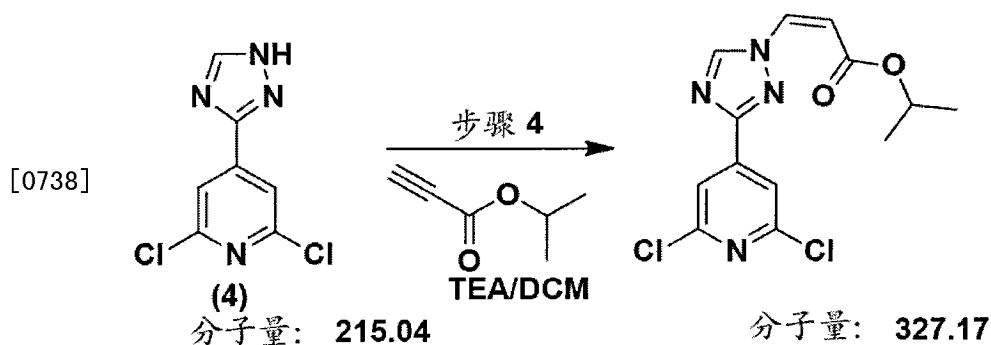
[0734] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体-2(7.0g,1.0当量)溶解在二乙醚(70mL,10Vol.)中。将反应混合物在0°C进行冷却并且向以上反应混合物中滴加甲基碘(14.36mL,4.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(4:6)作为流动相)监测反应的完成。将该反应混合物倾倒入水(250mL)中。用二乙醚(3x 250mL)萃取水层并且

用硫酸钠对有机层进行干燥。在减压下蒸发溶剂至干燥以获得粗材料。

[0735] 中间体(4)的合成



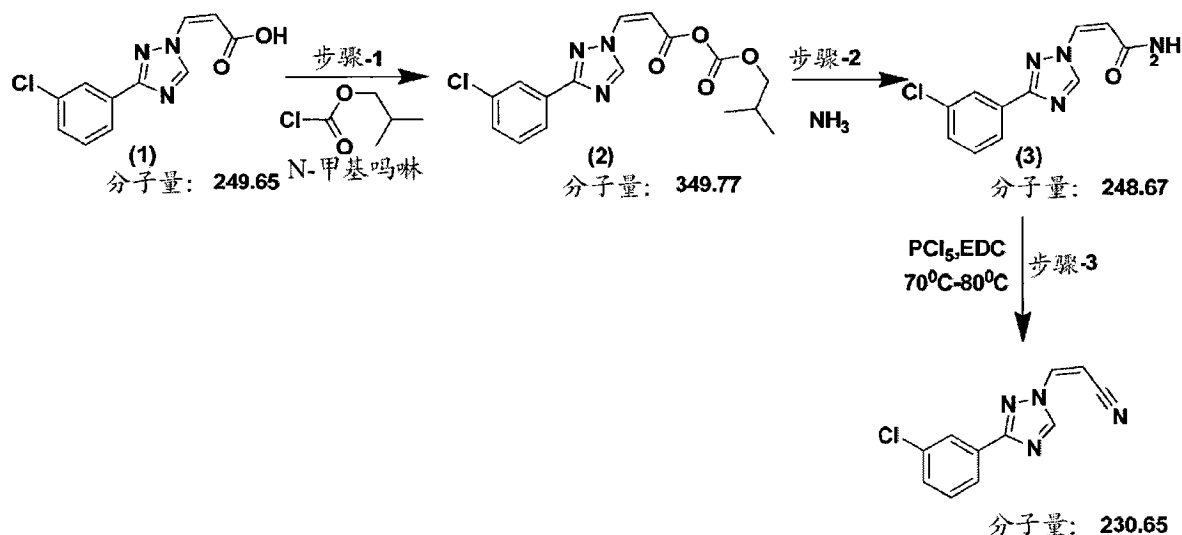
[0737] 在一个3颈250mL圆底烧瓶中,将中间体3(9.4g,1.0当量)溶解在DMF(100mL,10Vol.)中并且添加甲酰肼(5.10g,2.0当量)并且将该反应混合物在室温下搅拌1h。然后将反应混合物在100℃加热3-4h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(8:2)流动相)监测反应的完成。将该反应混合物倾倒入水(250mL)中。用乙酸乙酯(3x 250mL)萃取水相。将有机层用硫酸钠进行干燥。在减压下蒸发溶剂至干燥以获得粗产物。通过柱层析(使用8%的在己烷中的乙酸乙酯)对经浓缩的滤液进行纯化。产率:6.86%。



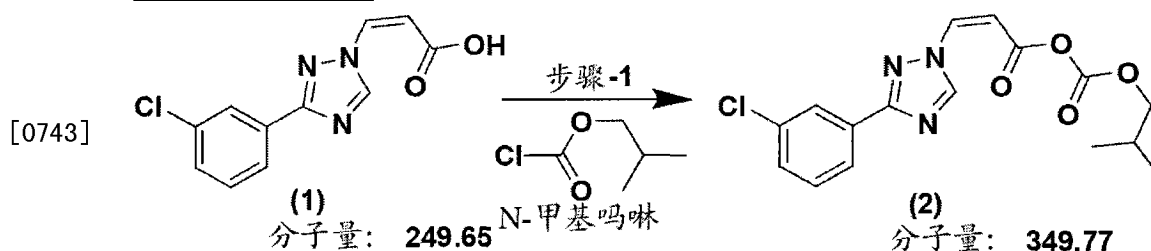
[0739] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体4(1.0g,1.0当量)溶解在DCM(15mL)中。将该反应混合物在0℃进行冷却并且向该反应混合物中滴加TEA(0.84mL,1.3当量)。还在0℃向以上反应混合物中滴加丙炔酸异丙酯。将反应混合物搅拌30min。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(5:5)流动相)监测反应的完成。将该反应混合物倾倒入水(50mL)中。使用DCM(3x50mL)对水层进行萃取。将有机层用硫酸钠进行干燥。在减压下蒸发溶剂至干燥以获得粗材料。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 9.75(s,1H),8.00(s,1H),7.26-7.29(d,J=10.8Hz,1H),5.78-5.81(d,J=10.8Hz,1H),5.12-5.18(m,1H),1.33-1.35(d,6H):LCMS的C₁₃H₁₂Cl₂N₄O₂[M-1]⁻是327.2,发现326.78,在4.352min。

[0740] 实例29

[0741]

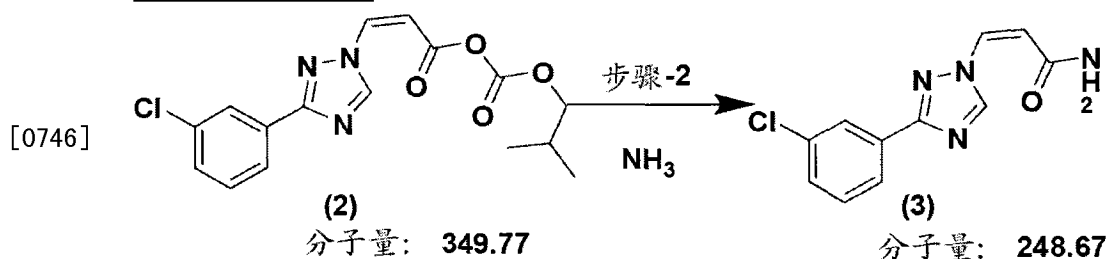


[0742] 中间体(2)的合成



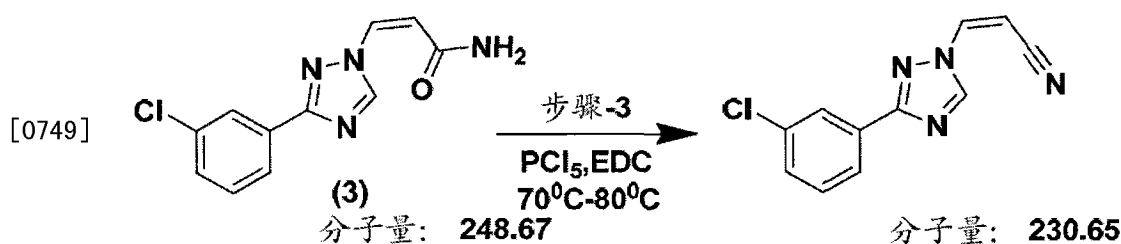
[0744] 在一个配置有分隔、氮气鼓泡器以及温度计袋的50mL的3颈圆底烧瓶中,将中间体1(0.400g)溶解在THF(15mL)中。在0°C下,向该反应混合物中添加N-甲基甲基(0.227g,1.4当量)。将该反应混合物在相同温度下再搅拌5min。向以上反应混合物中滴加氯甲酸异丁酯(0.32mL,1.56当量)。将该反应混合物在0°C下搅拌1h。以TLC(用乙酸乙酯:正己烷(5:5)作为流动相)监测反应的完成。将该反应不经纯化地向下进行。

[0745] 中间体(3)的合成



[0747] 在一个配置有分隔、氮气鼓泡器以及温度计袋的50mL的3颈圆底烧瓶中,添加中间体2(0.400g)以及THF(15mL)。然后将该NH₃气通过以上反应混合物,持续5分钟。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(5:5)作为流动相)监测反应的完成。

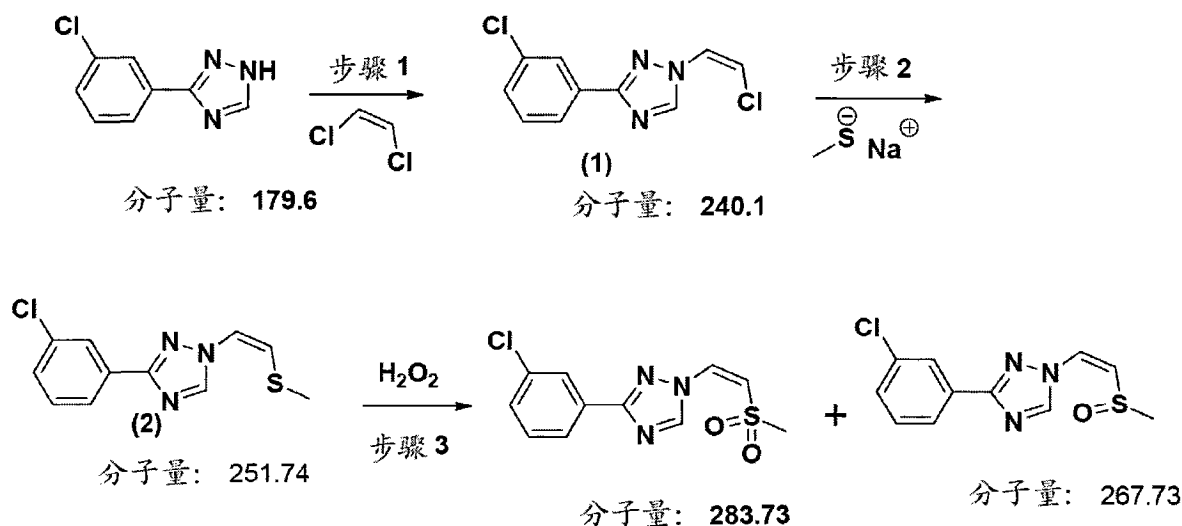
[0748] 将该反应混合物倾倒入水(100mL)中。用乙酸乙酯(3x50mL)萃取水层。将有机层用硫酸钠进行干燥。在减压下蒸发溶剂至干燥以获得粗材料。Mass:确定。



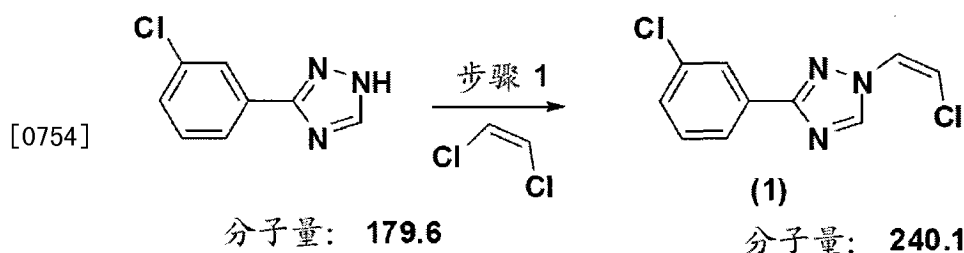
[0750] 在一个配置有冷凝器、氮气鼓泡器以及温度计袋的100mL的3颈圆底烧瓶中,添加中间体3(0.569g,.0023mol)以及EDC(10mL)。然后将 PCl_5 (0.524g,.0025mol)添加至该反应混合物中。允许该反应回流2-3小时。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(4:6)作为流动相)监测反应的完成。将该反应混合物倾倒入水(100mL)中。用乙酸乙酯(3x50mL)萃取水层。将有机层用硫酸钠进行干燥。在减压下蒸发溶剂至干燥以获得粗材料。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.84(s,1H),7.49-8.19(m,4H),7.43-7.45(d, $J=8.14$,1H),5.31-5.33(d, $J=9.6$,1H),LCMS-ESI的 $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClN}_4[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值是230.65;发现值是230.93,在3.77min(LCMS 70.21%)。

[0751] 实例30

[0752]



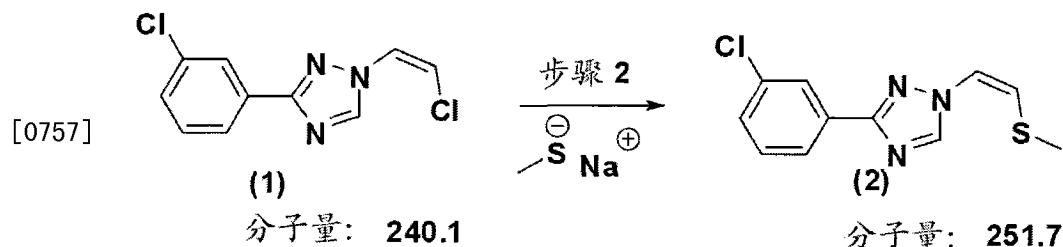
[0753] 中间体(1)的合成



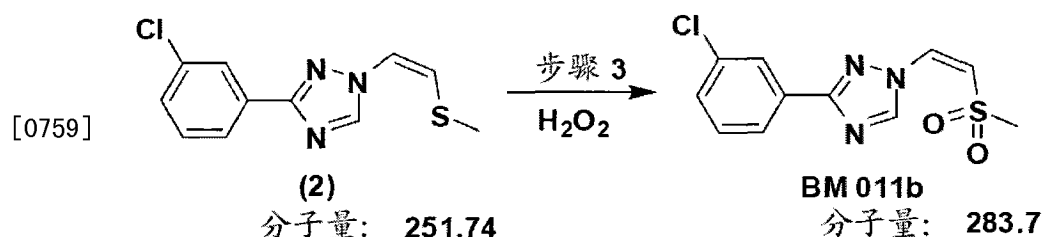
[0755] 在一个3颈25mL圆底烧瓶中,将3-(3-氯苯基)-1H-1,2,4-三唑(3.0g,1当量)与DMF(40mL,13Vol.)、氢化钠(1.0g,1.5当量)混合并且将反应混合物在室温下搅拌1h。向这一反应混合物中滴加顺式1,2-二氯乙烯(1.5mL,1.2当量)并且将该反应混合物在125°C下加热12h。该反应从始至终保持黑色溶液。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(3:7)作为流动相)监测反应的完成。在该反应完成之后(12h),将该反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(100mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层并且用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出4.0g粗化合物。通

过快速层析(使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对该粗化合物进行进一步地纯化。柱纯化从利用纯己烷开始并且极性一直增加到5%乙酸乙酯。化合物以5%乙酸乙酯开始洗脱并且维持极性直到产物洗脱完成。在45°C/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分在减压下进行浓缩以获得0.237g纯化合物,产率59%。Mass/LCMS:240.0,NMR:确定。

[0756] 中间体(2)的合成

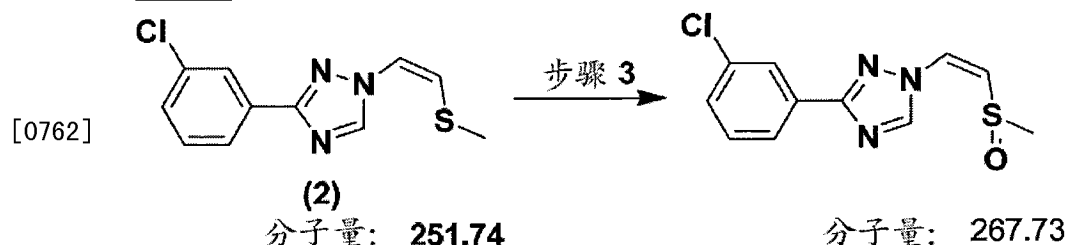


[0758] 在一个1颈25mL圆底烧瓶中,将中间体1(0.187g,1当量)溶解在HMPA(32mL,27Vol.)中并且滴加硫甲醇钠(0.082g,1.5当量)。将该反应混合物在室温下搅拌30min。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(3:7)流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(100mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出0.333g粗化合物。NMR:确定。



[0760] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体-2(0.333g,1当量)溶解在乙酸(3mL,9Vol.)中并且滴加H₂O₂。将该反应混合物在室温下搅拌2-3h。以TLC(使用乙基MeOH:MDC(1:9)流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且倾倒进入冰-水(100mL)中并且在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出0.010g粗化合物。1H NMR(400MHz,CDCl₃) δ = 8.99(s,1H),8.15(s,1H),8.04-8.05(d,J=7.2Hz,1H),7.37-7.47(m,3H),6.24-6.26(d,J=8,1H),3.30(s,3H)。LCMS:C₁₁H₁₀ClN₃O₂S(M+H)⁺的计算值:283.73;发现值:283.94,在3.193min(94.75%)。

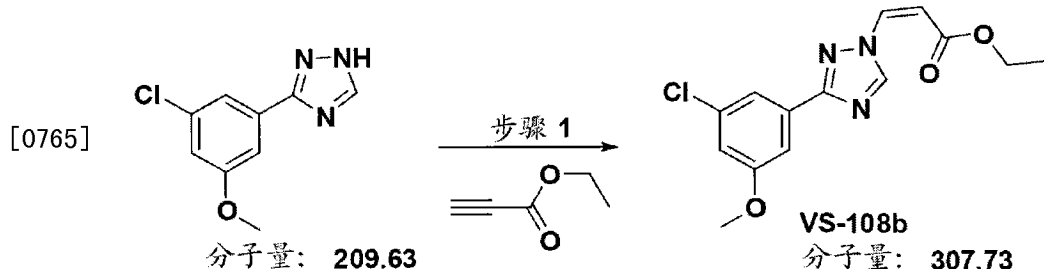
[0761] 实例31



[0763] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体2(0.333g,1当量)溶解在乙酸(3mL,9Vol.)中并且滴加H₂O₂(2.0mL,6Vol.)。将该反应混合物在室温下搅拌2-3h。以TLC(使用乙基MeOH:MDC(1:9)流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且倾倒进入冰-水浆料

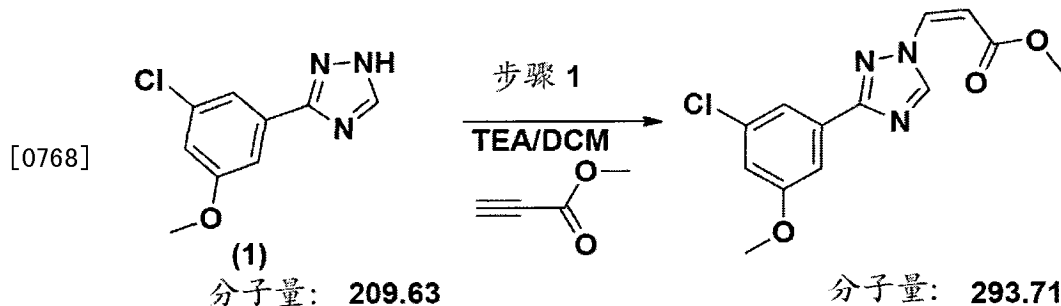
(100mL)中并且在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)进一步洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出0.109g粗化合物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ =8.36(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.99-8.01(d, J=8Hz, 1H), 7.44-7.46(d, J=8Hz, 2H), 7.22-7.24(d, J=8Hz, 1H), 6.23-6.25(d, J=8, 1H) 3.03(s, 3H) LCMS: C₁₁H₁₀ClN₃OS(M+H)⁺计算值: 267.73, 发现值: 267.84, 在2.836min(95.23%)。

[0764] 实例32



[0766] 在一个3颈250mL圆底烧瓶中,将中间体-1(0.300g, 1.43mmol)溶解在DCM(9mL, 10Vol.)中。然后将反应混合物冷却至0℃并且在以上反应混合物中滴加TEA(0.26mL, 1.86mmol)。然后在该反应混合物中添加中间体-2(0.182g, 1.86mmol)。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(4:6)作为流动相)监测反应的完成。将有机层在减压下进行浓缩。通过柱层析(使用4%乙酸乙酯:正己烷作为流动相)对经浓缩的粗材料进行纯化。¹H NMR[400MHz CDCl₃] δ 9.70-9.72(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.01-8.04(s, 1H), 7.27-7.30(s, 1H), 7.01-7.03(d, J=8.8, 1H), 5.69-5.71(d, J=10.8, 1H), 4.26-4.31(m, 2H), 3.98(s, 3H), 1.30(m, 3H): LCMS的 C₁₄H₁₄ClN₃O₃[M+1]⁺是307.7, 发现307.8, 在3.90min(LCMS 98.71%)。

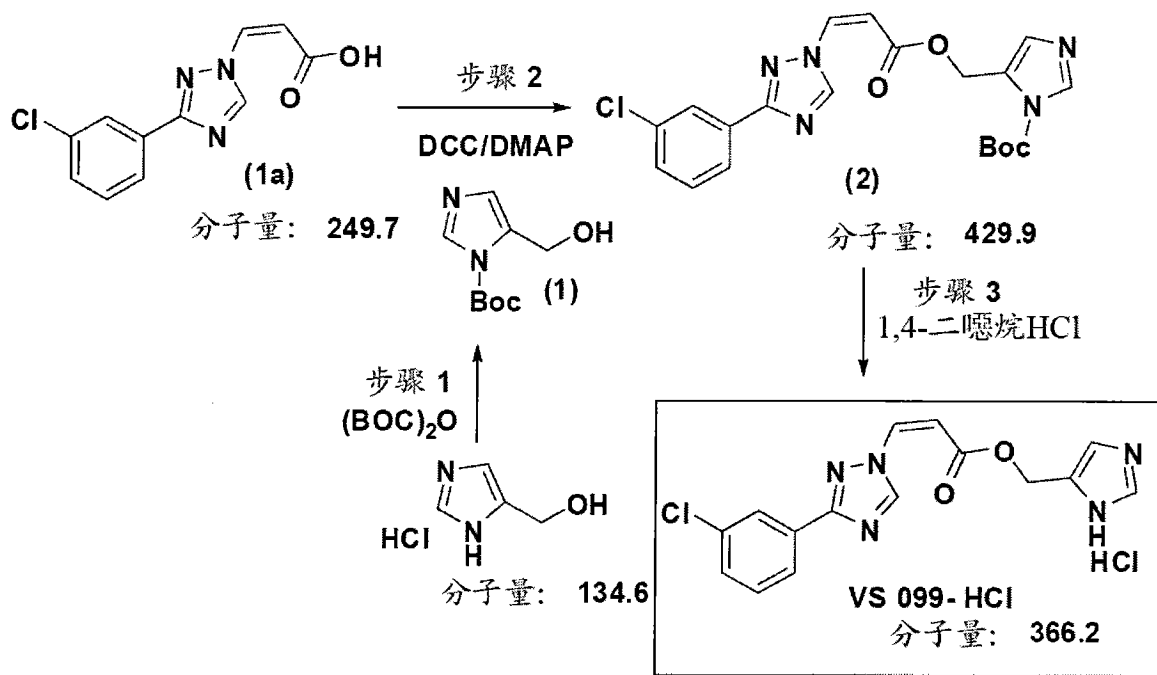
[0767] 实例33



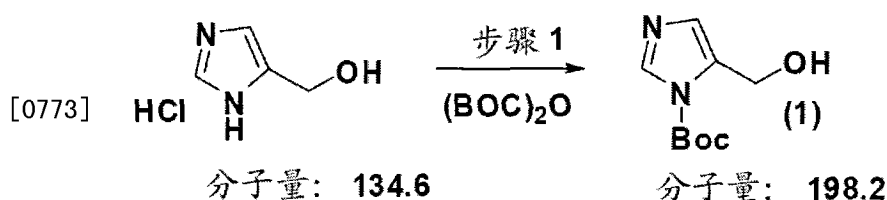
[0769] 在一个1颈25mL圆底烧瓶中,将中间体-1(0.271g)溶解在DCM(5mL, 10Vol.)中。将TEA(0.23mL, 1.3当量)和中间体-2(0.141g, 1.3当量)添加至以上反应混合物。将反应混合物在室温下搅拌30分钟。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(4:6)作为流动相)监测反应的完成。将该反应混合物倾倒入水(25mL)中。用DCM(3x25mL)萃取水相。将有机层用硫酸钠进行干燥。在减压下蒸发溶剂至干燥以获得粗材料。通过柱层析(使用4%的在己烷中的乙酸乙酯)对经浓缩的滤液进行纯化。产率: 13.18%。¹H NMR[400MHz CDCl₃] δ 9.71(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.04-8.06(d, J=8, 1H), 7.28-7.31(d, J=12, 1H), 7.01-7.03(d, J=12, 1H), 5.70-5.73(d, J=12, 1H), 3.98(s, 3H), 3.83(s, 3H), : LCMS的 C₁₃H₁₂ClN₃O₃[M+1]⁺是293.7, 发现293.86, 在3.71min(LCMS 97.79%)。

[0770] 实例34

[0771]

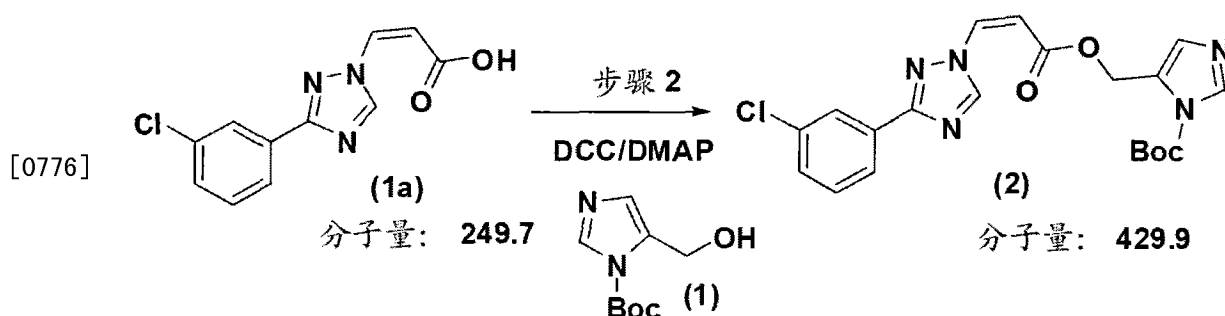


[0772] 中间体(1)的合成



[0774] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将(1H-吡唑-5-基)甲醇盐酸盐(1.0,1当量)溶解在DCM(25mL,25Vol.)中。将该反应混合物冷却至0-5℃。向这一反应混合物中滴加TEA(1.49g,2.0当量)以及二碳酸二叔丁酯(1.72g,1.1当量)并且将该反应在室温下搅拌3-4h。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(5:5)流动相)监测反应的完成。将反应混合物在冰-水浆料(50mL)中进行淬灭并且在DCM(50mL x3)中对该化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出2.5g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:正己烷作为流动相)对粗化合物进行进一步的纯化。化合物以25%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到35%EtOAc。在45℃/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得0.50g纯化合物,产率34.01%。NMR:确定。

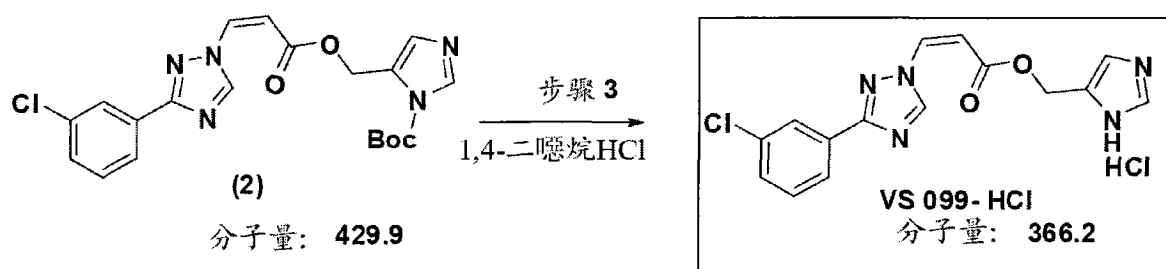
[0775] 中间体(2)的合成



[0777] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,利用DCM(10mL,20Vol.)作为溶剂,将中间体1(0.5g,1.0当量)与中间体1a(0.692g,1.1当量)混合。将反应混合物冷却至0-5℃并且利用催化量的

DMAP(0.031g,0.1当量)添加DCC(0.578g,1.1当量)。将该反应混合物在室温下搅拌2-3h。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(5:5)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物通过硅藻土床(celite bed)进行过滤以除去二环己基脲。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:正己烷作为流动相)对粗化合物进行进一步的纯化。柱纯化从5%EtOAc(在己烷中)开始,一直到25%EtOAc。化合物以22%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到25%EtOAc。在45°C/250mmHg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得0.2g纯化化合物,产率18.45%。Mass/LCMS:87.17%,NMR:记录。

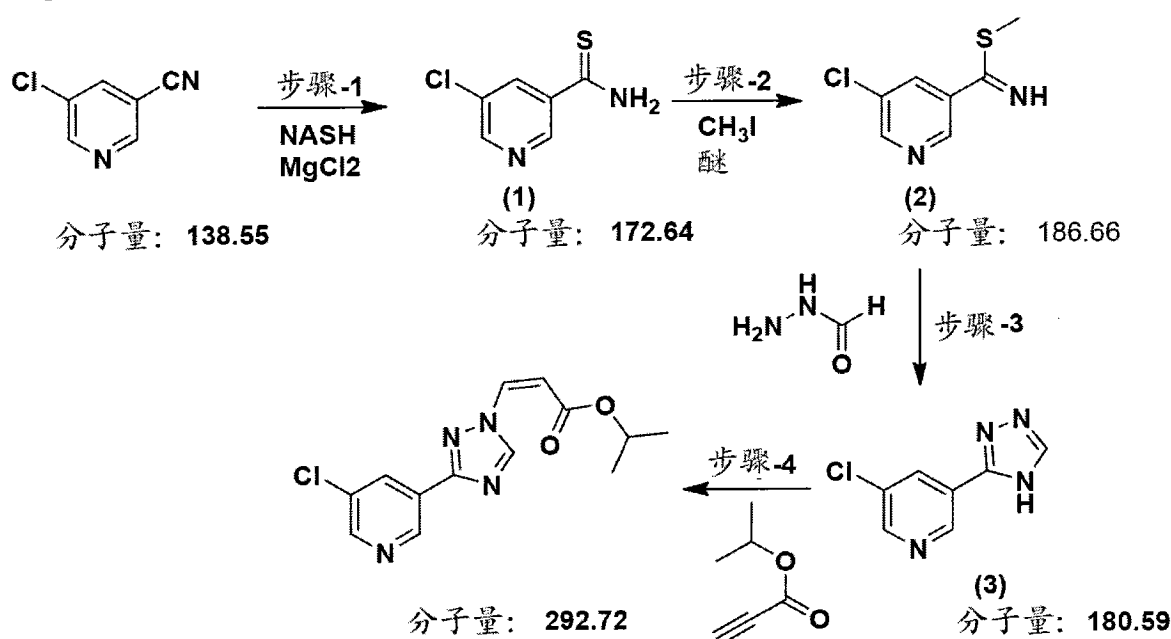
[0778]



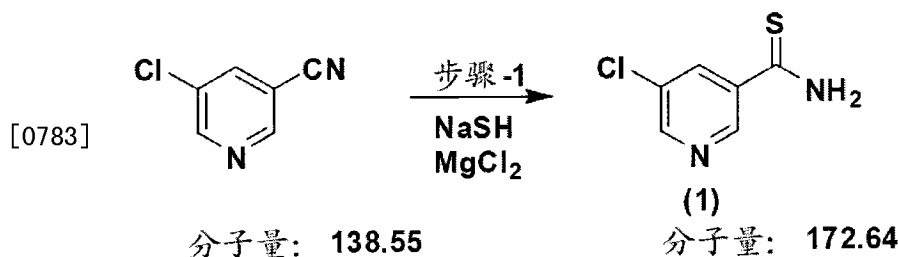
[0779] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体-2(0.12g,1.0当量)溶解在1,4-二噁烷(2mL,17Vol.)中并且添加1,4-二噁烷HCl(0.5mL,4.2Vol.)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。以TLC(使用纯乙酸乙酯作为流动相)监测反应的完成并且原料耗尽。将该反应混合物在减压下进行浓缩以给出0.13g粗化合物。将该化合物用醚进行研磨并且在减压下进行干燥以给出纯化化合物。Yield(43%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ14.65(宽s,1H,D₂O可交换),9.24(s,1H),9.10(s,1H),7.96(s,1H),7.31(s,1H),7.93-7.90(m,1H),7.77(s,1H),7.60-7.56(m,3H),6.04-6.02(d,J=10.0Hz,1H),5.76(s,1H):LCMS的C₁₅H₁₃Cl₂N₅O₂[M+H]⁺是365.2,发现329.8,在5.872min(LCMS 92.06%)。

[0780] 实例35

[0781]

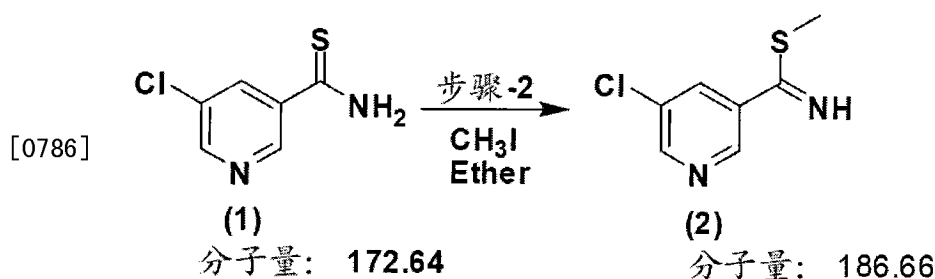


[0782] 中间体(1)的合成



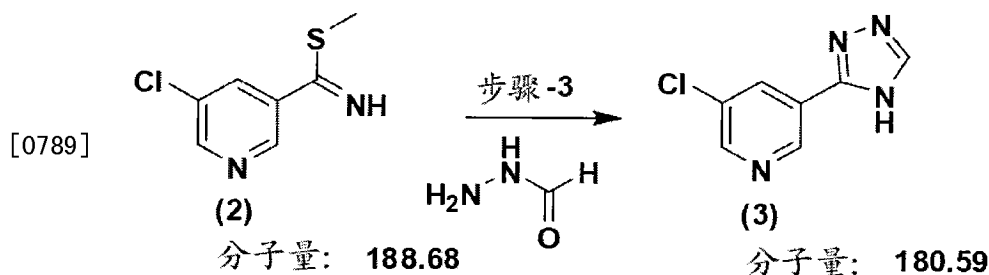
[0784] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将5-氯-3-氰基吡啶(5.0g,1当量)与DMF(50mL,10Vol.)混合并且添加硫化钠(5.34g,2当量)以及氯化镁(8.03g,1.12当量)。将反应混合物在室温下搅拌3h。该反应从始至终保持澄清黄色溶液。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(4:6)流动相)监测反应的完成。3hr之后,反应完成并且耗尽原料。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(250mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(100mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(100mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出5.0g粗化合物。

[0785] 中间体(2)的合成

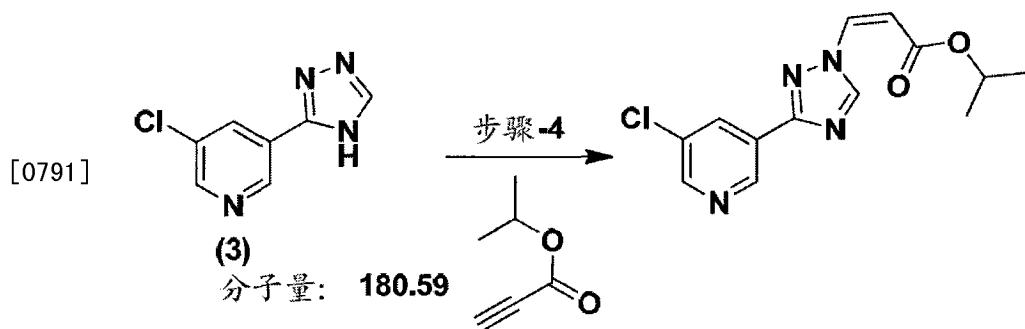


[0787] 在一个1颈100mL圆底烧瓶中,将(1)(5.0g,1当量)溶解在二乙醚(50mL,10Vol.)中并且滴加甲基碘(7.3mL,4.0当量)并且将反应混合物在室温下搅拌42h。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(5:5)流动相)监测反应的完成。将反应混合物用Buckner漏斗进行过滤并且用20mL二乙醚进行洗涤给出6g化合物。

[0788] 中间体(3)的合成

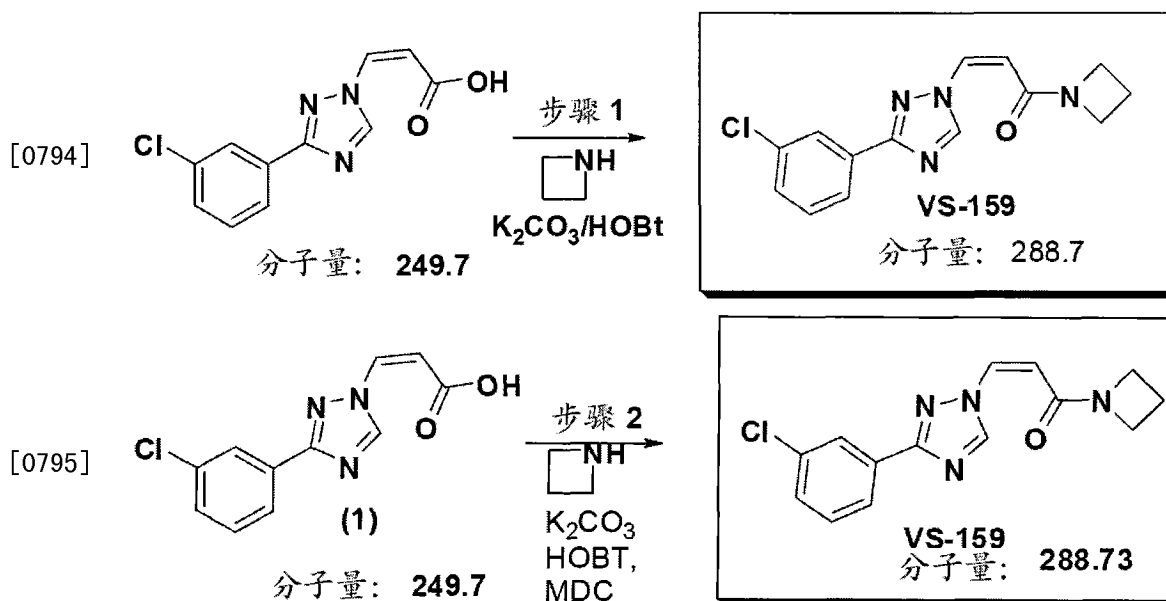


[0790] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体(2)(6.0g,1当量)溶解在DMF(30mL,5Vol.)中并且向其中添加甲酰肼(3.85g,2.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h并且然后回流至90℃维持3-4h。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(5:5)流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(500mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(50mL x 3)对该化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出5.5g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:正己烷作为流动相)对粗化合物进行进一步的纯化。柱纯化从5%EtOAc(在己烷中)开始,一直到35%。化合物以30%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到35%EtOAc。在45℃/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得2g粗化合物,产率34%。



[0792] 在一个1颈100mL圆底烧瓶中,将(3)(1.0g,1.0当量)溶解在DCM(40mL,4Vol.)中并且添加TEA(0.99g,1.3当量)。将该反应混合物冷却至15℃维持20min并且向反应混合物中添加丙炔酸异丙酯(0.0795g,1.3当量)。在该反应的至始至终保持氮气气氛。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。将有机层在减压下进行浓缩以给出1g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:正己烷作为流动相)对粗化合物进行进一步的纯化。柱纯化从5%EtOAc(在己烷中)开始,一直到20%。化合物以20%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到25%EtOAc。在45℃/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得0.130g粗化合物,产率8.02%。¹HNMR(400MHz,CDCl₃)δ9.74(s,1H),9.24(s,1H),8.64(s,1H),8.42(s,1H),7.28(d,J=10.8Hz,1H),5.76(d,J=11.2Hz,1H),5.166(m,1H),1.347(d,6H):LCMS的C₁₃H₁₃ClN₄O₂[M+H]⁺是292.72,发现292.90,在6.489min(LCMS 97.72%)。

[0793] 实例36

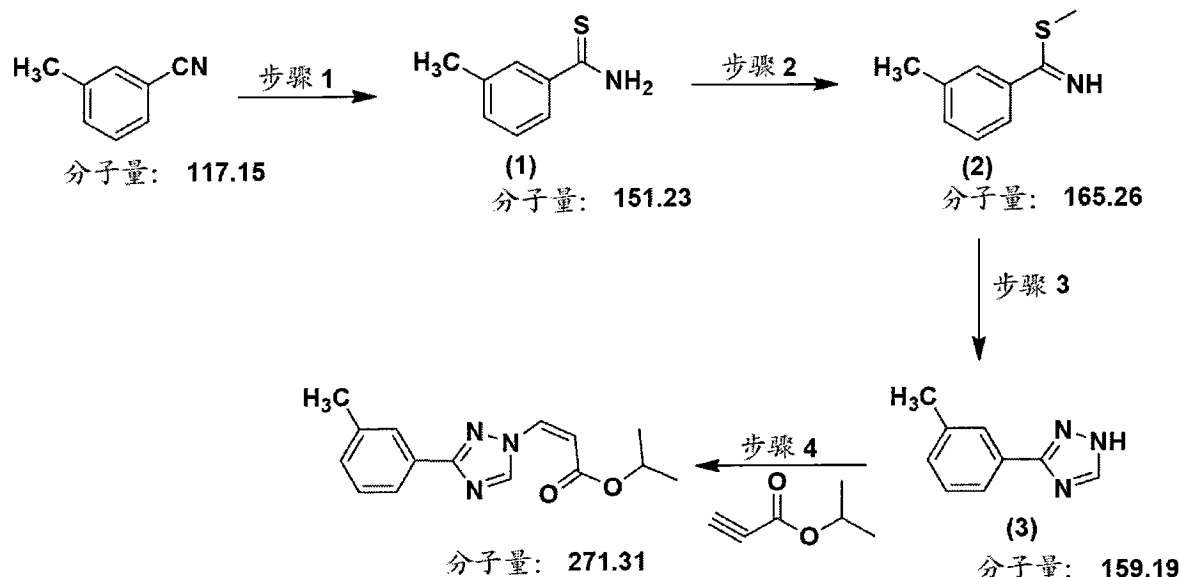


[0796] 在一个3颈25mL圆底烧瓶中,将中间体1(来自实例7)(0.05g,1当量)溶解在DCM(5mL,10Vol.)中。在0℃下向这一反应混合物中添加DIPEA(0.031g,1.2当量),EDC HCl(0.057g,1.5当量)以及azitidine(0.017g,1.5当量),接着添加HOBt(0.036g,1.2当量)。将反应混合物在0℃下搅拌2h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(4:6)流动相)监测反应的完成。将反应混合物在冰-水浆料(20mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯(10mL x 3)中对化合物进行萃取。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:正己烷作为流动相)对化合物进行进一步纯化。柱纯化从5%EtOAc(在己烷中)开始,一直到15%EtOAc。化合物以10%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到12%EtOAc。在45℃/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸

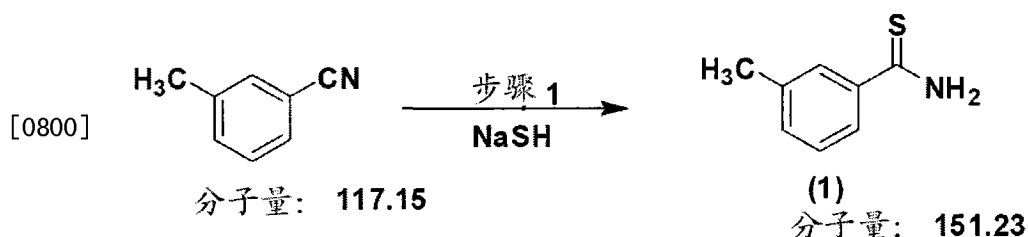
馏出来以获得0.012g纯化合物。产率20.75%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.77(s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.02–8.05(m, 1H), 7.38–7.43(m, 2H), 7.15–7.18(d, J=10.8Hz, 1H), 5.59–5.62(d, J=10.8Hz, 1H), 4.23–4.27(t, 2H), 4.15–4.19(t, 2H), 2.32–2.40(m, 2H); LCMS的C₁₅H₁₄ClN₃O[M+H]⁺是288.7, 发现288.85, 在3.183min(LCMS 99.15%)。

[0797] 实例37

[0798]

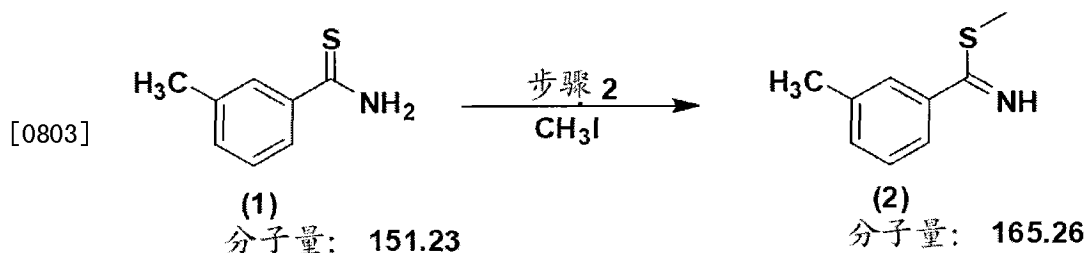


[0799] 中间体(1)的合成



[0801] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中, 将3-甲基苄腈(4.0g, 1当量)与DMF(48mL, 13Vol.)、MgCl₂·6H₂O(7.0g, 1.0当量)以及硫醇钠(5.05g, 2.0当量)混合。将该反应混合物在室温下搅拌2h。该反应从始至终保持绿色澄清溶液。以TLC(使用乙酸乙酯: 正己烷(3:7)流动相)监测反应的完成。2h之后, 反应完成并且耗尽原料。将反应混合物带至室温并且倾倒入入水(100mL)中并且在乙酸乙酯中(100mL x 3)对化合物进行萃取。再次用水(100mL x 3)洗涤有机层, 接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出5.2g粗化合物。将粗化合物转入下一步骤。产率95.0%。Mass/LCMS: 152.0, 确定。

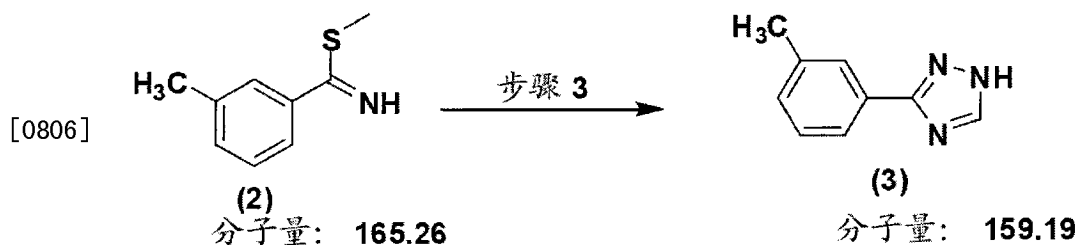
[0802] 中间体(2)的合成



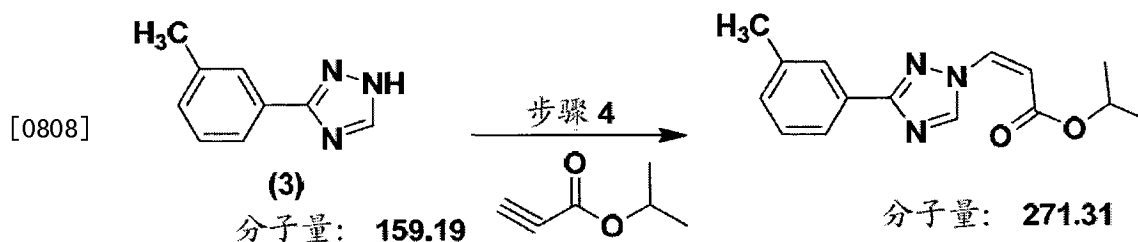
[0804] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中, 将中间体-1(5.2g, 1当量)溶解在二乙醚(40mL,

8Vo1.)中并且将该反应混合物在0℃进行冷却并且在反应混合物中滴加甲基碘并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(3:7)流动相)监测反应的完成。将产物进行过滤并且用乙酸乙酯进行洗涤(3x50mL)。将产物在减压下进行干燥以给出9.2g粗化合物。Mass/LCMS:确定,NMR:确定。

[0805] 中间体(3)的合成



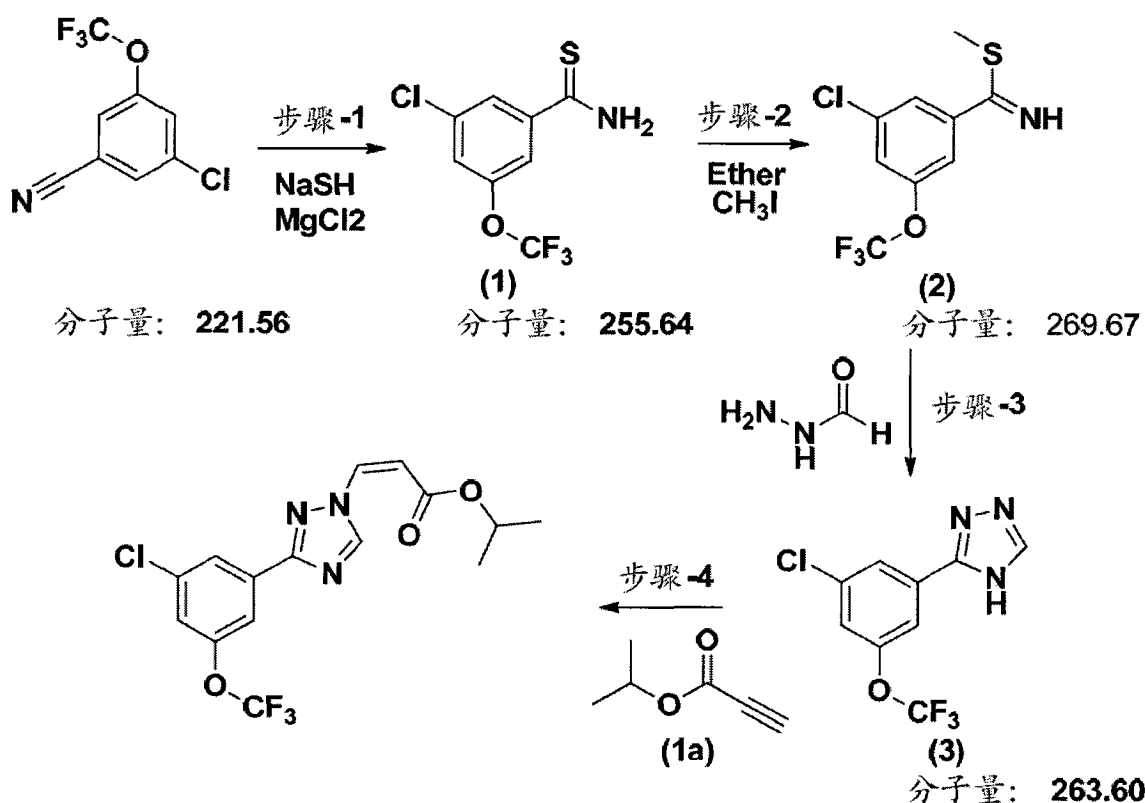
[0807] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体2(9.0g,1当量)与甲酰肼(6.5g,2当量)溶解在DMF(54mL,6Vo1.)中并且将反应混合物在回流温度下搅拌2h。以TLC(使用乙基MeOH:MDC(1:9)流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且倾倒进入冰-水(100mL)中并且在乙酸乙酯中(100mL x 3)对化合物进行萃取。再次用水(100mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出5.0g粗化合物并且通过快速层析(使用乙酸乙酯和己烷作为流动相)对该粗产物进行纯化。纯产物的重量是1.3g。产率15.0%。Mass/LCMS:确定,NMR:确定。



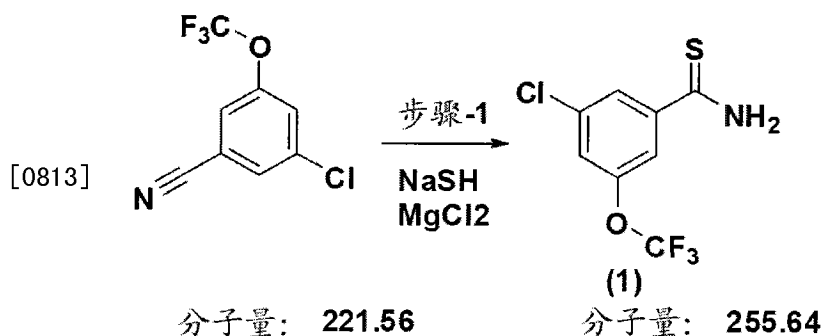
[0809] 在一个1颈50mL圆底烧瓶中,将中间体-3(1.3g,1当量)、TEA(1.44mL,1.2当量)溶解在MDC(15mL,11Vo1.)中。将该反应混合物冷却至15-20℃并且滴加丙炔酸异丙酯(1.16g,1.2当量)。将该反应混合物在15-20℃下搅拌30分钟。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且倾倒进入水(100mL)中并且在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取。再次用水(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出1.2g粗化合物,通过快速层析法(使用乙酸乙酯和己烷)对产物进行纯化以给出0.140g纯化合物。产率6.3%。¹H NMR(400MHz,CDC1₃)δ9.72(s,1H),7.98(s,1H),7.94-7.96(d,J=8.0Hz,1H),7.35-7.39(t,1H),7.28-7.26(d,2H),5.66-5.68(d,J=10.8Hz,1H),5.11-5.18(m,1H),2.44(d,6H),1.32-1.34(d,6H),LCMS的C₁₅H₁₇N₃O₂[M+H]⁺是271.3,发现271.98,在4.102min。

[0810] 实例38

[0811]

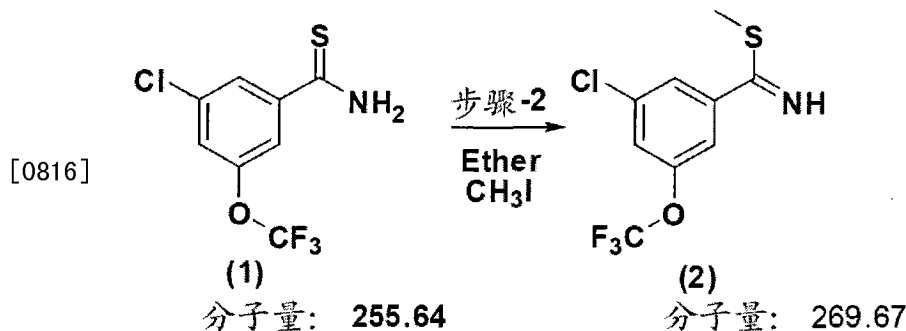


[0812] 中间体(1)的合成

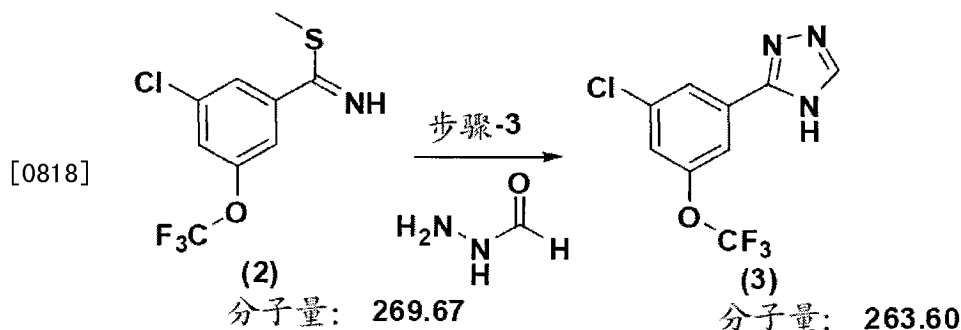


[0814] 在一个配置有氮气进气孔以及橡胶中隔的250mL的3颈圆底烧瓶中,将3-氯-5-(三氟甲氧基)苯腈(5.0g,1.0当量)溶解在DMF(100mL,20V)中并且添加NaSH(3.33g,2.0当量)以及MgCl₂(5.04g,1.1当量)。将反应混合物在室温下搅拌2-3h。反应的进展通过硅胶TLC分析来跟踪,用40%EtOAc-正己烷作为流动相。SM R_f=0.5并且产物R_f=0.3。将反应混合物倾倒在冰水(500mL)中并且用EtOAc(3x 100mL)进行萃取。将合并的有机层用盐水溶液(3x100mL)进行洗涤,用MgSO₄进行干燥,进行过滤,并且通过旋转蒸发(25℃,20mmHg)进行浓缩以给出5.0g粗化合物,该粗化合物不进行任何纯化地用于下一步骤,产率86.8%。质谱:256.1。

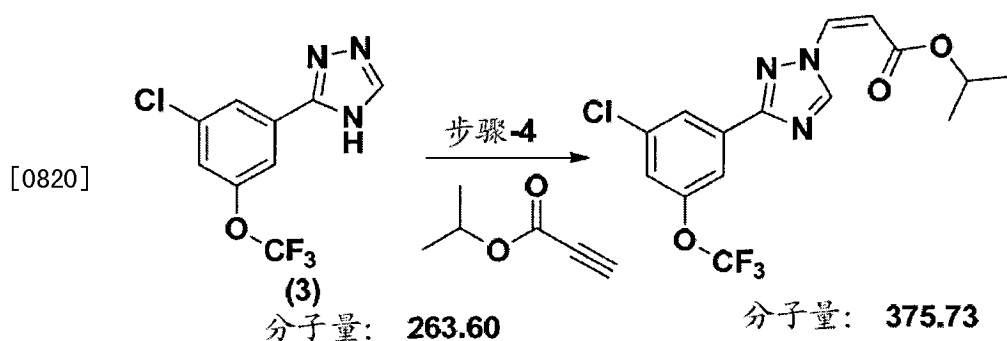
[0815] 中间体(2)的合成



[0817] 在一个配置有氮气进气孔以及橡胶中隔的250mL的3颈圆底烧瓶中,将中间体-1 (1.8g, 1.0当量)溶解在二乙醚(50mL, 10V)中,并且滴加甲基碘(13.88g, 5.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌12h。反应的进展通过硅胶TLC分析来跟踪,用20%EtOAc-正己烷作为流动相。SM $R_f=0.5$ 并且产物 $R_f=0.3$ 。将反应混合物进行过滤并且利用旋转蒸发(25℃, 20mmHg)进行浓缩以给出5.0g粗化合物,该粗化合物不进行任何纯化地用于下一步骤,产率94.87。质谱:269.9。



[0819] 在一个配置有氮气进气孔以及橡胶中隔的250mL的3颈圆底烧瓶中,将中间体-2 (5.0g, 1.0当量)溶解在DMF(100mL, 20V)中并且向其中添加 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (25.0mL, 5V)。将该反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物在90℃回流2-3h并且向这一反应混合物中添加 HCOOH (25.0mL, 5V)。反应的进展通过硅胶TLC分析来跟踪,用50%乙酸乙酯-正己烷作为流动相。SM $R_f=0.50$ 并且产物 $R_f=0.3$ 。将反应混合物倾倒在冰-水(500mL)中并且用饱和碳酸氢钠溶液进行中和。将该反应混合物用EtOAc(3x100mL)进行萃取。将合并的有机层用盐水溶液(3x100mL)进行洗涤,用 MgSO_4 进行干燥,进行过滤,并且通过旋转蒸发(25℃, 20mmHg)进行浓缩以给出4.0g粗化合物,该粗化合物不进行任何纯化地用于下一步骤,产率81.9%。质谱:264.1。

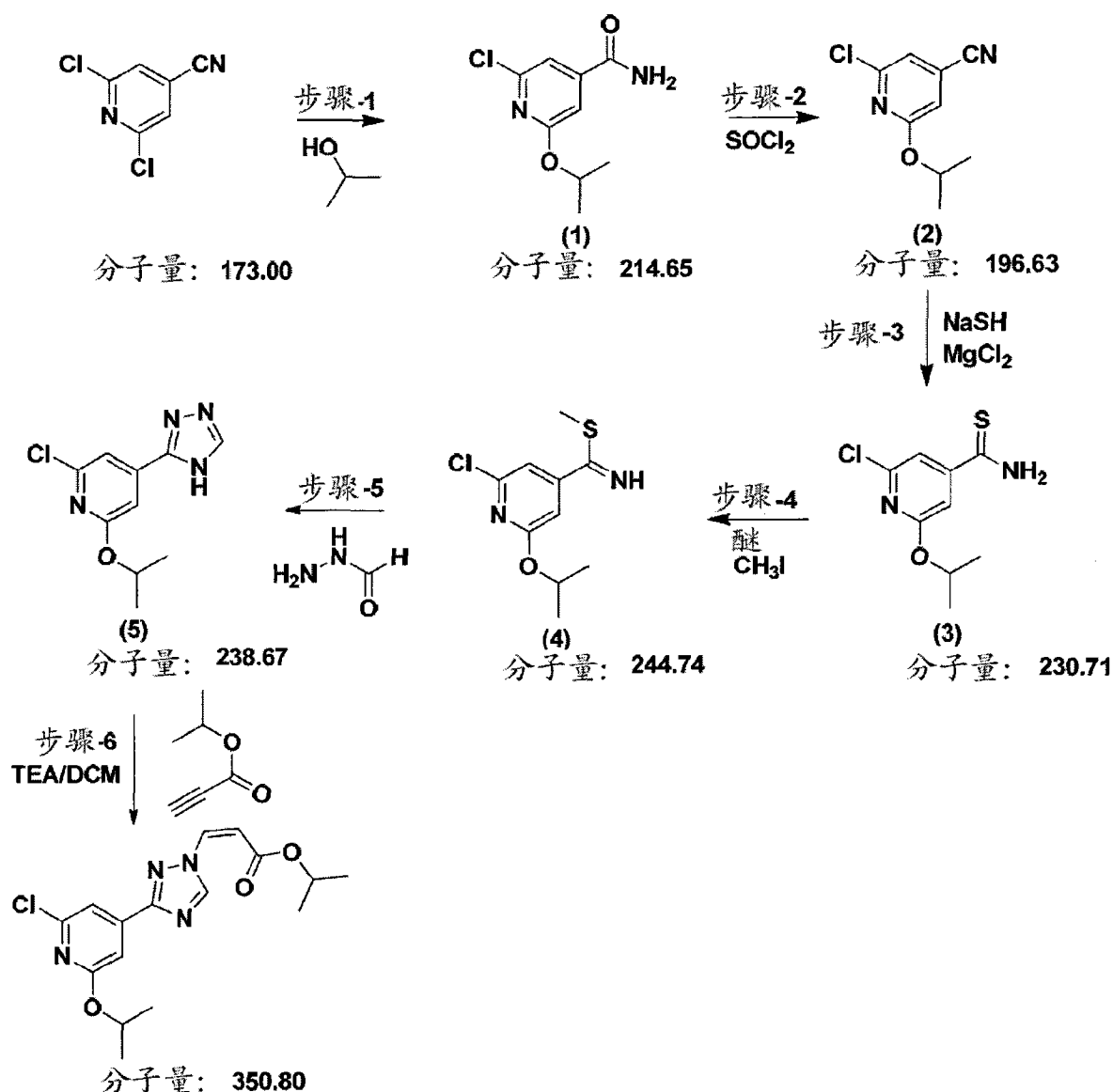


[0821] 在一个配置有氮气进气孔以及橡胶中隔的250mL的3颈圆底烧瓶中,将中间体-3 (4.0g, 1.0当量)溶解在DCM(80mL, 20V)中,,添加TEA(1.99g, 1.3当量)并且添加丙炔酸异丙酯(2.21g, 1.3当量)。将该反应混合物在室温下搅拌30min。反应的进展通过硅胶TLC分析来

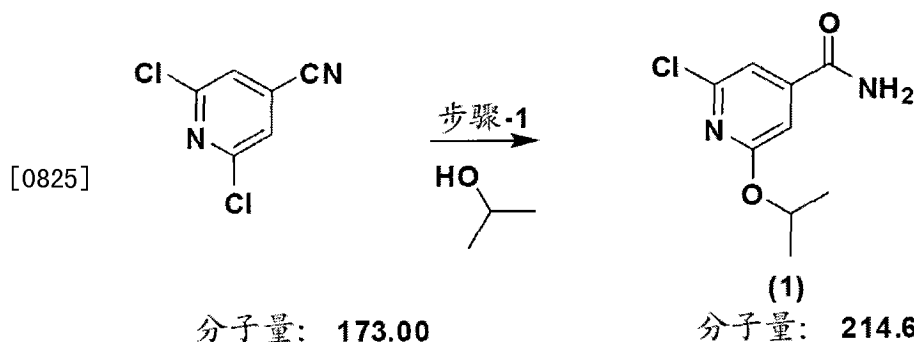
跟踪,用50%乙酸乙酯-己烷作为流动相。 $SMR_f=0.30$ 并且产物 $R_f=0.5$ 。将反应混合物通过旋转蒸发(25°C , 20mmHg)进行浓缩以给出4.12g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对该粗反应混合物进行纯化。将该柱($5\times 10\text{cm}$)装填己烷并且以梯度方式(乙酸乙酯(在己烷中)从5%开始至20%,分部收集(100-mL 部分))以乙酸乙酯开始洗脱。化合物以20%乙酸乙酯(在己烷中)开始洗脱。将包含此种TLC特征曲线的部分收集在一起以获得纯化化合物(0.750mg),产率13.16%。 ^1H NMR(400MHz , CDCl_3) δ 9.72(S, 1H), 8.11(S, 1H), 7.92(S, 1H), 7.31(S, 1H), 7.26-7.28(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 5.72-5.75(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 5.11-5.16(m, 1H), 1.34-1.36(d, 6H):LCMS的 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 是375.7,发现375.78,在RT 4.900min (LCMS99.41%)。

[0822] 实例39

[0823]

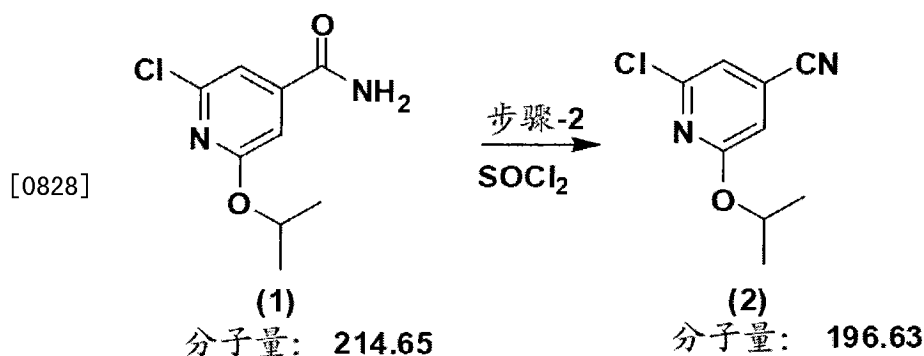


[0824] 中间体(1)的合成



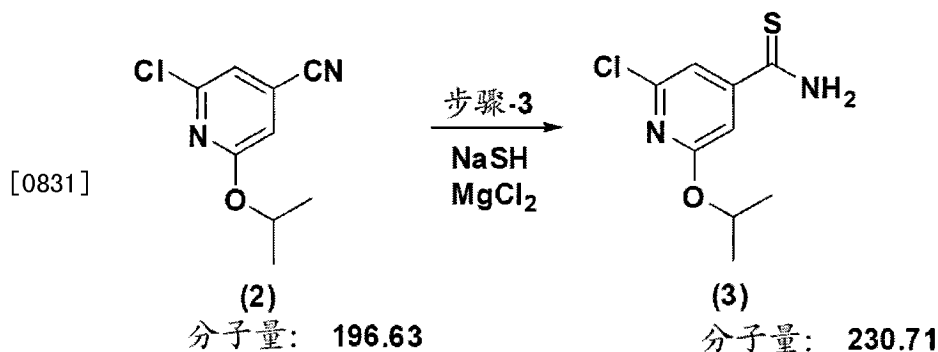
[0826] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将异丙醇(2.0,1.2当量)溶解在THF(50mL,10Vol.)中,分批添加NaH。将该反应混合物在室温下搅拌1hr。将反应混合物在0℃进行冷却并且在反应混合物中分批添加2,6-二氯异烟碱腈(5.0g,1.0当量)。将反应混合物回流过夜。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(3:7)流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(250mL))中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出5g粗化合物,产率88.18%。这一粗材料直接用于下一步骤而无需纯化。质谱:214.9。

[0827] 中间体(2)的合成



[0829] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体1(5.0g,1当量)溶解在甲苯(50mL,10Vol.)中并且添加SOCl₂(5.54g,2.0当量)并且将反应混合物回流至90℃保持过夜。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(300mL)中进行淬灭并且用碳酸氢钠溶液进行中和。在E.A中(100mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(100mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出4.12g粗化合物,产率89.76%。这一粗材料直接用于下一步骤而无需纯化。Mass/LCMS:这一化合物的质谱未确定。

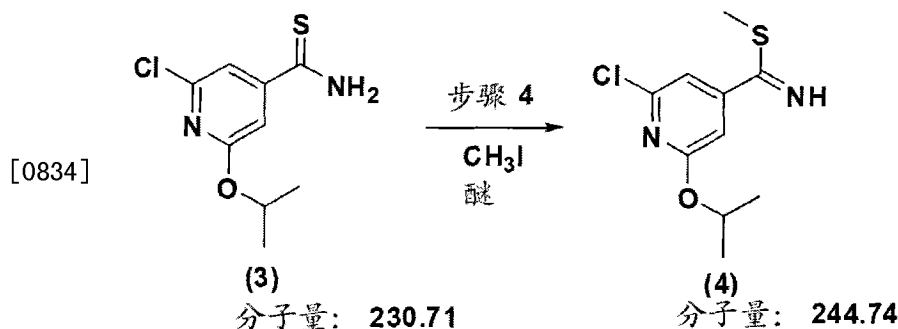
[0830] 中间体(3)的合成



[0832] 在一个1颈100mL圆底烧瓶中,将中间体-2(4.12g,1.0当量)溶解在DMF(40mL,10V)

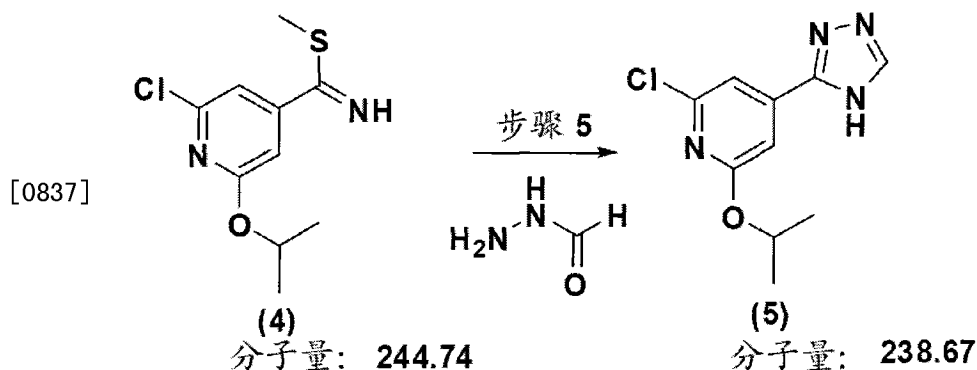
中,在反应混合物中添加NaSH(3.1g,2.0当量)以及MgCl₂(4.67g,1.1当量)。将该反应混合物在室温下搅拌3-4h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(250mL)中进行淬灭并且在E.A中(100mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(100mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出3.8g粗化合物,产率79.16%。这一粗材料直接用于下一步骤而无需纯化。Mass/LCMS:230.8。

[0833] 中间体(4)的合成



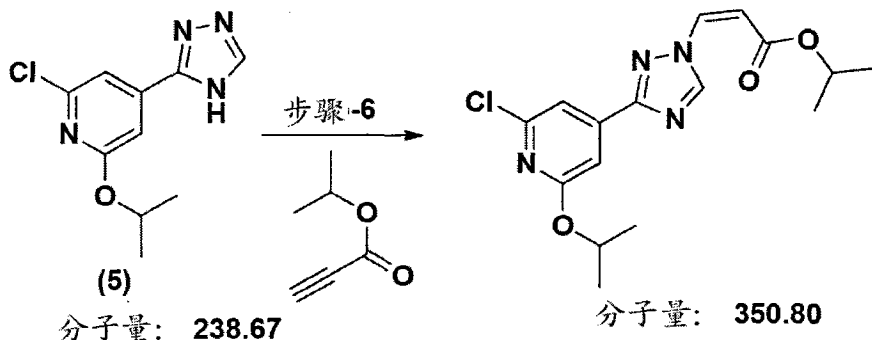
[0835] 在一个1颈100mL圆底烧瓶中,将中间体-3(3.8g,1当量)溶解在二乙醚(38mL,10V)中并且添加甲基碘(11.6g,5.0当量)并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(3:7)流动相)监测反应的完成。在反应混合物中获得黄色固体材料,将其进行过滤并且用二乙醚(10mL x 2)进行洗涤。在真空下进行干燥以给出3.0g粗化合物,产率75.0%。这一粗材料直接用于下一步骤而无需进一步纯化。Mass/LCMS:244.9。

[0836] 中间体(5)的合成



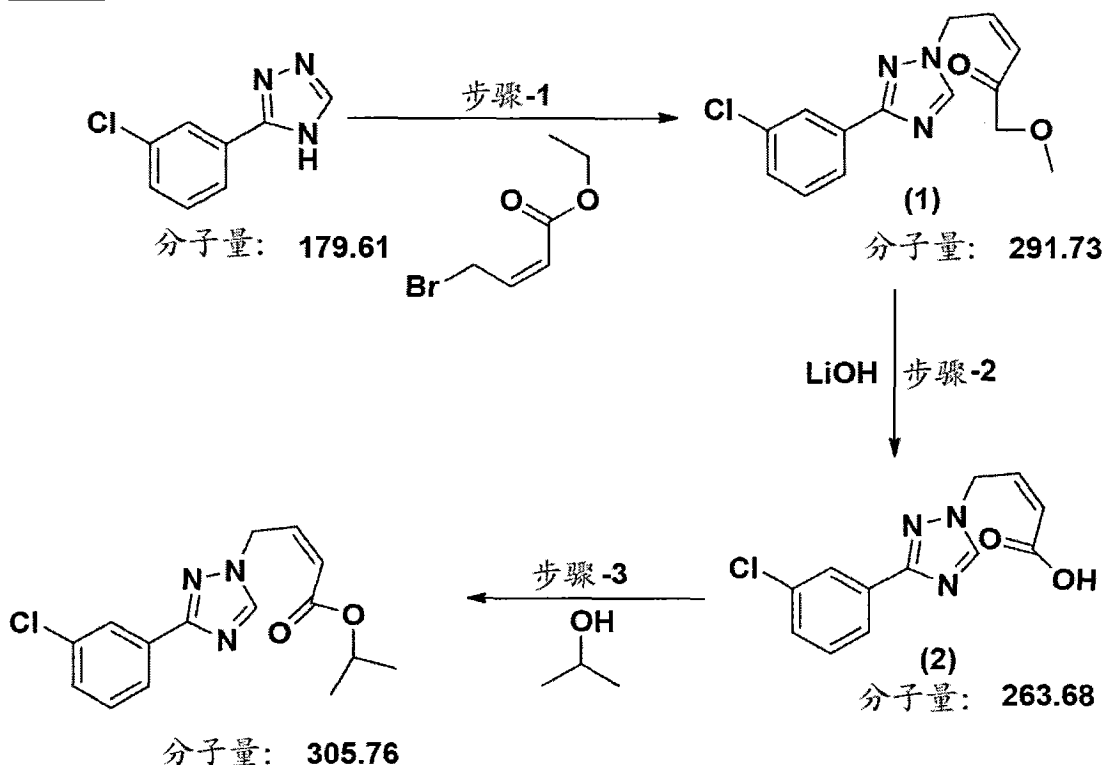
[0838] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体4(3.0g,1.0当量)溶解在DMF(30mL,10)中并且添加甲酰肼(1.47g,2.0当量)并且将反应混合物回流至90℃保持3-4h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(5:5)流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(150mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出3.2g粗化合物。通过快速层析(使用乙酸乙酯以及己烷)对产物进行纯化以给出0.700g纯化合物,产率23.97%。Mass/LCMS:238.8。

[0839]

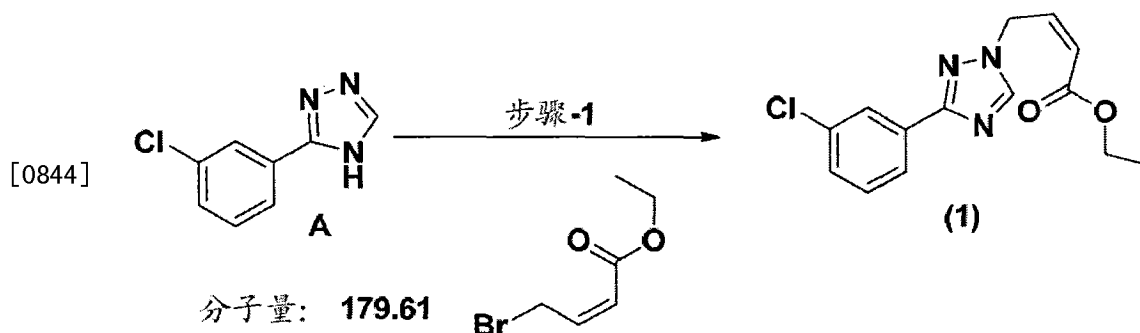


[0840] 在一个1颈25mL圆底烧瓶中,将中间体-5(0.6g,1.0当量)溶解在DCM(10mL,10vol.)中,添加TEA(0.279g,11当量)并且添加丙酸异丙酯(0.309g,1.1当量)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。将反应混合物在减压下进行浓缩以给出0.7g粗化合物;通过快速层析法(使用乙酸乙酯和己烷)对产物进行纯化以给出0.130g纯化合物,产率14.73%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 9.72(s,1H),7.59(s,1H),7.33(s,1H),7.25-7.28(d,J=11.2Hz,1H),5.72-5.75(d,J=10.8Hz,1H),5.31-5.72(m,1H),5.11-5.17(m,1H),1.37-1.39(d,6H),1.32-1.34(d,6H)。LCMS-ESI的C₁₆H₁₉ClN₄O₃[M+1]⁺计算值是350.80;发现值是350.87,在5.25min(LCMS 98.32%)。

[0841] 实例40

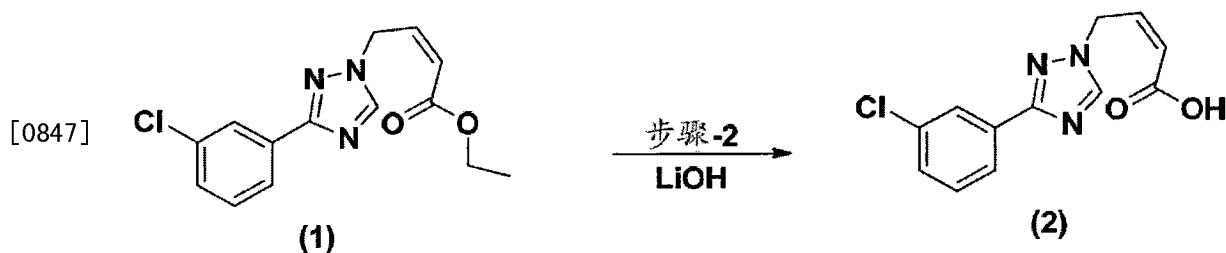


[0843] 中间体(1)的合成

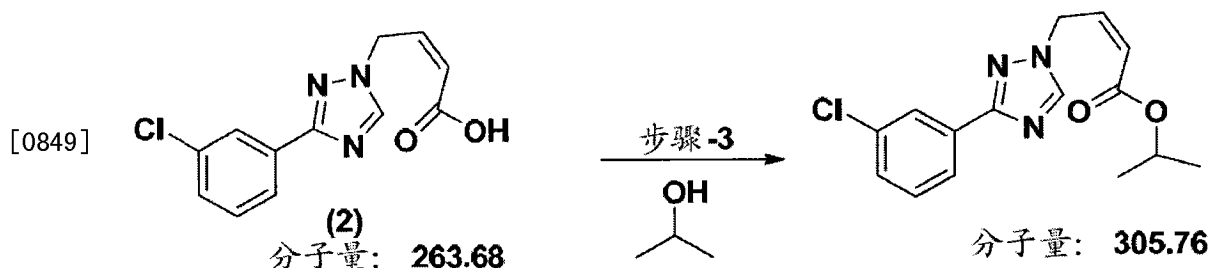


[0845] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体-A(5.0g,1当量)和NaH(0.737g,1.1当量)与DMF(50mL,10Vol.)混合。然后将该反应混合物在0℃进行搅拌1h并且在0℃在反应混合物中滴加4-溴巴豆酸乙酯(6.4mL,1.2当量)。将该反应混合物在室温下搅拌15min。并且然后在80℃加热1h。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(5:5)作为流动相)监测反应的完成。该反应完成之后,原料耗尽。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(100mL))中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(100mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出5.5g粗化合物。Mass/LCMS:292.0,NMR:确定的。

[0846] 中间体(2)的合成



[0848] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体-1(2.15g,1当量)与LiOH(0.622g,2当量)溶解在THF(6mL)和H₂O(6mL)中并且将该反应混合物在室温下搅拌45min。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(5:5)流动相)监测反应的完成。将反应混合物在冰-水浆料中进行淬灭并且用浓HCl(2mL)调节pH至2.0并且将该化合物在乙酸乙酯中(50mL x 3)进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出2.2g粗化合物,产率57.8%。NMR:确定。

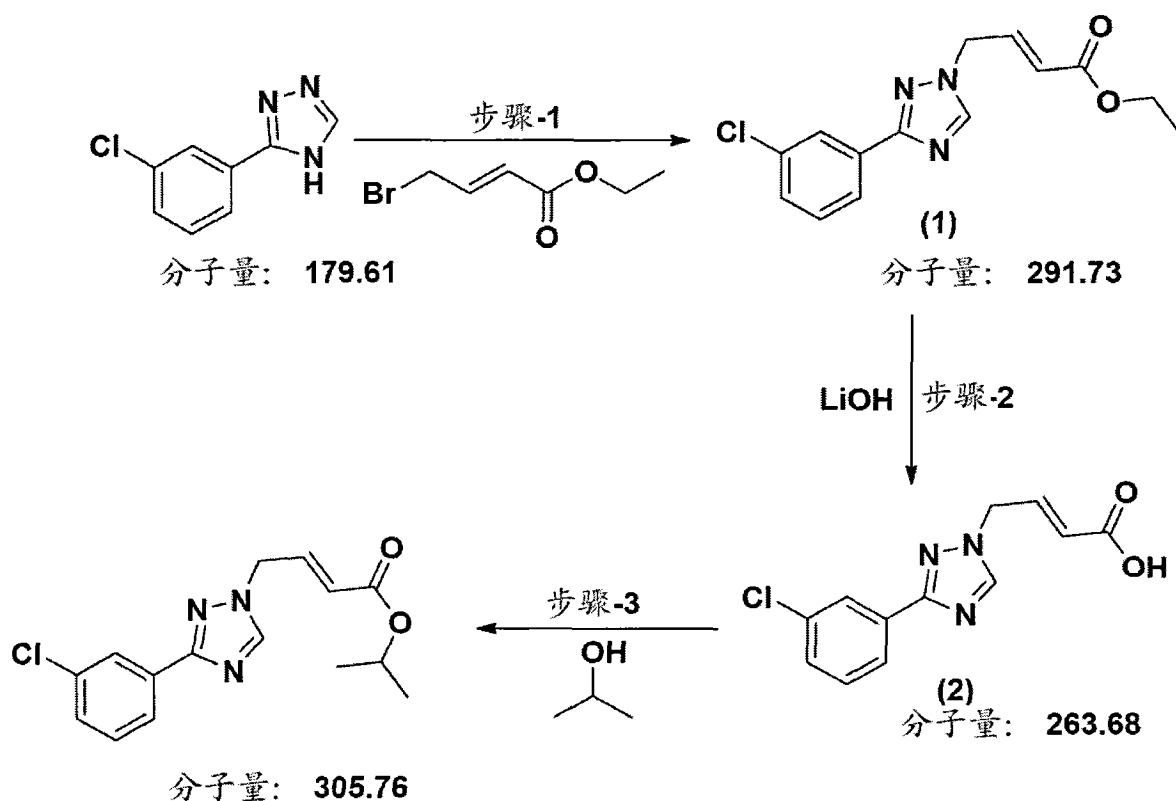


[0850] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体-2(2.2g,1当量)溶解在IPA(10mL,5Vol.)中并且添加BF₃-醚合物(2.1mL,2.0当量)并且将该反应混合物回流至90℃保持3-4h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(100mL)中进行淬灭。在DCM中(50mL x 3)对该化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出3.7g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对粗化合

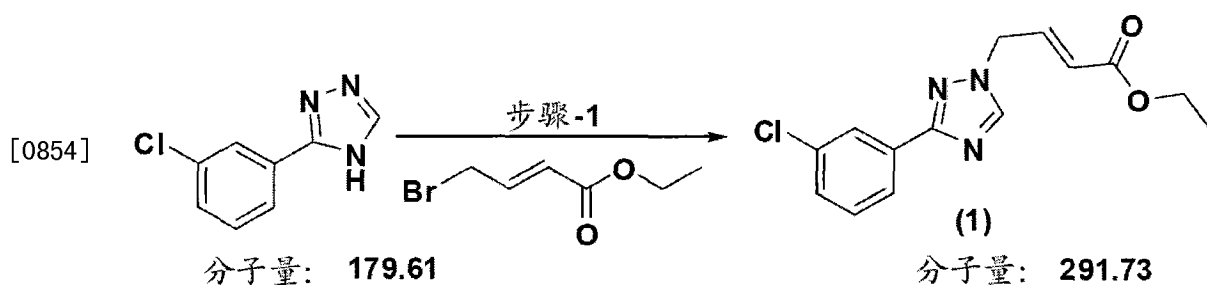
物进行进一步的纯化。柱纯化从2%EtOAc(在己烷中)开始,一直到7%。化合物以5%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到7%EtOAc。在45°C/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得0.082g纯化合物,产率3.2%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.14-8.18(d,2H), 8.00-8.02(t,1H),7.40-7.45(t,2H),7.02-7.09(m,1H),5.84-5.88(d,1H),5.04-5.12(m,1H),5.01-5.02(d,2H),1.27-1.28(d,8H)LCMS-ESI的C₁₅H₁₆ClN₃O₂[M+H]⁺计算值是305.76;发现值是305.85,在3.96min.(93.76)。

[0851] 实例41

[0852]



[0853] 中间体(1)的合成

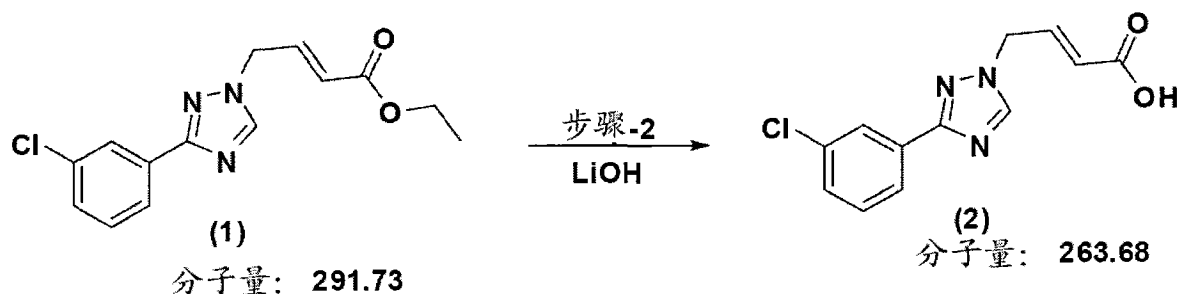


[0855] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体-A(5.0g,1当量)和NaH(0.737g,1.1当量)与DMF(50mL,10Vol.)混合。然后将该反应混合物在0°C进行搅拌1h并且在0°C在反应混合物中滴加4-溴巴豆酸乙酯(6.4mL,1.2当量)。将该反应混合物在室温下搅拌15min。并且然后在80°C加热1h。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(5:5)作为流动相)监测反应的完成。在该反应完成之后,将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(100mL))中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(100mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出5.5g粗化合物。Mass/LCMS:292.0,NMR:确定

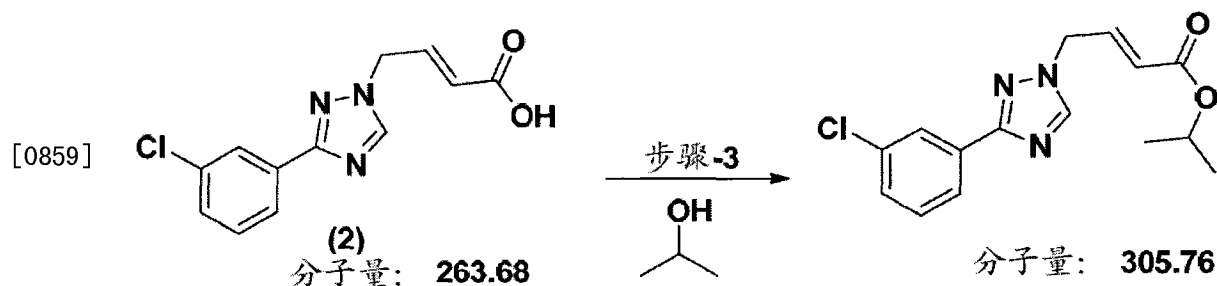
的。

[0856] 中间体(2)的合成

[0857]



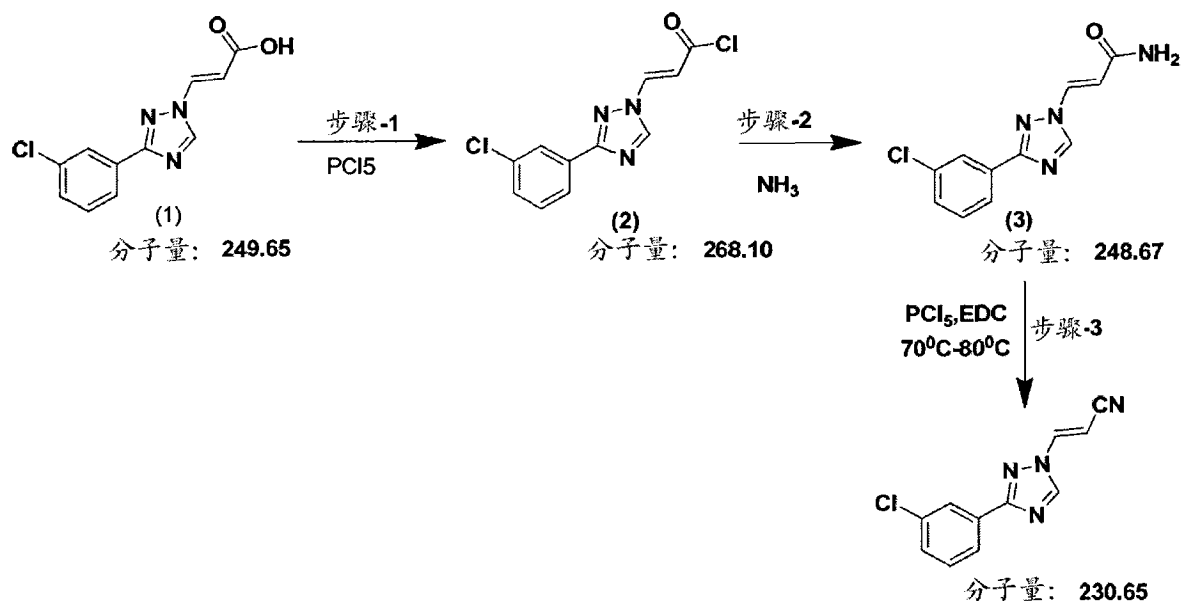
[0858] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体-1(2.15g,1当量)与LiOH(0.622g,2当量)溶解在THF(6mL):H₂O(6mL)(1:1)中并且将该反应混合物在室温下搅拌45min。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(5:5)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物在冰-水浆料中进行淬灭并且用浓HCl(2mL)调节pH至2.0并且将化合物在乙酸乙酯中(50mL x 3)进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出2.2g粗化合物,产率57.8%。对于这一化合物.NMR:确定。



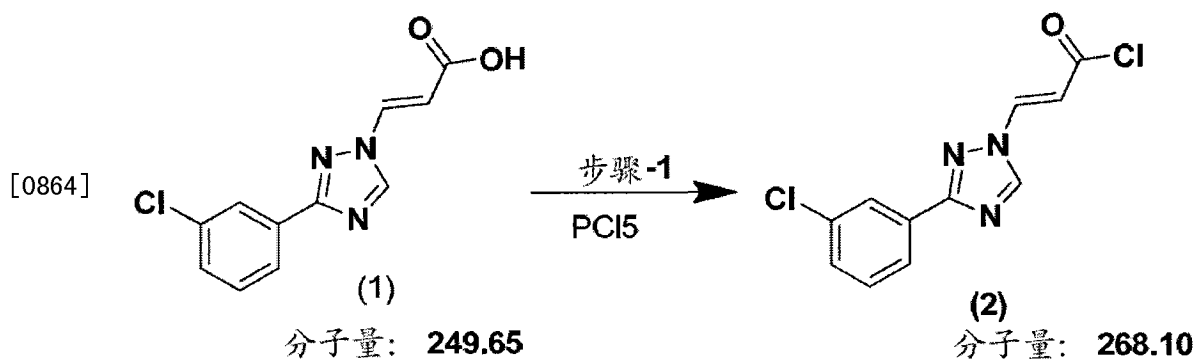
[0860] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体-2(2.2g,1当量)溶解在IPA(10mL,5Vol.)中并且向该反应混合物中添加BF₃-醚合物(2.1mL,2.0当量)并且将该反应混合物回流至90°C保持3-4h。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(2:8)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(100mL)中进行淬灭。在DCM中(50mL x 3)对该化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出3.7g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:正己烷作为流动相)对粗化合物进行进一步的纯化。柱纯化从2%EtOAc(在己烷中)开始,一直到7%。化合物以5%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到7%EtOAc。在45°C/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得0.082g纯化合物,产率3.2%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.16-8.23(m,1H),8.02-8.05(m,1H),7.98-7.41(m,2H),7.00-7.04(d,J=16.0,1H),6.48-6.55(m,1H),5.05-5.11(m,1H),3.23-3.25(d,2H),1.29-1.30(d,6H)LCMS-ESI的C₁₅H₁₆ClN₃O₂[M+H]⁺计算值是305.76;发现值是305.85,在4.15min.(LCMS 99.17%)。

[0861] 实例42

[0862]

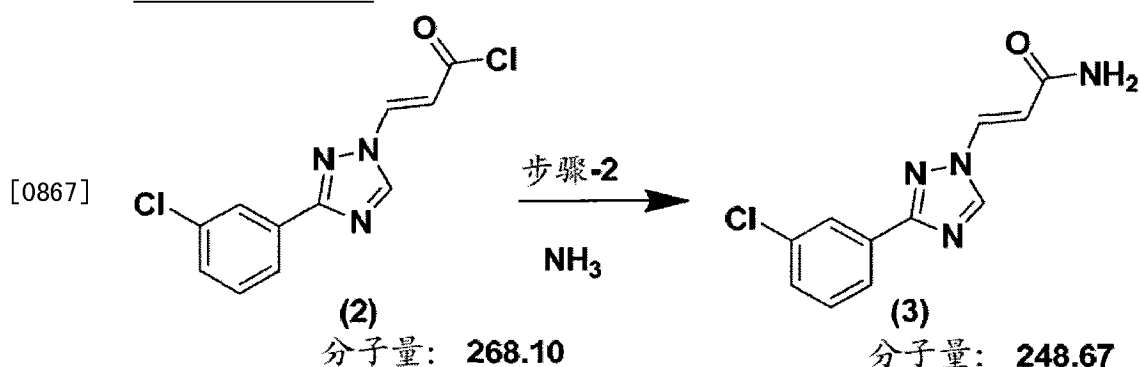


[0863] 中间体(2)的合成

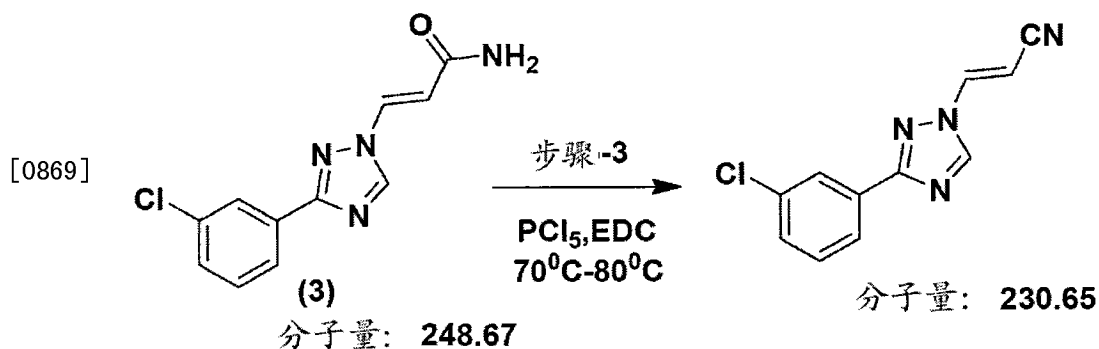


[0865] 在一个配置有中隔、氮气鼓泡器以及温度计袋的50mL的3颈圆底烧瓶中,将中间体1(0.500g)溶解在DCM(10mL)中,在室温下将PCl₅(0.625g,1.5当量)添加进入该反应混合物。将该反应混合物在相同温度下再搅拌2-3hr.min。以TLC(用乙酸乙酯:正己烷(5:5)作为流动相)监测反应的完成。将该反应不经纯化地向下进行。

[0866] 中间体(3)的合成



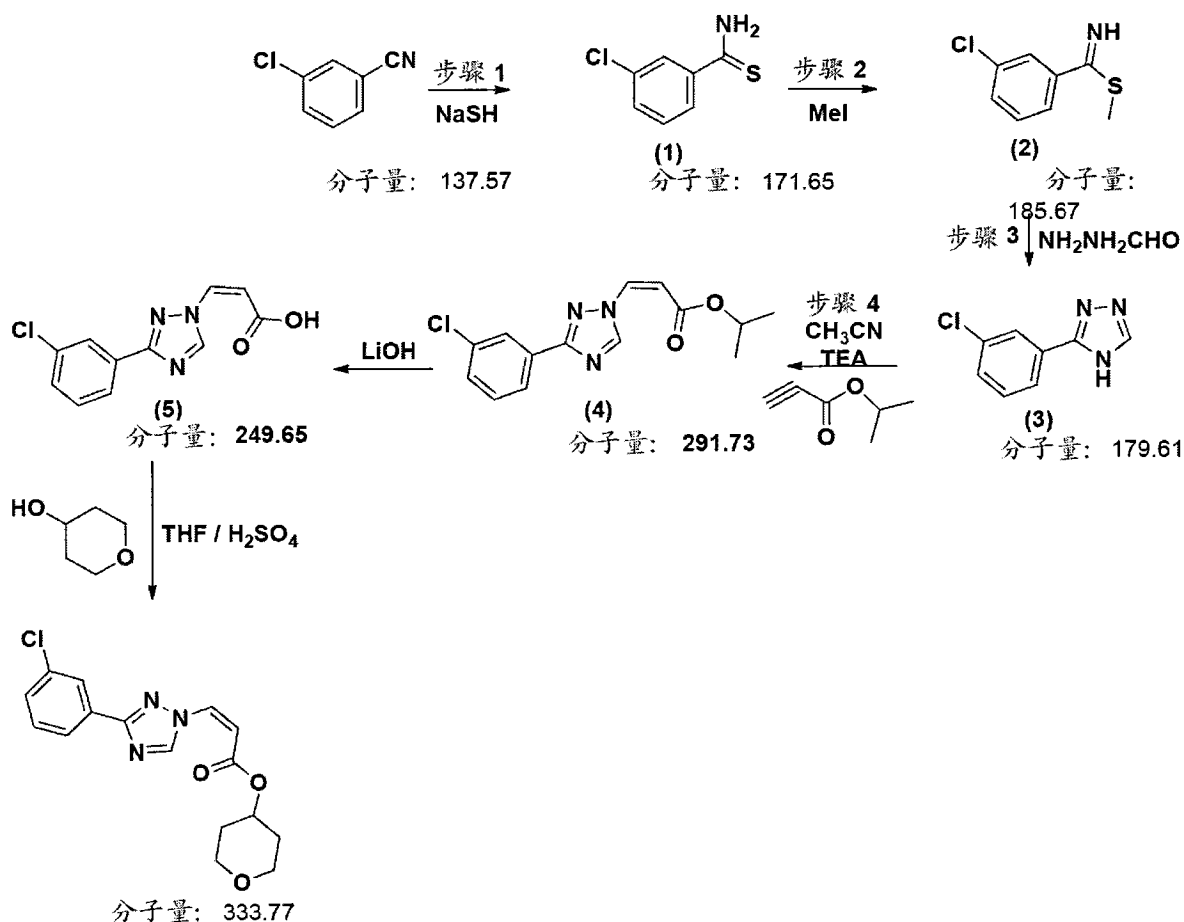
[0868] 在一个配置有中隔、氮气鼓泡器以及温度计袋的50mL的3颈圆底烧瓶中,添加中间体2(0.500g)以及DCM(15mL)。然后将该NH₃气通过以上反应混合物,持续5分钟。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(5:5)作为流动相)监测反应的完成。将该反应混合物倾倒入水(50mL)中。用乙酸乙酯(3x25mL)萃取水相。将有机层用硫酸钠进行干燥。在减压下蒸发溶剂至干燥以获得0.25g粗材料。产率54%。Mass:确定。

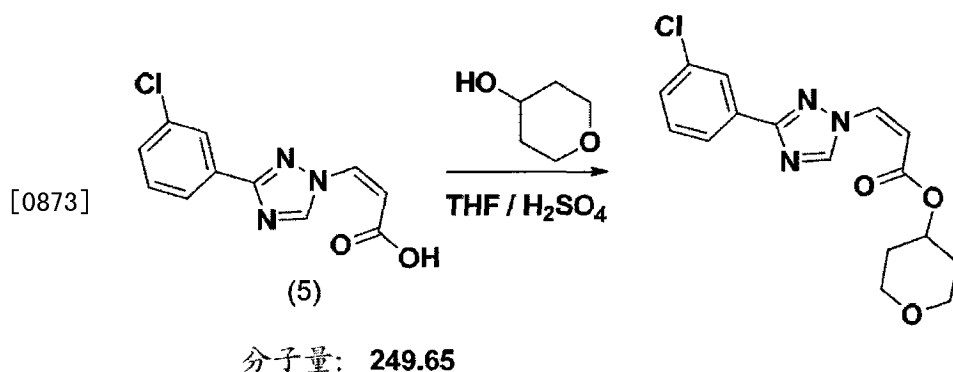


[0870] 在一个配置有冷凝器、氮气鼓泡器以及温度计袋的25mL的3颈圆底烧瓶中,添加中间体2(0.25g,1.0当量)以及EDC(10mL)。然后将 PCl_5 (0.314g,1.5当量)添加至该反应混合物中。允许该反应回流2-3h。以TLC(用乙酸乙酯:正己烷(4:6)作为流动相)监测反应的完成。将该反应混合物倾倒入水(100mL)中。用乙酸乙酯(3x50mL)萃取水层。将有机层用硫酸钠进行干燥。在减压下蒸发溶剂至干燥以获得粗材料。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对该粗反应混合物进行纯化。将包含此种TLC特征曲线的部分收集在一起以获得纯化化合物(25mg),产率10.82%。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.33(s,1H), 7.49-8.19(m,4H), 7.68-7.72(d, $J=14.0\text{Hz}$,1H), 6.28-6.31(d, $J=14.0\text{Hz}$,1H), LCMS-ESI的 $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClN}_4[\text{M}+1]^+$ 计算值是230.65;发现值是230.93。(LCMS 98%)。

[0871] 实例43

[0872]

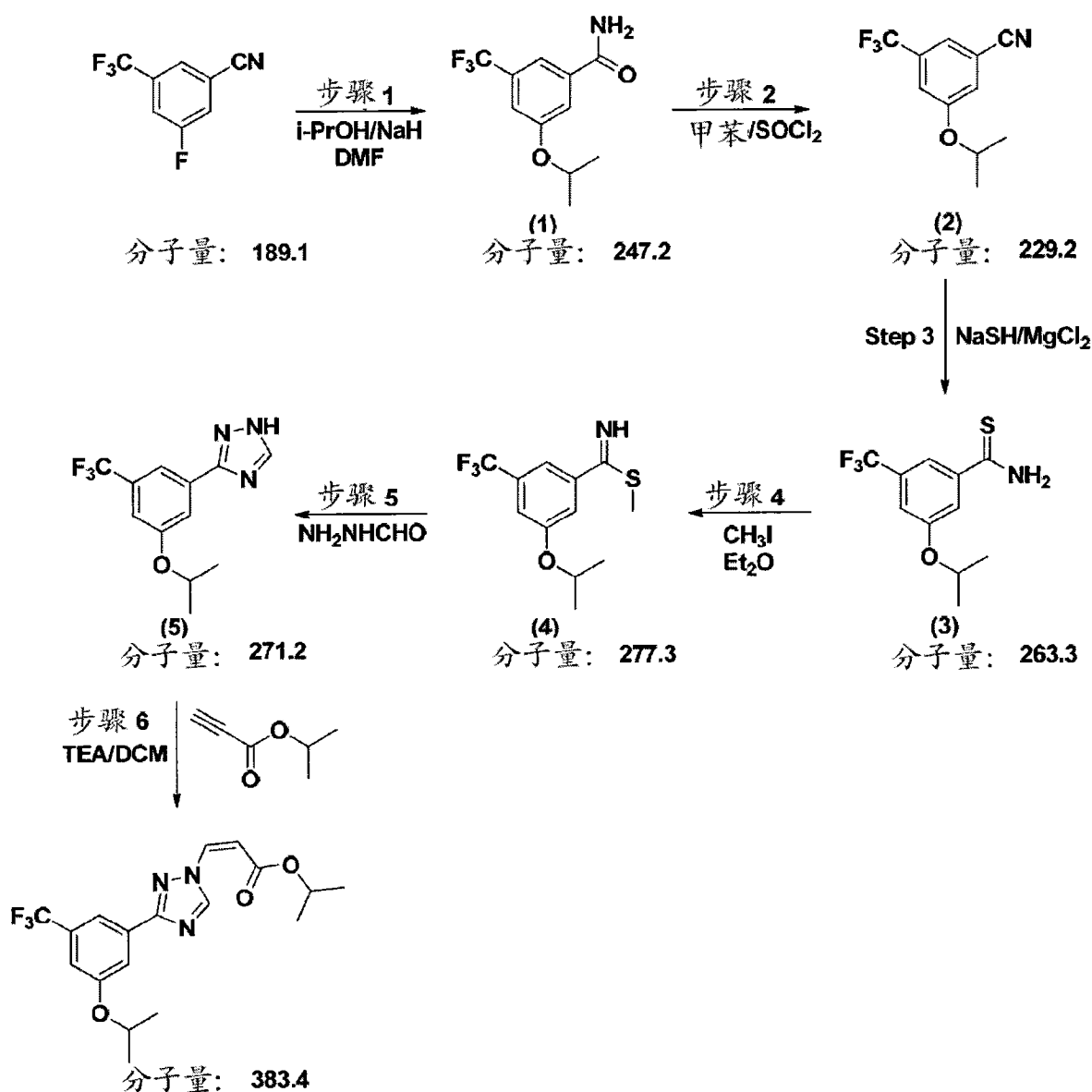




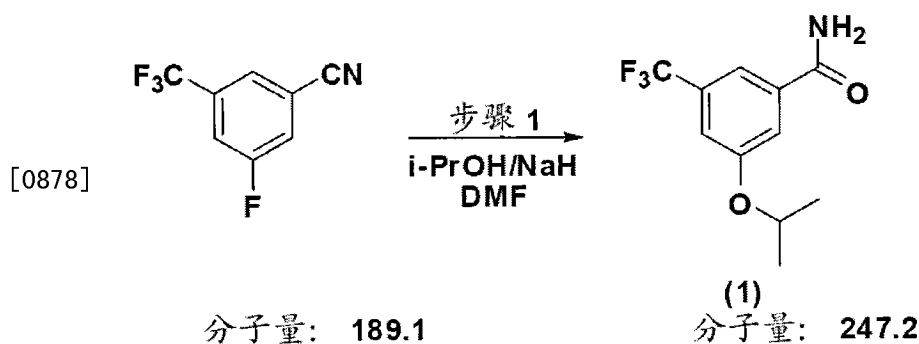
[0874] 在一个配置有安装了氮气进气孔的冷凝器以及橡胶中隔的50mL的3颈圆底烧瓶中,将中间体5(来自实例7)(0.49g,1.2当量)溶解在THF(5mL)中并且在这一反应混合物中添加催化量的 H_2SO_4 (0.04g,0.1当量)。将该反应混合物在室温下搅拌15min并且回流15-16h。反应的进展通过硅胶TLC分析(用30%EtOAc-己烷作为流动相)以及UV辐射显谱来跟踪。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(50mL)中进行淬灭并且用碳酸氢钠溶液进行中和。在乙酸乙酯中(20mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出1.5g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:正己烷作为流动相)对该粗反应混合物进行纯化。将该柱装填己烷并且以梯度方式(乙酸乙酯(在己烷中)从5%开始至10%,分部收集(25mL部分))以乙酸乙酯开始洗脱。化合物以30%乙酸乙酯(在己烷中)开始洗脱。将包含此种TLC特征曲线的部分收集在一起以获得纯化合物(33mg),产率2.47%。 ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.11(s,1H),8.35-8.39(d, $J=14\text{Hz}$,1H),8.4-8.07(s,2H),7.59(s,2H),6.55-6.58(d, $J=12\text{Hz}$,1H),5(m,1H),3.83-3.86(t,2H),3.48-3.53(t,2H),1.8-1.9(t,2H),1.61-1.63(t,2H)。:LCMS的 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3[\text{M}]^+$ 是333.77,发现是333.88,在R.T.3.987min。

[0875] 实例44

[0876]



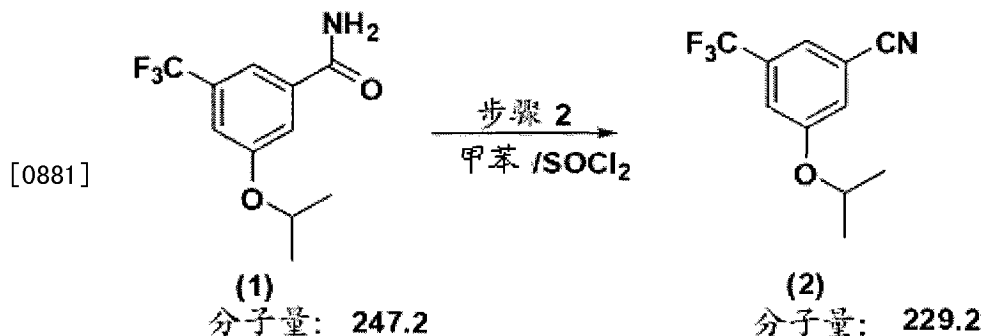
[0877] 中间体(1)的合成



[0879] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,在0℃向异丙-2-醇(1.6mL,1当量)在DMF(25mL,5V)中的溶液里添加60%的在矿物油中的NaH(1.5g,3当量)。将该反应混合物在0℃搅拌1h并且然后添加3-氟-5-(三氟甲基)苄腈(5g,1.25当量)并且将反应加热至60℃保持2h并且在室温下进一步搅拌12h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)作为流动相)监测反应的完成。将该反应混合物在冰-水浆料(250mL))中进行淬灭并且在乙酸乙酯(50mL x 3)中进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠进行干燥,进行过滤,并且在减压

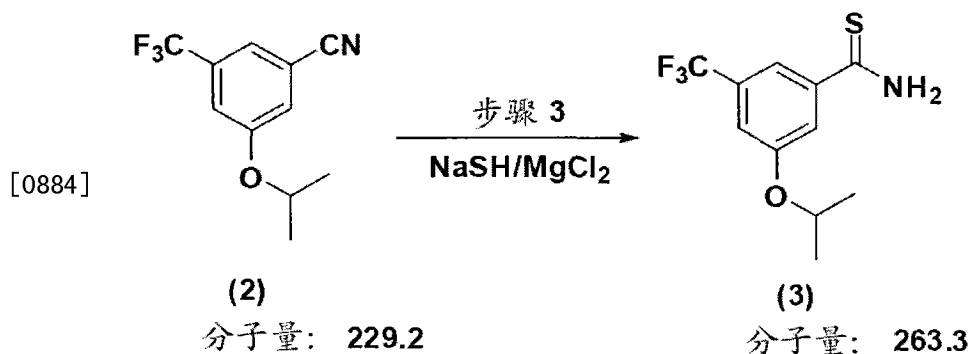
下进行浓缩以提供5.8g粗制的标题化合物,产率96%。这一粗材料直接用于下一步骤而无需纯化。

[0880] 中间体(2)的合成



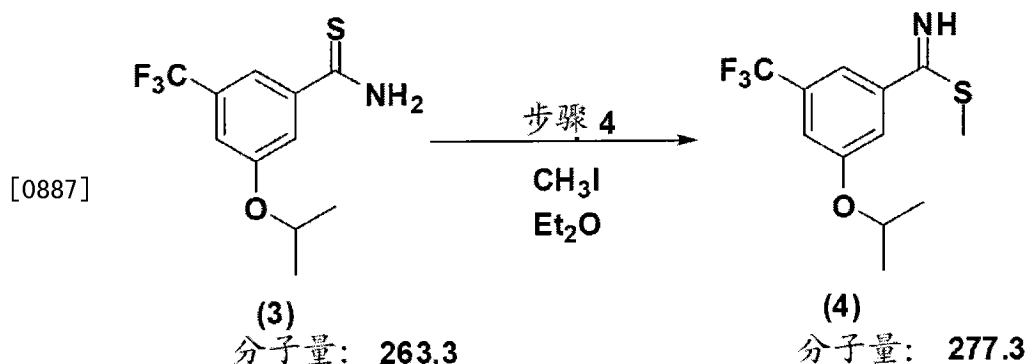
[0882] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将3-异丙氧基-5-(三氟甲基)苯酰胺(5.8g,1当量)溶解在甲苯(58mL,10V)中并且添加亚硫酰氯(3.4mL,2当量)并且将反应混合物回流至90°C保持2-3h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。将该反应混合物在冰-水浆料(250mL))中进行淬灭并且在乙酸乙酯(50mL x 3)中进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠进行干燥,进行过滤,并且在减压下进行浓缩以提供5.3g粗制的标题化合物,产率98.6%。这一粗材料直接用于下一步骤而无需纯化。Mass/LCMS:确定。

[0883] 中间体(3)的合成



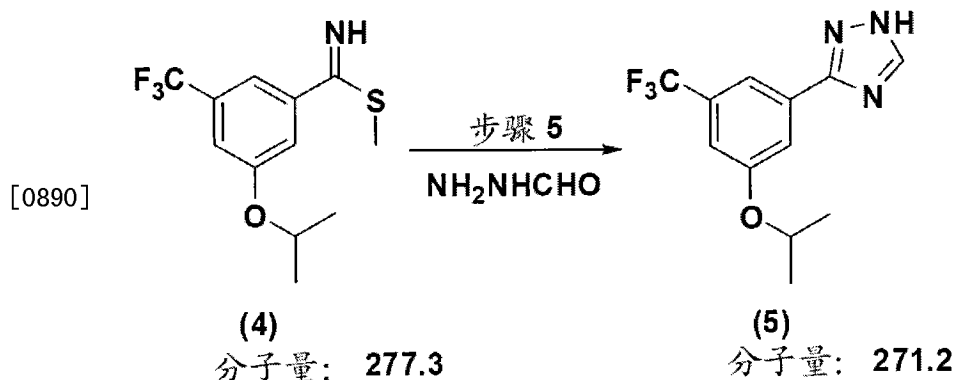
[0885] 在一个1颈100mL圆底烧瓶中,将3-异丙氧基-5-(三氟甲基)苄腈(5.8g,1当量)溶解在DMF(53mL,10V)中并且在反应混合物中添加氢硫化钠水合物(3.4g,2当量)随后添加氯化镁六水合物(5.2g,1.1当量)。在室温搅拌该反应混合物3-4h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。将该反应混合物在冰-水浆料(250mL))中进行淬灭并且在乙酸乙酯(50mL x 3)中进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠进行干燥,进行过滤,并且在减压下进行浓缩以提供6g粗制的标题化合物,产率98.5%。这一粗材料直接用于下一步骤而无需纯化。LCMS:确定。

[0886] 中间体(4)的合成

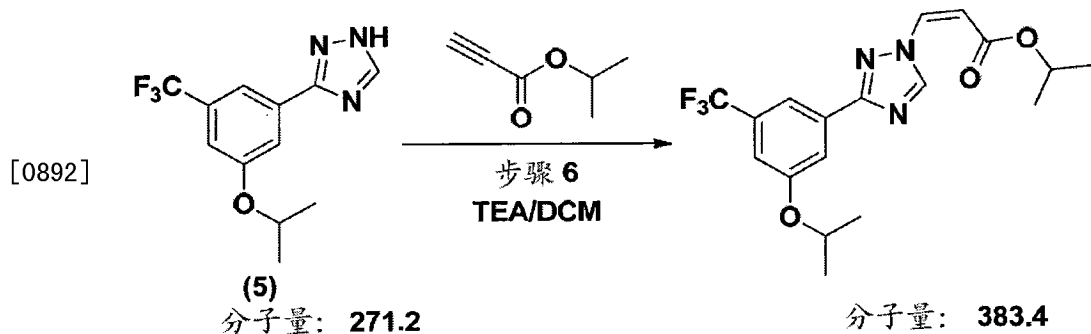


[0888] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将3-异丙氧基-5-(三氟甲基)苯并硫代酰胺(6g,1当量)溶解在二乙醚(60mL,10V)中并且滴加碘甲烷(5.7mL,4当量),并且将反应混合物在室温下搅拌12h。在室温搅拌该反应混合物3-4h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。将该反应混合物在冰-水浆料(250mL))中进行淬灭并且在DCM(50mL x 3)中进行萃取。用盐水溶液(50mLx 3)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠进行干燥,进行过滤,并且在减压下进行浓缩以提供5g粗制的标题化合物,产率79.1%。这一粗材料直接用于下一步骤而无需纯化。LCMS:确定。

[0889] 中间体(5)的合成



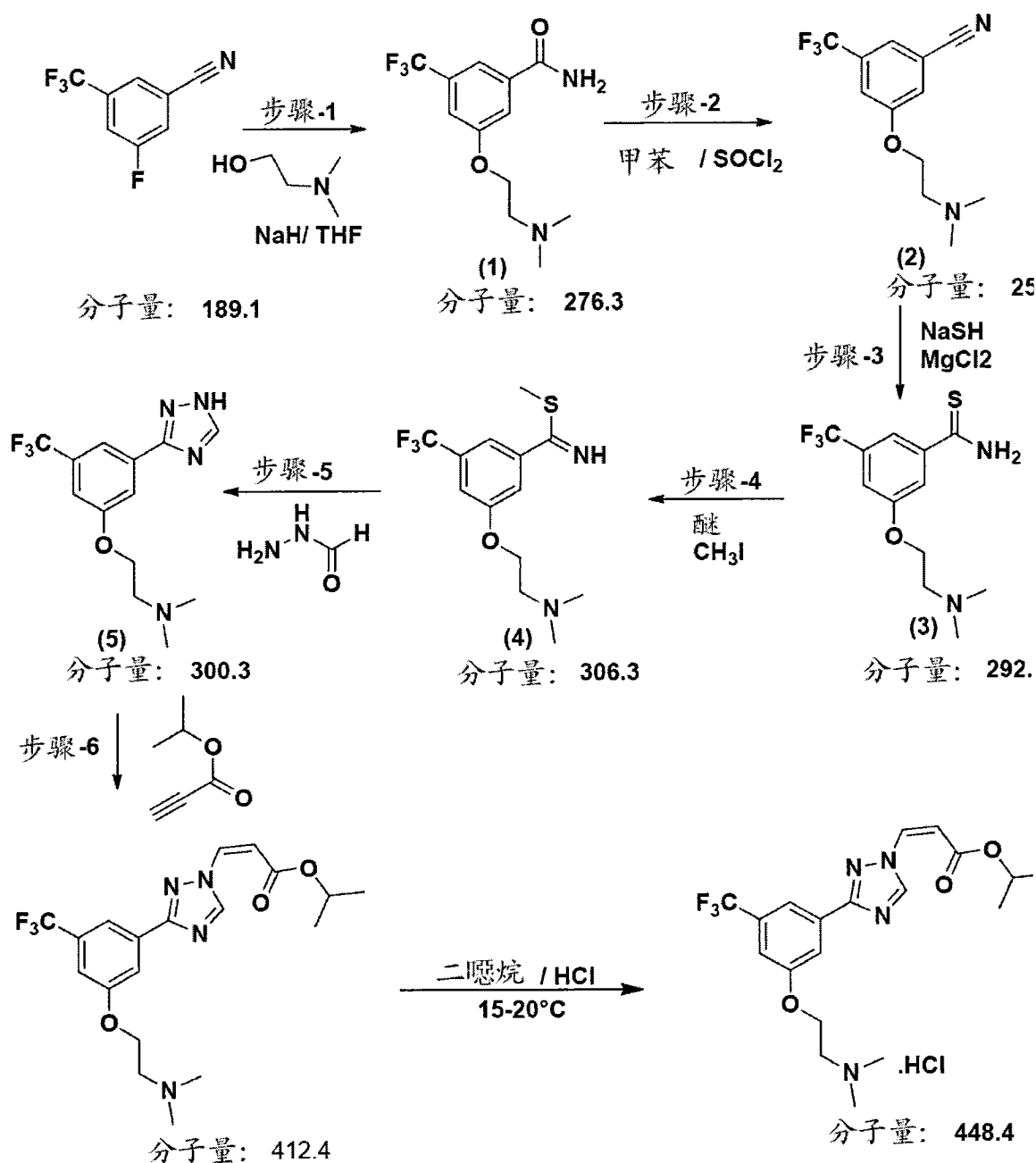
[0891] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将3-异丙氧基-5-(三氟甲基)苯并咪唑硫代酸甲酯(methyl 3-isopropoxy-5-(trifluoromethyl)benzimidothioate)(5g,1当量)与甲酰肼(2.2g,2.0当量)溶解在DMF(25mL,5Vol)中并且将反应混合物回流2h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)作为流动相)监测反应的完成。将该反应混合物在冰-水浆料(250mL))中进行淬灭并且在乙酸乙酯(50mL x 3)中进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠进行干燥,进行过滤,并且在减压下进行浓缩以提供5.3g粗制化合物,通过柱层析(使用乙酸乙酯与己烷作为流动相)对该粗制化合物进行纯化。以35%乙酸乙酯(在己烷中)对产物进行洗脱以给出2.26g纯的标题化合物,产率46.2%。LCMS:确定。



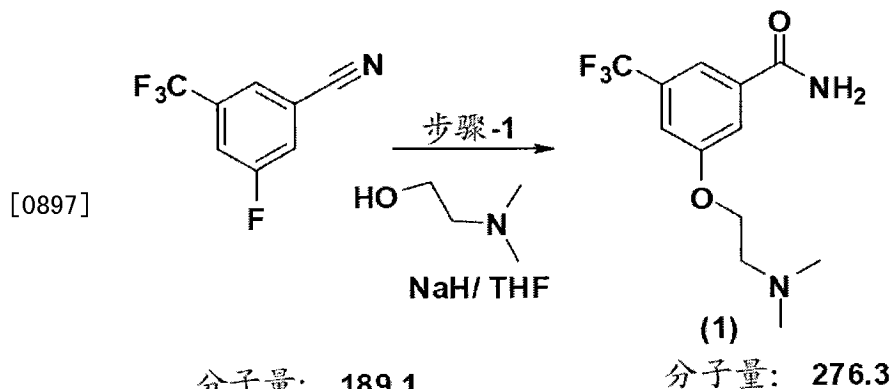
[0893] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体5(1.6mL,1.4当量)溶解在DCM(11mL,5Vol)中并且在15°C添加丙炔酸异丙酯(1.3g,1.4当量)并且将反应混合物搅拌30min。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。将该反应混合物在冰-水浆料(50mL))中进行淬灭并且在DCM(20mL x 3)中进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠进行干燥,进行过滤,并且在减压下进行浓缩以提供3.0粗制化合物,通过柱层析(使用乙酸乙酯与己烷作为流动相)对该粗制化合物进行纯化。以4%乙酸乙酯(在己烷中)对产物进行洗脱以给出0.1g纯的标题化合物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 9.76(s,1H),8(s,1H),7.87(s,1H),7.28(d,J=12Hz,1H),7.20(s,1H),5.74(d,J=10.8Hz,1H),5.12-5.18(m,1H),4.69-4.76(m,1H),1.17-1.59(双双峰,12H)。:LCMS的C₁₈H₂₀F₃N₃O₃分子量是383.36,发现是229.99,在4.767min(LCMS 91.05%)。

[0894] 实例45

[0895]

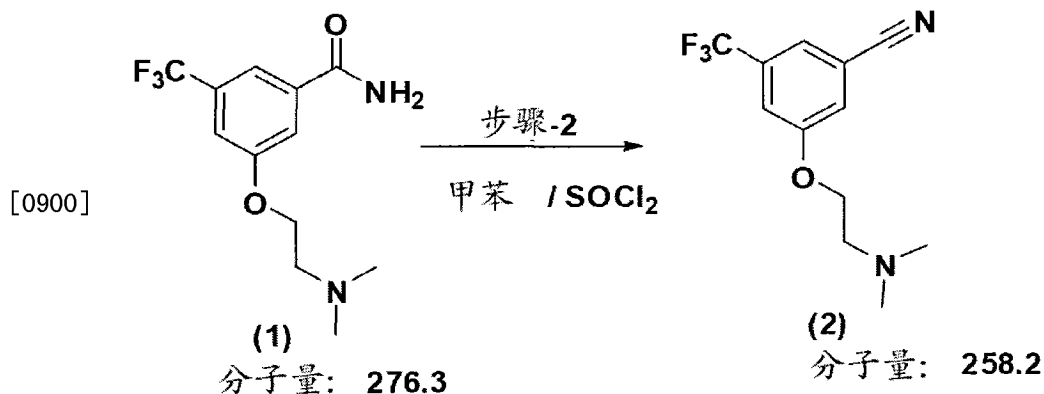


[0896] 中间体(1)的合成



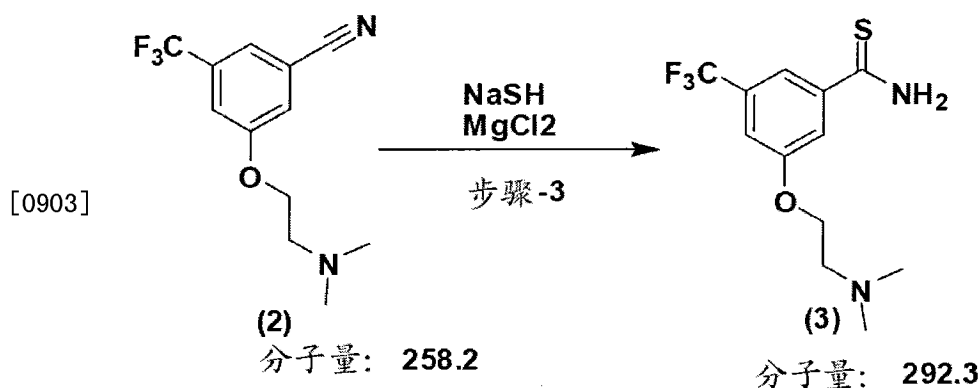
[0898] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将2-(二甲氨基)乙醇(2.925,1.2当量)溶解在THF(50mL,10Vol.)中,在-25℃在反应混合物中分批添加NaH。将该反应混合物在-25℃下搅拌1hr。在反应混合物中分批添加3-氟-5-(三氟甲基)苯腈(5.0g,1.0当量)。将反应混合物在这一温度下搅拌2hrs并且然后在室温下过夜。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(3:7)流动相)监测反应的完成。将反应混合物在冰-水浆料(250mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯(50mL x 3)中对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出6.5g粗化合物,产率89.18%。这一粗材料直接用于下一步骤而无需纯化。质谱:276.3。

[0899] 中间体(2)的合成



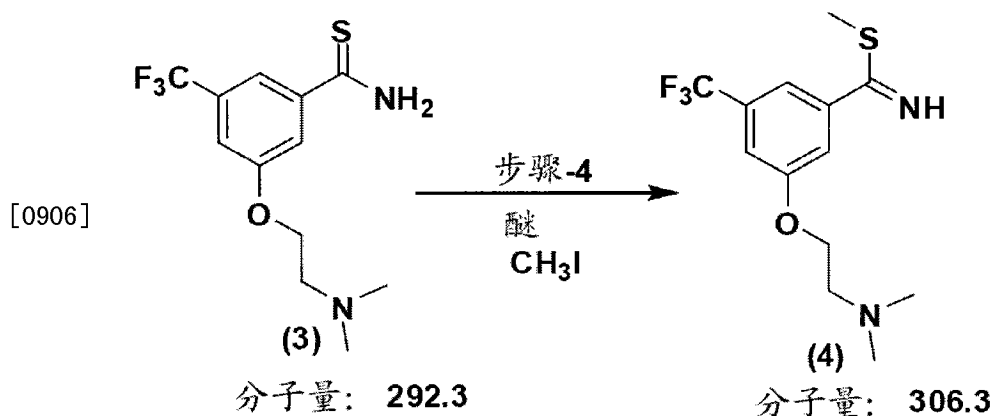
[0901] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体1(6.5g,1当量)溶解在甲苯(65mL,10Vol.)中并且添加SOCl₂(5.6g,2.0当量)并且将反应混合物回流至90℃保持过夜。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(300mL)中进行淬灭并且用碳酸氢钠溶液进行中和。在E.A中(100mL x 3)对该化合物进行萃取。用盐水溶液(100mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出6.0g粗化合物,产率95.0%。这一粗材料直接用于下一步骤而无需纯化。Mass/LCMS:258.9。

[0902] 中间体(3)的合成



[0904] 在一个1颈100mL圆底烧瓶中,将中间体-2(6.0g,1.0当量)溶解在DMF(60mL,10V)中,在反应混合物中添加(3.43g,2.0当量)以及MgCl₂(5.20g,1.1当量)。将该反应混合物在室温下搅拌6-8h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(4:6)流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(250mL)中进行淬灭并且在E.A中(100mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(100mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出6.0g粗化合物,产率88.2%。这一粗材料直接用于下一步骤而无需纯化。Mass/LCMS:292.8。

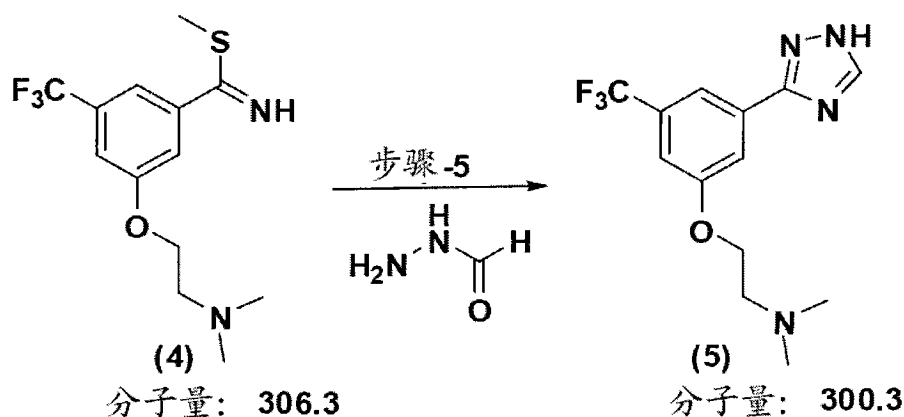
[0905] 中间体(4)的合成



[0907] 在一个1颈100mL圆底烧瓶中,将中间体-3(6.0g,1当量)溶解在二乙醚(60mL,10V)中并且添加甲基碘(14.5g,5.0当量)并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(4:6)流动相)监测反应的完成。在反应混合物中获得黄色固体材料,将其进行过滤并且用二乙醚(10mL x 2)进行洗涤。在真空下进行干燥以给出5.9g粗化合物,产率90.0%。这一粗材料直接用于下一步骤而无需纯化。Mass/LCMS:306.9。

[0908] 中间体(5)的合成

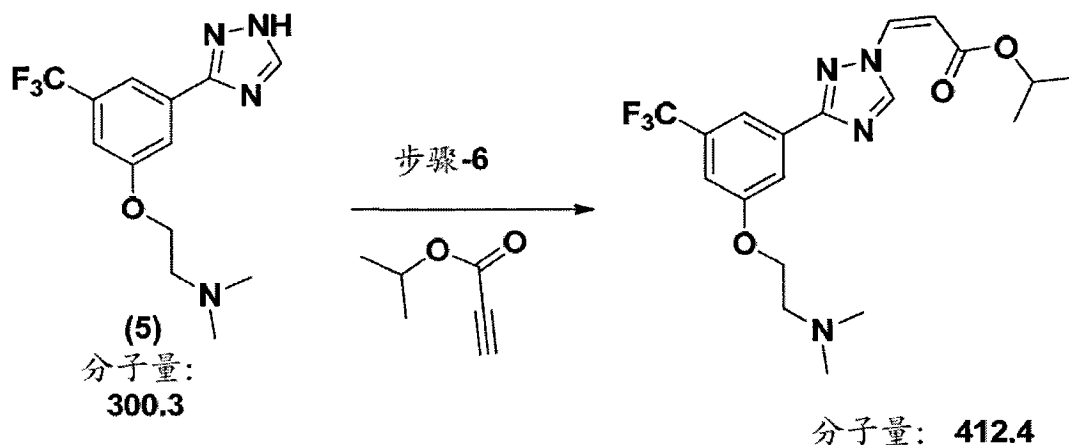
[0909]



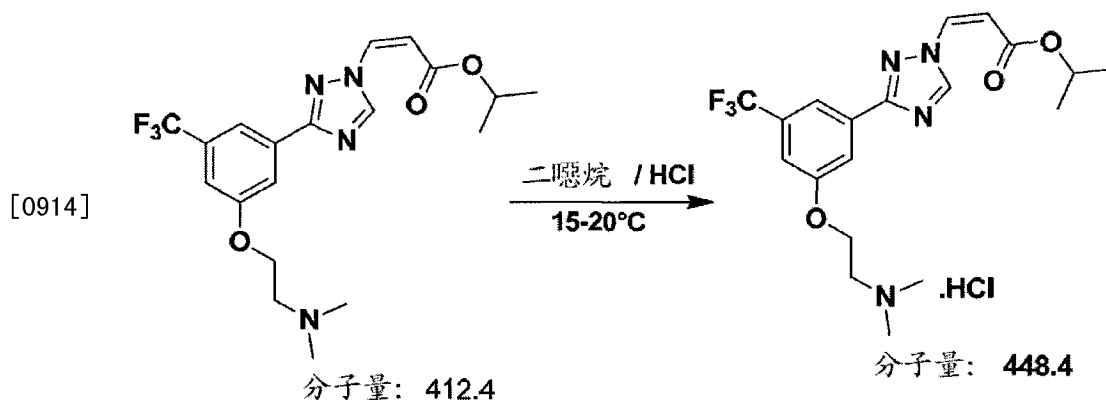
[0910] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体4(5.9g,1.0当量)溶解在DMF(30mL,10)中并且添加甲酰肼(2.31g,2.0当量)并且将反应混合物回流至90℃保持12-15h。以TLC(使用甲醇:DCM(1:9)流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(150mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出3.2g粗化合物。通过柱层析(使用甲醇与DCM)对产物进行纯化以给出0.700g纯化合物,产率12.10%。Mass/LCMS:300.9。

[0911] 中间体(6)的合成

[0912]



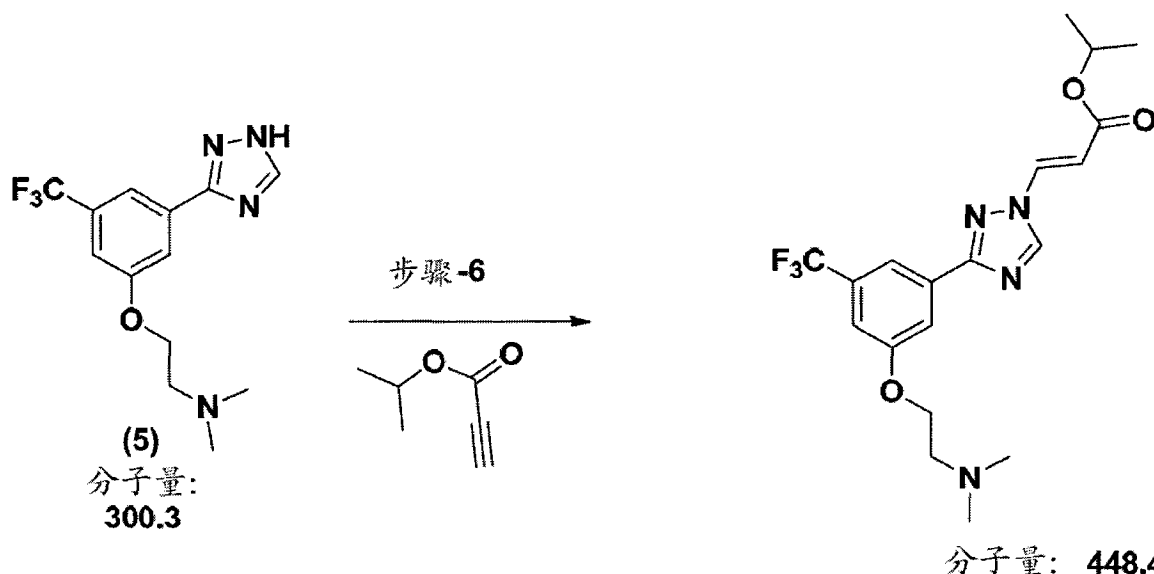
[0913] 在一个1颈25mL圆底烧瓶中,将中间体-5(0.175g,1.0当量)溶解在DCM(5mL,10vol.)中,添加TEA(0.065g,11当量)并且添加丙酸异丙酯(0.071g,1.1当量)。将反应混合物在灯光(lamp)下在0℃下搅拌2-3hrs。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。将反应混合物在减压下进行浓缩以给出0.250g粗化合物;通过快速层析法(使用乙酸乙酯和己烷)对产物进行纯化以给出0.008g纯化合物,产率3.3%。LCMS:确定,NMR:确定。



[0915] 在一个1颈25mL圆底烧瓶中,将中间体-5(0.020g,1.0当量)溶解在DMSO(2mL,10vol.)中,在15-20°C添加二噁烷/HCl(0.1mL,15V)并且搅拌过夜。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。将反应混合物在减压下进行浓缩以给出0.035g粗化合物。通过与二乙醚进行研磨而对产物进行纯化以给出0.008g纯化合物。¹H NMR(400MHz,D₂O交换): δ 10.55(宽s,1H D₂O可交换),9.13(s,1H),7.85-7.88(d,J=12Hz,2H),7.46(s,2H),5.98-6.02(d,J=9.6Hz,1H),5.01-5.03(m,1H),4.48(宽s,2H),3.56-3.67(t,2H),2.86-2.87(d,6H),1.22(s,6H):LCMS的C₁₉H₂₄ClF₃N₄O₃[M+1]⁺是448.87,发现413.05,在3.015min(LCMS 96.95%)。

[0916] 实例46

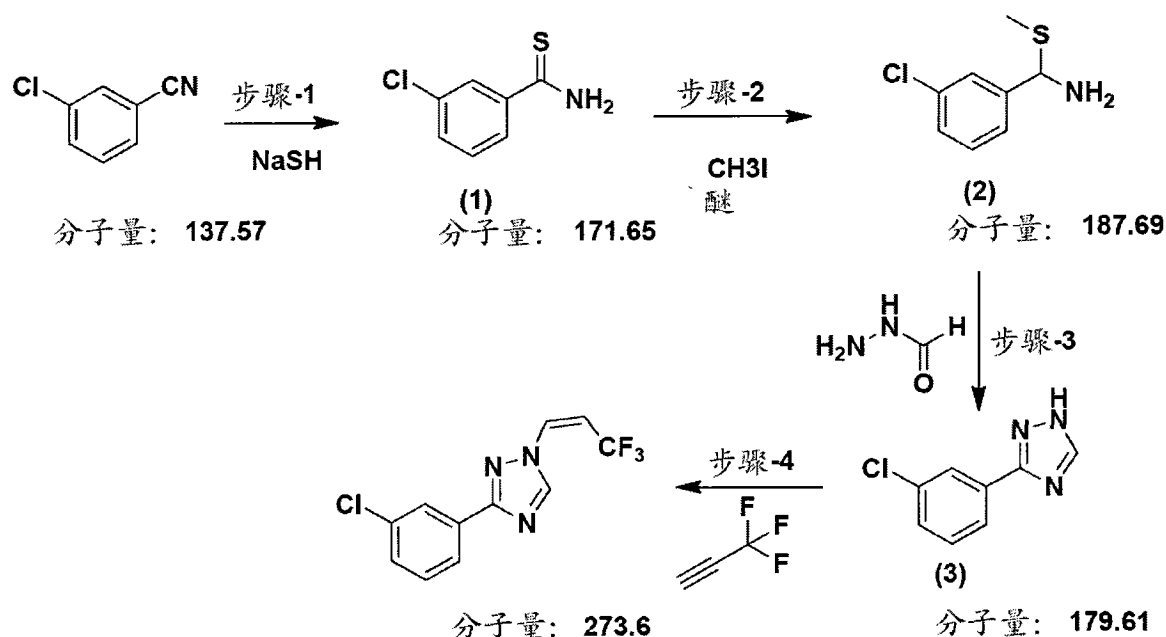
[0917]



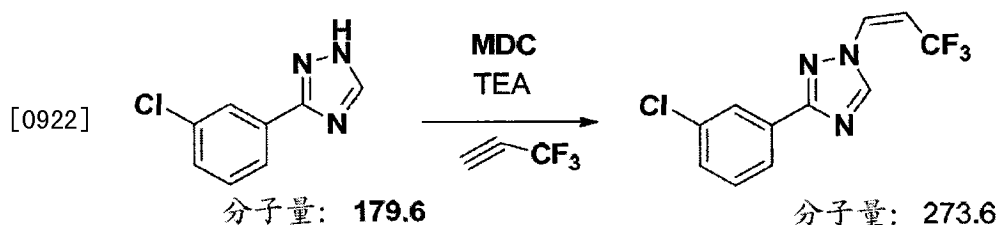
[0918] 实例15的顺式异构体;¹H NMR(400MHz,D₂O交换): δ 10.33(Broad s,1HD₂O可交换),9.15(s,1H),8.32-8.36(d,J=14Hz,1H),7.47-8.22(m,3H),6.59-6.56(d,J=14Hz,1H),5.01-5.08(m,1H),4.55(宽s,2H),3.55(宽S,2H),2.86-2.87(d,6H),1.21(s,6H):LCMS的C₁₉H₂₄ClF₃N₄O₃[M+1]⁺是448.87,发现413.05,在3.016min(LCMS 90%)。

[0919] 实例47

[0920]

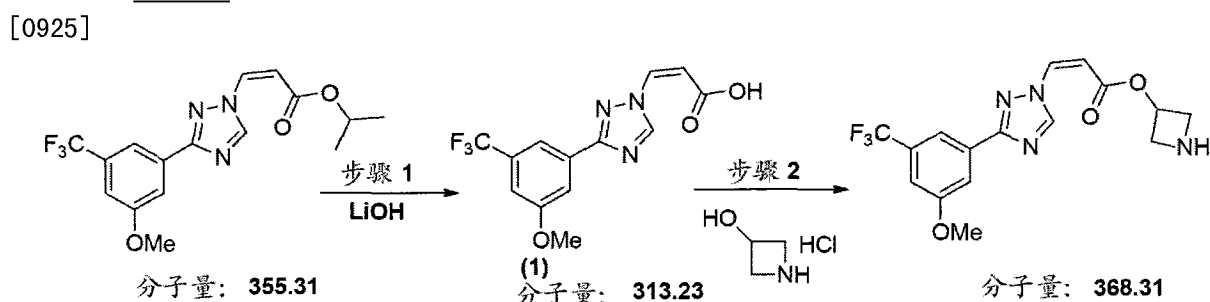


[0921] 实例47的合成

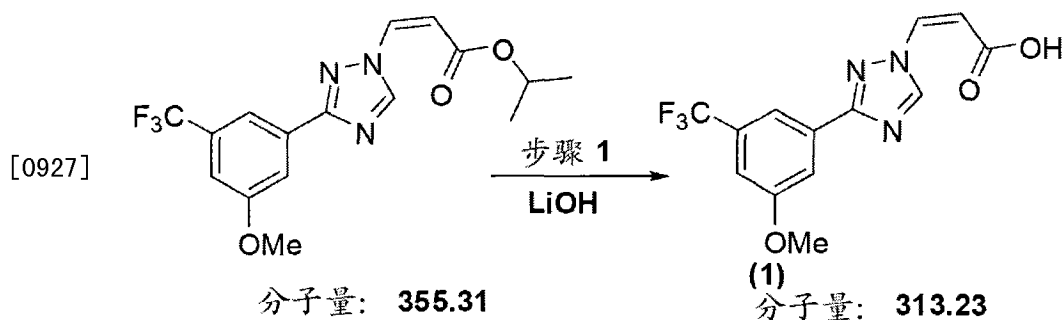


[0923] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体3(来自实例1)(0.340g,1当量)溶解在MDC(3.4mL,10Vol.)中并且添加TEA(0.362,2.0当量)。然后,将1,1,1-三氟丙炔气体在30至35℃温度之间在该反应混合物中清洗。以TLC监测反应。在该反应混合物中添加20ml MDC。用水(50ml x 3)洗涤有机层用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出0.120g粗化合物,产率35.29%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.5(s,1H),8.03-8.05(d,J=8.0Hz,1H),7.23-7.54(m,3H),5.70-5.61(m,,1H),-57.97-57.99(d,J=8.0Hz,1H):LCMS C₁₁H₇ClF₃N₃(273.64)[M+1]发现273.85。

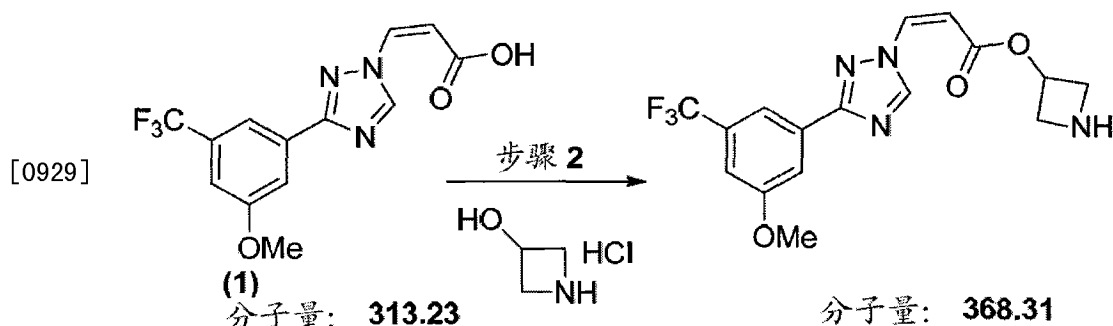
[0924] 实例48



[0926] 中间体(1)的合成



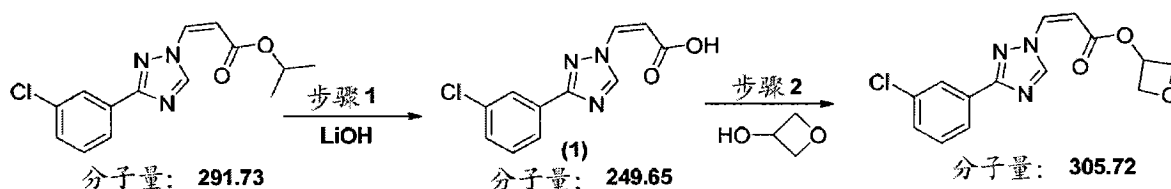
[0928] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将实例26(0.7g,1.当量)溶解在THF(15mL):水(15mL)中,在反应混合物中分批添加LiOH(0.32g,4当量)。将反应混合物在室温下搅拌3h。以TLC(使用DCM:MeOH(9:1)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物在冰-水浆料(250mL))中进行淬灭并且用稀释的HCl进行酸化并且将化合物在乙酸乙酯中(50mL x 3)进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出0.65g粗化合物,产率96%,质谱:314.1。



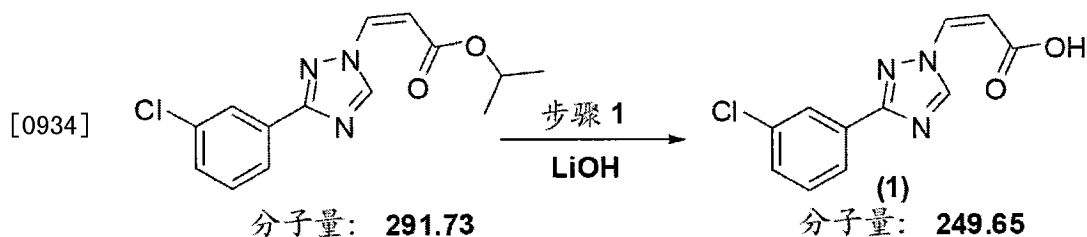
[0930] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体1(0.65g,1当量)溶解在DCM(50mL)中并且在-20℃添加DMAP(0.025g,0.1当量)接着添加DCC(0.55,1.3当量)以及3-OH氮杂环丁烷(0.46,1.3当量)在0℃搅拌下保持2h。以TLC(使用DCM:MeOH(9:1)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(100mL))中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(100mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(100mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出0.09g粗化合物,通过柱对该粗化合物进行纯化以给出0.06g纯化合物,产率7.85%。¹H NMR(400MHz,D₂O交换)δ9.72(s,1H),8.02(s,1H),7.86(s,1H),7.28(d,1H),7.21(s,1H),5.62-5.65(d,J=10.8Hz,1H),4.75(m,1H),4.39-4.44(m,1H),3.94(s,3H),1.27-1.42(m,4H):LCMS的C₁₆H₁₅F₃N₄O₃[M]⁺是368.31,发现368.76,R.T.3.02min。

[0931] 实例49

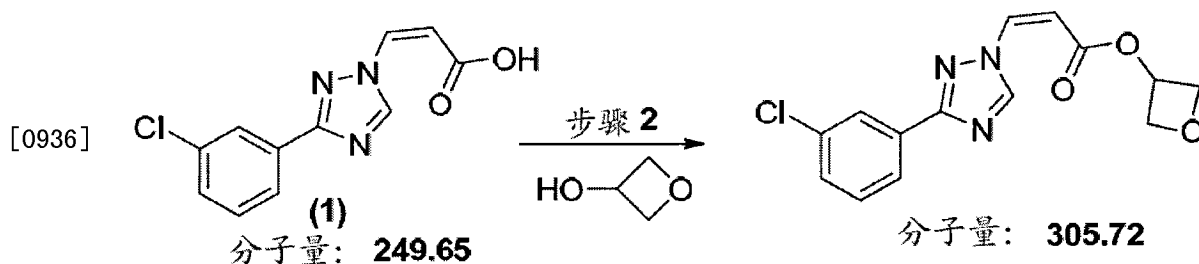
[0932]



[0933] 中间体(1)的合成



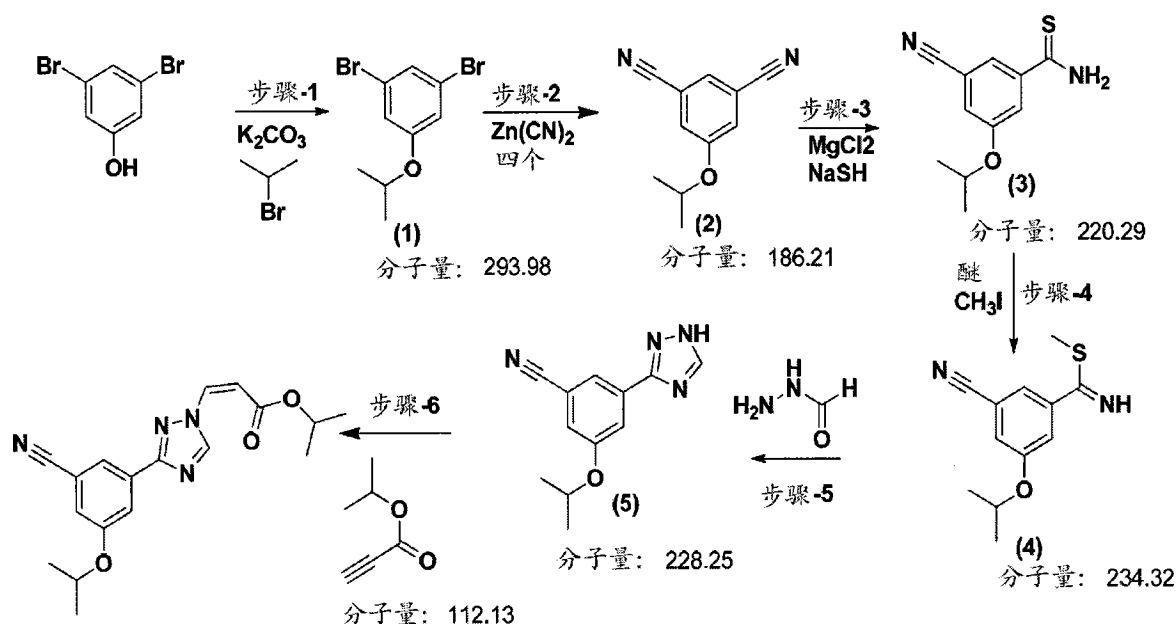
[0935] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将实例1(0.37,1.当量)溶解在THF(30mL)和水(30mL)(1:1)中。在反应混合物中分批添加LiOH(0.642g,2.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌3hr。以TLC(使用DCM:MeOH(9:1)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物在冰-水浆料(250mL))中进行淬灭并且用稀释的HCl进行酸化。在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出2.05g粗化合物,产率80.07%。质谱:250.1。



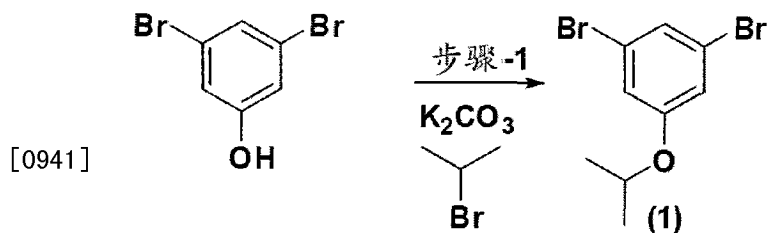
[0937] 在一个3颈25mL圆底烧瓶中,将中间体-1(0.250g,1当量)溶解在DCM(7mL,28V)中并且在0℃添加DMAP(0.012g,0.1当量)、DCC(0.227g,1.3当量)以及氧杂环丁-3-醇(0.096g,1.3当量)。将该反应混合物在室温下搅拌1-2h。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(5:5)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物通过硅藻土床(celite-bed)进行过滤并且将滤液在减压下进行浓缩以给出0.44g粗化合物,通过柱对该粗化合物进行纯化以给出123mg纯化合物,产率40.19%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ9.19(s,1H),7.58-7.97(m,4H),7.55-7.57(d,J=10.2Hz,1H),6.05-6.08(d,J=11.0Hz,1H),5.52-5.58(m,1H),4.82-4.86(d,2H),4.56-4.59(d,2H):LCMS的C₁₄H₁₂ClN₃O₃[M+1]⁺是305.72,发现306.54,在3.62min(LCMS 98.17%)。

[0938] 实例50

[0939]



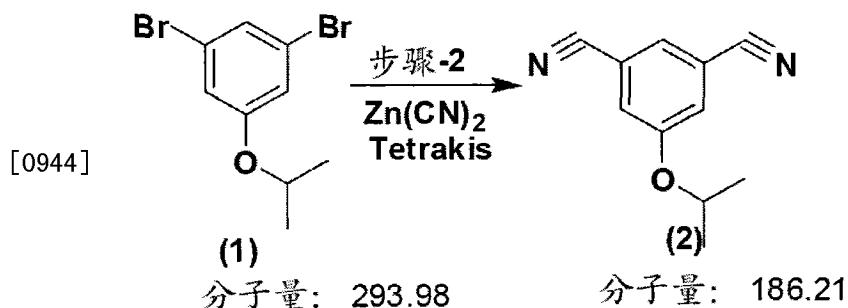
[0940] 分子量: 340.38
中间体(1)的合成



分子量: 293.98

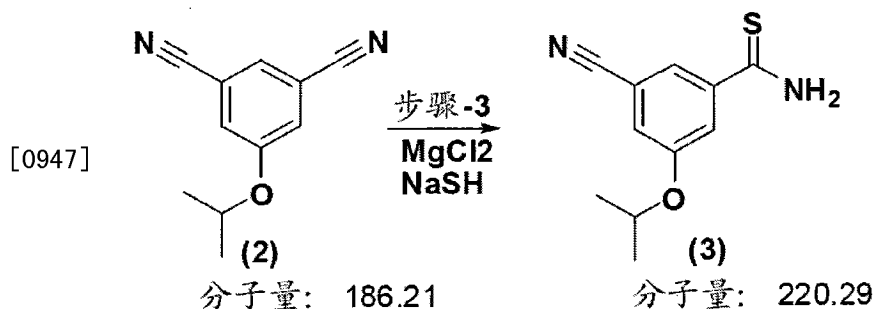
[0942] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将3,5-二溴苯酚(5g,1当量)以及 K_2CO_3 (5.478g,2当量)在室温下搅拌30-40min。向这一反应混合物中滴加溴化异丙烷(2.2mL,1.2当量)。在80-90℃搅拌得到的反应混合物并且以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(1:9)作为流动相))监测反应,其显示在5h之后起始材料耗尽。将反应在冰-水浆料中进行淬灭并且在乙酸乙酯(50mL x 3)中对化合物进行萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠进行干燥,并且在减压下进行浓缩以获得粗反应物质。将该粗化合物经受柱层析,使用硅60/120作为固定相并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相。以5%乙酸乙酯(在己烷中)作为流动相对化合物进行洗脱。在40℃/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得3.591g(61.56%)。NMR:确定。

[0943] 中间体(2)的合成



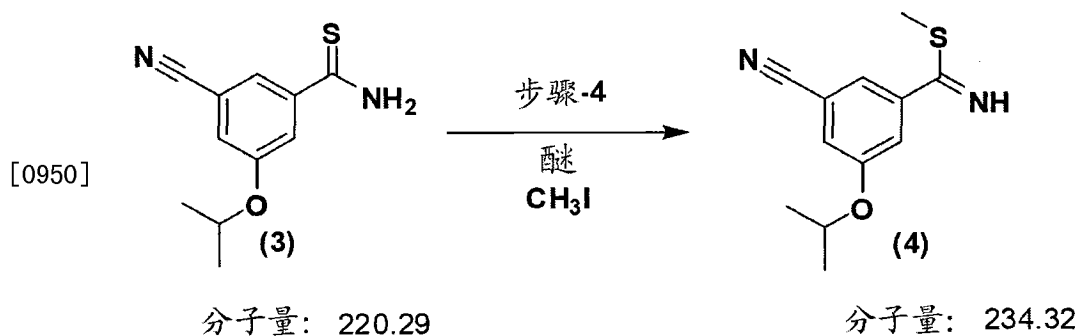
[0945] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体-1(3.5g,1当量)溶解在DMF中并且进行脱气20-30min。向这一反应混合物中添加氰化锌(1.72g,1.2当量)和tetrakis(0.705g,0.05当量)。在80-90℃搅拌得到的反应混合物并且以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(1:9)作为流动相))监测反应,其显示在5h之后起始材料耗尽。将反应在冰-水浆料中进行淬灭并且利用乙酸乙酯(50mL x 3)对化合物进行萃取,将合并的有机层用无水硫酸钠进行干燥并且在减压下进行浓缩以给出粗化合物。将该粗材料经受柱层析,使用硅60/120作为固定相并且使用乙酸乙酯:正己烷作为流动相。以7%乙酸乙酯(在己烷中)对化合物进行洗脱。在40℃/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得2.095g(94.51%)。Mass/LCMS:LC-MS纯度92.36%,NMR:确定。

[0946] 中间体(3)的合成



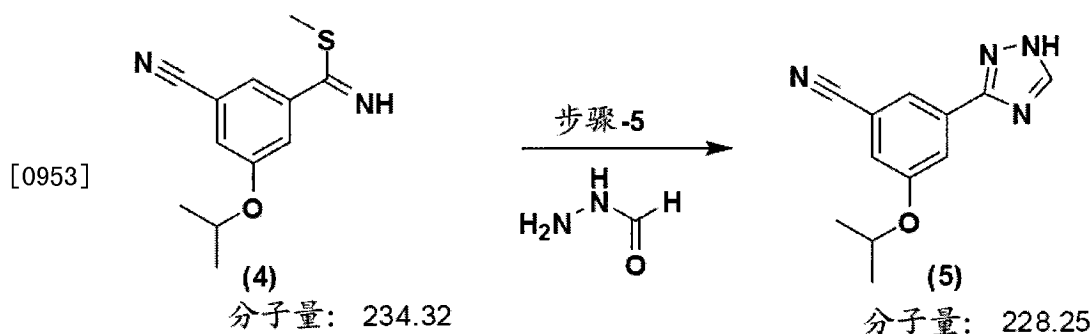
[0948] 在一个3颈25mL圆底烧瓶中,将中间体-2(0.2g)与硫酸氢钠(0.06gm,0.0017当量)和氯化镁(0.24g,1.1当量)混合。将得到的反应混合物在室温下搅拌。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(5:5)作为流动相)监测反应,其显示在20min之后起始材料耗尽。将反应混合物在冰-水浆料中进行淬灭并且利用乙酸乙酯(20mLx 3)对化合物进行萃取,将合并的有机层用无水硫酸钠进行干燥并且在减压下进行浓缩以给出粗材料。将获得的粗材料经受柱纯化,使用硅60/120作为固定相并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相。以15%乙酸乙酯(在己烷中)对化合物进行洗脱。在40℃/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得0.135g(57.06%)。Mass/LCMS:LCMS纯度91.6%。NMR:确定。

[0949] 中间体(4)的合成

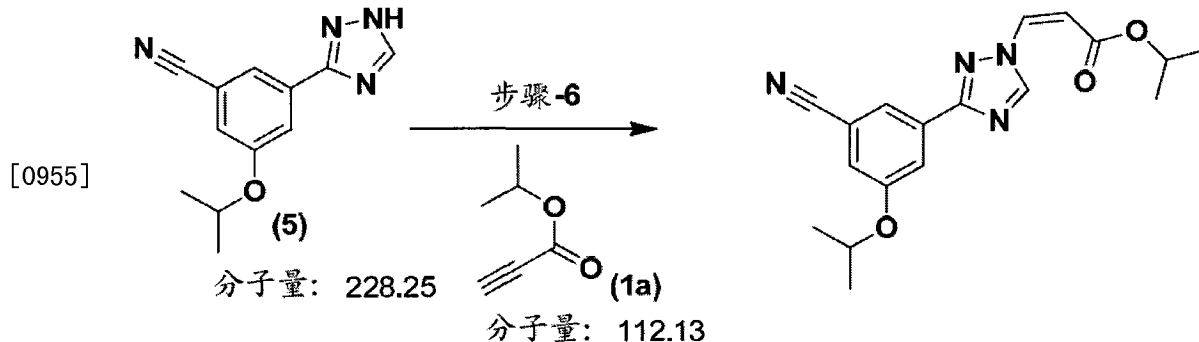


[0951] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体-3(1.25g)滴加甲基碘(1.8mL,5当量)。将得到的反应混合物在室温下搅拌。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(1:9)作为流动相)监测反应,其显示在室温下搅拌15小时之后起始耗尽。将反应混合物进行过滤,用二乙醚进行洗涤并且进行干燥以给出中间体-4(0.43g)产率32.34%。Mass/LCMS:质谱分析显示234.7(M+1),LCMS纯度93.24%,NMR:确定。

[0952] 中间体(5)的合成



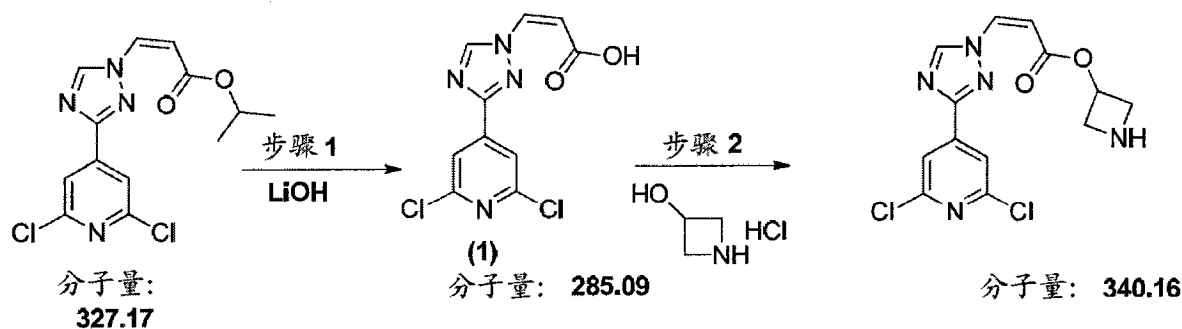
[0954] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体-4(0.1g,1当量)溶解在DMF(1.5mL,15Vol.)中,向这一反应混合物中添加甲酰肼,将得到的反应混合物在室温下搅拌5min。然后将其在80-90℃进行加热。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(7:3)作为流动相)监测反应。搅拌5小时之后起始耗尽。将反应混合物利用冰-水进行淬灭,利用乙酸乙酯(10mL x 3)进行萃取,将合并的有机层用硫酸钠进行干燥并且在减压下进行浓缩以给出粗材料,将该粗材料经受柱层析,利用乙酸乙酯:己烷作为流动相。以25%乙酸乙酯(在己烷中)对化合物进行洗脱。在40℃/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得0.021g(21.55%)。Mass/LCMS:质谱分析显示228.7(M+1)以及226.8(M-1)峰。NMR:确定。



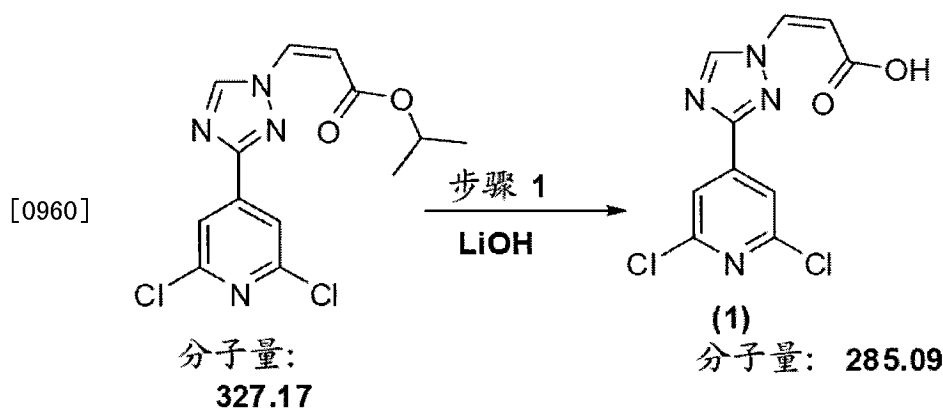
[0956] 在一个3颈25mL圆底烧瓶中,将中间体-5(0.13g)与TEA(0.08mL,1.0当量)混合并且在光化学辐射下在室温下将得到的反应混合物搅拌10min。向这一反应混合物中添加丙炔酸异丙酯(1.5当量)。在光化学辐射下在室温下将得到的反应混合物搅拌20-30min。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(3:7)作为流动相)监测反应,其显示起始材料耗尽。将反应在减压下进行浓缩以给出粗产物,将该粗产物经受柱层析接着经受combi flash。在40℃/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得0.012g(6.22%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ9.73(s,1H),8.01(s,1H),7.90(s,1H),7.26-7.28(d,J=10.8Hz,1H),7.2(s,1H),5.71-5.74(d,J=11.2Hz,1H),5.11-5.18(m,1H),4.65-4.71(m,1H),1.27-1.41(d,12H): LCMS的C₁₈H₂₀N₄O₃[M+1]⁺是340.38,发现340.91,在4.299min。

[0957] 实例51

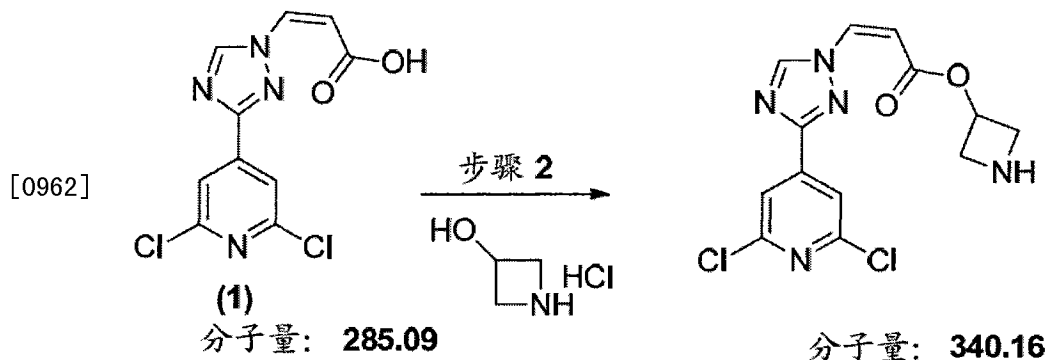
[0958]



[0959] 中间体(1)的合成



[0961] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将实例28(0.37,1.当量)溶解在THF(10mL)和水(10mL)(1:1)中并且在反应混合物中添加LiOH(0.18g,4当量)。将反应混合物在室温下搅拌3h。以TLC(使用DCM:MeOH(9:1)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物在冰-水浆料(250mL))中进行淬灭并且用稀释的HCl进行酸化并且将该化合物在乙酸乙酯中(50mL x 3)进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出0.3g粗化合物,产率93%。质谱:285.7。

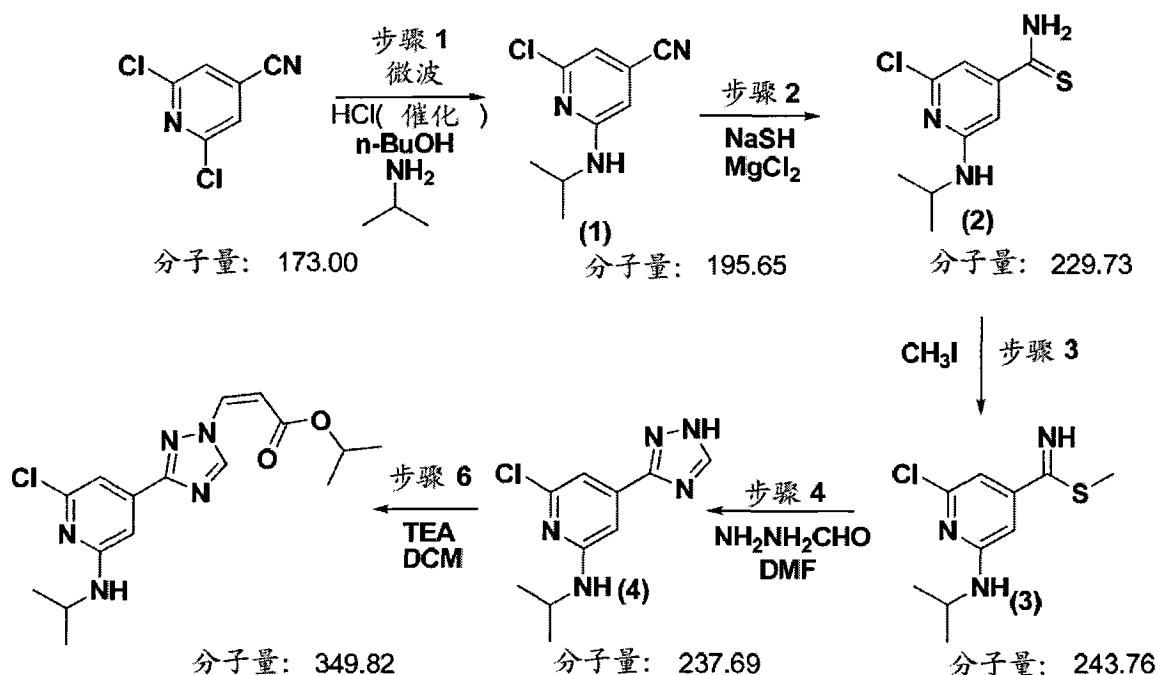


[0963] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体1(0.1g,1当量)溶解在DCM(20mL)中并且在-20℃添加DMAP(0.004g,0.1当量)、DCC(0.093,1.3当量)接着添加3-OH氮杂环丁烷(0.050,1.3当量)。将反应混合物在0℃下搅拌2h。以TLC(使用DCM:MeOH(9:1)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰水浆料(100mL)中进行淬灭。在乙酸乙酯中(100mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(100mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出0.09g粗化合物,通过柱对该粗化合物进行纯化以给出0.025g纯化合物,产率21.01%。 $C_{13}H_{11}Cl_2N_5O_2$.(340.16)。 1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.5(s,1H),8.(s,,1H),7.35-7.38(d,j=10.4,1H),5.99-6.02(d,j=10.4,1H),5.8(d,,1H)4.48

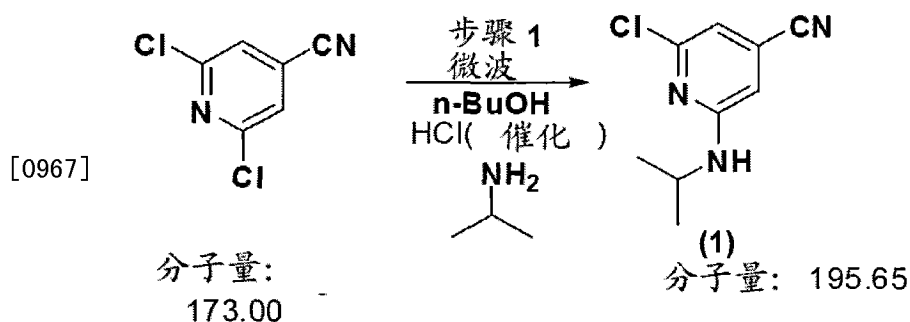
(s, 1H) 4.26-4.30m, 1H)。LCMS $C_{13}H_{11}Cl_2N_5O_2$ (340.16339.79) [M+1] 发现 331.85。

[0964] 实例52

[0965]

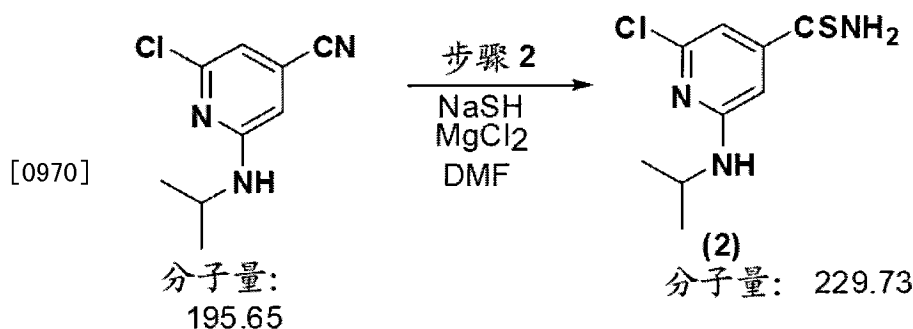


[0966] 中间体(1)的合成



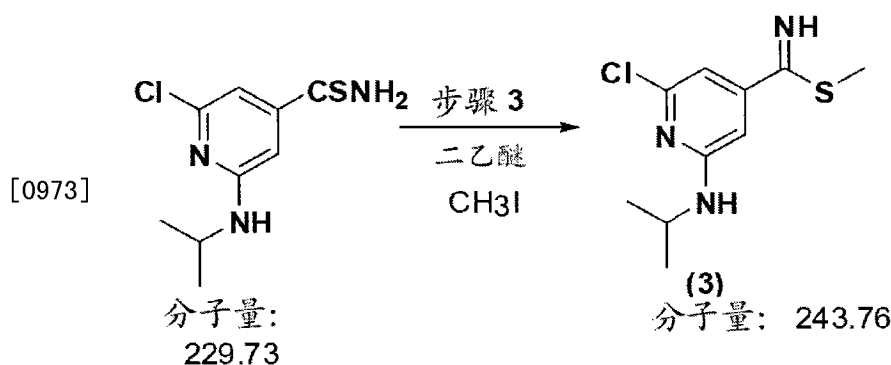
[0968] 在一个25mL微波密封瓶中将2,6-二氯异烟碱腈(2.5g)以及异丙胺(0.94g)溶解在正-BuOH中。在150瓦特用微波辐射将反应在130℃辐射20min。以TLC(用10%EtOAc-正-己烷作为流动相)确定该反应的完成。将反应混合物在减压下进行蒸馏以除去正-BuOH。将该粗反应溶解在乙酸乙酯中并且将有机层用水(100mL x2)进行洗涤&用无水 Na_2SO_4 进行干燥,进行过滤,并且通过旋转蒸发(40℃, 20mmHg)进行浓缩以获得2.8g黄色油状物。将得到的粗化合物(2.8g)进行柱纯化。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:正己烷作为流动相)对该粗反应混合物进行纯化。将该柱装填己烷并且以梯度方式(乙酸乙酯(在己烷中)从1%开始至3%,分部收集(25mL部分))以乙酸乙酯开始洗脱。化合物以2%乙酸乙酯(在己烷中)开始洗脱。将包含此种TLC特征曲线的部分收集在一起以获得纯化合物(1.5g),产率53%。

[0969] 中间体(2)的合成



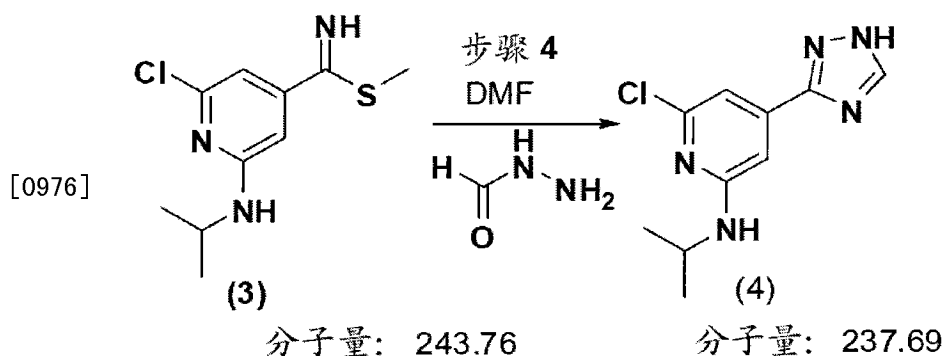
[0971] 在一个于磁力搅拌器上的配置有氮气鼓泡器的100mL的3颈圆底烧瓶中,在室温下将2-氯-6-(异丙基氨基)异烟碱腈(1.5g)、NaSH(0.85g)、MgCl₂(1.71g)溶解/悬浮在15mL的DMF中。将反应在相同温度下搅拌1h。以TLC(用50%EtOAc-正-己烷作为流动相)监测该反应的完成。然后将反应混合物倾倒入冰水浆料中并且用乙酸乙酯(50x3)进行萃取。将有机层用无水Na₂SO₄进行干燥、进行过滤并且通过旋转蒸发进行浓缩以给出2g黄色油。将得到的粗化合物(2.0g)不经进一步纯化地进入下一步骤。

[0972] 中间体(3)的合成



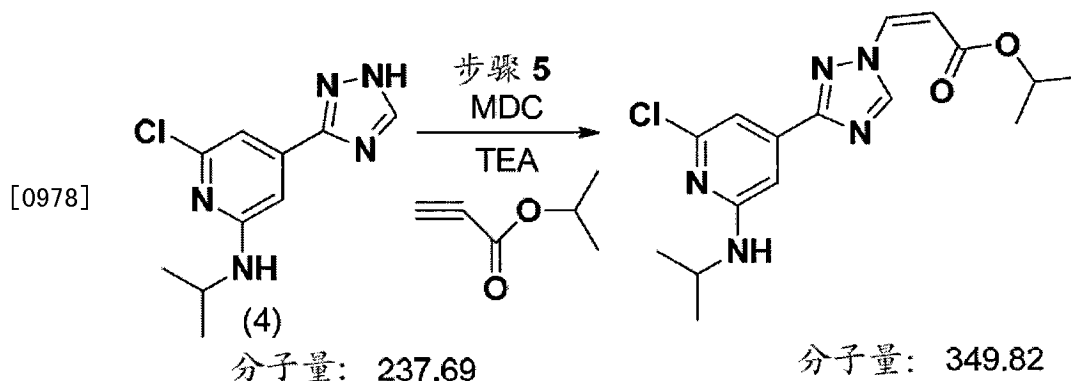
[0974] 在一个于磁力搅拌器上的附置有氮气鼓泡器的100mL的3颈圆底烧瓶中,在室温下将2-氯-6-(异丙基氨基)吡啶-4-硫代甲酰胺(2g)、CH₃I(6.17g)溶解在20mL二乙醚中。将反应搅拌15h。以TLC(用50%EtOAc-正-己烷作为流动相)监测该反应的完成。将中间体-3的沉淀物从醚中过滤以获得1.4g化合物,将该化合物继续进行下一步骤。

[0975] 中间体(4)的合成



[0977] 在一个于磁力搅拌器上的配置有氮气鼓泡器、回流冷凝器的50mL的3颈圆底烧瓶中,在室温下将甲基-2-氯-6-(异丙基氨基)吡啶-4-碳酰亚胺硫代酯(carbimido thioate)(1.4g)以及甲酰肼(0.689g)溶解在14mLDMF中并且仅需搅拌1h以形成非环化形式(uncyclised)的中间体-4,通过质谱确定该非环化形式的中间体-4并且作为与SM(3)比较的极点(polar spot)以TLC进行观察。将反应混合物在80℃加热6h以获得与非环化形式相

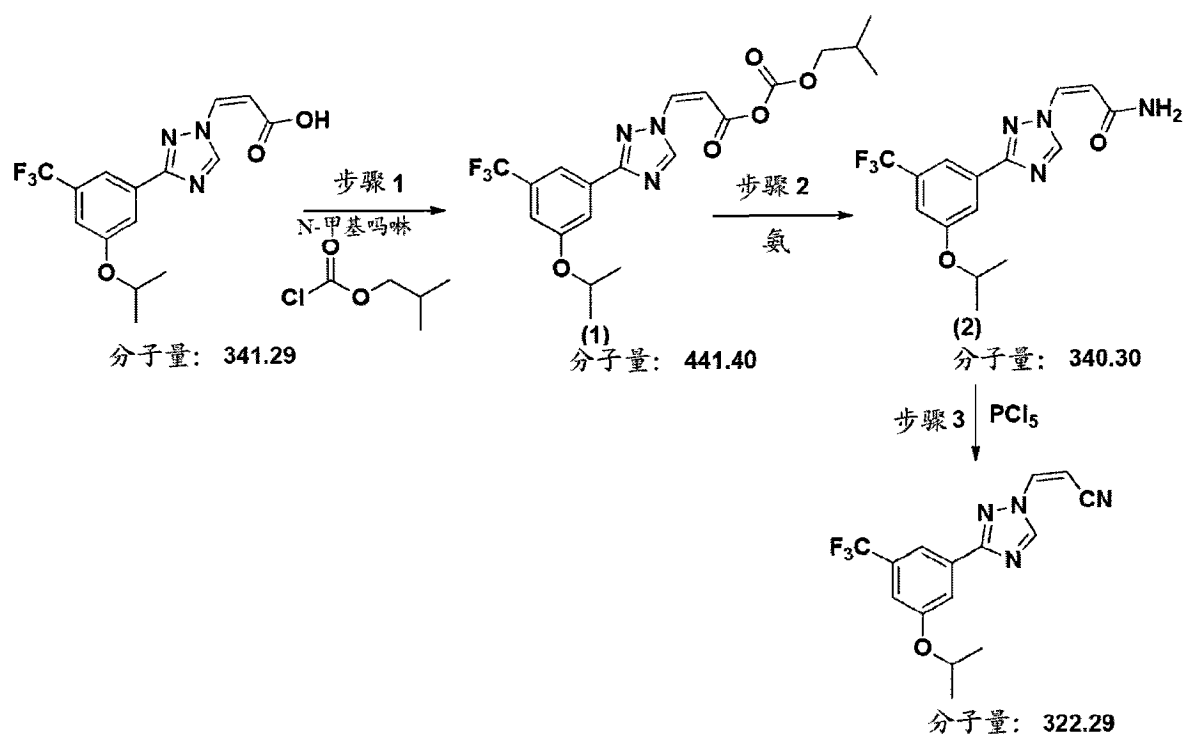
比较的非极性点(non polar spot)。以TLC(用50%EtOAc-正-己烷作为流动相)监测该反应的完成。然后将该反应混合物倾倒入冰水溶液中&用乙酸乙酯(3x50mL)对化合物进行萃取。将有机层用无水Na₂SO₄进行干燥&进行浓缩以获得粗产物(1.5g)。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对该粗反应混合物进行纯化。将该柱装填己烷并且以梯度方式(乙酸乙酯(在己烷中)从5%开始至25%,分部收集(25mL部分))以乙酸乙酯开始洗脱。化合物以25%乙酸乙酯(在己烷中)开始洗脱。将包含此种TLC特征曲线的部分收集在一起以获得纯化化合物(0.8g),产率58%。



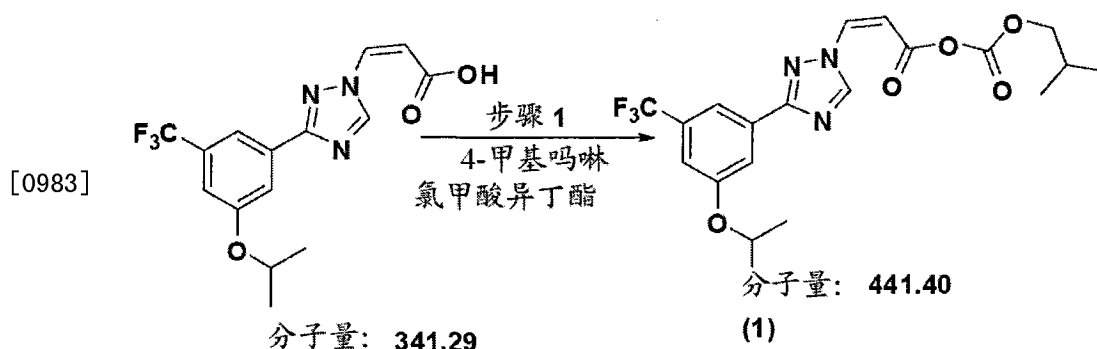
[0979] 在一个于磁力搅拌器上的附置有氮气鼓泡器的50mL的3颈圆底烧瓶中,在室温下将6-氯-N-异丙基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-胺(0.5g)与TEA(0.276g)溶解在5mL MDC中。将丙炔酸异丙酯(0.306g)用MDC(1mL)进行稀释并且在该反应混合物中进行滴加。将反应混合物搅拌30min。以TLC(用50%EtOAc/正-己烷作为流动相)确定该反应的完成。反应确定了两种异构体化合物(顺式/反式)。然后将该反应混合物倾倒入冰水浆料中&用MDC(3x25mL)对化合物进行萃取。将有机层用无水Na₂SO₄进行干燥&进行浓缩以获得粗产物(1.1g)。通过制备型TLC(使用30%的在己烷中的乙酸乙酯流动相)对该粗反应混合物进行纯化。基于NMR确定较上点为顺式,通过combiflash对其进行纯化以获得35mg纯化合物。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ 9.72(s,1H),8.12(s,1H),7.26-7.28(d,1H),7.03(s,1H),5.7-5.76(d,1H,J=10.8Hz),5.12-5.17(m,1H),3.94-3.97(m,1H),1.34-1.32(d,6H,J=8),1.31-1.29(d,6H,J=8Hz)。LCMS的C₁₆H₂₀ClN₅O₂[M+1]⁺是349.8,发现是349.7,在4.268min(LCMS 97.32%)。

[0980] 实例53

[0981]

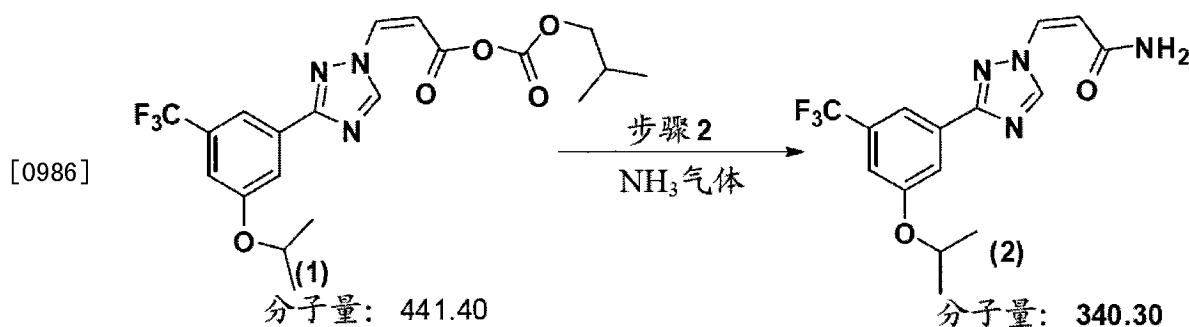


[0982] 中间体(1)的合成

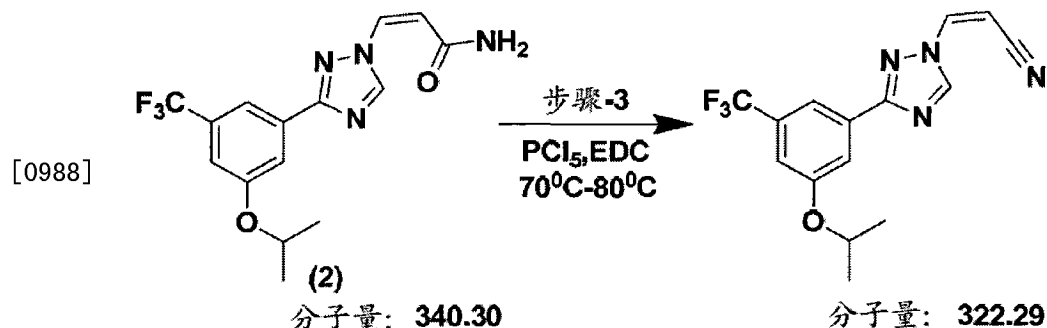


[0984] 在一个3颈25mL圆底烧瓶中,在0℃在N₂气氛下将来自实例44的起始酸(0.150g, 1.0当量)溶解在5mL的THF中,并且向其中添加4-甲基吗啉(0.067mL, 1.4当量)以及氯甲酸异丁酯(0.088mL, 1.5当量)。将反应混合物在0℃下搅拌1h。反应的进展通过硅胶TLC分析(使用10%甲醇:DCM作为流动相)以及UV显谱来进行跟踪,SM R_f=0.15并且产物R_f=0.40。将反应搅拌1h并且白色固体得以分离并且将化合物通过过滤进行收集并且用THF(15mL)进行洗涤。将该滤物如这样用于下一个步骤中而不需要任何进一步的纯化。质谱:(ES⁺) 442.40(M+1)。

[0985] 中间体(2)的合成



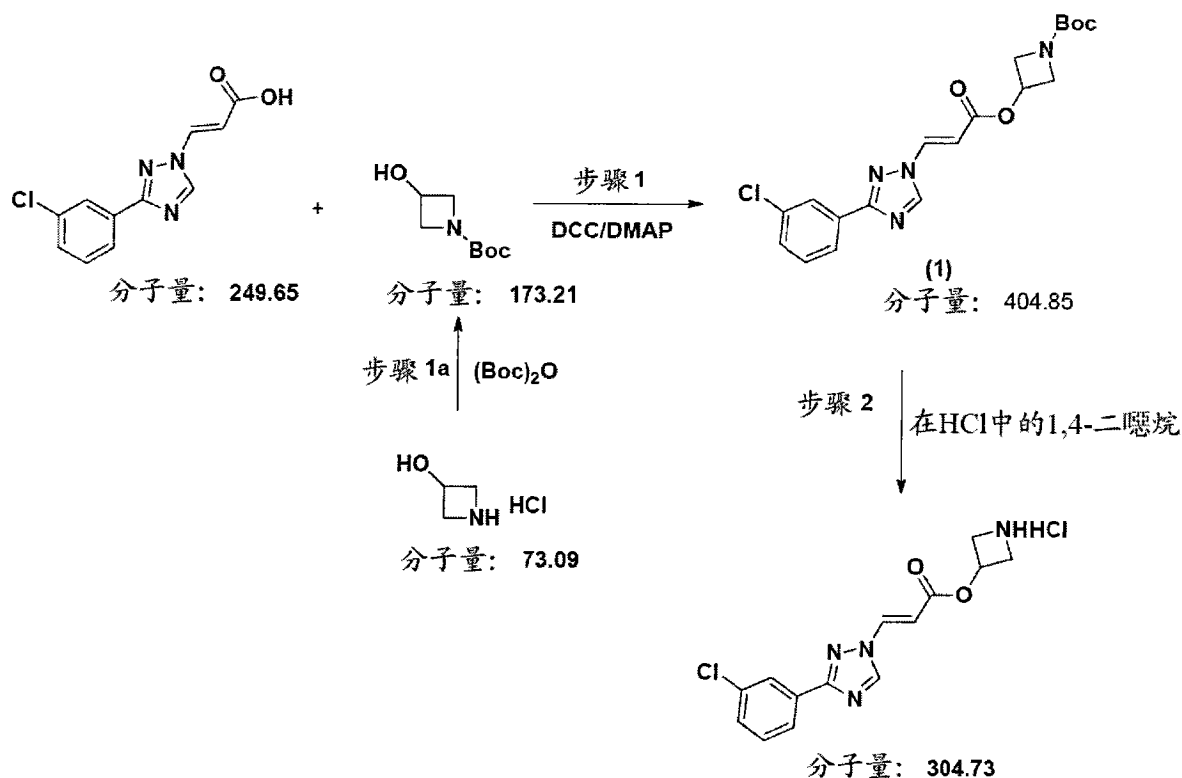
[0987] 在一个配置有中隔、氮气鼓泡器以及温度计袋的50mL的3颈圆底烧瓶中,将中间体1(0.193g)溶解在THF(10mL)中。将NH₃气通入以上反应混合物清洁5min。以TLC(用乙酸乙酯:正己烷(5:5)作为流动相)监测反应的完成。将该反应混合物倾倒入水(100mL)中。用乙酸乙酯(3x50mL)萃取水层。将有机层用无水硫酸钠进行干燥并且在减压下蒸发溶剂至干燥以获得粗化合物。Mass:确定。



[0989] 在一个配置有冷凝器、氮气鼓泡器以及温度计袋的100mL的3颈圆底烧瓶中,将中间体2(0.180g, 0.00052mol)溶解在EDC(7mL)中。然后将PCl₅(0.121g, 0.00058mol)添加至该反应混合物中并且将反应回流2-3h。以TLC(用乙酸乙酯:正己烷(4:6)作为流动相)监测反应的完成。将该反应混合物倾倒入水(100mL)中。用乙酸乙酯(3x50mL)萃取水层。将有机层用硫酸钠进行干燥。在减压下蒸发溶剂至干燥以获得粗材料。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.04(s, 1H), 7.98-8.00(d, J=9.6Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.39(s, 1H), 5.81-5.83(d, J=9.6Hz, 1H), 4.79-4.85(q, 1H), 1.34-1.32(dd, 6H) LCMS C₁₅H₁₃F₃N₄O(322.29) [M⁺]发现322.86, 在4.10min(LCMS 99.68%)。

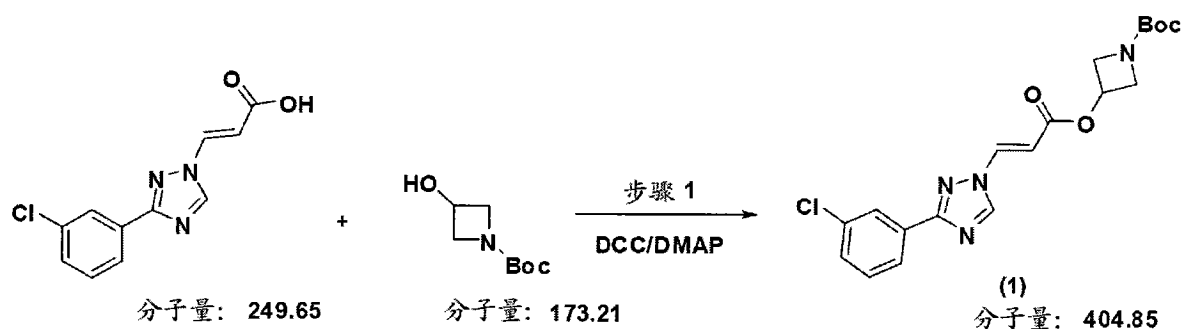
[0990] 实例54

[0991]



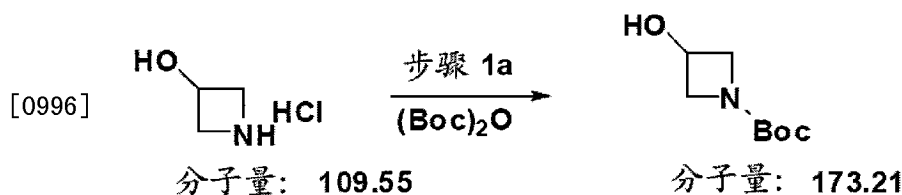
[0992] 中间体(1)的合成

[0993]



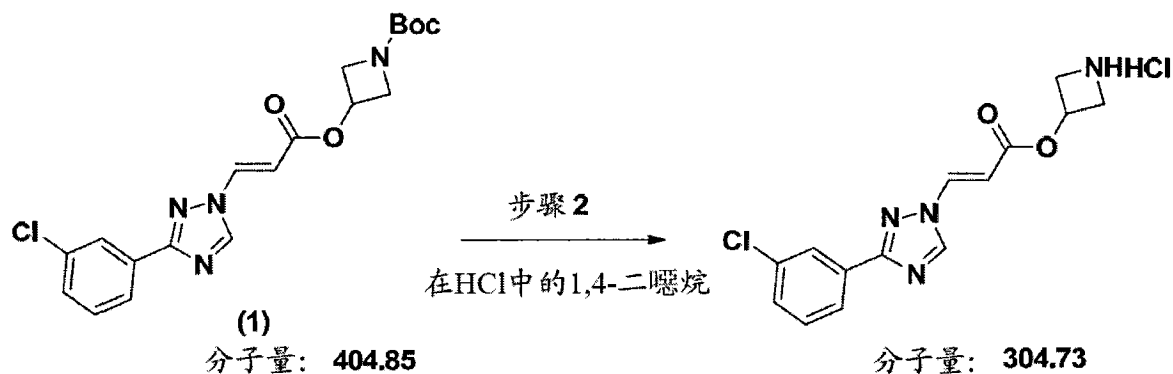
[0994] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将来自实例2的酸(2.0g,1当量)溶解在DCM(20mL, 10Vol.)中。将DCC(2.14g,1.3当量)、DMAP(0.098g,1.1当量)以及叔丁基3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸酯(1.52g,1.1当量)添加至这一反应混合物并且将反应混合物在0℃下搅拌3-4h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(3:7)流动相)监测反应的完成。将反应混合物通过硅藻土床进行过滤并且将过滤物进行蒸馏以获得粗化合物。使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相对该粗化合物进行纯化。柱纯化从5%EtOAc(在己烷中)开始,一直到30%。化合物以10%乙酸乙酯开始洗脱并且继续直到12%EtOAc。在45℃/250mm Hg下利用旋转蒸发将含有化合物的馏分蒸馏出来以获得1.87g纯化合物,产率57.7%。质谱:404.9。LCMS:确定。

[0995] 中间体(1a)的合成



[0997] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将氮杂环丁-3-醇(5.0g,1当量)溶解在DCM(100mL, 20Vol.)中并且将该反应混合物冷却至0℃。将TEA(6.68g,1.5当量)和二碳酸二叔丁酯(10.9g,1.1当量)添加至这一反应混合物。将反应混合物在0℃下搅拌1h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(5:5)流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(100mL))中进行淬灭并且在DCM中(100mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(150mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出7.0g粗化合物,产率88.60%。Mass/LCMS:确定。

[0998]

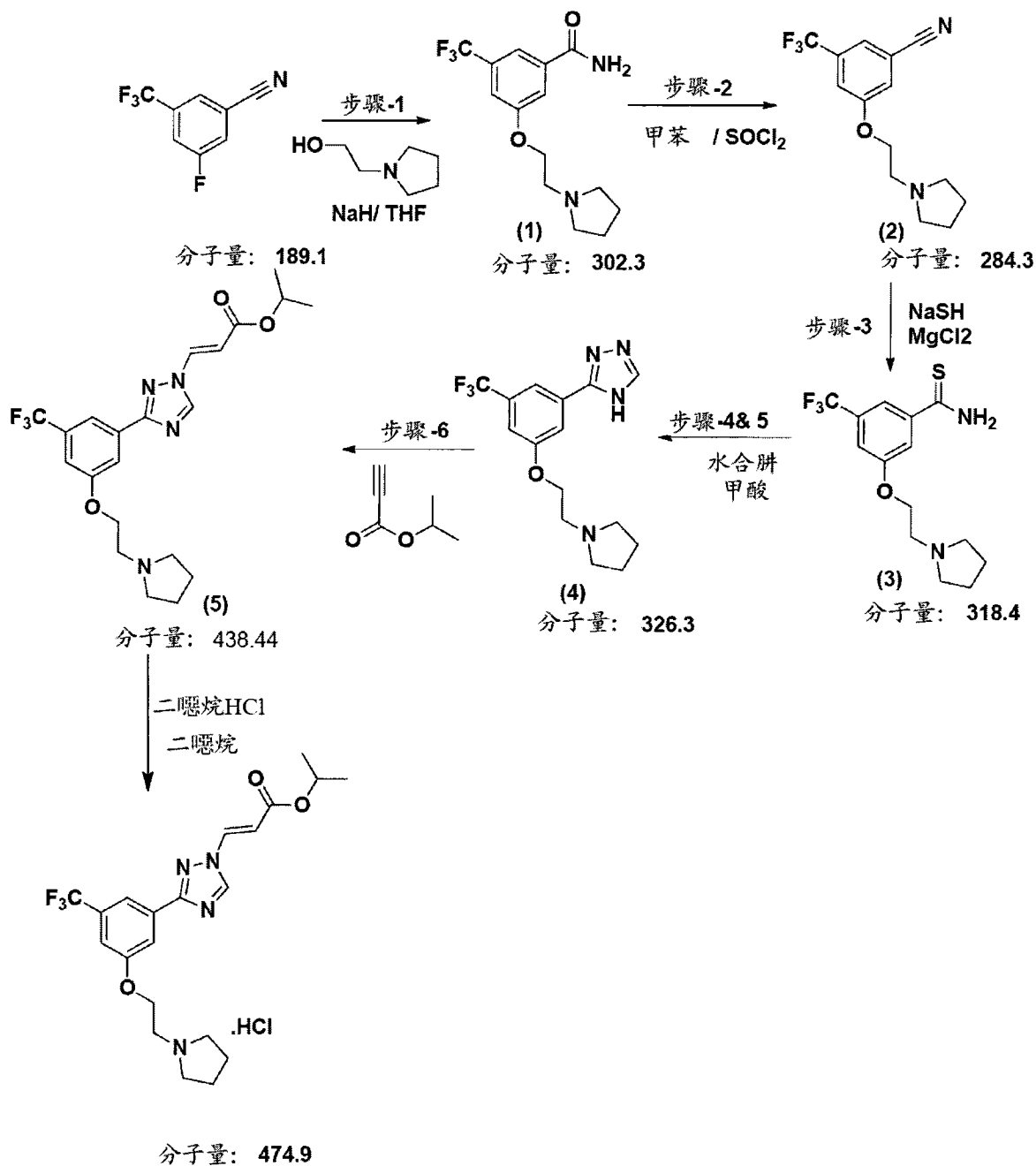


[0999] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将(E)-叔-丁基3-(3-(3-(3-氯苯基)-1H-1,2,4-三

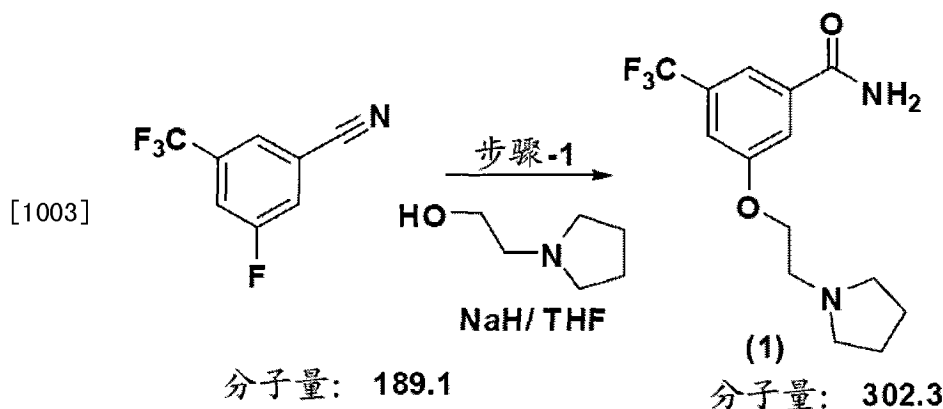
唑-1-基)丙烯酰氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸酯(1.77g, 1当量)溶解在1,4-二噁烷(10.0mL, 5Vol.)中并且添加1,4-二噁烷HCl(5.0mL, 3Vol.)。将反应混合物在室温下搅拌12h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(4:6)流动相)监测反应的完成。将反应混合物在减压下进行浓缩以给出1.14g化合物。产率85.7%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ9.42(宽s, D₂O可交换, 1H), 9.15(s, 1H), 7.58-8.54(m, 4H), 8.28(宽s, D₂O可交换, 1H), 7.56-7.59(d, J=14.4Hz, 1H), 6.58-6.63(d, J=14.0Hz, 1H), 5.34-5.37(m, 1H), 4.32-4.33(m, 2H), 4.06-4.08(m, 2H): LCMS的C₁₄H₁₄Cl₂N₄O₂是341.19, 发现304.88, 在2.668min(LCMS 78.28%)。

[1000] 实例55

[1001]

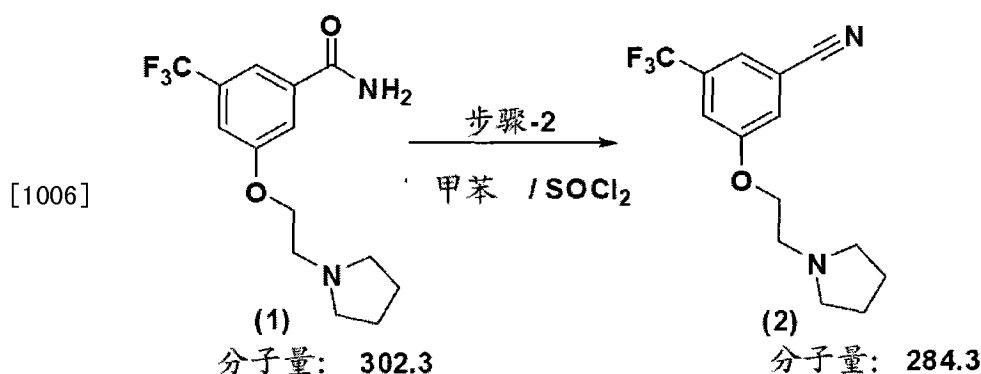


[1002] 中间体(1)的合成



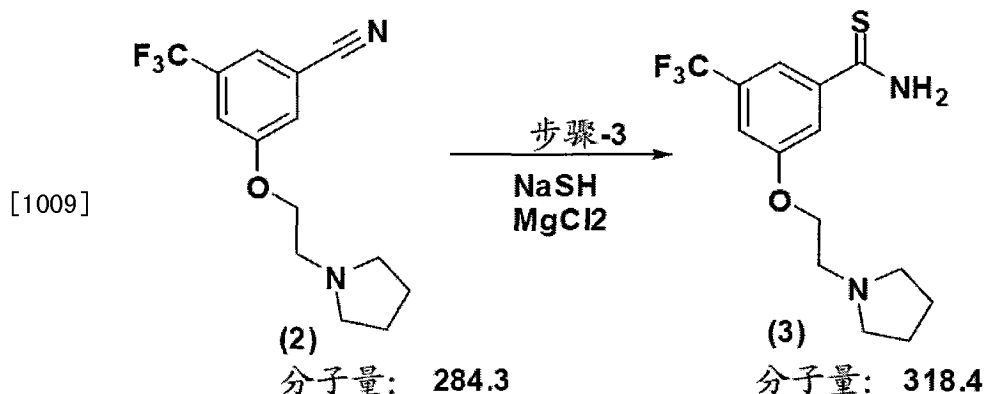
[1004] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将2-(吡咯烷-1-基)乙醇(6.7,1.1当量)溶解在THF(50mL,10Vol.)中并且在-25℃在反应混合物中分批添加NaH(2.55g)。将反应混合物在-25℃下搅拌1h。在反应混合物中分批添加3-氟-5-(三氟甲基)苄腈(10.0g,1.0当量)。将反应混合物在这一温度下搅拌2h并且然后在室温下过夜。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(3:7)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物在冰-水浆料(250mL))中进行淬灭并且在乙酸乙酯(50mL x 3)中对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出14.0g粗化合物,产率87.57%。这一粗材料直接用于下一步骤而无需纯化。质谱:303.1。

[1005] 中间体(2)的合成



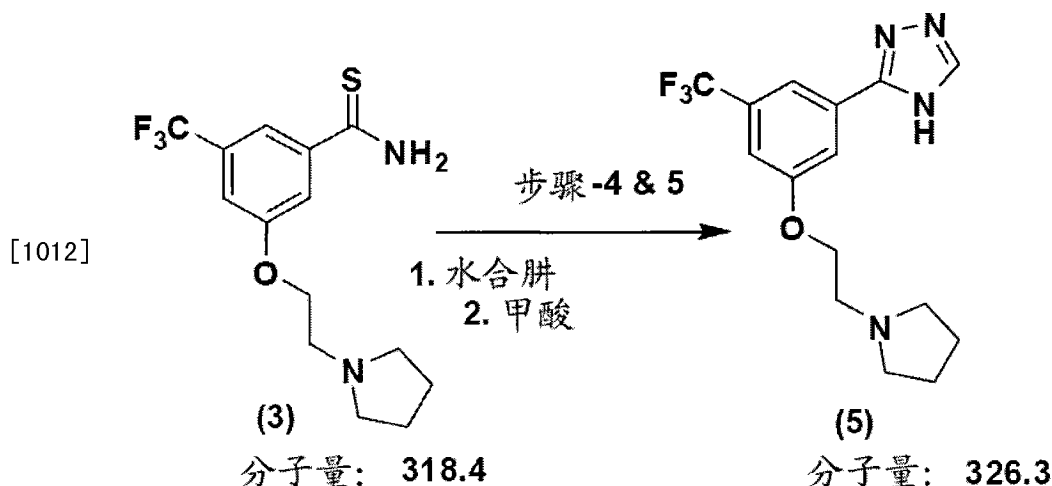
[1007] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体1(14.0g,1当量)溶解在DMF(140mL,10Vol.)中并且添加SOCl₂(11.01g,2.0当量)并且将反应混合物加热至90℃保持4-5h。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(2:8)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(140mL)中进行淬灭并且用碳酸氢钠溶液进行中和。在乙酸乙酯中(200mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(100mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出12.0g粗化合物,产率91.15%。这一粗材料直接用于下一步骤而无需纯化。质谱:285.1。

[1008] 中间体(3)的合成

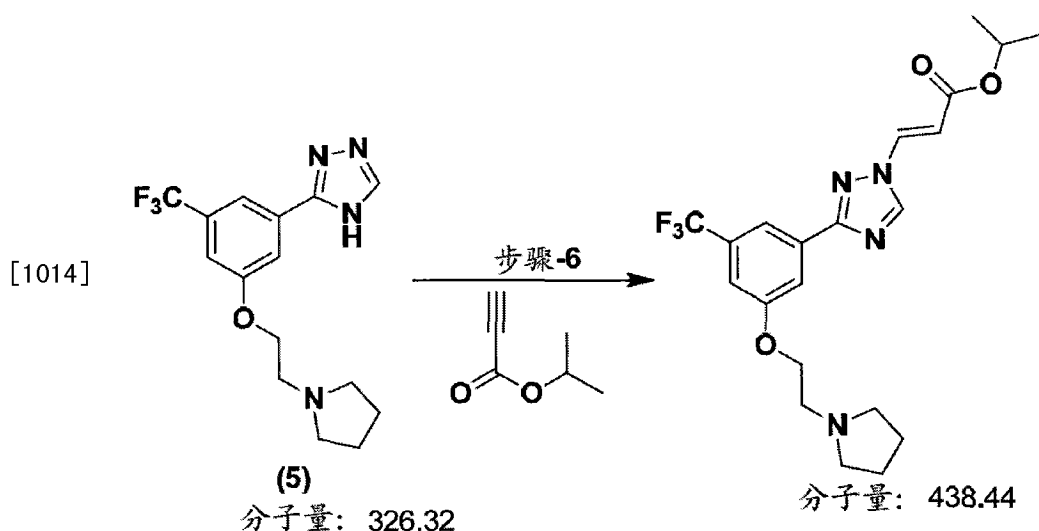


[1010] 在一个1颈100mL圆底烧瓶中,将中间体-2(12g,1.0当量)溶解在DMF(120mL,10V)中并且在反应混合物中添加NaSH(4.73g,2.0当量)随后添加MgCl₂(9.44g,1.1当量)。将该反应混合物在室温下搅拌6-8h。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(4:6)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰水浆料(250mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(100mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(100mL x 3)洗涤有机层并且用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出10g粗化合物,产率74.39%。这一粗材料直接用于下一步骤而无需纯化。质谱:317.9。

[1011] 中间体(4以及5)的合成



[1013] 在一个1颈100mL圆底烧瓶中,将中间体-3(6.0g,1当量)溶解在DMF(120mL,10V)中并且添加水合肼(3.30g,2.0当量)并且将反应混合物在室温下搅拌2-3h。然后添加甲酸(100mL,5V_ol.)并且加热至90℃维持10-12h。以TLC(使用甲醇:DCM(1:9)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰水浆料(1000mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(200mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(100mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出11.5g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用甲醇:DCM作为流动相)对该粗反应混合物进行纯化。将该柱(5x10cm)装填DCM并且以梯度方式(甲醇(在DCM中)从0.5%开始至3.5%,分部收集(25mL部分))以甲醇开始洗脱。化合物以2.5%甲醇(在DCM中)开始洗脱。将包含此种TLC特征曲线的部分收集在一起以获得纯化合物(6.0g),产率58.54%。质谱:326.3。

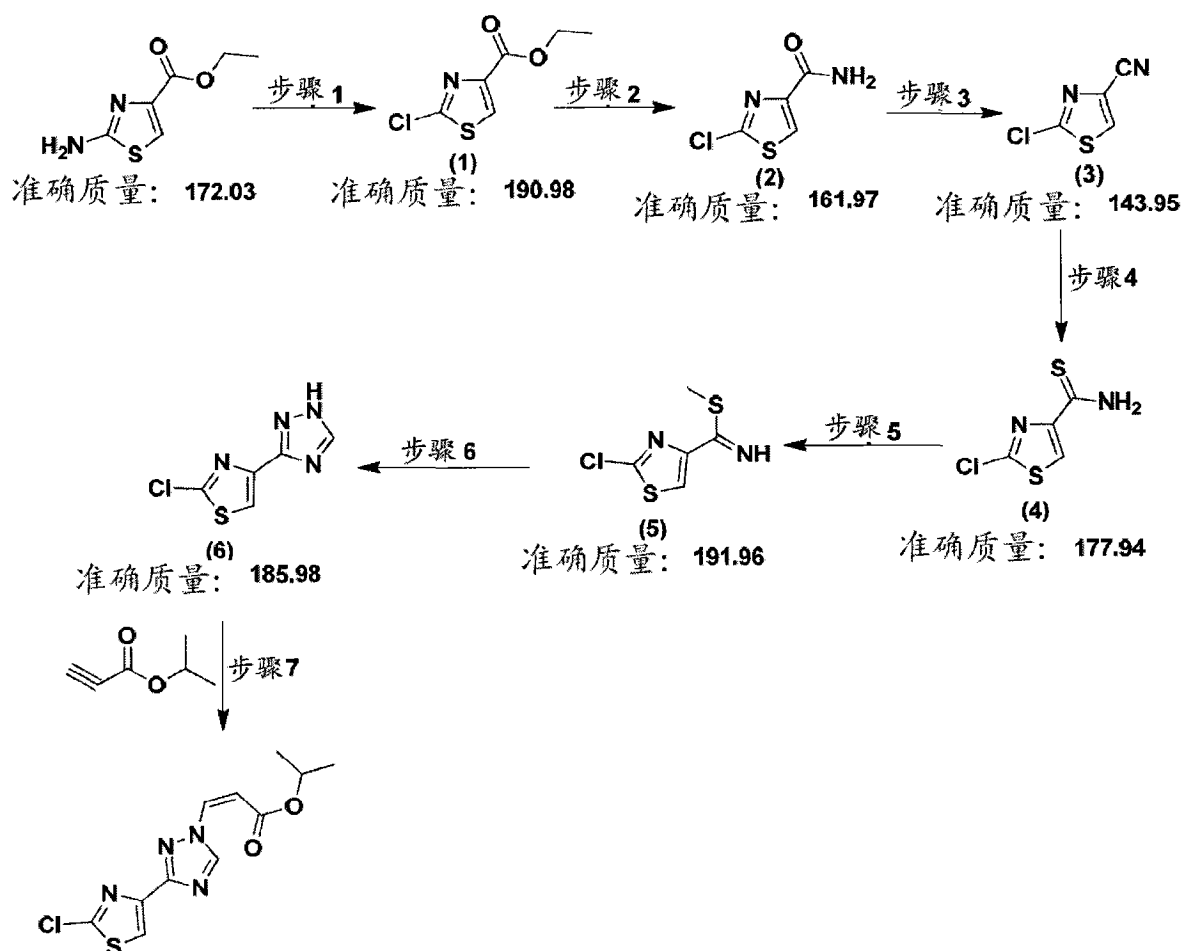


[1015] 在一个1颈25mL圆底烧瓶中,将中间体-5(1.0g,1.0当量)溶解在DCM(10mL,10vol.)中,添加TEA(0.400g,13当量)并且添加丙酸异丙酯(0.446g,1.3当量)。在0°C在100瓦特光化学灯下将反应混合物搅拌2-3h。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(2:8)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物在减压下进行浓缩以给出1.2g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:正己烷作为流动相)对该粗反应混合物进行纯化。将该柱(5x10cm)装填己烷并且以梯度方式(乙酸乙酯(在己烷中)从5%开始至10%,分部收集(25mL部分))以乙酸乙酯开始洗脱。化合物以5%乙酸乙酯(在己烷中)开始洗脱。将包含此种TLC特征曲线的部分收集在一起以获得纯化合物(200mg),产率14.88%。将经进一步纯化的顺式化合物置入一个1颈25mL圆底烧瓶中并且溶解在二噁烷(2mL,10vol.)中,在15-20°C添加二噁烷/HCl(1.0mL,5Vol)并且搅拌2-3h。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(2:8)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物在减压下进行浓缩以给出0.175g粗化合物。通过用二乙醚进行研磨而对产物进行纯化以给出140g纯化合物。

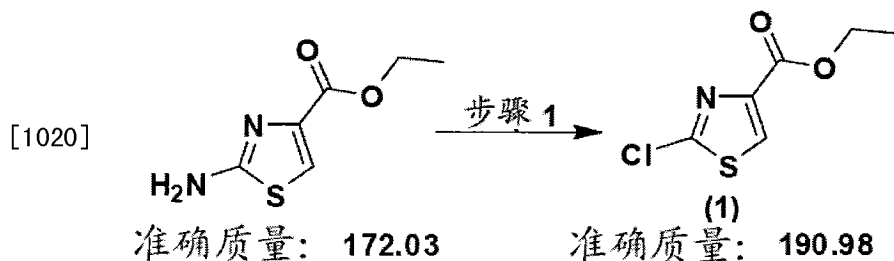
[1016] 反式异构体: ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.124(s, 1H), 8.34–8.39(d, 1H, $J=14$), 7.907–7.859(d, 2H), 7.41(s, 1H), 6.56–6.64(d, 1H, $J=14\text{Hz}$), 5.02–5.08(m, 1H), 4.24(m, 2H), 2.84(m, 2H), 2.54(m, 4H), 1.69(Broad s, 4H), 1.13–1.17(d, 6H)。 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ [M+1]⁺ 438.44在8.120min发现是438.98(LCMS 98.27%)。

[1017] 实例56

[1018]

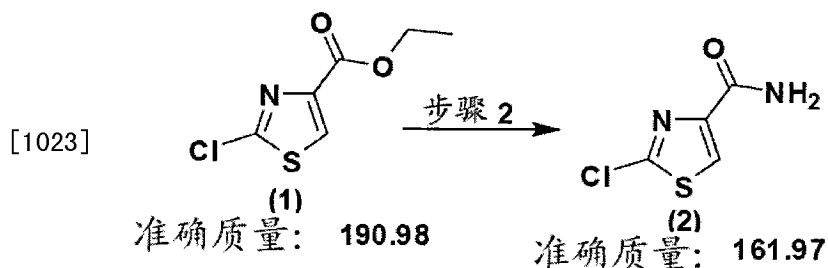


[1019] 中间体(1)的合成



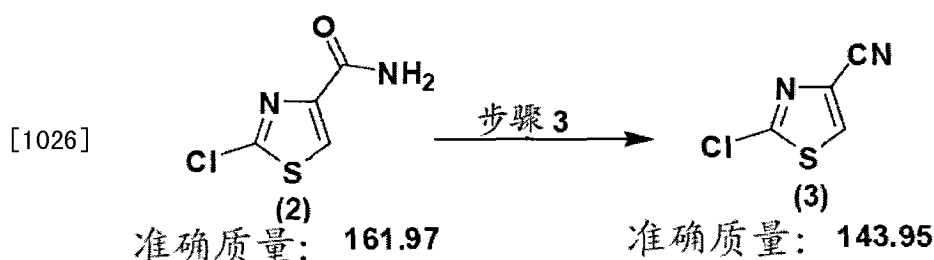
[1021] 在一个3颈500mL圆底烧瓶中,将2-氨基噻唑4-羧酸乙酯(20.0g,1当量)与乙腈(300mL,15Vol.)、氯化铜(25.74g,1.3当量)混合并且在该反应混合物中滴加异戊基腈(23.4g,1.5当量)并且将反应混合物在室温下搅拌1h。该反应从始至终保持深绿色澄清溶液。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(3:7)流动相)监测反应的完成。1h之后,反应完成并且耗尽原料。将反应混合物倾倒入水(600mL)中并且将固体乳状液通过硅藻土进行过滤。在乙酸乙酯中(200mL x 3)对化合物进行萃取。再次用水(200mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出22.0g粗化合物。将粗化合物转入下一步骤。产率98.9%。Mass/LCMS:192.0确定,NMR:确定。

[1022] 中间体(2)的合成



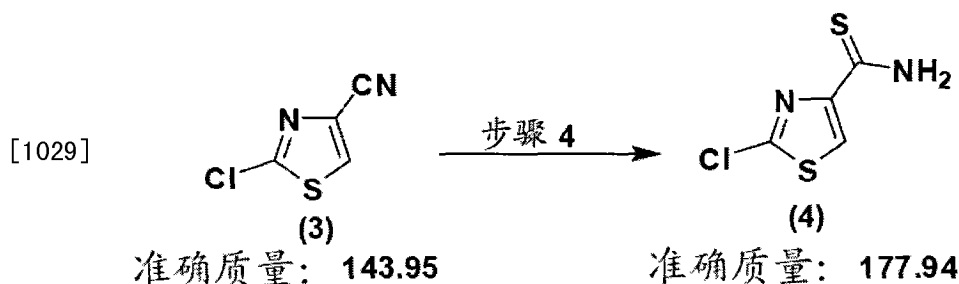
[1024] 在一个3颈500mL圆底烧瓶中,将中间体1(21.0g,1当量)溶解在NH₃液(300mL,15Vol)中并且将反应混合物在室温下搅拌3h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(3:7)作为流动相)监测反应的完成。将产物进行过滤并且用水进行洗涤(3x100mL)。将产物溶解于乙酸乙酯(500mL)中,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出13.4g粗化合物。将粗化合物转入下一步骤。产率74.0%,NMR:确定。

[1025] 中间体(3)的合成



[1027] 在一个3颈250mL圆底烧瓶中,将中间体2(10.8g,1当量)溶解在DMF(100mL,10Vol.)中并且将反应混合物冷却至0℃并且在0℃在反应混合物中滴加甲POCl₃(24.3mL,4当量)并且将反应混合物在60℃搅拌30min。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(3:7)流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且倾倒入冰水(500mL)中并且用碳酸氢钠调节pH 7。在乙酸乙酯中(200mL x 3)对化合物进行萃取。再次用水(200mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出9.0g粗化合物。通过快速层析(使用乙酸乙酯和己烷作为流动相)对粗产物进行纯化。纯产物的重量是7.2g,产率75.7%。Mass/LCMS:未确定,NMR:确定,CMR:确定。

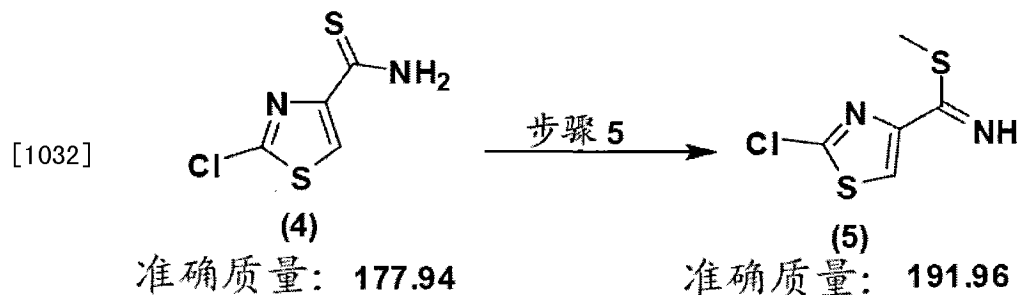
[1028] 中间体(4)的合成



[1030] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体-3(3.7g,1当量)与DMF(56mL,15Vol.),MgCl₂·6H₂O(5.2g,1.0当量)以及硫醇钠(3.79g,2.0当量)混合并且将反应混合物在室温下搅拌15min。该反应从始至终保持绿色澄清溶液。以TLC(使用乙基MDC:己烷(8.5:1.5)流动相)监测反应的完成。15分钟之后,反应完成并且耗尽原料。将反应混合物带至室温并且倾倒入入水(300mL)中并且在乙酸乙酯中(100mL x 3)对化合物进行萃取。再次用水(200mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出2.32g粗化合

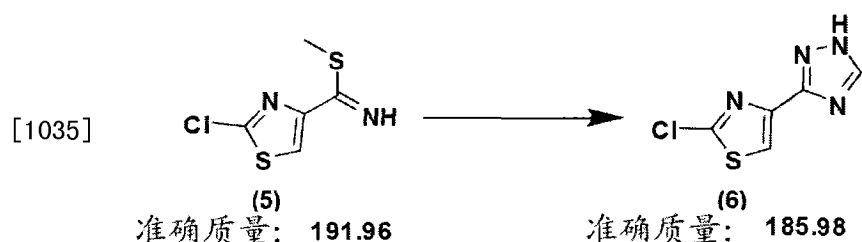
物。通过柱层析(使用乙酸乙酯和己烷作为流动相)对粗化合物进行纯化。纯产物的重量是3.0g,产率64.37%。Mass/LCMS:确定,NMR:确定。

[1031] 中间体(5)的合成

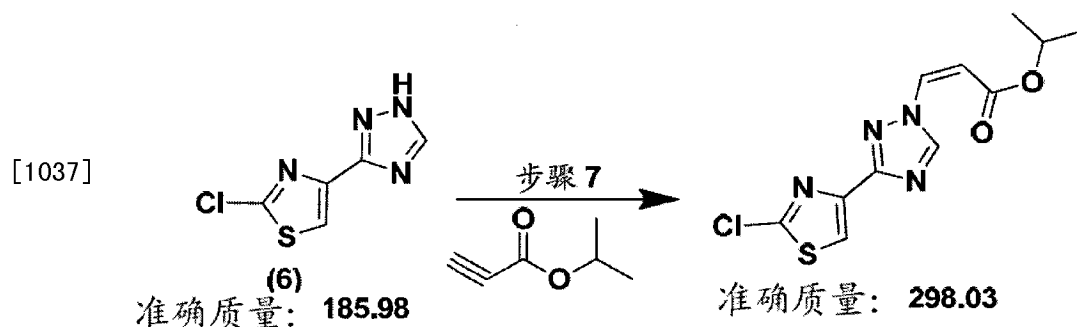


[1033] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体-4(3.0g,1当量)溶解在丙酮(50mL,17Vol.)中并且将反应混合物在0℃进行冷却并且在反应混合物中滴加甲基碘并且将反应混合物加热至回流保持1小时。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(3:7)流动相)监测反应的完成。将产物进行过滤并且用乙酸乙酯进行洗涤(3x 50mL)。将产物在减压下进行干燥以给出3.86g粗化合物。Mass/LCMS:确定,NMR:确定。

[1034] 中间体(6)的合成



[1036] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体5(3.68g,1当量)与甲酰肼(2.3g,2当量)溶解在DMF(37mL,10Vol.)中并且将反应混合物在回流温度下搅拌2h。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(5:5)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且倾倒进入水(100mL)中并且在乙酸乙酯中(100mL x 3)对化合物进行萃取。再次用水(100mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出2.0g粗化合物。通过快速层析(使用乙酸乙酯和己烷作为流动相)对粗产物进行纯化以获得纯产物0.6g。产率16.83%。Mass/LCMS:确定,NMR:确定。

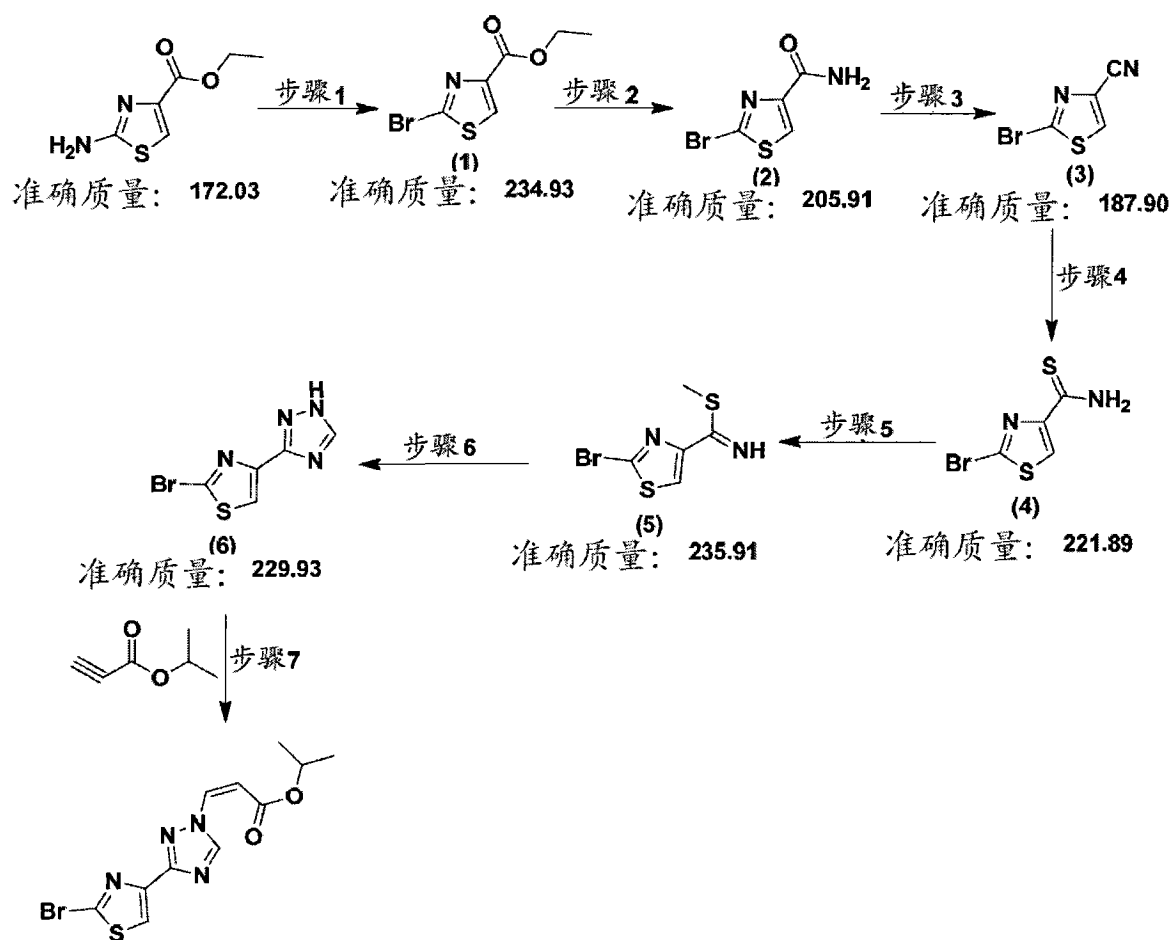


[1038] 在一个1颈50mL圆底烧瓶中,将中间体(6)(0.400g,1当量)与TEA(0.36mL,1.2当量)溶解在MDC(20mL,50vol.)中并且将反应混合物冷却至15℃-20℃并且滴加丙炔酸异丙酯(0.288g,1.2当量)并且将反应混合物在15-20℃下搅拌30min。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(5:5)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且倾倒进入水(100mL)

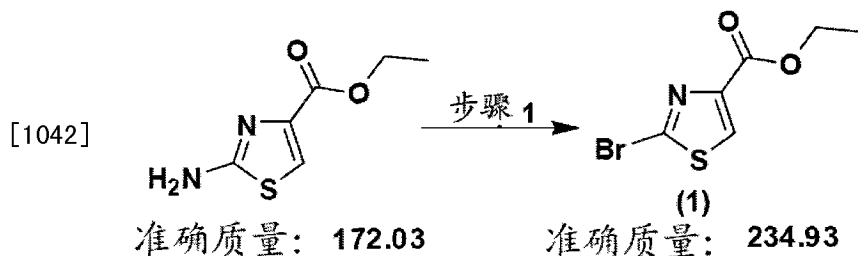
中并且在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取。再次用水(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出0.250g粗化合物,通过快速层析法(使用乙酸乙酯和己烷)对产物进行纯化以给出0.006g纯化合物。产率0.93%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.2(S, 1H), 8.22(S, 1H), 7.45-7.48(d, J=10.4Hz, 1H), 5.94-5.96(d, J=10.0Hz, 1H), 5.02-5.05(m, 1H), 1.23-1.24(d, 6H): LCMS的C₁₁H₁₁ClN₄O₂S[M+1]⁺是298.03,发现是298.79,在3.552min。

[1039] 实例57

[1040]



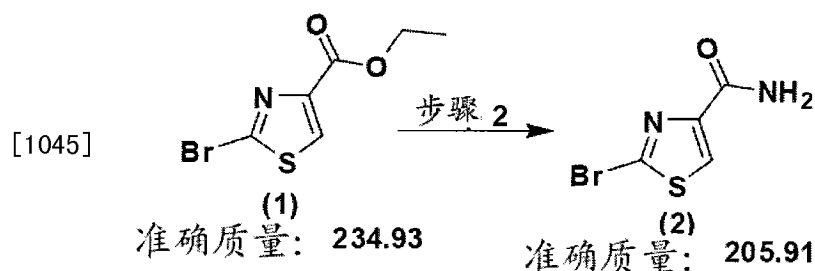
[1041] 中间体(1)的合成



[1043] 在一个3颈500mL圆底烧瓶中,将2-氨基噻唑4-羧酸乙酯(10.0g, 1当量)与乙腈(100mL, 10Vol.)、溴化铜(16.9g, 1.3当量)混合并且在该反应混合物中滴加异戊基腈(11.7mL, 1.5当量)并且将反应混合物在室温下搅拌1h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(3:7)流动相)监测反应的完成。1h之后,反应完成并且耗尽原料。将反应混合物倾倒在水(600mL)中并且将固体乳状液通过硅藻土进行过滤。在乙酸乙酯中(200mL x 3)对化合物进行萃取。再

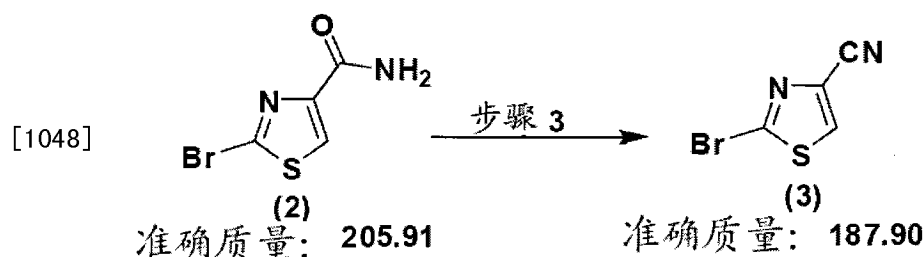
次用水(200mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出8.0g粗化合物。将粗化合物转入下一步骤而不经纯化,产率58.6%。Mass/LCMS: 236.0,确定。

[1044] 中间体(2)的合成



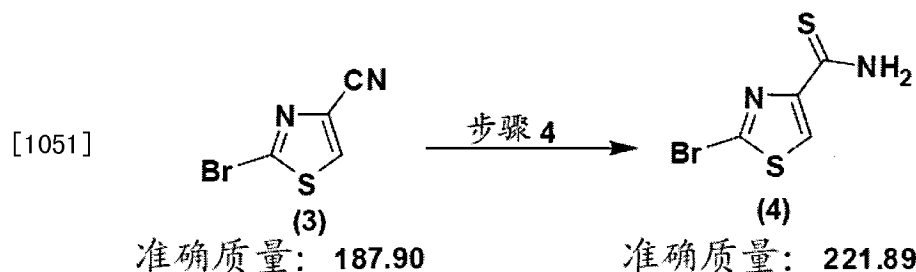
[1046] 在一个3颈500mL圆底烧瓶中,将中间体-1(8.0g,1当量)溶解在NH₃液(120mL, 15Vol)中并且将反应混合物在室温下搅拌3hrs。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(3:7)流动相)监测反应的完成。将产物进行过滤并且用水进行洗涤(3x 100mL)。将产物溶解于乙酸乙酯(500mL)中,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出5.0g粗化合物。将粗化合物转入下一步骤,产率71.3%。

[1047] 中间体(3)的合成



[1049] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体2(4.8g,1当量)溶解在DMF(20mL,5Vol.)中并且将反应混合物在0℃进行冷却并且在反应混合物中滴加甲POCl₃(8.5mL,4当量)并且将反应混合物在60℃搅拌30min。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(3:7)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且倾倒入冰水(500mL)中并且用碳酸氢钠调节pH 7。在乙酸乙酯中(200mL x 3)对化合物进行萃取。再次用水(200mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出3.0g粗化合物。通过快速层析(使用乙酸乙酯和己烷作为流动相)对粗产物进行纯化以获得2.88g纯化合物,产率65.74%。

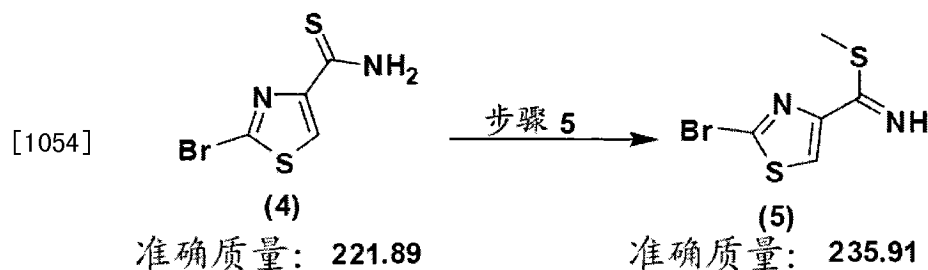
[1050] 中间体(4)的合成



[1052] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体3(2.87g,1当量)与DMF(43mL,15Vol.), MgCl₂·6H₂O(2.25g,1.0当量)以及硫醇钠(3.08g,2.0当量)混合并且将反应混合物在室温下搅拌15min。该反应从始至终保持绿色澄清溶液。以TLC(使用乙基MDC:己烷(8.5:1.5)流动相)监测反应的完成。15分钟之后,反应完成并且耗尽原料。将反应混合物带至室温并且倾

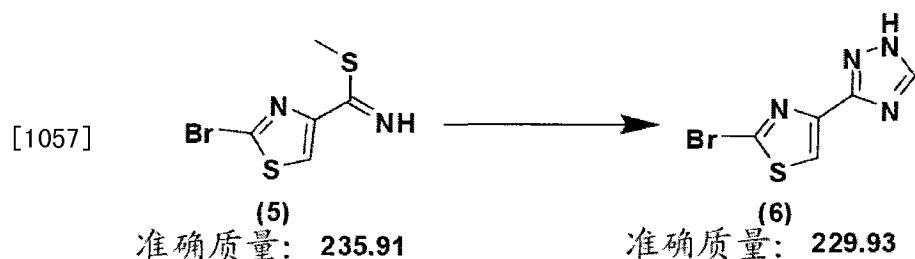
倒进入水(300mL))中并且在乙酸乙酯中(100mL x 3)对化合物进行萃取。再次用水(200mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出2.32g粗化合物。通过柱层析(使用乙酸乙酯和己烷作为流动相)对粗化合物进行纯化以获得2.81g纯产物,产率82.95%。Mass/LCMS:确定,NMR:确定。

[1053] 中间体(5)的合成

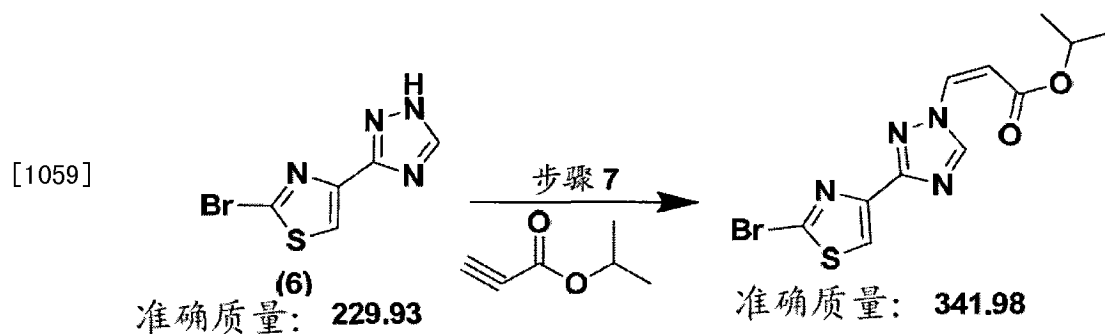


[1055] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体4(1.2g,1当量)溶解在丙酮(50mL,42Vol.)中并且将反应混合物在0℃进行冷却并且在反应混合物中滴加甲基碘并且将反应混合物加热至回流保持1h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(3:7)流动相)监测反应的完成。将化合物进行过滤并且用乙酸乙酯进行洗涤(3x50mL)。将化合物在减压下进行干燥以给出1.38g粗化合物。NMR:确定。

[1056] 中间体(6)的合成



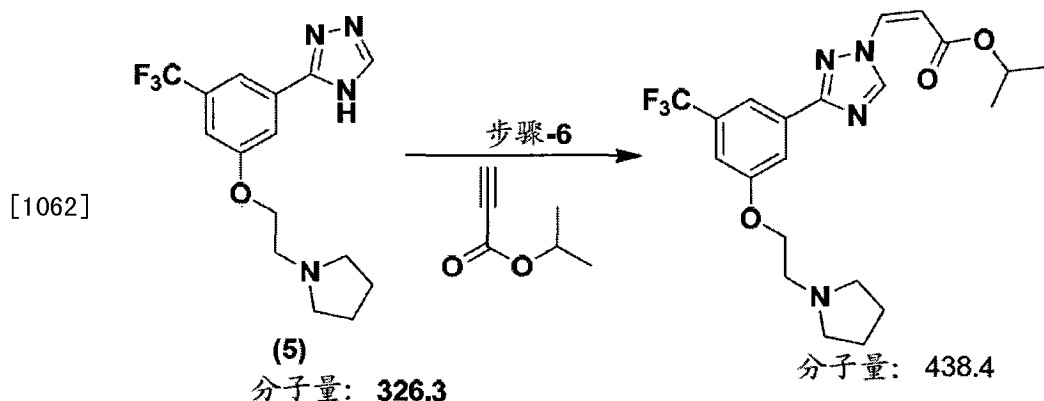
[1058] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体5(1.38g,1当量)与甲酰肼(0.7g,2当量)溶解在DMF(15mL,10Vol.)中并且将反应混合物在回流温度下搅拌2h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(5:5)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且倾倒进入水(100mL))中并且在乙酸乙酯中(100mL x 3)对化合物进行萃取。再次用水(100mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出2.0g粗化合物。通过快速层析(使用乙酸乙酯和己烷作为流动相)对粗产物进行纯化以获得0.303g纯产物,产率22.3%。Mass/LCMS:确定,NMR:确定。



[1060] 在一个1颈50mL圆底烧瓶中,将中间体6(0.300g,1当量)与TEA(0.22mL,1.2当量)溶解在MDC(20mL,55vol.)中并且将反应混合物在15℃-20℃进行冷却并且滴加丙炔酸异丙

酯(0.175g, 1.2当量)并且将反应混合物在15℃-20℃下搅拌30min。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(5:5)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且倾倒进入水(100mL)中并且在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取。再次用水(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出0.25g粗化合物。通过快速层析(使用乙酸乙酯以及己烷)对化合物进行纯化以给出0.011g纯化合物。产率2.46%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ9.2(S, 1H), 8.25(S, 1H), 7.45-7.48(d, J=10.4Hz, 1H), 5.94-5.96(d, J=10.4Hz, 1H), 5.04-5.06(m, 1H), 1.23-1.25(d, 6H): LCMS的C₁₁H₁₁BrN₄O₂S[M+1]⁺是343.2, 发现是344.71, 在3.587min(LCMS 87.20%)。

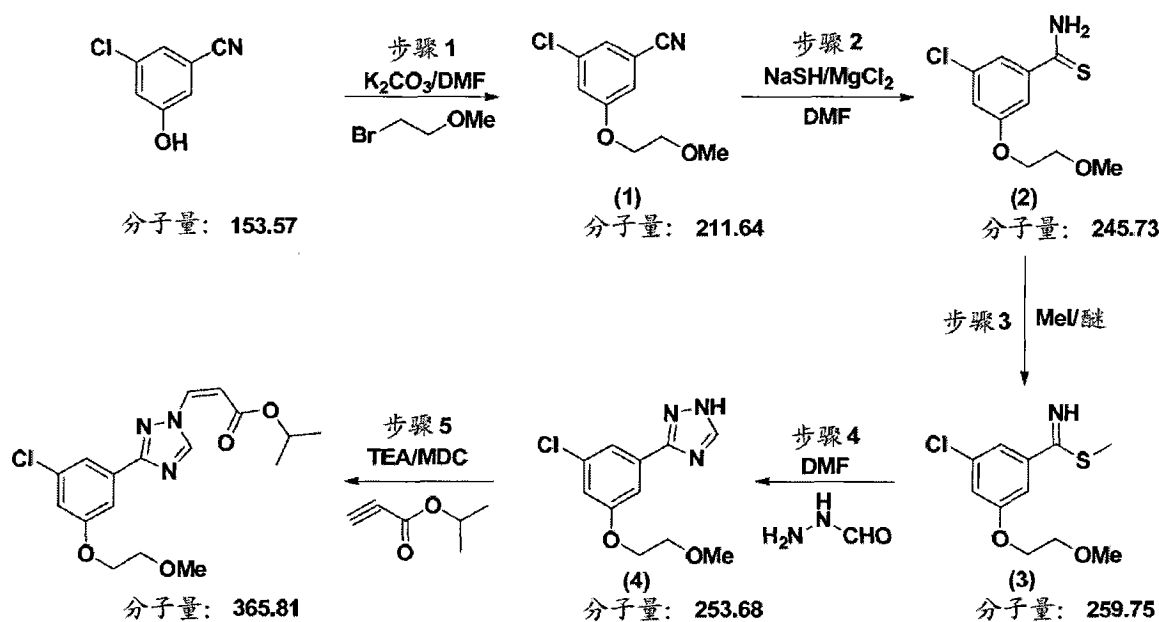
[1061] 实例58



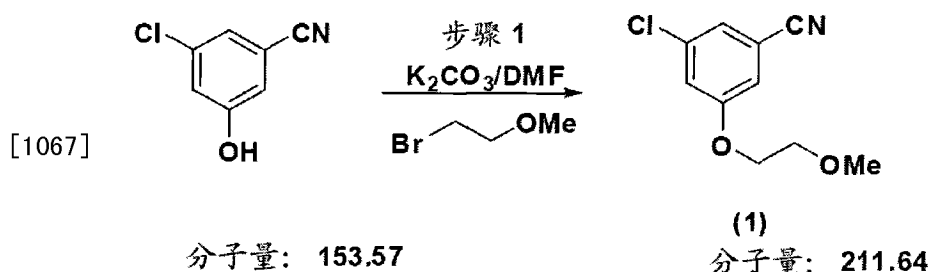
[1063] 在一个1颈25mL圆底烧瓶中,将中间体-5(来自实例55)(1.0g, 1.0当量)溶解在DCM(10mL, 10vol.)中,添加TEA(0.400g, 13当量)并且添加丙酸异丙酯(0.446g, 1.3当量)。在0℃在100瓦特光化学灯下将反应混合物搅拌2-3h。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(2:8)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物在减压下进行浓缩以给出1.2g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:正己烷作为流动相)对该粗反应混合物进行纯化。将该柱(5x10cm)装填己烷并且以梯度方式(乙酸乙酯(在己烷中)从5%开始至10%,分部收集(25mL部分))以乙酸乙酯开始洗脱。化合物以5%乙酸乙酯(在己烷中)开始洗脱。将包含此种TLC特征曲线的部分收集在一起以获得纯化合物(200mg),产率14.88%。将经进一步纯化的顺式化合物置入一个1颈25mL圆底烧瓶中并且溶解在二噁烷(2mL, 10vol.)中,在15-20℃添加二噁烷/HCl(1.0mL, 5vol.)并且搅拌2-3h。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(2:8)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物在减压下进行浓缩以给出0.175g粗化合物。通过用二乙醚进行研磨而对产物进行纯化以给出140mg纯化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ12.97(宽1H, D₂O可交换), 9.75(S, 1H), 7.38-8.09(m, 3H), 7.21-7.24(d, J=11.6Hz, 1H), 5.73-5.75(d, J=10.8Hz, 1H), 5.12-5.18(m, 1H), 4.68-4.71(t, 2H), 3.85-3.94(t, 2H), 3.55-3.60(t, 2H), 3.01-3.08(t, 2H), 2.28-2.33(m, 2H), 2.13-2.18(m, 2H), 1.32-1.34(d, 6H): LCMS的C₂₁H₂₅F₃N₄O₃[M+H]⁺是438.4, 发现是438.88, 在RT 6.491min(LCMS 96%)。

[1064] 实例59

[1065]

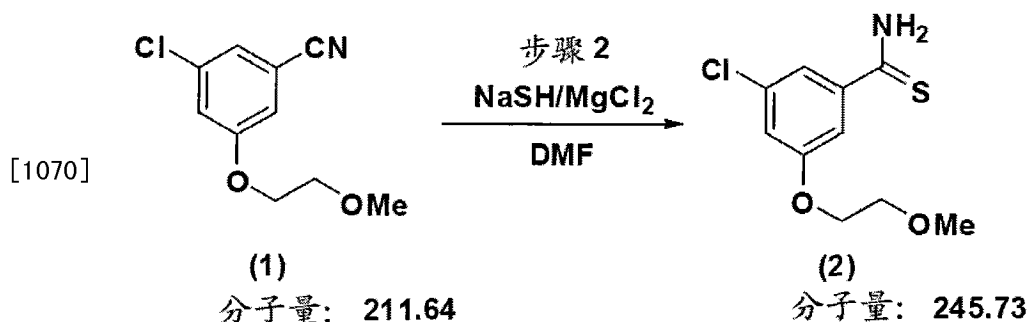


[1066] 中间体(1)的合成



[1068] 在室温下,向3-氯-5-羟基苯腈(0.500g,1当量)以及碳酸钾(0.677g,1.5当量)在DMF(5mL,5V)中的处于一个配置有回流冷凝器的3颈100mL圆底烧瓶里的搅拌溶液中滴加1-溴-2-甲氧基乙烷(0.679g,1.5当量)。滴加完成时,在不断搅拌下将反应混合物的温度缓慢从室温升至回流。将混合物回流2h。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(2:8)作为流动相)监测反应的完成。将该反应混合物在冰-水浆料(50mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯(30mL x 3)中进行萃取。用盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠进行干燥,进行过滤,并且在减压下进行浓缩以提供0.688g粗制的标题化合物,产率99%。这一粗材料直接用于下一步骤而无需纯化。

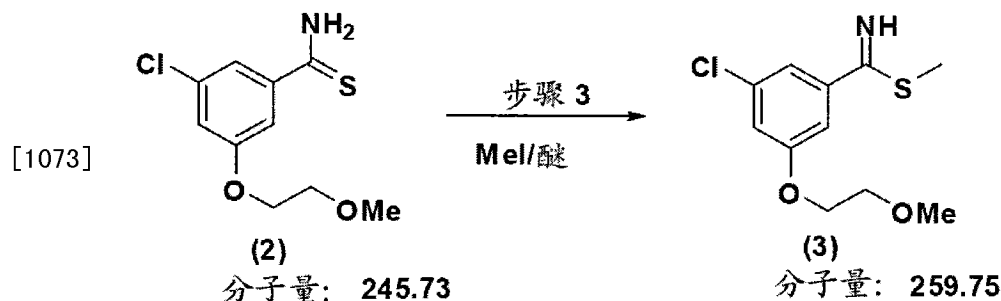
[1069] 中间体(2)的合成



[1071] 在一个1颈100mL圆底烧瓶中,将中间体1(0.688g,1当量)溶解在DMF(6.8mL,10V)中,在反应混合物中添加氢硫化钠水合物(0.365g,2当量)以及氯化镁六水合物(0.727g,1.1当量)。在室温搅拌该反应混合物3-4h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)流动相)监测反

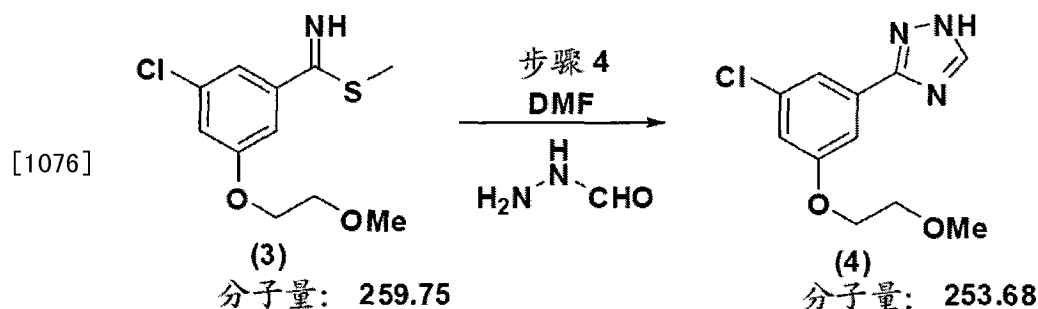
应的完成。将该反应混合物在冰-水浆料(50mL))中进行淬灭并且在乙酸乙酯(30mL x 3)中进行萃取。用盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠进行干燥,进行过滤,并且在减压下进行浓缩以提供0.935g粗制的标题化合物。这一粗材料直接用于下一步骤而无需纯化。质谱:[M+H]⁺245.7。

[1072] 中间体(3)的合成

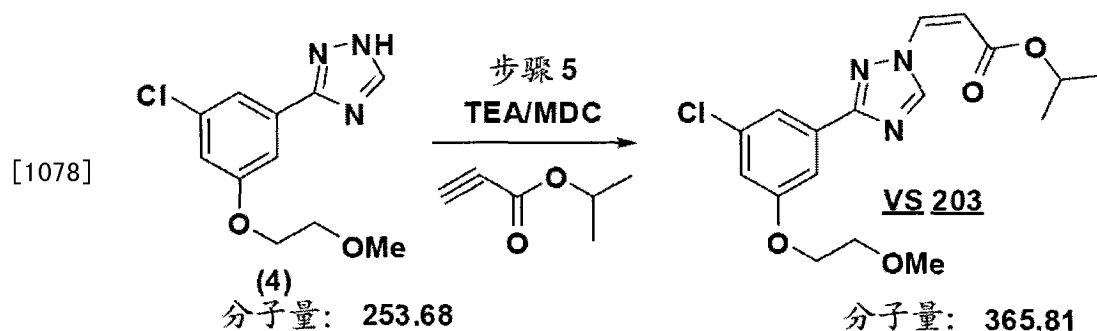


[1074] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体2(0.935g,1当量)溶解在丙酮(9.4mL,10V)中并且滴加碘甲烷(2.7g,5当量)并且将反应混合物在室温下搅拌1h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。将该反应混合物在减压下进行浓缩以提供1.1g粗制的标题化合物。这一粗材料直接用于下一步骤而无需纯化。质谱:[M+H]⁺259.7。

[1075] 中间体(4)的合成



[1077] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将甲基中间体3(1.1g,1当量)与甲酰肼(0.508g,2.0当量)溶解在DMF(11mL,5V₀₁)中并且将反应混合物回流2h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。将该反应混合物在冰-水浆料(50mL))中进行淬灭并且在乙酸乙酯(30mL x 3)中进行萃取。用盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠进行干燥,进行过滤,并且在减压下进行浓缩以提供0.950g粗制化合物,通过柱层析(使用乙酸乙酯与己烷作为流动相)对该粗制化合物进行纯化。以25%乙酸乙酯(在己烷中)对产物进行洗脱以给出0.650g纯的标题化合物,产率60.5%。质谱:[M+H]⁺253.7。

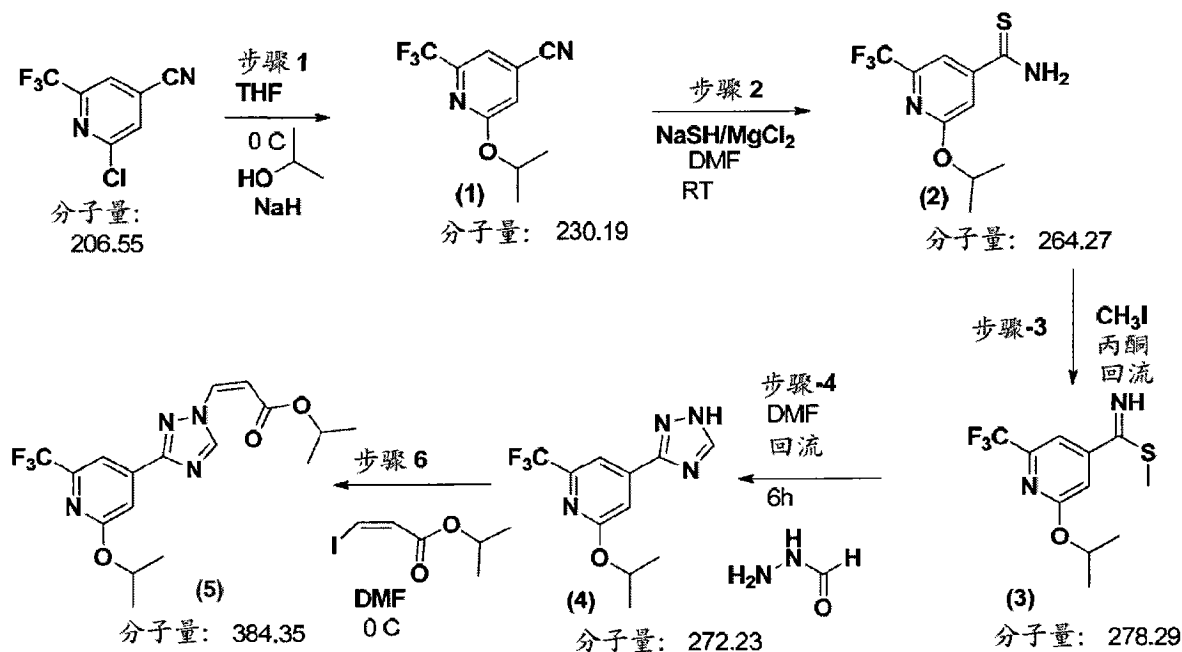


[1079] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体4(0.650g,1当量)与三乙胺(0.389g,1.5当量)溶解在DCM(6.5mL,10V₀₁)中并且在15℃添加丙炔酸异丙酯(0.430g,1.5当量)并且将反

应混合物在15℃下搅拌30min。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。将该反应混合物在减压下进行浓缩以给出0.980g粗化合物并且通过柱层析(使用乙酸乙酯和己烷作为流动相)对该化合物进行纯化。以4%乙酸乙酯(在己烷中)对产物进行洗脱以给出0.012g纯的标题化合物,产率1.3%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ9.16(s, 1H), 7.18-7.57(m, 4H), 5.96-5.99(d, J=10Hz, 1H), 5.02-5.05(m, 1H), 4.18-4.20(t, J=4Hz, J'=8.4Hz, 2H), 3.67-3.69(t, J=4.4Hz, J'=8.8Hz, 2H), 3.33(s, 3H), 1.23-1.28(m, 6H)。LCMS-ESI的C₁₇H₂₀ClN₃O₄[M+H]⁺计算值是365.81;发现值是365.89,在4.14min(LCMS 85.30%)。

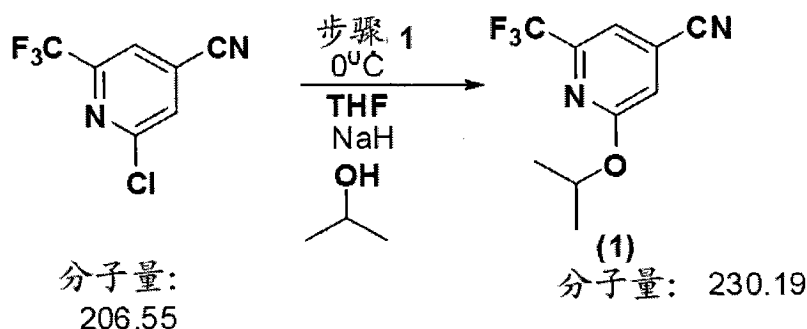
[1080] 实例60

[1081]



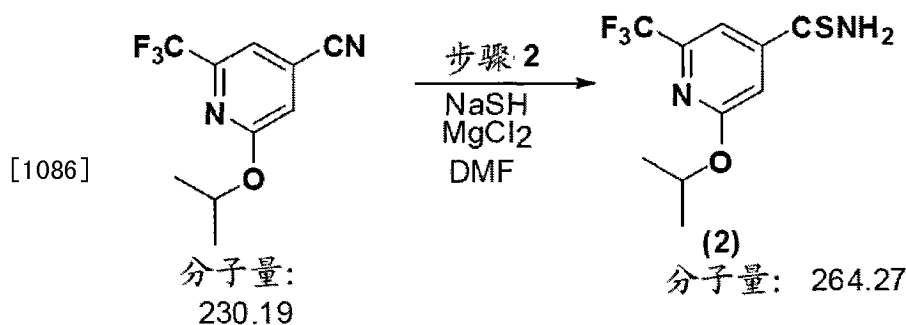
[1082] 中间体(1)的合成

[1083]



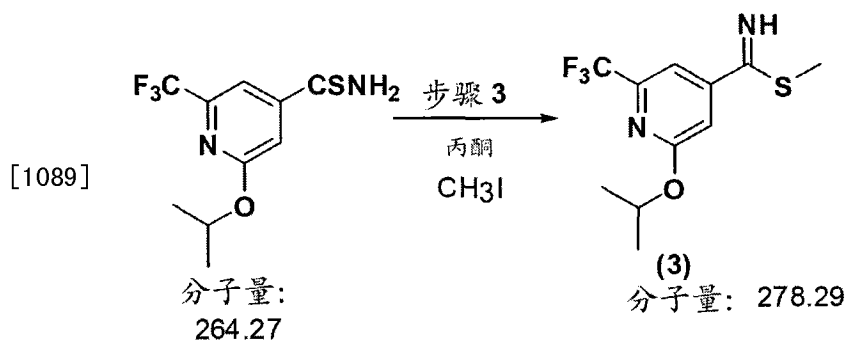
[1084] 在一个250mL的3颈圆底烧瓶中,在0℃将NaH(1.39g)悬浮在THF(100mL)中。将异丙醇(4.36g)添加至以上反应混合物中。允许反应混合物在室温下搅拌3h并且在0℃滴加在THF(80mL)中的2-氯-6-三氟甲基异烟碱腈(10g)。将反应混合物在0℃下维持30min。以TLC监测反应的完成。将反应混合物在冰水浆料中进行淬灭。将化合物在乙酸乙酯中进行萃取并且将有机层用水(100mL x 2)进行洗涤&用无水Na₂SO₄进行干燥,进行过滤,并且在减压下(40℃, 20mmHg)进行浓缩以给出8g黄色油状物。将得到的粗化合物转入下一步骤。

[1085] 中间体(2)的合成



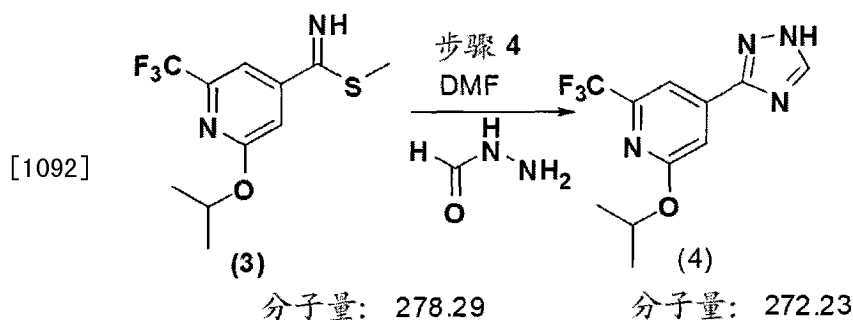
[1087] 在一个于磁力搅拌器上的配置有氮气鼓泡器的500mL的3颈圆底烧瓶中,在室温下将2-异丙氧基-6-(三氟甲基)异烟碱腈(7.5g)、NaSH(2.73g)以及MgCl₂(9.92g)溶解在DMF(75mL)中。将反应搅拌3h并且以TLC(使用20%EtOAc-正-己烷作为流动相)确定反应的完成。将反应混合物倾倒入冰水中并且用乙酸乙酯(50x3)对化合物进行萃取。将有机层用无水Na₂SO₄进行干燥,进行过滤并且在减压下进行浓缩以给出7.5g黄色油状物。将得到的粗化合物不经任何进一步纯化地进入下一步骤。

[1088] 中间体(3)的合成



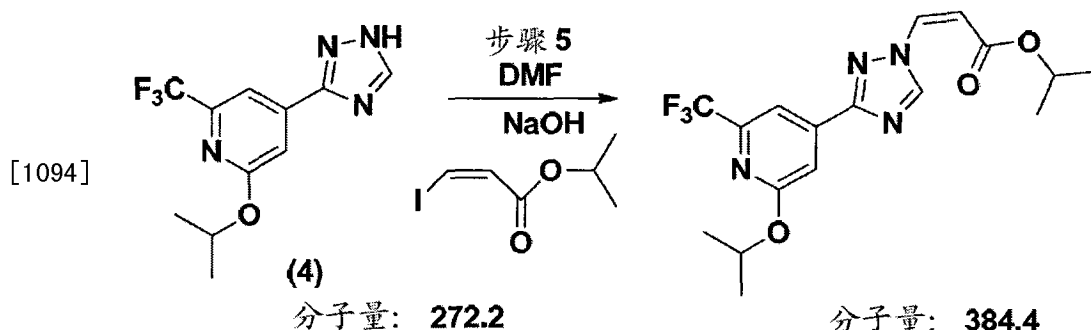
[1090] 在一个于磁力搅拌器上的配置有氮气鼓泡器的100mL的3颈圆底烧瓶中,在室温下将中间体2(7.5g)以及CH₃I(10.18g)溶解在丙酮(75mL)中。将反应回流2h并且该反应的进展通过TLC来跟踪,用20%丙酮-正-己烷作为流动相。将该反应混合物在减压下进行浓缩以获得转入下一步骤的粗制化合物。

[1091] 中间体(4)的合成



[1093] 在一个于磁力搅拌器上的配置有氮气鼓泡器、回流冷凝器的50mL的3颈圆底烧瓶中,在室温下将中间体3(5g)、甲酰肼(0.431g)溶解在DMF(50mL)中保持20min以形成非环化形式的中间体-4,通过质谱&以TLC确定该非环化形式的中间体-4为与SM(3)比较的极点(polar spot)。将反应混合物在80℃-90℃加热6h以获得少许与非环化形式相比较的非极性点(non polar spot)。以TLC(用50%EtOAc-己烷作为流动相)监测该反应的完成。然后将该反应混合物倾倒入冰水溶液中&用乙酸乙酯(200mL x 3)进行萃取。将有机层用Na₂SO₄进

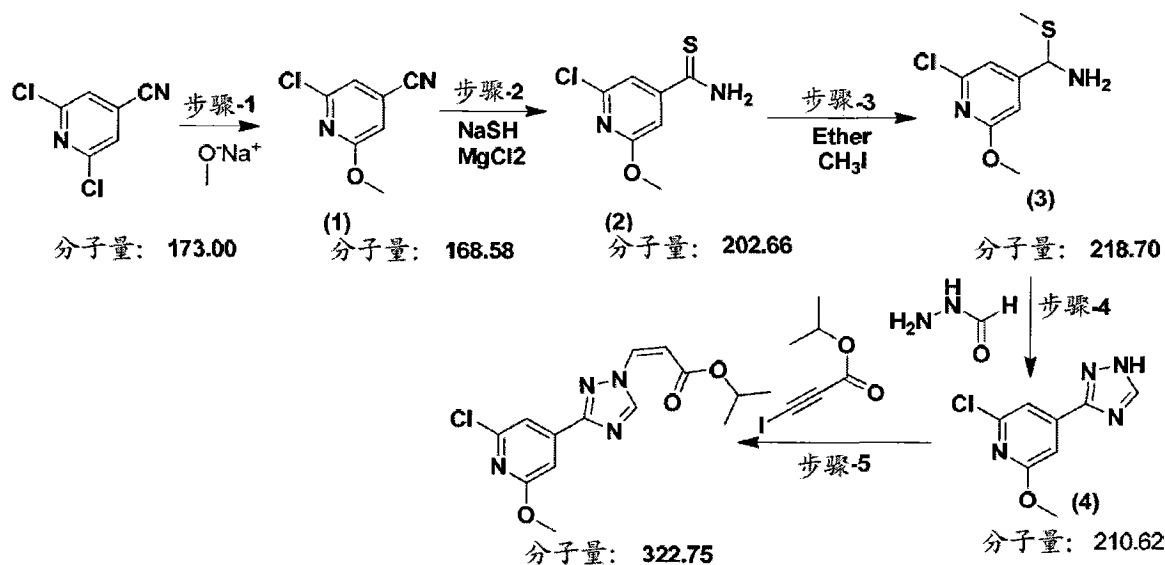
行干燥&进行浓缩以获得粗产物(5g)。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对该粗反应混合物进行纯化。将该柱装填己烷并且以梯度方式(乙酸乙酯(在己烷中)从5%开始至25%,分部收集(25-mL部分))以乙酸乙酯开始洗脱。化合物以25%乙酸乙酯(在己烷中)开始洗脱。将包含此种TLC特征曲线的部分收集在一起以获得纯化化合物(3.5g)。



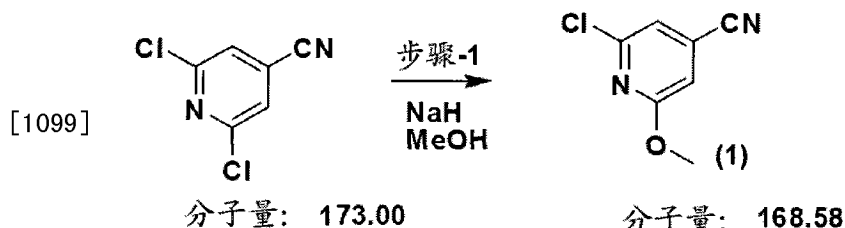
[1095] 在一个于磁力搅拌器上的配置有氮气鼓泡器的50mL的3颈圆底烧瓶中,在室温下将中间体4(1g)溶解在DMF(10mL)中。在该反应混合物中滴加在DMF(1mL)中的碘代丙烯酸异丙酯(1.310g)。向这一反应混合物中添加NaOH(0.291g)并且将反应混合物在0℃搅拌12h。以TLC(用30%乙酸乙酯/正-己烷作为流动相)确定该反应的完成。反应给出两种异构体化合物(顺式/反式)。然后将该反应混合物倾倒入冰水溶液中&用乙酸乙酯(3x50mL)进行萃取。将有机层用无水Na₂SO₄进行干燥&进行浓缩以给出粗产物(1.1g)。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对该粗反应混合物进行纯化。将该柱装填己烷并且以梯度方式(乙酸乙酯(在己烷中)从1%开始至5%,分部收集(25mL部分))以乙酸乙酯开始洗脱。化合物以5%乙酸乙酯(在己烷中)开始洗脱。将包含此种TLC特征曲线的部分收集在一起以获得纯化化合物(500mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ9.79(s, 1H), 8.46-8.44(d, 1H, J=8Hz), 7.32-7.35(m, 1H), 7.28(s, 1H), 5.69-5.71(d, 1H, J=11.2Hz), 5.47-5.53(m, 1H), 5.11-5.17(m, 1H), 1.46-1.49(d, 6H, J=12Hz), 1.29-1.31(d, 6H, J=8) C₁₇H₁₉F₃N₄O₃ 384.35 在7.90min(LCMS 99.48%)。

[1096] 实例61

[1097]

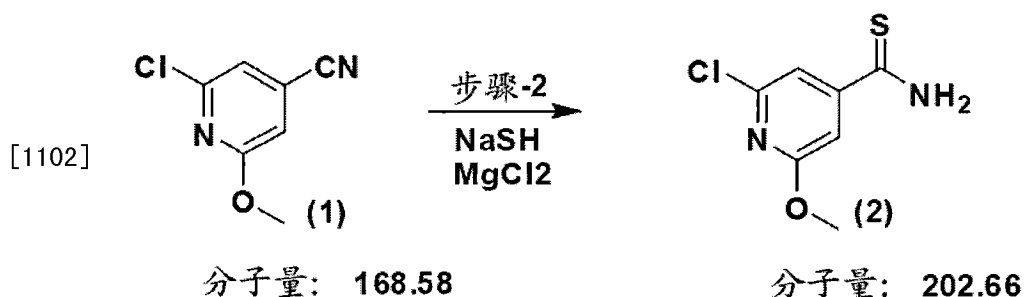


[1098] 中间体(1)的合成



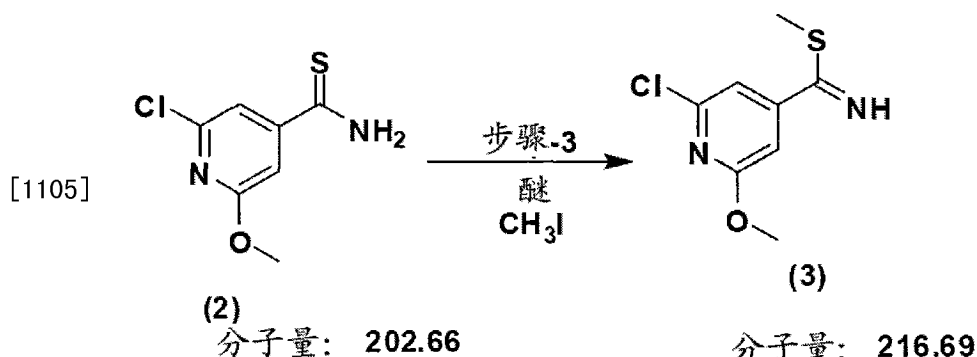
[1100] 在一个配置有配备了氮气进气孔以及橡胶中隔的温度计袋的25mL的3颈圆底烧瓶中,将NaH(0.112g,1.0当量)、甲醇(0.11mL,1.0当量)悬浮在N-甲基吡咯烷(5mL)中。将该反应混合物在25℃-30℃下搅拌30min。在0℃-5℃向这一反应混合物中添加2,6-二氯,4-氰基-吡啶。反应的进展通过硅胶TLC分析(用10%EtOAc-己烷作为流动相),其显示在0℃-5℃下起始2h之后完成。将反应通过水进行淬灭并且观察沉淀物,将沉淀物进行过滤并且用己烷进行洗涤以给出所要求的化合物(0.51g,粗制)。将反应连同水搅拌20min并且将固体分离并且将化合物通过过滤进行收集并且用己烷(30mL)进行洗涤。产率:0.51g粗制。

[1101] 中间体(2)的合成



[1103] 在一个配置有配备了氮气进气孔以及橡胶中隔的温度计袋的25mL的3颈圆底烧瓶中,将中间体-1(0.25g,1.0当量)、MgCl₂·6H₂O(0.3616g,1.2当量)、NaSH(0.099g)溶解在DMF(3mL)中。将该反应混合物在25℃-30℃下搅拌。反应的进展通过硅胶TLC分析(用30%EtOAc-己烷作为流动相),其显示在25℃-30℃下起始30分钟之后起始材料耗尽。将反应在水中淬灭并且将沉淀物通过滤纸进行过滤并且用己烷进行洗涤以给出所要求的化合物。将反应连同水搅拌10min并且将固体分离并且将化合物进行收集并且用己烷(30mL)进行洗涤。产率:0.180g(60%)。质谱:(ES⁺)202.7(M+1),200.8(M-1)。

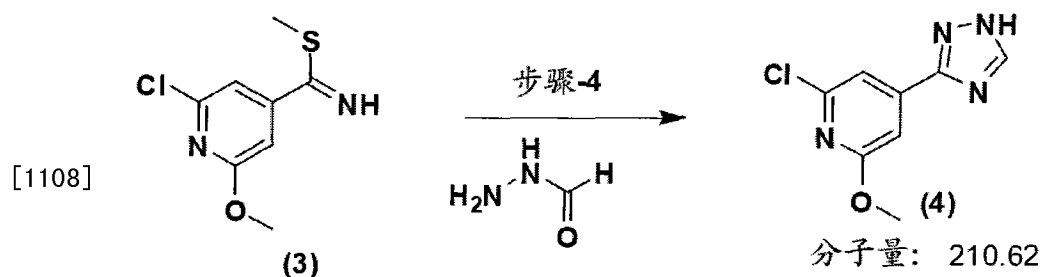
[1104] 中间体(3)的合成



[1106] 在一个配置有与冷凝器、氮气进气孔以及橡胶中隔(septum)适配的温度计袋的100mL的3颈圆底烧瓶中,将中间体-2(0.58g,1.0当量)以及甲基碘(0.89mL,5.0当量)溶解在二乙醚(60mL)中,将得到的反应混合物在室温下搅拌。反应的进展通过硅胶TLC分析(用

20%丙酮:己烷作为流动相),其显示在15h之后起始材料耗尽。将化合物如下进行过滤与纯化。分离固体并且将化合物通过过滤进行收集并且用己烷(100mL)进行洗涤。产率:0.257g (41.44%)LCMS(%):27.07% $[M+H]^+$ 217.92RT:4.216min。(粗制)。NMR:确定结构。

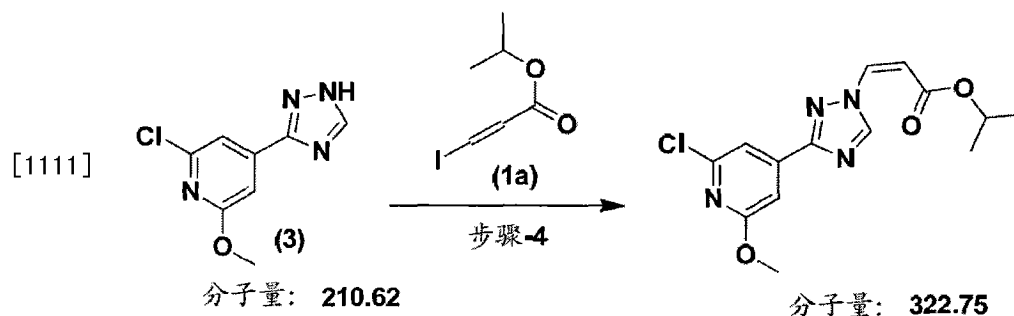
[1107] 中间体(4)的合成



分子量: 216.69

[1109] 在一个配置有与氮气进气孔以及橡胶中隔适配的温度计袋的50mL的3颈圆底烧瓶中,将中间体-3(2.2g,1.0当量)、甲酰肼(1.22g,2.0当量)溶解在DMF(25mL)中,将得到的反应混合物在25-30℃下搅拌15-20min并且在80℃-90℃加热。反应的进展通过硅胶TLC分析(用50%EtOAc:己烷作为流动相),其显示在5h之后起始材料耗尽。将反应在水中进行淬灭。将通过过滤进行收集的固体材料进行分离以给出粗材料。将该固体化合物用己烷与醚进行洗涤以给出纯化合物。通过柱层析(使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对剩余量进行纯化。以15%乙酸乙酯(在己烷中)对化合物进行洗脱。产率:0.32g(14.96%)。LCMS(%):86.61% $[M+H]^+$ 210.9RT:2.821min。

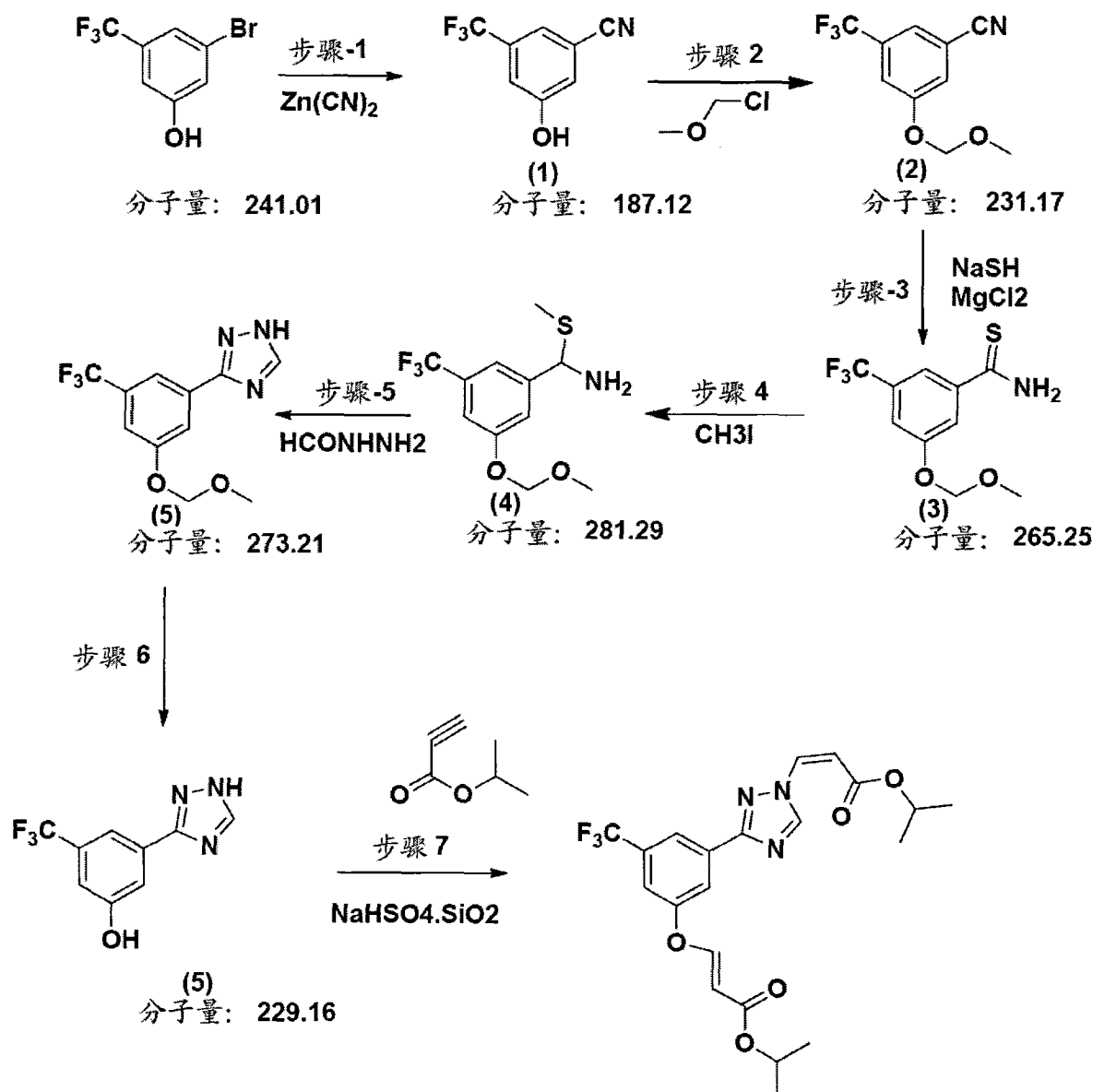
[1110] 中间体(5)的合成



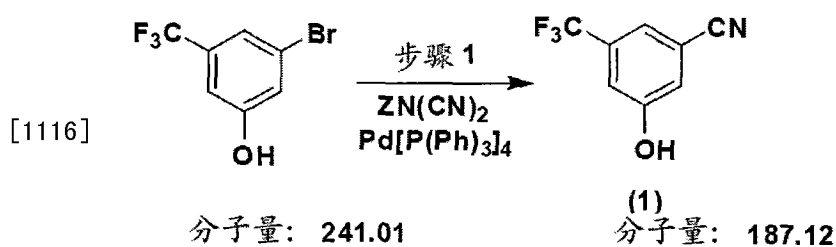
[1112] 在一个配置有与氮气进气孔以及橡胶中隔适配的温度计袋的25mL的3颈圆底烧瓶中,将中间体-3(0.4g,1.0当量)以及3-碘丙烯酸异丙酯(1.0285g,1.5当量)以及NaOH(0.2285g,3当量)溶解在DMF(4mL)中,将得到的反应混合物在0-5℃下搅拌。反应的进展通过硅胶TLC分析(用20%EtOAc-己烷作为流动相),其显示在3h之后起始材料耗尽。将反应用水进行淬灭,用乙酸乙酯(20*3mL)进行萃取,将合并的有机层用硫酸钠进行干燥并且在减压下进行浓缩以给出粗材料(0.6g)。将该粗材料经受柱层析,使用乙酸乙酯和己烷作为流动相。将该粗材料经受柱层析,使用乙酸乙酯:己烷作为流动相。以4%乙酸乙酯(在己烷中)对化合物进行洗脱。产率:0.38g(61.99%)。LCMS(%):99.82% $[M+H]^+$ 322.84RT:4.269;
 ^1H NMR(CDCl₃,400Hz) δ =9.73(s,1H),7.65(s,1H),7.40(s,1H),7.26-7.29(d,J=10.4Hz,1H),5.74-5.77(d,J=10.8Hz,1H),5.12-5.18(m,1H),4.01(s,3H),1.32-1.34(d,6H)。LC-MS:C₁₄H₁₅ClN₄O₃(M+1)⁺计算值是322.7;发现值是322.87,在4.371min(LCMS 98.01%)。

[1113] 实例62

[1114]



[1115] 中间体(1)的合成

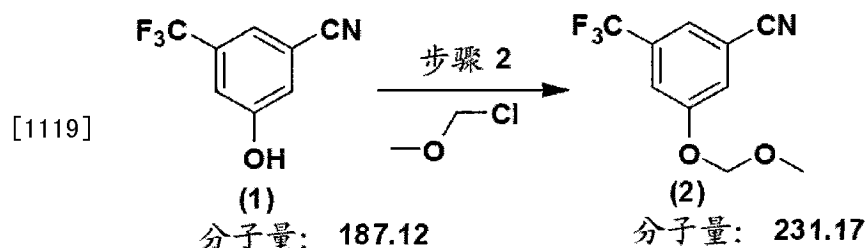


[1116]

[1117] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将3-溴-5-(三氟甲基)苯酚(2g,1当量)在DMF(25mL, 25Vol.)中的搅拌溶液进行脱气。在反应中添加 Zn(CN)_2 (0.68g,0.7当量)以及 $\text{Pd[P(Ph)}_3\text{]}_4$ (1.9g,0.2当量)并且在90℃加热2h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰水浆料(200mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出1.5g粗化合物并且通过柱层析(使用乙酸乙酯和己烷作为流动相)对该化合物进行纯化。以6%乙酸乙酯(在己烷中)对产物进行洗脱以给出1.5g纯

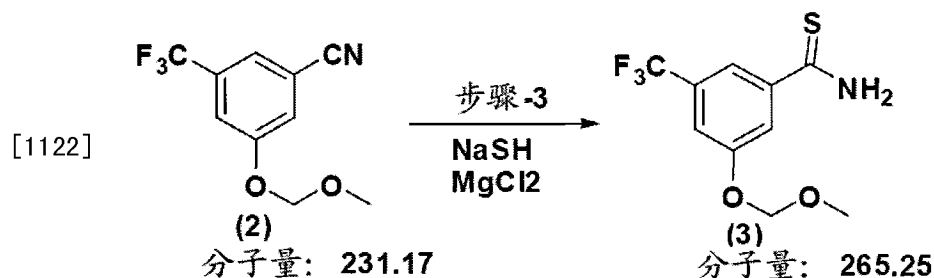
化合物。产率96.7%。质谱:187.9。

[1118] 中间体(2)的合成



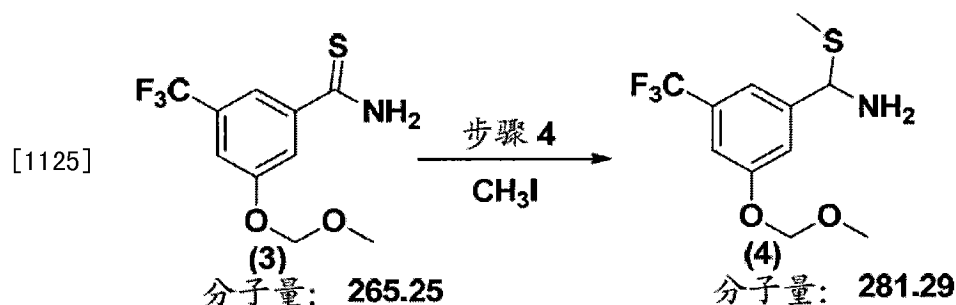
[1120] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体1(0.5g,1当量)溶解在THF(10mL,20Vol.)中。在0℃滴加DIPEA(0.38g,1.1当量)以及氯甲基甲醚(0.23g,1.1当量)并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物在冰-水浆料(200mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯(50mL x 3)中对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出0.5g粗化合物。质谱:231.4。NMR:确定。

[1121] 中间体(3)的合成



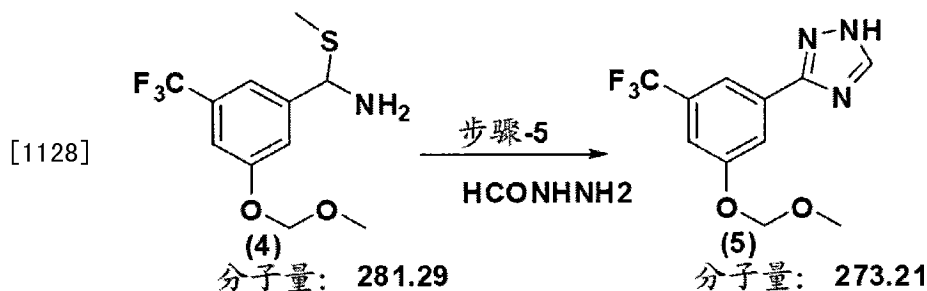
[1123] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将3-(甲氧基甲氧基)-5-(三氟甲基)苄腈(0.5g,1当量)、NaSH H₂O(0.32g,2.0当量)以及MgCl₂·6H₂O(0.43g,1.0当量)溶解在DMF(10mL,20Vol.)中并且将反应混合物在室温下搅拌2h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(4:6)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰水浆料(200mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出0.6g粗化合物。质谱:265.31。

[1124] 中间体(4)的合成

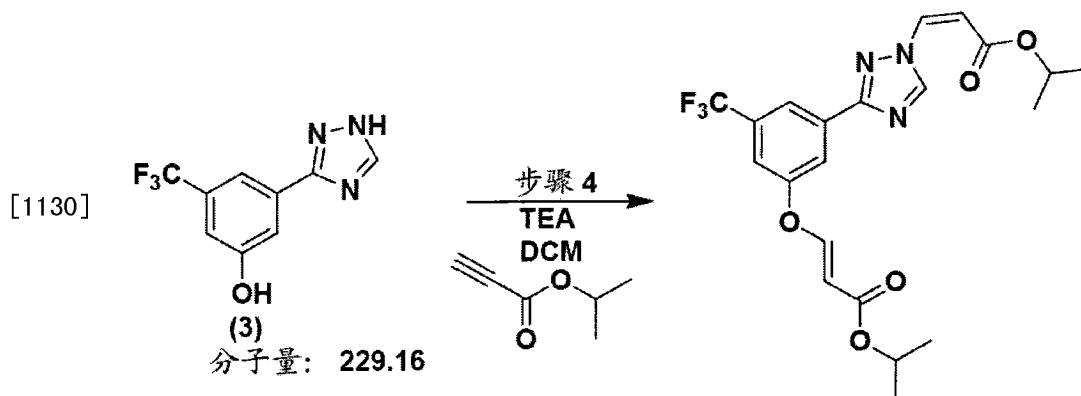


[1126] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将中间体3(0.6g,1当量)溶解在二乙醚(15mL,10Vol)中并且在反应混合物中滴加甲基碘(1.58g,5.0当量)并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(5:5)作为流动相)监测反应的完成。将产物进行过滤并且用乙酸乙酯进行洗涤(3x50mL)。将产物在减压下进行干燥以给出0.6g粗化合物。质谱:281.41。

[1127] 中间体(5)的合成



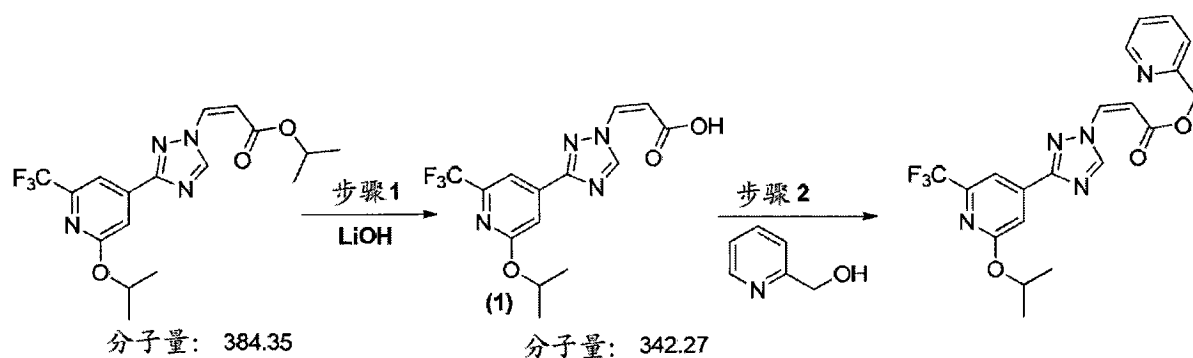
[1129] 在一个3颈100mL圆底烧瓶中,将中间体4(0.6g,1当量)与甲酰肼(0.25g,2当量)溶解在DMF(20mL)中并且将反应混合物在回流温度下搅拌2h。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(5:5)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且倾倒入水(100mL)中并且在乙酸乙酯中(100mL x 3)对化合物进行萃取。再次用水(100mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出0.9g粗化合物,通过柱对该粗化合物进行纯化以给出0.25gm纯化合物。质谱:273.4。



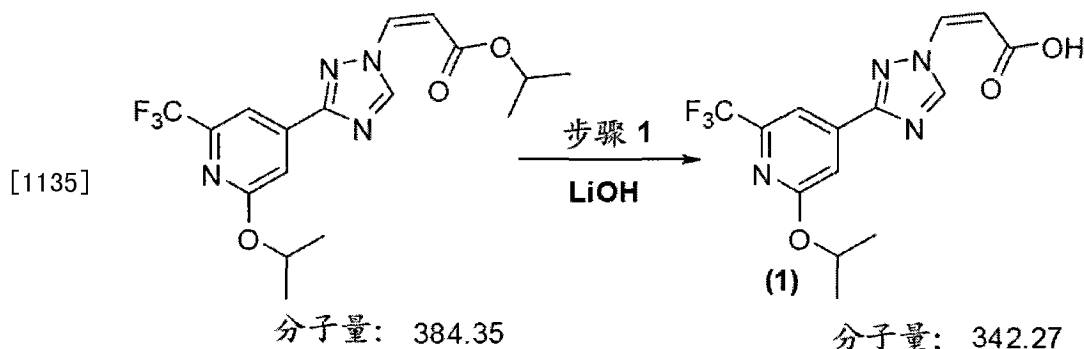
[1131] 在一个3颈50mL圆底烧瓶中,将3-(1H-1,2,4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(1g,1当量)溶解在DCM(15mL,15Vol)中并且添加TEA(0.574g,1.3当量)并且将丙炔酸(0.636g,1.3当量)在15°C下搅拌30min。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(2:8)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物在减压下进行浓缩以给出1.5g粗化合物并且通过柱层析(使用乙酸乙酯和己烷作为流动相)对该化合物进行纯化。以8%乙酸乙酯(在己烷中)对产物进行洗脱以给出0.06g纯化合物,产率3%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 8.38(s,1H),8.28(s,1H),8.07(s,1H),7.98-8.01(d,J=13.6Hz,1H),7.83-7.86(d,J=12Hz,1H),7.42(s,1H),6.70-6.74(d,J=14Hz,1H),5.66-5.69(d,J=12Hz,1H),5.11-5.20(m,2H),1.18-1.40(m,12H):LCMS的C₂₁H₂₂F₃N₃O₅分子量是453.41,发现453.83,在4.853min。

[1132] 实例63

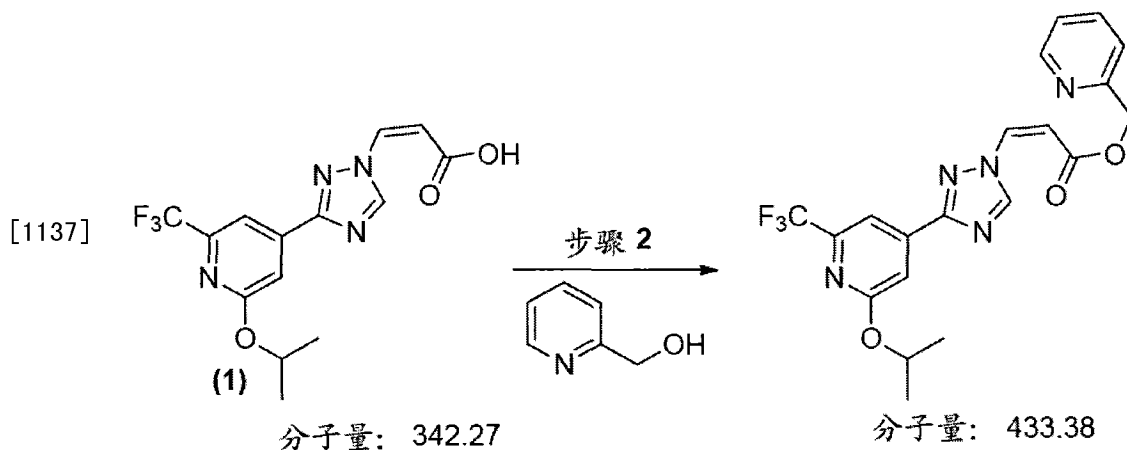
[1133]



[1134] 中间体(1)的合成



[1136] 在一个配置有氮气进气孔以及橡胶中隔的250mL的3颈圆底烧瓶中,将实例60(0.75g,1.0当量)溶解在THF:水(7.5mL)(1:1)中。向这一反应混合物中添加LiOH(0.164g)。将该反应混合物在室温下搅拌2hr。反应的进展通过硅胶TLC分析来跟踪,用50%乙酸乙酯-正己烷作为流动相。将反应混合物倾倒进入冰-水浆料(100mL)中并且用稀释的HCl进行酸化。获得白色产物。将该化合物通过真空进行过滤并且通过旋转蒸发(25°C,20mmHg)进行浓缩以给出0.6g纯化合物。质谱:342.27。

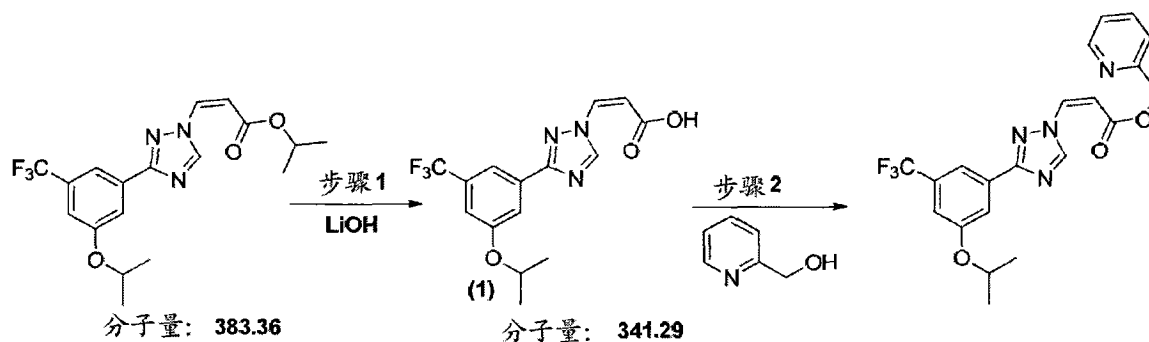


[1138] 在一个配置有氮气进气孔以及橡胶中隔的10mL的3颈圆底烧瓶中,将中间体-1(0.150g,1.0当量)溶解在DCM(2.5mL,25V)中。将该反应混合物在0°C进行冷却。向这一反应混合物中添加DCC(0.099g,1.1当量)、4-DMAP(0.0053g,0.1当量)以及吡啶-2-甲醇(0.052g,1.1当量)。将该反应混合物在0°C维持1-2h。反应的进展通过硅胶TLC分析来跟踪,用50%乙酸乙酯-己烷作为流动相。将反应混合物通过硅藻土进行过滤并且通过旋转蒸发(25°C,20mmHg)进行浓缩以给出0.132g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:正己烷作为流动相)对该粗反应混合物进行纯化。将该柱(5x10cm)装填己烷并且以梯

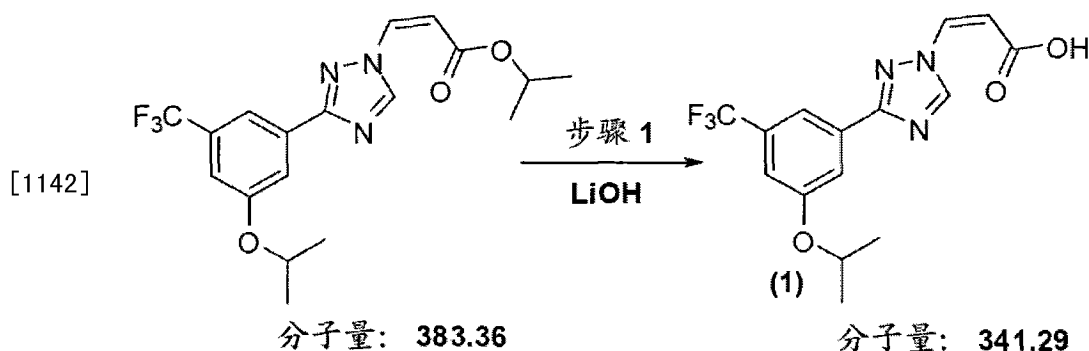
度方式(乙酸乙酯(在己烷中)从25%开始至30%,分部收集(25mL部分))以乙酸乙酯开始洗脱。化合物以30%乙酸乙酯(在己烷中)开始洗脱。将包含此种TLC特征曲线的部分收集在一起以获得纯化化合物(25mg),产率13.22%。¹HNMR[400MHzDMSO-d₆]δ9.27(s,1H),8.51-8.52(d,1H),8.42-8.44(d,1H),7.70-7.72(m,1H),7.57-7.60(m,2H),7.35-7.37(m,1H),7.28-7.31(m,1H),6.09-6.12(d,J=10,1H),5.33-5.37(s,2H),5.29(m,1H),1.34-1.35(d,6H):LCMS的C₂₀H₁₈F₃N₅O₃[M]⁺是433.4,发现433.83,在4.00min(LCMS 94%)。

[1139] 实例64

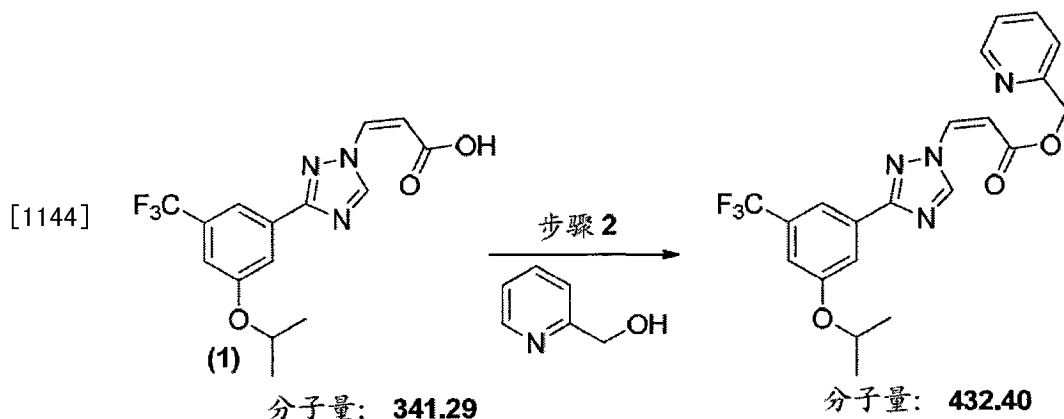
[1140]



[1141] 中间体(1)的合成



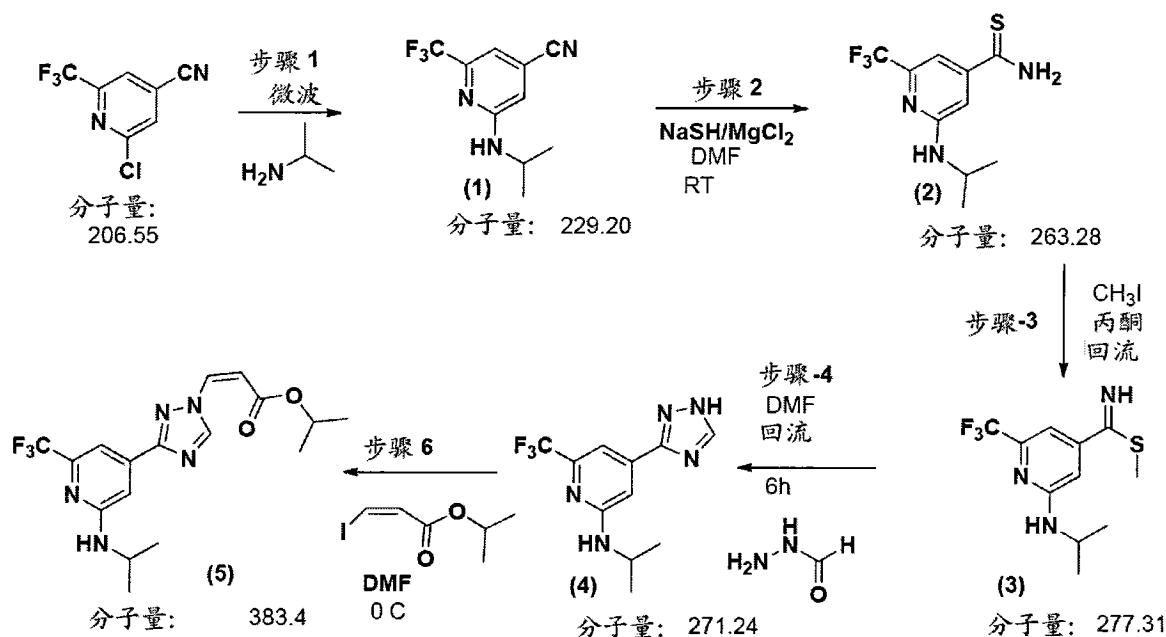
[1143] 在一个配置有氮气进气孔以及橡胶中隔的250mL的3颈圆底烧瓶中,将实例44(13.0g,1.0当量)溶解在THF:水(1:1)(40mL:40mL)中并且添加LiOH(2.85g,2.0当量)。将该反应混合物在室温下搅拌3-4h。反应的进展通过硅胶TLC分析来跟踪,用20%乙酸乙酯-正己烷作为流动相。SM R_f=0.60并且产物R_f=0.1。将反应混合物倾倒进入水(100mL)中并且用稀释的HCl进行酸化。获得白色产物。将该化合物通过真空进行过滤并且通过旋转蒸发(25℃,20mmHg)进行浓缩以给出10.0g纯化化合物。产率86.4%。质谱:341.9。



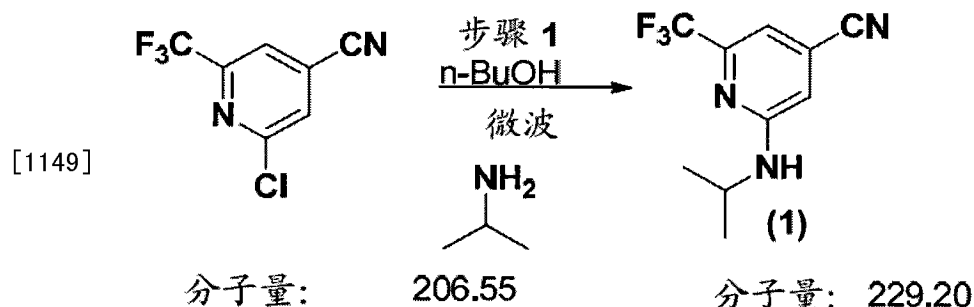
[1145] 在一个配置有氮气进气孔以及橡胶中隔的10mL的3颈圆底烧瓶中,将中间体-1 (0.1g,1.0当量)溶解在DCM(2.5mL,25V)中。将该反应混合物冷却至0℃。向这一反应混合物中添加DIPEA(0.042g,1.1当量)、HATU(0.122g,1.1当量)以及吡啶-2-甲醇(0.035g,1.1当量)。将该反应混合物在0℃维持1-2h。反应的进展通过硅胶TLC分析来跟踪,用50%乙酸乙酯-己烷作为流动相。SM $R_f=0.20$ 并且产物 $R_f=0.4$ 。将反应混合物通过硅藻土床进行过滤并且在减压下通过旋转蒸发(25℃,20mmHg)进行浓缩以给出0.132g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:正己烷作为流动相)对该粗反应混合物进行纯化。将该柱(5x10cm)装填己烷并且以梯度方式(乙酸乙酯(在己烷中)从25%开始至30%,分部收集(每部分25mL))以乙酸乙酯开始洗脱。化合物以30%乙酸乙酯(在己烷中)开始洗脱。将包含此种TLC特征曲线的部分收集在一起以获得纯化合物(10mg),产率7.93%。¹HNMR[400MHz CDCl₃]δ9.76(s,1H),8.65-8.66(d,1H),7.98(s,1H),7.84(s,1H),7.73-7.76(m,1H),7.36-7.41(m,2H),7.20(s,1H),5.85-5.88(d,J=11.2,1H),5.39(s,2H),4.70-4.73(m,1H),1.35-1.39(m,6H):LCMS的C₂₁H₁₉F₃N₄O₃[M+1]⁺是432.4,发现432.96,在4.21min(LCMS 90%)。

[1146] 实例65

[1147]



[1148] 中间体(1)的合成

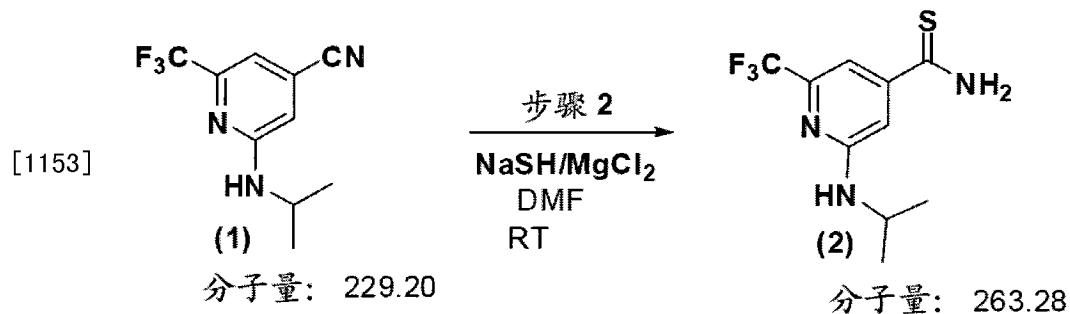


[1150] 在一个25mL容量的微波密封管中将2-氯-6-三氟甲基异烟碱腈(1g)&异丙胺(0.571g)溶解在具有一滴浓HCl的正-BuOH(10mL)中。在150瓦特用微波辐射将反应混合物在130℃辐射30min。以TLC(用10%EtOAc-正-己烷作为流动相)监测该反应的完成。将反应

混合物在冰水浆料中进行淬灭。将化合物在乙酸乙酯(100mL x 2)中进行萃取并且将有机层用水(100mL x 2)进行洗涤&用无水Na₂SO₄进行干燥,进行过滤,并且在减压下通过旋转蒸发(40℃,20mmHg)进行浓缩以给出8g黄色油状物。按照原样使用得到的粗化合物而不另外地纯化。

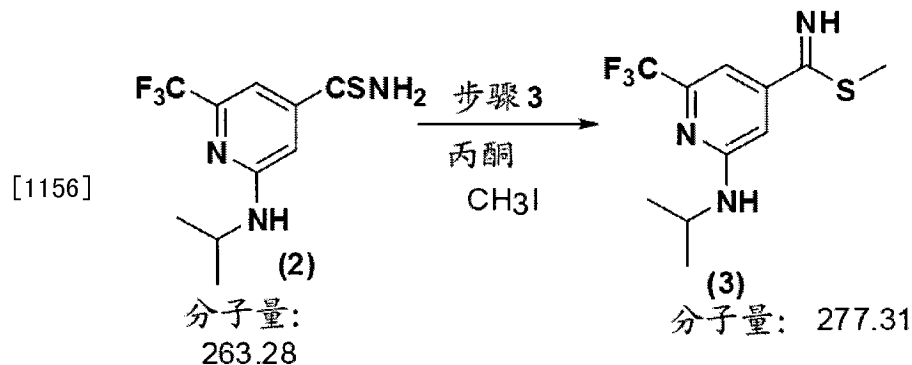
[1151] 通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对该粗反应混合物进行纯化。将该柱装填己烷并且以梯度方式(乙酸乙酯(在己烷中)从1%开始至3%,分部收集(25mL部分))以乙酸乙酯开始洗脱。化合物以2%乙酸乙酯(在己烷中)开始洗脱。将包含此种TLC特征曲线的部分收集在一起以获得纯化合物(0.8g)。

[1152] 中间体(2)的合成



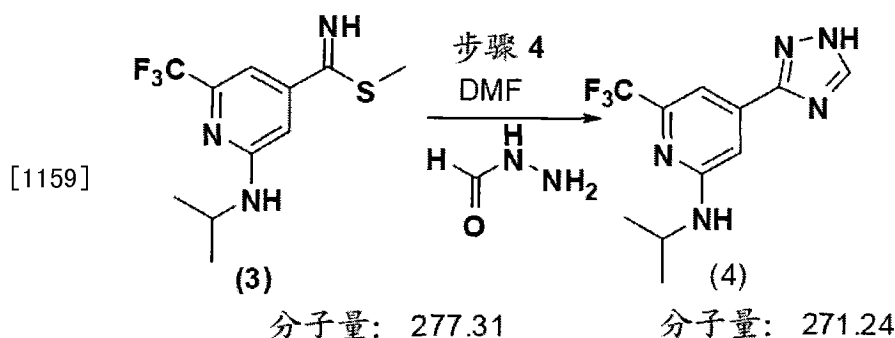
[1154] 在一个配置有氮气鼓泡器&磁力搅拌器的100mL的3颈圆底烧瓶中,在室温下将中间体1(0.750g,3.27mmol)、NaSH(0.275g,4.91mmol)、MgCl₂(0.996g,4.91mmol)溶解在7.5mL的DMF中。将反应混合物搅拌3h。以TLC(用20%EtOAc-正-己烷作为流动相)监测该反应的完成。将反应混合物倾倒入冰水浆料中并且用乙酸乙酯(50x3)对化合物进行萃取。将有机层用无水Na₂SO₄进行干燥,进行过滤,并且通过旋转蒸发进行浓缩以给出0.750g黄色油状物。将得到的粗化合物不经进一步纯化地进入下一步骤。

[1155] 中间体(3)的合成

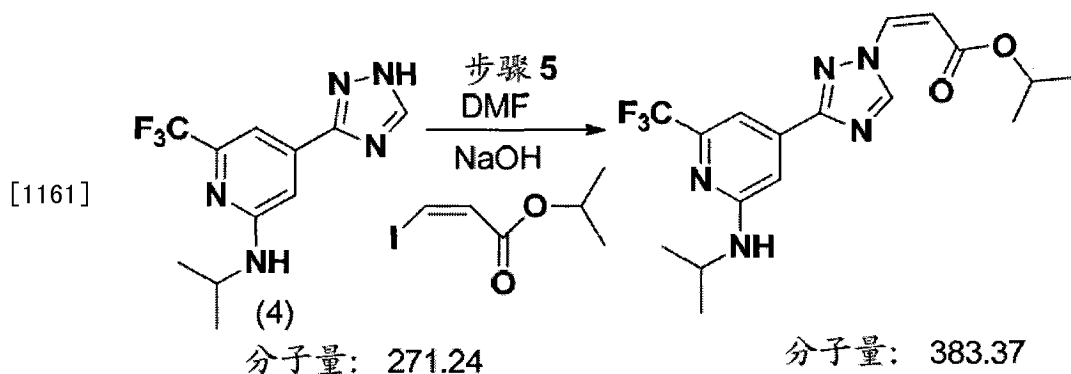


[1157] 在一个配置有氮气鼓泡器&磁力搅拌器的50mL的3颈圆底烧瓶中,在室温下将中间体2(0.750g,2.85mmol)、CH₃I(2.02g,14.25mmol)溶解在丙酮(7.5mL)中。将反应混合物回流2h。以TLC(用20%丙酮-正-己烷作为流动相)监测该反应的完成。将该反应混合物进行稀释&将粗化合物不经进一步纯化地进入下一步骤。

[1158] 中间体(4)的合成



[1160] 在一个配置有氮气鼓泡器、回流冷凝器&磁力搅拌器的50mL的3颈圆底烧瓶中,在室温下将中间体3(0.5g)、甲酰肼(0.216)溶解在DMF(5mL)中保持20min以形成非环化形式的中间体-4,通过质谱&以TLC确定该非环化形式的中间体-4为与SM比较的极点(polar spot)。将反应混合物在80-90℃加热6h,其针对与非环化形式相比较的非极性点推动该反应。以TLC(用50%EtOAc-正-己烷作为流动相)监测该反应的完成。然后将该反应混合物倾倒入冰水浆料中&用乙酸乙酯(3x 200mL)对化合物进行萃取。将有机层用无水Na₂SO₄进行干燥&进行浓缩以给出粗产物(0.5g)。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对该粗反应混合物进行纯化。将该柱装填己烷并且以梯度方式(乙酸乙酯(在己烷中)从5%开始至25%,分部收集(25mL部分))以乙酸乙酯开始洗脱。化合物以25%乙酸乙酯(在己烷中)开始洗脱。将包含此种TLC特征曲线的部分收集在一起以获得纯化化合物(0.350g)。

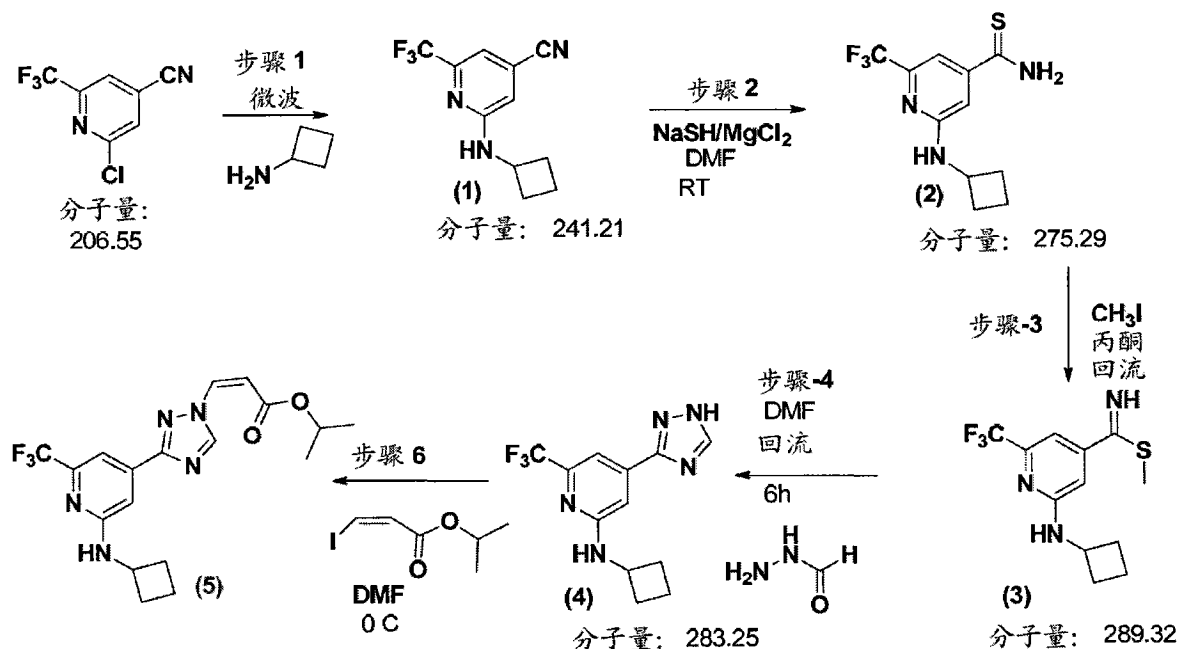


[1162] 在一个配置有氮气鼓泡器&磁力搅拌器的50mL的3颈圆底烧瓶中,在室温下将中间体4(0.250g)溶解在4mL的DMF中。在该反应混合物中滴加溶解在DMF(1mL)中的碘代丙烯酸乙酯(0.331g)。然后添加NaOH(0.073g)&将反应混合物在0℃下搅拌6h。以TLC(用30% EtOAc/正-己烷作为流动相)确定该反应的完成。反应如预期给出两种异构体化合物(顺式/反式)。然后将该反应混合物倾倒入冰水溶液中&用乙酸乙酯(3x50mL)进行萃取。将有机层用无水Na₂SO₄进行干燥&进行浓缩以给出粗产物(0.3g)。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对该粗反应混合物进行纯化。将该柱装填己烷并且以梯度方式(从1%开始至5%并且收集各部分(每一是25mL))以乙酸乙酯开始洗脱。化合物以5%乙酸乙酯(在己烷中)开始洗脱。将包含此种TLC特征曲线的部分收集在一起以获得纯化化合物(顺式)(80mg)。如果要求则将化合物通过combi flash进行进一步纯化以除去少量脂肪族杂质。¹H NMR[400MHz DMSO-d₆]δ9.24(s, 1H), 8.45-8.47(d, 1H), 7.89-7.91(d, 1H), 7.54-7.56(d, J=10.4, 1H), 7.10-7.12(d, 1H), 6.00-6.03(d, J=10, 1H), 5.06-5.10(m, 1H), 4.28-4.33(m, 1H), 1.27-1.29(d, 6H), 1.18-1.20(d, 6H):LCMS的C₁₇H₂₀F₃N₅O₂[M+1]⁺是383.37,发现

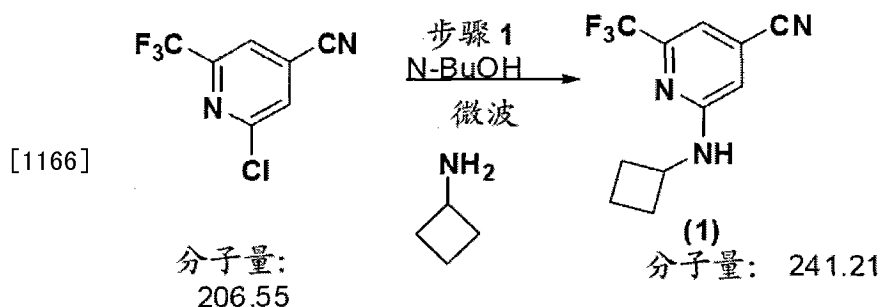
383.83, 在8.44min(LCMS 99.89%)。

[1163] 实例66

[1164]

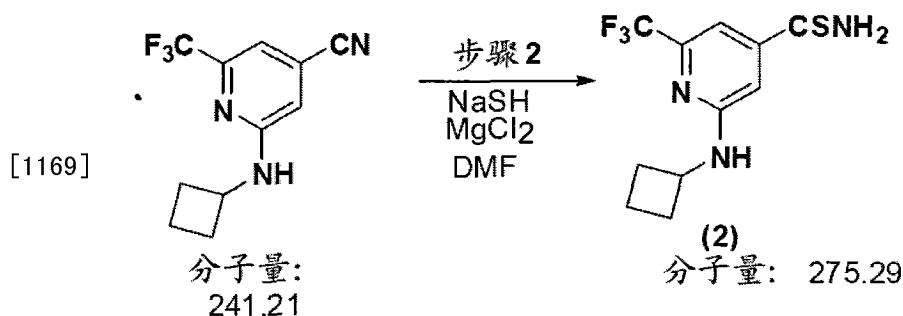


[1165] 中间体(1)的合成



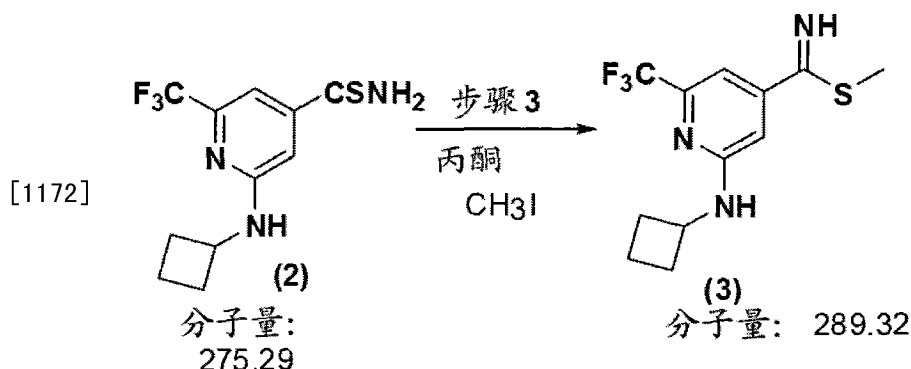
[1167] 在一个25mL容量的微波密封管中将2-氯-6-三氟甲基异烟碱腈(1g)&异丙胺(0.517g)溶解在正丁醇(10mL)中并且添加一滴浓HCl。将反应混合物在微波中在130℃辐射30min。以TLC(用10%EtOAc-正己烷作为流动相)监测该反应的完成。将反应混合物在冰水浆料中进行淬灭。将化合物在乙酸乙酯中进行萃取。将有机层用水洗涤两次&用Na₂SO₄进行干燥,进行过滤,并且通过旋转蒸发(40℃,20mmHg)进行浓缩以给出8g黄色油状物。将得到的粗化合物通过柱层析进行纯化。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:正己烷作为流动相)对该粗反应混合物进行纯化。将该柱装填己烷并且以梯度方式(乙酸乙酯(在己烷中)从1%开始至3%,分部收集(25-mL部分))以乙酸乙酯开始洗脱。化合物以2%乙酸乙酯(在己烷中)开始洗脱。将包含此种TLC特征曲线的部分收集在一起以获得纯化合物(0.8g)。

[1168] 中间体(2)的合成



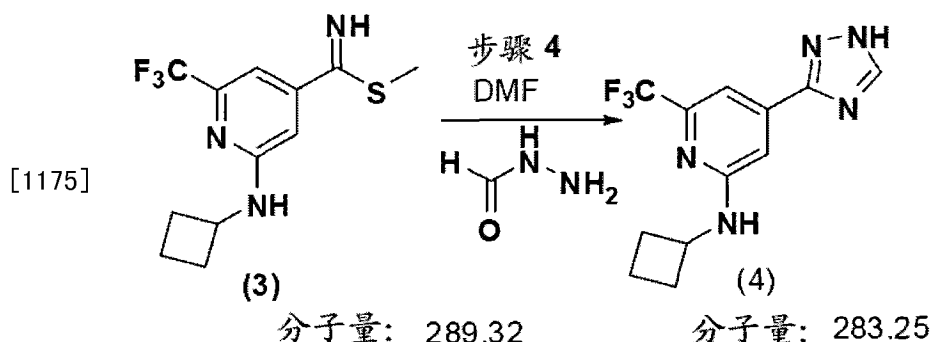
[1170] 在一个配置有氮气鼓泡器&磁力搅拌器的100mL的3颈圆底烧瓶中,在室温下将中间体1(0.750g)、NaSH(0.260g)、MgCl₂(0.945g)溶解在DMF(7.5mL)中。将反应在室温下搅拌3h并且以TLC(用20%EtOAc-正-己烷作为流动相)监测该反应的完成。然后将反应混合物倾倒入冰水中并且用乙酸乙酯(50x3)对化合物进行萃取。将有机层用无水Na₂SO₄进行干燥,进行过滤并且在减压下进行浓缩以给出0.750g黄色油状物。将得到的粗化合物不经任何分析地进入下一步骤。

[1171] 中间体(3)的合成



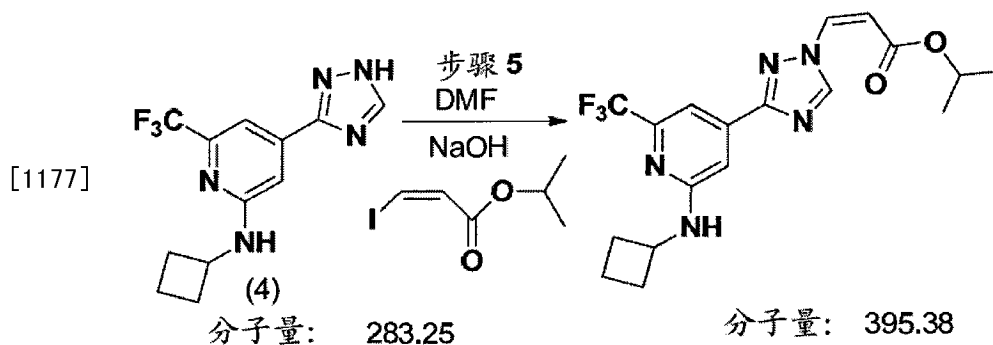
[1173] 在一个附置有氮气鼓泡器&磁力搅拌器的50mL的3颈圆底烧瓶中,在室温下将中间体2(0.75g)、CH₃I(1.93g)溶解在7.5mL丙酮中。将反应回流2h并且该反应的完成通过TLC来跟踪,用20%丙酮-正-己烷作为流动相。将该反应混合物进行稀释&将粗化合物转入下一步骤。

[1174] 中间体(4)的合成



[1176] 在一个附置有氮气鼓泡器、回流冷凝器&磁力搅拌器的50mL容量的3颈圆底烧瓶中,在室温下在20min之内将中间体3(0.5g)、甲酰肼(0.207)溶解在5mL的DMF中以形成非环化形式的中间体-4,通过质谱&以TLC确定该非环化形式的中间体-4为与SM(3)比较的极点(polar spot)。将反应混合物在80℃-90℃加热6h,其给出与非环化形式相比较的非极性点(non polar spot)。以TLC(用50%EtOAc-己烷作为流动相)监测该反应的完成。然后将该反

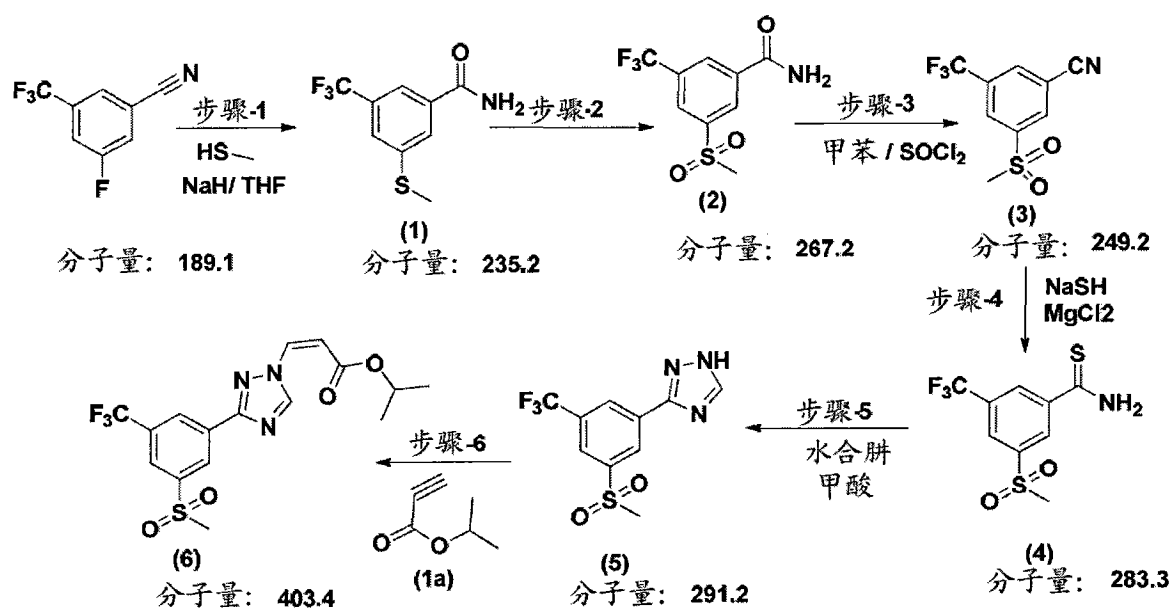
应混合物倾倒入冰水溶液中&用乙酸乙酯(3x200mL)对化合物进行萃取。将有机层用无水Na₂SO₄进行干燥&进行浓缩以给出粗化合物(0.5g)。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对该粗反应混合物进行纯化。将该柱装填己烷并且以梯度方式(乙酸乙酯(在己烷中)从5%开始至25%,分部收集(25mL部分))以乙酸乙酯开始洗脱。化合物以25%乙酸乙酯(在己烷中)开始洗脱。将包含此种TLC特征曲线的部分收集在一起以获得纯化化合物(0.350g)。



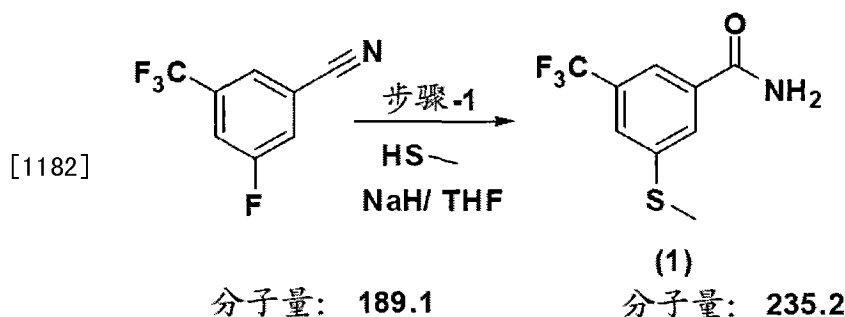
[1178] 在一个配置有氮气鼓泡器&磁力搅拌器的50mL的3颈圆底烧瓶中,在室温下将中间体4(0.250g)溶解在4mL的DMF中。在以上反应混合物中滴加溶解在DMF(1mL)中的碘代丙烯酸乙酯(0.317g)。向这一反应混合物中添加NaOH(0.07g)并且将反应在0℃搅拌6h。以TLC(用30%EtOAc/正-己烷作为流动相)确定该反应的完成。反应产生两种异构体化合物(顺式/反式)。将该反应混合物倾倒入冰水溶液中&用乙酸乙酯(3x50mL)进行萃取。将有机层用Na₂SO₄进行干燥&进行浓缩以给出粗产物(0.30g)。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对该粗反应混合物进行纯化。将该柱装填己烷并且以梯度方式(乙酸乙酯(在己烷中)从1%开始至5%,分部收集(25-mL部分))以乙酸乙酯开始洗脱。化合物以5%乙酸乙酯(在己烷中)开始洗脱。将包含此种TLC特征曲线的部分收集在一起以获得纯化化合物(顺式)(70mg)。¹H NMR[400MHz DMSO-d₆]δ9.47(s,1H),8.45-8.47(d,1H),8.15-8.17(d,1H),7.56-7.58(d,J=10,1H),7.12-7.14(d,1H),6.01-6.03(d,J=10.4,1H),5.07-5.10(m,1H),4.57-4.59(m,1H),2.50-2.51(m,2H),2.09-2.10(m,2H),1.76-1.78(m,2H),1.35-1.37(m,6H):LCMS的C₁₈H₂₀F₃N₅O₂[M+1]⁺是395.4,发现395.9,在8.62min(LCMS 98.61%)。

[1179] 实例67

[1180]

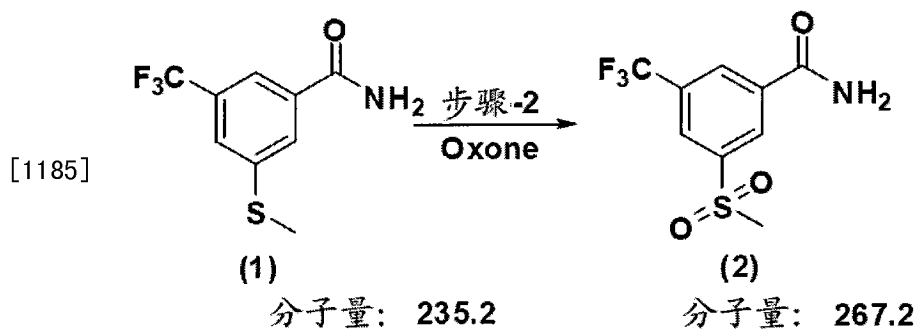


[1181] 中间体(1)的合成



[1183] 在一个配置有与氮气进气孔以及橡胶中隔适配的100mL恒压滴液漏斗的500mL的3颈圆底烧瓶中,将3-氟-5-(三氟甲基)苄腈(8.0g,1.0当量)溶解在丙酮(40mL)中。将硫代甲醇钠(3.42g,1.15当量)溶解在水中以制成21%水溶液并且在5°C在30min内滴加。将该反应的温度缓慢升至室温并且搅拌3h。然后将温度升至50°C-60°C并且再维持4-6h。反应的进展通过硅胶TLC分析(使用10%MeOH-DCM作为流动相)以及UV显谱来进行跟踪,SM $R_f=0.40$ 并且产物 $R_f=0.25$ 。将反应在25°C搅拌3hr并且在50°C-60°C搅拌4-6Hrs并且反应混合物是透明的将该反应物质通过水进行淬灭并且用乙酸乙酯(3x100mL)进行萃取。将合并的有机层用盐水50mL进行洗涤并且用硫酸钠进行干燥并且用buchi公司的旋转蒸发仪进行蒸发。将得到的粗化合物(白色,8g)经受另外的步骤,产率80.9%。质谱:(ES+)235.94(M+1)。

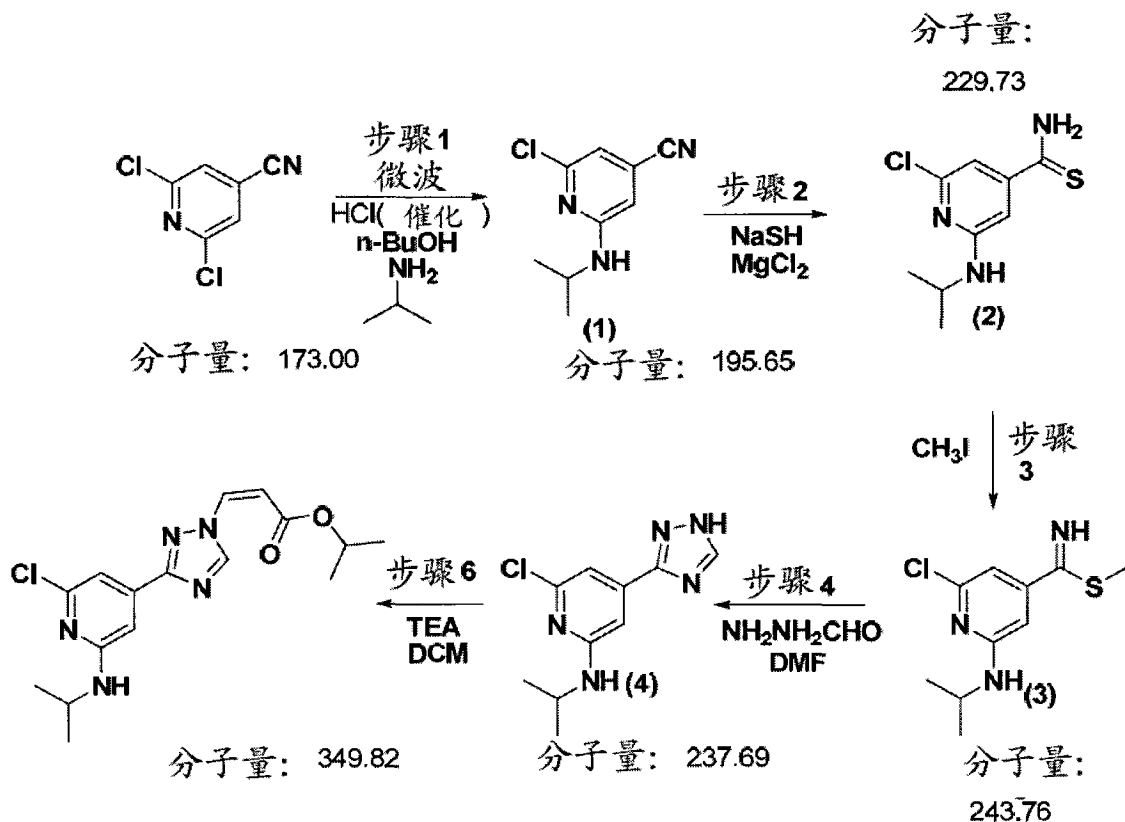
[1184] 中间体(2)的合成



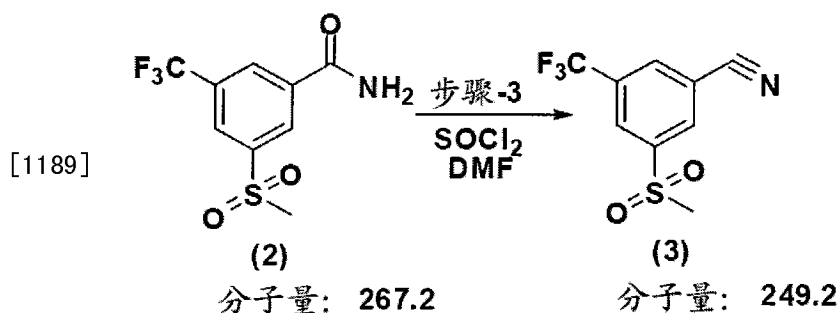
[1186] 在一个配置有与氮气进气孔以及橡胶中隔适配的100mL恒压滴液漏斗的500mL的

颈圆底烧瓶中,将中间体(1)(8.0g,10当量)溶解在丙酮(70mL)中。在室温下添加臭氧(36.5g,2当量)。将该反应搅拌12h。反应的进展通过硅胶TLC分析(使用30%EA:己烷作为流动相)以及UV显谱来进行跟踪,SM $R_f=0.30$ 并且产物 $R_f=0.20$ 。将反应搅拌12h并且白色固体(臭氧盐)通过利用Büchner漏斗过滤而得以分离并且用丙酮(100mL)进行洗涤。将合并的丙酮层通过旋转蒸发(40°C,20mmHg)进行浓缩以给出7.0g灰白固体。将得到的灰白色粗化合物(7g)经受另外的步骤,产率90.4%。质谱:(ES+)267.89(M+1)。

[1187]



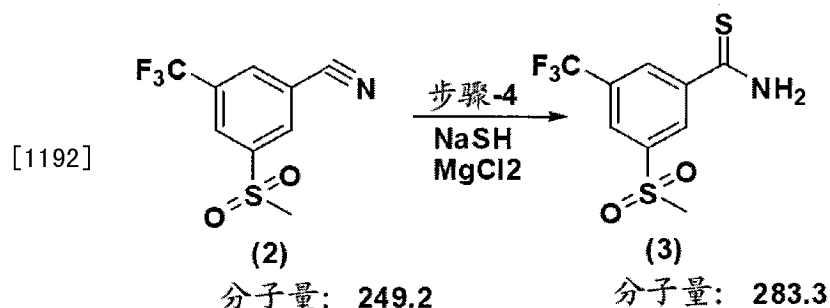
[1188] 中间体(3)的合成



[1190] 在一个3颈500mL圆底烧瓶中,将中间体2(7g,1当量)溶解在DMF(70mL,10Vol.)中并且添加亚硫酸二氯(3.8mL,2.0当量)并且将反应混合物回流至90°C保持12h。反应的进展通过硅胶TLC分析(使用30%EA:己烷作为流动相)以及UV显谱来进行跟踪,SM $R_f=0.20$ 并且产物 $R_f=0.35$ 。将反应混合物带至室温并且在冰-水浆料(300mL)中进行淬灭并且用碳酸氢钠溶液进行中和。在乙酸乙酯中(100mLx3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(100mL)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出5.0g粗化合物,产率95.0%。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对该粗反应混

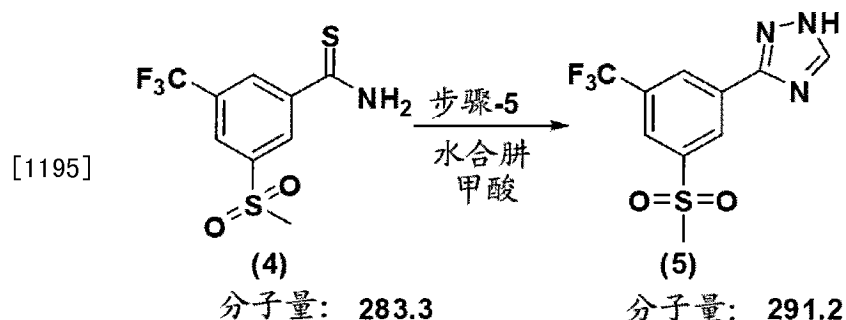
合物进行纯化。将该柱(5x20cm)装填己烷并且以梯度方式(乙酸乙酯(在己烷中)从15%开始至20%,分部收集(25-mL部分))以乙酸乙酯开始洗脱。化合物以15%乙酸乙酯(在己烷中)开始洗脱。将包含此种TLC特征曲线的部分收集在一起以获得纯化化合物(4g),产率62%。质谱:(ES-)247.97(M-1)。

[1191] 中间体(4)的合成



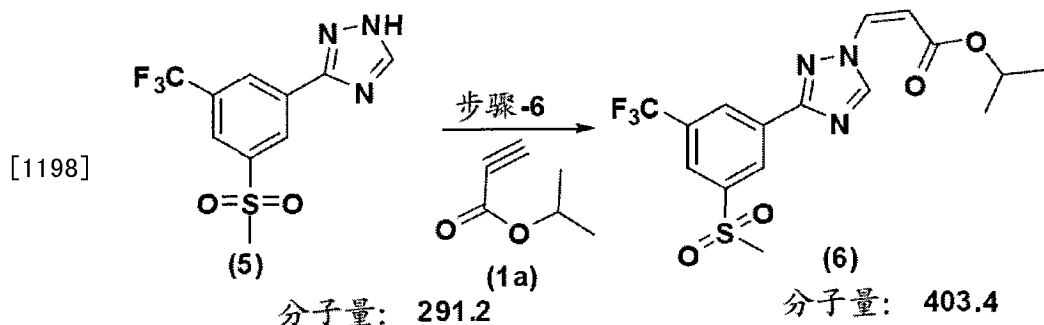
[1193] 在一个1颈250mL圆底烧瓶中,将中间体-3(4.0g,1.0当量)溶解在DMF(40mL,10V)中,在反应混合物中添加(1.80g,2.0当量)以及MgCl₂(3.58g,1.1当量)。将该反应混合物在室温下搅拌6-8h。反应的进展通过硅胶TLC分析(使用40%乙酸乙酯:己烷作为流动相)以及UV显谱来进行跟踪,SM R_f=0.30并且产物R_f=0.20。将反应混合物在冰-水浆料(300mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯(100mLx3)中进行萃取。用盐水溶液(100mL)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出4.0g粗化合物,产率88%。这一粗材料直接用于下一步骤而无需纯化。质谱:(ES-)281.9(M-1)。

[1194] 中间体(5)的合成



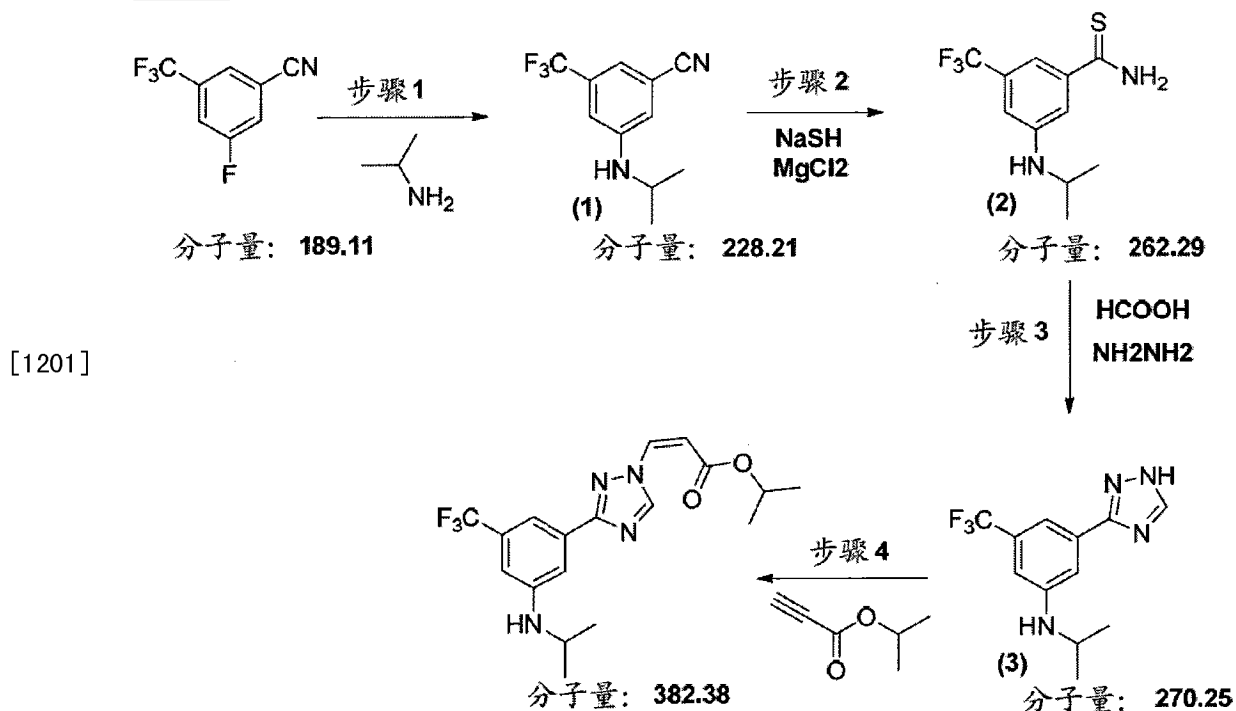
[1196] 在一个1颈250mL圆底烧瓶中,将中间体-4(4.0g,1.0当量)溶解在DMF(40mL,10V)中,添加水合肼(1.60g,2.0当量)并且搅拌反应混合物3h。然后添加甲酸(20mL,5vol)并且在相同温度下搅拌1h。然后将温度升至90℃并且维持10-12hrs。反应的进展通过硅胶TLC分析(使用10%甲醇:DCM作为流动相)以及UV显谱来进行跟踪,SM R_f=0.30并且产物R_f=0.20。将反应混合物在冰-水浆料(300mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯(100mL x 3)中进行萃取。用碳酸氢钠溶液(100x3mL)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出3.0g粗化合物。将得到的粗化合物(4.0g)进行柱纯化。通过柱层析(使用硅60/120并且使用甲醇:DCM作为流动相)对该粗反应混合物进行纯化。将该柱(5x10cm)装填DCM并且以梯度方式(甲醇(在DCM中)从3%开始至5%,分部收集(25mL部分))以甲醇开始洗脱。化合物以3%甲醇(在DCM中)开始洗脱。将包含此种TLC特征曲线的部分收集在一起以获得纯化化合物(3.0g),产率73.6%。

[1197] 中间体(6)的合成

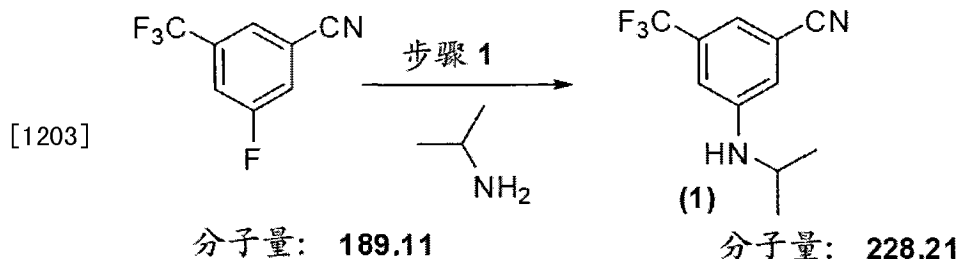


[1199] 在一个1颈25mL圆底烧瓶中,将中间体-5(0.10g,1.0当量)溶解在DCM(5mL, 50vol.)中,添加TEA(0.052g,1.2当量)并且添加丙酸异丙酯(0.056g,1.2当量)。将反应混合物在0℃下搅拌2-3h。反应的进展通过硅胶TLC分析(使用10%甲醇:DCM作为流动相)以及UV显谱来进行跟踪,SM $R_f=0.20$ 并且产物 $R_f=0.35$ 。将反应混合物在减压下进行浓缩以给出0.250g粗化合物。将得到的粗化合物(0.250g)进行柱纯化。通过柱层析(使用硅60/120并且使用甲醇:DCM作为流动相)对该粗反应混合物进行纯化。将该柱(2x10cm)装填DCM并且以梯度方式(甲醇(在DCM中)从1.5%开始至2.5%,分部收集(25-mL部分))以甲醇开始洗脱。化合物以1.5%甲醇(在DCM中)开始洗脱。将包含此种TLC特征曲线的部分收集在一起以获得纯化化合物(0.025g),产率18%。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.76(s,1H),8.28-8.92(m,3H),7.28-7.31(d, $J=10.8$,1H),5.77-5.80(d, $J=10.8$ Hz,1H),5.13-5.19(m,1H),3.17(s,3H),1.34-1.41(d,6H),:LCMS的 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{乙腈}]^+$ 是403.4,发现444.71,在6.653min。

[1200] 实例68

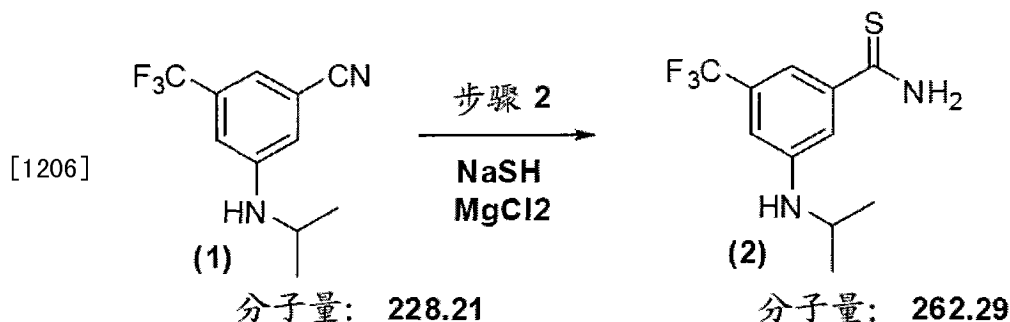


[1202] 中间体(1)的合成

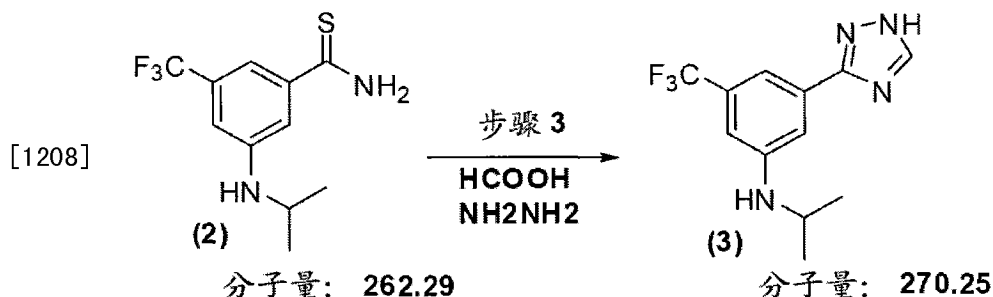


[1204] 在一个配置有氮气进气孔以及橡胶中隔的50mL的3颈圆底烧瓶中,将3-氟-5-三氟苄腈(1.25g,1.0当量)溶解在DMSO(25mL)中。将异丙胺(0.781g,2.0当量)和碳酸钾(3.18g,3.5当量)添加至这一反应混合物。将该反应混合物在100℃加热维持4-5h。反应的进展通过硅胶TLC分析来跟踪,用20%乙酸乙酯-正己烷作为流动相,SM $R_f=0.6$ 并且产物 $R_f=0.4$ 。将反应混合物倾倒在冰水(100mL)中并且用EtOAc(3x50mL)进行萃取。将合并的有机层用盐水溶液(3x50mL)进行洗涤,用MgSO₄进行干燥,进行过滤,并且通过旋转蒸发(25℃,20mmHg)进行浓缩以给出1.0g粗化合物,该粗化合物不进行任何纯化地用于下一步骤,产率66.7%。质谱:228.70。

[1205] 中间体(2)的合成

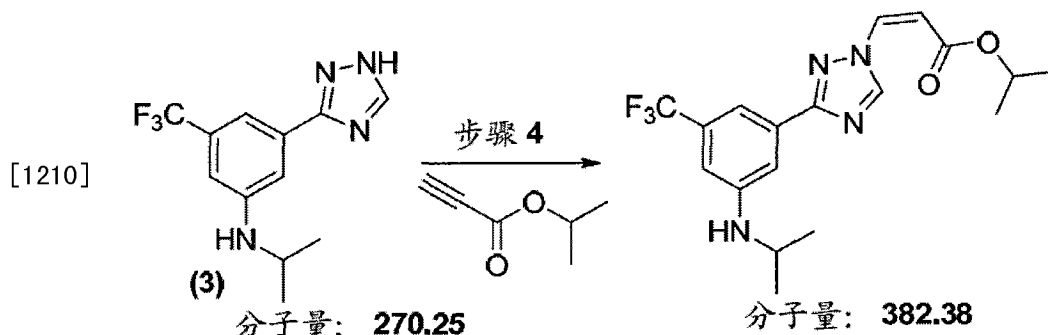


[1207] 在一个配置有氮气进气孔以及橡胶中隔的25mL的3颈圆底烧瓶中,将中间体-1(1.0g,1.0当量)溶解在DMF(10mL,10V)中,向这一反应混合物中添加NaSH(0.648g,2.0当量)接着添加MgCl₂(0.982g,1.1当量)。将反应混合物在室温下搅拌2-3h。反应的进展通过硅胶TLC分析来跟踪,用40%EtOAc-正己烷作为流动相,SM $R_f=0.5$ 并且产物 $R_f=0.3$ 。将反应混合物倾倒入冰-水(50mL)中并且将化合物用EtOAc(3x25mL)进行萃取。将合并的有机层用盐水溶液(3x25mL)进行洗涤,用MgSO₄进行干燥,进行过滤,并且通过旋转蒸发(25℃,20mmHg)进行浓缩以给出1.0g粗化合物,该粗化合物不进行任何纯化地用于下一步骤,产率87.03%。质谱:262.4。



[1209] 在一个配置有氮气进气孔以及橡胶中隔的50mL的3颈圆底烧瓶中,将中间体-2(1.0g,1.0当量)溶解在DMF(20mL,20V)中并且添加NH₂NH₂·H₂O(5.0mL,5V)。将该反应混合物在室温下搅拌1h。向这一反应混合物中添加HCOOH(5.0mL,5V)并且将反应混合物在90℃回

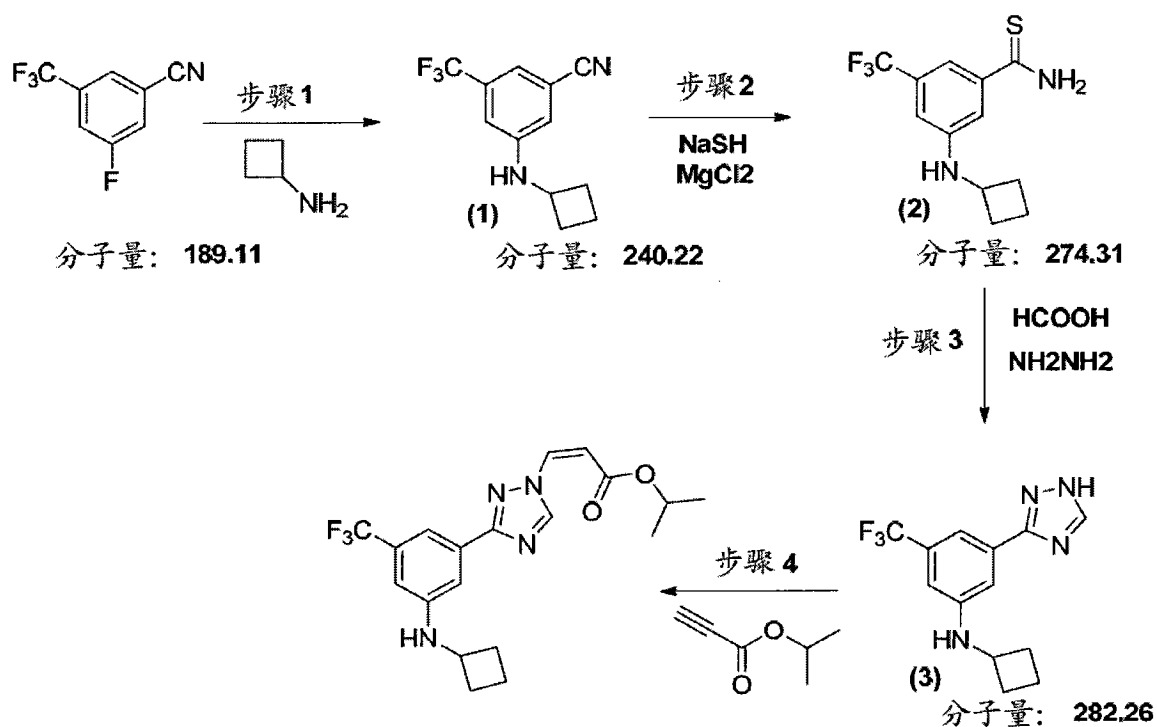
流2-3h。反应的进展通过硅胶TLC分析来跟踪,用50%乙酸乙酯-正己烷作为流动相。SM $R_f=0.50$ 并且产物 $R_f=0.3$ 。将反应混合物倾倒在冰水(100mL)中并且用饱和碳酸氢钠溶液进行中和。该反应混合物用EtOAc(3x50mL)进行萃取并且将合并的有机层用盐水溶液(3x50mL)进行洗涤,用MgSO₄进行干燥,进行过滤,并且通过旋转蒸发(25℃,20mmHg)进行浓缩以给出0.5g粗化合物。产率48.54%。质谱:270.40。



[1211] 在一个配置有氮气进气孔以及橡胶中隔的10-mL的3颈圆底烧瓶中,将中间体-3(0.250g,1.0当量)溶解在DCM(5.0mL,20V)中,,添加TEA(0.122g,1.3当量)以及丙炔酸异丙酯(0.134g,1.3当量)。将该反应混合物在室温下搅拌30mins。反应的进展通过硅胶TLC分析来跟踪,用50%乙酸乙酯-己烷作为流动相(SM; $R_f=0.30$ 并且产物 $R_f=0.5$)。将反应混合物通过旋转蒸发(25℃,20mmHg)进行浓缩以给出0.3g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对该粗反应混合物进行纯化。将该柱(5x10cm)装填己烷并且以梯度方式(乙酸乙酯(在己烷中)从5%开始至20%,分部收集(50-mL部分))以乙酸乙酯开始洗脱。化合物以20%乙酸乙酯(在己烷中)开始洗脱。将包含此种TLC特征曲线的部分收集在一起以获得纯化合物(10mg),产率2.86%。(1HNMR:400MHz,CDC13) δ 9.70(s,1H), δ 7.69(s,1H), δ 7.51(s,1H), δ 7.27-7.29(d:10.8Hz,1H), δ 6.84(s,1H), δ 5.68-5.71(d,J:10.8Hz,1H), δ 5.11-5.18(m,1H), δ 3.57-3.64(m,1H), δ 1.33-1.34(d,6H), δ 1.26-1.28(d,6H)。LCMS的C₁₈H₂₁F₃N₄O₂(M+1)⁺:382.38,发现:382.89,在4.481min(LCMS 95.57%)。

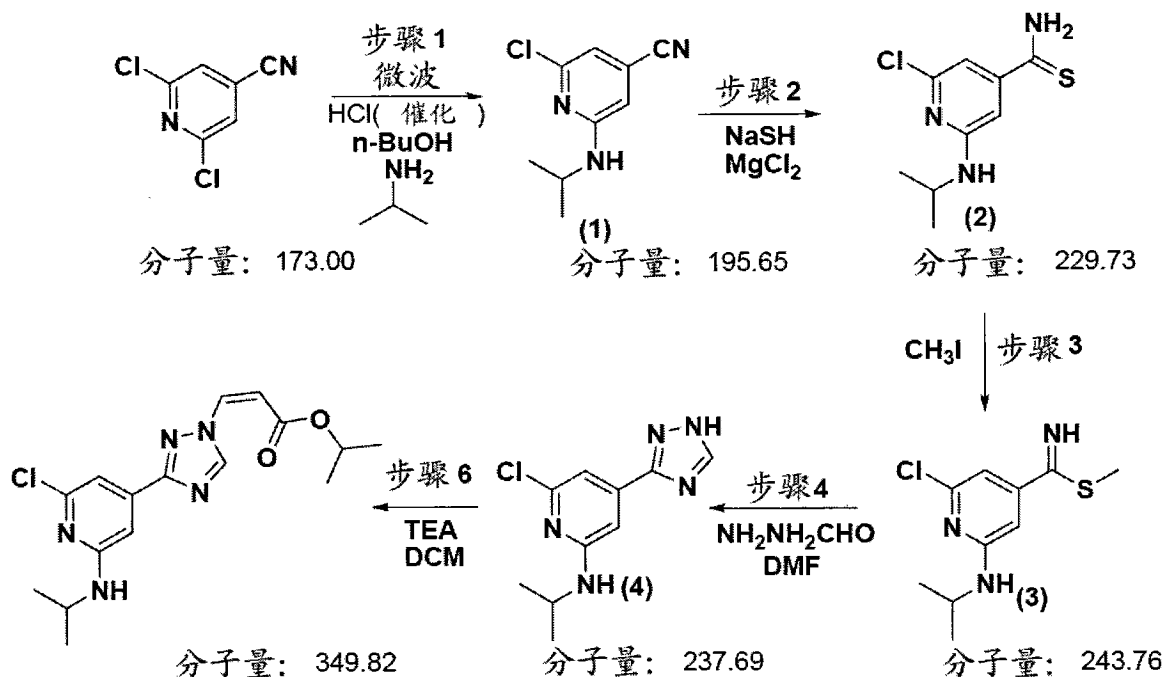
[1212] 实例69

[1213]

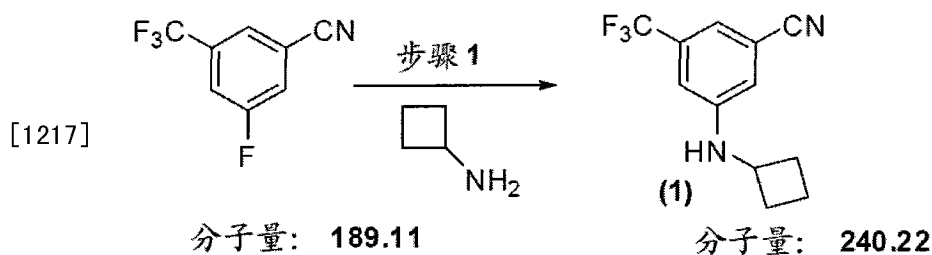


[1214] 中间体(1)的合成

[1215]



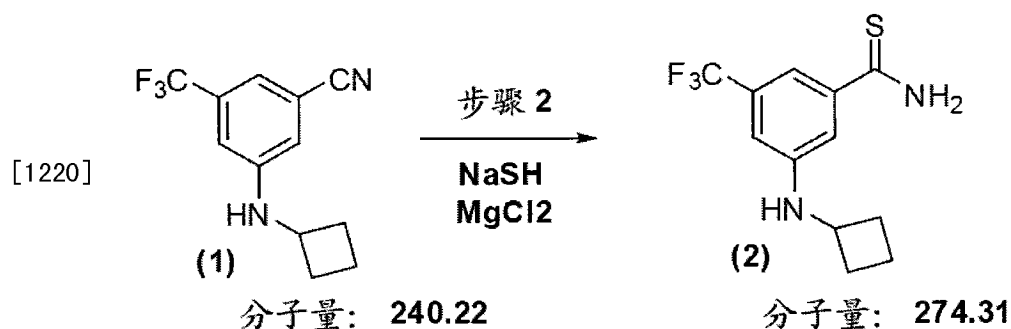
[1216] 中间体(1)的合成



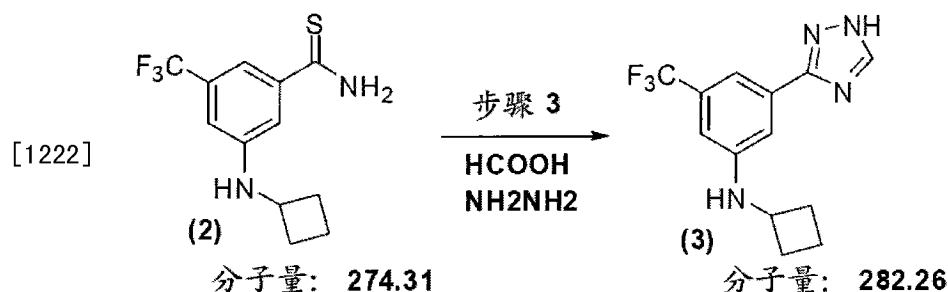
[1218] 在一个配置有氮气进气孔以及橡胶中隔的50-mL的3颈圆底烧瓶中,将3-氟-5-三

氟苄腈(1.5g, 1.0当量)溶解在DMSO(30mL)中并且添加环丁胺(1.128g, 2.0当量)以及碳酸钾(3.81g, 3.5当量)。将该反应混合物在100℃加热维持4-5h。反应的进展通过硅胶TLC分析来跟踪, 用20%乙酸乙酯-己烷作为流动相。SM $R_f=0.6$ 并且产物 $R_f=0.4$ 。将反应混合物倾倒在冰水(150mL)中并且用EtOAc(3x50mL)进行萃取。将合并的有机层用盐水溶液(3x50mL)进行洗涤, 用无水MgSO₄进行干燥, 进行过滤, 并且通过旋转蒸发(25℃, 20mmHg)进行浓缩以给出1.8g粗化合物, 该粗化合物不进行任何纯化地用于下一步骤。产率94.7%。质谱: 240.90。

[1219] 中间体(2)的合成

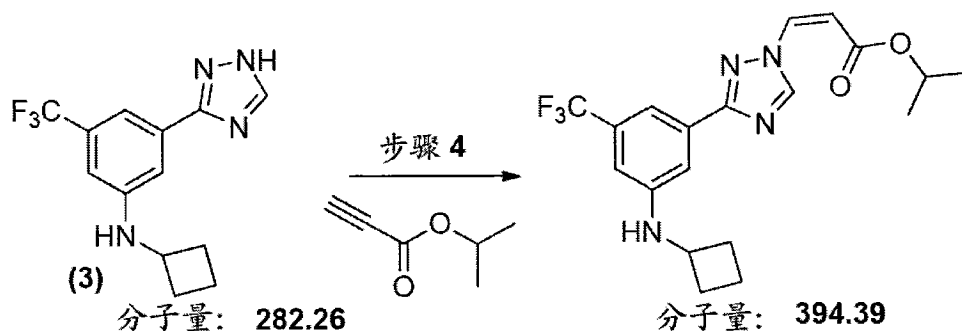


[1221] 在一个配置有氮气进气孔以及橡胶中隔的50-mL的3颈圆底烧瓶中, 将中间体-1(1.8g, 1.0当量)溶解在DMF(18mL, 10V)中并且连同MgCl₂(1.67g, 1.1当量)添加NaSH(1.11g, 2.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌2-3h。反应的进展通过硅胶TLC分析来跟踪, 用40%EtOAc-正己烷作为流动相。SM $R_f=0.5$ 以及产物 $R_f=0.3$ 。将反应混合物倾倒在冰水(100mL)中并且用EtOAc(3x50mL)进行萃取。将合并的有机层用盐水溶液(3x50mL)进行洗涤, 用无水Na₂SO₄进行干燥, 进行过滤, 并且通过旋转蒸发(25℃, 20mmHg)进行浓缩以给出2.0g粗化合物, 该粗化合物不进行任何纯化地用于下一步骤, 产率97.5%。质谱: 274.82。



[1223] 在一个配置有氮气进气孔以及橡胶中隔的100-mL的3颈圆底烧瓶中, 将中间体-2(2.0g, 1.0当量)溶解在DMF(250mL, 20V)中, 添加NH₂NH₂·H₂O(10.0mL, 5V)。将该反应混合物在室温下搅拌1h并且添加HCOOH(10.0mL, 5V)。将反应混合物在90℃回流2-3h。反应的进展通过硅胶TLC分析来跟踪, 用50%乙酸乙酯-正己烷作为流动相。SM $R_f=0.50$ 并且产物 $R_f=0.3$ 。将反应混合物倾倒在冰水(150mL)中并且用饱和碳酸氢钠溶液进行中和。将该反应混合物用EtOAc(3x100mL)进行萃取。将合并的有机层用盐水溶液(3x100mL)进行洗涤, 用MgSO₄进行干燥, 进行过滤, 并且通过旋转蒸发(25℃, 20mmHg)进行浓缩以给出1.9g粗化合物, 产率92.7%。质谱: 282.92。

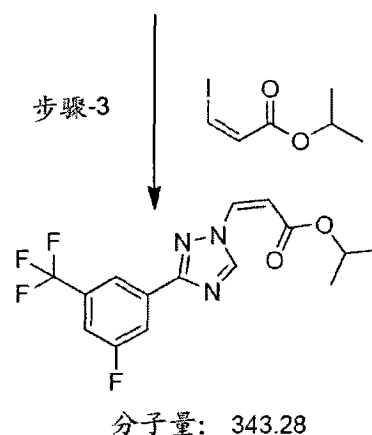
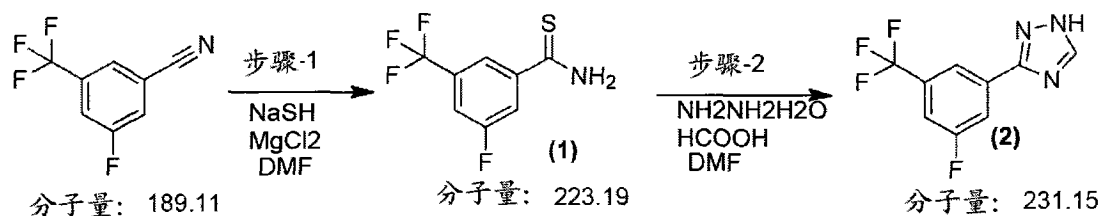
[1224]



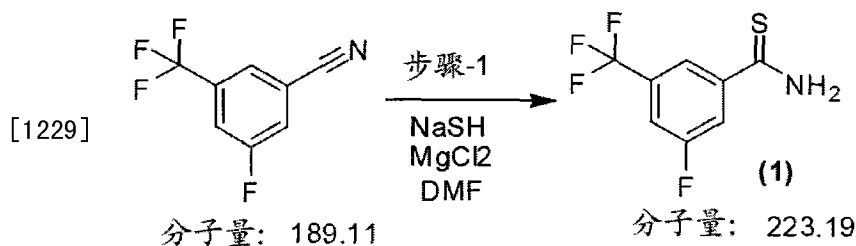
[1225] 在一个配置有氮气进气孔以及橡胶中隔的100mL的3颈圆底烧瓶中,将中间体-3 (12.5g, 1.0当量)溶解在DCM(40mL, 20V)中并且添加TEA(0.932g, 1.3当量)。向这一反应混合物中添加丙炔酸异丙酯(1.03g, 1.3当量)并且将反应在室温下搅拌30min。反应的进展通过硅胶TLC分析来跟踪,用50%乙酸乙酯-正己烷作为流动相。SM $R_f=0.30$ 并且产物 $R_f=0.5$ 。将反应混合物通过旋转蒸发(25°C, 20mmHg)进行浓缩以给出2.0g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对该粗反应混合物进行纯化。将该柱(5x10cm)装填己烷并且以梯度方式(乙酸乙酯(在己烷中)从5%开始至20%,分部收集(50mL部分))以乙酸乙酯开始洗脱。化合物以20%乙酸乙酯(在己烷中)开始洗脱。将包含此种TLC特征曲线的部分收集在一起以获得纯化合物(50mg),产率1.79%。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.71(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.27-7.30(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 6.80(s, 1H), 5.68-5.71(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 5.11-5.18(m, 1H), 4.17(宽s, D2O可交换, 1H), 4.02-4.04(m, 1H), 2.50-2.54(m, 2H), 1.83-1.91(m, 4H), 1.27-1.34(d, 6H)。:LCMS的 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 是394.39,发现是394.93,在R.T.4.631min(LCMS98.28%)。

[1226] 实例70

[1227]

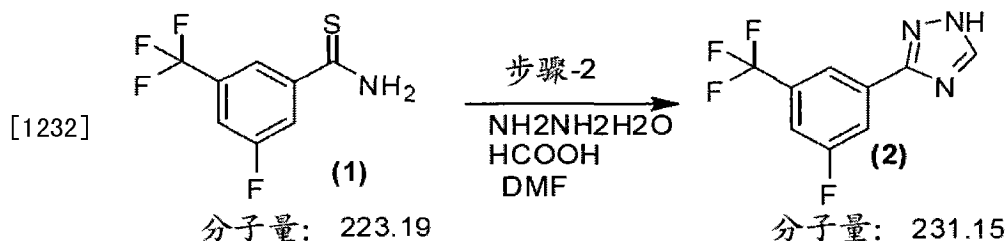


[1228] 中间体(1)的合成

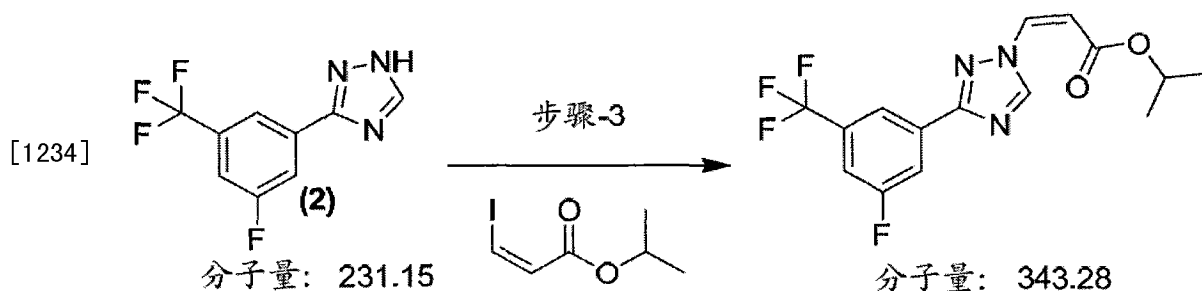


[1230] 在一个配置有氮气进气孔以及橡胶中隔的25-mL的3颈圆底烧瓶中,将3-氟-5-(三氟甲基)苯腈(3.0g,1.0当量)、MgCl₂·6H₂O(3.87g,1.2当量)、NaSH(1.07g)溶解在DMF(30mL)中。将该反应混合物在25-30℃下搅拌。反应的进展通过硅胶TLC分析(用20%EtOAc:正己烷作为流动相),其显示在30min之后起始材料耗尽。将反应用冰冷的水进行淬灭,并且观察到沉淀物,将沉淀物用布氏漏斗进行过滤并且用己烷进行洗涤以给出所要求的化合物。将反应连同冰冷的水搅拌10min,将固体分离并且将化合物通过过滤进行收集并且用己烷(30mL)进行洗涤。产率:4.08g(粗制)。

[1231] 中间体(2)的合成



[1233] 在一个配置有与水冷凝器、氮气进气孔以及橡胶中隔适配的温度计袋的100-mL的3颈圆底烧瓶中,将中间体-1(4.0g,1.0当量)溶解在DMF(40mL)中并且滴加水合肼(4.4mL,5当量)。将得到的反应混合物在室温下搅拌15-20min。向这一反应混合物中滴加甲酸(3.4mL,5.0当量)。将该反应混合物在85℃-90℃下搅拌。反应的进展通过硅胶TLC分析(用50%EtOAc:己烷作为流动相),其显示在3h之后起始材料耗尽。将反应在冰冷的水中进行淬灭,观察到沉淀物,将沉淀物进行过滤并且用己烷进行洗涤以给出所要求的化合物。将反应连同冰冷的水搅拌10min,将固体分离并且将化合物利用布氏漏斗通过过滤进行收集并且用己烷(100mL)进行洗涤。产率:0.07g。LCMS(%):滞留时间:3.122min,(5.08%),(M+H)⁺ 231.9。NMR:确定。

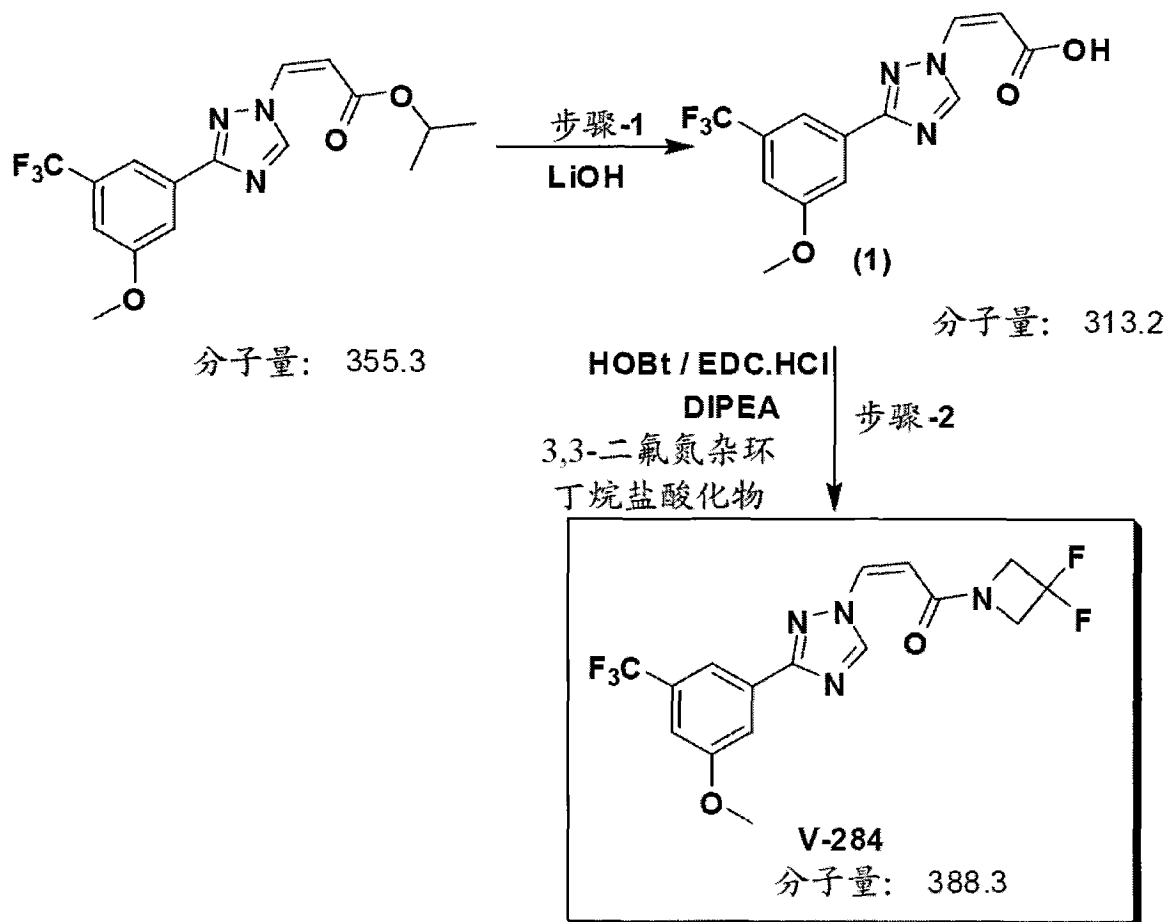


[1235] 在一个配置有与水冷凝器、氮气进气孔以及橡胶中隔适配的温度计袋的25-mL的3颈圆底烧瓶中,将中间体-2(0.07g,1.0当量)以及3-碘丙烯酸异丙酯(0.109g,1.5当量)以及NaOH(0.036g,3当量)溶解在DMF(2mL)中,将得到的反应混合物在0-5℃下搅拌。反应的进展通过硅胶TLC分析(用20%EtOAc-正己烷作为流动相),其显示在3h之后起始材料耗尽。将反应在冰水中进行淬灭并且利用乙酸乙酯(10*3mL)进行萃取,将合并的有机层用无水硫酸

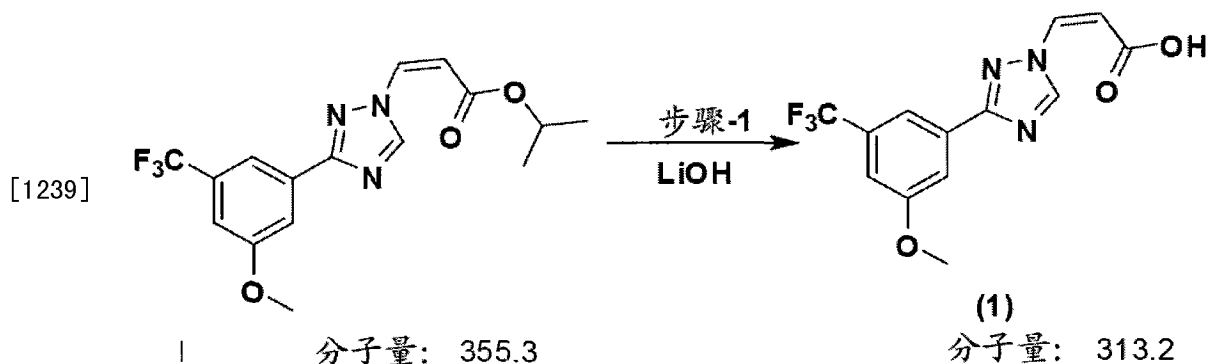
钠进行干燥并且在减压下进行浓缩以获得粗材料(0.10g),将该粗化合物经受柱层析,利用乙酸乙酯:己烷作为流动相。将该粗材料经受柱层析,使用乙酸乙酯:己烷作为流动相。以4%乙酸乙酯(在己烷中)对化合物进行洗脱,纯度不够因此接着是combiflash纯化。产率:0.03g(28.86%)。¹H NMR:δ=9.19(s,1H),8.10(s,1H),8.02-8.04(d,J=8Hz,1H),7.86-7.88(d,J=8Hz,1H),7.47-7.50(d,J=12Hz,1H),6.02-6.05(d,J=12Hz,1H),5.00-5.07(m,1H),1.23-1.25(d,6H)。LCMS:C₁₅H₁₃F₄N₃O₂(M+H)⁺计算值:343.28,发现值:343.85,在4.451min(LCMS 96.77%)。

[1236] 实例71

[1237]



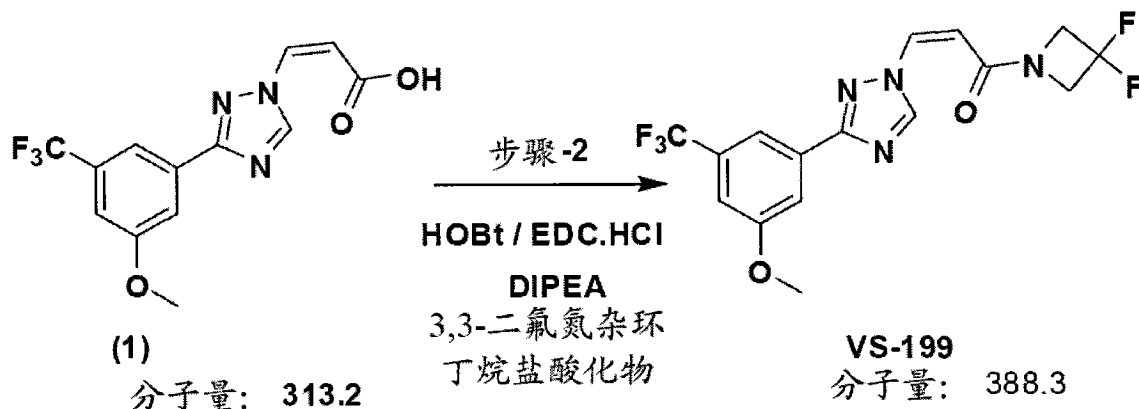
[1238] 中间体(1)的合成



[1240] 在一个1颈25mL圆底烧瓶中,将实例26(0.200g,1.0当量)溶解在THF(5mL,5vol.)和水(5mL,3.5Vol)中并且添加LiOH(0.035g,1.5当量)。将反应混合物在室温下搅拌2-

3hrs。反应的进展通过硅胶TLC分析(使用10%甲醇:DCM作为流动相)以及UV显谱来进行跟踪,SM $R_f=0.35$ 并且产物 $R_f=0.15$ 。将反应混合物在酸性冰-水浆料(30mL)中进行淬灭并且 在乙酸乙酯(25mL x 3)中进行萃取。用稀释HCl溶液(50mL)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠 进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出150mg粗化合物。将得到的白色粗化合物用于 另外的步骤,产率85.5%。质谱:(ES+)313.9(M+1)。

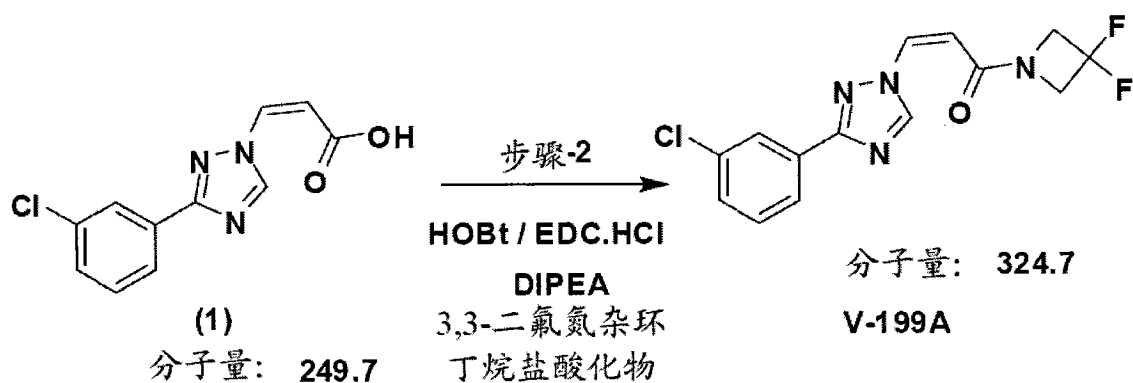
[1241]



[1242] 在一个3颈25mL圆底烧瓶中,在0°C在N₂气氛下将中间体1(0.145g,1.0当量)溶解在10mL的DCM中,添加DIPEA(0.075g,1.2当量)以及EDC.HCl(0.138g,1.5当量)以及3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸化物(0.075g,1.2当量)并且最后是HOBT(0.087g,1.2当量)。将反应混合物在0°C下搅拌3-4hrs。反应的进展通过硅胶TLC分析(使用10%甲醇:DCM作为流动相)以及UV显谱来进行跟踪,SM $R_f=0.15$ 并且产物 $R_f=0.40$ 。将反应搅拌3-4h并且将反应混合物在减压下利用旋转蒸发进行蒸发以给出0.150g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用甲醇:DCM作为流动相)对该粗反应混合物进行纯化。将该柱(2x10cm)装填DCM并且以梯度方式(甲醇(在DCM中)从1.5%开始至2.5%,分部收集(25-mL部分))以甲醇开始洗脱。化合物以1.5%甲醇(在DCM中)开始洗脱。将包含此种TLC特征曲线的部分收集在一起以获得纯化化合物(.060g),产率40.6%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 9.58(s,1H),7.28-8.35(m,3H),7.22-7.25(d,J=11.2,1H),5.61-5.64(d,J=10.8Hz,1H),4.45-4.58(m,4H);LCMS的C₁₆H₁₃F₅N₄O₂ [M+H]⁺是388.3,发现388.85,在RT 6.190min。

[1243] 实例72

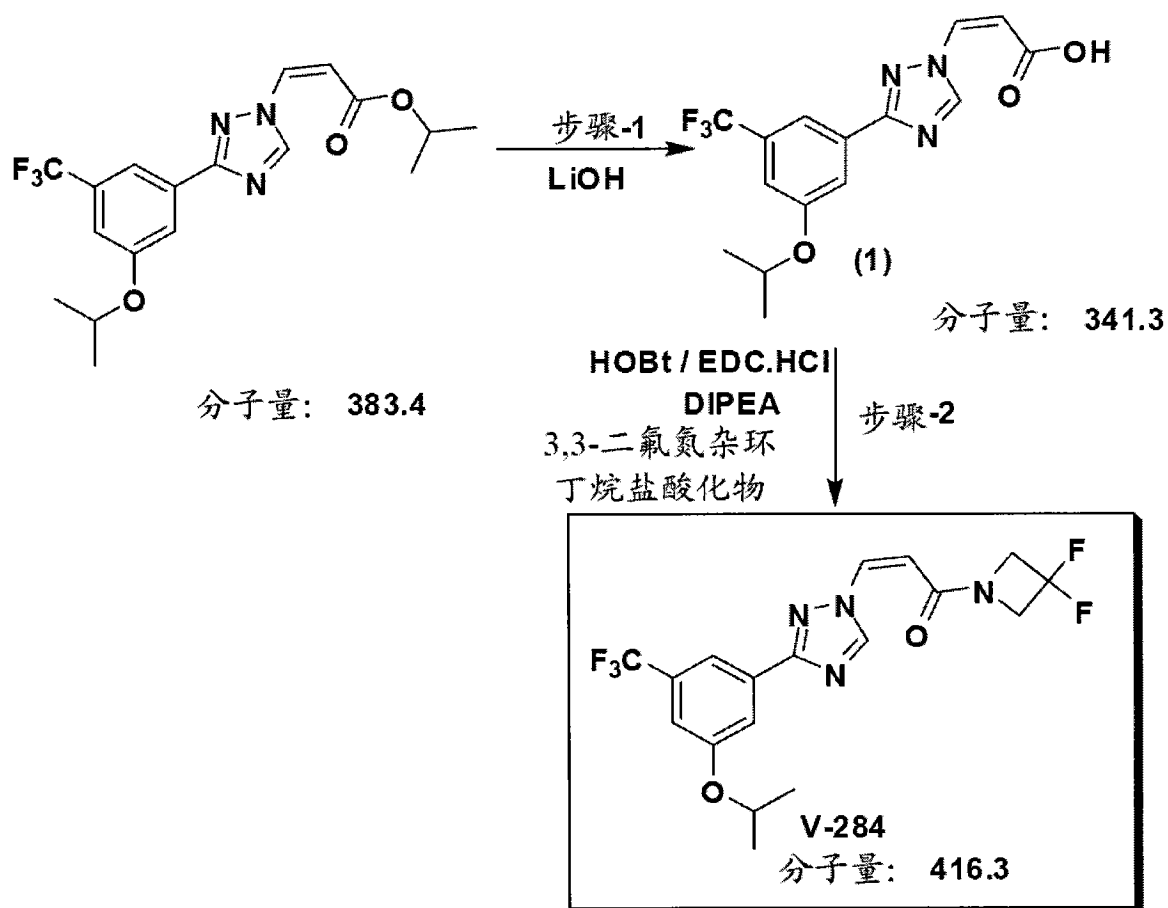
[1244]



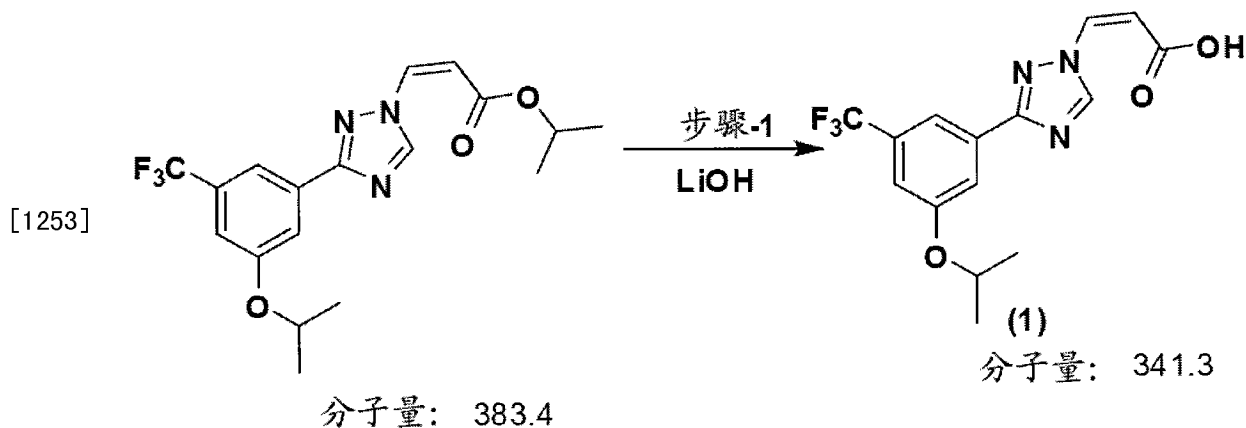
[1249] 在一个3颈25mL圆底烧瓶中,在0℃在N₂气氛下将中间体1(0.145g,1.0当量)溶解在10mL的DCM中,添加DIPEA(0.089g,1.2当量)、EDC HCl(0.167g,1.5当量)、3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸化物(0.075g,1.2当量)以及HOBT(0.105g,1.2当量)。将反应混合物在0℃下搅拌3.4hrs。反应的进展通过硅胶TLC分析(使用10%甲醇:DCM作为流动相)以及UV显谱来进行跟踪,SM R_f=0.15并且产物R_f=0.40。将反应搅拌3-4h并且将反应混合物在减压下利用旋转蒸发进行蒸发以给出0.2g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用甲醇:DCM作为流动相)对该粗反应混合物进行纯化。将该柱(2x10cm)装填DCM并且以梯度方式(甲醇(在DCM中)从1.5%开始至2.5%,分部收集(25-mL部分))以甲醇开始洗脱。化合物以1.5%甲醇(在DCM中)开始洗脱。将包含此种TLC特征曲线的部分收集在一起以获得纯化合物(0.080g),产率42.4%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ9.55(s,1H),7.38-8.15(m,4H),7.21-7.24(d,J=10.8,1H),5.60-5.63(d,J=10.8Hz,1H),4.45-4.57(m,4H);LCMS的C₁₄H₁₁ClF₂N₄O[M+H]⁺是324.7,发现324.77,在RT 5.899min。

[1250] 实例73

[1251]

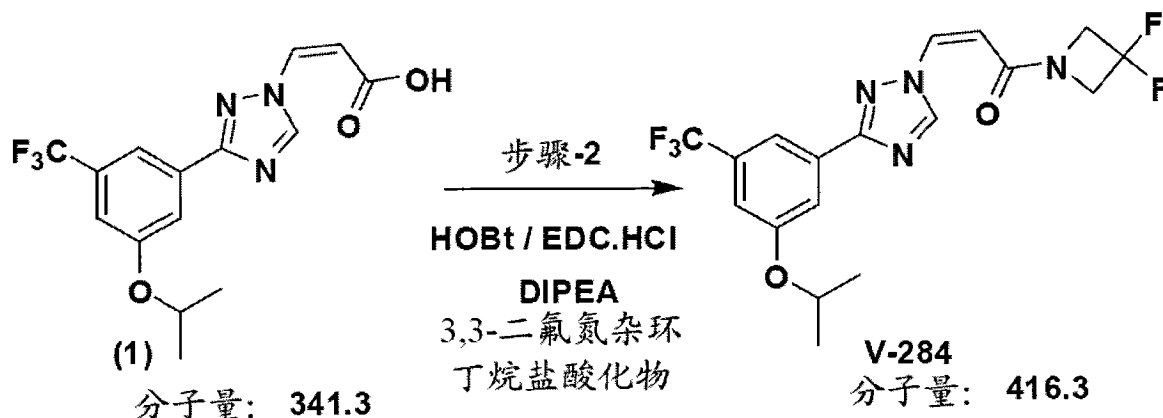


[1252] 中间体(1)的合成



[1254] 在一个1颈25mL圆底烧瓶中,将实例44(0.190g,1.0当量)溶解在THF(5mL,5vol.)中,添加水(5mL,3.5Vol)并且添加LiOH(0.035g,1.5当量)。将反应混合物在室温下搅拌2-3h。反应的进展通过硅胶TLC分析(使用10%甲醇:DCM作为流动相)以及UV显谱来进行跟踪,SM $R_f=0.35$ 并且产物 $R_f=0.15$ 。将反应混合物在酸性冰-水浆料(30mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯(25mL x 3)中进行萃取。用稀释HCl溶液(50mL)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出165mg粗化合物。将得到的白色粗化合物用于另外的步骤,产率86.3%。质谱:(ES+)341.9(M+1)。

[1255]

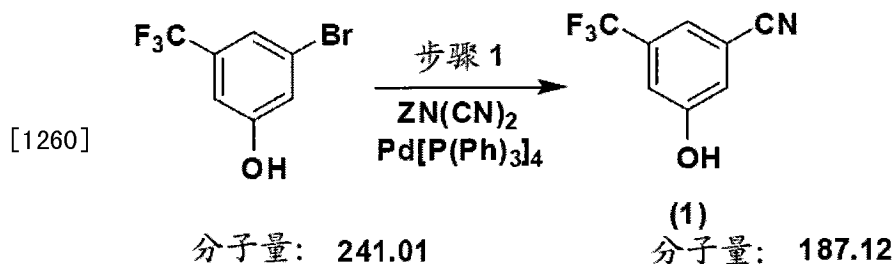


[1256] 在一个3颈25mL圆底烧瓶中,在0°C在N₂气氛下将中间体1(0.145g,1.0当量)溶解在10mL的DCM中,添加DIPEA(0.075g,1.2当量)接着添加EDC.HCl(0.138g,1.5当量)以及3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸化物(0.075g,1.2当量)以及HOBT(0.087g,1.2当量)。将反应混合物在0°C下搅拌3-4h。反应的进展通过硅胶TLC分析(使用10%甲醇:DCM作为流动相)以及UV显谱来进行跟踪,SM R_f=0.15并且产物R_f=0.40。将反应搅拌3-4h并且将反应混合物在减压下利用旋转蒸发进行蒸发以给出0.150g粗化合物。通过柱层析(使用硅60/120并且使用甲醇:DCM作为流动相)对该粗反应混合物进行纯化。将该柱(2x10cm)装填DCM并且以梯度方式(甲醇(在DCM中)从1.5%开始至2.5%,分部收集(25mL部分))以甲醇开始洗脱。化合物以1.5%甲醇(在DCM中)开始洗脱。将包含此种TLC特征曲线的部分收集在一起以获得纯化合物(0.010g),产率5.6%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 9.57(s,1H),7.97(s,1H),7.83(s,1H),7.22-7.25(d,J=10.8Hz,1H),7.20(s,1H),5.61-5.63(d,J=10.8Hz,1H),4.68-4.74(m,1H),4.45-4.57(m,4H),1.30-1.32(d,6H)。:LCMS的C₁₈H₁₇F₅N₄O₂是416.3,发现是416.83,在6.884min(LCMS 96.82%)。

[1257] 实例74

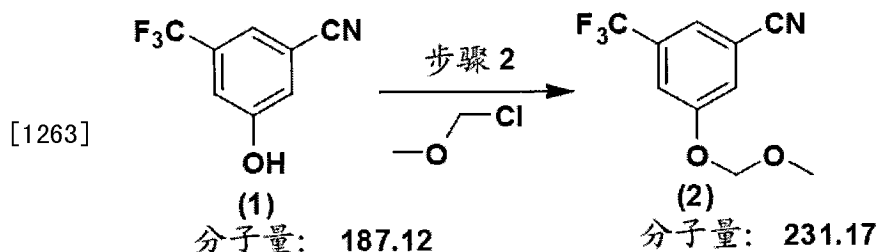
[1258] 实例74

[1259] 中间体(1)的合成



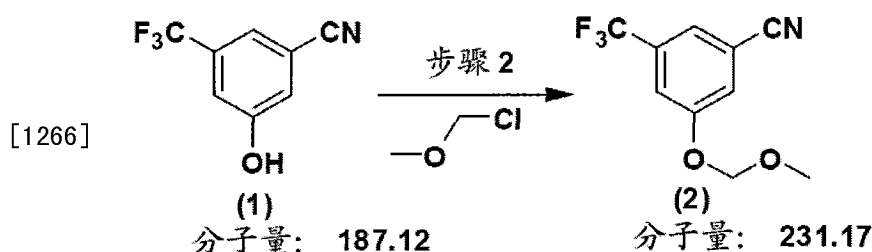
[1261] 在一个3颈100mL的RBF中,将3-溴-5-(三氟甲基)苯酚(2g,1当量)在DMF(25mL,25Vol.)中的搅拌溶液进行脱气。在反应中添加Zn(CN)₂(0.68g,0.7当量)以及Pd[P(Ph)₃]₄(1.9g,0.2当量)并且在90°C加热2h。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且在冰水浆料(200mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯中(50mL x 3)对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出1.5g粗化合物并且通过柱层析(使用乙酸乙酯和己烷作为流动相)对该化合物进行纯化。以6%乙酸乙酯(在己烷中)对产物进行洗脱以给出1.5g纯化合物。产率96.7%。质谱:187.9。

[1262] 中间体(2)的合成



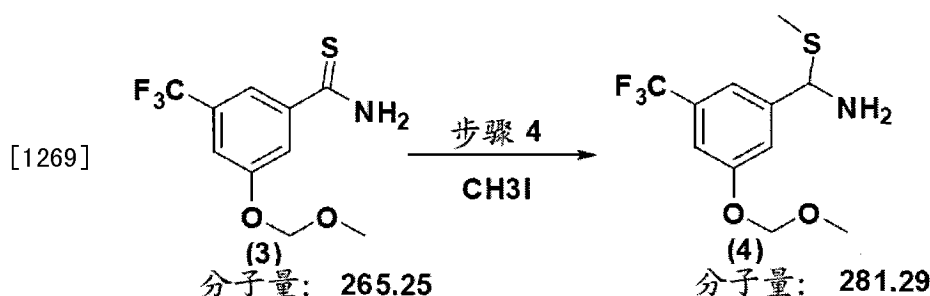
[1264] 在一个3颈50mL的RBF中,将3-羟基-5-(三氟甲基)苄腈(0.5g,1当量)溶解在THF(10mL,20Vo1.)中。在0℃滴加DIPEA(0.38g,1.1当量)以及氯甲基甲醚(0.23g,1.1当量)并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物在冰-水浆料(200mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯(50mL x 3)中对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL x 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出0.5g粗化合物。质谱:231.4。

[1265] 中间体(3)的合成



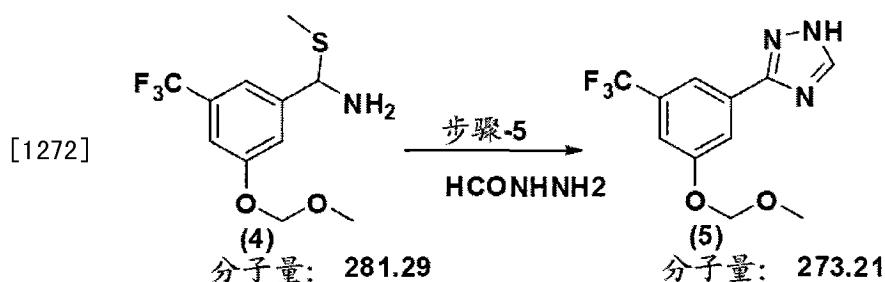
[1267] 在一个3颈50mL的RBF中,将3-羟基-5-(三氟甲基)苄腈(0.5g,1当量)溶解在THF(10mL,20Vo1.)中。在0℃滴加DIPEA(0.38g,1.1当量)以及氯甲基甲醚(0.23g,1.1当量)并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(2:8)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物在冰-水浆料(200mL)中进行淬灭并且在乙酸乙酯(50mL X 3)中对化合物进行萃取。用盐水溶液(50mL X 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出0.5g粗化合物。质谱:231.4。NMR:确定。

[1268] 中间体(4)的合成



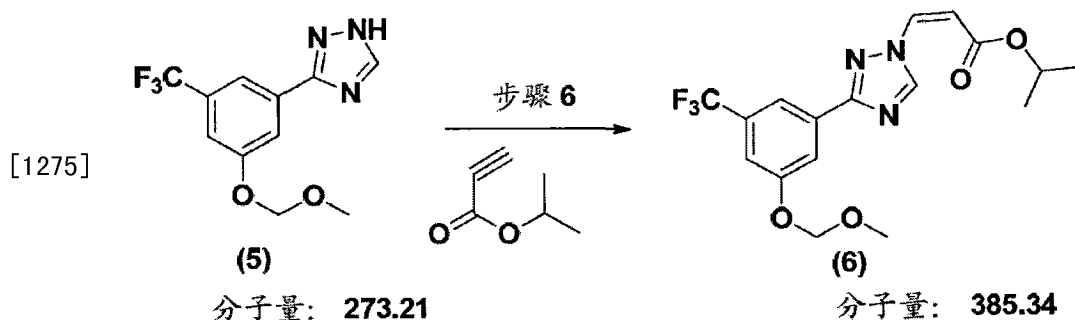
[1270] 在一个3颈50mL的RBF中,将3-(甲氧基甲氧基)-5-(三氟甲基)苯并硫代酰胺(0.6g,1当量)溶解在二乙醚(15mL,10Vo1)中并且在反应混合物中滴加甲基碘(1.58g,5.0当量)并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(5:5)作为流动相)监测反应的完成。将产物进行过滤并且用乙酸乙酯进行洗涤(3x50mL)。将产物在减压下进行干燥以给出0.6g粗化合物。质谱:281.41。

[1271] 中间体(5)的合成



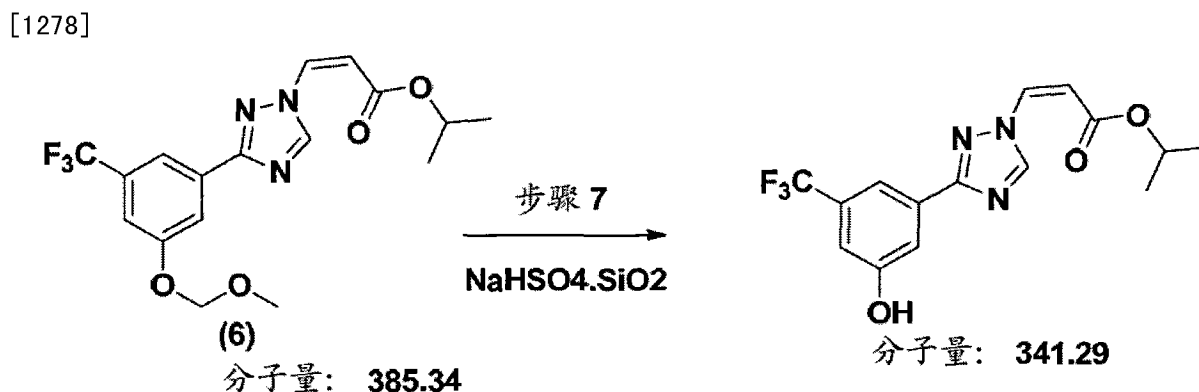
[1273] 在一个3颈100mL的RBF中,将3-(3-(甲氧基甲氧基)-5-(三氟甲基)苯基)(甲基硫代)甲胺(0.6g,1当量)与甲酰肼(0.25g,2当量)溶解在DMF(20mL)中并且将反应混合物在回流温度下搅拌2h。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(5:5)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物带至室温并且倾倒入水(100mL)中并且在乙酸乙酯中(100mL X 3)对化合物进行萃取。再次用水(100mL X 3)洗涤有机层,接着用无水硫酸钠进行干燥。将有机层在减压下进行浓缩以给出0.9g粗化合物,通过柱对该粗化合物进行纯化以给出0.25gm纯化合物。质谱: 273.4。

[1274] 中间体(6)的合成



[1276] 在一个3颈50mL的RBF中,将3-(3-(3-(甲氧基甲氧基)-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑(0.25g,1当量)溶解在DCM(15mL)中并且添加TEA(0.10g,1.1当量)随后是丙炔酸异丙酯(0.13g,1.3当量)。将该反应混合物在15℃下搅拌30min。以TLC(使用乙酸乙酯:正己烷(2:8)作为流动相)监测反应的完成。将反应混合物在减压下进行浓缩以给出0.5g粗化合物并且通过柱层析(使用乙酸乙酯和己烷作为流动相)对该化合物进行纯化。以4%乙酸乙酯(在己烷中)对产物进行洗脱以给出0.05g纯化合物,产率8.0%。LCMS:92%,NMR:确定。

[1277] (E)-异丙基3-(3-(1-((Z)-3-异丙氧基-3-氧丙-1-烯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯氧基)丙烯酸酯的合成。

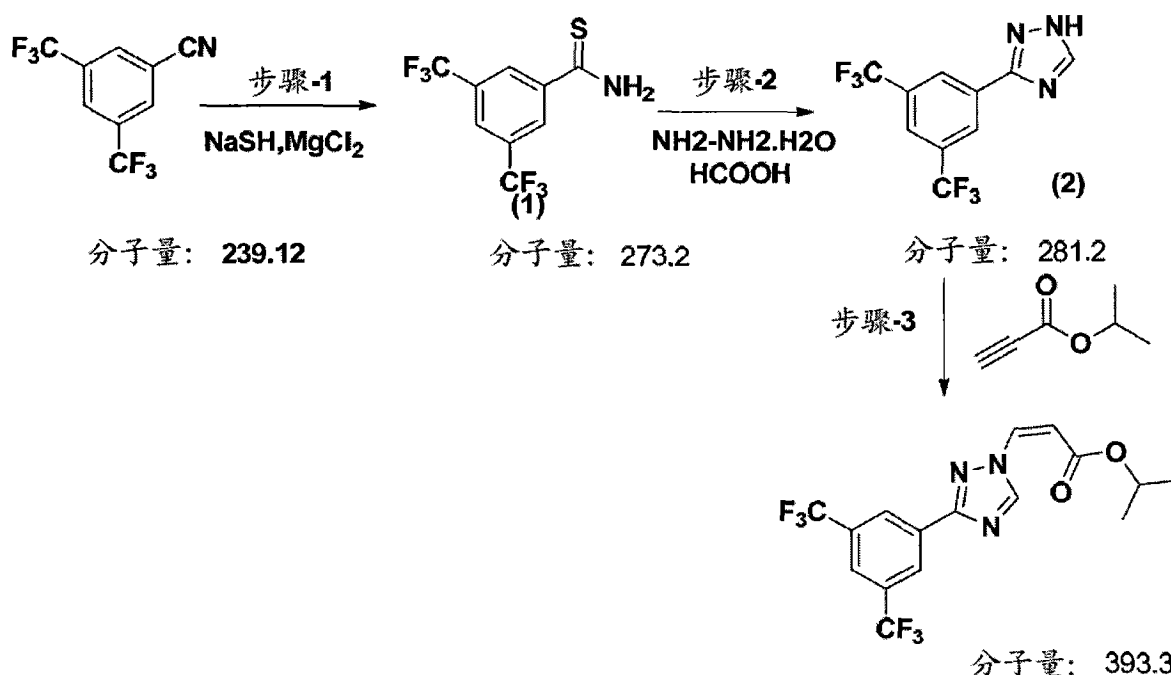


[1279] 在一个3颈50mL的RBF中,将(Z)-异丙基3-(3-(3-(甲氧基甲氧基)-5-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸酯(0.05g,1当量)溶解在DCM(5mL)中并且添加经活化

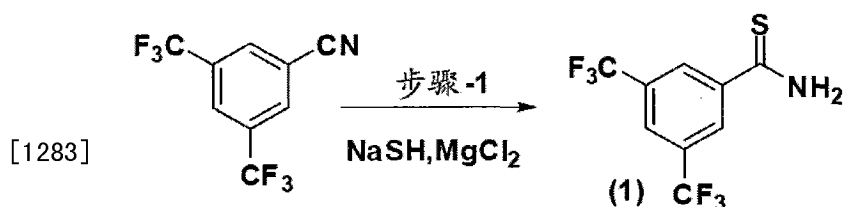
的NaHSO₄·SiO₂(0.050g)并且将反应混合物在室温下搅拌30min。以TLC(使用乙酸乙酯:己烷(3:7)流动相)监测反应的完成。将反应混合物进行过滤并且在减压下进行浓缩以给出0.02g纯化合物,产率45%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 10.5(s,1H,D₂O可交换),9.14(s,1H),7.703-7.707(d,2H),7.45-7.48(d,J=10Hz,1H),7.14(s,1H),5.973-5.998(d,J=10Hz,1H),5.02-5.08(m,1H), δ 1.22-1.24(s,6H):LCMS的C₁₅H₁₄F₃N₃O₃分子量是341.3,发现341.8,在3.812min(LCMS 98.66%)。

[1280] 实例75

[1281]



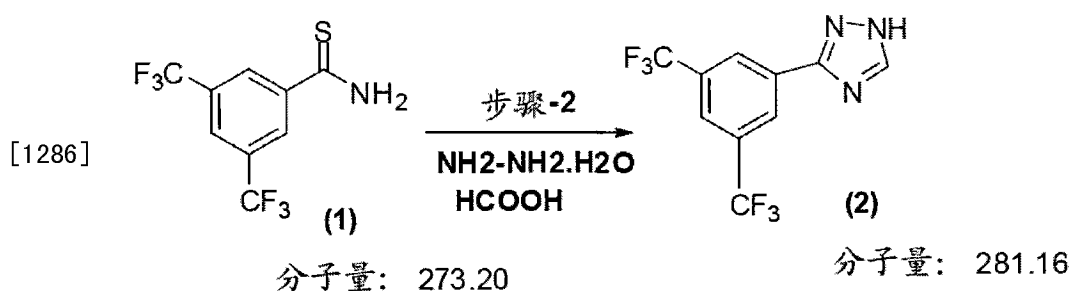
[1282] 中间体(1)的合成



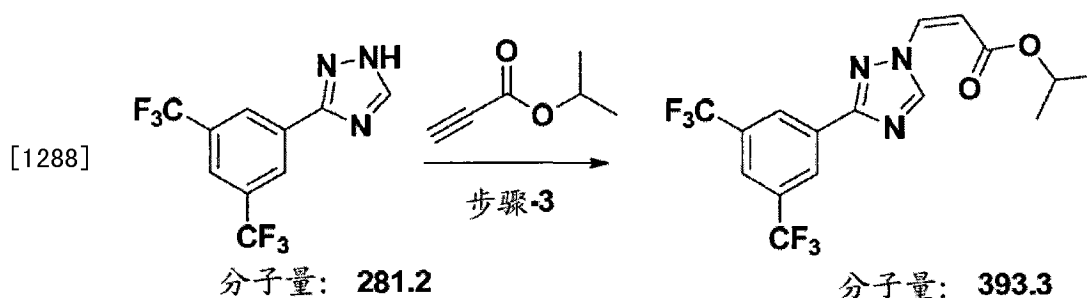
[1283]

[1284] 在一个配置有氮气进气孔以及橡胶中隔的100mL的3颈圆底烧瓶中,将3,5-双(三氟甲基)苄腈(5.0g,1.0当量)溶解在DMF(50mL,10V)中,添加NaSH(3.09g,2.0当量)以及MgCl₂(4.24g,1当量)。将反应混合物在室温下搅拌2-3h。反应的进展通过硅胶TLC分析来跟踪,用40%EtOAc-正己烷作为流动相。SM R_f=0.5以及产物R_f=0.3。将反应混合物倾倒在冰水(250mL)中并且用EtOAc(3x100mL)进行萃取。将合并的有机层用盐水溶液(3x100mL)进行洗涤,用MgSO₄进行干燥,进行过滤,并且通过旋转蒸发(25℃,20mmHg)进行浓缩以给出5.0g粗化合物,该粗化合物不进行任何纯化地用于下一步骤,产率87.5%。质谱[M+1]⁺:273.8。

[1285] 中间体-2的合成



[1287] 在一个配置有氮气进气孔以及橡胶中隔的250-mL的3颈圆底烧瓶中,将中间体-1 (5.0g, 1.0当量)溶解在DMF (50mL, 10V)中,添加 $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (25.0mL, 5V)。将该反应混合物在室温下搅拌1h。向这一反应混合物中添加 HCOOH (25.0mL, 5V)并且将反应混合物在90°C回流2-3h。反应的进展通过硅胶TLC分析来跟踪,用50%乙酸乙酯-正己烷作为流动相。SM $R_f=0.50$ 并且产物 $R_f=0.3$ 。将反应混合物倾倒在冰水(500mL)中并且用饱和碳酸氢钠溶液进行中和。将该反应混合物用EtOAc (3x100mL)进行萃取。将合并的有机层用盐水溶液 (3x100mL)进行洗涤,用 MgSO_4 进行干燥,进行过滤,并且通过旋转蒸发 (25°C, 20mmHg)进行浓缩以给出4.6g粗化合物,产率89.49%。质谱: 279.6 (-ve模式)。

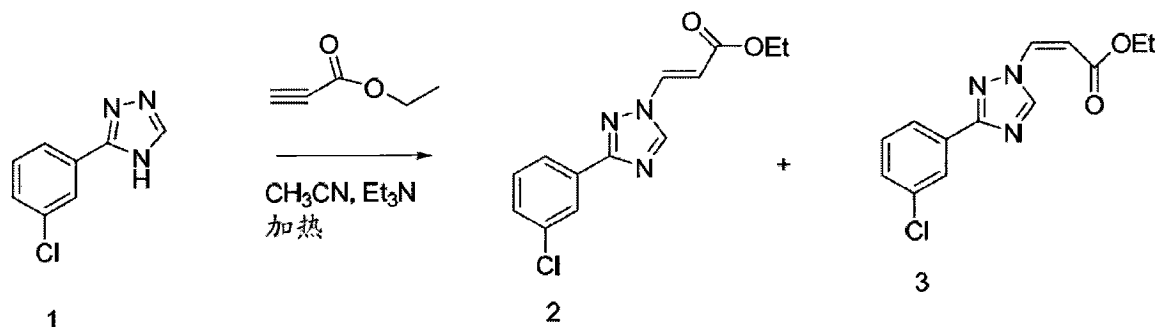


[1289] 在一个配置有氮气进气孔以及橡胶中隔的100mL的3颈圆底烧瓶中,将中间体-2 (4.5g, 1.0当量)溶解在DCM (45mL, 10V)中,添加TEA (2.10g, 1.3当量)以及丙炔酸异丙酯 (2.33g, 1.3当量)。将该反应混合物在室温下搅拌30min。反应的进展通过硅胶TLC分析来跟踪,用50%乙酸乙酯-己烷作为流动相,SM $R_f=0.30$ 并且产物 $R_f=0.5$ 。将反应混合物通过旋转蒸发 (25°C, 20mmHg)进行浓缩以给出5.8g粗化合物。通过柱层析 (使用硅60/120并且使用乙酸乙酯:己烷作为流动相)对该粗反应混合物进行纯化。将该柱 (5x10cm)装填己烷并且以梯度方式 (乙酸乙酯 (在己烷中)从5%开始至20%,分部收集 (50-mL部分))以乙酸乙酯开始洗脱。化合物以20%乙酸乙酯 (在己烷中)开始洗脱。将包含此种TLC特征曲线的部分收集在一起以获得纯化合物 (1.4g),产率22.26%。 ^1H NMR: CDCl_3 , 400MHz) δ 9.74 (s, 1H), δ 8.63 (s, 2H), δ 7.95 (s, 1H), δ 7.28-7.31 (d, J: 12.0Hz, 1H), δ 5.75-5.78 (d, J: 11.2Hz, 1H) δ 5.14-5.17 (m, 1H), δ 1.27-1.35 (m, 6H)。LCMS的 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2(\text{M}+1)^+$: 393.28, 发现是393.77, 在4.707min (LCMS 99.25%)。

[1290] 实例76、实例77、实例78、实例79、实例83的一般方法:在氮气下在室温下,将5-(3-氯苯基)-1,2,4-三唑 (0.50g, 3.4mmol), 对应的丙炔酸盐 (0.52mL, 5.1mmol) 以及数滴三乙胺在乙腈中的混合物搅拌12-16h。在减压下除去乙腈以给出一种残余油,通过快速层析 (3%-5% EtOAc/己烷)对该残余油进行纯化以给出顺式与反式两种异构体。分离出顺式异构体10%-30%并且分离出反式异构体30%-50%,总产率50%-80%。

[1291] 实例76

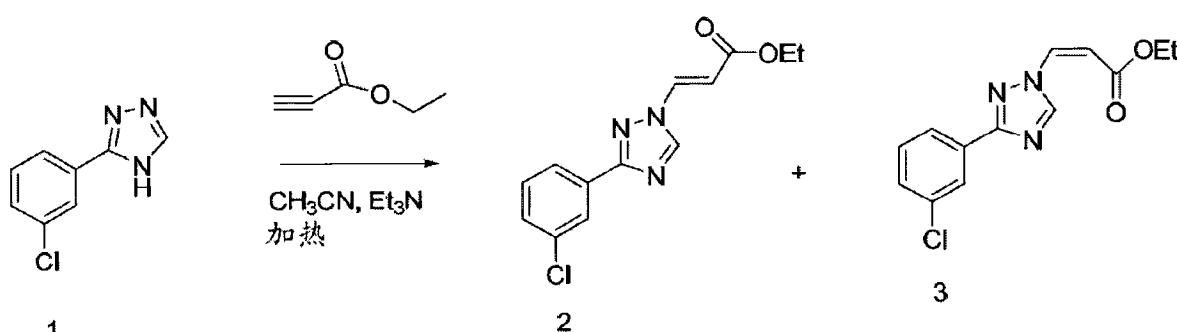
[1292]



[1293] 顺式-异构体: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): 1.34(2d, 6H), 5.15(m, 1H), 5.72(d, 1H), 7.21(d, 1H), 7.42(m, 2H), 8.0(m, 1H), 8.19(s, 1H), 9.72(s, 1H)。质谱(ESI): 291.90(M+H)。

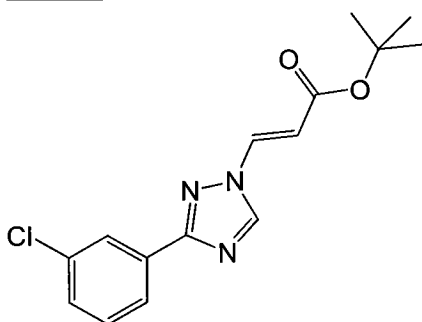
[1294] 实例77

[1295]



[1296] 实例78

[1297]

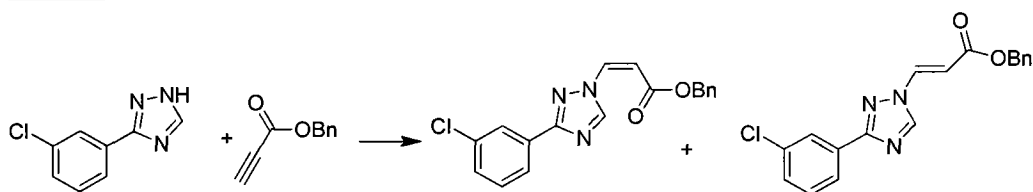


[1298] 来自实例21制备: 顺式-异构体: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): 1.58(s, 9H), 5.64(d, 1H), 7.22(d, 1H), 7.43(m, 2H), 8.0(m, 1H), 9.62(s, 1H), 8.22(s, 1H)。质谱(ESI): 306.3(M+H)。

[1299] 反式-异构体: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): 1.59(s, 9H), 6.61(d, 1H), 7.41(m, 2H), 7.89(d, 1H), 8.05(d, 1H), 8.15(s, 1H), 8.31(s, 1H)。质谱(ESI): 306.3(M+H)。

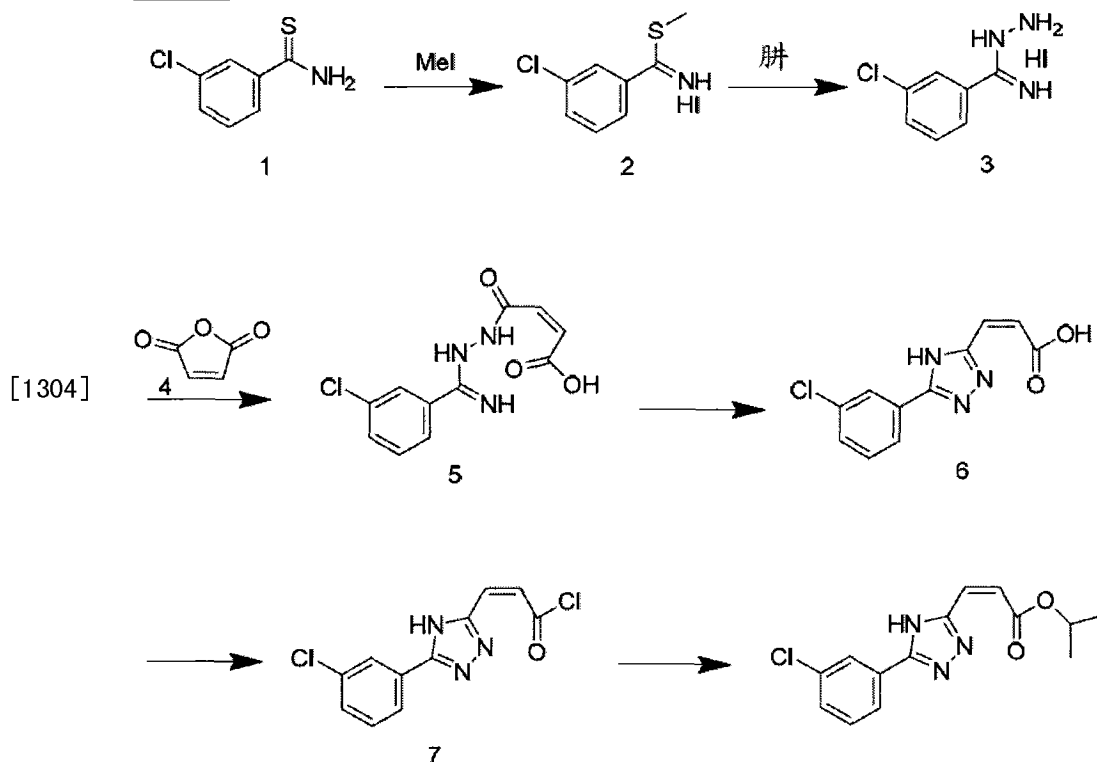
[1300] 实例79

[1301]



[1302] 顺式-异构体: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): 5.27(s, 2H), 5.85(d, 1H), 7.28-7.42(m, 7H), 8.05(m, 1H), 8.19(s, 1H), 9.72(s, 1H)。质谱(ESI): 340.3(M+H)。

[1303] 实例80



[1305] 步骤1.在65°C在丙酮中用MeI(871 μ L)处理1(1.6g)过夜。将该反应混合物进行浓缩并且将残余物添加进入CH₃CN。将形成的固体进行过滤以得到产物2。

[1306] 步骤2.将该2(1.2g)溶解在无水MeOH中并且用NH₂NH₂(123mg)进行处理。在室温下搅拌该反应混合物直到该反应进行完成。然后将该反应混合物进行浓缩并且将残余物通过制备型HPLC进行纯化以得到纯产物3。

[1307] 步骤3.在室温下用三乙胺用4(346mg)处理在DCM中的3(1.05g)直到该反应进行完成给出粗制5。通过制备型HPLC获得经纯化的产物5(706mg)。

[1308] 步骤4.将在HOAc(2mL)中的5(600mg, 3.23mmol)在微波上在120°C加热10min。之后将该混合物冷却至室温并且进行浓缩,将残余物通过制备型HPLC进行纯化以给出产物6(520mg)。

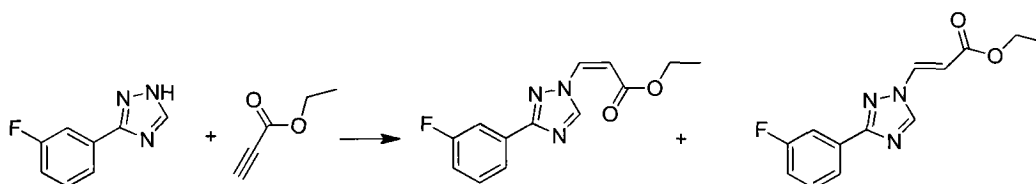
[1309] 步骤5.将6(125mg)和SOCl₂(1mL)在DCE(5mL)中的混合物进行回流直到该反应完成。将该混合物冷却至室温并且进行浓缩。将残余物添加甲苯并且进行浓缩。将粗混合物7用于下一步骤。

[1310] 步骤6.在室温下在三乙胺(100 μ L)的存在下用异丙醇处理在DCM(5mL)中的3h,导致质谱为[M+1]=292(通过LC-MS监测)的产物的形成。将该反应混合物进行浓缩并且通过制备型HPLC进行纯化以给出KPT-0132(55mg)。LC-MS: [M+1]=292。

[1311] NMR(CDCl₃) 8.14(1H, s), 8.00–8.03(1H, m), 7.37–7.39(2H, m), 7.09(1H, d, J=12.9Hz), 6.24(1H, d, J=12.9Hz), 5.12–5.20(1H, m), 1.35(6H, d=6.1Hz)。

[1312] 实例83

[1313]

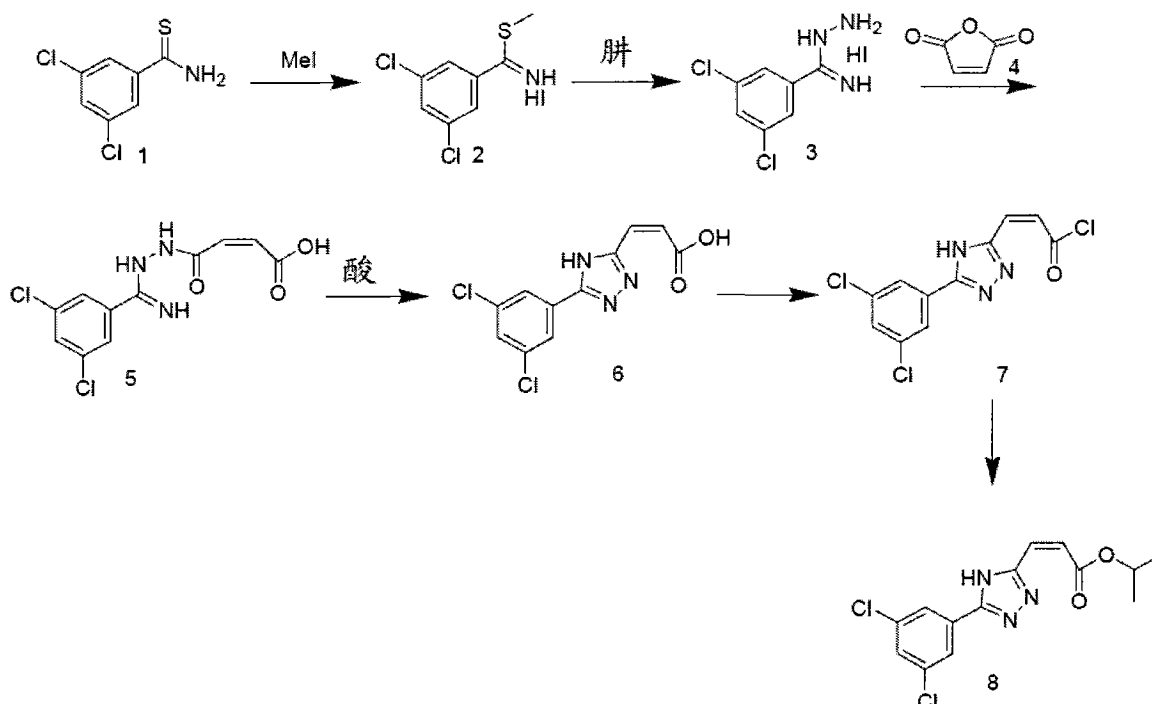


[1314] 顺式-异构体: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): 1.31(t, 3H), 4.26(q, 2H), 5.70(d, 1H), 7.11(m, 1H), 7.24(d, 1H), 7.41(m, 1H), 7.79(d, 1H), 78.3(d, 1H), 9.68(s, 1H)。质谱(ESI): 262.1(M+H)。

[1315] 反式-异构体: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): 1.34(t, 3H), 4.25(q, 2H), 6.63(d, 1H), 7.36(s, 1H), 7.90(d, 1H), 7.99(s, 1H), 8.27(s, 1H)。质谱(ESI): 262.1(M+H)。

[1316] 实例84

[1317]



[1318] 步骤1. 在65°C在丙酮中用MeI(871 μL)处理1(0.6g)过夜。将该反应混合物进行浓缩并且将残余物添加进入 CH_3CN 。将形成的固体进行过滤以得到产物2。

[1319] 步骤2. 将2(0.98g)溶解在无水MeOH中并且用 NH_2NH_2 (90mg)进行处理。在室温下搅拌该反应混合物直到该反应进行完成。然后将该反应混合物进行浓缩并且将残余物通过制备型HPLC进行纯化以得到纯产物3。

[1320] 步骤3. 向3(664mg)在DCM(30mL)中的溶液里添加4(196mg)以及 Et_3N (545 μL)并且在室温下搅拌过夜。将该反应混合物进行浓缩并且通过制备型HPLC进行纯化以给出产物5(798mg)。

[1321] 步骤4. 将该化合物5(798mg)用酸在微波上在150°C处理10min。将该反应混合物进行浓缩并且通过制备型HPLC进行纯化以给出产物6(430mg)。

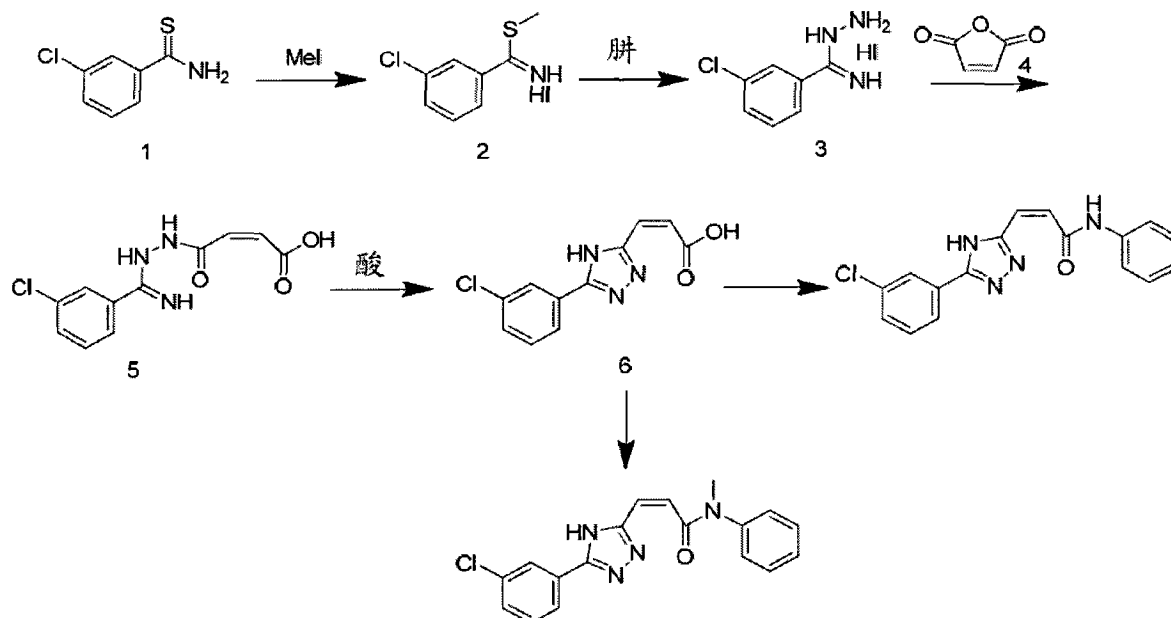
[1322] 步骤5. 将化合物6(170mg)用 SOCl_2 在80°C处理30min。将该反应混合物进行浓缩以给出粗制产物7, 不经进一步纯化地用于下一步骤。

[1323] 步骤6. 向7在DCM中的溶液里添加异丙醇(1mL)以及 Et_3N (167 μL)并且在室温下搅

拌过夜。将该反应混合物进行浓缩并且通过制备型HPLC进行纯化以给出实例84(87mg)。
 .LC-MS: $[M+1]=326$ 。 ^1H NMR(DMSO) 7.92(2H, s), 7.69(1H, s), 6.88(1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 6.41(1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 4.98–5.06(1H, m), 1.22(6H, d=6.0Hz)。

[1324] 实例85

[1325]



[1326] 步骤1. 在65C在丙酮中用MeI(871uL)处理1(1.6g)过夜。将该反应混合物进行浓缩并且将残余物添加进入CH₃CN。将形成的固体进行过滤以得到产物2。

[1327] 步骤2. 将2(1.2g)溶解在无水MeOH中并且用NH₂NH₂(123mg)进行处理。在室温下搅拌该反应混合物直到该反应进行完成。然后将该反应混合物进行浓缩并且将残余物通过制备型HPLC进行纯化以得到纯产物3。

[1328] 步骤3. 向3(200mg)在DCM(10mL)中的溶液里添加4(75mg)以及Et₃N(217uL)并且在室温下搅拌过夜。将该反应混合物进行浓缩并且通过制备型HPLC进行纯化以给出产物5(198mg)。

[1329] 步骤4. 将该化合物5(198mg)用酸在微波下在150C处理10min。将该反应混合物进行浓缩并且通过制备型HPLC进行纯化以给出产物6(126mg)。

[1330] 步骤5. 将该化合物6(100mg)、HATU(264mg)、DIPEA(242uL)溶解在DMF中并且然后添加苯胺(50uL)。将该反应混合物在室温下搅拌24h。反应完成之后, 将该混合物添加H₂O, 用DCM进行萃取。将该有机层用Na₂SO₄进行干燥, 进行浓缩。将残余物通过制备型HPLC进行纯化以给出实例85(64mg)。LC-MS: $[M+1]=325$ 。 ^1H NMR(CDC13+DMSO) 10.28(1H, s), 7.93–8.06(3H, m), 7.63(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.21–7.32(4H, m), 7.08(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 6.86(1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 6.41(1H, m)。

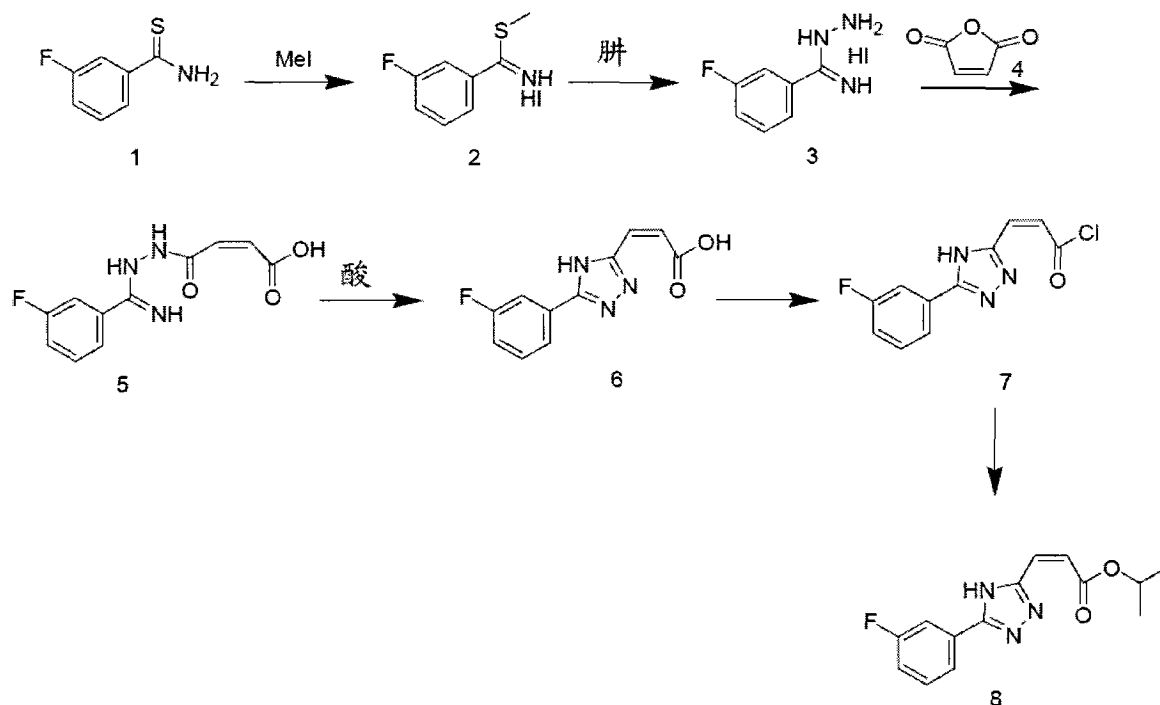
[1331] 实例86

[1332] 将该化合物5(100mg)、HATU(264mg)、DIPEA(242uL)溶解在DMF中并且然后添加N-甲基苯胺(60uL)。将该反应混合物在室温下搅拌24h。反应完成之后, 将该混合物添加H₂O, 用DCM进行萃取。将该有机层用Na₂SO₄进行干燥, 进行浓缩。将残余物通过制备型HPLC进行纯化以给出实例86(68mg)。LC-MS: $[M+1]=339$ 。 ^1H NMR(CDC13) 8.00–8.14(2H, m), 7.17–

7.50(7H,d,J=8.1Hz),6.77(1H,d,J=12.9Hz),6.10(1H,d,J=12.9Hz),3.41(3H,s)。

[1333] 实例87

[1334]



[1335] 步骤1.在65C在丙酮中用MeI(900uL)处理1(1.5g)过夜。将该反应混合物进行浓缩并且将残余物添加进入CH₃CN。将形成的固体进行过滤以得到产物2。

[1336] 步骤2.将2(1g)溶解在无水MeOH中并且用NH₂NH₂(107mg)进行处理。在室温下搅拌该反应混合物直到该反应进行完成。然后将该反应混合物进行浓缩并且将残余物通过制备型HPLC进行纯化以得到纯产物3。

[1337] 步骤3.向3(843mg)在DCM(30mL)中的溶液里添加4(294mg)以及Et₃N(817uL)并且在室温下搅拌过夜。将该反应混合物进行浓缩并且通过制备型HPLC进行纯化以给出产物5(1034mg)。

[1338] 步骤4.将该化合物5(1034mg)用酸在微波下在150C处理10min。将该反应混合物进行浓缩并且通过制备型HPLC进行纯化以给出产物6(600mg)。

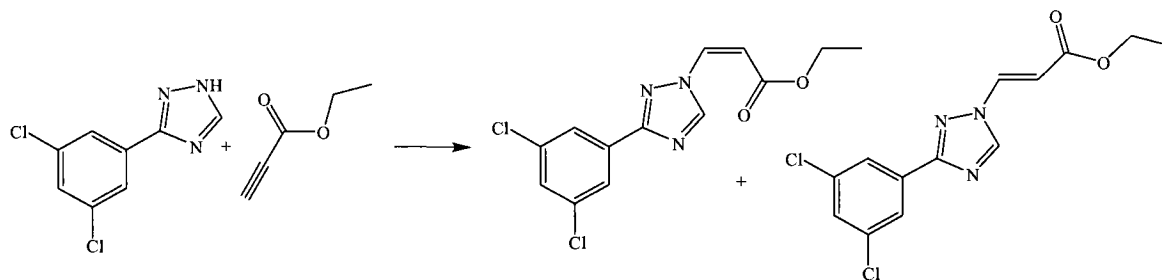
[1339] 步骤5.将化合物6(233mg)用SOCl₂在80C处理30min。将该反应混合物进行浓缩以给出粗制产物7,不经进一步纯化地用于下一步骤。

[1340] 步骤6.向7在DCM中的溶液里添加异丙醇(1mL)以及Et₃N(408uL)并且在室温下搅拌过夜。将该反应混合物进行浓缩并且通过制备型HPLC进行纯化以给出实例87(70mg)。

.LC-MS:[M+1]=276.¹H NMR(CDC13)7.92(1H,d,J=7.8Hz),7.84(1H,d,J=9.9Hz),7.38-7.45(1H,m),7.07-7.12(2H,m),7.25(1H,d,J=12.6Hz),5.14-5.20(1H,m),1.38(6H,d=6.1Hz)。

[1341] 实例88

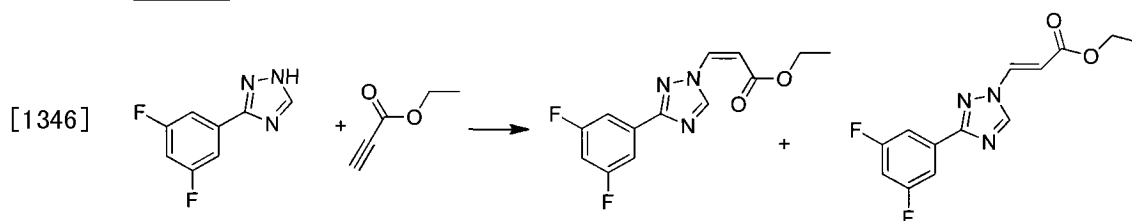
[1342]



[1343] 遵循与实例84相同的程序。顺式-异构体： ^1H NMR(CDCl₃, 300MHz): 1.31(t, 3H), 4.26(q, 2H), 5.73(d, 1H), 7.24(m, 3H), 7.38(s, 1H), 8.01(s, 1H), 9.66(s, 1H)。质谱(ESI): 312.1(M+H)。

[1344] 反式-异构体： ^1H NMR(CDCl₃, 300MHz): 1.34(t, 3H), 4.25(q, 2H), 6.63(d, 1H), 7.24(m, 3H), 7.38(s, 1H), 7.99(s, 1H), 8.27(s, 1H)。质谱(ESI): 312.1(M+H)。

[1345] 实例89



[1347] 遵循与实例84相同的程序。顺式-异构体： ^1H NMR(CDCl₃, 300MHz): 1.34(t, 3H), 4.29(q, 2H), 5.72(d, 1H), 6.85(m, 1H), 7.24(m, 2H), 7.63(m, 2H), 9.67(s, 1H)。质谱(ESI): 280.3(M+H)。

[1348] 反式-异构体： ^1H NMR(CDCl₃, 300MHz): 1.34(t, 3H), 4.25(q, 2H), 6.63(d, 1H), 6.85(m, 1H), 7.63(m, 2H), 7.91(d, 1H), 8.27(s, 1H)。质谱(ESI): 280.3(M+H)。

[1349] 核输出的抑制

[1350] Crm1诱导的本发明的化合物的核输出的抑制得以确定并且显示在表1中。各化合物与Crm1蛋白的亲合性的评估以RevGFP测定而得以确定。本发明的化合物在RevGFP测定中具有活性, IC₅₀低于<10 μM , 最优选的化合物具有低于IC₅₀ 1 μM 的活性。

[1351] 实验方案: Rev是一种来自人类免疫缺陷病毒1(HIV-1)的蛋白并且在其C-末端结构域包含一种核输出信号(NES)以及在其N-末端结构域包含一种核定位信号(NLS)。Rev蛋白的核输出依赖于经典的NES/Crm1途径(Neville等人, 1997)。可以在经Crm1的特异性抑制剂(比如LMB)处理的细胞中观察到Rev的核积累(Kau等人, 2003)。在这一测定中, 在该实验当日之前, 将U2OS-RevGFP细胞接种于透明底、黑色、384孔板上。在DMEM中的分开的384孔板上连续地对化合物进行1:2稀释, 从40 μM 起始。在用3.7%的甲醛固定以及用Hoechst 33258进行细胞核染色之前, 将细胞与化合物孵育约1hr。测量细胞核中的GFP量并且确定化合物的IC₅₀(Kau等人, 2003)。

[1352] MTT细胞增殖测定

[1353] MTT细胞增殖测定用于研究这些化合物的细胞毒素特性。该测定根据对罗氏分子生物化学(Roche Molecular Biochemical)进行了少许修饰的方法来进行。该测定是基于在一种电子耦合试剂的存在下四唑鎓盐、MTT的切割。必须将产生的水不溶性甲腊盐在另外的步骤中溶解。将在96孔组织培养板上生长的细胞与该MTT溶液孵育大约4小时。这一孵育

时间之后,水不溶性甲腊染料形成。溶解之后,利用扫描多孔分光光度计(酶标仪(ELISA reader))对该甲腊(formazan)染料进行定量。吸收率显示直接与细胞数目相关。以96孔板每孔 1.5×10^4 细胞将这些细胞接种于200 μ L新鲜培养基中并且允许其贴壁(attach)过夜。在细胞培养基上对这些化合物的母液进行稀释以获得每一药物的八种浓度,范围从1nM至20 μ M。处理72h之后,吸取培养基并且将这些细胞用无菌1xPBS清洗一次。每一板都包含这些样品、阴性对照以及空白。使用低于1%v/v的DMSO作为阴性对照。在多数情况下,该测定以三份进行并且这些结果作为对于该阴性对照 $\pm$ SE的平均抑制百分数而存在。使用下式计算抑制百分数:抑制(%)=(1-(OD_o/OD)) $\times$ 100。

[1354] 在存在或不存在药物/控制处理下,对肿瘤细胞进行活力测试,并且通过将生存细胞的分数与每一药物的药物浓度相关联而对药物组合剂量反应研究进行了图解分析。

[1355] 与阿霉素的组合研究。将以 2×10^6 细胞/mL(高密度)生长的人骨髓瘤细胞(H929)与以及不与实例1孵育,保持16h,接着与以及不与阿霉素(2 μ mol/L;Sigma公司)孵育,保持4h,并且通过抗细胞凋亡蛋白酶-3(BD Pharmingen公司)测定而对凋亡进行测定。这一测定的结果在图1中示出。

[1356] 细胞毒性测定(CellTiter 96 $\oplus$ Aqueous单溶液细胞增殖测定)

[1357] 将细胞接种在96孔板中并且在过夜孵育之后将指示浓度的化合物添加至这些细胞。七十二小时之后,该增殖测定以如下方式完成:将二十微升CellTiter 96 $\oplus$ Aqueous单溶液试剂添加至每一孔。在37 $^{\circ}$ C在增湿的、5%CO₂气氛中1小时之后,利用酶标仪记录在490nm处的吸收率。

[1358] 利用以上测定方案在众多癌细胞系中对这些测试化合物进行测定。结果显示于图3中。

[1359] 参考文献

[1360] 1.Cronshaw JM and Matunis MJ.2004.The nuclear pore complex:disease associations and functional correlations TRENDS Endocrin Metab.15:34-39

[1361] 2.Falini B et al.2006.Both carboxy-terminus NES motif and mutated tryptophan(s)are crucial for aberrant nuclear export of nucleophosmin leukemic mutants in NPMc+AML Blood.107:4514-4523

[1362] 3.Cai X and Liu X.2008.Inhibition of Thr-55 phosphorylation restores p53nuclear localization and sensitizes cancer cells to DNA damage.PNAS.105:16958-16963.

[1363] 4.Daelemans D,Afonina E,Nilsson J 2002 A synthetic HIV-1 Rev inhibitor interfering with the CRM1-mediated nuclear export.Proc Natl Acad Sci U S A99(22):14440-5.98052-2517

[1364] 5.Davis JR et al.2007.Controlling protein compartmentalization to overcome disease Pharmaceut Res.24:17-27

[1365] 6.Freundt E,Yu L,Park E,et al 2009 Molecular determinants for subcellular localization of the severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame 3b protein.J Virol 83(13):6631-40

[1366] 7.Ghildyal R,Ho A,Dias M,et al 2009 The respiratory syncytial virus

matrix protein possesses a Crml-mediated nuclear export mechanism. *J Virol* 83(11):5353-62

[1367] 8. Ghosh CC et al 2008 Analysis of nucleocytoplasmic shuttling of NF kappa B proteins in human leukocytes. *Methods Mol Biol.* 457:279-92.

[1368] 9. Gupta N et al 2008 Retinal tau pathology in human glaucomas *Can J Ophthalmol.* 2008 Feb; 43(1):53-60

[1369] 10. Hoshino L et al. 2008. Combined effects of p53 gene therapy and leptomycin B in human esophageal squamous cell carcinoma. *Oncology.* 75:113-119.

[1370] 11. Lain S et al. 1999a An inhibitor of nuclear export activates the p53 response and induces the localization of HDM2 and p53 to U1A-positive nuclear bodies associated with the PODs *Exp Cell Res.* 248:457-472.

[1371] 12. Lain S et al. 1999b. Accumulating active p53 in the nucleus by inhibition of nuclear export: a novel strategy to promote the p53 tumor suppressor function *Exp Cell Res.* 253:315.

[1372] 13. Muller PA et al. 2009 Nuclear-cytosolic transport of COMMD1 regulates NF-kappaB and HIF-1 activity. *Traffic* on-line publication

[1373] 14. Mutka S 2007 Nuclear Export Inhibitors (NEIs) as novel cancer therapies AACR Annual Meeting. Poster 5609.

[1374] 15. Mutka S, Yang W, Dong S, et al. 2009. Identification of nuclear export inhibitors with potent anticancer activity in vivo. *Cancer Res.* 69:510-7.

[1375] 16. Nakahara J et al. 2009. Abnormal expression of TIP30 and arrested nucleocytoplasmic transport within oligodendrocyte precursor cells in multiple sclerosis *J Clin Invest.* 119:169-181

[1376] 17. Noske A et al. 2008. Expression of the nuclear export protein chromosomal region maintenance/exportin 1/Xpo1 is a prognostic factor in human ovarian cancer

[1377] 18. *Cancer.* 112:1733-1743

[1378] 19. Pollard V & Malim M. 1998 The HIV-1 Rev protein 52:491-532.

[1379] 20. Rawlinson S, Pryor M, Wright P, Jans D 2009 CRM1-mediated nuclear export of dengue virus RNA polymerase NS5 modulates interleukin-8 induction and virus production *J Biol Chem* 284(23):15589-97

[1380] 21. Sanchez V, Mahr J, Orazio N, et al 2007 Nuclear export of the human cytomegalovirus tegument protein pp65 requires cyclin-dependent kinase activity and the Crml exporter *J Virol* 81(21):11730-6.

[1381] 22. Sorokin AV et al. 2007. Nucleocytoplasmic transport of proteins *Biochemistry.* 72:1439-1457.

[1382] 23. Terry LJ et al. 2007. Crossing the nuclear envelope: hierarchical regulation of nucleocytoplasmic transport *Science.* 318:1412-1416

[1383] 24. Van der Watt PJ et al. 2008. The Karyopherin proteins, Crml and

Karyopherin betal,are overexpressed in cervical cancer and are critical for cancer cell survival and proliferation Int J Canc.124:1829-1840

[1384] 25.Walsh MD et al.2008 Exportin 1 inhibition attenuates nuclear factor-kappaB-dependent gene expression.Shock 29:160-166

[1385] 26.Williams P,Verhagen J,Elliott G 2008 Characterization of a CRM1-dependent nuclear export signal in the C terminus of herpes simplex virus type 1 tegument protein UL47 J Virol 82(21):10946-52.

[1386] 27.Yang W 2007 Anti-tumor activity of novel nuclear export inhibitors (NEIs)in multiple murine leukemia models AACR Annual Meeting.Poster 5597.

[1387] 28.Yao Y et al.2009.The expression of CRM1 is associated with prognosis in human osteosarcoma Oncol Rep.21:229-35.

[1388] 29.Zimmerman TL et al 2006 Nuclear export of retinoid X receptor alpha in response to interleukin-1beta-mediated cell signaling:roles for JNK and SER260 J Biol Chem 281:15434-15440

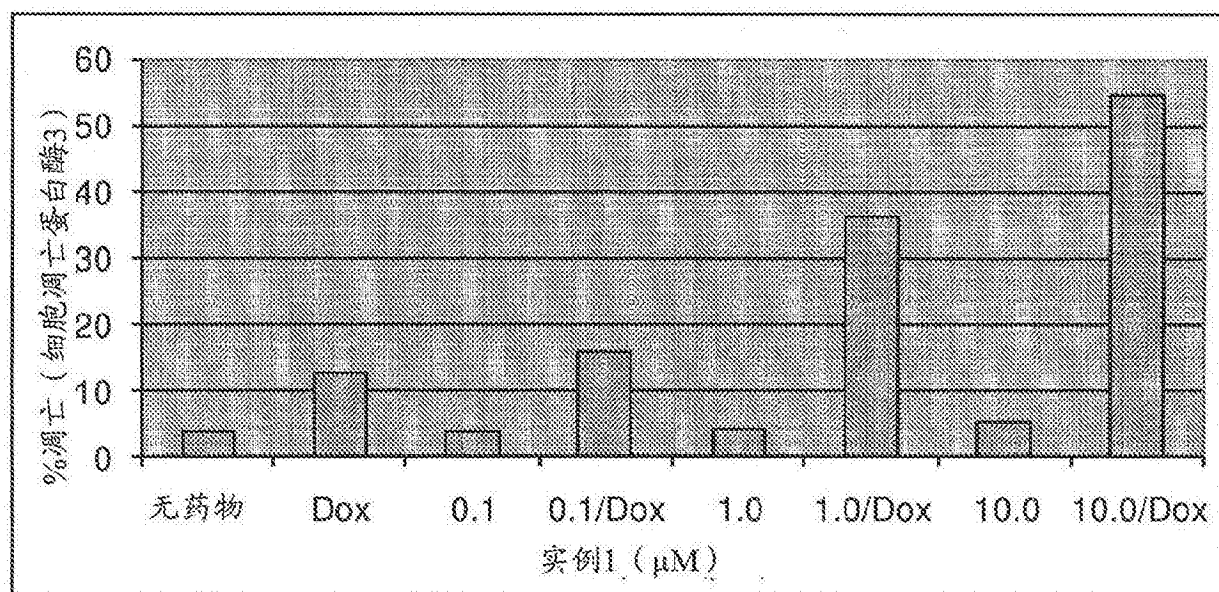
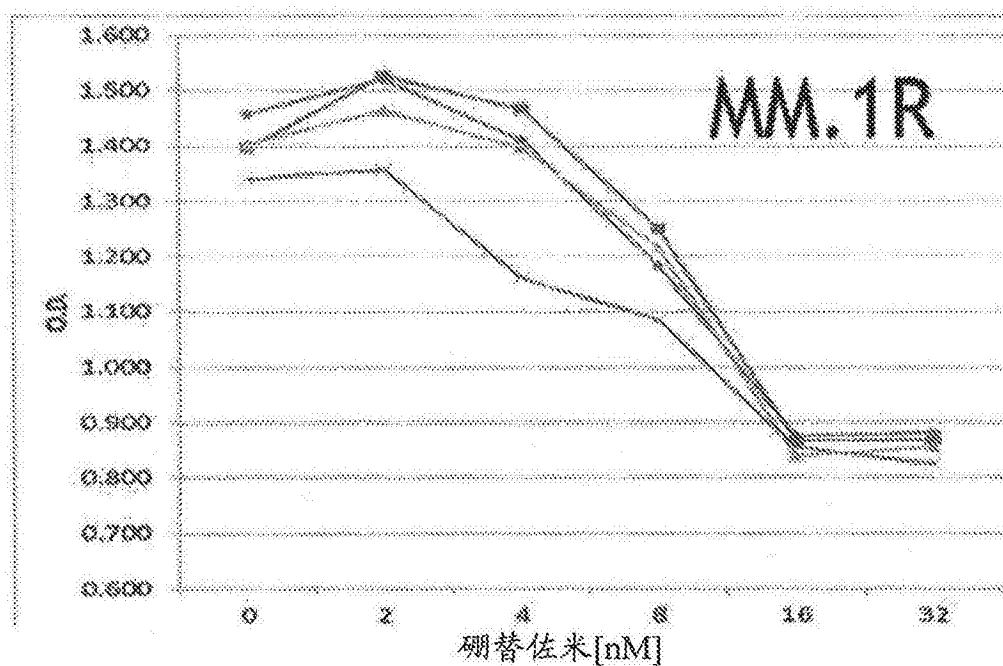
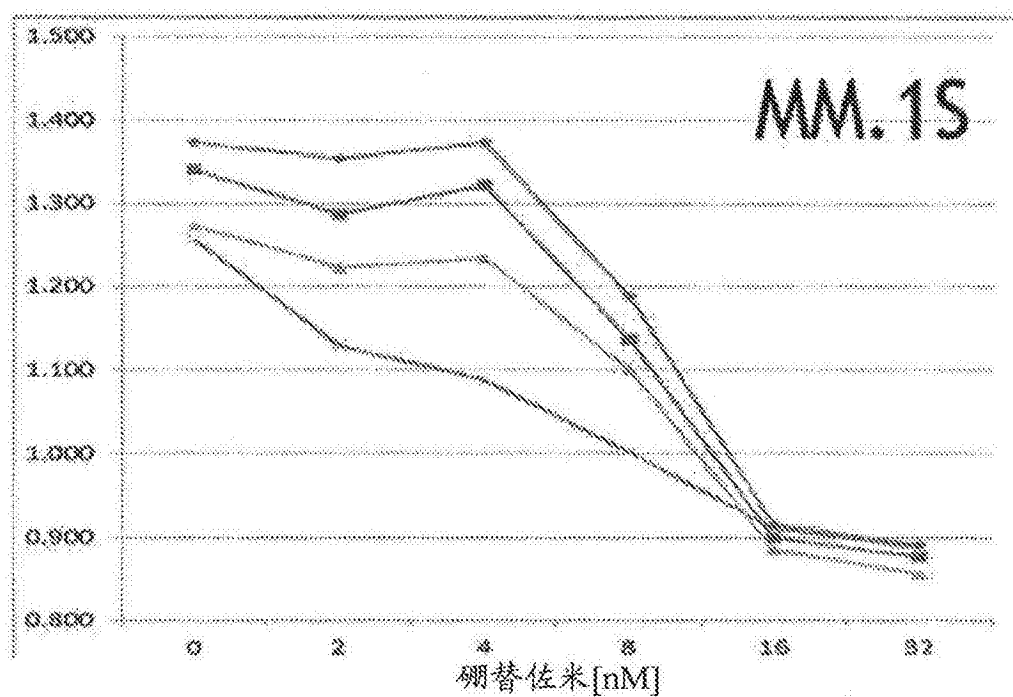
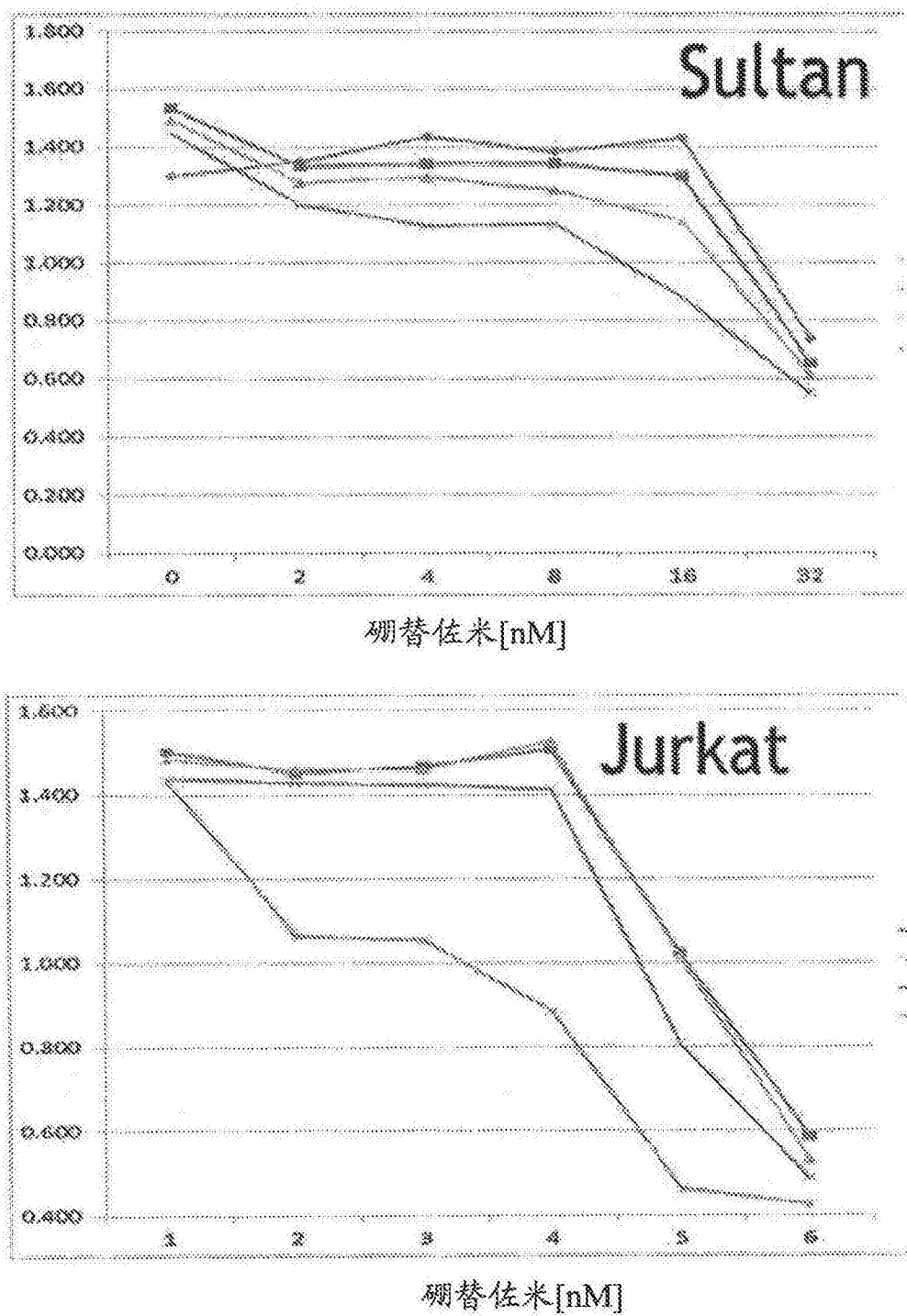


图1



—◆— 实例3 (nM) 0 —■— 实例3 (nM) 30 —▲— 实例3 (nM) 100 —□— 实例3 (nM) 300



—●—实例3 (nM) 0 —■—实例3 (nM) 30 —▲—实例3 (nM) 100 —◆—实例3 (nM) 300

图2

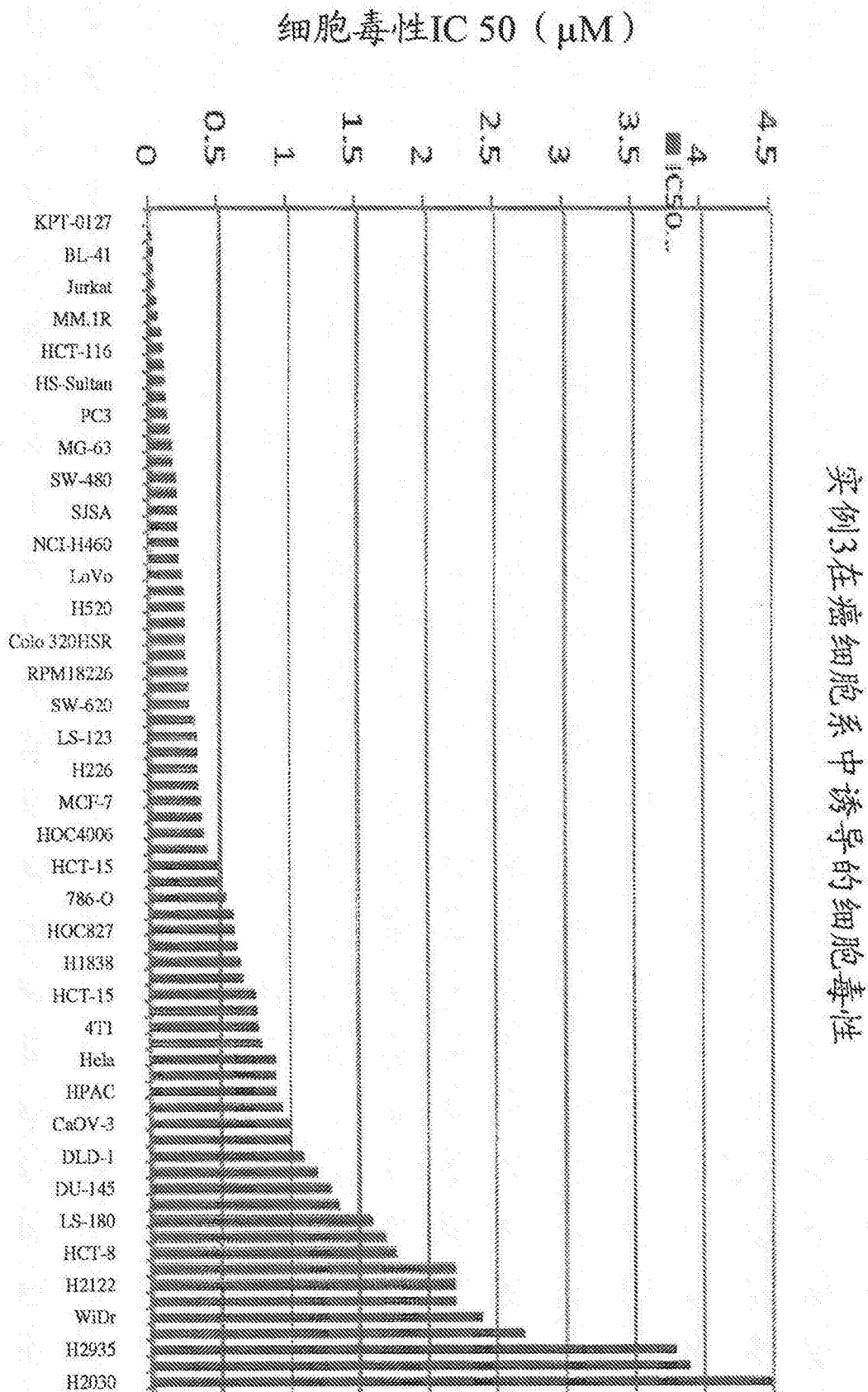
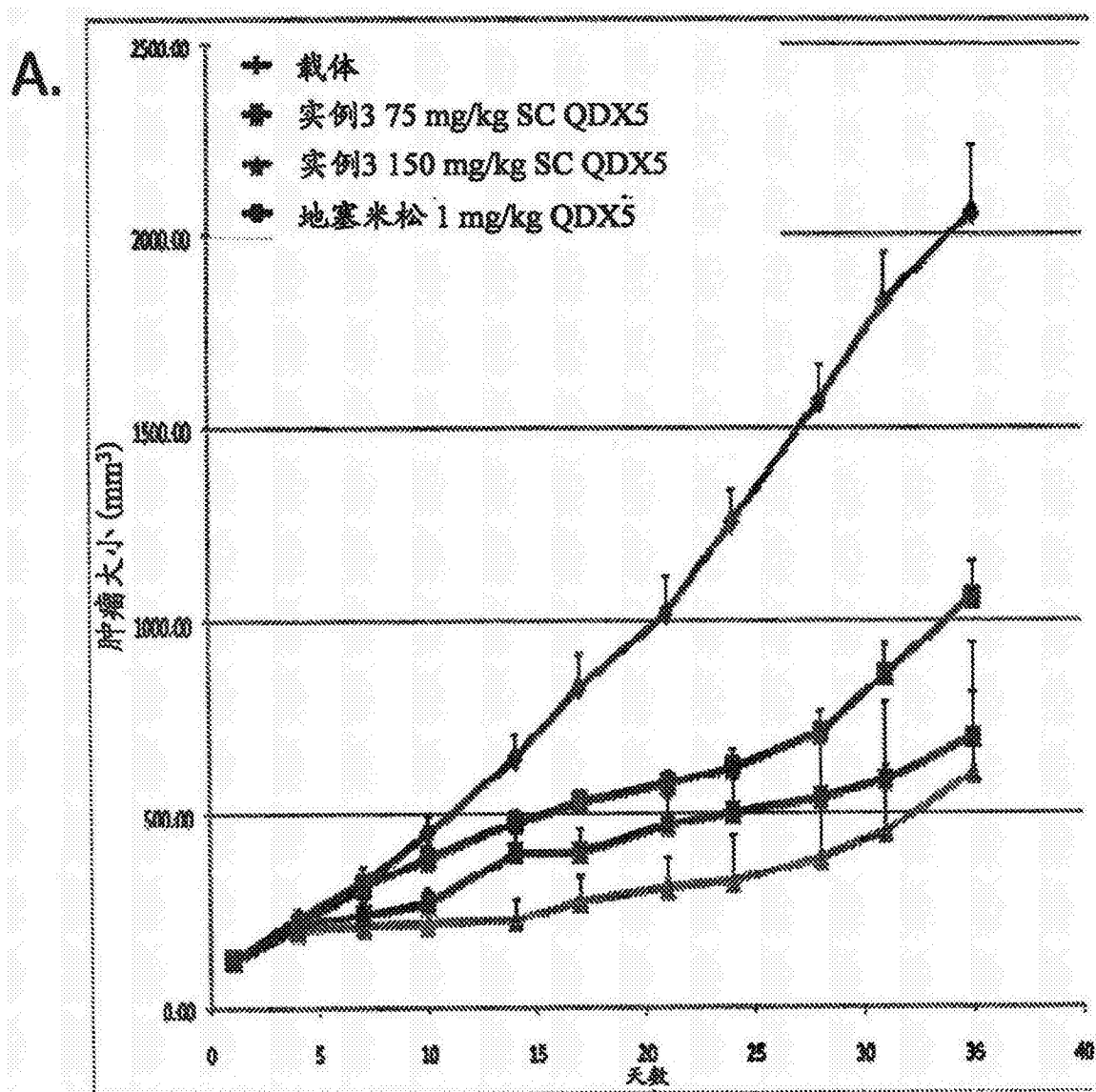


图3



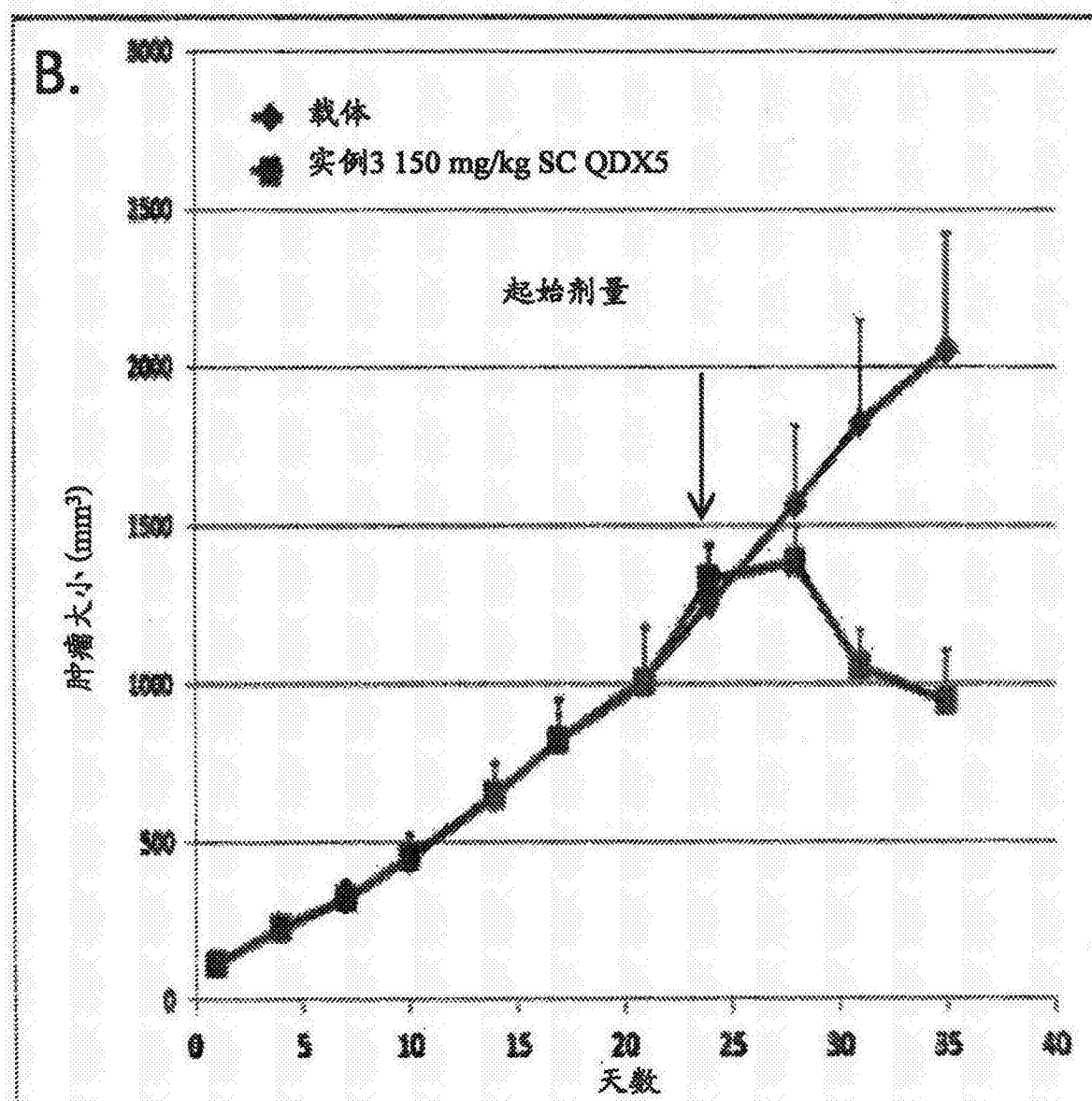


图4

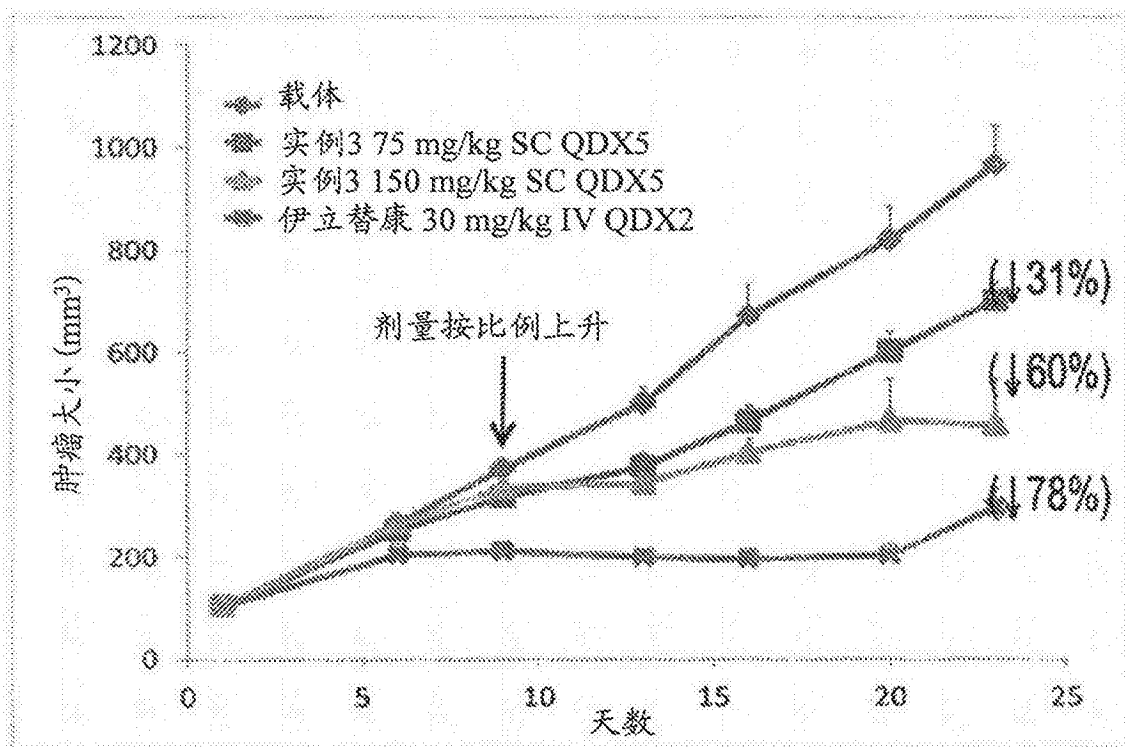


图5