



(10) 授权公告号 CN 115448908 B

(45) 授权公告日 2025. 04. 25

(21) 申请号 202210969394.6

(22) 申请日 2019.09.17

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115448908 A

(43) 申请公布日 2022.12.09

(30) 优先权数据
62/733,029 2018.09.18 US
62/816,637 2019.03.11 US
62/889,929 2019.08.21 US

(62) 分案原申请数据
201980060896.3 2019.09.17

(73) 专利权人 拓臻股份有限公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 F·A·罗曼罗 T·A·基尔施伯格
R·哈尔康卜 徐英姿

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314
专利代理师 程伟

(51) Int.Cl.
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 235/06 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/5383 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/424 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/5365 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 101553468 A, 2009.10.07

CN 1311679 A, 2001.09.05

审查员 张建宏

权利要求书10页 说明书193页

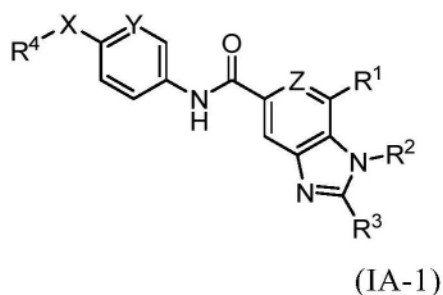
(54) 发明名称

用于治疗特定白血病的化合物

(57) 摘要

本申请提供用于治疗特定白血病的化合物,详细为化合物、优选抑制选自阿贝森蛋白(ABL1)、阿贝森相关蛋白(ABL2)或嵌合蛋白BCR-ABL1的蛋白质的酪氨酸激酶活性的化合物;其组合物、和其制备方法;和抑制选自阿贝森蛋白(ABL1)、阿贝森相关蛋白(ABL2)或嵌合蛋白BCR-ABL1的蛋白质的酪氨酸激酶活性的方法;和治疗疾病的方法,其中BCR-ABL1活性的调节预防、抑制或改善所述疾病的病理学和/或症状学。

CN 115448908 B



其中:

R^1 是 $C(O)NR^6R^7$ 、具有1到4个选自由氮、硫或氧组成的群组的环杂原子的4-6元杂环基或具有1到4个选自由氮、硫或氧组成的群组的环杂原子的5-6元杂芳基,其各自任选地经独立选自由以下组成的群组的1、2或3个取代基取代:卤基、 CN 、 C_1-C_6 烷基、 OH 、 OC_1-C_6 烷基和 C_3-C_6 环烷基;

R^2 为 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基或4-10元杂环烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基或4-10元杂环烷基各自任选地经独立选自由以下组成的群组的1、2或3个取代基取代:氧代基、卤基、 CN 、 C_1-C_6 烷基、 $C(O)NHC_1-C_6$ 烷基、 $C(O)NHC_3-C_6$ 环烷基、 OH 、 OC_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基和4至6元杂环基;

R^3 为 H 、 C_1-C_6 烷基、 OR^6 、 C_3-C_6 环烷基或4至6元杂环烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基或4至6元杂环烷基各自任选地经独立选自由以下组成的群组的1、2或3个取代基取代:卤基、 C_1-C_6 烷基和 OH ;或

R^2 和 R^3 和与其连接的间插原子一起形成4-10元杂环烷基,其中所述4-10元杂环烷基任选地经独立选自由以下组成的群组的1、2或3个取代基取代:氧代基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷基- OH 、 $C(O)C_1-C_6$ 烷基和 OH ;

R^4 是 C_1-C_6 烷基,所述 C_1-C_6 烷基任选地经1、2或3个独立选择的卤素取代基取代;

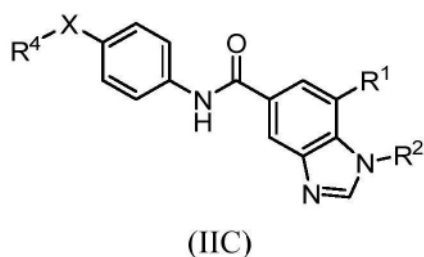
R^5 是 H ;

R^6 是 H 或 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基任选地经独立选自由以下组成的群组的1、2或3个取代基取代:卤基、 C_1-C_6 烷基和 OH ;且

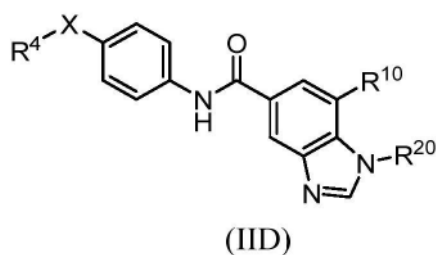
R^7 是 H 或 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基任选地经独立选自由以下组成的群组的1、2或3个取代基取代:卤基、 C_1-C_6 烷基和 OH ;或

R^6 和 R^7 和与其连接的氮一起形成4-7元杂环基,其中所述4-7元杂环基任选地经独立选自由以下组成的群组的1、2或3个取代基取代:卤基、 C_1-C_6 烷基和 OH 。

3. 根据权利要求2所述的化合物或其医药上可接受的盐,其中所述化合物具有式(IIC):



4. 根据权利要求2所述的化合物或其医药上可接受的盐,其中所述化合物具有式(IID):

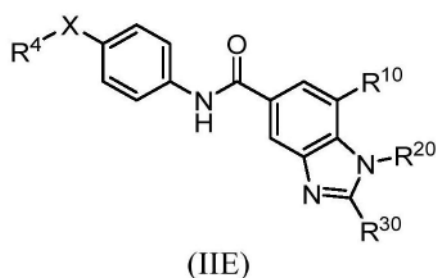


其中:

R^{10} 是具有1到4个选自氮、硫或氧组成的群组的环杂原子的5-6元杂芳基,其任选地经独立选自以下组成的群组的1、2或3个取代基取代:卤基、CN、 C_1-C_6 烷基、OH、 OC_1-C_6 烷基和 C_3-C_6 环烷基;

R^{20} 是 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_4 环烷基或4-6元杂环烷基,其中所述 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_4 环烷基和4-6元杂环烷基各自任选地经独立选自以下组成的群组的1、2或3个取代基取代:氧代基、卤基、CN、 C_1-C_6 烷基、 $C(O)NHC_1-C_6$ 烷基、 $C(O)NHC_3-C_6$ 环烷基、OH、 OC_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基和4至6元杂环基。

5. 根据权利要求2所述的化合物或其医药上可接受的盐,其中所述化合物具有式(IIE):



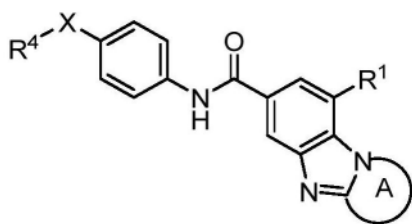
其中:

R^{10} 是具有1到4个选自氮、硫或氧组成的群组的环杂原子的5-6元杂芳基,其任选地经独立选自以下组成的群组的1、2或3个取代基取代:卤基、CN、 C_1-C_6 烷基、OH、 OC_1-C_6 烷基和 C_3-C_6 环烷基;

R^{20} 是 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_4 环烷基或4-6元杂环烷基,其中所述 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_4 环烷基和4-6元杂环烷基各自任选地经独立选自以下组成的群组的1、2或3个取代基取代:氧代基、卤基、CN、 C_1-C_6 烷基、 $C(O)NHC_1-C_6$ 烷基、 $C(O)NHC_3-C_6$ 环烷基、OH、 OC_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基和4至6元杂环基;

R^{30} 是H、 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_4 环烷基或5-6元杂环烷基,其中所述 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_4 环烷基或5-6元杂环烷基各自任选地经独立选自以下组成的群组的1、2或3个取代基取代:卤基、 C_1-C_6 烷基和OH。

6. 根据权利要求2所述的化合物或其医药上可接受的盐,其中所述化合物具有式(IIG):

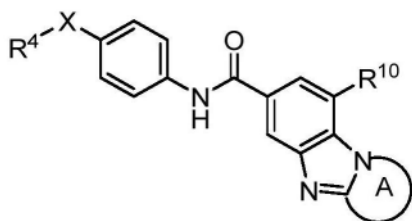


(IIG)

其中:

环A是5-6元杂环烷基,其任选地经独立选自由以下组成的群组的1、2或3个取代基取代:氧代基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基-OH、 $C(O)C_1-C_6$ 烷基和OH。

7. 根据权利要求2所述的化合物或其医药上可接受的盐,其中所述化合物具有式(IIH):



(IIH)

其中:

R^{10} 是具有1到4个选自由氮、硫或氧组成的群组的环杂原子的5-6元杂芳基,其任选地经独立选自由以下组成的群组的1、2或3个取代基取代:卤基、CN、 C_1-C_6 烷基、OH、 OC_1-C_6 烷基和 C_3-C_6 环烷基;且

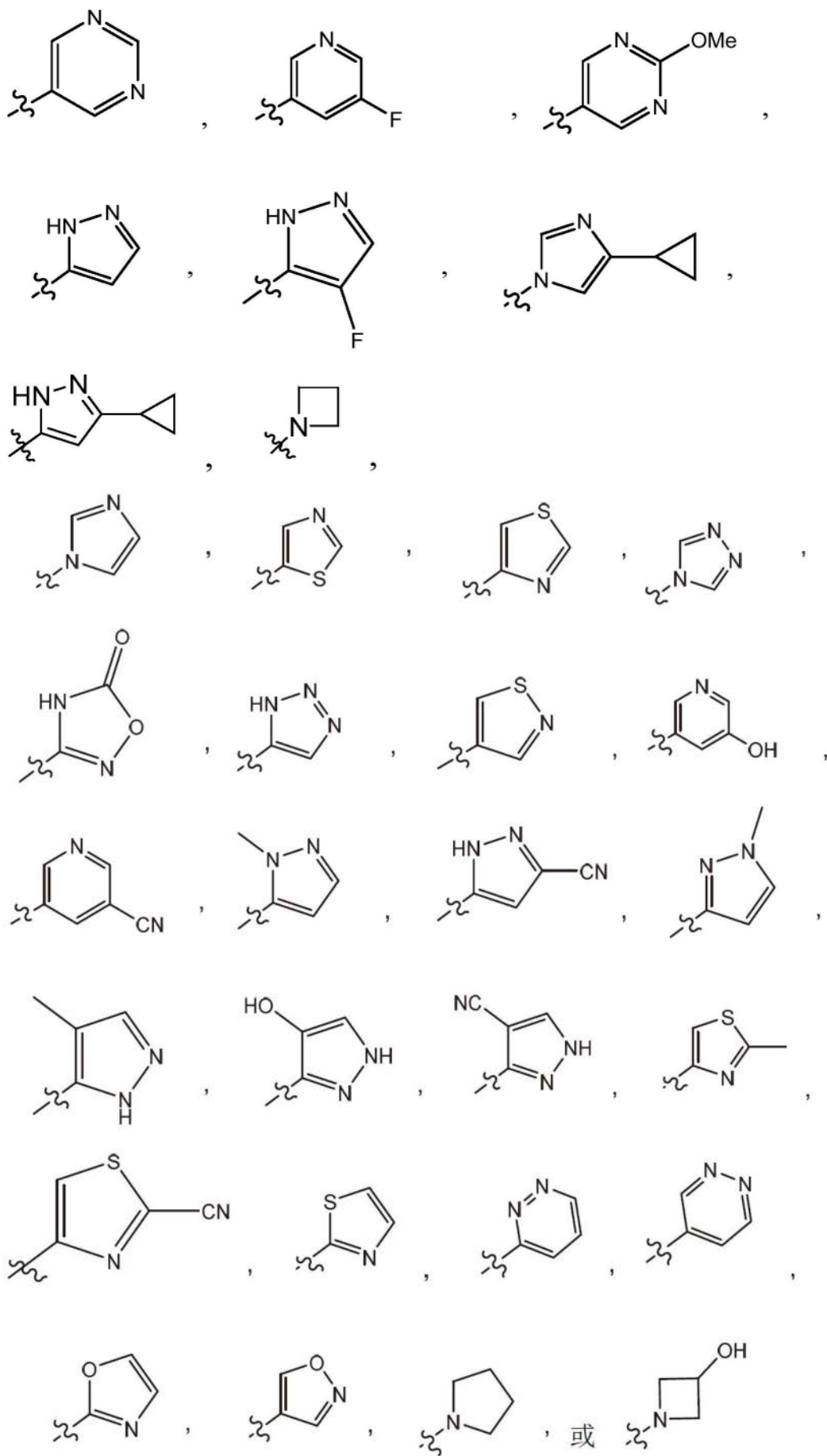
环A是5-6元杂环烷基,其任选地经独立选自由以下组成的群组的1、2或3个取代基取代:氧代基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基-OH、 $C(O)C_1-C_6$ 烷基和OH。

8. 根据权利要求5所述的化合物或其医药上可接受的盐,其中

R^{30} 是 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_4 环烷基或5-6元杂环烷基,其中所述 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_4 环烷基或5-6元杂环烷基各自任选地经独立选自由以下组成的群组的1、2或3个取代基取代:卤基、 C_1-C_6 烷基和OH。

9. 根据权利要求3或6所述的化合物或其医药上可接受的盐,其中 R^1 是具有1到4个选自由氮、硫或氧组成的群组的环杂原子的5-6元杂环基或具有1到4个选自由氮、硫或氧组成的群组的环杂原子的5-6元杂芳基,其中所述具有1到4个选自由氮、硫或氧组成的群组的环杂原子的5-6元杂环基和具有1到4个选自由氮、硫或氧组成的群组的环杂原子的5-6元杂芳基各自任选地经独立选自由以下组成的群组的1、2或3个取代基取代:卤基、CN、 C_1-C_6 烷基、OH、 OC_1-C_6 烷基和 C_3-C_6 环烷基。

10. 根据权利要求1所述的化合物或其医药上可接受的盐,其中 R^1 是 $-C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 $C(O)NH$ (环丙基)、



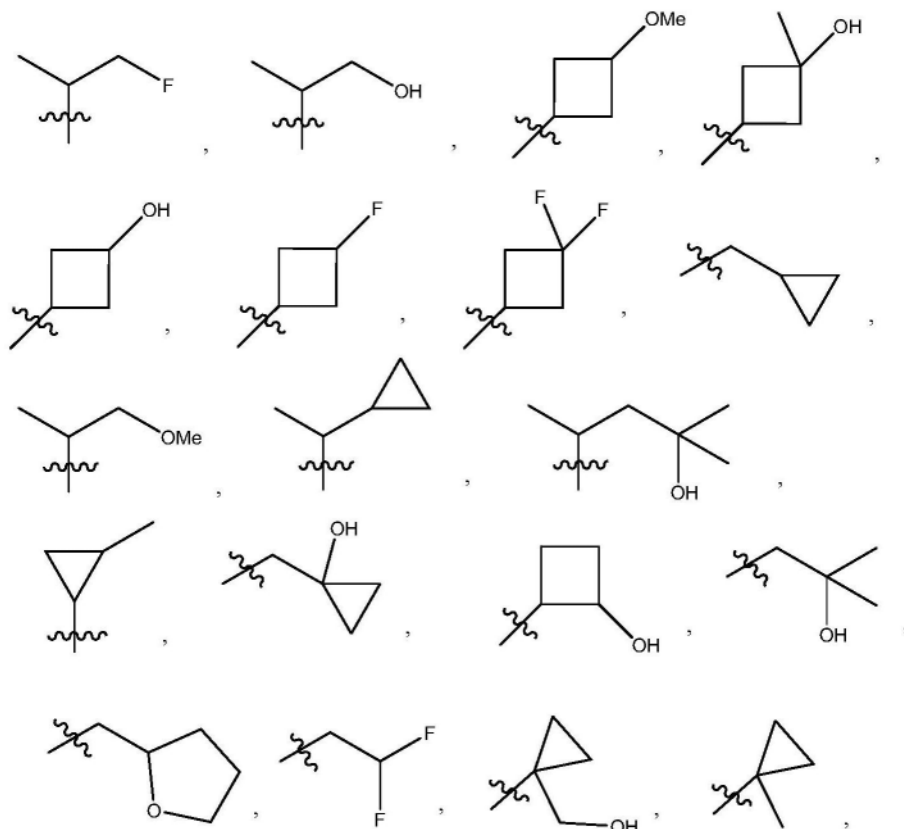
11. 根据权利要求2所述的化合物或其医药上可接受的盐, 其中

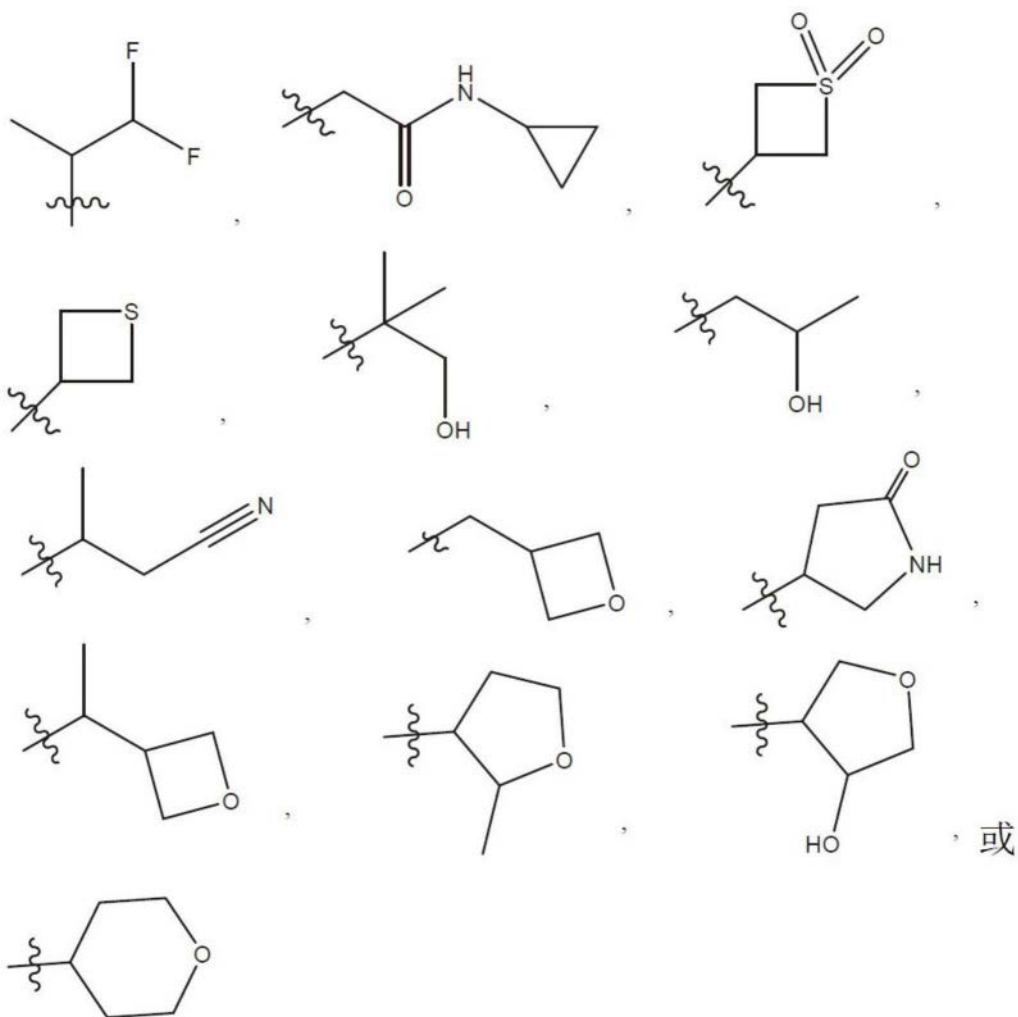
R^1 是吡唑基或嘧啶基, 其中所述吡唑基和嘧啶基各自任选地经独立选自由以下组成的群组的1、2或3个取代基取代: 卤基、CN、 C_1-C_6 烷基、OH、 OC_1-C_6 烷基和 C_3-C_6 环烷基。

12. 根据权利要求2所述的化合物或其医药上可接受的盐, 其中 R^2 是 C_1-C_3 烷基或 C_3-C_4 环烷基, 其中所述 C_1-C_3 烷基和 C_3-C_4 环烷基各自任选地经独立选自由以下组成的群组的1、2或3个取代基取代: 氧代基、卤基、CN、 C_1-C_6 烷基、 $C(=O)NHC_1-C_6$ 烷基、 $C(=O)NHC_3-C_6$ 环烷基、OH、 OC_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基和4至6元杂环基。

13. 根据权利要求2所述的化合物或其医药上可接受的盐, 其中

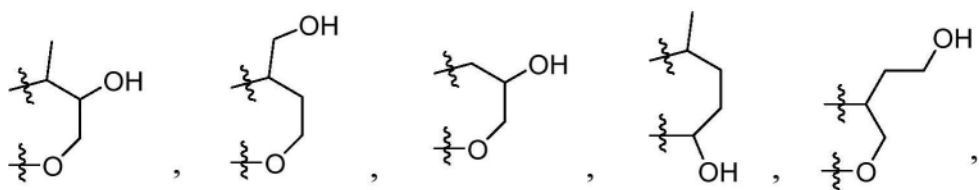
R^2 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、环丙基、环丁基、环戊基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、

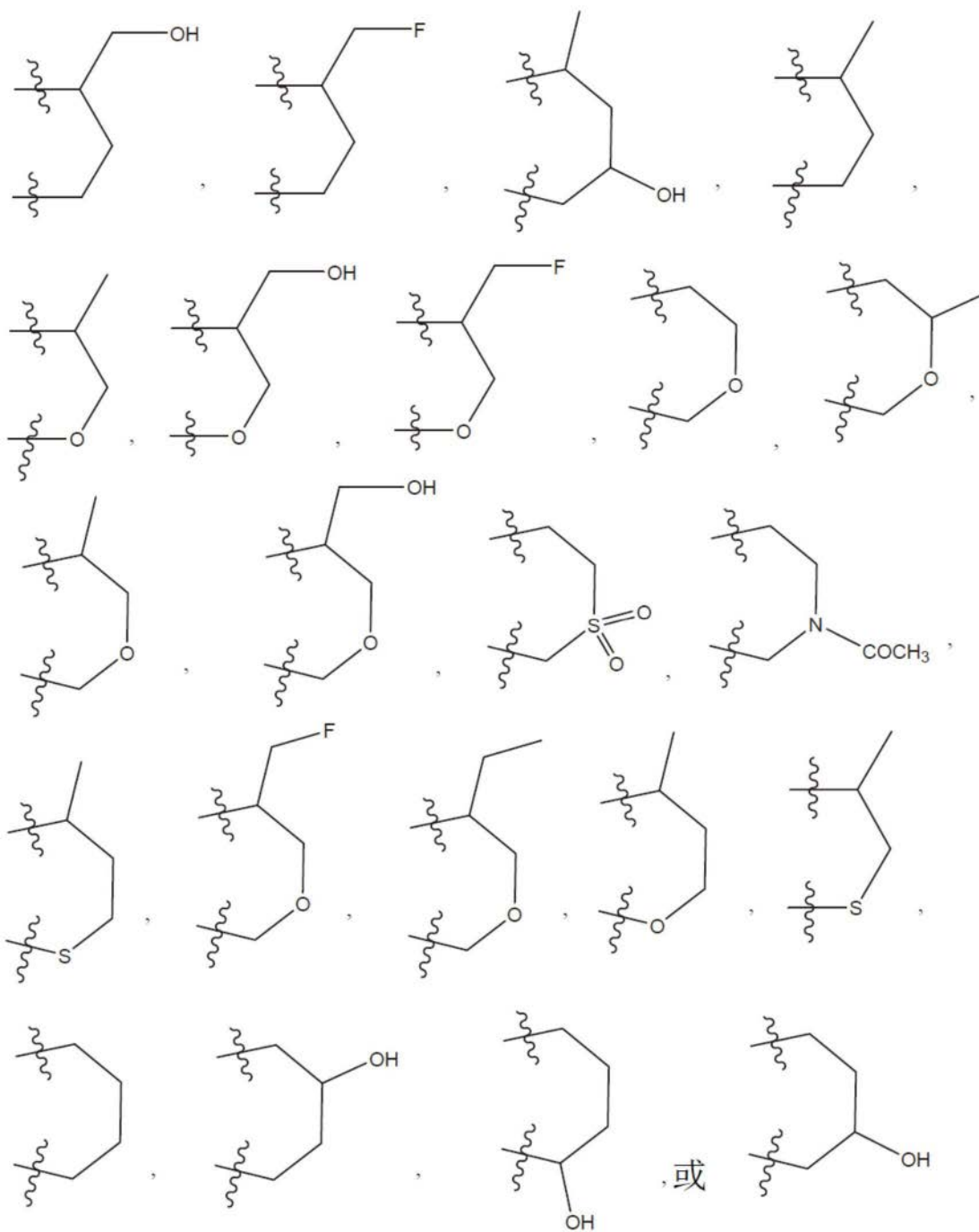




14. 根据权利要求2所述的化合物或其医药上可接受的盐,其中
 R^3 是H、 CH_3 、 CHF_2 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 $CH(CH_3)OH$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_2OH$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、环丙基、环丁基或四氢吡喃基。

15. 根据权利要求2所述的化合物或其医药上可接受的盐, 其中 R^2 和 R^3 一起形成:

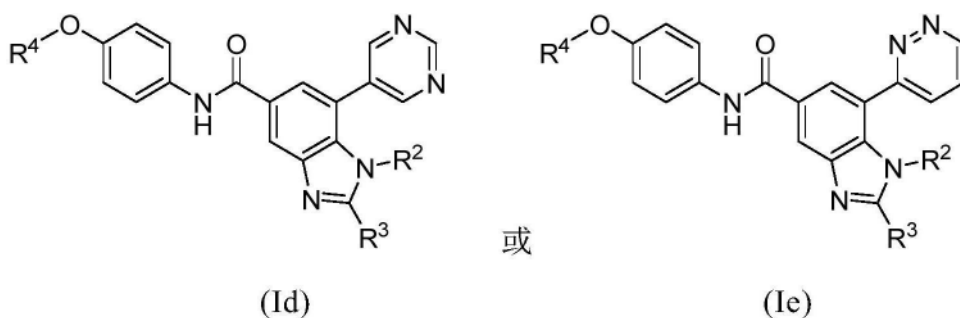




16. 根据权利要求2所述的化合物或其医药上可接受的盐,其中R⁴是C₁-C₃烷基,其任选地经1、2或3个独立选择的卤素取代基取代。

17. 根据权利要求2所述的化合物或其医药上可接受的盐,其中R⁴是CF₃或CF₂Cl。

18. 根据权利要求2所述的化合物或其医药上可接受的盐,其中所述化合物具有式 (Id) 或式 (Ie) :



19. 根据权利要求1所述的化合物或其医药上可接受的盐, 其中:

R¹是具有1到4个选自由氮、硫或氧组成的群组的环杂原子的4-6元杂环基、C₆-C₁₀芳基或具有1到4个选自由氮、硫或氧组成的群组的环杂原子的5-6元杂芳基,其各自任选地经独立选自由以下组成的群组的1、2或3个取代基取代:卤基、CN、C₁-C₆烷基、OH、OC₁-C₆烷基和C₃-C₆环烷基;

R²为C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基或具有1到4个选自由氮、硫或氧组成的群组的环杂原子的4-6元杂环烷基,其中所述C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基和具有1到4个选自由氮、硫或氧组成的群组的环杂原子的4-6元杂环烷基各自任选地经独立选自由以下组成的群组的1、2或3个取代基取代:氧代基、卤基、CN、C₁-C₆烷基、C(O)NHC₁-C₆烷基、C(O)NHC₃-C₆环烷基、OH、OC₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基和4至6元杂环基;

R³为C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基或具有1到4个选自由氮、硫或氧组成的群组的环杂原子的4至6元杂环烷基,其中所述C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基和具有1到4个选自由氮、硫或氧组成的群组的环杂原子的4至6元杂环烷基各自任选地经独立选自由以下组成的群组的1、2或3个取代基取代:卤基、C₁-C₆烷基和OH;或

R²和R³和与其连接的间插原子一起形成具有1到4个选自由氮、硫或氧组成的群组的环杂原子的4-10元杂环烷基,其中所述具有1到4个选自由氮、硫或氧组成的群组的环杂原子的4-10元杂环烷基任选地经独立选自由以下组成的群组的1、2或3个取代基取代:氧代基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基-OH、C(O)C₁-C₆烷基和OH;

R⁴是C₁-C₆烷基,其中所述C₁-C₆烷基任选地经1、2或3个独立选择的卤素取代基取代;

R⁶为C₁-C₆烷基,其中所述C₁-C₆烷基任选地经独立选自由以下组成的群组的1、2或3个取代基取代:卤基、C₁-C₆烷基和OH;和

R⁷为C₁-C₆烷基,其中所述C₁-C₆烷基各自任选地经独立选自以下组成的群组的1、2或3个取代基取代:卤基、C₁-C₆烷基和OH;或

R⁶和R⁷和与其连接的氮原子一起形成具有1到4个选自由氮、硫或氧组成的群组的环杂原子的4-7元杂环基,其中所述具有1到4个选自由氮、硫或氧组成的群组的环杂原子的4-7元杂环基任选地经独立选自由以下组成的群组的1、2或3个取代基取代:卤基、C₁-C₆烷基和OH。

20. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1所述的化合物或其医药上可接受的盐,以及至少一种医药上可接受的赋形剂。

21. 权利要求1所述的化合物或其医药上可接受的盐用于制备抑制细胞中酪氨酸激酶活性的药物中的用途, 其中所述酪氨酸激酶选自自由以下组成的群组: Abelson同系物1、Abelson同系物2和断点簇区-Abelson同系物1, 所述药物具体用于治疗白血病。

22. 权利要求1所述的化合物或其医药上可接受的盐用于制备抑制患者中酪氨酸激酶活性的药物中的用途,其中所述酪氨酸激酶选自以下组成的群组:Abelson蛋白、Abelson相关蛋白和断点簇区-Abelson蛋白,所述药物具体用于治疗白血病。

23. 权利要求1所述的化合物或其医药上可接受的盐用于制备治疗患者的白血病的药物中的用途,其中所述白血病选自由以下组成的群组:急性淋巴母细胞性白血病、急性骨髓性白血病和慢性骨髓性白血病。

24. 根据权利要求23所述的用途,其中:

(a) 所述白血病选自由以下组成的群组:急性淋巴母细胞性白血病和慢性骨髓性白血病;和

(b) 进一步包括向有需要的所述患者施用治疗有效量的选自由以下组成的群组的化合物:巴非替尼、伯舒替尼、达沙替尼、伊马替尼、尼罗替尼和普纳替尼。

25. 根据权利要求23所述的用途,其中所述慢性骨髓性白血病对标准护理治疗具有抗性。

26. 根据权利要求23所述的用途,其中所述慢性骨髓性白血病对用选自由达沙替尼、伊马替尼和尼罗替尼组成的群组的化合物或其组合的治疗具有抗性。

27. 根据权利要求23所述的用途,其中所述急性骨髓性白血病是继发性急性骨髓性白血病,其在骨髓发育不良综合症或骨髓增生性赘瘤后发展。

用于治疗特定白血病的化合物

[0001] 本申请是中国专利申请号为2019800608963,发明名称为“用于治疗特定白血病的化合物”,申请日为2019年9月17日的进入中国的PCT专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请案的交叉参考

[0003] 本申请案主张于2018年9月18日提出申请的美国临时申请案第62/733,029号、于2019年3月11日提出申请的美国临时申请案第62/816,637号和于2019年8月21日提出申请的美国临时申请案第62/889,929号的优先权,每一案件的揭示内容出于所有目的均以全文引用的方式并入本文中。

技术领域

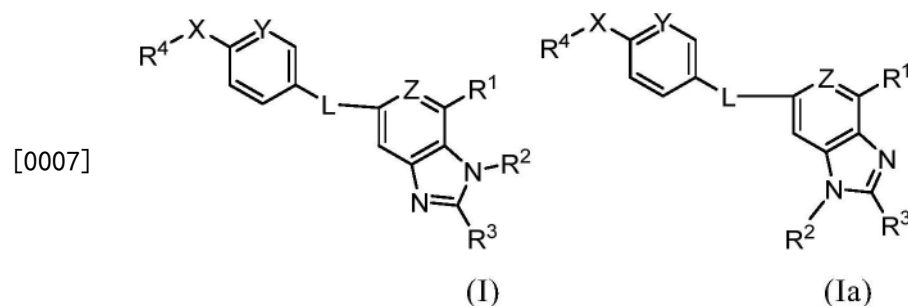
[0004] 本文提供化合物、优选抑制选自阿贝森蛋白 (Abelson protein, ABL1)、阿贝森相关蛋白 (ABL2) 或嵌合蛋白 BCR-ABL1 的蛋白质的酪氨酸激酶活性的化合物;其组合物、和其制备方法;和抑制选自阿贝森蛋白 (ABL1)、阿贝森相关蛋白 (ABL2) 或嵌合蛋白 BCR-ABL1 的蛋白质的酪氨酸激酶活性的方法;和治疗疾病的方法,其中 BCR-ABL1 活性的调节预防、抑制或改善所述疾病的病理学和/或症状学。

背景技术

[0005] 在慢性骨髓性白血病 (CML) 中,由 t (9, 22) 相互染色体形成的费城染色体 (Ph, Philadelphia chromosome) 在造血干细胞中易位。此染色体携带编码嵌合 BCR-ABL1 蛋白的 BCR-ABL1 致癌基因。经由 ATP 竞争机制抑制 BCR-ABL1 的酪氨酸激酶活性的药物 (例如格列卫® (Gleevec®/Glivec®) (伊马替尼 (imatinib))、达希纳® (Tasigna®) (尼罗替尼 (nilotinib)) 和施达赛® (Sprycel®) (达沙替尼 (dasatinib))) 可有效治疗 CML; 然而,一些患者由于出现药物抗性克隆而复发。举例来说,小分子或其组合可用于经由 ATP 结合位点、肉豆蔻酰基结合位点或两个位点的组合抑制 BCR-ABL1 和 BCR-ABL1 突变的活性。

发明内容

[0006] 在一方面中,本文提供式 (I) 或 (Ia) 化合物:



[0008] 或其互变异构体或 N-氧化物、或上述中任一者的医药上可接受的盐,其中:

[0009] L 是 -NH-CO-、-CO-NH-、-NH-SO₂- 或 -SO₂-NH-;

[0010] R¹ 是任选地经取代的 C₆-C₁₀ 芳基、任选地经取代的 5-10 元杂芳基、任选地经取代的

4-10元杂环、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $S(O)_2NR^6R^7$ 、 NR^6COR^7 、 $NR^6SO_2R^7$ 或 $C(O)OR^6$;

[0011] R^2 是H、任选地经取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地经取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地经取代的4-10元杂环烷基、任选地经取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地经取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地经取代的 C_6 - C_{10} 芳基或任选地经取代的5-10元杂芳基;

[0012] R^3 是H、任选地经取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地经取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地经取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、 OR^6 或 NR^6R^7 ;

[0013] 或 R^2 和 R^3 与间插原子一起形成任选地经取代的 C_3 - C_8 环烷基或任选地经取代的4-10元杂环烷基;

[0014] R^4 是任选地经取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地经取代的 C_2 - C_6 烯基或任选地经取代的 C_2 - C_6 炔基;

[0015] X是O或S;

[0016] Y是CH、C- (C_1 - C_2 烷基) 或C-卤基或N;

[0017] Z是 CR^5 或N;

[0018] R^5 是H或卤素;

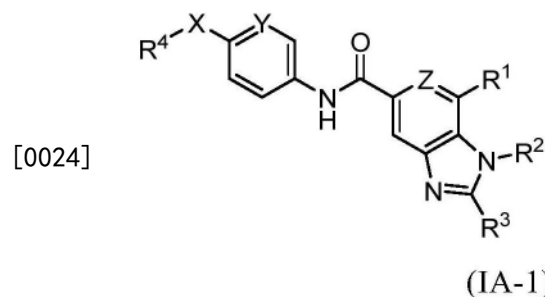
[0019] R^6 是H、任选地经取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地经取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地经取代的4-10元杂环烷基、任选地经取代的 C_6 - C_{10} 芳基或任选地经取代的5-10元杂芳基;且

[0020] R^7 是H、任选地经取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地经取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地经取代的4-10元杂环烷基、任选地经取代的 C_6 - C_{10} 芳基或任选地经取代的5-10元杂芳基;

[0021] 或 R^6 和 R^7 与其连接的氮一起形成任选地经取代的4-7元杂环,

[0022] 条件是所述化合物不为(i)5-[[(4-甲氧基苯基) 磺酰基] 氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-7-甲酸或(ii)5-[[(4-乙氧基苯基) 磺酰基] 氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-7-甲酸。

[0023] 在一些实施例中, 化合物具有式 (IA-1):



[0025] 在一方面中, 本文提供抑制选自阿贝森蛋白 (ABL1)、阿贝森相关蛋白 (ABL2) 和嵌合蛋白 BCR-ABL1 组成的群组的蛋白质的酪氨酸激酶酶活性的方法, 其包含使有效量的本文提供的化合物或组合物与蛋白质接触。

[0026] 在一方面中, 本文提供治疗患者的疾病的方法, 其中 BCR-ABL1 活性的调节预防、抑制或改善疾病的病理学和/或症状学, 所述方法包含向患者投与治疗有效量的本文提供的化合物或组合物。

[0027] 在一方面中, 本文提供治疗患者的白血病的方法, 其包含向患者投与治疗有效量的本文提供的化合物或组合物, 其中白血病是慢性骨髓性白血病 (CML)、急性骨髓性白血病 (AML) 或急性淋巴母细胞性白血病 (ALL)。

具体实施方式

[0028] 定义

[0029] 除非另有说明,否则如本文中所使用,以下定义应适用。此外,如果本文使用的任何术语或符号未如下所述定义,那么其应具有本领域的普通含义。

[0030] “包含”打算指组合物和方法包括所述要素,但不排除其它要素。当“基本上由……组成”用于定义组合物和方法时,应意指排除对组合具有任何本质意义的其它要素。举例来说,基本上由如本文所定义要素组成的组合物将不排除大体上并不影响所主张发明的基本和新颖特性的其它要素。“由……组成”应意指排除超过痕量要素的(例如)所述其它成分和实质性方法步骤。由这些过渡术语中的每一者所定义的实施例均在本发明范畴内。

[0031] 化合物或组合物的“有效量”或剂量是指基于本文的揭示内容视需要产生预期结果的化合物或组合物的量。有效量可通过标准医药程序在细胞培养物或实验动物中、例如且并不限于通过测定LD₅₀(使50%群体致死的剂量)和ED₅₀(在50%群体中治疗有效的剂量)来测定。

[0032] 如本文所用术语“赋形剂”意指可用于产生药物或医药、例如含有本发明化合物作为活性成分的片剂的惰性或无活性物质。术语赋形剂可包涵各种物质,包括但不限于用作粘合剂、崩解剂、包衣、压缩/囊封助剂、乳霜或洗剂、润滑剂、非经肠投与用溶液、可咀嚼片剂用材料、甜味剂或矫味剂、悬浮/胶凝剂或湿式粒化剂的任何物质。粘合剂包括(例如)卡波姆(carbomer)、聚维酮、黄原胶等;包衣包括(例如)乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙基纤维素、结兰胶、麦芽糊精、肠溶包衣等;压缩/囊封助剂包括(例如)碳酸钙、右旋糖、果糖dc(dc=“直接可压缩”)、蜂蜜dc、乳糖(无水物或一水合物;任选地与阿斯巴甜、纤维素或微晶纤维素组合)、淀粉dc、蔗糖等;崩解剂包括(例如)交联羧甲基纤维素钠、结兰胶、羟乙酸淀粉钠等;乳霜或洗剂包括(例如)麦芽糊精、卡拉胶等;润滑剂包括(例如)硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酰基延胡索酸钠等;可咀嚼片剂用材料包括(例如)右旋糖、果糖dc、乳糖(一水合物,任选地与阿斯巴甜或纤维素组合)等;悬浮/胶凝剂包括(例如)卡拉胶、羟乙酸淀粉钠、黄原胶等;甜味剂包括(例如)阿斯巴甜、右旋糖、果糖dc、山梨醇、蔗糖dc等;且湿式粒化剂包括(例如)碳酸钙、麦芽糊精、微晶纤维素等。

[0033] “患者”是指哺乳动物且包括人类和非人类哺乳动物。患者的实例包括(但不限于)小鼠、大鼠、仓鼠、天竺鼠、猪、兔、猫、狗、山羊、绵羊、牛和人类。在一些实施例中,患者是指人类。

[0034] “医药上可接受的”是指优选对于活体内、更优选对于人类投与安全且无毒。

[0035] “医药上可接受的盐”是指医药上可接受的盐。本文所述化合物可以医药上可接受的盐形式投与。

[0036] “前药”是指投与之后经代谢或以其它方式转化为关于至少一种性质的生物学活性或活性更高的化合物(或药物)的化合物。相对于药物,前药以使其相对于药物活性较低或无活性的方式经化学修饰,但化学修饰使得在前药投与之后通过代谢或其它生物过程产生相应药物。前药可相对于活性药物具有改变的代谢稳定性或运输特征、较少副作用或较低毒性或经改良的风味(参见(例如)参考文献诺格雷迪(Nogrady),1985,药物化学生物化学方法(Medicinal Chemistry A Biochemical Approach),牛津大学出版社(Oxford University Press),纽约,第388页到392页,其以引用方式并入本文中)。前药可使用除采

用相应药物以外的反应物来合成。为了阐释且不限于,前药包括羧基酯、直链和环状磷酸酯和磷酰胺和氨基磷酸酯、氨基甲酸酯,优选酚类氨基甲酸酯(即,其中羟基是芳基或杂芳基部分的一部分的氨基甲酸酯,其中芳基和杂芳基可任选地经取代)和诸如此类。

[0037] “盐”是指酸与碱之间形成的离子化合物。当本文提供的化合物含有酸性官能基时,所述盐包括(但不限于)碱金属、碱土金属和铵盐。如本文所用铵盐包括含有质子化氮碱和烷基化氮碱的盐。可用于医药上可接受的盐的实例性和非限制性阳离子包括Na、K、Rb、Cs、NH₄、Ca、Ba、咪唑鎓和基于天然氨基酸的铵阳离子。当本文利用的化合物含有碱性官能基时,所述盐包括(但不限于)有机酸(例如羧酸和磺酸)和无机酸(例如卤化氢、硫酸、磷酸和诸如此类)的盐。可用于医药上可接受的盐的实例性和非限制性阴离子包括草酸根、马来酸根、乙酸根、丙酸根、琥珀酸根、酒石酸根、氯离子、硫酸根、亚硫酸根、单碱式、二碱式和三碱式磷酸根、甲磺酸根、甲苯磺酸根和诸如此类。

[0038] 化合物或组合物的“治疗有效量”或剂量是指在患者中引起症状的减少或抑制或存活延长的化合物或组合物的量。结果可能需要多个剂量的化合物或组合物。

[0039] 患者的疾病的“治疗”(“Treating”或“treatment”)是指1) 预防疾病在易患疾病或尚未展示疾病的症状的患者中出现;2) 抑制疾病或停止其发展;或3) 改善疾病或引起疾病消退。如本文所用“治疗(treatment或treating)”是获得有益或所需结果(包括临床结果)的方法。出于本揭示内容的目的,有益或所需结果包括(但不限于)以下中的一或多个:减少由疾病或病症产生的一多种症状、减轻疾病或病症的程度、稳定疾病或病症(例如预防或延迟疾病或病症的恶化)、延迟疾病或病症发生或复发、延迟或减慢疾病或病症的进展、改善疾病或病症状态、提供疾病或病症的减轻(部分或全部)、减少治疗疾病或病症所需的一或多个其它药剂的剂量、增强用于治疗疾病或病症的另一药剂的效应、延迟疾病或病症的进展、提高生活质量和/或延长患者的存活。“治疗”还涵盖疾病或病症的病理结果的减轻。本发明方法涵盖这些治疗方面中的任一或多个。

[0040] 化合物的“同位素变构体”是其中化合物的一或多个原子经那些相同原子的同位素置换的化合物。举例来说,其中H经D或T置换,或¹²C经¹³C置换,或¹⁴N经¹⁵N置换。举例来说且不限于,在一些情况下用D置换会导致代谢速率降低且因此半衰期更长。用T置换H可提供潜在可用于结合研究的放射性配体。用短寿命同位素¹¹C置换¹²C可提供可用于正电子发射断层摄影术(PET)扫描的配体。用¹⁵N置换¹⁴N提供可通过¹⁵N NMR谱检测/监测的化合物。举例来说,含有-CH₂CH₃的化合物的同位素变构体是所述化合物,但含有-CD₂CD₃而非-CH₂CH₃。

[0041] 一或多个“立体异构体”是指构成原子的立体选择性、例如但不限于一或多个立体中心的手性或关于碳-碳或碳-氮双键的顺式或反式配置不同的化合物。立体异构体包括对映异构体和非对映异构体。

[0042] “互变异构体”是指质子位置不同的化合物的替代形式,例如烯醇-酮和亚胺-烯胺互变异构体、或含有连接到环-NH-部分与环=N-部分两者的环原子的杂芳基的互变异构体形式,例如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑和四唑。

[0043] “烷基”是指具有1到12个碳原子、优选1到10个碳原子和更优选1到6个碳原子的单价饱和脂肪族烃基。此术语包括(举例来说)直链和具支链烃基,例如甲基(CH₃-)、乙基(CH₃CH₂-)、正丙基(CH₃CH₂CH₂-)、异丙基((CH₃)₂CH-)、正丁基(CH₃CH₂CH₂CH₂-)、异丁基((CH₃)₂CHCH₂-)、仲丁基((CH₃)₂(CH₃CH₂)CH-)、叔丁基((CH₃)₃C-)、正戊基(CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-)

和新戊基 $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$ 。 C_x 烷基是指具有x个数目的碳原子的烷基。

[0044] “烯基”是指具有2到6个碳原子且优选2到4个碳原子且具有至少1个且优选1到2个乙烯基 $(>\text{C}=\text{C}<)$ 不饱和位点的直链或具支链单价烃基。所述基团是例如通过乙烯基、烯丙基和丁3-烯1-基来例示。在此术语内包括这些异构体的顺式和反式异构体或混合物。 C_x 烯基是指具有x个数目的碳原子的烯基。

[0045] “炔基”是指具有2到6个碳原子且优选2到3个碳原子且具有至少1个且优选1到2个炔基 $(-\text{C}\equiv\text{C}-)$ 不饱和位点的直链或具支链单价烃基。所述炔基的实例包括乙炔基 $(-\text{C}\equiv\text{CH})$ 和炔丙基 $(-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH})$ 。 C_x 炔基是指具有x个数目的碳原子的炔基。

[0046] “经取代的烷基”是指具有1到5、优选1到3或更优选1到2个选自以下组成的群组的取代基的烷基：烷氧基、经取代的烷氧基、酰基、酰基氨基、酰氧基、氨基、经取代的氨基、氨基羰基、氨基硫代羰基、氨基羰基氨基、氨基硫代羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氧基、氨基磺酰基氨基、甲脒基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、芳基硫基、经取代的芳基硫基、芳基氨基、经取代的芳基氨基、杂芳基氨基、经取代的杂芳基氨基、环烷基氨基、经取代的环烷基氨基、杂环烷基氨基、经取代的杂环烷基氨基、羧基、羧基酯、(羧基酯)氨基、(羧基酯)氧基、氰基、环烷基、经取代的环烷基、环烷基氧基、经取代的环烷基氧基、环烷基硫基、经取代的环烷基硫基、胍基、经取代的胍基、卤基、羟基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、杂芳基硫基、经取代的杂芳基硫基、杂环、经取代的杂环、杂环基氧基、经取代的杂环基氧基、杂环基硫基、经取代的杂环基硫基、硝基、 SO_3H 、经取代的磺酰基、磺酰基氧基、磺酰基氨基、硫代酰基、硫醇、烷基硫基和经取代的烷基硫基，其中所述取代基是如本文所定义。

[0047] “经取代的烯基”是指具有1到3个取代基且优选1到2个取代基的烯基，所述取代基选自以下组成的群组：烷氧基、经取代的烷氧基、酰基、酰基氨基、酰氧基、氨基、经取代的氨基、氨基羰基、氨基硫代羰基、氨基羰基氨基、氨基硫代羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氧基、氨基磺酰基氨基、甲脒基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、芳基硫基、经取代的芳基硫基、芳基氨基、经取代的芳基氨基、杂芳基氨基、经取代的杂芳基氨基、环烷基氨基、经取代的环烷基氨基、杂环烷基氨基、经取代的杂环基氨基、羧基、羧基酯、(羧基酯)氨基、(羧基酯)氧基、氰基、环烷基、经取代的环烷基、环烷基氧基、经取代的环烷基氧基、环烷基硫基、经取代的环烷基硫基、胍基、经取代的胍基、卤基、羟基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、杂芳基硫基、经取代的杂芳基硫基、杂环、经取代的杂环、杂环基氧基、经取代的杂环基氧基、杂环基硫基、经取代的杂环基硫基、硝基、 SO_3H 、经取代的磺酰基、磺酰基氧基、磺酰基氨基、硫代酰基、硫醇、烷基硫基和经取代的烷基硫基，其中所述取代基是如本文所定义且条件是什么羟基或硫醇取代都不连接到乙烯基(不饱和)碳原子。

[0048] “经取代的炔基”是指具有1到3个取代基且优选1到2个取代基的炔基，所述取代基选自以下组成的群组：烷氧基、经取代的烷氧基、酰基、酰基氨基、酰氧基、氨基、经取代的氨基、氨基羰基、氨基硫代羰基、氨基羰基氨基、氨基硫代羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氧基、氨基磺酰基氨基、甲脒基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、芳基硫基、经取代的芳基硫基、芳基氨基、经取代的芳基氨基、杂芳基氨基、经取代的杂芳基氨基、环烷基氨基、经取代的环烷基氨基、杂环烷基氨基、经取代的杂环基氨基、羧基、羧基酯、(羧基酯)氨基、(羧基酯)氧基、氰基、环烷基、经取代的环烷基、环烷基氧基、经取代的环烷基氧基、环烷基硫基、经取代的环烷基硫基、胍基、经取代的胍基、卤基、羟基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、杂芳基硫基、经取代的杂芳基硫基、杂环、经取代的杂环、杂环基氧基、经取代的杂环基氧基、杂环基硫基、经取代的杂环基硫基、硝基、 SO_3H 、经取代的磺酰基、磺酰基氧基、磺酰基氨基、硫代酰基、硫醇、烷基硫基和经取代的烷基硫基，其中所述取代基是如本文所定义且条件是什么羟基或硫醇取代都不连接到炔基(不饱和)碳原子。

基、羧基酯、(羧基酯)氨基、(羧基酯)氧基、氰基、环烷基、经取代的环烷基、环烷基氧基、经取代的环烷基氧基、环烷基硫基、经取代的环烷基硫基、胍基、经取代的胍基、卤基、羟基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、杂芳基硫基、经取代的杂芳基硫基、杂环、经取代的杂环、杂环基氧基、经取代的杂环基氧基、杂环基硫基、经取代的杂环基硫基、硝基、 SO_3H 、经取代的磺酰基、磺酰基氧基、磺酰基氨基、硫代酰基、硫醇、烷基硫基和经取代的烷基硫基,其中所述取代基是如本文所定义且条件是什么羟基或硫醇取代都不连接到炔系碳原子。

[0049] “烷氧基”是指其中烷基是如本文所定义的基团-0-烷基。烷氧基包括(举例来说)甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基和正戊氧基。

[0050] “经取代的烷氧基”是指其中经取代的烷基是如本文所定义的基团-0-(经取代的烷基)。-0-(经取代的烷基)中的优选经取代的烷基包括卤化烷基且具体来说卤化甲基,例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基和诸如此类。

[0051] “酰基”是指基团 $\text{H}-\text{C}(\text{O})-$ 、烷基- $\text{C}(\text{O})-$ 、经取代的烷基- $\text{C}(\text{O})-$ 、烯基- $\text{C}(\text{O})-$ 、经取代的烯基- $\text{C}(\text{O})-$ 、炔基- $\text{C}(\text{O})-$ 、经取代的炔基- $\text{C}(\text{O})-$ 、环烷基- $\text{C}(\text{O})-$ 、经取代的环烷基- $\text{C}(\text{O})-$ 、芳基- $\text{C}(\text{O})-$ 、经取代的芳基- $\text{C}(\text{O})-$ 、杂芳基- $\text{C}(\text{O})-$ 、经取代的杂芳基- $\text{C}(\text{O})-$ 、杂环- $\text{C}(\text{O})-$ 和经取代的杂环- $\text{C}(\text{O})-$,其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环是如本文所定义。酰基包括“乙酰基” $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ 。

[0052] “酰基氨基”是指基团 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 烷基、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 取代的烷基、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 环烷基、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 取代的环烷基、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 烯基、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 炔基、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 取代的炔基、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 芳基、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 取代的芳基、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 杂芳基、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 取代的杂芳基、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 杂环和 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})$ 取代的杂环,其中 R^{30} 是氢、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、环烷基、或经取代的环烷基;且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环是如本文所定义。

[0053] “酰氧基”是指基团烷基- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、经取代的烷基- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、烯基- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、经取代的烯基- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、炔基- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、经取代的炔基- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、芳基- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、经取代的芳基- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、环烷基- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、经取代的环烷基- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、杂芳基- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、经取代的杂芳基- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、杂环- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 和经取代的杂环- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$,其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环是如本文所定义。

[0054] “氨基”是指基团 $-\text{NH}_2$ 。

[0055] “经取代的氨基”是指基团 $-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$,其中 R^{31} 和 R^{32} 独立地选自由以下组成的群组:氢、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、芳基、经取代的芳基、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环、经取代的杂环、芳基氨基、经取代的芳基氨基、杂芳基氨基、经取代的杂芳基氨基、环烷基氨基、经取代的环烷基氨基、杂环烷基氨基、经取代的杂环烷基氨基、磺酰基氨基和经取代的磺酰基,并且其中 R^{31} 和 R^{32} 任选地与其所结合的氮接合在一起以形成杂环或经取代的杂环基,条件是 R^{31} 和 R^{32} 不都为氢,并且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的

烷氧基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环是如本文所定义。当 R^{31} 是氢且 R^{32} 是烷基时,经取代的氨基在本文中有时称作烷基氨基。当 R^{31} 和 R^{32} 是烷基时,经取代的氨基在本文中有时称作二烷基氨基。当提到经单取代的氨基时,其意指 R^{31} 或 R^{32} 是氢,但不都为氢。当提到经二取代的氨基时,其意指 R^{31} 与 R^{32} 都不为氢。

[0056] “氨基羰基”是指基团 $-C(O)NR^{33}R^{34}$,其中 R^{33} 和 R^{34} 独立地选自由以下组成的群组:氢、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、芳基、经取代的芳基、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环,并且其中 R^{33} 和 R^{34} 任选地与其结合的氮接合在一起以形成杂环或经取代的杂环,并且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环是如本文所定义。

[0057] “氨基硫代羰基”是指基团 $-C(S)NR^{33}R^{34}$,其中 R^{33} 和 R^{34} 独立地选自由以下组成的群组:氢、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、芳基、经取代的芳基、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环,并且其中 R^{33} 和 R^{34} 任选地与其结合的氮接合在一起以形成杂环或经取代的杂环,并且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环是如本文所定义。

[0058] “氨基羰基氨基”是指基团 $-NR^{30}C(O)NR^{33}R^{34}$,其中 R^{30} 是氢、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、环烷基或经取代的环烷基,并且 R^{33} 和 R^{34} 独立地选自由以下组成的群组:氢、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、芳基、经取代的芳基、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环,并且其中 R^{33} 和 R^{34} 任选地与其所结合的氮接合在一起以形成杂环或经取代的杂环基,并且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环是如本文所定义。

[0059] “氨基硫代羰基氨基”是指基团 $-NR^{30}C(S)NR^{33}R^{34}$,其中 R^{30} 是氢、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、环烷基或经取代的环烷基,并且 R^{33} 和 R^{34} 独立地选自由以下组成的群组:氢、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、芳基、经取代的芳基、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环,并且其中 R^{33} 和 R^{34} 任选地与其所结合的氮接合在一起以形成杂环或经取代的杂环基,并且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环是如本文所定义。

[0060] “氨基羰基氧基”是指基团 $-O-C(O)NR^{33}R^{34}$,其中 R^{33} 和 R^{34} 独立地选自由以下组成的群组:氢、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、芳基、经取代的芳基、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基,并且其中 R^{33} 和 R^{34} 任选地与其结合的氮接合在一起以形成杂环基或经取

代的杂环基,并且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基是如本文所定义。

[0061] “氨基磺酰基”是指基团- $\text{SO}_2\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$,其中 R^{33} 和 R^{34} 独立地选自由以下组成的群组:氢、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、芳基、经取代的芳基、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基,并且其中 R^{33} 和 R^{34} 任选地与其结合的氮接合在一起以形成杂环基或经取代的杂环基,并且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基是如本文所定义。

[0062] “氨基磺酰基氧基”是指基团- $\text{O}-\text{SO}_2\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$,其中 R^{33} 和 R^{34} 独立地选自由以下组成的群组:氢、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、芳基、经取代的芳基、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基,并且其中 R^{33} 和 R^{34} 任选地与其结合的氮接合在一起以形成杂环基或经取代的杂环基,并且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基是如本文所定义。

[0063] “氨基磺酰基氨基”是指基团- $\text{NR}^{30}-\text{SO}_2\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$,其中 R^{30} 是氢、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、环烷基或经取代的环烷基,并且 R^{33} 和 R^{34} 独立地选自由以下组成的群组:氢、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、芳基、经取代的芳基、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环,并且其中 R^{33} 和 R^{34} 任选地与其所结合的氮接合在一起以形成杂环或经取代的杂环基,并且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环是如本文所定义。

[0064] “甲脒基”是指基团- $\text{C}(=\text{NR}^{35})\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$,其中 R^{33} 、 R^{34} 和 R^{35} 独立地选自由以下组成的群组:氢、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、芳基、经取代的芳基、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基,并且其中 R^{33} 和 R^{34} 任选地与其结合的氮接合在一起以形成杂环基或经取代的杂环基,并且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、烷氧基、经取代的烷氧基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基是如本文所定义。

[0065] “芳基”或“Ar”是指具有单环(例如,苯基(Ph))或多个稠合环(例如,萘基或蒽基)的6到14个碳原子的单价芳香族碳环基团,所述稠合环可为或可不为芳香族的(例如,2-苯并噁唑啉酮、2H-1,4-苯并噁嗪3(4H)-酮7-基和诸如此类),条件是连接点位于芳香族碳原子处。优选芳基包括苯基和萘基。

[0066] “经取代的芳基”是指经1到5、优选1到3或更优选1到2个选自由以下组成的群组的取代基取代的芳基:烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、烷氧基、经取代的烷氧基、酰基、酰基氨基、酰氧基、氨基、经取代的氨基、氨基羰基、氨基硫代羰

基、氨基羰基氨基、氨基硫代羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氧基、氨基磺酰基氨基、甲脒基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、芳基硫基、经取代的芳基硫基、芳基氨基、经取代的芳基氨基、杂芳基氨基、经取代的杂芳基氨基、环烷基氨基、经取代的环烷基氨基、杂环烷基氨基、经取代的杂环基氨基羧基、羧基酯、(羧基酯)氨基、(羧基酯)氧基、氰基、环烷基、经取代的环烷基、环烷基氧基、经取代的环烷基氧基、环烷基硫基、经取代的环烷基硫基、胍基、经取代的胍基、卤基、羟基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、杂芳基硫基、经取代的杂芳基硫基、杂环、经取代的杂环、杂环基氧基、经取代的杂环基氧基、杂环基硫基、经取代的杂环基硫基、硝基、 SO_3H 、经取代的磺酰基、磺酰基氧基、磺酰基氨基、硫代酰基、硫醇、烷基硫基和经取代的烷基硫基,其中所述取代基是如本文所定义。

[0067] “芳氧基”是指基团-O-芳基,其中芳基是如本文所定义,其包括(举例来说)苯氧基和萘氧基。

[0068] “经取代的芳氧基”是指基团-O-(经取代的芳基),其中经取代的芳基是如本文所定义。

[0069] “芳基硫基”是指基团-S-芳基,其中芳基是如本文所定义。

[0070] “经取代的芳基硫基”是指基团-S-(经取代的芳基),其中经取代的芳基是如本文所定义。

[0071] “芳基氨基”是指基团- NR^{37} (芳基),其中芳基是如本文所定义且 R^{37} 是氢、烷基或经取代的烷基。

[0072] “经取代的芳基氨基”是指基团- NR^{37} (经取代的芳基),其中 R^{37} 是氢、烷基或经取代的烷基,其中经取代的芳基是如本文所定义。

[0073] “羰基”是指等效于 $-\text{C}(=\text{O})-$ 的二价基团 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

[0074] “羧基(Carboxy或carboxyl)”是指 $-\text{COOH}$ 或其盐。

[0075] “羧基酯(Carboxyl ester或carboxy ester)”是指基团 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代的烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代的烯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 炔基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代的炔基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代的芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 环烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代的环烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代的杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 杂环和 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代的杂环,其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环是如本文所定义。

[0076] “(羧基酯)氨基”是指基团 $-\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基、 $-\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代的烷基、 $-\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烯基、 $-\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代的烯基、 $-\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 炔基、 $-\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代的炔基、 $-\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 芳基、 $-\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代的芳基、 $-\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 环烷基、 $-\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代的环烷基、 $-\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 杂芳基、 $-\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代的杂芳基、 $-\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 杂环和 $-\text{NR}^{30}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代的杂环,其中 R^{30} 是烷基或氢,并且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环是如本文所定义。

[0077] “(羧基酯)氧基”是指基团 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代的烷基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烯基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代的烯基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 炔基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代的炔基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 芳基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代的芳基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 环烷基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代的环烷基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 杂芳基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代的杂芳基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 杂环和 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代的杂环是如本文所定义。

0-C(O)O-经取代的杂芳基、-O-C(O)O-杂环和-O-C(O)O-经取代的杂环,其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环是如本文所定义。

[0078] “氰基”是指基团-C≡N。

[0079] “环烷基”是指具有单一或多个环(包括稠合、桥接和螺环系统)的3到10个碳原子、优选3到8个碳原子且更优选3到6个碳原子的饱和或不饱和、但非芳香族环状烷基。 C_x 环烷基是指具有x个数目的碳原子的环烷基。适宜环烷基的实例包括(例如)金刚烷基、环丙基、环丁基、环戊基和环辛基。一或多个环可为芳基、杂芳基或杂环,条件是连接点经过非芳香族、非杂环状环饱和碳环。“经取代的环烷基”是指具有1到5或优选1到3个选自以下组成的群组的取代基的环烷基:氧代基、硫酮基、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、烷氧基、经取代的烷氧基、酰基、酰基氨基、酰氧基、氨基、经取代的氨基、氨基羰基、氨基硫代羰基、氨基羰基氨基、氨基硫代羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氧基、氨基磺酰基氨基、甲脒基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、芳基硫基、经取代的芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)氨基、(羧基酯)氧基、氰基、环烷基、经取代的环烷基、环烷基氧基、经取代的环烷基氧基、环烷基硫基、经取代的环烷基硫基、胍基、经取代的胍基、卤基、羟基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、杂芳基硫基、经取代的杂芳基硫基、杂环、经取代的杂环、杂环基氧基、经取代的杂环基氧基、杂环基硫基、经取代的杂环基硫基、硝基、 SO_3H 、经取代的磺酰基、磺酰基氧基、硫代酰基、硫醇、烷基硫基和经取代的烷基硫基,其中所述取代基是如本文所定义。

[0080] “环烷基氧基”是指-O-环烷基。

[0081] “经取代的环烷基氧基”是指-O-(经取代的环烷基)。

[0082] “环烷基氨基”是指基团-NR³⁷(环烷基),其中R³⁷是氢、烷基或经取代的烷基。

[0083] “经取代的环烷基氨基”是指基团-NR³⁷(经取代的环烷基),其中R³⁷是氢、烷基或经取代的烷基,并且经取代的环烷基是如本文所定义。

[0084] “环烷基硫基”是指-S-环烷基。

[0085] “经取代的环烷基硫基”是指-S-(经取代的环烷基)。

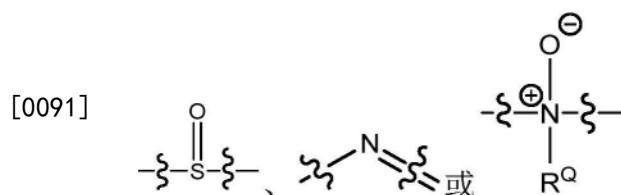
[0086] “胍基”是指基团-NHC(=NH)NH₂。

[0087] “经取代的胍基”是指-NR³⁶C(=NR³⁶)N(R³⁶)₂,其中每一R³⁶独立地选自以下组成的群组:氢、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环基且两个连接到共用胍基氮原子的R³⁶基团任选地与其所结合的氮接合在一起以形成杂环或经取代的杂环,条件是至少一个R³⁶不为氢,并且其中所述取代基是如本文所定义。

[0088] “卤基”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘且优选为氟或氯。

[0089] “羟基(Hydroxy或hydroxyl)”是指基团-OH。

[0090] “亚杂烷基”是指亚烷基,其中一或多个碳经-O-、-S-、SO₂、-NR^Q-、



[0092] 部分置换,其中 R^Q 是H或 C_1-C_6 烷基。“经取代的亚杂烷基”是指具有1到3个取代基且优选1到2个取代基的亚杂炔基,所述取代基选自针对经取代的亚烷基揭示的取代基。

[0093] “杂芳基”是指环内具有1到10个碳原子且具有1到4个选自由氧、氮和硫组成的群组的杂原子的芳香族基团。所述杂芳基可具有单环(例如,吡啶基或呋喃基)或多个稠合环(例如,吲哚基或苯并噻吩基),其中所述稠合环可为或可不为芳香族的和/或含有杂原子,条件是连接点经由芳香族杂芳基的原子。在一个实施例中,杂芳基的氮和/或硫原子任选地经氧化以提供N-氧化物($N \rightarrow O$)、亚磺酰基和/或磺酰基部分。优选杂芳基包括5或6元杂芳基,例如吡啶基、吡咯基、噻吩基和呋喃基。其它优选杂芳基包括9或10元杂芳基,例如吲哚基、喹啉基、喹啉酮基、异喹啉基和异喹啉酮基。

[0094] “经取代的杂芳基”是指经1到5、优选1到3或更优选1到2个选自由针对经取代的芳基所定义的相同取代基群组成的群组的取代基取代的杂芳基。

[0095] “杂芳基氧基”是指-O-杂芳基。

[0096] “经取代的杂芳氧基”是指基团-O- (经取代的杂芳基)。

[0097] “杂芳基硫基”是指基团-S-杂芳基。

[0098] “经取代的杂芳基硫基”是指基团-S- (经取代的杂芳基)。

[0099] “杂芳基氨基”是指基团-NR³⁷ (杂芳基),其中R³⁷是氢、烷基或经取代的烷基。

[0100] “经取代的杂芳基氨基”是指基团-NR³⁷ (经取代的杂芳基),其中R³⁷是氢、烷基或经取代的烷基,并且经取代的杂芳基是如本文所定义。

[0101] “杂环(Heterocycle或heterocyclic)”或“杂环烷基”或“杂环基”是指具有1到10个环碳原子、优选1到8个碳原子且更优选1到6个碳原子和1到4个选自由氮、硫或氧组成的群组的环杂原子、优选1到3个杂原子且更优选1到2个杂原子的饱和或部分饱和、但非芳香族基团。 C_x 杂环烷基是指具有x个数目的环原子(包括环杂原子)的杂环烷基。杂环涵盖单环或多个稠合环,包括稠合、桥接和螺环系统。在稠合环系统中,一或多个环可为环烷基、芳基或杂芳基,条件是连接点经由非芳香族环。在一个实施例中,杂环基的氮和/或硫原子任选地经氧化以提供N-氧化物、亚磺酰基、磺酰基部分。

[0102] “亚杂环基”是指具有1到10个环碳原子和1到4个选自由氮、硫或氧组成的群组的环杂原子的二价饱和或部分饱和、但非芳香族基团。“经取代的亚杂环基”是指经1到5或优选1到3个如针对经取代的环烷基所定义的相同取代基取代的亚杂环基。

[0103] “经取代的杂环”或“经取代的杂环烷基”或“经取代的杂环基”是指经1到5或优选1到3个如针对经取代的环烷基所定义的相同取代基取代的杂环基。

[0104] “杂环基氧基”是指基团-O-杂环基。

[0105] “经取代的杂环基氧基”是指基团-O- (经取代的杂环基)。

[0106] “杂环基硫基”是指基团-S-杂环基。

[0107] “经取代的杂环基硫基”是指基团-S- (经取代的杂环基)。

[0108] “杂环基氨基”是指基团-NR³⁷ (杂环基),其中R³⁷是氢、烷基或经取代的烷基。

[0109] “经取代的杂环基氨基”是指基团-NR³⁷ (经取代的杂环基),其中R³⁷是氢、烷基或经取代的烷基,并且经取代的杂环基是如本文所定义。

[0110] 杂环基和杂芳基的实例包括(但不限于)氮杂环丁基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡唑基、嘧啶基、哒嗪基、中氮茛基(indolizyl)、异吲哚基、吲哚基、二氢吲哚基、吲哚

基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、萘基吡啶基、喹啉基、喹啉基、嘧啶基、蝶啶基、呋唑基、呋啉基、啡啶基、吡啶基、啡啉基、异噻唑基、吩嗪基、异噻唑基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、咪唑烷基、咪唑啉基、哌啶基、哌嗪基、吡啶基、邻苯二甲酰亚胺基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩基、噻唑基、噻唑烷基、噻吩基、苯并[b]噻吩基、吗啉基、硫吗啉基(thiomorpholinyl) (还称为硫吗啉基(thiamorpholinyl))、1,1-二氧化基硫吗啉基、哌啶基、吡咯烷基和四氢呋喃基。

[0111] “硝基”是指基团-NO₂。

[0112] “氧代基”是指原子(=O)或(O)。

[0113] “螺环系统”是指具有两个环共用的单环碳原子的二环系统。

[0114] “亚磺酰基”是指二价基团-S(O)-或-S(=O)-。

[0115] “磺酰基”是指二价基团-S(O)₂-或-S(=O)₂-。

[0116] “经取代的磺酰基”是指基团-SO₂-烷基、-SO₂-经取代的烷基、-SO₂-OH、-SO₂-烯基、-SO₂-经取代的烯基、-SO₂-环烷基、-SO₂-经取代的环烷基、-SO₂-芳基、-SO₂-经取代的芳基、-SO₂-杂芳基、-SO₂-经取代的杂芳基、-SO₂-杂环、-SO₂-经取代的杂环,其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环是如本文所定义。经取代的磺酰基包括诸如以下等基团:甲基-SO₂-、苯基-SO₂-和4-甲基苯基-SO₂-。经取代的烷基-SO₂-上的优选经取代的烷基包括卤化烷基且具体来说卤化甲基,例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基和诸如此类。

[0117] “经取代的亚磺酰基”是指基团-SO-烷基、-SO-经取代的烷基、-SO-烯基、-SO-经取代的烯基、-SO-环烷基、-SO-经取代的环烷基、-SO-芳基、-SO-经取代的芳基、-SO-杂芳基、-SO-经取代的杂芳基、-SO-杂环、-SO-经取代的杂环,其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环是如本文所定义。经取代的亚磺酰基包括诸如以下等基团:甲基-SO-、苯基-SO-和4-甲基苯基-SO-。经取代的烷基-SO-上的优选经取代的烷基包括卤化烷基且具体来说卤化甲基,例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基和诸如此类。

[0118] “磺酰基氧基”或“经取代的磺酰基氧基”是指基团-OSO₂-烷基、-OSO₂-经取代的烷基、-OSO₂-OH、-OSO₂-烯基、-OSO₂-经取代的烯基、-OSO₂-环烷基、-OSO₂-经取代的环烷基、-OSO₂-芳基、-OSO₂-经取代的芳基、-OSO₂-杂芳基、-OSO₂-经取代的杂芳基、-OSO₂-杂环、-OSO₂-经取代的杂环,其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环是如本文所定义。

[0119] “磺酰基氨基”是指基团-NR³⁷ (经取代的磺酰基),其中R³⁷是氢、烷基或经取代的烷基,并且经取代的磺酰基是如本文所定义。

[0120] “硫代酰基”是指基团H-C(S)-、烷基-C(S)-、经取代的烷基-C(S)-、烯基-C(S)-、经取代的烯基-C(S)-、炔基-C(S)-、经取代的炔基-C(S)-、环烷基-C(S)-、经取代的环烷基-C(S)-、芳基-C(S)-、经取代的芳基-C(S)-、杂芳基-C(S)-、经取代的杂芳基-C(S)-、杂环基-C(S)-和经取代的杂环基-C(S)-,其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基

和经取代的杂环基是如本文所定义。

[0121] “巯基”或“硫醇”是指基团-SH。

[0122] “甲酰基”是指基团-C(O)H。

[0123] “硫代羰基”是指等效于-C(=S)-的二价基团-C(S)-。

[0124] “硫酮”是指原子(=S)。

[0125] “烷基硫基”是指基团-S-烷基,其中烷基是如本文所定义。

[0126] “经取代的烷基硫基”是指基团-S-(经取代的烷基),其中经取代的烷基是如本文所定义。-S-(经取代的烷基)上优选经取代的烷基包括卤化烷基且具体来说卤化甲基,例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基和诸如此类。

[0127] “乙烯基”是指衍生自亚乙基的不饱和烃基团-CH=CH₂。

[0128] 贯穿说明书所用的术语“可选”或“任选地”意指随后所述事件或情况可能发生,但不一定发生,并且所述说明包括所述事件或情况发生的情形和所述事件或情况不发生的情形。举例来说,“氮原子任选地经氧化以提供N-氧化物(N→O)部分”意指氮原子可能、但不一定经氧化,并且所述说明包括氮原子未经氧化的情形和氮原子经氧化的情形。

[0129] 术语“任选地经取代”是指经取代或未经取代的基团。经取代的基团可经一或多个取代基(例如1、2、3、4或5个取代基)取代。优选地,取代基是选自本文提供的官能基。在某些更优选实施例中,取代基是选自氧代基、卤基、-CN、NO₂、-CO₂R¹⁰⁰、-OR¹⁰⁰、-SR¹⁰⁰、-SOR¹⁰⁰、-SO₂R¹⁰⁰、-NR¹⁰¹R¹⁰²、-CONR¹⁰¹R¹⁰²、-SO₂NR¹⁰¹R¹⁰²、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-CR¹⁰⁰=C(R¹⁰⁰)₂、-CCR¹⁰⁰、C₃-C₁₀环烷基、C₄-C₁₀杂环基、C₆-C₁₄芳基和C₅-C₁₂杂芳基,其中各R¹⁰⁰独立地是氢或C₁-C₈烷基;C₃-C₁₂环烷基;C₄-C₁₀杂环基;C₆-C₁₄芳基;或C₂-C₁₂杂芳基;其中各烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地经1-3个卤基、1-3个C₁-C₆烷基、1-3个C₁-C₆卤代烷基或1-3个C₁-C₆烷氧基取代。更优选地,取代基是选自由以下组成的群组:氯、氟、-OCH₃、甲基、乙基、异丙基、环丙基、-OCF₃、-CF₃和-OCHF₂。

[0130] R¹⁰¹和R¹⁰²独立地是氢;C₁-C₈烷基,任选地经-CO₂H或其酯、C₁-C₆烷氧基、氧代基、-CR¹⁰³=C(R¹⁰³)₂、-CCR、C₃-C₁₀环烷基、C₃-C₁₀杂环基、C₆-C₁₄芳基或C₂-C₁₂杂芳基取代,其中各R¹⁰³独立地是氢或C₁-C₈烷基;C₃-C₁₂环烷基;C₄-C₁₀杂环基;C₆-C₁₄芳基;或C₂-C₁₂杂芳基;其中各环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地经1-3个烷基或1-3个卤基取代,或R¹⁰¹和R¹⁰²与其连接的氮原子一起形成5-7元杂环。

[0131] 除非另有指示,否则本文未明确定义的取代基的命名是通过命名官能基的末端部分、随后朝向连接点的毗邻官能基来实现。举例来说,取代基“烷氧基羰基烷基”是指基团(烷氧基)-C(O)-(烷基)-。

[0132] 应理解,在上文所定义的所有经取代基团中,通过将具有其它取代基的取代基限定为其自身(例如,经取代芳基具有经取代芳基作为取代基,所述取代基自身由经取代的芳基取代等)获得的聚合物并不打算包括在本文中。在所述情形下,所述取代基的最大数目是3。也就是说,上文定义中的每一者受限于例如以下限制:经取代的芳基限于-经取代的芳基-(经取代的芳基)-经取代的芳基。

[0133] 在经取代的部分的一些实施例中,所述部分经还可经又一基团取代的基团取代,但又一基团不可另外经取代。举例来说,在“经取代的烷基”的一些实施例中,烷基部分经可进一步经取代的基团(例如经取代的烷氧基、经取代的氨基、经取代的芳基、经取代的芳基

氧基、经取代的芳硫基、经取代的芳基氨基、经取代的杂芳基氨基、经取代的环烷基氨基、经取代的杂环基氨基、经取代的环烷基、经取代的环烷基氧基、经取代的环烷基硫基、经取代的胍基、经取代的杂芳基、经取代的杂芳基氧基、经取代的杂芳基硫基、经取代的杂环、经取代的杂环基氧基、经取代的杂环基硫基、经取代的磺酰基、经取代的烷硫基) 取代, 但烷基部分上的经取代的烷氧基、经取代的氨基、经取代的芳基、经取代的芳基氧基、经取代的芳硫基、经取代的芳基氨基、经取代的杂芳基氨基、经取代的环烷基氨基、经取代的杂环基氨基、经取代的环烷基、经取代的环烷基氧基、经取代的环烷基硫基、经取代的胍基、经取代的杂芳基、经取代的杂芳基氧基、经取代的杂芳基硫基、经取代的杂环、经取代的杂环基氧基、经取代的杂环基硫基、经取代的磺酰基或经取代的烷硫基不经自身进一步经取代的部分取代。尽管提供“经取代的烷基”作为实例, 但所述实施例打算针对本文所述的每一经取代部分。

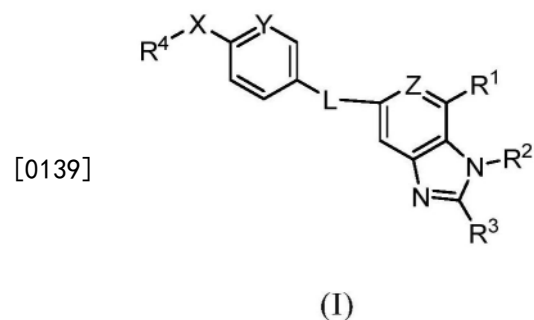
[0134] 在经取代的部分的一些实施例中, 所述部分经不进一步经取代的基团取代。因此, 在一些实施例中, “经取代的烷基”是经一或多个、且在一些方面中1或2或3或4或5个独立地选自以下组成的群组的部分取代的烷基部分: 烷氧基、酰基、酰基氨基、酰氧基、氨基、氨基羰基、氨基硫代羰基、氨基羰基氨基、氨基硫代羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氧基、氨基磺酰基氨基、甲脒基、芳基、芳基氧基、芳硫基、芳基氨基、杂芳基氨基、环烷基氨基、杂环烷基氨基、羧基、羧基酯、(羧基酯) 氨基、(羧基酯) 氧基、氰基、环烷基、环烷基氧基、环烷基硫基、胍基、卤基、羟基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳基硫基、杂环、杂环基氧基、杂环基硫基、硝基、 SO_3H 、磺酰基氧基、磺酰基氨基、硫代酰基、硫醇和烷硫基。尽管提供“经取代的烷基”作为实例, 但所述实施例打算针对本文所述的每一经取代部分。

[0135] 应理解, 上述定义并不打算包括不允许的取代型式(例如经4个氟基团取代的甲基)。所述不允许的取代型式为所属领域技术人员所熟知。

[0136] 应了解, 为清晰起见而在单独实施例的上下文中所描述的本发明的某些特征还可在单一实施例中组合提供。相反地, 为简便起见在单一实施例的上下文中描述的本发明的各种特征还可单独或以任何适宜子组合提供。关于由变量所代表的化学基团的实施例的所有组合都特定涵盖于本发明且如同每一和每个组合个别且明确地揭示一样以所述组合涵盖产生稳定化合物的化合物(即, 可分离、表征和测试生物活性的化合物)的程度揭示于本文中。此外, 描述所述变量的实施例中所列举化学基团的所有子组合还特定涵盖于本发明且如同每一和每个化学基团的子组合个别且明确地揭示于本文中一样揭示于本文中。

[0137] 化合物

[0138] 在一个方面中, 本发明提供式(I) 化合物:



[0140] 或其互变异构体或N-氧化物、或其每一者的同位素变构体、或上述中每一者之前

药、或上述的立体异构体、或上述中每一者的医药上可接受的盐、或前述中每一者的溶剂合物,其中:

[0141] L是-NH-CO-、-CO-NH-、-NH-SO₂-或-SO₂-NH-;

[0142] R¹是任选地经取代的C₆-C₁₀芳基、任选地经取代的5-10元杂芳基、任选地经取代的4-10元杂环、C(O)NR⁶R⁷、S(O)₂NR⁶R⁷、NR⁶COR⁷或NR⁶SO₂R⁷或C(O)OR⁶;

[0143] R²是H、任选地经取代的C₁-C₆烷基、任选地经取代的C₃-C₈环烷基、任选地经取代的4-10元杂环烷基、任选地经取代的C₂-C₆烯基、任选地经取代的C₂-C₆炔基、任选地经取代的C₆-C₁₀芳基或任选地经取代的5-10元杂芳基;

[0144] R³是H、任选地经取代的C₁-C₆烷基、任选地经取代的C₂-C₆烯基、任选地经取代的C₂-C₆炔基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、OR⁶或NR⁶R⁷;或

[0145] R²和R³与间插原子一起形成环烷基或杂环烷基、优选任选地经取代的C₃-C₈环烷基或任选地经取代的4-10元杂环烷基;

[0146] R⁴是任选地经取代的C₁-C₆烷基,优选C₁-C₃卤代烷基,例如CF₃或CF₂Cl;任选地经取代的C₂-C₆烯基、任选地经取代的C₂-C₆炔基;

[0147] X是O或S;

[0148] Y是CH、C-(C₁-C₂烷基)或C-卤基或N;

[0149] Z是CR⁵或N;

[0150] R⁵是H或卤素;

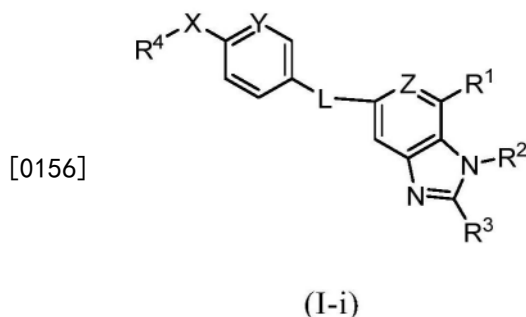
[0151] R⁶是H、任选地经取代的C₁-C₆烷基、任选地经取代的C₃-C₈环烷基、任选地经取代的4-10元杂环烷基、任选地经取代的C₆-C₁₀芳基或任选地经取代的5-10元杂芳基;且

[0152] R⁷是H、任选地经取代的C₁-C₆烷基、任选地经取代的C₃-C₈环烷基、任选地经取代的4-10元杂环烷基、任选地经取代的C₆-C₁₀芳基或任选地经取代的5-10元杂芳基;或

[0153] R⁶和R⁷与其连接的氮一起形成任选地经取代的4-7元杂环,

[0154] 条件是所述化合物不为(i)5-[[(4-甲氧基苯基) 磺酰基] 氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-7-甲酸或(ii)5-[[(4-乙氧基苯基) 磺酰基] 氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-7-甲酸。

[0155] 在一些实施例中,提供式(I-i)化合物:



[0157] 或其互变异构体或N-氧化物、或其每一者的同位素变构体、或上述中每一者之前药、或上述的立体异构体、或上述中每一者的医药上可接受的盐、或前述中每一者的溶剂合物,其中:

[0158] L是-NH-CO-、-CO-NH-或-NH-SO₂-;

[0159] R¹是任选地经取代的C₆-C₁₀芳基、任选地经取代的5-10元杂芳基、任选地经取代的

4-10元杂环、C(O)NR⁶R⁷、S(O)₂NR⁶R⁷、NR⁶COR⁷或NR⁶SO₂R⁷或C(O)OR⁶;

[0160] R²是H、任选地经取代的C₁-C₆烷基、任选地经取代的C₃-C₈环烷基、任选地经取代的4-10元杂环烷基、任选地经取代的C₂-C₆烯基、任选地经取代的C₂-C₆炔基、任选地经取代的C₆-C₁₀芳基或任选地经取代的5-10元杂芳基;

[0161] R³是H、任选地经取代的C₁-C₆烷基、任选地经取代的C₂-C₆烯基、任选地经取代的C₂-C₆炔基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、OR⁶或NR⁶R⁷;或

[0162] R²和R³与间插原子一起形成环烷基或杂环烷基、优选任选地经取代的C₃-C₈环烷基或任选地经取代的4-10元杂环烷基;

[0163] R⁴是任选地经取代的C₁-C₆烷基,优选C₁-C₃卤代烷基,例如CF₃或CF₂Cl;任选地经取代的C₂-C₆烯基、任选地经取代的C₂-C₆炔基;

[0164] X是O或S;

[0165] Y是CH、C-(C₁-C₂烷基)或C-卤基或N;

[0166] Z是CR⁵或N;

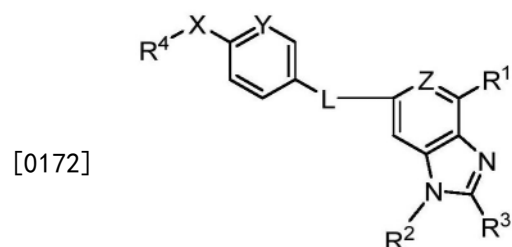
[0167] R⁵是H或卤素;

[0168] R⁶是H、任选地经取代的C₁-C₆烷基、任选地经取代的C₃-C₈环烷基、任选地经取代的4-10元杂环烷基、任选地经取代的C₆-C₁₀芳基或任选地经取代的5-10元杂芳基;且

[0169] R⁷是H、任选地经取代的C₁-C₆烷基、任选地经取代的C₃-C₈环烷基、任选地经取代的4-10元杂环烷基、任选地经取代的C₆-C₁₀芳基或任选地经取代的5-10元杂芳基;或

[0170] R⁶和R⁷与其连接的氮一起形成任选地经取代的4-7元杂环。

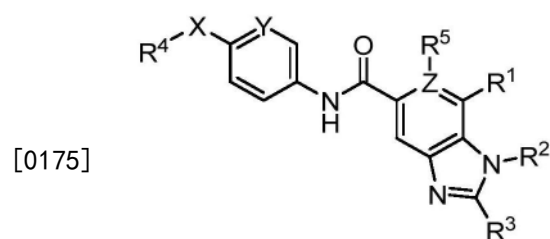
[0171] 本文还提供式(I-a)化合物:



(Ia)

[0173] 其中R¹、R²、R³、R⁴、X、Y、Z和L是如针对式(I)化合物所定义。

[0174] 在一些实施例中,化合物具有式(IA):

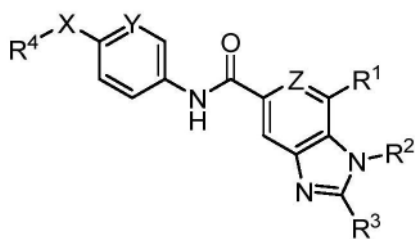


(IA)。

[0176] 应理解,当Z是N时,那么R⁵不存在。类似地,应理解,当R⁵存在时,那么R⁵结合到芳基环中的碳原子,使得Z是CR⁵。

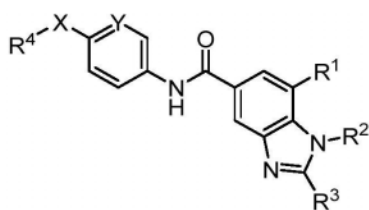
[0177] 在一些实施例中,化合物具有式(IA-1):

[0178]

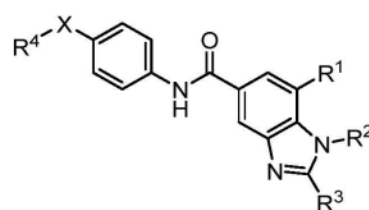


(IA-1)。

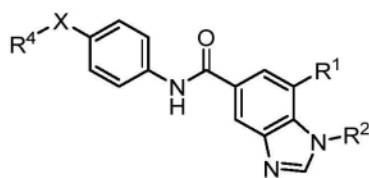
[0179] 在一些实施例中,化合物是选自式 (IIA) - (IIH) :



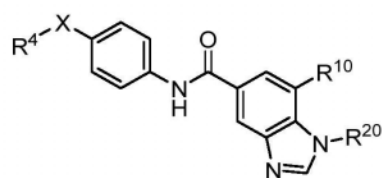
(IIA)



(IIB)



(IIC)

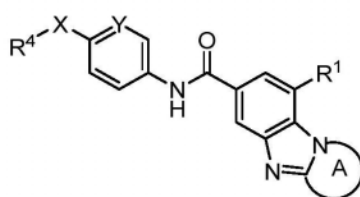


(IID)

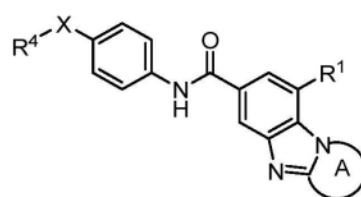


(IIE)

[0180]

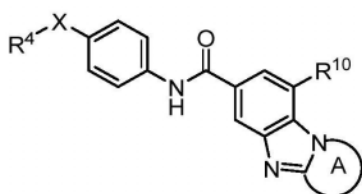


(IIF)



(IIG)

或



(IIH)

[0181] 其中R¹⁰是任选地经取代的5-6元杂芳基,优选地,杂芳基部分具有最多2个环氮原子;

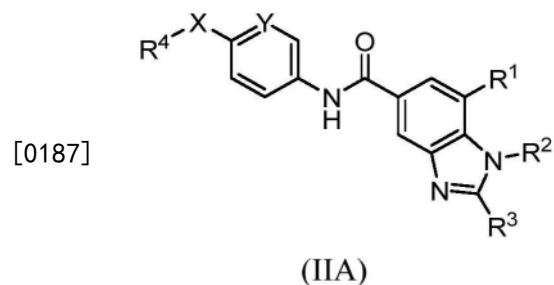
[0182] R^{20} 是任选地经取代的 C_1 - C_3 烷基、任选地经取代的 C_3 - C_4 环烷基或任选地经取代的 4-6 元杂环烷基, 优选地, R^{20} 是甲基、任选地经取代的异丙基或环丙基;

[0183] R^{30} 是 H、任选地经取代的 C_1 - C_3 烷基、任选地经取代的 C_3 - C_4 环烷基或任选地经取代的 5-6 元杂环烷基, 优选地经取代的环丙基;

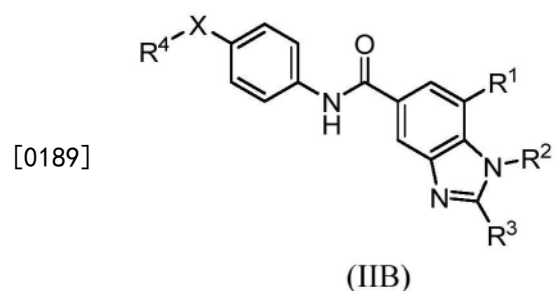
[0184] 环 A 是任选地经取代的 5-6 元杂环烷基; 且

[0185] 其余变量如本文所定义。

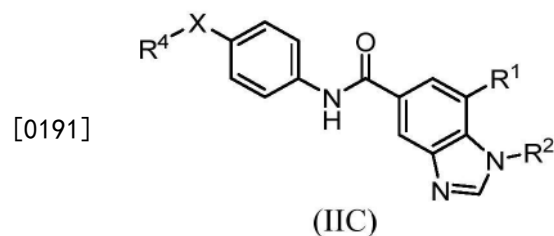
[0186] 在一些实施例中, 化合物具有式 (IIA) :



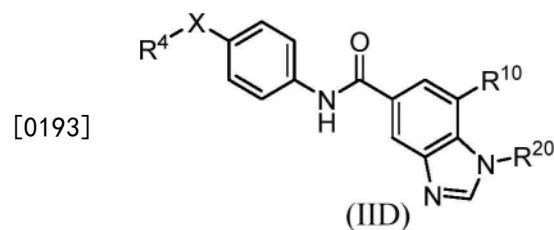
[0188] 在一些实施例中, 化合物具有式 (IIB) :



[0190] 在一些实施例中, 化合物具有式 (IIC) :

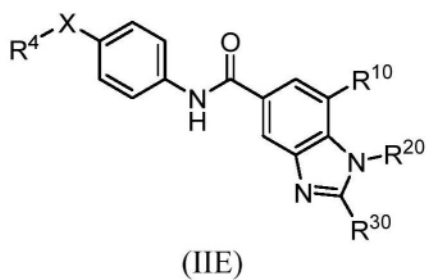


[0192] 在一些实施例中, 化合物具有式 (IID) :



[0194] 在一些实施例中, 化合物具有式 (IIE) :

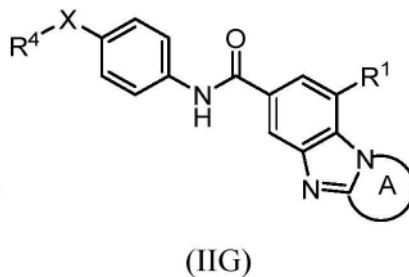
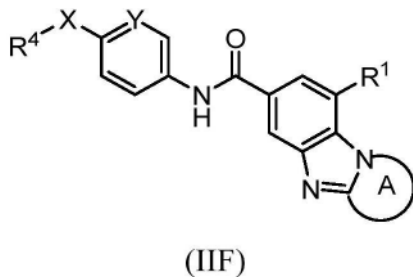
[0195]



[0196] 在一些实施例中,本文提供的化合物具有式 (IIF) :

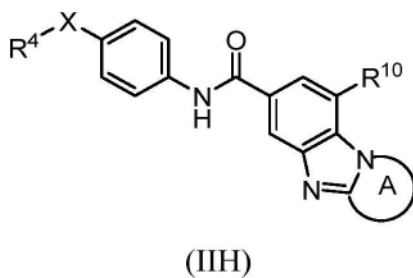
[0197] 在一些实施例中,本文提供的化合物具有式 (IIG) :

[0198]



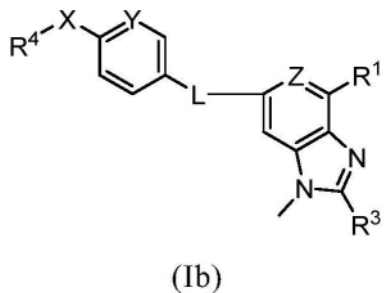
[0199] 在一些实施例中,本文提供的化合物具有式 (IIH) :

[0200]



[0201] 在一些实施例中,本文提供的化合物具有式 (Ib) :

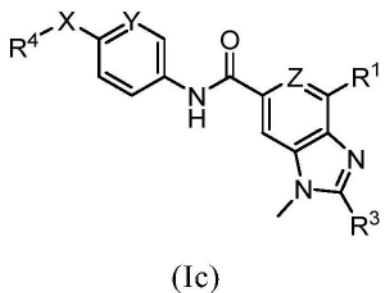
[0202]



[0203] 其中其余变量如本文所定义。

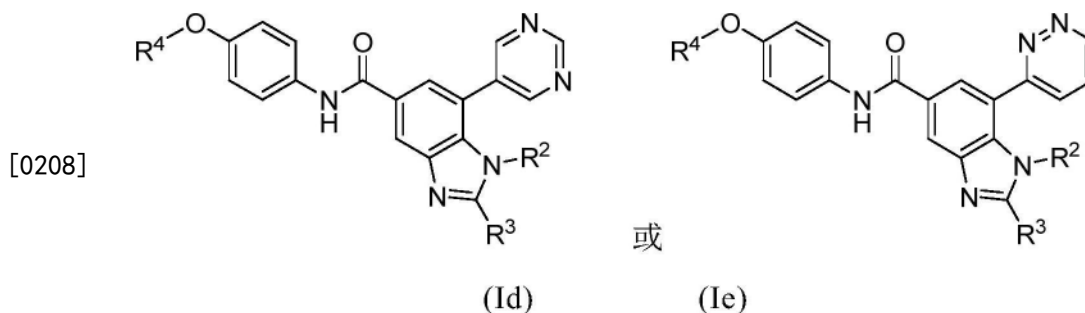
[0204] 在一些实施例中,本文提供的化合物具有式 (Ic) :

[0205]



[0206] 其中其余变量如本文所定义。

[0207] 在一些实施例中,本文提供的化合物具有式(Id)或(Ie):



[0209] 其中其余变量如本文所定义。

[0210] 在一些实施例中,L是-NH-CO-。在一些实施例中,L是-CO-NH-。在一些实施例中,L是-NH-SO₂-。在一些实施例中,L是-SO₂-NH-。

[0211] 在一些实施例中,R¹是任选地经取代的C₆-C₁₀芳基。在一些实施例中,R¹是任选地经取代的5-10元杂芳基。在一些实施例中,R¹是任选地经取代的4-10元杂环。在一些实施例中,R¹是C(O)NR⁶R⁷。在一些实施例中,R¹是S(O)₂NR⁶R⁷。在一些实施例中,R¹是NR⁶COR⁷。在一些实施例中,R¹是或NR⁶SO₂R⁷。在一些实施例中,R¹是C(O)OR⁶。

[0212] 在一些实施例中,R²是H。在一些实施例中,R²是任选地经取代的C₁-C₆烷基。在一些实施例中,R²是环烷基烷基。在一些实施例中,R²是杂环基烷基。在一些实施例中,R²是芳基烷基。在一些实施例中,R²是杂芳基烷基。在一些实施例中,R²是任选地经取代的C₃-C₈环烷基。在一些实施例中,R²是任选地经取代的4-10元杂环烷基。在一些实施例中,R²是任选地经取代的C₂-C₆烯基。在一些实施例中,R²是任选地经取代的C₂-C₆炔基。在一些实施例中,R²是任选地经取代的C₆-C₁₀芳基。在一些实施例中,R²是任选地经取代的5-10元杂芳基。

[0213] 在一些实施例中,R³是H。在一些实施例中,R³是任选地经取代的C₁-C₆烷基。在一些实施例中,R³是任选地经取代的C₂-C₆烯基。在一些实施例中,R³是任选地经取代的C₂-C₆炔基。在一些实施例中,R³是任选地经取代的环烷基。在一些实施例中,R³是任选地经取代的杂环烷基。在一些实施例中,R³是任选地经取代的4-6元杂环烷基。在一些实施例中,R³是任选地经取代的芳基。在一些实施例中,R³是任选地经取代的C₆-C₁₀芳基。在一些实施例中,R³是任选地经取代的杂芳基。在一些实施例中,R³是任选地经取代的5-10元杂芳基。在一些实施例中,R³是C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆环烷基、4到6元杂环烷基、C₆-C₁₀芳基或5到10元杂芳基,其各自任选地由1-3个选自自由卤素、羟基和C₁-C₆烷基组成的群组的取代基取代。在一些实施例中,R³是OR⁶。在一些实施例中,R³是NR⁶R⁷。

[0214] 在一些实施例中,R²和R³与间插原子一起形成环A,所述环A是环烷基。应理解,R²和R³与间插原子一起形成环A,所述环A是环烷基,不包括R²所连接的氮原子。相反,应理解,无除R²所连接的氮原子外的其它杂原子构成环A。在一些实施例中,R²和R³与间插原子一起形成环A,所述环A是杂环烷基。应理解,R²和R³与间插原子一起形成环A,所述环A是杂环烷基,包括R²所连接的氮原子。还应理解,额外杂原子、进一步关于R²所连接的氮原子可构成环A。在一些实施例中,R²和R³与间插原子一起形成环A,所述环A是杂环烷基,并且不包括除R²所连接的氮原子外的任何杂原子。在一些实施例中,R²和R³与间插原子一起形成环A,所述环A是杂环烷基,并且包括R²所连接的氮原子以及额外杂原子。在一些实施例中,R²和R³与间插原子一起形成环A,所述环A是任选地经取代的C₃-C₈环烷基。适宜环烷基取代基包括(但不限

于) C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基和经1-3个卤基、优选氟原子取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施例中, R^2 和 R^3 与间插原子一起形成环A, 所述环A是任选地经取代的4-10元杂环烷基。适宜杂环烷基取代基包括(但不限于) C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基和经1-3个卤基、优选氟原子取代的 C_1-C_6 烷基。

[0215] 在一些实施例中, R^4 是任选地经取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施例中, R^4 是 C_1-C_3 卤代烷基。在一些实施例中, R^4 是 CF_3 。在一些实施例中, R^4 是 CF_2Cl 。在一些实施例中, R^4 是任选地经取代的 C_2-C_6 烯基。在一些实施例中, R^4 是任选地经取代的 C_2-C_6 炔基。

[0216] 在一些实施例中, X是O。在一些实施例中, X是S。

[0217] 在一些实施例中, Y是CH。在一些实施例中, Y是C- (C_1-C_2 烷基)。在一些实施例中, Y是C-卤基。在一些实施例中, Y是N。

[0218] 在一些实施例中, Z是 CR^5 。在一些实施例中, Z是N。

[0219] 在一实施例中, R^5 是H。在另一实施例中, R^5 是卤素。

[0220] 在一些实施例中, R^6 是H。在一些实施例中, R^6 是任选地经取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施例中, R^6 是任选地经取代的 C_3-C_8 环烷基。在一些实施例中, R^6 是任选地经取代的4-10元杂环烷基。在一些实施例中, R^6 是任选地经取代的 C_6-C_{10} 芳基。在一些实施例中, R^6 是任选地经取代的5-10元杂芳基。在一些实施例中, R^6 是 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_6-C_{10} 芳基或5-10元杂芳基, 其各自任选地由1-3个选自由卤素、羟基和 C_1-C_6 烷基组成的群组的取代基取代。

[0221] 在一些实施例中, R^7 是H。在一些实施例中, R^7 是任选地经取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施例中, R^7 是任选地经取代的 C_3-C_8 环烷基。在一些实施例中, R^7 是任选地经取代的4-10元杂环烷基。在一些实施例中, R^7 是任选地经取代的 C_6-C_{10} 芳基。在一些实施例中, R^7 是任选地经取代的5-10元杂芳基。在一些实施例中, R^7 是 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、4-10元杂环烷基、 C_6-C_{10} 芳基或5-10元杂芳基, 其各自任选地由1-3个选自由卤素、羟基和 C_1-C_6 烷基组成的群组的取代基取代。

[0222] 在一些实施例中, R^6 是H; 且 R^7 是H、任选地经取代的 C_1-C_6 烷基、任选地经取代的 C_3-C_8 环烷基、任选地经取代的4-10元杂环烷基、任选地经取代的 C_6-C_{10} 芳基或任选地经取代的5-10元杂芳基。

[0223] 在一些实施例中, R^6 和 R^7 与其连接的氮一起形成任选地经取代的4-7元杂环。在一些实施例中, R^6 和 R^7 与其连接的氮一起形成任选地由1-3个选自由卤素、羟基和 C_1-C_6 烷基组成的群组的取代基取代的4-7元杂环。

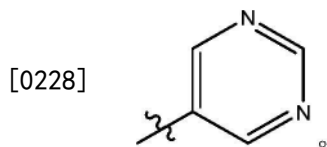
[0224] 在一些实施例中, R^{10} 是5-6元杂芳基。在一些实施例中, R^{10} 是5-6元杂芳基, 其中杂芳基部分具有最多2个环氮原子。在一些实施例中, R^{10} 是任选地由1-3个选自由卤素、氰基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基和 C_3-C_6 环烷基组成的群组的取代基取代的5-6元杂芳基。

[0225] 在一些实施例中, R^{20} 是任选地经取代的 C_1-C_3 烷基。在一些实施例中, R^{20} 是任选地经取代的 C_3-C_4 环烷基。在一些实施例中, R^{20} 是甲基。在一些实施例中, R^{20} 是任选地经取代的异丙基。在一些实施例中, R^{20} 是环丙基。在一些实施例中, R^{20} 是 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_4 环烷基或4-6元杂环烷基, 其各自任选地由1-3个选自由卤素、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、4到6元杂环基、氰基、氧代基、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ 烷基) 和 $-C(O)NH(C_3-C_6$ 环烷基) 组成的群组的取代基取代。在一些实施例中, R^{30} 是H。在一些实施例中, R^{30} 是任选地经取代的 C_1-C_3 烷基。

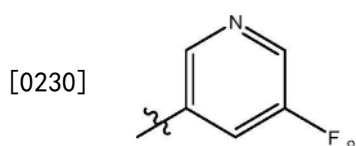
在一些实施例中, R^{30} 是任选地经取代的 C_3-C_4 环烷基。在一些实施例中, R^{30} 是任选地经取代的环丙基。在一些实施例中, R^{30} 是 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_4 环烷基或 5-6 元杂环烷基, 其各自任选地由 1-3 个选自自由卤素、羟基和 C_1-C_6 烷基组成的群组的取代基取代。

[0226] 在一些实施例中, R^1 是 5-6 元杂芳基。在一些实施例中, R^1 是含有最多 2 个环氮原子的 5-6 元杂芳基。在一些实施例中, R^1 是含有 2 个环氮原子的 5-6 元杂芳基。在一些实施例中, R^1 是含有 1 个环氮原子的 5-6 元杂芳基。在一些实施例中, R^1 是含有 3 个环氮原子的 5-6 元杂芳基。在一些实施例中, R^1 是嘧啶基。在一些实施例中, R^1 是吡唑基。在一些实施例中, R^1 是吡啶基。在一些实施例中, R^1 是三唑基。在一些实施例中, R^1 是咪唑基。在一些实施例中, R^1 是哒嗪基。在一些实施例中, R^1 是含有 1 个环氮原子和 1 个环硫原子的 5-6 元杂芳基。在一些实施例中, R^1 是含有 1 个环氮原子和 1 个环氧原子的 5-6 元杂芳基。在一些实施例中, R^1 是噻唑基。在一些实施例中, R^1 是噁唑基。在一些实施例中, R^1 是异噻唑基。在一些实施例中, R^1 是异噁唑基。在一些实施例中, R^1 是含有 1 个环氮原子的 4-5 元杂环基。在一些实施例中, R^1 是任选地由 1-2 个氧代基取代的 4-5 元杂环基。在一些实施例中, R^1 是氮杂环丁基。在一些实施例中, R^1 是吡咯烷基。在这些实施例的任一者中, R^1 任选地由 1-3 个选自自由以下组成的群组的取代基取代: 卤素、氰基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基和 C_3-C_6 环烷基。在一些变化形式中, R^1 由 1-2 个选自自由以下组成的群组的取代基取代: 卤素、氰基、羟基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷基和 C_3-C_6 环烷基。在一些变化形式中, R^1 由 1 个选自自由以下组成的群组的取代基取代: 卤素、氰基、羟基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷基和 C_3-C_6 环烷基。在一些变化形式中, R^1 由 1 个选自自由以下组成的群组的取代基取代: 氟、氯、溴、氰基、羟基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

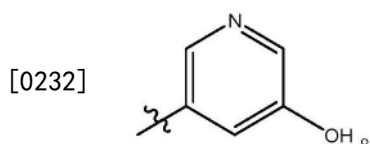
[0227] 在一些实施例中, R^1 是



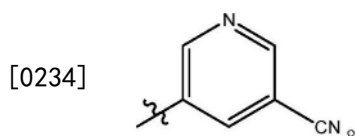
[0229] 在一些实施例中, R^1 是



[0231] 在一些实施例中, R^1 是

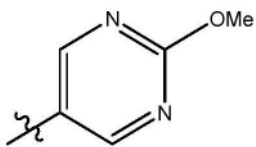


[0233] 在一些实施例中, R^1 是

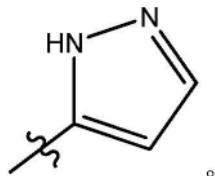


[0235] 在一些实施例中, R^1 是

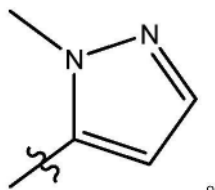
[0236]

[0237] 在一些实施例中, R¹是

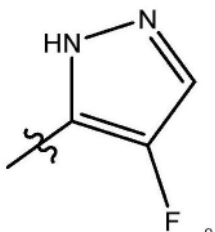
[0238]

[0239] 在一些实施例中, R¹是

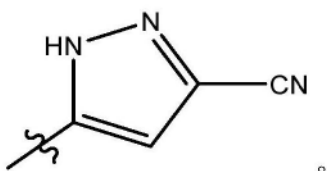
[0240]

[0241] 在一些实施例中, R¹是

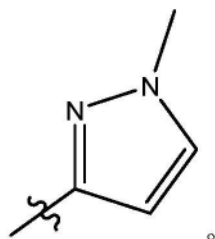
[0242]

[0243] 在一些实施例中, R¹是

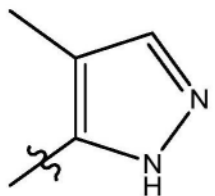
[0244]

[0245] 在一些实施例中, R¹是

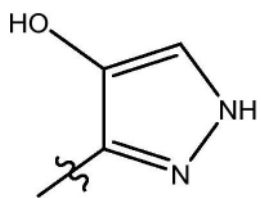
[0246]

[0247] 在一些实施例中, R¹是

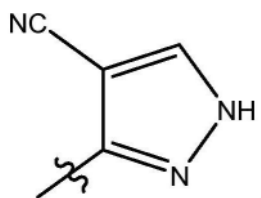
[0248]

[0249] 在一些实施例中, R¹是

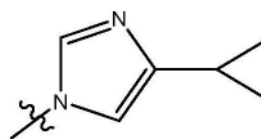
[0250]

[0251] 在一些实施例中, R¹是

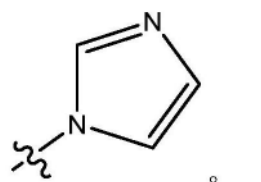
[0252]

[0253] 在一些实施例中, R¹是

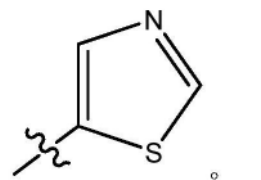
[0254]

[0255] 在一些实施例中, R¹是

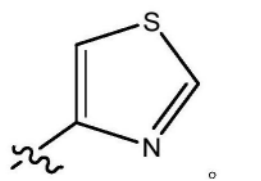
[0256]

[0257] 在一些实施例中, R¹是

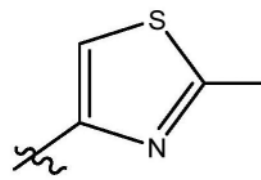
[0258]

[0259] 在一些实施例中, R¹是

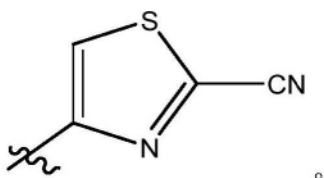
[0260]

[0261] 在一些实施例中, R¹是

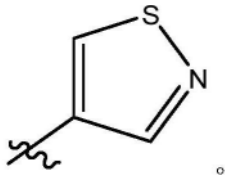
[0262]

[0263] 在一些实施例中, R¹是

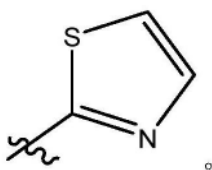
[0264]

[0265] 在一些实施例中, R¹是

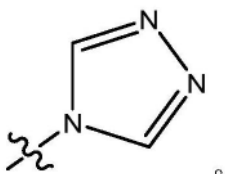
[0266]

[0267] 在一些实施例中, R¹是

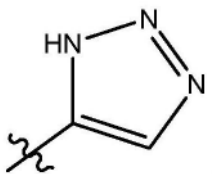
[0268]

[0269] 在一些实施例中, R¹是

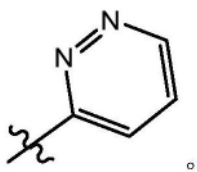
[0270]

[0271] 在一些实施例中, R¹是

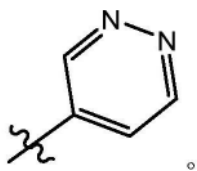
[0272]

[0273] 在一些实施例中, R¹是

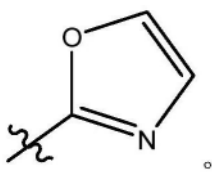
[0274]

[0275] 在一些实施例中, R¹是

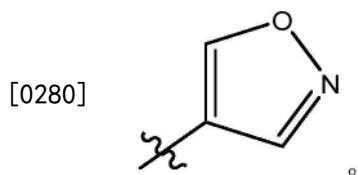
[0276]

[0277] 在一些实施例中, R¹是

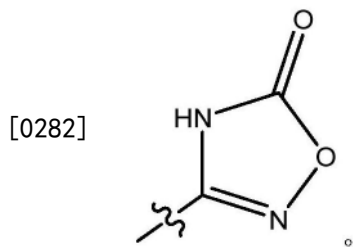
[0278]



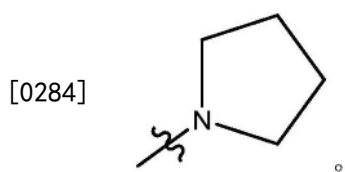
[0279] 在一些实施例中, R^1 是



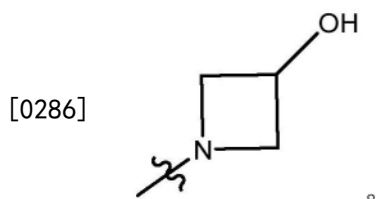
[0281] 在一些实施例中, R^1 是



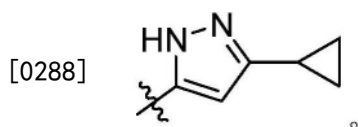
[0283] 在一些实施例中, R^1 是



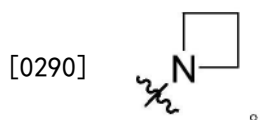
[0285] 在一些实施例中, R^1 是



[0287] 在一些实施例中, R^1 是



[0289] 在一些实施例中, R^1 是



[0291] 在一些实施例中, R^1 -CONHR⁷, 其中 R⁷ 是 H、C₃-C₆ 环烷基或 C₁-C₆ 烷基。

[0292] 在一些实施例中, R^1 是 -CONH(C₃-C₆ 环烷基)。在一些实施例中, R^1 是 -CONH(C₃-C₅ 环烷基)。在一些实施例中, R^1 是 -CONH(C₃-C₄ 环烷基)。

[0293] 在一些实施例中, R^1 是 -CONH(环丙基)。

[0294] 在一些实施例中, R^1 是 -CONH₂。

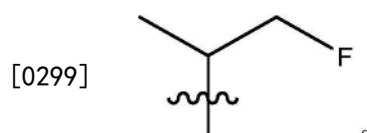
[0295] 在一些实施例中, R^1 是 -CONH(C₁-C₆ 烷基)。在一些实施例中, R^1 是 -CONH(C₁-C₃ 烷基)。在一些实施例中, R^1 是 -CON(H)(CH₃) 或 -CON(H)(C₂H₅)。

[0296] 在一些实施例中, R² 是任选地经取代的 C₁-C₃ 烷基。在一些实施例中, R² 是甲基。在一些实施例中, R² 是乙基。在一些实施例中, R² 是丙基。在一些实施例中, R² 是任选地经取代

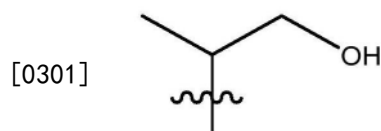
的异丙基。在一些实施例中, R^2 是异丙基。在一些实施例中, R^2 是丁基。在一些实施例中, R^2 是叔丁基。在一些实施例中, R^2 是戊基。在一些实施例中, R^2 是正戊基、仲戊基、3-戊基或仲异戊基。在一些实施例中, R^2 是任选地经取代的 C_3 - C_4 环烷基。在一些实施例中, R^2 是环丙基。在一些实施例中, R^2 是环丁基。在一些实施例中, R^2 是环戊基。在一些实施例中, R^2 是4到6元杂环基。在一些实施例中, R^2 是含有1或2个选自由氮、硫和氧组成的群组的杂原子的4到6元杂环基。在一些实施例中, R^2 是四氢呋喃基。在一些实施例中, R^2 是四氢吡喃基。在一些实施例中, R^2 是硫杂环丁基。在一些实施例中, R^2 是吡咯烷基。在这些实施例的任一者中, R^2 任选地由1-3个选自由以下组成的群组的取代基取代: 卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、4到6元杂环基、氰基、氧代基、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 和 $-C(O)NH(C_3-C_6\text{环烷基})$ 。在一些变化形式中, R^2 由1-3个选自由以下组成的群组的取代基取代: 卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_5 环烷基、4到6元杂环基、氰基、氧代基、 $-C(O)NH(C_1-C_3\text{烷基})$ 和 $-C(O)NH(C_3-C_6\text{环烷基})$ 。在一些变化形式中, R^2 由1-3个选自由以下组成的群组的取代基取代: 氟、氯、溴、羟基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氰基、氧代基、 $-C(O)NH(CH_3)$ 、 $-C(O)NH(CH_2CH_3)$ 、 $-C(O)NH(\text{环丙基})$ 、 $-C(O)NH(\text{环丁基})$ 、 $-C(O)NH(\text{环戊基})$ 和 $-C(O)NH(\text{环己基})$ 。

[0297] 在一些实施例中, R^2 是H。

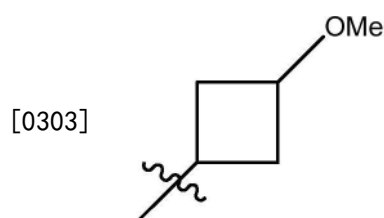
[0298] 在一些实施例中, R^2 是



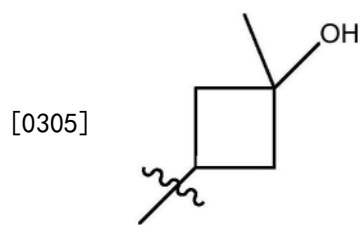
[0300] 在一些实施例中, R^2 是



[0302] 在一些实施例中, R^2 是

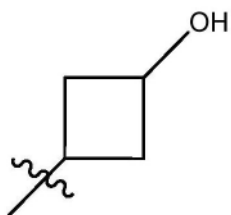


[0304] 在一些实施例中, R^2 是

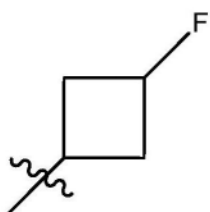


[0306] 在一些实施例中, R^2 是

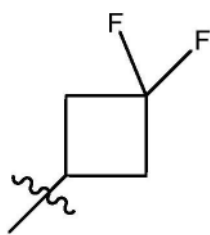
[0307]

[0308] 在一些实施例中, R^2 是

[0309]

[0310] 在一些实施例中, R^2 是

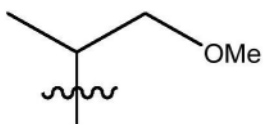
[0311]

[0312] 在一些实施例中, R^2 是

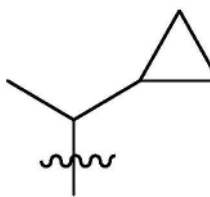
[0313]

[0314] 在一些实施例中, R^2 是

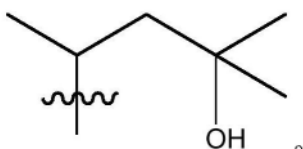
[0315]

[0316] 在一些实施例中, R^2 是

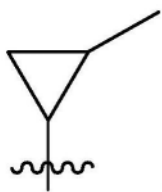
[0317]

[0318] 在一些实施例中, R^2 是

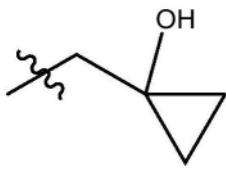
[0319]

[0320] 在一些实施例中, R^2 是

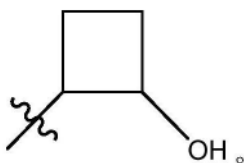
[0321]

[0322] 在一些实施例中, R^2 是

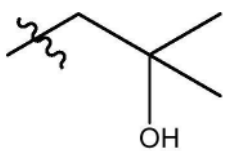
[0323]

[0324] 在一些实施例中, R^2 是

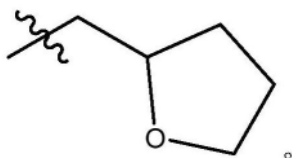
[0325]

[0326] 在一些实施例中, R^2 是

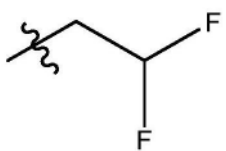
[0327]

[0328] 在一些实施例中, R^2 是

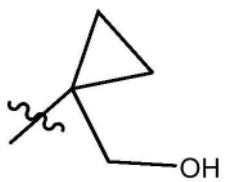
[0329]

[0330] 在一些实施例中, R^2 是

[0331]

[0332] 在一些实施例中, R^2 是

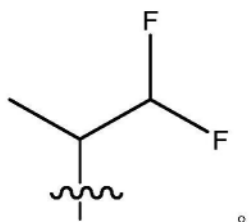
[0333]

[0334] 在一些实施例中, R^2 是

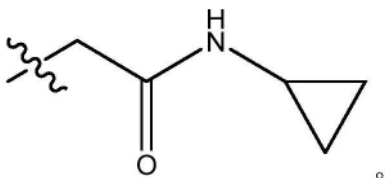
[0335]

[0336] 在一些实施例中, R^2 是

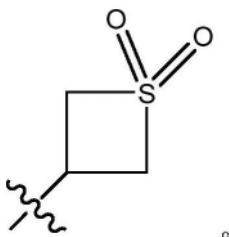
[0337]

[0338] 在一些实施例中, R^2 是

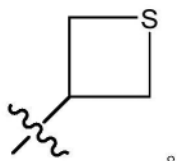
[0339]

[0340] 在一些实施例中, R^2 是

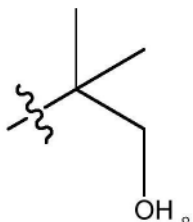
[0341]

[0342] 在一些实施例中, R^2 是

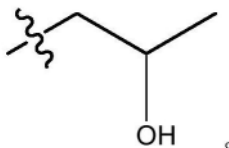
[0343]

[0344] 在一些实施例中, R^2 是

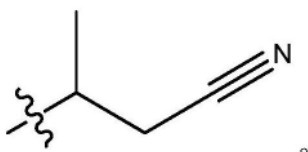
[0345]

[0346] 在一些实施例中, R^2 是

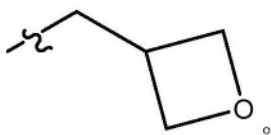
[0347]

[0348] 在一些实施例中, R^2 是

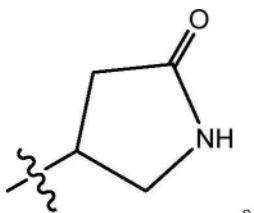
[0349]

[0350] 在一些实施例中, R^2 是

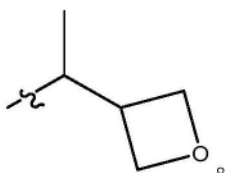
[0351]

[0352] 在一些实施例中, R^2 是

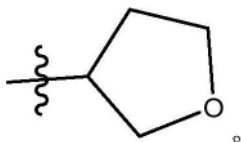
[0353]

[0354] 在一些实施例中, R^2 是

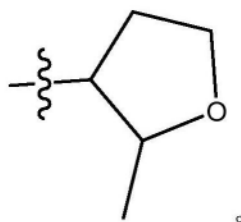
[0355]

[0356] 在一些实施例中, R^2 是

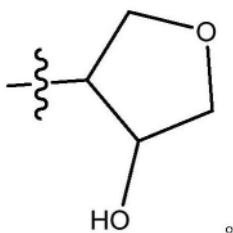
[0357]

[0358] 在一些实施例中, R^2 是

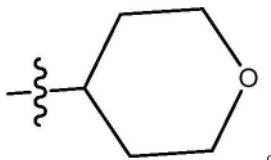
[0359]

[0360] 在一些实施例中, R^2 是

[0361]

[0362] 在一些实施例中, R^2 是

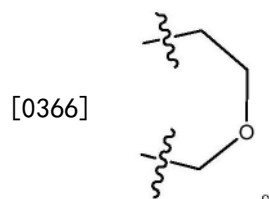
[0363]



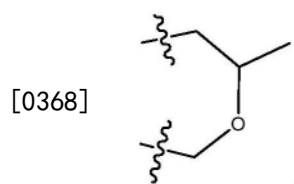
[0364] 在一些实施例中, R^2 和 R^3 与间隔原子一起形成环A, 所述环A是任选地经取代的5到6元杂环烷基。在一些实施例中, 环A任选地由1-3个选自由以下组成的群组的取代基取代: C_1 - C_6 烷基、羟基、 C_1 - C_6 烷基-OH、-C(O) (C_1 - C_6 烷基) 和氧代基。在一些变化形式中, 环A由1-3

个选自由以下组成的群组的取代基取代： C_1-C_3 烷基、羟基、 C_1-C_3 烷基-OH、 $-C(=O)(C_1-C_3\text{烷基})$ 和氧代基。在一些变化形式中，环A由1-3个选自由以下组成的群组的取代基取代：甲基、乙基、羟基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2-OH$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)CH_2CH_3$ 和氧代基。

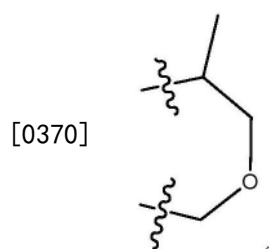
[0365] 在一些实施例中， R^2 和 R^3 一起形成：



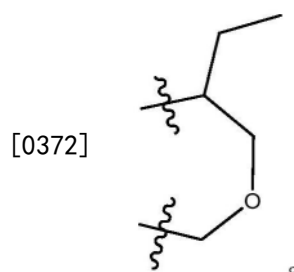
[0367] 在一些实施例中， R^2 和 R^3 一起形成：



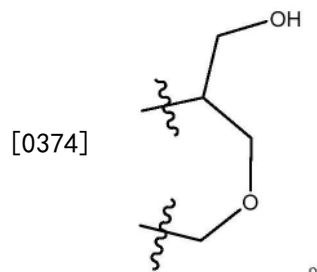
[0369] 在一些实施例中， R^2 和 R^3 一起形成：



[0371] 在一些实施例中， R^2 和 R^3 一起形成：

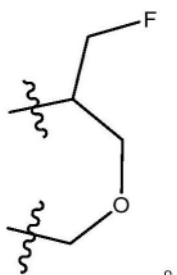


[0373] 在一些实施例中， R^2 和 R^3 一起形成：

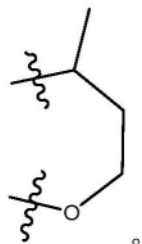


[0375] 在一些实施例中， R^2 和 R^3 一起形成：

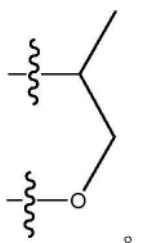
[0376]

[0377] 在一些实施例中, R²和R³一起形成:

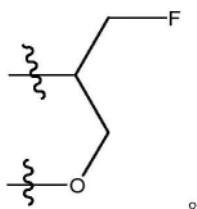
[0378]

[0379] 在一些实施例中, R²和R³一起形成:

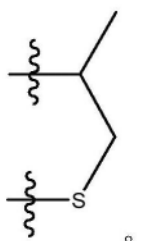
[0380]

[0381] 在一些实施例中, R²和R³一起形成:

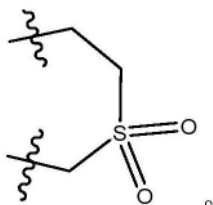
[0382]

[0383] 在一些实施例中, R²和R³一起形成:

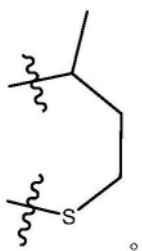
[0384]

[0385] 在一些实施例中, R²和R³一起形成:

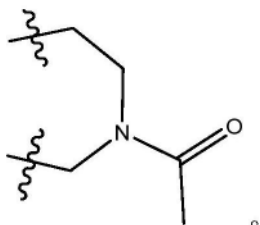
[0386]

[0387] 在一些实施例中, R²和R³一起形成:

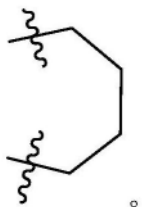
[0388]

[0389] 在一些实施例中, R^2 和 R^3 一起形成:

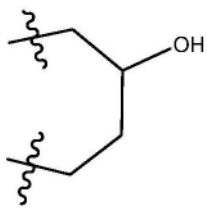
[0390]

[0391] 在一些实施例中, R^2 和 R^3 一起形成:

[0392]

[0393] 在一些实施例中, R^2 和 R^3 一起形成:

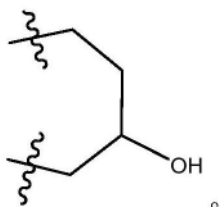
[0394]

[0395] 在一些实施例中, R^2 和 R^3 一起形成:

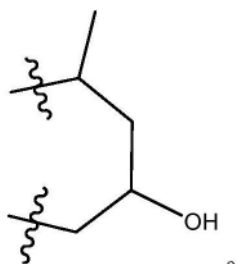
[0396]

[0397] 在一些实施例中, R^2 和 R^3 一起形成:

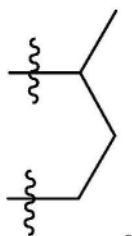
[0398]

[0399] 在一些实施例中, R^2 和 R^3 一起形成:

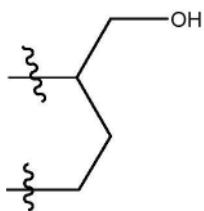
[0400]

[0401] 在一些实施例中, R²和R³一起形成:

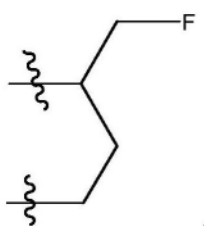
[0402]

[0403] 在一些实施例中, R²和R³一起形成:

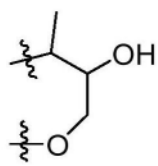
[0404]

[0405] 在一些实施例中, R²和R³一起形成:

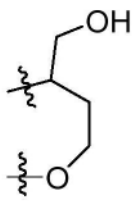
[0406]

[0407] 在一些实施例中, R²和R³一起形成:

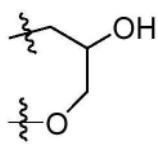
[0408]

[0409] 在一些实施例中, R²和R³一起形成:

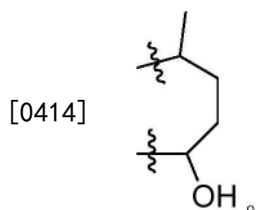
[0410]

[0411] 在一些实施例中, R²和R³一起形成:

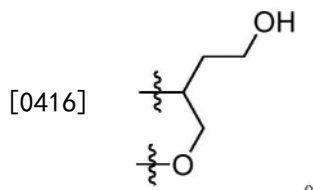
[0412]



[0413] 在一些实施例中, R^2 和 R^3 一起形成:



[0415] 在一些实施例中, R^2 和 R^3 一起形成:



[0417] 在一些实施例中, R^3 是H。在一些实施例中, R^3 是任选地经1-3个选自由以下组成的群组的取代基取代的 C_1 - C_6 烷基: 卤素、羟基和-O(C_1 - C_6 烷基)。在一些实施例中, R^3 是甲基。在一些实施例中, R^3 是异丙基。在一些实施例中, R^3 是二氟甲基。在一些实施例中, R^3 是羟乙基。在一些实施例中, R^3 是- CH_2CH_2OH 。在一些实施例中, R^3 是-C(Me)₂OH。在一些实施例中, R^3 是-CH(Me)OH。在一些实施例中, R^3 是甲氧基甲基。在一些实施例中, R^3 是羟基甲基。在一些实施例中, R^3 是 C_3 - C_6 环烷基。在一些实施例中, R^3 是由1-3个选自由以下组成的群组的取代基取代的 C_3 - C_6 环烷基: 卤素、 C_1 - C_6 烷基和羟基。在一些实施例中, R^3 是环丙基。在一些实施例中, R^3 是环丁基。在一些实施例中, R^3 是-OR⁶, 其中R⁶是 C_1 - C_6 烷基。在一些实施例中, R^3 是甲氧基。在一些实施例中, R^3 是乙氧基。在一些实施例中, R^3 是4到6元杂环基。在一些实施例中, R^3 是由1-3个选自由以下组成的群组的取代基取代的4到6元杂环基: 卤素、 C_1 - C_6 烷基和羟基。在一些实施例中, R^3 是四氢吡喃基。

[0418] 在一些实施例中, R^4 是任选地经取代的 C_1 - C_3 烷基。在一些实施例中, R^4 是 C_1 - C_3 烷基, 其中烷基经一或多个卤基取代基取代。在一些实施例中, R^4 是经1-3个卤基取代基取代的 C_1 - C_3 烷基。在一些实施例中, R^4 是CF₃。在一些实施例中, R^4 是CF₂Cl。

[0419] 在一方面中, 提供式(I)化合物, 其中所述化合物具有以下特征中的一或多者:

[0420] (I) R^1 是:

[0421] (i) 任选地由1-3个选自由以下组成的群组的取代基取代的5-6元杂芳基: 卤素、氰基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_6 烷基; 或

[0422] (ii) 任选地由1-3个选自由以下组成的群组的取代基取代的4-5元杂环基: 卤素、氰基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷基和氧代基; 或

[0423] (iii) R^1 是-CONHR⁷, 其中R⁷是H、 C_3 - C_6 环烷基或 C_1 - C_6 烷基;

[0424] (II) R^2 是:

[0425] (iv) 任选地由1-3个选自由以下组成的群组的取代基取代的 C_1 - C_6 烷基: 卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、4到6元杂环基、氰基、-C(O)NH(C_1 - C_6 烷基)和-C(O)NH(C_3 - C_6 环烷基); 或

[0426] (v) R^2 是任选地由1-3个选自由以下组成的群组的取代基取代的 C_3 - C_6 环烷基: 卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、4到6元杂环基、氰基、氧代基、-C(O)NH(C_1 - C_3 烷基)和-C(O)NH(C_3 - C_6 环烷基); 或

[0427] (vi) 任选地由1-3个选自由以下组成的群组的取代基取代的4到6元杂环基:卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、4到6元杂环基、氰基、氧代基、 $-C(O)NH(C_1-C_3$ 烷基)和 $-C(O)NH(C_3-C_6$ 环烷基);或

[0428] (vii)H;

[0429] (III) R^3 是

[0430] (viii)H;或

[0431] (ix) 任选地由1-3个选自由以下组成的群组的取代基取代的 C_1 - C_6 烷基:卤素、羟基和 $-O(C_1-C_6$ 烷基);或

[0432] (x) $-OR^6$, 其中 R^6 是 C_1 - C_6 烷基;或

[0433] (xi) 任选地由1-3个选自由以下组成的群组的取代基取代的 C_3 - C_6 环烷基:卤素、 C_1 - C_6 烷基和羟基;或

[0434] (xii) 任选地由1-3个选自由以下组成的群组的取代基取代的4到6元杂环基:卤素、 C_1 - C_6 烷基和羟基;

[0435] (IV) R^2 和 R^3 与间插原子一起形成环A, 所述环A是任选地由1-3个选自由以下组成的群组的取代基取代的5到6元杂环烷基: C_1 - C_6 烷基、羟基、 C_1 - C_6 烷基-OH、 $-C(O)(C_1-C_6$ 烷基)和氧代基;

[0436] (V) R^4 是任选地由1-3个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基;

[0437] (VI)L是 $-NH-CO-$;

[0438] (VII)Z是 $-CH$ 、 C -卤基或N;

[0439] (VIII)X是 $-O$ 。

[0440] 在一种变化形式中, (I) 适用。在一种变化形式中, (II) 适用。在一种变化形式中, (III) 适用。在一种变化形式中, (IV) 适用。在一种变化形式中, (V) 适用。在一种变化形式中, (VI) 适用。在一种变化形式中, (VII) 适用。在一种变化形式中, (VIII) 适用。在此变化形式的一个方面中, (I)、(II)、(III)、(V)、(VI)、(VII) 和 (VIII) 适用。在此变化形式的另一方面中, (I)、(IV)、(V)、(VI)、(VII) 和 (VIII) 适用。在一种变化形式中, (V)、(VI)、(VII) 和 (VIII) 适用。在一种变化形式中, (i)、(iv) 和 (viii) 适用。在一种变化形式中, (i)、(v) 和 (viii) 适用。在一种变化形式中, (iv)、(iv) 和 (ix) 适用。在一种变化形式中, (iv)、(iv) 和 (x) 适用。在一种变化形式中, (i)、(v) 和 (ix) 适用。在一种变化形式中, (i)、(vi) 和 (viii) 适用。在一种变化形式中, (i)、(iv) 和 (xi) 适用。在一种变化形式中, (i)、(vii) 和 (viii) 适用。在一种变化形式中, (i)、(iv) 和 (xii) 适用。在一种变化形式中, (i) 和 (IV) 适用。在一种变化形式中, (ii)、(iv) 和 (viii) 适用。在一种变化形式中, (ii) 和 (IV) 适用。在一种变化形式中, (iii)、(iv) 和 (viii) 适用。在一种变化形式中, (iii) 和 (IV) 适用。

[0441] 在一方面中, 提供式 (I) 化合物, 例如下文实例 (例如实例1-49) 中所提供和在表1中制成表 (实例50-232) 的那些化合物, 或其互变异构体或N-氧化物、或其每一者的同位素变构体、或上述中每一者之前药、或上述的立体异构体、或上述中每一者的医药上可接受的盐、或前述中每一者的溶剂合物。

[0442] 本揭示内容还包括本文提到的化合物的所有盐、例如医药上可接受的盐。本揭示内容还包括所述化合物的任何或所有立体化学形式, 包括任何镜像异构或非镜像异构形式、和任何互变异构体和其它形式, 例如N-氧化物、溶剂合物、前药或同位素变构体。除非在

化学结构或名称中明确指示立体化学,否则结构或名称打算包涵所绘示化合物的所有可能的立体异构体。另外,在绘示具体立体化学形式的情况下,应理解,本发明还包涵其它立体化学形式。本发明还包涵化合物的所有形式,例如化合物的结晶型或非结晶型。还打算包涵包含本发明化合物的组合物,例如大体上纯的化合物的组合物,包括其具体立体化学形式。本发明还包涵包含以任何比率的本发明化合物的混合物的组合物,包括以任何比率的本发明化合物的两种或更多种立体化学形式的混合物,使得包涵化合物之外消旋、非外消旋、镜像异构富集和成比例消旋混合物。

[0443] 在本文的说明中,应理解,部分的每个说明、变化、实施例或方面可与其它部分的每个说明、变化、实施例或方面组合,如同说明的每一和每个组合明确且个别地列举一样。举例来说,本文关于式(I)的 R^1 提供的每个说明、变化、实施例或方面可与 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、X、L、Y和/或Z的每个说明、变化、实施例或方面组合,如同每一和每个组合明确且个别地列举一样。还应理解,式(I)的所有说明、变化、实施例或方面在适用的情形中同样适用于本文详述的其它式,并且同样进行描述,如同每个说明、变化、实施例或方面单独且个别地针对所有式所列举一样。举例来说,式(I)的所有说明、变化、实施例或方面在适用的情形中同样适用于本文详述的式(I-i)、(Ia)、(IA)、(IA-1)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(IIE)、(IIF)、(IIG)、(IIH)、(Ib)、(Ic)、(Id)和(Ie)中的任一者,并且同样进行描述,如同每一和每个说明、变化、实施例或方面单独且个别地针对所有式所列举一样。

[0444] 本发明还包括本文提到的化合物的所有盐、例如医药上可接受的盐。本发明还包括所述化合物的任何或所有立体化学形式,包括任何镜像异构或非镜像异构形式、和任何互变异构体和其它形式,例如N-氧化物、溶剂合物、前药或同位素变构体。除非在化学结构或名称中明确指示立体化学,否则结构或名称打算包涵所绘示化合物的所有可能的立体异构体。另外,在绘示具体立体化学形式的情况下,应理解,本发明还包涵其它立体化学形式。本发明还包涵化合物的所有形式,例如化合物的结晶型或非结晶型。还打算包涵包含本发明化合物的组合物,例如大体上纯的化合物的组合物,包括其具体立体化学形式。本发明还包涵包含以任何比率的本发明化合物的混合物的组合物,包括以任何比率的本发明化合物的两种或更多种立体化学形式的混合物,使得包涵化合物之外消旋、非外消旋、镜像异构富集和成比例消旋混合物。

[0445] 医药组合物和调配物

[0446] 本发明包涵本文详述的化合物中的任一者的医药组合物。因此,本发明包括包含本发明化合物或其医药上可接受的盐和医药上可接受的载剂或赋形剂的医药组合物。在一方面中,医药上可接受的盐是酸加成盐、例如与无机或有机酸形成的盐。本发明的医药组合物可采用适于经口、经颊、非经肠、经鼻、局部或直肠投与的形式或适于通过吸入投与的形式。

[0447] 如本文详述的化合物在一个方面中可呈纯化形式,并且本文详述包含呈纯化形式的化合物的组合物。提供包含如本文详述的化合物或其盐的组合物,例如大体上纯化合物的组合物。在一些实施例中,含有如本文详述的化合物或其盐的组合物呈大体上纯形式。在一种变化形式中,“大体上纯”要指组合物含有不超过35%杂质,其中杂质表示除构成组合物的大部分的化合物或其盐之外的化合物。举例来说,选自表1(A、B等)的化合物的大体上纯化合物的组合物要指组合物含有不超过35%杂质,其中杂质表示除所述化合物或其盐之

外的化合物。在一种变化形式中,提供大体上纯化合物或其盐的组合物,其中组合物含有不超过25%杂质。在另一变化形式中,提供大体上纯化合物或其盐的组合物,其中组合物含有或不超20%杂质。在另一变化形式中,提供大体上纯化合物或其盐的组合物,其中组合物含有或不超10%杂质。在又一变化形式中,提供大体上纯化合物或其盐的组合物,其中组合物含有或不超5%杂质。在另一变化形式中,提供大体上纯化合物或其盐的组合物,其中组合物含有或不超3%杂质。在另一变化形式中,提供大体上纯化合物或其盐的组合物,其中组合物含有或不超1%杂质。在又一变化形式中,提供大体上纯化合物或其盐的组合物,其中组合物含有或不超0.5%杂质。在其它变化形式中,大体上纯化合物的组合物意指组合物含有不超过15%或优选不超过10%或更优选不超过5%或甚至更优选不超过3%杂质且最优选不超过1%杂质,所述杂质可为呈不同立体化学形式的化合物。例如且不限于,大体上纯(S)化合物的组合物意指组合物含有不超过15%或不超10%或不超5%或不超3%或不超1%的(R)形式的化合物。

[0448] 在一种变化形式中,本文的化合物是制备用于投与个体(例如人类)的合成化合物。在另一变化形式中,提供含有呈大体上纯形式的化合物的组合物。在另一变化形式中,本发明包涵包含本文详述的化合物和医药上可接受的载剂或赋形剂的医药组合物。在另一变化形式中,提供投与化合物的方法。纯化形式、医药组合物和投与化合物的方法适于本文详述的任何化合物或其形式。

[0449] 化合物可经调配用于任何可用的递送途径,包括经口、经粘膜(例如经鼻、舌下、经阴道、经颊或直肠)、非经肠(例如肌内、皮下或静脉内)、局部或经皮递送形式。化合物可与适宜载剂调配在一起以提供包括(但不限于)以下的递送形式:片剂、扁囊剂(caplet)、胶囊(例如硬质明胶胶囊或软质弹性明胶胶囊)、扁胶囊、糖片剂、菱形片剂、树胶、分散液、栓剂、软膏剂、泥敷剂(泥罨剂)、膏糊、粉剂、敷料、乳霜、溶液、贴剂、气溶胶(例如鼻喷雾或吸入器)、凝胶、悬浮液(例如水性或非水性液体悬浮液、水包油乳液或油包水液体乳液)、溶液和酏剂。

[0450] 本文所述的一种或若干种化合物可用于通过组合作为活性成分的一或多种化合物与医药上可接受的载剂(例如上文提到的那些)来制备调配物、例如医药调配物。根据系统的治疗形式(例如经皮贴剂对经口片剂)而定,载剂可呈各种形式。另外,医药调配物可含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、再润湿剂、乳化剂、甜味剂、染料、调节剂、和用于调节渗透压的盐、缓冲剂、包衣剂或抗氧化剂。包含化合物的调配物还可含有具有有价值的治疗性质的其它物质。医药调配物可通过已知医药方法来制备。适宜调配物可参见(例如)雷明顿:药学的科学和实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy),利平科特·威廉姆斯(Lippincott Williams)和威尔金斯(Wilkins),第21版(2005),其是以引用方式并入本文中。

[0451] 如本文所述的化合物可以广泛接受的经口组合物(例如片剂、包衣片剂和硬壳或软壳中的凝胶胶囊、乳液或悬浮液)形式投与个体(例如人类)。可用于制备所述组合物的载剂的实例是乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸酯或其盐等。具有软壳的凝胶胶囊的可接受的载剂是(例如)植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇等等。另外,医药调配物可含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、再润湿剂、乳化剂、甜味剂、染料、调节剂、和用于调节渗透压的盐、缓冲剂、包衣剂或抗氧化剂。

[0452] 本文所述化合物中的任一者可以所述的任何剂型调配于片剂中。

[0453] 还描述包含本文提供的化合物的组合物。在一种变化形式中,组合物包含化合物和医药上可接受的载剂或赋形剂。在另一变化形式中,提供大体上纯化合物的组合物。

[0454] 使用/治疗方法

[0455] 本文详述的化合物和组合物、例如含有本文提供的化合物或其盐和医药上可接受的载剂或赋形剂的医药组合物可用于如本文提供的投与和治疗方法中。化合物和组合物还可用于活体外方法中,例如出于筛选目的和/或用于执行质量控制分析向细胞投与化合物或组合物的活体外方法。

[0456] 在一方面中,本文提供抑制选自阿贝森蛋白 (ABL1)、阿贝森相关蛋白 (ABL2) 或嵌合蛋白 BCR-ABL1 的蛋白质的酪氨酸激酶酶活性的方法,其包含使有效量的本文提供的化合物或组合物与蛋白质接触。在一个实施例中,本文提供抑制阿贝森蛋白 (ABL1) 的酪氨酸激酶酶活性的方法,其包含使有效量的本文提供的化合物或组合物与 ABL1 接触。在另一实施例中,本文提供抑制阿贝森相关蛋白 (ABL2) 的酪氨酸激酶酶活性的方法,其包含使有效量的本文提供的化合物或组合物与 ABL2 接触。在另一实施例中,本文提供抑制嵌合蛋白 BCR-ABL1 的酪氨酸激酶酶活性的方法,其包含使有效量的本文提供的化合物或组合物与嵌合蛋白接触。

[0457] 在一方面中,本文提供治疗有需要的患者的疾病的方法,其包含向患者投与治疗有效量的本文提供的化合物或其盐或本文提供的组合物。在一些实施例中,化合物、或其盐、或组合物是根据本文所述剂量投与。

[0458] 据信本文所述化合物或其盐和本文所述组合物可有效治疗各种疾病和病症。在一些实施例中,本文所述化合物或其盐或本文所述组合物可用于治疗由 ABL1、ABL2 和/或 BCR-ABL1 介导的疾病的方法中。

[0459] 在一方面中,本文提供治疗患者的疾病的方法,其中 BCR-ABL1 活性的调节预防、抑制或改善疾病的病理学和/或症状学,所述方法包含向患者投与治疗有效量的本文提供的化合物或组合物。在一实施例中,本文提供治疗患者的疾病的方法,其中 BCR-ABL1 活性的调节预防疾病的病理学和/或症状学,所述方法包含向患者投与治疗有效量的本文提供的化合物或组合物。在一实施例中,本文提供治疗患者的疾病的方法,其中 BCR-ABL1 活性的调节抑制疾病的病理学和/或症状学,所述方法包含向患者投与治疗有效量的本文提供的化合物或组合物。在一实施例中,本文提供治疗患者的疾病的方法,其中 BCR-ABL1 活性的调节改善疾病的病理学和/或症状学,所述方法包含向患者投与治疗有效量的本文提供的化合物或组合物。

[0460] 在一些实施例中,疾病是白血病。在一些实施例中,白血病是慢性骨髓性白血病 (CML)、急性骨髓性白血病 (AML) 或急性淋巴母细胞性白血病 (ALL)。在一些实施例中,白血病是慢性骨髓性白血病 (CML)。

[0461] 在一个方面中,本文提供用于治疗患者的白血病的方法,其包含向患者投与治疗有效量的本文提供的化合物或组合物。在一方面中,本文提供治疗患者的白血病的方法,其包含向患者投与治疗有效量的本文提供的化合物或组合物,其中白血病是慢性骨髓性白血病 (CML)、急性骨髓性白血病 (AML) 或急性淋巴母细胞性白血病 (ALL)。

[0462] 在一些实施例中,本文治疗的白血病是 CML 或 ALL,并且所述方法进一步包含投与

治疗有效量的选自伊马替尼、尼罗替尼、达沙替尼、伯舒替尼(bosutinib)、普纳替尼(ponatinib)和巴非替尼(bafetinib)的化合物。在一些实施例中,白血病是CML或ALL,并且所述方法进一步包含投与治疗有效量的选自伊马替尼、尼罗替尼、达沙替尼、伯舒替尼、普纳替尼和巴非替尼的化合物。

[0463] 在一些实施例中,白血病对治疗具有抗性。在一些实施例中,白血病对用伊马替尼、尼罗替尼、达沙替尼、伯舒替尼、普纳替尼和/或巴非替尼的治疗具有抗性。在一些实施例中,CML对标准护理治疗(用伊马替尼、尼罗替尼和达沙替尼中的一或多者的治疗)具有抗性。在一些实施例中,白血病在先前治疗期间进展。在一些实施例中,先前治疗包含投与伊马替尼、尼罗替尼、达沙替尼、伯舒替尼、普纳替尼和/或巴非替尼。

[0464] 在一些实施例中,所述方法进一步包含投与治疗有效量的选自伊马替尼、尼罗替尼、达沙替尼、伯舒替尼、普纳替尼和巴非替尼的化合物。

[0465] 在一些实施例中,AML是继发性AML,其在骨髓发育不良综合症(MDS)或骨髓增生性赘瘤(MPN)后发展。

[0466] 在一个方面中,本文提供用于治疗患者的癌症的方法,其包含向患者投与治疗有效量的本文提供的化合物或组合物。在一些实施例中,癌症是黑色素瘤、遗传性平滑肌瘤病、肾细胞癌(HLRCC)或其它实体肿瘤。

[0467] 在一个方面中,本文提供用于治疗患者的神经退化疾病的方法,其包含向患者投与治疗有效量的本文提供的化合物或组合物。在一些实施例中,神经退化疾病是阿兹海默氏病(Alzheimer's disease)或帕金森氏病(Parkinson's disease)。

[0468] 在另一方面中,提供在患者(例如人类)中延迟由BCR-ABL1活性介导的疾病或病症的发作和/或发展的方法,所述患者处于发生所述疾病或病症的风险下。应了解,在个体或患者不发展疾病或病症的情况下,延迟的发展可涵盖预防。在一方面中,处于发展由BCR-ABL1活性介导的疾病或病症的风险下的个体或患者具有一或多个发展疾病或病症的风险因子,例如个体或患者患有疾病或病症、或患有与发展疾病或病症的增加可能性相关的潜在遗传病况的家族史。

[0469] 在一方面中,本文提供延迟有需要的患者的白血病的发作和/或发展的方法,其包含向患者投与治疗有效量的本文提供的化合物或组合物。在一种变化形式中,本文提供延迟有需要的患者的CML的发作和/或发展的方法,其包含向患者投与治疗有效量的本文提供的化合物或组合物。在一种变化形式中,本文提供延迟有需要的患者的AML的发作和/或发展的方法,其包含向患者投与治疗有效量的本文提供的化合物或组合物。在一种变化形式中,本文提供延迟有需要的患者的ALL的发作和/或发展的方法,其包含向患者投与治疗有效量的本文提供的化合物或组合物。

[0470] 治疗由BCR-ABL1介导的疾病、例如各种白血病和诸如此类的方法为所属领域技术人员所熟知且可适用于利用本文提供的化合物或组合物治疗所述疾病。

[0471] 在一些实施例中,患者是哺乳动物。在一些实施例中,患者是灵长类动物、狗、猫、兔或啮齿类动物。在一些实施例中,患者是灵长类动物。在一些实施例中,患者是人类。在一些实施例中,人类为至少约或为约18、21、30、50、60、65、70、75、80或85岁中的任一者。在一些实施例中,人类是儿童。在一些实施例中,人类小于约或为约21、18、15、10、5、4、3、2或1岁中的任一者。在一些实施例中,患者患有与发展疾病的增加可能性相关的遗传病况、例如白

血病。在一些实施例中,患者具有ABL1和/或ABL2基因突变。在一些实施例中,患者是费城染色体阳性。

[0472] 本文提供的化合物或组合物可根据有效投用方案投与患者达所需时间段或持续时间,例如至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约6个月或至少约12个月或更长时间,在一些变化形式中,其可为患者寿命的持续时间。在一种变化形式中,以每日或间歇时间表投与化合物。可在一段时间内向患者连续(例如,至少每日一次)投与化合物。投用频率还可少于每日一次,例如约每周一次投用。投用频率可超过每日一次,例如每日两次或三次。投用频率还可为间歇的(例如每日一次投用7天,之后无剂量7天,重复任何14天时间段,例如约2个月、约4个月、约6个月或更长时间)。投用频率中的任一者可采用本文所述的化合物中的任一者以及本文所述的剂量中的任一者。

[0473] 本文提供的化合物或其盐可经由各种途径、包括(例如)静脉内、肌内、皮下、经口和经皮投与患者。

[0474] 投与患者的化合物的剂量可随着特定化合物或其盐、投与方法和特定疾病而定。在一些实施例中,化合物或其盐的量是治疗有效量。

[0475] 在一个方面中,化合物的有效量可为介于约0.01与约100mg/kg之间的剂量。本发明的化合物的有效量或剂量可通过常规方法、例如建模、剂量递增或临床试验、虑及常规因素(例如投与或药物递送的模式或途径、药剂的药物代谢动力学、要治疗的疾病的严重程度和病程、个体的健康状态、情况和体重)来确定。实例性剂量的范围约为一天约0.7mg到7g、或一天约7mg到350mg、或一天约350mg到1.75g、或一天约1.75到7g。

[0476] 本文还提供本文所述化合物或其盐或本文所述组合物在制造药剂中的用途。在一些实施例中,药剂的制造是用于治疗本文所述疾病。在一些实施例中,药剂的制造是用于治疗由ABL1、ABL2和/或BCR-ABL1介导的疾病。

[0477] 制品和试剂盒

[0478] 本发明进一步提供包含适宜包装中本文所述化合物或其盐、本文所述组合物、或一或多个本文所述单位剂量的制品。在某些实施例中,所述制品用于本文所述方法中的任一者中。适宜包装为业内所知且包括(例如)小瓶、容器、安瓿、瓶、罐、柔性包装和诸如此类。制品可经进一步灭菌和/或密封。

[0479] 本发明进一步提供用于实施本发明方法的试剂盒,其包含一或多种本文所述化合物或包含本文所述化合物的组合物。试剂盒可采用本文揭示的化合物中的任一者。在一种变化形式中,试剂盒采用本文所述化合物或其盐。试剂盒可用于本文所述用途中的任一或更多者,并且因此,可含有治疗任何疾病或本文所述、例如治疗癌症的说明书。

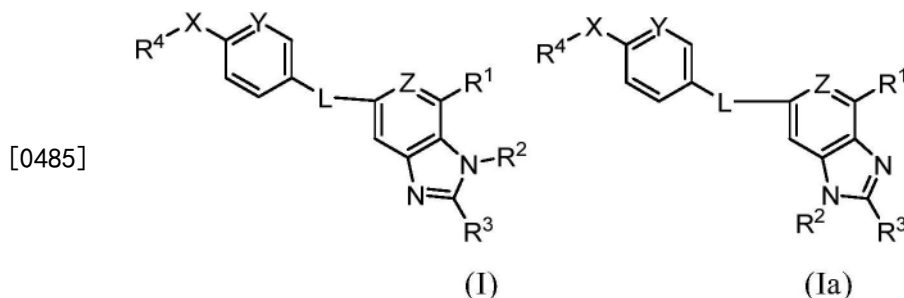
[0480] 试剂盒可呈单位剂型、块包装(例如多剂量包装)或亚单位剂量。举例来说,可提供含有足够剂量的如本文揭示的化合物和/或可用于本文详述的疾病的额外医药活性化合物以提供患者的有效治疗达延长时段、例如1周、2周、3周、4周、6周、8周、3个月、4个月、5个月、7个月、8个月、9个月或更长时间中的任一者的试剂盒。试剂盒还可包括多个单位剂量的化合物和使用说明书且以足以储存和用于药房(例如医院药房和从事复方的药房)的量包装。

[0481] 试剂盒可任选地包括一组说明书、通常书面说明书,但关于本发明方法的组分的使用的含有说明书的电子储存媒体(例如磁碟或光碟)还可接受。与试剂盒一起包括的说明书通常包括关于组分和其向患者的投与的信息。

[0482] 实例性实施例

[0483] 通过以下实施例进一步描述本发明。如果适当且实际,所述实施例中的每一者的特征可与其它实施例中的任一者组合。

[0484] 实施例1.一种式(I)或(Ia)化合物,



[0486] 或其互变异构体或N-氧化物、或其每一者的同位素变构体、或上述中每一者之前药、或上述的立体异构体、或上述中每一者的医药上可接受的盐、或前述中每一者的溶剂合物,其中:

[0487] L是-NH-CO-、-CO-NH-、-NH-SO₂-或-SO₂-NH-;

[0488] R¹是任选地经取代的C₆-C₁₀芳基、任选地经取代的5-10元杂芳基、任选地经取代的4-10元杂环、C(O)NR⁶R⁷、S(O)₂NR⁶R⁷、NR⁶COR⁷或NR⁶SO₂R⁷或C(O)OR⁶;

[0489] R²是H、任选地经取代的C₁-C₆烷基、任选地经取代的C₃-C₈环烷基、任选地经取代的4-10元杂环烷基、任选地经取代的C₂-C₆烯基、任选地经取代的C₂-C₆炔基、任选地经取代的C₆-C₁₀芳基或任选地经取代的5-10元杂芳基;

[0490] R³是H、任选地经取代的C₁-C₆烷基、任选地经取代的C₂-C₆烯基、任选地经取代的C₂-C₆炔基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、OR⁶或NR⁶R⁷;或R²和R³与间插原子一起形成环烷基或杂环烷基、优选任选地经取代的C₃-C₈环烷基或任选地经取代的4-10元杂环烷基;

[0491] R⁴是任选地经取代的C₁-C₆烷基,优选C₁-C₃卤代烷基,例如CF₃或CF₂Cl;任选地经取代的C₂-C₆烯基、任选地经取代的C₂-C₆炔基;

[0492] X是O或S;

[0493] Y是CH、C-(C₁-C₂烷基)或C-卤基或N;

[0494] Z是CR⁵或N;

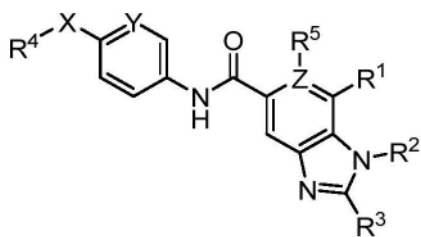
[0495] 当Z是CH时,R⁵是H或卤素;

[0496] R⁶是H、任选地经取代的C₁-C₆烷基、任选地经取代的C₃-C₈环烷基、任选地经取代的4-10元杂环烷基、任选地经取代的C₆-C₁₀芳基或任选地经取代的5-10元杂芳基;且

[0497] R⁷是H、任选地经取代的C₁-C₆烷基、任选地经取代的C₃-C₈环烷基、任选地经取代的4-10元杂环烷基、任选地经取代的C₆-C₁₀芳基或任选地经取代的5-10元杂芳基;或R⁶和R⁷与其连接的氮一起形成任选地经取代的4-7元杂环。

[0498] 实施例2.如实施例1的化合物,其具有式(IA):

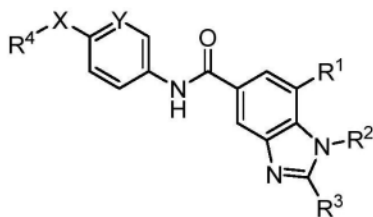
[0499]



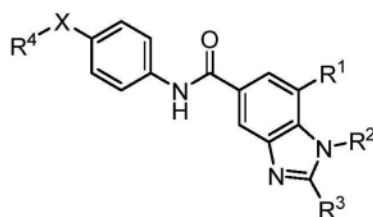
(IA)

[0500] 其中变量是如实施例1中所定义。

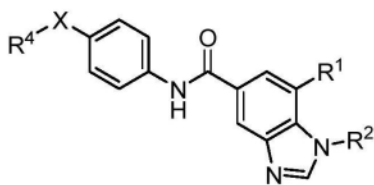
[0501] 实施例3. 如实施例2的化合物, 其是选自式IIA-IIIE:



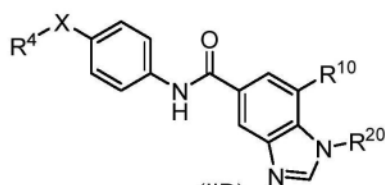
(IIA)



(IIB)

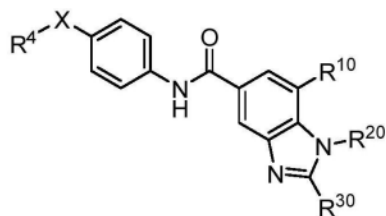


(IIC)

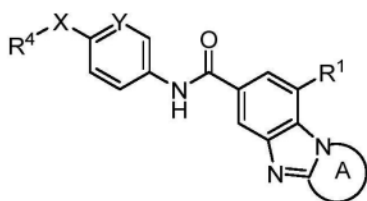


(IID)

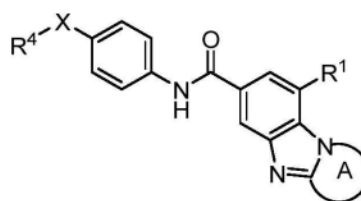
[0502]



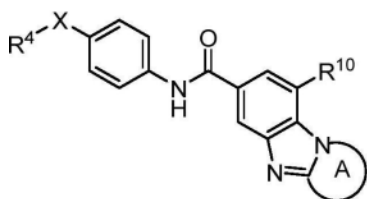
(IIE)



(IIF)



(IIG)



(IIH)

[0503] 其中R¹⁰是5-6元杂芳基, 优选地, 杂芳基部分具有最多2个环氮原子;

[0504] R^{20} 是任选地经取代的 C_1 - C_3 烷基或任选地经取代的 C_3 - C_4 环烷基,优选地, R^{20} 是甲基、任选地经取代的异丙基或环丙基;

[0505] R^{30} 是H、任选地经取代的 C_1 - C_3 烷基或任选地经取代的 C_3 - C_4 环烷基、优选任选地经取代的环丙基;且

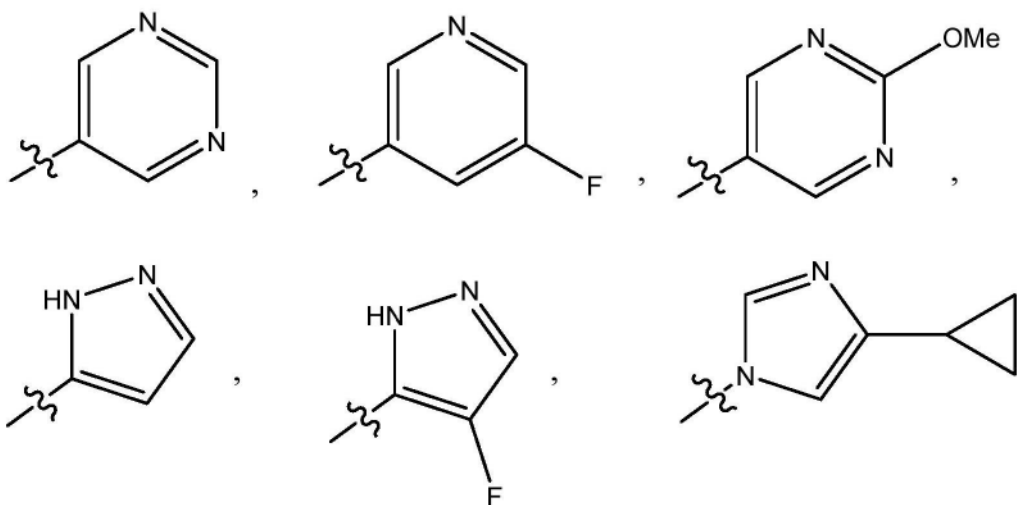
[0506] 其余变量是如实施例1中所定义。

[0507] 实施例4.如实施例2或3的化合物,其中X是O。

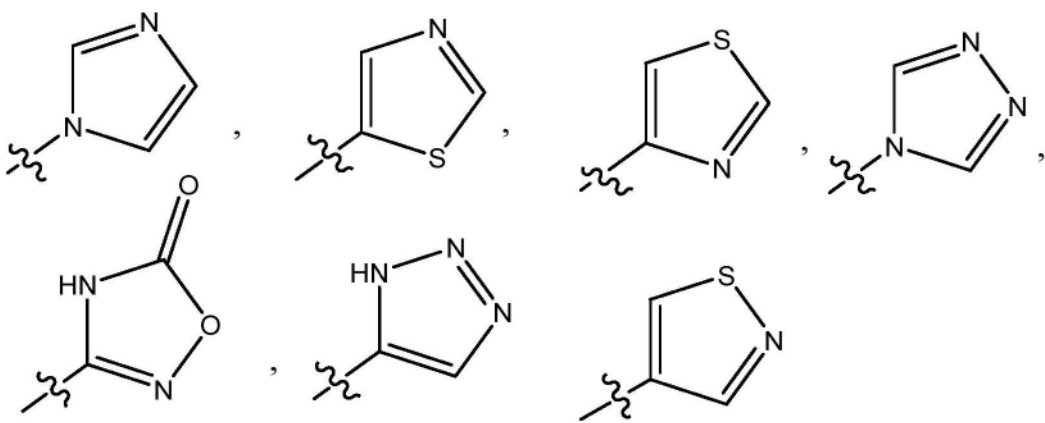
[0508] 实施例5.如实施例2到4中任一项的化合物,其中 R^1 是5-10元杂芳基、优选含有最多2个环氮原子的杂芳基部分,或 R^1 是4-10元杂环、优选含有最多2个环氮原子的杂环基部分。

[0509] 实施例6.如实施例2到5中任一项的化合物,其中 R^1 是:

[0510] $-\text{CONH}$ (环丙基)、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHMe}$ 、



[0511]

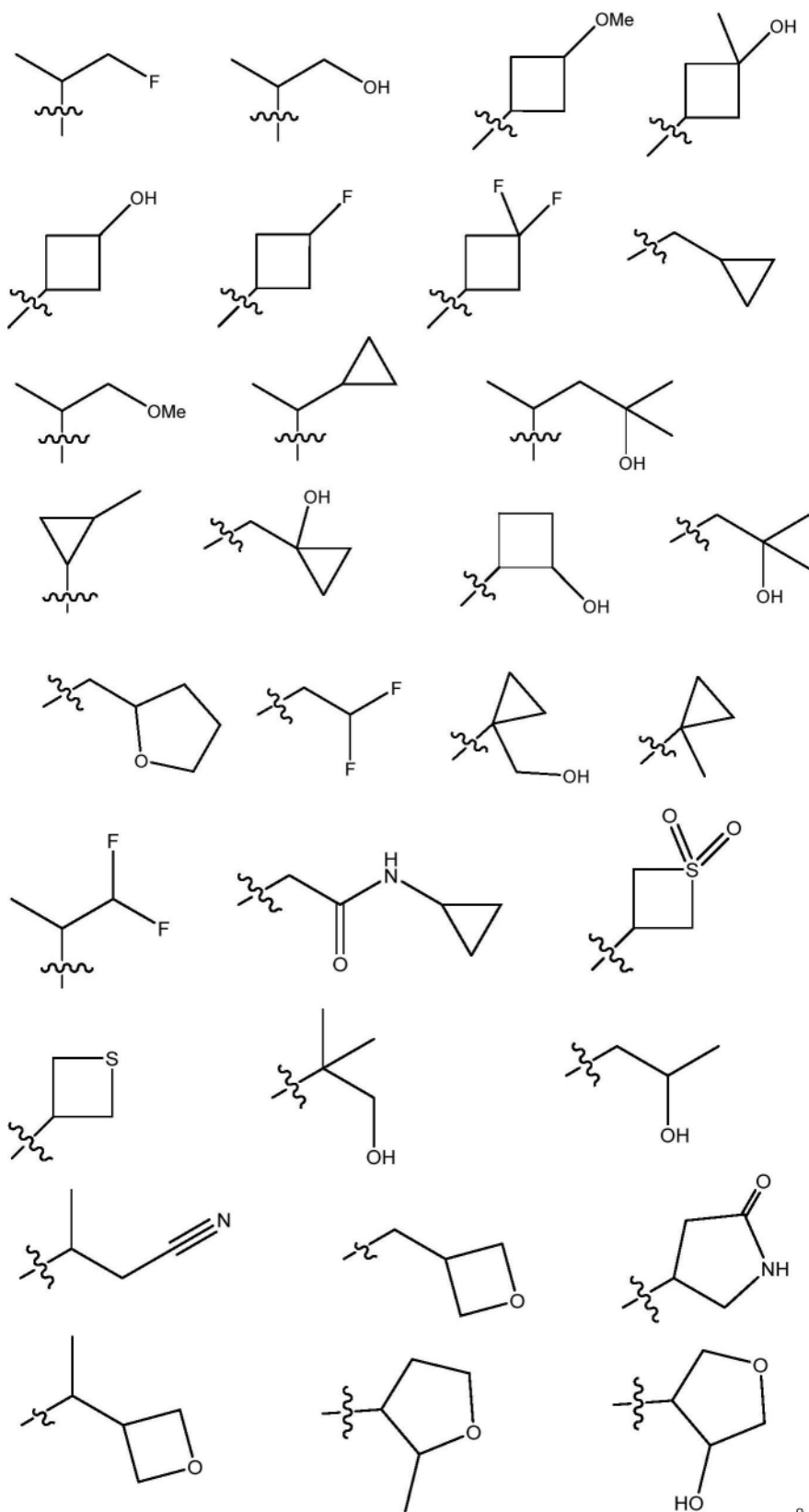


[0512] 实施例7.如实施例2到6中任一项的化合物,其中 R^1 是嘧啶基或吡唑基。

[0513] 实施例8.如实施例2到7中任一项的化合物,其中 R^2 是任选地经取代的 C_1 - C_3 烷基或任选地经取代的 C_3 - C_4 环烷基,优选地, R^2 是甲基、任选地经取代的异丙基或环丙基。

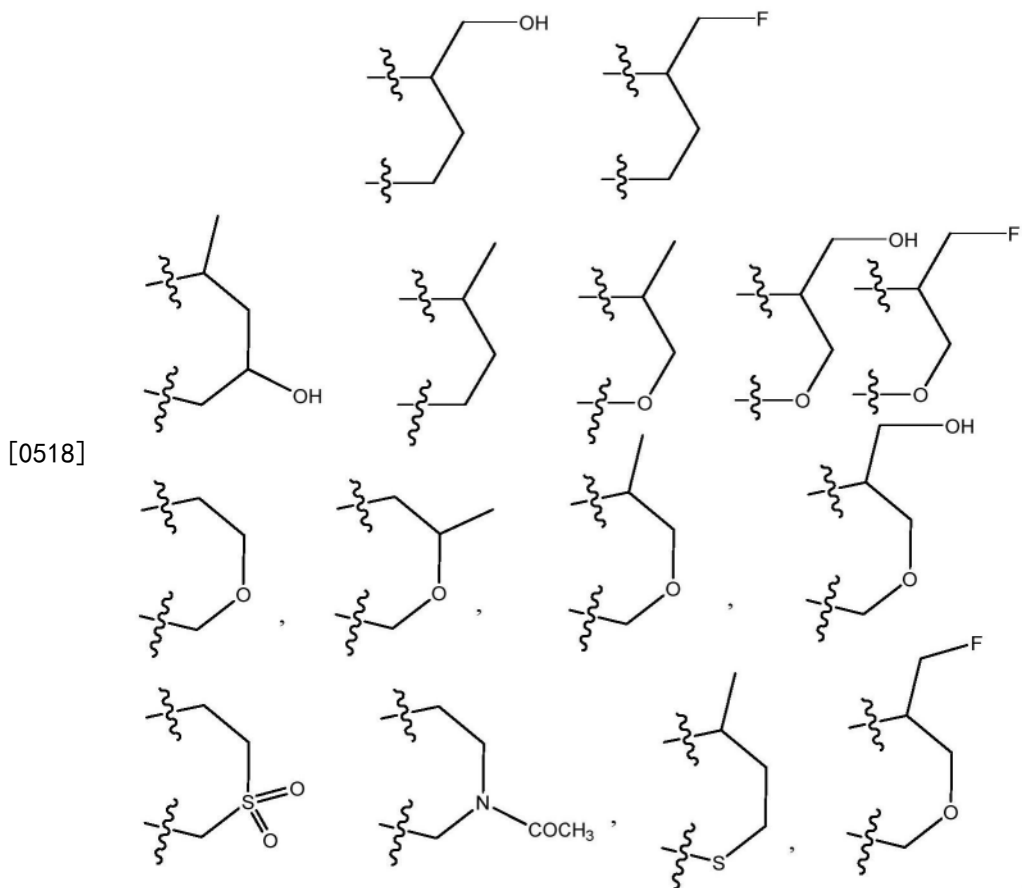
[0514] 实施例9.如实施例2到7中任一项的化合物,其中 R^2 是:甲基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、

[0515]



[0516] 实施例10.如实施例2到9中任一项的化合物,其中 R^3 是:H、甲基、异丙基、二氟甲基、羟乙基、环丙基、环丁基、 $-C(Me)_2OH$ 、甲氧基甲基、羟甲基、甲氧基、羟乙基、 $-CH_2CH_2OH$ 或四氢吡喃基。

[0517] 实施例11.如实施例2到6中任一项的化合物,其中 R^2 和 R^3 一起形成:

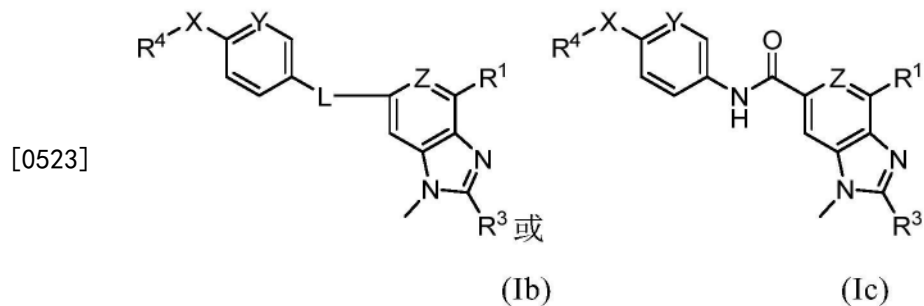


[0519] 实施例12. 如实施例2到11中任一项的化合物, 其中R⁴是任选地经取代的C₁-C₃烷基, 优选地, 其中所述烷基经一或多个卤基取代基取代, 更优选地, R⁴是CF₃或CF₂Cl。

[0520] 实施例13. 如实施例2到12中任一项的化合物, 其中R⁵是H。

[0521] 实施例14. 如实施例2到13中任一项的化合物, 其中Y是CH。

[0522] 实施例15. 如实施例1的化合物, 其具有式 (Ib) 或 (Ic):



[0524] 其中其余变量是如实施例1中所定义。

[0525] 实施例16. 一种选自实例1到26的式(I)化合物和表1的化合物、或其互变异构体或N-氧化物、或其每一者的同位素变构体、或上述中每一者之前药、或上述的立体异构体、或上述中每一者的医药上可接受的盐、或前述中每一者的溶剂合物。

[0526] 实施例17.一种组合物,其包含如实施例2到16中任一项的化合物和至少一种医药上可接受的赋形剂。

[0527] 实施例18.一种抑制选自阿贝森蛋白 (ABL1)、阿贝森相关蛋白 (ABL2) 或嵌合蛋白 BCR-ABL1的蛋白质的酪氨酸激酶酶活性的方法,其包含使有效量的如实施例2到16中任一

项的化合物或如实施例17的组合物与所述蛋白质接触。

[0528] 实施例19.一种治疗患者的疾病的方法,其中BCR-ABL1活性的调节预防、抑制或改善所述疾病的病理学和/或症状学,所述方法包含向所述患者投与治疗有效量的如实施例2到16中任一项的化合物或如实施例17的组合物。

[0529] 实施例20.一种治疗患者的白血病的的方法,其包含向所述患者投与治疗有效量的如实施例2到16中任一项的化合物或如实施例17的组合物,其中所述白血病是慢性骨髓性白血病(CML)、急性骨髓性白血病(AML)或急性淋巴母细胞性白血病(ALL)。

[0530] 实施例21.如实施例20的方法,其中所述白血病是CML或ALL,并且所述方法进一步包含投与治疗有效量的选自伊马替尼、尼罗替尼、达沙替尼、伯舒替尼、普纳替尼和巴非替尼的化合物。

[0531] 实施例22.如实施例20或21的方法,其中所述CML对标准护理治疗(用伊马替尼、尼罗替尼和达沙替尼中的一或多者的治疗)具有抗性。

[0532] 实施例23.如实施例20或21的方法,其中所述AML是继发性AML,其在骨髓发育不良综合症(MDS)或骨髓增生性赘瘤(MPN)后发展。

[0533] 实例

[0534] 以下缩写可对于应用有关。

[0535] 缩写

[0536] Ac:乙酰基

[0537] Bn:苄基

[0538] Bu:丁基

[0539] Bz:苯甲酰基

[0540] CMC:羧甲基纤维素

[0541] DCM:二氯甲烷

[0542] DIPEA:二异丙基乙胺

[0543] DMF:二甲基甲酰胺

[0544] DMEDA:N,N'-二甲基乙二胺

[0545] DSC:碳酸N,N'-二琥珀酰亚胺基酯或碳酸双(2,5-二氧代基吡咯烷-1-基)酯

[0546] dppf:1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁

[0547] Et:乙基

[0548] HATU:1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐,

[0549] NBS:N-溴琥珀酰亚胺

[0550] PEG:聚乙二醇

[0551] PMB:对甲氧基苄基

[0552] Pr:丙基

[0553] Py:吡啶

[0554] rt:室温

[0555] TEA:三乙胺

[0556] TBDPS:叔丁基二苯基硅基

[0557] TBAF:四丁基氟化铵

[0558] THF:四氢呋喃

[0559] TMS:三甲基硅基

[0560] TFA:三氟乙酸

[0561] Ts:甲苯磺酰基

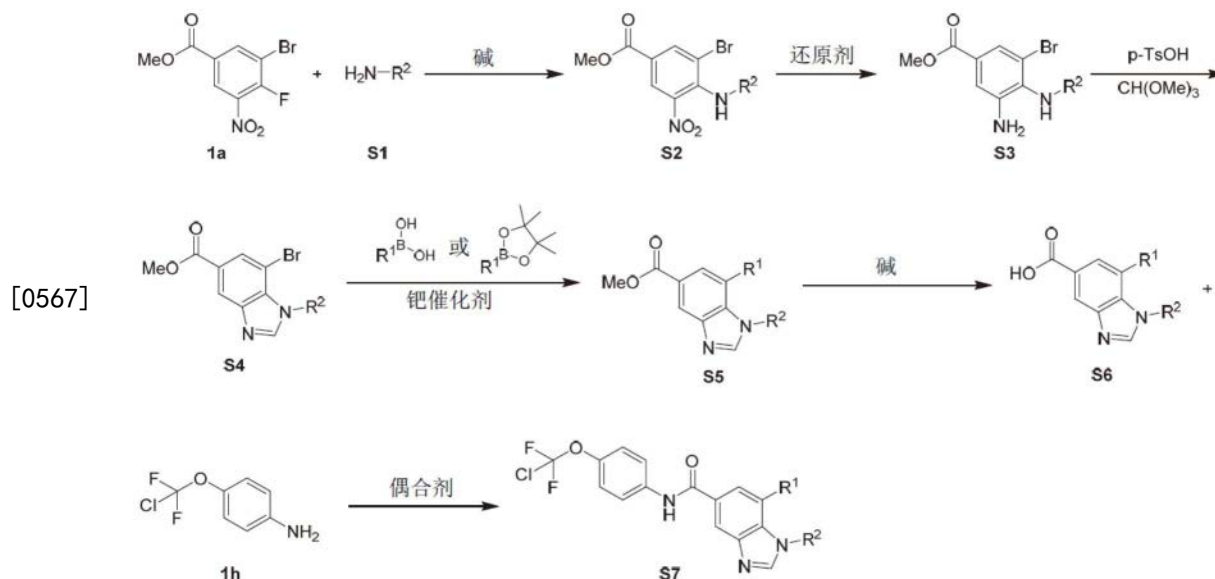
[0562] Xphos:2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯

[0563] 合成实例

[0564] 制备式 (I) 化合物:合成示意方案

[0565] 如下文式 (I) 化合物的实例中所绘示,在某些实例性实施例中,式 (I) 化合物是根据以下一般程序制备。应了解,尽管一般方法绘示本发明的某些化合物的合成,但以下一般方法和所属领域技术人员已知的其它方法可应用于如本文所述的所有化合物和这些化合物中的每一者的子类和种类。

[0566] 示意方案1

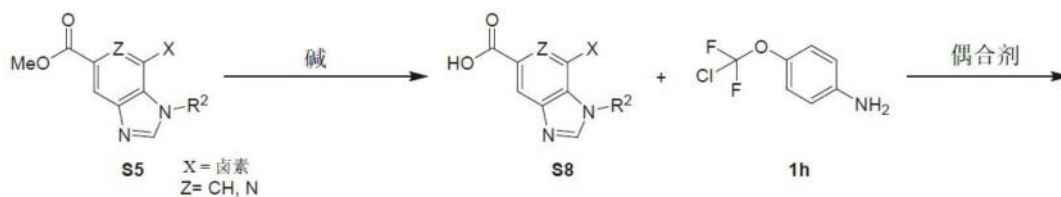


[0568] 其中 R^1 和 R^2 是如针对式 (I) 化合物所定义。

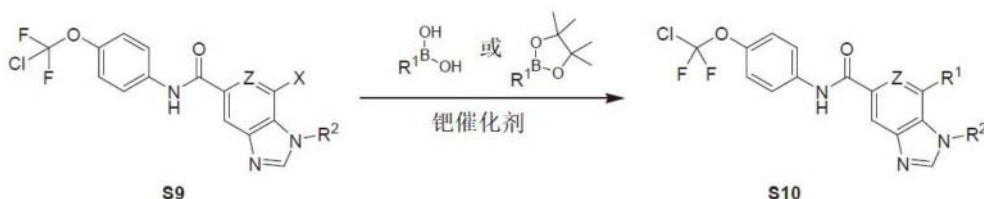
[0569] 式 (S7) 化合物可通过如示意方案1中所示的一般合成方法来制备。于约室温到回流温度的温度下用适宜溶剂(例如乙醇)中的各种伯胺(S1)和碱(例如但不限于三乙胺)处理1a且持续从约30分钟到约8小时变化的时间,可容易地产生硝基苯胺(S2)。苯二胺(S3)可通过使用还原剂(例如但不限于铁)在溶剂(例如但不限于乙酸)中于约室温到回流温度的温度下还原硝基苯胺(S2)且持续从约1小时变化的时间来形成。苯二胺(S3)环化成苯并咪唑(S4)可使用试剂(例如但不限于邻甲酸三甲基酯)在酸(例如但不限于p-TsOH)存在下于约室温到100℃的温度下且持续从约10min到1小时变化的时间来实施。式(S5)化合物可从溴化物(S4)在钯催化剂条件(例如但不限于[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II))下在水和无机碱(例如但不限于碳酸钠、碳酸钾或磷酸钾)存在下在有机溶剂(例如但不限于1,4-二噁烷)中于升高温度下用芳基、杂芳基或杂环硼酸或硼酸酯处理后制备。在水和有机溶剂(例如但不限于甲醇和/或四氢呋喃)存在下用氢氧化物源(例如但不限于氢氧化锂)处理酯(S5),产生式(S6)的羧酸。羧酸(S6)与偶合剂(例如但不限于1-[双(二甲基氨基)亚甲

基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)、碱(例如但不限于二异丙基乙胺)和胺(1h)反应,提供式(S7)的酰胺。

[0570] 示意方案2



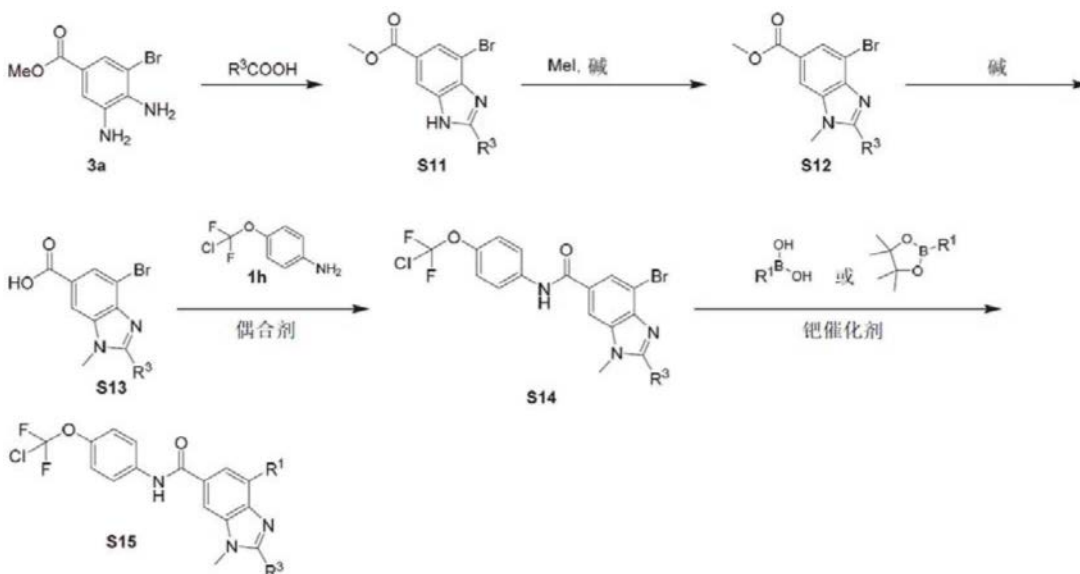
[0571]



[0572] 其中R¹和R²是如针对式(I)化合物所定义;X是卤素;且Z是CH或N。

[0573] 式(S10)化合物可通过如示意方案2中所示的一般合成方法来制备。在水和有机溶剂(例如但不限于甲醇和/或四氢呋喃)存在下用氢氧化物源(例如但不限于氢氧化锂)处理酯(S5),产生式(S8)的羧酸。羧酸(S8)与偶合剂(例如但不限于1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)、碱(例如但不限于二异丙基乙胺)和胺(1h)反应,提供式(S9)的酰胺。式(S10)化合物可从卤化物(S9)在钯催化剂条件(例如但不限于[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II))下在水和无机碱(例如但不限于碳酸钠、碳酸钾或磷酸钾)存在下在有机溶剂(例如但不限于1,4-二噁烷)中于升高温度下用芳基、杂芳基或杂环硼酸或硼酸酯处理后制备。

[0574] 示意方案3

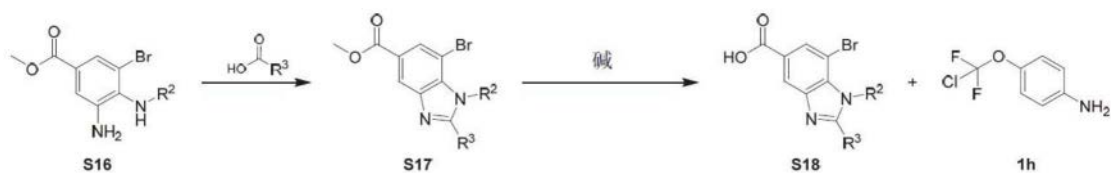


[0576] 其中R¹和R³是如针对式(I)化合物所定义。

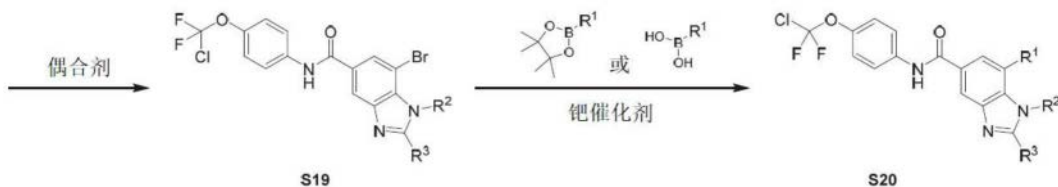
[0577] 式(S15)化合物可通过如示意方案3中所示的一般合成方法来制备。可于约80℃到130℃的温度下用各种羧酸处理化合物(3a)且持续从约1小时到2小时变化的时间,以产生式(S11)的苯并咪唑。在碱(例如但不限于碳酸钾)存在下在有机溶剂(例如但不限于N,N-二

甲基甲酰胺)中于约50℃的温度下用碘甲烷处理苯并咪唑(S11)且持续约3小时的时间,以产生苯并咪唑(S12)。在水和有机溶剂(例如但不限于甲醇和/或四氢呋喃)存在下用氢氧化物源(例如但不限于氢氧化锂)处理酯(S12),产生式(S13)的羧酸。羧酸(S13)与偶合剂(例如但不限于1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)、碱(例如但不限于二异丙基乙胺)和胺(1h)在有机溶剂(例如但不限于N,N-二甲基甲酰胺)中于约室温下反应且持续约30分钟的时间,提供式(S14)的酰胺。式(S15)化合物可从溴化物(S14)在钯催化剂条件(例如但不限于[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II))下在水和无机碱(例如但不限于碳酸钠、碳酸钾或磷酸钾)存在下在有机溶剂(例如但不限于1,4-二噁烷)中于升高温度下用芳基、杂芳基或杂环硼酸或硼酸酯处理后制备。

[0578] 示意方案4



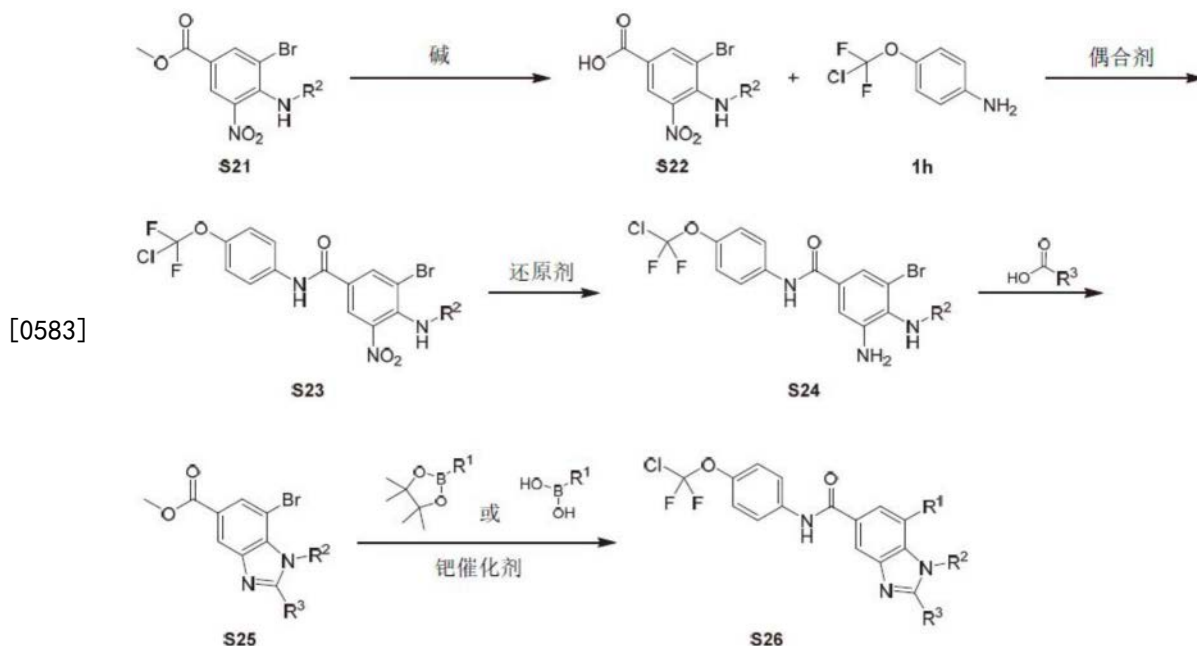
[0579]



[0580] 其中R¹、R²和R³是如针对式(I)化合物所定义。

[0581] 式(S20)化合物可通过如示意方案4中所示的一般合成方法来制备。可于约80℃到130℃的温度下用各种羧酸处理式(S16)的经取代的苯二胺且持续从约1小时到2小时变化的时间,以产生式(S17)的苯并咪唑。在水和有机溶剂(例如但不限于甲醇和/或四氢呋喃)存在下用氢氧化物源(例如但不限于氢氧化锂)处理酯(S17),产生式(S18)的羧酸。羧酸(S18)与偶合剂(例如但不限于1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)、碱(例如但不限于二异丙基乙胺)和胺(1h)在有机溶剂(例如但不限于N,N-二甲基甲酰胺)中于约室温下反应且持续约30分钟的时间,提供式(S19)的酰胺。式(S20)化合物可从溴化物(S19)在钯催化剂条件(例如但不限于[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II))下在水和无机碱(例如但不限于碳酸钠、碳酸钾或磷酸钾)存在下在有机溶剂(例如但不限于1,4-二噁烷)中于升高温度下用芳基、杂芳基或杂环硼酸或硼酸酯处理后制备。

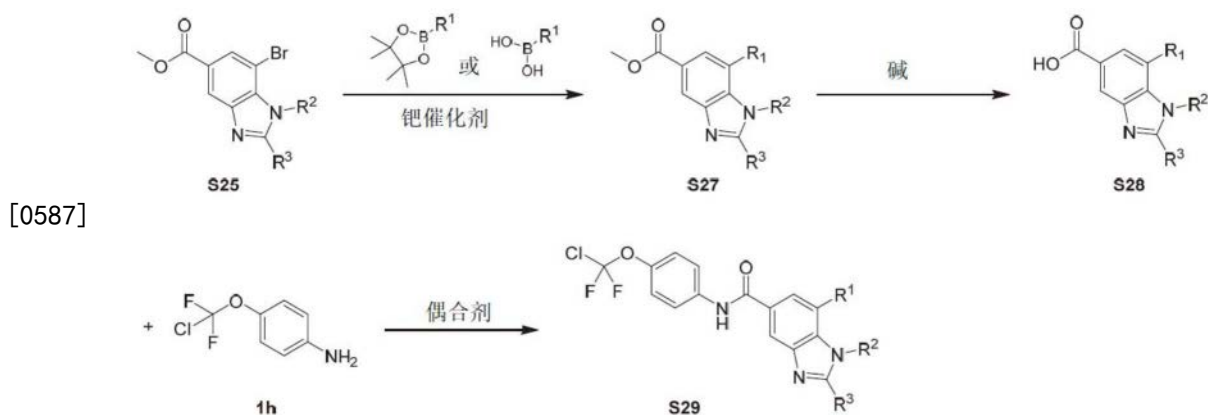
[0582] 示意方案5



[0584] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 是如针对式(I)化合物所定义。

[0585] 式(S26)化合物可通过如示意方案5中所示的一般合成方法来制备。在水和有机溶剂(例如但不限于甲醇和/或四氢呋喃)存在下用氢氧化物源(例如但不限于氢氧化锂)处理酯(S21),产生式(S22)的羧酸。羧酸(S22)与偶合剂(例如但不限于1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)、碱(例如但不限于二异丙基乙胺)和胺(1h)在有机溶剂(例如但不限于N,N-二甲基甲酰胺)中于室温到50℃的温度下反应且持续约2小时的时间,提供式(S23)的酰胺。苯二胺(S24)可通过使用还原剂(例如但不限于铁)在溶剂(例如但不限于乙酸)中于约35℃的温度下还原硝基苯胺(S23)且持续从约3小时变化的时间来形成。可于约80℃到130℃的温度下用各种羧酸处理式(S24)的经取代的苯二胺且持续从约1小时到2小时变化的时间,以产生式(S25)的苯并咪唑。式(S26)化合物可从溴化物(S25)在钯催化剂条件(例如但不限于[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II))下在水和无机碱(例如但不限于碳酸钠、碳酸钾或磷酸钾)存在下在有机溶剂(例如但不限于1,4-二噁烷)中于升高温度下用芳基、杂芳基或杂环硼酸或硼酸酯处理后制备。

[0586] 示意方案6

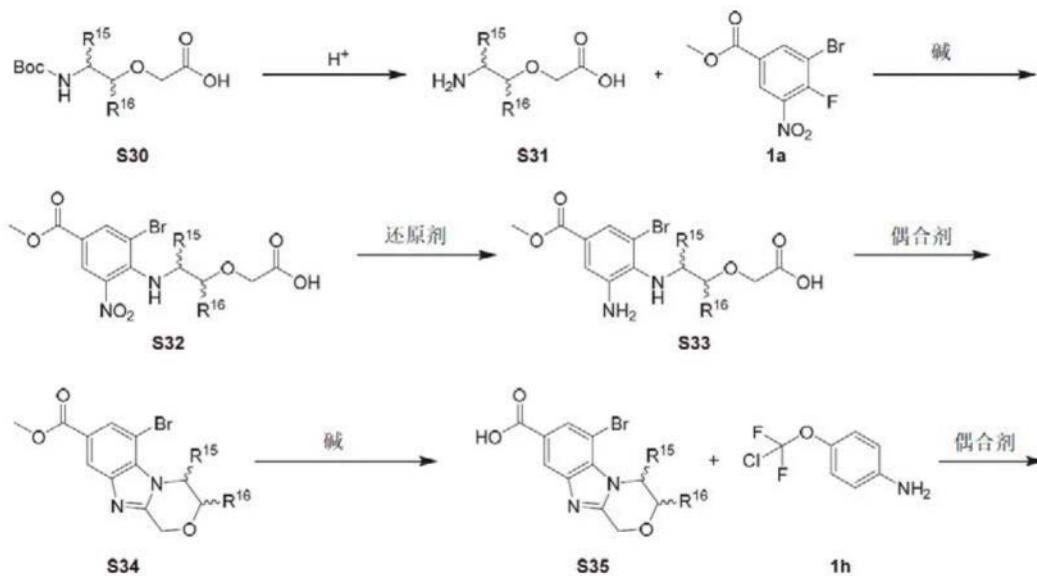


[0588] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 是如针对式(I)化合物所定义。

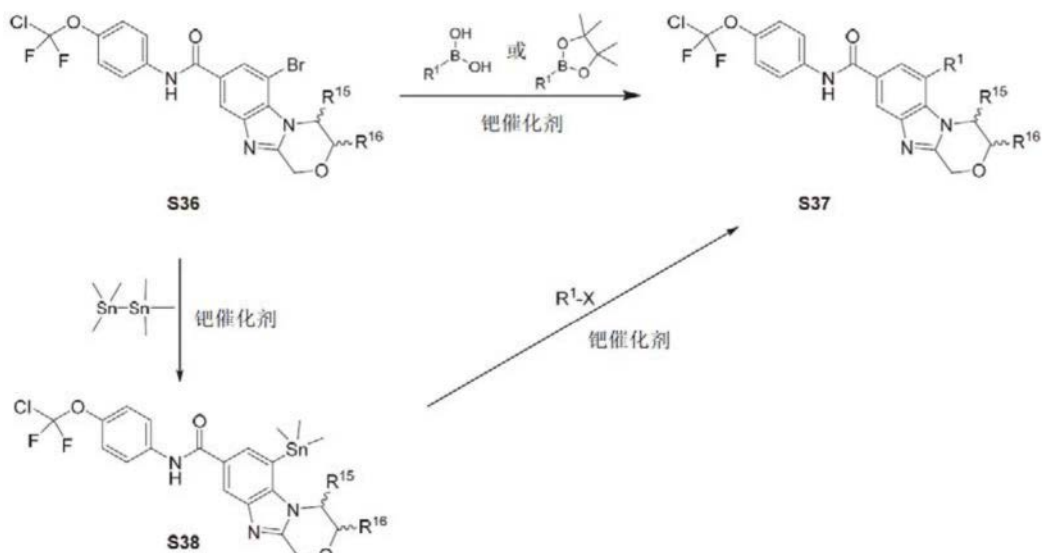
[0589] 式(S29)化合物可通过如示意方案6中所示的一般合成方法来制备。式(S27)化合

物可从溴化物 (S25) 在钯催化剂条件 (例如但不限于 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯 (II)) 下在水和无机碱 (例如但不限于碳酸钠、碳酸钾或磷酸钾) 存在下在有机溶剂 (例如但不限于 1,4-二噁烷) 中于升高温度下用芳基、杂芳基或杂环硼酸或硼酸酯处理后制备。在水和有机溶剂 (例如但不限于甲醇和/或四氢呋喃) 存在下用氢氧化物源 (例如但不限于氢氧化锂) 处理酯 (S27), 产生式 (S28) 的羧酸。羧酸 (S28) 与偶合剂 (例如但不限于 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸盐)、碱 (例如但不限于二异丙基乙胺) 和胺 (1h) 在有机溶剂 (例如但不限于 N,N-二甲基甲酰胺) 中于室温到 50℃ 的温度下反应且持续约 2 小时的时间, 提供式 (S29) 的酰胺。

[0590] 示意方案 7



[0591]

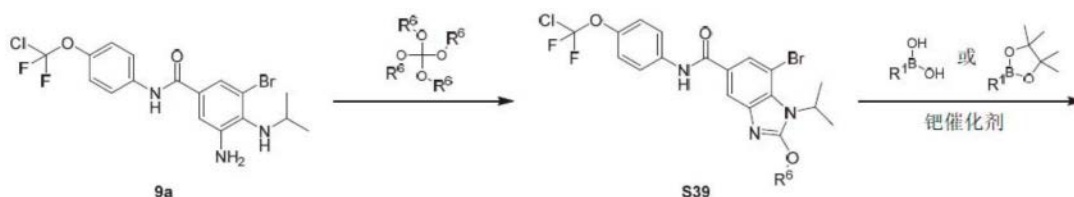


[0592] 其中 R^1 是如针对式 (I) 化合物所定义; X 是卤化物; 且如本文所用, R^{15} 和 R^{16} 是可取代基。

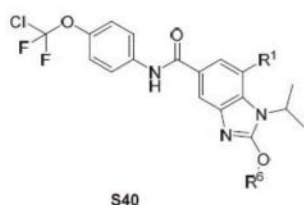
[0593] 式 (S38) 化合物可通过如示意方案 7 中所示的一般合成方法来制备。在酸 (例如但不限于盐酸) 存在下在有机溶剂 (例如但不限于乙酸乙酯) 中于约 15℃ 的温度下且持续约 2 小时的时间, 式 (S30) 化合物可转化为式 (S31) 化合物。于约 15℃ 的温度下用适宜溶剂 (例如

乙醇)中的(1a)与碱(例如但不限于三乙胺)处理胺(S31)且持续约1小时的时间,可容易地产生硝基苯胺(S32)。苯二胺(S33)可通过使用还原剂(例如但不限于铁)在溶剂(例如但不限于乙酸)中于约室温到回流温度的温度下还原硝基苯胺(S32)且持续从约1小时变化的时间来形成。羧酸(S33)与偶合剂(例如但不限于1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)、碱(例如但不限于二异丙基乙胺)在有机溶剂(例如但不限于N,N-二甲基甲酰胺)中于约室温的温度下反应且持续约16小时的时间,提供式(S34)的苯并咪唑。在水和有机溶剂(例如但不限于甲醇和/或四氢呋喃)存在下用氢氧化物源(例如但不限于氢氧化锂)处理酯(S34),产生式(S35)的羧酸。羧酸(S35)与偶合剂(例如但不限于1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)、碱(例如但不限于吡啶)和胺(1h)在有机溶剂(例如但不限于N,N-二甲基甲酰胺)中于约40℃的温度下反应且持续约6小时的时间,提供式(S36)的酰胺。式(S37)化合物可从溴化物(S36)在钯催化剂条件(例如但不限于[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II))下在水和无机碱(例如但不限于碳酸钠、碳酸钾或磷酸钾)存在下在有机溶剂(例如但不限于1,4-二噁烷)中于升高温度下用芳基、杂芳基或杂环硼酸或硼酸酯处理后制备。或者,式(S37)化合物可通过Stille偶合制备。于升高温度下在在钯催化剂条件(例如但不限于四(三苯基膦)钯)下在有机溶剂(例如但不限于甲苯)中将溴化物(S36)转化为锡烷(S38)。可于升高温度下在钯催化剂条件(例如但不限于四三苯基膦钯)下在有机溶剂(例如但不限于DMSO)中用各种芳基或杂芳基卤化物处理锡烷(S38)。

[0594] 示意方案8



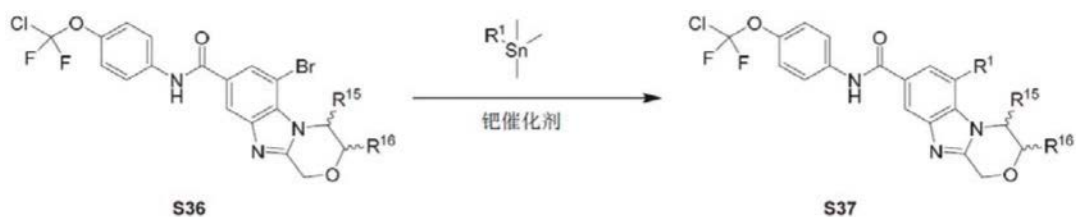
[0595]



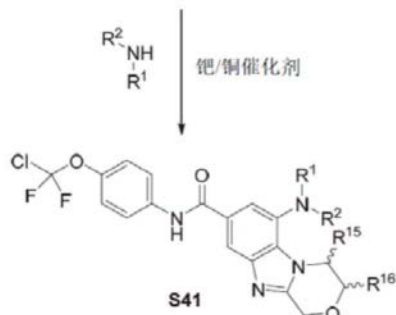
[0596] 其中R¹和R⁶是如针对式(I)化合物所定义。

[0597] 式(S40)化合物可通过如示意方案8中所示的一般合成方法来制备。化合物(S38)可用四甲氧基-烷烃于约50℃的温度下处理且持续约16小时的时间,以得到式(S39)化合物。式(S40)化合物可从溴化物(S39)在钯催化剂条件(例如但不限于[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II))下在水和无机碱(例如但不限于碳酸钠、碳酸钾或磷酸钾)存在下在有机溶剂(例如但不限于1,4-二噁烷)中于升高温度下用芳基、杂芳基或杂环硼酸或硼酸酯处理后制备。

[0598] 示意方案9



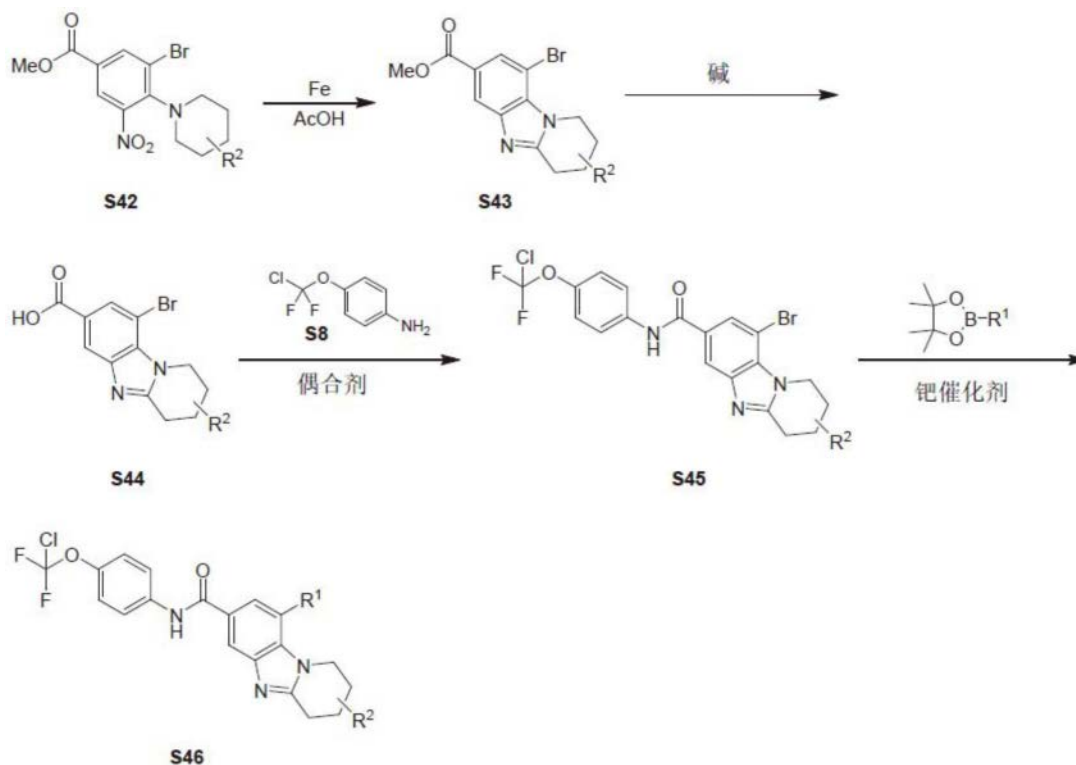
[0599]



[0600] 其中 R^1 和 R^2 是如针对式(I)化合物所定义;且 R^{15} 和 R^{16} 是可选项代基。

[0601] 式(S37和S41)化合物可通过如示意方案9中所示的一般合成方法来制备。可于升高温度下在钯催化剂条件(例如但不限于四三苯基膦钯)下在有机溶剂(例如但不限于甲苯)中用各种芳基和杂芳基锡烷处理化合物(S36),以得到化合物(S37)。另外,可于升高温度下在钯催化剂或铜条件(例如但不限于[(2-二-环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲烷磺酸钯(II)或 $(\text{Bu}_4\text{NCuI}_2)_2$)下在有机溶剂(例如但不限于四氢呋喃或1,4-二噁烷)中用各种胺处理溴化物(S36),以得到式(S41)化合物。

[0602] 示意方案10



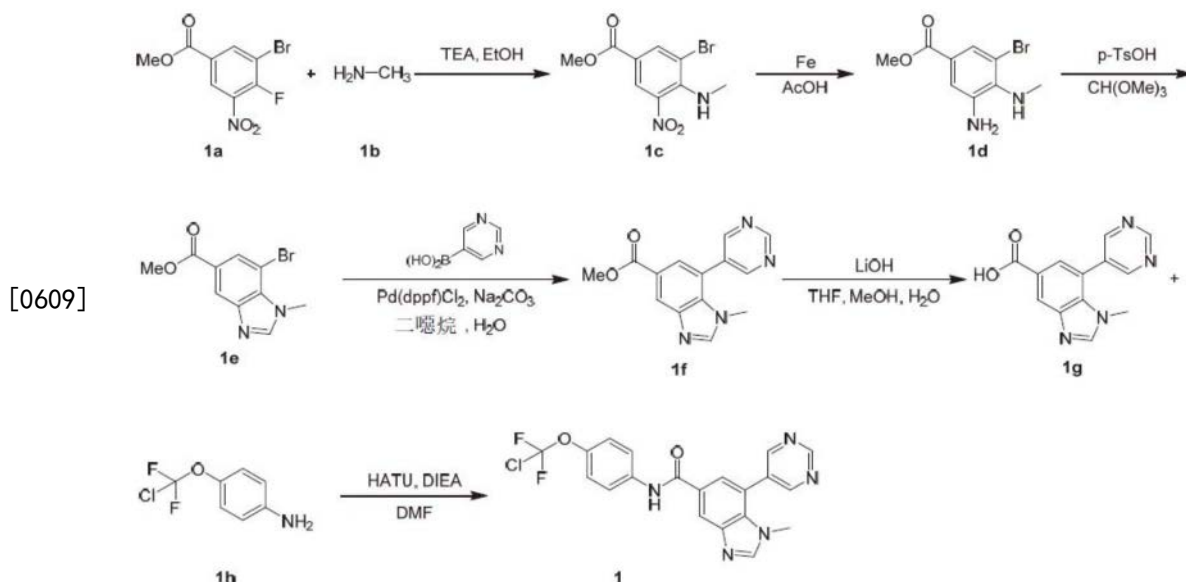
[0604] 其中 R^1 和 R^2 是如针对式(I)化合物所定义。

[0605] 式 (S46) 化合物可通过如示意方案10中所示的一般合成方法来制备。在铁和乙酸存在下, 可将化合物 (S42) 环化为式 (S43) 化合物。在水和有机溶剂 (例如但不限于甲醇和/或四氢呋喃) 存在下用氢氧化物源 (例如但不限于氢氧化锂) 处理酯 (S43), 产生式 (S44) 的羧酸。羧酸 (S44) 与偶合剂 (例如但不限于1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)、碱 (例如但不限于吡啶) 和胺 (1h) 在有机溶剂 (例如但不限于N,N-二甲基甲酰胺) 中于约40℃的温度下反应且持续约6小时的时间, 提供式 (S45) 的酰胺。式 (S46) 化合物可从溴化物 (S45) 在钯催化剂条件 (例如但不限于[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯 (II)) 下在水和无机碱 (例如但不限于碳酸钠、碳酸钾或磷酸钾) 存在下在有机溶剂 (例如但不限于1,4-二噁烷) 中于升高温度下用芳基、杂芳基或杂环硼酸或硼酸酯处理后制备。

[0606] 实例1 (一般程序A)

[0607] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[0608] 标题化合物是根据示意方案1制备。所述一般程序A例示示意方案1且提供如应用于标题化合物的特定合成细节。



[0610] 3-溴-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酸甲基酯 (1c). 向3-溴-4-氟-5-硝基-苯甲酸甲基酯 (1a, 3g, 10.79mmol, 1eq) 和甲胺盐酸盐 (1b, 874.23mg, 12.95mmol, 1.2eq) 于EtOH (50mL) 中的溶液中添加TEA (3.28g, 32.37mmol, 4.51mL, 3eq)。在15℃下将混合物搅拌12小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1, R_f =0.50) 检测到具有更大极性的一个新的主斑点。在减压下浓缩反应混合物。用水稀释混合物并用EtOAc萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以产生黄色固体状1c。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 -d) δ 8.52 (d, J =2.0Hz, 1H), 8.30 (d, J =2.0Hz, 1H), 6.54 (br s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.09 (d, J =5.5Hz, 3H)。

[0611] 3-氨基-5-溴-4-(甲基氨基)苯甲酸甲基酯 (1d). 于15℃下向3-溴-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酸甲基酯 (1c, 1.5g, 5.19mmol, 1eq) 于AcOH (20mL) 中的溶液中一次性添加Fe (2.90g, 51.89mmol, 10eq)。将混合物于15℃下搅拌1小时。于15℃下一次性添加另一批Fe (869.31mg, 15.57mmol, 3eq) 且将混合物于35℃下搅拌1小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=3:1, R_f =0.30) 指示1c完全消耗, 并且检测到具有更大极性的一个新的主斑点。添加乙酸乙酯

(100mL)。将有机层用H₂O (50mL×2)、饱和NaHCO₃ (30mL×4) 和盐水 (30mL) 洗涤,并且经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在真空中浓缩。产物未经进一步纯化即用于下一步骤中。获得褐色油状化合物1d。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ7.63 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.31 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.05-3.93 (m, 2H), 3.89-3.84 (m, 3H), 3.61 (br s, 1H), 2.81-2.72 (m, 3H)。

[0612] 7-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯(1e)。向3-氨基-5-溴-4-(甲基氨基)苯甲酸甲基酯(1d, 0.1g, 0.386mmol, 1eq)于三甲氧基甲烷(15mL)中的溶液中添加p-TsOH (6.65mg, 0.039mmol, 0.1eq)。将混合物于100℃下搅拌1hr。LCMS显示1d完全消耗且检测到具有所需质量的一个主峰。浓缩混合物且添加乙酸乙酯(20mL)。将有机层用饱和NaHCO₃ (5mL) 和盐水 (5mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在真空中浓缩,从而得到白色固体状1e。产物未经进一步纯化即用于下一步骤中。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ8.43 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.16 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.00-3.92 (m, 3H)。

[0613] 1-甲基-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯(1f)。在N₂下向7-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯(1e, 0.1g, 0.372mmol, 1eq)和嘧啶-5-基硼酸(92.09mg, 0.743mmol, 2eq)于二噁烷(5mL)和H₂O (0.3mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl₂ (19.03mg, 0.026mmol, 0.07eq)、Na₂CO₃ (78.77mg, 0.743mmol, 2eq)。在100℃下将混合物搅拌12小时。LCMS显示1e剩余且检测到具有所需质量的一个主峰。过滤并浓缩混合物,从而产生粗制残余物。通过制备型TLC (SiO₂, 乙酸乙酯:甲醇=9:1)纯化残余物。获得褐色固体状化合物1f。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ9.35 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.62 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.97-7.88 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.51 (s, 3H)。

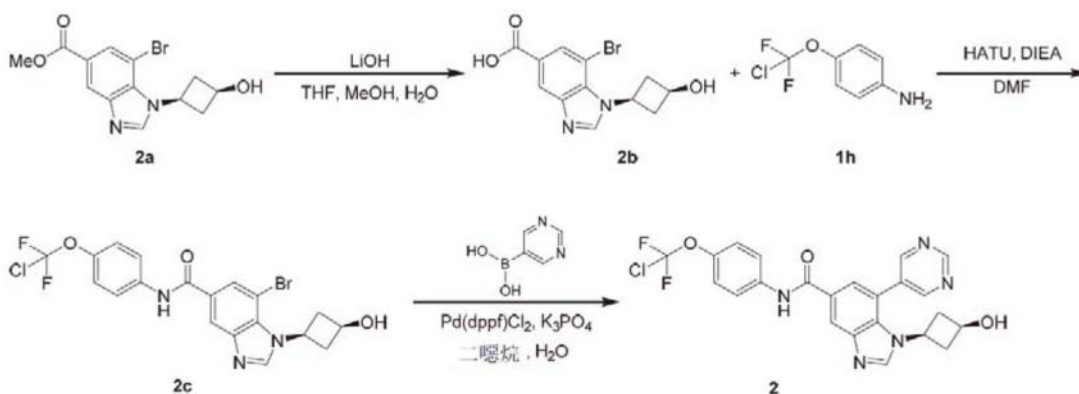
[0614] 1-甲基-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(1g)。于15℃下在N₂下向1-甲基-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯(1f, 0.045g, 0.168mmol, 1eq)于THF (2mL)、MeOH (2mL)和H₂O (1mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O (14.08mg, 0.335mmol, 2eq)。在15℃下将混合物搅拌12小时。LCMS显示1f完全消耗且检测到具有所需质量的一个主峰。用HCl水溶液(1M)将混合物调节到pH=5且浓缩,从而产生褐色固体状粗产物1g。产物未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0615] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(1)。于15℃下向1-甲基-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(1g, 0.04g, 0.157mmol, 1eq)和4-(氯二氟甲氧基)苯胺(33.50mg, 0.173mmol, 1.1eq)、HATU (71.79mg, 0.189mmol, 1.2eq)于DMF (1mL)中的溶液中添加DIEA (61.00mg, 0.472mmol, 82.21μL, 3eq)。在15℃下将混合物搅拌12小时。LCMS显示1g完全消耗且检测到所需质量。浓缩混合物,且通过制备型HPLC (FA条件,管柱:卢纳(Luna)C18 100*30 5μ;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:35%-50%, 14min)纯化所得残余物,从而得到黄色固体状标题化合物1。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ9.31 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.45 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.91 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.84 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.31 (d, J=9.0Hz, 2H), 3.60 (s, 3H)。

[0616] 实例2(一般程序B)

[0617] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-((1s,3s)-3-羟基环丁基)-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[0618] 标题化合物是根据示意方案2制备。所述一般程序B例示意方案2且提供如应用于标题化合物的特定合成细节。



[0619]

[0620] 7-溴-1-((1s,3s)-3-羟基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(2b).向7-溴-1-((1s,3s)-3-羟基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯(以与1e类似的方式合成;2a, 140mg, 0.431mmol, 1eq)于THF(2mL)、MeOH(2mL)和H₂O(1mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O(27.10mg, 0.646mmol, 1.5eq)。在15℃下将混合物搅拌12hr。LCMS显示2a完全消耗且检测到所需MS。利用添加HCl水溶液将水相调节到pH=5。过滤混合物且在真空中浓缩且获得白色固体状化合物2b。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ13.10(br s, 1H) 8.72(s, 1H) 8.19(d, J=1.1Hz, 1H) 7.96(s, 1H) 5.37(br d, J=6.2Hz, 1H) 4.94-5.07(m, 1H) 4.01-4.11(m, 1H) 2.86-2.95(m, 2H) 2.37-2.44(m, 2H)。

[0621] 7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-((1s,3s)-3-羟基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(2c)向7-溴-1-((1s,3s)-3-羟基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(2b, 100mg, 0.321mmol, 1eq)和4-[氯(二氟)甲氧基]苯胺(74.66mg, 0.386mmol, 1.2eq)于DMF(2mL)中的溶液中添加HATU(146.65mg, 0.386mmol, 1.2eq)和DIEA(83.08mg, 0.643mmol, 111.97μL, 2eq)。在15℃下将混合物搅拌12hr。LCMS显示2b完全消耗且检测到所需MS。将混合物用水(3mL)稀释且用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(3mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩,从而产生残余物。通过制备型TLC(SiO₂, 乙酸乙酯:甲醇=10:1)纯化残余物,从而产生白色固体状2c。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.48(s, 1H) 8.72(s, 1H) 8.40(d, J=1.3Hz, 1H) 8.05(d, J=1.3Hz, 1H) 7.92(d, J=9.0Hz, 2H) 7.36(d, J=9.0Hz, 2H) 5.37(d, J=6.4Hz, 1H) 4.96-5.08(m, 1H) 4.01-4.13(m, 1H) 2.89-2.98(m, 2H) 2.36-2.43(m, 2H)。

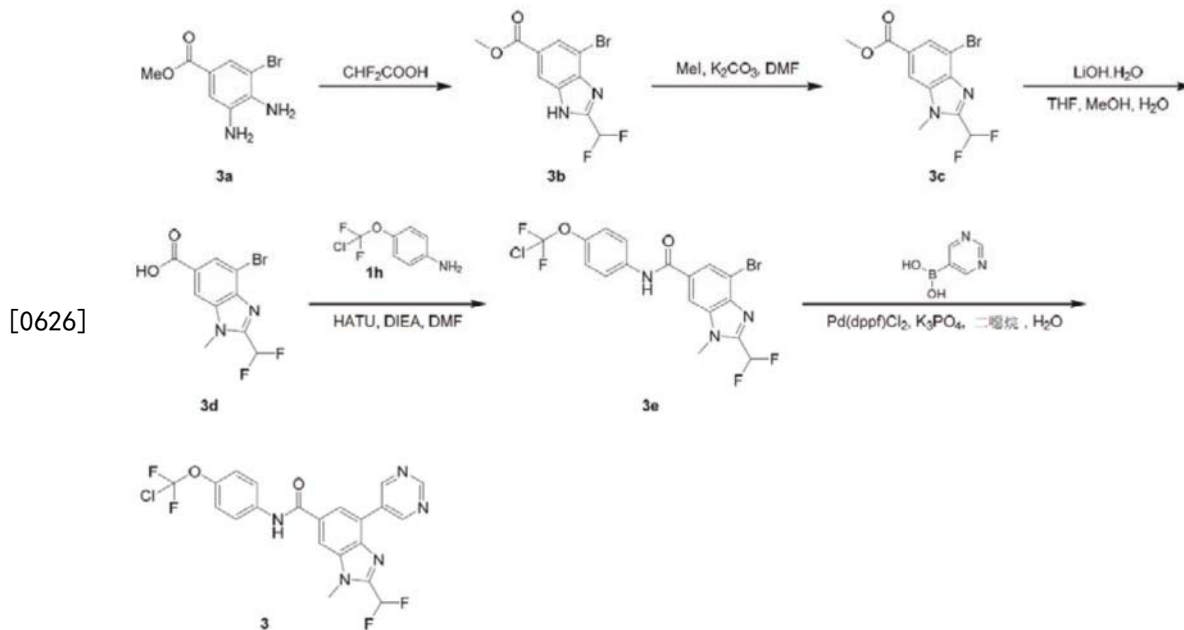
[0622] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-((1s,3s)-3-羟基环丁基)-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(2)。向7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-((1s,3s)-3-羟基环丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(2c, 40mg, 0.082mmol, 1eq)和嘧啶-5-基硼酸(20.37mg, 0.164mmol, 2eq)于二噁烷(3mL)和H₂O(0.3mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl₂(6.01mg, 8.22μmol, 0.1eq)和K₃PO₄(52.34mg, 0.247mmol, 3eq)。在100℃下将混合物搅拌12hr。LCMS显示2c完全消耗且检测到所需MS。将水相用H₂O(5mL)和乙酸乙酯(5mL×3)萃取。用盐水(5mL)洗涤合并的有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。通过制备型HPLC(NH₄HCO₃条件,管柱:沃特世X桥(Waters Xbridge)Prep OBD C18 150*30 10μ;移动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B%:25%-45%, 10min)纯化混合物,从而产生白色固体状标题化合物2。[M+H]⁺(C₂₃H₁₈O₃N₅ClF₂)计算的MS质量要求m/z 486.1, LCMS实验值m/z 486.1。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.46(s, 1H) 9.36(s, 1H) 9.06(s, 2H) 8.62(s, 1H) 8.51(d, J=1.5Hz, 1H) 7.94(d, J

=9.0Hz, 2H) 7.81 (d, J=1.5Hz, 1H) 7.37 (d, J=8.8Hz, 2H) 5.21 (d, J=6.6Hz, 1H) 3.97 (quin, J=8.0Hz, 1H) 3.66 (sxt, J=7.1Hz, 1H) 2.06-2.16 (m, 4H)。

[0623] 实例3(一般程序C)

[0624] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(二氟甲基)-1-甲基-4-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酰胺

[0625] 标题化合物是根据示意方案3制备。所述一般程序C例示示意方案3且提供如应用于标题化合物的特定合成细节。



[0627] 4-溴-2-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲基酯(3b).将3,4-二氨基-5-溴苯甲酸甲基酯(以与1d类似的方式合成;3a,0.2g,0.816mmol,1eq)溶解于CHF₂COOH(3mL)中,将混合物于130℃下搅拌1hr.TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)显示起始材料消耗且LCMS显示所需MS.浓缩混合物,并且将残余物溶解于EtOAc(10mL)中。将有机层用aq.NaHCO₃(5mL×3)洗涤且随后浓缩,从而得到褐色固体状3b.粗产物未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0628] 4-溴-2-(二氟甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲基酯(3c).向4-溴-2-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲基酯(3b,200mg,0.656mmol,1eq)于DMF(2mL)中的溶液中添加K₂CO₃(271.82mg,1.97mmol,3eq)和MeI(930.52mg,6.56mmol,408.12μL,10eq)。将混合物于50℃下搅拌10hr.TLC(石油醚:乙酸乙酯=2:1)显示起始材料消耗。浓缩混合物且通过制备型TLC(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯=2:1)纯化残余物,从而得到黄色固体状3c。¹H NMR(400MHz,CDC1₃-d) δ8.24(d,J=1.1Hz,1H),8.17(d,J=1.1Hz,1H),7.17-6.85(m,1H),4.04(s,3H),3.98(s,3H)。

[0629] 4-溴-2-(二氟甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(3d).于25℃下向4-溴-2-(二氟甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲基酯(3c,115mg,0.36mmol,1eq)于THF(3mL)、MeOH(2mL)和H₂O(1mL)中的溶液中添加LiOH.H₂O(30.24mg,0.721mmol,2eq)。在50℃下将混合物搅拌2hr.TLC(石油醚:乙酸乙酯=2:1)显示起始材料消耗。浓缩混合物且添加aq.HCl(1M)直到pH=3~4.过滤悬浮液,并且将固体用H₂O(1mL)洗涤且干燥,从而产生黄色固体状3d.粗产物未经进一步纯化即用于下一步骤中。¹H NMR(400MHz,MeOD-d₄) δ8.35(s,

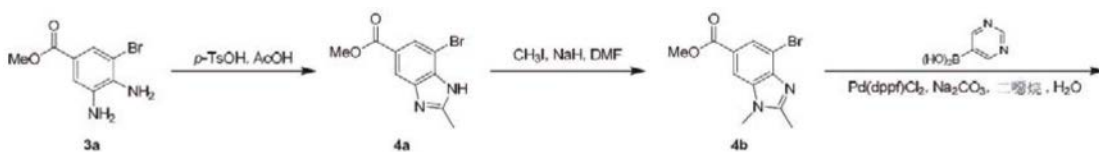
1H), 8.07 (s, 1H), 7.70-7.32 (m, 1H), 4.02 (s, 3H)。

[0630] 4-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(二氟甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酰胺(3e)。向4-溴-2-(二氟甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(3d, 110mg, 0.361mmol, 1eq)于DMF(3mL)中的溶液中添加DIPEA(93.20mg, 0.721mmol, 125.61μL, 3eq)和HATU(205.65mg, 0.541mmol, 1.2eq)。将混合物于25℃下搅拌0.5hr, 之后添加4-(氯二氟甲氧基)苯胺(1h, 83.76mg, 0.433mmol, 1.2eq)。将反应混合物于25℃下搅拌3.5hr。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)显示起始材料消耗且LCMS显示所需MS。浓缩混合物且通过用制备型TLC(SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=1:1)管柱色谱纯化残余物, 从而得到黄色固体状3e。¹H NMR(400MHz, CDCl₃-d) δ8.10(d, J=1.2Hz, 1H), 7.98-7.91(m, 2H), 7.74(d, J=8.9Hz, 2H), 7.30(d, J=8.9Hz, 2H), 7.18-6.88(m, 1H), 4.07(s, 3H)。

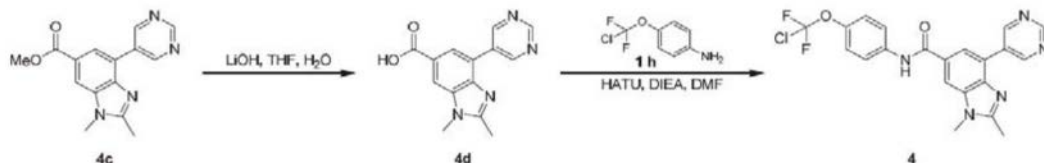
[0631] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(二氟甲基)-1-甲基-4-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酰胺(3)。在N₂下向4-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(二氟甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酰胺(3e, 100mg, 0.208mmol, 1eq)和嘧啶-5-基硼酸(51.56mg, 0.416mmol, 2eq)于二噁烷(4mL)和H₂O(1mL)中的溶液中添加K₃PO₄(132.49mg, 0.624mmol, 3eq)和Pd(dppf)Cl₂(15.22mg, 0.021mmol, 0.1eq)。在N₂下于100℃下将混合物搅拌4hr。LCMS显示起始材料消耗且检测到所需产物。将混合物倾倒入水中并用EtOAc萃取。浓缩有机层且通过制备型HPLC(NH₄HCO₃条件, 管柱: 沃特世X桥Prep OBD C18 150*30 10μ; 移动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 30%-50%, 10min)纯化所得残余物, 从而产生白色固体状标题化合物3。[M+H]⁺(C₂₁H₁₄ClF₄N₅O₂)计算的MS质量要求m/z 480.1, LCMS实验值m/z 480.1。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.58(s, 1H), 9.55(s, 2H), 9.26(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.93(d, J=9.2Hz, 2H), 7.69-7.37(m, 3H), 4.08(s, 3H)。

[0632] 实例4

[0633] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酰胺



[0634]



[0635] 7-溴-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯(4a)。于20℃下向3,4-二氨基-5-溴苯甲酸甲基酯(以与1d类似的方式合成; 3a, 0.16g, 0.653mmol, 1eq)于CH₃COOH(3mL)中的混合物中添加4-甲苯磺酸(11.24mg, 0.065mmol, 0.1eq)。将混合物于100℃下搅拌3小时。LCMS显示所需MS。将混合物倾倒入水(20mL)中, 并且然后用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥, 过滤且在真空中浓缩, 从而产生褐色油状4a。

[0636] 4-溴-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲基酯(4b)。向7-溴-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯(4a, 0.15g, 0.557mmol, 1eq)和NaH(44.59mg, 1.11mmol, 60%纯度,

2eq) 于DMF (1mL) 中的混合物中添加CH₃I (158.24mg, 1.11mmol, 69.40uL, 2eq)。在15℃下将混合物搅拌16小时。LCMS显示所需MS。将混合物倾倒入水 (20mL) 中, 并且然后用EtOAc (20mL × 3) 萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩, 从而产生产物。通过制备型TLC (石油醚: 乙酸乙酯=0:1, R_f=0.40) 纯化残余物, 从而产生褐色油状4b。

[0637] 1,2-二甲基-4-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲基酯(4c)。在N₂下向4-溴-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲基酯(4b, 0.02g, 0.071mmol, 1eq)、嘧啶-5-基-硼酸(26.26mg, 0.212mmol, 3eq)和K₃PO₄ (44.98mg, 0.212mmol, 3eq) 于二噁烷(2mL)、H₂O (0.2mL) 中的混合物中添加Pd(dppf)Cl₂ (5.17mg, 7.06umol, 0.1eq)。在110℃下将混合物搅拌16小时。LCMS显示所需MS。将混合物倾倒入水中且用EtOAc萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩, 从而产生粗产物。通过制备型TLC (石油醚: 乙酸乙酯=0:1, R_f=0.37) 纯化残余物, 从而得到黄色油状4c。

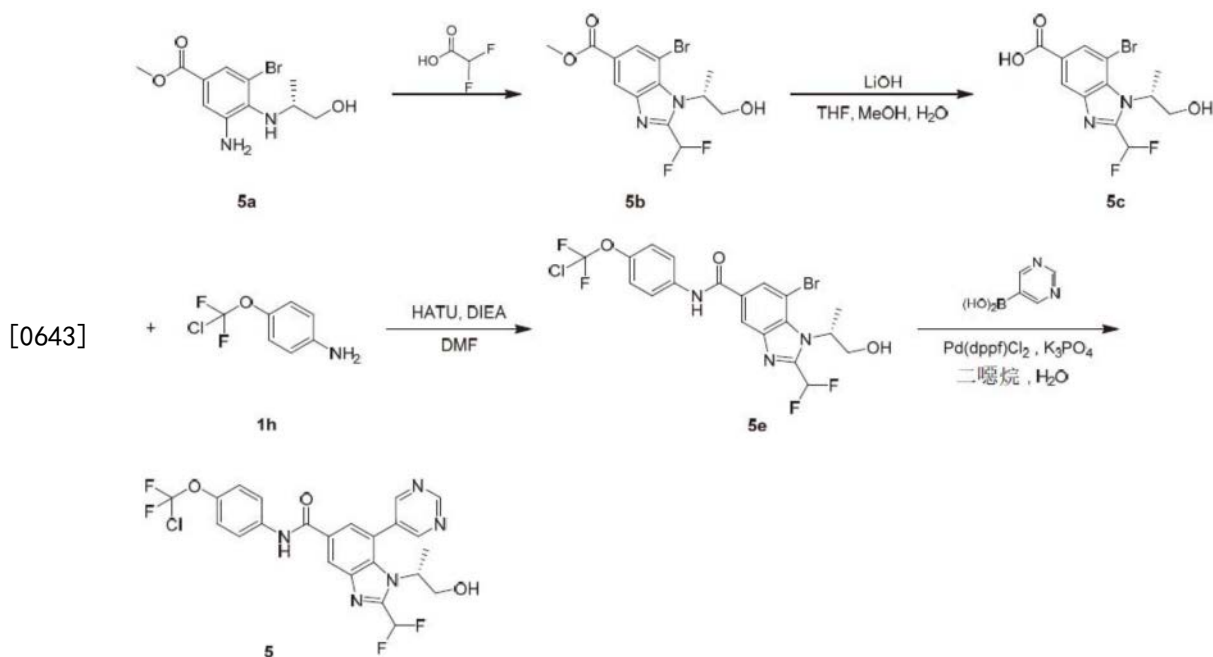
[0638] 1,2-二甲基-4-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(4d)。向4c (0.015g, 0.053mmol, 1eq) 于H₂O (0.5mL)、THF (1mL)、MeOH (1mL) 的混合物中添加LiOH·H₂O (4.46mg, 0.106mmol, 2eq)。在15℃下将混合物搅拌16小时。LCMS显示所需MS。将混合物倾倒入水中且用EtOAc萃取, 将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且在真空中浓缩, 从而产生红色固体状4d。粗产物未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0639] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酰胺(4)。于20℃下向1,2-二甲基-4-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(4d, 15mg, 0.056mmol, 1eq)和HATU (25.51mg, 0.067mmol, 1.2eq)、DIPEA (14.45mg, 0.112mmol, 19.48uL, 2eq) 于DMF (1mL) 中的混合物中添加4-[氯(二氟)甲氧基]苯胺(1h, 16.24mg, 0.084mmol, 1.5eq)。在20℃下将混合物搅拌16小时。在真空中浓缩混合物。LCMS显示所需MS。将混合物倾倒入水中且用EtOAc萃取, 并且将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且在真空中浓缩, 从而产生粗产物。通过制备型HPLC (TFA条件, 管柱: 纳-微尤尼西 (Nano-Micro UniSil) 5-100C18 ULTRA 100*250mm 5um; 移动相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 25% - 50%, 11min) 纯化残余物, 从而得到白色固体状标题化合物4。[M+1]⁺ (C₂₁H₁₆ClF₂N₅O₂) 计算的MS质量要求m/z 444.1, LCMS实验值m/z 444.1。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 9.33-9.25 (m, 3H), 8.48 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.88 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.85 (s, 3H)。

[0640] 实例5 (一般程序D)

[0641] (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(二氟甲基)-1-(1-羟基丙-2-基)-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[0642] 标题化合物是根据示意方案4制备。所述一般程序D例示示意方案4且提供如应用于标题化合物的特定合成细节。



[0644] (R)-7-溴-2-(二氟甲基)-1-(1-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯(5b)。将(R)-3-氨基-5-溴-4-((1-羟基丙-2-基)氨基)苯甲酸甲基酯(以与1d类似的方式合成;5a,230mg,0.759mmol,1eq)于2,2-二氟乙酸(4.59g,0.048mmol,3mL,63eq)中的溶液于110℃下搅拌3hr。LCMS显示5a完全消耗且检测到所需MS。过滤混合物且在减压下浓缩,从而产生粗制残余物。通过制备型TLC(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯=0:1)纯化残余物,以提供白色固体状5b。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.34(s,1H)8.11(s,1H),7.37-7.75(m,1H),5.95-6.10(m,1H),5.31(t,J=5.2Hz,1H),3.90(s,3H),3.74-3.87(m,2H),1.59(br d,J=7.3Hz,3H)。

[0645] (R)-7-溴-2-(二氟甲基)-1-(1-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(5c)。向(R)-7-溴-2-(二氟甲基)-1-(1-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯(5b,130mg,0.358mmol,1eq)于THF(1mL)、MeOH(1mL)和H₂O(0.5mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O(30.04mg,0.716mmol,2eq)。在15℃下将混合物搅拌2hr。LCMS显示5b完全消耗且检测到所需MS。用HCl水溶液将水相酸化到pH 5。过滤混合物并在真空中浓缩。产物未经进一步纯化即用于下一步骤中。获得白色固体状化合物5c。

[0646] (R)-7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(二氟甲基)-1-(1-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(5e)。向(R)-7-溴-2-(二氟甲基)-1-(1-羟基丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(5c,100mg,0.286mmol,1eq)和4-(氯二氟甲氧基)苯胺(1h,66.54mg,0.344mmol,1.2eq)于DMF(2mL)中的溶液中添加HATU(130.69mg,0.344mmol,1.2eq)和DIEA(148.08mg,1.15mmol,199.56μL,4eq)。在15℃下将混合物搅拌12hr。LCMS显示5c完全消耗且检测到所需MS。将混合物用水(5mL)稀释且用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩,从而产生粗制残余物。通过制备型TLC(SiO₂,乙酸乙酯:甲醇=10:1)纯化残余物,从而黄色油状得到5e。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.56(s,1H),8.49(s,1H),8.21(s,1H),7.93(d,J=9.3Hz,2H),7.43-7.71(m,1H),7.38(br d,J=9.0Hz,2H),6.02(br d,J=6.2Hz,1H),5.23-5.45(m,1H),3.72-3.93(m,2H),1.60(br d,J=6.8Hz,3H)。

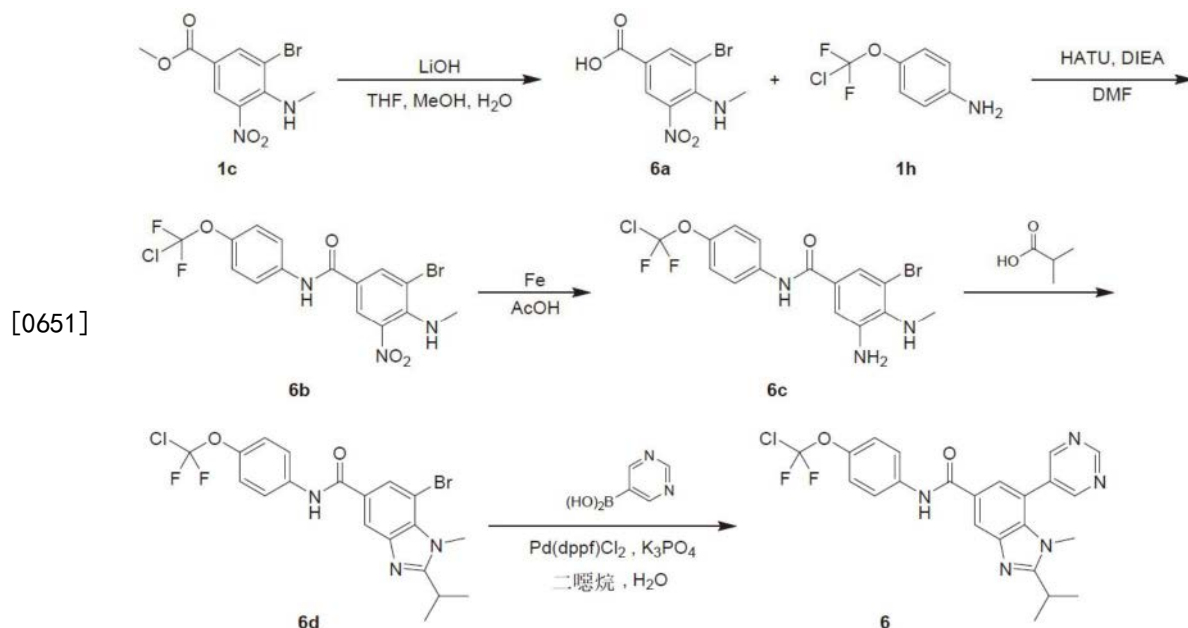
[0647] (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(二氟甲基)-1-(1-羟基丙-2-基)-7-(嘧啶-

5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(5e, 60mg, 0.114mmol, 1eq)和嘧啶-5-基硼酸(28.34mg, 0.229mmol, 2eq)于二噁烷(1mL)和H₂O(0.1mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl₂(8.37mg, 11.44μmol, 0.1eq)和K₃PO₄(72.82mg, 0.343mmol, 3eq)。将混合物于100℃下搅拌16hr。LCMS显示5e完全消耗且检测到所需MS。过滤混合物且在减压下浓缩,从而产生粗制残余物。通过制备型TLC(SiO₂, 乙酸乙酯:甲醇=10:1)纯化残余物,从而得到白色固体状标题化合物5。 $[M+H]^+$ (C₂₃H₁₈O₃N₅ClF₄)计算的MS质量要求m/z 524.1, LCMS实验值m/z 524.1。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.50(s, 1H) 9.35(s, 1H) 9.07(s, 2H) 8.58(d, J=1.5Hz, 1H) 7.93(d, J=9.3Hz, 2H) 7.84(d, J=1.8Hz, 1H) 7.42-7.70(m, 1H) 7.38(d, J=9.0Hz, 2H) 5.11(t, J=5.1Hz, 1H) 4.25-4.45(m, 1H) 3.41-3.63(m, 2H) 1.37(br d, J=7.1Hz, 3H)。

[0648] 实例6(一般程序E)

[0649] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-异丙基-1-甲基-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[0650] 标题化合物是根据示意方案5制备。所述一般程序E例示示意方案5且提供如应用于标题化合物的特定合成细节。



[0652] 3-溴-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酸(6a).向3-溴-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酸甲基酯(1c, 1.7g, 5.88mmol, 1eq)于THF(20mL)和H₂O(4mL)中的混合物中一次性添加LiOH·H₂O(493.55mg, 11.76mmol, 2eq)。在60℃下将混合物搅拌12小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1, R_f=0.0)指示1c完全消耗,并且检测到具有更大极性的一个新的主斑点。用HCl水溶液(1M)将混合物调节到pH=3。过滤混合物,并且用H₂O(10mL)洗涤黄色固体,从而产生黄色固体状6b。产物未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0653] 3-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酰胺(6b)向3-溴-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酸(6a, 1.27g, 6.54mmol, 1.2eq)和4-(氯二氟甲氧基)苯胺(1h, 1.50g, 5.45mmol, 1eq)于DMF(10mL)中的混合物中一次性添加HATU(2.28g, 6.00mmol, 1.1eq)和DIEA(775.28mg, 6.00mmol, 1.04mL, 1.1eq)。将混合物加热到30℃并搅拌12小时。

LC-MS显示检测到具有所需质量的一个主峰。浓缩混合物且通过管柱色谱(SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯=20:1到5:1)纯化所得残余物,从而产生黄色固体状6b。

[0654] 3-氨基-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(甲基氨基)苯甲酰胺(6c)于20℃下向3-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(甲基氨基)-5-硝基苯甲酰胺(6b, 2.1g, 4.66mmol, 1eq)于AcOH(15mL)中的溶液中一次性添加Fe(2.60g, 46.60mmol, 10eq)。将混合物于35℃下搅拌3h。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1, $R_f=0.6$)指示6b完全消耗且形成一个新的斑点。添加乙酸乙酯(40mL)且经由硅藻土®(Celite®)垫过滤混合物。用 H_2O (30mL)、饱和 NaHCO_3 溶液(20mL×3)和盐水(20mL)洗涤滤液,之后经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且在真空中浓缩,从而得到黄色固体状6c。粗产物未经进一步纯化即用于下一步骤中。

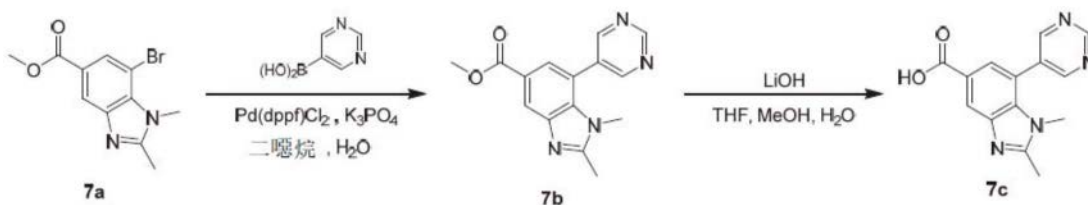
[0655] 3-氨基-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(甲基氨基)苯甲酰胺(6d)将3-氨基-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(甲基氨基)苯甲酰胺(6c, 0.075g, 0.178mmol, 1eq)于2-甲基丙酸(314.18mg, 3.57mmol, 330.72uL, 20eq)中的混合物于130℃下搅拌12小时。混合物从褐色变为暗色。LC-MS显示6e完全消耗且检测到所需质量。通过制备型TLC(SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化残余物,从而得到黄色油状6d。

[0656] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-异丙基-1-甲基-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(6)于15℃下在 N_2 下向3-氨基-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(甲基氨基)苯甲酰胺(6d, 0.03g, 0.063mmol, 1eq)和嘧啶-5-基硼酸(15.73mg, 0.127mmol, 2eq)于二噁烷(4mL)和 H_2O (0.3mL)中的混合物中一次性添加Pd(dppf) Cl_2 (4.64mg, 6.35uL, 0.1eq)、 K_3PO_4 (40.41mg, 0.190mmol, 3eq)。在110℃下将混合物搅拌12小时。LC-MS显示起始材料完全消耗且检测到具有所需质量的一个主峰。经由硅藻土®垫过滤混合物且浓缩滤液,从而产生粗制残余物。通过制备型HPLC(TFA条件:管柱:卢纳C18 100*30 5u;移动相:[水(0.1% TFA)-ACN];B%:15%-45%, 14min)纯化残余物,以提供白色固体状标题化合物6。 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_5\text{ClF}_2$)计算的MS质量要求m/z 472.1, LCMS实验值m/z 472.1。 ^1H NMR(400MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 9.34(s, 1H), 9.07(s, 2H), 8.43(d, J=1.5Hz, 1H), 8.01(d, J=1.5Hz, 1H), 7.84(d, J=9.0Hz, 2H), 7.31(d, J=9.0Hz, 2H), 3.64-3.55(m, 4H), 1.52(d, J=6.8Hz, 6H)。

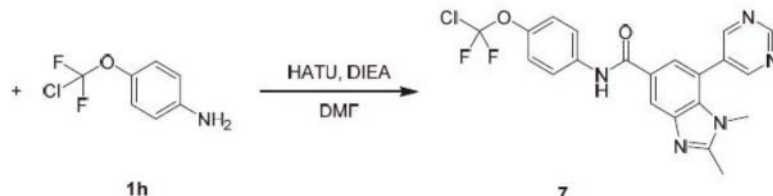
[0657] 实例7(一般程序F)

[0658] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1,2-二甲基-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[0659] 标题化合物是根据示意方案6制备。所述一般程序F例示示意方案6且提供如应用于标题化合物的特定合成细节。



[0660]



[0661] 1,2-二甲基-7-(吡啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯(7b).在 N_2 下向7-溴-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯(以与1e类似的方式合成;7a,0.15g,0.53mmol,1eq)和吡啶-5-基硼酸(65.65mg,0.53mmol,1eq)于二噁烷(5mL)和 H_2O (0.5mL)中的混合物中添加Pd(dppf) Cl_2 (38.77mg,0.53mmol,0.1eq)和 $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ (423.28mg,1.59mmol,3eq)。在110℃下将混合物搅拌16小时。TLC(乙酸乙酯:甲醇=8:1, R_f =0.20)指示7a完全消耗,并且检测到具有更大极性的一个新的主斑点。LC-MS显示7a完全消耗且检测到具有所需质量的一个主峰。过滤混合物且浓缩,从而产生残余物,通过制备型TLC(SiO_2 ,乙酸乙酯:甲醇=8:1)对其进行纯化,从而得到浅褐色固体状7b。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.30(s,1H),9.01(s,2H),8.21(d, J =1.3Hz,1H),7.67(d, J =1.3Hz,1H),3.87(s,3H),3.32-3.31(m,3H),2.55(s,3H)。

[0662] 1,2-二甲基-7-(吡啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(7c).向1,2-二甲基-7-(吡啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯(7b,0.06g,0.213mmol,1eq)于THF(2mL)、MeOH(2mL)、 H_2O (1mL)中的溶液中添加LiOH. H_2O (17.84mg,0.425mmol,2eq)。将混合物于50℃下搅拌3小时。LC-MS显示7b完全消耗且检测到具有所需质量的一个主峰。用HCl水溶液(1M)将混合物调节到pH=5且浓缩,从而产生褐色固体状7c。产物未经进一步纯化即用于下一步骤中。

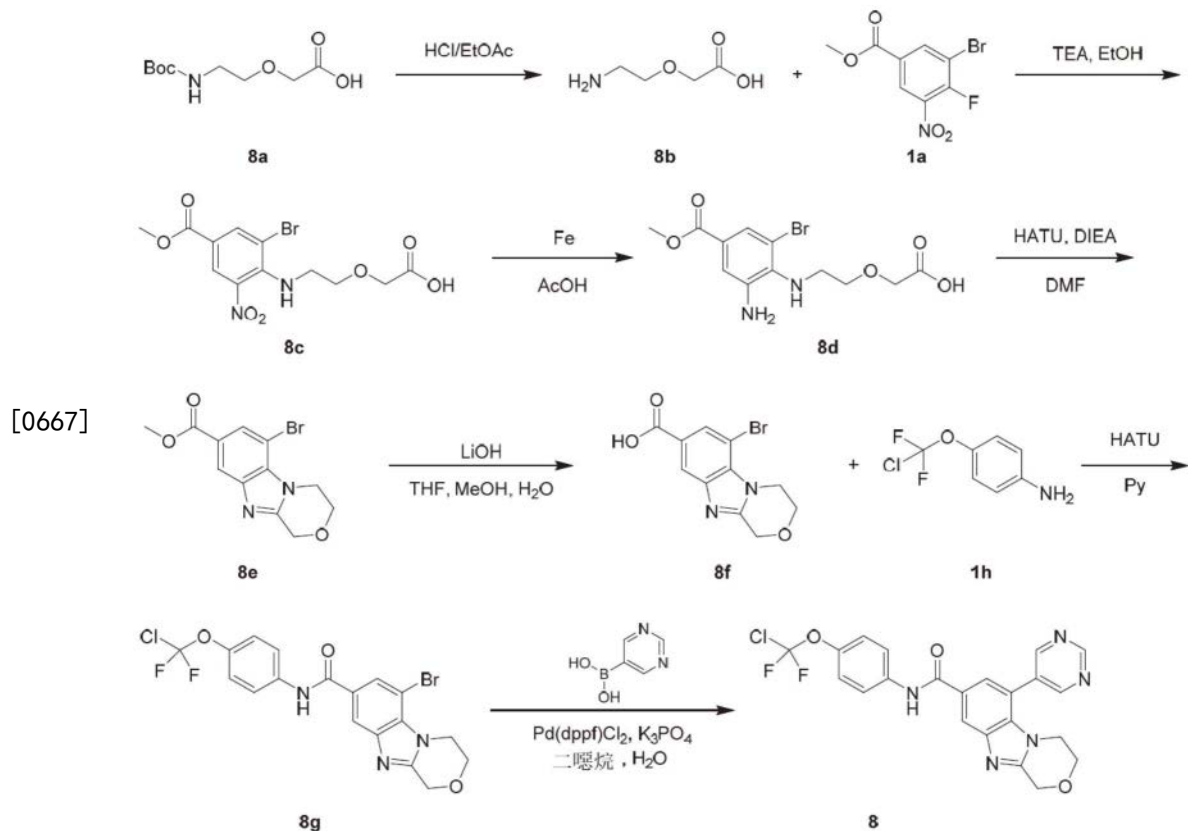
[0663] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1,2-二甲基-7-(吡啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(7)向1,2-二甲基-7-(吡啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(7c,0.057g,0.212mmol,1eq)和4-(氯二氟甲氧基)苯胺(1h,45.24mg,0.234mmol,1.1eq)、HATU(96.95mg,0.255mmol,1.2eq)于DMF(2mL)中的混合物中添加DIEA(82.38mg,0.637mmol,111.03uL,3eq)。在15℃下将混合物搅拌12小时。LC-MS显示7c完全消耗且检测到具有所需质量的一个主峰。浓缩混合物,从而产生粗制残余物,通过制备型HPLC(FA条件:管柱:纳-微克罗马斯尔(Nano-micro Kromasil)C18 100*30mm 5um;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:1%-50%,15min)对其进行纯化,从而产生白色固体状标题化合物7。 $[M+H]^+$ ($C_{21}H_{16}ClF_2N_5O_2$)计算的MS质量要求m/z 444.1,LCMS实验值m/z 444.2。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 10.42(s,1H),9.32(s,1H),9.06(s,2H),8.35(d, J =1.3Hz,1H),7.92(d, J =9.0Hz,2H),7.76(d, J =1.5Hz,1H),7.36(d, J =9.0Hz,2H),3.37(s,3H),2.57(s,3H)。

[0664] 实例8(一般程序G)

[0665] N-[4-[氯(二氟)甲氧基]苯基]-6-吡啶-5-基-3,4-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[4,3-a]

苯并咪唑-8-甲酰胺

[0666] 标题化合物是根据示意方案7制备。所述一般程序G例示示意方案7且提供如应用于标题化合物的特定合成细节。



[0668] 2-(2-氨基乙氧基)乙酸(8b).将2-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙氧基]乙酸(8a, 800mg, 3.65mmol, 1eq)于HCl/EtOAc(5mL)中的溶液于15℃下搅拌2hr.LCMS显示8完全消耗且检测到所需MS.过滤混合物且在减压下浓缩,从而产生白色固体状8b.产物未经进一步纯化即用于下一步骤中。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.76(br s, 1H) 8.09(br s, 3H) 4.06(s, 2H) 3.66(t, J=5.2Hz, 2H) 2.87-3.02(m, 2H)。

[0669] 2-[2-(2-溴-4-甲氧基羰基-6-硝基-苯胺基)乙氧基]乙酸(8c).向3-溴-4-氟-5-硝基苯甲酸甲基酯(1a, 500mg, 1.80mmol, 1eq)和2-(2-氨基乙氧基)乙酸(8b, 335.75mg, 2.16mmol, 1.2eq, HCl)于EtOH(10mL)中的溶液中添加TEA(454.94mg, 4.50mmol, 625.78uL, 2.5eq)。将混合物于15℃下搅拌1hr.LCMS显示1a完全消耗且检测到所需MS.在减压下浓缩反应混合物。将混合物用水(25mL)稀释且用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩,从而产生粗制残余物。通过硅胶色谱(管柱高度:250mm,直径:100mm,200-300目硅胶,石油醚/乙酸乙酯=5/1,乙酸乙酯/甲醇/CH₃COOH=5/1/0.1%)纯化残余物,从而得到黄色固体状8c。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.28(d, J=1.7Hz, 1H) 8.18(d, J=1.7Hz, 1H) 7.09(br s, 1H) 3.89(s, 2H) 3.83(s, 3H) 3.65(br t, J=5.0Hz, 2H) 3.19-3.28(m, 2H)。

[0670] 2-[2-(2-氨基-6-溴-4-甲氧基羰基-苯胺基)乙氧基]乙酸(8d).向2-[2-(2-溴-4-甲氧基羰基-6-硝基-苯胺基)乙氧基]乙酸(8c, 420mg, 1.11mmol, 1eq)于AcOH(5mL)中的溶液中添加Fe(621.91mg, 11.14mmol, 10eq)。将反应混合物在35℃下搅拌1hr.LCMS显示8c完

全消耗且检测到所需MS。经由硅藻土®垫过滤混合物且用乙酸乙酯洗涤。在减压下浓缩混合物,从而产生粗制残余物,通过制备型HPLC (HCl条件,管柱:菲罗门卢纳(Phenomenex Luna) C18 200*40mm*10um;移动相:[水(0.05% HCl) - ACN]; B%: 15% - 45%, 10min) 对其进行纯化,从而产生黄色固体状8d。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.53 (s, 1H) 7.49 (s, 1H) 4.16 (br s, 2H) 4.05 (s, 3H) 3.60 (br t, J=4.9Hz, 2H) 3.26-3.35 (m, 2H)。

[0671] 6-溴-3,4-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[4,3-a]苯并咪唑-8-甲酸甲基酯(8e)。向2-[2-(2-氨基-6-溴-4-甲氧基羰基-苯胺基)乙氧基]乙酸(8d, 100mg, 0.261mmol, 1eq, HCl)于DMF (20mL)中的溶液中添加HATU (109.03mg, 0.287mmol, 1.1eq)和DIEA (101.07mg, 0.782mmol, 136.21uL, 3eq)。将混合物于20℃下搅拌16hr。LCMS显示8d完全消耗且检测到所需MS。将混合物用水(5mL)稀释且用EtOAc (5mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩,从而产生粗制残余物。通过制备型TLC (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=0:1)纯化残余物,从而得到白色固体状8e。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ8.34 (d, J=1.3Hz, 1H) 8.11 (d, J=1.3Hz, 1H) 5.05 (s, 2H) 4.71 (t, J=5.3Hz, 2H) 4.15-4.26 (m, 2H) 3.95 (s, 3H)。

[0672] 6-溴-3,4-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[4,3-a]苯并咪唑-8-甲酸(8f)。向6-溴-3,4-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[4,3-a]苯并咪唑-8-甲酸甲基酯(8e, 50mg, 0.161mmol, 1eq)于MeOH (1mL)、THF (1mL)和H₂O (0.5mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O (13.49mg, 0.321mmol, 2eq)。将混合物于40℃下搅拌6hr。TLC (石油醚:乙酸乙酯=0:1, R_f=0)显示8e完全消耗且检测到具有更大极性的一个新的主斑点。在真空中浓缩混合物。将混合物添加到H₂O (3mL)中且用HCl水溶液将水相调节到pH=5。在真空中浓缩混合物,从而得到白色固体状8f。产物未经进一步纯化即用于下一步骤中。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.13 (d, J=1.2Hz, 1H) 7.94 (d, J=1.3Hz, 1H) 5.00 (s, 2H) 4.63 (t, J=5.3Hz, 2H) 4.16 (t, J=5.3Hz, 2H)。

[0673] 6-溴-N-[4-[氯(二氟)甲氧基]苯基]-3,4-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[4,3-a]苯并咪唑-8-甲酰胺(8g)。向6-溴-3,4-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[4,3-a]苯并咪唑-8-甲酸(8f, 45mg, 0.151mmol, 1eq)和4-(氯二氟甲氧基)苯胺(1h, 35.18mg, 0.182mmol, 1.2eq)于吡啶(2mL)中的溶液中添加HATU (69.11mg, 0.182mmol, 1.2eq)。将混合物于40℃下搅拌6hr。LCMS显示8f完全消耗且检测到所需MS。将混合物用水(5mL)稀释且用EtOAc (5mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩,从而产生粗制残余物。通过制备型TLC (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=0:1)纯化残余物,以获白色固体状得8g。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ8.11 (s, 1H) 8.00 (s, 1H) 7.96 (br s, 1H) 7.73 (d, J=8.9Hz, 2H) 7.29 (br s, 2H) 5.06 (s, 2H) 4.73 (t, J=5.3Hz, 2H) 4.22 (t, J=5.1Hz, 2H)。

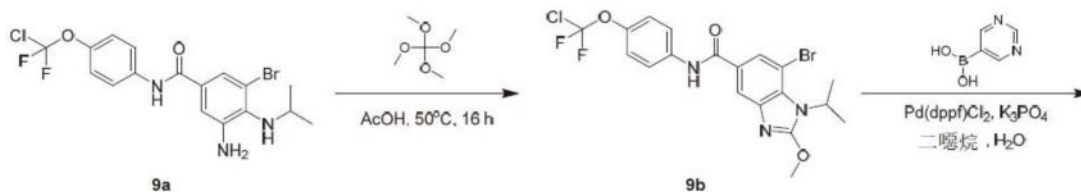
[0674] N-[4-[氯(二氟)甲氧基]苯基]-6-嘧啶-5-基-3,4-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[4,3-a]苯并咪唑-8-甲酰胺(8)。向6-溴-N-[4-[氯(二氟)甲氧基]苯基]-3,4-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[4,3-a]苯并咪唑-8-甲酰胺(8g, 40mg, 0.085mmol, 1eq)和嘧啶-5-基硼酸(20.97mg, 0.169mmol, 2eq)于二噁烷(1mL)和H₂O (0.1mL)中的溶液中添加Pd (dppf) Cl₂ (6.19mg, 8.46umol, 0.1eq)和K₃PO₄ (53.89mg, 0.254mmol, 3eq)。将混合物于110℃下搅拌16hr。LCMS显示8g完全消耗且检测到所需MS。将混合物用水(15mL)稀释且用EtOAc (15mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩,从而产生粗制残余物。通过制备型TLC (SiO₂, 乙酸乙酯:甲醇=10:1)纯化残余物,从而得到黄色固体状标题化

合物8。 $[M+H]^+$ ($C_{22}H_{16}O_3N_5ClF_2$) 计算的MS质量要求m/z 472.1, LCMS实验值m/z 472.1 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.46 (s, 1H) 9.32 (s, 1H) 9.10 (s, 2H) 8.42 (s, 1H) 7.93 (d, J=9.0Hz, 2H) 7.82 (s, 1H) 7.26-7.45 (m, 1H) 7.36 (br d, J=8.8Hz, 1H) 5.03 (s, 2H) 3.98 (br t, J=4.9Hz, 2H) 3.70-3.83 (m, 2H)。

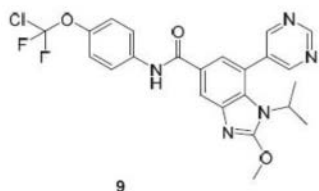
[0675] 实例9 (一般程序H)

[0676] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-2-甲氧基-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[0677] 标题化合物是根据示意方案8制备。所述一般程序H例示示意方案8且提供如应用于标题化合物的特定合成细节。



[0678]



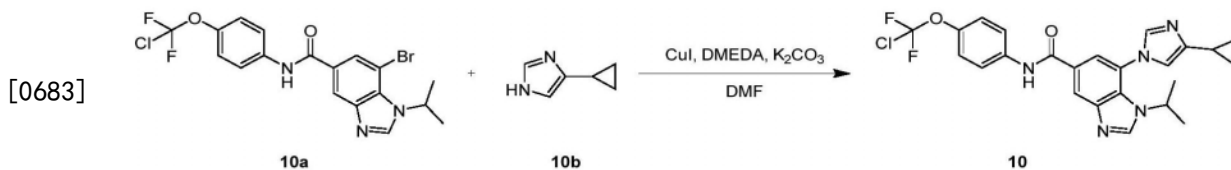
[0679] 7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(9b)。向3-氨基-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(异丙基氨基)苯甲酰胺(以与6c类似的方式合成; 9a, 100mg, 0.223mmol, 1eq)于AcOH(2mL)中的溶液中添加四甲氧基甲烷(197.23mg, 1.45mmol, 6.5eq)。将混合物于50°C下搅拌16hr。LCMS显示9a完全消耗且检测到所需MS。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1, R_f =0.4)显示9a完全消耗,检测到具有较小极性的一个新的主斑点。在减压下浓缩反应混合物。将混合物用饱和NaHCO₃水溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥并蒸发到干燥。通过制备型TLC(SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化粗制残余物,从而得到白色固体状9b。

[0680] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-2-甲氧基-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(9)。将7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(9b, 40mg, 0.082mmol, 1eq)、嘧啶-5-基硼酸(30.42mg, 0.246mmol, 3eq)、Pd(dppf)Cl₂(5.99mg, 8.18 μ mol, 0.1eq)和K₃PO₄(52.12mg, 0.246mmol, 3eq)于二噁烷(4mL)和H₂O(0.4mL)中的混合物脱气且用N₂吹扫3次。将混合物在110°C下在N₂气氛下搅拌16hr。LCMS显示9b完全消耗且检测到所需MS。在减压下浓缩反应混合物。通过制备型TLC(SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化残余物,从而产生白色固体状标题化合物9。 $[M+1]^+$ ($C_{23}H_{20}ClF_2N_5O_3$) 计算的MS质量要求m/z 488.1, LCMS实验值m/z 488.0。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.21 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.64 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.35 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.99-3.91 (m, 1H), 1.29 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0681] 实例10

[0682] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-7-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-1-异丙基-1H-苯并

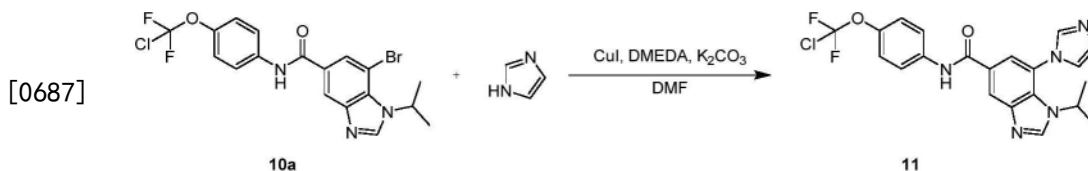
[d]咪唑-5-甲酰胺



[0684] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-7-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(10).将7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(以与2c类似的方式合成;10a,50mg,0.109mmol,1eq)、4-环丙基-1H-咪唑(10b,23.58mg,0.218mmol,2eq)、CuI(20.76mg,0.109mmol,1eq)、K₂CO₃(150.65mg,1.09mmol,10eq)和DMEDA(19.22mg,0.218mmol,23.47μL,2eq)于DMF(2mL)中的混合物脱气且用N₂吹扫3次,之后将混合物于140℃下在N₂气氛下搅拌16hr.浓缩反应混合物,并且用乙酸乙酯(30mL)萃取水相.用盐水(5mL)洗涤合并的有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩.通过制备型TLC(乙酸乙酯:甲醇=10:1,R_f=0.2)纯化粗产物,从而产生粗产物,通过制备型HPLC(NH₄HCO₃,管柱:沃特世X桥Prep OBD C18 150*30 10u;移动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B%:35%-55%,10min)对其进一步纯化,从而产生白色固体状标题化合物10.[M+1]⁺(C₂₄H₂₂ClF₂N₅O₂)计算的MS质量要求m/z 486.1,LCMS实验值m/z 486.1;¹H NMR(400MHz,MeOD-d₄)δ8.61(s,1H),8.49(d,J=1.5Hz,1H),7.92(s,2H),7.87-7.81(m,2H),7.33-7.24(m,3H),3.78(td,J=6.7,13.4Hz,1H),2.01-1.89(m,1H),1.46(br s,6H),0.93(dd,J=2.0,8.4Hz,2H),0.77(br s,2H)。

[0685] 实例11

[0686] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-7-(1H-咪唑-1-基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

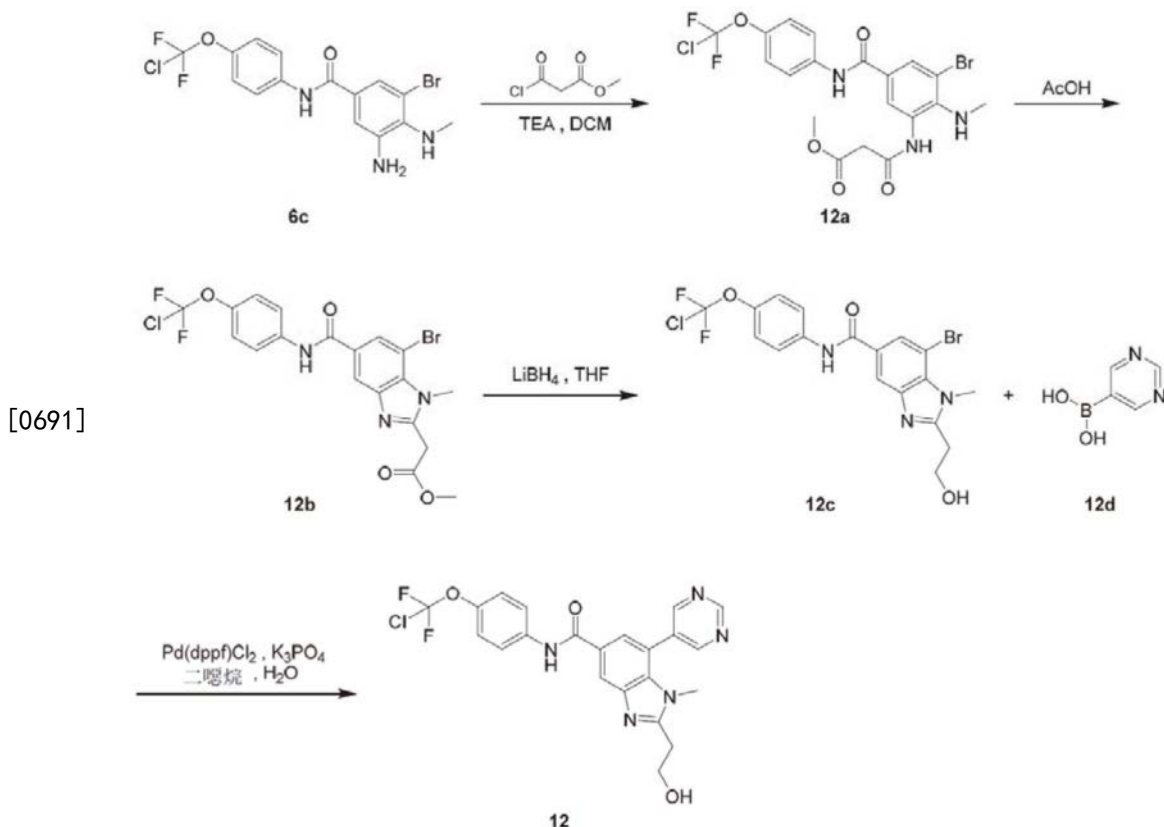


[0688] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-7-(1H-咪唑-1-基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(11).向7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(10a,200mg,0.436mmol,1eq)和咪唑(148.42mg,2.18mmol,5eq)于DMF(2mL)中的溶液中添加K₂CO₃(602.64mg,4.36mmol,10eq)、CuI(83.04mg,0.436mmol,1eq)和DMEDA(115.31mg,1.31mmol,140.79μL,3eq)。将混合物于120℃下搅拌12hr.将混合物溶解于EtOAc(20mL)中,用水(10mL×5)洗涤且浓缩有机层.通过制备型HPLC(NH₄HCO₃条件,管柱:沃特世X桥Prep OBD C18 150*30 10u;移动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B%:35%-55%,10min)纯化残余物,从而产生白色固体状标题化合物11.[M+1]⁺(C₂₁H₁₈ClF₂N₅O₂)计算的MS质量要求m/z 446.1,LCMS实验值m/z 446.1;¹H NMR(400MHz,MeOD-d₄)δ8.63(s,1H),8.51(d,J=1.5Hz,1H),8.11(s,1H),7.95(d,J=1.5Hz,1H),7.89-7.78(m,2H),7.58(d,J=1.3Hz,1H),7.35-7.21(m,3H),3.70(quin,J=6.7Hz,1H),1.43(br s,6H)。

[0689] 实例12

[0690] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(2-羟基乙基)-1-甲基-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并

[d]咪唑-5-甲酰胺



[0692] 3-((3-溴-5-((4-(氯二氟甲氧基)苯基)氨基甲酰基)-2-(甲基氨基)苯基)氨基)-3-氧代基丙酸甲基酯(12a).向3-氨基-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(甲基氨基)苯甲酰胺(6c, 300mg, 0.713mmol)和3-氯-3-氧代基-丙酸甲基酯(107.11mg, 0.784mmol, 83.68uL, 1.1eq)于DCM中的溶液中逐滴添加TEA(72.17mg, 0.713mmol, 99.27uL, 1eq)。将混合物升温到30℃并搅拌0.5hr。在减压下浓缩反应混合物以去除溶剂。通过制备型TLC(SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化残余物,从而产生褐色固体状12a。

[0693] 2-(7-溴-5-((4-(氯二氟甲氧基)苯基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙酸甲基酯(12b)。将3-((3-溴-5-((4-(氯二氟甲氧基)苯基)氨基甲酰基)-2-(甲基氨基)苯基)氨基)-3-氧代基丙酸甲基酯(12a, 130mg, 0.25mmol)于AcOH中的溶液加热到60℃并搅拌6小时。LC-MS显示反应物完全消耗且检测到具有所需质量的一个主峰。将混合物倾倒入EtOAc中且将混合物用水、饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤。经 Na_2SO_4 干燥合并的有机层并浓缩。通过制备型TLC纯化残余物,从而产生黄色固体状12b。

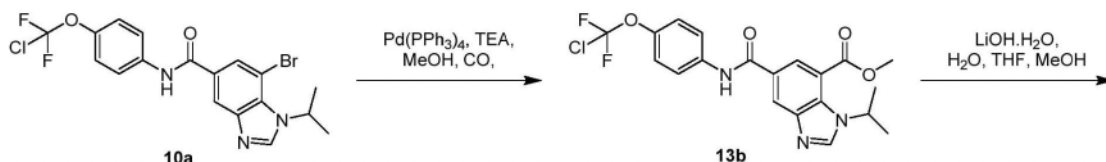
[0694] 7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(2-羟基乙基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(12c)。于20℃下在 N_2 下向2-(7-溴-5-((4-(氯二氟甲氧基)苯基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙酸甲基酯(12b, 50mg, 0.099mmol, 1eq)于THF中的溶液中一次性缓慢添加 LiBH_4 (10.83mg, 0.497mmol, 5eq)。将混合物加热到30℃且搅拌50min。LC-MS显示反应物完全消耗且检测到具有所需质量的一个主峰。将反应混合物冷却到0℃后,通过添加 H_2O 淬灭反应混合物,并且用1N HCl酸化到pH=6。在减压下浓缩反应混合物以去除溶剂。通过制备型TLC(SiO_2 , 乙酸乙酯:甲醇=10:1)纯化残余物,从而产生黄色固体状12c。

[0695] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(2-羟基乙基)-1-甲基-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并

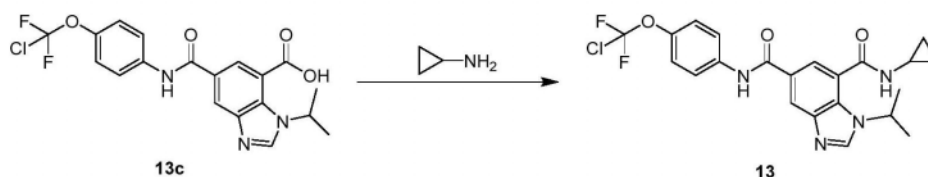
[d]咪唑-5-甲酰胺 (12) . 于20℃下在N₂下向7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(2-羟基乙基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (12c, 40mg, 0.084mmol, 1eq) 和嘧啶-5-基硼酸 (12e, 20.88mg, 0.169mmol, 2eq) 于二噁烷 (3mL) 和H₂O (0.3mL) 中的混合物中一次性添加Pd (dppf) Cl₂ (6.17mg, 8.43umol, 0.1eq) 和K₃PO₄ (53.66mg, 0.253mmol, 3eq) 。将混合物加热到110℃并搅拌12小时。LC-MS显示反应物完全消耗且检测到具有所需质量的一个主峰。经由硅藻土®垫过滤混合物, 并且浓缩滤液, 从而产生粗产物, 通过制备型HPLC (FA条件, 管柱: 沃特世亚特兰蒂斯 (Waters Atlantis) T3 150*30*5um; 移动相: [水 (0.225%FA) -ACN]; B% : 10% - 50%, 13min) 对其进行纯化, 从而得到白色固体状标题化合物12。[M+1]⁺ (C₂₂H₁₈ClF₂N₅O₃) 计算的MS质量要求m/z 474.1, LCMS实验值m/z 474.0; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.43 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.94 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.37 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.89 (t, J=5.6Hz, 1H), 3.96-3.86 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.07 (t, J=6.9Hz, 2H)。

[0696] 实例13

[0697] N⁵-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-N⁷-环丙基-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5,7-二甲酰胺



[0698]



[0699] 5-((4-(氯二氟甲氧基)苯基)氨甲酰基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酸甲基酯 (13b) . 于20℃下在N₂下向7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (10a, 200mg, 0.436mmol, 1eq) 和TEA (176.49mg, 1.74mmol, 242.76uL, 4eq) 于MeOH (20mL) 中的混合物中一次性添加Pd (PPh₃)₄ (50.39mg, 0.044mmol, 0.1eq) 。将混合物加热到100℃且在CO (0.436mmol, 3MPa) 下搅拌24小时。LC-MS显示剩余约60%的反应物。通过LC-MS观察到一个新的峰且检测到约30%的所需化合物。HPLC显示剩余60%的反应物。经由硅藻土®垫过滤混合物, 并且浓缩滤液, 从而产生粗产物。通过制备型HPLC (NH₄HCO₃, 管柱: YMC-艾克斯特-曲阿特 (Actus Triart) C18 100*30mm*5um; 移动相: [水 (10mM NH₄HCO₃) -ACN]; B% : 45% - 65%, 12min) 纯化残余物, 从而产生白色固体状13b。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ8.64 (s, 1H), 8.54 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.45 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.33 (d, J=9.0Hz, 2H), 5.40 (td, J=6.6, 13.3Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 1.62 (d, J=6.7Hz, 6H)。

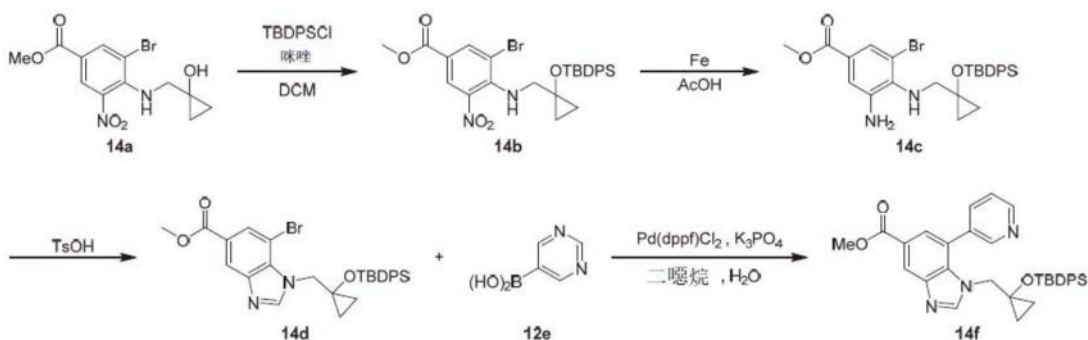
[0700] 5-((4-(氯二氟甲氧基)苯基)氨甲酰基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酸 (13c) . 于20℃下向5-((4-(氯二氟甲氧基)苯基)氨甲酰基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酸甲基酯 (13b, 10mg, 0.023mmol, 1eq) 于THF (1mL)、H₂O (1mL) 和MeOH (0.5mL) 的混合物中一次性添加LiOH.H₂O (1.92mg, 0.046mmol, 2eq) 。将混合物加热到45℃并搅拌2小时。LC-MS

显示反应物完全消耗且检测到具有所需质量的一个主峰。在减压下浓缩反应混合物以去除溶剂。将残余物倾倒入 H_2O (0.5mL) 中且用1N HCl酸化到 $\text{pH}=5$ 。过滤混合物,并且用0.5mL H_2O 洗涤滤饼且在真空中干燥,从而产生粗产物。获得白色固体状粗制残余物13c且不经进一步纯化即用于下一步骤中。

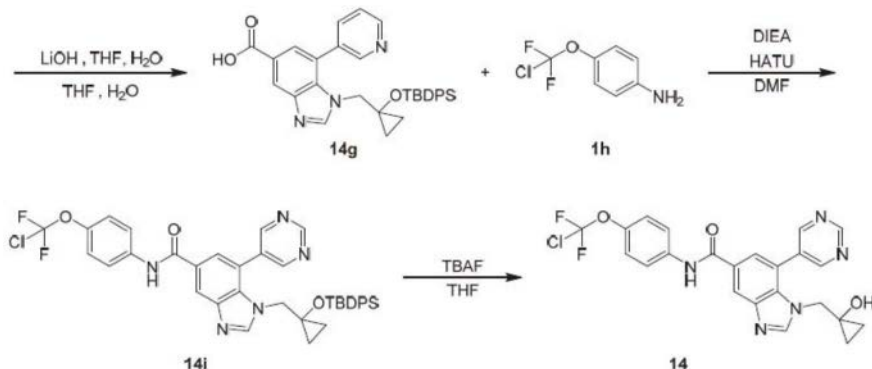
[0701] N^5 - (4- (氯二氟甲氧基) 苯基) - N^7 -环丙基-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5,7-二甲酰胺 (13). 于 20°C 下向5- ((4- (氯二氟甲氧基) 苯基) 氨基) 羧基) -1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酸 (13c, 40mg, 0.094mmol, 1eq) 和环丙胺 (6.47mg, 0.113mmol, 7.85uL, 1.2eq) 于DMF (2mL) 中的混合物中一次性添加HATU (39.48mg, 0.104mmol, 1.1eq) 和DIEA (24.40mg, 0.189mmol, 32.88uL, 2eq)。将混合物于 20°C 下搅拌12h。LC-MS显示剩余40%的反应物。利用LC-MS观察到一个新的峰且检测到60%的所需化合物。在减压下浓缩反应混合物以去除溶剂。将EtOAc (15mL) 添加到残余物中。将有机层用 H_2O (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤,通过 Na_2SO_4 干燥且在减压下浓缩,从而产生粗产物。通过制备型TLC (SiO_2 , EtOAc:MeOH=10:1) 纯化残余物,从而产生白色固体状标题化合物13。[$\text{M}+1$] $^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_3$) 计算的MS质量要求 m/z 463.1, LCMS实验值 m/z 463.1; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.49 (s, 1H), 8.88 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.48 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.89 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 4.96 (quin, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 3.02-2.87 (m, 1H), 1.50 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H), 0.85-0.70 (m, 2H), 0.65-0.56 (m, 2H)。

[0702] 实例14

[0703] N - (4- (氯二氟甲氧基) 苯基) -1- ((1-羟基环丙基) 甲基) -7- (嘧啶-5-基) -1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺



[0704]



[0705] 3-溴-4- (((1- ((叔丁基二苯基硅基) 氧基) 环丙基) 甲基) 氨基) -5-硝基苯甲酸甲酯 (14b). 于 25°C 下将3-溴-4- (((1-羟基环丙基) 甲基) 氨基) -5-硝基苯甲酸甲酯 (以与1c类似的方式合成; 14a, 0.48g, 1.39mmol, 1eq)、咪唑 (142.02mg, 2.09mmol, 1.5eq) 和

TBDPSCl (458.70mg, 1.67mmol, 428.69 μ L, 1.2eq) 于DCM (5mL) 中的混合物于25℃下搅拌16hr。添加水 (10ml) 且用DCM (20mL $\times$ 3) 萃取混合物。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 从而产生粗产物。通过管柱色谱纯化粗制残余物, 从而产生黄色油状1c。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 8.43 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.22 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 4H), 7.39-7.28 (m, 6H), 6.94-6.84 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.92 (d, J=4.4Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.84-0.79 (m, 2H), 0.39-0.29 (m, 2H)。

[0706] 3-氨基-5-溴-4-(((1-((叔丁基二苯基硅基)氧基)环丙基)甲基)氨基)苯甲酸甲基酯 (14c)。将3-溴-4-(((1-((叔丁基二苯基硅基)氧基)环丙基)甲基)氨基)-5-硝基苯甲酸甲基酯 (14b, 634mg, 1.09mmol, 1eq) 和Fe (606.79mg, 10.86mmol, 10eq) 于AcOH (7mL) 中的溶液于35℃下搅拌1hr。添加EtOAc (20ml) 并过滤混合物。用水 (20mL $\times$ 3) 洗涤滤液, 经Na₂SO₄干燥有机层且浓缩混合物。获得黄色油状化合物14c且无需进一步纯化。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.67-7.63 (m, 4H), 7.54 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 6H), 7.17 (d, J=1.8Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 1.00-0.98 (m, 9H), 0.76-0.67 (m, 2H), 0.33-0.21 (m, 2H)。

[0707] 7-溴-1-(((1-((叔丁基二苯基硅基)氧基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯 (14d)。将3-氨基-5-溴-4-(((1-((叔丁基二苯基硅基)氧基)环丙基)甲基)氨基)苯甲酸甲基酯 (14c, 0.6g, 1.08mmol, 1eq) 和TsOH (18.66mg, 0.108mmol, 0.1eq) 于CH (OMe)₃ (10mL) 中的溶液于100℃下搅拌1hr。用TMBE/PE洗涤粗产物, 过滤混合物且浓缩固体。无需进一步纯化。获得黄色固体状化合物14d。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 8.46 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.61 (d, J=7.1Hz, 4H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 4H), 4.52 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.05-0.93 (m, 11H), 0.67-0.54 (m, 2H)。

[0708] 1-(((1-((叔丁基二苯基硅基)氧基)环丙基)甲基)-7-(吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯 (14f)。在N₂下向7-溴-1-(((1-((叔丁基二苯基硅基)氧基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯 (14d, 440mg, 0.781mmol, 1eq) 和12e (116.09mg, 0.934mmol, 1.2eq) 于二噁烷 (5mL) 和H₂O (1mL) 中的溶液中添加K₃PO₄ (497.19mg, 2.34mmol, 3eq) 和Pd (dppf) Cl₂ (28.56mg, 0.039mmol, 0.05eq)。将混合物于100℃下搅拌4hr。浓缩混合物, 并且通过管柱色谱纯化残余物。获得黄色固体状化合物14f。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 9.20 (s, 1H), 8.60-8.52 (m, 2H), 8.39 (s, 2H), 7.70 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 6H), 7.16-7.09 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 0.87-0.76 (m, 11H), 0.30-0.23 (m, 2H)。

[0709] 1-(((1-((叔丁基二苯基硅基)氧基)环丙基)甲基)-7-(吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸 (14g)。于25℃下向1-(((1-((叔丁基二苯基硅基)氧基)环丙基)甲基)-7-(吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯 (14f, 360mg, 0.64mmol, 1eq) 于THF (3mL)、MeOH和H₂O (2mL) 中的溶液中添加LiOH $\cdot$ H₂O (40.26mg, 0.96mmol, 1.5eq)。将反应物于25℃下搅拌3hr。在减压下浓缩反应混合物。添加水 (5ml) 并用EtOAc (10ml) 萃取混合物。添加HCl水溶液 (1M) 直到水相达到pH=3~4。再次用EtOAc (10mL $\times$ 3) 萃取水相, 将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 从而产生粗产物。无需进一步纯化。获得红色固体状化合物14g。

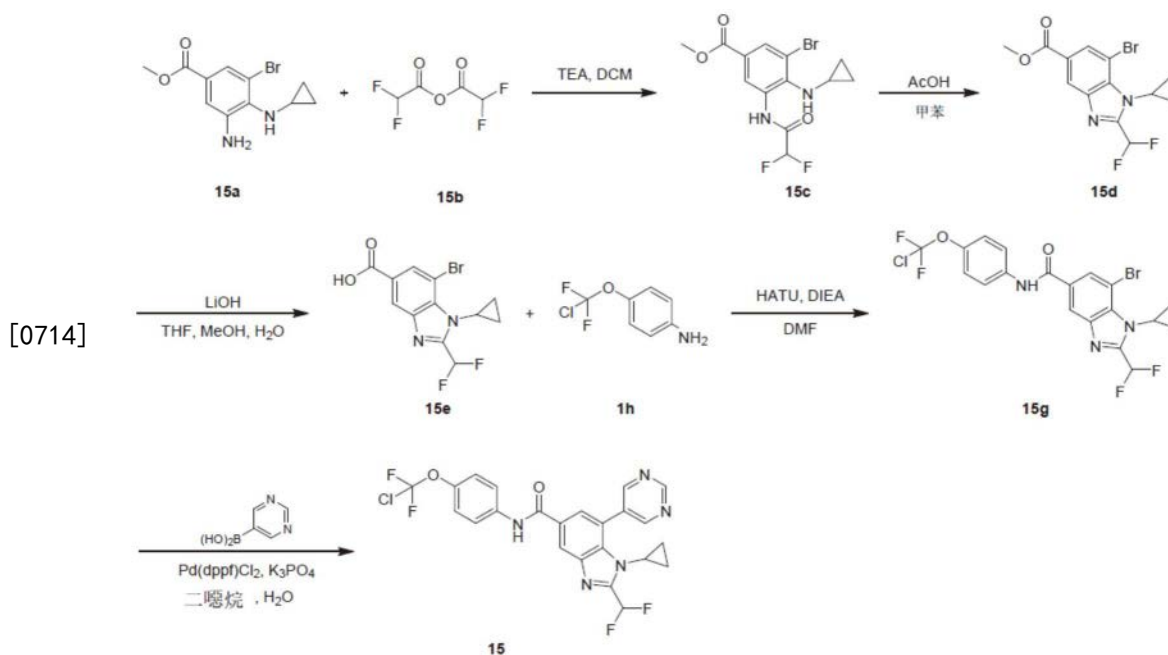
[0710] 1-(((1-((叔丁基二苯基硅基)氧基)环丙基)甲基)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-7-(咪唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (14i)。于25℃下向1-(((1-((叔丁基二苯基硅基)氧基)环丙基)甲基)-7-(吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸 (14g, 90mg, 0.164mmol, 1eq) 和1h (38.10mg, 0.197mmol, 1.2eq) 于DMF (3mL) 中的溶液中添加DIPEA (63.59mg,

0.492mmol, 85.71uL, 3eq) 和HATU (93.55mg, 0.246mmol, 1.5eq)。将混合物于25℃下搅拌12hr。添加EtOAc (10mL), 用水 (10mL × 5) 洗涤混合物, 将有机层经Na₂SO₄干燥且浓缩, 从而产生粗产物。通过管柱色谱纯化残余物。获得浅黄色固体状化合物14i。

[0711] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-((1-羟基环丙基)甲基)-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (14)。于25℃下在N₂下向1-((1-((叔丁基二苯基硅基)氧基)环丙基)甲基)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (14i, 0.03g, 0.041mmol, 1eq) 于无水THF (3mL) 中的溶液中添加TBAF (1M, 41.42uL, 1eq)。将混合物于25℃下搅拌2hr且浓缩。通过制备型HPLC (NH₄HCO₃条件, 管柱: 沃特世X桥Prep OBD C18 150*3010u; 移动相: [水 (10mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 35% - 55%, 10min) 纯化残余物, 从而产生黄色固体状标题化合物14。[M+1]⁺ (C₂₃H₁₈ClF₂N₅O₃) 计算的MS质量要求m/z 486.1, LCMS实验值m/z 486.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.45 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.53 (s, 2H), 7.98-7.93 (m, J=9.2Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.42-7.33 (m, J=9.0Hz, 2H), 5.46 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 0.61-0.52 (m, 2H), 0.49-0.41 (m, 2H)。

[0712] 实例15

[0713] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-环丙基-2-(二氟甲基)-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺



[0715] 3-溴-4-(环丙基氨基)-5-(2,2-二氟乙酰胺基)苯甲酸甲基酯 (15c)。于0℃下向3-氨基-5-溴-4-(环丙基氨基)苯甲酸甲基酯 (以与1d类似的方式合成; 15a, 200mg, 0.701mmol, 1eq) 于DCM (8mL) 中的溶液中添加TEA (212.93mg, 2.10mmol, 3eq) 和2,2-二氟乙酸酐 (15b) (122.08mg, 0.701mmol, 1eq)。将混合物于15℃下在N₂气氛下搅拌2hr。LCMS显示检测到具有所需MS的峰。浓缩反应混合物。通过制备型TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1, R_f=0.4) 纯化粗产物, 从而产生黄色固体状15c。

[0716] 7-溴-1-环丙基-2-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯 (1d)。向15d (80mg, 0.220mmol, 1eq) 于甲苯 (3mL) 中的溶液中添加AcOH (1.32mg, 0.022mmol, 10eq)。将混合物于60℃下搅拌16hr。LCMS显示具有所需MS的峰。浓缩反应混合物, 并且通过制备型TLC

(石油醚:乙酸乙酯=1:1, $R_f=0.4$) 纯化粗产物, 从而产生黄色固体状15d。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 -d) δ 8.43 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 8.29 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.18-6.85 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 1H), 1.46-1.39 (m, 2H), 1.39-1.34 (m, 2H)。

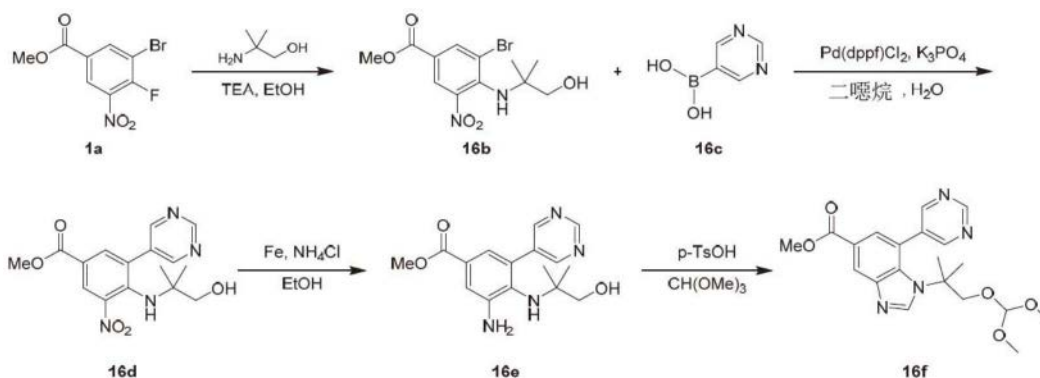
[0717] 7-溴-1-环丙基-2-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(15e)。向15d (1520mg, 0.058mmol, 1eq) 于THF (1mL)、MeOH (1mL) 和 H_2O (0.5mL) 中的溶液中添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (4.86mg, 0.116mmol, 2eq)。在50℃下将混合物搅拌2hr。LCMS显示具有所需MS的峰。浓缩混合物且倾倒入 H_2O (1mL) 中, 并且通过HCl (1M, 于 H_2O 中) 将pH调节到5。浓缩混合物, 从而产生黄色固体状15e。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 -d) δ 8.49 (s, 1H), 8.32 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.04-6.89 (m, 1H), 3.65 (br dd, $J=3.4, 7.2\text{Hz}$, 1H), 1.46-1.41 (m, 2H), 1.37 (br s, 2H)。

[0718] 7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基) 苯基)-1-环丙基-2-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(15g)。将15e (18mg, 0.054mmol, 1eq)、1h (15.79mg, 0.082mmol, 1.5eq)、HATU (31.01mg, 0.082mmol, 1.5eq) 和DIEA (21.08mg, 0.163mmol, 3eq) 于DMF (1mL) 中的混合物于15℃下搅拌2hr。LCMS显示具有所需MS的峰。浓缩反应混合物, 并且通过制备型TLC (石油醚:乙酸乙酯=2:1, $R_f=0.5$) 纯化粗产物, 从而产生黄色固体状15g。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 -d) δ 8.20 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.30 (br s, 2H), 7.04 (s, 1H), 3.72 (br s, 1H), 1.47-1.42 (m, 2H), 1.37 (br d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H)。

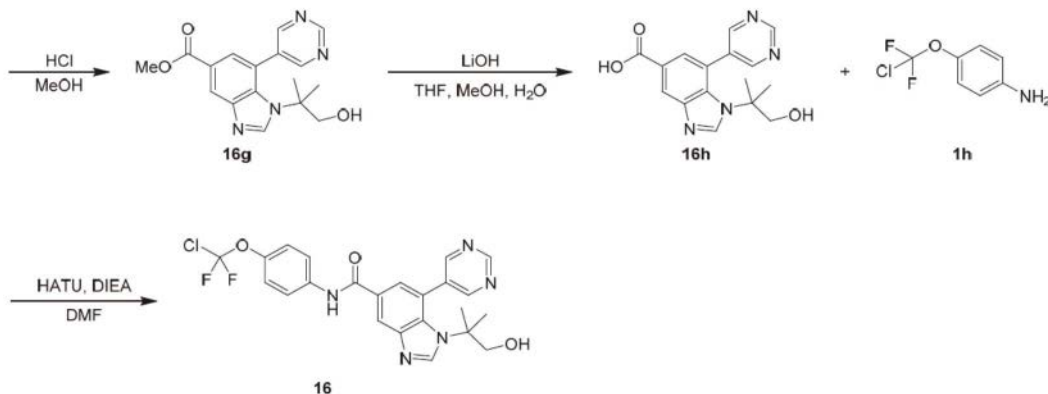
[0719] N-(4-(氯二氟甲氧基) 苯基)-1-环丙基-2-(二氟甲基)-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(15)。将15g (35mg, 0.069mmol, 1eq)、嘧啶-5-基硼酸 (25.68mg, 0.207mmol, 3eq)、Pd(dppf) Cl_2 (5.05mg, 6.91 μmol , 0.01eq)、 K_3PO_4 (43.99mg, 0.207mmol, 3eq) 于二噁烷 (2mL) 和 H_2O (0.2mL) 中的混合物脱气且用 N_2 吹扫3次。于100℃下在 N_2 气氛下将反应混合物搅拌8hr。LCMS显示具有所需MS的峰。浓缩反应混合物, 并且通过制备型TLC (石油醚:乙酸乙酯=0:1, $R_f=0.45$) 纯化粗产物, 从而产生白色固体状标题化合物15。 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}_2$) 计算的MS质量要求 m/z 506.1, LCMS实验值 m/z 506.1。 ^1H NMR (400MHz, CH_3OD -d4) δ 9.29 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.50 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.48-7.21 (m, 3H), 3.45 (td, $J=3.3, 7.1\text{Hz}$, 1H), 0.80 (br s, 2H), 0.60 (br d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H)。

[0720] 实例16

[0721] N-(4-(氯二氟甲氧基) 苯基)-1-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺



[0722]



[0723] 3-溴-4-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)氨基)-5-硝基苯甲酸甲基酯(16b).将3-溴-4-氟-5-硝基苯甲酸甲基酯(1a, 300mg, 1.08mmol)、2-氨基-2-甲基-丙-1-醇(115.41mg, 1.29mmol)、TEA(131.02mg, 1.29mmol)于EtOH(5mL)中的混合物于15℃下搅拌3hr。浓缩反应混合物,并且通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1, $R_f=0.5$)纯化粗产物,从而产生黄色油状16b。¹H NMR(400MHz, $CDCl_3$ -d) δ 8.41(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.39(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.06(br s, 1H), 3.95(s, 3H), 3.48(s, 2H), 1.19(s, 6H)。

[0724] 4-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)氨基)-3-硝基-5-(嘧啶-5-基)苯甲酸甲基酯(16d)。将16b(200mg, 0.576mmol)、16c(142.76mg, 1.15mmol)、Pd(dppf)Cl₂(21.08mg, 0.029mmol)、K₃PO₄(366.86mg, 1.73mmol)于二噁烷(4mL)和H₂O(0.4mL)中的混合物脱气且用N₂吹扫3次。于110℃下在N₂气氛下将混合物搅拌6hr。LCMS显示具有所需MS的峰。浓缩反应混合物,并且通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1, $R_f=0.4$)纯化粗产物,从而产生黄色固体状16d。¹H NMR(400MHz, $CDCl_3$ -d) δ 9.25(s, 1H), 9.02(s, 2H), 8.63(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.14(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.79(s, 1H), 4.02-3.93(m, 3H), 3.15(br s, 2H), 0.76(s, 6H)。

[0725] 3-氨基-4-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)氨基)-5-(嘧啶-5-基)苯甲酸甲基酯(16e)。向16d(70mg, 0.202mmol)于EtOH(4mL)中的溶液中添加Fe(112.87mg, 2.02mmol)和NH₄Cl(108.11mg, 2.02mmol)。将混合物于80℃下搅拌0.5hr。LCMS显示具有所需MS的峰。经由硅藻土®垫过滤混合物且浓缩滤液。通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=10:1, $R_f=0.3$)纯化粗产物,从而产生黄色固体状16e。¹H NMR(400MHz, $CDCl_3$ -d) δ 9.19(s, 1H), 8.90(s, 2H), 7.48(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.39(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.91(s, 3H), 3.50(s, 2H), 3.25(s, 2H), 0.76(s, 6H)。

[0726] 1-(1-(二甲氧基甲氧基)-2-甲基丙-2-基)-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-

甲酸甲基酯(16f)。向16e(20mg, 0.063mmol)于三甲氧基甲烷(1.94g, 18.24mmol)中的溶液中添加PTSA(1.09mg, 6.32 μ mol)。将混合物于80℃下搅拌1hr。LCMS显示具有所需MS的峰。浓缩反应混合物且通过制备型TLC(乙酸乙酯:甲醇=10:1, R_f =0.4)纯化粗制残余物,从而产生黄色油状16f。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3 -d) δ 9.33(s, 1H), 8.84(s, 2H), 8.60(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.70(s, 1H), 4.85(s, 1H), 3.96(s, 3H), 3.58(s, 2H), 3.09(s, 6H), 1.44(s, 5H), 1.42(br s, 1H)。

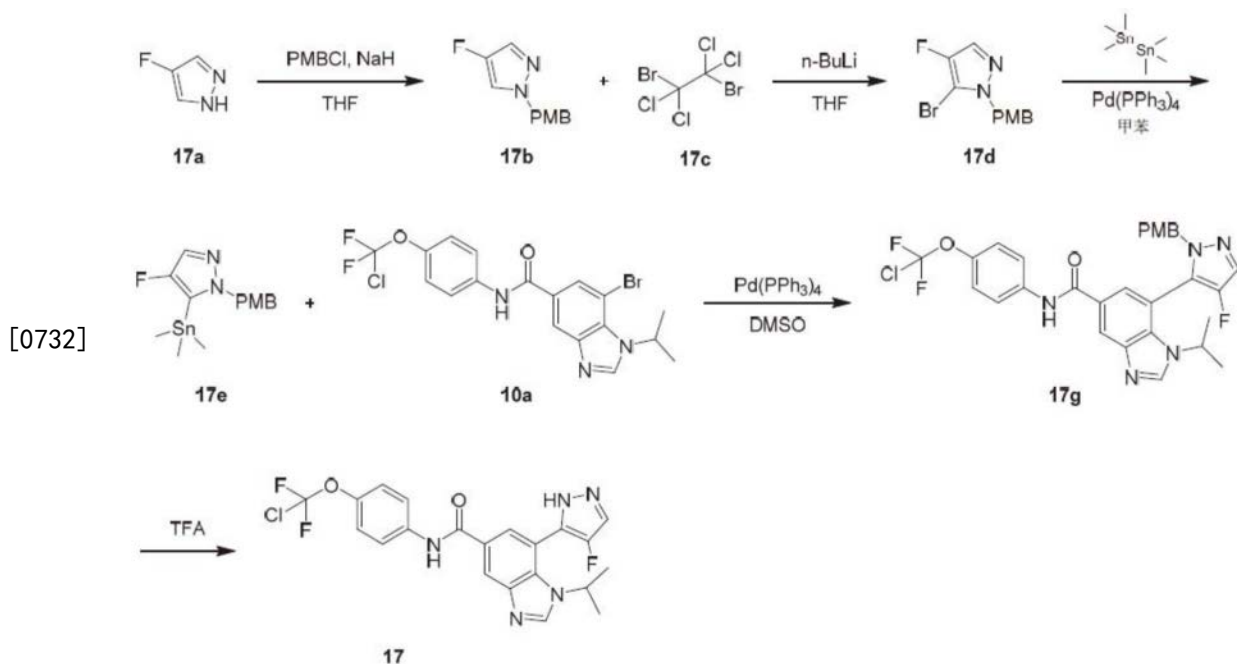
[0727] 1-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯(16g)。向16f(10mg, 0.025mmol)于MeOH(2mL)中的溶液中添加HCl(0.1M, 499.47 μ L)。将混合物于15℃下搅拌3hr。LCMS显示具有所需MS的峰。浓缩反应混合物,从而产生黄色油状16g。产物未经纯化即用于下一步骤。

[0728] 1-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(16h)。向16g(10mg, 0.031mmol)于MeOH(1mL)、THF(1mL)和 H_2O (0.5mL)中的溶液中添加LiOH· H_2O (3.86mg, 0.092mmol)。在50℃下将混合物搅拌3hr。LCMS显示具有所需MS的峰。浓缩混合物,并且将残余物倾倒入 H_2O (1mL)中。通过添加HCl(1M, 于 H_2O 中)将溶液的pH调节到4,从而产生白色固体状16h。产物未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0729] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(16)。于15℃下将16h(10mg, 0.032mmol)、4-(氯二氟甲氧基)苯胺(1h)、HATU(18.26mg, 0.048mmol)和DIEA(12.41mg, 0.096mmol)于DMF(1mL)中的混合物搅拌3hr。LCMS显示具有所需MS的峰。浓缩反应混合物,并且通过制备型HPLC(NH_4HCO_3 , 管柱:艾吉亚·达什内尔(Agela Durashell)C18 150*25 5 μ ;移动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:35%-65%, 10min)纯化残余物,从而产生白色固体状标题化合物16。 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_3$)计算的MS质量要求m/z 488.1, LCMS实验值m/z 488.1。 ^1H NMR(400MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 9.31(s, 1H), 8.98(s, 2H), 8.55(s, 1H), 8.47(d, J=1.8Hz, 1H), 7.83(d, J=9.0Hz, 2H), 7.71(d, J=1.8Hz, 1H), 7.29(d, J=9.0Hz, 2H), 3.56(s, 2H), 1.41(s, 6H)。

[0730] 实例17

[0731] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-7-(4-氟-1H-吡唑-5-基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺



[0733] 4-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑 (17b) . 于0℃下向4-氟-1H-吡唑 (17a, 1g, 11.62mmol) 于THF (15mL) 中的溶液中添加NaH (697.06mg, 17.43mmol, 60%纯度)。搅拌10min后, 向反应混合物中缓慢添加1-(氯甲基)-4-甲氧基-苯 (2.18g, 13.94mmol)。将所得溶液于15℃下搅拌16hr。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5:1, R_f =0.4) 指示生成新的斑点。LCMS显示具有所需MS的峰。浓缩反应混合物。向残余物中添加H₂O (20mL) 且用乙酸乙酯 (60mL) 萃取水相。用盐水 (5mL×2) 洗涤有机层, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过硅胶管柱色谱 (石油醚: 乙酸乙酯=50:1~30:1) 纯化粗产物, 从而产生黄色油状17b。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ7.35 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 3H), 6.91-6.87 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.81 (s, 3H)。

[0734] 5-溴-4-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑 (17d) . 于-70℃下向17b (850mg, 4.12mmol) 于THF (15mL) 中的溶液中缓慢添加n-BuLi溶液 (2.5M, 2.47mL, 1.5eq)。将混合物搅拌15min, 同时维持温度低于-60℃。向反应混合物中添加1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷 (17c, 1.61g, 4.95mmol) 于THF (1mL) 中的溶液且将所得溶液连续搅拌额外2hr。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1, R_f =0.6) 指示生成新的斑点。LCMS显示具有所需MS的峰。利用添加水H₂O (20mL) 且之后添加乙酸乙酯 (80mL) 淬灭反应混合物。淬灭反应后, 将反应混合物倾倒入分液漏斗中且分离。浓缩有机层且通过硅胶管柱色谱 (石油醚: 乙酸乙酯=45:1~10:1) 纯化粗产物, 从而产生黄色固体状17d。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ7.43 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.89-6.85 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)。

[0735] 4-氟-1-(4-甲氧基苄基)-5-(三甲基锡烷基)-1H-吡唑 (17e) . 将17d (300mg, 1.05mmol)、三甲基(三甲基锡烷基)锡烷 (413.68mg, 1.26mmol)、Pd(PPh₃)₄ (121.59mg, 0.105mmol) 于甲苯 (5mL) 中的混合物脱气且用N₂吹扫3次。将混合物在130℃下在N₂气氛下搅拌16hr。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1, R_f =0.7) 指示生成新的斑点。LCMS显示检测到具有所需MS的峰。通过添加KF (5mL)、之后添加乙酸乙酯 (40mL) 淬灭反应混合物。淬灭反应后, 将反应混合物倾倒入分液漏斗中且分离。浓缩有机层且通过制备型TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1, R_f =0.7) 纯化残余物, 从而产生黄色油状17e。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ7.40 (d, J=

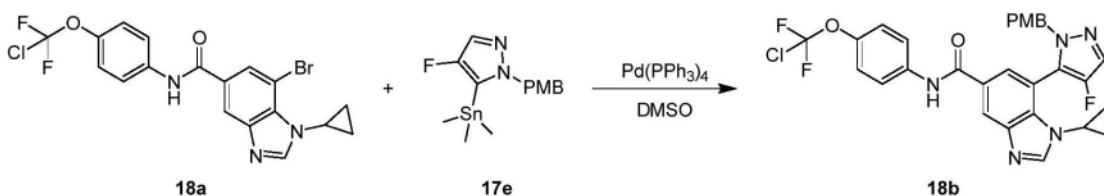
4.8Hz, 1H), 6.92 (t, J=8.4Hz, 2H), 6.88-6.83 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 0.25 (s, 9H)。

[0736] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-7-(4-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (17g)。将7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (10a, 74.58mg, 0.163mmol)、17e (120.00mg, 0.325mmol) 和Pd(PPh₃)₄ (37.58mg, 0.033mmol) 于DMSO (3mL) 中的混合物脱气且用N₂吹扫3次。将混合物在100℃下在N₂气氛下搅拌16hr。LCMS显示检测到具有所需MS的峰。利用添加水 (40mL) 淬灭混合物且用乙酸乙酯 (60mL×3) 萃取混合物, 将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 从而产生粗产物。通过制备型TLC (乙酸乙酯: 甲醇=10:1, R_f=0.6) 纯化粗制残余物, 从而产生黄色油状17g。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ8.49 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.13-8.08 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.28 (br s, 1H), 6.77 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.70-6.65 (m, 2H), 5.70-5.57 (m, 1H), 5.10-4.92 (m, 3H), 3.91-3.78 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.67 (d, J=6.6Hz, 2H), 1.34 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.15 (d, J=6.6Hz, 3H)。

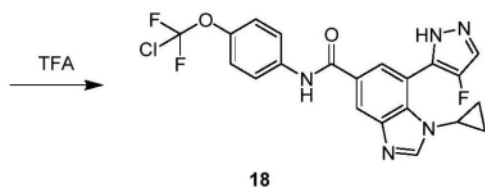
[0737] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-7-(4-氟-1H-吡唑-5-基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (17)。将17g (80mg, 0.137mmol) 于TFA (2mL) 中的溶液于15℃下搅拌16hr。LCMS显示检测到具有所需MS的峰。浓缩反应混合物。通过制备型TLC (乙酸乙酯: 甲醇=10:1, R_f=0.4) 纯化粗制残余物, 从而产生白色固体状标题化合物17。[M+H]⁺ (C₂₁H₁₇ClF₃N₅O₂) 计算的MS质量要求m/z 464.1, LCMS实验值m/z 464.0。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ8.56 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 7.93 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.87-7.80 (m, 3H), 7.29 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.67 (br s, 1H), 1.43 (d, J=6.6Hz, 6H)。

[0738] 实例18

[0739] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-环丙基-7-(4-氟-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺



[0740]



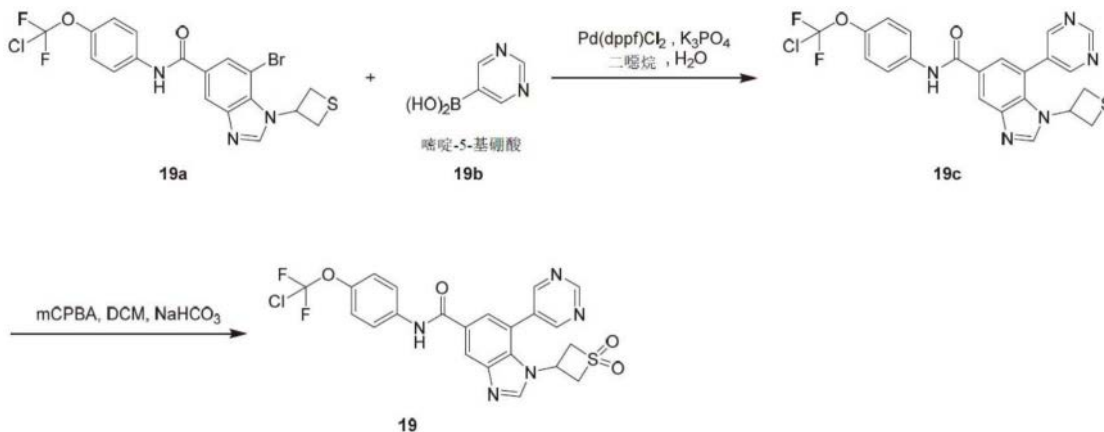
[0741] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-环丙基-7-(4-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (18b)。向7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (以与10a类似的方式合成; 18a, 100mg, 0.219mmol, 1eq) 和4-氟-1-(4-甲氧基苄基)-5-(三甲基锡烷基)-1H-吡唑 (17e, 80.81mg, 0.219mmol, 1eq) 于DMSO (1.5mL) 中的混合物中添加Pd(PPh₃)₄ (12.65mg, 0.011mmol, 0.05eq)。将反应混合物于100℃下搅拌16hr。LCMS显示检测到具有所需MS的峰。将混合物倾倒入水 (10mL) 中且用EtOAc

(10mL×2) 萃取混合物。浓缩合并的有机层且通过制备型TLC (EtOAc:MeOH=10:1, R_f =0.6) 纯化, 从而产生黄色油状18b。

[0742] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-环丙基-7-(4-氟-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(18)。将N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-环丙基-7-(4-氟-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(18b, 120mg, 0.206mmol, 1eq) 溶解于TFA (3mL) 中。将反应混合物在20℃下搅拌2hr。LCMS显示检测到具有所需MS的峰。在真空下蒸发溶剂且将残余物溶解于EtOAc (5mL) 中。将有机层用饱和NaHCO₃ (2mL)、盐水 (2mL) 洗涤且浓缩, 从而产生粗制残余物, 通过制备型TLC (EtOAc:MeOH=10:1, R_f =0.3) 对其进行纯化, 从而产生白色固体状标题化合物18。[M+H]⁺ (C₂₁H₁₅ClF₃N₅O₂) 计算的MS质量要求m/z 462.1, LCMS实验值m/z 462.0。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 9.55 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.50 (d, J=4.6Hz, 1H), 7.22 (br d, J=8.8Hz, 2H), 3.42 (br d, J=3.3Hz, 1H), 0.80-0.63 (m, 4H)。

[0743] 实例19

[0744] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-(1,1-二氧化基硫杂环丁-3-基)-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺



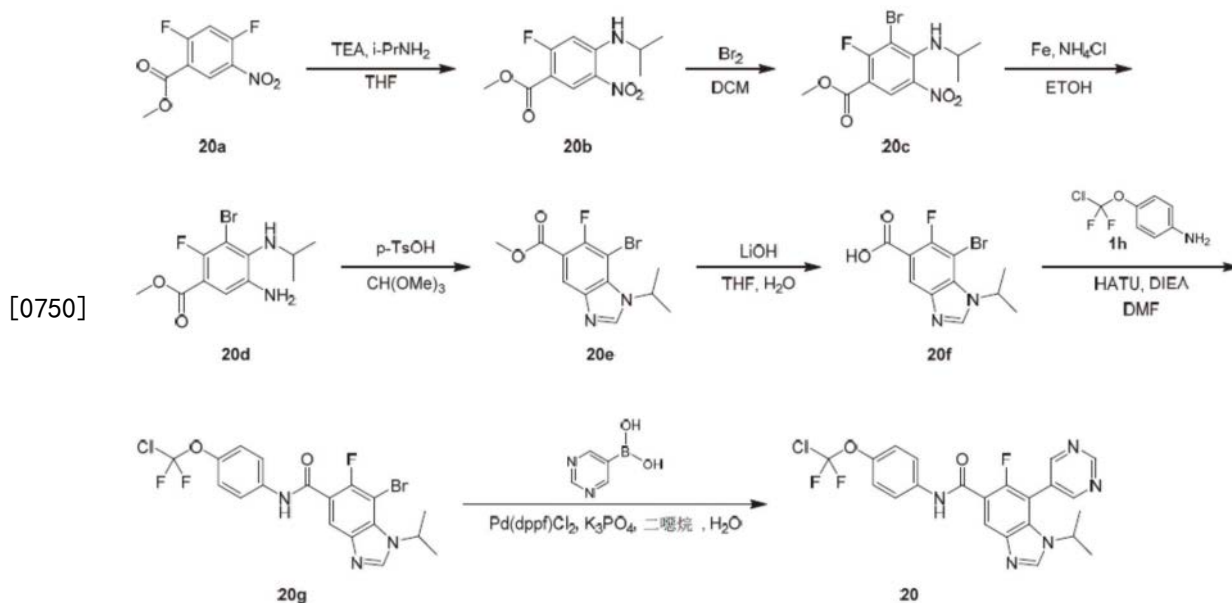
[0746] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-7-(嘧啶-5-基)-1-(硫杂环丁-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(19c)。在N₂下向7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-(硫杂环丁-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(19a, 130mg, 0.266mmol, 1eq)、嘧啶-5-基硼酸(以与2c类似的方式合成; 19b, 98.87mg, 0.798mmol, 3eq)、K₃PO₄ (169.38mg, 0.798mmol, 3eq) 于二噁烷 (2mL) 和 H₂O (0.2mL) 中的混合物中添加Pd (dppf)Cl₂ (19.46mg, 0.27mmol, 0.1eq)。在100℃下将混合物搅拌16小时。LCMS显示所需MS。将混合物倾倒入水中, 并且然后用EtOAc萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩, 从而产生粗产物。通过制备型TLC (乙酸乙酯: 甲醇=10:1, R_f =0.30) 纯化残余物, 从而得到白色固体状19c。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 9.36 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (br d, J=8.8Hz, 2H), 7.22 (br s, 2H), 5.06 (quin, J=8.2Hz, 1H), 3.63 (t, J=9.0Hz, 2H), 3.14 (t, J=9.0Hz, 2H)。

[0747] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-(1,1-二氧化基硫杂环丁-3-基)-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(19)。于0℃下将N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-7-(嘧啶-5-基)-1-(硫杂环丁-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(19c, 40mg, 0.082mmol, 1eq) 的混合物溶解于DCM (2mL) 中, 添加饱和碳酸氢钠水溶液和mCPBA (70.74mg, 0.328mmol, 80%纯度, 4eq)。将

反应混合物于15℃下搅拌16小时。LCMS显示所需MS。将混合物倾倒入水中,并且然后用EtOAc萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,从而产生所需产物。通过制备型TLC(乙酸乙酯:甲醇=10:1, R_f=0.37)纯化残余物,从而得到白色固体状标题化合物19。[M+1]⁺(C₂₂H₁₆ClF₂N₅O₄S)计算的MS质量要求m/z 520.1, LCMS实验值m/z 520.0。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.50(s, 1H), 9.38(s, 1H), 9.03(s, 2H), 8.83(s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.95(br d, J=8.8Hz, 2H), 7.88-7.77(m, 1H), 7.38(br d, J=8.6Hz, 2H), 4.94-4.83(m, 1H), 4.74(br d, J=13.2Hz, 2H), 4.41-4.26(m, 2H)。

[0748] 实例20

[0749] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-氟-1-异丙基-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺



[0751] 2-氟-4-(异丙基氨基)-5-硝基苯甲酸甲基酯(20b)。于15℃下向2,4-二氟-5-硝基苯甲酸甲基酯(20a, 2g, 9.21mmol, 1eq)于THF(10mL)中的溶液中逐滴添加TEA(2.80g, 27.63mmol, 3.85mL, 3eq),之后逐滴添加丙-2-胺(653.37mg, 11.05mmol, 949.67uL, 1.2eq)。将所得混合物于0℃下搅拌1hr。TLC(石油醚:EtOAc=5:1, R_f=0.50)指示20a完全消耗,并且检测到一个新的主斑点。用EtOAc(20mL×3)萃取水相。用盐水(30mL)洗涤合并的有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。产物未经进一步纯化即用于下一步骤中。获得黄色固体状化合物20b。¹H NMR(400MHz, CDCl₃-d) δ8.91(d, J=7.8Hz, 1H), 8.29(br d, J=4.9Hz, 1H), 6.52(d, J=13.7Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.83-3.70(m, 1H), 1.36(d, J=6.4Hz, 6H)。

[0752] 3-溴-2-氟-4-(异丙基氨基)-5-硝基苯甲酸甲基酯(20c)。向2-氟-4-(异丙基氨基)-5-硝基苯甲酸甲基酯(20b, 2g, 7.81mmol, 1eq)于DCM(5mL)中的溶液中添加Br₂(2.00g, 12.51mmol, 645.16uL, 1.60eq)。将混合物于0℃下搅拌1hr。TLC(石油醚:EtOAc=5:1, R_f=0.50)指示20b完全消耗。通过添加饱和Na₂SO₃(5mL)淬灭反应混合物。用H₂O(20mL)稀释残余物并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩,从而产生粗产物。通过硅胶管柱色谱(SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化残余物,从而得到黄色固体状20c。¹H NMR(400MHz, CDCl₃-d) δ8.72(d, J=7.3Hz, 1H), 4.49-4.34

(m, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.29-1.27 (m, 6H)。

[0753] 5-氨基-3-溴-2-氟-4-(异丙基氨基)苯甲酸甲基酯(20d)。向3-溴-2-氟-4-(异丙基氨基)-5-硝基苯甲酸甲基酯(20c, 1g, 2.98mmol, 1eq)于EtOH(20mL)中的溶液中添加Fe(1.67g, 29.84mmol, 10eq)和NH₄Cl(1.60g, 29.84mmol, 1.04mL, 10eq)。将混合物于80℃下搅拌6hr。TLC(石油醚:EtOAc=3:1)指示20c完全消耗。在减压下浓缩反应混合物。用H₂O(20mL)稀释残余物并用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩,从而产生粗产物。通过管柱色谱(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=10/1到1:1)纯化残余物。获得褐色油状化合物20d。¹H NMR(400MHz,CDCl₃-d) δ7.21 (d, J=6.8Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80-3.71 (m, 1H), 1.17 (d, J=6.4Hz, 6H)。

[0754] 7-溴-6-氟-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯(20e)。向5-氨基-3-溴-2-氟-4-(异丙基氨基)苯甲酸甲基酯(20d, 180mg, 0.590mmol, 1eq)于CH(OMe)₃(2mL)中的溶液中添加p-TsOH(10.16mg, 0.059mmol, 0.1eq)。在100℃下将混合物搅拌1.5hr。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1)指示20d完全消耗。在减压下浓缩反应混合物。用H₂O(20mL)稀释残余物并用EA(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩,从而产生粗产物。通过制备型TLC(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化残余物。获得白色固体状化合物20e。¹H NMR(400MHz,CDCl₃-d) δ8.34 (d, J=5.9Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 5.64 (quind, J=6.7, 13.4Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.65 (d, J=6.4Hz, 6H)。

[0755] 7-溴-6-氟-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(20f)。向7-溴-6-氟-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯(20e, 140mg, 0.444mmol, 1eq)于THF(5mL)、MeOH(5mL)和H₂O(2mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O(46.60mg, 1.11mmol, 2.5eq)。在50℃下将混合物搅拌12hr。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1)指示20e完全消耗。用HCl水溶液(1M)将混合物调节到pH=5且浓缩,从而产生白色固体状20f,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

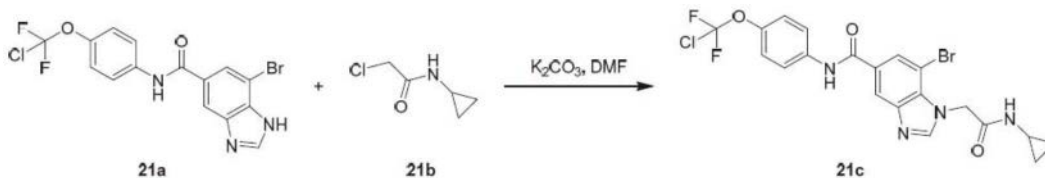
[0756] 7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-氟-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(20g)。向7-溴-6-氟-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(20f, 70mg, 0.232mmol, 1eq)于DMF(2mL)中的溶液中添加HATU(106.07mg, 0.279mmol, 1.2eq)、4-[氯(二氟)甲氧基]苯胺(1h, 49.50mg, 0.256mmol, 1.1eq)和DIEA(90.13mg, 0.697mmol, 121.47μL, 3eq)。在50℃下将混合物搅拌3hr。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1)指示20f完全消耗。在减压下浓缩反应混合物。用H₂O(10mL)稀释残余物并用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩,从而产生粗产物。通过管柱色谱(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=10/1到1:1)纯化残余物。获得白色固体状化合物20g。¹H NMR(400MHz,MeOD-d₄) δ8.57 (s, 1H), 8.01 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.30 (d, J=9.3Hz, 2H), 5.70 (td, J=6.7, 13.6Hz, 1H), 1.67 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0757] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-氟-1-异丙基-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(20)。向7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-氟-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(20g, 50mg, 0.105mmol, 1eq)于二噁烷(2.5mL)和H₂O(0.5mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl₂(7.68mg, 0.01mmol, 0.1eq)、嘧啶-5-基硼酸(38.99mg, 0.315mmol, 3eq)和K₃PO₄(66.80mg, 0.315mmol, 3eq)。将混合物于100℃下搅拌6hr。LC-MS显示20g完全消耗且检测到具有所需MS的一个主峰。浓缩混合物,从而产生粗产物。通过制备型HPLC(NH₄HCO₃条件,管柱:沃特世X桥150*50 10μ;移动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-MeOH];B%:55%-75%,12min)纯化

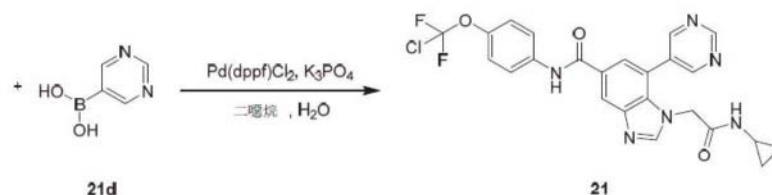
残余物,从而得到白色固体状标题化合物20。 $[M+H]^+$ ($C_{22}H_{17}ClF_3N_5O_2$) 计算的MS质量要求m/z 476.1, LCMS实验值m/z 476.1; ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3-d$) δ 9.42 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.74 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.44 (br d, J=15.7Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.96 (td, J=6.8, 13.3Hz, 1H), 1.38 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0758] 实例21

[0759] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-(2-(环丙基氨基)-2-氧代基乙基)-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺



[0760]



[0761] 7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-(2-(环丙基氨基)-2-氧代基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(21c)。在 N_2 下向7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(以与2c类似的方式合成; 21a, 80mg, 0.192mmol, 1eq)和2-氯-N-环丙基乙酰胺(21b, 30.78mg, 0.230mmol, 1.2eq)于DMF(1mL)中的混合物中添加 K_2CO_3 (18.58mg, 0.134mmol, 0.7eq)。将混合物于80℃下搅拌4小时。TLC(乙酸乙酯:甲醇=10:1, R_f =0.32)显示反应完成。将混合物倾倒入水(20mL)中,并且然后用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩,从而产生粗产物。通过制备型TLC(乙酸乙酯:甲醇=10:1, R_f =0.32)纯化残余物,从而产生白色固体状21c。 ^1H NMR (400MHz, $MeOD-d_4$) δ 8.21 (d, J=6.2Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.74 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.20 (br d, J=8.9Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 2.61 (dt, J=3.7, 7.5Hz, 1H), 0.65 (br d, J=5.1Hz, 2H), 0.46 (br d, J=2.4Hz, 2H)。

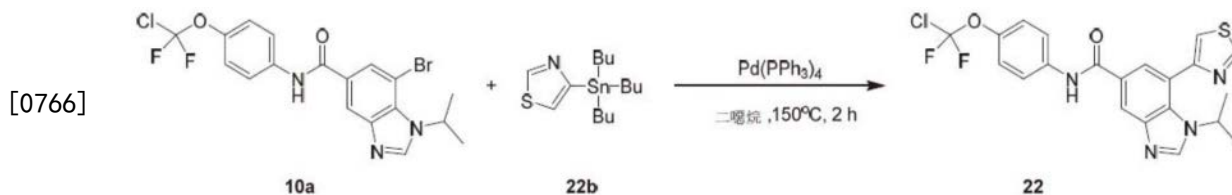
[0762] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-(2-(环丙基氨基)-2-氧代基乙基)-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(21)。向7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-(2-(环丙基氨基)-2-氧代基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(21c, 10mg, 0.019mmol, 1eq)和嘧啶-5-基硼酸(21d, 4.82mg, 0.039mmol, 2eq)于二噁烷(2mL)和 H_2O (0.4mL)中的溶液中添加Pd(dppf) Cl_2 (1.42mg, 1.95 μ mol, 0.1eq)和 K_3PO_4 (12.40mg, 0.058mmol, 3eq)。将反应混合物于100℃下搅拌6hr。LCMS显示检测到具有所需MS的峰。浓缩反应混合物,将残余物溶解于EtOAc(5mL)中且用 H_2O (2mL)和盐水(5mL)洗涤。浓缩有机层且通过制备型TLC(EtOAc:MeOH=5:1)纯化,从而得到白色固体状标题化合物21。 $[M+H]^+$ ($C_{24}H_{19}ClF_2N_6O_3$) 计算的MS质量要求m/z 513.1, LCMS实验值m/z 513.1。 ^1H NMR (400MHz, $MeOD-d_4$) δ 8.91 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.08 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 3H), 6.92 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.05 (tt, J=3.9, 7.2Hz, 1H), 0.31-0.21 (m, 2H), 0.01-0.00 (m, 2H)。

[0763] 实例22(一般程序I)

[0764] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-7-(噻唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰

胺

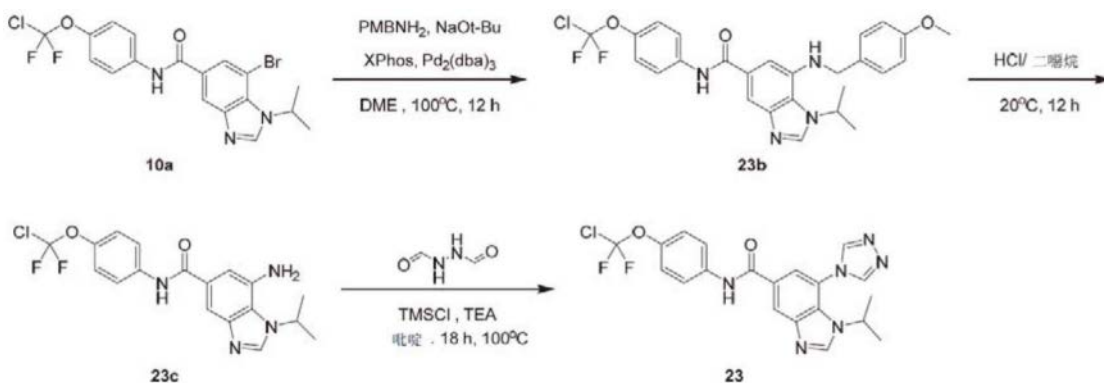
[0765] 标题化合物是使用与示意方案9中所概述类似的偶合反应来制备。所述一般程序I例示示意方案9且提供如应用于标题化合物的特定合成细节。



[0767] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-7-(噻唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (22). 向微波管中添加二噁烷 (4mL) 中的 7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (10a, 100mg, 0.218mmol, 1eq)、三丁基(噻唑-4-基)锡烷 (22b, 97.89mg, 0.262mmol, 1.2eq) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (25.19mg, 0.022mmol, 0.1eq)。在微波辐照下将密封管加热到 150°C 并保持 3hr。向反应混合物中添加水 (5mL), 并且用 EtOAc (10mL $\times$ 2) 萃取。浓缩合并的有机层, 并且通过制备型 HPLC (TFA 条件, 管柱: 卢纳 C18 100 $\times$ 30 5u; 移动相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 15% - 50%, 10min) 纯化粗制残余物, 从而得到黄色固体状标题化合物 22。[M+1]⁺ ($\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$) 计算的 MS 质量要求 m/z 463.1, LCMS 实验值 m/z 463.0。¹H NMR (400MHz, CDCl_3 -d) δ 8.95-8.91 (m, 1H), 8.86 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (br d, J=8.8Hz, 2H), 7.50 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.24-7.15 (m, 2H), 4.53 (td, J=6.6, 13.3Hz, 1H), 1.26 (d, J=6.6Hz, 6H)。

[0768] 实例23

[0769] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-7-(4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺



[0771] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-7-((4-甲氧基苄基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (23b). 向 7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (10a, 900mg, 1.96mmol) 于 DME (15mL) 中的混合物中添加 PMBNH₂ (323.00mg, 2.35mmol, 304.71uL)、NaOBu-t (565.70mg, 5.89mmol)、XPhos (93.54mg, 0.196mmol) 和 Pd₂(dba)₃ (179.68mg, 0.196mmol)。在 100°C 下在 N₂ 气氛下将混合物搅拌 12hr。LCMS 显示检测到具有所需 MS 的峰。在减压下浓缩反应混合物。用水 (5mL) 稀释残余物且用 EtOAc (5mL $\times$ 3) 萃取。用盐水 (5mL) 洗涤合并的有机层, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱 (石油醚/乙酸乙酯=3/1, 1/3) 纯化残余物, 从而得到黄色固体状 23b。[M+1]⁺ ($\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_3$) 计算的 MS 质量要求 m/z 515.2, LCMS 实验值 m/z 515.2。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.24 (s, 1H),

8.38-8.36 (m, 1H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.78 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.33 (br d, J=9.0Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.91 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.01-5.94 (m, 1H), 5.32-5.23 (m, 1H), 4.40 (br d, J=5.3Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.57 (d, J=6.5Hz, 6H)。

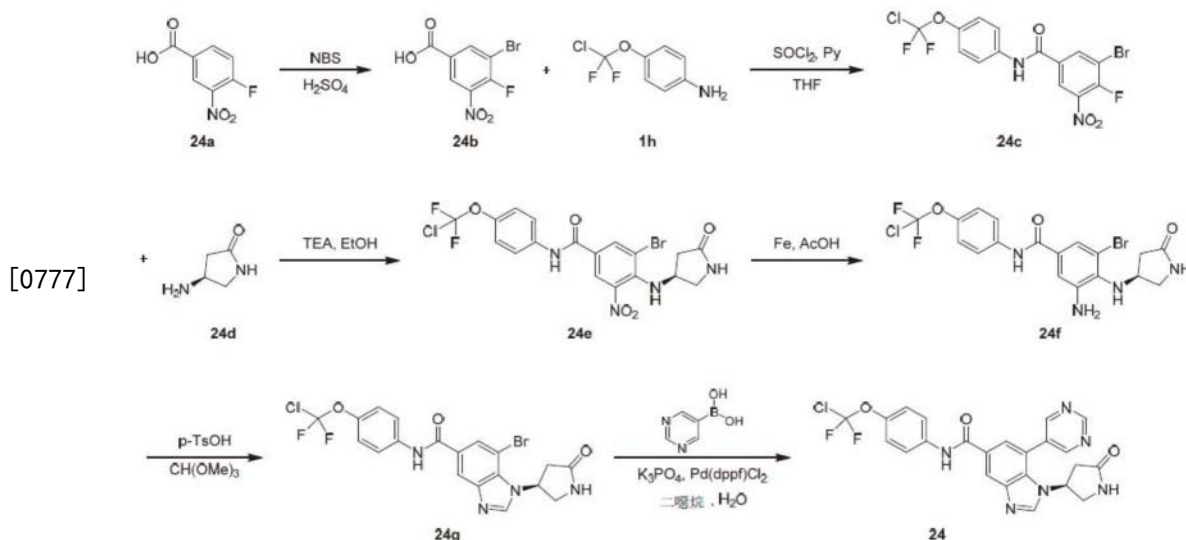
[0772] 7-氨基-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (23c)。将N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-7-((4-甲氧基苄基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (23b, 100mg, 0.194mmol) 于HCl/二噁烷 (40mL) 中的溶液于20℃下搅拌12hr。LCMS显示检测到所需MS。在减压下浓缩反应混合物。通过制备型HPLC (NH₄HCO₃条件, 管柱: 艾吉亚·达什内尔C18 150*25 5u; 移动相: [水 (10mM NH₄HCO₃) -ACN]; B%: 35%-65%, 10min) 纯化混合物, 从而产生黄色固体状23c。[M+1]⁺ (C₁₈H₁₇ClF₂N₄O₂) 计算的MS质量要求m/z 395.1, LCMS实验值m/z 395.1。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ8.34 (br s, 1H), 7.82 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.69 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.29 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.23 (d, J=1.6Hz, 1H), 5.25-5.12 (m, 1H), 1.66 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0773] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-7-(4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (23)。向7-氨基-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (23c, 14mg, 0.035mmol) 和N-甲酰胺基甲酰胺 (9.37mg, 0.106mmol) 于吡啶 (1.5mL) 中的溶液中添加氯-三甲基-硅烷 (57.79mg, 0.532mmol, 67.51uL) 和TEA (25.12mg, 0.248mmol, 34.55uL)。将混合物于100℃下搅拌18hr。LCMS显示23c完全消耗且检测到具有所需质量的一个主峰。在减压下浓缩反应混合物。通过制备型HPLC (管柱: 沃特世亚特兰蒂斯T3150*30*5um; 移动相: [水 (0.225%FA) -ACN]; B%: 20%-60%, 13min) 纯化残余物, 从而得到白色固体状标题化合物23。[M+1]⁺ (C₂₀H₁₇ClF₂N₆O₂) 计算的MS质量要求m/z 447.1, LCMS实验值m/z 447.1。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ8.50-8.45 (m, 3H), 8.23 (s, 2H), 7.91 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.29 (br d, J=9.3Hz, 2H), 3.74-3.61 (m, 1H), 1.45 (d, J=6.4Hz, 6H)。

[0774] 实例24(一般程序J)

[0775] (S)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-(5-氧代基吡咯烷-3-基)-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[0776] 所述一般程序J提供如应用于标题化合物的特定合成细节。额外化合物可根据此方法通过改变偶合剂来制备。



[0777] 3-溴-4-氟-5-硝基苯甲酸 (24b). 向4-氟-3-硝基苯甲酸 (24a, 5g, 27.01mmol) 于 H₂SO₄ (30mL) 中的溶液中添加 NBS (5.77g, 32.41mmol)。将混合物于 60℃ 下搅拌 6hr。在剧烈搅拌下将混合物逐滴添加到冰水 (2L) 中。过滤沉淀, 从而得到白色固体状 24b。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 8.72 (dd, J=2.2, 6.4Hz, 1H), 8.58 (dd, J=2.2, 5.5Hz, 1H)。

[0779] 3-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-氟-5-硝基苯甲酰胺 (24c)。将 3-溴-4-氟-5-硝基苯甲酸 (24b, 150mg, 0.568mmol) 于 SOCl₂ (2mL) 中的悬浮液于 60℃ 下搅拌 3 小时。浓缩混合物以获得白色固体状 3-溴-4-氟-5-硝基-苯甲酰氯 (214mg, 粗制)。在 N₂ 下向 4-(氯二氟甲氧基)苯胺 (1h, 146.64mg, 0.758mmol) 和吡啶 (89.89mg, 1.13mmol, 91.72uL) 于 THF (2mL) 中的混合物中添加 3-溴-4-氟-5-硝基-苯甲酰氯 (213.97mg, 0.758mmol)。将混合物于 20℃ 下搅拌 3 小时。LCMS 显示所需 MS。用乙酸乙酯 (2mL × 3) 萃取混合物, 将合并的有机层用盐水 (5mL × 2) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤且在真空中浓缩。通过制备型 TLC (SiO₂, 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1, R_f = 0.3) 纯化残余物。获得白色固体状化合物 24c。

[0780] (S)-3-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-硝基-4-((5-氧代基吡咯烷-3-基)氨基)苯甲酰胺 (24e)。向 3-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-氟-5-硝基苯甲酰胺 (24c, 100mg, 0.228mmol) 和 (4S)-4-氨基吡咯烷-2-酮 (24d, 22.78mg, 0.228mmol) 于 EtOH (2mL) 中的混合物中添加 TEA (69.06mg, 0.682mmol, 94.99uL)。将混合物于 50℃ 下搅拌 3h。LCMS 显示所需 MS。浓缩混合物且通过制备型 TLC (SiO₂, 石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1, R_f = 0.1) 纯化, 从而得到黄色固体状 24e。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 8.62 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.45 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.64 (br s, 1H), 3.80 (dd, J=6.8, 10.7Hz, 1H), 3.39 (dd, J=4.2, 10.7Hz, 1H), 2.80 (dd, J=7.9, 17.1Hz, 1H), 2.41 (dd, J=4.8, 17.1Hz, 1H)。

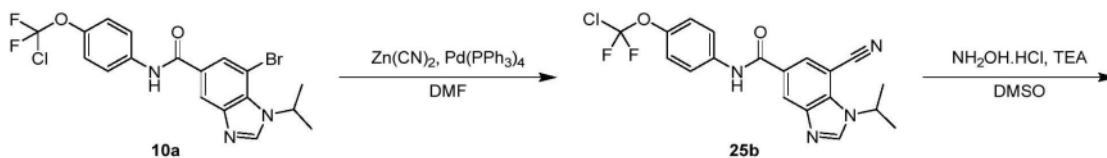
[0781] (S)-3-氨基-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-((5-氧代基吡咯烷-3-基)氨基)苯甲酰胺 (24f)。于 20℃ 下在 N₂ 下向 (S)-3-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-硝基-4-((5-氧代基吡咯烷-3-基)氨基)苯甲酰胺 (24e, 0.053g, 0.102mmol) 于 AcOH (1mL) 中的混合物中一次性添加 Fe (56.95mg, 1.02mmol), 并且将混合物于 35℃ 下搅拌 2 小时。LCMS 显示所需 MS。将混合物倾倒入饱和 NaHCO₃ 中且用乙酸乙酯 (5mL × 2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (5mL × 2) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤且在真空中浓缩, 从而产生黄色固体状 24f。

[0782] (S)-7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-(5-氧代基吡咯烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (24g) 于20℃下在N₂下向(S)-3-氨基-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-((5-氧代基吡咯烷-3-基)氨基)苯甲酰胺 (24f, 0.0358g, 73.11mmol) 于CH(OMe)₃ (2mL) 中的混合物中一次性添加TsOH (1.26mg, 7.31μmol), 并且将混合物于20℃下搅拌30min。LCMS显示所需MS。用乙酸乙酯 (3mL×2) 萃取混合物, 将合并的有机层用盐水 (5mL×2) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且在真空中浓缩, 以获得黄色固体状24g。

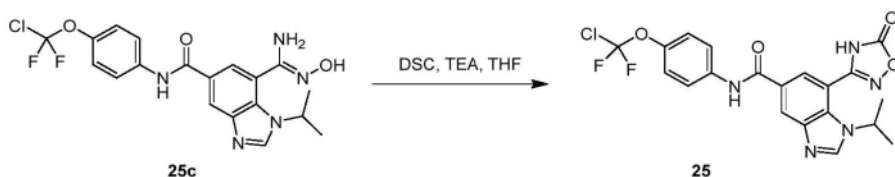
[0783] (S)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-(5-氧代基吡咯烷-3-基)-7-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (24) 在N₂下向(S)-7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-(5-氧代基吡咯烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (24g, 35.3mg, 0.071mmol) 和嘧啶-5-基硼酸 (17.51mg, 0.141mmol) 于H₂O (0.1mL) 和二噁烷 (1mL) 中的混合物中一次性添加Pd(dppf)Cl₂ (5.17mg, 7.06μmol)、K₃PO₄ (29.99mg, 0.141mmol)。在100℃下将混合物搅拌12小时。LCMS显示所需MS。用乙酸乙酯 (3mL×3) 萃取混合物, 将合并的有机层用盐水 (5mL×2) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且在真空中浓缩。通过制备型TLC (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=1:5, R_f=0.1) 纯化残余物, 从而得到褐色固体状标题化合物24。[M+1]⁺ (C₂₃H₁₇ClF₂N₆O₃) 计算的MS质量要求m/z 499.1, LCMS实验值m/z 499.1。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.39 (s, 1H), 8.90 (br s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.28 (br s, 2H), 6.12 (br s, 1H), 4.69 (br s, 1H), 3.65 (dd, J=6.5, 11.1Hz, 1H), 3.51 (br d, J=11.7Hz, 1H), 2.82-2.60 (m, 2H)。

[0784] 实例25

[0785] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-7-(5-氧代基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺



[0786]



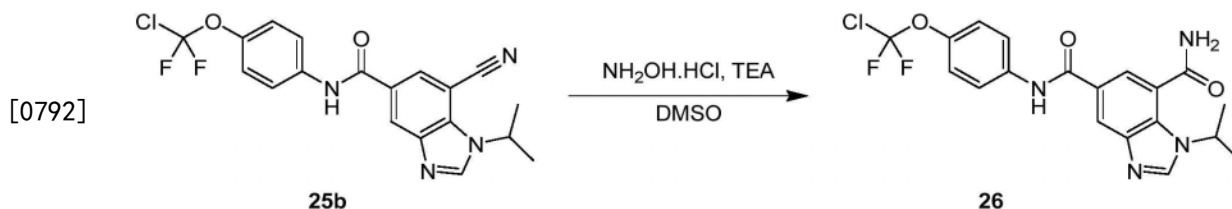
[0787] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-7-氰基-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (25b) 将7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (10a, 0.15g, 0.327mmol)、Zn(CN)₂ (57.60mg, 0.491mmol, 31.14μL) 和Pd(PPh₃)₄ (18.89mg, 0.016mmol) 于DMF (3mL) 中的溶液放入微波管中。将密封的管于150℃下在微波辐照下加热2h。LCMS显示所需MS。用乙酸乙酯 (2mL×3) 萃取混合物, 将合并的有机层用盐水 (5mL×2) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且在真空中浓缩。通过制备型TLC (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=0:1, R_f=0.67) 纯化残余物, 从而得到白色固体状1b。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 8.52 (s, 1H), 8.30-8.21 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.6Hz, 2H), 5.32 (spt, J=6.7Hz, 1H), 1.72 (d, J=6.6Hz, 6H)。

[0788] (Z)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-7-(N'-羟基亚氨甲酰基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(25c)。向N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-7-氰基-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(25b, 20mg, 0.049mmol)于DMF(3mL)中的溶液中添加 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (34.33mg, 0.494mmol)和TEA(49.99mg, 0.49mmol, 68.76 μL)。将混合物于75℃下搅拌12小时。LCMS显示所需MS。用乙酸乙酯(5mL $\times$ 3)萃取水相。用盐水(10mL $\times$ 2)洗涤合并的有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。通过制备型TLC(SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯=0:1, $R_f=0.5$)纯化残余物,从而得到白色固体状25c。 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_3$)计算的MS质量要求m/z 438.1, LCMS实验值m/z 438.3。

[0789] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-7-(5-氧代基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(25)。在 N_2 下向(Z)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-7-(N'-羟基亚氨甲酰基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(25c, 0.02g, 0.046mmol)于THF(2mL)中的溶液中添加碳酸双(2,5-二氧代基吡咯烷-1-基)酯(15.21mg, 0.059mmol)和TEA(9.24mg, 0.091mmol, 12.72 μL)。在60℃下将混合物搅拌12小时。LCMS显示所需MS。用乙酸乙酯(3mL $\times$ 3)萃取水相,将合并的有机层用盐水(5mL $\times$ 2)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且在真空中浓缩。通过制备型TLC(SiO_2 , 乙酸乙酯:甲醇=10:1, $R_f=0.1$)纯化残余物,从而产生黄色固体状标题化合物25。 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_4$)计算的MS质量要求m/z 464.1, LCMS实验值m/z 464.1; ^1H NMR(400MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8.55(s, 1H), 8.43(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.09(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.85(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.29(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 5.25(td, $J=6.6, 13.3\text{Hz}$, 1H), 1.53(d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H)。

[0790] 实例26

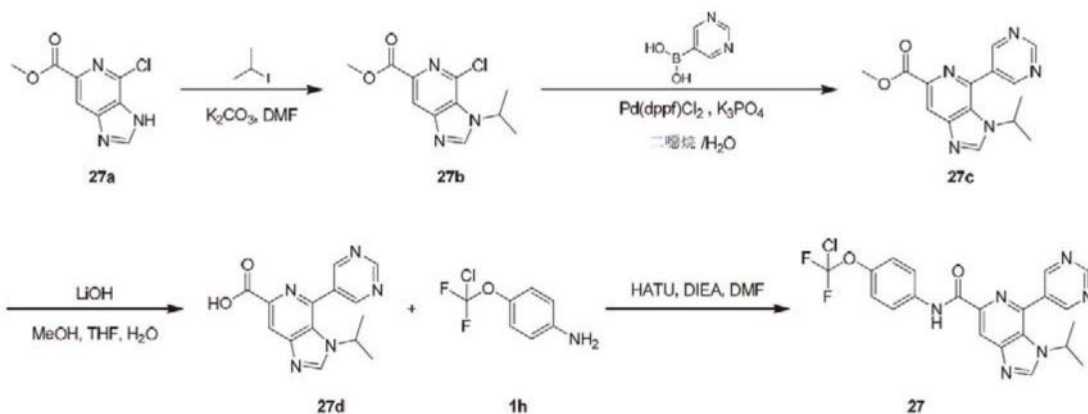
[0791] N^5 -(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5,7-二甲酰胺



[0793] N^5 -(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5,7-二甲酰胺(26)。向N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-7-氰基-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(25b, 30mg, 0.074mmol)于DMSO(3mL)中的溶液中添加 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (41.20mg, 0.593mmol)和TEA(13.86mg, 0.137mmol)。将混合物于80℃下搅拌12小时。LCMS显示所需MS。用乙酸乙酯(5mL $\times$ 3)萃取水相。用盐水(10mL $\times$ 2)洗涤合并的有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。通过制备型TLC(SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯=0:1, $R_f=0.5$)纯化残余物,从而得到白色固体状标题化合物26。 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_3$)计算的MS质量要求m/z 423.1, LCMS实验值m/z 423.0。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.48(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.48(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.27(s, 1H), 7.98(d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.97-7.94(m, 2H), 7.78(s, 1H), 7.37(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 5.09(quin, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 1.52(s, 3H), 1.50(s, 3H)。

[0794] 实例27

[0795] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-3-异丙基-4-(嘧啶-5-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酰胺



[0796]

[0797] 4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸甲基酯(27b).向4-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸甲基酯(27a,200mg,0.945mmol)和2-碘丙烷(482.01mg,2.84mmol,283.53uL)于DMF(3mL)中的溶液中添加 K_2CO_3 (391.88mg,2.84mmol)。将混合物于30℃下搅拌16hr.LCMS显示27a完全消耗且检测到所需MS。将混合物用水(5mL)稀释且用EtOAc(5mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩,从而产生残余物。通过制备型TLC(SiO_2 ,石油醚:乙酸乙酯=1:2)纯化残余物,从而得到白色固体状27c。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$ -d) δ 8.54(s,1H),8.30(s,1H),5.60-5.42(m,1H),4.04(s,3H),1.70(d, J =6.7Hz,6H)。

[0798] 3-异丙基-4-(喹啉-5-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸甲基酯(27c).向4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸甲基酯(27b,70mg,0.276mmol)和喹啉-5-基硼酸(68.38mg,0.552mmol)于二噁烷(1mL)和 H_2O (0.1mL)中的溶液中添加Pd(dppf) Cl_2 (20.19mg,27.59umol)和 K_3PO_4 (175.71mg,0.828mmol)。将混合物在110℃下在 N_2 下搅拌16hr.LCMS显示27b完全消耗且检测到所需MS。将混合物用水(5mL)稀释且用EtOAc(5mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩,从而产生残余物。通过制备型TLC(SiO_2 ,乙酸乙酯:甲醇=10:1)纯化残余物,从而得到白色固体状27c。 ^1H NMR(400MHz,MeOD- d_4) δ 9.36(s,1H),9.13(s,2H),8.82(s,1H),8.56(s,1H),4.36-4.23(m,1H),4.01(s,3H),1.45(d, J =6.6Hz,6H)。

[0799] 3-异丙基-4-(喹啉-5-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸(27d).向3-异丙基-4-(喹啉-5-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸甲基酯(27c,35mg,0.118mmol)于THF(0.5mL)、MeOH(0.5mL)和 H_2O (0.25mL)中的溶液中添加LiOH· H_2O (9.88mg,0.235mmol)。在20℃下将混合物搅拌2hr.TLC(乙酸乙酯:甲醇=10:1, R_f =0.0)显示27c完全消耗且检测到具有更大极性的一个新的主斑点。在真空中浓缩混合物。然后将混合物添加到 H_2O (3mL)中且将水相用HCl水溶液酸化到pH=5。在真空中浓缩混合物。产物未经进一步纯化即用于下一步骤中。获得白色固体状化合物27d。 ^1H NMR(400MHz,MeOD- d_4) δ 9.69(s,1H),9.46(s,1H),9.22(s,2H),8.80-8.67(m,1H),4.42(s,1H),1.50(d, J =6.6Hz,6H)。

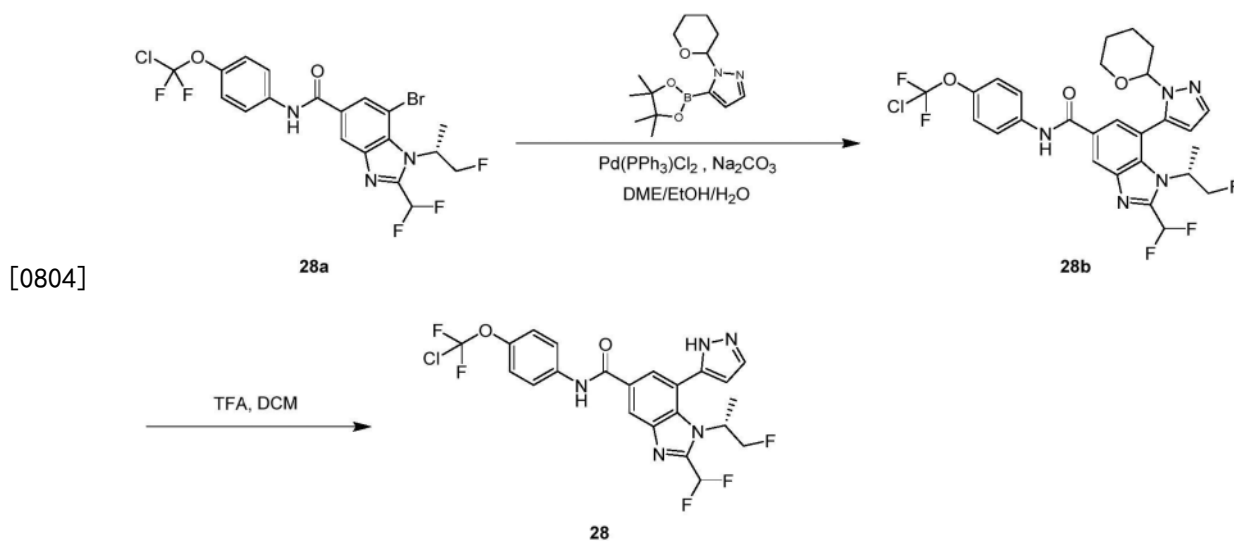
[0800] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-3-异丙基-4-(喹啉-5-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酰胺(27).向3-异丙基-4-(喹啉-5-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸(27d,32mg,0.113mmol)和1h(32.80mg,0.169mmol)于DMF(2mL)中的溶液中添加DIEA(43.80mg,0.339mmol,59.03uL)和HATU(51.54mg,0.136mmol)。在25℃下将混合物搅拌4hr.LCMS显示27d完全消耗且检测到所需MS。将混合物用水(5mL)稀释且用EtOAc(5mL×3)萃取。将合并的

有机层用盐水(5mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩,从而产生残余物。通过制备型TLC(SiO_2 ,石油醚:乙酸乙酯=0:1)纯化残余物,从而得到白色固体状27。 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_6\text{ClF}_2$)计算的MS质量要求 m/z 459.1,LCMS实验值 m/z 459.0。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.61(s,1H),9.42(s,1H),9.30(s,2H),8.94(s,1H),8.50(s,1H),8.05-7.95(m,2H),7.37(d, $J=9.0\text{Hz}$,2H),4.38-4.09(m,1H),1.38(d, $J=6.7\text{Hz}$,6H)。

[0801] 实例28(一般程序K)

[0802] (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(二氟甲基)-1-(1-氟丙-2-基)-7-(1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[0803] 所述一般程序K提供如应用于标题化合物的特定合成细节。额外化合物可根据此方法通过改变偶合剂来制备。



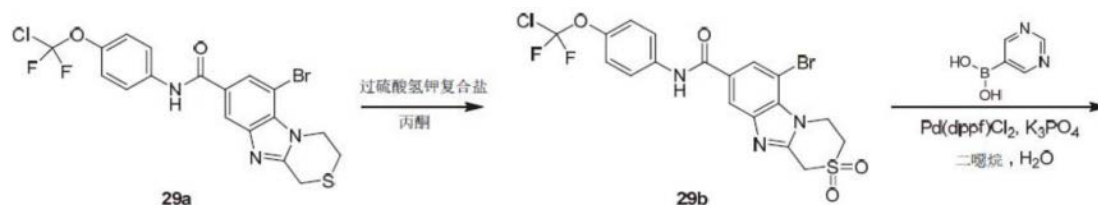
[0805] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(二氟甲基)-1-((R)-1-氟丙-2-基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(28b)。向(R)-7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(二氟甲基)-1-(1-氟丙-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(以与15g类似的方式合成;28a,30mg,0.057mmol)和1-四氢吡喃-2-基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑(63.38mg,0.228mmol)于DME(1.5mL)、EtOH(1.5mL)和 H_2O (0.3mL)中的溶液中添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4.00mg,5.70 μmol)、 Na_2CO_3 (12.07mg,0.114mmol)。在 80°C 下将混合物搅拌2hr。LCMS显示28a完全消耗且检测到所需MS。将混合物用水(5mL)稀释且用EtOAc(5mL $\times$ 3)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩,从而产生残余物。通过制备型TLC(SiO_2 ,石油醚:乙酸乙酯=2:1)纯化残余物,从而得到黄色固体状28b。

[0806] (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(二氟甲基)-1-(1-氟丙-2-基)-7-(1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(28)。向N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(二氟甲基)-1-((R)-1-氟丙-2-基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(28b,25mg,0.042mmol)于DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(1.54g,13.51mmol,1mL)。将混合物于 20°C 下搅拌1hr。LCMS显示28b完全消耗且检测到所需MS。将混合物用水(5mL)稀释且用EtOAc(5mL $\times$ 3)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩,从而产生残余物。通过制备型TLC(SiO_2 ,石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化残余物,从而得

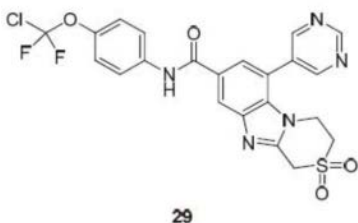
到白色固体状28。 $[M+H]^+$ ($C_{22}H_{17}O_2N_5ClF_5$) 计算的MS质量要求 m/z 514.1, LCMS实验值 m/z 514.1。 ^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 8.47 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.44-7.15 (m, 3H), 6.66 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.63-4.45 (m, 2H), 1.52 (br d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[0807] 实例29

[0808] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(嘧啶-5-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-甲酰胺2,2-二氧化物



[0809]



[0810] 6-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-甲酰胺2,2-二氧化物(29b)。向6-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-甲酰胺(以与8g类似的方式合成;29a,2mg,4.09 μ mol)于丙酮(0.5mL)和 H_2O (0.1mL)中的溶液中添加过硫酸氢钾复合盐(5.03mg,8.18 μ mol)。在20℃下将混合物搅拌24hr。TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1, $R_f=0.77$)指示29a完全消耗且检测到具有更大极性的一个新的主斑点。将反应物通过硫化钠淬灭。在减压下浓缩反应混合物以去除丙酮。用 H_2O (10mL)稀释残余物并用EtOAc(10mL $\times$ 3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩,从而产生残余物。通过制备型TLC(SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯=0:1)纯化残余物,从而得到褐色固体状29b。 ^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 8.18 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.20 (br d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.17-5.12 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.81-3.75 (m, 2H)。

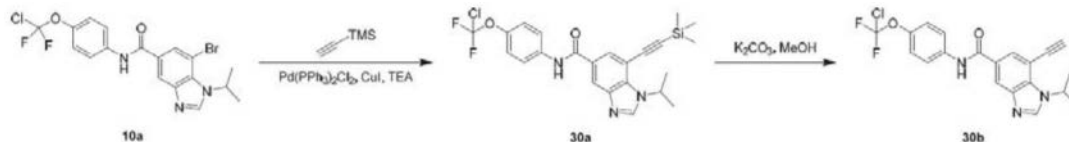
[0811] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(嘧啶-5-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-甲酰胺2,2-二氧化物(29)。将6-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-甲酰胺2,2-二氧化物(29b,6mg,0.012mmol)、嘧啶-5-基硼酸(4.28mg,0.035mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (843.09 μ g,1.15 μ mol)、 K_3PO_4 (7.34mg,0.035mmol)于二噁烷(1mL)和 H_2O (0.1mL)中的混合物脱气且用 N_2 吹扫三次,并且然后在 N_2 气氛下于110℃下将混合物搅拌16hr。TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1, $R_f=0.3$)指示29b完全消耗且检测到具有更大极性的一个新的主斑点。在减压下浓缩反应混合物以去除二噁烷。用 H_2O (1mL)稀释残余物并用乙酸乙酯(1mL $\times$ 3)萃取。将合并的有机层用盐水(1mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,从而产生残余物。通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1)纯化残余物,从而得到白色固体状29。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.49 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.45 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=9.3$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J=$

1.5Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.12 (br t, J=5.9Hz, 2H), 3.75 (br t, J=5.6Hz, 2H)。

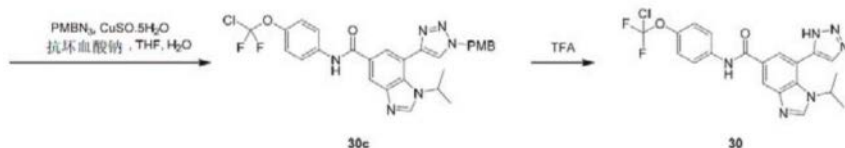
[0812] 实例30(一般程序L)

[0813] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-7-(1H-1,2,3-三唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[0814] 所述一般程序L提供如应用于标题化合物的特定合成细节。额外化合物可根据此方法通过改变偶合剂和/或去保护试剂来制备。



[0815]



[0816] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-7-((三甲基硅基)乙炔基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (30a)。在N₂下向7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (10a, 80mg, 0.174mmol) 和乙炔基(三甲基)硅烷 (85.65mg, 0.872mmol, 120.81uL) 于TEA (1mL) 中的混合物中添加CuI (3.32mg, 0.017mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (12.24mg, 0.017mmol), 将混合物于80℃下搅拌2小时。LCMS显示所需MS。向反应混合物中添加水且用乙酸乙酯 (5mL×3) 萃取混合物。用盐水 (10mL×2) 洗涤合并的有机层, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过制备型TLC (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=1:1, R_f=0.4) 纯化残余物, 从而产生白色固体状30a。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ8.31 (s, 1H), 8.15 (br d, J=7.2Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.75 (br d, J=8.9Hz, 2H), 7.30-7.27 (m, 2H), 5.65 (td, J=6.8, 13.4Hz, 1H), 1.66 (d, J=6.7Hz, 6H), 0.31 (s, 9H)。

[0817] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-7-乙炔基-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (30b)。向N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-7-((三甲基硅基)乙炔基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (30a, 70mg, 0.147mmol) 于MeOH (2mL) 中的混合物中添加K₂CO₃ (40.65mg, 0.294mmol, 2eq)。在20℃下将混合物搅拌0.5小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=1:1, R_f=0.5) 指示30a消耗, 并且检测到具有更大极性的一个新的主斑点。浓缩混合物且用乙酸乙酯 (5mL×3) 萃取。用盐水 (10mL×2) 洗涤合并的有机层, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过制备型TLC (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=0:1, R_f=0.5) 纯化残余物, 从而产生黄色固体状30b。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ8.33 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.22-8.13 (m, 2H), 8.06 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.29 (s, 2H), 5.68-5.49 (m, 1H), 3.44 (s, 1H), 1.66 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0818] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-7-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (30c)。在N₂下向N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-7-乙炔基-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (30b, 50mg, 0.124mmol) 和1-(叠氮基甲基)-4-甲氧

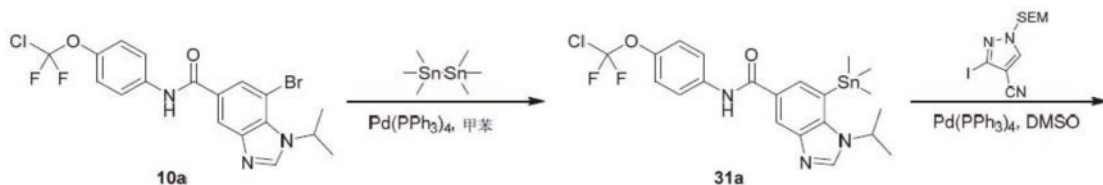
基-苯(22.23mg, 0.136mmol)于THF(1mL)、H₂O(1mL)中的混合物中添加CuSO₄·5H₂O(1.55mg, 6.19μmol)和(2R)-2-[(1S)-1,2-二羟基乙基]-4-羟基-5-氧代基-2H-咪唑-3-醇酸钠(2.45mg, 0.012mmol)。将混合物于20℃下搅拌3小时。LCMS显示所需MS。用乙酸乙酯(3mL×3)萃取混合物。用盐水(5mL×2)洗涤合并的有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。通过制备型TLC(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯=0:1, R_f=0.4)纯化残余物,从而产生黄色固体状30c。¹H NMR(400MHz, CDCl₃-d) δ8.28(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.09(br s, 1H), 7.79-7.66(m, 4H), 7.32(br d, J=8.4Hz, 2H), 7.26-7.25(m, 1H), 6.95(d, J=8.4Hz, 2H), 5.59(s, 2H), 5.11-5.02(m, 1H), 3.84(s, 3H), 1.36(d, J=6.7Hz, 6H)。

[0819] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-7-(1H-1,2,3-三唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(30)。将N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-7-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(30c, 40mg, 0.071mmol)于TFA(3mL)中的混合物于60℃下搅拌12小时。LCMS显示所需MS。浓缩混合物且用乙酸乙酯(5mL×3)萃取。用盐水(10mL×2)洗涤合并的有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。通过制备型TLC(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯=0:1, R_f=0.3)纯化残余物,从而产生灰白色固体状30。[M+1]⁺(C₂₀H₁₇ClF₂N₆O₂)计算的MS质量要求m/z 447.1, LCMS实验值m/z 447.0; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.47(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.48(d, J=1.3Hz, 1H), 8.31(br s, 1H), 7.95(d, J=9.0Hz, 2H), 7.85(d, J=1.3Hz, 1H), 7.36(d, J=9.0Hz, 2H), 4.63(br s, 1H), 1.32(d, J=6.6Hz, 6H)。

[0820] 实例31(一般程序M)

[0821] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-7-(4-氰基-1H-吡唑-3-基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[0822] 所述一般程序M提供如应用于标题化合物的特定合成细节。额外化合物可根据此方法通过改变偶合剂和/或去保护试剂来制备。



[0823]



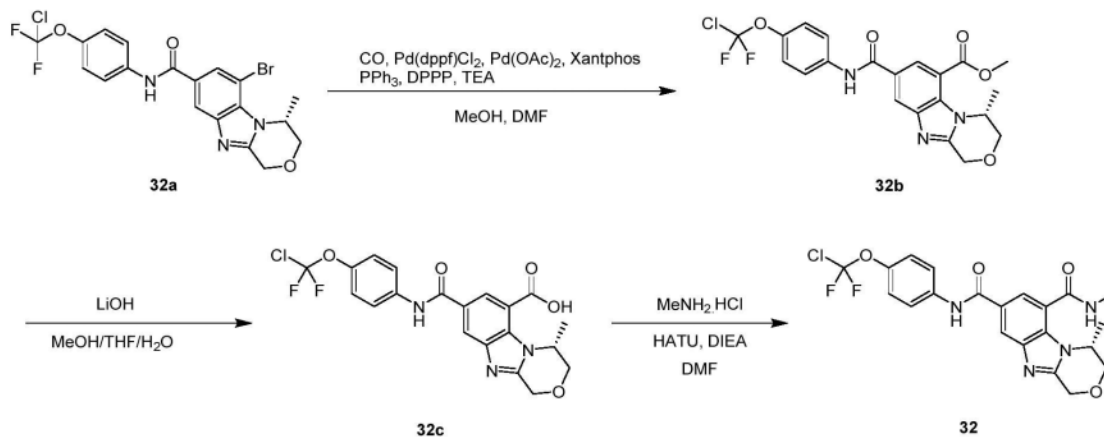
[0824] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-7-(三甲基锡烷基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(31a)。在N₂下向7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(10a, 94.7mg, 0.206mmol)和三甲基(三甲基锡烷基)锡烷(270.57mg, 0.826mmol, 171.25μL)于甲苯(3mL)中的混合物中添加Pd(PPh₃)₄(23.86mg, 0.021mmol)。在130℃下将混合物搅拌12小时。LCMS显示所需MS。向反应混合物中添加水且用乙酸乙酯(5mL×2)萃取混合物。用盐水(10mL×2)洗涤合并的有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。通过制备型TLC(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯=1:1, R_f=0.4)纯化残余物,从而产生无色油状31a。

[0825] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-7-(4-氰基-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(31b)。在N₂下向N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-7-(三甲基锡烷基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(31a, 50mg, 0.92mmol)和3-碘-1-(2-三甲基硅基乙氧基甲基)吡唑-4-甲腈(64.37mg, 0.184mmol)于DMSO(3mL)中的混合物中添加Pd(PPh₃)₄(10.65mg, 9.22μmol)。在100℃下将混合物搅拌12小时。LCMS显示所需MS。过滤混合物且用乙酸乙酯(3mL×3)和水萃取。用盐水(5mL×2)洗涤合并的有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。通过制备型TLC(SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=0:1, R_f=0.6)纯化残余物,从而得到黄色油状31b。[M+1]⁺(C₂₈H₃₁ClF₂N₆O₃Si)计算的MS质量要求m/z 601.2, LCMS实验值m/z 601.2。

[0826] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-7-(4-氰基-1H-吡唑-3-基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(31)。将N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-7-(4-氰基-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(31b, 20mg, 33.27μmol)于TFA(0.5mL)和DCM(0.5mL)中的混合物于20℃下搅拌2小时。LCMS显示所需MS。在减压下浓缩混合物。通过制备型TLC(SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=0:1, R_f=0.4)纯化残余物,从而产生黄色固体状31。[M+1]⁺(C₂₂H₁₇ClF₂N₆O₂)计算的MS质量要求m/z 471.1, LCMS实验值m/z 471.0; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ14.16(br s, 1H), 10.52(s, 1H), 8.90-8.78(m, 1H), 8.68(br s, 1H), 8.59(br s, 1H), 7.96(d, J=9.0Hz, 2H), 7.91(s, 1H), 7.37(br d, J=8.8Hz, 2H), 4.39(br s, 1H), 1.36(br d, J=6.7Hz, 6H)。

[0827] 实例32

[0828] (R)-N⁸-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-N⁶,4-二甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-6,8-二甲酰胺



[0830] (R)-8-((4-(氯二氟甲氧基)苯基)氨甲酰基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-甲酸甲基酯(32b)。在N₂下向(R)-6-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺(以与8g类似的方式合成; 32a, 50mg, 0.103mmol)于MeOH(1mL)和DMF(3mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl₂(15.03mg, 0.021mmol)、TEA(51.98mg, 0.514mmol, 71.50μL)、Pd(OAc)₂(4.61mg, 0.021mmol)、Xantphos(11.89mg, 0.021mmol)、PPh₃(5.39mg, 0.021mmol)和DPPP(8.47mg, 0.021mmol)。将悬浮液在真空下脱气并用CO吹扫若干次。将混合物在CO(2MPa)下于120℃下搅拌12小时。LCMS显示检测到所需ms。在减压下浓缩反应混合物。将残余物用H₂O(10mL)稀

释,并且用EtOAc (10mL×3) 萃取混合物。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩,从而产生残余物。通过制备型TLC (SiO₂, 乙酸乙酯:石油醚=3:1, R_f=0.3) 纯化残余物,从而得到褐色固体状标题化合物32b。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ8.53-8.42 (m, 2H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.30 (d, J=9.0Hz, 2H), 5.41 (br dd, J=1.8, 6.5Hz, 1H), 5.18-4.95 (m, 2H), 4.24-4.18 (m, 1H), 4.12-4.08 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.40 (d, J=6.5Hz, 3H)。

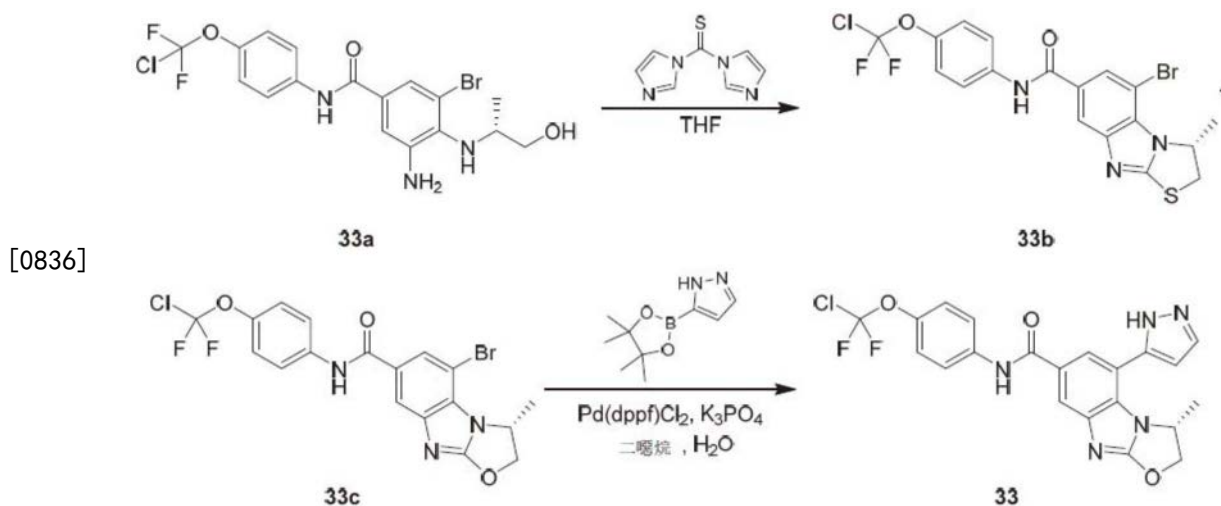
[0831] (R)-8-((4-(氯二氟甲氧基)苯基)氨甲酰基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-甲酸 (32c)。向(R)-8-((4-(氯二氟甲氧基)苯基)氨甲酰基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-甲酸甲基酯 (32b, 22mg, 0.047mmol) 于MeOH (1mL)、THF (1mL) 和H₂O (1mL) 中的溶液中添加LiOH·H₂O (7.93mg, 0.189mmol)。将混合物于50℃下搅拌5hr。LCMS显示检测到所需ms。在减压下浓缩反应混合物以去除溶剂。添加H₂O, 并且向混合物中逐滴添加1M HCl直到pH=5。浓缩混合物,从而产生粗产物,其未经纯化即用于下一步骤中。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.60 (s, 1H), 8.55 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.38 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.96 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.38 (d, J=9.0Hz, 2H), 5.38-5.26 (m, 1H), 5.16-4.90 (m, 2H), 4.29-3.98 (m, 2H), 1.31 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[0832] (R)-N⁸-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-N⁶,4-二甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-6,8-二甲酰胺 (32)。向(R)-8-((4-(氯二氟甲氧基)苯基)氨甲酰基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-6-甲酸 (32c, 21mg, 0.046mmol) 和甲胺盐酸盐 (31.38mg, 0.465mmol) 于DMF (2mL) 中的溶液中添加HATU (53.02mg, 0.139umol) 和DIEA (48.06mg, 0.372mmol, 64.77uL)。在20℃下将混合物搅拌24hr。LCMS显示检测到所需ms。在减压下浓缩反应混合物以去除溶剂。用H₂O (5mL) 稀释残余物并用EtOAc (5mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩,从而产生残余物。通过制备型TLC (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=0:1, R_f=0.60) 纯化残余物,从而得到白色固体状标题化合物32。 $[M+1]^+$ (C₂₁H₁₉ClF₂N₄O₄) 计算的MS质量要求m/z 465.1, LCMS实验值m/z 465.1。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.50 (s, 1H), 8.85-8.73 (m, 1H), 8.42 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.04-7.90 (m, 3H), 7.37 (d, J=9.0Hz, 2H), 5.13-4.89 (m, 3H), 4.18-3.95 (m, 2H), 2.87 (d, J=4.6Hz, 3H), 1.28 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[0833] 实例33 (一般程序N)

[0834] (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-3-甲基-5-(1H-吡唑-5-基)-2,3-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噁嗪-7-甲酰胺

[0835] 所述一般程序N提供如应用于标题化合物的特定合成细节。额外化合物可根据此方法通过改变偶合剂来制备。



[0837] (R)-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-3-甲基-2,3-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺 (33b) 和 (R)-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-3-甲基-2,3-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺 (33c). 将 (R)-1-(3-氨基-5-溴-4-((1-羟基丙-2-基)氨基)苯基)-2-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)乙酮 (以与6c类似的方式合成; 33a, 330mg, 0.71mmol) 和二(咪唑-1-基)甲烷硫酮 (379.68mg, 2.13mmol) 于 THF (15mL) 中的溶液于 15℃ 下搅拌 16hr. TLC (石油醚:乙酸乙酯=0:1, R_f =0.6) 显示生成两个新的斑点. LCMS 显示检测到具有 33b 和 33c 的 MS 的两个峰. 浓缩混合物. 通过硅胶管柱色谱 (石油醚:乙酸乙酯=3:1~0:1) 纯化粗产物, 从而产生黄色固体状 33b. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 8.14 (s, 1H), 7.99 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.93 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.28 (br s, 1H), 7.26 (br s, 1H), 5.39 (quin, J=6.5Hz, 1H), 4.35-4.24 (m, 1H), 3.48 (d, J=11.1Hz, 1H), 1.57 (d, J=6.4Hz, 3H). 通过硅胶管柱色谱 (石油醚:乙酸乙酯=3:1~0:1) 进一步纯化一批粗产物, 从而产生无色固体状 33c. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 8.49 (s, 1H), 8.02 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.92 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.28 (br s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.37 (quin, J=6.6Hz, 1H), 4.26 (dd, J=7.2, 11.1Hz, 1H), 4.13 (q, J=7.2Hz, 1H), 3.46 (d, J=11.0Hz, 1H), 1.56 (d, J=6.4Hz, 3H).

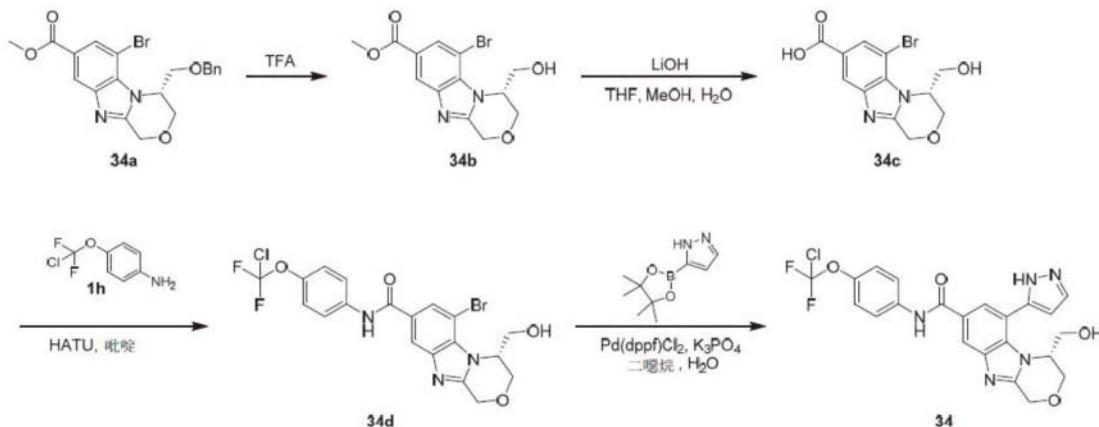
[0838] (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-3-甲基-5-(1H-吡唑-5-基)-2,3-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺 (33). 将 (R)-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-3-甲基-2,3-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺 (33c, 20mg, 0.042mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (32.84mg, 0.169mmol)、K₃PO₄ (26.94mg, 0.127mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (6.19mg, 8.46μmol) 和 Boc₂O (4.62mg, 0.021μmol, 4.86μL) 于二噁烷 (2mL) 和 H₂O (0.2mL) 中的混合物脱气且用 N₂ 吹扫 3 次、将混合物在 110℃ 下在 N₂ 气氛下搅拌 16hr. LCMS 显示剩余 33c. 向此混合物中添加 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (24.63mg, 0.127mmol)、K₃PO₄ (17.96mg, 0.085mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (6.19mg, 8.46μmol). 在 110℃ 下在 N₂ 气氛下将混合物搅拌 4hr. LCMS 显示检测到具有所需 MS 的峰. TLC (乙酸乙酯:甲醇=10:1, R_f =0.48) 显示生成新的斑点. 浓缩反应混合物并添加 H₂O (10mL). 用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取混合物. 用盐水 (10mL) 洗涤合并的有机层, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在真空中浓缩. 通过制备型 TLC (乙酸乙酯:甲醇=10:1, R_f =0.48) 纯化粗产物, 从而产生粗产物, 通过制备型 TLC (DCM:甲醇=10:1, R_f =0.5) 对其进一步纯化, 从而产

生白色固体状33。 $[M+1]^+$ ($C_{21}H_{16}ClF_2N_5O_3$) 计算的MS质量要求m/z 460.1, LCMS实验值m/z 460.1。 ^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 8.00 (br d, J=9.7Hz, 2H), 7.88-7.81 (m, 3H), 7.29 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.79 (br s, 1H), 5.29 (br d, J=7.9Hz, 2H), 4.79 (br d, J=5.7Hz, 1H), 1.00 (br d, J=4.9Hz, 3H)。

[0839] 实例34(一般程序0)

[0840] (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(羟基甲基)-6-(1H-吡唑-5-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺

[0841] 所述一般程序0提供如应用于标题化合物的特定合成细节。额外化合物可根据此方法通过改变偶合剂和/或去保护试剂来制备。



[0843] (R)-6-溴-4-(羟基甲基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酸甲基酯(34b)。将(R)-4-((苄基氧基)甲基)-6-溴-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酸甲基酯(以与8e类似的方式合成;34a, 1.2g, 2.78mmol)于TFA(10mL)中的溶液于75℃下搅拌16小时。LCMS显示所需MS。浓缩混合物,从而得到黄色油状34b。 $[M+1]^+$ ($C_{13}H_{13}BrN_2O_4$) 计算的MS质量要求m/z 341.0, LCMS实验值m/z 341.0。

[0844] (R)-6-溴-4-(羟基甲基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酸(34c)。向(R)-6-溴-4-(羟基甲基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酸甲基酯(34b, 0.95g, 2.78mmol)于THF(5mL)、MeOH(5mL)和 H_2O (1mL)中的溶液中添加LiOH· H_2O (233.71mg, 5.57mmol)。将混合物于50℃下搅拌1小时。LCMS显示所需MS。浓缩混合物且将残余物溶解于水(5mL)中。将悬浮液用乙酸乙酯(10mL×2)萃取且向水相中逐滴添加HCl(1M)直到pH=3。通过过滤收集沉淀的固体且干燥,从而得到白色固体状34c。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.95 (d, J=1.2Hz, 1H), 5.45-5.36 (m, 1H), 5.13-5.05 (m, 1H), 4.97-4.88 (m, 1H), 4.38 (d, J=12.1Hz, 1H), 4.02 (br d, J=11.9Hz, 1H), 3.90 (br d, J=10.1Hz, 1H), 3.67 (dt, J=5.9, 10.1Hz, 1H)。

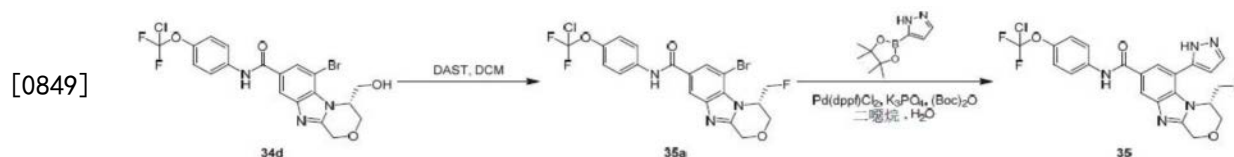
[0845] (R)-6-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(羟基甲基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺(34d)。向(R)-6-溴-4-(羟基甲基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酸(34c, 0.85g, 2.60mmol)和4-(氯二氟甲氧基)苯胺(1h, 528.13mg, 2.73mmol)于吡啶(10mL)中的混合物中添加HATU(1.48g, 3.90mmol)。将混合物于40℃下搅拌6小时。LCMS显示所需MS。将反应混合物倾倒入水(30mL)中且用乙酸乙酯(50mL×3)萃取混合物。用盐水(100mL×2)洗涤合并的有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。通过管柱色谱(SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯=100:1到0:1, R_f =0.4)纯化残余物,从

而产生白色固体状34d。 $[M+1]^+$ ($C_{19}H_{15}BrClF_2N_3O_4$) 计算的质量要求 m/z 502.0, LCMS实验值 m/z 502.0; ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ -d) δ 8.10 (brs, 1H), 8.04 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.28 (s, 2H), 5.16 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.94 (d, $J=16.3$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J=2.8, 10.5$ Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 2.27 (br s, 1H)。

[0846] (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(羟基甲基)-6-(1H-吡唑-5-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺(34)。在 N_2 下向(R)-6-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(羟基甲基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺(34d, 0.5g, 0.995mmol)和嘧啶-5-基硼酸(369.72mg, 2.98mmol)于二噁烷(5mL)、 H_2O (0.5mL)中的混合物中添加 K_3PO_4 (422.27mg, 1.99mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (72.78mg, 0.099mmol)、 $(Boc)_2O$ (217.08mg, 0.995mmol, 228.51uL)。在110℃下将混合物搅拌16小时。LCMS显示所需MS。过滤混合物且浓缩。通过管柱色谱(SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯=100:1到0:1, $R_f=0.3$)纯化残余物, 从而产生黄色固体状34。 $[M+1]^+$ ($C_{22}H_{18}ClF_2N_5O_4$) 计算的质量要求 m/z 490.1, LCMS实验值 m/z 490.1; ^1H NMR (400MHz, $MeOD$ - d_4) δ 8.29 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (br d, $J=8.6$ Hz, 3H), 7.30 (br d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.71 (br s, 1H), 5.17-4.93 (m, 2H), 4.37 (br d, $J=12.2$ Hz, 1H), 4.08 (br d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.53-3.40 (m, 2H)。

[0847] 实例35

[0848] (S)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(氟甲基)-6-(1H-吡唑-5-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺



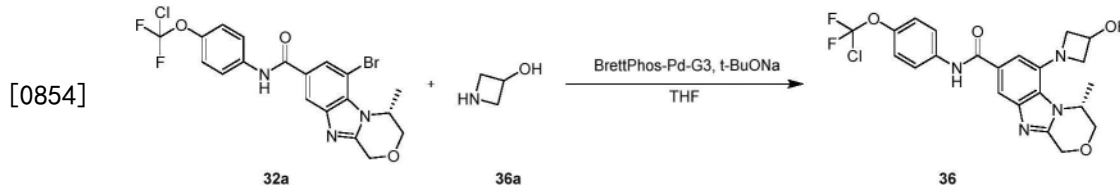
[0850] (S)-6-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(氟甲基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺(35a)。于0℃下在 N_2 下向(R)-6-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(羟基甲基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺(34d, 0.03g, 0.06mmol)于DCM(2mL)中的混合物中添加DAST(19.24mg, 0.119mmol, 15.77uL)。将混合物于25℃下搅拌8小时。LCMS显示所需MS。通过制备型TLC(SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯=0:1, $R_f=0.6$)纯化粗产物, 从而产生白色固体状35a。 $[M+1]^+$ ($C_{19}H_{14}BrClF_3N_3O_3$) 计算的MS质量要求 m/z 504.0, LCMS实验值 m/z 504.0。

[0851] (S)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(氟甲基)-6-(1H-吡唑-5-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺(35)。向(S)-6-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(氟甲基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺(35a, 10mg, 0.02mmol)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(11.53mg, 0.059mmol)于二噁烷(2mL)和 H_2O (0.2mL)中的混合物中添加 $(Boc)_2O$ (4.32mg, 0.02mmol, 4.55uL)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (1.45mg, 1.98umol)、 K_3PO_4 (12.62mg, 0.059mmol)。在110℃下将混合物搅拌12小时。LCMS显示所需MS。过滤混合物且浓缩。通过制备型HPLC(管柱: 纳-微克罗马斯尔C18 100*30mm 5um; 移动相: [水(0.1% TFA)-ACN]; B%: 36%-53%, 10min)纯化残余物, 从而产生白色固体状35。 $[M+1]^+$ ($C_{22}H_{17}ClF_3N_5O_3$) 计算的MS质量要求 m/z 492.1, LCMS实验

值 m/z 492.1; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 -d) δ 8.21 (br s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80-7.73 (m, 3H), 7.29 (s, 2H), 6.68 (br s, 1H), 5.33 (br s, 1H), 5.18 (br d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 5.05-4.92 (m, 1H), 4.49-4.27 (m, 2H), 4.17-3.98 (m, 2H)。

[0852] 实例36

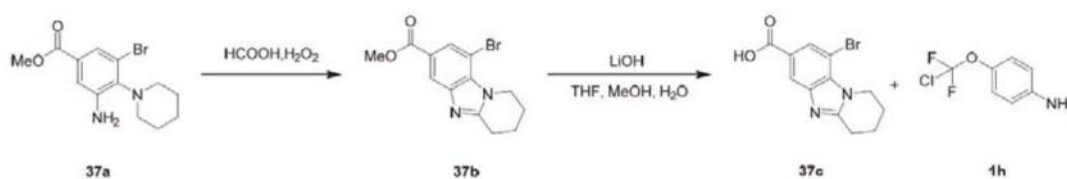
[0853] (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羟基氮杂环丁-1-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺



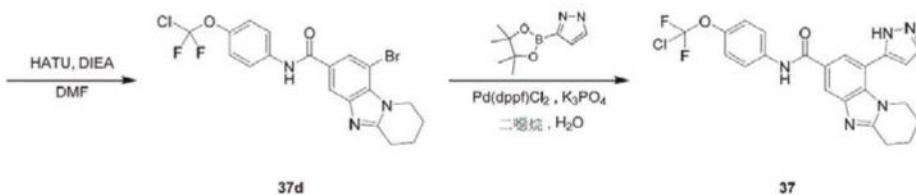
[0855] (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羟基氮杂环丁-1-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺(36)。在 N_2 下向(R)-6-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺(32a, 20mg, 0.041mmol)、氮杂环丁-3-醇(36a, 15.02mg, 0.205mmol)于THF(0.8mL)中的混合物中添加BrettPhos Pd G3(3.73mg, 4.11 μmol)和 $t\text{-BuONa}$ (2M, 41.09 μL)。将混合物于 100°C 下在密封管中搅拌16hr。LCMS显示具有所需MS的峰。TLC(乙酸乙酯:甲醇=10:1, $R_f=0.47$)显示生成新的斑点。浓缩反应混合物。通过制备型TLC(乙酸乙酯:甲醇=10:1, $R_f=0.47$)纯化粗产物,通过制备型HPLC(管柱:沃特世X桥150*25 5 μ ;移动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:25%-55%, 7min)对其进一步纯化,从而得到白色固体状36。 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_4$)计算的MS质量要求 m/z 479.1, LCMS实验值 m/z 479.1; ^1H NMR (400MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 7.91 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.54 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 5.05-4.99 (m, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.36 (br t, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 4.22 (dd, $J=3.3, 12.0\text{Hz}$, 1H), 4.10-4.04 (m, 2H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.54 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 1.56 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。

[0856] 实例37

[0857] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-9-(1H-吡唑-5-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺



[0858]



[0859] 9-溴-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲基酯(37b)。向3-氨基-5-溴-4-(哌啶-1-基)苯甲酸甲基酯(以与1d类似的方式合成;37a, 160mg, 0.511mmol)于

甲酸(3mL)中的溶液中添加 H_2O_2 (521.32mg, 4.60mmol, 441.79 μL , 30%纯度)。将混合物于回流温度下加热40min。LCMS显示37a完全消耗且检测到具有所需质量的一个主峰。TLC(石油醚:乙酸乙酯=2:1, R_f =0.20)指示反应物完全消耗且形成一个新的斑点。在减压下浓缩混合物。将残余物溶解于乙酸乙酯(30mL)中。将有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液(10mL $\times$ 3)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩。通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=2:1, R_f =0.20)纯化粗产物, 从而得到白色固体状37b。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 -d) δ 8.24-8.18 (m, 1H), 8.00 (d, J =1.3Hz, 1H), 4.61-4.55 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H)。

[0860] 9-溴-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(37c)。向9-溴-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲基酯(37b, 50mg, 0.162mmol)于MeOH(1mL)、 H_2O (1mL)和THF(1mL)中的溶液中添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (13.57mg, 0.323mmol)。在50℃下将混合物搅拌2hr。LCMS显示37b完全消耗且检测到具有所需质量的一个主峰。浓缩混合物以去除THF和MeOH。然后向反应混合物中逐滴水中的1M HCl直到pH=5。过滤悬浮液, 并且将滤饼用 H_2O (1mL)洗涤且干燥, 从而得到白色固体状37。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 -d) δ 8.34 (d, J =1.3Hz, 1H), 8.31 (d, J =1.2Hz, 1H), 4.87-4.84 (m, 2H), 3.32-3.32 (m, 2H), 2.28-2.06 (m, 4H)。

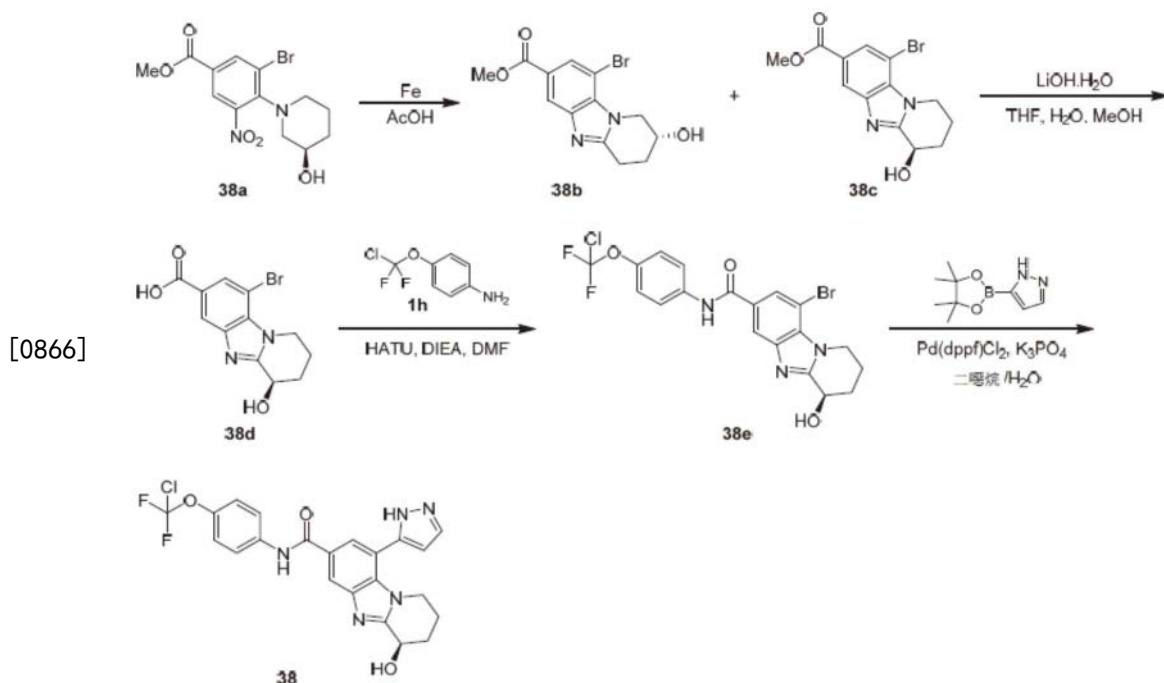
[0861] 9-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺(37d)。向9-溴-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(37c, 47mg, 0.159mmol)于DMF(4mL)中的溶液中添加HATU(72.66mg, 0.191mmol)、DIEA(61.75mg, 0.478mmol, 83.22 μL)和4-(氯二氟甲氧基)苯胺(1h, 61.66mg, 0.319 μmol)。将混合物于15℃下搅拌16hr。LCMS显示37c完全消耗且检测到具有所需质量的一个主峰。TLC(乙酸乙酯:甲醇=10:1, R_f =0.36)指示37c完全消耗且形成一个新的斑点。向混合物中添加 H_2O (20mL)。用乙酸乙酯(10mL $\times$ 3)萃取混合物。用盐水(20mL)洗涤合并的有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过制备型TLC(乙酸乙酯:甲醇=10:1, R_f =0.36)纯化粗产物, 从而得到白色油状37d。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 -d) δ 8.01 (d, J =1.5Hz, 1H), 7.96 (d, J =1.5Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.15 (d, J =8.8Hz, 2H), 4.60 (t, J =6.2Hz, 2H), 3.02 (t, J =6.5Hz, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 2H)。

[0862] N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-9-(1H-吡唑-5-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺(37)。将9-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺(37d, 20mg, 0.042mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(24.73mg, 0.127mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (3.11mg, 4.25 μmol)和 K_3PO_4 (27.06mg, 0.127mmol)于二噁烷(1mL)和 H_2O (0.1mL)中的混合物脱气且用 N_2 吹扫3次。将混合物在110℃下在 N_2 气氛下搅拌16hr。LCMS显示37d完全消耗且检测到具有所需质量的一个主峰。TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1, R_f =0.44)指示37d完全消耗且形成一个新的斑点。浓缩混合物且添加 H_2O (10mL)。用乙酸乙酯(10mL $\times$ 3)萃取混合物。用盐水(10mL)洗涤合并的有机层, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过制备型TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1, R_f =0.30)纯化粗产物, 从而得到白色固体状37。 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_2$)计算的MS质量要求 m/z 458.1, LCMS实验值 m/z 458.1; ^1H NMR (400MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8.26-8.23 (m, 1H), 7.86-7.81 (m, 4H), 7.29 (d, 2H, J =9.0Hz), 6.62 (s, 1H), 3.86 (br s, 2H), 3.12 (br t, 2H, J =6.1Hz), 1.99 (br s, 4H)。

[0863] 实例38(一般程序P)

[0864] (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-9-(1H-吡唑-5-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺

[0865] 标题化合物是根据示意方案10制备。所述一般程序P例示示意方案10且提供如应用于标题化合物的特定合成细节。



[0867] (R)-9-溴-2-羟基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲基酯 (39b) 和 (R)-9-溴-4-羟基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲基酯 (38c). 将甲基 (R)-3-溴-4-(3-羟基哌啶-1-基)-5-硝基苯甲酸甲基酯 (以与1d类似的方式合成; 38a, 100mg, 0.278mmol) 于 AcOH (3mL) 中的溶液于 30℃ 下搅拌。经 32hr 向反应混合物中逐份缓慢添加铁粉 (155.48mg, 2.78mmol)。TLC (乙酸乙酯: 甲醇 = 10:1, R_f = 0.37) 显示生成两个新的斑点。LCMS 显示检测到具有所需 MS 的两个峰。过滤反应混合物, 并且将滤液分配在乙酸乙酯 (50mL) 与 H₂O (50mL) 之间。将分离的有机层用水 (50mL × 3) 洗涤, 并且然后用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (30mL × 3) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥且蒸发到干燥。通过制备型 TLC (乙酸乙酯: 甲醇 = 10:1, R_f = 0.3) 纯化粗产物, 从而产生黄色固体状 38b。¹H NMR (400MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.16 (d, J = 1.1Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.3Hz, 1H), 4.82-4.74 (m, 1H), 4.69-4.61 (m, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.25 (dd, J = 6.7, 9.8Hz, 1H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.20-2.09 (m, 2H)。通过制备型 TLC (乙酸乙酯: 甲醇 = 10:1, R_f = 0.37) 纯化粗产物, 从而产生获得黄色固体状 38c。¹H NMR (400MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.27 (d, J = 0.9Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.1Hz, 1H), 4.97 (t, J = 5.4Hz, 1H), 4.79-4.70 (m, 1H), 4.65-4.52 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.38 (br dd, J = 6.8, 13.5Hz, 1H), 2.26-2.04 (m, 3H)。

[0868] (R)-9-溴-4-羟基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸 (38d)。向 (R)-9-溴-4-羟基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲基酯 (38c, 25mg, 0.077mmol) 于 MeOH (1mL)、H₂O (1mL) 和 THF (1mL) 中的溶液中添加 LiOH·H₂O (6.45mg, 0.154mmol)。将混合物于 50℃ 下搅拌 2hr。TLC (乙酸乙酯: 甲醇 = 10:1, R_f = 0.0) 显示生成新

的斑点。浓缩混合物以去除溶剂。向反应混合物中逐滴添加1M HCl直到pH=5。浓缩混合物，并且粗产物未经进一步纯化即用于下一步骤中。

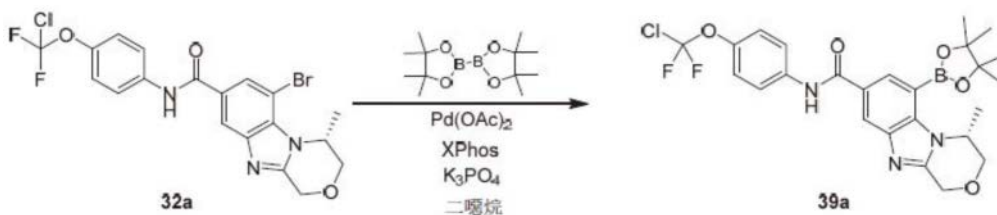
[0869] (R)-9-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺(38e)。向(R)-9-溴-4-羟基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(38d, 30mg, 0.096mmol)于DMF(2mL)中的溶液中添加HATU(54.99mg, 0.145mmol)、DIEA(124.62mg, 0.964mmol, 167.95uL)和4-[氯(二氟)甲氧基]苯胺(1h, 28.00mg, 0.145mmol)。将混合物于15℃下搅拌16hr。TLC(乙酸乙酯:甲醇=10:1, R_f =0.3)指示生成新的斑点。LCMS显示检测到具有所需MS的峰。将混合物用水(20mL)淬灭且将混合物用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。用盐水(20mL)洗涤合并的有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。通过制备型TLC(乙酸乙酯:甲醇=10:1, R_f =0.3)纯化粗产物,从而产生黄色固体状38e。

[0870] (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-9-(1H-吡唑-5-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺(38)。将(R)-9-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺(38e, 15mg, 0.031mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(17.94mg, 0.092mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (4.51mg, 6.16umol)、 K_3PO_4 (19.63mg, 0.092mmol)于二噁烷(2mL)和 H_2O (0.2mL)中的混合物脱气且用 N_2 吹扫3次。将混合物在120℃下在 N_2 气氛下搅拌16hr。TLC(乙酸乙酯:甲醇=5:1, R_f =0.2)显示生成新的斑点。LCMS显示检测到具有所需MS的峰。浓缩混合物。通过制备型HPLC(管柱:卢纳C18 100*30 5u;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:1%-50%, 12min)纯化粗产物,从而产生白色固体状38。 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_2$)计算的质量要求m/z 474.1, LCMS实验值m/z 474.1; ^1H NMR(400MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8.34(s, 1H), 7.88(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.87-7.82(m, 3H), 7.29(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.62(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 5.01(t, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 3.95-3.76(m, 2H), 2.19(br d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 2.07-1.88(m, 2H)。

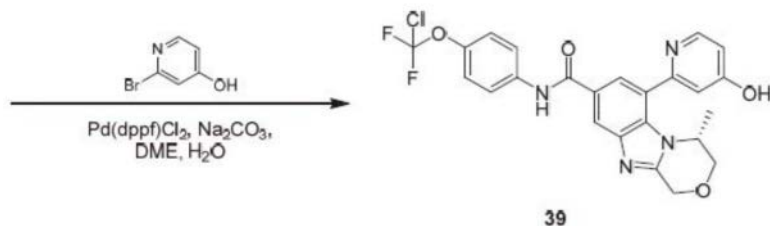
[0871] 实例39(一般程序Q)

[0872] (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(4-羟基吡啶-2-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺

[0873] 所述一般程序Q提供如应用于标题化合物的特定合成细节。额外化合物可根据此方法通过改变偶合剂来制备。



[0874]



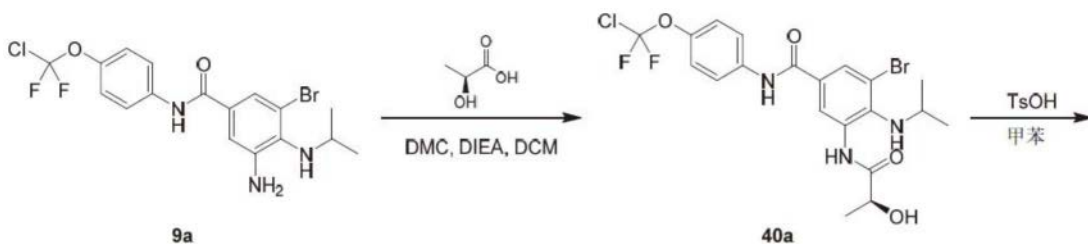
[0875] (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺(39a).将(R)-6-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺(32a,200mg,0.411mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(939.17mg,3.70mmol)、Pd(OAc)₂(9.23mg,0.041mmol)、XPhos(48.97mg,0.103mmol)和K₃PO₄(261.68mg,1.23mmol)于二噁烷(6.2mL)中的混合物脱气且用N₂吹扫3次。将混合物于60℃在N₂气氛下在微波下搅拌16hr。LCMS显示检测到所需MS。在减压下浓缩反应混合物以去除溶剂。通过制备型TLC(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯=0:1)纯化残余物,从而得到白色固体状39a。

[0876] (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(4-羟基吡啶-2-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺(39).将(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺(39a,5mg,9.37μmol)、2-溴吡啶-4-醇(2.44mg,0.014mmol)、Pd(dppf)Cl₂(685.43μg,9.37μmol)、Na₂CO₃(2.98mg,0.028mmol)于DME(0.5mL)和H₂O(0.1mL)中的混合物脱气且用N₂吹扫3次。将混合物于120℃在N₂气氛下在微波反应器中搅拌1hr。LCMS显示39a完全消耗且检测到所需MS。在减压下浓缩反应混合物以去除溶剂。通过制备型HPLC(管柱:仙替马特(Xtimate)C18 150*25mm*5μm;移动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B%:25%-55%,10min)纯化残余物,从而得到白色固体状39。[M+1]⁺(C₂₄H₁₉ClF₂N₄O₄)计算的MS质量要求m/z 501.1,LCMS实验值m/z 501.1;¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄) δ8.41(d, J=1.5Hz, 1H), 8.03(br d, J=6.8Hz, 1H), 7.96(d, J=1.5Hz, 1H), 7.88-7.81(m, 2H), 7.29(d, J=8.8Hz, 2H), 6.79(br s, 1H), 6.68(br d, J=6.8Hz, 1H), 5.15-4.96(m, 2H), 4.46(br s, 1H), 4.13(br d, J=3.1Hz, 1H), 3.99(d, J=12.3Hz, 1H), 1.14(d, J=6.6Hz, 3H)。

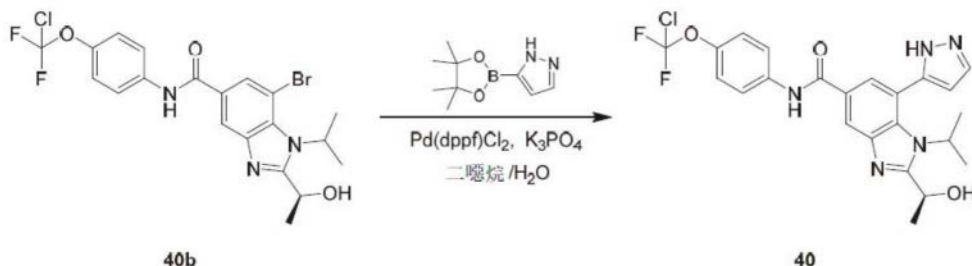
[0877] 实例40(一般程序R)

[0878] (S)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(1-羟基乙基)-1-异丙基-7-(1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[0879] 所述一般程序R提供如应用于标题化合物的特定合成细节。额外化合物可根据此方法通过改变偶合剂来制备。



[0880]



[0881] (S)-3-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(2-羟基丙酰胺基)-4-(异丙基氨基)苯甲酰胺(40a).向3-氨基-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(异丙基氨基)苯甲酰胺(9a, 350mg, 0.78mmol)于DCM(1mL)中的溶液中添加DIEA(302.44mg, 2.34mmol, 407.60uL)、(2S)-2-羟基丙酸(140.53mg, 1.56mmol, 116.14uL)和2-氯-1,3-二甲基咪唑啉鎓氯化物(158.24mg, 0.936mmol)。将混合物于15℃下搅拌4hr。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1, R_f =0.45)指示9a完全消耗且检测到具有更大极性的一个新的主斑点。LCMS检测到所需MS。将反应混合物用 H_2O (20mL)稀释且用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩,从而产生残余物。通过制备型TLC(SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化残余物,从而得到白色固体状40b。 ^1H NMR(400MHz, $MeOD-d_4$) δ 8.53(d, J =2.4Hz, 1H), 7.99(d, J =2.0Hz, 1H), 7.83-7.80(m, 2H), 7.30(br d, J =9.3Hz, 2H), 4.34(q, J =6.8Hz, 1H), 3.56(td, J =6.4, 12.7Hz, 1H), 1.49(d, J =6.8Hz, 3H), 1.24(d, J =6.4Hz, 6H)。

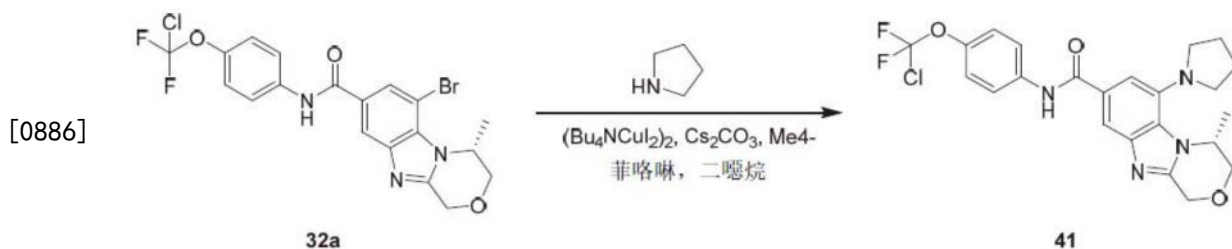
[0882] (S)-7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(1-羟基乙基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(40b)。向(S)-3-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(2-羟基丙酰胺基)-4-(异丙基氨基)苯甲酰胺(40a, 40mg, 0.077mmol)于甲苯(1mL)中的溶液中添加4-甲苯磺酸(2.65mg, 0.015mmol)。将混合物于100℃下搅拌4hr。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1, R_f =0.15)指示40a完全消耗且检测到具有更大极性的一个新的主斑点。LCMS检测到所需MS。将残余物用 H_2O (20mL)稀释且用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩,从而产生残余物。通过制备型TLC(SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化残余物,从而得到白色固体状40b。 ^1H NMR(400MHz, $MeOD-d_4$) δ 8.29(s, 1H), 8.14(br s, 1H), 7.86(d, J =9.3Hz, 2H), 7.32(br d, J =9.3Hz, 2H), 4.92-4.92(m, 1H), 4.87-4.86(m, 1H), 1.91(br s, 3H), 1.76(br d, J =6.4Hz, 6H)。

[0883] (S)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(1-羟基乙基)-1-异丙基-7-(1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(40)。将(S)-7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(1-羟基乙基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(40b, 10mg, 0.02mmol), 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(11.58mg, 0.06mmol)、 K_3PO_4 (12.67mg, 0.06mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (1.46mg, 1.99umol)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环

戊烷-2-基)-1H-吡唑(11.58mg, 0.06mmol)于二噁烷(1mL)和H₂O(0.1mL)中的混合物脱气且用N₂吹扫3次。将混合物在115℃下在N₂气氛下搅拌4hr。TLC(乙酸乙酯:甲醇=20:1, R_f=0.24)指示40b完全消耗,并且检测到具有更大极性的一个新的主斑点。LCMS检测到所需MS。在减压下浓缩反应混合物以去除溶剂。用H₂O(20mL)稀释残余物并用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩,从而产生残余物。通过制备型TLC(乙酸乙酯:甲醇=20:1)纯化残余物,从而得到白色固体状40。[M+1]⁺(C₂₃H₂₂ClF₂N₅O₃)计算的质量要求m/z 490.1, LCMS实验值m/z 490.1; ¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄) δ 8.34(br s, 1H), 7.92-7.79(m, 4H), 7.29(d, J=9.3Hz, 2H), 6.61(d, J=2.0Hz, 1H), 5.29(q, J=6.0Hz, 1H), 4.76(br s, 1H), 1.73(d, J=6.4Hz, 3H), 1.45(dd, J=7.1, 12.0Hz, 6H)。

[0884] 实例41

[0885] (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(吡咯烷-1-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺

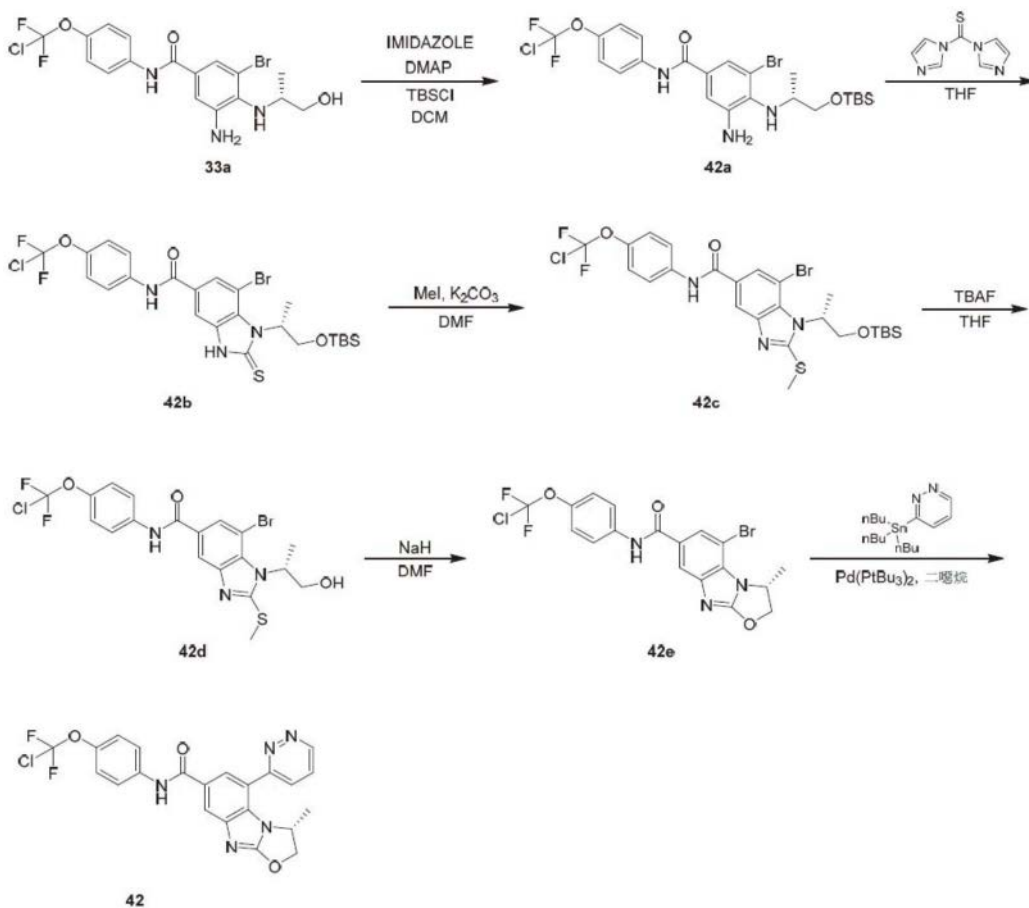


[0887] (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(吡咯烷-1-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺(41)。将(R)-6-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺(32a, 50mg, 0.103mmol)、吡咯烷(438.39mg, 6.16mmol, 514.54uL)、(Bu₄NCuI₂)₂(23.00mg, 0.021mmol)、Cs₂CO₃(66.95mg, 0.205mmol)和3,4,7,8-四甲基-1,10-菲咯啉(2.43mg, 0.01mmol)于二噁烷(2mL)中的混合物脱气且用N₂吹扫3次。将混合物在120℃下在N₂气氛下搅拌16hr。LCMS显示检测到所需质量。过滤反应混合物且在减压下浓缩,从而产生残余物。通过制备型TLC(SiO₂, 乙酸乙酯:甲醇=20:1)纯化残余物,从而得到白色固体状41。[M+1]⁺(C₂₃H₂₃ClF₂N₄O₃)计算的质量要求m/z 477.1, LCMS实验值m/z 477.1。 ¹H NMR(400MHz, CDCl₃-d) 8.61(s, 1H), 7.74(d, J=9.0Hz, 2H), 7.25(s, 1H), 7.22(d, J=6.6Hz, 2H), 5.16-4.92(m, 2H), 4.47(br s, 1H), 4.15-4.00(m, 2H), 3.26(br s, 4H), 2.12(br s, 4H), 1.63(d, J=6.6Hz, 3H)。

[0888] 实例42(一般程序S)

[0889] (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-3-甲基-5-(噁嗪-3-基)-2,3-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噁嗪-7-甲酰胺

[0890] 所述一般程序S提供如应用于标题化合物的特定合成细节。额外化合物可根据此方法通过改变偶合剂来制备。



[0891]

[0892] (R)-3-氨基-5-溴-4-((1-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙-2-基)氨基)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)苯甲酰胺 (42a). 将 (R)-3-氨基-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-((1-羟基丙-2-基)氨基)苯甲酰胺 (33a, 2g, 4.30mmol)、咪唑 (439.50mg, 6.46mmol)、TBSCl (973.05mg, 6.46mmol, 791.10 μ L) 和 DMAP (52.58mg, 430.40 μ mol) 于 DCM (30mL) 中的混合物脱气且用 N_2 吹扫三次, 并且然后将混合物于 15 $^\circ\text{C}$ 下在 N_2 气氛下搅拌 2hr. TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1, R_f = 0.5) 显示生成新的斑点. LCMS 显示检测到具有所需 MS 的峰. 浓缩反应混合物并添加 H_2O (20mL). 用乙酸乙酯 (30mL $\times$ 3) 萃取水相. 用盐水 (10mL) 洗涤合并的有机层, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩. 通过硅胶管柱色谱 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1 ~ 5:1) 纯化粗产物, 从而产生黄色油状 42a. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 -d) δ 7.69 (br s, 1H), 7.66 (d, J = 9.0Hz, 2H), 7.37 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.25 (br d, J = 8.8Hz, 2H), 7.14 (d, J = 1.8Hz, 1H), 4.31 (br s, 2H), 3.78-3.66 (m, 2H), 3.62-3.50 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.2Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.11 (s, 6H)。

[0893] (R)-7-溴-1-(1-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙-2-基)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-硫酮-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (42b). 将 (R)-3-氨基-5-溴-4-((1-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙-2-基)氨基)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)苯甲酰胺 (42a, 2.4g, 4.15mmol)、二(咪唑-1-基)甲烷硫酮 (2.22g, 12.44mmol)、DIEA (1.07g, 8.29mmol, 1.44mL) 于 THF (20mL) 中的混合物脱气且用 N_2 吹扫三次. 将混合物于 60 $^\circ\text{C}$ 下在 N_2 气氛下搅拌 16hr. TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 2:1, R_f = 0.54) 指示生成新的斑点. LCMS 显示检测到具有所需 MS 的峰. 浓缩混合物且添加 H_2O (50mL). 用乙酸乙酯 (50mL $\times$ 3) 萃取水相. 用盐水 (20mL) 洗涤合并的有机层, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩. 通过硅胶管柱色谱 (石油醚: 乙酸乙酯 =

8:1~2:1) 纯化粗产物, 从而产生黄色固体状42b。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ11.21 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.11-5.97 (m, 1H), 4.99 (t, J=9.6Hz, 1H), 3.95 (dd, J=5.1, 10.4Hz, 1H), 1.86 (d, J=7.1Hz, 3H), 0.68 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.12 (s, 3H)。

[0894] (R)-7-溴-1-(1-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙-2-基)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(甲硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(42c)。向(R)-7-溴-1-(1-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙-2-基)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-硫酮-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(42b, 2.4g, 3.86mmol)于DMF(20mL)中的溶液中添加MeI(822.82mg, 5.80mmol, 360.89uL)和K₂CO₃(1.07g, 7.73mmol)。将混合物于15℃下搅拌2hr。TLC(石油醚:乙酸乙酯=2:1, R_f=0.72)指示生成新的斑点。LCMS显示检测到具有所需MS的峰。将混合物用水(50mL)淬灭且用乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且在真空中浓缩。通过硅胶管柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=3:1~2:1)纯化粗产物, 从而产生黄色油状42c。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ8.03 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.97 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.21-6.05 (m, 1H), 4.28 (dd, J=9.2, 10.4Hz, 1H), 3.89 (dd, J=5.7, 10.6Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.67 (d, J=7.3Hz, 3H), 0.67 (s, 9H), -0.04 (s, 3H), -0.18 (s, 3H)。

[0895] (R)-7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-(1-羟基丙-2-基)-2-(甲硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(42d)。向(R)-7-溴-1-(1-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙-2-基)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(甲硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(42c, 1g, 1.57mmol)于THF(20mL)中的溶液中添加TBAF(1M, 1.73mL)。在15℃下将混合物搅拌3hr。TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1, R_f=0.65)显示生成新的斑点。LCMS显示检测到具有所需MS的峰。用AcONH₄(30mL)淬灭混合物并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。用盐水(20mL)洗涤合并的有机层, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过硅胶管柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=3:1~0:1)纯化粗产物, 从而产生黄色固体状42d。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ8.63 (s, 1H), 7.87 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.62 (d, J=1.7Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.14 (ddd, J=4.6, 7.4, 10.0Hz, 1H), 4.59 (dd, J=10.0, 12.7Hz, 1H), 3.91 (dd, J=4.4, 12.8Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.59 (d, J=7.3Hz, 3H)。

[0896] (R)-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-3-甲基-2,3-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(42e)将(R)-7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-(1-羟基丙-2-基)-2-(甲硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(42d, 500mg, 960.11umol)于DMF(6mL)中的溶液脱气且用O₂吹扫三次且将混合物冷却到0℃。添加NaH(46.08mg, 1.15mmol, 60%纯度, 1.2eq)。将混合物在0~15℃下在O₂下搅拌6hr。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:2, R_f=0.5)显示生成新的斑点。LCMS显示检测到具有所需MS的峰。将混合物用NH₄Cl(50mL)淬灭且用乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且在真空中浓缩。通过硅胶管柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=2:1~0:1)纯化粗产物, 从而产生白色固体状42e。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ8.24 (s, 1H), 7.90 (dd, J=1.3, 15.9Hz, 2H), 7.74 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 5.29-5.19 (m, 1H), 5.09-4.98 (m, 1H), 4.78 (dd, J=2.2, 8.6Hz, 1H), 1.69 (d, J=6.4Hz, 3H)。

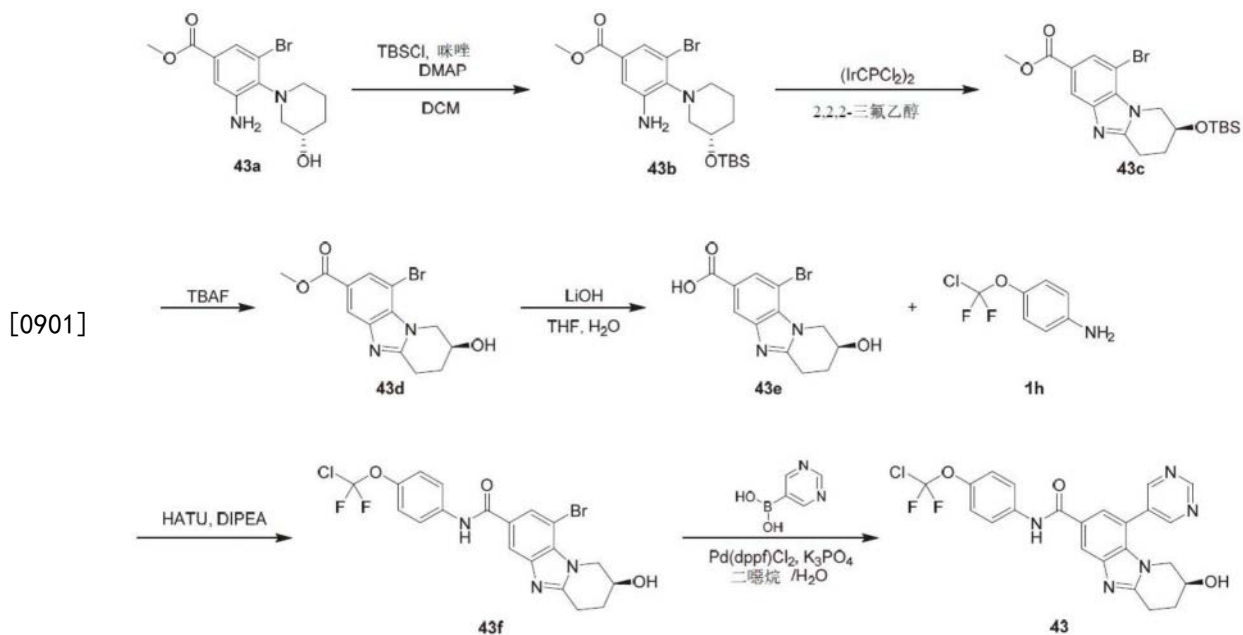
[0897] (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-3-甲基-5-(噻嗪-3-基)-2,3-二氢苯并[4,5]咪

唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(42)。将(R)-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-3-甲基-2,3-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺(42e, 25mg, 52.89 μ mol)、三丁基(噻吩-3-基)锡烷(39.05mg, 105.78 μ mol, 2eq)、三叔丁基磷烷钾(2.70mg, 5.29 μ mol, 0.1eq)于二噁烷(2mL)中的混合物脱气且用N₂吹扫三次,并且然后将混合物于110℃下在N₂下搅拌16hr。TLC(乙酸乙酯:甲醇=10:1, R_f=0.31)显示生成新的斑点。LCMS显示检测到具有所需MS的峰。浓缩反应混合物并添加H₂O(20mL)。用乙酸乙酯(30mL×3)萃取水相。用盐水(10mL)洗涤合并的有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。通过制备型TLC(乙酸乙酯:甲醇=10:1, R_f=0.31)纯化粗产物,从而产生粗产物,通过制备型HPLC(管柱:卢纳C18 100×30 5 μ ;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:20%-70%, 12min.)对其进一步纯化,从而产生浅黄色固体状42。 $[M+1]^+$ (C₂₂H₁₆ClF₂N₅O₃)计算的MS质量要求m/z 472.1, LCMS实验值m/z 472.0; ¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄) δ 9.28(dd, J=1.5, 4.9Hz, 1H), 8.33(dd, J=1.5, 8.6Hz, 1H), 8.21-8.17(m, 1H), 8.16(d, J=1.6Hz, 1H), 7.95(dd, J=5.0, 8.6Hz, 1H), 7.88-7.84(m, 2H), 7.31(d, J=9.0Hz, 2H), 5.39-5.26(m, 2H), 4.83(dd, J=2.8, 8.4Hz, 1H), 0.94(d, J=6.4Hz, 3H)。

[0898] 实例43(一般程序T)

[0899] (S)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-羟基-9-(噻啉-5-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺

[0900] 所述一般程序T提供如应用于标题化合物的特定合成细节。额外化合物可根据此方法通过改变偶合剂来制备。



[0902] (S)-3-氨基-5-溴-4-(3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)哌啶-1-基)苯甲酸甲基酯(43b)。于20℃下在N₂下向(S)-3-氨基-5-溴-4-(3-羟基哌啶-1-基)苯甲酸甲基酯(以与1d类似的方式合成; 43a, 970mg, 2.95mmol)和咪唑(501.52mg, 7.37mmol)于DCM(20mL)中的混合物中一次性添加TBSCl(666.18mg, 4.42mmol)和DMAP(36.00mg, 0.295mmol)。在20℃下将混合物搅拌12小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1, R_f=0.7)指示43a完全消耗且形成一个新的斑点。将混合物用水(8mL×3)和盐水(8mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩,从而产生黄

色油状43b,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0903] (S) -9-溴-2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲基酯(43c)于20℃下在N₂下向(S) -3-氨基-5-溴-4-(3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)哌啶-1-基)苯甲酸甲基酯(43b,1.18g,2.66mmol)于2,2,2-三氟乙醇(10mL)中的溶液中一次性添加氯铈;(1Z,5Z)-环辛-1,5-二烯(268.11mg,0.399mmol)。将混合物加热到85℃并搅拌72小时。LCMS显示43b完全消耗且检测到具有所需质量的一个主峰。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1,R_f=0.4)指示43b完全消耗且形成一个新的斑点。在减压下浓缩反应混合物以去除溶剂。通过管柱色谱(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=20/1到2/1)纯化残余物,从而产生黄色油状43c。¹H NMR(400MHz,CDCl₃-d) δ8.30(s,1H),8.08(s,1H),4.69-4.57(m,2H),4.46(br d,J=3.9Hz,1H),4.15-4.06(m,1H),3.95(s,3H),3.41-3.29(m,1H),3.12-3.07(m,1H),2.13-2.09(m,1H),0.88(s,9H),0.15(br d,J=6.4Hz,6H)。

[0904] (S) -9-溴-2-羟基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲基酯(43d)于20℃下向(S) -9-溴-2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲基酯(43c,550mg,1.25mmol)于THF(10mL)中的溶液中一次性添加TBAF(1M,1.38mL)。将混合物于20℃下搅拌30min。TLC(乙酸乙酯:甲醇=10:1)指示43c完全消耗且形成一个新的斑点。在减压下浓缩混合物。将残余物溶解到EtOAc(20mL)中,用水(7mL×3)和盐水(5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩,从而产生黄色油状43d,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.09(d,J=1.3Hz,1H),7.90(d,J=1.5Hz,1H),5.34(d,J=3.4Hz,1H),4.57(d,J=3.9Hz,2H),4.37-4.28(m,1H),3.87(s,3H),3.18-2.96(m,2H),2.04-1.99(m,2H)。

[0905] (S) -9-溴-2-羟基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(43e)于20℃下向(S) -9-溴-2-羟基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲基酯(43d,320mg,0.984mmol)于THF(5mL)和H₂O(2mL)中的溶液中一次性添加LiOH·H₂O(61.95mg,1.48mmol)。在20℃下将混合物搅拌16小时。LCMS显示43d完全消耗且检测到具有所需质量的一个主峰。在减压下浓缩反应混合物以去除溶剂。将残余物溶解到H₂O(1mL)中且通过HCl(1M)将pH调节到4-5。过滤混合物且用H₂O(0.5mL)洗涤滤饼,从而产生白色固体状43e,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.05(s,1H),7.88(s,1H),5.41-5.28(m,1H),4.56(br s,2H),4.38-4.25(m,1H),3.16-2.91(m,2H),1.99(br s,2H)。

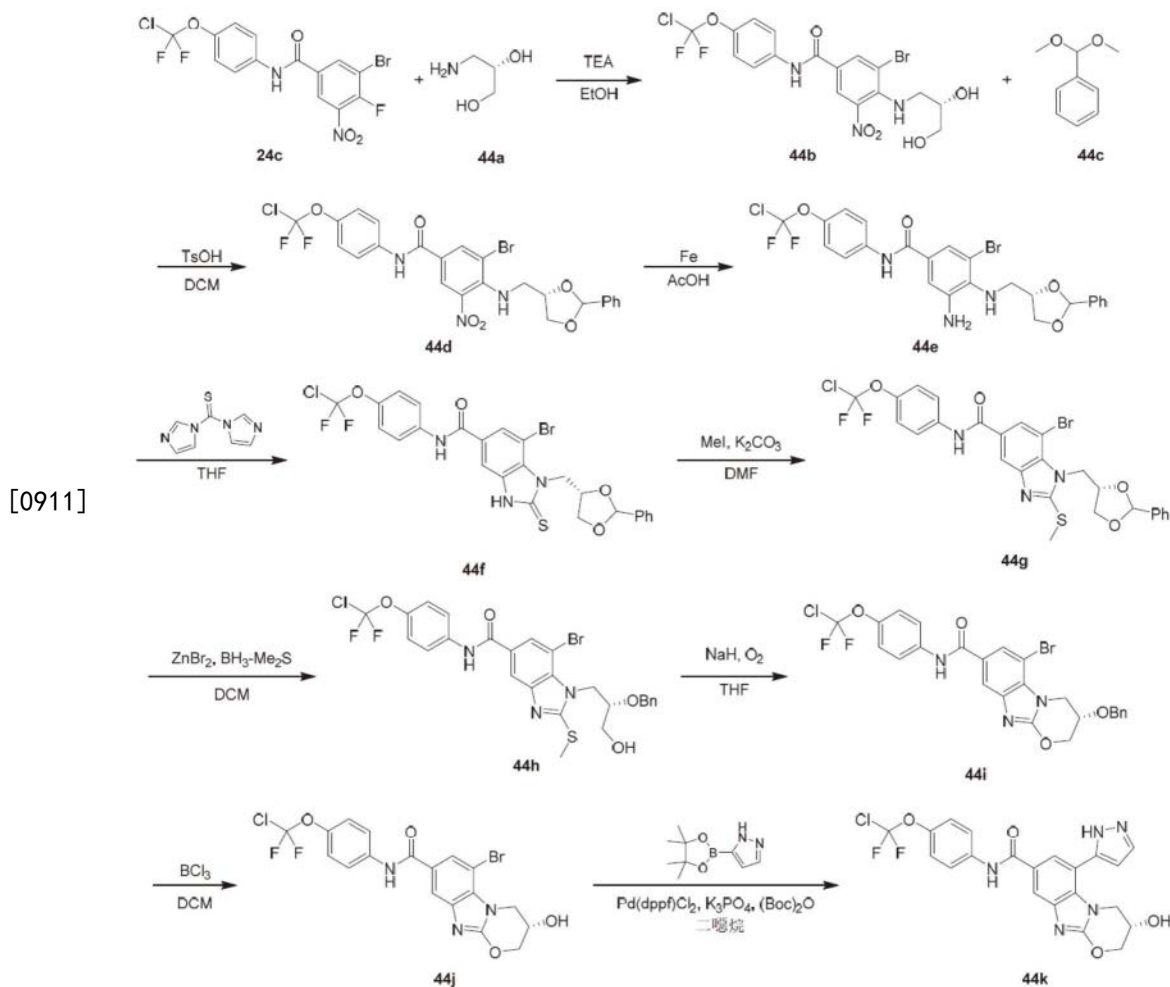
[0906] (S) -9-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-羟基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺(43f)于20℃下向(S) -9-溴-2-羟基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(43e,280mg,899.94umol)和HATU(376.40mg,989.93umol)于DMF(3mL)中的混合物中一次性添加4-(氯二氟甲氧基)苯胺(1h,209.05mg,1.08mmol)和DIPEA(232.62mg,1.80mmol)。在20℃下将混合物搅拌12小时。LCMS显示43e完全消耗且检测到具有所需质量的一个主峰。TLC(甲醇:二氯甲烷=10:1,R_f=0.41)指示43e完全消耗且形成一个新的斑点。将混合物倾倒入EtOAc(20mL)中,用水(5mL×4)和盐水(5mL)稀释,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过制备型TLC(SiO₂,乙酸乙酯:甲醇=10:1)纯化残余物,从而产生黄色固体状43f。¹H NMR(400MHz,CDCl₃-d) δ10.47(s,1H),8.25(d,J=1.1Hz,1H),7.99(d,J=1.2Hz,1H),7.96-7.90(m,2H),7.36(d,J=8.9Hz,2H),5.37(d,J=3.4Hz,1H),4.58(d,J=3.8Hz,2H),4.38-4.30(m,1H),3.22-2.96(m,2H),2.04-1.99(m,2H)。

[0907] (S)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-羟基-9-(嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺 (43) 于20℃下在N₂下向(S)-9-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-羟基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺 (43f, 30mg, 0.062mmol) 和嘧啶-5-基硼酸 (15.28mg, 0.123mmol) 于二噁烷 (2mL) 和H₂O (0.2mL) 中的混合物中一次性添加Pd(dppf)Cl₂ (4.51mg, 6.16μmol) 和K₃PO₄ (39.25mg, 184.92μmol)。将混合物加热到110℃并搅拌12小时。LCMS显示43f完全消耗且检测到具有所需质量的一个主峰。TLC (乙酸乙酯:甲醇=10:1, R_f=0.4) 指示43f完全消耗且形成一个新的斑点。经由硅藻土垫过滤混合物。用EtOAc (10mL) 洗涤垫且浓缩滤液, 从而产生粗产物。通过制备型TLC (SiO₂, 乙酸乙酯:甲醇=10:1) 纯化残余物, 从而产生黄色固体状43。[M+1]⁺ (C₂₃H₁₈ClF₂N₅O₃) 计算的质量要求m/z 486.1, LCMS实验值m/z 486.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.37 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.94 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.76 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.37 (d, J=9.0Hz, 2H), 5.16 (d, J=3.3Hz, 1H), 4.12 (br d, J=2.1Hz, 1H), 3.84 (dd, J=3.7, 11.7Hz, 1H), 3.45 (br dd, J=4.4, 11.7Hz, 1H), 3.19-2.97 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H)。

[0908] 实例44(一般程序U)

[0909] (S)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-3-羟基-6-(1H-吡唑-5-基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-8-甲酰胺

[0910] 所述一般程序U提供如应用于标题化合物的特定合成细节。额外化合物可根据此方法通过改变偶合剂来制备。



[0912] (S)-3-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-((2,3-二羟基丙基)氨基)-5-硝基苯甲酰胺(44b)。向3-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-氟-5-硝基苯甲酰胺(24c, 1.2g, 2.73mmol)和(S)-3-氨基丙烷-1,2-二醇(44a, 261.16mg, 2.87mmol, 221.32uL)于EtOH(3mL)中的混合物中添加TEA(552.49mg, 5.46mmol, 759.96)。在25℃下将混合物搅拌12小时。LCMS显示所需MS。浓缩混合物且倾倒入水中,过滤,从而产生红色固体状44b。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄) δ8.53(d, J=2.1Hz, 1H), 8.38(d, J=2.2Hz, 1H), 7.80(d, J=9.0Hz, 2H), 7.28(br d, J=8.9Hz, 2H), 3.83-3.75(m, 1H), 3.61-3.41(m, 3H), 3.26-3.22(m, 1H)。

[0913] 3-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-硝基-4-(((4S)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)氨基)苯甲酰胺(44d)。于0℃下在N₂下向(S)-3-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-((2,3-二羟基丙基)氨基)-5-硝基苯甲酰胺(44b, 1.2g, 2.35mmol)和TsOH(40.46mg, 0.235mmol)于DCM(10mL)中的混合物中添加二甲氧基甲苯(44c, 1.07g, 7.05mmol, 1.06mL)。在25℃下将混合物搅拌12小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1, R_f=0.60)指示44b完全消耗且形成两个新的斑点。用乙酸乙酯(30mL×3)萃取混合物并用盐水(50mL×2)洗涤合并的有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。通过管柱色谱(SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=100:1到3:1, R_f=0.60)纯化残余物,从而产生黄色固体状44d。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.46(s, 1H), 10.43(s, 1H), 8.54(d, J=2.1Hz, 1H), 8.47(d, J=2.1Hz, 1H), 8.46(d, J=2.1Hz, 1H), 8.42(d, J=2.2Hz, 1H), 7.89(d, J=1.3Hz, 2H), 7.86(s, 2H), 7.42-7.31(m, 14H), 6.75(t, J=5.7Hz, 1H), 6.67(t, J=5.7Hz, 1H), 5.84(s, 1H), 5.72(s, 1H), 4.51-4.42(m, 2H), 4.18(dd, J=6.6, 8.4Hz, 1H), 3.94(dd, J=5.0, 8.5Hz, 1H), 3.73(dd, J=6.4, 8.5Hz, 1H), 3.61-3.53(m, 1H), 3.49-3.42(m, 2H)。

[0914] 3-氨基-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(((4S)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)氨基)苯甲酰胺(44e)。向3-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-硝基-4-(((4S)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)氨基)苯甲酰胺(44d, 0.7g, 1.17mmol)于AcOH(10mL)中的溶液中添加Fe(652.86mg, 11.69mmol)。将混合物于35℃下搅拌0.5hr。TLC指示44d完全消耗且形成一个新的斑点。将混合物倾倒入水中并用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。将合并的有机层用饱和NaHCO₃洗涤,用盐水(50mL×2)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在真空中浓缩,从而产生黄色油状44e。

[0915] 7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-(((4S)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-2-硫酮-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(44f)。向3-氨基-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(((4S)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)氨基)苯甲酰胺(44f, 0.9g, 1.58mmol)、二(咪唑-1-基)甲烷硫酮(845.96mg, 4.75mmol)于THF(10mL)中的溶液添加DIEA(408.99mg, 3.16mmol, 551.20uL)且将混合物于60℃下搅拌12小时。LCMS显示所需MS。用乙酸乙酯(30mL×2)萃取混合物,将合并的有机层用盐水(50mL×2)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在真空中浓缩。通过制备型TLC(SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=1:1, R_f=0.30)纯化残余物,从而产生黄色固体状44f。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ13.55(s, 1H), 10.53(s, 1H), 8.05(dd, J=1.5, 4.2Hz, 1H), 7.92-7.85(m, 2H), 7.78(d, J=1.2Hz, 1H), 7.50-7.45(m, 1H), 7.42-7.33(m, 6H), 6.11-5.69(m, 1H), 5.17-4.69(m, 3H), 4.35-4.27(m, 1H), 4.08-3.98(m, 1H)。

[0916] 7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(甲硫基)-1-(((4S)-2-苯基-1,3-二氧戊

环-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(44g)。向7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-(((4S)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-2-硫酮-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(44f, 0.72g, 1.18mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加MeI(184.03mg, 1.30mmol, 80.72uL)和K₂CO₃(325.80mg, 2.36mmol)。在25℃下将混合物搅拌2小时。LCMS显示所需MS。用乙酸乙酯(20mL×3)萃取混合物。用盐水(50mL×2)洗涤合并的有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。通过管柱色谱(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯=100:1到1:1)纯化残余物,从而产生白色固体状44g。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.44(s, 1H), 8.29(d, J=1.2Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.97-7.90(m, 2H), 7.52-7.47(m, 1H), 7.43-7.33(m, 5H), 6.07-5.70(m, 1H), 4.85-4.60(m, 3H), 4.46-3.91(m, 2H), 2.79-2.71(m, 3H)。

[0917] (S)-1-(2-(苄基氧基)-3-羟基丙基)-7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(甲硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(44h)。于0℃下向7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(甲硫基)-1-(((4S)-2-苯基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(44g, 0.06g, 0.96mmol)、ZnBr₂(64.87mg, 0.288mmol, 14.42uL)于DCM(2mL)中的溶液中添加BH₃-Me₂S(10M, 11.52uL, 1.2eq)。在25℃下将混合物搅拌12小时。LCMS显示所需MS。将混合物通过饱和NaHCO₃淬灭且用DCM(2mL×2)萃取。用盐水(5mL)洗涤合并的有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。通过制备型TLC(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯=0:1, R_f=0.40)纯化残余物,从而产生白色固体状44h。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.43(s, 1H), 8.28(d, J=1.2Hz, 1H), 7.97-7.91(m, 3H), 7.37(d, J=8.8Hz, 2H), 7.09-7.04(m, 3H), 6.89-6.85(m, 2H), 5.00(t, J=5.6Hz, 1H), 4.68-4.59(m, 1H), 4.47(d, J=12.2Hz, 2H), 4.13(d, J=12.2Hz, 1H), 3.89(br dd, J=4.0, 9.5Hz, 1H), 3.67(t, J=4.9Hz, 2H), 2.72(s, 3H)。

[0918] (S)-3-(苄基氧基)-6-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-8-甲酰胺(44i)。于0℃下在O₂下向(S)-1-(2-(苄基氧基)-3-羟基丙基)-7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(甲硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(44h, 20mg, 0.032mmol)于THF(2mL)中的混合物中添加NaH(1.78mg, 0.045mmol, 60%纯度)。在25℃下将混合物搅拌12小时。LCMS显示所需MS。将混合物通过H₂O淬灭且用乙酸乙酯(2mL×3)萃取。用盐水(5mL×2)洗涤合并的有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。通过制备型TLC(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯=0:1, R_f=0.40)纯化残余物,从而产生白色固体状44i。

[0919] (S)-6-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-3-羟基-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-8-甲酰胺(44j)。于-70℃下在N₂下向(S)-3-(苄基氧基)-6-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-8-甲酰胺(44i, 30mg, 0.052mmol)于DCM(2mL)中的混合物中添加BCl₃(1M, 259.16uL)。将混合物于-70℃下搅拌1小时。LCMS显示所需MS。将反应物用水和DCM(3mL×2)淬灭。将合并的有机层用盐水(5mL×2)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在真空中浓缩,从而产生白色固体状44j。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.42(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.95-7.86(m, 3H), 7.36(br d, J=8.8Hz, 2H), 4.66(br d, J=11.9Hz, 1H), 4.58-4.49(m, 2H), 4.46-4.36(m, 2H)。

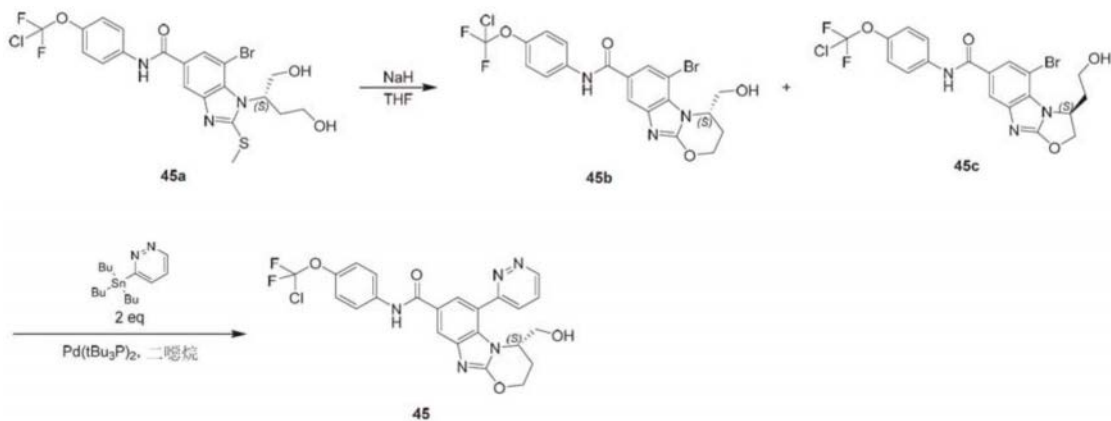
[0920] (S)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-3-羟基-6-(1H-吡唑-5-基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-8-甲酰胺(44)。向(S)-6-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-3-羟基-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-8-甲酰胺(44j, 15mg, 0.031mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(17.87mg,

0.092mmol) 于二噁烷 (2mL)、H₂O (0.2mL) 中的溶液中添加 K₃PO₄ (19.55mg, 0.092mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (2.25mg, 3.07μmol)、(Boc)₂O (6.70mg, 0.031μmol, 7.05μL)。在 110℃ 下将混合物搅拌 12 小时。TLC (乙酸乙酯: 甲醇 = 10:1, R_f = 0.24) 指示 44j 完全消耗且形成许多新的斑点。过滤混合物且倾倒入水中, 用乙酸乙酯 (5mL × 2) 萃取。用盐水 (10mL × 2) 洗涤合并的有机层, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过制备型 TLC (SiO₂, 乙酸乙酯: 甲醇 = 10:1) 纯化残余物, 从而产生黄色固体状 44。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 8.06 (s, 1H), 7.85-7.77 (m, 4H), 7.28 (d, J = 9.0Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.57-4.44 (m, 2H), 4.28 (br s, 1H), 4.12 (br d, J = 13.1Hz, 1H), 3.73 (br s, 1H)。

[0921] 实例 45 (一般程序 V)

[0922] (S)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(羟基甲基)-6-(噁嗪-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-8-甲酰胺

[0923] 所述一般程序 V 提供如应用于标题化合物的特定合成细节。额外化合物可根据此方法通过改变偶合剂来制备。



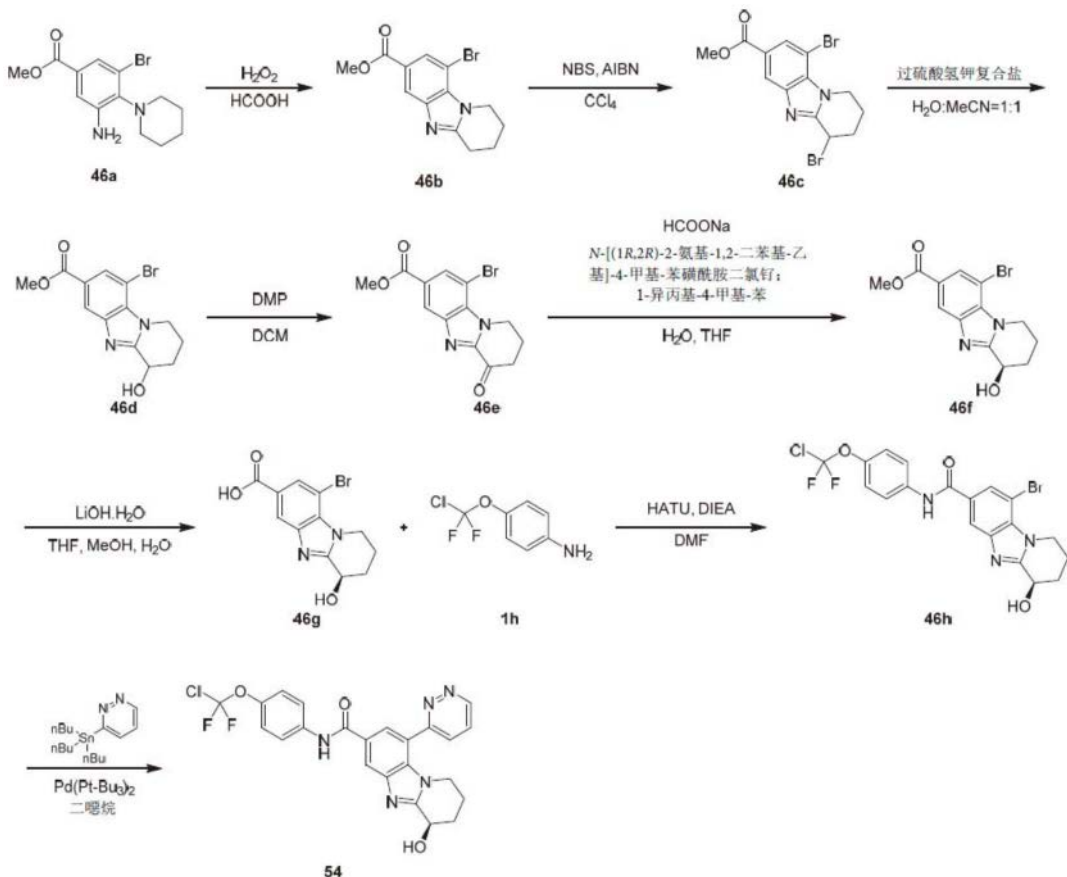
[0924] (S)-6-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(羟基甲基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-8-甲酰胺 (45b)、(S)-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-3-(2-羟基乙基)-2,3-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噁嗪-7-甲酰胺 (45c)。于 0℃ 下向 (S)-7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-(1,4-二羟基丁-2-基)-2-(甲硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (以与 42d 类似的方式合成; 45a, 260mg, 0.472mmol) 于 THF (5mL) 中的溶液中添加 NaH (28.32mg, 0.708mmol, 60% 纯度)。将混合物在 20℃ 下在 O₂ 下搅拌 1hr。LCMS 显示 45a 完全消耗且检测到所需 MS。TLC (乙酸乙酯: 甲醇 = 10:1, P₁:R_f = 0.5, P₂:R_f = 0.4) 显示反应完成。将混合物用 aq. NH₄Cl (10mL) 稀释且用 EtOAc (20mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩, 从而产生残余物。通过硅胶色谱 (石油醚/乙酸乙酯 = 5/1, 0/1, 乙酸乙酯: 甲醇 = 20/1) 纯化残余物, 从而产生白色固体状 45b 和白色固体状 45c。(45b) ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 7.92 (d, J = 1.5Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 2H), 7.62 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.0Hz, 2H), 6.13-5.99 (m, 1H), 4.22 (q, J = 7.6Hz, 1H), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.99 (dt, J = 5.1, 8.0Hz, 1H), 2.75-2.58 (m, 1H), 2.41-2.23 (m, 1H)。(45c) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.40 (s, 1H), 8.06 (d, J = 1.1Hz, 1H), 7.98-7.85 (m, 3H), 7.35 (br d, J = 9.0Hz, 2H), 5.30-5.22 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 2.3, 8.7Hz, 1H), 5.12-5.00 (m, 1H), 4.68 (t, J = 4.8Hz, 1H), 3.52 (td, J = 5.8, 11.4Hz, 2H), 2.27-2.14 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H)。

[0926] (S)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(羟基甲基)-6-(噁嗪-3-基)-3,4-二氢-2H-

苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-8-甲酰胺 (45). 向 (S)-6-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(羟基甲基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-8-甲酰胺 (45b, 40mg, 0.08mmol) 和三丁基(噁嗪-3-基)锡烷 (58.74mg, 0.159mmol) 于二噁烷 (4mL) 中的溶液中添加三叔丁基磷烷钾 (4.07mg, 7.96 μ mol)。将混合物在 110℃ 下在 N_2 下搅拌 16hr。LCMS 显示 45b 完全消耗且检测到所需 MS。将反应混合物用 H_2O (5mL) 稀释且用 EtOAc (10mL $\times$ 2) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 从而产生残余物。通过 pre-HPLC (FA, 管柱: 菲罗门卢纳 C18 200*40mm*10 μ m; 移动相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 40% - 70%, 12min) 进一步纯化混合物, 从而产生白色固体状 45。[M+1]⁺ ($C_{23}H_{18}ClF_2N_5O_4$) 计算的 MS 质量要求 m/z 502.1, LCMS 实验值 m/z 502.1; ¹H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.35 (dd, J=1.5, 5.1Hz, 1H), 8.17 (dd, J=1.4, 8.5Hz, 1H), 8.01 (dd, J=5.1, 8.4Hz, 1H), 7.84-7.78 (m, 3H), 7.76 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.29 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.16-3.99 (m, 3H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 2.54-2.43 (m, 1H), 2.01 (br s, 1H)

[0927] 实例 46

[0928] (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-9-(噁嗪-3-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺



[0930] 9-溴-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲基酯 (46b). 在 N_2 下向 3-氨基-5-溴-4-(吡啶-1-基)苯甲酸甲基酯 (46a, 1.8g, 5.75mmol) 于 $HCOOH$ (20mL) 中的混合物中添加 H_2O_2 (5.86g, 51.73mmol, 4.97mL, 30% 纯度)。将混合物于 110℃ 下搅拌 40min。LCMS 显示所需 MS。将混合物用饱和 $Na_2S_2O_3$ 淬灭, 用 $NaHCO_3$ (pH=7) 使得呈碱性且用乙酸乙酯 (50mL $\times$ 3) 萃取。用盐水 (100mL) 洗涤合并的有机层, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓

缩。通过管柱色谱(SiO_2 ,石油醚:乙酸乙酯=100:1到0:1, $R_f=0.20$)纯化残余物,从而产生褐色固体状46b。

[0931] 4,9-二溴-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲基酯(46c)。向9-溴-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲基酯(46b,0.7g,2.26mmol)、AIBN(37.18mg,0.226umol)于 CCl_4 (20mL)中的溶液中添加NBS(402.99mg,2.26mmol)。在50℃下将混合物搅拌12小时。LCMS显示所需MS。将混合物通过 H_2O 淬灭且用DCM(30mL×2)萃取。用盐水(50mL×2)洗涤合并的有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。通过管柱色谱(SiO_2 ,石油醚:乙酸乙酯=100:1到1:1, $R_f=0.50$)纯化残余物,从而产生褐色固体状46c。

[0932] 9-溴-4-羟基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲基酯(46d)。向4,9-二溴-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲基酯(46c,0.7g,1.80mmol)于MeCN(5mL)和 H_2O (5mL)中的溶液中添加过硫酸氢钾复合盐(2.22g,3.61mmol)。在50℃下将混合物搅拌12小时。LCMS显示所需MS。浓缩混合物,倾倒入水中且用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。用盐水(30mL×2)洗涤合并的有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。通过管柱色谱(SiO_2 ,石油醚:乙酸乙酯=100:1到0:1)纯化残余物,从而产生白色固体状46d。

[0933] 9-溴-4-氧代基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲基酯(46e)。于0℃下向9-溴-4-羟基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲基酯(46d,0.3g,0.922mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加DMP(395.24mg,0.932mmol)。将混合物于25℃下搅拌10min。TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1, $R_f=0.50$)指示46d完全消耗且形成一个新的斑点。将混合物倾倒入水中并用乙酸乙酯(3mL×2)萃取。用盐水(5mL×2)洗涤合并的有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。通过制备型TLC(SiO_2 ,石油醚:乙酸乙酯=0:1, $R_f=0.50$)纯化残余物,从而产生褐色固体状46e。

[0934] (R)-9-溴-4-羟基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲基酯(46f)。将二氯钨;1-异丙基-4-甲基-苯(18.00mg,29.40umol)、N-[(1R,2R)-2-氨基-1,2-二苯基-乙基]-4-甲基-苯磺酰胺(25.86mg,70.56umol)于 H_2O (10mL)中的溶液于70℃下搅拌1.5小时。添加THF(5mL)中的甲酸钠(199.93mg,2.94mmol,158.68uL)、9-溴-4-氧代基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲基酯(46e,0.19g,0.588mmol)且将混合物于40℃下搅拌0.5小时。LCMS显示所需MS。过滤混合物,倾倒入水中且用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。用盐水(30mL×1)洗涤合并的有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。通过制备型TLC(SiO_2 ,石油醚:乙酸乙酯=0:1, $R_f=0.20$)纯化残余物,从而产生黄色固体状46f。

[0935] (R)-9-溴-4-羟基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(46g)。向(R)-9-溴-4-羟基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲基酯(46f,0.06g,0.185mmol)于MeOH(0.5mL)、THF(0.5mL)和 H_2O (0.1mL)中的溶液中添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (15.49mg,0.369mmol)。在50℃下将混合物搅拌0.5小时。LCMS显示所需MS。TLC(乙酸乙酯:甲醇=10:1, $R_f=0.05$)且指示46f完全消耗。浓缩混合物且倾倒入aq.HCl(1M)中以调节pH=5-6。过滤沉淀且干燥,从而产生白色固体状46g。

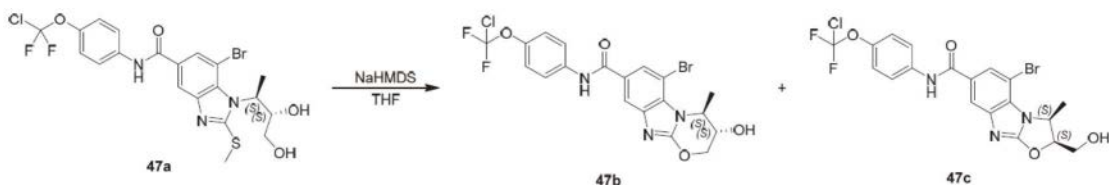
[0936] (R)-9-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并

[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺 (46h) .向 (R) -9-溴-4-羟基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸 (46g, 0.06g, 0.193mmol) 、4-[氯(二氟)甲氧基]苯胺 (1h, 41.06mg, 0.212mmol) 于DMF (2mL) 中的溶液中添加HATU (87.99mg, 0.23mmol) 和DIEA (74.77mg, 0.579mmol, 100.77uL) 。在25℃下将混合物搅拌12小时。LCMS显示所需MS。用乙酸乙酯 (3mL × 3) 萃取混合物。用盐水 (5mL × 2) 洗涤合并的有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。通过制备型TLC (SiO₂, 乙酸乙酯:甲醇=10:1, R_f=0.40) 纯化残余物,从而产生黄色油状46h。

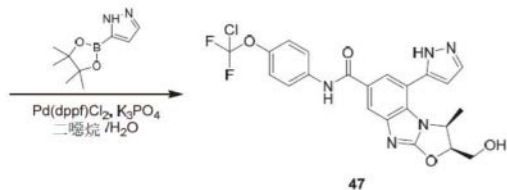
[0937] (R) -N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-9-(噻嗪-3-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺 (46) .向 (R) -9-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺 (46h, 0.05g, 0.103mmol) 、三丁基(噻嗪-3-基)锡烷 (75.84mg, 0.205mmol) 于二噁烷 (2mL) 中的溶液中添加三叔丁基磷烷铯 (5.25mg, 10.27umol) 。在120℃下将混合物搅拌12小时。LCMS显示所需MS。过滤混合物且倾倒入水中且用乙酸乙酯 (5mL × 2) 萃取。用盐水 (10mL × 1) 洗涤合并的有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。通过制备型HPLC (FA, 管柱: 菲罗门卢纳C18 200*40mm*10um; 移动相: [水 (0.225%FA) -ACN]; B%: 20% -50%, 12min) 纯化残余物,从而产生黄色固体状46。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 9.31 (dd, J=1.4, 5.0Hz, 1H) , 8.45 (d, J=1.3Hz, 1H) , 8.13 (dd, J=1.5, 8.4Hz, 1H) , 7.96 (d, J=1.5Hz, 1H) , 7.93 (dd, J=5.1, 8.4Hz, 1H) , 7.85 (d, J=9.0Hz, 2H) , 7.30 (d, J=9.3Hz, 2H) , 5.06-5.00 (m, 1H) , 3.82-3.72 (m, 2H) , 2.20 (br d, J=11.5Hz, 2H) , 2.07-2.00 (m, 1H) , 1.98-1.86 (m, 1H) 。

[0938] 实例47

[0939] (2S,3S) -N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(羟基甲基)-3-甲基-5-(1H-吡唑-5-基)-2,3-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-甲酰胺



[0940]



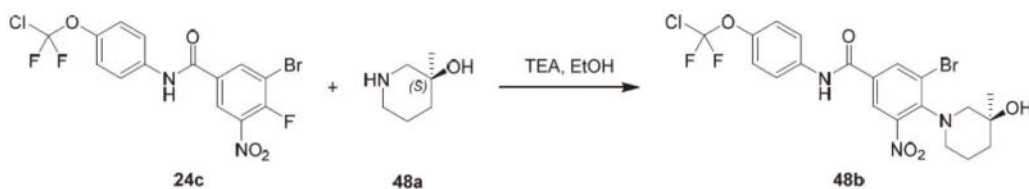
[0941] (3S,4S) -6-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-3-羟基-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噻嗪-8-甲酰胺 (47b) .于0℃下向7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-((2S,3S) -3,4-二羟基丁-2-基)-2-(甲硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (以与45a类似的方式合成; 47a, 10mg, 0.018mmol) 于THF (1mL) 中的溶液中添加NaHMDS (1M, 21.79uL) 。将溶液于20℃下在O₂下搅拌40min。TLC显示47a消失且出现四个主斑点。LCMS检测到所需MS且显示反应完全。向混合物中逐滴添加NH₄Cl (10mL) 且用乙酸乙酯 (5mL × 3) 萃取反应物。用盐水 (10mL) 洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。通过制备型TLC (石油醚:乙酸乙酯=0:1) 纯化残余物,从而产生白色固体状47b。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 8.01

(d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.29 (br d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 5.51 (dt, $J=5.2, 6.8\text{Hz}$, 1H), 5.23-5.14 (m, 1H), 4.14-4.00 (m, 2H), 1.53 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

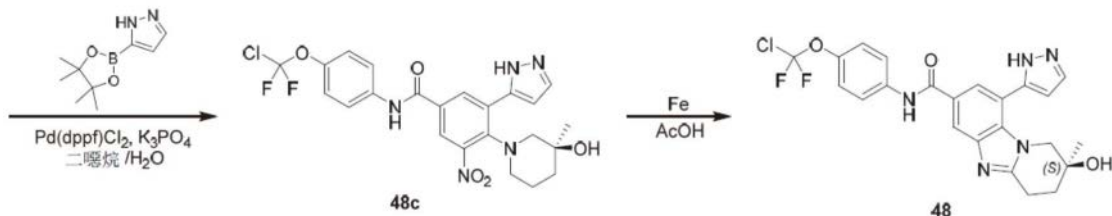
[0942] (2S, 3S)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-(羟基甲基)-3-甲基-5-(1H-吡唑-5-基)-2,3-二氢苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噁唑-7-甲酰胺 (47)。于20℃下向(3S, 4S)-6-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-3-羟基-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁唑-8-甲酰胺 (47c, 30mg, 0.06mmol) 和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (34.74mg, 0.179mmol) 于二噁烷 (2mL) 和 H_2O (0.2mL) 中的溶液中添加Pd(dppf) Cl_2 (4.37mg, 5.97 μmol)、 Boc_2O (6.51mg, 0.03mmol, 6.86 μL) 和 K_3PO_4 (38.00mg, 0.179mmol)。将反应物于120℃下搅拌16hr。LCMS检测到所需MS且显示反应完全。浓缩混合物以去除溶剂。通过制备型TLC (乙酸乙酯: 甲醇=10:1) 纯化残余物, 从而产生白色固体状47。[M+1]⁺ ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_4$) 计算的MS质量要求 m/z 490.1, LCMS实验值 m/z 490.1; ¹H NMR (400MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8.02 (s, 2H), 7.87-7.79 (m, 3H), 7.30 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.52-5.44 (m, 1H), 5.37 (br t, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 4.08-3.91 (m, 2H), 0.93 (br d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。

[0943] 实例48

[0944] (S)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-羟基-2-甲基-9-(1H-吡唑-5-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺



[0945]



[0946] (S)-3-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)-5-硝基苯甲酰胺 (48b)。向3-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-氟-5-硝基苯甲酰胺 (24c, 500mg, 1.14mmol) 和(3S)-3-甲基哌啶-3-醇盐酸盐 (48a, 206.98mg, 1.36mmol) 于EtOH (6mL) 中的溶液中添加TEA (345.30mg, 3.41mmol, 474.97 μL)。将混合物于15℃下搅拌16hr。LCMS显示检测到所需MS。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1, $R_f=0.4$) 显示生成新的斑点。在减压下浓缩反应混合物以去除溶剂。通过管柱色谱 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=60/1到1/1) 纯化残余物, 从而产生黄色固体状48b。¹H NMR (400MHz, CDCl_3-d) δ 8.33 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.30 (s, 2H), 3.38 (br s, 1H), 3.28-3.00 (m, 1H), 2.93 (br d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 2.61 (br s, 1H), 2.20 (br s, 1H), 1.89-1.63 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.53-1.39 (m, 1H)。

[0947] (S)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)-3-硝基-5-(1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺 (48c)。将(S)-3-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)-5-硝基苯甲酰胺 (48b, 100mg, 0.187mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (108.86mg, 0.561mmol)、 K_3PO_4 (119.09mg, 0.561mmol)、(Boc)₂O

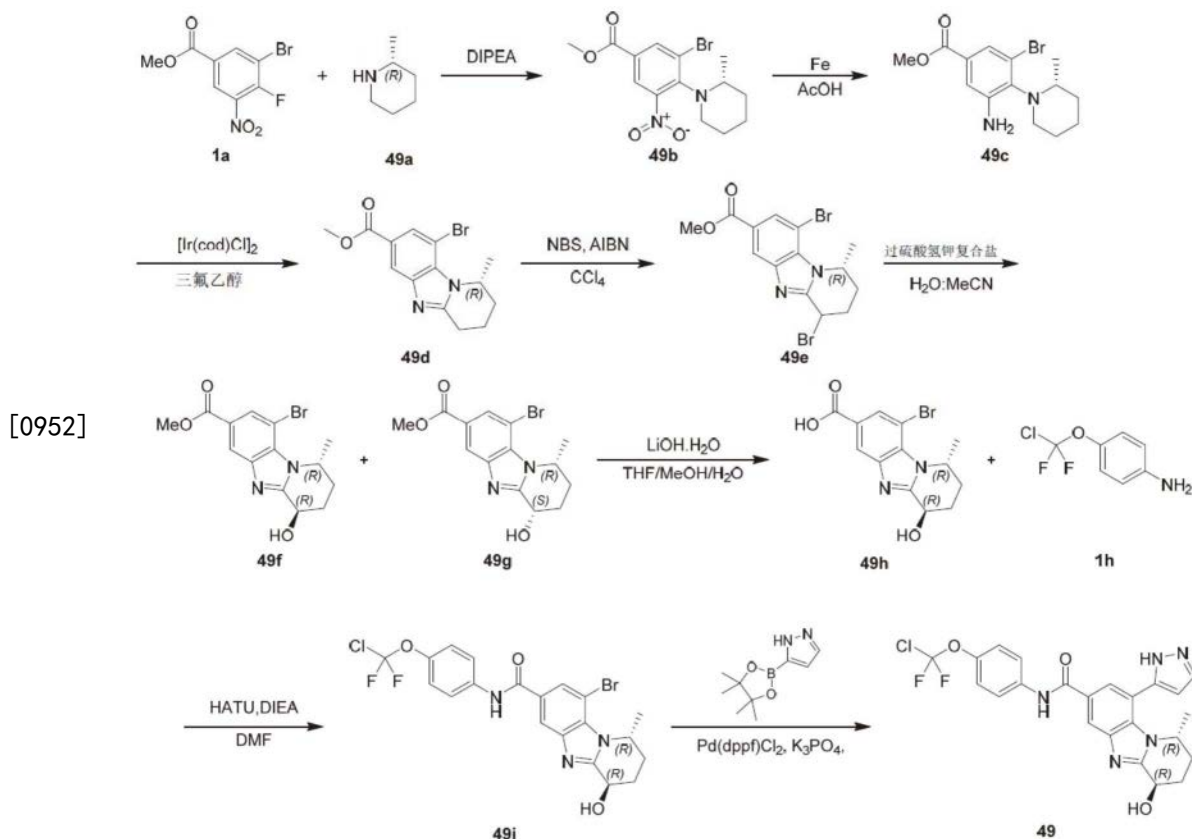
(20.41mg, 0.094mmol, 21.48uL) 和 Pd(dppf)Cl₂ (27.37mg, 0.037mmol) 于二噁烷 (1mL) 和 H₂O (0.1mL) 中的混合物脱气且用 N₂ 吹扫 3 次。将混合物于 110℃ 下在 N₂ 气氛下搅拌 16hr。LCMS 显示检测到所需 ms。TLC (石油醚:乙酸乙酯=1:1, R_f=0.45) 显示生成主斑点。在减压下浓缩反应混合物以去除溶剂。通过制备型 TLC (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=1:1, R_f=0.45) 纯化残余物, 从而产生黄色固体状 48c。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 8.09 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.73-7.68 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.02 (br s, 2H), 2.85 (d, J=11.5Hz, 1H), 2.70 (br d, J=10.8Hz, 1H), 1.75 (br d, J=15.0Hz, 2H), 1.46 (dt, J=4.6, 13.5Hz, 2H), 1.34 (br s, 1H), 1.25 (s, 3H)。

[0948] (S) -N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2-羟基-2-甲基-9-(1H-吡唑-5-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺 (48)。向 (S) -N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(3-羟基-3-甲基哌啶-1-基)-3-硝基-5-(1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺 (48c, 20mg, 0.038mol) 于 AcOH (1mL) 中的溶液中添加 Fe (21.40mg, 0.383mmol)。将混合物于 35℃ 下搅拌 1hr。LCMS 显示检测到所需 ms。通过添加 EtOAc (15mL) 淬灭反应混合物。向混合物中添加 NaHCO₃ (50mL) 且用 EtOAc (10mL × 3) 萃取混合物。将合并的有机层用盐水 (15mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩, 从而产生残余物。通过制备型 HPLC (中性条件; 管柱: 沃特世 X 桥 BEH C18 100*25mm*5um; 移动相: [水 (10mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 30% - 45%, 10min) 纯化残余物, 从而产生白色固体状 48。[M+1]⁺ (C₂₃H₂₀ClF₂N₅O₃) 计算的质量要求 m/z 488.1, LCMS 实验值 m/z 488.1。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 8.25 (br s, 1H), 7.92-7.77 (m, 3H), 7.29 (br d, J=8.9Hz, 2H), 6.63 (br s, 1H), 3.91-3.65 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.14-1.94 (m, 2H), 1.30 (s, 3H)。

[0949] 实例 49 (一般程序 W)

[0950] (1R, 4R) -N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-1-甲基-9-(1H-吡唑-5-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺

[0951] 所述一般程序 W 提供如应用于标题化合物的特定合成细节。额外化合物可根据此方法通过改变胺和偶合剂来制备。



[0953] (R)-3-溴-4-(2-甲基哌啶-1-基)-5-硝基苯甲酸甲基酯(49b).向3-溴-4-氟-5-硝基苯甲酸甲基酯(1a,1000mg,3.60mmol)于DIPEA(4.65g,35.97mmol,6.26mL)中的溶液中且添加(2R)-2-甲基哌啶(49a,713.40mg,7.19mmol)。将混合物于40℃下搅拌16hr。LCMS显示检测到所需ms。TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1, R_f =0.60)显示生成新的主斑点。在减压下浓缩反应混合物以去除溶剂。用H₂O(5mL)稀释残余物并用EtOAc(5mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩,从而产生残余物。通过管柱色谱(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=50/1到10/1)纯化残余物,从而产生白色固体状49b。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.38(br s,1H),8.15(br s,1H),3.97-3.92(m,1H),3.95(s,2H),3.11(br d,J=11.5Hz,2H),1.76(br d,J=13.1Hz,2H),1.63(br s,1H),1.53-1.41(m,1H),1.39-1.23(m,1H),0.83(br s,3H)。

[0954] (R)-3-氨基-5-溴-4-(2-甲基哌啶-1-基)苯甲酸甲基酯(49c).向甲基(R)-3-溴-4-(2-甲基哌啶-1-基)-5-硝基苯甲酸甲基酯(49b,0.78g,2.18mmol)于AcOH(5mL)中的溶液中添加Fe(1.22g,21.84mmol)。将混合物于35℃下搅拌1hr。LCMS显示检测到所需ms。过滤反应混合物且在减压下浓缩,从而产生残余物。将混合物用EtOAc溶解并用NaHCO₃洗涤。在减压下浓缩有机层,从而产生褐色油状49c,其未经进一步纯化即用于下一步骤中。¹H NMR(400MHz,CDCl₃-d) δ =7.49(d,J=1.8Hz,1H),7.32(d,J=1.8Hz,1H),4.56(br s,2H),3.88(s,3H),3.74-3.61(m,1H),3.38(dt,J=2.4,11.8Hz,1H),2.74(br d,J=11.7Hz,1H),1.90-1.67(m,3H),1.66-1.38(m,3H),1.35-1.19(m,2H),0.81(d,J=6.4Hz,3H)。

[0955] (R)-9-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲基酯(49d).向甲基(R)-3-氨基-5-溴-4-(2-甲基哌啶-1-基)苯甲酸甲基酯(49c,300mg,0.917mmol)于2,2,2-三氟乙醇(2mL)中的溶液中添加氯铈;(1Z,5Z)-环辛-1,5-二烯

(92.38mg, 0.138mmol)。将混合物于80℃下在O₂气氛下搅拌4hr。LCMS显示检测到所需ms。过滤反应混合物且在减压下浓缩,从而产生残余物。通过制备型HPLC(中性条件;管柱:沃特世X桥Prep OBD C18 150*40mm*10um;移动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B%:30%-65%, 8min)纯化残余物,从而产生褐色固体状49d。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ8.29 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.10 (d, J=1.3Hz, 1H), 5.45 (br t, J=6.2Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.27 (br dd, J=5.0, 17.3Hz, 1H), 3.01 (ddd, J=6.4, 11.2, 17.9Hz, 1H), 2.28-2.06 (m, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.52 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[0956] (1R)-4,9-二溴-1-甲基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲基酯(49e)。向(R)-9-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲基酯(49d, 30mg, 0.093mmol)于CCl₄(1mL)中的溶液中添加NBS(16.52mg, 0.093mmol)和AIBN(1.52mg, 0.0093mmol)。在50℃下将混合物搅拌12hr。TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1, R_f=0.7)显示形成具有低极性的新的斑点。添加AIBN(5.33mg, 0.032mmol)和NBS(8.26mg, 0.046mmol)。在50℃下将混合物搅拌12hr。LCMS显示检测到所需ms。TLC(乙酸乙酯:石油醚=2:1, R_f=0.58)显示形成新的斑点。在减压下浓缩反应混合物以去除溶剂。通过制备型TLC(SiO₂, 乙酸乙酯:石油醚=2:1, R_f=0.58)纯化残余物,从而产生白色固体状49e。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ8.27 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.15 (d, J=1.3Hz, 1H), 5.76 (br s, 1H), 5.66-5.54 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.89-2.68 (m, 2H), 2.37 (br d, J=15.4Hz, 1H), 2.07 (br d, J=13.8Hz, 1H), 1.66 (d, J=6.5Hz, 1H), 1.50 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[0957] (1R,4R)-9-溴-4-羟基-1-甲基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲基酯(49f)。(1R,4S)-9-溴-4-羟基-1-甲基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲基酯(49g)。向(1R)-4,9-二溴-1-甲基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲基酯(49e, 40mg, 0.099mmol)于MeCN(2mL)和H₂O(2mL)中的溶液中添加过硫酸氢钾复合盐(183.48mg, 0.298mmol)。将混合物于50℃下搅拌16hr。LCMS显示检测到所需ms。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:2, R_f=0.40)显示形成新的斑点。在减压下浓缩反应混合物以去除溶剂。通过制备型HPLC(FA条件;管柱:菲罗门卢纳C18 100*30mm*5um;移动相:[水(0.2%FA)-ACN];B%:15%-45%, 10min)纯化残余物,从而产生白色固体状49f和白色固体状49g。(49f)¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ8.29 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.12 (d, J=1.3Hz, 1H), 5.54-5.43 (m, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.61 (br s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.72-2.58 (m, 1H), 2.35 (tt, J=3.5, 14.4Hz, 1H), 2.07 (br dd, J=2.6, 14.6Hz, 1H), 1.92 (br d, J=14.6Hz, 1H), 1.50 (d, J=6.4Hz, 3H)。(49g)¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 5.48-5.37 (m, 1H), 4.93 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.44-2.23 (m, 2H), 2.19-2.03 (m, 2H), 1.55 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[0958] (1R,4R)-9-溴-4-羟基-1-甲基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(49h)。向(1R,4R)-9-溴-4-羟基-1-甲基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲基酯(49f, 15mg, 0.044mmol)于MeOH(1mL)、THF(1mL)和H₂O(1mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O(2.78mg, 0.066mmol)。将混合物于15℃下搅拌16hr。TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1)显示49f剩余且形成新的斑点。向反应混合物中添加LiOH·H₂O(927.89ug, 0.022mmol)。将混合物于15℃下搅拌16hr。LCMS显示检测到所需ms。用HCl水溶液(1M)将混合物调节到pH=4且浓缩,从而产生白色固体状49h,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。¹H NMR (400MHz,

MeOD- d_4) δ 8.40 (d, $J=1.1$ Hz, 2H), 5.67 (br t, $J=4.9$ Hz, 1H), 5.20 (br d, $J=3.2$ Hz, 1H), 2.71-2.40 (m, 2H), 2.18-1.99 (m, 2H), 1.67 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

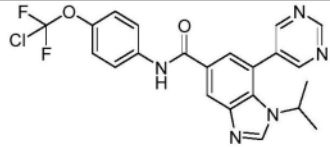
[0959] (1R,4R)-9-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-1-甲基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺(49i)。向(1R,4R)-9-溴-4-羟基-1-甲基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(49h, 10mg, 0.031mmol)、4-[氯(二氟)甲氧基]苯胺(1h, 7.14mg, 0.037mmol)于DMF(1mL)中的溶液中添加HATU(14.03mg, 0.037mmol)和DIEA(11.92mg, 0.092mmol, 16.07 μ L)。将混合物于15℃下搅拌5hr。LCMS显示检测到所需ms。TLC(乙酸乙酯:甲醇=10:1, $R_f=0.40$)显示形成新的斑点。在减压下浓缩反应混合物以去除溶剂。用H₂O(10mL)稀释残余物并用EtAOC(10mL $\times$ 3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,从而产生残余物。通过制备型TLC(SiO₂, 乙酸乙酯:甲醇=10:1)纯化残余物,从而产生白色固体状49i。¹H NMR(400MHz, CDCl₃-d) δ 8.09 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 5.46 (br t, $J=5.8$ Hz, 1H), 5.18 (br s, 1H), 2.76-2.60 (m, 1H), 2.39-2.17 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.53 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

[0960] (1R,4R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-1-甲基-9-(1H-吡唑-5-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺(49)。将(1R,4R)-9-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-1-甲基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺(48i, 8mg, 0.016mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(9.30mg, 0.048mmol)、K₃PO₄(10.17mg, 0.048mmol)、Pd(dppf)Cl₂(1.17mg, 1.60 μ mol)于二噁烷(2mL)和H₂O(0.2mL)中的混合物脱气且用N₂吹扫3次。将混合物于120℃下在N₂气氛下搅拌16hr。LCMS显示检测到所需ms。在减压下浓缩反应混合物以去除溶剂。通过制备型HPLC(中性条件;管柱:沃特世X桥BEH C18 100*30mm*10 μ m;移动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B%:35%-55%, 10min)纯化残余物,从而产生白色固体状49。 $[M+1]^+$ (C₂₃H₂₀ClF₂N₅O₃)计算的质量要求m/z 488.1, LCMS实验值m/z 488.1。¹H NMR(400MHz, MeOD- d_4) δ 8.34 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (d, $J=8.9$ Hz, 3H), 7.30 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.69 (br s, 1H), 5.14-4.94 (m, 2H), 2.75-2.55 (m, 1H), 2.25 (br t, $J=14.2$ Hz, 1H), 2.04 (br d, $J=11.9$ Hz, 1H), 1.73 (br d, $J=13.8$ Hz, 1H), 0.88 (br d, $J=6.2$ Hz, 3H)。

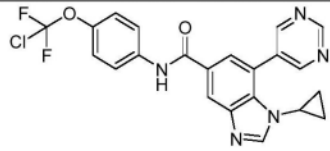
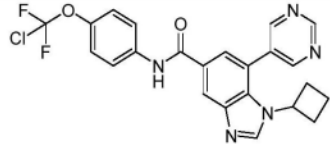
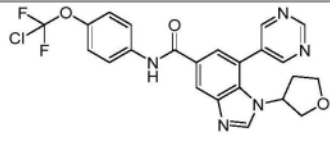
[0961] 下表(表1)中的化合物是且可遵循上述程序类似地制得。

[0962] 表1

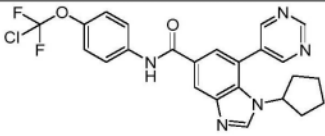
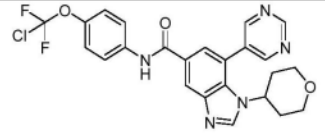
[0963]

实例	结构	LCMS <i>m/z</i>	¹ H NMR	一般程序
50		458.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.44 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.03 (quin, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)。	A

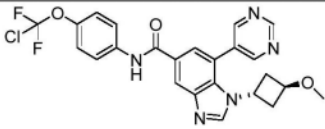
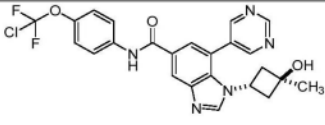
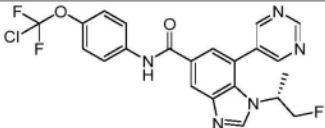
[0964]

51		456.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.47 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.52-8.44 (m, 2H), 7.95 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.88 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 3.29 (dt, <i>J</i> = 3.7, 7.2 Hz, 1H), 0.84-0.75 (m, 2H), 0.49-0.41 (m, 2H)。	A
52		470.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.38 (s, 1 H) 8.89 (br s, 2 H) 8.43 (br s, 2 H) 8.22 (br s, 1 H) 7.67-7.88 (m, 3 H) 7.29 (br s, 1 H) 4.38 (br s, 1 H) 2.16-2.37 (m, 2 H) 1.99 (br d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2 H) 1.82 (br d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1 H) 1.63-1.72 (m, 1 H)。	A
53		486.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.35 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.71-4.62 (m, 1H), 4.24-4.08 (m, 2H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.67 (dd, <i>J</i> = 4.8, 10.6 Hz, 1H), 2.28-2.16 (m, 2H)。	A

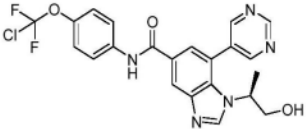
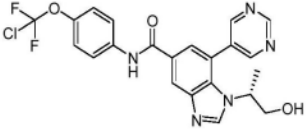
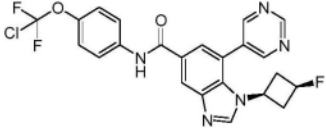
[0965]

54		484.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.45 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.22 (quin, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 1.86-1.64 (m, 6H), 1.64-1.37 (m, 2H)°.	A
55		500.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.48 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 7.85 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.37 (br d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 3.87 (br dd, <i>J</i> = 3.7, 11.2 Hz, 2H), 3.90-3.84 (m, 1H), 2.81 (br t, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.80 (br d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 2H)°.	A

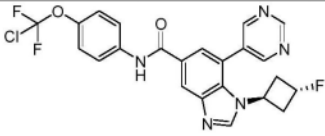
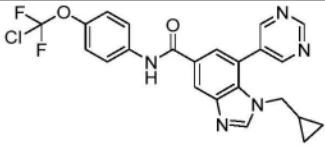
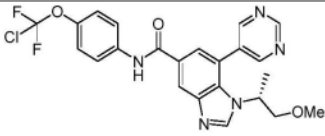
[0966]

56		500.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d) δ 9.37 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 8.45 (br s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.71-7.86 (m, 3H), 7.29 (br s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.51-4.64 (m, 1H), 3.94-4.07 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.44 (dt, <i>J</i> = 13.18, 6.53 Hz, 2H), 2.04-2.20 (m, 2H)。	A
57		500.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.45 (s, 1 H) 9.35 (s, 1 H) 9.06 (s, 2 H) 8.63 (s, 1 H) 8.51 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1 H) 7.94 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2 H) 7.81 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H) 7.36 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H) 4.85 (s, 1 H) 4.61 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1 H) 2.21-2.36 (m, 2 H) 1.77-1.88 (m, 2 H) 1.15 (s, 3 H)。	A
58		476.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.33 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.91-7.80 (m, 3H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 4.63 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.51 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 4.45-4.30 (m, 1H), 1.51 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz,	A

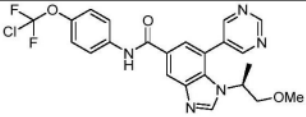
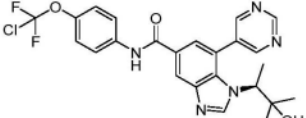
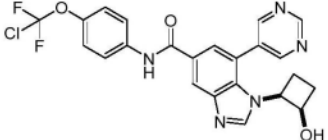
[0967]

			3H)。	
59		474.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.36 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.60-3.47 (m, 2H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。	A
60		474.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.46 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.07-3.91 (m, 1H), 3.61-3.51 (m, 2H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。	A
61		488.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 10.46 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.89-4.61 (m, 1H), 4.04 (quin, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.59 (ddd, <i>J</i> = 3.3, 9.2, 15.3	A

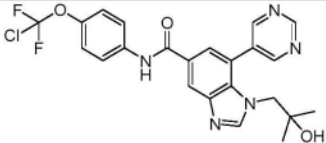
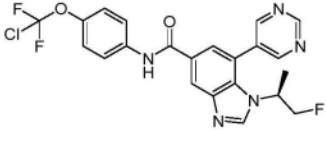
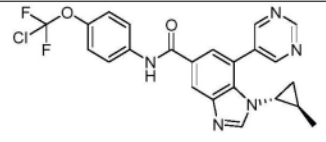
[0968]

			Hz, 2H), 2.40-2.31 (m, 2H)。	
62		488.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.48 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.34-5.10 (m, 1H), 4.74 (quin, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 2.87-2.71 (m, 2H), 2.23-2.07 (m, 2H)。	A
63		470.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.47 (br s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.53 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.91-7.97 (m, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 3.75 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 0.63-0.74 (m, 1H), 0.30-0.39 (m, 2H), 0.12-0.22 (m, 2H)。	A
64		488.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.50 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.08 (br s, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.37 (br d, <i>J</i> = 8.9	A

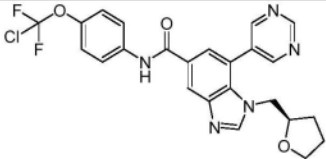
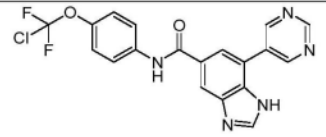
[0969]

			Hz, 2H), 4.19-4.07 (m, 1H), 3.59-3.40 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。	
65		488.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.42 (s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.59 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.45-4.36 (m, 1H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.41-3.40 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 1.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。	A
66		502.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.43 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.73 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.45 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.55 (s, 3H)。	A
67		486.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.44 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H) 9.00 (br s, 2 H) 8.63 (s, 1 H) 8.50 (d, $J =$	A

[0970]

			1.8 Hz, 1 H) 7.88-8.02 (m, 2 H) 7.76 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H) 7.36 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) 5.23 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H) 4.24-4.45 (m, 1 H) 3.69 (br s, 1 H) 2.68-2.79 (m, 1 H) 2.20 (ddd, $J = 11.5, 5.5, 3.1$ Hz, 1 H) 1.95 (br dd, $J = 12.1, 6.4$ Hz, 1 H) 1.69-1.82 (m, 1 H)。	
68		488.0	^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ 9.30 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.30 (br d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 0.89 (s, 6H)。	A
69		476.1	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.46 (s, 1 H) 9.35 (s, 1 H) 9.06 (br s, 2 H) 8.69 (s, 1 H) 8.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H) 7.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) 7.79 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H) 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H) 4.57-4.68 (m, 1 H) 4.45-4.56 (m, 1 H) 4.15-4.29 (m, 1 H) 1.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H)。	A
70		470.1	^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ 9.28 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 8.42 (d, $J =$	A

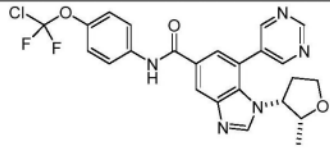
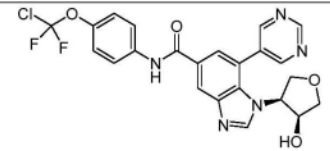
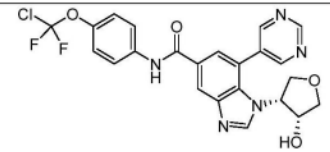
[0971]

			1.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.06 (td, $J = 3.5, 6.9$ Hz, 1H), 1.18 (tdd, $J = 3.2, 6.3, 9.4$ Hz, 1H), 1.02 (ddd, $J = 3.7, 5.8, 9.6$ Hz, 1H), 0.64 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.39 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H)。	
71		500.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.47 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.52 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.93 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.65 (br s, 1H), 3.57-3.51 (m, 2H), 1.64 (s, 1H), 1.59-1.47 (m, 2H), 1.21 (br d, $J = 6.6$ Hz, 1H)。	A
72		416.0	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.35-9.27 (m, 3H), 9.08 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H)。	A

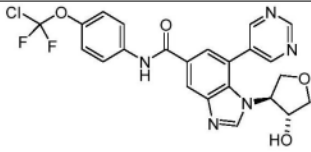
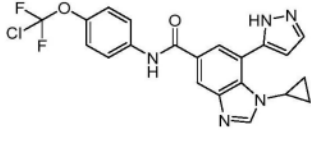
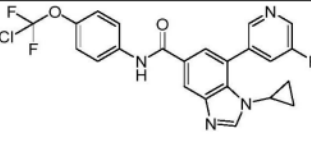
[0972]

73		500.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.29 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.45 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.86-7.81 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.07 (dd, <i>J</i> = 3.1, 14.8 Hz, 1H), 3.94 (dd, <i>J</i> = 8.2, 14.8 Hz, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.67-3.54 (m, 2H), 1.79-1.60 (m, 3H), 1.32-1.23 (m, 1H)。	A
74		486.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.48 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.53 (s, 2H), 7.94 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.53 (br s, 1H), 4.08-3.93 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.22-1.94 (m, 2H)。	A
75		486.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 10.47 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.56-8.46 (m, 2H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.52 (br s, 1H), 4.03-3.95 (m, 2H), 3.68 (dt, <i>J</i> = 5.4, 8.8 Hz, 2H), 2.19-2.07 (m, 2H)。	A

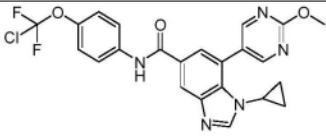
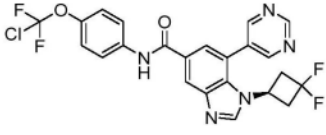
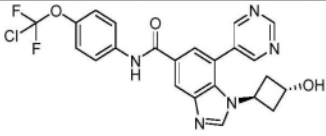
[0973]

76		500.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.25-9.42 (m, 1 H) 9.04 (s, 2 H) 8.48 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 7.77-7.94 (m, 3 H) 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H) 4.50-4.56 (m, 1 H) 4.20-4.31 (m, 1 H) 3.71-3.81 (m, 1 H) 3.65 (dd, <i>J</i> = 6.2, 4.4 Hz, 1 H) 2.54-2.67 (m, 1 H) 2.36-2.49 (m, 1 H) 0.67 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3 H)。	A
77		502.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.32 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.90-7.79 (m, 3H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.54-4.47 (m, 1H), 4.26-4.19 (m, 2H), 3.98 (dd, <i>J</i> = 6.5, 10.0 Hz, 1H), 3.89 (dd, <i>J</i> = 6.0, 9.9 Hz, 1H), 3.76 (dd, <i>J</i> = 3.5, 9.7 Hz, 1H)。	A
78		502.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.31 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.88-7.81 (m, 3H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.53-4.46 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 2H), 3.98 (dd, <i>J</i> = 6.6, 10.1 Hz,	A

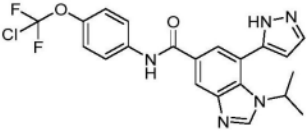
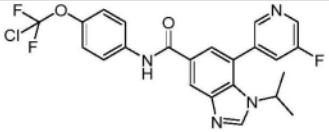
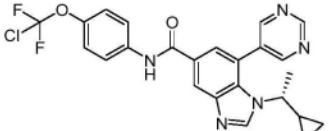
[0974]

			1H), 3.89 (dd, $J = 5.7, 9.9$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 3.6, 9.8$ Hz, 1H)。	
79		502.0	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.31 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.47 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.88-7.83 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.36 (br d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.26 (br d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.14 (dd, $J = 5.2, 10.2$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 5.2, 10.7$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 2.6, 10.2$ Hz, 1H)。	A
80		444.0	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.33 (br d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.84 (br d, $J = 9.0$ Hz, 3H), 7.31-7.27 (m, 2H), 6.67 (br s, 1H), 3.47 (br s, 1H), 0.78 (br s, 2H), 0.63 (br s, 2H)。	B
81		473.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.75-8.66 (m, 2H), 8.47 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.10 (br d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.36 (br d, $J = 8.8$ Hz,	B

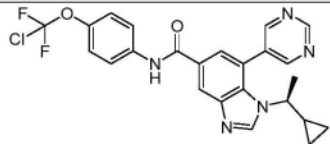
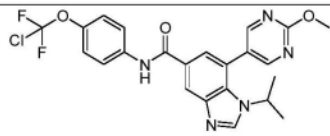
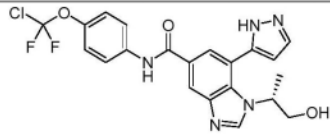
[0975]

			2H), 3.24 (td, $J = 3.4$, 6.9 Hz, 1H), 0.75 (br s, 2H), 0.43 (br d, $J = 6.4$ Hz, 2H)。	
82		486.2	^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ 8.92 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 8.43 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.39 (tt, $J = 3.7$, 7.0 Hz, 1H), 1.01-0.92 (m, 2H), 0.77-0.68 (m, 2H)。	B
83		506.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 - d) δ 9.42 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.31 (br s, 2H), 4.42 (br s, 1H), 2.99-2.68 (m, 4H)。	B
84		486.0	^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ 9.35 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.49 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.78 (quin, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.43-4.33 (m, 1H), 2.76-2.60 (m, 2H),	B

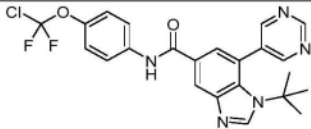
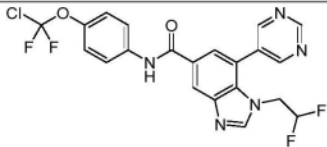
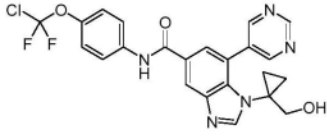
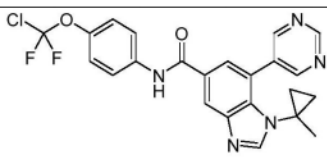
[0976]

			2.07-1.93 (m, 2H)。	
85		446.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.52 (br s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (br d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 3H), 7.29 (br d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.65 (br s, 1H), 4.79-4.66 (m, 1H), 1.39 (br d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H)。	B
86		475.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 8.51 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.12 (br d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.12-4.03 (m, 1H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H)。	B
87		484.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.76 (s, 1H), 9.61 (br s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.32 (br d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 3.32 (br t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 1.38 (br s, 1H), 1.21 (br d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 0.56 (br s, 1H), 0.41 (br s, 1H), 0.20-0.12 (m, 1H),	B

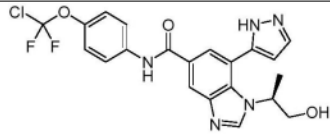
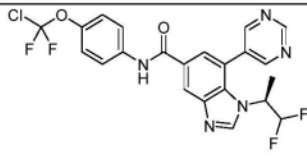
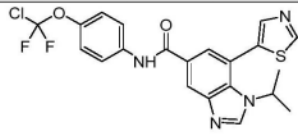
[0977]

			0.01 (br d, $J = 4.0$ Hz, 1H)。	
88		484.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.76 (s, 1H), 9.61 (br s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (br d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.32 (br d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.32 (br t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.38 (br s, 1H), 1.21 (br d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.56 (br s, 1H), 0.41 (br s, 1H), 0.20-0.12 (m, 1H), 0.01 (br d, $J = 4.0$ Hz, 1H)。	B
89		488.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.82 (s, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.37-4.28 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 1.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。	B
90		462.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.52 (s, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 7.90 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H) 7.79-7.88 (m, 3 H) 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) 6.65 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H) 4.71 (br s, 1 H) 3.57-3.75 (m, 2 H) 1.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H)	B

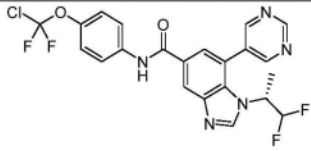
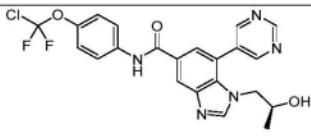
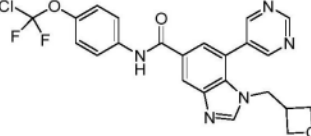
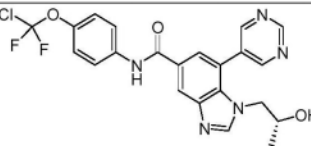
[0978]

91		472.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.31 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H)。	B
92		480.0	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i>) δ 9.31 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.34 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.05-7.96 (m, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.82-5.44 (m, 1H), 4.16 (dt, <i>J</i> = 2.8, 14.7 Hz, 2H)。	B
93		486.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.30 (s, 1 H) 9.05 (s, 2 H) 8.46 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 7.76-7.93 (m, 3 H) 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H) 3.64-3.92 (m, 1 H) 2.95 (br d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H) 1.30 (br s, 1 H) 1.08 (br s, 2 H) 0.35 (br s, 1 H)。	B
94		470.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.45 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H) 9.10 (s, 2 H) 8.44-8.55 (m, 2 H) 7.94 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H) 7.80 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H) 7.36 (d, <i>J</i> =	B

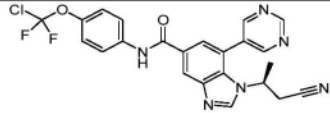
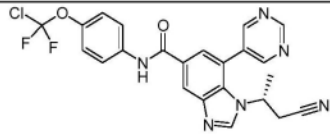
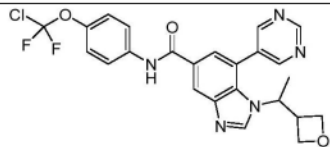
[0979]

			9.0 Hz, 2 H) 1.22 (s, 3 H) 1.14 (br s, 2 H) 0.53 (br s, 2 H)。	
95		462.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d) δ 8.76 9.07 (br s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72-7.55 (m, 4H), 7.48 (s, 1H), 7.17 (br d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.56 (br s, 1H), 3.85 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.48 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.44 (br d, J = 6.8 Hz, 3H)。	B
96		494.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.32 (s, 1H), 9.00 (br s, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85-7.84 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.29 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 6.14-5.83 (m, 1H), 4.45-4.32 (m, 1H), 1.66 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。	B
97		463.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.23 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.30 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.42-4.34 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	B

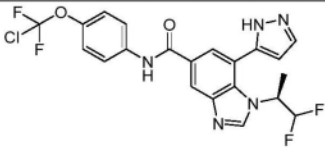
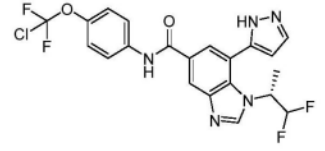
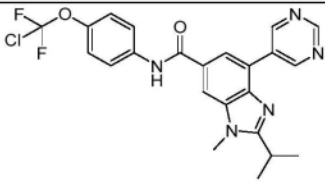
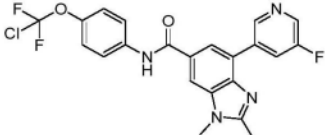
[0980]

98		494.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.32 (s, 1H), 9.00 (br s, 2H), 8.59 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.86-7.84 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.15-5.82 (m, 1H), 4.47-4.32 (m, 1H), 1.66 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)。	B
99		474.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.31 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.45 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88-7.80 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.93-3.81 (m, 2H), 3.59-3.51 (m, 1H), 0.83 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H)。	B
100		486.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.31 (s, 1 H) 9.08 (s, 2 H) 8.37-8.54 (m, 2 H) 7.80-7.94 (m, 3 H) 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H) 4.55 (dd, <i>J</i> = 7.5, 6.6 Hz, 2 H) 4.31 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2 H) 4.24 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2 H) 3.00-3.11 (m, 1 H)。	B
101		474.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ = 9.05 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.20 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.62-7.56 (m, 3H), 7.04 (br	B

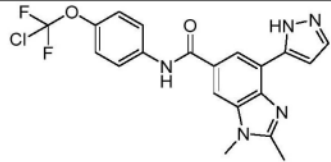
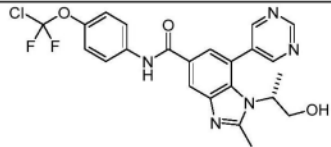
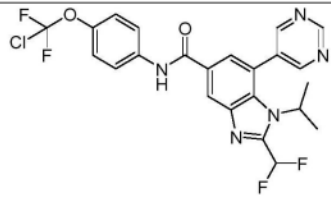
[0981]

			d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.33-3.25 (m, 1H), 0.57 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。	
102		483.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) $\delta = 9.34$ (s, 1H), 9.08 (br s, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.87-7.82 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.47-4.38 (m, 1H), 3.06-2.87 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。	B
103		483.0	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.34 (s, 1H), 9.07 (br s, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.86-7.82 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.45-4.39 (m, 1H), 3.03-2.86 (m, 2H), 1.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。	B
104		500.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.37 (s, 1 H) 9.12 (s, 2 H) 8.35-8.61 (m, 2 H) 7.82-7.90 (m, 3 H) 7.30 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H) 4.77 (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H) 4.56-4.63 (m, 1 H) 4.41 (dd, $J = 9.8, 6.5$ Hz, 1 H) 4.11 (dt, $J = 15.3, 6.1$ Hz, 2 H) 3.57 (br s, 1 H) 1.33 (d, $J =$ 6.7 Hz, 3 H)。	B

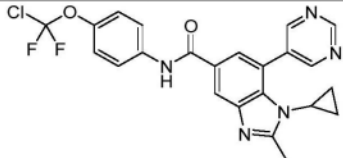
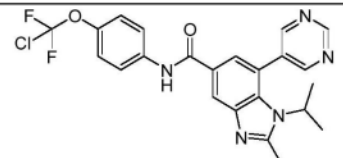
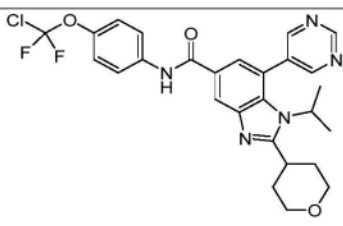
[0982]

105		482.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.54 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.18 (br s, 1H), 1.65 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	B
106		482.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.54 (s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93-7.77 (m, 2H), 7.92-7.74 (m, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.69 (br s, 1H), 6.00 (br d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.12-5.90 (m, 1H), 5.19 (br s, 1H), 1.65 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)。	B
107		472.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.44 (s, 1H), 9.63 (s, 2H), 9.21 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.45-3.37 (m, 1H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)。	C
108		461.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.47 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.63-8.51 (m, 2H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz,	C

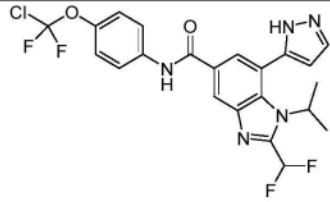
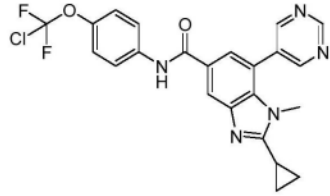
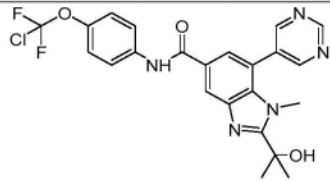
[0983]

			2H), 7.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)。	
109		432.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (br s, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.77 (br d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.63 (br s, 1H), 7.21 (br d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.00 (br s, 1H), 3.79 (br s, 3H), 2.65-2.52 (m, 3H)。	C
110		488.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H) 9.02 (s, 2 H) 8.35 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H) 7.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) 7.66 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H) 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H) 4.95 (t, $J = 5.3$ Hz, 1 H) 4.14-4.27 (m, 1 H) 3.66 (br s, 1 H) 3.41-3.56 (m, 1 H) 2.67 (s, 3 H) 1.29 (br d, $J = 7.1$ Hz, 3 H)。	D
111		508.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1 H) 9.37 (s, 1 H) 9.12 (s, 2 H) 8.59 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H) 7.89-7.97 (m, 2 H) 7.86 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H) 7.43-7.73 (m, 1 H) 7.37 (d, $J = 9.0$	D

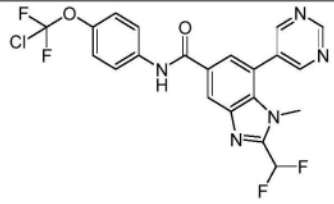
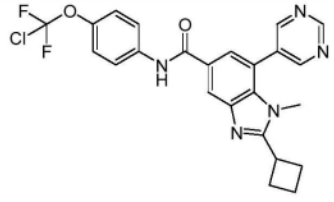
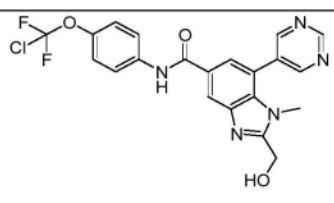
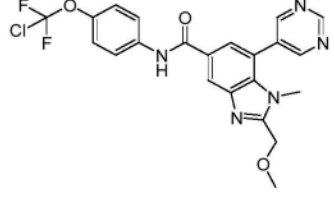
[0984]

			Hz, 2 H) 4.26-4.57 (m, 1 H) 1.36 (d, $J = 7.1$ Hz, 6 H)。	
112		470.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.28 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 8.33 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.30-3.24 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 3H), 0.63-0.55 (m, 2H), 0.47-0.39 (m, 2H)。	D
113		472.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1 H) 9.35 (s, 1 H) 9.07 (s, 2 H) 8.36 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H) 7.92 (d, $J = 9.3$ Hz, 2 H) 7.69 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H) 7.36 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) 4.13-4.34 (m, 1 H) 2.70 (s, 3 H) 1.34 (d, $J = 7.1$ Hz, 6 H)。	D
114		542.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.31 (s, 1 H) 9.03 (s, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 7.83 (br d, $J = 8.9$ Hz, 2 H) 7.73 (s, 1 H) 7.29 (br d, $J = 8.7$ Hz, 2 H) 4.45 (dt, $J = 14.1, 6.9$ Hz, 1 H) 4.10 (br dd, $J = 11.5, 3.4$ Hz, 2 H) 3.64 (br t, $J = 11.8$ Hz, 2 H)	D

[0985]

			3.43 (br t, $J = 11.5$ Hz, 1 H) 2.13-2.32 (m, 2 H) 1.91 (br d, $J = 12.3$ Hz, 2 H) 1.48 (br d, $J = 7.1$ Hz, 6 H)。	
115		496.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.23 (br s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 7.99-7.87 (m, 4H), 7.68-7.67 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.89 (br s, 1H), 1.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。	D
116		470.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.29 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.27-2.19 (m, 1H), 1.18-0.97 (m, 4H)。	E
117		488.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.44 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.46 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)。	E

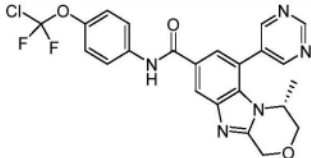
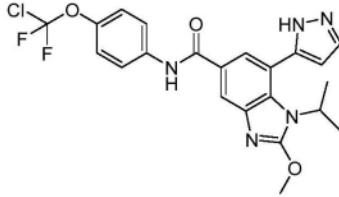
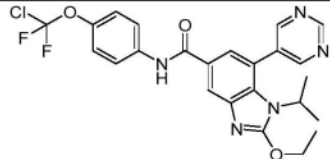
[0986]

118		480.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.52 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 3.9, 5.1 Hz, 3H), 7.66-7.33 (m, 3H), 3.57 (s, 3H)。	E
119		484.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.42 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.44 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 3.88 (quin, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.45 (br d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 4H), 2.16-2.05 (m, 1H), 2.02-1.89 (m, 1H)。	E
120		460.2	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.35 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.57 (s, 3H)。	F
121		474.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.34 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.46 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.56	F

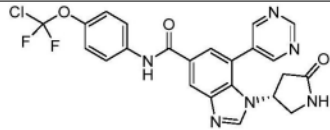
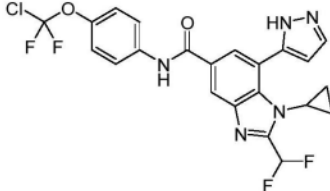
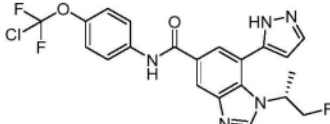
[0987]

			(d, $J = 4.3$ Hz, 6H)。	
122		460.0	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.14 (br s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.67 (br s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.04 (br s, 4H)。	G
123		486.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.30 (s, 1 H) 9.06 (s, 2 H) 8.37 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H) 7.80-7.88 (m, 3 H) 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) 4.98-5.20 (m, 2 H) 3.95-4.05 (m, 1 H) 3.61-3.72 (m, 2 H) 1.26 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H)。	G
124		486.0	^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$ -d) δ 9.37 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81-7.69 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 5.21 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.63-3.54 (m, 1H), 3.50-3.44 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。	G
125		486.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.32 (s, 1H), 9.11 (s, 2H), 8.39 (d, $J =$	G

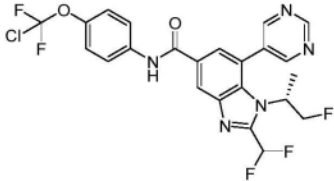
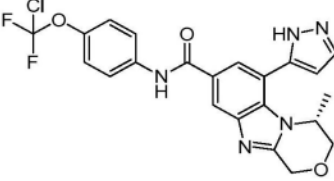
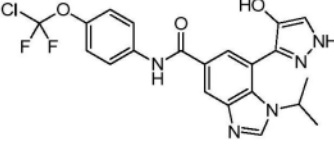
[0988]

			1.5 Hz, 1H), 7.87-7.82 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.16-4.96 (m, 2H), 4.19-4.11 (m, 2H), 3.95 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。	
126		486.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.32 (s, 1H), 9.11 (s, 2H), 8.39 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.88-7.81 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.19-4.97 (m, 2H), 4.18-4.12 (m, 2H), 3.95 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。	G
127		476.0	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.96 (br s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.97-7.83 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.53 (br s, 1H), 4.53 (br s, 1H), 4.18 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。	H
128		502.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.29 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.16 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.66 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.06 (quin, $J = 6.8$ Hz,	H

[0989]

			1H), 1.54 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。	
129		499.0	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d) δ 9.39 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.29 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.69 (br t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.71-3.47 (m, 2H), 2.81-2.58 (m, 2H), 1.26 (s, 2H)。	J
130		494.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i>) δ 8.41 (br s, 1H), 8.06 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.48-7.18 (m, 4H), 6.72 (br s, 1H), 3.49 (td, $J = 3.3, 7.2$ Hz, 1H), 0.77 (br s, 2H), 0.66 (br d, $J = 5.7$ Hz, 2H)。	E
131		464.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i>) δ 8.53 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.67 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.23-5.05 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H),	E

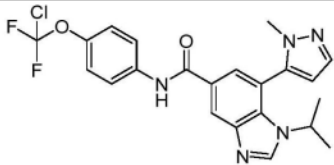
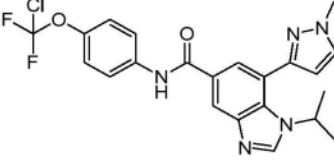
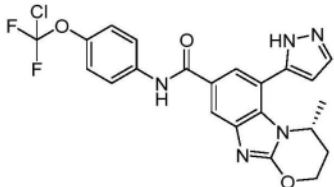
[0990]

			1.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。	
132		526.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.53 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.06 (br s, 2H), 8.60 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.97-7.84 (m, 3H), 7.70-7.50 (m, 1H), 7.44-7.33 (m, 2H), 4.74-4.48 (m, 3H), 1.44 (br d, $J = 6.0$ Hz, 3H)	E
133		474.0	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.16 (br s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.94 (br d, $J = 9.0$ Hz, 3H), 7.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.36 (br d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.13-4.91 (m, 3H), 4.14 (br dd, $J = 2.9, 11.9$ Hz, 1H), 3.96 (br d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 0.86 (br d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。	G
134		462.0	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.07 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.90-7.83 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.95-4.92 (m, 1H), 1.48 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。	M

[0991]

135		526.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.32 (s, 1H), 9.01 (br s, 2H), 8.53 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.90-7.81 (m, 3H), 7.45-7.16 (m, 3H), 4.83-4.67 (m, 2H), 4.64-4.43 (m, 1H), 1.50 (br d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)。	E
136		513.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.24 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 5.17-5.12 (m, 2H), 5.10-5.03 (m, 4H), 4.20-4.10 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 3H)	G
137		464.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.56-8.50 (m, 1H), 8.43-8.35 (m, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.89-7.80 (m, 3H), 7.34-7.26 (m, 2H), 6.70-6.63 (m, 1H), 5.03-4.89 (m, 1H), 4.58 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 4.46 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 1.52 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)。	E
138		514.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.48 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89-7.83 (m,	E,K

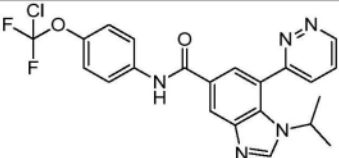
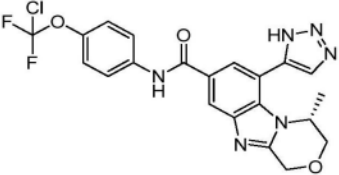
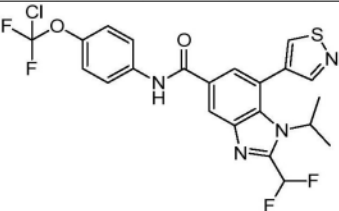
[0992]

			2H), 7.45-7.15(m, 3H), 6.67 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.14 (br dd, $J = 6.2, 12.8$ Hz, 1H), 4.75-4.46 (m, 2H), 1.53 (br d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。	
139		460.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.37 (br d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.87 (td, $J = 6.6, 13.2$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.38 (br d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.30 (br d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。	E
140		460.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.46 (s, 1 H) 8.59 (s, 1 H) 8.41 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H) 7.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) 7.89-7.81 (m, 2 H) 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H) 6.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H) 4.90-4.71 (m, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 1.35 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H)。	E
141		474.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.16 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 2.3$	N

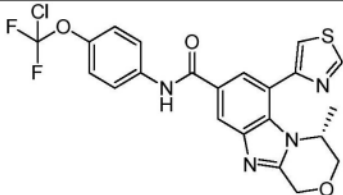
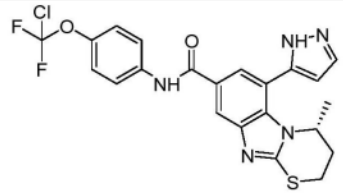
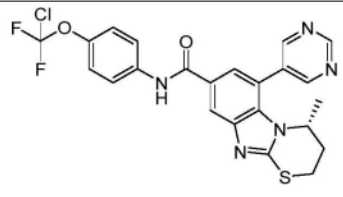
[0993]

			Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.30-5.22 (m, 1H), 4.86-4.81 (m, 2H), 2.65 (dt, $J = 6.3, 15.5$ Hz, 1H), 2.15 (dd, $J = 2.4, 15.1$ Hz, 1H), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。	
142		486.1	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 - d) δ 9.35 (s, 1H), 8.93 (br s, 2H), 8.08 (br s, 2H), 7.73 (br d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 4.56 (br d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 4.22 (br s, 1H), 2.55 (br s, 1H), 1.90 (br d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 0.98 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。	N
143		463.0	^1H NMR (400 MHz, MeOD - d_4) δ 9.13 (s, 1 H) 8.74 (s, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 8.40 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H) 7.81 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H) 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) 4.33-4.16 (m, 1 H) 1.40 (d, $J = 6.7$ Hz, 6 H)	E,I
144		491.0	^1H NMR (400 MHz, MeOD - d_4) δ 9.17 (s, 1 H) 8.79 (s, 1 H) 8.32 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H) 7.87-7.84 (m, 1 H)	G,I

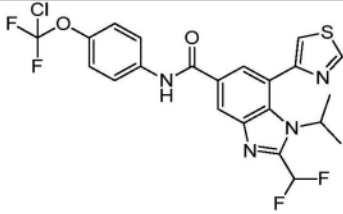
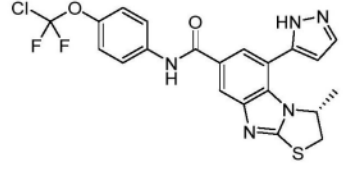
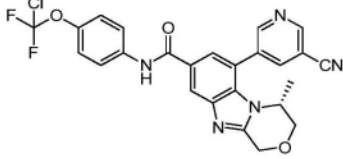
[0994]

			7.83-7.80 (m, 2 H) 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) 5.13-5.04 (m, 1 H) 5.02-4.94 (m, 1 H) 4.27-4.18 (m, 1 H) 4.16-4.07 (m, 1 H) 3.95 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H) 1.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H)	
145		458.1	^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ 9.34 (dd, $J = 5.0, 1.5$ Hz, 1 H) 8.61 (s, 1 H) 8.51 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H) 8.17 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1 H) 8.00-7.94 (m, 2 H) 7.88-7.83 (m, 2 H) 7.31 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) 4.49-4.34 (m, 1 H) 1.38 (d, $J = 6.7$ Hz, 6 H)	M
146		475.1	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.49 (s, 1 H) 8.39 (d, $J = 1.6$ Hz, 2 H) 8.05-7.80 (m, 3 H) 7.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) 5.13-4.94 (m, 2 H) 4.94-4.82 (m, 1 H) 4.00 (s, 2 H) 0.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H)。	G,L
147		513.1	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 - d) δ 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.21 (s,	E

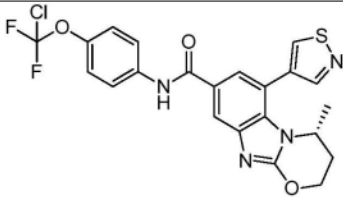
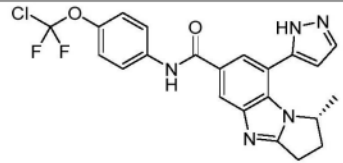
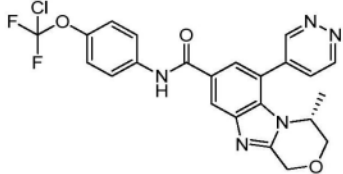
[0995]

			1H), 7.19-7.18 (m, 1H), 7.11-6.78 (m, 1H), 4.51 (td, $J = 6.9, 14.0$ Hz, 1H), 1.35 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H)。	
148		491.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.49 (s, 1H), 9.33 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.01-7.89 (m, 3H), 7.36 (br d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.10-4.92 (m, 2H), 4.86-4.78 (m, 1H), 4.18-3.87 (m, 2H), 0.84 (br d, $J = 6.5$ Hz, 3H)	G
149		490.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.25 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.39 (br d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.66-3.55 (m, 1H), 3.39 (br d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.46 (br d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 1.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。	N
150		502.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.30 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 9.08 (br s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.28 (br d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.36 (br	N

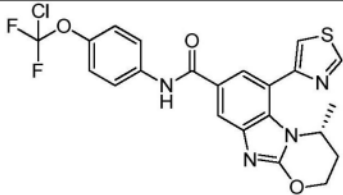
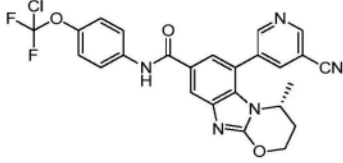
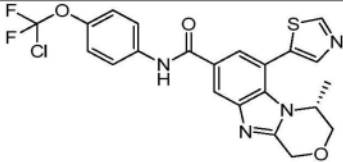
[0996]

			s, 1H), 3.58-3.42 (m, 1H), 3.12 (br d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.49-2.35 (m, 1H), 2.33-2.21 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。	
151		513.1	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3-d) δ 8.98 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.71 (br d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.59 (br s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.17-6.88 (m, 1H), 4.72-4.58 (m, 1H), 1.46-1.39 (m, 1H), 1.44 (br d, $J = 6.4$ Hz, 6H)	E,I
152		476.0	^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8.13 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87-7.79 (m, 3H), 7.33-7.26 (m, 2H), 6.75 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.52-5.38 (m, 1H), 4.33 (dd, $J = 7.5, 11.2$ Hz, 1H), 3.60-3.51 (m, 1H), 0.99-0.93 (m, 3H)。	N
153		510.1	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.45 (s, 1H), 9.21-9.13 (m, 2H), 8.75-8.62 (m, 1H), 8.43 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.97-7.90 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.12-4.90 (m, 2H),	G

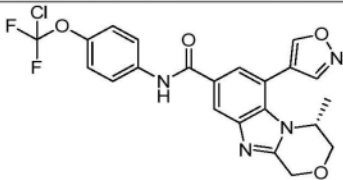
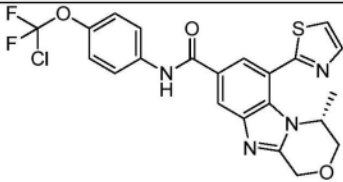
[0997]

			4.14-3.95 (m, 2H), 3.90 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 0.83 (br d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。	
154		491.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.14 (s, 1 H) 8.78 (s, 1 H) 8.08 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H) 7.91-7.77 (m, 2 H) 7.69 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H) 7.28 (d, $J = 9.3$ Hz, 2 H) 4.67-4.53 (m, 2 H) 4.39 (td, $J = 6.0, 2.3$ Hz, 1 H) 2.63-2.44 (m, 1 H) 1.99-1.93 (m, 1 H) 1.00 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H)	N
155		458.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.23 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89-7.82 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.06 (br s, 1H), 3.22-2.91 (m, 3H), 2.36-2.26 (m, 1H), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。	G
156		486.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.42 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 2.3, 5.2$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 9.0$	G,I

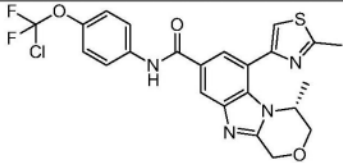
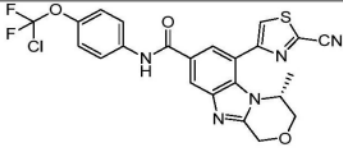
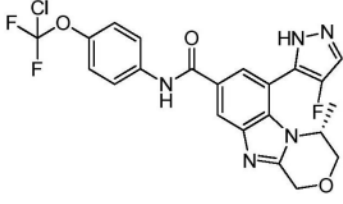
[0998]

			Hz, 2H), 5.16-4.87 (m, 2H), 4.23-4.02 (m, 2H), 3.97-3.86 (m, 1H), 0.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。	
157		491.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.32 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.17-8.08 (m, 2H), 7.93 (br d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.35 (br d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.89 (br s, 1H), 4.60-4.45 (m, 2H), 2.33 (br s, 1H), 1.92 (br d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 0.83 (br d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。	N,I
158		510.2	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.12-9.03 (m, 2H), 8.52 (br s, 1H), 8.11 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.87-7.78 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.70-4.52 (m, 2H), 4.26 (br s, 1H), 2.65-2.45 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)	N
159		491.0	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.21 (s, 1 H) 8.36 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 7.90 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J = 9.0$	G

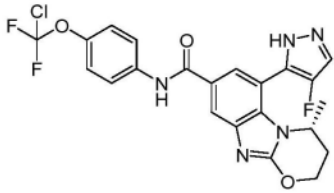
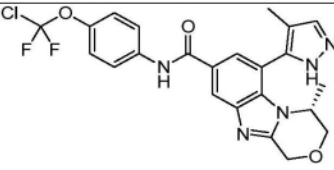
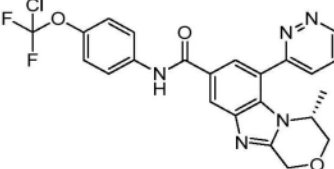
[0999]

			Hz, 2 H) 7.30 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H) 5.14-5.08 (m, 1 H) 5.01 (s, 1 H) 4.45-4.34 (m, 1 H) 4.13 (dd, $J = 12.2, 2.9$ Hz, 1 H) 3.97 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H) 1.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H)	
160		475.2	^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ 9.09 (s, 1 H) 8.81 (s, 1 H) 8.32 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H) 7.90-7.77 (m, 3 H) 7.30 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H) 5.09 (s, 1 H) 5.00 (s, 1 H) 4.37 (br dd, $J = 6.8, 2.1$ Hz, 1 H) 4.14 (br dd, $J = 12.2, 2.8$ Hz, 1 H) 4.01 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H) 1.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H)	G
161		491.1	^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ = 8.42 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.31 (br d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.23-5.20 (m, 1H), 5.15-4.99 (m, 2H), 4.20 (dd, $J = 3.2, 12.5$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 0.99 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)	G,M

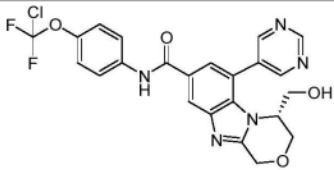
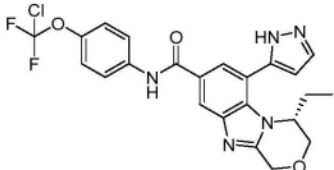
[1000]

162		505.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.33 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (br d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.31 (br d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 5.13-5.00 (m, 2H), 4.65-4.54 (m, 1H), 4.16 (br d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 4.02-3.97 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.04-0.99 (m, 3H)。	G
163		516.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.43 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.14-4.97 (m, 2H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.19 (dd, <i>J</i> = 3.1, 12.3 Hz, 1H), 4.02 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)	G,M
164		492.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.35 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87-7.80 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.16-4.95 (m, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.14 (dd, <i>J</i> = 3.2, 12.5 Hz, 1H), 4.00 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 1.09 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz,	G,M

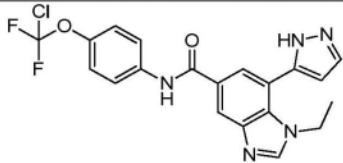
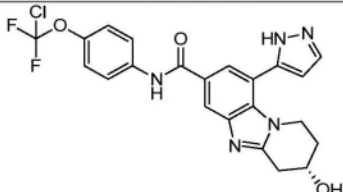
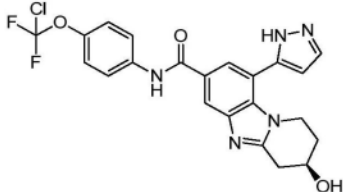
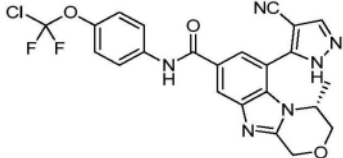
[1001]

			3H)。	
165		492.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.17 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.30 (br d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 5.04 (br s, 1H), 4.80 (br d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 2.61 (br d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 2.13 (br d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 1H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。	N,M
166		488.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.33 (s, 1H), 7.88-7.81 (m, 3H), 7.66 (br s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.15-4.95 (m, 2H), 4.49 (br s, 1H), 4.10 (dd, <i>J</i> = 2.9, 12.1 Hz, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 2.10 (br s, 3H), 1.03 (br d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。	G
167		486.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.33 (dd, <i>J</i> = 1.5, 4.9 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.23 (dd, <i>J</i> = 1.5, 8.6 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 5.0, 8.6 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 5.07 (q, <i>J</i> = 16.1 Hz, 2H), 4.78 (br s,	G,Q

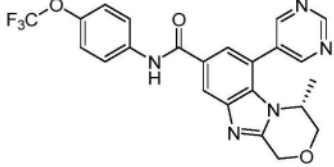
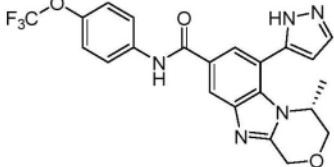
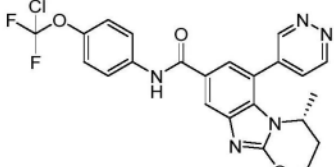
[1002]

			1H), 4.30-3.88 (m, 2H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。	
168		502.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i>) δ 9.37-9.31 (m, 1H), 9.04-8.84 (m, 2H), 8.22 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.29 (br s, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 5.03-4.92 (m, 1H), 4.32 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 2.6, 12.5$ Hz, 1H), 3.92 (br d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.67-3.57 (m, 1H), 3.43 (br d, $J = 10.1$ Hz, 1H)。	O
169		488.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.16-8.22 (m, 1H), 7.83 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.79-7.71 (m, 3H), 7.19 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.61-6.56 (m, 1H), 5.00-4.84 (m, 2H), 4.64-4.43 (m, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 4.00-3.91 (m, 1H), 1.60-1.44 (m, 1H), 1.22-1.02 (m, 1H), 0.48-0.39 (m, 3H)	G

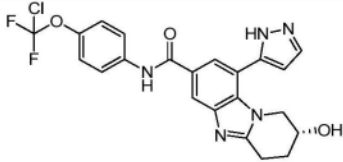
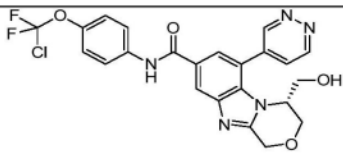
[1003]

170		432.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.47-8.28 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.90-7.77 (m, 3H), 7.37-7.20 (m, 2H), 6.73-6.54 (m, 1H), 4.38-4.02 (m, 2H), 1.10-0.98 (m, 3H)。	E
171	 (任意地分配立体化学*)	474.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.22 (s, 1H), 7.86-7.76 (m, 4H), 7.25 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 6.59 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.34-5.25 (m, 1H), 4.33 (br d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.10-2.04 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 2H)。	P
172	 (任意地分配立体化学)	474.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.16 (s, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.71 (br s, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 6.52 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.27-5.21 (m, 1H), 4.26 (br d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 3.00 (dd, <i>J</i> = 4.9, 17.1 Hz, 1H), 2.12-2.07 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 2H)	P
173		499.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.62-8.47 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz,	G,M

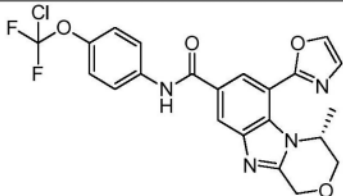
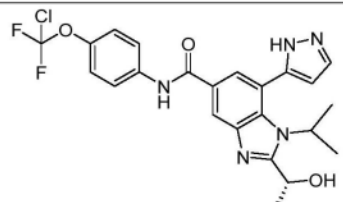
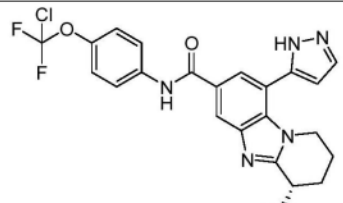
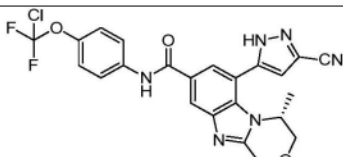
[1004]

			2H), 7.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.21-4.94 (m, 2H), 4.78-4.63 (m, 1H), 4.23-3.93 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。	
174		470.1	^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ 9.31 (s, 1H), 9.11 (s, 2H), 8.38 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.89-7.79 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.17-4.94 (m, 2H), 4.21-4.09 (m, 2H), 3.95 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 1.04-0.95 (m, 3H)。	G
175		458.2	^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ 8.29 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.13-4.93 (m, 3H), 4.16 (br dd, $J = 3.0, 12.0$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.00 (br d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。	G
176		486.1	^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ 9.44 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 9.27 (dd, $J = 1.0, 5.3$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 2.3, 5.3$ Hz, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 1.7$ Hz,	N,I

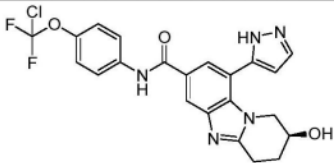
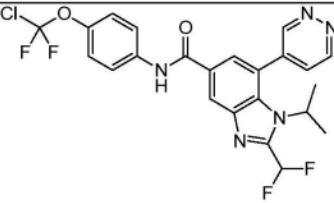
[1005]

			1H), 7.19 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.61-4.42 (m, 2H), 4.25 (dt, $J = 3.0, 6.2$ Hz, 1H), 2.58-2.39 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 0.87-0.78 (m, 3H)。	
177		474.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.25 (s, 1H), 7.86-7.80 (m, 4H), 7.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.25 (br t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.00 (br dd, $J = 3.4, 13.0$ Hz, 1H), 3.75 (br dd, $J = 3.4, 13.2$ Hz, 1H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.17-3.04 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 2H)。	P
178		502.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i>) δ 9.22 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 9.04 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.08-5.00 (m, 1H), 4.89 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.30 (br d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.05 (br d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 3.56 (br dd, $J = 7.1, 10.8$ Hz, 1H), 3.47-3.36 (m, 1H)。	O,I

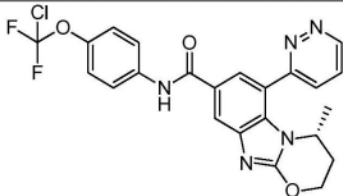
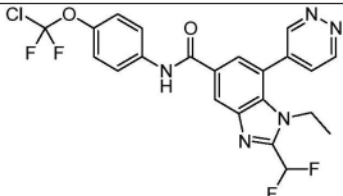
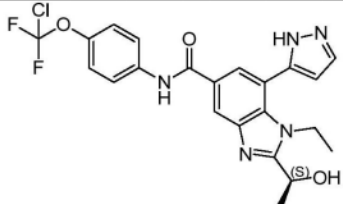
[1006]

179		475.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.40 (dd, <i>J</i> = 2.0, 11.2 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.87-7.84 (m, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 5.67 (br dd, <i>J</i> = 2.0, 6.8 Hz, 1H), 5.14-4.98 (m, 2H), 4.23 (dd, <i>J</i> = 3.4, 12.2 Hz, 1H), 4.07 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。	G,I
180		490.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.34 (br s, 1H), 7.90-7.79 (m, 4H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 5.30 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.76-4.76 (m, 1H), 4.77 (br s, 1H), 1.73 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.46 (dd, <i>J</i> = 7.1, 12.0 Hz, 6H)。	R
181		474.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.39-8.29 (m, 1H), 7.92-7.80 (m, 4H), 7.29 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.01 (dd, <i>J</i> = 4.3, 6.1 Hz, 1H), 3.96-3.65 (m, 2H), 2.25-1.90 (m, 4H)。	P
182		499.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.40 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H),	G,Q

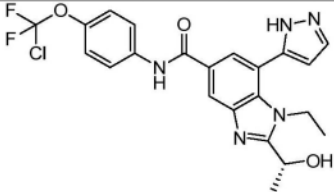
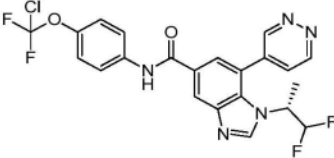
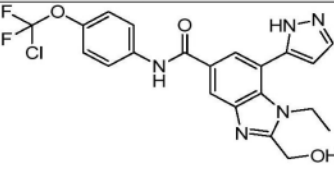
[1007]

			7.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.16-4.95 (m, 2H), 4.49-4.35 (m, 1H), 4.14 (dd, $J = 2.8, 12.2$ Hz, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。	
183		474.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.25 (s, 1H), 7.87-7.78 (m, 4H), 7.32-7.25 (m, 2H), 6.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.06-3.94 (m, 1H), 3.81-3.70 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 2H)。	P
184		508.0	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.53 (dd, $J =$ 1.2, 2.2 Hz, 1H), 9.42 (dd, J $= 1.2, 5.1$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.03 (dd, J $= 2.4, 5.4$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.51-7.36 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 4.49 (td, $J = 7.2, 13.9$ Hz, 1H), 1.54-1.43 (m, 6H)。	D,I

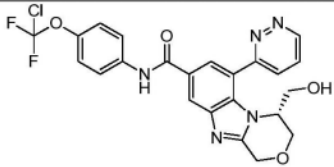
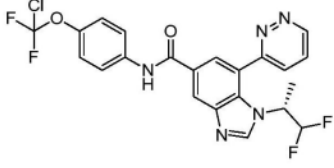
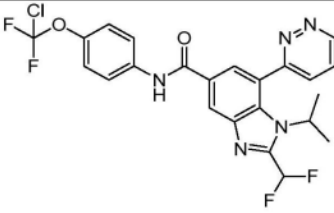
[1008]

185		486.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.22 (dd, <i>J</i> = 1.4, 5.0 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 5.0, 8.6 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.79 (br d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 4.60-4.40 (m, 2H), 2.55-2.39 (m, 1H), 1.95-1.79 (m, 1H), 0.76 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)。	N,Q
186		494.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.60-9.56 (m, 1H), 9.42 (dd, <i>J</i> = 1.2, 5.1 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 2.2, 5.1 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 7.26-7.10 (m, 1H), 4.19 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 0.99 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)。	I
187		476.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.33 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87-7.81 (m, 3H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.18 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 4.58-4.29 (m, 2H), 1.74 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz,	R

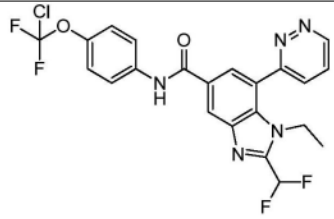
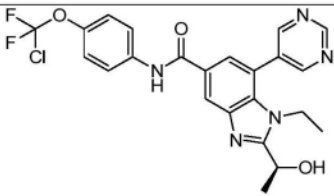
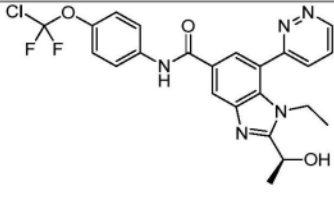
[1009]

			3H), 0.96 (br t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。	
188		476.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 8.33 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87-7.81 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.18 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.58-4.29 (m, 2H), 1.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.96 (br t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。	R
189		493.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.46 (s, 1H), 9.39 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 2.3$, 5.2 Hz, 1H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.13-5.82 (m, 1H), 4.39 (br s, 1H), 1.68 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)	J
190		462.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 8.34 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.84 (br d, $J = 9.0$ Hz, 3H), 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.37 (br d, $J = 15.2$ Hz, 2H), 0.99 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)	R

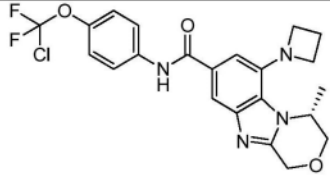
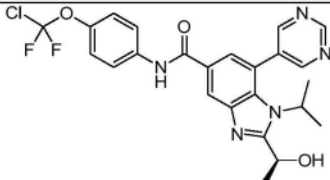
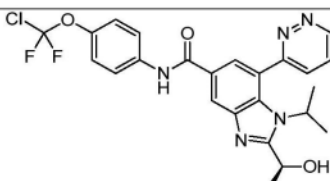
[1010]

191		502.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.29 (dd, J = 1.3, 5.1 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 1.4, 8.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 5.1, 8.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.15-4.99 (m, 2H), 4.67 (br s, 1H), 4.28 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 3.0, 12.5 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 8.3, 10.9 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 5.1, 10.8 Hz, 1H)。	O
192		493.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.36-9.32 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 1.5, 8.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.16-5.88 (m, 2H), 4.95 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 7.1 Hz, 3H)	J,I
193		508.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.36 (dd, J = 1.5, 4.9 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16-8.12 (m, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.87-7.83 (m, 2H),	J,I

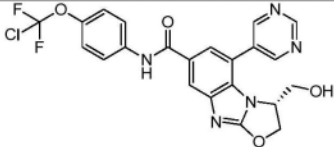
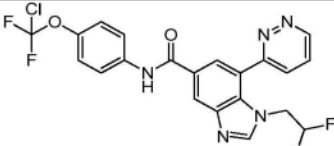
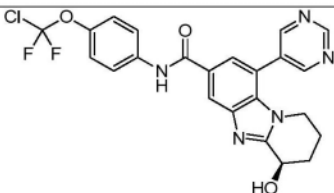
[1011]

			7.51-7.22 (m, 3H), 4.50-4.41 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 7.3$ Hz, 6H)	
194		490.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.36 (dd, $J = 1.4, 5.0$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 1.5, 8.6$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 5.1, 8.6$ Hz, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.38-7.11 (m, 3H), 4.40-4.32 (m, 2H), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。	J,I
195		488.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.32 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.41 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.91-7.76 (m, 3H), 7.30 (br d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.19 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.28-4.00 (m, 2H), 1.75 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)	R
196		488.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.34 (dd, $J = 1.5, 5.0$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz, 1H), 8.00-7.93 (m, 2H), 7.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.21 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.50-4.19 (m, 2H),	R,I

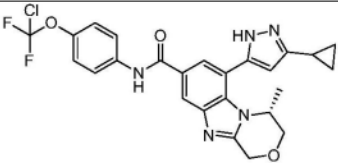
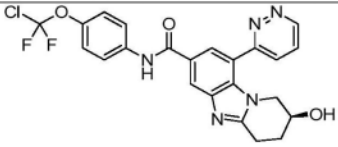
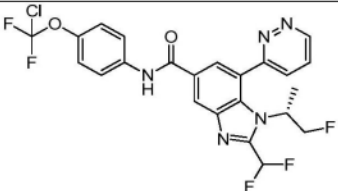
[1012]

			1.76 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.85 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)	
197		463.2	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 7.88-7.82 (m, 3H), 7.49 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.07-4.93 (m, 3H), 4.29-4.22 (m, 3H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.79 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.39 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.58 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)	G
198		502.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.31 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.40 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.88-7.80 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.29 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.59-4.44 (m, 1H), 1.75 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H)	R
199		502.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.34 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16-8.06 (m, 1H), 7.95 (dd, $J = 5.1, 8.4$ Hz, 1H), 7.89-7.80 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.30 (q, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.37 (br s, 1H),	R,I

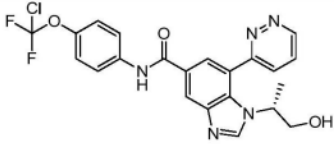
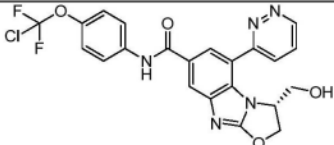
[1013]

			1.75 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.44 (br t, $J = 6.7$ Hz, 6H)	
200		488.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.18 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.04 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.79-7.70 (m, 3H), 7.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.21 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J = 3.1, 8.9$ Hz, 1H), 4.56 (br dd, $J = 3.2, 8.2$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 2.9, 12.2$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 3.3, 12.1$ Hz, 1H)	S
201		480.0	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.32 (br d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.14-8.07 (m, 1H), 7.97 (br dd, $J = 5.0, 8.5$ Hz, 1H), 7.87 (br d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.31 (br d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.13-5.84 (m, 1H), 4.87-4.78 (m, 2H)	J,I
202		486.1	^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$ - d) δ 9.34 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.29 (br s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.72 (br d, $J = 10.1$ Hz, 3H), 7.23 (s, 2H), 5.14 (br s, 1H), 3.63 (br dd, $J = 7.2, 12.1$ Hz, 1H)	P

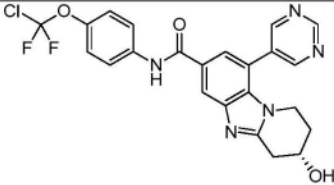
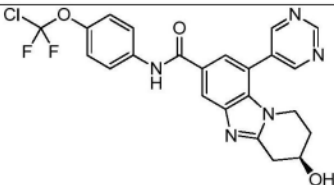
[1014]

			2H), 2.35-2.19 (m, 2H), 2.07 (br d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 1.95 (br s, 1H)	
203		514.2	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 8.28 (s, 1H), 7.91 (br d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.84 (br d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.30 (br d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.12-4.95 (m, 3H), 4.22-3.92 (m, 2H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.12-0.97 (m, 5H), 0.83 (br d, $J = 2.4$ Hz, 2H)	J,Q
204		485.11	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1H), 9.37 (dd, $J = 1.4, 5.0$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 1.5, 8.6$ Hz, 1H), 7.99-7.83 (m, 4H), 7.36 (br d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.16 (br d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.10 (br d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.89-3.77 (m, 1H), 3.45 (br dd, $J = 3.9, 12.6$ Hz, 1H), 3.21-3.11 (m, 1H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 2H)	T,I
205		525.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.35 (br d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H),	J,I

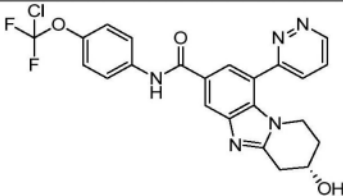
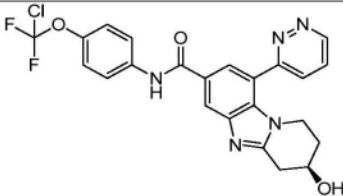
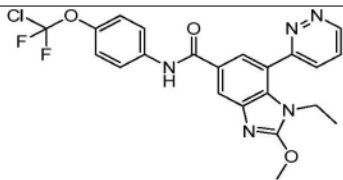
[1015]

			8.14 (br d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.06-7.94 (m, 2H), 7.85 (br d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.35-7.28 (m, 3H), 4.77 (br s, 3H), 1.53 (br d, $J = 5.5$ Hz, 3H)	
206		473.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.34 (d, $J =$ 4.9 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 1.2, 8.6$ Hz, 1H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.87 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.46-4.30 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 2H), 1.47 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)	J,I
207		488.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.25 (dd, $J =$ 1.4, 5.0 Hz, 1H), 8.31 (dd, J $= 1.3, 8.6$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 1.7, 8.5$ Hz, 2H), 7.92 (dd, $J = 5.0, 8.7$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.36-5.28 (m, 1H), 5.23 (dd, $J = 2.9, 8.2$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J = 2.6, 8.6$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 2.8, 12.2$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 3.4, 12.0$ Hz, 1H)。	S

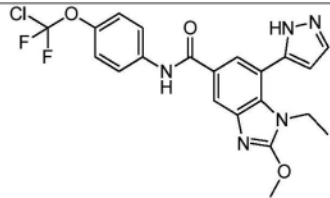
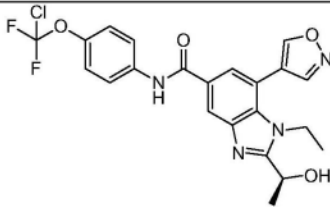
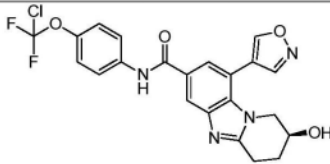
[1016]

208	 (任意地分配立体化学)	486.2	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.30 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.30 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.39 (br d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 3.96-3.84 (m, 1H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.35 (br s, 1H), 3.13 (br dd, <i>J</i> = 5.0, 17.3 Hz, 1H), 2.16-2.02 (m, 2H)	T
209	 (任意地分配立体化学)	486.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.29 (s, 1H), 9.08-9.01 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.30 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.38 (br d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 3.96-3.82 (m, 1H), 3.70 (td, <i>J</i> = 5.6, 11.5 Hz, 1H), 3.35 (br d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 3.12 (br dd, <i>J</i> = 5.0, 17.3 Hz, 1H), 2.17-2.01 (m, 2H)	T

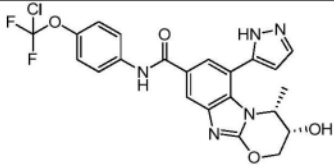
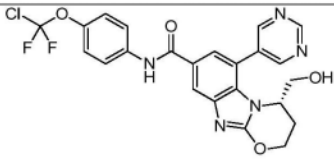
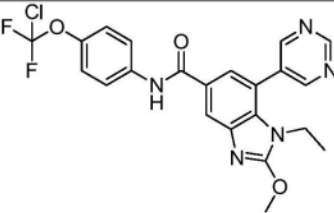
[1017]

210	 (任意地分配立体化学)	486.2	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.32 (dd, <i>J</i> = 1.2, 5.0 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.14 (dd, <i>J</i> = 1.2, 8.5 Hz, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.30 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.38 (br d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.14 (br dd, <i>J</i> = 5.0, 17.5 Hz, 1H), 2.15-2.00 (m, 2H)	T,I
211	 (任意地分配立体化学)	486.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.36-9.26 (m, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.13 (dd, <i>J</i> = 1.3, 8.6 Hz, 1H), 7.96-7.90 (m, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (br d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.37 (br d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.85-3.73 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.13 (br dd, <i>J</i> = 5.1, 17.2 Hz, 1H), 2.16-1.97 (m, 2H)	T,I
212		474.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.32 (br s, 1H), 8.25 (br d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.94 (br d, <i>J</i>	H,I

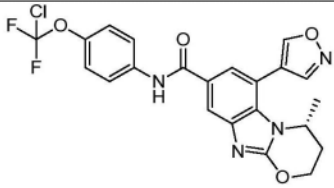
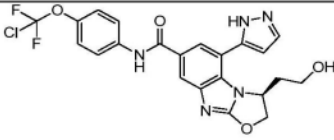
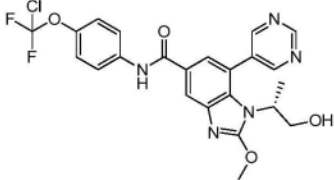
[1018]

			= 13.9 Hz, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H), 7.31 (br s, 2H), 4.27 (br d, $J = 5.7$ Hz, 3H), 3.91 (br d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 0.90 (br d, $J = 6.6$ Hz, 3H)	
213		462.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 8.12 (s, 1H), 7.91-7.75 (m, 4H), 7.29 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.09-3.95 (m, 2H), 0.94 (br t, $J = 7.0$ Hz, 3H)	H
214		477.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ = 9.05 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.18 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.39-4.16 (m, 2H), 1.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)	R
215		475.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 8.98 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.32 (br dd, $J = 3.0, 5.4$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 3.6, 12.5$ Hz, 1H), 3.83	T

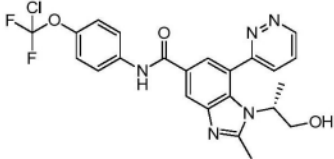
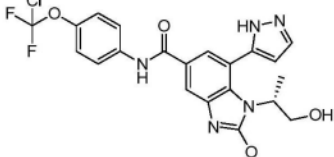
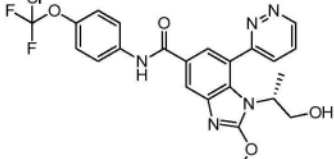
[1019]

			(dd, $J = 3.9, 12.5$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 7.2, 9.4$ Hz, 1H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.19-2.07 (m, 2H)	
216	 (任意地分配立体化学)	489.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 8.07 (s, 1H), 7.86-7.80 (m, 3H), 7.78 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.94 (br s, 1H), 4.63 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.47 (br d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 0.99 (br d, $J = 6.7$ Hz, 3H)	U
217		502.2	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.30 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 7.84-7.72 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.28 (br d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.30-4.18 (m, 1H), 4.15-4.01 (m, 2H), 3.83-3.72 (m, 2H), 2.56-2.37 (m, 1H), 2.10-1.92 (m, 1H)	V
218		474.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.30 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.19 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.83 (br d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.29 (br d, $J = 8.8$	H

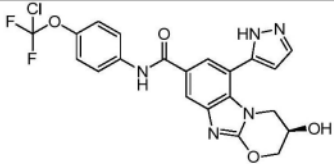
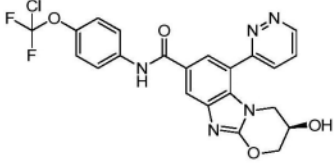
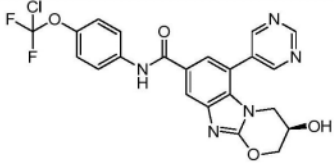
[1020]

			Hz, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.75 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.00-0.90 (m, 3H)	
219		474.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.06 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (br d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.29 (br d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.70-4.47 (m, 3H), 2.55 (br s, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.15 (br d, $J = 6.1$ Hz, 3H)	G
220		490.1	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.03 (br s, 2H), 7.86 (br d, $J = 8.9$ Hz, 3H), 7.31 (br d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.81 (br s, 1H), 5.31 (br d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 5.13 (br d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.53-3.39 (m, 2H), 1.60 (br d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H)	V
221		503.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.28 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.18 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.86-7.79 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.29 (br d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.09-3.93 (m, 2H), 3.53 (dd, $J = 4.9, 11.1$ Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.32	H

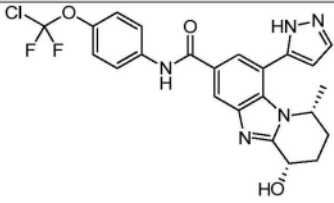
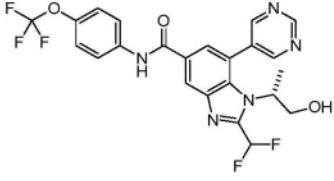
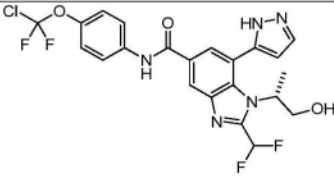
[1021]

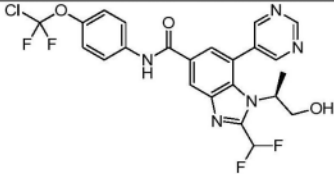
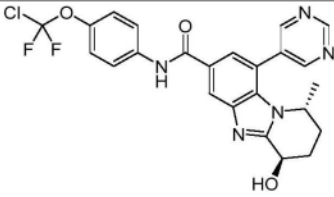
			(d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。	
222		488.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.37-9.29 (m, 1H), 8.35 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 1.3, 8.6$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 5.0, 8.5$ Hz, 1H), 7.87-7.80 (m, 3H), 7.29 (br d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.27 (br d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 8.8, 11.7$ Hz, 1H), 3.61 (br dd, $J = 5.6, 11.8$ Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.44 (br d, $J = 6.4$ Hz, 3H)	J,I
223		492.0	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.11 (br s, 1H), 7.82 (br d, $J = 9.0$ Hz, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.29 (br d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.64 (br s, 1H), 4.45 (br s, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.91 (br s, 1H), 3.61 (br s, 1H), 1.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。	H
224		504.0	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.30 (dd, $J = 1.5, 5.1$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 5.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.86-7.78 (m, 3H), 7.29 (d,	H,I

[1022]

			$J = 8.9 \text{ Hz}$, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.96-3.89 (m, 2H), 3.52 (br d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 1H), 1.37 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3H)。	
225		476.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 8.07 (s, 1H), 7.87-7.79 (m, 4H), 7.29 (br d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.51 (q, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 2H), 4.30 (br s, 1H), 4.12 (br s, 1H), 3.75 (br s, 1H)	U
226		488.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.31 (d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.22-8.15 (m, 2H), 7.98-7.89 (m, 2H), 7.84 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.30 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 4.63-4.57 (m, 1H), 4.54-4.47 (m, 1H), 4.29 (br s, 1H), 4.18 (dd, $J = 3.8, 12.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.55 (br d, $J = 12.8 \text{ Hz}$, 1H)	U
227		488.1	^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 9.29 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.15 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.73 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.29 (br d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 2H), 4.59-4.46 (m, 2H), 4.29 (br s, 1H), 4.06 (dd, $J = 3.5, 11.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.51-3.46	U

[1023]

			(m, 1H)	
228		488.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.32 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (br d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 3H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.69 (br s, 1H), 4.96 (br dd, <i>J</i> = 6.4, 10.4 Hz, 2H), 2.39-2.18 (m, 2H), 2.11-1.89 (m, 2H), 0.92 (br d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 3H)	W
229		507.1	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.48 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.95-7.89 (m, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.69-7.41 (m, 1H), 7.38 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.10 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 4.40-4.31 (m, 1H), 3.61-3.44 (m, 2H), 1.37 (br d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)	J
230		511.1	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.31-13.18 (m, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.99-7.88 (m, 4H), 7.56 (br t, <i>J</i> = 52.1 Hz, 1H), 7.36 (br d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.62 (br s, 1H), 5.21-5.12 (m, 1H), 4.86 (br dd, <i>J</i> = 5.2, 10.7 Hz, 1H), 3.59-3.54 (m, 2H), 1.39 (br d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)	J

[1024]	231		524.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.31 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.85 (br d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 3H), 7.54-7.26 (m, 3H), 4.53 (br d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 1.45 (br d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	J
	232		500.1	¹ H NMR (400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 9.31 (s, 1H), 9.10 (br s, 2H), 8.43 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 3.7, 5.3 Hz, 3H), 7.30 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.03 (br s, 1H), 4.32 (br t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 2.79-2.57 (m, 1H), 2.25 (br t, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1H), 2.05 (br d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 1.73 (br d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 1H), 0.86 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)	W

[1025] *表2中报告的化合物(其立体化学在表1中标注为任意地分配)的生物数据可通过参考相应的¹H核磁共振数据与表1的适当化合物相关联。因此,与给定的¹H NMR和生物数据集相关联的化合物可能具有与立体化学在表1中标注为任意地分配的化合物相同的绝对立体化学或不同的绝对立体化学。

[1026] 生物实例

[1027] 生物分析

[1028] ABL1生物化学激酶分析

[1029] 通过与Sf9昆虫细胞中的YopH共表达产生含有N-末端His标签的ABL1 WT蛋白(64-515aa)。通过离心收获细胞且重新悬浮于50mM Tris、500mM NaCl、5mMβ-ME(pH8.2)中。通过超声波处理溶解细胞且通过离心澄清。通过亲和色谱使用具有4%洗涤缓冲液(50mM Tris、500mM NaCl、500mM咪唑、5mMβ-ME, pH 8.2)中的洗涤步骤且以相同缓冲液的线性梯度洗脱的HisTrap管柱纯化ABL1。汇集含有ABL1的部分,浓缩且使用经50mM Tris(pH 8.3)洗涤且用洗脱缓冲液(50mM Tris、1M NaCl, pH 8.3)的线性梯度洗脱的离子交换管柱进一步纯化。将纯化蛋白于-80℃下在50mM Tris(pH 8.2)、300mM NaCl、1mM DTT和20%甘油中储存。

[1030] 使用EZ读取器微流体迁移率变动分析(珀金斯默(PerkinElmer), 沃尔瑟姆(Waltham), 马萨诸塞州(MA))测试酶和化合物抑制的活性。对于抑制研究来说,使用11点3

倍格式将化合物从1000 μ M最高化合物浓度在DMSO中连续稀释。使用声学转移系统(艾克(Echo) 550)将20nL/孔的连续稀释的化合物转移到格雷纳(Greiner)聚丙烯平底384孔分析板。向每一孔中添加15 μ L含有荧光肽、酶、缓冲液、辅因子和清洁剂的反应混合物且于室温(RT)下培育30分钟。然后添加5 μ L/孔的ATP溶液且实施反应90分钟,之后用70 μ L含有500mM EDTA的停止缓冲液淬灭。在EZ读取器(珀金斯默,沃尔瑟姆,马萨诸塞州)上使用迁移率变动读出读取反应。每一反应中的最终浓度是1.5 μ M FL-肽2(珀金斯默,沃尔瑟姆,马萨诸塞州)、1nM ABL1 WT (64-515aa)酶、50mM HEPES (pH 7.5)、1mM EGTA、2mM DTT、0.05% BSA、10mM MgCl₂、0.01% Triton-X100和20 μ M ATP。最终DMSO浓度是0.1%且最终抑制剂浓度范围为1000nM到0.017nM。一式两份地测试每一化合物且使用IC₅₀回归曲线拟合使用GraphPad Prism分析抑制剂剂量反应曲线。

[1031] ABL1 K562分析

[1032] 使用细胞效价格鲁(Cell Titer Glo)分析(CTG,普洛麦格(Promega))测试化合物活性。将K562细胞(慢性骨髓性白血病)维持于IMDM+10%FBS中。在测试化合物活性之前一天,将800个K562细胞/孔以16K个细胞/mL平铺于培养基中且于37℃、5%CO₂下培育过夜。使用9点3倍格式将化合物从2000nM最高化合物浓度在IMDM+10%FBS中连续稀释。DMSO浓度于0.4%下保持恒定。将50 μ L/孔的连续稀释的化合物转移到含有K562细胞的板且于37℃、5%CO₂下培育72h(最终DMSO浓度为0.2%)。72h后,将板和CTG试剂平衡到室温并保持30分钟,之后添加25 μ L/孔的CTG试剂。将板振荡2分钟且然后于室温下培育10分钟。在恩韦仁(EnVision)发光读取器(珀金斯默,沃尔瑟姆,马萨诸塞州)上读取反应。一式两份地测试每一化合物且使用IC₅₀回归曲线拟合使用GraphPad Prism分析抑制剂剂量反应曲线。

[1033] 结果于下表2中制表。

[1034] 表2

[1035]

实例	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
1	ND	28.36
2	0.37	11.64
3	1.07	55.29
4	0.27	15.11
5	0.38	8.91
6	0.63	30.27
7	0.33	14.11
8	ND	9.27
9	0.33	8.89
10	0.63	29.25
11	0.16	8.73
12	0.38	14.85
13	0.71	24.41
14	0.86	41.08
15	0.41	5.22
16	0.58	13.80
17	0.34	8.32
18	0.51	8.19
19	1.02	60.18
20	0.50	59.12
21	0.64	95.95
22	0.31	11.21
23	0.72	48.25
24	0.40	40.23
25	20.69	1000.00
26	2.31	114.56
27	4.78	383.74
28	0.57	69.05
29	0.62	31.34

[1036]

实例	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
30	0.80	52.02
31	0.66	30.96
32	0.37	9.23
33	0.60	19.36
34	0.74	12.60
35	0.32	6.11
36	4.20	352.61
37	0.54	20.45
38	0.63	17.67
39	1.11	28.77
40	0.48	6.76
41	281.23	>1000
42	0.56	14.41
43	0.38	9.15
44	0.65	60.78
45	0.41	53.21
46	0.67	39.85
47	3.17	277.52
48	1.30	35.28
49	ND	6.55
50	0.27	9.93
51	0.26	9.37
52	0.37	10.46
53	0.54	14.02
54	0.51	6.70
55	ND	15.16
56	ND	14.75
57	ND	8.25
58	0.43	11.62

[1037]

实例	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
59	0.47	18.27
60	0.36	8.00
61	0.47	13.76
62	0.45	17.28
63	0.59	15.35
64	0.48	7.32
65	0.77	41.05
66	0.56	16.83
67	0.61	25.94
68	1.21	59.15
69	0.49	8.33
70	0.39	8.65
71	0.78	46.84
72	0.79	54.13
73	0.83	42.01
74	0.32	7.04
75	0.41	15.88
76	0.55	27.44
77	0.71	34.04
78	1.03	98.87
79	0.41	15.20
80	0.31	10.72
81	0.40	7.28
82	0.52	13.67
83	0.40	19.48
84	0.57	13.48
85	0.52	8.61
86	0.51	6.76
87	0.44	12.53

[1038]

实例	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
88	0.62	16.36
89	0.61	21.73
90	0.32	8.65
91	0.50	6.85
92	0.50	6.37
93	0.52	23.27
94	0.52	14.25
95	0.33	25.07
96	0.47	11.19
97	0.59	9.35
98	0.42	4.20
99	0.41	22.67
100	0.46	26.49
101	0.63	22.29
102	0.61	33.13
103	0.46	16.88
104	0.71	22.39
105	0.86	30.61
106	0.29	6.84
107	0.77	35.25
108	0.73	51.59
109	1.74	236.76
110	0.51	7.82
111	0.60	6.48
112	0.30	4.30
113	0.40	6.43
114	0.25	8.34
115	0.54	7.55
116	0.46	18.58

[1039]

实例	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
117	0.43	26.60
118	0.34	12.02
119	0.48	17.50
120	0.48	23.09
121	ND	21.59
122	0.42	15.45
123	0.58	12.86
124	0.83	36.29
125	1.35	106.48
126	0.25	1.32
127	0.36	8.94
128	0.48	15.39
129	1.07	145.79
130	0.45	6.56
131	0.36	10.46
132	0.54	8.06
133	0.31	4.34
134	0.65	23.11
135	0.36	4.22
136	ND	178.51
137	0.56	5.96
138	0.52	20.01
139	2.49	141.67
140	1.26	61.82
141	0.34	5.22
142	0.30	2.25
143	0.36	15.50
144	0.35	3.38
145	0.57	17.00

[1040]

实例	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
146	0.33	15.95
147	0.39	5.26
148	0.54	7.89
149	0.36	4.11
150	0.36	1.85
151	0.77	13.71
152	0.56	8.21
153	0.28	1.94
154	0.43	6.88
155	0.97	17.09
156	0.35	3.92
157	0.35	8.93
158	0.34	2.72
159	0.28	2.31
160	0.52	10.62
161	0.55	17.54
162	0.73	15.22
163	0.63	20.80
164	0.81	9.75
165	0.38	4.94
166	0.45	6.60
167	2.51	22.71
168	0.33	2.24
169	0.53	5.12
170	0.49	9.79
171	ND	19.33
172	ND	40.17
173	0.76	38.92
174	0.47	7.40

[1041]

实例	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
175	0.46	11.74
176	0.51	14.07
177	0.62	22.15
178	0.70	28.10
179	1.52	130.86
180	1.13	37.62
181	0.76	47.14
182	0.59	7.22
183	0.38	11.31
184	0.59	22.35
185	0.31	8.00
186	0.45	14.96
187	0.33	4.17
188	0.48	11.42
189	0.49	16.35
190	0.87	17.51
191	0.46	7.72
192	0.62	7.46
193	0.53	12.75
194	0.57	10.40
195	0.54	3.41
196	0.44	14.93
197	2.37	149.53
198	0.47	7.06
199	0.47	15.92
200	0.48	15.32
201	0.49	16.03
202	0.66	13.36
203	0.77	17.71

[1042]

实例	Abl WT IC ₅₀ (nM)	Abl K562 CC ₅₀ (nM)
204	0.41	42.03
205	0.97	>1000
206	0.55	26.56
207	1.41	101.03
208	0.37	10.84
209	0.45	18.55
210	0.51	36.62
211	0.55	56.46
212	0.73	22.02
213	0.44	9.77
214	0.45	17.46
215	1.03	45.52
216	0.99	194.06
217	0.56	23.54
218	0.34	6.53
219	0.93	23.67
220	2.55	170.95
221	0.28	6.71
222	0.67	29.06
223	0.26	4.46
224	1.00	45.33
225	8.71	54.91
226	27.98	192.62
227	9.67	38.88
228	ND	13.93
229	ND	36.82
230	ND	6.98
231	ND	13.52
232	ND	1.32

[1043] ND=未测定

[1044] KCL-22异种移植物模型-双药剂治疗中的活体内效能

[1045] 向6-8周龄雌性裸小鼠的右背部腋窝区中皮下植入 2×10^6 个于50%基质胶(BD生物科学(Biosciences))中的KCL-22细胞。在肿瘤体积达到 189mm^3 的平均值时(肿瘤植入后

约9天),起始药物治疗。每周制备于磷酸盐缓冲盐水溶液中的本文提供的化合物且通过经口胃管灌食以约25-35mg/kg每日两次投用,并且尼罗替尼溶液以75mg/kg每日两次投用。动物接受单独药剂或同时二者的组合。通过每周两次数字卡尺测量测定肿瘤体积且其计算为长度×宽度²/2。经单独尼罗替尼治疗的动物在4周每日治疗后可实现肿瘤消退,并且肿瘤可复发,例如,其后达到>500mm³。具有尼罗替尼抗性肿瘤的动物然后接受本文提供的化合物的每日治疗,并且监测其肿瘤反应。