



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 115443129 A

(43) 申请公布日 2022. 12. 06

(21) 申请号 202180028764.X

(22) 申请日 2021.02.26

(30) 优先权数据

62/982,804 2020.02.28 US

62/982,830 2020.02.28 US

62/982,838 2020.02.28 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.10.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/019814 2021.02.26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/173930 EN 2021.09.02

(71) 申请人 普拉西斯精密医药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 A·M·格里芬

G·马丁内斯·博泰拉

B·E·马伦 P·S·沙里夫森

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

A61K 31/16 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

C07D 271/06 (2006.01)

权利要求书20页 说明书112页

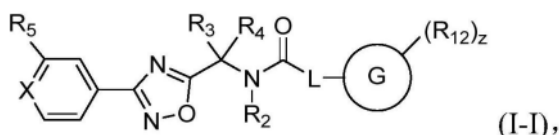
(54) 发明名称

KCNT1抑制剂和使用方法

(57) 摘要

本发明部分涉及可用于预防和/或治疗神经疾病或病症、与过度神经元兴奋性和/或基因(例如,KCNT1)中的功能获得性突变相关的疾病或病状的化合物和组合物。本文还提供了治疗神经疾病或病症、与过度神经元兴奋性和/或基因(例如,KCNT1)中的功能获得性突变相关的疾病或病状的方法。

1. 一种药物组合物,其包含式I-I的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中

L是键或C₁₋₆烷基;

X是CH或N,其中,如果X是CH,则CH的氢可以被R₅取代;

G选自由以下组成的群组:苯基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂环基和5-10元杂芳基;

R₂是氢;

R₃是任选被C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基;

R₄是氢;

R₅各自独立地选自由以下组成的群组:卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基和C₃₋₁₀环烷基;

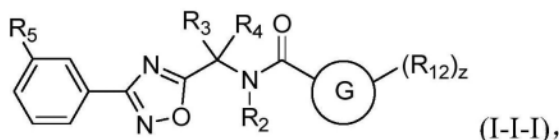
R₆各自独立地选自氢或C₁₋₆烷基;

R₁₂各自独立地选自由以下组成的群组:卤素、氰基、羟基、氧代、-S(O)₂(C₁₋₆烷基)、-S(O)₂(C₃₋₆环烷基)、-C(O)C₁₋₆烷基、-C(O)N(R₆)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₁₀环烷基和苯基;并且

z是0、1、2、3或4;

和药学上可接受的赋形剂。

2. 一种药物组合物,其包含式I-I-I的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中

G选自由以下组成的群组:苯基、在杂环基环中包含至少一个不饱和键的5-10元杂环基和5-10元杂芳基;

R₂是氢;

R₃是任选被C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基;

R₄是氢;

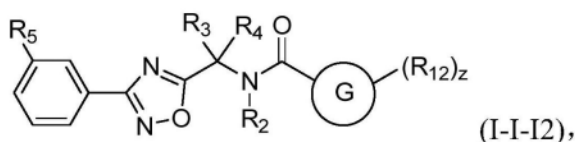
R₅选自由以下组成的群组:卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基和C₃₋₁₀环烷基;

R₁₂各自独立地选自由以下组成的群组:卤素、氰基、氧代、-S(O)₂(C₁₋₆烷基)、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₁₀环烷基和苯基;并且

z是0、1、2、3或4;

和药学上可接受的赋形剂。

3. 一种药物组合物,其包含式I-I-I2的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中

G选自由以下组成的群组:苯基、在杂环基环中包含至少一个不饱和键的5-10元杂环基和5-10元杂芳基;

R_2 是氢;

R_3 是任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基;

R_4 是氢;

R_5 是卤素;

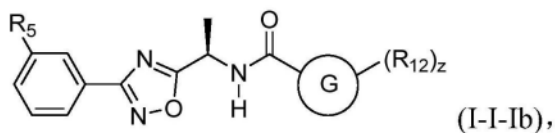
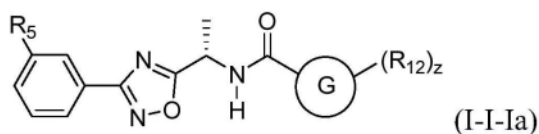
R_6 各自独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基;

R_{12} 各自独立地选自由以下组成的群组:卤素、氰基、羟基、氧代、 $-S(O)_2(C_{1-6} \text{烷基})$ 、 $-S(O)_2(C_{3-6} \text{环烷基})$ 、 $-C(O)C_{1-6} \text{烷基}$ 、 $-C(O)N(R_6)_2$ 、 $C_{1-6} \text{烷基}$ 、 $C_{1-6} \text{卤烷基}$ 、 $C_{1-6} \text{烷氧基}$ 、 $C_{1-6} \text{卤代烷氧基}$ 、 $C_{3-10} \text{环烷基}$ 和苯基;并且

z 是0、1、2、3或4;

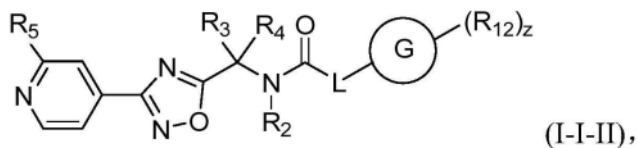
和药学上可接受的赋形剂。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的药物组合物,其中所述化合物是式I-I-Ia或式I-I-Ib的化合物:



或其药学上可接受的盐。

5. 一种药物组合物,其包含式I-I-II的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中

L是键或 C_{1-6} 烷基;

G选自由以下组成的群组:苯基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂环基和5-10元杂芳基;

R_2 是氢;

R_3 是任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基;

R_4 是氢;

R_5 选自由以下组成的群组:卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基和 C_{3-10} 环烷基;

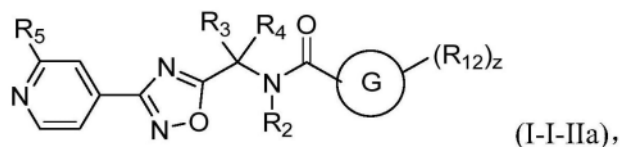
R_6 各自独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基;

R_{12} 各自独立地选自由以下组成的群组:卤素、氰基、羟基、氧代、 $-S(O)_2(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2(C_{3-6}\text{环烷基})$ 、 $-C(O)C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-C(O)N(R_6)_2$ 、 $C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $C_{1-6}\text{卤烷基}$ 、 $C_{1-6}\text{烷氧基}$ 、 $C_{1-6}\text{卤代烷氧基}$ 、 $C_{3-10}\text{环烷基}$ 和苯基;并且

z 是0、1、2、3或4;

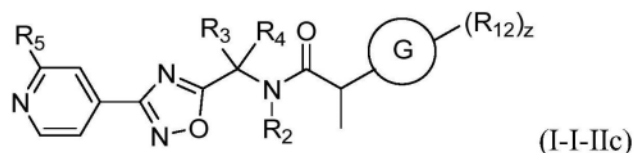
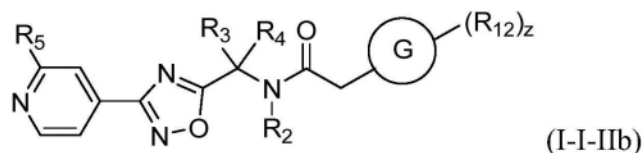
和药学上可接受的赋形剂。

6.如权利要求1或5所述的药物组合物,其中所述化合物是式I-I-IIa的化合物:



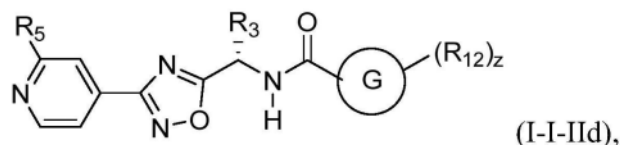
或其药学上可接受的盐。

7.如权利要求1或5所述的药物组合物,其中所述化合物是式I-I-IIb或式I-I-IIc的化合物:



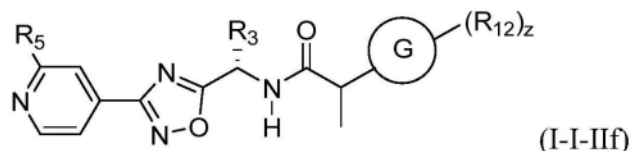
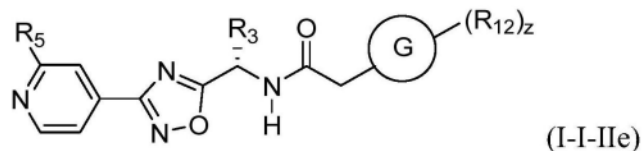
或其药学上可接受的盐。

8.如权利要求1、5和6中任一项所述的药物组合物,其中所述化合物是式I-I-IId的化合物:



或其药学上可接受的盐。

9.如权利要求1、5和7中任一项所述的药物组合物,其中所述化合物是式I-I-IIe或式I-I-IIf的化合物:



或其药学上可接受的盐。

10.如权利要求1至9中任一项所述的药物组合物,其中 R_5 选自由以下组成的群组:卤素、 $C_{1-6}\text{卤烷基}$ 、 $C_{1-6}\text{烷氧基}$ 和 $C_{3-10}\text{环烷基}$ 。

11. 如权利要求1至10中任一项所述的药物组合物,其中 R_5 选自由以下组成的群组:-F、- CF_3 、环丙基、环丁基、- OCH_2CH_3 和- $OCH(CH_3)_3$ 。

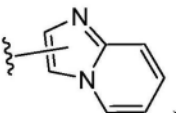
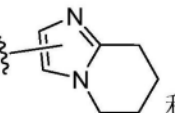
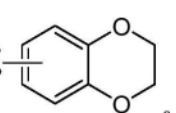
12. 如权利要求1至11中任一项所述的药物组合物,其中 R_5 是-F。

13. 如权利要求1至11中任一项所述的药物组合物,其中 R_5 是- CF_3 。

14. 如权利要求1至11中任一项所述的药物组合物,其中 R_5 是环丙基。

15. 如权利要求1至3和5至14中任一项所述的药物组合物,其中 R_3 是甲基或乙基。

16. 如权利要求1至15中任一项所述的药物组合物,其中G选自由以下组成的群组:苯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、四氢吡喃基、噻吩基、异噻唑基、异噻唑基、哒嗪基、哌啶基、吡咯烷基、三唑基、苯并噻吩基、嘧啶基、双环[2.2.2]辛基、

双环[1.1.1]戊基、螺[2.4]庚基、螺[3.3]庚基、、和。

17. 如权利要求1至16中任一项所述的药物组合物,其中z是0。

18. 如权利要求1至16中任一项所述的药物组合物,其中z是1或2。

19. 如权利要求1至16和18中任一项所述的药物组合物,其中z是1。

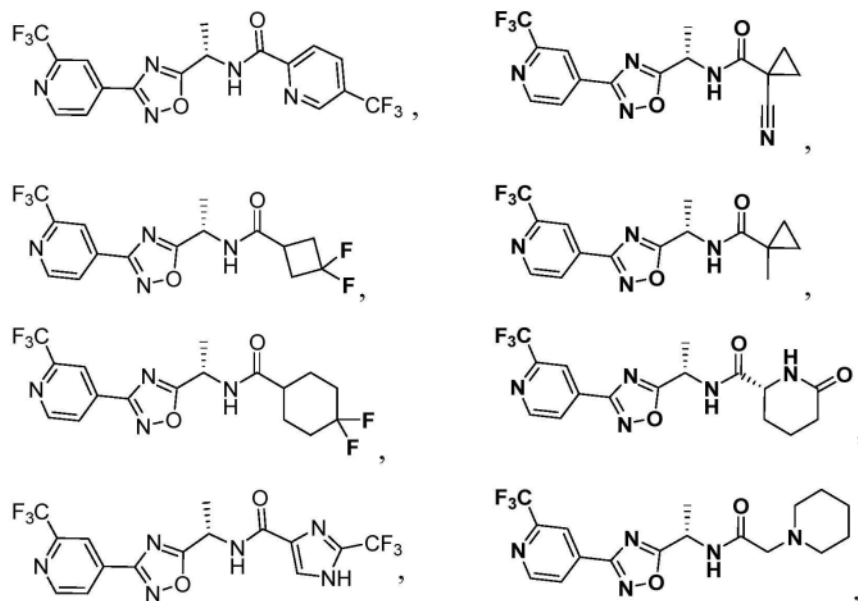
20. 如权利要求1至16和18中任一项所述的药物组合物,其中z是2。

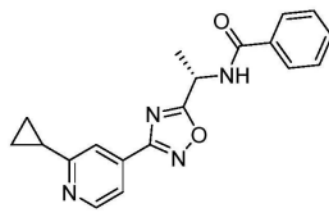
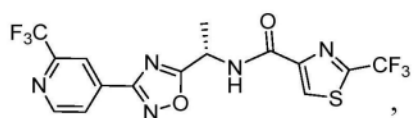
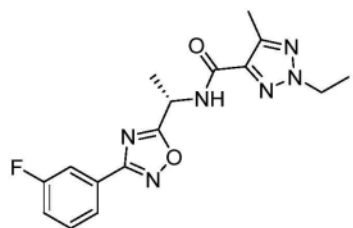
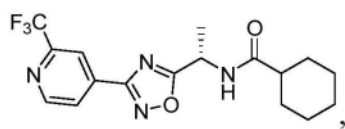
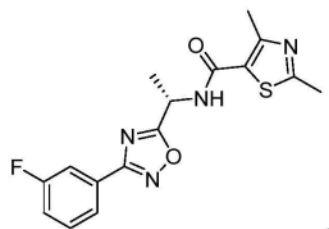
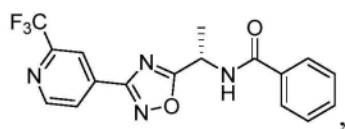
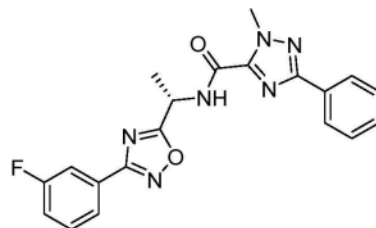
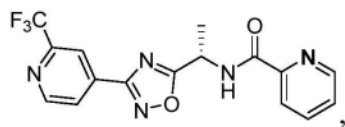
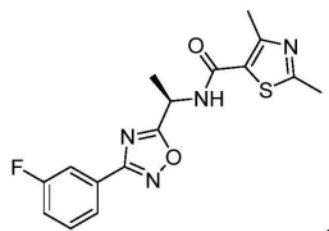
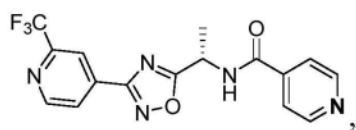
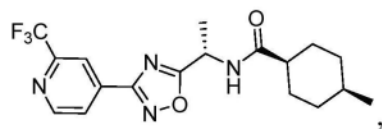
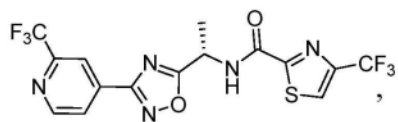
21. 如权利要求1至16和18至20中任一项所述的药物组合物,其中 R_{12} 各自独立地选自由以下组成的群组:卤素、氰基、羟基、氧代、- $S(O)_2CH_3$ 、- $S(O)_2CH_2CH_3$ 、- $S(O)_2$ (环丙基)、- $C(O)CH_3$ 、- $C(O)NH_2$ 、- $C(O)N(CH_3)_2$ 、甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基、- CF_3 、- OCF_3 、- OCH_3 、环丙基、环丙基和苯基。

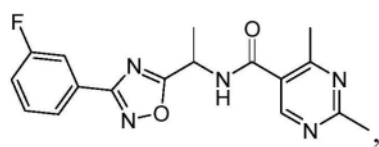
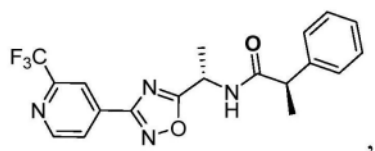
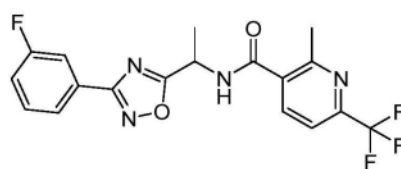
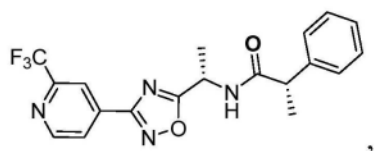
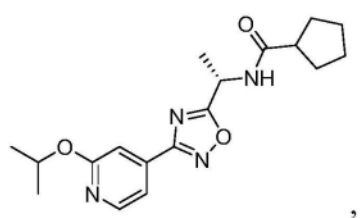
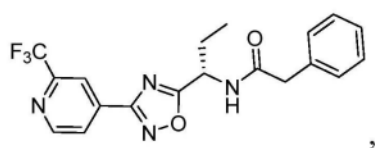
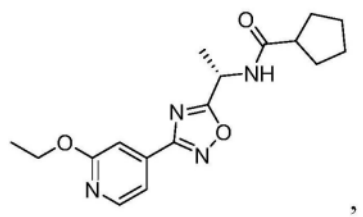
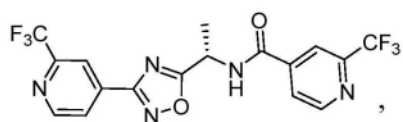
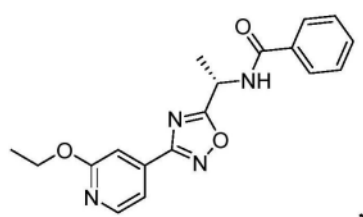
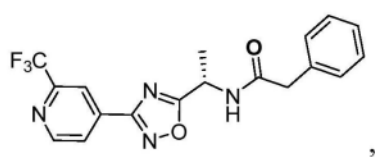
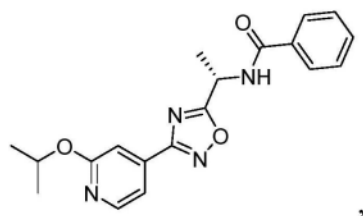
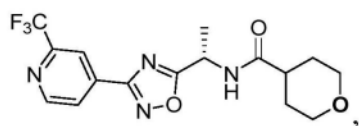
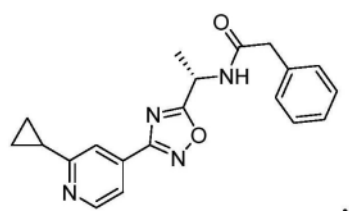
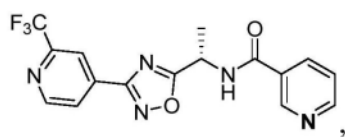
22. 如权利要求1至16和18至20中任一项所述的药物组合物,其中 R_{12} 各自独立地选自由以下组成的群组:-F、-Cl、-Br、- CF_3 、氰基、氧代、甲基和乙基。

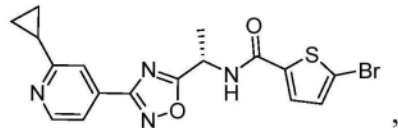
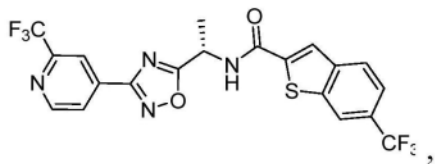
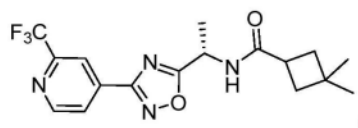
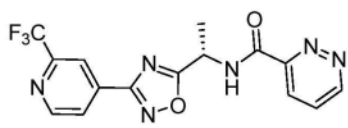
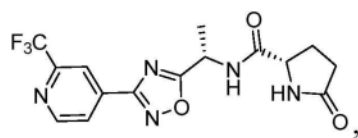
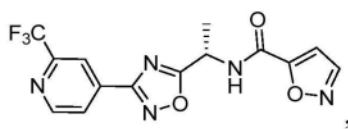
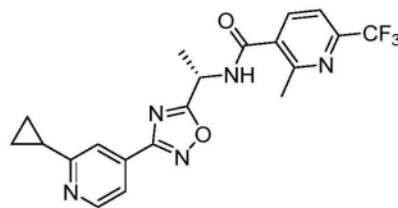
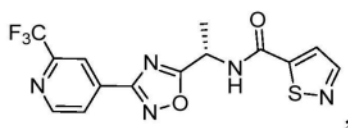
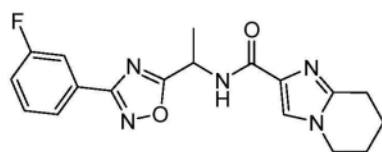
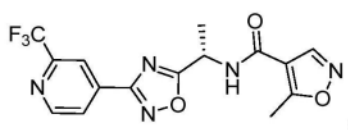
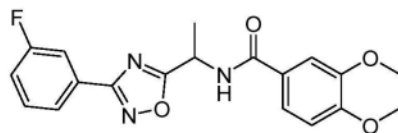
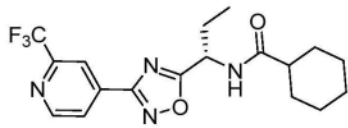
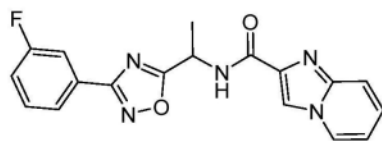
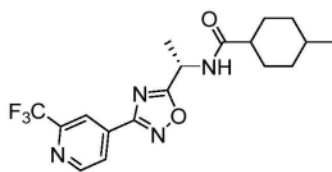
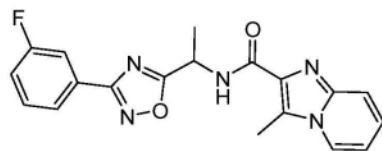
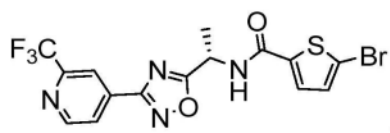
23. 如权利要求1至16和18至20中任一项所述的药物组合物, R_{12} 各自独立地选自由以下组成的群组:甲基、乙基、苯基和- CF_3 。

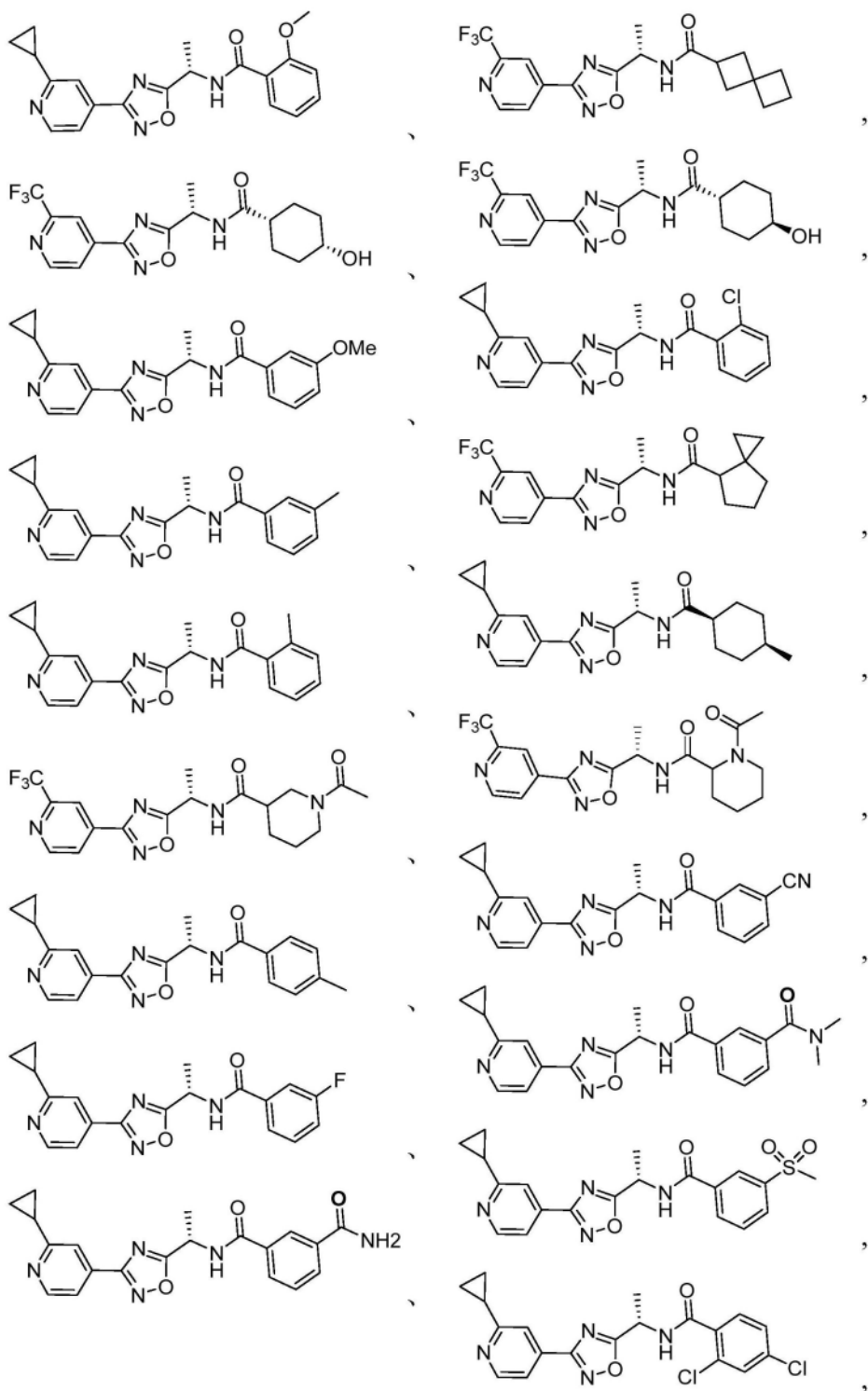
24. 如权利要求1所述的药物组合物,其中所述化合物选自由以下组成的群组:

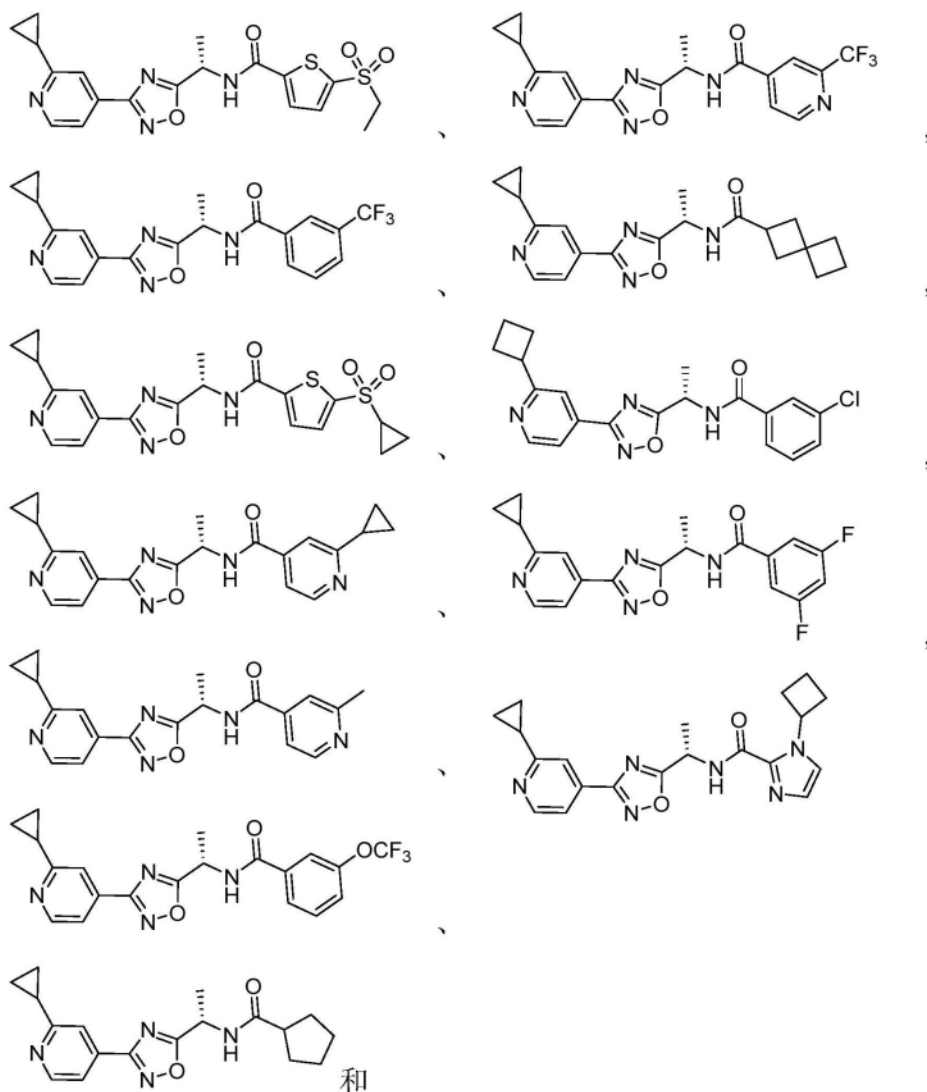






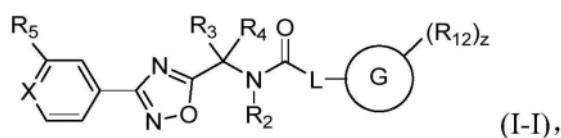






或其药学上可接受的盐。

25. 一种治疗神经疾病或病症的方法, 其中所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的式I-I的化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中

L是键或C₁₋₆烷基;

X是CH或N, 其中, 如果X是CH, 则CH的氢可以被R₅取代;

G选自由以下组成的群组: 苯基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂环基和5-10元杂芳基;

R₂是氢;

R₃是任选被C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基;

R₄是氢;

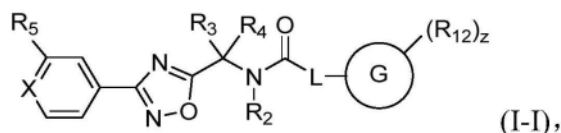
R₅各自独立地选自由以下组成的群组: 卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基和C₃₋₁₀环烷基;

R₆各自独立地选自氢或C₁₋₆烷基;

R_{12} 各自独立地选自由以下组成的群组:卤素、氰基、羟基、氧代、 $-S(O)_2(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2(C_{3-6}\text{环烷基})$ 、 $-C(O)C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-C(O)N(R_6)_2$ 、 $C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $C_{1-6}\text{卤烷基}$ 、 $C_{1-6}\text{烷氧基}$ 、 $C_{1-6}\text{卤代烷氧基}$ 、 $C_{3-10}\text{环烷基}$ 和苯基;并且

z 是0、1、2、3或4。

26. 一种治疗与过度神经元兴奋性相关的疾病或病症的方法,其中所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的式I-I的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中

L 是键或 $C_{1-6}\text{烷基}$;

X 是CH或N,其中,如果 X 是CH,则CH的氢可以被 R_5 取代;

G 选自由以下组成的群组:苯基、 $C_{3-10}\text{环烷基}$ 、5-10元杂环基和5-10元杂芳基;

R_2 是氢;

R_3 是任选被 $C_{1-6}\text{烷氧基}$ 取代的 $C_{1-6}\text{烷基}$;

R_4 是氢;

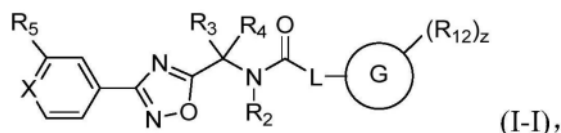
R_5 各自独立地选自由以下组成的群组:卤素、 $C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $C_{1-6}\text{卤烷基}$ 、 $C_{1-6}\text{烷氧基}$ 、 $C_{1-6}\text{卤代烷氧基}$ 和 $C_{3-10}\text{环烷基}$;

R_6 各自独立地选自氢或 $C_{1-6}\text{烷基}$;

R_{12} 各自独立地选自由以下组成的群组:卤素、氰基、羟基、氧代、 $-S(O)_2(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2(C_{3-6}\text{环烷基})$ 、 $-C(O)C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-C(O)N(R_6)_2$ 、 $C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $C_{1-6}\text{卤烷基}$ 、 $C_{1-6}\text{烷氧基}$ 、 $C_{1-6}\text{卤代烷氧基}$ 、 $C_{3-10}\text{环烷基}$ 和苯基;并且

z 是0、1、2、3或4。

27. 一种治疗与基因(例如,KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病症的方法,其中所述方法包含向有此需要的受试者施用有效量的式I-I的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中

L 是键或 $C_{1-6}\text{烷基}$;

X 是CH或N,其中,如果 X 是CH,则CH的氢可以被 R_5 取代;

G 选自由以下组成的群组:苯基、 $C_{3-10}\text{环烷基}$ 、5-10元杂环基和5-10元杂芳基;

R_2 是氢;

R_3 是任选被 $C_{1-6}\text{烷氧基}$ 取代的 $C_{1-6}\text{烷基}$;

R_4 是氢;

R_5 各自独立地选自由以下组成的群组:卤素、 $C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $C_{1-6}\text{卤烷基}$ 、 $C_{1-6}\text{烷氧基}$ 、 $C_{1-6}\text{卤代烷氧基}$ 和 $C_{3-10}\text{环烷基}$;

R_6 各自独立地选自氢或 $C_{1-6}\text{烷基}$;

R_{12} 各自独立地选自由以下组成的群组:卤素、氰基、羟基、氧代、 $-S(O)_2(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-S$

(O)₂(C₃₋₆环烷基)、-C(O)C₁₋₆烷基、-C(O)N(R₆)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₁₀环烷基和苯基;并且

z是0、1、2、3或4。

28. 一种治疗神经疾病或病症的方法,其中所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的如权利要求1至24中任一项所述的药物组合物。

29. 一种治疗与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状的方法,其中所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的如权利要求1至24中任一项所述的药物组合物。

30. 一种治疗与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状的方法,其中所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的如权利要求1至24中任一项所述的药物组合物。

31. 如权利要求25至30中任一项所述的方法,其中所述神经疾病或病症、所述与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或所述与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是癫痫、癫痫综合症或脑病。

32. 如权利要求25至30中任一项所述的方法,其中所述神经疾病或病症、所述与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或所述与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是遗传或小儿癫痫,或遗传或小儿癫痫综合症。

33. 如权利要求25至30中任一项所述的方法,其中所述神经疾病或病症、所述与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或所述与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是心脏功能障碍。

34. 如权利要求25至30中任一项所述的方法,其中所述神经疾病或病症、所述与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或所述与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是选自由以下组成的群组:癫痫及其他脑病(例如,婴儿癫痫症伴移行性局灶性发作(MMFSI,EIMFS)、常染色体显性遗传性夜间额叶癫痫(ADNFLE)、韦斯特综合症、婴幼儿痉挛、癫痫性脑病、局灶性癫痫、大田原综合症、发育性及癫痫性脑病、Lennox Gastaut综合症、癫痫发作(例如,全身强直阵挛性发作、不对称性强直发作)、脑白质营养不良、脑白质病、智力缺陷、多灶性癫痫、抗药性癫痫、颞叶癫或小脑共济失调)。

35. 如权利要求25至30中任一项所述的方法,其中所述神经疾病或病症、所述与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或所述与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是选自由以下组成的群组:心律失常、癫痫猝死、Brugada综合症和心肌梗塞。

36. 如权利要求25至30中任一项所述的方法,其中所述神经疾病或病症、所述与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或所述与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是选自疼痛和相关病状(例如神经性疼痛、急性/慢性疼痛、偏头痛)。

37. 如权利要求25至30中任一项所述的方法,所述神经疾病或病症、所述与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或所述与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是肌肉病症(例如肌强直、神经性肌强直、抽筋性肌肉痉挛、痉挛)。

38. 如权利要求25至30中任一项所述的方法,其中所述神经疾病或病症、所述与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或所述与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是选发自痒及搔痒症、共济失调及小脑共济失调。

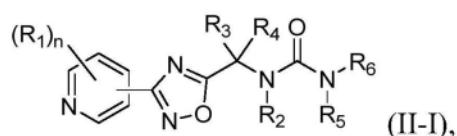
39. 如权利要求25至30中任一项所述的方法,其中所述神经疾病或病症、所述与过度神

神经元兴奋性相关的疾病或病状、或所述与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是选自精神病症(例如严重抑郁症、焦虑症、躁郁症、精神分裂症)。

40. 如权利要求25至30中任一项所述的方法,其中所述神经疾病或病症、或所述与过度神经元兴奋性和/或基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是选自由以下组成的群组:学习障碍、脆性X综合症、神经元可塑性和自闭症谱系障碍。

41. 如权利要求25至30中任一项所述的方法,其中所述神经疾病或病症、所述与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或所述与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是选自由以下组成的群组:伴SCN1A、SCN2A、SCN8A突变的癫痫性脑病、早期婴幼儿癫痫性脑病、Dravet综合症、伴SCN1A突变的Dravet综合症、全身性癫痫伴热性发作、顽固性儿童癫痫伴全面性强直阵挛性发作、婴幼儿痉挛、良性家族性新生儿癫痫发作、SCN2A癫痫性脑病、伴SCN3A突变的局灶性癫痫、伴SCN3A突变的隐源性小儿部分性癫痫、SCN8A癫痫性脑病、癫痫猝死、Rasmussen脑炎、婴儿恶性移行性部分性癫痫发作、常染色体显性遗传性夜间额叶癫痫、癫痫预计猝死(SUDEP)、KCNQ2癫痫性脑病及KCNT1癫痫性脑病。

42. 一种药物组合物,其包含式II-I的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中

R₁各自独立地是卤素、-CN、-OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、苯基、3-10元杂芳基或3-10元杂环基;

R₂是氢或C₁₋₄烷基;

R₃是任选被C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基;

R₄是氢或任选被C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基;

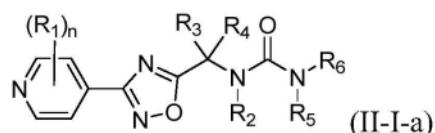
R₅和R₆各自独立地是氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、苯基、3-10元杂芳基或3-10元杂环基,其中C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、苯基、3-10元杂芳基或3-10元杂环基可以任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆烷氧基、芳基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂芳基或3-10元杂环基取代;其中R₅和R₆不都是氢;或

R₅和R₆可以与连接到R₅和R₆的氮一起形成任选被一个或多个卤素、-CN、-OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、芳基、C₃₋₁₀环烷基或3-10元杂环基取代的3-10元杂环基环;并且

n是1或2;

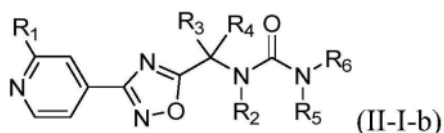
和药学上可接受的赋形剂。

43. 如权利要求42所述的药物组合物,其中所述化合物是式II-I-a的化合物:



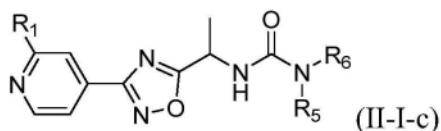
或其药学上可接受的盐。

44. 如权利要求42或43所述的药物组合物,其中所述化合物是式II-I-b的化合物:



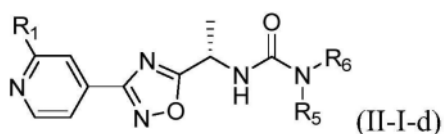
或其药学上可接受的盐。

45. 如权利要求42至44中任一项所述的药物组合物,其中所述化合物是式II-I-c的化合物:



或其药学上可接受的盐。

46. 如权利要求42至46中任一项所述的药物组合物,其中所述化合物是式II-I-d的化合物:



或其药学上可接受的盐。

47. 如权利要求42至44中任一项所述的药物组合物,其中R₃是C₁₋₆烷基并且R₄是氢。

48. 如权利要求42至44中任一项所述的药物组合物,其中R₂是氢。

49. 如权利要求42或43所述的药物组合物,其中n是1。

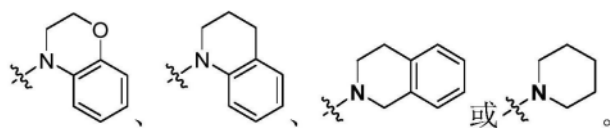
50. 如权利要求42至49中任一项所述的药物组合物,其中R₅是氢并且R₆是C₁₋₆烷基。

51. 如权利要求42至49中任一项所述的药物组合物,其中R₅和R₆各自独立地是C₁₋₆烷基。

52. 如权利要求42至49中任一项所述的药物组合物,其中R₅是C₁₋₆烷基并且R₆是苯基。

53. 如权利要求42至49中任一项所述的药物组合物,其中R₅和R₆与连接到R₅和R₆的氮一起形成3-10元杂环基。

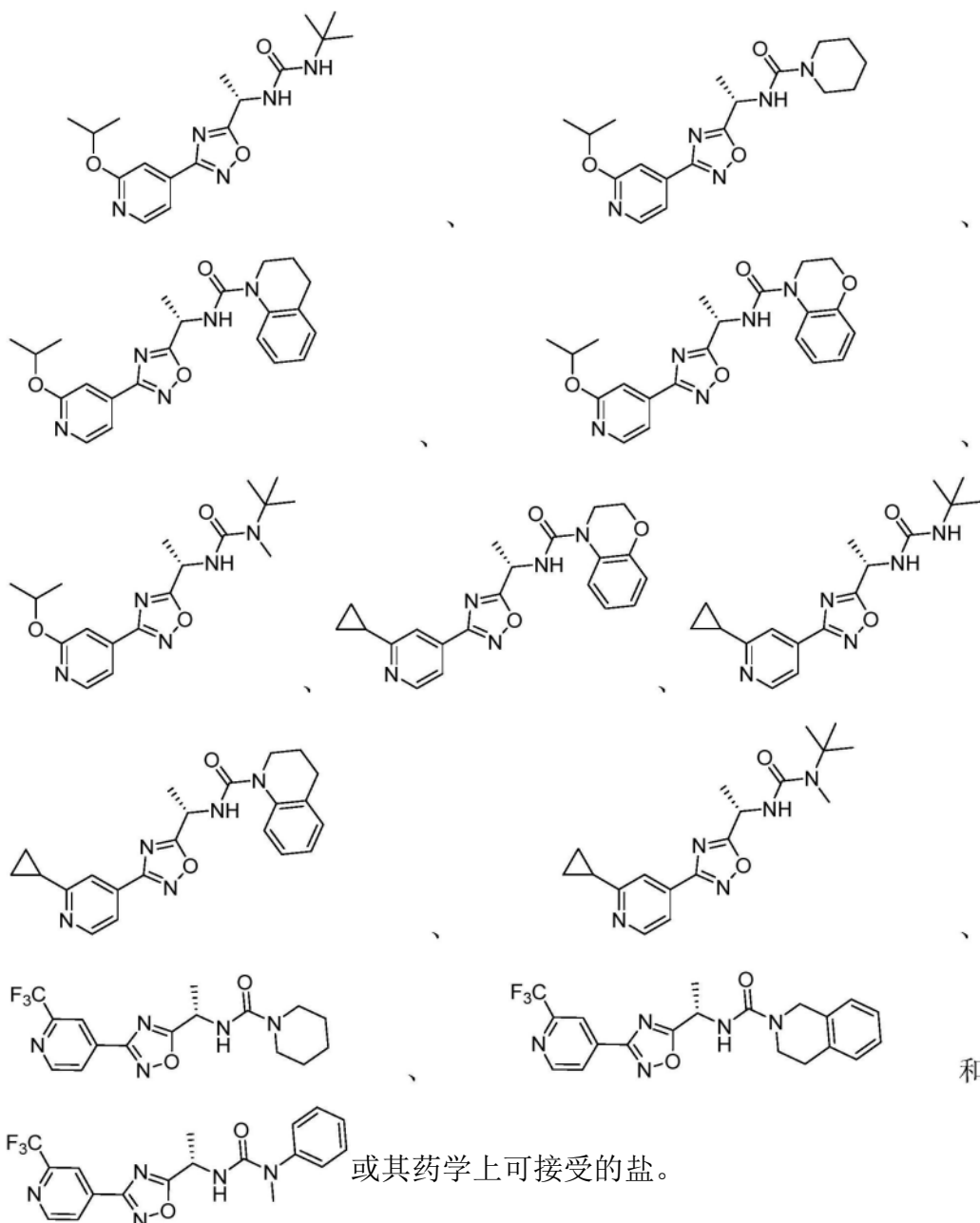
54. 如权利要求42至49和53中任一项所述的药物组合物,其中R₅和R₆与连接到R₅和R₆的氮一起形成



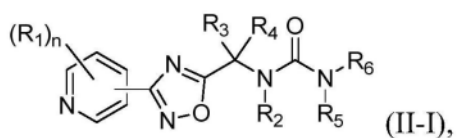
55. 如权利要求42至54中任一项所述的药物组合物,其中R₁选自由以下组成的群组:C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆烷氧基和C₃₋₁₀环烷基。

56. 如权利要求42至55中任一项所述的药物组合物,其中R₁选自由以下组成的群组:环丙基、异丙基和-CF₃。

57. 如权利要求42所述的药物组合物,其中所述化合物选自由以下组成的群组:



58. 一种治疗神经疾病或病症的方法, 其中所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的式II-I的化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中

R_1 各自独立地是卤素、-CN、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、苯基、3-10元杂芳基或3-10元杂环基;

R_2 是氢或 C_{1-4} 烷基;

R_3 是任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基;

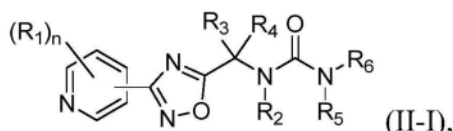
R_4 是氢或任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基;

R_5 和 R_6 各自独立地是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、苯基、3-10元杂芳基或3-10元杂环基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、苯基、3-10元杂芳基或3-10元杂环基可以任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂芳基或3-10元杂环基取代;其中 R_5 和 R_6 不都是氢;或

R_5 和 R_6 可以与连接到 R_5 和 R_6 的氮一起形成任选被一个或多个卤素、-CN、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、芳基、 C_{3-10} 环烷基或3-10元杂环基取代的3-10元杂环基环;并且

n 是1或2。

59. 一种治疗与过度神经元兴奋性相关的疾病或病症的方法,其中所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的式II-I的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中

R_1 各自独立地是卤素、-CN、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、苯基、3-10元杂芳基或3-10元杂环基;

R_2 是氢或 C_{1-4} 烷基;

R_3 是任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基;

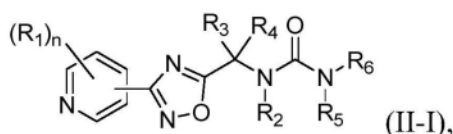
R_4 是氢或任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基;

R_5 和 R_6 各自独立地是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、苯基、3-10元杂芳基或3-10元杂环基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、苯基、3-10元杂芳基或3-10元杂环基可以任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂芳基或3-10元杂环基取代;其中 R_5 和 R_6 不都是氢;或

R_5 和 R_6 可以与连接到 R_5 和 R_6 的氮一起形成任选被一个或多个卤素、-CN、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、芳基、 C_{3-10} 环烷基或3-10元杂环基取代的3-10元杂环基环;并且

n 是1或2。

60. 一种治疗与基因(例如,KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病症的方法,其中所述方法包含向有此需要的受试者施用有效量的式II-I化合物:



或其药学上可接受的盐,其中

R_1 各自独立地是卤素、-CN、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、苯基、3-10元杂芳基或3-10元杂环基;

R_2 是氢或 C_{1-4} 烷基;

R_3 是任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基;

R_4 是氢或任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基;

R_5 和 R_6 各自独立地是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、苯基、3-10元杂芳基或3-10元杂环基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、苯基、3-10元杂芳基或3-10元杂环基可以任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂芳基或3-10元杂

环基取代;其中R₅和R₆不都是氢;或

R₅和R₆可以与连接到R₅和R₆的氮一起形成任选被一个或多个卤素、-CN、-OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、芳基、C₃₋₁₀环烷基或3-10元杂环基取代的3-10元杂环基环;并且

n是1或2。

61. 一种治疗神经疾病或病症的方法,其中所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的如权利要求42至57中任一项所述的药物组合物。

62. 一种治疗与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状的方法,其中所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的如权利要求42至57中任一项所述的药物组合物。

63. 一种治疗与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状的方法,其中所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的如权利要求42至57中任一项所述的药物组合物。

64. 如权利要求58至63中任一项所述的方法,其中所述神经疾病或病症、所述与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或所述与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是癫痫、癫痫综合症或脑病。

65. 如权利要求58至63中任一项所述的方法,其中所述神经疾病或病症、所述与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或所述与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是遗传或小儿癫痫,或遗传或小儿癫痫综合症。

66. 如权利要求58至63中任一项所述的方法,其中所述神经疾病或病症、所述与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或所述与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是心脏功能障碍。

67. 如权利要求58至63中任一项所述的方法,其中所述神经疾病或病症、所述与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或所述与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是选自自由以下组成的群组:癫痫及其他脑病(例如,婴儿癫痫症伴移行性局灶性发作(MMFSI,EIMFS)、常染色体显性遗传性夜间额叶癫痫(ADNFLE)、韦斯特综合症、婴幼儿痉挛、癫痫性脑病、局灶性癫痫、大田原综合症、发育性及癫痫性脑病、Lennox Gastaut综合症、癫痫发作(例如,全身强直阵挛性发作、不对称性强直发作)、脑白质营养不良、脑白质病、智力缺陷、多灶性癫痫、抗药性癫痫、颞叶癫或小脑共济失调)。

68. 如权利要求58至63中任一项所述的方法,其中所述神经疾病或病症、所述与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或所述与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是选自自由以下组成的群组:心律失常、癫痫猝死、Brugada综合症和心肌梗塞。

69. 如权利要求58至63中任一项所述的方法,其中所述神经疾病或病症、所述与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或所述与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是选自疼痛和相关病状(例如神经性疼痛、急性/慢性疼痛、偏头痛)。

70. 如权利要求58至63中任一项所述的方法,所述神经疾病或病症、所述与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或所述与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是肌肉病症(例如肌强直、神经性肌强直、抽筋性肌肉痉挛、痉挛)。

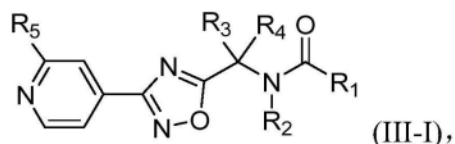
71. 如权利要求58至63中任一项所述的方法,其中所述神经疾病或病症、所述与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或所述与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是选自发痒及搔痒症、共济失调及小脑共济失调。

72. 如权利要求58至63中任一项所述的方法,其中所述神经疾病或病症、所述与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或所述与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是选自精神病症(例如严重抑郁症、焦虑症、躁郁症、精神分裂症)。

73. 如权利要求58至63中任一项所述的方法,其中所述神经疾病或病症、或所述与过度神经元兴奋性和/或基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是选自由以下组成的群组:学习障碍、脆性X综合症、神经元可塑性和自闭症谱系障碍。

74. 如权利要求58至63中任一项所述的方法,其中所述神经疾病或病症、所述与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或所述与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是选自由以下组成的群组:伴SCN1A、SCN2A、SCN8A突变的癫痫性脑病、早期婴幼儿癫痫性脑病、Dravet综合症、伴SCN1A突变的Dravet综合症、全身性癫痫伴热性发作、顽固性儿童癫痫伴全面性强直阵挛性发作、婴幼儿痉挛、良性家族性新生儿癫痫发作、SCN2A癫痫性脑病、伴SCN3A突变的局灶性癫痫、伴SCN3A突变的隐源性小儿部分性癫痫、SCN8A癫痫性脑病、癫痫猝死、Rasmussen脑炎、婴儿恶性移行性部分性癫痫发作、常染色体显性遗传性夜间额叶癫痫、癫痫预计猝死(SUDEP)、KCNQ2癫痫性脑病及KCNT1癫痫性脑病。

75. 一种式III-I的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中

R_1 是任选被一个或多个卤素、氰基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基或 $N(R^a)(R^b)$ 取代的 C_{1-6} 烷基;

R_2 是氢;

R_3 是任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基;

R_4 是氢;

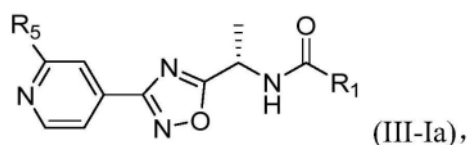
R_5 选自由以下组成的群组:卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $N(R^c)(R^d)$ 和 C_{3-10} 环烷基;并且

R^a 和 R^b 各自独立地选自由以下组成的群组: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基和苯基;

R^c 和 R^d 各自独立地选自由以下组成的群组:氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{3-10} 环烷基和苯基;

其中,当 R_5 是甲氧基时, R_3 是 C_{1-3} 烷基。

76. 如权利要求75所述的化合物,其中所述化合物是式III-Ia的化合物:



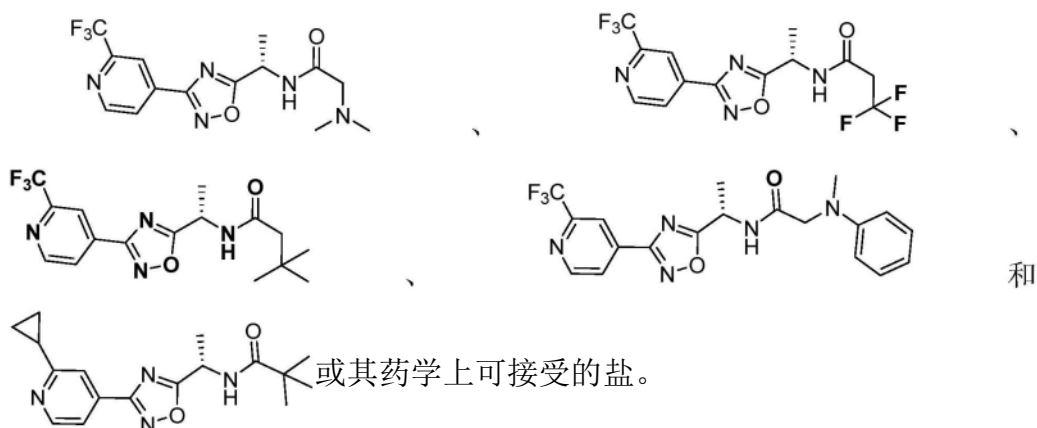
或其药学上可接受的盐。

77. 如权利要求75或76所述的化合物,其中 R_5 是 C_{1-6} 卤烷基或 C_{3-10} 环烷基。

78. 如权利要求75至77中任一项所述的化合物,其中 R_5 是 C_{1-6} 卤烷基。

79. 如权利要求75至78中任一项所述的化合物,其中 R_5 是 CF_3 。

80. 如权利要求75至77中任一项所述的化合物,其中R₅是环丙基。
81. 如权利要求75至80中任一项所述的化合物,其中R₁是任选被一个或多个卤素取代的C₂₋₆烷基。
82. 如权利要求75至80中任一项所述的化合物,其中R₁是经N(R^a)(R^b)取代的C₁₋₆烷基。
83. 如权利要求75至80中任一项所述的化合物,其中R₁是C₄₋₆烷基。
84. 如权利要求75至80和84中任一项所述的化合物,其中R₁是叔丁基。
85. 如权利要求75至82中任一项所述的化合物,其中R^a和R^b各自独立地是C₁₋₆烷基或苯基。
86. 如权利要求75和77至85中任一项所述的化合物,其中R₃是C₁₋₆烷基。
87. 如权利要求75和77至86中任一项所述的化合物,其中R₃是甲基。
88. 如权利要求75所述的化合物,其中所述化合物选自自由以下组成的组群:



89. 一种药物组合物,其包括如权利要求75至88中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

90. 一种治疗神经疾病或病症的方法,其中所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的如权利要求75至88中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求89所述的药物组合物。

91. 一种治疗与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状的方法,其中所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的如权利要求75至88中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求89所述的药物组合物。

92. 一种治疗与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状的方法,其中所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的如权利要求75至88中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求89所述的药物组合物。

93. 如权利要求90至92中任一项所述的方法,其中所述神经疾病或病症、所述与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或所述与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是癫痫、癫痫综合症或脑病。

94. 如权利要求90至92中任一项所述的方法,其中所述神经疾病或病症、所述与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或所述与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是遗传或小儿癫痫,或遗传或小儿癫痫综合症。

95. 如权利要求90至92中任一项所述的方法,其中所述神经疾病或病症、所述与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或所述与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病

或病状是心脏功能障碍。

96. 如权利要求90至92中任一项所述的方法, 其中所述神经疾病或病症、所述与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或所述与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是选自由以下组成的群组: 癫痫及其他脑病(例如, 婴儿癫痫症伴移行性局灶性发作(MMFSI, EIMFS)、常染色体显性遗传性夜间额叶癫痫(ADNFLE)、韦斯特综合症、婴幼儿痉挛、癫痫性脑病、局灶性癫痫、大田原综合症、发育性及癫痫性脑病、Lennox Gastaut综合症、癫痫发作(例如, 全身强直阵挛性发作、不对称性强直发作)、脑白质营养不良、脑白质病、智力缺陷、多灶性癫痫、抗药性癫痫、颞叶癫或小脑共济失调)。

97. 如权利要求90至92中任一项所述的方法, 其中所述神经疾病或病症、所述与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或所述与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是选自由以下组成的群组: 心律失常、癫痫猝死、Brugada综合症和心肌梗塞。

98. 如权利要求90至92中任一项所述的方法, 其中所述神经疾病或病症、所述与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或所述与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是选自疼痛和相关病状(例如神经性疼痛、急性/慢性疼痛、偏头痛)。

99. 如权利要求90至92中任一项所述的方法, 所述神经疾病或病症、所述与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或所述与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是肌肉病症(例如肌强直、神经性肌强直、抽筋性肌肉痉挛、痉挛)。

100. 如权利要求19至23中任一项所述的方法, 其中所述神经疾病或病症、所述与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或所述与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是选自发痒及搔痒症、共济失调及小脑共济失调。

101. 如权利要求90至92中任一项所述的方法, 其中所述神经疾病或病症、所述与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或所述与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是选自精神病症(例如严重抑郁症、焦虑症、躁郁症、精神分裂症)。

102. 如权利要求90至92中任一项所述的方法, 其中所述神经疾病或病症、或所述与过度神经元兴奋性和/或基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是选自由以下组成的群组: 学习障碍、脆性X综合症、神经元可塑性和自闭症谱系障碍。

103. 如权利要求90至92中任一项所述的方法, 其中所述神经疾病或病症、所述与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或所述与基因(例如KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是选自由以下组成的群组: 伴SCN1A、SCN2A、SCN8A突变的癫痫性脑病、早期婴幼儿癫痫性脑病、Dravet综合症、伴SCN1A突变的Dravet综合症、全身性癫痫伴热性发作、顽固性儿童癫痫伴全面性强直阵挛性发作、婴幼儿痉挛、良性家族性新生儿癫痫发作、SCN2A癫痫性脑病、伴SCN3A突变的局灶性癫痫、伴SCN3A突变的隐源性小儿部分性癫痫、SCN8A癫痫性脑病、癫痫猝死、Rasmussen脑炎、婴儿恶性移行性部分性癫痫发作、常染色体显性遗传性夜间额叶癫痫、癫痫预计猝死(SUDEP)、KCNQ2癫痫性脑病及KCNT1癫痫性脑病。

KCNT1抑制剂和使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年2月28日提交的美国临时专利申请号62/982,838、2020年2月28日提交的美国临时专利申请号62/982,830以及2020年2月28日提交的美国临时专利申请号62/982,804的优先权和权益,所述美国临时专利申请中的每一个的内容以全文引用的方式并入本文中。

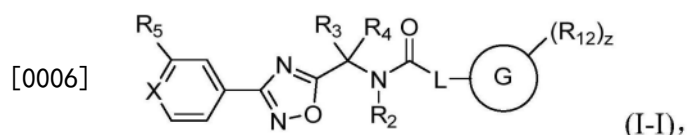
背景技术

[0003] KCNT1编码称为Slack (序列如钙活化K⁺通道) 的钠活化钾通道。这些通道在整个脑中的神经元中发现,并且可以介导钠活化的钾电流I_{KNa}。这种延迟的向外电流可以调节神经元兴奋性以及响应于维持刺激的适应速率。异常Slack活性已经与早期发作的癫痫和智力障碍的发展有关。因此,选择性调节钠活化钾通道 (例如异常KCNT1、异常I_{KNa}) 的药物化合物适用于治疗神经疾病或病症或与过度神经元兴奋性和/或KCNT1功能获得性突变相关的疾病或病状。

发明内容

[0004] 本文描述适用于预防和/或治疗疾病、病症或病状的化合物和组合物,所述疾病、病症或病状例如是神经疾病或病症、与过度神经元兴奋性和/或基因 (例如KCNT1) 中的功能获得性突变相关的疾病、病症或病状。

[0005] 在一个方面,本公开的特征在于一种药物组合物,其包含式I-I的化合物:



[0007] 或其药学上可接受的盐,其中

[0008] L是键或C₁₋₆烷基;

[0009] X是CH或N,其中,如果X是CH,则CH的氢可以被R₅取代;

[0010] G选自由以下组成的群组:苯基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂环基和5-10元杂芳基;

[0011] R₂是氢;

[0012] R₃是任选被C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基;

[0013] R₄是氢;

[0014] R₅各自独立地选自由以下组成的群组:卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基和C₃₋₁₀环烷基;

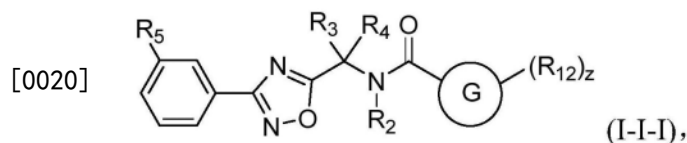
[0015] R₆各自独立地选自氢或C₁₋₆烷基;

[0016] R₁₂各自独立地选自由以下组成的群组:卤素、氰基、羟基、氧代、-S(O)₂(C₁₋₆烷基)、-S(O)₂(C₃₋₆环烷基)、-C(O)C₁₋₆烷基、-C(O)N(R₆)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₁₀环烷基和苯基;并且

[0017] z是0、1、2、3或4;

[0018] 和药学上可接受的赋形剂。

[0019] 在另一方面,本文提供了一种药物组合物,其包含式I-I-I的化合物:



[0021] 或其药学上可接受的盐,其中

[0022] G选自由以下组成的群组:苯基、在杂环基环中包含至少一个不饱和键的5-10元杂环基和5-10元杂芳基;

[0023] R₂是氢;

[0024] R₃是任选被C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基;

[0025] R₄是氢;

[0026] R₅选自由以下组成的群组:卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基和C₃₋₁₀环烷基;

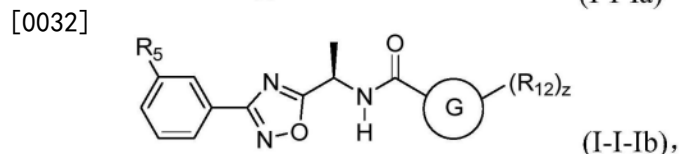
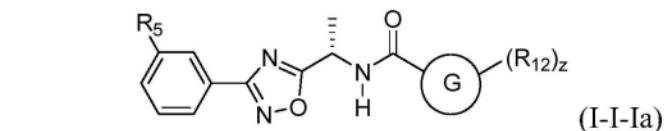
[0027] R₆各自独立地选自氢或C₁₋₆烷基;

[0028] R₁₂各自独立地选自由以下组成的群组:卤素、氰基、羟基、氧代、-S(O)₂(C₁₋₆烷基)、-S(O)₂(C₃₋₆环烷基)、-C(O)C₁₋₆烷基、-C(O)N(R₆)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₁₀环烷基和苯基;并且

[0029] z是0、1、2、3或4;

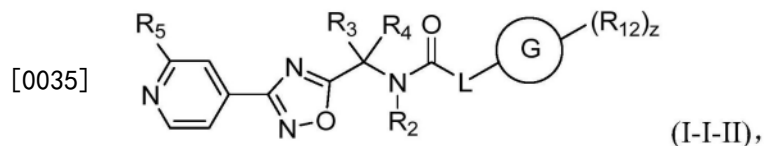
[0030] 和药学上可接受的赋形剂。

[0031] 在一些实施例中,式I-I-I的化合物是式I-I-Ia或式I-I-Ib的化合物:



[0033] 或其药学上可接受的盐。

[0034] 在另一方面,本文提供了一种药物组合物,其包含式I-I-II的化合物:



[0036] 或其药学上可接受的盐,其中

[0037] L是键或C₁₋₆烷基;

[0038] G选自由以下组成的群组:苯基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂环基和5-10元杂芳基;

[0039] R₂是氢;

[0040] R₃是任选被C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基;

[0041] R₄是氢;

[0042] R₅选自由以下组成的群组:卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基

和C₃₋₁₀环烷基;

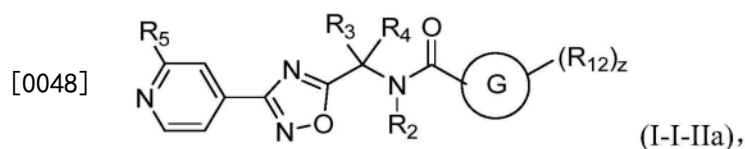
[0043] R₆各自独立地选自氢或C₁₋₆烷基;

[0044] R₁₂各自独立地选自由以下组成的群组: 卤素、氰基、羟基、氧代、-S(O)₂(C₁₋₆烷基)、-S(O)₂(C₃₋₆环烷基)、-C(O)C₁₋₆烷基、-C(O)N(R₆)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₁₀环烷基和苯基; 并且

[0045] z是0、1、2、3或4;

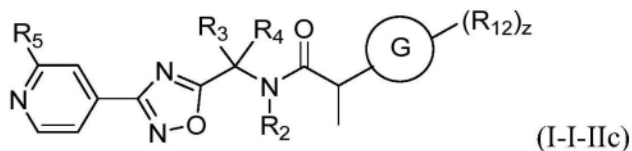
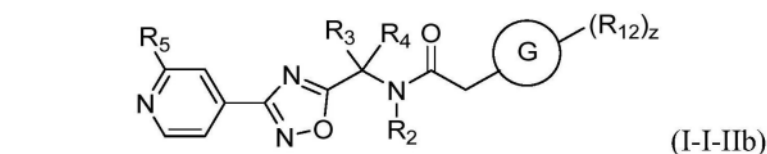
[0046] 和药学上可接受的赋形剂。

[0047] 在一些实施方案中, 化合物是式I-I-IIa的化合物:



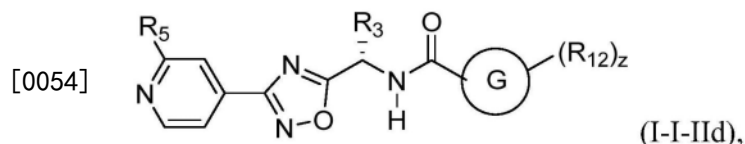
[0049] 或其药学上可接受的盐。

[0050] 在一些实施方案中, 化合物是式I-I-IIb或式I-I-IIc的化合物:



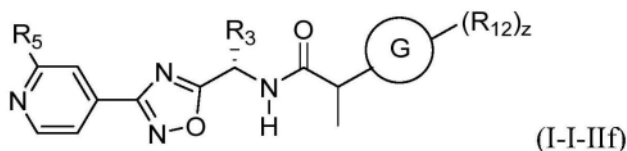
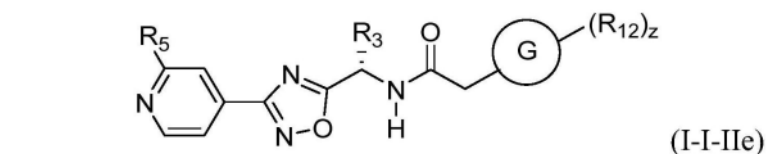
[0052] 或其药学上可接受的盐。

[0053] 在一些实施方案中, 化合物是式I-I-IId的化合物:



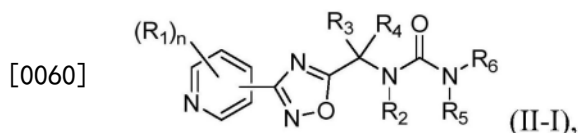
[0055] 或其药学上可接受的盐。

[0056] 在一些实施方案中, 化合物是式I-I-IIe或式I-I-IIf的化合物:



[0058] 或其药学上可接受的盐。

[0059] 在另一方面, 本公开的特征在于一种药物组合物, 其包含式II-I的化合物:



[0061] 或其药学上可接受的盐,其中

[0062] R_1 各自独立地是卤素、-CN、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、苯基、3-10元杂芳基或3-10元杂环基;

[0063] R_2 是氢或 C_{1-4} 烷基;

[0064] R_3 是任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基;

[0065] R_4 是氢或任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基;

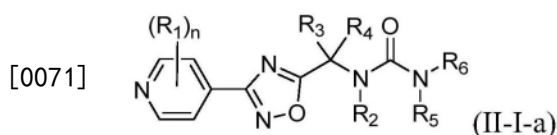
[0066] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、苯基、3-10元杂芳基或3-10元杂环基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、苯基、3-10元杂芳基或3-10元杂环基可以任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂芳基或3-10元杂环基取代;其中 R_5 和 R_6 不都是氢;或

[0067] R_5 和 R_6 可以与连接到 R_5 和 R_6 的氮一起形成任选被一个或多个卤素、-CN、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、芳基、 C_{3-10} 环烷基或3-10元杂环基取代的3-10元杂环基环;并且

[0068] n 是1或2;

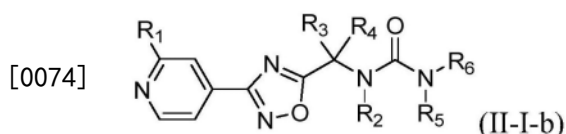
[0069] 和药学上可接受的赋形剂。

[0070] 在一些实施例中,式II-I的化合物是式II-I-a的化合物:



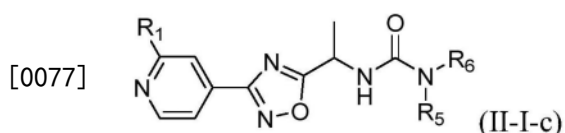
[0072] 或其药学上可接受的盐。

[0073] 在一些实施例中,式II-I的化合物是式II-I-b的化合物:



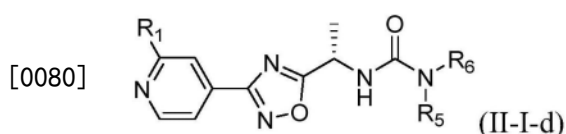
[0075] 或其药学上可接受的盐。

[0076] 在一些实施例中,式II-I的化合物是式II-I-c的化合物:



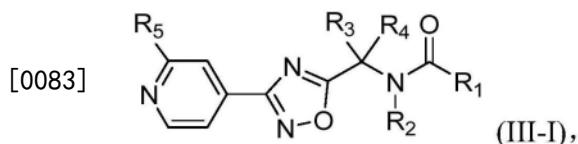
[0078] 或其药学上可接受的盐。

[0079] 在一些实施例中,式II-I的化合物是式II-I-d的化合物:



[0081] 或其药学上可接受的盐。

[0082] 在另一方面,本公开的特征在于式III-I的化合物:



[0084] 或其药学上可接受的盐,其中

[0085] R_1 是任选被一个或多个卤素、氰基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基或 $N(R^a)$ (R^b) 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0086] R_2 是氢;

[0087] R_3 是任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基;

[0088] R_4 是氢;

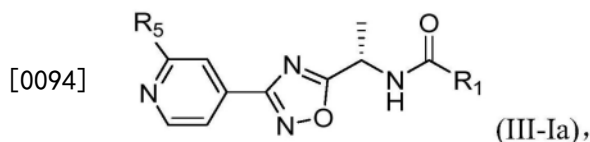
[0089] R_5 选自自由以下组成的群组:卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $N(R^c)$ (R^d)、和 C_{3-10} 环烷基;并且

[0090] R^a 和 R^b 各自独立地选自自由以下组成的群组: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基和苯基;

[0091] R^c 和 R^d 各自独立地选自自由以下组成的群组:氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{3-10} 环烷基和苯基;

[0092] 其中,当 R_5 是甲氧基时, R_3 是 C_{1-3} 烷基。

[0093] 在式III-I的一些实施方案中,式III-I的化合物是式III-Ia的化合物:



[0095] 或其药学上可接受的盐。

[0096] 在另一方面,本公开提供了一种药物组合物,其包含式III-I (例如式III-Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

[0097] 在一个方面,本公开提供了一种治疗神经疾病或病症的方法,其中所述方法包括向有此需要的受试者施用本文公开的化合物 (例如,式(I-I)、(I-I-2)、(I-I-I)、(I-I-I2)、(I-I-I3)、(I-I-II)、(I-I-II2)、(II-I) 或(III-I) 的化合物) 或本文公开的药物组合物 (例如,包含式(I-I)、(I-I-2)、(I-I-I)、(I-I-I2)、(I-I-I3)、(I-I-II)、(I-I-II2)、(II-I) 或(III-I) 的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物)。

[0098] 在另一方面,本公开提供了一种治疗与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状的方法,其中所述方法包括向有此需要的受试者施用本文公开的化合物 (例如,式(I-I)、(I-I-2)、(I-I-I)、(I-I-I2)、(I-I-I3)、(I-I-II)、(I-I-II2)、(II-I) 或(III-I) 的化合物) 或本文公开的药物组合物 (例如,包含式(I-I)、(I-I-2)、(I-I-I)、(I-I-I2)、(I-I-I3)、(I-I-II)、(I-I-II2)、(II-I) 或(III-I) 的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物)。

[0099] 在另一方面,本公开提供了治疗与基因 (例如KCNT1) 中的功能获得性突变相关的疾病或病状的方法,其中所述方法包括向有此需要的受试者施用本文公开的化合物 (例如,式(I-I)、(I-I-2)、(I-I-I)、(I-I-I2)、(I-I-I3)、(I-I-II)、(I-I-II2)、(II-I) 或(III-I) 的化合物) 或本文公开的药物组合物 (例如,包含式(I-I)、(I-I-2)、(I-I-I)、(I-I-I2)、(I-I-I3)、(I-I-II)、(I-I-II2)、(II-I) 或(III-I) 的化合物或其药学上可接受的盐以及药学

上可接受的赋形剂的药物组合物)。

[0100] 在一些实施方案中,神经疾病或病症、与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或与基因(例如,KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状是癫痫、癫痫综合症或脑病。

[0101] 在一些实施方案中,神经疾病或病症、与过度神经元兴奋性相关的疾病或病症、或与基因(例如,KCNT1)中的功能获得性突变相关的疾病或病状是遗传或小儿癫痫或遗传或小儿癫痫综合症。

[0102] 在一些实施方案中,神经疾病或病症、与过度神经元兴奋性相关的疾病或病症、或与基因(例如,KCNT1)中的功能获得性突变相关的疾病或病状是心脏功能障碍。

[0103] 在一些实施方案中,神经疾病或病症、与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或与基因(例如KCNT1)中的功能获得性突变相关的疾病或病状是选自癫痫及其他脑病(例如,婴儿癫痫症伴移行性局灶性发作(MMFSI,EIMFS)、常染色体显性夜发性额叶癫痫(autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy;ADNFLE)、韦斯特综合症(West syndrome)、婴幼儿痉挛、癫痫性脑病、局灶性癫痫、大田原综合症(Ohtahara syndrome)、发育性及癫痫性脑病、Lennox Gastaut综合症、癫痫发作(例如,全身性强直阵挛性发作、不对称性强直发作)、脑白质营养不良(leukodystrophy)、脑白质病(leukoencephalopathy)、智力缺陷、多灶性癫痫、抗药性癫痫、颞叶癫痫、小脑共济失调)。

[0104] 在一些实施方案中,神经疾病或病症、与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或与基因(例如KCNT1)中的功能获得性突变相关的疾病或病状是选自由以下组成的群组:心律失常、癫痫猝死、Brugada综合症和心肌梗塞。

[0105] 在一些实施方案中,神经疾病或病症、与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或与基因(例如KCNT1)中的功能获得性突变相关的疾病或病状是选自疼痛和相关病状(例如神经性疼痛、急性/慢性疼痛、偏头痛等)。

[0106] 在一些实施方案中,神经疾病或病症、与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或与基因(例如KCNT1)中的功能获得性突变相关的疾病或病状是肌肉病症(例如肌强直(myotonia)、神经性肌强直(neuromyotonia)、抽筋性肌肉痉挛(cramp muscle spasm)、痉挛(spasticity))。

[0107] 在一些实施方案中,神经疾病或病症、与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或与基因(例如KCNT1)中的功能获得性突变相关的疾病或病状是选自发痒及搔痒症、共济失调及小脑共济失调。

[0108] 在一些实施方案中,神经疾病或病症、与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或与基因(例如KCNT1)中的功能获得性突变相关的疾病或病状是选自精神障碍(例如严重抑郁症、焦虑症、躁郁症、精神分裂症)。

[0109] 在一些实施方案中,神经疾病或病症或与过度神经元兴奋性和/或基因(例如KCNT1)中的功能获得性突变相关的疾病或病状是选自由以下组成的群组:学习障碍、脆性X综合症、神经元可塑性和自闭症谱系障碍。

[0110] 在一些实施方案中,神经疾病或病症、与过度神经元兴奋性相关的疾病或病状、或与基因(例如KCNT1)中的功能获得性突变相关的疾病或病状是选自由以下组成的群组:伴SCN1A、SCN2A、SCN8A突变的癫痫性脑病、早期婴幼儿癫痫性脑病、Dravet综合症、伴SCN1A突变的Dravet综合症、全面性癫痫伴热性癫痫发作(generalized epilepsy with febrile

seizure)、顽固性儿童癫痫伴全面性强直阵挛性发作 (intractable childhood epilepsy with generalized tonic-clonic seizure)、婴幼儿痉挛、良性家族性新生儿癫痫发作 (benign familial neonatal-infantile seizure)、SCN2A癫痫性脑病、伴SCN3A突变的局灶性癫痫、伴SCN3A突变的隐源性小儿部分性癫痫、SCN8A癫痫性脑病、癫痫猝死、Rasmussen 脑炎、婴儿恶性移行性部分性癫痫发作 (malignant migrating partial seizures of infancy)、常染色体显性夜发性额叶癫痫、癫痫预计猝死 (sudden expected death in epilepsy; SUDEP)、KCNQ2癫痫性脑病及KCNT1癫痫性脑病。

[0111] 通过考虑接下来的具体实施方式、实例和权利要求,所属领域的技术人员将显而易见其他目标和优点。

具体实施方式

[0112] 如本文中一般所描述,本发明提供了适用于预防和/或治疗本文中所描述的疾病、病症或病状(例如与过度神经元兴奋性相关的疾病、病症或病状,和/或与KCNT1中的功能获得性突变相关的疾病、病症或病状)的化合物和组合物。示例性疾病、病症或病状包括癫痫及其他脑病(例如婴儿癫痫症伴移行性局灶性发作(MMFSI,EIMFS)、常染色体显性夜发性额叶癫痫(ADNFLE)、韦斯特综合症、婴幼儿痉挛、癫痫性脑病、局灶性癫痫、大田原综合症、发育性及癫痫性脑病及Lennox Gastaut综合症、癫痫发作、脑白质营养不良、脑白质病、智力缺陷、多灶性癫痫、全身性强直阵挛性发作、抗药性癫痫、颞叶癫痫、小脑共济失调、不对称强直性发作)及心脏功能障碍(例如心律失常、Brugada综合症、癫痫猝死、心肌梗塞)、疼痛和相关病状(例如,神经性疼痛、急性/慢性疼痛、偏头痛等)、肌肉病症(例如肌强直、神经性肌强直、抽筋性肌肉痉挛、痉挛)、发痒及搔痒症、共济失调及小脑共济失调、和精神障碍(例如严重抑郁症、焦虑症、躁郁症、精神分裂症)。

[0113] 定义

[0114] 化学定义

[0115] 下文更详细地描述特定官能团和化学术语的定义。根据元素周期表、CAS版本、化学和物理手册第75版、内封面来鉴别化学元素,并且特定官能团通常是如本文所述来定义。另外,有机化学的一般原理以及特定功能部分和反应性描述于Thomas Sorrell,有机化学(Organic Chemistry),University Science Books,Sausalito,1999;Smith及March,马奇的高等有机化学(March's Advanced Organic Chemistry),第5版,John Wiley&Sons, Inc.,New York,2001;Larock,综合有机转化(Comprehensive Organic Transformations),VCH Publishers,Inc.,New York,1989;和Carruthers,一些现代有机合成方法(Some Modern Methods of Organic Synthesis),第3版,Cambridge University Press,Cambridge,1987。

[0116] 本文所述的化合物可包括一个或多个不对称中心,且由此可以各种立体异构形式,例如对映异构体和/或非对映异构体形式存在。举例来说,本文所述的化合物可呈个别对映异构体、非对映异构体或几何异构体形式,或可呈立体异构体的混合物(包括外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物)形式。异构体可以通过所属领域的技术人员已知的方法从混合物中分离,包括手性高压液相色谱法(HPLC)和手性盐的形成和结晶;或优选异构体可以通过不对称合成物制备。参见例如Jacques等人,对映异构体、外消旋物和

拆分物 (Enantiomers, Racemates and Resolutions) (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen 等人, 四面体 (Tetrahedron) 33:2725 (1977); Eliel, 碳化合物的立体化学 (Stereochemistry of Carbon Compounds) (McGraw-Hill, NY, 1962); 和 Wilen, 拆分剂和光学拆分表 (Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions) 第268页 (E.L. Eliel 编, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本发明另外涵盖本文所述的呈基本上不含其他异构体的个别异构体形式且可替代地呈各种异构体的混合物形式的化合物。

[0117] 如本文所用, 纯对映异构化合物基本上不含化合物的其他对映异构体或立体异构体 (即呈对映异构过量)。换句话说, 化合物的“S”形式基本上不含化合物的“R”形式, 并且因此呈“R”形式的对映异构过量。术语“对映异构纯”或“纯对映异构体”表示, 化合物包括大于75重量%、大于80重量%、大于85重量%、大于90重量%、大于91重量%、大于92重量%、大于93重量%、大于94重量%、大于95重量%、大于96重量%、大于97重量%、大于98重量%、大于98.5重量%、大于99重量%、大于99.2重量%、大于99.5重量%、大于99.6重量%、大于99.7重量%、大于99.8重量%或大于99.9重量%的对映异构体。在某些实施方案中, 重量基于化合物的所有对映异构体或立体异构体的总重量。

[0118] 在本文提供的组合物中, 对映异构纯化合物可以与其他活性或非活性成分一起存在。例如, 包括对映异构纯R-化合物的药物组合物可以包括例如约90%赋形剂和约10%对映异构纯R-化合物。在某些实施方案中, 此类组合物中的对映异构纯R-化合物可以例如包括按化合物总重量计至少约95重量%的R化合物和至多约5重量%的S-化合物。例如, 包括对映异构纯S-化合物的药物组合物可以包括例如约90%赋形剂和约10%对映体纯S-化合物。在某些实施方案中, 此类组合物中的对映异构纯S-化合物可以例如包括按化合物总重量计至少约95%重量的S-化合物和至多约5%重量的R-化合物。在某些实施方案中, 活性成分可在极少或无赋形剂或载剂的情况下调配。

[0119] 本文所述的化合物还可包括一个或多个同位素取代。举例来说, H可呈任何同位素形式, 包括¹H、²H (D或氘) 和³H (T或氚); C可呈任何同位素形式, 包括¹²C、¹³C和¹⁴C; O可呈任何同位素形式, 包括¹⁶O和¹⁸O; F可呈任何同位素形式, 包括¹⁸F和¹⁹F; 等等。

[0120] 以下术语旨在具有下文中呈现的含义, 并且可用于理解本发明的描述和预期范围。当描述本发明时, 本发明可以包括化合物和药学上可接受的盐、含有此类化合物的药物组合物和使用此类化合物和组合物的方法, 除非另外指明, 否则以下术语如果存在则具有以下含义。还应理解, 当在本文中描述时, 下文所定义的任何部分都可以被各种取代基取代, 并且相应定义旨在包括如下文所阐述的其范围内的此类被取代部分。除非另有说明, 否则术语“经取代”将如下文所阐述定义。还应理解, 当在本文中使用时, 术语“基团 (group)”和“自由基 (radical)”可视为可互换的。本文可以使用冠词“一 (a/an)”来指代所述冠词的一个或多于一个 (即, 至少一个) 语法宾语。作为实例, “类似物”意指一个类似物或多于一个类似物。

[0121] 当列出值的范围时, 预期涵盖所述范围内的每一值和子范围。例如, “C₁₋₆烷基”旨在涵盖C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅和C₅₋₆烷基。

[0122] 如本文所用, “烷基”是指具有1至20个碳原子的直链或支链饱和烃基基团 (“C₁₋₂₀烷基”)。在一些实施方案中, 烷基具有1至10个碳原子 (“C₁₋₁₀烷基”)。在一些实施方案中, 烷

基具有1至9个碳原子 (“C₁₋₉烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至8个碳原子 (“C₁₋₈烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至7个碳原子 (“C₁₋₇烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至6个碳原子 (“C₁₋₆烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至5个碳原子 (“C₁₋₅烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至4个碳原子 (“C₁₋₄烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至3个碳原子 (“C₁₋₃烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至2个碳原子 (“C₁₋₂烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1个碳原子 (“C₁烷基”)。C₁₋₆烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、戊基、己基等。

[0123] 如本文所用,术语“杂烷基”是指其中至少一个碳原子已被O或S原子置换的“烷基”。杂烷基可以是例如-O-C₁-C₁₀烷基、-C₁-C₆亚烷基-O-C₁-C₆烷基或C₁-C₆亚烷基-OH基团。在某些实施方案中,“杂环烷基”可以是2-8元杂环烷基,指示杂环烷基含有2至8个选自自由碳、氧、氮和硫组成的群组的原子。在其他实施方案中,杂烷基可为2-6元、4-8元或5-8元杂烷基(其可含有例如1或2个选自氧和氮的群组的杂原子)。在某些实施方案中,杂烷基是“烷基”基团,其中1至3个碳原子已被氧原子置换。一种类型的杂环基是“烷氧基”。

[0124] 如本文所用,“烯基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳-碳双键(例如,1、2、3或4个碳-碳双键)和任选地一个或多个碳-碳三键(例如1、2、3或4个碳-碳三键)的直链或支链烃基基团 (“C₂₋₂₀烯基”)。在某些实施方案中,烯基不含任何三键。在一些实施方案中,烯基具有2至10个碳原子 (“C₂₋₁₀烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至9个碳原子 (“C₂₋₉烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至8个碳原子 (“C₂₋₈烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至7个碳原子 (“C₂₋₇烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至6个碳原子 (“C₂₋₆烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至5个碳原子 (“C₂₋₅烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至4个碳原子 (“C₂₋₄烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至3个碳原子 (“C₂₋₃烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2个碳原子 (“C₂烯基”)。一个或多个碳-碳双键可以处于内部(如在2-丁烯基中)或末端(如在1-丁烯基中)。C₂₋₄烯基的实例包括乙烯基(C₂)、1-丙烯基(C₃)、2-丙烯基(C₃)、1-丁烯基(C₄)、2-丁烯基(C₄)、丁二烯基(C₄)等。C₂₋₆烯基的实例包括前述C₂₋₄烯基以及戊基(C₅)、戊二烯基(C₅)、己烯基(C₆)等。烯基的另外实例包括庚烯基(C₇)、辛烯基(C₈)、辛三烯基(C₈)等。

[0125] 如本文所用,“炔基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳-碳三键(例如,1、2、3或4个碳-碳三键)和任选地一个或多个碳-碳双键(例如1、2、3或4个碳-碳双键)的直链或支链烃基基团 (“C₂₋₂₀炔基”)。在某些实施方案中,炔基不含任何双键。在一些实施方案中,炔基具有2至10个碳原子 (“C₂₋₁₀炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至9个碳原子 (“C₂₋₉炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至8个碳原子 (“C₂₋₈炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至7个碳原子 (“C₂₋₇炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至6个碳原子 (“C₂₋₆炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至5个碳原子 (“C₂₋₅炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至4个碳原子 (“C₂₋₄炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至3个碳原子 (“C₂₋₃炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2个碳原子 (“C₂炔基”)。一个或多个碳-碳三键可以处于内部(如在2-丁炔基中)或末端(如在1-丁炔基中)。C₂₋₄炔基的实例包括但不限于乙炔基(C₂)、1-丙炔基(C₃)、2-丙炔基(C₃)、1-丁炔基(C₄)、2-丁炔基(C₄)等。C₂₋₆炔基的实例包括前述C₂₋₄炔基以及戊炔基(C₅)、己炔基(C₆)等。炔基的其他实例包括庚炔基(C₇)、辛炔基(C₈)等。

[0126] 如本文所用,“亚烷基”、“亚烯基”和“亚炔基”分别指烷基、烯基和炔基的二价基

团。当为特定“亚烷基”、“亚烯基”或“亚炔基”提供碳的范围或数目时,应理解,所述范围或数目是指线性碳二价链中的碳的范围或数目。“亚烷基”、“亚烯基”和“亚炔基”可以经本文所述的一个或多个取代基取代或未经取代。

[0127] 如本文所用,“芳基”是指具有芳环系统中提供的6至14个环碳原子和零个杂原子的单环或多环(例如双环或三环) $4n+2$ 芳环系统(例如具有6、10或14个在环状阵列中共用的 π 电子)的基团(C_{6-14} 芳基)。在一些实施方案中,芳基具有六个环碳原子(C_6 芳基;例如苯基)。在一些实施方案中,芳基具有十个环碳原子(C_{10} 芳基;例如萘基,如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基具有十四个环碳原子(C_{14} 芳基;例如,蒽基)。“芳基”还包括环系统,其中如上文所定义的芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合,其中所述基团或连接点在芳基环上,并且在此类个例中,碳原子的数目继续表示所述芳基环系统中的碳原子的数目。典型芳基包括但不限于衍生自以下的基团:醋蒽烯(aceanthrylene)、萘烯(acenaphthylene)、醋菲烯(acephenanthrylene)、蒽、甘菊环、苯、屈(chrysene)、六苯并苯、荧蒽(fluoranthene)、苐、并六苯、己芬(hexaphene)、己二醇(hexalene)、不对称苯并二茚(as-indacene)、对称苯并二茚(s-indacene)、茚满、茚、蔡、并八苯、辛芬(octaphene)、辛搭烯(octalene)、卵苯(ovalene)、戊-2,4-二烯、并五苯、并环戊二烯、戊芬(pentaphene)、花(perylene)、丙烯合蔡(phenalene)、菲(phenanthrene)、苝(picene)、七曜烯(pleiadene)、苎(pyrene)、皮蒽(pyranthrene)、玉红省(rubicene)、苯并菲(triphenylene)及联三蔡(trinaphthalene)。尤其芳基包括苯基、蔡基、茚基以及四氢蔡基。

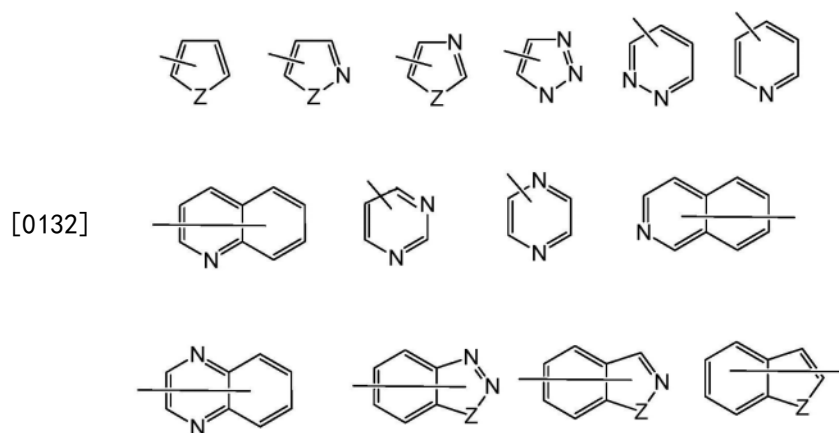
[0128] 如本文所用,“杂芳基”是指具有芳环系统中提供的环碳原子和1至4个杂原子的5-10元单环或双环 $4n+2$ 芳环系统(例如具有6或10个环状阵列中共用的电子),其中各杂原子独立地选自氮、氧及硫(“5-10元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中,在价数允许时,连接点可为碳或氮原子。杂芳基双环系统可包括一个或两个环中的一个或多个杂原子。“杂芳基”包括环系统,其中如上文所定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合,其中连接点在杂芳基环上,且在此类个例中,环成员的数目继续表示杂芳基环系统中环成员的数目。“杂芳基”还包括环系统,其中如上文所定义的杂芳基环与一个或多个芳基基团稠合,其中连接点在芳基环或杂芳基环上,并且在此类个例中,环成员的数目指定所稠合(芳基/杂芳基)环系统中的环成员的数目。其中一个环不含杂原子的双环杂芳基(例如吡啶基、喹啉基、咪唑基等),连接点可在任一环上,即携有杂原子的环(例如2-吡啶基)或不含杂原子的环(例如5-吡啶基)。

[0129] 在一些实施方案中,杂芳基是具有芳环系统中提供的环碳原子和1至4个环杂原子的5-10元芳环系统,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(例如“5-10元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是具有芳环系统中提供的环碳原子和1至4个环杂原子的5-8元芳环系统,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(例如“5-8元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是具有芳环系统中提供的环碳原子和1至4个环杂原子的5-6元芳环系统,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(例如“5-6元杂芳基”)。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1至3个环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1至2个环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1个环杂原子。

[0130] 含有一个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于吡咯基、呋喃基和噻吩基。含有

两个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。含有三个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于三唑基、噁二唑基和噻二唑基。含有四个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于四唑基。含有一个杂原子的示例性6元杂芳基包括但不限于吡啶基。含有两个杂原子的示例性6元杂芳基包括但不限于哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。含有三个或四个杂原子的示例性6元杂芳基分别包括但不限于三嗪基和四嗪基。含有一个杂原子的示例性7元杂芳基包括但不限于氮杂卓基、氧杂卓基和硫杂卓基。示例性5,6-双环杂芳基包括但不限于吡啶基、异吡啶基、吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吡啶嗪基和嘌呤基。示例性6,6-双环杂芳基包括但不限于萘啶基、喹啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹啉基。

[0131] 代表性杂芳基的实例包括以下各项：



[0133] 其中每个Z选自羰基、N、NR⁶⁵、O和S；且R⁶⁵独立地是氢、C₁-C₈烷基、C₃-C₁₀碳环基、4-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基和5-10元杂芳基。

[0134] 如本文所用，“碳环基”或“碳环”是指在非芳族环系统中具有3至10个环碳原子（“C₃₋₁₀碳环基”）和零个杂原子的非芳族环状烃基基团。在一些实施方案中，碳环基基团具有3至8个环碳原子（“C₃₋₈碳环基”）。在一些实施方案中，碳环基基团具有3至6个环碳原子（“C₃₋₆碳环基”）。在一些实施方案中，碳环基基团具有5至10个环碳原子（“C₅₋₁₀碳环基”）。示例性C₃₋₆碳环基基团包括但不限于环丙基（C₃）、环丁基（C₄）、环丁烯基（C₄）、环戊基（C₅）、环戊烯基（C₅）、环己基（C₆）、环己烯基（C₆）、环己二烯基（C₆）等。示例性C₃₋₈碳环基包括但不限于前述C₃₋₆碳环基以及环庚基（C₇）、环庚烯基（C₇）、环庚二烯基（C₇）、环庚三烯基（C₇）、环辛基（C₈）、环辛烯基（C₈）、双环[2.2.1]庚烯基（C₇）、双环[2.2.2]辛烯基（C₈）等。示例性C₃₋₁₀碳环基包括但不限于前述C₃₋₈碳环基以及环壬基（C₉）、环壬烯基（C₉）、环癸基（C₁₀）、环癸烯基（C₁₀）、八氢-1H-茚基（C₉）、十氢萘基（C₁₀）、螺[4.5]癸基（C₁₀）等。如前述实例所说明，在某些实施方案中，碳环基是单环（“单环碳环基”）或含有稠合、桥连或螺环系统，如双环系统（“双环碳环基”）且可是饱和或可部分不饱和的。“碳环基”还包括环系统，其中如上所定义的碳环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合，其中连接点在碳环基环上，且在此类个例中，碳的数目继续表示碳环系统中碳的数目。

[0135] 术语“环烷基”是指本文所提及的具有3至12个、3至8个、4至8个或4至6个碳的单价饱和环状、双环或桥连环状（例如金刚烷基）烃基，例如是衍生自环烷烃的“C₄₋₈环烷基”。示

例性环烷基包括但不限于环己烷、环戊烷、环丁烷和环丙烷。除非另外规定，否则环烷基任选地在一个或多个环位置处经以下取代：例如烷酰基、烷氧基、烷基、卤烷基、烯基、炔基、酰胺基、脒基、氨基、芳基、芳烷基、叠氮基、氨基甲酸酯基、碳酸酯基、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤烷基、杂芳基、杂环基、羟基、亚氨基、酮、硝基、磷酸酯基、膦酸基、亚膦酸基、硫酸酯基、硫酸根、磺酰氨基、磺酰基或硫羰基。环烷基可以与其他环烷基、芳基或杂环基稠合。在某些实施方案中，环烷基未经取代，即，其未经取代。

[0136] 如本文所用，“杂环基”或“杂环”是指具有环碳原子和1到4个环杂原子的3元到10元非芳族环系统的基团，其中每一杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅（“3-10元杂环基”）。在含有一个或多个氮原子的杂环基中，在价数允许时，连接点可为碳或氮原子。杂环基可以是单环（“单环杂环基”）或稠合、桥连或螺环系统，如双环系统（“双环杂环基”），并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。杂环基双环系统可包括一个或两个环中的一个或多个杂原子。“杂环基”还包括其中如上所定义的杂环基环与一个或多个碳环基稠合的环系统，其中连接点在碳环基或杂环基环上；或其中如上所定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环系统，其中连接点在杂环基环上，且在此类个例中，环成员的数目继续表示杂环基环系统中环成员的数目。

[0137] 在一些实施方案中，杂环基是具有环碳原子和1至4个环杂原子的5-10元非芳族环系统，其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅（“5-10元杂环基”）。在一些实施方案中，杂环基是具有环碳原子和1至4个环杂原子的5-8元非芳族环系统，其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫（“5-8元杂环基”）。在一些实施方案中，杂环基是具有环碳原子和1至4个环杂原子的5-6元非芳族环系统，其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫（“5-6元杂环基”）。在一些实施方案中，5-6元杂环基具有1至3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中，5-6元杂环基具有1至2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中，5-6元杂环基具有一个选自氮、氧和硫的环杂原子。

[0138] 含有一个杂原子的示例性3元杂环基包括但不限于氮杂环丙烯基(azirdinyl)、环氧乙烷基(oxiranyl)、硫杂环丙烷基(thiorenlyl)。含有一个杂原子的示例性4元杂环基包括但不限于氮杂环丁烷基(azetidinyll)、氧杂环丁烷基(oxetanyll)和硫杂环丁烷基(thietanyll)。含有一个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。含有两个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于二氧杂环戊烷基(dioxolanyll)、氧硫杂环戊烷基(oxasulfuranyll)、二硫杂环戊烷基(disulfuranyll)和噁唑烷-2-酮。含有三个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。含有一个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和噻烷基(thianlyl)。含有两个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于哌嗪基、吗啉基、二噻烷基、二氧杂环己烷基(dioxanyll)。含有两个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于三氮杂环己烷基(triazinanyll)。含有一个杂原子的示例性7元杂环基包括但不限于氮杂环庚烷基(azepanyll)、氧杂环庚烷基(oxepanyll)和硫杂环庚烷基(thiepanyll)。含有一个杂原子的示例性8元杂环基包括但不限于氮杂环辛基(azocanyll)、氧杂环辛基(oxecanyll)和硫杂环辛基(thiocanyll)。与C₆芳基环(在本文中也称为5,6-双环杂环)稠合的示例性5元杂环基包括但不限于吡啶基、异吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基等。与

芳基环(在本文中也称为6,6-双环杂环)耦合的示例性6元杂环基包括但不限于四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0139] 当用于描述化合物或存在于化合物上的基团时,“杂(hetero)”是指所述化合物或基团中的一个或多个碳原子已经被氮、氧或硫原子置换。杂可以应用于上述任何烃基基团,如烷基,例如杂环烷基;碳环基,例如杂环基;芳基,例如杂芳基;以及具有1至5个,特别是1至3个杂原子的类似基团。

[0140] 如本文所用,“氰基”是指-CN。

[0141] 如本文所用,“卤代”或“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。在某些实施方案中,卤代基团是氟或氯。

[0142] 如本文所用,“卤烷基”是指经一个或多个卤素原子取代的烷基。

[0143] 如本文所用,“硝基”是指-NO₂。

[0144] 如本文所用,“氧代”是指-C=O。

[0145] 一般来说,无论是否在术语“任选地”之前,术语“经取代”都是指存在于基团(例如碳或氮原子)上的至少一个氢经可容许的取代基置换,例如取代后产生稳定化合物的取代基,所述稳定化合物例如是不会如通过重排、环化、消除或其他反应自发地发生转型的化合物。除非另外指明,否则“经取代”基团在所述基团的一个或多个可取代位置处具有取代基,且当在任何既定结构中的一个以上位置经取代时,取代基在每一位置处相同或不同。

[0146] 在价数允许时,氮原子可经取代或未经取代,且包括初级、二级、三级和四级氮原子。示例性氮原子取代物包括但不限于:氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或两个连接到氮原子的R^{cc}基团结合形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地经0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代,并且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}是如上文所定义。

[0147] 这些和其他示例性取代基更详细地描述在具体实施方式、实施例和权利要求中。本发明不旨在以任何方式受上述取代基的示例性列表的限制。

[0148] 其他定义

[0149] 术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适合用于与人和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应等,并与合理的利益/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐是本领域众所周知的。例如,Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19中详细描述了药学上可接受的盐。本发明的化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机和有机酸和碱的那些盐。药学上可接受的无毒性酸加成盐的实例是氨基与无机酸(例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和过氯酸)或有机酸(例如乙酸、草酸、顺丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸或丙二酸)形成的盐,或通过使用所属领域中所用的其他方法(例如离子交换)形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳

糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟碱酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、丁二酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。衍生自适当碱的药学上可接受的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性的碱金属盐或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。适当时,其他药学上可接受的盐包括使用如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根以及芳基磺酸根等平衡离子形成的无毒铵、季铵以及胺阳离子。

[0150] 如本文所用,考虑施用的“受试者”包括但不限于人类(即,任何年龄组的男性或女性,例如儿童受试者(例如,婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如,年轻人、中年人或老年人))和/或非人类动物,例如哺乳动物,如灵长类动物(例如,食蟹猴、恒河猴)、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿动物、猫和/或狗。在某些实施方案中,受试者是人类。在某些实施方案中,受试者是非人动物。术语“人类”、“患者”和“受试者”在本文中可互换使用。

[0151] 疾病、病症和病状在本文中可互换使用。

[0152] 如本文所用,并且除非另有说明,否则术语“治疗(treat/treating/treatment)”涵盖在受试者罹患指定疾病、病症或病状时发生的动作,所述动作降低疾病、病症或病状的严重性,或者延缓或减缓疾病、病症或病状的进展(也称为“治疗性处理”)。

[0153] 一般来说,化合物的“有效量”是指足以引发所需生物反应的量。如所属领域的一般技术人员应了解,本发明的化合物的有效量可取决于例如以下的因素而变化:预期生物端点、化合物的药物动力学、正治疗的疾病、施用模式以及个体的年龄、体重、健康和状况。

[0154] 如本文中使用的,且除非另外指出,否则化合物的“治疗有效量”是这样的量:其足以在疾病、障碍或病症的治疗中提供治疗益处,或延迟或最小化与疾病、障碍或病症相关的一种或多种症状。化合物的治疗有效量是指单独的或与其他疗法组合的治疗剂的量,其在疾病、障碍或病症的治疗中提供治疗益处。术语“治疗有效量”可以包括这样的量:其改善总体治疗,减少或避免疾病或病症的症状或起因,或增强另一种治疗剂的治疗效果。

[0155] 在替代实施方案中,本发明涵盖本发明化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的组合物是在受试者开始罹患指定疾病、病症或病状之前作为预防剂施用。如本文所用,“预防性治疗”涵盖在受试者开始罹患指定疾病、病症或病状之前发生的动作。如本文所用并且除非另外规定,否则化合物的“预防有效量”是足以预防疾病、病症或病状或一种或多种与所述疾病、病症或病状相关的症状或预防其复发的量。预防性有效量的化合物意指单独或与其他药剂组合的治疗剂的量,其在预防疾病、病症或状况中提供预防性益处。术语“预防有效量”可以涵盖改善总体预防或增强另一种预防剂的预防功效的量。

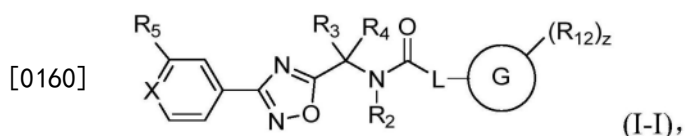
[0156] 如本文所用,“与KCNT1中的功能获得性突变相关的疾病或病状”是指与KCNT1中的突变相关、部分或完全由KCNT1中突变引起或具有部分或完全由KCNT1中的突变引起的一种或多种症状的疾病或病状,所述突变导致功能获得性表型,即由KCNT1编码的钾通道的活性增加,导致全细胞电流增加。

[0157] 如本文所用,“功能获得性突变”是KCNT1中的突变,其导致由KCNT1编码的钾通道的活性增加。可通过例如离子通量分析或电生理学(例如,使用全细胞膜片钳技术)评估活性。通常,与由野生型KCNT1编码的钾通道的活性相比,功能获得性突变导致至少或约

20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、125%、150%、175%、200%、225%、250%、275%、300%、325%、350%、375%、400%或更多的增加。

[0158] 化合物和组合物

[0159] 在一个方面,本发明的特征在于式 (I-I) 的化合物:



[0161] 或其药学上可接受的盐,其中

[0162] L是键或C₁₋₆烷基;

[0163] X是CH或N,其中,如果X是CH,则CH的氢可以被R₅取代;

[0164] G选自由以下组成的群组:苯基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂环基和5-10元杂芳基;

[0165] R₂是氢;

[0166] R₃是任选被C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基;

[0167] R₄是氢;

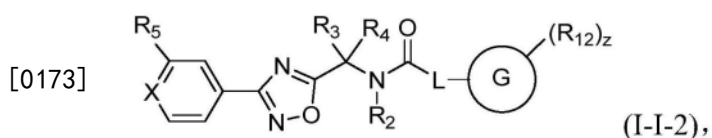
[0168] R₅各自独立地选自由以下组成的群组:卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基和C₃₋₁₀环烷基;

[0169] R₆各自独立地选自氢或C₁₋₆烷基;

[0170] R₁₂各自独立地选自由以下组成的群组:卤素、氰基、羟基、氧代、-S(O)₂(C₁₋₆烷基)、-S(O)₂(C₃₋₆环烷基)、-C(O)C₁₋₆烷基、-C(O)N(R₆)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₁₀环烷基和苯基;并且

[0171] z是0、1、2、3或4。

[0172] 在另一方面,本发明的特征在于式 (I-I-2) 的化合物:



[0174] 或其药学上可接受的盐,其中

[0175] L是键或C₁₋₆烷基;

[0176] X是CH或N,其中,如果X是CH,则CH的氢可以被R₅取代;

[0177] G选自由以下组成的群组:苯基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂环基和5-10元杂芳基;条件是G不是吡啶基;

[0178] R₂是氢;

[0179] R₃是任选被C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基;

[0180] R₄是氢;

[0181] R₅各自独立地选自由以下组成的群组:卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基和C₃₋₁₀环烷基;

[0182] R₆各自独立地选自氢或C₁₋₆烷基;

[0183] R₁₂各自独立地选自由以下组成的群组:卤素、氰基、羟基、氧代、-S(O)₂(C₁₋₆烷基)、-S(O)₂(C₃₋₆环烷基)、-C(O)C₁₋₆烷基、-C(O)N(R₆)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₁₀环烷基和苯基;并且

[0184] z 是 0、1、2、3 或 4。

[0185] 在式 (I-I) 或 (I-I-2) 的一些实施方案中, R_5 选自由以下组成的群组: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-10} 环烷基。例如, R_5 是 -F、-CF₃、环丙基、-OCH₂CH₃ 或 -OCH(CH₃)₃。在式 (I-I) 或 (I-I-2) 的一些实施方案中, R_5 是 -F。在式 (I-I) 或 (I-I-2) 的一些实施方案中, R_5 是 -CF₃。在式 (I-I) 或 (I-I-2) 的一些实施方案中, R_5 是环丙基。

[0186] 在式 (I-I) 或 (I-I-2) 的一些实施方案中, R_3 是甲基或乙基。在式 (I-I) 或 (I-I-2) 的一些实施方案中, R_3 是甲基。在式 (I-I) 或 (I-I-2) 的一些实施方案中, R_3 是乙基。

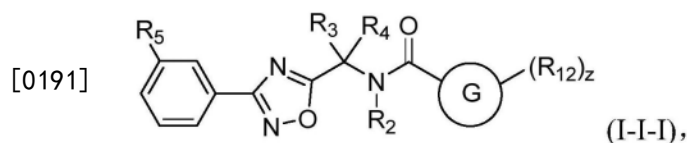
[0187] 在式 (I-I) 或 (I-I-2) 的一些实施方案中, G 选自由以下组成的群组: 苯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、四氢吡喃基、噻吩基、异噻唑基、异噻唑基、哒嗪基、哌啶基、吡咯烷基、三唑基、苯并噻吩基、嘧啶基、双环[2.2.2]辛基、双环



[0188] 在式 (I-I) 或 (I-I-2) 的一些实施方案中, z 是 0、1 或 2。例如 z 是 0。在另一个实例中, z 是 1 或 2。

[0189] 在式 (I-I) 或 (I-I-2) 的一些实施方案中, R_{12} 各自独立地选自由以下组成的群组: 卤素、氰基、羟基、氧代、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂CH₂CH₃、-S(O)₂(环丙基)、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-C(O)N(CH₃)₂、甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基、-CF₃、-OCF₃、-OCH₃、环丙基、环丙基和苯基。在式 (I-I) 或 (I-I-2) 的一些实施方案中, R_{12} 各自独立地选自由以下组成的群组: -F、-Cl、-Br、-CF₃、氰基、氧代、甲基和乙基。在式 (I-I) 或 (I-I-2) 的一些实施方案中, R_{12} 各自独立地选自由以下组成的群组: 甲基、乙基、苯基和 -CF₃。

[0190] 在另一方面, 本发明的特征在于式 I-I-I 的化合物:



[0192] 或其药学上可接受的盐, 其中

[0193] G 选自由以下组成的群组: 苯基、在杂环基环中包含至少一个不饱和键的 5-10 元杂环基和 5-10 元杂芳基;

[0194] R_2 是氢;

[0195] R_3 是任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基;

[0196] R_4 是氢;

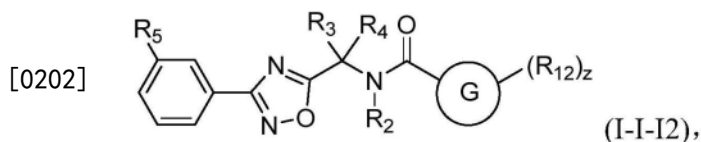
[0197] R_5 选自由以下组成的群组: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基和 C_{3-10} 环烷基;

[0198] R_6 各自独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基;

[0199] R_{12} 各自独立地选自由以下组成的群组: 卤素、氰基、羟基、氧代、-S(O)₂(C_{1-6} 烷基)、-S(O)₂(C_{3-6} 环烷基)、-C(O) C_{1-6} 烷基、-C(O)N(R_6)₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-10} 环烷基和苯基; 并且

[0200] z 是 0、1、2、3 或 4。

[0201] 在另一方面, 本发明的特征在于式 I-I-I2 的化合物:



[0203] 或其药学上可接受的盐,其中

[0204] G选自由以下组成的群组:苯基、在杂环基环中包含至少一个不饱和键的5-10元杂环基和5-10元杂芳基;

[0205] R_2 是氢;

[0206] R_3 是任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基;

[0207] R_4 是氢;

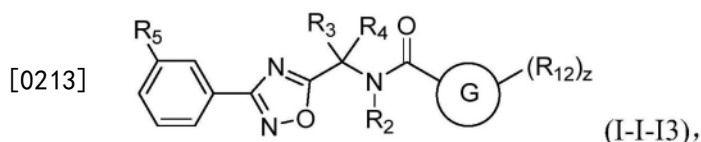
[0208] R_5 是卤素;

[0209] R_6 各自独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基;

[0210] R_{12} 各自独立地选自由以下组成的群组:卤素、氰基、羟基、氧代、 $-S(O)_2$ (C_{1-6} 烷基)、 $-S(O)_2$ (C_{3-6} 环烷基)、 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)N(R_6)_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-10} 环烷基和苯基;并且

[0211] z 是0、1、2、3或4。

[0212] 在另一方面,本发明的特征在于式I-I-I3的化合物:



[0214] 或其药学上可接受的盐,其中

[0215] G选自由以下组成的群组:苯基、在杂环基环中包含至少一个不饱和键的5-10元杂环基和5-10元杂芳基;条件是G不是吡唑基;

[0216] R_2 是氢;

[0217] R_3 是任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基;

[0218] R_4 是氢;

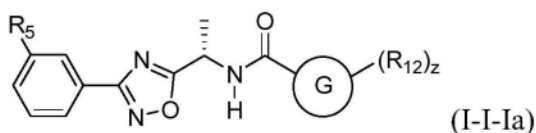
[0219] R_5 是卤素;

[0220] R_6 各自独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基;

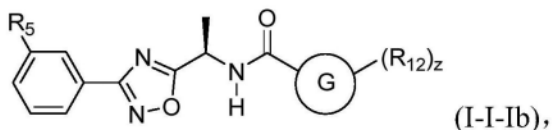
[0221] R_{12} 各自独立地选自由以下组成的群组:卤素、氰基、羟基、氧代、 $-S(O)_2$ (C_{1-6} 烷基)、 $-S(O)_2$ (C_{3-6} 环烷基)、 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)N(R_6)_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-10} 环烷基和苯基;并且

[0222] z 是0、1、2、3或4。

[0223] 在一些实施方案中,式I-I-I、I-I-I2或I-I-I3的化合物是式I-I-Ia或式I-I-Ib的化合物:



[0224]

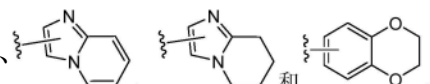


[0225] 或其药学上可接受的盐。

[0226] 在式 (I-I-I) 、(I-I-I2) 、(I-I-I3) 、(I-I-Ia) 或 (I-I-Ib) 的一些实施方案中, R_5 选自由以下组成的群组: 卤素、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-10} 环烷基。例如, R_5 是 -F、-CF₃、环丙基、-OCH₂CH₃ 或 -OCH(CH₃)₃。在式 (I-I-I) 、(I-I-I2) 、(I-I-I3) 、(I-I-Ia) 或 (I-I-Ib) 的一些实施方案中, R_5 是卤素。在式 (I-I-I) 、(I-I-I2) 、(I-I-I3) 、(I-I-Ia) 或 (I-I-Ib) 的一些实施方案中, R_5 是 -F。

[0227] 在式 (I-I-I) 、(I-I-I2) 、(I-I-I3) 、(I-I-Ia) 或 (I-I-Ib) 的一些实施方案中, R_3 是甲基或乙基。在式 (I-I-I) 、(I-I-I2) 或 (I-I-I3) 的一些实施方案中, R_3 是甲基。在式 (I-I-I) 、(I-I-I2) 或 (I-I-I3) 的一些实施方案中, R_3 是乙基。

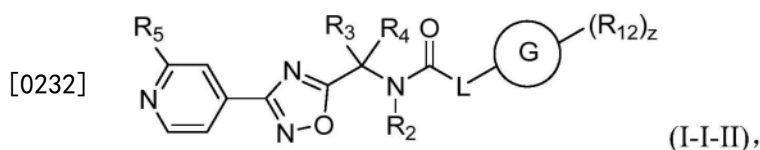
[0228] 在式 (I-I-I) 、(I-I-I2) 、(I-I-I3) 、(I-I-Ia) 或 (I-I-Ib) 的一些实施方案中, G 选自由以下组成的群组: 苯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、四氢吡喃基、噻吩基、异噻唑基、异噻唑基、哒嗪基、哌啶基、吡咯烷基、三唑基、苯并噻吩基、嘧啶基、双

环[2.2.2]辛基、双环[1.1.1]戊基、螺[2.4]庚基、螺[3.3]庚基、和

[0229] 在式 (I-I-I) 、(I-I-I2) 、(I-I-I3) 、(I-I-Ia) 或 (I-I-Ib) 的一些实施方案中, z 是 0、1 或 2。例如 z 是 0。在另一个实例中, z 是 1 或 2。在式 (I-I-I) 、(I-I-I2) 、(I-I-I3) 、(I-I-Ia) 或 (I-I-Ib) 的一些实施方案中, z 是 1。在式 (I-I-I) 、(I-I-I2) 、(I-I-I3) 、(I-I-Ia) 或 (I-I-Ib) 的一些实施方案中, z 是 2。

[0230] 在式 (I-I-I) 、(I-I-I2) 、(I-I-I3) 、(I-I-Ia) 或 (I-I-Ib) 的一些实施方案中, R_{12} 各自独立地选自由以下组成的群组: 卤素、氰基、羟基、氧代、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂CH₂CH₃、-S(O)₂(环丙基)、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-C(O)N(CH₃)₂、甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基、-CF₃、-OCF₃、-OCH₃、环丙基、环丙基和苯基。在式 (I-I-I) 、(I-I-I2) 、(I-I-I3) 、(I-I-Ia) 或 (I-I-Ib) 的一些实施方案中, R_{12} 各自独立地选自由以下组成的群组: -F、-Cl、-Br、-CF₃、氰基、氧代、甲基、苯基和乙基。在式 (I-I-I) 、(I-I-I2) 、(I-I-I3) 、(I-I-Ia) 或 (I-I-Ib) 的一些实施方案中, R_{12} 各自独立地选自由以下组成的群组: -F、-Cl、-Br、-CF₃、氰基、氧代、甲基和乙基。在式 (I-I-I) 、(I-I-I2) 、(I-I-I3) 、(I-I-Ia) 或 (I-I-Ib) 的一些实施方案中, R_{12} 各自独立地选自由以下组成的群组: 甲基、乙基、苯基和 -CF₃。

[0231] 本发明还提供了式 I-I-II 的化合物:



[0233] 或其药学上可接受的盐, 其中

[0234] L是键或C₁₋₆烷基；

[0235] G选自由以下组成的群组：苯基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂环基和5-10元杂芳基；

[0236] R₂是氢；

[0237] R₃是任选被C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基；

[0238] R₄是氢；

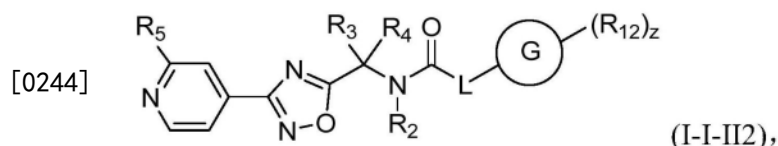
[0239] R₅选自由以下组成的群组：卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基和C₃₋₁₀环烷基；

[0240] R₆各自独立地选自氢或C₁₋₆烷基；

[0241] R₁₂各自独立地选自由以下组成的群组：卤素、氰基、羟基、氧代、-S(O)₂(C₁₋₆烷基)、-S(O)₂(C₃₋₆环烷基)、-C(O)C₁₋₆烷基、-C(O)N(R₆)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₁₀环烷基和苯基；并且

[0242] z是0、1、2、3或4。

[0243] 另一方面，本发明还提供了式I-I-II2的化合物：



[0245] 或其药学上可接受的盐，其中

[0246] L是键或C₁₋₆烷基；

[0247] G选自由以下组成的群组：苯基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂环基和5-10元杂芳基；条件是G不是吡唑基；

[0248] R₂是氢；

[0249] R₃是任选被C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基；

[0250] R₄是氢；

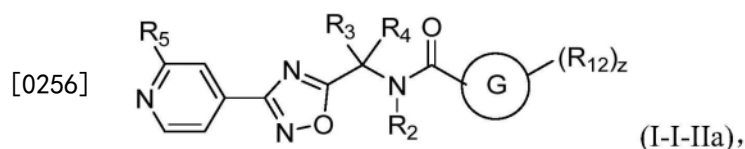
[0251] R₅选自由以下组成的群组：卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基和C₃₋₁₀环烷基；

[0252] R₆各自独立地选自氢或C₁₋₆烷基；

[0253] R₁₂各自独立地选自由以下组成的群组：卤素、氰基、羟基、氧代、-S(O)₂(C₁₋₆烷基)、-S(O)₂(C₃₋₆环烷基)、-C(O)C₁₋₆烷基、-C(O)N(R₆)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₁₀环烷基和苯基；并且

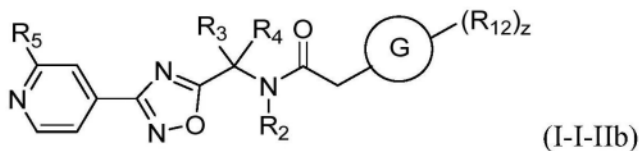
[0254] z是0、1、2、3或4。

[0255] 在一些实施方案中，化合物是式I-I-IIa的化合物：

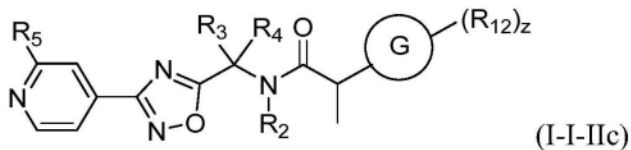


[0257] 或其药学上可接受的盐。

[0258] 在一些实施方案中，化合物是式I-I-IIb或式I-I-IIc的化合物：

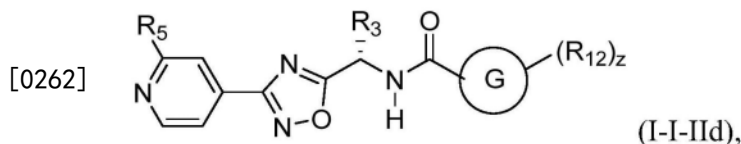


[0259]



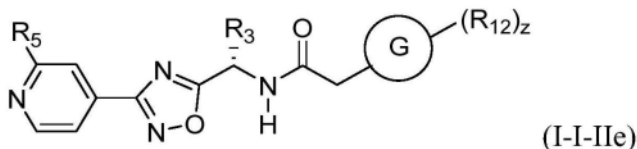
[0260] 或其药学上可接受的盐。

[0261] 在一些实施方案中,化合物是式I-I-IIId的化合物:

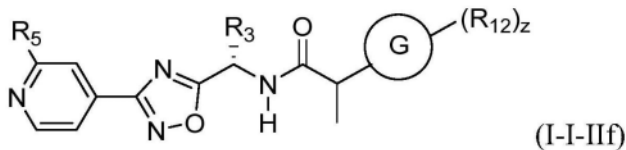


[0263] 或其药学上可接受的盐。

[0264] 在一些实施方案中,化合物是式I-I-IIe或式I-I-IIIf的化合物:



[0265]

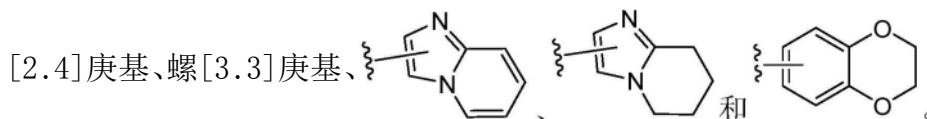


[0266] 或其药学上可接受的盐。

[0267] 在式(I-I-II)、(I-I-II2)、(I-I-IIa)、(I-I-IIb)、(I-I-IIc)、(I-I-IIId)、(I-I-IIe)或(I-I-IIIf)的一些实施方案中, R_5 选自由以下组成的群组:卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-10} 环烷基。例如, R_5 是-F、-CF₃、环丙基、-OCH₂CH₃或-OCH(CH₃)₃。

[0268] 在式(I-I-II)、(I-I-II2)、(I-I-IIa)、(I-I-IIb)、(I-I-IIc)、(I-I-IIId)、(I-I-IIe)或(I-I-IIIf)的一些实施方案中, R_3 是甲基或乙基。

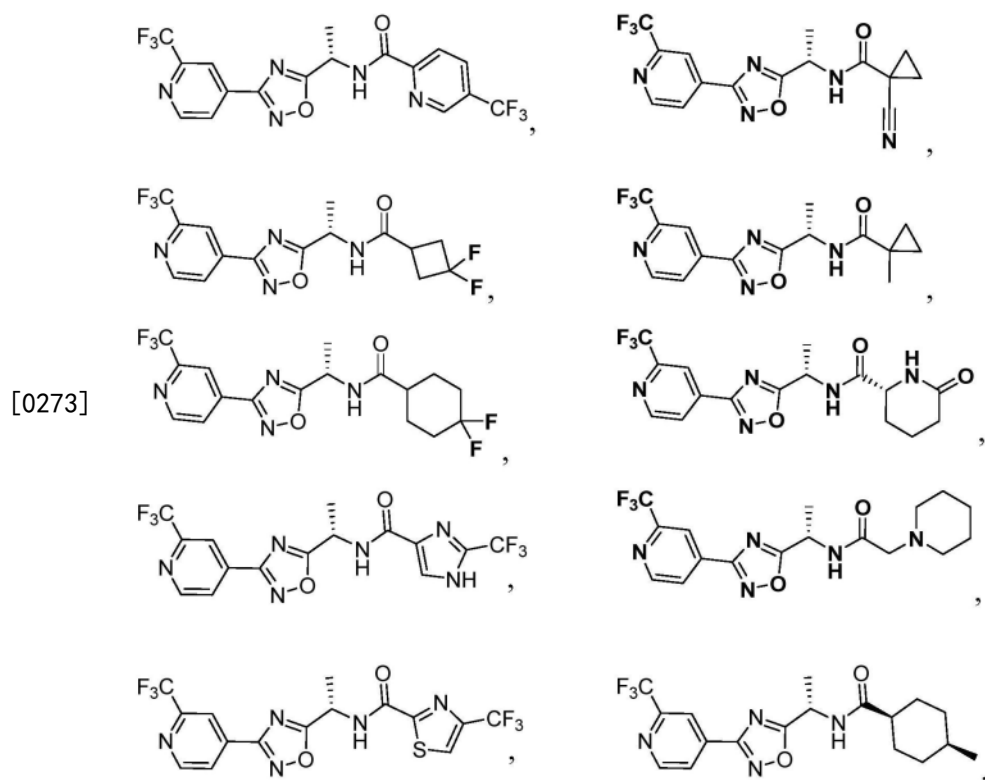
[0269] 在式(I-I-II)、(I-I-II2)、(I-I-IIa)、(I-I-IIb)、(I-I-IIc)、(I-I-IIId)、(I-I-IIe)或(I-I-IIIf)的一些实施方案中,G选自由以下组成的群组:苯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、四氢吡喃基、噻吩基、异噻唑基、异噻唑基、哒嗪基、哌啶基、吡咯烷基、三唑基、苯并噻吩基、嘧啶基、双环[2.2.2]辛基、双环[1.1.1]戊基、螺

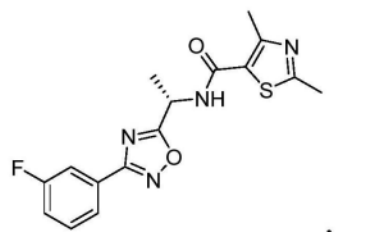
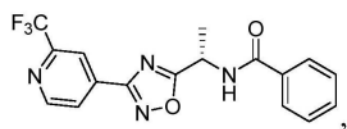
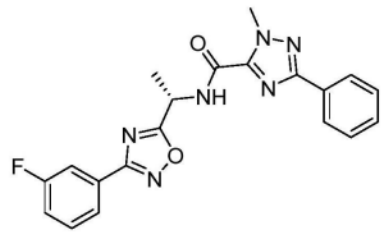
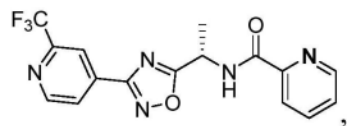
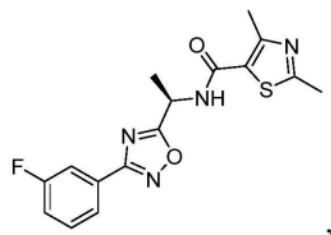
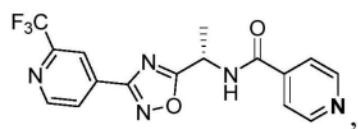


[0270] 在式(I-I-II)、(I-I-II2)、(I-I-IIa)、(I-I-IIb)、(I-I-IIc)、(I-I-IIId)、(I-I-IIe)或(I-I-IIIf)的一些实施方案中,z是0、1或2。例如z是0。在另一个实例中,z是1或2。在式(I-I-II)、(I-I-II2)、(I-I-IIa)、(I-I-IIb)、(I-I-IIc)、(I-I-IIId)、(I-I-IIe)或(I-I-IIIf)的一些实施方案中,z是1。在式(I-I-II)、(I-I-II2)、(I-I-IIa)、(I-I-IIb)、(I-I-IIc)、(I-I-IIId)、(I-I-IIe)或(I-I-IIIf)的一些实施方案中,z是2。

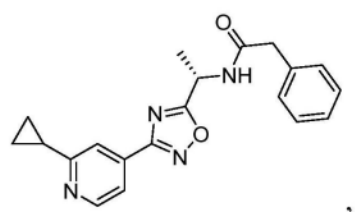
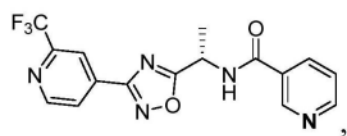
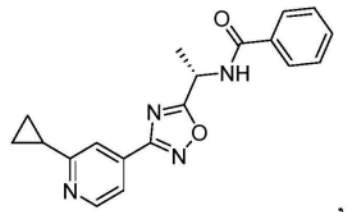
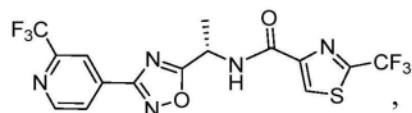
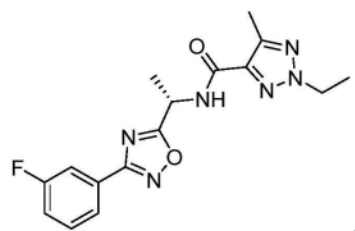
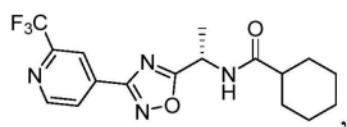
[0271] 在式(I-I-II)、(I-I-II2)、(I-I-IIa)、(I-I-IIb)、(I-I-IIc)、(I-I-IIId)、(I-I-IIe)或(I-I-IIf)的一些实施方案中, R_{12} 各自独立地选自由以下组成的群组:卤素、氰基、羟基、氧代、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2$ (环丙基)、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、环丙基、环丙基和苯基。在式(I-I-II)、(I-I-II2)、(I-I-IIa)、(I-I-IIb)、(I-I-IIc)、(I-I-IIId)、(I-I-IIe)或(I-I-IIf)的一些实施方案中, R_{12} 各自独立地选自由以下组成的群组: $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CF_3$ 、氰基、氧代、甲基和乙基。在式(I-I-II)、(I-I-II2)、(I-I-IIa)、(I-I-IIb)、(I-I-IIc)、(I-I-IIId)、(I-I-IIe)或(I-I-IIf)的一些实施方案中, R_{12} 各自独立地选自由以下组成的群组:甲基、乙基、苯基和 $-CF_3$ 。

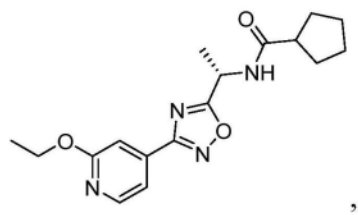
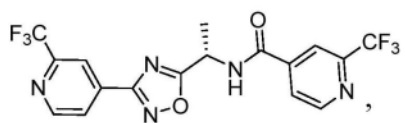
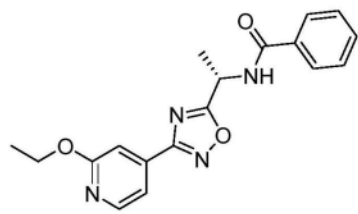
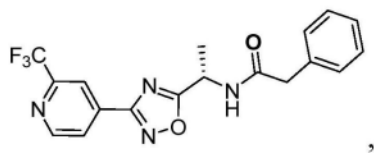
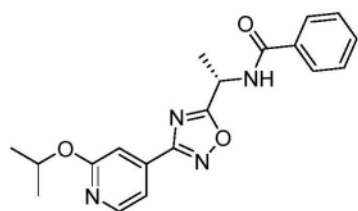
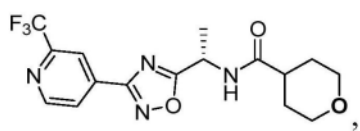
[0272] 在式I-I的一些实施方案中,化合物选自由以下组成的群组:



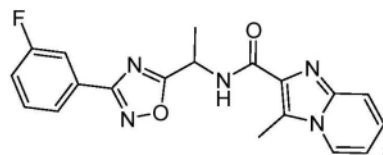
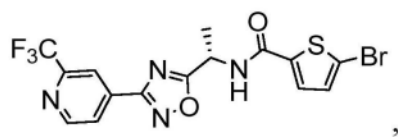
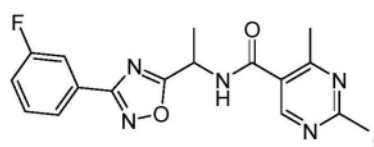
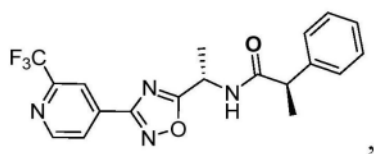
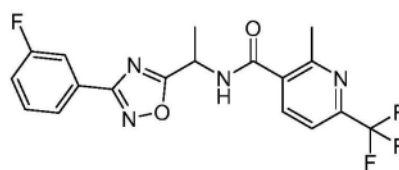
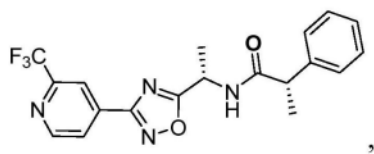
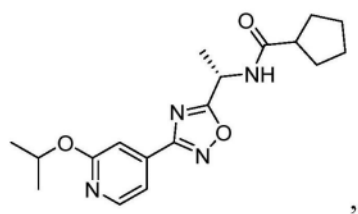
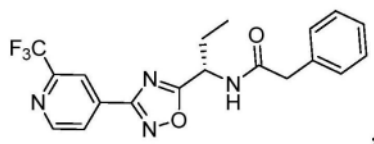


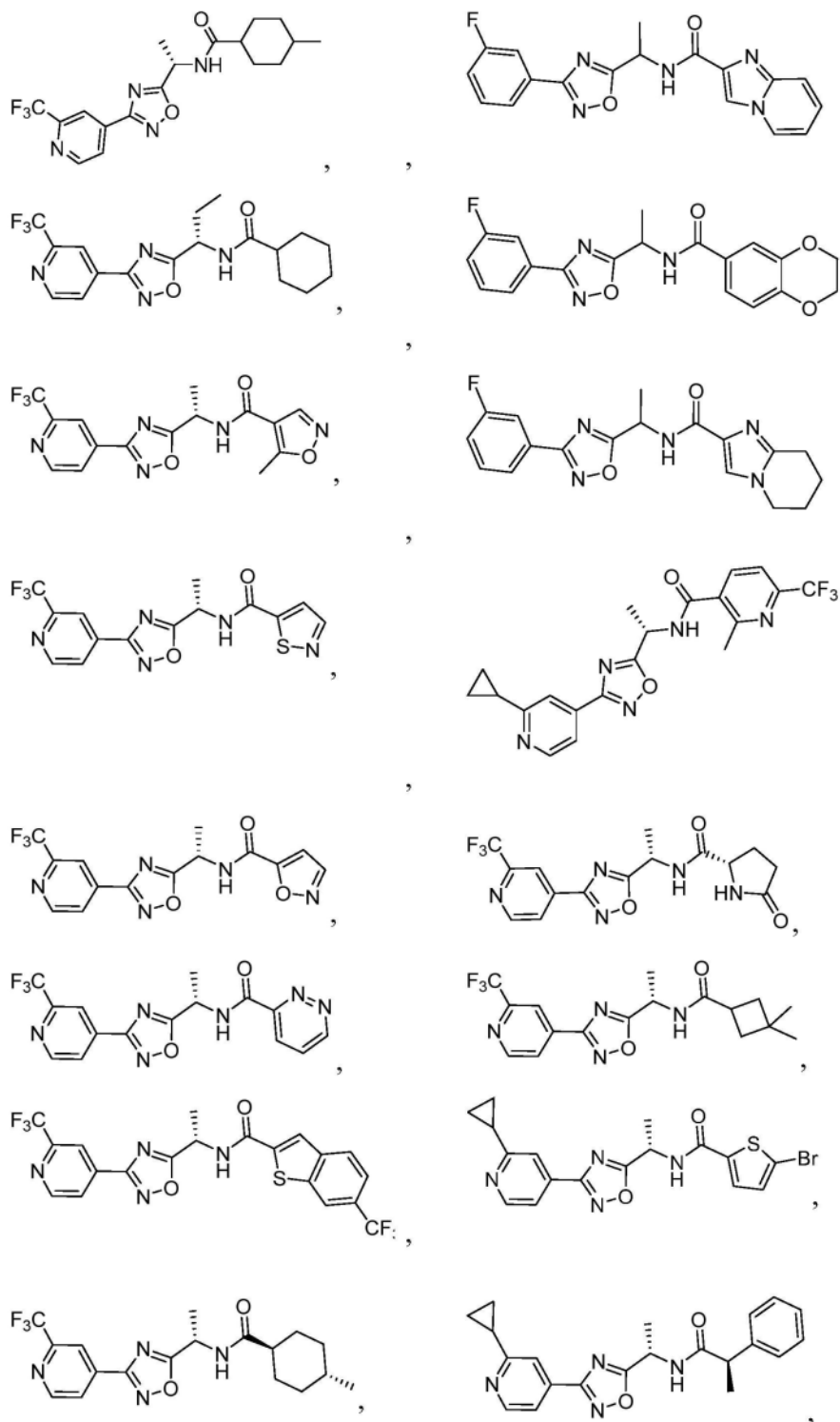
[0274]

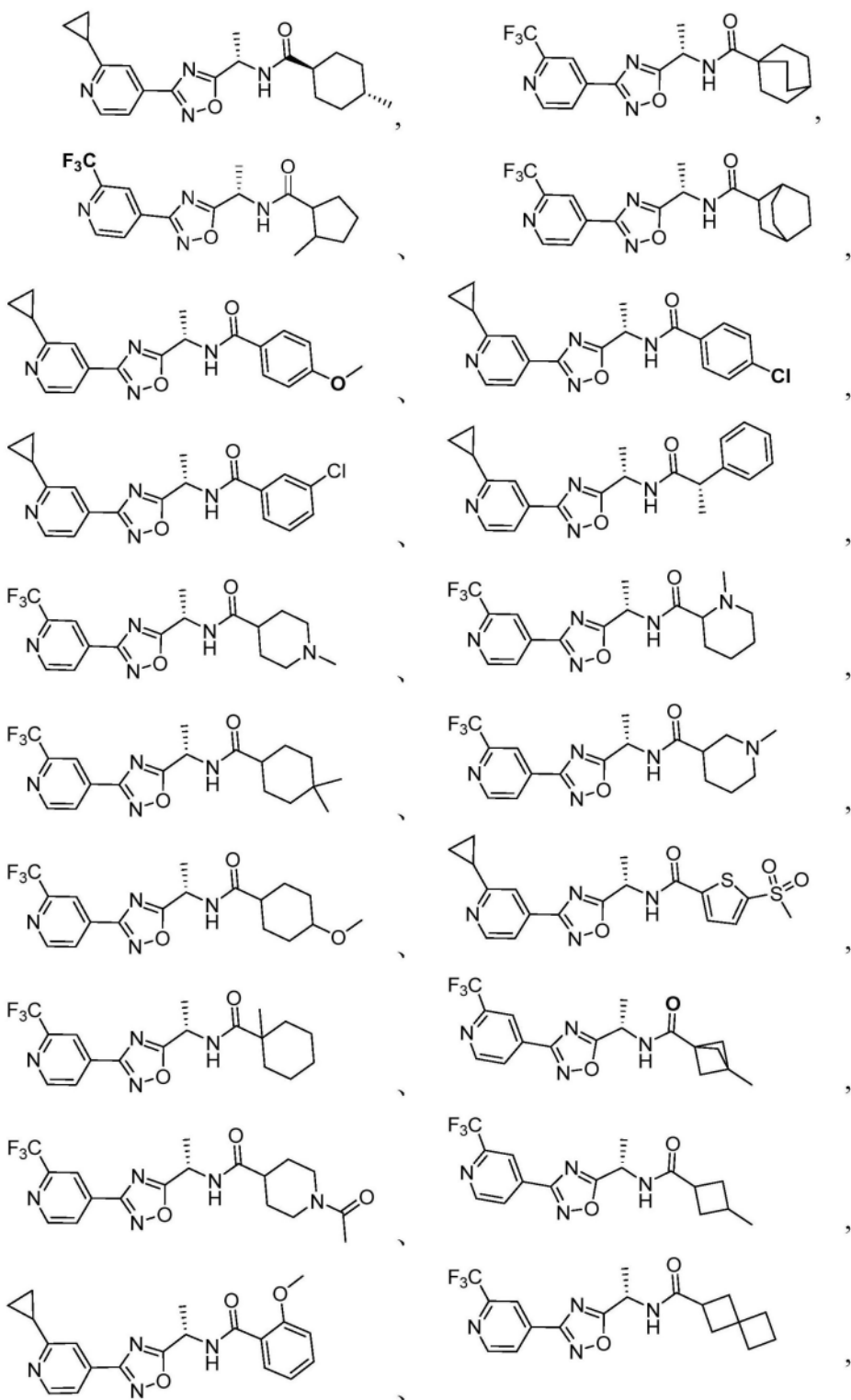




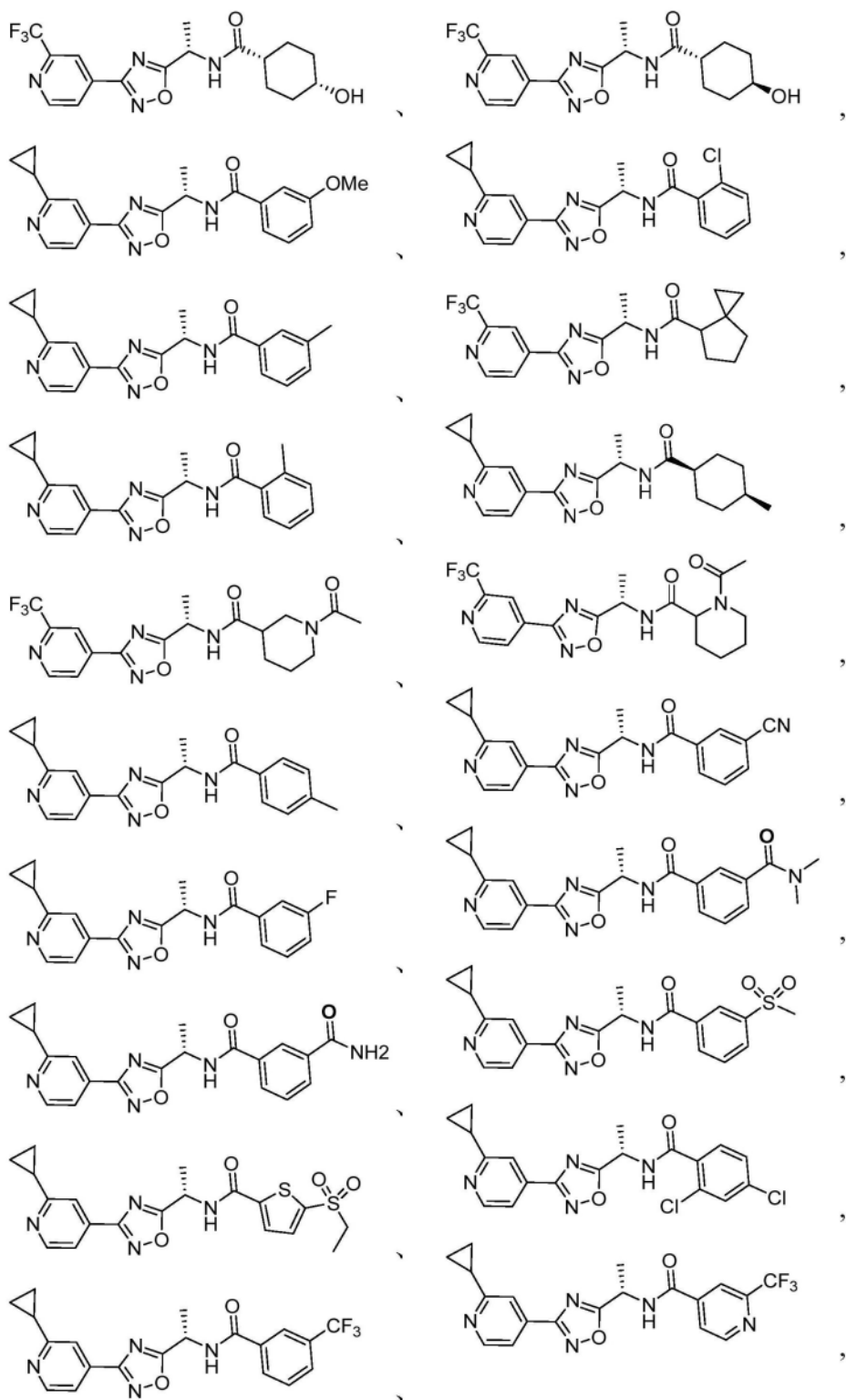
[0275]

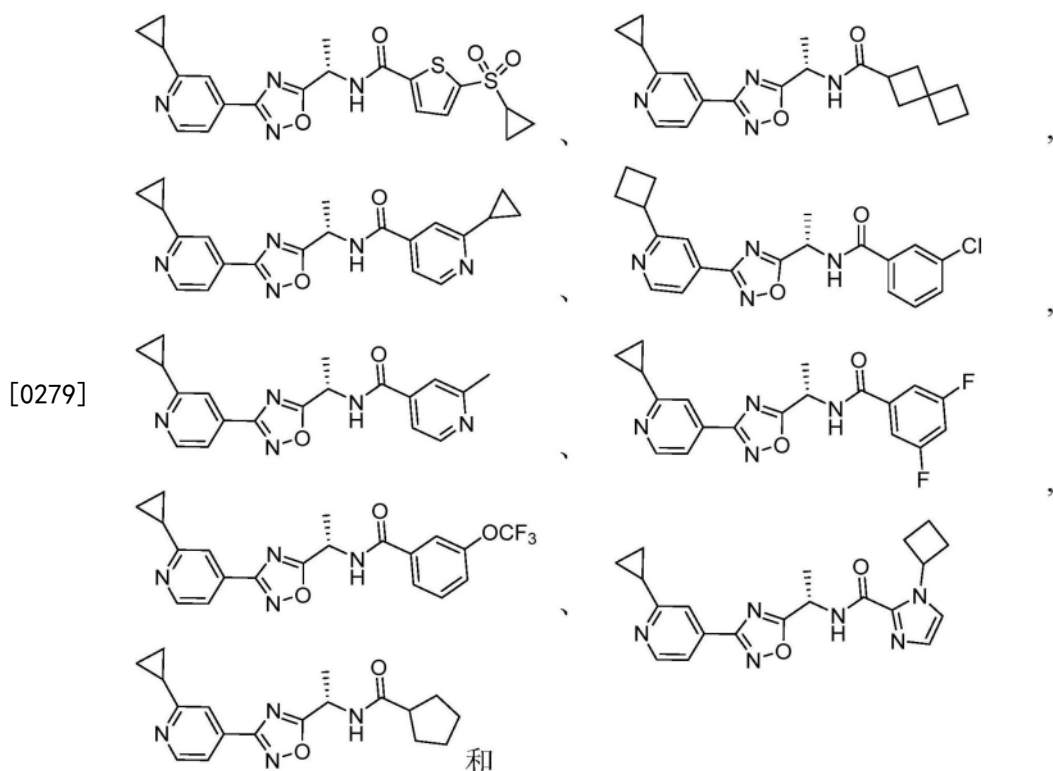






[0278]

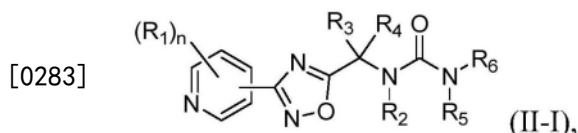




[0280] 或其药学上可接受的盐。

[0281] 在另一方面,本文提供了一种药物组合物,其包括本文公开的化合物(例如式(I-I)、(I-I-I)或(I-I-II)(例如(I-I-Ia)、(I-I-Ib)、(I-I-IIa)、(I-I-IIb)、(I-I-IIc)、(I-I-IId)、(I-I-IIe)或(I-I-IIf)的化合物)或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

[0282] 在另一方面,本发明的特征在于式(II-I)的化合物:



[0284] 或其药学上可接受的盐,其中

[0285] R_1 各自独立地是卤素、-CN、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、苯基、3-10元杂芳基或3-10元杂环基;

[0286] R_2 是氢或 C_{1-4} 烷基;

[0287] R_3 是任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基;

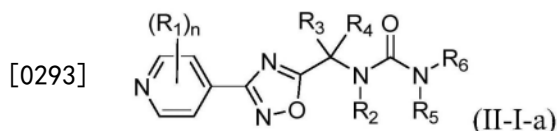
[0288] R_4 是氢或任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基;

[0289] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、苯基或3-10元杂环基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、苯基、3-10元杂芳基或3-10元杂环基可以任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂芳基或3-10元杂环基取代;其中 R_5 和 R_6 不都是氢;或

[0290] R_5 和 R_6 可以与连接到 R_5 和 R_6 的氮一起形成任选被一个或多个卤素、-CN、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、芳基、 C_{3-10} 环烷基或3-10元杂环基取代的3-10元杂环基环;并且

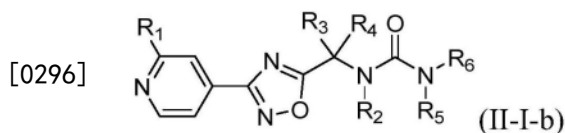
[0291] n 是1或2。

[0292] 在式II-I的一些实施方案中,式II-I的化合物是式II-I-a的化合物:



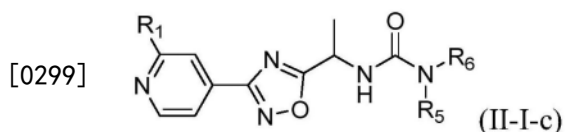
[0294] 或其药学上可接受的盐。

[0295] 在式II-I的一些实施方案中,式II-I的化合物是式II-I-b的化合物:



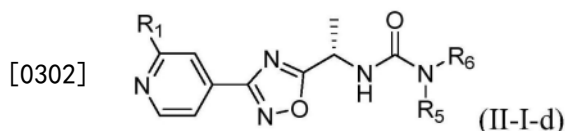
[0297] 或其药学上可接受的盐。

[0298] 在式II-I的一些实施方案中,式II-I的化合物是式II-I-c的化合物:



[0300] 或其药学上可接受的盐。

[0301] 在式II-I的一些实施方案中,式II-I的化合物是式II-I-d的化合物:



[0303] 或其药学上可接受的盐。

[0304] 在式II-I (例如,式II-I-a或II-I-b) 的一些实施方案中, R_3 是 C_{1-6} 烷基并且 R_4 是氢。

[0305] 在式II-I (例如,式II-I-a或II-I-b) 的一些实施方案中, R_2 是氢。

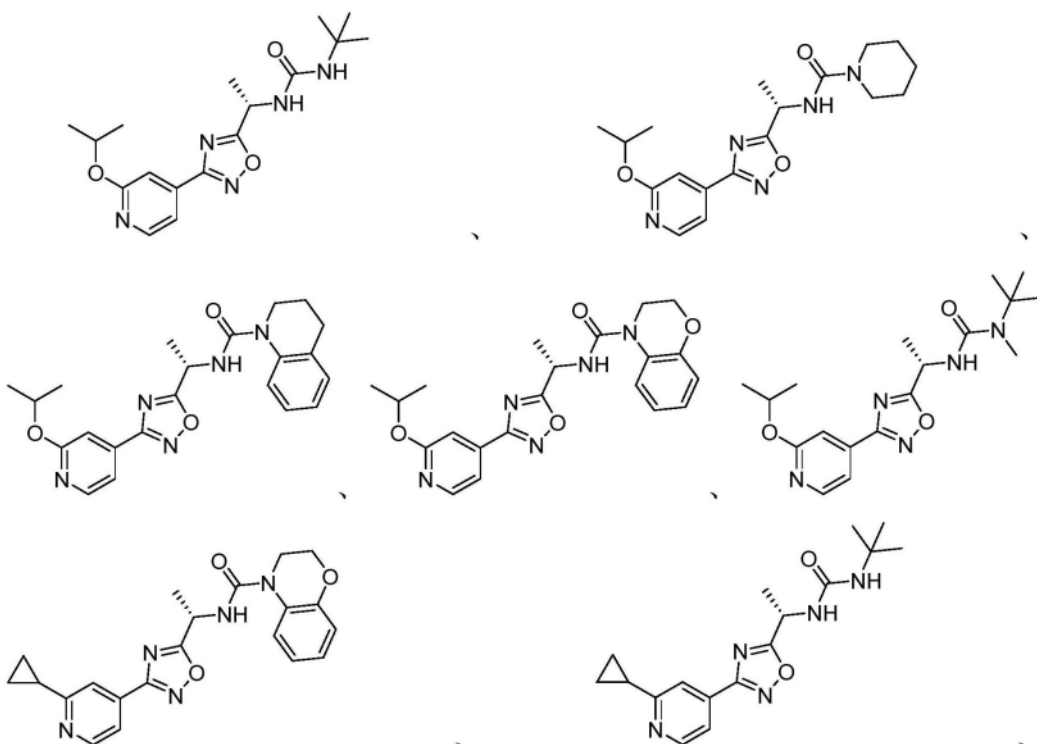
[0306] 在式II-I (例如,式II-I-a) 的一些实施方案中, n 是1。

[0307] 在式II-I (例如,式II-I-a、II-I-b、II-I-c或II-I-d) 的一些实施方案中, R_5 是氢并且 R_6 是 C_{1-6} 烷基。在式II-I (例如,式II-I-a、II-I-b、II-I-c或II-I-d) 的一些实施方案中, R_5 和 R_6 各自独立地是 C_{1-6} 烷基。在式II-I (例如,式II-I-a、II-I-b、II-I-c或II-I-d) 的一些实施方案中, R_5 是 C_{1-6} 烷基并且 R_6 是苯基。在式II-I (例如,式II-I-a、II-I-b、II-I-c或II-I-d) 的一些实施方案中, R_5 和 R_6 与连接到 R_5 和 R_6 的氮一起形成3-10元杂环基。在一些实施方案中,3-10元杂环基选自由以下组成的群组:1,2,3,4-四氢喹啉基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基、1,2,3,4-四氢异喹啉基和哌啶基。

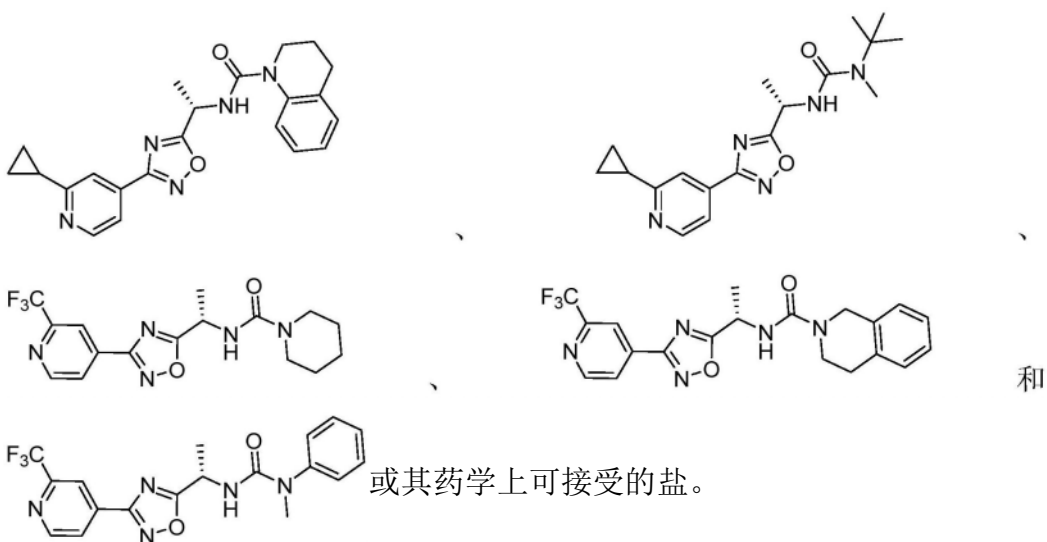
[0308] 在式II-I (例如,式II-I-a、II-I-b、II-I-c或II-I-d) 的一些实施方案中, R_1 选自由以下组成的群组: C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-10} 环烷基。在式II-I (例如,式II-I-a、II-I-b、II-I-c或II-I-d) 的一些实施方案中, R_1 选自由以下组成的群组:环丙基、异丙氧基和 CF_3 。

[0309] 在式II-I的一些实施方案中,化合物选自由以下组成的群组:

[0310]

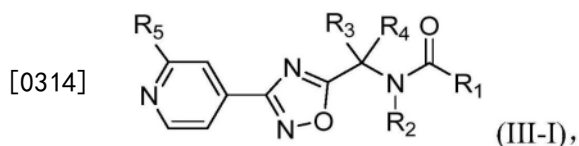


[0311]



[0312] 在另一方面,本文提供了一种药物组合物,其包括本文所述的化合物(例如,式(II-I)(例如,(II-I-a)、(II-I-b)、(II-I-c)或(II-I-d))的化合物)或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

[0313] 在另一方面,本发明的特征在于式(III-I)的化合物:



[0315] 或其药学上可接受的盐,其中

[0316] R_1 是任选被一个或多个卤素、氰基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基或N(R^a)(R^b)取代的 C_{1-6} 烷基;

[0317] R_2 是氢;

[0318] R_3 是任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基;

[0319] R_4 是氢;

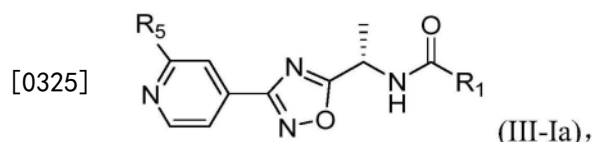
[0320] R_5 选自自由以下组成的群组:卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $N(R^c)$ (R^d)、和 C_{3-10} 环烷基;并且

[0321] R^a 和 R^b 各自独立地选自自由以下组成的群组: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基和苯基;

[0322] R^c 和 R^d 各自独立地选自自由以下组成的群组:氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{3-10} 环烷基和苯基;

[0323] 其中,当 R_5 是甲氧基时, R_3 是 C_{1-3} 烷基。

[0324] 在式III-I的一些实施方案中,式III-I的化合物是式III-Ia的化合物:



[0326] 或其药学上可接受的盐。

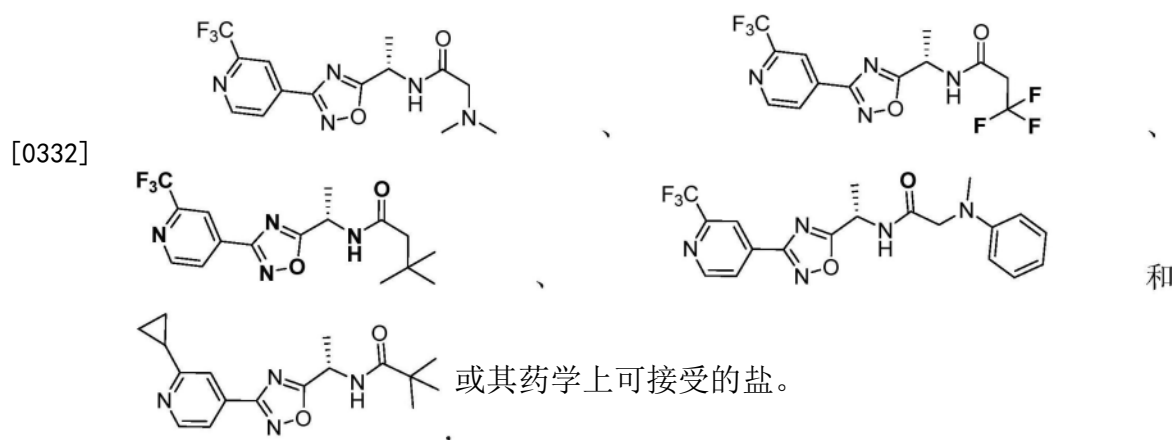
[0327] 在式III-I (例如,式III-Ia) 的一些实施方案中, R_5 是 C_{1-6} 卤烷基或 C_{3-10} 环烷基。在式III-I (例如,式III-Ia) 的一些实施方案中, R_5 是 C_{1-6} 卤烷基。在式III-I (例如,式III-Ia) 的一些实施方案中, R_5 是 CF_3 。在式III-I (例如,式III-Ia) 的一些实施方案中, R_5 是环丙基。

[0328] 在式III-I (例如,式III-Ia) 的一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个卤素、氰基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基或 $N(R^a)$ (R^b) 取代的 C_{2-6} 烷基。在式III-I (例如,式III-Ia) 的一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个卤素取代的 C_{2-6} 烷基。在式III-I (例如,式III-Ia) 的一些实施方案中, R_1 是被 $N(R^a)$ (R^b) 取代的 C_{1-6} 烷基。在式III-I (例如,式III-Ia) 的一些实施方案中, R_1 是 C_{4-6} 烷基。在式III-I (例如,式III-Ia) 的一些实施方案中, R_1 是叔丁基。

[0329] 在式III-I的一些实施方案中, R_3 是 C_{1-6} 烷基。在式III-I的一些实施方案中, R_3 是甲基。

[0330] 在式III-I (例如,式III-Ia) 的一些实施方案中, R^a 和 R^b 各自独立地是 C_{1-6} 烷基或苯基。

[0331] 在式III-I的一些实施方案中,式III-I的化合物选自自由以下组成的群组:



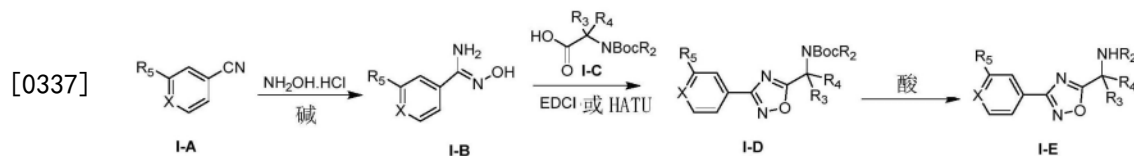
[0333] 在另一方面,本文提供了一种药物组合物,其包括本文公开的化合物(例如,式III-I) (例如,式III-Ia) 的化合物),或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形

剂。

[0334] 一般合成方案

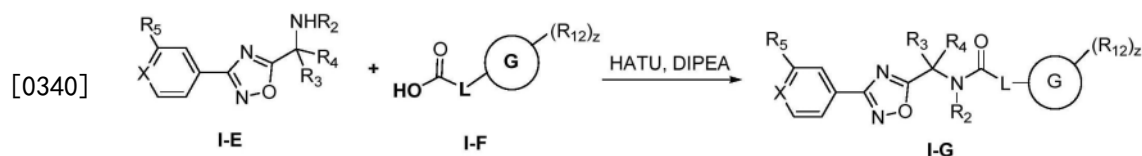
[0335] 用于制备本文所述的化合物的示例性方法在以下合成方案中示出。给出这些方案是为了说明本发明的目的,并且不应当以任何方式视为限制本发明的范围或精神。

[0336] 方案I-1



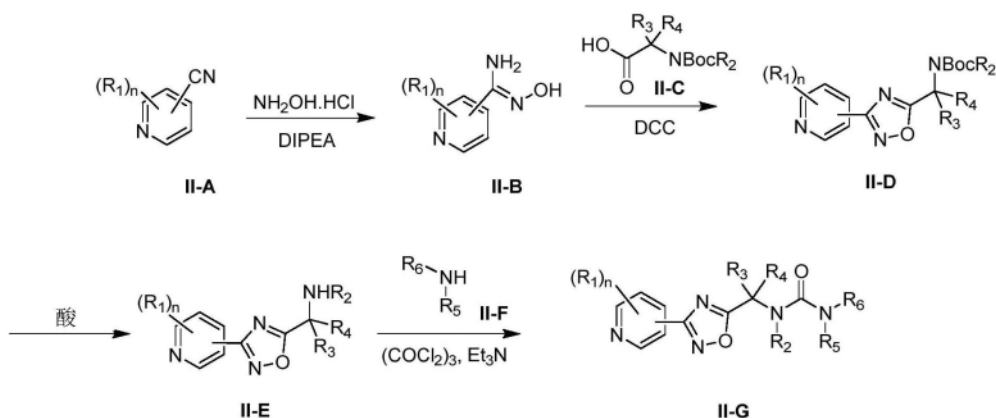
[0338] 方案I-1中所示的合成途径描绘了制备中间体I-E的示例性程序。在第一步中,用羟胺处理I-A以提供I-B。然后,HATU或EDCI介导的I-B与甘氨酸I-C的环化产生噁二唑I-D。I-D在酸性条件下脱保护,提供中间体I-E。

[0339] 方案I-2



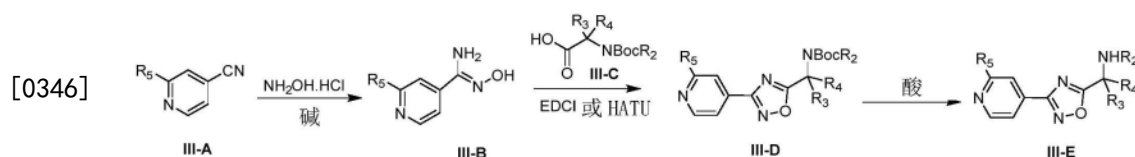
[0341] 方案I-2中所示的合成途径描绘了用于制备I-G (式I-I的化合物) 的示例性程序。中间体I-E和羧酸I-F使用标准肽偶联程序(例如,在DIPEA存在下在二氯甲烷中的HATU)偶联提供化合物I-G (式I-I的化合物)。

[0342] 方案II-1



[0344] 方案II-1中所示的合成途径描绘了用于制备II-G (式II-I的化合物) 的示例性程序。在第一步中,氰基吡啶II-A与羟胺反应以提供烟酰胺II-B。然后,N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)介导的II-B与甘氨酸II-C的环化产生噁二唑II-D。II-D在酸性条件下脱保护提供胺取代的噁二唑中间体II-E,然后用胺II-F处理,得到II-G (式II-I的化合物)。

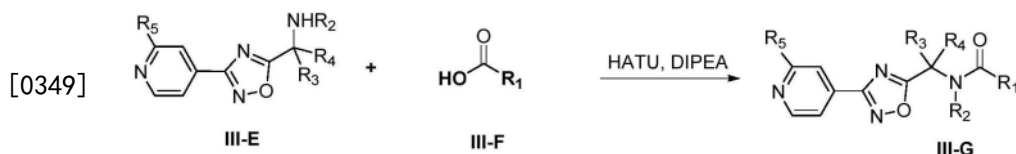
[0345] 方案III-1



[0347] 方案III-1中所示的合成途径描绘了用于制备中间体III-E的示例性程序。在第一

步中,用羟胺处理III-A以提供III-B。然后,HATU或EDCI介导的III-B与甘氨酸III-C的环化产生噁二唑III-D。III-D在酸性条件下脱保护,提供中间体III-E。

[0348] 方案III-2



[0350] 方案III-2中所示的合成途径描绘了用于制备III-G(式III-I的化合物)的示例性程序。中间体III-E和羧酸III-F使用标准肽偶联程序(例如,在DIPEA存在下在二氯甲烷中的HATU)偶联提供化合物III-G(式III-I的化合物)。

[0351] 治疗方法

[0352] 上文和本文所述的化合物和组合物可用于治疗神经疾病或病症或与过度神经元兴奋性和/或基因(例如,KCNT1)的功能获得性突变相关的疾病或病状。示例性的疾病、病症或病状包括癫痫及其他脑病(例如,婴儿癫痫症伴移行性局灶性发作(MMFSI,EIMFS)、常染色体显性夜发性额叶癫痫(ADNFLE)、韦斯特综合症、婴幼儿痉挛、癫痫性脑病、发育性及癫痫性脑病(DEE)、早期婴幼儿癫痫性脑病(EIEE)、全身性癫痫、局灶性癫痫、多灶性癫痫、颞叶癫痫、大田原综合症、早期肌阵挛性脑病及Lennox Gastaut综合症、抗药性癫痫、癫痫发作(例如,额颞叶癫痫发作、全面性强直阵挛性发作、不对称性强直发作、局灶性发作)、脑白质营养不良、髓鞘形成不足性脑白质营养不良、脑白质病及癫痫猝死、心脏功能障碍(例如心律失常、Brugada综合症、癫痫猝死和心肌梗塞)、肺血管病变/出血、疼痛及相关病状(例如神经性疼痛、急性/慢性疼痛、偏头痛等)、肌肉病症(例如肌强直、神经性肌强直、抽筋性肌肉痉挛、痉挛)、发痒及搔痒症、运动障碍(例如共济失调及小脑共济失调)、精神障碍(例如严重抑郁症、焦虑症、躁郁症、精神分裂症、注意力不足过动症)、神经发育障碍、学习障碍、智力缺陷、脆性X综合症、神经元可塑性和自闭症谱系障碍。

[0353] 在一些实施方案中,神经疾病或病症或与过度神经元兴奋性和/或基因(例如KCNT1)中的功能获得性突变相关的疾病或病状选自EIMFS、ADNFLE和韦斯特综合症。在一些实施方案中,神经疾病或病症或与过度神经元兴奋性和/或基因(例如KCNT1)中的功能获得性突变相关的疾病或病状选自婴儿痉挛、癫痫性脑病、局灶性癫痫、大田原综合症、发育性及癫痫性脑症以及Lennox Gastaut综合症。在一些实施例中,神经疾病或病症或与过度神经元兴奋性和/或基因(例如KCNT1)中的功能获得性突变相关的疾病或病状是癫痫发作。在一些实施方案中,神经疾病或病症或与过度神经元兴奋性和/或基因(例如,KCNT1)中的功能获得性突变相关的疾病或病状选自心律失常、Brugada综合症和心肌梗塞。

[0354] 在一些实施方案中,神经疾病或病症或与过度神经元兴奋性和/或基因(例如,KCNT1)中的功能获得性突变相关的疾病或病状是选自由以下组成的群组:学习障碍、脆性X综合症、智力功能、神经元可塑性、精神障碍和自闭症谱系障碍。

[0355] 因此,可将所述化合物及其组合物施用于患有神经疾病或病症或与过度神经元兴奋性和/或基因(诸如KCNT1)中的功能获得性突变相关的疾病或病状(例如EIMFS、ADNFLE、韦斯特综合症、婴儿痉挛、癫痫性脑病、局灶性癫痫、大田原综合症、发育性及癫痫性脑病及Lennox Gastaut综合症、癫痫发作、心律失常、Brugada综合症及心肌梗塞)的受试者。

[0356] EIMFS是一种罕见的衰竭性遗传病状,特征是几乎连续的异质性局灶性发作的早

发(6月龄之前),其中癫痫发作似乎从一个脑区域和半球迁移至另一个脑区域和半球。EIMFS患者一般是智力受损的、非语言的和非可走动的。虽然迄今为止已涉及若干基因,但与EIMFS最通常相关的基因是KCNT1。在EIMFS的患者中鉴定出KCNT1中的若干新生突变,包括V271F、G288S、R428Q、R474Q、R474H、R474C、I760M、A934T、P924L、G243S、H257D、A259D、R262Q、Q270E、L274I、F346L、C377S、R398Q、P409S、A477T、F502V、M516V、Q550del、K629E、K629N、I760F、E893K、M896K、R933G、R950Q、K1154Q (Barcia等人(2012)自然遗传学(Nat Genet.) 44:1255-1260;Ishii等人(2013)基因(Gene) 531:467-471;McTague等人(2013)脑(Brain.) 136:1578-1591;Epi4K联合癫痫现象学/基因组计划(Epi4K Consortium& Epilepsy Phenome/Genome Project.) (2013)自然(Nature) 501:217-221;Lim等人(2016)神经遗传学(Neurogenetics);Ohba等人(2015)癫痫(Epilepsia) 56:e121-e128;Zhou等人(2018)基因、大脑和行为(Genes Brain Behav.) e12456;Moller等人(2015)癫痫e114-20;Numis等人(2018)癫痫1889-1898;Madaan等人,大脑行为(Brain Dev.) 40(3):229-232;McTague等人(2018)神经内科(Neurology.) 90(1):e55-e66;Kawasaki等人(2017)小儿科杂志(J Pediatr.) 191:270-274;Kim等人(2014)细胞报导(Cell Rep.) 9(5):1661-1672;Ohba等人(2015)癫痫56(9):e121-8;Rizzo等人(2016)分子和细胞神经科学(Mol Cell Neurosci.) 72:54-63;Zhang等人(2017)临床遗传学(Clin Genet.) 91(5):717-724;Mikati等人(2015)神经病学年鉴(Ann Neurol.) 78(6):995-9;Baumer等人(2017)神经内科89(21):2212;Dilena等人(2018)神经治疗学(Neurotherapeutics.) 15(4):1112-1126)。这些突变是功能获得性错义突变,其是显性(即,仅存在于一个等位基因上)并且导致经编码钾通道的功能改变,当在蛙蟾卵母细胞或哺乳动物表达系统中测试时,这引起全细胞电流的显著增加(参见例如Milligan等人(2015)神经病学年鉴75(4):581-590;Barcia等人(2012)自然遗传学44(11):1255-1259;和Mikati等人(2015)神经病学年鉴78(6):995-999)。

[0357] ADNFLE的发作时间比EIMFS晚,通常在中年期,并且通常是不太严重的病症。其特征在于夜发性额叶癫痫发作,并且可导致患有所述病状的患者们的精神、行为和认知障碍。虽然ADNFLE与编码若干神经元烟碱型乙酰胆碱受体亚单位的基因相关,但KCNT1基因中的突变已涉及所述疾病的更严重情况(Heron等人(2012)自然遗传学44:1188-1190)。与ADNFLE相关的突变型KCNT1基因的功能研究表明,基础突变(M896I、R398Q、Y796H和R928C)是显性、功能获得性突变(Milligan等人(2015)神经病学年鉴75(4):581-590;Mikati等人(2015)神经病学年鉴78(6):995-999)。

[0358] 韦斯特综合症是一种严重的癫痫形式,由婴儿痉挛三联症、称为高度节律失常(hypsarrhythmia)的发作脑电图(EEG)模式和智力迟钝(mental retardation)组成,但可以做出这些要素之一缺失的诊断。KCNT1中的突变,包括G652V和R474H,已与韦斯特综合症相关(Fukuoka等人(2017)大脑发育(Brain Dev) 39:80-83和Ohba等人(2015)癫痫56:e121-e128)。靶向KCNT1通道的治疗表明这些突变是功能获得性突变(Fukuoka等人(2017)大脑发育39:80-83)。

[0359] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗与过度神经元兴奋性和/或基因(诸如KCNT1)中的功能获得性突变相关的疾病或病状(例如,癫痫及其它脑病(例如,婴儿癫痫症伴移行性局灶性发作(MMFSI),EIMFS)、常染色体显性夜发性额叶癫痫(ADNFLE)、韦斯特综合症、婴幼儿痉挛、癫痫性脑病、局灶性癫痫、大田原综合症、发育性及癫痫性脑病(DEE)及

Lennox Gastaut综合症、癫痫发作、脑白质营养不良、脑白质病、智力缺陷、多灶性癫痫、全身性强直阵挛性发作、抗药性癫痫、颞叶癫痫、小脑共济失调、不对称性强直发作)和心脏功能障碍(例如心律失常、Brugada综合症、癫痫猝死、心肌梗塞)、疼痛和相关病状(例如神经性疼痛、急性/慢性疼痛、偏头痛等)、肌肉病症(例如肌强直、神经性肌强直、抽筋性肌肉痉挛、痉挛状态)、发痒及搔痒症、共济失调及小脑共济失调、精神障碍(例如严重抑郁症、焦虑症、躁郁症、精神分裂症)、学习障碍、脆性X综合症、神经元可塑性和自闭症谱系障碍)的方法,所述方法包括向有此需要受试者施用本文所公开的化合物(例如,式(I-I)、(I-I-2)、(I-I-I)、(I-I-I2)、(I-I-I3)、(I-I-II)、(I-I-II2)、(II-I)或(III-I)的化合物或其药学上可接受的盐)或本文公开的药物组合物(例如,包括本文公开的化合物(例如(I-I)、(I-I-2)、(I-I-I)、(I-I-I2)、(I-I-I3)、(I-I-II)、(I-I-II2)、(II-I)或(III-I)的化合物)的药物组合物或其药学上可接受的盐)以及药学上可接受的赋形剂)。

[0360] 在一些实例中,在施用化合物及其组合物之前,对呈现可能与KCNT1中的功能获得性突变相关的疾病或病状的受试者进行基因分型,以确认KCNT1中的已知功能获得性突变的存在。例如,可以对受试者执行全外显子组测序。与EIMFS相关的功能获得性突变可包括但不限于V271F、G288S、R428Q、R474Q、R474H、R474C、I760M、A934T、P924L、G243S、H257D、A259D、R262Q、Q270E、L274I、F346L、C377S、R398Q、P409S、A477T、F502V、M516V、Q550del、K629E、K629N、I760F、E893K、M896K、R933G、R950Q及K1154Q。与ADNFLE相关的功能获得性突变可以包括但不限于M896I、R398Q、Y796H、R928C和G288S。与韦斯特综合症相关的功能获得性突变可以包括但不限于G652V和R474H。与颞叶癫痫相关的功能获得性突变可以包括但不限于R133H和R565H。与Lennox-Gastaut相关的功能获得性突变可以包括但不限于R209C。与癫痫发作相关的功能获得性突变可以包括但不限于A259D、G288S、R474C、R474H。与脑白质营养不良相关的功能获得性突变可以包括但不限于G288S和Q906H。与多灶性癫痫相关的功能获得性突变可以包括但不限于V340M。与EOE相关的功能获得性突变可以包括但不限于F346L和A934T。与早发性癫痫性脑病(EOEE)相关的功能获得性突变可以包括但不限于R428Q。与发育性及癫痫性脑病相关的功能获得性突变可以包括但不限于F346L、R474H和A934T。与癫痫性脑病相关的功能获得性突变可以包括但不限于L437F、Y796H、P924L、R961H。与早期婴儿癫痫性脑病(EIEE)相关的功能获得性突变可以包括但不限于M896K。与耐药性癫痫和全身性强直阵挛性发作相关的功能获得性突变可以包括但不限于F346L。与婴儿移行性部分性癫痫发作相关的功能获得性突变可以包括但不限于R428Q。与脑白质病相关的功能获得性突变可以包括但不限于F932I。与NFLE相关的功能获得性突变可以包括但不限于A934T和R950Q。与大田原综合症相关的功能获得性突变可以包括但不限于A966T。与婴幼儿痉挛相关的功能获得性突变可以包括但不限于P924L。与Brugada综合症相关的功能获得性突变可以包括但不限于R1106Q。与Brugada综合症相关的功能获得性突变可以包括但不限于R474H。

[0361] 在其他实例中,首先对受试者进行基因型分析,以鉴定KCNT1中突变的存在,然后使用标准体外测定,例如Milligan等人(2015)神经病学年鉴75(4):581-590中所述的标准体外测定来确认此突变是功能获得性突变。通常,当突变KCNT1等位基因的表达引起全细胞电流相比于由野生型KCNT1表达产生的全细胞电流的增加时,确认功能获得性突变的存在,如使用全细胞电生理学所评估(诸如描述于Milligan等人(2015)神经病学年鉴75(4):581-

590;Barcia等人(2012)自然遗传学44(11):1255-1259;Mikati等人(2015)神经病学年鉴78(6):995-999;或Rizzo等人分子和细胞神经科学(2016)72:54-63中)。全细胞电流的这种增加可以是例如至少或约50%、100%、150%、200%、250%、300%、350%、400%或更多的增加。然后,可以确认受试者患有与KCNT1中的功能获得性突变相关的疾病或病状。

[0362] 在特定实例中,确认受试者具有含有功能获得性突变的KCNT1等位基因(例如V271F、G288S、R398Q、R428Q、R474Q、R474H、R474C、G652V、I760M、Y796H、M896I、P924L、R928C或A934T)。

[0363] 本文公开的化合物(例如,式(I-I)、(I-I-2)、(I-I-I)、(I-I-I2)、(I-I-I3)、(I-I-II)、(I-I-II2)、(II-I)或(III-I)的化合物或其药学上可接受的盐)或本文公开的药物组合物(例如,包括本文公开的化合物(例如,式(I-I)、(I-I-2)、(I-I-I)、(I-I-I2)、(I-I-I3)、(I-I-II)、(I-I-II2)、(II-I)或(III-I)的化合物或其药学上可接受的盐)以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物)也可以用于治疗与过度神经元兴奋性相关的病状,其中所述过度神经元兴奋性不一定是KCNT1中的功能获得性突变的结果。即使在疾病不是KCNT1表达和/或活性增加导致的情况下,KCNT1表达和/或活性的抑制仍可导致神经元兴奋性降低,从而提供治疗效果。因此,本文公开的化合物(例如,式(I-I)、(I-I-2)、(I-I-I)、(I-I-I2)、(I-I-I3)、(I-I-II)、(I-I-II2)、(II-I)或(III-I)的化合物或其药学上可接受的盐)或本文公开的药物组合物(例如,包括本文公开的化合物(例如,式(I-I)、(I-I-2)、(I-I-I)、(I-I-I2)、(I-I-I3)、(I-I-II)、(I-I-II2)、(II-I)或(III-I)的化合物或其药学上可接受的盐)以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物)可用于治疗患有与过度神经元兴奋性相关的病状的受试者,例如,癫痫及其它脑病(例如,婴儿癫痫症伴移行性局灶性发作(EIMFS)、常染色体显性夜发性额叶癫痫(ADNFLE)、韦斯特综合症、婴幼儿痉挛、癫痫性脑病、局灶性癫痫、大田原综合症、发育性及癫痫性脑病及Lennox Gastaut综合症、癫痫发作)或心脏功能障碍(例如心律失常、Brugada综合症、心肌梗塞),无论该疾病或病症是否与KCNT1中的功能获得性突变有关。

[0364] 药物组合物和施用途径

[0365] 根据本发明的化合物通常以药物组合物的形式施用。因此,本发明提供含有以下作为活性成分的药物组合物:所描述的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐或酯以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、载剂(包括惰性固体稀释剂和填充剂)、稀释剂(包括无菌水溶液和各种有机溶剂)、穿透增强剂、增溶剂以及佐剂。药物组合物可以单独或与其他治疗剂组合施用。此类组合物以医药领域中熟知的方式制备(参见例如雷明顿药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences),Mace Publishing Co.,Philadelphia,Pa.第17版(1985);以及现代药剂学(Modern Pharmaceutics),Marcel Dekker,Inc.第3版(G.S.Banker和T.Rhodes编)。

[0366] 药物组合物可以通过具有类似效用的任一种可接受的药剂施用模式单剂量或多剂量投与,所述药剂施用模式例如,如以引用的方式并入的那些专利和专利申请中所述,包括经直肠、经颊、鼻内以及经皮途径,通过动脉内注射、静脉内、腹膜内、肠胃外、肌内、皮下、经口、局部投与,作为吸入剂,或例如经由如支架的浸渍或涂布装置,或动脉插入圆柱形聚合物投与。

[0367] 一种施用模式是肠胃外的,特别是通过注射施用。本发明的新颖组合物可以并入

用于注射施用的形式包括水或油悬浮液或乳液,其具有芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油,以及酞剂、甘露醇、右旋糖或无菌水溶液,以及类似医药媒剂。盐水溶液也通常用于注射,但在本发明的上下文中不优选使用。还可采用乙醇、丙三醇、丙二醇、液体聚乙二醇等(和其适合的混合物)、环糊精衍生物和植物油。可以例如通过使用涂层(如卵磷脂)、在分散液情况下通过维持所需粒径和通过使用表面活性剂来维持适当流动性。微生物作用的预防可以通过各种抗菌剂和抗真菌剂(例如对羟苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等)来实现。

[0368] 无菌可注射溶液是通过如下制备:将所需量的根据本发明的化合物视需要与上文列举的多种其他成分一起并入适当溶剂中,随后过滤灭菌。一般来说,通过将各种灭菌活性成分并入含有碱性分散介质和来自上文所列举的那些成分的所需其他成分的无菌媒剂中来制备分散液。在无菌粉末用于制备无菌可注射溶液的情况下,优选制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,其从先前的无菌过滤溶液得到活性成分加上任何其他所需成分的粉末。

[0369] 经口施用是根据本发明的化合物的另一种施用途径。可以经由胶囊或肠溶衣片剂或类似物施用。在制造包括至少一种本文所述的化合物的药物组合物的过程中,通常通过赋形剂来稀释活性成分和/或将其包封在可以呈胶囊、药囊、纸或其他容器形式的所述载剂内。当赋形剂用作稀释剂时,其可以呈固体、半固体或液体材料(如上所述)形式,其充当活性成分的媒剂、载剂或介质。因此,组合物可以呈以下形式:片剂、丸剂、散剂、口含剂、药囊、扁囊剂、酞剂、悬浮液、乳液、溶液、糖浆、气雾剂(呈固体形式或于液体介质中)、含有例如高达10重量%的活性化合物的软膏、软及硬明胶胶囊、无菌可注射溶液以及无菌包装散剂。

[0370] 适合的赋形剂的一些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、海藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、无菌水、糖浆以及甲基纤维素。调配物可另外包括:润滑剂,如滑石、硬脂酸镁和矿物油;润湿剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂,如苯甲酸甲酯和苯甲酸羟基丙酯;甜味剂;和调味剂。

[0371] 本发明组合物可以经调配,以便在通过采用所属领域中已知的程序向患者施用之后,提供活性成分的快速、持续或延迟释放。用于口服施用的控释药物递送系统包括渗透泵系统和溶出系统,其含有聚合物包衣的储层或药物-聚合物基质调配物。控释系统的实例在美国专利第3,845,770号;第4,326,525号;第4,902,514号;和第5,616,345号中给出。供用于本发明方法中的另一种调配物采用经皮递送装置(“贴片”)。此类透皮贴片可用于以受控量提供本发明的化合物的连续或不连续输注。用于递送医药剂的经皮贴片的建构和使用是所属领域中所熟知的。参见例如美国专利第5,023,252号、第4,992,445号和第5,001,139号。可以建构此类贴片以连续、脉冲式或按需求递送医药剂。

[0372] 所述组合物优选以单位剂型调配。术语“单位剂型”是指适用作人类受试者和其他哺乳动物的单位剂量的物理离散单元,各单位含有经计算产生所需治疗效果的预定量的活性材料,其与适合的医药赋形剂(例如片剂、胶囊、安瓿)结合。化合物一般以药学有效量投与。优选地,对于经口施用,每个剂量单位含有1mg至2g本文所述的化合物,并且对于肠胃外施用,优选0.1至700mg的本文所述的化合物。然而,应理解,化合物的实际施用量通常将由医生鉴于相关情形而决定,所述情形包括待治疗的病状;所选择的施用途径;实际施用化合物和其相对活性;个体患者的年龄、重量以及反应;患者症状严重程度等。

[0373] 为了制备固体组合物(如片剂),将主要活性成分与医药赋形剂混合以形成含有本发明化合物的均匀混合物的固体预调配组合物。当提及这些预调配组合物是均匀的时,意

味着活性成分通常均匀分散在整个组合物中,以便组合物可以容易地再分成同等有效的单位剂型,如片剂、丸剂以及胶囊。

[0374] 本发明的片剂或丸剂可以经涂布或以其他方式混配以提供剂型,其具有作用时间长或保护免受胃的酸性条件的作用的优势。例如,片剂或丸剂可以包括内剂量组分和外剂量组分,后者在前者之上采用包膜的形式。两种组分可以通过肠溶层分开,所述肠溶层用于抵抗胃中的崩解并且允许内部组分完整地传递进入十二指肠或被延迟释放。多种材料可以用于此类肠溶层或包衣,此类材料包括许多聚合酸以及聚合酸与如虫胶、十六醇和乙酸纤维素等材料的混合物。

[0375] 用于吸入或吹入的组合物包含药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液,以及散剂。液体或固体组合物可以含有如上所述的合适的药学上可接受的赋形剂。优选地,所述组合物通过经口或鼻呼吸道途径施用,用于局部或全身效应。优选药学上可接受的溶剂中的组合物可以通过使用惰性气体来雾化。雾化溶液可以直接从雾化装置吸入或所述雾化装置可以连接到面罩托上或间歇性正压呼吸机上。可以优选地以适当的方式经口或经鼻从递送调配物的装置施用溶液、悬浮液或散剂组合物。

[0376] 在一些实施例中,药物组合物包含所公开的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载剂。

[0377] 实施例

[0378] 为了可以更充分地理解本文描述的发明,阐述了下述实施例。提供本申请中所描述的合成和生物实例以说明本文中所提供的化合物、药物组合物和方法,且不应以任何方式理解为限制其范围。

[0379] 本文所提供的化合物可以使用以下通用方法和程序由容易获得的起始物质制备。应了解,除非另有说明,否则在给出典型或优选的工艺条件(即反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)的情况下,也可以使用其他工艺条件。最佳反应条件可能随使用的特定反应物或溶剂而变化,但这类条件可以由所属领域的技术人员通过例行优化来确定。

[0380] 另外,对于所属领域的技术人员显而易见的是,常规保护基团对于防止某些官能团进行非期望反应可能是必需的。用于特定官能基的适合保护基的选择以及用于保护和去保护的适合条件为所属领域中众所周知的。举例来说,诸多保护基和其引入和去除描述于 T.W.Greene 和 P.G.M.Wuts, 有机合成中的保护基 (Protecting Groups in Organic Synthesis), 第二版, Wiley, New York, 1991 以及其中所列举的参考文献中。

[0381] 本文提供的化合物可通过已知的标准程序分离和纯化。此类程序包括再结晶、过滤、快速色谱法、湿磨、高压液相色谱法 (HPLC) 或超临界流体色谱法 (SFC)。注意,快速色谱法可以手动或通过自动化系统执行。本文所提供的化合物可以通过已知标准程序来表征,例如核磁共振光谱 (NMR) 或液相色谱-质谱法 (LCMS)。NMR 化学位移以百万分率 (ppm) 为单位报告且使用所属领域的技术人员众所周知的方法产生。

[0382] 缩写列表

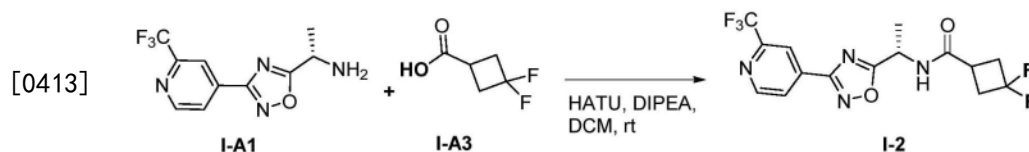
[0383]	THF	四氢呋喃
[0384]	TFA	三氟乙酸
[0385]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0386]	MeOH	甲醇

- [0387] DCM 二氯甲烷
- [0388] MeCN或ACN 乙腈
- [0389] PE 石油醚
- [0390] EtOAc 乙酸乙酯
- [0391] DIPEA N,N'-二异丙基乙胺
- [0392] Et₃N或TEA 三乙胺
- [0393] HATU 六氟磷酸邻-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲
- [0394] T3P 丙基磷酸酐
- [0395] DCC N,N'-二环己基碳酰亚胺
- [0396] n-Boc-L-丙氨酸 (2S)-2-([[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基]氨基)丙酸
- [0397] DMSO 二甲亚砜
- [0398] Pd(OAc)₂ 乙酸钯(II)
- [0399] RuPhos 2-双环己基膦-2',6'-二异丙氧基联苯
- [0400] EGTA 乙二醇-双(β-氨基乙醚)-N,N,N',N'-四乙酸
- [0401] NMDG N-甲基-D-葡萄糖胺
- [0402] HEPES 4-(2-羟乙基)哌嗪-1-乙磺酸
- [0403] IC₅₀ 最大抑制浓度
- [0404] TLC 薄层色谱法
- [0405] LCMS 液相色谱法-质谱法
- [0406] HPLC 高效液相色谱法
- [0407] SFC 超临界流体色谱法
- [0408] MS 质谱法
- [0409] NMR 核磁共振
- [0410] 实施例I-1: (S)-5-(三氟甲基)-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)吡啶酰胺



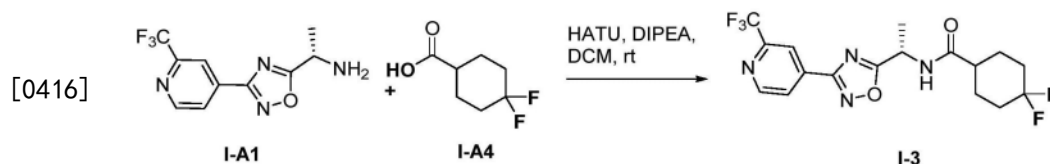
I-A2 (100mg, 0.52mmol) 和 I-A1 (0.15g, 0.58mmol) 在 DCM (10mL) 中的经搅拌溶液中添加 DIPEA (0.18mL, 1.05mmol) 和 HATU (298.44mg, 0.78mmol), 并在室温下搅拌 2 小时。然后, 使用水 (100mL) 淬灭反应物, 并用 DCM (100mL × 2) 稀释。经硫酸钠干燥合并的有机层, 并蒸发以得到残余物, 将其使用 100-200 硅胶和 30%-80% EtOAc/己烷洗脱液通过柱色谱法纯化, 得到呈固体的 I-1 (70mg, 0.16mmol, 30% 产率)。HPLC: Rt 9.11min, 99.3%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6 × 150) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1% FA 水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 432.00 (M+H), Rt 2.10min; 柱: X-select CSH C18 (3 × 50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.87 (d, 1H), 9.10-9.08 (m, 1H), 9.04-8.98 (m, 1H), 8.50-8.43 (m, 1H), 8.31-8.22 (m, 3H), 5.65-5.52 (m, 1H), 1.75 (d, 3H)。手性方法: Rt 3.63min, 100%; SFC 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 × 4.6mm, 5μm), 流动相: A) CO₂, B) MeOH + 0.1% NH₃, 梯度: 5min 内 10%-40% B, 保持 40% B 至 9min, 10min 时 40%-10% B, 保持 10% B 至 12min。波长: 264nm, 流速: 3mL/min。

[0412] 实施例I-2: (S)-3,3-二氟-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)环丁烷-1-甲酰胺



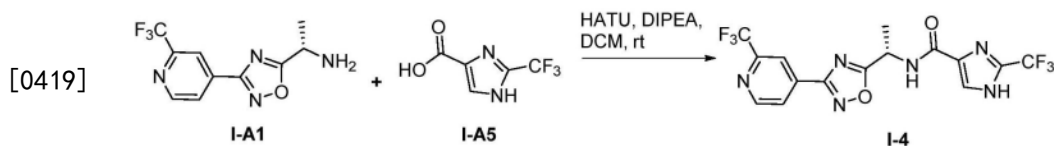
[0414] 在室温下向I-A3 (0.1g, 0.73mmol) 和I-A1 (216.5mg, 0.73mmol) 在DCM (10mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.26mL, 1.47mmol) 和HATU (419.06mg, 1.1mmol), 并在室温下搅拌2小时。然后, 使用水 (100mL) 淬灭反应物, 并用DCM (100mL $\times$ 2) 稀释。经硫酸钠干燥合并的有机层, 并蒸发以得到残余物, 将其使用100-200硅胶和30%-80%EtOAc/己烷洗脱液通过柱色谱法纯化, 得到呈固体的I-2 (65mg, 0.17mmol, 23%产率)。HPLC: Rt 8.38min, 99.1%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6 $\times$ 150) mm, 5 μ m; 流动相: A: 0.1%FA水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 377.00 (M+H), Rt 1.87min; 柱: X-select CSH C18 (3 $\times$ 50) mm, 2.5 μ m。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.04-8.90 (m, 2H), 8.32-8.23 (m, 2H), 5.35-5.22 (m, 1H), 2.99-2.95 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 4H), 1.62-1.54 (m, 3H)。手性HPLC: Rt 3.05min, 99.0%; SFC柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 $\times$ 4.6mm, 5 μ m), 流动相: A) CO₂, B) MeOH+0.1%NH₃, 梯度: 5min内20%-40%B, 保持40%B至9min, 10min内40%-20%B, 保持20%B至12min。波长: 271nm, 流速: 3mL/min。

[0415] 实施例I-3: (S)-4,4-二氟-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)环己烷-1-甲酰胺



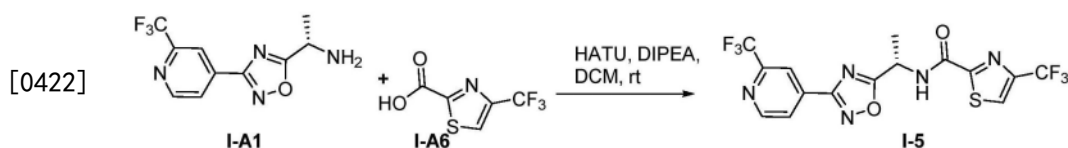
[0417] 在室温下向I-A4 (0.1g, 0.61mmol) 和I-A1 (179.51mg, 0.61mmol) 在DCM (10mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.21mL, 1.22mmol) 和HATU (347.45mg, 0.91mmol), 并搅拌2小时。然后, 使用水 (100mL) 淬灭反应物, 并用DCM (100mL $\times$ 2) 稀释。经硫酸钠干燥合并的有机层, 并蒸发得到残余物, 将其使用100-200硅胶和30%-80%EtOAc/己烷洗脱液通过柱色谱法纯化, 得到呈固体的I-3 (60mg, 0.14mmol, 24%产率)。HPLC: Rt 8.58min, 99.6%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6 $\times$ 150) mm, 5 μ m; 流动相: A: 0.1%FA水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 405.05 (M+H), Rt 1.95min; 柱: X-select CSH C18 (3 $\times$ 50) mm, 2.5 μ m。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (d, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.26-8.25 (m, 2H), 5.29-5.20 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.06-2.04 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 4H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.56 (d, 3H)。手性HPLC: Rt 3.53min, 100%; SFC柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 $\times$ 4.6mm, 5 μ m), 流动相: A) CO₂, B) MeOH+0.1%NH₃, 梯度: 5min内20%-40%B, 保持40%B至9min, 10min内40%-20%B, 保持20%B至12min。波长: 271nm, 流速: 3mL/min。

[0418] 实施例I-4: (S)-2-(三氟甲基)-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-1H-咪唑-4-甲酰胺



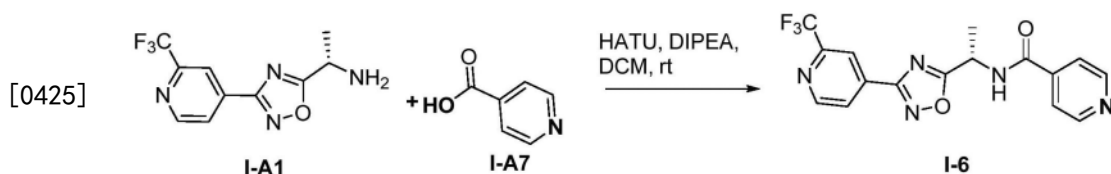
[0420] 在室温下向I-A5 (100mg, 0.56mmol) 和I-A1 (163.63mg, 0.56mmol) 在DCM (10mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.19mL, 1.11mmol) 和HATU (316.72mg, 0.83mmol), 并在室温下搅拌2小时。然后, 使用水 (100mL) 淬灭反应物, 并用DCM (100mL $\times$ 2) 稀释。经硫酸钠干燥合并的有机层, 并蒸发以得到残余物, 将其使用100-200硅胶和30%-80% EtOAc/己烷洗脱液通过柱色谱法纯化, 得到呈固体的I-4 (25mg, 0.05mmol, 10% 产率)。HPLC: Rt 7.99min, 99.6%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6 $\times$ 150) mm, 3.5 μ m; 流动相: A: 0.1% FA水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 421.00 (M+H), Rt 1.86min; 柱: X-select CSH C18 (3 $\times$ 50) mm, 2.5 μ m。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 14.22 (bs, 1H), 9.08 (d, 1H), 9.01 (d, 1H), 8.3-8.22 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 5.54-5.42 (m, 1H), 1.70 (d, 3H)。手性HPLC: Rt: 2.67min, 100%, 柱: DIACEL CHIRALPAK-1G (250 $\times$ 4.6mm, 5 μ m); 流动相: A) CO₂, B) MeOH+0.1% NH₃, 梯度: 在5min内10%-40%B, 保持40%B至9min, 在10min内40%-10%B, 保持10%B至12min。波长: 280nm, 流速: 3mL/min。

[0421] 实施例I-5: (S)-4-(三氟甲基)-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)噻唑-2-甲酰胺



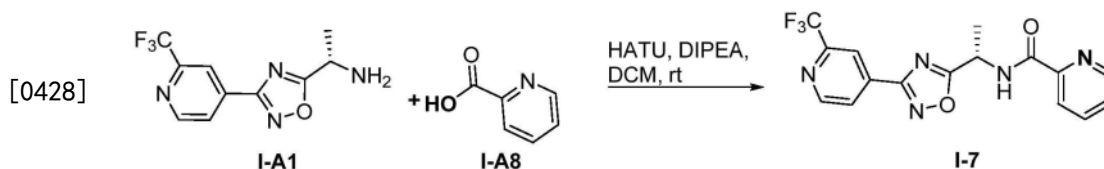
[0423] 在室温下向I-A6 (100mg, 0.51mmol) 和I-A1 (149.47mg, 0.51mmol) 在DCM (10mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.18mL, 1.01mmol) 和HATU (289.31mg, 0.76mmol), 并在室温下搅拌2小时。然后, 使用水 (100mL) 淬灭反应物, 并用DCM (100mL $\times$ 2) 稀释。经硫酸钠干燥合并的有机层, 并蒸发以得到残余物, 将其使用100-200硅胶和30%-80% EtOAc/己烷洗脱液通过柱色谱法纯化, 得到呈固体的I-5 (80mg, 0.18mmol, 35% 产率)。HPLC: Rt 9.24min, 99.7%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6 $\times$ 150) mm, 5 μ m; 流动相: A: 0.1% FA水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 438.00 (M+H), Rt 2.06min; 柱: X-select CSH C18 (3 $\times$ 50) mm, 2.5 μ m。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.97 (d, 1H), 9.05-8.98 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.31-8.25 (m, 2H), 5.58-5.54 (m, 1H), 1.74 (d, 3H)。手性HPLC: Rt: 2.89min, 95.2%, 柱: DIACEL CHIRALPAK-1G (250 $\times$ 4.6mm, 5 μ m); 流动相: A) CO₂, B) MeOH+0.1% NH₃, 梯度: 在5min内10%-40%B, 保持40%B至9min, 在10min内40%-10%B, 保持10%B至12min。波长: 261nm, 流速: 3mL/min。

[0424] 实施例I-6: (S)-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)异烟酰胺



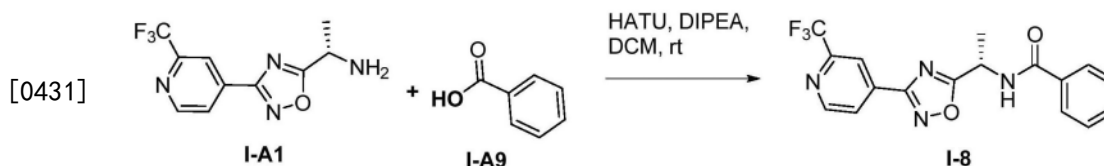
[0426] 在0℃下向I-A7 (100mg, 0.81mmol) 和I-A1 (230.7mg, 0.89mmol) 在DCM (5mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.42mL, 2.44mmol) 和HATU (463.28mg, 1.22mmol), 并在室温下搅拌5小时。然后, 将反应物通过添加水的DCM (10mL × 3) 淬灭。经硫酸钠干燥合并的有机层, 并浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶 (100-200) 柱色谱法纯化, 使用MeOH:DCM (2:98) 洗脱, 得到呈固体的I-6 (60mg, 0.15mmol, 19% 产率)。HPLC: Rt 7.01min, 97.0%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6 × 150) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1% FA 水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 364.00 (M+H), Rt 1.67min; 柱: X-select CSH C18 (3 × 50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.60 (d, 1H), 9.01 (d, 1H), 8.79-8.75 (m, 2H), 8.28 (d, 2H), 7.84-7.76 (m, 2H), 5.56-5.48 (m, 1H), 1.72 (d, 3H)。手性HPLC: Rt 4.72min, 93.6%; SFC柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 × 4.6mm, 5μm), 流动相: A) CO₂, B) MeOH+0.1% NH₃, 梯度: 在5min内10%-40%B, 保持40%B至9min, 波长: 270nm, 流速: 3mL/min。

[0427] 实施例I-7: (S)-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)吡啶酰胺



[0429] 在0℃下向I-A8 (100mg, 0.81mmol) 在DCM (5mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.42mL, 2.44mmol) 和HATU (463.28mg, 1.22mmol)。在0℃下向所得反应混合物添加I-A1 (230.7mg, 0.89mmol), 并在室温下搅拌5小时。然后, 用水稀释反应物, 并用DCM (10mL × 3) 萃取。经硫酸钠干燥合并的有机层, 并蒸发以得到残余物。将残余物通过硅胶 (100-200) 柱色谱法纯化, 使用MeOH:DCM (2:98) 洗脱, 得到固体的I-7 (70mg, 0.18mmol, 23% 产率)。HPLC: Rt 8.34min, 99.8%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6 × 150) mm, 5μm; 流动相: A: 0.1% FA 水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 364.05 (M+H), Rt 1.92min; 柱: X-select CSH C18 (3 × 50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.65 (d, 1H), 9.05-8.96 (m, 1H), 8.72-8.68 (m, 1H), 8.30-8.25 (m, 2H), 8.11-7.99 (m, 2H), 7.68-7.64 (m, 1H), 5.58-5.52 (m, 1H), 1.74 (d, 3H)。手性HPLC: Rt 5.33min, 99.1%; SFC柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 × 4.6mm, 5μm), 流动相: A) CO₂, B) MeOH+0.1% NH₃, 梯度: 在5min内10%-40%B, 保持40%B至12min, 波长: 265nm, 流速: 3mL/min。

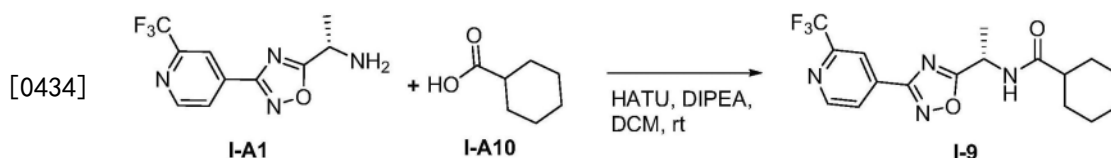
[0430] 实施例I-8: (S)-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)苯甲酰胺



[0432] 在室温下向I-A9 (47.71mg, 0.34mmol) 和I-A1 (0.1g, 0.34mmol) 在DCM (10mL) 中的经搅拌溶液中添加TEA (0.05mL, 0.34mmol), 并搅拌2小时。然后, 使用水 (100mL) 淬灭反应物, 用DCM (100mL × 2) 稀释。经硫酸钠干燥合并的有机层, 并蒸发以得到残余物, 将其使用100-200硅胶和30%-80% EtOAc/己烷洗脱液通过柱色谱法纯化, 得到呈固体的I-8 (22mg,

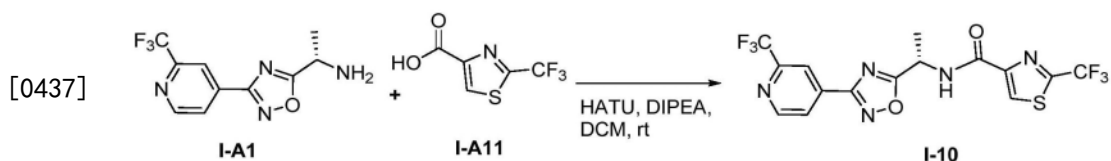
0.06mmol, 18%产率)。HPLC: Rt: 8.43min, 99.8%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 3.5 μm; 流动相: A: 0.1% FA水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 363.20 (M+H), Rt 1.91min; 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5 μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.30 (d, 1H), 9.01 (d, 1H), 8.28-8.25 (m, 2H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 5.46-5.54 (m, 1H), 1.71 (d, 3H)。手性HPLC: Rt 3.68min, 100%; SFC柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5 μm), 流动相: A) CO₂ B) MeOH+0.1% NH₃, 梯度: 5min内 20%-40% B, 保持40% B至9min, 10min内 40%-20% B, 保持20% B至12min。波长: 266nm, 流速: 3mL/min。

[0433] 实施例I-9: (S)-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)环己烷甲酰胺



[0435] 在0℃下向I-A10 (100mg, 0.78mmol) 在DCM (5mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.41mL, 2.34mmol) 和HATU (444.99mg, 1.17mmol)。在0℃下向所得反应混合物添加I-A1 (252.89mg, 0.86mmol), 并室温下搅拌16小时。然后, 用水稀释反应物, 并用DCM (10mL×3) 萃取。经硫酸钠干燥合并的有机层, 并蒸发以得到反应产物, 将其通过制备型HPLC纯化, 得到呈固体的I-9 (75mg, 0.20mmol, 26%产率)。HPLC: Rt 8.80min, 99.7%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 3.5 μm; 流动相: A: 0.1% FA水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 369.09 (M+H), Rt 2.01min; 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5 μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.01 (d, 1H), δ 8.61 (d, 1H), 8.26-8.25 (m, 2H), 5.28-5.20 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 4H), 1.62-1.59 (m, 1H), 1.54 (d, 3H), 1.35-1.15 (m, 5H)。手性HPLC: Rt 3.57min, 100%; SFC柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5 μm), 流动相: A) CO₂, B) MeOH+0.1% NH₃, 梯度: 5min内 20%-40% B, 保持40% B至9min, 10min内 40%-20% B, 保持20% B至12min。波长: 270nm, 流速: 3mL/min。

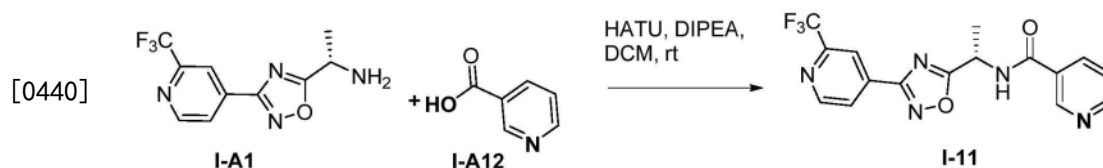
[0436] 实施例I-10: (S)-2-(三氟甲基)-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)噻唑-4-甲酰胺



[0438] 在室温下向I-A11 (80.29mg, 0.41mmol) 和I-A1 (100mg, 0.34mmol) 在DCM (10mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.12mL, 0.68mmol) 和HATU (193.56mg, 0.51mmol), 并在室温下搅拌2小时。然后, 使用水 (100mL) 淬灭反应物, 并用DCM (100mL×2) 稀释。经硫酸钠干燥合并的有机层, 并蒸发以得到残余物, 将其使用100-200硅胶和30%-80% EtOAc/己烷洗脱液通过柱色谱法纯化, 得到呈固体的I-10 (43mg, 0.09mmol, 28%产率)。HPLC: Rt 9.17min, 99.9%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 5 μm; 流动相: A: 0.1% FA水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 437.95 (M+H), Rt 2.13min; 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5 μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.55 (d, 1H), 9.02-9.00 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.28-8.27 (m, 2H), 5.56-5.52 (m, 1H), 1.73 (d, 3H)。手性方法: Rt 3.54min, 100%; SFC柱: DIACEL

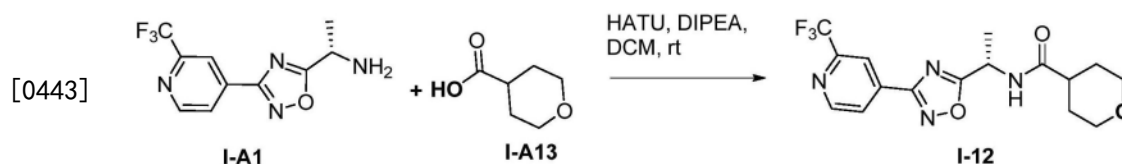
CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5μm), 流动相: A) CO₂, B) MeOH+0.1%NH₃, 梯度: 5min内10%-40% B, 保持70%B至9min, 10min时40%-10%B, 保持10%B至12min。波长: 270nm, 流速: 3mL/min。

[0439] 实施例I-11: (S)-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)烟酰胺



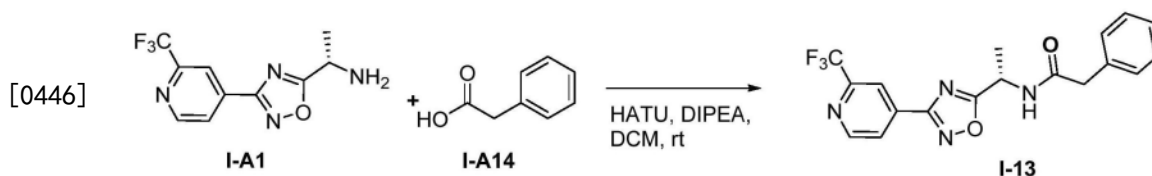
[0441] 在0℃下向I-A12 (100mg, 0.81mmol) 在DCM (5mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.42mL, 2.44mmol) 和HATU (463.28mg, 1.22mmol)。在0℃下向所得反应混合物添加I-A1 (263.28mg, 0.89mmol), 并室温下搅拌16小时。然后, 用水稀释反应物, 并用DCM (10mL×3) 萃取。经硫酸钠干燥合并的有机层, 并蒸发以得到残余物。通过制备型HPLC纯化残余物, 得到呈固体的I-11 (90mg, 0.24mmol, 30%产率)。HPLC: Rt: 7.38min, 99.7%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 5μm; 流动相: A: 0.1%FA水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 364.20 (M+H), Rt 1.74min; 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.53 (d, 1H), 9.07 (d, 1H), 9.01 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.28-8.25 (m, 3H), 7.59-7.567 (m, 1H), 5.56-5.49 (m, 1H), 1.72 (d, 3H)。手性HPLC: Rt 6.49min, 100%; SFC柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5μm), 流动相: A) CO₂, B) MeOH+0.1%NH₃, 梯度: 5min内35%-50% B, 保持50%B至9min, 10min内50%-35%B, 保持35%B至12min。波长: 266nm, 流速: 3mL/min。

[0442] 实施例I-12: (S)-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺



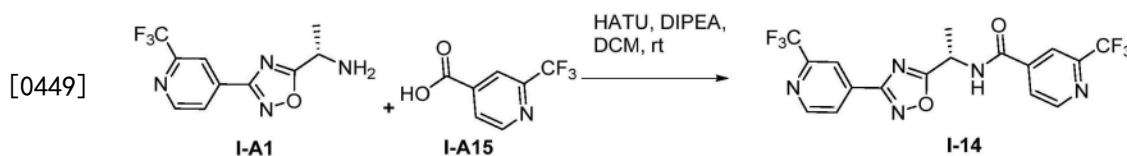
[0444] 在0℃下向I-A13 (100mg, 0.77mmol) 在DCM (5mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.40mL, 2.31mmol) 和HATU (438.25mg, 1.15mmol)。在0℃下向所得反应混合物添加I-A1 (249.06mg, 0.85mmol), 并室温下搅拌10小时。然后, 用水稀释反应物, 并用DCM (10mL×3) 萃取。经硫酸钠干燥合并的有机层, 并蒸发以得到残余物。通过制备型HPLC纯化残余物, 得到呈固体的I-12 (95mg, 0.25mmol, 33%产率)。HPLC: Rt 7.33min, 99.8%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1%FA水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 371.20 (M+H), Rt 1.70min; 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.01 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.26-8.25 (m, 2H), 5.26-5.22 (m, 1H), 3.87-3.84 (m, 2H), 3.33-3.28 (m, 2H), 2.43-2.50 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 7H)。手性HPLC: Rt 3.72min, 100%; SFC柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5μm), 流动相: A) CO₂, B) MeOH+0.1%NH₃, 梯度: 5min内20%-40%B, 保持40%B至9min, 10min内40%-20%B, 保持20%B至12min。波长: 270nm, 流速: 3mL/min。

[0445] 实施例I-13: (S)-2-苯基-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)乙酰胺



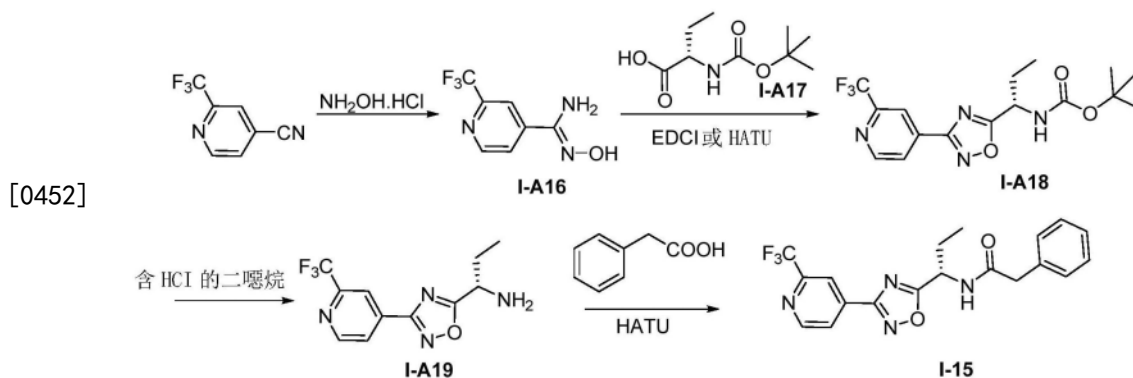
[0447] 在0℃下向I-A14 (46.21mg, 0.34mmol) 和I-A1 (100mg, 0.34mmol) 在DCM (10mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.12mL, 0.68mmol) 和HATU (154.85mg, 0.41mmol), 并在室温下搅拌3小时。然后, 使用DCM (20mL) 淬灭反应, 用饱和碳酸氢钠溶液 (3×25mL) 洗涤, 随后用水 (3×20mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 并蒸发以得到残余物, 将其通过柱色谱法纯化, 用15%-20% EtOAc的己烷溶液作为洗脱剂, 得到呈固体的I-13 (40mg, 0.10mmol, 31%产率)。HPLC: Rt 8.75min, 99.9%; 柱: X-select CSH C18 (4.6×150) mm, 5μm; 流动相: 10mM碳酸氢铵水溶液, B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 376.95 (M+H), Rt 1.94min; 柱: X-select CSH C18 (3.0×50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.07-8.98 (m, 2H), 8.24 (d, 2H), 7.34-7.17 (m, 5H), 5.28-5.20 (m, 1H), 3.56-3.46 (m, 2H), 1.57 (d, 3H)。手性方法: Rt 4.06min, 100%; SFC柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5μm), 流动相: A) CO₂, B) MeOH+0.1% NH₃, 梯度: 5min内20%-40%B, 保持40%B至9min, 10min内40%-20%B, 保持20%B至12min。波长: 270nm, 流速: 3mL/min。

[0448] 实施例I-14: (S)-2-(三氟甲基)-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)异烟酰胺



[0450] 在室温下向I-A15 (74.02mg, 0.39mmol) 和I-A1 (100mg, 0.39mmol) 在DCM (4mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.17mL, 0.97mmol) 和HATU (147.26mg, 0.39mmol), 并在室温下搅拌3小时。然后, 使用水和乙酸乙酯 (10mL×3) 淬灭反应物。经硫酸钠干燥合并的有机层, 并蒸发以得到残余物, 将其通过制备型HPLC纯化, 得到呈固体的I-14 (70mg, 0.16mmol, 42%产率)。HPLC: Rt 8.87min, 99.5%; 柱: X-select CSH C18 (4.6×150) mm, 5μm; 流动相: A: 0.1% FA水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 432.15 (M+H), Rt 1.97min; 柱: X-select CSH C18 (3.0×50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.83 (d, 1H), 9.05-8.95 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.30-8.25 (m, 2H), 8.14 (dd, 1H), 5.60-5.52 (m, 1H), 1.74 (d, 3H)。手性方法: Rt 3.37min, 99.5%; SFC柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5μm), 流动相: A) CO₂, B) MeOH+0.1% NH₃, 梯度: 10min内40%-10%B, 保持40%B至9min, 10min时40%-10%B, 保持10%B至12min。波长: 261nm, 流速: 3mL/min。

[0451] 实施例I-15: (S)-2-苯基-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)乙酰胺



[0453] I-A16: (Z)-N'-羟基-2-(三氟甲基)异烟碱脒

[0454] 在室温下向2-(三氟甲基)异烟腈(4g, 23.24mmol)在乙醇(40mL)中的经搅拌溶液中添加羟胺盐酸盐(2.42g, 34.86mmol)和三乙胺(4.69g, 46.48mmol), 并将反应混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物蒸发至干, 并将所得残余物用EtOAc(100mL)稀释, 用水(2×30mL)、饱和盐水溶液(1×30mL)洗涤, 并经MgSO₄干燥。蒸发有机层, 得到呈固体的I-A16(4g, 18.36mmol, 79%产率)。

[0455] I-A18: (S)-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0456] 在室温下向I-A16(0.6g, 2.92mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的经搅拌溶液中添加I-A17(0.59g, 2.92mmol)、DCC(0.6g, 2.92mmol), 并在100℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯(50mL)稀释, 并用水(2×15mL)和盐水溶液(15mL)洗涤。分离有机层, 经MgSO₄干燥并蒸发, 得到残余物。通过柱色谱法, 使用50%EtOAc/己烷作为洗脱剂来纯化残余物, 得到呈固体的I-A18(0.60g, 1.29mmol, 44%产率)。

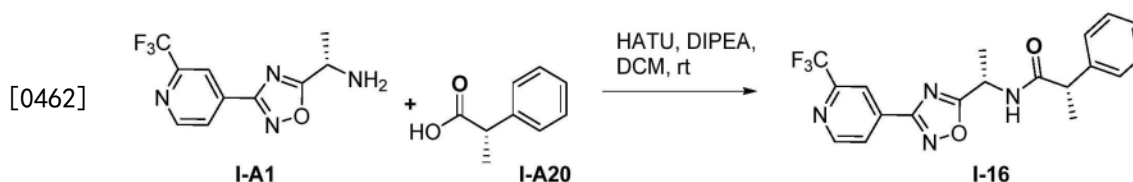
[0457] I-A19: (S)-1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-胺

[0458] 在0℃下向I-A18(0.6g, 1.61mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的经搅拌溶液中添加含4M盐酸的二噁烷(10mL, 1.61mmol)中, 并在室温下搅拌6小时。然后, 减压蒸发反应混合物, 得到呈固体的I-A19(0.48g, 1.49mmol, 92%产率)。

[0459] I-15: (S)-2-苯基-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)乙酰胺

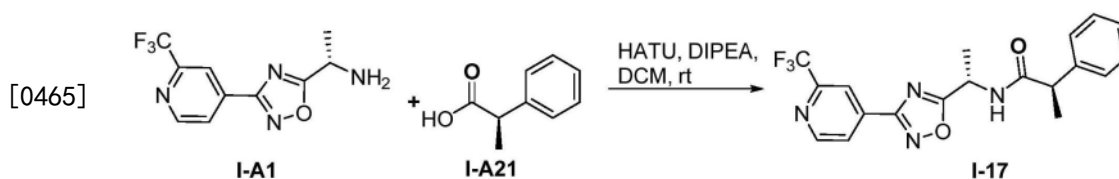
[0460] 在0℃下向I-A19(136.04mg, 0.44mmol)和2-苯乙酸(50mg, 0.37mmol)在DCM(10mL)中的经搅拌溶液中添加HATU(167.56mg, 0.44mmol), 随后添加DIPEA(0.13mL, 0.73mmol), 并在室温下搅拌3小时。将反应混合物用DCM(20mL)稀释, 并用饱和碳酸氢钠溶液(3×25mL)洗涤, 随后用水(3×20mL)洗涤。分离有机层, 经Na₂SO₄干燥, 并蒸发得到残余物。通过柱色谱法, 使用100-200硅胶和15%-20%EtOAc/己烷作为洗脱剂来纯化残余物, 得到呈固体的I-15(50mg, 0.12mmol, 34%产率)。HPLC: Rt9.49min, 99.6%; 柱: X-select CSH C18(4.6×150)mm, 5μm; 流动相: 10mM碳酸氢铵水溶液, B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 391.05(M+H), Rt2.14min, 柱: X-select CSH C18(3.0×50)mm, 2.5μm。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ9.04-8.95(m, 2H), 8.25(d, 2H), 7.35-7.17(m, 5H), 5.15-5.05(m, 1H), 3.54(s, 2H), 2.04-1.86(m, 2H), 0.95(t, 3H)。

[0461] 实施例I-16. (S)-2-苯基-N-((S)-1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)丙酰胺



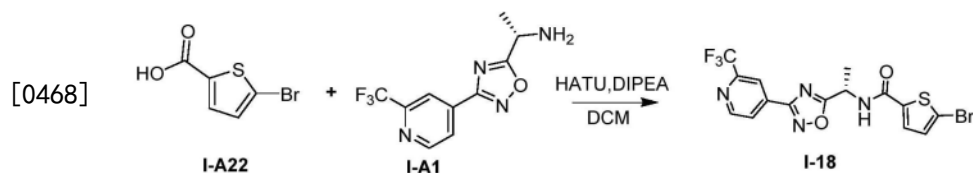
[0463] 在室温下向I-A20 (76.45mg, 0.51mmol) 和I-A1 (100mg, 0.34mmol) 在DCM (10mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.12mL, 0.68mmol) 和HATU (193.56mg, 0.51mmol), 并在室温下搅拌2小时。然后, 使用水 (100mL) 淬灭反应物, 并用DCM (100mL × 2) 稀释。经硫酸钠干燥合并的有机层, 并蒸发以得到残余物, 将其使用100-200硅胶和30%-80%EtOAc/己烷洗脱液通过柱色谱法纯化, 得到呈固体的I-16 (90mg, 0.22mmol, 67%产率)。HPLC: Rt 8.89min, 99.7%; 柱: X-select CSH C18 (4.6 × 150) mm, 5μm; 流动相: A: 0.1%FA水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 391.05 (M+H), Rt 2.09min; 柱: X-select CSH C18 (3.0 × 50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.00 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.38-7.17 (m, 5H), 5.28-5.21 (m, 1H), 3.76-3.68 (m, 1H), 1.56 (d, 3H), 1.34 (d, 3H)。手性方法: Rt 4.04min, 96%; SFC柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 × 4.6mm, 5μm), 流动相: A) CO₂, B) MeOH + 0.1%NH₃, 梯度: 5min内10%-40%B, 保持40%B至9min, 10min时40%-10%B, 保持10%B至12min。波长: 280nm, 流速: 3mL/min。

[0464] 实施例I-17: (R)-2-苯基-N-((S)-1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)丙酰胺



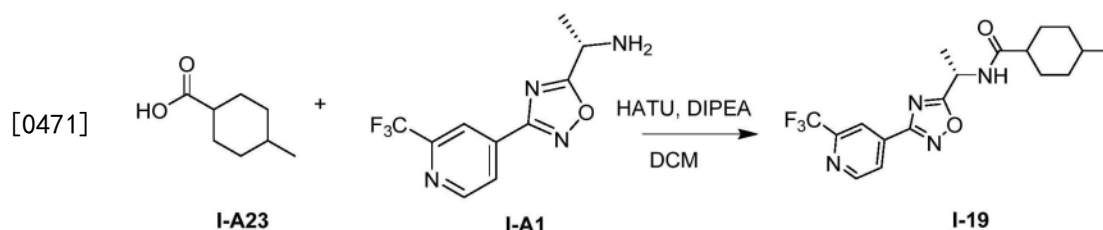
[0466] 在0℃下向I-A21 (104.69mg, 0.70mmol) 和I-A1 (150mg, 0.58mmol) 在DCM (10mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.2mL, 1.16mmol) 和HATU (265.07mg, 0.70mmol), 并在室温下搅拌3小时。然后, 使用水 (15mL) 淬灭反应物, 并用DCM (30mL) 稀释。用DCM (2 × 30mL) 洗涤水层。经硫酸钠干燥合并的有机层, 并蒸发以得到残余物, 将其使用100-200硅胶和含25%EtOAc的己烷洗脱液通过柱色谱法纯化, 得到呈固体的I-17 (40mg, 0.10mmol, 17%产率)。HPLC: Rt 9.43min, 97.7%; 柱: X-select CSH C18 (4.6 × 150) mm, 5μm; 流动相: A: 10mM碳酸氢铵水溶液, B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 391.05 (M+H), Rt 2.16min; 柱: X-select CSH C18 (3.0 × 50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.03 (d, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.27 (d, 2H), 7.37-7.19 (m, 5H), 5.24-5.16 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 1.52 (d, 3H), 1.34 (d, 3H)。手性方法: Rt 4.90min, 100%; SFC柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 × 4.6mm, 5μm), 流动相: A) CO₂, B) MeOH + 0.1%NH₃, 梯度: 5min内10%-40%B, 保持40%B至9min, 10min时40%-10%B, 保持10%B至12min。波长: 275nm, 流速: 3mL/min。

[0467] 实施例I-18: (S)-5-溴-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)噻吩-2-甲酰胺



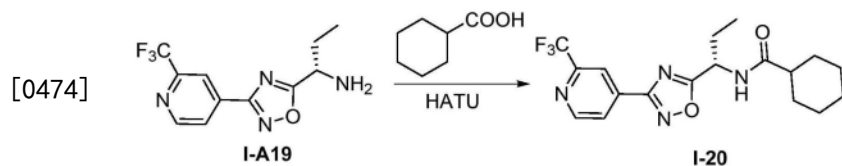
[0469] 在0℃下向I-A22 (100mg, 0.48mmol) 和I-A1 (149.65mg, 0.58mmol) 在DCM (5mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.25mL, 1.45mmol) 和HATU (275.46mg, 0.72mmol), 并在室温下搅拌3小时。然后用水淬灭反应物, 并用DCM (2×30mL) 洗涤水层。使用饱和盐水溶液 (20mL) 洗涤收集的有机层, 经 (Na₂SO₄) 干燥合并的有机层, 并蒸发以得到残余物。然后通过快速柱色谱法, 通过20% EtOAc/己烷作为洗脱剂洗脱来纯化残余物, 得到呈固体的I-18 (30mg, 0.06mmol, 13%产率)。HPLC: Rt 7.76min, 99.6%; 柱: X-Bridge C18 (4.6×150) mm, 5μm; 流动相: A: 0.1% NH₃水溶液 B: ACN; 流速: 1.2mL/min。LCMS: 446.84 (M+H), Rt 2.09min; 柱: X-select CSH C18 (3.0×50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.40 (d, 1H), 9.01 (d, 1H), 8.28 (d, 2H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 5.48-5.42 (m, 1H), 1.69 (d, 3H)。

[0470] 实施例I-19: (S)-4-甲基-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)环己烷-1-甲酰胺



[0472] 在0℃下向I-A23 (100mg, 0.70mmol) 和I-A1 (217.89mg, 0.84mmol) 在DCM (5mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.37mL, 2.11mmol) 和HATU (401.09mg, 1.05mmol), 并在室温下搅拌3小时。用DCM (30mL)、水 (15mL) 稀释反应物, 并再次用DCM (2×30mL) 洗涤。使用饱和盐水溶液 (20mL) 洗涤收集的合并的有机层, 经 (Na₂SO₄) 干燥并蒸发得到残余物。然后通过快速柱色谱法, 使用20% EtOAc/己烷作为洗脱剂来纯化残余物, 得到呈固体的I-19 (45mg, 0.11mmol, 16%产率)。HPLC: Rt 7.91min, 99.4%; 柱: X-Bridge C18 (4.6×150) mm, 5μm; 流动相: A: 0.1% NH₃水溶液 B: ACN; 流速: 1.2mL/min。LCMS: 383.05 (M+H), Rt 2.09min; 柱: X-select CSH C18 (3.0×50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.05-8.98 (m, 1H), 8.64-8.55 (m, 1H), 8.29-8.23 (m, 2H), 5.30-5.16 (m, 1H), 2.4-2.2 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 3H), 1.60-1.51 (m, 3H), 1.48-1.44 (m, 3H), 1.35-1.30 (m, 2H), 0.92-0.81 (m, 3H)。注: 未观察到的1H可能已被合并到溶剂峰下。

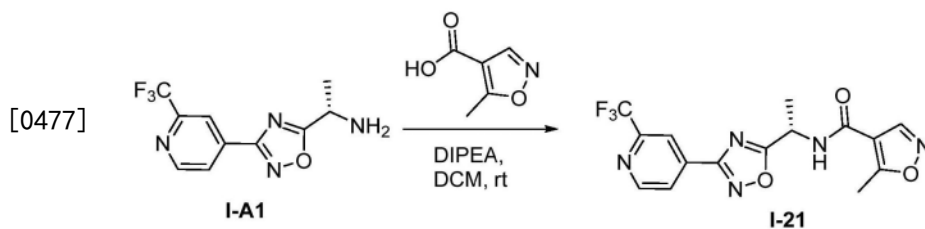
[0473] 实施例I-20: (S)-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)环己烷甲酰胺



[0475] 在0℃下向I-A19 (50mg, 0.16mmol) 和环己烷甲酸 (24.91mg, 0.19mmol) 在DCM (10mL) 中的经搅拌溶液中添加HATU (92.38mg, 0.24mmol), 随后添加DIPEA (0.06mL,

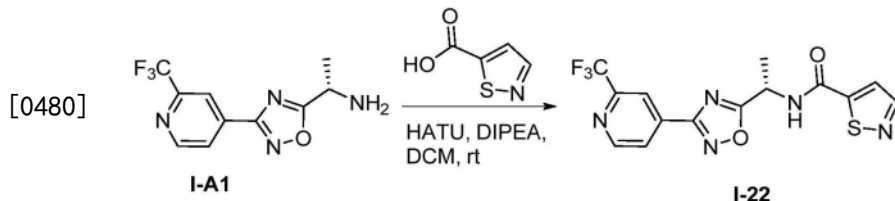
0.32mmol),并在室温下搅拌3小时。将反应混合物用DCM(10mL)稀释,用水(3×15mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,得到残余物。通过柱色谱法,使用100-200硅胶和4%-4.5%以及EtOAc/己烷作为洗脱剂来纯化残余物,得到呈固体的I-20(20mg,0.05mmol,32%产率)。HPLC:Rt 9.63min,99.8%;柱:X-select CSH C18(4.6×150)mm,5 μm ;流动相:10mM碳酸氢铵水溶液,B:ACN;流速:1.0mL/min。LCMS:383.12(M+H),Rt 2.14min,柱:X-select CSH C18(3.0×50)mm,2.5 μm 。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 9.02(d,1H),8.57(d,1H),8.30-8.23(m,2H),5.9-5.02(m,1H),2.27-2.02(m,1H),1.99-1.86(m,2H),1.72-1.61(m,4H),1.40-1.10(m,6H),0.95(t,3H)。

[0476] 实施例I-21:(S)-5-甲基-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)异噻唑-4-甲酰胺



[0478] 在0℃下向5-甲基异噻唑-4-羧酸(0.1g,0.79mmol)和I-A1(0.23g,0.79mmol)在DCM(20mL)中的经搅拌溶液中添加DIPEA(0.27mL,1.57mmol)和丙基膦酸酐(0.47mg,1.57mmol),并在室温下搅拌6小时。将反应混合物用DCM(30mL)稀释,并用水(20mL)洗涤。使用饱和盐水溶液(30mL)洗涤有机层,分离,经(MgSO_4)干燥并蒸发,得到残余物。然后通过快速柱色谱法,使用50%EtOAc/己烷作为洗脱剂来纯化残余物,得到呈固体的I-21(45mg,0.12mmol,15%产率)。HPLC:Rt 7.97min,98.7%;柱:X-select CSH C18(4.6×150)mm,5 μm ;流动相:A:0.1%FA水溶液B:乙腈(95:05);流速:1.0mL/min。LCMS:368.10(M+H),Rt 1.96min;柱:X-select CSH(3.0×50)mm,2.5 μm 。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 9.13(d,1H),9.05-8.95(m,2H),8.31-8.24(m,2H),5.52-5.40(m,1H),2.63(s,3H),1.75-1.58(m,3H)。手性方法:Rt 5.48min,98.9%;SFC柱:DIACEL CHIRALPAK-IG(250×4.6mm,5 μm),流动相:A) CO_2 ,B) MeOH+0.1% NH_3 ,梯度:5min内10%-40%B,保持40%B至9min,10min时40%-10%B,保持10%B至12min。波长:270nm,流速:3mL/min。

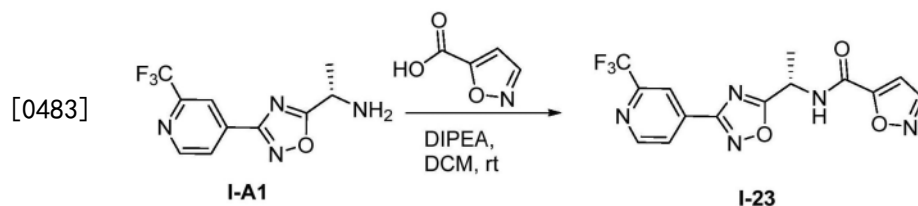
[0479] 实施例I-22:(S)-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)异噻唑-5-甲酰胺



[0481] 在室温下向异噻唑-5-羧酸(52.59mg,0.41mmol)和I-A1(0.1g,0.34mmol)的DCM(10mL)中的经搅拌溶液中添加DIPEA(0.12mL,0.68mmol)和HATU(193.56mg,0.51mmol),并搅拌2小时。将反应混合物用DCM(2×100mL)和水(100mL)稀释。将合并的有机层分离,经(Na_2SO_4)干燥,过滤并蒸发得到残余物。然后通过快速柱色谱法,使用30%-80%EtOAc/己烷作为洗脱剂来纯化残余物,得到呈固体的I-22(55mg,0.14mmol,43%产率)。HPLC:Rt

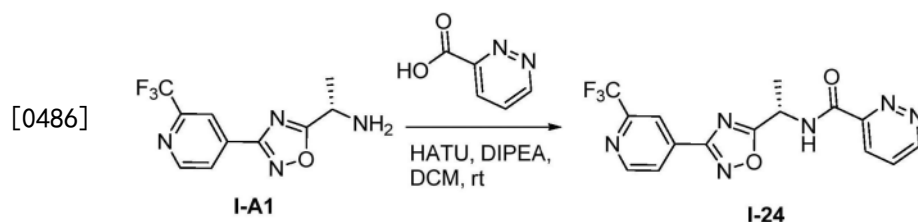
8.02min, 99.5%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 5μm; 流动相: A: 0.1% FA 水溶液: 乙腈 (95:05), B: 乙腈; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 369.90 (M+H), Rt 1.89min; 柱: X-select CSH C18 (3.0×50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.73 (d, 1H), 9.04-8.98 (m, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.32-8.24 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 5.55-5.47 (m, 1H), 1.72 (d, 3H)。手性方法: Rt 4.83min, 98.4%; SFC 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5μm), 流动相: A) CO₂, B) MeOH+0.1% NH₃, 梯度: 5min 内 35%-50% B, 保持 50% B 至 9min, 10min 内 50%-35% B, 保持 35% B 至 12min。波长: 272nm, 流速: 3mL/min。

[0482] 实施例 I-23: (S)-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)异噁唑-5-甲酰胺



[0484] 在 0℃ 下向异噁唑-5-羧酸 (0.06g, 0.53mmol) 和 I-A1 (0.16g, 0.53mmol) 在 DCM (10mL) 中的经搅拌溶液中添加 DIPEA (0.18mL, 1.06mmol) 和丙基磷酸酐 (0.34g, 1.06mmol), 并将所得反应混合物在室温下搅拌 6 小时。将反应混合物用 DCM (20mL) 和水 (10mL) 稀释。用饱和盐水溶液 (10mL) 洗涤有机层, 分离, 经 (MgSO₄) 干燥并蒸发, 得到残余物。然后通过快速柱色谱法, 使用 30% EtOAc/己烷作为洗脱剂来纯化残余物, 得到呈固体的 I-23 (120mg, 0.33mmol, 63% 产率)。HPLC: Rt 7.94min, 99.6%; 柱: X-select CSH C18 (4.6×150) mm, 5μm; 流动相: A: 0.1% FA 水溶液 B: 乙腈 (95:05); 流速: 1.0mL/min。LCMS: 353.07 (M+H), Rt 1.82min; 柱: X-select CSH C18 (3.0×50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.85 (d, 1H), 9.05-8.98 (m, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.31-8.23 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 5.56-5.48 (m, 1H), 1.71 (d, 3H)。手性方法: Rt 6.40min, 100%; SFC 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5μm), 流动相: A) CO₂, B) MeOH+0.1% NH₃, 梯度: 5min 内 10%-40% B, 保持 40% B 至 9min, 10min 时 40%-10% B, 保持 10% B 至 12min。波长: 270nm, 流速: 3mL/min。

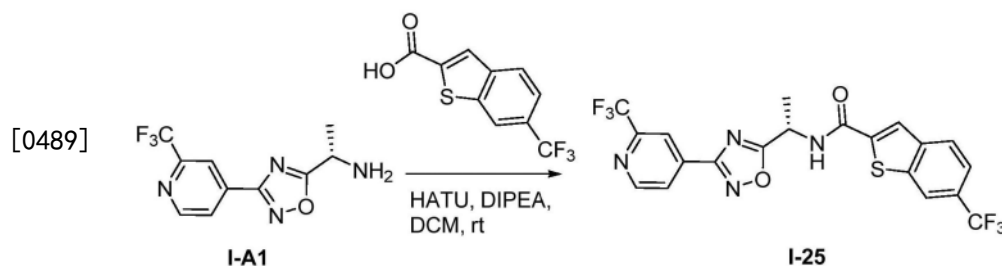
[0485] 实施例 I-24: (S)-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)哒嗪-3-甲酰胺



[0487] 在 0℃ 下向哒嗪-3-羧酸 (0.06g, 0.48mmol) 和 I-A1 (0.14g, 0.48mmol) 在 DCM (10mL) 中的经搅拌溶液中添加 DIPEA (0.17mL, 0.97mmol) 和 HATU (0.22g, 0.58mmol), 并在室温下搅拌 6 小时。将反应混合物用 DCM (20mL) 和水 (10mL) 稀释。用饱和盐水溶液 (10mL) 洗涤有机层, 分离, 经 (MgSO₄) 干燥并蒸发, 得到残余物。然后通过快速柱色谱法, 使用 30% EtOAc/己烷作为洗脱剂来纯化残余物, 并蒸发各级分, 得到呈固体的 I-24 (110mg, 0.29mmol, 61% 产率)。HPLC: Rt 7.54min, 98.9%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 5μm; 流动相: A: 0.1% FA 水溶液 B: 乙腈 (95:05); 流速: 1.0mL/min。LCMS: 365.15 (M+H), Rt 1.77min; 柱: X-select CSH

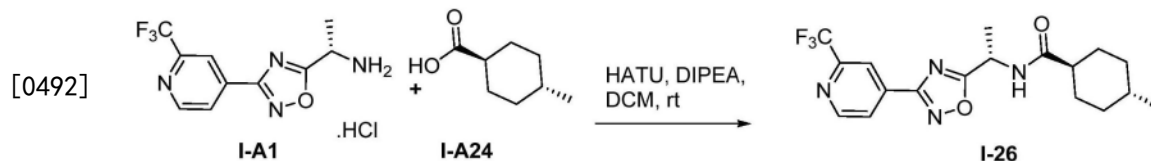
C18 (3.0×50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ10.17 (d, 1H), 9.48-9.42 (m, 1H), 9.04-8.92 (m, 1H), 8.31-8.15 (m, 3H), 7.99-7.91 (m, 1H), 5.65-5.58 (m, 1H), 1.77 (d, 3H)。手性方法: Rt 5.31min, 98.14%; SFC柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5μm), 流动相: A) CO₂, B) MeOH+0.1%NH₃, 梯度: 5min内35%-50%B, 保持50%B至9min, 10min内50%-35%B, 保持35%B至12min。波长: 270nm, 流速: 3mL/min。

[0488] 实施例I-25: (S)-6-(三氟甲基)-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)苯并[b]噻吩-2-甲酰胺



[0490] 在室温下向6-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-2-羧酸(100.27mg, 0.41mmol)和I-A1(100mg, 0.34mmol)在DCM(3mL)中的经搅拌溶液中添加DIPEA(0.18mL, 1.02mmol)和HATU(193.56mg, 0.51mmol),并在室温下搅拌3小时。将反应混合物用DCM稀释,并用水(3×3mL)洗涤有机层。分离有机层,经(Na₂SO₄)干燥,过滤并浓缩以得到残余物。通过快速柱色谱法,使用20%-25%EtOAc/己烷作为洗脱剂来纯化残余物,得到I-25(70mg, 0.14mmol, 42%产率)。HPLC: Rt 9.69min, 99.7%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1%FA水溶液: 乙腈(95:05), B: 乙腈; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 487.10 (M+H), Rt 2.21min; 柱: X-select CSH C18 (3.0×50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ9.75 (d, 1H), 9.04-8.97 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29-8.27 (m, 2H), 8.25-8.18 (m, 1H), 7.79-7.71 (m, 1H), 5.58-5.49 (m, 1H), 1.73 (d, 3H)。手性方法: Rt 5.36min, 100%; SFC柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5μm), 流动相: A) CO₂, B) MeOH+0.1%NH₃, 梯度: 5min内10%-40%B, 保持40%B至9min, 10min时40%-10%B, 保持10%B至12min。波长: 275nm, 流速: 3mL/min。

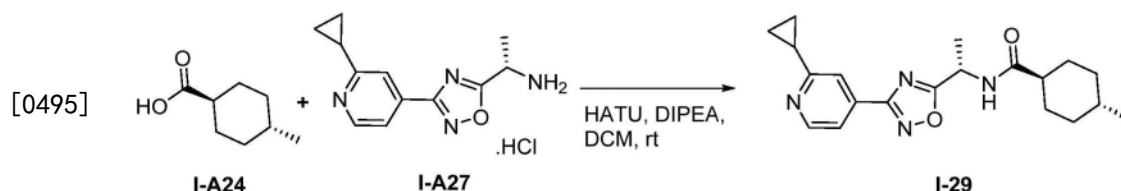
[0491] 实施例I-26: 反式-4-甲基-N-((S)-1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)环己烷-1-甲酰胺



[0493] 在室温下向I-A24(57.9mg, 0.41mmol)和I-A1(盐酸盐)(0.1g, 0.34mmol)的DCM(10mL)中的经搅拌溶液中添加DIPEA(0.12mL, 0.68mmol)和HATU(193.6mg, 0.51mmol),并在室温下搅拌2小时。使用水(100mL)淬灭反应混合物,并用DCM(100mL×2)稀释。经硫酸钠干燥合并的有机层,并蒸发以得到残余物,将其使用100-200硅胶和23%-80%EtOAc/己烷洗脱液通过柱色谱法纯化,得到呈固体的I-26(30mg, 0.078mmol, 30%产率)。HPLC: Rt 9.30min, 99.5%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1%FA水溶液: ACN(95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 382.7 (M+H), Rt 2.18min; 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ9.00 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.26-8.22 (m,

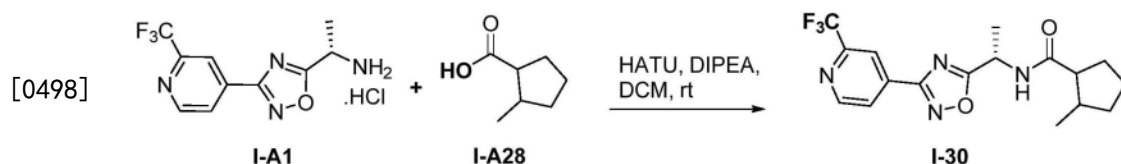
2H), 5.21 (d, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.78-1.63 (m, 4H), 1.54 (d, 3H), 1.40-1.25 (m, 3H), 0.97-0.81 (m, 5H)。手性方法: Rt 6.85min, 100%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5 μm), 流动相: A) 正己烷+0.1% 异丙胺, B) DCM:MeOH (1:1), 等度: 20%B; 波长: 225nm, 流速: 1.0mL/min。

[0494] 实施例I-29: (S)-N-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-4-甲基环己烷-1-甲酰胺



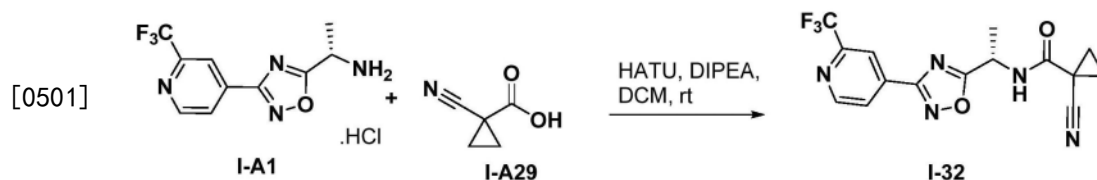
[0496] 在室温下向I-A24 (64mg, 0.45mmol) 和I-A27 (盐酸盐) (0.1g, 0.37mmol) 的DCM (2mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.2mL, 1.12mmol) 和HATU (213.8mg, 0.56mmol), 并在室温下搅拌2小时。使用水淬灭反应混合物, 并用DCM稀释。将有机层经硫酸钠干燥, 并蒸发得到残余物, 将其通过制备型HPLC纯化, 得到呈固体的I-29 (40mg, 0.11mmol, 30% 产率)。HPLC: Rt 8.81min, 99.2%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 3.5 μm; 流动相: A: 0.1% FA 水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 355.25 (M+H), Rt 2.05min; 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5 μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.63-8.56 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 5.22-5.16 (m, 1H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.53 (d, 3H), 1.41-1.27 (m, 3H), 1.06-0.81 (m, 9H)。手性方法: Rt 8.98min, 100%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5 μm), 流动相: A) 正己烷+0.1% 异丙胺, B) DCM:MeOH (1:1), 等度: 20%B; 波长: 220nm, 流速: 1.0mL/min。

[0497] 实施例I-30: 2-甲基-N-((S)-1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)环戊烷-1-甲酰胺



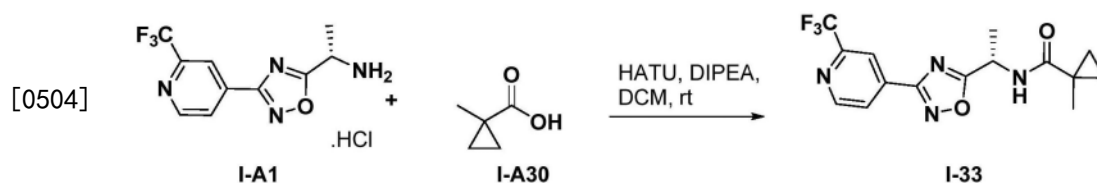
[0499] 在室温下向I-A28 (52mg, 0.41mmol) 和I-A1 (盐酸盐) (0.1g, 0.34mmol) 的DCM (2mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.18mL, 1.02mmol) 和HATU (193.6mg, 0.51mmol), 并在室温下搅拌2小时。使用水 (2mL×3) 淬灭反应混合物, 并用DCM稀释。将有机层经硫酸钠干燥并蒸发, 得到混合物, 将其通过柱色谱法纯化, 使用50% 乙酸乙酯/己烷, 得到呈固体的I-30 (45mg, 0.12mmol, 36% 产率)。HPLC: Rt 8.99min, 99.7%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 5 μm; 流动相: A: 0.1% FA 水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 369 (M+H), Rt 2.09min; 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5 μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (d, 1H), 8.78-8.72 (m, 1H), 8.30-8.22 (m, 2H), 5.28-5.22 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.75-1.53 (m, 6H), 1.16-1.10 (m, 1H), 1.04-0.96 (m, 3H)。

[0500] 实施例I-32: (S)-1-氰基-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)环丙烷-1-甲酰胺



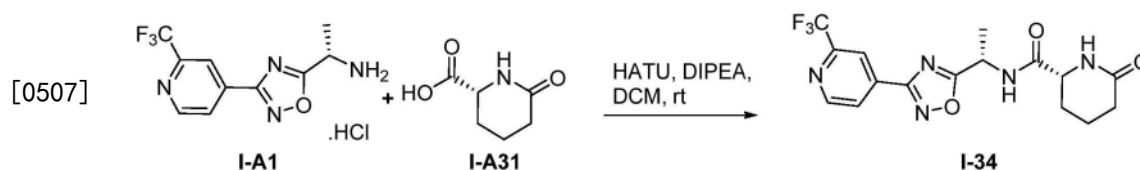
[0502] 在室温下向I-A29 (43mg, 0.39mmol) 和I-A1 (盐酸盐) (0.11g, 0.34mmol) 的DCM (2mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.2mL, 1.16mmol) 和HATU (220.9mg, 0.58mmol), 并在室温下搅拌2小时。使用水淬灭反应混合物, 并用DCM稀释。将有机层经硫酸钠干燥并蒸发, 得到残余物, 将其通过柱色谱法纯化, 使用6%乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂, 得到呈固体的I-32 (25mg, 0.068mmol, 17%产率)。HPLC: Rt 7.94min, 95.5%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1% FA水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 352 (M+H), Rt 1.93min; 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.10-9.06 (m, 1H), 9.04-9.00 (m, 1H), 8.30-8.26 (m, 2H), 5.35-5.30 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 5H), 1.58-1.54 (m, 2H)。手性方法: Rt 5.36min, 99.7%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5μm), 流动相: A) 正己烷+0.1%异丙胺, B) DCM: MeOH (1:1), 等度: 50%B; 波长: 225nm, 流速: 1.0mL/min。

[0503] 实施例I-33. (S)-1-甲基-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)环丙烷-1-甲酰胺



[0505] 在室温下向I-A30 (41mg, 0.41mmol) 和I-A1 (盐酸盐) (0.1g, 0.34mmol) 的DCM (2mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.12mL, 0.68mmol) 和HATU (193.6mg, 0.51mmol), 并在室温下搅拌2小时。使用水 (100mL) 淬灭反应混合物, 并用DCM (2×100mL) 稀释。将有机层经硫酸钠干燥并蒸发, 得到残余物, 将其通过柱色谱法纯化, 使用30%-80%乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂来, 得到呈固体的I-33 (20mg, 0.058mmol, 17%产率)。HPLC: Rt 8.41min, 99.6%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 5μm; 流动相: A: 0.1% FA水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 341.3 (M+H), Rt 1.97min; 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.05-8.98 (m, 1H), 8.33-8.24 (m, 3H), 5.30-5.24 (m, 1H), 1.60 (d, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.00-0.95 (m, 2H), 0.60-0.55 (m, 2H)。手性方法: Rt 6.9min, 96.1%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5μm), 流动相: A) 正己烷+0.1%异丙胺, B) DCM: MeOH (1:1), 等度: 20%B; 波长: 225nm, 流速: 1.0mL/min。

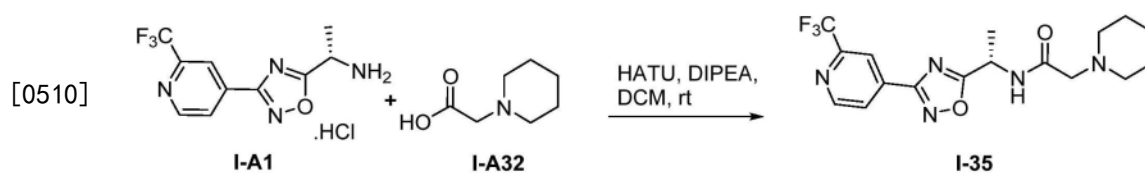
[0506] 实施例I-34: (R)-6-氧代-N-((S)-1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)哌啶-2-甲酰胺



[0508] 在室温下向I-A31 (58.3mg, 0.41mmol) 和I-A1 (盐酸盐) (0.1g, 0.34mmol) 的DCM

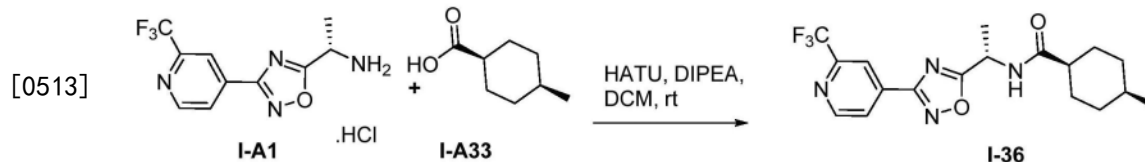
(10mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.12mL, 0.68mmol) 和HATU (193.6mg, 0.51mmol), 并在室温下搅拌2小时。使用水 (100mL) 淬灭反应混合物, 并用DCM (100mL × 2) 稀释。将有机层经硫酸钠干燥并蒸发, 得到残余物, 将其通过柱色谱法纯化, 使用30%-80%乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂来, 得到呈固体的I-34 (15mg, 0.039mmol, 11%产率)。HPLC: Rt 8.97min, 99.6%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6 × 150) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1% FA 水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 384.3 (M+H), Rt 1.68min; 柱: X-select CSH C18 (3 × 50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.30-8.22 (m, 2H), 7.60-7.56 (m, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 2.14 (t, 2H), 1.86-1.57 (m, 7H)。手性方法: Rt 10.65min, 93.4%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 × 4.6mm, 5μm), 流动相: A) 正己烷+0.1% 异丙胺, B) DCM:MeOH (1:1), 等度: 50%B; 波长: 227nm, 流速: 1.0mL/min。

[0509] 实施例I-35: (S)-2-(哌啶-1-基)-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)乙酰胺



[0511] 在室温下向I-A32 (58.3mg, 0.41mmol) 和I-A1 (盐酸盐) (0.1g, 0.34mmol) 的DCM (10mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.12mL, 0.68mmol) 和HATU (193.6mg, 0.51mmol), 并在室温下搅拌2小时。使用水 (100mL) 淬灭反应混合物, 并用DCM (100mL × 2) 稀释。将有机层经硫酸钠干燥并蒸发, 得到残余物, 将其通过柱色谱法纯化, 使用30%-80%乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂来, 得到呈固体的I-35 (10mg, 0.026mmol, 8%产率)。HPLC: Rt 5.13min, 99%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6 × 150) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1% FA 水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 384.5 (M+H), Rt 1.35min; 柱: X-select CSH C18 (3 × 50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.28-8.24 (m, 2H), 5.36-5.28 (m, 1H), 3.04-2.88 (m, 2H), 2.49-2.35 (m, 4H), 1.64-1.50 (m, 7H), 1.42-1.34 (m, 2H)。手性方法: Rt 6.98min, 95.6%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 × 4.6mm, 5μm), 流动相: A) 正己烷+0.1% 异丙胺, B) DCM:MeOH (1:1), 等度: 20%B; 波长: 270nm, 流速: 1.0mL/min。

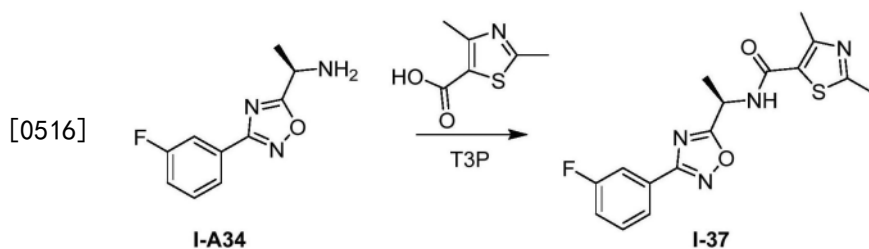
[0512] 实施例I-36: 顺式-4-甲基-N-((S)-1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)环己烷-1-甲酰胺



[0514] 在室温下向I-A33 (58.7mg, 0.41mmol) 和I-A1 (盐酸盐) (0.1g, 0.34mmol) 的DCM (10mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.12mL, 0.69mmol) 和HATU (196.2mg, 0.52mmol), 并在室温下搅拌2小时。将反应混合物用水 (100mL) 淬灭, 并用DCM (100mL × 2) 稀释。经硫酸钠干燥合并的有机层, 并蒸发以得到残余物, 用100-200硅胶和30%-80%EtOAc/己烷洗脱液通过柱色谱法纯化, 得到残余物, 将其进一步使用在手性柱上开发的HPLC方法分离, 得到呈固体的顺式异构体I-36 (10mg, 0.026mmol, 7%产率)。HPLC: Rt 9.39min, 99.5%; 柱: X-Select

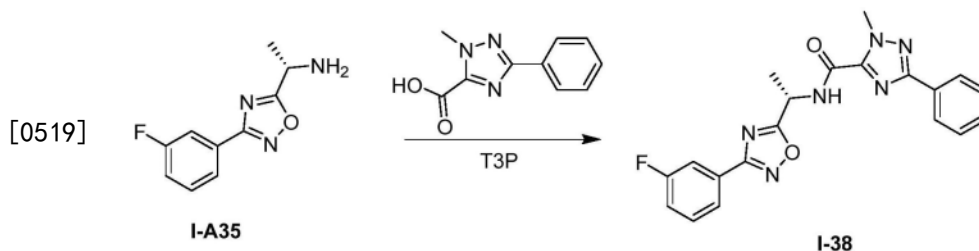
CSH C18 (4.6×150) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1% FA 水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0 mL/min. LCMS: 383.35 (M+H), Rt 2.10 min; 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5μm. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.29-8.23 (m, 2H), 5.28-5.18 (m, 1H), 2.34-2.30 (m, 1H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.65-1.39 (m, 8H), 1.36-1.32 (m, 2H), 0.87 (d, 3H)。手性方法: Rt 7.07 min, 100%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6 mm, 5μm), 流动相: A) 正己烷+0.1% 异丙胺, B) DCM: MeOH (1:1), 等度: 20% B; 波长: 225 nm, 流速: 1.0 mL/min。

[0515] 实施例 I-37: (R)-N-(1-(3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-2,4-二甲基噻唑-5-甲酰胺



[0517] 在 0℃ 下在氮气下向 (R)-1-(3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙-1-胺 (200 mg, 0.97 mmol) 在 THF (5 mL) 中的经搅拌溶液中添加 2,4-二甲基噻唑-5-羧酸 (187 mg, 1.19 mmol), 随后添加 T3P (50%, 在乙酸乙酯中, 1.72 mL, 2.9 mmol) 和 Et₃N (0.4 mL, 2.9 mmol)。使反应混合物缓慢升温至室温并搅拌 16 小时。将反应混合物用水 (20 mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (2×25 mL) 萃取。将有机层用盐水 (20 mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法, 用 35% EtOAc/PE 纯化残余物, 得到呈固体的 I-37 (75 mg, 0.21 mmol, 22% 产率)。HPLC: Rt 3.89 min, 98.6%; 柱: X-Bridge C8 (50×4.6) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1% TFA 水溶液, B: 含 0.1% TFA 的 ACN; 流速: 2.0 mL/min. LCMS: 347.1 (M+H), Rt 2.05 min; 柱: ZORBAX XDB C-18 (50×4.6 mm), 3.5μm; 流动相: A: 0.1% HCOOH 水溶液: ACN (95:5), B: ACN; 流速: 1.5 mL/min. 手性方法: Rt 2.84 min, SFC 柱: YMC 纤维素-SC; 流动相: 70:30 (A:B), A=液体 CO₂, B=甲醇; 流速: 3.0 mL/min; 波长: 210 nm. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.90-7.88 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.64-5.60 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.76 (d, 3H)。

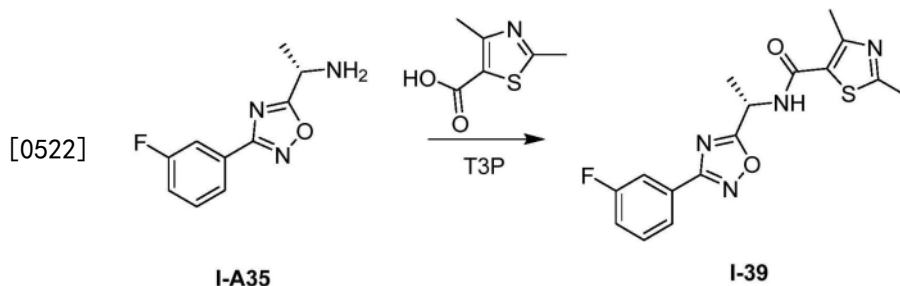
[0518] 实施例 I-38: (S)-N-(1-(3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-1-甲基-3-苯基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺



[0520] 在 0℃ 下在氮气下向 (S)-1-(3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙-1-胺 (150 mg, 0.72 mmol) 在 THF (5 mL) 中的经搅拌溶液中添加 1-甲基-3-苯基-1H-1,2,4-三唑-5-羧酸 (161 mg, 0.80 mmol), 随后添加 T3P (50%, 在乙酸乙酯中, 1.29 mL, 2.17 mmol) 和 Et₃N (0.3 mL, 2.17 mmol)。将反应混合物缓慢升温至室温并搅拌 16 小时。将反应混合物用水 (20 mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (2×25 mL) 萃取。将有机层用盐水 (20 mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法, 用 35% EtOAc/PE 纯化残余物, 得到呈固体的 I-38 (35 mg, 0.086 mmol, 11% 产率)。

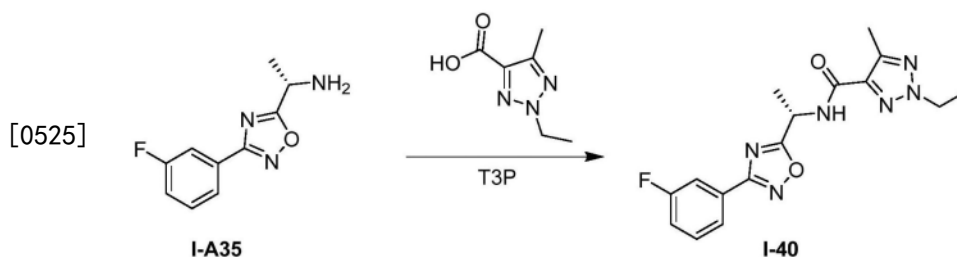
HPLC: Rt 5.30min, 96.8%; 柱: X-Bridge C8 (50×4.6) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1% TFA水溶液, B: 含0.1% TFA的ACN; 流速: 2.0mL/min。LCMS: 393.1 (M+H), Rt 2.71min, 柱: ZORBAX XDB C-18 (50×4.6mm), 3.5μm; 流动相: A: 0.1% HCOOH水溶液: ACN (95:5), B: ACN; 流速: 1.5mL/min。手性方法: Rt 2.36min, SFC柱: YMC纤维素-SC; 流动相: 70:30 (A:B), A=液体CO₂, B=甲醇; 流速: 3.0mL/min; 波长: 210nm。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.14-8.11 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.93-7.91 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 1H), 5.67-5.60 (m, 1H), 4.34 (s, 3H), 1.85 (d, 3H)。

[0521] 实施例I-39: (S)-N-(1-(3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-2,4-二甲基噻唑-5-甲酰胺



[0523] 在0℃下在氮气下向(S)-1-(3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙-1-胺(170mg, 0.82mmol)在THF(5mL)中的经搅拌溶液中添加2,4-二甲基噻唑-5-羧酸(159mg, 1.01mmol), 随后添加T3P(50%, 在乙酸乙酯中, 1.47mL, 2.46mmol)和Et₃N(0.34mL, 2.46mmol)。使反应混合物缓慢升温至室温并搅拌16小时。将反应混合物用水(20mL)稀释, 并用乙酸乙酯(2×25mL)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法, 用35% EtOAc/PE纯化残余物, 得到呈固体的I-39(110mg, 0.31mmol, 37%产率)。HPLC: Rt 3.89min, 98.0%; 柱: X-Bridge C8 (50×4.6) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1% TFA水溶液, B: 含0.1% TFA的ACN; 流速: 2.0mL/min。LCMS: 347.0 (M+H), Rt 2.05min, 柱: ZORBAX XDB C-18 (50×4.6mm), 3.5μm; 流动相: A: 0.1% HCOOH水溶液: ACN (95:5), B: ACN; 流速: 1.5mL/min。手性方法: Rt 2.29min, SFC柱: YMC纤维素-SC; 流动相: 70:30 (A:B), A=液体CO₂, B=甲醇; 流速: 3.0mL/min; 波长: 210nm。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.90-7.88 (m, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.66-5.58 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.76 (d, 3H)。

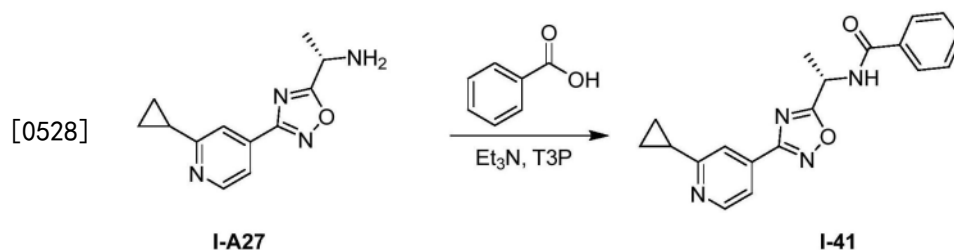
[0524] 实施例I-40: (S)-2-乙基-N-(1-(3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺



[0526] 在0℃下在氮气下向(S)-1-(3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙-1-胺(200mg, 0.97mmol)在THF(5mL)中的经搅拌溶液中添加2-乙基-5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸(187mg, 1.21mmol), 随后添加T3P(50%, 在乙酸乙酯中, 1.72mL, 2.9mmol)和Et₃N(0.4mL,

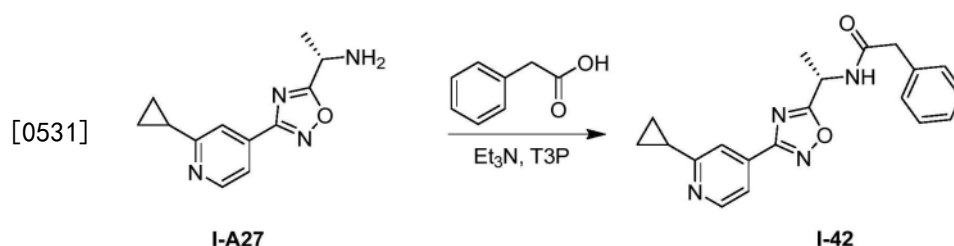
2.9mmol)。将反应混合物缓慢升温至室温并搅拌16小时。将反应混合物用水(20mL)稀释,并用乙酸乙酯(2×25mL)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法,用35%EtOAc/PE纯化残余物,得到呈固体的I-40(175mg,0.49mmol,51%产率)。HPLC:Rt 4.55min,98.7%;柱:X-Bridge C8(50×4.6)mm,3.5 μm ;流动相:A:0.1%TFA水溶液,B:含0.1%TFA的ACN;流速:2.0mL/min。LCMS:345.1(M+H),Rt 2.36min;柱:ZORBAX XDB C-18(50×4.6mm),3.5 μm ;流动相:A:0.1% HCOOH 水溶液:ACN(95:5),B:ACN;流速:1.5mL/min。手性方法:Rt 1.79min,SFC柱:YMC纤维素-SC;流动相:70:30(A:B),A=液体 CO_2 ,B=甲醇;流速:3.0mL/min;波长:210nm。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 7.92-7.89(m,1H),7.83-7.80(m,1H),7.50-7.45(m,1H),7.32-7.28(m,1H),7.25-7.20(m,1H),5.70-5.62(m,1H),4.45(q,2H),2.56(s,3H),1.78(d,3H),1.61(t,3H)。

[0527] 实施例I-41:(S)-N-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)苯甲酰胺



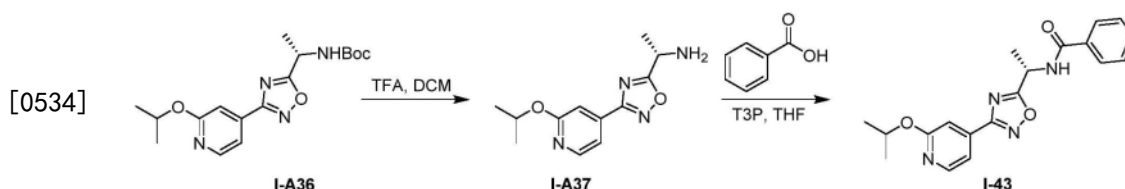
[0529] 在0℃下在氮气下向(S)-1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙-1-胺(100mg,0.43mmol)在THF(8.0mL)中的经搅拌溶液中添加苯甲酸(84mg,0.69mmol),随后添加 Et_3N (0.18mL,1.3mmol)和T3P(50%,在乙酸乙酯中,0.8mL,1.3mmol)。将反应混合物缓慢升温至室温并搅拌16小时。用水(20mL)稀释反应混合物,并用乙酸乙酯(2×25mL)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈固体的I-41(75mg,0.22mmol,50%产率)。制备型HPLC方法:Rt 12.5;柱:X-Bridge(150×19mm),5.0 μm ;流动相:0.1%TFA水溶液/乙腈溶液;流速:15.0mL/min。HPLC:Rt 2.75min,98.4%;柱:X-Bridge C8(50×4.6)mm,3.5 μm ;流动相:A:0.1%TFA水溶液,B:含0.1%TFA的ACN;流速:2.0mL/min。LCMS:335.1(M+H),Rt 1.90min;柱:ZORBAX XDB C-18(50×4.6mm),3.5 μm ;流动相:A:0.1% HCOOH 水溶液:ACN(95:5),B:ACN;流速:1.5mL/min。手性方法:Rt 2.23min,SFC柱:YMC直链淀粉-C;流动相:60:40(A:B),A=液体 CO_2 ,B=含0.5%异丙胺的甲醇;流速:3.0mL/min;波长:210nm。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$):9.28(d,1H),8.60(d,1H),7.92(d,2H),7.86(s,1H),7.66(dd,1H),7.61-7.49(m,3H),5.51-5.47(m,1H),2.33-2.26(m,1H),1.70(d,3H),1.01-0.97(m,4H)。

[0530] 实施例I-42:(S)-N-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-2-苯乙酰胺



[0532] 在0℃下在氮气下向(S)-1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙-1-胺(100mg, 0.43mmol)在THF(8.0mL)中的经搅拌溶液中添加2-苯乙酸(84mg, 0.62mmol), 随后添加Et₃N(0.18mL, 1.3mmol)和T3P(50%, 在乙酸乙酯中, 0.8mL, 1.3mmol)。将反应混合物缓慢升温至室温并搅拌16小时。用水(20mL)稀释反应混合物, 并用乙酸乙酯(2×25mL)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物, 得到呈固体的I-42(92mg, 0.26mmol, 60%产率)。制备型HPLC方法: Rt 12.3; 柱: X-Bridge(150×19mm), 5.0μm; 流动相: 0.1%TFA水溶液/乙腈溶液; 流速: 15.0mL/min。HPLC: Rt 5.39min, 99.6%; 柱: X-Bridge C8(50×4.6)mm, 3.5μm; 流动相: A: 10mM碳酸氢铵水溶液, B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 349.0 (M+H), Rt 1.76min; 柱: ZORBAX XDB C-18(50×4.6mm), 3.5μm; 流动相: A: 0.1% HCOOH水溶液, B: 含0.1% HCOOH的ACN; 流速: 1.5mL/min。手性方法: Rt 1.71min, SFC柱: YMC直链淀粉-SA; 流动相: 60:40 (A:B), A=液体CO₂, B=含0.5%异丙胺的甲醇; 流速: 4.0mL/min; 波长: 210nm。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): 8.53(d, 1H), 7.82(d, 1H), 7.73(dd, 1H), 7.36-7.26(m, 5H), 5.35-5.31(m, 1H), 3.66-3.58(m, 2H), 2.23-2.19(m, 1H), 1.67(d, 3H), 1.13-1.03(m, 4H)。

[0533] 实施例I-43: (S)-N-(1-(3-(2-异丙氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)苯甲酰胺



[0535] I-A37: (S)-1-(3-(2-异丙氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙-1-胺

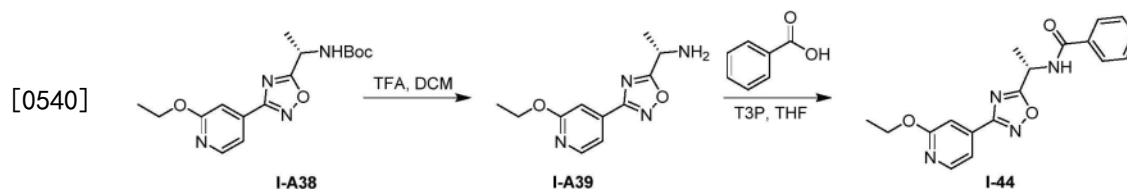
[0536] 在0℃下在氮气下向(S)-1-(3-(2-异丙氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(580mg, 1.66mmol)在DCM(10.0mL)中的经搅拌溶液中添加TFA(2.43mL)。将反应混合物缓慢升温至室温并搅拌3小时。将混合物减压浓缩, 并用冰水(30mL)处理。将混合物用10%NaHCO₃溶液(10.0mL)处理, 并用DCM(2×30mL)萃取。将有机层用盐水(50mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到I-A37(350mg)。该化合物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0537] I-43: (S)-N-(1-(3-(2-异丙氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)苯甲酰胺

[0538] 在0℃下在氮气下向I-A37(160mg, 0.64mmol)在THF(5.0mL)中的经搅拌溶液中添加苯甲酸(78mg, 0.64mmol), 随后添加TEA(0.27mL, 1.92mmol)和T3P(50%, 在乙酸乙酯中, 1.14mL, 1.92mmol)。将反应混合物缓慢升温至室温并搅拌3小时。用水(20mL)稀释反应混合物, 并用乙酸乙酯(2×25mL)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物, 得到呈固体的I-43(110mg, 0.31mmol, 48%产率)。制备型HPLC方法: Rt 9.75; 柱: X-Bridge C-18(150×19mm), 5.0μm; 流动相: 0.1%TFA水溶液/乙腈溶液; 流速: 15.0mL/min。HPLC: Rt 4.55min, 99.1%; 柱: X-Bridge C8(50×4.6)mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1%TFA水溶液, B: ACN; 流速: 2.0mL/min。LCMS: 353.2 (M+H), Rt 2.33min; 柱: Zorbax Eclipse Plus C-18(50×2.1mm), 1.8μm; 流动相: A: 0.1% HCOOH水溶液: ACN(95:5), B: ACN; 流速: 0.8mL/min。手性方法: Rt 2.66min, SFC柱: Lux C3; 流动相: 85:15 (A:B), A=液体CO₂,

B=甲醇;流速:3.0mL/min;波长:210nm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.27 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.61-7.46 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 5.50-5.47 (m, 1H), 5.33-5.27 (m, 1H), 1.69 (d, 3H), 1.32 (d, 6H)。

[0539] 实施例I-44: (S)-N-(1-(3-(2-乙氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)苯甲酰胺



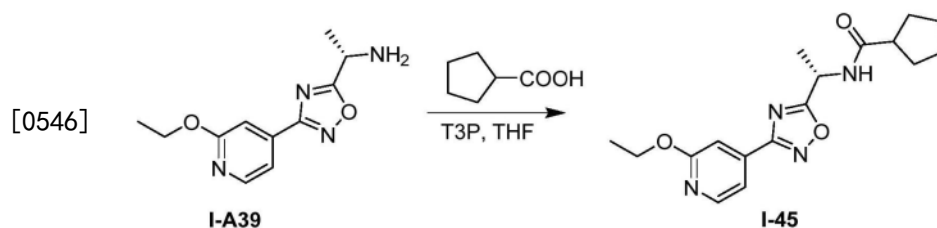
[0541] I-A39: (S)-1-(3-(2-乙氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙-1-胺

[0542] 在0℃下在氮气下向(S)-1-(3-(2-乙氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基氨基甲酸叔丁酯(800mg, 2.39mmol)在DCM(10mL)中的经搅拌溶液中添加TFA(3.45mL)。将反应混合物缓慢升温至室温并搅拌3小时。将混合物减压浓缩,并用冰水(20mL)处理。将混合物用10%NaHCO₃溶液(20mL)处理,并用EtOAc(2×30mL)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到I-A39(380mg)。所述残余物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0543] I-44: (S)-N-(1-(3-(2-乙氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)苯甲酰胺

[0544] 在0℃下在氮气下向I-A39(150mg, 0.64mmol)在THF(5.0mL)中的经搅拌溶液中添加苯甲酸(78mg, 0.64mmol),随后添加TEA(0.27mL, 1.92mmol)和T3P(50%, 在乙酸乙酯中, 1.14mL, 1.92mmol)。将反应混合物缓慢升温至室温并搅拌5小时。用水(25mL)稀释反应混合物,并用乙酸乙酯(2×25mL)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈固体的I-44(152mg, 0.45mmol, 70%产率)。制备型HPLC方法:Rt 11.82;柱:Sunfire C18(150×19mm), 5.0μm;流动相:0.1%TFA水溶液/乙腈溶液;流速:15.0mL/min。HPLC:Rt 4.24min, 99.8%;柱:X-Bridge C8(50×4.6)mm, 3.5μm;流动相:A:0.1%TFA水溶液, B:ACN;流速:2.0mL/min。LCMS:339.1 (M+H), Rt 2.27min;柱:ZORBAX XDB C-18(50×4.6mm), 3.5μm。流动相:A:0.1%HCOOH水溶液:ACN(95:5), B:ACN;流速:1.5mL/min。手性方法:Rt2.94min, SFC柱:Lux C3;流动相:85:15(A:B), A=液体CO₂, B=甲醇;流速:3.0mL/min;波长:210nm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.27 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.61-7.50 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 5.50-5.46 (m, 1H), 4.37 (q, 2H), 1.69 (d, 3H), 1.34 (t, 3H)。

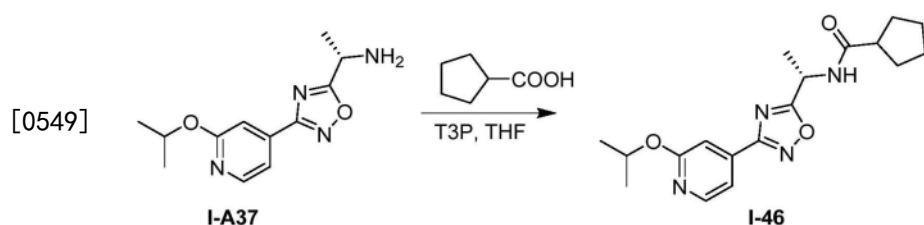
[0545] 实施例I-45: (S)-N-(1-(3-(2-乙氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)环戊烷甲酰胺



[0547] 在0℃下在氮气下向(S)-1-(3-(2-乙氧基吡啶-4-基)-1,2,4-二唑-5-基)乙-1-胺(200mg, 0.85mmol)在THF(5.0mL)中的经搅拌溶液中添加环戊烷羧酸(97mg, 0.85mmol),随

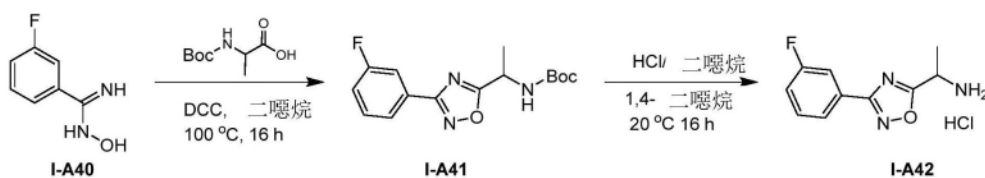
后添加TEA (0.36mL, 2.56mmol) 和T3P (50%, 在乙酸乙酯中, 1.52mL, 2.56mmol)。将反应混合物缓慢升温至室温, 并搅拌5小时。用水 (20mL) 稀释反应混合物, 并用乙酸乙酯 (2×25mL) 萃取。将有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物, 得到呈固体的I-45 (238mg, 0.72mmol, 84%产率)。制备型HPLC方法: Rt 12.25; 柱: Sunfire C18 (150×19mm), 5.0μm; 流动相: 0.1% TFA水溶液/乙腈溶液; 流速: 15.0mL/min。HPLC: Rt 4.20min, 99.8%; 柱: X-Bridge C8 (50×4.6) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1% TFA水溶液, B: ACN; 流速: 2.0mL/min。LCMS: 331.2 (M+H), Rt 2.28min; 柱: ZORBAX XDB C-18 (50×4.6mm), 3.5μm; 流动相: A: 0.1% HCOOH水溶液: ACN (95:5), B: ACN; 流速: 1.5mL/min。手性方法: Rt 1.51min, SFC柱: YMC纤维素-SB; 流动相: 60:40 (A:B), A=液体CO₂, B=含0.5%异丙胺的甲醇; 流速: 3.0mL/min; 波长: 210nm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.64 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.22-5.19 (m, 1H), 4.37 (q, 2H), 2.67-2.63 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.68-1.54 (m, 9H), 1.34 (t, 3H)。

[0548] 实施例I-46: (S)-N-(1-(3-(2-异丙氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)环戊烷-甲酰胺

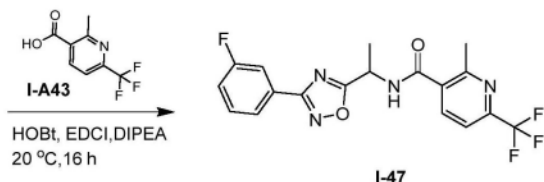


[0550] 在0℃下在氮气下向(S)-1-(3-(2-异丙氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙-1-胺 (160mg, 0.64mmol) 在THF (5.0mL) 中的经搅拌溶液中添加环戊烷羧酸 (73mg, 0.64mmol), 随后添加TEA (0.27mL, 1.92mmol) 和T3P (50%, 在乙酸乙酯中, 1.14mL, 1.92mmol)。将反应混合物缓慢升温至室温并搅拌3小时。用水 (20mL) 稀释反应混合物, 并用乙酸乙酯 (2×25mL) 萃取。将有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物, 得到呈固体的I-46 (134mg, 0.72mmol, 61%产率)。制备型HPLC方法: Rt 9.90; 柱: X-Bridge C-18 (150×19mm), 5.0μm; 流动相: 0.1% TFA水溶液/乙腈溶液; 流速: 15.0mL/min。HPLC: Rt 4.59min, 99.8%; 柱: X-Bridge C8 (50×4.6) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1% TFA水溶液, B: 含0.1% TFA的ACN; 流速: 2.0mL/min。LCMS: 345.0 (M+H), Rt 2.47min; 柱: ZORBAX XDB C-18 (50×4.6mm), 3.5μm; 流动相: A: 0.1% HCOOH水溶液: ACN (95:5), B: ACN; 流速: 1.5mL/min。手性方法: Rt 1.87min, SFC柱: Lux C3; 流动相: 85:15 (A:B), A=液体CO₂, B=甲醇; 流速: 3.0mL/min; 波长: 210nm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.64 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.34-5.17 (m, 2H), 2.67-2.63 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 9H), 1.34 (d, 6H)。

[0551] 实施例I-47: N-[1-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]-2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺



[0552]



[0553] I-A41:N-[1-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯将3-氟-N-羟基-苯甲脒(1.8g,11.68mmol)、2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸(2.43g,12.85mmol)和DCC(4.81g,23.36mmol)在1,4-二噁烷(30mL)中的混合物在100℃下搅拌16小时。冷却至室温后,浓缩混合物,得到残余物。用H₂O(25mL)稀释残余物,并且用EtOAc(25mL×2)萃取混合物。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到残余物。通过硅胶快速色谱法(EtOAc/PE=0%至10%至30%)纯化残余物,得到呈油状物的产物(3g,8.26mmol,71%产率)。LCMS R_t=0.91min(在1.5min色谱法中),5-95AB,C₁₅H₁₉FN₃O₃[M+H-tBu]的MS ESI计算值252.1,实验值251.8。

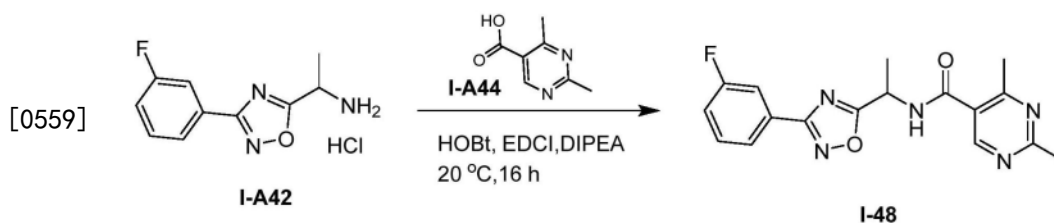
[0554] I-A42:1-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙胺;盐酸盐

[0555] 向N-[1-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(3g,9.76mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的混合物中添加含4M HCl/二噁烷(20mL)。将混合物在20℃下搅拌16小时。将混合物浓缩,得到呈油状物的残余物(4g,15.16mmol)。LCMS R_t=0.59min(在1.5min色谱法中),5-95AB,C₁₀H₁₁FN₃O[M+H]的MS ESI计算值208.1,实验值207.8。

[0556] 实施例I-47:N-[1-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]-2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

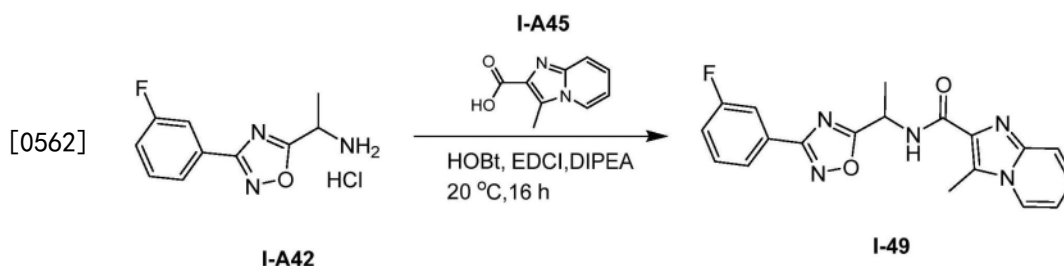
[0557] 将2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-羧酸(100mg,0.49mmol)、EDCI(186.91mg,0.97mmol)和DIPEA(0.26mL,1.46mmol)、HOBT(131.75mg,0.97mmol)和1-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙胺;盐酸盐(130.67mg,0.54mmol)在DCM(2mL)中的混合物在20℃下搅拌16小时。将残余物用水(20mL)稀释,用DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到残余物。通过制备型HPLC(Waters Xbridge(150mm×25mm,5μm),A=H₂O(10mM NH₄HCO₃)和B=CH₃CN;在10分钟内40%-70%)纯化残余物,得到呈固体的产物(58.6mg,0.15mmol,30%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H=7.95(d,1H),7.87(d,1H),7.80-7.74(m,1H),7.61(d,1H),7.52-7.42(m,1H),7.26-7.20(m,1H),6.58(d,1H),5.71-5.62(m,1H),2.80(s,3H),1.80(d,3H)。LCMS R_t=1.25min(在2min色谱法中),10-80AB,C₁₈H₁₅F₄N₄O₂[M+H]⁺的MS ESI计算值395.1,实验值395.1。

[0558] 实施例I-48:N-[1-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]-2,4-二甲基嘧啶-5-甲酰胺



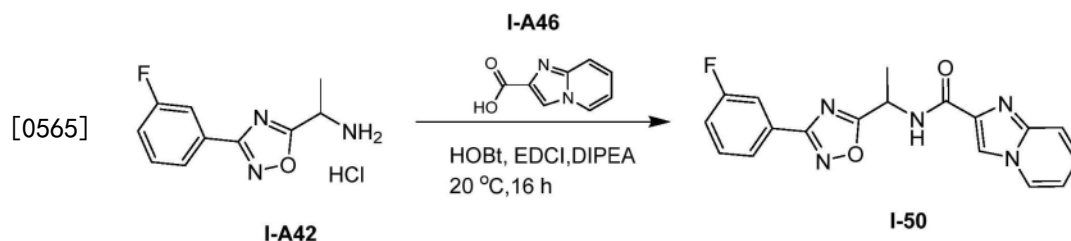
[0560] 将2,4-二甲基嘧啶-5-羧酸(100mg,0.66mmol)、EDCI(251.99mg,1.31mmol)和DIPEA(0.34mL,1.97mmol)、HOBT(177.63mg,1.31mmol)和1-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙胺盐酸盐(176.17mg,0.72mmol)在DCM(2mL)中的混合物在20℃下搅拌16小时。将残余物用水(20mL)稀释,用DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到残余物。通过制备型HPLC(Waters Xbridge(150mm×25mm,5μm),A=H₂O(10mM NH₄HCO₃)和B=CH₃CN;在10分钟内22%-52%)纯化残余物,得到呈固体的产物(63.7mg,0.19mmol,28%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H=8.72(s,1H),7.87(d,1H),7.80-7.73(m,1H),7.52-7.42(m,1H),7.26-7.20(m,1H),6.61(br d,1H),5.70-5.58(m,1H),2.76(s,3H),2.70(s,3H),1.79(d,3H)。LCMS R_t=1.06min(在2min色谱法中),10-80AB,C₁₇H₁₇FN₅O₂[M+H]⁺的MS ESI计算值342.1,实验值342.1。

[0561] 实施例I-49:N-[1-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]-3-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酰胺



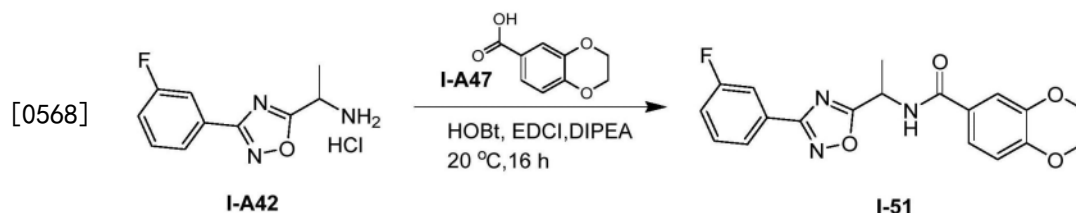
[0563] 将3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸(100mg,0.57mmol)、EDCI(217.63mg,1.14mmol)和DIPEA(0.3mL,1.7mmol)、HOBT(153.41mg,1.14mmol)和1-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙胺盐酸盐(152.15mg,0.62mmol)在DCM(5mL)中的混合物在20℃下搅拌16小时。将混合物用水(20mL)稀释,用DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到残余物。通过制备型HPLC(Waters Xbridge 150mm×25mm×5μm;流动相:A=H₂O(10mM NH₄HCO₃)和B=MeCN;B%:35%-65%,10min)纯化残余物,得到呈固体的产物(14.7mg,0.04mmol,7%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H=8.09(d,1H),7.95(d,1H),7.89(d,1H),7.80(d,1H),7.60(d,1H),7.49-7.39(m,1H),7.32-7.28(m,1H),7.23-7.16(m,1H),6.96-6.90(m,1H),5.74-5.64(m,1H),2.85(s,3H),1.81(d,3H)。LCMS R_t=1.06min(在2min色谱法中),10-80AB,C₁₉H₁₇FN₅O₂[M+H]⁺的MS ESI计算值366.1,实验值366.1。

[0564] 实施例I-50:N-[1-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酰胺



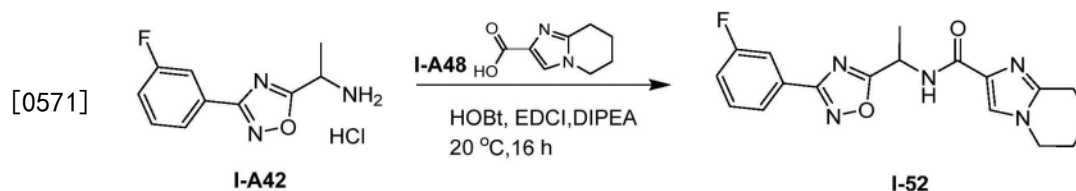
[0566] 将咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸(100mg,0.62mmol)、EDCI(236.45mg,1.23mmol)和DIPEA(0.32mL,1.85mmol)、HOBT(166.67mg,1.23mmol)和1-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙胺盐酸盐(165.30mg,0.68mmol)在DCM(5mL)中的混合物在20℃下搅拌16小时。将混合物用水(20mL)稀释,用DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到残余物。通过制备型HPLC(Waters Xbridge(150mm×25mm,5μm),A=H₂O(10mM NH₄HCO₃)和B=CH₃CN;在10分钟内30%-60%)纯化残余物,得到呈固体的产物(42.3mg,0.12mmol,19%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H=8.25-8.13(m,2H),7.96(d,1H),7.89(d,1H),7.84-7.76(m,1H),7.62(d,1H),7.51-7.39(m,1H),7.33-7.28(m,1H),7.24-7.15(m,1H),6.96-6.81(m,1H),5.77-5.66(m,1H),1.81(d,3H)。LCMS R_t=1.01min(在2min色谱法中),10-80AB,C₁₈H₁₅FN₅O₂[M+H]⁺的MS ESI计算值352.1,实验值352.1。

[0567] 实施例I-51:N-[1-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-甲酰胺



[0569] 将四氢萘-6-羧酸(100mg,0.57mmol)、EDCI(217.58mg,1.14mmol)、DIPEA(0.3mL,1.7mmol)、HOBT(153.37mg,1.14mmol)和1-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙胺盐酸盐(152.11mg,0.62mmol)在DCM(5mL)中的混合物在20℃下搅拌16小时。将残余物用水(20mL)稀释,用DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到残余物。通过制备型HPLC(Waters Xbridge(150mm×25mm,5μm),A=H₂O(10mM NH₄HCO₃)和B=CH₃CN;在10分钟内35%-65%)纯化残余物,得到呈固体的产物(35.56mg,0.09mmol,16%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H=7.88(d,1H),7.83-7.72(m,1H),7.51-7.43(m,1H),7.41(d,1H),7.39-7.33(m,1H),7.25-7.18(m,1H),6.94(d,1H),6.67(br d,1H),5.71-5.61(m,1H),4.35-4.28(m,4H),1.75(d,3H)。LCMS R_t=1.12min(在2min色谱法中),10-80AB,C₁₉H₁₇FN₃O₄[M+H]⁺的MS ESI计算值370.1,实验值369.9。

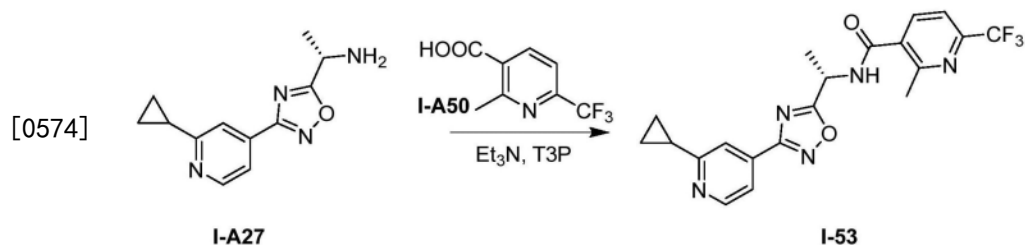
[0570] 实施例I-52:N-[1-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酰胺



[0572] 将2-乙基-1-丙基-咪唑-4-羧酸(100mg,0.55mmol)、EDCI(210.41mg,1.1mmol)和

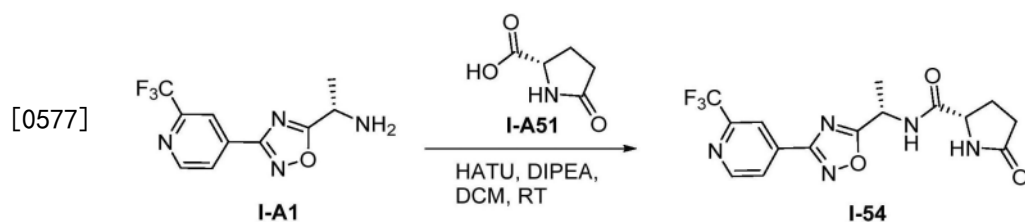
DIPEA (0.29mL, 1.65mmol)、HOBt (148.32mg, 1.1mmol) 和 1-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙胺盐酸盐 (147.10mg, 0.60mmol) 在 DCM (5mL) 中的混合物在 20℃ 下搅拌 16 小时。将残余物用水 (20mL) 稀释, 用 DCM (20mL × 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (15mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到残余物。通过制备型 HPLC (Waters Xbridge (150mm × 25mm, 5 μ m), A = H_2O (10mM NH_4HCO_3) 和 B = CH_3CN ; 在 8 分钟内 35% - 58%) 纯化残余物, 得到产物。通过制备型 HPLC (Waters Xbridge (150mm × 25mm, 5 μ m), A = H_2O (10mM NH_4HCO_3) 和 B = CH_3CN ; 在 10 分钟内 30% - 60%) 纯化产物, 得到呈固体的产物 (2.3mg, 6.5 μ mol, 1% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} = 8.63 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.74-7.67 (m, 1H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48-7.40 (m, 1H), 5.43-5.29 (m, 1H), 3.96 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 1.92-1.78 (m, 4H), 1.62 (d, 3H)。LCMS R_t = 0.95min (在 2min 色谱法中), 10-80AB, $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 MS ESI 计算值 356.1, 实验值 356.0。

[0573] 实施例 I-53: (S)-N-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺



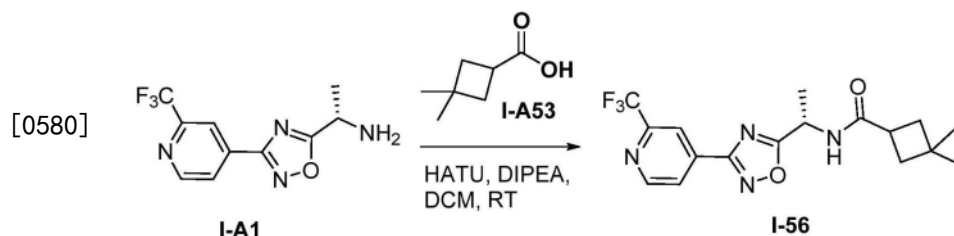
[0575] 在 0℃ 下在氮气下向 (S)-1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙-1-胺 (100mg, 0.43mmol) 的 THF (8.0mL) 中的经搅拌溶液中添加 2-甲基-6-(三氟甲基)烟酸 (126mg, 0.62mmol), 随后添加 Et_3N (0.18mL, 1.3mmol) 和 T3P (50%, 在乙酸乙酯中, 0.8mL, 1.3mmol)。将反应混合物缓慢升温至室温并搅拌 16 小时。用水 (20mL) 稀释反应混合物, 并用乙酸乙酯 (2 × 25mL) 萃取。将有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过制备型 HPLC 纯化残余物, 得到呈固体的 I-53 (58mg, 0.13mmol, 31% 产率)。制备型 HPLC 方法: R_t 9.8; 柱: X-Select C-18 (150 × 19mm), 5.0 μ m; 流动相: 0.1% TFA 水溶液/乙腈溶液; 流速: 15.0mL/min。HPLC: R_t 3.14min, 99.1%; 柱: X-Bridge C8 (50 × 4.6)mm, 3.5 μ m; 流动相: A: 0.1% TFA 水溶液, B: 含 0.1% TFA 的 ACN; 流速: 2.0mL/min。LCMS: 418.1 (M+H), R_t 2.15min; 柱: ZORBAX XDB C-18 (50 × 4.6mm), 3.5 μ m; 流动相: A: 0.1% HCOOH 水溶液: ACN (95:5), B: ACN; 流速: 1.5mL/min。手性方法: R_t 1.46min, SFC 柱: YMC 纤维素-SB; 流动相: 60:40 (A:B), A = 液体 CO_2 , B = 含 0.5% 异丙胺的甲醇; 流速: 3.0mL/min; 波长: 220nm。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ_{H} = 8.56 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 5.59-5.57 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 1.79 (d, 3H), 1.11-1.06 (m, 4H)。

[0576] 实施例 I-54: (S)-5-氧代-N-((S)-1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺



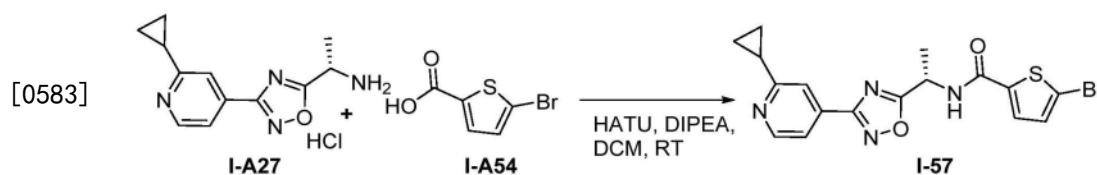
[0578] 在室温下向I-A51 (78.87mg, 0.61mmol) 在DCM (2mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.27mL, 1.53mmol) 和HATU (290.34mg, 0.76mmol), 并在室温下搅拌10分钟。向该溶液中添加I-A1 (150mg, 0.51mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用DCM (10mL $\times$ 2) 稀释, 并用水 (10mL) 洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化, 得到呈固体的I-54 (115mg, 0.311mmol, 61% 产率)。HPLC: Rt 6.432min, 99.8%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6 $\times$ 150) mm, 3.5 μ m; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 369.9 (M+H), Rt 1.677min; 柱: X-select CSH C18 (3 $\times$ 50) mm, 2.5 μ m。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{H} = 9.02 (d, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.28-8.25 (m, 2H), 7.86-7.84 (m, 1H), 5.31-5.27 (m, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.59 (d, 3H)。手性方法: Rt 10.681min, 94.7%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 $\times$ 4.6mm, 5 μ m), 流动相: A) 正己烷+0.1% 异丙胺, B) DCM:MeOH (1:1), 等度: 50%B; 波长: 225nm, 流速: 1.0mL/min。

[0579] 实施例I-56: (S)-3,3-二甲基-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)环丁烷-1-甲酰胺



[0581] 在室温下向I-A53 (104.39mg, 0.81mmol) 在DCM (2mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.35mL, 2.04mmol) 和HATU (387.12mg, 1.02mmol), 并搅拌10分钟。向该溶液中添加I-A1 (200mg, 0.68mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用DCM (10mL $\times$ 2) 稀释, 并用水 (10mL) 洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到残余物。通过快速柱色谱法, 使用100-200目硅胶和30%-35%的EtOAc/己烷作为洗脱剂纯化残余物, 得到呈固体的I-56 (110mg, 0.29mmol, 42% 产率)。HPLC: Rt 8.8min, 96%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6 $\times$ 150) mm, 3.5 μ m; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 369 (M+H), Rt 2.173min; 柱: X-select CSH C18 (3 $\times$ 50) mm, 2.5 μ m。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{H} = 9.02 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.28-8.25 (m, 2H), 5.27-5.19 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 4H), 1.55 (d, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。手性方法: Rt 7.29min, 95.1%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 $\times$ 4.6mm, 5 μ m), 流动相: A) 正己烷+0.1% 异丙胺, B) DCM:MeOH (50:50), 等度: 20%B; 波长: 270nm, 流速: 1.0mL/min。

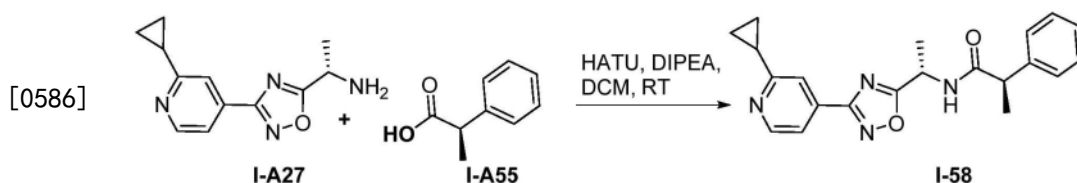
[0582] 实施例I-57: (S)-5-溴-N-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)噻吩-2-甲酰胺的合成



[0584] 在室温下向I-A54 (93.15mg, 0.45mmol) 在DCM (2mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.2mL, 1.12mmol) 和HATU (213.83mg, 0.56mmol), 并搅拌10分钟。向所得反应混合物中添加

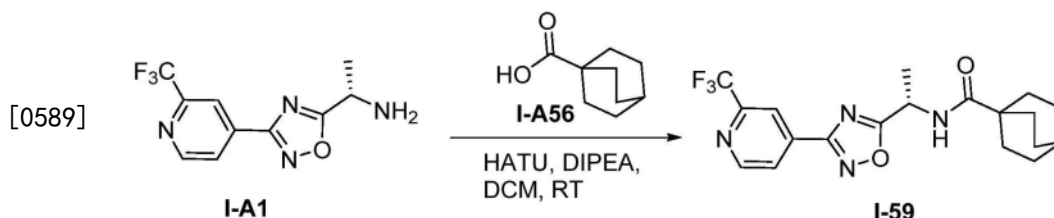
(1S)-1-[3-(2-环丙基-4-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙胺盐酸盐(100mg,0.37mmol),并在室温下搅拌2小时。将反应混合物用DCM稀释,并用水(2mL×3)洗涤有机层。经硫酸钠干燥有机层,并在减压下完全浓缩,以得到呈液体的残余物。通过使用制备型HPLC纯化残余物得到呈固体的I-57(45mg,0.10mmol,28%产率)。HPLC:Rt 8.553min,96.6%;柱:X-Select CSH C18(4.6×150)mm,3.5μm;流动相:A:0.1%甲酸水溶液:ACN(95:05),B:ACN;流速:1.0mL/min。LCMS:419.10(M+H),Rt 2.03min;柱:X-select CSH C18(3×50)mm,2.5μm。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ_H=9.36(d,1H),8.61(d,1H),7.86-7.84(m,1H),7.71(d,1H),7.68-7.65(m,1H),7.34(d,1H),5.45-5.40(m,1H),2.33-2.25(m,1H),1.67(d,3H),1.04-0.96(m,4H)。手性方法:Rt 15.32min,91.9%;柱:DIACEL CHIRALPAK-IG(250×4.6mm,5μm),流动相:A)正己烷+0.1%异丙胺,B)DCM:MeOH(1:1),等度:20%B;波长:280nm,流速:1.0mL/min。

[0585] 实施例I-58: (R)-N-((S)-1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-2-苯基丙酰胺的合成



[0587] 在室温下向I-A27(100mg,0.43mmol)和I-A55(0.07mL,0.52mmol)在DCM(10mL)中的经搅拌溶液中添加HATU(247.69mg,0.65mmol)和DIPEA(0.15mL,0.87mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用DCM(100mL×2)稀释,并用水(100mL)洗涤。分离有机层,并经无水硫酸钠干燥并蒸发至干,得到残余物,将其通过使用硅胶快速柱色谱法,使用30%-35%EtOAc/己烷作为洗脱剂纯化,得到I-58(30mg,0.08mmol,18%产率)。HPLC:Rt 8.879min,96.8%;柱:X-Select CSH C18(4.6×150)mm,5μm;流动相:A:0.1%甲酸水溶液:ACN(95:05),B:ACN;流速:1.0mL/min。LCMS:363(M+H),Rt 1.972min;柱:X-select CSH C18(3×50)mm,2.5μm。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ_H=8.90(d,1H),8.64(d,1H),7.89(s,1H),7.76-7.73(m,1H),7.33-7.27(m,4H),7.25-7.19(m,1H),5.22-5.14(m,1H),3.73-3.67(m,1H),2.36-2.29(m,1H),1.51(d,3H),1.34(d,3H),1.16-1.04(m,4H)。手性方法:Rt 7.961min,98.4%;柱:DIACEL CHIRALPAK-IG(250×4.6mm,5μm),流动相:A)正己烷+0.1%异丙胺,B)DCM:MeOH(1:1),等度:20%B;波长:293nm,流速:1.0mL/min。

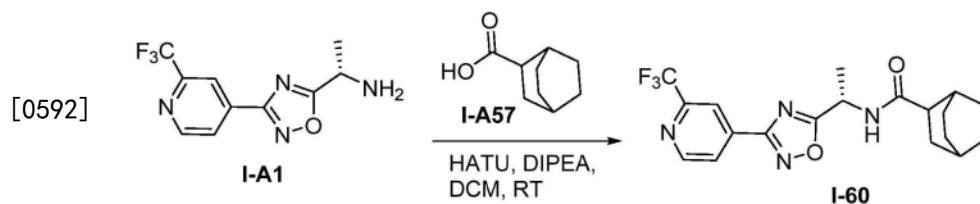
[0588] 实施例I-59: (S)-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酰胺



[0590] 在室温下向I-A1(100mg,0.39mmol)和I-A56(71.67mg,0.46mmol)在DCM(10mL)中的经搅拌溶液中添加HATU(220.89mg,0.58mmol)和DIPEA(0.13mL,0.77mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用DCM(100mL×2)稀释,并用水(100mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到残余物。通过快速柱色谱法,使用100-200目硅胶和

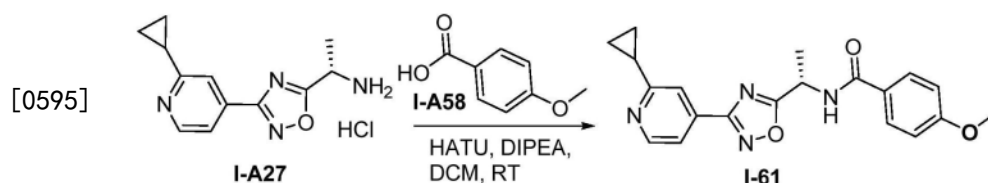
25%-30%的EtOAc/己烷作为洗脱剂纯化残余物,得到I-59 (20mg,0.050mmol,13%产率)。HPLC:Rt 9.522min,99.8%;柱:X-Select CSH C18 (4.6×150) mm,5 μ m;流动相:A:0.1%甲酸水溶液:ACN (95:05),B:ACN;流速:1.0mL/min。LCMS:394.90 (M+H),Rt 2.202min;柱:X-select CSH C18 (3×50) mm,2.5 μ m。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ_{H} =9.02 (d,1H),8.28-8.25 (m,2H),8.16-8.13 (m,1H),5.27-5.19 (m,1H),1.68-1.64 (m,6H),1.63-1.53 (m,10H)。手性方法:Rt 7.184min,94.4%;柱:DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm,5 μ m),流动相:A) 正己烷+0.1%异丙胺,B) DCM:MeOH (1:1),等度:20%B;波长:225nm,流速:1.0mL/min。

[0591] 实施例I-60:N-((S)-1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)双环[2.2.2]辛烷-2-甲酰胺的合成



[0593] 在室温下向I-A1 (100mg,0.39mmol)和I-A57 (71.67mg,0.46mmol)在DCM (10mL)中的经搅拌溶液添加HATU (220.89mg,0.58mmol)和DIPEA (0.13mL,0.77mmol),并且在室温下搅拌2小时。将反应混合物用DCM (100mL×2)稀释,并用水 (100mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到残余物。通过快速柱色谱法,使用100-200目硅胶和30%-35%的EtOAc/己烷作为洗脱剂纯化残余物,得到I-60 (20mg,0.051mmol,13%产率)。HPLC:Rt 9.647min,99.8%;柱:X-Select CSH C18 (4.6×150) mm,3.5 μ m;流动相:A:0.1%甲酸水溶液:ACN (95:05),B:ACN;流速:1.0mL/min。LCMS:395.15 (M+H),Rt 2.23min,柱:X-select CSH C18 (3×50) mm,2.5 μ m。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ_{H} =9.02 (d,1H),8.62-8.58 (m,1H),8.28-8.24 (m,2H),5.26-5.21 (m,1H),1.96-1.76 (m,2H),1.57-1.46 (m,11H),1.40-1.30 (m,3H)。

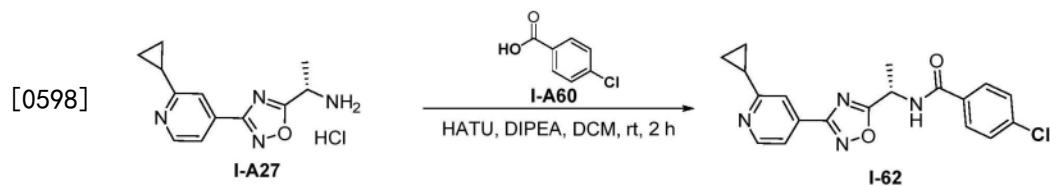
[0594] 实施例I-61:(S)-N-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-4-甲氧基苯甲酰胺



[0596] 在室温下向I-A27 (70.mg,0.26mmol,盐酸盐)和I-A58 (47.92mg,0.31mmol)在DCM (10mL)中的经搅拌溶液中添加HATU (149.68mg,0.39mmol)和DIPEA (0.09mL,0.52mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将混合物用水 (10mL)淬灭,并用DCM (50×2mL)稀释。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到残余物。通过柱色谱法,使用100-200硅胶和30%-80%的EtOAc/己烷作为洗脱剂来纯化残余物,得到I-61 (30mg,0.078mmol,30%产率)。HPLC:Rt 7.53min,94.9%;柱:X-Select CSH C18 (4.6×150) mm,3.5 μ m;流动相:A:0.1%甲酸水溶液:ACN (95:05),B:ACN;流速:1.0mL/min。LCMS:364.9 (M+H),Rt 1.884min,柱:X-select CSH C18 (3×50) mm,2.5 μ m。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ_{H} =9.02 (d,1H),8.28-8.25 (m,2H),8.16-8.13 (m,1H),5.27-5.19 (m,1H),1.68-1.64 (m,6H),1.63-1.53 (m,10H)。

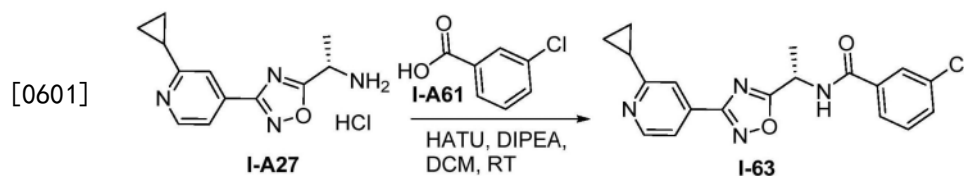
手性方法: Rt 17.184min, 99.8%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5μm), 流动相: A) 正己烷+0.1% 异丙胺, B) DCM:MeOH (1:1), 等度: 25%B; 波长: 254nm, 流速: 1.0mL/min。

[0597] 实施例I-62: (S)-4-氯-N-[(1S)-1-[3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]苯甲酰胺



[0599] 在室温下向I-A27盐酸盐(0.070g, 0.262mmol)和I-A60(0.049g, 0.312mmol)在DCM(10mL)中的经搅拌溶液中添加DIPEA(0.090mL, 0.520mmol), 随后添加HATU(0.149g, 0.390mmol), 并搅拌2小时。反应完成后, 将反应混合物用水(10mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过100-200目大小的硅胶柱色谱法纯化残余物, 用30%-80%乙酸乙酯/正己烷洗脱, 得到呈固体的I-62(0.020g, 0.054mmol, 21%产率)。LCMS: 368.90 (M+H), R_t=2.036min; 柱: Kinetex EV0-C18 (3.0×50mm, 2.6μm); 流动相: A: 0.025% 甲酸, B: 乙腈; T/B%: 0.01/5, 3/90, 5/90, 5.5/5, 6/5; 流速: 0.8mL/min (梯度)。HPLC: R_t=8.580min, 97.0%; 柱: X-Select CSH C18 (150×4.6mm, 3.5μm); 流动相: A: 0.05% TFA: 乙腈 (95:05), B: 乙腈: 0.05% TFA (95:05); 方案: T/B%: 0.01/10, 12/90, 16/90。流速: 1.0mL/min; 稀释剂: 乙腈: 水。手性HPLC: R_t=7.184min, 94.40%; 柱: 手性PAK IG (250×4.6mm, 5μm); 流动相A) 正己烷+0.1% 异丙胺B) DCM:MeOH (1:1), 等度: 25%B; 波长: 292nm, 流速: 1.0mL/min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.02 (d, 1H), 8.28-8.25 (m, 2H), 8.16-8.13 (m, 1H), 5.27-5.19 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 6H), 1.63-1.53 (m, 10H)。

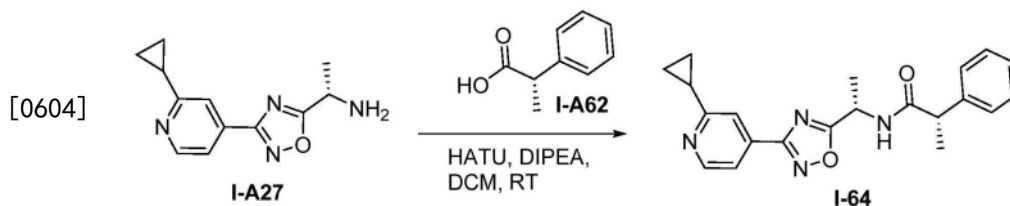
[0600] 实施例I-63: 3-氯-N-[(1S)-1-[3-(2-环丙基-4-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]苯甲酰胺



[0602] 在室温下向I-A27盐酸盐(70. mg, 0.26mmol, 盐酸盐)和I-A61(49.31mg, 0.31mmol)在DCM(10mL)中的经搅拌溶液中添加HATU(149.68mg, 0.39mmol)和DIPEA(0.09mL, 0.52mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用水(10mL)淬灭, 并用DCM(50×2mL)稀释。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 以得到残余物。通过柱色谱法, 使用100-200硅胶和30%-80%的EtOAc/己烷作为洗脱剂来纯化粗产物, 得到I-63(20mg, 0.05mmol, 20%产率)。HPLC: Rt 8.671min, 98.2%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 5μm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 368.9 (M+H), Rt 2.054min, 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.41 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89-7.86 (m, 2H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.55 (t, 1H), 5.50-5.46 (m, 1H), 2.33-2.29 (m, 1H), 1.69 (d, 3H), 1.06-1.01 (m, 4H)。

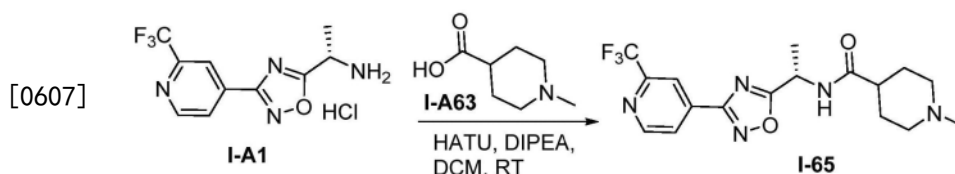
[0603] 实施例I-64: (2S)-N-[(1S)-1-[3-(2-环丙基-4-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]乙

基]-2-苯基丙酰胺



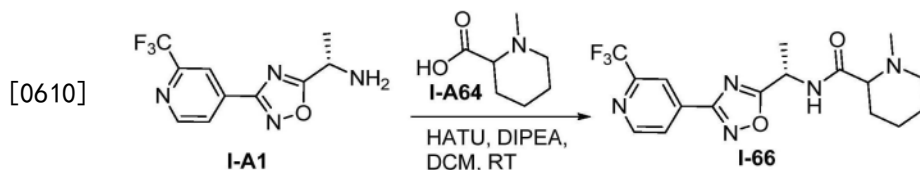
[0605] 在室温下向I-A27 (100.mg, 0.37mmol) 和I-A62 (0.06mL, 0.45mmol) 在DCM (2ml) 中的经搅拌溶液中添加HATU (213.83mg, 0.56mmol) 和DIPEA (0.2mL, 1.12mmol) ,并在室温下搅拌2小时。将反应混合物用DCM (3mL) 稀释,并使用水 (2×3mL) 淬灭,并分离有机层。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并通过旋转蒸发仪蒸发。通过制备型HPLC纯化反应混合物,得到呈固体的I-64 (85mg, 0.23mmol, 61%产率)。HPLC: Rt 8.04min, 97.9%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6 × 150) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 363.20 (M+H), Rt 1.948min, 柱: X-select CSH C18 (3 × 50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H = 8.87 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 4H), 7.25-7.22 (m, 1H), 5.25-5.21 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 2.27-2.22 (m, 1H), 1.55 (d, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.04-0.96 (m, 4H)。

[0606] 实施例I-65: (S)-1-甲基-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)哌啶-4-甲酰胺



[0608] 在室温下向化合物I-A1 (100mg, 0.34mmol, 盐酸盐) 和I-A63 (0.06mL, 0.41mmol) 在DCM (3mL) 中的经搅拌溶液中添加HATU (193.6mg, 0.51mmol) 和DIPEA (0.18mL, 1.02mmol) 。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用DCM (3mL) 稀释,并用水 (2×3mL) 洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到残余物。通过使用制备型HPLC纯化残余物得到I-65 (40mg, 0.103mmol, 30%产率)。HPLC: Rt 8.610min, 98.7%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6 × 150) mm, 5μm; 流动相: A: 10mM碳酸氢铵水溶液, B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 384.05 (M+H), Rt 1.635min, 柱: X-select CSH C18 (3 × 50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.02 (d, 1H), 8.28-8.25 (m, 2H), 8.16-8.13 (m, 1H), 5.27-5.19 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 6H), 1.63-1.53 (m, 10H)。手性方法: Rt 7.133min, 97.4%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 × 4.6mm, 5μm), 流动相: A) 正己烷+0.1%异丙胺 B) IPA, 等度: 35%B; 波长: 270nm, 流速: 1.0mL/min。

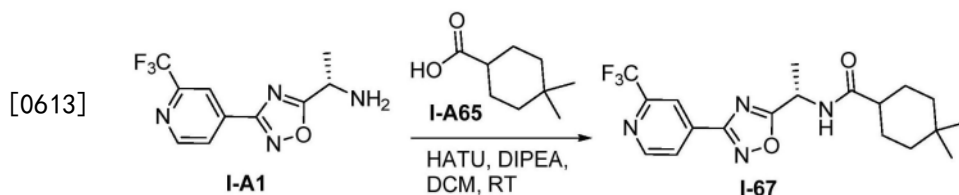
[0609] 实施例I-66: 1-甲基-N-((S)-1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)哌啶-2-甲酰胺



[0611] 在室温下向化合物I-A1 (100mg, 0.34mmol, 盐酸盐) 和I-A64 (0.06mL, 0.41mmol) 在

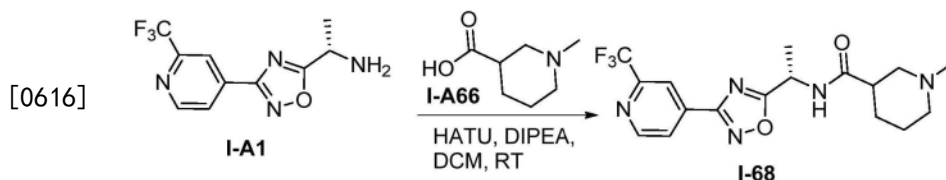
DCM (2mL) 中的经搅拌溶液中添加 HATU (193.56mg, 0.51mmol) 和 DIPEA (0.18mL, 1.02mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用 DCM (3mL) 稀释, 并用水 (2×5mL) 洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到残余物。通过制备型 HPLC 纯化残余物得到 I-66 (30mg, 0.078mmol, 23% 产率)。HPLC: Rt 5.050min (48.63%) 和 5.127 (51.37%); 总计: 100%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 384.20 (M+H), Rt 1.499min, 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.02 (d, 1H), 8.28-8.25 (m, 2H), 8.16-8.13 (m, 1H), 5.27-5.19 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 6H), 1.63-1.53 (m, 10H)。手性方法: Rt 9.904min (47.37%); 10.424 (48.697%) 总计=96.1%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5μm), 流动相: A) 正己烷+0.1% 异丙胺, B) DCM:MeOH (1:1), 等度: 15%B; 波长: 225nm, 流速: 1.0mL/min。

[0612] 实施例 I-67: (S)-4,4-二甲基-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)环己烷-1-甲酰胺



[0614] 在室温下向化合物 I-A1 (100. mg, 0.34mmol, 盐酸盐) 和 I-A65 (0.06mL, 0.41mmol) 在 DCM (3mL) 中的经搅拌溶液中添加 HATU (193.56mg, 0.51mmol) 和 DIPEA (0.18mL, 1.02mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用 DCM (3mL) 稀释, 并用水 (2×3mL) 洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到残余物。使用制备型 HPLC 纯化残余物得到呈固体的 I-67 (17mg, 0.043mmol, 13% 产率)。HPLC: Rt 9.707min, 99.9%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 397.1 (M+H), Rt 2.262min, 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.02 (d, 1H), 8.28-8.25 (m, 2H), 8.16-8.13 (m, 1H), 5.27-5.19 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 6H), 1.63-1.53 (m, 10H)。手性方法: Rt 8.188min, 96.2%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5μm), 流动相: A) 正己烷+0.1% 异丙胺, B) DCM:MeOH (1:1), 等度: 20%B; 波长: 271nm, 流速: 1.0mL/min。

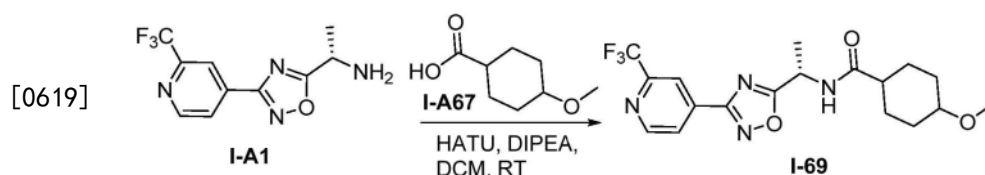
[0615] 实施例 I-68: 1-甲基-N-((S)-1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)哌啶-3-甲酰胺



[0617] 在 0℃ 下向化合物 I-A1 (210mg, 0.7mmol) 和 I-A66 (0.1g, 0.7mmol) 在 DCM (10mL) 中的经搅拌溶液中添加 HATU (270mg, 0.7mmol) 和 DIPEA (0.24mL, 1.4mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 6 小时。将反应混合物用 DCM (20mL) 稀释, 并用水 (10mL) 洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到残余物。通过快速柱色谱法, 100-200 目硅胶和 80% 的 EtOAc/己烷作为洗脱剂纯化残余物, 得到残余物, 将其通过制备型 HPLC 纯化, 得到呈固体的 I-68 (20mg,

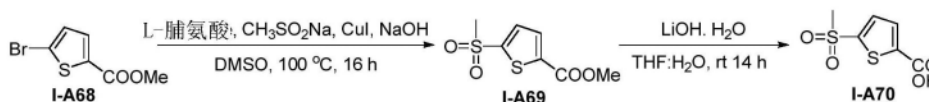
0.05mmol, 7%产率)。注: 非对映异构体的混合物。HPLC: Rt 8.076min, 99.2%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 5 μ m; 流动相: A: 10mM碳酸氢铵水溶液: ACN, B: ACN; 流速: 1.0mL/min; 梯度程序: 0.01/5、1/5、18/100、12/100、14/5、18/5。LCMS: 383.91 (M+H), Rt 1.725min, 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5 μ m。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{H} =9.02 (d, 1H), 8.28-8.25 (m, 2H), 8.16-8.13 (m, 1H), 5.27-5.19 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 6H), 1.63-1.53 (m, 10H)。手性方法: Rt 15.672min (73.667%), 23.206 (21.598%), 95.3%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5 μ m), 流动相: A) 正己烷+0.1%异丙胺, B) EtOH: MeOH (1:1), 等度: 20%B; 波长: 271nm, 流速: 1.0mL/min。

[0618] 实施例I-69: (S)-4-甲氧基-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)环己烷-1-甲酰胺

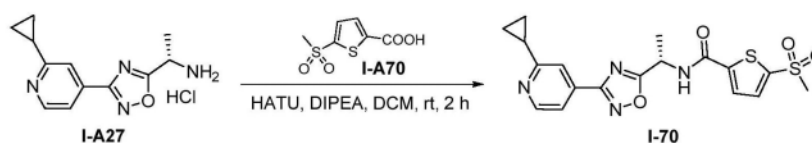


[0620] 在室温下向化合物I-A1 (100mg, 0.34mmol盐) 和I-A67 (0.06mL, 0.41mmol) 在DCM (2mL) 中的经搅拌溶液中添加HATU (193.56mg, 0.51mmol) 和DIPEA (0.18mL, 1.02mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用DCM (3mL) 稀释, 并用水 (3mL×2) 洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到液体产物, 将其使用制备型HPLC纯化, 得到固体的I-69 (50mg, 0.12mmol, 36%产率)。HPLC: Rt 8.155min, 99.5%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 3.5 μ m; 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 399.20 (M+H), Rt 2.202min, 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5 μ m。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{H} =9.02 (d, 1H), 8.69-8.67 (m, 1H), 8.28-8.24 (m, 2H), 5.25-5.20 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.54 (d, 3H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 2H)。手性方法: Rt 4.561min, 98.9%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5 μ m), 流动相: A) 正己烷+0.1%异丙胺, B) DCM: MeOH (1:1), 等度: 40%B; 波长: 271nm, 流速: 1.0mL/min。

[0621] 实施例I-70: (S)-N-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-5-(甲基磺酰基)噻吩-2-甲酰胺



[0622]



[0623] I-A69: 5-(甲基磺酰基)噻吩-2-羧酸甲酯:

[0624] 在室温下向I-A68 (2.00g, 9.050mmol) 的DMSO (30mL) 中的经搅拌溶液中添加甲烷亚磺酸钠 (1.85g, 18.09mmol)、碘化铜 (0.343g, 1.810mmol)、L-脯氨酸 (0.208g, 1.810mmol) 和氢氧化钠 (0.036g, 0.900mmol)。将反应混合物在100°C下进一步加热16小时。反应完成后, 将混合物减压浓缩至干。将残余物用乙酸乙酯稀释, 并用水 (2×10mL) 随后用盐水

(10mL) 洗涤。分离有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过快速柱色谱法,用0%-30%的乙酸乙酯/正己烷洗脱来纯化残余物,得到I-A69 (0.800g, 3.630mmol, 40%产率)。

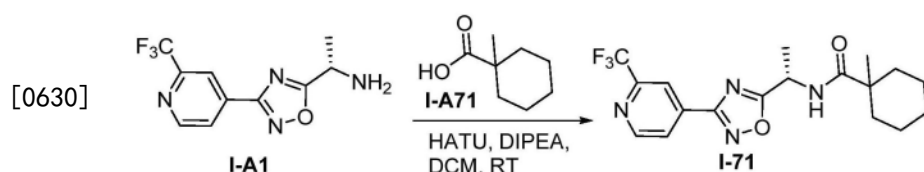
[0625] I-A70: 5-(甲基磺酰基)噻吩-2-羧酸:

[0626] 在室温下向I-A69 (0.800g, 3.631mmol) 在THF: H_2O (7:3mL) 中的经搅拌溶液中添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.305g, 7.264mmol) 并搅拌14小时。反应完成后,混合物减压浓缩以除去THF。用1N HCl溶液酸化所得水层,并将沉淀的固体过滤并在真空下干燥,得到I-A70 (0.500g, 2.424mmol, 67%产率)。

[0627] I-70: (S)-N-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-5-(甲基磺酰基)噻吩-2-甲酰胺:

[0628] 在室温下向I-A27盐酸盐 (0.300g, 1.120mmol) 和I-A70 (0.278g, 1.350mmol) 在DCM (10mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.590mL, 3.370mmol), 随后添加HATU (0.641g, 1.690mmol), 并搅拌2小时。反应完成后,将混合物减压浓缩至干。将残余物用乙酸乙酯稀释,并用水 ($2\times 10\text{mL}$) 随后用盐水 (10mL) 洗涤。分离有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过快速柱色谱法,用0%-40%的乙酸乙酯/正己烷洗脱来纯化残余物,得到呈固体的I-70 (0.204g, 0.470mmol, 42%产率)。LCMS: 419.10 (M+H), $R_t=2.252\text{min}$, 柱: Kinetex EV0-C18 ($3.0\times 50\text{mm}$, $2.6\mu\text{m}$); 流动相: A: 0.025% 甲酸, B: 乙腈; T/B%: 0.01/5, 3/90, 5/90, 5.5/5, 6/5; 流速: 0.8mL/min (梯度)。HPLC: $R_t=5.838\text{min}$, 97.38%; 柱: ATLANTIS T3 ($150\times 4.6\text{mm}$, $3.5\mu\text{m}$); 流动相: A: 0.05% TFA水溶液: 乙腈 (95:05), B: 乙腈: 0.05% TFA水溶液 (5:95); 方案: T/B%: 0.01/10, 12/90, 16/90。流速: 1.0mL/min; 稀释剂: 乙腈: 水。手性HPLC: $R_t=15.07\text{min}$, 98.24%; 柱: 手性PAK IC ($150\times 4.6\text{mm}$, $3\mu\text{m}$), 流动相: A) 含0.1% DEA的正己烷, B) DCM: MeOH (50:50), A:B: 70:30; 流速: 0.7mL/min。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta_{\text{H}}=\text{ppm}$ 9.64 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.84-7.87 (m, 2H), 7.65 (dd, 1H), 5.44-5.59 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.27-2.31 (m, 1H), 1.70 (d, 3H), 0.96-1.01 (m, 4H)。

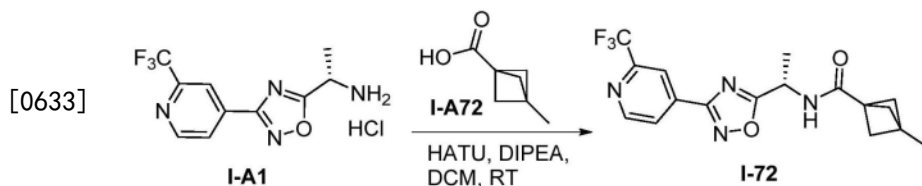
[0629] 实施例I-71: 1-甲基-N-[(1S)-1-[3-[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]环己烷甲酰胺



[0631] 在室温下向化合物I-A1 (100mg, 0.34mmol, 盐酸盐) 和I-A71 (0.06mL, 0.41mmol) 在DCM (2mL) 中的经搅拌溶液中添加HATU (193.56mg, 0.51mmol) 和DIPEA (0.18mL, 1.02mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用DCM (3mL) 稀释,并用水 ($2\times 3\text{mL}$) 洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到残余物。通过制备型HPLC纯化残余物得到呈固体的I-71 (40mg, 0.10mmol, 31%产率)。HPLC: R_t 9.24min, 99.9%; 柱: X-Select CSH C18 ($4.6\times 150\text{mm}$, $3.5\mu\text{m}$); 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 383.15 (M+H), R_t 2.290min, 柱: X-select CSH C18 ($3\times 50\text{mm}$, $2.5\mu\text{m}$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta_{\text{H}}=\text{ppm}$ 9.02 (d, 1H), 8.28-8.25 (m, 2H), 8.16-8.13 (m, 1H), 5.27-5.19 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 6H), 1.63-1.53 (m, 10H)。手性方法: R_t 5.735min, 96.1%; 柱: DIACEL

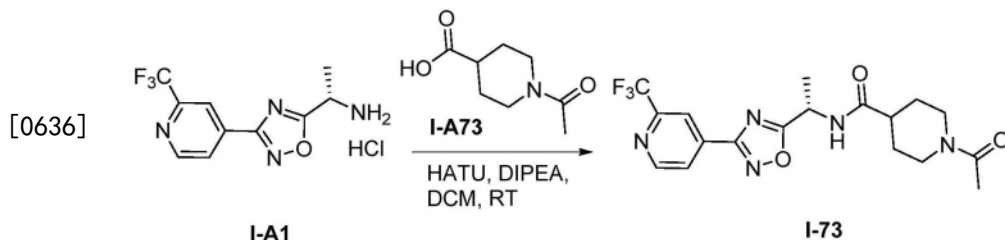
CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5μm), 流动相:A) 正己烷+0.1% 异丙胺, B) DCM:MeOH (1:1), 等度:20%B; 波长:271nm, 流速:1.0mL/min。

[0632] 实施例I-72:3-甲基-N-[(1S)-1-[3-[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺



[0634] 在室温下,在10分钟内向化合物I-A1盐酸盐(100mg,0.34mmol,盐酸盐)和I-A72(0.06mL,0.41mmol)在DCM(2mL)中的经搅拌溶液中添加HATU(193.56mg,0.51mmol)和DIPEA(0.18mL,1.02mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用DCM(3mL)稀释,并用水(2×3mL)洗涤。经无水硫酸镁干燥有机层,过滤并蒸发得到残余物。通过制备型HPLC纯化残余物得到呈固体的I-72(30mg,0.08mmol,23%产率)。HPLC:Rt 8.810min,95.1%;柱:X-Select CSH C18(4.6×150)mm,3.5μm;流动相:A:0.1%甲酸水溶液:ACN(95:05),B:ACN;流速:1.0mL/min。LCMS:367.15(M+H),Rt 2.21min,柱:X-select CSH C18(3×50)mm,2.5μm。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ_H=9.02(d,1H),8.28-8.25(m,2H),8.16-8.13(m,1H),5.27-5.19(m,1H),1.68-1.64(m,6H),1.63-1.53(m,10H)。手性方法:Rt 10.68min,95.7%;柱:DIACEL CHIRALPAK-IG(250×4.6mm,5μm),流动相:A) 正己烷+0.1% 异丙胺B) 异丙醇(1:1),等度:20%B;波长:271nm,流速:1.0mL/min。

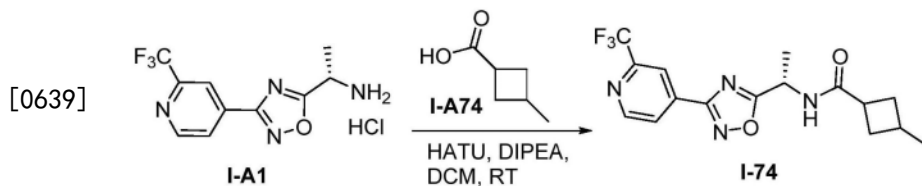
[0635] 实施例I-73:1-乙酰基-N-[(1S)-1-[3-[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]哌啶-4-甲酰胺



[0637] 在0℃下向化合物I-A1HCl(0.17g,0.58mmol,盐酸盐)和I-A73(0.1g,0.58mmol)在DCM(10mL)中的经搅拌溶液中添加HATU(0.27g,0.7mmol)和DIPEA(0.2mL,1.17mmol)。将反应混合物在室温下搅拌6小时。将反应混合物用DCM(20mL)稀释,并用水(10mL)洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并蒸发,得到残余物。通过制备型HPLC纯化残余物得到呈固体的I-73(80mg,0.19mmol,33%产率)。HPLC:Rt 6.871min,99.7%;柱:X-Select CSH C18(4.6×150)mm,3.5μm;流动相:A:0.1%甲酸水溶液:ACN(95:05),B:ACN;流速:1.0mL/min。LCMS:412(M+H),Rt 1.726min,柱:X-select CSH C18(3×50)mm,2.5μm。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ_H=9.02(d,1H),8.28-8.25(m,2H),8.16-8.13(m,1H),5.27-5.19(m,1H),1.68-1.64(m,6H),1.63-1.53(m,10H)。手性方法:Rt 8.608min,100%;柱:DIACEL CHIRALPAK-IG(250×4.6mm,5μm),流动相:A) 正己烷+0.1% 异丙胺,B) DCM:MeOH(9:1),等度:20%B;波长:225nm,流速:1.0mL/min。

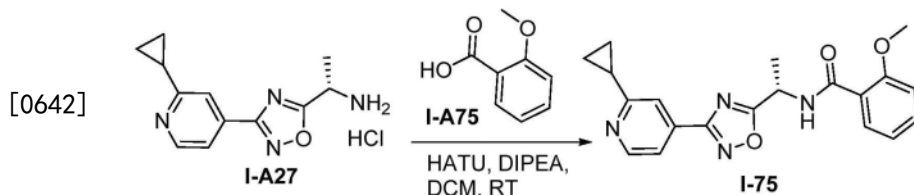
[0638] 实施例I-74:3-甲基-N-[(1S)-1-[3-[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-1,2,4-噁二唑-

5-基]乙基]环丁烷甲酰胺



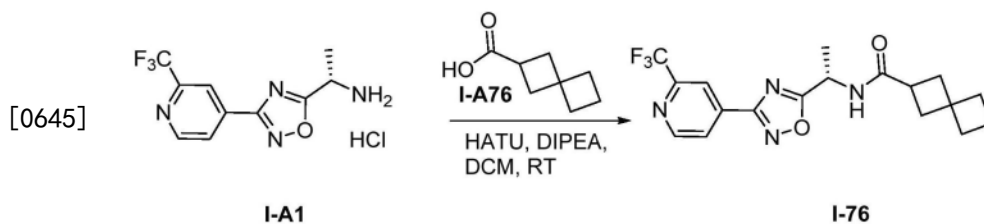
[0640] 在室温下在10分钟内向化合物I-A1盐酸盐(100mg, 0.34mmol, 盐酸盐)和I-A74(38.74mg, 0.34mmol)在DCM(2mL)中的经搅拌溶液中添加HATU(193.56mg, 0.51mmol)和DIPEA(0.18mL, 1.02mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用DCM(5mL)稀释,并用水(2×10mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到残余物。通过制备型HPLC纯化残余物得到呈固体的I-74(67mg, 0.19mmol, 56%产率)。HPLC: Rt 8.431(47%) 和8.476(53%) 总计: 99.9%; (注: 顺式反式异构体未分离); 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 354.9 (M+H), Rt 2.093min, 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.02 (d, 1H), 8.28-8.25 (m, 2H), 8.16-8.13 (m, 1H), 5.27-5.19 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 6H), 1.63-1.53 (m, 10H)。手性方法: Rt 16.622min (49.846%) 和20.119 (46.334%) 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5μm), 流动相: A) 正己烷+0.1% 异丙胺 B) DCM: MeOH (1:1), 等度: 10%B; 波长: 225nm, 流速: 1.0mL/min。注: 顺式和反式异构体混合物 (约50:50)。

[0641] 实施例I-75: N-[(1S)-1-[3-(2-环丙基-4-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]-2-甲氧基-苯甲酰胺



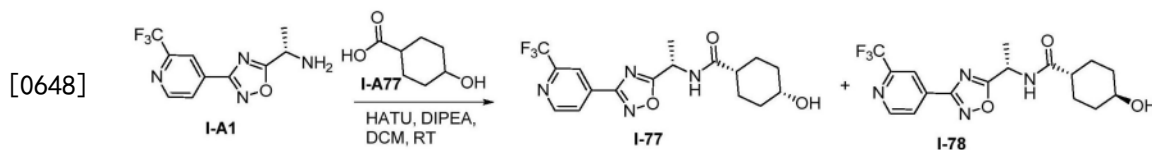
[0643] 在室温下在10分钟内向I-A27盐酸盐(61.96mg, 0.41mmol)和I-A75(90.52mg, 0.34mmol)的DCM(2mL)中的经搅拌溶液中添加HATU(193.56mg, 0.51mmol)和DIPEA(0.18mL, 1.02mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用DCM(5mL)稀释,并用水(2×10mL)洗涤。经无水硫酸钠干燥有机层,过滤并蒸发得到残余物。通过制备型HPLC纯化残余物得到呈固体的I-75(17mg, 0.0456mmol, 13%产率)。HPLC: Rt 8.499min, 97.8%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 5μm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 365 (M+H), Rt 1.994min, 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.02 (d, 1H), 8.28-8.25 (m, 2H), 8.16-8.13 (m, 1H), 5.27-5.19 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 6H), 1.63-1.53 (m, 10H)。手性方法: Rt 11.47min, 93%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5μm), 流动相: A) 正己烷+0.1% 异丙胺, B) DCM: MeOH (1:1), 等度: 30%B; 波长: 290nm, 流速: 1.0mL/min。

[0644] 实施例I-76: N-[(1S)-1-[3-[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]螺[3.3]庚烷-2-甲酰胺



[0646] 在0℃下向化合物I-A1 (0.21g, 0.71mmol, 盐酸盐) 和I-A76盐酸盐 (0.1g, 0.71mmol) 在DCM (2mL) 中的经搅拌溶液中添加HATU (0.27g, 0.71mmol) 和DIPEA (0.25mL, 1.43mmol)。将反应混合物在室温下搅拌6小时。将反应混合物用DCM (20mL) 稀释, 并用水 (10mL) 洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到残余物。通过快速柱色谱法, 使用80%EtOAc/己烷作为洗脱剂来纯化残余物, 得到I-76 (115mg, 0.29mmol, 41%产率)。HPLC: Rt 9.018min, 96.6%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 5μm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 381.1 (M+H), Rt 2.181min, 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.02 (d, 1H), 8.28-8.25 (m, 2H), 8.16-8.13 (m, 1H), 5.27-5.19 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 6H), 1.63-1.53 (m, 10H)。手性方法: Rt 7.862min, 95.8%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5μm), 流动相: A) 正己烷+0.1% 异丙胺, B) DCM:MeOH (1:1), 等度: 20%B; 波长: 271nm, 流速: 1.0mL/min。

[0647] 实施例I-77和I-78: 顺式-4-羟基-N-[(1S)-1-[3-[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]环己烷甲酰胺&反式-4-羟基-N-[(1S)-1-[3-[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]环己烷甲酰胺



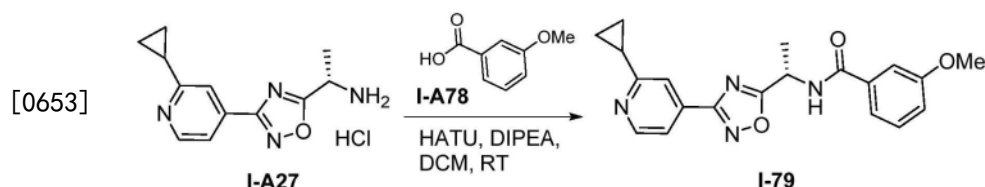
[0649] 在室温下向化合物I-A1 (100mg, 0.34mmol, 盐酸盐) 和I-A77 (0.06mL, 0.41mmol) 在DCM (2mL) 中的经搅拌溶液中添加HATU (193.56mg, 0.51mmol) 和DIPEA (0.18mL, 1.02mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用DCM (3mL) 稀释, 并用水 (2×3mL) 洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 以得到残余物。通过制备型HPLC纯化残余物, 并随后使用手性柱色谱法再纯化, 得到两种产物顺式和反式异构体I-77 (34mg, 0.09mmol, 26%产率) 和I-78 (18mg, 0.04mmol, 13%产率)。注意立体构型被随机归属。

[0650] I-77: HPLC: Rt 6.9min, 99.8%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 385.15 (M+H), Rt 1.78min, 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.02 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.28-8.24 (m, 2H), 5.24-5.20 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.86-1.84 (m, 2H), 1.18-1.70 (m, 2H), 1.54 (d, 3H), 1.43-1.30 (m, 2H), 1.17-1.08 (m, 2H), 1H 已被合并到溶剂峰中。手性方法: Rt 7.87min, 98.9%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5μm), 流动相: A) 正己烷+0.1% 异丙胺 B) 异丙醇, 等度: 20%B; 波长: 270nm, 流速: 1.0mL/min。

[0651] I-78: HPLC: Rt 7.02min, 97.4%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 385.15 (M+H), Rt 1.90min, 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.02 (d,

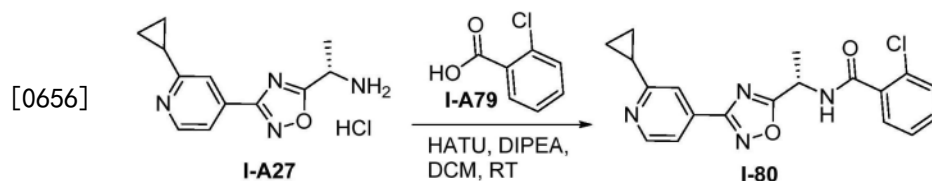
1H), 8.59-8.57 (m, 1H), 8.28-8.25 (m, 2H), 5.25-5.20 (m, 1H), 4.32-4.30 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.61-1.57 (m, 2H), 1.55 (d, 3H), 1.45-1.42 (m, 4H)。手性方法: Rt 15.167min, 97.2%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5μm), 流动相: A) 正己烷+0.1% 异丙胺, B) DCM: MeOH (50:50), 等度: 20%B; 波长: 270nm, 流速: 1.0mL/min。

[0652] 实施例I-79: (N-[(1S) -1-[3-(2-环丙基-4-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]-3-甲氧基-苯甲酰胺



[0654] 在室温下向I-A27 (100.0mg, 0.43mmol, 盐酸盐) 和I-A78 (66.07mg, 0.43mmol) 在DCM (3mL) 中的经搅拌溶液中添加HATU (247.69mg, 0.65mmol) 和DIPEA (0.19mL, 1.09mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物用DCM (20mL) 稀释, 并用水洗涤三次。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到残余物。通过制备型HPLC纯化残余物, 得到呈固体的I-79 (18mg, 0.0494mmol, 11% 产率)。HPLC: Rt 7.957min, 99.7%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 365.4 (M+H), Rt 1.766min, 柱: X-select CSH (3×50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.25 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.30-7.57 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 5.34-5.58 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.26-2.38 (m, 1H), 1.69 (d, 3H), 0.90-1.05 (m, 4H)。手性方法: Rt 9.657min, 99.4%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250mm×4.6mm, 5μm), 流动相: A) 正己烷+0.1% 异丙胺, B) EtOH: MeOH (50:50), 等度: 30%B; 波长: 291nm, 流速: 1.0mL/min。

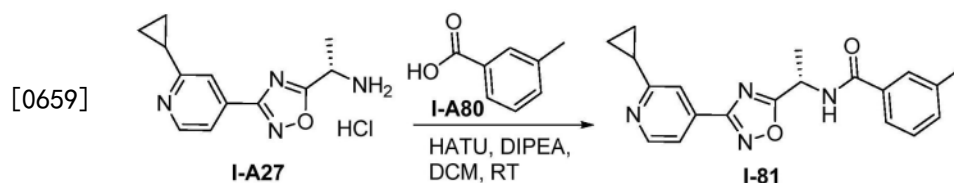
[0655] 实施例I-80: 2-氯-N-[(1S) -1-[3-(2-环丙基-4-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]苯甲酰胺



[0657] 在室温下向I-A27 (100.0mg, 0.43mmol, 盐酸盐) 和I-A79 (67.99mg, 0.43mmol) 在DCM (3mL) 中的经搅拌溶液中添加HATU (247.69mg, 0.65mmol) 和DIPEA (0.19mL, 1.09mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物用DCM (20mL) 稀释, 并用水洗涤 (三次)。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到残余物。通过制备型HPLC作为洗脱剂纯化残余物, 得到呈固体的I-80 (40mg, 0.109mmol, 25% 产率)。HPLC: Rt 8.006min, 99.8%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 369.35 (M+H), Rt 1.772min, 柱: X-select CSH (3×50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.35 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.36-7.60 (m, 4H), 5.42-5.50 (m, 1H), 2.26-2.36 (m, 1H), 1.65 (d, 3H), 0.92-1.08 (m, 4H)。手性方法: Rt 6.81min, 100%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250mm×4.6mm, 5μm), 流动相: A) CO₂ B) MeOH+0.1% NH₃, 梯度: 5分钟内25%-50%B, 保持50%B至9分钟, 10分钟内50%-25%B, 保持25%B

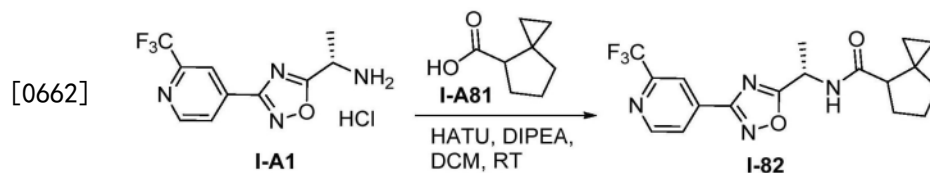
至12分钟,流速:1.0mL/min。

[0658] 实施例I-81:N-[(1S) -1-[3-(2-环丙基-4-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]-3-甲基-苯甲酰胺



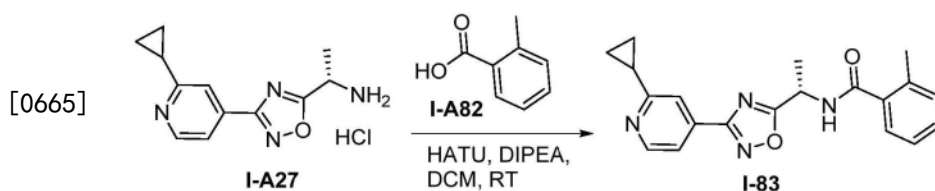
[0660] 在室温下向I-A8i (51.04mg, 0.37mmol) 在DCM (3mL) 中的经搅拌溶液中添加HATU (142.55mg, 0.37mmol) 和DIPEA (0.07mL, 0.37mmol), 并将反应混合物搅拌10分钟, 随后添加I-A27 (100.0mg, 0.37mmol, 盐酸盐)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用DCM (5mL) 稀释, 并用水 (10mL × 2) 洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到残余物。通过制备型HPLC纯化残余物, 得到呈固体的I-81 (80mg, 0.213mmol, 57% 产率)。HPLC: Rt 8.131min, 92.6%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6 × 150) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 348.8 (M+H), Rt 2.012min, 柱: X-select CSH (3 × 50mm, 2.5μm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.21 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.59-7.78 (m, 3H), 7.27-7.49 (m, 2H), 5.48 (quin, 1H), 2.38 (m, 3H), 2.26-2.36 (m, 1H), 1.69 (d, 3H), 0.94-1.07 (m, 4H)。手性方法: Rt 8.937min, 93.4%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250mm × 4.6mm, 5μm), 流动相: A) 正己烷+0.1% 异丙胺, B) EtOH: MeOH (50:50), 等度: 25%B; 波长: 292nm, 流速: 1.0mL/min。

[0661] 实施例A-82:N-[(1S) -1-[3-[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]螺[2.4]庚烷-7-甲酰胺



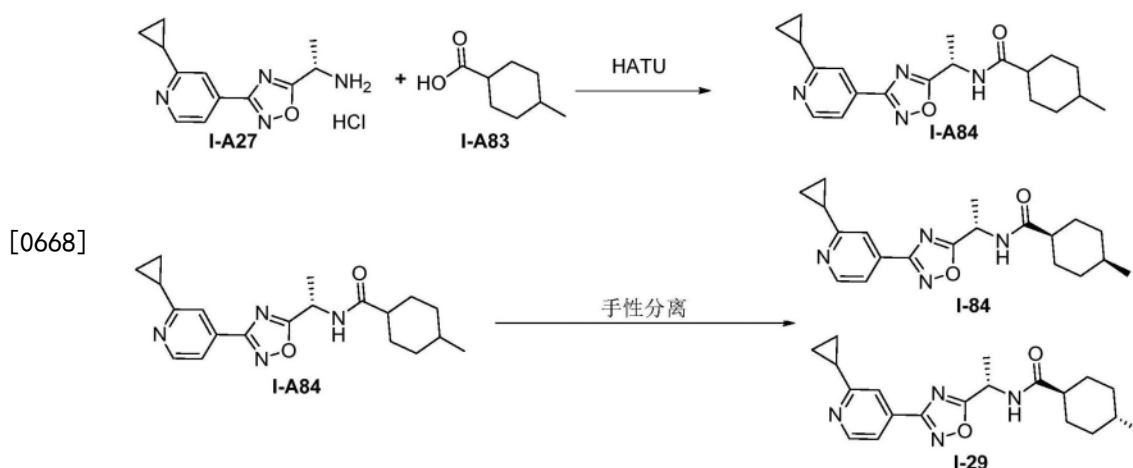
[0663] 在室温下向I-A81 (57.09mg, 0.41mmol) 在DCM (3mL) 中的经搅拌溶液中添加HATU (129.04mg, 0.34mmol) 和DIPEA (0.18mL, 1.02mmol), 并将反应混合物搅拌10分钟, 随后添加I-A1 (100.0mg, 0.34mmol, 盐酸盐)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用DCM (5mL) 稀释, 并用水 (10mL × 2) 洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到残余物。通过制备型HPLC纯化残余物, 得到呈固体的I-82 (35mg, 0.091mmol, 27% 产率)。HPLC: Rt 8.825min, 98.8%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6 × 150) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 381.0 (M+H), Rt 2.098min, 柱: X-select CSH 18 (3 × 50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.02 (t, 1H), 8.41-8.68 (m, 1H), 8.27 (t, 2H), 5.18-5.28 (m, 1H), 2.44 (t, 1H), 1.83-1.97 (m, 2H), 1.58-1.82 (m, 3H), 1.54 (t, 3H), 1.30-1.42 (m, 1H), 0.30-0.69 (m, 4H)。手性方法: Rt 6.130min, 42% 以及 Rt 7.147min, 53%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250mm × 4.6mm, 5μm), 流动相: A) 正己烷+0.1% 异丙胺, B) EtOH: MeOH (50:50), 等度: 20%B; 波长: 292nm, 流速: 1.0mL/min。

[0664] 实施例I-83:N-[(1S) -1-[3-(2-环丙基-4-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]-2-甲基-苯甲酰胺



[0666] 在室温下向I-A27 (100mg, 0.43mmol, 盐酸盐) 和I-A82 (59.13mg, 0.43mmol) 在DCM (3mL) 中的经搅拌溶液中添加HATU (247.69mg, 0.65mmol) 和DIPEA (0.19mL, 1.09mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物用DCM (20mL) 稀释, 并用水洗涤三次。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物, 得到呈固体的I-83 (30mg, 0.0861mmol, 20%产率)。HPLC: Rt 7.818min, 98.9%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6 × 150) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 349.45 (M+H), Rt 1.797min, 柱: X-select CSH (3 × 50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.14 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.32-7.51 (m, 2H), 7.28 (d, 2H), 5.38-5.48 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.24-2.34 (m, 1H), 1.65 (d, 3H), 0.94-1.09 (m, 4H)。手性方法: Rt 6.28min, 99%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250mm × 4.6mm, 5μm), 流动相: A) CO₂ B) MeOH+0.1% NH₃, 梯度: 5分钟内25%-50%B, 保持50%B至9分钟, 10分钟内50%-25%B, 保持25%B至12分钟, 流速: 3.0mL/min。

[0667] 实施例I-84: (1S, 4R) -N-((S)-1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-4-甲基环己烷-1-甲酰胺

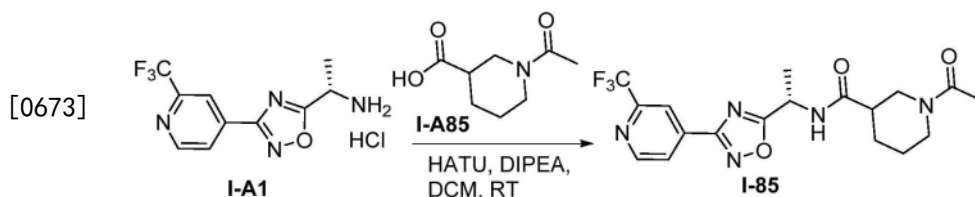


[0669] I-A84: (1s, 4R) -N-((S)-1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-4-甲基环己烷-1-甲酰胺:

[0670] 在室温下向I-A83 (127.95mg, 0.9mmol) 在DCM (3mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.39mL, 2.25mmol) 和HATU (427.66mg, 1.12mmol), 并搅拌10分钟, 随后添加I-A27 (200mg, 0.75mmol, 盐酸盐)。室温下搅拌反应混合物2小时。将反应混合物用DCM (5mL) 稀释。用水 (10mL × 2) 洗涤有机层, 经硫酸钠干燥并在减压下完全蒸发, 得到残余物, 将其通过使用25%-30% 乙酸乙酯的柱色谱法纯化, 得到残余物 (I-A84)。通过手性HPLC纯化该化合物, 得到呈固体的I-84 (35mg, 0.0972mmol, 13%产率) 和I-29 (20mg, 0.056mmol, 7%产率)。手性HPLC纯化条件: 柱: Chiralpak IG (250 × 30mm) 5μm, 流动相: A) 含0.1% 异丙胺的正己烷 B) 异丙醇方法: 15%B等度流速: 25mL/min。PK-1RT-21min (I-84) 以及PK-2RT-31min (I-29)。立体构型被随机归属。

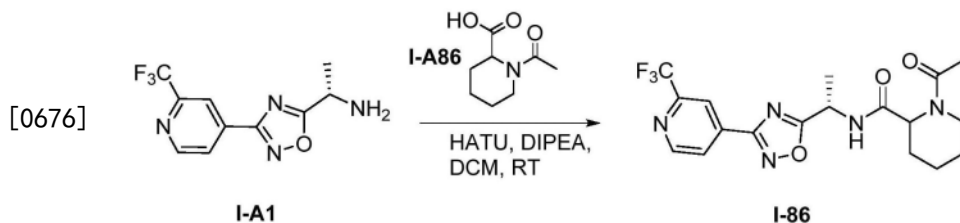
[0671] I-84: HPLC: Rt 8.697min, 98.4%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min. LCMS: 355.05 (M+H), Rt 1.939min, 柱: X-select CSH (3×50) mm, 2.5μm. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=8.60 (d, 1H), 8.52-8.51 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.64-7.63 (m, 1H), 5.23-5.20 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 2H), 1.60 (brs, 1H), 1.54 (d, 3H), 1.50-1.46 (m, 4H), 1.33-1.30 (m, 2H), 1.04-0.97 (m, 4H), 0.88 (d, 3H)。手性方法: Rt 10.318min, 100%; 柱: DIACEL CHIRALPAK YMC 手性直链淀粉-SA (250×4.6mm, 5μm), 流动相: A) 正己烷+0.1% 异丙胺 B) 异丙醇, 等度: 20%B; 波长: 220nm, 流速: 1.0mL/min。

[0672] 实施例 I-85: 1-乙酰基-N-[(1S)-1-[3-[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]哌啶-3-甲酰胺



[0674] 在 0℃ 下向化合物 I-A1 (112.13mg, 0.43mmol, 盐酸盐) 和 I-A85 (74.34mg, 0.43mmol) 在 DCM (3mL) 中的经搅拌溶液中添加 HATU (247.69mg, 0.65mmol) 和 DIPEA (0.19mL, 1.09mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物用 DCM (20mL) 稀释, 并用水 (10mL) 洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到残余物。通过制备型 HPLC 纯化残余物, 得到呈固体的 I-85 (30mg, 0.0728mmol, 17% 产率)。注: 异构体混合物。HPLC: Rt 7.872min, 99.9%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min. LCMS: 412.05 (M+H), Rt 1.705min, 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5μm. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.02 (d, 1H), 8.71-8.59 (m, 1H), 8.27 (s, 2H), 5.33-5.24 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.18-2.16 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 3H), 1.61-1.59 (m, 5H), 1.43-1.30 (m, 2H)。手性方法: Rt 5.067min, 50.8% 以及 9.618min, 47.42% min; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5μm), 流动相: A) 正己烷+0.1% 异丙胺, B) DCM: MeOH (1:1), 等度: 50%B; 波长: 271nm, 流速: 1.0mL/min。

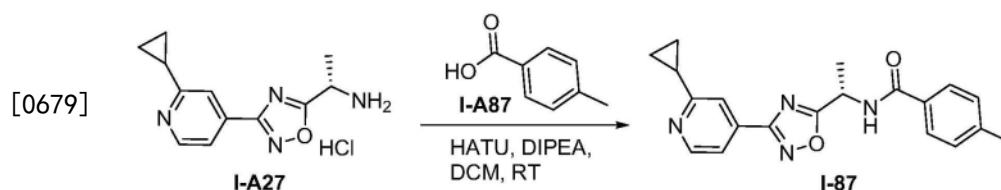
[0675] 实施例 I-86: 1-乙酰基-N-[(1S)-1-[3-[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]哌啶-2-甲酰胺



[0677] 在 0℃ 下向化合物 I-A1 (100mg, 0.39mmol) 和 I-A86 (66.3mg, 0.3900mmol) 在 DCM (3mL) 中的经搅拌溶液中添加 HATU (220.89mg, 0.58mmol) 和 DIPEA (0.17mL, 0.97mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物用 DCM (20mL) 稀释, 并用水洗涤三次。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到残余物。通过制备型 HPLC 纯化残余物, 得到呈油状物的 I-86 (35mg, 0.085mmol, 22% 产率)。注: 异构体混合物。HPLC: Rt 7.398min, 99.9%; 柱: X-

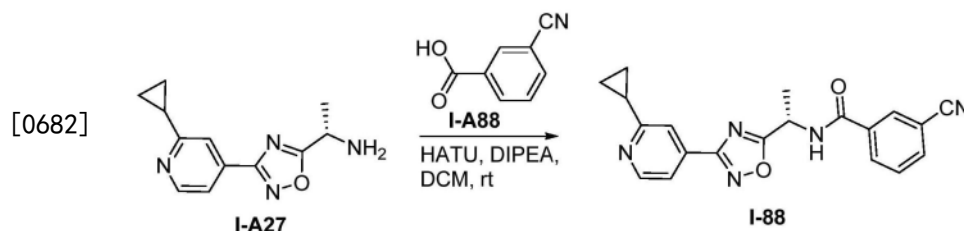
Select CSH C18 (4.6×150) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0 mL/min。LCMS: 412.05 (M+H), Rt 1.607 min, 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.02 (d, 1H), 8.88-8.83 (m, 1H), 8.27 (s, 2H), 5.28-5.22 (m, 1H), 4.40-4.07 (m, 1H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.20-2.94 (m, 1H), 2.67-2.53 (m, 1H), 2.44-2.26 (m, 1H), 2.01-1.99 (m, 3H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.61-1.57 (m, 3H), 1.40-1.29 (m, 1H)。手性方法: Rt 15.145 min, 50.4% 以及 17.282 min, 45.3% min; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6 mm, 5μm), 流动相: A) 正己烷+0.1% 异丙胺, B) DCM: MeOH (1:1), 等度: 20% B; 波长: 271 nm, 流速: 1.0 mL/min。

[0678] 实施例 I-87: (S)-N-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-4-甲基苯甲酰胺:



[0680] 在室温下向 I-A27 (150 mg, 0.56 mmol, 盐酸盐) 和 I-A87 (91.88 mg, 0.67 mmol) 在 DCM (3 mL) 中的经搅拌溶液中添加 HATU (320.74 mg, 0.84 mmol) 和 DIPEA (0.29 mL, 1.69 mmol), 并在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用 DCM (5 mL) 稀释, 并用水 (2×10 mL) 淬灭, 并分离有机层。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并通过旋转蒸发仪蒸发。通过柱色谱法, 使用 25%-30% 乙酸乙酯/己烷来纯化反应混合物, 得到呈固体的 I-87 (40 mg, 0.1125 mmol, 20% 产率)。HPLC: Rt 8.309 min, 98%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0 mL/min。LCMS: 349.05 (M+H), Rt 1.950 min, 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.17 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.85-7.80 (m, 3H), 7.65-7.64 (m, 1H), 7.31 (d, 2H), 5.48-5.44 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.28-2.27 (m, 1H), 1.68 (d, 3H), 1.00-0.97 (m, 4H)。手性方法: Rt 5.785 min, 99.8%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6 mm, 5μm), 流动相: A) 正己烷+0.1% 异丙胺, B) DCM: MeOH (1:1), 等度: 50% B; 波长: 292 nm, 流速: 1.0 mL/min。

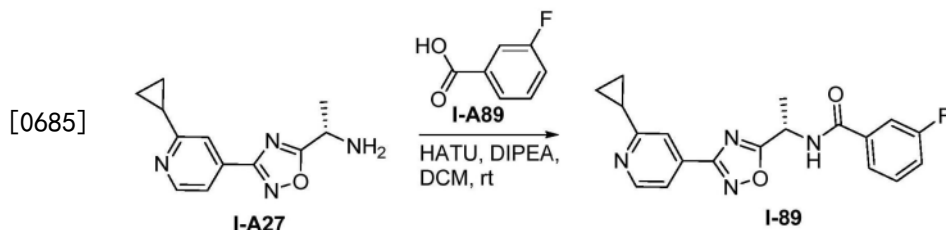
[0681] 实施例 I-88: (S)-3-氰基-N-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)苯甲酰胺



[0683] 在室温下向 I-A27 (70 mg, 0.26 mmol) 和 I-A88 (46 mg, 0.31 mmol) 在 DCM (5 mL) 中的经搅拌溶液中添加 HATU (7.67 mg, 0.04 mmol) 和 DIPEA (0.14 mL, 0.79 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用水 (5 mL) 淬灭, 并用 DCM (3×10 mL) 稀释。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到残余物。通过柱色谱法, 使用 100-200 硅胶和 5%-10% 的 EtOAc/己烷作为洗脱剂来纯化残余物, 得到呈固体的 I-88 (50 mg, 0.1387 mmol, 26% 产率)。HPLC: Rt 8.25 min, 99.67%; 柱: X-Bridge C18 (4.6×150) mm, 3.5μm; 流动相: A: 10 mM 碳酸氢铵水溶

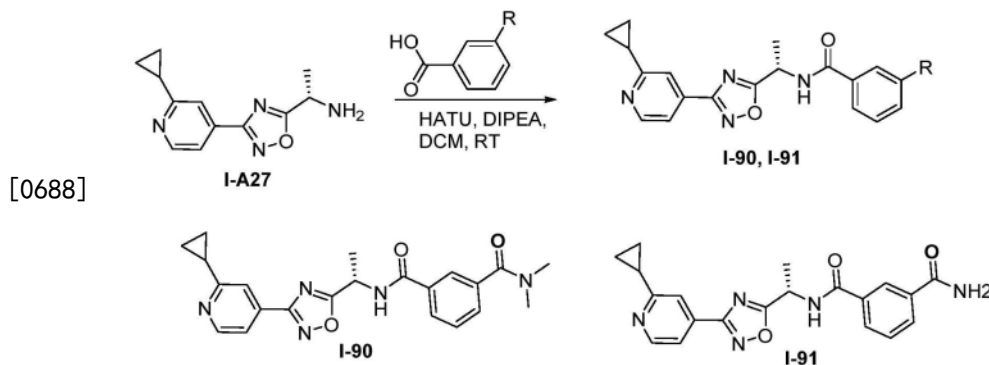
液, B: ACN; 流速: 1.0 mL/min。LCMS: 360.05 (M+H), Rt 1.923 min, 柱: X-select CSH C18 (3 × 50) mm, 2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.47 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 5.51-5.47 (m, 1H), 2.30-2.26 (m, 1H), 1.69 (d, 3H), 1.00-0.95 (m, 4H)。

[0684] 实施例I-89: (S)-N-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-3-氟苯甲酰胺



[0686] 在室温下向I-A27 (70 mg, 0.26 mmol) 和I-A89 (44.12 mg, 0.31 mmol) 在DCM (5 mL) 中的经搅拌溶液中添加HATU (7.67 mg, 0.04 mmol) 和DIPEA (0.14 mL, 0.79 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用水 (5 mL) 淬灭, 并用DCM (3 × 10 mL) 稀释。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化, 得到呈固的I-89 (40 mg, 0.112 mmol, 43% 产率)。HPLC: Rt 8.50 min, 98.74%; 柱: X-Bridge C18 (4.6 × 150) mm, 5 μm; 流动相: A: 10 mM 碳酸氢铵水溶液, B: ACN; 流速: 1.0 mL/min。LCMS: 352.95 (M+H), Rt 1.981 min, 柱: X-select CSH C18 (3 × 50) mm, 2.5 μm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.35 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 5.49-5.45 (m, 1H), 2.30-2.24 (m, 1H), 9.35 (d, 3H), 1.00-0.95 (m, 4H)。

[0687] 实施例I-90和I-91: (S)-N1-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-N3,N3-二甲基异邻苯二甲酰亚胺和(S)-N-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)异邻苯二甲酰亚胺的合成



[0689] 酰胺化的一般程序:

[0690] 在0℃下向酸 (1 当量) 和I-A27 (1.1 当量) 在DMF/DCM中的经搅拌溶液中添加DIPEA (2 当量) 随后添加HATU (1.5 当量), 并将所得反应混合物搅拌16小时。将反应混合物用水稀释, 并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层分离, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过硅胶柱色谱法/制备型HPLC纯化残余物, 得到所需的化合物。

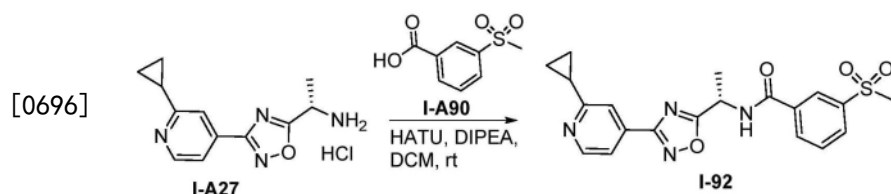
[0691] I-90: (S)-N1-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-N3,N3-二甲基异邻苯二甲酰亚胺

[0692] 产率:21mg,0.048mmol,13%产率,外观:固体;HPLC:Rt 6.411min,93.11%;柱:X-Select CSH C18(4.6×150)mm,3.5μm;流动相:A:0.1%甲酸水溶液:ACN(95:05),B:ACN;流速:1.0mL/min;LCMS:406.10(M+H),Rt 1.939min,柱:X-select CSH C18(3×50)mm,2.5μm。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ_H=9.37(d,1H),8.61(d,1H),8.01-7.92(m,2H),7.87(s,1H),7.69(d,1H),7.64-7.52(m,2H),5.50(p,1H),3.00(s,3H),2.91(s,3H),2.29(q,1H),1.69(d,3H),1.03-0.98(m,4H)。手性方法:Rt:9.640min,91.78%;柱:YMC手性ART纤维素-SC(250×4.6mm,5μm),流动相:A)正己烷+0.1%TFA,B)DCM:MeOH(50:50),等度:40%B;波长:288nm,流速:1.0mL/min。

[0693] I-91: (S)-N-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)异邻苯二甲酰亚胺

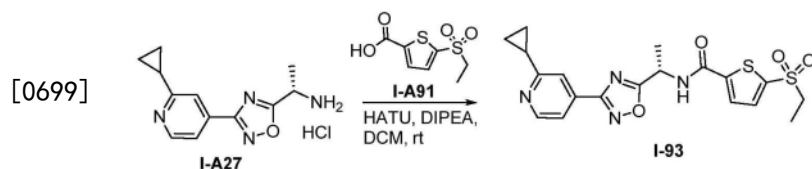
[0694] 产率:15mg,0.0387mmol,6%,外观:固体;HPLC:Rt 6.346min,97.30%;柱:X-Select CSH C18(4.6×150)mm,3.5μm;流动相:A:0.1%甲酸水溶液:ACN(95:05),B:ACN;流速:1.0mL/min。LCMS:378(M+H),Rt 1.794min,柱:X-select CSH C18(3×50)mm,2.5μm。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ_H=9.40(d,1H),8.61(d,1H),8.41(s,1H),8.11-8.00(m,3H),7.87(s,1H),7.68(d,1H),7.59(t,1H),7.50(s,1H),5.51(p,1H),2.30-2.28(m,1H),1.71(d,3H),1.04-0.95(m,4H)。手性方法:Rt:9.988min,95.89%;柱:YMC手性ART纤维素-SC(250×4.6mm,5μm),流动相:A)正己烷+0.1%TFA,B)DCM:MeOH(50:50),等度:35%B;波长:288nm,流速:1.0mL/min。

[0695] 实施例I-92: (S)-N-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-3-(甲基磺酰基)苯甲酰胺



[0697] 向I-A90(63.05mg,0.31mmol)在DCM(2mL)中的经搅拌溶液中添加HATU(99.79mg,0.26mmol)和DIPEA(0.05mL,0.26mmol),并搅拌15分钟。在0℃下,向该溶液中添加I-A27盐酸盐(70mg,0.26mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。通过TLC监控反应。完成后,用DCM(20mL)、水(5mL)稀释反应物质,并用DCM(3×20mL)萃取。分离有机层,经无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩,得到残余物。通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈固体的所需化合物I-92(40mg,0.1mmol,37%)。HPLC:Rt 7.796min,99.22%;柱:X-Bridge C18(4.6×150)mm,5μm;流动相:A:10mM碳酸氢铵水溶液,B:ACN;流速:1.0mL/min。LCMS:412.95(M+H),Rt 1.775min,柱:Atlantis Premier BEH C 18(2.1*50mm),2.5μm。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ_H=9.59(d,1H),8.60(d,1H),8.45(s,1H),8.24(d,1H),8.14(d,1H),7.85-7.77(m,2H),7.66-7.64(m,1H),5.55-5.52(m,1H),3.28-3.26(m,3H),2.30-2.25(m,1H),1.72(d,3H),1.00-0.96(m,4H)。手性方法:Rt:7.376min,99.07%;柱:YMC手性ART纤维素-SC(250×4.6mm,5μm),流动相:A)正己烷+0.1%异丙胺,B)DCM:MeOH(50:50),等度:40%B;波长:292nm,流速:1.0mL/min。

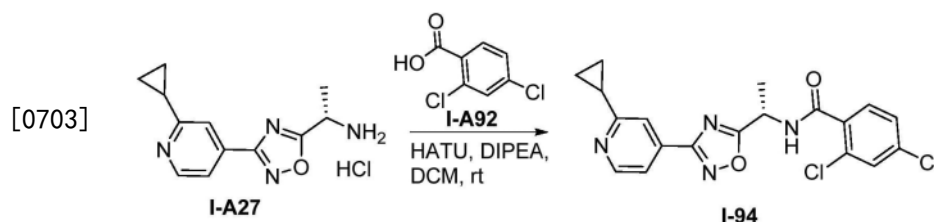
[0698] 实施例I-93: (S)-N-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-5-(乙基磺酰基)噻吩-2-甲酰胺



[0700] (S)-N-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-5-(乙基磺酰基)噻吩-2-甲酰胺 (PRX-0003499-001) 的合成:

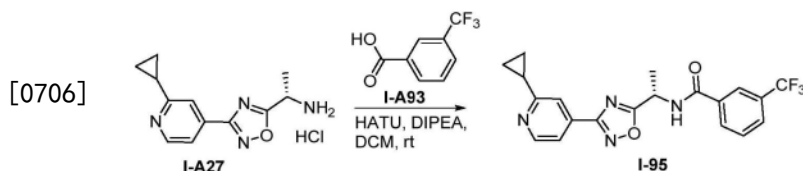
[0701] 向I-A91 (69.37mg, 0.31mmol) 在DCM (5mL) 中的经搅拌溶液中添加HATU (249.47mg, 0.66mmol) 和DIPEA (0.14mL, 0.79mmol), 并搅拌15分钟。在0℃下, 向该溶液中添加I-A27盐酸盐 (70mg, 0.26mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。通过TLC监控反应。完成后, 用DCM (20mL)、水 (5mL) 稀释反应物质, 并用DCM (3×20mL) 萃取。分离有机层, 经Na₂SO₄干燥并减压浓缩, 得到残余物。通过制备型HPLC纯化残余物, 得到呈固体的所需化合物I-93 (12mg, 0.03mmol, 11%)。HPLC: Rt 8.159min, 99.27%; 柱: X-Bridge C18 (4.6×150) mm, 5μm; 流动相: A: 10mM碳酸氢铵水溶液, B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 432.90 (M+H), Rt 1.867min, 柱: Atlantis Premier BEH C 18 (2.1×50mm), 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.66 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.88-7.80 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 5.50-5.46 (m, 1H), 3.45 (q, 2H), 2.30-2.25 (m, 1H), 1.70 (d, 3H), 1.18 (t, 3H), 1.03-0.94 (m, 4H)。手性方法: Rt: 7.319min, 97.09%; 柱: YMC手性ART纤维素-SC (250×4.6mm, 5μm), 流动相: A) 正己烷+0.1%异丙胺, B) DCM: MeOH (50:50), 等度: 40%B; 波长: 262nm, 流速: 1.0mL/min。

[0702] 实施例I-94: (S)-2,4-二氯-N-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)苯甲酰胺



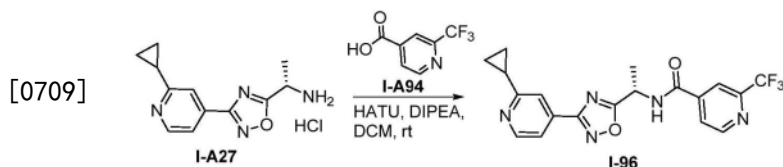
[0704] 向I-A92 (60.15mg, 0.31mmol) 在DCM (5mL) 中的经搅拌溶液中添加HATU (249.47mg, 0.66mmol) 和DIPEA (0.14mL, 0.79mmol), 并搅拌15分钟。在0℃下, 向该溶液中添加I-A27盐酸盐 (70mg, 0.26mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。通过TLC监控反应。完成后, 用DCM (20mL)、水 (5mL) 稀释反应物质, 并用DCM (3×20mL) 萃取。分离有机层, 经Na₂SO₄干燥并减压浓缩, 得到残余物。通过制备型HPLC纯化残余物, 得到呈固体的所需化合物I-94 (25mg, 0.06mmol, 23%)。HPLC: Rt 9.010min, 99.37%; 柱: X-Bridge C18 (4.6×150) mm, 5μm; 流动相: A: 10mM碳酸氢铵水溶液, B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 402.80 (M+H), Rt 2.236min, 柱: Atlantis Premier BEH C 18 (2.1×50mm), 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.41 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 5.44 (p, 1H), 2.32-2.27 (m, 1H), 1.65 (d, 3H), 1.02-0.98 (m, 4H)。手性方法: Rt: 9.507min, 98.01%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG, (250×4.6mm, 5μm), 流动相: A) 正己烷+0.1%异丙胺, B) DCM: MeOH (50:50), 等度: 30%B; 波长: 291nm, 流速: 1.0mL/min。

[0705] 实施例I-95: (S)-N-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺



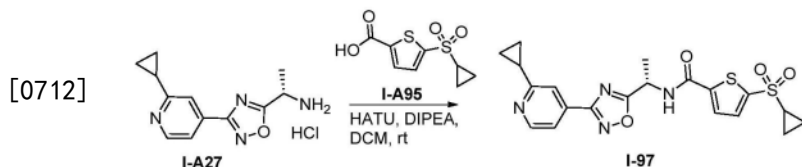
[0707] 向I-A93 (59.87mg, 0.31mmol) 在DCM (2mL) 中的经搅拌溶液中添加HATU (249.47mg, 0.66mmol) 和DIPEA (0.14mL, 0.79mmol), 并搅拌15分钟。在0℃下, 向该溶液中添加I-A27盐酸盐 (70. mg, 0.26mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。通过TLC监控反应。完成后, 用DCM (20mL)、水 (5mL) 稀释反应物质, 并用DCM (3×20mL) 萃取。分离有机层, 经Na₂SO₄干燥并减压浓缩, 得到残余物。通过制备型HPLC纯化残余物, 得到呈固体的所需化合物I-95 (30mg, 0.07mmol, 28%)。HPLC: Rt 9.125min, 99.78%; 柱: X-Bridge C18 (4.6×150) mm, 5μm; 流动相: A: 10mM碳酸氢铵水溶液, B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 402.95 (M+H), Rt 2.100min, 柱: Atlantis Premier BEH C 18 (2.1×50mm), 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.54 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.29-8.18 (m, 2H), 7.97 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 5.52 (p, 1H), 2.30-2.26 (m, 1H), 1.71 (d, 3H), 1.05-0.92 (m, 4H)。手性方法: Rt: 6.465min, 98.60%; 柱: YMC手性ART纤维素-SC (250×4.6mm, 5μm), 流动相: A) 正己烷+0.1%异丙胺, B) DCM:MeOH (50:50), 等度: 20%B; 波长: 292nm, 流速: 1.0mL/min。

[0708] 实施例I-96: (S)-N-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺



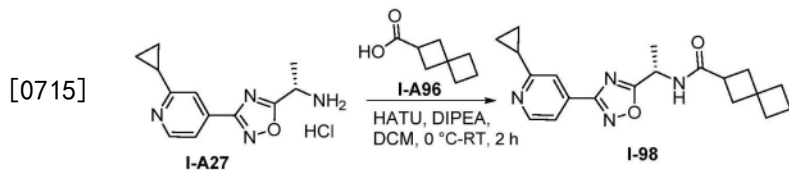
[0710] 向I-A94 (60.19mg, 0.31mmol) 在DCM (2mL) 中的经搅拌溶液中添加HATU (99.79mg, 0.26mmol) 和DIPEA (0.05mL, 0.26mmol), 并搅拌15分钟。在0℃下, 向该溶液中添加I-A27盐酸盐 (70mg, 0.26mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。通过TLC监控反应。完成后, 用DCM (20mL)、水 (5mL) 稀释反应物质, 并用DCM (3×20mL) 萃取。分离有机层, 经Na₂SO₄干燥并减压浓缩, 得到残余物。通过制备型HPLC纯化残余物, 得到呈油状物的所需化合物I-96 (22mg, 0.05mmol, 21%)。HPLC: Rt 8.664min, 99.81%; 柱: X-Bridge C18 (4.6×150) mm, 5μm; 流动相: A: 10mM碳酸氢铵水溶液, B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 403.90 (M+H), Rt 2.074min, 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.80-9.78 (m, 1H), 8.97 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 5.55-5.52 (m, 1H), 2.30-2.25 (m, 1H), 1.72 (d, 3H), 1.00-0.96 (m, 4H)。手性方法: Rt: 7.241min, 99.96%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG, (250×4.6mm, 5μm), -流动相: A) 正己烷+0.1%异丙胺, B) DCM:MeOH (50:50), 等度: 20%B; 波长: 295nm, 流速: 1.0mL/min。

[0711] 实施例I-97: (S)-N-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-5-(环丙基磺酰基)噻吩-2-甲酰胺



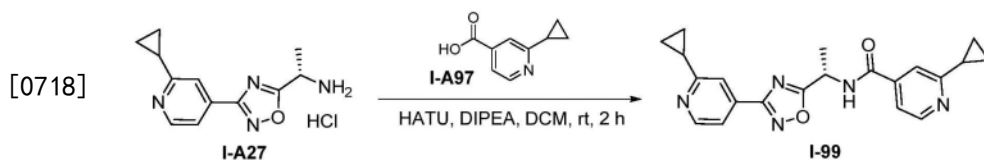
[0713] 在室温下向I-A27盐酸盐(97.07mg, 0.36mmol)和I-A95(101.44mg, 0.44mmol)在DCM(5mL)中的经搅拌溶液中添加HATU(166.05mg, 0.44mmol)和DIPEA(0.13mL, 0.73mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。通过TLC监控反应。完成后,将反应物用水(10mL)淬灭,并用DCM(2×50mL)萃取。分离有机层,经无水Na₂SO₄干燥,然后过滤。减压浓缩有机层。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,使用30%-80%EtOAc/己烷作为洗脱剂,得到固体的标题化合物I-97(25mg, 0.05mmol, 15%)。HPLC: Rt 7.953min, 95.09%; 柱: X-Select CSH C18(4.6×150)mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液: ACN(95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 445(M+H), Rt 1.934min, 柱: X-select CSH C18(3×50)mm, 2.5μm。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.64(d, 1H), 8.60-8.58(m, 1H), 7.96-7.94(m, 1H), 7.86-7.82(m, 2H), 7.66-7.64(m, 1H), 5.50-5.46(m, 1H), 3.10-3.00(m, 1H), 2.30-2.25(m, 1H), 1.70(d, 3H), 1.22-1.10(m, 4H), 1.05-0.98(m, 4H)。手性方法: Rt: 7.205min, 97.58%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG, (250×4.6mm, 5μm), -流动相: A) 正己烷+0.1%异丙胺, B) DCM: MeOH(50:50), 等度: 20%B; 波长: 287nm, 流速: 1.0mL/min。

[0714] 实施例I-98: (S)-N-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)螺[3.3]庚烷-2-甲酰胺



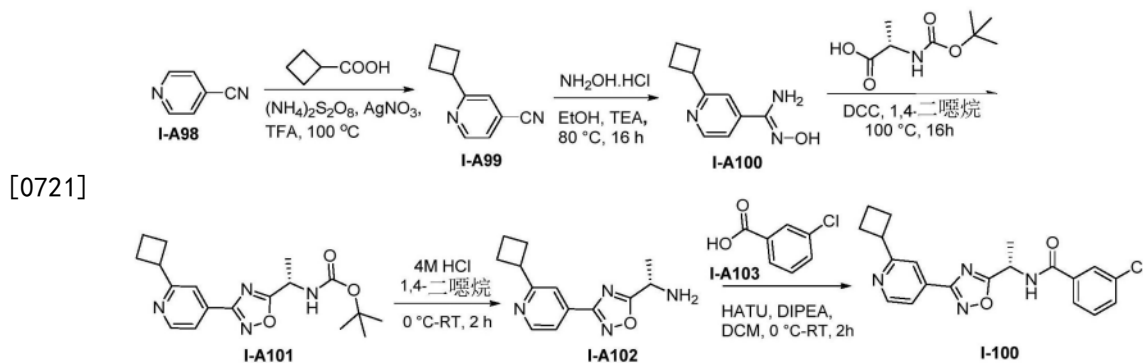
[0716] 在室温下向I-A27盐酸盐(100mg, 0.37mmol)和I-A96(63.07mg, 0.45mmol)在DCM(5mL)中的经搅拌溶液中添加HATU(171.06mg, 0.45mmol)和DIPEA(0.07mL, 0.37mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。通过TLC监控反应。完成后,将反应物用水(10mL)淬灭,并用DCM(2×50mL)萃取。分离有机层,经无Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,使用30%-80%EtOAc/己烷作为洗脱剂,得到呈油状物的标题化合物I-98(28mg, 0.08mmol, 21%产率)。HPLC: Rt 8.436min, 99.50%; 柱: X-Select CSH C18(4.6×150)mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液: ACN(95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 353.3(M+H), Rt 1.999min, 柱: X-select CSH C18(3×50)mm, 2.5μm。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_H=8.59(d, 1H), 8.52(d, 1H), 7.82(s, 1H), 7.62(d, 1H), 5.22-5.18(m, 1H), 2.95-2.85(m, 1H), 2.30-2.25(m, 1H), 2.10-2.05(m, 4H), 2.00-1.95(m, 2H), 1.85-1.70(m, 4H), 1.52(d, 3H), 1.05-0.95(m, 4H)。手性方法: Rt: 9.762min, 99.42%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG, (250×4.6mm, 5μm), -流动相: A) 正己烷+0.1%异丙胺, B) DCM: MeOH(50:50), 等度: 20%B; 波长: 292nm, 流速: 1.0mL/min。

[0717] 实施例I-99: (S)-2-环丙基-N-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)异烟酰胺



[0719] 在室温下向I-A27盐酸盐(0.150, 0.562mmol)和I-A97(0.110g, 0.674mmol)在DCM(10mL)中的经搅拌溶液中添加DIPEA(0.147mL, 0.843mmol), 随后添加HATU(0.320g, 0.843mmol), 并搅拌2小时。反应完成后(通过TLC监测), 将反应混合物减压浓缩, 并用乙酸乙酯稀释残余物。分离有机层, 用水洗涤, 然后用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过快速柱色谱法, 用0%-40%的乙酸乙酯/正己烷洗脱来纯化残余物, 得到呈油状物的I-99(0.050g, 0.133mmol, 22%产率)。LCMS: 376.00 (M+H), $R_t = 2.965\text{min}$, 柱: Kinetex EV0-C18 (3.0×50mm, 2.6 μm); 流动相: A: 2.5mM NH_4OAc 水溶液, B: 乙腈; (梯度) T/B%: 0.01/5, 3/90, 5/90, 5.5/5, 6/5; 流速: 0.8mL/min。HPLC: $R_t = 4.486\text{min}$, 96.61%; 柱: X-Select CSH C18 (150×4.6mm, 3.5 μm); 流动相: A: 0.05% TFA: 乙腈 (95:05), B: 乙腈: 0.05% TFA (95:05); 方案: T/B%: 0.01/10, 12/90, 16/90。流速: 1.0mL/min; 稀释剂: 乙腈: 水。手性HPLC: $R_t = 7.785\text{min}$, 96.05%; 柱: 手性PAK IC (150×4.6mm, 5 μm), 流动相: A) 含0.1% DEA的正己烷, B) EtOH: MeOH (1:1), A:B::65:35; 流速: 0.7mL/min。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta_{\text{H}} = 9.49$ (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 5.46-5.53 (m, 1H), 2.24-2.31 (m, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 1.70 (d, 3H), 0.95-1.02 (m, 8H)。

[0720] 实施例I-100: (S)-3-氯-N-(1-(3-(2-环丁基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)苯甲酰胺



[0722] I-A99: 2-环丁基异烟碱的合成

[0723] 向I-A98(2g, 19.21mmol)在水(20mL): 氯苯(20mL)中的经搅拌溶液中添加环丁烷羧酸(5.77g, 57.63mmol)、过硫酸铵(8.77g, 38.42mmol)、TFA(1.41mL, 18.37mmol)、硝酸银(0.326g, 1.92mmol)。将反应混合物在120℃下搅拌3h。完成后, 用水稀释反应混合物并用EtOAc萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并蒸发, 得到残余物, 将其通过combiflash柱色谱法, 使用8%乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂来纯化, 得到呈油状物的I-A99(2g, 12.65mmol, 67%)。

[0724] I-A100: (Z)-2-环丁基-N'-羟基异烟碱脒

[0725] 向I-A99(2g, 12.64mmol)的EtOH(20mL)中的经搅拌溶液中添加羟胺盐酸盐(1.32g, 18.96mmol)和TEA(2.55g, 25.28mmol), 并在80℃下搅拌3小时。将反应混合物减压

蒸发。用水稀释残余物,并用EtOAc萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发,得到残余物,将其通过硅胶柱色谱法,使用100-200目硅胶和8%乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂来纯化,得到呈油状物的I-A100 (2g, 10.47mmol, 83%)

[0726] I-A101: (S) - (1 - (3 - (2 - 环丁基吡啶 - 4 - 基) - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 乙基) 氨基甲酸叔丁酯

[0727] 向I-A100 (2g, 10.46mmol) 在1, 4 - 二噁烷 (20mL) 中的经搅拌溶液中添加 (2S) - 2 - (叔丁氧羰基氨基) 丙酸 (2.18g, 11.5mmol) DCC (2.37g, 11.5mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌16小时。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发,得到残余物,将其通过使用8%乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂的combi快速柱色谱法纯化,得到呈油状物的I-A101 (3g, 8.71mmol, 83%)。

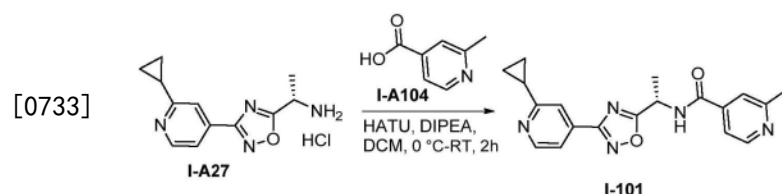
[0728] I-A102: (S) - 1 - (3 - (2 - 环丁基吡啶 - 4 - 基) - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 乙 - 1 - 胺

[0729] 向I-A101 (3g, 8.71mmol) 在1, 4 - 二噁烷 (10mL) 中的经搅拌溶液中添加含4M HCl的1, 4 - 二噁烷 (30mL, 214.94mmol) 中,并在室温下搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩。用乙醚研制残余物,得到呈盐酸盐的呈固体的I-A102 (2.5g)。

[0730] I-100: (S) - 3 - 氯 - N - (1 - (3 - (2 - 环丁基吡啶 - 4 - 基) - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 乙基) 苯甲酰胺

[0731] 在室温下向I-A103 (67mg, 0.43mmol) 在DCM (5mL) 中的经搅拌溶液中添加HATU (380mg, 1mmol) 和DIPEA (0.26mL, 1.49mmol),并在室温下搅拌15分钟。向该溶液中添加I-A102 (100mg, 0.41mmol),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。通过TLC监控反应。完成后,用水淬灭反应物质,并用DCM (3×20mL) 萃取。分离有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发,得到残余物,将其通过制备型HPLC纯化,得到呈油状物的I-100 (20mg, 0.05mmol, 15%)。HPLC: Rt 9.213min, 99.25%; 柱: X-Bridge C18 (4.6×150) mm, 5μm; 流动相: A: 10mM碳酸氢铵水溶液, B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 382.95 (M+H), Rt 2.258min, 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.38 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 5.50-5.46 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 4H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.87-1.85 (m, 1H), 1.69 (d, 3H)。手性方法: Rt 7.590min, 100%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5μm), 流动相: A) 正己烷+0.1% TEA, B) DCM: MeOH (50:50), 等度: 20%B; 波长: 281nm, 流速: 1.0mL/min。

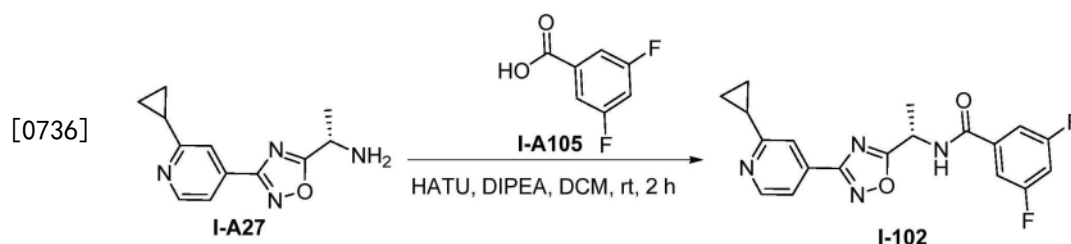
[0732] 实施例I-101: (S) - N - (1 - (3 - (2 - 环丙基吡啶 - 4 - 基) - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 5 - 基) 乙基) - 2 - 甲基异烟酰胺



[0734] 在室温下向I-A27盐酸盐 (100mg, 0.43mmol) 和I-A104 (71.47mg, 0.52mmol) 在DCM (5mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.23mL, 1.3mmol) 和HATU (247.69mg, 0.65mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。通过TLC监控反应。完成后,用水淬灭反应并用DCM萃取。分离有机层,经无Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈固体的标题化合物I-101 (32.1mg, 0.09mmol, 21%产率)。HPLC: Rt 5.253min, 97.74%; 柱: X-Select

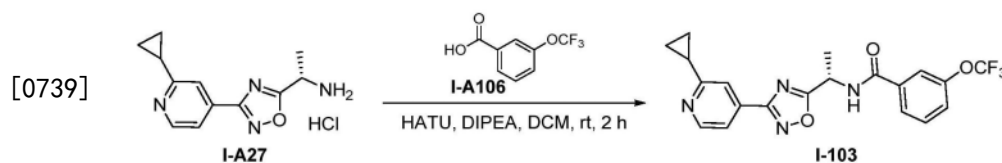
CSH C18 (4.6×150) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min. LCMS: 350.1 (M+H), R_t 1.433min, 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5μm. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{H} = 9.51 (d, 1H), 8.65-8.58 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.68-7.59 (m, 3H), 5.52-5.47 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.69 (d, 3H), 1.05-0.95 (m, 4H)。手性方法: R_t : 7.814min, 99.18%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG, (250×4.6mm, 5μm), -流动相: A) 正己烷+0.1% 异丙胺, B) DCM: MeOH (50:50), 等度: 30%B; 波长: 282nm, 流速: 1.0mL/min。

[0735] 实施例I-102: (S)-N-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-3,5-二氟苯甲酰胺



[0737] 在室温下向I-A27 (0.200g, 0.750mmol) 和I-A105 (0.177g, 1.120mmol) 在DCM (10mL) 中的经搅拌溶液中添加HATU (0.285g, 0.750mmol) 和DIPEA (0.196mL, 1.120mmol), 并搅拌2小时。反应完成后(通过TLC监测), 将反应混合物用水 (10mL) 淬灭, 并用DCM (2×50mL) 萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过CombiFlash柱色谱法, 用0%-40%的乙酸乙酯/正己烷洗脱来纯化残余物, 得到呈固体的I-102 (0.080g, 0.210mmol, 29%产率)。LCMS: 371.20 (M+H), R_t = 2.715min, 柱: Kinetex EV0-C18 (3.0×50mm, 2.6μm); 流动相: A: 0.025% 甲酸, B: 乙腈; T/B%: 0.01/5, 3/90, 5/90, 5.5/5, 6/5; 流速: 0.8mL/min (梯度)。HPLC: R_t = 7.979min, 99.35%; 柱: X-Select CSH C18 (150×4.6mm, 3.5μm); 流动相: A: 0.05% TFA: 乙腈 (95:05), B: 乙腈: 0.05% TFA (95:05); 方案: T/B%: 0.01/10, 12/90, 16/90。流速: 1.0mL/min; 稀释剂: 乙腈: 水。手性HPLC: R_t = 15.22min, 99.36%; 柱: 手性PAK IA (150×4.6mm, 3μm), 流动相: A) 含0.1% DEA的正己烷, B) EtOH: MeOH (50:50), A:B::95:05; 流速: 0.7mL/min. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{H} = 9.43 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61-7.67 (m, 3H), 7.48-7.57 (m, 1H), 5.44-5.53 (m, 1H), 2.25-2.34 (m, 1H), 1.69 (d, 3H), 0.95-1.02 (m, 4H)。

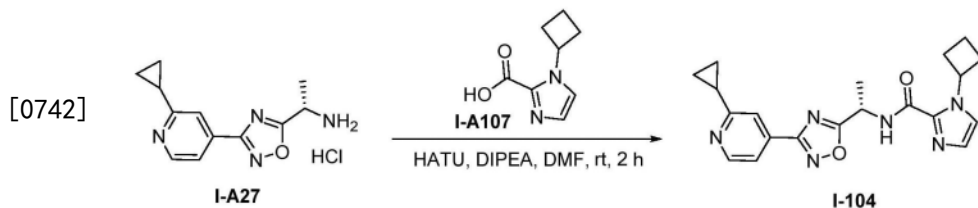
[0738] 实施例I-103: (S)-N-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-3-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



[0740] 在室温下向I-A27盐酸盐 (0.100g, 0.434mmol) 和I-A106 (0.134g, 0.651mmol) 在DCM (5mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.113mL, 0.651mmol), 随后添加HATU (0.247g, 0.651mmol), 并搅拌2小时。反应完成后(通过TLC监测), 将反应混合物用水 (15mL) 稀释, 并用DCM (3×15mL) 萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过Combiflash柱色谱法纯化残余物, 得到呈固体的I-103 (0.045g, 0.107mmol, 24%)。LCMS: 419.20 (M+H), R_t = 2.932min, 柱: Kinetex EV0-C18 (3.0×50mm, 2.6μm); 流动相: A: 0.025%

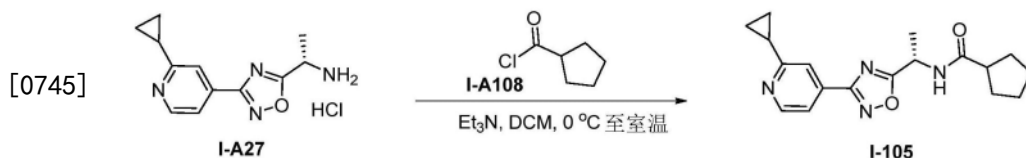
甲酸,B:乙腈;T/B%:0.01/5,3/90,5/90,5.5/5,6/5;流速:0.8mL/min(梯度)。HPLC: R_t =9.563min,98.05%;柱:X-Select CSH C18(150×4.6mm,3.5 μ m);流动相:A:0.05%TFA:乙腈(95:05),B:乙腈:0.05%TFA(95:05);方案:T/B%:0.01/10,12/90,16/90。流速:1.0mL/min;稀释剂:乙腈:水。手性HPLC: R_t =4.775min,96.03%;柱:手性PAK IG(250×4.6mm,5 μ m);流动相:A:0.1%DEA:正己烷;B:DCM:MeOH(1:1);甲:乙70:30;流速:1.0mL/min。¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ_H =ppm 9.45(d,1H),8.60(d,1H),7.97(d,1H),7.86(d,2H),7.58-7.70(m,3H),5.45-5.55(m,1H),2.24-2.32(m,1H),1.70(d,3H),0.94-1.02(m,4H)。

[0741] 实施例I-104:(S)-1-环丁基-N-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-1H-咪唑-2-甲酰胺



[0743] 在室温下向I-A27盐酸盐(200mg,0.8700mmol)和I-A107(168.59mg,1.01mmol)在DMF(5mL)中的经搅拌溶液中添加DIPEA(560.21mL,4.34mmol),随后添加HATU(495mg,1.3mmol),并搅拌15小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物减压浓缩,并用乙酸乙酯稀释残余物。分离有机层,用水洗涤,然后用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过快速柱色谱法,用0%-40%的乙酸乙酯/正己烷洗脱来纯化残余物,得到呈固体的I-104(38mg,0.1002mmol,12%)。LCMS:376.00(M+H), R_t =2.965min,柱:Kinetex EV0-C18(3.0×50mm,2.6 μ m);流动相:A:2.5mM NH_4OAc 水溶液,B:乙腈;(梯度)T/B%:0.01/5,3/90,5/90,5.5/5,6/5;流速:0.8mL/min。HPLC: R_t =4.486min,96.61%;柱:X-Select CSH C18(150×4.6mm,3.5 μ m);流动相:A:0.05%TFA:乙腈(95:05),B:乙腈:0.05%TFA(95:05);方案:T/B%:0.01/10,12/90,16/90。流速:1.0mL/min;稀释剂:乙腈:水。手性HPLC: R_t =7.785min,96.05%;柱:手性PAK IC(150×4.6mm,5 μ m),流动相:A)含0.1%DEA的正己烷,B)EtOH:MeOH(1:1),A:B::65:35;流速:0.7mL/min。¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ_H =9.28-9.19(m,1H),8.63-8.55(m,1H),7.85(s,1H),7.80-7.72(m,1H),7.70-7.60(m,1H),7.14-7.03(m,1H),5.66-5.54(m,1H),5.48-5.35(m,1H),2.44-2.22(m,5H),1.82-1.61(m,5H),1.06-0.90(m,4H)。

[0744] 实施例I-105:(S)-N-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)环戊烷甲酰胺

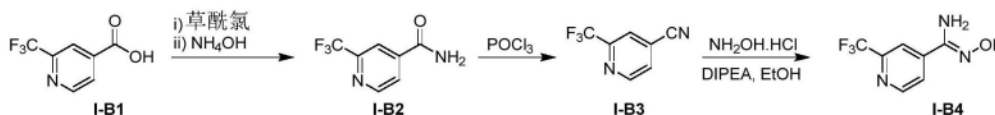


[0746] 在0℃下向I-A27HCl(200mg,0.87mmol)在DCM(3mL)中的经搅拌溶液中滴加TEA(175.78mg,1.7371mmol),随后添加I-A108(115.16mg,0.8685mmol)。允许反应混合物升温至室温并继续搅拌16小时。反应完成后,将混合物用水淬灭并用DCM萃取,用水洗涤,随后用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法,用0%-40%的乙酸乙酯/正己烷洗脱来纯化残余物,得到呈固体的I-105(88.8mg,0.2710mmol,31%)。HPLC: R_t =

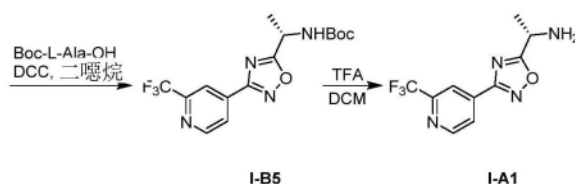
6.332min, 99.63%; 柱: XSELECT CSH C18 (150×4.6mm, 3.5μm); 流动相-A: 0.05% TFA: 乙腈 (95:05); 流动相-B: 乙腈: 0.05% TFA (95:05); 方案: T/B%: 0.01/10, 12/90, 16/90; 流速: 1.0mL/min; 稀释剂: ACN: 水。LCMS: 327.2 (M+H), R_t = 2.115min, 柱: X-Bridge BEH C-18 (3.0×50mm, 2.5μm); 流动相: A: 0.025% FA 水溶液, B: ACN。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ_H = 8.70-8.52 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.71-7.55 (m, 1H), 5.31-5.12 (m, 1H), 2.75-2.56 (m, 1H), 2.36-2.19 (m, 1H), 1.89-1.70 (m, 2H), 1.69-1.43 (m, 9H), 1.08-0.88 (m, 4H)。

[0747] 实施例I-A. 中间体的合成

[0748] I-A1的合成



[0749]



[0750] I-B2: 2-(三氟甲基)异烟酰胺

[0751] 在0℃下向2-(三氟甲基)吡啶-4-羧酸 (I-B1, 2.0g, 10.47mmol) 在DCM (20.0mL) 中的经搅拌溶液中添加草酰氯 (1.39g, 10.99mmol) 和催化量的DMF (0.05mL)。使反应混合物升温至室温并搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩, 并在0℃下逐滴添加NH₄OH水溶液 (2.0mL), 随后添加MeCN (10.0mL)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟, 并用乙酸乙酯 (100mL) 稀释。将有机层用水 (2×50mL) 洗涤, 用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到I-B2 (1.3g)。

[0752] I-B3: 2-(三氟甲基)吡啶-4-甲腈

[0753] 在0℃下将POCl₃ (3.04mL, 32.61mmol) 滴加到I-B2 (1.3g, 6.84mmol) 中。将反应混合物在100℃下加热3小时。将反应混合物冷却至室温, 并用50% NaOH溶液 (10mL) 处理。将反应混合物用水 (50mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (2×70mL) 萃取。将有机层用盐水 (40mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法, 用8% 乙酸乙酯/PE纯化残余物质, 得到I-B3 (520mg, 3.0mmol, 44% 产率)。LCMS: 173.1 (M+H), R_t 1.84min; 柱: ZORBAX XDB C-18 (50×4.6mm), 3.5μm; 流动相: A: 0.1% HCOOH水溶液: ACN (95:5), B: ACN; 流速: 1.5mL/min。

[0754] I-B4: N'-羟基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲脒

[0755] 在室温下在氮气氛围下, 向I-B3 (520mg, 3.02mmol) 在乙醇 (10.0mL) 中的经搅拌溶液中添加羟胺盐酸盐 (314mg, 4.53mmol) 和DIPEA (1.58mL, 9.05mmol)。将反应混合物在80℃下加热2小时。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物用水 (15mL) 处理, 随后用饱和碳酸氢钠溶液 (10mL) 处理, 并用乙酸乙酯 (2×30mL) 萃取。将有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到I-B4 (580mg)。其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0756] I-B5: (S) - (1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

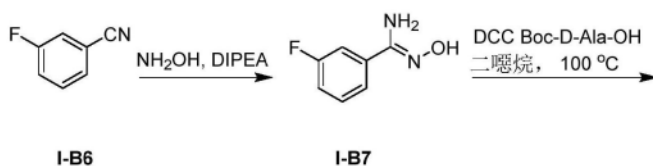
[0757] 向I-B4 (580mg, 2.83mmol) 在1,4-二噁烷 (20.0mL) 中的经搅拌溶液中添加 (2S) - 2-(叔丁氧基羰基氨基) 丙酸 (534mg, 2.83mmol) 和DCC (640mg, 3.11mmol)。将反应混合物在100

℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将混合物用水(30mL)处理,并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法,用12%乙酸乙酯/PE纯化残余物,得到I-B5(840mg,2.34mmol,82%产率)。LCMS:359.2(M+H),Rt 2.42min;柱:ZORBAX XDB C-18(50×4.6mm),3.5μm;流动相:A:0.1%HCOOH水溶液:ACN(95:5),B:ACN;流速:1.5mL/min

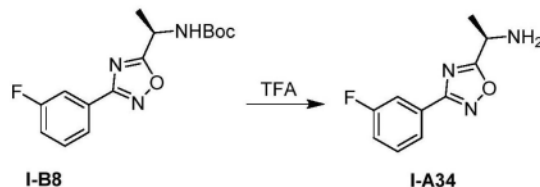
[0758] I-A1: (1S)-1-[3-[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-1,2,4-噁二唑-5-基]乙胺

[0759] 在0℃下向I-B5(400mg,1.12mmol)在DCM(8.0mL)中的经搅拌溶液中添加TFA(1.5mL)。使反应混合物缓慢升温至室温并搅拌2小时。将混合物减压浓缩,并用冰水(20mL)处理。将混合物用饱和NaHCO₃溶液(10mL)处理,并用EtOAc(2×25mL)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩,得到I-A1(260mg)。

[0760] I-A34的合成



[0761]



[0762] I-B7: 3-氟-N'-羟基苯甲脒

[0763] 向3-氟苯甲腈(10.0g,82.57mmol)在乙醇(200mL)中的溶液中添加羟胺盐酸盐(17.21g,247.71mmol)和DIPEA(43.96mL,247.71mmol)。将反应混合物在70℃下加热16小时。将反应混合物冷却至室温并浓缩。将混合物用水(100mL)处理,并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩,得到I-B7(10.5g)。

[0764] I-B8: (R)-(1-(3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

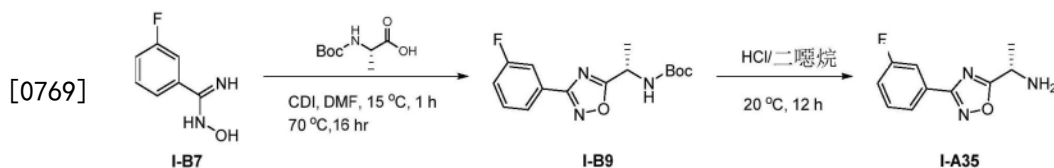
[0765] 向化合物I-B7(0.25g,1.62mmol)在1,4-二噁烷(10.0mL)中的溶液中添加(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸(0.33g,1.76mmol)和DCC(0.37g,1.78mmol)。将反应混合物在100℃加热16小时。将反应混合物冷却至室温并浓缩。将混合物用水(15mL)处理,并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。用盐水(10mL)洗涤有机层,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法用8%EtOAc/PE纯化残余物,得到固体的I-B8(270mg,0.86mmol,53%产率)。HPLC:Rt 5.02min,99.3%;柱:XBridge C8(50×4.6)mm,3.5μm;流动相:A:0.1%TFA水溶液,B:含0.1%TFA的ACN;流速:2.0mL/min。LCMS:306.1(M-H),Rt 2.51min,柱:ZORBAX XDB C-18(50×4.6mm),3.5μm;流动相:A:0.1%HCOOH水溶液:ACN(95:5),B:ACN;流速:1.5mL/min。手性方法:Rt 1.94min,SFC柱:YMC直链淀粉-C;流动相:60:40(A:B),A=液相CO₂,B=含0.5%异丙胺的甲醇;流速:3.0mL/min;波长:220nm。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ_H=7.89(d,1H),7.82-7.78(m,1H),7.50-7.45(m,1H),7.25-7.20(m,1H),5.19(m,2H),1.65(d,3H),1.49(s,9H)。

[0766] I-A34: (R)-1-(3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙-1-胺

[0767] 向化合物I-B8(270mg,0.88mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(1.3mL),并将混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液(10mL)处理,并用DCM(2×20mL)

萃取。将有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到呈液体的 I-A34 (170mg)。

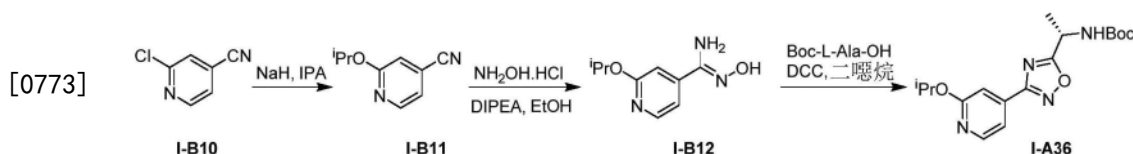
[0768] I-A35的合成



[0770] I-B9: 将 (2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基) 丙酸 (0.74g, 3.89mmol) 和 CDI (0.69g, 4.28mmol) 在 DMF (18mL) 中的混合物在 15°C 下搅拌 1 小时, 然后添加 3-氟-N'-羟基-苯甲脒 (0.6g, 3.89mmol)。将反应混合物在 70°C 下搅拌 16 小时。在冷却到室温之后, 将混合物用 H_2O (30mL) 稀释, 并用 EtOAc (30mL $\times$ 3) 萃取。将合并的有机相用盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到残余物。通过硅胶快速柱色谱法 (EtOAc/PE=0% 至 15% 至 40%) 纯化残余物, 得到呈油状物的产物 (420mg, 1.37mmol, 35% 产率)。LCMS $R_t=0.91\text{min}$ (在 1.5min 色谱法中), 5-95AB, $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FN}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}-t\text{-Bu}]^+$ 的 MS ESI 计算值 252.07, 实验值 252.1。

[0771] I-A35: 向 N-[(1S)-1-[3-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯 (420mg, 1.37mmol) 中添加含 4M HCl 的 1,4-二噁烷 (10mL, 40mmol), 并将反应混合物在 20°C 下搅拌 12 小时。将混合物减压浓缩, 并用 H_2O (20mL) 稀释, 并且用 NaHCO_3 (固体) 碱化至 pH 约 8。用 EtOAc (20mL $\times$ 2) 萃取混合物, 并且将合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到呈油状物的残余物 (270mg, 1.30mmol, 95% 产率)。LCMS $R_t=0.41\text{min}$ (在 2.0min 色谱法中), 10-80AB, $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{FN}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 MS ESI 计算值 208.08, 实验值 207.9。

[0772] I-A36的合成



[0774] I-B11: 2-异丙氧基异烟腈

[0775] 在 0°C 下分小份向异丙醇 (45.0mL) 中添加 NaH (60% 在矿物油中, 952mg, 23.8mmol)。将所得悬浮液搅拌 5 分钟, 并且分小份添加 2-氯吡啶-4-甲腈 (3.0g, 21.65mmol)。将反应混合物在 80°C 下加热 1 小时。将反应混合物冷却至 10°C, 并用冰水 (50mL) 处理。用乙酸乙酯 (2 $\times$ 50mL) 萃取混合物。将有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法, 用 10% 乙酸乙酯/PE 纯化粗物质, 得到 I-B11 (980mg, 6.0mmol, 27% 产率)。LCMS: 163.1 (M+H), R_t 2.32min; 柱: ZORBAX XDB C-18 (50 $\times$ 4.6mm), 3.5 μm ; 流动相: A: 0.1% HCOOH 水溶液: ACN (95:5), B: ACN; 流速: 1.5mL/min

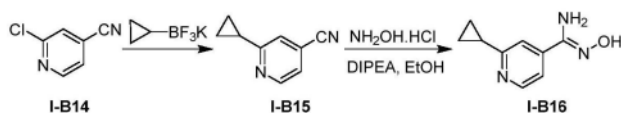
[0776] I-B12: (Z)-N'-羟基-2-异丙氧基异烟碱脒

[0777] 向 I-B11 (0.98g, 6.0mmol) 在乙醇 (20.0mL) 中的经搅拌溶液中添加羟胺盐酸盐 (0.63g, 9.0mmol), 随后添加 DIPEA (3.16mL, 18.13mmol)。将反应混合物在 80°C 下加热 2 小时。将反应混合物冷却至室温, 并用水 (30mL) 处理。用 10% 碳酸钠溶液 (10mL) 处理混合物, 并用乙酸乙酯 (2 $\times$ 50mL) 萃取。将有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到 I-B12 (1.1g)。

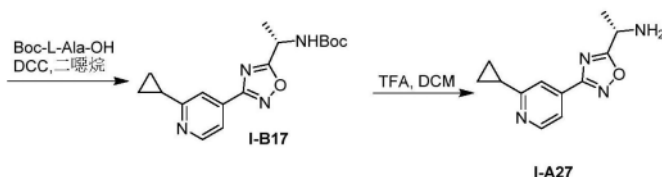
[0778] I-A36: (S)-(1-(3-(2-异丙氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0779] 向I-B12 (1.1g, 5.6mmol) 在1,4-二噁烷 (20.0mL) 中的经搅拌溶液中添加 (2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基) 丙酸 (1.07g, 5.6mmol) 和DCC (1.28g, 6.2mmol)。将反应混合物加热至100℃, 持续16小时。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将混合物用水 (30mL) 处理, 并用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。将有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法, 用14% EtOAc/PE纯化残余物, 得到呈固体的I-A36 (1.5g, 4.3mmol, 76% 产率)。LCMS: 349.1 (M+H), Rt 2.64min; 柱: ZORBAX XDB C-18 (50×4.6mm), 3.5μm; 流动相: A: 0.1% HCOOH水溶液: ACN (95:5), B: ACN; 流速: 1.5mL/min。

[0780] I-A27的合成



[0781]



[0782] I-B15: 2-环丙基异烟腈

[0783] 向2-氯吡啶-4-甲腈 (2.0g, 14.4mmol) 在1,4-二噁烷 (25mL) 中的溶液中添加环丙基三氟硼酸钾 (6.41g, 43.3mmol), 随后添加K₂CO₃ (7.98g, 57.7mmol) 和RuPhos (1.35g, 2.89mmol)。将所得混合物用N₂气体脱气10分钟, 并且添加Pd(OAc)₂ (324mg, 1.44mmol)。将混合物在100℃下搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温并通过硅藻土过滤。将滤液减压浓缩, 通过硅胶柱色谱法, 用15% EtOAc/PE纯化残余物, 得到呈固体的I-B15 (1.1g, 7.6mmol, 50% 产率)。LCMS: 145.1 (M+H), Rt 1.87min; 柱: ZORBAX XDB C-18 (50×4.6mm), 3.5μm; 流动相: A: 0.1% TFA水溶液: ACN (95:5), B: 含0.1% TFA的ACN; 流速: 1.5mL/min

[0784] I-B16: (Z)-2-环丙基-N'-羟基异烟碱脒

[0785] 在室温下向I-B15 (450mg, 3.1mmol) 在乙醇 (15.0mL) 中的溶液中添加羟胺盐酸盐 (312mg, 4.4mmol), 随后添加DIPEA (1.49mL, 8.99mmol)。将反应混合物在80℃下加热5小时。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物用水 (30mL) 处理, 随后用饱和碳酸氢钠溶液 (20mL) 处理, 并用乙酸乙酯 (2×25mL) 萃取。将有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到呈固体的I-B16 (420mg)。

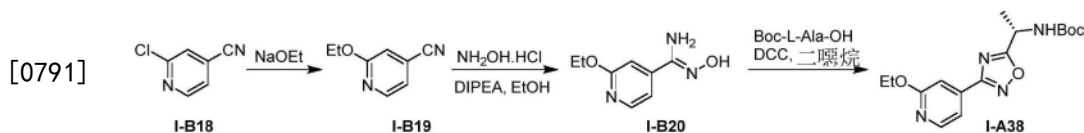
[0786] I-B17: (S)-1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基) 乙基) 氨基甲酸叔丁酯

[0787] 向 (2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基) 丙酸 (0.44g, 2.31mmol) 在1,4-二噁烷 (10.0mL) 中的溶液中添加I-B16 (0.41g, 2.31mmol), 随后添加DCC (0.52g, 2.55mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将混合物用水 (30mL) 处理, 并用乙酸乙酯 (2×25mL) 萃取。将有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法, 用15% 乙酸乙酯/PE纯化残余物质, 得到呈固体的I-B17 (570mg, 1.72mmol, 74% 产率)。LCMS: 331.3 (M+H), Rt 2.22min; 柱: ZORBAX XDB C-18 (50×4.6mm), 3.5μm; 流动相: A: 0.1% TFA水溶液: ACN (95:5), B: 含0.1% TFA的ACN; 流速: 1.5mL/min

[0788] I-A27: (S)-1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基) 乙-1-胺

[0789] 在0℃下向I-B17 (410mg, 1.24mmol) 在DCM (5.0mL) 中的溶液中添加TFA (1.36mL)。使反应混合物缓慢升温至室温并搅拌3小时。将混合物减压浓缩,并用冰水 (20mL) 处理。将混合物用10%NaHCO₃水溶液 (5mL) 处理,并用EtOAc (2×25mL) 萃取。将有机层用盐水 (20mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩,得到I-A27 (240mg)。

[0790] I-A38的合成



[0792] I-B19: 2-乙氧基异烟腈

[0793] 分一份向2-氯吡啶-4-甲腈 (5.0g, 36.1mmol) 在1,4-二噁烷 (50.0mL) 中的经搅拌溶液中添加NaOEt (2.46g, 36.1mmol)。将反应混合物在60℃下加热4小时。将反应混合物冷却至室温,用冰冷水 (50mL) 处理,并用乙酸乙酯 (2×100mL) 萃取。将有机层用盐水 (100mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法,用6%EtOAc/PE纯化残余物,得到I-B19 (3.5g, 23.5mmol, 65%产率)。LCMS: 149.1 (M+H), Rt 2.06min; 柱: ZORBAX XDB C-18 (50×4.6mm), 3.5μm; 流动相: A: 0.1% HCOOH水溶液: ACN (95:5), B: ACN; 流速: 1.5mL/min

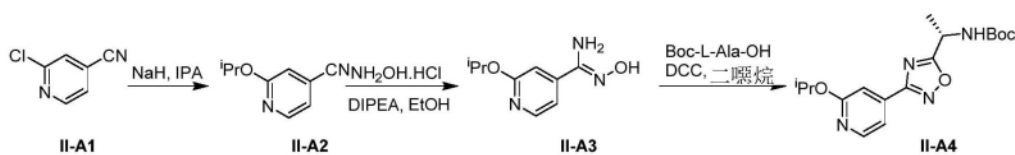
[0794] I-B20: (Z)-2-乙氧基-N'-羟基异烟碱脒

[0795] 向2-乙氧基吡啶-4-甲腈 (1.5g, 10.12mmol) 在乙醇 (30.0mL) 中的经搅拌溶液中添加羟胺盐酸盐 (1.06g, 15.19mmol), 随后添加DIPEA (5.29mL, 30.37mmol)。将反应混合物在80℃下加热2小时。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物用水 (30mL) 处理,随后用饱和碳酸氢钠溶液 (20mL) 处理,并用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。将有机层用盐水 (100mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩,得到I-B20 (1.7g)。

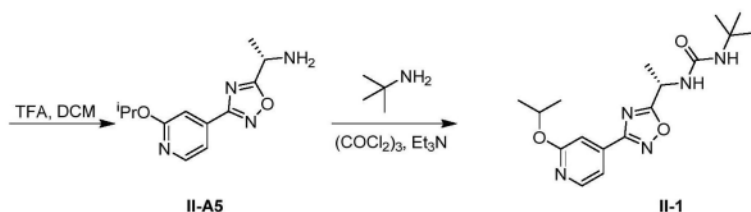
[0796] I-A38: (S)-(1-(3-(2-乙氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0797] 向(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸 (1.78g, 9.38mmol) 在1,4-二噁烷 (34.0mL) 中的经搅拌溶液中添加I-B20 (1.7g, 9.38mmol) 和DCC (2.13g, 10.32mmol)。将反应混合物在100℃下加热16小时。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将混合物用水 (100mL) 处理,并用乙酸乙酯 (2×100mL) 萃取。将有机层用盐水 (100mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法,用14%EtOAc/PE纯化残余物,得到呈固体的I-A38 (2.4g, 7.07mmol, 75%产率)。LCMS: 335.1 (M+H), Rt 3.22min; 柱: XBridge C8 (50×4.6mm), 3.5μm; 流动相: A: 含10mM NH₄HCO₃的H₂O, B: ACN; 流速: 0.8mL/min。

[0798] 实施例II-1. 化合物II-1的合成



[0799]



[0800] II-A2: 在0℃下分小份向异丙醇(45.0mL)中添加NaH(60%在矿物油中, 952mg, 23.8mmol)。将所得悬浮液搅拌5分钟, 并且分小份添加2-氯吡啶-4-甲腈(3.0g, 21.65mmol)。将反应混合物在80℃下加热1小时。将反应混合物冷却至10℃, 并用冰水(50mL)处理。用乙酸乙酯(2×50mL)萃取混合物。将有机层用盐水(50mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法, 用10%乙酸乙酯/PE纯化残余化合物, 得到II-A2(980mg, 6.0mmol, 27%产率)。LCMS: 163.1 (M+H), Rt 2.32min, 柱: ZORBAX XDB C-18 (50×4.6mm), 3.5μm, 流动相: A: 0.1% HCOOH水溶液: ACN (95:5), B: ACN; 流速: 1.5mL/min。

[0801] II-A3: 向II-A2(0.98g, 6.0mmol)在乙醇(20.0mL)中的经搅拌溶液中添加羟胺盐酸盐(0.63g, 9.0mmol), 随后添加DIPEA(3.16mL, 18.13mmol)。将反应混合物在80℃下加热2小时。将反应混合物冷却至室温, 并用水(30mL)处理。用10%碳酸钠溶液(10mL)处理混合物, 并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将有机层用盐水(50mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到II-A3(1.1g)。其不经进一步纯化即用于下一步骤。

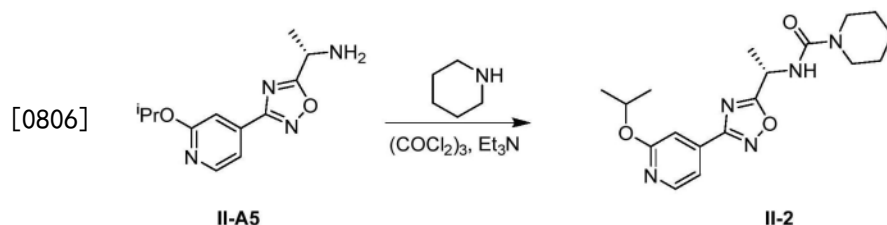
[0802] II-A4: 向II-A3(1.1g, 5.6mmol)在1,4-二噁烷(20.0mL)中的经搅拌溶液中添加(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸(1.07g, 5.6mmol)和DCC(1.28g, 6.2mmol)。将反应混合物加热至100℃, 持续16小时。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将混合物用水(30mL)处理, 并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将有机层用盐水(50mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法, 用14% EtOAc/PE纯化残余物, 得到呈固体的II-A4(1.5g, 4.3mmol, 76%产率)。LCMS: 349.1 (M+H), Rt 2.64min, 柱: ZORBAX XDB C-18 (50×4.6mm), 3.5μm, 流动相: A: 0.1% HCOOH水溶液: ACN (95:5), B: ACN; 流速: 1.5mL/min。

[0803] II-A5: 在0℃下向II-A4(700mg, 2.01mmol)在DCM(14.0mL)中的经搅拌溶液中添加TFA(0.77mL)。使反应混合物缓慢升温至室温并搅拌2小时。将混合物减压浓缩, 并用冰水(10mL)处理。将混合物用10% Na₂CO₃溶液(5.0mL)处理, 并用乙酸乙酯(2×25mL)萃取。将有机层用盐水(25mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到II-A5(280mg)。该化合物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0804] II-1: 在0℃下向2-甲基丙-2-胺(44mg, 0.60mmol)在DCM(10.0mL)中的经搅拌溶液中添加Et₃N(0.1mL, 0.72mmol), 随后添加三光气(59mg, 0.20mmol)。在0℃下将反应混合物搅拌10分钟, 然后添加含II-A5(150mg, 0.60mmol)的DCM(2.0mL)。使反应混合物升温至室温并搅拌2小时。将反应混合物用10% NaHCO₃溶液(30mL)处理, 并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将有机层用盐水(25mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物, 得到呈固体的化合物II-1(40mg, 0.12mmol, 19%产率)。制备型HPLC方法: Rt 12.5; 柱: X-Bridge (150×19mm), 5.0μm; 流动相: 0.1% TFA水溶液/乙腈溶液; 流速: 15.0mL/min。HPLC: Rt

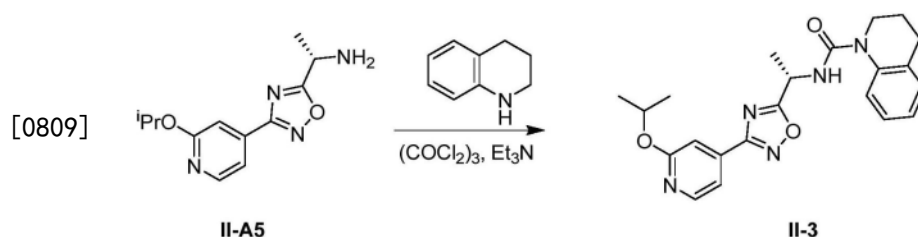
4.67min, 99.4% 柱: X-Bridge C8 (50×4.6) mm, 3.5μm 流动相: A: 0.1% TFA 水溶液, B: 含 0.1% TFA 的 ACN; 流速: 2.0mL/min. LCMS: 348.2 (M+H), Rt 2.34min, 柱: ZORBAX XDB C-18 (50×4.6mm), 3.5μm, 流动相: A: 0.1% HCOOH 水溶液: ACN (95:5), B: ACN; 流速: 1.5mL/min. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ_H=8.28 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.33-7.32 (m, 1H), 5.36-5.30 (m, 1H), 5.15 (q, 1H), 1.59 (d, 3H), 1.38 (d, 6H), 1.32 (s, 9H)。

[0805] 实施例II-2. 化合物II-2的合成



[0807] 在0℃下向搅拌的(S)-1-(3-(2-异丙氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙-1-胺(II-A5, 150mg, 0.60mmol)和哌啶(0.06mL, 0.60mmol)在DCM(8.0mL)中的经搅拌溶液中添加Et₃N(0.1mL, 0.72mmol)。将反应混合物搅拌10分钟,并添加三光气(59mg, 0.20mmol)。使反应混合物缓慢升温至室温并搅拌1小时。将反应混合物用10%NaHCO₃溶液(20mL)处理,并用DCM(2×30mL)萃取。将有机层用盐水(25mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈固体的化合物II-2(86mg, 0.24mmol, 40%产率)。制备型HPLC方法: Rt 11.5; 柱: X-Bridge (150×19mm), 5.0μm; 流动相: 0.1% TFA 水溶液/乙腈溶液; 流速: 15.0mL/min. HPLC: Rt 4.28min, 99.5% 柱: X-Bridge C8 (50×4.6) mm, 3.5μm 流动相: A: 0.1% TFA 水溶液, B: 含 0.1% TFA 的 ACN; 流速: 2.0mL/min. LCMS: 360.2 (M+H), Rt 2.31min, 柱: ZORBAX XDB C-18 (50×4.6mm), 3.5μm 流动相: A: 0.1% HCOOH 水溶液: ACN (95:5), B: ACN; 流速: 1.5mL/min. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ_H=8.28 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.35-5.29 (m, 1H), 5.20 (q, 1H), 3.43 (t, 4H), 1.66-1.58 (m, 9H), 1.38 (d, 6H)。

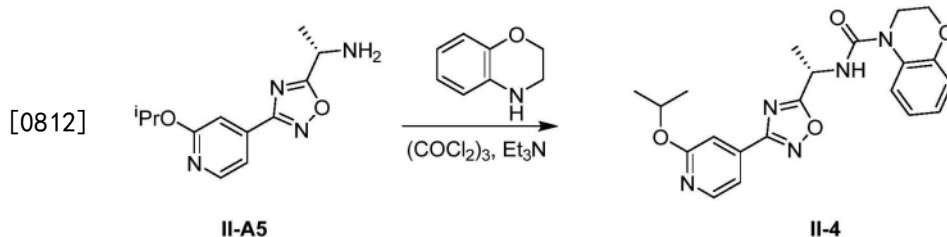
[0808] 实施例II-3. 化合物II-3的合成



[0810] 在0℃下向(S)-1-(3-(2-异丙氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙-1-胺(II-A5, 150mg, 0.60mmol)和1,2,3,4-四氢喹啉(80mg, 0.60mmol)的DCM(10.0mL)中的经搅拌溶液中添加Et₃N(0.1mL, 0.72mmol)。将反应混合物搅拌10分钟,并添加三光气(59mg, 0.20mmol)。使反应混合物缓慢升温至室温并搅拌1小时。将反应混合物用10%NaHCO₃溶液(20mL)处理,并用DCM(2×30mL)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈固体的化合物II-3(30mg, 0.07mmol, 12%产率)。制备型HPLC方法: Rt 13.5; 柱: YMC-C18 (150×19mm), 5.0μm; 流动相: 含10mM NH₄OAc的水/乙腈; 流速: 15.0mL/min. HPLC: Rt 5.15min, 98.5% 柱: X-Bridge C8 (50×4.6) mm, 3.5μm 流动相: A: 0.1% TFA 水溶液, B: 含 0.1% TFA 的 ACN; 流速: 2.0mL/min. LCMS: 408.3 (M+H), Rt 2.72min, 柱: ZORBAX XDB C-18 (50×4.6mm), 3.5μm, 流动相: A: 0.1% HCOOH 水溶液: ACN (95:

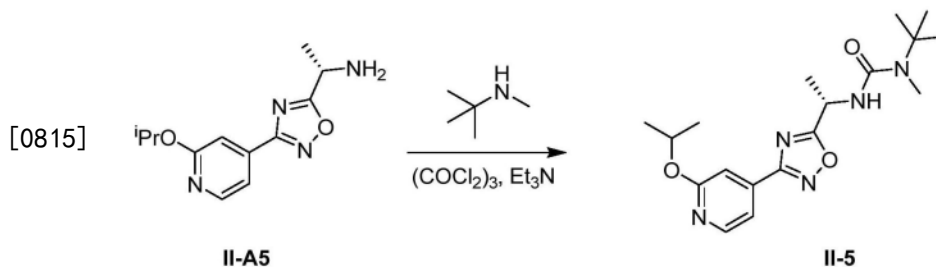
5), B: ACN; 流速: 1.5 mL/min。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ_{H} = 8.28 (d, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.06 (t, 1H), 5.36-5.26 (m, 2H), 3.78-3.66 (m, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.69 (d, 3H), 1.37 (d, 6H)。

[0811] 实施例II-4. 化合物II-4的合成



[0813] 在0℃下向搅拌的(S)-1-(3-(2-异丙氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙-1-胺(II-A5, 150mg, 0.60mmol)和3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(80mg, 0.60mmol)在DCM(10.0mL)中的经搅拌溶液中添加 Et_3N (0.1mL, 0.72mmol)。将反应混合物搅拌10分钟,并添加三光气(59mg, 0.20mmol)。使反应混合物缓慢升温至室温并搅拌1小时。将反应混合物用10% NaHCO_3 溶液(30mL)处理,并用DCM(2×40mL)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈固体的化合物II-4(75mg, 0.18mmol, 30%产率)。制备型HPLC方法: Rt 7.9; 柱: Atlantis C-18(150×19mm), 5.0 μm ; 流动相: 0.1% TFA水溶液/乙腈溶液; 流速: 15.0 mL/min。HPLC: Rt 4.95min, 97.6% 柱: X-Bridge C8(50×4.6)mm, 3.5 μm 流动相: A: 0.1% TFA水溶液, B: 含0.1% TFA的ACN; 流速: 2.0 mL/min。LCMS: 410.2 (M+H), Rt 2.61min, 柱: ZORBAX XDB C-18(50×4.6mm), 3.5 μm , 流动相: A: 0.1% HCOOH水溶液: ACN(95:5), B: ACN; 流速: 1.5 mL/min。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ_{H} = 8.28 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.94-6.90 (m, 2H), 5.36-5.28 (m, 2H), 4.32-4.29 (m, 2H), 3.92-3.78 (m, 2H), 1.71 (d, 3H), 1.37 (d, 6H)。

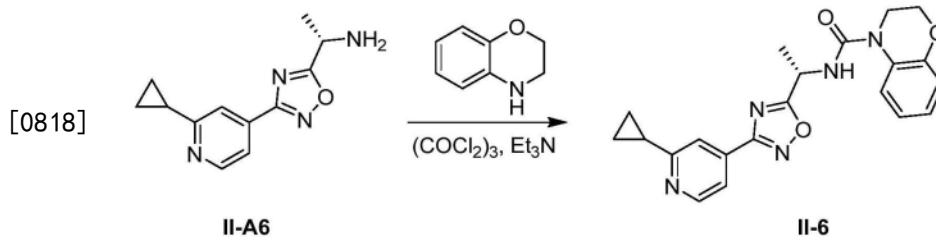
[0814] 实施例II-5. 化合物II-5的合成



[0816] 在0℃下向N,2-二甲基丙-2-胺(52mg, 0.60mmol)在DCM(10.0mL)中的经搅拌溶液中添加 Et_3N (0.1mL, 0.72mmol),随后添加三光气(59mg, 0.20mmol)。将反应混合物搅拌30分钟,并在0℃下添加(S)-1-(3-(2-异丙氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙-1-胺(II-A5, 150mg, 0.60mmol)的DCM(3.0mL)溶液。使反应混合物升温至室温并搅拌3小时。将反应混合物用10% NaHCO_3 溶液(30mL)处理,并用DCM(2×50mL)萃取。将有机层用盐水(25mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈固体的化合物II-5(20mg, 0.05mmol, 9%产率)。制备型HPLC方法: Rt 10.1; 柱: YMC-C18(150×19mm), 5.0 μm ; 流动相: 含10mM NH_4OAc 的水/乙腈; 流速: 15.0 mL/min。HPLC: Rt 4.92min, 97.2% 柱: X-Bridge C8(50×4.6)mm, 3.5 μm 流动相: A: 0.1% HCOOH水溶液, B: ACN; 流速: 2.0 mL/min。LCMS: 362.3 (M+H), Rt 2.55min, 柱: ZORBAX XDB C-18(50×4.6mm), 3.5 μm 流动相: A: 0.1% HCOOH水溶液:

ACN (95:5), B:ACN;流速:1.5mL/min。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ_{H} =8.28 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 5.36-5.30 (m, 1H), 5.15 (q, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.65 (d, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.38 (d, 6H)。

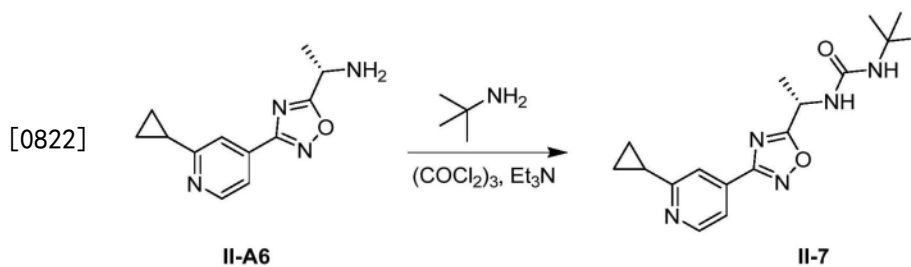
[0817] 实施例6. 化合物II-6的合成



[0819] 在0℃下向3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(65mg, 0.48mmol)在DCM(8.0mL)中的经搅拌溶液中添加Et₃N(0.18mL, 1.3mmol), 随后添加三光气(42mg, 0.14mmol)。在0℃下将反应混合物搅拌30分钟, 然后添加含(S)-1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙-1-胺(II-A6, 100mg, 0.43mmol)的DCM(3.0mL)。使反应混合物升温至室温并搅拌16小时。将反应混合物用10%NaHCO₃溶液(30mL)处理, 并用DCM(2×50mL)萃取。将有机层用盐水(25mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物, 得到呈固体的化合物II-6(40mg, 0.10mmol, 23%产率)。制备型HPLC方法: Rt 9.6; 柱: Atlantis C-18(150×19mm), 5.0μm; 流动相: 0.1% TFA水溶液/乙腈溶液; 流速: 15.0mL/min。HPLC: Rt 3.15min, 99.5%

[0820] 柱: X-Bridge C8(50×4.6)mm, 3.5μm 流动相: A: 0.1% TFA水溶液, B: 含0.1% TFA的ACN; 流速: 2.0mL/min。LCMS: 392.3 (M+H), Rt 2.13min, 柱: ZORBAX XDB C-18(50×4.6mm), 3.5μm 流动相: A: 0.1% HCOOH水溶液: ACN(95:5), B: ACN; 流速: 1.5mL/min。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ_{H} =8.53 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.93-6.89 (m, 2H), 5.30 (q, 1H), 4.30-4.28 (m, 2H), 3.87-3.82 (m, 2H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.71 (d, 3H), 1.11-1.03 (m, 4H)。

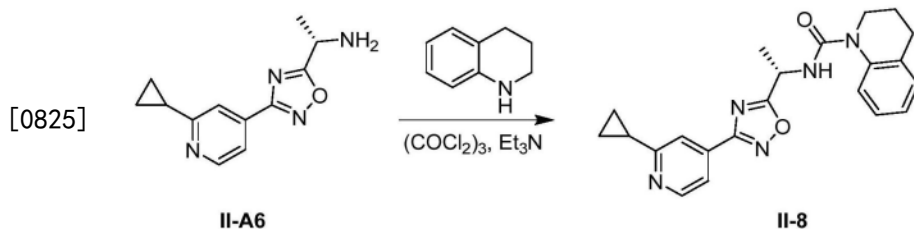
[0821] 实施例II-7. 化合物II-7的合成



[0823] 在0℃下向2-甲基丙-2-胺(35mg, 0.48mmol)在DCM(8.0mL)中的经搅拌溶液中添加Et₃N(0.18mL, 1.3mmol), 随后添加三光气(42mg, 0.14mmol)。将反应混合物搅拌30分钟, 然后在0℃下添加含(S)-1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙-1-胺(II-A6, 100mg, 0.43mmol)的DCM(3.0mL)。使反应混合物升温至室温并搅拌2小时。将反应混合物用10%NaHCO₃溶液(30mL)处理, 并用DCM(2×50mL)萃取。将有机层用盐水(25mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物, 得到呈固体的化合物II-7(20mg, 0.06mmol, 14%产率)。制备型HPLC方法: Rt 11.3; 柱: YMC-C18(150×19mm), 5.0μm; 流动相: 含10mM NH₄OAc的水/乙腈; 流速: 15.0mL/min。HPLC: Rt 2.67min, 99.8% 柱: X-Bridge C8

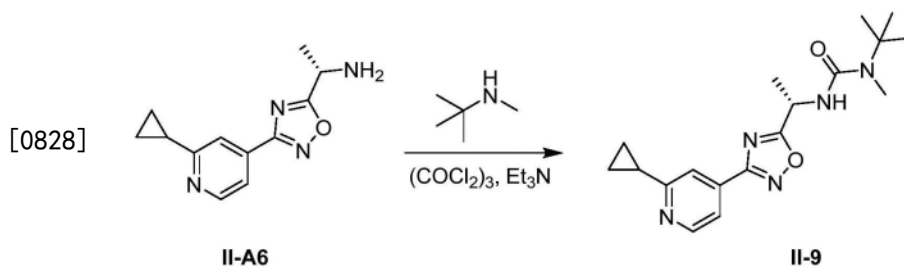
(50×4.6) mm, 3.5μm流动相:A:0.1% TFA水溶液,B:含0.1% TFA的ACN;流速:2.0mL/min。LCMS:330.2 (M+H), Rt 1.75min,柱:ZORBAX XDB C-18 (50×4.6mm), 3.5μm流动相:A:0.1% HCOOH水溶液:ACN (95:5), B:ACN;流速:1.5mL/min。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ_H=8.53 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H), 5.14 (q, 1H), 2.22-2.17 (m, 1H), 1.59 (d, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.11-1.04 (m, 4H)。

[0824] 实施例II-8. 化合物II-8的合成



[0826] 在0℃下向1,2,3,4-四氢喹啉 (65mg, 0.48mmol) 在DCM (8.0mL) 中的经搅拌溶液中添加Et₃N (0.18mL, 1.3mmol), 随后添加三光气 (42mg, 0.14mmol)。在0℃下将反应混合物搅拌30分钟, 然后添加含(S)-1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙-1-胺 (II-A6, 100mg, 0.43mmol) 的DCM (3.0mL)。使反应混合物升温至室温并搅拌16小时。将反应混合物用10%NaHCO₃溶液 (30mL) 处理, 并用DCM (2×50mL) 萃取。将有机层用盐水 (25mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物, 得到呈固体的化合物II-8 (57mg, 0.14mmol, 33%产率)。制备型HPLC方法: Rt 6.6; 柱: X-Bridge (150×19mm), 5.0μm; 流动相: 0.1% TFA水溶液/乙腈溶液; 流速: 15.0mL/min。HPLC: Rt 3.53min, 99.4% 柱: X-Bridge C8 (50×4.6) mm, 3.5μm流动相:A:0.1% TFA水溶液,B:含0.1% TFA的ACN;流速:2.0mL/min。LCMS:390.2 (M+H), Rt 2.26min,柱:ZORBAX XDB C-18 (50×4.6mm), 3.5μm流动相:A:0.1% HCOOH水溶液:ACN (95:5), B:ACN;流速:1.5mL/min。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ_H=8.54 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.06 (t, 1H), 5.30 (q, 1H), 3.78-3.70 (m, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.23-2.19 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.70 (d, 3H), 1.12-1.04 (m, 4H)。

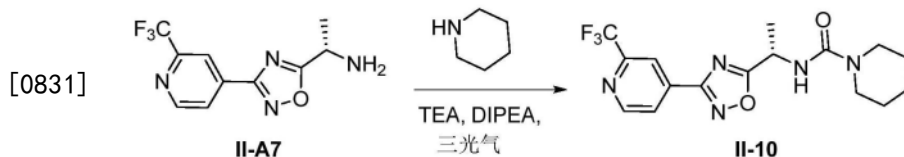
[0827] 实施例II-9. 化合物II-9的合成



[0829] 在0℃下向N,2-二甲基丙-2-胺 (57mg, 0.65mmol) 在DCM (10.0mL) 中的经搅拌溶液中添加Et₃N (0.11mL, 0.78mmol), 随后添加三光气 (64mg, 0.21mmol)。在0℃下将反应混合物搅拌30分钟, 然后添加含(S)-1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙-1-胺 (II-A6, 150mg, 0.65mmol) 的DCM (3.0mL)。使反应混合物升温至室温并搅拌3小时。将反应混合物用10%NaHCO₃溶液 (30mL) 处理, 并用DCM (2×50mL) 萃取。将有机层用盐水 (25mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物, 得到呈液体的化合物II-9 (6.5mg, 0.02mmol, 3%产率)。制备型HPLC方法: Rt 7.4; 柱: X-Bridge (150×19mm), 5.0μm; 流动相:

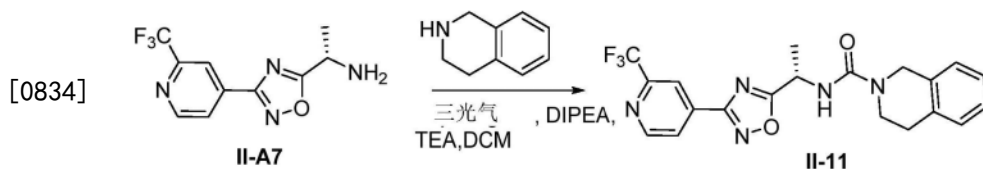
0.1%TFA水溶液/乙腈溶液;流速:15.0mL/min。HPLC:Rt 2.86min,93.7%柱:X-Bridge C8 (50×4.6) mm,3.5μm流动相:A:0.1%TFA水溶液,B:含0.1%TFA的ACN;流速:2.0mL/min。LCMS:344.3 (M+H),Rt 1.97min,柱:ZORBAX XDB C-18 (50×4.6mm),3.5μm流动相:A:0.1% HCOOH水溶液:ACN (95:5),B:ACN;流速:1.5mL/min。¹H NMR (400MHz,CD₃OD):δ_H=8.54 (dd, 1H),7.85 (dd,1H),7.76 (dd,1H),5.16 (q,1H),2.98 (s,3H),2.23-2.21 (m,1H),1.66 (d,3H), 1.41 (s,9H),1.12-1.05 (m,4H)。

[0830] 实施例II-10.化合物II-10的合成



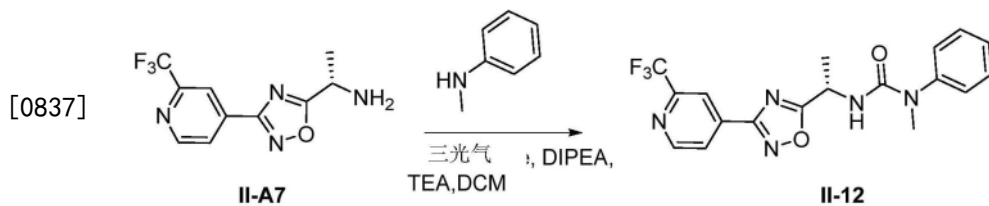
[0832] 在0℃下向三光气 (60.43mg,0.20mmol) 在DCM (10mL) 中的经搅拌溶液中添加A7 (100mg,0.34mmol)、三乙胺 (102.83mg,1.02mmol),并在室温下搅拌2小时。使用水 (5mL) 淬灭反应物,并用DCM (10mL) 稀释。用盐水溶液洗涤有机层,经MgSO₄干燥,并蒸发以得到残余物。将残余物用DCM (10mL) 稀释,并在0℃下转移到在DCM (10mL) 中的哌啶 (34.68mg, 0.41mmol)、DIPEA (0.18mL,1.02mmol) 中,并在室温下搅拌12小时。将反应混合物用水 (5mL) 和DCM (10mL) 稀释。用饱和盐水溶液洗涤合并的有机层,并经MgSO₄干燥,然后浓缩,得到残余物。通过快速柱色谱法,用50%EtOAc/己烷洗脱来纯化残余物,得到呈固体的所需化合物 II-10 (4mg,0.10mmol,31%产率)。HPLC:Rt 6.93min,99.6%柱:X-Bridge C18 (4.6×150) mm,5μm流动相:A:0.1%NH₃水溶液,B:ACN;流速:1.0mL/min。LCMS:370.15 (M+H),Rt 1.87min,柱:X-select CSH C18 (3×50) mm,2.5μm。¹H NMR (400MHz,DMSO):δ_H=9.01 (d,1H), 8.26-8.25 (m,2H),7.21 (d,1H),5.12-5.09 (m,1H),1.57-1.55 (m,5H),1.46 (bs,4H), (4个质子已被合并到溶剂中)。

[0833] 实施例II-11.化合物II-11的合成



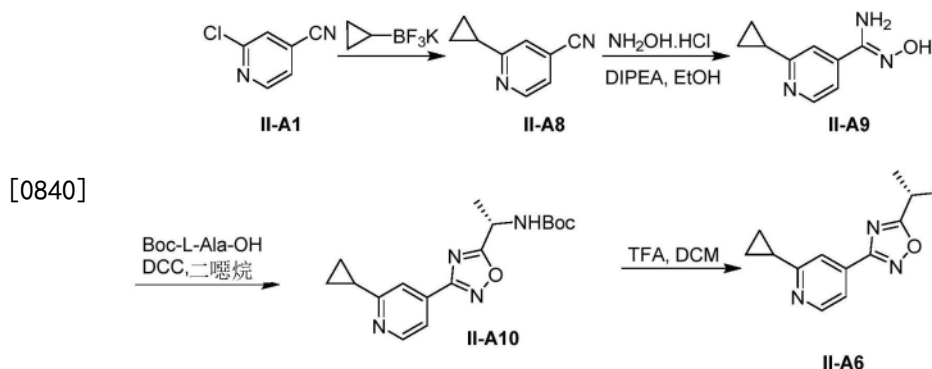
[0835] 在0℃下向三光气 (120mg,0.40mmol) 在DCM (10mL) 中的经搅拌溶液中添加II-A7 (200mg,0.68mmol)、三乙胺 (0.28mL,2.03mmol),并在室温下搅拌2小时。使用水 (5mL) 淬灭反应物,并用DCM (10mL) 稀释。分离有机层,用盐水溶液洗涤,经MgSO₄干燥,并蒸发以得到残余物。将残余物用DCM (10mL) 稀释,并在0℃下转移到在DCM (10mL) 中的1,2,3,4-四氢异喹啉 (140mg,1.01mmol)、DIPEA (0.35mL,2.03mmol) 中,并在室温下搅拌12小时。将反应混合物用水 (5mL) 和DCM (10mL) 稀释。用饱和盐水溶液洗涤合并的有机层,经MgSO₄干燥并蒸发,得到残余物。通过快速柱色谱法,用50%EtOAc/己烷洗脱来纯化残余物,得到呈固体的所需化合物 II-11 (75mg,0.17mmol,26%产率)。HPLC:Rt 8.71min,99.9%色谱法柱:X-Select CSH C18 (4.6×150) mm,3.5μm流动相:A:0.1%甲酸水溶液:ACN (95:05),B:ACN;流速:1.0mL/min。LCMS:418.20 (M+H),Rt 2.01min,柱:X-select CSH C18 (3×50) mm,2.5μm。¹H NMR (400MHz,DMSO):δ_H=9.00 (d,1H),8.26-8.25 (m,2H),7.41 (d,1H),7.17-7.13 (m,4H),5.20-5.17 (m,1H),4.53 (s,2H),3.59 (bs,2H),2.81-2.79 (m,2H),1.60 (d,3H)。

[0836] 实施例II-12. 化合物II-12的合成



[0838] 在0℃下向三光气(120mg, 0.41mmol)在DCM(10mL)中的经搅拌溶液中添加II-A7(200mg, 0.68mmol)和三乙胺(210mg, 2.04mmol),并在室温下搅拌2小时。使用水(5mL)淬灭反应物,并用DCM(10mL)稀释。用盐水溶液洗涤有机层,经MgSO₄干燥,并蒸发以得到残余物。将残余物用DCM(10mL)稀释,并在0℃下倒入在DCM(10mL)中的N-甲基苯胺(110mg, 1.02mmol)、DIPEA(0.35mL, 2.04mmol)中,并在室温下搅拌12小时。将反应物质用水(5mL)和DCM(10mL)稀释。用饱和盐水溶液洗涤合并的有机层,并经(MgSO₄)干燥,然后蒸发,得到残余物。通过快速柱色谱法,用50%EtOAc/己烷洗脱来纯化残余物,得到呈固体的所需化合物II-12(115mg, 0.29mmol, 43%产率)。HPLC: Rt 8.51min, 99.4% 色谱法柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 5μm 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 392.20 (M+H), Rt 1.98min, 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5μm。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ_H=9.02 (d, 1H), 8.28 (bs, 2H), 7.42-7.22 (m, 5H), 6.94 (d, 1H), 5.21-5.14 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.57 (d, 3H)。

[0839] 实施例II-13. II-A6 ((S)-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯)的合成



[0841] II-A8: 向II-A1 (2-氯吡啶-4-甲腈) (2.0g, 14.4mmol) 在1,4-二噁烷(25mL)中的溶液中添加环丙基三氟硼酸钾(6.41g, 43.3mmol),随后添加K₂CO₃(7.98g, 57.7mmol)和RuPhos(1.35g, 2.89mmol)。将所得混合物用N₂气体脱气10分钟,并且添加Pd(OAc)₂(324mg, 1.44mmol)。将混合物在100℃下搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温并通过硅藻土过滤。将滤液减压浓缩,通过硅胶柱色谱法,用15%EtOAc/PE纯化残余物,得到呈固体的II-A8(1.1g, 7.6mmol, 50%产率)。LCMS: 145.1 (M+H), Rt 1.87min 柱: ZORBAX XDB C-18 (50×4.6mm), 3.5μm, 流动相: A: 0.1% TFA水溶液: ACN (95:5), B: 含0.1% TFA的ACN; 流速: 1.5mL/min。

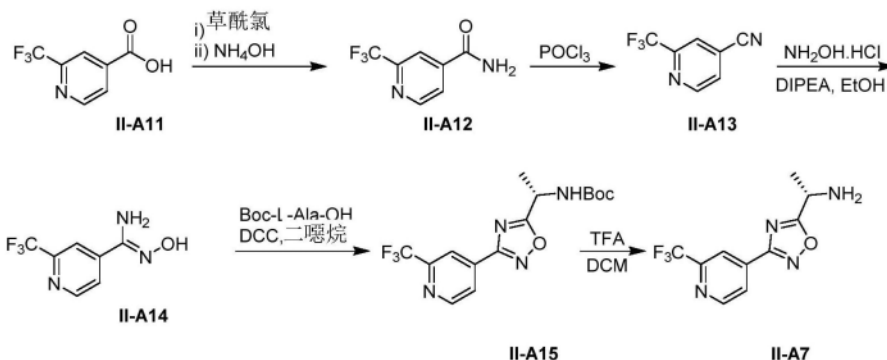
[0842] II-A9: 在室温下向II-A8(450mg, 3.1mmol)在乙醇(15.0mL)中的溶液中添加羟胺盐酸盐(312mg, 4.4mmol),随后添加DIPEA(1.49mL, 8.99mmol)。将反应混合物在80℃下加热5小时。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物用水(30mL)处理,随后用饱和碳酸

氢钠溶液 (20mL) 处理,并用乙酸乙酯 (2×25mL) 萃取。将有机层用盐水 (10mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到呈固体的II-A9 (420mg)。其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0843] II-A10:向 (2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸 (0.44g, 2.31mmol) 在1,4-二噁烷 (10.0mL) 中的溶液中添加II-A9 (0.41g, 2.31mmol),随后添加DCC (0.52g, 2.55mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将混合物用水 (30mL) 处理,并用乙酸乙酯 (2×25mL) 萃取。将有机层用盐水 (20mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法,用15%乙酸乙酯/PE纯化残余物质,得到呈固体的II-A10 (570mg, 1.72mmol, 74%产率)。LCMS:331.3 (M+H), Rt 2.22min柱:ZORBAX XDB C-18 (50×4.6mm), 3.5μm,流动相:A:0.1%TFA水溶液:ACN (95:5), B:含0.1%TFA的ACN;流速:1.5mL/min。

[0844] II-A6:在0℃下向叔丁基II-A10 (410mg, 1.24mmol) 在DCM (5.0mL) 的溶液中添加TFA (1.36mL)。使反应混合物缓慢升温至室温并搅拌3小时。将混合物减压浓缩,并用冰水 (20mL) 处理。将混合物用10% NaHCO_3 水溶液 (5mL) 处理,并用EtOAc (2×25mL) 萃取。将有机层用盐水 (20mL) 洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到II-A6 (240mg)。

[0845] 实施例II-a.II-A7 ((1S)-1-[3-[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-1,2,4-噁二唑-5-基]乙胺)的合成



[0847] II-A12:在0℃下,向2-(三氟甲基)吡啶-4-羧酸 (2.0g, 10.47mmol) 在DCM (20.0mL) 中的经搅拌溶液中添加草酰氯 (1.39g, 10.99mmol) 和催化量的DMF (0.05mL)。使反应混合物升温至室温并搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩,并在0℃下逐滴添加 NH_4OH 水溶液 (2.0mL),随后添加MeCN (10.0mL)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,并用乙酸乙酯 (100mL) 稀释。将有机层用水 (2×50mL) 洗涤,用盐水 (20mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到II-A12 (1.3g)。该化合物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0848] II-A13:在0℃下将 POCl_3 (3.04mL, 32.61mmol) 滴加到II-A12 (1.3g, 6.84mmol) 中。将反应混合物在100℃下加热3小时。将反应混合物冷却至室温,并用50%NaOH溶液 (10mL) 处理。将反应混合物用水 (50mL) 稀释,并用乙酸乙酯 (2×70mL) 萃取。将有机层用盐水 (40mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法,用8%乙酸乙酯/PE纯化残余物,得到II-A13 (520mg, 3.0mmol, 44%产率)。LCMS:173.1 (M+H), Rt 1.84min柱:ZORBAX XDB C-18 (50×4.6mm), 3.5μm流动相:A:0.1% HCOOH 水溶液:ACN (95:5), B:ACN;流速:1.5mL/min。

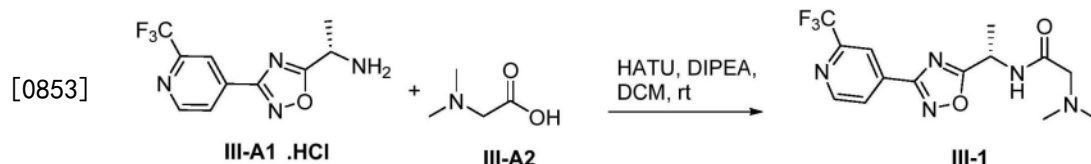
[0849] II-A14:在室温下在氮气氛围下,向II-A13 (520mg, 3.02mmol) 在乙醇 (10.0mL) 中的经搅拌溶液中添加羟胺盐酸盐 (314mg, 4.53mmol) 和DIPEA (1.58mL, 9.05mmol)。将反应混合物在80℃下加热2小时。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物用水 (15mL) 处理,随后用饱和碳酸氢钠溶液 (10mL) 处理,并用乙酸乙酯 (2×30mL) 萃取。将有机层用盐水

(20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到II-A14 (580mg)。其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0850] II-A15: 向II-A14 (580mg, 2.83mmol) 在1,4-二噁烷 (20.0mL) 中的经搅拌溶液中添加(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸 (534mg, 2.83mmol) 和DCC (640mg, 3.11mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将混合物用水 (30mL) 处理, 并用乙酸乙酯 (2×30mL) 萃取。将有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法, 用12%乙酸乙酯/PE纯化残余物, 得到II-A15 (840mg, 2.34mmol, 82%产率)。LCMS: 359.2 (M+H), Rt 2.42min, 柱: ZORBAX XDB C-18 (50×4.6mm), 3.5μm, 流动相: A: 0.1% HCOOH 水溶液: ACN (95:5), B: ACN; 流速: 1.5mL/min。

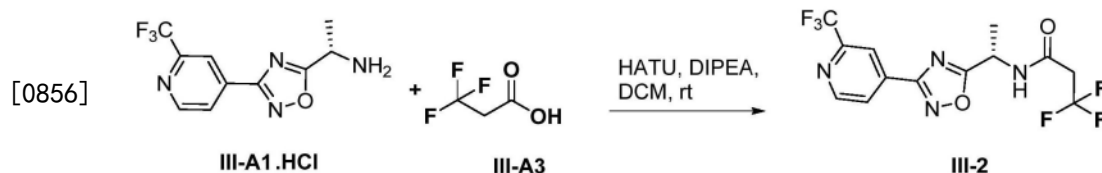
[0851] II-A7: 在0℃下向II-A15 (400mg, 1.12mmol) 在DCM (8.0mL) 中的经搅拌溶液中添加TFA (1.5mL)。使反应混合物缓慢升温至室温并搅拌2小时。将混合物减压浓缩, 并用冰水 (20mL) 处理。将混合物用饱和 NaHCO_3 溶液 (10mL) 处理, 并用EtOAc (2×25mL) 萃取。将有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到II-A7 (260mg)。

[0852] 实施例III-1: (S)-2-(二甲基氨基)-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)乙酰胺 (III-1)



[0854] 在室温下向III-A2 (42mg, 0.41mmol) 和III-A1 (0.1g, 0.34mmol) 在DCM (2mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.18mL, 1.02mmol) 和HATU (193.6mg, 0.51mmol), 并在室温下搅拌2小时。使用水 (6mL) 淬灭反应混合物, 并用DCM稀释。将有机层经硫酸钠干燥, 并蒸发得到残余物, 将其通过制备型HPLC纯化, 得到呈固体的III-1 (60mg, 0.17mmol, 51%产率)。HPLC: Rt 8.16min, 99.5%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 5μm; 流动相: A: 10mM碳酸氢铵水溶液, B: ACN; 填料间体积: 5μL; 流速: 1.0mL/min。LCMS: 343.9 (M+H), Rt 1.33min, 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5μm。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} = 9.02 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.28-8.24 (m, 2H), 5.32 (p, 1H), 3.0-2.9 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.61 (d, 3H)。手性方法: Rt 9.15min, 97.6%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5μm), 流动相: A) 正己烷+0.1%异丙胺, B) DCM:MeOH (1:1), 等度: 20%B; 波长: 225nm, 流速: 1.0mL/min。

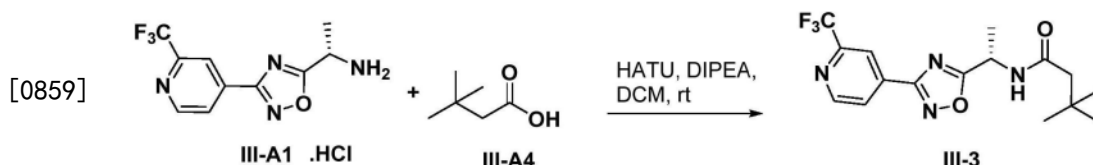
[0855] 实施例III-2: (S)-3,3,3-三氟-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)丙烯酰胺 (III-2)



[0857] 在室温下向III-A3 (52.1mg, 0.41mmol) 和III-A1 (0.1g, 0.34mmol) 在DCM (2mL) 中的经搅拌溶液中添加DIPEA (0.18mL, 1.02mmol) 和HATU (193.6mg, 0.51mmol), 并在室温下搅拌2小时。使用水 (6mL) 淬灭反应混合物, 并用DCM稀释。将有机层经硫酸钠干燥, 并蒸发得到残余物, 将其通过制备型HPLC纯化, 得到呈固体的III-2 (55mg, 0.15mmol, 44%产率)。HPLC:

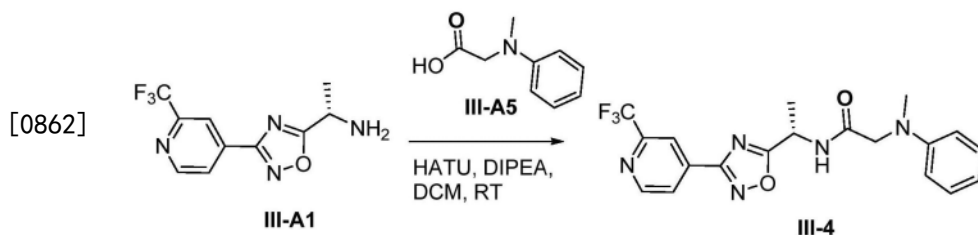
Rt 8.22min, 99%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1% FA 水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min. LCMS: 368.9 (M+H), Rt 1.95min, 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5μm. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.21 (d, 1H), 9.01 (d, 1H), 8.28-8.25 (m, 2H), 5.35-5.30 (m, 1H), 1.58 (d, 3H), 2H 已被合并到溶剂峰中。手性方法: Rt 7.45min, 100%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5μm), 流动相: A) 正己烷+0.1% 异丙胺, B) DCM:MeOH (1:1), 等度: 20%B; 波长: 225nm, 流速: 1.0mL/min。

[0858] 实施例 III-3: (S)-3,3-二甲基-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)丁酰胺 (III-3)



[0860] 在室温下向 III-A4 (47.3mg, 0.41mmol) 和 III-A1 (0.1g, 0.38mmol) 在 DCM (2mL) 中的经搅拌溶液中添加 DIPEA (0.18mL, 1.02mmol) 和 HATU (193.6mg, 0.51mmol), 并在室温下搅拌 2 小时。使用水 (2mL×3) 淬灭反应混合物, 并用 DCM 稀释。将有机层经硫酸钠干燥并蒸发, 得到残余物, 将其通过柱色谱法纯化, 使用 50% 乙酸乙酯/己烷, 得到呈固体的 III-3 (30mg, 0.084mmol, 25% 产率)。HPLC: Rt 8.56min, 99.7%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 3.5μm; 流动相: A: 0.1% FA 水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min. LCMS: 357.4 (M+H), Rt 2.07min, 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5μm. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.02 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.28-8.24 (m, 2H), 5.25-5.20 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.56 (d, 3H), 0.98 (s, 9H)。手性方法: Rt 7.7min, 100%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5μm), 流动相: A) 正己烷+0.1% 异丙胺, B) DCM:MeOH (1:1), 等度: 20%B; 波长: 225nm, 流速: 1.0mL/min。

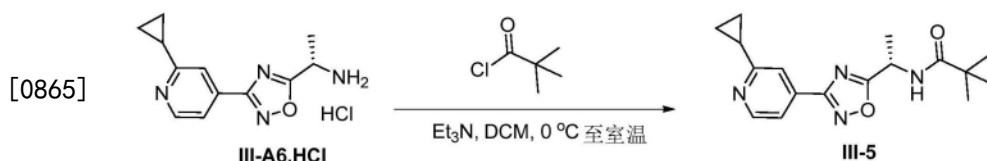
[0861] 实施例 III-4: (S)-2-(甲基(苯基)氨基)-N-(1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)乙酰胺 (III-4)



[0863] 在室温下向 III-A5 (67.27mg, 0.41mmol) 的 DCM (2mL) 中的经搅拌溶液中添加 DIPEA (0.18mL, 1.02mmol) 和 HATU (193.56mg, 0.51mmol), 并搅拌 10 分钟。向该溶液中添加 III-A1 (100mg, 0.34mmol), 并在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用 DCM (10mL×2) 稀释, 并用水 (10mL) 洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到残余物。将残余物通过制备型 HPLC 纯化, 得到呈固体的 III-4 (75mg, 0.181mmol, 53% 产率)。HPLC: Rt 8.950min, 98%; 柱: X-Select CSH C18 (4.6×150) mm, 5μm; 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液: ACN (95:05), B: ACN; 流速: 1.0mL/min. LCMS: 406.4 (M+H), Rt 2.105min, 柱: X-select CSH C18 (3×50) mm, 2.5μm. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.03 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.28-8.24 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.67-6.61 (m, 3H), 5.32-5.26 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.58 (d, 3H)。手性方

法: Rt 7.974min, 94.9%; 柱: DIACEL CHIRALPAK-IG (250×4.6mm, 5μm), 流动相: A) 正己烷+0.1% 异丙胺, B) 异丙醇, 等度: 50%B; 波长: 240nm, 流速: 1.0mL/min。

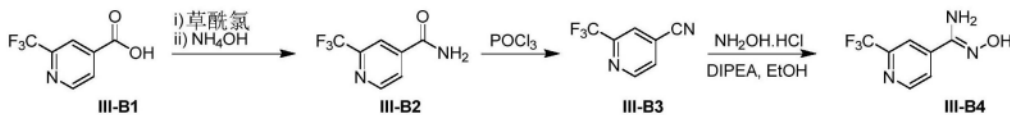
[0864] 实施例III-5: (S) - (1 - (3 - (2 - 环丙基吡啶-4-基) - 1,2,4-噁二唑-5-基) 乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (III-5)



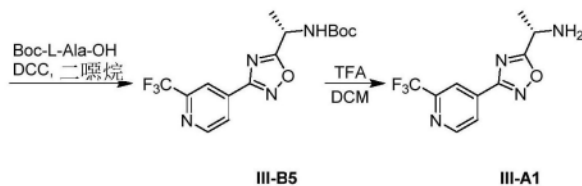
[0866] 在0℃下向III-A6 (200mg, 0.87mmol) 在DCM (3mL) 中的经搅拌溶液中滴加TEA (17.578mg, 0.1737mmol), 随后滴加新戊酰氯 (104mg, 0.8625mmol)。允许反应混合物升温至室温并继续搅拌16小时。反应完成后 (通过TLC和LCMS监测), 将反应混合物用水淬灭, 并用DCM萃取, 用水洗涤, 随后用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法, 用0% - 40% 的乙酸乙酯/正己烷洗脱来纯化残余物, 得到呈固体的III-5 (18mg, 0.0572mmol, 7%)。HPLC: R_t = 6.071min, 99.91%。柱: XSELECT CSH C18 (150×4.6mm, 3.5μm); 流动相-A: 0.05% TFA: 乙腈 (95:05); 流动相-B: 乙腈: 0.05% TFA (95:05); 方案: T/B%: 0.01/10, 12/90, 16/90; 流速: 1.0mL/min; 稀释剂: ACN: 水。LCMS: 315.2 (M+H), R_t = 1.945min, 99.79%。柱: X-Bridge BEH C-18 (3.0×50mm, 2.5μm)。手性HPLC: R_t = 6.929min, 98.67%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H = 8.60 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.69-7.57 (m, 1H), 5.27-5.18 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.58 (d, 3H), 1.14 (s, 9H), 1.07-0.91 (m, 4H)。

[0867] 实施例III-A. 中间体的合成

[0868] III-A1的合成



[0869]



[0870] III-B2: 2 - (三氟甲基) 异烟酰胺

[0871] 在0℃下向2 - (三氟甲基) 吡啶-4-羧酸 (III-B1, 2.0g, 10.47mmol) 在DCM (20.0mL) 中的经搅拌溶液中添加草酰氯 (1.39g, 10.99mmol) 和催化量的DMF (0.05mL)。使反应混合物升温至室温并搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩, 并在0℃下逐滴添加NH₄OH水溶液 (2mL), 随后添加MeCN (10mL)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟, 并用乙酸乙酯 (100mL) 稀释。将有机层用水 (2×50mL) 洗涤, 用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到III-B2 (1.3g)。

[0872] III-B3: 2 - (三氟甲基) 吡啶-4-甲腈

[0873] 在0℃下将POCl₃ (3.04mL, 32.61mmol) 滴加到III-B2 (1.3g, 6.84mmol) 中。将反应混合物在100℃下加热3小时。将反应混合物冷却至室温, 并用50% NaOH溶液 (10mL) 处理。将反应混合物用水 (50mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (2×70mL) 萃取。将有机层用盐水 (40mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法, 用8% 乙酸乙酯/PE纯化残余物质, 得到III-B3

(520mg, 3.0mmol, 44% 产率)。LCMS: 173.1 (M+H), Rt 1.84min; 柱: ZORBAX XDB C-18 (50 × 4.6mm), 3.5μm; 流动相: A: 0.1% HCOOH 水溶液: ACN (95:5), B: ACN; 流速: 1.5mL/min。

[0874] III-B4: N'-羟基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲脒

[0875] 在室温下在氮气氛围下, 向III-B3 (520mg, 3.02mmol) 在乙醇 (10.0mL) 中的经搅拌溶液中添加羟胺盐酸盐 (314mg, 4.53mmol) 和DIPEA (1.58mL, 9.05mmol)。将反应混合物在80℃下加热2小时。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物用水 (15mL) 处理, 随后用饱和碳酸氢钠溶液 (10mL) 处理, 并用乙酸乙酯 (2 × 30mL) 萃取。将有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到III-B4 (580mg)。

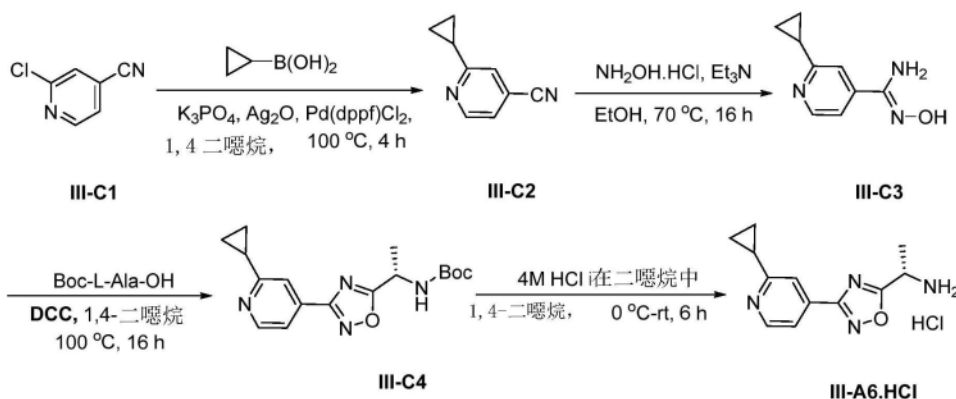
[0876] III-B5: (S) - (1-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0877] 向III-B4 (580mg, 2.83mmol) 在1,4-二噁烷 (20.0mL) 中的经搅拌溶液中添加 (2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸 (534mg, 2.83mmol) 和DCC (640mg, 3.11mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将混合物用水 (30mL) 处理, 并用乙酸乙酯 (2 × 30mL) 萃取。将有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法, 用12% 乙酸乙酯/PE纯化残余物, 得到III-B5 (840mg, 2.34mmol, 82% 产率)。LCMS: 359.2 (M+H), Rt 2.42min; 柱: ZORBAX XDB C-18 (50 × 4.6mm), 3.5μm; 流动相: A: 0.1% HCOOH 水溶液: ACN (95:5), B: ACN; 流速: 1.5mL/min。

[0878] III-A1: (1S)-1-[3-[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-1,2,4-噁二唑-5-基]乙胺

[0879] 在0℃下向III-B5 (400mg, 1.12mmol) 在DCM (8.0mL) 中的经搅拌溶液中添加TFA (1.5mL)。使反应混合物缓慢升温至室温并搅拌2小时。将混合物减压浓缩, 并用冰水 (20mL) 处理。将混合物用饱和NaHCO₃溶液 (10mL) 处理, 并用EtOAc (2 × 25mL) 萃取。将有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到III-A1 (260mg)。

[0880] III-A6的合成



[0882] III-C2: (2-环丙基异烟肼)

[0883] 在室温下向化合物III-C1 (10.0g, 72.18mmol) 的1,4-二噁烷 (100mL) 中的经搅拌溶液中添加K₃PO₄ (38.3g, 180.44mmol) 和环丙基硼酸 (12.4g, 144.35mmol), 并用氩气吹扫20分钟。在室温下向所得溶液中添加氧化银 (3.35g, 14.44mmol) 和Pd(dppf)Cl₂ (5.28g, 7.22mmol)。将反应混合物在100℃下进一步加热4小时。反应完成后, 将反应混合物冷却至室温, 并通过硅藻土垫过滤, 并用乙酸乙酯 (100mL) 洗涤。用水 (3 × 100mL) 洗涤收集的滤液。分离有机层, 并经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。通过100-200目大小的硅

胶柱色谱法纯化残余物,用5%-10%乙酸乙酯/正己烷洗脱,得到呈固体的III-C2 (5.50g, 38.19mmol, 53%产率)。

[0884] III-C3: ((Z)-2-环丙基-N'-羟基异烟碱脒)

[0885] 在室温下向III-C2 (5.50g, 38.15mmol) 在乙醇 (50mL) 中的经搅拌溶液添加三乙胺 (10.6mL, 76.38mmol) 和羟胺盐酸盐 (4.00g, 57.23mmol)。将反应混合物在70℃下进一步加热16小时。反应完成后,将反应混合物冷却至室温,并减压浓缩。将残余物用水 (50mL) 稀释并用DCM (3×50mL) 萃取。分离有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体的III-C3 (6.00g, 33.86mmol, 89%产率),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[0886] III-C4: ((S)-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯)

[0887] 在室温下向化合物III-C3 (6.00g, 33.86mmol) 的1,4-二噁烷 (60mL) 中的经搅拌溶液中添加Boc-L-Ala-OH (7.05g, 37.25mmol) 和DCC (7.67g, 37.25mmol)。将反应混合物在100℃下进一步加热16小时。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释,并用水 (2×20mL) 洗涤。分离有机层,用水 (2×20mL) 洗涤,随后用饱和盐水溶液 (1×20mL) 洗涤。分离有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过100-200目大小的硅胶柱色谱法纯化残余物,用5%-10%乙酸乙酯/正己烷洗脱,得到呈液体的化合物III-C4 (8.00g, 24.25mmol, 71%产率)。

[0888] III-A6: ((S)-(1-(3-(2-环丙基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯)

[0889] 在0℃下向化合物III-C4 (8.00g, 24.21mmol) 的1,4-二噁烷 (20mL) 中的经搅拌溶液中添加4M HCl的二噁烷 (20mL) 溶液。允许反应混合物升温至室温并搅拌6小时。将反应混合物减压浓缩,得到呈固体的化合物III-A6 (6.00g, 22.95mmol),其无需进一步纯化即用于下一步骤。

[0890] 示例性化合物抑制KCNT1的功效

[0891] KCNT1-WT-Basal-膜片钳测定

[0892] 使用四环素诱导性细胞系 (HEK-TREX) 评估对KCNT1 (KNa1.1, Slack) 的抑制。使用 SyncroPatch 384PE 自动膜片钳系统记录电流。使用 PatchController384 V1.3.0 和 DataController384 V1.2.1 (Nanion Technologies) 进行脉冲生成和数据采集。使用内置协议估计接入电阻和表观膜电容。将电流记录在来自细胞群体的穿孔膜片模式 (10μM 七叶皂素) 中。将细胞提升、湿磨并且在800,000个细胞/毫升下再悬浮。在实验之前,允许细胞在细胞库中恢复。在室温下记录电流。外部溶液含有以下 (以mM为单位): NaCl 105、NMDG 40、KCl 4、MgCl₂ 1、CaCl₂ 5 和 HEPES 10 (pH=7.4, 渗透压约300mOsm)。细胞外溶液用作洗涤液、参照液和化合物递送溶液。内部溶液含有以下 (以mM为单位): NaCl 70、KF 70、KCl 10、EGTA 5、HEPES 5 和 Escin 0.01 (pH=7.2, 渗透压约295mOsm)。在5mM储备水溶液中制备七叶皂素,等分,并存储在-20℃下。以在细胞外溶液中浓缩2×来产生化合物培养板。当添加到记录孔中时,将化合物稀释至1:2。将细胞外溶液中的DMSO量保持恒定,处于用于最高测试浓度的水平。使用具有100ms步长的-80mV到0mV的钳制电位。在步进至0mV期间测量平均电流。使用100μM的Bepiridil完全抑制KCNT1电流以允许离线地减去非KCNT1电流。计算来自3次扫描的平均平均电流,并计算每种化合物的抑制%。将随化合物浓度而变的抑制%与Hill方程拟

合,得到 IC_{50} 、斜率、最小值和最大值参数。如果在最高测试浓度下KCNT1抑制小于50%,或如果无法计算 IC_{50} ,则报导代替 IC_{50} 的抑制百分比。

[0893] 此测定的结果汇总在下表1中。在此表中,“A”指示小于或等于 $1\mu M$ 的 IC_{50} ;“B”指示在 $1\mu M$ 至 $20\mu M$ 之间的抑制;且“C”指示大于或等于 $20\mu M$ 的抑制。

[0894] 表1

[0895]

化合物编号	KCNT1 WT IC_{50} (μM)
I-1	B
I-2	B
I-3	A
I-4	C
I-5	A
I-6	C
I-7	C
I-8	A
I-9	A
I-10	A
I-11	B
I-12	C
I-13	B

[0896]

I-14	A
I-15	A
I-16	A
I-17	A
I-18	A
I-19	A
I-20	A
I-21	B
I-22	B
I-23	C
I-24	C
I-25	A
I-26	A
I-29	A
I-30	B
I-32	C
I-33	B
I-34	C
I-35	C
I-36	A
I-37	B
I-38	C
I-39	B
I-40	B
I-41	A
I-42	A
I-43	A
I-44	A
I-45	A

[0897]

I-46	A
I-47	B
I-48	C
I-49	C
I-50	C
I-51	B
I-52	C
I-53	A
I-54	C
I-56	A
I-57	A
I-58	A
I-59	A
I-60	A
I-61	A
I-62	A
I-63	A
I-64	A
I-65	C
I-66	C
I-67	A
I-68	C
I-69	B
I-70	A
I-71	A
I-72	B
I-73	C
I-74	A
I-75	A

[0898]

I-76	A
I-77	C
I-78	C
I-79	A
I-80	A
I-81	A
I-82	A
I-83	A
I-84	A
I-85	C
I-86	C
I-87	A
I-88	A
I-89	A
I-90	B
I-91	B
I-92	A
I-93	A
I-94	A
I-95	A
I-96	A
I-97	A
I-98	A
I-99	A
I-100	A
I-101	A
I-102	A
I-103	A
I-104	B

[0899]

I-105	A
II-1	A
II-2	A
II-3	A
II-4	A
II-5	A
II-6	A
II-7	A
II-8	A
II-9	A
II-10	B
II-11	A
II-12	A
III-1	C
III-2	B
III-3	B
III-4	A
III-5	A

[0900] 等同方案和范围

[0901] 在权利要求书中,冠词诸如“一个”、“一种”和“所述”可以是指一个/种或超过一个/种,除非指示相反情形或以其他方式从上下文显而易见。如果群体成员中的一个、超过一个或所有成员存在于指定的产品或过程中、在指定的产品或过程中使用、或以其他方式与指定的产品或过程相关,则认为满足在一组的一个或多个成员之间包括“或”的权利要求或描述,除非指示相反情形或以其他方式从上下文显而易见。本发明包括这样的实施方案,其中所述组的刚好一个成员存在于给定产品或方法中、用于给定产品或方法中或者以其他方式与给定产品或方法相关。本发明包括这样的实施方案,其中所述组成员中的超过一个或全部都存在于给定产品或方法中、用于给定产品或方法中或者以其他方式与给定产品或方法相关。

[0902] 此外,本发明涵盖所有变体、组合和排列,其中将来自一项或多项所列权利要求的一个或多个限制、要素、条款和描述性术语引入另一项权利要求中。例如,从属于另一项权利要求的任何权利要求可以修改为包括在从属于同一基本权利要求的任何其他权利要求中发现的一个或多个限制。在将要素呈现为列表的情况下,例如,以马库什群组格式,还公开了要素的每个亚组,并且可以从群组中移除任何要素。应理解,一般来说,在本发明或本发明各方面被称为包括特定要素和/或特征时,本发明或本发明各方面的某些实施例由此类要素和/或特征组成或基本上由此类要素和/或特征组成。为简单起见,那些实施方案并未在本文中用这种话具体阐述。还应注意,术语“包含”和“含有”意图是开放的,并且允许包

括额外的要素或步骤。在给出范围的情况下,包括端点。此外,除非另外指示或以其他方式从上下文和本领域普通技术人员的理解显而易见,否则表示为范围的值可以在本发明的不同实施方案中假定为在所述范围内的任何具体值或子范围,其精确至该范围的下限单位的十分之一,除非上下文另外清楚地指明。

[0903] 本申请涉及各种已授权的专利、公开的专利申请、期刊文章和其他出版物,它们都通过引用并入本文。如果任何并入的参考文献与本说明书之间存在冲突,则以说明书为准。另外,落入现有技术内的本发明的任何特定实施方案可以明确地从任意一项或多项权利要求排除。因为这样的实施方案被认为是本领域普通技术人员已知的,所以即使在本文中沒有明确阐述排除,它们也可以被排除。出于任何原因,无论是否与现有技术存在相关,可以从任何权利要求中排除本发明的任何特定实施方案。

[0904] 本领域技术人员会认识到或能够使用不超过例行实验确定本文描述的具体实施方案的许多等同方案。本文描述的本实施方案的范围无意限于以上描述,而是如所附权利要求所述。本领域普通技术人员将理解,在不脱离如所附权利要求中所限定的本发明的精神或范围的情况下,可以对本说明书进行各种改变和修改。

[0905] *****