



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116406360 A

(43) 申请公布日 2023. 07. 07

(21) 申请号 202180071640.X

(22) 申请日 2021.08.27

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2020/112149 2020.08.28 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.04.19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2021/115064 2021.08.27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/042691 EN 2022.03.03

(71) 申请人 加舒布鲁姆生物公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 孟庆华 邢唯强 张海珍 林熹晨

雷晖 A·詹宁斯

(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.

C07D 413/14 (2006.01)

权利要求书18页 说明书173页

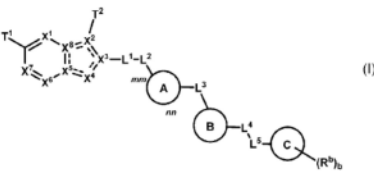
(54) 发明名称

杂环GLP-1激动剂

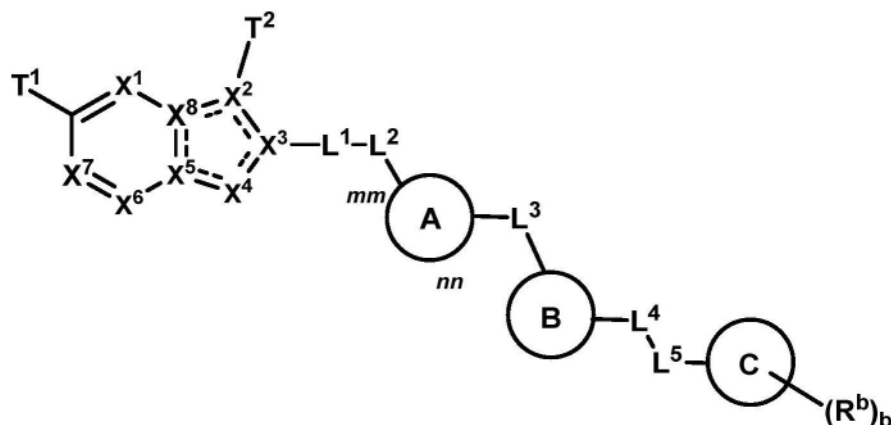
(57) 摘要

本公开文本涉及式(I)的GLP-1激动剂,包括其药学上可接受的盐和溶剂化物;以及包含其的

药物组合物。



1. 一种式I的化合物:



式I

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

---指示如化合价所允许的任选单键或双键;

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 和 X^8 各自独立地选自C、CH和N,条件是 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 和 X^8 中的至少两个并且不超过四个是N;

T^1 是 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $NHC(=O)-(C_1-C_6)$ 烷基或羧酸生物电子等排体;

T^2 是氢或任选地被以下取代的 (C_1-C_6) 烷基: (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 硫代烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 $S(O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、3至6元杂环烷基、苯基或5至6元杂芳基,其中所述 (C_3-C_6) 环烷基、3至6元杂环烷基、苯基或5至6元杂芳基各自任选地被1-4个 R^T 取代;

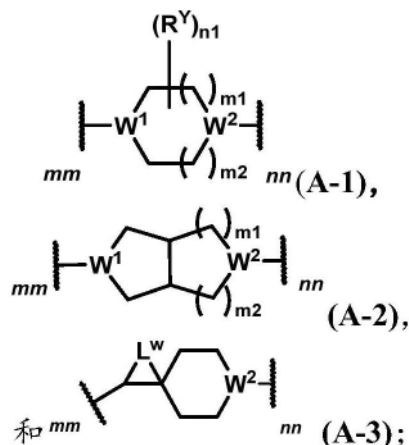
每个 R^T 独立地选自OH、SH、CN、 NO_2 、卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 氰基烷基、 (C_1-C_6) 羟烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 (C_3-C_6) 环烷基、氨基、 (C_1-C_6) 烷基氨基、和二 (C_1-C_6) 烷基氨基;

L^1 是键或任选地被1-3个 R^L 取代的 (C_1-C_3) 亚烷基;

L^2 是键、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、或 $-NH-$;

每个 R^L 独立地选自:卤素、 (C_1-C_3) 烷基和 (C_1-C_3) 卤代烷基;或位于相同或相邻碳原子上的一对 R^L 与各自所附接的一个或多个原子一起形成 (C_3-C_6) 环烷基环;

环A选自:(A-1)、(A-2)、(A-3)、 C_6-C_{10} 亚芳基和5-10元杂亚芳基;其中(A-1)、(A-2)和(A-3)中的每一个具有以下示出的式:



并且其中mm表示与 L^2 的附接点,并且nn表示与 L^3 的附接点;并且其中所述 C_6-C_{10} 亚芳基和5-10元杂亚芳基各自任选地被1-4个 R^T 取代,

n_1 是0、1或2; m_1 和 m_2 独立地是0或1;

W^1 是 CR^{Y1} 或N,条件是当 L^2 是-O-、-S-或-N(H)-时,则 W^1 是 CR^{Y1} ;

W^2 是 CR^{Y2} 或N,条件是当 L^3 是-O-、-S-、-N(H)-或-N(C_{1-3} 烷基)-时,则 W^2 是 CR^{Y2} ;

另外的条件是当环A是(A-1)并且 m_1 和 m_2 中的至少一个是0时,则 W^1 和 W^2 不同时是N;

L^W 是(C_1-C_3)亚烷基;

每次出现的 R^Y 独立地选自卤素、CN、-OH、氧代基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_3)卤代烷基、(C_1-C_3)烷氧基和(C_1-C_3)卤代烷氧基;

R^{Y1} 和 R^{Y2} 独立地选自氢、卤素、CN、-OH、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_3)卤代烷基、(C_1-C_3)烷氧基和(C_1-C_3)卤代烷氧基;或

当 W^1 是 CR^{Y1} 并且 W^2 是 CR^{Y2} 时,所述 R^{Y1} 和 R^{Y2} 基团一起形成(C_1-C_4)亚烷基,其中所述(C_1-C_4)亚烷基的 CH_2 单元之一任选地被选自O、S、NH和N(C_{1-3})烷基的杂原子替代;

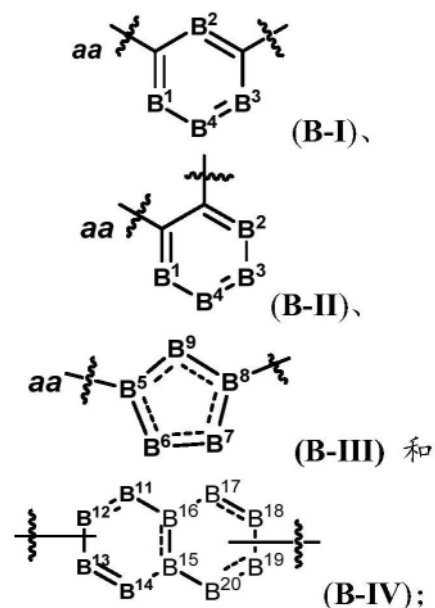
L^3 选自-O-、-S-、-C(R^aR^a)-、-N(H)-、-N(C_{1-3} 烷基)-、-C(=O)-;以及-S(O)₁₋₂-;

每次出现的 R^a 独立地选自:氢、卤素、CN、-OH、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_3)卤代烷基、(C_3-C_8)环烷基、(C_1-C_3)烷氧基和(C_1-C_3)卤代烷氧基;或

一对 R^a 与各自所附接的碳原子一起形成(C_3-C_8)环烷基环;或

当 W^2 是 CR^{Y2} 并且 L^3 是-C(R^aR^a)-时,一个 R^a 与 R^{Y2} 组合以形成在 W^2 与 L^3 之间的双键,其中剩余的 R^a 选自:氢、卤素、CN、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_3)卤代烷基和(C_3-C_8)环烷基;

环B选自:(B-I)、(B-II)和(B-III):



其中aa表示与 L^3 的附接点;

B^1 、 B^2 和 B^3 和 B^4 中的每一个独立地选自 CR^1 和N;

B^5 和 B^8 各自独立地选自:C和N,条件是:

当 L^3 是-O-、-S-、-N(H)-或-N(C_{1-3} 烷基)-并且环B是(B-III)时,则 B^5 是C,并且

当 L^4 是-O-、-S-、-N(H)-或-N(C_{1-3} 烷基)-并且环B是(B-III)时,则 B^8 是C;

B^6 、 B^7 和 B^9 中的每一个独立地选自O、S、 CR^1 、 NR^N 和N,

(B-III)中的每个~~====~~独立地是单键或双键,

条件是 B^5 、 B^6 、 B^7 、 B^8 和 B^9 中的至少一个是独立地选择的杂原子, B^5 、 B^6 、 B^7 、 B^8 和 B^9 中的至少一个是C或 CR^1 ,并且包含 B^5 、 B^6 、 B^7 、 B^8 和 B^9 的环是杂芳基;

B^{11} 、 B^{12} 和 B^{13} 和 B^{14} 中的每一个独立地选自 CR^1 、C和N;

B^{15} 和 B^{16} 中的每一个独立地是C或N;

B^{17} 和 B^{20} 中的每一个独立地是O、S、C、 CR^1 、 NR^N 或N;

B^{18} 和 B^{19} 中的每一个独立地是O、S、C、 CR^1 、 NR^N 、N或不存在,条件是 B^{18} 和 B^{19} 中只有一个可以不存在;

(B-IV)中的每个~~====~~独立地是单键或双键,

条件是:

(B-IV)中的6元环和5元环都是芳族环,

当 L^3 是-O-、-S-、-N(H)-或-N(C_{1-3} 烷基)-并且环B是(B-IV)时,则直接附接至 L^3 的环B环原子是C,并且

当 L^4 是-O-、-S-、-N(H)-或-N(C_{1-3} 烷基)-并且环B是(B-IV)时,则直接附接至 L^4 的环B环原子是C;

每个 R^1 选自氢、卤素、CN、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基;(C_1-C_3)烷基(C_3-C_6)环烷基、(C_1-C_3)烷基(3至5元杂环烷基)和-C(O) NR^2R^3 ;

每个 R^2 和 R^3 独立地选自氢和(C_1-C_6)烷基;

每个 R^N 选自氢、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、C(=O)(C_1-C_6)烷基、S(O) $_2$ (C_1-C_6)烷基和C(=O)O(C_1-C_6)烷基;

L^4 选自:-C(R^cR^c)-;-O-;-S-;-N(H)-;-N(C_{1-3} 烷基)-;-C(=O)-;和-S(O) $_{1-2}$ -;

L^5 选自:键;-C(R^cR^c)-;-O-;-S-;-N(H)-;-N(C_{1-3} 烷基)-;-C(=O)-;和-S(O) $_{1-2}$ -;

条件是当 L^4 是-O-、-S-、-N(H)-或-N(C_{1-3} 烷基)-时,则 L^5 是键、-C(R^cR^c)-、-C(=O)或-S(O) $_{1-2}$ -;并且

条件是当 L^5 是-O-、-S-、-N(H)-或-N(C_{1-3} 烷基)-时,则 L^4 是-C(R^cR^c)-、-C(=O)或-S(O) $_{1-2}$ -;

每次出现的 R^c 独立地选自:氢、卤素、CN、-OH、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_3)卤代烷基、(C_3-C_8)环烷基、(C_1-C_3)烷氧基和(C_1-C_3)卤代烷氧基;或

一对 R^c 与各自所附接的碳原子一起形成(C_3-C_8)环烷基环;

环C选自苯基、5至6元杂芳基、(C_3-C_6)环烷基、(C_5-C_{10})双环烷基、5至10元双环杂芳基、和3至6元杂环烷基;

每个 R^b 独立地选自(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、卤素、(C_3-C_6)环烷基和CN;并且

b是选自0-3的整数。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中 X^8 是C;并且 X^5 是C。

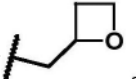
3. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中 X^3 是C。

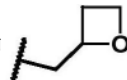
4. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中 X^2 是N。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物,其中 X^4 是N。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中 X^2 是N; X^3 是C;并且 X^4 是N。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中 X^7 是CH。
8. 根据权利要求1-7中任一项所述的化合物,其中 X^8 、 X^5 和 X^3 是C; X^2 和 X^4 是N; X^7 是CH;并且 X^1 和 X^6 独立地是CH或N。
9. 根据权利要求8所述的化合物,其中 X^1 和 X^6 是CH。
10. 根据权利要求8所述的化合物,其中 X^1 是N;并且 X^6 是CH。
11. 根据权利要求8所述的化合物,其中 X^1 是CH;并且 X^6 是N。
12. 根据权利要求1-11中任一项所述的化合物,其中 T^1 是C(=O)OH。
13. 根据权利要求1-12中任一项所述的化合物,其中 T^2 是被(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)环烷基、3至6元杂环烷基、苯基或5至6元杂芳基取代的(C₁-C₃)烷基。
14. 根据权利要求1-13中任一项所述的化合物,其中 T^2 是被(C₃-C₆)环烷基或3至6元杂环烷基取代的(C₁-C₃)烷基。
15. 根据权利要求1-14中任一项所述的化合物,其中 T^2 是被3至6元杂环烷基取代的(C₁-C₃)烷基。
16. 根据权利要求1-15中任一项所述的化合物,其中 T^2 是被4至6元杂环烷基取代的(C₁-C₃)烷基。
17. 根据权利要求1-16中任一项所述的化合物,其中 T^2 是被氧杂环丁烷基取代的(C₁-C₃)烷基。

18. 根据权利要求1-17中任一项所述的化合物,其中 T^2 是.

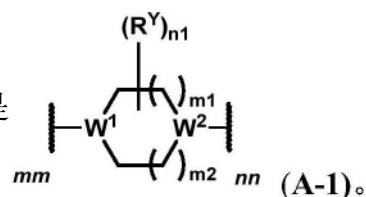
19. 根据权利要求18所述的化合物,其中中的立体中心具有(S)-构型。

20. 根据权利要求1-19中任一项所述的化合物,其中 L^2 是键。

21. 根据权利要求1-20中任一项所述的化合物,其中 L^1 是CH₂。

22. 根据权利要求1-21中任一项所述的化合物,其中 L^1 是CH₂;并且 L^2 是键。

23. 根据权利要求1-22中任一项所述的化合物,其中环A是

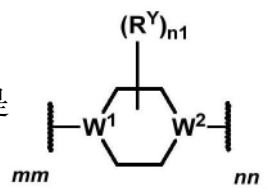


24. 根据权利要求23所述的化合物,其中 m_1 是1。

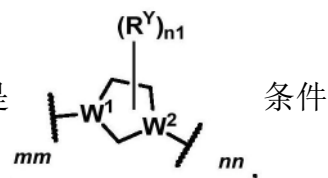
25. 根据权利要求23或24所述的化合物,其中 m_2 是1。

26. 根据权利要求23或24所述的化合物,其中 m_2 是0。

27. 根据权利要求1-25中任一项所述的化合物,其中环A是



28. 根据权利要求1-24或26中任一项所述的化合物, 其中环A是



是 W^1 和 W^2 不同时是N。

29. 根据权利要求23-28中任一项所述的化合物, 其中 W^1 是N。

30. 根据权利要求23-28中任一项所述的化合物, 其中 W^1 是 CR^{Y1} 。

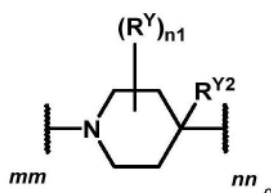
31. 根据权利要求23-28或30中任一项所述的化合物, 其中 W^1 是CH。

32. 根据权利要求23-31中任一项所述的化合物, 其中 W^2 是N。

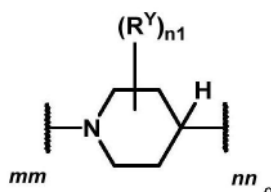
33. 根据权利要求23-31中任一项所述的化合物, 其中 W^2 是 CR^{Y2} 。

34. 根据权利要求23-31或33中任一项所述的化合物, 其中 W^2 是CH。

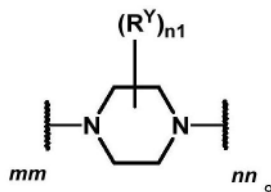
35. 根据权利要求1-23、27、29或33中任一项所述的化合物, 其中环A是



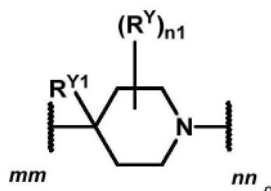
36. 根据权利要求1-23、27、29、33-35中任一项所述的化合物, 其中环A是



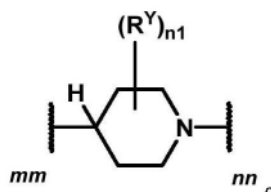
37. 根据权利要求1-23、27、29或32中任一项所述的化合物, 其中环A是



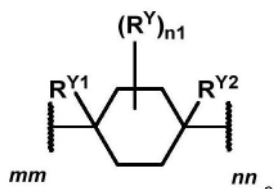
38. 根据权利要求1-23、27、30或32中任一项所述的化合物, 其中环A是



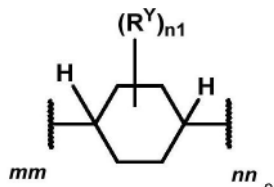
39. 根据权利要求1-23、27、30-31、32或38中任一项所述的化合物, 其中环A是



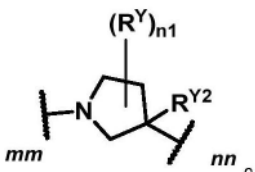
40. 根据权利要求1-23、27、30或33中任一项所述的化合物, 其中环A是



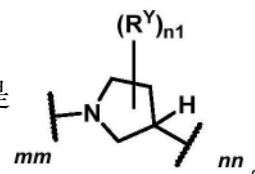
41. 根据权利要求1-23、27、30-31或33-34中任一项所述的化合物，其中环A是



42. 根据权利要求1-23、28-29或33中任一项所述的化合物，其中环A是



43. 根据权利要求1-23、28-29或33-34所述的化合物，其中环A是



44. 根据权利要求1-43中任一项所述的化合物，其中 n_1 是0。

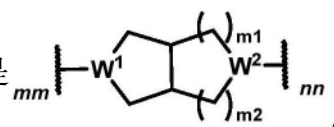
45. 根据权利要求1-43中任一项所述的化合物，其中 n_1 是1。

46. 根据权利要求1-43或45中任一项所述的化合物，其中 R^Y 是 (C_1-C_6) 烷基。

47. 根据权利要求1-43或45-46中任一项所述的化合物，其中 R^Y 是 (C_1-C_3) 烷基。

48. 根据权利要求1-43或45-47中任一项所述的化合物，其中 R^Y 在 W^1 的邻位。

49. 根据权利要求1-22中任一项所述的化合物，其中环A是



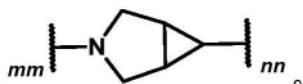
50. 根据权利要求1-22或49中任一项所述的化合物，其中 m_1 是0；并且 m_2 是0。

51. 根据权利要求1-22或49-50中任一项所述的化合物，其中 W^1 是N。

52. 根据权利要求1-22或49-51中任一项所述的化合物，其中 W^2 是 CR^{Y2} 。

53. 根据权利要求1-22或49-52中任一项所述的化合物，其中 W^2 是CH。

54. 根据权利要求1-22或49-53中任一项所述的化合物，其中环A是



55. 根据权利要求1-54中任一项所述的化合物，其中 L^3 选自 $-O-$ ； $-S-$ ； $-N(H)-$ ；和 $-N(C_{1-3}\text{烷基})-$ 。

56. 根据权利要求1-55中任一项所述的化合物，其中 L^3 是 $-O-$ 。

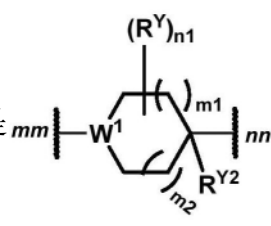
57. 根据权利要求1-54中任一项所述的化合物，其中 L^3 选自 $-C(R^aR^a)-$ ； $C(=O)-$ ；和 $S(0)_{1-2^\circ}$ 。

58. 根据权利要求1-54或57中任一项所述的化合物, 其中 L^3 是 $C(=O)$ 。

59. 根据权利要求1-54或57中任一项所述的化合物, 其中 L^3 是 $-C(R^aR^a)-$ 。

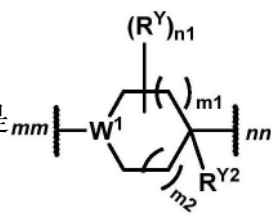
60. 根据权利要求1-54、57或59中任一项所述的化合物, 其中每个 R^a 是氢。

61. 根据权利要求1-54、57或59-60中任一项所述的化合物, 其中 L^3 是 $-CH_2-$ 。

62. 根据权利要求1-23或33中任一项所述的化合物, 其中环A是  并 ;

且 L^3 选自 $-O-$; $-S-$; $-N(H)-$; 和 $-N(C_{1-3}\text{烷基})-$ 。

63. 根据权利要求62所述的化合物, 其中 L^3 是 $-O-$ 。

64. 根据权利要求1-23或33中任一项所述的化合物, 其中环A是  并 ;

且 L^3 选自 $-C(R^aR^a)-$; $C(=O)$; 和 $S(O)_{1-2}$ 。

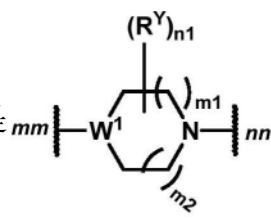
65. 根据权利要求64所述的化合物, 其中 L^3 是 $-C(R^aR^a)-$ 。

66. 根据权利要求64或65所述的化合物, 其中 L^3 是 $-CH_2-$ 。

67. 根据权利要求64或65所述的化合物, 其中 L^3 是 $-C(R^aR^a)-$, 其中一个 R^a 与 R^{Y2} 组合以形成双键; 并且另一个 R^a 选自: 氢、卤素、 CN 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_3) 卤代烷基和 (C_3-C_8) 环烷基。

68. 根据权利要求64-66中任一项所述的化合物, 其中另一个 R^a 是氢。

69. 根据权利要求64-66或68中任一项所述的化合物, 其中 R^{Y2} 是氢。

70. 根据权利要求1-23或32中任一项所述的化合物, 其中环A是  并 ;

且 L^3 选自 $-C(R^aR^a)-$; $C(=O)$; 和 $S(O)_{1-2}$ 。

71. 根据权利要求70所述的化合物, 其中 L^3 是 $C(=O)$ 。

72. 根据权利要求62-71中任一项所述的化合物, 其中 m_1 是1。

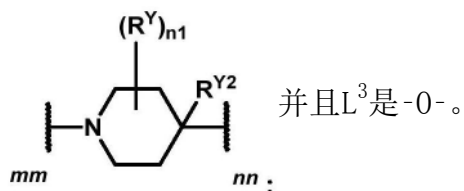
73. 根据权利要求62-72中任一项所述的化合物, 其中 m_2 是1。

74. 根据权利要求62-73中任一项所述的化合物, 其中 W^1 是 N 。

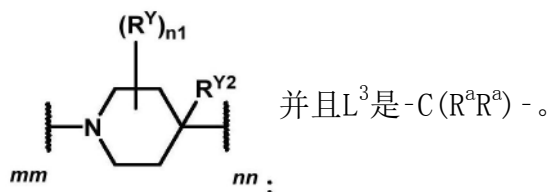
75. 根据权利要求62-73中任一项所述的化合物, 其中 W^1 是 CR^{Y1} 。

76. 根据权利要求62-73或75中任一项所述的化合物, 其中 W^1 是 CH 。

77. 根据权利要求1-23、62-63或72-74中任一项所述的化合物, 其中环A是



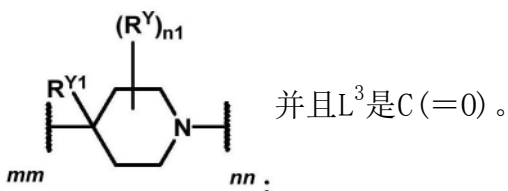
78. 根据权利要求1-23、64-65或72-74中任一项所述的化合物，其中环A是



79. 根据权利要求78所述的化合物，其中L³是-CH₂-。

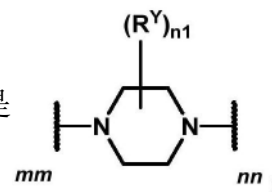
80. 根据权利要求77-79中任一项所述的化合物，其中R^{Y2}是H。

81. 根据权利要求1-23、70-73或75中任一项所述的化合物，其中环A是



82. 根据权利要求81所述的化合物，其中R^{Y1}是氢。

83. 根据权利要求1-23或70-74中任一项所述的化合物，其中环A是

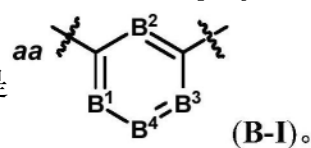


并且L³是C(=O)。

84. 根据权利要求62-83中任一项所述的化合物，其中n₁是0。

85. 根据权利要求62-83中任一项所述的化合物，其中n₁是1；并且R^Y是(C₁-C₆)烷基。

86. 根据权利要求1-85中任一项所述的化合物，其中环B是



87. 根据权利要求1-86中任一项所述的化合物，其中B²是N。

88. 根据权利要求1-86中任一项所述的化合物，其中B²是CR¹。

89. 根据权利要求1-86中任一项所述的化合物，其中B²是CH。

90. 根据权利要求1-89中任一项所述的化合物，其中B¹是N。

91. 根据权利要求1-89中任一项所述的化合物，其中B¹是CR¹。

92. 根据权利要求1-89或91中任一项所述的化合物，其中B¹是CH。

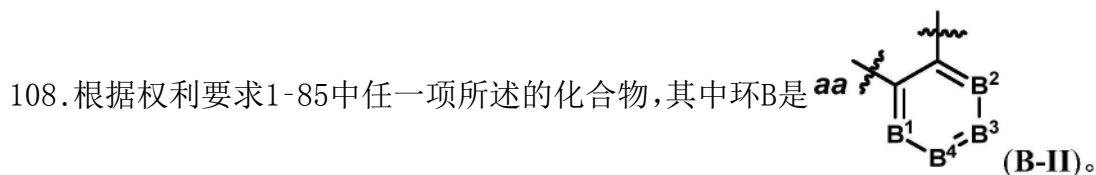
93. 根据权利要求1-89中任一项所述的化合物，其中B¹是C-卤素，诸如CF。

94. 根据权利要求1-93中任一项所述的化合物，其中B⁴是CR¹。

95. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物，其中B⁴是CH。

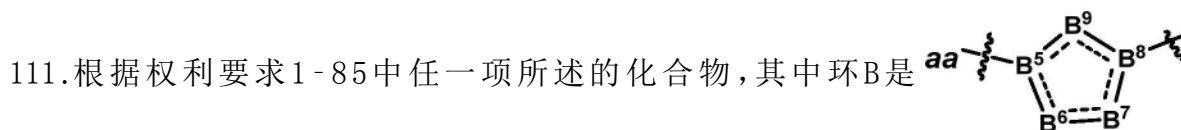
96. 根据权利要求1-95中任一项所述的化合物，其中B³是N。

97. 根据权利要求1-95中任一项所述的化合物, 其中 B^3 是 CR^1 。
98. 根据权利要求1-95或97中任一项所述的化合物, 其中 B^3 是CH。
99. 根据权利要求1-86中任一项所述的化合物, 其中 B^2 是N; 并且 B^1 、 B^3 和 B^4 独立地是 CR^1 。
100. 根据权利要求99所述的化合物, 其中 B^1 、 B^3 和 B^4 是CH。
101. 根据权利要求99所述的化合物, 其中 B^1 是C-卤素; 并且 B^3 和 B^4 是CH。
102. 根据权利要求1-86中任一项所述的化合物, 其中 B^2 是N; B^1 是N; 并且 B^3 和 B^4 独立地是 CR^1 。
103. 根据权利要求102所述的化合物, 其中 B^3 和 B^4 是CH。
104. 根据权利要求1-86中任一项所述的化合物, 其中 B^2 是N; B^3 是N; 并且 B^1 和 B^4 独立地是 CR^1 。
105. 根据权利要求104所述的化合物, 其中 B^1 和 B^4 是CH。
106. 根据权利要求1-86中任一项所述的化合物, 其中 B^1 、 B^2 、 B^3 和 B^4 独立地是 CR^1 。
107. 根据权利要求106所述的化合物, 其中 B^1 是CH或C-卤素; 并且 B^2 、 B^3 和 B^4 是CH。



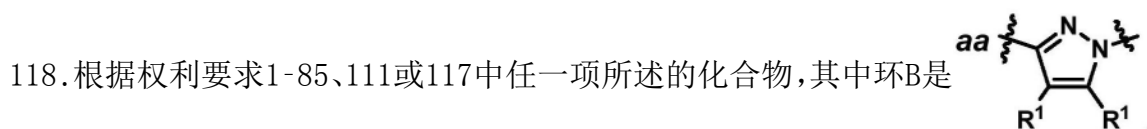
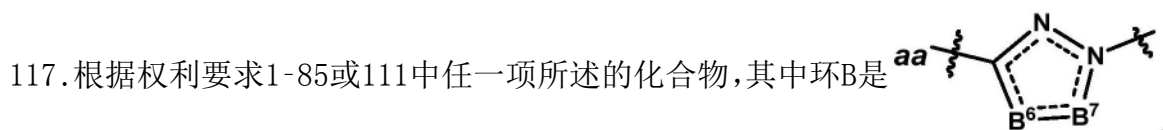
109. 根据权利要求108所述的化合物, 其中 B^1 、 B^2 、 B^3 和 B^4 独立地是 CR^1 。

110. 根据权利要求108或109所述的化合物, 其中 B^1 、 B^2 、 B^3 和 B^4 是CH。

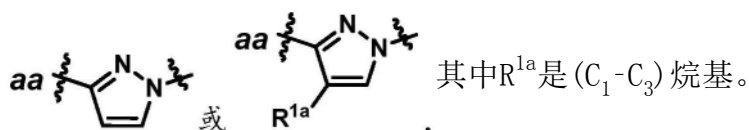


(B-III)。

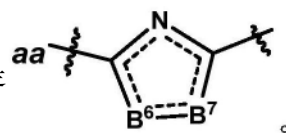
112. 根据权利要求1-85或111中任一项所述的化合物, 其中 B^9 是N。
113. 根据权利要求1-85或111中任一项所述的化合物, 其中 B^9 是S。
114. 根据权利要求1-85或111-113中任一项所述的化合物, 其中 B^8 是C。
115. 根据权利要求1-85或111-113中任一项所述的化合物, 其中 B^8 是N。
116. 根据权利要求1-85或111-115中任一项所述的化合物, 其中 B^5 是C。



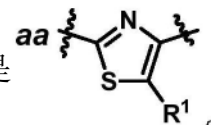
119. 根据权利要求1-85、111或117-118中任一项所述的化合物, 其中环B是



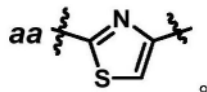
120. 根据权利要求1-85或111中任一项所述的化合物, 其中环B是



121. 根据权利要求1-85、111或120中任一项所述的化合物, 其中环B是



122. 根据权利要求1-85、111或120-121中任一项所述的化合物, 其中环B是



123. 根据权利要求1-114、116或120-122中任一项所述的化合物, 其中 L^4 是 $-O-$ 。

124. 根据权利要求1-122中任一项所述的化合物, 其中 L^4 是 $-C(R^cR^c)-$ 。

125. 根据权利要求124所述的化合物, 其中每个 R^c 是氢。

126. 根据权利要求124所述的化合物, 其中每个 R^c 是卤素。

127. 根据权利要求124或126所述的化合物, 其中, 每个 R^c 是 $-F$ 。

128. 根据权利要求124所述的化合物, 其中一个 R^c 是氢; 并且另一个 R^c 是 (C_1-C_3) 烷基。

129. 根据权利要求124所述的化合物, 其中一对 R^c 与各自所附接的碳原子一起形成 (C_3-C_8) 环烷基环。

130. 根据权利要求124所述的化合物, 其中一对 R^c 与各自所附接的碳原子一起形成 (C_3-C_4) 环烷基环。

131. 根据权利要求1-125中任一项所述的化合物, 其中 L^4 是 $-CH_2-$ 。

132. 根据权利要求1-122或124中任一项所述的化合物, 其中 L^4 是 $-CF_2-$ 、 $-CH(Me)-$ 或



133. 根据权利要求1-132中任一项所述的化合物, 其中 L^5 是键。

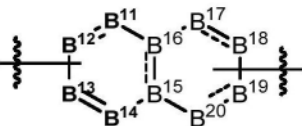
134. 根据权利要求1-114、116、120-122或133中任一项所述的化合物, 其中 L^4 是 $-O-$; 并且 L^5 是键。

135. 根据权利要求1-122、124或133中任一项所述的化合物, 其中 L^4 是 $-C(R^cR^c)-$; 并且 L^5 是键。

136. 根据权利要求1-122、124、133或135中任一项所述的化合物, 其中 L^4 选自: $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CH(Me)-$ 和



137. 根据权利要求1-85中任一项所述的化合物, 其中环B是



(B-IV)。

138. 根据权利要求137所述的化合物, 其中 B^{11} 、 B^{12} 、 B^{13} 和 B^{14} 中的一个为C, 并且 B^{11} 、 B^{12} 、 B^{13} 和 B^{14} 中的另外三个独立地选自N和 CR^1 。

139. 根据权利要求137或138所述的化合物, 其中 B^{11} 、 B^{12} 、 B^{13} 和 B^{14} 中的一个为C, 并且 B^{11} 、

B¹²、B¹³和B¹⁴中的另外三个各自是独立地选择的CR¹。

140. 根据权利要求137-139中任一项所述的化合物,其中B¹¹或B¹⁴是C。

141. 根据权利要求140所述的化合物,其中B¹¹或B¹⁴是环B与环A的附接点。

142. 根据权利要求137-139中任一项所述的化合物,其中B¹²或B¹³是C。

143. 根据权利要求142所述的化合物,其中B¹²或B¹³是环B与环C的附接点。

144. 根据权利要求137-143中任一项所述的化合物,其中B¹⁵和B¹⁶中的每一个是C。

145. 根据权利要求137-144中任一项所述的化合物,其中B¹⁸和B¹⁹中的一个不存在。

146. 根据权利要求137-145中任一项所述的化合物,其中B¹⁷、B¹⁸或B¹⁹和B²⁰中的1-2个选自O、S、N^{RN}和N;并且其他独立地是C或CR¹。

147. 根据权利要求137-145中任一项所述的化合物,其中B¹⁷或B²⁰是N或C。

148. 根据权利要求147所述的化合物,其中B¹⁷或B²⁰是环B与环A的附接点。

149. 根据权利要求137-145中任一项所述的化合物,其中B¹⁸或B¹⁹是N或C。

150. 根据权利要求149所述的化合物,其中B¹⁸或B¹⁹是环B与环C的附接点。

151. 根据权利要求1-85和137中任一项所述的化合物,其中B¹¹或B¹⁴是C并且是环B与环A的附接点;并且B¹⁸或B¹⁹是C或N并且是环B与环C的附接点。

152. 根据权利要求1-85、137和151中任一项所述的化合物,其中B¹¹是C并且是环B与环A的附接点;并且B¹⁸是C或N并且是环B与环C的附接点;或B¹⁴是C并且是环B与环A的附接点;并且B¹⁹是C或N并且是环B与环C的附接点。

153. 根据权利要求1-85和137中任一项所述的化合物,其中B¹²或B¹³是C并且是环B与环C的附接点;并且B¹⁷或B²⁰是C或N并且是环B与环A的附接点。

154. 根据权利要求1-85、137和151中任一项所述的化合物,其中B¹²是C并且是环B与环C的附接点;并且B¹⁷是C或N并且是环B与环A的附接点;或B¹³是C并且是环B与环C的附接点;并且B²⁰是C或N并且是环B与环A的附接点。

155. 根据权利要求1-154中任一项所述的化合物,其中环C选自:苯基、5至6元杂芳基、和5至10元双环杂芳基。

156. 根据权利要求1-155中任一项所述的化合物,其中环C是苯基。

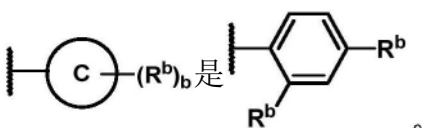
157. 根据权利要求1-156中任一项所述的化合物,其中b是1-3。

158. 根据权利要求1-157中任一项所述的化合物,其中b是2。

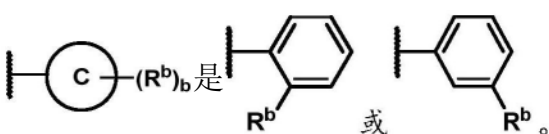
159. 根据权利要求1-157中任一项所述的化合物,其中b是1。

160. 根据权利要求1-156中任一项所述的化合物,其中b是0。

161. 根据权利要求1-159中任一项所述的化合物,其中环C是苯基;并且b是2。

162. 根据权利要求161所述的化合物,其中  。

163. 根据权利要求1-157或权利要求159中任一项所述的化合物,其中环C是苯基;并且b是1。

164. 根据权利要求163所述的化合物,其中  。

165. 根据权利要求164所述的化合物, 其中 $\text{---} \text{C} \text{---} (\text{R}^b)_b$ 是 $\text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{R}^b$ 。

166. 根据权利要求1-157或160中任一项所述的化合物, 其中环C是苯基; 并且b是0。

167. 根据权利要求1-155中任一项所述的化合物, 其中环C是吡啶基。

168. 根据权利要求1-155或149中任一项所述的化合物, 其中环C是吡啶基; 并且b是1。

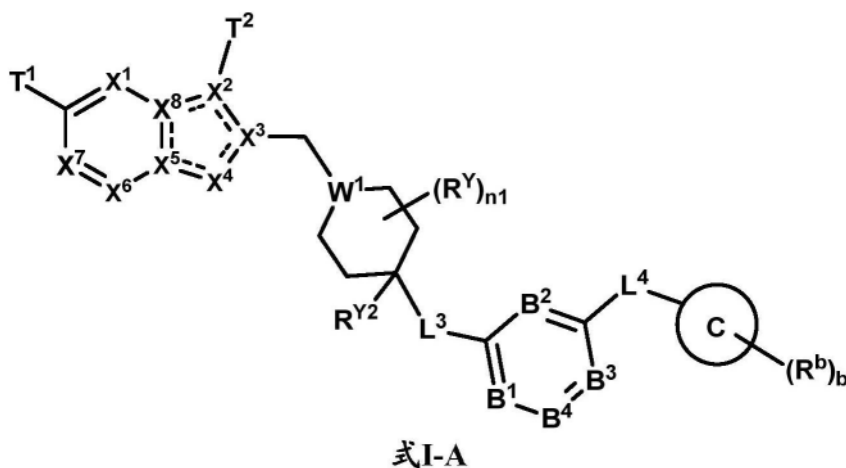
169. 根据权利要求168所述的化合物, 其中 $\text{---} \text{C} \text{---} (\text{R}^b)_b$ 是 $\text{---} \text{C}_5\text{H}_4\text{N} \text{---} \text{R}^b$ 。

170. 根据权利要求155-169中任一项所述的化合物, 其中每次出现的 R^b 独立地选自: $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_6)$ 卤代烷基、 $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_6)$ 烷氧基、卤素和CN。

171. 根据权利要求155-170中任一项所述的化合物, 其中每次出现的 R^b 独立地选自 -F、-Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 和CN。

172. 根据权利要求155-171中任一项所述的化合物, 其中每次出现的 R^b 独立地选自 -F、-Cl 和-CN。

173. 根据权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物是式(I-A)的化合物:

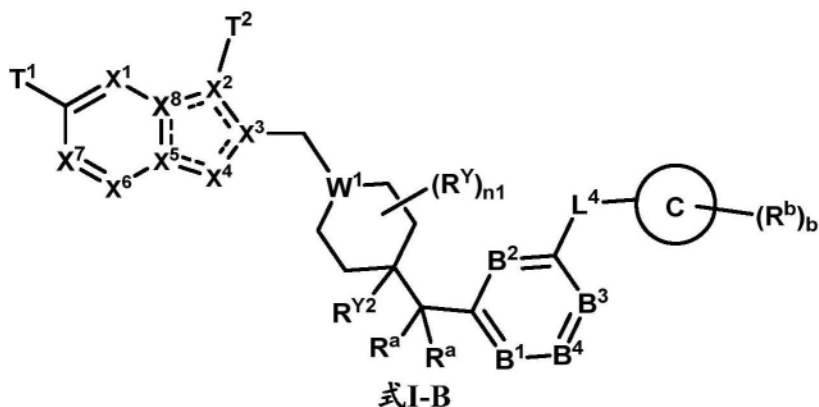


或其药学上可接受的盐, 其中:

L^3 选自 -O-; -S-; -N(H)-; 和 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})-$ 。

174. 根据权利要求173所述的化合物, 其中 L^3 是-O-。

175. 根据权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物是式(I-B)的化合物:



或其药学上可接受的盐。

176. 根据权利要求175所述的化合物, 其中每个 R^a 是氢。

177. 根据权利要求176所述的化合物, 其中一个 R^a 与 R^{y2} 组合以形成双键; 并且另一个 R^a 选自: 氢、卤素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_3) 卤代烷基和 (C_3-C_8) 环烷基。

178. 根据权利要求177所述的化合物, 其中另一个 R^a 是氢。

179. 根据权利要求175-178中任一项所述的化合物, 其中 B^2 是N; 并且 B^1 、 B^3 和 B^4 独立地是 CR^1 。

180. 根据权利要求179所述的化合物, 其中 B^1 是CH或C-卤素; 并且 B^3 和 B^4 是CH。

181. 根据权利要求175-180中任一项所述的化合物, 其中 B^2 是N; B^1 是N; 并且 B^3 和 B^4 独立地是 CR^1 。

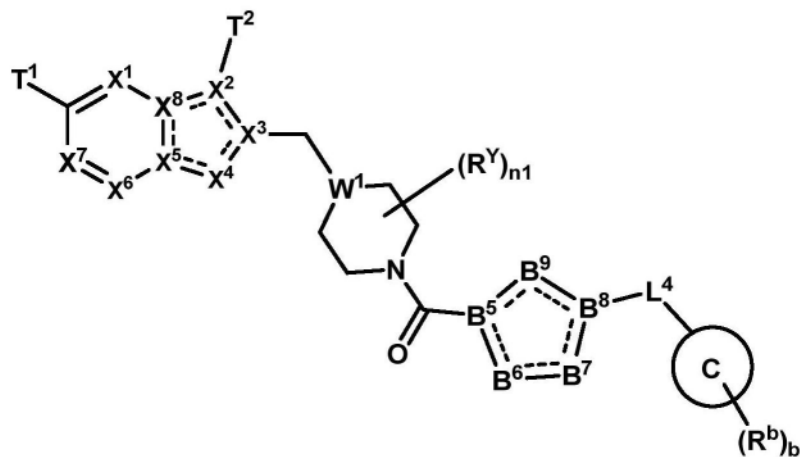
182. 根据权利要求181所述的化合物, 其中 B^3 和 B^4 是CH。

183. 根据权利要求175-160中任一项所述的化合物, 其中 B^2 是N; B^3 是N; 并且 B^1 和 B^4 独立地是 CR^1 。

184. 根据权利要求183所述的化合物, 其中 B^1 和 B^4 是CH。

185. 根据权利要求175-178中任一项所述的化合物, 其中 B^1 、 B^2 、 B^3 和 B^4 独立地是 CR^1 。

186. 根据权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物是式(I-C)的化合物:



式I-C

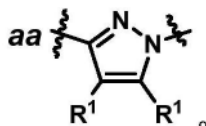
或其药学上可接受的盐。

187. 根据权利要求186所述的化合物, 其中 B^9 是N。

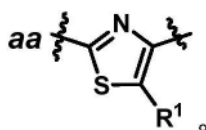
188. 根据权利要求186或187所述的化合物, 其中 B^5 是C; 并且 B^8 是C。

189. 根据权利要求186或187所述的化合物, 其中 B^5 是C; 并且 B^8 是N。

190. 根据权利要求186-187或189中任一项所述的化合物, 其中包含 B^5-B^9 的环是:



191. 根据权利要求186-187中任一项所述的化合物, 其中包含 B^5-B^9 的环是:



192. 根据权利要求175-191中任一项所述的化合物, 其中 W^1 是 CR^{y1} 。

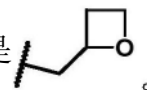
193. 根据权利要求175-192中任一项所述的化合物, 其中 W^1 是CH。
194. 根据权利要求175-191中任一项所述的化合物, 其中 W^1 是N。
195. 根据权利要求175-194中任一项所述的化合物, 其中 n_1 是0。
196. 根据权利要求175-194中任一项所述的化合物, 其中 n_1 是1。
197. 根据权利要求175-194或196中任一项所述的化合物, 其中 R^Y 在 W^1 的邻位。
198. 根据权利要求175-194或196-197中任一项所述的化合物, 其中 R^Y 是 (C_1-C_3) 烷基。
199. 根据权利要求175-188或191-198中任一项所述的化合物, 其中 L^4 是 $-O-$ 。
200. 根据权利要求175-198中任一项所述的化合物, 其中 L^4 是 $-C(R^cR^c)-$ 。
201. 根据权利要求200所述的化合物, 其中 L^4 是 $-CH_2-$ 。
202. 根据权利要求201所述的化合物, 其中一个或两个 R^c 不是氢。
203. 根据权利要求175-198或200所述的化合物, 其中 L^4 选自: $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CH(Me)-$ 和



204. 根据权利要求175-203中任一项所述的化合物, 其中 X^8 、 X^5 和 X^3 是C; X^2 和 X^4 是N; X^7 是CH; 并且 X^1 和 X^6 独立地是CH或N。

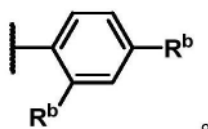
205. 根据权利要求175-204中任一项所述的化合物, 其中 X^1 是N; 并且 X^6 是CH。
206. 根据权利要求175-205中任一项所述的化合物, 其中 X^1 是CH; 并且 X^6 是CH。
207. 根据权利要求175-206中任一项所述的化合物, 其中 T^1 是 $C(=O)OH$ 。
208. 根据权利要求175-207中任一项所述的化合物, 其中 T^2 是被4至6元杂环烷基取代的 (C_1-C_3) 烷基。
209. 根据权利要求175-208中任一项所述的化合物, 其中 T^2 是被氧杂环丁烷基取代的 (C_1-C_3) 烷基。

210. 根据权利要求175-209中任一项所述的化合物, 其中 T^2 是

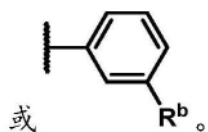
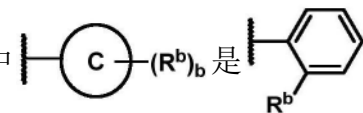


211. 根据权利要求210所述的化合物, 其中 T^2 中的立体中心具有(S)-构型。

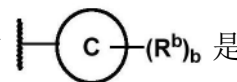
212. 根据权利要求175-211中任一项所述的化合物, 其中

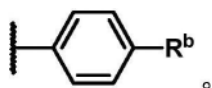


213. 根据权利要求175-211中任一项所述的化合物, 其中

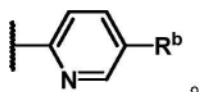


214. 根据权利要求175-211中任一项所述的化合物, 其中





215. 根据权利要求175-211中任一项所述的化合物, 其中 $\text{---} \text{C} \text{---} (\text{R}^b)_b$ 是



216. 根据权利要求175-215中任一项所述的化合物, 其中每次出现的 R^b 独立地选自: $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_6)$ 卤代烷基、 $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_6)$ 烷氧基、卤素和CN。

217. 根据权利要求175-216中任一项所述的化合物, 其中每次出现的 R^b 独立地选自 -F、-Cl、和CN。

218. 根据权利要求1-217中任一项所述的化合物, 其中所述式I的化合物选自表C1和表C2中的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

219. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含根据权利要求1-218中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及药学上可接受的赋形剂。

220. 一种治疗有需要的患者的2型糖尿病的方法, 所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的根据权利要求1-218中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或根据权利要求219所述的药物组合物。

221. 一种用于治疗患者的2型糖尿病的方法, 所述方法包括向被鉴定或诊断为患有2型糖尿病的患者施用治疗有效量的根据权利要求1-218中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或根据权利要求219所述的药物组合物。

222. 一种治疗患者的糖尿病的方法, 所述方法包括:

a) 确定所述患者患有2型糖尿病; 以及

b) 向所述患者施用治疗有效量的根据权利要求1-218中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或根据权利要求219所述的药物组合物。

223. 根据权利要求220-222中任一项所述的方法, 其中确定所述患者患有2型糖尿病的步骤包括进行测定以确定来自所述患者的样品中分析物的水平, 其中所述分析物选自血红蛋白A1c (HbA1c)、空腹血浆葡萄糖、非空腹血浆葡萄糖或其任何组合。

224. 根据权利要求223所述的方法, 其中HbA1c的水平大于或约为6.5%。

225. 根据权利要求223或224所述的方法, 其中空腹血浆葡萄糖的水平大于或约为126mg/dL。

226. 根据权利要求223或224所述的方法, 其中非空腹血浆葡萄糖的水平大于或约为200mg/dL。

227. 根据权利要求220-226中任一项所述的方法, 所述方法进一步包括从所述患者获得样品。

228. 根据权利要求227所述的方法, 其中所述样品是体液样品。

229. 根据权利要求220-228中任一项所述的方法, 其中所述患者为约40岁至约70岁且超重或肥胖。

230. 根据权利要求220-229中任一项所述的方法, 其中所述患者的身体质量指数 (BMI)

大于或约为 22kg/m^2 。

231. 根据权利要求220-230中任一项所述的方法, 其中所述患者的BMI大于或约为 30kg/m^2 。

232. 根据权利要求220-231中任一项所述的方法, 其中2型糖尿病的治疗包括降低空腹血浆葡萄糖水平。

233. 根据权利要求232所述的方法, 其中所述空腹血浆葡萄糖水平降低至约或低于 100mg/dL 。

234. 根据权利要求220-233中任一项所述的方法, 其中2型糖尿病的治疗包括降低HbA1c水平。

235. 根据权利要求234所述的方法, 其中所述HbA1c水平降低至约或低于5.7%。

236. 根据权利要求220-235中任一项所述的方法, 其中2型糖尿病的治疗包括降低胰高血糖素水平。

237. 根据权利要求220-236中任一项所述的方法, 其中2型糖尿病的治疗包括提高胰岛素水平。

238. 根据权利要求220-237中任一项所述的方法, 其中2型糖尿病的治疗包括降低BMI。

239. 根据权利要求238所述的方法, 其中所述BMI降低至约或低于 25kg/m^2 。

240. 根据权利要求220-239中任一项所述的方法, 其中口服施用根据权利要求1-218中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或根据权利要求219所述的药物组合物。

241. 根据权利要求220-240中任一项所述的方法, 所述方法进一步包括向所述患者施用另外的疗法或治疗剂。

242. 根据权利要求241所述的方法, 其中所述另外的疗法或治疗剂选自抗糖尿病药剂、抗肥胖药剂、GLP-1受体激动剂、止吐剂、治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的药剂、胃电刺激、饮食监测、体能活动或其任何组合。

243. 根据权利要求242所述的方法, 其中所述抗糖尿病药剂选自双胍、磺酰脲、格列扎、噻唑烷二酮、二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂、美格列奈、钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂、格列酮、GRP40激动剂、葡萄糖依赖性促胰岛素肽(GIP)、胰岛素或胰岛素类似物、 α 葡萄糖苷酶抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白1(SGLT1)抑制剂或其任何组合。

244. 根据权利要求243所述的方法, 其中所述双胍是二甲双胍。

245. 根据权利要求242所述的方法, 其中所述抗肥胖药剂选自神经肽Y受体2型(NPYR2)激动剂、NPYR1或NPYR5拮抗剂、人前胰岛肽(HIP)、大麻素受体1型(CB1R)拮抗剂、脂肪酶抑制剂、黑皮质素受体4激动剂、类法尼醇X受体(FXR)激动剂、芬特明、唑尼沙胺、去甲肾上腺素/多巴胺再摄取抑制剂、GDF-15类似物、阿片样物质受体拮抗剂、胆囊收缩素激动剂、血清素能药剂、甲硫氨酸氨基肽酶2(MetAP2)抑制剂、二乙胺苯丙酮、苯甲曲秦、苄非他明、纤维母细胞生长因子受体(FGFR)调节剂、AMP激活蛋白激酶(AMPK)激活剂或其任何组合。

246. 根据权利要求242所述的方法, 其中所述GLP-1受体激动剂选自利拉鲁肽、艾塞那肽、杜拉鲁肽、阿必鲁肽、他司鲁肽、利西那肽、索马鲁肽或其任何组合。

247. 根据权利要求242所述的方法, 其中所述治疗NASH的药剂选自FXR激动剂、PF-05221304、合成脂肪酸-胆汁缀合物、抗赖氨酰氧化酶同源物2(LOXL2)单克隆抗体、半胱天

冬酶抑制剂、MAPK5抑制剂、半乳糖凝集素3抑制剂、纤维母细胞生长因子21 (FGF21) 激动剂、烟酸类似物、白三烯D4 (LTD4) 受体拮抗剂、乙酰辅酶A羧化酶 (ACC) 抑制剂、己酮糖激酶 (KHK) 抑制剂、回肠胆汁酸转运蛋白 (IBAT) 抑制剂、细胞凋亡信号调节激酶1 (ASK1) 抑制剂或其任何组合。

248. 根据权利要求241-247中任一项所述的方法, 其中根据权利要求1-218中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或根据权利要求219所述的药物组合物, 以及所述另外的治疗剂作为单独的剂量以任何次序按顺序施用。

249. 一种用于调节需要这种调节的患者中的胰岛素水平的方法, 所述方法包括向所述患者施用有效量的根据权利要求1-218中任一项要求的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或根据权利要求219所述的药物组合物。

250. 根据权利要求249所述的方法, 其中所述调节导致胰岛素水平的增加。

251. 一种用于调节需要这种调节的患者中的葡萄糖水平的方法, 所述方法包括向所述患者施用有效量的根据权利要求1-218中任一项要求的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或根据权利要求219所述的药物组合物。

252. 根据权利要求251所述的方法, 其中所述调节导致葡萄糖水平的降低。

253. 一种用于治疗GLP-1相关疾病、障碍或病症的方法, 所述方法包括向有需要的患者施用有效量的根据权利要求1-218中任一项要求的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或根据权利要求219所述的药物组合物。

254. 根据权利要求253所述的方法, 其中所述疾病、障碍或病症选自1型糖尿病、2型糖尿病、早发2型糖尿病、特发性1型糖尿病(1b型)、青年发病型非典型糖尿病(YOAD)、青少年的成人发病型糖尿病(MODY)、成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)、肥胖症、使用其他药剂引起的体重增加、痛风、过度嗜糖、高甘油三酯血症、血脂异常、营养不良有关的糖尿病、妊娠期糖尿病、肾脏疾病、脂肪细胞功能障碍、睡眠呼吸暂停、内脏脂肪沉积、进食障碍、心血管疾病、充血性心力衰竭、心肌梗塞、左心室肥大、外周动脉疾病、中风、出血性中风、缺血性中风、短暂性脑缺血发作、动脉粥样硬化性心血管疾病、创伤性脑损伤、外周血管疾病、内皮细胞功能障碍、血管顺应性受损、血管再狭窄、血栓形成、高血压、肺性高血压、血管成形术后再狭窄、间歇性跛行、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抵抗、肝脏胰岛素抵抗、酒精使用障碍、慢性肾衰竭、代谢综合征、X综合征、戒烟、经前综合征、心绞痛、糖尿病性肾病、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、黄斑变性、白内障、肾小球硬化症、关节炎、骨质疏松、成瘾治疗、可卡因依赖、双相障碍/重度抑郁症、皮肤及结缔组织障碍、足部溃疡、银屑病、原发性烦渴、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、溃疡性结肠炎、炎性肠病、结肠炎、肠易激综合征、克罗恩病、短肠综合征、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、认知受损、精神分裂症、多囊卵巢综合征(PCOS)或其任何组合。

255. 根据权利要求253所述的方法, 其中所述疾病、障碍或病症选自2型糖尿病、早发2型糖尿病、肥胖症、使用其他药剂引起的体重增加、痛风、过度嗜糖、高甘油三酯血症、血脂异常、妊娠期糖尿病、肾脏疾病、脂肪细胞功能障碍、睡眠呼吸暂停、内脏脂肪沉积、进食障碍、心血管疾病、充血性心力衰竭、心肌梗塞、左心室肥大、外周动脉疾病、中风、出血性中风、缺血性中风、短暂性脑缺血发作、动脉粥样硬化性心血管疾病、高血糖症、餐后脂血症、

代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抵抗、肝脏胰岛素抵抗、酒精使用障碍、慢性肾衰竭、代谢综合征、X综合征、戒烟、经前综合征、心绞痛、糖尿病性肾病、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、双相障碍/重度抑郁症、皮肤及结缔组织障碍、足部溃疡、银屑病、原发性烦渴、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)、短肠综合征、帕金森氏病、多囊卵巢综合征 (PCOS) 或其任何组合。

256. 根据权利要求253所述的方法, 其中所述疾病、障碍或病症包括但不限于2型糖尿病、早发2型糖尿病、肥胖症、使用其他药剂引起的体重增加、痛风、过度嗜糖、高甘油三酯血症、血脂异常、妊娠期糖尿病、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪沉积、心肌梗塞、外周动脉疾病、中风、短暂性脑缺血发作、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抵抗、肝脏胰岛素抵抗、慢性肾衰竭、X综合征、心绞痛、糖尿病性肾病、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、皮肤及结缔组织障碍、足部溃疡或其任何组合。

杂环GLP-1激动剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年8月28日提交的国际专利申请号PCT/CN2020/112149的权益,将其通过引用以其整体并入本文。

技术领域

[0003] 本公文本涉及GLP-1激动剂、药物组合物及其使用方法。

背景技术

[0004] 包括胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 及葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 的肠促胰岛素代谢激素在葡萄糖稳态的调节中很重要。靶向此肠肽家族的药物诸如GLP-1激动剂已显示抑制胰高血糖素的产生、降低胃运动以及增加饱腹感。

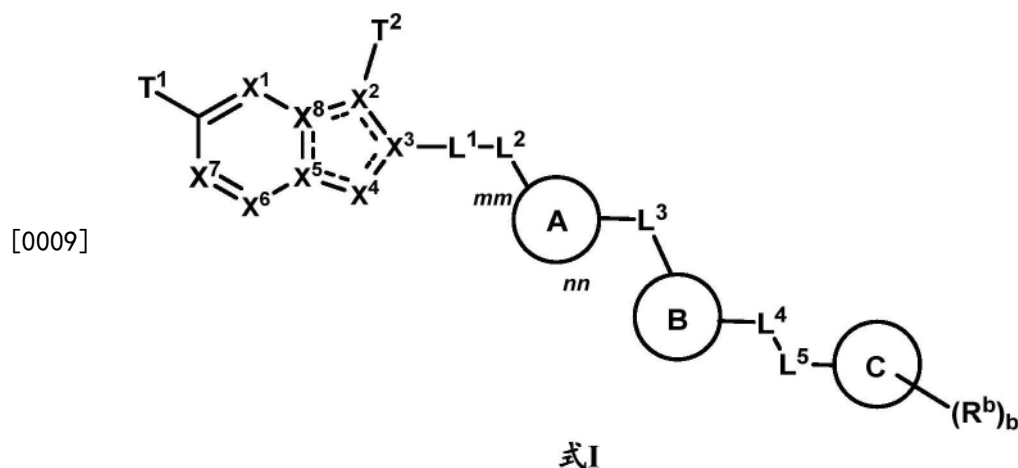
[0005] 糖尿病是指一组以持续性高血糖症为特征的代谢障碍。作为最常见形式的2型糖尿病 (T2DM) 是一种获得性病症,其占糖尿病病例的超过90%。典型的发作出现在肥胖的成人或否则久坐的成人中并且开始出现胰岛素抵抗。尽管生活方式的改变可以用于有效管理这种障碍,但可能需要T2DM患者服用抗糖尿病药物,尤其包含二肽基肽酶-4抑制剂、SGLT2抑制剂和磺酰脲类。

[0006] 在健康个体中,作为肠促胰岛素激素的葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 和胰高血糖素样1 (GLP-1) 提供了对葡萄糖摄入的胰岛素分泌反应的串联调节。虽然在T2DM的病例中这种肠促胰岛素效应显著减弱(若完全存在),但GLP-1仍保留促胰岛素的特性,即使内分泌腺对GIP的反应被有效地终止也是如此。因此,肠促胰岛素模拟物以及其他基于GLP-1的疗法可以帮助刺激T2DM患者中的胰岛素产生。

发明内容

[0007] 本申请描述了杂环GLP-1激动剂以及包含本文公开的化合物的药物组合物。还提供了用于治疗GLP-1相关疾病、障碍和病症的方法。

[0008] 因此,本文提供了式I的化合物:



[0010] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

[0011] $\sim$ 指示如化合价所允许的任选单键或双键;

[0012] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 和 X^8 各自独立地选自C、CH和N,条件是 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 和 X^8 中的至少两个并且不超过四个是N;

[0013] T^1 是C(=O)OH或羧酸生物电子等排体;

[0014] T^2 是氢或任选地被以下取代的(C_1 - C_6)烷基:(C_1 - C_6)烷氧基、(C_1 - C_6)硫代烷氧基、(C_1 - C_6)卤代烷氧基、S(O)₂(C_1 - C_6 烷基)、(C_3 - C_6)环烷基、3至6元杂环烷基、苯基或5至6元杂芳基,其中所述(C_3 - C_6)环烷基、3至6元杂环烷基、苯基或5至6元杂芳基各自任选地被1-4个 R^T 取代;

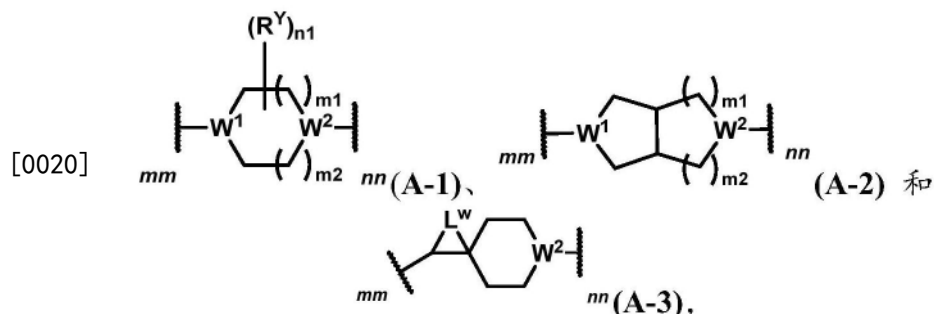
[0015] 每个 R^T 独立地选自OH、SH、CN、NO₂、卤素、(C_1 - C_6)烷基、(C_2 - C_6)烯基、(C_2 - C_6)炔基、(C_1 - C_6)卤代烷基、(C_1 - C_6)氰基烷基、(C_1 - C_6)羟烷基、(C_1 - C_6)烷氧基、(C_1 - C_6)卤代烷氧基、(C_3 - C_6)环烷基、氨基、(C_1 - C_6)烷基氨基、和二(C_1 - C_6)烷基氨基;

[0016] L^1 是键或任选地被1-3个 R^L 取代的(C_1 - C_3)亚烷基;

[0017] L^2 是键、-O-、-S(O)₀₋₂-、或-NH-;

[0018] 每个 R^L 独立地选自:卤素、(C_1 - C_3)烷基和(C_1 - C_3)卤代烷基;或位于相同或相邻碳原子上的一对 R^L 与各自所附接的一个或多个原子一起形成(C_3 - C_6)环烷基环;

[0019] 环A选自(A-1)、(A-2)和(A-3):



[0021] 其中mm表示与 L^2 的附接点,并且nn表示与 L^3 的附接点;

[0022] n1是0、1或2;m1和m2独立地是0或1;

[0023] W^1 是 CR^{Y1} 或N,条件是当 L^2 是-O-、-S-或-N(H)-时,则 W^1 是 CR^{Y1} ;

[0024] W^2 是 CR^{Y2} 或N,条件是当 L^3 是-O-、-S-、-N(H)-或-N(C_{1-3} 烷基)-时,则 W^2 是 CR^{Y2} ;

[0025] 另外的条件是当环A是(A-1)并且m1和m2中的至少一个是0时,则 W^1 和 W^2 不同时是N;

[0026] L^w 是(C_1 - C_3)亚烷基;

[0027] 每次出现的 R^Y 独立地选自卤素、CN、-OH、氧代基、(C_1 - C_6)烷基、(C_1 - C_3)卤代烷基、(C_1 - C_3)烷氧基和(C_1 - C_3)卤代烷氧基;

[0028] R^{Y1} 和 R^{Y2} 独立地选自氢、卤素、CN、-OH、(C_1 - C_6)烷基、(C_1 - C_3)卤代烷基、(C_1 - C_3)烷氧基和(C_1 - C_3)卤代烷氧基;或

[0029] 当 W^1 是 CR^{Y1} 并且 W^2 是 CR^{Y2} 时,所述 R^{Y1} 和 R^{Y2} 基团一起形成(C_1 - C_4)亚烷基,其中所述(C_1 - C_4)亚烷基的CH₂单元之一任选地被选自O、S、NH和N(C_{1-3})烷基的杂原子替代;

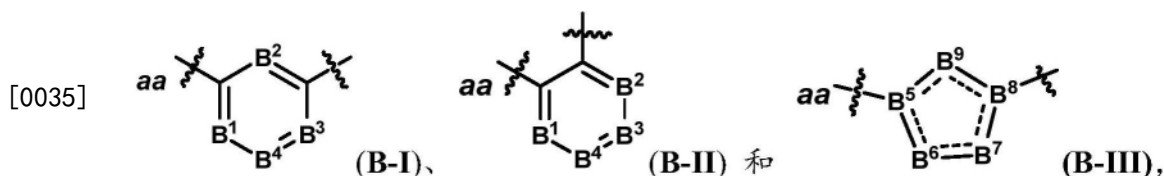
[0030] L^3 选自-O-; -S-; -C($R^a R^a$)-; -N(H)-; -N(C_{1-3} 烷基)-; -C(=O)-; 以及-S(O)₁₋₂-;

[0031] 每次出现的 R^a 独立地选自:氢、卤素、CN、-OH、(C_1 - C_6)烷基、(C_1 - C_3)卤代烷基、(C_3 - C_8)环烷基、(C_1 - C_3)烷氧基和(C_1 - C_3)卤代烷氧基;或

[0032] 一对 R^a 与各自所附接的碳原子一起形成 (C_3-C_8) 环烷基环;或

[0033] 当 W^2 是 CR^{Y2} 并且 L^3 是 $-C(R^aR^a)-$ 时,一个 R^a 与 R^{Y2} 组合以形成在 W^2 与 L^3 之间的双键,其中剩余的 R^a 选自:氢、卤素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_3) 卤代烷基和 (C_3-C_8) 环烷基;

[0034] 环B选自:(B-I)、(B-II)和(B-III):



[0036] 其中aa表示与 L^3 的附接点;

[0037] B^1 、 B^2 和 B^3 和 B^4 中的每一个独立地选自 CR^1 和N;

[0038] B^5 和 B^8 各自独立地选自:C和N,条件是:

[0039] 当 L^3 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(H)-$ 或 $-N(C_{1-3}\text{烷基})-$ 并且环B是(B-III)时,则 B^5 是C,并且当 L^4 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(H)-$ 或 $-N(C_{1-3}\text{烷基})-$ 并且环B是(B-III)时,则 B^8 是C;

[0040] B^6 、 B^7 和 B^9 中的每一个独立地选自O、S、 CR^1 、 NR^N 和N,

[0041] (B-III)中的每个 $\equiv$ 独立地是单键或双键,

[0042] 条件是 B^5 、 B^6 、 B^7 、 B^8 和 B^9 中的至少一个是独立地选择的杂原子, B^5 、 B^6 、 B^7 、 B^8 和 B^9 中的至少一个是C或 CR^1 ,并且包含 B^5 、 B^6 、 B^7 、 B^8 和 B^9 的环是杂芳基;

[0043] 每个 R^1 选自氢、卤素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基; (C_1-C_3) 烷基 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_1-C_3) 烷基(3至5元杂环烷基)和 $-C(O)NR^2R^3$;

[0044] 每个 R^2 和 R^3 独立地选自氢和 (C_1-C_6) 烷基;

[0045] 每个 R^N 选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 $C(=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(O)_2(C_1-C_6)$ 烷基和 $C(=O)O(C_1-C_6)$ 烷基;

[0046] L^4 选自: $-C(R^cR^c)-$; $-O-$; $-S-$; $-N(H)-$; $-N(C_{1-3}\text{烷基})-$; $-C(=O)-$;和 $-S(O)_{1-2}-$,

[0047] L^5 选自:键; $-C(R^cR^c)-$; $-O-$; $-S-$; $-N(H)-$; $-N(C_{1-3}\text{烷基})-$; $-C(=O)-$;和 $-S(O)_{1-2}-$,

[0048] 条件是当 L^4 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(H)-$ 或 $-N(C_{1-3}\text{烷基})-$ 时,则 L^5 是键、 $-C(R^cR^c)-$ 、 $-C(=O)$ 或 $-S(O)_{1-2}-$,并且

[0049] 条件是当 L^5 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(H)-$ 或 $-N(C_{1-3}\text{烷基})-$ 时,则 L^4 是 $-C(R^cR^c)-$ 、 $-C(=O)$ 或 $-S(O)_{1-2}-$,

[0050] 每次出现的 R^c 独立地选自:氢、卤素、CN、 $-OH$ 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_3) 卤代烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基和 (C_1-C_3) 卤代烷氧基;或

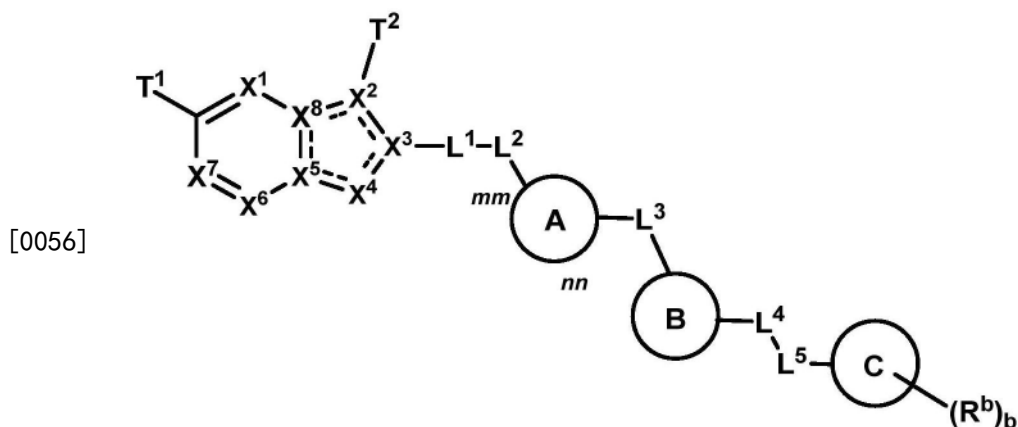
[0051] 一对 R^c 与各自所附接的碳原子一起形成 (C_3-C_8) 环烷基环;

[0052] 环C选自苯基、5至6元杂芳基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_5-C_{10}) 双环烷基、5至10元双环杂芳基、和3至6元杂环烷基;

[0053] 每个 R^b 独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、卤素、 (C_3-C_6) 环烷基和CN;并且

[0054] b是选自0-3的整数。

[0055] 本文还提供了式I的化合物:



[0057] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

[0058] 指示如化合价所允许的任选单键或双键;

[0059] $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7$ 和 X^8 各自独立地选自C、CH和N,条件是 $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7$ 和 X^8 中的至少两个并且不超过四个是N;

[0060] T^1 是 $C(=O)OH, C(=O)NH_2, NHC(=O)-(C_1-C_6)$ 烷基或羧酸生物电子等排体;

[0061] T^2 是氢或任选地被以下取代的 (C_1-C_6) 烷基: (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 硫代烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 $S(O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、3至6元杂环烷基、苯基或5至6元杂芳基,其中所述 (C_3-C_6) 环烷基、3至6元杂环烷基、苯基或5至6元杂芳基各自任选地被1-4个 R^T 取代;

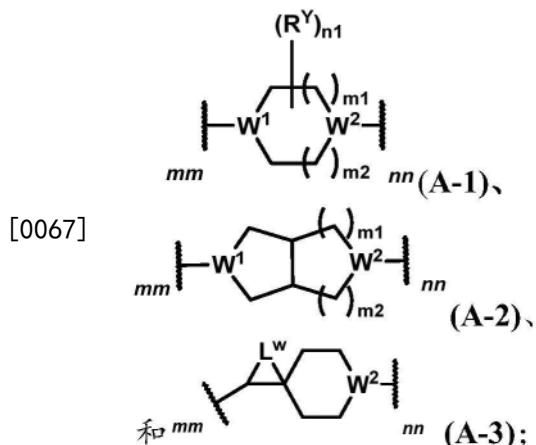
[0062] 每个 R^T 独立地选自OH、SH、CN、 NO_2 、卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 氰基烷基、 (C_1-C_6) 羟烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 (C_3-C_6) 环烷基、氨基、 (C_1-C_6) 烷基氨基、和二 (C_1-C_6) 烷基氨基;

[0063] L^1 是键或任选地被1-3个 R^L 取代的 (C_1-C_3) 亚烷基;

[0064] L^2 是键、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、或 $-NH-$;

[0065] 每个 R^L 独立地选自:卤素、 (C_1-C_3) 烷基和 (C_1-C_3) 卤代烷基;或位于相同或相邻碳原子上的一对 R^L 与各自所附接的一个或多个原子一起形成 (C_3-C_6) 环烷基环;

[0066] 环A选自:(A-1)、(A-2)、(A-3)、 C_6-C_{10} 亚芳基和5-10元杂亚芳基;其中(A-1)、(A-2)和(A-3)中的每一个具有以下示出的式:



[0068] 并且其中mm表示与 L^2 的附接点,并且nn表示与 L^3 的附接点;并且其中所述 C_6-C_{10} 亚

芳基和5-10元杂亚芳基各自任选地被1-4个 R^T 取代,

[0069] n_1 是0、1或2; m_1 和 m_2 独立地是0或1;

[0070] W^1 是 CR^{Y1} 或N,条件是当 L^2 是-O-、-S-或-N(H)-时,则 W^1 是 CR^{Y1} ;

[0071] W^2 是 CR^{Y2} 或N,条件是当 L^3 是-O-、-S-、-N(H)-或-N(C_{1-3} 烷基)-时,则 W^2 是 CR^{Y2} ;

[0072] 另外的条件是当环A是(A-1)并且 m_1 和 m_2 中的至少一个是0时,则 W^1 和 W^2 不同时是N;

[0073] L^w 是(C_1-C_3)亚烷基;

[0074] 每次出现的 R^Y 独立地选自卤素、CN、-OH、氧代基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_3)卤代烷基、(C_1-C_3)烷氧基和(C_1-C_3)卤代烷氧基;

[0075] R^{Y1} 和 R^{Y2} 独立地选自氢、卤素、CN、-OH、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_3)卤代烷基、(C_1-C_3)烷氧基和(C_1-C_3)卤代烷氧基;或

[0076] 当 W^1 是 CR^{Y1} 并且 W^2 是 CR^{Y2} 时,所述 R^{Y1} 和 R^{Y2} 基团一起形成(C_1-C_4)亚烷基,其中所述(C_1-C_4)亚烷基的 CH_2 单元之一任选地被选自O、S、NH和N(C_{1-3} 烷基)的杂原子替代;

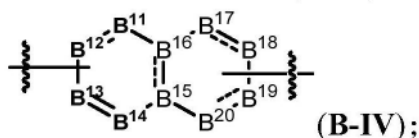
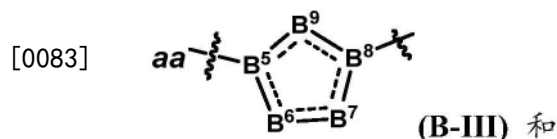
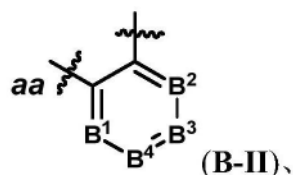
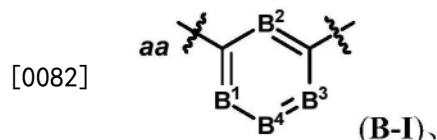
[0077] L^3 选自-O-、-S-、-C(R^aR^a)-、-N(H)-、-N(C_{1-3} 烷基)-、-C(=O)-;以及-S(O)₁₋₂-;

[0078] 每次出现的 R^a 独立地选自:氢、卤素、CN、-OH、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_3)卤代烷基、(C_3-C_8)环烷基、(C_1-C_3)烷氧基和(C_1-C_3)卤代烷氧基;或

[0079] 一对 R^a 与各自所附接的碳原子一起形成(C_3-C_8)环烷基环;或

[0080] 当 W^2 是 CR^{Y2} 并且 L^3 是-C(R^aR^a)-时,一个 R^a 与 R^{Y2} 组合以形成在 W^2 与 L^3 之间的双键,其中剩余的 R^a 选自:氢、卤素、CN、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_3)卤代烷基和(C_3-C_8)环烷基;

[0081] 环B选自:(B-I)、(B-II)和(B-III):



[0084] 其中aa表示与 L^3 的附接点;

[0085] B^1 、 B^2 和 B^3 和 B^4 中的每一个独立地选自 CR^1 和N;

[0086] B^5 和 B^8 各自独立地选自:C和N,条件是:

[0087] 当 L^3 是-O-、-S-、-N(H)-或-N(C_{1-3} 烷基)-并且环B是(B-III)时,则 B^5 是C,并且当 L^4 是-O-、-S-、-N(H)-或-N(C_{1-3} 烷基)-并且环B是(B-III)时,则 B^8 是C;

[0088] B^6 、 B^7 和 B^9 中的每一个独立地选自O、S、 CR^1 、 NR^N 和N,

- [0089] (B-III) 中的每个 ~~====~~ 独立地是单键或双键,
- [0090] 条件是 B^5 、 B^6 、 B^7 、 B^8 和 B^9 中的至少一个是独立地选择的杂原子, B^5 、 B^6 、 B^7 、 B^8 和 B^9 中的至少一个是C或 CR^1 ,并且包含 B^5 、 B^6 、 B^7 、 B^8 和 B^9 的环是杂芳基;
- [0091] B^{11} 、 B^{12} 和 B^{13} 和 B^{14} 中的每一个独立地选自 CR^1 、C和N;
- [0092] B^{15} 和 B^{16} 中的每一个独立地是C或N;
- [0093] B^{17} 和 B^{20} 中的每一个独立地是O、S、C、 CR^1 、 NR^N 或N;
- [0094] B^{18} 和 B^{19} 中的每一个独立地是O、S、C、 CR^1 、 NR^N 、N或不存在,条件是 B^{18} 和 B^{19} 中只有一个可以不存在;
- [0095] (B-IV) 中的每个 ~~====~~ 独立地是单键或双键,
- [0096] 条件是:
- [0097] (B-IV) 中的6元环和5元环都是芳族环,
- [0098] 当 L^3 是-O-、-S-、-N(H)-或-N(C_{1-3} 烷基)-并且环B是(B-IV)时,则直接附接至 L^3 的环B环原子是C,并且
- [0099] 当 L^4 是-O-、-S-、-N(H)-或-N(C_{1-3} 烷基)-并且环B是(B-IV)时,则直接附接至 L^4 的环B环原子是C;
- [0100] 每个 R^1 选自氢、卤素、CN、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基;(C_1-C_3)烷基(C_3-C_6)环烷基、(C_1-C_3)烷基(3至5元杂环烷基)和-C(O) NR^2R^3 ;
- [0101] 每个 R^2 和 R^3 独立地选自氢和(C_1-C_6)烷基;
- [0102] 每个 R^N 选自氢、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、C(=O)(C_1-C_6)烷基、S(O) $_2$ (C_1-C_6)烷基和C(=O)O(C_1-C_6)烷基;
- [0103] L^4 选自:-C(R^cR^c)-;-O-;-S-;-N(H)-;-N(C_{1-3} 烷基)-;-C(=O)-;和-S(O) $_{1-2}$ -;
- [0104] L^5 选自:键;-C(R^cR^c)-;-O-;-S-;-N(H)-;-N(C_{1-3} 烷基)-;-C(=O)-;和-S(O) $_{1-2}$ -;
- [0105] 条件是当 L^4 是-O-、-S-、-N(H)-或-N(C_{1-3} 烷基)-时,则 L^5 是键、-C(R^cR^c)-、-C(=O)或-S(O) $_{1-2}$ -;并且
- [0106] 条件是当 L^5 是-O-、-S-、-N(H)-或-N(C_{1-3} 烷基)-时,则 L^4 是-C(R^cR^c)-、-C(=O)或-S(O) $_{1-2}$ -;
- [0107] 每次出现的 R^c 独立地选自:氢、卤素、CN、-OH、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_3)卤代烷基、(C_3-C_6)环烷基、(C_1-C_3)烷氧基和(C_1-C_3)卤代烷氧基;或
- [0108] 一对 R^c 与各自所附接的碳原子一起形成(C_3-C_8)环烷基环;
- [0109] 环C选自苯基、5至6元杂芳基、(C_3-C_6)环烷基、(C_5-C_{10})双环烷基、5至10元双环杂芳基、和3至6元杂环烷基;
- [0110] 每个 R^b 独立地选自(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、卤素、(C_3-C_6)环烷基和CN;并且
- [0111] b是选自0-3的整数。
- [0112] 本文还提供了药物组合物,所述药物组合物包含式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物及药学上可接受的赋形剂。
- [0113] 本文还提供了用于治疗有需要的患者的2型糖尿病的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其药物组合物。
- [0114] 本文还提供了用于治疗患者的2型糖尿病的方法,所述方法包括向被鉴定或诊断

为患有2型糖尿病的患者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其药物组合物。

[0115] 本文还提供了用于治疗患者的糖尿病的方法,所述方法包括确定所述患者患有2型糖尿病;以及向所述患者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其药物组合物。在一些实施方案中,确定所述患者患有2型糖尿病的步骤包括进行测定以确定来自所述患者的样品中分析物的水平,其中所述分析物选自血红蛋白A1c (HbA1c)、空腹血浆葡萄糖、非空腹血浆葡萄糖或其任何组合。在一些实施方案中,HbA1c的水平大于或约为6.5%。在一些实施方案中,空腹血浆葡萄糖的水平大于或约为126mg/dL。在一些实施方案中,非空腹血浆葡萄糖的水平大于或约为200mg/dL。

[0116] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括从患者获得样品。在一些实施方案中,样品是体液样品。在一些实施方案中,所述患者为约40岁至约70岁且超重或肥胖。在一些实施方案中,患者的身体质量指数(BMI)大于或约为22kg/m²。在一些实施方案中,患者的BMI大于或约为30kg/m²。

[0117] 在一些实施方案中,所述用于治疗2型糖尿病的方法包括降低空腹血浆葡萄糖水平。在一些实施方案中,空腹血浆葡萄糖水平降低至约或低于100mg/dL。

[0118] 在一些实施方案中,2型糖尿病的治疗包括降低HbA1c水平。在一些实施方案中,HbA1c水平降低至约或低于5.7%。

[0119] 在一些实施方案中,所述用于治疗2型糖尿病的方法包括降低胰高血糖素水平。

[0120] 在一些实施方案中,所述用于治疗2型糖尿病的方法包括降低胰岛素水平。

[0121] 在一些实施方案中,所述用于治疗2型糖尿病的方法包括降低BMI。在一些实施方案中,BMI降低至约或低于25kg/m²。

[0122] 在一些实施方案中,口服施用式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或其药物组合物。

[0123] 在一些实施方案中,2型糖尿病的治疗方法进一步包括向所述患者施用另外的疗法或治疗剂。在一些实施方案中,所述另外的疗法或治疗剂选自抗糖尿病药剂、抗肥胖药剂、GLP-1受体激动剂、治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的药剂、止吐剂、胃电刺激、饮食监测、体能活动或其任何组合。在一些实施方案中,所述抗糖尿病药剂选自双胍、磺酰脲、格列扎、噻唑烷二酮、二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂、美格列奈、钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂、格列酮、GRP40激动剂、葡萄糖依赖性促胰岛素肽(GIP)、胰岛素或胰岛素类似物、 α 葡萄糖苷酶抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白1(SGLT1)抑制剂或其任何组合。在一些实施方案中,双胍是二甲双胍。在一些实施方案中,所述抗肥胖药剂选自神经肽Y受体2型(NPYR2)激动剂、NPYR1或NPYR5拮抗剂、人前胰岛肽(HIP)、大麻素受体1型(CB1R)拮抗剂、脂肪酶抑制剂、黑皮质素受体4激动剂、类法尼醇X受体(FXR)激动剂、芬特明、唑尼沙胺、去甲肾上腺素/多巴胺再摄取抑制剂、GDF-15类似物、阿片样物质受体拮抗剂、胆囊收缩素激动剂、血清素能药剂、甲硫氨酸氨基肽酶2(MetAP2)抑制剂、二乙胺苯丙酮、苯甲曲秦、苄非他明、纤维母细胞生长因子受体(FGFR)调节剂、AMP激活蛋白激酶(AMPK)激活剂或其任何组合。在一些实施方案中,所述GLP-1受体激动剂选自利拉鲁肽、艾塞那肽、杜拉鲁肽、阿必鲁肽、他司鲁肽、利西那肽、索马鲁肽或其任何组合。在一些实施方案中,所述治疗NASH的药剂选自FXR激动剂、PF-05221304、合成脂肪酸-胆汁缀合物、抗赖氨酰氧化酶同源物2(LOXL2)单克隆抗体、

半胱天冬酶抑制剂、MAPK5抑制剂、半乳糖凝集素3抑制剂、纤维母细胞生长因子21 (FGF21) 激动剂、烟酸类似物、白三烯D4 (LTD4) 受体拮抗剂、乙酰辅酶A羧化酶 (ACC) 抑制剂、己酮糖激酶 (KHK) 抑制剂、回肠胆汁酸转运蛋白 (IBAT) 抑制剂、细胞凋亡信号调节激酶1 (ASK1) 抑制剂或其任何组合。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或其药物组合物和所述另外的治疗剂以单独剂量按任何次序依序施用。

[0124] 本文还提供了用于调节需要这种调节的患者中的胰岛素水平的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其药物组合物。在一些实施方案中,所述调节导致胰岛素水平增加。

[0125] 本文还提供了用于调节需要这种调节的患者中的葡萄糖水平的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其药物组合物。在一些实施方案中,所述调节导致葡萄糖水平降低。

[0126] 本文还提供了用于治疗GLP-1相关疾病、障碍或病症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其药物组合物。在一些实施方案中,所述疾病、障碍或病症选自1型糖尿病、2型糖尿病、早发2型糖尿病、特发性1型糖尿病 (1b型)、青年发病型非典型糖尿病 (YOAD)、青少年的成人发病型糖尿病 (MODY)、成人隐匿性自身免疫性糖尿病 (LADA)、肥胖症、使用其他药剂引起的体重增加、痛风、过度嗜糖、高甘油三酯血症、血脂异常、营养不良有关的糖尿病、妊娠期糖尿病、肾脏疾病、脂肪细胞功能障碍、睡眠呼吸暂停、内脏脂肪沉积、进食障碍、心血管疾病、充血性心力衰竭、心肌梗塞、左心室肥大、外周动脉疾病、中风、出血性中风、缺血性中风、短暂性脑缺血发作、动脉粥样硬化性心血管疾病、创伤性脑损伤、外周血管疾病、内皮细胞功能障碍、血管顺应性受损、血管再狭窄、血栓形成、高血压、肺性高血压、血管成形术后再狭窄、间歇性跛行、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抵抗、肝脏胰岛素抵抗、酒精使用障碍、慢性肾衰竭、代谢综合征、X综合征、戒烟、经前综合征、心绞痛、糖尿病性肾病、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、黄斑变性、白内障、肾小球硬化症、关节炎、骨质疏松、成瘾治疗、可卡因依赖、双相障碍/重度抑郁症、皮肤及结缔组织障碍、足部溃疡、银屑病、原发性烦渴、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)、溃疡性结肠炎、炎性肠病、结肠炎、肠易激综合征、克罗恩病、短肠综合征、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、认知受损、精神分裂症、多囊卵巢综合征 (PCOS) 或其任何组合。在一些实施方案中,所述疾病、障碍或病症选自2型糖尿病、早发2型糖尿病、肥胖症、使用其他药剂引起的体重增加、痛风、过度嗜糖、高甘油三酯血症、血脂异常、妊娠期糖尿病、肾脏疾病、脂肪细胞功能障碍、睡眠呼吸暂停、内脏脂肪沉积、进食障碍、心血管疾病、充血性心力衰竭、心肌梗塞、左心室肥大、外周动脉疾病、中风、出血性中风、缺血性中风、短暂性脑缺血发作、动脉粥样硬化性心血管疾病、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抵抗、肝脏胰岛素抵抗、酒精使用障碍、慢性肾衰竭、代谢综合征、X综合征、戒烟、经前综合征、心绞痛、糖尿病性肾病、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、双相障碍/重度抑郁症、皮肤及结缔组织障碍、足部溃疡、银屑病、原发性烦渴、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)、短肠综合征、帕金森氏病、多囊卵巢综合征 (PCOS) 或其任何组合。在一些实施方案中,所述疾病、障碍或病症包括但不限于2型糖尿病、早发2型糖尿病、肥胖症、使用其他药剂

引起的体重增加、痛风、过度嗜糖、高甘油三酯血症、血脂异常、妊娠期糖尿病、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪沉积、心肌梗塞、外周动脉疾病、中风、短暂性脑缺血发作、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抵抗、肝脏胰岛素抵抗、慢性肾衰竭、X综合征、心绞痛、糖尿病性肾病、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、皮肤及结缔组织障碍、足部溃疡或其任何组合。

[0127] 本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请都通过引用并入本文，其程度就像明确且单独地指示将每个单独的出版物、专利或专利申请通过引用并入一样。就通过引用并入的出版物和专利或专利申请与说明书中包括的公开内容相矛盾而言，说明书旨在取代和/或优先于任何这种矛盾的材料。

[0128] 由以下实施方式和附图以及权利要求书，本发明的其他特征和优点将是明显的。

具体实施方式

[0129] 本文提供了杂环GLP-1激动剂，其用于管理T2DM以及其他病症，其中GLP-1活性的激活是有用的。

[0130] 定义

[0131] 当值被描述为范围时，应当理解，这种公开包括在这种范围内的所有可能的子范围的公开，以及落入这种范围内的特定数值，而不管是否明确说明了特定数值或特定子范围。

[0132] 如本文所用，术语“卤代基”或“卤素”意指-F(有时在本文中称为“氟(fluoro)”或“氟(fluoros)”)、-Cl(有时在本文中称为“氯(chloro)”或“氯(chloros)”)、-Br(有时在本文中称为“溴(bromo)”或“溴(bromos)”)以及-I(有时在本文中称为“碘(iodo)”或“碘(iodos)”)。

[0133] 如本文所用，术语“烷基”是指含有指示数量碳原子的饱和直链或支链单价烃基。例如，“(C₁-C₆) 烷基”是指具有一至六个碳原子的饱和直链或支链单价烃基。烷基的非限制性例子包括甲基、乙基、1-丙基、异丙基、1-丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、2-甲基-2-丙基、戊基、新戊基和己基。

[0134] 如本文所用，术语“亚烷基”是指含有指示数量碳原子的二价烷基。例如，“(C₁-C₃) 亚烷基”是指具有三个碳原子的二价烷基(例如，-CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH₂CH₂-、或-CH₂CH₂CH₂-)。类似地，术语“亚环烷基”、“杂亚环烷基”、“亚芳基”和“杂亚芳基”分别意指二价环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0135] 如本文所用，术语“烯基”是指含有指示数量碳原子的直链或支链单不饱和烃链。例如，“(C₂-C₆) 烯基”是指具有二至六个碳原子的直链或支链单不饱和烃链。烯基的非限制性例子包括乙烯基、丙烯基、丁烯基或戊烯基。

[0136] 如本文所用，术语“炔基”是指含有指示数量碳原子的直链或支链二不饱和烃链。例如，“(C₂-C₆) 炔基”是指具有二至六个碳原子的直链或支链二不饱和烃链。炔基的非限制性例子包括乙炔基、丙炔基、丁炔基或戊炔基。

[0137] 如本文所用，术语“环烷基”是指含有指示数量碳原子的饱和或部分不饱和环烃。例如，“(C₃-C₆) 环烷基”是指具有三至六个环碳原子的饱和或部分不饱和环烃。环烷基的非限制性例子包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。环烷基可以是部分不饱和的。部分不饱

和环烷基的非限制性例子包括环己烯基、环戊烯基、环庚烯基、环辛烯基等。环烷基可以包括多个稠合环和/或桥接环。稠合/桥接环烷基的非限制性例子包括双环[1.1.0]丁烷、双环[2.1.0]戊烷、双环[1.1.1]戊烷、双环[3.1.0]己烷、双环[2.1.1]己烷、双环[3.2.0]庚烷、双环[4.1.0]庚烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[3.1.1]庚烷、双环[4.2.0]辛烷、双环[3.2.1]辛烷、双环[2.2.2]辛烷等。环烷基还包括螺环(例如,螺环双环,其中两个环仅经由一个原子连接)。螺环烷基的非限制性例子包括螺[2.2]戊烷、螺[2.5]辛烷、螺[3.5]壬烷、螺[3.5]壬烷、螺[3.5]壬烷、螺[4.4]壬烷、螺[2.6]壬烷、螺[4.5]癸烷、螺[3.6]癸烷、螺[5.5]十一烷等。

[0138] 如本文所用,术语“杂环烷基”是指含有所指示数量的环原子的单环、双环、三环或多环非芳族环体系(例如3-8元单环、8-12元双环或11-14元三环环体系),若为单环,则其具有1-3个杂原子;若为双环,则其具有1-6个杂原子,或若为三环或多环,则其具有1-9个杂原子,所述杂原子选自O、N、S或S(O)₁₋₂(例如碳原子,以及在单环、双环或三环情况下分别具有1-3个、1-6个或1-9个N、O或S的杂原子),其中每个环的0、1、2或3个原子可被取代基取代。杂环烷基的例子包括哌嗪基、吡咯烷基、二噁烷基、吗啉基、四氢呋喃基等。杂环烷基可以是部分不饱和的。部分不饱和杂环烷基的非限制性例子包括二氢吡咯基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢呋喃基、二氢吡喃基等。杂环烷基可以包括多个稠合环和桥接环。稠合/桥接杂环基的非限制性例子包括:2-氮杂双环[1.1.0]丁烷、2-氮杂双环[2.1.0]戊烷、2-氮杂双环[1.1.1]戊烷、3-氮杂双环[3.1.0]己烷、5-氮杂双环[2.1.1]己烷、3-氮杂双环[3.2.0]庚烷、八氢环戊烯并[c]吡咯、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷、7-氮杂双环[2.2.1]庚烷、6-氮杂双环[3.1.1]庚烷、7-氮杂双环[4.2.0]辛烷、2-氮杂双环[2.2.2]辛烷、3-氮杂双环[3.2.1]辛烷、2-氧杂双环[1.1.0]丁烷、2-氧杂双环[2.1.0]戊烷、2-氧杂双环[1.1.1]戊烷、3-氧杂双环[3.1.0]己烷、5-氧杂双环[2.1.1]己烷、3-氧杂双环[3.2.0]庚烷、3-氧杂双环[4.1.0]庚烷、7-氧杂双环[2.2.1]庚烷、6-氧杂双环[3.1.1]庚烷、7-氧杂双环[4.2.0]辛烷、2-氧杂双环[2.2.2]辛烷、3-氧杂双环[3.2.1]辛烷等。杂环烷基还包括螺环(例如,螺环双环,其中两个环仅经由一个原子连接)。螺环杂环烷基的非限制性例子包括2-氮杂螺[2.2]戊烷、4-氮杂螺[2.5]辛烷、1-氮杂螺[3.5]壬烷、2-氮杂螺[3.5]壬烷、7-氮杂螺[3.5]壬烷、2-氮杂螺[4.4]壬烷、6-氮杂螺[2.6]壬烷、1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷、7-氮杂螺[4.5]癸烷、2,5-二氮杂螺[3.6]癸烷、3-氮杂螺[5.5]十一烷、2-氧杂螺[2.2]戊烷、4-氧杂螺[2.5]辛烷、1-氧杂螺[3.5]壬烷、2-氧杂螺[3.5]壬烷、7-氧杂螺[3.5]壬烷、2-氧杂螺[4.4]壬烷、6-氧杂螺[2.6]壬烷、1,7-二氧杂螺[4.5]癸烷、2,5-二氧杂螺[3.6]癸烷、1-氧杂螺[5.5]十一烷、3-氧杂螺[5.5]十一烷、3-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷等。

[0139] 如本文所用,术语“芳基”是指含有指示数量碳原子的单环、双环、三环或多环烃基,其中体系中的至少一个环为芳族的(例如,C₆单环、C₁₀双环或C₁₄三环芳族环体系)。芳基的例子包括苯基、萘基、四氢萘基等。

[0140] 如本文所用,术语“杂芳基”是指具有指示数量环原子(例如,5-6个环原子;例如,5、6、9、10或14个环原子)并且在环阵列中共用6、10或14个 π 电子的单环、双环、三环或多环基团;其中体系中的至少一个环是芳族的(但未必是含有杂原子的环,例如四氢异喹啉基,例如四氢喹啉基),并且体系中的至少一个环含有一个或多个独立地选自N、O和S的杂原子。杂芳基可以未经取代或被一个或多个取代基取代。杂芳基的例子包括噻吩基、吡啶基、呋喃

基、噁唑基、噁二唑基、吡咯基、咪唑基、三唑基、硫代二唑基、吡唑基、异噁唑基、噻二唑基、吡喃基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、噻唑基苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并三唑基、噌啉基、吲唑基、吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、茶啉基、嘌呤基、噻吩并吡啶基、吡啶并[2,3-d]嘧啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹唑啉基、喹啉基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、吡唑并[3,4-c]吡啶基、吡唑并[4,3-c]吡啶、吡唑并[4,3-b]吡啶基、四唑基、色烷、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯、2,3-二氢苯并呋喃、四氢喹啉、2,3-二氢苯并[b][1,4]氧硫杂环己二烯、异吲哚啉等。

[0141] 如本文所用,术语“卤代烷基”是指如本文定义的烷基,其中一个或多个氢原子经一个或多个卤素原子替代。非限制性例子包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、氯甲基、二氯甲基、氯乙基、三氯乙基、溴甲基和碘甲基。

[0142] 如本文所用,术语“烷氧基”是指-O-烷基,其中所述基团在氧原子上。例如,“C₁₋₆烷氧基”是指-O-(C₁₋₆烷基)基团,其中所述基团在氧原子上。烷氧基的例子包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基和叔丁氧基。因此,如本文所用,术语“卤代烷氧基”是指-O-卤代烷基,其中所述基团在氧原子上。

[0143] 如本文所用,“”指示如价数所允许的任选单键或双键。如本文所用,“”指示与母分子的附接点。

[0144] 如本文中所用,术语“化合物”意在包括所描绘结构的所有立体异构体、几何异构体、互变异构体和同位素。除非另外说明,否则本文中通过名称或结构鉴定为一种特定互变异构体形式的化合物旨在包括其他互变异构体形式。

[0145] 如本文所用,当环被描述为“芳族的”时,这意指所述环具有连续的离域的 π 电子体系。典型地,平面外 π 电子的数量对应于休克尔规则(Hückel rule) ($4n+2$)。此类环的例子包括:苯、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、吡啶酮、吡咯、吡唑、噁唑、噻唑、异噁唑、异噻唑等。当将包含至少两个环的环体系被描述为“芳族”时,其意指该环体系包含一个或多个芳环。因此,当将包含至少两个环的环体系被描述为“非芳族”时,所述环体系的组成环都不是芳族的。

[0146] 如本文所用,当环被描述为“部分不饱和的”时,这意指所述环具有一个或多个另外的不饱和度(除了归因于环本身的不饱和度;例如,组成环原子之间的一个或多个双键),条件是所述环不是芳族的。此类环的例子包括:环戊烯、环己烯、环庚烯、二氢吡啶、四氢吡啶、二氢吡咯、二氢呋喃、二氢噻吩等。当包含至少两个环的环体系被描述为“部分不饱和的”时,这意指所述环体系包含一个或多个部分不饱和的环,条件是所述环体系的组成环都不是芳族的。

[0147] 如本文所用,术语“羧酸生物电子等排体”意指具有化学和物理相似性并且产生与羧酸广泛相似的生物特性的基团(参见Lipinski, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1986, 21, 第283页“Bioisosterism In Drug Design”; Yun, Hwahak Sekye, 1993, 33, 第576-579页“Application Of Bioisosterism To New Drug Design”; Zhao, Huaxue Tongbao, 1995, 第34-38 25页“Bioisosteric Replacement And Development Of Lead Compounds In Drug Design”; Graham, Theochem, 1995, 343, 第105-109页“Theoretical Studies Applied To Drug Design: ab initio Electronic Distributions In Bioisosteres”)。合适的羧酸生物电子等排体的例子包括:磺基、膦酰基、烷基磺酰基氨基甲酰基、四唑基、芳基磺酰基氨基甲酰基、杂芳基磺酰基氨基甲酰基、N-

甲氧基氨基甲酰基、3-羟基-3-环丁烯-1,2-二酮、3,5-二氧代-1,2,4-噁二唑烷基或杂环酚,诸如3-羟基异噁唑基和3-羟基-1-甲基吡唑基。

[0148] 如本文所用,术语“互变异构体”是指这样的化合物,其结构在原子排列方面明显不同,但以容易且快速平衡方式存在,并且应当理解,本文提供的化合物可以描绘为不同互变异构体,并且当化合物具有互变异构形式时,所有互变异构形式都旨在落入本发明的范围内,并且化合物命名不排除任何互变异构体。

[0149] 如本文所用,术语“GLP-1R”或“GLP-1受体”意在包括但不限于核酸、多核苷酸、寡核苷酸、正义和反义多核苷酸链、互补序列、肽、多肽、蛋白质、同源物、和/或直系同源GLP-1R分子、同种型、前驱体、突变体、变体、衍生物、剪接变体、等位基因、不同物种以及其活性片段。

[0150] 如本文所用,术语“GLP-1相关疾病”意在包括但不限于所有这样的疾病、障碍或病症,其中胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体信号传导调节的可以改变疾病、障碍或病症的病理和/或症状和/或进展。

[0151] 如本文所用,术语“GLP-1激动剂”或“GLP-1RA”是指胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体的激动剂。GLP-1RA增强葡萄糖依赖性胰岛素分泌;在空腹和餐后两种状态下抑制不适当升高的胰高血糖素水平;以及缓慢胃排空。Karla等人,Glucagon-like peptide-1receptor agonists in the treatment of type 2diabetes:Past,present,and future,Indian JEndocrinol Metab.2016年3-4月;20(2):254-267。GLP-1RA已显示可治疗2型糖尿病。GLP-1RA的例子包括但不限于阿必鲁肽(TANZEUM®)、杜拉鲁肽(LY2189265, TRULICITY®)、依培那肽(efpeglenatide)、艾塞那肽(BYETTA®, BYDUREON®, 毒蜥外泌肽(Exendin)-4)、利拉鲁肽(VICTOZA®, NN2211)、利西那肽(LYXUMIA®)、索马鲁肽(OZEMPIC®)、替尔泊肽(tirzepatide)、ZP2929、NNC0113-0987、BPI-3016和TT401。还参见例如以下美国专利号中所述另外的GLP-1受体激动剂:10,370,426;10,308,700;10,259,823;10,208,019;9,920,106;9,839,664;8,129,343;8,536,122;7,919,598;6,414,126;6,628,343;以及RE45313。

[0152] 如本文所用,术语“药学上可接受的”指示化合物或其盐或组合物在化学上和/或毒理学上与包含配制品的其他成分和/或用其治疗的患者相容。

[0153] 如本文所用,术语“治疗性化合物”意在包括但不限于所有式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中任一个的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物)以及其中式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中任一个的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物)是组合物组分的所有组合物(例如,药物组合物)。

[0154] 术语“施用(administration)”或“施用(administering)”是指将一定剂量的化合物或药物组合物给与脊椎动物或无脊椎动物(包括哺乳动物、鸟、鱼或两栖动物)的方法。施用方法可以根据各种因素而变,例如药物组合物的组分、疾病的位点以及疾病的严重程度。

[0155] 如本文所用,术语“有效量”或“有效剂量”或“药学上有效量”或“治疗有效量”是指所施用的足够的化学实体(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中任一个的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物))的量,其将在一定程度上缓解所治疗的疾病或病症的一或多种症状,并且可以包括治愈疾病。“治愈”意指活动

性疾病的症状被消除。结果包括疾病的体征、症状或原因的减少和/或减轻或生物系统的任何其他希望的变化。例如,针对治疗用途的“有效量”是提供临床上显著的疾病症状减少所需的包含如本文公开的化合物的组合物的量。在任何单独情况下的适当“有效”量是使用任何合适技术确定的,诸如剂量递增研究。在一些实施方案中,如本文提供的化合物的“治疗有效量”是指作为单药疗法或组合疗法有效的化合物的量。

[0156] 术语“赋形剂”或“药学上可接受的赋形剂”意指药学上可接受的材料、组合物或媒介物,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、载体、溶剂或包囊材料。在一些实施方案中,各组分在与药物配制品的其他成分相容并且适用于与人和动物的组织或器官接触而无过度毒性、刺激、过敏反应、免疫原性或其他问题或并发症,与合理的益处/风险比相称的意义上是“药学上可接受的”。参见例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版;Lippincott Williams&Wilkins:Philadelphia,PA,2005;Handbook of Pharmaceutical Excipients,第6版;Rowe等人编;The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association:2009;Handbook of Pharmaceutical Additives,第3版;Ash和Ash编;Gower Publishing Company:2007;Pharmaceutical Preformulation and Formulation,第2版;Gibson编;CRC Press LLC:Boca Raton,FL,2009。

[0157] 术语“药物组合物”是指如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中的任一个的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物)与其他化学组分(在本文中统称为“赋形剂”) (诸如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、助悬剂和/或增稠剂)的混合物。药物组合物有助于将化合物施用于生物体。本领域中存在多种施用化合物的技术,包括但不限于直肠、口服、静脉内、气雾剂、肠胃外、眼部、肺部和外用施用。

[0158] 在治疗疾病、障碍或病症的上下文中,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”意在包括缓解或根除障碍、疾病或病症或与所述障碍、疾病或病症相关的一种或多种症状;或减缓疾病、障碍或病症或其一种或多种症状的进展、扩散或恶化。

[0159] 如本文所用,术语“预防”是完全或部分预防如本文所述的疾病或病症或其症状的发作、复发或扩散。

[0160] 如本文使用,术语“受试者”、“患者”或“个体”可互换使用并且是指任何动物,包括哺乳动物,诸如小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔、犬、猫、猪、牛、绵羊、马、灵长类动物和人。在一些实施方案中,术语是指希望或需要诊断、预后或疗法的受试者,特别是指哺乳动物受试者。在一些实施方案中,患者是人。在一些实施方案中,受试者已经历和/或展现出待治疗和/或预防的疾病、障碍或病症的至少一种症状。

[0161] 术语“治疗方案”和“给药方案”可互换地使用以指代本发明的组合中每种治疗剂的施用剂量和时间。

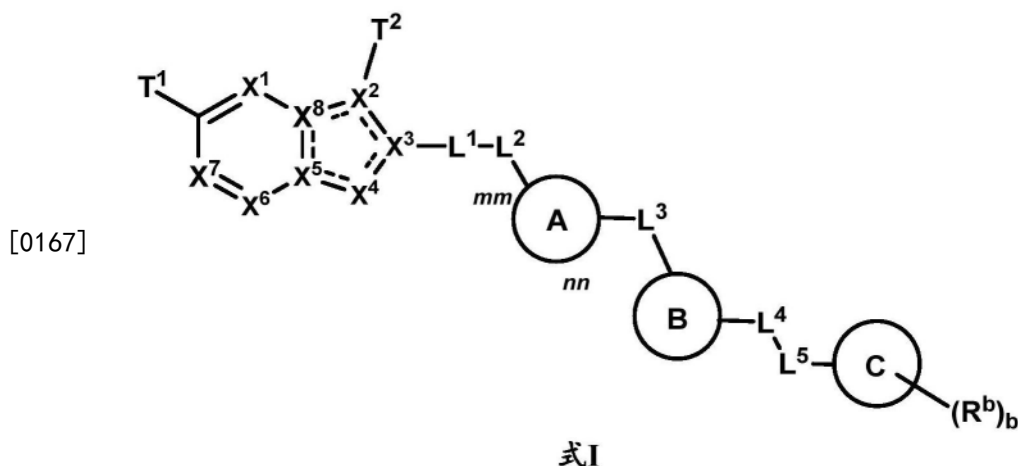
[0162] 如本文所用,术语“药物组合”是指由多于一种活性成分的混合或组合产生的药物治疗,并且包括活性成分的固定组合和非固定组合两者。

[0163] 如本文所用,术语“组合疗法”是指两种不同治疗活性剂(即,组合的组分或组合配偶物)的给药方案,其中治疗活性剂以医护人员规定的方式或根据如本文定义的管理机构一起或分开施用。

[0164] 如本文所用,术语“调节”是指调控或调整(例如,增加或减少),并且可以包括例如激动作用、部分激动作用或拮抗作用。

[0165] 化合物

[0166] 因此,本文提供了式I的化合物:



[0168] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

[0169] --- 指示如化合价所允许的任选单键或双键;

[0170] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 和 X^8 各自独立地选自C、CH和N,条件是 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 和 X^8 中的至少两个并且不超过四个是N;

[0171] T^1 是C(=O)OH或羧酸生物电子等排体;

[0172] T^2 是氢或任选地被以下取代的(C_1 - C_6)烷基:(C_1 - C_6)烷氧基、(C_1 - C_6)硫代烷氧基、(C_1 - C_6)卤代烷氧基、S(O)₂(C_1 - C_6 烷基)、(C_3 - C_6)环烷基、3至6元杂环烷基、苯基或5至6元杂芳基,其中所述(C_3 - C_6)环烷基、3至6元杂环烷基、苯基或5至6元杂芳基各自任选地被1-4个 R^T 取代;

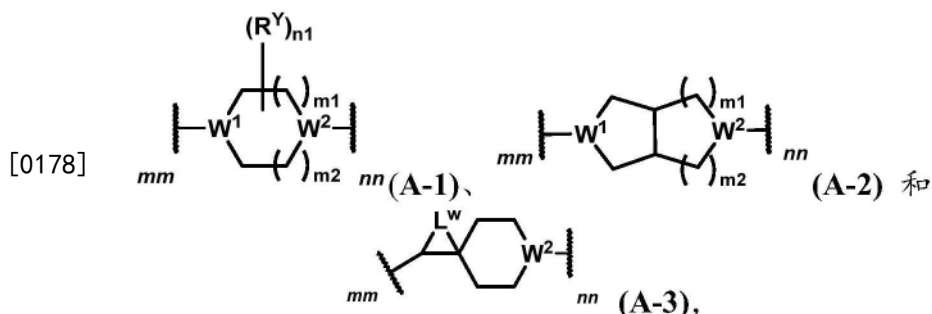
[0173] 每个 R^T 独立地选自OH、SH、CN、NO₂、卤素、(C_1 - C_6)烷基、(C_2 - C_6)烯基、(C_2 - C_6)炔基、(C_1 - C_6)卤代烷基、(C_1 - C_6)氰基烷基、(C_1 - C_6)羟烷基、(C_1 - C_6)烷氧基、(C_1 - C_6)卤代烷氧基、(C_3 - C_6)环烷基、氨基、(C_1 - C_6)烷基氨基、和二(C_1 - C_6)烷基氨基;

[0174] L^1 是键或任选地被1-3个 R^L 取代的(C_1 - C_3)亚烷基;

[0175] L^2 是键、-O-、-S(O)₀₋₂-、或-NH-;

[0176] 每个 R^L 独立地选自:卤素、(C_1 - C_3)烷基和(C_1 - C_3)卤代烷基;或位于相同或相邻碳原子上的一对 R^L 与各自所附接的一个或多个原子一起形成(C_3 - C_6)环烷基环;

[0177] 环A选自(A-1)、(A-2)和(A-3):

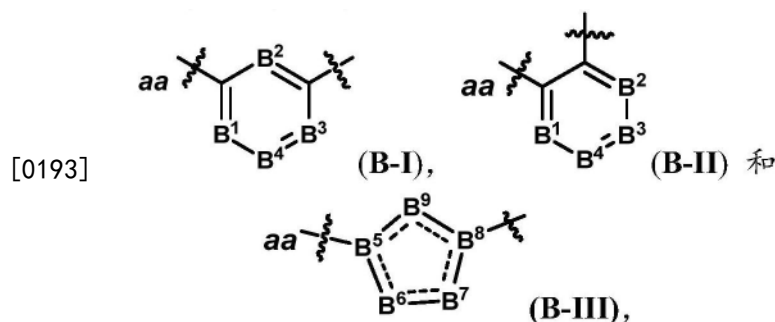


[0179] 其中mm表示与 L^2 的附接点,并且nn表示与 L^3 的附接点;

[0180] n1是0、1或2;m1和m2独立地是0或1;

[0181] W^1 是 CR^{Y1} 或N,条件是当 L^2 是-O-、-S-或-N(H)-时,则 W^1 是 CR^{Y1} ;

- [0182] W^2 是 CR^{Y2} 或N,条件是当 L^3 是-O-、-S-、-N(H)-或-N(C_{1-3} 烷基)-时,则 W^2 是 CR^{Y2} ;
- [0183] 另外的条件是当环A是(A-1)并且 m_1 和 m_2 中的至少一个是0时,则 W^1 和 W^2 不同时是N;
- [0184] L^w 是(C_1-C_3)亚烷基;
- [0185] 每次出现的 R^Y 独立地选自卤素、CN、-OH、氧代基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_3)卤代烷基、(C_1-C_3)烷氧基和(C_1-C_3)卤代烷氧基;
- [0186] R^{Y1} 和 R^{Y2} 独立地选自氢、卤素、CN、-OH、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_3)卤代烷基、(C_1-C_3)烷氧基和(C_1-C_3)卤代烷氧基;或
- [0187] 当 W^1 是 CR^{Y1} 并且 W^2 是 CR^{Y2} 时,所述 R^{Y1} 和 R^{Y2} 基团一起形成(C_1-C_4)亚烷基,其中所述(C_1-C_4)亚烷基的 CH_2 单元之一任选地被选自O、S、NH和N(C_{1-3})烷基的杂原子替代;
- [0188] L^3 选自-O-; -S-; -C(R^aR^a)-; -N(H)-; -N(C_{1-3} 烷基)-; -C(=O)-; 以及-S(O) $_{1-2}$ -;
- [0189] 每次出现的 R^a 独立地选自:氢、卤素、CN、-OH、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_3)卤代烷基、(C_3-C_8)环烷基、(C_1-C_3)烷氧基和(C_1-C_3)卤代烷氧基;或
- [0190] 一对 R^a 与各自所附接的碳原子一起形成(C_3-C_8)环烷基环;或
- [0191] 当 W^2 是 CR^{Y2} 并且 L^3 是-C(R^aR^a)-时,一个 R^a 与 R^{Y2} 组合以形成在 W^2 与 L^3 之间的双键,其中剩余的 R^a 选自:氢、卤素、CN、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_3)卤代烷基和(C_3-C_8)环烷基;
- [0192] 环B选自:(B-I)、(B-II)和(B-III):



- [0194] 其中aa表示与 L^3 的附接点;
- [0195] B^1 、 B^2 和 B^3 和 B^4 中的每一个独立地选自 CR^1 和N;
- [0196] B^5 和 B^8 各自独立地选自:C和N,条件是:
- [0197] 当 L^3 是-O-、-S-、-N(H)-或-N(C_{1-3} 烷基)-并且环B是(B-III)时,则 B^5 是C,并且
- [0198] 当 L^4 是-O-、-S-、-N(H)-或-N(C_{1-3} 烷基)-并且环B是(B-III)时,则 B^8 是C;
- [0199] B^6 、 B^7 和 B^9 中的每一个独立地选自O、S、 CR^1 、 NR^N 和N,
- [0200] (B-III)中的每个~~键~~独立地是单键或双键,
- [0201] 条件是 B^5 、 B^6 、 B^7 、 B^8 和 B^9 中的至少一个是独立地选择的杂原子, B^5 、 B^6 、 B^7 、 B^8 和 B^9 中的至少一个是C或 CR^1 ,并且包含 B^5 、 B^6 、 B^7 、 B^8 和 B^9 的环是杂芳基;
- [0202] 每个 R^1 选自氢、卤素、CN、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基; (C_1-C_3)烷基 (C_3-C_6)环烷基、(C_1-C_3)烷基 (3至5元杂环烷基) 和-C(O) NR^2R^3 ;
- [0203] 每个 R^2 和 R^3 独立地选自氢和(C_1-C_6)烷基;
- [0204] 每个 R^N 选自氢、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、C(=O) (C_1-C_6)烷基、S(O) $_2$ (C_1-C_6)烷基和C(=O)O(C_1-C_6)烷基;
- [0205] L^4 选自:-C(R^cR^c)-; -O-; -S-; -N(H)-; -N(C_{1-3} 烷基)-; -C(=O)-; 和-S(O) $_{1-2}$ -;
- [0206] L^5 选自:键;-C(R^cR^c)-; -O-; -S-; -N(H)-; -N(C_{1-3} 烷基)-; -C(=O)-; 和-S(O) $_{1-2}$ -;

[0207] 条件是当 L^4 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(H)-$ 或 $-N(C_{1-3}\text{烷基})-$ 时,则 L^5 是键、 $-C(R^cR^c)-$ 、 $-C(=O)$ 或 $-S(O)_{1-2}-$,并且

[0208] 条件是当 L^5 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(H)-$ 或 $-N(C_{1-3}\text{烷基})-$ 时,则 L^4 是 $-C(R^cR^c)-$ 、 $-C(=O)$ 或 $-S(O)_{1-2}-$,

[0209] 每次出现的 R^c 独立地选自:氢、卤素、 CN 、 $-OH$ 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_3) 卤代烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基和 (C_1-C_3) 卤代烷氧基;或

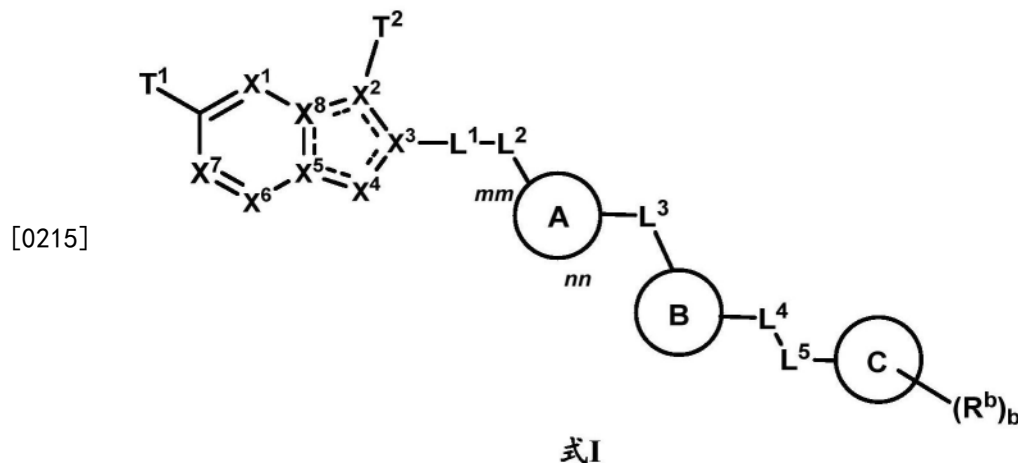
[0210] 一对 R^c 与各自所附接的碳原子一起形成 (C_3-C_8) 环烷基环;

[0211] 环 C 选自苯基、5至6元杂芳基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_5-C_{10}) 双环烷基、5至10元双环杂芳基、和3至6元杂环烷基;

[0212] 每个 R^b 独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、卤素、 (C_3-C_6) 环烷基和 CN ;并且

[0213] b 是选自0-3的整数。

[0214] 本文还提供了式I的化合物:



[0216] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

[0217] $\diagup$ 指示如化合价所允许的任选单键或双键;

[0218] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 和 X^8 各自独立地选自 C 、 CH 和 N ,条件是 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 和 X^8 中的至少两个并且不超过四个是 N ;

[0219] T^1 是 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $NHC(=O)-C_1-C_6$ 烷基或羧酸生物电子等排体;

[0220] T^2 是氢或任选地被以下取代的 (C_1-C_6) 烷基: (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 硫代烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 $S(O)_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 (C_3-C_6) 环烷基、3至6元杂环烷基、苯基或5至6元杂芳基,其中所述 (C_3-C_6) 环烷基、3至6元杂环烷基、苯基或5至6元杂芳基各自任选地被1-4个 R^T 取代;

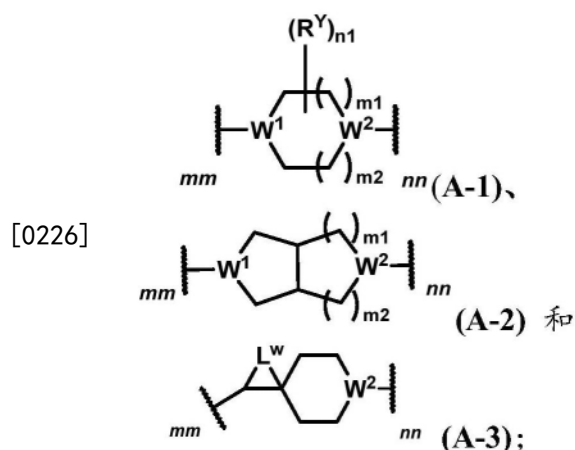
[0221] 每个 R^T 独立地选自 OH 、 SH 、 CN 、 NO_2 、卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 氰基烷基、 (C_1-C_6) 羟烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 (C_3-C_6) 环烷基、氨基、 (C_1-C_6) 烷基氨基、和二 (C_1-C_6) 烷基氨基;

[0222] L^1 是键或任选地被1-3个 R^L 取代的 (C_1-C_3) 亚烷基;

[0223] L^2 是键、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 或 $-NH-$;

[0224] 每个 R^L 独立地选自:卤素、 (C_1-C_3) 烷基和 (C_1-C_3) 卤代烷基;或位于相同或相邻碳原子上的一对 R^L 与各自所附接的一个或多个原子一起形成 (C_3-C_6) 环烷基环;

[0225] 环A选自：(A-1)、(A-2)、(A-3)、 C_6-C_{10} 亚芳基和5-10元杂亚芳基；其中(A-1)、(A-2)和(A-3)中的每一个具有以下示出的式：



[0227] 并且其中mm表示与 L^2 的附接点，并且nn表示与 L^3 的附接点；并且其中所述 C_6-C_{10} 亚芳基和5-10元杂亚芳基各自任选地被1-4个 R^T 取代，

[0228] n_1 是0、1或2； m_1 和 m_2 独立地是0或1；

[0229] W^1 是 CR^{Y1} 或N，条件是当 L^2 是-O-、-S-或-N(H)-时，则 W^1 是 CR^{Y1} ；

[0230] W^2 是 CR^{Y2} 或N，条件是当 L^3 是-O-、-S-、-N(H)-或-N(C_{1-3} 烷基)-时，则 W^2 是 CR^{Y2} ；

[0231] 另外的条件是当环A是(A-1)并且 m_1 和 m_2 中的至少一个是0时，则 W^1 和 W^2 不同时是N；

[0232] L^w 是(C_1-C_3)亚烷基；

[0233] 每次出现的 R^Y 独立地选自卤素、CN、-OH、氧代基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_3)卤代烷基、(C_1-C_3)烷氧基和(C_1-C_3)卤代烷氧基；

[0234] R^{Y1} 和 R^{Y2} 独立地选自氢、卤素、CN、-OH、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_3)卤代烷基、(C_1-C_3)烷氧基和(C_1-C_3)卤代烷氧基；或

[0235] 当 W^1 是 CR^{Y1} 并且 W^2 是 CR^{Y2} 时，所述 R^{Y1} 和 R^{Y2} 基团一起形成(C_1-C_4)亚烷基，其中所述(C_1-C_4)亚烷基的 CH_2 单元之一任选地被选自O、S、NH和N(C_{1-3} 烷基)的杂原子替代；

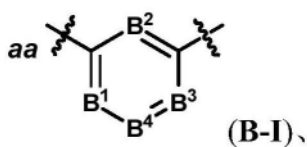
[0236] L^3 选自-O-、-S-、-C($R^a R^a$)-、-N(H)-、-N(C_{1-3} 烷基)-、-C(=O)-；以及-S(O) $_{1-2}$ -，

[0237] 每次出现的 R^a 独立地选自：氢、卤素、CN、-OH、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_3)卤代烷基、(C_3-C_8)环烷基、(C_1-C_3)烷氧基和(C_1-C_3)卤代烷氧基；或

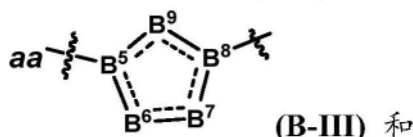
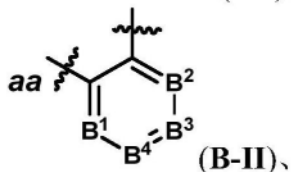
[0238] 一对 R^a 与各自所附接的碳原子一起形成(C_3-C_8)环烷基环；或

[0239] 当 W^2 是 CR^{Y2} 并且 L^3 是-C($R^a R^a$)-时，一个 R^a 与 R^{Y2} 组合以形成在 W^2 与 L^3 之间的双键，其中剩余的 R^a 选自：氢、卤素、CN、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_3)卤代烷基和(C_3-C_8)环烷基；

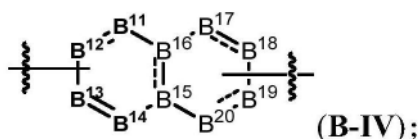
[0240] 环B选自：(B-I)、(B-II)和(B-III)：



[0241]



[0242]

[0243] 其中aa表示与L³的附接点;[0244] B¹、B²和B³和B⁴中的每一个独立地选自CR¹和N;[0245] B⁵和B⁸各自独立地选自:C和N,条件是:[0246] 当L³是-O-、-S-、-N(H)-或-N(C₁₋₃烷基)-并且环B是(B-III)时,则B⁵是C,并且当L⁴是-O-、-S-、-N(H)-或-N(C₁₋₃烷基)-并且环B是(B-III)时,则B⁸是C;[0247] B⁶、B⁷和B⁹中的每一个独立地选自O、S、CR¹、NR^N和N,[0248] (B-III)中的每个 $\equiv$ 独立地是单键或双键,[0249] 条件是B⁵、B⁶、B⁷、B⁸和B⁹中的至少一个是独立地选择的杂原子,B⁵、B⁶、B⁷、B⁸和B⁹中的至少一个是C或CR¹,并且包含B⁵、B⁶、B⁷、B⁸和B⁹的环是杂芳基;[0250] B¹¹、B¹²和B¹³和B¹⁴中的每一个独立地选自CR¹、C和N;[0251] B¹⁵和B¹⁶中的每一个独立地是C或N;[0252] B¹⁷和B²⁰中的每一个独立地是O、S、C、CR¹、NR^N或N;[0253] B¹⁸和B¹⁹中的每一个独立地是O、S、C、CR¹、NR^N、N或不存在的,条件是B¹⁸和B¹⁹中只有一个可以不存在;[0254] (B-IV)中的每个 $\equiv$ 独立地是单键或双键,

[0255] 条件是:

[0256] (B-IV)中的6元环和5元环都是芳族环,

[0257] 当L³是-O-、-S-、-N(H)-或-N(C₁₋₃烷基)-并且环B是(B-IV)时,则直接附接至L³的环B环原子是C,并且[0258] 当L⁴是-O-、-S-、-N(H)-或-N(C₁₋₃烷基)-并且环B是(B-IV)时,则直接附接至L⁴的环B环原子是C;[0259] 每个R¹选自氢、卤素、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)卤代烷基;(C₁-C₃)烷基(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₃)烷基(3至5元杂环烷基)和-C(O)NR²R³;[0260] 每个R²和R³独立地选自氢和(C₁-C₆)烷基;[0261] 每个R^N选自氢、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)卤代烷基、C(=O)(C₁-C₆)烷基、S(O)₂(C₁-C₆)烷基和C(=O)O(C₁-C₆)烷基;

[0262] L^4 选自: $-C(R^cR^c)-$; $-O-$; $-S-$; $-N(H)-$; $-N(C_{1-3}\text{烷基})-$; $-C(=O)-$; 和 $-S(O)_{1-2}-$,

[0263] L^5 选自: 键; $-C(R^cR^c)-$; $-O-$; $-S-$; $-N(H)-$; $-N(C_{1-3}\text{烷基})-$; $-C(=O)-$; 和 $-S(O)_{1-2}-$,

[0264] 条件是当 L^4 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(H)-$ 或 $-N(C_{1-3}\text{烷基})-$ 时, 则 L^5 是键、 $-C(R^cR^c)-$ 、 $-C(=O)$ 或 $-S(O)_{1-2}-$, 并且

[0265] 条件是当 L^5 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(H)-$ 或 $-N(C_{1-3}\text{烷基})-$ 时, 则 L^4 是 $-C(R^cR^c)-$ 、 $-C(=O)$ 或 $-S(O)_{1-2}-$,

[0266] 每次出现的 R^c 独立地选自: 氢、卤素、CN、 $-OH$ 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_3) 卤代烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基和 (C_1-C_3) 卤代烷氧基; 或

[0267] 一对 R^c 与各自所附接的碳原子一起形成 (C_3-C_6) 环烷基环;

[0268] 环C选自苯基、5至6元杂芳基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_5-C_{10}) 双环烷基、5至10元双环杂芳基、和3至6元杂环烷基;

[0269] 每个 R^b 独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、卤素、 (C_3-C_6) 环烷基和CN; 并且

[0270] b 是选自0-3的整数。

[0271] 在一些实施方案中, X^8 是C并且 X^5 是C。

[0272] 在一些实施方案中, X^3 是C。

[0273] 在一些实施方案中, X^2 是N。

[0274] 在一些实施方案中, X^4 是N。

[0275] 在一些实施方案中, X^2 是N; X^3 是C; 并且 X^4 是N。

[0276] 在一些实施方案中, X^2 是N; X^3 是C; X^4 是N; X^8 是C; 并且 X^5 是C。

[0277] 在一些实施方案中, X^7 是CH。

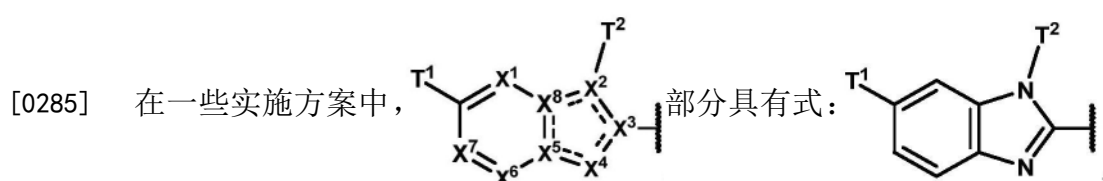
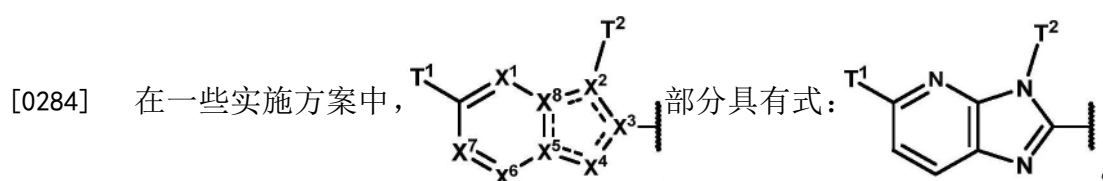
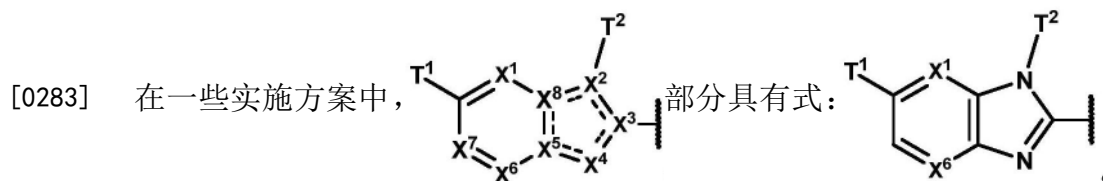
[0278] 在一些实施方案中, X^1 和 X^6 是CH。在一些实施方案中, X^1 是N; 并且 X^6 是CH。在一些实施方案中, X^1 是CH; 并且 X^6 是N。

[0279] 在一些实施方案中, X^8 、 X^5 和 X^3 是C; X^2 和 X^4 是N; X^7 是CH; 并且 X^1 和 X^6 独立地是CH或N。

[0280] 在一些实施方案中, X^8 、 X^5 和 X^3 是C; X^2 和 X^4 是N; X^7 是CH; 并且 X^1 和 X^6 是CH。

[0281] 在一些实施方案中, X^8 、 X^5 和 X^3 是C; X^2 和 X^4 是N; X^7 是CH; X^1 是N; 并且 X^6 是CH。

[0282] 在一些实施方案中, X^8 、 X^5 和 X^3 是C; X^2 和 X^4 是N; X^7 是CH; X^1 是CH; 并且 X^6 是N。



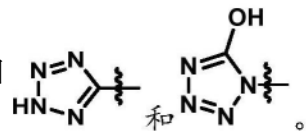
[0286] 在一些实施方案中, T^1 是 $C(=O)OH$ 。

[0287] 在一些实施方案中, T^1 是 $C(=O)NH_2$ 。在一些实施方案中, T^1 是 $NHC(=O)-(C_1-C_6)$ 烷基 (例如, $NHC(=O)-CH_3$)。

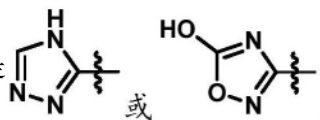
[0288] 在一些实施方案中, T^1 是羧酸生物电子等排体。

[0289] 在一些实施方案 (当 T^1 是羧酸生物电子等排体时) 中, T^1 是包含 2-4 个各自独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元杂芳基, 其中所述杂芳基任选地被 1-4 个各自独立地选自羟基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基和卤素的取代基取代。

[0290] 在一些实施方案中, T^1 是任选地被 1-2 个取代基取代的四唑基, 所述取代基各自独立地选自羟基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、和卤素。例如, T^1 选自

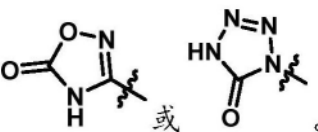


[0291] 在一些实施方案中, T^1 是任选地被 1-2 个取代基取代的三唑基或噁二唑基, 所述取代基各自独立地选自 (C_1-C_6) 烷基和羟基。例如, T^1 是



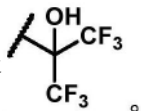
[0292] 在一些实施方案中, T^1 是包含 0-3 个杂原子的环 (例如, 4-6 元环, 例如, 5 元环), 所述杂原子各自独立地选自 N、O 和 S, 其中所述环被 1-2 个氧代基并且进一步任选地被 1-2 个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自羟基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基和卤素。

[0293] 例如, T^1 是



[0294] 在一些实施方案中, T^1 是被 1-3 个羟基取代并且进一步任选地被 1-10 个氟取代的 (C_1-C_6) 烷基。在这些实施方案的某些中, T^1 是被 1-3 个羟基取代并且进一步被 1-10 个氟取代

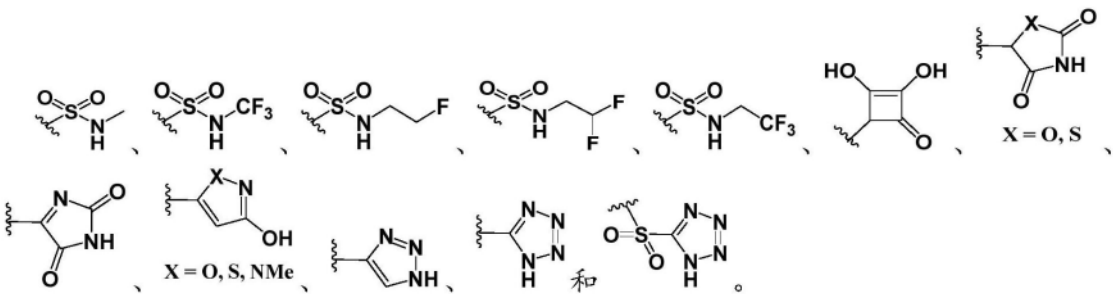
的 (C_1-C_6) 烷基。例如, T^1 是



[0295] 在一些实施方案中, T^1 是 $C(=O)NHS(O)_2(C_1-C_4)$ 烷基。例如, T^1 是 $C(=O)NHS(O)_2Me$ 。

[0296] 在一些实施方案中, T^1 选自以下:

[0297]

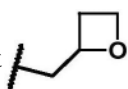
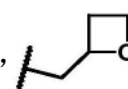


[0298] 在一些实施方案中, T^2 是任选地被以下取代的 (C_1-C_6) 烷基: (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 硫代烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 $S(O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、苯基或 5 至 6 元杂芳基, 其中所述 (C_3-C_6) 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、苯基或 5 至 6 元杂芳基中的每一个任选地被 1-4 个 R^T 取代。

[0299] 在一些实施方案中, T^2 是被 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_6) 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、苯基

或5至6元杂芳基取代的(C₁-C₃)烷基。

[0300] 在一些实施方案中,T²是被(C₃-C₆)环烷基或3至6元杂环烷基取代的(C₁-C₃)烷基。在一些实施方案中,T²是被3至6元杂环烷基取代的(C₁-C₃)烷基。在一些实施方案中,T²是被4至6元杂环烷基取代的(C₁-C₃)烷基。在一些实施方案中,T²是被氧杂环丁烷基取代的(C₁-C₃)烷基。

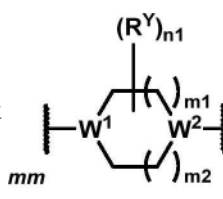
在一些实施方案中,T²是。在一些实施方案中,中的立体中心具有(S)-构型。

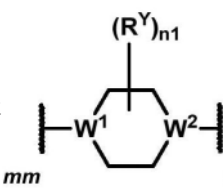
[0301] 在一些实施方案中,L¹是CH₂。在一些实施方案中,L¹是键。

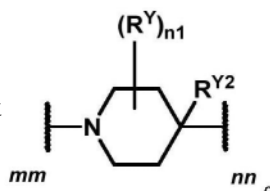
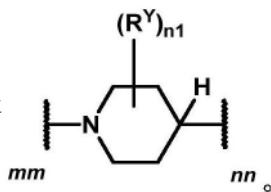
[0302] 在一些实施方案中,L²是键。

[0303] 在一些实施方案中,L¹是CH₂;并且L₂是键。

[0304] 在一些实施方案中,L¹是键;并且L²是键。为避免疑问,当L¹是键并且L²是键时,X³直接键合至环A。

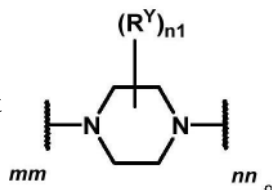
[0305] 在一些实施方案中,环A是 (A-1)。在一些实施方案中,m₁是1。在一些实施方案中,m₂是1。在一些实施方案中,m₂是0。在一些实施方案中,W¹是N。在一些实施方案中,W¹是CR^{Y1}。在一些实施方案中,W¹是CH。在一些实施方案中,W²是N。在一些实施方案中,W²是CR^{Y2}。在一些实施方案中,W²是CH。在一些实施方案中,n₁是0。在一些实施方案中,n₁是1。在一些实施方案中,R^Y是(C₁-C₆)烷基。在一些实施方案中,R^Y是(C₁-C₃)烷基,诸如甲基。在一些实施方案中,R^Y在W¹的邻位。

[0306] 在一些实施方案中,环A是。在一些实施方案中,W¹是N。在一些实施方案中,W¹是CR^{Y1}。在一些实施方案中,W¹是CH。在一些实施方案中,W²是N。在一些实施方案中,W²是CR^{Y2}。在一些实施方案中,W²是CH。在一些实施方案中,n₁是0。在一些实施方案中,n₁是1。在一些实施方案中,R^Y是(C₁-C₆)烷基。在一些实施方案中,R^Y是(C₁-C₃)烷基,诸如甲基。在一些实施方案中,R^Y在W¹的邻位。

[0307] 在一些实施方案中,环A是。作为前述实施方案的非限制性例子,环A可以是。在一些实施方案中,n₁是0。在一些实施方案中,n₁是1。在

一些实施方案中, R^Y 是 (C_1-C_6) 烷基。在一些实施方案中, R^Y 是 (C_1-C_3) 烷基, 诸如甲基。

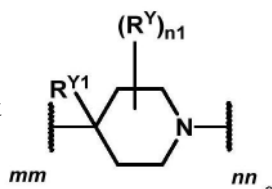
[0308] 在一些实施方案中, 环A是



在一些实施方案中, n_1 是 0。在一些

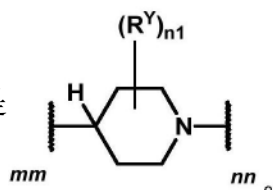
实施方案中, n_1 是 1。在一些实施方案中, R^Y 是 (C_1-C_6) 烷基。在一些实施方案中, R^Y 是 (C_1-C_3) 烷基, 诸如甲基。

[0309] 在一些实施方案中, 环A是



作为前述实施方案的非限制性例

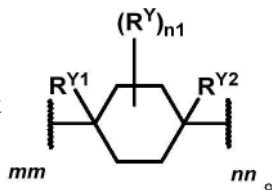
子, 环A可以是



在一些实施方案中, n_1 是 0。在一些实施方案中, n_1 是 1。在

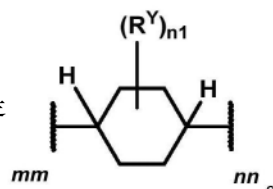
一些实施方案中, R^Y 是 (C_1-C_6) 烷基。在一些实施方案中, R^Y 是 (C_1-C_3) 烷基, 诸如甲基。

[0310] 在一些实施方案中, 环A是



作为前述实施方案的非限制性例

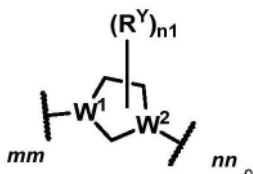
子, 环A可以是



在一些实施方案中, n_1 是 0。在一些实施方案中, n_1 是 1。在

一些实施方案中, R^Y 是 (C_1-C_6) 烷基。在一些实施方案中, R^Y 是 (C_1-C_3) 烷基, 诸如甲基。

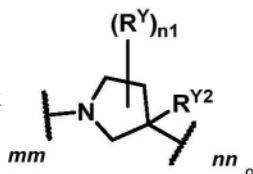
[0311] 在一些实施方案中, 环A是



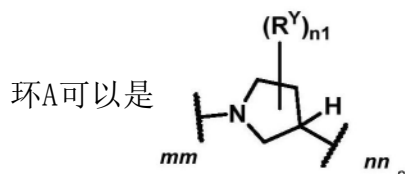
在一些实施方案中, W^1 是 N, 条件是 W^1

和 W^2 不同时是 N。在一些实施方案中, W^1 是 CR^{Y1} 。在一些实施方案中, W^1 是 CH。在一些实施方案中, W^2 是 N, 条件是 W^1 和 W^2 不同时是 N。在一些实施方案中, W^2 是 CR^{Y2} 。在一些实施方案中, W^2 是 CH。在一些实施方案中, n_1 是 0。在一些实施方案中, n_1 是 1。在一些实施方案中, R^Y 是 (C_1-C_6) 烷基。在一些实施方案中, R^Y 是 (C_1-C_3) 烷基, 诸如甲基。在一些实施方案中, R^Y 在 W^1 的邻位。

[0312] 在一些实施方案中, 环A是

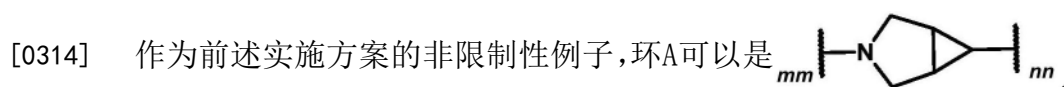
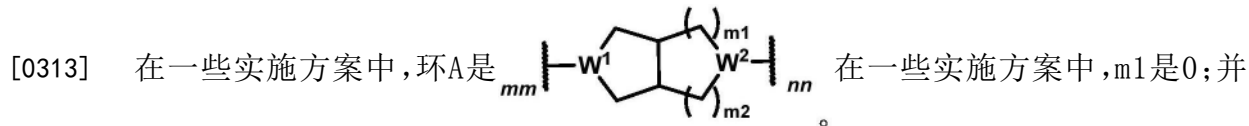


作为前述实施方案的非限制性例子,



在一些实施方案中, n_1 是 0。在一些实施方案中, n_1 是 1。在一些

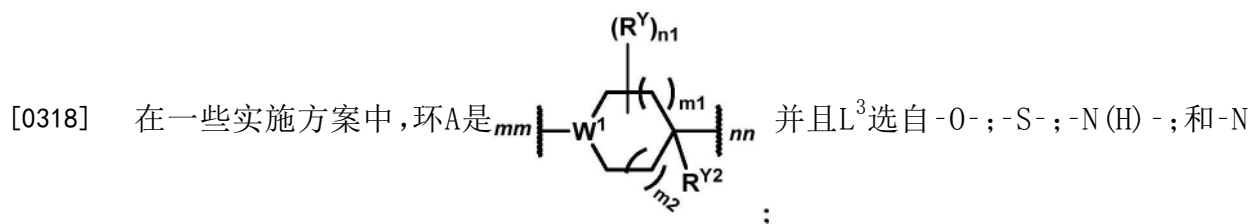
实施方案中, R^Y 是 (C_1-C_6) 烷基。在一些实施方案中, R^Y 是 (C_1-C_3) 烷基, 诸如甲基。



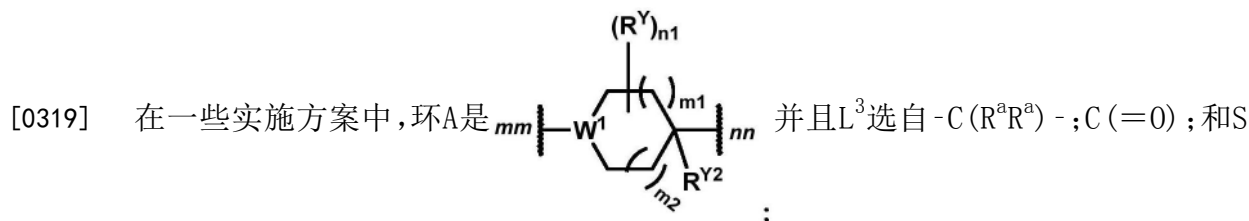
[0315] 在一些实施方案中, L^3 选自 $-O-$; $-S-$; $-N(H)-$; 和 $-N(C_{1-3}\text{烷基})-$ 。作为前述实施方案的非限制性例子, L^3 可以是 $-O-$ 。

[0316] 在一些实施方案中, L^3 选自 $-C(R^aR^a)-$; $C(=O)-$; 和 $S(O)_{1-2}$ 。作为前述实施方案的非限制性例子, L^3 可以是 $C(=O)-$ 。作为另一个非限制性例子, L^3 可以是 $-C(R^aR^a)-$ 。

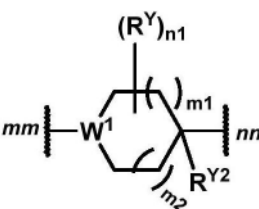
[0317] 在一些实施方案中, L^3 是 $-C(R^aR^a)-$; 并且每个 R^a 是氢。在一些实施方案中, L^3 是 $-CH_2-$ 。



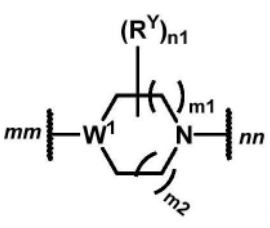
$(C_{1-3}\text{烷基})-$ 。在这些实施方案的一些中, L^3 是 $-O-$ 。在一些实施方案中, R^{Y2} 是氢。在一些实施方案中, m_1 是 1。在一些实施方案中, m_2 是 1。在一些实施方案中, W^1 是 N。在一些实施方案中, W^1 是 CR^{Y1} 。在一些实施方案中, W^1 是 CH。在一些实施方案中, n_1 是 0。在一些实施方案中, n_1 是 1; 并且 R^Y 是 (C_1-C_6) 烷基, 诸如 (C_1-C_3) 烷基 (例如, 甲基)。在一些实施方案中, R^Y 在 W^1 的邻位。



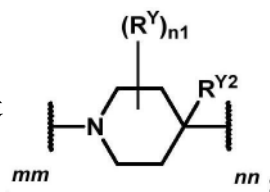
$(O)_{1-2}$ 。在这些实施方案的一些中, L^3 是 $-C(R^aR^a)-$ 。在一些实施方案中, L^3 是 $-CH_2-$ 。在一些实施方案中, R^{Y2} 是氢。在一些实施方案中, m_1 是 1。在一些实施方案中, m_2 是 1。在一些实施方案中, W^1 是 N。在一些实施方案中, W^1 是 CR^{Y1} 。在一些实施方案中, W^1 是 CH。在一些实施方案中, n_1 是 0。在一些实施方案中, n_1 是 1; 并且 R^Y 是 (C_1-C_6) 烷基, 诸如 (C_1-C_3) 烷基 (例如, 甲基)。在一些实施方案中, R^Y 在 W^1 的邻位。

[0320] 在一些实施方案中,当环A是  时, L^3 是 $-C(R^aR^a)-$, 其中一个 R^a 与

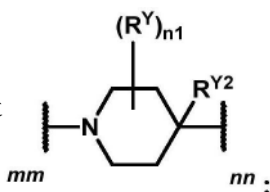
R^{Y2} 组合以形成双键; 并且另一个 R^a 选自: 氢、卤素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_3) 卤代烷基和 (C_3-C_8) 环烷基。例如, 另一个 R^a 可以是氢。在一些实施方案中, $m1$ 是 1。在一些实施方案中, $m2$ 是 1。在一些实施方案中, W^1 是 N。在一些实施方案中, W^1 是 CR^{Y1} 。在一些实施方案中, W^1 是 CH。在一些实施方案中, $n1$ 是 0。在一些实施方案中, $n1$ 是 1; 并且 R^Y 是 (C_1-C_6) 烷基, 诸如 (C_1-C_3) 烷基 (例如, 甲基)。在一些实施方案中, R^Y 在 W^1 的邻位。

[0321] 在一些实施方案中, 环A是  并且 L^3 选自 $-C(R^aR^a)-$; $C(=O)$; 和 S

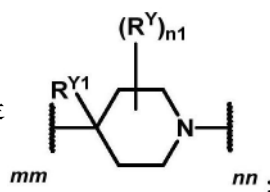
$(O)_{1-2}$ 。在这些实施方案的一些中, L^3 是 $C(=O)$ 。在一些实施方案中, $m1$ 是 1。在一些实施方案中, $m2$ 是 1。在一些实施方案中, W^1 是 N。在一些实施方案中, W^1 是 CR^{Y1} 。在一些实施方案中, W^1 是 CH。在一些实施方案中, $n1$ 是 0。在一些实施方案中, $n1$ 是 1; 并且 R^Y 是 (C_1-C_6) 烷基, 诸如 (C_1-C_3) 烷基 (例如, 甲基)。在一些实施方案中, R^Y 在 W^1 的邻位。

[0322] 在一些实施方案中, 环A是  并且 L^3 是 $-O-$ 。在一些实施方案中,

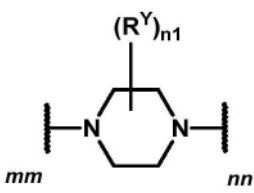
R^{Y2} 是 H。在一些实施方案中, $n1$ 是 0。在一些实施方案中, $n1$ 是 1; 并且 R^Y 是 (C_1-C_6) 烷基, 诸如 (C_1-C_3) 烷基 (例如, 甲基)。

[0323] 在一些实施方案中, 环A是  并且 L^3 是 $-C(R^aR^a)-$ 。在一些实施方案中,

L^3 是 $-CH_2-$ 。在一些实施方案中, R^{Y2} 是 H。在一些实施方案中, $n1$ 是 0。在一些实施方案中, $n1$ 是 1; 并且 R^Y 是 (C_1-C_6) 烷基, 诸如 (C_1-C_3) 烷基 (例如, 甲基)。

[0324] 在一些实施方案中, 环A是  并且 L^3 是 $C(=O)$ 。在一些实施方案中,

R^{Y1} 是氢。在一些实施方案中, $n1$ 是 0。在一些实施方案中, $n1$ 是 1; 并且 R^Y 是 (C_1-C_6) 烷基, 诸如 (C_1-C_3) 烷基 (例如, 甲基)。

[0325] 在一些实施方案中,环A是  并且L³是C(=O)。在一些实施方案

中,n1是0。在一些实施方案中,n1是1;并且R^Y是(C₁-C₆)烷基,诸如(C₁-C₃)烷基(例如,甲基)。

[0326] 在一些实施方案中,环A是C₆-C₁₀亚芳基,例如亚苯基。

[0327] 在一些实施方案中,B²是N。在一些实施方案中,B²是CR¹。例如,B²可以是CH。

[0328] 在一些实施方案中,B¹是N。在一些实施方案中,B¹是CR¹。例如,B¹可以是CH。作为另一个非限制性例子,B¹可以是C-卤素,诸如CF。

[0329] 在一些实施方案中,B⁴是CR¹。例如,B⁴可以是CH。

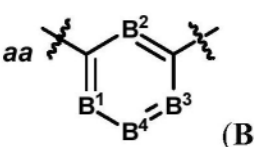
[0330] 在一些实施方案中,B³是N。在一些实施方案中,B³是CR¹。例如,B³可以是CH。

[0331] 在一些实施方案中,B²是N;并且B¹、B³和B⁴独立地是CR¹。在这些实施方案的一些中,B¹、B³和B⁴是CH。在一些实施方案中,B¹是C-卤素;并且B³和B⁴是CH。

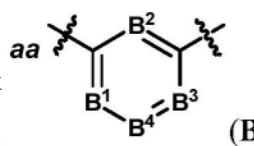
[0332] 在一些实施方案中,B²是N;B¹是N;并且B³和B⁴独立地是CR¹。在这些实施方案的一些中,B³和B⁴是CH。

[0333] 在一些实施方案中,B²是N;B³是N;并且B¹和B⁴独立地是CR¹。在这些实施方案的一些中,B¹和B⁴是CH。

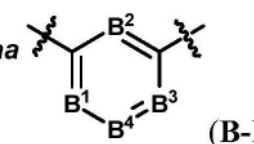
[0334] 在一些实施方案中,B¹、B²、B³和B⁴独立地是CR¹。在这些实施方案的一些中,B¹是CH或C-卤素;并且B²、B³和B⁴是CH。

[0335] 在一些实施方案中,环B是  在一些实施方案中,B²是N。在一

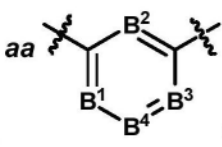
些实施方案中,B²是CR¹。例如,B²可以是CH。在一些实施方案中,B¹是N。在一些实施方案中,B¹是CR¹。例如,B¹可以是CH。作为另一个非限制性例子,B¹可以是C-卤素,诸如CF。在一些实施方案中,B⁴是CR¹。例如,B⁴可以是CH。在一些实施方案中,B³是N。在一些实施方案中,B³是CR¹。例如,B³可以是CH。

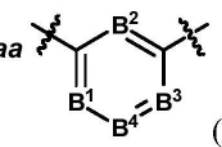
[0336] 在一些实施方案中,环B是  B²是N;并且B¹、B³和B⁴独立地是

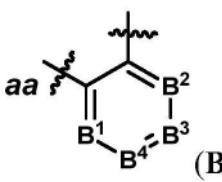
CR¹。在这些实施方案的一些中,B¹、B³和B⁴是CH。在一些实施方案中,B¹是C-卤素;并且B³和B⁴是CH。

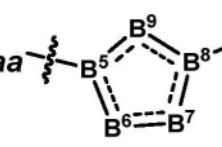
[0337] 在一些实施方案中,环B是  B²是N;B¹是N;并且B³和B⁴独立地是

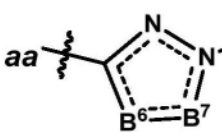
CR¹。在这些实施方案的一些中,B³和B⁴是CH。

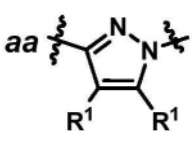
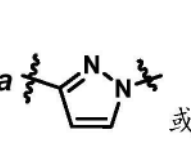
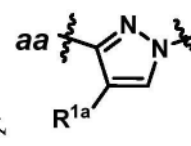
[0338] 在一些实施方案中,环B是  (B-I); B²是N;B³是N;并且B¹和B⁴独立地是CR¹。在这些实施方案的一些中,B¹和B⁴是CH。

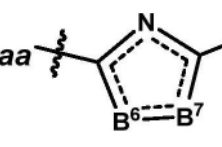
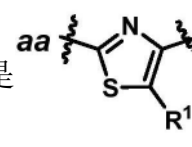
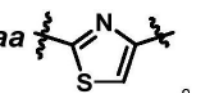
[0339] 在一些实施方案中,环B是  (B-I); B¹、B²、B³和B⁴独立地是CR¹。在这些实施方案的一些中,B¹是CH或C-卤素;并且B²、B³和B⁴是CH。

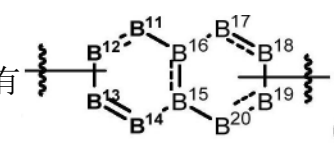
[0340] 在一些实施方案中,环B是  (B-II)。在一些实施方案中,B¹、B²、B³和B⁴独立地是CR¹。在这些实施方案的一些中,B¹、B²、B³和B⁴是CH。

[0341] 在一些实施方案中,环B是  (B-III)。
[0342] 在一些实施方案中,B⁹是N。在一些实施方案中,B⁹是S。在一些实施方案中,B⁸是C。在一些实施方案中,B⁸是N。在一些实施方案中,B⁵是C。

[0343] 在一些实施方案中,环B是  作为前述实施方案的非限制性例子。

子,环B可以是  例如,环B可以是  或  其中R^{1a}是(C₁-C₃)烷基。

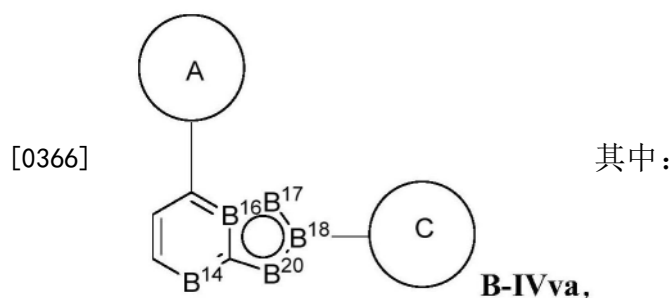
[0344] 在一些实施方案中,环B是  例如,环B可以是  作为另一个非限制性例子,环B可以是  。

[0345] 在一些实施方案中,环B具有  (B-IV)。

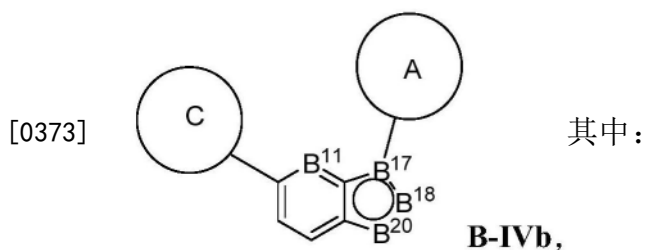
[0346] 在某些实施方案中,B¹¹、B¹²、B¹³和B¹⁴中的一个C,并且B¹¹、B¹²、B¹³和B¹⁴中的另外三个独立地选自N和CR¹。

[0347] 在某些实施方案中,B¹¹、B¹²、B¹³和B¹⁴中的一个C,并且B¹¹、B¹²、B¹³和B¹⁴中的另外三个各自是独立地选择的CR¹(例如,CH或CF)。

- [0348] 在这些实施方案的某些中, B^{11} 或 B^{14} 是 C。
- [0349] 在这些实施方案的某些中, B^{11} 或 B^{14} 是环 B 与环 A 的附接点。
- [0350] 在其他实施方案中, B^{12} 或 B^{13} 是 C。
- [0351] 在这些实施方案的某些中, B^{12} 或 B^{13} 是环 B 与环 C 的附接点。
- [0352] 在某些实施方案中, B^{15} 和 B^{16} 中的每一个是 C。在其他实施方案中, B^{15} 和 B^{16} 中的一个为 C, 并且另一个是 N。
- [0353] 在某些实施方案中, B^{18} 和 B^{19} 中的一个不存在。
- [0354] 在某些实施方案中, B^{17} 、 B^{18} 或 B^{19} 和 B^{20} 中的 1-2 个选自 O、S、 N^{RN} 和 N; 并且其他独立地为 C 或 CR^1 。
- [0355] 在这些实施方案的某些中, B^{17} 或 B^{20} 是 N 或 C。
- [0356] 在这些实施方案的某些中, B^{17} 或 B^{20} 是环 B 与环 A 的附接点。
- [0357] 在其他实施方案中, B^{18} 或 B^{19} 是 N 或 C。
- [0358] 在这些实施方案的某些中, B^{18} 或 B^{19} 是环 B 与环 C 的附接点。
- [0359] 在某些实施方案中, B^{11} 或 B^{14} 是 C 并且是环 B 与环 A 的附接点; 并且 B^{18} 或 B^{19} 是 C 或 N 并且是环 B 与环 C 的附接点。在这些实施方案的某些中, B^{18} 或 B^{19} 中的一个不存在。
- [0360] 在某些实施方案中, B^{11} 是 C 并且是环 B 与环 A 的附接点; 并且 B^{18} 是 C 或 N 并且是环 B 与环 C 的附接点。在这些实施方案的某些中, B^{19} 不存在。
- [0361] 在某些实施方案中, B^{14} 是 C 并且是环 B 与环 A 的附接点; 并且 B^{19} 是 C 或 N 并且是环 B 与环 C 的附接点。在这些实施方案的某些中, B^{18} 不存在。
- [0362] 在某些实施方案中, B^{12} 或 B^{13} 是 C 并且是环 B 与环 C 的附接点; 并且 B^{17} 或 B^{20} 是 C 或 N 并且是环 B 与环 A 的附接点。在这些实施方案的某些中, B^{18} 或 B^{19} 中的一个不存在。
- [0363] 在某些实施方案中, B^{12} 是 C 并且是环 B 与环 C 的附接点; 并且 B^{17} 是 C 或 N 并且是环 B 与环 A 的附接点。在这些实施方案的某些中, B^{18} 或 B^{19} 中的一个不存在。
- [0364] 在某些实施方案中, B^{13} 是 C 并且是环 B 与环 C 的附接点; 并且 B^{20} 是 C 或 N 并且是环 B 与环 A 的附接点。在这些实施方案的某些中, B^{18} 或 B^{19} 中的一个不存在。
- [0365] 在某些实施方案中, 环 B 具有式 B-IVa:



- [0367] B^{14} 是 CR^1 (例如, CH 或 CF) 或 N;
- [0368] B^{16} 是 N 或 C (例如, C);
- [0369] B^{17} 是 CR^1 (例如, CH)、N、S 或 O (例如, N 或 O);
- [0370] B^{18} 是 N 或 C; 并且
- [0371] B^{20} 是 CR^1 (例如, CH)、N、S 或 O (例如, N、S 或 CH)。
- [0372] 在某些实施方案中, 环 B 具有式 B-IVb:



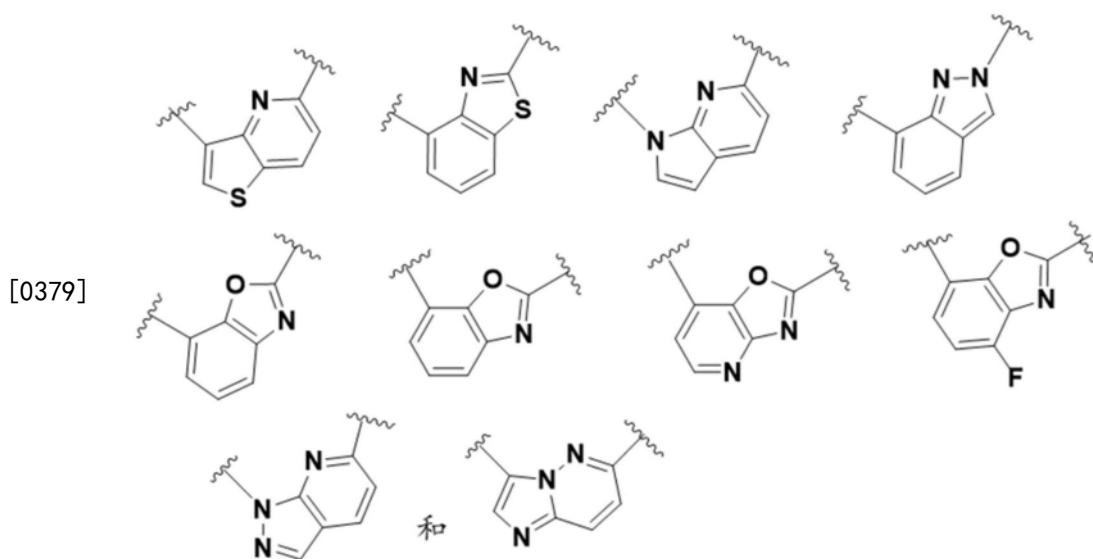
[0374] B¹¹是CR¹ (例如,CH) 或N;

[0375] B¹⁷是N或C;

[0376] B¹⁸是CR¹ (例如,CH) 或N; 并且

[0377] B²⁰是CR¹ (例如,CH)、N、S或O (例如,N、S或CH)。

[0378] 具有式(B-IV)的环B的非限制性例子包括:



[0380] 在一些实施方案中,L⁴是-O-。

[0381] 在一些实施方案中,L⁴是-C(R^cR^c)-。在一些实施方案中,每个R^c是氢。在一些实施方案中,每个R^c是卤素。例如,每个R^c可以是-F。在一些实施方案中,一个R^c是氢;并且另一个R^c是(C₁-C₃)烷基。在一些实施方案中,一对R^c与各自所附接的碳原子一起形成(C₃-C₈)环烷基环。例如,一对R^c与各自所附接的碳原子一起可以形成(C₃-C₄)环烷基(例如,环丙基)环。

[0382] 在一些实施方案中,L⁴是-CH₂-。在一些实施方案中,L⁴是-CF₂-、-CH(Me)-或



[0383] 在一些实施方案中,L⁵是键。

[0384] 在一些实施方案中,L⁴是-O-;并且L⁵是键。

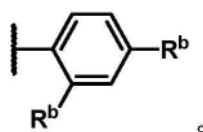
[0385] 在一些实施方案中,L⁴是-C(R^cR^c)-;并且L⁵是键。在一些实施方案中,L⁴选自:-

CH₂-、-CF₂-、-CH(Me)-和 ; 并且L⁵是键。

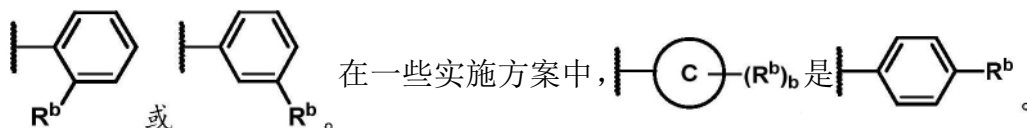
[0386] 在一些实施方案中,环C选自:苯基、5至6元杂芳基、和5至10元双环杂芳基。在一些实施方案中,b是1-3。例如,b可以是2。作为另一个非限制性例子,b可以是1。在一些实施方案中,b是0。

[0387] 在一些实施方案中,环C是苯基。在一些实施方案中,b是1-3。例如,b可以是2。作为另一个非限制性例子,b可以是1。在一些实施方案中,b是0。

[0388] 在一些实施方案中,环C是苯基;并且b是2。在一些实施方案中, $\text{---}(\text{C})\text{---}(\text{R}^b)_b$ 是



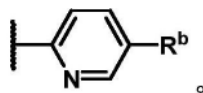
[0389] 在一些实施方案中,环C是苯基;并且b是1。在一些实施方案中, $\text{---}(\text{C})\text{---}(\text{R}^b)_b$ 是



[0390] 在一些实施方案中,环C是苯基;并且b是0。

[0391] 在一些实施方案中,环C是吡啶基。在一些实施方案中,b是1-3。例如,b可以是2。作为另一个非限制性例子,b可以是1。在一些实施方案中,b是0。

[0392] 在一些实施方案中,环C是吡啶基;并且b是1。在一些实施方案中, $\text{---}(\text{C})\text{---}(\text{R}^b)_b$ 是

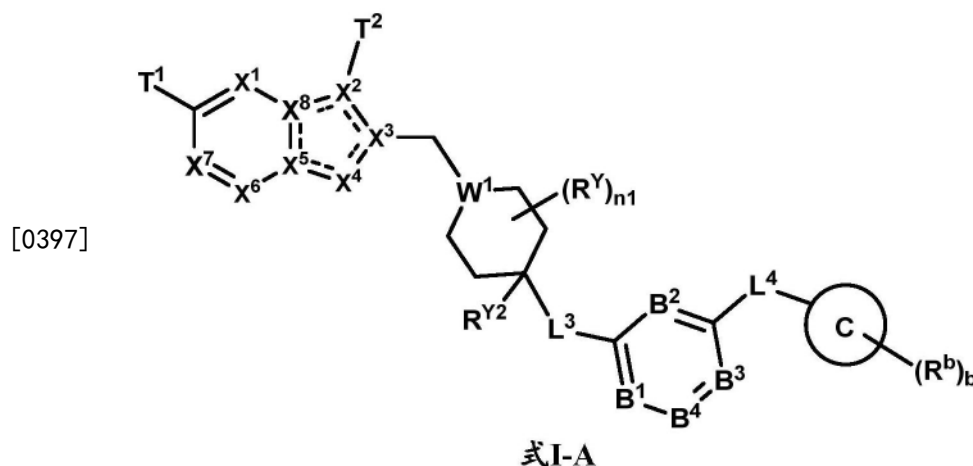


[0393] 在一些实施方案中,每次出现的 R^b 独立地选自: $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 卤代烷基、 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 烷氧基、卤素和CN。

[0394] 在一些实施方案中,每次出现的 R^b 独立地选自 -F、-Cl、-CH₃、-CF₃和CN。

[0395] 在一些实施方案中,每次出现的 R^b 独立地选自 -F、-Cl和-CN。

[0396] 在一些实施方案中,所述化合物是式(I-A)的化合物:



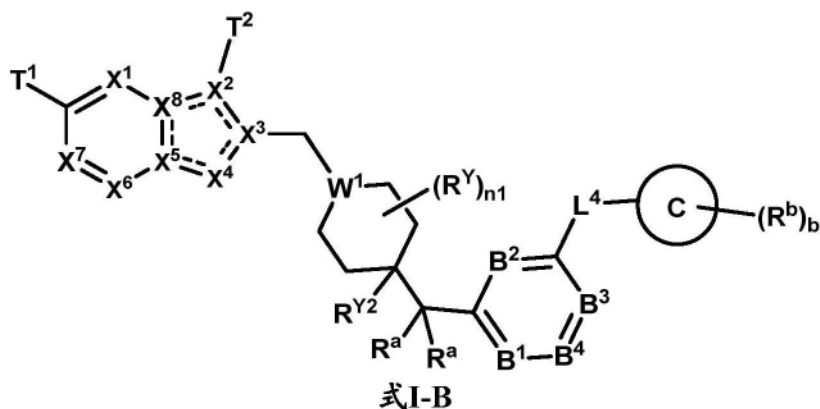
[0398] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0399] L^3 选自 -O-; -S-; -N(H)-; 和 -N(C_{1-3} 烷基)-。

[0400] 在式(I-A)的一些实施方案中, L^3 是-O-。

[0401] 在一些实施方案中,所述化合物是式(I-B)的化合物:

[0402]

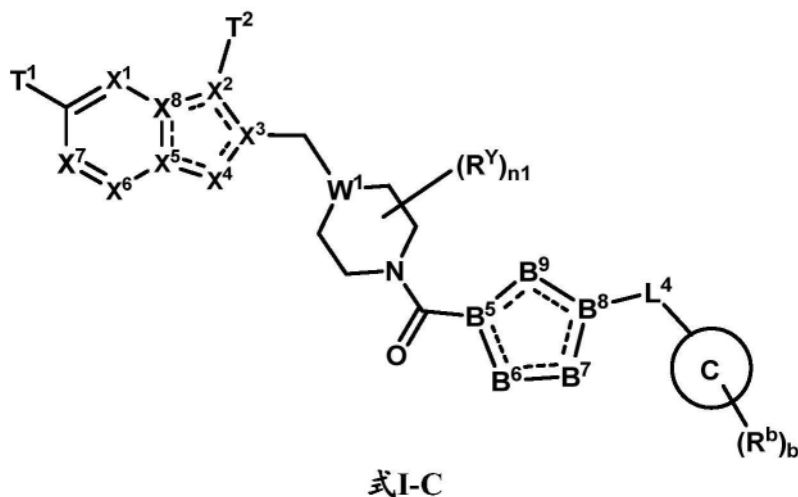


[0403] 或其药学上可接受的盐。

[0404] 在式 (I-B) 的一些实施方案中, 每个 R^a 是氢。[0405] 在式 (I-B) 的一些实施方案中, 一个 R^a 与 R^{Y2} 组合以形成双键; 并且另一个 R^a 选自: 氢、卤素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_3) 卤代烷基和 (C_3-C_8) 环烷基。在一些实施方案中, 另一个 R^a 是氢。[0406] 在 (I-A) 或 (I-B) 的一些实施方案中, B^2 是 N; 并且 B^1 、 B^3 和 B^4 独立地是 CR^1 。在一些实施方案中, B^1 是 CH 或 C-卤素; 并且 B^3 和 B^4 是 CH。[0407] 在 (I-A) 或 (I-B) 的一些实施方案中, B^2 是 N; B^1 是 N; 并且 B^3 和 B^4 独立地是 CR^1 。在一些实施方案中, B^3 和 B^4 是 CH。[0408] 在 (I-A) 或 (I-B) 的一些实施方案中, B^2 是 N; B^3 是 N; 并且 B^1 和 B^4 独立地是 CR^1 。在一些实施方案中, B^1 和 B^4 是 CH。[0409] 在 (I-A) 或 (I-B) 的一些实施方案中, B^1 、 B^2 、 B^3 和 B^4 独立地是 CR^1 , 诸如 CH。

[0410] 在一些实施方案中, 所述化合物是式 (I-C) 的化合物:

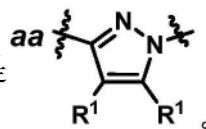
[0411]



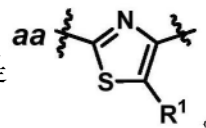
[0412] 或其药学上可接受的盐。

[0413] 在式 (I-C) 的一些实施方案中, B^9 是 N。[0414] 在式 (I-C) 的一些实施方案中, B^5 是 C; 并且 B^8 是 C。在式 (I-C) 的一些实施方案中, B^5 是 C; 并且 B^8 是 N。

[0415] 在式(I-C)的一些实施方案中,包含B⁵-B⁹的环是



[0416] 在式(I-C)的一些实施方案中,包含B⁵-B⁹的环是



[0417] 在式(I-A)、(I-B)或(I-C)的一些实施方案中,W¹是CR^{Y1}。例如,W¹可以是CH。

[0418] 在式(I-A)、(I-B)或(I-C)的一些实施方案中,W¹是N。

[0419] 在式(I-A)、(I-B)或(I-C)的一些实施方案中,n1是0。

[0420] 在式(I-A)、(I-B)或(I-C)的一些实施方案中,n1是1。

[0421] 在式(I-A)、(I-B)或(I-C)的一些实施方案中,R^Y在W¹的邻位。

[0422] 在式(I-A)、(I-B)或(I-C)的一些实施方案中,R^Y是(C₁-C₃)烷基,诸如甲基。

[0423] 在式(I-A)、(I-B)或(I-C)的一些实施方案中,L⁴是-O-。

[0424] 在式(I-A)、(I-B)或(I-C)的一些实施方案中,L⁴是-C(R^cR^c)-。例如,L⁴可以是-CH₂-。

[0425] 在式(I-A)、(I-B)或(I-C)的一些实施方案中,L⁴是-C(R^cR^c)-;并且一个或两个R^c

不是氢。作为前述实施方案的非限制性例子,L⁴可以选自:-CH₂-、-CF₂-、-CH(Me)-和。

[0426] 在式(I-A)、(I-B)或(I-C)的一些实施方案中,X⁸、X⁵和X³是C;X²和X⁴是N;X⁷是CH;并且X¹和X⁶独立地是CH或N。

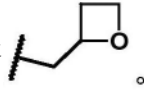
[0427] 在式(I-A)、(I-B)或(I-C)的一些实施方案中,X⁸、X⁵和X³是C;X²和X⁴是N;X⁷是CH;X¹是N;并且X⁶是CH。

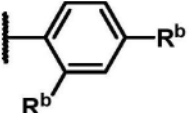
[0428] 在式(I-A)、(I-B)或(I-C)的一些实施方案中,X⁸、X⁵和X³是C;X²和X⁴是N;X⁷是CH;X¹是CH;并且X⁶是CH。

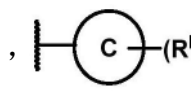
[0429] 在式(I-A)、(I-B)或(I-C)的一些实施方案中,T¹是C(=O)OH。

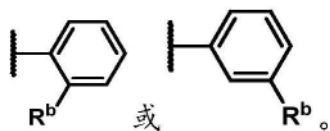
[0430] 在式(I-A)、(I-B)或(I-C)的一些实施方案中,T²是被4至6元杂环烷基取代的(C₁-C₃)烷基。

[0431] 在式(I-A)、(I-B)或(I-C)的一些实施方案中,T²是被氧杂环丁烷基取代的(C₁-C₃)烷基。

[0432] 在式(I-A)、(I-B)或(I-C)的一些实施方案中,T²是。在一些实施方案中,T²中的立体中心具有(S)-构型。

[0433] 在式(I-A)、(I-B)或(I-C)的一些实施方案中,。

[0434] 在式(I-A)、(I-B)或(I-C)的一些实施方案中,是



[0435] 在式(I-A)、(I-B)或(I-C)的一些实施方案中, $\text{---}(\text{C})\text{---}(\text{R}^b)_b$ 是 $\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---R}^b$ 。

[0436] 在式(I-A)、(I-B)或(I-C)的一些实施方案中, $\text{---}(\text{C})\text{---}(\text{R}^b)_b$ 是 $\text{---}\text{C}_5\text{H}_4\text{N---R}^b$ 。

[0437] 在式(I-A)、(I-B)或(I-C)的一些实施方案中,每次出现的 R^b 独立地选自: $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 卤代烷基、 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 烷氧基、卤素和CN。作为前述实施方案的非限制性例子,每次出现的 R^b 可以独立地选自-F、-Cl和CN。

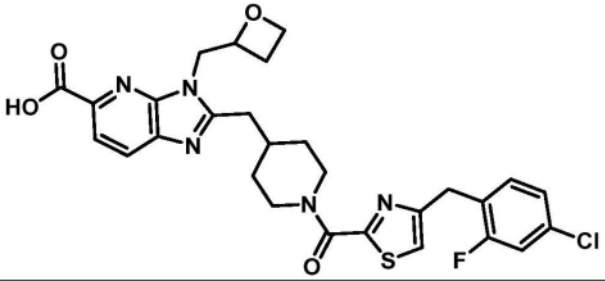
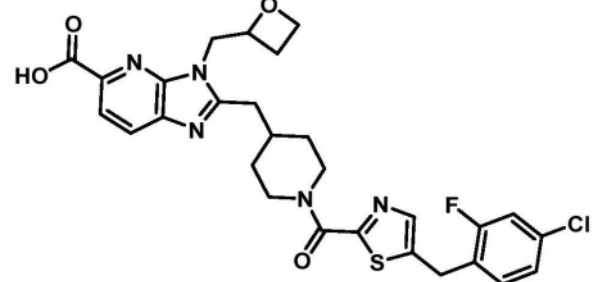
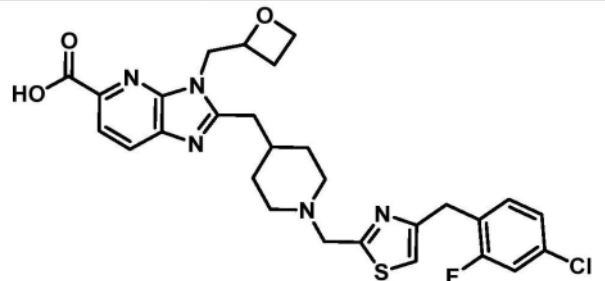
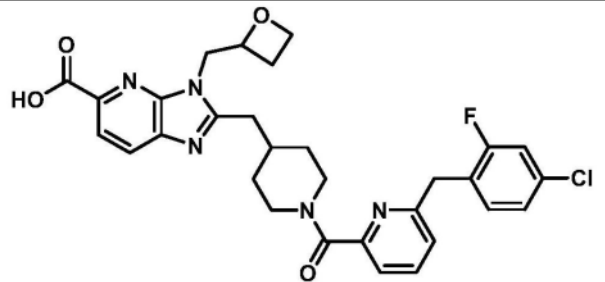
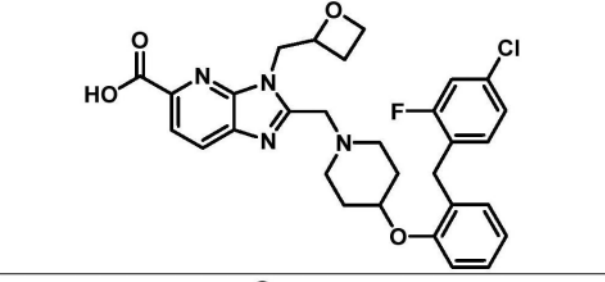
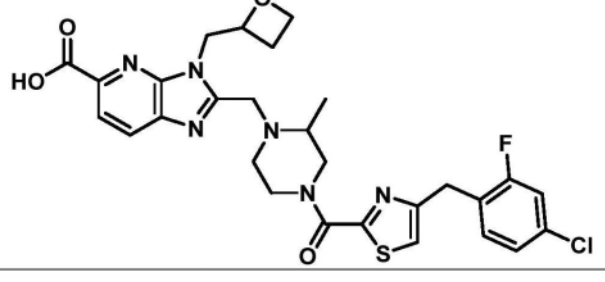
[0438] 在一些实施方案中,所述化合物选自表C1中的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0439] 表C1

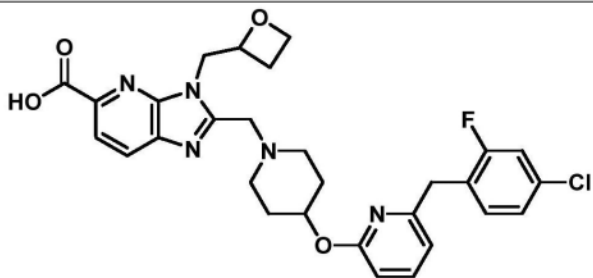
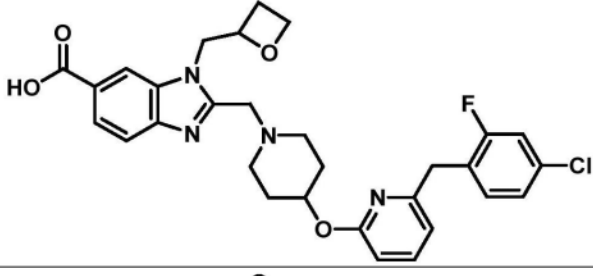
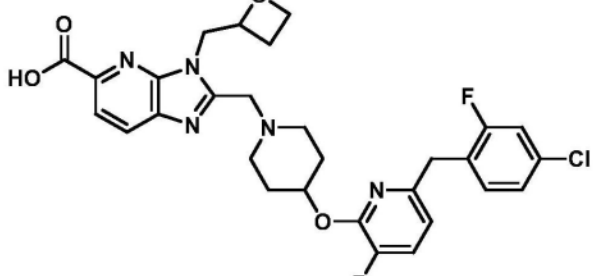
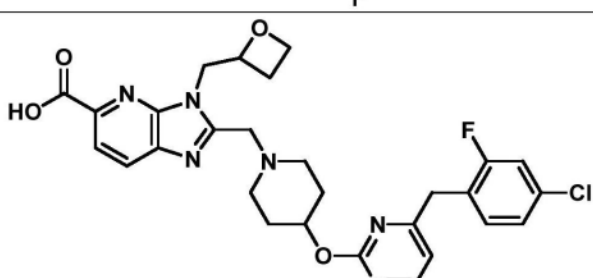
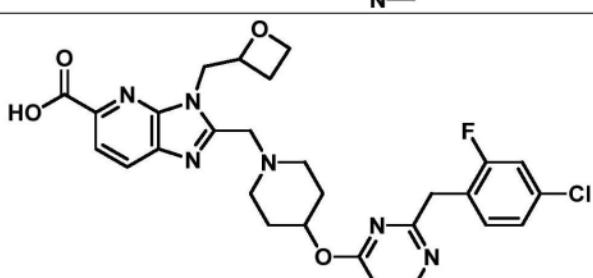
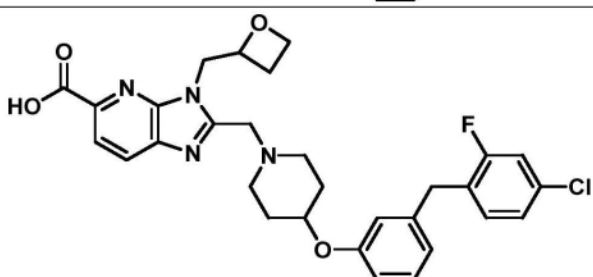
化合物 编号	结构
101	
102	

[0440]

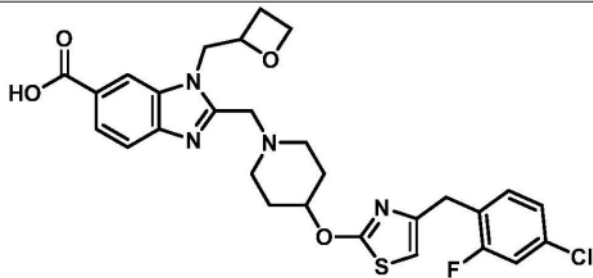
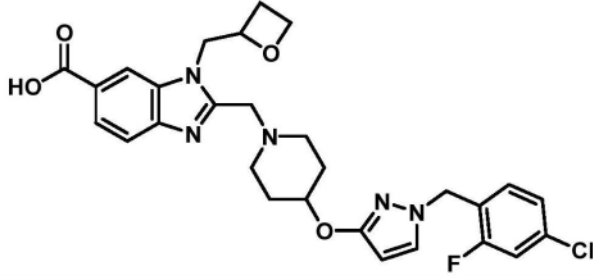
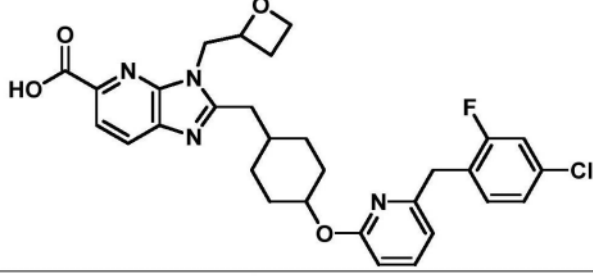
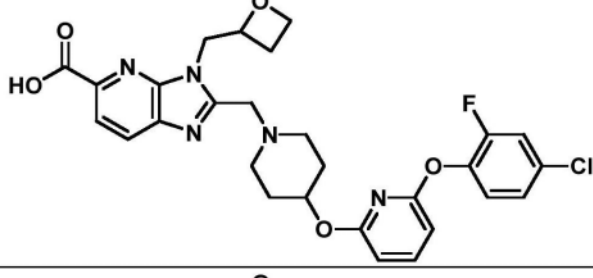
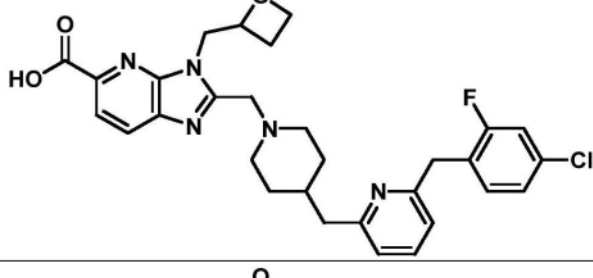
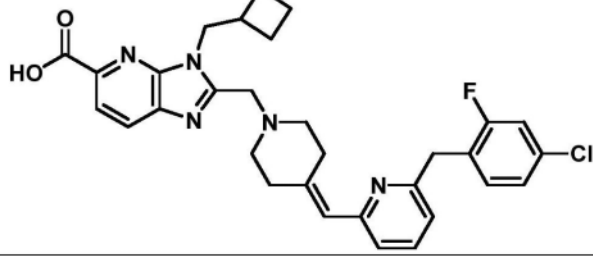
[0441]

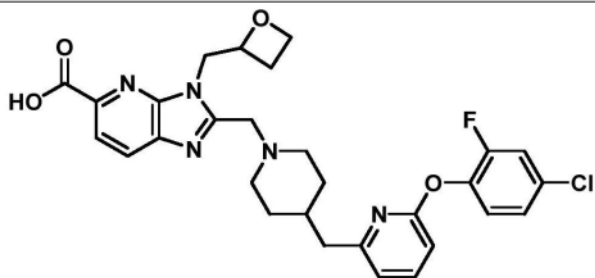
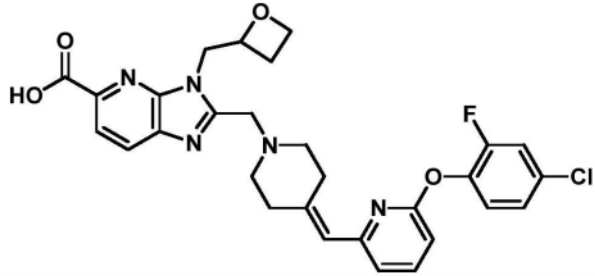
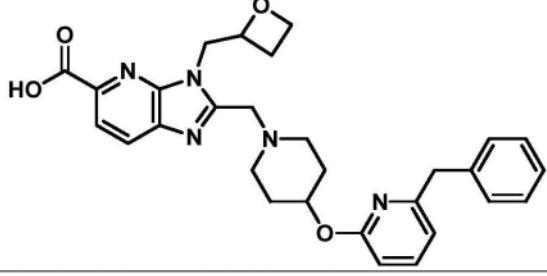
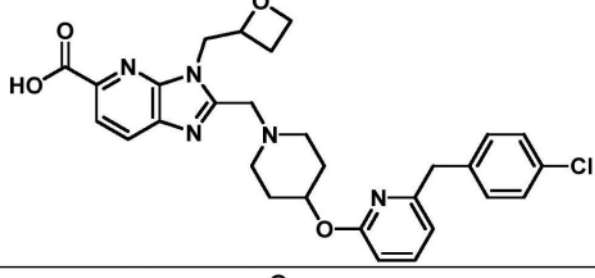
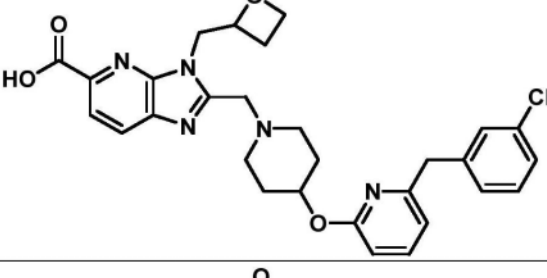
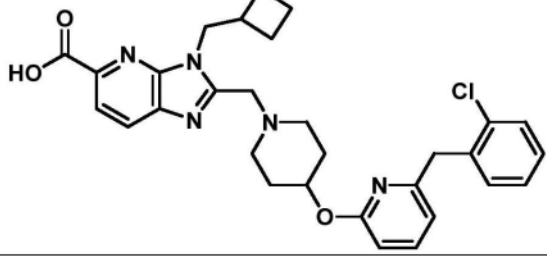
103	
104	
105	
106	
107	
108	

[0442]

109	
110	
111	
112	
113	
114	

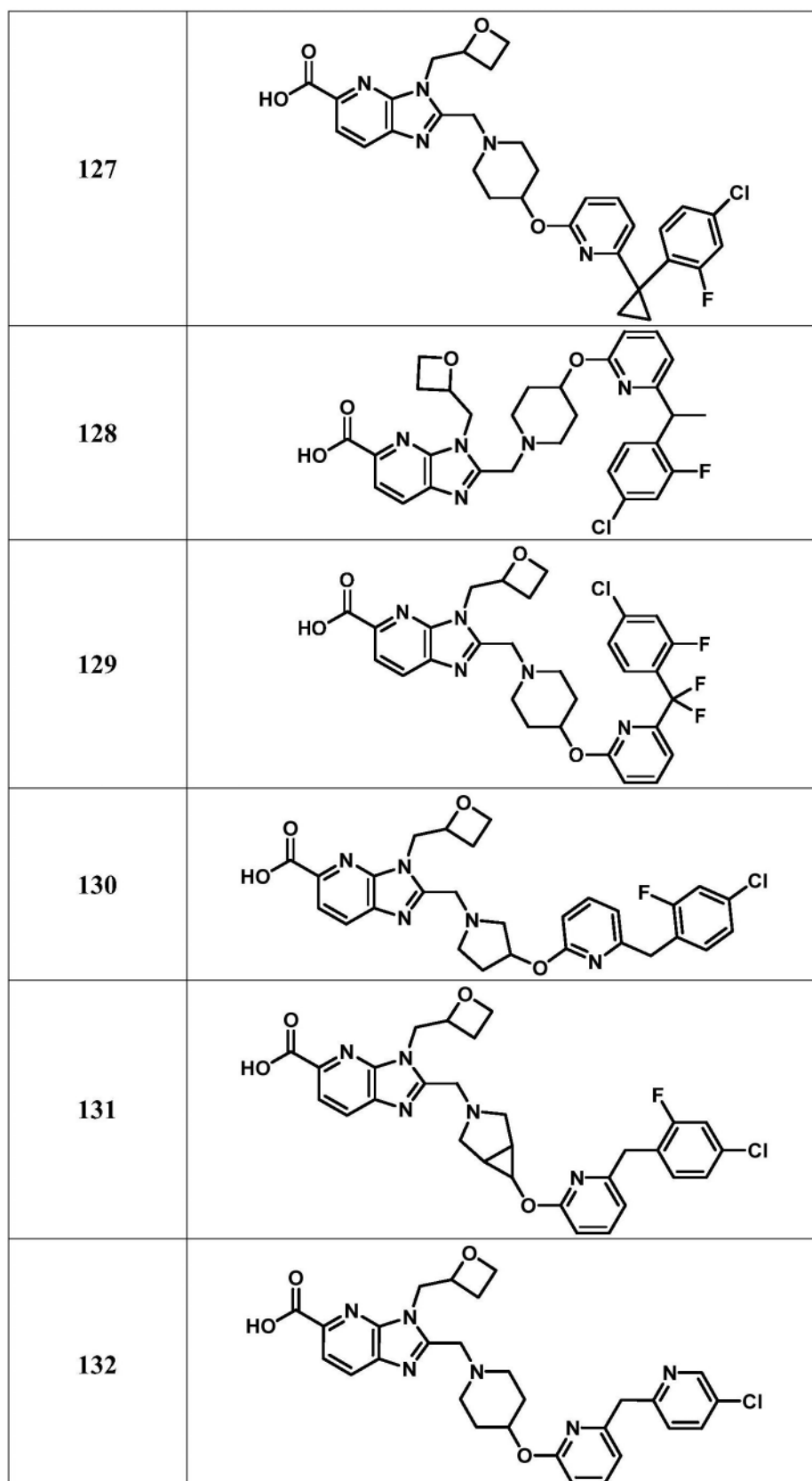
[0443]

115	
116	
117	
118	
119	
120	

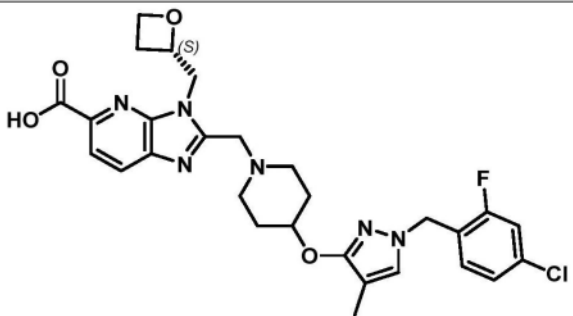
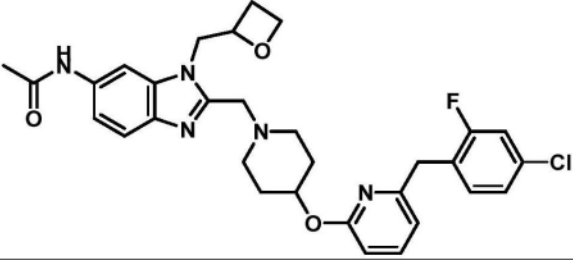
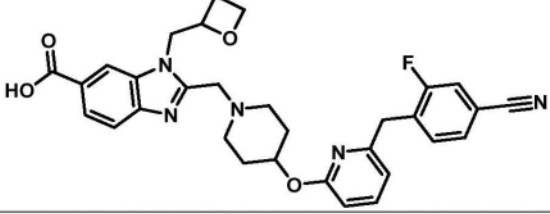
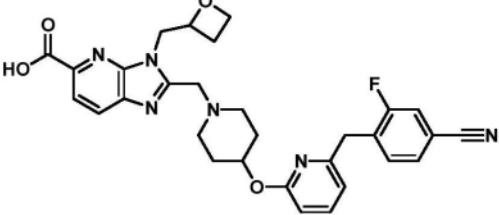
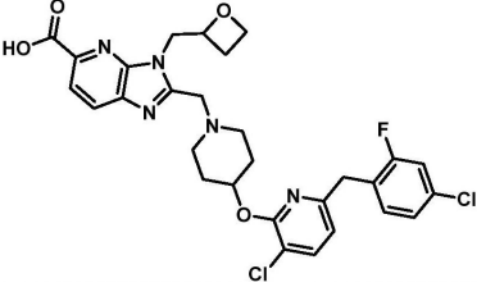
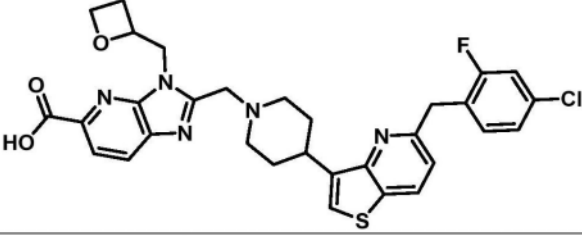
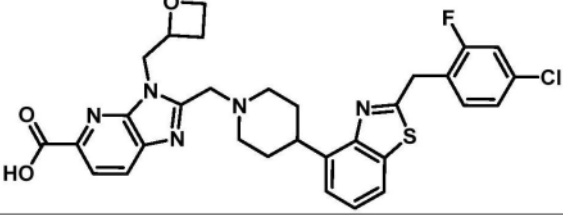
121	
122	
123	
124	
125	
126	

[0444]

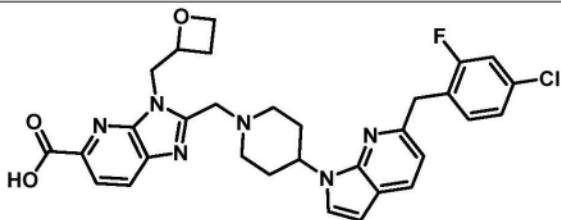
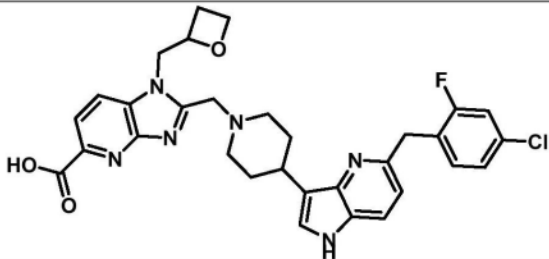
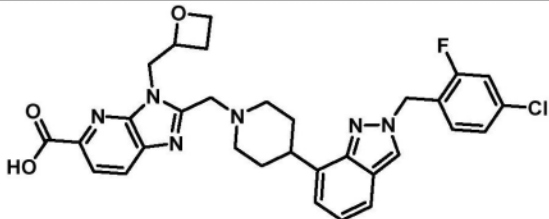
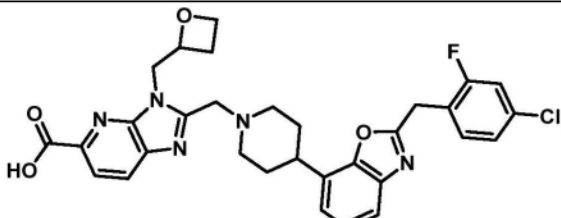
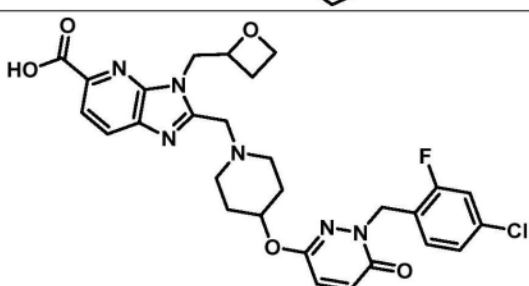
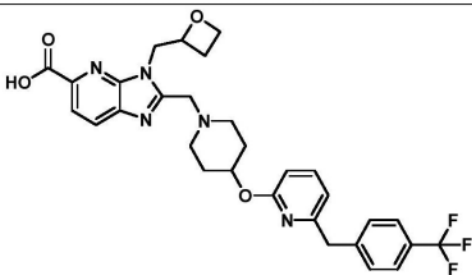
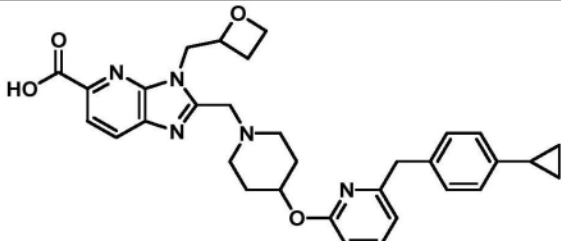
[0445]



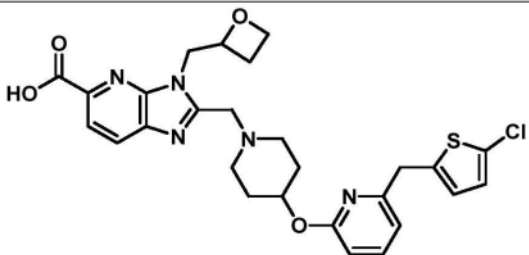
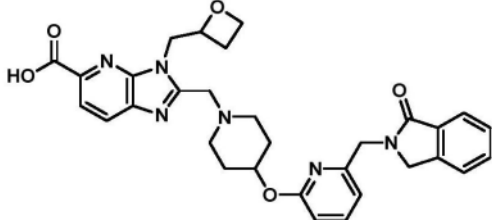
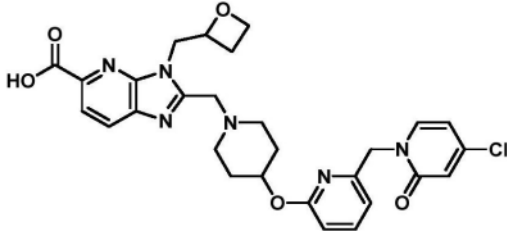
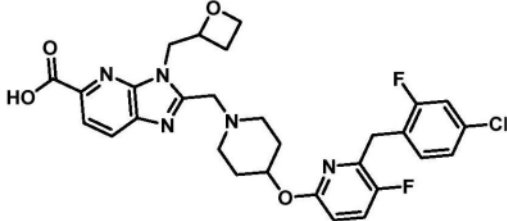
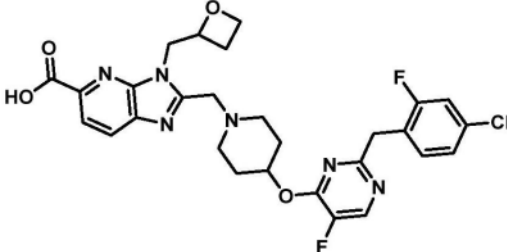
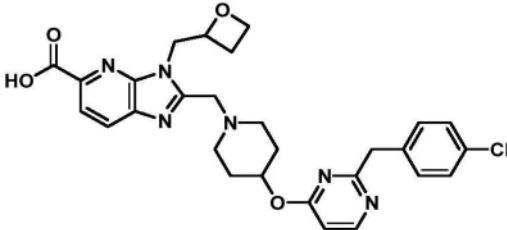
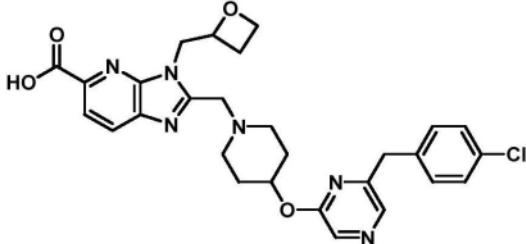
[0446]

133	
134	
135	
136	
137	
138	
139	

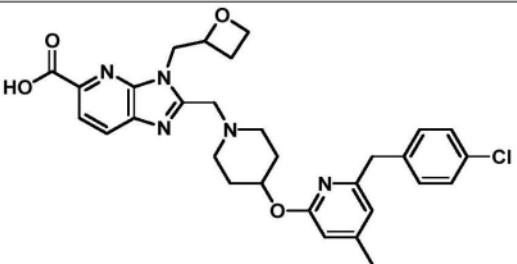
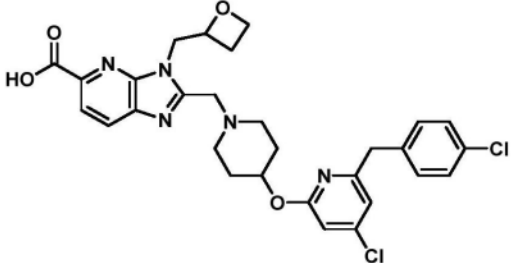
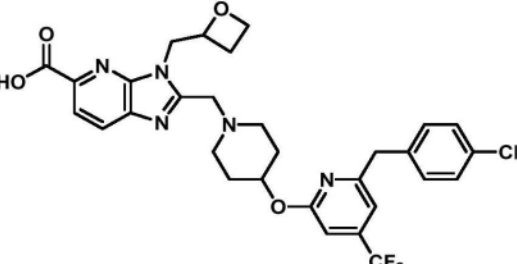
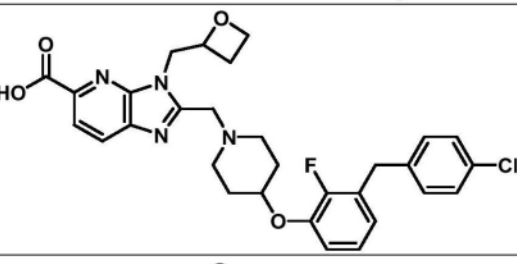
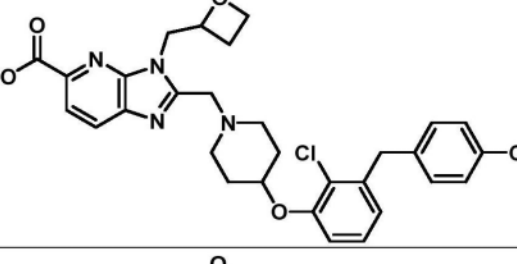
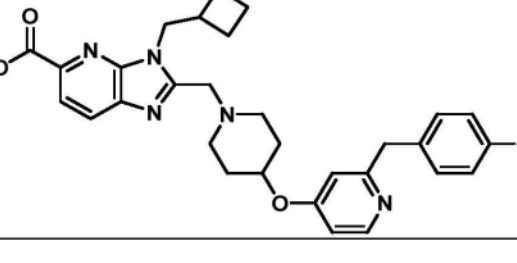
[0447]

140	
141	
142	
143	
144	
145	
146	

[0448]

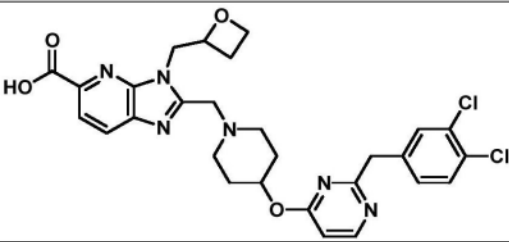
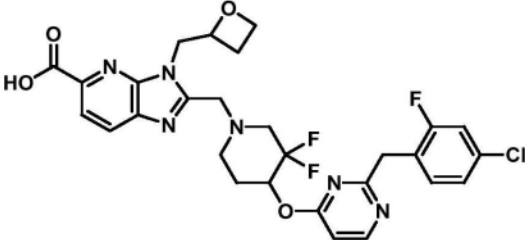
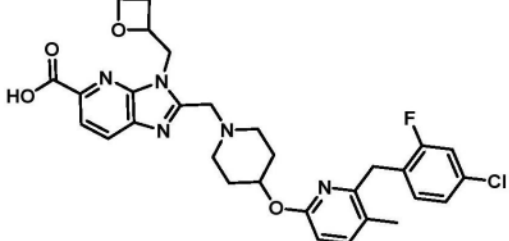
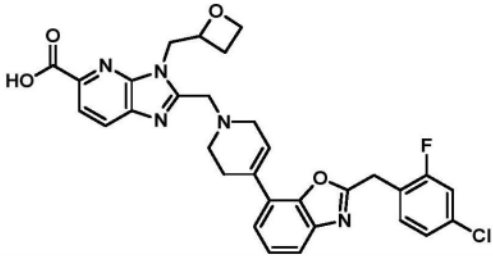
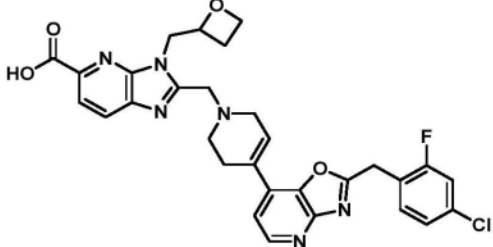
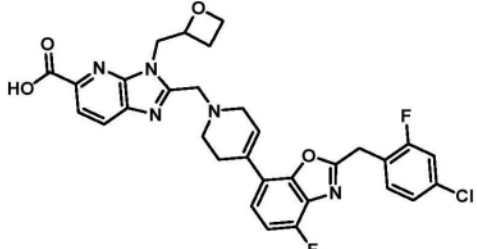
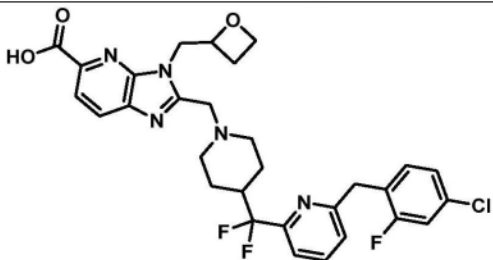
147	
148	
149	
150	
151	
152	
153	

[0449]

154	
155	
156	
157	
158	
159	

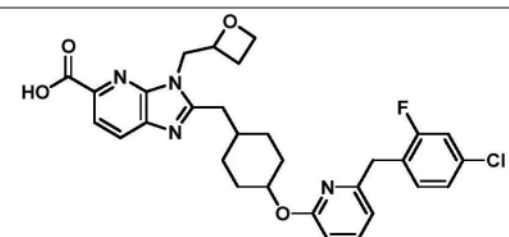
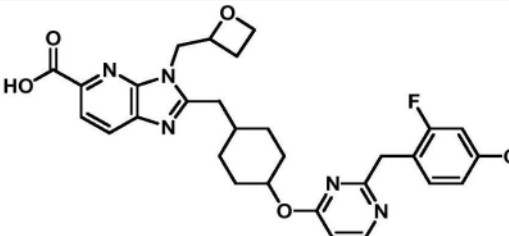
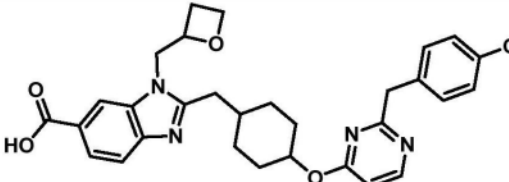
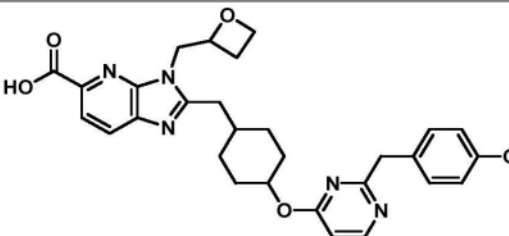
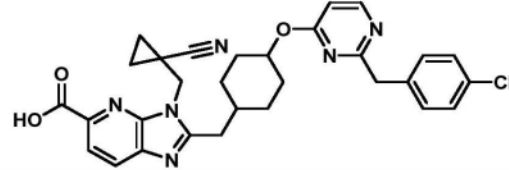
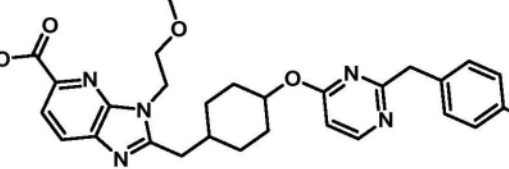
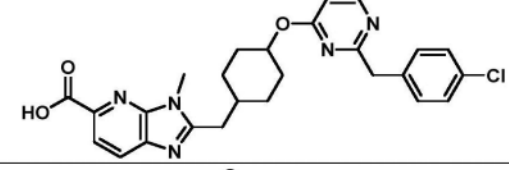
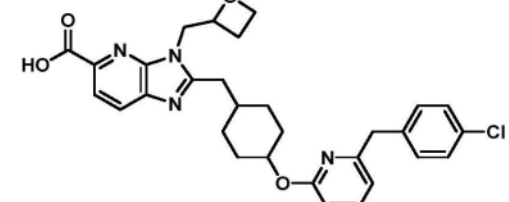
[0450]

160	
161	
162	
163	
164	
165	
166	

167	
168	
169	
170	
171	
172	
173	

[0451]

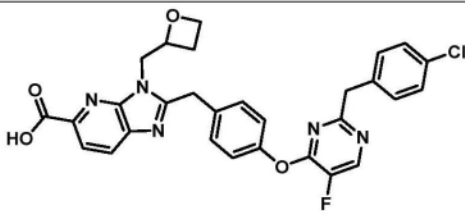
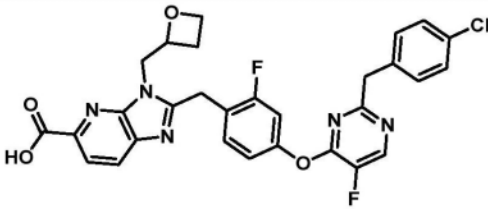
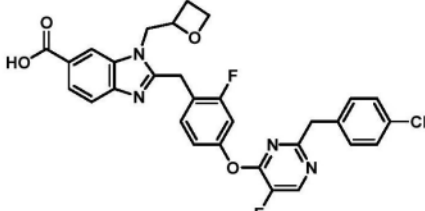
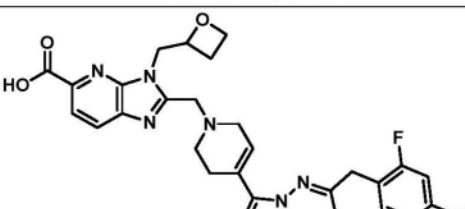
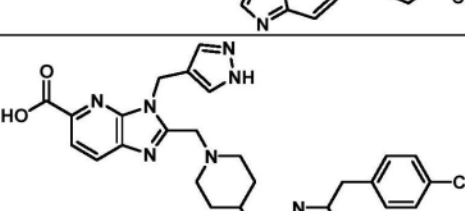
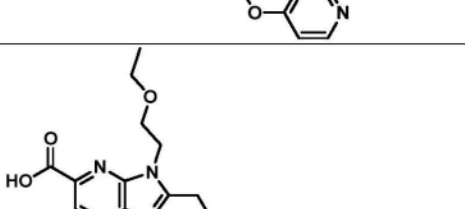
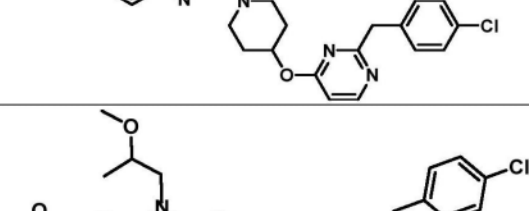
[0452]

174	
175	
176	
177	
178	
179	
180	
181	

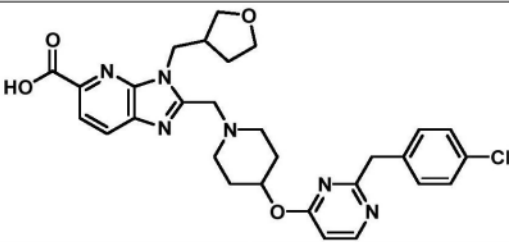
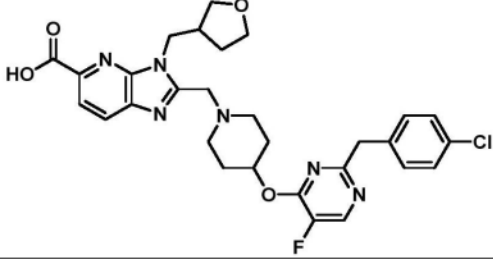
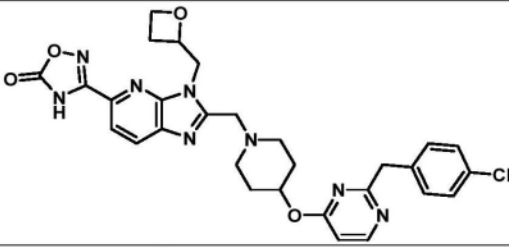
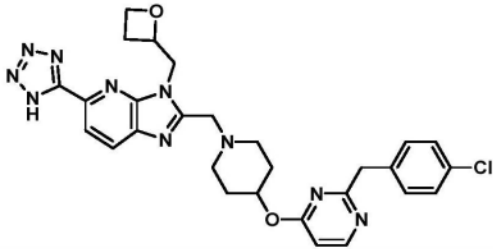
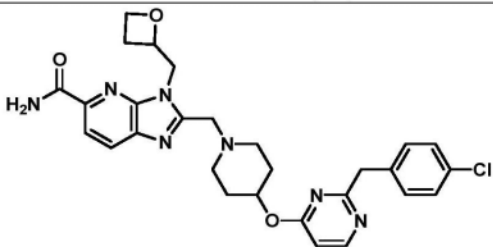
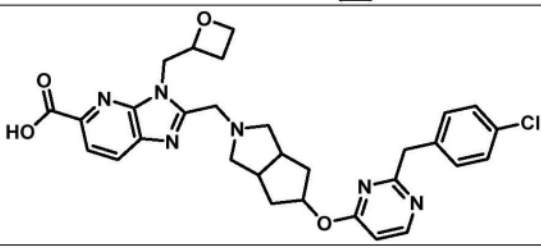
[0453]

182	
183	
184	
185	
186	
187	
188	

[0454]

189	
190	
191	
192	
193	
194	
195	

[0455]

196	
197	
198	
199	
200	
201	

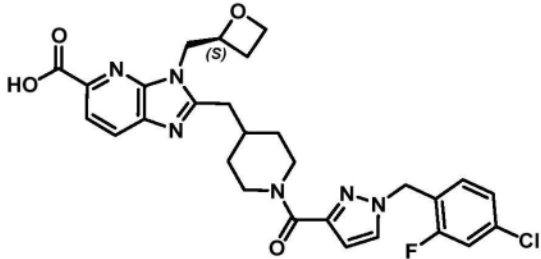
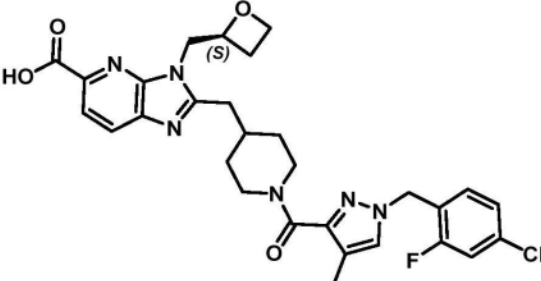
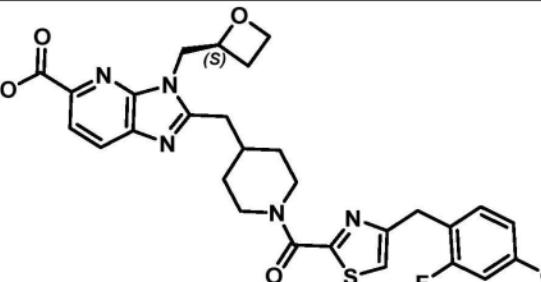
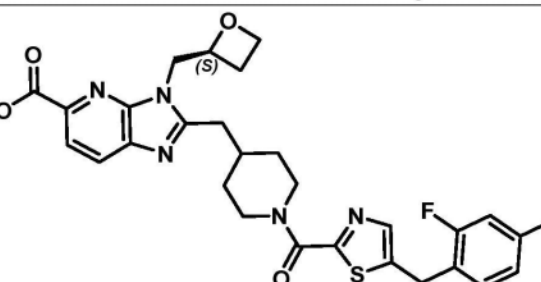
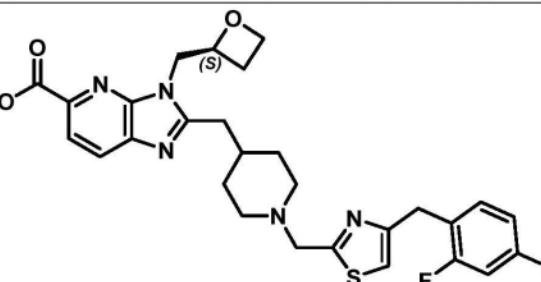
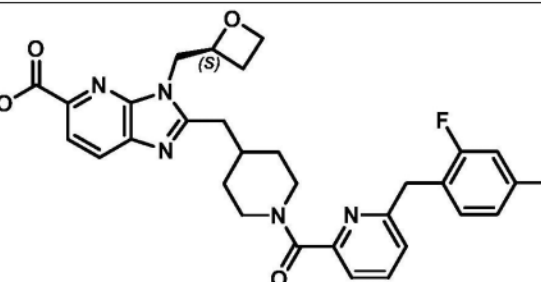
[0456] 在一些实施方案中,所述化合物选自表C2中的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0457] 表C2

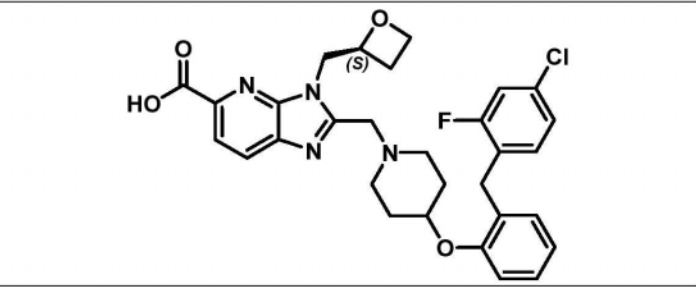
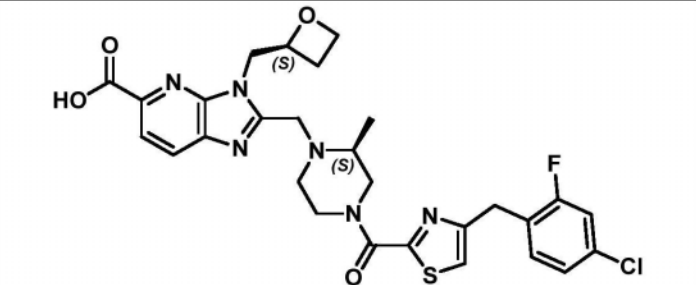
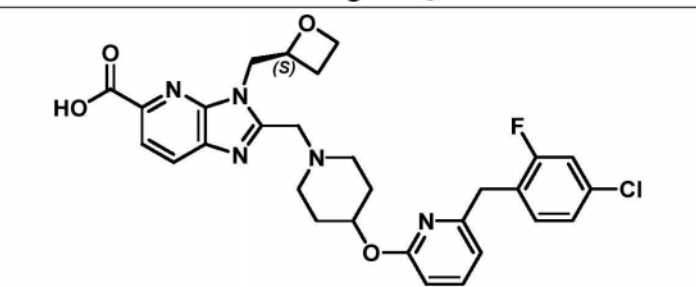
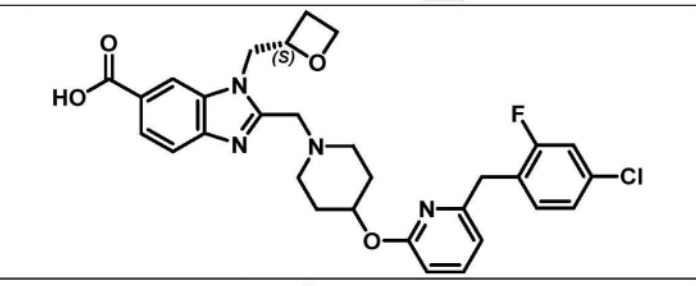
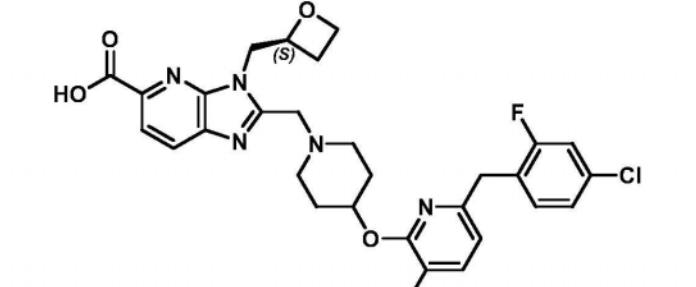
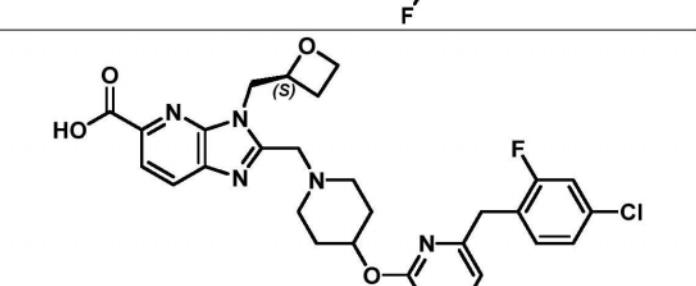
[0458]

化合物 编号	结构
-----------	----

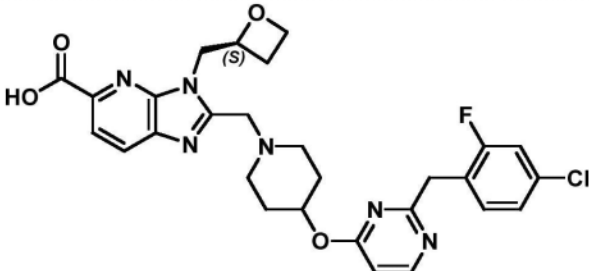
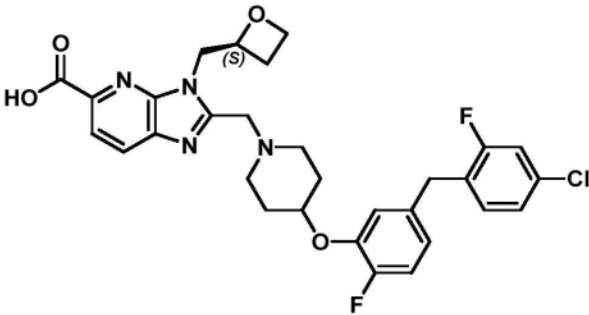
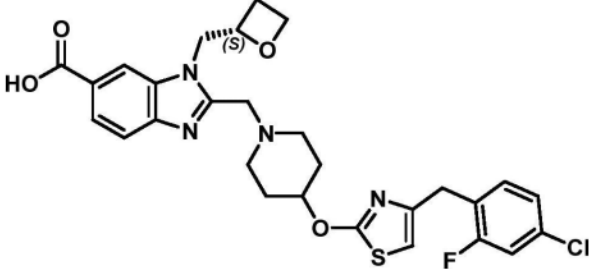
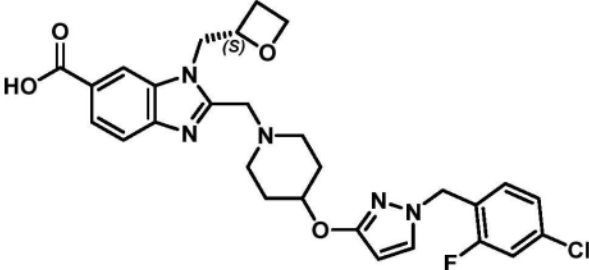
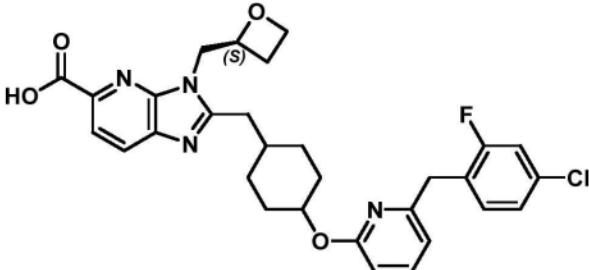
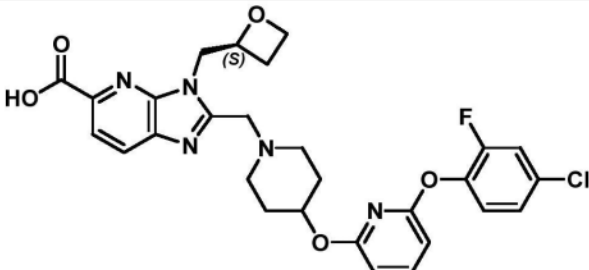
[0459]

101a	
102a	
103a	
104a	
105a	
106a	

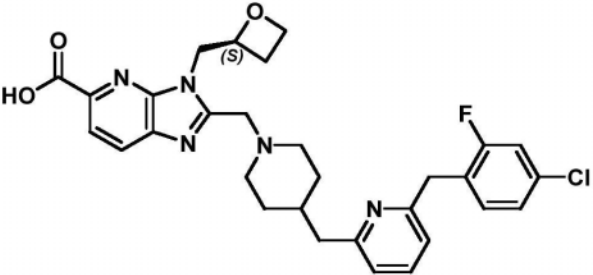
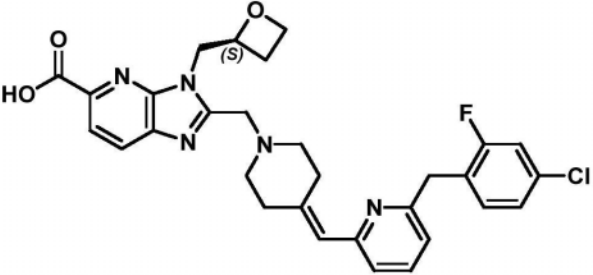
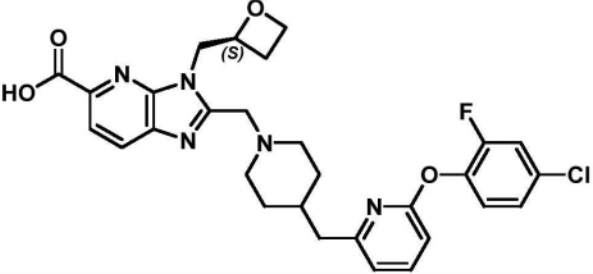
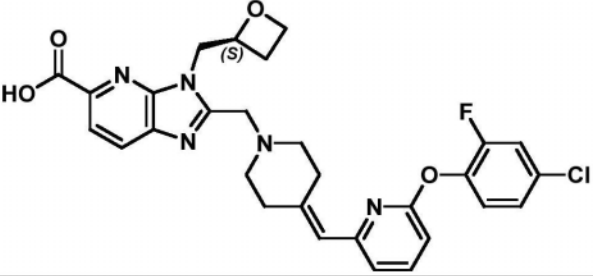
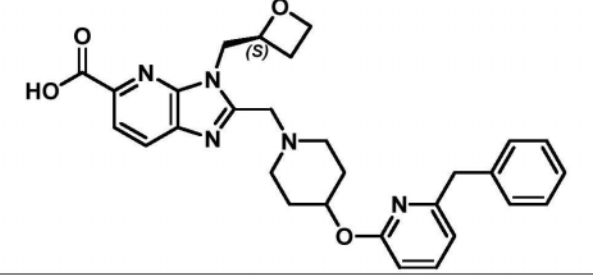
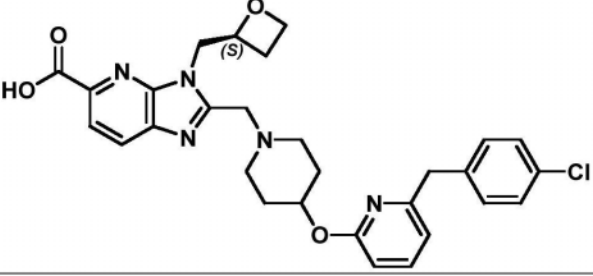
[0460]

107a	
108a	
109a	
110a	
111a	
112a	

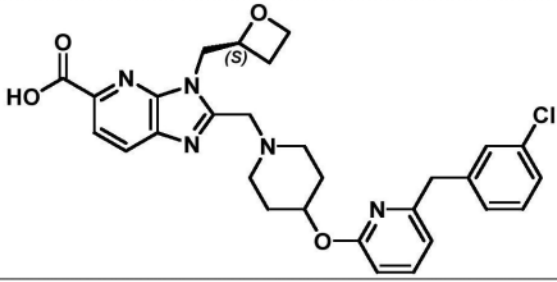
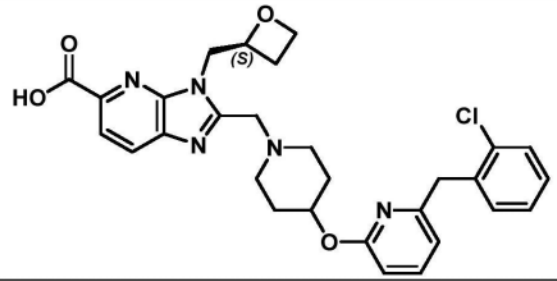
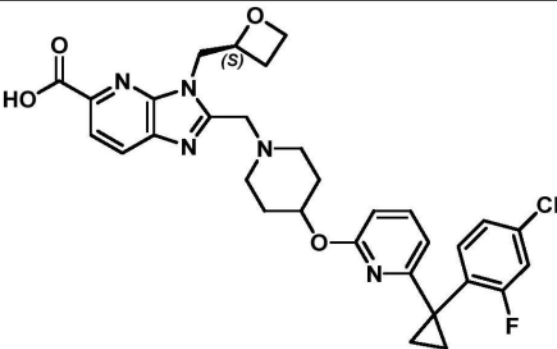
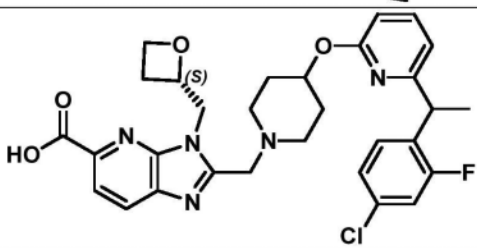
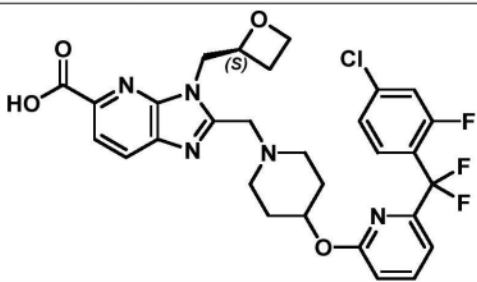
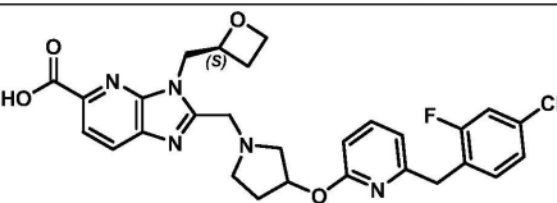
[0461]

113a	
114a	
115a	
116a	
117a	
118a	

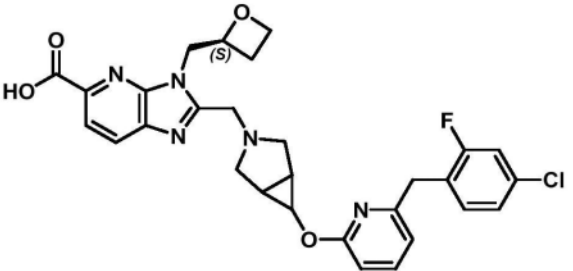
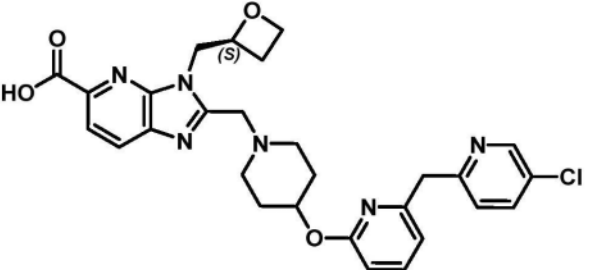
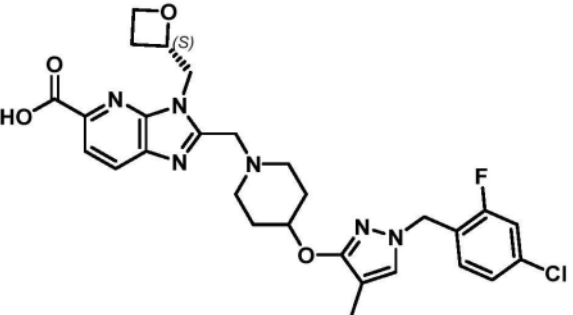
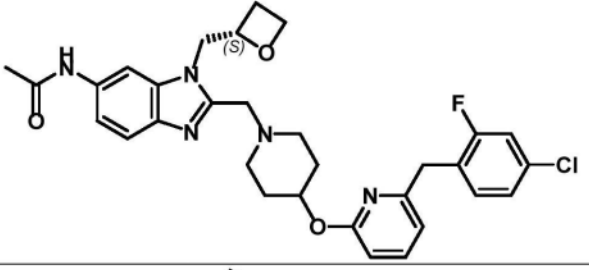
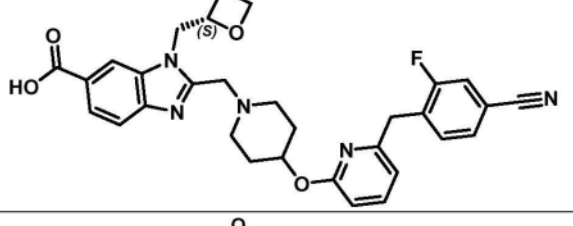
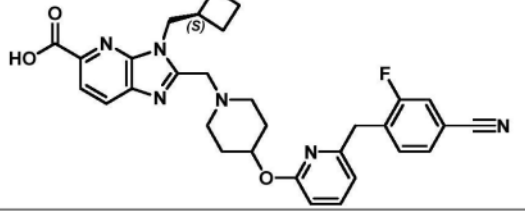
[0462]

119a	
120a	
121a	
122a	
123a	
124a	

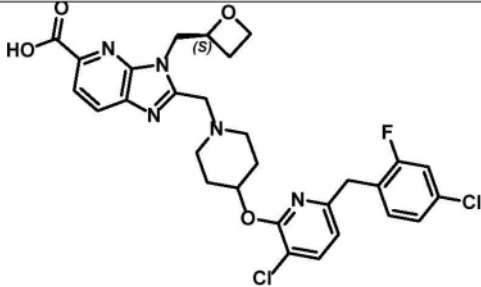
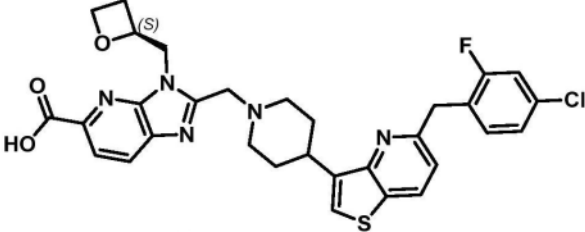
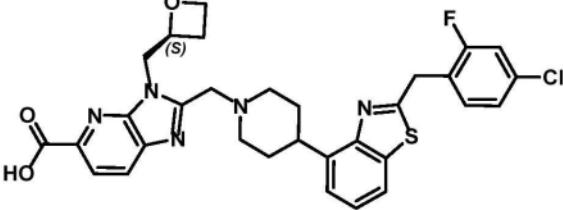
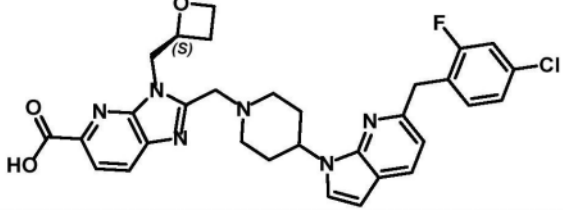
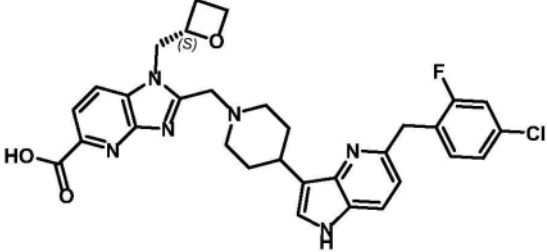
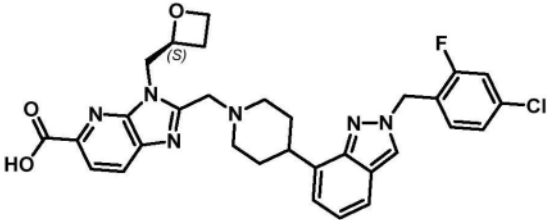
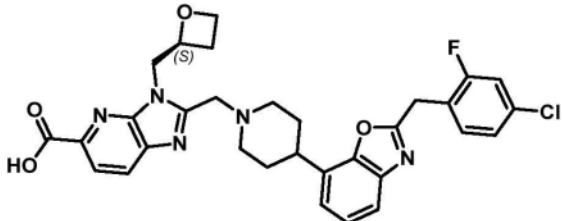
[0463]

125a	
126a	
127a	
128a	
129a	
130a	

[0464]

131a	
132a	
133a	
134a	
135a	
136a	

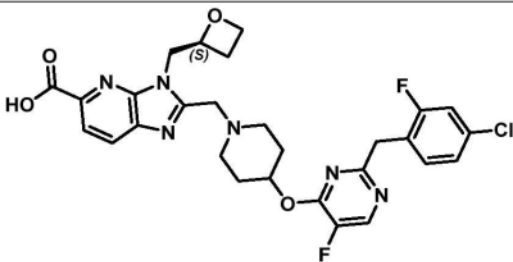
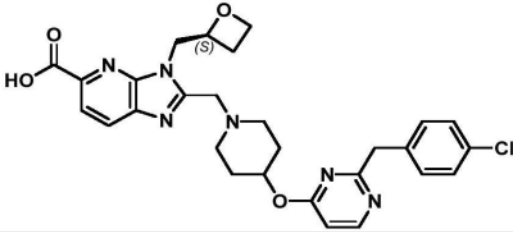
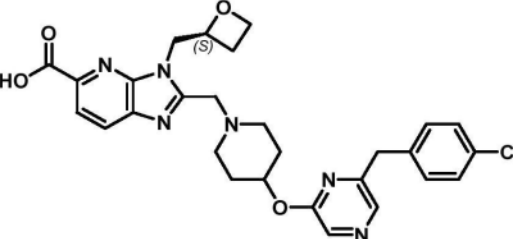
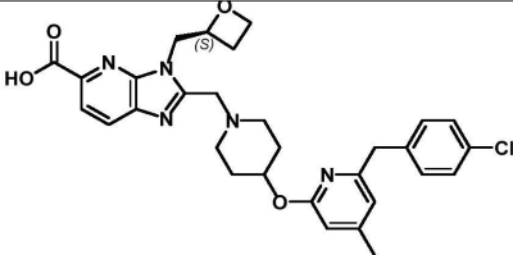
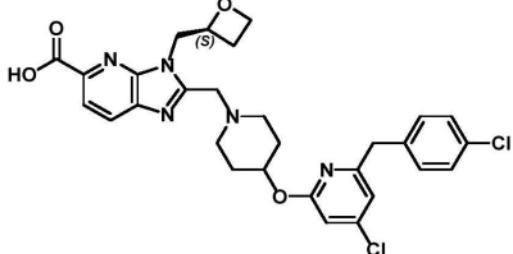
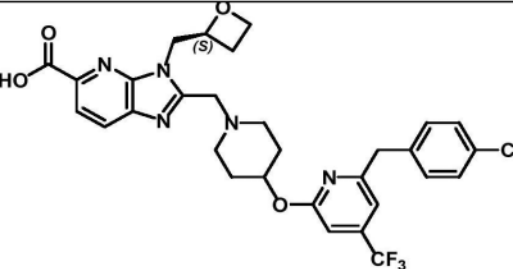
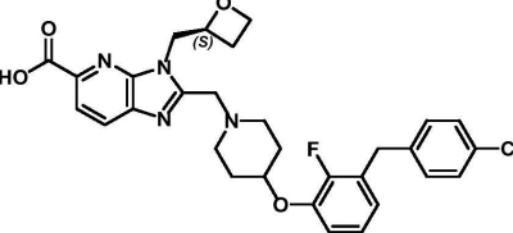
[0465]

137a	
138a	
139a	
140a	
141a	
142a	
143a	

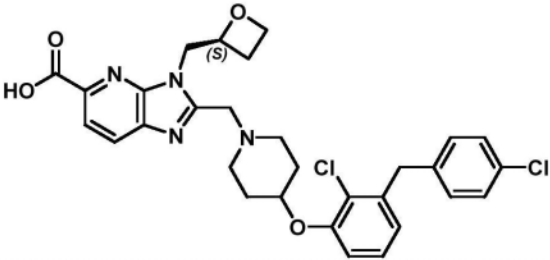
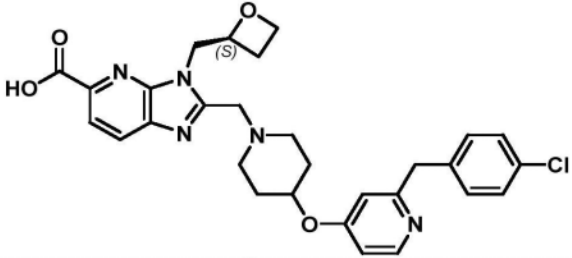
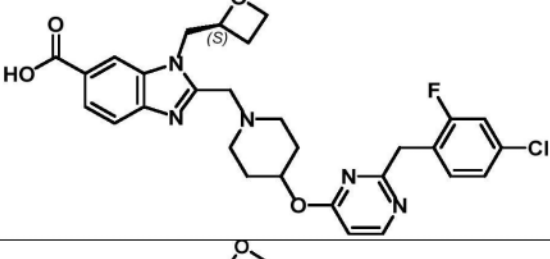
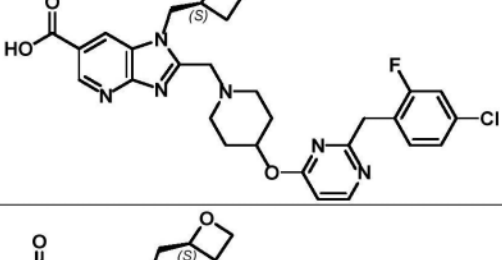
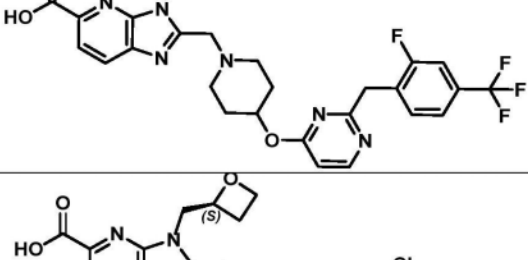
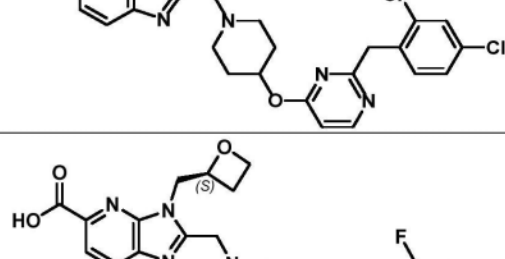
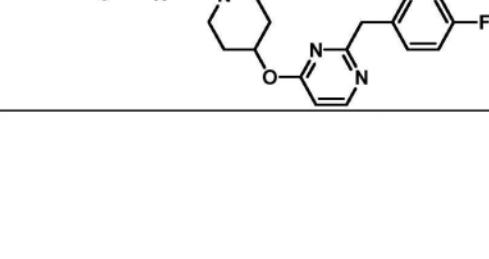
[0466]

144a	
145a	
146a	
147a	
148a	
149a	
150a	

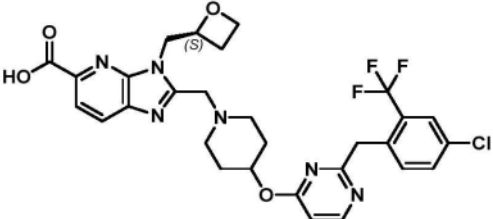
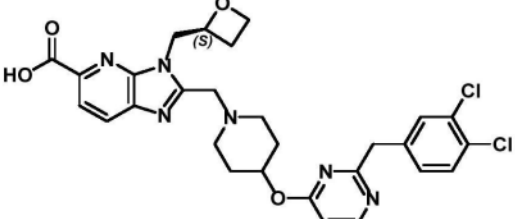
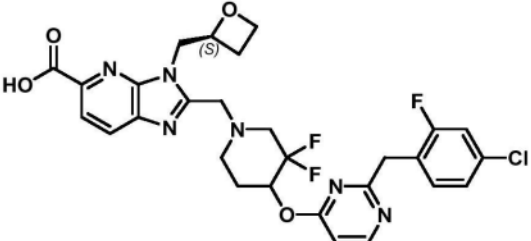
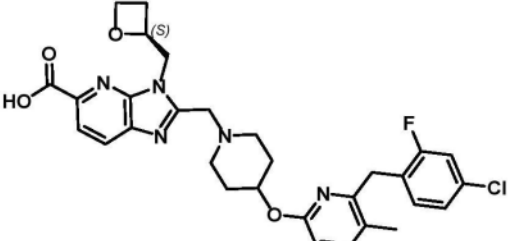
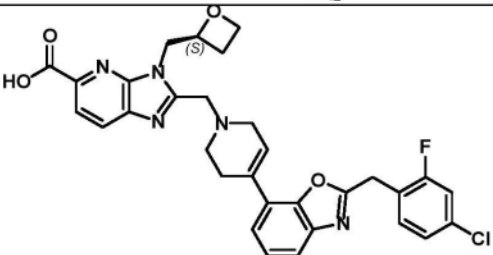
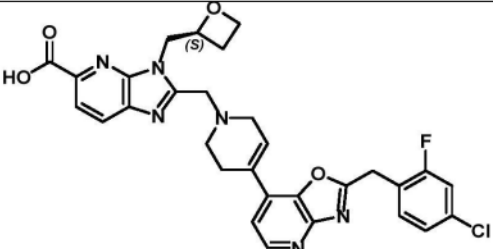
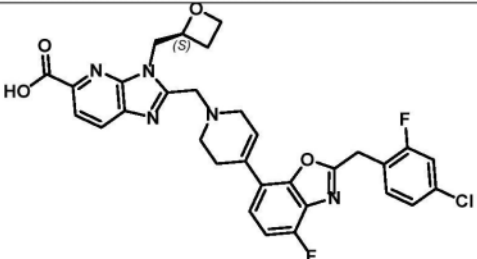
[0467]

151a	
152a	
153a	
154a	
155a	
156a	
157a	

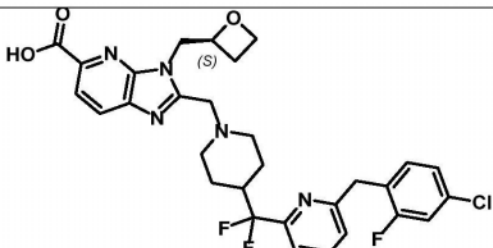
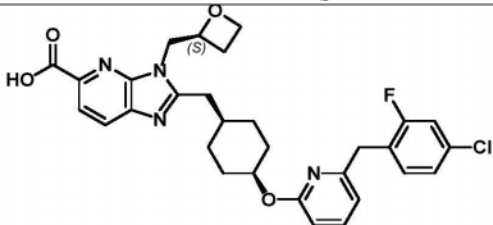
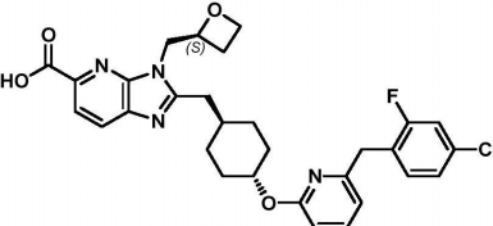
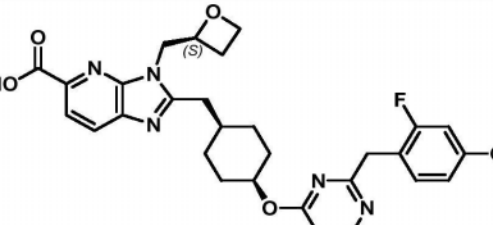
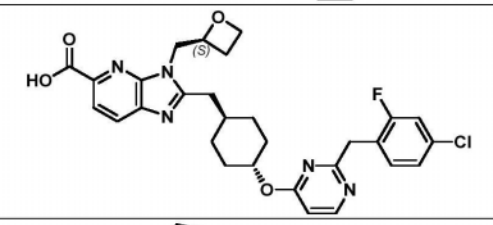
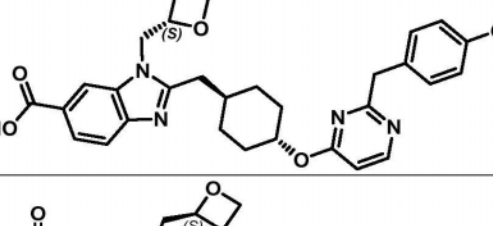
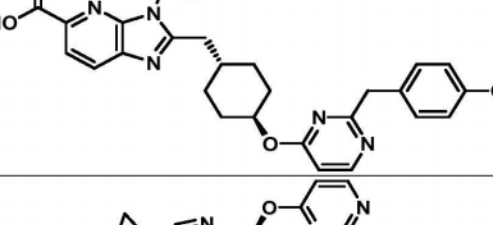
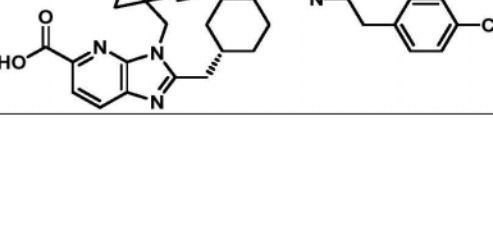
[0468]

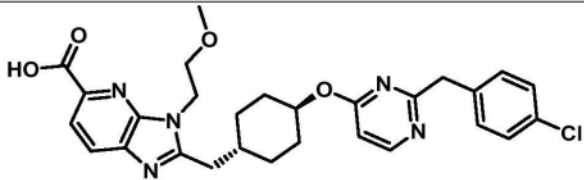
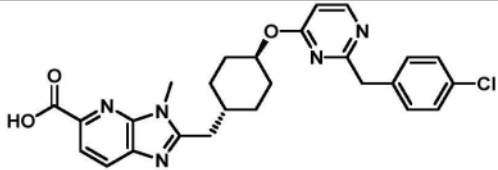
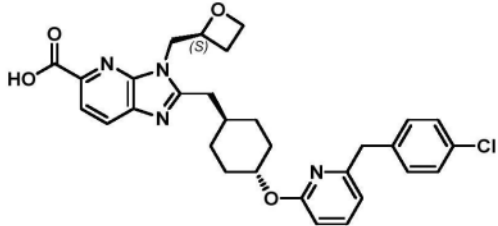
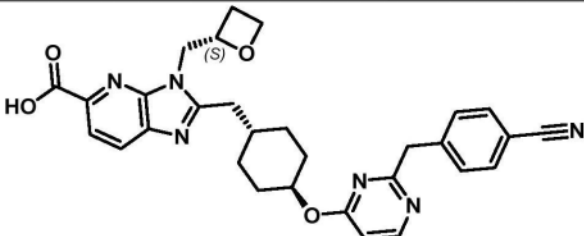
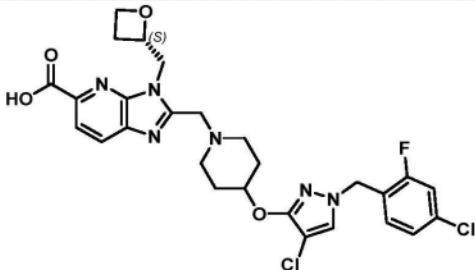
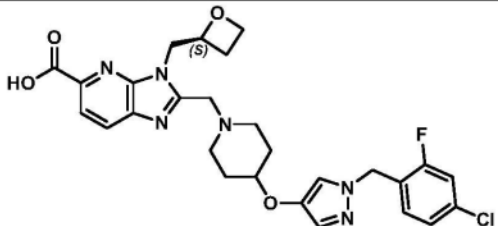
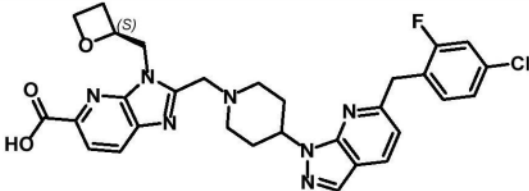
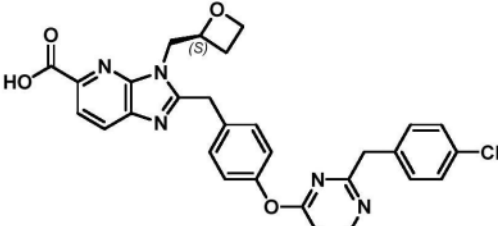
158a	
159a	
160a	
161a	
163a	
164a	
165a	

[0469]

166a	
167a	
168a	
169a	
170a	
171a	
172a	

[0470]

173a	
174a	
174b	
175a	
175b	
176a	
177a	
178a	

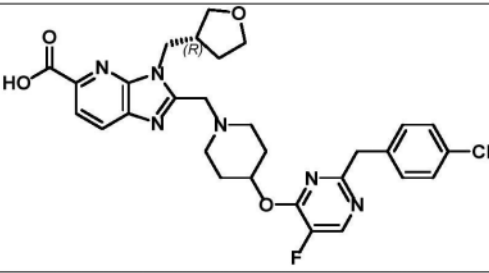
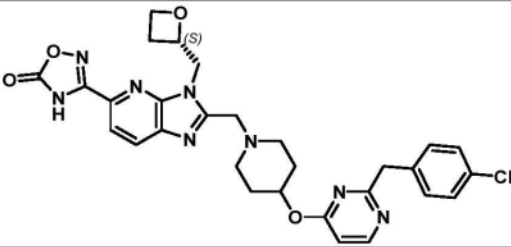
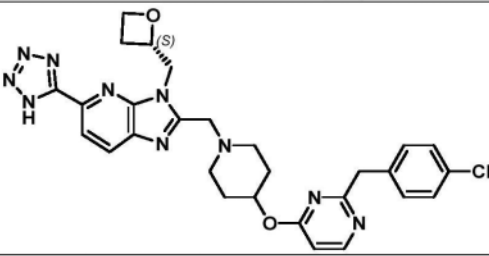
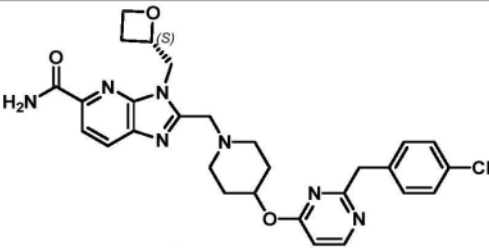
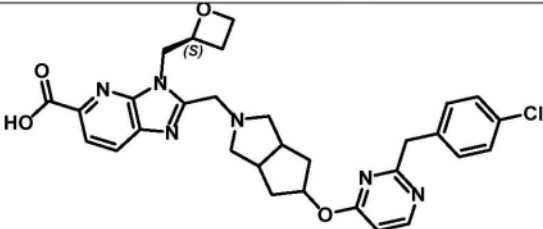
179a	
180a	
181a	
182a	
183a	
184a	
185a	
186a	

[0471]

[0472]

187a	
188a	
189a	
190a	
191a	
192a	
196a	

[0473]

197a	
198a	
199a	
200a	
201a	

[0474] 式I的化合物包括其药学上可接受的盐。此外，式I的化合物还包括此类化合物的其他盐，所述其他盐未必是药学上可接受的盐并且可作用于制备和/或纯化式I的化合物和/或分离式I的化合物的对映异构体的中间体。式I的化合物的药学上可接受的盐的非限制性例子包括三氟乙酸盐。

[0475] 进一步应了解，式I的化合物或其盐可以溶剂化物形式分离，并且相应地，任何此类溶剂化物均包括在本发明范围内。例如，式I的化合物及其盐可以非溶剂化形式以及溶剂化形式与药学上可接受的溶剂（例如水、乙醇等）存在。

[0476] 药物组合物和施用

[0477] 当用作药物时，式I的化合物（包括其药学上可接受的盐或溶剂化物）可以药物组合物形式施用。这些组合物可以药学领域中所熟知的方式制备，并且可以通过各种途径施用，这取决于希望局部治疗还是希望全身治疗以及待治疗的区域。施用可以是外用（包括透皮、表皮、眼部和粘膜，包括鼻内、阴道和直肠递送）、肺部（例如，通过吸入或吹入粉末或

气雾剂,包括通过雾化器;气管内或鼻内)、口服或肠胃外。口服施用可以包括配制用于每天一次或每天两次(BID)施用的剂型。肠胃外施用包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内肌内或注射或输注;或颅内,例如鞘内或心室内施用。肠胃外施用可以呈单次推注剂量的形式或者可以例如通过连续灌注泵。用于外用施用的药物组合物和配制品可以包括透皮贴剂、软膏、洗剂、乳膏、凝胶、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体以及散剂。常规的药物载体、水性、粉末或油性基质、增稠剂等可以是必要的或希望的。

[0478] 本文还提供药物组合物,其含有作为活性成分的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物与一种或多种药学上可接受的赋形剂(载体)的组合。例如,使用式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物制备的药物组合物。在一些实施方案中,所述组合物适用于外用施用。在制造本文提供的组合物中,典型地将活性成分与赋形剂混合,用赋形剂稀释或封装在这样的载体内,所述载体呈例如胶囊、小药囊(sachet)、纸或其他容器的形式。当赋形剂用作稀释剂时,它可以是固体、半固体或液体材料,所述材料充当活性成分的媒介物、载体或介质。因此,所述组合物可以是以下形式:片剂、丸剂、散剂、口含片、小药囊、扁囊剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液、糖浆、气雾剂(呈固体形式或在液体介质中)、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、栓剂、无菌可注射溶液及无菌包装散剂。在一些实施方案中,所述组合物被配制用于口服施用。在一些实施方案中,所述组合物是固体口服配制品。在一些实施方案中,所述组合物被配制为片剂或胶囊。

[0479] 本文进一步提供药物组合物,其含有式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物及药学上可接受的赋形剂。含有式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物作为活性成分的药物组合物可通过根据常规药物混配技术将式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物与药物载体均匀地混合来制备。载体可以采用许多种形式,取决于所希望的施用途径(例如,口服、肠胃外)。在一些实施方案中,所述组合物是固体口服组合物。

[0480] 合适的药学上可接受的载体是本领域中熟知的。这些药学上可接受的载体中的一些的描述可以在由American Pharmaceutical Association和Pharmaceutical Society of Great Britain出版的The Handbook of Pharmaceutical Excipients中找到。

[0481] 配制药物组合物的方法已描述于大量出版物中,诸如Lieberman等人编辑的Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets,第二版,经修订和扩增,第1-3卷;Avis等人编辑的Pharmaceutical Dosage Forms:Parenteral Medications,第1-2卷;以及Lieberman等人编辑并且由Marcel Dekker, Inc出版的Pharmaceutical Dosage Forms:Disperse Systems,第1-2卷。

[0482] 在一些实施方案中,所述化合物或药物组合物可以与一或多种常规药物赋形剂组合施用。药学上可接受的赋形剂包括但不限于离子交换剂;氧化铝;硬脂酸铝;卵磷脂;自乳化药物递送系统(SEDDS),诸如d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯;以药物剂型使用的表面活性剂,诸如Tween、泊洛沙姆(poloxamer)或其他类似聚合物递送基体;血清蛋白,诸如人血清白蛋白;缓冲物质,诸如磷酸盐、tris、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾;饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物;水、盐或电解质,诸如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠;锌盐;胶态二氧化硅;三硅酸镁;聚乙烯吡咯烷酮;基于纤维素的物质;聚乙二醇;羧甲基纤维素钠;聚丙烯酸酯;蜡;聚乙烯-聚氧化丙烯嵌段共聚物;以及羊毛脂。环糊精(诸如 α -环糊精、 β -环糊精和 γ -环糊精)或经化学修饰的衍生物诸如羟基烷基环糊精(包括2-和3-羟丙基-

β -环糊精)或其他溶解衍生物也可以用于增强本文所述化合物的递送。可以制备含有在0.005%至100%范围内的如本文所述的化学实体且其余部分由无毒赋形剂补充的剂型或组合物。所考虑的组合物可以含有0.001%至100%、在一个实施方案中0.1%至95%、在另一实施方案中75%至85%、在另一实施方案中20%至80%的本文提供的化学实体。制备此类剂型的实际方法是本领域技术人员已知的或将显而易见的;例如,参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第22版(Pharmaceutical Press,London,UK,2012)。

[0483] 在一些实施方案中,本文所述的化合物和药物组合物或其药物组合物可以通过任何可接受的施用途径施用于有需要的患者。可接受的施用途径包括但不限于经颊、皮肤、宫颈内、鼻窦内、气管内、肠内、硬膜外、间质、腹腔内、动脉内、支气管内、囊内、脑内、脑池内、冠状动脉内、皮内、导管内、十二指肠内、硬膜内、表皮内、食管内、胃内、牙龈内、回肠内、淋巴管内、髓内、脑膜内、肌肉内、卵巢内、腹膜内、前列腺内、肺内、窦内、脊柱内、滑膜内、睾丸内、鞘内、管内、瘤内、宫内、血管内、静脉内、鼻(例如,鼻内)、鼻胃、口服、肠胃外、经皮、经硬膜、直肠、呼吸(吸入)、皮下、舌下、粘膜下、外用、透皮、透粘膜、透气管、输尿管、尿道和阴道。在一些实施方案中,优选的施用途径为肠胃外(例如,瘤内)。

[0484] 在一些实施方案中,如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中任一个的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物)或其药物组合物可以被配制用于肠胃外施用,例如被配制用于经由动脉内、胸骨内、颅内、静脉内、肌肉内、皮下或腹膜内途径注射。例如,此类组合物可以制备为可注射剂,作为液体溶液或混悬剂;也可以制备适用于在注射之前添加液体后制备溶液或混悬剂的固体形式;并且制剂也可以乳化。鉴于本公开文本,此类配制品的制备将是本领域技术人员已知的。在一些实施方案中,使用装置进行肠胃外施用。例如,此类装置可以包括针注射器、微针注射器、无针注射器和输注技术。

[0485] 在一些实施方案中,适用于注射用途的药物形式包括无菌水溶液或分散体;包含芝麻油、花生油或丙二醇的配制品;以及用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。在一些实施方案中,所述形式必须是无菌的并且必须在其可容易注射的程度上是流体的。在一些实施方案中,所述形式在制造和储存条件下应是稳定的并且必须在抵抗微生物(诸如细菌和真菌)的污染作用的情况下保存。

[0486] 在一些实施方案中,载体也可以是溶剂或分散介质,所述溶剂或分散介质含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)、其合适的混合物以及植物油。在一些实施方案中,例如通过使用包衣(诸如卵磷脂),在分散体的情况下通过维持所需要的粒度,以及通过使用表面活性剂,可以维持适当的流动性。在一些实施方案中,防止微生物的作用可以通过各种抗细菌和抗真菌剂(例如,对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等)来达到。在一些实施方案中,包括等渗剂,例如糖或氯化钠。在一些实施方案中,通过在组合物中使用延迟吸收的药剂(例如,单硬脂酸铝和明胶),可以延长可注射组合物的吸收。

[0487] 在一些实施方案中,无菌可注射溶液通过以下方式制备:将所需量式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中任一个的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)掺入具有以上所列举的各种其他成分的适当溶剂中,随后进行滤消毒。在一些实施方案中,分散体通过以下方式制备:将各种无菌活性成分掺入无菌媒介物

中,所述媒介物含有基础分散介质和来自上文列举的那些成分的所需其他成分。在一些实施方案中,无菌粉末用于制备无菌可注射溶液。在一些实施方案中,制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,其由其先前无菌过滤的溶液产生活性成分加上任何另外希望成分的粉末。

[0488] 在一些实施方案中,在作为凝胶、乳膏、灌肠剂或直肠栓剂的直肠组合物中可使用的药理学上可接受的赋形剂包括但不限于以下中的任一个或多个:可可脂甘油酯、合成聚合物(诸如聚乙烯吡咯烷酮)、PEG(如PEG软膏)、甘油、经甘油处理的明胶、氢化植物油、泊洛沙姆、各种分子量的聚乙二醇与聚乙二醇脂肪酸酯的混合物、凡士林、无水羊毛脂、鲨鱼肝油、糖精钠、薄荷醇、甜杏仁油、山梨糖醇、苯甲酸钠、anoxid SBN、香草精油、气雾剂、苯氧基乙醇中的对羟基苯甲酸酯、甲基对氧基苯甲酸钠、丙基对氧基苯甲酸钠、二乙胺、卡波姆、卡波普(carbopol)、甲基氧基苯甲酸酯、聚乙二醇鲸蜡硬脂基醚、椰油酰基辛酰癸酸酯(cocoyl caprylocaprates)、异丙醇、丙二醇、液体石蜡、黄原胶、羧基-偏亚硫酸氢盐、乙二胺四乙酸钠、苯甲酸钠、偏亚硫酸氢钾、葡萄柚种子提取物、甲基磺酰基甲烷(MSM)、乳酸、甘氨酸、维生素(诸如维生素A和E)和乙酸钾。

[0489] 在一些实施方案中,栓剂可以通过以下方式制备:将式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中任一个的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)或如本文所述的药物组合物与合适的无刺激性赋形剂或载体混合,所述赋形剂或载体诸如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡,并且其在环境温度下为固体但在体温下为液体,并且因此在直肠中融化并且释放活性化合物。在一些实施方案中,用于直肠施用的组合物呈灌肠剂的形式。

[0490] 在一些实施方案中,如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中任一个的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)或其药物组合物可以被配制用于借助于口服施用(例如,固体或液体剂型)局部递送至消化道或胃肠(GI)道。

[0491] 在一些实施方案中,用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在一些实施方案中,将式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中的任一个的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物)与一种或多种药学上可接受的赋形剂诸如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或以下物质混合:a)填充剂或增量剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸;b)粘合剂,例如像羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;c)保湿剂,诸如甘油;d)崩解剂,诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;e)溶液阻滞剂,诸如石蜡;f)吸收促进剂,诸如季铵化合物;g)润湿剂,例如像鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;h)吸附剂,诸如高岭土和膨润土;以及i)润滑剂,诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。例如,在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以包含缓冲剂。在一些实施方案中,类似类型的固体组合物也可作为填充剂用于使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂的软和硬填充明胶胶囊中。

[0492] 在一些实施方案中,药物组合物将采用诸如丸剂或片剂的单位剂型的形式,并且因此,所述组合物含有与如本文提供的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中的任一个的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物)一起的稀释剂,诸如乳糖、蔗糖、磷酸二钙等;润滑剂,诸如硬脂酸镁等;以及粘合剂,诸如淀粉、阿拉伯

胶、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、纤维素、纤维素衍生物等。在一些实施方案中,将作为另一种固体剂型的粉末、球形造粒物(marume)、溶液或混悬剂(例如,在碳酸亚丙酯、植物油、PEG、泊洛沙姆124或三酸甘油酯中)包囊在胶囊(明胶或纤维素基质胶囊)中。在一些实施方案中,还考虑了如本文提供的一种或多种化合物和药物组合物或额外活性剂在物理上分离的单位剂型;例如,具有各药物的颗粒的胶囊(或胶囊中的片剂);二层片剂;二室囊形片(gel caps)等。在一些实施方案中,还考虑了包覆肠溶包衣或延迟释放口服剂型。

[0493] 在一些实施方案中,其他生理学上可接受的化合物可以包括润湿剂、乳化剂、分散剂或特别可用于防止微生物生长或活动的防腐剂。例如,各种防腐剂是众所周知的并且包括例如苯酚和抗坏血酸。

[0494] 在一些实施方案中,赋形剂是无菌的并且一般不含不希望的物质。例如,这些组合物可以通过常规的众所周知的杀菌技术来杀菌。在一些实施方案中,对于各种口服剂型赋形剂,诸如片剂和胶囊,不需要杀菌。例如,美国药典/国家处方集(United States Pharmacopeia/National Formulary, USP/NF)标准可以是足够的。

[0495] 在一些实施方案中,如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中任一个的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)或其药物组合物被配制用于眼部施用。在一些实施方案中,眼部组合物可以包含但不限于以下中的任一种或多种:粘精(viscogen)(例如,羧甲基纤维素、甘油、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇);稳定剂(例如,普洛尼克(Pluronic)(三嵌段共聚物)、环糊精);防腐剂(例如,苯扎氯铵(Benzalkonium chloride)、ETDA、SofZia(硼酸、丙二醇、山梨糖醇和氯化锌;Alcon Laboratories, Inc.)、Purite(稳定化的氧氯复合物;Allergan, Inc.))。

[0496] 在一些实施方案中,如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中任一个的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)或其药物组合物可以被配制用于局部施用于皮肤或粘膜(例如,经皮或透皮)。在一些实施方案中,外用组合物可以包括软膏和乳膏。在一些实施方案中,软膏是典型地基于矿脂或其他石油衍生物的半固体制剂。在一些实施方案中,含有所选活性剂的乳膏典型地是粘稠液体或半固体乳剂,常常是水包油或油包水的。例如,乳膏基质典型地是可水洗的,并且含有油相、乳化剂和水相。例如,油相,有时也称作“内部”相,通常由矿脂和脂肪醇诸如鲸蜡醇或硬脂醇构成;尽管不是必需的,但水相的体积通常超过油相,并且通常含有保湿剂。在一些实施方案中,乳膏配制品中的乳化剂通常是非离子、阴离子、阳离子或两性表面活性剂。在一些实施方案中,像其他载体或媒介物那样,软膏基质应是惰性、稳定、无刺激性且不致敏的。

[0497] 在前述实施方案中的任一个中,如本文所述的药物组合物可以包含以下的一个或多个:脂质、双层间交联多层囊泡、生物可降解聚(D,L-乳酸-共-乙醇酸)[PLGA]类或聚酞类纳米颗粒或微颗粒,以及纳米多孔颗粒负载型脂质双层。

[0498] 在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中任一个的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)的剂量基于多种因素来确定,所述因素包括但不限于患者的类型、年龄、体重、性别、医学状况;患者的医学状况的严重程度;施用途径以及化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的活性。在一些实施方案中,用于特定情况的适当剂量可以通过医学领域技术人员来确定。在一些实施方案中,总每日剂量可以分成多份并且在一整天内以多份施用或借助提供连续递送的方式施用。

[0499] 在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中的任一个的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物)以约0.01mg至约1000mg的剂量施用。例如,约0.1mg至约30mg、约10mg至约80mg、约0.5mg至约15mg、约50mg至约200mg、约100mg至约300mg、约200至约400mg、约300mg至约500mg、约400mg至约600mg、约500mg至约800mg、约600mg至约900mg、或约700mg至约1000mg。在一些实施方案中,所述剂量是治疗有效量。

[0500] 在一些实施方案中,如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中的任一个的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物)以约0.0002mg/Kg至约100mg/Kg(例如,约0.0002mg/Kg至约50mg/Kg;约0.0002mg/Kg至约25mg/Kg;约0.0002mg/Kg至约10mg/Kg;约0.0002mg/Kg至约5mg/Kg;约0.0002mg/Kg至约1mg/Kg;约0.0002mg/Kg至约0.5mg/Kg;约0.0002mg/Kg至约0.1mg/Kg;约0.001mg/Kg至约50mg/Kg;约0.001mg/Kg至约25mg/Kg;约0.001mg/Kg至约10mg/Kg;约0.001mg/Kg至约5mg/Kg;约0.001mg/Kg至约1mg/Kg;约0.001mg/Kg至约0.5mg/Kg;约0.001mg/Kg至约0.1mg/Kg;约0.01mg/Kg至约50mg/Kg;约0.01mg/Kg至约25mg/Kg;约0.01mg/Kg至约10mg/Kg;约0.01mg/Kg至约5mg/Kg;约0.01mg/Kg至约1mg/Kg;约0.01mg/Kg至约0.5mg/Kg;约0.01mg/Kg至约0.1mg/Kg;约0.1mg/Kg至约50mg/Kg;约0.1mg/Kg至约25mg/Kg;约0.1mg/Kg至约10mg/Kg;约0.1mg/Kg至约5mg/Kg;约0.1mg/Kg至约1mg/Kg;约0.1mg/Kg至约0.5mg/Kg)的剂量施用。在一些实施方案中,如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中任一个的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)以约100mg/Kg的剂量施用。

[0501] 在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中任一个的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)的前述剂量可以每天(例如,以单次剂量或两次或更多次分次剂量)施用或非每天(例如,每隔一天、每两天、每三天、每周一次、每周两次、每两周一次、每月一次)施用。

[0502] 在一些实施方案中,本文所描述的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中任一个的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)的施用时间段为1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间。在一些实施方案中,停止施用的时间段为1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间。在一些实施方案中,将式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中任一个的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物)向患者施用一定时间段,然后是分开的停止施用式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中任一个的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物)的时间段。在一些实施方案中,将式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中任一个的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物)施用第一时间段以及在第一时间段后的第二时间段,其中在第二时间段期间停止施用,然后是开始施用式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中任一个的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物)

的第三时间段,并且然后是在第三时间段后的停止施用的第四时间段。例如,在式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中任一个的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)的施用时间段之后,随后重复停止施用确定或未确定的时间段。在一些实施方案中,施用时间段是1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4月、5月、6月、7月、8月、9月、10月、11月、12月或更长时间。在一些实施方案中,停止施用的时间段是1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4月、5月、6月、7月、8月、9月、10月、11月、12月或更长时间。

[0503] 在一些实施方案中,向患者口服施用式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中任一个的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)每天一次或多次(例如,每天一次、每天两次、每天三次、每天四次或单次每日剂量)。

[0504] 在一些实施方案中,通过肠胃外施用向患者施用式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中任一个的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)每天一次或多次(例如1至4次,每天一次、每天两次、每天三次、每天四次或单次每日剂量)。

[0505] 在一些实施方案中,通过肠胃外施用每周向患者施用如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中任一个的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)。

[0506] 治疗方法

[0507] 在一些实施方案中,本公开文本的特征在于用于治疗患有疾病、障碍或病症的患者(例如,人)的方法,其中调节GLP-1R(例如,抑制或削弱和/或升高或不需要的GLP-1R)有益于治疗疾病、障碍或病症的潜在病理和/或症状和/或进展。在一些实施方案中,本文所述的方法可以包括或进一步包括治疗与本文所述的任一种或多种病症相关的一种或多种病症、共病或后遗症。

[0508] 本文提供了用于治疗GLP-1相关疾病、障碍或病症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的如本文公开的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中任一个的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)或药物组合物。

[0509] 在一些实施方案中,所述疾病、障碍或病症包括但不限于1型糖尿病、2型糖尿病、早发2型糖尿病、特发性1型糖尿病(1b型)、青年发病型非典型糖尿病(YOAD)、青少年的成人发病型糖尿病(MODY)、成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)、肥胖症、使用其他药剂引起的体重增加、痛风、过度嗜糖、高甘油三酯血症、血脂异常、营养不良有关的糖尿病、妊娠期糖尿病、肾脏疾病、脂肪细胞功能障碍、睡眠呼吸暂停、内脏脂肪沉积、进食障碍、心血管疾病、充血性心力衰竭、心肌梗塞、左心室肥大、外周动脉疾病、中风、出血性中风、缺血性中风、短暂性脑缺血发作、动脉粥样硬化性心血管疾病、创伤性脑损伤、外周血管疾病、内皮细胞功能障碍、血管顺应性受损、血管再狭窄、血栓形成、高血压、肺性高血压、血管成形术后再狭窄、间歇性跛行、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抵抗、肝脏胰岛素抵抗、酒精使用障碍、慢性肾衰竭、代谢综合征、X综合征、戒烟、经前综合征、心绞痛、糖尿病性肾病、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、黄斑变性、白内障、肾小球硬化症、关节炎、骨质疏松、成瘾治疗、可卡因依赖、双相

障碍/重度抑郁症、皮肤及结缔组织障碍、足部溃疡、银屑病、原发性烦渴、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)、溃疡性结肠炎、炎性肠病、结肠炎、肠易激综合征、克罗恩病、短肠综合征、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、认知受损、精神分裂症和多囊卵巢综合征 (PCOS)。

[0510] 在一些实施方案中,所述疾病、障碍或病症包括但不限于2型糖尿病、早发2型糖尿病、肥胖症、使用其他药剂引起的体重增加、痛风、过度嗜糖、高甘油三酯血症、血脂异常、妊娠期糖尿病、肾脏疾病、脂肪细胞功能障碍、睡眠呼吸暂停、内脏脂肪沉积、进食障碍、心血管疾病、充血性心力衰竭、心肌梗塞、左心室肥大、外周动脉疾病、中风、出血性中风、缺血性中风、短暂性脑缺血发作、动脉粥样硬化性心血管疾病、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抵抗、肝脏胰岛素抵抗、酒精使用障碍、慢性肾衰竭、代谢综合征、X综合征、戒烟、经前综合征、心绞痛、糖尿病性肾病、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、双相障碍/重度抑郁症、皮肤及结缔组织障碍、足部溃疡、银屑病、原发性烦渴、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)、短肠综合征、帕金森氏病、多囊卵巢综合征 (PCOS) 或其任何组合。

[0511] 在一些实施方案中,所述疾病、障碍或病症包括但不限于2型糖尿病、早发2型糖尿病、肥胖症、使用其他药剂引起的体重增加、痛风、过度嗜糖、高甘油三酯血症、血脂异常、妊娠期糖尿病、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪沉积、心肌梗塞、外周动脉疾病、中风、短暂性脑缺血发作、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抵抗、肝脏胰岛素抵抗、慢性肾衰竭、X综合征、心绞痛、糖尿病性肾病、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、皮肤及结缔组织障碍、足部溃疡或其任何组合。

[0512] 在一些实施方案中,用于治疗本文所述患者的化合物和药物组合物以及方法诱发以下中的一种或多种:降低血糖(例如,降低血糖水平)、降低血液血红蛋白A1c (HbA1c) 水平、促进胰岛素合成、刺激胰岛素分泌、增加β细胞质量、调节胃酸分泌、调节胃排空、降低身体质量指数(BMI) 和/或降低胰高血糖素产生(例如,水平)。在某些实施方案中,用于治疗本文所述的患者的化合物和药物组合物以及方法使血清葡萄糖和血清胰岛素含量(例如血清葡萄糖和血清胰岛素浓度) 稳定。本文还提供了用于调节需要这种调节的患者的葡萄糖或胰岛素水平的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的如本文公开的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中任一个的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)或药物组合物。

[0513] 在一些实施方案中,本文提供了用于降低有需要的患者的主要不良心血管事件(MACE) 的风险(例如,降低约至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%) 的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的如本文公开的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中的任一个的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物)或药物组合物。在这些实施方案的某些中,所述患者是已被诊断患有2型糖尿病(T2D) 的成人。在某些实施方案中,所述患者是已被诊断患有心脏病的成人。在某些实施方案中,所述患者是已被诊断患有2型糖尿病(T2D) 和心脏病的成人。在某些实施方案中,所述患者是患有2型糖尿病(T2D) 的成人。在某些实施方案中,所述患者是患有心脏病的成人。在某些实施方案中,所述患者患有2型糖尿病(T2D) 和心脏病。

[0514] 适应症

[0515] 肥胖症

[0516] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍是肥胖症以及与肥胖症相关或有关的病症、疾病或障碍。肥胖症和肥胖症相关病症的非限制性例子包括症状性肥胖症、单纯性肥胖症、儿童肥胖症、病态肥胖症和腹部肥胖症(以腹部脂肪过多为特征的中心型肥胖症)。症状性肥胖症的非限制性例子包括内分泌性肥胖症(例如,库欣综合征(Cushing syndrome)、甲状腺功能减退、胰岛素瘤、肥胖II型糖尿病、假副甲状腺低能症、性腺功能低下症)、下丘脑性肥胖症、遗传性肥胖症(例如,普拉德-威利综合征(Prader-Willi syndrome)、劳穆比三氏综合征(Laurence-Moon-Biedl syndrome))以及药物诱发性肥胖症(例如,类固醇、噻嗪、胰岛素、磺酰脲药剂或 β -阻断剂诱发性肥胖症)。

[0517] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍与肥胖症相关。此类病症、疾病或障碍的例子包括但不限于葡萄糖耐受性障碍、糖尿病(例如2型糖尿病、肥胖糖尿病)、脂质代谢异常、高脂质血症、高血压、心脏衰竭、高尿酸血症、痛风、脂肪肝(包括非酒精性脂肪变性肝炎(NASH))、冠心病(例如心肌梗塞、心绞痛)、脑梗塞(例如脑血栓、暂时性大脑缺血性发作)、骨骼或关节疾病(例如膝骨性关节炎、髌关节炎、变形性脊椎炎、腰痛)、睡眠呼吸中止综合征、肥胖症换气不足综合征(匹克威克综合征(Pickwickian syndrome))、月经病症(例如异常月经周期、月经量及周期异常、闭经、异常月经症状)、内脏性肥胖症综合征以及代谢综合征。在一些实施方案中,本文所述的化学化合物和药物组合物可以用于治疗展现出肥胖症和胰岛素缺乏两种症状的患者。

[0518] 糖尿病

[0519] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍是糖尿病。糖尿病的非限制性例子包括1型糖尿病、2型糖尿病(例如,饮食治疗的2型糖尿病、磺酰脲治疗的2型糖尿病、极晚期2型糖尿病、长期胰岛素治疗的2型糖尿病)、糖尿病(例如,非胰岛素依赖性糖尿病、胰岛素依赖性糖尿病)、妊娠期糖尿病、肥胖糖尿病、自身免疫性糖尿病和边缘型糖尿病。在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍是2型糖尿病(例如,饮食治疗的2型糖尿病、磺酰脲治疗的2型糖尿病、极晚期2型糖尿病、长期胰岛素治疗的2型糖尿病)。

[0520] 本文提供了治疗患者的糖尿病的方法,所述方法包括(a)确定所述患者患有2型糖尿病,以及(b)向所述患者施用治疗有效量的如本文公开的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中任一个的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物或其药学上可接受的盐或溶剂化物)或药物组合物。

[0521] 本文提供了用于治疗患者的2型糖尿病的方法,所述方法包括向被鉴定或诊断患有2型糖尿病的患者施用治疗有效量的如本文公开的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中任一个的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物或其药学上可接受的盐或溶剂化物)或药物组合物。

[0522] 本文还提供了治疗有需要的患者的2型糖尿病的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文公开的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式IA、IB、IC和ID中任一个的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物或其药学上可接受的盐或溶剂化物)或药物组合物。

[0523] 在一些实施方案中,用于治疗患有本文所述病症、疾病或障碍(例如,2型糖尿病)

的患者的化合物和药物组合物以及方法降低空腹血浆葡萄糖水平。在一些实施方案中,用于治疗患有本文所述病症、疾病或障碍(例如,2型糖尿病)的患者的化合物和药物组合物以及方法降低非空腹血浆葡萄糖水平。在一些实施方案中,用于治疗患有本文所述病症、疾病或障碍(例如,2型糖尿病)的患者的化合物和药物组合物以及方法降低HbA1c水平。在一些实施方案中,用于治疗患有本文所述病症、疾病或障碍(例如,2型糖尿病)的患者的化合物和药物组合物以及方法降低胰高血糖素水平。在一些实施方案中,用于治疗患有本文所述病症、疾病或障碍(例如,2型糖尿病)的患者的化合物和药物组合物以及方法增加胰岛素水平。在一些实施方案中,用于治疗患有本文所述病症、疾病或障碍(例如,2型糖尿病)的患者的化合物和药物组合物以及方法降低BMI。

[0524] 在一些实施方案中,空腹血浆葡萄糖水平降低约5%至约95%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,空腹血浆葡萄糖水平降低约15%至约80%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,空腹血浆葡萄糖水平降低约25%至约60%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,空腹血浆葡萄糖水平降低至约或低于126mg/dL、约或低于110mg/dL或约或低于90mg/dL指示2型糖尿病的治疗。

[0525] 在一些实施方案中,非空腹血浆葡萄糖水平降低约5%至约95%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,非空腹血浆葡萄糖水平降低约15%至约80%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,非空腹血浆葡萄糖水平降低约25%至约60%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,非空腹血浆葡萄糖水平降低至约或低于200mg/dL、约或低于150mg/dL或约或低于130mg/dL指示2型糖尿病的治疗。

[0526] 在一些实施方案中,HbA1c水平降低约5%至约95%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,HbA1c水平降低约15%至约80%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,HbA1c水平降低约25%至约60%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,HbA1c水平降低至约或低于6.5%、约或低于6.0%或约或低于5.0%指示2型糖尿病的治疗。

[0527] 在一些实施方案中,胰高血糖素水平降低约5%至约95%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,胰高血糖素水平降低约15%至约80%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,胰高血糖素水平降低约25%至约60%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,胰岛素水平提高约5%至约95%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,胰岛素水平提高约15%至约80%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,胰岛素水平提高约25%至约60%指示2型糖尿病的治疗。

[0528] 在一些实施方案中,BMI降低约5%至约95%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,BMI降低约15%至约80%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,BMI降低约25%至约60%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,BMI降低约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,BMI降低至约或低于40、约或低于30或约或低于20指示2型糖尿病的治疗。

[0529] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍与糖尿病相关(例如,糖尿病的并发症)。与糖尿病相关的障碍的非限制性例子包括肥胖症、肥胖症相关障碍、代谢综合征、神经病变、肾病(例如,糖尿病性肾病)、视网膜病变、糖尿病性心肌病、白内障、大血管病变、骨质减少、高渗压糖尿病性昏迷、感染性疾病(例如,呼吸道感染、泌尿道感染、胃肠道感染、皮肤

软组织感染、下肢感染)、糖尿病性坏疽、口干症、听觉减退、脑血管障碍、糖尿病性恶病质、伤口愈合迟缓、糖尿病性血脂异常周边血液循环障碍、心血管风险因素。(例如,冠状动脉疾病、外周动脉疾病、脑血管疾病、高血压及与不受管理的胆固醇和/或脂质水平有关的风险因素,和/或炎症)、NASH、骨折和认知功能障碍。

[0530] 与糖尿病相关的障碍的其他非限制性例子包括前驱糖尿病、高脂血症(例如,高甘油三酯血症、高胆固醇血症、高LDL-胆固醇血症、低HDL-胆固醇血症、餐后高血脂病)、代谢综合征(例如,其中GLP-1R的激活是有益的代谢障碍,代谢X综合征)、高血压、葡萄糖耐受性受损(IGT)、胰岛素抵抗和肌肉减少症。

[0531] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍是糖尿病和肥胖症(糖尿肥胖症)。在一些实施方案中,本文所述的化合物还可用于改善二甲双胍的治疗有效性。

[0532] 代谢上重要的组织的障碍

[0533] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍是代谢上重要的组织的障碍。代谢上重要的组织的非限制性例子包括肝脏、脂肪、胰腺、肾脏和肠。

[0534] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍是脂肪肝疾病。脂肪肝疾病包括但不限于非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、由肝炎引起的脂肪肝疾病、由肥胖症引起的脂肪肝疾病、由糖尿病引起的脂肪肝疾病、由胰岛素抵抗引起的脂肪肝疾病、由高甘油三酯血症引起的脂肪肝疾病、无β脂蛋白血症、糖原贮积病、韦柯二氏病(Weber-Christian disease)、伍尔曼氏病(Wolmans disease)、妊娠急性脂肪肝和脂质营养不良。

[0535] 非酒精性脂肪肝病(NAFLD)表示在不存在酒精滥用的情况下发生之一系列疾病并且典型地以脂肪变性(肝脏中的脂肪)的存在为特征。据信NAFLD与多种病症,例如代谢综合征(包括肥胖症、糖尿病和高甘油三酯血症)和胰岛素抵抗有关联。它可能引起成人和儿童的肝病并且可能最终导致肝硬化(Skelly等人, J Hepatol 2001;35:195-9; Chitturi等人, Hepatology 2002;35(2):373-9)。NAFLD的严重程度范围为相对良性的孤立的主要为大泡性的脂肪变性(即,非酒精性脂肪肝或NAFL)至非酒精性脂肪性肝炎(NASH)(Angulo等人, J Gastroenterol Hepatol 2002;17Suppl:S186-90)。在一些实施方案中,患者是儿科患者。如本文所用,术语“儿科患者”是指在诊断或治疗时年龄未满21岁的患者。术语“儿科”可以进一步分成不同亚群,包括:新生儿(从出生至生命的第一个月);婴儿(1个月直至两岁);儿童(两岁直至12岁);以及青少年(12岁至21岁(直至但不包含第二十二个生日))。Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 第15版 Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM等人 Rudolph's Pediatrics, 第21版 New York: McGraw-Hill, 2002; 以及 Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, 第2版 Baltimore: Williams & Wilkins, 1994。在一些实施方案中,儿科患者为出生至生命的前28天、29日龄至小于两岁、两岁至小于12岁、或12岁至21岁(直至但不包括第二十二个生日)。在一些实施方案中,儿科患者为出生至生命的前28天、29日龄至小于1岁、一月龄至小于四月龄、三月龄至小于七月龄、六月龄至小于1岁、1岁至小于2岁、2岁至小于3岁、2岁至小于七岁、3岁至小于5岁、5岁至小于10岁、6岁至小于13岁、10岁至小于15岁、或15岁至小于22岁。在一些实施方案中,患者是成年患者。

[0536] 代谢上重要的组织的障碍的其他非限制性例子包括关节障碍(例如,骨关节炎、继

发性骨关节炎)、脂肪变性(例如,在肝脏中);胆石;胆囊障碍;胃食道回流;睡眠呼吸暂停;肝炎;脂肪肝;以骨代谢改变为特征的骨骼障碍,诸如骨质疏松,包含绝经后骨质疏松、骨强度不佳、骨质减少、佩吉特氏病(Paget's disease)、癌症患者的溶骨性转移、肝病中的骨营养不良以及由肾衰竭或血液透析、骨折、骨手术、老化、怀孕、对骨折的保护以及营养不良多囊肿卵巢综合征引起的骨代谢改变;肾脏疾病(例如,慢性肾衰竭、肾小球肾炎、肾小球硬化、肾病综合征、高血压肾硬化、末期肾脏疾病);肌营养不良、心绞痛、急性或慢性腹泻、睾丸功能障碍、呼吸功能障碍、虚弱、性功能障碍(例如,勃起功能障碍)以及老年综合征。在一些实施方案中,本文所述化合物和药物组合物可以用于通过改善手术后恢复和/或通过预防由手术创伤引起的分解代谢反应来治疗手术创伤。

[0537] 心血管和血管疾病

[0538] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍是心血管疾病。心血管疾病的非限制性例子充血性心力衰竭、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、冠状动脉疾病、充血性心力衰竭、冠心病、高血压、心脏衰竭、脑血管障碍(例如,脑梗塞)、血管功能障碍、心肌梗塞、血压升高(例如,130/85mm Hg或更高)以及血栓前状态(通过血液中的高纤维蛋白原或纤维蛋白溶酶原激活因子抑制剂例示)。

[0539] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍与血管疾病有关。血管疾病的非限制性例子包括外周血管疾病、大血管并发症(例如,中风)、血管功能障碍、外周动脉疾病、腹主动脉瘤、颈动脉疾病、脑血管障碍(例如,脑梗塞)、肺栓塞、慢性静脉功能不全、严重肢体缺血、视网膜病变、肾病和神经病变。

[0540] 神经系统疾病

[0541] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍是神经系统障碍(例如,神经变性障碍)或精神障碍。神经系统障碍的非限制性例子包括脑胰岛素抵抗、轻度认知损害(MCI)、阿尔茨海默氏病(AD)、帕金森氏病(PD)、焦虑症、痴呆(例如,老年痴呆症)、创伤性脑损伤、亨廷顿氏舞蹈病(Huntington's chorea)、迟发性异动症、运动机能亢进、躁症、帕金森病(Morbus Parkinson)、斯蒂尔-理查德综合征(Steel-Richard syndrome)、唐氏综合征(Down's syndrome)、重症肌无力、神经创伤、脑创伤、血管淀粉样变性、脑出血I伴淀粉样变性、脑炎症、弗里德利希共济失调(Friedrich's ataxia)、急性混乱障碍、肌肉萎缩性侧索硬化(ALS)、青光眼以及凋亡介导的中枢神经系统变性疾病(例如,克-雅氏病(Creutzfeldt-Jakob Disease)、牛海绵状脑病(疯牛病)以及慢性消耗综合征)。参见例如,US 20060275288 A1。

[0542] 精神病症的非限制性实例包括药物依赖性/成瘾(麻醉剂及安非他命(amphetamines)以及注意力不足/多动症(ADHD)。本文所述的化合物和药物组合物可以用于改善对于成瘾药物的行为反应、减少药物依赖、预防药物滥用复发以及缓解由缺乏给定成瘾物质引起的焦虑。参见例如,US 20120021979 A1。

[0543] 在一些实施方案中,本文所述的化合物和药物组合物可用于通过增强神经元可塑性以及促进细胞分化来改善学习及记忆,并且还在帕金森病中保护多巴胺神经元和运动功能。

[0544] 胰岛素相关

[0545] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍是空腹葡萄糖受损(IFG)、空腹血糖参

数受损(IFG)、高血糖症、胰岛素抵抗(葡萄糖稳态受损)、高胰岛素血症、血液脂肪酸或甘油水平升高、低血糖病症、胰岛素抵抗综合征、由高胰岛素血症、高脂血症、高胆固醇血症引起的感觉异常、伤口愈合受损、瘦素抵抗、葡萄糖不耐、空腹葡萄糖增加、血脂异常(例如,高脂血症、以高三酸甘油酯和低HDL胆固醇为特征的致动脉粥样硬化性血脂异常)、胰高血糖素瘤、高尿酸血症、低血糖症(例如,夜间低血糖症)以及与胰岛素相关的伴随昏迷终点。

[0546] 在一些实施方案中,本文所述的化合物和药物组合物可以减少或减缓边缘型、空腹葡萄糖受损或空腹血糖受损发展为糖尿病。

[0547] 自身免疫性障碍

[0548] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍是自身免疫性障碍。自体免疫性障碍的非限制性例子包括多发性硬化症、实验性自身免疫性脑脊髓炎、与免疫排斥相关的自体免疫性障碍、移植物抗宿主疾病、葡萄膜炎、视神经病变、视神经炎、横贯性脊髓炎、炎性肠病、类风湿性关节炎、僵直性脊椎炎、系统性红斑狼疮、重症肌无力和格雷夫斯病(Graves disease)。参见例如,US 20120148586 A1。

[0549] 胃和肠相关障碍

[0550] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍是胃或肠相关障碍。这些障碍的非限制性例子包括任何病因的溃疡(例如,胃溃疡、佐-埃二氏综合征(Zollinger-Ellison syndrome)、药物诱发的溃疡、与感染或其他病原体相关的溃疡)、消化障碍、吸收障碍、短肠综合征、盲管综合征(cul-de-sac syndrome)、炎性肠病(克罗恩病和溃疡性结肠炎)、脂肪痢(celiac sprue)、低丙球蛋白血症性口炎性腹泻(hypogammaglobulinemic sprue)、化学疗法和/或放射疗法诱发的黏膜炎和腹泻、胃肠道炎症、短肠综合征、溃疡性结肠炎、胃粘膜损伤(例如,由阿司匹林引起的胃粘膜损伤)、小肠粘膜损伤和恶病质(例如,癌性恶病质、结核性恶病质、与血液病相关的恶病质、与内分泌疾病相关的恶病质、与感染性疾病相关的恶病质以及由获得性免疫缺陷综合征引起的恶病质)。

[0551] 体重

[0552] 在一些实施方案中,本文所述的化合物和药物组合物可以用于使患者(例如,有需要的患者)体重减轻(例如,过量体重)、预防体重增加、诱发体重减轻、减少体脂肪或减少摄食量。在一些实施方案中,患者的体重增加可以归因于过度摄入食物或不平衡饮食,或可以是源于伴随药物(例如,具有PPAR γ 激动剂样作用的胰岛素敏化剂,诸如曲格列酮、罗格列酮、恩格列酮、环格列酮、吡格列酮(pioglitazone)等)的体重增加。在一些实施方案中,体重增加可以是达到肥胖症之前的体重增加,或可以是肥胖患者的体重增加。在一些实施方案中,体重增加也可以是药物诱发的体重增加或继停止吸烟之后的体重增加。

[0553] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍是进食障碍,诸如摄食过量、暴食症、贪食症或强迫性进食。

[0554] 炎性疾病

[0555] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍是炎性障碍。炎性障碍的非限制性例子包括慢性类风湿性关节炎、变形性脊椎炎、变形性关节炎、腰痛、痛风、手术后或创伤后炎症、腹胀、神经痛、咽喉炎、膀胱炎、肺炎、胰腺炎、肠炎、炎性肠病(包括炎性大肠病)、代谢上重要的组织(包括肝脏、脂肪、胰脏、肾脏和肠)中的炎症、以及促炎性状态(例如,血液中炎症样C反应蛋白的促炎性细胞因子或标志物的水平升高)。

[0556] 癌症

[0557] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍是癌症。合适的癌症例子包括乳腺癌(例如,浸润性导管乳腺癌、非浸润性导管乳腺癌、炎性乳腺癌)、前列腺癌(例如,激素依赖性前列腺癌、非激素依赖性前列腺癌)、胰腺癌(例如,导管胰腺癌)、胃癌(例如,乳头状腺癌、粘液腺癌、腺鳞癌)、肺癌(例如,n非小细胞肺癌、小细胞肺癌、恶性间皮瘤)、结肠癌(例如,胃肠道间质瘤)、结直肠癌(例如,胃肠道间质瘤)、结直肠癌(例如,家族性结直肠癌、遗传性非息肉病性结直肠癌、胃肠道间质瘤)、小肠癌(例如,非霍奇金淋巴瘤、胃肠道间质瘤)、食道癌、十二指肠癌、舌癌、咽癌(例如,鼻咽癌、口咽癌、下咽癌)、唾液腺癌、脑肿瘤(例如,松果体星形细胞瘤、毛细胞星形细胞瘤、弥漫性星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤)、神经鞘瘤、肝癌(例如,原发性肝癌、肝外胆管癌)、肾癌(例如,肾细胞癌、肾盂和输尿管移行细胞癌)、胆管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌(例如,上皮性卵巢癌、性腺外生殖细胞肿瘤、卵巢生殖细胞肿瘤、低恶性潜能卵巢肿瘤)、膀胱癌、尿道癌、皮肤癌(例如,眼内(眼)黑色素瘤、梅克尔细胞癌)、血管瘤、恶性淋巴瘤、恶性黑色素瘤、甲状腺癌(例如,甲状腺髓样癌)、甲状旁腺癌、鼻腔癌、鼻窦癌、骨肿瘤(例如,骨肉瘤、尤文瘤、子宫肉瘤、软组织肉瘤)、血管纤维瘤、视网膜肉瘤、阴茎癌、睾丸肿瘤、小儿实体瘤(例如,威尔姆斯氏肿瘤(Wilms'tumor)、儿童肾肿瘤)、卡波西肉瘤、由艾滋病引起的卡波西肉瘤、上颌窦肿瘤、纤维组织细胞瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤和白血病(例如,急性髓性白血病、急性淋巴细胞白血病)。

[0558] 下丘脑-垂体障碍

[0559] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍与下丘脑-垂体-性腺轴有关。例如,所述病症、疾病或障碍与下丘脑-垂体-卵巢轴有关。在另一个例子中,所述病症、疾病或障碍与下丘脑-垂体-睾丸轴有关。下丘脑-垂体-性腺轴疾病包括但不限于性腺机能减退、多囊卵巢综合征、甲状腺功能减退、垂体机能减退、性功能障碍和库欣氏疾病(Cushing's disease)。

[0560] 在一些实施方案中,与糖尿病相关的病症、疾病或障碍与下丘脑-垂体-性腺轴有关。

[0561] 肺病

[0562] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍与肺病有关。肺病包括但不限于哮喘、特发性肺纤维化、肺性高血压、阻塞性睡眠呼吸暂停-呼吸不足综合征、和慢性阻塞性肺病(COPD)(例如,肺气肿、慢性支气管炎和难治性(不可逆)哮喘)。

[0563] 在一些实施方案中,与糖尿病相关的病症、疾病或障碍是肺病。

[0564] 组合疗法

[0565] 在一些实施方案中,本公开文本考虑了单药疗法方案以及组合疗法方案两者。

[0566] 在一些实施方案中,本文所述的方法可以进一步包括施用一种或多种额外疗法(例如,一种或多种另外的治疗剂和/或一或多种治疗方案)与本文所述化合物的组合。

[0567] 在一些实施方案中,本文所述的方法包括施用本文所述化合物与以下一种或多种的组合:饮食疗法(例如,饮食监测、针对糖尿病的饮食疗法)、运动疗法(例如,体能活动)、血糖监测、胃电刺激(例如,TANTALUS®)和饮食改变。

[0568] 在一些实施方案中,如本文所述的X的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物可以与一种或多种另外的治疗剂组合施用。

[0569] 代表性的另外的治疗剂包括但不限于抗肥胖药剂、糖尿病治疗剂、糖尿病并发症治疗剂、高脂血症治疗剂、抗高血压剂、利尿药、化疗药、免疫治疗药、抗炎药物、抗血栓形成剂、抗氧化剂、骨质疏松治疗剂、维生素、抗痴呆药物、勃起功能障碍药物、尿频或尿失禁治疗药物、NAFLD治疗剂、NASH治疗剂、排尿困难治疗剂以及止吐剂。

[0570] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括适例如可用作抗肥胖药剂的那些治疗剂。非限制性例子包括单胺摄取抑制剂(例如,曲马朵(tramadol)、芬特明、西布曲明(sibutramine)、氯苯咪唑啉(mazindol)、氟西汀、特索芬辛(tesofensine))、血清素2C受体激动剂(例如,氯卡色林(lorcaserin))、血清素6受体拮抗剂、组胺H3受体调节剂、GABA调节剂(例如,托吡酯)(包括GABA受体激动剂(例如,加巴喷丁、普瑞巴林))、神经肽Y拮抗剂(例如,韦利贝特(velneperit))、大麻素受体拮抗剂(例如,利莫那班(rimonabant)、泰伦那班(taranabant))、食欲刺激素拮抗剂、食欲刺激素受体拮抗剂、食欲刺激素酰化酶抑制剂、阿片样物质受体拮抗剂(例如,GSK-1521498)、食欲素受体拮抗剂、黑皮质素4受体激动剂、11 β -羟基类固醇脱氢酶抑制剂(例如,AZD-4017、BVT-3498、INCB-13739)、胰脏脂肪酶抑制剂(例如,奥利司他(orlistat)、西替利司他(cetilistat))、 β 3激动剂(例如,N-5984)、二酰基甘油酰基转移酶1(DGAT1)抑制剂、乙酰辅酶A羧化酶(ACC)抑制剂、硬脂酰辅酶A去饱和酶抑制剂、微粒体甘油三酯转移蛋白抑制剂(例如,R-256918)、钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT-2)抑制剂(例如,JNJ-28431754、达格列净(dapagliflozin)、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、ASP1941、瑞格列净(remogliflozin))、NFK抑制剂(例如,HE-3286)、PPAR激动剂(例如,GFT-505、DRF-11605、吉非罗齐(gemfibrozil)和非诺贝特(fenofibrate))、磷酸酪氨酸磷酸酶抑制剂(例如,钒酸钠、曲杜司明(trodesquemin))、GPR119激动剂(例如,PSN-821、MBX-2982、APD597)、葡糖激酶激活剂(例如,吡格列汀(piragliatin)、AZD-1656、AZD6370、TTP-355、描述于W0006/112549、W0007/028135、W0008/047821、W0008/050821、W0008/136428和W0008/156757中的化合物)、瘦素、瘦素衍生物(例如,美曲普汀)、瘦素抗性改良药物、CNTF(睫状神经营养因子)、BDNF(脑衍生神经营养因子)、胆囊收缩素激动剂、胰淀素制剂(例如,普兰林肽、AC-2307)、神经肽Y激动剂(例如,PYY3-36、PYY3-36的衍生物、obineptide、TM-30339、TM-30335)、调酸素(OXM)制剂、食欲抑制剂(例如,麻黄素)、FGF21制剂(例如,从牛或猪胰腺提取的动物FGF21制剂;使用大肠杆菌(*Escherichia coli*)或酵母基因合成的人FGF21制剂;FGF21的片段或衍生物)、食欲减退剂(例如,P-57)、人前胰岛肽(HIP)、类法尼醇X受体(FXR)激动剂、芬特明、唑尼沙胺、去甲肾上腺素/多巴胺再摄取抑制剂、GDF-15类似物、甲硫氨酸氨基肽酶2(MetAP2)抑制剂、二乙胺苯丙酮、苯甲曲秦、苄非他明、纤维母细胞生长因子受体(FGFR)调节剂、AMP活化蛋白激酶(AMPK)激活剂。

[0571] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括可用作例如抗糖尿病药剂的那些治疗剂。非限制性例子包括胰岛素和胰岛素制剂(例如,从牛或猪胰脏提取的动物胰岛素制剂;使用大肠杆菌或酵母基因合成的人胰岛素制剂;锌胰岛素;鱼精蛋白锌胰岛素;胰岛素片段或衍生物(例如,INS-1)、口服胰岛素制剂、合成人胰岛素)、胰岛素敏化剂(例如,吡格列酮或其盐)、双胍(例如,二甲双胍、丁双胍或其盐(例如,盐酸盐、延胡索酸盐、琥珀酸盐))、胰高血糖素类似物(例如WO 2010/011439中描述的任何胰高血糖素类似物)、拮抗胰高血糖素作用或减少胰高血糖素分泌的药剂、磺酰脲药剂(例如,氯磺丙脲、甲磺氮草脲(tolazamide)、格列齐特(gliclazide)、格列美脲、甲苯磺丁脲、格列本脲、格列齐特

(gliclazide)、乙酰苯磺酰环己脲(acetohexamide)、格列吡脲、格列丁唑(glybuzole)、格列本脲)、噻唑烷二酮药剂(例如,罗格列酮或吡格列酮)、 α 葡萄糖苷酶抑制剂(例如,伏格列波糖(voglibose)、阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)、乙格列酯(emiglitate))、胰岛素促分泌素诸如膳食葡萄糖调节剂(有时称为“短效促分泌素”),例如美格列奈(例如,瑞格列奈和那格列奈)、胆碱酯酶抑制剂(例如,多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀、他克林)、NMDA受体拮抗剂、双重GLP-1/GIP受体激动剂(例如,LBT-2000、ZPD1-70)、GLP-1R激动剂(例如,艾塞那肽、利拉鲁肽、阿必鲁肽、杜拉鲁肽、阿比鲁肽(abiglutide)、他司鲁肽、利西那肽、索马鲁肽、AVE-0010、S4P和Boc5)、以及二肽基肽酶IV(DPP-4)抑制剂(例如,维格列汀(vildagliptin)、度格列汀(dutogliptin)、吉格列汀(gemigliptin)、阿格列汀(alogliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、西格列汀(sitagliptin)、利格列汀(linagliptin)、小蘗碱(berberine)、阿拉格列汀(adogliptin)、BI1356、GRC8200、MP-513、PF-00734200、PHX1149、SK-0403、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KRP-104、曲格列汀(trelagliptin))。

[0572] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括可用于例如治疗NAFL及NASH的那些治疗剂。非限制性例子包括FXR激动剂、PF-05221304、合成脂肪酸-胆汁缀合物、抗赖氨酰氧化酶同源物2(LOXL2)单克隆抗体、半胱天冬酶抑制剂、MAPK5抑制剂、半乳糖凝集素3抑制剂、纤维母细胞生长因子21(FGF21)激动剂、烟酸类似物、白三烯D4(LTD4)受体拮抗剂、乙酰辅酶A羧化酶(ACC)抑制剂、己酮糖激酶(KHK)抑制剂、细胞凋亡信号调节激酶1(ASK1)抑制剂、回肠胆汁酸转运蛋白(IBAT)抑制剂、甘草素(glycyrrhizin)、五味子提取物(schisandra extract)、抗坏血酸、谷胱甘肽、水飞蓟素、硫辛酸和d- α -生育酚、抗坏血酸、谷胱甘肽、维生素B复合物、格列酮/噻唑烷二酮(例如,曲格列酮、罗格列酮、吡格列酮)、二甲双胍、半胱胺、磺酰脲类、 α 葡萄糖苷酶抑制剂、美格列奈、维生素E、四氢利普司他汀(tetrahydrolipstatin)、奶蓟蛋白、抗病毒剂以及抗氧化剂。

[0573] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括可用于例如治疗糖尿病并发症的那些治疗剂。非限制性例子包括醛糖还原酶抑制剂(例如,托瑞司他(tolrestat)、依帕司他(epalrestat)、唑泊司他(zopolrestat)、非达司他(fidarestat)、CT-112、雷尼司他(ranirestat)、利多司他(lidorestat))、神经营养因子及其增加剂(例如,NGF、NT-3、BDNF、描述于W0 01/14372中的神经营养产生/分泌促进剂(例如,4-(4-氯苯基)-2-(2-甲基-1-咪唑基)-5-[3-(2-甲基苯氧基)丙基]噁唑)、描述于W0 2004/039365中的化合物)、PKC抑制剂(例如,鲁伯斯塔甲磺酸盐(ruboxistaurin mesylate)、AGE抑制剂(例如,ALT946、N-苯甲酰噻唑溴化物(ALT766)、EX0-226、pyridorin、吡哆胺(pyridoxamine))、血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(例如,度洛西汀)、钠通道抑制剂(例如,拉科酰胺(lacosamide))、活性氧清除剂(例如,硫辛酸)、脑血管扩张剂(例如,tiapuride、美西律(mexiletine))、生长抑素受体激动剂(例如,BIM23190)、以及细胞凋亡信号调节激酶-1(ASK-1)抑制剂。

[0574] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括可用于例如治疗高脂血症的那些治疗剂。非限制性例子包括HMG-CoA还原酶抑制剂(例如,普伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、瑞舒伐他汀、匹伐他汀或其盐(例如,钠盐、钙盐))、角鲨烯合酶抑制剂(例如,W0 97/10224中描述的化合物,例如N-[[(3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧氮杂卓-3-

基]乙酰基]哌啶-4-乙酸)、贝特类(fibrate)化合物(例如,苯扎贝特、氯贝特(clofibrate)、双贝特(simfibrate)、克利贝特(clinofibrate))、阴离子交换树脂(例如,考来烯胺(colestyramine))、烟碱酸药物(例如,尼可莫尔(nicomol)、烟酸戊四醇酯(niceritrol)、niaspan)、植物固醇(例如,大豆固醇、 γ 谷维素(γ oryzanol)、 γ -oryzanol))、胆固醇吸收抑制剂(例如,zechia)、CETP抑制剂(例如,达塞曲匹(dalcetrapib)、安塞曲匹(anacetrapib))和 ω -3脂肪酸制剂(例如, ω -3-脂肪酸乙酯90)。

[0575] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括可用作例如抗高血压剂的那些治疗剂。非限制性例子包括血管紧张素转化酶抑制剂(例如,卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、地拉普利(delapril))、血管紧张素II拮抗剂(例如,坎地沙坦西来替昔酯(candesartan cilexetil)、坎地沙坦(candesartan)、氯沙坦(losartan)、氯沙坦钾(losartan potassium)、依普沙坦(eprosartan)、缬沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)、厄贝沙坦(irbesartan)、他索沙坦(tasosartan)、奥美沙坦(olmesartan)、奥美沙坦美索酯(olmesartan medoxomil)、阿齐沙坦(azilsartan)、阿齐沙坦酯(azilsartan medoxomil))、钙拮抗剂(例如,马尼地平(manidipine)、硝苯地平(nifedipine)、氨氯地平(amlodipine)、依福地平(efonidipine)、尼卡地平(nicardipine)、西尼地平(cilnidipine))和 β 阻断剂(例如,美托洛尔(metoprolol)、阿替洛尔(atenolol)、普萘洛尔(propranolol)、卡维地洛(carvedilol)、吲哚洛尔(pindolol))。

[0576] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括可用作例如利尿药的那些治疗剂。非限制性例子包括黄嘌呤衍生物(例如,可可碱水杨酸钠、可可碱水杨酸钙)、噻嗪制剂(例如,乙噻嗪、环戊噻嗪、三氯噻嗪、氢氯噻嗪、氢氟噻嗪、苄基氢氯噻嗪、戊氟噻嗪(penfluthiazide)、多噻嗪(polythiazide)、甲氯噻嗪(methyclothiazide))、抗醛固酮制剂(例如,螺内酯、氨苯蝶啶(triamterene))、碳酸酐酶抑制剂(例如,乙酰唑胺(acetazolamide))以及氯苯磺酰胺药剂(例如,氯噻酮(chlortalidone)、美夫西特(mefruside)、吲达帕胺(indapamide))。

[0577] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括可用作例如免疫治疗剂的那些治疗剂。非限制性例子包括微生物或细菌化合物(例如,胞壁酰二肽衍生物、毕西巴尼(picibanil))、具有免疫增强活性的多糖(例如,香菇多糖、西索菲兰(sizofiran)、云芝孢内多糖(krestin))、通过基因工程化方法获得的细胞因子(例如,干扰素、白介素(IL),诸如IL-1、IL-2、IL-12)、以及集落刺激因子(例如,粒细胞集落刺激因子、红细胞生成素)。

[0578] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括可用作例如抗栓塞剂的那些治疗剂。非限制性例子包括肝素(例如,肝素钠、肝素钙、依诺肝素钠、达肝素钠)、华法林(warfarin)(例如,华法林钾);抗凝血酶药物(例如,阿加曲班(aragatroban)、达比加群(dabigatran))、FXa抑制剂(例如,利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban)、依度沙班(edoxaban)、YM150、描述于WO 02/06234、WO 2004/048363、WO 2005/030740、WO 2005/058823和WO 2005/113504中的化合物)、溶栓剂(例如,尿激酶、替索激酶(tisokinase)、阿替普酶(alteplase)、那替普酶(nateplase)、孟替普酶(montepulse)、帕米普酶(pamiteplase))以及血小板聚集抑制剂(例如,盐酸噻氯匹定(ticlopidine hydrochloride)、氯吡格雷(clopidogrel)、普拉格雷(prasugrel)、E5555、SHC530348、西洛

他唑(cilostazol)、二十碳五烯酸乙酯、贝拉前列素钠和沙格雷酯盐酸盐(sarpogrelate hydrochloride))。

[0579] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括可用于例如治疗骨质疏松的那些治疗剂。非限制性例子包括阿法骨化醇(alfacalcidol)、骨化三醇(calcitriol)、依降钙素(elcatonin)、鲑鱼降钙素(calcitonin salmon)、雌三醇(estriol)、依普黄酮(ipriflavone)、帕米膦酸二钠(pamidronate disodium)、水合阿仑膦酸钠(alendronate sodium hydrate)、因卡膦酸二钠(incadronate disodium)和利塞膦酸二钠(risedronate disodium)。维生素的合适例子包括维生素B1和维生素B12。勃起功能障碍药物的合适例子包括阿朴吗啡和西地那非柠檬酸盐。尿频或尿失禁治疗剂的合适例子包括黄酮哌酯盐酸盐(flavorxate hydrochloride)、奥昔布宁盐酸盐(oxybutynin hydrochloride)和丙哌维林盐酸盐(propiverine hydrochloride)。排尿困难治疗剂的合适例子包括乙酰胆碱酯酶抑制剂(例如,地斯的明(distigmine))。抗炎剂的合适例子包括非类固醇抗炎药物,诸如阿司匹林(aspirin)、乙酰胺苯酚、吲哚美辛(indomethacin)。

[0580] 其他例示性另外的治疗剂包括调节肝脏葡萄糖平衡的药剂(例如,果糖1,6-双磷酸酶抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、糖原合酶激酶抑制剂、葡糖激酶激活剂)、被设计用于治疗长期高血糖症的并发症的药剂诸如醛糖还原酶抑制剂(例如,依帕司他和雷尼司他)、用于治疗与微血管病变相关的并发症的药剂、抗血脂异常药剂诸如HMG-CoA还原酶抑制剂(他汀类药物,例如瑞舒伐他汀)、降胆固醇剂、胆汁酸螯合剂(例如,消胆胺(cholestyramine))、胆固醇吸收抑制剂(例如,植物的固醇(plant sterol),诸如植物固醇(phytosterol))、胆固醇酯转移蛋白(CETP)抑制剂、回肠胆汁酸转运系统抑制剂(IBAT抑制剂)、胆汁酸结合树脂、烟碱酸(烟酸)及其类似物、抗氧化剂(例如,普罗布考(probucol))、 ω -3脂肪酸、抗高血压剂(包括肾上腺素能受体拮抗剂(诸如 β 受体阻断剂(例如,阿替洛尔)、 α 受体阻断剂(例如,多沙唑嗪(doxazosin))和混合 α/β 受体阻断剂(例如,拉贝洛尔(labetalol)))、肾上腺素能受体激动剂(包括 α -2激动剂(例如,可乐定(clonidine)))、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂(例如,赖诺普利)、钙通道阻断剂(诸如二氢吡啶(例如,硝苯地平)、苯基烷基胺(例如,维拉帕米)和苯并硫氮杂卓(例如,地尔硫卓))、血管紧张素II受体拮抗剂(例如,坎地沙坦)、醛固酮受体拮抗剂(例如,依普利酮)、中枢作用肾上腺素能药物诸如中枢 α 激动剂(例如,可乐定)、利尿剂(例如,呋塞米)、止血调节剂(包括抗血栓药(例如,纤维蛋白溶解激活剂)、凝血酶拮抗剂、VIIa因子抑制剂、抗凝剂(例如,维生素K拮抗剂,诸如华法林)、肝素及其低分子量类似物、Xa因子抑制剂和直接凝血酶抑制剂(例如,阿加曲班))、抗血小板药剂(例如,环氧合酶抑制剂(例如,阿司匹林))、二磷酸腺苷(ADP)受体抑制剂(例如,氯吡格雷)、磷酸二酯酶抑制剂(例如,西洛他唑)、糖蛋白IIB/IIA抑制剂(例如,替罗非班(tirofiban))、腺苷再摄取抑制剂(例如,双嘧达莫)、去甲肾上腺素能药剂(例如,芬特明)、血清素能药剂(例如,西布曲明)、二酰基甘油酰基转移酶(DGAT)抑制剂、进食行为调节剂、丙酮酸脱氢酶激酶(PDK)调节剂、血清素受体调节剂、单胺传递调节剂诸如选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)(例如,氟西汀)、去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NARI)、去甲肾上腺素-血清素再摄取抑制剂(SNRI)和单胺氧化酶抑制剂(MAOI)(例如,托洛沙酮(toloxatone)和阿米夫胺(amiflamine))、描述于W0007/013694、W0 2007/018314、W0 2008/093639和W0 2008/099794中的化合物、GPR40激动剂(例如,法西格利姆或其水合物、描述于W0 2004/

041266、WO 2004/106276、WO 2005/063729、WO 2005/063725、WO 2005/087710、WO 2005/095338、WO 2007/013689和WO 2008/001931中的化合物)、SGLT1抑制剂、脂联素或其激动剂、IKK抑制剂(例如,AS-2868)、生长抑素受体激动剂、ACC2抑制剂、恶病质改善剂(诸如环氧化酶抑制剂(例如,吲哚美辛))、孕酮衍生物(例如,乙酸甲地孕酮)、糖皮质激素(例如,地塞米松)、甲氧氯普胺药剂、四氢大麻酚剂、用于改善脂肪代谢的药剂(例如,二十碳五烯酸)、生长激素、IGF-1、抗恶病质诱发因子TNF- α 的抗体、LIF、IL-6和制瘤素M、代谢修饰蛋白或肽诸如葡萄糖激酶(GK)、葡萄糖激酶调节蛋白(GKRP)、解偶联蛋白2和3(UCP2和UCP3)、过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)、MC4r激动剂、胰岛素受体激动剂、PDE 5抑制剂、糖基化抑制剂(例如,ALT-711)、促进神经再生药物(例如,Y-128、VX853、神经营养肽(prosaptide))、抗抑郁药(例如,地昔帕明(desipramine)、阿米替林(amitriptyline)、丙咪嗪(imipramine))、抗癫痫药物(例如,拉莫三嗪(lamotrigine)、奥卡西平(trileptal)、左乙拉西坦(keppra)、唑尼沙胺(zonegran)、普瑞巴林、哈科德(harkoseride)、卡马西平(carbamazepine))、抗心律失常药物(例如,美西律)、乙酰胆碱受体配体(例如,ABT-594)、内皮素受体拮抗剂(例如,ABT-627)、麻醉性镇痛药(例如,吗啡)、 α 2受体激动剂(例如,可乐定)、局部镇痛药(例如,辣椒素)、抗焦虑药物(例如,苯并硫氮杂卓)、磷酸二酯酶抑制剂(例如,西地那非)、多巴胺受体激动剂(例如,阿扑吗啡)、细胞毒性抗体(例如,T细胞受体和IL-2受体特异性抗体)、B细胞耗竭疗法(例如,抗CD20抗体(例如,美罗华(rituxan))、i-BLyS抗体)、影响T细胞迁移的药物(例如,抗整合素 α 4/ β 1抗体(例如,tysabri))、对免疫亲和素起作用的药物(例如,环孢素(cyclosporine)、他克莫司(tacrolimus)、西罗莫司(sirolimus)、雷帕霉素(rapamycin))、干扰素(例如,IFN- β)、免疫调节剂(例如,格拉替雷(glatiramer))、TNF结合蛋白(例如,循环受体)、免疫抑制剂(例如,霉酚酸酯(mycophenolate))以及美格列酮(metaglidase)、AMG-131、巴格列酮(balaglitazone)、MBX-2044、利格列酮(rivoglitazone)、阿格列扎、西格列扎、洛贝格列酮、PLX-204、PN-2034、GFT-505、THR-0921、艾塞那肽、毒蜥外泌肽(exendin)-4、美金刚(memantine)、咪达唑仑(midazolam)、酮康唑(ketoconazole)、二十碳五烯酸乙酯、可乐定、阿佐塞米(azosemide)、异山梨醇、依他尼酸、吡咯他尼(piretanide)、布美他尼、依托泊苷(etoposide)。

[0581] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括可用于例如止吐剂的治疗剂。如本文所用,“止吐”剂是指任何抵制(例如减少或消除)恶心或呕吐(吐)的药剂。在不希望受理论束缚时,据信,将一种或多种止吐剂与本文所述式(I)化合物组合施用可以允许施用更高剂量的式(I)的化合物,例如因为患者可以能够正常摄入食物并且因此对治疗反应更快。

[0582] 止吐剂的非限制性例子包括5HT₃受体拮抗剂(血清素受体拮抗剂)、神经阻滞剂/抗精神病药、抗组胺、抗胆碱能药剂、甾体(例如皮质类固醇)、NK1受体拮抗剂(神经激肽1P物质受体拮抗剂)、抗多巴胺能剂/多巴胺受体拮抗剂、苯并二氮杂卓、大麻素。

[0583] 例如,所述止吐剂可以选自神经阻滞剂、抗组胺、抗胆碱能药剂、甾体、5HT₃受体拮抗剂、NK1受体拮抗剂、抗多巴胺能剂/多巴胺受体拮抗剂、苯并二氮杂卓以及非精神活性大麻素。

[0584] 在一些实施方案中,所述止吐剂是5HT₃受体拮抗剂(血清素受体拮抗剂)。5HT₃受

体拮抗剂(血清素受体拮抗剂)的非限制性例子包括:格拉司琼(Kytril)、多拉司琼、昂丹司琼(Zofran)、托烷司琼、雷莫司琼、帕洛诺司琼、阿洛司琼、阿扎司琼、贝美司琼、扎托司琼(Zatisetron)、巴他必利(Batanopirde)、MDL-73147EF;甲氧氯普胺、N-3389(内-3,9-二甲基-3,9-二氮杂二环[3,3,1]酮-7-基-1H-吡啶-3-甲酰胺二盐酸盐)、Y-25130盐酸盐、MDL 72222、托烷基-3,5-二甲基苯甲酸、3-(4-烯丙基哌嗪-1-基)-2-喹啉甲腈马来酸、盐酸盐扎考必利(Zacopride)以及米氮平。5HT₃受体拮抗剂(血清素受体拮抗剂)的其他非限制性例子包括:西拉司琼、氯氮平、赛庚啶、达佐必利、羟嗪、来立司琼、甲氧氯普胺、米安色林、奥氮平、帕洛诺司琼(+奈妥匹坦)、喹硫平、qamasetron、雷莫司琼(ramosteron)、利卡司琼、利培酮、齐拉西酮以及扎托司琼(zatosetron)。

[0585] 在某些实施方案中,5HT₃受体拮抗剂是格拉司琼、多拉司琼、昂丹司琼、盐酸盐、托烷司琼、雷莫司琼、帕洛诺司琼、阿洛司琼、贝美司琼、扎托司琼(Zatisetron)、巴他必利(Batanopirde)、MDL-73147EF、甲氧氯普胺、N-3389、Y-25130盐酸盐、MDL 72222、托烷基-3,5-二甲基苯甲酸、3-(4-烯丙基哌嗪-1-基)-2-喹啉甲腈马来酸、盐酸扎考必利(Zacopride)以及米氮平。

[0586] 在某些实施方案中,所述5HT₃受体拮抗剂是格拉司琼、多拉司琼、昂丹司琼、盐酸盐、托烷司琼、雷莫司琼、帕洛诺司琼、阿洛司琼、贝美司琼、扎托司琼(Zatisetron)。

[0587] 在某些实施方案中,所述5HT₃受体拮抗剂是格拉司琼、多拉司琼、昂丹司琼。

[0588] 在某些实施方案中,所述5HT₃受体拮抗剂是格拉司琼。

[0589] 在某些实施方案中,所述5HT₃受体拮抗剂是昂丹司琼。

[0590] 在一些实施方案中,所述止吐剂是抗组胺。抗组胺的非限制性例子包括:哌嗪衍生物(例如赛克利嗪、美克洛嗪和桂利嗪);普鲁米近;乘晕宁(茶苯海明(Dramamine)、晕海宁(Gravol));苯海拉明;羟嗪;布克立嗪;以及盐酸美克洛嗪(氯苯甲嗪(Bonine、Antivert))、多西拉敏以及米氮平。

[0591] 在一些实施方案中,所述止吐剂是抗胆碱能药剂(乙酰胆碱受体抑制剂)。抗胆碱能药剂的非限制性例子包括:阿托品、莨菪碱(scopolamine)、格隆溴铵(glycopyrron)、东莨菪碱(hyoscine)、安坦(Trihexy-5,盐酸苯海索)、苯扎托品(甲磺酸苯托品)、安克痉(盐酸比哌立登)、的息巴(Disipal)(枸橼酸奥芬那君)、苯海拉明、羟嗪、天仙子胺(hyoscyamine)以及卡马特灵(盐酸丙环定)。

[0592] 在一些实施方案中,所述止吐剂是甾体(例如皮质类固醇)。甾体的非限制性例子包括:倍他米松、地塞米松、甲基泼尼松龙、Prednisone®以及曲美苄胺(替甘(Tigan))。

[0593] 在一些实施方案中,所述止吐剂是NK₁受体拮抗剂(例如神经激肽1P物质受体拮抗剂)。NK₁受体拮抗剂的非限制性例子包括:阿瑞匹坦、卡索吡坦、依洛匹坦、福沙匹坦、马罗匹坦、奈妥匹坦、洛拉吡坦以及维替匹坦。

[0594] NK₁受体拮抗剂的其他非限制性例子包括:MPC-4505、GW597599、MPC-4505、GR205171、L-759274、SR 140333、CP-96,345、BIIF 1149、NKP 608C、NKP 608A、CGP 60829、SR 140333(苯磺/氯化诺匹坦胺)、LY 303870(拉奈匹坦)、MDL-105172A、MDL-103896、MEN-11149、MEN-11467、DNK 333A、YM-49244、YM-44778、ZM-274773、MEN-10930、S-19752、神经规范(Neuronorm)、YM-35375、DA-5018、MK-869、L-754030、CJ-11974、L-758298、DNK-33A、6b-1、CJ-11974j、苄丝肼和卡比多巴、TAK-637[(aR,9R)-7-[3,5-双(三氟甲基)苄基]-8,9,

10,11-四氢-9-甲基-5-(4-甲基苯基)-7H-[1,4]二氮芳辛并[2,1-g][1,7]萘啶-6,13-二酮]、PD 154075、[(2-苯并呋喃)-CH₂OC(=O)]-(R)- α -MeTrp-(S)-NHCH(CH₃)Ph)、FK888以及(D-Pro⁴,D-Trp^{7,9,10},Phe¹¹)SP⁴-11。

[0595] 在一些实施方案中,所述止吐剂是抗多巴胺能药剂/多巴胺受体拮抗剂(例如多巴胺受体拮抗剂,例如D₂或D₃拮抗剂)。非限制性例子包括吩噻嗪类(例如普鲁米近、氯丙嗪、普鲁氯嗪、奋乃静、羟嗪、硫乙拉嗪、美托哌丙嗪);苯甲酰胺(例如甲氧氯普胺、多潘立酮)、丁酰苯类(例如氟哌啶醇、氟哌利多);阿立必利、溴必利、氯波必利、多潘立酮、依托必利、甲氧氯普胺、曲美苳胺以及氨磺必利。

[0596] 在一些实施方案中,所述止吐剂是非精神活性大麻素(例如大麻二酚(CBD)、大麻二酚二甲基庚基(CBD-DMH)、四氢大麻二酚(THC)、大麻素激动剂诸如WIN 55-212(CB₁和CB₂受体激动剂)、屈大麻酚(Marinol®)以及大麻隆(Cesamet))。

[0597] 其他示例性止吐剂包括:c-9280(Merck);苯并二氮杂卓(地西洋、咪达唑仑、氯羟去甲安定);神经阻滞剂/抗精神病药(例如,地西拉嗪、氟哌啶醇和普鲁氯嗪(Compazine®));草酸铋;丙泊酚;柠檬酸钠;右旋糖;果糖(Nauzene);正磷酸;果糖;葡萄糖(Emetrol);次水杨酸铋(Pepto Bismol);麻黄碱;维生素B₆;胡椒薄荷、薰衣草和柠檬精油;以及生姜。

[0598] 仍其他示例性止吐剂包括US 20120101089A1;US 10,071,088B₂;US 6,673,792 B₁;US 6,197,329B₁;US 10,828,297B₂;US 10,322,106B₂;US 10,525,033B₂;WO 2009080351A₁;WO 2019203753 A₂;WO 2002020001 A₂;US 8,119,697 B₂;US 5,039,528;US 20090305964A₁;和WO 2006/111169中披露的止吐剂,将文献各自通过引用以其整体并入。

[0599] 在一些实施方案中,在与化合物和药物组合物接触或施用化合物和药物组合物之前(例如,前约一小时、或前约6小时、或前约12小时、或前约24小时、或前约48小时、或前约1周、或前约1个月)将另外的治疗剂或方案施用于患者。

[0600] 在一些实施方案中,在与化合物和药物组合物接触或施用化合物和药物组合物大约相同的时间将另外的治疗剂或方案施用于患者。举例来说,将另外的治疗剂或方案以及化合物和药物组合物以相同剂型同时向患者提供。又例如,将另外的治疗剂或方案以及化合物和药物组合物以单独的剂型并行地向患者提供。

[0601] 患者选择

[0602] 在一些实施方案中,本文所述的方法进一步包括以下步骤:鉴定需要此类治疗的患者(例如,受试者)(例如,通过血液测定、身体质量指数、或本领域中已知的其他常规方法)。

[0603] 在一些实施方案中,本文所述的方法进一步包括以下步骤:鉴定患有如本文提供的疾病、障碍或病症(例如,GLP-1相关疾病、障碍或病症)的患者(例如,患者)。

[0604] 在一些实施方案中,本文所述的方法进一步包括以下步骤:鉴定患有2型糖尿病的患者(例如,患者)。在一些实施方案中,确定患者是否患有2型糖尿病包括进行测定以确定血红蛋白A_{1c}(HbA_{1c})、空腹血浆葡萄糖、非空腹血浆葡萄糖或其任何组合的水平。在一些实施方案中,HbA_{1c}的水平是约6.5%至约24.0%。在一些实施方案中,HbA_{1c}的水平大于或约为6.5%。在一些实施方案中,HbA_{1c}的水平大于或约为8.0%。在一些实施方案中,HbA_{1c}的水平大于或约为10.0%。在一些实施方案中,HbA_{1c}的水平大于或约为12.0%。在一些实施

方案中，HbA1c的水平大于或约为14.0%。在一些实施方案中，HbA1c的水平大于或约为16.0%。在一些实施方案中，HbA1c的水平大于或约为18.0%。在一些实施方案中，HbA1c的水平大于或约为20.0%。在一些实施方案中，HbA1c的水平大于或约为22.0%。在一些实施方案中，HbA1c的水平大于或约为24.0%。

[0605] 在一些实施方案中，空腹血浆葡萄糖的水平是大于或约120mg/dL至大于或约750mg/dL。在一些实施方案中，空腹血浆葡萄糖的水平是大于或约200mg/dL至大于或约500mg/dL。在一些实施方案中，空腹血浆葡萄糖的水平是大于或约300mg/dL至大于或约700mg/dL。

[0606] 在一些实施方案中，非空腹血浆葡萄糖的水平是大于或约190mg/dL至大于或约750mg/dL。在一些实施方案中，非空腹血浆葡萄糖的水平是大于或约250mg/dL至大于或约450mg/dL。在一些实施方案中，非空腹血浆葡萄糖的水平是大于或约400mg/dL至大于或约700mg/dL。

[0607] 在一些实施方案中，确定患者是否患有2型糖尿病进一步包括确定患者的BMI。在一些实施方案中，患者的BMI是大于或约22kg/m²至大于或约100kg/m²。在一些实施方案中，患者的BMI是大于或约30kg/m²至大于或约90kg/m²。在一些实施方案中，患者的BMI是大于或约40kg/m²至大于或约80kg/m²。在一些实施方案中，患者的BMI是大于或约50kg/m²至大于或约70kg/m²。

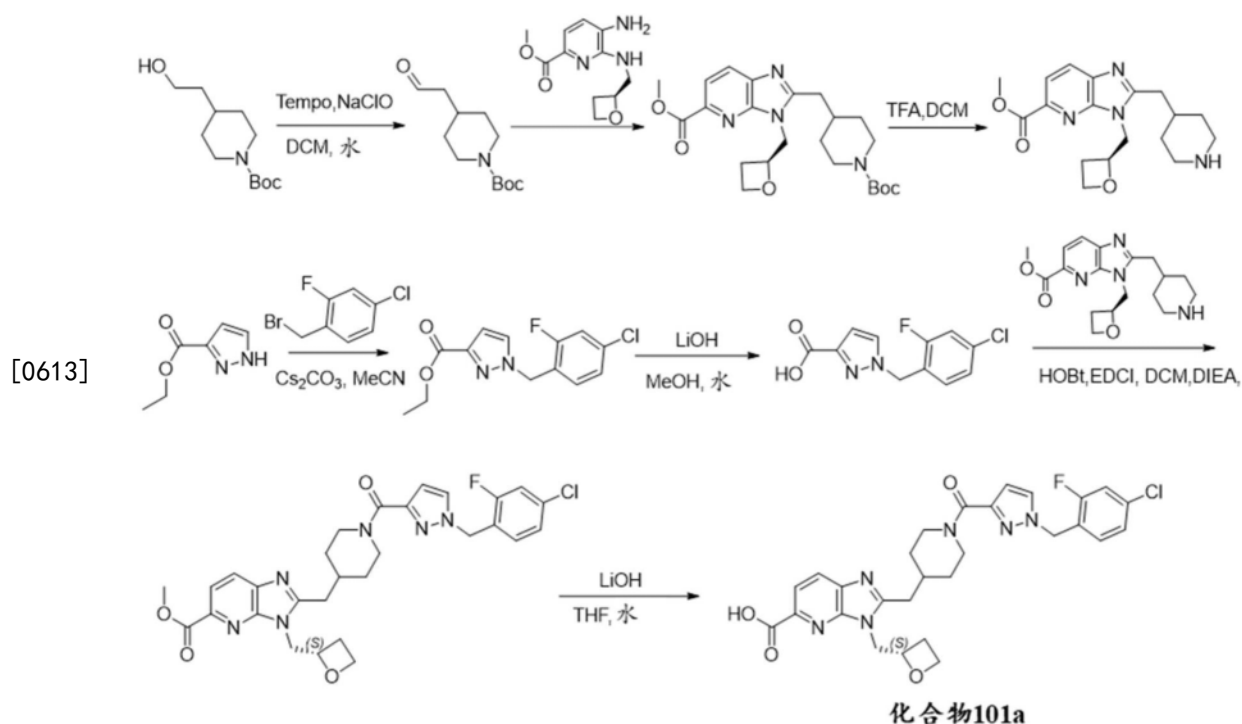
[0608] 在一些实施方案中，用于确定患者是否患有2型糖尿病的额外因素(例如，风险因素)进一步包括患者的年龄和种族。在一些实施方案中，患者的年龄是大于或约为10岁。在一些实施方案中，患者的年龄是大于或约为15岁。在一些实施方案中，患者的年龄是大于或约为20岁。在一些实施方案中，患者的年龄是大于或约为25岁。在一些实施方案中，患者的年龄是大于或约为30岁。在一些实施方案中，患者的年龄是大于或约为35岁。在一些实施方案中，患者的年龄是大于或约为40岁。在一些实施方案中，患者的年龄是大于或约为42岁。在一些实施方案中，患者的年龄是大于或约为44岁。在一些实施方案中，患者的年龄是大于或约为46岁。在一些实施方案中，患者的年龄是大于或约为48岁。在一些实施方案中，患者的年龄是大于或约为50岁。在一些实施方案中，患者的年龄是大于或约为52岁。在一些实施方案中，患者的年龄是大于或约为54岁。在一些实施方案中，患者的年龄是大于或约为56岁。在一些实施方案中，患者的年龄是大于或约为58岁。在一些实施方案中，患者的年龄是大于或约为60岁。在一些实施方案中，患者的年龄是大于或约为62岁。在一些实施方案中，患者的年龄是大于或约为64岁。在一些实施方案中，患者的年龄是大于或约为66岁。在一些实施方案中，患者的年龄是大于或约为68岁。在一些实施方案中，患者的年龄是大于或约为70岁。在一些实施方案中，患者的年龄是大于或约为72岁。在一些实施方案中，患者的年龄是大于或约为74岁。在一些实施方案中，患者的年龄是大于或约为76岁。在一些实施方案中，患者的年龄是大于或约为78岁。在一些实施方案中，患者的年龄是大于或约为80岁。在一些实施方案中，患者的年龄是大于或约为85岁。在一些实施方案中，患者的年龄是大于或约为90岁。在一些实施方案中，患者的年龄是大于或约为95岁。在一些实施方案中，患者的种族可以是非裔美国人、美洲印第安人或阿拉斯加原住民、亚裔美国人、西班牙裔或拉丁裔或夏威夷原住民或太平洋岛民。

[0609] 实施例

[0610] 本发明在以下实施例中进一步描述,所述实施例不限制权利要求中所述的本发明的范围。

[0611] 一般信息:所有蒸发均在真空中用旋转蒸发器进行。在室温下在真空(1-5mmHg)中将分析样品干燥。在硅胶板上进行薄层色谱(TLC),用紫外光(214和254nm)可视化斑点。使用硅胶(100-200目)通过柱和快速色谱进行纯化。溶剂体系报告为按体积的混合物。NMR谱记录在Bruker 400或Varian(400MHz)光谱仪上。¹H化学位移以按ppm计的 δ 值报告,其中氘化溶剂作为内标。数据如下报告:化学位移、多重性(s=单峰,d=双重峰,t=三重峰,q=四重峰,br=宽峰,m=多重峰)、耦合常数(Hz)、积分。通过电喷雾电离在SHIMADZU LC20-MS2020或Agilent 1260系列6125B质谱仪或Agilent 1200系列6110或6120质谱仪上获得LCMS光谱,且除非另有指示。

[0612] 实施例1: (S)-2-((1-(1-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡唑-3-羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物101a)的合成



[0614] 步骤A: 4-(2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0615] 在0℃下向4-(2-羟基乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3g,13mmol)、TEMPO(20mg,0.13mmol)、NaHCO₃(1.09g,13mmol)、NaCl(754mg,13mmol)和KBr(154mg,1.3mmol)在DCM(20mL)和H₂O(20mL)中的混合物中经50min逐滴添加NaClO水溶液(11.5mL,11.7mmol)。将得到的混合物在0℃下搅拌20min。将水层分离并且用DCM(10mL*2)萃取。将合并的有机层用饱和Na₂S₂O₃水溶液(15mL)、饱和NaHCO₃水溶液(15mL)和盐水(15mL)洗涤。将得到的有机溶液经Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩。将残余物通过用DCM/MeOH(80/1-40/1)洗脱的快速柱色谱纯化,以得到呈无色油状物的甲基叔丁基4-(2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸酯(2.5g,产率:85%)。MS计算值:227.1;MS实测值:172.1[M+H-56]⁺。

[0616] 步骤B: (S)-2-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯

[0617] 将(S)-5-氨基-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯(2.5g,11mmol)、

(S)-5-氨基-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯(3g, 13mmol)和分子筛(5g)在甲苯(30mL)中的混合物在90℃下在O₂气氛下搅拌48h。将反应混合物过滤,并且然后将滤液在减压下浓缩。将粗产物通过快速硅胶柱色谱(洗脱液=在PE中的20%-80% EA)纯化,以得到呈白色固体的所需产物(S)-2-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(2.5g, 产率:51%)。MS计算值:444.2; MS实测值:445.0[M+H]⁺。

[0618] 步骤C: (S)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-2-(哌啶-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯

[0619] 将(S)-2-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(2.5g, 5.6mmol)和TFA(3mL)在DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌5小时。将反应混合物在真空中浓缩,以得到作为粗产物的(S)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-2-(哌啶-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(1.9g),将粗产物不经进一步纯化用在下一步中。MS计算值:344.2; MS实测值:345.0[M+H]⁺。

[0620] 步骤D: 1-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡啶-3-甲酸乙酯

[0621] 将1H-吡啶-3-甲酸乙酯(275mg, 1.97mmol)、1-(溴甲基)-4-氯-2-氟苯(400mg, 1.79mmol)和碳酸铯(874mg, 2.68mmol)在MeCN(5mL)中的混合物在室温下搅拌16小时。在反应完成后,将混合物用乙酸乙酯(15mL x 3)萃取,用盐水(15mL x 2)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩,将残余物通过柱色谱纯化,以得到呈白色固体的1-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡啶-3-甲酸乙酯(230mg, 产率:45%)。MS计算值:282.1; MS实测值:283.0[M+H]⁺。

[0622] 步骤E: 1-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡啶-3-甲酸

[0623] 将1-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡啶-3-甲酸乙酯(230mg, 0.8mmol)和氢氧化锂(60mg, 2.4mmol)在MeOH(3mL)和水(1mL)中的混合物在室温下搅拌6小时。将混合物倒入冷水中并且用EtOAc(3x 15mL)萃取,将合并的有机层用水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩,以提供呈白色固体的1-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡啶-3-甲酸(149mg, 产率:72%)。MS计算值:254.0; MS实测值:255.1[M+H]⁺。

[0624] 步骤F: (S)-2-((1-(1-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡啶-3-羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯

[0625] 将1-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡啶-3-甲酸(149mg, 0.6mmol)、(S)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-2-(哌啶-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(300mg)、HOBt(132mg, 0.9mmol)、EDCI(250mg, 1.3mmol)和DIEA(253mg, 1.9mmol)在DCM(5mL)中的混合物在室温下搅拌16小时。将混合物倒入冷水中并且用DCM(3x 15mL)萃取,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩,将残余物通过硅胶柱色谱纯化,以提供呈黄色油状物的(S)-2-((1-(1-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡啶-3-羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(78mg, 产率:21%)。MS计算值:580.2; MS实测值:581.2[M+H]⁺。

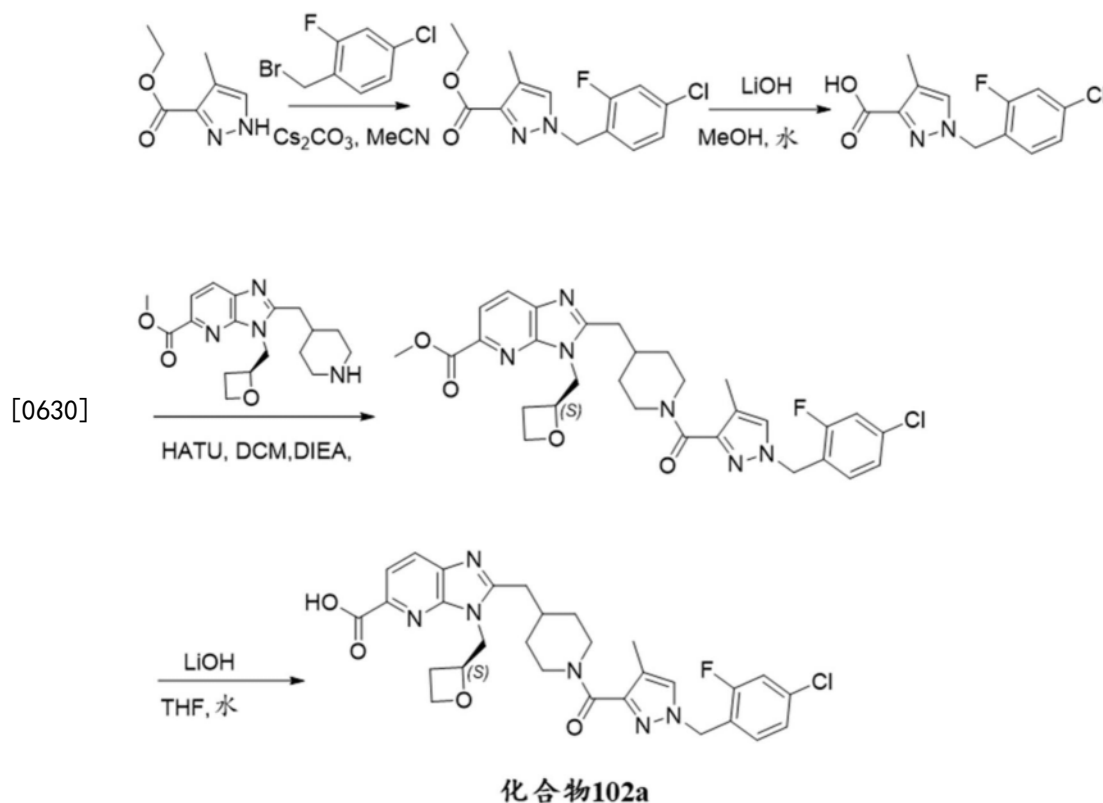
[0626] 步骤G: (S)-2-((1-(1-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡啶-3-羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物101a)

[0627] 将(S)-2-((1-(1-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡啶-3-羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(78mg, 0.13mmol)和氢氧化锂

(15mg, 0.6mmol) 在 THF (3ml) 和水 (0.5ml) 中的混合物在室温下搅拌 6 小时。将反应混合物直接通过制备型 HPLC 纯化, 以得到呈白色固体的 (S)-2-((1-(1-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡唑-3-羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸 (16.8mg, 产率: 22%)。MS 计算值: 566.1; MS 实测值: 567.2 [M+H]⁺。

[0628] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.14 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.76 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.33-7.15 (m, 3H), 6.62 (d, J=2.3Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.34-5.22 (m, 1H), 4.83-4.52 (m, 5H), 4.48-4.33 (m, 1H), 3.22-3.02 (m, 3H), 2.93-2.73 (m, 2H), 2.60-2.40 (m, 2H), 1.93 (d, J=12.2Hz, 1H), 1.79 (d, J=12.2Hz, 1H), 1.49-1.33 (m, 2H)。

[0629] 实施例 2: (S)-2-((1-(1-(4-氯-2-氟苄基)-4-甲基-1H-吡唑-3-羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸 (化合物 102a) 的合成



[0631] 步骤 A: 1-(4-氯-2-氟苄基)-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0632] 将 4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯 (303mg, 1.9mmol)、1-(溴甲基)-4-氯-2-氟苯 (400mg, 1.7mmol) 和碳酸铯 (874mg, 2.6mmol) 在 MeCN (5ml) 中的混合物在室温下搅拌 16 小时。在反应完成后, 将混合物用乙酸乙酯 (15ml x 3) 萃取, 用盐水 (15ml x 2) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并且在真空中浓缩, 将残余物通过柱色谱纯化, 以得到呈白色固体的 1-(4-氯-2-氟苄基)-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯 (300mg)。MS 计算值: 296.1; MS 实测值: 297.0 [M+H]⁺。

[0633] 步骤 B: 1-(4-氯-2-氟苄基)-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸

[0634] 将 1-(4-氯-2-氟苄基)-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯 (300mg) 和氢氧化锂 (72mg, 3.03mmol) 在 MeOH (3ml) 和水 (1ml) 中的混合物在室温下搅拌 6 小时。将混合物倒入冷水并且用 EtOAc (3x 15ml) 萃取, 将合并的有机层用水 (30ml) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 以提供呈白色固体的 1-(4-氯-2-氟苄基)-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸 (218mg, 产率: 80%)。MS 计算值: 268.0; MS 实测值: 269.0 [M+H]⁺。

[0635] 步骤C: (S)-2-((1-(1-(4-氯-2-氟苄基)-4-甲基-1H-吡唑-3-羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯

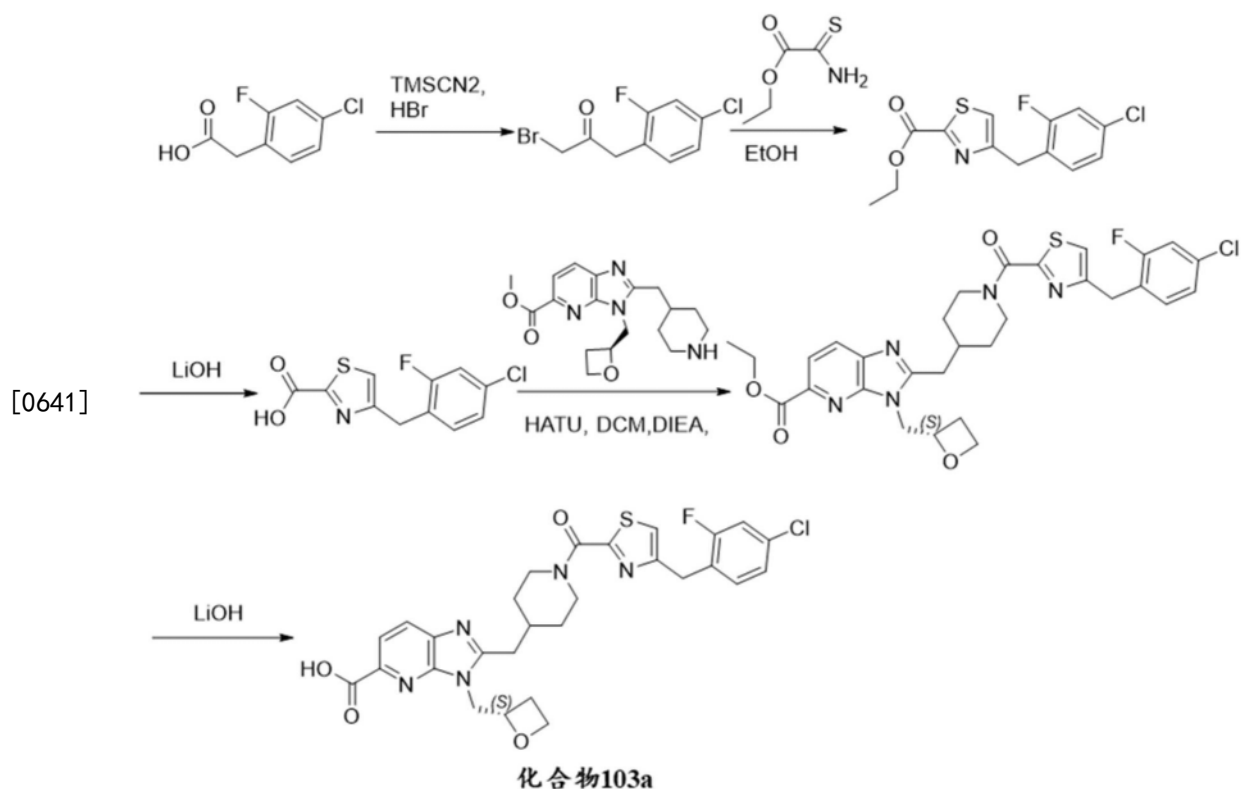
[0636] 将1-(4-氯-2-氟苄基)-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸(205mg, 0.7mmol)、(S)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-2-(哌啶-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(350mg)、HOBt(154mg, 1.1mmol)、EDCI(292mg, 1.5mmol)和DIEA(296mg, 2.3mmol)在DCM(5ml)中的混合物在室温下搅拌16小时。将混合物倒入冷水中并且用DCM(3x 15ml)萃取,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩,将残余物通过硅胶柱色谱纯化,以提供呈黄色油状物的(S)-2-((1-(1-(4-氯-2-氟苄基)-4-甲基-1H-吡唑-3-羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(59mg, 产率:12%)。MS计算值:594.2;MS实测值:595.0[M+H]⁺。

[0637] 步骤D: (S)-2-((1-(1-(4-氯-2-氟苄基)-4-甲基-1H-吡唑-3-羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物102a)

[0638] 将(S)-2-((1-(1-(4-氯-2-氟苄基)-4-甲基-1H-吡唑-3-羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(59mg, 0.09mmol)和氢氧化锂(10mg, 0.39mmol)在THF(3ml)和水(0.5ml)中的混合物在室温下搅拌6小时。将反应混合物直接通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的(S)-2-((1-(1-(4-氯-2-氟苄基)-4-甲基-1H-吡唑-3-羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(30.5mg, 产率:51.5%)。MS计算值:580.2;MS实测值:581.2[M+H]⁺。

[0639] ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ8.15(d, J=8.4Hz, 1H), 8.07(d, J=8.4Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 7.30-7.12(m, 3H), 5.35(s, 2H), 5.34-5.22(m, 1H), 4.82-4.57(m, 4H), 4.37-4.43(d, J=6.5Hz, 1H), 4.04(d, J=13.6Hz, 1H), 3.24-3.05(m, 3H), 2.98-2.75(m, 2H), 2.60-2.37(m, 2H), 2.10(s, 3H), 1.94(d, J=11.5Hz, 1H), 1.76(d, J=12.9Hz, 1H), 1.48-1.30(m, 2H)。

[0640] 实施例3: (S)-2-((1-(5-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物103a)的合成



[0642] 步骤A: 1-溴-3-(4-氯-2-氟苄基)丙-2-酮

[0643] 在0℃下向2-(4-氯-2-氟苄基)乙酸(740mg, 3.9mmol)在干DCM(15mL)中的溶液中逐滴添加草酰氯(0.6g, 4.7mmol), 随后添加3滴干DMF。然后将混合物在室温下搅拌3h。将混合物在减压下浓缩。将残余物溶解在THF(3mL)中并且在0℃下逐滴添加至TMSN₂(1N, 7.8mL)在THF-CH₃CN(1:1, 15mL)的溶液中。将得到的混合物在室温下搅拌1h并且然后冷却至0℃。逐滴添加在乙酸中的30% HBr(1.57g, 5.9mmol)。在搅拌15min后, 将混合物在真空中浓缩并且通过用PE/EtOAc(10/1-3/1)洗脱的快速柱色谱纯化, 以得到呈黄色油状物的1-溴-3-(4-氯-2-氟苄基)丙-2-酮(0.5g, 产率: 48.5%)。

[0644] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.17-7.06(m, 3H), 4.17(s, 2H), 3.92(s, 2H)。

[0645] 步骤B: 4-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-甲酸乙酯

[0646] 向1-溴-3-(4-氯-2-氟苄基)丙-2-酮(0.5g, 1.89mmol)在EtOH(10mL)中的溶液中添加2-氨基-2-硫酮基乙酸乙酯(251mg, 1.89mmol)。将混合物回流65h。然后将混合物在真空中浓缩并且将残余物用水(15mL)稀释并且用EA(20mL*3)萃取。将有机相在真空中浓缩并且将残余物通过快速柱(硅胶, UV 254nm, PE/EA=3/1)纯化, 以得到呈黄色油状物的4-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-甲酸乙酯(0.32g, 产率: 56.7%)。计算值: 299.0; MS实测值: 299.9[M+H]⁺。

[0647] 步骤C: 4-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-甲酸

[0648] 向4-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-甲酸乙酯(300mg, 1.0mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中添加水(2mL)和LiOH(72mg, 3mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。然后将混合物用稀释的HCl水溶液(0.5M)酸化至pH=4-5并且用DCM(20mL*4)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并且将滤液浓缩, 以得到呈黄色固体的4-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-甲酸(200mg, 产率: 74%)。MS计算值: 271.0; MS实测值: 272.0[M+H]⁺。

[0649] 步骤D: (S)-2-((1-(5-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯

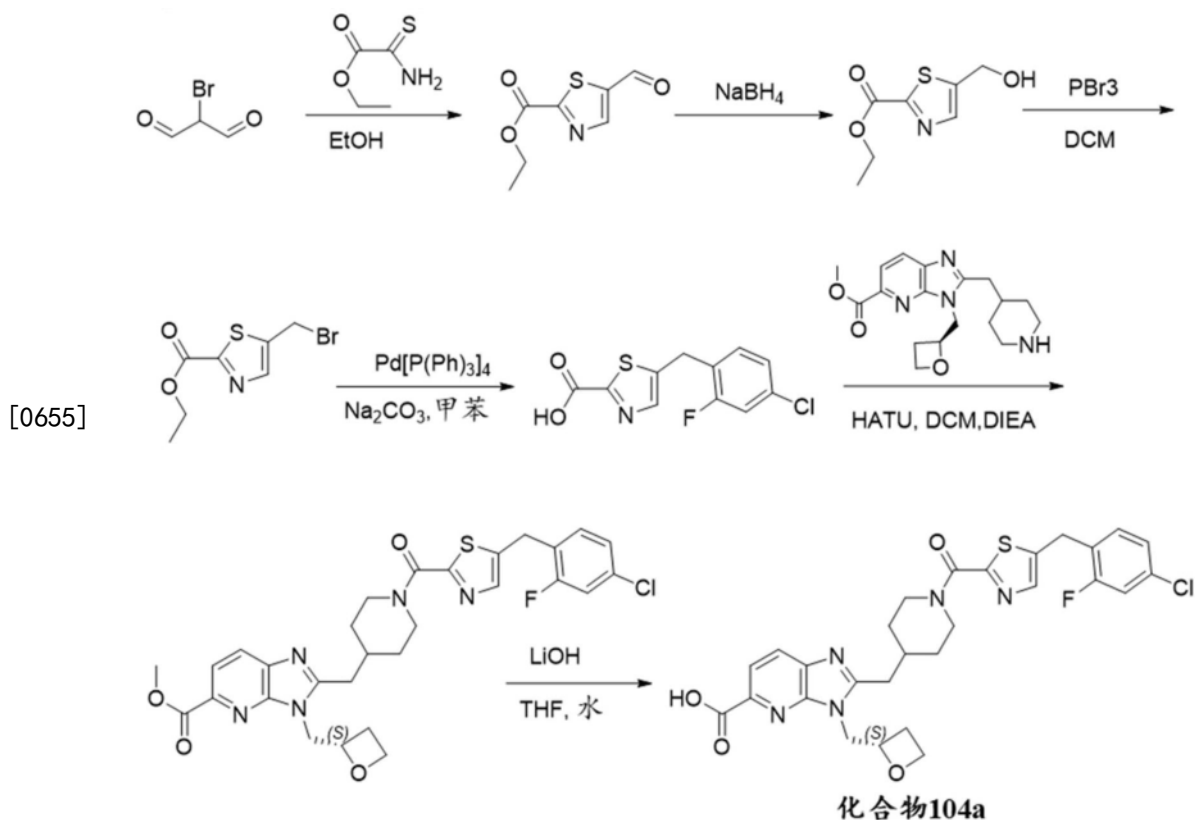
[0650] 向4-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-甲酸(180mg)在DCM(10mL)中的溶液中添加HATU(380mg, 1.0mmol)、DIPEA(419mg, 3.3mmol)和(S)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-2-(哌啶-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(344mg, 1.0mmol)。在N₂保护下将混合物在室温下搅拌12h。然后将混合物用水(20mL)稀释并且用DCM(20mL*3)萃取。将有机相在真空中浓缩并且通过快速柱(硅胶, UV 254nm, DCM/MeOH=35/1)纯化, 以得到呈黄色固体的(S)-2-((1-(5-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(200mg, 产率: 51%)。MS计算值: 597.2; MS实测值: 597.8[M+H]⁺。

[0651] 步骤E: (S)-2-((1-(5-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物103a)

[0652] 向(S)-2-((1-(5-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(200mg, 0.35mmol)在THF(10mL)和水(2mL)中的溶液中添加LiOH(24mg, 1.0mmol)。将混合物在室温下搅拌4h。然后将混合物过滤并且将滤液通过制备型HPLC(高pH方法)纯化, 以得到呈白色固体的(S)-2-((1-(5-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(30mg, 产率: 20%)。MS计算值: 583.1; MS实测值: 584.1[M+H]⁺。

[0653] ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.13(d, J=8.3Hz, 1H), 8.07(d, J=8.3Hz, 1H), 7.41(s, 1H), 7.28(t, J=8.1Hz, 1H), 7.19-7.06(m, 2H), 5.32-5.11(m, 2H), 4.82-4.52(m, 4H), 4.47-4.32(m, 1H), 4.14(s, 2H), 3.25-3.07(m, 3H), 2.92(t, J=12.2Hz, 1H), 2.83-2.70(m, 1H), 2.58-2.40(m, 2H), 2.00-1.75(m, 2H), 1.50-1.32(m, 2H)。

[0654] 实施例4: (S)-2-((1-(5-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物104a)的合成



[0656] 步骤A: 5-甲酰基噻唑-2-甲酸乙酯

[0657] 向2-溴丙二醛(10.0g, 66mmol)在EtOH(100mL)中的溶液中添加2-氨基-2-硫酮基乙酸乙酯(9.0g, 68mmol)。将混合物回流3.5h, 然后在室温下搅拌65h。然后将混合物在真空中浓缩并且将残余物用水(50mL)稀释并且用EA(100mL*3)萃取。将有机相在真空中浓缩并且将残余物通过快速柱(硅胶, UV 254nm, PE/EA=3/1)纯化, 以得到呈黄色油状物的5-甲酰基噻唑-2-甲酸乙酯(2.2g, 产率: 18%)。计算值: 185.0; MS实测值: 186.0[M+H]⁺。

[0658] 步骤B: 5-(羟基甲基)噻唑-2-甲酸乙酯

[0659] 在0℃下向5-甲酰基噻唑-2-甲酸乙酯(2.1g, 11.4mmol)在甲醇(75mL)中的溶液中添加NaBH₄(866mg, 22.8mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h。然后将混合物在真空中浓缩并且将残余物用水(30mL)稀释并且用EA(50mL*3)萃取。将有机相在真空中浓缩并且将残余物通过快速柱(硅胶, UV 254nm, PE/EA=1/1)纯化, 以得到呈白色固体的5-(羟基甲基)噻唑-2-甲酸乙酯(1.2g, 产率: 59%)。MS计算值: 187.0; MS实测值: 188.0[M+H]⁺。

[0660] 步骤C: 5-(溴甲基)噻唑-2-甲酸乙酯

[0661] 向5-(羟基甲基)噻唑-2-甲酸乙酯(1.1g, 5.9mmol)在干DCM(80mL)中的混合物中逐滴添加PBr₃(3.25g, 12mmol)。在N₂保护下将混合物在室温下搅拌2h。然后将混合物用NaHCO₃水溶液洗涤并且将有机物在真空中浓缩并且将残余物通过制备型TLC(硅胶, UV 254nm, PE/EA=1/1)纯化, 以得到呈黄色油状物的5-(溴甲基)噻唑-2-甲酸乙酯(700mg, 产率: 48%)。MS计算值: 249.0; MS实测值: 249.8[M+H]⁺。

[0662] 步骤D: 5-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-甲酸

[0663] 向5-(溴甲基)噻唑-2-甲酸乙酯(600mg, 2.4mmol)在甲苯(4mL)中的溶液中添加(4-氯-2-氟苄基)硼酸(503mg, 2.89mmol)、Na₂CO₃(509mg, 4.8mmol)和Pd[P(Ph)₃]₄(136mg,

0.12mmol)。在N₂保护下将混合物在80℃下搅拌12h。然后将混合物用水(20mL)和EA(20mL)稀释。将水相用稀释的HCl水溶液(0.5M)酸化至pH=4-5并且用DCM(20mL*4)萃取。然后将有机相经Na₂SO₄干燥并且浓缩,以得到呈黄色固体的5-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-甲酸(200mg,产率:28%)。MS计算值:271.0;MS实测值:271.9[M+H]⁺。

[0664] 步骤E: (S)-2-((1-(5-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸酯(化合物104a)

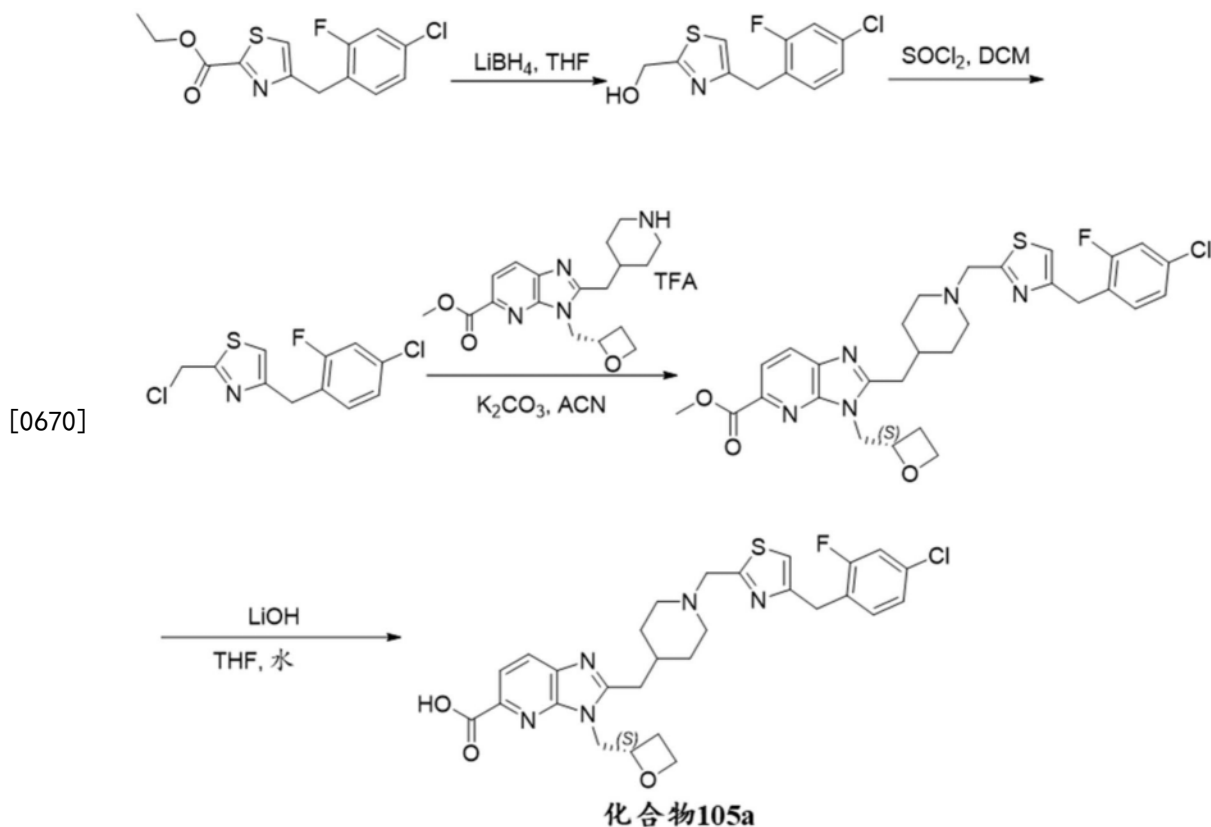
[0665] 向5-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-甲酸(200mg)在DCM(10mL)中的溶液中添加HATU(422mg,1.1mmol)、DIPEA(474mg,3.7mmol)和(S)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-2-(哌啶-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(382mg,1.11mmol)。在N₂保护下将混合物在室温下搅拌12h。然后将混合物用水(20mL)稀释并且用DCM(20mL*3)萃取。将有机相在真空中浓缩并且通过快速柱(硅胶,UV 254nm,DCM/MeOH=40/1)纯化,以得到呈黄色油状物的(S)-2-((1-(5-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(160mg,产率:36%)。MS计算值:597.2;MS实测值:597.8[M+H]⁺。

[0666] 步骤F: (S)-2-((1-(5-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸

[0667] 向1376-7(130mg,0.22mmol)在THF(5mL)和水(1mL)中的溶液中添加LiOH(27mg)。将混合物在室温下搅拌4h。然后将混合物过滤并且将滤液通过制备型-HPLC(高pH)纯化,以得到呈白色固体的(S)-2-((1-(5-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(25mg,产率:20%)。MS计算值:583.1;MS实测值:584.1[M+H]⁺。

[0668] ¹H NMR(400MHz,MeOD) δ8.09(d,J=8.3Hz,1H),8.02(d,J=8.2Hz,1H),7.69(s,1H),7.36(t,J=8.1Hz,1H),7.23(t,J=10.8Hz,2H),5.38-5.20(m,2H),4.80-4.52(m,4H),4.46-4.37(m,1H),4.27(s,2H),3.25(t,J=12.6Hz,1H),3.20-3.03(m,2H),2.94(t,J=11.8Hz,1H),2.85-2.72(m,1H),2.58-2.41(m,2H),2.03-1.83(m,2H),1.52-1.35(m,2H)。

[0669] 实施例5: (S)-2-((1-((4-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物105a)



[0671] 步骤A: (4-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-基) 甲醇

[0672] 向4-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-甲酸(230mg)在THF(10mL)中的溶液中添加LiBH₄(在THF中2M, 0.8mL)。在N₂下将混合物在回流下搅拌12小时。然后将反应用H₂O(10mL)淬灭并且然后用乙酸乙酯(20mL*3)萃取。将有机相合并,并且然后将残余物通过快速柱(硅胶, UV 254nm, PE/EA=5/1)纯化,以得到(4-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-基) 甲醇(100mg, 60%产率)。LCMS:m/z 258.0(M+H)⁺。

[0673] 步骤B: 4-(4-氯-2-氟苄基)-2-(氯甲基)噻唑

[0674] 在0℃下向(4-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-基) 甲醇(53.0mg, 0.206mmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加亚硫酸氯(49.0mg, 0.412mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌3小时。在真空中除去溶剂和亚硫酸氯,以得到呈油状物的4-(4-氯-2-氟苄基)-2-(氯甲基)噻唑(54.0mg, 95%产率),将产物直接用在下一步中。LCMS:m/z 276.1(M+H)⁺。

[0675] 步骤C: (S)-2-((1-((4-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-基)甲基)吡啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯

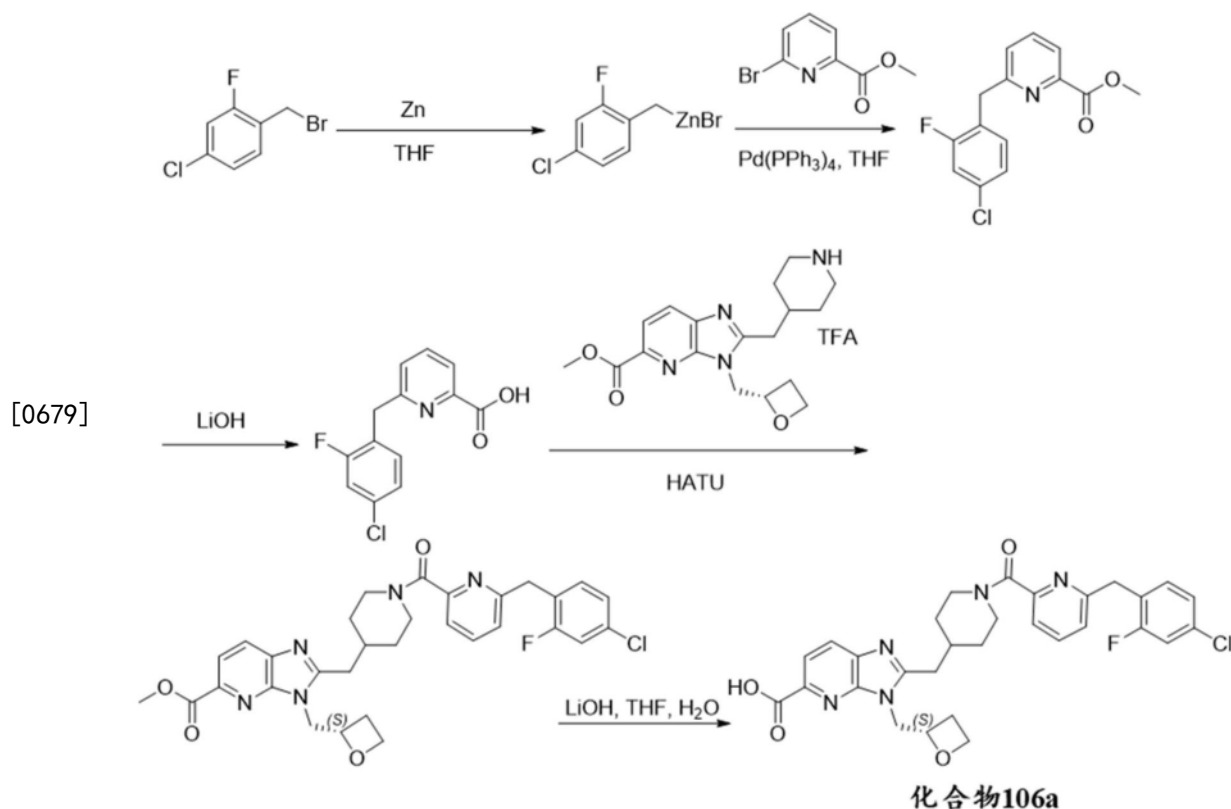
[0676] 向4-(4-氯-2-氟苄基)-2-(氯甲基)噻唑(53.0mg)在ACN(2mL)中的溶液中添加(S)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-2-(吡啶-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(77.0mg, TFA盐)和K₂CO₃(83.0mg, 0.600mmol)。将得到的混合物在60℃下搅拌过夜。将反应混合物用水(5mL)淬灭并且用EtOAc(3x 5mL)萃取。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并且浓缩。将残余物通过制备型TLC(DCM/MeOH=15/1)纯化,以得到(S)-2-((1-((4-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-基)甲基)吡啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(92.0mg, 82%产率)。LCMS:m/z 584.1(M+H)⁺。

[0677] 步骤D: (S)-2-((1-((4-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-基)甲基)吡啶-4-基)甲基)-3-

(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物105a)

[0678] 向(S)-2-((1-((4-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(92.0mg)在THF/H₂O(2mL/0.5mL)中的溶液中添加LiOH(15.0mg)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物用HCOOH调节至pH=5并且浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的(S)-2-((1-((4-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(39.9 mg, 44%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.06 (br.s, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.03 - 5.14 (m, 1H), 4.64 (dd, J = 15.2, 6.8 Hz, 1H), 4.43 - 4.54 (m, 2H), 4.29 - 4.34 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.93 - 3.05 (m, 2H), 2.87 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.62 - 2.74 (m, 1H), 2.39 - 2.47 (m, 1H), 1.99 - 2.14 (m, 3H), 1.74 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.31 - 1.40 (m, 2H)。LCMS: m/z 570.2 (M+H)⁺。

实施例6: (S)-2-((1-(6-(4-氯-2-氟苄基)甲基吡啶基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物106a)



[0680] 步骤A: 6-(4-氯-2-氟苄基)吡啶甲酸甲酯

[0681] 在室温下向1-(溴甲基)-4-氯-2-氟苄(1.5g, 6.7mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加锌粉(529.6mg, 8.1mmol)。在N₂气氛下将混合物在回流下搅拌1小时。将得到的混合物过滤并且在N₂气氛下将滤液用6-溴吡啶甲酸甲酯(1.4g, 6.7mmol)和Pd(PPh₃)₄(387.1mg, 0.34mmol)处理。在N₂气氛下将反应混合物在回流下搅拌2小时。将混合物通过硅胶垫过滤,用乙酸乙酯(100mL)洗脱,并且将有机滤液浓缩,以得到粗产物,将粗产物通过硅胶柱色谱纯化,以得到标题化合物(1.5g, 80%产率)。MS计算值: 279.0; MS实测值: 279.9[M+1]⁺。

[0682] 步骤B: 6-(4-氯-2-氟苄基)吡啶甲酸

[0683] 向6-(4-氯-2-氟苄基)吡啶甲酸甲酯(500mg, 1.78mmol)在THF(8mL)和H₂O(4mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O(256.6mg)。将混合物在20℃下搅拌3小时。将混合物用稀释的HCl水溶液(1M)酸化至pH=2-3。将沉淀物通过过滤收集并且干燥,以得到粗产物(400mg, 粗品),将产物不经进一步纯化用在下一步反应中。MS计算值:265.0;MS实测值:265.9[M+1]⁺。

[0684] 步骤C: (S)-2-((1-(6-(4-氯-2-氟苄基)甲基吡啶基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸酯

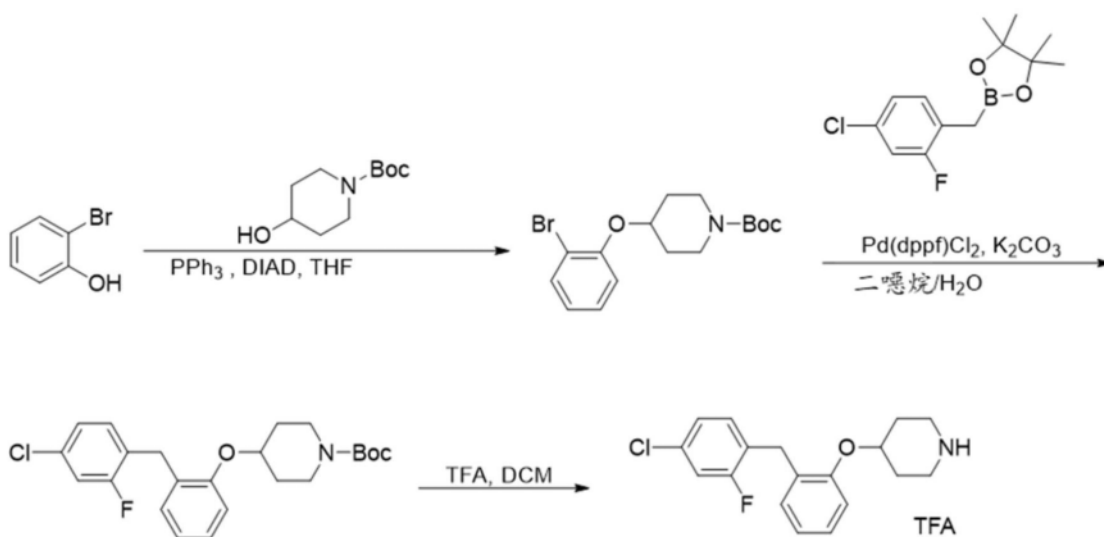
[0685] 在室温下向6-(4-氯-2-氟苄基)吡啶甲酸(150mg)和(S)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-2-(哌啶-4-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(291.7mg, 0.84mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加HATU(425.86mg, 1.12mmol)和DIPEA(144.76mg, 1.12mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。将混合物用水(10mL)稀释并且用乙酸乙酯(20mL*3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL*2)洗涤,经Na₂SO₄干燥并且过滤。将滤液浓缩,以得到粗产物,将粗产物在硅胶上纯化,以得到呈淡黄色固体的(S)-2-((1-(6-(4-氯-2-氟苄基)甲基吡啶基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸酯(126mg, 42%产率)。

[0686] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.10(d, J=8.1Hz, 1H), 8.04(dd, J=8.2Hz, 1H), 7.69(t, J=7.7Hz, 1H), 7.46(d, J=7.7Hz, 1H), 7.15-7.21(m, 2H), 7.09-7.01(m, 2H), 5.18-5.22(m, 1H), 4.73(d, J=13.0Hz, 1H), 4.61(d, J=3.8Hz, 3H), 4.41-4.28(m, 1H), 4.13(s, 2H), 4.00(s, 3H), 3.84(d, J=14.3Hz, 1H), 3.49-3.38(m, 1H), 3.12-2.93(m, 3H), 2.88-2.70(m, 3H), 2.47(d, J=7.2Hz, 2H), 1.95-2.01(m, 1H), 1.26-1.31(m, 1H)。

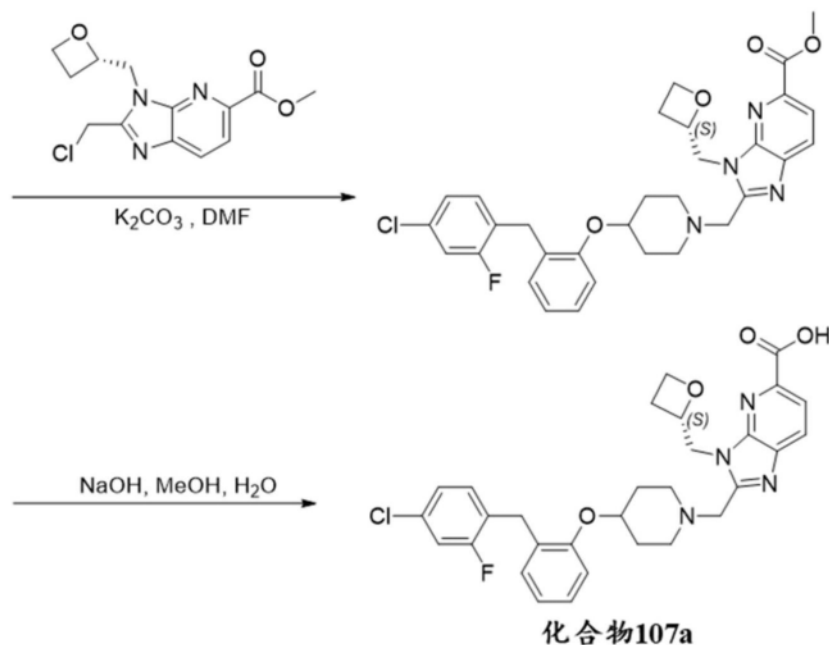
[0687] 步骤D: (S)-2-((1-(6-(4-氯-2-氟苄基)甲基吡啶基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物106a)

[0688] 向(S)-2-((1-(6-(4-氯-2-氟苄基)甲基吡啶基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(46.0mg, 0.0780mmol)在THF/H₂O(2mL/0.5mL)中的溶液中添加LiOH(7.50mg, 0.311mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物用HCOOH调节至pH=5并且浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的(S)-2-((1-(6-(4-氯-2-氟苄基)甲基吡啶基)哌啶-4-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(5.00mg, 11%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.09(d, J=8.4Hz, 1H), 7.97(d, J=8.0Hz, 1H), 7.85(t, J=7.6Hz, 1H), 7.33-7.40(m, 4H), 7.19-7.21(m, 1H), 5.05-5.17(m, 1H), 4.60-4.71(m, 1H), 4.40-4.59(m, 2H), 4.31-4.36(m, 1H), 4.15(s, 2H), 2.87-3.07(m, 3H), 2.66-2.80(m, 2H), 2.42-2.46(m, 1H), 2.32-2.34(m, 1H), 1.96-2.03(m, 1H), 1.87(d, J=12.0Hz, 1H), 1.44-1.55(m, 2H), 1.29-1.34(m, 1H), 1.10-1.16(m, 1H)。LCMS:m/z 578.2(M+H)⁺。

[0689] 实施例7: (S)-2-((4-(2-(4-氯-2-氟苄基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物107a)的合成



[0690]



[0691] 步骤A: 4-(2-溴苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0692] 将2-溴苯酚(1.5g, 8.7mmol)、4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.1g, 10.4mmol)、PPh₃(3.4g, 12.9mmol)在THF(50mL)中的混合物冷却至0℃, 逐滴添加DIAD(2.64g, 13.1mmol), 将混合物在室温下搅拌3h, 将混合物倒入冷水中并且用EtOAc(2x 50mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱纯化, 以得到呈无色油状物的4-(2-溴苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.8g, 产率: 92%)。MS计算值: 355.1; MS实测值: 301.9[M-56+H]⁺。

[0693] 步骤B: 4-(2-(4-氯-2-氟苄基)苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0694] 在Ar下将2-(4-氯-2-氟苄基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(600mg, 2.22mmol)、4-(2-溴苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(791mg, 2.22mmol)、PdCl₂(dppf)(163mg, 0.22mmol)、K₂CO₃(919mg, 6.66mmol)在二噁烷/H₂O(10mL/1mL)中的混合物在85℃下搅拌3小时。将混合物用DCM(3x 20mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且在减压下浓

缩,将残余物通过硅胶柱色谱纯化,以得到呈无色油状物的4-(2-(4-氯-2-氟苄基)苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(660mg,产率:70%)。MS计算值:419.2;MS实测值:461.1[M+41+H]⁺。

[0695] 步骤C:4-(2-(4-氯-2-氟苄基)苯氧基)哌啶

[0696] 向4-(2-(4-氯-2-氟苄基)苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(660mg,1.57mmol)在DCM(6mL)中的混合物中添加TFA(2mL)并且在室温下搅拌2h。在反应完成后,将混合物在减压下浓缩,以得到呈无色油状物的4-(2-(4-氯-2-氟苄基)苯氧基)哌啶TFA盐(530mg)。MS计算值:319.1;MS实测值:320.1[M+H]⁺。

[0697] 步骤D:(S)-2-((4-(2-(4-氯-2-氟苄基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯

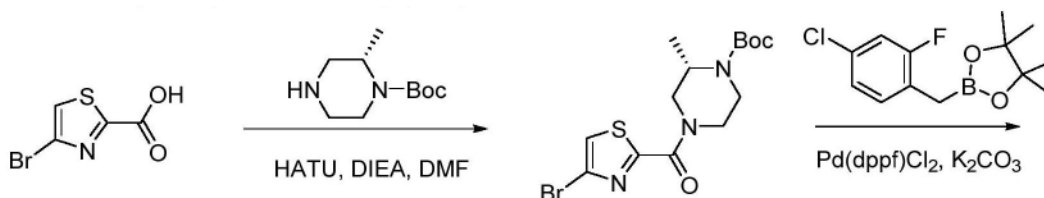
[0698] 在Ar下将4-(2-(4-氯-2-氟苄基)苯氧基)哌啶TFA盐(244mg)、(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(150mg,0.51mmol)、K₂CO₃(210mg,1.52mmol)在DMF(5mL)中的混合物在50℃下搅拌3h。将混合物冷却至室温并且用EA(20ml)萃取。将有机层用盐水(2x 20ml)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,以得到呈白色固体的(S)-2-((4-(2-(4-氯-2-氟苄基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(270mg,产率:91%)。MS计算值:578.2;MS实测值:579.2[M+H]⁺。

[0699] 步骤E:(S)-2-((4-(2-(4-氯-2-氟苄基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物107a)

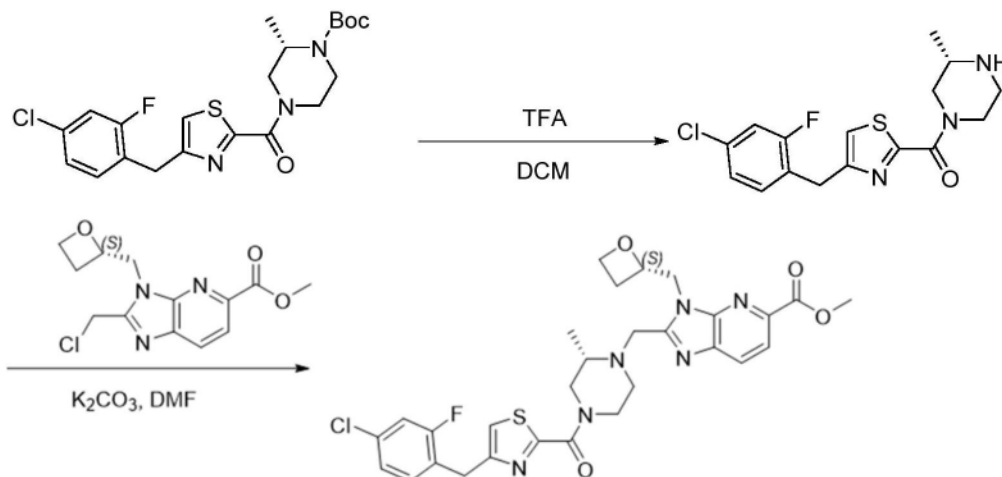
[0700] 将(S)-2-((4-(2-(4-氯-2-氟苄基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(270mg,0.47mmol)和NaOH(56mg,1.41mmol)在MeOH(5ml)和水(1ml)中的混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的(S)-2-((4-(2-(4-氯-2-氟苄基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(147.3mg,产率:56%)。MS计算值:564.2;MS实测值:565.2[M+H]⁺。

[0701] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.11(d,J=8.0Hz,1H),7.98(d,J=8.4Hz,1H),7.38(d,J=10.0Hz,1H),7.21-7.11(m,4H),7.00(d,J=8.4Hz,1H),6.86(t,J=7.2Hz,1H),5.19-5.12(m,1H),4.85-4.80(m,1H),4.73-4.68(m,1H),4.51-4.43(m,2H),4.37-4.32(m,1H),3.94-3.83(m,4H),2.70-2.57(m,3H),2.49-2.35(m,3H),1.88-1.82(m,2H),1.62-1.52(m,2H)。

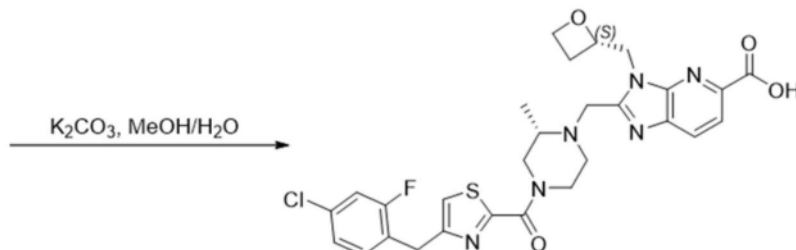
[0702] 实施例8:2-(((S)-4-(4-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-羰基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物108a)的合成



[0703]



[0704]



化合物108a

[0705] 步骤A: (S)-4-(4-溴噻唑-2-羰基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0706] 在室温下向4-溴噻唑-2-甲酸(500mg, 2.4mmol)、(S)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(480mg, 2.4mmol)和DIEA(620mg, 4.8mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加HATU(1.096g, 2.88mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。在反应完成后,将混合物用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将有机层用盐水(30mL x 2)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱纯化,以得到呈白色固体的(S)-4-(4-溴噻唑-2-羰基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(900mg, 产率:95%)。MS计算值:389.4;MS实测值:289.9[M+H-100]⁺。

[0707] 步骤B: (S)-4-(4-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-羰基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0708] 将(S)-4-(4-溴噻唑-2-羰基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500mg, 1.28mmol)、2-(4-氯-2-氟苄基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(416mg, 1.54mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(52mg, 0.064mmol)和K₂CO₃(355mg, 2.56mmol)在二噁烷(10mL)和水(2mL)中的混合物用N₂吹扫3次。将混合物在90℃下在N₂下搅拌16小时。将反应用30mL H₂O淬灭并且用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将残余物通过柱色谱纯化,以得到呈黄色固体的(S)-4-(4-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-羰基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(230mg, 产率:40%)。MS计算值:453.13;MS实测值:454.0[M+H]⁺。

[0709] 步骤C: (S)-4-(4-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-基)(3-甲基哌嗪-1-基)甲酮

[0710] 在室温下向(S)-4-(4-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-羰基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(230mg, 0.5mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(2mL)。将反应在室温下搅拌1小时。将反应在减压下浓缩,以提供呈黄色油状物的(S)-4-(4-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-基)(3-甲基哌嗪-1-基)甲酮TFA盐(300mg,粗品)。MS计算值:353.08;MS实测值:354.1[M+H]⁺。

[0711] 步骤D:2-(((S)-4-(4-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-羰基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯

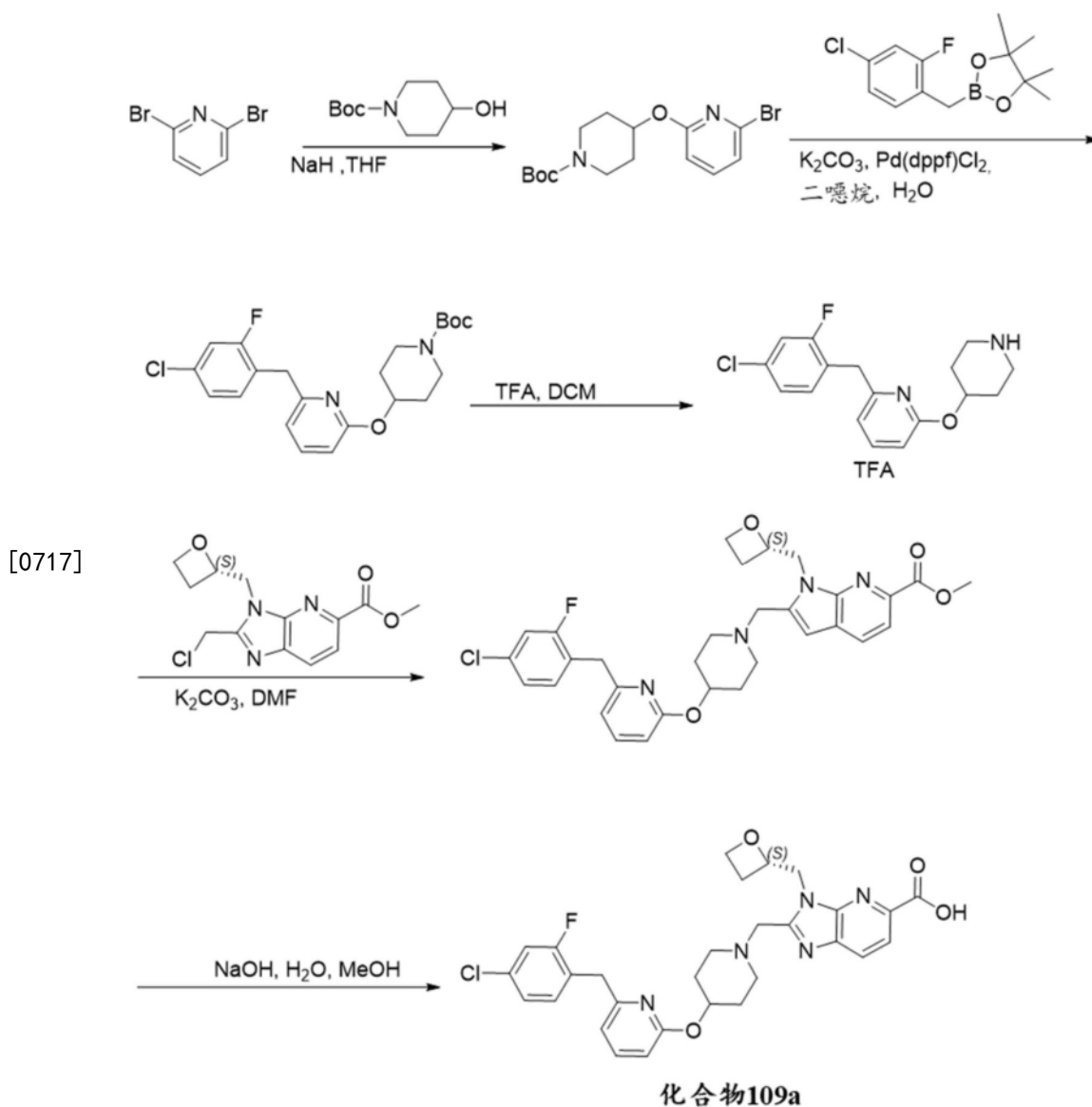
[0712] 将(S)-4-(4-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-基)(3-甲基哌嗪-1-基)甲酮TFA盐(50mg)、(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(40mg, 0.14mmol)和K₂CO₃(58mg, 0.42mmol)在DMF(2mL)中的混合物在60℃下搅拌3小时。将反应用30mL H₂O淬灭并且用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩,以得到2-(((S)-4-(4-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-羰基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(70mg,粗品)。MS计算值:612.17;MS实测值:613.0[M+H]⁺。

[0713] 步骤E:2-(((S)-4-(4-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-羰基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物108a)

[0714] 向2-(((S)-4-(4-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-羰基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(70mg,粗品)在MeOH(3mL)和水(1mL)中的溶液中添加K₂CO₃。将反应在室温下搅拌3小时。将反应混合物直接通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的2-(((S)-4-(4-(4-氯-2-氟苄基)噻唑-2-羰基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(2.95mg)。MS计算值:598.16;MS实测值:599.1[M+H]⁺。

[0715] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.15(d, J=8.2Hz, 1H), 8.00(d, J=8.4Hz, 1H), 7.70-7.61(m, 1H), 7.39-7.35(m, 2H), 7.30-7.15(m, 1H), 5.23-5.19(m, 1H), 4.79-4.77(m, 2H), 4.68-4.61(m, 1H), 4.47-4.41(m, 2H), 4.25-4.19(m, 1H), 4.14-4.10(m, 2H), 3.96-3.73(m, 2H), 3.58-3.48(m, 2H), 2.71-2.65(m, 3H), 2.49-2.36(m, 2H), 1.22-1.12(m, 2H), 0.99(d, J=5.2Hz, 1H)。

[0716] 实施例9: (S)-2-((4-((6-(4-氯-2-氟苄基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物109a)的合成



[0718] 步骤A: 4-((6-溴吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0719] 在室温下向4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(424mg, 2.11mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加NaH(126.6mg, 3.165mmol)。将混合物加热至50℃持续0.5h, 然后添加2,6-二溴吡啶(500mg, 2.11mmol)。将混合物在50℃下搅拌2小时。通过添加水将反应淬灭, 用EA萃取。将有机层合并, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在真空中浓缩。将残余物应用在硅胶柱上并且用PE: EtOAc=15:1洗脱, 以得到呈无色油状物的4-((6-溴吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(340mg, 45%产率)。MS计算值: 356.07; MS实测值: 358.1 [M+H]⁺。

[0720] 步骤B: 4-((6-(4-氯-2-氟苄基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0721] 将4-((6-溴吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg, 0.56mmol)、2-(4-氯-2-氟苄基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(226mg, 0.84mmol)、Pd(dppf)Cl₂(20mg, 0.028mmol)、K₂CO₃(193mg, 1.4mmol)在二噁烷(8mL)和H₂O(0.8mL)中的混合物在氮气气氛下在100℃下搅拌12小时。将反应混合物在真空中浓缩, 将残余物通过硅胶柱和制备型HPLC纯化, 以得到呈白色固体的4-((6-(4-氯-2-氟苄基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(30mg, 产率: 13%)。MS计算值: 420.1; MS实测值: 421.2 [M+H]⁺。

[0722] 步骤C: 2-(4-氯-2-氟苄基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶

[0723] 向4-((6-(4-氯-2-氟苄基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(30mg, 0.071mmol)在DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(0.4mL)。将得到的混合物在室温下搅拌2小时。在真空中除去溶剂,以获得呈棕色油状物的2-(4-氯-2-氟苄基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶TFA盐(30mg,粗品)。将粗产物不经进一步纯化直接用在下一步中。MS计算值:320.1;MS实测值:321.0[M+H]⁺

[0724] 步骤D: 2-((4-((6-(4-氯-2-氟苄基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(环丁基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酸甲酯

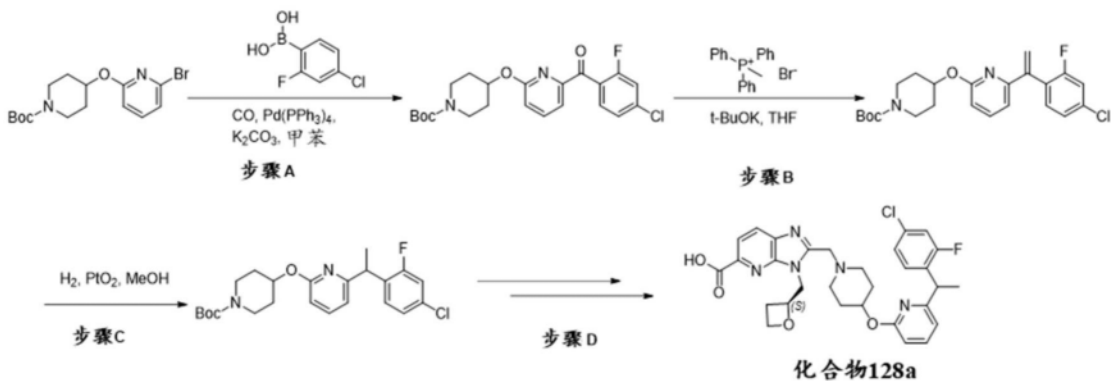
[0725] 向2-(4-氯-2-氟苄基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶TFA盐(30mg)在DMF(2mL)中的混合物中添加K₂CO₃(51.7mg, 0.375mmol),然后添加(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(27mg, 0.0937mmol)。将得到的混合物在60℃下搅拌3小时。将反应混合物通过添加水淬灭,用EA萃取。将有机层合并,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在真空中浓缩,以得到呈浅棕色油状物的2-((4-((6-(4-氯-2-氟苄基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(环丁基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酸甲酯(20 mg,粗品)。将粗产物不经进一步纯化直接用在下一步中。MS计算值:579.2;MS实测值:580.3[M+H]⁺

[0726] 步骤E: (S)-2-((4-((6-(4-氯-2-氟苄基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物109a)

[0727] 将2-((4-((6-(4-氯-2-氟苄基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(环丁基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酸甲酯(20mg)和NaOH(5.4mg, 0.136mmol)在MeOH(2ml)和水(0.5ml)中的混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物通过制备型HPLC纯化,以获得呈白色固体的(S)-2-((4-((6-(4-氯-2-氟苄基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(5mg)。MS计算值:565.2;MS实测值:566.3[M+H]⁺。

[0728] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.05(d, J=8.4Hz, 1H), 7.94(d, J=8.0Hz, 1H), 7.61-7.55(m, 1H), 7.38-7.34(m, 2H), 7.25-7.22(m, 1H), 6.81(d, J=7.2Hz, 1H), 6.58(d, J=8.4Hz, 1H), 5.20-5.13(m, 1H), 4.84-4.79(m, 2H), 4.71-4.66(m, 1H), 4.49-4.45(m, 1H), 4.38-4.34(m, 1H), 4.00-3.87(m, 4H), 2.78-2.65(m, 4H), 2.31-2.25(m, 2H), 1.87-1.85(m, 2H), 1.59-1.54(m, 2H)。

[0729] 实施例10: 2-[[4-((6-[1-(4-氯-2-氟苄基)乙基]吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基]甲基]-3-[[2(S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物128a)



[0731] 步骤A: 4-((6-(4-氯-2-氟苄基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0732] 向4-((6-溴吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.0g, 8.4mmol)在甲苯(50mL)中的溶液中添加(4-氯-2-氟苯基)硼酸(3.6g, 21.1mmol)、 K_2CO_3 (3.5g, 25.3mmol)和Pd(PPh_3)₄(970mg, 20.8mmol)。将烧瓶排空并且用CO冲洗三次。在CO(气球)气氛下将混合物在95℃下搅拌16小时。在真空中除去溶剂。将残余物应用在硅胶柱上并且用乙酸乙酯/正己烷(1/10)洗脱,以得到呈无色油状物的4-((6-(4-氯-2-氟苯甲酰基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.9g, 产率:25%)。MS计算值:434.1;MS实测值:435.1[M+H]⁺。

[0733] 步骤B:4-((6-(1-(4-氯-2-氟苯基)乙烯基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0734] 在0℃下向甲基三苯基溴化磷(395mg, 1.1mmol)在干THF(10mL)中的溶液中添加t-BuOK(206mg, 1.8mmol)。然后逐滴添加4-((6-(4-氯-2-氟苯甲酰基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(400mg, 0.92mmol)在干THF(1mL)中的溶液。将得到的混合物在室温下搅拌4小时。添加水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩。将残余物应用在硅胶柱上并且用乙酸乙酯/正己烷(1/5)洗脱,以得到呈无色油状物的4-((6-(1-(4-氯-2-氟苯基)乙烯基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg, 产率:38%)。MS计算值:432.2;MS实测值:433.0[M+H]⁺。

[0735] 步骤C:4-((6-(1-(4-氯-2-氟苯基)乙基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

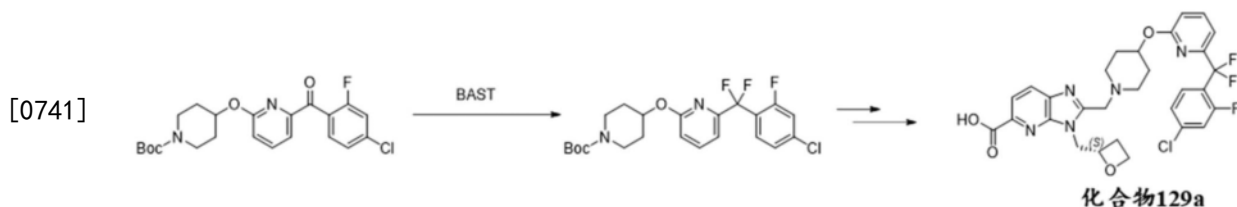
[0736] 向4-((6-(1-(4-氯-2-氟苯基)乙烯基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(120mg, 0.28mmol)在MeOH(3mL)中的溶液中添加PtO₂(19mg, 0.083mmol)。将烧瓶排空并且用氢气冲洗三次。在氢气(气球)气氛下将混合物在室温下搅拌60分钟。将反应混合物通过硅藻土垫过滤。将滤液在真空中浓缩,以得到呈无色油状物的4-((6-(1-(4-氯-2-氟苯基)乙基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(110mg, 产率:92%)。MS计算值:434.2;MS实测值:435.0[M+H]⁺。

[0737] 步骤D:2-([4-((6-[1-(4-氯-2-氟苯基)乙基]吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基]甲基)-3-([(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸的合成

[0738] 通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的2-([4-((6-[1-(4-氯-2-氟苯基)乙基]吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基]甲基)-3-([(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(43.2mg)。MS计算值:579.2;MS实测值:580.1[M+H]⁺。

[0739] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.90-8.00(m, 2H), 7.59(dd, J=8.4Hz, 7.6Hz, 1H), 7.40-7.48(m, 1H), 7.33(dd, J=10.4, 2.4Hz, 1H), 7.25-7.29(m, 2H), 6.84(d, J=7.2Hz, 1H), 6.58(d, J=8.4Hz, 1H), 5.09-5.15(m, 1H), 4.80-4.89(m, 2H), 4.60-4.67(m, 1H), 4.44-4.51(m, 1H), 4.37-4.43(m, 1H), 4.29-4.36(m, 1H), 3.92-4.00(m, 1H), 3.72-3.80(m, 1H), 2.57-2.84(m, 3H), 2.48-2.55(m, 1H), 2.24-2.33(m, 2H), 1.80-1.96(m, 2H), 1.48-1.63(m, 5H)。¹⁹F NMR(377MHz, DMSO-d₆): δ-115.03。

[0740] 实施例11:2-([4-((6-[(4-氯-2-氟苯基)二氟甲基]吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基]甲基)-3-([(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物129a)

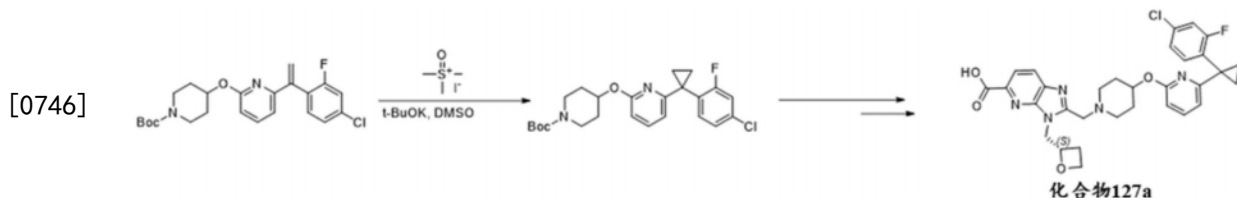


[0742] 将4-((6-(4-氯-2-氟苯甲酰基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg, 10.5mmol)在双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(BAST)(2mL)中的混合物加热至45℃持续48小时。将反应小心倒入冰水中并且将得到的混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩。将残余物应用在硅胶柱上并且用乙酸乙酯/正己烷(1/8)洗脱,以得到呈无色油状物的4-((6-((4-氯-2-氟苯基)二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(130mg,产率:62%)。MS计算值:456.1;MS实测值:457.0[M+H]⁺。

[0743] 然后通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的2-{{[4-({6-[4-氯-2-氟苯基]二氟甲基}吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基}甲基}-3-{{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(41.6mg,产率:46%)。MS计算值:601.2;MS实测值:602.4[M+H]⁺。

[0744] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.06(d,J=8.4Hz,1H),7.94(d,J=8.4Hz,1H),7.90(d,J=8.0Hz,1H),7.70(t,J=8.4Hz,1H),7.59(dd,J=10.8Hz,2.0Hz,1H),7.47(dd,J=8.4Hz,1.6Hz,1H),7.44(d,J=7.2Hz,1H),6.94(d,J=8.4Hz,1H),5.11-5.17(m,1H),4.77-4.83(m,1H),4.64-4.71(m,1H),4.52-4.61(m,1H),4.45-4.51(m,1H),4.30-4.37(m,1H),3.94(d,J=13.6Hz,1H),3.87(d,J=13.6Hz,1H),2.60-2.75(m,3H),2.42-2.52(m,1H),2.14-2.21(m,2H),1.70-1.80(m,2H),1.47-1.58(m,2H)。¹⁹F NMR(377MHz,DMSO-d₆):δ-92.65,-110.98。

[0745] 实施例12:2-{{[4-({6-[1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基]吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基}甲基}-3-{{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物127a)



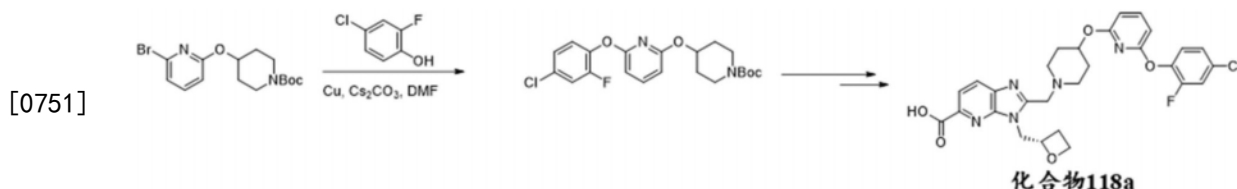
[0747] 在氮气下向t-BuOK(11.6mg,0.10mmol)在DMSO(1.5mL)中的溶液中添加三甲基碘化亚砷(23mg,0.10mmol)。然后添加4-((6-(1-(4-氯-2-氟苯基)乙烯基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(30mg,0.069mmol)在DMSO(0.5mL)中的溶液。在氮气气氛下将得到的混合物在室温下搅拌2小时。添加水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩。将残余物通过制备型TLC(乙酸乙酯/正己烷=1/10)纯化,以得到呈无色油状物的4-((6-(1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(22mg,产率:71%)。

[0748] 然后通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的2-{{[4-({6-[1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基]吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基}甲基}-3-{{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(2.6mg)。MS计算值:591.2;MS实测值:592.0[M+H]⁺。

[0749] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ7.98(d,J=8.4Hz,1H),7.92(d,J=8.0Hz,1H),7.42-7.50(m,3H),7.31(dd,J=8.4Hz,2.4Hz,1H),6.51(d,J=8.0Hz,1H),6.30(d,J=7.6Hz,1H),

5.11-5.18 (m, 1H), 4.79-4.86 (m, 2H), 4.62-4.71 (m, 1H), 4.47-4.53 (m, 1H), 4.30-4.38 (m, 1H), 3.96 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.82 (d, J=13.6Hz, 1H), 2.60-2.82 (m, 3H), 2.44-2.51 (m, 1H), 2.25-2.34 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 2H), 1.55-1.69 (m, 4H), 1.23-1.28 (m, 2H)。¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆): δ-110.94。

[0750] 实施例13:2-[(4-{[6-(4-氯-2-氟苯氧基)吡啶-2-基]氧基}哌啶-1-基)甲基]-3-[[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物118a)

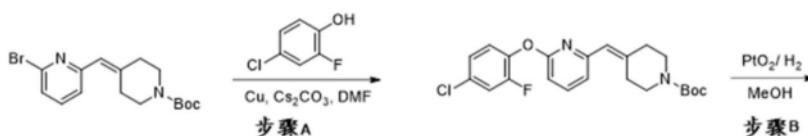


[0752] 在Ar下将4-((6-溴吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(400mg, 1.12mmol)、4-氯-2-氟苯酚(197mg, 1.34mmol)、Cu(108mg, 1.68mmol)、Cs₂CO₃(1.1g, 3.36mmol)在DMF(10mL)中的混合物在100℃下搅拌16小时。将混合物用H₂O(15mL)淬灭,用DCM(2x 20mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,以得到呈无色油状物的4-((6-(4-氯-2-氟苯氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg)。MS计算值:422.1;MS实测值:422.9[M+H]⁺。

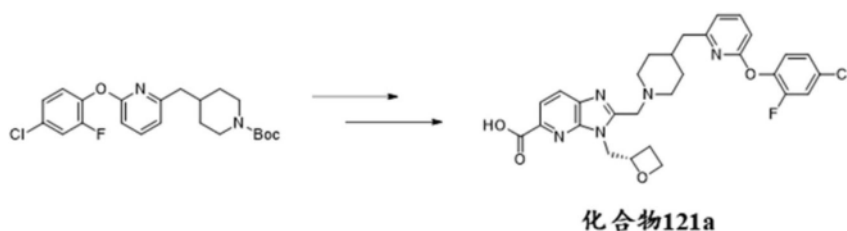
[0753] 然后通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的2-[(4-{[6-(4-氯-2-氟苯氧基)吡啶-2-基]氧基}哌啶-1-基)甲基]-3-[[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(13.0mg)。MS计算值:567.2;MS实测值:568.3[M+H]⁺。

[0754] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.07 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.76 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.62 (dd, J=10.4Hz, 2.0Hz, 1H), 7.32-7.41 (m, 2H), 6.64 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.51 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.10-5.17 (m, 1H), 4.78-4.83 (m, 1H), 4.64-4.72 (m, 1H), 4.45-4.52 (m, 1H), 4.30-4.45 (m, 2H), 3.81-3.94 (m, 2H), 2.62-2.78 (m, 3H), 2.43-2.51 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 2H), 1.73-1.82 (m, 2H), 1.47-1.60 (m, 2H)。¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆): δ-125.16。

[0755] 实施例14:2-[(4-{[6-(4-氯-2-氟苯氧基)吡啶-2-基]甲基}哌啶-1-基)甲基]-3-[[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物121a)



[0756]



[0757] 步骤A:4-((6-(4-氯-2-氟苯氧基)吡啶-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0758] 在Ar下将4-((6-溴吡啶-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸(500mg, 1.42mmol)、4-氯-2-

氟苯酚(311mg, 2.13mmol)、Cu(137mg, 2.13mmol)、 Cs_2CO_3 (1.4g, 4.26mmol)在DMF(2mL)中的混合物在100℃下搅拌16小时。将混合物用 H_2O (15mL)淬灭,用乙酸乙酯(30mL)萃取,用盐水(20mL)洗涤。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,以得到呈黄色油状物的4-((6-(4-氯-2-氟苯氧基)吡啶-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(420mg, 产率:70%)。MS计算值:418.1;MS实测值:419.0[M+H]⁺。

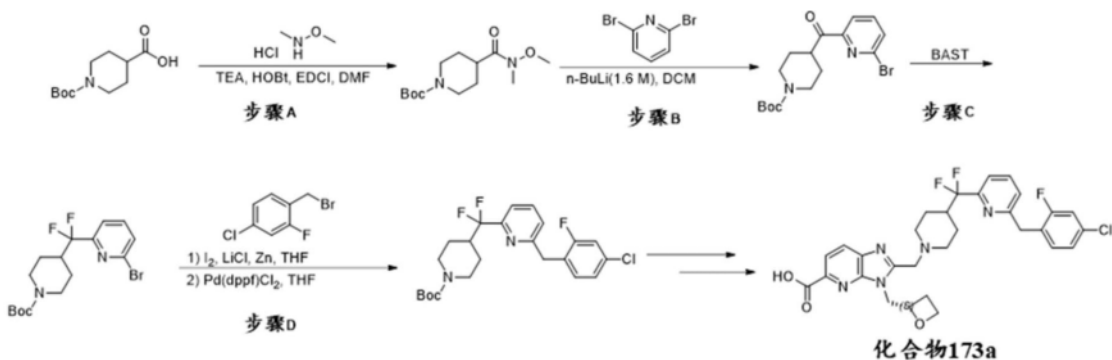
[0759] 步骤B:4-((6-(4-氯-2-氟苯氧基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0760] 向4-((6-(4-氯-2-氟苯氧基)吡啶-2-基)亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(250mg, 0.6mmol)在MeOH(10mL)中的混合物中添加 PtO_2 (25mg),在 H_2 下将混合物在室温下搅拌1小时。在反应完成后,将混合物过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱纯化,以得到呈无色油状物的4-((6-(4-氯-2-氟苯氧基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg, 产率:80%)。MS计算值:420.2;MS实测值:421.1[M+H]⁺。

[0761] 然后通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的2-[(4-[(6-(4-氯-2-氟苯氧基)吡啶-2-基)甲基]哌啶-1-基)甲基]-3-[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(62.6mg)。MS计算值:565.2;MS实测值:566.3[M+H]⁺。

[0762] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.07(d, J=8.4Hz, 1H), 7.96(d, J=8.0Hz, 1H), 7.76(t, J=8.0Hz, 1H), 7.58(dd, J=10.8Hz, 2.4Hz, 1H), 7.29-7.36(m, 2H), 6.98(d, J=7.2Hz, 1H), 6.92(d, J=8.0Hz, 1H), 5.10-5.16(m, 1H), 4.77-4.85(m, 1H), 4.65-4.72(m, 1H), 4.44-4.50(m, 1H), 4.30-4.37(m, 1H), 3.77-3.92(m, 2H), 2.60-2.81(m, 3H), 2.42-2.51(m, 3H), 1.90-2.02(m, 2H), 1.40-1.62(m, 3H), 1.05-1.19(m, 2H)。¹⁹F NMR(377MHz, DMSO-d₆): δ-124.76。

[0763] 实施例15:2-[(4-[(6-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]吡啶-2-基)二氟甲基]哌啶-1-基)甲基]-3-[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物173a)



[0765] 步骤A:4-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0766] 向1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸(1.0g, 4.37mmol)在DMF(15mL)中的溶液中添加N,0-二甲基羟胺盐酸盐(635mg, 6.55mmol)和TEA(882mg, 8.73mmol)。在搅拌10分钟后,将HOBt(707mg, 5.24mmol)和EDCI(1.0g, 5.24mmol)添加至上述反应混合物中。将混合物在室温下搅拌2小时,然后添加盐水。将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并且浓缩。将残余物应用在硅胶柱上并且用乙酸乙酯/正己烷(2/3)洗脱,以得到呈无色油状物的4-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.07g, 产率:90%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ3.93-3.96(m, 2H), 3.68(s, 3H), 3.09(s, 3H), 2.79-2.88(m, 3H), 1.62-1.65(m, 2H), 1.32-1.42(m, 11H)。

[0767] 步骤B:4-(6-溴甲基吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0768] 在-60℃下在氮气气氛下向2,6-二溴吡啶(3.6g,15.2mmol)在干DCM(80mL)中的溶液中添加n-BuLi(10.4mL,16.7mmol,己烷中的1.6M溶液),并且将反应混合物在此温度下搅拌60分钟。然后添加4-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.0g,7.6mmol)在干DCM(10mL)中的溶液并且将混合物搅拌3小时。将反应用冰水淬灭,用乙酸乙酯萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩。将残余物应用在硅胶柱上并且用乙酸乙酯/正己烷(1/4)洗脱,以得到呈浅棕色固体的4-(6-溴甲基吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.8g,产率:66%)。

[0769] 步骤C:4-((6-溴吡啶-2-基)二氟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0770] 将4-(6-溴甲基吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.36mmol)在BAST(2mL)中的混合物加热至45℃持续12小时。将反应小心倒入冰水中并且将得到的混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩。将残余物应用在硅胶柱上并且用乙酸乙酯/正己烷(1/8)洗脱,以得到呈白色固体的4-((6-溴吡啶-2-基)二氟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(410mg,产率:77%)。

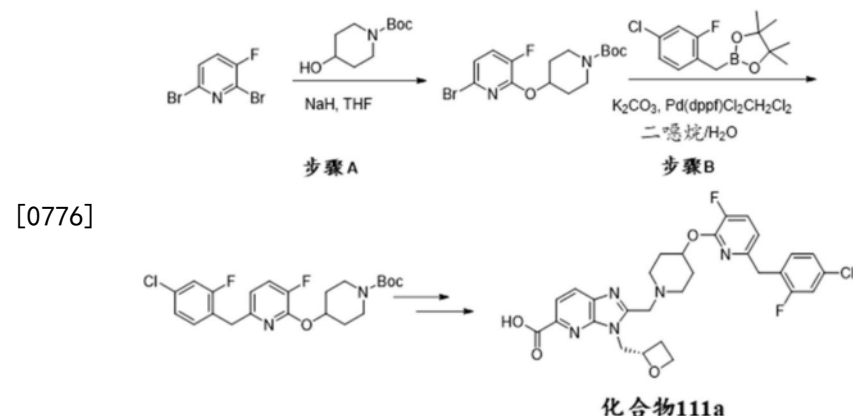
[0771] 步骤D:4-((6-(4-氯-2-氟苄基)吡啶-2-基)二氟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0772] 在氮气(气球)气氛下将1-(溴甲基)-4-氯-2-氟苄(86mg,0.39mmol)、LiCl(8mg,0.19mmol)、I₂(10mg,0.038mmol)和Zn(75mg,1.15mmol)在干THF(4mL)中的混合物加热至50℃持续1小时。然后将4-((6-溴吡啶-2-基)二氟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.38mmol)和Pd(dppf)Cl₂(28mg,0.038mmol)添加至上述反应混合物中。在氮气下将得到的反应混合物在70℃下搅拌1小时。将反应用水淬灭并且用乙酸乙酯萃取。将有机层合并,并且用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物应用在硅胶柱上并且用乙酸乙酯/正己烷(1/10)洗脱,以得到呈白色固体的4-((6-(4-氯-2-氟苄基)吡啶-2-基)二氟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(90mg,51%产率)。MS计算值:454.2;MS实测值:455.4[M+H]⁺。

[0773] 然后通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的2-{[4-({6-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]吡啶-2-基}二氟甲基)哌啶-1-基]甲基}-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(50.5mg)。MS计算值:599.2;MS实测值:600.4[M+H]⁺。

[0774] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ7.87-7.94(m,3H),7.48(d,J=7.6Hz,1H),7.34-7.42(m,3H),7.23(dd,J=8.0Hz,1.6Hz,1H),5.00-5.09(m,1H),4.79-4.86(m,1H),4.55-4.61(m,1H),4.40-4.48(m,1H),4.27-4.32(m,1H),4.18(s,2H),3.90(d,J=13.6Hz,1H),3.68(d,J=13.6Hz,1H),2.87-2.95(m,1H),2.70-2.77(m,1H),2.40-2.58(m,2H),2.25-2.40(m,1H),1.91-2.05(m,2H),1.40-1.51(m,2H),1.20-1.40(m,2H)。¹⁹F NMR(377MHz,DMSO-d₆):δ-105.36,-114.30。

[0775] 实施例16:2-{[4-({6-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]-3-氟吡啶-2-基]氧基)哌啶-1-基]甲基}-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物111a)



[0776]

[0777] 步骤A: 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0778] 在0℃下向2,6-二溴-3-氟吡啶(1.5g, 5.9mmol)和4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.8g, 8.8mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加NaH(353mg, 8.8mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。在反应完成后,将混合物用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将有机层用盐水(30mL x 2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱纯化,以得到呈无色油状物的4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(600mg, 产率:27%)。MS计算值:374.1;MS实测值:318.9[M+H-56]⁺。

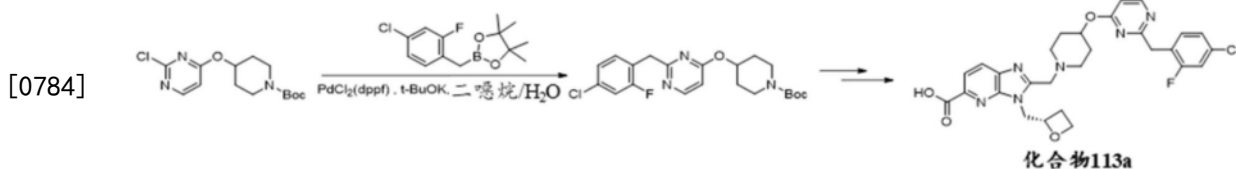
[0779] 步骤B: 4-((6-(4-氯-2-氟苄基)-3-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0780] 将4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg, 0.3mmol)、2-(4-氯-2-氟苄基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(144mg, 0.6mmol)、Pd(dppf)Cl₂(22mg, 0.03mmol)和K₂CO₃(111mg, 0.9mmol)在二噁烷(2mL)和水(0.5mL)中的混合物用N₂吹扫3次。将混合物在90℃下在N₂下搅拌16小时。将反应用30mL H₂O淬灭并且用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并且浓缩。将残余物通过柱色谱纯化,以得到呈黄色油状物的4-((6-(4-氯-2-氟苄基)-3-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(90mg, 产率:77%)。MS计算值:438.1;MS实测值:439.2[M+H]⁺。

[0781] 然后通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的2-({[4-({6-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]-3-氟吡啶-2-基}氧基)哌啶-1-基]甲基}-3-[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(9.7mg)。MS计算值:583.2;MS实测值:584.4[M+H]⁺。

[0782] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.12(d, J=8.4Hz, 1H), 7.98(d, J=8.0Hz, 1H), 7.57(dd, J=10.8Hz, 8.0Hz, 1H), 7.34-7.39(m, 2H), 7.23(dd, J=8.4Hz, 2.0Hz, 1H), 6.86(dd, J=8.0Hz, 2.8Hz, 1H), 5.13-5.20(m, 1H), 4.78-4.92(m, 2H), 4.67-4.75(m, 1H), 4.46-4.52(m, 1H), 4.30-4.40(m, 1H), 3.85-4.00(m, 4H), 2.64-2.79(m, 3H), 2.44-2.51(m, 1H), 2.27-2.35(m, 2H), 1.84-1.92(m, 2H), 1.52-1.69(m, 2H)。¹⁹F NMR(377MHz, DMSO-d₆): δ-114.66, -143.71。

[0783] 实施例17: 2-({[4-({2-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]嘧啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]甲基}-3-[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物113a)

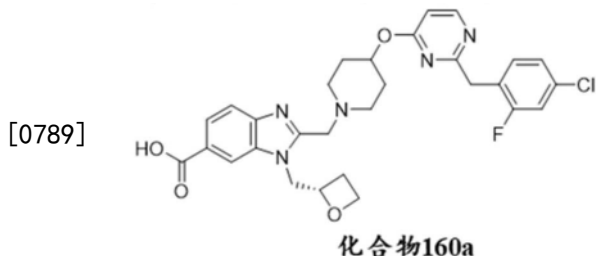


[0785] 将4-((2-氯嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.0g, 6.4mmol)、2-(4-氯-2-氟苄基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(3.45g, 12.8mmol)、PdCl₂(dppf)(467mg, 0.64mmol)、t-BuOK(2.15g, 19.2mmol)在二噁烷/H₂O(20mL/2mL)中的混合物在90℃下在Ar下搅拌4小时。将混合物冷却至室温并且用H₂O(20mL)/DCM(2x 30mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,以得到呈黄色油状物的4-((2-(4-氯-2-氟苄基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(450mg, 产率:20%)。MS计算值:421.2;MS实测值:422.0[M+H]⁺。

[0786] 然后通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的2-{[4-({2-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]嘧啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]甲基}-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(58mg)。MS计算值:566.2;MS实测值:567.4[M+H]⁺。

[0787] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.40(d, J=6.0Hz, 1H), 8.02(d, J=8.0Hz, 1H), 7.94(d, J=8.4Hz, 1H), 7.37-7.42(m, 2H), 7.25(dd, J=8.4Hz, 2.0Hz, 1H), 6.73(d, J=6.0Hz, 1H), 5.10-5.17(m, 1H), 4.79-4.92(m, 2H), 4.64-4.71(m, 1H), 4.45-4.51(m, 1H), 4.31-4.37(m, 1H), 4.15(s, 2H), 3.96(d, J=13.6Hz, 1H), 3.85(d, J=13.6Hz, 1H), 2.60-2.80(m, 3H), 2.44-2.51(m, 1H), 2.24-2.35(m, 2H), 1.85-1.94(m, 2H), 1.56-1.66(m, 2H)。¹⁹F NMR(377MHz, DMSO-d₆): δ-114.06。

[0788] 实施例18:2-{[4-({2-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]嘧啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]甲基}-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-6-甲酸(化合物160a)

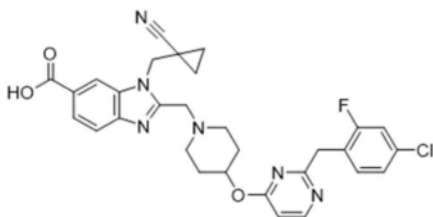


[0790] MS计算值:565.2;MS实测值:566.4[M+H]⁺。

[0791] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.40(d, J=5.6Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 7.80(d, J=8.4Hz, 1H), 7.63(d, J=8.4Hz, 1H), 7.37-7.42(m, 2H), 7.24(dd, J=8.0Hz, 1.6Hz, 1H), 6.73(d, J=5.6Hz, 1H), 5.05-5.11(m, 1H), 4.84-4.92(m, 1H), 4.72-4.80(m, 1H), 4.59-4.66(m, 1H), 4.46-4.52(m, 1H), 4.34-4.40(m, 1H), 4.15(s, 2H), 3.93(d, J=13.6Hz, 1H), 3.77(d, J=13.6Hz, 1H), 2.66-2.80(m, 3H), 2.35-2.50(m, 1H), 2.20-2.32(m, 2H), 1.82-1.92(m, 2H), 1.50-1.64(m, 2H)。¹⁹F NMR(377MHz, DMSO-d₆): δ-114.06。

[0792] 实施例19:2-{[4-({2-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]嘧啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]甲基}-1-[(1-氰基环丙基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-甲酸(化合物162)

[0793]



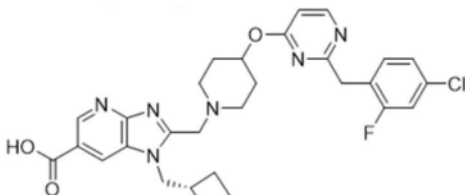
化合物162

[0794] MS计算值:574.19;MS实测值:575.4[M+H]⁺。

[0795] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.42 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.38 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.06 (dd, J=8.8Hz, J=1.6Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.33 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.16-7.21 (m, 2H), 6.77 (d, J=5.6Hz, 1H), 5.25-5.31 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.48-3.63 (m, 4H), 2.13-2.29 (m, 4H), 1.42-1.49 (m, 4H)。 ¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆): δ-116.01。

[0796] 实施例20: 2-[[4-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]嘧啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]甲基]-1-[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲酸(化合物161a)

[0797]

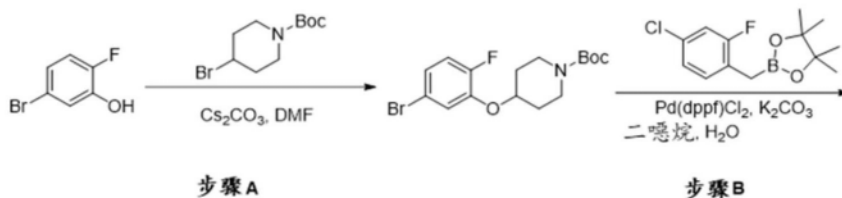


化合物161a

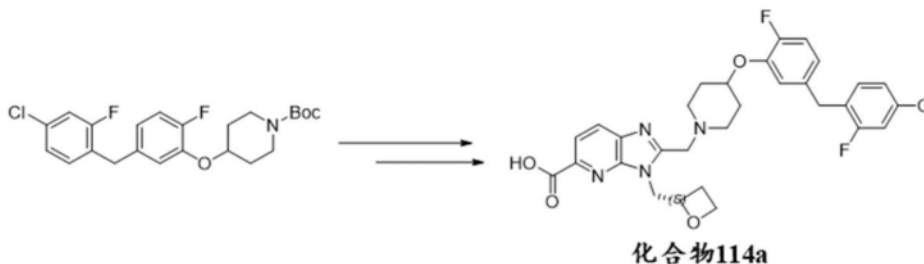
[0798] MS计算值:566.2;MS实测值:567.4[M+H]⁺。

[0799] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.89 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.38-8.42 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.25 (dd, J=8.0Hz, 2.0Hz, 1H), 6.73 (d, J=5.6Hz, 1H), 5.04-5.11 (m, 1H), 4.86-4.93 (m, 1H), 4.70-4.77 (m, 1H), 4.57-4.65 (m, 1H), 4.46-4.51 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.93 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.80 (d, J=13.6Hz, 1H), 2.65-2.82 (m, 3H), 2.36-2.45 (m, 1H), 2.24-2.33 (m, 2H), 1.82-1.93 (m, 2H), 1.52-1.64 (m, 2H)。 ¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆): δ-114.06。

[0800] 实施例21: 2-[(4-{5-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]-2-氟苯氧基}哌啶-1-基)甲基]-3-[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物114a)



[0801]



化合物114a

[0802] 步骤A:4-(5-溴-2-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0803] 将5-溴-2-氟苯酚(0.50g, 2.62mmol)、4-溴哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.38g, 5.24mmol)和 Cs_2CO_3 (2.13g, 6.54mmol)在DMF(12mL)中的混合物加热至100℃持续12小时。将反应混合物用水淬灭,用乙酸乙酯萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱纯化,以得到呈浅黄色油状物的4-(5-溴-2-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg, 产率:32%)。

[0804] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.48-7.51 (m, 1H), 7.14-7.24 (m, 2H), 4.64-4.66 (m, 1H), 3.62-3.68 (m, 2H), 3.15-3.20 (m, 2H), 1.88-1.92 (m, 2H), 1.50-1.54 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

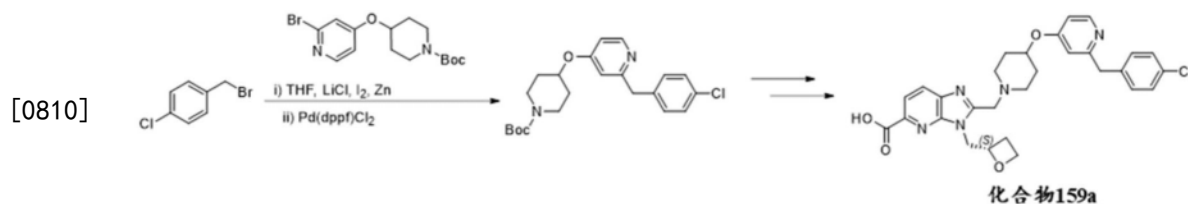
[0805] 步骤B:4-(5-(4-氯-2-氟苄基)-2-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0806] 向4-(5-溴-2-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg, 1.34mmol)在二噁烷(10mL)和 H_2O (1mL)中的溶液中添加2-(4-氯-2-氟苄基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(540mg, 2.01mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (110mg, 0.13mmol)和 K_2CO_3 (460mg, 3.35mmol)。将得到的混合物在80℃下搅拌12小时。在真空中除去溶剂。将残余物通过快速(乙酸乙酯/正己烷=1/10)纯化,以得到呈无色油状物的4-(5-(4-氯-2-氟苄基)-2-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(170mg, 产率:29%)。MS计算值:437.2;MS实测值:382.0 $[\text{M}+\text{H}-56]^+$ 。

[0807] 然后通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的2-[(4-{5-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]-2-氟苯氧基}哌啶-1-基)甲基]-3-[[{(2S)-氧杂环丁烷-2-基}甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(53.5mg)。MS计算值:582.2;MS实测值:583.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0808] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.91-7.96 (m, 2H), 7.38 (dd, $J=10.0\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H), 7.32 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H), 7.07-7.14 (m, 2H), 6.70-6.75 (m, 1H), 5.08-5.14 (m, 1H), 4.84-4.91 (m, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 4.44-4.51 (m, 1H), 4.28-4.41 (m, 2H), 3.96 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.74 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 2.58-2.80 (m, 3H), 2.45-2.51 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 2H), 1.87-1.97 (m, 2H), 1.58-1.70 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (377MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -114.84, -136.81。

[0809] 实施例22:2-[[4-((2-[(4-氯苄基)吡啶-4-基]氧基)哌啶-1-基)甲基]-3-[[{(2S)-氧杂环丁烷-2-基}甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物159a)



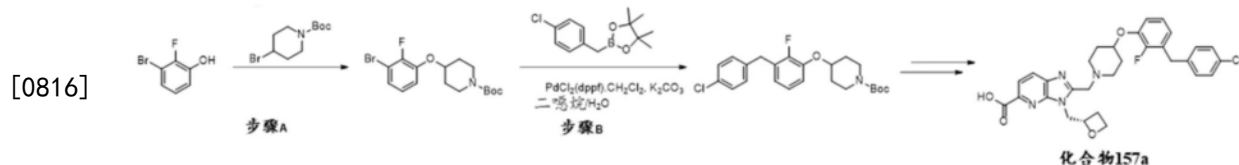
[0811] 在氮气(气球)气氛下将1-(溴甲基)-4-氯苯(0.4g, 1.95mmol)、 LiCl (40mg, 0.98mmol)、 I_2 (24mg, 0.10mmol)和 Zn (189mg, 2.91mmol)在干THF(5mL)中的混合物加热至50℃持续1小时。然后将4-((2-溴吡啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(276mg, 0.78mmol)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (70mg, 0.10mmol)添加至上述反应混合物中。在氮气下将得到的反应混合物在70℃下搅拌3小时。将反应混合物用水淬灭并且用乙酸乙酯萃取。将有机层合并,并且用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱纯化,以得到呈白色固体的4-((2-(4-氯苄基)吡啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(230mg, 74%产率)。

[0812] MS计算值:402.2;MS实测值:403.0[M+H]⁺。

[0813] 然后通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的2-[[4-({2-[(4-氯苯基)甲基]吡啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]甲基]-3-[[{(2S)-氧杂环丁烷-2-基}甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(90mg)。MS计算值:547.2;MS实测值:548.4[M+H]⁺。

[0814] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.25(d,J=6.0,1H),7.94(d,J=8.4Hz,1H),7.88(d,J=8.0Hz,1H),7.28-7.34(m,4H),6.89(d,J=2.4Hz,1H),6.82(dd,J=6.0Hz,2.4Hz,1H),5.10-5.17(m,1H),4.76-4.82(m,1H),4.62-4.69(m,1H),4.45-4.57(m,2H),4.31-4.38(m,1H),3.92-4.00(m,3H),3.83(d,J=14.0Hz,1H),2.61-2.79(m,3H),2.30-2.45(m,3H),1.90-1.99(m,2H),1.58-1.70(m,2H)。

[0815] 实施例23:2-[(4-{3-[(4-氯苯基)甲基]-2-氟苯氧基}哌啶-1-基)甲基]-3-[[{(2S)-氧杂环丁烷-2-基}甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物157a)



[0817] 步骤A:4-(3-溴-2-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0818] 将3-溴-2-氟苯酚(1.0g,5.3mmol)、4-溴哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.4g,5.3mmol)和Cs₂CO₃(3.4g,10.5mmol)在DMF(10mL)中的混合物在80℃下搅拌18小时。在反应完成后,将混合物用乙酸乙酯(15mL x 3)萃取,用盐水(15mL x 2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在真空中浓缩,将残余物通过柱色谱纯化,以得到呈黑色油状物的4-(3-溴-2-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(109mg,产率:5.6%)。

[0819] MS计算值:373.1;MS实测值:318.0[M-56+H]⁺。

[0820] 步骤B:4-(3-(4-氯苄基)-2-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

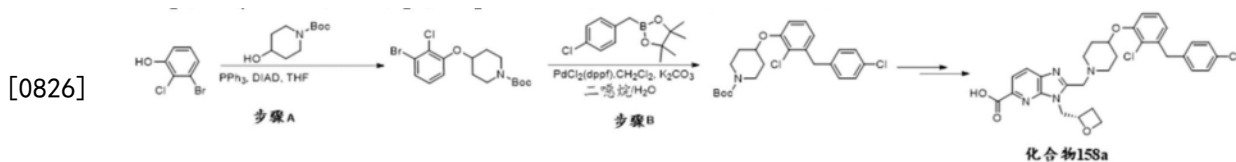
[0821] 将4-(3-溴-2-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(109mg,0.29mmol)和2-(4-氯苄基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(74mg,0.29mmol)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(21mg,0.03mmol)和K₂CO₃(121mg,0.88mmol)在二噁烷(3mL)和水(0.3mL)中的混合物在80℃下在N₂下搅拌18小时。将反应混合物过滤,将滤液在真空中浓缩,通过制备型TLC(PE/EA=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的4-(3-溴-2-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(31mg,产率:25%)。

[0822] MS计算值:419.2;MS实测值:364.1[M-56+H]⁺。

[0823] 然后通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的2-[(4-{3-[(4-氯苯基)甲基]-2-氟苯氧基}哌啶-1-基)甲基]-3-[[{(2S)-氧杂环丁烷-2-基}甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(9.5mg)。MS计算值:564.2;MS实测值:565.2[M+H]⁺。

[0824] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ8.06(d,J=8.4Hz,1H),7.99(d,J=8.4Hz,1H),7.22-7.28(m,2H),7.16-7.20(m,2H),6.95-7.00(m,2H),6.75-6.80(m,1H),5.25-5.36(m,1H),4.95-5.05(m,1H),4.80-4.90(m,1H),4.58-4.64(m,1H),4.36-4.43(m,2H),4.06(d,J=14.0Hz,1H),3.91-3.96(m,3H),2.70-2.83(m,3H),2.50-2.60(m,1H),2.40-2.49(m,2H),1.95-2.02(m,2H),1.75-1.88(m,2H)。¹⁹F NMR(377MHz,CD₃OD):δ-140.22。

[0825] 实施例24:2-[(4-{2-氯-3-[(4-氯苯基)甲基]苯氧基}哌啶-1-基)甲基]-3-[[{(2S)-氧杂环丁烷-2-基}甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物158a)



[0827] 步骤A: 4-(3-溴-2-氯苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0828] 向3-溴-2-氯苯酚(1.0g, 4.83mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.16g, 5.80mmol)、PPh₃(1.9g, 7.24mmol)。将混合物冷却至0℃, 在0℃下在Ar下逐滴添加DIAD(1.46g, 7.24mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。在反应完成后, 将反应混合物用冰水淬灭并且用乙酸乙酯(50mL*2)萃取。将有机层合并, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(PE/EA=10/1)纯化, 以得到呈无色油状物的4-(3-溴-2-氯苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.8g, 95%产率)。

[0829] MS计算值: 389.0; MS实测值: 335.8[M+H-56]⁺。

[0830] 步骤B: 4-(2-氯-3-(4-氯苄基)苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

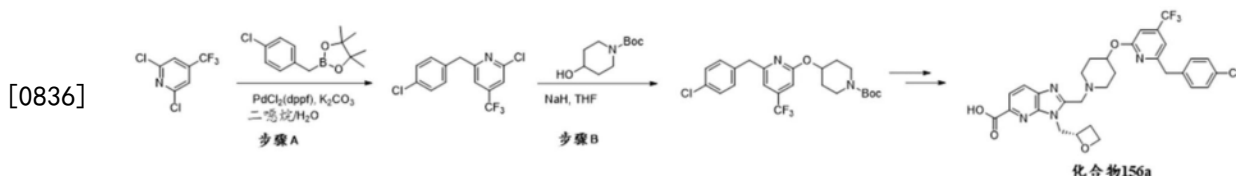
[0831] 将4-(3-溴-2-氯苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg, 0.38mmol)、2-(4-氯苄基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(146mg, 0.58mmol)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(31mg, 0.04mmol)、K₂CO₃(157mg, 1.14mmol)在二噁烷/H₂O(3mL/0.3mL)中的混合物在90℃下在Ar下搅拌3小时。在反应完成后, 将反应混合物用水淬灭并且用乙酸乙酯(10mL*2)萃取。将有机层浓缩, 经Na₂SO₄干燥并且浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(PE/EA=8/1)纯化, 以得到呈无色油状物的4-(2-氯-3-(4-氯苄基)苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(190mg, 85%产率)。

[0832] MS计算值: 435.1; MS实测值: 380.0[M+H-56]⁺。

[0833] 然后通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的2-[(4-{2-氯-3-[(4-氯苄基)甲基]苯氧基}哌啶-1-基)甲基]-3-[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(63.6mg)。MS计算值: 580.2; MS实测值: 581.4[M+H]⁺。

[0834] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 7.90-7.95(m, 2H), 7.31-7.38(m, 2H), 7.17-7.24(m, 3H), 7.09(d, J=7.2Hz, 1H), 6.90(dd, J=7.6Hz, 0.8Hz, 1H), 5.09-5.17(m, 1H), 4.80-4.89(m, 1H), 4.62-4.68(m, 1H), 4.45-4.54(m, 2H), 4.28-4.35(m, 1H), 4.05(s, 2H), 3.95(d, J=13.6Hz, 1H), 3.78(d, J=13.6Hz, 1H), 2.59-2.79(m, 3H), 2.34-2.55(m, 3H), 1.85-1.97(m, 2H), 1.62-1.75(m, 2H)。

[0835] 实施例25: 2-[(4-[(6-[(4-氯苄基)甲基]-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基)哌啶-1-基]甲基]-3-[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物156a)



[0837] 步骤A: 2-氯-6-(4-氯苄基)-4-(三氟甲基)吡啶的合成

[0838] 将2,6-二氯-4-(三氟甲基)吡啶(350mg, 1.63mmol)和2-(4-氯苄基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(410mg, 1.63mmol)、Pd(dppf)Cl₂(119mg, 0.16mmol)和K₂CO₃(674mg, 4.88mmol)在二噁烷(10mL)和水(1mL)中的混合物在80℃下在N₂下搅拌16小时。将

反应混合物过滤,将滤液在真空中浓缩,通过制备型TLC(PE/EA=10/1)纯化,以得到呈黄色油状物的2-氯-6-(4-氯苄基)-4-(三氟甲基)吡啶(110mg,产率:24%)。

[0839] MS计算值:305.0;MS实测值:306.0[M+H]⁺。

[0840] 步骤B:4-((6-(4-氯苄基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

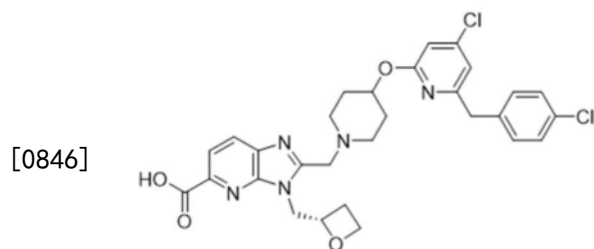
[0841] 在25℃下向4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(178mg,0.89mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加NaH(60%)(35mg,0.89mmol)并且将混合物在50℃下搅拌0.5小时。然后将2-氯-6-(4-氯苄基)-4-(三氟甲基)吡啶(90mg,0.29mmol)添加至上述混合物中。将混合物在50℃下搅拌18小时。在反应完成后,将混合物倒入冷水(50mL)中并且用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且通过FCC(PE/EA=2/1)纯化,以得到呈黄色油状物的4-((6-(4-氯苄基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(94mg,产率:68%)。

[0842] MS计算值:470.2;MS实测值:415.2[M-56+H]⁺。

[0843] 然后通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的2-{{4-({6-[(4-氯苄基)甲基]-4-(三氟甲基)吡啶-2-基}氧基)哌啶-1-基}甲基}-3-{{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(3.1mg)。MS计算值:615.2;MS实测值:616.1[M+H]⁺。

[0844] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ8.12-8.07(m,1H),8.05-8.00(m,1H),7.32-7.25(m,4H),7.03(s,1H),6.80(s,1H),5.40-5.25(m,1H),5.10-4.90(m,3H),4.60-4.52(m,1H),4.40-4.30(m,1H),4.10-4.00(m,3H),4.00-3.90(m,1H),2.87-2.70(m,3H),2.60-2.51(m,1H),2.48-2.40(m,2H),1.99-1.95(m,2H),1.80-1.70(m,2H)。¹⁹F NMR(377MHz,CD₃OD):δ-66.38。

[0845] 实施例26:2-{{4-({4-氯-6-[(4-氯苄基)甲基]吡啶-2-基}氧基)哌啶-1-基}甲基}-3-{{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物155a)



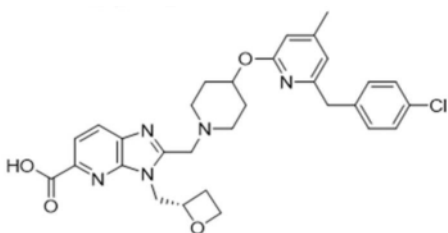
化合物155a

[0847] MS计算值:581.2;MS实测值:582.2[M+H]⁺。

[0848] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ8.13-8.05(m,2H),7.31-7.20(m,4H),6.83(d,J=1.2Hz,1H),6.62(d,J=1.2Hz,1H),5.33-5.24(m,1H),5.09-4.97(m,2H),4.90-4.83(m,1H),4.65-4.57(m,1H),4.45-4.39(m,1H),4.17-4.00(m,2H),3.95(s,2H),2.91-2.70(m,3H),2.57-2.47(m,3H),2.05-1.95(m,2H),1.82-1.70(m,2H)。

[0849] 实施例27:2-{{4-({6-[(4-氯苄基)甲基]-4-甲基吡啶-2-基}氧基)哌啶-1-基}甲基}-3-{{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物154a)

[0850]



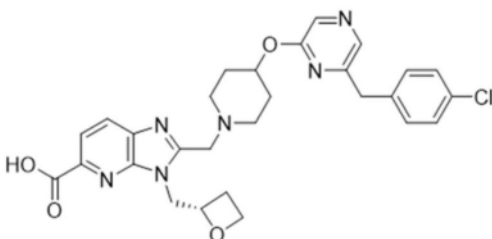
化合物154a

[0851] MS计算值:561.2;MS实测值:562.2[M+H]⁺。

[0852] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ8.11-8.01 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 4H), 6.61 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 5.04-4.95 (m, 2H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 4.45-4.39 (m, 1H), 4.13 (d, J=14.0Hz, 1H), 4.02 (d, J=14.0Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.90-2.70 (m, 3H), 2.60-2.47 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 2H)。

[0853] 实施例28: 2- {[4- ((6- [(4-氯苯基)甲基]吡嗪-2-基)氧基)哌啶-1-基]甲基}-3- [[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物153a)

[0854]

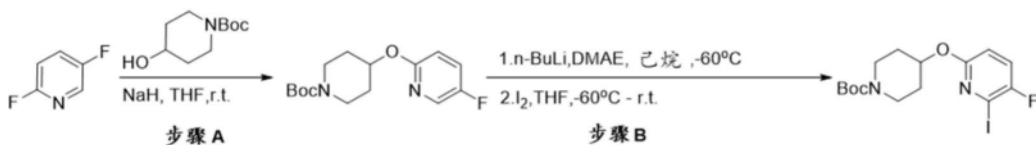


化合物153a

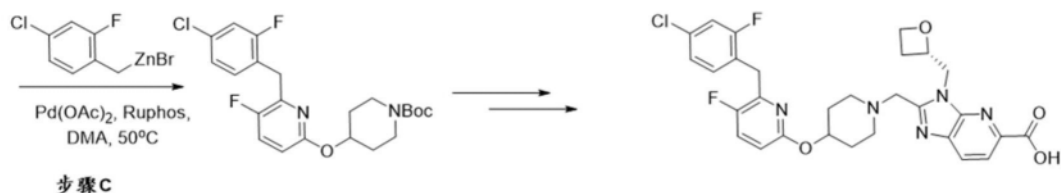
[0855] MS计算值:548.2;MS实测值:549.3[M+H]⁺。

[0856] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ8.10-8.07 (m, 1H), 8.06-8.00 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.28 (br.s, 4H), 5.32-5.26 (m, 1H), 5.10-4.97 (m, 2H), 4.94-4.85 (m, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 4.12-4.08 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 3H), 2.90-2.70 (m, 3H), 2.60-2.42 (m, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H)。

[0857] 实施例29: (S)-2- ((4- ((6- (4-氯-2-氟苄基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3- ((氧杂环丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物150a)



[0858]



化合物150a

[0859] 步骤A: 4- ((5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0860] 向NaH (261mg, 6.52mmol) 在THF (5mL) 中的悬浮液中添加4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.31g, 6.52mmol)。将得到的混合物在25℃下搅拌10min, 随后逐滴添加2,5-二氟吡啶

(500mg, 4.35mmol)。将得到的溶液在25℃下搅拌4小时。将混合物用饱和NH₄Cl水溶液淬灭并且用EtOAc (30mL*3) 萃取。将有机相浓缩并且通过快速色谱(PE/EtOAc=10/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的4-((5-氟吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯(831mg, 64% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.95(d, J=2.8Hz, 1H), 7.29-7.36(m, 1H), 6.68(dd, J=9.2, 3.6Hz, 1H), 5.09-5.17(m, 1H), 3.80-3.90(m, 2H), 3.70-3.80(m, 2H), 1.91-2.01(m, 2H), 1.79-1.89(m, 2H), 1.46(s, 9H)。

[0861] 步骤B: 4-((5-氟-6-碘吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0862] 向4-((5-氟吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯(180mg, 2.02mmol) 在己烷(2mL) 中的溶液在-5℃下逐滴添加n-BuLi (在THF中2.5M) (1.6mL, 4.02mmol)。在-5℃下搅拌30min后, 在-60℃下逐滴添加4-((5-氟吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg, 0.673mmol) 在己烷(4mL) 中的溶液。将得到的混合物在-60℃下搅拌过夜。然后在-60℃下逐滴引入I₂ (680mg, 2.68mmol) 在THF (3mL) 中的溶液。在添加后, 允许使反应温热至室温并且在25℃下搅拌2小时。将混合物用H₂O淬灭并且用EtOAc (30mL*3) 萃取。将有机相浓缩并且通过反相HPLC(在水中的0.1% NH₃·H₂O和甲醇) 纯化, 以得到呈黄色固体的4-((5-氟-6-碘吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯(47.0mg, 16% 产率)。LC-MS:m/z 367.1 (M-56+H)⁺。

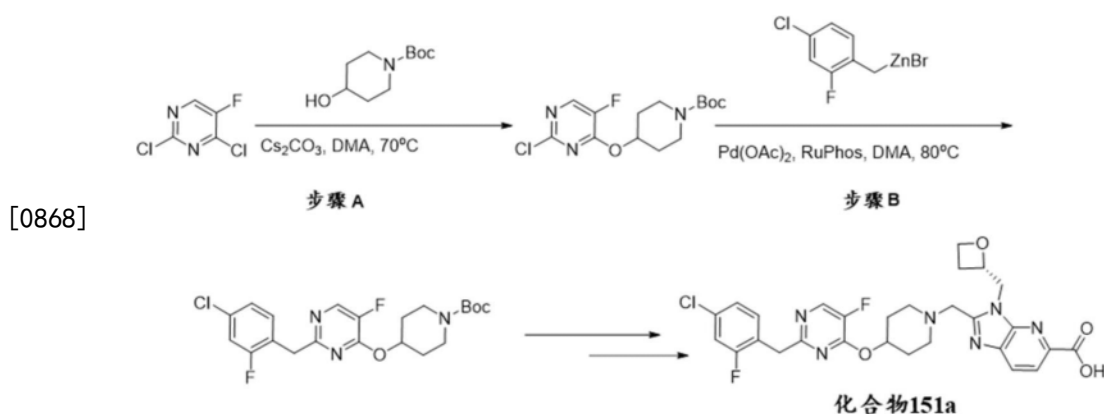
[0863] 步骤C: 4-((6-(4-氯-2-氟苄基)-5-氟吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0864] 将4-((5-氟-6-碘吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯(47.0mg, 0.11mmol)、Pd(OAc)₂ (5.00mg, 0.022mmol)、Ruphos (21.0mg, 0.044mmol) 在DMA (2mL) 中的混合物用N₂ 鼓泡。然后一次性添加(4-氯-2-氟苄基) 溴化锌(II) (在DMA中1M) (1.10mL, 1.10mmol)。将得到的混合物在50℃下搅拌1h。然后将混合物用H₂O稀释并且用EtOAc (30mL*3) 萃取。将有机相浓缩并且通过制备型TLC(PE/EtOAc=5/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的4-((6-(4-氯-2-氟苄基)-5-氟吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯(40.0mg, 83% 产率)。LC-MS:m/z 383.1 (M-56+H)⁺。

[0865] 通过化合物109a的相似程序获得呈固体的(S)-2-((4-((6-(4-氯-2-氟苄基)-5-氟吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(30mg, 76% 产率), 呈白色固体。

[0866] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.19(q, J=8.0Hz, 2H), 7.89(d, J=0.8Hz, 1H), 7.07-7.17(m, 3H), 6.41(d, J=4.8Hz, 1H), 5.20-5.28(m, 1H), 4.88-5.05(m, 2H), 4.77-4.85(m, 1H), 4.63(dd, J=14.4, 7.6Hz, 1H), 4.34-4.44(m, 1H), 4.06(s, 2H), 3.92(s, 2H), 2.79-2.90(m, 3H), 2.41-2.54(m, 3H), 1.98-2.12(m, 2H), 1.70-1.85(m, 2H)。LC-MS:m/z 584.2 (M+H)⁺。

[0867] 实施例30: (S)-2-((4-((2-(4-氯-2-氟苄基)-5-氟吡啶-4-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物151a)



[0869] 步骤A: 4-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0870] 向2,4-二氯-5-氟嘧啶(4.06g, 24.3mmol)在干DMA(100mL)中的混合物中添加4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.87g, 29.2mmol)和碳酸铯(15.8g, 48.6mmol)。将混合物在80℃下加热1h并且然后在70℃下加热过夜。TLC显示反应完成。将混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释并且用水(3x 100mL)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并且浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(PE/EA=5/1)纯化,以得到呈白色固体的4-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.03g, 13%产率)。LC-MS:m/z 232.0(M-100+H)⁺。

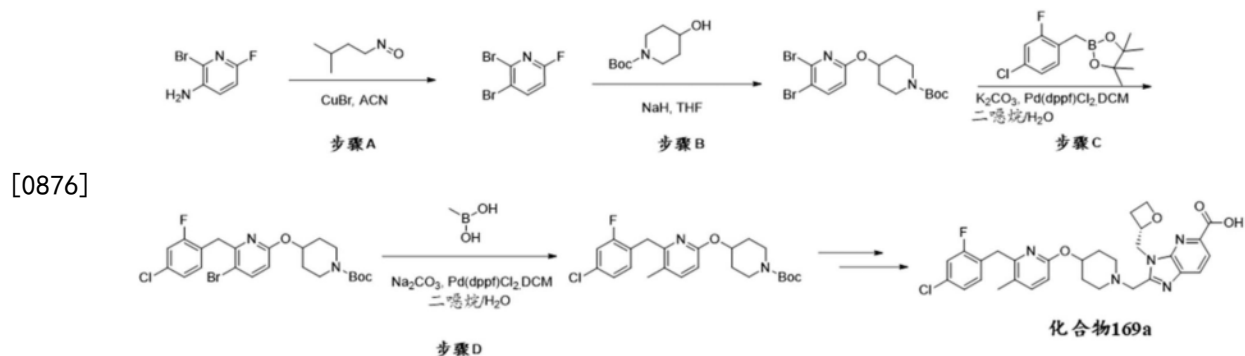
[0871] 步骤B: 4-((2-(4-氯-2-氟苄基)-5-氟嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0872] 向4-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(664mg, 2.0mmol)、Pd(OAc)₂(90.0mg, 0.40mmol)和RuPhos(373mg, 0.80mmol)的混合物中添加干DMA(5mL)。然后逐滴添加(4-氯-2-氟苄基)溴化锌(II)(在DMA中1.18M, 7.0mL, 8.26mmol)。将混合物脱气并且用氩气再填充三次。在氩气气氛下将反应混合物在80℃下加热1.5小时。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释。将混合物用水(3x 50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并且浓缩。将残余物通过反相HPLC(在水中的0.1%氨和甲醇)纯化,以得到呈黄色油状物的4-((2-(4-氯-2-氟苄基)-5-氟嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(188mg, 21%产率)。LC-MS:m/z 440.2(M+H)⁺。

[0873] 通过化合物109a的相似程序获得呈固体的(S)-2-((4-((2-(4-氯-2-氟苄基)-5-氟嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(116mg, 60%产率),呈白色固体。

[0874] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.01(s, 1H), 8.51(d, J=3.2Hz, 1H), 8.14-8.16(m, 1H), 8.00(d, J=8.4Hz, 1H), 7.37-7.42(m, 2H), 7.25(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 5.13-5.19(m, 1H), 4.95-5.01(m, 1H), 4.84(dd, J=14.8, 6.4Hz, 1H), 4.71(dd, J=14.8, 4.4Hz, 1H), 4.47-4.52(m, 1H), 4.34-4.39(m, 1H), 4.15(s, 2H), 3.97(dd, J=23.6, 13.6Hz, 2H), 2.65-2.78(m, 3H), 2.45-2.48(m, 1H), 2.34(t, J=9.6Hz, 2H), 1.87-2.01(m, 2H), 1.64-1.74(m, 2H)。LC-MS:m/z 585.2(M+H)⁺。

[0875] 实施例31: 2-[[4-({6-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]-5-甲基吡啶-2-基}氧基)哌啶-1-基]甲基]-3-{{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物169a)



[0876]

[0877] 步骤A:2,3-二溴-6-氟吡啶的合成

[0878] 将2-溴-6-氟吡啶-3-胺(5.0g,26mmol)、3-甲基-1-亚硝基丁烷(6.1g,52mmol)、CuBr(7.5g,52mmol)在ACN(100mL)中的混合物在室温下搅拌6小时。在反应完成后,将反应混合物用水(100mL)淬灭并且用乙酸乙酯(200mL*2)萃取。将有机层合并,经 Na_2SO_4 干燥并且浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(PE/EA=50/1)纯化,以得到呈无色油状物的2,3-二溴-6-氟吡啶(4.0g,61%产率)。

[0879] 步骤B:4-((5,6-二溴吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0880] 在室温下向4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(482mg,2.4mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加NaH(120mg,3.0mmol)。在将混合物加热至50℃并且搅拌20min后,添加2,3-二溴-6-氟吡啶(510mg,2.0mmol)并且将混合物在50℃下搅拌2小时。将反应用水(50mL)淬灭并且用乙酸乙酯(100mL*2)萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并且浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(PE/EA=20/1)纯化,以得到呈无色油状物的4-((5,6-二溴吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(710mg,81%产率)。

[0881] MS计算值:434.0;MS实测值:378.8[M+H-56]⁺。

[0882] 步骤C:4-((5-溴-6-(4-氯-2-氟苄基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0883] 将4-((5,6-二溴吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(610mg,1.40mmol)、2-(4-氯-2-氟苄基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(455mg,1.69mmol)、Pd(dppf) Cl_2 ·DCM(61mg,0.07mmol)和 K_2CO_3 (620mg,4.20mmol)在二噁烷/ H_2O (10mL/1mL)中的混合物在Ar下在85℃下搅拌3小时。将反应混合物用水(40mL)淬灭并且用DCM(3x20mL)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且在减压下浓缩,将残余物通过硅胶柱色谱(PE/EA=30/1)纯化,以得到呈无色油状物的4-((5-溴-6-(4-氯-2-氟苄基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(142mg,产率:20%)。

[0884] MS计算值:498.1;MS实测值:498.9[M+H]⁺。

[0885] 步骤D:4-((6-(4-氯-2-氟苄基)-5-甲基吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0886] 将4-((5-溴-6-(4-氯-2-氟苄基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(140mg,0.3mmol)、甲基硼酸(84mg,1.4mmol)、Pd(dppf) Cl_2 ·DCM(12mg,0.02mmol)和 Na_2CO_3 (148mg,1.4mmol)在二噁烷/ H_2O (4mL/0.4mL)中的混合物在Ar下在90℃下搅拌过夜。将反应用水(40mL)淬灭并且用DCM(3x20mL)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(PE/EA=30/1)纯化,以得到呈无色油状物的4-((6-(4-氯-

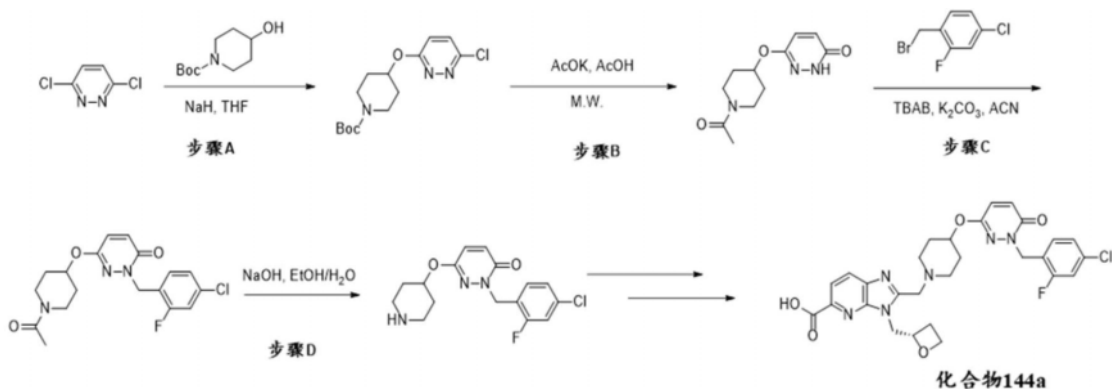
2-氟苄基)-5-甲基吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(31mg,产率:22%)。

[0887] MS计算值:434.2;MS实测值:435.0[M+H]⁺。

[0888] 然后通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的2-{[4-({6-[4-氯-2-氟苄基]甲基}-5-甲基吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基]甲基}-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(18.4mg)。MS计算值:579.2;MS实测值:580.7[M+H]⁺。

[0889] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.13(d,J=8.4Hz,1H),7.99(d,J=8.4Hz,1H),7.45(d,J=8.4Hz,1H),7.36(dd,J=10.0Hz,2.0Hz,1H),7.28(t,J=8.0Hz,1H),7.20-7.23(m,1H),6.50(d,J=8.0Hz,1H),5.10-5.19(m,1H),4.79-4.86(m,1H),4.66-4.74(m,1H),4.45-4.60(m,2H),4.33-4.40(m,1H),4.00(s,2H),3.95(d,J=13.6Hz,1H),3.88(d,J=14.0Hz,1H),2.64-2.79(m,3H),2.42-2.55(m,1H),2.23(s,3H),2.10-2.20(m,2H),1.72-1.80(m,2H),1.40-1.55(m,2H)。¹⁹F NMR(377MHz,DMSO-d₆):δ-114.19。

[0890] 实施例32:2-{[4-({1-[4-氯-2-氟苄基]甲基}-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)哌啶-1-基]甲基}-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物144a)



[0891]

[0892] 步骤A:4-((6-氯哒嗪-3-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0893] 在室温下向4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.26g,11.2mmol)在干THF(10mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(816mg,20.4mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。在室温下向上述反应混合物中分批添加3,6-二氯哒嗪(1.51g,10.2mmol)。将最终反应混合物在80℃下搅拌16小时。在冷却后,将反应用H₂O淬灭并且用乙酸乙酯萃。将有机层合并,并且用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过RFC纯化,以得到呈白色固体的4-((6-氯哒嗪-3-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(710mg,22%产率)。

[0894] MS计算值:313.1;MS实测值:314.2[M+H]⁺。

[0895] 步骤B:6-((1-乙酰基哌啶-4-基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮

[0896] 将4-((6-氯哒嗪-3-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(630mg,2.0mmol)和AcOK(197mg,4.0mmol)在AcOH(6mL)中的混合物通过辐照在120℃下搅拌1.5小时。在冷却后,将反应混合物的pH用饱和NaHCO₃溶液调节至8并且用DCM/MeOH=10/1萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过RFC纯化,以得到呈白色固体的6-((1-乙酰基哌啶-4-基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮(185mg,产率:39%)。

[0897] MS计算值:237.1;MS实测值:238.2[M+H]⁺。

[0898] 步骤C:6-((1-乙酰基哌啶-4-基)氧基)-2-(4-氯-2-氟苄基)哒嗪-3(2H)-酮的合成

[0899] 将6-((1-乙酰基哌啶-4-基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮(180mg, 0.76mmol)、1-(溴甲基)-4-氯-2-氟苯(204mg, 0.91mmol)、 K_2CO_3 (263mg, 1.9mmol)和TBAB(12mg, 0.038mmol)在ACN(10mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。将混合物过滤, 将滤液在减压下浓缩, 通过反相柱纯化, 以得到呈白色固体的6-((1-乙酰基哌啶-4-基)氧基)-2-(4-氯-2-氟苄基)哒嗪-3(2H)-酮(138mg, 产率: 47%)。

[0900] MS计算值: 379.1; MS实测值: 380.0 $[M+H]^+$ 。

[0901] 步骤D: 2-(4-氯-2-氟苄基)-6-(哌啶-4-基氧基)哒嗪-3(2H)-酮的合成

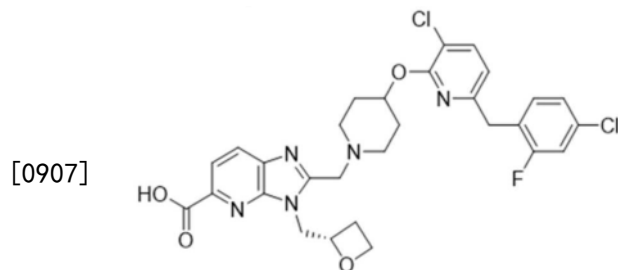
[0902] 向6-((1-乙酰基哌啶-4-基)氧基)-2-(4-氯-2-氟苄基)哒嗪-3(2H)-酮(138mg, 0.36mmol)在EtOH/H₂O(5mL/0.5mL)中的溶液中添加NaOH(146mg, 3.6mmol), 将混合物在80℃下搅拌16小时。将混合物在减压下浓缩, 用DCM/MeOH(V/V=20/1)稀释, 用水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩, 以得到呈棕色固体的粗2-(4-氯-2-氟苄基)-6-(哌啶-4-基氧基)哒嗪-3(2H)-酮(143mg)并直接用在下一步中。

[0903] MS计算值: 337.1; MS实测值: 338.0 $[M+H]^+$ 。

[0904] 然后通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的2-{[4-({1-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基}氧基)哌啶-1-基]甲基}-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(76.3mg)。MS计算值: 582.2; MS实测值: 583.2 $[M+H]^+$ 。

[0905] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 8.14-8.09(m, 2H), 7.35(t, J=8.0Hz, 1H), 7.24-7.15(m, 2H), 7.12(d, J=10.0Hz, 1H), 6.99(d, J=9.6Hz, 1H), 5.30-5.24(m, 1H), 5.22(s, 2H), 5.04-4.95(m, 1H), 4.90-4.80(m, 1H), 4.71-4.58(m, 2H), 4.45-4.39(m, 1H), 4.14-4.02(m, 2H), 2.90-2.70(m, 3H), 2.60-2.40(m, 3H), 2.00-1.91(m, 2H), 1.81-1.71(m, 2H)。¹⁹F NMR(377MHz, CD₃OD): δ -116.61。

[0906] 实施例33: 2-{[4-({3-氯-6-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]吡啶-2-基}氧基)哌啶-1-基]甲基}-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物137a)



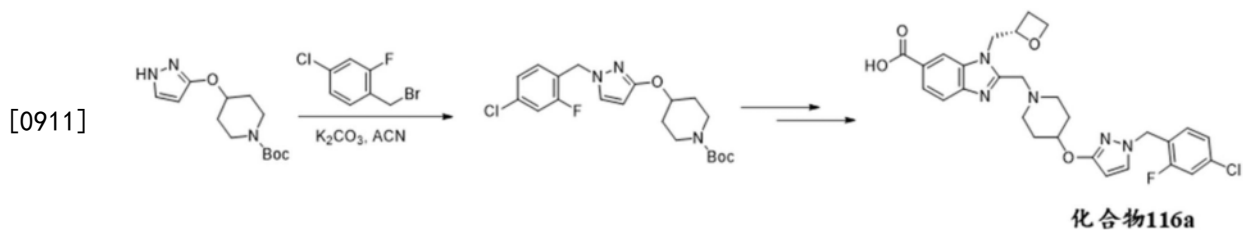
化合物137a

[0908] MS计算值: 599.2; MS实测值: 600.5 $[M+H]^+$ 。

[0909] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 7.95-8.10(m, 2H), 7.61(d, J=8.0Hz, 1H), 7.10-7.28(m, 3H), 6.57(d, J=8.4Hz, 1H), 5.25-5.35(m, 1H), 4.90-5.08(m, 2H), 4.55-4.70(m, 2H), 4.35-4.45(m, 1H), 4.15(s, 2H), 4.00-4.10(m, 1H), 3.91-3.97(m, 1H), 2.70-2.83(m, 3H), 2.45-2.60(m, 1H), 2.20-2.30(m, 2H), 1.78-1.90(m, 2H), 1.55-1.70(m, 2H)。¹⁹F NMR(377MHz, CD₃OD): δ -116.08。

[0910] 实施例34: 2-{[4-({1-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]-1H-吡唑-3-基}氧基)哌啶-1-基]

甲基}-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-6-甲酸(化合物116a)

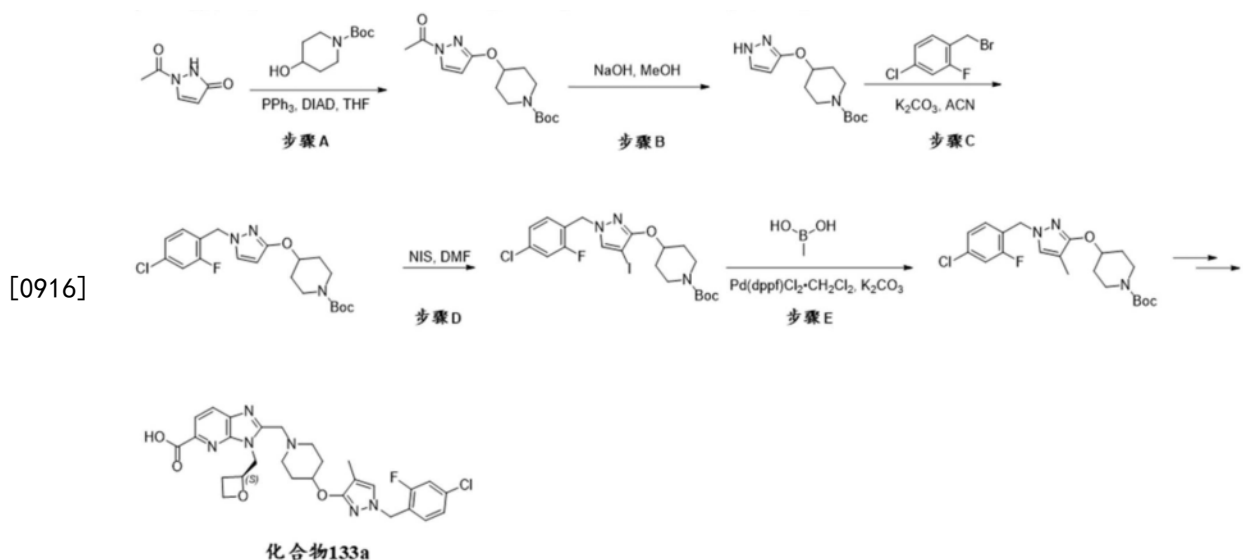


[0912] 将4-((1H-吡唑-3-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.87mmol)、1-(溴甲基)-4-氯-2-氟苯(500mg,2.24mmol)、 K_2CO_3 (774mg,5.61mmol)在乙腈(20mL)中的混合物在80℃下搅拌3天。将反应过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,以得到呈无色油状物的4-((1-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡唑-3-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(430mg,产率:56%)。MS计算值:409.2;MS实测值:410.2[M+H]⁺。

[0913] 然后通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的2-{[4-({1-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]-1H-吡唑-3-基}氧基)哌啶-1-基]甲基}-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-6-甲酸(22.1mg)。MS计算值:553.2;MS实测值:554.2[M+H]⁺。

[0914] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.25 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.78-7.81 (m, 1H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.45 (dd, J=10.0Hz, 2.0Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.8Hz, 2.0Hz, 1H), 7.12 (t, J=8.0Hz, 1H), 5.71 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.04-5.12 (m, 1H), 4.74-4.81 (m, 1H), 4.59-4.65 (m, 1H), 4.42-4.51 (m, 1H), 4.34-4.41 (m, 2H), 3.92 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.75 (d, J=13.6Hz, 1H), 2.64-2.78 (m, 3H), 2.37-2.47 (m, 1H), 2.26-2.36 (m, 2H), 1.87-1.96 (m, 2H), 1.52-1.66 (m, 2H)。¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆): δ -115.56。

[0915] 实施例35:2-{[4-({1-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]-4-甲基-1H-吡唑-3-基}氧基)哌啶-1-基]甲基}-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物133a)



[0917] 步骤A:4-((1-乙酰基-1H-吡唑-3-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0918] 将1-乙酰基-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮(2.1g,10.4mmol)、PPh₃(3.4g,13.1mmol)在THF(50mL)中的混合物冷却至0℃并且逐滴添加DIAD(2.64g,13.1mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时,倒入冷水中并且用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过

滤并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱纯化,以得到呈白色固体的4-((1-乙酰基-1H-吡唑-3-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.7g,产率:63%)。

[0919] MS计算值:309.2;MS实测值:332.1[M+Na]⁺。

[0920] 步骤B:4-((1H-吡唑-3-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0921] 将4-((1-乙酰基-1H-吡唑-3-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.7g,5.5mmol)、NaOH(290mg,8.3mmol)在MeOH(20mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。在反应完成后,将反应混合物浓缩并且通过柱色谱纯化,以得到呈白色固体的4-((1H-吡唑-3-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.1g,76%产率)。

[0922] MS计算值:267.2;MS实测值:268.1[M+H]⁺。

[0923] 步骤C:4-((1-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡唑-3-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0924] 将4-((1H-吡唑-3-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.87mmol)、1-(溴甲基)-4-氯-2-氟苯(500mg,2.24mmol)、K₂CO₃(774mg,5.61mmol)在乙腈(20mL)中的混合物在80℃下搅拌3天。将反应过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,以得到呈无色油状物的4-((1-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡唑-3-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(430mg,产率:56%)。

[0925] MS计算值:409.2;MS实测值:354.1[M+H-56]⁺。

[0926] 步骤D:4-((1-(4-氯-2-氟苄基)-4-碘-1H-吡唑-3-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0927] 向4-((1-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡唑-3-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.24mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加NIS(83mg,0.36mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌5小时。在反应完成后,将反应混合物用水(20mL)淬灭并且用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将有机层合并,并且用盐水(50mL x 2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的4-((1-(4-氯-2-氟苄基)-4-碘-1H-吡唑-3-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,77%产率)。

[0928] MS计算值:535.0;MS实测值:479.8[M+H-56]⁺。

[0929] 步骤E:4-((1-(4-氯-2-氟苄基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0930] 向4-((1-(4-氯-2-氟苄基)-4-碘-1H-吡唑-3-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.24mmol)在二噁烷(2mL)中的溶液中添加甲基硼酸(20mg,0.33mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(15mg,0.02mmol)和K₂CO₃(77mg,0.56mmol)。将反应混合物脱气并且充填N₂并且在100℃下搅拌16小时。在反应完成后,将反应混合物用水(20mL)淬灭并且用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将有机层合并,并且用盐水(50mL x 2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,以得到呈黄色固体的4-((1-(4-氯-2-氟苄基)-4-碘-1H-吡唑-3-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(80mg,粗品)。

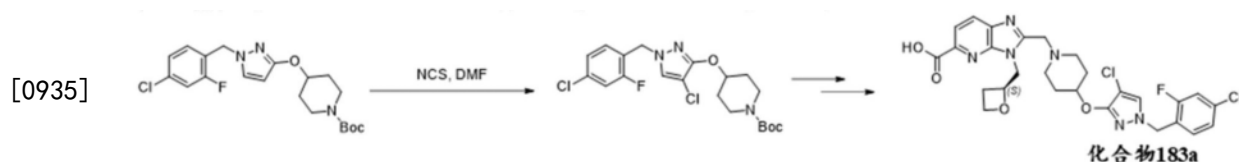
[0931] MS计算值:423.2;MS实测值:424.0[M+H]⁺。

[0932] 通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的2-{{[4-({[1-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]-4-甲基-1H-吡唑-3-基]氧基)哌啶-1-基]甲基}-3-{{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(3.3mg)。MS计算值:568.2;MS实测值:569.4[M+H]⁺。

[0933] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.08(d,J=8.4Hz,1H),7.96(d,J=8.4Hz,1H),7.43

(dd, $J=9.6\text{Hz}, 1.6\text{Hz}, 1\text{H}$), $7.38(\text{s}, 1\text{H})$, $7.26(\text{dd}, J=8.4\text{Hz}, 1.6\text{Hz}, 1\text{H})$, $7.06(\text{t}, J=8.4\text{Hz}, 1\text{H})$, $5.13-5.20(\text{m}, 1\text{H})$, $5.12(\text{s}, 2\text{H})$, $4.83(\text{dd}, J=14.0, 5.4\text{Hz}, 1\text{H})$, $4.70(\text{dd}, J=15.2, 3.6\text{Hz}, 1\text{H})$, $4.42-4.52(\text{m}, 2\text{H})$, $4.30-4.39(\text{m}, 1\text{H})$, $3.95(\text{d}, J=14.0\text{Hz}, 1\text{H})$, $3.88(\text{d}, J=14.0\text{Hz}, 1\text{H})$, $2.64-2.75(\text{m}, 3\text{H})$, $2.43-2.51(\text{m}, 1\text{H})$, $2.32-2.38(\text{m}, 2\text{H})$, $1.85-1.97(\text{m}, 2\text{H})$, $1.82(\text{s}, 3\text{H})$, $1.58-1.70(\text{m}, 2\text{H})$ 。 ^{19}F NMR (377MHz, DMSO- d_6): δ -115.62。

[0934] 实施例36:2- {[4-({4-氯-1-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]-1H-吡唑-3-基}氧基)哌啶-1-基]甲基}-3-[[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物183a)



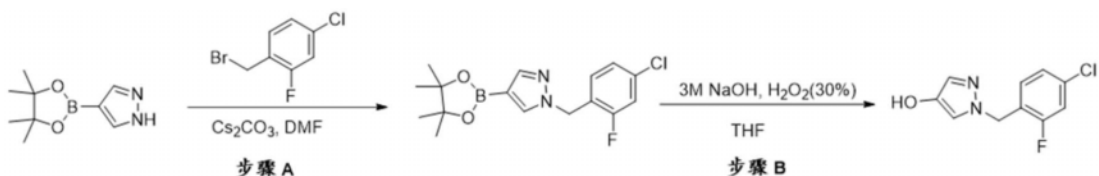
[0936] 向4-((1-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡唑-3-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(110mg, 0.27mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加NCS(53mg, 0.39mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。在反应完成后,将反应混合物用水(20mL)淬灭并且用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将有机层合并,并且用盐水(50mL x 2)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的4-((4-氯-1-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡唑-3-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg, 92%产率)。

[0937] MS计算值:443.1MS实测值:387.9 $[\text{M}+\text{H}-56]^+$ 。

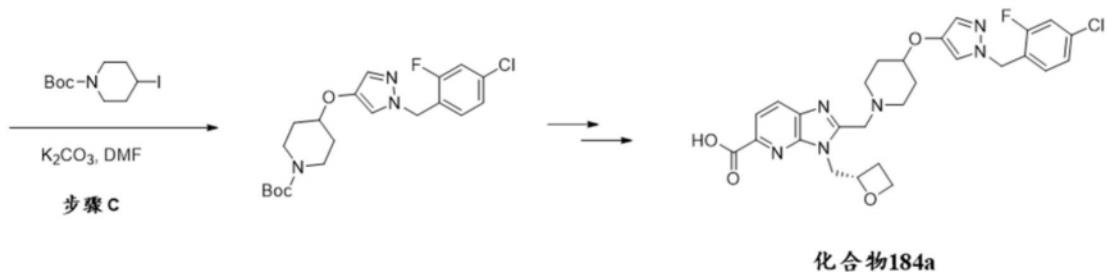
[0938] 通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的2- {[4-({4-氯-1-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]-1H-吡唑-3-基}氧基)哌啶-1-基]甲基}-3-[[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(36.9mg)。MS计算值:588.2;MS实测值:589.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0939] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.07(d, $J=8.0\text{Hz}, 1\text{H}$), $7.95(\text{d}, J=8.4\text{Hz}, 1\text{H})$, $7.91(\text{s}, 1\text{H})$, $7.46(\text{dd}, J=10.0, 2.0\text{Hz}, 1\text{H})$, $7.29(\text{dd}, J=8.0, 2.0\text{Hz}, 1\text{H})$, $7.17(\text{t}, J=8.0\text{Hz}, 1\text{H})$, $5.19(\text{s}, 2\text{H})$, $5.10-5.18(\text{m}, 1\text{H})$, $4.78-4.86(\text{m}, 1\text{H})$, $4.65-4.72(\text{m}, 1\text{H})$, $4.45-4.54(\text{m}, 2\text{H})$, $4.33-4.39(\text{m}, 1\text{H})$, $3.96(\text{d}, J=13.6\text{Hz}, 1\text{H})$, $3.89(\text{d}, J=13.6\text{Hz}, 1\text{H})$, $2.64-2.76(\text{m}, 3\text{H})$, $2.45-2.48(\text{m}, 1\text{H})$, $2.31-2.40(\text{m}, 2\text{H})$, $1.91-1.97(\text{m}, 2\text{H})$, $1.63-1.73(\text{m}, 2\text{H})$ 。 ^{19}F NMR (377MHz, DMSO- d_6): δ -115.34。

[0940] 实施例37:2- {[4-({1-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]-1H-吡唑-4-基}氧基)哌啶-1-基]甲基}-3-[[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物184a)



[0941]



[0942] 步骤A: 1-(4-氯-2-氟苄基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑的合成

[0943] 在室温下向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(600mg, 3.1mmol)和1-(溴甲基)-4-氯-2-氟苯(758mg, 3.4mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (1.51g, 4.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。在反应完成后,将反应混合物用水(10mL)淬灭并且用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将有机层合并,并且用盐水(30mL x 5)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱(PE/EA=2/1)纯化,以得到呈白色固体的1-(4-氯-2-氟苄基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(600mg, 58%)。

[0944] 步骤B: 1-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡唑-4-醇的合成

[0945] 在0℃下向1-(4-氯-2-氟苄基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(600mg, 1.8mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加NaOH溶液(3M, 1.6mL)和 H_2O_2 (30%, 1.6mL)。将反应在室温下搅拌1小时。在反应完成后,将反应混合物用水(5mL)淬灭并且用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将有机层合并,并且用盐水(10mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱(PE/EA=3/1)纯化,以得到呈无色油状物的不纯的1-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡唑-4-醇(436mg)。

[0946] MS计算值: 226.0; MS实测值: 227.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0947] 步骤C: 4-((1-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡唑-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

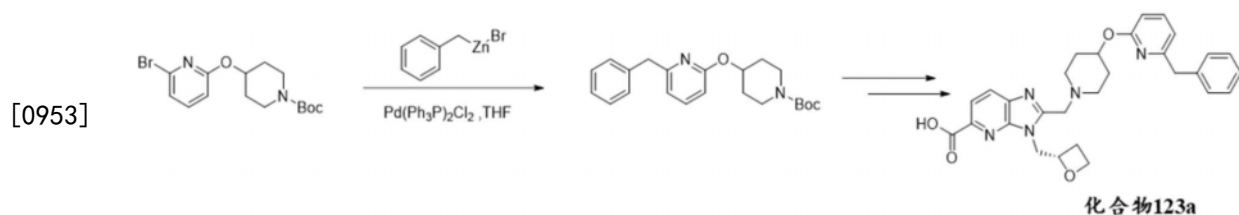
[0948] 在室温下向1-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡唑-4-醇(286mg, 1.3mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加4-碘哌啶-1-甲酸叔丁酯(787mg, 2.5mmol)和 K_2CO_3 (523mg, 3.8mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌16小时。在反应完成后,将反应混合物用水(10mL)淬灭并且用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将有机层合并,并且用盐水(20mL x 5)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱(PE/EA=5/1)纯化,以得到呈无色油状物的4-((1-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡唑-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(144mg, 28%产率)。

[0949] MS计算值: 409.2; MS实测值: 354.0 $[\text{M}+\text{H}-56]^+$ 。

[0950] 通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的2-{{[4-({[1-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]-1H-吡唑-4-基]氧基)哌啶-1-基]甲基}-3-[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(15mg)。MS计算值: 554.2; MS实测值: 555.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0951] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 7.84-7.96 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (dd, $J=10.0\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H), 7.28 (dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.14 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.08-5.17 (m, 1H), 4.77-4.82 (m, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 4.45-4.51 (m, 1H), 4.30-4.36 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 2H), 3.78 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 2.60-2.79 (m, 3H), 2.42-2.51 (m, 1H), 2.26-2.35 (m, 2H), 1.84-1.95 (m, 2H), 1.51-1.65 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (377MHz, DMSO- d_6): δ -115.38。

[0952] 实施例38: 2-({4-[(6-苄基吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基}甲基)-3-[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物123a)

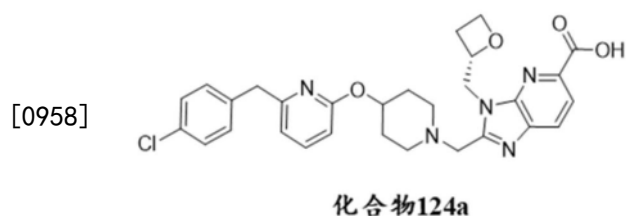


[0954] 将4-((6-溴吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg, 0.84mmol)、苄基溴化锌(II) (1.9g, 8.4mmol)、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (118mg, 0.17mmol) 在THF(10mL)中的混合物在氮气气氛下在70℃下搅拌12小时。将反应混合物在真空中浓缩, 将残余物应用在硅胶柱上并且用PE:EA=10:1洗脱, 以得到4-((6-苄基吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg, 粗品, 产物和副产物的混合物)。将粗产物通过制备型HPLC纯化, 以得到呈无色油状物的4-((6-苄基吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg, 产率: 32%)。MS计算值: 368.4; MS实测值: 369.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0955] 然后通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的2-({4-[(6-苄基吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基}甲基)-3-[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(34mg)。MS计算值: 513.2; MS实测值: 514.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0956] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.07 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 4H), 7.15-7.20 (m, 1H), 6.81 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.56 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.12-5.19 (m, 1H), 4.95-5.03 (m, 1H), 4.80-4.88 (m, 1H), 4.68-4.75 (m, 1H), 4.46-4.51 (m, 1H), 4.31-4.38 (m, 1H), 3.86-3.99 (m, 4H), 2.61-2.82 (m, 3H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.37 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 1.90-1.97 (m, 2H), 1.57-1.69 (m, 2H)。

[0957] 实施例39: (S)-2-((4-((6-(4-氯苄基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物124a)

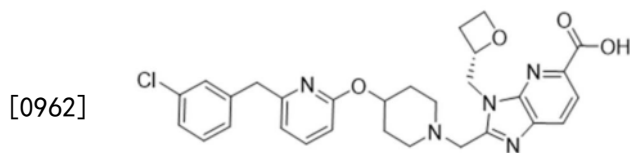


[0959] MS计算值: 547.2; MS实测值: 548.2 $(\text{M}+\text{H})^+$

[0960] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.04 (br. s, 1H), 8.14 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J=7.2, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.36 (m, 4H), 6.82 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.58 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.18-5.25 (m, 1H), 4.91-5.01 (m, 1H), 4.85 (dd, $J=14.8, 6.4\text{Hz}$, 1H),

4.72 (dd, $J=14.4, 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.45-4.52 (m, 1H), 4.33-4.40 (m, 1H), 3.89-4.03 (m, 4H), 2.60-2.85 (m, 3H), 2.35-2.41 (m, 3H), 1.92-2.00 (m, 2H), 1.56-1.68 (m, 2H)。

[0961] 实施例40: (S)-2-((4-((6-(3-氯苄基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物125a)

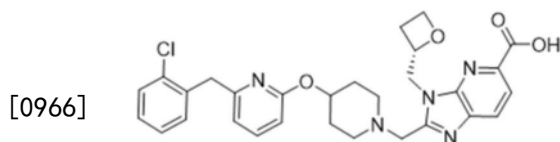


化合物125a

[0963] MS计算值:547.2;MS实测值:548.2(M+H)⁺。

[0964] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ13.04 (br. s, 1H), 8.14 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.63 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.22-7.32 (m, 3H), 6.86 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.58 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.12-5.22 (m, 1H), 4.93-5.01 (m, 1H), 4.84 (dd, $J=14.8, 6.4\text{Hz}$, 1H), 4.71 (dd, $J=14.8, 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.44-4.52 (m, 1H), 4.32-4.41 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 4H), 2.63-2.86 (m, 3H), 2.32-2.52 (m, 3H), 1.89-2.00 (m, 2H), 1.52-1.70 (m, 2H)。

[0965] 实施例41: (S)-2-((4-((6-(2-氯苄基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物126a)

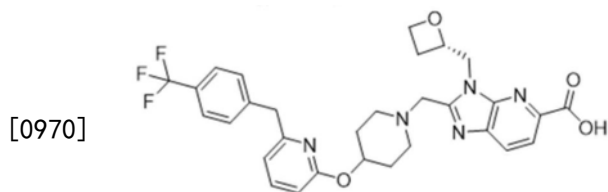


化合物126a

[0967] MS计算值:547.2;MS实测值:548.2(M+H)⁺。

[0968] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.98 (br. s, 1H), 8.15 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.61 (m, 1H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 6.77 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.57 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.10-5.21 (m, 1H), 4.81-4.91 (m, 2H), 4.71 (dd, $J=14.8, 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.46-4.52 (m, 1H), 4.36-4.41 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.96 (q, $J=13.6\text{Hz}$, 2H), 2.60-2.85 (m, 3H), 2.44-2.50 (m, 1H), 2.25-2.37 (m, 2H), 1.82-1.95 (m, 2H), 1.51-1.68 (m, 2H)。

[0969] 实施例42: 3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-2-({4-[(6-{4-(三氟甲基)苯基}吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基}甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物145a)



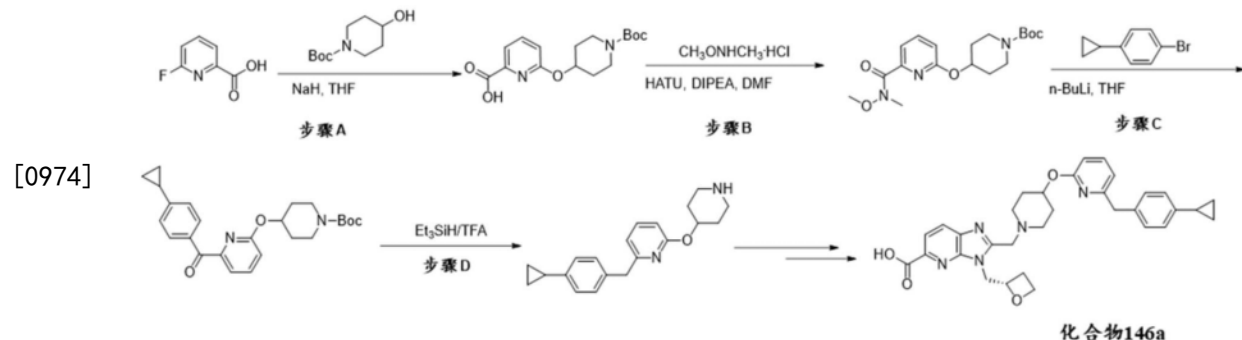
化合物145a

[0971] MS计算值:581.2;MS实测值:582.2[M+H]⁺。

[0972] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ8.06 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.50 (m, 3H), 7.45 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.79 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.55 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.32-

5.22 (m, 1H), 5.04-4.92 (m, 2H), 4.89-4.84 (m, 1H), 4.63-4.57 (m, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 4.08-4.05 (m, 3H), 3.93-3.90 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 3H), 2.60-2.47 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.78-1.64 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (377MHz, CD_3OD): δ -63.79。

[0973] 实施例43: 2- {[4-({6-[(4-环丙基苯基)甲基]吡啶-2-基}氧基)哌啶-1-基]甲基}-3- {[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物146a)



[0975] 步骤A: 6-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氧基)吡啶甲酸的合成

[0976] 在0℃下向4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(8.6g, 35.5mmol)在干THF(80mL)中的搅拌混合物中分批添加NaH(4.3g, 106.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。在室温下向上述反应混合物中分批添加6-氟吡啶甲酸(5.0g, 1.56mmol)。将最终反应混合物在80℃下搅拌18小时。在冷却后,将反应混合物用饱和 NH_4Cl (200mL)淬灭并且用乙酸乙酯(100mL)萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并且然后在真空中浓缩。将残余物通过反相色谱纯化,以得到呈黄色固体的6-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氧基)吡啶甲酸(3.6g, 产率: 31%)。

[0977] MS计算值: 322.2; MS实测值: 323.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 267.1 $[\text{M}-56+\text{H}]^+$ 。

[0978] 步骤B: 4-((6-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0979] 将6-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氧基)吡啶甲酸(3.58g, 11.1mmol)、DIPEA(7.76g, 44.4mmol)、 $\text{CH}_3\text{ONHCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (2.17g, 22.3mmol)、HATU(5.47g, 16.7mmol)在DMF(30mL)中的混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物用饱和 NaHCO_3 (150mL)稀释并且用乙酸乙酯(80mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过反相色谱纯化,以得到呈黄色油状物的4-((6-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.91g, 产率: 72%)。

[0980] MS计算值: 365.2; MS实测值: 366.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0981] 步骤C: 4-((6-(4-环丙基苯甲酰基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0982] 在-78℃下向1-溴-4-环丙基苯(386mg, 1.97mmol)在干THF(15mL)中的搅拌溶液中逐滴添加n-BuLi(1.4mL, 3.29mmol, 在正己烷中2.5N)。将反应混合物在-78℃下搅拌1小时。在-78℃下向上述反应混合物中逐滴添加4-((6-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(600mg, 1.64mmol)在干THF(5.0mL)中的溶液。将最终反应混合物在约2小时的时间段内缓慢温热至室温。将反应混合物用饱和 NH_4Cl (200mL)淬灭并且用乙酸乙酯(100mL)萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并且然后在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,以得到呈黄色油状物的4-((6-(4-环丙基苯甲酰基)吡啶-2-基)氧基)

哌啶-1-甲酸叔丁酯(210mg,产率:30%)。

[0983] MS计算值:422.2;MS实测值:423.6[M+H]⁺,367.5[M-56+H]⁺。

[0984] 步骤D:2-(4-环丙基苄基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶和2-(哌啶-4-基氧基)-6-(4-丙基苄基)吡啶的合成

[0985] 将4-((6-(4-环丙基苯甲酰基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(210mg,0.50mmol)在Et₃SiH(2.0mL)和TFA(2.0mL)中的混合物在80℃下在密封管中搅拌2小时。在冷却后,将反应混合物的pH用饱和NaHCO₃调节至9。然后将混合物用乙酸乙酯(30mL)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥并且在真空中浓缩,以得到呈无色油状物的2-(4-环丙基苄基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶和2-(哌啶-4-基氧基)-6-(4-丙基苄基)吡啶(2.20g,粗品)。直接用在下一步中。

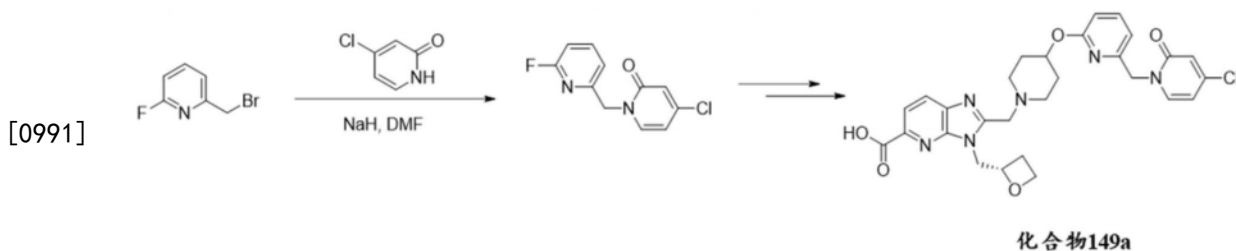
[0986] MS计算值:308.2;MS实测值:309.5[M+H]⁺。

[0987] 然后通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的2-{{4-((6-[(4-环丙基苄基)甲基]吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基}甲基}-3-[[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(48mg)。

[0988] MS计算值:553.3;MS实测值:554.7[M+H]⁺。

[0989] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ8.12-8.00(m,2H),7.52(t,J=8.0Hz,1H),7.13(d,J=8.0Hz,2H),6.98(d,J=8.4Hz,2H),6.73(d,J=7.2Hz,1H),6.54(d,J=8.0Hz,1H),5.33-5.29(m,1H),5.10-4.97(m,2H),4.98-4.88(m,1H),4.66-4.60(m,1H),4.48-4.40(m,1H),4.10(d,J=13.6Hz,1H),3.98(d,J=13.6Hz,1H),3.93(s,2H),2.87-2.75(m,3H),2.62-2.50(m,1H),2.50-2.40(m,2H),2.05-1.95(m,2H),1.90-1.81(m,1H),1.79-1.69(m,2H),0.93-0.84(m,2H),0.63-0.56(m,2H)。

[0990] 实施例44:2-{{4-((6-[(4-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-1-基)甲基]吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基}甲基}-3-[[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物149a)

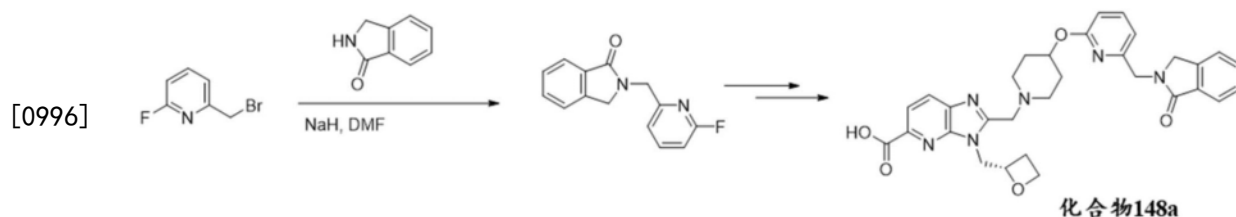


[0992] 将4-氯吡啶-2(1H)-酮(68mg,0.53mmol)在DMF(2mL)中的混合物冷却至0℃,并且添加NaH(32mg,0.79mmol)。在Ar下将混合物在0℃下搅拌20min。逐滴添加在DMF(0.5mL)中的2-(溴甲基)-6-氟吡啶(100mg,0.53mmol)。在Ar下将得到的混合物在室温下搅拌2小时,然后冷却至0℃,用NH₄Cl(水溶液)(8mL)淬灭,用乙酸乙酯(2x 15mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的4-氯-1-((6-氟吡啶-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(130mg)。MS计算值:238.0;MS实测值:239.1[M+H]⁺。

[0993] 然后通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的2-{{4-((6-[(4-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-1-基)甲基]吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基}甲基}-3-[[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸。MS计算值:564.2;MS实测值:565.2[M+H]⁺。

[0994] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.90-7.95 (m, 2H), 7.85 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.65 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.54 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.42 (dd, $J=7.2\text{Hz}$, 2.4Hz, 1H), 5.09-5.14 (m, 3H), 4.79-4.87 (m, 1H), 4.60-4.72 (m, 2H), 4.46-4.51 (m, 1H), 4.28-4.34 (m, 1H), 3.94 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.72-3.78 (m, 1H), 2.75-2.83 (m, 1H), 2.59-2.75 (m, 2H), 2.38-2.51 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 2H), 1.79-1.90 (m, 2H), 1.48-1.58 (m, 2H)。

[0995] 实施例45: 3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-2-{[4-({6-[(1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)甲基]吡啶-2-基}氧基)哌啶-1-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物148a)

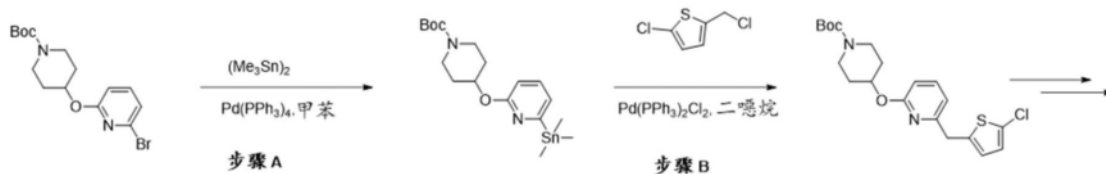


[0997] 将异吲哚啉-1-酮(140mg, 1.05mmol)在DMF(5mL)中的混合物冷却至0℃, 添加NaH(63mg, 1.57mmol)。在Ar下将混合物在0℃下搅拌20min。逐滴添加在DMF(0.5mL)中的2-(溴甲基)-6-氟吡啶(200mg, 1.05mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌1小时, 冷却至0℃, 用 NH_4Cl (水溶液)淬灭, 用乙酸乙酯(2x 20mL)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱纯化, 以得到呈无色油状物的2-((6-氟吡啶-2-基)甲基)异吲哚啉-1-酮(220mg, 产率: 48%)。MS计算值: 242.1; MS实测值: 243.0[M+H] $^+$ 。

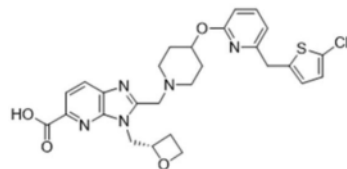
[0998] 然后通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-2-{[4-({6-[(1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)甲基]吡啶-2-基}氧基)哌啶-1-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸。MS计算值: 568.2; MS实测值: 569.2[M+H] $^+$ 。

[0999] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.98 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.65 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 7.47-7.52 (m, 1H), 6.86 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.63 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.08-5.14 (m, 1H), 4.59-4.81 (m, 5H), 4.55 (s, 2H), 4.46-4.51 (m, 1H), 4.29-4.34 (m, 1H), 3.85 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.71 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 2.51-2.65 (m, 3H), 2.43-2.49 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 2H), 1.71-1.82 (m, 2H), 1.42-1.54 (m, 2H)。

[1000] 实施例46: 2-{[4-({6-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]吡啶-2-基}氧基)哌啶-1-基]甲基}-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物147a)



[1001]



化合物147a

[1002] 步骤A: 4-((6-(三甲基甲锡烷基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1003] 将4-((6-溴吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg, 0.42mmol)、 $(\text{Me}_3\text{Sn})_2$ (206mg, 0.63mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (48mg, 0.042mmol) 在甲苯(4mL)中的混合物在110℃下在 N_2 下搅拌162小时。将反应混合物浓缩, 用KF水溶液稀释, 用DCM萃取。将合并的有机层浓缩, 通过在硅胶上的短柱柱色谱(PE/EA=10/1)过滤, 以得到呈棕色油状物的4-((6-(三甲基甲锡烷基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(193mg)。直接用在下一步中。

[1004] 步骤B: 4-((6-((5-氯噻吩-2-基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[1005] 将4-((6-(三甲基甲锡烷基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(193mg, 0.42mmol)和2-氯-5-(氯甲基)噻吩(70mg, 0.42mmol)以及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (15mg, 0.021mmol) 在二噁烷(3mL)中的混合物在90℃下在 N_2 下搅拌6小时。将反应混合物在真空中浓缩, 通过制备型TLC(PE/EA=6/1)纯化, 以得到呈黄色油状物的4-((6-((5-氯噻吩-2-基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg, 产率: 58%)。

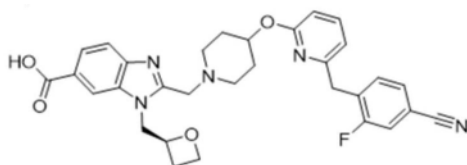
[1006] MS计算值: 408.1; MS实测值: 409.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1007] 然后通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的2-{[4-({6-[5-氯噻吩-2-基]甲基}吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基}甲基}-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(59mg)。MS计算值: 553.2; MS实测值: 554.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1008] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 8.11-8.04(m, 2H), 7.58-7.52(m, 1H), 6.82(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.76(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 6.71(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 6.60(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.33-5.26(m, 1H), 5.19-5.10(m, 1H), 5.07-4.97(m, 1H), 4.86-4.80(m, 1H), 4.66-4.58(m, 1H), 4.47-4.40(m, 1H), 4.19-4.05(m, 4H), 2.98-2.85(m, 2H), 2.82-2.70(m, 1H), 2.61-2.49(m, 3H), 2.13-2.05(m, 2H), 1.90-1.77(m, 2H)。

[1009] 实施例47: 2-{[4-({6-[4-氰基-2-氟苯基]甲基}吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基}甲基}-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-6-甲酸(化合物135a)

[1010]



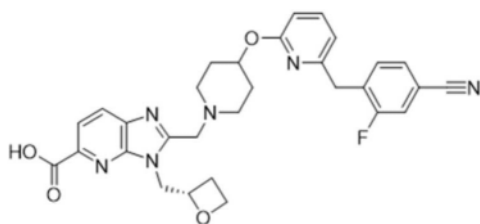
化合物135a

[1011] 使用4-(溴甲基)-3-氟苯甲腈作为起始材料,通过化合物147a的相似程序获得呈白色固体的2- {[4- ({6- [(4-氰基-2-氟苯基) 甲基] 吡啶-2-基} 氧基) 哌啶-1-基} 甲基} -1- {[(2S)-氧杂环丁烷-2-基} 甲基} -1H-1,3-苯并二唑-6-甲酸。MS计算值:555.2;MS实测值:556.1 [M+H]⁺。

[1012] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.16 (s, 1H), 7.93 (dd, J=8.8Hz, 1.6Hz, 1H), 7.58 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.55 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.53 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 6.81 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.28-5.20 (m, 1H), 4.75-4.68 (m, 2H), 4.68-4.60 (m, 2H), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.98 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.88 (d, J=13.6Hz, 1H), 2.81-2.72 (m, 3H), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 2H)。¹⁹F NMR (377MHz, CD₃OD): δ -116.32。

[1013] 实施例48:2- {[4- ({6- [(4-氰基-2-氟苯基) 甲基] 吡啶-2-基} 氧基) 哌啶-1-基} 甲基} -3- {[(2S)-氧杂环丁烷-2-基} 甲基} -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物136a)

[1014]

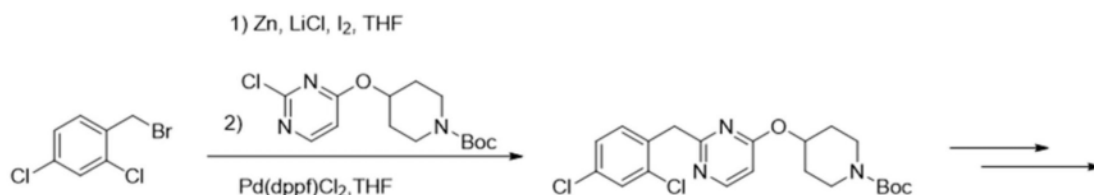


化合物136a

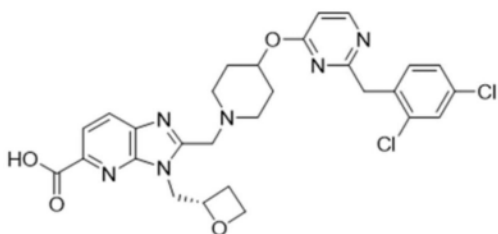
[1015] MS计算值:556.2;MS实测值:557.0 [M+H]⁺。

[1016] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.05 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.59-7.47 (m, 4H), 6.82 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.33-5.20 (m, 1H), 5.08-4.94 (m, 1H), 4.86-4.80 (m, 2H), 4.64-4.57 (m, 1H), 4.46-4.40 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 4.07 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.94 (d, J=13.6Hz, 1H), 2.85-2.70 (m, 3H), 2.59-2.48 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 2H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 2H)。¹⁹F NMR (377MHz, CD₃OD): δ -116.32。

[1017] 实施例49:2- {[4- ({2- [(2,4-二氯苯基) 甲基] 嘧啶-4-基} 氧基) 哌啶-1-基} 甲基} -3- {[(2S)-氧杂环丁烷-2-基} 甲基} -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物164a)



[1018]



化合物164a

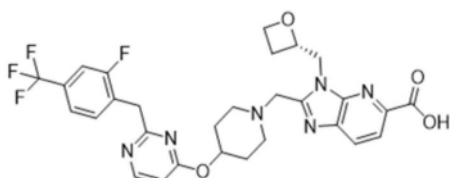
[1019] 在氮气(气球)气氛下将1-(溴甲基)-2,4-二氯苯(200mg, 0.83mmol)、LiCl(18mg, 0.42mmol)、I₂(11mg, 0.08mmol)和Zn(163mg, 2.5mmol)在干THF(18mL)中的混合物加热至50℃持续1小时。然后将4-((2-氯吡啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg, 0.32mmol)和Pd(dppf)Cl₂(15mg, 0.02mmol)添加至上述反应混合物中。在氮气下将反应混合物在70℃下搅拌3小时。将反应用水淬灭并且用乙酸乙酯萃取。将有机层合并,并且用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱纯化,以得到呈黄色油状物的4-((2-(2,4-二氯苄基)吡啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(112mg, 80%产率)。

[1020] MS计算值:437.1;MS实测值:438.2[M+H]⁺。

[1021] 然后通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的2-{{4-({2-[(2,4-二氯苄基)甲基]吡啶-4-基}氧基)哌啶-1-基}甲基}-3-{{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(37mg)。MS计算值:582.1;MS实测值:583.1[M+H]⁺。

[1022] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.40(d, J=8.8Hz, 1H), 8.02(d, J=8.0Hz, 1H), 7.93(d, J=8.4Hz, 1H), 7.58(d, J=2.0Hz, 1H), 7.44(d, J=8.4Hz, 1H), 7.41-7.37(m, 1H), 6.71(d, J=6.0Hz, 1H), 5.01-4.96(m, 1H), 4.86-4.80(m, 2H), 4.68-4.60(m, 1H), 4.44-4.37(m, 1H), 4.37-4.27(m, 1H), 4.25(s, 2H), 4.05-4.01(m, 1H), 3.78(d, J=13.2Hz, 1H), 3.30-3.28(m, 1H), 2.80-2.63(m, 2H), 2.37-2.20(m, 3H), 1.90-1.80(m, 2H), 1.67-1.50(m, 2H)。

[1023] 实施例50:2-({4-[(2-{{2-氟-4-(三氟甲基)苯基}甲基}吡啶-4-基)氧基]哌啶-1-基}甲基)-3-{{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物163a)



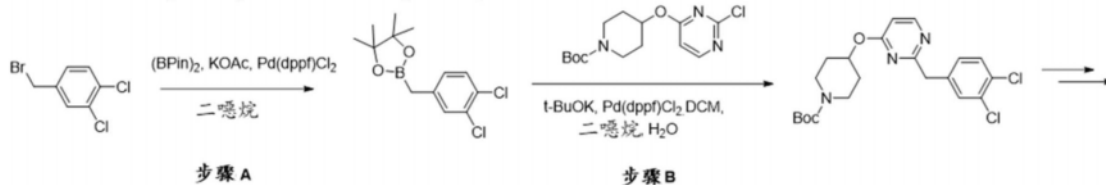
化合物163a

[1025] MS计算值:600.2;MS实测值:601.4[M+H]⁺。

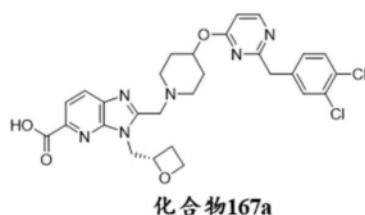
[1026] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.42(d, J=5.6Hz, 1H), 8.05(d, J=8.0Hz, 1H), 7.95(d, J=8.0Hz, 1H), 7.60-7.67(m, 2H), 7.56(d, J=8.0Hz, 1H), 6.74(d, J=6.0Hz, 1H), 5.10-

5.18 (m, 1H), 4.78-4.87 (m, 2H), 4.68 (dd, $J=14.4, 4.0$ Hz, 1H), 4.46-4.51 (m, 1H), 4.31-4.37 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.94 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 2.63-2.80 (m, 3H), 2.44-2.51 (m, 1H), 2.20-2.27 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 1.54-1.66 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (377MHz, DMSO- d_6): δ -60.92, -114.42。

[1027] 实施例51: 2- {[4-({2-[(3,4-二氯苄基)甲基]嘧啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]甲基}-3-[[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物167a)



[1028]



[1029] 步骤A: 2-(3,4-二氯苄基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷的合成

[1030] 将4-(溴甲基)-1,2-二氯苯(2.0g, 8.3mmol)、双(频哪醇合)二硼(2.7g, 12.5mmol)、Pd(dppf)Cl₂(291mg, 0.4mmol)、KOAc(1.6g, 16.6mmol)在二噁烷(40mL)中的混合物在85℃下搅拌3小时。在反应完成后,将混合物过滤,并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱纯化,以得到呈无色油状物的2-(3,4-二氯苄基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.1g, 产率:46%)。

[1031] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃): 7.27-7.30 (m, 2H), 7.01 (dd, $J=8.0$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 2H), 1.23 (s, 12H)。

[1032] 步骤B: 4-((2-(3,4-二氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[1033] 将4-((2-氯嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg, 0.96mmol)、2-(3,4-二氯苄基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(548mg, 1.92mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM(39mg, 0.048mmol)、t-BuOK(323mg, 2.88mmol)在二噁烷/H₂O(5mL/0.5mL)中的混合物在Ar下在90℃下搅拌3小时。将混合物用DCM(3x 20mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩,将残余物通过硅胶柱色谱纯化,以得到呈无色油状物的4-((2-(3,4-二氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(61mg, 产率:15%)。

[1034] MS计算值:437.1;MS实测值:438.1[M+H]⁺。

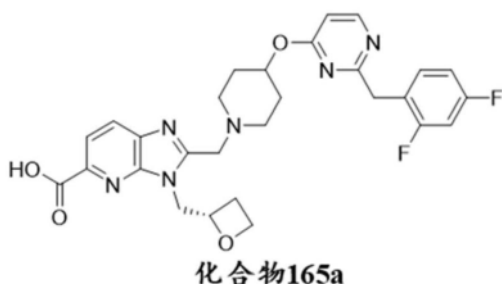
[1035] 通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的2- {[4-({2-[(3,4-二氯苄基)甲基]嘧啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]甲基}-3-[[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(9.2mg)。MS计算值:582.2;MS实测值:583.4[M+H]⁺。

[1036] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.42 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J=8.4$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.74 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.13-5.20 (m, 1H), 4.98-5.03 (m, 1H), 4.80-4.86 (m, 1H), 4.68-4.73 (m, 1H), 4.46-4.52 (m, 1H), 4.33-4.38 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.99 (d, $J=$

14.0Hz, 1H), 3.93 (d, J=13.6Hz, 1H), 2.65-2.82 (m, 3H), 2.47-2.53 (m, 1H), 2.33-2.41 (m, 2H), 1.90-1.97 (m, 2H), 1.63-1.71 (m, 2H)。

[1037] 实施例52:2- {[4-({2-[(2,4-二氟苯基)甲基]嘧啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]甲基}-3-[[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物165a)

[1038]

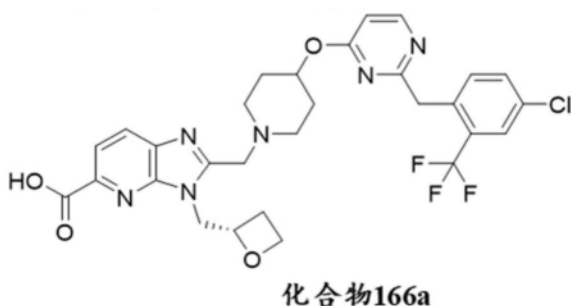


[1039] MS计算值:550.2;MS实测值:551.2[M+H]⁺。

[1040] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ8.35 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.16-8.09 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 1H), 6.96-6.87 (m, 2H), 6.67 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.32-5.25 (m, 1H), 5.04-4.95 (m, 2H), 4.86-4.83 (m, 1H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.14-4.02 (m, 2H), 2.91-2.73 (m, 3H), 2.56-2.40 (m, 3H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H)。 ¹⁹F NMR (400MHz, CD₃OD): δ-114.37, -114.39, -114.59, -114.61。

[1041] 实施例53:2- ({4-[(2-({[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]甲基}嘧啶-4-基)氧基]哌啶-1-基]甲基}-3-[[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物166a)

[1042]

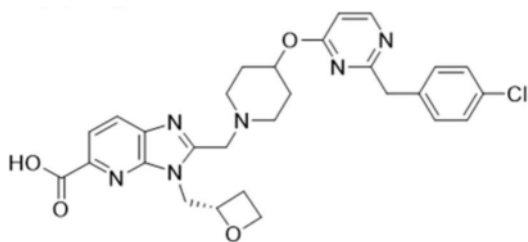


[1043] MS计算值:616.2;MS实测值:617.0[M+H]⁺。

[1044] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.41 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.91-7.97 (m, 2H), 7.71-7.78 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.72 (d, J=5.6Hz, 1H), 5.05-5.15 (m, 1H), 4.75-4.91 (m, 2H), 4.58-4.63 (m, 1H), 4.43-4.50 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 3H), 3.94 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.72 (d, J=13.2Hz, 1H), 2.70-2.80 (m, 1H), 2.55-2.70 (m, 2H), 2.45-2.53 (m, 1H), 2.15-2.26 (m, 2H), 1.76-1.88 (m, 2H), 1.49-1.61 (m, 2H)。 ¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆): δ-58.94。

[1045] 实施例54:2- {[4-({2-[(4-氯苯基)甲基]嘧啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]甲基}-3-[[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物152a)

[1046]



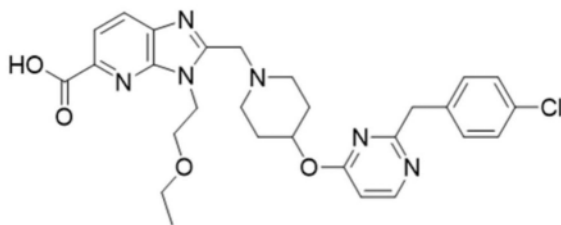
化合物152a

[1047] MS计算值:548.2;MS实测值:549.2 $[M+H]^+$ 。

[1048] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.33 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.03 (dd, $J=21.2\text{Hz}$, 8.4Hz, 2H), 7.31-7.26 (m, 4H), 6.66 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 5.31-5.26 (m, 1H), 5.15-5.05 (m, 1H), 5.00 (dd, $J=14.8\text{Hz}$, 6.8Hz, 1H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.61 (dd, $J=14.0\text{Hz}$, 7.6Hz, 1H), 4.44-4.39 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.07 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.95 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 2.86-2.70 (m, 3H), 2.59-2.48 (m, 1H), 2.43 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H)。

[1049] 实施例55:2-((4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物194)

[1050]



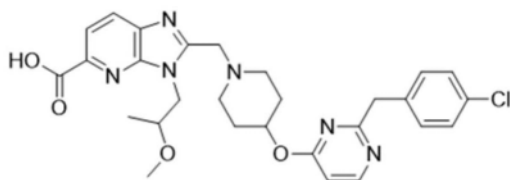
化合物194

[1051] MS计算值:550.2;MS实测值:551.3 $[M+H]^+$ 。

[1052] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.41 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.36 (m, 4H), 6.72 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.98-5.05 (m, 1H), 4.63 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.80 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.41-3.48 (m, 2H), 2.72-2.78 (m, 2H), 2.32-2.41 (m, 2H), 1.89-1.98 (m, 2H), 1.58-1.70 (m, 2H), 1.03 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[1053] 实施例56:2-((4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(2-甲氧基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物195)

[1054]

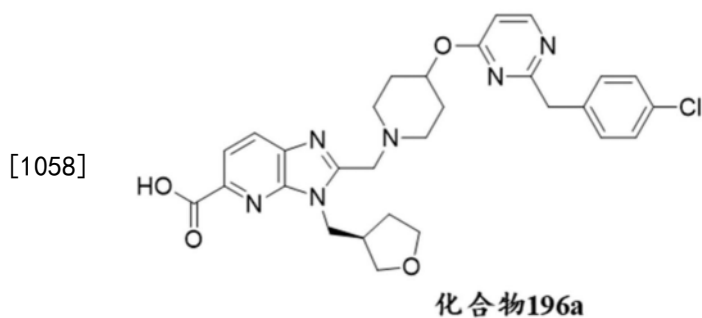


化合物195

[1055] MS计算值:550.2;MS实测值:551.3 $[M+H]^+$ 。

[1056] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.41 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.37 (m, 4H), 6.72 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.98-5.07 (m, 1H), 4.50-4.58 (m, 1H), 4.40-4.47 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.89-4.02 (m, 2H), 3.81 (d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.70-2.79 (m, 2H), 2.30-2.42 (m, 2H), 1.89-1.96 (m, 2H), 1.57-1.70 (m, 2H), 1.14 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H)。

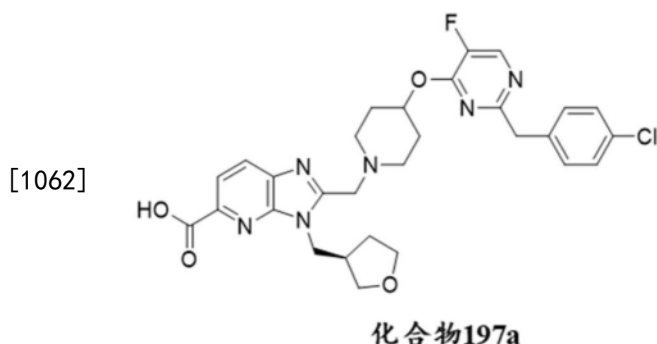
[1057] 实施例57: (R)-2-((4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-((四氢呋喃-3-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物196a)



[1059] MS计算值:562.21;MS实测值:563.2[M+H]⁺。

[1060] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.41 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.31-7.38 (m, 4H), 6.73 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.98-5.07 (m, 1H), 4.42 (d, J=7.6Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.85-3.92 (m, 3H), 3.60-3.70 (m, 3H), 3.07-3.16 (m, 1H), 2.74-2.81 (m, 2H), 2.34-2.42 (m, 2H), 1.84-1.97 (m, 3H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.58-1.68 (m, 2H)。

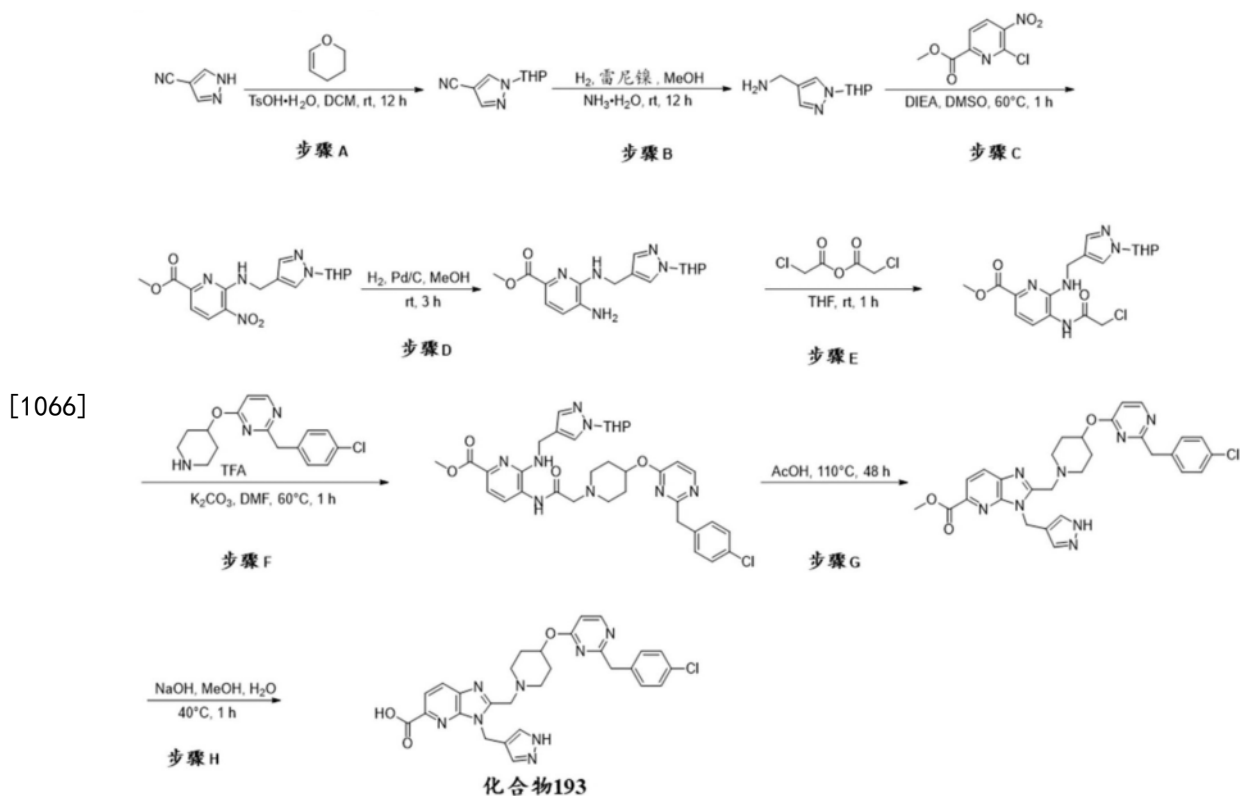
[1061] 实施例58: (R)-2-((4-((2-(4-氯苄基)-5-氟嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-((四氢呋喃-3-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物197a)



[1063] MS计算值:580.20;MS实测值:581.2[M+H]⁺。

[1064] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.51 (d, J=3.2Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 4H), 5.07-5.16 (m, 1H), 4.43 (d, J=7.6Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.86-3.94 (m, 3H), 3.62-3.70 (m, 3H), 3.07-3.17 (m, 1H), 2.75-2.82 (m, 2H), 2.38-2.44 (m, 2H), 1.85-2.01 (m, 3H), 1.62-1.80 (m, 3H)。¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆): δ-157.46。

[1065] 实施例59: 3-((1H-吡唑-4-基)甲基)-2-((4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物193)



[1067] 步骤A:1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈的合成

[1068] 在0℃下向1H-吡唑-4-甲腈(500mg,5.4mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加3,4-二氢-2H-吡喃(542mg,6.4mmol)和对甲苯磺酸一水合物(102mg,0.54mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌12小时。然后将澄清的反应溶液用碳酸钠水溶液洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物应用在硅胶柱上并且用PE:EtOAc=4:1洗脱,以得到呈白色固体的1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈(820mg,86%产率)。

[1069] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.75(s,1H),8.11(s,1H),5.50(dd,J=9.6Hz,2.4Hz,1H),3.90-3.95(m,1H),3.62-3.68(m,1H),1.88-2.09(m,3H),1.62-1.73(m,1H),1.52-1.57(m,2H)。

[1070] 步骤B:1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈的合成

[1071] 向1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈(600mg,3.4mmol)在MeOH(8mL)和氢氧化铵(2mL)中的混合物中添加雷尼镍(0.3mL)。在氢气(气球)气氛下将得到的混合物在室温下搅拌12小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤。将滤液在真空中浓缩,以得到呈无色油状物的1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲胺(510mg,83%产率)。

[1072] MS计算值:181.1;MS实测值:182.2[M+H]⁺。

[1073] 步骤C:5-硝基-6-(((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯的合成

[1074] 将1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲胺(302mg,1.7mmol)、6-氯-5-硝基吡啶甲酸甲酯(300mg,1.4mmol)和DIEA(358mg,2.8mmol)在DMSO(6mL)中的混合物加热至60℃持续1小时。将反应混合物用水淬灭,用DCM萃取。将有机层合并,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物应用在硅胶柱上并且用PE:EtOAc=2:1洗脱,以得到呈黄色固体的5-硝基-6-(((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯(300mg,

60%产率)。

[1075] MS计算值:361.1;MS实测值:362.2[M+H]⁺。

[1076] 步骤D:5-氨基-6-(((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯的合成

[1077] 向5-硝基-6-(((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯(300mg,0.83mmol)在MeOH(6mL)中的溶液中添加Pd/C(90mg,用水湿润10%)。在氢气(气球)气氛下将得到的混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤。将滤液在真空中浓缩,以得到呈白色固体的5-氨基-6-(((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯(260mg,94%产率)。

[1078] MS计算值:331.2;MS实测值:332.2[M+H]⁺。

[1079] 步骤E:5-(2-氯乙酰胺基)-6-(((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯的合成

[1080] 将5-氨基-6-(((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)吡啶甲酸(260mg,0.78mmol)和2-氯乙酸酐(161mg,0.94mmol)在THF(5mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。在真空中除去溶剂。将残余物应用在硅胶柱上并且用PE:EtOAc=1:2洗脱,以得到呈棕色固体的5-(2-氯乙酰胺基)-6-(((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯(230mg,72%产率)。

[1081] MS计算值:407.1;MS实测值:408.1[M+H]⁺。

[1082] 步骤F:5-(2-(4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺基)-6-(((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯的合成

[1083] 向2-(4-氯苄基)-4-(哌啶-4-基氧基)嘧啶(283mg,0.68mmol,TFA盐)在DMF(6mL)中的溶液中添加K₂CO₃(234mg,1.70mmol)。在几分钟后,添加5-(2-氯乙酰胺基)-6-(((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯(230mg,0.56mmol)。将得到的混合物加热至60℃持续1小时。将反应混合物用水淬灭,用乙酸乙酯萃取。将有机层合并,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物应用在硅胶柱上并且用EtOAc洗脱,以得到呈棕色固体的5-(2-(4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺基)-6-(((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯(250mg,75%产率)。

[1084] MS计算值:674.3;MS实测值:675.5[M+H]⁺。

[1085] 步骤G:3-((1H-吡唑-4-基)甲基)-2-((4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯的合成

[1086] 将5-(2-(4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺基)-6-(((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯(230mg,0.34mmol)在AcOH(4mL)中的混合物加热至110℃持续48小时。在真空中除去溶剂。将残余物用乙酸乙酯稀释并且用碳酸氢钠水溶液洗涤。将有机层合并,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物应用在硅胶柱上并且用DCM:MeOH=20:1洗脱,以得到呈白色固体的3-((1H-吡唑-4-基)甲基)-2-((4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(110mg,56%产率)。

[1087] MS计算值:572.2;MS实测值:573.2[M+H]⁺。

[1088] 步骤H:3-((1H-吡唑-4-基)甲基)-2-((4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-

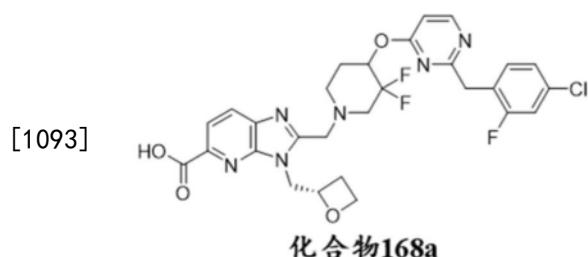
1-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸的合成

[1089] 向3-((1H-吡唑-4-基)甲基)-2-((4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(110mg, 0.19mmol)在MeOH(2mL)和水(0.5mL)中的溶液中添加NaOH(15.4mg, 0.38mmol)。将溶液在40℃下搅拌1小时。在真空中除去溶剂。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的3-((1H-吡唑-4-基)甲基)-2-((4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(36.7mg, 产率:34%)。

[1090] MS计算值:558.2;MS实测值:559.3[M+H]⁺。

[1091] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.50 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.33-7.40 (m, 4H), 6.81 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.24-5.36 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.42-3.69 (m, 4H), 2.19-2.30 (m, 2H), 1.97-2.16 (m, 2H)。

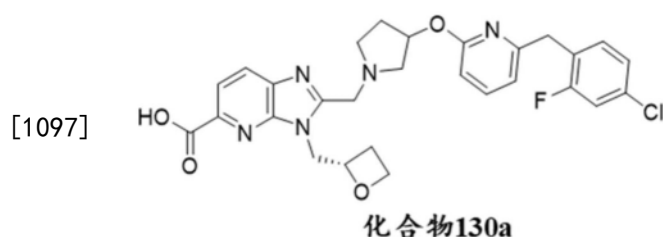
[1092] 实施例60:2-[[4-((2-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]嘧啶-4-基)氧基)-3,3-二氟哌啶-1-基]甲基]-3-[[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物168a)



[1094] MS计算值:602.2;MS实测值:603.4[M+H]⁺。

[1095] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.49 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.91-7.96 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.25 (dd, J=8.0Hz, 2.0Hz, 1H), 6.89 (d, J=5.6Hz, 1H), 5.29-5.39 (m, 1H), 5.05-5.15 (m, 1H), 4.78-4.86 (m, 1H), 4.55-4.65 (m, 1H), 4.45-4.51 (m, 1H), 4.29-4.36 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.08-4.14 (m, 1H), 3.91 (t, J=14.4Hz, 1H), 3.00-3.25 (m, 1H), 2.70-2.93 (m, 2H), 2.57-2.65 (m, 1H), 2.42-2.50 (m, 2H), 1.92-2.01 (m, 1H), 1.68-1.82 (m, 1H)。¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆): δ-108.50, -108.62, -109.17, -109.25, -114.01。

[1096] 实施例61:2-[[3-((6-[(4-氯-2-氟苄基)吡啶-2-基]氧基)吡咯烷-1-基)甲基]-3-[[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物130a)

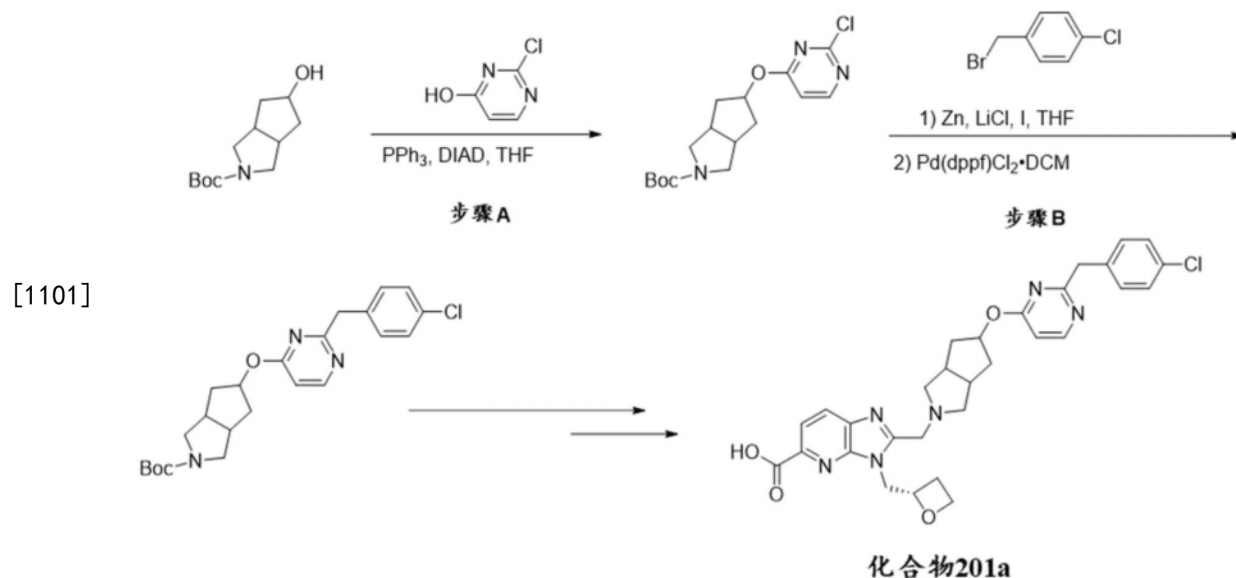


[1098] MS计算值:551.2;MS实测值:552.1[M+H]⁺。

[1099] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ8.16-8.08 (m, 2H), 7.55 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.24 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.81 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.59 (dd, J=8.4Hz, 2.0Hz, 1H), 5.36-5.23 (m, 2H), 4.95-4.77 (m, 2H), 4.58-4.50 (m, 1H), 4.37-4.15 (m, 3H), 3.98 (s, 2H),

3.18-2.65 (m, 4H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 1H)。¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆): δ-116.70。

[1100] 实施例62: 2-{{5-({2-[(4-氯苄基)甲基]嘧啶-4-基}氧基)-八氢间二氧杂环戊烯并[c]吡咯-2-基}甲基}-3-{{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物201a)}



[1102] 步骤A: 5-((2-氯嘧啶-4-基)氧基)六氢间二氧杂环戊烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯的合成

[1103] 在0℃下向5-羟基六氢间二氧杂环戊烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(500mg, 1.86mmol)和2-氯嘧啶-4-醇(250mg, 1.94mmol)在THF(15mL)中的溶液中添加PPh₃(600mg, 2.29mmol)和DIAD(426mg, 2.29mmol)。将反应在室温下搅拌3小时。在反应完成后,将反应用水(10mL)淬灭并且用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将有机层合并,并用盐水(10mL x 2)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱(EA/PE=1/3)纯化,以得到呈白色固体的5-((2-氯嘧啶-4-基)氧基)六氢间二氧杂环戊烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(400mg, 59.5%)。MS计算值: 339.1; MS实测值: 340.1 [M+H]⁺。

[1104] 步骤B: 5-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)六氢间二氧杂环戊烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯的合成

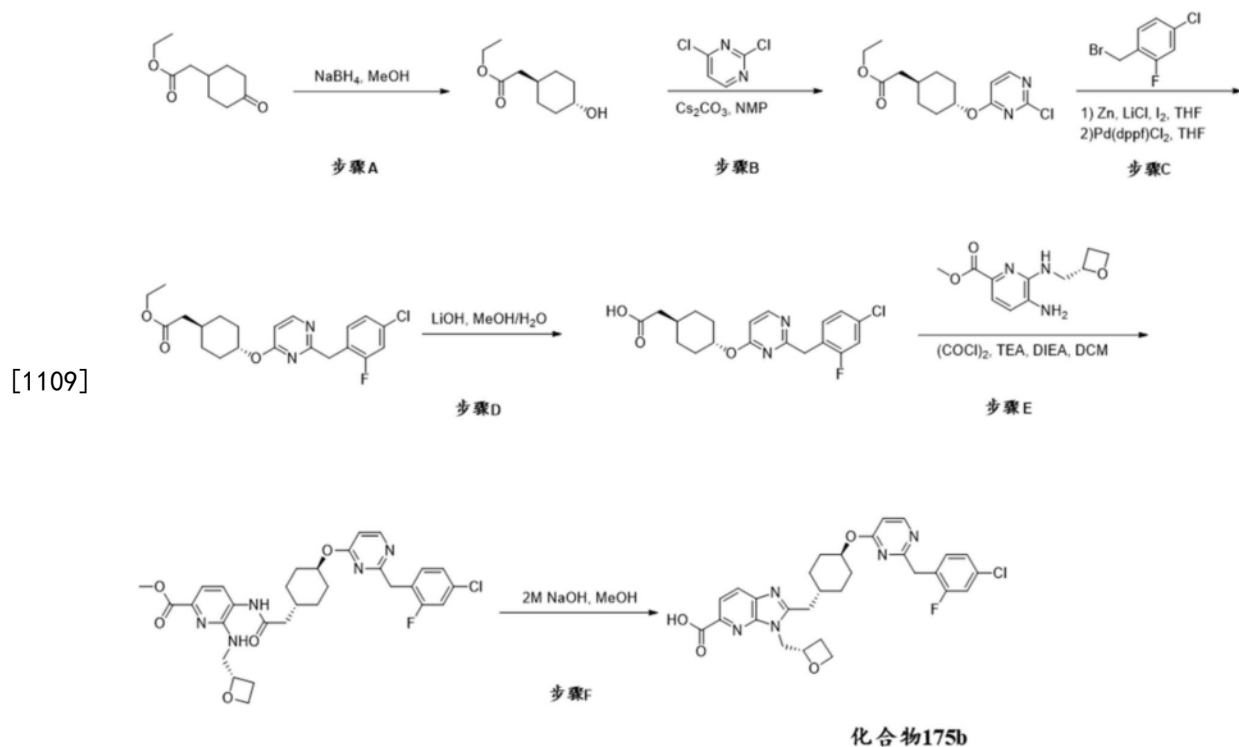
[1105] 将1-(溴甲基)-4-氯苯(530mg, 2.58mmol)、Zn(503mg, 7.74mmol)、LiCl(54mg, 1.29mmol)和碘(65mg, 0.256mmol)在干THF(30mL)中的混合物在50℃下搅拌1小时。然后将5-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)六氢间二氧杂环戊烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(350mg, 1.03mmol)和Pd(dppf)Cl₂(100mg, 0.1mmol)添加至混合物中。将得到的混合物在70℃下搅拌2小时。在反应完成后,将反应过滤。将滤液用水(10mL)淬灭并且用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将有机层合并,并用盐水(10mL x 2)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱(MeOH/DCM=1/20)纯化,以得到呈棕色油状物的5-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)六氢间二氧杂环戊烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(400mg, 79.1%)。MS计算值: 429.2; MS实测值: 430.1 [M+H]⁺。

[1106] 通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的2-{{5-({2-[(4-氯苄基)甲基]嘧啶-4-基}氧基)-八氢间二氧杂环戊烯并[c]吡咯-2-基}甲基}-3-{{[(2S)-氧杂环丁烷-2-

基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(117mg,30%产率)。MS计算值:574.2;MS实测值:575.2[M+H]⁺。

[1107] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.39 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 4H), 6.68 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.43-5.48 (m, 1H), 5.13-5.20 (m, 1H), 4.84-4.90 (m, 1H), 4.69-4.75 (m, 1H), 4.44-4.50 (m, 1H), 4.29-4.35 (m, 1H), 3.96-4.05 (m, 4H), 2.67-2.72 (m, 4H), 2.42-2.48 (m, 4H), 1.84-1.93 (m, 2H), 1.68-1.77 (m, 2H)。

[1108] 实施例63:3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-2-{[反式-4-((2-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]嘧啶-4-基)氧基)环己基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物175b)



[1110] 步骤A:2-(反式-4-羟基环己基)乙酸乙酯的合成

[1111] 在0℃下向2-(4-氧代环己基)乙酸乙酯(23.0g,125mmol)在MeOH(300mL)中的溶液中添加NaBH₄(14.3g,375mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌4小时。在反应完成后,将反应用水淬灭并且在减压下浓缩,以除去MeOH。将混合物用乙酸乙酯(200mL*2)萃取。将有机层合并,经Na₂SO₄干燥并且浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(PE/EA=5/1)纯化,以得到呈无色油状物的2-(反式-4-羟基环己基)乙酸乙酯(8.4g,34%产率)。

[1112] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ4.05 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.44-3.51 (m, 1H), 2.11 (d, J=6.8Hz, 2H), 1.88-2.10 (m, 3H), 1.65-1.74 (m, 3H), 1.17-1.27 (m, 5H), 0.93-1.03 (m, 2H)。

[1113] 步骤B:2-(反式-4-((2-氯嘧啶-4-基)氧基)环己基)乙酸乙酯的合成

[1114] 将2-(反式-4-羟基环己基)乙酸乙酯(5.0g,26.9mmol)、2,4-二氯嘧啶(4.8g,32.3mmol)、Cs₂CO₃(17.5g,53.8mmol)在NMP(70mL)中的混合物在70℃下搅拌16小时。将反应用乙酸乙酯(200mL)稀释并且用水(200mL*3)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并且浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(PE/EA=9/1)纯化,以得到呈无色油状物的2-(反式-4-((2-氯嘧啶-4-基)氧基)环己基)乙酸乙酯(2.5g,31%产率)。

[1115] MS计算值:298.1;MS实测值:299.0[M+H]⁺。

[1116] 步骤C:2-(反式-4-((2-(4-氯-2-氟苄基)嘧啶-4-基)氧基)环己基)乙酸乙酯的合成

[1117] 将1-(溴甲基)-4-氯-2-氟苯(935mg,4.2mmol)、LiCl(88mg,2.1mmol)、Zn(819mg,12.6mmol)、I₂(203mg,0.8mmol)在THF(15mL)中的混合物在50℃下在Ar下搅拌1小时。然后添加在THF(3mL)中的2-(反式-4-((2-氯嘧啶-4-基)氧基)环己基)乙酸乙酯(500mg,1.7mmol),随后添加Pd(dppf)Cl₂·DCM(164mg,0.2mmol)。然后在N₂气氛下将反应混合物在70℃下搅拌2小时。在反应完成后,将反应混合物过滤,并且将滤液浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱(PE:EA=5:1)纯化,以得到呈红色油状物的2-(反式-4-((2-(4-氯-2-氟苄基)嘧啶-4-基)氧基)环己基)乙酸乙酯(320mg,产率:46%)。

[1118] MS计算值:406.2;MS实测值:407.0[M+H]⁺。

[1119] 步骤D:2-(反式-4-((2-(4-氯-2-氟苄基)嘧啶-4-基)氧基)环己基)乙酸的合成

[1120] 向2-(反式-4-((2-(4-氯-2-氟苄基)嘧啶-4-基)氧基)环己基)乙酸乙酯(320mg,0.79mmol)在MeOH(6mL)/THF(3mL)/H₂O(3mL)中的溶液中添加LiOH(166mg,3.94mmol)。将反应在50℃下搅拌3小时。在反应完成后,将混合物用1N HCl酸化至pH=6并且用乙酸乙酯(50mL*3)萃取。将有机层合并,经Na₂SO₄干燥,并且浓缩,以得到呈棕色固体的2-(反式-4-((2-(4-氯-2-氟苄基)嘧啶-4-基)氧基)环己基)乙酸(280mg,94%产率)。

[1121] MS计算值:378.1;MS实测值:379.0[M+H]⁺。

[1122] 步骤E:5-(2-(反式-4-((2-(4-氯-2-氟苄基)嘧啶-4-基)氧基)环己基)乙酰胺基)-6-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯

[1123] 在室温下向2-(反式-4-((2-(4-氯-2-氟苄基)嘧啶-4-基)氧基)环己基)乙酸(200mg,0.53mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加(COCl)₂(202mg,1.6mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时,浓缩,以得到黄色固体。将黄色固体溶解在DCM(10mL)中,然后添加(S)-5-氨基-6-((氧杂环丁烷-2-基)甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯(126mg,0.53mmol)、DIEA(342mg,2.7mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时,用乙酸乙酯(50mL)稀释。将有机层用盐水(2x20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,以得到呈红色固体的5-(2-(反式-4-((2-(4-氯-2-氟苄基)嘧啶-4-基)氧基)环己基)乙酰胺基)-6-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯(120mg,产率:38%)。

[1124] MS计算值:597.2;MS实测值:598.0[M+H]⁺。

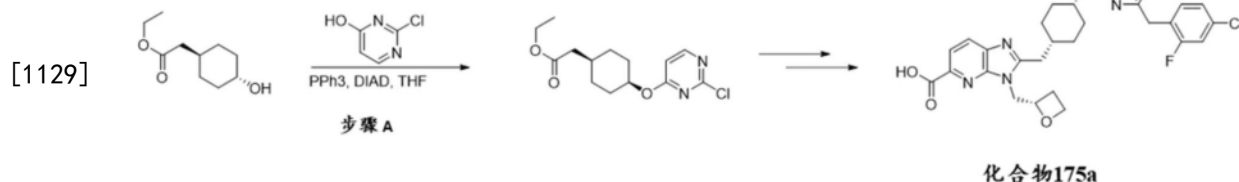
[1125] 步骤F:3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-2-{[反式-4-({2-[4-氯-2-氟苄基]甲基}嘧啶-4-基)氧基)环己基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸的合成

[1126] 将5-(2-(反式-4-((2-(4-氯-2-氟苄基)嘧啶-4-基)氧基)环己基)乙酰胺基)-6-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯(120mg,0.2mmol)、2M NaOH(1mL)在MeOH(4mL)中的混合物在50℃下搅拌2天。将反应混合物直接通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-2-{[反式-4-({2-[4-氯-2-氟苄基]甲基}嘧啶-4-基)氧基)环己基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(19.5mg,产率:15%)。MS计算值:565.2;MS实测值:566.3[M+H]⁺。

[1127] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.40(d,J=6.0Hz,1H),8.10(d,J=8.4Hz,1H),7.97(d,J=8.0Hz,1H),7.38-7.44(m,2H),7.24-7.27(m,1H),6.71(d,J=6.0Hz,1H),5.05-5.15(m,1H),4.75-4.85(m,1H),4.60-4.70(m,1H),4.44-4.59(m,2H),4.28-4.36(m,1H),4.15

(s, 2H), 2.90-3.05 (m, 2H), 2.61-2.74 (m, 1H), 2.45-2.51 (m, 1H), 1.90-2.10 (m, 3H), 1.81-1.90 (m, 2H), 1.30-1.41 (m, 2H), 1.10-1.25 (m, 2H)。¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆): δ-114.08。

[1128] 实施例64:3- {[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-2- {[顺式-4- ({2- [(4-氯-2-氟苯基)甲基]嘧啶-4-基}氧基)环己基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物175a)



[1130] 步骤A:2-(顺式-4- ((2-氯嘧啶-4-基)氧基)环己基)乙酸乙酯的合成

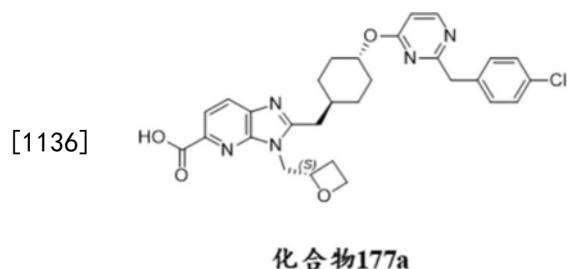
[1131] 将2-(反式-4-羟基环己基)乙酸乙酯(400mg, 2.2mmol)、2-氯嘧啶-4-醇(337mg, 2.6mmol)、PPh₃(865mg, 3.3mmol)、DIAD(667mg, 3.3mmol)在THF(10mL)中的混合物在N₂下在室温下搅拌过夜。将反应用乙酸乙酯(50mL)稀释并且用水(30mL)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并且浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(PE/EA=20/1)纯化,以得到呈无色油状物的2-(顺式-4- ((2-氯嘧啶-4-基)氧基)环己基)乙酸乙酯(320mg, 49%产率)。

[1132] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.27 (d, J=5.6Hz, 1H), 6.64 (d, J=5.6Hz, 1H), 5.39-5.40 (m, 1H), 4.14 (q, J=6.8Hz, 2H), 2.26 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.00-2.05 (m, 2H), 1.90-1.96 (m, 1H), 1.61-1.71 (m, 4H), 1.30-1.36 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1133] 通过化合物175b的相似程序获得呈白色固体的3- {[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-2- {[顺式-4- ({2- [(4-氯-2-氟苯基)甲基]嘧啶-4-基}氧基)环己基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(5.4mg)。MS计算值:565.2;MS实测值:566.2[M+H]⁺。

[1134] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.40 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.24 (dd, J=8.0Hz, 1.6Hz, 1H), 6.74 (d, J=5.6Hz, 1H), 5.05-5.17 (m, 2H), 4.41-4.66 (m, 3H), 4.22-4.30 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.91-3.04 (m, 2H), 2.61-2.71 (m, 1H), 2.35-2.49 (m, 1H), 2.15-2.28 (m, 1H), 1.82-1.91 (m, 2H), 1.55-1.66 (m, 4H), 1.38-1.50 (m, 2H)。¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆): δ-114.04。

[1135] 实施例65:3- {[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-2- {[反式-4- ({2- [(4-氯苯基)甲基]嘧啶-4-基}氧基)环己基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物177a)

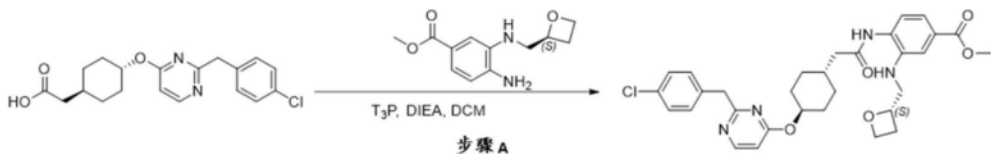


[1137] MS计算值:547.2;MS实测值:548.0[M+H]⁺。

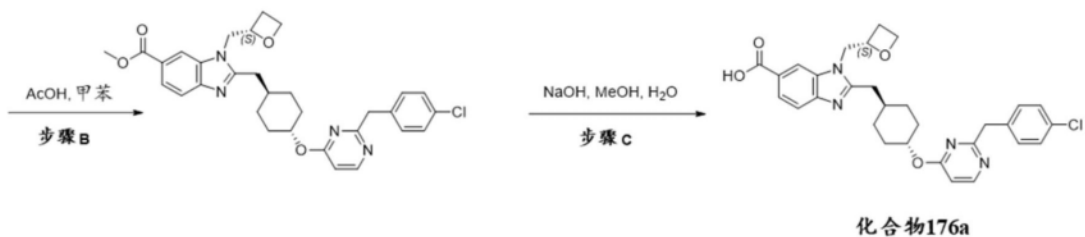
[1138] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.43 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 4H), 6.74 (d, J=5.6Hz, 1H), 5.07-5.16 (m, 1H), 4.89-4.99 (m, 1H), 4.65-4.72 (m, 1H), 4.46-4.59 (m, 2H), 4.31-4.37 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.95-3.07 (m, 2H), 2.67-2.77 (m, 1H), 2.41-2.51 (m, 1H), 1.97-2.12 (m, 3H), 1.84-1.91 (m, 2H), 1.32-

1.46 (m, 2H), 1.20-1.31 (m, 2H)。

[1139] 实施例66: 1- {[(2S)-氧杂环丁烷-2-基] 甲基} -2- {[反式-4- ({2-[(4-氯苄基) 甲基] 嘧啶-4-基} 氧基) 环己基] 甲基} -1H-1,3-苯并二唑-6-甲酸 (化合物176a)



[1140]



[1141] 步骤A: 4- (2- (反式-4- ((2- (4-氯苄基) 嘧啶-4-基) 氧基) 环己基) 乙酰胺基) -3- (((S)-氧杂环丁烷-2-基) 甲基) 氨基) 苯甲酸甲酯的合成

[1142] 在室温下向2- (反式-4- ((2- (4-氯苄基) 嘧啶-4-基) 氧基) 环己基) 乙酸 (68mg, 0.27mmol)、DIEA (104mg, 0.81mmol) 和 (S)-4-氨基-3- ((氧杂环丁烷-2-基) 甲基) 氨基) 苯甲酸甲酯 (100mg, 0.27mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液中添加T₃P (172mg, 0.54mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物用H₂O淬灭, 用乙酸乙酯 (20mL) 稀释。将有机层用盐水 (2x20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化, 以得到呈棕色油状物的4- (2- (反式-4- ((2- (4-氯苄基) 嘧啶-4-基) 氧基) 环己基) 乙酰胺基) -3- (((S)-氧杂环丁烷-2-基) 甲基) 氨基) 苯甲酸甲酯 (100mg, 产率: 64%)。

[1143] MS计算值: 578.2; MS实测值: 579.2 [M+H]⁺。

[1144] 步骤B: 2- ((反式-4- ((2- (4-氯苄基) 嘧啶-4-基) 氧基) 环己基) 甲基) -1- (((S)-氧杂环丁烷-2-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成

[1145] 在室温下向4- (2- (反式-4- ((2- (4-氯苄基) 嘧啶-4-基) 氧基) 环己基) 乙酰胺基) -3- (((S)-氧杂环丁烷-2-基) 甲基) 氨基) 苯甲酸甲酯 (100mg, 0.17mmol) 在甲苯 (5mL) 中的溶液中添加AcOH (0.1mL), 将混合物在110℃下搅拌3小时。将混合物在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化, 以得到呈棕色固体的2- ((反式-4- ((2- (4-氯苄基) 嘧啶-4-基) 氧基) 环己基) 甲基) -1- (((S)-氧杂环丁烷-2-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (90mg, 产率: 93%)。

[1146] MS计算值: 560.2; MS实测值: 561.3 [M+H]⁺

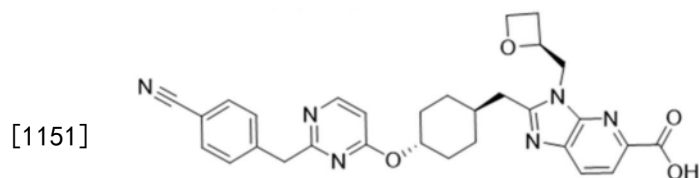
[1147] 步骤C: 1- {[(2S)-氧杂环丁烷-2-基] 甲基} -2- {[反式-4- ({2-[(4-氯苄基) 甲基] 嘧啶-4-基} 氧基) 环己基] 甲基} -1H-1,3-苯并二唑-6-甲酸的合成

[1148] 将2- ((反式-4- ((2- (4-氯苄基) 嘧啶-4-基) 氧基) 环己基) 甲基) -1- (((S)-氧杂环丁烷-2-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (90mg, 0.16mmol)、NaOH (20mg, 溶解在0.5mL H₂O中) 在MeOH (1mL) 中的混合物在50℃下搅拌3小时。将反应混合物直接通过制备型HPLC纯化, 以得到呈白色固体的1- {[(2S)-氧杂环丁烷-2-基] 甲基} -2- {[反式-4- ({2-[(4-氯苄基) 甲基] 嘧啶-4-基} 氧基) 环己基] 甲基} -1H-1,3-苯并二唑-6-甲酸 (17.0mg, 产率:

19.4%)。MS计算值:546.2;MS实测值:547.3[M+H]⁺。

[1149] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.39-8.44 (m, 2H), 7.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.30-7.38 (m, 4H), 6.71 (d, J=5.6Hz, 1H), 5.03-5.10 (m, 1H), 4.88-4.96 (m, 1H), 4.78-4.86 (m, 1H), 4.64-4.71 (m, 1H), 4.46-4.52 (m, 1H), 4.35-4.42 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.04-3.10 (m, 2H), 2.70-2.80 (m, 1H), 2.39-2.53 (m, 1H), 1.94-2.04 (m, 3H), 1.78-1.85 (m, 2H), 1.20-1.42 (m, 4H)。

[1150] 实施例67:3- {[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-2- {[反式-4-((2-[(4-氰基苯基)甲基]嘧啶-4-基)氧基)环己基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物182a)

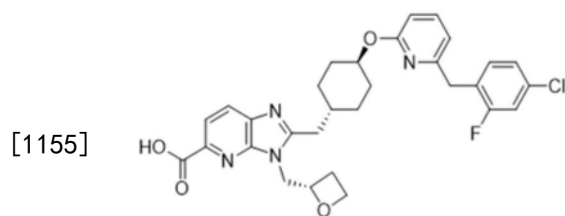


化合物182a

[1152] MS计算值:538.23;MS实测值:539.1[M+H]⁺。

[1153] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.40 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.75-7.79 (m, 2H), 7.52 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.71 (d, J=5.6Hz, 1H), 5.08-5.14 (m, 1H), 4.87-4.97 (m, 1H), 4.60-4.68 (m, 1H), 4.45-4.56 (m, 2H), 4.30-4.36 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.90-3.04 (m, 2H), 2.65-2.72 (m, 1H), 2.40-2.51 (m, 1H), 1.90-2.12 (m, 3H), 1.83-1.92 (m, 2H), 1.34-1.43 (m, 2H), 1.14-1.29 (m, 2H)。

[1154] 实施例68:3- {[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-2- {[反式-4-((6-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]吡啶-2-基)氧基)环己基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物174b)



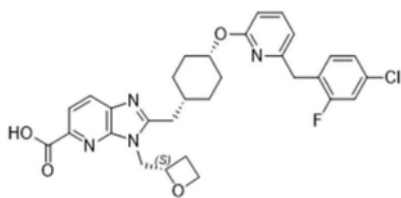
化合物174b

[1156] MS计算值:564.19;MS实测值:565.2[M+H]⁺。

[1157] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 12.93 (brs, 1H), 8.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.23 (dd, J=8.4Hz, 2.0Hz, 1H), 6.80 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.54 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.08-5.15 (m, 1H), 4.60-4.80 (m, 2H), 4.42-4.60 (m, 2H), 4.31-4.40 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.90-3.04 (m, 2H), 2.64-2.75 (m, 1H), 2.40-2.47 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 2H), 1.79-1.87 (m, 2H), 1.10-1.35 (m, 4H)。¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆): δ -114.58, -114.60。

[1158] 实施例69:3- {[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-2- {[顺式-4-((6-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]吡啶-2-基)氧基)环己基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物174a)

[1159]

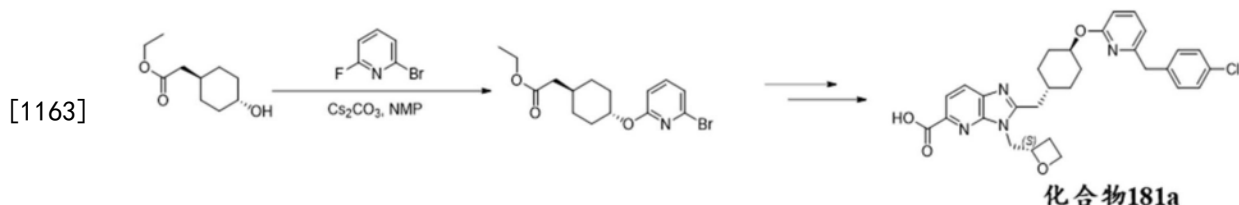


化合物174a

[1160] MS计算值:564.2;MS实测值:565.3[M+H]⁺。

[1161] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.06 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.60 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.23 (dd, J=8.4Hz, 2.0Hz, 1H), 6.78 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.61 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.05-5.14 (m, 2H), 4.59-4.65 (m, 1H), 4.40-4.54 (m, 2H), 4.25-4.31 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.91-3.04 (m, 2H), 2.62-2.71 (m, 1H), 2.38-2.51 (m, 1H), 2.15-2.30 (m, 1H), 1.80-1.89 (m, 2H), 1.40-1.64 (m, 6H)。¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆): δ-114.56。

[1162] 实施例70:3- {[(2S)-氧杂环丁烷-2-基] 甲基}-2- {[反式-4-((6-[(4-氯苯基)甲基]吡啶-2-基)氧基)环己基] 甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物181a)



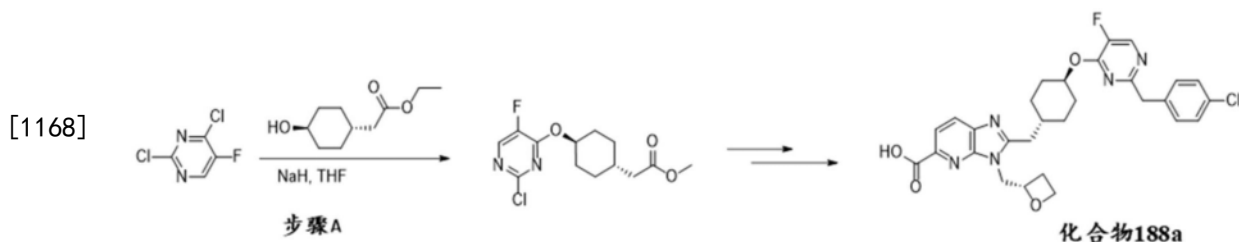
化合物181a

[1164] 在氮气气氛下将2-(反式-4-羟基环己基)乙酸乙酯(1.2g, 6.4mmol)、2-溴-6-氟吡啶(1.1g, 6.4mmol)和Cs₂CO₃(6.3g, 19.3mmol)在NMP(20mL)中的混合物加热至80℃持续3天。将反应混合物用水淬灭,用乙酸乙酯萃取。将有机层合并,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物应用在硅胶柱上并且用PE:EA=10:1洗脱,以得到呈无色油状物的2-(反式-4-((6-溴吡啶-2-基)氧基)环己基)乙酸乙酯(1.2g, 54.5%产率)。MS计算值:341.1;MS实测值:344.2[M+H]⁺。

[1165] 通过化合物175b的相似程序获得呈白色固体的3- {[(2S)-氧杂环丁烷-2-基] 甲基}-2- {[反式-4-((6-[(4-氯苯基)甲基]吡啶-2-基)氧基)环己基] 甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(63.0mg)。MS计算值:546.2;MS实测值:547.3[M+H]⁺

[1166] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 12.94 (brs, 1H), 8.14 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 4H), 6.81 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.09-5.16 (m, 1H), 4.84-4.91 (m, 1H), 4.65-4.73 (m, 1H), 4.44-4.60 (m, 2H), 4.32-4.39 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.93-3.06 (m, 2H), 2.66-2.76 (m, 1H), 2.40-2.51 (m, 1H), 1.98-2.12 (m, 3H), 1.82-1.90 (m, 2H), 1.20-1.40 (m, 4H)。

[1167] 实施例71:3- {[(2S)-氧杂环丁烷-2-基] 甲基}-2- {[反式-4-((2-[(4-氯苯基)甲基]-5-氟吡啶-4-基)氧基)环己基] 甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物188a)



化合物188a

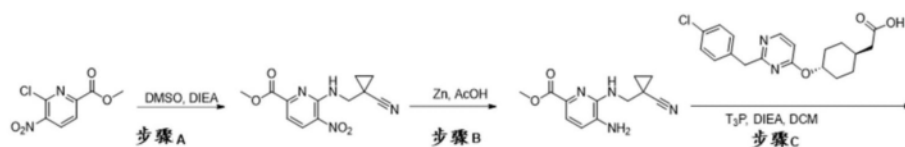
[1169] 步骤A: 2-(反式-4-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氧基)环己基)乙酸乙酯的合成

[1170] 在0℃下向2,4-二氯-5-氟嘧啶(500mg, 2.7mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加NaH(129mg, 3.2mmol)。将反应混合物在30℃下搅拌30min。添加THF中的2-(反式-4-羟基环己基)乙酸乙酯并且将混合物在50℃下搅拌2小时。在反应完成后,将反应混合物用NH₄Cl(水溶液)淬灭并且用乙酸乙酯(20mL*2)萃取。将有机层合并,经Na₂SO₄干燥并且浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(PE/EA=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的2-(反式-4-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氧基)环己基)乙酸乙酯(520mg, 61%产率)。MS计算值:316.1;MS实测值:358.0[M+H+41]⁺。

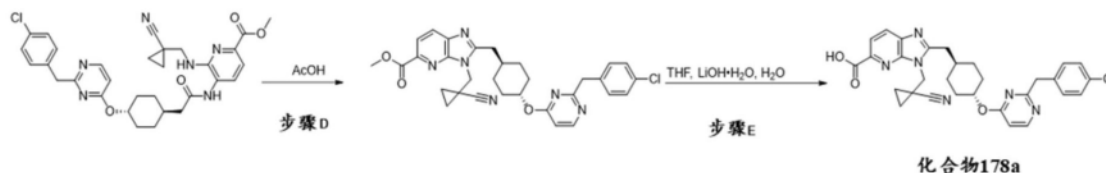
[1171] 通过化合物175b的相似程序获得呈白色固体的3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-2-{[反式-4-((2-[(4-氯苯基)甲基]-5-氟嘧啶-4-基)氧基)环己基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(71.7mg)。MS计算值:565.2;MS实测值:566.2[M+H]⁺。

[1172] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.49(d, J=3.6Hz, 1H), 8.10(d, J=8.0Hz, 1H), 7.97(d, J=8.0Hz, 1H), 7.30-7.36(m, 4H), 5.07-5.15(m, 1H), 4.97-5.04(m, 1H), 4.62-4.70(m, 1H), 4.51-4.58(m, 1H), 4.45-4.51(m, 1H), 4.30-4.36(m, 1H), 4.09(s, 2H), 2.93-3.06(m, 2H), 2.66-2.74(m, 1H), 2.40-2.51(m, 1H), 2.00-2.12(m, 3H), 1.85-1.92(m, 2H), 1.40-1.51(m, 2H), 1.21-1.31(m, 2H)。¹⁹F NMR(377MHz, DMSO-d₆): δ-157.54。

[1173] 实施例72: 3-[(1-氰基环丙基)甲基]-2-{[反式-4-((2-[(4-氯苯基)甲基]嘧啶-4-基)氧基)环己基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物178a)



[1174]



[1175] 步骤A: 6-(((1-氰基环丙基)甲基)氨基)-5-硝基吡啶甲酸甲酯的合成

[1176] 在室温下向6-氯-5-硝基吡啶甲酸甲酯(880mg, 5.3mmol)和1-(氨基甲基)环丙烷-1-甲腈(500mg, 5.8mmol)在DMSO(60mL)中的溶液中添加DIEA(2.1g, 15.9mmol)。将反应在70℃下搅拌5小时。在反应完成后,将反应混合物用水(50mL)淬灭并且用乙酸乙酯(200mL x 3)萃取。将有机层合并,并且用盐水(100mL x 2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱(PE:EA=3:1)纯化,以得到呈橙色固体的6-(((1-氰基环丙基)甲基)氨基)-5-硝基吡啶甲酸甲酯(800mg, 57%)。

[1177] 步骤B: 5-氨基-6-(((1-氰基环丙基)甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯的合成

[1178] 在室温下向6-(((1-氰基环丙基)甲基)氨基)-5-硝基吡啶甲酸甲酯(800mg, 2.7mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中添加Zn(1.8g, 27.5mmol)和AcOH(1.6g, 27mmol)。将反应在室温下搅拌3小时。在反应完成后,将反应混合物过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱(PE:EA=1:1)纯化,以得到呈棕色固体的5-氨基-6-(((1-氰基环丙基)甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯(500mg, 71%产率)。

[1179] MS计算值:246.1;MS实测值:247.0[M+H]⁺

[1180] 步骤C:5-(2-(反式-4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)环己基)乙酰胺基)-6-((1-氰基环丙基)甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯的合成

[1181] 向2-(反式-4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)环己基)乙酸(300mg,0.83mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加5-氨基-6-((1-氰基环丙基)甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯(205mg,0.833mmol)、DIEA(215mg,1.67mmol)和T₃P(1.06g,1.67mmol,50%wt乙酸乙酯)。将得到的混合物在室温下搅拌2小时。将反应用水淬灭,用DCM萃取。将有机层合并,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物应用在硅胶柱上并且用PE:EA=2:1洗脱,以得到呈白色固体的5-(2-(反式-4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)环己基)乙酰胺基)-6-((1-氰基环丙基)甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯(230mg,47%产率)。

[1182] MS计算值:588.2;MS实测值:589.4[M+H]⁺。

[1183] 步骤D:2-((反式-4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)环己基)甲基)-3-((1-氰基环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯的合成

[1184] 将5-(2-(反式-4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)环己基)乙酰胺基)-6-((1-氰基环丙基)甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯(230mg,0.39mmol)溶解在AcOH(3mL)中,然后将混合物加热至110℃持续3小时。在真空中除去溶剂。将残余物用碳酸氢钠水溶液稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层合并,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物应用在硅胶柱上并且用PE:EA=1:1洗脱,以得到2-((反式-4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)环己基)甲基)-3-((1-氰基环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(160mg,72%产率)。

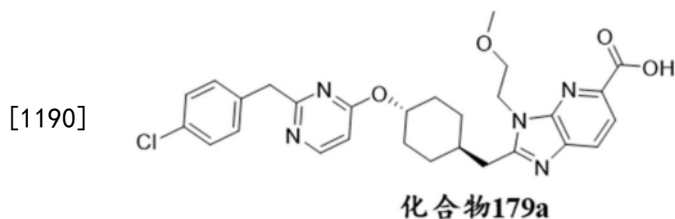
[1185] MS计算值:570.2;MS实测值:571.3[M+H]⁺。

[1186] 步骤E:3-[(1-氰基环丙基)甲基]-2-{[反式-4-({2-[(4-氯苄基)甲基]嘧啶-4-基}氧基)环己基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸的合成

[1187] 向2-((反式-4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)环己基)甲基)-3-((1-氰基环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(160mg,0.28mmol)在THF(2mL)中的溶液中添加H₂O(0.5mL)和LiOH·H₂O(23.5mg,0.561mmol)。将溶液在室温下搅拌3小时。在真空中除去溶剂。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的3-[(1-氰基环丙基)甲基]-2-{[反式-4-({2-[(4-氯苄基)甲基]嘧啶-4-基}氧基)环己基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(44.5mg,产率:28%)。MS计算值:556.2;MS实测值:557.3[M+H]⁺。

[1188] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):8.43(d,J=6.0Hz,1H),8.15(d,J=8.4Hz,1H),8.01(d,J=8.4Hz,1H),7.32-7.39(m,4H),6.75(d,J=6.0Hz,1H),4.91-4.99(m,1H),4.55(s,2H),4.11(s,2H),3.06(d,J=6.8Hz,2H),2.00-2.16(m,3H),1.88-1.93(m,2H),1.64-1.70(m,2H),1.22-1.47(m,6H)。

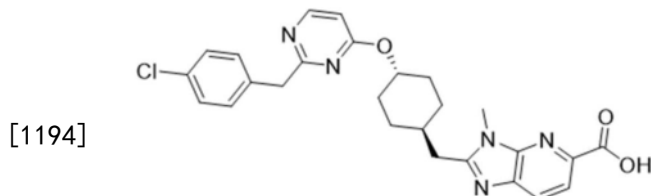
[1189] 实施例73:3-(2-甲氧基乙基)-2-{[反式-4-({2-[(4-氯苄基)甲基]嘧啶-4-基}氧基)环己基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物179a)



[1191] MS计算值:535.2;MS实测值:536.2[M+H]⁺。

[1192] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.39(d, J=5.6Hz, 1H), 7.85-7.90(m, 2H), 7.30-7.35(m, 4H), 6.69(d, J=6.0Hz, 1H), 4.89-4.98(m, 1H), 4.48(t, J=5.2Hz, 2H), 4.08(s, 2H), 3.67(t, J=5.2Hz, 2H), 3.20(s, 3H), 2.85(d, J=6.8Hz, 2H), 1.97-2.05(m, 3H), 1.83-1.90(m, 2H), 1.34-1.43(m, 2H), 1.18-1.30(m, 2H)。

[1193] 实施例74:3-甲基-2-{[反式-4-(2-[(4-氯苄基)甲基]嘧啶-4-基)氧基]环己基}甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物180a)

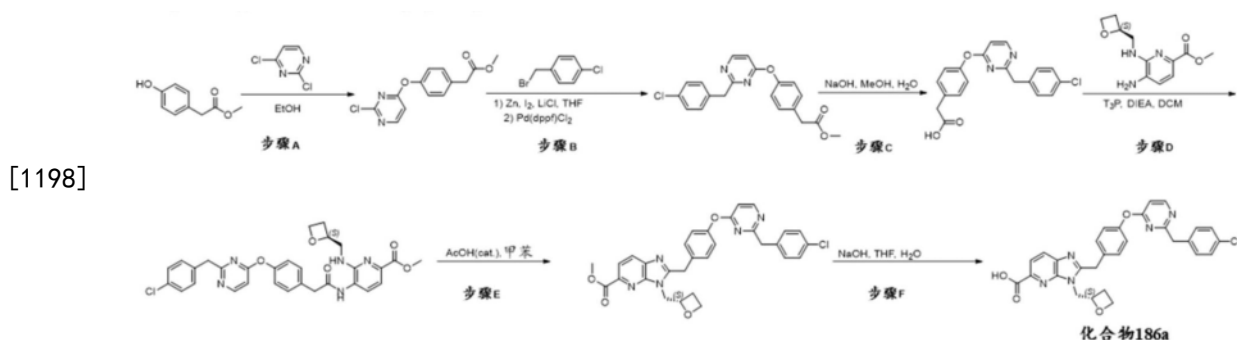


化合物180a

[1195] MS计算值:491.2;MS实测值:492.2[M+H]⁺。

[1196] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.39(d, J=6.0Hz, 1H), 8.07(d, J=8.4Hz, 1H), 7.96(d, J=8.4Hz, 1H), 7.30-7.38(m, 4H), 6.69(d, J=6.0Hz, 1H), 4.87-4.98(m, 1H), 4.08(s, 2H), 3.84(s, 3H), 2.90(d, J=6.8Hz, 2H), 1.95-2.05(m, 3H), 1.80-1.89(m, 2H), 1.30-1.44(m, 2H), 1.21-1.31(m, 2H)。

[1197] 实施例75:2-{[4-((2-[(4-氯苄基)甲基]嘧啶-4-基)氧基)苄基]甲基}-3-[[2-(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物186a)



[1199] 步骤A:2-(4-((2-氯嘧啶-4-基)氧基)苄基)乙酸甲酯的合成

[1200] 向2-(4-羟基苄基)乙酸甲酯(1.0g,6.0mmol)在EtOH(15mL)中的溶液中添加2,4-二氯嘧啶(898mg,6.024mmol)和三乙胺(1.2g,12.0mmol)。将得到的混合物在80℃下搅拌12小时。在真空中除去溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱(PE/EA=4/1)纯化,以得到呈黄色固体的2-(4-((2-氯嘧啶-4-基)氧基)苄基)乙酸甲酯(1.0g,59%产率)。

[1201] MS计算值:278.0;MS实测值:279.0[M+H]⁺。

[1202] 步骤B:2-(4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)苄基)乙酸甲酯的合成

[1203] 在氮气气氛下将1-(溴甲基)-4-氯苯(1.5g,7.2mmol)、Zn(1.4g,21.6mmol)、I₂(183mg,0.7mmol)和LiCl(151mg,3.6mmol)在干THF(15mL)中的混合物加热至50℃持续1小时。然后将2-(4-((2-氯嘧啶-4-基)氧基)苄基)乙酸甲酯(1.0g,3.6mmol)和Pd(dppf)Cl₂(527mg,0.72mmol)添加至上述反应混合物中。在氮气气氛下将最终混合物在70℃下搅拌3小时。将固体滤出并且将滤液在真空中浓缩。将残余物应用在硅胶柱上并且用PE:EA=3:1

洗脱,以得到呈灰白色固体的2-(4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)苄基)乙酸甲酯(1.1g,83%产率)。

[1204] MS计算值:368.1;MS实测值:369.1[M+H]⁺。

[1205] 步骤C:2-(4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)苄基)乙酸的合成

[1206] 向2-(4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)苄基)乙酸甲酯(1.1g,3.0mmol)在MeOH(10mL)和水(2mL)中的溶液中添加NaOH(239mg,6.0mmol)。将溶液在30℃下搅拌2小时。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物用水稀释,然后用1N HCl调节至pH 4-5。将分离的固体通过过滤收集,干燥,以得到呈灰白色固体的2-(4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)苄基)乙酸(0.6g,60%产率)。

[1207] MS计算值:354.1;MS实测值:355.0[M+H]⁺。

[1208] 步骤D:(S)-5-(2-(4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)苄基)乙酰胺基)-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯的合成

[1209] 向2-(4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)苄基)乙酸(200mg,0.565mmol)在DCM(4mL)中的溶液中添加(S)-5-氨基-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯(133mg,0.565mmol)、DIEA(146mg,1.13mmol)和T₃P(718mg,1.13mmol,50%wt乙酸乙酯)。将得到的混合物在室温下搅拌2小时。将反应用水淬灭,用DCM萃取。将有机层合并,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物应用在硅胶柱上并且用EA洗脱,以得到呈浅黄色固体的(S)-5-(2-(4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)苄基)乙酰胺基)-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯(210mg,65%产率)。

[1210] MS计算值:573.2;MS实测值:574.0[M+H]⁺。

[1211] 步骤E:(S)-2-(4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)苄基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯的合成

[1212] 将(S)-5-(2-(4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)苄基)乙酰胺基)-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯(210mg,0.37mmol)和AcOH(1滴)在甲苯(5mL)中的混合物在110℃下搅拌16小时。将溶剂在真空中浓缩。将残余物应用在硅胶柱上并且用EA洗脱,以得到呈灰白色固体的(S)-2-(4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)苄基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(160mg,79%产率)。

[1213] MS计算值:555.2;MS实测值:556.2[M+H]⁺。

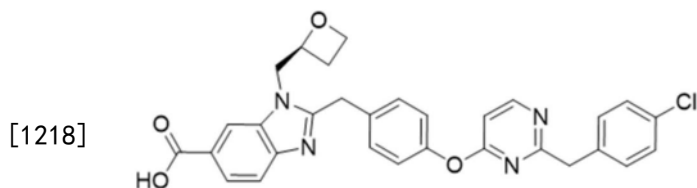
[1214] 步骤F:2-[[4-({2-[(4-氯苄基)甲基]嘧啶-4-基}氧基)苄基]甲基]-3-[[{(2S)-氧杂环丁烷-2-基}甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸的合成

[1215] 向(S)-2-(4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)苄基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(140mg,0.25mmol)在THF(2mL)和水(0.5mL)中的溶液中添加NaOH(20mg,0.50mmol)。将溶液在50℃下搅拌4小时。在真空中除去溶剂。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的2-[[4-({2-[(4-氯苄基)甲基]嘧啶-4-基}氧基)苄基]甲基]-3-[[{(2S)-氧杂环丁烷-2-基}甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(39.3mg,产率:29%)。MS计算值:541.2;MS实测值:542.4[M+H]⁺。

[1216] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):13.00(s,1H),8.58(d,J=5.6Hz,1H),8.12(d,J=8.0Hz,1H),7.99(d,J=8.4Hz,1H),7.43(d,J=8.4Hz,2H),7.20-7.30(m,4H),7.16(d,J=8.4Hz,2H),6.88(d,J=6.0Hz,1H),5.08-5.14(m,1H),4.67-4.72(m,1H),4.47-4.61(m,

4H), 4.35-4.40 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.65-2.73 (m, 1H), 2.39-2.48 (m, 1H)。

[1217] 实施例76: 2- {[4- ({2- [(4-氯苯基) 甲基] 嘧啶-4-基} 氧基) 苯基] 甲基} -1- {[(2S)-氧杂环丁烷-2-基] 甲基} -1H-1,3-苯并二唑-6-甲酸(化合物187a)

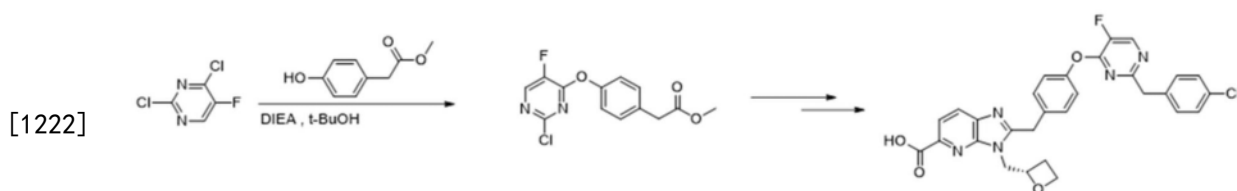


化合物187a

[1219] MS计算值: 540.2; MS实测值: 541.2 [M+H]⁺。

[1220] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.59 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.93 (dd, J=8.4Hz, 1.6Hz, 1H), 7.73 (J=8.4Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.18-7.30 (m, 6H), 6.89 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.94-5.01 (m, 1H), 4.81-4.89 (m, 1H), 4.66-4.72 (m, 1H), 4.57-4.61 (m, 2H), 4.45-4.50 (m, 1H), 4.37-4.42 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.62-2.72 (m, 1H), 2.32-2.42 (m, 1H)。

[1221] 实施例77: 2- {[4- ({2- [(4-氯苯基) 甲基] -5-氟嘧啶-4-基} 氧基) 苯基] 甲基} -3- {[(2S)-氧杂环丁烷-2-基] 甲基} -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物189a)



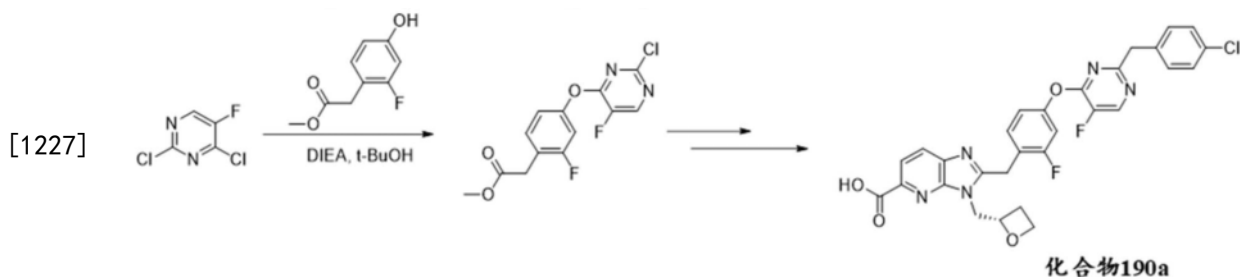
化合物189a

[1223] 向2,4-二氯-5-氟嘧啶(2.0g, 12.0mmol)在t-BuOH(30mL)中的溶液中添加2-(4-羟基苯基)乙酸甲酯(2.0g, 12.0mmol)和DIEA(4.7g, 36.1mmol)。将反应混合物在110℃下搅拌16小时。在反应完成后,将反应混合物用水淬灭并且用乙酸乙酯(70mL*2)萃取。将有机层合并,经Na₂SO₄干燥并且浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(PE/EA=8/1)纯化,以得到呈黄色固体的2-(4-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氧基)苯基)乙酸甲酯(2.2g, 62%产率)。MS计算值: 296.0; MS实测值: 297.0 [M+H]⁺。

[1224] 通过化合物186a的相似程序获得呈白色固体的2- {[4- ({2- [(4-氯苯基) 甲基] -5-氟嘧啶-4-基} 氧基) 苯基] 甲基} -3- {[(2S)-氧杂环丁烷-2-基] 甲基} -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(39.6mg)。MS计算值: 559.1; MS实测值: 560.1 [M+H]⁺。

[1225] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.69 (d, J=3.2Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.15-7.27 (m, 6H), 5.08-5.15 (m, 1H), 4.67-4.72 (m, 1H), 4.55-4.62 (m, 1H), 4.52-4.54 (m, 2H), 4.46-4.51 (m, 1H), 4.34-4.40 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.64-2.73 (m, 1H), 2.37-2.51 (m, 1H)。¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆): δ-115.19。

[1226] 实施例78: 2- {[4- ({2- [(4-氯苯基) 甲基] -5-氟嘧啶-4-基} 氧基) -2-氟苯基] 甲基} -3- {[(2S)-氧杂环丁烷-2-基] 甲基} -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物190a)



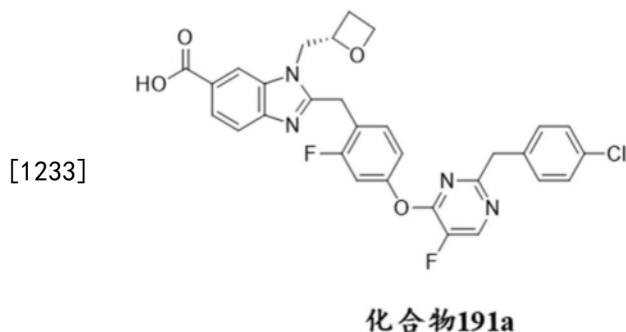
[1228] 将2,4-二氯-5-氟嘧啶(600mg, 3.6mmol)、2-(2-氟-4-羟基苯基)乙酸甲酯(682mg, 3.7mmol)、DIEA(1.39g, 10.7mmol)在t-BuOH(10mL)中的混合物在N₂气氛下在110℃下搅拌2小时。在反应完成后,将反应混合物过滤,并且将滤液浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱(PE:EA=15:1)纯化,以得到呈白色固体的2-(4-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氧基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(1.0g, 产率:88%)。

[1229] MS计算值:314.0;MS实测值:314.9[M+H]⁺。

[1230] 通过化合物186a的相似程序获得呈白色固体的2-{[4-({2-[4-氯苯基]甲基}-5-氟嘧啶-4-基)氧基]-2-氟苯基}甲基}-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(16.7mg)。MS计算值:577.1;MS实测值:578.4[M+H]⁺。

[1231] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 8.73(d, J=2.8Hz, 1H), 7.88(s, 2H), 7.44(t, J=8.4Hz, 1H), 7.25-7.31(m, 3H), 7.20-7.25(m, 2H), 7.11(dd, J=8.4Hz, 2.0Hz, 1H), 5.09-5.16(m, 1H), 4.68-4.73(m, 1H), 4.57-4.63(m, 1H), 4.41-4.53(m, 3H), 4.30-4.35(m, 1H), 4.04(s, 2H), 2.60-2.72(m, 1H), 2.40-2.51(m, 1H)。¹⁹F NMR(377MHz, DMSO-d₆): δ-114.09, -155.95。

[1232] 实施例79:2-{[4-({2-[4-氯苯基]甲基}-5-氟嘧啶-4-基)氧基]-2-氟苯基}甲基}-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-6-甲酸(化合物191a)



[1234] MS计算值:576.1;MS实测值:577.2[M+H]⁺。

[1235] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 8.73(d, J=2.8Hz, 1H), 8.25(d, J=0.8Hz, 1H), 7.78(dd, J=8.4Hz, 1.6Hz, 1H), 7.58(d, J=8.8Hz, 1H), 7.42(t, J=8.4Hz, 1H), 7.24-7.30(m, 3H), 7.19-7.23(m, 2H), 7.10(dd, J=8.8Hz, 4.8Hz, 1H), 5.00-5.09(m, 1H), 4.70-4.76(m, 1H), 4.57-4.63(m, 1H), 4.42-4.53(m, 3H), 4.32-4.40(m, 1H), 4.03(s, 2H), 2.64-2.75(m, 1H), 2.30-2.42(m, 1H)。¹⁹F NMR(377MHz, DMSO-d₆): δ-114.09, -155.96。

[1236] 实施例80:2-[4-{6-[4-氯-2-氟苯基]甲基}-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基}哌啶-1-基]甲基}-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物185a)



[1238] 步骤A: 4-(6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[1239] 将6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(2.0g, 13.0mmol)、4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.1g, 15.6mmol)、PPh₃(5.1g, 19.5mmol)和DIAD(3.9g, 19.5mmol)在THF(20mL)中的混合物在N₂下在室温下搅拌2小时。将混合物倒入水(150mL)中并且用乙酸乙酯(250mL x 3)萃取, 用盐水(150mL x 2)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱纯化, 以得到呈白色固体的4-(6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.4g, 产率: 78%)。

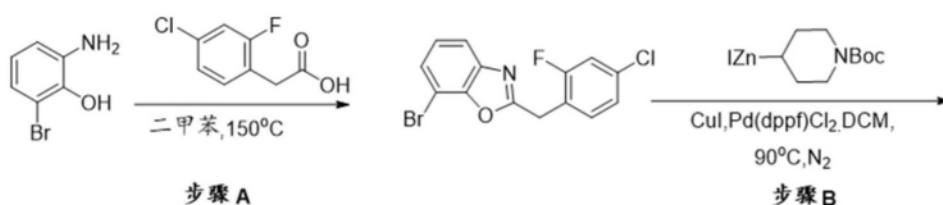
[1240] 步骤B: 4-(6-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[1241] 将Zn(1.4g, 22.3mmol)、LiCl(156mg, 3.72mmol)、I₂(188mg, 0.74mmol)、1-(溴甲基)-4-氯-2-氟苯(1.7g, 7.4mmol)在干THF(20mL)中的混合物在N₂下在50℃下搅拌1小时。添加4-(6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.0g, 3.0mmol)和Pd(dppf)Cl₂, 并且将得到的混合物在70℃下搅拌2小时。将混合物倒入冷水中并且用乙酸乙酯(3x 150mL)萃取。将有机层用盐水(150mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱纯化, 以得到呈黄色固体的4-(6-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.0g, 产率: 76%)。

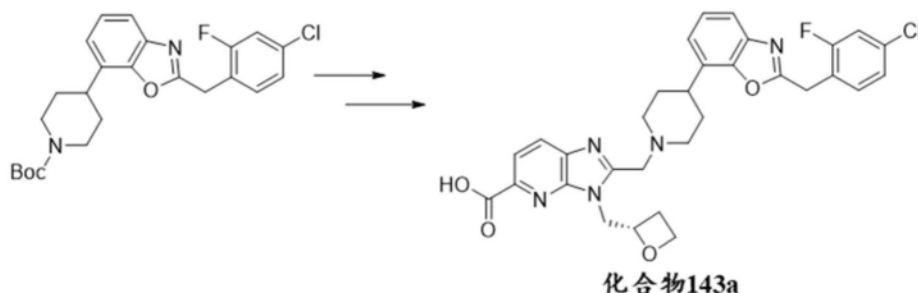
[1242] 通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的2-[(4-{6-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基}哌啶-1-基)甲基]-3-[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(25mg)。MS计算值: 589.2; MS实测值: 590.3[M+H]⁺。

[1243] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.14(d, J=8.4Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 7.99(d, J=8.4Hz, 1H), 7.93(d, J=8.0, 1H), 7.35-7.43(m, 2H), 7.25(dd, J=8.0Hz, 1.6Hz, 1H), 7.04(d, J=8.0Hz, 1H), 5.14-5.22(m, 1H), 4.70-4.92(m, 3H), 4.48-4.54(m, 1H), 4.36-4.41(m, 1H), 4.25(s, 2H), 4.03(d, J=13.6Hz, 1H), 3.91(d, J=13.6Hz, 1H), 3.00-3.07(m, 1H), 2.90-2.99(m, 1H), 2.65-2.75(m, 1H), 2.49-2.58(m, 1H), 2.32-2.44(m, 2H), 2.10-2.27(m, 2H), 1.85-1.95(m, 2H)。¹⁹F NMR(377MHz, DMSO-d₆): δ -114.13。

[1244] 实施例81: (S)-2-((4-(2-(4-氯-2-氟苄基)苯并[d]噁唑-7-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物143a)



[1245]



[1246] 步骤A: 7-溴-2-(4-氯-2-氟苄基)苯并[d]噁唑

[1247] 向2-(4-氯-2-氟苄基)乙酸(2.41g, 12.7mmol)在二甲苯(50mL)中的溶液中添加2-氨基-6-溴苯酚(2.00g, 10.6mmol)和硼酸(790mg, 12.7mmol)。将混合物在配备有迪安-斯塔克分水器的烧瓶中加热以回流并且持续8h。LCMS显示反应完成。将混合物冷却至室温。将混合物过滤并且浓缩至干燥。将残余物通过硅胶柱(PE:EA/10:1)纯化, 以得到呈白色固体的7-溴-2-(4-氯-2-氟苄基)苯并[d]噁唑(1.30g, 36%产率)。LC-MS: m/z 340.1, 342.0 (M+H)⁺。

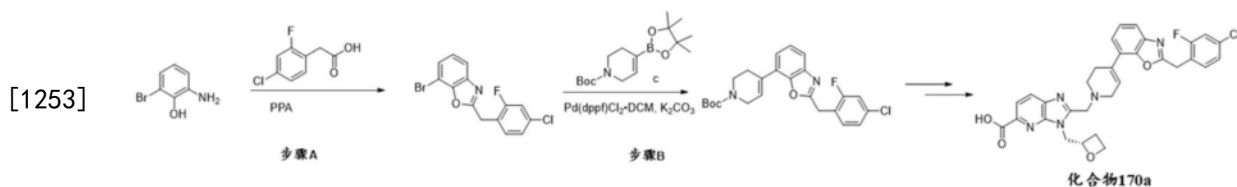
[1248] 步骤B: 4-(2-(4-氯-2-氟苄基)苯并[d]噁唑-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1249] 在室温下在N₂气氛下向7-溴-2-(4-氯-2-氟苄基)苯并[d]噁唑(150mg, 0.440mmol)在DMA(2mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl₂·DCM(22.0mg, 0.0260mmol)和CuI(10.0mg, 0.0520mmol)。将(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)碘化锌(II)溶液(2mL, 在DMA中1.1mmol/mL, 2.2mmol)添加至混合物中。将混合物在90°C下在N₂气氛下搅拌2h。将混合物冷却至室温。添加H₂O(10mL), 并且将混合物用乙酸乙酯(20mL*2)萃取。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩, 并且通过柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=4:1)纯化, 以得到呈棕色油状物的4-(2-(4-氯-2-氟苄基)苯并[d]噁唑-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(130mg, 66%产率)。LC-MS: m/z 445.3 (M+H)⁺。

[1250] 通过化合物109a的相似程序获得呈固体的(S)-2-((4-(2-(4-氯-2-氟苄基)苯并[d]噁唑-7-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(20.8mg, 27%产率)。

[1251] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.13(d, J=8.4Hz, 1H), 7.99(d, J=8.0Hz, 1H), 7.46-7.54(m, 3H), 7.21-7.32(m, 3H), 5.17-5.21(m, 1H), 4.86(dd, J=14.4, 6.4Hz, 1H), 4.75(dd, J=14.8, 4.0Hz, 1H), 4.47-4.51(m, 1H), 4.37-4.39(m, 3H), 3.99(q, J=14.0Hz, 2H), 2.90-3.02(m, 3H), 2.66-2.73(m, 1H), 2.29-2.35(m, 3H), 1.84-1.90(m, 4H)。LC-MS: m/z 590.2, 592.3 (M+H)⁺。

[1252] 实施例82: 2-[(4-{2-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]-1,3-苯并噁唑-7-基}-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基)甲基]-3-[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物170a)



[1254] 步骤A: 7-溴-2-(4-氯-2-氟苄基)苯并[d]噁唑的合成

[1255] 将2-氨基-6-溴苯酚(500mg, 2.65mmol)和2-(4-氯-2-氟苄基)乙酸(500mg, 2.65mmol)在PPA(10mL)中的混合物在140℃下搅拌3小时。在反应完成后,将反应混合物用NaHCO₃溶液(100mL)淬灭并且用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将有机层合并,并且用盐水(100mL x 2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并且过滤。将滤液在真空中浓缩,以得到呈紫色油状物的7-溴-2-(4-氯-2-氟苄基)苯并[d]噁唑(400mg, 67%产率)。

[1256] MS计算值:339.0;MS实测值:339.9[M+H]⁺。

[1257] 步骤B: 4-(2-(4-氯-2-氟苄基)苯并[d]噁唑-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的合成

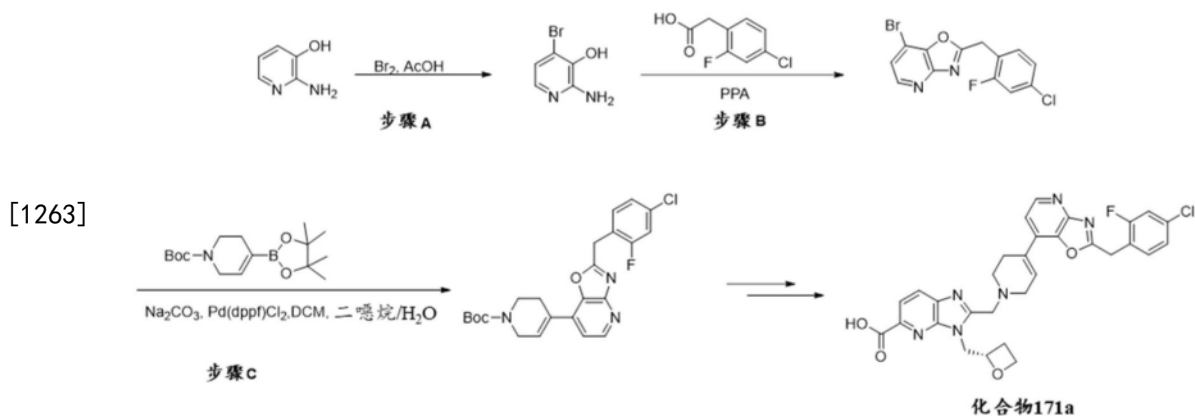
[1258] 将7-溴-2-(4-氯-2-氟苄基)苯并[d]噁唑(400mg, 1.2mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸(438mg, 1.4mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(96mg, 0.12mmol)和K₂CO₃(828mg, 3.6mmol)在二噁烷(4mL)和H₂O(0.4mL)中的混合物脱气并且用N₂充填三次。将混合物在90℃下搅拌3小时。在反应完成后,将混合物用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将有机层用盐水(50mL x 2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱纯化,以得到呈黄色油状物的4-(2-(4-氯-2-氟苄基)苯并[d]噁唑-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(600mg, 粗品)。

[1259] MS计算值:442.1;MS实测值:443.1[M+H]⁺。

[1260] 通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的2-[(4-{2-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]-1,3-苯并噁唑-7-基}-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基)甲基]-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(6.4mg)。MS计算值:587.2;MS实测值:588.5[M+H]⁺。

[1261] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.10(d, J=8.4Hz, 1H), 7.97(d, J=8.4Hz, 1H), 7.50-7.57(m, 2H), 7.48(dd, J=10.0Hz, 2.0Hz, 1H), 7.28-7.36(m, 3H), 6.52-6.58(m, 1H), 5.13-5.20(m, 1H), 4.79-4.86(m, 1H), 4.68-4.74(m, 1H), 4.45-4.51(m, 1H), 4.40(s, 2H), 4.33-4.39(m, 1H), 4.14(d, J=13.6Hz, 1H), 4.04(d, J=13.6Hz, 1H), 3.26-3.35(m, 2H), 2.78-2.84(m, 2H), 2.58-2.71(m, 3H), 2.44-2.55(m, 1H)。¹⁹F NMR(377MHz, DMSO-d₆): δ -113.99。

[1262] 实施例83: 2-[(4-{2-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]-[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶-7-基}-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基)甲基]-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物171a)



[1264] 步骤A:2-氨基-4-溴吡啶-3-醇的合成

[1265] 在室温下将溴(2.8mL, 54.6mmol)逐滴添加至2-氨基吡啶-3-醇(5.0g, 45.5mmol)在乙酸(75mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在120℃下加热4小时。在反应完成后,将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,以得到呈棕色固体的2-氨基-4-溴吡啶-3-醇(3.4g, 40%产率)。

[1266] MS计算值:188.0;MS实测值:188.9[M+H]⁺。

[1267] 步骤B:7-溴-2-(4-氯-2-氟苄基)噁唑并[4,5-b]吡啶的合成

[1268] 将2-氨基-4-溴吡啶-3-醇(500mg, 2.6mmol)、2-(4-氯-2-氟苄基)乙酸(500mg, 2.6mmol)在PPA(5g)中的混合物在140℃下搅拌5小时。将反应混合物倒入水(200mL)中并且搅拌1小时,将混合物过滤,并且将滤饼用10mL水洗涤。将固体在真空中干燥,以得到呈棕色固体的7-溴-2-(4-氯-2-氟苄基)噁唑并[4,5-b]吡啶(370mg, 42%产率)。

[1269] MS计算值:340.0;MS实测值:340.8[M+H]⁺。

[1270] 步骤C:4-(2-(4-氯-2-氟苄基)噁唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的合成

[1271] 将7-溴-2-(4-氯-2-氟苄基)噁唑并[4,5-b]吡啶(70mg, 0.2mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(76mg, 0.24mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM(8mg, 0.01mmol)、Na₂CO₃(64mg, 0.6mmol)在二噁烷/H₂O(3mL/0.3mL)中的混合物在90℃下在Ar下搅拌2小时。将混合物用DCM(3x 20mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,以得到呈无色油状物的4-(2-(4-氯-2-氟苄基)噁唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(74mg, 83%产率)。

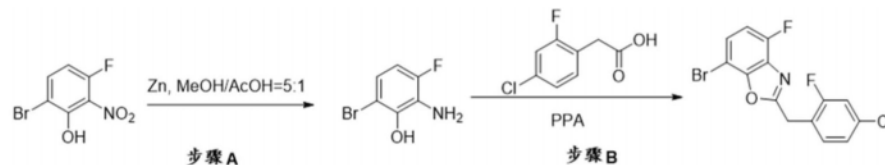
[1272] MS计算值:443.1;MS实测值:444.0[M+H]⁺。

[1273] 通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的2-[(4-{2-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]-[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶-7-基}-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基)甲基]-3-[(2S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(4.7mg)。MS计算值:588.2;MS实测值:589.4[M+H]⁺。

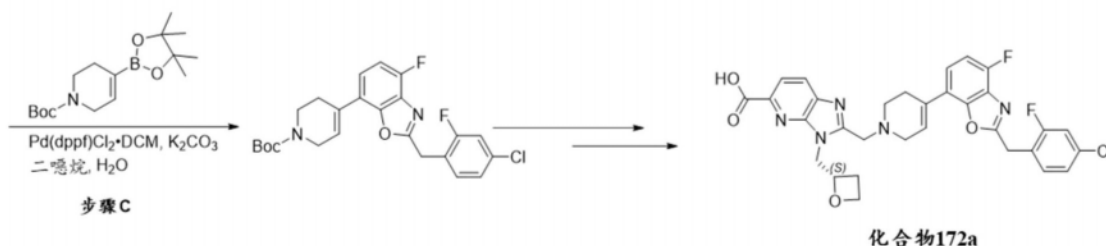
[1274] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.43(d, J=5.2Hz, 1H), 8.13(d, J=8.4Hz, 1H), 7.99(d, J=8.4Hz, 1H), 7.56(t, J=8.4Hz, 1H), 7.49(dd, J=10.0Hz, 2.4Hz, 1H), 7.31-7.36(m, 2H), 6.80-6.83(m, 1H), 5.10-5.20(m, 1H), 4.78-4.86(m, 1H), 4.67-4.73(m, 1H), 4.46-4.51(m, 3H), 4.32-4.38(m, 1H), 4.15(d, J=14.0Hz, 1H), 4.06(d, J=13.6Hz, 1H), 3.30-3.40(m,

2H), 2.80-2.85 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 3H), 2.43-2.51 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (377MHz, DMSO- d_6): δ -113.85。

[1275] 实施例84: 2-[(4-{2-[(4-氯-2-氟苄基) 甲基]-4-氟-1,3-苯并噁唑-7-基}-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基) 甲基]-3-[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物172a)



[1276]



[1277] 步骤A: 2-氨基-6-溴-3-氟苯酚的合成

[1278] 向6-溴-3-氟-2-硝基苯酚(0.85g, 3.6mmol)在MeOH(10mL)和AcOH(2mL)中的溶液中添加锌粉(1.2g, 18.1mmol)。将得到的混合物在60℃下搅拌2小时。过滤出固体。将滤液用水和乙酸乙酯洗涤。将有机层合并, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并且在真空中浓缩, 以得到呈浅黄色固体的2-氨基-6-溴-3-氟苯酚(0.81g)。不经进一步纯化直接用在下一步中。

[1279] MS计算值: 205.0; MS实测值: 206.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1280] 步骤B: 7-溴-2-(4-氯-2-氟苄基)-4-氟苯并[d]噁唑的合成

[1281] 将2-氨基-6-溴-3-氟苯酚(410mg, 2.0mmol)和2-(4-氯-2-氟苄基)乙酸(376mg, 2.0mmol)在PPA(8mL)中的混合物加热至140℃持续3小时。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 用乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并且在真空中浓缩。将残余物应用在硅胶柱上并且用PE:EA=5:1洗脱, 以得到呈浅黄色油状物的7-溴-2-(4-氯-2-氟苄基)-4-氟苯并[d]噁唑(380mg, 53%产率)。

[1282] MS计算值: 356.9; MS实测值: 358.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1283] 步骤C: 4-(2-(4-氯-2-氟苄基)-4-氟苯并[d]噁唑-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的合成

[1284] 将7-溴-2-(4-氯-2-氟苄基)-4-氟苯并[d]噁唑(380mg, 1.07mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(396mg, 1.28mmol)、 K_2CO_3 (442mg, 3.20mmol)和Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (87mg, 0.10mmol)在二噁烷(8mL)和水(1mL)中的混合物在氮气气氛下加热至90℃持续4小时。将固体过滤, 并且将滤液在真空中浓缩。将残余物应用在硅胶柱上并且用PE:EA=4:1洗脱, 以得到呈无色油状物的4-(2-(4-氯-2-氟苄基)-4-氟苯并[d]噁唑-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(320mg, 65%产率)。

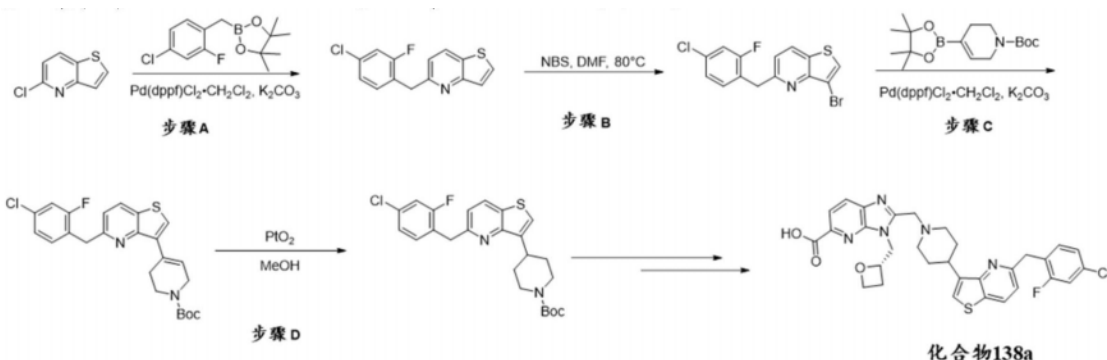
[1285] MS计算值: 460.1; MS实测值: 461.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1286] 通过化合物109a的相似程序获得呈白色固体的2-[(4-{2-[(4-氯-2-氟苄基) 甲

基]-4-氟-1,3-苯并噻唑-7-基]-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基)甲基]-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(26.8mg)。MS计算值:605.2;MS实测值:606.1 [M+H]⁺

[1287] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):8.13(d,J=8.4Hz,1H),7.99(d,J=8.0Hz,1H),7.54(t,J=8.4Hz,1H),7.49(dd,J=10.0Hz,2.4Hz,1H),7.31-7.37(m,2H),7.21(t,J=8.8Hz,1H),6.48-6.52(m,1H),5.12-5.20(m,1H),4.80-4.88(m,1H),4.68-4.73(m,1H),4.45-4.51(m,1H),4.43(s,2H),4.33-4.39(m,1H),4.14(d,J=13.6Hz,1H),4.05(d,J=14.0Hz,1H),3.20-3.35(m,2H),2.78-2.84(m,2H),2.64-2.72(m,1H),2.56-2.62(m,2H),2.45-2.51(m,1H)。¹⁹F NMR(377MHz,DMSO-d₆):δ-113.93,-128.24。

[1288] 实施例85:2-[(4-{5-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基}哌啶-1-基)甲基]-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物138a)



[1290] 步骤A:5-(4-氯-2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶的合成

[1291] 将5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶(200mg,1.2mmol)、2-(4-氯-2-氟苄基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(637mg,2.4mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(96mg,0.12mmol)和K₂CO₃(488mg,3.6mmol)在二噁烷(4mL)和H₂O(1mL)中的混合物脱气并且用N₂充填三次。将混合物在100℃下搅拌16小时。在反应完成后,将混合物用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将有机层用盐水(30mL x 2)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱纯化,以得到呈黄色油状物的5-(4-氯-2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶(150mg,产率:46%)。

[1292] MS计算值:277.01;MS实测值:278.0[M+H]⁺。

[1293] 步骤B:3-溴-5-(4-氯-2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶的合成

[1294] 向5-(4-氯-2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶(150mg,0.54mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加NBS(144mg,0.81mmol)。将混合物在80℃下搅拌3小时。将反应用10mL的H₂O淬灭并且用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩。将残余物通过柱色谱纯化,以得到呈黄色固体的3-溴-5-(4-氯-2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶(80mg,产率:42%)。MS计算值:354.9;MS实测值:355.9[M+H]⁺。

[1295] 步骤C:4-(5-(4-氯-2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的合成

[1296] 将3-溴-5-(4-氯-2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶(70mg,0.2mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(73mg,0.24mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(16mg,0.02mmol)和K₂CO₃(82mg,0.6mmol)在二噁烷(2mL)和H₂O

(0.5mL)中的混合物脱气并且用N₂充填三次。将混合物在90℃下搅拌3小时。在反应完成后,将混合物用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将有机层用盐水(30mL x 2)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱纯化,以得到呈黄色油状物的4-(5-(4-氯-2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(70mg,产率:78%)。MS计算值:458.1;MS实测值:459.0[M+H]⁺。

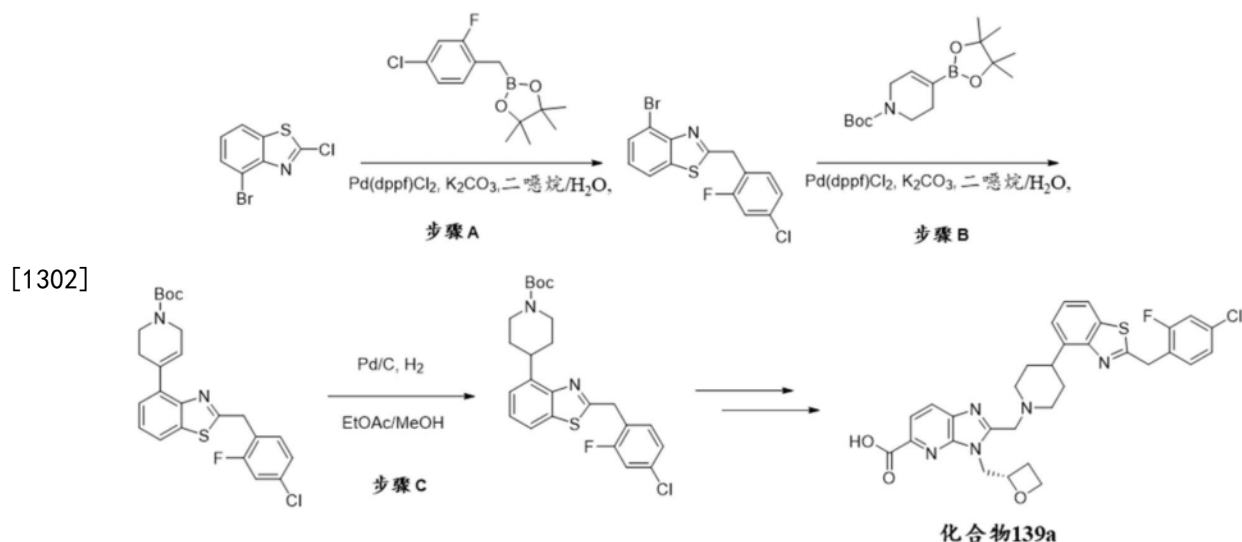
[1297] 步骤D:4-(5-(4-氯-2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[1298] 向4-(5-(4-氯-2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(70mg,0.15mmol)在MeOH(2mL)和THF(0.5mL)中的溶液中添加PtO₂(10mg)。将反应在25℃下在H₂(15Psi)下搅拌3h。将反应过滤并且在减压下浓缩,以得到呈黄色油状物的4-(5-(4-氯-2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(50mg,产率:71%)。MS计算值:460.1;MS实测值:461.0[M+H]⁺。

[1299] 通过化合物109a的相似程序获得呈固体的2-[(4-{5-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基}哌啶-1-基)甲基]-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(17.2mg,35%产率)。MS计算值:605.2;MS实测值:606.4[M+H]⁺。

[1300] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.34(d,J=8.4Hz,1H),8.15(d,J=8.4Hz,1H),8.01(d,J=8.4Hz,1H),7.73(s,1H),7.36-7.41(m,2H),7.21-7.25(m,2H),5.15-5.21(m,1H),4.85-4.90(m,1H),4.73-4.78(m,1H),4.47-4.52(m,1H),4.35-4.40(m,1H),4.25(s,2H),4.03(d,J=13.6Hz,1H),3.96(d,J=13.6Hz,1H),2.92-3.05(m,3H),2.68-2.72(m,1H),2.47-2.48(m,1H),2.24-2.33(m,2H),1.94-1.98(m,2H),1.66-1.79(m,2H)。¹⁹F NMR(377MHz,DMSO-d₆):δ-114.30。

[1301] 实施例86:2-[(4-{2-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]-1,3-苯并噻唑-4-基}哌啶-1-基)甲基]-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物139a)



[1303] 步骤A:4-溴-2-(4-氯-2-氟苄基)苯并[d]噻唑的合成

[1304] 将4-溴-2-氯苯并[d]噻唑(700mg,2.83mmol)、2-(4-氯-2-氟苄基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(765mg,2.83mmol)、Pd(dppf)Cl₂(103mg,0.14mmol)和K₂CO₃(1.17g,8.49mmol)在1,4-二噁烷/H₂O(10mL/1mL)中的混合物在80℃下在Ar下搅拌16h。在

反应完成后,将混合物倒入冷水(200mL)中并且用EtOAc (2x 200mL) 萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,将残余物通过制备型HPLC (TFA) 纯化,以提供呈白色固体的4-溴-2-(4-氯-2-氟苄基)苯并[d]噻唑(120mg,产率:12%)。MS计算值:354.9;MS实测值:355.9[M+H]⁺。

[1305] 步骤B:4-(2-(4-氯-2-氟苄基)苯并[d]噻唑-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的合成

[1306] 将4-溴-2-(4-氯-2-氟苄基)苯并[d]噻唑(100mg,0.28mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(174mg,0.56mmol)、Pd(dppf)Cl₂(10mg,0.014mmol)和K₂CO₃(116mg,0.84mmol)在二噁烷/H₂O(10mL/1mL)中的混合物在100℃下在Ar下搅拌16小时。将混合物倒入水(50mL)中并且用EtOAc(2x 50mL)萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩,将残余物通过硅胶柱色谱纯化,以提供呈黄色油状物的4-(2-(4-氯-2-氟苄基)苯并[d]噻唑-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(130mg)。MS计算值:458.1;MS实测值:459.1[M+H]⁺。

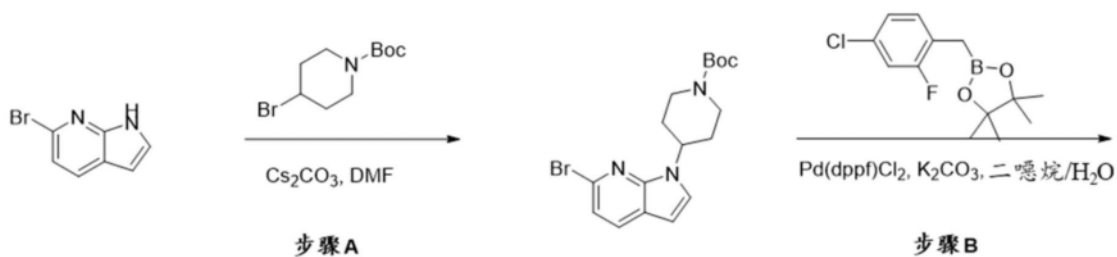
[1307] 步骤C:4-(2-(4-氯-2-氟苄基)苯并[d]噻唑-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[1308] 将4-(2-(4-氯-2-氟苄基)苯并[d]噻唑-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(80mg,0.17mmol)和Pd/C(12mg)在甲醇/乙酸乙酯(2mL/2mL)中的混合物在25℃下在H₂下搅拌8小时。将混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩,以提供呈黄色油状物的4-(2-(4-氯-2-氟苄基)苯并[d]噻唑-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(80mg)。MS计算值:460.1;MS实测值:461.2[M+H]⁺。

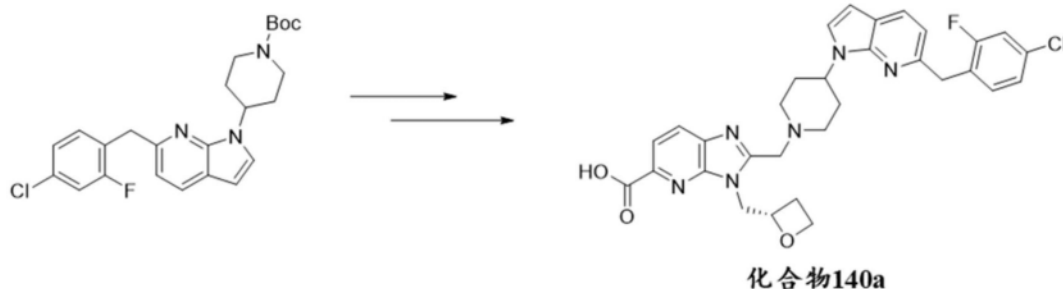
[1309] 通过化合物109a的相似程序获得呈固体的2-[(4-{2-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]-1,3-苯并噻唑-4-基}哌啶-1-基)甲基]-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(11.5mg,产率:23%)。MS计算值:605.2;MS实测值:606.1[M+H]⁺。

[1310] ¹H NMR(400MHz,MeOD) δ8.15(s,2H),7.76(dd,J=2.8Hz,6.4Hz,1H),7.43(t,J=8.0Hz,1H),7.37-7.33(m,2H),7.25(dd,J=2.0Hz,9.6Hz,1H),7.22(dd,J=2.0Hz,8.0Hz,1H),5.31(brs,1H),5.01-4.89(m,3H),4.67-4.64(m,1H),4.49(s,2H),4.42(d,J=9.6Hz,2H),3.66-3.59(m,1H),3.47(d,J=10.0Hz,1H),3.41(d,J=11.2Hz,1H),2.89-2.80(m,3H),2.57-2.50(m,1H),2.16-2.03(m,4H)。¹⁹F NMR(377MHz,DMSO-d₆):δ-115.99。

[1311] 实施例87:2-[(4-{6-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基}哌啶-1-基)甲基]-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物140a)



[1312]



[1313] 步骤A: 4-(6-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[1314] 将6-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.2g, 6.1mmol)、4-溴哌啶-1-甲酸叔丁酯(8.0g, 30.4mmol)和 Cs_2CO_3 (19.8g, 60.9mmol)在DMF(100mL)中的混合物在95℃下在Ar下搅拌8h。在反应完成后,将混合物倒入水(400mL)中并且用EtOAc(2x 200mL)萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩,将残余物通过硅胶柱色谱纯化,以提供呈黄色固体的4-(6-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(420mg, 产率: 18%)。MS计算值: 379.1; MS实测值: 324.1 $[\text{M}^{\text{t}}\text{-Bu}+\text{H}]^+$ 。

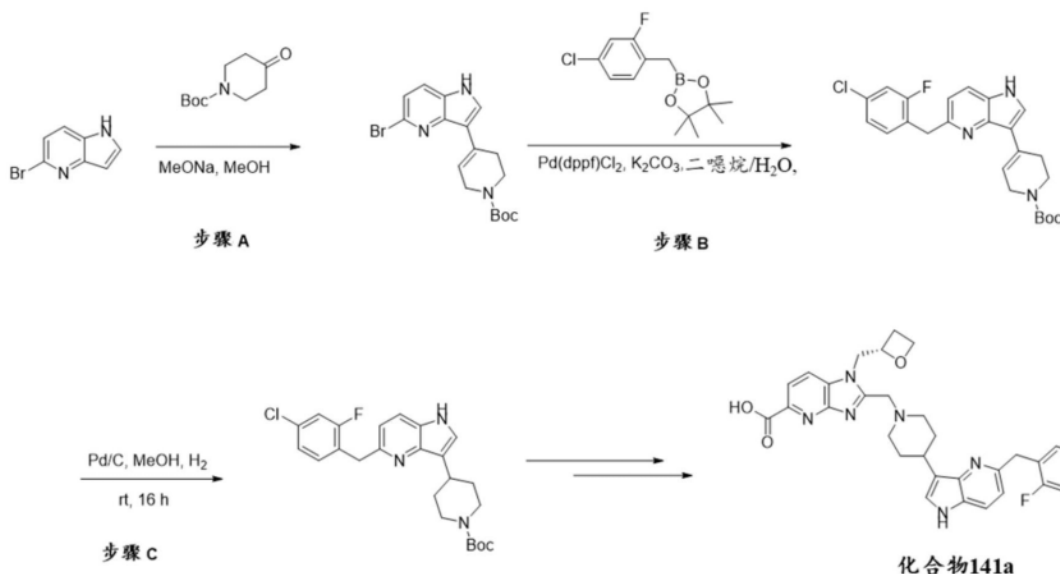
[1315] 步骤B: 4-(6-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[1316] 将4-(6-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(420mg, 1.10mmol)、2-(4-氯-2-氟苄基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(357mg, 1.32mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (80mg, 0.11mmol)和 K_2CO_3 (380mg, 2.75mmol)在二噁烷/ H_2O (20mL/4mL)中的混合物在80℃下在氩气下搅拌16小时。将混合物倒入水(50mL)中并且用EtOAc(2x50mL)萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩,将残余物通过硅胶柱色谱纯化,以提供呈黄色固体的4-(6-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(220mg, 产率: 44.9%)。MS计算值: 443.2; MS实测值: 444.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1317] 通过化合物109a的相似程序获得呈固体的2-[(4-{6-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基}哌啶-1-基)甲基]-3-[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(24.3mg, 产率: 12%)。MS计算值: 588.2; MS实测值: 589.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1318] ^1H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.19-8.12(m, 2H), 7.83(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.44(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.23(t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.16(dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.10(dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.92(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.43(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 5.35-5.30(m, 1H), 5.08-5.02(m, 1H), 4.83-4.75(m, 1H), 4.66-4.61(m, 1H), 4.47-4.42(m, 1H), 4.25-4.13(m, 4H), 3.20(d, $J=10.8\text{Hz}$, 2H), 3.14-3.10(m, 1H), 2.84-2.76(m, 1H), 2.56(dd, $J=12.4\text{Hz}$, $J=24.4\text{Hz}$, 3H), 2.26-2.13(m, 2H), 2.06-1.98(m, 3H)。 ^{19}F NMR(377MHz, DMSO- d_6): δ -116.70。

[1319] 实施例88: 2-[(4-{5-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基}哌啶-1-基)甲基]-3-[[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物141a)



[1321] 步骤A: 4-(5-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的合成

[1322] 将5-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(400mg, 2.04mmol)、4-氧代哌啶-1-甲酸(1.22g, 6.12mmol)和甲醇钠(1.21g, 22.4mmol)在甲醇(20mL)中的混合物在80℃下搅拌8h。在反应完成后,将混合物倒入冷水(100mL)中并且用EtOAc(2x 100mL)萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩,将残余物通过硅胶柱色谱纯化,以提供呈黄色固体的4-(5-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(382mg, 产率:50%)。MS计算值:377.1;MS实测值:322.0[M-56+H]⁺。

[1323] 步骤B: 4-(5-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的合成

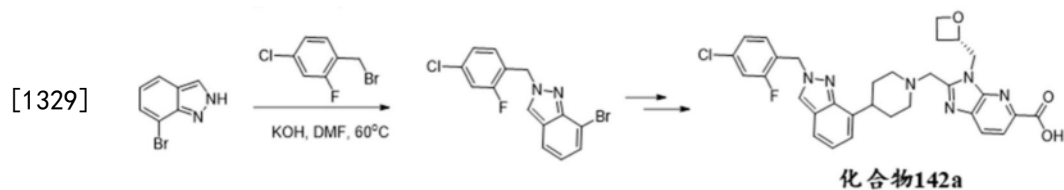
[1324] 将4-(5-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(447mg, 1.19mmol)、2-(4-氯-2-氟苄基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(320mg, 1.19mmol)、Pd(dppf)Cl₂(87mg, 0.12mmol)和K₂CO₃(491mg, 3.56mmol)在二噁烷/H₂O(5mL/1mL)中的混合物在80℃下在Ar下搅拌16小时。将混合物倒入水(100mL)中并且用EtOAc(2x 100mL)萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩,将残余物通过硅胶柱色谱纯化,以提供呈黄色油状物的4-(5-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(95mg, 产率:18%)。MS计算值:441.2;MS实测值:442.1[M+H]⁺。

[1325] 步骤C: 4-(5-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成将4-(5-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(95mg, 0.215mmol)和Pd/C(20mg)在甲醇(5mL)中的混合物在25℃下在H₂下搅拌16小时。将混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩,将残余物通过制备型HPLC纯化,以提供呈黄色油状物的4-(5-(4-氯-2-氟苄基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(20mg, 产率:21.0%)。MS计算值:443.2;MS实测值:444.2[M+H]⁺。

[1326] 通过化合物109a的相似程序获得呈固体的2-[(4-{5-[(4-氯-2-氟苄基) 甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基} 哌啶-1-基) 甲基]-3-[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(4.8mg, 产率:33%)。MS计算值:588.2;MS实测值:589.1[M+H]⁺。

[1327] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ8.05 (dd, J1=8.4Hz, J2=20.4, 2H), 7.65 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.16 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.32-5.27 (m, 1H), 5.05 (dd, J1=6.4Hz, J2=14.8Hz, 2H), 4.61 (q, J=7.2Hz, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.12 (d, J=14.0Hz, 1H), 3.97 (d, J=14.0Hz, 1H), 3.16-3.06 (m, 2H), 2.98 (d, J=11.2Hz, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.47-2.36 (m, 2H), 2.11 (t, J=14.0Hz, 2H), 1.85-1.72 (m, 2H)。¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆): δ-116.66。

[1328] 实施例89: (S)-2-((4-(2-(4-氯-2-氟苄基)-2H-吡唑-7-基) 哌啶-1-基) 甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物142a)

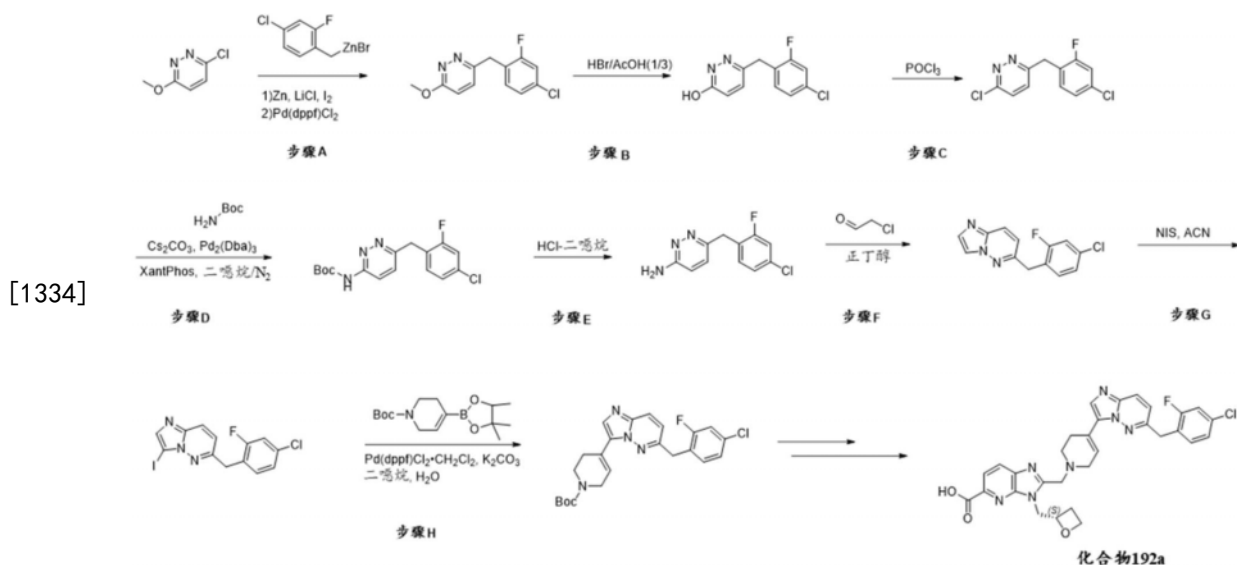


[1330] 向7-溴-2H-吡唑(197mg, 1.00mmol)在DMF(2mL)中的混合物中添加KOH(84.0mg, 1.50mmol)。将混合物在60℃下加热1小时。在缓慢添加1-(溴甲基)-4-氯-2-氟苯(268mg, 1.20mmol)后,将反应混合物在60℃下加热另外4小时。将混合物用水(5mL)稀释并且用EA(10mL*3)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,浓缩,并且通过制备型TLC(PE/EA=8/1)纯化,以得到呈白色固体的7-溴-2-(4-氯-2-氟苄基)-2H-吡唑(150mg, 44%产率)。LCMS:m/z=339.0 (M+H)⁺。

[1331] 通过化合物109a的相似程序获得呈固体的(S)-2-((4-(2-(4-氯-2-氟苄基)-2H-吡唑-7-基) 哌啶-1-基) 甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸。MS计算值:588.2;MS实测值:589.2(M+H)⁺。

[1332] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.40 (s, 1H), 8.14 (dd, J=8.4, 2.8Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.29 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.04 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.95-7.01 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.19 (dt, J=12.4, 6.4Hz, 1H), 4.88 (dd, J=14.4, 6.4Hz, 1H), 4.75 (dd, J=14.4, 4.4Hz, 1H), 4.49-4.51 (m, 1H), 4.38-4.40 (m, 1H), 4.13 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.96 (d, J=13.6Hz, 1H), 2.95-3.13 (m, 4H), 2.68-2.73 (m, 1H), 2.25-2.40 (m, 2H), 1.78-1.97 (m, 4H)。

[1333] 实施例90:2-[(4-{6-[(4-氯-2-氟苄基) 咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基) 甲基]-3-[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物192a)



[1335] 步骤A: 3-(4-氯-2-氟苄基)-6-甲氧基吡嗪的合成

[1336] 将1-(溴甲基)-4-氯-2-氟苯(7.7g, 34.6mmol)、Zn(6.7g, 103.8mmol)、LiCl(0.73g, 17.3mmol)和I₂(0.88g, 3.46mmol)在干THF(30mL)中的混合物在50℃下搅拌1小时。然后将3-氯-6-甲氧基吡嗪(2.0g, 13.8mmol)和Pd(dppf)Cl₂(1.3g, 0.1mmol)添加至混合物中。将混合物在70℃下搅拌2小时。在反应完成后,将反应混合物过滤。将滤液用水(10mL)淬灭并且用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将有机层合并,并且用盐水(20mL x 2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱(PE/EA=3/1)纯化,以得到呈黄色固体的3-(4-氯-2-氟苄基)-6-甲氧基吡嗪(2.0g, 57%)。

[1337] MS计算值:252.0;MS实测值:253.0[M+H]⁺。

[1338] 步骤B: 6-(4-氯-2-氟苄基)吡嗪-3-醇的合成

[1339] 将3-(4-氯-2-氟苄基)-6-甲氧基吡嗪(2.0g, 7.94mmol)在HBr/AcOH(30%, 10mL)中的溶液在100℃下搅拌16小时。在反应完成后,添加饱和Na₂CO₃直至pH>7。将混合物用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将有机层合并,并且用盐水(20mL x 2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱(PE/EA=3/1)纯化,以得到呈白色固体的6-(4-氯-2-氟苄基)吡嗪-3-醇(2.0g, 94%产率)。

[1340] 步骤C: 3-氯-6-(4-氯-2-氟苄基)吡嗪的合成

[1341] 将6-(4-氯-2-氟苄基)吡嗪-3-醇(2.0g, 8.4mmol)在POCl₃(20mL)中的溶液在80℃下搅拌3小时。在反应完成后,添加饱和Na₂CO₃直至pH>7。将混合物用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将有机层合并,并且用盐水(20mL x 2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱(PE/EA=3/1)纯化,以得到呈黄色固体的3-氯-6-(4-氯-2-氟苄基)吡嗪(1.3g, 60%产率)。MS计算值:256.0;MS实测值:297.9[M+1+41]⁺。

[1342] 步骤D: (6-(4-氯-2-氟苄基)吡嗪-3-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1343] 在室温下向3-氯-6-(4-氯-2-氟苄基)吡嗪(600mg, 2.34mmol)在二噁烷(50mL)中的溶液中添加氨基甲酸叔丁酯(548mg, 4.68mmol)、Cs₂CO₃(1.5g, 4.68mmol)、XantPhos(405mg, 0.702mmol)和Pd₂(dba)₃(207mg, 0.234mmol)。在N₂下将反应在90℃下搅拌16小时。在反应完成后,将反应混合物过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱(PE/EA=3/1)纯化,以得到呈黄色固体的(6-(4-氯-2-氟苄基)吡嗪-3-基)氨基甲酸叔丁酯(500mg, 63%)。

产率)。

[1344] MS计算值:337.1;MS实测值:338.1[M+H]⁺。

[1345] 步骤E:6-(4-氯-2-氟苄基)哒嗪-3-胺的合成

[1346] 将6-(4-氯-2-氟苄基)哒嗪-3-基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,1.48mmol)在HCl-二噁烷(5mL)中的溶液在室温下搅拌48小时。在反应完成后,将反应混合物在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的粗6-(4-氯-2-氟苄基)哒嗪-3-胺(400mg)。直接用在下一步中。

[1347] MS计算值:237.0;MS实测值:238.0[M+H]⁺。

[1348] 步骤F:6-(4-氯-2-氟苄基)咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成

[1349] 将6-(4-氯-2-氟苄基)哒嗪-3-胺(400mg,1.69mmol)和2-氯乙酰胺(40%,5mL)在正丁醇(6mL)中的混合物在120℃下搅拌12小时。在反应完成后,将反应混合物浓缩并且通过柱色谱(MeOH/DCM=5/1)纯化,以得到呈白色固体的6-(4-氯-2-氟苄基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(200mg,45%产率)。

[1350] MS计算值:261.0;MS实测值:262.1[M+H]⁺。

[1351] 步骤G:6-(4-氯-2-氟苄基)-3-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成

[1352] 将6-(4-氯-2-氟苄基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(180mg,0.69mmol)和NIS(187mg,0.83mmol)在ACN(10mL)中的溶液在40℃下搅拌48小时。在反应完成后,将反应混合物用水(10mL)淬灭并且用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将有机层合并,并且用盐水(10mL x 2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱(PE/EA=3/1)纯化,以得到呈白色固体的6-(4-氯-2-氟苄基)-3-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪(120mg,45%)。

[1353] MS计算值:386.9;MS实测值:387.9[M+H]⁺。

[1354] 步骤H:4-(6-(4-氯-2-氟苄基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的合成

[1355] 向6-(4-氯-2-氟苄基)-3-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪(100mg,0.258mmol)在二噁烷(5mL)和H₂O(0.5mL)中的溶液中添加4-(4,4,5-三甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(103mg,0.336mmol)、K₂CO₃(1.06mg,0.775mmol)和Pd(dppf)Cl₂·DCM(21mg,0.0259mmol)。将反应在90℃下搅拌3小时。在反应完成后,将反应混合物用水淬灭并且用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取。将有机层合并,并且用盐水(5mL x 2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱(PE/EA=2/1)纯化,以得到呈无色油状物的4-(6-(4-氯-2-氟苄基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(150mg,91%产率)。

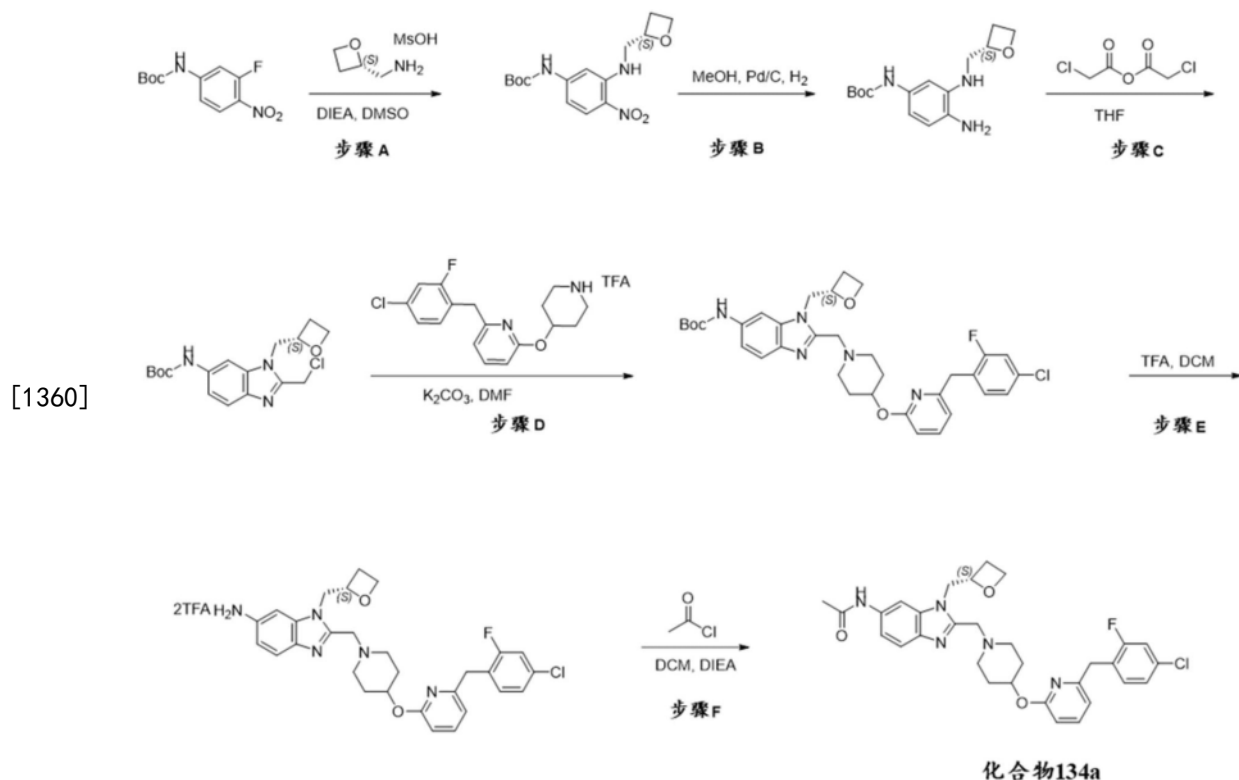
[1356] MS计算值:442.2;MS实测值:443.1[M+H]⁺。

[1357] 通过化合物109a的相似程序获得呈黄色固体的2-[(4-{6-[(4-氯-2-氟苄基)甲基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基)甲基]-3-[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(3.5mg)。MS计算值:587.2;MS实测值:588.2[M+H]⁺。

[1358] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):8.09(d,J=9.2Hz,1H),7.90-7.95(m,2H),7.78(s,1H),7.44(t,J=8.4Hz,1H),7.38(dd,J=10.0Hz,2.0Hz,1H),7.20-7.24(m,2H),6.70-6.74(m,1H),5.03-5.12(m,1H),4.78-4.86(m,1H),4.61-4.67(m,1H),4.42-4.49(m,2H),4.28-4.33(m,4H),4.07(d,J=13.6Hz,1H),3.88(d,J=13.2Hz,1H),3.09-3.15(m,2H),2.70-2.79(m,

2H), 2.53-2.57 (m, 2H)。¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆): δ-114.09。

[1359] 实施例91: N-(2-([4-((6-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基]甲基)-1-[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基)乙酰胺(化合物134a)



[1361] 步骤A: (S) - (4-硝基-3-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1362] 在室温下向(3-氟-4-硝基苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.2g, 4.7mmol)和(S)-氧杂环丁烷-2-基甲基胺MsOH盐(0.85g, 4.7mmol)在DMSO(15mL)中的溶液中添加DIEA(1.8g, 14.1mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌3小时。在反应完成后,将反应混合物用水(50mL)淬灭并且用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将有机层合并,并且用盐水(100mL x 2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱纯化,以得到呈红色固体的(S) - (4-硝基-3-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.1g, 73%产率)。

[1363] MS计算值:323.2;MS实测值:324.1[M+H]⁺。

[1364] 步骤B: (S) - (4-氨基-3-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1365] 将(S) - (4-硝基-3-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.1g, 3.4mmol)和Pd/C(110mg, 在水中50%)在MeOH(15mL)中的混合物在室温下在H₂气氛下搅拌2小时。将混合物过滤并且在减压下浓缩,以得到(S) - (4-氨基-3-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(0.83g, 产率:83%)。

[1366] MS计算值:293.2;MS实测值:294.1[M+H]⁺。

[1367] 步骤C: (S) - (2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑并1-6-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1368] 将(S) - (4-氨基-3-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(0.83g,

2.8mmol) 和 2-氯乙酸酐 (0.53g, 3.1mmol) 在 THF (15mL) 中的混合物在 60℃ 下搅拌 12 小时。将混合物在减压下浓缩并且将残余物通过柱色谱纯化, 以得到 (S) - (2- (氯甲基) -1- (氧杂环丁烷-2-基甲基) -1H-苯并[d]咪唑并1-6-基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.87g, 产率: 72%)。

[1369] MS 计算值: 351.1; MS 实测值: 352.0 [M+H]⁺。

[1370] 步骤D: (S) - (2- ((4- ((6- (4-氯-2-氟苄基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基) -1- (氧杂环丁烷-2-基甲基) -1H-苯并[d]咪唑并1-6-基) 氨基甲酸叔丁酯的合成

[1371] 将 (S) - (2- (氯甲基) -1- (氧杂环丁烷-2-基甲基) -1H-苯并[d]咪唑并1-6-基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.87g, 2.5mmol)、2- (4-氯-2-氟苄基) -6- (哌啶-4-基氧基) 吡啶 TFA 盐 (1.1g, 2.5mmol) 和 K₂CO₃ (1.03g, 7.4mmol) 在 DMF (12mL) 中的混合物在 60℃ 下搅拌 3 小时。将混合物用乙酸乙酯 (10mL) 稀释并且用水和盐水洗涤。将有机层分离并且经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱纯化, 以得到 (S) - (2- ((4- ((6- (4-氯-2-氟苄基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基) -1- (氧杂环丁烷-2-基甲基) -1H-苯并[d]咪唑并1-6-基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.1g, 产率: 75%)。

[1372] MS 计算值: 635.3; MS 实测值: 636.0 [M+H]⁺。

[1373] 步骤E: (S) - (2- ((4- ((6- (4-氯-2-氟苄基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基) -1- (氧杂环丁烷-2-基甲基) -1H-苯并[d]咪唑并1-6-基) 胺 TFA 盐的合成

[1374] 向 (S) - (2- ((4- ((6- (4-氯-2-氟苄基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基) -1- (氧杂环丁烷-2-基甲基) -1H-苯并[d]咪唑并1-6-基) 氨基甲酸叔丁酯 (35mg, 0.056mmol) 在 DCM (1mL) 中的溶液中添加 TFA (0.4mL)。将得到的混合物在室温下搅拌 1 小时。在真空中除去溶剂, 以得到呈棕色油状物的 (S) - (2- ((4- ((6- (4-氯-2-氟苄基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基) -1- (氧杂环丁烷-2-基甲基) -1H-苯并[d]咪唑并1-6-基) 胺 TFA 盐 (40mg, 粗品)。将粗产物不经进一步纯化直接用在下一步中。

[1375] MS 计算值: 535.2; MS 实测值: 536.0 [M+H]⁺。

[1376] 步骤F: N- (2- {[4- ((6- [(4-氯-2-氟苄基) 甲基] 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基] 甲基} -1- {[(2S) - 氧杂环丁烷-2-基] 甲基} -1H-1,3-苯并二唑-6-基) 乙酰胺的合成

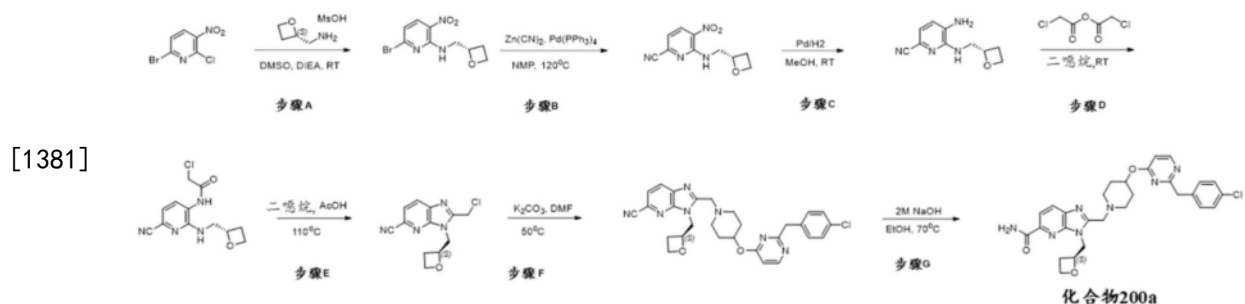
[1377] 向 (S) - (2- ((4- ((6- (4-氯-2-氟苄基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基) -1- (氧杂环丁烷-2-基甲基) -1H-苯并[d]咪唑并1-6-基) 胺 TFA 盐 (30mg, 0.056mmol) 和 DIEA (21.6mg, 0.17mmol) 在 DCM (1mL) 中的溶液中添加乙酰氯 (4.8mg, 0.062mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。在反应完成后, 在真空中除去溶剂。将残余物通过制备型 HPLC 纯化, 以得到呈白色固体的 N- (2- {[4- ((6- [(4-氯-2-氟苄基) 甲基] 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基] 甲基} -1- {[(2S) - 氧杂环丁烷-2-基] 甲基} -1H-1,3-苯并二唑-6-基) 乙酰胺 (8mg, 产率: 25%)。

[1378] MS 计算值: 577.2; MS 实测值: 578.0 [M+H]⁺。

[1379] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 9.96 (s, 1H), 7.98 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.60 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.19-7.25 (m, 2H), 6.81 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.03-5.10 (m, 1H), 4.77-4.84 (m, 1H), 4.56-4.62 (m, 1H), 4.46-4.53 (m, 2H), 4.33-4.39 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.84 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.71 (d, J=13.2Hz, 1H), 2.62-2.79 (m, 3H), 2.40-2.51 (m, 1H), 2.18-2.28 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.48-1.60 (m, 2H)。¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆): δ-114.58。

[1380] 实施例92: (S) - (2- ((4- ((2- (4-氯苄基) 嘧啶-4-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基) -3- (氧

杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酰胺(化合物200a)



[1381]

[1382] 步骤A: (S)-6-溴-3-硝基-N-(氧杂环丁烷-2-基甲基)吡啶-2-胺的合成

[1383] 将6-溴-2-氯-3-硝基吡啶(1.0g, 4.24mmol)、(S)-氧杂环丁烷-2-基甲胺MsOH盐和DIEA(615mg, 4.24mmol)在DMSO(10mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用DCM(50mL)稀释,用H₂O(20mL x 3)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且蒸发至干燥。将残余物通过柱色谱(PE/EA=20/1)纯化,以得到呈白色固体的(S)-6-溴-3-硝基-N-(氧杂环丁烷-2-基甲基)吡啶-2-胺(600mg,产率:49%)。

[1384] MS计算值:287.0;MS实测值:288.0[M+H]⁺。

[1385] 步骤B: (S)-5-硝基-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)氰基吡啶的合成

[1386] 将(S)-6-溴-3-硝基-N-(氧杂环丁烷-2-基甲基)吡啶-2-胺(600mg, 2.09mmol)和Zn(CN)₂(734mg, 6.27mmol)、sPhos(172mg, 0.42mmol)和Pd(PPh₃)₄(192mg, 0.21mmol)在NMP(8mL)中的混合物在120°C下搅拌2小时。在反应完成后,将混合物过滤。将滤液用乙酸乙酯(50mL)稀释,用H₂O(20mL x 3)洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在真空中蒸发至干燥。将残余物通过柱色谱(PE/EA=10/1)纯化,以得到(S)-5-硝基-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)氰基吡啶(300mg,产率:61%)。

[1387] MS计算值:234.1;MS实测值:235.1[M+H]⁺。

[1388] 步骤C: (S)-5-氨基-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)氰基吡啶的合成

[1389] 将(S)-5-硝基-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)氰基吡啶(300mg, 1.28mmol)和Pd/C(678mg, 6.4mmol)在MeOH(5mL)中的混合物在室温下在H₂(1atm)下搅拌1小时。在反应完成后,将反应混合物过滤并且干燥,以得到(S)-5-氨基-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)氰基吡啶(200mg,产率:77%)。

[1390] MS计算值:204.1;MS实测值:205.2[M+H]⁺。

[1391] 步骤D: (S)-2-氯-N-(6-氰基-2-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)吡啶-3-基)乙酰胺的合成

[1392] 将(S)-5-氨基-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)氰基吡啶(200mg, 0.98mmol)和氯乙酸酐(330mg, 1.18mmol)在二噁烷(3mL)中的混合物在室温下搅拌16小时。在反应完成后,将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释,用H₂O(10mL x 3)洗涤。将残余物通过柱色谱(PE/EtOAc=1/1)纯化,以得到(S)-2-氯-N-(6-氰基-2-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)吡啶-3-基)乙酰胺(240mg,产率:88%)。

[1393] MS计算值:280.1;MS实测值:281.1[M+H]⁺。

[1394] 步骤E: (S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲腈的合成

[1395] 将(S)-2-氯-N-(6-氰基-2-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)吡啶-3-基)乙酰胺(240mg, 0.86mmol)和AcOH(0.1mL)在二噁烷(5mL)中的混合物在100℃下搅拌5小时。在反应完成后,将反应混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释,用H₂O(10mL x 3)洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在真空中蒸发至干燥。将残余物通过柱色谱(PE/EtOAc=1/2)纯化,以得到(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲腈(60mg, 产率:27%)。

[1396] MS计算值:262.1;MS实测值:263.0[M+H]⁺。

[1397] 步骤F: (S)-2-((4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲腈的合成

[1398] 将(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲腈(60mg, 0.23mmol)和2-(4-氯苄基)-4-(哌啶-4-基氧基)嘧啶(84mg, 0.28mmol)在DMF(3mL)中的混合物在50℃下搅拌1小时。在反应完成后,将混合物用乙酸乙酯(10mL)稀释,用H₂O(20mL x 3)洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥并且在真空中蒸发至干燥。将残余物通过柱色谱(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到(S)-2-((4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲腈(60mg, 产率:50%)。

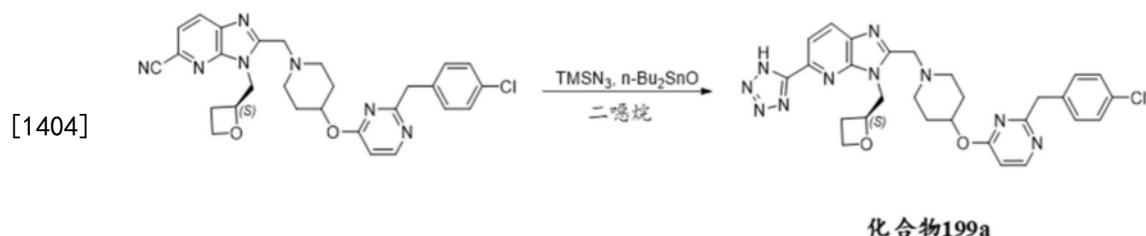
[1399] MS计算值:529.2;MS实测值:530.2[M+H]⁺。

[1400] 步骤G: (S)-2-((4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酰胺的合成

[1401] 将(S)-2-((4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲腈(50mg, 0.09mmol)和2M NaOH(0.05mL, 0.27mmol)在EtOH(1mL)中的混合物在50℃下搅拌2小时。在反应完成后,在真空中除去溶剂。将反应混合物通过制备型HPLC纯化,以得到(S)-2-((4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酰胺(2.8mg, 产率:5.7%)。MS计算值:547.2;MS实测值:548.2[M+H]⁺。

[1402] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.41(d, J=5.6Hz, 1H), 8.20(brs, 1H), 8.13(d, J=8.0Hz, 1H), 7.95(d, J=8.4Hz, 1H), 7.58(brs, 1H), 7.31-7.36(m, 4H), 6.72(d, J=6.0Hz, 1H), 5.14-5.20(m, 1H), 4.80-5.07(m, 1H), 4.84-4.90(m, 1H), 4.72-4.79(m, 1H), 4.43-4.51(m, 1H), 4.37-4.42(m, 1H), 4.08(s, 2H), 3.98(d, J=13.6Hz, 1H), 3.92(d, J=13.6Hz, 1H), 2.66-2.80(m, 3H), 2.32-2.45(m, 3H), 1.90-1.97(m, 2H), 1.58-1.71(m, 2H)。

[1403] 实施例93: (S)-2-((4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-5-(1H-四唑-5-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(化合物199a)

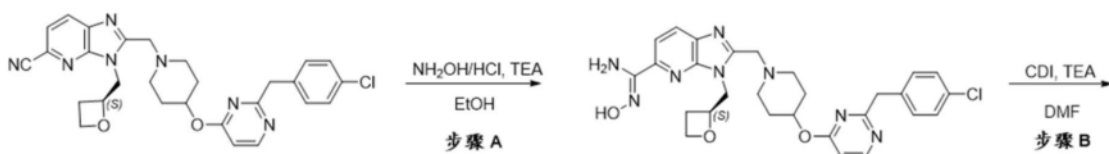


[1405] 向(S)-2-((4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲腈(30mg, 0.06mmol)和TMSN₃(35mg, 0.31mmol)在二噁烷(2mL)中的混合物中添加二丁基氧化锡(30mg, 0.12mmol),将反应混合物在90℃下

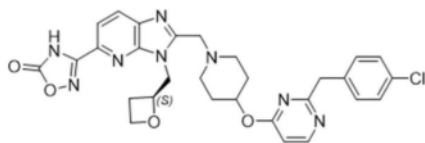
搅拌3小时。在反应完成后,在真空中除去溶剂。将反应混合物通过制备型HPLC纯化,以得到(S)-2-((4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-5-(1H-四唑-5-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(5.8mg,产率:18%)。MS计算值:572.2;MS实测值:573.2[M+H]⁺。

[1406] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.41(d,J=6.0Hz,1H),8.13-8.20(m,1H),8.06(d,J=8.0Hz,1H),7.30-7.37(m,4H),6.73(d,J=5.6Hz,1H),5.18-5.27(m,1H),4.98-5.08(m,1H),4.80-4.90(m,1H),4.70-4.80(m,1H),4.45-4.55(m,1H),4.38-4.44(m,1H),4.08(s,2H),3.90-4.02(m,2H),2.65-2.85(m,3H),2.30-2.51(m,3H),1.91-2.00(m,2H),1.60-1.73(m,2H)。

[1407] 实施例94:(S)-3-(2-((4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物198a)



[1408]



化合物198a

[1409] 步骤A:(S,Z)-2-((4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-N'-羟基-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲脒盐酸盐的合成

[1410] 向(S)-2-((4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲脒(50mg,0.09mmol)和羟胺盐酸盐(13mg,0.18mmol)在EtOH(2mL)中的混合物中添加TEA(0.04mL,0.27mmol),将反应混合物在90℃下搅拌1小时。在反应完成后,在真空中除去溶剂。将反应混合物通过制备型HPLC纯化,以得到(S,Z)-2-((4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-N'-羟基-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲脒盐酸盐(50mg,产率:94%)。

[1411] MS计算值:562.2;MS实测值:563.2[M+H]⁺。

[1412] 步骤B:(S)-3-(2-((4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮的合成

[1413] 向(S,Z)-2-((4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-N'-羟基-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲脒盐酸盐(50mg,0.09mmol)和CDI(22mg,0.14mmol)在DMF(2mL)中的混合物中添加TEA(0.04mL,0.27mmol),将反应混合物在50℃下搅拌3小时。在反应完成后,在真空中除去溶剂。将反应混合物通过制备型HPLC纯化,以得到(S)-3-(2-((4-((2-(4-氯苄基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(6.7mg,产率:

13%)。MS计算值:588.2;MS实测值:589.1 [M+H]⁺。

[1414] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.41 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.03-8.10 (m, 1H), 7.75-7.81 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 4H), 6.73 (d, J=5.6Hz, 1H), 5.11-5.21 (m, 1H), 4.95-5.08 (m, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 4.60-4.75 (m, 1H), 4.46-4.53 (m, 1H), 4.34-4.41 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.85-4.00 (m, 2H), 2.65-2.80 (m, 3H), 2.32-2.46 (m, 3H), 1.90-1.97 (m, 2H), 1.60-1.72 (m, 2H)。

[1415] 实施例A:cAMP测定

[1416] 已知GLP-1受体的激活可刺激细胞中环状AMP (cAMP) 产生, 这表明与G蛋白异源三聚体复合物的G_{αs}亚基的主要偶联。证据表明通过G_{αs}诱发的cAMP刺激的信号传导引发关于从胰脏β细胞释放胰岛素所希望的药理学反应。

[1417] 为优化针对G_{αs}偶联的功能活性, 使用由稳定表达GLP-1受体的HDB产生的HEK293/CRE-Luc细胞系。在384孔Echo LDV板 (Labcyte, 目录号LP-0200) 中以1/2log连续稀释制备200×浓度的化合物工作溶液 (Agilent Technologies Bravo)。使用Labcyte ECHO550将50nL/孔的200×浓度的化合物工作溶液移至384孔白色低容量板 (Greiner, 目录号784075) 中。用测定缓冲液[含有0.5mM IBMX (Sigma, 目录号I5879) 和0.1% BSA (GENVIEW, 目录号FA016-100g) 的DPBS]制备1×10⁵个细胞/mL HEK293/GLP1R/CRE-LUC (HD Biosciences) 细胞悬液, 使用ThermoFisher Multidrop Combi将10uL细胞悬液添加到先前产生的测定板的每个孔中 (1000个细胞/孔), 所述测定板已含有50nL浓度为200×的化合物。将板密封并且在37°C和5% CO₂下孵育30min。

[1418] 孵育后, 使用cAMP dynamic 2试剂盒 (Cisbio) 产生cAMP测定信号。使用ThermoFisher Multidrop Combi, 将5μL cAMP-d2工作溶液添加到每个孔中, 然后将5μL抗cAMP抗体-穴状化合物工作溶液添加到每个孔中。在室温下避光孵育1小时。用Reader PerkinElmer EnVision读取在665和615nm处的荧光。

[1419] 活性% = 100% × (测试样品的平均RLU - 媒介物对照的平均RLU) / (最大对照的平均RLU - 媒介物对照的平均RLU)

[1420] 表1示出了在GLP-1R激动剂cAMP刺激测定中化合物的生物活性 (EC₅₀)

[1421]

化合物 编号	GLP1R cAMP刺 激DR: EC ₅₀ (nM)	GLP1R cAMP刺 激DR: pEC ₅₀
101a	290	6.54
102a	179	6.75
103a	19.6	7.71
104a	725	6.14
105a	497	6.3
106a	463	6.33
107a	201	6.7
108a	1.2	8.92
109a	0.051	10.3
111a	0.29	9.5
113a	0.038	10.4
114a	1.7	8.8
116a	2.8	8.6
118a	30	7.5
121a	6.5	8.2
123a	1.7	8.8
124a	0.043	10.4
125a	1.4	8.9
126a	1	9
127a	13	7.9

[1422]

128a	1.2	8.9
129a	0.91	9
130a	53	7.3
133a	2.4	8.6
134a	58	7.2
135a	1.8	8.7
136a	0.44	9.4
137a	51	7.3
138a	1.6	8.8
139a	1.9	8.7
140a	1.2	8.9
141a	5	8.3
142a	1.7	8.8
143a	0.53	9.3
144a	4.8	8.3
145a	3.4	8.5
146a	0.62	9.2
147a	0.2	9.7
148a	4.4	8.4
149a	5.6	8.3
150a	68	7.2
151a	0.085	10.1
152a	0.038	10.4
153a	0.14	9.8
154a	24	7.6
155a	3.8	8.4

[1423]

156a	40	7.4
157a	42	7.4
158a	>1000	< 6.0
159a	2.3	8.6
160a	0.12	9.9
161a	0.18	9.7
162	0.075	10.1
163a	0.11	10
164a	0.11	10
165a	0.4	9.4
166a	1	9
167a	0.13	9.9
168a	1.2	8.9
169a	80	7.1
170a	0.79	9.1
171a	6	8.2
172a	0.81	9.1
173a	3.8	8.4
174a	29	7.5
174b	0.14	9.9
175a	230	6.6
175b	0.063	10.2
176a	0.37	9.4
177a	0.042	10.4
178a	0.1	10
179a	2.8	8.6

[1424]

180a	2.3	8.6
181a	0.083	10.1
182a	0.07	10.2
183a	0.85	9.1
184a	90	7
185a	0.47	9.3
186a	0.6	9.2
187a	1.3	8.9
188a	0.045	10.3
189a	0.69	9.2
190a	0.41	9.4
191a	0.29	9.5
192a	130	6.9
193	0.19	9.7
194	2.9	8.5
195	0.6	9.2
196a	1.3	8.9
197a	2.5	8.6
198a	0.7	9.2
199a	0.95	9
200a	85	7.1
201a	360	6.4

[1425] 其他实施方案

[1426] 应理解,虽然已经结合本发明的具体实施方式描述了本发明,但前面的描述旨在说明而非限制本发明的范围,本发明的范围由所附权利要求的范围限定。其他方面、优点和修改在以下权利要求的范围内。