



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105517993 B

(45)授权公告日 2018.07.13

(21)申请号 201480049237.7

(22)申请日 2014.07.01

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105517993 A

(43)申请公布日 2016.04.20

(30)优先权数据

61/843,588 2013.07.08 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.03.07

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/045075 2014.07.01

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/006100 EN 2015.01.15

(73)专利权人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72)发明人 R·A·哈茨 V·T·阿乌哈

J·J·布朗森 C·D·迪齐尔巴

J·E·麦克尔 S·J·纳拉

R·拉杰马尼

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 陈桢

(51)Int.Cl.

C07D 213/72(2006.01)

C07D 231/12(2006.01)

C07D 233/54(2006.01)

C07D 237/08(2006.01)

C07D 413/12(2006.01)

C07D 417/12(2006.01)

C07D 249/06(2006.01)

C07D 487/04(2006.01)

C07D 263/30(2006.01)

C07D 277/20(2006.01)

C07D 285/08(2006.01)

C07D 213/16(2006.01)

C07D 213/61(2006.01)

C07D 213/62(2006.01)

A61K 31/422(2006.01)

审查员 孙亮

权利要求书8页 说明书134页

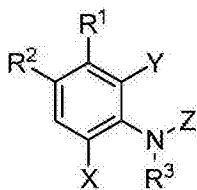
(54)发明名称

芳基酰胺激酶抑制剂

(57)摘要

本发明大体上涉及可抑制AAK1(连接蛋白相关激酶1)的化合物,包含上述化合物的组合物及抑制AAK1的方法。

1. 式 (I) 化合物或其药用盐:

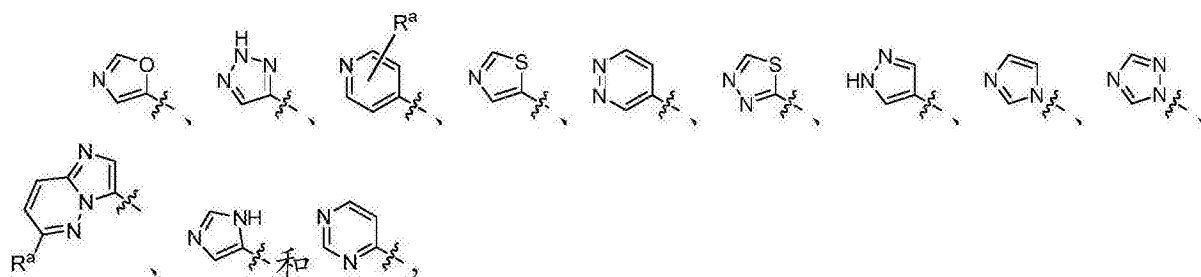


(I)

其中:

R^1 选自 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷基、氰基、二 C_1 - C_3 烷基氨基、卤素、卤代 C_1 - C_3 烷氧基、卤代 C_1 - C_3 烷基、羟基和噻吩基;

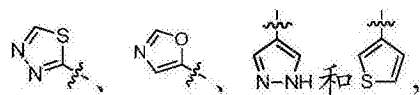
R^2 选自



其中 R^a 选自氢、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷基氨基、 C_1 - C_3 烷基羰基氨基、氨基和卤素;

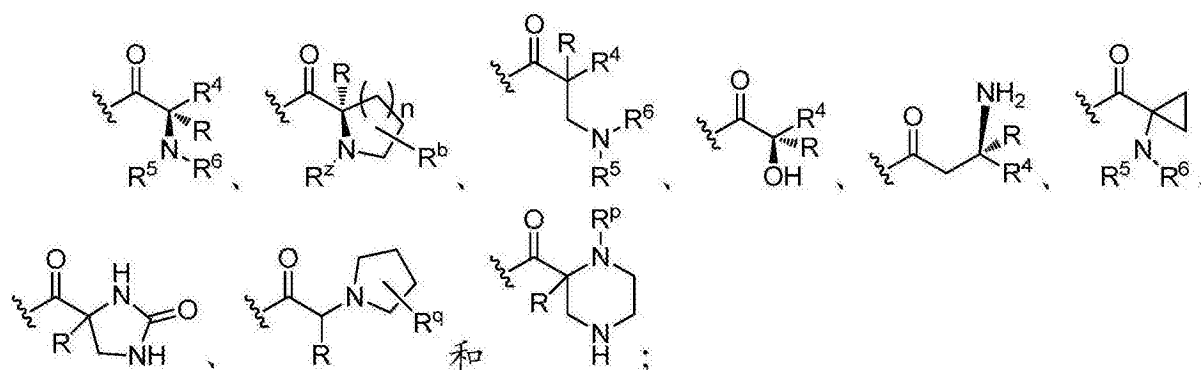
R^3 为氢;

X 选自氢、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷基、氰基、卤素、卤代 C_1 - C_3 烷基、



Y 选自氢和卤素;

Z 选自



其中

n 为 1 或 2;

R 为氢;

R^4 选自 C_2 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、(C_3 - C_6 环烷基) C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷基硫基 C_1 - C_3 烷基、羟基 C_1 - C_6 烷基和卤代 C_1 - C_6 烷基;

R^5 和 R^6 独立地选自氢、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷基磺酰基、任取代有氨基的 C_3 - C_6 环烷基、杂环基、杂环基 C_1 - C_3 烷基、苯基 C_1 - C_3 烷基、苯基 C_1 - C_3 烷基磺酰基和苯基磺酰基；其中所述杂环基 C_1 - C_3 烷基的杂环基部分以及所述苯基 C_1 - C_3 烷基的苯基部分任取代有选自 C_1 - C_3 烷基、卤素、羟基的一个基团；且其中所述杂环基为含有一、二或三个独立选自氮和硫的杂原子的四或五元环，其中四元环具有0个双键，且五元环具有2个双键；或

R^5 和 R^6 与它们所连接的氮原子一起形成取代有氨基的五或六元杂环；

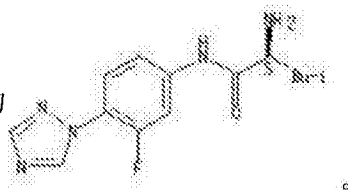
R^b 选自氢、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷基、卤素和卤代 C_1 烷基；

R^p 为 C_1 - C_3 烷基；

R^q 为氧代；且

R^z 选自氢、 C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_3 烷基羰基；

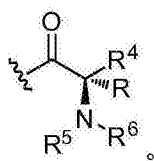
条件是所述化合物不为



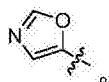
2. 权利要求1的化合物或其药用盐，其中X和Y独立选自氢和卤素。

3. 权利要求1的化合物或其药用盐，其中 R^1 为 C_1 - C_3 烷氧基。

4. 权利要求1的化合物或其药用盐，其中Z为



5. 权利要求1的化合物或其药用盐，其中 R^2 为

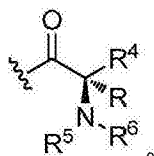


6. 权利要求1的化合物或其药用盐，其中：

X和Y独立选自氢和卤素；

R^1 为 C_1 - C_3 烷氧基；且

Z为



7. 组合物，包含权利要求1的化合物及其药用盐。

8. 化合物或其药用盐，选自：

(R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺；

(R)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺；

(R)-2-氨基-2-环戊基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)乙酰胺；

(R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-3-甲基丁酰胺；

(S)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺；

(R)-2-氨基-3-环丁基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)丙酰胺;
2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-5-甲基己酰胺;
(R)-2-氨基-3-环丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)丙酰胺;
(R)-2-氨基-N-乙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-2-氨基-4-甲基-N-(4-(噁唑-5-基)-3-(三氟甲基)苯基)戊酰胺;
(R)-2-氨基-N-(3-溴-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-2-氨基-4-甲基-N-(3-甲基-4-(噁唑-5-基)苯基)戊酰胺;
(R)-2-氨基-N-(3-乙基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-2-氨基-4-甲基-N-(4-(噁唑-5-基)-3-(噻吩-3-基)苯基)戊酰胺;
(R)-2-氨基-N-(3-羟基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-2-氨基-N-(3-乙氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-2-氨基-N-(3-(二氟甲氧基)-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(吡啶-4-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噻唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(哒嗪-4-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-N-(4-(1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基)-2-氨基-4-甲基戊酰胺;
(R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-2-氨基-N-(2-氯-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-2-氨基-N-(2-氯-3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-2-氨基-N-(2,6-二氯-3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
2-(反式-4-氨基环己基氨基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
2-(氮杂环丁烷-3-基氨基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
2-(4-氨基哌啶-1-基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-2-羟基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
2-(氨基甲基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(2S,3R)-3-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;
(2S,3R)-3-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;
(2R,3S)-3-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;
(2R,3R)-3-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;
(R)-2-氨基-N-(3-氟-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
2-氨基-N-(3-(二氟甲氧基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
2-氨基-N-(3-(二甲基氨基)-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-2-氨基-N-(4-(2-氯吡啶-4-基)-3-甲氧基苯基)-4-甲基戊酰胺;
2-氨基-N-(4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-甲氧基苯基)-4-甲基戊酰胺;

(R)-2-氨基-N-(4-(咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)-3-甲氧基苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-2-氨基-N-(4-(6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)-3-甲氧基苯基)-4-甲基戊酰胺;
2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-2-氨基-N-(3-(二氟甲氧基)-4-(6-(甲基氨基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)丁酰胺;
(S)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)戊酰胺;
(R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)己酰胺;
(S)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)己酰胺;
(R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-(甲基硫基)丁酰胺;
(2R,3R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-3-甲基戊酰胺;
(R)-2-氨基-3-环己基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)丙酰胺;
N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺;
N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-1-(甲基氨基)环丙烷甲酰胺;
N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙酰胺;
(R)-2-((4-氯苄基)氨基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基-2-(((1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基)氨基)戊酰胺;
(R)-2-((2-氯苄基)氨基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基-2-((4-甲基苄基)氨基)戊酰胺;
(R)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基-2-(((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)戊酰胺;
(R)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基-2-(噻吩-3-基甲基)氨基)戊酰胺;
(R)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基-2-(((3-甲基噻吩-2-基)甲基)氨基)戊酰胺;
(R)-2-(((1,2,3-噻二唑-4-基)甲基)氨基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基-2-(甲基磺酰氨基)戊酰胺;
(R)-2-(乙基磺酰氨基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基-2-(丙基磺酰氨基)戊酰胺;
(R)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基-2-(苯基磺酰氨基)戊酰胺;
(R)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基-2-(苯基甲基磺酰氨基)戊酰胺;
(S)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)哌啶-2-甲酰胺;
(R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4,4-二甲基戊酰胺;
(R)-2-氨基-3-羟基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)丙酰胺;
2-氨基-5,5,5-三氟-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)戊酰胺;
(2R,3S)-2-氨基-3-羟基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)丁酰胺;
(2R,4S)-4-甲氧基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;
(R)-3-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;

1-异丁酰基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)哌啶-2-甲酰胺;
(S)-1-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;
(S)-1-异丁酰基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;
1-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)哌啶-2-甲酰胺;
2-氨基-4-氟-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
3-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)哌啶-2-甲酰胺;
1-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)哌嗪-2-甲酰胺;
3-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)哌啶-2-甲酰胺;
(2R,3R)-3-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)哌啶-2-甲酰胺;
(2R,4S)-4-氟-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;
(2R,4R)-4-氟-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;
N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-3-(三氟甲基)哌啶-2-甲酰胺;
N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-3-(三氟甲基)哌啶-2-甲酰胺;
2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-2-(2-甲基环己基)乙酰胺;
2-氨基-3-环丁基-N-(2-氟-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)丙酰胺;
2-氨基-3-环丙基-N-(2-氟-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)丙酰胺;
(R)-2-氨基-N-(2-氟-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-3-甲基丁酰胺;
2-氨基-N-(2-氟-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4,4-二甲基戊酰胺;
(R)-2-氨基-N-(2-氟-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(S)-2-氨基-N-(2-氟-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-2-氨基-2-环戊基-N-(2-氟-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)乙酰胺;
(R)-2-氨基-N-(2-氰基-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-2-氨基-N-(5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)-2-(2H-四唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-2-氨基-N-(5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)-2-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)-4-乙基戊酰胺;
(R)-2-氨基-N-(5-甲氧基-2,4-二(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-2-氨基-N-(2,5-二氟-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-2-氨基-4-甲基-N-(4-(噁唑-5-基)-3-(三氟甲氧基)苯基)戊酰胺;
(R)-2-氨基-N-(5-氟-2-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-2-氨基-N-(3-氰基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;
(R)-N-(4-(1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基苯基)-2-氨基-4-甲基戊酰胺;
(R)-2-氨基-N-(2-乙基-5-甲氧基-4-(噁唑-2-基)苯基)-4-甲基戊酰胺;和
(R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(嘧啶-4-基)苯基)-4-甲基戊酰胺。

9. 权利要求1-6和8中任一项的化合物或其药用盐或权利要求7的组合物在制备用于抑制连接蛋白相关激酶1活性的药物中的用途。

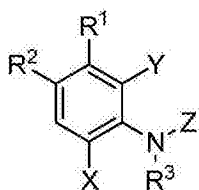
10. 权利要求1-6和8中任一项的化合物或其药用盐或权利要求7的组合物在制备用于治疗或处置由AAK1活性介导的疾病或病症的药物中的用途。

11. 权利要求10的用途,其中所述疾病或病症选自阿尔茨海默病、双相型精神障碍、疼痛、帕金森病和精神分裂症。

12. 权利要求11的用途,其中所述疼痛为神经病理性疼痛。

13. 权利要求12的用途,其中所述神经病理性疼痛为纤维肌痛或外周神经病变。

14. 式 (II) 化合物或其药用盐在制备用于抑制连接蛋白相关激酶1活性的药物中的用途,所述式 (II) 化合物为

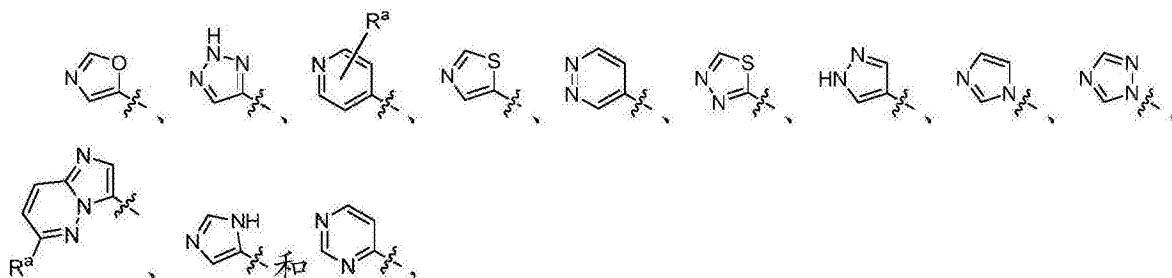


(II)

其中:

R^1 选自氢、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷基、氰基、二 C_1 - C_3 烷基氨基、卤素、卤代 C_1 - C_3 烷氧基、卤代 C_1 - C_3 烷基、羟基和噻吩基;

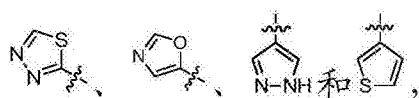
R^2 选自



其中 R^a 选自氢、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷基氨基、 C_1 - C_3 烷基羰基氨基、氨基和卤素;

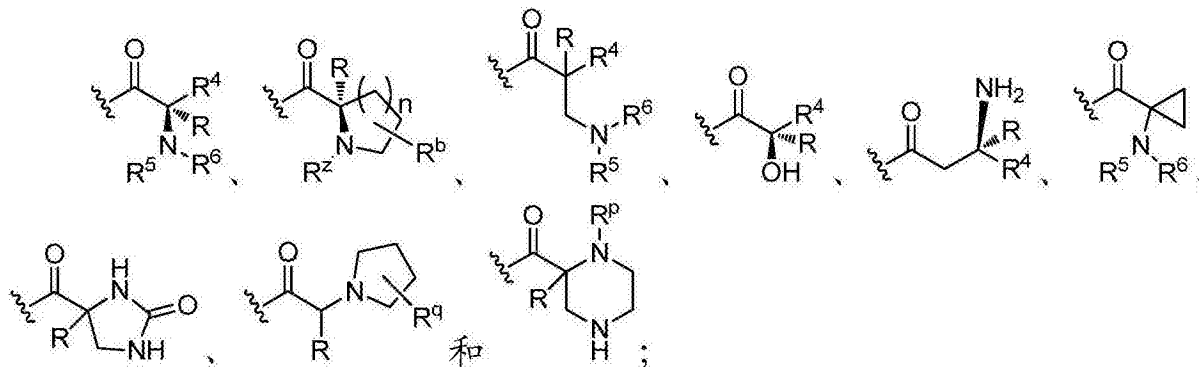
R^3 为氢;

X选自氢、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷基、氰基、卤素、卤代 C_1 - C_3 烷基、



Y选自氢和卤素;

Z选自



其中

n为1或2;

R为氢;

R⁴选自C₂-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、(C₃-C₆环烷基)C₁-C₃烷基、C₁-3烷基硫基C₁-3烷基、羟基C₁-C₆烷基和卤代C₁-C₆烷基；

R⁵和R⁶独立地选自氢、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷基磺酰基、任取代有氨基的C₃-C₆环烷基、杂环基、杂环基C₁-C₃烷基、苯基C₁-C₃烷基、苯基C₁-C₃烷基磺酰基和苯基磺酰基；其中所述杂环基C₁-C₃烷基的杂环基部分以及所述苯基C₁-C₃烷基的苯基部分任取代有选自C₁-C₃烷基、卤素、羟基的一个基团；且其中所述杂环基为含有一、二或三个独立选自氮和硫的杂原子的四或五元环，其中四元环具有0个双键，且五元环具有2个双键；或

R⁵和R⁶与它们所连接的氮原子一起形成取代有氨基的五或六元杂环；

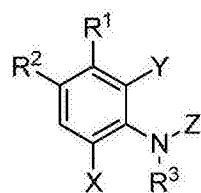
R^b选自氢、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷基、卤素和卤代C₁烷基；

R^p为C₁-C₃烷基；

R^q为氧代；且

R^z选自氢、C₁-C₃烷基和C₁-C₃烷基羰基。

15. 式 (II) 化合物或其药用盐在制备用于治疗或处置由AAK1活性介导的疾病或病症的药物中的用途，所述式 (II) 化合物为：

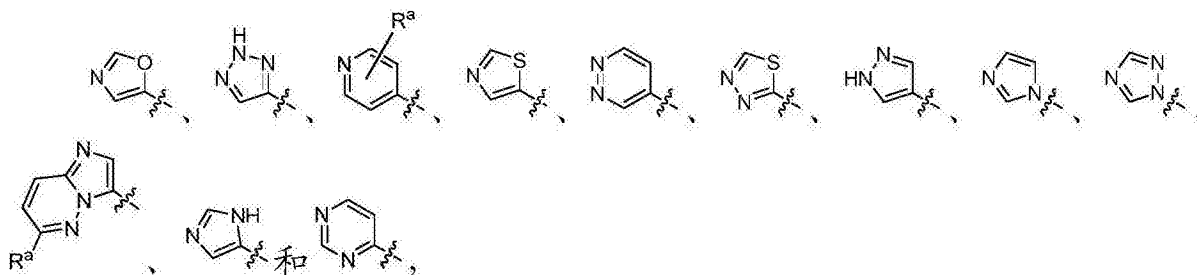


(II)

其中：

R¹选自氢、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷基、氰基、二C₁-C₃烷基氨基、卤素、卤代C₁-C₃烷氧基、卤代C₁-C₃烷基、羟基和噻吩基；

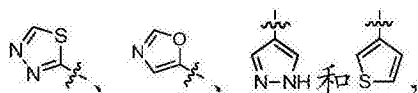
R²选自



其中R^a选自氢、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷基氨基、C₁-C₃烷基羰基氨基、氨基和卤素；

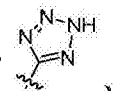
R³为氢；

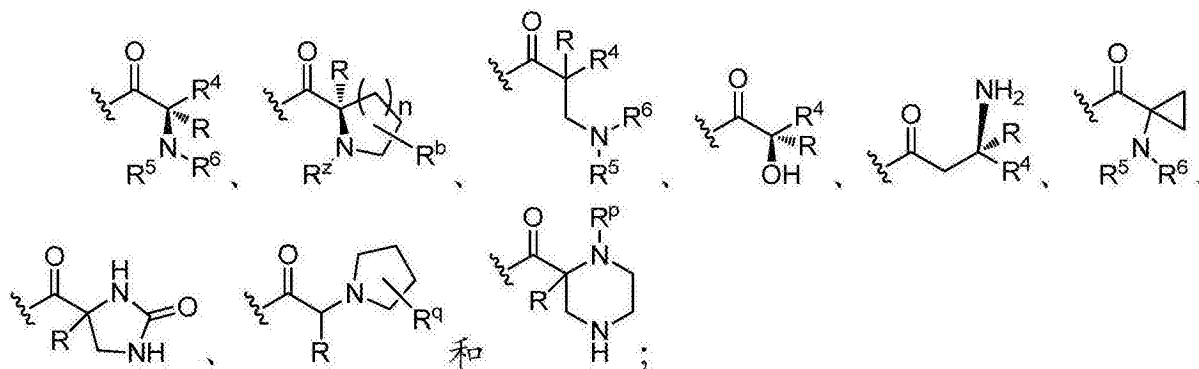
X选自氢、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷基、氰基、卤素、卤代C₁-C₃烷基、



Y选自氢和卤素；

Z选自





其中

n 为1或2；

R 为氢；

R^4 选自 C_2 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、(C_3 - C_6 环烷基) C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷基硫基 C_1 - C_3 烷基、羟基 C_1 - C_6 烷基和卤代 C_1 - C_6 烷基；

R^5 和 R^6 独立地选自氢、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷基磺酰基、任选取代有氨基的 C_3 - C_6 环烷基、杂环基、杂环基 C_1 - C_3 烷基、苯基 C_1 - C_3 烷基、苯基 C_1 - C_3 烷基磺酰基和苯基磺酰基；其中所述杂环基 C_1 - C_3 烷基的杂环基部分以及所述苯基 C_1 - C_3 烷基的苯基部分任选取代有选自 C_1 - C_3 烷基、卤素、羟基的一个基团；且其中所述杂环基为含有一、二或三个独立选自氮和硫的杂原子的四或五元环，其中四元环具有0个双键，且五元环具有2个双键；或

R^5 和 R^6 与它们所连接的氮原子一起形成取代有氨基的五或六元杂环；

R^b 选自氢、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷基、卤素和卤代 C_1 烷基；

R^p 为 C_1 - C_3 烷基；

R^q 为氧代；且

R^z 选自氢、 C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_3 烷基羰基。

16. 权利要求15的用途，其中所述疾病或病症选自阿尔茨海默病、双相型精神障碍、疼痛、帕金森病和精神分裂症。

17. 权利要求16的用途，其中所述疼痛为神经病理性疼痛。

18. 权利要求17的用途，其中所述神经病理性疼痛为纤维肌痛或外周神经病变。

芳基酰胺激酶抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2013年7月8日提交的美国临时申请61/843,588的权益,将其内容通过引用的方式并入本申请。

技术领域

[0003] 本发明大体涉及可抑制连接蛋白相关激酶1(adaptor associated kinase 1, AAK1)的化合物、包含上述化合物的组合物和抑制AAK1的方法。

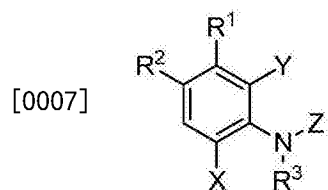
背景技术

[0004] 连接蛋白相关激酶1(AAK1)为丝氨酸/苏氨酸激酶的Ark1/Prk1家族的成员。AAK1mRNA以被称为短形式和长形式的两种剪切形式存在。长形式占主导且在脑和心脏中高度表达(Henderson和Conner,Mol.Biol.Cell.2007,18,2698-2706)。AAK1富集在突触体制备物(synaptosomal preparation)中且在培养的细胞中与细胞内吞结构共定位。AAK1调节网格蛋白(clatherin)包覆的细胞内吞作用,其为突触小泡循环利用和受体介导的细胞内吞中重要的过程。AAK1与AP2复合物结合,该复合物为使受体运载物(cargo)与网格蛋白包覆物连接的异源四聚体。网格蛋白与AAK1的结合刺激AAK1激酶活性(Conner等人,Traffic 2003,4,885-890;Jackson等人,J.Cell.Biol.2003,163,231-236)。AAK1磷酸化AP-2的mu-2亚基,其促进mu-2与运载物受体上含酪氨酸的分选模序(sorting motif)结合(Ricotta等人,J.Cell Bio.2002,156,791-795;Conner和Schmid,J.Cell Bio.2002,156,921-929)。Mu2磷酸化对于受体摄入不是必需的,但磷酸化提高了内化的效率(Motely等人,Mol.Biol.Cell.2006,17,5298-5308)。

[0005] AAK1已被鉴定为PC12细胞中神经调节蛋白-1/ErbB4信号传导的抑制剂。经由RNA干扰介导的基因沉默或用激酶抑制剂K252a(其抑制AAK1激酶活性)处理使AAK1表达丧失导致神经调节蛋白-1诱导的神经突过度增生(outgrowth)的增强。这些处理导致ErbB4表达增加和ErbB4在质膜中或在质膜附近积累增加(Kuai等人,Chemistry and Biology 2011,18,891-906)。NRG1和ErbB4为推定的(putative)精神分裂症敏感基因(susceptibility gene)(Buonanno,Brain Res.Bull.2010,83,122-131)。两种基因中的SNP与多种精神分裂症内表型有关(Greenwood等人,Am.J.Psychiatry 2011,168,930-946)。神经调节蛋白1和ErbB4KO小鼠模型已显示精神分裂症相关的形态变化和行为表型(Jaaro-Peled等人,Schizophrenia Bulletin 2010,36,301-313;Wen等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA.2010,107,1211-1216)。此外,AAK1基因的内含子中单核苷酸多态性(polymorphism)与帕金森病的发作年龄有关(Latourelle等人,BMC Med.Genet.2009,10,98)。这些结构表明抑制AAK1活性在治疗精神分裂症(schizophrenia)、精神分裂症中的认知缺陷(cognitive deficit)、帕金森病(Parkinson's disease)、神经病理性疼痛(neuropathic pain)、双相型精神障碍(bipolar disorder)和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)。

发明内容

[0006] 在第一个方面,本发明提供了式(I)化合物或其药用盐:



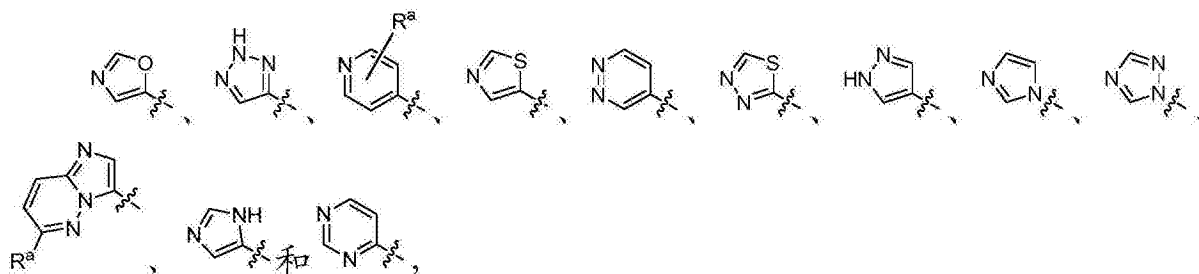
[0008] (I),

[0009] 其中:

[0010] R^1 选自 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷基、氰基、二 C_1 - C_3 烷基氨基、卤素、卤代 C_1 - C_3 烷氧基、卤代 C_1 - C_3 烷基、羟基和噻吩基;

[0011] R^2 选自

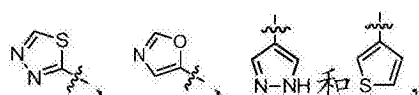
[0012]



[0013] 其中 R^a 选自氢、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷基氨基、 C_1 - C_3 烷基羰基氨基、氨基和卤素;

[0014] R^3 选自氢和 C_1 - C_3 烷基;

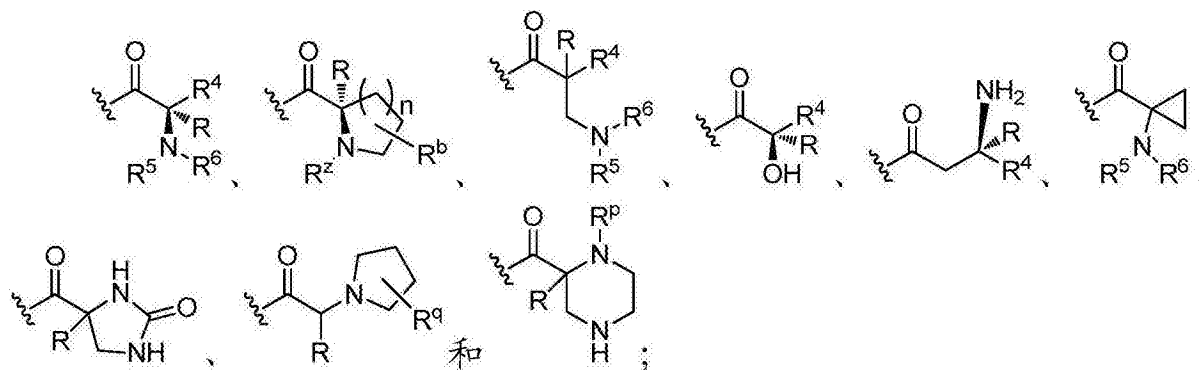
[0015] X选自氢、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷基、氰基、卤素、卤代 C_1 - C_3 烷基、



[0016] Y选自氢和卤素;

[0017] Z选自

[0018]



[0019] 其中

[0020] n为1或2;

[0021] R选自氢和C₁-C₃烷基；

[0022] R⁴选自C₂-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、(C₃-C₆环烷基) C₁-C₃烷基、C₁-₃烷基硫基C₁-₃烷基、羟基C₁-C₆烷基和卤代C₁-C₆烷基；

[0023] R⁵和R⁶独立地选自氢、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷基磺酰基、任选取代有氨基的C₃-C₆环烷基、杂环基、杂环基C₁-C₃烷基、苯基C₁-C₃烷基、苯基C₁-C₃烷基磺酰基和苯基磺酰基；其中所述杂环基、杂环基C₁-C₃烷基的杂环基部分以及苯基C₁-C₃烷基、苯基C₁-C₃烷基磺酰基和苯基磺酰基的苯基部分任选取代有选自C₁-C₃烷基、卤素、羟基的一个基团；或

[0024] R⁵和R⁶与它们所连接的氮原子一起形成任选含有第二个氮原子且任选取代有氨基的五或六元杂环；

[0025] R^b选自氢、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷基、卤素和卤代C₁烷基；

[0026] R^p选自氢和C₁-C₃烷基；

[0027] R^q选自氢和氧代；且

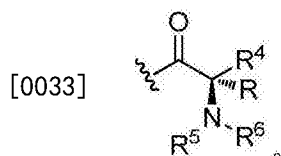
[0028] R^z选自氢、C₁-C₃烷基和C₁-C₃烷基羰基。

[0029] 在第一个方面的第一个实施方案中，R和R³为氢。

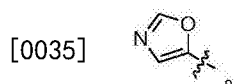
[0030] 在第一个方面的第二个实施方案中，X和Y独立选自氢和卤素。

[0031] 在第一个方面的第三个实施方案中，R¹为C₁-C₃烷氧基。

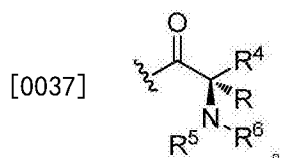
[0032] 在第一个方面的第四个实施方案中，Z为



[0034] 在第一个方面的第五个实施方案中，R²为

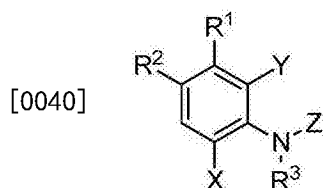


[0036] 在第一个方面的第六个实施方案中，X和Y独立选自氢和卤素；R¹为C₁-C₃烷氧基；且Z为



[0038] 在第二个方面，本发明提供了包含式(I)化合物或其药用盐以及药用载体的组合物。

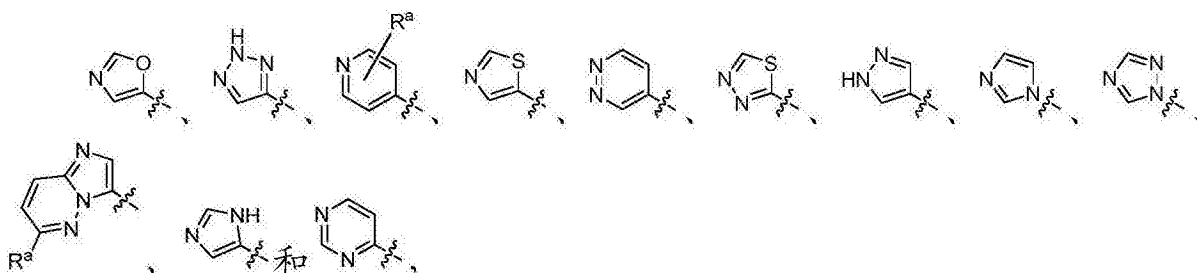
[0039] 在第三个方面，本发明提供了抑制连接蛋白相关激酶1(AAK1)活性的方法，其包括使AAK1与式(II)化合物或其药用盐接触，所述式(II)化合物为：



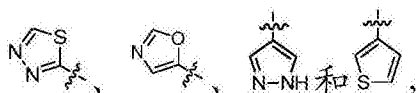
[0041] (II)

[0042] 其中：

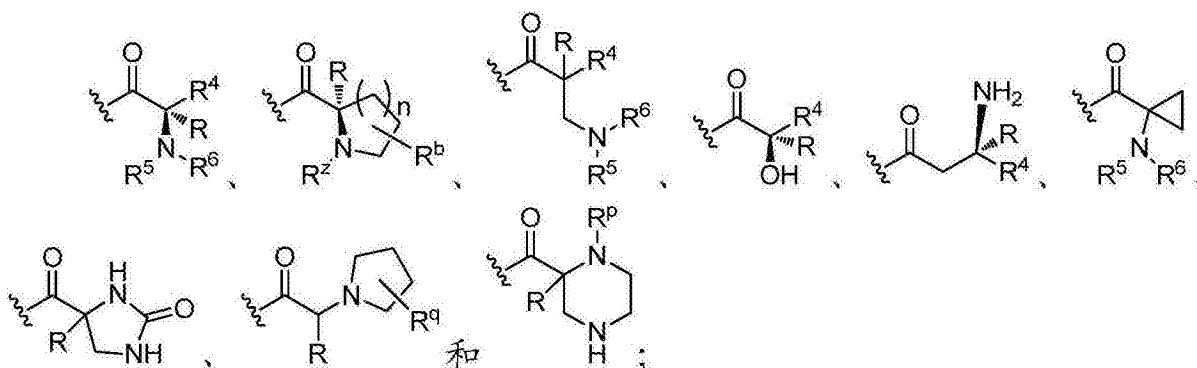
[0045]



[0047] R³选自氢和C₁-C₃烷基:

*c1nn[nH]1

[0051]



[0054] R选自氢和C₁-C₃烷基;

[0057] R⁵和R⁶与它们所连接的氮原子一起形成任选含有第二个氮原子且任选取代有氨基的五或六元杂环；

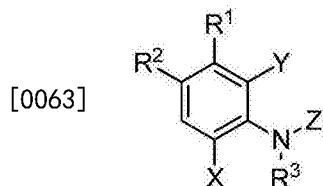
[0058] R^b 选自氢、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷基、卤素和卤代 C_1 烷基；

[0059] R^p 选自氢和 C_1 - C_3 烷基；

[0060] R^q 选自氢和氧代；且

[0061] R^z 选自氢、 C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_3 烷基羰基。

[0062] 在第四个方面，本发明提供了治疗或处置由AAK1活性介导的疾病或病症的方法，所述方法包括对有此需要的患者给药治疗有效量的式(II)化合物或其药用盐：



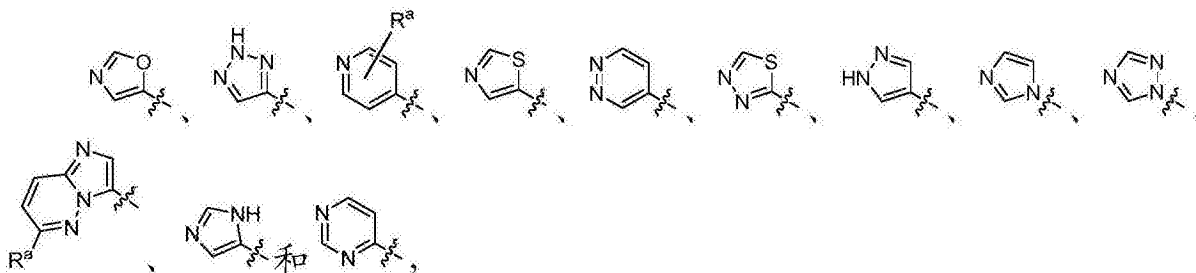
[0064] (II)

[0065] 其中：

[0066] R^1 选自氢、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷基、氰基、二 C_1 - C_3 烷基氨基、卤素、卤代 C_1 - C_3 烷氧基、卤代 C_1 - C_3 烷基、羟基和噻吩基；

[0067] R^2 选自

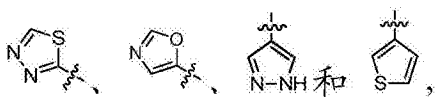
[0068]



[0069] 其中 R^a 选自氢、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷基氨基、 C_1 - C_3 烷基羰基氨基、氨基和卤素；

[0070] R^3 选自氢和 C_1 - C_3 烷基；

[0071] X选自氢、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷基、氰基、卤素、卤代 C_1 - C_3 烷基、



[0072] Y选自氢和卤素；

[0073] Z选自

[0090] 在本申请中,本发明的描述应当理解为符合化学成键的规则和原理。在一些情况下,可能需要移除氢原子以在任何给定位置上容纳取代基。

[0091] 应当理解的是,本发明所涵盖的化合物为适当地稳定而用作药物的化合物。

[0092] 本说明书中所用的下列术语具有所表明的含义:

[0093] 将本说明书中所引用的所有专利、专利申请和参考文献均全部引入本申请作为参考。在不一致的情况下,以本发明(包括定义)为准。

[0094] 除非上下文另有明确规定,本申请所用的单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数指代。

[0095] 在一些情况下,在叙述基团之前示出任何特定基团中的碳原子数。例如,术语“C₁₋₆烷基”表示含一个至六个碳原子的烷基。若存在这些指定,则其代替本申请中所含所有其它定义。

[0096] 本申请所用的“烯基”是指含至少一个碳-碳双键的直链或支链基团。

[0097] 本申请所用的“烷氧基”是指经由氧原子与母体分子部分连接的烷基。

[0098] 本申请所用的“烷基”是指衍生自直链或支链饱和烃的基团。

[0099] 本申请所用的“烷基氨基”是指其中R为烷基的-NHR。

[0100] 本申请所用的“烷基羰基”是指经由羰基与母体分子部分连接的烷基。

[0101] 本申请所用的“烷基羰基氨基”是指其中R为烷基羰基的-NHR。

[0102] 本申请所用的“烷基磺酰基”是指经由磺酰基与母体分子部分连接的烷基。

[0103] 本申请所用的“烷基硫基烷基”是指经由硫基烷基与母体分子部分连接的烷基。

[0104] 本申请所用的“氨基”是指-NH₂。

[0105] 本申请所用的“羰基”是指-C(=O)-。

[0106] 本申请所用的“氰基”是指-CN。

[0107] 本申请所用的“环烷基”是指具有0个杂原子的饱和单环烃环系统。环烷基的代表性实例包括但不限于环丙基、环戊基和环己基。

[0108] 本申请所用的“(环烷基)烷基”是指取代有一个、两个或三个环烷基的烷基。

[0109] 本申请所用的“二烷基氨基”是指-NR₂,其中每个R为烷基。该烷基可为相同或不同的。

[0110] 本申请所用的“卤素”是指Br、Cl、F和/或I。

[0111] 本申请所用的“卤代烷氧基”是指经由氧原子与母体分子部分连接的卤代烷基。

[0112] 本申请所用的“卤代烷基”是指被一个、两个、三个或四个卤素原子所取代的烷基。

[0113] 本申请所用的“杂环基”是指含有一、二或三个独立选自氮、氧和硫的杂原子的四、五或六元环。四元环具有0个双键,五元环具有0-2个双键,且六元环具有0-3个双键。

[0114] 本申请所用的“杂环基烷基”是指经烷基与母体分子部分连接的杂环基。

[0115] 本申请所用的“羟基”是指-OH。

[0116] 本申请所用的“羟基烷基”是指经烷基与母体分子部分连接的羟基。

[0117] 本申请所用的“苯基烷基”是指经烷基与母体分子部分连接的苯基。

[0118] 本申请所用的“苯基烷基磺酰基”是指经磺酰基与母体分子部分连接的苯基烷基。

[0119] 本申请所用的“苯基磺酰基”是指经磺酰基与母体分子部分连接的苯基。

[0120] 本申请所用的“磺酰基”是指-SO₂-。

[0121] 本申请所用的“巯基烷基”是指经烷基与母体分子部分连接的巯基。

[0122] 本申请所用的“巯基”是指-SH。

[0123] 本发明化合物中可存在不对称中心。应当理解的是,本发明涵盖所有立体化学异构形式或它们的混合物,其具有抑制AAK1的能力。化合物的个别立体异构体可由含手性中心的市售原料以合成方式制备,或通过制备对映异构产物的混合物然后分离(诸如转化为非对映异构体的混合物然后分离或重结晶、使用色谱技术或在手性色谱柱上直接分离对映异构体)来制备。特定立体化学的起始化合物为市售的或可通过本领域已知的的技术来制备并拆分。

[0124] 本发明的某些化合物还可以可分离的不同稳定构型形式存在。归因于不对称单键的限制性旋转的扭转不对称性(例如由于位阻或环张力)可允许分离不同构象异构体。本发明包括这些化合物的每种构象异构体或它们的混合物。

[0125] 术语“本发明化合物”和等效表述意欲涵盖式(I)化合物及其药用对映异构体、非对映异构体和盐。类似地,若上下文允许,则提及中间体意欲涵盖它们的盐。

[0126] 本发明意欲包括本发明化合物中存在的原子的所用同位素。同位素包括具有相同原子序数但具有不同质量数的那些原子。通过一般举例的方式且不加以限制,氢的同位素包括氕和氘。碳的同位素包括¹³C和¹⁴C。同位素标记的本发明化合物一般可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与本申请所述类似的方法,使用适合的同位素标记的试剂替代另外使用的未标记的试剂来制备。上述化合物可具有多种潜在的用途,例如在测定生物学活性中作为标准物和试剂。在稳定同位素的情况下,上述化合物可具有有利地修改生物学、药理学或药物动力学性质的潜能。

[0127] 本发明化合物可以药用盐形式存在。本申请所用的“药用盐”表示可溶解或分散于水或油中的本发明化合物的盐或两性离子形式,其在合理的医学判断范围内适于与患者的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症,与合理的益处/风险比相符且对于其所期望的用途是有效的。所述盐可在最终分离和纯化化合物期间或分别通过使合适的氮原子与合适的酸反应来制备。代表性酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、枸橼酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐;二葡萄糖酸盐、二氢溴酸盐、二盐酸盐、二氢碘酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、甲酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、均三甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。可用于形成药用加成盐的酸的实例包括无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸及有机酸诸如草酸、马来酸、琥珀酸和枸橼酸。

[0128] 碱加成盐可在最终分离和纯化化合物期间通过使羧基与合适的碱或与氨或有机伯胺、仲胺或叔胺反应来制备,所述碱为诸如金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐。药用盐的阳离子包括锂、钠、钾、钙、镁和铝阳离子及无毒的季铵阳离子诸如铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二环己胺、普鲁卡因、二苄胺、N,N-二苄基苯乙胺和N,N'-二苄基二胺。适用于形成碱加成盐的其它代表性有机胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶和哌

嗟。

[0129] 本发明的一个实施方案涵盖体外和体内抑制连接蛋白相关激酶1 (AAK1) 的方法，其包括使AAK1与式I化合物或其药用盐接触。

[0130] 当治疗有效量的式(I)化合物及它们的药用盐可以化学原料形式给药用于治疗时，可以药物组合物形式提供活性成分。因此，本发明还提供了药物组合物，其包含治疗有效量的式(I)化合物或其药用盐和一种或多种药用载体、稀释剂或赋形剂。

[0131] 除非另有说明，否则化合物的“治疗有效量”为在治疗或处置疾病或病状中足以提供治疗益处或延缓或最小化一种或多种与所述疾病或病状有关的症状的量。术语“治疗有效量”可涵盖改善总体治疗、减少或避免疾病或病状的症状或原因或增强另一种治疗剂的治疗功效的量。

[0132] 本申请所用的“治疗有效量”是指在治疗或处置疾病或病状中足以提供治疗益处或延缓或最小化一种或多种与所述疾病或病状有关的症状的一种或多种化合物的量。化合物的“治疗有效量”意指单独或其它疗法组合在治疗或处置所述疾病或病状中提供治疗益处的治疗剂的量。术语“治疗有效量”可涵盖改善总体治疗、减少或避免疾病或病状的症状或原因或增强另一种治疗剂的治疗功效的量。当应用于单独给药的个别活性成分时，所述术语仅指该成分。当应用于组合时，无论是组合、连续或同时给药，所述术语是指产生治疗效果的活性成分的组合量。式(I)化合物及其药用盐如上所述。在与制剂的其它成分相容且对其接受者无害的意义上讲，载体、稀释剂或赋形剂必须是可接受的。根据本发明的另一个方面，还提供了药物制剂的制备方法，其包括将式(I)化合物或其药用盐与一种或多种药用载体、稀释剂或赋形剂混合。本申请所用的“药用”是指所述化合物、物质、组合物和/或剂型在合理的医学判断范围内适于与患者的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的益处/风险比相符且对于其所期望的用途是有效的。

[0133] 药物制剂可以每单位剂量含预设量活性成分的单位剂型来提供。剂量水平为约0.01至约250毫克/千克(“mg/kg”)体重/天，优选为约0.05至约100mg/kg体重/天的本发明化合物是预防和治疗疾病的单一疗法中的典型剂量。通常，本发明的药物组合物将每天给药约1至约5次，或以连续输注方式给药。上述给药可用作长期(chronic)或短期疗法(acute therapy)。可与载体物质组合以产生单一剂型的活性成分的量将取决于所治疗的病状、病状的严重度、给药事件、给药途径、所用化合物的排泄率、治疗持续时间及患者的年龄、性别、体重和健康状况。优选的单位剂量制剂为含上述日剂量或亚剂量或它们的适当部分活性成分的制剂。可用基本上小于化合物最佳剂量的小剂量开始治疗。此后，以小增量增加剂量直至达到该情况下的最佳效果。通常，化合物最适宜以一般提供有效结果而不引起任何不利或有害副作用的浓度水平来给药。

[0134] 当本发明组合物包含本发明化合物与一种或多种其它治疗性或预防性药剂的组合时，在单一疗法方案中，所述化合物与所述其它药剂通常都以通常所给药剂量的约10%至150%且优选约10%至80%的剂量水平来提供。

[0135] 本发明化合物可与一种或多种其它治疗性或预防性药剂组合给药。例如，当用于治疗疼痛时，可能的其它药剂包括免疫抑制剂、抗炎剂和/或用于治疗疼痛的其它药剂。

[0136] 适用于本发明的方法和组合物的免疫抑制剂包括本领域中已知的免疫抑制剂。实例包括氨基蝶呤(aminopterin)、硫唑嘌呤(azathioprine)、环孢素(cyclosporin A)、D-青

霉胺(D-penicillamine)、金盐(gold salts)、羟氯喹(hydroxychloroquine)、来氟米特(leflunomide)、甲氨蝶呤(methotrexate)、米诺环素(minocycline)、雷帕霉素(rapamycin)、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、他克莫司(tacrolimus)(FK506)和它们的药用盐。具体的免疫抑制剂为甲氨蝶呤。

[0137] 免疫抑制剂的其它实例包括抗-TNF抗体,诸如阿达木单抗(adalimumab)、赛妥珠单抗(certolizumab pegol)、依那西普(etanercept)和英利昔单抗(infliximab)。其它免疫抑制剂包括白介素-1阻断剂,诸如阿那白滞素(anakinra)。其它免疫制剂包括抗-B细胞(CD20)抗体,诸如利妥昔单抗(rituximab)。其它免疫抑制剂包括T细胞活化阻断剂,诸如阿巴西普(abatacept)。

[0138] 其它免疫抑制剂包括肌苷单磷酸脱氢酶抑制剂,诸如吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil)(CellCept®)和霉酚酸(mycophenolic acid)(Myfortic®)。

[0139] 适用于本发明的方法和组合物的抗炎性药物包括本领域中已知的抗炎性药物。实例包括糖皮质激素(glucocorticoid)和NSAID。糖皮质激素的实例包括醛固酮(aldosterone)、倍氯米松(beclometasone)、倍他米松(betamethasone)、皮质酮(cortisone)、脱氧皮质酮(deoxycorticosterone)、地塞米松(dexamethasone)、氟氢可的松(fludrocortisones)、氢化可的松(hydrocortisone)、甲基泼尼松龙(methylprednisolone)、泼尼松龙(prednisolone)、泼尼松(prednisone)、曲安西龙(triamcinolone)和它们的药用盐。

[0140] NSAID的实例包括水杨酸盐类(例如阿司匹林(aspirin)、阿莫西林(amoxiprin)、贝诺酯(benorilate)、水杨酸胆碱镁(choline magnesium salicylate)、二氟尼柳(diflunisal)、法斯拉胺(faislamine)、水杨酸甲酯(methyl salicylate)、水杨酸镁(magnesium salicylate)、双水杨酸酯(salicyl salicylate)和它们的药用盐)、芳基烷酸类(例如双氯芬酸(diclofenac)、醋氯芬酸(aceclofenac)、阿西美辛(acemetacin)、溴芬酸(bromfenac)、依托度酸(etodolac)、吲哚美辛(indometacin)、萘丁美酮(nabumetone)、舒林酸(sulindac)、托美丁(tolmetin)和它们的药用盐)、芳基丙酸类(例如布洛芬(ibuprofen)、卡洛芬(carprofen)、芬布芬(fenbufen)、非诺洛芬(fenoprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、酮洛酸(ketorolac)、洛索洛芬(loxoprofen)、萘普生(naproxen)、奥沙普嗪(oxaprozin)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)、舒洛芬(suprofen)和它们的药用盐)、芳基邻氨基苯甲酸类(例如甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)和它们的药用盐)、吡唑烷衍生物类(例如阿扎丙宗(azapropazone)、安乃近(metamizole)、羟布宗(oxyphenbutazone)、苯基丁氮酮(phenylbutazone)、磺吡酮(sulfinprazone)和它们的药用盐)、昔康类(oxicam)(例如氯诺昔康(lornoxicam)、美洛昔康(meloxicam)、吡罗昔康(piroxicam)、替诺昔康(tenoxicam)和它们的药用盐)、COX-2抑制剂类(例如塞来昔布(celecoxib)、依托考昔(etoricoxib)、鲁米考昔(lumiracoxib)、帕瑞考昔(parecoxib)、罗非昔布(rofecoxib)、伐地考昔(valdecoxib)和它们的药用盐)和磺苯胺类(sulphonanilides)(例如尼美舒利(nimesulide)及其药用盐)。

[0141] 用于治疗疼痛(包括但不限于神经病理性疼痛和炎性疼痛)的其它药剂包括但不限于以下药剂,诸如普瑞巴林(pregabalin)、利多卡因(lidocaine)、度洛西汀(duloxetine)、加巴喷丁(gabapentin)、卡马西平(carbamazepine)、辣椒碱(capsaicin)和

其它5-羟色胺(serotonin)/去甲肾上腺素(norepinephrine)/多巴胺(dopamine)重吸收抑制剂和阿片剂(opiate)(诸如奥施康定(oxycotin)、吗啡(morphine)和可待因(codeine))。

[0142] 在治疗由已知疾病或病状(诸如糖尿病、感染(例如带状疱疹或HIV感染)或癌症)引起的疼痛中,本发明化合物可与一种或多种针对潜在疾病或病况的其它治疗性或预防性药剂组合。例如,用于治疗糖尿病性神经病变(diabetic neuropathy)时,本发明化合物可与一种或多种抗糖尿病剂、抗高血糖剂、降血脂剂/降脂剂、减肥药、抗高血压剂和食欲抑制剂组合给药。抗糖尿病剂的实例包括双胍类(例如二甲双胍(metformin)、苯乙双胍(phenformin))、葡萄糖苷酶抑制类(例如阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol))、胰岛素类(包括胰岛素促泌素类似物和胰岛素增敏剂)、氯茴苯酸类(meglitinides)(例如瑞格列奈(repaglinide))、磺酰脲类(例如格列美脲(glimepiride)、格列本脲(glyburide)、格列齐特(gliclazide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)和格列吡嗪(glipizide))、双胍/格列本脲组合(例如格鲁瓦斯(Glucoavance))、噻唑烷二酮类(例如曲格列酮(troglitazone)、罗格列酮(rosiglitazone)和吡格列酮(pioglitazone))、PPAR- α 激动剂、PPAR- γ 激动剂、PPAR α/γ 双重激动剂、糖原磷酸化酶抑制剂、脂肪酸结合蛋白(aP2)抑制剂、高血糖素样肽-1(GLP-1)或GLP-1受体的其它激动剂、二肽基肽酶IV(DPP4)抑制剂和钠-葡萄糖协同转运蛋白(co-transporter)2(SGLT2)抑制剂(例如(达格列净(dapagliflozin)、卡格列净(canagliflozin)和LX-4211))。

[0143] 药物制剂可适于通过任何适当途径给药,例如通过口服(包括含服或舌下)、经直肠、经鼻、局部(包括含服、舌下或经皮)、经阴道或肠胃外(包括皮下、皮内、肌肉、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内、静脉内或皮内注射或输注)途径给药。上述制剂可通过药学领域已知的任何方法(例如使活性成分与一种或多种载体或赋形剂组合)来制备。优选口服给药或通过注射给药。

[0144] 适于口服给药的药物制剂可呈离散单元形式,诸如胶囊剂或片剂;粉末剂或颗粒剂;水性或非水性液体中的溶液剂或混悬剂;可食用泡沫或泡沫剂;或水包油型液体乳剂或油包水型乳剂。

[0145] 例如,为了以片剂或胶囊剂形式口服给药,所述活性药物组分可与口服、无毒的药用惰性载体(诸如乙醇、甘油、水等)组合。粉末是通过将化合物粉碎至合适细度并与类似地粉碎的药物载体(诸如可食用碳水化合物,例如淀粉或甘露醇)混合来制备。还可包含调味剂、防腐剂、分散剂和着色剂。

[0146] 胶囊剂通过如上所述制备粉末混合物并填充成型的明胶外壳来制备。在填充操作之前,可将助流剂和润滑剂诸如胶体二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体聚乙二醇添加至粉末混合物中。还可添加崩解剂或增溶剂诸如琼脂-琼脂、碳酸钙或碳酸钠以改善摄取胶囊剂时药物的利用度。

[0147] 此外,需要时或必要时,还可将合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂掺入混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖(诸如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米增甜剂、天然胶和合成胶(诸如阿拉伯胶、黄蓍胶或藻酸钠)、羧甲基纤维素、聚乙二醇等。用于这些剂型中的润滑剂包括油酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。通过以下方法配制片剂:例如制备粉末混合物、成粒或击压、加入润滑剂和崩解剂并

压制成片剂。通过以下方法制备粉末混合物：将适当粉碎的混合物与上述稀释剂或碱混合并任选地与粘合剂（诸如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶或聚乙烯基吡咯烷酮）、溶解延缓剂（诸如石蜡）、再吸收加速剂（诸如季铵盐）和/或吸收剂（诸如膨润土、高岭土或磷酸二钙）混合。通过以下方法使粉末混合物成粒：用粘合剂（诸如糖浆、淀粉糊、阿卡迪亚胶浆或纤维素或聚合物质的溶液）润湿并迫使其穿过筛网。作为成粒的替代方法，可使粉末穿过压片机且结果是裂解为颗粒的不完全成形的击压物。可借助于添加硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油来润滑颗粒的以防止粘附于片剂成型模具。然后将经润滑的混合物压制成片剂。还可将本发明化合物与自由流动的惰性载体组合且不经成粒或击压步骤直接压制成片剂。可提供由虫胶的密封涂层、糖或聚合物质的涂层和蜡的抛光涂层组成的透明或不透明保护涂层。可向所述涂层中加入染料以区分不同的单位剂量。

[0148] 可以单位剂型制备口服液（诸如溶液剂、糖浆剂和酏剂），从而使得给定量含有预定量的化合物。糖浆剂可通过将化合物溶于适当矫味的水溶液中来制备，而酏剂则通过使用无毒媒介物来制备。还可加入增溶剂和乳化剂（诸如乙氧基化异硬脂醇和聚氧乙烯山梨醇醚）、防腐剂、矫味添加剂（诸如薄荷油或天然增甜剂或糖精或其它人工增甜剂）等。

[0149] 适当时，可将用于口服给药的剂量单位制剂微囊化。所述制剂还可例如通过将微粒物质涂布或包埋在聚合物、蜡等中来制备，以延长或持续释放。

[0150] 式(I)化合物及其药用盐还可以脂质体递送系统诸如小单室脂质体、大单室脂质体和多室脂质体的形式给药。脂质体可由多种磷脂诸如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱形成。

[0151] 式(I)化合物及其药用盐还可通过使用单克隆抗体作为与化合物分子偶联的个别载体来递送。所述化合物还可与作为可靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。上述聚合物可包括聚乙烯基吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟基丙基甲基丙烯酸酰胺、聚羟基乙基天冬酰胺或取代有棕榈酰基残基的聚氧化乙烯聚赖氨酸。此外，所述化合物可与一类适用于实现药物控制释放的可生物降解聚合物偶联，所述聚合物例如聚乳酸、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲性嵌段共聚物。

[0152] 适于经皮给药的药物制剂可作为意欲与接受者的表皮保持紧密接触较长时间的离散贴剂来提供。例如，活性成分可通过如Pharmaceutical Research 1986,3(6),318中大体描述的离子电渗疗法由贴剂递送。

[0153] 适于局部给药的药物制剂可配制为软膏剂、乳膏剂、混悬剂、洗剂、粉末剂、溶液剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或油剂。

[0154] 适于经直肠给药的药物制剂可作为栓剂或灌肠剂来提供。

[0155] 适于经鼻给药的药物制剂（其中载体为固体）包括粒径为20至500微米的粗粉末，其以采用吸入(snuff)的方式给药，即由贴近鼻的容纳粉末的容器经由鼻道快速吸入来给药。用于以经鼻喷雾剂或滴鼻剂给药的合适制剂（其中载体为液体）包括活性成分的水溶液或油溶液。

[0156] 适于通过吸入给药的药物制剂包括细粒粉剂或雾状物，其可借助于各种类型的计量剂量的加压气雾剂、雾化器或吹入器而产生。

[0157] 适于经阴道给药的药物制剂可作为子宫托、棉塞、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫或喷雾剂来提供。

[0158] 适于肠胃外给药的药物制剂包括可含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使得制剂与预

定接受者的血液等张的溶质的水性或非水性无菌注射溶液;和可包括助悬剂和增稠剂的水性和非水性混悬液。制剂可以单位剂量或多剂量容器(例如密封的安瓿和小瓶)形式来提供且可储存在冷冻干燥(冻干)条件下,仅需要在临使用前加入无菌液体载体例如注射用水。即用型注射溶液和混悬液可由无菌粉末剂、颗粒剂和片剂制备。

[0159] 应当理解的是,除了上述具体提及的成分之外,考虑到所述制剂的类型,所述制剂还可包括本领域中常见的其它药剂,例如适用于口服给药的制剂可包括矫味剂。

[0160] 术语“患者”包括人类和其它哺乳动物。

[0161] 除非另有说明,术语“处置”、“处理”和“控制”涵盖预防已患有疾病或病症的患者中所述具体疾病或病症的复发和/或延长已患有疾病或病症的患者保持缓解的时间。所述术语涵盖调节疾病或病症的阈值、发展和/或持续时间,或改变患者对疾病或病症作出响应的方式。

[0162] 术语“治疗”是指:(i)在可易患某种疾病、病症和/或病状但尚未被诊断为患有所述疾病、病症和/或病状的患者中防止所述疾病、病症和/或病况的出现;(ii)抑制疾病、病症和/或病状,即使其发展停滞;和(iii)缓解疾病、病症和/或病状,即使所述疾病、病症和/或病状消退。

[0163] 本发明意欲涵盖通过合成方法或通过代谢过程(包括在人类或动物体内(体内)进行的代谢过程或体外进行的代谢过程)制备时具有式(I)的化合物。

[0164] 本申请中所用的缩写,具体地包括以下说明性方案和实施例中的缩写,是本领域技术人员公知的。一些缩写使用如下:TosMIC为对甲基苯磺酰甲基异脒;HATU为O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐;BOP为苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐;EDC或EDCI为1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐;TBTU为O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脒鎓四氟硼酸盐;THF为四氢呋喃;MeOH为甲醇;DIEA或*i*-Pr₂Net为N,N-二异丙基乙基胺;DMF为N,N-二甲基甲酰胺;Me为甲基;Ph为苯基;dba为二亚苄基丙酮;EtOH为乙醇;DME为1,2-二甲氧基乙烷;TBAF为四丁基氟化铵;TEA或Et₃N为三乙胺;Ac为乙酰基;SPhos为2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯;XPhos为2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯;dppf为1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁;DMAP为N,N-二甲基氨基吡啶;NMP为N-甲基吡咯烷酮;BOC或Boc为叔丁氧基羰基;RT或rt或r.t.为室温或保留时间(上下文决定);t_R为保留时间;DIBAL或DIBAL-H为二异丁基氢化铝;TPAP为四丙基过钨酸铵;NBS为N-溴代琥珀酰亚胺;min为分钟;h为小时;MeCN或ACN为乙腈;TFA为三氟乙酸;DEA为二乙基胺;LDA为二异丙基氨基锂;DCM为二氯甲烷;且PMHS为聚甲基氢硅氧烷。

[0165] 实施例

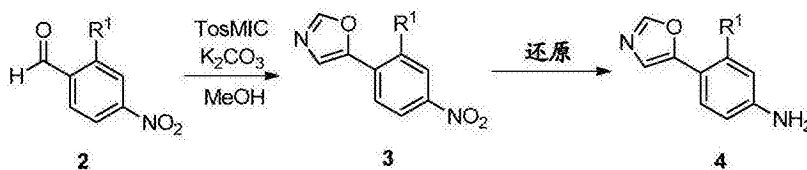
[0166] 现将结合某些实施方案描述本发明,所述实施方案并非意欲限制本发明的范围。相反,本发明涵盖可包括在权利要求范围之内的所有替代方案、修改和等效形式。因此,包括具体实施方案的下列实施例将说明本发明的一种实践,应当理解的是,所述实施例是用于说明某些实施方案并以提供据信为其程序和概念性方面最有用且容易理解的描述来呈现。

[0167] 本发明化合物可使用该部分中所述的反应和技术及本领域普通技术人员已知的其它合成方法来制备。所述反应在适合于所用试剂和材料且适于进行转化的溶剂中进行。此外,在下述合成方法的描述中,应当理解的是,选择提出的所有反应条件(包括所选溶剂、

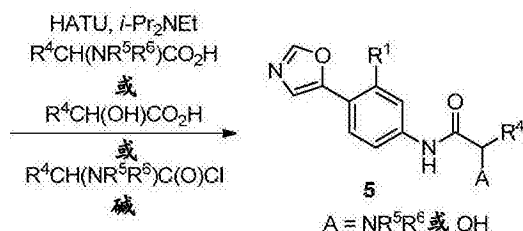
反应温度、实验持续时间和后处理程序) 作为该反应的标准条件, 这应当易于为本领域技术人员所认可。本领域技术人员应当理解的是, 分子各部分上存在的官能基必须与提出的试剂和反应相容。对于反应条件相容的取代基的上述限制对本领域技术人员而言将是显而易见的且因此必须使用替代方法。

[0168] 式5化合物通过在方案1中阐述的方法制备。将2在碱(诸如碳酸钾)的存在下在溶剂(诸如甲醇)中用TosMIC处理得到5-苯基噁唑3。使用标准条件(诸如但不限于H₂和Pd/C、锌/氯化铵或氯化锡)在适当的溶剂(诸如甲醇或乙醇)中在0℃至100℃的温度完成3中的硝基的还原, 得到式4化合物。使用标准肽偶联试剂(诸如HATU、BOP、EDC或TBTU)在碱(诸如N,N-二异丙基乙基胺)和溶剂(诸如THF)的存在下在20℃至80℃的温度将式4化合物与含有胺或醇基团的羧酸偶联, 形成式5化合物。可选择地, 式4化合物可与酰氯偶联形成式5化合物。

[0169] 方案1

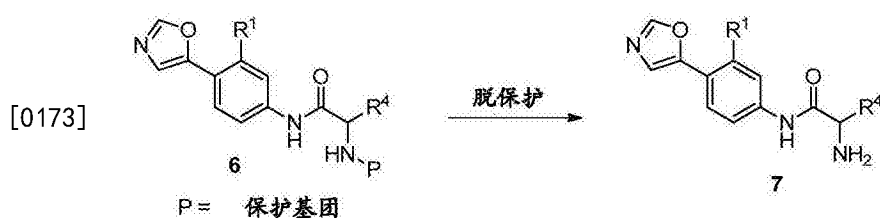


[0170]



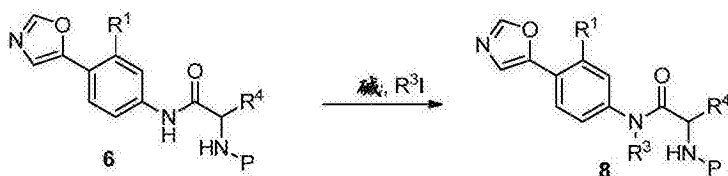
[0171] 如果式(I)化合物中的标记为“X”的酰胺侧链含有经保护的胺或其他经保护的官能团, 如在方案2中显示将保护基团移除, 其通过将底物用如在Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts; 3rd ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) 中所述的适当的试剂处理, 得到式7的化合物。

[0172] 方案2

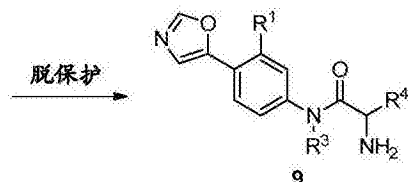


[0174] 式9化合物如在方案3中显示制备, 其通过将式6化合物用碱(诸如氢氧化钡)在烷化剂(诸如烷基卤)的存在下在溶剂(诸如DMF)中处理, 形成式8化合物。然后如在方案2中所述将保护基团移除, 得到式9化合物。

[0175] 方案3



[0176] P = 保护基团



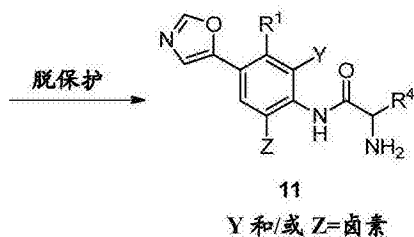
[0177] 式11化合物如在方案4中所示制备,其通过将式6化合物用卤化剂(诸如N-氯代琥珀酰亚胺、N-溴代琥珀酰亚胺或N-碘代琥珀酰亚胺)在溶剂(诸如THF或DMF)中处理,得到式10化合物。然后如在方案2中所述将保护基团移除,得到式11化合物。

[0178] 本领域技术人员将认识到将烷基掺入至式(I)化合物(其中 R^2 表示除了噁唑-5-基之外的基团)的 R^3 位可使用将6转化为8所述的条件来进行。同样地,本领域技术人员将认识到将卤素基团掺入至式(I)化合物(其中 R^2 表示除了噁唑-5-基之外的基团)的Y或Z或Y和Z两者可使用将6转化为10所述的条件来进行。此外,应当认识到上述步骤可组合使用。例如,可将式8化合物或相关化合物(其中其他基团可替换噁唑-5-基)用试剂处理以将卤素掺入至Y或Z或Y和Z两者。

[0179] 方案4

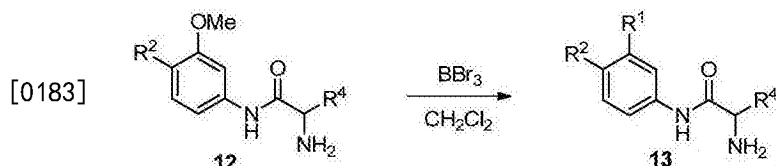


[0180]



[0181] 其中 $R^1=OH$ 的化合物可由式12化合物如在方案5中所示制备。

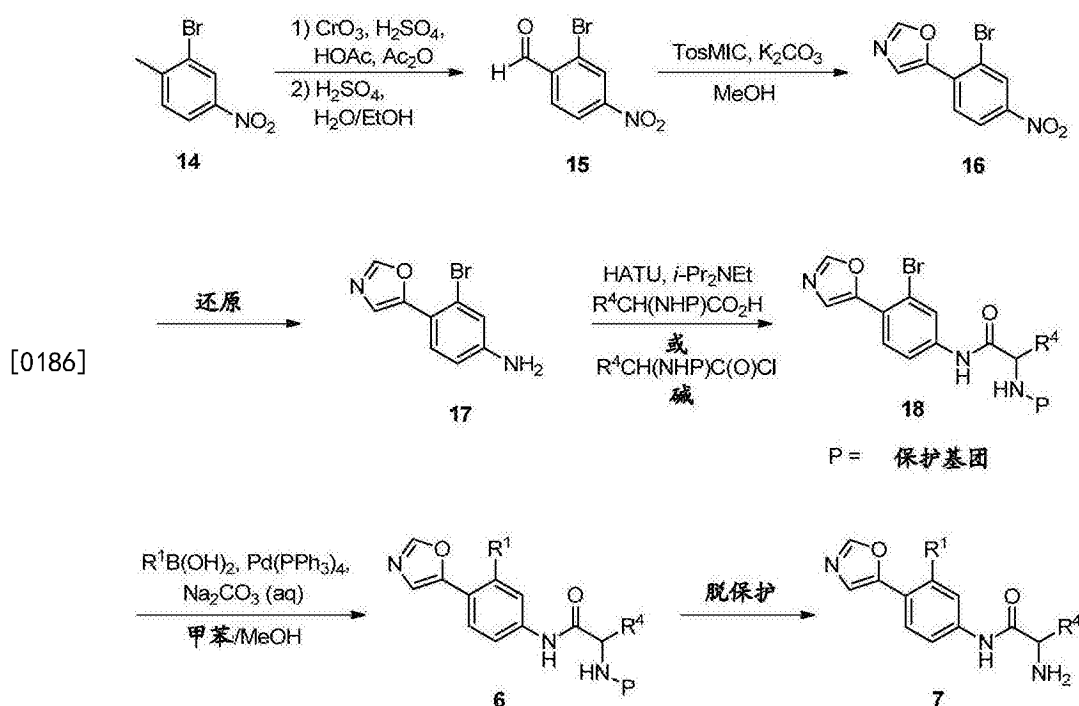
[0182] 方案5



[0184] 可选择地,式7化合物通过在方案6中阐述的方法制备。化合物14根据Org.Syn.1943;Collect.Vol.2,pp 441-443中所述的操作制备,其中将14用三氧化铬(VI)在酸和乙酸酐的存在下处理,随后将所得的中间体在硫酸和含水乙醇的混合物中加热。将

15用TosMIC在碱(诸如碳酸钾)的存在下在溶剂(诸如甲醇)中处理得到16。16中的硝基的还原使用如下标准条件完成,即其不使得溴-碳键断裂,诸如但不限于锌/氯化铵或氯化锡在适当的溶剂(诸如甲醇或乙醇)中在0℃至100℃的温度,得到化合物17。使用标准肽偶联试剂(诸如HATU、BOP、EDC或TBTU)在碱(诸如N,N-二异丙基乙基胺)和溶剂(诸如THF)的存在下在20℃至80℃的温度将化合物17与羧酸偶联,得到化合物18。可选择地,可将化合物17与酰氯偶联。通过使用钯催化的偶联反应,包括本领域技术人员熟知的反应条件诸如Suzuki反应、Stille反应或Negishi反应, R^1 的溴可任选被其他取代基替换。在 R^1 掺入各种取代基的代表性反应条件包括使18与芳基、杂芳基、甲基或乙烯基硼酸在碱(诸如碳酸钠)和催化剂(诸如Pd(PPh₃)₄、Pd₂(dba)₃或PdCl₂(PPh₃)₂)的存在下在溶剂(诸如甲苯、二氯乙烷、THF、DMF、甲醇、乙醇、水或它们的组合)中在20℃至150℃的温度反应,得到化合物6。然后如在方案2所述将保护基团移去,得到式7化合物。

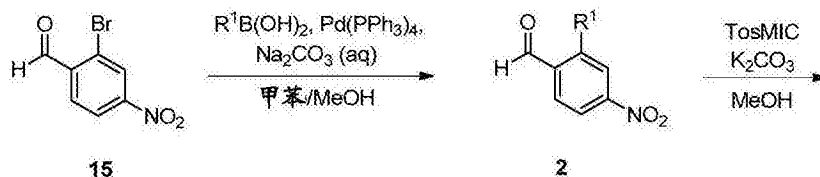
[0185] 方案6



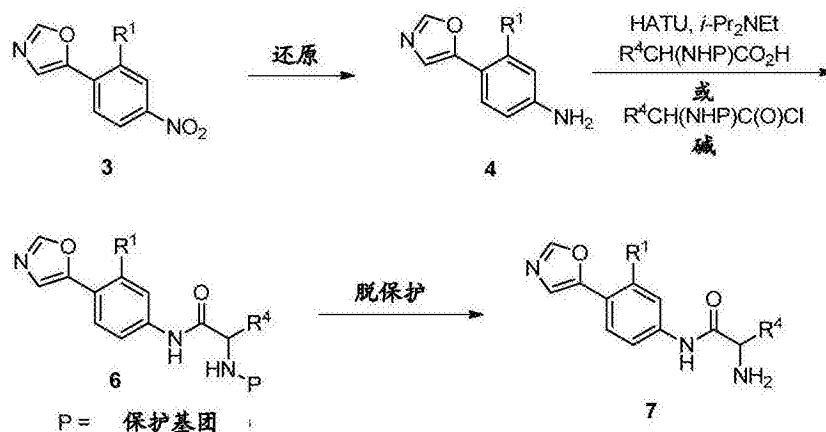
[0187] 可选择地,在 R^1 具有各种取代基的式7化合物如在方案7中所示制备。通过使用钯催化的偶联反应,包括本领域技术人员熟知的反应条件诸如Suzuki反应、Stille反应或Negishi反应,将15的溴替换为其他取代基。在 R^1 掺入各种取代基的代表性反应条件包括使15与芳基、杂芳基、乙烯基或甲基硼酸在碱(诸如碳酸钠)和催化剂(诸如Pd(PPh₃)₄、Pd₂(dba)₃或PdCl₂(PPh₃)₂)的存在下在溶剂(诸如甲苯、二氯乙烷、THF、DMF、甲醇、乙醇、水或它们的组合)中在20℃至150℃的温度反应,形成式2化合物。偶联反应可通过使用标准实验室方法加热反应混合物或通过微波加热反应混合物来进行。将式2化合物用TosMIC在碱(诸如碳酸钾)的存在下在溶剂(诸如甲醇)中处理得到式3化合物。3中的硝基的还原使用标准条件(诸如但不限于H₂和Pd/C、锌/氯化铵或氯化锡)在适当的溶剂(诸如甲醇或乙醇)中在0℃至100℃的温度完成,得到式4化合物。本领域技术人员将认识到如果 R^1 =乙烯基,则将硝基用H₂和钯催化剂还原也将还原乙烯基,得到其中 R^1 =乙基的产物。然后使用标准肽偶联试剂(诸如HATU、BOP、EDC或TBTU)在碱(诸如N,N-二异丙基乙基胺)和溶剂(诸如THF)的存在下

在20℃至80℃的温度将式4化合物与羧酸偶联,得到式6化合物。可选择地,可将式4化合物与酰氯偶联。然后如在方案2中所述将保护基团移去,得到式7化合物。

[0188] 方案7

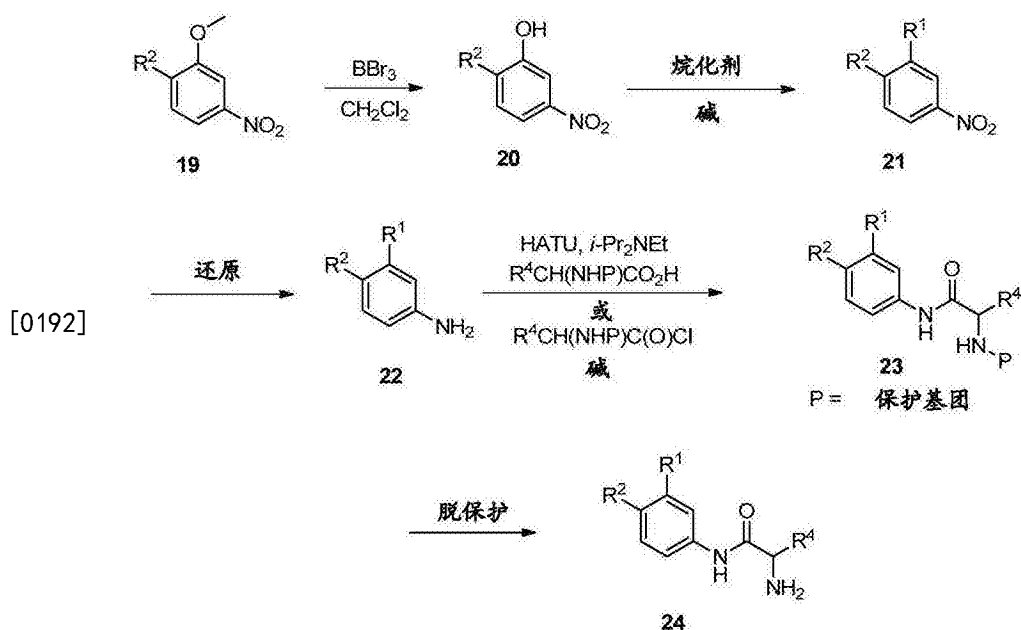


[0189]



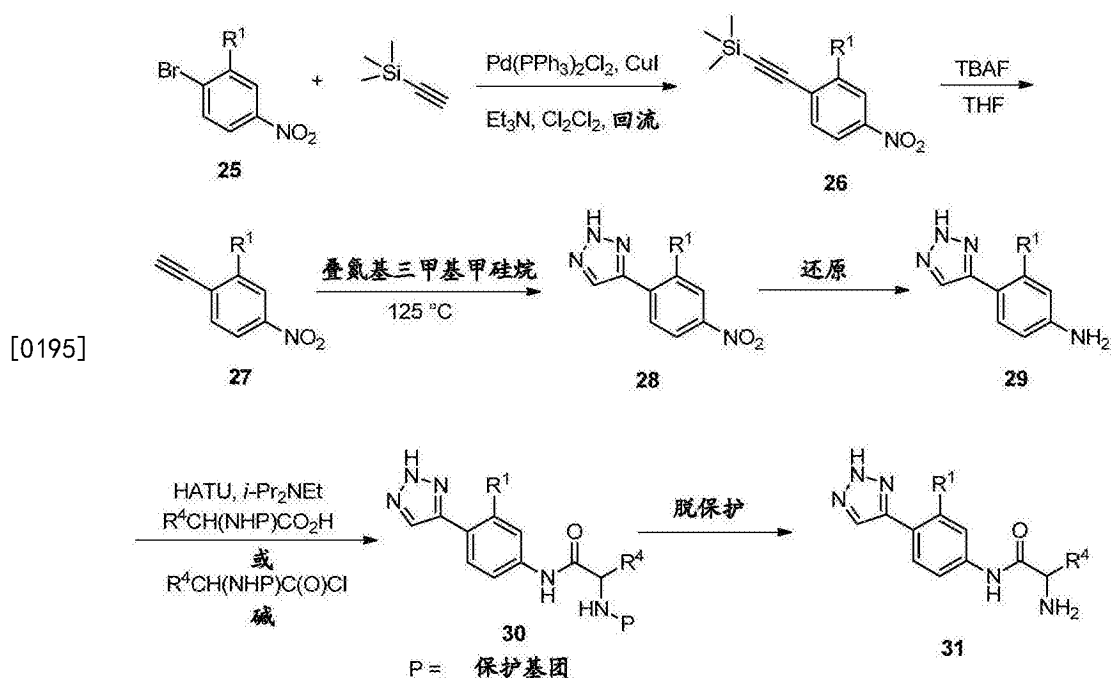
[0190] 其中R¹含有醚-连接的取代基的式24化合物通过在方案8中所示的方法制备。式19化合物中的甲氧基通过如下进行脱甲基化:将底物用路易斯酸(诸如三溴化硼)在极性非质子溶剂(诸如二氯甲烷、二氯乙烷或甲苯)中在-78℃至80℃的温度处理,形成式20的苯酚中间体。苯酚的烷基化通过如下进行:将式20化合物用碱(诸如但不限于碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠或氢氧化钾)和亲电子试剂在极性溶剂(诸如DMF、THF或DME)的存在下在0℃至150℃的温度处理,得到式21化合物。21中的硝基的还原使用标准条件(诸如但不限于H₂和Pd/C、锌/氯化铵或氯化锡)在适当的溶剂(诸如甲醇或乙醇)中在0℃至100℃的温度完成,得到式22化合物。然后使用标准肽偶联试剂(诸如HATU、BOP、EDC或TBTU)在碱(诸如N,N-二异丙基乙基胺)和溶剂(诸如THF)的存在下在20℃至80℃的温度将式22化合物与羧酸偶联,形成式23化合物。可选择地,可将式23化合物与酰氯偶联。然后如在方案2中所述将保护基团移去,得到式24化合物。

[0191] 方案8



[0193] 式31化合物如在方案9中所示制备。将25与乙炔基三甲基甲硅烷在碘化亚铜和Pd(PPh₃)Cl₂以及碱(诸如三乙胺或N,N-二异丙基乙基胺)的存在下在极性非质子溶剂(诸如CH₂Cl₂或THF)中偶联,得到式26化合物。移去26的三甲基甲硅烷基通过将26用试剂(诸如TBAF、HF、KF或酸)处理来完成。使所得的产物与叠氮基三甲基甲硅烷反应得到式28化合物。28中的硝基的还原使用标准条件(诸如但不限于H₂和Pd/C、锌/氯化铵或氯化锡)在适当的溶剂(诸如甲醇或乙醇)中在0℃至100℃的温度来完成,得到式29化合物。然后使用标准肽偶联试剂(诸如HATU、BOP、EDC或TBTU)在碱(诸如N,N-二异丙基乙基胺)和溶剂(诸如THF)的存在下在20℃至80℃的温度将式29化合物与羧酸偶联,形成式30化合物。可选择地,可将式29化合物与酰氯偶联。然后如在方案2中所述将保护基团移去,得到式31化合物。

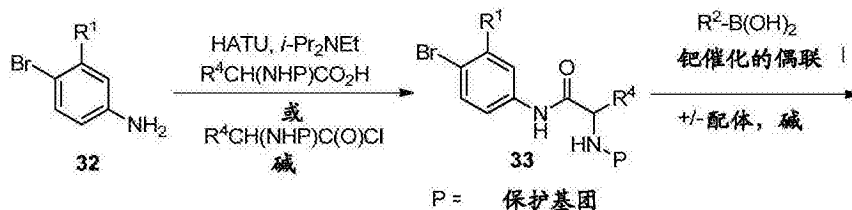
[0194] 方案9



[0196] 使用如下在方案10-13中阐述的方法将各种芳基和杂芳基掺入至式(I)化合物的

R²位。在方案10中,使用标准肽偶联试剂(诸如HATU、BOP、EDC或TBTU)在碱(诸如N,N-二异丙基乙基胺)和溶剂(诸如THF)的存在下在20℃至80℃的温度将式32化合物与羧酸偶联,形成式33化合物。可选择地,可将式32化合物与酰氯偶联。将式33化合物与芳基或杂芳基硼酸在钯催化剂(诸如Pd(PPh₃)₄或Pd(OAc)₂)和碱(诸如碳酸钠、碳酸铯、碳酸钾或磷酸钾)的存在下在存在或不存在配体(诸如SPhos或XPhos)的情况下且在溶剂(诸如DME、DMF、甲苯、THF、二噁烷、甲醇、乙醇、丁醇或水或它们的组合)中在20℃至150℃的温度偶联,得到式34化合物。偶联反应通过如下进行:使用标准实验室方法加热反应混合物或在微波加热反应混合物。然后如在方案2中所述将保护基团移去,得到式35化合物。

[0197] 方案10

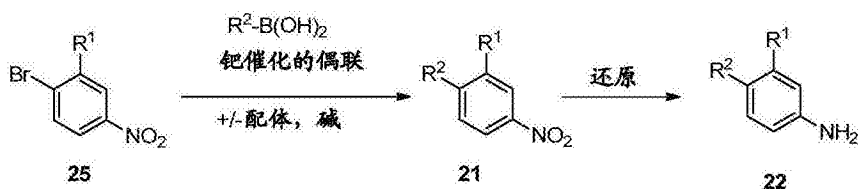


[0198]

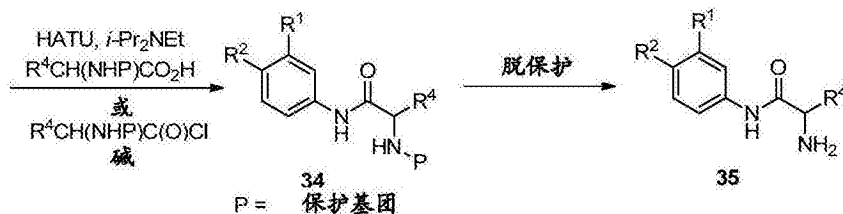


[0199] 可选择地,如在方案11中所示,将各种芳基和杂芳基掺入至式35化合物的R²位,其通过首先将式25化合物与芳基和杂芳基硼酸在钯催化剂(诸如Pd(PPh₃)₄或Pd(OAc)₂)和碱(诸如碳酸钠、碳酸铯、碳酸钾或磷酸钾)的存在下在存在或不存在配体(诸如SPhos或XPhos)的情况下且在溶剂(诸如DME、DMF、甲苯、THF、二噁烷、甲醇、乙醇、丁醇或水或它们的组合)中在20℃至150℃的温度偶联,得到式21化合物。偶联反应通过如下进行:使用标准实验室方法加热反应混合物或在微波加热反应混合物。使用碱(诸如氢化钠)和烷基化剂(诸如烷基碘或烷基溴)在极性非质子溶剂(诸如DMF、DME、THF或甲苯)的存在下在20℃至150℃的温度,任选将其中包含R²的杂环在环内含有NH基团的式21化合物在氮上进行烷基化。21中的硝基的还原使用标准条件(诸如但不限于H₂和Pd/C、锌/氯化铵或氯化锡)在适当的溶剂(诸如甲醇或乙醇)中在0℃至100℃的温度来完成,得到式22化合物。然后使用标准肽偶联试剂(诸如HATU、BOP、EDC或TBTU)在碱(诸如N,N-二异丙基乙基胺)和溶剂(诸如THF)的存在下在20℃至80℃的温度将式22化合物与羧酸偶联,形成式34化合物。可选择地,可将式34化合物与酰氯偶联。然后如在方案2中所述将保护基团移去,得到式35化合物。

[0200] 方案11

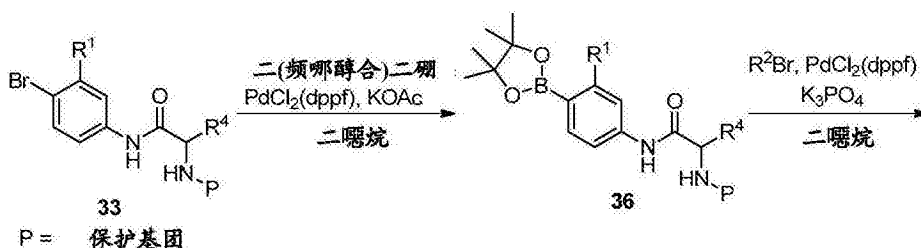


[0201]



[0202] 可选择地,如在方案12中所示,式35化合物通过其中反转偶联配偶体的性质的方法制备。将式33化合物转化为相应的硼酸酯(36)通过如下进行:将33用二(频哪醇合)二硼在钯催化剂(诸如PdCl₂(dppf))和碱(诸如乙酸钾或磷酸钾)的存在下在溶剂(诸如二噁烷、THF或甲苯)中在20℃至150℃的温度处理。将式36化合物与芳基和杂芳基卤化物在钯催化剂(诸如PdCl₂(dppf))和碱(诸如碳酸铯、磷酸钾或乙酸钾)的存在下在溶剂(诸如DMF或二噁烷)中在20℃至150℃的温度偶联,得到式34化合物。偶联反应通过如下进行:使用标准实验室方法加热反应混合物或在微波加热反应混合物。本领域技术人员还应当认识到也可制备相应于36的芳基锡中间体且使用Stille偶联通常使用的条件将其用于偶联反应中,形成式34化合物。然后如在方案2中所述将保护基团移去,得到式35化合物。

[0203] 方案12



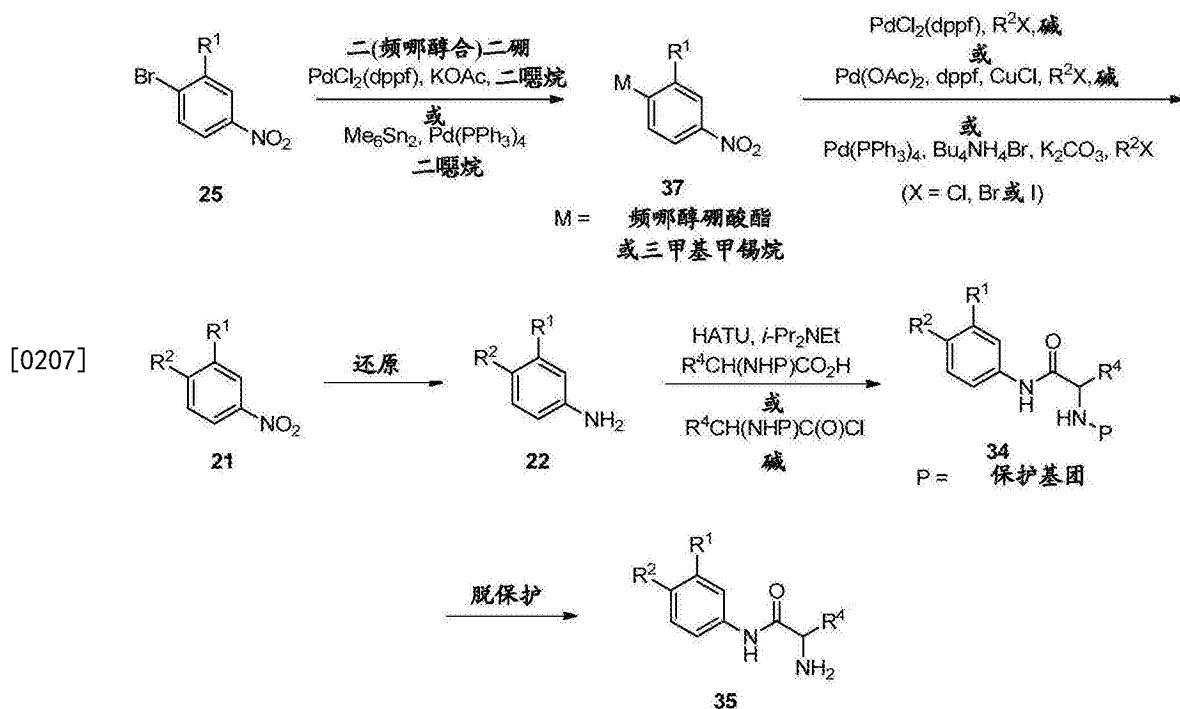
[0204]



[0205] 可选择地,如在方案13中所示,式35化合物通过如下制备:首先通过将25用二(频哪醇合)二硼在钯催化剂(诸如PdCl₂(dppf))和碱(诸如乙酸钾或磷酸钾)的存在下在溶剂(诸如二噁烷、THF或甲苯)中在20℃至150℃的温度处理,将式25化合物转化为相应的硼酸酯(37)。可选择地,通过将25用六甲基二锡在钯催化剂(诸如Pd(PPh₃)₄)的存在下在溶剂(诸如二噁烷)中在50℃至150℃的温度处理,式25化合物可转化为相应的烷基锡(37)。将式37化合物与芳基和杂芳基卤化物偶联在钯催化剂(诸如PdCl₂(dppf)、Pd(OAc)₂或Pd(PPh₃)₄)和碱(诸如碳酸铯、碳酸钾、磷酸钾或乙酸钾)的存在下在加入或不加入四丁基溴化铵的情况下在溶剂(诸如DMF或二噁烷)中在20℃至150℃的温度进行,得到式21化合物。当根据Deng等人(Org. Lett. 2009, 11, 345-347)的方法合成式21化合物时,也可采用除了钯催化剂之外的添加剂(诸如dppf和CuCl)。偶联反应通过如下进行:使用标准实验室方法加热反应

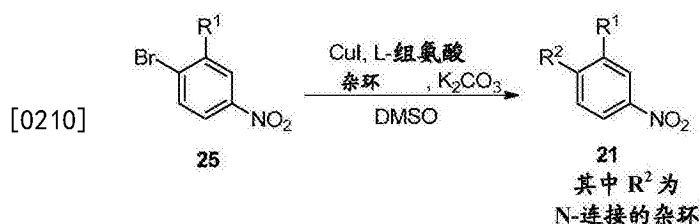
混合物或在微波加热反应混合物。21中的硝基的还原使用标准条件(诸如但不限于H₂和Pd/C、锌/氯化铵或氯化锡)在适当的溶剂(诸如甲醇或乙醇)中在0℃至100℃的温度来完成,得到式22化合物。然后使用标准肽偶联试剂(诸如HATU、BOP、EDC或TBTU)在碱(诸如N,N-二异丙基乙基胺)和溶剂(诸如THF)的存在下在20℃至80℃的温度将式22化合物与羧酸偶联,形成式34化合物。可选择地,可将式22化合物与酰氯偶联。然后如在方案2中所述将保护基团移去,得到式35化合物。

[0206] 方案13



[0208] 用于制备式35化合物(其中R²为杂芳基且经氮原子连接于中心苯基环)的中间体通过方案14中的方法制备。将式25化合物用含氮杂环(其中在环内存在质子化氮(例如咪唑))、碘化亚铜、L-组氨酸和碳酸钾在DMSO中处理,如Shreedhar等人(J. of Mol. Catalysis A: Chemical 2007, 265, 183-185)所述。将混合物在100℃加热得到式21化合物。式35化合物由式21化合物如在方案13所述制备。

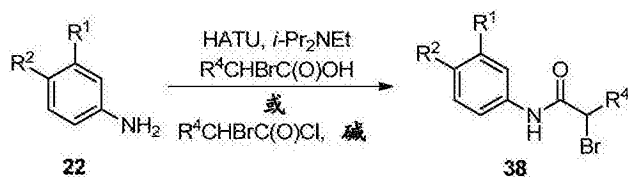
[0209] 方案14



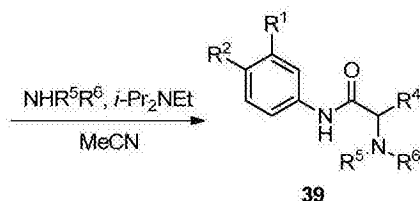
[0211] 式(I)化合物(其中取代基“X”含有单取代的或二取代的胺)可根据在方案15中所示的方法制备。使用标准肽偶联试剂(诸如HATU、BOP、EDC或TBTU)在碱(诸如N,N-二异丙基乙基胺)和溶剂(诸如THF)的存在下在20℃至80℃的温度将式22化合物与羧酸偶联,形成式38化合物。可选择地,可将式22化合物与酰氯偶联。将式38化合物中的溴用胺在碱(诸如N,N-二异丙基乙基胺或三乙胺)的存在下在极性溶剂(诸如DMF、乙腈、丙酮、THF或DMSO)中在25℃至120℃的温度置换,形成式39化合物。如果R⁵或R⁶含有经保护的官能团,则通过将底物

用适当试剂处理来移去保护基团,如在Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts; 3rd ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) 中所述。

[0212] 方案15

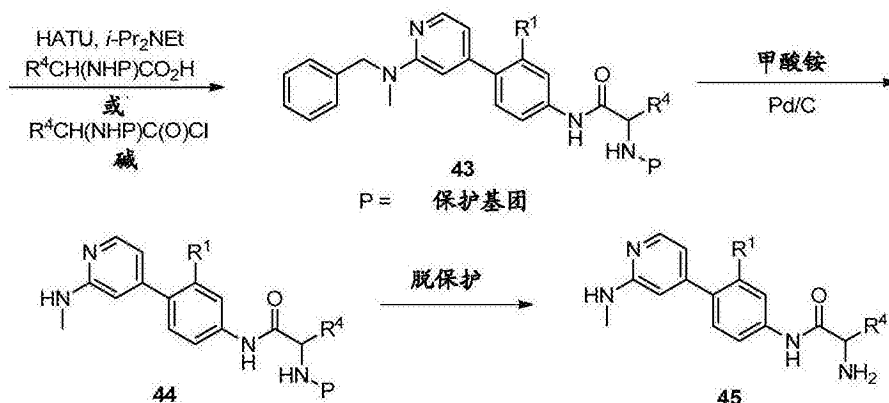
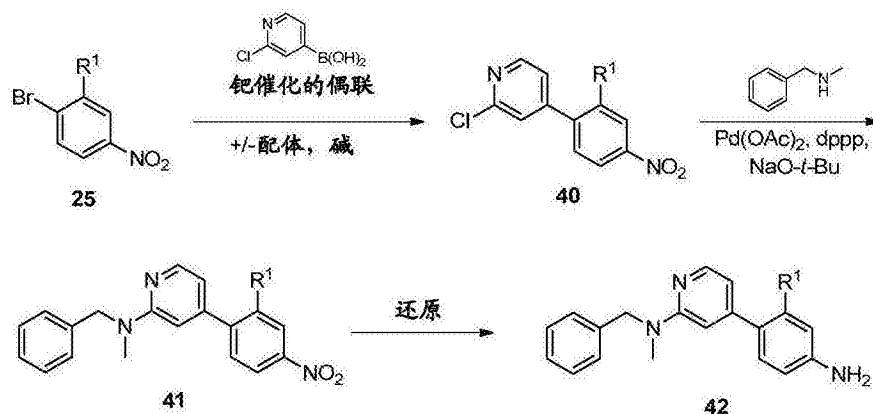


[0213]



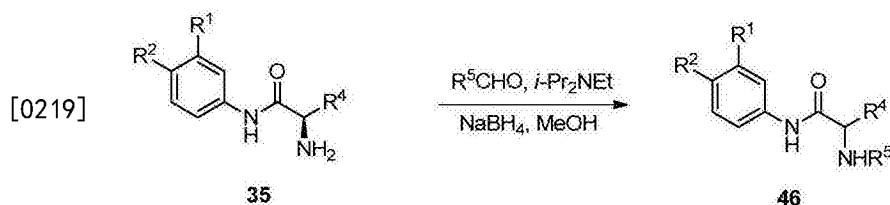
[0214] 式45化合物可通过在方案16中所示的方法制备。将式25化合物用杂芳基硼酸在钯催化剂(诸如Pd(PPh₃)₄、(PPh₃)₂PdCl₂或Pd(OAc)₂)和碱(诸如碳酸钠、碳酸铯、碳酸钾或磷酸钾)的存在下在存在或不存在配体(诸如SPhos或XPhos)的情况下且在溶剂(诸如DME、DMF、甲苯、THF、二噁烷、甲醇、乙醇、丁醇或水或它们的组合)中在20℃至150℃的温度偶联,得到式40化合物。偶联反应通过如下进行:使用标准实验室方法加热反应混合物或在微波加热反应混合物。式41化合物可由加合物40使用Buchwald反应形成。该反应可在钯催化剂(诸如乙酸钯(II))、膦配体(诸如1,3-二(二苯基膦基)丙烷)和碱(诸如叔丁醇钠)的存在下在溶剂(诸如甲苯、二噁烷或THF)中在20℃至180℃的温度进行。应当认识到可使用各种钯催化剂、膦配体和碱以进行该转化。可用于该反应的各种条件的详细汇总由Surry和Buchwald (Chem. Sci. 2011, 2, 27-50) 描述。41中的硝基的还原使用标准条件(诸如但不限于H₂和Pd/C、锌/氯化铵或氯化锡)在适当的溶剂(诸如甲醇或乙醇)中在0℃至100℃的温度来完成,得到式42化合物。然后使用标准肽偶联试剂(诸如HATU、BOP、EDC或TBTU)在碱(诸如N,N-二异丙基乙基胺)和溶剂(诸如THF)的存在下在20℃至80℃的温度将式42化合物与羧酸偶联,形成式43化合物。可选择地,可将式42化合物与酰氯偶联。移去苄基可使用条件(诸如但不限于H₂和Pd/C或甲酸铵和Pd/C)进行,得到44。然后如在方案2中所述将保护基团移去,得到式45化合物。

[0215] 方案16



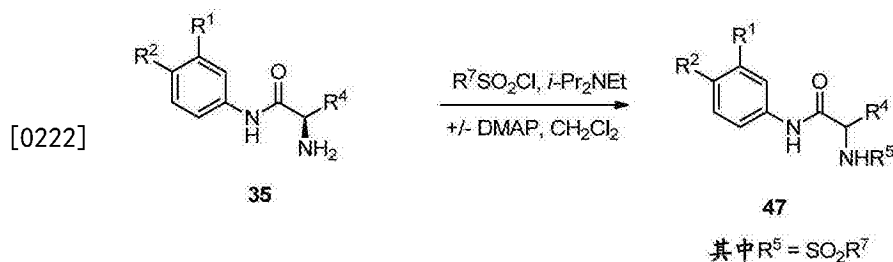
[0217] 在其中 R^5 为烷基的式46化合物的情况下,通过在方案17中所示的方法可将胺进行烷基化。式35化合物可通过在方案1和2中所述的途径制备。烷基化通过将35用醛在碱(诸如N,N-二异丙基乙基胺或三乙胺)的存在下在溶剂(诸如甲醇或乙醇)中在20℃至100℃的温度处理来进行。随后加入适当的还原剂(诸如硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠)得到式46化合物,其中 R^5 =烷基。

[0218] 方案17



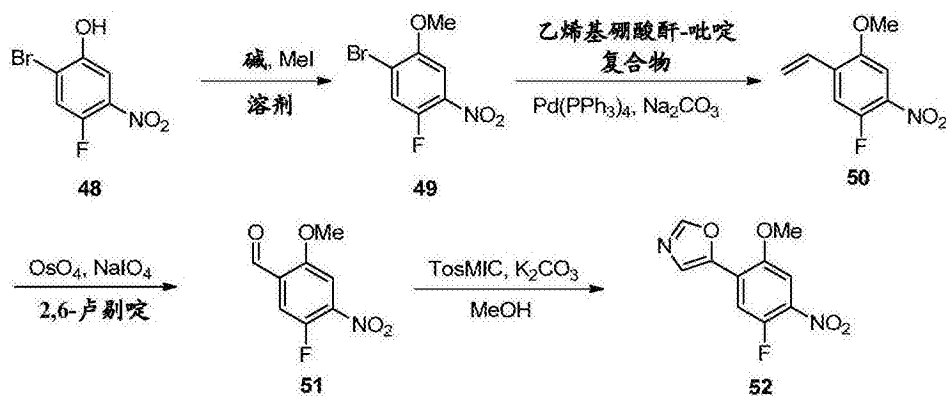
[0220] 在其中 R^5 为磺酰胺基团的式47化合物的情况下,磺酰胺基团可通过在方案18中所示的方法形成。式35化合物可通过在方案1和2中所述的途径制备。该反应可通过将35用磺酰氯在碱(诸如N,N-二异丙基乙基胺或三乙胺)的存在下在溶剂(诸如二氯甲烷、二氯乙烷、THF或甲苯)中在20℃至100℃的温度处理来进行。该反应可在存在或不存在用于促进反应的物质诸如DMAP的情况下进行,得到式4化合物,其中 R^5 = SO_2R^7 。

[0221] 方案18

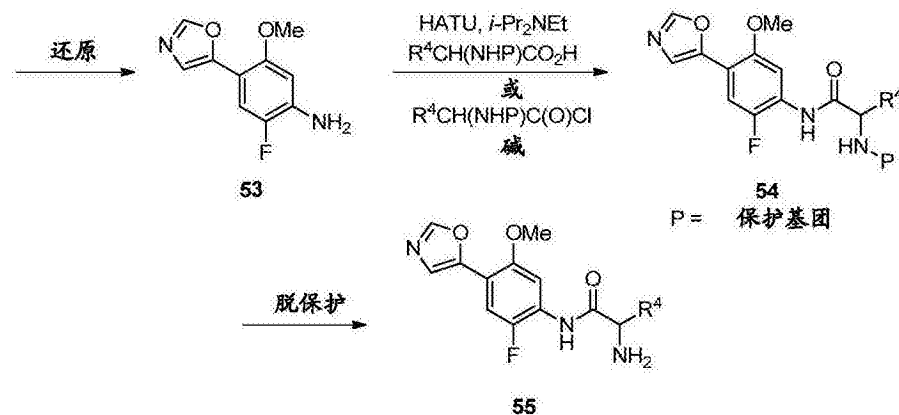


[0223] 式(I)化合物(其中 $R^1 = OMe$, $R^2 =$ 噁唑-5-基, 且 $Z = F$)可根据在方案19中所示的方法制备。苯酚的烷基化通过如下进行: 将式48化合物用碱(诸如但不限于碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠或氢化钠)和亲电子试剂(诸如甲基碘)在极性溶剂(诸如DMF、THF或DME)的存在下在 $0^\circ C$ 至 $150^\circ C$ 的温度处理, 得到式49化合物。通过使用钯催化的偶联反应, 包括本领域技术人员熟知的反应条件诸如Suzuki反应、Stille反应或Negishi反应, 将49的 R^1 的溴用乙烯基替换。反应条件包括使49与2,4,6-三乙烯基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷-吡啶复合物在碱(诸如碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯)和催化剂(诸如 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 或 $PdCl_2(PPh_3)_2$)的存在下在溶剂(诸如甲苯、二氯乙烷、THF、DMF、甲醇、乙醇、水或它们的组合)中在 $20^\circ C$ 至 $150^\circ C$ 的温度反应, 形成化合物50。使用四氧化锇和高碘酸钠在2,6-卢剔啶的存在下或使用臭氧进行烯烃在50中的氧化, 得到式51化合物。将51用TosMIC在碱(诸如碳酸钾)的存在下在溶剂(诸如甲醇)中处理, 得到化合物52。52中的硝基的还原使用标准条件(诸如但不限于 H_2 和Pd/C、锌/氯化铵或氯化锡)在适当的溶剂(诸如甲醇或乙醇)中在 $0^\circ C$ 至 $100^\circ C$ 的温度来完成, 得到式53化合物。使用标准肽偶联试剂(诸如HATU、BOP、EDC或TBTU)在碱(诸如N,N-二异丙基乙基胺)和溶剂(诸如THF)的存在下在 $20^\circ C$ 至 $80^\circ C$ 的温度将式53化合物与羧酸偶联, 形成式54化合物。可选择地, 可将式53化合物与酰氯偶联。然后如在方案2中所述将保护基团移去, 得到式55化合物。

[0224] 方案19

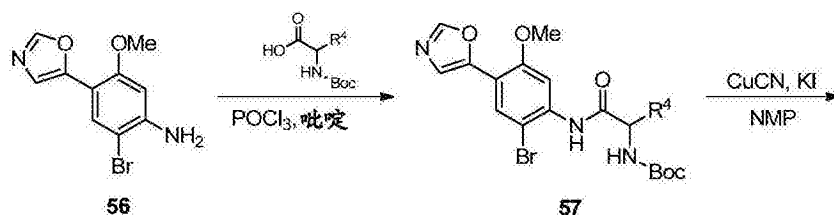


[0225]

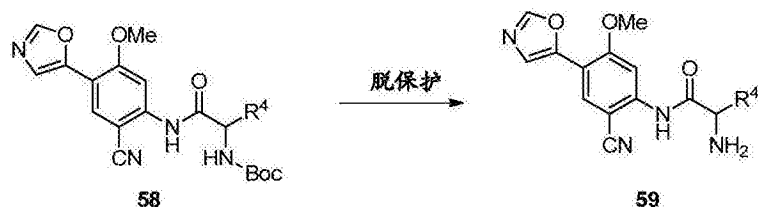


[0226] 式(I)化合物(其中 $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{噁唑-5-基}$, 且 $Z = \text{CN}$)可根据在方案20中所示的方法制备。将式56化合物(如Dyke, H. J. 等人, PCT Int. Appl. (2003), W02003053958A1 20030703所述制备)与羧酸在三氯化磷和吡啶的存在下在 -10°C 至 50°C 的温度偶联,形成式57化合物。然后将式57化合物用CuCN和KI在溶剂(诸如NMP)中在 160°C 处理,得到式58化合物。然后如在方案2中所述将保护基团移去,得到式59化合物。

[0227] 方案20



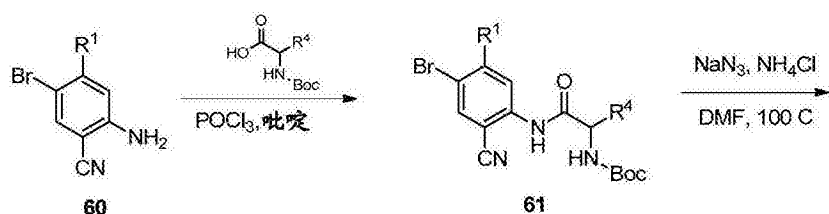
[0228]



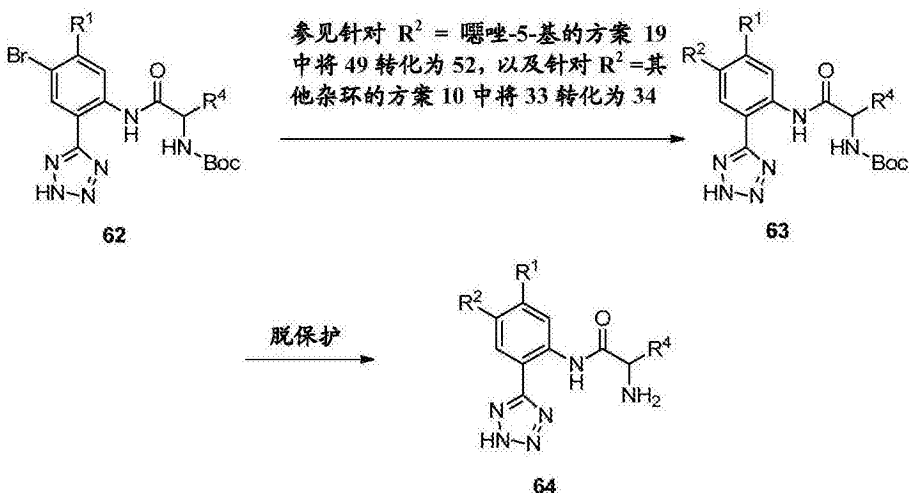
[0229] 式(I)化合物(其中 $Z = 2\text{H-四唑-5-基}$)可根据在方案21中所示的方法制备。将式60化合物(如Buchmann等人, PCT Int. Appl., 2010009845所述)与羧酸在三氯化磷和吡啶的存在下在 -10°C 至 50°C 的温度偶联,形成式61化合物。式62化合物通过如下形成:将61在 100°C 在溶剂(诸如DMF)中在叠氮化钠和氯化铵的存在下加热。式63化合物如下形成:使用针对将49转化为52(其中 $R^2 = \text{噁唑-5-基}$)的方案19中所述的三步操作或使用针对将33转化为34(方案10)(其中 $R^2 = \text{各种其他杂环}$)的操作。然后如在方案2中所述将保护基团移去,得到式

64化合物。

[0230] 方案21

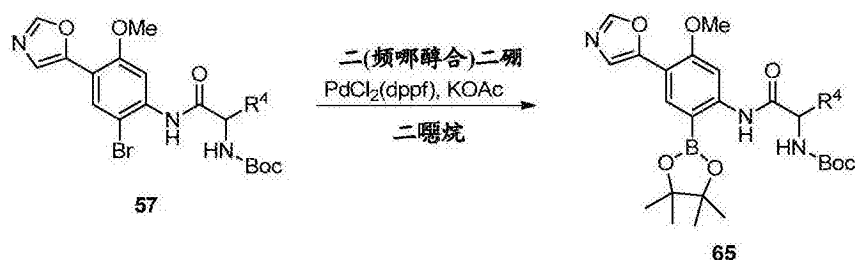


[0231]

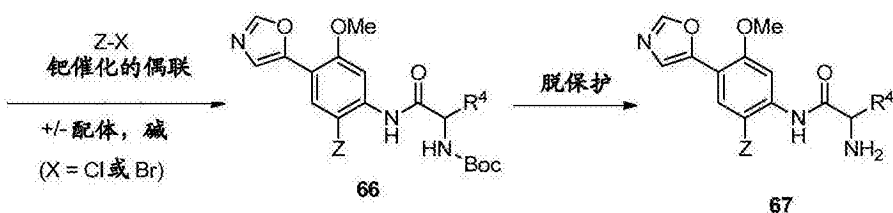


[0232] 式(I)化合物(其中 $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{噁唑-5-基}$, 且 $Z = \text{芳基或杂芳基}$)可根据在方案22中所示的方法制备。通过将57用二(频哪醇合)二硼在钯催化剂(诸如 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$)和碱(诸如乙酸钾或磷酸钾)的存在下在溶剂(诸如二噁烷、THF或甲苯)中在 20°C 至 150°C 的温度处理,将式57化合物(如在方案20中所述制备)转化为相应的硼酸酯(65)。将式65化合物与芳基和杂芳基卤化物在钯催化剂(诸如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 或 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$)和碱(诸如碳酸钠、碳酸铯、碳酸钾或磷酸钾)的存在下在存在或不存在配体(诸如SPhos或XPhos)的情况下且在溶剂(诸如DME、DMF、甲苯、THF、二噁烷、甲醇、乙醇、丁醇或水或它们的组合)中在 20°C 至 150°C 的温度偶联,得到式66化合物。偶联反应通过如下进行:使用标准实验室方法加热反应混合物或在微波加热反应混合物。然后如在方案2中所述将保护基团移去,得到式67化合物。

[0233] 方案22

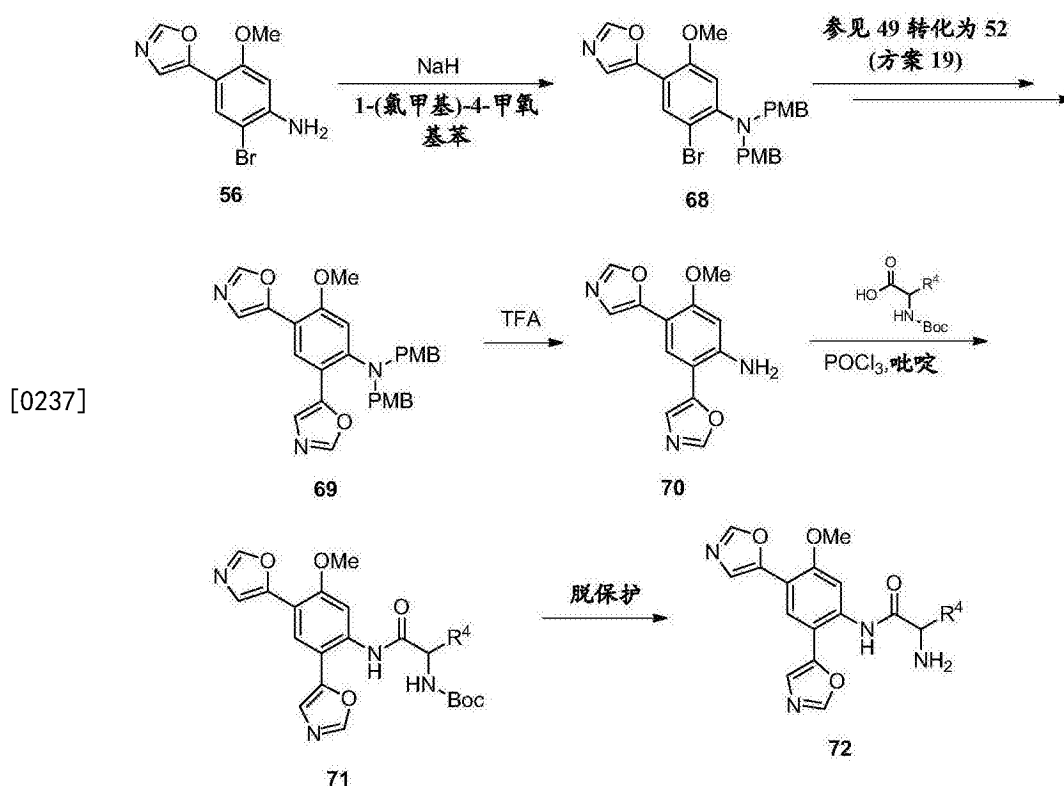


[0234]



[0235] 式(I)化合物(其中 $R^1=OMe$, $R^2=$ 噁唑-5-基, 且 $Z=$ 噁唑-5-基)可根据在方案23中所示的方法制备。对化合物56的苯胺的氮(如Dyke, H. J. 等人, PCT Int. Appl. (2003), WO2003053958A1 20030703所述制备)进行保护得到68。适当的保护基团可如在Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts; 3rd ed., 1999, John Wiley&Sons, Inc.)中所述选择。优选的保护基团为对甲氧基苄基。56与碱(诸如氢氧化钠)和1-(氯甲基)-4-甲氧基苯在溶剂(诸如DMF或THF)中反应导致形成化合物68。针对将49转化为52的方案19中所述的三步操作形成式69化合物。化合物69中的保护基团通过如下移去:将底物用适当的试剂优选TFA处理,如在Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts; 3rd ed., 1999, John Wiley&Sons, Inc.)中所述,得到式70化合物。将式70化合物与羧酸在三氯氧化磷和吡啶的存在下在-10℃至50℃的温度偶联,形成式71化合物。然后如在方案2中所述将保护基团移去,得到式72化合物。

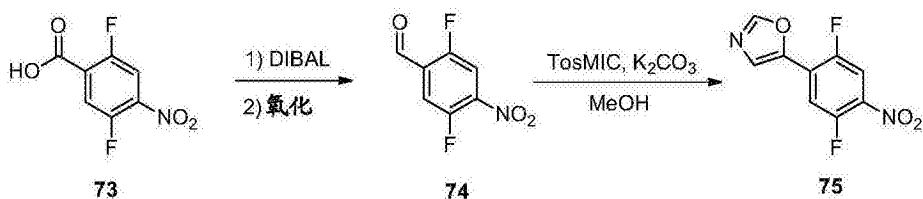
[0236] 方案23



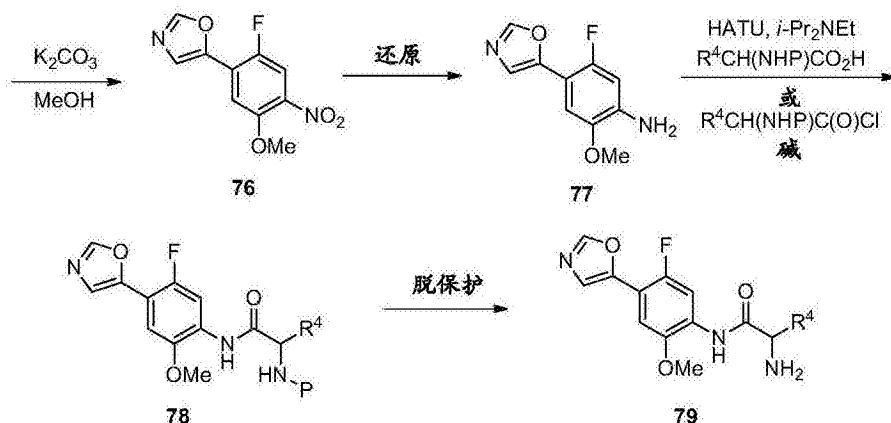
[0238] 式(I)化合物(其中 $R^1=F$, $R^2=$ 噁唑-5-基, 且 $Z=OMe$)可通过在方案24中所示的方法制备。73中的羧酸可用还原剂(诸如DIBAL或氢化铝锂)在溶剂(诸如THF)中还原。可随后将所得的醇用氧化剂或条件诸如Swern氧化、TPAP、二氧化锰、Dess-Martin高碘烷或三氧化铬进行氧化,得到化合物74。将74用TosMIC在碱(诸如碳酸钾)的存在下在溶剂(诸如甲醇)中处理,得到5-苯基噁唑75。将与硝基邻位的氟的置换可通过将化合物75在碱(诸如碳酸钾)的存在下在甲醇中在50℃至120℃的温度加热来进行。76中的硝基的还原使用标准条件(诸如但不限于 H_2 和Pd/C、锌/氯化铵或氯化锡)在适当的溶剂(诸如甲醇或乙醇)中在0℃至100℃的温度来完成,得到式77化合物。使用标准肽偶联试剂(诸如HATU、BOP、EDC或TBTU)在碱(诸如N,N-二异丙基乙基胺)和溶剂(诸如THF)的存在下在20℃至80℃的温度将式77化合物与羧酸偶联,形成式78化合物。可选择地,可将式77化合物与酰氯偶联。然后如在方案2中

所述将保护基团移去,得到式79化合物。

[0239] 方案24



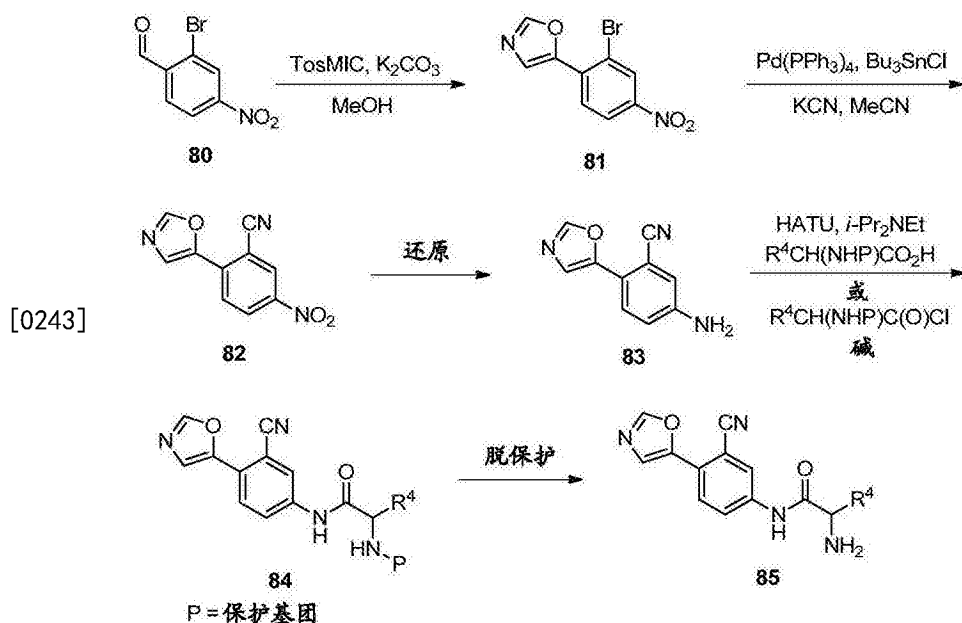
[0240]



P = 保护基团

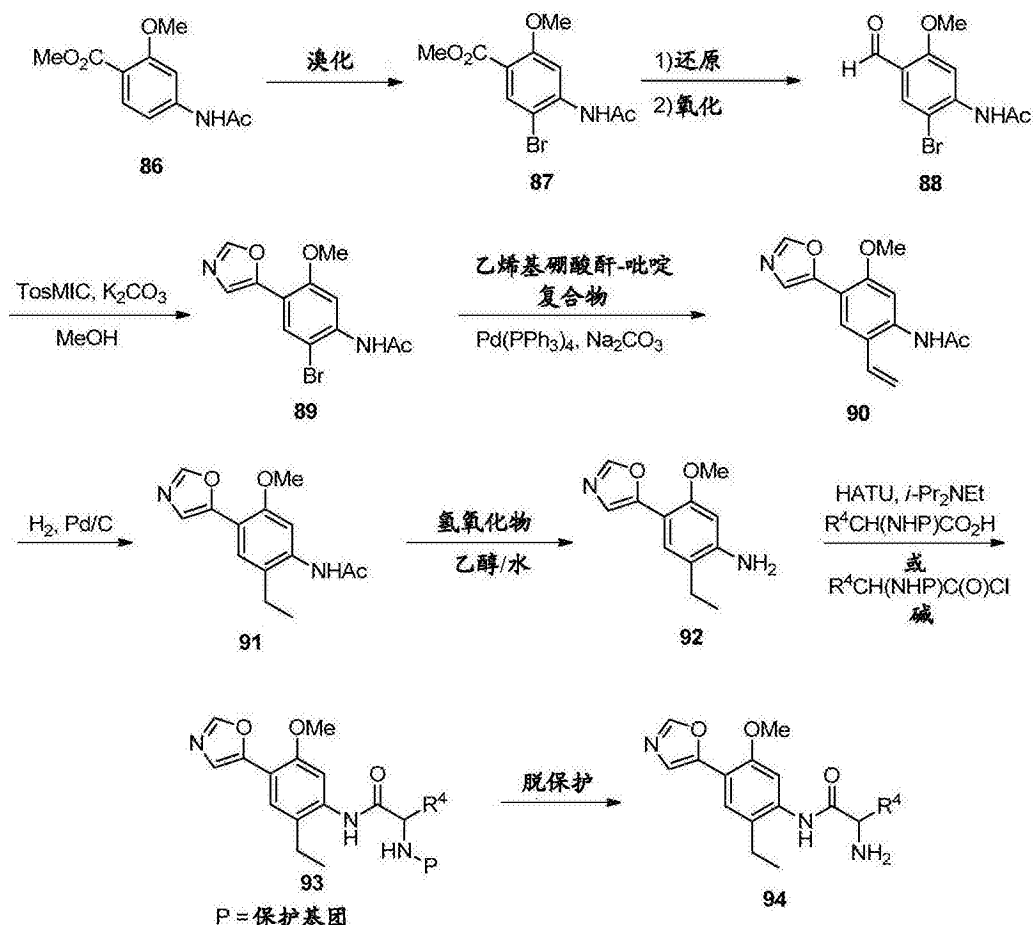
[0241] 式(I)化合物(其中 $R^1 = \text{CN}$ 且 $R^2 = \text{噁唑-5-基}$)可通过在方案25中所示的方法制备。化合物81由化合物80(以Iwanowicz, Edwin J.等人Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 2059所述的两个步骤制备)通过将80用TosMIC在碱(诸如碳酸钾)的存在下在溶剂(诸如甲醇)中处理来合成。将化合物81与氰化钾和三丁基氯化锡在催化的四(三苯基膦)钯(0)的存在下在70℃至120℃的温度在溶剂(诸如乙腈、THF或二噁烷)中加热,得到式82化合物。82中的硝基的还原可使用标准条件(诸如但不限于 H_2 和Pd/C、锌/氯化铵或氯化锡)在适当的溶剂(诸如甲醇或乙醇)中在0℃至100℃的温度来进行,得到式83化合物。可选择地,82中的硝基的还原可通过如下进行:将82用聚甲基氢硅氧烷和含水KF在催化的乙酸钯的存在下在溶剂(诸如THF)中在氢气气氛下处理。使用标准肽偶联试剂(诸如HATU、BOP、EDC或TBTU)在碱(诸如N,N-二异丙基乙基胺)和溶剂(诸如THF)的存在下在20℃至80℃的温度将式83化合物与羧酸偶联,形成式84化合物。可选择地,式83化合物可与酰氯偶联。然后如在方案2中所述将保护基团移去,得到式85化合物。

[0242] 方案25



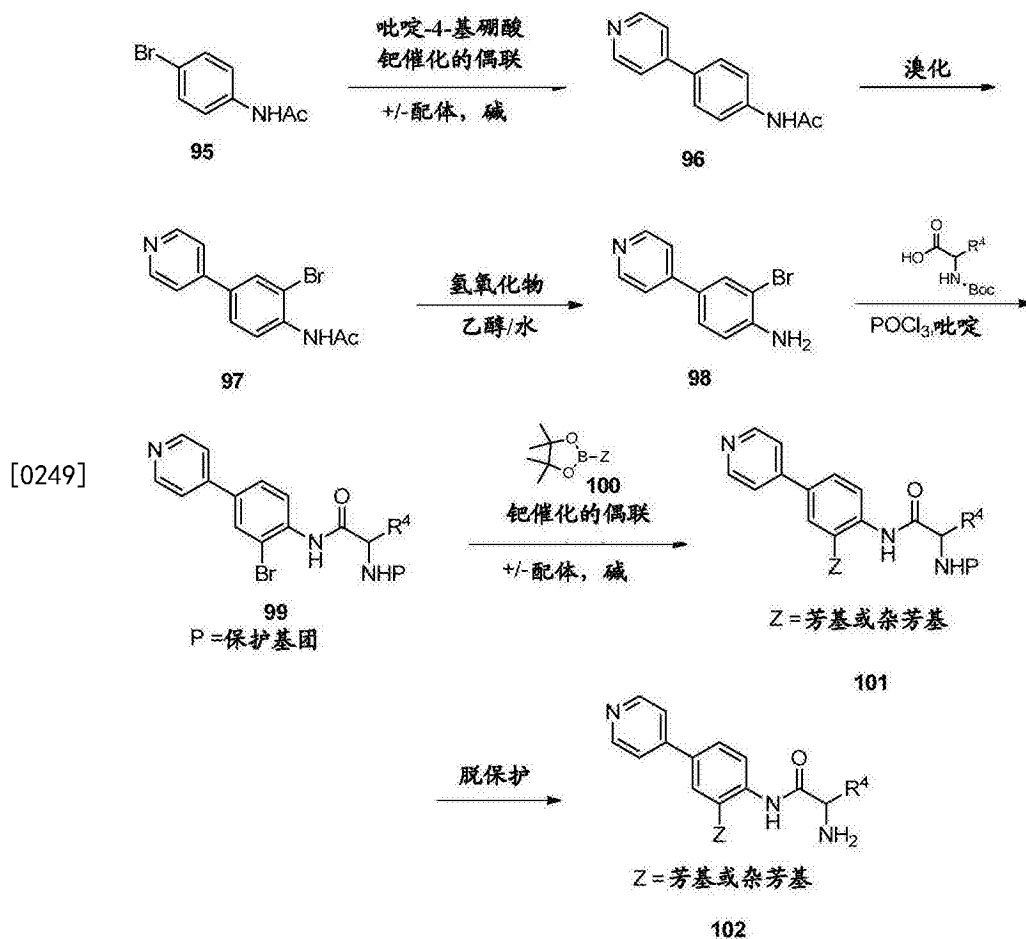
[0244] 式(I)化合物(其中 $\text{R}^1=\text{OMe}$, $\text{R}^2=\text{噁唑-5-基}$, 且 $\text{Z}=\text{乙基}$)可通过在方案25中所所示的方法制备。化合物87由化合物86 (Pham等人J. Med. Chem. 2007, 50, 3561) 通过用适当的溴化剂(诸如溴或NBS)在溶剂(诸如乙酸)中溴化合成。87中的酯可用还原剂(诸如DIBAL或氢化铝锂)在溶剂(诸如THF)中还原。可随后将所得的醇用氧化剂或条件诸如Swern氧化、TPAP、二氧化锰、Dess-Martin高碘烷或三氧化铬进行氧化, 得到化合物88。将式88化合物用TosMIC在碱(诸如碳酸钾)的存在下在溶剂(诸如甲醇)中处理, 得到式89化合物。通过使用钯催化的偶联反应, 包括本领域技术人员熟知的反应条件诸如Suzuki反应、Stille反应或Negishi反应, 89中的溴可用乙烯基替换。反应条件包括使89与2,4,6-三乙烯基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷-吡啶复合物在碱(诸如碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯)和催化剂(诸如 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 或 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$)的存在下在溶剂(诸如甲苯、二氯乙烷、THF、DMF、甲醇、乙醇、水或它们的组合)中在20℃至150℃的温度反应, 形成化合物90。90中的烯烃的还原可使用标准条件(诸如但不限于 H_2 和 Pd/C)来进行, 得到式91化合物。91中的乙酰胺的水解可通过如下进行: 将91在氢氧化物(诸如氢氧化钾或氢氧化钠)的存在下在溶剂或溶剂组合(诸如甲醇或乙醇和水)中在50℃至150℃的温度加热, 得到式92化合物。使用标准肽偶联试剂(诸如HATU、BOP、EDC或TBTU)在碱(诸如N,N-二异丙基乙基胺)和溶剂(诸如THF)的存在下在20℃至80℃的温度将式92化合物与羧酸偶联, 形成式93化合物, 可选择地, 式92化合物可与酰氯偶联。然后如在方案2中所述将保护基团移去, 得到式94化合物。

[0245] 方案26



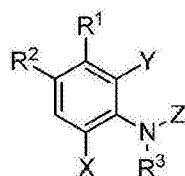
[0247] 式(I)化合物(其中 R^2 =吡啶基,且 Z =芳基或杂芳基)可通过在方案27中所示的方法制备。将式95化合物与吡啶基硼酸在钯催化剂(诸如 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 或 Pd(OAc)_2)和碱(诸如碳酸钠、碳酸铯、碳酸钾或磷酸钾)的存在下在存在或不存在配体(诸如SPhos或XPhos)的情况下且在溶剂(诸如DME、DMF、甲苯、THF、二噁烷、甲醇、乙醇、丁醇或水或它们的组合)中在20℃至150℃的温度偶联,得到式96化合物。偶联反应通过如下进行:使用标准实验室方法加热反应混合物或在微波加热反应混合物。化合物97由化合物96通过用适当的溴化剂(诸如溴或NBS)在溶剂(诸如乙酸)中溴化合成。97中的乙酰胺的水解可通过将97在氢氧化物(诸如氢氧化钾或氢氧化钠)的存在下在溶剂或溶剂组合(诸如甲醇或乙醇和水)中在50℃至150℃的温度加热来进行,得到式98化合物。将式98化合物与羧酸在三氯化磷和吡啶的存在下在-10℃至50℃的温度偶联,形成式99化合物。将式99化合物与芳基或杂芳基硼酸或硼酸酯(100)在钯催化剂(诸如 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 或 Pd(OAc)_2)和碱(诸如碳酸钠、碳酸铯、碳酸钾或磷酸钾)的存在下在存在或不存在配体(诸如SPhos或XPhos)的情况下且在溶剂(诸如DME、DMF、甲苯、THF、二噁烷、甲醇、乙醇、丁醇或水或它们的组合)中在20℃至150℃的温度偶联,得到式101化合物。偶联反应通过如下进行:使用标准实验室方法加热反应混合物或在微波加热反应混合物。然后使用适当的试剂(诸如TFA或HCl)移去保护基团,得到式102化合物。

[0248] 方案27



[0250] 使用方案1-27合成的各种类似物列于表1中。

[0251] 表1



(I)

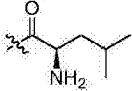
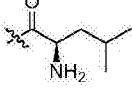
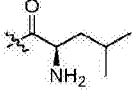
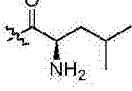
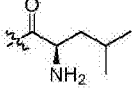
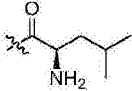
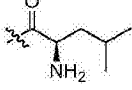
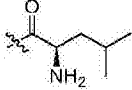
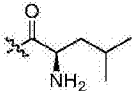
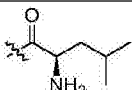
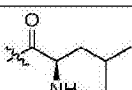
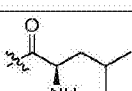
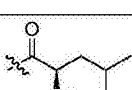
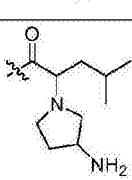
[0252]

实施例	R ¹	R ²	R ³	Z	Y	X	(M+H) ⁺
1	OMe		H		H	H	304.3

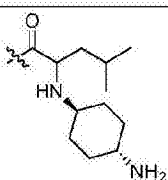
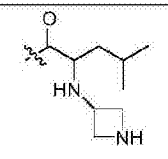
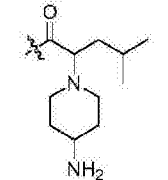
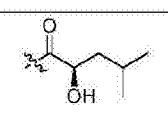
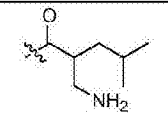
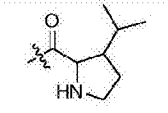
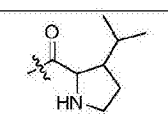
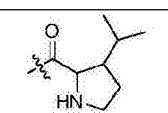
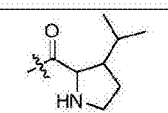
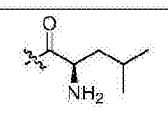
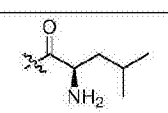
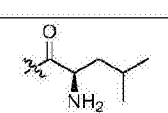
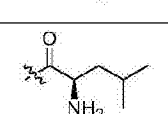
[0253]

2	OMe		H		H	H	288.2
3	OMe		H		H	H	316.3
4	OMe		H		H	H	290.2
5	OMe		H		H	H	304.3
6	OMe		H		H	H	316.3
7	OMe		H		H	H	304.2
8	OMe		H		H	H	318.2
9	OMe		II		II	II	302.3
10	OMc		Et		H	H	332.4
11	CF ₃		H		H	H	342.3
12	Br		H		H	H	352.3
13	Me		H		H	H	288.3
14	Et		H		H	H	302.4
15	噻吩-3-基		H		H	H	356.2
16	OH		H		H	H	290.3

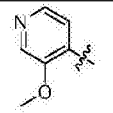
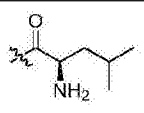
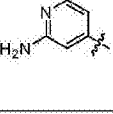
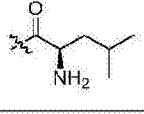
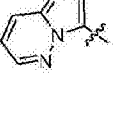
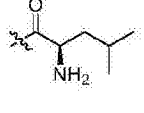
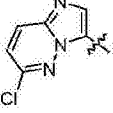
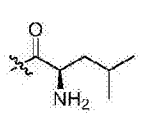
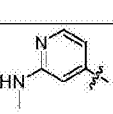
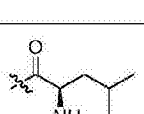
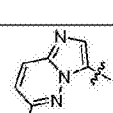
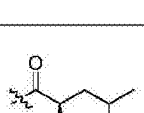
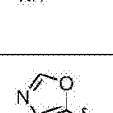
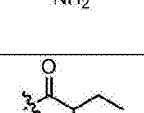
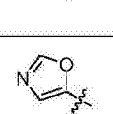
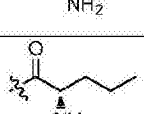
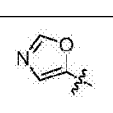
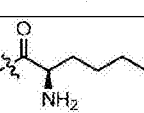
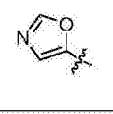
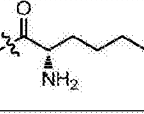
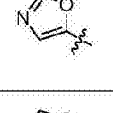
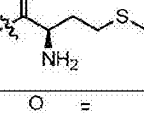
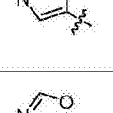
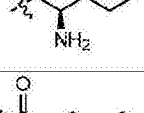
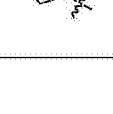
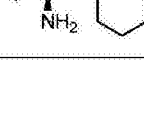
[0254]

17	OEt		H		H	H	318.3
18	OCHF ₂		H		H	H	340.3
19	OMe		H		H	H	304.3
20	OMe		H		H	H	314.4
21	OMe		H		H	H	320.1
22	OMe		H		H	H	315.3
23	OMe		H		H	H	321.3
24	OMe		H		H	H	303.2
25	OMe		H		H	H	303.2
26	OMe		H		H	H	304.2
27	OMe		H		H	Cl	338.2
28	OMe		H		Cl	H	338.2
29	OMe		H		Cl	Cl	372.1
30	OMe		H		H	H	373.4

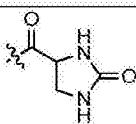
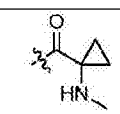
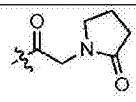
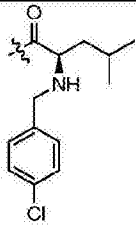
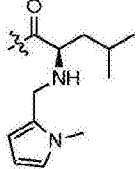
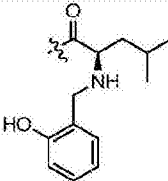
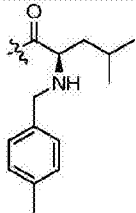
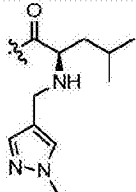
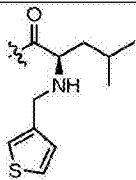
[0255]

31	OMe		H		H	H	401.4
32	OMe		H		H	H	359.3
33	OMe		H		H	H	387.3
34	OMe		H		H	H	305.1
35	OMe		H		H	H	318.3
36	OMe		H		H	H	330.2
37	OMe		H		H	H	330.2
38	OMe		H		H	H	330.2
39	OMe		H		H	H	330.2
40	F		H		H	H	292.2
41	OCHF ₂		H		H	H	339.1
42	NMe ₂		H		H	H	317.1
43	OMe		H		H	H	348.1

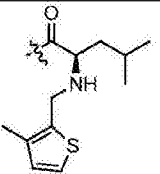
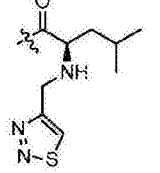
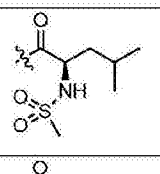
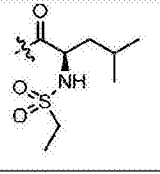
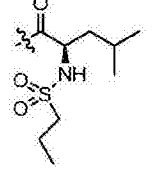
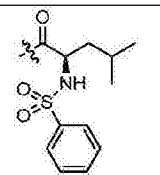
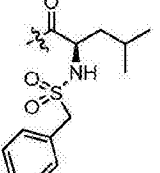
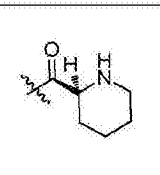
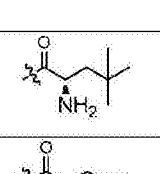
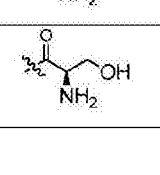
[0256]

44	H		H		H	H	314.1
45	OMe		H		H	H	329.2
46	OMe		H		H	H	354.2
47	OMe		H		H	H	388.2
48	OMe		H		H	H	343.2
49	OMe		H		H	H	383.3
50	OMe		H		H	H	276.1
51	OMe		H		H	H	290.1
52	OMe		H		H	H	304.2
53	OMe		H		H	H	304.2
54	OMe		H		H	H	322.1
55	OMe		H		H	H	304.2
56	OMe		H		H	H	344.2

[0257]

57	OMe		H		H	H	303.1
58	OMe		H		H	H	288.1
59	OMe		H		H	H	316.1
60	OMe		H		H	H	428.1
61	OMe		H		H	H	397.1
62	OMe		H		H	H	410.1
63	OMe		H		H	H	408.1
64	OMe		II		II	II	398.1
65	OMe		H		H	H	400.2

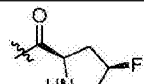
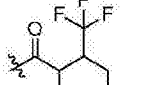
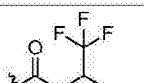
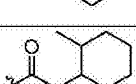
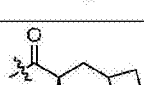
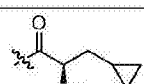
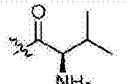
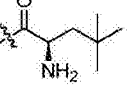
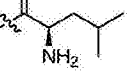
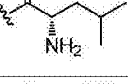
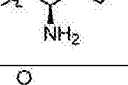
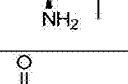
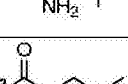
[0258]

66	OMe		H		H	H	414.2
67	OMe		H		H	H	402.2
68	OMe		II		II	II	382.1
69	OMe		H		H	H	396.1
70	OMe		H		H	H	410.1
71	OMe		H		H	H	444.1
72	OMe		H		H	H	458.1
73	OMe		H		H	H	302.2
74	OMe		II		II	II	317.3
75	OMe		H		H	H	278.2

[0259]

76	OMe		H		H	H	
77	OMe		H		H	H	
78	OMe		H		H	H	318.2
79	OMe		H		H	H	304.2
80	OMe		H		H	H	370 (M)
81	OMe		H		H	H	
82	OMe		H		H	H	358.2
83	OMe		H		H	H	344.2
84	OMe		H		H	H	322.2
85	OMe		H		H	H	344.2
86	OMe		H		H	H	345.2
87	OMe		H		H	H	344.2
88	OMe		H		H	H	344.2
89	OMe		H		H	H	306.0

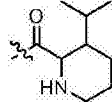
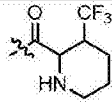
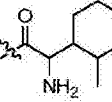
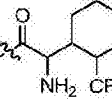
[0260]

90	OMe		H		H	H	306.0
91	OMe		H		H	H	370.0
92	OMe		H		H	H	370.0
93	OMe		H		H	H	344.2
94	OMe		H		H	F	334.2
95	OMe		H		H	F	320.2
96	OMe		H		H	F	308.2
97	OMe		H		H	F	336.2
98	OMe		H		H	F	322.2
99	OMe		H		H	F	322.2
100	OMe		H		H	F	334.2
101	OMe		H		H	CN	329.2
102	OMe		H		H		372.2
103	OMe		H		H		387.5

[0261]

104	OMe		H		H		371.0
105	F		H		H	F	310.2
106	OCF3		H		H	H	357.3
107	F		H		H	OMe	322.2
108	CN		H		H	H	298.3
109	OMe		H		H	H	303.2
110	OMe		H		H	Et	332.2
111	H		H		H	CF ₃	350.2
112	H		H		H		350.2
113	H		H		H		366.2
114	H		H		H	CN	309.2
115	H		H		H		352.2
116	H		H		H	H	284.2
117	OMe		H		H	H	315.2
118	H		H		H	H	341.2

[0262]

119	H		H		H	H	324.0
120	H		H		H	H	350.2
121	H		H		H	H	324.2
122	H		H		H	H	378.2

[0263] 具体实施方案的描述

[0264] 在下列实施例中,在Bruker 400或500MHz NMR光谱仪上记录质子NMR谱。以相对于四甲基甲硅烷的 δ 值报道化学位移。在与Waters Micromass ZQ偶联的Shimadzu LC上进行液相色谱(LC)/质谱。使用至少一种下列方法获得HPLC保留时间:

[0265] 方法A:

[0266] Waters分析性C18Sunfire柱(4.6x 150mm,3.5 μ m);流动相:A=含有0.1%TFA的H₂O,B=含有0.1%TFA的乙腈;1-15min,10%B $\rightarrow$ 95%B;15-18min,95%B;流速=1mL/min; λ =254nm;运行时间=18min。

[0267] 方法B:

[0268] Waters分析性Phenyl Xbridge柱(4.6x 150mm,3.5 μ m),流动相:A=含有0.1%TFA的H₂O,B=含有0.1%TFA的乙腈,1-15min,10%B $\rightarrow$ 95%B;15-18min,95%B;流速=1mL/min; λ =254nm;运行时间=18min。

[0269] 方法C:

[0270] Phenomenex Gemini C18柱(4.6x 150mm,3.5 μ m);流动相:A=含有0.1%TFA的10%MeOH/90%H₂O,B=含有0.1%TFA的90%MeOH/10%H₂O;1-12min,0%B $\rightarrow$ 100%B;12-15min,100%B;流速=1mL/min; λ =254nm;运行时间=15min。

[0271] 方法D:

[0272] Phenomenex LUNA Phenyl-Hex柱(4.6x 150mm,3.5 μ m),流动相:A=含有0.1%TFA的10%MeOH/90%H₂O,B=含有0.1%TFA的90%MeOH/10%H₂O,1-12min,0%B $\rightarrow$ 100%B;12-15min,100%B;流速=1mL/min; λ =254nm;运行时间=15min。

[0273] 方法E:

[0274] Supelco Ascentis Express C18分析性柱(4.6x 50mm,2.7 μ m);流动相:A=含有10mM NH₄OAc的5%乙腈/95%H₂O;B=含有10mM NH₄OAc的95%乙腈/5%H₂O;1-8min,0%B $\rightarrow$ 100%B;9-10min,100%B;流速=2mL/min; λ =220nm;运行时间=10min。

[0275] 方法F:

[0276] Waters分析性C18Acquity柱(2.0x 50mm,1.7 μ m);流动相:A=含有10mM NH₄OAc的5%甲醇/95%H₂O,B=含有10mM NH₄OAc的95%甲醇/5%H₂O;1-4min,0%B $\rightarrow$ 100%B;4-5min,100%B;流速=0.5mL/min; λ =220nm;运行时间=5min。

[0277] 方法G:

[0278] Supelco Ascentis Express C18分析性柱(4.6x 50mm, 2.7 μ m);流动相:A=含有10mM NH₄OAc的5%乙腈/95%H₂O,B=含有10mM NH₄OAc的95%乙腈/5%H₂O;1-8min,0%B→100%B;9-10min,100%B;流速=2mL/min; λ =220nm;运行时间=10min。

[0279] 方法H:

[0280] Supelco Ascentis Express C18分析性柱(4.6x 50mm, 2.7 μ m);流动相:A=含有10mM NH₄OAc的5%乙腈/95%H₂O,B=含有10mM NH₄Ac的95%乙腈/5%水;1-8min,0%B→100%B;9-10min,100%B;流速=2mL/min; λ =220nm;运行时间=10min。

[0281] 方法I:

[0282] Waters分析性Xbridge柱(2.1x 50mm, 1.7 μ m);流动相:A=含有10mM NH₄OAc的5%乙腈/95%H₂O,B=含有10mM NH₄OAc的95%乙腈/5%H₂O;1-4min,0%B→100%B;4-5min,100%B;流速=0.83mL/min; λ =220nm;运行时间=5min。

[0283] 方法J:

[0284] Waters分析性C18Sunfire柱(4.6x 150mm, 3.5 μ m);流动相:

[0285] 缓冲剂:0.05%TFA/H₂O,用氨水调节pH=2.5

[0286] A=缓冲剂和乙腈(95:5),B=乙腈和缓冲剂(95:5);0-15min,0%B→50%B;15-18min,50%B→100%B;18-23min,100%B;流速=1mL/min; λ =254nm和220nm;运行时间=28min。

[0287] 方法K:

[0288] Waters分析性Phenyl Xbridge柱(4.6x 150mm, 3.5 μ m),流动相:

[0289] 缓冲剂:0.05%TFA/H₂O,用氨水调节pH=2.5

[0290] A=缓冲剂和乙腈(95:5),B=乙腈和缓冲剂(95:5);0-15min,0%B→50%B;15-18min,50%B→100%B;18-23min,100%B;流速=1mL/min; λ =254nm和220nm;运行时间=28min。

[0291] 方法L:

[0292] Waters分析性C18Sunfire柱(4.6x 150mm, 3.5 μ m);流动相:

[0293] 缓冲剂:0.05%TFA/H₂O,用氨水调节pH=2.5

[0294] A=缓冲剂和乙腈(95:5),B=乙腈和缓冲剂(95:5);0-12min,10%B→100%B;12-15min,100%B;流速=1mL/min; λ =254nm和220nm;运行时间=17min。

[0295] 方法M:

[0296] Waters分析性Phenyl Xbridge柱(4.6x 150mm, 3.5 μ m),流动相:

[0297] 缓冲剂:0.05%TFA/H₂O,用氨水调节pH=2.5

[0298] A=缓冲剂和乙腈(95:5),B=乙腈和缓冲剂(95:5);0-12min,10%B→100%B;12-15min,B→100%B;流速=1mL/min; λ =254nm和220nm;运行时间=17min。

[0299] 方法N:

[0300] Waters分析性Phenyl Xbridge柱(4.6x 150mm, 3.5 μ m),流动相:

[0301] A=10m M NH₄HCO₃/H₂O,用氨水调节pH=9.5,B=甲醇;0-12min,10%B→100%B;12-20min,B→100%B;流速=1mL/min; λ =254nm和220nm;运行时间=23min。

[0302] 方法O:

- [0303] Waters分析性C18Sunfire柱(4.6x 150mm,3.5 μ m);流动相:
- [0304] 缓冲剂:0.05%TFA/H₂O,用氨水调节pH=2.5
- [0305] A=缓冲剂和乙腈(95:5),B=乙腈和缓冲剂(95:5);0-25min,10%B $\rightarrow$ 100%B;25-30min,100%B;流速=1mL/min; λ =254nm和220nm;运行时间=32min。
- [0306] LC-MS方法:
- [0307] LC/MS方法A:
- [0308] 柱:PUROSPHER@star RP-18(4X55mm),3 μ m;缓冲剂:20mM NH₄OAc/水;流动相A:缓冲剂+ACN(90+10);流动相B:缓冲剂+MeCN(10+90);流速:2.5ml/min)
- [0309] LC/MS方法B:
- [0310] 柱:ZORBAX SB C18(4.6X50mm),5 μ m;正模式;流动相A:10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA;流动相B:90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA;流速:5ml/min)
- [0311] LC/MS方法C:
- [0312] 柱-Ascentis Express C8(5X2.1mm),2.7 μ m;流动相A:2%MeCN-98%H₂O-10mM NH₄COOH;流动相B:98%ACN-2%H₂O-10mM NH₄COOH;流速:1/min)
- [0313] LC/MS方法D:
- [0314] 柱-ACQUITY UPLC BEH C18(2.1X 50mm),1.7 μ m;流动相A:0.1%TFA/水;流动相B:1%TFA/ACN;流速:1/min)
- [0315] LC/MS方法E:
- [0316] 柱-ACQUITY UPLC BEH C18(2.1X 50mm),1.7 μ m;流动相A:5mM NH₄OAc:ACN(95:5);流动相B:5mM NH₄OAc:ACN(5:95);流速:1/min)
- [0317] LC/MS方法F:
- [0318] 柱-Ascentis Express C18(4.6X50mm),2.7 μ m;流动相A:5%MeCN-95%H₂O-10mM NH₄OAc;流动相B:95%ACN-5%H₂O-10mM NH₄OAc;流速:4mL/min)
- [0319] LC/MS方法G:
- [0320] 柱-X Bridge Phe(4.6X30mm),3.5 μ m;流动相A:2%MeCN-98%H₂O-10mM NH₄COOH;流动相B:98%ACN-2%H₂O-10mM NH₄COOH;流速:1.8mL/min)
- [0321] LC/MS方法H:
- [0322] 柱-Ascentis Express C18(5X2.1mm),2.7 μ m;流动相A:2%MeCN-98%H₂O-10mM NH₄COOH;流动相B:98%ACN-2%H₂O-10mM NH₄COOH;流速:1/min)
- [0323] 手性HPLC方法:
- [0324] 方法A1:
- [0325] CHIRALCEL OJH(250x4.6)mm 5微米;流动相:0.2%DEA/正己烷:乙醇(80:20); λ =254nm和220nm
- [0326] 方法A2:
- [0327] CHIRALCEL OJH(250x4.6)mm 5微米;流动相:0.2%DEA/正己烷:乙醇(50:50); λ =254nm和220nm
- [0328] 方法A3:
- [0329] CHIRALCEL OJH(250x4.6)mm 5微米;流动相:0.2%DEA/正己烷:乙醇(70:30); λ =254nm和220nm

- [0330] 方法A4:CHIRALCEL OJH (250x4.6) mm 5微米;流动相:0.2%DEA/正己烷:乙醇(90:10); $\lambda=254\text{nm}$ 和 220nm
- [0331] 方法B1:
- [0332] CHIRALPAK AD-H (250x4.6) mm 5微米;流动相:0.2%DEA/正己烷:乙醇(70:30); $\lambda=254\text{nm}$ 和 220nm
- [0333] 方法B2:
- [0334] CHIRALPAK AD-H (250x4.6) mm 5微米;流动相:0.2%DEA/正己烷:乙醇(85:15); $\lambda=254\text{nm}$ 和 220nm
- [0335] 方法B3:
- [0336] CHIRALPAK AD-H (250x4.6) mm 5微米;流动相:0.2%DEA/正己烷:乙醇(80:20); $\lambda=254\text{nm}$ 和 220nm
- [0337] 方法B4:
- [0338] CHIRALPAK AD-H (250x4.6) mm 5微米;流动相:0.1%TFA/正己烷:乙醇(70:30); $\lambda=254\text{nm}$ 和 220nm
- [0339] 方法B5:
- [0340] CHIRALPAK AD-H (250x4.6) mm 5微米;流动相:0.2%DEA/正己烷:IPA(80:20); $\lambda=254\text{nm}$ 和 220nm
- [0341] 方法C1:
- [0342] CHIRALPAK-ASH (250x4.6) mm 5微米;流动相:0.2%DEA/正己烷:乙醇(90:10); $\lambda=254\text{nm}$ 和 220nm
- [0343] 方法C2:
- [0344] CHIRALPAK-ASH (250x4.6) mm 5微米;流动相:0.2%DEA/正己烷:乙醇(85:15); $\lambda=254\text{nm}$ 和 220nm
- [0345] 方法C3:
- [0346] CHIRALPAK-ASH (250x4.6) mm 5微米;流动相:0.2%DEA/正己烷:乙醇(70:30); $\lambda=254\text{nm}$ 和 220nm
- [0347] 方法D1:
- [0348] CHIRALPAK AD-H (250x4.6) mm 5微米;流动相:正己烷:乙醇(85:15); $\lambda=254\text{nm}$ 和 220nm
- [0349] 方法E1:
- [0350] CHIRALPAK IC (250x4.6) mm 5微米;流动相:DCM:乙醇(70:30); $\lambda=254\text{nm}$ 和 220nm
- [0351] 方法E2:
- [0352] CHIRALPAK IC (250x4.6) mm 5微米;流动相:0.2%DEA/正己烷:乙醇(90:10); $\lambda=254\text{nm}$ 和 220nm
- [0353] 方法E3:
- [0354] CHIRALPAK IC (250x4.6) mm 5微米;流动相:0.2%DEA/正己烷:乙醇(80:20); $\lambda=254\text{nm}$ 和 220nm
- [0355] 方法E4:
- [0356] CHIRALPAK IC (250x4.6) mm 5微米;流动相:0.1%TFA/正己烷:乙醇(40:60); $\lambda=$

254nm和220nm

[0357] 方法E5:

[0358] CHIRALPAK IC (250x4.6) mm 5微米;流动相:己烷:乙醇 (70:30); λ =254nm和220nm

[0359] 方法F1:

[0360] CHIRALPAK IA (250x4.6) mm 5微米;流动相:正己烷:乙醇 (90:10); λ =254nm和220nm

[0361] 方法F2:

[0362] CHIRALPAK IA (250x4.6) mm 5微米;流动相:0.05%TFA/H₂O:乙腈 (80:20); λ =254nm和220nm

[0363] 方法F3:

[0364] CHIRALPAK IA (250x4.6) mm 5微米;流动相:0.1%TFA/己烷:乙醇 (50:50); λ =254nm和220nm

[0365] 方法G1:

[0366] ZORBAX SILICA (250x4.6) mm 5微米;流动相:正己烷:乙醇 (60:40); λ =254nm和220nm

[0367] 方法H1:

[0368] CHIRALPAK IA (250x4.6) mm 5微米;流动相:0.2%DEA/正己烷:乙醇 (70:30); λ =254nm和220nm

[0369] 方法I1:

[0370] CHIRALPAK IC (250x4.6) mm 5微米;流动相缓冲剂:0.05%TFA/H₂O pH=2.5,A=缓冲剂和乙腈 (95:5)-80%,B=乙腈和缓冲剂 (95:5)-20%; λ =254nm和220nm

[0371] 方法I2:

[0372] CHIRALPAK IC (250x4.6) mm 5微米;流动相:0.05%TFA/H₂O:乙腈 (90:10); λ =254nm和220nm

[0373] 方法I3:

[0374] CHIRALPAK IC (250x4.6) mm 5微米;流动相:0.05%TFA/H₂O:乙腈 (85:15); λ =254nm和220nm

[0375] 方法I4:

[0376] CHIRALPAK IC (250x4.6) mm 5微米;流动相:0.05%TFA/H₂O:乙腈 (80:20); λ =254nm和220nm

[0377] 方法I5:

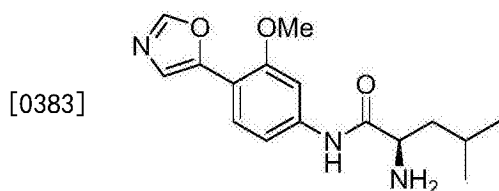
[0378] CHIRALPAK IC (250x4.6) mm 5微米;流动相:0.05%TFA/H₂O:乙腈 (50:50); λ =254nm和220nm

[0379] 方法J1:

[0380] CHIRALCEL ODH (250x4.6) mm 5微米;流动相:0.2%DEA/正己烷:乙醇 (30:70); λ =254nm和220nm

[0381] 实施例1

[0382] (R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺



[0384] 部分A. 5-(2-甲氧基-4-硝基苯基)噁唑

[0385] 向2-甲氧基-4-硝基苯甲醛(700mg, 3.86mmol)和TosMIC(754mg, 3.86mmol)在MeOH(7mL)中的溶液中加入碳酸钾(561mg, 4.06mmol)。将反应混合物回流加热3h。将反应混合物冷却至室温并转移至含有饱和NaHCO₃水溶液(25mL)的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,经MgSO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(30%→40%乙酸乙酯/己烷)得到5-(2-甲氧基-4-硝基苯基)噁唑(732mg, 86%收率),其为黄色固体:¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.98(s, 1H), 7.93(d, J=1.8Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.84(d, J=1.8Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 4.08(s, 3H); LC/MS(ESI) m/e 221.3[(M+H)⁺, C₁₀H₉N₂O₄的计算值为221.1]。

[0386] 部分B. 3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯胺

[0387] 将5-(2-甲氧基-4-硝基苯基)噁唑(700mg, 3.18mmol)溶于帕尔瓶中的EtOH(30mL)和CHCl₃(15mL)。加入10%钯/炭(677mg, 0.318mmol, Degussa型)并将混合物在40psi氢气下置于帕尔振荡器上1.5h。将催化剂经硅藻土填料(Celite[®])滤过除去并浓缩滤液。将产物由乙酸乙酯/乙醇结晶得到3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯胺(496mg, 2.61mmol, 82%收率),其为灰色固体:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.34(s, 1H), 7.55(d, J=8.3Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 6.70(s, 1H), 6.63(d, J=8.1Hz, 1H), 3.89(s, 3H); LC/MS(ESI) m/e 191.3[(M+H)⁺, C₁₀H₁₁N₂O₂的计算值为191.1]。

[0388] 部分C. (R)-1-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

[0389] 向3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯胺(70mg, 0.368mmol)、(R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基戊酸(128mg, 0.552mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.257mL, 1.472mmol)在CH₂Cl₂(2mL)中的混合物中加入HATU(210mg, 0.552mmol)。将反应混合物在室温搅拌18h。将反应混合物转移至含有饱和NaHCO₃水溶液(5mL)的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经MgSO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(40%→70%乙酸乙酯/己烷)得到(R)-1-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(102mg, 69%收率),其为无色固体:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.15(s, 1H), 8.38(s, 1H), 7.63(d, J=8.6Hz, 1H), 7.52(d, J=1.8Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 7.36(dd, J=8.4, 1.9Hz, 1H), 7.08(d, J=7.8Hz, 1H), 4.09-4.17(m, 1H), 3.91(s, 3H), 1.59-1.72(m, 1H), 1.48-1.59(m, 1H), 1.44(dd, J=8.4, 5.2Hz, 1H), 1.38(s, 9H), 0.90(dd, J=6.5, 2.3Hz, 6H); LC/MS(ESI) m/e 404.3[(M+H)⁺, C₂₁H₃₀N₃O₅的计算值为404.2]。

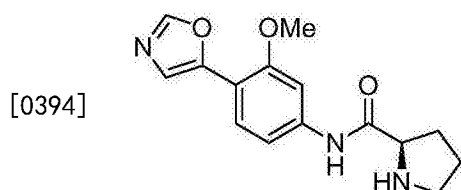
[0390] 部分D. (R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0391] 在0℃向(R)-1-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(92mg, 0.228mmol)在CH₂Cl₂(1.5mL)中的混悬液中加入TFA(0.50mL, 6.49mmol)。移去冷却浴并将混合物在室温在氮气下搅拌1.5h。将反应混合物浓缩并将产物

经反相HPLC纯化(含有0.1%TFA的乙腈/水)。将有机溶剂在旋转蒸发仪(Rotovapor)上除去并且通过用饱和K₂CO₃水溶液(5mL)洗涤形成游离碱。将水层用乙酸乙酯(4×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经MgSO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物吸收于乙腈/水并冷冻且置于冷冻干燥器得到(R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(49mg,71%收率),其为无色无定形固体:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.37(s,1H),7.63(d,J=8.6Hz,1H),7.59(d,J=1.8Hz,1H),7.44(s,1H),7.39(dd,J=8.4,1.9Hz,1H),3.91(s,3H),3.34-3.37(m,1H),1.71-1.82(m,1H),1.49(ddd,J=13.5,8.2,5.5Hz,1H),1.30-1.39(m,1H),0.92(d,J=6.8Hz,3H),0.89(d,J=6.5Hz,3H);LC/MS(ESI)m/e 304.3[(M+H)⁺,C₁₆H₂₂N₃O₃的计算值为304.2]。HPLC(方法A):t_R=8.01min;HPLC(方法B):t_R=8.03min。

[0392] 实施例2

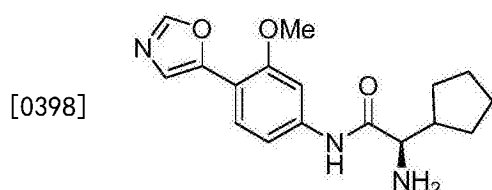
[0393] (R)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺



[0395] 以与在实施例1中所述相似的方式制备,在部分C中使用(R)-吡咯烷-2-羧酸,得到(R)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺(80mg),其分离为TFA盐:¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.17(s,1H)7.69(d,J=8.6Hz,1H)7.55(d,J=1.5Hz,1H)7.44(s,1H)7.21(dd,J=8.6,1.8Hz,1H)4.21(dd,J=8.6,6.3Hz,1H)3.94(s,3H)3.20-3.37(m,2H)2.37-2.49(m,1H)1.95-2.11(m,3H);LC/MS(ESI)m/e 288.2[(M+H)⁺,C₁₅H₁₈N₃O₃的计算值为288.1]。HPLC(方法A):t_R=7.21min;HPLC(方法B):t_R=7.15min。

[0396] 实施例3

[0397] (R)-2-氨基-2-环戊基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)乙酰胺

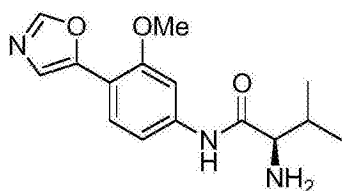


[0399] 以与在实施例1中所述相似的方式制备,在部分C中使用(R)-2-氨基-2-环戊基乙酸,得到(R)-2-氨基-2-环戊基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)乙酰胺(40mg),其为无色无定形固体:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.38(s,1H),7.62(d,J=8.56Hz,1H),7.59(d,J=1.76Hz,1H),7.44(s,1H),7.36(dd,J=8.44,1.89Hz,1H),3.91(s,3H),3.19(d,J=7.30Hz,1H),2.03-2.13(m,1H),1.44-1.69(m,6H),1.32-1.44(m,2H);LC/MS(ESI)m/e 316.3[(M+H)⁺,C₁₇H₂₂N₃O₃的计算值为316.2]。HPLC(方法A):t_R=9.91min;HPLC(方法B):t_R=10.76min。

[0400] 实施例4

[0401] (R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-3-甲基丁酰胺

[0402]

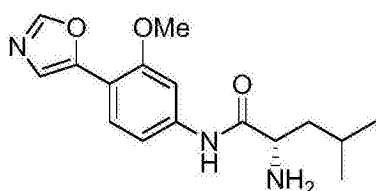


[0403] 以与在实施例1中所述相似的方式制备,在部分C中使用(R)-2-氨基-3-甲基丁酸,得到(R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-3-甲基丁酰胺(39mg),其为无色无定形固体:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.38(s,1H),7.63(d,J=8.6Hz,1H),7.59(d,J=1.8Hz,1H),7.44(s,1H),7.38(dd,J=8.4,1.9Hz,1H),3.91(s,3H),3.17(d,J=5.5Hz,1H),1.92-2.01(m,1H),0.94(d,J=6.8Hz,3H),0.87(d,J=6.8Hz,3H);LC/MS(ESI)m/e 290.2[(M+H)⁺],C₁₅H₂₀N₃O₃的计算值为290.2。HPLC(方法A):t_R=7.57min;HPLC(方法B):t_R=7.48min。

[0404] 实施例5

[0405] (S)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0406]

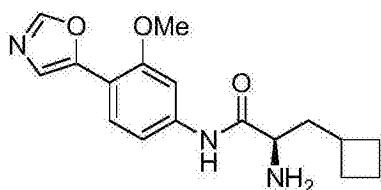


[0407] 以与在实施例1中所述相似的方式制备,在部分C中使用(S)-2-氨基-4-甲基戊酸,得到(S)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(51mg),其为无色无定形固体:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.38(s,1H),7.63(d,J=8.3Hz,1H),7.59(d,J=1.5Hz,1H),7.44(s,1H),7.38(dd,J=8.6,1.5Hz,1H),3.91(s,3H),3.35-3.38(m,1H),1.76(ddd,J=13.8,6.8,6.5Hz,1H),1.49(ddd,J=13.5,8.2,5.5Hz,1H),1.34(ddd,J=13.7,8.5,5.8Hz,1H),0.92(d,J=6.8Hz,3H),0.89(d,J=6.5Hz,3H);LC/MS(ESI)m/e 304.3[(M+H)⁺],C₁₆H₂₂N₃O₃的计算值为304.2。HPLC(方法A):t_R=8.02min;HPLC(方法B):t_R=8.02min。

[0408] 实施例6

[0409] (R)-2-氨基-3-环丁基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)丙酰胺

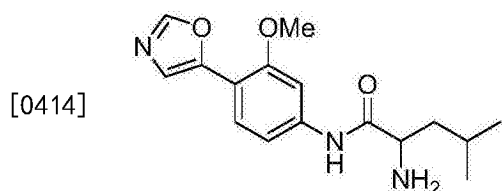
[0410]



[0411] 以与在实施例1中所述相似的方式制备,在部分C中使用(R)-2-氨基-3-环丁基丙酸,得到(R)-2-氨基-3-环丁基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)丙酰胺(45mg),其为无色无定形固体:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.38(s,1H),7.63(d,J=8.3Hz,1H),7.58(d,J=1.8Hz,1H),7.44(s,1H),7.38(dd,J=8.3,1.8Hz,1H),3.91(s,3H),3.27(dd,J=7.4,5.9Hz,1H),2.39-2.48(m,1H),1.93-2.08(m,2H),1.70-1.85(m,3H),1.55-1.67(m,3H);LC/MS(ESI)m/e316.3[(M+H)⁺],C₁₇H₂₂N₃O₃的计算值为316.2。HPLC(方法A):t_R=8.24min;HPLC(方法B):t_R=8.28min。

[0412] 实施例7

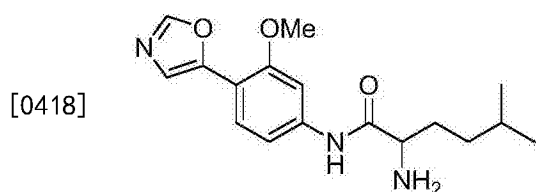
[0413] 2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺



[0415] 以与在实施例1中所述相似的方式制备,在部分C中使用2-氨基-4-甲基戊酸,得到2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(28mg),其为无色无定形固体:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.40 (s, 1H) 7.68 (d, J=8.3Hz, 1H) 7.51 (d, J=1.8Hz, 1H) 7.48 (s, 1H) 7.39 (dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H) 3.93 (s, 3H) 3.83 (t, J=7.1Hz, 1H) 1.57-1.75 (m, 3H) 0.94 (d, J=6.3Hz, 3H) 0.933 (d, J=6.0Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 304.2 [(M+H)⁺, C₁₆H₂₂N₃O₃的计算值为304.2]。HPLC (方法A): t_R=8.14min; HPLC (方法B): t_R=8.20min。

[0416] 实施例8

[0417] 2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-5-甲基己酰胺



[0419] 部分A.1-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-5-甲基-1-氧代己-2-基氨基甲酸(9H-苈-9-基)甲酯

[0420] 向3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯胺(如在实施例1部分A和B中所述制备)(80mg, 0.421mmol)、2-(((9H-苈-9-基)甲氧基)羰基氨基)-5-甲基己酸(309mg, 0.841mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.294mL, 1.682mmol)在CH₂Cl₂(2mL)中的混合物中加入HATU(320mg, 0.841mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将混合物转移至含有饱和NaHCO₃水溶液(5mL)的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经MgSO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(20%→60%乙酸乙酯/己烷)得到1-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-5-甲基-1-氧代己-2-基氨基甲酸(9H-苈-9-基)甲酯(140mg, 62%收率),其为无色固体:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.24 (s, 1H) 8.38 (s, 1H) 7.89 (d, J=7.6Hz, 2H) 7.75 (dd, J=7.3, 3.0Hz, 2H) 7.71 (d, J=8.1Hz, 1H) 7.64 (d, J=8.3Hz, 1H) 7.56 (d, J=1.8Hz, 1H) 7.45 (s, 1H) 7.38-7.44 (m, 2H) 7.29-7.36 (m, 3H) 4.19-4.35 (m, 3H) 4.07-4.15 (m, 1H) 3.91 (s, 3H) 1.50-1.75 (m, 3H) 1.25-1.36 (m, 1H) 1.14-1.25 (m, 1H) 0.87 (d, J=6.5Hz, 6H)。

[0421] 部分B.2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-5-甲基己酰胺

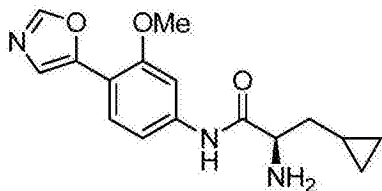
[0422] 在室温向1-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-5-甲基-1-氧代己-2-基氨基甲酸(9H-苈-9-基)甲酯(105mg, 0.195mmol)在CH₂Cl₂(2mL)中的溶液中加入哌啶(0.20mL, 2.02mmol)。将混合物在室温搅拌1.25h。将混合物浓缩并将产物经反相HPLC纯化(含有0.1%TFA的MeCN/H₂O)。将有机溶剂在旋转蒸发仪上除去并且通过加入饱和K₂CO₃水溶液(5mL)形成游离碱。将水层用乙酸乙酯(4×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经MgSO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物吸收于乙腈/水并冷冻且置于冷冻干燥器得到2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-5-甲基己酰胺(37mg, 60%收率),其为无色无定形固

体： ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (s, 1H), 7.63 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (dd, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.28 (dd, $J=7.6, 5.5\text{Hz}$, 1H), 1.61–1.72 (m, 1H), 1.39–1.56 (m, 2H), 1.25–1.35 (m, 1H), 1.20 (td, $J=12.3, 6.2\text{Hz}$, 1H), 0.865 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 0.86 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H); LC/MS (ESI) m/e 318.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$], $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ 的计算值为318.2。HPLC (方法A): $t_{\text{R}}=8.69\text{min}$; HPLC (方法B): $t_{\text{R}}=8.75\text{min}$ 。

[0423] 实施例9

[0424] (R)-2-氨基-3-环丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)丙酰胺

[0425]

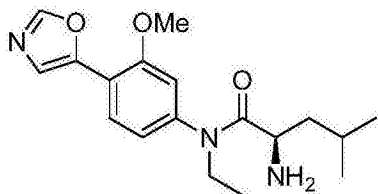


[0426] 以与在实施例1中所述相似的方式制备,在部分C中使用(R)-2-氨基-3-环丙基丙酸,得到(R)-2-氨基-3-环丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)丙酰胺(145mg),其为无色无定形固体: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (s, 1H), 7.63 (d, $J=8.31\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39 (dd, $J=8.44, 1.89\text{Hz}$, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.42 (dd, $J=7.18, 5.92\text{Hz}$, 1H), 1.49–1.58 (m, 1H), 1.38–1.48 (m, 1H), 0.77–0.86 (m, 1H), 0.37–0.46 (m, 2H), 0.01–0.11 (m, 2H); LC/MS (ESI) m/e 302.3 [$(\text{M}+\text{H})^+$], $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$ 的计算值为302.2。HPLC (方法A): $t_{\text{R}}=8.89\text{min}$; HPLC (方法B): $t_{\text{R}}=10.64\text{min}$ 。

[0427] 实施例10

[0428] (R)-2-氨基-N-乙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0429]



[0430] 部分A. (R)-1-(乙基(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

[0431] 向如在实施例1部分A-C中所述制备的(R)-1-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.248mmol)和氢氧化钡(255mg, 1.49mmol)在DMF(3mL)和水(1mL)中的混合物中加入碘乙烷(0.72mL, 8.92mmol)。将混悬液在室温搅拌12h。将反应混合物转移至含有乙醚(50mL)的分液漏斗。将有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,滤过并浓缩得到得到(R)-1-(乙基(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(100mg, 93%收率),其为黄色油状物,其直接用于下一步中。LC/MS (ESI) m/e 432.3 [$(\text{M}+\text{H})^+$], $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5$ 的计算值为432.2。

[0432] 部分B. (R)-2-氨基-N-乙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

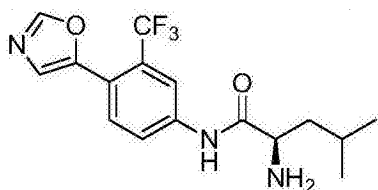
[0433] 在0℃向(R)-1-(乙基(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.240mmol)在 CH_2Cl_2 (1mL)的溶液中加入TFA(0.277mL, 3.59mmol)。将反应混合物在室温搅拌2小时。将混合物浓缩并经硅胶柱色谱法纯化(10% 2M $\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)得到(R)-2-氨基-N-乙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊

酰胺 (55mg, 50% 收率), 其为TFA盐: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.42 (br s, 3H), 8.05 (br s, 1H), 7.87 (d, $J=8.31\text{Hz}$, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.00 (br s, 1H), 4.02–4.13 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.54 (dd, $J=13.35, 6.80\text{Hz}$, 1H), 1.59–1.77 (m, 2H), 1.42–1.54 (m, 1H), 1.13 (t, $J=7.05\text{Hz}$, 3H), 0.76 (d, $J=6.04\text{Hz}$, 3H), 0.47 (d, $J=6.30\text{Hz}$, 3H); LC/MS (ESI) m/e 332.4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3$ 的计算值为332.2。HPLC (方法A): $t_R=8.58\text{min}$; HPLC (方法B): $t_R=8.39\text{min}$ 。

[0434] 实施例11

[0435] (R)-2-氨基-4-甲基-N-(4-(噁唑-5-基)-3-(三氟甲基)苯基)戊酰胺

[0436]

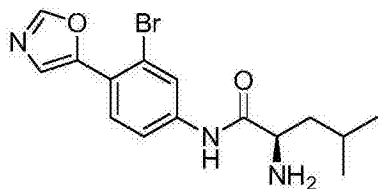


[0437] 以与在实施例1中所述相似的方式制备, 在部分A中使用4-硝基-2-三氟甲基苯甲醛作为起始物质, 得到(R)-2-氨基-4-甲基-N-(4-(噁唑-5-基)-3-(三氟甲基)苯基)戊酰胺 (15mg), 其为TFA盐: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.90 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.66–7.78 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 3.53 (dd, $J=9.95, 3.65\text{Hz}$, 1H), 1.75–1.89 (m, 2H), 1.34–1.50 (m, 1H), 0.98 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 0.96 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H); LC/MS (ESI) m/e 342.3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ 的计算值为342.1。HPLC (方法A): $t_R=8.95\text{min}$; HPLC (方法B): $t_R=9.16\text{min}$ 。

[0438] 实施例12

[0439] (R)-2-氨基-N-(3-溴-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0440]



[0441] 部分A. 2-溴-4-硝基苯甲醛

[0442] 将2-溴-1-甲基-4-硝基苯 (15.0g, 69.4mmol) 溶于乙酸 (112mL) 和乙酸酐 (105mL, 1, 113mmol)。将混合物置于冰水浴中并缓慢加入浓硫酸 (15mL, 281mmol)。然后分批加入三氧化铬(VI) (34.7g, 347mmol), 同时保持反应混合物的温度为5–10℃。将反应混合物在冰浴中搅拌1.5h。内部温度保持在5–10℃。需要监测反应温度, 这是由于延缓的放热。在某一时刻需要将反应混合物置于冰-丙酮浴中达一段时间以防止温度超过10℃。然后将烧瓶的内容物倒入含有一些冰的2升锥形瓶中。然后加入冷水以使得总体积达到1500mL。将固体在布氏漏斗上采集。将固体用冷水洗涤直到其几乎无色。将固体混悬于冷的2% Na_2CO_3 水溶液 (100mL) 中并充分搅拌。将固体在滤器上采集并用冷水洗涤且在布氏漏斗上部分干燥, 得到8.3克二乙酸酯中间体。

[0443] 将8.3g粗的二乙酸酯中间体、乙醇 (16mL)、水 (16mL) 和浓 H_2SO_4 (2.4mL) 的混合物回流加热1h。将混合物冷却至室温并将混合物转移至含有饱和 K_2CO_3 水溶液 (50mL) 的分液漏斗。形成绒毛状固体。随后确定该固体不是产物。将水层用乙酸乙酯 (4×50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (25mL) 洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 滤过并浓缩。将固体经硅胶柱色谱法纯化 (5%

→15%乙酸乙酯/己烷)得到2-溴-4-硝基苯甲醛(1.41g,9%收率),其为无色绒毛状固体:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ10.41(s,1H),8.51(d,J=2.0Hz,1H),8.25(dd,J=8.4,2.1Hz,1H),8.06(d,J=8.6Hz,1H)。

[0444] 部分B.5-(2-溴-4-硝基苯基)噁唑

[0445] 向2-溴-4-硝基苯甲醛(700mg,3.04mmol)和TosMIC(594mg,3.04mmol)在MeOH(7mL)中的溶液中加入碳酸钾(442mg,3.20mmol)。将反应混合物回流加热3h。将反应混合物冷却至室温并转移至含有饱和NaHCO₃水溶液(25mL)的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,经MgSO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(30%→40%乙酸乙酯/己烷)得到5-(2-溴-4-硝基苯基)噁唑(701mg,86%收率),其为黄色固体:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.56(d,J=2.3Hz,1H),8.25(dd,J=8.8,2.3Hz,1H),8.13(s,1H),8.05(s,1H),7.97(d,J=8.8Hz,1H);LC/MS(ESI)m/e 269.1[(M+H)⁺,C₉H₆N₂O₃Br的计算值为269.0]。

[0446] 部分C.3-溴-4-(噁唑-5-基)苯胺

[0447] 将5-(2-溴-4-硝基苯基)噁唑(120mg,0.446mmol)、二氯化锡(II)二水合物(0.371mL,4.46mmol)和EtOH(4mL)合并并在75℃加热1h。将反应混合物冷却至室温并浓缩。将残留物溶于乙酸乙酯并缓慢倒入含有饱和NaHCO₃水溶液的锥形瓶。然后将混合物经硅藻土填料(Celite[®])滤过,除去固体(用乙酸乙酯淋洗)。将滤液倒入含有饱和NaHCO₃水溶液(50mL)的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(3×25mL)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,经MgSO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(30%→50%乙酸乙酯/己烷)得到3-溴-4-(噁唑-5-基)苯胺(67mg,63%收率),其为黄色固体:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.37(s,1H),7.45(s,1H),7.37(d,J=8.6Hz,1H),6.92(d,J=2.3Hz,1H),6.64(dd,J=8.6,2.3Hz,1H),5.78(s,2H);LC/MS(ESI)m/e 239.1[(M+H)⁺,C₉H₈N₂OBr的计算值为239.0]。

[0448] 部分D.(R)-1-(3-溴-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

[0449] 向3-溴-4-(噁唑-5-基)苯胺(55mg,0.230mmol)、(R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基戊酸(106mg,0.460mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.161mL,0.920mmol)在CH₂Cl₂(1.5mL)中的混合物中加入HATU(175mg,0.460mmol)。将反应混合物在室温搅拌18h。仍然保留有显著量的起始物质。加入额外的(R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基戊酸(106mg,0.460mmol)和HATU(175mg,0.460mmol)并将反应混合物在40℃加热3h。将反应混合物冷却至室温并转移至含有饱和NaHCO₃水溶液(10mL)的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经MgSO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(20%→40%乙酸乙酯/己烷)得到(R)-1-(3-溴-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(135mg),其为无色油状物。(产物略微不纯,但仍如原样进行下一步。)LC/MS(ESI)m/e452.2[(M+H)⁺,C₂₀H₂₇N₃O₄Br的计算值为452.1]。

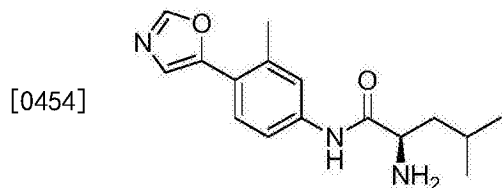
[0450] 部分E.(R)-2-氨基-N-(3-溴-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0451] 在0℃向(R)-1-(3-溴-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(106mg,0.234mmol)在CH₂Cl₂(2mL)中的混悬液中加入TFA(0.50mL,6.49mmol)。移去冷却浴并将混合物在室温在氮气下搅拌1.5h。将反应混合物浓缩并将产物经反相HPLC纯化(含有0.1%TFA的MeCN/H₂O)。将有机溶剂在旋转蒸发仪上除去并将含水混合物转移至含

有饱和 K_2CO_3 水溶液(5mL)的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(4×10 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,滤过并浓缩。将残留物吸收于乙腈/水并冷冻且置于冷冻干燥器得到(R)-2-氨基-N-(3-溴-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(27mg,31%收率),其为无色无定形固体: 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.52(s,1H),8.22(d, $J=1.5$ Hz,1H),7.70-7.77(m,3H),3.38(dd, $J=8.6,5.5$ Hz,1H),1.70-1.80(m,1H),1.44-1.54(m,1H),1.31-1.42(m,1H),0.91(d, $J=6.5$ Hz,3H),0.89(d, $J=6.5$ Hz,3H);LC/MS(ESI)m/e 352.3[(M+H) $^+$, $C_{15}H_{19}N_3O_2Br$ 的计算值为352.1]。HPLC(方法A): $t_R=8.51$ min;HPLC(方法B): $t_R=8.45$ min。

[0452] 实施例13

[0453] (R)-2-氨基-4-甲基-N-(3-甲基-4-(噁唑-5-基)苯基)戊酰胺



[0455] 部分A. (R)-4-甲基-1-(3-甲基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

[0456] 将如在实施例12部分A-D中所述制备的(R)-1-(3-溴-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.221mmol)、甲基硼酸(26.5mg,0.442mmol)、碳酸钠(2M,aq)(0.221mL,0.442mmol)、甲苯(1.5mL)和MeOH(0.300mL)在圆锥形小瓶中合并。将氮气鼓泡通过反应混合物5min。然后将 $Pd(PPh_3)_4$ (25.5mg,0.022mmol)加入至混合物并将其在90℃加热4h。将反应混合物转移至含有饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(5mL)的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(30%→50%乙酸乙酯/己烷)得到(R)-4-甲基-1-(3-甲基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(48mg,56%收率),其为无色固体: 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 10.06(s,1H),8.44(s,1H),7.60(s,1H),7.59(br s,1H),7.40(s,1H),7.06(d, $J=7.8$ Hz,1H),4.07-4.18(m,1H),2.41(s,3H),1.58-1.72(m,1H),1.48-1.57(m,1H),1.44(dd, $J=8.6,5.0$ Hz,1H),1.38(s,9H),0.90(d, $J=3.5$ Hz,3H),0.89(d, $J=3.5$ Hz,3H);LC/MS(ESI)m/e 288.3[(M+H- $C_5H_8O_2$) $^+$, $C_{16}H_{22}N_3O_2$ 的计算值为288.2]。

[0457] 部分B. (R)-2-氨基-4-甲基-N-(3-甲基-4-(噁唑-5-基)苯基)戊酰胺

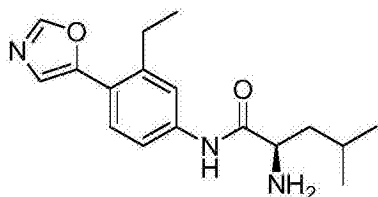
[0458] 在0℃向(R)-4-甲基-1-(3-甲基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(58mg,0.150mmol)在 CH_2Cl_2 (2mL)中的混悬液中加入TFA(0.50mL,6.49mmol)。移去冷却浴并将混合物在室温在氮气下搅拌1.5h。将反应混合物浓缩并将产物经反相HPLC纯化(含有0.1%TFA的MeCN/ H_2O)。将有机溶剂和大部分水在旋转蒸发仪上除去并将剩余的含水混合物转移至含有饱和 K_2CO_3 水溶液(4mL)的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(5×10 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,滤过并浓缩。将残留物吸收于乙腈/水并冷冻且置于冷冻干燥器得到(R)-2-氨基-4-甲基-N-(3-甲基-4-(噁唑-5-基)苯基)戊酰胺(43mg,95%收率),其为无色无定形固体: 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.44(s,1H),7.60-7.64(m,3H),7.40(s,1H),3.38(dd, $J=8.4,5.7$ Hz,1H),2.41(s,3H),1.70-1.79(m,1H),1.49(ddd, $J=13.4,8.0,5.5$ Hz,1H),1.31-1.40(m,1H),0.91(d, $J=6.5$ Hz,3H),0.89(d, $J=$

6.8Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 288.3 [$(M+H)^+$, $C_{16}H_{22}N_3O_2$ 的计算值为288.2]。HPLC (方法A): $t_R=7.80\text{min}$; HPLC (方法B): $t_R=7.97\text{min}$ 。

[0459] 实施例14

[0460] (R)-2-氨基-N-(3-乙基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0461]



[0462] 部分A. 4-硝基-2-乙烯基苯甲醛

[0463] 向如在实施例12部分A中所述制备的2-溴-4-硝基苯甲醛(500mg, 2.174mmol)在无水甲苯(15mL)中的溶液中加入2,4,6-三乙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷-吡啶复合物(785mg, 3.26mmol)和碳酸钠(2M aq.) (3.26mL, 6.52mmol)。将溶液用氮气脱气3min。将Pd(PPh₃)₄ (251mg, 0.217mmol)随后加入至反应混合物中,并将混合物在100℃在氮气下加热6.5h。将反应混合物冷却至室温并转移至含有饱和NaHCO₃水溶液(5mL)的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经MgSO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(5%→20%乙酸乙酯/己烷)得到4-硝基-2-乙烯基苯甲醛(237mg, 62%收率),其为黄色无定形油状物。产物含有一些杂质。将产物直接进行下一步。

[0464] 部分B. 5-(4-硝基-2-乙烯基苯基)噁唑

[0465] 向4-硝基-2-乙烯基苯甲醛(235mg, 1.33mmol)和TosMIC(259mg, 1.33mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中加入碳酸钾(192mg, 1.40mmol)。将反应混合物回流加热2h。将反应混合物冷却至室温并转移至含有饱和NaHCO₃水溶液(50mL)的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(3×75mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经MgSO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(10→40%乙酸乙酯/己烷)得到5-(4-硝基-2-乙烯基苯基)噁唑(46mg, 0.213mmol, 16%收率),其为黄色固体:¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.42(d, J=2.3Hz, 1H), 8.22(dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.86(d, J=8.8Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 7.05(dd, J=17.4, 11.1Hz, 1H), 5.91(d, J=17.4Hz, 1H), 5.62(d, J=11.1Hz, 1H); LC/MS (ESI) m/e 217.2 [$(M+H)^+$, $C_{11}H_9N_2O_3$ 的计算值为217.06]。

[0466] 部分C. 3-乙基-4-(噁唑-5-基)苯胺

[0467] 向5-(4-硝基-2-乙烯基苯基)噁唑(45mg, 0.208mmol)在乙醇(20mL)中的溶液中加入钯/炭(10%, Degussa型)(44.3mg, 0.021mmol)。将混合物在40psi氢气下置于帕尔振荡器2h。然后将催化剂经硅藻土填料(Celite®)滤过除去并将滤液浓缩得到3-乙基-4-(噁唑-5-基)苯胺(45mg),其为浅棕色固体。粗产物直接用于下一步。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ8.38(s, 1H), 7.80(d, J=8.3Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 7.39(d, J=2.3Hz, 1H), 7.34(dd, J=8.3, 2.5Hz, 1H), 2.88(q, J=7.6Hz, 2H), 1.26(t, J=7.6Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 189.2 [$(M+H)^+$, $C_{11}H_{13}N_2O$ 的计算值为189.1]。

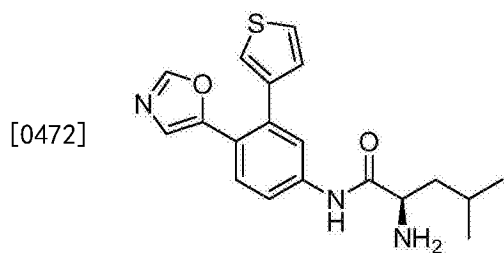
[0468] 部分D. (R)-2-氨基-N-(3-乙基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0469] 由如在实施例12部分D-E中所述的3-乙基-4-(噁唑-5-基)苯胺制备,得到(R)-2-

氨基-N-(3-乙基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺 (24mg, 71% 收率), 其为灰白色无定形固体: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (s, 1H), 7.61-7.69 (m, 2H), 7.55 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.37 (dd, $J=8.7, 5.7\text{Hz}$, 1H), 2.73 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.70-1.82 (m, 1H), 1.49 (ddd, $J=13.5, 8.2, 5.5\text{Hz}$, 1H), 1.30-1.41 (m, 1H), 1.17 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 0.92 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 0.89 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H); LC/MS (ESI) m/e 302.4 $[(M+H)^+]$, $C_{17}H_{24}N_3O_2$ 的计算值为 302.2。HPLC (方法A): $t_R=8.46\text{min}$; HPLC (方法B): $t_R=8.54\text{min}$ 。

[0470] 实施例15

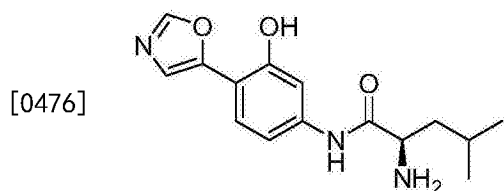
[0471] (R)-2-氨基-4-甲基-N-(4-(噁唑-5-基)-3-(噻吩-3-基)苯基)戊酰胺



[0473] 以与在实施例13中所述相似的方式制备, 在部分A中使用噻吩-3-基硼酸, 得到 (R)-2-氨基-4-甲基-N-(4-(噁唑-5-基)-3-(噻吩-3-基)苯基)戊酰胺 (15mg), 其为TFA盐: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.75 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (br s, 3H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.67 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.65 (dd, $J=4.9, 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.50 (dd, $J=3.0, 1.3\text{Hz}$, 1H), 6.96 (dd, $J=5.0, 1.3\text{Hz}$, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.94 (br s, 1H), 1.64-1.73 (m, 3H), 0.94 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 6H); LC/MS (ESI) m/e 356.2 $[(M+H)^+]$, $C_{19}H_{22}N_3O_2S$ 的计算值为 356.1。HPLC (方法A): $t_R=8.84\text{min}$; HPLC (方法B): $t_R=9.18\text{min}$ 。

[0474] 实施例16

[0475] (R)-2-氨基-N-(3-羟基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

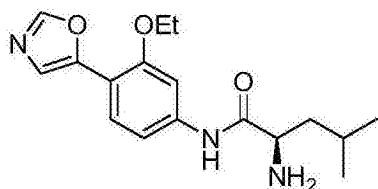


[0477] 在压力容器向如在实施例1中所述制备的 (R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺 (20mg, 0.066mmol) 在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的溶液中加入 BBr_3 (1M 在 CH_2Cl_2 中) (0.025mL, 0.264mmol)。将容器加热至 80°C 且保持12小时。将混合物转移至含有饱和 NaHCO_3 水溶液 (5mL) 的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯 ($3 \times 5\text{mL}$) 萃取。将合并的有机层浓缩并将残留物经反相HPLC纯化 (含有0.1% TFA的 $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$) 得到 (R)-2-氨基-N-(3-羟基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺 (5mg, 19% 收率), 其为TFA盐: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.24 (br s, 3H), 7.60 (d, $J=8.56\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.13 (dd, $J=8.56, 2.01\text{Hz}$, 1H), 3.87-3.95 (m, 1H), 1.61-1.71 (m, 3H), 0.83-0.97 (m, 6H); LC/MS (ESI) m/e 290.3 $[(M+H)^+]$, $C_{15}H_{20}N_3O_3$ 的计算值为 290.2。HPLC (方法A): $t_R=7.74\text{min}$; HPLC (方法B): $t_R=7.48\text{min}$ 。

[0478] 实施例17

[0479] (R)-2-氨基-N-(3-乙氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0480]



[0481] 部分A. 5-硝基-2-(噁唑-5-基)苯酚

[0482] 在压力容器向如在实施例1部分A中所述制备的5-(2-甲氧基-4-硝基苯基)噁唑(250mg, 1.135mmol)在CH₂Cl₂(5mL)中的溶液中加入BBr₃(1M在CH₂Cl₂中)(0.429mL, 4.54mmol)。将容器加热至80℃且保持12小时。将混合物转移至含有饱和NaHCO₃水溶液的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(3×25mL)萃取。将合并的有机层浓缩并将残留物经硅胶柱色谱法纯化(40→70%乙酸乙酯/己烷)得到5-硝基-2-(噁唑-5-基)苯酚(120mg, 51%收率), 其为灰色固体: LC/MS (ESI) m/e 207.2 [(M+H)⁺, C₉H₇N₂O₄的计算值为207.0]。

[0483] 部分B. 5-(2-乙氧基-4-硝基苯基)噁唑

[0484] 将5-硝基-2-(噁唑-5-基)苯酚(110mg, 0.534mmol)和K₂CO₃(81mg, 0.587mmol)在DMF(3mL)中的混合物在室温搅拌30分钟。向该混合物中加入碘乙烷(0.047mL, 0.587mmol), 然后将混合物在室温搅拌14小时。将混合物转移至含有饱和NH₄Cl水溶液的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层浓缩并将残留物经硅胶柱色谱法纯化(10→30%乙酸乙酯/己烷)得到5-(2-乙氧基-4-硝基苯基)噁唑(120mg, 96%收率), 其为黄色固体: LC/MS (ESI) m/e 235.2 [(M+H)⁺, C₁₁H₁₁N₂O₄的计算值为235.1]。

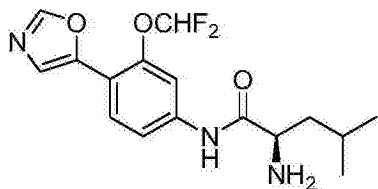
[0485] 部分C. (R)-2-氨基-N-(3-乙氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0486] 标题化合物由5-(2-乙氧基-4-硝基苯基)噁唑以与如在实施例1部分B-D中所述相似的方式制备。将产物经硅胶柱色谱法纯化(10% 2M NH₃/MeOH/CH₂Cl₂)得到(R)-2-氨基-N-(3-乙氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(72mg), 其为TFA盐: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.74 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.29 (br s, 3H), 7.70 (d, J=8.56Hz, 1H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.36 (dd, J=8.56, 1.76Hz, 1H), 4.16 (q, J=6.97Hz, 2H), 3.90-4.00 (m, 1H), 1.66-1.76 (m, 3H), 1.48 (t, J=6.92Hz, 3H), 0.92 (d, J=4.78Hz, 6H); LC/MS (ESI) m/e 318.3 [(M+H)⁺, C₁₇H₂₄N₃O₃的计算值为318.2]。HPLC (方法A): t_R=8.44min; HPLC (方法B): t_R=8.52min。

[0487] 实施例18

[0488] (R)-2-氨基-N-(3-(二氟甲氧基)-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0489]



[0490] 部分A. 5-(2-(二氟甲氧基)-4-硝基苯基)噁唑

[0491] 在室温向如在实施例17部分A中所述制备的5-硝基-2-(噁唑-5-基)苯酚(1.4g, 6.79mmol)在DMF(15mL)中的溶液中加入碳酸钾(3.28g, 23.77mmol)。将所得的混悬液搅拌20min, 然后用2-氯-2,2-二氟乙酸甲酯(1.79mL, 16.98mmol)处理。将反应混合物加热至90℃且保持2h。将反应混合物转移至含有100mL水的烧瓶, 导致形成沉淀物, 将其经滤过收集。收集固体并真空干燥得到5-(2-(二氟甲氧基)-4-硝基苯基)噁唑(1.40g, 80%收率), 其为黄色固体。将固体无需进一步纯化如原样使用。LC/MS (ESI) m/e 257.0 [(M+H)⁺, C₁₀H₇N₂O₄F₂]

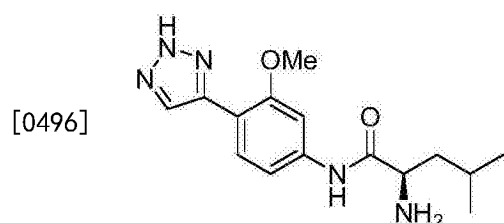
的计算值为257.0]。

[0492] 部分B. (R)-2-氨基-N-(3-(二氟甲氧基)-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0493] 标题化合物由5-(2-(二氟甲氧基)-4-硝基苯基)噁唑以与如在实施例1部分B-D中所述相似的方式制备。将产物经反相HPLC纯化(含有0.1%TFA的乙腈/水)。将有机溶剂在旋转蒸发仪上除去并且通过用饱和K₂CO₃水溶液(5mL)洗涤形成游离碱。将水层用乙酸乙酯(4×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经MgSO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物吸收于乙醚(20mL)并冷却至0℃。向该溶液中加入2M HCl在乙醚中的溶液(8mL),导致形成无色沉淀物。将沉淀物收集于布氏漏斗上并真空干燥得到(R)-2-氨基-N-(3-(二氟甲氧基)-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(400mg),其为HCl盐:¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.44(br s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.56(d, J=7.8Hz, 2H), 6.99(t, J=73.0Hz, 1H), 4.06(t, J=6.3Hz, 1H), 1.73-1.83(m, 3H), 1.03(d, J=5.3Hz, 6H); LC/MS (ESI) m/e 340.3 [(M+H)⁺, C₁₆H₂₀N₃O₃F₂的计算值为340.4]。HPLC(方法A): t_R=8.72min; HPLC(方法B): t_R=8.58min。

[0494] 实施例19

[0495] (R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-4-甲基戊酰胺



[0497] 部分A. ((2-甲氧基-4-硝基苯基)乙炔基)三甲基甲硅烷

[0498] 将1-溴-2-甲氧基-4-硝基苯(3.00g, 12.93mmol)、乙炔基三甲基甲硅烷(1.270g, 12.93mmol)、三乙胺(5.41mL, 38.8mmol)和CH₂Cl₂(60mL)合并并将氮气鼓泡通过反应混合物5min。然后加入碘化亚铜(I)(0.172g, 0.905mmol)和Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.908g, 1.293mmol)并将混合物回流加热16h。将混合物冷却至室温并转移至含有饱和NaHCO₃水溶液(50mL)的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经MgSO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(5%→10%乙酸乙酯/己烷)得到((2-甲氧基-4-硝基苯基)乙炔基)三甲基甲硅烷(2.75g, 85%收率),其为淡黄色固体:¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.77(dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 7.68-7.73(m, 1H), 7.53(d, J=8.6Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 0.25-0.28(m, 9H); LC/MS (ESI) m/e 249.43 [M⁺, C₁₂H₁₅N₃O₃Si的计算值为249.08]。

[0499] 部分B. 1-乙炔基-2-甲氧基-4-硝基苯

[0500] 将((2-甲氧基-4-硝基苯基)乙炔基)三甲基甲硅烷(2.65g, 10.63mmol)在THF(70mL)中的溶液用四丁基氟化铵(15.94mL, 15.94mmol)处理。将混合物在室温搅拌1h。将反应混合物转移至含有饱和NaHCO₃水溶液(50mL)的分液漏斗。将水层用乙醚(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经MgSO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(5%→10%乙酸乙酯/己烷)得到1-乙炔基-2-甲氧基-4-硝基苯(1.04g, 55%收率),其为淡黄色固体:¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.80(dd, J=8.4, 2.1Hz, 1H), 7.73(d, J=2.0Hz, 1H), 7.58(d, J=8.3Hz, 1H), 3.99(s, 3H), 3.53(s, 1H)。

[0501] 部分C. 4-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-2H-1,2,3-三唑

[0502] 在压力管中将1-乙炔基-2-甲氧基-4-硝基苯(200mg, 1.129mmol)和叠氮基三甲基

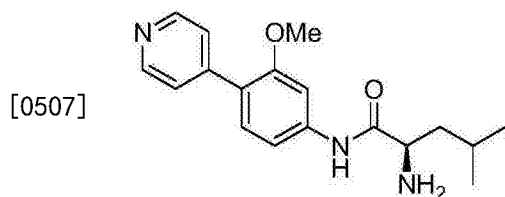
甲硅烷 (3.00mL, 22.60mmol) 的混合物在125℃加热16h。将反应混合物冷却至0℃并用己烷 (3mL) 稀释。将固体收集于布氏漏斗上得到4-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-2H-1,2,3-三唑 (100mg)。将滤液浓缩并吸收于冷的乙醚/己烷 (1:1), 并将固体收集于布氏漏斗上得到额外的4-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-2H-1,2,3-三唑 (26mg)。分离出总计126mg (51%收率), 其为黄色固体: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 15.05 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.87-7.98 (m, 2H), 4.08 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 221.26 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_3$ 的计算值为 221.07]。

[0503] 部分D. (R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0504] 标题化合物由4-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-2H-1,2,3-三唑以与如在实施例1部分B-D中所述相似的方式制备, 除了HATU介导的酰胺形成反应在40℃进行之外。将产物经反相HPLC纯化 (含有0.1% TFA的5% MeCN/95% 水 $\rightarrow$ 20% MeCN/80% 水)。将有机溶剂和大部分水在旋转蒸发仪上除去。将残留物吸收于乙腈/水并冷冻且置于冷冻干燥器得到(R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-4-甲基戊酰胺 (76mg), 其为TFA盐: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.68 (s, 1H), 8.28 (br s, 3H), 8.16 (br s, 1H), 7.97 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J=8.4, 1.9\text{Hz}$, 1H), 3.95 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.63-1.75 (m, 3H), 0.95 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 6H); LC/MS (ESI) m/e 304.3 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2$ 的计算值为 304.2]。HPLC (方法A): $t_R=7.44\text{min}$; HPLC (方法B): $t_R=7.18\text{min}$ 。

[0505] 实施例20

[0506] (R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(吡啶-4-基)苯基)-4-甲基戊酰胺



[0508] 部分A. (R)-1-(4-溴-3-甲氧基苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

[0509] 在室温向4-溴-3-甲氧基苯胺 (1.00g, 4.95mmol) 和 (R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基戊酸 (1.72g, 7.42mmol) 在 CH_2Cl_2 (20mL) 中的混合物中加入N,N-二异丙基乙基胺 (4.32mL, 24.75mmol) 和HATU (2.82g, 7.42mmol)。将反应混合物在室温搅拌12小时。将反应混合物转移至含有饱和 NaHCO_3 水溶液的分液漏斗。将水层用 CH_2Cl_2 (3 $\times$ 50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤且浓缩并将残留物经硅胶柱色谱法纯化 (30 $\rightarrow$ 40% 乙酸乙酯/己烷) 得到 (R)-1-(4-溴-3-甲氧基苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯 (2.00g, 97% 收率), 其为黄色固体: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.46-7.43 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=8.8, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 1H), 1.46-1.39 (m, 1H), 1.38 (s, 7H), 0.89 (dd, $J=6.5, 2.8\text{Hz}$, 5H); LC/MS (ESI) m/e 315.2 $[(M-\text{Boc}+H)^+]$, $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{BrN}_2\text{O}_2$ 的计算值为 315.1]。

[0510] 部分B. (R)-1-(3-甲氧基-4-(吡啶-4-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

[0511] 向 (R)-1-(4-溴-3-甲氧基苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯 (200mg, 0.482mmol)、吡啶-4-基硼酸 (65.1mg, 0.530mmol) 和 Na_2CO_3 (153mg, 1.445mmol) 在水

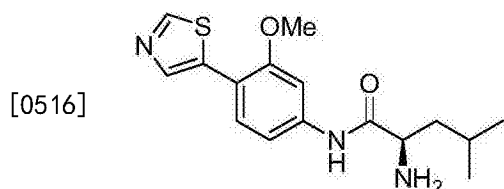
(10mL)/甲苯(30mL)和乙醇(7.50mL)中的混合物中加入Pd(PPh₃)₄(27.8mg,0.024mmol)。将反应混合物回流加热12小时。将混合物转移至含有水的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(3×25mL)萃取。将合并的有机层浓缩并将残留物经硅胶柱色谱法纯化(10→50%乙酸乙酯/己烷)得到(R)-1-(3-甲氧基-4-(吡啶-4-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(151mg,76%收率),其为黄色固体:LC/MS(ESI)m/e 414.3[(M+H)⁺,C₂₃H₃₂N₃O₄的计算值为414.2]。

[0512] 部分C. (R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(吡啶-4-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0513] 在0℃向(R)-1-(3-甲氧基-4-(吡啶-4-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.363mmol)在CH₂Cl₂(1mL)中的溶液中加入TFA(1mL,12.98mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。将混合物真空浓缩并经反相HPLC纯化(含有0.1%TFA的乙腈/水)。将有机溶剂在旋转蒸发仪上除去并将混合物冷冻且置于冷冻干燥器。将所得的固体转移至含有饱和NaHCO₃水溶液的分液漏斗并将水层用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,滤过并浓缩得到(R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(吡啶-4-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(71mg,63%收率),其为无色胶状物:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.55(d,J=6.0Hz,2H),7.56(d,J=1.5Hz,1H),7.51(dd,J=4.5,1.5Hz,2H),7.32-7.42(m,2H),3.79(s,3H),3.34-3.38(m,1H),1.73-1.82(m,1H),1.49(ddd,J=13.4,8.1,5.4Hz,1H),1.30-1.40(m,1H),0.92(d,J=6.5Hz,3H),0.90(d,J=6.5Hz,3H);LC/MS(ESI)m/e 314.4[(M+H)⁺,C₁₈H₂₄N₃O₂的计算值为314.2]。HPLC(方法A):t_R=6.18min;HPLC(方法B):t_R=6.09min。

[0514] 实施例21

[0515] (R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噻唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺



[0517] 部分A. (R)-1-(3-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

[0518] 将如在实施例20部分A中所述制备的(R)-1-(4-溴-3-甲氧基苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.722mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼杂环戊烷)(275mg,1.083mmol)、乙酸钾(213mg,2.167mmol)和二噁烷(4mL)合并并将二氯[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)-二氯甲烷加合物(59.4mg,0.072mmol)加入至混悬液中。将反应混合物置于氮气下并在80℃加热过夜。将混合物冷却至室温并经硅藻土填料(Celite®)滤过。将滤液转移至含有饱和NaHCO₃水溶液(10mL)的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经MgSO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(20%→35%乙酸乙酯/己烷)得到(R)-1-(3-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(95mg,28%收率),其为无色无定形固体:¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 7.49(d,J=7.9Hz,1H),7.30(d,J=1.5Hz,1H),7.21(dd,J=6.3,2.0Hz,1H),4.12(br s,

1H), 3.72 (s, 3H), 1.65 (br s, 1H), 1.49-1.57 (m, 1H), 1.40-1.46 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.26 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 0.90 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.1Hz, 3H)。

[0519] 部分B. (R)-1-(3-甲氧基-4-(噻唑-5-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

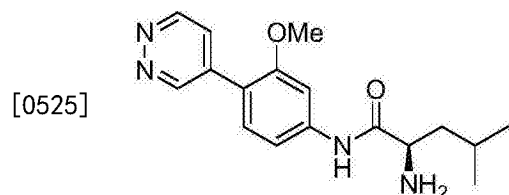
[0520] 将5-溴噻唑(23.50mg, 0.143mmol)、(R)-1-(3-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(53mg, 0.115mmol)、磷酸钾(97mg, 0.458mmol)和二噁烷在圆锥形小瓶中合并。将氮气鼓泡通过反应混合物若干分钟。加入二氯[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)-二氯甲烷加合物(9.43mg, 0.011mmol)并将反应混合物在100℃加热4h。将反应混合物冷却至室温并转移至含有饱和NaHCO₃水溶液(2mL)的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2mL)洗涤,经MgSO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(20%→60%乙酸乙酯/己烷)得到(R)-1-(3-甲氧基-4-(噻唑-5-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(31mg, 65%收率),其为无色无定形固体:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.15 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.53 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.4, 1.9Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.1Hz, 1H), 4.09-4.17 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.61-1.72 (m, 1H), 1.48-1.59 (m, 1H), 1.42-1.47 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.90 (d, J=6.3Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.5Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 420.2 [(M+H)⁺, C₂₁H₃₀N₃O₄S的计算值为420.2]。

[0521] 部分C. (R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噻唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0522] 在0℃向(R)-1-(3-甲氧基-4-(噻唑-5-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(40mg, 0.095mmol)在CH₂Cl₂(1.5mL)中的混悬液中加入TFA(0.50mL, 6.49mmol)。移去冷却浴并将混合物在室温在氮气下搅拌1.5h。将反应混合物浓缩并将产物经反相HPLC纯化(含有0.1%TFA的MeCN/H₂O)。将有机溶剂在旋转蒸发仪上除去并将含水混合物转移至含有饱和K₂CO₃水溶液(5mL)的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(4×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经MgSO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物吸收于乙腈/水并冷冻且置于冷冻干燥器得到(R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噻唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(23mg, 74%收率),其为无色无定形固体:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.36 (dd, J=8.8, 5.5Hz, 1H), 1.70-1.83 (m, 1H), 1.49 (ddd, J=13.5, 8.2, 5.5Hz, 1H), 1.30-1.39 (m, 1H), 0.92 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.5Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 320.1 [(M+H)⁺, C₁₆H₂₂N₃O₂S的计算值为320.1]。HPLC(方法A): t_R=7.64min; HPLC(方法B): t_R=7.78min。

[0523] 实施例22

[0524] (R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(哒嗪-4-基)苯基)-4-甲基戊酰胺



[0526] 部分A. 2-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷

[0527] 将1-溴-2-甲氧基-4-硝基苯(4.00g, 17.24mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-

2,2'-二(1,3,2-二氧硼杂环戊烷) (6.57g, 25.9mmol)、乙酸钾(5.08g, 51.7mmol)和二噁烷(100mL)合并。加入(1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁)-二氯化钡(II)-二氯甲烷复合物(1.418g, 1.724mmol)并将反应混合物在80℃加热16h。将混合物冷却至室温并经硅藻土填料(Celite®)滤过。将滤液转移至含有饱和NaHCO₃水溶液(100mL)的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经MgSO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(30%→70%乙酸乙酯/己烷)得到2-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(3.35g, 70%收率),其为浅棕色固体:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.81 (d, J=1.0Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.39 (s, 12H)。

[0528] 部分B.4-(2-甲氧基-4-硝基苯基)哒嗪

[0529] 将2-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(750mg, 2.69mmol)、4-溴哒嗪(427mg, 2.69mmol)、碳酸铯(1751mg, 5.37mmol)氯化亚铜(I) (266mg, 2.69mmol)和DMF(18mL)合并。将氮气鼓泡通过反应混合物5min。然后加入Dppf(149mg, 0.269mmol)和Pd(OAc)₂(30.2mg, 0.134mmol)并将反应混合物在100℃搅拌16h。将混合物冷却至室温,并在用乙酸乙酯淋洗的同时经硅藻土填料(Celite®)滤过。将滤液转移至含有饱和NaHCO₃水溶液(25mL)的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,经MgSO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(1%→7% MeOH/CH₂Cl₂)得到4-(2-甲氧基-4-硝基苯基)哒嗪(169mg, 27%收率),其为浅棕色固体:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ9.42 (dd, J=2.3, 1.3Hz, 1H), 9.31 (dd, J=5.4, 1.1Hz, 1H), 8.02 (dd, J=8.3, 2.0Hz, 1H), 7.92 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.68 (dd, J=5.4, 2.4Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.01 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 232.1 [(M+H)⁺, C₁₁H₁₀N₃O₃的计算值为232.1]。

[0530] 部分C.3-甲氧基-4-(哒嗪-4-基)苯胺

[0531] 向4-(2-甲氧基-4-硝基苯基)哒嗪(160mg, 0.692mmol)在乙醇(20mL)中的溶液中加入钯/炭(10%, Degussa型)(147mg, 0.069mmol)。将混合物在40psi氢气下置于帕尔振荡器2h。然后将催化剂经硅藻土填料(Celite®)滤过除去并将滤液浓缩得到3-甲氧基-4-(哒嗪-4-基)苯胺(139mg, 100%收率),其为浅棕色固体,其直接用于下一步:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.64 (d, J=2.0Hz, 1H), 9.28 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.33 (dd, J=6.0, 2.5Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.59 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.54 (dd, J=8.7, 1.9Hz, 1H), 3.87 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 202.2 [(M+H)⁺, C₁₁H₁₂N₂O的计算值为202.1]。

[0532] 部分D. (R)-1-(3-甲氧基-4-(哒嗪-4-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

[0533] 向3-甲氧基-4-(哒嗪-4-基)苯胺(142mg, 0.706mmol)、(R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基戊酸(490mg, 2.117mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.616mL, 3.53mmol)在DMF(4mL)中的混合物中加入HATU(805mg, 2.117mmol)。将反应混合物在室温搅拌5min,然后在40℃搅拌16h。将反应混合物转移至含有乙酸乙酯(20mL)的分液漏斗。将有机层用水(2×10mL)、盐水(10mL)洗涤,经MgSO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(1%→7% MeOH/CH₂Cl₂)得到(R)-1-(3-甲氧基-4-(哒嗪-4-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(292mg, 100%收率),其为红棕色固体:LC/MS (ESI) m/e 415.3 [(M+H)⁺, C₂₂H₃₁N₄O₄的计算值为415.2]。

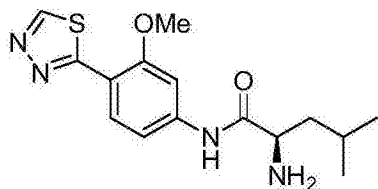
[0534] 部分E. (R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(呋嗪-4-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0535] 在0℃向(R)-1-(3-甲氧基-4-(呋嗪-4-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(290mg, 0.700mmol)在CH₂Cl₂(3mL)中的混悬液中加入TFA(1.0mL, 12.98mmol)。移去冷却浴并将混合物在室温在氮气下搅拌1.5h。将反应混合物浓缩并将产物经反相HPLC纯化(含有0.1%TFA的MeCN/H₂O)。将溶剂在旋转蒸发仪上除去并将残留物转移至含有饱和K₂CO₃水溶液的分液漏斗。将水层用CH₂Cl₂(5×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经MgSO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物吸收于含有0.1%TFA的水/乙腈并冷冻且置于冷冻干燥器得到(R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(呋嗪-4-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(40mg, 18%收率),其为无色无定形固体:¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ9.42(br s, 1H), 9.20(d, J=5.5Hz, 1H), 7.78-7.85(m, 1H), 7.61(s, 1H), 7.52(d, J=8.5Hz, 1H), 7.44(d, J=8.5Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.36-3.45(m, 1H), 1.72-1.83(m, 1H), 1.47-1.57(m, 1H), 1.31-1.44(m, 1H), 0.81-1.00(m, 6H); LC/MS (ESI) m/e 315.3 [(M+H)⁺], C₁₇H₂₃N₄O₂的计算值为315.2。HPLC(方法A): t_R=6.81min; HPLC(方法B): t_R=6.41min。

[0536] 实施例23

[0537] (R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0538]

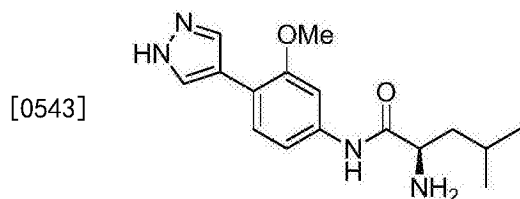


[0539] 以与在实施例22中所述相似的方式制备,除了在部分B中使用以下条件:将2-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(700mg, 2.508mmol)、2-溴-1,3,4-噻二唑(414mg, 2.508mmol)、碳酸铯(1634mg, 5.02mmol)和DMF(12mL)合并。将氮气鼓泡通过反应混合物2min。然后加入(1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁)-二氯化钯(II)-二氯甲烷复合物(206mg, 0.251mmol)并将反应混合物在100℃搅拌16h。将混合物冷却至室温,并在用乙酸乙酯淋洗的同时经硅藻土填料(Celite®)滤过。将滤液转移至含有饱和NaHCO₃水溶液(15mL)的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经MgSO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(1%→3% MeOH/CH₂Cl₂)得到2-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-1,3,4-噻二唑(42mg, 7%收率),其为浅棕色固体:LC/MS (ESI) m/e 238.2 [(M+H)⁺], C₉H₈N₃O₃S的计算值为238.0。

[0540] 在完成部分C-E后,分离出(R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(20mg),其为无色无定形固体:¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ9.59(s, 1H, 主要的), 9.57(s, 1H, 次要的), 8.28(d, J=8.5Hz, 1H, 主要的), 8.25(d, J=8.9Hz, 1H, 次要的), 7.77(d, J=1.8Hz, 1H, 主要的), 7.67(s, 1H, 次要的), 7.46(dd, J=8.9, 1.8Hz, 1H, 主要的), 7.26(d, J=9.2Hz, 1H, 次要的), 4.00(s, 3H, 主要的), 3.99(s, 3H, 次要的), 3.38(br s, 1H), 1.75-1.82(m, 1H, 主要的), 1.72(dt, J=13.4, 6.7Hz, 1H, 次要的), 1.47-1.55(m, 1H, 主要的和次要的), 1.32-1.40(m, 1H, 主要的), 0.93(d, J=6.7Hz, 3H, 主要的), 0.91(d, J=6.4Hz, 3H, 主要的), 0.89(d, J=6.7Hz, 3H, 次要的); LC/MS (ESI) m/e 321.3 [(M+H)⁺], C₁₅H₂₁N₄O₂S的计算值为321.1。HPLC(方法A): t_R=7.85min; HPLC(方法B): t_R=7.99min。

[0541] 实施例24

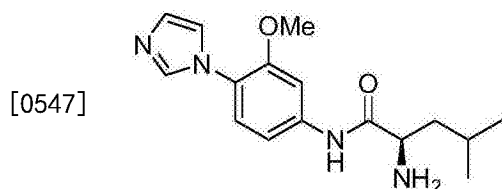
[0542] (R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-甲基戊酰胺



[0544] 以与在实施例20中所述相似的方式制备,在部分B中使用1H-吡唑-4-基硼酸,得到(R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(18mg),其为TFA盐:¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ8.09(br s, 2H), 7.58(d, J=8.2Hz, 1H), 7.50(d, J=2.1Hz, 1H), 7.19(dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 4.00-4.05(m, 1H), 3.94(s, 3H), 1.75-1.86(m, 3H), 1.08(d, J=2.4Hz, 3H), 1.06(d, J=2.4Hz, 3H); LC/MS(ESI) m/e 303.2[(M+H)⁺, C₁₆H₂₃N₄O₂的计算值为303.2]。HPLC(方法A): t_R=7.01min; HPLC(方法B): t_R=7.01min。

[0545] 实施例25

[0546] (R)-N-(4-(1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基)-2-氨基-4-甲基戊酰胺



[0548] 部分A.1-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-1H-咪唑

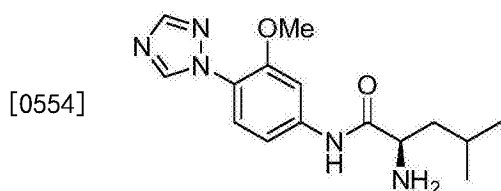
[0549] 将碘化亚铜(I)(24.62mg, 0.129mmol)和L-组氨酸(40.1mg, 0.259mmol)在DMSO(8mL)在100℃搅拌30min。向该混合物中加入1-溴-2-甲氧基-4-硝基苯(300mg, 1.293mmol)、1H-咪唑(106mg, 1.552mmol)和K₂CO₃(357mg, 2.59mmol)。将反应混合物在100℃搅拌48h。将混合物转移至含有饱和NaHCO₃溶液的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(3x)萃取。将合并的有机层浓缩并将残留物经硅胶柱色谱法纯化(10% MeOH/CH₂Cl₂)得到1-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-1H-咪唑(300mg, 97%收率),其为黄色固体:LC/MS(ESI) m/e 220.1[(M+H)⁺, C₁₀H₁₀N₃O₃的计算值为220.1]。

[0550] 部分B. (R)-N-(4-(1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基)-2-氨基-4-甲基戊酰胺

[0551] (R)-N-(4-(1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基)-2-氨基-4-甲基戊酰胺由1-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-1H-咪唑以与如在实施例1部分B-D中所述相似的方式制备。将产物经反相HPLC纯化(含有0.1% TFA的乙腈/水)。将有机溶剂在旋转蒸发仪上除去并将含水混合物冷冻且置于冷冻干燥器得到(R)-N-(4-(1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基)-2-氨基-4-甲基戊酰胺(70mg),其为TFA盐:¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ9.21(br s, 1H), 7.80(br s, 1H), 7.74(d, J=1.8Hz, 1H), 7.69(br s, 1H), 7.52(d, J=8.8Hz, 1H), 7.38(dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 4.06(t, J=6.9Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 1.70-1.87(m, 3H), 1.02(d, J=6.3Hz, 6H); LC/MS(ESI) m/e 303.2[(M+H)⁺, C₁₆H₂₃N₄O₂的计算值为303.2]。HPLC(方法A): t_R=5.63min; HPLC(方法B): t_R=5.75min。

[0552] 实施例26

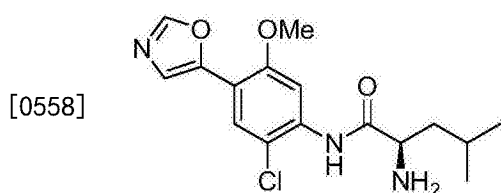
[0553] (R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-4-甲基戊酰胺



[0555] 以与在实施例25中所述相似的方式制备,在部分A中使用1H-1,2,4-三唑,得到(R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(60mg),其为TFA盐:¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.85(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.70(br s, 1H), 7.63(d, J=8.6Hz, 1H), 7.30(d, J=8.6Hz, 1H), 3.95-4.11(m, 1H), 3.91(s, 3H), 1.64-1.89(m, 3H), 1.02(d, J=3.8Hz, 6H); LC/MS(ESI) m/e 304.2[(M+H)⁺, C₁₅H₂₂N₅O₂的计算值为304.2]。HPLC(方法A): t_R=7.23min; HPLC(方法B): t_R=7.17min。

[0556] 实施例27

[0557] (R)-2-氨基-N-(2-氯-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺



[0559] 部分A. (R)-1-(2-氯-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯、(R)-1-(2-氯-3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯和(R)-1-(2,6-二氯-3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

[0560] 将如在实施例1部分A-C中所述制备的(R)-1-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(330mg, 0.818mmol)和N-氯代琥珀酰亚胺(115mg, 0.859mmol)在DMF(5mL)的混合物在室温搅拌12h。LC/MS显示形成三个产物。将混合物转移至含有盐水的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(3x)萃取。将合并的有机层浓缩并将残留物经反相HPLC纯化(含有0.1%TFA的水/乙腈)得到下述三个产物:

[0561] (R)-1-(2-氯-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(45mg, 13%收率), 其为无色固体:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.37(s, 1H), 8.45(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.38(d, J=7.8Hz, 1H), 4.15-4.25(m, 1H), 3.93(s, 3H), 1.69(br s, 1H), 1.52-1.62(m, 2H), 1.41(s, 9H), 0.92(d, J=6.8Hz, 3H), 0.89(d, J=6.5Hz, 3H); LC/MS(ESI) m/e 438.4[(M+H)⁺, C₂₁H₂₉N₃O₅Cl的计算值为438.2]。

[0562] (R)-1-(2-氯-3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(25mg, 7%收率), 其为无色固体:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.23(s, 1H), 8.52(s, 1H), 7.52(d, J=1.5Hz, 1H), 7.32-7.42(m, 2H), 7.10(d, J=7.6Hz, 1H), 4.10-4.18(m, 1H), 3.80(s, 3H), 1.62-1.73(m, 1H), 1.50-1.60(m, 1H), 1.42-1.48(m, 1H), 1.38(s, 9H), 0.91(d, J=2.5Hz, 3H), 0.89(d, J=2.3Hz, 3H); LC/MS(ESI) m/e 438.2[(M+H)⁺, C₂₁H₂₉N₃O₅Cl的计算值为438.2]。

[0563] (R)-1-(2,6-二氯-3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(45mg, 12%收率), 其为无色固体:¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.21(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.51(s, 1H), 4.25(dd, J=9.7, 3.7Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 1.59-1.80(m, 3H),

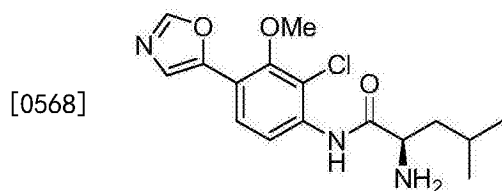
1.46 (s, 9H), 0.98 (d, J=6.3Hz, 3H), 0.96 (d, J=6.3Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 472.3 [(M+H)⁺, C₂₁H₂₈N₃O₅Cl₂的计算值为472.1]。

[0564] 部分B. (R)-2-氨基-N-(2-氯-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0565] 将(R)-1-(2-氯-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(40mg, 0.085mmol)溶于CH₂Cl₂(1mL)并冷却至0℃。向该溶液中加入TFA(0.065mL, 0.847mmol)。将反应混合物在室温搅拌12h。蒸发溶剂并将残留物经反相HPLC纯化(含有0.1%TFA的乙腈/水得到(R)-2-氨基-N-(2-氯-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(25mg, 61%收率), 其为TFA盐:¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.52 (dd, J=9.6, 4.5Hz, 1H), 1.80-1.89 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.40-1.51 (m, 1H), 0.98 (t, J=6.9Hz, 6H); LC/MS (ESI) m/e 338.2 [(M+H)⁺, C₁₆H₂₁N₃O₃Cl的计算值为338.1]。HPLC(方法A): t_R=8.78min; HPLC(方法B): t_R=8.67min。

[0566] 实施例28

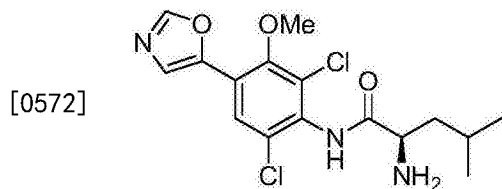
[0567] (R)-2-氨基-N-(2-氯-3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺



[0569] 由实施例27部分A的(R)-1-(2-氯-3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯以与如在实施例27部分B中所述相似的方式制备, 得到(R)-2-氨基-N-(2-氯-3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(25mg), 其为TFA盐:¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.18 (s, 1H), 7.60 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.4, 1.9Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.44-3.54 (m, 1H), 1.75 (dddd, J=13.2, 7.1, 6.8, 6.7Hz, 1H), 1.57-1.68 (m, 1H), 1.41-1.53 (m, 1H), 0.97 (t, J=7.1Hz, 6H); LC/MS (ESI) m/e 338.2 [(M+H)⁺, C₁₆H₂₁N₃O₃Cl的计算值为338.1]。HPLC(方法A): t_R=8.60min; HPLC(方法B): t_R=8.89min。

[0570] 实施例29

[0571] (R)-2-氨基-N-(2,6-二氯-3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

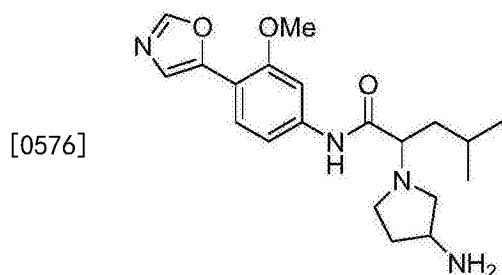


[0573] 由实施例27部分A的(R)-1-(2,6-二氯-3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯以与如在实施例27部分B中所述相似的方式制备, 得到(R)-2-氨基-N-(2,6-二氯-3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(25mg), 其为TFA盐:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.37 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.31 (br s, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.17 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.66-1.82 (m, 3H), 0.97 (t, J=6.5Hz, 6H); LC/MS (ESI) m/e 372.1 [(M+H)⁺, C₁₆H₂₀N₃O₃Cl₂的计算值为372.1]。HPLC(方法A): t_R=9.33min; HPLC

(方法B): $t_R = 9.40 \text{ min}$ 。

[0574] 实施例30

[0575] 2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺



[0577] 部分A. 2-溴-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0578] 在室温向3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯胺(250mg, 1.314mmol)和DL- α -溴异己酸(385mg, 1.972mmol)在二氯甲烷(5mL)中的混合物中加入HATU(750mg, 1.972mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.758mL, 4.34mmol)。将反应混合物在室温搅拌12小时。将反应混合物转移至含有饱和 NaHCO_3 水溶液的分液漏斗。将水层用二氯甲烷(3x)萃取。将合并的有机层分离, 浓缩并将残留物经硅胶柱色谱法纯化(40 $\rightarrow$ 50%乙酸乙酯/己烷)得到2-溴-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(430mg, 89%收率), 其为无色固体: LC/MS (ESI) m/e 367.6 [$(M+H)^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{Br}$ 的计算值为367.0]。

[0579] 部分B. 1-(1-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

[0580] 将2-溴-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(80mg, 0.218mmol)、吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(60.9mg, 0.327mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.054mL, 0.327mmol)在乙腈(3mL)中的混合物回流加热12h。将混合物用乙醚稀释并转移至含有水的分液漏斗。将水层用乙醚(3x)萃取。将合并的有机层浓缩并将残留物经硅胶柱色谱法纯化(40 $\rightarrow$ 80%乙酸乙酯/己烷)得到1-(1-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(40mg, 39%收率), 其为黄色固体: LC/MS (ESI) m/e 473.3 [$(M+H)^+$, $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_5$ 的计算值为473.3]。

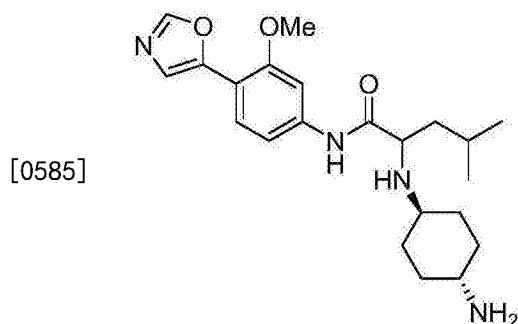
[0581] 部分C. 2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0582] 将1-(1-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(40mg, 0.085mmol)溶于 CH_2Cl_2 (1mL)并冷却至0 $^\circ\text{C}$ 。向该溶液中加入TFA(0.065mL, 0.846mmol)。将反应混合物在室温搅拌12h。蒸发溶剂并将残留物经硅胶柱色谱法纯化(10%2M NH_3 /甲醇/二氯甲烷)得到2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(31mg, 60%收率), 其为TFA盐: ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.70 (dd, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.60 (dd, $J=3.7, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.25 (ddd, $J=8.4, 3.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 3.96 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 3H), 3.69-3.77 (m, 1H), 3.23-3.28 (m, 1H), 3.14 (ddd, $J=8.7, 4.5, 4.4\text{Hz}$, 0.5H), 2.93-3.01 (m, 1H), 2.84 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 2.76 (dd, $J=10.3, 5.8\text{Hz}$, 0.5H), 2.59-2.67 (m, 0.5H), 2.46-2.54 (m, 0.5H), 2.22-2.34 (m, $J=13.4, 8.9, 8.9, 4.5\text{Hz}$, 1H), 1.72-1.84 (m, 2H), 1.53-1.68 (m, 2H), 0.99 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H), 0.95 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H); LC/MS (ESI) m/e 373.4 [$(M+H)^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3$ 的计算值为373.2]。HPLC(方法A): $t_R =$

10.32min;HPLC(方法B): t_R =11.32min。

[0583] 实施例31

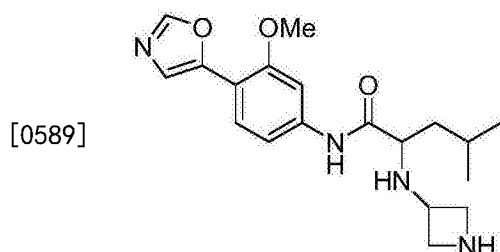
[0584] 2-(反式-4-氨基环己基氨基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺



[0586] 以与在实施例30中所述相似的方式制备,在部分B中使用4-氨基环己基氨基甲酸叔丁酯,得到2-(反式-4-氨基环己基氨基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(23mg),其为TFA盐: ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.18(s,1H),7.68-7.73(m,1H),7.63(d, J =2.0Hz,1H),7.43-7.47(m,1H),7.20(dd, J =8.3,2.0Hz,1H),3.97(s,3H),3.40(t, J =7.1Hz,1H),2.71(ddd, J =10.6,6.9,3.9Hz,1H),2.32-2.44(m,1H),2.07(br s,1H),1.80-1.95(m,3H),1.72(dt, J =13.4,6.8Hz,1H),1.41-1.59(m,2H),1.13-1.30(m,4H),0.97(d, J =6.5Hz,3H),0.94(d, J =6.5Hz,3H);LC/MS(ESI) m/e 401.4 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_3$ 的计算值为401.3。HPLC(方法A): t_R =11.78min;HPLC(方法B): t_R =12.29min。

[0587] 实施例32

[0588] 2-(氮杂环丁烷-3-基氨基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

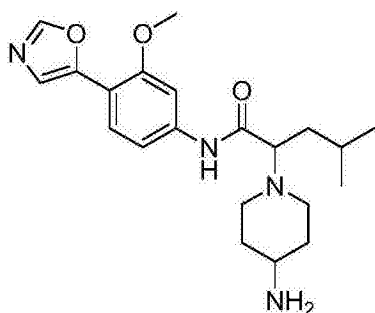


[0590] 以与在实施例30中所述相似的方式制备,在部分B中使用3-氨基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯,得到2-(氮杂环丁烷-3-基氨基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(23mg),其为TFA盐: ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.17(s,1H),7.69(d, J =8.6Hz,1H),7.56(d, J =1.8Hz,1H),7.44(s,1H),7.26(dd, J =8.6,2.0Hz,1H),4.13-4.22(m,1H),4.04-4.11(m,1H),3.95(s,3H),3.92-4.00(m,3H),3.41(t, J =7.2Hz,1H),1.76(ddd, J =13.5,6.7,6.5Hz,1H),1.47-1.64(m,2H),0.96(d, J =6.5Hz,3H),0.94(d, J =6.5Hz,3H);LC/MS(ESI) m/e 359.3 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3$ 的计算值为359.2。HPLC(方法A): t_R =12.81min;HPLC(方法B): t_R =11.27min。

[0591] 实施例33

[0592] 2-(4-氨基哌啶-1-基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0593]

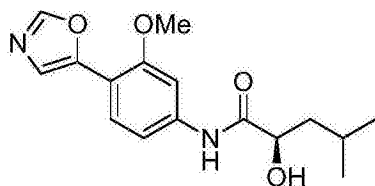


[0594] 如在实施例30中所述制备,在部分B中使用1-(1-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯,得到2-(4-氨基哌啶-1-基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(40mg),其为TFA盐:¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.17(s,1H),7.69(d,J=8.31Hz,1H),7.61(d,J=2.01Hz,1H),7.43(s,1H),7.21(dd,J=8.56,2.01Hz,1H),3.96(s,3H),3.34-3.41(m,1H),3.29(dt,J=3.34,1.73Hz,1H),2.94-3.17(m,3H),2.33-2.58(m,2H),1.98(dd,J=5.04,2.27Hz,1H),1.51-1.75(m,5H),0.83-1.05(m,6H);LC/MS(ESI)m/e 387.3[(M+H)⁺,C₂₁H₃₁N₄O₃的计算值为387.2]。HPLC(方法A):t_R=9.59min;HPLC(方法B):t_R=9.85min。

[0595] 实施例34

[0596] (R)-2-羟基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0597]

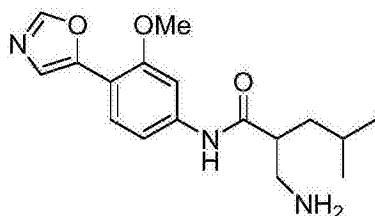


[0598] 以与在实施例1部分A-C中所述相似的方式制备,在部分C中使用(R)-2-羟基-4-甲基戊酸,得到(R)-2-羟基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(50mg),其为黄色固体:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.85(s,1H),8.38(s,1H),7.66(d,J=1.8Hz,1H),7.58-7.64(m,J=8.6Hz,1H),7.52(dd,J=8.6,1.8Hz,1H),7.44(s,1H),4.05(t,J=6.8Hz,1H),3.90(s,3H),1.82(dt,J=13.5,6.7Hz,1H),1.51(t,J=6.8Hz,2H),0.92(d,J=6.5Hz,6H);LC/MS(ESI)m/e 305.1[(M+H)⁺,C₁₆H₂₁N₂O₄的计算值为305.1]。HPLC(方法A):t_R=11.96min;HPLC(方法B):t_R=10.66min。

[0599] 实施例35

[0600] 2-(氨基甲基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0601]



[0602] 部分A.2-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基甲酰基)-4-甲基戊基氨基甲酸苄酯

[0603] 以与在实施例1部分A-C中所述相似的方式制备,在部分C中使用2-((苄基氧基羰基氨基)甲基)-4-甲基戊酸,得到2-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基甲酰基)-4-甲基戊基氨基甲酸苄酯(200mg),其为黄色固体:LC/MS(ESI)m/e 452.4[(M+H)⁺,C₂₅H₃₀N₃O₅的计算

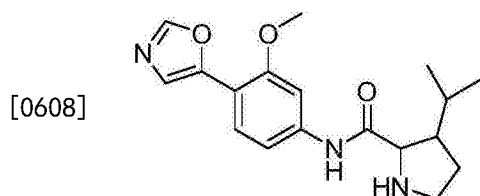
值为452.2]。

[0604] 部分B.2-(氨基甲基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0605] 将2-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基甲酰基)-4-甲基戊基氨基甲酸苄酯(200mg, 0.443mmol)、10%Pd/C(236mg, 0.221mmol)和氢氧化铵(1mL, 25.7mmol)在MeOH(20mL)中的混合物在氢气气氛下搅拌12h。将催化剂经硅藻土填料(Celite®)滤过除去。将滤液浓缩并将残留物经硅胶柱色谱法纯化(10%2M NH₃/甲醇/CH₂Cl₂)得到2-(氨基甲基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(65mg, 44%收率), 其为红色固体:¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.16(s, 1H), 7.66(d, J=8.3Hz, 1H), 7.61(d, J=2.0Hz, 1H), 7.39-7.43(m, 1H), 7.19(dd, J=8.4, 1.9Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 2.86-2.94(m, 1H), 2.75(d, J=11.8Hz, 1H), 2.54-2.66(m, 1H), 1.54-1.69(m, 2H), 1.25-1.35(m, 1H), 0.96(d, J=6.3Hz, 3H), 0.92(d, J=6.3Hz, 3H); LC/MS(ESI) m/e 318.3[(M+H)⁺, C₁₇H₂₄N₃O₃的计算值为318.2]。HPLC(方法A): t_R=11.85min; HPLC(方法B): t_R=12.85min。

[0606] 实施例36

[0607] 3-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺



[0609] 部分A.1-(叔丁氧基羰基)-3-异丙基吡咯烷-2-羧酸

[0610] 将使用Chung等人, J. Org. Chem. 1990, 55, 270-275所述的操作制备的3-异丙基吡咯烷-2-羧酸(200mg, 1.272mmol)混悬于THF/H₂O(2:1, 6mL)。加入10%氢氧化钠水溶液(0.6mL, 1.590mmol)。向所得的二相混合物中加入Boc₂O(0.354mL, 1.527mmol)在THF/H₂O(2:1, 6mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜。将THF经减压蒸发除去。通过加入10%KHSO₄水溶液将残留的水溶液调节为pH 2。将酸性溶液用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机萃取物用H₂O(30mL)和盐水(30mL)洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 滤过并浓缩得到1-(叔丁氧基羰基)-3-异丙基吡咯烷-2-羧酸(230mg, 70%收率), 其为灰白色固体: LC/MS(ESI) m/e 256.2[(M-H)⁻, C₁₃H₂₂N₂O₄的计算值为256.2]。

[0611] 部分B.3-异丙基-2-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[0612] 向如在实施例1部分A和B中所述制备的3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯胺(0.15g, 0.789mmol)和1-(叔丁氧基羰基)-3-异丙基吡咯烷-2-羧酸(0.244g, 0.946mmol)在二氯甲烷(5mL)中的混合物中加入N,N-二异丙基乙基胺(0.689mL, 3.94mmol)和HATU(0.360g, 0.946mmol)。将反应混合物在室温搅拌12小时。将反应混合物转移至含有饱和NaHCO₃水溶液的分液漏斗。将水层用二氯甲烷(3×30mL)萃取。将合并的有机层浓缩并将残留物经硅胶柱色谱法纯化(40→50%乙酸乙酯/己烷)得到3-异丙基-2-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(120mg, 35%收率), 其为黄色固体: LC/MS(ESI) m/e 430.2[(M+H)⁺, C₂₃H₃₂N₃O₅的计算值为430.2]。

[0613] 将该两对对映异构体的混合物经手性色谱分离(ChiralCel OD-H柱, 30×250mm, 5

μm , 含有0.1%二乙基胺的10%甲醇/90%CO₂, 120巴, 35℃, 70mL/min, $\lambda=285\text{nm}$ 得到标记为A、B、C和D的四个化合物:

[0614] 化合物A (峰1, $t_R=9.8\text{min}$): 30mg, $[\alpha]^{22}_D=15.8^\circ$ (c 1.52, MeOH);

[0615] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.67 (br. s., 1H), 7.82 (br. s., 1H), 7.52 (d, J=6.5Hz, 1H), 7.37 (d, J=6.0Hz, 2H), 7.05 (d, J=6.3Hz, 1H), 4.23 (br. s., 1H), 3.87 (br. s., 3H), 3.62 (br. s., 1H), 3.51-3.39 (m, 1H), 2.50 (br. s., 1H), 2.07 (br. s., 1H), 1.74 (dd, J=12.3, 7.0Hz, 2H), 1.51 (br. s., 9H), 1.00 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.96 (d, J=6.5Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 430.2 [(M+H)⁺, C₂₃H₃₂N₃O₅的计算值为430.2]。

[0616] 化合物B (峰2, $t_R=11.4\text{min}$): 24mg, $[\alpha]^{22}_D=-13.9^\circ$ (c 1.19, MeOH); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.56 (br. s., 1H), 7.81 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.89 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 4.59 (d, J=7.3Hz, 1H), 3.78 (t, J=9.8Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.39 (td, J=10.6, 6.4Hz, 1H), 2.21 (t, J=10.0Hz, 1H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.12 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.93 (d, J=6.8Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 430.2 [(M+H)⁺, C₂₃H₃₂N₃O₅的计算值为430.2]。

[0617] 化合物C (峰3, $t_R=16.0\text{min}$): 31mg, $[\alpha]^{22}_D=-14.9^\circ$ (c 1.53, MeOH); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.67 (br. s., 1H), 7.84 (br. s., 1H), 7.56 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.42 (d, J=6.5Hz, 2H), 7.05 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.25 (br. s., 1H), 3.89 (br. s., 3H), 3.62 (br. s., 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.53 (br. s., 1H), 2.07 (br. s., 1H), 1.75 (dd, J=12.4, 6.7Hz, 2H), 1.51 (br. s., 9H), 1.00 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.97 (d, J=6.8Hz, 4H); LC/MS (ESI) m/e 430.2 [(M+H)⁺, C₂₃H₃₂N₃O₅的计算值为430.2]。

[0618] 化合物D (峰4, $t_R=29.6\text{min}$): 17mg, $[\alpha]^{22}_D=-21.7^\circ$ (c 0.87, MeOH); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.57 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.91 (dd, J=8.5, 1.8Hz, 1H), 4.59 (d, J=7.3Hz, 1H), 3.78 (t, J=9.7Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.39 (td, J=10.6, 6.4Hz, 1H), 2.20 (t, J=10.2Hz, 1H), 2.08-1.95 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.51 (s, 7H), 1.12 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.93 (d, J=6.5Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 430.2 [(M+H)⁺, C₂₃H₃₂N₃O₅的计算值为430.2]。

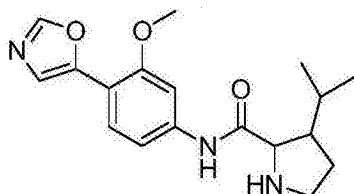
[0619] 部分C.3-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺

[0620] 向部分B的化合物A (30mg, 0.070mmol) 在二氯甲烷 (1mL) 中的溶液中加入TFA (0.108mL, 1.397mmol)。将混合物加热至40℃且保持5小时。将混合物浓缩并将残留物经反相HPLC纯化 (含有0.1%TFA的乙腈:水) 得到3-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (15mg, 49%收率), 其为TFA盐: $[\alpha]^{22}_D=-25.2^\circ$ (c 0.12, MeOH); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.85 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.57 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 4.13 (br. s., 1H), 3.98 (d, J=5.0Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.38 (br. s., 1H), 3.27 (d, J=6.3Hz, 1H), 2.29 (quin, J=7.8Hz, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.84 (sxt, J=6.6Hz, 1H), 1.78-1.65 (m, 1H), 0.97 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.95 (d, J=6.8Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 330.2 [(M+H)⁺, C₁₈H₂₄N₃O₃的计算值为330.2]。HPLC (方法A): $t_R=8.33\text{min}$; HPLC (方法B): $t_R=8.41\text{min}$ 。

[0621] 实施例37

[0622] 3-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺

[0623]

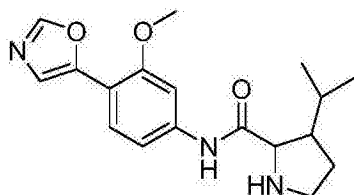


[0624] 向实施例36部分B的化合物B (23mg, 0.054mmol) 在二氯甲烷(1mL) 中的溶液中加入TFA (0.083mL, 1.071mmol)。将反应混合物在室温搅拌4小时。将混合物浓缩并将残留物经反相HPLC纯化(含有0.1%TFA的乙腈:水)得到3-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺(7mg, 30%收率), 其为TFA盐: $[\alpha]^{22}_D = -35.7^\circ$ (c 0.08, MeOH); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.56 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.32 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 4.35 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.94 (s, 4H), 3.76 (br. s., 1H), 3.51 (d, J=11.5Hz, 1H), 3.26 (br. s., 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 2.03-1.88 (m, 1H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.04 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.5Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 330.2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ 的计算值为330.2。HPLC (方法A): $t_R = 8.17\text{min}$; HPLC (方法B): $t_R = 8.49\text{min}$ 。

[0625] 实施例38

[0626] 3-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺

[0627]

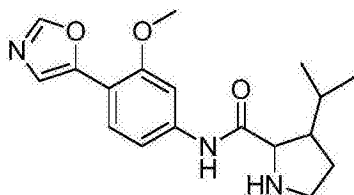


[0628] 向实施例36部分B的化合物C (30mg, 0.070mmol) 在二氯甲烷(1mL) 中的溶液中加入TFA (0.108mL, 1.397mmol)。将反应混合物在室温搅拌12小时。将混合物浓缩并将残留物经反相HPLC纯化(含有0.1%TFA的乙腈:水)得到3-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺(18mg, 58%收率), 其为TFA盐: $[\alpha]^{22}_D = 20.7^\circ$ (c 0.15, MeOH); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.83 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.57 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (dd, J=8.5, 1.8Hz, 1H), 3.98 (br. s., 1H), 3.95 (s, 3H), 3.38 (br. s., 1H), 3.27 (d, J=6.3Hz, 1H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.10 (dd, J=12.4, 4.1Hz, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 1H), 0.95 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.97 (d, J=6.8Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 330.1 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ 的计算值为330.2。HPLC (方法A): $t_R = 8.39\text{min}$; HPLC (方法B): $t_R = 8.46\text{min}$ 。

[0629] 实施例39

[0630] 3-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺

[0631]

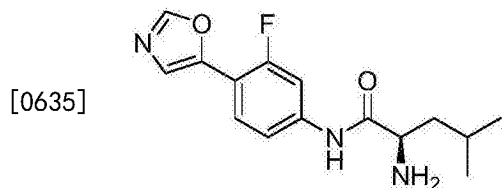


[0632] 向实施例36部分B的化合物D (17mg, 0.040mmol) 在二氯甲烷(1mL) 中的溶液中加入TFA (0.061mL, 0.792mmol)。将反应混合物加热至50℃且保持12h。将混合物浓缩并将残留物

经反相HPLC纯化(含有0.1%TFA的乙腈:水)得到3-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺(10mg,57%收率),其为TFA盐: $[\alpha]^{22}_D=34.9^\circ$ (c 0.17, MeOH); ^1H NMR (400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8.24 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.62 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.25 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 4.40 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.44-3.34 (m, 1H), 2.41-2.28 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.74 (dt, J=8.7, 6.6Hz, 1H), 1.12 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.99 (d, J=6.8Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 330.1 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ 的计算值为330.2。HPLC(方法A): $t_R=8.13\text{min}$; HPLC(方法B): $t_R=8.18\text{min}$ 。

[0633] 实施例40

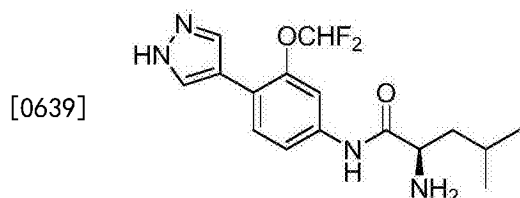
[0634] (R)-2-氨基-N-(3-氟-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺



[0636] 以与在实施例1中所述相似的方式制备,在部分A中使用2-氟-4-硝基苯甲醛,得到(R)-2-氨基-N-(3-氟-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(170mg),其为TFA盐: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.96 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.30 (br s, 3H), 7.76-7.84 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 3.96 (t, J=6.2Hz, 1H), 1.64-1.72 (m, 3H), 0.93 (d, J=5.5Hz, 6H); LC/MS (ESI) m/e 292.2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}$ 的计算值为292.2。HPLC(方法A): $t_R=8.02\text{min}$; HPLC(方法B): $t_R=7.94\text{min}$ 。

[0637] 实施例41

[0638] 2-氨基-N-(3-(二氟甲氧基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-甲基戊酰胺



[0640] 部分A.1-苄基-4-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-1H-吡唑

[0641] 向1-溴-2-甲氧基-4-硝基苯(1g, 4.31mmol)和1-苄基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(1.592g, 5.60mmol)在THF(20mL)中的混合物中加入碳酸钠(2M在 H_2O 中)(6.46mL, 12.93mmol)。将氮气鼓泡通过反应混合物2min。然后加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.151g, 0.215mmol)并将反应混合物在70℃加热2h。将反应混合物冷却至室温并转移至含有饱和 NaHCO_3 水溶液(10mL)的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯($3 \times 25\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经 MgSO_4 干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(30%→70%乙酸乙酯/己烷;40g柱)得到1-苄基-4-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-1H-吡唑(900mg, 68%收率),其为黄色固体:LC/MS (ESI) m/e 310.1 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$ 的计算值为310.1。

[0642] 部分B.2-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯酚

[0643] 将1-苄基-4-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-1H-吡唑(500mg, 1.616mmol)和 BBr_3 (1M在二氯甲烷中)(8.08mL, 8.08mmol)在二氯甲烷(4mL)中的混合物加热回流4h。将混合物倒入

冰上,导致形成沉淀物。将沉淀物载入至硅胶柱上并用10%MeOH/二氯甲烷洗脱,得到2-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯酚(170mg,36%收率),其为黄色固体:LC/MS (ESI) m/e 294.1 [(M-H)⁻], C₁₆H₁₂N₃O₃的计算值为294.1]。

[0644] 部分C.1-苄基-4-(2-(二氟甲氧基)-4-硝基苯基)-1H-吡唑

[0645] 在室温向2-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯酚(170mg,0.576mmol)在DMF(15mL)中的溶液中加入碳酸钾(278mg,2.015mmol)。将所得的混悬液搅拌20min,然后用2-氯-2,2-二氟乙酸甲酯(0.152mL,1.439mmol)处理。将反应混合物加热至90℃且保持2h。将反应混合物转移至含有饱和NaHCO₃水溶液(20mL)的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,经MgSO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(5%→20%乙酸乙酯/己烷;25g柱)得到1-苄基-4-(2-(二氟甲氧基)-4-硝基苯基)-1H-吡唑(90mg,45%收率),其为黄色固体:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.12(dd,J=8.8,2.3Hz,1H),8.06(d,J=2.0Hz,1H),7.99(d,J=14.6Hz,2H),7.74(d,J=8.6Hz,1H),7.44-7.36(m,3H),7.33-7.29(m,2H),6.81-6.42(m,1H),5.40(s,2H);LC/MS (ESI) m/e 346.1 [(M+H)⁺], C₁₇H₁₄N₃O₃F₂的计算值为346.1]。

[0646] 部分D.4-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-3-(二氟甲氧基)苯胺

[0647] 向1-苄基-4-(2-(二氟甲氧基)-4-硝基苯基)-1H-吡唑(80mg,0.232mmol)在乙醇(5mL)中的溶液中加入氯化铵(149mg,2.78mmol)和锌粉(212mg,3.24mmol)。将反应混合物在70℃加热12h。将反应混合物冷却至室温并经硅藻土填料(Celite[®])滤过。将滤液转移至含有饱和NaHCO₃水溶液(10mL)的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经MgSO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(20%→50%乙酸乙酯/己烷;25g柱)得到4-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-3-(二氟甲氧基)苯胺(70mg,0.222mmol,96%收率),其为黄色固体:¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.90(s,1H),7.80(s,1H),7.37-7.21(m,6H),6.56(dd,J=8.4,2.1Hz,1H),6.52(s,1H),6.87-6.48(m,1H),5.36(s,2H);LC/MS (ESI) m/e 316.14 [(M+H)⁺], C₁₇H₁₆N₃O₂F₂的计算值为316.13)。

[0648] 部分E.(R)-1-(4-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-3-(二氟甲氧基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

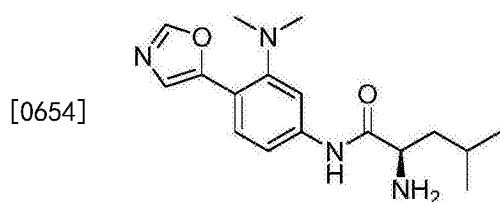
[0649] 向4-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-3-(二氟甲氧基)苯胺(70mg,0.222mmol)和(R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基戊酸(103mg,0.444mmol)在二氯甲烷(3mL)中的混合物中加入N,N-二异丙基乙基胺(0.388mL,2.220mmol)和O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)(143mg,0.444mmol)。将反应混合物在室温搅拌12小时。将反应混合物转移至含有饱和NaHCO₃水溶液(25mL)的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(3×25mL)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,经MgSO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(50%→70%乙酸乙酯/己烷;25g柱)得到(R)-1-(4-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-3-(二氟甲氧基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(40mg,34%收率),其为黄色固体:¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.04(s,1H),7.88(s,1H),7.62(s,1H),7.58(d,J=8.6Hz,1H),7.38(dd,J=8.3,1.8Hz,1H),7.35-7.21(m,5H),6.79(t,J=73.8Hz,1H),5.35(s,2H),3.99(d,J=7.6Hz,1H),1.80(br.s.,1H),1.58(br.s.,1H),1.43(s,9H),1.25-1.15(m,1H),0.99-0.86(m,6H);LC/MS (ESI) m/e 529.2 [(M+H)⁺], C₂₈H₃₅N₄O₄F₂的计算值为529.3]

[0650] 部分F.2-氨基-N-(3-(二氟甲氧基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0651] 将(R)-1-(4-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-3-(二氟甲氧基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(40mg, 0.076mmol)、甲酸铵(23.86mg, 0.378mmol)和Pd/C(32.2mg, 0.030mmol)在乙醇(10mL)中的混合物回流加热4小时。将溶剂真空浓缩并将残留物混悬于二氯甲烷(2mL)。向该混合物中加入TFA(0.058mL, 0.757mmol)并将所得的混合物在室温搅拌2h。将混合物经反相HPLC纯化(含有0.1%TFA的乙腈:水)得到2-氨基-N-(3-(二氟甲氧基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(8mg, 19%收率), 其为TFA盐:¹H NMR(400MHz, CD₃OD-d₄) δ8.00(br.s., 2H), 7.62-7.70(m, 2H), 7.42(dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H), 6.81(t, J=76.3Hz, 1H), 3.80(d, J=6.0Hz, 1H), 1.96-2.12(m, 1H), 1.59-1.67(m, 1H), 1.22-1.29(m, 1H), 1.08(d, J=7.1Hz, 3H), 0.99(t, J=7.4Hz, 3H); LC/MS(ESI) m/e 339.1[(M+H)⁺, C₁₆H₂₁F₂N₄O₂的计算值为339.2]。HPLC(方法A): t_R=7.70min; HPLC(方法B): t_R=7.77min。

[0652] 实施例42

[0653] 2-氨基-N-(3-(二甲基氨基)-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺



[0655] 部分A. (2-氨基-4-硝基苯基) 甲醇

[0656] 在室温向2-氨基-4-硝基苯甲酸(1.00g, 5.49mmol)在THF(20mL)中的溶液中经滴加漏斗逐滴加入BH₃·THF(21.96mL, 21.96mmol)。将反应混合物在室温搅拌12h。然后将反应混合物在冰浴中冷却并通过缓慢加入甲醇(100mL)淬灭。将混合物浓缩并将残留物转移至含有饱和NaHCO₃水溶液(50mL)的分液漏斗。将水层用乙醚(3×75mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 经MgSO₄干燥, 滤过并浓缩。将残留物混悬于水中, 滤过并干燥得到(2-氨基-4-硝基苯基) 甲醇(650mg, 70%收率), 其为橙色固体:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.46(d, J=2.0Hz, 1H), 7.38-7.35(m, 2H), 5.57(s, 2H), 5.34(t, J=5.4Hz, 1H), 4.43(d, J=5.5Hz, 2H)。

[0657] 部分B. 2-氨基-4-硝基苯甲醛

[0658] 将(2-氨基-4-硝基苯基) 甲醇(650mg, 3.87mmol)和二氧化锰(1680mg, 19.33mmol)在THF(5mL)和二氯甲烷(25mL)中的混合物在室温搅拌2h。将混合物滤过并浓缩滤液。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(40%→50%乙酸乙酯/己烷; 25g柱)得到2-氨基-4-硝基苯甲醛(550mg, 86%收率), 其为橙色固体:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.99(s, 1H), 7.85(d, J=8.6Hz, 1H), 7.63(d, J=2.3Hz, 1H), 7.55(br.s., 2H), 7.35(dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H)。

[0659] 部分C. 5-硝基-2-(噁唑-5-基) 苯胺

[0660] 向2-氨基-4-硝基苯甲醛(550mg, 3.31mmol)和TosMIC(970mg, 4.97mmol)在甲醇(20mL)中的溶液中加入K₂CO₃(480mg, 3.48mmol)。将反应混合物回流加热1.5h。将反应混合物冷却至室温并转移至含有饱和NaHCO₃水溶液(80mL)的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(3×25)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 滤过并浓缩。将残留物混悬于己烷并经滤过收集固体得到5-硝基-2-(噁唑-5-基) 苯胺(600mg, 88%收率), 其为褐色固体:¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.55(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.74(d, J=2.4Hz, 1H), 7.69(d, J=8.5Hz, 1H), 7.48(dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 6.02(s, 2H); LC/MS(ESI) m/e 205.9[(M+H)⁺,

$C_9H_8N_3O_3$ 的计算值为206.1]。

[0661] 部分D.N,N-二甲基-5-硝基-2-(噁唑-5-基)苯胺

[0662] 在0℃向5-硝基-2-(噁唑-5-基)苯胺(100mg, 0.487mmol)在THF(2mL)中的溶液中加入氢化钠(48.7mg, 1.219mmol)。搅拌30min后,加入碘甲烷(0.076mL, 1.219mmol)。将反应混合物在室温搅拌12h。将反应混合物转移至含有饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(20mL)的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。将合并的有机层浓缩得到红色残留物。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(60%→70%乙酸乙酯/己烷;25g柱)得到N,N-二甲基-5-硝基-2-(噁唑-5-基)苯胺(50mg, 44%收率),其为黄色固体: 1H NMR(500MHz, CD_3OD) δ 8.37(s, 1H), 8.08(d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.00–7.98(m, 2H), 7.88(s, 1H), 2.80(s, 6H); LC/MS(ESI) m/e 234.0 $[(M+H)^+]$, $C_{11}H_{12}N_3O_3$ 的计算值为234.1]。

[0663] 部分E. (R)-1-(3-(二甲基氨基)-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

[0664] 将N,N-二甲基-5-硝基-2-(噁唑-5-基)苯胺(50mg, 0.214mmol)和Pd/C(45.6mg, 0.043mmol)在乙醇(10mL)和氯仿(5mL)中的混合物在氢气下置于帕尔振荡器2h。将混合物经硅藻土(Celite®)滤过并将滤液真空浓缩得到 N^1, N^1 -二甲基-6-(噁唑-5-基)苯-1,3-二胺,其为红色油状物: LC/MS(ESI) m/e 204.0 $[(M+H)^+]$, $C_{11}H_{14}N_3O$ 的计算值为204.1]。

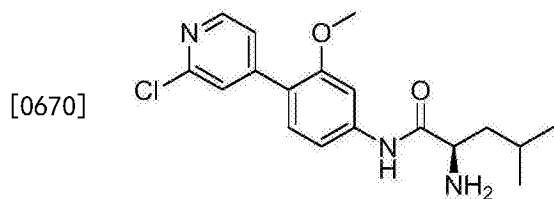
[0665] 将该油状物吸收于二氯甲烷(5mL),随后加入(R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基戊酸(99mg, 0.429mmol)、HATU(163mg, 0.429mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.187mL, 1.072mmol)。将混合物在室温搅拌12h。将反应混合物转移至含有饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(25mL)的分液漏斗。将水层用二氯甲烷(3×25 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(60%→80%乙酸乙酯/己烷;25g柱)得到(R)-1-(3-(二甲基氨基)-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(50mg, 56%收率),其为黄色固体: 1H NMR(500MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.12(s, 1H), 8.38(s, 1H), 7.60(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.46(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.95(t, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.95(t, $J=8.2$ Hz, 1H), 2.63(s, 6H), 1.80–1.71(m, $J=16.5, 7.3$ Hz, 1H), 1.54–1.45(m, $J=10.7$ Hz, 1H), 1.39(br. s., 9H), 1.18(td, $J=13.4, 6.6$ Hz, 1H), 0.89–0.80(m, 6H); LC/MS(ESI) m/e 417.1 $[(M+H)^+]$, $C_{22}H_{33}N_4O_4$ 的计算值为417.3]。

[0666] 部分F. (R)-2-氨基-N-(3-(二甲基氨基)-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0667] 将(R)-1-(3-(二甲基氨基)-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(50mg, 0.120mmol)溶于二氯甲烷(1mL)并冷却至0℃。向该溶液中加入TFA(0.092mL, 1.200mmol)。将反应混合物在室温搅拌12小时。蒸发溶剂并将残留物经反相HPLC纯化(含有0.1%TFA的乙腈:水)得到(R)-2-氨基-N-(3-(二甲基氨基)-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(3mg, 8%收率),其为TFA盐: 1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.44(s, 1H), 6.94(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.97–6.92(m, 1H), 6.83(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 6.61(dd, $J=8.5, 2.3$ Hz, 1H), 3.05(d, $J=5.8$ Hz, 1H), 1.93(s, 6H), 1.27(dtd, $J=9.8, 6.6, 3.4$ Hz, 1H), 0.89(ddd, $J=13.7, 7.5, 3.6$ Hz, 1H), 0.51(ddd, $J=13.7, 9.6, 7.3$ Hz, 1H), 0.33(d, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.23(t, $J=7.4$ Hz, 3H); LC/MS(ESI) m/e 317.1 $[(M+H)^+]$, $C_{17}H_{25}N_4O_2$ 的计算值为317.2]。HPLC(方法A): $t_R=6.58$ min; HPLC(方法B): $t_R=6.38$ min。

[0668] 实施例43

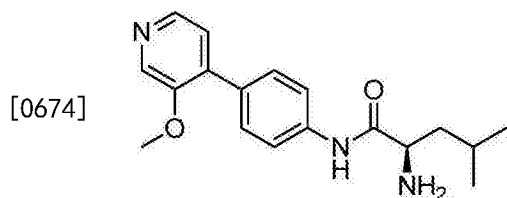
[0669] (R)-2-氨基-N-(4-(2-氯吡啶-4-基)-3-甲氧基苯基)-4-甲基戊酰胺



[0671] 以与在实施例20中所述相似的方式制备,在部分B中使用2-氯吡啶-4-基硼酸,得到(R)-2-氨基-N-(4-(2-氯吡啶-4-基)-3-甲氧基苯基)-4-甲基戊酰胺(60mg),其为TFA盐:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.80(s,1H),8.41(d,J=5.3Hz,1H),8.31(br s,3H),7.63(s,1H),7.56(dd,J=5.3,1.5Hz,1H),7.45-7.52(m,2H),7.36-7.42(m,1H),3.97(d,J=5.0Hz,1H),3.82(s,3H),1.64-1.72(m,3H),0.94(d,J=5.5Hz,6H);LC/MS(ESI)m/e 348.1[(M+H)⁺,C₁₈H₂₃N₃O₂Cl的计算值为348.15]。HPLC(方法A):t_R=9.16min;HPLC(方法B):t_R=9.38min。

[0672] 实施例44

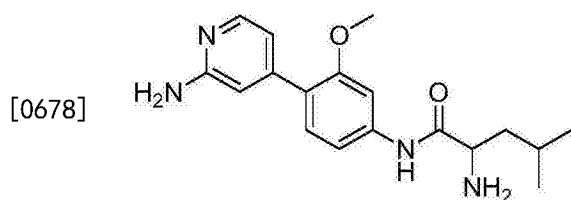
[0673] (R)-2-氨基-N-(4-(3-甲氧基吡啶-4-基)苯基)-4-甲基戊酰胺



[0675] 以与在实施例20中所述相似的方式制备,在部分B中使用(R)-(1-((4-溴苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯和3-甲氧基吡啶-4-基硼酸,得到(R)-2-氨基-N-(4-(3-甲氧基吡啶-4-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(27mg),其为TFA盐:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.77(s,1H),8.57(s,1H),8.41(d,J=5.3Hz,1H),8.32(br s,3H),7.75(d,J=8.8Hz,2H),7.69(d,J=8.8Hz,2H),7.59(d,J=5.0Hz,1H),3.98-4.02(m,1H),3.96(s,3H),1.65-1.76(m,3H),0.90-1.02(m,6H);LC/MS(ESI)m/e 314.1[(M+H)⁺,C₁₈H₂₄N₃O₂的计算值为314.2]。HPLC(方法A):t_R=6.14min;HPLC(方法B):t_R=6.12min。

[0676] 实施例45

[0677] 2-氨基-N-(4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-甲氧基苯基)-4-甲基戊酰胺



[0679] 部分A.4-(2-甲氧基-4-硝基苯基)吡啶-2-胺

[0680] 在氮气下在小瓶中向4-氯吡啶-2-胺(100mg,0.778mmol)、K₃PO₄(413mg,1.945mmol)、乙酸钡(II)(17.46mg,0.078mmol)和2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯(63.9mg,0.156mmol)的混合物中加入如在实施例26部分A中所述制备的2-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(239mg,0.856mmol)在正丁醇(2mL)中的溶液。将反应混合物在100℃加热4.5h。将混合物冷却至室温并在用甲醇淋洗的同时经

硅藻土填料(Celite[®])滤过,并将滤液浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(1%→4%甲醇/二氯甲烷;12g柱)得到4-(2-甲氧基-4-硝基苯基)吡啶-2-胺(120mg,63%收率),其为淡黄色固体:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.97(dd,J=5.3,0.8Hz,1H),7.92(dd,J=8.3,2.3Hz,1H),7.89(d,J=2.3Hz,1H),7.57(d,J=8.5Hz,1H),6.61(dd,J=5.3,1.5Hz,1H),6.58(dd,J=1.3,0.8Hz,1H),6.04(s,2H),3.93(s,3H);LC/MS(ESI)m/e 246.1[(M+H)⁺,C₁₂H₁₂N₃O₃的计算值为246.1]。

[0681] 部分B.4-(4-氨基-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺

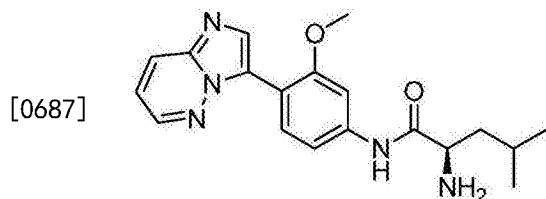
[0682] 将4-(2-甲氧基-4-硝基苯基)吡啶-2-胺(110mg,0.449mmol)和氯化锡二水合物(595mg,3.14mmol)在乙醇(10mL)中的混合物加热至70℃且保持20min。向该混合物中加入氢氧化铵溶液(10mL)并将反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物吸收于含有盐水(20mL)的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。分离有机层且浓缩得到4-(4-氨基-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺(90mg,93%收率),其为红色油状物:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.65-7.92(m,1H),6.91-7.08(m,1H),6.46-6.63(m,2H),6.13-6.37(m,2H),5.68(s,2H),5.25-5.44(m,2H),3.70(s,3H);LC/MS(ESI)m/e 216.1[(M+H)⁺,C₁₂H₁₄N₃O的计算值为216.1]。

[0683] 部分C.(R)-2-氨基-N-(4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-甲氧基苯基)-4-甲基戊酰胺

[0684] 由4-(4-氨基-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺(130mg,0.303mmol)以与如在实施例22部分D-E中所述相似的方式制备,得到(R)-2-氨基-N-(4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-甲氧基苯基)-4-甲基戊酰胺(90mg),其为TFA盐:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.87(s,1H),8.32(br s,2H),8.00(br s,2H),7.95(d,J=6.78Hz,1H),7.48-7.55(m,2H),7.39-7.47(m,1H),7.16(d,J=1.3Hz,1H),7.03(dd,J=6.8,1.8Hz,1H),4.00(d,J=9.3Hz,1H),3.85(s,3H),1.70(d,J=5.8Hz,3H),0.96(d,J=5.8Hz,6H);LC/MS(ESI)m/e 329.2[(M+H)⁺,C₁₈H₂₅N₄O₂的计算值为329.2]。HPLC(方法A):t_R=6.50min;HPLC(方法B):t_R=7.95min。

[0685] 实施例46

[0686] (R)-2-氨基-N-(4-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-甲氧基苯基)-4-甲基戊酰胺



[0688] 部分A.3-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0689] 向6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪·HCl(600mg,3.16mmol)(Vaccaro W.等人美国专利申请US 2008/0045536A1,2008)在乙腈(15mL)中的混合物中加入NBS(590mg,3.32mmol)。将混合物在室温搅拌2h。将反应混合物浓缩得到黄色固体,将其混悬于水(30mL)。将沉淀物经滤过收集并真空干燥得到3-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪(600mg,82%收率),其为黄色固体:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.28(d,J=9.6Hz,1H),8.00(s,1H),7.46(d,J=9.6Hz,1H);LC/MS(ESI)m/e 233.98[(M+H)⁺,C₆H₄N₃BrCl的计算值为233.48]。

[0690] 部分B.6-氯-3-(2-甲氧基-4-硝基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0691] 将3-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪(200mg,0.860mmol)、根据在实施例22部分A中所述的操作制备的2-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷

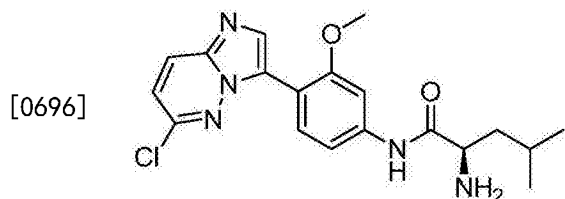
(264mg, 0.946mmol) 和碳酸钠 (2M在H₂O中) (1.291mL, 2.58mmol) 在乙腈 (10mL) 中的混合物脱气, 随后加入PdCl₂(dppf) • CH₂Cl₂加合物 (70.3mg, 0.086mmol)。将混合物在微波中加热至150℃且保持60分钟。将混合物经硅藻土填料(**Celite**[®])滤过并浓缩。将残留物经反相HPLC纯化(含有0.1%TFA的乙腈/水)得到6-氯-3-(2-甲氧基-4-硝基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪 (50mg, 19%收率), 其为黄色固体: LC/MS (ESI) m/e 305.0 [(M+H)⁺, C₁₃H₁₀N₄O₃Cl 的计算值为305.0]。

[0692] 部分C. (R)-2-氨基-N-(4-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-甲氧基苯基)-4-甲基戊酰胺

[0693] 标题化合物由6-氯-3-(2-甲氧基-4-硝基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪以与如在实施例22部分C-E中所述相似的方式制备。将产物经反相HPLC纯化(含有0.1%TFA的乙腈/水)得到(R)-2-氨基-N-(4-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-甲氧基苯基)-4-甲基戊酰胺 (7mg), 其为TFA盐: ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ8.74 (d, J=4.6Hz, 1H), 8.30 (d, J=9.5Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.67 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.59 (dd, J=9.3, 4.4Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.05-2.14 (m, 1H), 1.71 (ddd, J=13.6, 7.5, 3.4Hz, 1H), 1.27-1.42 (m, 2H), 1.15 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.01-1.07 (m, 3H); LC/MS (ESI) m/e 354.2 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₄N₅O₂ 的计算值为354.2]。HPLC (方法A): t_R=6.16min; HPLC (方法B): t_R=6.29min。

[0694] 实施例47

[0695] (R)-2-氨基-N-(4-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-甲氧基苯基)-4-甲基戊酰胺



[0697] 部分A. 4-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-甲氧基苯胺

[0698] 将如在实施例46部分A-B中所述制备的6-氯-3-(2-甲氧基-4-硝基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪 (25mg, 0.082mmol) 和SnCl₂ • 2H₂O (93mg, 0.410mmol) 在乙酸乙酯 (5mL) 和乙醇 (2.5mL) 中的混合物加热至70℃且保持3小时。将混合物转移至含有饱和NaHCO₃水溶液 (20mL) 的烧瓶并将混合物经硅藻土填料(**Celite**[®])滤过。将滤液转移至含有饱和NaHCO₃水溶液 (10mL) 的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (15mL) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 滤过并浓缩。将残留物经反相HPLC纯化(含有0.1%TFA的水/乙腈)得到4-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-甲氧基苯胺 (10mg, 44%收率), 其为黄色胶状物: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.81 (d, J=9.6Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.43 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.46 (dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 6.38 (d, J=2.3Hz, 1H), 3.85 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 275.05 [(M+H)⁺, C₁₃H₁₂N₄OCl 的计算值为275.07]。

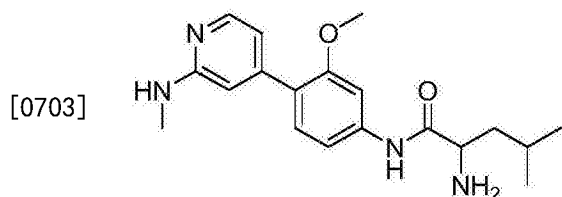
[0699] 部分B. (R)-2-氨基-N-(4-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-甲氧基苯基)-4-甲基戊酰胺

[0700] (R)-2-氨基-N-(4-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-甲氧基苯基)-4-甲基戊酰胺由4-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3-甲氧基苯胺以与如在实施例22部分D-E中所述

相似的方式制备。将产物经反相HPLC纯化(含有0.1%TFA的乙腈/水)得到(R)-2-氨基-N-(4-(6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)-3-甲氧基苯基)-4-甲基戊酰胺(7mg),其为TFA盐:¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.11(d,J=9.6Hz,1H),8.06(br s,1H),7.86(d,J=8.6Hz,1H),7.63(d,J=2.0Hz,1H),7.38(d,J=9.6Hz,1H),7.28(dd,J=8.3,2.0Hz,1H),3.87(s,3H),2.01-2.09(m,1H),1.61-1.71(m,1H),1.21-1.37(m,2H),1.12(d,J=6.8Hz,3H),1.01(t,J=7.4Hz,3H);LC/MS(ESI)m/e 388.2[(M+H)⁺,C₁₉H₂₃N₅O₂Cl的计算值为388.2]。HPLC(方法A):t_R=7.36min;HPLC(方法B):t_R=7.55min。

[0701] 实施例48

[0702] 2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)苯基)-4-甲基戊酰胺



[0704] 部分A.2-氯-4-(2-甲氧基-4-硝基苯基)吡啶

[0705] 向1-溴-2-甲氧基-4-硝基苯(1.00g,4.31mmol)和2-氯吡啶-4-基硼酸(1.02g,6.46mmol)在THF(20mL)中的混合物中加入碳酸钠(2M在H₂O中)(6.46mL,12.93mmol)和二(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.151g,0.215mmol)。氮气鼓泡2min。将反应混合物在70℃加热2h。将混合物转移至含有饱和NaHCO₃水溶液(25mL)的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经MgSO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(20%→50%乙酸乙酯/己烷;40g柱)得到2-氯-4-(2-甲氧基-4-硝基苯基)吡啶(320mg,28%收率),其为无色固体:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.51(d,J=5.5Hz,1H),7.96-7.92(m,2H),7.74-7.70(m,2H),7.61(dd,J=5.0,1.5Hz,1H),3.95(s,3H);LC/MS(ESI)m/e 265.0[(M+H)⁺,C₁₂H₁₀N₂O₃Cl的计算值为265.0]。

[0706] 部分B.N-苄基-4-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-N-甲基吡啶-2-胺

[0707] 将2-氯-4-(2-甲氧基-4-硝基苯基)吡啶(320mg,1.209mmol)、N-苄基甲基胺(0.187mL,1.451mmol)和叔丁醇钠(256mg,2.66mmol)在甲苯(10mL)中的混合物置于圆底烧瓶中。氮气鼓泡2分钟。加入乙酸钯(II)(27.1mg,0.121mmol)和1,3-二(二苯基膦基)丙烷(100mg,0.242mmol)。将深红色混合物回流加热14h。将反应混合物转移至含有饱和NaHCO₃水溶液(25mL)的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(3×25mL)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,经MgSO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(30%乙酸乙酯/己烷;25g柱)得到预期产物和起始物质的混合物。然后将该混合物经反相HPLC纯化(含有0.1%TFA的乙腈:水)得到N-苄基-4-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-N-甲基吡啶-2-胺(150mg,35%收率),其为黄色固体:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.16-8.13(m,1H),7.90(dd,J=8.3,2.3Hz,1H),7.86(d,J=2.0Hz,1H),7.62(d,J=8.3Hz,1H),7.35-7.29(m,2H),7.27-7.20(m,3H),6.74-6.70(m,2H),4.82(s,2H),3.86(s,3H),3.07(s,3H);LC/MS(ESI)m/e 350.1[(M+H)⁺,C₂₀H₂₀N₃O₃的计算值为350.1]。

[0708] 部分C.4-(4-氨基-2-甲氧基苯基)-N-苄基-N-甲基吡啶-2-胺

[0709] 将N-苄基-4-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-N-甲基吡啶-2-胺(150mg,0.429mmol)和二氯化锡(II)二水合物(484mg,2.147mmol)在乙酸乙酯(10mL)和乙醇(5.00mL)中的混合物加

热至70℃且保持3小时。将混合物倒入含有饱和NaHCO₃水溶液(20mL)的烧瓶。将混合物经硅藻土(Celite®)滤过。将滤液转移至含有饱和NaHCO₃水溶液(15mL)的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经MgSO₄干燥,滤过并浓缩得到4-(4-氨基-2-甲氧基苯基)-N-苄基-N-甲基吡啶-2-胺(70mg,51%收率),其为绿色油状物:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.19(dd,J=5.3,0.5Hz,1H),7.39-7.23(m,5H),7.16(d,J=8.1Hz,1H),6.77(dd,J=5.2,1.4Hz,1H),6.72(s,1H),6.35(dd,J=8.1,2.0Hz,1H),6.31(d,J=2.0Hz,1H),4.84(s,2H),3.82(s,2H),3.74(s,3H),3.12(s,3H) LC/MS(ESI) m/e 320.2[(M+H)⁺,C₂₀H₂₂N₃O的计算值为320.2]。

[0710] 部分D. (R)-1-(4-(2-(苄基(甲基)氨基)吡啶-4-基)-3-甲氧基苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

[0711] 向4-(4-氨基-2-甲氧基苯基)-N-苄基-N-甲基吡啶-2-胺(75mg,0.235mmol)和(R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基戊酸(109mg,0.470mmol)在二氯甲烷(3mL)中的混合物中加入N,N-二异丙基乙基胺(0.205mL,1.174mmol)和O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)(151mg,0.470mmol)。将反应混合物在室温搅拌12小时。将反应混合物转移至含有饱和NaHCO₃水溶液(25mL)的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯(3×25mL)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,经MgSO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(50%→70%乙酸乙酯/己烷;25g柱)得到(R)-1-(4-(2-(苄基(甲基)氨基)吡啶-4-基)-3-甲氧基苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(110mg,88%收率),其为黄色固体:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.19(br.s.,1H),8.13(d,J=5.3Hz,1H),8.01(s,1H),7.33-7.29(m,1H),7.28-7.25(m,2H),7.24-7.19(m,3H),7.09(d,J=9.3Hz,1H),7.06-7.01(m,1H),6.64(d,J=4.8Hz,1H),6.56(br.s.,1H),4.73(s,2H),4.20(t,J=7.3Hz,1H),3.65(s,3H),3.00(s,3H),1.90(br.s.,1H),1.64(br.s.,1H),1.45(s,9H),1.30-1.21(m,1H),1.01(d,J=6.8Hz,3H),0.95-0.89(m,3H);LC/MS(ESI) m/e 533.3[(M+H)⁺,C₃₁H₄₁N₄O₄的计算值为533.3]。

[0712] 部分E. (R)-1-(3-甲氧基-4-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

[0713] 将(R)-1-(4-(2-(苄基(甲基)氨基)吡啶-4-基)-3-甲氧基苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(110mg,0.207mmol)、甲酸铵(65.1mg,1.033mmol)和Pd/C(88mg,0.083mmol)在乙醇(10mL)中的混合物回流加热2h。将混合物经硅藻土(Celite®)滤过并浓缩滤液。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(5%甲醇/二氯甲烷;25g柱)得到(R)-1-(3-甲氧基-4-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(60mg,66%收率),其为无色固体:LC/MS(ESI) m/e 443.2[(M+H)⁺,C₂₄H₃₅N₄O₄的计算值为443.3]。

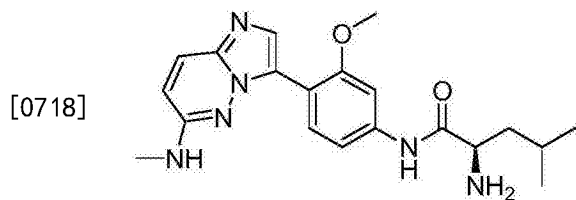
[0714] 部分F. 2-(4-氨基吡啶-1-基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0715] 将(R)-1-(3-甲氧基-4-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)苯基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(60mg,0.136mmol)溶于二氯甲烷(1mL)并冷却至0℃。向该溶液中加入TFA(0.104mL,1.356mmol)。将反应混合物在室温搅拌12小时。蒸发溶剂并将残留物经反相HPLC纯化(含有0.1%TFA的乙腈:水)得到2-(4-氨基吡啶-1-基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-

基) 苄基)-4-甲基戊酰胺 (25mg, 40% 收率), 其为TFA盐: ^1H NMR (400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.77 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.31 (dd, $J=8.4, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (dd, $J=6.9, 1.6\text{Hz}$, 1H), 3.87–3.90 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.03 (ddd, $J=9.7, 6.5, 3.4\text{Hz}$, 1H), 1.58–1.71 (m, 1H), 1.19–1.32 (m, 1H), 1.09 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 0.99 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H); LC/MS (ESI) m/e 343.2 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2$ 的计算值为 343.2。HPLC (方法A): $t_R=6.62\text{min}$; HPLC (方法B): $t_R=6.79\text{min}$ 。

[0716] 实施例49

[0717] (R)-2-氨基-N-(3-(二氟甲氧基)-4-(6-(甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄基)-4-甲基戊酰胺



[0719] 部分A.N-苄基-3-氯-N-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺

[0720] 将根据在实施例46部分A中所述的操作制备的3-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪 (100mg, 0.430mmol) 和N-苄基甲基胺 (0.56mL, 4.30mmol) 在NMP (1mL) 中的混合物在密封管中在150℃加热2h。将反应混合物冷却至室温并转移至含有饱和 NaHCO_3 水溶液 (50mL) 的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯 ($3 \times 25\text{mL}$) 萃取。将合并的有机层用盐水 (25mL) 洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化 (30%→35% 乙酸乙酯/己烷; 25g柱) 得到N-苄基-3-溴-N-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺 (120mg, 88% 收率), 其为黄色固体: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84 (d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51–7.47 (m, 1H), 7.46–7.38 (m, 2H), 7.35–7.29 (m, 2H), 7.28–7.23 (m, 1H), 7.11 (d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.15 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 317.0 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{Br}$ 的计算值为 317.0。

[0721] 部分B.N-苄基-3-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-N-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺

[0722] 将N-苄基-3-溴-N-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺 (120mg, 0.378mmol)、根据在实施例22部分A中所述的操作制备的2-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷 (116mg, 0.416mmol) 和碳酸钠 (2M在 H_2O 中) (0.567mL, 1.135mmol) 在THF (5mL) 中的混合物脱气。加入二(三苯基膦)二氯化钯(II) (13.28mg, 0.019mmol) 并将混合物在微波中加热至70℃且保持2h。将反应混合物转移至含有饱和 NaHCO_3 水溶液 (25mL) 的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯 ($3 \times 25\text{mL}$) 萃取。将合并的有机层用盐水 (25mL) 洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 滤过并浓缩。将残留物经反相HPLC纯化 (含有0.1% TFA的乙腈:水) 得到N-苄基-3-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-N-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺 (100mg, 68% 收率), 其为黄色固体: LC/MS (ESI) m/e 390.1 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_3$ 的计算值为 390.2。

[0723] 部分C. (R)-2-氨基-N-(3-(二氟甲氧基)-4-(6-(甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄基)-4-甲基戊酰胺

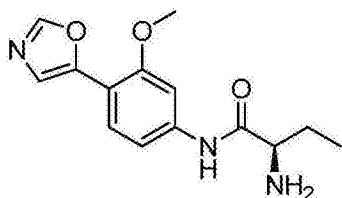
[0724] 标题化合物由N-苄基-3-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-N-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺以与如在实施例22部分C-F中所述相似的方式制备。将产物经反相HPLC纯化 (含有0.1% TFA的乙腈/水) 得到 (R)-2-氨基-N-(3-(二氟甲氧基)-4-(6-(甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄基)-4-甲基戊酰胺 (15mg), 其为TFA盐: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.67 (s, 1H),

8.26 (br.s., 3H), 8.12 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.47 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.45 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H), 6.99 (d, J=9.6Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.78 (d, J=4.5Hz, 3H), 1.96 (d, J=5.8Hz, 1H), 1.52-1.61 (m, 1H), 1.11-1.29 (m, 2H), 0.96-1.03 (m, 3H), 0.85-0.94 (m, 3H); LC/MS (ESI) m/e 383.3 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₇N₆O₂ 的计算值为383.2]。HPLC (方法C): t_R=11.00min; HPLC (方法D): t_R=10.90min。

[0725] 实施例50

[0726] (R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)丁酰胺

[0727]

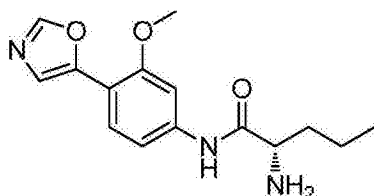


[0728] 向如在实施例1部分A-B中所述制备的3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯胺 (50mg, 0.263mmol)、(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸 (133mg, 0.657mmol) 和N,N-二异丙基乙基胺 (0.230mL, 1.314mmol) 在THF (1.5mL) 中的混合物中加入1-丙烷磷酸环酐 (0.469mL, 0.789mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。将混合物浓缩。将残留物吸收于二氯甲烷 (1mL) 并加入TFA (0.75mL)。将反应混合物在50℃加热2h。然后将混合物真空浓缩。将产物经反相HPLC纯化 (含有20mM乙酸铵的甲醇/水; Waters 19x 100mm, 5μm, C18柱) 得到(R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)丁酰胺 (36 mg): LC/MS (ESI) m/e 276.1 [(M+H)⁺, C₁₄H₁₈N₃O₃ 的计算值为276.1]。HPLC (方法E): t_R=2.44min。

[0729] 实施例51

[0730] (S)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)戊酰胺

[0731]

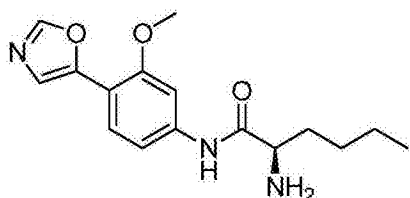


[0732] 以与在实施例50中所述相似的方式制备, 使用(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)戊酸, 得到(S)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)戊酰胺 (36mg): LC/MS (ESI) m/e 290.1 [(M+H)⁺, C₁₅H₂₀N₃O₃ 的计算值为290.2]。HPLC (方法E): t_R=2.47min。

[0733] 实施例52

[0734] (R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)己酰胺

[0735]

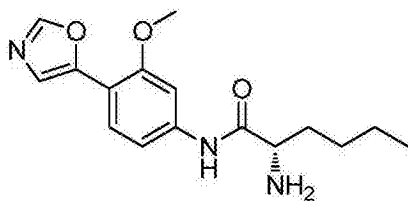


[0736] 以与在实施例50中所述相似的方式制备, 使用(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)己酸, 得到(R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)己酰胺 (42 mg): LC/MS (ESI) m/e 304.2 [(M+H)⁺, C₁₆H₂₂N₃O₃ 的计算值为304.2]。HPLC (方法E): t_R=2.91 min。

[0737] 实施例53

[0738] (S)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)己酰胺

[0739]

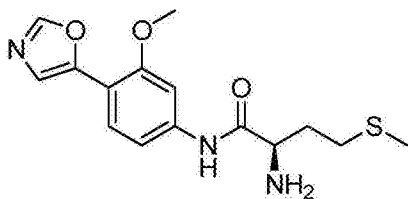


[0740] 以与在实施例50中所述相似的方式制备,使用(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)己酸,得到(S)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)己酰胺(53 mg):LC/MS (ESI) m/e 304.2 [(M+H)⁺, C₁₆H₂₂N₃O₃的计算值为304.2]。HPLC(方法E):t_R=2.94min。

[0741] 实施例54

[0742] (R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-(甲基硫基)丁酰胺

[0743]

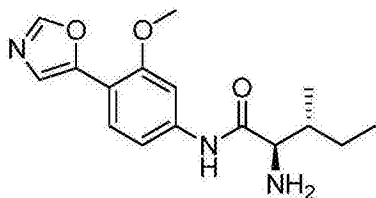


[0744] 以与在实施例50中所述相似的方式制备,使用(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(甲基硫基)丁酸,得到(R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-(甲基硫基)丁酰胺(50mg):LC/MS (ESI) m/e 322.1 [(M+H)⁺, C₁₅H₂₀N₃O₃S的计算值为322.1]。HPLC(方法E):t_R=2.56min。

[0745] 实施例55

[0746] (2R,3R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-3-甲基戊酰胺

[0747]

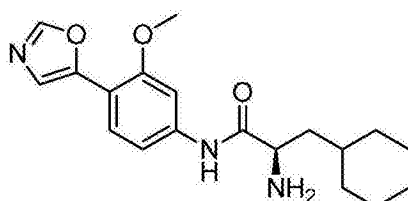


[0748] 以与在实施例50中所述相似的方式制备,使用(2R,3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基戊酸,得到(2R,3R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-3-甲基戊酰胺(39 mg):LC/MS (ESI) m/e 304.2 [(M+H)⁺, C₁₆H₂₂N₃O₃的计算值为304.2]。HPLC(方法E):t_R=2.83min。

[0749] 实施例56

[0750] (R)-2-氨基-3-环己基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)丙酰胺

[0751]

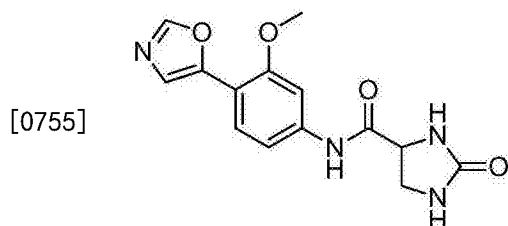


[0752] 以与在实施例50中所述相似的方式制备,使用(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-环己基丙酸,得到(R)-2-氨基-3-环己基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)丙酰胺(63mg):LC/MS (ESI) m/e 344.2 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₆N₃O₃的计算值为344.2]。HPLC(方法E):t_R=

3.56min。

[0753] 实施例57

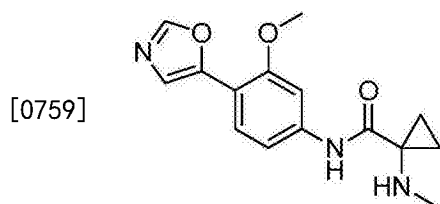
[0754] N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺



[0756] 将2-氧代咪唑烷-4-羧酸(85mg,0.657mmol)、N,N-二异丙基乙基胺(0.230mL,1.314mmol)和HATU(255mg,0.670mmol)溶于DMF(0.8mL)并在室温搅拌5min。向该混合物中加入如在实施例1部分A-B中所述制备的3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯胺(50mg,0.263mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.230mL,1.314mmol)在DMF(0.6mL)中的预混的溶液。将反应混合物在室温搅拌16h。将混合物真空浓缩。将产物经反相HPLC纯化(含有20mM氢氧化铵的甲醇/水;Waters Xbridge 30x 100mm,5 μ m,C18柱)得到N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺(30mg):LC/MS(ESI)m/e 303.1[(M+H)⁺,C₁₄H₁₅N₄O₄的计算值为303.1]。HPLC(方法F):t_R=1.93min。

[0757] 实施例58

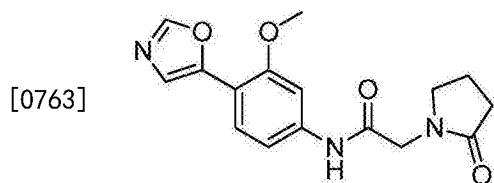
[0758] N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-1-(甲基氨基)环丙烷甲酰胺



[0760] 将1-(甲基氨基)环丙烷羧酸(76mg,0.657mmol)和HATU(255mg,0.670mmol)在DMF(0.75mL)中的溶液用N,N-二异丙基乙基胺(0.230mL,1.314mmol)处理并将混合物在室温搅拌5min。向该混合物中加入如在实施例1部分A-B中所述制备的3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯胺(50mg,0.263mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.230mL,1.314mmol)在DMF(0.6mL)中的预混的溶液。将反应混合物在室温搅拌16h。将混合物真空浓缩。将产物经反相HPLC纯化(含有20mM乙酸铵的甲醇/水;Waters Xbridge 19x 100mm,5 μ m,C18柱)得到N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-1-(甲基氨基)环丙烷甲酰胺(2mg):LC/MS(ESI)m/e 288.1[(M+H)⁺,C₁₅H₁₈N₃O₃的计算值为288.1]。HPLC(方法G):t_R=3.02min。

[0761] 实施例59

[0762] N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙酰胺



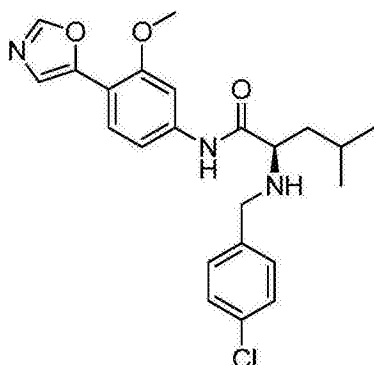
[0764] 以与在实施例58中所述相似的方式制备,使用2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙酸。将产物经反相HPLC纯化(含有20mM乙酸铵的乙腈/水;Waters Xbridge 19x 200mm,5 μ m,C18柱)

得到N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙酰胺(62mg):LC/MS (ESI) m/e 316.1 [(M+H)⁺, C₁₆H₁₈N₃O₄的计算值为316.1]。HPLC(方法G): t_R=2.43min。

[0765] 实施例60

[0766] (R)-2-((4-氯苄基)氨基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0767]

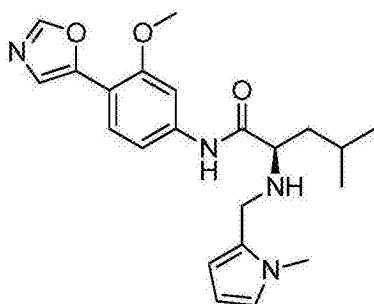


[0768] 向如在实施例1中所述制备的(R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(41.6mg, 0.122mmol)在甲醇(1.0mL)中的溶液中加入4-氯苯甲醛(25.3mg, 0.180mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.086mL, 0.490mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。向反应混合物中加入硼氢化钠(23mg, 0.612mmol)。将反应混合物在50℃加热36h。然后将反应混合物通过加入水(50μL)淬灭并将混合物浓缩。将产物经反相HPLC纯化(含有20mM乙酸铵的乙腈/水; Waters Xbridge 19x 150mm, 5μm, C18柱)得到(R)-2-((4-氯苄基)氨基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(2mg):LC/MS (ESI) m/e 428.1 [(M+H)⁺, C₂₃H₂₇ClN₃O₃的计算值为428.2]。HPLC(方法H): t_R=5.69min。

[0769] 实施例61

[0770] (R)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基-2-(((1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基)氨基)戊酰胺

[0771]

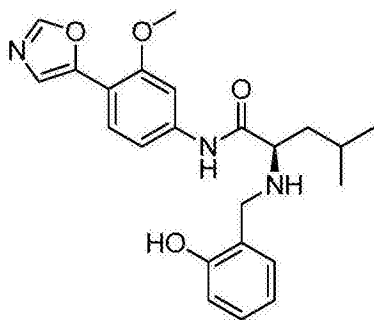


[0772] 以与在实施例60中所述相似的方式制备,使用1-甲基-1H-吡咯-2-甲醛,得到(R)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基-2-(((1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基)氨基)戊酰胺(20mg):LC/MS (ESI) m/e 397.1 [(M+H)⁺, C₂₂H₂₉N₄O₃的计算值为397.2]。HPLC(方法H): t_R=4.92min。

[0773] 实施例62

[0774] (R)-2-((2-氯苄基)氨基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0775]

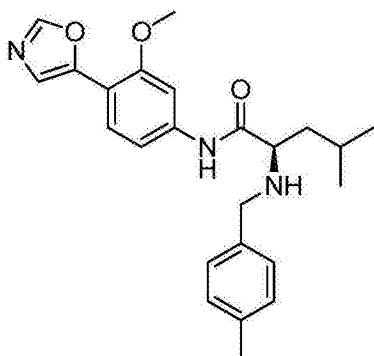


[0776] 以与在实施例60中所述相似的方式制备,使用2-羟基苯甲醛,得到(R)-2-((2-氯苄基)氨基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(13mg):LC/MS (ESI) m/e 410.1 [(M+H)⁺, C₂₃H₂₈N₃O₄的计算值为410.2]。HPLC(方法H): t_R=4.92min。

[0777] 实施例63

[0778] (R)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基-2-((4-甲基苄基)氨基)戊酰胺

[0779]

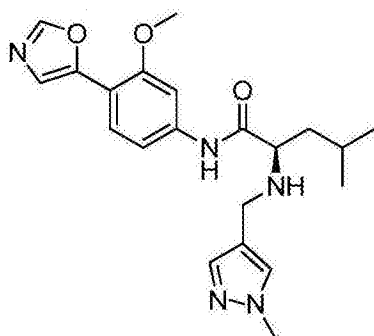


[0780] 以与在实施例60中所述相似的方式制备,使用4-甲基苯甲醛,得到(R)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基-2-((4-甲基苄基)氨基)戊酰胺(12mg):LC/MS (ESI) m/e 408.1 [(M+H)⁺, C₂₄H₃₀N₃O₃的计算值为408.2]。HPLC(方法H): t_R=5.74min。

[0781] 实施例64

[0782] (R)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基-2-(((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)戊酰胺

[0783]



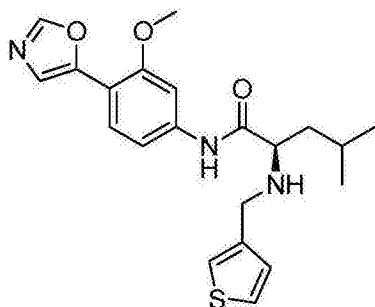
[0784] 以与在实施例60中所述相似的方式制备,使用1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛,得到(R)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基-2-(((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)戊酰胺(4mg):LC/MS (ESI) m/e 398.1 [(M+H)⁺, C₂₁H₂₈N₅O₃的计算值为398.2]。HPLC(方法H): t_R=1.77min。

[0785] 实施例65

[0786] (R)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基-2-((噁吩-3-基甲基)氨基)戊酰

胺

[0787]

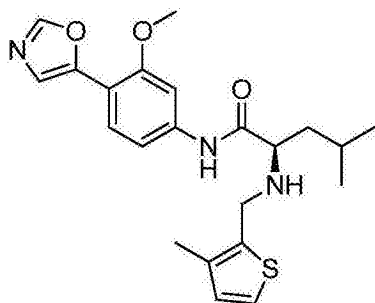


[0788] 以与在实施例60中所述相似的方式制备,使用噁吩-3-甲醛,得到(R)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基-2-((噁吩-3-基甲基)氨基)戊酰胺(2.5mg):LC/MS(ESI) m/e 400.2 $[(M+H)^+]$, $C_{21}H_{26}N_3O_3S$ 的计算值为400.2。HPLC(方法H): $t_R=2.48\text{min}$ 。

[0789] 实施例66

[0790] (R)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基-2-(((3-甲基噁吩-2-基)甲基)氨基)戊酰胺

[0791]

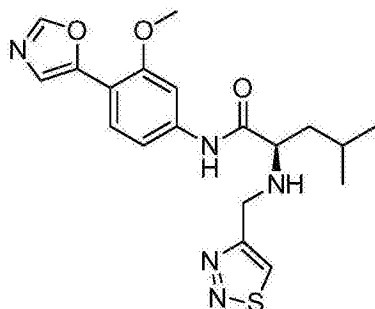


[0792] 以与在实施例60中所述相似的方式制备,使用3-甲基噁吩-2-甲醛,得到(R)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基-2-(((3-甲基噁吩-2-基)甲基)氨基)戊酰胺(1.1mg):LC/MS(ESI) m/e 414.2 $[(M+H)^+]$, $C_{22}H_{28}N_3O_3S$ 的计算值为414.2。HPLC(方法H): $t_R=2.72\text{min}$ 。

[0793] 实施例67

[0794] (R)-2-(((1,2,3-噁二唑-4-基)甲基)氨基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0795]

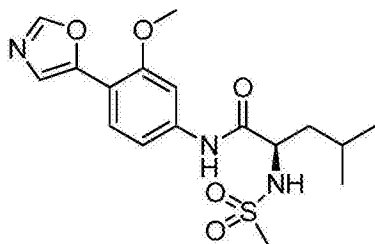


[0796] 以与在实施例60中所述相似的方式制备,使用1,2,3-噁二唑-4-甲醛,得到(R)-2-(((1,2,3-噁二唑-4-基)甲基)氨基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(1.4mg):LC/MS(ESI) m/e 402.2 $[(M+H)^+]$, $C_{19}H_{24}N_5O_3S$ 的计算值为402.2。HPLC(方法H): $t_R=2.03\text{min}$ 。

[0797] 实施例68

[0798] (R)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基-2-(甲基磺酰氨基)戊酰胺

[0799]

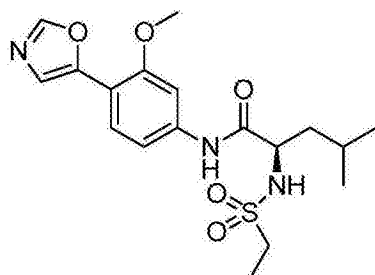


[0800] 在室温向如在实施例1中所述制备的(R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(45mg,0.133mmol)在二氯甲烷(0.5mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙基胺(0.14mL,0.798mmol),随后加入甲磺酰氯(46mg,0.400mmol)在二氯甲烷(0.5mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌16h。反应未完全。加入DMAP(16mg,0.133mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.100mL),随后加入额外的甲磺酰氯(46mg,0.400mmol)。将反应混合物在室温搅拌额外的16h。将反应混合物浓缩并将产物经反相HPLC纯化(含有20mM乙酸铵的乙腈/水; Waters Sunfire 19x 150mm,5 μ m,C18柱)得到(R)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基-2-(甲基磺酰氨基)戊酰胺(22mg):LC/MS(ESI)m/e 382.1[(M+H)⁺,C₁₇H₂₄N₃O₅S的计算值为382.1]。HPLC(方法I):t_R=1.74min。

[0801] 实施例69

[0802] (R)-2-(乙基磺酰氨基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0803]

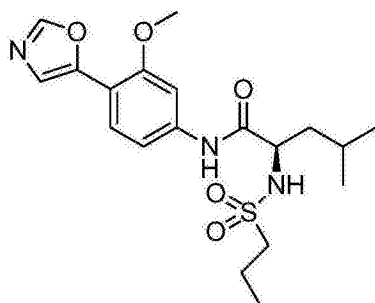


[0804] 以与在实施例68中所述相似的方式制备,使用乙磺酰氯,得到(R)-2-(乙基磺酰氨基)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(7mg):LC/MS(ESI)m/e 396.1[(M+H)⁺,C₁₈H₂₆N₃O₅S的计算值为396.2]。HPLC(方法I):t_R=1.86min。

[0805] 实施例70

[0806] (R)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基-2-(丙基磺酰氨基)戊酰胺

[0807]

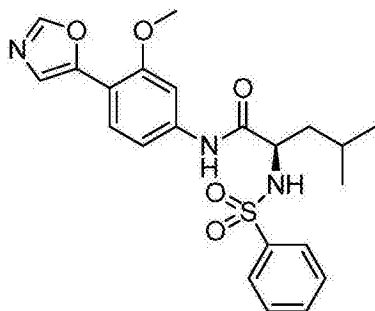


[0808] 以与在实施例68中所述相似的方式制备,使用丙磺酰氯,得到(R)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基-2-(丙基磺酰氨基)戊酰胺(15mg):LC/MS(ESI)m/e 410.1.1[(M+H)⁺,C₁₉H₂₈N₃O₅S的计算值为410.2]。HPLC(方法I):t_R=2.02min。

[0809] 实施例71

[0810] (R)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基-2-(苯基磺酰氨基)戊酰胺

[0811]

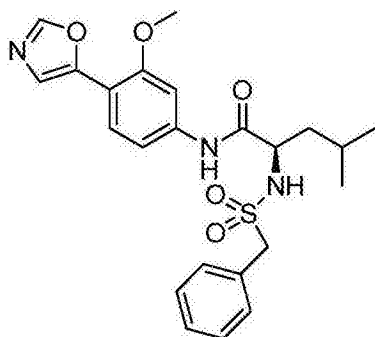


[0812] 以与在实施例68中所述相似的方式制备,使用苯磺酰氯,得到(R)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基-2-(苯基磺酰氨基)戊酰胺(26mg):LC/MS(ESI) m/e 444.1 [(M+H)⁺, C₂₂H₂₆N₃O₅S的计算值为444.2]。HPLC(方法I): t_R = 2.14min。

[0813] 实施例72

[0814] (R)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基-2-(苯基甲基磺酰氨基)戊酰胺

[0815]

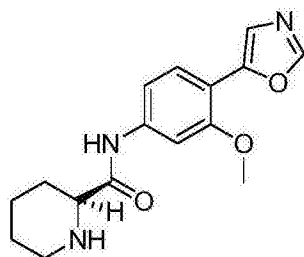


[0816] 以与在实施例68中所述相似的方式制备,使用苯基甲磺酰氯,得到(R)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基-2-(苯基甲基磺酰氨基)戊酰胺(28mg):LC/MS(ESI) m/e 458.1 [(M+H)⁺, C₂₃H₂₈N₃O₅S的计算值为458.2]。HPLC(方法I): t_R = 2.23min。

[0817] 实施例73

[0818] (S)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)哌啶-2-甲酰胺

[0819]

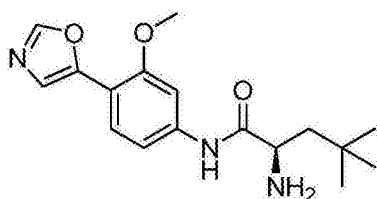


[0820] 以与在实施例1中所述相似的方式制备,在部分C中使用(S)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸,得到(S)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)哌啶-2-甲酰胺(14.6mg,13%收率),其为分离为HCl盐的灰白色固体:¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.3(s, 1H), 7.77(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.60(d, J = 1.6Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.27(dd, J = 8.4, 1.6Hz, 1H), 4.00(s, 3H), 3.90-3.96(m, 1H), 3.45-3.55(m, 1H), 3.07-3.16(m, 1H), 2.3-2.4(m, 1H), 1.90-2.1(m, 2H), 1.70-1.90(m, 3H); LCMS(ESI) m/e 302.2 [(M+H)⁺, C₁₆H₂₀N₃O₃的计算值为302.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R = 1.27min; HPLC保留时间(方法J): t_R = 9.27min; HPLC保留时间(方法K): t_R = 9.85min; 手性HPLC保留时间(方法E3): t_R = 14.29min。

[0821] 实施例74

[0822] (R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4,4-二甲基戊酰胺

[0823]

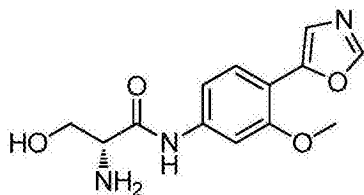


[0824] 以与在实施例1中所述相似的方式制备,在部分C中使用(R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4,4-二甲基戊酸,得到(R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4,4-二甲基戊酰胺(80mg,52%收率),其为黄色固体,其分离为游离碱:¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.22(s,1H),7.74(d,J=8.8Hz,1H),7.64(d,J=1.6Hz,1H),7.48(s,1H),7.25(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),4.00(s,3H),3.50-3.57(m,1H),1.90-2.00(m,1H),1.41-1.52(m,1H),1.03(s,9H);LC/MS(EI)m/e318.2[(M+H)⁺,C₁₇H₂₄N₃O₃的计算值为318.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.61min;HPLC保留时间(方法L):t_R=5.90min;HPLC保留时间(方法M):t_R=6.25min;手性HPLC保留时间(方法I5):t_R=4.32min。

[0825] 实施例75

[0826] (R)-2-氨基-3-羟基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)丙酰胺

[0827]



[0828] 部分A.(R)-(3-(苄基氧基)-1-((3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0829] 以与在实施例1部分A-C中所述相似的方式制备,在部分C中使用(R)-3-(苄基氧基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸,得到(R)-(3-(苄基氧基)-1-((3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,61%收率)。

[0830] 部分B.(R)-3-羟基-1-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-1-氧代丙-2-基氨基甲酸叔丁酯

[0831] 在室温将(R)-3-(苄基氧基)-1-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-1-氧代丙-2-基氨基甲酸叔丁酯(250mg,0.53mmol)在甲醇(25mL)中的溶液搅拌5min并用10%Pd/C(50mg,0.05mmol)处理。将所得的混合物在45psi氢气气氛下搅拌12h,之后将混合物经硅藻土填料(Celite[®])垫滤过。将滤液减压浓缩得到残留物,将其经制备性TLC纯化(使用10%MeOH/二氯甲烷)得到(R)-3-羟基-1-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-1-氧代丙-2-基氨基甲酸叔丁酯(30mg,15%收率),其为灰白色固体。

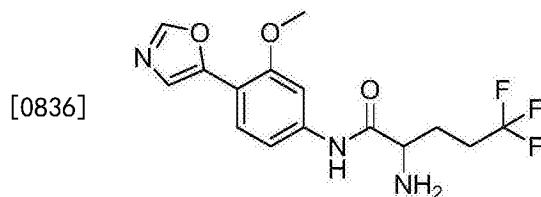
[0832] 部分C.(R)-2-氨基-3-羟基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)丙酰胺

[0833] 在0℃向(R)-3-羟基-1-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基氨基)-1-氧代丙-2-基氨基甲酸叔丁酯(30mg,0.079mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中加入TFA并将混合物在室温搅拌3h。反应完成后,将挥发物减压除去并将由此获得的残留物用乙醚(2x 3mL)洗涤。将由此获得的盐溶于水(10mL)并用饱和碳酸钠溶液(10mL)碱化。将产物用二氯甲烷(5x 3mL)萃

取并将合并的有机层经硫酸钠干燥且减压浓缩得到(R)-2-氨基-3-羟基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)丙酰胺(9.5mg,45%收率),其为灰白色固体,其分离为游离碱:¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.22(s,1H),7.74(d,J=8.4Hz,1H),7.67(d,J=1.6Hz,1H),7.49(s,1H),7.26(dd,J=8.4,2Hz,1H),4.01(s,3H),3.84(d,J=5.2Hz,2H),3.61-3.67(m,1H);LCMS(ESI)m/e 278.2[(M+H)⁺,C₁₃H₁₆N₃O₄的计算值为278.1];LC/MS保留时间(方法A):t_R=0.97min;HPLC保留时间(方法J):t_R=7.09min;HPLC保留时间(方法K):t_R=8.09min;手性HPLC保留时间(方法I3):t_R=5.12min。

[0834] 实施例76

[0835] 2-氨基-5,5,5-三氟-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)戊酰胺



[0837] 部分A.2-(二苯基亚甲基氨基)-5,5,5-三氟戊酸叔丁酯

[0838] 在-78℃在氮气气氛下向2-((二苯基亚甲基)氨基)乙酸叔丁酯(1g,3.39mmol)在THF(20ml)中的搅拌溶液中逐滴加入2M LDA(2.54ml,5.08mmol)达30min。然后向该混合物中加入三氟甲磺酸3,3,3-三氟丙酯(1.083g,4.40mmol)。将反应混合物逐渐温热至室温并搅拌4h。经TLC确定反应完成,使用20%乙酸乙酯/己烷作为流动相。在0℃将反应混合物通过加入饱和氯化铵水溶液淬灭。然后反应混合物用乙酸乙酯(3x 10mL)萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥且真空浓缩得到油状物。将粗产物经硅胶柱色谱法纯化(2%乙酸乙酯/己烷)得到2-((二苯基亚甲基)氨基)-5,5,5-三氟戊酸叔丁酯(800mg,60%收率),其为黄色油状物。LCMS(ESI)m/e 391.9[(M+H)⁺,C₂₂H₂₄F₃N₂O₂的计算值为392.2];LC/MS保留时间(方法E):t_R=2.49min。

[0839] 部分B.(S)-2-氨基-5,5,5-三氟戊酸(盐酸盐)

[0840] 将2-((二苯基亚甲基)氨基)-5,5,5-三氟戊酸叔丁酯(800mg,2.023mmol)在50% HCl水溶液(0.123ml,2.023mmol)中的搅拌溶液在100℃回流加热8h。将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯(10mL)稀释。将水层减压浓缩得到2-氨基-5,5,5-三氟戊酸盐盐酸盐(400mg,78%纯度,经LCMS确定,90%收率),其为白色固体。LC/MS方法=柱:Zorbax AQ(4.6X 50)3.5μm;流动相A:0.1%HCOOH/水;流动相B:ACN;流速:1.0ml/min。LCMS(ESI)m/e 171.7[(M+H)⁺,C₅H₉F₃N₂O₂的计算值为172.0];LC/MS保留时间(方法E):t_R=0.80min。

[0841] 部分C.(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-5,5,5-三氟戊酸

[0842] 在室温向2-氨基-5,5,5-三氟戊酸盐盐酸盐(400mg,78%纯度,经LCMS确定)在THF(8mL)和水(8mL)中的搅拌溶液中加入K₂CO₃(831mg,6.01mmol)并将反应混合物搅拌10min。向该混合物中加入Boc₂O(656mg,3.01mmol)。在室温将反应混合物搅拌8h。将反应混合物减压浓缩。将水层用乙酸乙酯(3x 5mL)洗涤。将水层用饱和枸橼酸溶液(5mL)酸化,然后用乙酸乙酯(3x 8mL)萃取。将合并的有机层用水(3x 5mL)、随后盐水溶液(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥且减压浓缩得到2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5,5,5-三氟戊酸(500mg,1.84mmol),其为无色油状物。粗产物直接用于下一步。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ5.04(s,1H),4.38(s,1H),2.15-2.28(m,2H),1.91-1.95(m,2H),1.46(s,9H)。

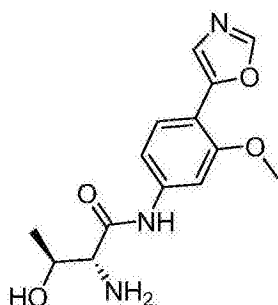
[0843] 部分D.2-氨基-5,5,5-三氟-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)戊酰胺

[0844] 以与在实施例1中所述相似的方式制备,在部分C中使用2-(叔丁氧基羰基氨基)-5,5,5-三氟戊酸,得到2-氨基-5,5,5-三氟-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)戊酰胺(1.00g,53%收率),其为分离为游离碱的灰白色固体:¹H NMR(400MHz,DMSO d₆) δ8.38(s,1H),7.64(d,J=8.8Hz,1H),7.59(d,J=2.0Hz,1H),7.45(s,1H),7.39(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),3.92(s,3H),3.36-3.40(m,1H),2.32-2.41(m,2H),1.88-1.96(m,1H),1.60-1.69(m,1H);LCMS(ESI)m/e 344.2[(M+H)⁺,C₁₅H₁₇F₃N₃O₃的计算值为344.1];LC/MS保留时间(方法A):t_R=1.49min;HPLC保留时间(方法a):t_R=1.49min;HPLC保留时间(方法M):t_R=6.14min。

[0845] 实施例77

[0846] (2R,3S)-2-氨基-3-羟基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)丁酰胺

[0847]

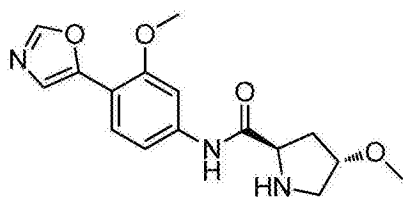


[0848] 以与在实施例75中所述相似的方式制备,使用(2R,3S)-3-(苄基氧基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸,得到(2R,3S)-2-氨基-3-羟基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)丁酰胺(50mg,51%收率),其为分离为游离碱的灰白色固体:¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.21(s,1H),7.74(d,J=8.4Hz,1H),7.67(d,J=1.6Hz,1H),7.49(s,1H),7.25(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),4.10-4.15(m,1H),4.01(s,3H),3.30-3.32(m,1H),1.28(d,J=6.4Hz,3H);LCMS(ESI)m/e290.2[(M)⁻,C₁₄H₁₆N₃O₄的计算值为290.1];LC/MS保留时间(方法G):t_R=1.55min;HPLC保留时间(方法J):t_R=7.67min;HPLC保留时间(方法K):t_R=8.54min;手性HPLC保留时间(方法J1):t_R=3.71min。

[0849] 实施例78

[0850] (2R,4S)-4-甲氧基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺

[0851]

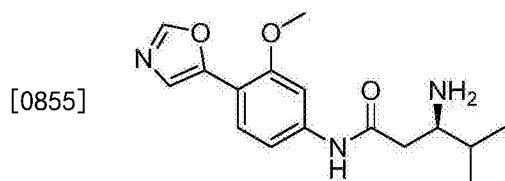


[0852] 以与在实施例1中所述相似的方式制备,在部分C中使用(4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-甲氧基吡咯烷-2-羧酸,得到(2R,4S)-4-甲氧基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺(15mg,50%收率),其为灰白色粘性固体,其分离为游离碱:¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.22(s,1H),7.75(d,J=8.4Hz,1H),7.64(d,J=2.0Hz,1H),7.49(s,1H),7.26(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),4.08-4.14(m,2H),4.0(s,3H),3.1-3.4(m,5H),2.45-2.52(m,1H),1.96-2.03(m,1H);LCMS(ESI)m/e318.2[(M+H)⁺,C₁₆H₂₀N₃O₄的计算值为318.1];LC/MS保留时间(方法C):t_R=1.54min;HPLC保留时间(方法J):t_R=8.90min;HPLC保留时间(方法M):t_R=5.20min;手性HPLC保留时间(方法E5):t_R=11.24,14.36min.(HPLC主要对映异构体在

14.36) - (使用商购得到的氨基酸观察到某些量的其他对映异构体)

[0853] 实施例79

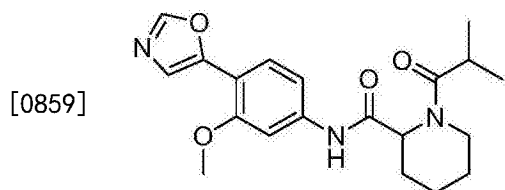
[0854] (R)-3-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺



[0856] 以与在实施例1中所述相似的方式制备,在部分C中使用(R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基戊酸,得到(R)-3-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(45mg,48%收率),其为分离为游离碱的灰白色固体:¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.21(s,1H),7.72(d,J=8.4Hz,1H),7.64(d,J=2.0Hz,1H),7.48(s,1H),7.21(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),4.0(s,3H),3.1-3.4(m,1H),2.74-2.80(m,1H),2.51-2.59(m,1H),1.96(m,1H),1.04-1.07(m,6H);LCMS(ESI)m/e304.2[(M+H)⁺,C₁₆H₂₂N₃O₃的计算值为304.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.35min;HPLC保留时间(方法J):t_R=9.71min;HPLC保留时间(方法K):t_R=10.37min;手性HPLC保留时间(方法I1):t_R=4.74min。

[0857] 实施例80

[0858] 1-异丁酰基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)哌啶-2-甲酰胺



[0860] 部分A.(S)-1-异丁酰基哌啶-2-羧酸

[0861] 向(S)-哌啶-2-羧酸(500mg,3.4mmol)在二噁烷(6mL)和水(2mL)中的搅拌溶液中加入三乙胺(0.8mL,10.3mmol),随后加入异丁酰氯(0.41g,4.1mmol)并将反应物质在室温搅拌12h。将反应混合物在乙酸乙酯(5mL)和水(3mL)之间分配。分离有机层,用硫酸钠干燥且减压浓缩得到(S)-1-异丁酰基哌啶-2-羧酸(285mg,42%收率)。LCMS(ESI)m/e 200.2[(M+H)⁺,C₁₀H₁₈N₂O₃的计算值为200.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.09min。

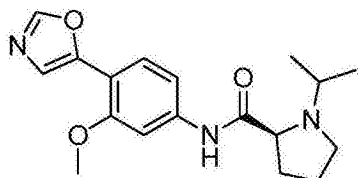
[0862] 部分B.1-异丁酰基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)哌啶-2-甲酰胺

[0863] 以与在实施例1中所述相似的方式制备,在部分C中使用1-异丁酰基哌啶-2-羧酸,得到1-异丁酰基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)哌啶-2-甲酰胺(70mg,18%收率),其为分离为游离碱的白色固体:¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.21(s,1H),7.73(d,J=8.8Hz,1H),7.60(d,J=1.6Hz,1H),7.48(s,1H),7.19(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),5.23-5.25(s,1H),4.05-4.1(m,1H),4.0(s,3H),3.56-3.70(m,1H),3.0-3.14(m,1H),2.2-2.30(m,1H),1.73-1.94(m,3H),1.52-1.7(m,2H),1.05-1.2(m,6H);LCMS(ESI)m/e 370.2[(M)⁻,C₂₀H₂₄N₃O₄的计算值为370.2];LC/MS保留时间(方法H):t_R=1.79min;HPLC保留时间(方法L):t_R=9.36min;HPLC保留时间(方法M):t_R=8.61min;

[0864] 实施例81

[0865] (S)-1-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺

[0866]

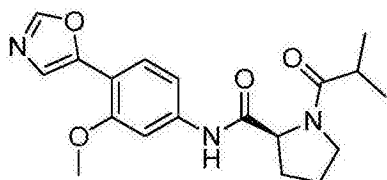


[0867] 以与在实施例1中所述相似的方式制备,在部分C中使用(R)-1-异丙基吡咯烷-2-羧酸(由L-脯氨酸如Traverse, J.F.等人Org.Lett.2005,7,3151所述制备),得到(S)-1-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺(34.6mg,10%收率),其为灰白色固体,其分离为游离碱: ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.75 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.24 (dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.20-3.29 (m, 1H), 2.88-3.02 (m, 1H), 2.66-2.78 (m, 1H), 2.19-2.31 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 2H), 1.14-1.21 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 330.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ 的计算值为330.2]; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=1.76\text{min}$; HPLC保留时间(方法J): $t_R=10.01\text{min}$; HPLC保留时间(方法K): $t_R=11.09\text{min}$; 手性HPLC保留时间(方法E3): $t_R=14.04\text{min}$ 。

[0868] 实施例82

[0869] (S)-1-异丁酰基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺

[0870]



[0871] 部分A. (S)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺

[0872] 以与在实施例1中所述相似的方式制备,在部分C中使用(S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-羧酸,得到(S)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺(0.12g,定量),其为棕色油状物。

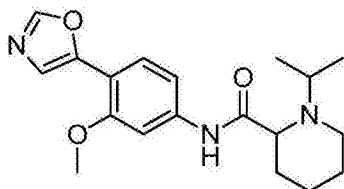
[0873] 部分B. (S)-1-异丁酰基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺

[0874] 在 0°C 向(S)-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺(0.12g, 0.3mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中加入二异丙基乙基胺(0.2mL, 1.55mmol)并将混合物搅拌15min。向该混合物中逐滴加入异丁酰氯(36mg, 0.34mmol)并继续在室温搅拌12h。完成后,将反应混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭并用乙酸乙酯(2x 5mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥且减压浓缩得到(S)-1-异丁酰基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺(39mg, 41%收率),其为分离为游离碱的白色固体: ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.71 (d, $J=8.53\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=1.51\text{Hz}$, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.19 (dd, $J=8.41, 1.88\text{Hz}$, 1H), 4.52-4.56 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.71-3.79 (m, 2H), 2.83-2.90 (m, 1H), 2.05-2.32 (m, 4H), 1.13-1.18 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 358.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$ 的计算值为358.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.62\text{min}$; HPLC保留时间(方法L): $t_R=7.90\text{min}$; HPLC保留时间(方法M): $t_R=7.34\text{min}$; 手性HPLC保留时间(方法H1): $t_R=11.11\text{min}$ 。

[0875] 实施例83

[0876] 1-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)哌啶-2-甲酰胺

[0877]



[0878] 部分A.N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)哌啶-2-甲酰胺

[0879] 以与在实施例1中所述相似的方式制备,在部分C中使用1-异丙基哌啶-2-羧酸,得到N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)哌啶-2-甲酰胺(80mg,24%收率,历经2步),其为白色固体。

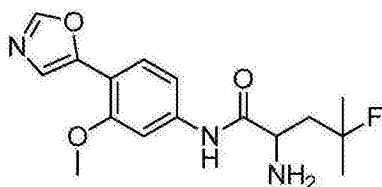
[0880] 部分B.1-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)哌啶-2-甲酰胺

[0881] 向N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)哌啶-2-甲酰胺(50mg,0.17mmol)在二氯乙烷(5mL)中的搅拌溶液中加入三乙胺(167mg,1.66mmol),随后加入2-碘丙烷(84mg,0.49mmol)并将所得的混合物在室温搅拌过夜。反应完成后,将易挥发的有机物减压除去并将残留物在水(4mL)和乙酸乙酯(5mL)之间分配。分离有机层并用盐水(3mL)洗涤,用硫酸钠干燥且减压浓缩得到粗物质,将其经制备性HPLC纯化得到1-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)哌啶-2-甲酰胺(30mg,53%收率),其为白色固体,其分离为游离碱:¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.21(s,1H),7.74(d,J=8.4Hz,1H),7.65(d,J=2.0Hz,1H),7.49(s,1H),7.24(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),4.01(s,3H),3.40-3.47(m,1H),3.39-3.46(m,1H),2.46-2.55(m,1H),1.94-2.05(m,2H),1.77-1.89(m,2H),1.64-1.74(m,1H),1.30-1.51(m,2H),1.25(d,J=6.78Hz,3H),1.11(d,J=6.53Hz,3H);LCMS(ESI)m/e 344.2[(M+H)⁺],C₁₉H₂₆N₃O₃的计算值为344.2;LC/MS保留时间(方法A):t_R=1.48min;HPLC保留时间(方法L):t_R=5.05min;HPLC保留时间(方法M):t_R=5.77min。

[0882] 实施例84

[0883] 2-氨基-4-氟-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0884]

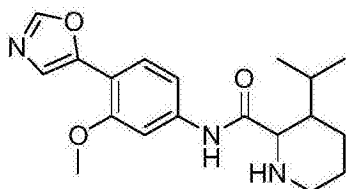


[0885] 以与在实施例1中所述相似的方式制备,在部分C中使用2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-氟-4-甲基戊酸(如Easton,C.J.等人Synlett,2007,1083所述制备),得到2-氨基-4-氟-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(40mg,63%收率),其为白色固体,其分离为HCl盐:¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.30-8.40(m,1H),7.78(d,J=8.4Hz,1H),7.63(s,1H),7.54(d,J=2.4Hz,1H),7.29(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),4.27-4.34(m,1H),4.01(s,3H),2.29-2.39(m,2H),1.49-1.63(m,6H);LCMS(ESI)m/e 322.2[(M+H)⁺],C₁₆H₂₁FN₃O₃的计算值为322.2;LC/MS保留时间(方法A):t_R=1.37min;HPLC保留时间(方法J):t_R=9.44min;HPLC保留时间(方法K):t_R=9.99min。

[0886] 实施例85

[0887] 3-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)哌啶-2-甲酰胺

[0888]

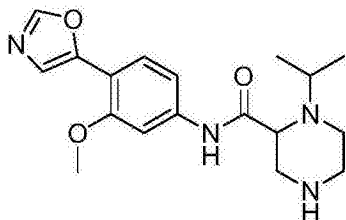


[0889] 以与在实施例1中所述相似的方式制备,在部分C中使用1-(叔丁氧基羰基)-3-异丙基吡啶-2-羧酸(如Subramanyam,C.等人Tet.Lett.1996,37,459所述制备),得到3-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡啶-2-甲酰胺(28mg,52%收率),其为灰白色固体,其分离为HCl盐:¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ10.43-10.48(m,1H),8.47(br.s.,1H),7.79(d,J=8.53Hz,1H),7.62(s,2H),7.25-7.34(m,1H),4.16-4.20(m,1H),4.01(s,3H),3.57-3.67(m,1H),3.13-3.23(m,1H),2.2-2.1(m,1H),2.04-2.19(m,2H),1.88-1.98(m,2H),0.98-1.04(m,6H);LCMS(ESI)m/e 344.2[(M+H)⁺,C₁₉H₂₆N₃O₃的计算值为344.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.63min;HPLC保留时间(方法L):t_R=5.91min;HPLC保留时间(方法M):t_R=6.50min。

[0890] 实施例86

[0891] 1-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)哌嗪-2-甲酰胺

[0892]

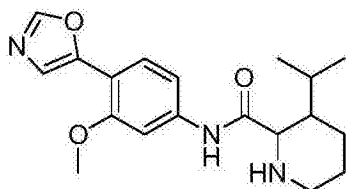


[0893] 以与在实施例1中所述相似的方式制备,在部分C中使用4-(叔丁氧基羰基)-1-异丙基哌嗪-2-羧酸,得到1-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)哌嗪-2-甲酰胺(66mg,92%收率),其为黄色固体,其分离为HCl盐:¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.88-9.01(m,1H),7.84(d,J=8.4Hz,2H),7.69(s,1H),7.45(d,J=8.0Hz,1H),5.00(d,J=10.2Hz,1H),4.10-4.18(m,1H),4.04(s,3H),3.83-3.97(m,3H),3.58-3.75(m,3H),1.45-1.55(m,6H);LCMS(ESI)m/e 345.2[(M+H)⁺,C₁₈H₂₅N₄O₃的计算值为345.2];LC/MS保留时间(方法A):t_R=1.19min;HPLC保留时间(方法P):t_R=6.14min;HPLC保留时间(方法M):t_R=5.16min。

[0894] 实施例87

[0895] 3-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡啶-2-甲酰胺

[0896]



[0897] 非对映异构体-1

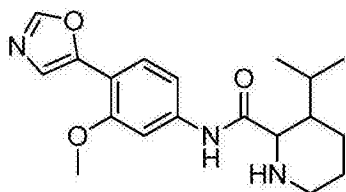
[0898] 以与在实施例1中所述相似的方式制备,在部分C中使用1-(叔丁氧基羰基)-3-异丙基吡啶-2-羧酸,得到3-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡啶-2-甲酰胺(14mg,4%收率),其为白色固体,其分离为TFA盐:¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.23(s,1H),7.78(d,J=8.4Hz,1H),7.59(d,J=2.0Hz,1H),7.51(s,1H),7.26(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),4.13

(d, J=4.27Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.59-3.66 (m, 1H), 3.13-3.21 (m, 1H), 2.12-2.20 (m, 1H), 2.03-2.09 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.02 (dd, J=9.6, 6.4Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 344.2 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₆N₃O₃ 的计算值为344.2]; LC/MS保留时间(方法H): t_R=1.61min; HPLC保留时间(方法J): t_R=5.97min; HPLC保留时间(方法M): t_R=6.54min; 手性HPLC保留时间(方法B3): t_R=7.14min。

[0899] 实施例88

[0900] (2R, 3R) -3-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基) 苯基) 哌啶-2-甲酰胺

[0901]



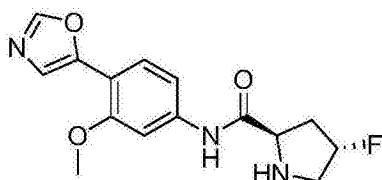
[0902] 非对映异构体-2

[0903] 以与在实施例1中所述相似的方式制备, 在部分C中使用1-(叔丁氧基羰基)-3-异丙基哌啶-2-羧酸, 得到(2R, 3R) -3-异丙基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基) 苯基) 哌啶-2-甲酰胺(13mg, 4%收率), 其为白色固体, 其分离为TFA盐: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.59 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.26 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 4.14 (d, J=4.02Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.60-3.66 (m, 1H), 3.14-3.21 (m, 1H), 2.11-2.18 (m, 1H), 2.02-2.08 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 2H), 1.72-1.83 (m, 2H), 1.02 (dd, J=10.0, 6.4Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 344.2 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₆N₃O₃ 的计算值为344.2]; LC/MS保留时间(方法H): t_R=1.59min; HPLC保留时间(方法L): t_R=5.97min; HPLC保留时间(方法M): t_R=6.51min; 手性HPLC保留时间(方法B3): t_R=14.96min。

[0904] 实施例89

[0905] (2R, 4S) -4-氟-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基) 苯基) 吡咯烷-2-甲酰胺

[0906]

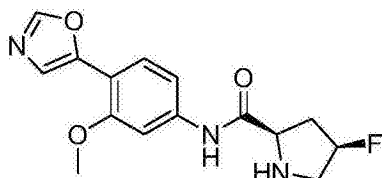


[0907] 以与在实施例1中所述相似的方式制备, 在部分C中使用(2R, 4S) -1-(叔丁氧基羰基)-4-氟吡咯烷-2-羧酸, 得到(2R, 4S) -4-氟-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基) 苯基) 吡咯烷-2-甲酰胺(15mg, 36%收率), 其为白色固体, 其分离为TFA盐: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.6 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.63-7.66 (m, 2H), 7.31 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 5.42-5.58 (m, 1H), 4.66-4.71 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.81-3.91 (m, 1H), 3.55-3.70 (m, 1H), 2.81-2.99 (m, 1H), 2.58-2.70 (m, 1H); LCMS (ESI) m/e 306.0 [(M+H)⁺, C₁₅H₁₇FN₃O₃ 的计算值为306.1]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.27min; HPLC保留时间(方法J): t_R=8.24min; HPLC保留时间(方法K): t_R=8.96min; 手性HPLC保留时间(方法A3): t_R=13.80min。

[0908] 实施例90

[0909] (2R, 4R) -4-氟-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基) 苯基) 吡咯烷-2-甲酰胺

[0910]

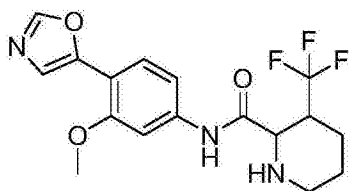


[0911] 以与在实施例1中所述相似的方式制备,在部分C中使用(2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-氟吡咯烷-2-羧酸,得到(2R,4R)-4-氟-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺(25mg,30%收率),其为白色固体,其分离为TFA盐:¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.6(s,1H),7.81(d,J=8.8Hz,1H),7.62-7.67(m,2H),7.31(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),5.42-5.58(m,1H),4.66-4.72(m,1H),4.03(s,3H),3.81-3.92(m,1H),3.55-3.70(m,1H),2.82-2.99(m,1H),2.58-2.70(m,1H);LCMS(ESI)m/e 306.0[(M+H)⁺,C₁₅H₁₇FN₃O₃的计算值为306.2];LC/MS保留时间(方法A):t_R=1.31min;HPLC保留时间(方法J):t_R=8.78min;HPLC保留时间(方法K):t_R=9.62min;手性HPLC保留时间(方法B1):t_R=12.63min。

[0912] 实施例91

[0913] N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-3-(三氟甲基)哌啶-2-甲酰胺

[0914]



[0915] 非对映异构体-1

[0916] 部分A.3-(三氟甲基)哌啶-2-羧酸

[0917] 向3-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸(0.5g,2.62mmol)在乙酸(4mL)中的搅拌溶液中加入二氧化铂(IV)(0.25g,1.101mmol)并将混合物在室温在氢气气氛(60psi)下搅拌14h。反应完成后,将反应混合物经硅藻土填料(**Celite**[®])滤过并将滤液减压浓缩得到3-(三氟甲基)哌啶-2-羧酸(500mg,97%收率)。LC/MS方法=柱:Zorbax AQ(4.6X 50) 3.5μm;流动相A:0.1%HCOOH/水;流动相B:ACN;流速:1.0ml/min。LCMS(ESI)m/e 198.2,[(M+H)⁺,C₇H₁₁F₃N₂O₂的计算值为198.1];LC/MS保留时间t_R=0.89min。

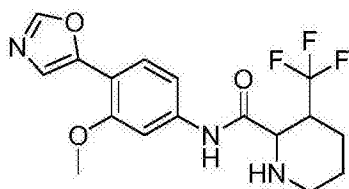
[0918] 部分B.N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-3-(三氟甲基)哌啶-2-甲酰胺

[0919] 以与在实施例1中所述相似的方式制备,在部分C中使用3-(三氟甲基)哌啶-2-羧酸,得到N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-3-(三氟甲基)哌啶-2-甲酰胺(8mg,6%收率),其为白色固体,其分离为HCl盐:¹H NMR(400MHz,CDC₃Cl₃) δ7.88(s,1H),7.70-7.72(m,2H),7.51(s,1H),6.98(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),4.00(s,3H),3.81-3.85(m,1H),3.18-3.29(m,1H),2.96-3.04(m,1H),2.64-2.72(m,1H),1.99-2.07(m,1H),1.70-1.83(m,2H),1.40-1.46(m,1H);LCMS(ESI)m/e 370.0[(M+H)⁺,C₁₇H₁₉F₃N₃O₃的计算值为370.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.52min;HPLC保留时间(方法L):t_R=5.38min;HPLC保留时间(方法M):t_R=6.04min;手性HPLC保留时间(方法G1):t_R=6.47min。

[0920] 实施例92

[0921] N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-3-(三氟甲基)哌啶-2-甲酰胺

[0922]



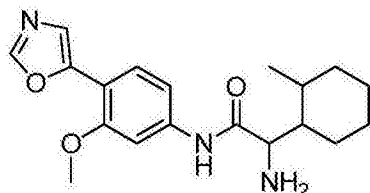
[0923] 非对映异构体2

[0924] 如在实施例91中所述制备,得到N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(8mg,6%收率),其为白色固体,其分离为HCl盐:¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.21(s,1H),7.73(d,J=8.4Hz,1H),7.6(d,J=2Hz,1H),7.48(s,1H),7.20(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),4.01(s,3H),3.82-3.84(m,1H),2.76-2.84(m,2H),2.29-2.39(m,1H),1.74-1.93(m,2H),1.54-1.64(m,2H);LCMS(ESI)m/e 370.0,[M+H]⁺,C₁₈H₁₉F₃N₂O₃的计算值为370.35;LC/MS保留时间(方法A):t_R=1.54min;HPLC保留时间(方法L):t_R=4.89min;HPLC保留时间(方法M):t_R=5.67min;手性HPLC保留时间(方法G1):t_R=9.44min。

[0925] 实施例93

[0926] 2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-2-(2-甲基环己基)乙酰胺

[0927]



[0928] 部分A.2-乙酰氨基-2-(2-甲基环己基)乙酸

[0929] 向2-乙酰氨基-2-(邻甲苯基)乙酸(80mg,0.386mmol)在2-丙醇(10mL)中的搅拌溶液中加入10%铈/炭(20mg,0.386mmol)并在60℃将混合物氢化(80psi)14h。反应完成后,将混合物冷却至室温并经硅藻土填料(Celite®)滤过。将滤液减压浓缩得到2-乙酰氨基-2-(2-甲基环己基)乙酸(60mg,73%收率):LCMS(ESI)m/e 214[M+H]⁺,C₁₁H₂₀NO₃的计算值为214.1;LC/MS保留时间(方法C):t_R=1.41min

[0930] 部分B.2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2-甲基环己基)乙酸

[0931] 向2-氨基-2-(2-甲基环己基)乙酸(60mg,0.350mmol)在二噁烷(2mL)和水(2mL)中的搅拌溶液中加入NaHCO₃(149mg,1.402mmol),随后加入Boc₂O(0.163mL,0.701mmol)。将反应混合物在室温搅拌14h。反应完成后,将挥发物减压除去并将残留物用饱和枸橼酸水溶液酸化为pH=4并用乙酸乙酯(2x 20mL)萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥且减压浓缩得到2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2-甲基环己基)乙酸(60mg,0.221mmol,63%收率),其为无色油状物。LCMS(ESI)m/e 270.2[M]⁻,C₁₄H₂₄NO₄的计算值为270.2;LC/MS保留时间(方法C):t_R=1.76min

[0932] 部分C.2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-2-(2-甲基环己基)乙酰胺

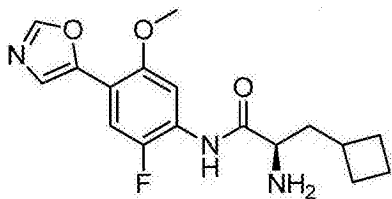
[0933] 以与在实施例1中所述相似的方式制备,在部分C中使用2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2-甲基环己基)乙酸,得到2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-2-(2-甲基环己基)乙酰胺(12mg,19%收率),其为灰白色固体,其分离为TFA盐:¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.21-8.25(m,1H),7.75-7.80(m,1H),7.64-7.67(m,1H),7.49-7.53(m,1H),7.24-7.32(m,1H),4.01(s,3H),3.65-3.78(m,1H),1.73-2.20(m,4H),1.24-1.68(m,6H),1.05-1.16(m,

3H); LCMS (ESI) m/e 344.2 [$(M+H)^+$, $C_{19}H_{26}N_3O_3$ 的计算值为344.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R = 1.58, 1.73min (非对映异构体混合物); HPLC保留时间(方法L): t_R = 5.73, 5.80min (非对映异构体混合物); HPLC保留时间(方法M): t_R = 6.75min (未拆分的非对映异构体)。

[0934] 实施例94

[0935] 2-氨基-3-环丁基-N-(2-氟-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)丙酰胺

[0936]



[0937] 部分A.1-溴-5-氟-2-甲氧基-4-硝基苯

[0938] 向2-溴-4-氟-5-硝基苯酚(2.0g, 8.4mmol)和碳酸钾(3.51g, 25.4mmol)在丙酮(20mL)中的溶液中加入甲基碘(1.79g, 12.6mmol)并将反应混合物回流加热4h。反应完成后,将混合物减压浓缩并将反应混合物用水和乙酸乙酯稀释。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥且减压浓缩得到1-溴-5-氟-2-甲氧基-4-硝基苯(1.90g, 90%收率),其为棕色固体。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.56-7.54 (m, 2H), 3.97 (s, 3H)。

[0939] 部分B.1-氟-4-甲氧基-2-硝基-5-乙烯基苯

[0940] 向溴-5-氟-2-甲氧基-4-硝基苯(0.50g, 2mmol)在甲苯(15mL)和乙醇(5mL)中的溶液中加入乙烯基硼酸酐(0.96g, 4mmol)、碳酸钠(0.25g, 2.4mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.1g, 0.09mmol)并将反应混合物用氮气脱气5min。将混合物在95℃在压力管中加热12h。将反应混合物冷却并用水(5mL)淬灭并将混合物用乙酸乙酯(2x 8mL)萃取。将合并的有机萃取物用硫酸钠干燥且减压浓缩得到1-氟-4-甲氧基-2-硝基-5-乙烯基苯(0.33g, 83%收率),其为黄色固体。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.56-7.52 (m, 1H), 7.36-7.33 (d, J = 12Hz, 1H), 7.03-6.96 (dd, J = 10.4Hz, 1H), 5.91-5.86 (d, J = 20Hz, 1H), 5.54-5.52 (d, J = 11.2Hz, 1H)。

[0941] 部分C.5-氟-2-甲氧基-4-硝基苯甲醛

[0942] 在0℃向1-氟-4-甲氧基-2-硝基-5-乙烯基苯(0.030g, 1.5mmol)在1,4-二噁烷(10mL)和水(3mL)中的溶液中加入2,6-卢剔啶(0.35mL, 3mmol),随后加入四氧化锇(0.014mL, 0.45mmol)和高碘酸钠(1.3g, 6mmol)。加入试剂后,移去冷却浴并将反应物质在室温搅拌14h。反应完成后,将水(1mL)加入至反应混合物并将混合物用乙酸乙酯(2x 4mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤且减压浓缩得到粗产物,将其经快速色谱法纯化得到5-氟-2-甲氧基-4-硝基苯甲醛(0.22g, 85%收率),其为黄色固体。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.45 (s, 1H), 7.74-7.71 (d, J = 10Hz, 1H), 7.64-7.63 (d, J = 5.6Hz, 1H), 4.02 (s, 3H)。

[0943] 部分D.5-(5-氟-2-甲氧基-4-硝基苯基)噁唑

[0944] 使用碳酸钾(13.6mg, 0.099mmol)在甲醇(10mL)中的溶液使5-氟-2-甲氧基-4-硝基苯甲醛(0.02g, 0.099mmol)与TosMIC(19.4mg, 0.099mmol)反应得到5-(5-氟-2-甲氧基-4-硝基苯基)噁唑(20mg, 85%收率),其为黄色固体,如在实施例1部分A中所述。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.65 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85-7.83 (m, 2H), 4.07 (s, 3H)。

[0945] 部分E.2-氨基-3-环丁基-N-(2-氟-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)丙酰胺

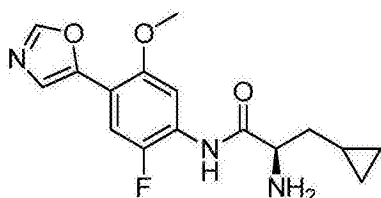
[0946] 以与在实施例1部分B-D中所述相似的方式制备,在部分C中使用2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-环丁基丙酸,得到2-氨基-3-环丁基-N-(2-氟-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)丙

酰胺 (50mg, 36% 收率), 其为淡黄色固体, 其分离为游离碱: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 8.06 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.51-3.57 (m, 1H), 2.49-2.60 (m, 1H), 2.08-2.19 (m, 2H), 1.73-1.98 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 334.2, $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_3$ 的计算值为 334.2; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=1.58\text{min}$; HPLC 保留时间 (方法L): $t_R=5.58\text{min}$; HPLC 保留时间 (方法M): $t_R=6.37\text{min}$; 手性 HPLC 保留时间 (方法A2): $t_R=9.07\text{min}$ (HPLC 主要对映异构体) - (使用商购得到的氨基酸形成的少量其他对映异构体)。

[0947] 实施例95

[0948] 2-氨基-3-环丙基-N-(2-氟-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)丙酰胺

[0949]

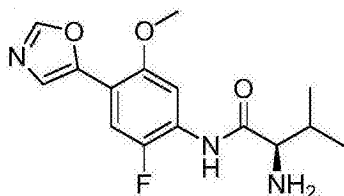


[0950] 以与在实施例94中所述相似的方式制备, 使用2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-环丙基丙酸, 得到2-氨基-3-环丙基-N-(2-氟-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)丙酰胺 (6.6mg, 8% 收率), 其为灰白色固体, 其分离为游离碱: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 8.08 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.56 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.65-3.69 (m, 1H), 1.64-1.70 (m, 2H), 0.82-0.92 (m, 1H), 0.46-0.57 (m, 2H), 0.12-0.20 (m, 2H); LCMS (ESI) m/e 320.2 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{O}_3$ 的计算值为 320.1; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=1.45\text{min}$; HPLC 保留时间 (方法L): $t_R=5.06\text{min}$; HPLC 保留时间 (方法M): $t_R=5.77\text{min}$; 手性 HPLC 保留时间 (方法A3): $t_R=10.67\text{min}$ (HPLC 主要对映异构体)。(使用商购得到的氨基酸形成少量的其他对映异构体)。

[0951] 实施例96

[0952] (R)-2-氨基-N-(2-氟-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-3-甲基丁酰胺

[0953]

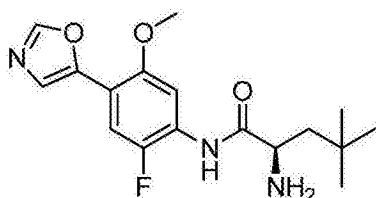


[0954] 以与在实施例94中所述相似的方式制备, 使用(R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸, 得到(R)-2-氨基-N-(2-氟-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-3-甲基丁酰胺 (5.4mg, 13% 收率), 其为白色固体, 其分离为游离碱: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 8.08 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.56 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.40-3.44 (m, 1H), 2.15-2.24 (m, 1H), 1.08 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.98 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 308.2, $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{O}_3$ 的计算值为 308.1; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=1.39\text{min}$; HPLC 保留时间 (方法J): $t_R=9.52\text{min}$; HPLC 保留时间 (方法K): $t_R=10.23\text{min}$; 手性 HPLC 保留时间 (方法A4): $t_R=9.89\text{min}$ 。

[0955] 实施例97

[0956] 2-氨基-N-(2-氟-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4,4-二甲基戊酰胺

[0957]

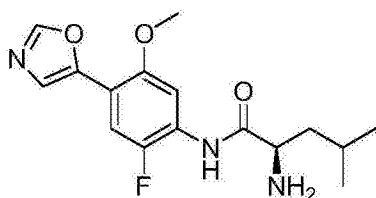


[0958] 以与在实施例94中所述相似的方式制备,使用2-(叔丁氧基羰基氨基)-4,4-二甲基戊酸,得到2-氨基-N-(2-氟-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4,4-二甲基戊酰胺(50mg, 43%收率),其为白色固体,其分离为游离碱: ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.25(s, 1H), 8.09(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.61(m, 2H), 4.00(s, 3H), 3.60-3.64(m, 1H), 1.97-2.03(m, 1H), 1.41-1.47(m, 1H), 1.04(s, 9H); LCMS(ESI) m/e 336.2, $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_3$ 的计算值为336.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.60\text{min}$; HPLC保留时间(方法L): $t_R=5.65\text{min}$; HPLC保留时间(方法M): $t_R=6.53\text{min}$; 手性HPLC保留时间(方法F1): $t_R=14.87\text{min}$ 。

[0959] 实施例98

[0960] (R)-2-氨基-N-(2-氟-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0961]

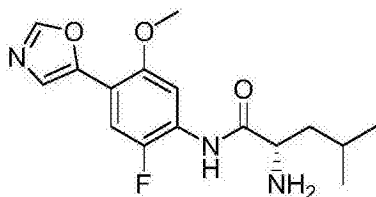


[0962] 以与在实施例94中所述相似的方式制备,使用(R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基戊酸,得到(R)-2-氨基-N-(2-氟-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(30mg, 49%收率),其为灰白色固体,其分离为游离碱: ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.25(s, 1H), 8.07(d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.61(m, 2H), 4.00(s, 3H), 3.63-3.68(m, 1H), 1.79-1.88(m, 1H), 1.68-1.76(m, 1H), 1.50-1.58(m, 1H), 1.00-1.04(m, 6H); LCMS(ESI) m/e 322.2 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_3$ 的计算值为322.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.53\text{min}$; HPLC保留时间(方法J): $t_R=10.57\text{min}$; HPLC保留时间(方法K): $t_R=11.29\text{min}$; 手性HPLC保留时间(方法A3): $t_R=7.41\text{min}$ 。

[0963] 实施例99

[0964] (S)-2-氨基-N-(2-氟-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0965]



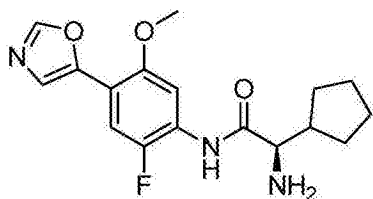
[0966] 以与在实施例94中所述相似的方式制备,使用(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基戊酸,得到(S)-2-氨基-N-(2-氟-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(11mg, 9%收率),其为白色固体,其分离为游离碱: ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.25(s, 1H), 8.08(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.61(m, 2H), 4.00(s, 3H), 3.57-3.62(m, 1H), 1.79-1.89(m, 1H), 1.66-1.75(m, 1H), 1.46-1.55(m, 1H), 1.01(dd, $J=7.65, 6.65\text{Hz}$, 6H); LCMS(ESI) m/e 322.2 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_3$ 的计算值为322.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.53\text{min}$; HPLC保留时间(方法L): $t_R=5.37\text{min}$; HPLC保留时间(方法M): $t_R=6.06\text{min}$; 手性HPLC保留时间(方法A3): $t_R=$

8.44min。

[0967] 实施例100

[0968] (R)-2-氨基-2-环戊基-N-(2-氟-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)乙酰胺

[0969]

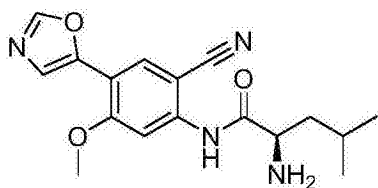


[0970] 以与在实施例94中所述相似的方式制备,使用(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-环戊基乙酸,得到(R)-2-氨基-2-环戊基-N-(2-氟-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)乙酰胺(8mg,10%收率),其为白色固体,其分离为游离碱:¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.23-8.25(m,1H),8.03(d,J=6.4Hz,1H),7.54-7.62(m,2H),4.00(s,3H),3.45-3.49(m,1H),2.20-2.29(m,1H),1.58-1.89(m,6H),1.39-1.55(m,2H);LCMS(ESI)m/e 334.2[(M+H)⁺,C₁₇H₂₁FN₃O₃的计算值为334.2];LC/MS保留时间(方法C):t_R=1.69min;HPLC保留时间(方法L):t_R=5.44min;HPLC保留时间(方法M):t_R=6.46min。

[0971] 实施例101

[0972] (R)-2-氨基-N-(2-氰基-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0973]



[0974] 部分A.(R)-(1-((2-溴-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0975] 在-10℃向2-溴-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯胺(2.0g,7.4mmol)(如Dyke,H.J.等人,PCT Int.Appl.(2003),W02003053958A1所述制备)和(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲基戊酸(2.06g,8.92mmol)在吡啶(20mL)中的搅拌溶液中逐滴加入POCl₃(0.85mL,8.8mmol),并将反应混合物在该温度搅拌30min。然后将反应混合物在室温搅拌1hr。反应完成后,蒸发溶剂并将残留物在1.0N HCl水溶液和乙酸乙酯之间分配。将有机层用水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并经硅胶柱色谱法纯化得到(R)-(1-((2-溴-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2g,47%收率):LCMS(ESI)m/e 482.8[(M+H)⁺,C₂₁H₂₉BrN₃O₅的计算值为482.1];LC/MS保留时间(方法C):t_R=1.09min。

[0976] 部分B.(R)-(1-((2-氰基-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0977] 向(R)-(1-((2-溴-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.41mmol)在NMP(6mL)中的溶液中加入CuCN(74mg,0.82mmol)和碘化钾(6mg,0.04mmol)。将所得的混合物在160℃加热5h。将反应混合物冷却至室温并在水和乙酸乙酯之间分配。将有机层分离,干燥(Na₂SO₄)且减压浓缩得到(R)-(1-((2-氰基-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(82mg,47%收率):LCMS(ESI)m/e 429.9[(M+H)⁺,C₂₂H₂₉N₄O₅的计算值为429.2];LC/MS保留时间(方法

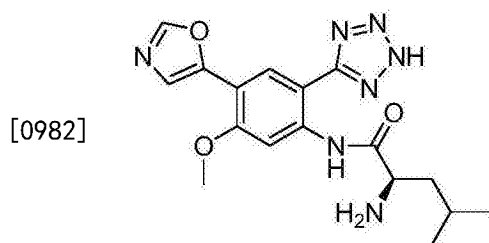
D): $t_R = 0.98 \text{ min}$ 。

[0978] 部分C. (R)-2-氨基-N-(2-氰基-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0979] 以与在实施例1部分D中所述相似的方式制备,得到(R)-2-氨基-N-(2-氰基-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(49.7mg,81%收率),其为白色固体,其分离为游离碱: ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.28(s,1H), 8.13(s,1H), 8.08(s,1H), 7.59(s,1H), 4.10(s,3H), 3.56-3.61(m,1H), 1.85-1.94(m,1H), 1.71-1.79(m,1H), 1.49-1.57(m,1H), 1.03(dd, $J = 7.40, 6.65 \text{ Hz}$, 6H); LCMS(ESI) m/e 329.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$ 的计算值为329.2]; LC/MS保留时间(方法A): $t_R = 1.67 \text{ min}$; HPLC保留时间(方法L): $t_R = 5.25 \text{ min}$; HPLC保留时间(方法M): $t_R = 5.76 \text{ min}$; 手性HPLC保留时间(方法A2): $t_R = 13.61 \text{ min}$ 。

[0980] 实施例102

[0981] (R)-2-氨基-N-(5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)-2-(2H-四唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺



[0983] 部分A. (R)-(1-((4-溴-2-氰基-5-甲氧基苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0984] 在 -10°C 向2-氨基-5-溴-4-甲氧基苄腈(0.5g, 2.202mmol)(如Buchmann, Bernd等人, PCT Int. Appl., 2010009845, 2010所述制备)和(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲基戊酸(0.611g, 2.64mmol)在吡啶(20mL)中的搅拌溶液中逐滴加入 POCl_3 (0.267mL, 2.86mmol)并将反应混合物在该温度搅拌30min。然后将反应混合物在室温搅拌1h。然后加入额外的 POCl_3 (3mL)并将反应混合物在室温搅拌额外的2h。反应完成后,蒸发溶剂并将残留物在1.0N HCl水溶液和乙酸乙酯之间分配。将有机层用水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并经硅胶柱色谱法纯化得到(R)-(1-((4-溴-2-氰基-5-甲氧基苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(700mg, 67%收率): LCMS(ESI) m/e 440.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{BrN}_3\text{O}_4$ 的计算值为440.1]; LC/MS保留时间(方法A): $t_R = 2.13 \text{ min}$ 。

[0985] 部分B. (R)-(1-((4-溴-5-甲氧基-2-(2H-四唑-5-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0986] 向(R)-(1-((4-溴-2-氰基-5-甲氧基苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.7g, 1.594mmol)和氯化铵(0.93g, 17.42mmol)在DMF(15mL)中的搅拌溶液中加入叠氮化钠(1.13g, 17.42mmol)并将反应混合物在 100°C 搅拌2h。起始物质消失后,加入水并将混合物用二氯甲烷(2x)萃取。将有机层用水洗涤,干燥(硫酸钠)且减压浓缩得到(R)-(1-((4-溴-5-甲氧基-2-(2H-四唑-5-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.64g, 70%收率),其为灰白色固体: LCMS(ESI) m/e 483.2, [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{BrN}_6\text{O}_4$ 的计算值为483.13]; LC/MS保留时间(方法A): $t_R = 1.55 \text{ min}$ 。

[0987] 部分C. (R)-(1-((5-甲氧基-2-(2H-四唑-5-基)-4-乙烯基苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0988] 向(R)-(1-((4-溴-5-甲氧基-2-(2H-四唑-5-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.6g, 1.241mmol)、乙烯基硼酸酐-吡啶复合物(0.597g, 2.483mmol)和碳酸铯(1.213g, 3.72mmol)在二噁烷(20mL)和水(5mL)中的搅拌溶液中加入四(三苯基磷)钯(0)(0.143g, 0.124mmol)并将反应混合物在95℃搅拌14h。反应完成后,加入乙酸乙酯并分离有机层并用水洗涤,干燥,且无需进一步纯化即可进行下一步。LCMS (ESI) m/e 431.5 [(M+H)⁺, C₂₁H₃₁N₆O₄的计算值为431.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.56min。

[0989] 部分D. (R)-(1-((4-甲酰基-5-甲氧基-2-(2H-四唑-5-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0990] 在0℃向(R)-(1-((5-甲氧基-2-(2H-四唑-5-基)-4-乙烯基苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.85g, 1.974mmol)和2,6-卢剔啶(0.460mL, 3.95mmol)在二噁烷(25mL)和水(5mL)中的搅拌溶液中加入四氧化锇(0.744mL, 2.369mmol),随后加入高碘酸钠(1.267g, 5.92mmol)并将反应混合物在室温搅拌10h。起始物质消失后,加入水并将混合物用EtOAc萃取。将有机层用水、随后盐水溶液洗涤,干燥(Na₂SO₄),浓缩,且无需纯化即可进行下一步。LCMS (ESI) m/e 433.2 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₉N₆O₅的计算值为433.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.49min。

[0991] 部分E. (R)-(1-((5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)-2-(2H-四唑-5-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0992] 如在实施例1部分A中所述,使用碳酸钾(38mg, 0.277mmol)在甲醇(20mL)中的溶液使(R)-(1-((4-甲酰基-5-甲氧基-2-(2H-四唑-5-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯与TosMIC(54mg, 0.277mmol)反应得到(R)-(1-((5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)-2-(2H-四唑-5-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg, 55%收率): LCMS (ESI) m/e 470.5 [(M)⁻, C₂₂H₂₈N₇O₅的计算值为470.2]; LC/MS保留时间(方法C): t_R=1.64min。

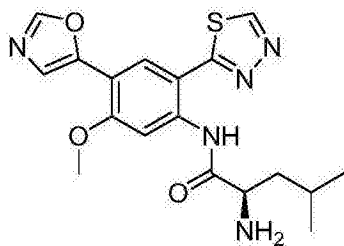
[0993] 部分F. (R)-2-氨基-N-(5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)-2-(2H-四唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[0994] 如在实施例1部分D中所述使(R)-(1-((5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)-2-(2H-四唑-5-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯进行Boc脱保护,得到(R)-2-氨基-N-(5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)-2-(2H-四唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(15mg, 27%收率),其为分离为TFA盐的白色固体:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.80 (br. s., 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.21-8.36 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 4.14-4.20 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.72-1.85 (m, 3H), 0.96-1.01 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 372.2 [(M+H)⁺, C₁₇H₂₂N₇O₃的计算值为372.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.11min; HPLC保留时间(方法J): t_R=10.45min; HPLC保留时间(方法K): t_R=10.78min。

[0995] 实施例103

[0996] (R)-2-氨基-N-(5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)-2-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)-4-乙基戊酰胺

[0997]



[0998] 部分A. (R)-1-((2-溴-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0999] 在-10℃向2-溴-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯胺(2g,7.4mmol)(如Dyke,H.J.等人,PCT Int.Appl.(2003),W02003053958A1所述制备)和(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲基戊酸(2.06g,8.92mmol)在吡啶(20mL)中的搅拌溶液中逐滴加入POCl₃(0.85mL,8.8mmol)并将反应混合物在该温度搅拌30min。然后将反应混合物在室温搅拌1h。反应完成后,蒸发溶剂并将残留物在1.0N HCl水溶液和乙酸乙酯之间分配。将有机层用水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并经硅胶柱色谱法纯化得到(R)-1-((2-溴-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2g,47%收率)。LCMS(ESI)m/e 482.8[(M+H)⁺,C₂₁H₂₉BrN₃O₅的计算值为482.1];LC/MS保留时间(方法C):t_R=1.09min。

[1000] 部分B. (R)-1-((5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1001] 将(R)-1-((2-溴-5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(430mg,0.891mmol)吸收于1,4-二噁烷(10mL)并用二(频哪醇合)二硼(679mg,2.67mmol)和三乙胺(0.373mL,2.67mmol)处理。将所得的混合物脱气10min并用PdCl₂(dppf)(52.2mg,0.071mmol)处理。将所得的混合物再次脱气10min,然后加热至100℃且保持12h。将反应混合物冷却至室温并在水和乙酸乙酯之间分配。分离有机层且浓缩得到粗产物(R)-1-((5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(680mg,定量收率)。粗产物无需进一步纯化即用于下一步。LCMS(ESI)m/e 528.2[(M)⁻,C₂₇H₃₉BN₃O₇的计算值为528.3];LC/MS保留时间(方法C):t_R=2.24min。

[1002] 部分C. (R)-1-((5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)-2-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1003] 将(R)-1-((5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,0.756mmol)吸收于1,4-二噁烷(8mL)和水(4mL)并用2-溴-1,3,4-噻二唑(150mg,0.907mmol)、Cs₂CO₃(738mg,2.267mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(873mg,0.756mmol)处理。将所得的混合物脱气5min并回流加热过夜。反应完成后,将混合物在水(10mL)和乙酸乙酯(3x 10mL)之间分配。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,干燥(硫酸钠),滤过并减压浓缩得到粗(R)-1-((5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)-2-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(230mg,62%收率):LCMS(ESI)m/e 486.4[(M)⁻,C₂₃H₂₈N₅O₅S的计算值为486.2];LC/MS保留时间(方法C):t_R=2.09min。

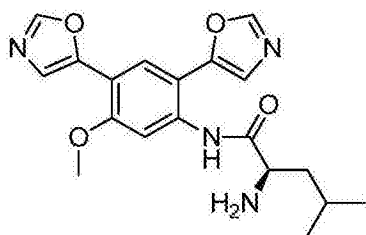
[1004] 部分D. (R)-2-氨基-N-(5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)-2-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)-4-乙基戊酰胺

[1005] 如在实施例1部分D中所述将(R)-(1-((5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)-2-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯进行Boc脱保护,得到(R)-2-氨基-N-(5-甲氧基-4-(噁唑-5-基)-2-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)-4-乙基戊酰胺(8mg, 4%收率),其为黄色固体,其分离为HCl盐:¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.52 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 1.96-2.05 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 2H), 1.08-1.14 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 386.2 [(M)⁻, C₁₈H₂₀N₅O₃S 的计算值为386.1]; LC/MS保留时间(方法H): t_R=1.69min; HPLC保留时间(方法L): t_R=5.72min; HPLC保留时间(方法M): t_R=6.25min; 手性HPLC保留时间(方法B1): t_R=14.59min。

[1006] 实施例104

[1007] (R)-2-氨基-N-(5-甲氧基-2,4-二(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[1008]



[1009] 部分A.2-溴-5-甲氧基-N,N-二(4-甲氧基苄基)-4-(噁唑-4-基)苯胺

[1010] 在0℃向2-溴-5-甲氧基-4-(噁唑-4-基)苯胺(2.0g, 7.43mmol)(如Dyke, H. J. 等人, PCT Int. Appl. (2003), W02003053958A1所述制备)在DMF(40mL)中的搅拌溶液中加入氢氧化钠(0.535g, 22.30mmol)。将反应混合物搅拌10min并逐滴加入1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(2.44g, 15.61mmol)并将反应混合物在室温搅拌12h。反应完成后,通过加入水将其淬灭并用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取。将合并的有机萃取物用水洗涤,经硫酸钠干燥,且减压浓缩得到2-溴-5-甲氧基-N,N-二(4-甲氧基苄基)-4-(噁唑-4-基)苯胺(1.7g, 45%收率): LCMS (ESI) m/e 509.2 [(M+H)⁺, C₂₆H₂₆BrN₂O₄ 的计算值为509.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=2.59min。

[1011] 部分B.5-甲氧基-N,N-二(4-甲氧基苄基)-4-(噁唑-4-基)-2-乙烯基苯胺

[1012] 向2-溴-5-甲氧基-N,N-二(4-甲氧基苄基)-4-(噁唑-4-基)苯胺(2g, 3.93mmol)、2,4,6-三乙烯基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷-吡啶复合物(1.889g, 7.85mmol)、碳酸铯(3.84g, 11.78mmol)在二噁烷(35mL)和水(7mL)中的搅拌溶液中加入四(三苯基膦)钯(0)(0.454g, 0.393mmol)并将反应混合物加热至95℃且保持10h。反应完成后,通过加入水将其淬灭并用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。将合并的有机萃取物用水洗涤,经硫酸钠干燥且减压浓缩得到5-甲氧基-N,N-二(4-甲氧基苄基)-4-(噁唑-4-基)-2-乙烯基苯胺,其无需进一步纯化即直接用于下一步: LCMS显示单-PMB断裂的物质。LCMS (ESI) m/e 337.2 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₁N₂O₃ 的计算值为337.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.08min。

[1013] 部分C.2-(二(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲氧基-5-(噁唑-4-基)苯甲醛

[1014] 在0℃向5-甲氧基-N,N-二(4-甲氧基苄基)-4-(噁唑-4-基)-2-乙烯基苯胺(3.0g, 6.57mmol)和2,6-卢剔啶(1.531mL, 13.14mmol)在二噁烷(30mL)和水(10mL)中的搅拌溶液中加入四氧化钨(3.09mL, 9.86mmol),随后加入高碘酸钠(4.22g, 19.71mmol)。将反应混合物在室温搅拌12h。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3x 25mL)萃取。将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,且减压浓缩得到2-(二(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲氧基

基-5-(噁唑-4-基)苯甲醛,其无需进一步纯化即直接用于下一步。

[1015] 部分D.5-甲氧基-2,4-二(噁唑-5-基)苯胺

[1016] 将2-(二(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲氧基-5-(噁唑-5-基)苯甲醛(0.6g, 1.309mmol)、碳酸钾(0.181g, 1.309mmol)和TosMIC(0.255g, 1.309mmol)在甲醇(20mL)中的搅拌溶液加热至60℃且保持2h。将反应混合物减压浓缩并在10%碳酸氢钠水溶液和DCM之间分配。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥且减压浓缩得到残留物,将其再溶于无水DCM。在0℃向其中加入TFA(3mL)并将混合物在室温搅拌12h。将反应混合物减压浓缩,并通过加入10%氢氧化钠水溶液将pH调节为8。将含水混合物用DCM萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥且减压浓缩得到5-甲氧基-2,4-二(噁唑-5-基)苯胺(0.4g, 18%收率):LCMS(ESI) m/e 258.2[(M+H)⁺, C₁₃H₁₂N₃O₃的计算值为258.1];LC/MS保留时间(方法A):t_R=1.31min。

[1017] 部分E.(R)-(1-((5-甲氧基-2,4-二(噁唑-5-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

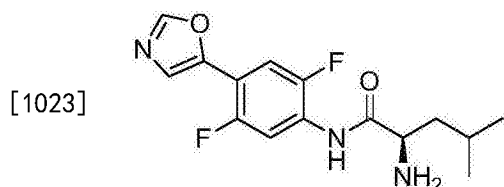
[1018] 向5-甲氧基-2,4-二(噁唑-5-基)苯胺(0.15g, 0.583mmol)和(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲基戊酸(0.202g, 0.875mmol)在吡啶(10mL)中的搅拌溶液中逐滴加入POCl₃(0.082mL, 0.875mmol)并将反应混合物在-10℃搅拌15分钟。将反应混合物加入至50mL 1.5N HCl溶液并用乙酸乙酯(2x 15mL)萃取。将有机层用水(25mL)和盐水(25mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥且减压浓缩得到(R)-(1-((5-甲氧基-2,4-二(噁唑-5-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg, 5%收率):LCMS(ESI) m/e 471[(M+H)⁺, C₂₄H₃₁N₄O₆的计算值为471.2];LC/MS保留时间(方法A):t_R=1.85min。

[1019] 部分F.2-氨基-N-(5-甲氧基-2,4-二(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[1020] 如在实施例1部分D中所述将(R)-(1-((5-甲氧基-2,4-二(噁唑-5-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯进行Boc脱保护,得到2-氨基-N-(5-甲氧基-2,4-二(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(6.5mg, 7%收率),其为白色固体,其分离为HCl盐:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.47-8.52(m, 2H), 8.18-8.28(m, 3H), 7.97(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.37(s, 1H), 4.04-4.11(m, 1H), 3.98(s, 3H), 1.69-1.79(m, 3H), 0.96-1.01(m, 6H);LCMS(ESI) m/e 371.0[(M+H)⁺, C₁₉H₂₃N₄O₄的计算值为371.2];LC/MS保留时间(方法A):t_R=1.54min;HPLC保留时间(方法L):t_R=5.15min;HPLC保留时间(方法M):t_R=5.83min。

[1021] 实施例105

[1022] (R)-2-氨基-N-(2,5-二氟-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺



[1024] 部分A.(2,5-二氟-4-硝基苯基)甲醇

[1025] 在-78℃向2,5-二氟-4-硝基苯甲酸甲酯(0.2g, 0.92mmol)在无水THF(10mL)中的溶液中加入25%DIBAL-H在甲苯中的溶液(2.09mL, 4mmol)并将反应混合物在1小时内温热至室温。然后将混合物用1.5N HCl(2mL)淬灭。将混合物用乙酸乙酯(2x 10mL)萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥且减压浓缩得到(2,5-二氟-4-硝基苯基)甲醇(15mg, 86%收率)。

率): (LCMS (ESI) m/e 188 [(M)⁻, C₇H₄F₂NO₃ 的计算值为 188.0]; LC/MS 保留时间 (方法 A): t_R = 1.35 min。

[1026] 部分 B. 2,5-二氟-4-硝基苯甲醛

[1027] 在 0℃ 向 (2,5-二氟-4-硝基苯基) 甲醇 (2.0 g, 10.5 mmol) 在无水的 DCM (20 mL) 中的溶液中逐滴加入 Des-Martin 高碘烷 (4.94 g, 11.6 mmol) 在 DCM (10 mL) 中的溶液。加入完成后, 将反应混合物在室温搅拌过夜。然后将反应混合物浓缩并在乙酸乙酯 (20 mL) 和水 (15 mL) 的混合物中重构。分离有机层并先后用硫代硫酸钠饱和溶液 (15 mL)、碳酸氢钠 (15 mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 且减压浓缩得到 2,5-二氟-4-硝基苯甲醛 (1.8 g, 91% 收率): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.18 (s, 1H), 8.37-8.33 (m, 1H), 8.03-7.98 (m, 1H)。

[1028] 部分 C. 5-(2,5-二氟-4-硝基苯基) 噁唑

[1029] 如在实施例 1 部分 A 中所述合成 5-(2,5-二氟-4-硝基苯基) 噁唑, 得到 2,5-二氟-4-(噁唑-5-基) 苯胺 (2 g, 92% 收率): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.37-8.33 (m, 1H), 8.04-8.0 (m, 1H), 7.91-7.90 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H)。

[1030] 部分 D. 2,5-二氟-4-(噁唑-5-基) 苯胺

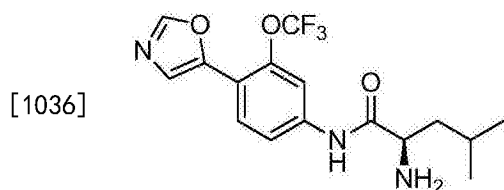
[1031] 向 5-(2,5-二氟-4-硝基苯基) 噁唑 (0.2 g, 0.88 mmol) 在甲醇 (30 mL) 中的溶液中加入 钯/炭 (10%) (60 mg) 并将混合物在氢气气氛下 (45 psi) 在室温搅拌 12 h。将反应混合物经硅藻土填料 (Celite®) 滤过并将挥发物减压除去得到 2,5-二氟-4-(噁唑-5-基) 苯胺 (0.15 g, 86% 收率): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (s, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.27-7.26 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.68-6.63 (m, 1H), 5.89 (s, 2H)。

[1032] 部分 E. (R)-2-氨基-N-(2,5-二氟-4-(噁唑-5-基) 苯基)-4-甲基戊酰胺

[1033] 以与在实施例 1 部分 C-D 中所述相似的方式制备, 在部分 C 中使用 (R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基戊酸和 2,5-二氟-4-(噁唑-5-基) 苯胺, 得到 (R)-2-氨基-N-(2,5-二氟-4-(噁唑-5-基) 苯基)-4-甲基戊酰胺, 其为淡黄色固体 (50 mg, 67% 收率), 其分离为游离碱: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.53 (s, 1H), 8.19-8.26 (m, 1H), 7.65-7.72 (m, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 4.99 (br. s, 3H), 3.39-3.43 (m, 1H), 1.73-1.82 (m, 1H), 1.48-1.57 (m, 1H), 1.30-1.39 (m, 1H), 0.86-0.91 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 310.2 [(M+H)⁺, C₁₅H₁₈F₂N₃O₂ 的计算值为 310.1]; LC/MS 保留时间 (方法 B): t_R = 1.51 min; HPLC 保留时间 (方法 L): t_R = 5.25 min; HPLC 保留时间 (方法 M): t_R = 5.88 min; 手性 HPLC 保留时间 (方法 C2): t_R = 10.33 min。

[1034] 实施例 106

[1035] (R)-2-氨基-4-甲基-N-(4-(噁唑-5-基)-3-(三氟甲氧基) 苯基) 戊酰胺



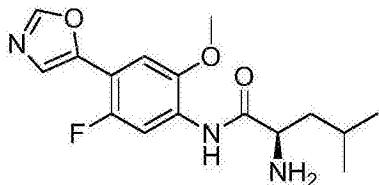
[1037] (R)-2-氨基-4-甲基-N-(4-(噁唑-5-基)-3-(三氟甲氧基) 苯基) 戊酰胺由 4-溴-3-(三氟甲氧基) 苯胺 (如 Cassayre 等人, PCT Int. Appl., 2011003684, 2011 所述制备) 合成, 其以 5 个步骤 (如在该专利的其他地方合成) 进行, 即酰胺形成 (实施例 102 部分 A)、乙烯基化 (实施例 102 部分 C)、氧化为相应的醛 (实施例 102 部分 D)、噁唑合成 (实施例 1 部分 A)、随后

Boc脱保护(实施例1部分D)。(R)-2-氨基-4-甲基-N-(4-(噁唑-5-基)-3-(三氟甲氧基)苯基)戊酰胺(95mg,81%收率),其为淡黄色固体,其分离为游离碱:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.54(s,1H),8.10(s,1H),7.81-7.86(m,1H),7.74(dd,J=8.8,1.6Hz,1H),7.44(s,1H),3.33-3.38(m,1H),1.73-1.82(m,1H),1.45-1.55(m,1H),1.31-1.40(m,1H),0.91(dd,J=9.41,6.65Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 356.0[(M)⁻,C₁₆H₁₇F₃N₃O₃的计算值为356.1];LC/MS保留时间(方法C):t_R=1.75min;HPLC保留时间(方法L):t_R=6.12min;HPLC保留时间(方法M):t_R=6.81min;手性HPLC保留时间(方法B3):t_R=5.57min。

[1038] 实施例107

[1039] (R)-2-氨基-N-(5-氟-2-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[1040]



[1041] 部分A.(2,5-二氟-4-硝基苯基)甲醇

[1042] 在-78℃向2,5-二氟-4-硝基苯甲酸甲酯(0.2g,0.92mmol)在无水THF(10mL)中的溶液中加入DIBAL-H(25%在甲苯中,2.09mL,3.6mmol)。将反应混合物在该温度搅拌45min。在室温将额外的DIBAL-H(2当量)加入至溶液并将混合物搅拌1h。将反应混合物冷却至0℃并用1.5N HCl淬灭。将混合物用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥且减压浓缩得到(2,5-二氟-4-硝基苯基)甲醇(0.15g,86%收率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.72(s,1H),8.13(d,J=10.4Hz,1H),7.81(d,J=3.6Hz,1H),7.61(d,J=5.6Hz,1H)。

[1043] 部分B.2,5-二氟-4-硝基苯甲醛

[1044] 在0℃向(2,5-二氟-4-硝基苯基)甲醇(2.0g,10.5mmol)在无水DCM(20mL)中的溶液中逐滴加入Des-Martin高碘烷(4.94g,11.6mmol)在DCM(10mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜且浓缩至几乎干燥。将粗物质在乙酸乙酯和水的混合物中重构。分离有机层并用饱和Na₂S₂O₃水溶液和碳酸氢钠溶液洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥且减压浓缩得到2,5-二氟-4-硝基苯甲醛(1.8g,91%收率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.18(s,1H),8.35(m,1H),8.00(m,1H)。

[1045] 部分C.5-(2,5-二氟-4-硝基苯基)噁唑

[1046] 如在实施例1部分A中所述合成5-(2,5-二氟-4-硝基苯基)噁唑,得到预期产物(2.0g,92%收率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.75(s,1H),8.34(m,1H),8.03(m,1H),7.90(s,1H)。

[1047] 部分D.5-(2-氟-5-甲氧基-4-硝基苯基)噁唑

[1048] 向5-(2,5-二氟-4-硝基苯基)噁唑(0.4g,1.8mmol)在无水甲醇(20mL)中的溶液中加入碳酸钾(0.74g,5.4mmol)。将混合物在80℃加热过夜。将反应混合物浓缩并用水(20mL)处理并用乙酸乙酯(2x15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,且减压浓缩得到粗产物,将其使用硅胶经柱色谱法纯化(20%乙酸乙酯/己烷)得到5-(2-氟-5-甲氧基-4-硝基苯基)噁唑(0.25g,60%收率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.72(s,1H),8.13(d,J=10.4Hz,1H),7.81(d,J=3.6Hz,1H),7.61(d,J=5.6Hz,1H)。

[1049] 部分E.5-氟-2-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯胺

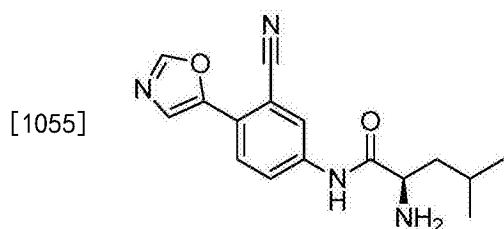
[1050] 向5-(2-氟-5-甲氧基-4-硝基苯基)噁唑(0.25g,1.05mmol)在甲醇(30mL)中的溶液中加入钨/炭(10%)(75mg)并将混合物在氢气气氛下(45psi)在室温搅拌过夜。将反应混合物经硅藻土填料(**Celite**[®])滤过并将挥发物减压除去得到5-氟-2-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯胺(0.14g,64%收率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.36(s,1H),7.21(d,J=3.2Hz,1H),7.02(d,J=6.8Hz,1H),6.53(d,J=12.8Hz,1H),5.48(s,2H),3.82(s,3H)。

[1051] 部分F.(R)-2-氨基-N-(5-氟-2-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[1052] 以与在实施例1部分C-D中所述相似的方式制备,在部分C中使用(R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基戊酸,得到(R)-2-氨基-N-(5-氟-2-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(25mg,40%收率),其为淡黄色固体,其分离为游离碱:¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.27-8.33(m,2H),7.45-7.48(m,1H),7.38-7.41(m,1H),4.01(s,3H),3.57-3.62(m,1H),1.79-1.89(m,1H),1.67-1.75(m,1H),1.45-1.54(m,1H),0.99-1.04(m,6H);LCMS(ESI)m/e 322.2[(M+H)⁺,C₁₆H₂₁FN₃O₃的计算值为322.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.56min;HPLC保留时间(方法L):t_R=5.44min;HPLC保留时间(方法K):t_R=6.20min;手性HPLC保留时间(方法C2):t_R=14.85min。

[1053] 实施例108

[1054] (R)-2-氨基-N-(3-氰基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺



[1056] 部分A.5-(2-溴-4-硝基苯基)噁唑

[1057] 5-(2-溴-4-硝基苯基)噁唑由2-溴-4-硝基苯甲醛(如Iwanowicz,Edwin J.等人Bioorg.Med.Chem.Lett.2003,13,2059所述以两步制备)如在实施例1部分A中所述合成,得到预期产物(1.35g,70%收率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.72(s,1H),8.58(s,1H),8.35(m,1H),8.15(s,1H),8.06(d,J=8.8Hz,1H)。

[1058] 部分B.5-硝基-2-(噁唑-5-基)苄腈

[1059] 向5-(2-溴-4-硝基苯基)噁唑(0.05g,0.19mmol)在乙腈(5mL)中的溶液中加入氰化钾(0.025g,0.38mmol)、三丁基氯化锡(0.062g,0.19mmol)和四(三苯基膦)钨(0)(0.004g,0.0038mmol)并将混合物在室温脱气10min,随后在50℃进一步脱气。然后将所得的混合物在95℃加热12h。然后将反应混合物冷却至室温并在水(5mL)和乙酸乙酯(5mL)之间分配。分离有机层并经硫酸钠干燥且减压浓缩得到粗产物,将其经制备性TLC纯化(40%乙酸乙酯/己烷)得到5-硝基-2-(噁唑-5-基)苄腈(0.02g,52%收率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.87(s,1H),8.81(s,1H),8.59(m,1H),8.21(d,J=8.8Hz,1H),8.16(s,1H)。

[1060] 部分C.5-氨基-2-(噁唑-5-基)苄腈

[1061] 向5-硝基-2-(噁唑-5-基)苄腈(0.05g,0.23mmol)在无水THF(3mL)中的溶液中加入钨乙酸酯(0.003g,0.012mmol)、KF水溶液(0.027g,0.5mL水)和PMHS(0.24mL)并将混合物在氢气气氛下在室温搅拌12h。将反应混合物用水(2mL)淬灭并用乙酸乙酯(5mL)萃取。将有机层分离,用硫酸钠干燥且减压浓缩得到粗产物,将其在中性氧化铝柱上纯化得到5-氨基-

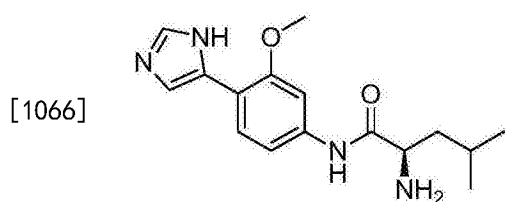
2-(噁唑-5-基)苄腈(0.1g,83%收率):LCMS(ESI) m/e 186, $[(M+H)^+]$, $C_{10}H_8N_3O$ 的计算值为186];LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.07\text{min}$ 。

[1062] 部分D. (R)-2-氨基-N-(3-氰基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[1063] 由5-氨基-2-(噁唑-5-基)苄腈以与如在实施例1部分C-D中所述相似的方式制备,在部分C中使用2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基戊酸,得到(R)-2-氨基-N-(3-氰基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(0.04g,50%收率),其为白色固体,其分离为TFA盐: ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.39(s,1H),8.28-8.30(m,1H),7.95-7.97(m,2H),7.86(s,1H),4.05-4.09(m,1H),1.76-1.88(m,3H),1.06-1.09(m,6H);LCMS(ESI) m/e 297.2 $[(M)^-]$, $C_{16}H_{17}N_4O_2$ 的计算值为297.1];LC/MS保留时间(方法A): $t_R=1.38\text{min}$;HPLC保留时间(方法J): $t_R=10.11\text{min}$;HPLC保留时间(方法K): $t_R=10.52\text{min}$ 。

[1064] 实施例109

[1065] (R)-N-(4-(1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基苯基)-2-氨基-4-甲基戊酰胺



[1067] 部分A. (2-甲氧基-4-硝基苯基)三甲基甲锡烷

[1068] 向1-溴-2-甲氧基-4-硝基苯(2.0g,8.6mmol)在二噁烷(40mL)中的溶液中加入六甲基二锡(4.23g,12.9mmol)。将反应混合物脱气5min。将所得的混合物用二(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.6g,0.86mmol)处理并再次脱气5min。然后将反应混合物在80℃加热过夜。然后将所得的混合物冷却至室温并在乙酸乙酯(25mL)和水(25mL)之间分配。分离有机层并用盐水(15mL)洗涤,用硫酸钠干燥,且减压浓缩得到粗产物,将其经中性氧化铝柱色谱法纯化(石油醚:乙酸乙酯作为洗脱剂)得到(2-甲氧基-4-硝基苯基)三甲基甲锡烷(1.9g,70%收率): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.81-7.79(m,1H),7.59(s,1H),7.50-7.48(d, $J=7.6\text{Hz}$,1H),3.88(s,3H),0.31(s,9H)。

[1069] 部分B.5-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-1-三苯甲基-1H-咪唑

[1070] 向5-溴-1-三苯甲基-1H-咪唑(0.25g,0.64mmol)(由咪唑以两步制备,如P.K.Chattise等人Tet.Lett.2008,49,189和William,D.A.等人,J.Chem.Soc.,Perkin Trans 1,1989,95所述)在DMF(6mL)中的溶液中加入(2-甲氧基-4-硝基苯基)三甲基甲锡烷(0.24g,0.77mmol)、碳酸钾(0.266g,1.93mmol)和四丁基溴化铵(0.31g,0.96mmol)。将所得的混合物脱气5min并用二(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.045g,0.064mmol)处理。将混合物再次脱气5min并在110℃油浴中加热过夜。将反应混合物冷却,用水(5mL)淬灭并用乙酸乙酯(2x 5mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥且减压浓缩得到粗产物,将其在中性氧化铝柱上经柱色谱法纯化(己烷:乙酸乙酯作为洗脱剂)得到5-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-1-三苯甲基-1H-咪唑(85mg,29%收率): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.36(d, $J=8.8\text{Hz}$,1H),7.94(d, $J=2\text{Hz}$,1H),7.73(s,1H),7.61(s,1H),7.51(s,1H),7.25(m,9H),7.19(m,6H),3.83(s,3H)。

[1071] 部分C.4-(1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基苯胺

[1072] 向5-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-1-三苯甲基-1H-咪唑(85mg,0.18mmol)在甲醇(10mL)中的溶液中加入钯/炭(10%) (10mg)并将混合物在氢气气氛下(45psi)在室温搅拌

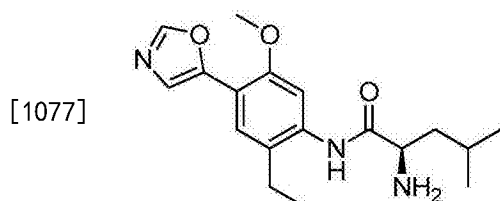
3h。将反应混合物经硅藻土填料(**Celite**[®])滤过并将挥发物减压除去得到粗物质形式的4-(1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基苯胺,其无需进一步纯化即进行下一步。

[1073] 部分D. (R)-N-(4-(1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基苯基)-2-氨基-4-甲基戊酰胺

[1074] 由4-(1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基苯胺以与如在实施例1部分C-D中所述相似的方式制备,在部分C中使用(R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基戊酸,得到(R)-N-(4-(1H-咪唑-5-基)-3-甲氧基苯基)-2-氨基-4-甲基戊酰胺(8mg,53%收率),其为分离为游离碱的灰白色固体:¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.77(d,J=8.0Hz,1H),7.70-7.71(m,1H),7.58(d,J=2.0Hz,1H),7.49(s,1H),7.16(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),3.96(s,3H),3.50-3.55(m,1H),1.75-1.85(m,1H),1.62-1.70(m,1H),1.49-1.55(m,1H),0.95-1.10(m,6H);LCMS(ESI)m/e 303.2[(M+H)⁺,C₁₆H₂₃N₄O₂的计算值为303.2];LC/MS保留时间(方法A):t_R=1.12min;HPLC保留时间(方法N):t_R=10.44min;手性HPLC保留时间(方法B2):t_R=20.27min。

[1075] 实施例110

[1076] (R)-2-氨基-N-(2-乙基-5-甲氧基-4-(噁唑-2-基)苯基)-4-甲基戊酰胺



[1078] 部分A.4-氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯

[1079] 在室温在氮气下向2-甲氧基-4-硝基苯甲酸甲酯(12.00g,56.86mmol)在甲醇(100mL)中的溶液中加入10%钨/炭(4.88g,4.61mmol)。将所得的混合物在氢气(45psi)下在室温搅拌12h。反应完成后,将混合物经硅藻土填料(**Celite**[®])滤过并将滤液减压浓缩得到4-氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(10g,97%收率),其为黄色固体:LCMS(ESI)m/e 182.2[(M+H)⁺,C₉H₁₂NO₃的计算值为182.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=0.87min。

[1080] 部分B.4-乙酰氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯

[1081] 在0℃向4-氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(10g,55mmol)在二氯甲烷(100mL)中的搅拌溶液中加入三乙胺(15.4mL,110mmol)并将混合物搅拌15min。向该混合物中逐滴加入乙酰氯(5.68g,71mmol)并将混合物在室温搅拌过夜。通过加入水(75mL)将反应混合物淬灭。将有机层分离,用盐水溶液(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥且减压浓缩得到4-乙酰氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(13.0g,58.2mmol,定量收率),其为黄色固体:LCMS(ESI)m/e 224.2[(M+H)⁺,C₁₁H₁₄NO₄的计算值为224.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.21min。

[1082] 部分C.4-乙酰氨基-5-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯

[1083] 在0℃向4-乙酰氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(13.0g,58.2mmol)在乙酸(130mL)中的搅拌溶液中加入溴(4.5mL,58mmol)并将混合物搅拌30min。反应完成后,将反应混合物减压浓缩并用碳酸氢钠饱和溶液碱化为pH=8。将产物用二氯甲烷(3x 50mL)萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥且减压浓缩得到4-乙酰氨基-5-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯(7.0g,40%收率),其为黄色固体。由此获得的残留物无需进一步纯化即进行下一步。LCMS(ESI)m/e 303[(M+H)⁺,C₁₁H₁₃BrNO₄的计算值为303.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.51min.:¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ9.47(s,1H),7.81(s,1H),7.69(s,1H),2.15(s,3H)。

[1084] 部分D.N-(2-溴-4-(羟基甲基)-5-甲氧基苯基)乙酰胺

[1085] 在-10℃向4-乙酰氨基-5-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯(7.0g, 23.3mmol)在无水THF(100mL)中的溶液中加入25%DIBAL-H在甲苯中的溶液(39.8mL, 69mmol)。将反应混合物温热至0℃并搅拌2h。完成后,将反应混合物用饱和氯化铵溶液(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥且减压浓缩得到N-(2-溴-4-(羟基甲基)-5-甲氧基苯基)乙酰胺(4.0g, 63%收率),其为黄色固体:LCMS (ESI) m/e 274 [(M+H)⁺, C₁₀H₁₃BrNO₃的计算值为274]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=0.998min。

[1086] 部分E.N-(2-溴-4-甲酰基-5-甲氧基苯基)乙酰胺

[1087] 在室温向N-(2-溴-4-(羟基甲基)-5-甲氧基苯基)乙酰胺(4.0g, 14.5mmol)在二氯甲烷(60mL)中的溶液分3批加入Des-Martin高碘烷(6.8g, 16mmol)并将反应混合物在室温搅拌12h。通过加入亚硫酸氢钠水溶液(25mL)和碳酸氢钠(25mL)将反应混合物淬灭。分离有机层并用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥且减压浓缩得到N-(2-溴-4-甲酰基-5-甲氧基苯基)乙酰胺(2.9g, 74%收率),其为黄色油状物:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.18 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

[1088] 部分F.N-(2-溴-5-甲氧基-4-(噁唑-2-基)苯基)乙酰胺

[1089] 由N-(2-溴-4-甲酰基-5-甲氧基苯基)乙酰胺(5.7g, 21mmol)如在实施例1部分A中所述制备,得到N-(2-溴-5-甲氧基-4-(噁唑-2-基)苯基)乙酰胺(3.9g, 60%收率),其为黄色固体:LCMS (ESI) m/e 311 [(M+H)⁺, C₁₂H₁₂BrN₂O₃的计算值为311.0]; LC/MS保留时间(方法I): t_R=2.29min。方法I:柱-Xterra C18 (3X50mm), 2.5微米;流动相A:2%MeCN-98%H₂O-10mM NH₄COOH;流动相B:98%MeCN-2%H₂O-10mM NH₄COOH;流速:1mL/min。

[1090] 部分G.N-(5-甲氧基-4-(噁唑-2-基)-2-乙烯基苯基)乙酰胺

[1091] 向N-(2-溴-5-甲氧基-4-(噁唑-2-基)苯基)乙酰胺(2.0g, 6.45mmol)和乙烯基硼酸酐(3.05g, 12.8mmol)在甲苯(20mL)和乙醇(5mL)中的搅拌溶液中加入碳酸钠(2.7g, 25.6mmol),随后加入Pd(PPh₃)₄(0.44g, 0.38mmol)。将反应混合物加热至95℃且保持14h。反应完成后,加入乙酸乙酯(20mL)和水(25mL)并将有机层分离,用盐水(25mL)洗涤,用硫酸钠干燥,且减压浓缩得到粗产物,将其经硅胶柱色谱法纯化(乙酸乙酯/己烷梯度)得到N-(5-甲氧基-4-(噁唑-2-基)-2-乙烯基苯基)乙酰胺(0.9g, 54%收率):LCMS (ESI) m/e 259.0 [(M+H)⁺, C₁₄H₁₅N₂O₃的计算值为259.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.43min。

[1092] 部分H.N-(2-乙基-5-甲氧基-4-(噁唑-2-基)苯基)乙酰胺

[1093] 在室温在氮气下向N-(5-甲氧基-4-(噁唑-2-基)-2-乙烯基苯基)乙酰胺(0.3g, 1.16mmol)在乙酸乙酯(15mL)中的溶液中加入10%钯/炭(123mg, 0.12mmol)。将所得的混合物在氢气(1atm)下在室温搅拌48h。反应完成后,将混合物经硅藻土填料(Celite[®])滤过并将滤液减压浓缩得到N-(2-乙基-5-甲氧基-4-(噁唑-2-基)苯基)乙酰胺(0.3g, 定量收率),其为黄色固体:LCMS (ESI) m/e 261.2 [(M+H)⁺, C₁₄H₁₇N₂O₃的计算值为261.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.48min。

[1094] 部分I.2-乙基-5-甲氧基-4-(噁唑-2-基)苯胺

[1095] 向N-(2-乙基-5-甲氧基-4-(噁唑-2-基)苯基)乙酰胺(0.3g, 1.16mmol)在乙醇(10mL)和水(2mL)的混合物中的溶液中加入氢氧化钾(0.64g, 1.16mmol)并将混合物在65℃加热12h。反应完成后,将挥发物减压除去并将残留物在二氯甲烷(15mL)和水(10mL)之间分

配。将有机层分离,经硫酸钠干燥,且减压浓缩得到2-乙基-5-甲氧基-4-(噁唑-2-基)苯胺(0.18g,53%纯度,经LCMS确定,38%收率),其为黄色固体:LCMS (ESI) m/e 219.2 $[(M+H)^+]$, $C_{12}H_{15}N_2O_2$ 的计算值为219.1];LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.30min$ 。

[1096] 部分J. (R)-(1-((2-乙基-5-甲氧基-4-(噁唑-2-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

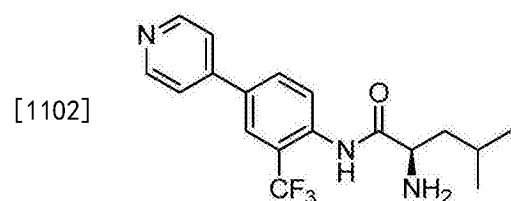
[1097] 在室温向2-乙基-5-甲氧基-4-(噁唑-2-基)苯胺(0.18g,53%纯度,0.44mmol)和Boc-D-亮氨酸(0.42g,1.8mmol)在二氯甲烷(15mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙基胺(0.64mL,3.6mmol)和HATU(0.68g,1.8mmol)。将所得的混合物在室温在氮气气氛下搅拌14h。反应完成后,加入水(10mL)并将水层用二氯甲烷(2x 15mL)萃取。将合并的有机层分离,用硫酸钠干燥,且减压浓缩得到粗产物,将其经制备性TLC纯化(30%乙酸乙酯:70%己烷)得到(R)-(1-((2-乙基-5-甲氧基-4-(噁唑-2-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.15g,0.35mmol,79%收率),其为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 432.2 $[(M+H)^+]$, $C_{23}H_{34}N_3O_5$ 的计算值为432.24];LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.07min$ 。

[1098] 部分K. (R)-2-氨基-N-(2-乙基-5-甲氧基-4-(噁唑-2-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[1099] 将(R)-(1-((2-乙基-5-甲氧基-4-(噁唑-2-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.12g,0.28mmol)吸收于二氯甲烷(10mL)并用三氟乙酸(0.17mL,2.3mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌2h。完成后,通过加入饱和碳酸氢钠溶液(10mL)将反应混合物淬灭并用二氯甲烷(3x 5mL)萃取。将合并的有机层分离,用硫酸钠干燥,且减压浓缩得到粗产物,将其经制备性TLC纯化得到(R)-2-氨基-N-(2-乙基-5-甲氧基-4-(噁唑-2-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(90mg,97%收率): 1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.25(s,1H) 7.73(s,1H) 7.55(s,1H) 7.28(s,1H) 4.2(m,1H), 3.98(s,3H), 2.67(m,2H), 1.88(m,3H), 1.26(t, $J=7.6Hz$, 3H), 1.11(m,6H);LCMS (ESI) m/e 332.2 $[(M+H)^+]$, $C_{18}H_{26}N_3O_3$ 的计算值为332.2];LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.54min$;HPLC保留时间(方法L): $t_R=9.27min$;HPLC保留时间(方法K): $t_R=6.8min$ 。

[1100] 实施例111

[1101] (R)-2-氨基-4-甲基-N-(4-(吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)戊酰胺



[1103] 部分A.4-溴-2-(三氟甲基)苯胺

[1104] 操作根据Lemair, M.等人.Tetrahedron, 2011, 67, 1971-1976修改。向2-(三氟甲基)苯胺(1.5g, 9.31mmol)在乙酸(15mL)中的溶液中加入KBr(1.307g, 10.99mmol)和高硼酸钠一水合物(0.929g, 9.31mmol)并将混合物搅拌5min。向该混合物中加入钼酸铵四水合物(11.51g, 9.31mmol)并将反应混合物在室温搅拌3h。经TLC确定反应完成后,加入水并使用碳酸氢钠饱和水溶液将pH调节为8。将反应混合物用乙酸乙酯(3x 5mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水溶液洗涤,经硫酸钠干燥且减压浓缩得到4-溴-2-(三氟甲基)苯胺(800mg, 36%收率),其为黄色固体。分析性数据与如上引用的参考文献相一致。

[1105] 部分B. (R)-(1-((4-溴-2-(三氟甲基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基

甲酸叔丁酯

[1106] 在-15℃向4-溴-2-(三氟甲基)苯胺(500mg, 2.083mmol)在吡啶(10mL)中的溶液中加入(R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基戊酸(578mg, 2.5mmol)。将混合物搅拌5min。历时5min向该混合物中逐滴加入POCl₃(0.233mL, 2.5mmol)。将反应混合物在-15℃搅拌15min, 然后温热至室温并搅拌15min。经TLC确定反应完成后, 将反应混合物减压浓缩, 用水(10mL)淬灭并使用1.5N HCl水溶液将pH调节为3。将反应混合物用乙酸乙酯(3x 5mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水溶液洗涤, 经硫酸钠干燥且减压浓缩得到(R)-(1-((4-溴-2-(三氟甲基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(480mg, 51%收率), 其为棕色固体: LCMS (ESI) m/e 453.0 [(M+H)⁺, C₁₈H₂₅BrF₃N₂O₃的计算值为453.1]; LC/MS保留时间(方法C): t_R=2.21min。

[1107] 部分C. (R)-(4-甲基-1-氧代-1-((4-(吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)氨基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1108] 向(R)-(1-((4-溴-2-(三氟甲基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(300mg, 0.662mmol)在1,4-二噁烷(3mL)和水(1.5mL)中的溶液中加入碳酸铯(647mg, 1.985mmol)和4-吡啶基硼酸(163mg, 1.324mmol)。使氮气鼓泡通过反应混合物5min。向该混合物中加入Pd(PPh₃)₄(61.2mg, 0.053mmol)并将混合物用氮气净化5min。然后将反应混合物加热至95℃且保持12h。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(2x 5mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水溶液(5mL)洗涤, 经硫酸钠干燥且减压浓缩得到残留物, 将其纯化(使用己烷和乙酸乙酯梯度)得到(R)-(4-甲基-1-氧代-1-((4-(吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)氨基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(210mg, 70%收率), 其为橙色油状物: LCMS (ESI) m/e 452.0 [(M+H)⁺, C₂₃H₂₉F₃N₃O₃的计算值为452.2]; LC/MS保留时间(方法C): t_R=2.01min。

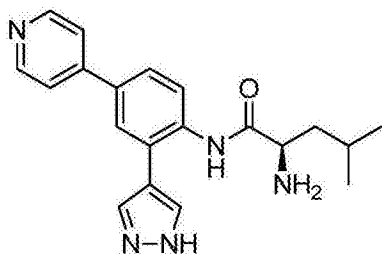
[1109] 部分D. (R)-2-氨基-4-甲基-N-(4-(吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-戊酰胺

[1110] 在0℃向(R)-(4-甲基-1-氧代-1-((4-(吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)氨基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(210mg, 0.465mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中逐滴加入HCl(2.326mL, 2.326mmol)在乙醚中的溶液。将反应混合物在相同温度搅拌10min, 然后温热至室温并搅拌2h。反应完成后, 将混合物减压浓缩得到残留物, 将其经制备性HPLC纯化(柱: Atlantis dc18(4.6x250mm) 5u, 流动相A: 0.05% TFA/水: MeCN(90:10), 流动相B: 甲醇, 流速: 1.0mL/min)得到产物(R)-2-氨基-4-甲基-N-(4-(吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)-戊酰胺(40mg, 25%收率), 其为灰白色粘性固体(分离为HCl盐): ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.64 (dd, J=1.6Hz, J=4.8Hz, 2H), 8.34 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.78 (dd, J=1.6Hz, J=4.8Hz, 2H), 3.56 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.01 (m, 6H); ¹⁹F NMR(400MHz, CD₃OD) δ -62.60; LCMS (ESI) m/e 350.2 [(M)⁻, C₁₈H₁₉F₃N₃O的计算值为350.16]; LC/MS保留时间(方法C): t_R=1.84min; HPLC保留时间(方法J): t_R=7.29min; HPLC保留时间(方法K): t_R=8.15min。

[1111] 实施例112

[1112] (R)-N-(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(吡啶-4-基)苯基)-2-氨基-4-甲基戊酰胺

[1113]



[1114] 部分A.N-(4-溴苯基)乙酰胺

[1115] 在0℃向4-溴苯胺(30g,174mmol)在二氯甲烷(150mL)中的搅拌溶液中加入三乙胺(73.53mL,523mmol)并将混合物搅拌15min。向该混合物中逐滴加入乙酰氯(19.12g,240mmol)并将混合物在室温搅拌过夜。通过加入水(100mL)将反应混合物淬灭。将有机层分离,用盐水溶液(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,且减压浓缩得到N-(4-溴苯基)乙酰胺(35g,94%收率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.05(s,1H),7.55(d,J=9.2Hz,2H),7.46(dd,J=2Hz,6.4Hz,2H),2.05(s,3H)。

[1116] 部分B.N-(4-(吡啶-4-基)苯基)乙酰胺

[1117] 向N-(4-溴苯基)乙酰胺(10.0g,46.6mmol)和吡啶-4-基硼酸(11.48g,93mmol)在二噁烷(50mL)和水(10mL)中的搅拌溶液中加入碳酸铯(45.5g,139mmol),随后加入Pd(PPh₃)₄(5.3g,4.60mmol)并将反应混合物在95℃加热14h。反应完成后,将反应混合物减压浓缩并用水(100mL)稀释。将产物在二氯甲烷(3x 50mL)中萃取并分离有机层并用水洗涤,并经硅胶柱色谱法纯化(使用乙酸乙酯/石油醚梯度)得到N-(4-(吡啶-4-基)苯基)乙酰胺(7.1g,72%收率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.13(s,1H),8.60(d,J=6.4Hz,2H),7.79-7.67(m,6H),2.09(s,3H)。

[1118] 部分C.N-(2-溴-4-(吡啶-4-基)苯基)乙酰胺

[1119] 向N-(4-(吡啶-4-基)苯基)乙酰胺(6.00g,28.28mmol)在乙酸(100mL)中的搅拌溶液中加入NBS(6.56g,36.81mmol)并将混合物在70℃加热7h。反应完成后,将反应混合物减压浓缩并用水(100mL)稀释。将产物用二氯甲烷(3x 50mL)萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥且减压浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(使用乙酸乙酯和石油醚的梯度)得到N-(2-溴-4-(吡啶-4-基)苯基)乙酰胺(5.18g,63%收率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.55(s,1H),8.65(dd,J=4.4Hz,1.6Hz,2H),8.11(d,J=1.2Hz,1H),7.82(m,2H),7.75(dd,J=4.4Hz,1.6Hz,2H),2.13(s,3H) ppm。

[1120] 部分D.2-溴-4-(吡啶-4-基)苯胺

[1121] 向N-(2-溴-4-(吡啶-4-基)苯基)乙酰胺(2.00g,6.87mmol)在乙醇(35mL)和水(10mL)中的搅拌溶液中加入KOH(3.85g,68.7mmol)并将反应混合物加热至90℃且保持12h。反应完成后,将乙醇减压浓缩。加入水并将水层用二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物用水洗涤,经硫酸钠干燥且减压浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化(使用45%EtOAc/己烷)得到2-溴-4-(吡啶-4-基)苯胺(1.02g,52%收率),其为棕色油状物。LCMS(ESI)m/e 249.0[(M+H)⁺,C₁₁H₁₀BrN₂的计算值为249.0];LC/MS保留时间(方法B):t_R=0.89min。

[1122] 部分E.(R)-(1-((2-溴-4-(吡啶-4-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1123] 在-15℃向2-溴-4-(吡啶-4-基)苯胺(0.2g,0.803mmol)和(R)-2-((叔丁氧基羰

基)氨基)-4-甲基戊酸(0.223g,0.963mmol)在吡啶(10mL)中的搅拌溶液中逐滴加入POCl₃(0.097mL,1.044mmol)并将反应混合物搅拌15min,然后温热至室温并在室温搅拌1h。经TLC确定反应完成后,将反应混合物减压浓缩,用水淬灭并使用1.5N HCl水溶液将pH调节为3。将反应混合物用二氯甲烷(3x 5mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水溶液洗涤,经硫酸钠干燥且减压浓缩得到(R)-(1-((2-溴-4-(吡啶-4-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.4g,90%收率),其为棕色油状物。残留物无需纯化即进行下一步。LCMS (ESI) m/e 462.2 [(M+H)⁺, C₂₂H₂₉BrN₃O₃的计算值为462.1]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=2.10min。

[1124] 部分F. 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯

[1125] 在室温向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶(1.00g, 5.15mmol)和Boc₂O(1.436mL,6.18mmol)在二氯甲烷(15mL)中的搅拌溶液中加入三乙胺(1.077mL,7.73mmol)并将反应混合物搅拌24h。经TLC(10%乙酸乙酯/己烷)确定反应完成后,加入水并将水层用二氯甲烷(50mL)萃取。将有机层用水洗涤,减压浓缩得到4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(1.5g,99%收率),其无需纯化即进行下一步。LCMS (ESI) m/e 194.7 (在分析性条件下,相应于脱-boc物质) [(M+H-BOC)⁺, C₉H₁₅BN₂O₂的计算值为194.1]; LC/MS保留时间(方法C): t_R=1.92min。

[1126] 部分G. (R)-4-(2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲基戊酰氨基)-5-(吡啶-4-基)苯基)-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯

[1127] 向(R)-(1-((2-溴-4-(吡啶-4-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.15g,0.324mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(0.115g,0.389mmol)在二噁烷(25mL)和水(5mL)中的搅拌溶液中加入碳酸铯(0.317g,0.973mmol),随后加入Pd(PPh₃)₄(0.019g,0.016mmol)并将反应混合物加热至95℃且保持18h。反应完成后,加入乙酸乙酯并分离有机层并用水洗涤,并经柱色谱法纯化(50% EtOAc/己烷)(中性氧化铝柱)得到(R)-4-(2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲基戊酰氨基)-5-(吡啶-4-基)苯基)-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(0.1g,50%收率),其为浅棕色固体: LCMS (ESI) m/e 450.3 [(M+H)⁺, C₂₅H₃₂N₅O₃的计算值为450.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.66min。

[1128] 部分H. (R)-N-(2-(1H-吡啶-4-基)-4-(吡啶-4-基)苯基)-2-氨基-4-甲基戊酰胺

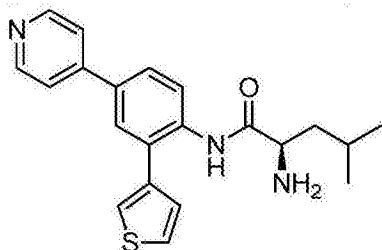
[1129] 在0℃向(R)-4-(2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲基戊酰氨基)-5-(吡啶-4-基)苯基)-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(0.15g,0.334mmol)在MeOH(10mL)中的搅拌溶液中逐滴加入TFA(1.500mL,19.47mmol)并将反应混合物温热至室温并搅拌10h。之后将反应混合物减压浓缩,加入甲醇化HCl(10mL)并将混合物搅拌15min,再次真空浓缩并经制备性HPLC柱纯化(Atlantis dc18(4.6x250mm) 5μ,流动相A:0.05% TFA/水:MeCN(90:10),流动相B:甲醇,流速:1.0mL/min)得到(R)-N-(2-(1H-吡啶-4-基)-4-(吡啶-4-基)苯基)-2-氨基-4-甲基戊酰胺(60mg,51%收率),其为黄色固体,其分离为HCl盐:¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.83(bs, 2H), 8.36(m, 2H), 8.06-7.94(m, 5H), 4.10(m, 1H), 1.76(m, 3H), 1.05(m, 6H); LCMS (ESI) m/e 350.2 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₄N₅O的计算值为350.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.29min; HPLC保留时间(方法J): t_R=6.01min; HPLC保留时间(方法K): t_R=6.60min; 手性HPLC保留时间(方

法CHIRALCEL OJH (250x 4.6mm) 5微米;流动相:0.2%DEA/正己烷:乙醇(85:15): t_R =23.88min。

[1130] 实施例113

[1131] (R)-2-氨基-4-甲基-N-(4-(吡啶-4-基)-2-(噻吩-3-基)苯基)戊酰胺

[1132]



[1133] 部分A. (R)-(4-甲基-1-氧代-1-((4-(吡啶-4-基)-2-(噻吩-3-基)苯基)氨基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1134] 向(R)-(1-((2-溴-4-(吡啶-4-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.15g, 0.324mmol)(如在实施例112部分A-E中所述制备)、4,4,5,5-四甲基-2-(噻吩-3-基)-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(0.082g, 0.389mmol)、碳酸铯(0.317g, 0.973mmol)在二噁烷(25mL)和水(5mL)中的搅拌溶液中加入Pd(PPh₃)₄(0.019g, 0.016mmol)并将反应混合物加热至95℃且保持6h。反应完成后,蒸发溶剂,加入水(5mL)并将水层用二氯甲烷(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用水(10mL)洗涤且减压浓缩得到粗产物,将其经硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/己烷梯度)得到(R)-(4-甲基-1-氧代-1-((4-(吡啶-4-基)-2-(噻吩-3-基)苯基)氨基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.1g, 61%收率),其为棕色油状物:LCMS (ESI) m/e 466.2[(M+H)⁺, C₂₆H₃₂N₃O₃S的计算值为466.2];LC/MS保留时间(方法A): t_R =2.12min。

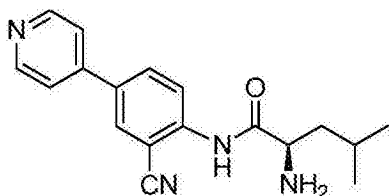
[1135] 部分B. (R)-2-氨基-4-甲基-N-(4-(吡啶-4-基)-2-(噻吩-3-基)苯基)戊酰胺

[1136] 以与在实施例1部分D中所述相似的方式制备,使用(R)-(4-甲基-1-氧代-1-((4-(吡啶-4-基)-2-(噻吩-3-基)苯基)氨基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.1g, 0.215mmol),得到(R)-2-氨基-4-甲基-N-(4-(吡啶-4-基)-2-(噻吩-3-基)苯基)戊酰胺(30mg, 38%收率),其为灰白色固体,其分离为盐酸盐:¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.81(m, 2H), 8.31(m, 2H), 8.00(m, 3H), 7.62(m, 2H), 7.31(m, 1H), 4.04(m, 1H), 1.71(m, 3H), 1.00(m, 6H);LCMS (ESI) m/e 366.2[(M+H)⁺, C₂₁H₂₄N₃O₃S的计算值为366.2];LC/MS保留时间(方法A): t_R =1.83min;HPLC保留时间(方法J): t_R =8.68min;HPLC保留时间(方法K): t_R =9.59min;手性HPLC保留时间(方法E3): t_R =22.81min。

[1137] 实施例114

[1138] (R)-2-氨基-N-(2-氰基-4-(吡啶-4-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[1139]



[1140] 部分A:2-氨基-5-溴苄腈

[1141] 向2-氨基苄腈(25g, 210mmol)在二氯甲烷(500mL)中的搅拌溶液中分批加入NBS(41.4g, 230mmol)并将混合物在0℃搅拌2h。将反应混合物逐渐温热至室温并用碳酸氢钠溶

液(200mL)淬灭。将有机层分离,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥且减压浓缩得到2-氨基-5-溴苄腈(38g,92%收率),其为淡棕色固体: ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.61(d,J=2.5Hz,1H),7.43(dd,J=9,2.5Hz,1H),6.75(d,J=9Hz,1H),6.28(bs,2H)。

[1142] 部分B:2-氨基-5-溴苯甲酰胺

[1143] 向2-氨基-5-溴苄腈(2g,10.2mmol)在甲醇(20mL)和DMSO(1.5g,20mmol)中的溶液中逐滴加入过氧化氢(30%水溶液,1.4g,40mmol),随后加入氢氧化钠(0.2g,5mmol)在水(5mL)中的溶液。将所得的混合物在60℃加热1h。反应完成后,将挥发物减压除去并将残留物用水(5mL)稀释。将获得的固体滤过,用水洗涤并真空干燥得到2-氨基-5-溴苯甲酰胺(1.3g,60%收率): ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.84(bs,1H),7.71(s,1H),7.25(dd,J=2.4Hz,J=8.8Hz,1H),7.17(bs,1H),6.71(bs,2H),6.66(d,J=8.8Hz,1H)。

[1144] 部分C.(R)-(1-((4-溴-2-氨基甲酰基苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1145] 在室温向2-氨基-5-溴苯甲酰胺(2g,9.3mmol)和Boc-D-亮氨酸(4.94g,21.4mmol)在二氯甲烷(15mL)和DMF(4mL)中的溶液中加入二异丙基乙基胺(5.3mL,30mmol)和HATU(7.6g,20mmol)。将所得的混合物在50℃在氮气气氛下搅拌12h。反应完成后,加入水(10mL)并将水层用二氯甲烷(2x20mL)萃取。将合并的有机层分离,用硫酸钠干燥且减压浓缩得到粗产物,将其经硅胶柱色谱法纯化(乙酸乙酯/己烷梯度)得到(R)-(1-((4-溴-2-氨基甲酰基苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.3g,58%收率),其为灰白色固体:LCMS(ESI)m/e 428.2[(M+H) $^+$], $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BrN}_3\text{O}_4$ 的计算值为428.1;LC/MS保留时间(方法A): $t_R=1.92\text{min}$ 。

[1146] 部分D.(R)-(1-((4-溴-2-氰基苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1147] 在氮气气氛下向在0℃冷却的(R)-(1-((4-溴-2-氨基甲酰基苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1g,2.2mmol)在吡啶(10mL)中的溶液中加入POCl₃(1.07g,7mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。反应完成后,将混合物减压浓缩至干并冷却至0℃。将反应混合物用冰淬灭并用乙酸乙酯(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥且减压浓缩得到(R)-(1-((4-溴-2-氰基苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.6g,67%收率)。

[1148] 部分E.(R)-(1-((2-氰基-4-(吡啶-4-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1149] 以与如在实施例112部分B中所述相似的方式经Suzuki偶联反应制备,使用(R)-(1-((4-溴-2-氰基苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯和吡啶-4-基硼酸,得到标题化合物(93mg,95%收率),其为黄色固体:LCMS(ESI)m/e 409.9[(M+H) $^+$], $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3$ 的计算值为409.2;LC/MS保留时间(方法D): $t_R=0.79\text{min}$ 。

[1150] 部分F.(R)-2-氨基-N-(2-氰基-4-(吡啶-4-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

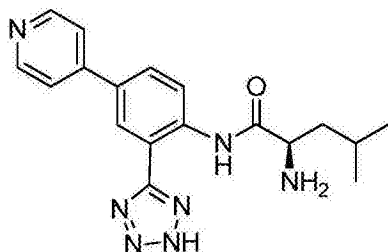
[1151] 以与在实施例1部分D中所述相似的方式制备,使用(R)-(1-((2-氰基-4-(吡啶-4-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯,得到(R)-2-氨基-N-(2-氰基-4-(吡啶-4-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(63mg,28%收率),其为白色固体,其分离为游离碱: ^1H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.65(d,J=6Hz,2H),8.24(d,J=8.8Hz,1H),8.19(s,1H),8.11(dd,J

=6Hz, J=1.2Hz, 1H), 7.78 (d, J=6.4Hz, 2H), 3.66 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.07 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 309.2 [(M+H)⁺, C₁₈H₂₁N₄O 的计算值为309.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.54min; HPLC保留时间(方法J): t_R=6.49min; HPLC保留时间(方法K): t_R=7.13min; 手性HPLC保留时间(方法A2): t_R=12.15min。

[1152] 实施例115

[1153] (R)-2-氨基-4-甲基-N-(4-(吡啶-4-基)-2-(2H-四唑-5-基)苯基)戊酰胺

[1154]



[1155] 部分A. (R)-(1-((4-溴-2-(2H-四唑-5-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1156] 在室温在氮气下向(R)-(1-((4-溴-2-氰基苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(600mg, 1.46mmol)(如在实施例114部分A-D中所述合成)在无水的DMF(15mL)中的溶液中加入叠氮化钠(474mg, 7.3mmol)和氯化铵(740mg, 14mmol)。将反应混合物加热至100℃且保持2h。完成后,将反应混合物浓缩。将残留物在二氯甲烷(20mL)和水(15mL)之间分配。将有机层分离,并将水层用二氯甲烷(2x 20mL)萃取。将合并的有机层用水(10mL)、盐水(30mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)且减压浓缩得到(R)-(1-((4-溴-2-(2H-四唑-5-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.6g, 91%收率),其为灰白色固体:LCMS (ESI) m/e 453.2 [(M+H)⁺, C₁₈H₂₆BrN₆O₃ 的计算值为453.1]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.58min。

[1157] 部分B. (R)-(4-甲基-1-氧代-1-((4-(吡啶-4-基)-2-(2H-四唑-5-基)苯基)氨基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1158] 向(R)-(1-((4-溴-2-(2H-四唑-5-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(600mg, 1.32mmol)和吡啶-4-硼酸(195mg, 1.5mmol)在二噁烷(10mL)和水(2mL)中的搅拌溶液中加入碳酸铯(1.26g, 3.9mmol),随后加入Pd(PPh₃)₄(45mg, 0.039mmol)并将反应混合物加热至95℃且保持14h。反应完成后,将反应混合物减压浓缩并用水(20mL)稀释。将产物用乙酸乙酯(2x15mL)萃取并分离有机层并用水洗涤,并经硅胶柱色谱法纯化(使用氯仿和甲醇梯度)得到(R)-(4-甲基-1-氧代-1-((4-(吡啶-4-基)-2-(2H-四唑-5-基)苯基)氨基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.22g, 37%收率):LCMS (ESI) m/e 450.2 [(M)⁻, C₂₃H₂₈N₇O₃ 的计算值为450.1]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.64min。

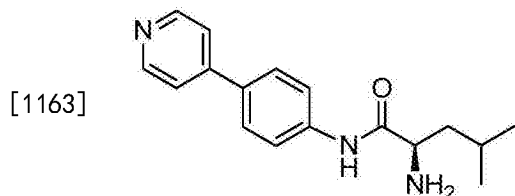
[1159] 部分C. (R)-2-氨基-4-甲基-N-(4-(吡啶-4-基)-2-(2H-四唑-5-基)苯基)戊酰胺

[1160] 以与在实施例1部分D中所述相似的方式制备,使用(R)-(4-甲基-1-氧代-1-((4-(吡啶-4-基)-2-(2H-四唑-5-基)苯基)氨基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯,得到(R)-2-氨基-4-甲基-N-(4-(吡啶-4-基)-2-(2H-四唑-5-基)苯基)戊酰胺(71.6mg, 40%收率),其为黄色固体,其分离为盐酸盐:¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.87 (d, J=6.4Hz, 2H), 8.81 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.38 (d, J=6.8Hz, 2H), 8.19 (dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz, 1H), 4.30 (m, 1H),

2.03 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.11 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 352.2 [$(M+H)^+$], $C_{18}H_{22}N_7O$ 的计算值为 352.2; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=1.06\text{min}$; HPLC 保留时间 (方法J): $t_R=7.42\text{min}$; HPLC 保留时间 (方法K): $t_R=7.64\text{min}$ 。

[1161] 实施例116

[1162] (R)-2-氨基-4-甲基-N-(4-(吡啶-4-基)苯基)戊酰胺



[1164] 部分A. (R)-(1-((4-溴苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1165] 向冷却至 -15°C 的4-溴苯胺(1.00g, 5.81mmol)和2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲基戊酸(1.613g, 6.98mmol)在吡啶(10mL)中的混合物中加入 POCl_3 (0.650mL, 6.98mmol)。将反应混合物在该温度搅拌15min, 然后温热至室温并搅拌40min。反应完成后, 将反应混合物减压浓缩, 用1.5N HCl(25mL)酸化并用乙酸乙酯(25mL $\times$ 3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥且减压浓缩得到残留物, 将其在硅胶上经制备性TLC纯化(使用5%甲醇/二氯甲烷), 得到(1-((4-溴苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(800mg, 33%收率), 其为白色固体: LCMS (ESI) m/e 385.2 [$(M)^-$], $C_{17}H_{26}\text{BrN}_2\text{O}_3$ 的计算值为 385.1; LC/MS 保留时间 (方法A): $t_R=2.14\text{min}$ 。

[1166] 部分B. (R)-(4-甲基-1-氧代-1-((4-(吡啶-4-基)苯基)氨基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

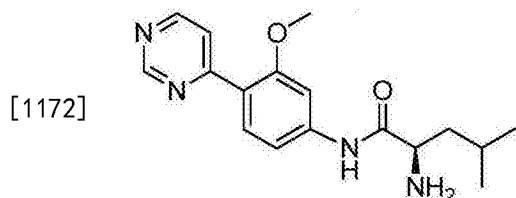
[1167] 向(1-((4-溴苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(700mg, 1.817mmol)在二噁烷(24mL)和水(4mL)中的搅拌溶液中加入碳酸铯(1.776g, 5.45mmol)和吡啶-4-基硼酸(268mg, 2.180mmol)。将反应混合物用氮气净化10min。向该混合物中加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20.99mg, 0.018mmol)并将所得的混合物在 100°C 加热12h。反应完成后, 通过加入50mL水将反应混合物淬灭并用乙酸乙酯(3 $\times$ 10mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥且减压浓缩得到油状物, 将其经硅胶柱色谱法纯化(使用40%乙酸乙酯/己烷)得到(R)-(4-甲基-1-氧代-1-((4-(吡啶-4-基)苯基)氨基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(350mg, 24%收率)。LCMS (ESI) m/e 384.2 [$(M)^-$], $C_{22}H_{30}\text{N}_3\text{O}_3$ 的计算值为 384.2; LC/MS 保留时间 (方法A): $t_R=1.88\text{min}$ 。

[1168] 部分C. (R)-2-氨基-4-甲基-N-(4-(吡啶-4-基)苯基)戊酰胺

[1169] 以与在实施例1部分D中所述相似的方式制备, 使用部分B的(R)-(4-甲基-1-氧代-1-((4-(吡啶-4-基)苯基)氨基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯, 得到(R)-2-氨基-4-甲基-N-(4-(吡啶-4-基)苯基)戊酰胺(100mg, 39%收率), 其为白色固体: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.78 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 8.23 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 8.01 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.91 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.09 (m, 1H), 1.83 (m, 3H), 1.07 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 284.2 [$(M+H)^+$], $C_{17}H_{22}\text{N}_3\text{O}$ 的计算值为 284.2; LC/MS 保留时间 (方法A): $t_R=1.35\text{min}$; HPLC 保留时间 (方法J): $t_R=6.78\text{min}$; HPLC 保留时间 (方法K): $t_R=7.10\text{min}$; 手性HPLC 保留时间 (方法A2): $t_R=4.61\text{min}$ 。

[1170] 实施例117

[1171] (R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(嘧啶-4-基)苯基)-4-甲基戊酰胺



[1173] 部分A. 2-溴-5-硝基苯酚

[1174] 向3-硝基苯酚(25.0g, 179.8mmol)在乙酸(250mL)中的溶液中逐滴加入溴(28.8g, 179.8mmol)并将混合物加热至125℃且保持16h。反应完成后,小心地将挥发物减压除去至干燥。将残留物在水(100mL)和乙酸乙酯(150mL)之间分配。分离有机层并用硫代硫酸钠(100mL)、盐水溶液(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥且减压浓缩得到粗产物。将其经硅胶柱色谱法纯化得到2-溴-5-硝基苯酚(20.0g, 51%收率),其为棕色固体:LCMS (ESI) m/e 216.0 $[(M)^-, C_6H_3BrNO_3]$ 的计算值为215.9;LC/MS保留时间(方法A): $t_R=1.52min$ 。

[1175] 部分B. 1-溴-2-甲氧基-4-硝基苯

[1176] 向冷却至0℃的2-溴-5-硝基苯酚(20g, 92.2mmol)在THF(300mL)中的溶液中加入氢氧化锂(3.87g, 92.2mmol)并将混合物搅拌1h。向该混合物中逐滴加入硫酸二甲酯(17.5mL, 184.4mmol)并将混合物温热至室温。继续搅拌过夜。反应完成后,通过加入水(200mL)将混合物淬灭并使用乙酸乙酯(3x200mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥且减压浓缩得到1-溴-2-甲氧基-4-硝基苯(23.0g, 定量收率),其为淡黄色固体:GC-MS (EI) m/e 230.9 $[(M)^+, C_7H_6BrNO_3]$ 的计算值为230.9;GC/MS保留时间(方法A): $t_R=7.61min$ (使用Agilent GCMS Module-7890 (GC) 5975C (MSD)进行GC-MS,其装配有柱-HP-5MS, 30m x 0.25mm ID x 0.25um膜厚度,氦气流速为0.9mL/min;柱梯度为50℃,保持1min,且以25℃/min的速率升温至300℃)。

[1177] 部分C. 4-溴-3-甲氧基苯胺

[1178] 向1-溴-2-甲氧基-4-硝基苯(23g, 99.6mmol)在THF(200mL)中的溶液中加入氯化铵(64g, 1.2mol)和锌粉(78.1g, 1.2mol)并将混合物回流加热过夜。将反应混合物冷却至室温,经硅藻土填料(Celite®)滤过并将滤液减压浓缩。将残留物在水(200mL)和乙酸乙酯(200mL)之间分配。将有机层用盐水溶液(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥且减压浓缩得到4-溴-3-甲氧基苯胺(17.4g, 87%收率),其为黄色固体: 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 7.1 (d, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.1 (d, 1H), 5.27 (bs, 2H), 3.72 (s, 3H) ppm。

[1179] 部分D. (4-溴-3-甲氧基苯基)氨基甲酸甲酯

[1180] 向冷却至0℃的4-溴-3-甲氧基苯胺(17.4g, 86.6mmol)在二氯甲烷(117mL)中的溶液中加入二异丙基乙基胺(22.4g, 173.2mmol)并将混合物搅拌10min。向该混合物中逐滴加入氯甲酸甲酯(9.8g, 103.9mmol)。将反应混合物逐渐温热至室温并继续搅拌2h。反应完成后,将其用冰冷的水(100mL)淬灭并用乙酸乙酯(200mL)稀释。将有机层用盐水溶液(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥且减压浓缩得到(4-溴-3-甲氧基苯基)氨基甲酸甲酯(13g, 58%收率),其为浅黄色固体。LCMS (ESI) m/e 258.0 $[(M)^-, C_9H_9BrNO_3]$ 的计算值为258.0;LC/MS保留时间(方法A): $t_R=1.68min$ 。

[1181] 部分E. (3-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)氨基甲酸甲酯

[1182] 向(4-溴-3-甲氧基苯基)氨基甲酸甲酯(3.00g, 11.6mmol)、二(频哪醇合)二硼(8.82g, 34.6mmol)和Pd(dppf)Cl₂(0.5g, 0.6mmol)的混合物中加入三乙胺(3.5g, 34.8mmol)在二噁烷(30mL)中的溶液。使氮气鼓泡通过反应混合物5min并将混合物在90℃加热过夜。将挥发物减压除去得到粗产物, 将其在水(25mL)和乙酸乙酯(30mL)之间分配。分离有机层并用盐水溶液(25mL)洗涤, 经硫酸钠干燥且减压浓缩得到(3-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)氨基甲酸甲酯(1.9g, 53%收率), 其为棕色固体:¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ9.77(s, 1H), 7.45(d, J=8Hz, 1H), 7.19(s, 1H), 7.01(m, 1H), 3.68(s, 3H), 3.69(s, 3H), 1.26(s, 6H), 1.25(s, 6H)。

[1183] 部分F. (3-甲氧基-4-(嘧啶-4-基)苯基)氨基甲酸甲酯

[1184] 向(3-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)氨基甲酸甲酯(1.9g, 6.2mmol)在DMF(19mL)中的溶液中加入4-氯嘧啶(714mg, 6.2mmol)、Pd(PPh₃)₄(570mg, 0.5mmol)、磷酸钾(3.93g, 18.5mmol)并将混合物用氮气净化10min。将反应混合物在95℃加热过夜。反应完成后, 将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2x 10mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(10mL)洗涤, 经硫酸钠干燥且减压浓缩得到(3-甲氧基-4-(嘧啶-4-基)苯基)氨基甲酸甲酯(1.3g, 81%收率), 其为灰色固体。LCMS(ESI) m/e 260.0[(M+H)⁺, C₁₃H₁₄N₃O₃的计算值为260.1]; LC/MS保留时间(方法G): t_R=1.33min。

[1185] 部分G. 3-甲氧基-4-(嘧啶-4-基)苯胺

[1186] 向(3-甲氧基-4-(嘧啶-4-基)苯基)氨基甲酸甲酯(1.3g, 5mmol)在甲醇(5mL)和水(15mL)的溶剂混合物中的溶液中加入氢氧化钠(3g, 75mmol)并将混合物在90℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温并将挥发物减压除去并用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(10mL)洗涤, 经硫酸钠干燥且减压浓缩得到3-甲氧基-4-(嘧啶-4-基)苯胺(0.4g, 40%收率), 其为黄色固体: LCMS(ESI) m/e 202.0[(M+H)⁺, C₁₁H₁₂N₃O的计算值为202.1]; LC/MS保留时间(方法G): t_R=1.22min。

[1187] 部分H. (R)-(1-((3-甲氧基-4-(嘧啶-4-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

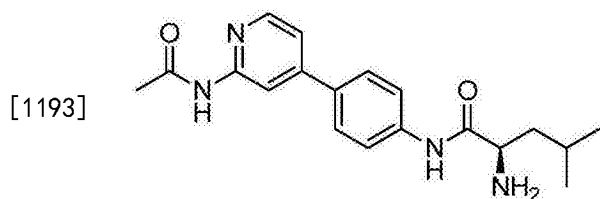
[1188] 以与在实施例1部分C中所述相似的方式制备, 使用部分G的3-甲氧基-4-(嘧啶-4-基)苯胺(0.4g, 2mmol), 得到标题化合物(0.6g, 72%收率): LCMS(ESI) m/e 415.2[(M+H)⁺, C₂₂H₃₁N₄O₄的计算值为415.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.85min。

[1189] 部分I. (R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(嘧啶-4-基)苯基)-4-甲基戊酰胺

[1190] 以与在实施例1部分D中所述相似的方式制备, 使用部分H的(R)-(1-((3-甲氧基-4-(嘧啶-4-基)苯基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯, 得到(R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(嘧啶-4-基)苯基)-4-甲基戊酰胺(120mg, 26%收率), 其为黄色固体, 其分离为盐酸盐: ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ9.15(s, 1H), 8.71(d, J=5.6Hz, 1H), 8.11(dd, J=5.6Hz, 1.6Hz, 1H), 8.03(d, J=8.4Hz, 1H), 7.4(d, J=2Hz, 1H), 7.27(dd, J=8.4Hz, 2.0Hz, 1H), 3.97(s, 3H), 3.51(m, 1H), 1.81(m, 1H), 1.69(m, 1H), 1.52(m, 1H), 1.01(m, 6H); LCMS(ESI) m/e 315.2[(M+H)⁺, C₁₇H₂₃N₄O₂的计算值为315.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.42min; HPLC保留时间(方法J): t_R=9.59min; HPLC保留时间(方法K): t_R=5.34min; 手性HPLC保留时间(方法CHIRALCEL AD-H(250x4.6)mm 5微米; 流动相: 0.2%DEA/正己烷:乙醇(80:20): t_R=7.14min。

[1191] 实施例118

[1192] (R)-N-(4-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)苯基)-2-氨基-4-甲基戊酰胺



[1194] 部分A. (4-(三甲基甲锡烷基)苯基)氨基甲酸叔丁酯

[1195] 向(4-溴苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g, 3.67mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中加入六甲基二锡(1.524mL, 7.35mmol)。将反应混合物用氮气净化并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II) (0.258g, 0.367mmol)并将混合物在95℃回流加热16h。反应完成后,将反应混合物用水(50mL)稀释。将水层用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥且减压浓缩。将粗产物经中性氧化铝柱纯化(使用乙酸乙酯/己烷梯度),得到(4-(三甲基甲锡烷基)苯基)-氨基甲酸叔丁酯(0.75g, 57%收率): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.42 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 6.43 (bs, 1H), 1.54 (s, 9H), 0.27 (s, 9H)。

[1196] 部分B. (4-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯

[1197] 向(4-(三甲基甲锡烷基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(750mg, 2.106mmol)在DMF(7.5mL)中的溶液中加入N-(4-溴吡啶-2-基)乙酰胺(453mg, 2.106mmol)、K₂CO₃(873mg, 6.32mmol)和四丁基溴化铵(1.019g, 3.16mmol)。将反应混合物用氮气净化并加入二(三苯基膦)二氯化钯(II) (148mg, 0.211mmol)。将反应混合物在110℃加热16h。将反应混合物用水(50mL)稀释。将水层用乙酸乙酯(3x 25mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥且减压浓缩得到(4-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(900mg, 63%收率),其为棕色粘性固体,将其如原样用于下一步。LCMS (ESI) m/e 328.2 [(M+H)⁺, C₁₈H₂₂N₃O₃的计算值为328.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.49min。

[1198] 部分C. N-(4-(4-氨基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1199] 向冷却至0℃的(4-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(900mg, 2.75mmol)在二氯甲烷(4.5mL)中的溶液中加入4M HCl在二噁烷中的溶液(9mL, 36.0mmol)。将反应混合物在0℃搅拌15min,然后温热至室温并搅拌2h。将反应混合物减压浓缩。将残留物溶于水(50mL)。将水层用乙酸乙酯(3x 20mL)洗涤。将水层用固体Na₂CO₃碱化,然后用乙酸乙酯(3x 25mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥且减压浓缩得到N-(4-(4-氨基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺(420mg, 59%收率)。LCMS (ESI) m/e 228.2 [(M+H)⁺, C₁₃H₁₄N₃O的计算值为228.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=0.72min。

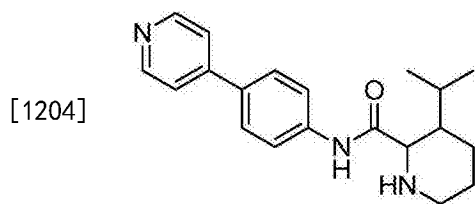
[1200] 部分D. (R)-N-(4-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)苯基)-2-氨基-4-甲基戊酰胺

[1201] 以与在实施例111部分B、随后部分D中所述相似的方式制备,使用部分C的(R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基戊酸和N-(4-(4-氨基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺,得到(R)-N-(4-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)苯基)-2-氨基-4-甲基戊酰胺(25mg, 39%收率),其为灰白色固体: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.35 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (m, 4H), 7.71 (d, J=6Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.84 (m, 3H), 1.08 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 341.2 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₅N₄O₂的计算值为341.2]; LC/MS保留时间(方法C): t_R=1.54min; HPLC保留时间(方法J): t_R=7.53min; HPLC保留时间(方法K): t_R=8.05min; 手性HPLC保留时间(方法CHIRALPAK

AS-H (250x4.6) mm 5微米;流动相:正己烷:乙醇 (80:20): $t_R=6.84\text{min}$ 。

[1202] 实施例119

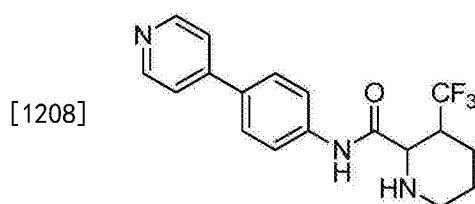
[1203] 3-异丙基-N-(4-(吡啶-4-基)苯基)哌啶-2-甲酰胺



[1205] 以与在实施例1部分C-D中所述相似的方式制备,使用1-(叔丁氧基羰基)-3-异丙基哌啶-2-羧酸(如Subramanyam, C.等人Tet. Lett. 1996, 37, 459所述制备)和4-(吡啶-4-基)苯胺,得到3-异丙基-N-(4-(吡啶-4-基)苯基)哌啶-2-甲酰胺,其为非对映异构体混合物(30mg, 50%收率),其为白色固体: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.79 (m, 2H), 8.30 (m, 2H), 8.03 (m, 2H), 7.89 (dd, $J=6.8\text{Hz}$, 2.0Hz, 2H), 4.15 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 2H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.01 (m, 6H); LC/MS保留时间(方法A): $t_R=1.39\text{min}$; HPLC保留时间(方法J): $t_R=7.95\text{min}$; HPLC保留时间(方法K): $t_R=8.45\text{min}$ 。

[1206] 实施例120

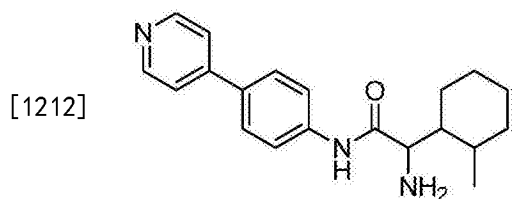
[1207] N-(4-(吡啶-4-基)苯基)-3-(三氟甲基)哌啶-2-甲酰胺



[1209] 以与如在实施例1部分C-D中所述相似的方式制备,使用3-(三氟甲基)哌啶-2-羧酸(在实施例91部分A中所述合成)和4-(吡啶-4-基)苯胺,得到N-(4-(吡啶-4-基)苯基)-3-(三氟甲基)哌啶-2-甲酰胺,其为非对映异构体混合物(12mg, mmol, 8%收率),其为浅黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.65 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 7.92-7.80 (m, 6H), 3.85 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 2H)。LC/MS保留时间(方法A): $t_R=1.52\text{min}$; HPLC保留时间(方法P): $t_R=8.11\text{min}$; 手性HPLC保留时间(方法G1, 正己烷:乙醇-50:50): $t_R=5.27\text{min}$ 。

[1210] 实施例121

[1211] 2-氨基-2-(2-甲基环己基)-N-(4-(吡啶-4-基)苯基)乙酰胺

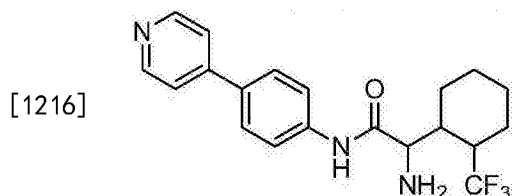


[1213] 以与在实施例1部分C-D中所述相似的方式制备,使用2-氨基-2-(2-甲基环己基)乙酸(实施例93部分B)和4-(吡啶-4-基)苯胺,得到2-氨基-2-(2-甲基环己基)-N-(4-(吡

啉-4-基) 苯基) 乙酰胺, 其为非对映异构体混合物 (14mg, 23% 收率), 其为白色固体: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.81 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 8.32 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 8.05 (dd, $J=8.8\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$, 2H), 7.92 (m, 2H), 3.80 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 2.1-1.2 (m, 10H), 1.1 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 324.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}$ 的计算值为 324.2]; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_{\text{R}}=1.20\text{min}$; HPLC 保留时间 (方法J): $t_{\text{R}}=8.11\text{min}$ (非对映异构体混合物)。

[1214] 实施例122

[1215] 2-氨基-N-(4-(吡啶-4-基) 苯基)-2-(2-(三氟甲基) 环己基) 乙酰胺



[1217] 部分A. 2-乙酰氨基-2-(2-(三氟甲基) 环己基) 乙酸

[1218] 以与在实施例93中所述相似的方式由2-乙酰氨基-2-(2-(三氟甲基) 苯基) 乙酸制备。进行还原反应, 得到2-乙酰氨基-2-(2-(三氟甲基) 环己基) 乙酸 (0.6g, 73% 收率), 其为白色固体: LCMS (ESI) m/e 268.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_3$ 的计算值为 268.1]; LC/MS 保留时间 (方法C): $t_{\text{R}}=1.53\text{min}$ 。

[1219] 部分B. 2-氨基-2-(2-(三氟甲基) 环己基) 乙酸

[1220] 将2-乙酰氨基-2-(2-(三氟甲基) 环己基) 乙酸 (0.5g, 1.871mmol) 在6N HCL (5ml, 165mmol) 中的搅拌溶液在100°C 加热14h。反应完成后, 将反应混合物高真空减压浓缩得到2-氨基-2-(2-(三氟甲基) 环己基) 乙酸 (0.4g, 95% 收率), 其为白色固体: LCMS (ESI) m/e 226.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_2$ 的计算值为 226.1]; LC/MS 保留时间 (方法C): $t_{\text{R}}=1.45\text{min}$ 。

[1221] 部分C. 2-((叔丁氧基羰基) 氨基)-2-(2-(三氟甲基) 环己基) 乙酸

[1222] 向2-氨基-2-(2-(三氟甲基) 环己基) 乙酸 (0.4g, 1.78mmol) 在二噁烷 (4ml) 和水 (4ml) 中的搅拌溶液中加入 NaHCO_3 (0.753g, 7.10mmol), 随后加入 Boc_2O (0.825ml, 3.55mmol)。将反应混合物在室温搅拌14h。将反应混合物减压浓缩并用饱和枸橼酸水溶液酸化至 $\text{pH}=4$, 并用乙酸乙酯 (2x 50mL) 萃取。将合并的有机萃取物经 Na_2SO_4 干燥, 滤过并减压浓缩得到 (0.5g, 87% 收率), 其为油状物: LCMS (ESI) m/e 324.2 [$(\text{M})^-$, $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_4$ 的计算值为 324.1]; LC/MS 保留时间 (方法C): $t_{\text{R}}=1.75\text{min}$ 。

[1223] 部分D. 2-氨基-N-(4-(吡啶-4-基) 苯基)-2-(2-(三氟甲基) 环己基)-乙酰胺

[1224] 以与在实施例1部分C-D中所述相似的方式制备, 使用部分C的2-((叔丁氧基羰基) 氨基)-2-(2-(三氟甲基) 环己基) 乙酸和4-(吡啶-4-基) 苯胺, 得到2-氨基-N-(4-(吡啶-4-基) 苯基)-2-(2-(三氟甲基) 环己基)-乙酰胺, 其为非对映异构体混合物 (10mg, 13% 收率), 其为白色固体: NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.78 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 8.24 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 8.02 (dd, $J=9.2$, 1.6Hz , 2H), 7.93 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 2H), 4.1 (m, 1H), 2.8-1.5 (m, 10H); LCMS (ESI) m/e 378.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ 的计算值为 378.2]; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_{\text{R}}=1.24\text{min}$; HPLC 保留时间 (方法J): $t_{\text{R}}=7.93\text{min}$ (非对映异构体1), 8.05 (非对映异构体2)。HPLC 保留时间 (方法K): $t_{\text{R}}=9.19\text{min}$ (非对映异构体1) 和 9.38 (非对映异构体2)。

[1225] 生物学数据

[1226] 方法

[1227] AAK1激酶测定

[1228] 在U型底384孔板中进行测定。最终分析体积为30 μ l,其如下制备:在分析缓冲液(10mM Tris-HCl (pH 7.4)、10mM MgCl₂、0.01% Tween-20及1.0mM DTT)中加入15 μ l酶和底物(荧光化肽(5-FAM)-Aha-KEEQSQITSQVTGQIGWR-NH₂及ATP)及测试化合物。通过组合在细菌中表达的GST-Xa-hAAK1与底物及测试化合物来引发反应。在室温孵育反应混合物3小时且通过向各样品中添加60 μ l 35mM EDTA缓冲液来终止反应。在Caliper LabChip3000 (Caliper, Hopkinton, MA)上通过电泳分离荧光底物与磷酸化产物来分析反应混合物。通过与经EDTA淬灭的对照反应(100%抑制)及仅含载体的反应(0%抑制)比较来计算抑制数据。分析中试剂的最终浓度为:ATP 22 μ M; (5-FAM)-Aha-KEEQSQITSQVTGQIGWR-NH₂ 1.5 μ M; GST-Xa-hAAK1 3.5nM; 及DMSO 1.6%。得到剂量响应曲线以确定抑制50%激酶活性所需的浓度(IC₅₀)。将化合物以10mM溶解于二甲亚砜(DMSO)中且在11个浓度进行评估。通过非线性回归分析得出IC₅₀值。结果示于表2。

[1229] 表2

[1230]

实施例	IC ₅₀ (nM)
1	36
2	346
3	53
4	136
5	104
6	78
7	64
8	90
9	115
10	5010
11	1,520
12	55
13	248
14	97
15	1,370
16	100
17	66
18	35
19	56
20	63
21	275
22	140
23	5,100
24	19
25	3,250
26	955
27	54
28	709

[1231]

29	344
30	590
31	7,320
32	1,140
33	2,100
34	202
35	83
36	48
37	8
38	110
39	29
40	460
41	45
42	860
43	260
44	140
45	150
46	2,200
47	440
48	450
49	90
50	340
51	590
52	530
53	270
54	720
55	130
56	950
57	780
58	4,400
59	2,400
60	210
61	72
62	220
63	540
64	150
65	370

[1232]

66	110
67	260
68	67
69	280
70	310
71	400
72	1,300
73	1500
74	680
75	5100
76	110
77	810
78	2900
79	130
80	630
81	510
82	1800
83	360
84	240
85	8
86	52
87	280
88	8
89	2000
90	1100
91	417
92	74
93	20
94	750
95	420
96	780
97	630
98	1120
99	780
100	530
101	25
102	6

[1233]

103	360
104	760
105	620
106	160
107	84
108	47
109	790
110	1030
111	300
112	1340
113	500
114	75
115	28
116	25
117	460
118	6
119	33
120	220
121	140
122	64

[1234] AAK1敲除小鼠

[1235] 通过以下两种方法制备破坏AAK1基因的小鼠纯合子(-/-):基因捕获及同源重组。

[1236] 基因捕获为一种随机插入突变诱发的方法,其使用编码报道蛋白的DNA或可选择标记基因的片段作为诱变剂。基因捕获载体经设计而使细胞剪接机制可将载体编码的外显子剪接于细胞mRNA的方式整合于内含子或基因中。一般而言,基因捕获载体含有可选择标记序列,其位于强剪接受体序列之前且不在启动子之前。由此,当这种载体整合于基因中时,细胞剪接机制将所捕获基因的外显子剪接于可选择标记序列的5'端上。通常,这种可选择标记基因仅可在编码该基因的载体整合于内含子中时被表达。然后,所得基因捕获事件通过选择可在选择性培养中存活的细胞来鉴别。

[1237] 通过包括将经遗传工程改造的载体序列的至少一部分插入所关注基因中的方法使胚胎干细胞(来自衍生鼠类株A129的Lex-1细胞)突变,将经突变的胚胎干细胞显微注射于胚胎中,然后引入假孕雌性宿主中且使用既定方法到达产期(term)。参见例如“Mouse Mutagenesis”,1998,Zambrowicz等人编,Lexicon Press,The Woodlands,TX。然后使所得嵌合动物繁殖产生能够生殖系传递所关注基因中含有经工程改造的突变的对偶基因的后代。

[1238] AAK1基因经破坏的小鼠亦通过同源重组来制备。在此情况下,通过本领域中已知的方法移除鼠类AAK1基因的第二编码外显子(参见GenBank保存号NM_177762)。参见例如美国专利5,487,992、5,627,059及5,789,215。

[1239] 结合破坏AAK1基因的小鼠杂合子(+/-)及野生型(+/+)同窝出生者研究破坏AAK1基因的小鼠纯合子(-/-)。在此分析期间,使用经设计用以评定哺乳动物个体的主要器官系统的功能的一整套医疗诊断程序对小鼠进行医疗处理。结合杂合子(+/-)及野生型(+/+)同窝出生者研究纯合子(-/-)“基因敲除”小鼠。通过Southern分析证实对AAK1基因的破坏。通过RT-PCR在以下中检测AAK1的鼠类同源物的表达:鼠脑、脊髓、眼睛、胸腺、脾、肺、肾、肝、骨骼肌、骨、胃、小肠及结肠、心脏、脂肪、哮喘的肺、LPS肝、血液、条带状心脏、主动脉树、前列腺及乳腺(5周龄未交配鼠、成熟未交配鼠、12DPC、分娩后3天(泌乳期)、断乳后3天(退化早期)及断乳后7天(退化晚期))。

[1240] 使用福尔马林爪测试来测试AAK1纯合子(-/-)及其野生型(+/+)同窝出生者以评定其急性及强直性伤害感受性应答。在这些测试中,使用自动伤害感受分析仪(购自Ozaki实验室,University of California, San Diego)。在测试前30分钟将金属带置放在各小鼠左后爪周围。30分钟适应期后,将20 μ l 5%福尔马林皮下注射于左后爪的背侧面。将小鼠单独放置于圆柱形腔室中45分钟。通过用蒸馏水稀释甲醛(Formalde-fresh 20%, Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ)来制备新鲜的5%福尔马林溶液。在福尔马林注射前30分钟给予研究化合物。

[1241] 计算机记录由电磁场引起的每分钟的退缩情况、阶段I的总退缩情况(急性阶段=前8分钟)及阶段II的总退缩情况(强直阶段=20-40分钟之间的时间)。参见Yaksh TL, Ozaki G, McCumber D, Rathbun M, Svensson C, Malkmus S, Yaksh MC. An automated flinch detecting system for use in the formalin nociceptive bioassay. *J Appl Physiol.*, 2001;90:2386-402。如图1所示,使用纯合子(-/-)雌性小鼠(n=16)、野生型雌性小鼠(n=15)、纯合子(-/-)雄性小鼠(n=9)及野生型雄性小鼠(n=18)获得阶段1及阶段2的数据。在所有群组中且在两个阶段中,AAK1纯合子(-/-)小鼠显示出所记录的缩爪现象显著少于其野生型(+/+)同窝出生者。

[1242] AAK1基因敲除小鼠的研究表明,如使用上述福尔马林爪测试所测量,破坏AAK1基因影响疼痛应答。使用相同测试证实给予AAK1抑制剂也可影响疼痛应答。

[1243] 在此测定中以不同剂量测试本发明化合物。使用加巴喷丁及普瑞巴林作为阳性对照。结果示于下表3中,其中认为200mg/kg加巴喷丁的作用为100%应答,其它化合物的应答%是相对于剂量为200mg/kg的加巴喷丁,“sc”是指皮下给药;“po”是指口服给药。

[1244] 表3

[1245]

化合物	剂量 (mg/kg)	应答
加巴喷丁	50 sc	60%
加巴喷丁	200 sc	100%
普瑞巴林	50 sc	90%
实施例 1: (R)-2-氨基-N-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺	60 sc	90%
实施例 18: (R)-2-氨基-N-(3-(二氟甲氧基)-4-(噁唑-5-基)苯基)-4-甲基戊酰胺	60 sc	100%

[1246] 对于本领域技术人员显而易见的是本发明不限于前述的示例性实施例,并且其可以其他特定形式来实施而不偏离其基本特性。因此期望的是将实施例以各个方面考虑为示例说明而非限制性的,应当参照随附的权利要求而不是前述的实施例,并且因此对在与权利要求等同的含义和范围内作出的所有改变意在涵盖于本申请的范围。