



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115667253 A

(43) 申请公布日 2023. 01. 31

(21) 申请号 202180044981.8

(22) 申请日 2021.04.23

(30) 优先权数据

63/015933 2020.04.27 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.12.23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/028836 2021.04.23

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2021/222017 EN 2021.11.04

(71) 申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

(72) 发明人 E·D·安德森 S·W·安德鲁斯

K·R·康德罗斯基 T·C·埃尔文

G·R·科拉科夫斯基 M·库马尔

E·A·麦克法丁 M·L·麦肯尼

M·J·蒙奇霍夫 M·B·韦尔奇

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理师 王琳 彭昶

(51) Int.Cl.

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 231/40 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

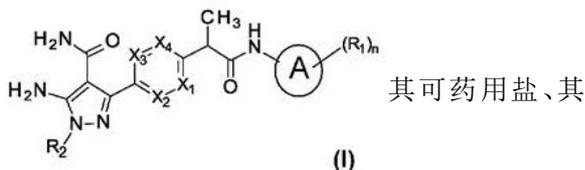
权利要求书6页 说明书140页
序列表4页

(54) 发明名称

可用于抑制RET激酶的化合物

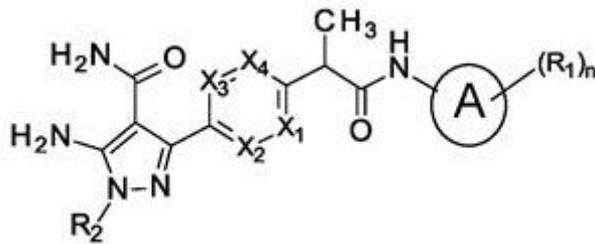
(57) 摘要

本文提供了根据式(I)的RET激酶抑制剂:



药物组合物和它们用于治疗可用RET激酶抑制剂治疗的疾病,包括RET相关疾病和障碍的方法。A、R₁、n、X₁、X₂、X₃、X₄和R₂具有说明书中给出的含义。

1. 下式的化合物或其可药用盐:



其中

A是五元或六元芳基或杂芳基;

各 R_1 独立地为氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 $-(C_0-C_4$ 烷基) $(C_5-C_6$ 杂烷基)、 $-(C_0-C_4$ 烷基) $(C_3-C_7$ 环烷基)、 $-(C_0-C_4$ 烷基) $(C_3-C_7$ 环杂烷基)、 $-(C_0-C_4$ 烷基) $(C_4-C_7$ 环杂烷基)、 $-(C_0-C_4$ 烷基) $(C_3-C_7$ 环杂烷基)、 $-(C_0-C_4$ 烷基) $(C_4-C_{10}$ 双环)、 $-(C_0-C_4$ 烷基) $(C_5-C_6$ 芳基)、 $-(C_0-C_4$ 烷基) $(C_5-C_6$ 杂芳基)、 $-(C_0-C_4$ 烷基) $(C_4-C_{10}$ 杂双环)、 C_5-C_{12} 螺烷、 C_5-C_{12} 杂螺烷、金刚烷、二氟甲基硫烷或五氟硫烷,其中各 R_1 任选被一个或多个基团取代,所述基团独立地为卤素、氰基、羟基、氧代、甲基、甲氧基、羟甲基、乙基、乙氧基、羟乙基、甲基胺、 N,N -二甲基甲基胺或单-、二-或三-卤代甲基,并且其中两个 R_1 基团能够稠合形成包括A的一部分并任选为芳族的环结构,并且 n 为1、2或3;

X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 各自独立地为N、CH、 $C-CH_3$ 、 $C-CH_2-OH$ 、 $C-OCH_3$ 、 $C-CH_2-OCH_3$ 或C-卤素;和

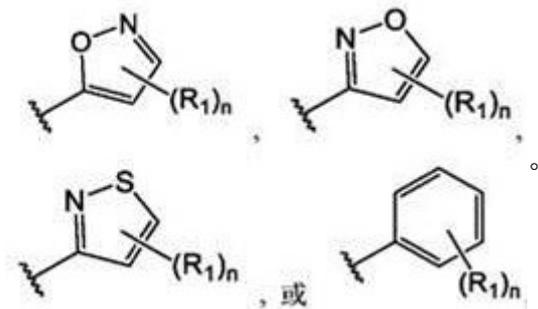
R_2 是 C_1 - C_4 烷基、 $-(C_0-C_4$ 烷基) $(C_3-C_7$ 环烷基)、 $-(C_0-C_4$ 烷基) $(C_4-C_7$ 杂环烷基)、 $-(C_0-C_4$ 烷基) $(C_4-C_{10}$ 双环),各自任选被一个或多个基团取代,所述基团独立地为氘、卤素、氰基、羟基、氧代、甲基、甲氧基、羟甲基、乙基、乙氧基、羟乙基、环丙基或单-、二-或三-卤代甲基。

2. 根据权利要求1的化合物或其可药用盐,其中 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 各自是CH。

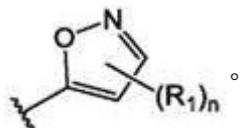
3. 根据权利要求1的化合物或其可药用盐,其中 X_1 是N,并且 X_2 、 X_3 和 X_4 各自是CH。

4. 根据权利要求1的化合物或其可药用盐,其中 X_2 是N,并且 X_1 、 X_3 和 X_4 各自是CH。

5. 根据权利要求1至4任一项的化合物或其可药用盐,其中A- $(R_1)_n$ 是



6. 根据权利要求1至5任一项的化合物或其可药用盐,其中A- $(R_1)_n$ 是

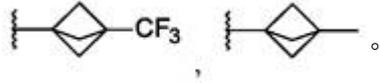


7. 根据权利要求5或6的化合物或其可药用盐,其中 R_1 是2,2-二甲基丙基;2-氯-4-氟-苯基;2,4-二氯苯基;1,1-二甲基-2,2,2-三氟乙基;1,1-二甲基乙基;1,1-二甲基丙基;三氟

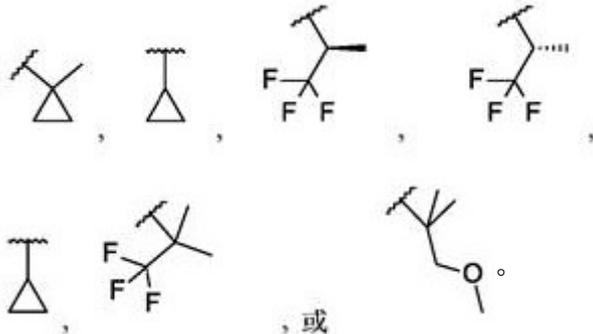
甲基;1,1-二甲基-2,2-二氟丙基;1,1-二甲基-3,3,3-三氟丙基;1-甲基环丙基;(1-甲基环丙基)甲基;3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基;3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基;(3,3-二甲基环丁基)甲基。

8. 根据权利要求5、6或7的化合物或其可药用盐,其中R₁是2,2-二甲基丙基。

9. 根据权利要求5或6的化合物或其可药用盐,其中至少一个R₁是卤素、-CH₂C(CH₃)₃、



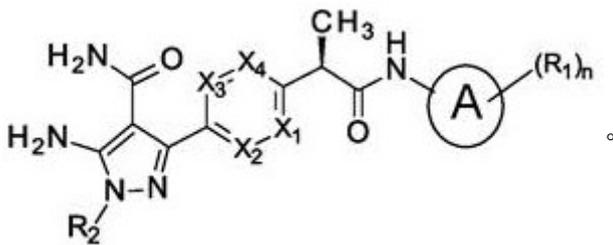
10. 根据权利要求1至9任一项的化合物或其可药用盐,其中R₂是



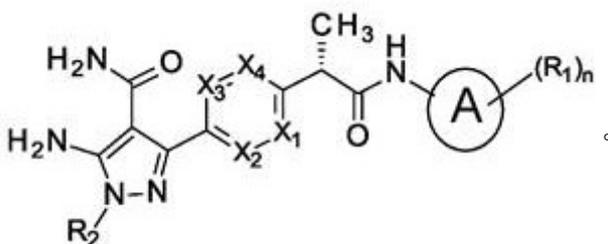
11. 根据权利要求1至9任一项的化合物或其可药用盐,其中R₂是 -CH(CH₃)₂、-CH(CF₃)₂、-CH(CH₃)CHF₂ 或 。

12. 根据权利要求1至9任一项的化合物或其可药用盐,其中R₂是 或 。

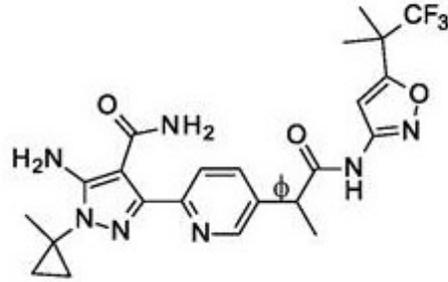
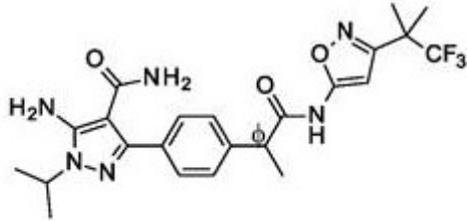
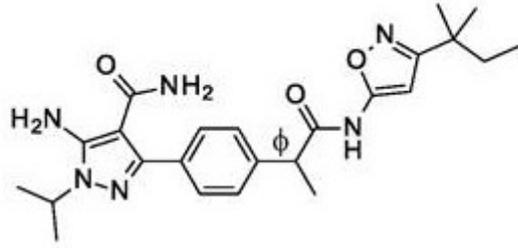
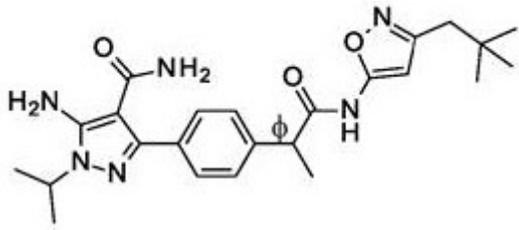
13. 根据权利要求1至12任一项的化合物或其可药用盐,所述化合物具有下式:

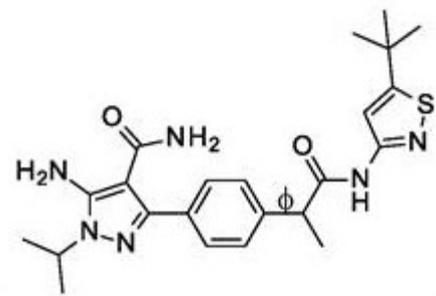
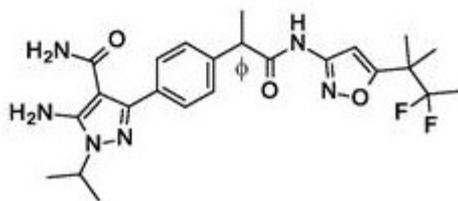
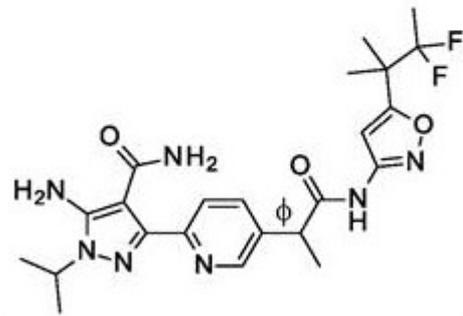
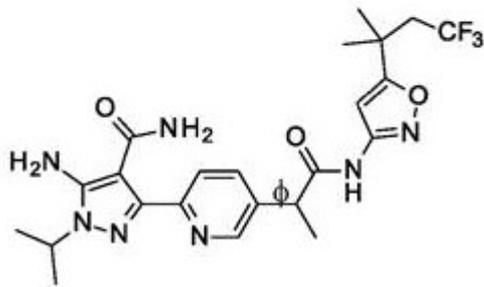
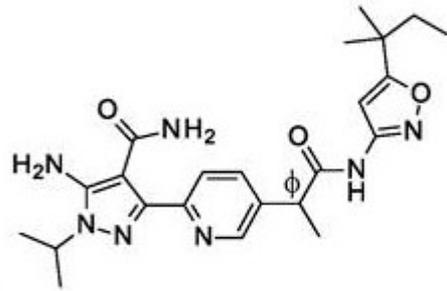
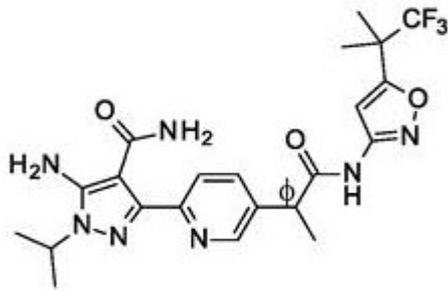
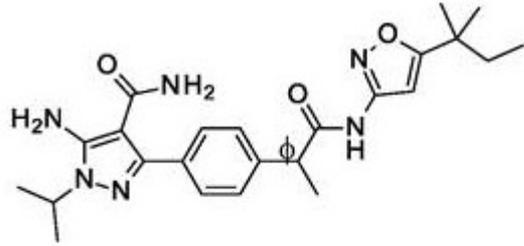
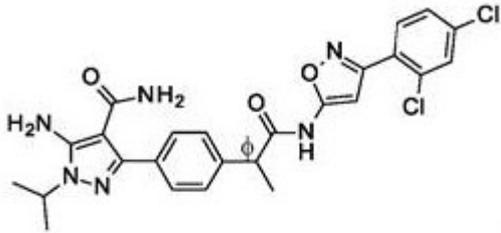
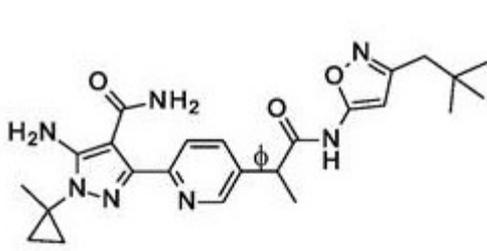


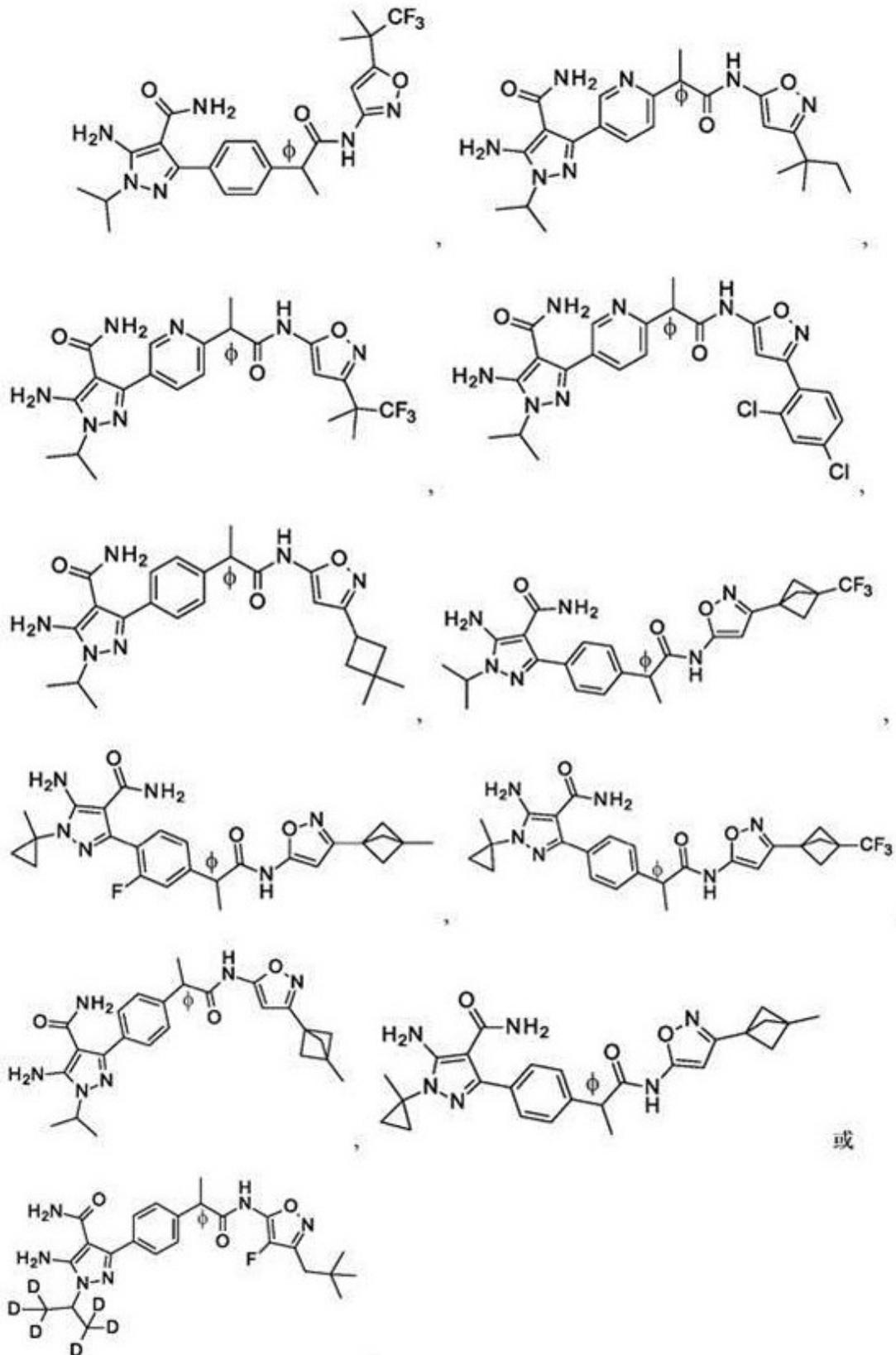
14. 根据权利要求1至12任一项的化合物或其可药用盐,所述化合物具有下式:



15. 根据权利要求1的化合物或其可药用盐,所述化合物具有下式:







19. 权利要求18的方法,其中所述癌症是RET相关癌症。

20. 根据权利要求18或19的方法,其中所述癌症选自:肺癌、乳头状甲状腺癌、甲状腺髓样癌、分化型甲状腺癌、复发性甲状腺癌、难治性分化型甲状腺癌、多发性内分泌腺瘤2A型或2B型(分别为MEN2A或MEN2B)、嗜铬细胞瘤、甲状旁腺增生、乳腺癌、结直肠癌、乳头状肾细胞癌、胃肠粘膜神经节细胞瘤病和宫颈癌。

21. 权利要求20的方法,其中所述癌症是甲状腺髓样癌。

22. 权利要求20的方法,其中所述肺癌是小细胞肺癌、非小细胞肺癌、细支气管肺细胞癌、RET融合肺癌或肺腺癌。

23. 根据权利要求1至17任一项的化合物或其可药用盐,其用于疗法。

24. 根据权利要求1至17任一项的化合物或其可药用盐,其用于治疗癌症。

25. 权利要求24的用于治疗癌症的化合物或其可药用盐,其中所述癌症是RET相关癌症。

26. 权利要求24或25的用于治疗癌症的化合物或其可药用盐,其中所述癌症选自:肺癌、乳头状甲状腺癌、甲状腺髓样癌、分化型甲状腺癌、复发性甲状腺癌、难治性分化型甲状腺癌、多发性内分泌腺瘤2A型或2B型(分别为MEN2A或MEN2B)、嗜铬细胞瘤、甲状旁腺增生、乳腺癌、结直肠癌、乳头状肾细胞癌、胃肠粘膜神经节细胞瘤病和宫颈癌。

27. 权利要求26的用于治疗癌症的化合物或其可药用盐,其中所述癌症是甲状腺髓样癌。

28. 权利要求26的用于治疗癌症的化合物或其可药用盐,其中所述肺癌是小细胞肺癌、非小细胞肺癌、细支气管肺细胞癌、RET融合肺癌或肺腺癌。

29. 根据权利要求1至17任一项的化合物或其可药用盐用于制备用于治疗癌症的药物的用途。

30. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至17任一项的化合物或其可药用盐以及一种或多种可药用载体、稀释剂或赋形剂。

可用于抑制RET激酶的化合物

[0001] 背景

转染重排(Rearranged during transfection) (RET) 激酶是属于酪氨酸激酶超家族的单次跨膜受体,其是几种组织和细胞类型的正常发育、成熟和维持所必需的。RET激酶的细胞外部分含有四个参与配体结合的钙依赖性钙粘蛋白样重复以及RET胞外域的正确折叠所必需的近膜半胱氨酸富集区,而受体的细胞质部分包括两个酪氨酸激酶亚结构域。

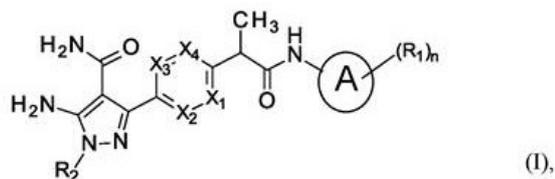
[0002] RET信号转导由胶质细胞系源性神经营养因子(GDNF) 家族配体(GFL) 的一组35种可溶性蛋白的结合介导,其还包括neurturin(NTRN)、artemin(ARTN) 和persephin(PSPN)。不同于其它受体酪氨酸激酶,RET没有直接结合到GFL,并且需要附加的辅助受体,其可以通过糖基磷脂酰肌醇键连接到细胞表面的四种GDNF家族受体- α (GFR α) 家族成员之一。GFL和GFR α 家族成员形成二元复合物,其再结合到RET并将其募集到发生RET信号转导的富含胆固醇的膜亚结构域中。

[0003] 在配体-辅助受体复合物结合后,细胞内酪氨酸残基上的RET二聚和自磷酸化募集衔接子和信号蛋白以刺激多种下游通路。衔接蛋白结合到这些停泊位点导致Ras-MAPK和PI3K-Akt/mTOR信号通路的活化,或导致CBL家族的泛素连接酶的募集,这在RET介导的功能的RET下调中发挥作用。

[0004] 由归因于RET激酶的遗传改变(包括蛋白质-基因融合和激活点突变)的异常RET表达引起的正常RET活性的扰乱导致过度活跃的RET信号转导和不受控制的细胞生长,例如各种癌症类型和某些胃肠失调,如肠易激综合征(IBS)。抑制癌症患者或与过度活跃的RET信号转导相关的其它障碍的患者的异常RET活性的能力对这些患者非常有益。另外,一些RET激酶遗传改变使得RET激酶的构象结构改变以致给定的RET激酶抑制剂可能不太有效(或无效)。在这些情况下,对修饰后的RET激酶有效的新型RET激酶抑制剂将使患者受益匪浅。

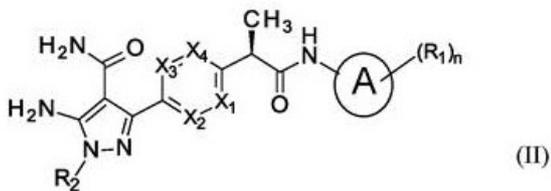
[0005] 概述

本文提供下式的化合物:

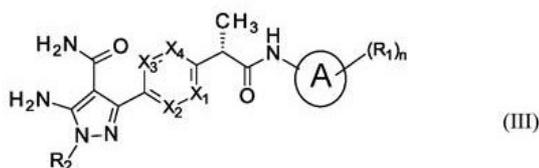


其可药用盐及其药物组合物。在式(I)中,A可以是五元或六元芳基或杂芳基; R_1 可以是氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、-(C_0 - C_4 烷基) (C_5 - C_6 杂烷基)、-(C_0 - C_4 烷基) (C_3 - C_7 环烷基)、-(C_0 - C_4 杂烷基) (C_3 - C_7 环烷基)、-(C_0 - C_4 烷基) (C_4 - C_7 环杂烷基)、-(C_0 - C_4 杂烷基) (C_3 - C_7 环杂烷基)、-(C_0 - C_4 烷基) (C_4 - C_{10} 双环)、-(C_0 - C_4 烷基) (C_5 - C_6 芳基)、-(C_0 - C_4 烷基) (C_5 - C_6 杂芳基)、-(C_0 - C_4 烷基) (C_4 - C_{10} 杂双环)、 C_5 - C_{12} 螺烷、 C_5 - C_{12} 杂螺烷、金刚烷、二氟甲基硫烷或五氟硫烷,其中各 R_1 任选被一个或多个基团取代,所述基团独立地为卤素、氰基、羟基、氧代、甲基、甲氧基、羟甲基、乙基、乙氧基、羟乙基、甲基胺、N,N-二甲基甲基胺或单-、二-或三-卤代甲基,并且其中两个 R_1 基团能够稠合形成包括A的一部分并任选为芳族的环结构,并且n为1、2、3、4或5; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 各自能够独立地为N、CH、C- CH_3 、C- CH_2 -OH、C- OCH_3 、C- CH_2 - OCH_3 或

C-卤素；且R₂可以是C₁-C₄烷基、-(C₀-C₄烷基)(C₃-C₇环烷基)、-(C₀-C₄烷基)(C₄-C₇杂环烷基)、-(C₀-C₄烷基)(C₄-C₁₀双环)，各自任选被一个或多个基团取代，所述基团独立地为氘、卤素、氰基、羟基、氧代、甲基、甲氧基、羟甲基、乙基、乙氧基、羟乙基、环丙基或单-、二-或三-卤代甲基。式(I)的化合物含有手性中心以提供如此处所示的R-对映异构体形式和S-对映异构体形式：



(R-对映异构体)



(S-对映异构体)

还提供了R-对映异构体和S-对映异构体、其可药用盐及其药物组合物，其中A、R₁、n、X₁、X₂、X₃、X₄和R₂如本文中定义。要理解的是，式II和III是式I的亚类，因此在本申请通篇提到式I也适用于式II和III。

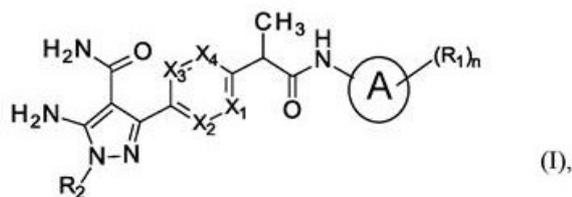
[0006] 还提供了使用式I、II或III的化合物、其可药用盐及其药物组合物治疗癌症，特别是治疗具有异常RET表达的癌症（例如RET相关癌症，如甲状腺髓样癌或RET融合肺癌）的方法。该方法包括给予有需要的患者治疗有效量的式I、II或III的化合物或其可药用盐。

[0007] 本文还提供了用于疗法的式I、II和III的化合物及其可药用盐。本文进一步提供了用于治疗癌症，特别是用于治疗具有异常RET表达的癌症（例如RET相关癌症，如甲状腺髓样癌或RET融合肺癌）的式I、II和III的化合物及其可药用盐。还提供了式I、II和III的化合物或其可药用盐在用于制备用于治疗癌症，特别是用于治疗具有异常RET表达的癌症（例如RET相关癌症，如甲状腺髓样癌或RET融合肺癌）的药物的用途。

[0008] 描述

本文描述了新型RET激酶抑制剂化合物。这些新型化合物可解决强力有效治疗与异常RET活性相关的障碍，例如IBS或癌症，尤其是由过度活跃的RET信号转导引起的癌症（即RET相关癌症）的需要。更具体地，这些新型化合物可解决强力有效治疗RET相关癌症，如肺癌（例如小细胞肺癌或非小细胞肺癌）、甲状腺癌（例如乳头状甲状腺癌、甲状腺髓样癌、分化型甲状腺癌、复发性甲状腺癌或难治性分化型甲状腺癌）、甲状腺腺瘤、内分泌腺肿瘤、肺腺癌、细支气管肺细胞癌、多发性内分泌腺瘤2A型或2B型（分别为MEN2A或MEN2B）、嗜铬细胞瘤、甲状旁腺增生、乳腺癌、乳癌(mammary cancer)、乳癌(mammary carcinoma)、乳腺肿瘤、结直肠癌（例如转移性结直肠癌）、乳头状肾细胞癌、胃肠粘膜神经节细胞瘤病、炎性肌纤维母细胞瘤或宫颈癌的需要。

[0009] 本文描述的化合物是式(I)的化合物：



或其可药用盐。在式 (I) 中，

A 是五元或六元芳基或杂芳基；

各 R_1 可在各种化学上适当的位置连接到 A 并且独立地为氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 $-(C_0-C_4$ 烷基) (C_5 - C_6 杂烷基)、 $-(C_0-C_4$ 烷基) (C_3 - C_7 环烷基)、 $-(C_0-C_4$ 杂烷基) (C_3 - C_7 环烷基)、 $-(C_0-C_4$ 烷基) (C_4 - C_7 环杂烷基)、 $-(C_0-C_4$ 杂烷基) (C_3 - C_7 环杂烷基)、 $-(C_0-C_4$ 烷基) (C_4 - C_{10} 双环)、 $-(C_0-C_4$ 烷基) (C_5 - C_6 芳基)、 $-(C_0-C_4$ 烷基) (C_5 - C_6 杂芳基)、 $-(C_0-C_4$ 烷基) (C_4 - C_{10} 杂双环)、 C_5 - C_{12} 螺烷、 C_5 - C_{12} 杂螺烷、金刚烷、二氟甲基硫烷或五氟硫烷，其中各 R_1 任选被一个或多个基团取代，所述基团独立地为卤素、氰基、羟基、氧代、甲基、甲氧基、羟甲基、乙基、乙氧基、羟乙基、甲基胺、N,N-二甲基甲基胺或单-、二-或三-卤代甲基，并且其中两个 R_1 基团能够稠合形成包括 A 的一部分并任选为芳族的环结构，并且 n 为 1、2、3、4 或 5；

X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 各自独立地为 N、CH、C-CH₃、C-CH₂-OH、C-OCH₃、C-CH₂-OCH₃ 或 C-卤素；和

R_2 是 C_1 - C_4 烷基、 $-(C_0-C_4$ 烷基) (C_3 - C_7 环烷基)、 $-(C_0-C_4$ 烷基) (C_4 - C_7 杂环烷基)、 $-(C_0-C_4$ 烷基) (C_4 - C_{10} 双环)，各自任选被一个或多个基团取代，所述基团独立地为氘、卤素、氰基、羟基、氧代、甲基、甲氧基、羟甲基、乙基、乙氧基、羟乙基、环丙基或单-、二-或三-卤代甲基。

[0010] 尽管 n 被定义为 1、2、3、4 或 5，但一些 A 环具有 5 个可容纳 R_1 基团的位置，而另一些没有。例如，苯基具有 5 个可取代位置，吡啶具有三个可取代位置，而异噁唑只有两个。因此，变量 n 的最大值可取决于 A 环是什么。

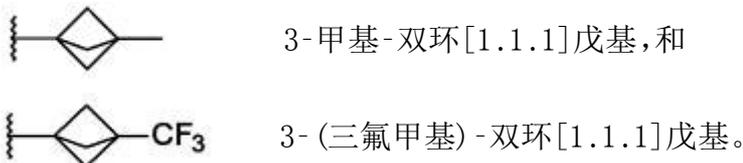
[0011] 本文所用的具体化学命名惯例是化学领域的技术人员熟悉的。为了更加清楚起见，具体定义一些术语。

[0012] 本文所用的术语烷基是指 1 至 4 个原子的饱和的直链或支链的一价烃基，例如“ C_1 - C_4 烷基”。在指示 0 的情况，例如 C_0 - C_4 烷基，取代基的这种组分可以不存在，因此，如果 C_5 杂环烷基取代基在式 (I) 中的 R_2 位置， C_5 杂环烷基取代基将通过如对 R_2 所述的 $-(C_0-C_4$ 烷基) (C_4 - C_7 杂环烷基) 取代基描述，即该取代基是 $-(C_0)$ (C_5 杂环烷基)。实例包括但不限于，甲基、乙基、丙基、1-丙基、异丙基和丁基。类似地，本文所用的术语杂烷基是指含有一个或多个杂原子替代烷基链中的碳的如本文定义的饱和的直链或支链的一价烷基分子。

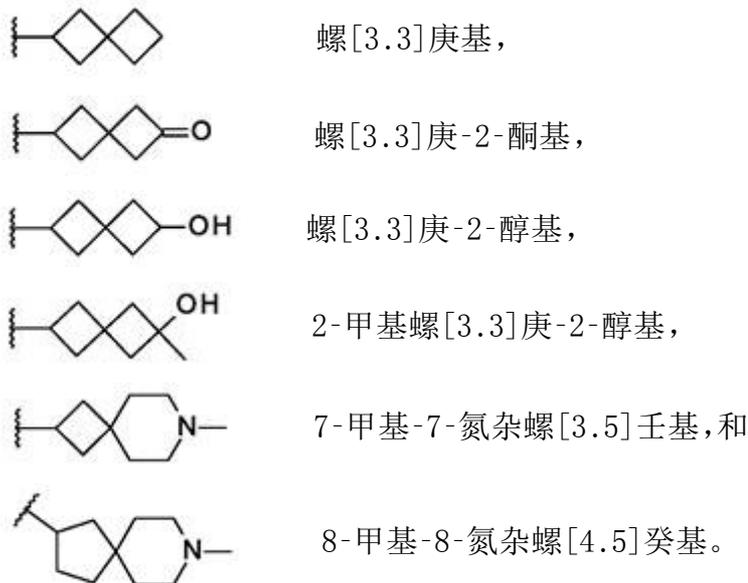
[0013] 本文所用的术语 C_5 - C_6 芳基是指衍生自含有 5 至 7 个碳原子并且不含杂原子的芳环的官能团或取代基。本文所用的术语 C_5 - C_6 杂芳基是指衍生自含有碳原子和一个或多个杂原子（例如氮、氧或硫）作为芳环的一部分以使该环含有 5 至 7 个原子的芳环的官能团或取代基。芳基和杂芳基的实例包括但不限于，苯、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、呋喃、吡咯、噻吩、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑和噻唑。

[0014] 本文所用的术语 C_3 - C_7 环烷基是指含有 3 至 7 个碳原子的环烷基分子。 C_3 - C_7 环烷基的实例包括但不限于，环丙基、环丁基和环戊基。类似地，本文所用的术语 C_4 - C_7 环杂烷基是指含有 4 至 7 个总原子并包括一个或多个杂原子替代环烷基链中的碳的如本文定义的环境烷基分子。

[0015] 本文所用的术语 C_4 - C_{10} 双环是指具有两个或更多个稠合或桥连的由4至10个碳原子组成的环的基团。当 C_4 - C_{10} 双环基团稠合时,这两个环共享两个相邻原子。当 C_4 - C_{10} 双环基团桥连时,这两个环共享三个或更多个原子。双环分子可以是全脂族、全芳族或混合芳族-脂族的。术语 C_4 - C_{10} 杂双环是指也包括一个或多个杂原子的如定义的 C_4 - C_{10} 双环基团。可用于式(I)的化合物的桥连 C_4 - C_8 双环烷基分子的实例包括,但不限于:



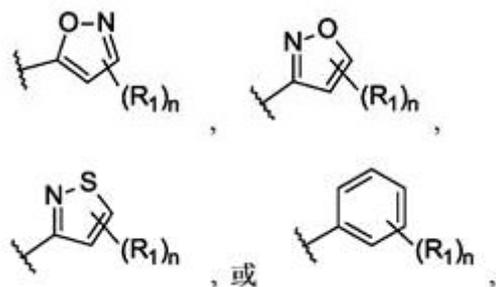
[0016] 本文所用的术语 C_5 - C_{12} 螺烷是指具有经由单个共用碳原子连接的两个或更多个由7至12个碳原子组成的环的基团。类似地,术语 C_5 - C_{12} 杂螺烷是指具有通过螺环键(spirocyclic linkage)经由碳原子连接的两个或更多个由包括碳和至少一个杂原子的7至12个原子组成的环的基团,其中各个环具有3至6个环原子(其中一个碳原子是两个环共用的),并且其中两个环原子是氮原子。可用于式(I)的化合物的 C_5 - C_{12} 螺烷和杂螺烷的实例包括,但不限于:



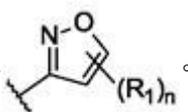
[0017] 本文所用的术语卤素是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

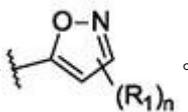
[0018] 本文所用的术语氧代是指双键键合到碳原子的氧。

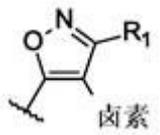
[0019] 在式(I)的化合物中, $A-(R_1)_n$ 可以是

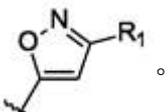


其中波浪线指示A与如式(I)中所示的主链的连接点。

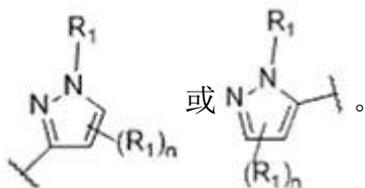
[0020] 在一个实施方案中,在式(I)的化合物中,A-(R₁)_n是 

[0021] 在一个实施方案中,在式(I)的化合物中,A-(R₁)_n是 

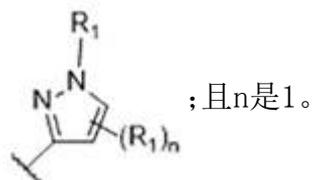
[0022] 在另一实施方案中,在式(I)的化合物中,A-(R₁)_n是 。在一个优选实施方案中,卤素是F或Cl。

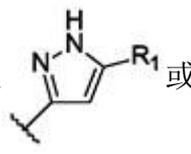
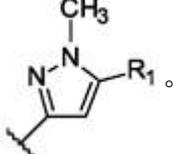
[0023] 在再一实施方案中,在式(I)的化合物中,A-(R₁)_n是 

[0024] 在另一实施方案中,在式(I)的化合物中,A-(R₁)_n可以是



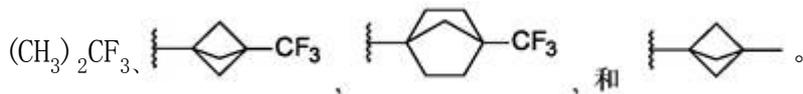
[0025] 在一个实施方案中,在式(I)的化合物中,A-(R₁)_n是



[0026] 在进一步实施方案中,在式(I)的化合物中,A-(R₁)_n是  或 

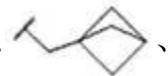
[0027] 在一个实施方案中,A-(R₁)_n是被(R₁)_n取代的苯基。在进一步实施方案中,n是1-4、或1-3、或1-2、或1、或2、或2-4、或2-5。在一些实施方案中,当A-(R₁)_n是被(R₁)_n取代的苯基时,两个R₁基团稠合形成包括A的一部分并任选为芳族的环结构,所得A环任选如本文所述被取代。

[0028] 在一些实施方案中,在式(I)的化合物中,各R₁独立地选自H、-CH₃、-CH₂C(CH₃)₃、-C



[0029] 在进一步实施方案中,在式(I)的化合物中,至少一个R₁基团是H或CH₃。

[0030] 在另一实施方案中,在式(I)的化合物中,至少一个R₁是卤素、、-CH₂C

(CH₃)₃、2-氯-4-氟苯基、2,4-二氯苯基、-CH₂C(CH₃)₃、-C(CH₃)₂CF₃、、、
-CF₃、-C(CH₃)₂CH₂CH₃、-C(CH₃)₂CF₂CH₃、-C(CH₃)₂CH₂CF₃、-C(CH₃)₃、或CF₃。

[0031] 在再一实施方案中,至少一个R₁是卤素、-CH₂C(CH₃)₃、或。

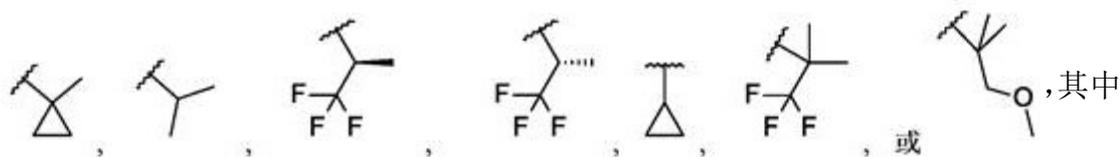
[0032] 在再一实施方案中,至少一个R₁是CH₃、-CH₂C(CH₃)₃、-C(CH₃)₂CF₃、C(CH₃)₂CH₂CH₃、-C(CH₃)₂CF₂CH₃、-C(CH₃)₂CH₂CF₃、-C(CH₃)₃或CF₃。

[0033] 在另一实施方案中,至少一个R₁是任选取代的C₅-C₁₂螺烷。

[0034] 在再一实施方案中,至少一个R₁是二氟甲基硫烷或五氟硫烷。

[0035] 在再一实施方案中,至少一个R₁是2-氟-4-氯苯基;2-氯-4-氟苯基;2,4-二氯苯基;或2,4-二氟苯基。

[0036] 在式(I)的化合物中,R₂可以是



波浪线指示与主链的连接点。

[0037] 在一些实施方案中,在式(I)的化合物中,R₂是-CH(CH₃)₂、-CH(CF₃)CH₃、-CH(CH₃)CHF₂或。

[0038] 在另一些实施方案中,在式(I)的化合物中,R₂是或。

[0039] 在另一实施方案中,在式(I)的化合物中,R₂是。

[0040] 在再一实施方案中,在式(I)的化合物中,R₂是。

[0041] 在一些实施方案中,在式(I)的化合物中,R₂是氘化的,即其含有至少一个氘。在一些进一步的实施方案中,氘化的R₂是-CH(CH₃)CF₂D、-CH(CD₃)₂、-CH(CF₃)CD₃、-CH(CH₃)CDF₂、-CD(CD₃)₂或-CD(CH₃)CD₃。

[0042] 在一些实施方案中,R₂是-CH(CD₃)₂。

[0043] 在各种实施方案中,X₁、X₂、X₃和X₄是CH。

[0044] 在另一些实施方案中,X₁、X₂、X₃和X₄各自独立地为CH、C-CH₃、C-CH₂-OH、C-OCH₃、C-CH₂-OCH₃或C-卤素,其中X₁、X₂、X₃和X₄的至少一个不是CH。

[0045] 在一些实施方案中,X₁、X₂、X₃和X₄的两个是CH,而另外两个是C-卤素。在进一步实施方案中,X₁和X₂是CF,且X₃和X₄是CH。

[0046] 在各种实施方案中,X₁、X₂、X₃和X₄的三个是CH,而一个是C-卤素。在进一步实施方

案中, X_2 是 CF, 而 X_1 、 X_3 和 X_4 是 CH。

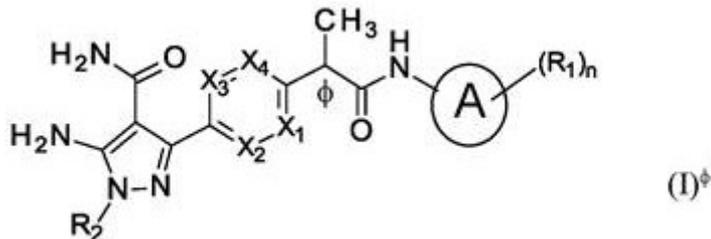
[0047] 在再一些实施方案中, X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 之一是 N。

[0048] 在进一步实施方案中, X_2 是 N 且 X_1 、 X_3 和 X_4 的至少两个是 CH。

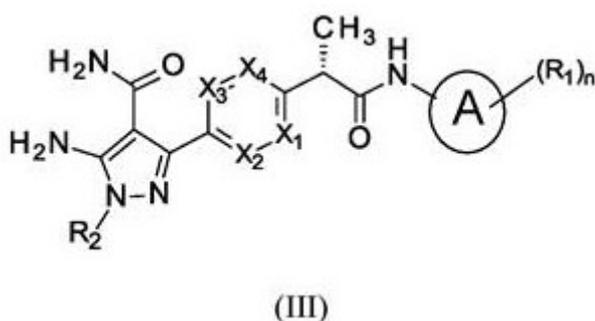
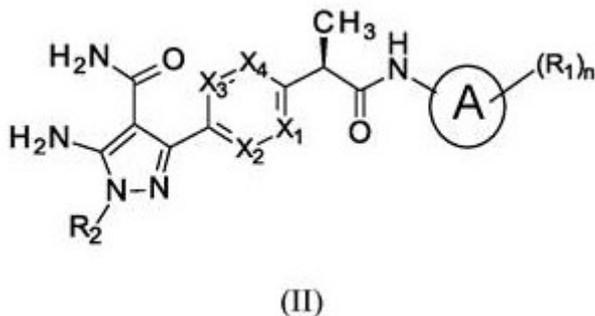
[0049] 在再进一步实施方案中, X_1 是 N 且 X_2 、 X_3 和 X_4 的至少两个是 CH。

[0050] 在所有上述实施方案中, 要理解的是, 变量的定义适用于非盐形式“或其可药用盐”。

[0051] 本领域技术人员会认识到, 如式 (I) 描述的化合物或其可药用盐含有至少一个手性中心, 其位置在式 (I) 中由 ϕ 标示:

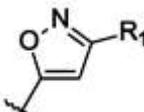


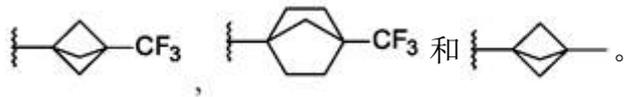
(也可能由 R_1 和 R_2 的各种任选取代型式创建其它手性中心, 并且可以创建进一步的非对映异构体集)。本领域技术人员也会认识到, 手性中心的 Cahn-Ingold-Prelog (R) 或 (S) 名称将随围绕手性中心的取代型式而变。在式 (I) 的化合物中标出的手性中心提供式 (II) 所示的 R-对映异构体形式和式 (III) 所示的 S-对映异构体形式:



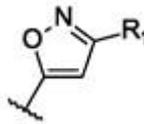
本文还提供了式 (II) 和式 (III) 的化合物或其可药用盐, 其中 A、 R_1 、n、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 和 R_2 如对式 (I) 所定义。如果存在多个手性中心, 也可能存在非对映异构体。

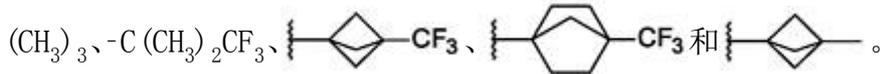
[0052] 在一个方面, 在式 (I)、(II) 和/或 (III) 的化合物中, R_2 是异丙基; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是

CH; A - $(R_1)_n$ 是 , 其中 R_1 选自 H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2CF_3$ 、

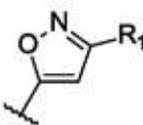


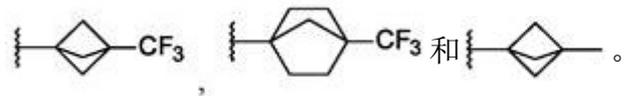
[0053] 在另一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是异丙基; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的

三个是CH,而 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的一个是N; $A-(R_1)_n$ 是  ,其中 R_1 选自H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2C$

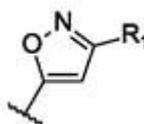


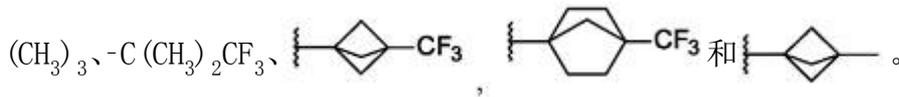
[0054] 在一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是  ; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是CH;

$A-(R_1)_n$ 是  ,其中 R_1 选自H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2CF_3$ 、

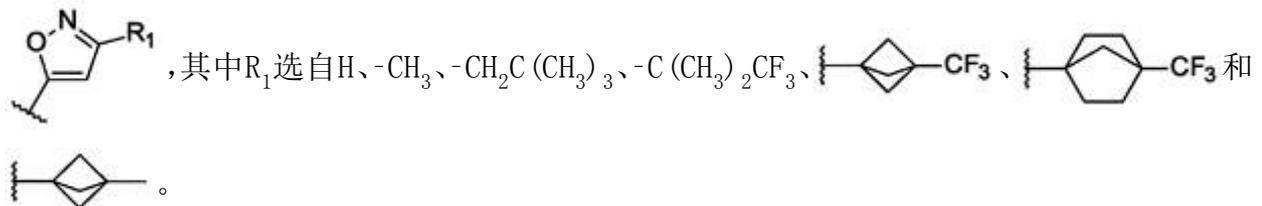


[0055] 在进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是  ; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的

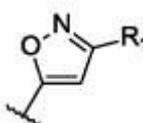
三个是CH,而 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的一个是N; $A-(R_1)_n$ 是  ,其中 R_1 选自H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2C$

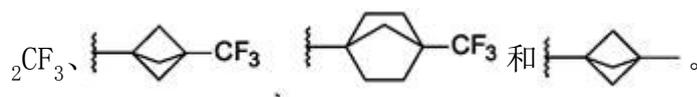


[0056] 在进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 $-CH(CH_3)CF_2D$ 、 $-CH(CD_3)_2$ 、 $-CH(CF_3)CD_3$ 、 $-CH(CH_3)CDF_2$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 或 $-CD(CH_3)CD_3$; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是CH; $A-(R_1)_n$ 是

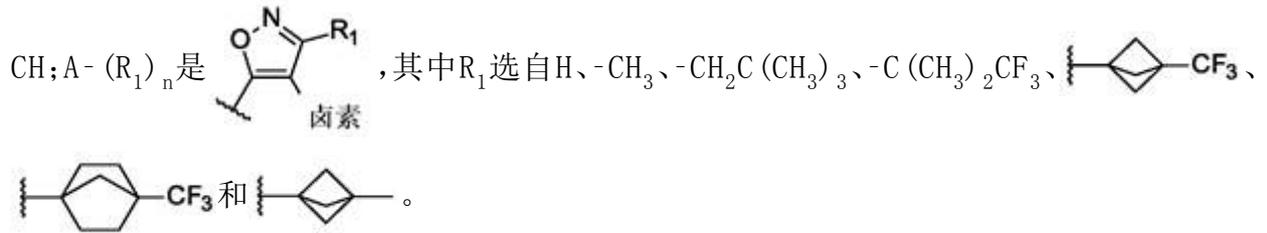


[0057] 在再进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 $-CH(CH_3)CF_2D$ 、 $-CH(CD_3)_2$ 、 $-CH(CF_3)CD_3$ 、 $-CH(CH_3)CDF_2$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 或 $-CD(CH_3)CD_3$; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的三个是CH,而

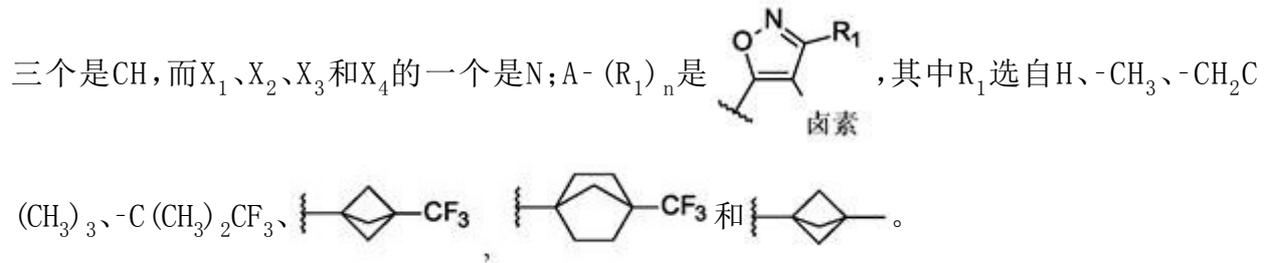
X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的一个是N; $A-(R_1)_n$ 是  ,其中 R_1 选自H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2CF_3$ 、



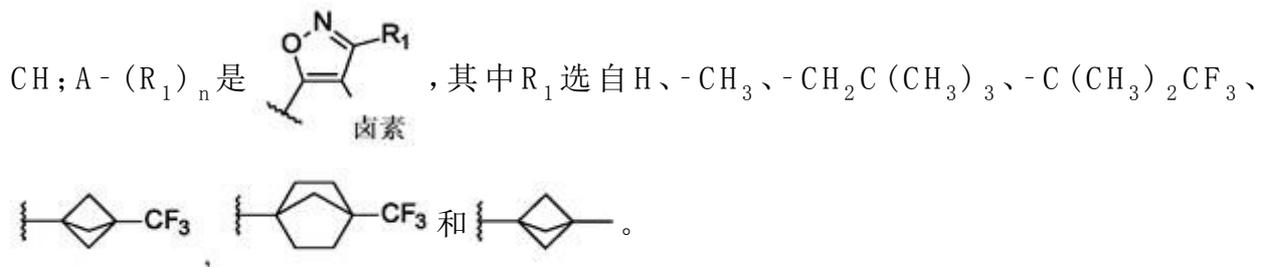
[0058] 在一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是异丙基; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是



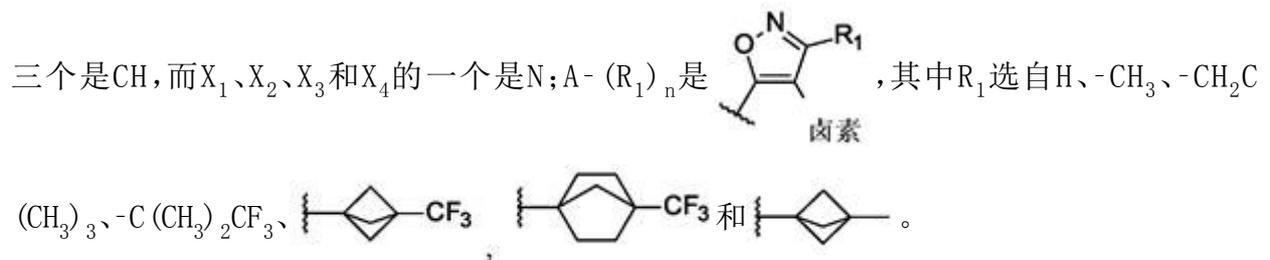
[0059] 在另一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是异丙基; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的



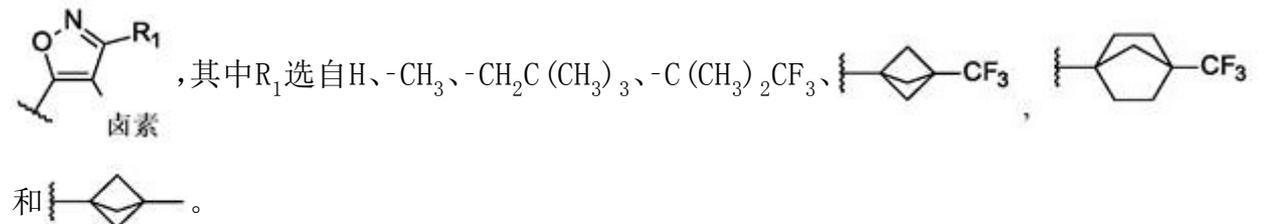
[0060] 在一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是  ; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是



[0061] 在进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是  ; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的

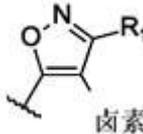


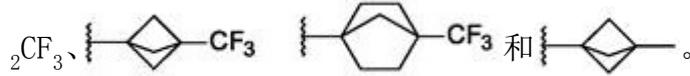
[0062] 在进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 $-CH(CH_3)CF_2D$ 、 $-CH(CD_3)_2$ 、 $-CH(CF_3)CD_3$ 、 $-CH(CH_3)CDF_2$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 或 $-CD(CH_3)CD_3$; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是CH; $A-(R_1)_n$ 是



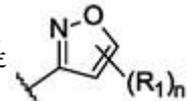
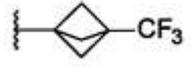
[0063] 在再进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 $-CH(CH_3)CF_2D$ 、 $-CH$

$(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 或 $-\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的三个是CH, 而

X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的一个是N; $A-(R_1)_n$ 是  , 其中 R_1 选自H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 卤素

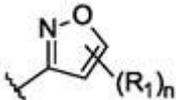


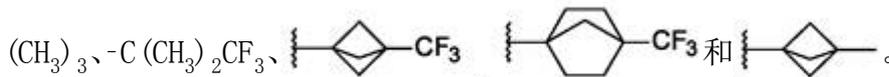
[0064] 在另一个方面, 在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是异丙基; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是

CH; $A-(R_1)_n$ 是  , 其中各 R_1 选自H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、、

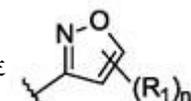


[0065] 在一个方面, 在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是异丙基; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的三

个是CH, 而 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的一个是N; $A-(R_1)_n$ 是  , 其中各 R_1 选自H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}$

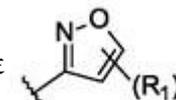


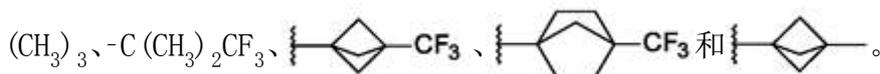
[0066] 在一个方面, 在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 ; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是

CH; $A-(R_1)_n$ 是  , 其中各 R_1 选自H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、、

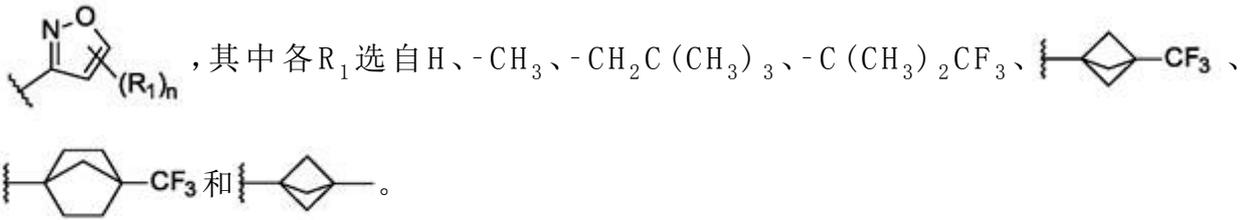


[0067] 在进一步方面, 在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 ; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的

三个是CH, 而 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的一个是N; $A-(R_1)_n$ 是  , 其中各 R_1 选自H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}$



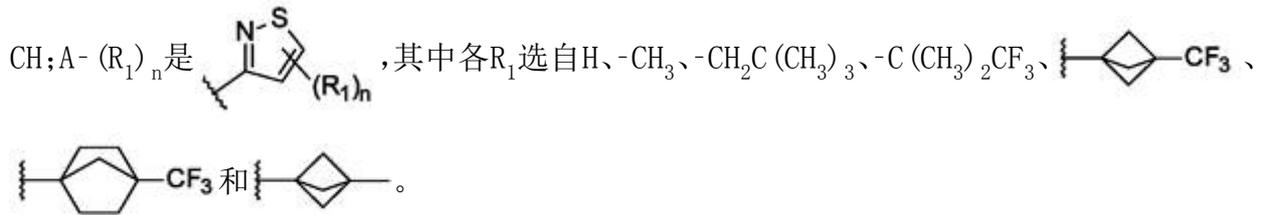
[0068] 在进一步方面, 在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{D}$ 、 $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 或 $-\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是CH; $A-(R_1)_n$ 是



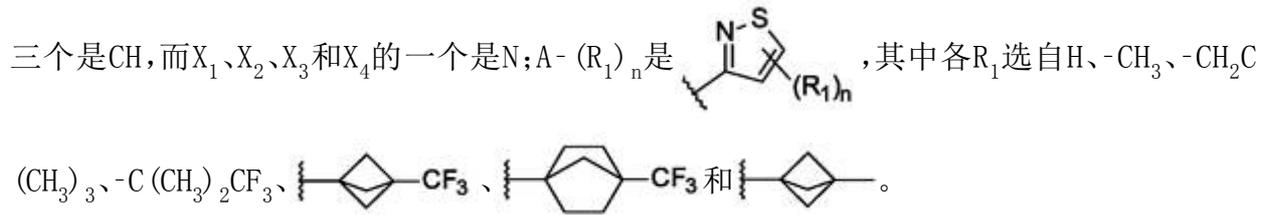
[0069] 在再进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中,R₂是-CH(CH₃)CF₂D、-CH(CD₃)₂、-CH(CF₃)CD₃、-CH(CH₃)CDF₂、-CD(CD₃)₂或-CD(CH₃)CD₃;X₁、X₂、X₃和X₄的三个是CH,而



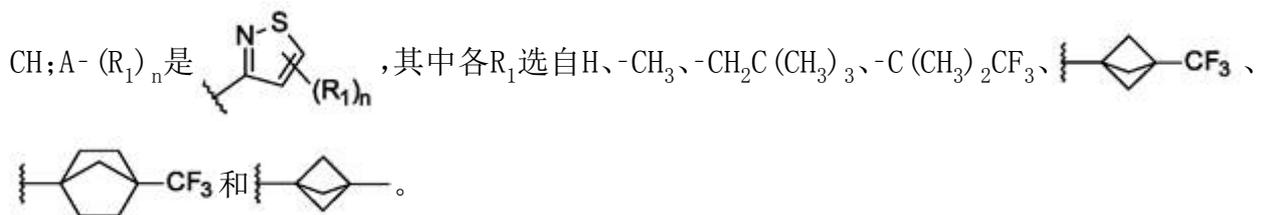
[0070] 在一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中,R₂是异丙基;X₁、X₂、X₃和X₄是



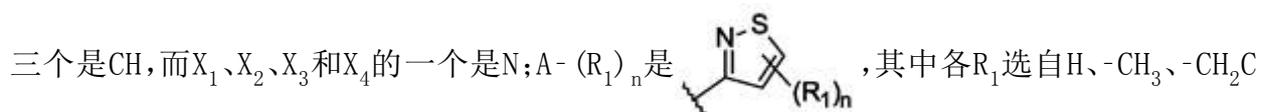
[0071] 在另一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中,R₂是异丙基;X₁、X₂、X₃和X₄的

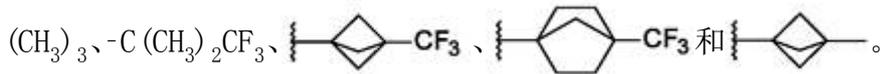


[0072] 在一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中,R₂是;X₁、X₂、X₃和X₄是

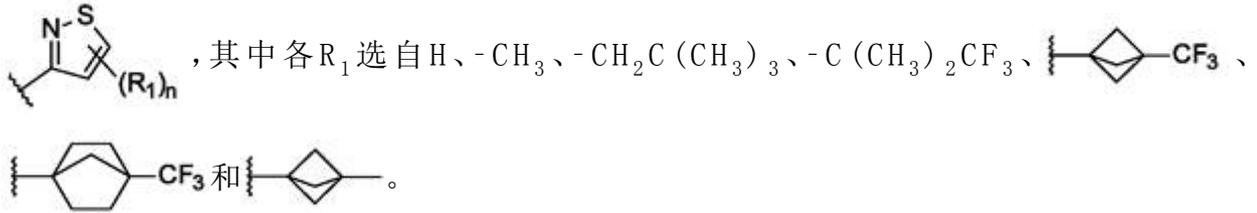


[0073] 在进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中,R₂是;X₁、X₂、X₃和X₄的

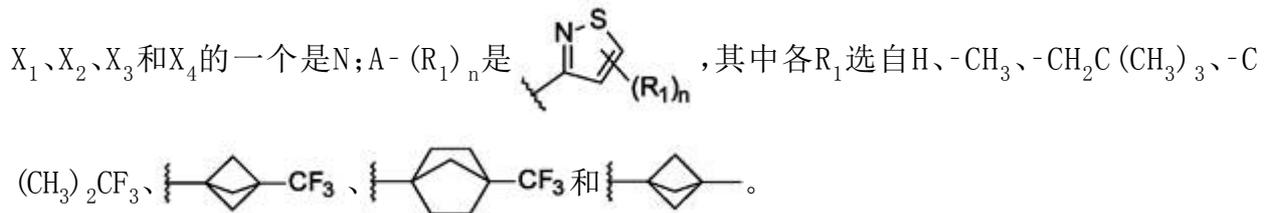




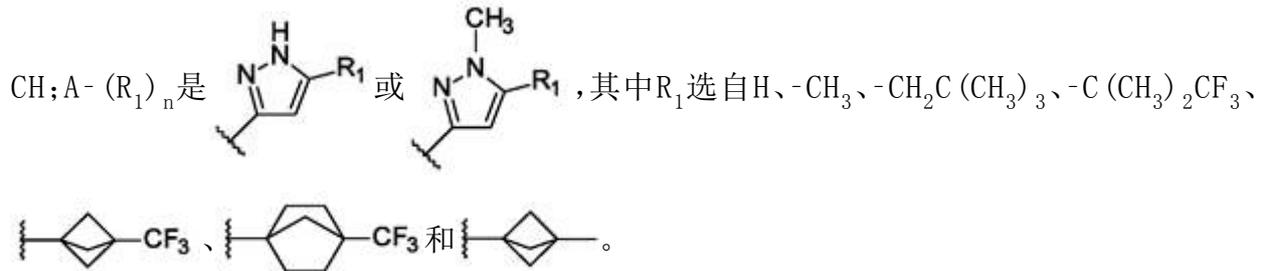
[0074] 在进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{D}$ 、 $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 或 $-\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是CH; $A-(R_1)_n$ 是



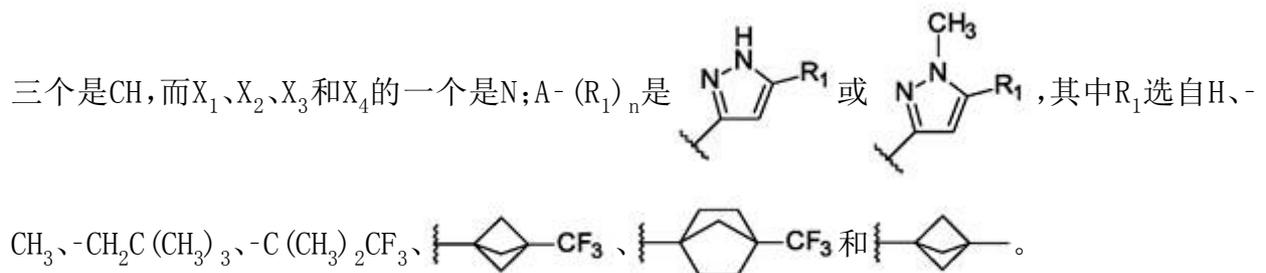
[0075] 在再进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{D}$ 、 $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 或 $-\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的三个是CH,而



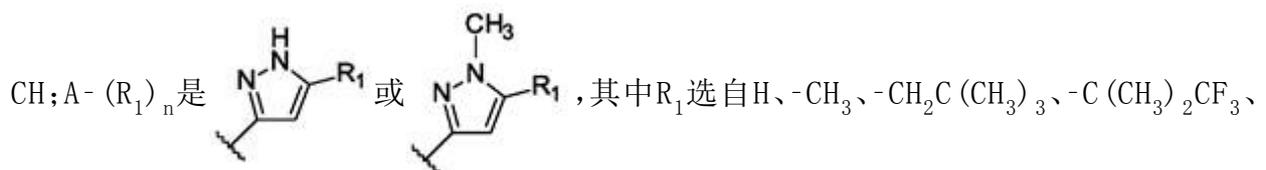
[0076] 在一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是异丙基; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是



[0077] 在另一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是异丙基; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的

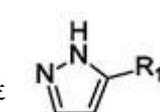
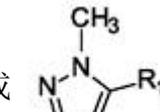


[0078] 在一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是



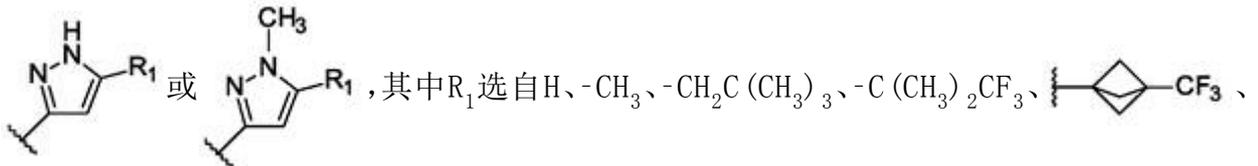


[0079] 在进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 ; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的

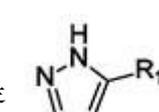
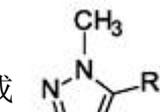
三个是CH,而 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的一个是N;A- $(R_1)_n$ 是  或  ,其中 R_1 选自H、-

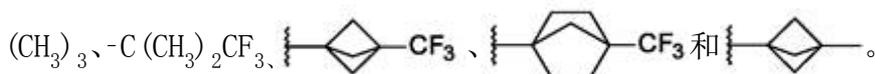


[0080] 在进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{D}$ 、 $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 或 $-\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是CH;A- $(R_1)_n$ 是

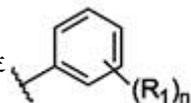


[0081] 在再进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{D}$ 、 $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 或 $-\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的三个是CH,而

X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的一个是N;A- $(R_1)_n$ 是  或  ,其中 R_1 选自H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}$

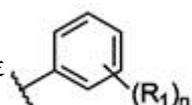


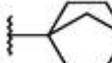
[0082] 在一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是异丙基; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是

CH;A- $(R_1)_n$ 是  ,其中各 R_1 选自H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、、

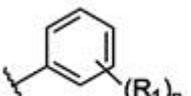
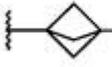
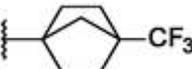
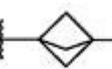


[0083] 在另一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是异丙基; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的

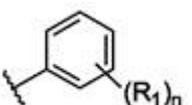
三个是CH,而 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的一个是N;A- $(R_1)_n$ 是  ,其中各 R_1 选自H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}$

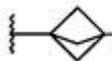
$(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、、和。

[0084] 在一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是

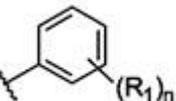
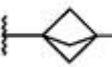
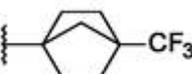
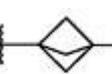
CH ; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ 是,其中各 R_1 选自 H 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、、和。

[0085] 在进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的

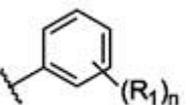
三个是 CH ,而 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的一个是 N ; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ 是,其中各 R_1 选自 H 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}$

$(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、、和。

[0086] 在进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{D}$ 、 $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 或 $-\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是 CH ; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ 是

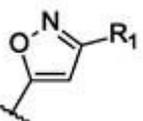
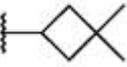
,其中各 R_1 选自 H 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、、和。

[0087] 在再进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{D}$ 、 $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 或 $-\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的三个是 CH ,而

X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的一个是 N ; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ 是,其中各 R_1 选自 H 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}$

$(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、、和。

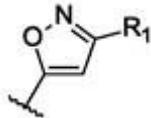
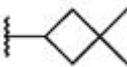
[0088] 在另一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是异丙基; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是

CH ; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ 是,其中 R_1 是卤素、、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、2-氯-4-氟苯基、2,4-二

氯苯基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、、、、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}$

$(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 或 CF_3 。

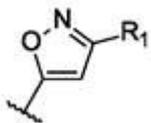
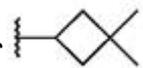
[0089] 在一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是异丙基; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的三个是CH,而 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的一个是N; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ 是

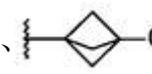
, 其中 R_1 是卤素、、 $-\text{CH}_2\text{C}$

$(\text{CH}_3)_3$ 、2-氯-4-氟苯基、2,4-二氯苯基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、、、

、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 或 CF_3 。

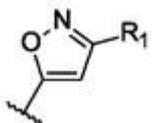
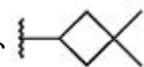
[0090] 在一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是

CH; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ 是, 其中 R_1 是卤素、、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、2-氯-4-氟苯基、2,4-二氯

苯基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、、、、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}$

$(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 或 CF_3 。

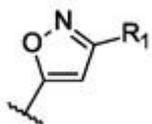
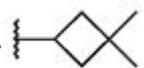
[0091] 在进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的

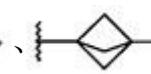
三个是CH,而 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的一个是N; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ 是, 其中 R_1 是卤素、、

$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、2-氯-4-氟苯基、2,4-二氯苯基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、、、

、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 或 CF_3 。

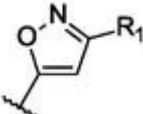
[0092] 在进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{D}$ 、 $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 或 $-\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是CH; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ 是

, 其中 R_1 是卤素、、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、2-氯-4-氟苯基、2,4-二氯苯基、 $-\text{CH}_2\text{C}$

$(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、、、、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}$

$C(CH_3)_2CH_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 或 CF_3 。

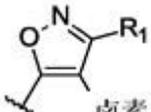
[0093] 在再进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 $-CH(CH_3)CF_2D$ 、 $-CH(CD_3)_2$ 、 $-CH(CF_3)CD_3$ 、 $-CH(CH_3)CDF_2$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 或 $-CD(CH_3)CD_3$; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的三个是CH,而

X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的一个是N; $A-(R_1)_n$ 是 , 其中 R_1 是卤素、、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、2-

氯-4-氟苯基、2,4-二氯苯基、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2CF_3$ 、、、

- CF_3 、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CF_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 或 CF_3 。

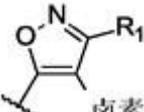
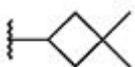
[0094] 在另一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是异丙基; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是

CH; $A-(R_1)_n$ 是 , 其中 R_1 是卤素、、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、2-氯-4-氟苯基、2,4-二

氯苯基、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2CF_3$ 、、、- CF_3 、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-C$

$(CH_3)_2CF_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 或 CF_3 。

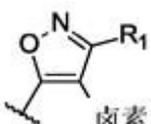
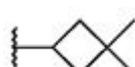
[0095] 在一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是异丙基; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的三个

个是CH,而 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的一个是N; $A-(R_1)_n$ 是 , 其中 R_1 是卤素、、 $-CH_2C$

$(CH_3)_3$ 、2-氯-4-氟苯基、2,4-二氯苯基、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2CF_3$ 、、、

- CF_3 、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CF_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 或 CF_3 。

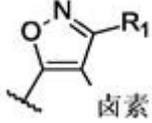
[0096] 在一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 ; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是

CH; $A-(R_1)_n$ 是 , 其中 R_1 是卤素、、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、2-氯-4-氟苯基、2,4-二

氯苯基、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2CF_3$ 、、、- CF_3 、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-C$

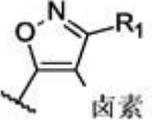
$(CH_3)_2CF_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 或 CF_3 。

[0097] 在进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的

三个是CH,而 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的一个是N; $A-(R_1)_n$ 是,其中 R_1 是卤素、、-

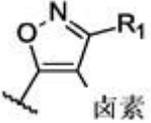
$CH_2C(CH_3)_3$ 、2-氯-4-氟苯基、2,4-二氯苯基、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2CF_3$ 、、、- CF_3 、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CF_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、或 CF_3 。

[0098] 在进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 $-CH(CH_3)CF_2D$ 、 $-CH(CD_3)_2$ 、 $-CH(CF_3)CD_3$ 、 $-CH(CH_3)CDF_2$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 或 $-CD(CH_3)CD_3$; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是CH; $A-(R_1)_n$ 是

,其中 R_1 是卤素、、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、2-氯-4-氟苯基、2,4-二氯苯基、 $-CH_2C$

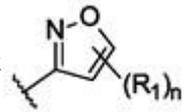
$(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2CF_3$ 、、、- CF_3 、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CF_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、或 CF_3 。

[0099] 在再进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 $-CH(CH_3)CF_2D$ 、 $-CH(CD_3)_2$ 、 $-CH(CF_3)CD_3$ 、 $-CH(CH_3)CDF_2$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 或 $-CD(CH_3)CD_3$; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的三个是CH,而

X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的一个是N; $A-(R_1)_n$ 是,其中 R_1 是卤素、、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、2-

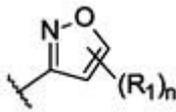
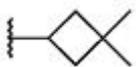
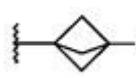
氯-4-氟苯基、2,4-二氯苯基、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2CF_3$ 、、、- CF_3 、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CF_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、或 CF_3 。

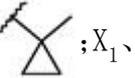
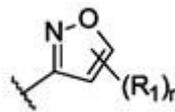
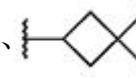
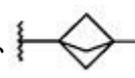
[0100] 在另一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是异丙基; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是

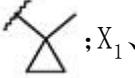
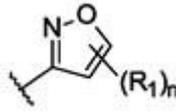
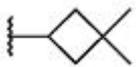
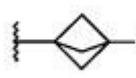
CH; $A-(R_1)_n$ 是,其中至少一个 R_1 是卤素、、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、2-氯-4-氟苯

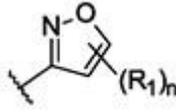
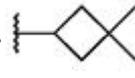
基、2,4-二氯苯基、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2CF_3$ 、、、- CF_3 、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CF_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、或 CF_3 。

[0101] 在一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是异丙基; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的三

个是CH, 而 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的一个是N; $A-(R_1)_n$ 是 , 其中至少一个 R_1 是卤素、
、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、2-氯-4-氟苯基、2,4-二氯苯基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、
、、、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、或 CF_3 。

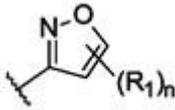
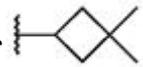
[0102] 在一个方面, 在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 ; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是CH;
 $A-(R_1)_n$ 是 , 其中至少一个 R_1 是卤素、、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、2-氯-4-氟苯基、
 2,4-二氯苯基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、、、、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、或 CF_3 。

[0103] 在进一步方面, 在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 ; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的三个是CH, 而 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的一个是N; $A-(R_1)_n$ 是 , 其中至少一个 R_1 是卤素、
、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、2-氯-4-氟苯基、2,4-二氯苯基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、
、、、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、或 CF_3 。

[0104] 在进一步方面, 在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{D}$ 、 $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 或 $-\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是CH; $A-(R_1)_n$ 是 , 其中至少一个 R_1 是卤素、、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、2-氯-4-氟苯基、2,4-二氯
 苯基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、、、、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、或 CF_3 。

$(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 或 CF_3 。

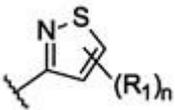
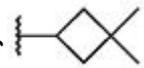
[0105] 在再进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{D}$ 、 $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 或 $-\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的三个是CH,而

X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的一个是N; A- $(\text{R}_1)_n$ 是 , 其中至少一个 R_1 是卤素、、 $-\text{CH}_2\text{C}$

$(\text{CH}_3)_3$ 、2-氯-4-氟苯基、2,4-二氯苯基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、、、

- CF_3 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 或 CF_3 。

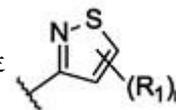
[0106] 在一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是异丙基; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是

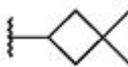
CH; A- $(\text{R}_1)_n$ 是 , 其中至少一个 R_1 是卤素、、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、2-氯-4-氟苯

基、2,4-二氯苯基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、、、- CF_3 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)$

$_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 或 CF_3 。

[0107] 在另一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是异丙基; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的

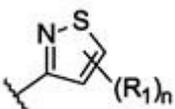
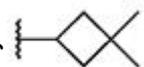
三个是CH,而 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的一个是N; A- $(\text{R}_1)_n$ 是 , 其中至少一个 R_1 是卤素、

、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、2-氯-4-氟苯基、2,4-二氯苯基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、

、、- CF_3 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}$

$(\text{CH}_3)_3$ 、 或 CF_3 。

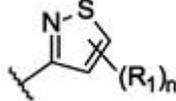
[0108] 在一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 ; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是

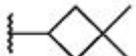
CH; A- $(\text{R}_1)_n$ 是 , 其中至少一个 R_1 是卤素、、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、2-氯-4-氟苯

基、2,4-二氯苯基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、、、- CF_3 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)$

${}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 或 CF_3 。

[0109] 在进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的

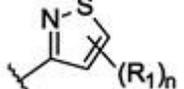
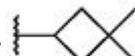
三个是CH,而 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的一个是N; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ 是,其中至少一个 R_1 是卤素、

、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、2-氯-4-氟苯基、2,4-二氯苯基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、

、、、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}$

$(\text{CH}_3)_3$ 、 或 CF_3 。

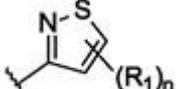
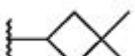
[0110] 在进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{D}$ 、 $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 或 $-\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是CH; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ 是

,其中至少一个 R_1 是卤素、、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、2-氯-4-氟苯基、2,4-二氯

苯基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、、、、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}$

$(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 或 CF_3 。

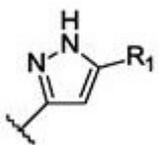
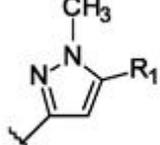
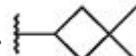
[0111] 在再进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{D}$ 、 $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 或 $-\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的三个是CH,而

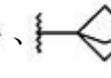
X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的一个是N; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ 是,其中至少一个 R_1 是卤素、、 $-\text{CH}_2\text{C}$

$(\text{CH}_3)_3$ 、2-氯-4-氟苯基、2,4-二氯苯基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、、、

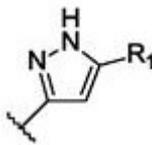
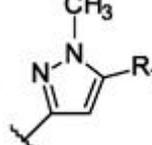
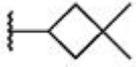
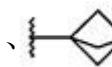
、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 或 CF_3 。

[0112] 在另一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是异丙基; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是

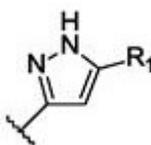
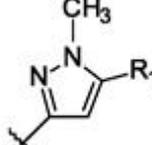
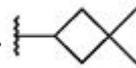
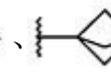
CH; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ 是 或 ,其中 R_1 是卤素、、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、2-氯-4-氟

苯基、2,4-二氯苯基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、、、、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、或 CF_3 。

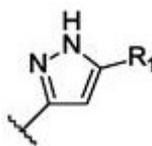
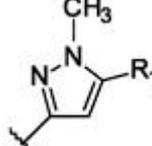
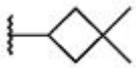
[0113] 在一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是异丙基; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的三个是CH,而 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的一个是N; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ 是

或 ,其中 R_1 是卤素、、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、2-氯-4-氟苯基、2,4-二氯苯基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、、、、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、或 CF_3 。

[0114] 在一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 ; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是

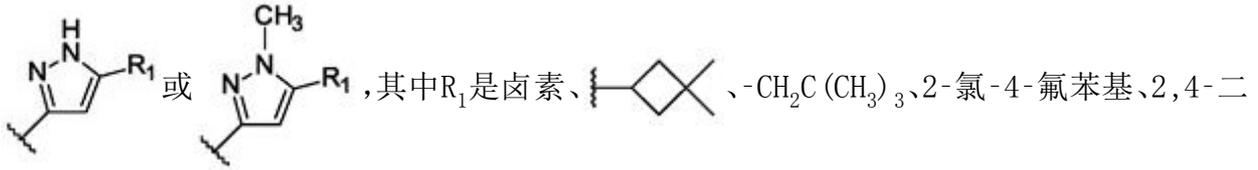
CH; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ 是或 ,其中 R_1 是卤素、、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、2-氯-4-氟苯基、2,4-二氯苯基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、、、、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、或 CF_3 。

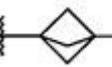
[0115] 在进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 ; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的

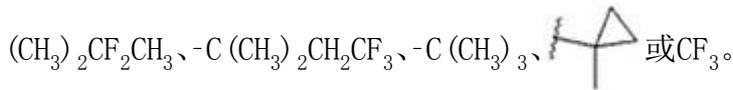
三个是CH,而 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的一个是N; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ 是或 ,其中 R_1 是卤素、、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、2-氯-4-氟苯基、2,4-二氯苯基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、、、、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、或 CF_3 。



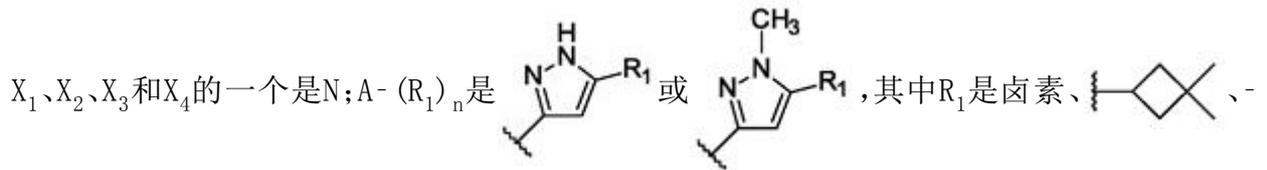
[0116] 在进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{D}$ 、 $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 或 $-\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是CH; $A-(R_1)_n$ 是



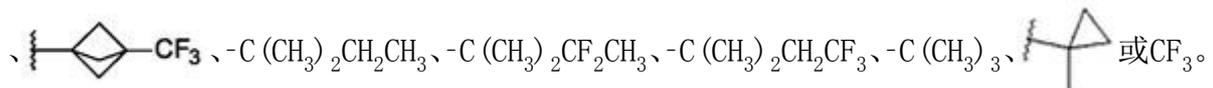
氯苯基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、、、、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}$



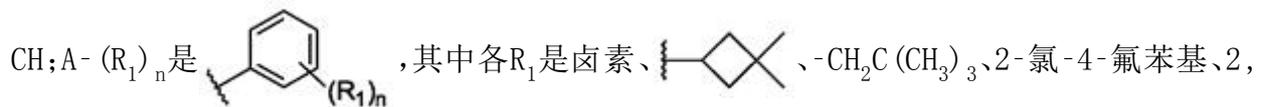
[0117] 在再进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{D}$ 、 $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 或 $-\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的三个是CH,而

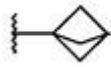


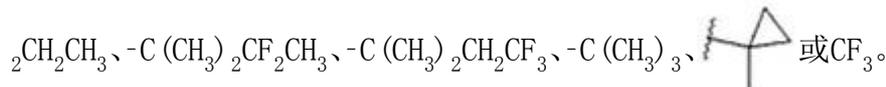
$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、2-氯-4-氟苯基、2,4-二氯苯基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、、



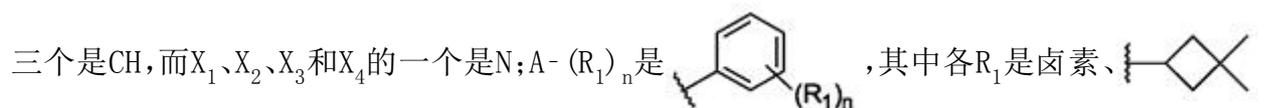
[0118] 在一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是异丙基; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是



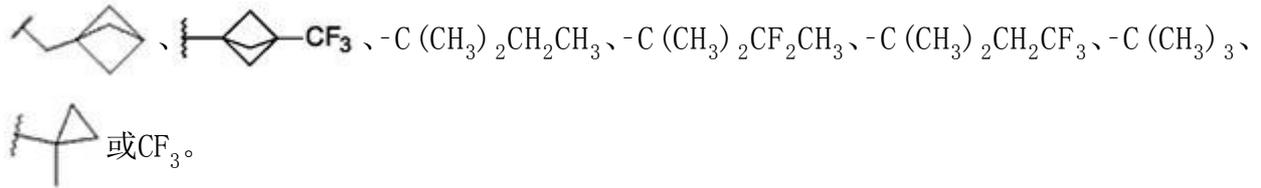
4-二氯苯基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、、、、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$



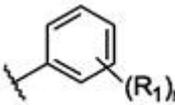
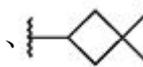
[0119] 在另一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是异丙基; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的



、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、2-氯-4-氟苯基、2,4-二氯苯基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、

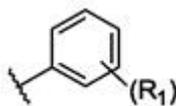
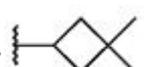


[0120] 在一个方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是

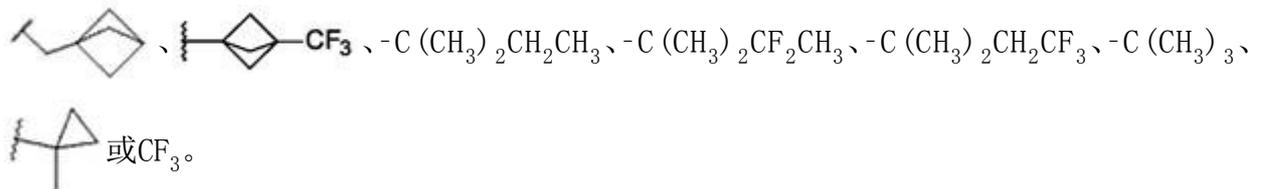
CH ; $A-(R_1)_n$ 是,其中各 R_1 是卤素、、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、2-氯-4-氟苯基、2,

4-二氯苯基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、、、、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、或 CF_3 。

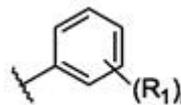
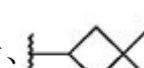
[0121] 在进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的

三个是 CH ,而 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的一个是 N ; $A-(R_1)_n$ 是,其中各 R_1 是卤素、

、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、2-氯-4-氟苯基、2,4-二氯苯基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、

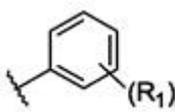
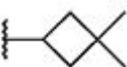
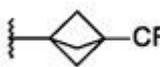


[0122] 在进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{D}$ 、 $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 或 $-\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 是 CH ; $A-(R_1)_n$ 是

,其中各 R_1 是卤素、、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、2-氯-4-氟苯基、2,4-二氯苯基、

$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、、、、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、或 CF_3 。

[0123] 在再进一步方面,在式(I)、(II)和/或(III)的化合物中, R_2 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{D}$ 、 $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 或 $-\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$; X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的三个是 CH ,而

X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的一个是N; $A-(R_1)_n$ 是  , 其中各 R_1 是卤素、、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 2-氯-4-氟苯基 、 $2,4\text{-二氯苯基}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、、、、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、或 CF_3 。

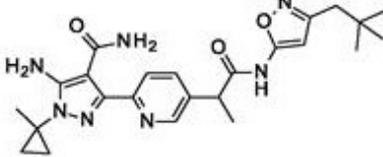
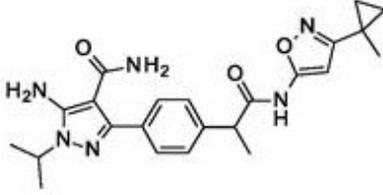
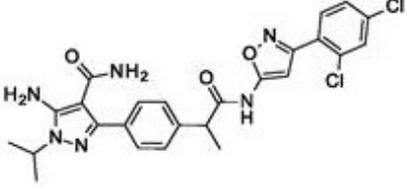
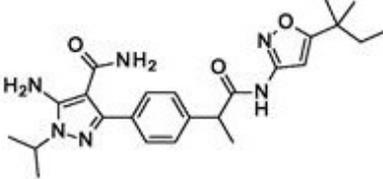
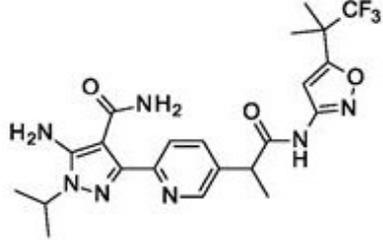
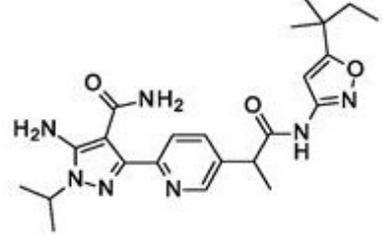
[0124] 每当变量被定义为“各”，例如，“各 R_1 是…””，要理解的是，该变量在每次出现时的定义独立地选自该定义中所含的基团。因此，例如，如果苯基被四个 R_1 基团取代，各 R_1 基团的身份(identity)独立地选自在 R_1 的定义中列举的基团。相应地，所有四个 R_1 基团可以相同或它们可以都不同，或一些基团可以相同而另一些不同。

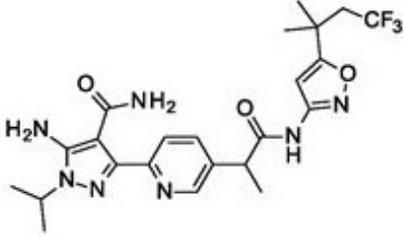
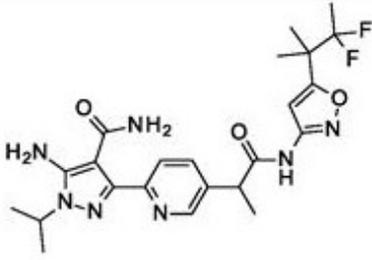
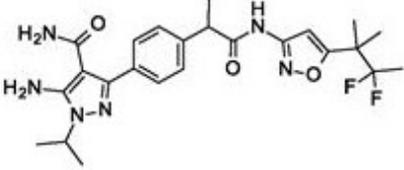
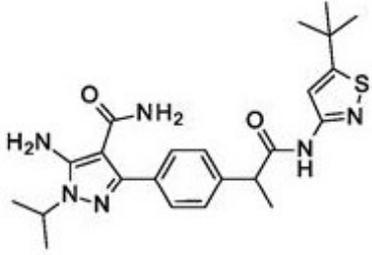
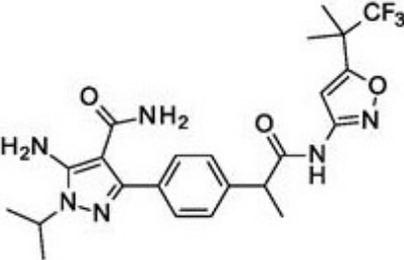
[0125] 特定的对映异构体可以用手性试剂开始制备或通过立体选择性或立体定向合成技术制备。或者，可以在式(I)、式(II)和式(III)的化合物合成中的任何方便的点通过标准手性色谱或结晶技术从不同手性形式的混合物中分离单一对映异构体。本文旨在包括所有独立的对映异构体，以及式(II)和式(III)的化合物的对映异构体的混合物，包括外消旋体。

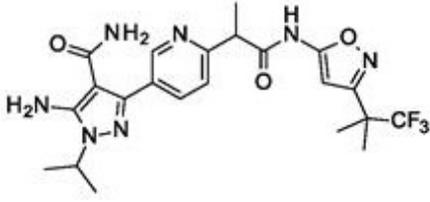
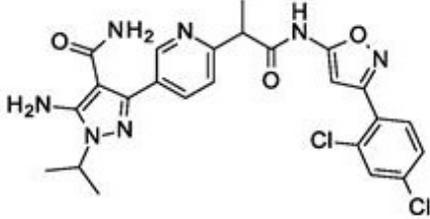
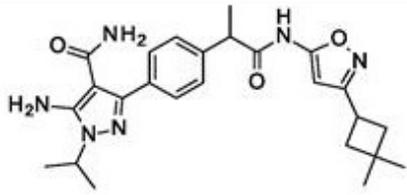
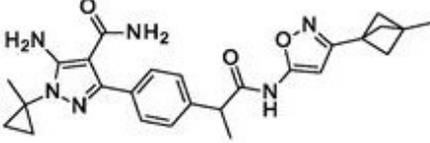
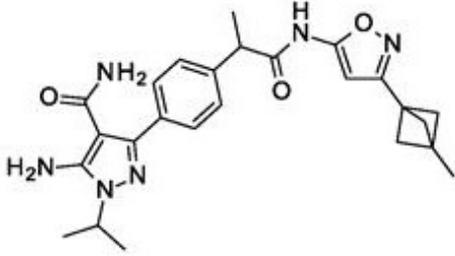
[0126] 式(I)的化合物的具体实例，包括式(II)和式(III)的形式，显示在下面的实施例中。实施例中可用的分子的子集显示在表A中。

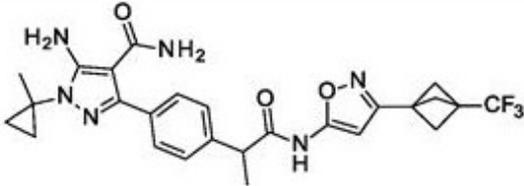
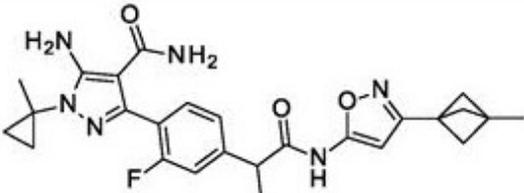
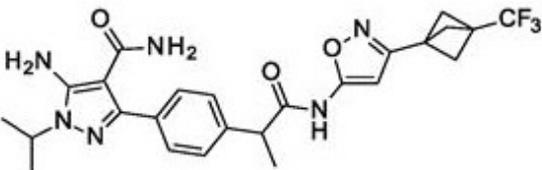
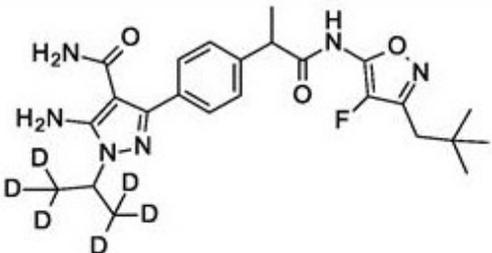
表 A

实施例 #	结构
1 (异构体 1)	
15 (异构体 1)	
17 (异构体 1)	
31 (异构体 1)	

33 (异构体 1)	
35 (异构体 1)	
45 (异构体 1)	
52 (异构体 2)	
64 (异构体 2)	
66 (异构体 2)	

68 (异构体 2)	
70 (异构体 2)	
76 (异构体 2)	
80 (异构体 2)	
81 (异构体 1)	

84 (异构体 2)	
90 (异构体 2)	
94 (异构体 2)	
98 (异构体 1)	
36c (异构体 1)	
36g (异构体 1)	

36h (异构体 1)	
36t (异构体 1)	
36v (异构体 1)	
36zf (异构体 1)	

[0127] 表A中所绘的结构并非指示在主链手性位置(如式(I)^φ中的 φ 所示)的绝对立体化学。但是,异构体可通过如下面的实施例中描述的手性色谱法分离并且经常在异构体之间注意到不同的活性。因此,在表A中的各实施例中,标注的异构体(即异构体1或异构体2)可以是该分子的如有别于S-对映异构体形式(或反之亦然)的R-对映异构体形式。R-对映异构体形式和S-对映异构体形式都在下面的实施例中指出并且这两种形式都旨在包括在本公开内。

[0128] 式(I)的化合物,包括式(II)和式(III)的形式也可以在特定位置氘化,并且这样的氘化形式被理解为公开在本文中,其中在所公开的分子中氢可被氘替代。

[0129] 本文所述的式(I)、(II)和(III)的化合物可能形成可药用盐。意在包括式(I)、(II)和(III)的化合物的此类可药用盐。可药用盐和它们的常用制备方法是本领域中公知的(参见例如P. Stahl等人*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, 第二修订版(Wiley-VCH, 2011);S.M. Berge等人,“Pharmaceutical Salts,”*Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66, No. 1, 1977年1月)。

[0130] 如本文所述的式(I)、(II)和(III)的化合物通常在宽剂量范围内有效。例如,每日剂量在大约1 mg/kg至大约200 mg/kg的范围内。此外,如本文所述的式(I)、(II)和(III)的化合物可以例如以大约1 mg/kg至大约150 mg/kg、大约1 mg/kg至大约100 mg/kg、大约5

mg/kg至大约150 mg/kg、大约5 mg/kg至大约100 mg/kg、大约20 mg/kg至大约40 mg/kg、大约25 mg/kg至大约35 mg/kg、大约50 mg/kg至大约70 mg/kg、大约55 mg/kg至大约65 mg/kg、大约90 mg/kg至大约110 mg/kg、大约95 mg/kg至大约105 mg/kg、或大约50 mg/kg至大约150 mg/kg的量给药。另外,如本文所述的式(I)、(II)和(III)的化合物可以例如以大约5 mg/kg、大约10 mg/kg、大约15 mg/kg、大约20 mg/kg、大约25 mg/kg、大约30 mg/kg、大约35 mg/kg、大约40 mg/kg、大约45 mg/kg、大约50 mg/kg、大约55 mg/kg、大约60 mg/kg、大约65 mg/kg、大约70 mg/kg、大约75 mg/kg、大约80 mg/kg、大约85 mg/kg、大约90 mg/kg、大约95 mg/kg、大约100 mg/kg、大约105 mg/kg、大约110 mg/kg、大约115 mg/kg、大约120 mg/kg、大约125 mg/kg、大约130 mg/kg、大约135 mg/kg、大约140 mg/kg、大约145 mg/kg、大约150 mg/kg、大约155 mg/kg、大约160 mg/kg、大约165 mg/kg、大约170 mg/kg、大约175 mg/kg、大约180 mg/kg、大约185 mg/kg、大约190 mg/kg、大约195 mg/kg、或大约200 mg/kg的量给药。每日给药可以是每日一次或在多剂量中,例如每日两次(BID)给药。要理解的是,由医师根据相关情况,包括要治疗的状况、所选给药途径、施用的实际化合物、个体患者的年龄、体重和响应以及患者症状的严重程度确定实际施用的化合物的量。

[0131] 如本文所述的式(I)、(II)和(III)的化合物可配制为可通过各种途径给药的药物组合物。这样的药物组合物及其制备方法是本领域中公知的(参见例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (A. Gennaro等人著,第21版, Mack Publishing Co., 2005))。具体地,如本文所述的式(I)、(II)和(III)的化合物或其可药用盐可与一种或多种可药用载体、稀释剂或赋形剂组合。更特别地,本文所述的式(I)、(II)和(III)的化合物可配制为药物组合物。此外,如本文所述的式(I)、(II)和(III)的化合物或其可药用盐可与一种或多种其它治疗剂组合。例如,如本文所述的式(I)、(II)和(III)的化合物或其可药用盐可以是用于治疗癌症的药物组合物中的组分,与一种或多种可药用载体、稀释剂或赋形剂以及任选与一种或多种附加治疗剂组合。含有如本文所述的式(I)、(II)和(III)的化合物或其可药用盐的药物组合物可用于本文所述的方法。

[0132] 本文所用的术语“治疗”是指抑制、减慢、停止或逆转已有症状、状况或障碍的进展或严重程度。

[0133] 本文所用的术语“肠易激综合征”或“IBS”是指肠胃失调,包括但不限于,腹泻型、便秘型或交替排便模式(alternating stool pattern)、功能性腹胀、功能性便秘、功能性腹泻、非特异性功能性肠病(unspecified functional bowel disorder)、功能性腹痛综合征、慢性特发性便秘、功能性食管障碍、功能性胃十二指肠障碍、功能性肛门直肠疼痛和炎性肠病。

[0134] 本文所用的术语“癌症”和“癌性”是指或描述通常以不受调节的细胞增殖为特征的患者生理状况。在这一定义中包括良性和恶性癌症。“早期癌症”或“早期肿瘤”是指非晚期或非转移性的或被归类为0期、I期或II期癌症的癌症。癌症的实例包括但不限于,肺癌(例如小细胞肺癌或非小细胞肺癌)、甲状腺癌(例如乳头状甲状腺癌、甲状腺髓样癌、分化型甲状腺癌、复发性甲状腺癌、或难治性分化型甲状腺癌)、甲状腺腺瘤、内分泌腺肿瘤、肺癌、细支气管肺细胞癌、多发性内分泌腺瘤2A型或2B型(分别为MEN2A或MEN2B)、嗜铬细胞瘤、甲状旁腺增生、乳腺癌、乳癌(mammary cancer)、乳癌(mammary carcinoma)、乳腺肿瘤、结直肠癌(例如转移性结直肠癌)、乳头状肾细胞癌、胃肠粘膜神经节细胞瘤病、炎性肌纤维

母细胞瘤和宫颈癌。

[0135] 本文所用的术语“RET相关疾病或障碍”是指与以下调节异常相关或具有以下调节异常的疾病或障碍:RET基因、RET激酶(在本文中也称为RET激酶蛋白)或其任一种(例如一种或多种)的表达或活性或含量的调节异常(例如RET基因、RET激酶、RET激酶结构域或本文所述的其任一种的表达或活性或含量的任何类型的调节异常)。

[0136] 本文所用的术语“RET相关癌症”是指与以下调节异常相关或具有以下调节异常的癌症:RET基因、RET激酶(在本文中也称为RET激酶蛋白)或其任一种的表达或活性或含量的调节异常。在本文中描述了RET相关癌症的非限制性实例。

[0137] 短语“RET基因、RET激酶或其任一种的表达或活性或含量的调节异常”是指基因突变。引起RET基因、RET激酶或其任一种的表达或活性或含量的调节异常的这样的基因突变的实例包括但不限于,导致表达融合蛋白的RET基因易位、导致表达与野生型RET蛋白相比包括删除至少一个氨基酸的RET蛋白的RET基因删除、导致表达具有一种或多种点突变的RET蛋白的RET基因突变或导致产生与野生型RET蛋白相比删除RET蛋白中的至少一个氨基酸的RET蛋白的RET mRNA的替代性拼接版本、或导致过表达RET蛋白或由细胞中的RET基因的表达引起的自分泌活性以造成细胞中的RET蛋白的激酶结构域的活性的致病性增加(例如RET蛋白的组成性激活激酶结构域)的RET基因扩增。RET基因、RET蛋白或其任一种的表达或活性或含量的调节异常可以是编码RET蛋白的RET基因中的突变,其是组成性激活的或与由不包括该突变的RET基因编码的蛋白质相比具有提高的活性。例如,RET基因、RET蛋白或其任一种的表达或活性或含量的调节异常可以是基因或染色体易位以致表达含有包括功能激酶结构域的RET的第一部分和伴侣蛋白(即非RET)的第二部分的融合蛋白的结果。在一些实例中,RET基因、RET蛋白或其任一种的表达或活性或含量的调节异常可以是一种RET基因与另一种非RET基因的基因易位的结果。

[0138] 提供了使用如本文所述的式(I)、(II)和(III)的化合物治疗RET相关疾病或障碍,特别是治疗IBS或具有异常RET表达的癌症的方法。具有异常RET表达的癌症的实例包括由RET基因、RET激酶或其任一种的表达或活性或含量的调节异常引起的癌症。一种这样的治疗RET相关疾病或障碍,如IBS或癌症的方法包括给予需要其的患者治疗有效量的。另一种治疗RET相关疾病或障碍,如IBS或癌症的方法包括a) 检测来自患者的样本中的RET基因、RET激酶或其任一种的表达或活性或含量的调节异常;和b) 给予治疗有效量的式I的化合物或可药用盐。

[0139] RET基因、RET激酶或其任一种的表达或活性或含量的调节异常可以是一种或多种导致RET基因融合的染色体易位或倒位的结果(即基因易位导致表达的蛋白质是含有来自非RET伴侣蛋白的残基并包括最少量的功能RET激酶结构域的融合蛋白)。RET融合伴侣和它的相关癌症的非限制性实例包括ACBD5(乳头状甲状腺癌);AFAP1(NSCLC);AFAP1L2(乳头状甲状腺癌);AKAP13(乳头状甲状腺癌);BCR(慢性粒单核细胞白血病);C10orf118(乳头状甲状腺癌);CCDC6(也称为PTC1、D10S170或H4)(NSCLC、结肠癌、乳头状甲状腺癌、腺癌、肺腺癌、转移性结直肠癌、腺鳞癌、乳腺癌);CCDC88C(NSCLC);CEP55(弥漫性胃癌);CGNL1(胰腺癌);CLIP1(腺癌);CUX1(肺腺癌);DLG5(非间变性甲状腺癌);DOCK1(NSCLC);EML4(乳头状甲状腺癌);ERC1(也称为ELKS)(乳头状甲状腺癌、乳腺癌);ETV6(唾液癌);FGFR10P(CMML,原发性骨髓纤维化伴有继发性急性髓系白血病);FKBP15(乳头状甲状腺癌);FOXP4(肺腺

癌);FRMD4A (NSCLC);GOLGA5 (也称为PTC5) (乳头状甲状腺癌、Spitzoid瘤);H4L (各种);HOOK3 (乳头状甲状腺癌);HRH4-RET (甲状腺癌和/或乳头状甲状腺癌);HTIF1 (各种);KIAA1217 (也称为SKT) (乳头状甲状腺癌、肺腺癌、NSCLC);KIAA1468 (也称为PTC9和RFG9) (乳头状甲状腺癌、肺腺癌);KIF13A (NSCLC);KIF5B (NSCLC、卵巢癌、Spitzoid瘤、肺腺癌、腺鳞癌);KTN1 (也称为PTC8) (乳头状甲状腺癌);MBD1 (也称为PCM1) (乳头状甲状腺癌);MPRIIP (NSCLC);MYH10 (婴幼儿肌纤维瘤病);MYH13 (甲状腺髓样癌);NCOA4 (也称为PTC3、ELE1和RFG) (乳头状甲状腺癌、NSCLC、结肠癌、唾液腺癌、转移性结直肠癌、肺腺癌、乳头状甲状腺癌的腺鳞癌弥漫性硬化性变体、乳腺癌、腺泡细胞癌、乳腺样分泌性癌);OLFM4 (小肠癌);PARD3 (NSCLC);PCM1 (乳头状甲状腺癌);PIBF1 (细支气管肺细胞癌);PICALM (NSCLC);PPFIBP2 (乳头状甲状腺癌);PRKAR1A (也称为PTC2) (乳头状甲状腺癌);PTC1ex9 (新型CCDC6重排) (转移性乳头状甲状腺癌);PTC4 (新型NCO4/ELE1重排) (乳头状甲状腺癌);RAB61P2 (乳头状甲状腺癌);RASAL2 (肉瘤);RASGEF1A (乳腺癌);RBPMS (NSCLC);RFG8 (乳头状甲状腺癌);RRBP1 (结肠癌);RUFY1 (结直肠癌);RUFY2 (NSCLC;乳头状甲状腺癌);RUFY3 (乳头状甲状腺癌);SLC12A2 (NSCLC);SORBS2 (乳头状甲状腺癌);SPECC1L (乳头状甲状腺癌;甲状腺癌);SQSTM1 (乳头状甲状腺癌);TAF3 (胰腺癌);TBL1XR1 (乳头状甲状腺癌、甲状腺癌);TFG (胰腺癌);TIF1G (各种);TRIM24 (也称为PTC6) (乳头状甲状腺癌);TRIM27 (也称为RFP) (乳头状甲状腺癌);AKAP13 (乳头状甲状腺癌);TRIM33 (也称为PTC7和RFG7) (NSCLC、乳头状甲状腺癌);和UEVLD (乳头状甲状腺癌)。融合蛋白可以是例如,KIF5B-RET。另一些RET融合蛋白可能未包括在此名单中或尚且未知;但是,如本文所述的式(I)、(II)和(III)的化合物和它们的使用方法预计是有效的抑制剂。

[0140] RET基因、RET激酶或其任一种的表达或活性或含量的调节异常可由(与野生型RET相比)在RET基因中的一个或多个点突变、插入或删除引起。作为参考,在此提供成熟的人RET蛋白的序列(SEQ ID NO: 1:

MAKATSGAAG LRLLLLLLLP LLGKVALGLY FSRDAYWEKL YVDQAAGTPL
 LYVHALRDAP EEVPSFRLGQ HLYGTYRTRL HENNWICIQE DTGLLYLNRS
 LDHSSWEKLS VRNRGFPLLT VYLKVFLSPT SLREGEQWP GCARVYFSFF
 NTSFPACSSL KPRELCFPET RPSFRIRENR PPGTFHQFRL LPVQFLCPNI
 SVAYRLLEGE GLPFRCAPDS LEVSTRWALD REQREKYELV AVCTVHAGAR
 EEVVMVFPFV TVYDEDDSDAP TFPAGVDTAS AVVEFKRKED TVVATLRVFD
 ADVVPASGEL VRRYTSTLLP GDTWAQQTFR VEHWPNETSV QANGSFVRAT
 VHDYRLVLNR NLSISENRTM QLAVLVNDSF FQPGAGVLL LHFNVSVLPV
 SLHLPSTYSL SVSRRARRFA QIGKVCVENC QAFSGINVQY KLHSSGANCS
 TLGVVTS AED TSGILFVNDT KALRRPKCAE LHYMVVATDQ QTSRQAQAQL
 LVTVEGSYVA EEAGCPLSCA VSKRRLECEE CGGLGSPTGR CEWRQGDGKG
 ITRNFSTCSP STKTCPDGHC DVVETQDINI CPQDCLRCSI VGGHEPGEPR。
 GIKAGYGTCN CFPEEEKCFC EPEDIQDPLC DELCRTVIAA AVLFSFIVSV
 LLSAFCIH CY HKFAHKPPIS SAEMTFRRPA QAFPVSYSSS GARRPSLDSM
 ENQVSVDAFK ILEDPKWEFP RKNLVLGKTL GEGEFGKVVK ATAFHLKGRA
 GYTTVAVKML KENASPSEL R DLLSEFNVLK QVNHPHVIKL YGACSQDGPL
 LLIVEYAKYG SLRGFLRESR KVGPGYLGSG GSRNSSSLDH PDERALTMGD
 LISFAWQISQ GMQYLAEMKL VHRDLAARNI LVAEGRKMKI SDFGLSRDVY
 EEDSYVKRSQ GRIPVKWMAI ESLFDHIYTT QSDVWSFGVL LWEIVTLGGN
 PYPGIPPERL FNLLKTGHRM ERPDNCSEEM YRLMLQCWKQ EPDKRPVFAD
 ISKDLEKMMV KRRDYLDLAA STPSDSL IYD DGLSEEETPL VDCNNAPLPR
 ALPSTWIENK LYGMSDPNWP GESPVPLTRA DGTNTGFPRY PNDSVYANWM
 LSPSAAKLMD TFDS

[0141] 与野生型RET激酶相比的激活RET激酶蛋白点突变、插入或缺失的非限制性实例可发生在以下氨基酸位置:2、3、4、5、6、7、8、11、12、13、20、32(例如S32L)、34(例如D34S)、40(例如L40P)、56(例如L56M)、64(例如P64L)、67(例如R67H)、114(例如R114H)、136(例如谷氨酸至终止密码子)、145(例如V145G)、氨基酸位置180(例如精氨酸至终止密码子)、200、292(例如V292M)、294、321(例如G321R)、330(例如R330Q)、338(例如T338I)、360(例如R360W)、373(例如丙氨酸至移码)、393(例如F393L)、423(例如G423R)、432、446(例如G446R)、505-506(外显子7中的6-碱基对框内Germline Deletion)、510(例如A510V)、511(例如E511K)、513(例如G513D)、515(例如C515R、C515S、C515W)、525(例如R525W)、531(例如C531R或9碱基对复制)、532(例如复制)、533(例如G533C、G533S)、550(例如G550E)、591(例如V591I)、593(例如G593E)、595(例如E595D和E595A)、600(例如R600Q)、602(例如I602V)、603(例如K603Q、K603E)、606(例如Y606C)、609(例如C609Y、C609S、C609G、C609R、C609F、C609W、C609C)、611(例如C611R、C611S、C611G、C611Y、C611F、C611W)、616(例如E616Q)、618(例如

C618S、C618Y、C618R、C618T、C618G、C618F、C618W)、620(例如C620S、C620W、C620R、C620G、C620L、C620Y、C620F)、623(例如E623K)、624(例如D624N)、630(例如C630A、C630R、C630S、C630Y、C630F、C630W、C630G)、631(例如D631N、D631Y、D631A、D631G、D631V、D631E)、632(例如E632K、E632G)、632-633(外显子11中的6-碱基对框内Germline Deletion)、633(例如9碱基对复制)、634(例如C634W、C634Y、C634S、C634R、C634F、C634G、C634L、C634A或C634T,或插入ELCR,或12碱基对复制,或与A640G、A641A或A641T组合)(例如引起MTC)、634/852(例如C634R/I852M)、635(例如R635G)、636(例如T636P、T636M)、648(例如V648I)、649(例如S649L)、664(例如A664D)、665(例如H665Q)、666(例如K666E、K666M、K666N、K666R)、675(T675T、沉默核苷酸变化)、686(例如S686N)、689(例如S689T)、691(例如G691S)、694(例如R694Q)、700(例如M700L)、706(例如V706M、V706A)、713剪接变体(例如E713K)、732(例如E732K)、736(例如G736R)、748(例如G748C)、765(例如S765P)、766(例如P766S、P766M)、768(例如E768Q、E768D)、769(例如L769L)、770(例如R770Q)、771(例如D771N)、777(例如N777S)、778(例如V778I)、781(例如Q781R)、788(例如I788I)、790(例如L790F、L790T)、791(例如Y791F、Y791N)、791/852(例如Y791F /I852M)、802、804(例如V804L、V804M、V804E、V804G、V804S)(例如引起MTC)、804/918(例如V804M/M918T、V804L/M918T)、805(例如E805K)、804/805(例如V804M/E805K)、806(例如Y806F、Y806C、Y806H、Y806Y)、810(例如G810R、G810S、G810A、G810C、G810V)、818(例如E818K)、819(例如S819I)、823(例如G823E)、826(例如Y826M、Y826S)、833(例如R833C)、841(例如P841L、P841P)、843(例如E843D)、844(例如R844W、R844Q、R844L)、848(例如M848T)、852(例如I852M)、865(例如L865V)、870(例如L870F)、873(例如R873W)、876(例如A876V)、881(例如L881V)、882、883(例如A883F、A883P、A883S、A883T、A883Y)、884(例如E884K)、886(例如R886W)、891(例如S891A)、897(例如R897Q)、898(例如D898V)、900(例如Y900F)、901(例如E901K)、904(例如S904F、S904C)、905(例如Y905F)、907(例如K907E、K907M)、908(例如R908K)、911(例如G911D)、912(例如R912P、R912Q)、918(例如M918T、M918V、M918L、M918R)(例如引起MTC)、919(例如A919V)、921(例如E921K)、922(例如S922P、S922Y)、930(例如T930M)、961(例如F961L)、972(例如R972G)、981(例如Y981F)、982(例如R982C)、1009(例如M1009V)、1015(例如Y1015F)、1017(例如D1017N)、1041(例如V1041G)、1064(例如M1064T)、1096(例如Y1096F)、RET+3、外显子6和11中的框内缺失、外显子15中的3bp框内缺失、核苷酸位置2136+2(例如2136+2T>G)、de1632-636 ins6。RET激酶蛋白点突变/插入/缺失可以是例如M918T、M918V、C634W、V804L或V804M。另一些RET激酶蛋白点突变/插入/缺失可能未包括在此名单中或尚且未知;但是,如本文所述的式(I)、(II)和(III)的化合物和它们的使用方法预计是有效的抑制剂。

[0142] RET基因、RET激酶或其任一种的表达或活性或含量的调节异常还可包括RET mRNA中的拼接变化,其导致表达的蛋白质是(与野生型RET激酶相比)已经删除至少一个残基以造成RET激酶结构域的组成性激活的RET的替代性拼接变体。

[0143] 如本文定义的“RET激酶抑制剂”是指使用测量法,如下面在实施例中描述的生物测定法抑制RET活性的化合物。

[0144] 在一些情况下,含有突变、插入或缺失的RET激酶与野生型RET激酶或不包括相同突变的RET激酶相比更耐受一种或多种第一RET激酶抑制剂对其磷酸转移酶活性的抑制。这样的突变可能并不降低具有RET激酶的癌细胞或肿瘤对如本文所述的式(I)、(II)和(III)

的化合物的治疗的敏感性(例如与不包括特定RET抑制剂耐药突变的癌细胞或肿瘤相比)。在这些情况下,与野生型RET激酶或不具有相同突变的RET激酶在相同的第一RET激酶抑制剂存在下相比,RET抑制剂耐药突变可导致RET激酶在第一RET激酶抑制剂存在下具有提高的 V_{\max} 、降低的对ATP的 K_m 和提高的对第一RET激酶抑制剂的 K_D 的一种或多种。

[0145] 在另一些情况下,含有突变、插入或缺失的RET激酶与野生型RET激酶或不包括相同突变的RET激酶相比具有提高的对如本文所述的式(I)、(II)和(III)的化合物的耐药性。在这样的情况下,与野生型RET激酶或不具有相同突变的RET激酶在相同的如本文所述的式(I)、(II)和(III)的化合物存在下相比,RET抑制剂耐药突变可导致RET激酶在如本文所述的式(I)、(II)和(III)的化合物存在下具有提高的 V_{\max} 、降低的 K_m 和提高的 K_D 的一种或多种。

[0146] RET抑制剂耐药突变的实例可包括在RET激酶的三级结构中的ATP结合位点(包括但不限于卡口残基(gatekeeper residue)、P-环残基、DFG基序中或附近的残基,和ATP裂缝溶剂前沿氨基酸残基)中和附近的点突变、插入或缺失。这些类型的突变的另外的实例包括可能影响酶活性和/或药物结合的残基的变化,包括但不限于活化环中的残基、活化环附近或与活化环相互作用的残基、有助于活性或无活性酶构象的残基、包括在接续C螺旋的环(loop proceeding the C-helix)中和在C螺旋中的突变、缺失和插入的变化。在此处的突变已知形成RET抑制剂耐药性的特定残基或残基区包括但不限于以下氨基酸(基于人野生型RET蛋白序列(SEQ ID NO: 1)):732(例如E732K);788(例如I788N);804(例如V804M、V804L、V804E);804/805(例如V804M/E805K);806(例如Y806C、Y806E、Y806S、Y806H、Y806N);810(例如G810A、G810C、G810R、G810S、G810V);和865(例如L865V)。RET抑制剂耐药突变位置的进一步实例包括但不限于以下氨基酸(基于人野生型RET蛋白序列(SEQ ID NO: 1)):L730P、G731V、E732K、G733V、E734K、L760M、K761E、E762K、N763D、A764V、S765N、P766A、S767C、E768K、L779M、I788M、M868R、K869E、L870Q、V871M、H872R、R873P、D874Y、L881R、L895M、S896N、R897C、D898Y、V899G、Y900D、E901K、E902K、D903Y、S904C、Y905D、V906M、K907E、R908P、S909C、Q910R、G911C和R912P。这些突变(其也可能包括单个或多个氨基酸变化,在序列内或在序列侧面的插入,以及在序列内或在序列侧面的缺失)被认为诱发位阻和/或活性构象效应(active conformational effect),其改变抑制剂结合特征。

[0147] 如本文所述的式(I)、(II)和(III)的化合物可用于治疗患上具有某些RET抑制剂耐药突变的癌症的患者。例如,导致对RET抑制剂的耐药性提高的耐药突变,如在氨基酸位置804的取代(例如V804M、V804L或V804E),和/或一种或多种其它RET抑制剂耐药突变,如上文论述的那些,可通过联合给药或作为对现有药物治疗的后续治疗进行治疗。例如,如果患者用第一RET激酶抑制剂治疗且该患者产生RET抑制剂耐药突变,该患者可随后用如本文所述的式(I)、(II)和(III)的化合物或其可药用盐治疗(假设如本文所述的式(I)、(II)和(III)的化合物是存在的特定RET激酶抑制剂突变的合适抑制剂)。作为另一实例,如果患者已知具有特定的RET激酶抑制剂突变(或多种突变),该患者可同时用多种RET激酶抑制剂治疗,包括如本文所述的式(I)、(II)和(III)的化合物或其可药用盐,它们有效对抗存在的RET激酶抑制剂突变。目前已知的RET激酶抑制剂的实例包括阿来替尼、BLU6864、卡博替尼、多韦替尼、foretinib、乐伐替尼(lenvatinib)、帕纳替尼、普拉替尼(pralsetinib)、塞尔帕替尼、索拉非尼、舒尼替尼和凡德他尼。

[0148] 可使用本文所述的方法治疗的癌症的类型包括血液癌或实体瘤癌。可使用如本文

所述的式(I)、(II)和(III)的化合物治疗的癌症的类型的实例包括肺癌(例如小细胞肺癌或非小细胞肺癌)、甲状腺癌(例如乳头状甲状腺癌、甲状腺髓样癌、分化型甲状腺癌、复发性甲状腺癌、或难治性分化型甲状腺癌)、甲状腺腺瘤、内分泌腺肿瘤、肺腺癌、细支气管肺细胞癌、多发性内分泌腺瘤2A型或2B型(分别为MEN2A或MEN2B)、嗜铬细胞瘤、甲状旁腺增生、乳癌、乳腺癌、mammary carcinoma、乳腺肿瘤、结直肠癌(例如转移性结直肠癌)、乳头状肾细胞癌、胃肠粘膜神经节细胞瘤病、炎性肌纤维母细胞瘤和宫颈癌。具体地,癌症类型可以是肺癌或甲状腺癌。更具体地,该癌症可以是非小细胞肺癌或甲状腺髓样癌。可使用如本文所述的式(I)、(II)和(III)的化合物和方法治疗的癌症类型的进一步实例包括急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓细胞性白血病(AML)、青少年癌症、肾上腺皮质癌、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑干胶质瘤、脑肿瘤、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤、类癌瘤、原发灶不明癌、心脏肿瘤、宫颈癌、儿童癌症、脊索瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、慢性骨髓增殖性肿瘤、neoplasms by site、肿瘤(neoplasms)、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、胆管癌、导管原位癌、胚胎瘤、子宫内膜癌、室管膜瘤、食管癌、嗅神经母细胞瘤、尤文肉瘤、颅外生殖细胞肿瘤、性腺外生殖细胞肿瘤、肝外胆管癌、眼癌、输卵管癌、骨纤维组织细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠道类癌肿瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、生殖细胞瘤、妊娠滋养细胞疾病、胶质瘤、毛细胞肿瘤、毛细胞白血病、头颈癌、胸部肿瘤、头颈部肿瘤、CNS肿瘤、原发性中枢神经系统肿瘤、心脏癌、肝细胞癌、组织细胞增多症、霍奇金氏淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞瘤、胰腺神经内分泌肿瘤、卡波西肉瘤、肾癌、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、喉癌、白血病、唇口腔癌、肝癌、肺癌、淋巴瘤、巨球蛋白血症、骨恶性纤维组织细胞瘤、骨癌、黑色素瘤、梅克尔细胞癌、间皮瘤、转移性鳞状颈癌、中线束癌、口腔癌、多发性内分泌腺瘤综合征、多发性骨髓瘤、蕈样真菌病、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤、neoplasms by site、肿瘤(neoplasms)、髓细胞性白血病(myelogenous leukemia)、骨髓性白血病(myeloid leukemia)、多发性骨髓瘤、骨髓增殖性肿瘤、鼻腔和鼻窦癌、鼻咽癌、成神经细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、肺肿瘤(lung neoplasm)、肺癌(pulmonary cancer)、肺肿瘤(pulmonary neoplasms)、呼吸道肿瘤、支气管癌、支气管肿瘤、口腔癌(oral cancer)、口腔癌(oral cavity cancer)、唇癌、口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头状瘤病、副神经节瘤、鼻窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、嗜铬瘤(pheochromocytoma)、垂体癌、浆细胞肿瘤、胸膜肺母细胞瘤、妊娠和乳腺癌、原发性中枢神经系统淋巴瘤、原发性腹膜癌、前列腺癌、肾癌、结肠癌、结肠肿瘤、肾细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、Sezary综合征、皮肤癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、鳞状颈癌、胃癌、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、肾盂和输尿管移行细胞癌、原发灶不明癌、尿道癌、子宫癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌和肾母细胞瘤。

[0149] 可使用如本文所述的式(I)、(II)和(III)的化合物和方法治疗的血液癌类型的实例包括白血病、淋巴瘤(非霍奇金淋巴瘤)、霍奇金病(也称为霍奇金氏淋巴瘤)和骨髓瘤,例如急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓细胞性白血病(AML)、急性早幼粒细胞白血病(APL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性粒细胞白血病(CML)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、慢性中性粒细胞白血病(CNL)、急性未分化性白血病(AUL)、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)、幼淋

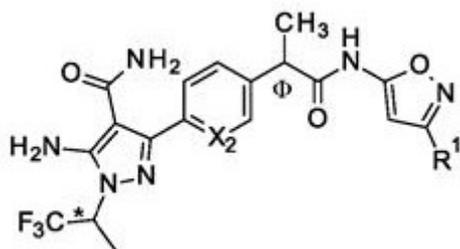
巴细胞白血病 (PML)、幼年型粒单核细胞白血病 (JMML)、成人T细胞ALL、AML伴骨髓三系病态造血 (AML/TMDS)、混合系白血病 (MLL)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、骨髓增生性疾病 (MPD) 和多发性骨髓瘤 (MM)。血液癌的另外的实例包括骨髓增生性疾病 (MPD), 如真性红细胞增多症 (PV)、特发性血小板减少症 (ET) 和特发性原发性骨髓纤维化 (IMF/IPF/PMF)。在一个实施方案中, 血液癌 (例如作为RET相关癌症的血液癌) 是AML或CMML。

[0150] 可使用如本文所述的式 (I)、(II) 和 (III) 的化合物和方法治疗的实体瘤类型的实例包括甲状腺癌 (例如乳头状甲状腺癌、甲状腺髓样癌)、肺癌 (例如肺腺癌、小细胞肺癌)、胰腺癌、胰腺导管癌、乳腺癌、结肠癌、结直肠癌、前列腺癌、肾细胞癌、头颈部肿瘤、成神经细胞瘤和黑色素瘤。

[0151] 如本文所述的式 (I)、(II) 和 (III) 的化合物或其可药用盐可用于制备用于治疗RET相关疾病或障碍, 如IBS或癌症的药物。上文描述了可使用这样的药物治疗的癌症。如本文所述的式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其可药用盐在药物制备中的使用还可包括步骤: 使用来自患者的生物样本进行体外检测, 测定存在RET基因、RET激酶或其任一种的表达或活性或含量的调节异常, 和如果存在RET基因、RET激酶或其任一种的表达或活性或含量的调节异常, 给予患者治疗有效量的如本文所述的式 (I)、(II) 和 (III) 的化合物。在这些用途中, 生物样本可以是肿瘤样本, 并可使用本领域技术人员已知的方法, 如基因组/DNA测序分析肿瘤样本。另外, 在这些用途中, 样本可在如本文所述的式 (I)、(II) 和 (III) 的化合物的首次给药之前获自患者。如本文所述的式 (I)、(II) 和 (III) 的化合物在治疗中的这些用途可基于通过具有RET基因、RET激酶或其任一种的表达或活性或含量的至少一种调节异常而选择患者进行治疗。此外, 在这些用途中, 如本文所述的式 (I)、(II) 和 (III) 的化合物或其可药用盐可以以大约1 mg/kg至200 mg/kg的剂量给药于患者 (有效剂量的子范围如上所述)。

[0152] 如本文所述的式 (I)、(II) 和 (III) 的化合物或其可药用盐可通过本领域中已知的各种程序以及下面的“制备例和实施例”制备。所述各路线的具体合成步骤可以不同方式组合或与来自不同方案的步骤组合, 以制备式 (I)、(II) 和 (III) 的化合物或其可药用盐。以下方案中的各步骤的产物可通过本领域众所周知的常规方法回收, 包括萃取、蒸发、沉淀、色谱法、过滤、研制和结晶。试剂和原材料是本领域普通技术人员易得的。

[0153] 为清楚起见, 在以下方案中某些立体化学中心并未指定并且已经消除某些取代基, 并且无意以任何方式限制方案的教导。此外, 本领域普通技术人员可在本发明的化合物的合成中的任何方便的点通过如选择性结晶技术或手性色谱法之类的方法分离或拆分独立的异构体、对映异构体和非对映异构体 (参见例如J. Jacques等人, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, John Wiley and Sons, Inc., 1981和E.L. Eliel和S.H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience, 1994)。例如, 以下分子具有两个手性中心, 由 ϕ (如上文在式 (I) ϕ 中) 和星号 (*) (以显示第二手性中心) 标示。这种分子有四种可能的异构体, 它们可以在没有测定绝对立体化学的情况下分离, 即这些非对映异构体对可以是RR、RS、SR和SS。在没有测定立体化学的情况下, 可通过它们在手性柱上的保留时间区分分子。

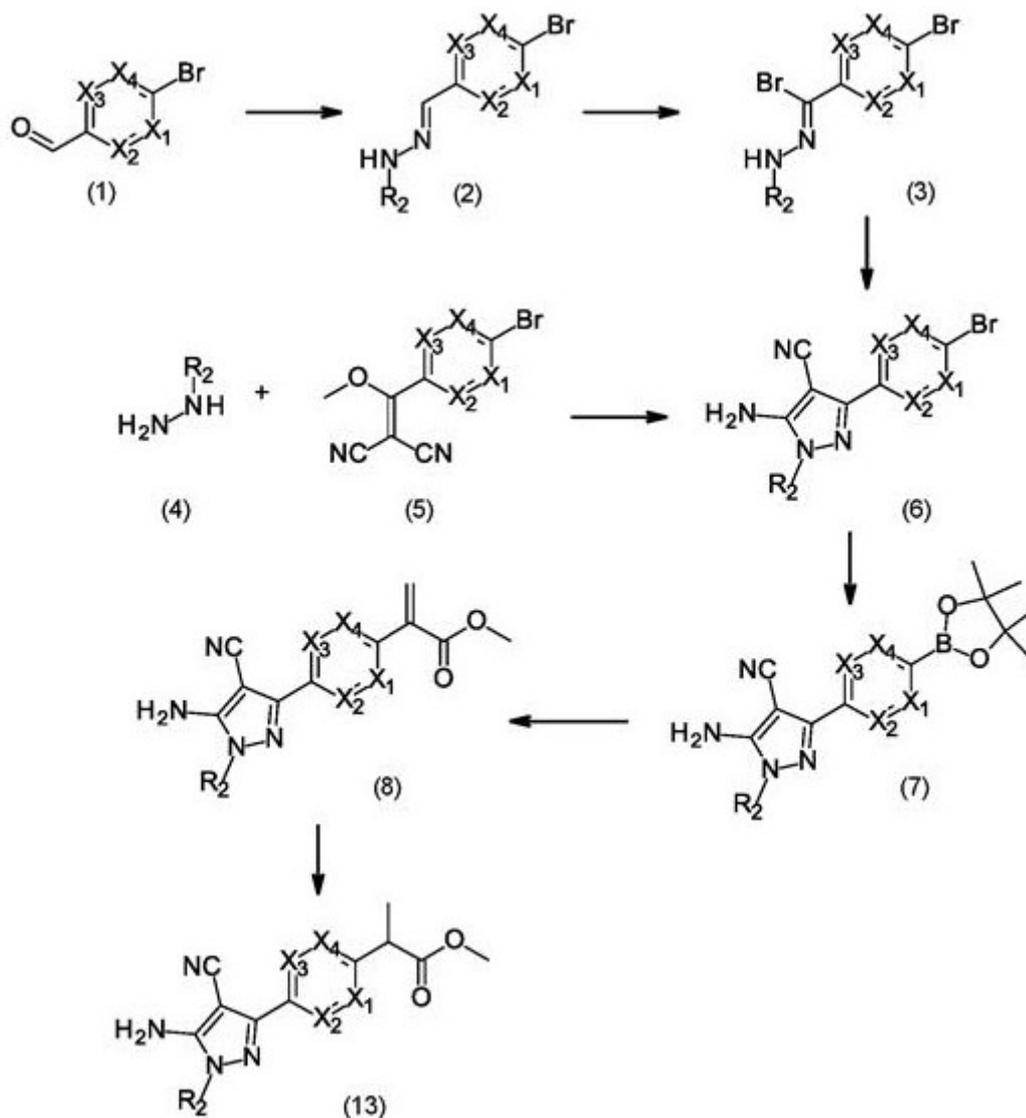


[0154] 例如,名称“异构体1”和“异构体2”是指在本文所述的条件下分别第一个和第二个从手性色谱法中洗脱的化合物并且如果在合成早期就开始手性色谱法,相同名称适用于后续中间体和实施例。类似地,当也存在非对映异构体时,除名称异构体1和异构体2外还使用名称“非对映异构体A”和“非对映异构体B”。另外,以下方案中描述的中间体可能含有许多氮保护基。变量保护基在每次出现时可以相同或不同,取决于特定反应条件和要进行的特定转化。保护和脱保护条件是技术人员公知的并描述在文献中(参见例如“*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*”,第四版, Peter G.M. Wuts和Theodora W. Greene, John Wiley and Sons, Inc. 2007)。

[0155] 某些缩写如下定义:“ACN”是指乙腈;“ATP”是指三磷酸腺苷;“BSA”是指牛血清白蛋白;“n-BuLi”是指正丁基锂;“DCM”是指二氯甲烷或亚甲基氯;“DEA”是指二乙胺;“DIPEA”是指N,N-二异丙基乙基胺或N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺;“DMA”是指二甲胺;“DMF”是指N,N-二甲基甲酰胺;“DMSO”是指二甲亚砜;“DTT”是指二硫苏糖醇;“Et₃N”是指三乙胺;“EtOAc”是指乙酸乙酯;“ee”是指对映异构体过量;“Et₂O”是指二乙基醚;“EtOH”是指乙醇或乙基醇;“FA”是指甲酸;“GST”是指谷胱甘肽S-转移酶;“HEK”是指人胚胎肾;“hr”或“hrs”是指小时;“HTRF”是指均相时间分辨荧光;“IgG”是指免疫球蛋白G;“IPA”是指异丙基醇或异丙醇;“KOAc”是指乙酸钾;“LDA”是指二异丙基氨基锂;“MeOH”是指甲醇或甲基醇;“MeTHF”是指2-甲基四氢呋喃;“min”是指分钟;“Mn(dpm)₃”是指三[(3Z)-2,2,6,6-四甲基-5-氧代-3-庚烯-3-酸]锰(3+);“MtBE”是指甲基叔丁基醚;“NaOAc”是指乙酸钠;“NBS”是指N-溴代琥珀酰亚胺;“NMI”是指1-甲基咪唑或N-甲基咪唑;“PBS-T”是指磷酸盐缓冲液 + Tween® 20;“Pd(dppf)Cl₂”是指[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II);“PE”是指石油醚;“PhSiH₃”是指苯基硅烷;“RT”是指室温;“TCHF”是指六氟磷酸四甲基氯甲脒;“tert-BuOH”是指叔丁基醇;“TCFH”是指六氟磷酸N,N,N',N'-四甲基氯甲脒;“TFA”是指三氟乙酸;“THF”是指四氢呋喃;和“T3P®”是指丙磷酸酐、2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物或PPACA;“t_(R)”是指保留时间和“WT”是指野生型。

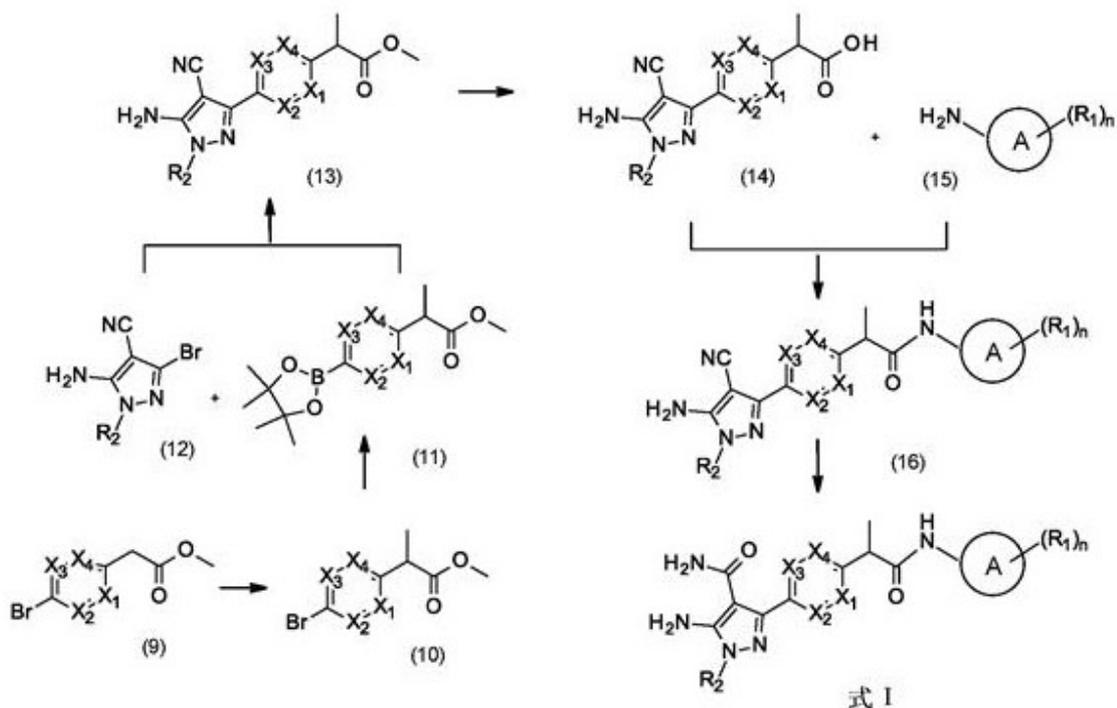
[0156] 在以下方案中,除非另行指明,所有取代基如上文定义。试剂和原材料通常是本领域普通技术人员易得的。另一些可通过与已知的结构相似化合物的合成类似的有机和杂环化学的标准技术以及下面的“制备例和实施例”中描述的程序,包括任何新型程序制造。在本说明书中旨在包括可用于合成式(I)所述的化合物的中间体和程序。

[0157] 方案1



方案1描绘 (13) 的化合物的制备,其可用于制备式 (I)、(II) 和 (III) 的化合物。本领域普通技术人员会认识到,芳基醛 (1) 可与烷基肼 (4) 发生缩合以提供腙 (2)。腙 (2) 可以使用本领域中公知的试剂卤化以提供肼酰溴 (3)。氨基吡唑 (6) 可通过肼酰溴 (3) 与丙二腈的缩合和随后成环形成。氨基吡唑 (6) 也可通过使适当取代的肼 (4) 与适当的二腈迈克尔受体 (5) 反应合成。芳基溴 (6) 在典型Miyaura反应条件下的硼化可提供硼酸酯 (boronic ester) (7)。硼酸酯 (7) 用适当的金属催化剂和卤化物处理可提供 α, β 不饱和酯 (8)。烯烃 (8) 的还原可在还原条件,如氢气气氛和合适的金属催化剂,优选Pd/C下实现,以提供 α -甲基酯 (13)。

[0158] 方案2

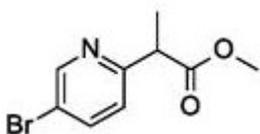


方案2描绘如本文所述的式(I)、(II)和(III)的化合物的制备。技术人员会认识到,α-甲基酯(13)的替代性合成可通过乙酸甲酯(9)在典型烯醇烷基化(archetypal enolate alkylation)条件下的α-甲基化实现以提供α甲基酯(10)。芳基溴(10)通过Miyaura条件的硼化可以以与方案1中对硼酸酯(7)所述基本相同的方式提供硼酸酯(11)。硼酸酯(11)在Suzuki偶联条件下用适当的溴吡啶(12)和金属催化剂处理可提供α-甲基酯(13)。羧酸(14)可通过酯(13)与适当的亲核碱的皂化获得。羧酸(14)的对映异构体可使用本领域中已知的手性分离技术分离或在合成中的稍后步骤中分离。羧酸(14)和伯胺(15)可使用适当的酰胺偶联剂在适用于酰胺键形成的条件下连接以提供(16)。氨基吡啶(16)的腓部分可在各种条件,如金属催化水合、酸性水解和氧化下转化成如本文所述的式(I)、(II)和(III)的化合物。对映异构体可使用本领域中已知的手性分离技术分离以得到如本文所述的式(I)、(II)和(III)的化合物。

[0159] 制备例和实施例

制备例1

2-(5-溴-2-吡啶基)丙酸甲酯

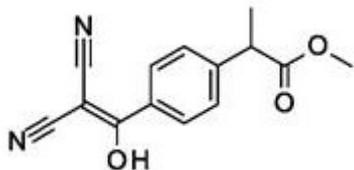


在 N_2 下和在 $-20^\circ C$ 下向在THF(84 mL)中的2-(5-溴吡啶-2-基)乙酸甲酯(4.20 g, 17.5 mmol)中加入在矿物油中的60% NaH(w/w)(771 mg, 19.3 mmol)。该混合物在 $-20^\circ C$ 下搅拌直至气体析出平息。然后向反应混合物中加入碘甲烷(4.4 mL, 70.1 mmol)。将混合物在 $-20^\circ C$ 下搅拌5分钟,此后使其升温至室温。在1小时后,反应混合物在减压下浓缩并在真空下干燥。向残留物中加入DCM(15 mL)、 H_2O (10 mL)和饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(10 mL)。分离有机层,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。粗制材料通过用EtOAc/DCM从0%至20%梯度洗脱的

硅胶快速色谱法提纯,以产生作为无色油的标题化合物(3.16 g, 68.59%)。

[0160] 制备例2

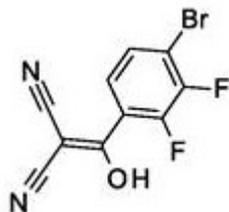
2-[4-(2,2-二氰基-1-羟基-乙烯基)苯基]丙酸甲酯



在室温下和在 N_2 下将矿物油中的60% NaH(w/w) (3.85 g, 96.091 mmol)分份加入THF(180 mL),在0-10℃下向混合物中逐滴加入在THF(20 mL)中的丙二腈(3.17 g, 48.046 mmol),将混合物在室温下搅拌30分钟。在0℃下向该混合物中逐滴加入在THF(30 mL)中的2-(4-氯羰基苯基)丙酸甲酯(13 g, 粗),在室温下将混合物搅拌2小时。所得混合物直接使用,不经进一步提纯。

[0161] 制备例2a

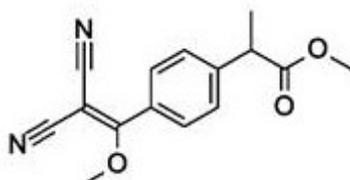
2-[(4-溴-2,3-二氟-苯基)-羟基-亚甲基]丙二腈



在0℃下和在 N_2 下向NaH(1.68 g, 42.13 mmol, 60%)在THF(100 mL)中的搅拌混合物中逐滴加入在THF(100 mL)中的丙二腈(1.53 g, 23.160 mmol)。将混合物在室温下和在 N_2 下搅拌30分钟。在0℃下向上述混合物中逐滴加入在THF(10 mL)中的4-溴-2,3-二氟苯甲酰氯。将混合物在室温下搅拌附加的2小时。使用该混合物,不经进一步提纯。

[0162] 制备例3

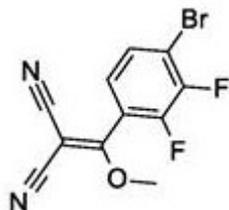
2-[4-(2,2-二氰基-1-甲氧基乙-1-烯-1-基)苯基]丙酸甲酯



在室温下和在 N_2 下向在THF溶液中的粗2-[4-(2,2-二氰基-1-羟基-乙烯基)苯基]丙酸甲酯中逐滴加入硫酸二甲酯(7.67 g, 60.810 mmol),并将混合物在80℃下和在 N_2 下搅拌整夜。令混合物冷却至室温并用 H_2O (300 mL)猝灭。该混合物用EtOAc(3×300 mL)萃取,并且合并的有机萃取物用饱和NaCl水溶液(3×500 mL)洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥,过滤并在减压下浓缩。残余物通过用己烷/EtOAc(6:1-1:1)洗脱的硅胶柱色谱法提纯以产生作为黄色油的标题化合物(5 g, 36.49%经3个步骤)。 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 7.71 -7.62 (m, 2H), 7.59 -7.50 (m, 2H), 4.00 -3.93 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 1.44 (d, 3H)。

[0163] 制备例3a

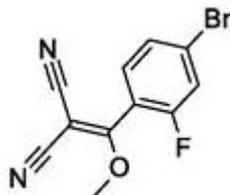
2-[(4-溴-2,3-二氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈



在室温下向粗2-[(4-溴-2,3-二氟-苯基)-羟基-亚甲基]丙二腈中逐滴加入硫酸二甲酯(3.35 g, 26.56 mmol)。将混合物在80℃下和在N₂下搅拌整夜。将混合物冷却至室温。该反应在室温下用H₂O猝灭。该混合物用EtOAc(3×100 mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水(3×100 mL)洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩。残余物通过用PE/EtOAc(3:1-2:1)洗脱的硅胶柱色谱法提纯以产生作为浅灰色固体的标题化合物(5.0 g, 75.5%经3个步骤)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.54 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 3.99 (d, 3H)。

[0164] 制备例3b

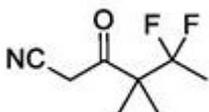
2-[(4-溴-2-氟苯基)(甲氧基)亚甲基]丙二腈



向2-(4-溴-2-氟苯甲酰基)丙二腈(23.40 g, 87.62 mmol)在THF(300 mL)中的溶液中加入硫酸二甲酯(13.26 g, 105.13 mmol),混合物在80℃下和在N₂下搅拌整夜。将溶液冷却至室温并在减压下浓缩。粗产物溶解在EtOAc(200 mL)中并用H₂O(200 mL)稀释。该混合物用EtOAc(3×200 mL)萃取,有机萃取物用盐水(2×100 mL)洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩。粗产物通过用5:1至3:1 PE至EtOAc的梯度洗脱的硅胶色谱法提纯以获得作为棕色半固体的标题产物(23.5 g, 95.4%)。ES/MS m/z (⁷⁹Br/⁸¹Br) 265.0/267.0 [M+H]⁺。

[0165] 制备例4

5,5-二氟-4,4-二甲基-3-氧代己腈

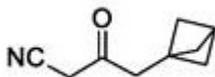


在-70℃下向LDA(20.81 mL, 41.62 mmol)在THF(100 mL)中的搅拌混合物中逐滴加入在THF中的ACN(1.82 g, 44.33 mmol)。该混合物在-70℃下搅拌30分钟。在-70℃下向上述混合物中逐滴加入在THF中的3,3-二氟-2,2-二甲基丁酸乙酯(5 g, 27.75 mmol),混合物缓慢升温至室温。反应通过在0℃下加入饱和NH₄Cl(水溶液)(30 mL)来猝灭,并用PE(200 mL)萃取。用HCl(水溶液)(1 N)将水相酸化至pH= 3并用EtOAc(3×100 mL)萃取。EtOAc萃取物用饱和NaCl水溶液(3×50 mL)洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥,过滤,滤液在减压下浓缩以产生作为棕色油的标题化合物(1.9 g, 39.09%),其不经进一步提纯使用。¹H NMR

(CDCl₃) δ 3.79 (s, 2H), 1.63 (t, 3H), 1.34 (s, 6H)。

[0166] 制备例5

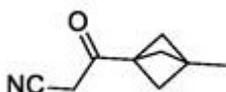
4-(3-双环[1.1.1]戊基)-3-氧代-丁腈



室温下将在THF (1 mL)中的矿物油中的60% NaH (w/w) (140 mg, 3.5 mmol)逐滴添加到2-(3-双环[1.1.1]戊基)乙酸苄酯(504 mg, 2.33 mmol)和ACN(134 μL, 2.56 mmol)在THF(8 mL, 0.3 M)中的搅拌溶液中。在60°C下将反应混合物加热并搅拌25分钟。反应混合物用冰H₂O(10 mL)猝灭,用HCl(c)酸化至pH 5并用EtOAc(3×10 mL)萃取。合并的有机萃取物用饱和NaCl水溶液(10 mL)洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥,并在减压下浓缩以产生标题化合物(350 mg)。

[0167] 制备例5a

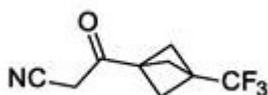
3-[3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基]-3-氧代丙腈



在0°C下和在N₂下向THF(5.00 mL)中加入n-BuLi(1.71 mL, 4.28 mmol, 2.5 M在THF中)。在-78°C下和在N₂下向该混合物中经5分钟逐滴加入在THF(5 mL)中的ACN(187.42 mg, 4.56 mmol)。该混合物在-78°C下搅拌1小时。在-78°C下和在N₂下向该混合物中逐滴加入在THF(5 mL)中的3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(400.00 mg, 2.85 mmol)。该混合物在室温下搅拌1小时。该反应通过在0°C下加入饱和NH₄Cl水溶液(20 mL)来猝灭。混合物用HCl(1 N)水溶液酸化至pH 4,并用DCM(3×50 mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水(2×100 mL)洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥,过滤并在减压下浓缩以获得作为棕色液体的标题化合物(360 mg, 84.5%)。

[0168] 制备例5b

3-氧代-3-[3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基]丙腈

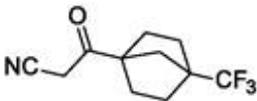


在0°C下和在N₂下将n-BuLi(0.83 mL, 2.087 mmol, 2.5 M在己烷中)加入到THF(10 mL)中。在-78°C下和在N₂下经2分钟逐滴加入在THF(2 mL)中的ACN(91.34 mg, 2.23 mmol),将反应在-78°C下搅拌1小时。在-78°C下将在THF(2 mL)中的3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(270.00 mg, 1.39 mmol)逐滴添加到该反应混合物中,该反应在室温下搅拌12小时。该反应通过加入饱和NH₄Cl水溶液(20 mL)来猝灭,用浓HCl酸化至pH = 4,并用DCM(3×50 mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥,过滤并在减压下浓缩。在未经进一步提纯的情况下使用粗产物(290 mg)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.54 (s, 2H), 2.39 (s, 6H)。

[0169] 表1中的下列化合物基本如对3-氧代-3-[3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基]丙腈所述来制备,调节反应时间以确定反应完成和适当的提纯条件。在加入羧酸酯后,令该反

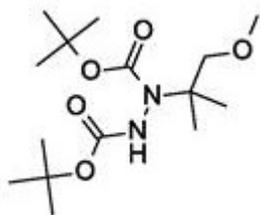
应升温至室温。可以加入在己烷或THF中的n-BuLi。

表 1

制备例编号	化学名称	结构
5c	3-氧代-3-[4-(三氟甲基)双环[2.2.1]庚-1-基]丙腈	

[0170] 制备例6

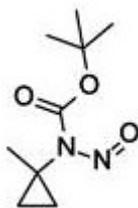
N-(叔丁氧基羰基氨基)-N-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)氨基甲酸叔丁酯



在0℃下和在N₂下向Mn(dpm)³(60.31 mg, 0.100 mmol)在IPA(20.00 mL)中的搅拌溶液中分份加入3-甲氧基-2-甲基-丙-1-烯(860.00 mg, 9.984 mmol)、PhSiH₃(1.08 g, 9.984 mmol)和(E)-N-[(叔丁氧基羰基)亚氨基](叔丁氧基)甲酰胺(3.45 g, 14.98 mmol)。所得混合物在室温下和在N₂下搅拌2小时并在真空下浓缩。加入H₂O(15 mL),所得混合物用EtOAc(3×30mL)萃取。合并的有机萃取物用饱和NaCl水溶液(2×20 mL)洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥,过滤并在减压下浓缩。残余物通过用PE/EtOAc(10:1至7:3)的梯度洗脱的硅胶柱色谱法提纯以产生作为无色油的标题化合物(1.8 g, 56.62%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 3.38-3.32 (m, 5H), 1.49-1.46 (m, 24H)。

[0171] 制备例7

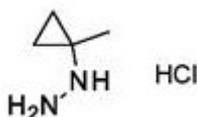
N-(1-甲基环丙基)-N-亚硝基-氨基甲酸叔丁酯



在室温下和在N₂下向N-(1-甲基环丙基)氨基甲酸叔丁酯(2.00 g, 11.68 mmol)在DCM(20.00 mL)中的搅拌溶液中分份加入亚硝酸叔丁酯(2.40 g, 23.36 mmol),混合物在室温下和在N₂下搅拌2小时。混合物在减压下浓缩,残余物通过用PE/EtOAc(25/1至20/1)洗脱的硅胶柱色谱法提纯以产生作为棕色液体的标题化合物(1.3 g, 55.59%)。¹H NMR (d₆-DMSO) δ 1.59 (s, 9H), 1.10 (s, 3H), 0.86-0.84 (m, 2H), 0.70-0.65 (m, 2H)。

[0172] 制备例8

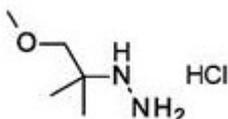
(1-甲基环丙基)胍盐酸盐



在0℃下和在N₂下向N-(1-甲基环丙基)-N-亚硝基-氨基甲酸叔丁酯(1.20 g, 5.99 mmol)在4 N HCl(8.00 mL)中的搅拌溶液中分份加入Zn(783.98 mg, 11.99 mmol), 混合物在室温下和在N₂下搅拌12小时。将混合物过滤, 滤饼用H₂O(3×10 mL)洗涤, 滤液在减压下浓缩以产生作为灰白色固体的标题化合物(2 g, 粗), 其直接使用, 不经进一步提纯。¹H NMR (d₆-DMSO) δ 1.30 (s, 3H), 0.77-0.73 (m, 2H), 0.54-0.50 (m, 2H)。

[0173] 制备例9

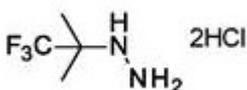
(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)肼盐酸盐



将N-(叔丁氧基羰基氨基)-N-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.6 g, 5.00 mmol)在HCl(气体)中在1,4-二氧杂环己烷(15.00 mL)中的溶液在室温下和在N₂下搅拌6小时。该混合物在真空下浓缩并用Et₂O(3×10 mL)研磨以产生作为半固体的标题化合物(400 mg, 52%)。¹H NMR (d₆-DMSO) δ 3.36 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.17 (s, 6H)。

[0174] 制备例10

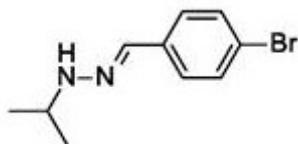
(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)肼二盐酸盐



在室温下和在N₂下向N'-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)苯甲酰肼(7.50 g)在H₂O(40.00 mL)中的搅拌混合物中分份加入HCl(c)(40.00 mL)。所得混合物在80℃下和在N₂下搅拌12小时。令混合物冷却至室温并在减压下浓缩。所得固体用Et₂O(30 mL)研磨, 通过过滤收集沉淀的固体, 用Et₂O(3×30 mL)洗涤以产生作为灰白色固体的标题化合物(4.0 g, 61%)。¹H NMR (d⁶-DMSO) δ 9.55 (br, s, 2H), 5.60 (br, s, 3H), 1.34 (s, 6H)。

[0175] 制备例11

N-[(E)-(4-溴苯基)亚甲基氨基]丙-2-胺



在80℃下和在N₂下将4-溴-苯甲醛(100.00 g, 540.48 mmol)、异丙基肼盐酸盐(65.75 g, 594.53 mmol)和DIPEA(76.84 g, 594.53 mmol)在DMF(500 mL)中的溶液搅拌3小时。将该反应冷却至室温。所得混合物直接使用, 无需后处理或进一步提纯。ES/MS m/z (⁷⁹Br/⁸¹Br) 241.1/243.1 [M+H]⁺。

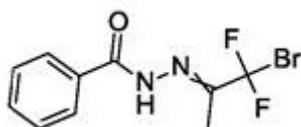
[0176] 表1a中的下列化合物基本如N-[(E)-(4-溴苯基)亚甲基氨基]丙-2-胺所述制备, 使用适当的试剂并调节反应时间以确定反应完成。

表 1a

制备例编号	化学名称	结构	ES/MS (m/z) (M+H)
12	5-溴-2-[(1E)-[2-(1-甲基环丙基)肼-1-叉基]甲基]吡啶		254.0, 256.0
13	5-溴-2-[(1E)-[2-(1,1,1-三氟丙-2-基)肼-1-叉基]甲基]吡啶		295.9, 297.9

[0177] 制备例13a

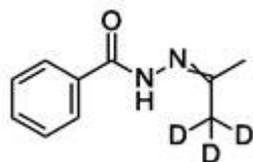
N'-[(2Z/E)-1-溴-1,1-二氟丙-2-叉基]苯甲酰肼



在室温下和在N₂下向1-溴-1,1-二氟-丙-2-酮(200 mL的3/1 Et₂O/甲苯)的粗溶液中加入在密封管中的苯甲酰肼(23.62 g)。该混合物在50℃下和在N₂下搅拌2小时。令混合物冷却至室温。通过过滤收集沉淀的固体并用甲苯(3×100 mL)洗涤以产生作为白色固体的标题化合物(28 g, 34%, 经2个步骤, 在¹H-NMR上纯度62%)。

[0178] 制备例13b

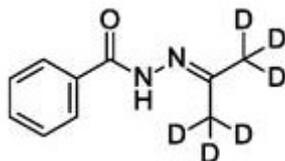
(Z/E)-N-[(2,2,2-三氘代-1-甲基-乙叉基)氨基]苯甲酰胺



在-78℃下和在N₂下向1,1,1-三氘代丙-2-酮(0.24 g, 3.93 mmol)在THF(50 mL)中的搅拌混合物中逐滴加入苯甲酰肼(2.14 g, 15.71 mmol, 溶解在THF(10 mL)中)。该混合物在-78℃下搅拌2小时。该混合物用EtOAc(200 mL)稀释。有机相用H₂O(2×50 mL)和盐水(50 mL)洗涤, 在无水Na₂SO₄上干燥, 过滤, 滤液在减压下浓缩以产生标题化合物, 其直接使用不经进一步提纯。ES/MS (m/z) 180.1 (M+H)。

[0179] 制备例13c

N-[[2,2,2-三氘代-1-(三氘代甲基)乙叉基]氨基]苯甲酰胺

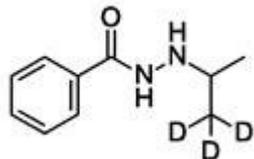


在室温下向苯甲酰肼(5.00 g, 36.723 mmol)在MeOH(100.00 mL)中的搅拌溶液中逐滴加入1,1,1,3,3,3-六氘代丙-2-酮(2.35 g, 36.723 mmol)。混合物在室温下搅拌整夜, 随后在减压下浓缩以产生作为白色固体的标题化合物(5 g, 74.70%)。ES/MS (m/z)

183.3 (M+H)。

[0180] 制备例13d

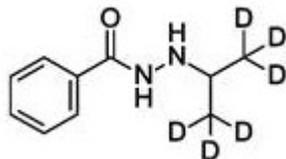
N' - (2,2,2-三氘代-1-甲基-乙基) 苯甲酰肼



在0℃下向(Z/E)-N-[(2,2,2-三氘代-1-甲基-乙叉基) 氨基] 苯甲酰胺(695 mg, 3.88 mmol)在MeOH(5 mL)中的搅拌混合物中分份加入NaBH₄(293.40 mg, 7.76 mmol)。混合物在室温下搅拌1小时。该混合物用EtOAc(100 mL)稀释,用H₂O(30 mL)、盐水(30mL)洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥,过滤并在减压下浓缩。残余物通过用PE:EtOAc(3:1~1:3)洗脱的硅胶柱色谱法提纯以产生作为白色固体的标题化合物(280 mg, 39.8%)。ES/MS (m/z) 182.2 (M+H)。

[0181] 制备例13e

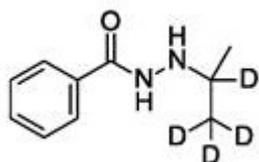
N' - [2,2,2-三氘代-1- (三氘代甲基) 乙基] 苯甲酰肼



在室温下向N-[[2,2,2-三氘代-1- (三氘代甲基) 乙叉基] 氨基] 苯甲酰胺(2.00 g, 10.97 mmol)在MeOH(30.00 mL)中的搅拌溶液中分份加入NaBH₄(0.81 g, 21.95 mmol)。混合物搅拌2小时。该反应用H₂O(50 mL)猝灭,并用DCM(3×50 mL)萃取。合并的有机萃取物用H₂O(3×50 mL)洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥,并在减压下浓缩以产生作为白色固体的标题化合物(1.9 g, 93.96%)。ES/MS (m/z) 185.3 (M+H)。

[0182] 制备例13f

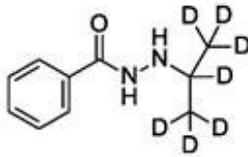
N' - (1,2,2,2-四氘代-1-甲基-乙基) 苯甲酰肼



在0℃下向(Z/E)-N-[(2,2,2-三氘代-1-甲基-乙叉基) 氨基] 苯甲酰胺(695.00 mg, 3.88 mmol)在CD₃OD(5 mL)中的搅拌混合物中分份加入NaBD₄(326.15 mg, 7.77 mmol)。混合物在室温下搅拌1小时。该混合物用EtOAc(100 mL)稀释,并用H₂O(30 mL)和盐水(30 mL)洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥,过滤,滤液在减压下浓缩。残余物通过用PE:EtOAc(3:1~1:3)洗脱的硅胶色谱法提纯以产生作为白色固体的标题化合物(260 mg, 36.6%)。ES/MS (m/z) 183.2 (M+H)。

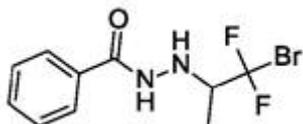
[0183] 表1b中的下列化合物基本如对本例N'-(1,2,2,2-四氘代-1-甲基-乙基)苯甲酰肼所述制备,使用适当的试剂并调节反应时间以确定反应完成。NaBD₄可以在室温下添加,并可以在未经进一步提纯的情况下使用。

表 1b

制备例编号	化学名称	结构	ES/MS (m/z) (M+H)
13g	N'-[1,2,2,2-四氘代-1-(三氘代甲基)乙基]苯甲酰肼		186.3

[0184] 制备例13h

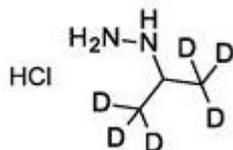
N'-(2-溴-2,2-二氟-1-甲基-乙基)苯甲酰肼



在0℃下和在N₂下向N'-[(2E)-1-溴-1,1-二氟丙-2-叉基]苯甲酰肼(12 g, 41.22 mmol)在THF(100 mL)中的搅拌溶液中逐滴加入BH₃-THF(82.45 mL, 82.45 mmol, 1 M在THF中)。混合物在室温下和在N₂下搅拌12小时。该反应通过在0℃下加入MeOH(5 mL)来猝灭。该混合物用H₂O(50 mL)稀释并用DCM(3×50 mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水(2×100 mL)洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥,过滤并在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法提纯,用PE/EtOAc(8/1至6/1)洗脱以产生作为白色固体的标题化合物(7 g, 57%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.73 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 3.57-3.49(m, 1H), 1.45 (d, 3H)。

[0185] 制备例13i

[2,2,2-三氘代-1-(三氘代甲基)乙基]肼.HCl



将N'-[2,2,2-三氘代-1-(三氘代甲基)乙基]苯甲酰肼(500 mg, 2.71 mmol)在HCl(5.00 mL, 浓缩)中的混合物在80℃下搅拌整夜。令混合物冷却至室温并在减压下浓缩。粗产物用Et₂O(3 mL)研磨。将所得沉淀物过滤,滤饼用Et₂O(3×2 mL)洗涤以产生作为白色固体的标题化合物(180 mg, 56.88%)。

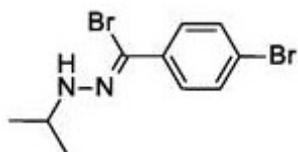
[0186] 表1c中的下列化合物基本如[2,2,2-三氘代-1-(三氘代甲基)乙基]肼.HCl所述制备,使用适当的试剂并调节反应时间以确定反应完成。

表 1c

制备例编号	化学名称	结构
13j	(2,2,2-三氘代-1-甲基-乙基)肼.HCl	
13k	(1,2,2,2-四氘代-1-甲基-乙基)肼.HCl	
13l	[1,2,2,2-四氘代-1-(三氘代甲基)乙基]肼.HCl	
13m	(1-溴-1,1-二氟丙-2-基)肼.HCl	

[0187] 制备例14

(1Z)-4-溴-N-异丙基-苯甲肼酰溴



向N-[(E) - (4-溴苯基) 亚甲基氨基] 丙-2-胺中逐滴加入在DMF中的NBS (106.04 g, 595.77 mmol), 混合物在0℃下和在N₂下搅拌3小时。所得混合物直接使用, 无需后处理或进一步提纯。

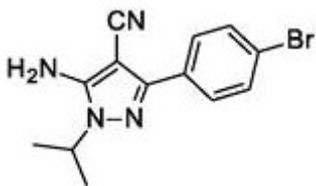
[0188] 表2中的下列化合物基本如对(1Z)-4-溴-N-异丙基-苯甲肼酰溴所述制备, 使用适当的试剂并调节反应时间以确定反应完成。

表 2

制备例编号	化学名称	结构	ES/MS (m/z) (M+H)
15	(Z)-5-溴-N-(1-甲基环丙基)吡啶-2-甲肼酰溴		333.9
16	(Z)-5-溴-N-(1,1,1-三氟丙-2-基)吡啶-2-甲肼酰溴		373.9, 377.9

[0189] 制备例17

5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-异丙基吡啶-4-甲腈



在0℃下和在N₂下将乙醇钠(91.88 g, 1.351 mol)和丙二腈(39.24 g, 594.53 mmol)在EtOH(400 mL)中的溶液搅拌1小时。将(1Z)-4-溴-N-异丙基-苯甲胍酰溴的粗溶液加入到该混合物中。该混合物在室温下搅拌2小时。该混合物在减压下浓缩,用H₂O(3 L)稀释,通过过滤收集所得沉淀固体,用H₂O(3×200 mL)洗涤,固体在烘箱中在50℃下干燥以产生标题化合物(127 g, 73.7%经3个步骤)。ES/MS (m/z) (⁷⁹Br/⁸¹Br 305/307 (M+H))。

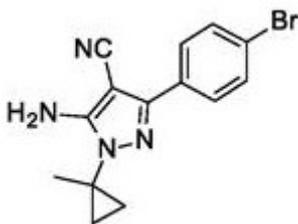
[0190] 表3中的下列化合物基本如5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-异丙基吡唑-4-甲腈所述制备,使用适当的试剂并调节反应时间以确定反应完成和在适当情况下的提纯条件。粗反应可以用H₂O稀释,用EtOAc萃取,并采用适当条件用色谱法提纯。

表3

制备例编号	化学名称	结构	ES/MS (m/z) (M+H)
18	5-氨基-3-(5-溴吡啶-2-基)-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲腈		318.0, 320.0
19	5-氨基-3-(5-溴吡啶-2-基)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)吡唑-4-甲腈		360.0, 362.0

[0191] 制备例20

5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲腈

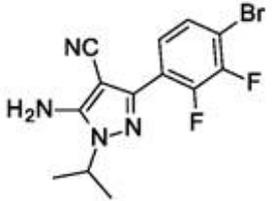
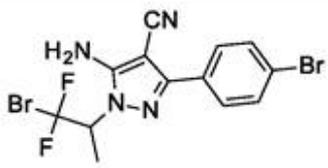


一起加入(1-甲基环丙基)胍盐酸盐(1.63 g, 13.30 mmol)、THF(20 mL)、Et₃N(3.08 g, 30.41 mmol)和2-[(4-溴苯基)(甲氧基)甲叉基]丙二腈(1.00 g, 3.80 mmol),并在50℃下搅拌6小时。所得混合物用EtOAc(100 mL)稀释,用H₂O(2×30 mL)和饱和NaCl水溶液(20 mL)洗涤。有机相在减压下浓缩。残余物通过反相组合快速色谱法用下列条件来提纯:C18;ACN在H₂O中(0.1% NH₄HCO₃), UV 254 nm,用70%至100%梯度在15分钟内洗脱,以产生作为灰白色固体的标题化合物(375 mg, 31%)。ES/MS m/z (⁷⁹Br/⁸¹Br) 317.0/319.0 [M+H]⁺。

[0192] 表3a中的下列化合物基本如5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-

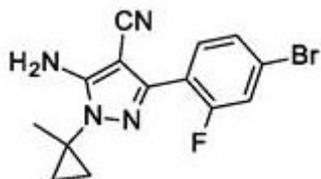
甲腈所述制备,使用适当的试剂,调节反应时间以确定反应完成。 Et_3N 可以逐滴加入。粗反应可浓缩至干燥并在适当的情况下提纯。

表 3a

制备例编号	化学名称	结构	ES/MS (m/z) (M+H)
20a	5-氨基-3-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1-异丙基吡唑-4-甲腈		528.0/526.0
20b	5-氨基-1-(1-溴-1,1-二氟丙-2-基)-3-(4-溴苯基)吡唑-4-甲腈		418.9/420.9/ 422.9

[0193] 制备例20c

5-氨基-3-(4-溴-2-氟苯基)-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲腈



在室温下和在 N_2 下将2-[(4-溴-2-氟苯基)(甲氧基)甲基]丙二腈(1.50 g, 5.34 mmol)、(1-甲基环丙基)胍 HCl(1.96 g, 15.99 mmol)和 Et_3N (2.70 g, 26.682 mmol)在EtOH(20.00 mL)中的溶液搅拌1小时。混合物在减压下浓缩,残余物通过用3:1至2:1 PE:EtOAc的梯度洗脱的硅胶色谱法提纯以产生作为浅黄色固体的标题化合物(1.2 g, 67.09%)。ES/MS m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 335.1/337.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

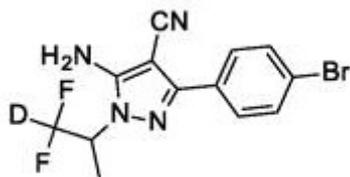
[0194] 表3b中的下列化合物基本如5-氨基-3-(4-溴-2-氟苯基)-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲腈所述制备,使用适当的试剂并调节反应时间以确定反应完成和在适当情况下的提纯条件。该反应可以在 50°C 下搅拌,如果可用的话,该胍可以是游离胺。

表 3b

制备例编号	化学名称	结构	ES/MS (m/z) (M+H)
20d	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氘代-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]苯基]丙酸甲酯		316.3
20e	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1,2,2,2-四氘代-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]苯基]丙酸甲酯		317.3
20f	5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(1,1-二氟丙-2-基)吡唑-4-甲腈		340.9/342.9
20g	5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[2,2,2-三氘-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-4-甲腈		360.1/362.1

[0195] 制备例20h

5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2-氘代-2,2-二氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲腈

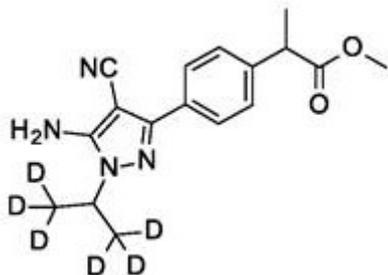


在室温下和在N₂下向5-氨基-1-(1-溴-1,1-二氟丙-2-基)-3-(4-溴苯基)吡唑-4-甲腈(300.00 mg, 0.71 mmol, 与2×CD₃OD共蒸发)在CD₃COOD (3.00 mL)中的搅拌溶液中加入Zn(467.14 mg, 7.14 mmol, 与2×CD₃OD共蒸发)。混合物在80℃下和在N₂下搅拌1小时。令混合物冷却至室温并用EtOAc猝灭。将混合物过滤,滤饼用EtOAc(3×10 mL)洗涤并在减压下浓缩。残余物通过用PE/EtOAc(2:1-1:1)洗脱的硅胶柱色谱法提纯以产生作为黄色固体的标题化合物(100 mg, 40.92%)。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7.79-7.65 (m, 4H), 7.00 (s, 2H), 4.93-4.68 (m, 1H), 1.48 (d, 3H)。

[0196] 制备例20i

2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-[2,2,2-三氘代-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-3-基]苯基]丙酸甲酯

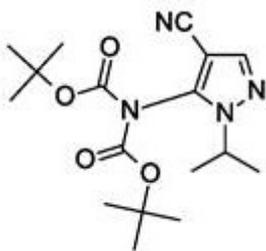
基]丙酸甲酯



在室温下将2-[4-(2,2-二氰基-1-甲氧基乙-1-烯-1-基)苯基]丙酸甲酯(500 mg, 1.85 mmol)、[2,2,2-三氘代-1-(三氘代甲基)乙基]胍·HCl(648 mg, 5.56 mmol)和Et₃N(936 mg, 9.25 mmol)在EtOH(20 mL)中的溶液搅拌1小时。该溶液用H₂O(30 mL)稀释并用EtOAc(3×50 mL)萃取。有机层在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩以产生作为浅黄色固体的标题化合物(650 mg, 粗)。在没有进一步提纯的情况下使用粗产物。ES/MS (m/z) 319.40 (M+H)。

[0197] 制备例21

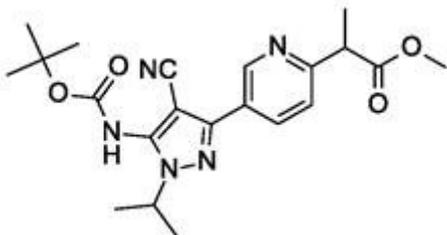
N-叔丁氧基羰基-N-(4-氰基-2-异丙基-吡唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯



向5-氨基-1-异丙基-吡唑-4-甲腈(13.58 g, 85.0 mmol)在THF(170 mL)中的搅拌溶液中连续加入N,N-二甲基吡啶-4-胺(1.05 g, 8.50 mmol)、Et₃N(36 mL, 0.255 mol)和叔丁氧基羰基叔丁基碳酸酯(40.81 g, 0.187 mol)。反应混合物在室温下搅拌整夜。反应混合物用NH₄Cl的饱和水溶液(15 mL)猝灭。水层用EtOAc(3×20 mL)萃取,并且合并的有机萃取物用饱和NaCl水溶液洗涤,在Na₂SO₄上干燥,过滤并在减压下浓缩。粗产物通过用环己烷中的EtOAc从2%至30%的梯度洗脱的硅胶快速色谱法提纯以产生作为浅黄色固体的标题化合物(9.29 g, 31%)和作为浅黄色固体的第二批次(4.86 g, 16%),其合并提供14.15克,收率47%。

[0198] 制备例22

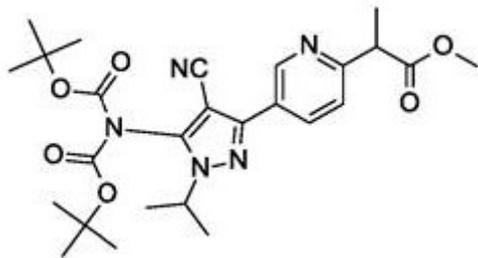
2-[5-[5-(叔丁氧基羰基氨基)-4-氰基-1-异丙基-吡唑-3-基]-2-吡啶基]丙酸甲酯



和

制备例23

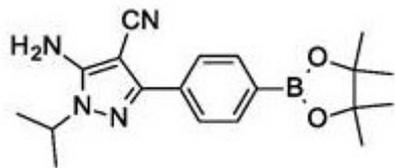
2-[5-[5-[双(叔丁氧基羰基)氨基]-4-氰基-1-异丙基-吡唑-3-基]-2-吡啶基]丙酸甲酯



在真空下一起加入N-叔丁氧基羰基-N-(4-氰基-2-异丙基-吡唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(4.02 g, 11.5 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(2.39 g, 9.42 mmol)、二-μ-甲基氧代双(1,5-环辛二烯)二铱(CAS# 12148-71-9)(1:2)(136 mg, 0.21 mmol)和4-叔丁基-2-(4-叔丁基-2-吡啶基)吡啶(112 mg, 0.41 mmol),加入THF(11.60 mL),反应保持在N₂下。混合物在80℃下搅拌并加热6小时。将反应混合物冷却至室温并搅拌整夜。反应混合物在减压下浓缩,残余物溶解在DCM/EtOAc 3:1的混合物(10 mL)中,该溶液穿过硅胶垫,并用DCM/EtOAc 3:1(2×10 mL)洗涤。将滤液合并,在减压下浓缩,并在真空下干燥以获得粗残余物。向粗制材料中加入Cs₂CO₃(8049 mg, 24.6 mmol)、2-(5-溴-2-吡啶基)丙酸甲酯(2.00 g, 8.19 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM(342 mg, 0.410 mmol)和4Å分子筛(5 g)。该反应混合物随后通过真空/N₂(3×)脱气并加热至100℃下持续2小时。将该反应冷却至室温,通过珍珠岩床过滤,珍珠岩床用THF(3×60 mL)洗涤。将有机溶液合并,在减压下浓缩,并在真空下干燥。向残留物中加入DCM(60 mL)、H₂O(80 mL)和饱和NaHCO₃水溶液(60 mL)。分离有机层,在无水Na₂SO₄上干燥,在减压下浓缩并在真空下干燥。粗制材料通过用在DCM中的EtOAc从0%至20%的梯度洗脱的硅胶快速色谱法提纯以获得制备例22标题化合物(2.47g, 68.53%)和制备例23标题化合物。制备例23的材料通过用环己烷中10%至80% EtOAc的梯度洗脱的硅胶色谱法进一步提纯以产生制备例23的标题化合物。

[0199] 制备例24

5-氨基-1-异丙基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]吡唑-4-甲腈

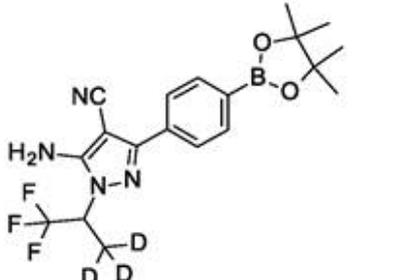
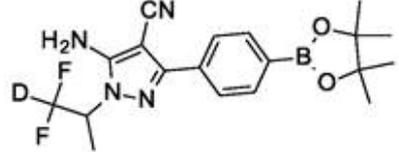


在80℃下和在N₂下将5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-异丙基吡唑-4-甲腈(100 g, 327.68 mmol)、双(频哪醇合)二硼(91.53 g, 360.444 mmol)、KOAc(48.24 g, 491.52 mmol)和Pd(dppf)Cl₂(11.99 g, 16.38 mmol)在1,4-二氧杂环己烷(1 L)中的混合物搅拌6小时。令混合物冷却至室温。将所得混合物过滤,用EtOAc(3×100 mL)洗涤,并在减压下浓缩。残余物通过用PE/EtOAc(10:1-5:1)洗脱的硅胶柱色谱法提纯以产生作为棕色固体的标题化合物(100 g, 86.6%)。ES/MS (m/z) 353.2 (M+H)。

[0200] 表4中的下列化合物基本如对5-氨基-1-异丙基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]吡啶-4-甲腈所述制备,使用适当的试剂,调节反应时间以确定反应完成,并在适当条件下调节提纯条件。还将该材料过滤而不经后处理,并在没有进一步提纯的情况下使用。

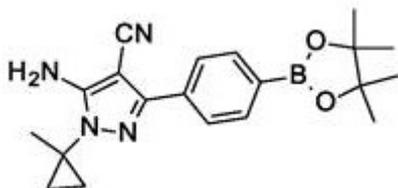
表 4

制备例编号	化学名称	结构	ES/MS (<i>m/z</i>) (M+H)
25	5-氨基-1-异丙基-3-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基]吡啶-4-甲腈		354.20
26	5-氨基-1-(1-甲基环丙基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]吡啶-4-甲腈		365.2
27c	5-氨基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)吡啶-4-甲腈		407.2
28	5-氨基-1-(1-甲基环丙基)-3-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基]吡啶-4-甲腈		284.2
29	5-氨基-3-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基]-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)吡啶-4-甲腈		326.2
29a	5-氨基-1-(1,1-二氟丙-2-基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]吡啶-4-甲腈		389.1
29b	5-氨基-3-[2,3-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]-1-异丙基-吡啶-4-甲腈		

29c	5-氨基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]-1-[2,2,2-三氟-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-4-甲腈		410.3
29e	5-氨基-1-(2-氘代-2,2-二氟-1-甲基-乙基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]吡唑-4-甲腈		390.1

[0201] 替代制备例26

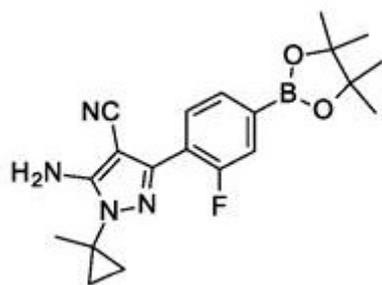
5-氨基-1-(1-甲基环丙基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]吡唑-4-甲腈



在二氧杂环己烷(5.00 mL)中一起加入5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲腈(350 mg, 1.10 mmol)、双(频哪醇合)二硼(560.41 mg, 2.21 mmol)、K₂CO₃(325 mg, 3.31 mmol)和Pd(dppf)Cl₂(121 mg, 0.17 mmol)。该溶液在80℃下和在N₂下搅拌2小时。将混合物过滤并在不提纯的情况下直接使用。ES/MS (m/z) 365.2 (M+H)。

[0202] 制备例29f

5-氨基-3-[2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲腈



在80℃下和在N₂下将5-氨基-3-(4-溴-2-氟苯基)-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲腈(700 mg, 2.09 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(636.40 mg, 2.51 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(341.10 mg, 0.42 mmol)和K₂CO₃(614.89 mg, 6.26 mmol)在二氧杂环己烷(10.00 mL)中的溶液搅拌1小时。将该溶液冷却至室温,过滤,滤饼用1,4-二氧杂环己烷(2×3 mL)洗涤。混合物直接使用,不经进一步提纯。ES/MS (m/z) 383.3 (M+H)。

[0203] 制备例29g

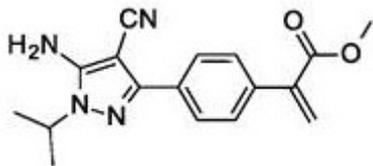
2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡唑-3-基]-3-氟苯基]丙-2-烯酸甲酯



在80℃下和在N₂下将5-氨基-3-[2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲腈(980 mg, 2.56 mmol)、2-(三氟甲烷磺酰氧基)丙-2-烯酸甲酯(1200.61 mg, 5.13 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(418.73 mg, 0.51 mmol)和K₂CO₃(708.65 mg, 5.128 mmol)在二氧杂环己烷/H₂O(4:1, 10 mL)中的溶液搅拌1小时。将该溶液冷却至室温并在减压下浓缩至干燥。残余物通过用3:1至2:1 PE:EtOAc的梯度洗脱的硅胶色谱法提纯以产生作为黄色固体的标题化合物(430 mg, 49.28%)。ES/MS (m/z) 341.2 (M+H)。

[0204] 制备例30

2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基-吡唑-3-基)苯基]丙-2-烯酸甲酯

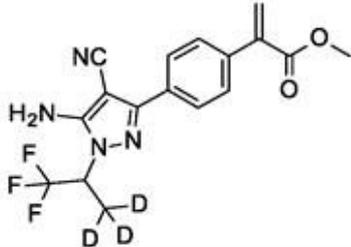
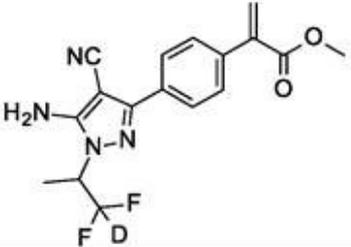


在90℃下和在N₂下将5-氨基-1-异丙基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]吡唑-4-甲腈(100.00 g, 283.89 mmol)、2-(三氟甲烷磺酰氧基)丙-2-烯酸甲酯(99.71 g, 425.83 mmol)、K₂CO₃(117.71 g, 851.67 mmol)和Pd(dppf)Cl₂(10.39 g, 14.19 mmol)在1,4-二氧杂环己烷(1 L)和H₂O(250 mL)中的混合物搅拌整夜。令混合物冷却至室温。将所得混合物过滤,滤饼用EtOAc(3×100 mL)洗涤。滤液在减压下浓缩,用H₂O(500 mL)稀释,并用EtOAc(3×500 mL)萃取。合并的有机萃取物用饱和NaCl水溶液(3×200 mL)洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥,过滤并在减压下浓缩。残余物通过用PE/EtOAc(10:1-3:1)洗脱的硅胶柱色谱法提纯以产生作为黄色固体的标题化合物(43 g, 48.8%)。ES/MS (m/z): 311.2 (M+H)。

[0205] 表5中的下列化合物基本如2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基-吡唑-3-基)苯基]丙-2-烯酸甲酯所述制备,使用适当的试剂并调节反应时间以确定反应完成。温度为80-90℃,二氧杂环己烷和H₂O可用作溶剂。

[0206] 表5

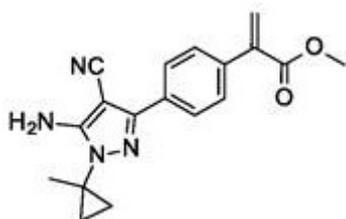
制备例编号	化学名称	结构	ES/MS (m/z) (M+H)
31	2-[6-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡啶-3-基)吡啶-3-基]丙-2-烯酸甲酯		312.10
32*	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡啶-3-基]苯基]丙-2-烯酸甲酯		323.1
33	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)吡啶-3-基]苯基]丙-2-烯酸甲酯		365.1
34	2-[6-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡啶-3-基]吡啶-3-基]丙-2-烯酸甲酯		324.1
35	2-[6-[5-氨基-4-氰基-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)吡啶-3-基]吡啶-3-基]丙-2-烯酸甲酯		366.1
35a	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1,1-二氟丙-2-基)吡啶-3-基]苯基]丙-2-烯酸甲酯		347.0
35b	2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡啶-3-基)-2,3-二氟苯基]丙-2-烯酸甲酯		347.2

35c	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-[2,2,2-三氟-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-3-基]苯基]丙-2-烯酸甲酯		368.2
35d	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2-氘代-2,2-二氟-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]苯基]丙-2-烯酸甲酯		348.0

*标题化合物通过反相组合色谱法用以下条件来提纯:C18;用H₂O中的ACN(0.1% NH₄HCO₃)从70%至100%的梯度在15分钟内洗脱;UV 254 nm。

[0207] 替代制备例32

2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡唑-3-基]苯基]丙-2-烯酸甲酯



在二氧杂环己烷 (6.00 mL)和H₂O(1.50 mL)中一起加入5-氨基-1-(1-甲基环丙基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]吡唑-4-甲腈(400 mg, 1.10 mmol)、2-(三氟甲烷磺酰氧基)丙-2-烯酸甲酯(642.95 mg, 2.75 mmol)、K₂CO₃(455 mg, 3.30 mmol)和Pd(dppf)Cl₂(85 mg, 0.09 mmol)。该溶液在80℃下搅拌2小时。该混合物用EtOAc(100 mL)稀释,用H₂O(2×30mL)和盐水(20 mL)洗涤。将有机相分离并在减压下浓缩。残余物通过反相组合色谱法用以下条件提纯:C18;用在H₂O中的ACN(0.1% NH₄HCO₃)的梯度洗脱以产生作为棕色固体的标题化合物(280 mg, 78.5)。ES/MS (m/z) 323.1 (M+H)。

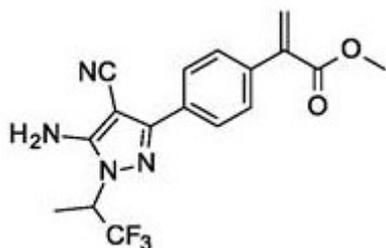
[0208] 制备例36

2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-3-基]苯基]丙-2-烯酸甲酯,异构体1

和

制备例37

2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-3-基]苯基]丙-2-烯酸甲酯,异构体2

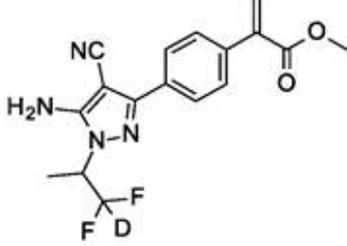


2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)吡唑-3-基]苯基]丙-2-烯酸甲酯 (2.00 g)通过Prep-HPLC用以下条件提纯:柱: N-(R,R)-Whelk-01 4.6*50 mm, 3.5 μm; 流动相A: 流动相B: MeOH(0.1% DEA), 流速为2 mL/min;用10% B洗脱, UV 254 nm; $t_{(R)}$ 异构体1为6.7 min; $t_{(R)}$ 异构体2为7.2;作为黄色固体(700 mg, 35.0%, 100% ee)和作为黄色固体(700 mg, 35.0%, 100% ee)。

[0209] 表6中的下列化合物基本如2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-3-基]苯基]丙-2-烯酸甲酯, 异构体1和2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-3-基]苯基]丙-2-烯酸甲酯, 异构体2所述制备,使用合适的提纯条件。

[0210] 表6

制备例编号	化学名称	结构	t _R , min
38	2-(6-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-3-基]吡啶-3-基)丙-2-烯酸甲酯, 异构体 1		6.7
39	2-(6-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-3-基]吡啶-3-基)丙-2-烯酸甲酯, 异构体 2		7.2
39a ¹	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1,1-二氟丙-2-基)吡唑-3-基]苯基]丙-2-烯酸甲酯, 异构体 1		5
39b ¹	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1,1-二氟丙-2-基)吡唑-3-基]苯基]丙-2-烯酸甲酯, 异构体 2		7.4
39c ³	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-[2,2,2-三氟-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-3-基]苯基]丙-2-烯酸甲酯, 异构体 1		5.16
39d ³	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-[2,2,2-三氟-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-3-基]苯基]丙-2-烯酸甲酯, 异构体 2		7.65

39e ²	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2-氘代-2,2-二氟-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]苯基]丙-2-烯酸甲酯, 异构体 1		10.8
39f ²	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2-氘代-2,2-二氟-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]苯基]丙-2-烯酸甲酯, 异构体 2		13.6

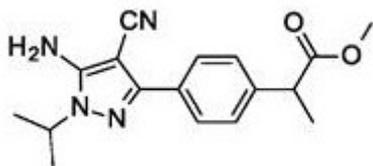
¹CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 μm; 用己烷中30% EtOH(10 mM NH₃-MeOH)洗脱, 流速: 20 mL/min, UV 234/274 nm。

²CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 cm, 5 μm; 用己烷中10% EtOH(0.5% 2 M NH₃-MeOH)洗脱, 流速: 20 mL/min, 210/220 nm。

³CHIRALPAK IH, 2.0*2.5 cm, 5 μm 用己烷中40% EtOH(10 mM NH₃-MeOH)洗脱, 流速: 20 mL/min, UV 235.275。

[0211] 制备例40

2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]丙酸甲酯

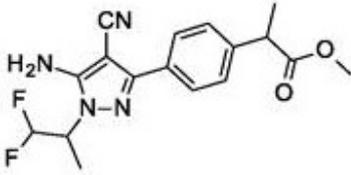
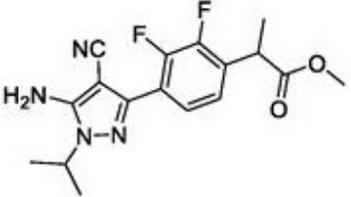
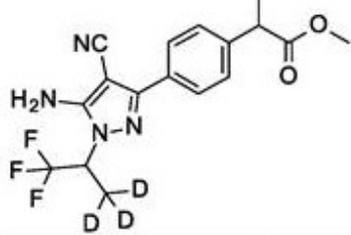
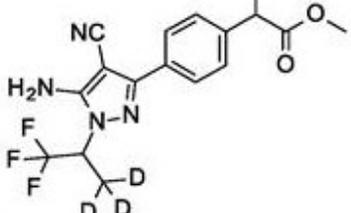
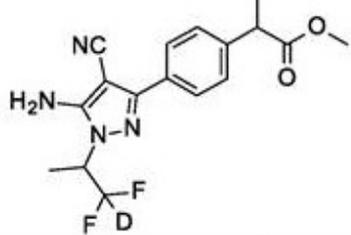
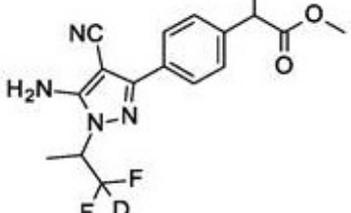


在室温下和在N₂下将2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基-吡唑-3-基)苯基]丙-2-烯酸甲酯(43.00 g, 138.55 mmol)和50% Pd/C(43.00 g)在MeOH(1 L)中的混合物搅拌4小时。将所得混合物过滤(如果需要的话通过硅藻土), 滤饼用MeOH(300 mL)洗涤。滤液在减压下浓缩以产生作为黄色固体的标题化合物(40 g, 92.4%)。ES/MS (m/z) 313.2 (M+H)。

[0212] 表7中的下列化合物基本如对2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]丙酸甲酯所述制备, 使用适当的试剂, 在适当情况下使用氢气球, 使用10-50% Pd/C, 并调节反应时间以确定反应完成。产物也通过用溶剂体系如2:1至1:1的PE:EtOAc洗脱的硅胶色谱法提纯。

[0213] 表7

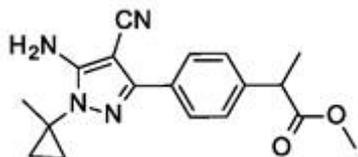
制备例编号	化学名称	结构	ES/MS (<i>m/z</i>) (M+H)
41	2-[6-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡啶-3-基)吡啶-3-基]丙酸甲酯		314.20
42	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡啶-3-基]苯基]丙酸甲酯		325.1
43	2-(4-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡啶-3-基]苯基)丙酸甲酯, 异构体 1		367.2
44	2-(4-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡啶-3-基]苯基)丙酸甲酯, 异构体 2		367.3
45	2-[6-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡啶-3-基]吡啶-3-基]丙酸甲酯		326.1
46	2-(6-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡啶-3-基]吡啶-3-基)丙酸甲酯, 异构体 1e		368.2
47	2-(6-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡啶-3-基]吡啶-3-基)丙酸甲酯, 异构体 2		368.1
47a ¹	2-(4-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1-二氟丙-2-基]吡啶-3-基]苯基)丙酸甲酯, 异构体 1		349.1

47b ¹	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1-二氟丙-2-基]吡唑-3-基]苯基]丙酸甲酯, 异构体 2		349.2
47c	2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)-2,3-二氟苯基]丙酸甲酯		349.2
47d ¹	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-[2,2,2-三氟-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-3-基]苯基]丙酸甲酯, 异构体 1		370.2
47e ¹	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-[2,2,2-三氟-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-3-基]苯基]丙酸甲酯, 异构体 2		370.2
47f ¹	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2-氘代-2,2-二氟-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]苯基]丙酸甲酯, 异构体 1		350.1
47g	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2-氘代-2,2-二氟-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]苯基]丙酸甲酯, 异构体 2		350.15

¹PD(OH)₂/C是催化剂,DCM是所用溶剂。

[0214] 替代制备例42

2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡唑-3-基]苯基]丙酸甲酯



一起加入2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡唑-3-基]苯基]丙-2-烯酸甲酯(260 mg, 0.81 mmol)、MeOH(15.00 mL)和50% Pd/C(275 mg)。该溶液在室温下和在H₂下搅拌2小时。将混合物过滤,该溶液在真空下浓缩以产生作为浅黄色固体的标题化合物(240 mg, 91%)。粗产物直接使用,不经进一步提纯。ES/MS (m/z) 325.1 (M+H)。

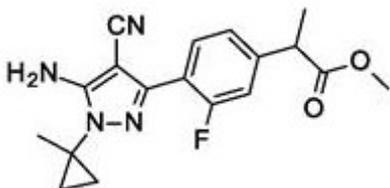
[0215] 替代制备例42

2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡唑-3-基]苯基]丙酸甲酯

在室温下和在N₂下向2-[4-(2,2-二氰基-1-甲氧基乙-1-烯-1-基)苯基]丙酸甲酯(4.00 g, 14.80 mmol)和(1-甲基环丙基)胍盐酸盐(1.81 g, 14.80 mmol)在THF(50.00 mL)中的搅拌溶液中逐滴加入Et₃N(7.49 g, 73.99 mmol)。混合物在50℃下和在N₂下搅拌1小时。该混合物用H₂O(50 mL)稀释,并用EtOAc(3×100 mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水(3×200 mL)洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥,过滤,滤液在减压下浓缩。残余物通过用己烷/EtOAc(5:1-1:1)洗脱的硅胶柱色谱法提纯以产生作为灰白色固体的标题化合物(3.8 g, 79.16%)。ES/MS (m/z) 325.2 (M+H)。

[0216] 制备例47h

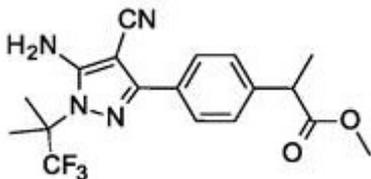
2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡唑-3-基]-3-氟苯基]丙酸甲酯



向2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡唑-3-基]-3-氟苯基]丙-2-烯酸甲酯(410 mg, 1.21 mmol)在MeOH(10 mL)中的溶液中加入Pd/C(10%, 0.64 g)。该混合物使用H₂气球在室温下氢化1小时。将混合物过滤,滤饼用MeOH(3×50 mL)洗涤,滤液在减压下浓缩以产生作为深黄色固体的标题化合物(340 mg, 82.44%)。ES/MS (m/z) 343.2 (M+H)。

[0217] 制备例48

2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡唑-3-基]苯基]丙酸甲酯



在室温下和在N₂下向2-[4-(2,2-二氰基-1-甲氧基乙-1-烯-1-基)苯基]丙酸甲酯(400.00 mg, 1.48 mmol)和(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)胍二盐酸盐(210.33 mg, 1.48 mmol)在EtOH(5.00 mL)中的搅拌混合物中分份加入Et₃N(449.25 mg, 4.44 mmol)。所得混合物在50℃下和在N₂下搅拌2小时。令混合物冷却至室温并在减压下浓缩。残余物通过用

PE/EtOAc (2/1至1/1)的梯度洗脱的硅胶柱色谱法提纯以产生作为灰白色固体的标题化合物(270 mg, 47%)。ES/MS (m/z) 381.2 (M+H)。

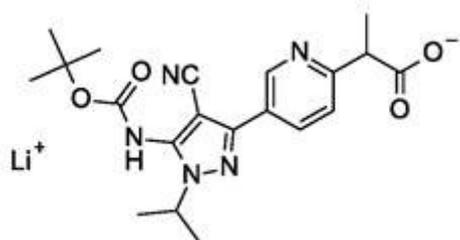
[0218] 表8中的下列化合物基本如2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡唑-3-基]苯基]丙酸甲酯所述制备,使用适当的试剂,调节反应时间以确定反应完成,并在需要的情况下调节提纯条件。该反应可以在RT-50°C下搅拌,并且无需提纯即可使用。

表 8

制备例编号	化学名称	结构	ES/MS (m/z) (M+H)
49	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)吡唑-3-基]苯基]丙酸甲酯		357.1
49a	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氘代-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]苯基]丙酸甲酯		316.3
49b	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1,2,2,2-四氘代-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]苯基]丙酸甲酯		317.3
49c	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-[1,2,2,2-四氘代-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-3-基]苯基]丙酸甲酯		320.1

[0219] 制备例50

2-[5-[5-(叔丁氧基羰基氨基)-4-氰基-1-异丙基-吡唑-3-基]-2-吡啶基]丙酸锂

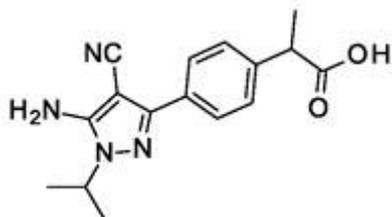


在MeOH(8.20 mL)中一起加入2-[5-[5-(叔丁氧基羰基氨基)-4-氰基-1-异丙基-吡唑-3-基]-2-吡啶基]丙酸甲酯(100 mg, 0.227 mmol)、2-[5-[5-[双(叔丁氧基羰基)氨

基]-4-氰基-1-异丙基-吡唑-3-基]-2-吡啶基]丙酸甲酯(958 mg, 1.87 mmol)。LiOH(142 mg, 5.69 mmol)溶解在H₂O(2.46 mL)中并添加到该混合物中。反应混合物在室温下搅拌18小时并在减压下浓缩以产生标题化合物(926 mg, 111.39%)。

[0220] 制备例51

2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]丙酸



在50℃下将2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]丙酸甲酯(40.00 g, 128.05 mmol)和NaOH(25.61 g, 640.26 mmol)在MeOH(500 mL)和H₂O(500 mL)中的混合物搅拌5小时。令混合物冷却至室温。所得混合物在减压下浓缩,用H₂O(500 mL)稀释,水层用EtOAc(2×300 mL)萃取。用6 N HCl将水层酸化至pH 3-4,通过过滤收集所得沉淀固体,用H₂O(3×50 mL)洗涤,并在真空下干燥以产生作为浅黄色固体的标题化合物(34 g, 89.0%)。ES/MS (m/z) 299.2 (M+H)。

[0221] 表9中的下列化合物基本如对2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]丙酸所述制备,在室温下搅拌直到完成。

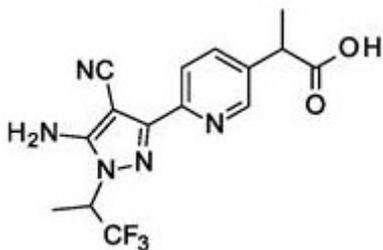
[0222] 表9

制备例编号	化学名称	结构	ES/MS (m/z) (M+H)
52	2-[6-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)吡啶-3-基]丙酸		300.10
53 ¹	2-[5-[5-(叔丁氧基羰基氨基)-4-氰基-1-异丙基-吡唑-3-基]-2-吡啶基]丙酸		

¹使用2 M NaOH,没有额外的H₂O,在用硫酸氢钾酸化后,混合物在0℃下冷却1小时,将标题化合物过滤、收集、干燥并直接使用,不进行进一步提纯。

[0223] 制备例54

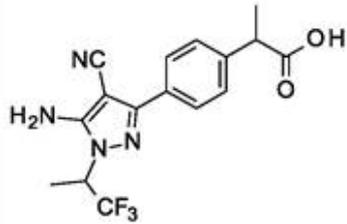
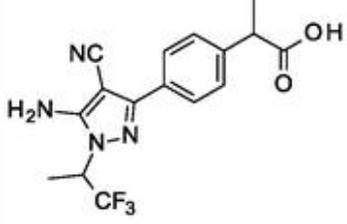
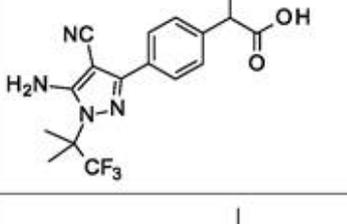
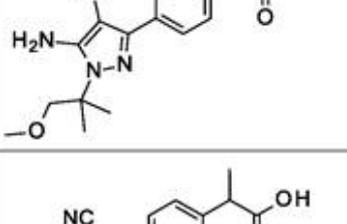
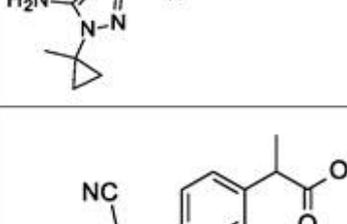
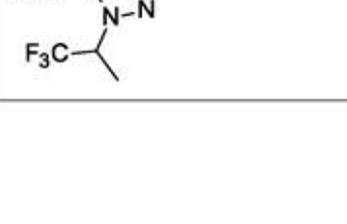
2-(6-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-3-基]吡啶-3-基)丙酸, 异构体1

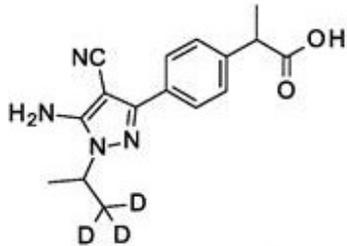
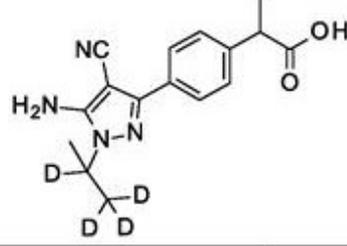
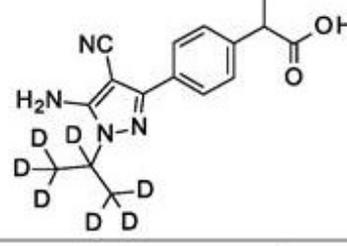
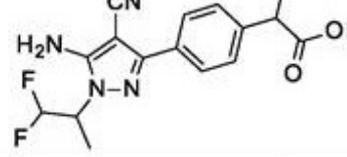
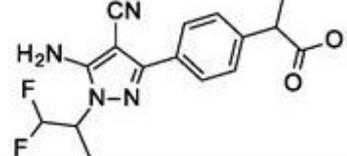
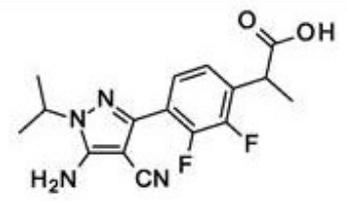
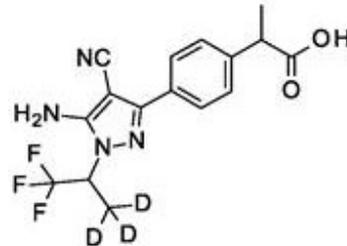


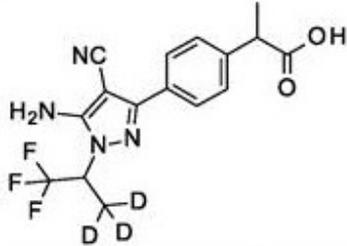
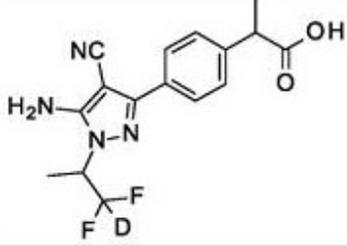
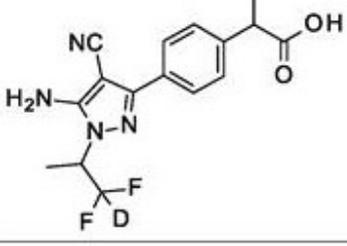
在室温下和在 N_2 下向2-(6-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡啶-3-基]吡啶-3-基)丙酸甲酯, 异构体2(1.30 g, 3.53 mmol)在THF(16.00 mL)和 H_2O (4.00 mL)中的搅拌溶液中分份加入LiOH(253.56 mg, 10.59 mmol)。所得混合物在室温下和在 N_2 下搅拌2小时。混合物在减压下浓缩,用 H_2O (20 mL)稀释,并用HCl(c)酸化至pH 3。所得混合物用EtOAc(3×50 mL)萃取。合并的有机萃取物用饱和NaCl水溶液(2×100 mL)洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥,过滤并在减压下浓缩以产生作为浅黄色固体的标题化合物(1.2 g, 96%)。ES/MS (m/z) 353.9 (M+H)。

[0224] 表10中的下列化合物基本如2-(6-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡啶-3-基]吡啶-3-基)丙酸, 异构体1所述制备,使用适当的试剂,在室温至50°C下并调节反应时间以确定反应完成。LiOH可以逐份或以单一量加入,取决于反应的规模。

表 10

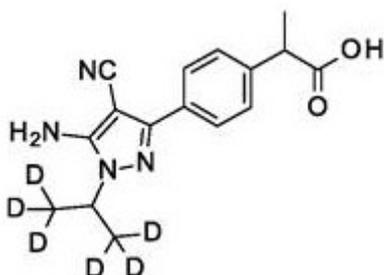
制备例编号	化学名称	结构	ES/MS (m/z) (M+H)
55	2-(4-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-3-基]苯基)丙酸, 异构体 1		353.1
56	2-(4-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-3-基]苯基)丙酸, 异构体 2		353.3
57	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡唑-3-基]苯基]丙酸		367.0
58	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)吡唑-3-基]苯基]丙酸		343.1
59	2-[6-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡唑-3-基]吡啶-3-基]丙酸		312.1
60	2-(6-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-3-基]吡啶-3-基)丙酸, 异构体 2		354.0

60a	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氘代-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]苯基]丙酸		302.2
60b	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1,2,2,2-四氘代-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]苯基]丙酸		303.3
60c	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-[1,2,2,2-四氘代-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-3-基]苯基]丙酸		306.2
60d	2-(4-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1-二氟丙-2-基]吡唑-3-基]苯基)丙酸, 异构体 1		
60e	2-(4-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1-二氟丙-2-基]吡唑-3-基]苯基)丙酸, 异构体 2		335.1
60f	2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)-2,3-二氟苯基]丙酸		335.1
60g	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-[2,2,2-三氟-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-3-基]苯基]丙酸, 异构体 1		356.2

60h	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-[2,2,2-三氟-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-3-基]苯基]丙酸, 异构体 2		356.2
60i	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2-氘代-2,2-二氟-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]苯基]丙酸, 异构体 1		336.2
60j	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2-氘代-2,2-二氟-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]苯基]丙酸, 异构体 2		335.9

[0225] 制备例60k

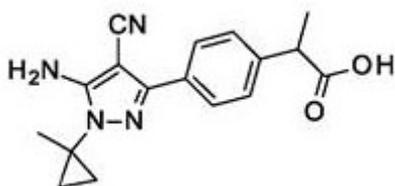
2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-[2,2,2-三氟代-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-3-基]苯基]丙酸



在室温下将2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-[2,2,2-三氟代-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-3-基]苯基]丙酸甲酯(630 mg, 1.98 mmol)和LiOH (143 mg, 5.94 mmol)在MeOH/H₂O (25 mL, 4:1)中的溶液搅拌1小时。该溶液用EtOAc(2×5mL)萃取。水层用HCl(2 M)酸化并用EtOAc(3×50 mL)萃取。有机萃取物在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩以产生作为浅黄色固体的标题化合物(460 mg, 粗)。该产物用Et₂O(10mL)洗涤,不经进一步提纯直接使用。ES/MS (m/z) 305.20 (M+H)。

[0226] 制备例60l

2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡唑-3-基]苯基]丙酸



一起加入2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡唑-3-基]苯基]丙酸甲酯(220.00 mg, 0.68 mmol)、MeOH(2.00 mL)、H₂O(2.00 mL)和NaOH(109 mg, 2.71 mmol)。该溶液在50℃下搅拌2小时,随后在减压下除去MeOH。用4 N HCl将混合物的pH调节至4,该混合物用EtOAc(2×50 mL)萃取。合并的有机萃取物用H₂O(2×15 mL)洗涤,用盐水(10 mL)洗涤并浓缩以产生作为灰白色固体的标题化合物(240 mg, 100% 粗)。粗产物直接使用,不经进一步提纯。ES/MS (m/z) 311.2 (M+H)。

[0227] 制备例60m

2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡唑-3-基]-3-氟苯基]丙酸



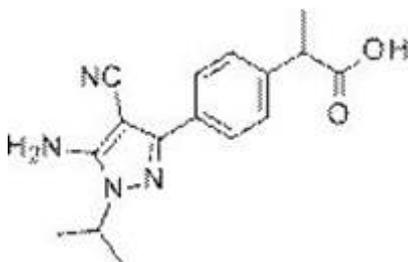
在50℃下和在N₂下将2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡唑-3-基]-3-氟苯基]丙酸甲酯(340 mg, 0.99 mmol)和LiOH(118.91 mg, 4.96 mmol)在THF/H₂O(4:1, 5.00 mL)中的溶液搅拌1小时。将该溶液冷却至室温,用HCl(水溶液,1 N)将混合物酸化至pH=3。该混合物用EtOAc(3×100 mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水(2×20 mL)洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥,过滤,滤液在减压下浓缩以产生作为浅黄色固体的标题化合物(280mg, 85.87%)。ES/MS (m/z) 329.2 (M+H)。

[0228] 制备例61

2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]丙酸, 异构体1
和

制备例62

2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]丙酸, 异构体2



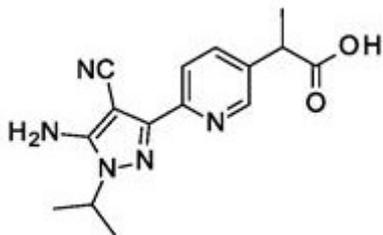
2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]丙酸(500 mg)通过制备型手性HPLC在下列条件下分离:柱:(R,R)WheIk-0 1, 21.1*250 mm, 5 μm;流动相A:己烷(0.1% FA), 流动相B:IPA;用0-30% B的梯度在17分钟内以20 mL/min洗脱;UV 254 nm;t_(R) 异构体1 9.2分钟(209.6 mg, 41.2%, 100% ee),作为白色固体,ES/MS (m/z) 299.1 (M+H), t_(R) 异构体2 12分钟(206.8 mg, 41.03%, 100% ee) 作为白色固体,ES/MS (m/z) 299.1 (M+H)。

[0229] 制备例63

2-[6-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)吡啶-3-基]丙酸, 异构体1
和

制备例64

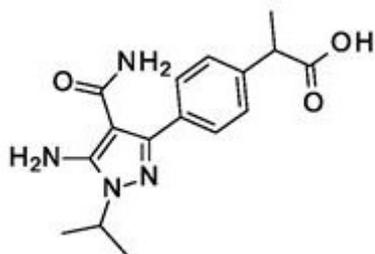
2-[6-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)吡啶-3-基]丙酸, 异构体2



2-[6-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)吡啶-3-基]丙酸(290.00 mg)通过制备型手性HPLC在下列条件下分离:柱: CHIRALPAK AD-H, 2.0*25 cm L;流动相A: 己烷(0.1% TFA), 流动相B: IPA;用30-0% B的梯度在9.5分钟内洗脱;流速20 mL/min;UV 230/254 nm, $t_{(R)}$ 异构体1 6.2分钟(102.5 mg, 35.3%),作为白色固体,100% ee;ES/MS (m/z) 300.1 (M+H), $t_{(R)}$ 异构体2 7.8分钟(104.8 mg, 36.1%),作为白色固体,100% ee, ES/MS (m/z) 300.1 (M+H)。

[0230] 制备例64a

2-[4-(5-氨基-4-氨基甲酰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]丙酸



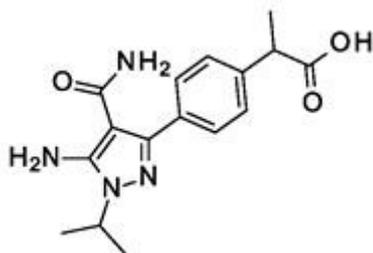
在50℃下将2-[4-(5-氨基-4-氨基甲酰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]丙酸(1.00 g, 3.352 mmol)、NaOH(671 mg, 16.759 mmol)和H₂O₂(7.81 mL, 68.873 mmol, 30%)在EtOH(20.00 mL)/DMSO(2.00 mL)中的混合物搅拌整夜。该反应在0℃下用饱和Na₂SO₃水溶液(20 mL)猝灭。所得混合物用H₂O(200 mL)稀释并用6 N HCl酸化至pH 3-4。通过过滤收集沉淀的固体并用H₂O(2×10 mL)洗涤。该固体通过反相组合快速色谱法用以下条件提纯:柱, C18;流动相, 在H₂O中的ACN,在25分钟内用30%至60%的梯度洗脱;检测器, UV 220 nm,随后冷冻干燥以产生作为灰白色固体的标题化合物(670 mg, 62.5%)。ES/MS (m/z) 317.2 (M+H)。

[0231] 制备例64b

2-[4-(5-氨基-4-氨基甲酰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]丙酸, 异构体1
和

制备例64c

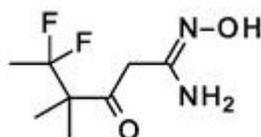
2-[4-(5-氨基-4-氨基甲酰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]丙酸, 异构体2



2-[4-(5-氨基-4-氨基乙酰基-1-异丙基吡啶-3-基)苯基]丙酸(280 mg)通过制备型手性HPLC在下列条件下分离:柱: CHIRALPAK AD-H, 2.0*25 cm;流动相A: 己烷(0.1% FA), 流动相B: IPA;流速:20 mL/min,用15% B在21分钟内洗脱;UV 210\254 nm; $t_{(R)}$ 异构体1 16 min, (106.2 mg, 37.6%, 100% ee) 作为白色固体, ES/MS (m/z) 317.1 (M+H); $t_{(R)}$ 异构体2 19 min, (94.96 mg, 33.3%, 98.3% ee) 作为白色固体, ES/MS (m/z) 317.1 (M+H)。

[0232] 制备例65

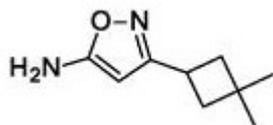
(Z/E)-5,5-二氟-N'-羟基-4,4-二甲基-3-氧代己脒



在65℃下和在N₂下将5,5-二氟-4,4-二甲基-3-氧代己脒(1.50 g, 8.56 mmol)、NaHCO₃(1.80 g, 21.427 mmol)和硫酸双(羟基铵)(1.69 g, 10.30 mmol)在H₂O(27.00 mL)和MeOH(3.00 mL)中的溶液搅拌整夜。混合物直接使用,不经进一步提纯。ES/MS m/z 209.2 (M+H)。

[0233] 制备例66

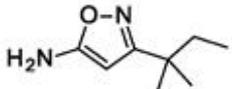
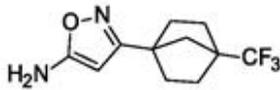
3-(3,3-二甲基环丁基)-1,2-噁唑-5-胺



在100℃下和在N₂下将3-(3,3-二甲基环丁基)-3-氧代丙脒(1.50 g, 9.92 mmol)、NH₂OH.HCl(0.76 g, 10.94 mmol)和NaOH(0.79 g, 19.84 mmol)在H₂O(15.00 mL)中的溶液搅拌2小时。令混合物冷却至室温。通过过滤收集沉淀的固体并用H₂O(3×30 mL)洗涤。所得混合物在减压下浓缩以产生作为灰白色固体的标题化合物(1.5 g, 90.97%)。ES/MS (m/z) 167.3 (M+H)。

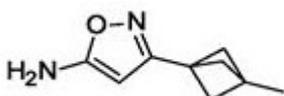
[0234] 表11中的下列化合物基本如对3-(3,3-二甲基环丁基)-1,2-噁唑-5-胺所述制备,使用适当的试剂并调节反应时间以确定反应完成。碱可以分份加入,反应混合物可以用DCM萃取或在适当情况下过滤。

表 11

制备例编号	化学名称	结构	NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 或 ES/MS m/z (M+H)
67	3-(2-甲基丁-2-基)-1,2-噁唑-5-胺		5.01 (s, 1H), 4.35 (br, s, 2H), 1.60 (q, 2H), 1.25 (s, 6H), 0.83 (t, 3H)
67a	3-(4-(三氟甲基)双环[2.2.1]庚-1-基)异噁唑-5-胺		247.1

[0235] 制备例67b

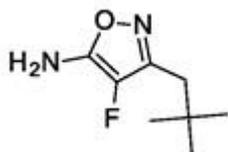
3-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊基)异噁唑-5-胺



在室温下和在N₂下向3-[3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基]-3-氧代丙腈(350.00 mg, 2.41 mmol)和羟胺 HCl(183.83 mg, 2.65 mmol)在H₂O(8.00 mL)中的搅拌混合物中分份加入NaOH(192.38 mg, 4.81 mmol)。混合物在100℃下和在N₂下搅拌1小时。令混合物冷却至室温。通过过滤收集沉淀的固体并用H₂O(3×20 mL)洗涤以获得作为浅黄色固体的标题化合物(300 mg, 77.9%)。ES/MS m/z (M+H) 165.1。

[0236] 制备例67c

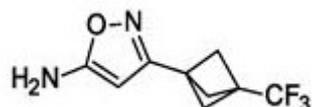
3-(2,2-二甲基丙基)-4-氟-1,2-噁唑-5-胺



在50℃下和在N₂下将3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-胺(5.00 g, 32.42 mmol)和Selectfluor™(13.78 g, 38.90 mmol)在MeOH(100 mL, 780.04 mmol)中的溶液搅拌30分钟。将该反应冷却至室温,用H₂O(100 mL)稀释,并用EtOAc(3×100mL)萃取。有机萃取物在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩。粗产物通过硅胶色谱法(PE:EtOAc =10:1至5:1)提纯以产生作为浅黄色固体的标题化合物(1.55 g, 27.7%)。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=173.10

制备例67d

3-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)异噁唑-5-胺

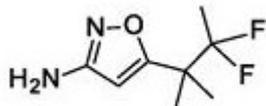


在室温下和在N₂下向3-氧代-3-[3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基]丙腈(280.00 mg, 1.38 mmol)、羟胺HCl(105.35 mg, 1.52 mmol)和H₂O(10 mL)的混合物中分份加入NaOH(110.25 mg, 2.76 mmol)。所得混合物加热至100℃下1小时。令混合物冷却至

室温并用DCM(3×50 mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤, 在无水Na₂SO₄上干燥, 过滤并在减压下浓缩。所得固体用Et₂O(10 mL)研磨。通过过滤收集所得固体, 并用Et₂O洗涤以产生标题化合物(220 mg, 73%)。ES/MS m/z (M+H) 219.2。

[0237] 制备例68

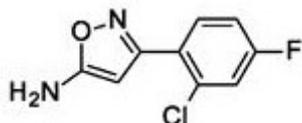
5-(3,3-二氟-2-甲基丁-2-基)-1,2-噁唑-3-胺



用HCl(c)将(Z)-5,5-二氟-N'-羟基-4,4-二甲基-3-氧代己脒的粗溶液酸化至pH = 1, 所得混合物在100℃下和在N₂下搅拌1小时。将混合物缓慢冷却至室温并在减压下浓缩。残余物通过反相组合快速色谱法以下列条件提纯: 柱, C18; 流动相, H₂O 中的ACN, 用30%至50%的梯度在20分钟内洗脱; UV 220 nm以产生作为黄色固体的标题化合物(230 mg, 14%)。ES/MS (m/z) 191.2 (M+H)。

[0238] 制备例69

3-(2-氯-4-氟苯基)-1,2-噁唑-5-胺



向3-(2-氯-4-氟苯基)-3,2-氧代丙腈(2.8 g, 14. mmol)的粗混合物中加入NH₂OH·HCl(0.98 g, 14.17 mmol)、KOAc(2.09 g, 21.30 mmol)和1,4-二氧杂环己烷(30.00 mL)。所得混合物在100℃下搅拌整夜。令混合物冷却至室温并用H₂O(30 mL)和EtOAc(30 mL)稀释。该混合物用EtOAc(3×30 mL)萃取。合并的有机萃取物在无Na₂SO₄上干燥, 过滤并在减压下浓缩。残余物通过用PE/EtOAc的梯度(9:1-2:1)洗脱的硅胶柱色谱法提纯以产生作为黄色固体的标题化合物(1.2 g, 39.83%)。ES/MS (m/z) (³⁵C1/³⁷C1) 213.0/215.0 (M+H)。

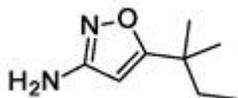
[0239] 表12中的下列化合物基本如对3-(2-氯-4-氟苯基)-1,2-噁唑-5-胺所述制备, 使用适当的试剂并调节反应时间以确定反应完成, 以及在适当的情况下确定提纯条件。反应温度可以为大约70℃至100℃。NaOAc可替代KOAc, EtOH可替代1,4-二氧杂环己烷。

表 12

制备例编号	化学名称	结构	ES/MS m/z (M+H)
70	3-(3-双环[1.1.1]戊基甲基)异噁唑-5-胺		165.1

[0240] 制备例71

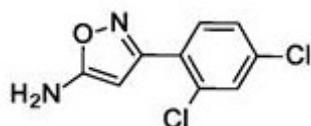
5-(2-甲基丁-2-基)-1,2-噁唑-3-胺



在室温下和在 N_2 下向4,4-二甲基-3-氧代己腈(3.00 g, 21.55 mmol)和硫酸羟胺(3.89 g, 23.71 mmol)在MeOH(5.00 mL)和 H_2O (45 mL)中的搅拌混合物中分份加入 $NaHCO_3$ (4.53 g, 53.88 mmol)。所得混合物在65℃下和在 N_2 下搅拌5小时。令混合物冷却至室温。用HCl(c)将混合物酸化至pH 1,并在130℃下和在 N_2 下搅拌20分钟。令混合物冷却至室温,并用NaOH将pH调节至8。所得混合物用DCM(3×200 mL)萃取。合并的有机萃取物用饱和NaCl水溶液(2×200 mL)洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥,过滤并在减压下浓缩。残余物通过反相组合快速色谱法在以下条件下提纯:柱, C18;流动相, 在 H_2O 中的ACN(0.1% NH_4HCO_3),用30%至40%梯度在10分钟内洗脱;UV 220 nm, 以获得作为浅黄色固体的标题化合物(1.2 g, 36%)。 1H NMR ($CDCl_3$) δ 5.53 (s, 1H), 1.66 (q, 2H), 1.27 (s, 6H), 0.82 (t, 3H)。

[0241] 制备例72

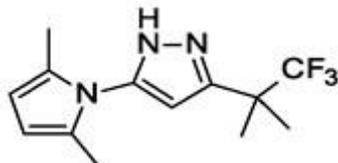
3-(2,4-二氯苯基)-1,2-噁唑-5-胺



在室温下和在 N_2 下将 $NH_2OH \cdot HCl$ (535.66 mg, 7.71 mmol)和KOAc(756.53 mg, 7.71 mmol)在MeOH(10.00 mL)中的溶液搅拌1小时。向该混合物中加入3-(2,4-二氯苯基)-3-氧代丙腈(550.00 mg, 2.57 mmol),反应在室温下搅拌附加的1小时。将所得混合物过滤,滤饼用MeOH(3×20 mL)洗涤,滤液在减压下浓缩。残余物用 H_2O (30 mL)稀释并通过过滤收集沉淀的固体,用 H_2O (3×20 mL)洗涤,并在减压下干燥以产生作为黄色固体的标题化合物(200 mg, 35.0%)。ES/MS m/z ($^{35}Cl/^{37}Cl$) 229.0/231.0 (M+H)。

[0242] 制备例72a

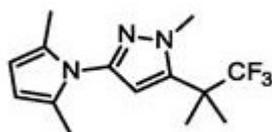
5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-3-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1H-吡唑



在100℃下和在 N_2 下将3-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1H-吡唑-5-胺(500.0 mg, 2.59 mmol)、己-2,5-二酮(886.3 mg, 7.77 mmol)和HOAc(15.5 mg, 0.26 mmol)在甲苯(10.00 mL)中的溶液搅拌2小时。混合物在减压下浓缩。残余物通过用以下条件洗脱的反相组合快速色谱法提纯:柱, C18凝胶,在 H_2O 中的ACN(0.1% FA),用30%至50%的梯度经10分钟洗脱;UV 254 nm以产生作为黄色固体的标题化合物(610 mg, 87%)。ES/MS m/z (M+H) 272.1。

[0243] 制备例72b

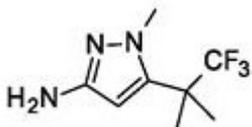
3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1H-吡唑



在80℃下和在N₂下将5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-3-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1H-吡唑(500.0 mg, 1.84 mmol)、MeI(1046.4 mg, 7.37 mmol)和K₂CO₃(509.4 mg, 3.69 mmol)在ACN(10.00 mL)中的溶液搅拌4小时。混合物在减压下浓缩。残余物通过用5:1 PE/EtOAc洗脱的Prep-TLC, 254 nm提纯以产生作为白色固体的标题化合物(95 mg, 18%)。ES/MS m/z (M+H) 286.2。

[0244] 制备例72c

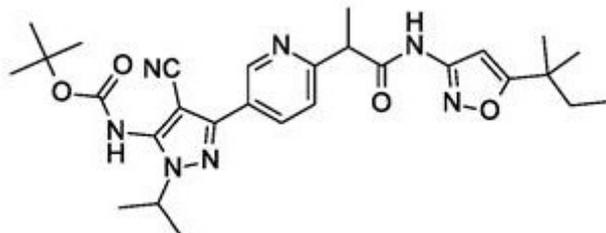
1-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1H-吡唑-3-胺



将KOH(53.1 mg, 0.95 mmol)在EtOH(1.00 mL)和H₂O(1.00 mL)中的溶液添加到羟胺HCl(131.5 mg, 1.89 mmol)在EtOH(2.00 mL)中的溶液中。加入3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1H-吡唑(90.0 mg, 0.32 mmol), 混合物在100℃下和在N₂下搅拌4小时。该混合物在减压下浓缩。残余物通过反相组合快速色谱法用以下条件提纯: 柱, C18 gel, 在H₂O 中的ACN(0.1% FA), 用10%至30%的梯度经10分钟洗脱; UV 254 nm以产生作为白色固体的标题化合物(45 mg, 68%)。ES/MS m/z (M+H) 208.1。

[0245] 制备例73

N-[4-氰基-5-[6-[2-[[5-(1,1-二甲基丙基)异噁唑-3-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]-2-异丙基-吡唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯



在N₂下向2-[5-[5-(叔丁氧基羰基氨基)-4-氰基-1-异丙基-吡唑-3-基]-2-吡啶基]丙酸锂(300 mg, 0.740 mmol)在吡啶(1.85 mL)中的悬浮液中加入MeTHF(1.85 mL)、5-(1,1-二甲基丙基)异噁唑-3-胺(171 mg, 1.11 mmol), 随后加入在MeTHF中的T3P®溶液(50%, 1413 mg, 2.22 mmol)。反应混合物在室温下搅拌整夜, 随后倾入NH₄Cl的饱和水溶液中。水层用EtOAc(2×)萃取。合并的有机萃取物用饱和NaCl水溶液洗涤, 在Na₂SO₄上干燥, 过滤并在减压下浓缩。粗制材料通过用DCM中的丙酮从1至10%的梯度洗脱的硅胶快速色谱法提纯以产生标题化合物(181.3 mg, 43%)。¹H NMR (d⁶-DMSO) δ 11.17 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.58 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.61 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 8.4 Hz, 13H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 7H), 1.24 (s, 7H), 1.08 (s, 1H), 0.73 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

[0246] 表13中的下列化合物基本如N-[4-氰基-5-[6-[2-[[5-(1,1-二甲基丙基)异噁唑-3-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]-2-异丙基-吡唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯

所述制备,调节反应时间以确定反应完成,并使用适当的色谱法条件以便提纯。

[0247] 表13

制备例编号	化学名称	结构	ES/MS m/z (M+H)
74	N-[4-氨基-2-异丙基-5-[6-[1-甲基-2-氧代-2-[[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)异噁唑-3-基]氨基]乙基]-3-吡啶基]吡唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯		576
75	N-[4-氨基-2-异丙基-5-[6-[1-甲基-2-氧代-2-[[3-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)异噁唑-5-基]氨基]乙基]-3-吡啶基]吡唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯		a
76	N-[4-氨基-5-[6-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]-2-异丙基-吡唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯		b
77	N-[4-氨基-5-[6-[2-[[5-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-3-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]-2-异丙基-吡唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯		536
78	N-[4-氨基-5-[6-[2-[[3-(2,4-二氯苯基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]-2-异丙基-吡唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯		c
79	N-[4-氨基-5-[6-[2-[[3-(1,1-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]-2-异丙基-吡唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯		

¹H NMR (400 MHz, d⁶-DMSO) δ 8.95 -8.90 (m, 1H), 8.58 (dd, J = 5.8, 1.6 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 7.6, 4.3, 1.5 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.58 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.55 -1.46 (m, 20H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 8H)。

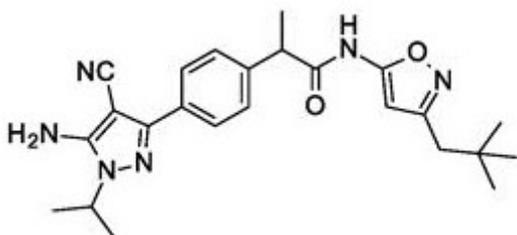
[0248] ¹H NMR (400 MHz, d⁶-DMSO) δ 11.76 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.93 (d, J =

2.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.58 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.45 (s, 2H), 1.52-1.49 (m, 12H), 1.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.93 (s, 9H)。

[0249] 使用2-[5-[5-(叔丁氧基羰基氨基)-4-氰基-1-异丙基-吡唑-3-基]-2-吡啶基]丙酸取代锂盐。

[0250] 制备例80

2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]-N-[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺



向3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-胺(62 mg, 0.402 mmol)、2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]丙酸(120 mg, 0.402 mmol)和NMI(99 mg, 1.206 mmol)在ACN(5.00 mL)中的混合物中加入TCFH(338 mg, 1.206 mmol)。所得混合物在50°C下和在N₂下搅拌2小时,并随后在减压下浓缩。残余物通过反相组合快速色谱法以下列条件提纯:柱, C18;流动相, 在H₂O中的ACN(0.1% NH₄CO₃),用0%至50%的梯度在25分钟内洗脱;UV 254 nm以产生作为白色固体的标题化合物(130 mg, 74.41%)。ES/MS (m/z) 435.2 (M+H)。

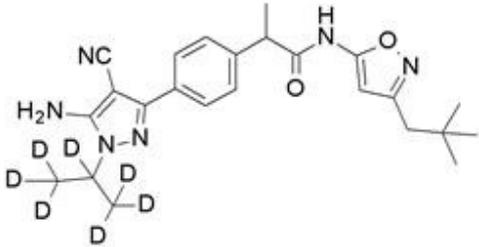
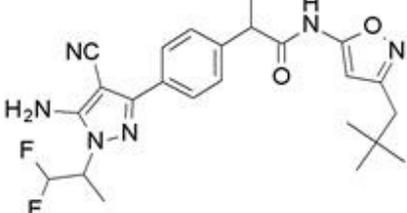
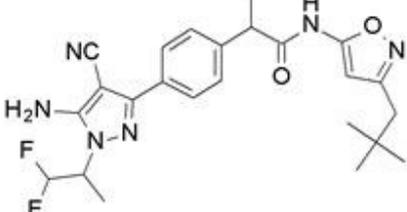
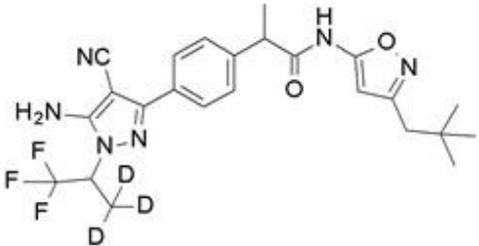
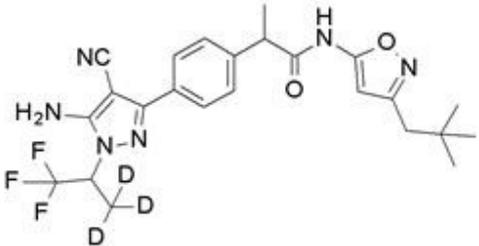
[0251] 表14中的下列化合物基本如对2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]-N-[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺所述制备,使用适当的试剂,调节反应时间以确定反应完成,和在适当情况下确定提纯条件。反应温度可以为大约50°C至80°C。

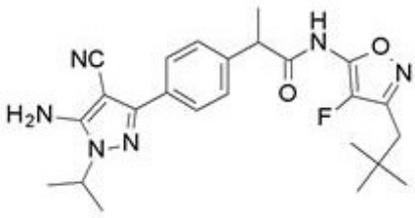
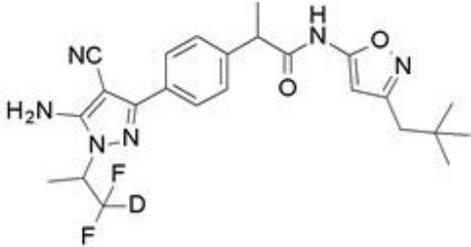
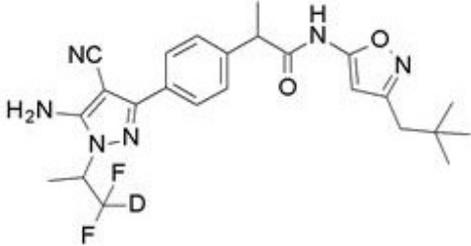
[0252] 表14

制备例编号	化学名称	结构	ES/MS m/z (M+H)
81	2-[6-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)吡啶-3-基]-N-[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺		436.4
82	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡唑-3-基]苯基]-N-[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺		477.3
83	2-(4-[5-氨基-4-氰基-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)吡唑-3-基]苯基)-N-[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺, 异构体 2		489.1
84	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡唑-3-基]苯基]-N-[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺		503.3
85	2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]-N-[5-(4,4,4-三氟-2-甲基丁-2-基)-1,2-噁唑-3-基]丙酰胺		489.2
86	2-[6-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)吡啶-3-基]-N-[5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,2-噁唑-3-基]丙酰胺		476.2

87	2-[6-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)吡啶-3-基]-N-[5-(2-甲基丁-2-基)-1,2-噁唑-3-基]丙酰胺		436.2
88*	2-[6-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)吡啶-3-基]-N-[5-(4,4,4-三氟-2-甲基丁-2-基)-1,2-噁唑-3-基]丙烯酰胺		490.2
89*	2-(6-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-N-(3-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异噁唑-5-基)丙烯酰胺		476.2
90	2-[6-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)吡啶-3-基]-N-[3-(2,4-二氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]丙烯酰胺		510.3, 512.3
91	2-(6-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-N-(3-(2-氯-4-氟苯基)异噁唑-5-基)丙烯酰胺		494.1, 496.1
92	2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]-N-[5-(2-甲基丁-2-基)-1,2-噁唑-3-基]丙酰胺		435.2
93	2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]-N-[3-(2,4-二氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺		509.2, 511.2

94	2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]-N-(5-叔丁基-1,2-噻唑-3-基)丙酰胺		437.3
95	2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]-N-[5-(1-甲基环丙基)-1,2-噻唑-3-基]丙酰胺		419.2
96	2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]-N-[3-(1-甲基环丙基)-1,2-噻唑-5-基]丙酰胺		419.2
96a	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氘代-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]苯基]-N-[3-(2,2-二甲基丙基)异噻唑-5-基]丙酰胺		438.3
96b	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-[2,2,2-三氘代-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-3-基]苯基]-N-[3-(2,2-二甲基丙基)异噻唑-5-基]丙酰胺		441.4
96c	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1,2,2,2-四氘代-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]苯基]-N-[3-(2,2-二甲基丙基)异噻唑-5-基]丙酰胺		439.3

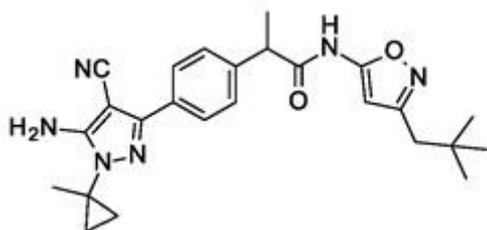
96d	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-[1,2,2,2-四氘代-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-3-基]苯基]-N-[3-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-5-基]丙酰胺		442.3
96e	2-(4-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1-二氟丙-2-基]吡唑-3-基]苯基)-N-[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺, 异构体 1		471.3
96f	2-(4-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1-二氟丙-2-基]吡唑-3-基]苯基)-N-[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺, 异构体 2		471.3
96g	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-[2,2,2-三氟-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-3-基]苯基]-N-[3-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-5-基]丙酰胺, 异构体 1		492.2
96h	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-[2,2,2-三氟-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-3-基]苯基]-N-[3-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-5-基]丙酰胺, 异构体 2		492.1

96i	2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]-N-[3-(2,2-二甲基丙基)-4-氟-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺		453.3
96j	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2-氘代-2,2-二氟-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]苯基]-N-[3-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-5-基]丙酰胺, 异构体 1		472.1
96k	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2-氘代-2,2-二氟-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]苯基]-N-[3-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-5-基]丙酰胺, 异构体 2		472.3

*将4Å分子筛添加到反应中。

[0253] 替代制备例82

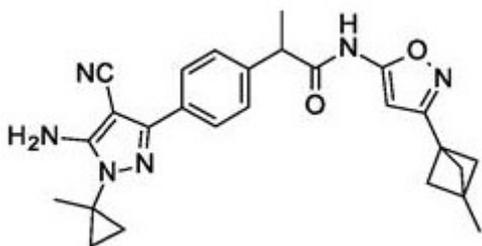
2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡唑-3-基]苯基]-N-[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺



向2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡唑-3-基]苯基]丙酸(220 mg, 0.71 mmol)和3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-胺(131 mg, 0.85 mmol)在ACN(3.00 mL)中的搅拌混合物中加入NMI(291 mg, 3.54 mmol)和TCFH(995 mg, 3.54 mmol)。该混合物在50℃下搅拌3小时。该混合物通过反相组合快速色谱法以下列条件提纯:C18;在H₂O中的ACN(0.1% FA),用50%至80%的梯度洗脱以产生作为灰白色固体的标题化合物(200 mg, 63.1%)。ES/MS (m/z) 447.3 (M+H)。

[0254] 制备例961

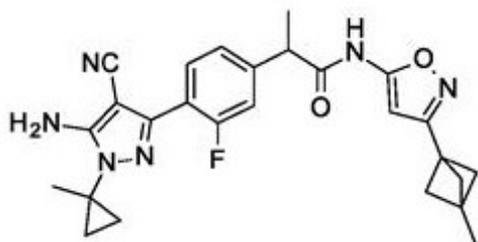
2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡唑-3-基]苯基]-N-(3-[3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-基)丙酰胺



在室温下和在 N_2 下向2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡唑-3-基]苯基]丙酸(150 mg, 0.48 mmol)和3-[3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-胺(79.36 mg, 0.48 mmol)在ACN(5.00 mL)中的搅拌混合物中分份加入NMI(119.05 mg, 1.45 mmol)和TCFH(271.22 mg, 0.97 mmol)。该混合物在 50°C 下和在 N_2 下搅拌2小时。令混合物冷却至室温并在减压下浓缩。残余物通过用PE/EtOAc (3/1至2/1)洗脱的硅胶柱色谱法提纯以产生作为灰白色固体的标题化合物(130 mg, 58.9%)。ES/MS (m/z) 457.2 (M+H)。

[0255] 制备例96m

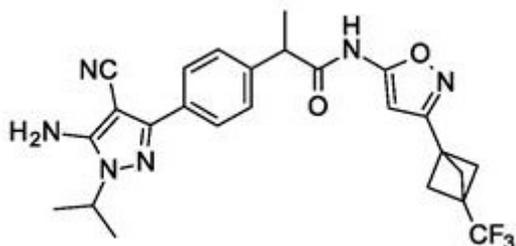
2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡唑-3-基]-3-氟苯基]-N-(3-[3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-基)丙酰胺



向2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡唑-3-基]-3-氟苯基]丙酸(150 mg, 0.46 mmol)、3-[3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-胺(90.02 mg, 0.55 mmol)和NMI(112.52 mg, 1.37 mmol)在ACN(5.00 mL)中的溶液中加入TCFH(192.27 mg, 0.68 mmol)。该反应在 50°C 下搅拌1小时。令混合物冷却至室温并在减压下浓缩。残余物通过反相组合快速色谱法以下列条件提纯:柱, C18;在 H_2O 中的ACN(0.1% NH_4HCO_3),用20%至40%的梯度洗脱以产生作为白色固体的标题化合物(110 mg, 50.74%)。ES/MS (m/z) 475.1 (M+H)。

[0256] 制备例96n

2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]-N-[3-[3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺

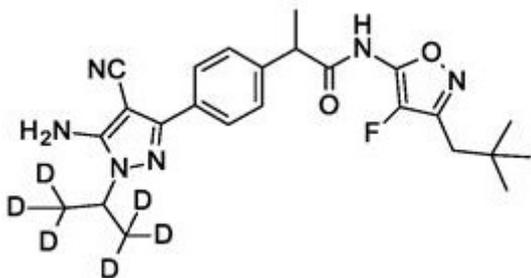


向2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]丙酸(300 mg, 1.01 mmol)、3-[3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-胺(264 mg, 1.21 mmol)和NMI(248 mg, 3.02 mmol)在ACN(20 mL)中的溶液中加入TCFH(1.41 g, 5.03 mmol),该混合物在密

封管中在50℃下和在N₂下搅拌1小时。将混合物混合物冷却至室温并在减压下浓缩。残余物通过反相组合快速色谱法以下列条件提纯：柱，C18，在H₂O中的ACN(0.1% NH₄HCO₃)，用10%至50%的梯度洗脱以产生作为浅棕色固体的标题化合物(250 mg, 49.9%)。ES/MS (m/z) 499.10 (M+H)。

[0257] 制备例96o

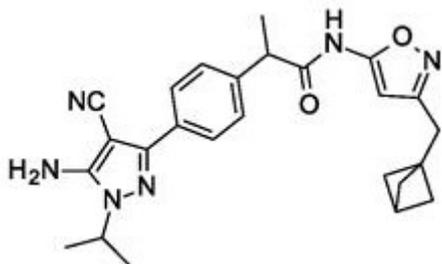
2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-[2,2,2-三氘代-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-3-基]苯基]-N-[3-(2,2-二甲基丙基)-4-氟-异噁唑-5-基]丙酰胺



在室温下和在N₂下向2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-[2,2,2-三氘代-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-3-基]苯基]丙酸(700 mg, 2.30 mmol)和3-(2,2-二甲基丙基)-4-氟-1,2-噁唑-5-胺(435.62 mg, 2.53 mmol)在ACN(5.00 mL)中的搅拌溶液中逐滴加入NMI(1.89 g, 22.99 mmol)和TCFH(6.45 g, 22.99 mmol)。该混合物在50℃下和在N₂下搅拌3小时。该混合物在减压下浓缩。残余物通过用PE:EtOAc(3:2-1:1)洗脱的硅胶柱色谱法提纯以产生作为灰白色固体的标题化合物(400 mg, 39.93%)。ES/MS (m/z) 459.2 (M+H)。

[0258] 制备例97

2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基-吡唑-3-基)苯基]-N-[3-(3-双环[1.1.1]戊基甲基)异噁唑-5-基]丙酰胺，异构体1

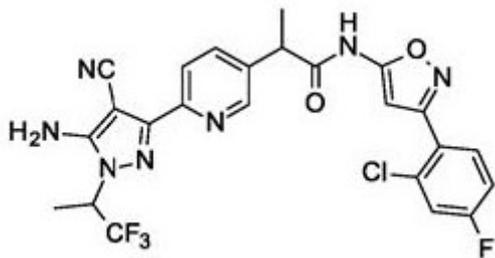


将T3P[®](250 μL, 0.427 mmol, 在EtOAc中的50%溶液)逐滴添加到2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]丙酸，异构体1(51 mg, 0.171 mmol)、3-(3-双环[1.1.1]戊基甲基)异噁唑-5-胺(28.1 mg, 0.171 mmol)和吡啶(27.7 μL, 0.342 mmol)在EtOAc(2 mL, 0.1 M)中的搅拌溶液中。该反应在室温下搅拌18小时。反应混合物在EtOAc(5 mL)和饱和NaCl水溶液(5 mL)之间分配。将有机层分离并浓缩至干燥。粗产物通过用含有0.1% TFA的H₂O:ACN(5-95%)洗脱的C18 HPLC提纯以产生作为盐的标题化合物。所需产物的游离碱通过经碳酸盐树脂的药筒洗脱所需产物以产生标题化合物(10 mg, 0.0225 mmol, 13%)来形成。ES/MS (m/z) 445.2 (M+H)。

[0259] 制备例98

2-(6-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-3-基]吡啶-3-基)-N-[3-

(2-氯-4-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺, 异构体2



向2-(6-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡啶-3-基]吡啶-3-基)丙酸, 异构体2(200 mg, 0.57 mmol)、3-(2-氯-4-氟苯基)-1,2-噁唑-5-胺(180 mg, 0.84 mmol)和DIPEA(273 mg, 2.11 mmol)在DCM(15 mL)中的溶液中加入T3P[®](2.24 g, 3.52 mmol, 在EtOAc中50%),该混合物在50℃下搅拌整夜。将该反应冷却至室温并在减压下浓缩。残余物通过反相组合快速色谱法以下列条件提纯:柱, C18;流动相, 在H₂O中的ACN(0.1% NH₄HCO₃),用10%至50%的梯度在10分钟内洗脱;UV 254 nm以产生作为灰白色固体的标题化合物(100 mg, 32.2%)。ES/MS (m/z) 548.10 (M+H)。

[0260] 表15中的下列化合物基本如2-(6-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡啶-3-基]吡啶-3-基)-N-[3-(2-氯-4-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺, 异构体2所述制备,使用适当的试剂,调节反应时间以确定反应完成,和使用适当的色谱法条件以便提纯。温度可以为室温至80℃,并且在适当的情况下可以在密封管中完成。二甲基乙酰胺(DMA)可以代替DCM。

表 15

制备例编号	化学名称	结构	ES/MS m/z (M+H)
99	2-(6-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-3-基]吡啶-3-基)-N-[3-(2-氯-4-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺, 异构体 1		548.1, 550.1
100	2-(6-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-3-基]吡啶-3-基)-N-[3-(2,4-二氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺, 异构体 1		564.3, 566.3
101	2-(6-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-3-基]吡啶-3-基)-N-[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺, 异构体 1		490.2
102	2-(6-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-3-基]吡啶-3-基)-N-[5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,2-噁唑-3-基]丙酰胺, 异构体 2		530.3
103	2-(6-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-3-基]吡啶-3-基)-N-[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺, 异构体 2		490.3
104	2-(6-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-3-基]吡啶-3-基)-N-[3-(2,4-二氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺, 异构体 2		564.3, 566.3

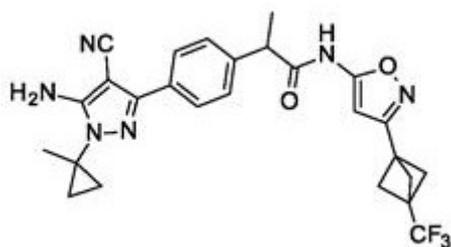
105	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-[2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]吡唑-3-基]苯基]-N-[3-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-5-基]丙酰胺, 异构体 1		489.3
106	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡唑-3-基]苯基]-N-[3-(3,3-二甲基环丁基)-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺		459.3
107	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡唑-3-基]苯基]-N-[5-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-3-基]丙酰胺		447.2
108	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)吡唑-3-基]苯基]-N-[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺		479.3
109	2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]-N-[3-(2-甲基丁-2-基)-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺		434.6
110	2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]-N-[5-(3,3-二氟-2-甲基丁-2-基)-1,2-噁唑-3-基]丙酰胺		493.1
111	2-[6-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)吡啶-3-基]-N-[5-(3,3-二氟-2-甲基丁-2-基)-1,2-噁唑-3-基]丙酰胺		472.5

112	2-[6-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡啶-3-基]吡啶-3-基]-N-[5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,2-噁唑-3-基]丙酰胺		488.2
113	2-[6-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡啶-3-基]吡啶-3-基]-N-[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺		448.3
114	2-[6-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡啶-3-基]吡啶-3-基]-N-[3-(2,4-二氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺		522.1, 524.1
115	2-[6-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡啶-3-基]吡啶-3-基]-N-[3-(2-氯-4-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺		506.1
116	2-(6-[5-氨基-4-氰基-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡啶-3-基]吡啶-3-基)-N-[5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,2-噁唑-3-基]丙酰胺, 异构体 1		530.3
117	2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡啶-3-基)苯基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]丙酰胺		442.3
118	2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡啶-3-基)苯基]-N-[3-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺		475.2

119	2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]-N-[5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,2-噁唑-3-基]丙酰胺		475.1
119a	2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]-N-[5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1H-吡唑-3-基]丙酰胺		474.2
119b	2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]-N-[1-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡唑-3-基]丙酰胺		488.4
119c	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡唑-3-基]-3-氟苯基]-N-[3-[3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺		529.3
119e	2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡唑-3-基]-3-氟苯基]-N-[3-[4-(三氟甲基)双环[2.2.1]庚-1-基]-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺		557.4
119f	2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)-2,3-二氟苯基]-N-[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺		471.3

[0261] 制备例119g

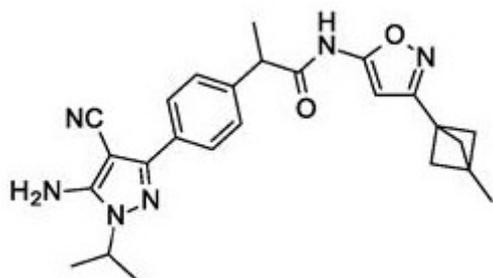
2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡唑-3-基]苯基]-N-[3-[3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺



在密封管中在室温下和在N₂下向2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡唑-3-基]苯基]丙酸(400 mg, 1.29 mmol)和3-[3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-胺(281.20 mg, 1.29 mmol)在DCM(5.00 mL)中的搅拌混合物中逐滴加入DIPEA(499.72 mg, 3.87 mmol)和T3P[®](4.10 g, 6.44 mmol, 在EtOAc中50重量%)。混合物在80 °C下和在N₂下搅拌1小时。混合物在减压下浓缩。残余物通过反相组合快速色谱法以下列条件提纯:C18;在H₂O中的ACN,用30%至50%的梯度洗脱以产生作为浅黄色固体的标题化合物(230 mg, 34%)。ES/MS (m/z) 511.2 (M+H)。

[0262] 制备例119h

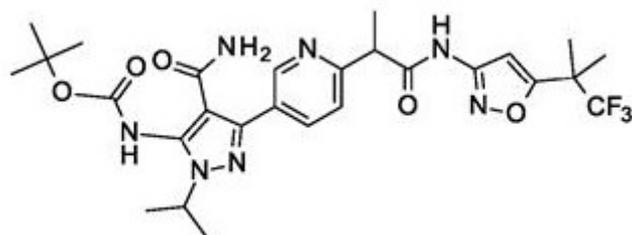
2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基-吡唑-3-基)苯基]-N-[3-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊基)异噁唑-5-基]丙酰胺, 异构体1



在EtOAc(3 mL)中合并2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]丙酸, 异构体1(78 mg, 0.25 mmol), 3-(3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基)异噁唑-5-胺(34 mg, 0.21 mmol)和1-甲基咪唑(39 mg, 0.038mL, 0.48 mmol)。该橙色溶液在室温下搅拌2分钟,随后加入T3P[®](0.31 g, 0.29 mL, 在EtOAc中50重量%, 0.49 mmol)。该反应搅拌16小时。该反应随后用5 mL H₂O稀释并用EtOAc(3×25 mL)萃取。合并的有机萃取物在Na₂SO₄上干燥,在减压下除去溶剂。残余物在没有进一步提纯的情况下使用。ES/MS (m/z) 511.2 (M+H)。ES/MS (m/z) 445.2 (M+H)。

[0263] 制备例120

N-[4-氨基甲酰基-2-异丙基-5-[6-[1-甲基-2-氧代-2-[[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)异噁唑-3-基]氨基]乙基]-3-吡啶基]吡唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯



在*tert*-BuOH(2.6 mL)和H₂O(1.3 mL)的混合物中一起加入N-[4-氰基-2-异丙基-5-[6-[1-甲基-2-氧代-2-[[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)异噁唑-3-基]氨基]乙基]-3-吡啶基]吡唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯(130 mg, 0.226 mmol)和铂酸(2-), 三(二甲基膦酸-P)氢-, 二氢(platinate(2-), tris(dimethylphosphinito-P)hydro-, dihydrogen)(Parkins 催化剂, CAS# 173416-05-2)(116 mg, 0.271 mmol)。该反应混合物在60 °C下搅拌整夜,经滑石粉垫过滤,并用EtOAc洗涤。有机相用H₂O洗涤,水相用EtOAc萃取。合并有机萃取物,在Na₂SO₄上干燥,过滤,并在真空下浓缩以产生作为白色固体的标题化合物(147.8

mg, 104.73%)。该材料不经提纯直接使用。

[0264] 表16中的下列化合物基本如N-[4-氨基甲酰基-2-异丙基-5-[6-[1-甲基-2-氧代-2-[[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)异噁唑-3-基]氨基]乙基]-3-吡啶基]吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯所述制备,使用适当的试剂,调节反应时间以确定反应完成,和在需要的情况下使用适当的色谱法条件以便提纯。温度可以为大约60至70℃。

[0265] 表16

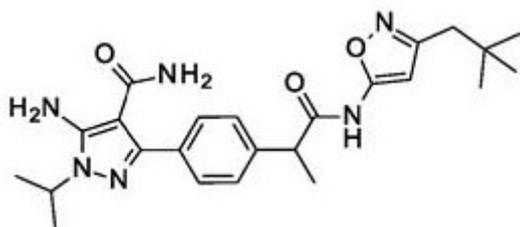
制备例编号	化学名称	结构	ES/MS m/z (M+H)
121	N-[4-氨基甲酰基-2-异丙基-5-[6-[1-甲基-2-氧代-2-[[3-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)异噁唑-5-基]氨基]乙基]-3-吡啶基]吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯		594
122	N-[4-氨基甲酰基-5-[6-[2-[[3-(2,4-二氯苯基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]-2-异丙基-吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯		
123	N-[4-氨基甲酰基-5-[6-[2-[[5-(1,1-二甲基丙基)异噁唑-3-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]-2-异丙基-吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯		
124	N-[4-氨基甲酰基-5-[6-[2-[[5-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-3-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]-2-异丙基-吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯		
125	N-[4-氨基甲酰基-5-[6-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]-2-异丙基-吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯		554
126	N-[4-氨基甲酰基-5-[5-[2-[[3-(1,1-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-2-吡啶基]-2-异丙基-吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯		

127	5-氨基-1-环丙基 -3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺		451.3
128 ¹	5-氨基-1-异丙基-3-[4-[1-甲基-2-[[3-(1-甲基环丙基)甲基]异噁唑-5-基]氨基]-2-氧代-乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺		451.1
129	N-[4-氨基甲酰基 -5-[5-[2-[[3-(1,1-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-2-吡啶基]-2-异丙基-吡唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯		554.4

¹ EtOH可替代*tert*-BuOH。

[0266] 制备例129a

5-氨基-3-[4-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺

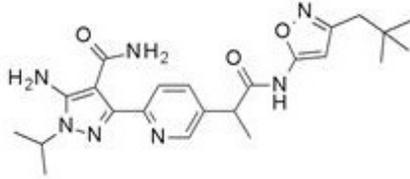
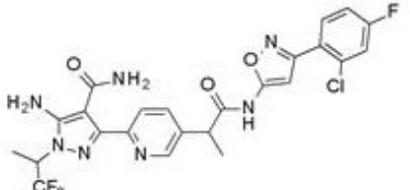
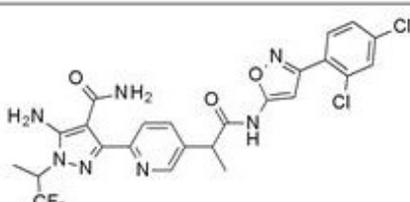
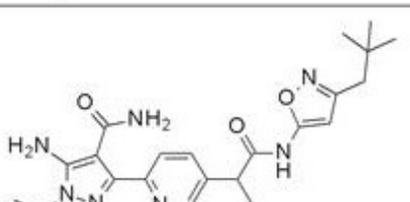
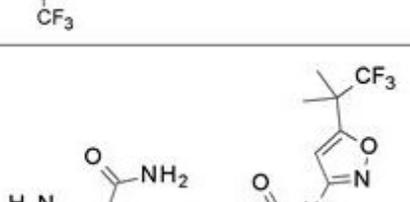


向2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]-N-[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺(120 mg, 0.276 mmol)、NaOH(55 mg, 1.38 mmol)、H₂O(2.00 mL)和DMSO(1.00 mL)在EtOH(5.00 mL)中的混合物中加入H₂O₂(187.86 mg, 5.523 mmol, 30%水溶液)。所得混合物在40℃下搅拌4小时。令混合物冷却至室温并通过加入饱和Na₂SO₃水溶液(10 mL)来猝灭。该混合物用EtOAc(3×50 mL)萃取。合并的有机萃取物用饱和NaCl水溶液(50 mL)洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥,过滤并在减压下浓缩。残余物通过反相组合快速色谱法以下列条件提纯:柱, C18;流动相,在H₂O中的ACN(0.1% NH₄CO₃),用0%至50%的梯度在25分钟内洗脱;UV 254 nm以产生作为白色固体的标题化合物(100 mg, 80.02%)。ES/MS (m/z) 453.4 (M+H)。

[0267] 表17中的下列化合物基本如对5-氨基-3-[4-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺所述制备,使用适当的试剂,调

节反应时间以确定反应完成,并使用适当的色谱条件以便提纯。 NaOH 和 H_2O_2 可以分份加入,溶剂 H_2O 、 EtOH 和 DMSO 的相对量可以改变。温度可以为室温至 50°C 。

[0268] 表17

制备例编号	化学名称	结构	ES/MS m/z (M+H)
130	5-氨基-3-[5-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺		454.2
131	5-氨基-3-[5-(1-[[3-(2-氯-4-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		566.20
132	5-氨基-3-[5-(1-[[3-(2,4-二氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		582.1, 584.1
133	5-氨基-3-[5-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		508.3
134	5-氨基-3-[5-(1-[[5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		548.2

135	5-氨基-3-[5-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		508.2
136	5-氨基-3-[5-(1-[[3-(2,4-二氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		582.3, 584.3
137	5-氨基-3-[5-(1-[[3-(2-氯-4-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		566.1, 568.1
138	5-氨基-3-[4-[1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]苯基]-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺		465.3
139	5-氨基-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]-1-[3,3,3-三氟-1-甲基-丙基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		507.3
140	5-氨基-3-[4-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		529.4 (M+Na)

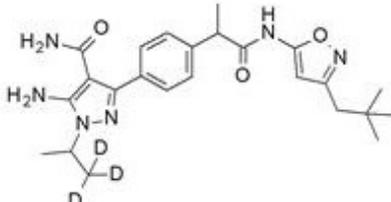
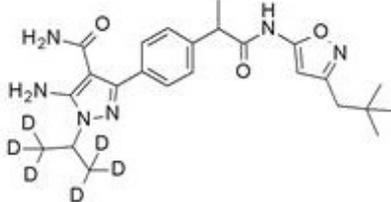
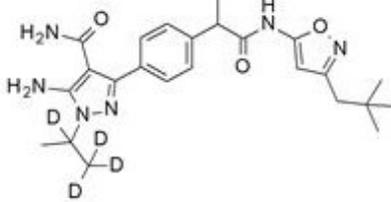
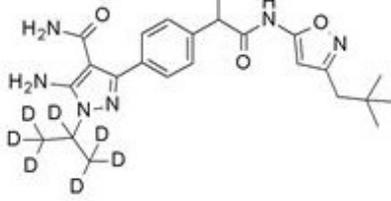
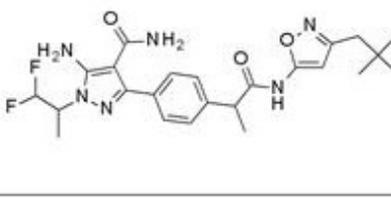
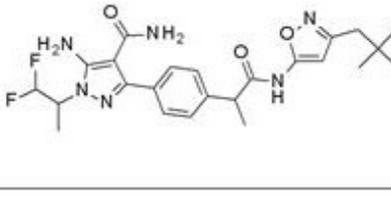
141	5-氨基-3-[4-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]-1-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡唑-4-甲酰胺		521.3
142	5-氨基-3-[4-(1-[[3-(3,3-二甲基环丁基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺		477.4
143	5-氨基-3-[4-(1-[[5-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺		465.4
144	5-氨基-3-[4-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]-1-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)吡唑-4-甲酰胺		497.3
145	5-氨基-1-异丙基-3-[4-(1-[[3-(2-甲基丁-2-基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺		453.4
146	5-氨基-3-[4-(1-[[5-(3,3-二氟-2-甲基丁-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺		489.2

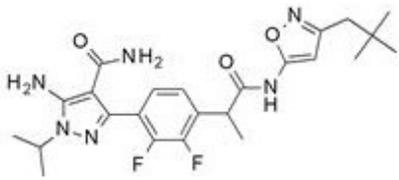
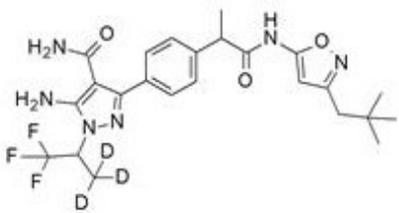
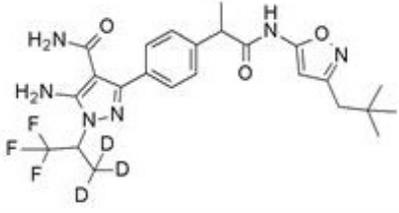
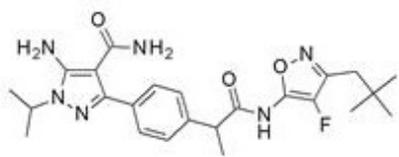
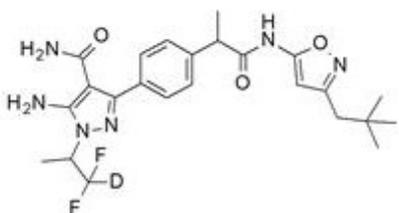
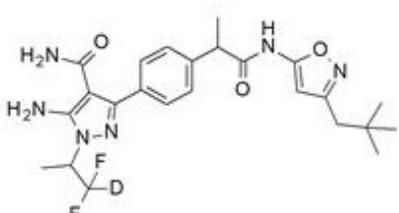
147*	5-氨基-1-异丙基-3-[4-(1-[[5-(4,4,4-三氟-2-甲基丁-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺		507.1
148*	5-氨基-1-异丙基-3-[5-(1-[[5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]吡唑-4-甲酰胺		494.1
149*	5-氨基-1-异丙基-3-[5-(1-[[5-(2-甲基丁-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]吡唑-4-甲酰胺		454.3
150	5-氨基-1-异丙基-3-[5-(1-[[5-(4,4,4-三氟-2-甲基丁-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]吡唑-4-甲酰胺		508.2
151*	5-氨基-3-[5-(1-[[5-(3,3-二氟-2-甲基丁-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺		490.4
152	5-氨基-1-异丙基-3-[5-(1-[[3-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]吡唑-4-甲酰胺		494.2

153	5-氨基-3-(5-(1-((3-(2,4-二氯苯基)异噁唑-5-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)吡啶-2-基)-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲酰胺		528.2, 530.2
154	5-氨基-3-(5-(1-((3-(2-氯-4-氟苯基)异噁唑-5-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)吡啶-2-基)-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲酰胺		
155	5-氨基-1-(1-甲基环丙基)-3-[5-(1-[[5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]吡唑-4-甲酰胺		506.2
156	5-氨基-3-[5-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺		466.2
157	5-氨基-3-[5-(1-[[3-(2,4-二氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺		540.1, 542.1
158	5-氨基-3-[5-(1-[[3-(2-氯-4-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺		524.3

159	5-氨基-3-[5-(1-[[5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		548.2
160*	5-氨基-1-异丙基-3-[4-(1-[[5-(2-甲基丁-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺		453.3
161	5-氨基-1-异丙基-3-[4-(1-[[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺		460.3
162	5-氨基-3-[4-(1-[[3-(2,4-二氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺		527.1, 529.1
163	5-氨基-3-(4-[1-[[5-(叔丁基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基]苯基)-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺		455.2
164	5-氨基-1-异丙基-3-[4-(1-[[5-(1-甲基环丙基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺		437.2

165	5-氨基-1-异丙基-3-[4-(1-[[3-(1-甲基环丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺		437.2
166	5-氨基-1-异丙基-3-[4-(1-[[3-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺		493.2
167	5-氨基-1-异丙基-3-[4-(1-[[5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺		493.2
167a	5-氨基-1-异丙基-3-[4-(1-[[5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1H-吡唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺		492.2
167b	5-氨基-3-[2-氟-4-[1-([3-[3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基)乙基]苯基]-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺		547.30
167c	5-氨基-3-[2-氟-4-[1-([3-[4-(三氟甲基)双环[2.2.1]庚-1-基]-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基)乙基]苯基]-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺		575.4

167d	5-氨基-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]-1-(2,2,2-三氘代-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲酰胺		456.4
167e	5-氨基-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]-1-[2,2,2-三氘代-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-4-甲酰胺		459.5
167f	5-氨基-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]-1-(1,2,2,2-四氘代-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲酰胺		457.3
167g	5-氨基-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]-1-[1,2,2,2-四氘代-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-4-甲酰胺		460.3
167h	5-氨基-1-[1,1-二氟丙-2-基]-3-[4-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		489.3
167i	5-氨基-1-[1,1-二氟丙-2-基]-3-[4-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		489.3

167j	5-氨基-3-[4-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)-2,3-二氟苯基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺		489.3
167k	5-氨基-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]-1-[2,2,2-三氟-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		510.2
167l	5-氨基-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]-1-[2,2,2-三氟-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		510.2
167m	5-氨基-3-[4-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-4-氟-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺		471.1
167n	5-氨基-1-(2-氘代-2,2-二氟-1-甲基-乙基)-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		490
167o	5-氨基-1-(2-氘代-2,2-二氟-1-甲基-乙基)-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		490

*猝灭后,混合物用HCl(水溶液)酸化至pH=3-6。

[0269] 替代制备例129

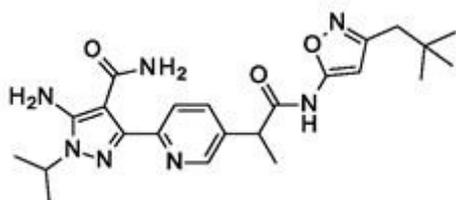
5-氨基-3-[4-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺

在室温下和在N₂下将2-[4-(5-氨基-4-氨基甲酰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]丙酸(1.30 g, 4.109 mmol), 3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-胺(0.70 g, 4.520 mmol)、NMI(2.12 g, 16.437 mmol)和TCFH(2.31 g, 8.218 mmol)在DMF(50 mL)中的混合物搅拌4

小时。该混合物用H₂O(200 mL)稀释,并用EtOAc(3×200 mL)萃取。合并的有机萃取物用饱和NaCl水溶液(3×100 mL)洗涤,并在减压下浓缩。残余物通过反相组合快速色谱法以下列条件提纯:柱, C18;流动相, 在H₂O中的ACN(0.1% FA), 用55%至65%的梯度在10分钟内洗脱;UV 220 nm以产生作为浅黄色固体的标题化合物(500 mg, 26.9%)。ES/MS (m/z) 453.4 (M+H)。

[0270] 替代制备例130

5-氨基-3-[5-(1-[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基)乙基]吡啶-2-基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺



向2-[6-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)吡啶-3-基]-N-[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺(120 mg, 0.28 mmol)、NaOH(55 mg, 1.38 mmol)、DMSO(0.40 mL)、H₂O(0.80 mL)在EtOH(2.00 mL)中的混合物中加入H₂O₂(937 mg, 8.27 mmol, 30%)。该混合物在40℃下搅拌4小时。令混合物冷却至室温,通过加入饱和Na₂SO₃水溶液(30 mL)来猝灭,并用EtOAc(3×50 mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水(50 mL)洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥,过滤并在减压下浓缩。残余物通过反相组合快速色谱法以下列条件提纯:柱, C18, 用H₂O中0至50% ACN(0.1% NH₄CO₃)的梯度洗脱以产生作为白色固体的标题化合物(100 mg, 80%)。ES/MS (m/z) 454.2 (M+H)。

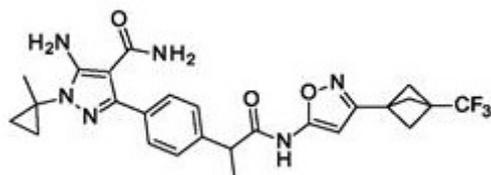
[0271] 替代制备例138

5-氨基-3-[4-[1-[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基)乙基]苯基]-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺

一起加入2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡唑-3-基]苯基]-N-[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺(190 mg, 0.43 mmol)、EtOH(5.00 mL)、H₂O(2.00 mL)、DMSO(1.00 mL)、NaOH(170.00 mg, 4.26 mmol)和H₂O₂(2.43 g, 21.30 mmol, 30%)。该溶液在40℃下搅拌5小时。该反应通过饱和Na₂SO₃(10 mL)来猝灭。该溶液用EtOAc(100 mL)稀释,用H₂O(2×30mL)和盐水(20 mL)洗涤。有机相在减压下浓缩。残余物通过反相组合快速色谱法以下列条件提纯:C18;用H₂O中50至80% ACN(0.1% NH₄HCO₃)的梯度洗脱以产生作为白色固体的标题化合物(190 mg, 95.9%)。ES/MS (m/z) 465.3 (M+H)。

[0272] 制备例167p

5-氨基-1-(1-甲基环丙基)-3-[4-[1-([3-[3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基)乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

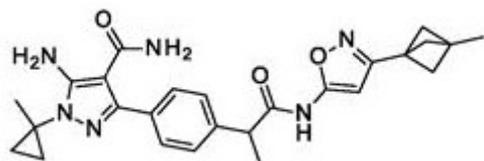


在室温下和在N₂下向2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡唑-3-基]苯

基]-N-[3-[3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺(225.00 mg, 0.44 mmol)在EtOH(5.00 mL)和DMSO(1.00 mL)中的搅拌溶液中分份加入NaOH(176.28 mg, 4.41 mmol)和H₂O₂(30%, 999.40 mg, 8.82 mmol, 30重量%)。该混合物在50℃下在密封管中在N₂下搅拌2小时。将混合物冷却至室温。该反应通过在室温下加入饱和Na₂SO₃(20 mL)来猝灭。该混合物用EtOAc(3×50 mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水(2×100 mL)洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩。残余物通过反相组合快速色谱法以下列条件提纯:柱, C18;用H₂O中40至50% ACN(0.1% NH₄HCO₃)的梯度洗脱以产生作为白色固体的标题化合物(70 mg, 30%)。ES/MS (m/z) 529.2 (M+H)

制备例167q

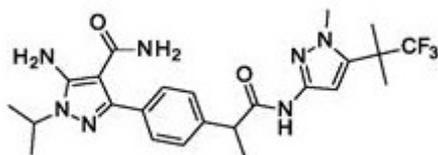
5-氨基-3-(4-[1-[3-[3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]苯基)-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺



在室温下和在N₂下向2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡唑-3-基]苯基]-N-(3-[3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-基)丙酰胺(130 mg, 0.29 mmol)在EtOH(5.00 mL)和DMSO(1.00 mL)中的搅拌溶液中分份加入NaOH(113.89 mg, 2.85 mmol)和H₂O₂(30%, 645.70 mg, 5.70 mmol, 30重量%)。该混合物在50℃下和在N₂下搅拌4小时。令混合物冷却至室温并通过在室温下加入饱和Na₂SO₃(30 mL)来猝灭。该混合物用DCM(3×50mL)萃取,并且合并的有机萃取物用盐水(2×100 mL)洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥,过滤,滤液在减压下浓缩。残余物通过反相组合快速色谱法以下列条件提纯:柱, C18;用H₂O中40至50% ACN(0.1% NH₄HCO₃)的梯度洗脱以产生作为粉色固体的标题化合物(95 mg, 70%)。ES/MS (m/z) 497.2 (M+Na)。

[0273] 制备例167r

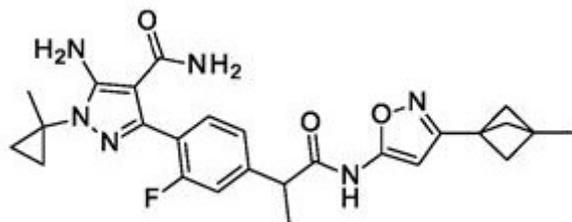
5-氨基-1-异丙基-3-[4-(1-[1-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡唑-3-基]氨基甲酰基]乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺



在2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]-N-[1-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡唑-3-基]丙酰胺(130 mg, 0.27 mmol)、NaOH(53.33 mg, 1.33 mmol)在EtOH/DMSO(6 mL, 5:1)中的溶液中一起加入H₂O₂(907 mg, 7.99 mmol, 30%),并在50℃下搅拌2小时。将该溶液冷却至室温,用饱和Na₂SO₃溶液(10 mL)猝灭,并用EtOAc(3×20 mL)萃取,有机萃取物在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩。粗产物通过反相组合快速色谱法以下列条件提纯:柱, C18;用H₂O中40至60% ACN(0.1% NH₄HCO₃)的梯度洗脱以获得标题化合物(100 mg, 74.18%)。ES/MS (m/z) 506.4 (M+H)。

[0274] 制备例167s

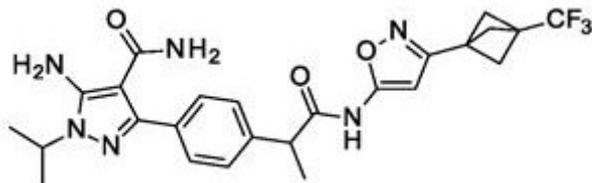
5-氨基-3-(2-氟-4-[1-[(3-[3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-基)氨基甲酰基]乙基]苯基)-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺



向2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-甲基环丙基)吡唑-3-基]-3-氟苯基]-N-(3-[3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-基)丙酰胺(100 mg, 0.21 mmol)和NaOH(42.14 mg, 1.05 mmol)在EtOH(5.00 mL)和DMSO(1.00 mL)中的溶液中加入H₂O₂(358.39 mg, 3.161 mmol, 30%)。该反应在50℃下搅拌2小时。该反应在0℃下用饱和Na₂SO₃水溶液(10 mL)猝灭。水层用EtOAc(3×30 mL)萃取。合并的有机层用盐水(2×20 mL)洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥,过滤,滤液在减压下浓缩。残余物通过反相组合快速色谱法以下列条件提纯:柱, C18;用H₂O中20至40% ACN(0.1% NH₄HCO₃)的梯度洗脱以产生作为白色固体的标题化合物(70 mg, 67.44%)。ES/MS (m/z) 493.2 (M+H)。

[0275] 制备例167t

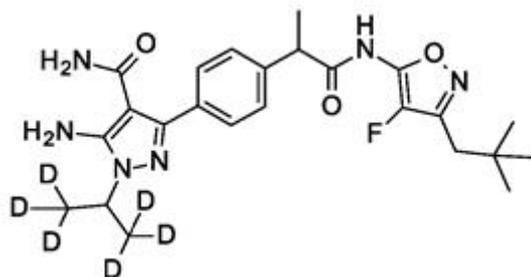
5-氨基-1-异丙基-3-[4-[1-[(3-[3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-基)氨基甲酰基]乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺



在40℃下将2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基吡唑-3-基)苯基]-N-[3-[3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-基]丙酰胺(230 mg, 0.46 mmol)、H₂O₂(1.05 g, 9.23 mmol, 30%)和NaOH(93 mg, 2.31 mmol)在EtOH/DMSO(20 mL, 4:1)中的溶液搅拌2小时。将该溶液冷却至室温,加入饱和Na₂SO₃溶液(10 mL),混合物在室温下搅拌10分钟。该混合物在减压下浓缩并通过反相组合快速色谱法以下列条件提纯:柱, C18;用H₂O中20至50% MeOH(0.1% NH₄HCO₃)的梯度洗脱以产生作为白色固体的标题化合物(166 mg, 69.7%)。ES/MS (m/z) 517.10 (M+H)。

[0276] 制备例167u

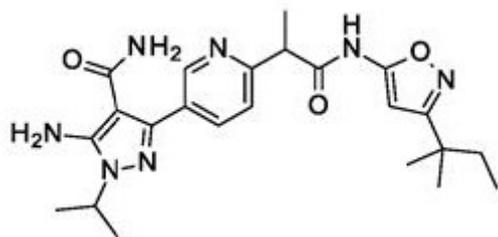
5-氨基-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)-4-氟-异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]-1-[2,2,2-三氟代-1-(三氟代甲基)乙基]吡唑-4-甲酰胺



在室温下和在 N_2 下向2-[4-[5-氨基-4-氰基-1-[2,2,2-三氘代-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-3-基]苯基]-N-[3-(2,2-二甲基丙基)-4-氟-异噁唑-5-基]丙酰胺(400 mg, 0.87 mmol)在EtOH(5.00 mL)和DMSO(1.00 mL)中的搅拌溶液中逐滴加入NaOH(174.44 mg, 4.36 mmol)和 H_2O_2 (1.98 g, 17.45 mmol, 30重量%)。将该混合物在50°C下和在 N_2 下搅拌1小时并随后用饱和 Na_2SO_3 猝灭。该混合物用EtOAc(3×100 mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水(3×100 mL)洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥,过滤并在减压下浓缩。残余物通过反相组合快速色谱法以下列条件提纯:柱C18;用 H_2O 中30至50% ACN洗脱以产生作为黄色固体的标题化合物(120.00 mg, 28.87%)。ES/MS (m/z) 477.3 (M+H)。

[0277] 制备例168

5-氨基-3-[6-[2-[[3-(1,1-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]-1-异丙基-吡唑-4-甲酰胺



向在DCM(1.45 mL)中的N-[4-氨基甲酰基-5-[6-[2-[[3-(1,1-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]-2-异丙基-吡唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯(134 mg, 0.242 mmol)中加入TFA(0.72 mL, 9.68 mmol)。该反应混合物在室温下搅拌3小时。该反应混合物用 $NaHCO_3$ 的冷饱和水溶液猝灭,水层用EtOAc萃取。合并的有机萃取物用饱和NaCl水溶液洗涤,在 Na_2SO_4 上干燥,过滤并在减压下浓缩。粗制材料通过用DCM中的MeOH从0%至5%的梯度洗脱的硅胶快速色谱法提纯以产生标题化合物(68 mg, 61.95%)。

[0278] 表18中的下列化合物基本如对5-氨基-3-[6-[2-[[3-(1,1-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]-1-异丙基-吡唑-4-甲酰胺所述制备,调节反应时间以确定反应完成和使用适当的色谱条件以便提纯。产物也可以在异丙醚中研磨,过滤,并在真空下干燥。

表 18

制备例编号	化学名称	结构	ES/MS m/z (M+H)	t _R
169	5-氨基-3-[6-[2-[[5-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-3-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]-1-异丙基-吡唑-4-甲酰胺		454.4	18.4
170	5-氨基-1-异丙基-3-[6-[1-甲基-2-氧代-2-[[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)异噁唑-3-基]氨基]乙基]-3-吡啶基]吡唑-4-甲酰胺		494.4	5.2
171	5-氨基-1-异丙基-3-[6-[1-甲基-2-氧代-2-[[3-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)异噁唑-5-基]氨基]乙基]-3-吡啶基]吡唑-4-甲酰胺		494	3.5
172	5-氨基-3-[6-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]-1-异丙基-吡唑-4-甲酰胺		454	28.5
173	5-氨基-3-[6-[2-[[3-(2,4-二氯苯基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]-1-异丙基-吡唑-4-甲酰胺			13.7
174	5-氨基-3-[6-[2-[[5-(1,1-二甲基丙基)异噁唑-3-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]-1-异丙基-吡唑-4-甲酰胺			7.8

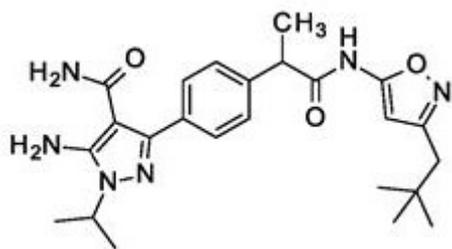
[0279] 实施例1

5-氨基-3-[4-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺, 异构体1

和

实施例2

5-氨基-3-[4-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺, 异构体2

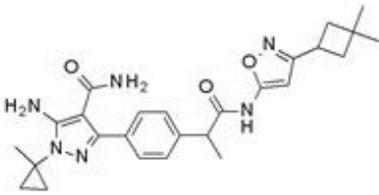
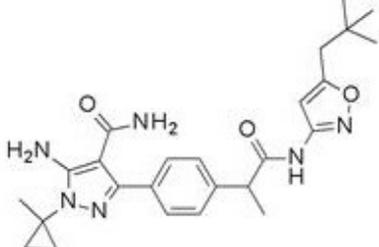
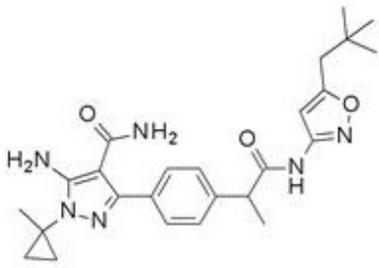
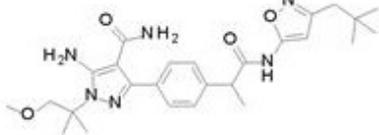
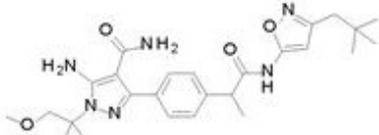
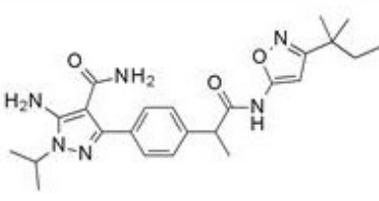
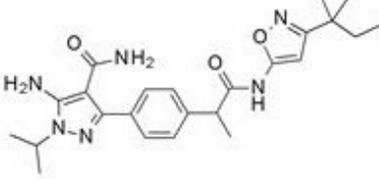


5-氨基-3-[4-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺(100.00 mg, 0.22 mmol)通过制备型手性色谱法以下列条件分离:柱: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 μ m;流动相A: 己烷(10 mM NH₃), 流动相B: IPA;流速20 mL/min; 30% B在15分钟内洗脱;254 nm; $t_{(R)}$ 异构体1为8.2分钟(33.3 mg, 33.3%), $[\alpha]_D^{20} = 0.22696^\circ$ (C=0.1, MeOH)作为白色固体,具有100% ee。 $t_{(R)}$ 异构体2为11.0分钟(33.1 mg, 33.1%), $[\alpha]_D^{20} = -0.2113^\circ$ (C=0.1, MeOH)作为白色固体,具有100% ee。ES/MS (m/z) 453.4 (M+H)。

[0280] 表19中的下列化合物基本如对5-氨基-3-[4-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺, 异构体1和异构体2所述制备,在适当的情况下调节提纯系统。

[0281] 表19

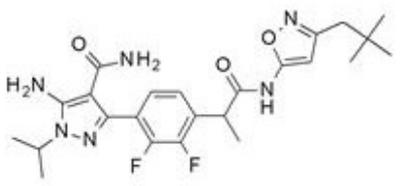
Ex. No.	化学名称	结构	ES/MS m/z (M+H)	t _R
3 ¹	5-氨基-3-[4-[1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]苯基]-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1, 非对映异构体 A		508.2	13.1
4 ¹	5-氨基-3-[4-[1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]苯基]-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1, 非对映异构体 B		508.2	15.8
5 ¹	5-氨基-3-[4-[1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]苯基]-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2, 非对映异构体 A		529.3 (M+Na)	6.2
6 ¹	5-氨基-3-[4-[1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]苯基]-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2, 非对映异构体 B		529.3 (M+Na)	12.6
7	5-氨基-3-[4-[1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]苯基]-1-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		521.4	12.2
8	5-氨基-3-[4-[1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]苯基]-1-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		521.4	14.3
9	5-氨基-3-[4-[1-[[3-(3,3-二甲基环丁基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]苯基]-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		477.4	8.6

10	5-氨基-3-[4-[1-[[3-(3,3-二甲基环丁基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]苯基]-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		477.4	11.1
11	5-氨基-3-[4-[1-[[5-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基]苯基]-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		465.2	11.9
12	5-氨基-3-[4-[1-[[5-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基]苯基]-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		465.2	14.4
13	5-氨基-3-[4-[1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]苯基]-1-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		497.2	14.2
14	5-氨基-3-[4-[1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]苯基]-1-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		497.2	17.6
15	5-氨基-1-异丙基-3-[4-(1-[[3-(2-甲基丁-2-基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		453.2	9.3
16	5-氨基-1-异丙基-3-[4-(1-[[3-(2-甲基丁-2-基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		453.2	11.4

17	5-氨基-1-异丙基-3-[4-(1-[3-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		493.2	6.9
18	5-氨基-1-异丙基-3-[4-(1-[3-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		493.2	8.0
19 ²	5-氨基-3-[5-[1-[3-(2-氯-4-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]吡啶-2-基]-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1, 非对映异构体 A		566.1, 568.1	13.7
20 ²	5-氨基-3-[5-[1-[3-(2-氯-4-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]吡啶-2-基]-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1, 非对映异构体 B		566.1, 568.1	21.2
21 ³	5-氨基-1-异丙基-3-[4-(1-[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		460.3	9.0
22 ³	5-氨基-1-异丙基-3-[4-(1-[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		460.3	12.8
23 ⁴	5-氨基-3-[5-[1-[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]吡啶-2-基]-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2, 非对映异构体 A		508.15	4.0
24 ⁴	5-氨基-3-[5-[1-[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]吡啶-2-基]-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2, 非对映异构体 B		508.15	11

25 ⁵	5-氨基-3-[5-[1-[[5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基]吡啶-2-基]-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		548.2	7.5
26 ⁵	5-氨基-3-[5-[1-[[5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基]吡啶-2-基]-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		548.2	11
27 ⁵	5-氨基-1-异丙基-3-[4-(1-[[5-(4,4,4-三氟-2-甲基丁-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		507.15	8
28 ⁵	5-氨基-1-异丙基-3-[4-(1-[[5-(4,4,4-三氟-2-甲基丁-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		507.15	10.8
29 ⁶	5-氨基-3-[5-[1-[[3-(2,4-二氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]吡啶-2-基]-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1, 非对映异构体 A		582.0, 584.0	11.7
30 ⁶	5-氨基-3-[5-[1-[[3-(2,4-二氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]吡啶-2-基]-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1, 非对映异构体 B		582.1, 584.1	15.8

31 ⁷	5-氨基-1-(1-甲基环丙基)-3-[5-[(1-[[5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基]吡啶-2-基]吡啶-4-甲酰胺, 异构体 1		506.3	8,6
32 ⁷	5-氨基-1-(1-甲基环丙基)-3-[5-[(1-[[5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基]吡啶-2-基]吡啶-4-甲酰胺, 异构体 2		506.3	10.0
33 ⁸	5-氨基-3-[5-[(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]吡啶-2-基]-1-(1-甲基环丙基)吡啶-4-甲酰胺, 异构体 1		466.35	8.8
34 ⁸	5-氨基-3-[5-[(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]吡啶-2-基]-1-(1-甲基环丙基)吡啶-4-甲酰胺, 异构体 2		466.35	13.6
35	5-氨基-1-异丙基-3-[4-(1-[[3-(1-甲基环丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡啶-4-甲酰胺, 异构体 1		437.2	8.2
36	5-氨基-1-异丙基-3-[4-(1-[[3-(1-甲基环丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡啶-4-甲酰胺, 异构体 2		437.2	11
36a ⁹	5-氨基-3-[4-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)-2,3-二氟苯基]-1-异丙基吡啶-4-甲酰胺, 异构体 1		489.2	10

36b ⁹	5-氨基-3-[4-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)-2,3-二氟苯基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		489.2	12.8
------------------	--	--	-------	------

¹ 柱: Chiralpak AD-H, 2*25 cm, 5 μm.

² 柱: (R,R) Whelk-0 1, 21.1*250 mm, 5 μm.

³ 柱: (R,R) Whelk-0 1, Kromasil (02), 5*25 cm, 5 μm.

⁴ CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm.

⁵ CHIRALPAK IA, 2*25 cm, 5 μm.

⁶ CHIRALPAK IA, 2*25 cm, 5 μm.

⁷ 流动相B, EtOH.

⁸ (R,R)-Whelk-01, 2.12*25, 5 μm, 流动相B, EtOH.

⁹ 用25% IPA洗脱, 246/210 nm。

[0282] 替代实施例1

5-氨基-3-[4-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺, 异构体1

5-氨基-3-[4-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺 (17 g) 通过制备型手性色谱法以下列条件来分离: 柱: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 μm; 流动相A 己烷 (10 mM NH₃-MeOH), 流动相B IPA; 流速20 mL/min; 用30% B在12分钟内洗脱; UV 254/220 nm; t_(R) 异构体1为7.0。所得溶液在减压下浓缩。残余物通过反相组合快速色谱法以下列条件提纯: 柱, C18; 流动相, 在H₂O中的ACN (0.1% FA), 用55%至65%的梯度在10分钟内洗脱; UV 220 nm, (6.1315 g, 35.7%) 作为白色固体, 具有99.8% ee, MP 128°C, ES/MS (m/z) 453.2 (M+H)。

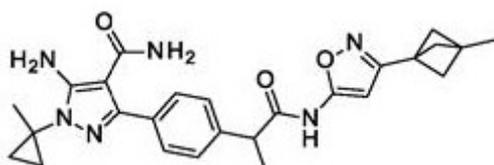
[0283] 实施例36c

5-氨基-3-[4-[1-[[3-(3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]苯基]-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺, 异构体1

和

实施例36d

5-氨基-3-[4-[1-[[3-(3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]苯基]-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺, 异构体2



5-氨基-3-(4-[1-[[3-(3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]苯基)-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺 (93 mg) 通过制备型HPLC以下列条件提纯: 柱CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 μm; 用在己烷中20% IPA (10 mM NH₃-MeOH) 洗脱, 流速20 mL/min; 254/210 nm以获得作为白色固体的异构体1, t_(R) 12.22, (30.8

mg, 33%收率, 100% ee), ES/MS (m/z) 475.3 (M+H) 和作为白色固体的异构体2, $t_{(R)}$ 16.56, (30.5 mg, 33%收率 100% ee), ES/MS (m/z) 475.3 (M+H)。

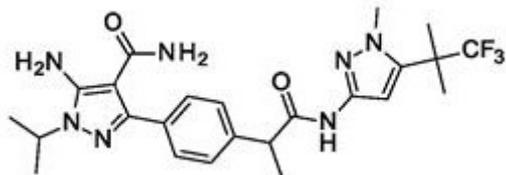
[0284] 实施例36e

5-氨基-1-异丙基-3-[4-[1-[[1-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡唑-3-基]氨基甲酰基]乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体1

和

实施例36f

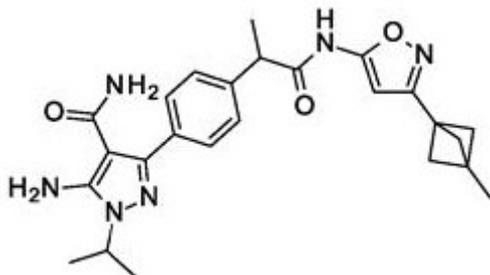
5-氨基-1-异丙基-3-[4-[1-[[1-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡唑-3-基]氨基甲酰基]乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体2



5-氨基-1-异丙基-3-[4-(1-[[1-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺 (90 mg) 通过制备型手性HPLC以下列条件提纯: 柱CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 μ m; 用在己烷中的30% IPA (10 mM NH_3 -MeOH) 洗脱, 流速20 mL/min; 240/210 nm以产生作为白色固体的异构体1的标题化合物, $t_{(R)}$ 15.48, (35.2 mg, 39.22%收率, 100% ee), ES/MS (m/z) 506.3 (M+H) 和作为白色固体的异构体2的标题化合物, $t_{(R)}$ 20.74, (32.3 mg, 35.89%收率, 97.7% ee), ES/MS (m/z) 506.3 (M+H)。

[0285] 实施例36g

5-氨基-1-异丙基-3-(4-(1-((3-(3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基)异噁唑-5-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺, 异构体1



将2-[4-(5-氨基-4-氧基-1-异丙基-吡唑-3-基)苯基]-N-[3-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊基)异噁唑-5-基]丙酰胺, 异构体1 (110 mg, 247 μ mol) 和Parkins催化剂 (106 mg, 247 μ mol) 在EtOH (4 mL) 和 H_2O (1 mL) 中混合。将该混合物加热到60 $^\circ\text{C}$ 下持续24小时。该混合物穿过0.45 μ m过滤器, 在减压下除去溶剂。残余物经由用0-100% 庚烷:EtOAc的梯度洗脱的硅胶快速色谱法提纯以产生作为黄色固体的标题化合物 (26 mg, 23%)。ES/MS (m/z) 463.2 (M+H)。

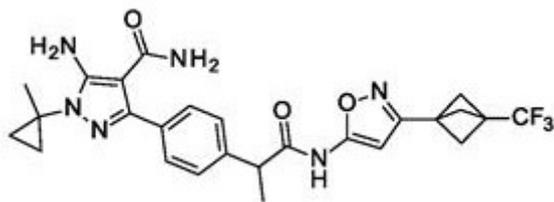
[0286] 实施例36h

5-氨基-1-(1-甲基环丙基)-3-[4-[1-((3-[3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-基)氨基甲酰基)乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体1

和

实施例36i

5-氨基-1-(1-甲基环丙基)-3-[4-[1-([3-[3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基)乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体2



5-氨基-1-(1-甲基环丙基)-3-[4-[1-([3-[3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基)乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺 (68 mg) 通过制备型手性HPLC以下列条件来提纯: 柱: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 μ m; 用在己烷中的15% EtOH (10 mM NH_3 -MeOH) 洗脱, 流速20 mL/min, 在18分钟内, 254/210 nm以产生作为白色固体的异构体1的标题化合物, $t_{(R)}$ 11.72, (15.3 mg, 22%收率, 100% ee), ES/MS (m/z) 529.2 (M+H) 和作为白色固体的异构体2的标题化合物, $t_{(R)}$ 14.41, (16.8 mg, 24%收率, 100% ee)。ES/MS (m/z) 529.2 (M+H)。

[0287] 表19a中的下列化合物基本如对5-氨基-1-(1-甲基环丙基)-3-[4-[1-([3-[3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基)乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体1和异构体2所述制备, 并在适当的情况下调节色谱条件。

[0288] 表19a

Ex. No.	化学名称	结构	ES/MS m/z (M+H)	t _R min
36j	5-氨基-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]-1-(2,2,2-三氘代-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		456.2	11.62
36k	5-氨基-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]-1-(2,2,2-三氘代-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		456.2	14.55
36l ¹	5-氨基-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]-1-[2,2,2-三氟-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1, 非对映异构体 A		510.2	7.4
36m ¹	5-氨基-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]-1-[2,2,2-三氟-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1, 非对映异构体 B		510.2	11.6
36n ³	5-氨基-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]-1-[2,2,2-三氟-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2, 非对映异构体 A		510.05	6.05
36o ³	5-氨基-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]-1-[2,2,2-三氟-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2, 非对映异构体 B		510.05	7.59

36p ²	5-氨基-1-(2-氘代-2,2-二氟-1-甲基-乙基)-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1, 非对映异构体 A		490.2	26.3
36q ²	5-氨基-1-(2-氘代-2,2-二氟-1-甲基-乙基)-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1, 非对映异构体 B		490.2	29.45
36r ⁴	5-氨基-1-(2-氘代-2,2-二氟-1-甲基-乙基)-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2, 非对映异构体 A		490.15	11.8
36s ⁴	5-氨基-1-(2-氘代-2,2-二氟-1-甲基-乙基)-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2, 非对映异构体 B		490.15	14.5

¹用1:1 己烷:MTBE中10% EtOH(0.5% 2 M NH₃-MeOH)洗脱。

²用己烷中10% EtOH(10 mM NH₃-MeOH)洗脱, 245/210 nm。

³柱:CHIRALPAK ID 2*25 cm, 5 μm;用1:1己烷:MTBE中的8% IPA(0.5% 2 M NH₃-MeOH)洗脱, 245/210 nm。

⁴UV 245/210 nm。

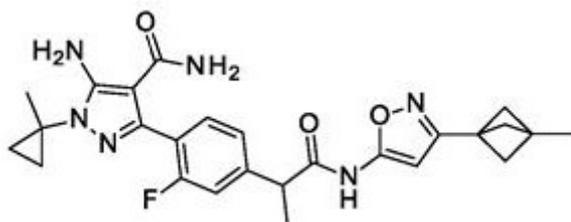
[0289] 实施例36t

5-氨基-3-(2-氟-4-[1-[3-[3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]苯基)-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺, 异构体1

和

实施例36u

5-氨基-3-(2-氟-4-[1-[3-[3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]苯基)-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺, 异构体2



5-氨基-3-(2-氟-4-[1-[3-[3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]苯基)-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺(70 mg)通过制备型手性HPLC通过

以下条件来提纯:柱CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 μ m 用己烷中30% IPA(10 mM NH_3 -MeOH)洗脱, 250/210 nm以产生作为白色固体的异构体1的标题化合物 $t_{(R)}$ 7.04, (20.3 mg, 29.0%, 99.76% ee), ES/MS (m/z) 454.2 (M+H)和作为白色固体的异构体2的标题化合物 $t_{(R)}$ 9.48, (18.9 mg, 27.0%, 99.26% ee), ES/MS (m/z) 454.2 (M+H)。

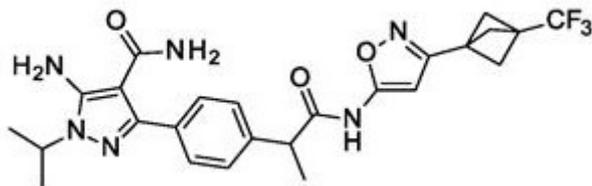
[0290] 实施例36v

5-氨基-1-异丙基-3-[4-[1-([3-[3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基)乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体1

和

实施例36w

5-氨基-1-异丙基-3-[4-[1-([3-[3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基)乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体2

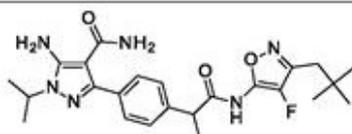
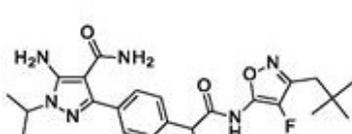


5-氨基-1-异丙基-3-[4-[1-([3-[3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基)乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺(162 mg)通过制备型手性HPLC通过以下条件来提纯:柱CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 μ m 用己烷中20% EtOH(10 mM NH_3 -MeOH)洗脱, 254/210 nm以产生作为白色固体的异构体1的标题化合物 $t_{(R)}$ 10.66, (48.1 mg, 29.6%, 100% ee), ES/MS (m/z) 517.05 (M+H)和作为白色固体的异构体2的标题化合物 $t_{(R)}$ 13.23, (50.4 mg, 30.6%, 99.74% ee), ES/MS (m/z) 517.05 (M+H)。

[0291] 表19b中的下列化合物基本如对5-氨基-1-异丙基-3-[4-[1-([3-[3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基)乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体1和异构体2所述制备,并在适当情况下调节色谱条件。

[0292] 表19b

Ex. No.	化学名称	结构	ES/MS m/z (M+H)	t _R (min)
36x	5-氨基-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)异噻唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]-1-[2,2,2-三氘代-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		459.1	7.55
36y	5-氨基-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)异噻唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]-1-[2,2,2-三氘代-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		459.1	9.18
36z	5-氨基-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)异噻唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]-1-(1,2,2,2-四氘代-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		457.1	7.9
36za	5-氨基-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)异噻唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]-1-(1,2,2,2-四氘代-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		457.1	9.65
36zb	5-氨基-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)异噻唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]-1-[1,2,2,2-四氘代-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		460.3	7.42
36zc	5-氨基-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)异噻唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]-1-[1,2,2,2-四氘代-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		460.3	9.04

36zd ¹	5-氨基-3-[4-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-4-氟-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		471.1	8
36ze ¹	5-氨基-3-[4-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-4-氟-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		471.1	9.7

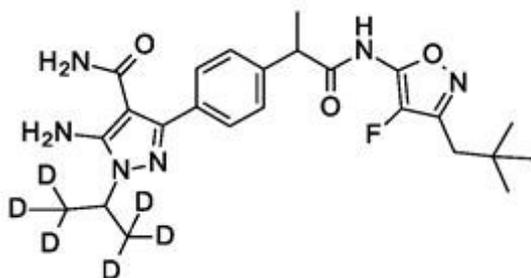
¹UV为210/237 nm。

[0293] 实施例36zf

5-氨基-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)-4-氟-异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]-1-[2,2,2-三氘代-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体1
和

实施例36zg

5-氨基-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)-4-氟-异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]-1-[2,2,2-三氘代-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体2



5-氨基-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)-4-氟-异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]-1-[2,2,2-三氘代-1-(三氘代甲基)乙基]吡唑-4-甲酰胺(120 mg)通过制备型手性HPLC通过以下条件提纯:柱CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 μm 用己烷中20% EtOH(10 mM NH₃-MeOH)洗脱, 213/237 nm以产生作为米色固体的异构体1的标题化合物 $t_{(R)}$ 7.78, (22.2 mg, 18.5%, 100% ee), ES/MS (m/z) 477.25 (M+H)和作为米色固体的异构体2的标题化合物 $t_{(R)}$ 9.43, (27.1 mg, 22.6%, 98.14% ee), ES/MS (m/z) 477.25 (M+H)。

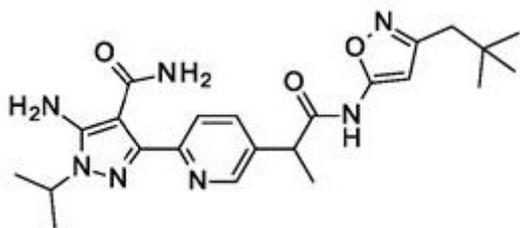
[0294] 实施例37

5-氨基-3-[5-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺, 异构体1

和

实施例38

5-氨基-3-[5-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺, 异构体2



5-氨基-3-[5-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺 (97.00 mg, 0.21 mmol) 通过制备型手性色谱法以下列条件来分离: 柱: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 μ m; 流动相A: 己烷 (10 mM NH₃), 流动相B: EtOH; 流速 20 mL/min; 用 40% B 在 11 分钟内洗脱; 254/220 nm; $t_{(R)}$ 异构体 1 为 5.2 分钟 (35.8 mg, 36.9%), 作为白色固体, 100% ee. ES/MS (m/z) 454.2 (M+H). $t_{(R)}$ 异构体 2 为 7.5 分钟 (42.1 mg, 43.4%), 作为白色固体, 100% ee. ES/MS (m/z) 454.2 (M+H)。

[0295] 表 20 中的下列化合物基本如对 5-氨基-3-[5-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1 和异构体 2 所述制备, 并在适当情况下调节提纯系统。

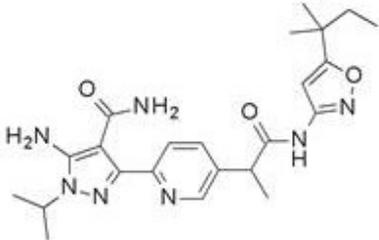
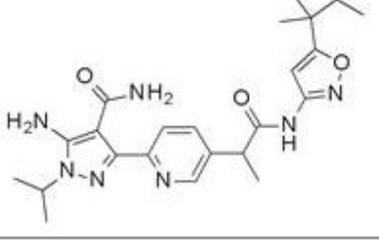
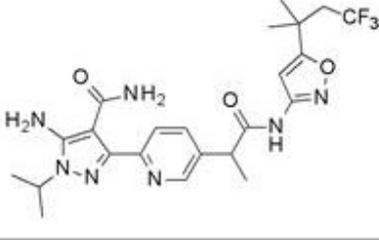
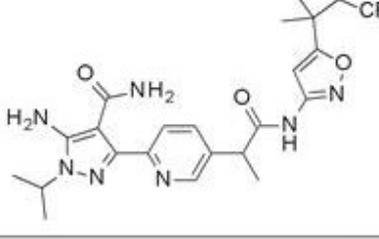
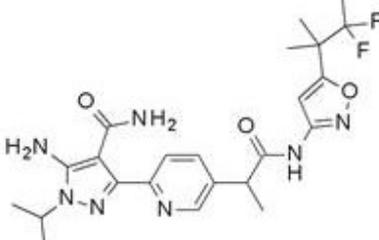
[0296] 表 20

Ex. No.	化学名称	结构	ES/MS m/z (M+H)	t _R min
39 ¹	5-氨基-3-[5-(1-[[3-(2,4-二氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		528.3, 530.3	6
40 ¹	5-氨基-3-[5-(1-[[3-(2,4-二氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		528.3, 530.3	8.5
41 ²	5-氨基-3-(5-(1-((3-(2-氯-4-氟苯基)异噁唑-5-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)吡啶-2-基)-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		512.05, 514.05	5.8
42 ²	5-氨基-3-(5-(1-((3-(2-氯-4-氟苯基)异噁唑-5-基)氨基)-1-氧代丙-2-基)吡啶-2-基)-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		512.05, 514.05	7.5
43 ³	5-氨基-3-[5-[1-[[3-(2,4-二氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		540.4, 542.4	7.9
44 ³	5-氨基-3-[5-[1-[[3-(2,4-二氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		540.4, 542.4	17.6

45	5-氨基-3-[4-(1-[[3-(2,4-二氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		527.05, 529.05	7.5
46	5-氨基-3-[4-(1-[[3-(2,4-二氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		527.05, 529.05	9.5
47 ^d	5-氨基-1-环丙基-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		451.3	1.89
48 ^d	5-氨基-1-环丙基-3-[4-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		451.3	2.77
49 ^d	5-氨基-1-异丙基-3-[4-[1-甲基-2-[[3-[(1-甲基环丙基)甲基]异噁唑-5-基]氨基]-2-氧代-乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		451.3	1.65
50 ^d	5-氨基-1-异丙基-3-[4-[1-甲基-2-[[3-[(1-甲基环丙基)甲基]异噁唑-5-基]氨基]-2-氧代-乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		451.3	2.32

51	5-氨基-1-异丙基-3-[4-(1-[[5-(2-甲基丁-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		453.4	10
52	5-氨基-1-异丙基-3-[4-(1-[[5-(2-甲基丁-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		453.4	13.5
53	5-氨基-3-[5-[1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]吡啶-2-基]-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1, 非对映异构体 A		508.2	4.5
54	5-氨基-3-[5-[1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]吡啶-2-基]-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1, 非对映异构体 B		508.2	5.7
55 ⁵	5-氨基-3-[5-[1-[[3-(2-氯-4-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]吡啶-2-基]-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		524.1	6.4
56 ⁵	5-氨基-3-[5-[1-[[3-(2-氯-4-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]吡啶-2-基]-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		524.1	8.9
57 ⁶	5-氨基-3-[5-[1-[[3-(2-氯-4-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]吡啶-2-基]-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2, 非对映异构体 A		566.10	8.6

58 ⁶	5-氨基-3-[5-[1-[[3-(2-氯-4-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]吡啶-2-基]-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡啶-4-甲酰胺, 异构体 2, 非对映异构体 B		566.10	13.5
59 ⁶	5-氨基-3-[5-[1-[[3-(2,4-二氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]吡啶-2-基]-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡啶-4-甲酰胺, 异构体 2, 非对映异构体 A		582.25, 584.25	9.2
60 ⁶	5-氨基-3-[5-[1-[[3-(2,4-二氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]吡啶-2-基]-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡啶-4-甲酰胺, 异构体 2, 非对映异构体 B		582.25, 584.25	13.5
61 ⁷	5-氨基-3-[4-[1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]苯基]-1-(1-甲基环丙基)吡啶-4-甲酰胺, 异构体 1		465.3	11.5
62 ⁷	5-氨基-3-[4-[1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]苯基]-1-(1-甲基环丙基)吡啶-4-甲酰胺, 异构体 2		465.3	20
63 ⁶	5-氨基-1-异丙基-3-[5-(1-[[5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基]吡啶-2-基]吡啶-4-甲酰胺, 异构体 1		494.15	8.5
64 ⁶	5-氨基-1-异丙基-3-[5-(1-[[5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基]吡啶-2-基]吡啶-4-甲酰胺, 异构体 2		494.2	12.5

65 ^{6,8}	5-氨基-1-异丙基-3-[5-(1-[[5-(2-甲基丁-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		454.4	5
66 ^{6,8}	5-氨基-1-异丙基-3-[5-(1-[[5-(2-甲基丁-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		454.4	6.7
67 ⁷	5-氨基-1-异丙基-3-(5-(1-氧代-1-((5-(4,4,4-三氟-2-甲基丁-2-基)异噁唑-3-基)氨基)丙-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		508.4	8.5
68 ⁷	5-氨基-1-异丙基-3-(5-(1-氧代-1-((5-(4,4,4-三氟-2-甲基丁-2-基)异噁唑-3-基)氨基)丙-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		508.4	13
69 ⁶	5-氨基-3-[5-(1-[[5-(3,3-二氟-2-甲基丁-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		490.10	6

70 ⁶	5-氨基-3-[5-(1-[[5-(3,3-二氟-2-甲基丁-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		490.15	8.5
71 ¹⁰	5-氨基-1-异丙基-3-[5-(1-[[3-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		494.2	7.2
72 ¹⁰	5-氨基-1-异丙基-3-[5-(1-[[3-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		494.2	11
73 ⁹	5-氨基-3-[5-(1-[[5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		548.2	3.2
74 ⁹	5-氨基-3-[5-(1-[[5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)吡啶-2-基]-1-[1,1,1-三氟丙-2-基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		548.2	6.2
75 ¹¹	5-氨基-3-[4-(1-[[5-(3,3-二氟-2-甲基丁-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		511.10	5.2

76 ¹¹	5-氨基-3-[4-(1-[[5-(3,3-二氟-2-甲基丁-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		511.10	7.5
77 ¹²	5-氨基-1-异丙基-3-[4-(1-[[5-(1-甲基环丙基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		437.25	7.5
78 ¹²	5-氨基-1-异丙基-3-[4-(1-[[5-(1-甲基环丙基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		437.2	16
78a ¹³	5-氨基-1-异丙基-3-[4-[1-[[5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1H-吡唑-3-基]氨基甲酰基]乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		492.2	5.97
78b ¹³	5-氨基-1-异丙基-3-[4-[1-[[5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1H-吡唑-3-基]氨基甲酰基]乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		492.2	10.34
78c ¹⁴	5-氨基-1-异丙基-3-[4-[1-[[1-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡唑-3-基]氨基甲酰基]乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		506.3	15.48

78d ¹⁴	5-氨基-1-异丙基-3-[4-[1-[[1-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡唑-3-基]氨基甲酰基]乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		506.3	20.74
78e ¹⁴	5-氨基-3-[2-氟-4-[1-([3-[3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基)乙基]苯基]-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		547.3	5.30
78f ¹⁴	5-氨基-3-[2-氟-4-[1-([3-[3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊-1-基]-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基)乙基]苯基]-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		547.3	6.44
78g	5-氨基-3-[2-氟-4-[1-([3-[4-(三氟甲基)双环[2.2.1]庚-1-基]-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基)乙基]苯基]-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		575.2	5.79
78h	5-氨基-3-[2-氟-4-[1-([3-[4-(三氟甲基)双环[2.2.1]庚-1-基]-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基)乙基]苯基]-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		575.2	7.62
78i ¹⁵	5-氨基-1-[1,1-二氟丙-2-基]-3-[4-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		489.2	5
78j ¹⁵	5-氨基-1-[1,1-二氟丙-2-基]-3-[4-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		489.2	7.4
78k ¹⁶	5-氨基-1-[1,1-二氟丙-2-基]-3-[4-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		489.2	6.1
78l ¹⁶	5-氨基-1-[1,1-二氟丙-2-基]-3-[4-(1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		489.2	12.1

¹柱 CHIRAL ART Cellulose-SB, S-5 μm , 50*250 mm, 5 μm .

²柱 CHIRAL ART Cellulose-SB S-5 μm , 2*25 cm.

³柱 CHIRALCEL OD-H, 2*25 mm.

⁴柱 CHIRALCEL OD-H, 4.6X150 mm, 5 μm , 25% EtOH/CO₂, 5 mL/min, 225 nm.

⁵柱 CHIRAL ART Cellulose-SC.

⁶柱: (R,R) Whelk-0 1, 21.1*250 mm, 5 μm .

⁷柱: (R,R) Whelk-01, 2.12*25 cm, 5 μm .

⁸EtOH用于流动相A和B, 50%等度.

⁹柱: CHIRALPAK IH, 25*2 cm, 5 μm , 流动相A CO₂, 流动相B IPA, 等度45% B.

¹⁰(R,R) -Whelk-01, 2*25 mm, 5 μm .

¹¹柱: Chiralpak AD-H, 2*25 cm, 5 μm .

¹²柱: Chiralpak AD-H, 2*25 cm, 5 μm , 用50% B至0 B的梯度洗脱.

¹³柱: Chiralpak ADH, 2*25 cm, 5 μm , 用己烷(10 mM NH₃MeOH)和30% IPA洗脱.

¹⁴溶剂体系是己烷中的30% EtOH(10 mM NH₃-MeOH).

¹⁵柱: CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 μm ;用己烷中的30% EtOH (10 mM NH₃-MeOH)洗脱, 流速20 mL/min, 234/274 nm.

¹⁶柱: CHIRAL ART Amylose-C NEO, 2.0*2 cm, 5 μm ;用己烷中40% EtOH(10 mM NH₃-MeOH)洗脱, 流速20 mL/min, 245/254 nm.

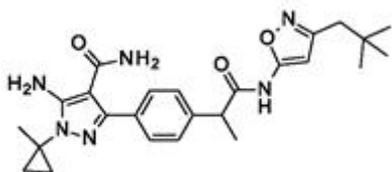
[0297] 替代实施例61

-氨基-3-[4-[1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]苯基]-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺, 异构体1

和

替代实施例62

5-氨基-3-[4-[1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]苯基]-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺, 异构体2



5-氨基-3-[4-[1-[[3-(2,2-二甲基丙基)-1,2-噁唑-5-基]氨基甲酰基]乙基]苯基]-1-(1-甲基环丙基)吡唑-4-甲酰胺(95 mg)用以下条件分离:柱: (R,R) -Whelk-01, 2.12*25 cm, 5 μm ;用己烷中的30% EtOH(10 mM-MeOH)洗脱, 流速20 mL/min, UV 254 nm以产生作为白色固体的异构体1的标题化合物 $t_{(R)}$ 11.5 min, (38.6 mg, 40.6%, 100% ee), ES/MS (m/z) 465.3 (M+H) 和作为白色固体的异构体2的标题化合物 $t_{(R)}$ 20分钟 (30.7 mg, 32.3%, 99.6%ee), ES/MS (m/z) 465.3 (M+H)。

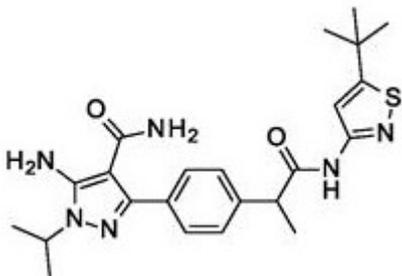
[0298] 实施例79

5-氨基-3-(4-[1-[(5-叔丁基-1,2-噁唑-3-基)氨基甲酰基]乙基]苯基)-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺, 异构体1

和

实施例80

5-氨基-3-(4-[1-[(5-叔丁基-1,2-噁唑-3-基)氨基甲酰基]乙基]苯基)-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺, 异构体2



5-氨基-3-(4-[1-[(5-叔丁基-1,2-噁唑-3-基)氨基甲酰基]乙基]苯基)-1-异丙基吡唑-4-甲酰胺(90 mg, 0.20 mmol)通过制备型手性色谱法用以下条件来分离:柱: CHIRALPAK IG-3, 4.6*50 mm, 3.0 μm , 流动相A: 己烷(0.1% DEA);流动相B: EtOH 用70%至30% B的梯度洗脱;流速1 mL/min, UV 254 nm, $t_{(R)}$ 异构体1为2.1分钟(25 mg, 21.8%),作为白色固体, $t_{(R)}$ 异构体2为3.3分钟(25 mg, 21.8%),作为白色固体。ES/MS (m/z) 455.25 (M+H)。

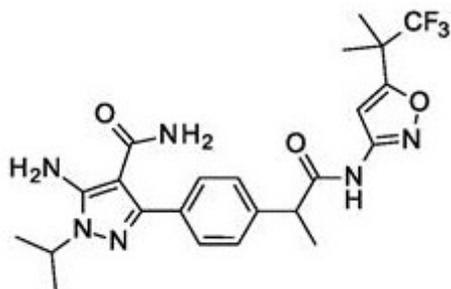
[0299] 实施例81

5-氨基-1-异丙基-3-[4-(1-[[5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体1

和

实施例82

5-氨基-1-异丙基-3-[4-(1-[[5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体2



5-氨基-1-异丙基-3-[4-(1-[[5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,2-噁唑-3-基]氨基甲酰基]乙基)苯基]吡唑-4-甲酰胺(90 mg, 0.18 mmol)通过制备型手性色谱法用以下条件来分离:柱: CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 μm ;流动相A: ACN;流动相B: MtBE 用25% B洗脱;210 nm, 254 nm; $t_{(R)}$ 异构体1为5分钟(39.3 mg, 43.6%, 100% ee),作为白色固体。 $t_{(R)}$ 异构体2为6分钟(36.1 mg, 40.1%, 100% ee),作为白色固体。ES/MS (m/z) 493.3 (M+H)。

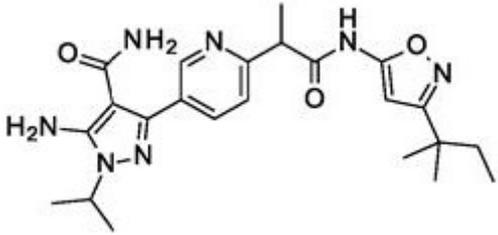
[0300] 实施例83

5-氨基-1-异丙基-3-[6-[2-[[3-(1,1-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体1

和

实施例84

5-氨基-1-异丙基-3-[6-[2-[[3-(1,1-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体2



5-氨基-3-[6-[2-[[3-(1,1-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]-1-异丙基-吡唑-4-甲酰胺 (68 mg, 0.18 mmol) 用以下条件手性分离: 柱: Acquity UPLC CSH C18 (2.1×50 mm) 1.7 μ m; 流动相A: H₂O + 0.02% FA; 流动相B: ACN + 0.02% FA 用2% B至98% B的梯度经4分钟洗脱; 流速为1 ml/min, 温度为55 $^{\circ}$ C. $t_{(R)}$ 异构体1为3.3分钟 (22 mg, 20%). $t_{(R)}$ 异构体2为4.7分钟 (23 mg, 21%). ES/MS (m/z) 454 (M+H).

[0301] 表21中的下列化合物基本如对5-氨基-1-异丙基-3-[6-[2-[[3-(1,1-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体1和异构体2所述手性分离, 在适当条件下调节条件。标题化合物可用异丙基醚研磨并在真空下在大约45 $^{\circ}$ C下干燥14小时以获得白色固体。

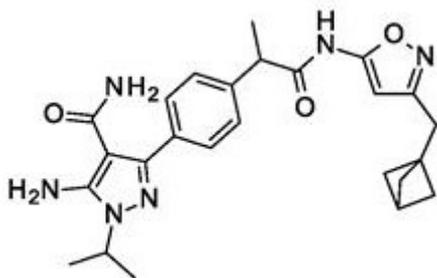
表 21

Ex. No.	化学名称	结构	ES/MS m/z (M+H)	t _R
85	5-氨基-1-异丙基-3-[6-[2-[[5-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-3-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		454.4	17.2
86	5-氨基-1-异丙基-3-[6-[2-[[5-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-3-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		454.3	16.1
87	5-氨基-1-异丙基-3-[6-[1-甲基-2-氧代-2-[[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)异噁唑-3-基]氨基]乙基]-3-吡啶基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		494	3.2
88	5-氨基-1-异丙基-3-[6-[1-甲基-2-氧代-2-[[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)异噁唑-3-基]氨基]乙基]-3-吡啶基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		494	5.2
89	5-氨基-1-异丙基-3-[6-[1-甲基-2-氧代-2-[[3-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)异噁唑-5-基]氨基]乙基]-3-吡啶基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		494.4	2.5
90	5-氨基-1-异丙基-3-[6-[1-甲基-2-氧代-2-[[3-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)异噁唑-5-基]氨基]乙基]-3-吡啶基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		494.4	3.5

91	5-氨基-1-异丙基-3-[6-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		454.4	20.2
92	5-氨基-1-异丙基-3-[6-[2-[[3-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		454.4	20.1
93	5-氨基-1-异丙基-3-[6-[2-[[3-(2,4-二氯苯基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		528.3	14.6
94	5-氨基-1-异丙基-3-[6-[2-[[3-(2,4-二氯苯基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		528.3	16.8
95	5-氨基-1-异丙基-3-[6-[2-[[5-(1,1-二甲基丙基)异噁唑-3-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 2		454	8.8
96	5-氨基-1-异丙基-3-[6-[2-[[5-(1,1-二甲基丙基)异噁唑-3-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-3-吡啶基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		454	8.7

[0302] 实施例97

5-氨基-3-[4-[2-[[3-(3-双环[1.1.1]戊基甲基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]-1-异丙基-吡唑-4-甲酰胺, 异构体1



将2-[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基-吡唑-3-基)苯基]-N-[3-(3-双环[1.1.1]戊基甲基)异噁唑-5-基]丙酰胺, 异构体1(10 mg, 0.023 mmol)和铂酸(2-), 三(二甲基膦酸-P)氢-, 二氢(Parkins 催化剂, CAS# 173416-05-2)(10 mg, 0.023 mmol)在EtOH(0.2 mL)和H₂O(0.2 mL)中在70℃下搅拌90分钟。该反应混合物通过硅藻土过滤并浓缩。残余物通过用含有0.1% TFA的H₂O:ACN(5-95%)洗脱的C18 HPLC提纯。所需产物的游离碱通过经碳酸盐树脂的药筒洗脱该材料以产生标题化合物(4.3 mg, 39%)而形成。ES/MS (m/z) 463.2 (M+H) 99% ee, 手性纯度测定:YMA Chiral Cellulose-SB 柱, 4.6 x 100 mm, 3 μm 用70/30己烷(0.1% 乙二胺)/IPA洗脱,1毫升/分钟, t_(R) 3.78。

[0303] 表22中的下列化合物基本如5-氨基-3-[4-[2-[[3-(3-双环[1.1.1]戊基甲基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]-1-异丙基-吡唑-4-甲酰胺, 异构体1所述制备,使用适当的试剂,调节反应时间以确定反应完成,并在需要的情况下使用适当的色谱条件以便提纯。温度可以为大约60至80℃。此外,如果需要的话,Parkin's催化剂可用于推动反应至完成。

表 22

Ex. No.	化学名称	结构	ES/MS m/z (M+H)	t _(R)
98 ^t	5-氨基-3-[4-[2-[[3-(3,3-二甲基环丁基)异噁唑-5-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]-1-异丙基-吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		465.26	3.25
99	5-氨基-1-异丙基-3-[4-[2-[[5-(2,2-二甲基丙基)异噁唑-3-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺, 异构体 1		453.3	4.96

[0304] 尽管仅明确描述了本文中公开的某些代表性化合物、材料和方法步骤,但化合物、材料和方法步骤的其它组合也意图落在所附权利要求书的范围内,即使没有明确列举。因此,在本文中可能明确提到步骤、要素、组分或成分的组合;但是,即使没有明确指定,也包括步骤、要素、组分和成分的组合。本文所用的术语“包含”及其变体与术语“包括”及其变体同义使用并且是开放的非限制性术语。尽管术语“包含”和“包括”在本文中已用于描述各种实施方案,但可以使用术语“基本由...组成”和“由...组成”代替“包含”和“包括”以提供本发明的更具体的实施方案并且也作出公开。

[0305] 生物测定法

以下测定法证实本文所述的化合物是RET激酶抑制剂。

[0306] 测定法A: RET酶测定法

使用CisBio's HTRF® KinEASE™ -TK测定技术筛选式I、II或III的化合物的抑制野生型、V804M和G810S突变型RET激酶的能力。来自Eurofins的N-端GST标记重组人RET胞浆域(aa 658-end) (1.25 nM RET; Catalog No. 14-570M) 或来自Millipore的N-端GST标记重组人V804M突变RET胞浆域(aa 658-end) (1.25 nM酶; Catalog No. 14-760) 或N-端GST标记重组人G810S(aa-658-end) (1.25nM酶; 在昆虫细胞中产生) 用62.5 nM TK底物生物素(CisBio, Catalog No. 62TKOPEC的一部分) 和1mM ATP与受试化合物(在该测定中0.4%最终DMSO) 一起在由1 nM DTT、5 mM MgCl₂、0.04% BSA和0.05% Tween20组成的1X Cisbio酶缓冲液中孵育, 体积为10 μL。化合物通常在DMSO中以三倍连续稀释制备, 并添加到该测定中以得到适当的最终浓度。在22°C下40-60分钟(对于V804M为40分钟, 对于WT和G810S为60分钟) 孵育后, 通过在HTRF检测缓冲液中加入含有7.8 nM链霉亲和素-XL665和0.5X TK-ab-Cryptate的猝灭溶液(10 μL) (都来自CisBio, Cat. No. 62TKOPEC的一部分) 而猝灭反应。在22°C下60-80分钟(对于WT为60分钟, 对于V804M和G810S为80分钟) 孵育后, 使用PHERastar读板机通过在激发/发射337/665 nm下的HTRF检测来测定反应程度。计算抑制百分比, 其中0%抑制是指不含化合物的对照条件(仅0.4% DMSO), 100%抑制表示不含酶的条件。将%抑制值拟合到4参数逻辑曲线, 且测定的IC₅₀值被定义为在拟合曲线的拐点处的抑制剂的估计浓度。实施例1、15、17、35、45、52、64、66、68、70、76、80、81、84、90、94和98的化合物在这些测定中都表现出对于野生型、V804M和G810S突变型RET激酶各自小于100 nM的IC₅₀值。表A中的所有化合物在野生型、V804M和G810S突变型RET激酶测定中具有小于700 nm的IC₅₀值。

[0307] 测定法B: RET细胞测定法

如通过In-Cell Western检测, 筛选式(I)、(II)和(III)的化合物的抑制酪氨酸1062处的RET的细胞内自身磷酸化的能力。将含有用于KIF5B-RET WT和RET突变形式V804M和G810S的诱导性表达的强力霉素诱导型质粒的HEK293细胞以25,000个细胞/孔接种到黑色聚-D-赖氨酸预包被的384孔板中(Corning, Catalog No. 356697)。用1 μg/mL的强力霉素诱导KIF5B-RET的表达并将细胞在37°C下培养整夜。化合物在DMSO中以三倍连续稀释制备, 然后在培养基中进一步稀释1:100, 然后添加到细胞中(0.1%最终DMSO浓度)。化合物处理在37°C下进行1小时, 然后用4%甲醛在室温下固定细胞20分钟, 细胞用冰冷MeOH在室温下透化10分钟。细胞用Intercept®封闭缓冲液(Li-COR, Catalogue No. 927-70010) 在室温下孵育1小时。用抗人phospho-RET的一抗(Y1062) (R&D, Catalogue No. AF5009, 1/250稀释) 和人甘油醛-3-磷酸脱氢酶(克隆6C5, Merck, Catalog No. MAB374, 1/1000稀释) 的孵育在4°C下进行整夜。用二抗IRDye® 800CW山羊抗兔IgG(Li-COR, Catalogue No. 926-32211, 1/1000稀释) 和IRDye® 680CW山羊抗小鼠IgG(Li-COR, Catalogue No. 926-68070, 1/1000稀释) 的孵育在室温下进行1小时。所有抗体稀释在含有0.05% Tween20的Intercept®封闭缓冲液中进行。在用PBS-T(Cell Signaling technology, Catalogue No. 9809) 洗涤细胞后, 在Li-COR Odyssey LCx上在700和800 nm下获取图像。计算DMSO对照的百分比, 其中100%信号是指不含化合物的对照条件(仅0.4% DMSO), 0%信号表示含对照化合物的条件。将DMSO对

照的%值拟合到4参数逻辑曲线,且测定的 EC_{50} 值被定义为在拟合曲线的拐点处的抑制剂的估计浓度。实施例1、15、17、31、33、35、45、52、64、66、68、70、76、80、81、84、90、94和98的化合物在这些测定中都在野生型、V804M和G810S RET突变细胞各自中以小于100 nM的 EC_{50} 值抑制酪氨酸1062处的RET的细胞内自身磷酸化。表B中的所有化合物在野生型、V804M和G810S突变型RET激酶测定中具有小于700 nm的 IC_{50} 值。

序列表

<110> Eli Lilly and Company
 <120> 可用于抑制RET激酶的化合物
 <130> X22660
 <150> 63/015,933
 <151> 2020-04-27
 <160> 1
 <170> PatentIn版本3.5
 <210> 1
 <211> 1114
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1

```

Met Ala Lys Ala Thr Ser Gly Ala Ala Gly Leu Arg Leu Leu Leu Leu
1           5           10           15
Leu Leu Leu Pro Leu Leu Gly Lys Val Ala Leu Gly Leu Tyr Phe Ser
           20           25           30
Arg Asp Ala Tyr Trp Glu Lys Leu Tyr Val Asp Gln Ala Ala Gly Thr
           35           40           45
Pro Leu Leu Tyr Val His Ala Leu Arg Asp Ala Pro Glu Glu Val Pro
           50           55           60
Ser Phe Arg Leu Gly Gln His Leu Tyr Gly Thr Tyr Arg Thr Arg Leu
65           70           75           80
His Glu Asn Asn Trp Ile Cys Ile Gln Glu Asp Thr Gly Leu Leu Tyr
           85           90           95
Leu Asn Arg Ser Leu Asp His Ser Ser Trp Glu Lys Leu Ser Val Arg
           100          105          110
Asn Arg Gly Phe Pro Leu Leu Thr Val Tyr Leu Lys Val Phe Leu Ser
           115          120          125
Pro Thr Ser Leu Arg Glu Gly Glu Cys Gln Trp Pro Gly Cys Ala Arg
           130          135          140
Val Tyr Phe Ser Phe Phe Asn Thr Ser Phe Pro Ala Cys Ser Ser Leu
145          150          155          160
Lys Pro Arg Glu Leu Cys Phe Pro Glu Thr Arg Pro Ser Phe Arg Ile
           165          170          175
Arg Glu Asn Arg Pro Pro Gly Thr Phe His Gln Phe Arg Leu Leu Pro
           180          185          190
Val Gln Phe Leu Cys Pro Asn Ile Ser Val Ala Tyr Arg Leu Leu Glu
  
```

195	200	205
Gly Glu Gly Leu Pro Phe Arg Cys Ala Pro Asp Ser Leu Glu Val Ser		
210	215	220
Thr Arg Trp Ala Leu Asp Arg Glu Gln Arg Glu Lys Tyr Glu Leu Val		
225	230	235
Ala Val Cys Thr Val His Ala Gly Ala Arg Glu Glu Val Val Met Val		
245	250	255
Pro Phe Pro Val Thr Val Tyr Asp Glu Asp Asp Ser Ala Pro Thr Phe		
260	265	270
Pro Ala Gly Val Asp Thr Ala Ser Ala Val Val Glu Phe Lys Arg Lys		
275	280	285
Glu Asp Thr Val Val Ala Thr Leu Arg Val Phe Asp Ala Asp Val Val		
290	295	300
Pro Ala Ser Gly Glu Leu Val Arg Arg Tyr Thr Ser Thr Leu Leu Pro		
305	310	315
Gly Asp Thr Trp Ala Gln Gln Thr Phe Arg Val Glu His Trp Pro Asn		
325	330	335
Glu Thr Ser Val Gln Ala Asn Gly Ser Phe Val Arg Ala Thr Val His		
340	345	350
Asp Tyr Arg Leu Val Leu Asn Arg Asn Leu Ser Ile Ser Glu Asn Arg		
355	360	365
Thr Met Gln Leu Ala Val Leu Val Asn Asp Ser Asp Phe Gln Gly Pro		
370	375	380
Gly Ala Gly Val Leu Leu Leu His Phe Asn Val Ser Val Leu Pro Val		
385	390	395
Ser Leu His Leu Pro Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Val Ser Arg Arg Ala		
405	410	415
Arg Arg Phe Ala Gln Ile Gly Lys Val Cys Val Glu Asn Cys Gln Ala		
420	425	430
Phe Ser Gly Ile Asn Val Gln Tyr Lys Leu His Ser Ser Gly Ala Asn		
435	440	445
Cys Ser Thr Leu Gly Val Val Thr Ser Ala Glu Asp Thr Ser Gly Ile		
450	455	460
Leu Phe Val Asn Asp Thr Lys Ala Leu Arg Arg Pro Lys Cys Ala Glu		
465	470	475
Leu His Tyr Met Val Val Ala Thr Asp Gln Gln Thr Ser Arg Gln Ala		
485	490	495
Gln Ala Gln Leu Leu Val Thr Val Glu Gly Ser Tyr Val Ala Glu Glu		
500	505	510

Ala Gly Cys Pro Leu Ser Cys Ala Val Ser Lys Arg Arg Leu Glu Cys
 515 520 525
 Glu Glu Cys Gly Gly Leu Gly Ser Pro Thr Gly Arg Cys Glu Trp Arg
 530 535 540
 Gln Gly Asp Gly Lys Gly Ile Thr Arg Asn Phe Ser Thr Cys Ser Pro
 545 550 555 560
 Ser Thr Lys Thr Cys Pro Asp Gly His Cys Asp Val Val Glu Thr Gln
 565 570 575
 Asp Ile Asn Ile Cys Pro Gln Asp Cys Leu Arg Gly Ser Ile Val Gly
 580 585 590
 Gly His Glu Pro Gly Glu Pro Arg Gly Ile Lys Ala Gly Tyr Gly Thr
 595 600 605
 Cys Asn Cys Phe Pro Glu Glu Glu Lys Cys Phe Cys Glu Pro Glu Asp
 610 615 620
 Ile Gln Asp Pro Leu Cys Asp Glu Leu Cys Arg Thr Val Ile Ala Ala
 625 630 635 640
 Ala Val Leu Phe Ser Phe Ile Val Ser Val Leu Leu Ser Ala Phe Cys
 645 650 655
 Ile His Cys Tyr His Lys Phe Ala His Lys Pro Pro Ile Ser Ser Ala
 660 665 670
 Glu Met Thr Phe Arg Arg Pro Ala Gln Ala Phe Pro Val Ser Tyr Ser
 675 680 685
 Ser Ser Gly Ala Arg Arg Pro Ser Leu Asp Ser Met Glu Asn Gln Val
 690 695 700
 Ser Val Asp Ala Phe Lys Ile Leu Glu Asp Pro Lys Trp Glu Phe Pro
 705 710 715 720
 Arg Lys Asn Leu Val Leu Gly Lys Thr Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly
 725 730 735
 Lys Val Val Lys Ala Thr Ala Phe His Leu Lys Gly Arg Ala Gly Tyr
 740 745 750
 Thr Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Asn Ala Ser Pro Ser Glu
 755 760 765
 Leu Arg Asp Leu Leu Ser Glu Phe Asn Val Leu Lys Gln Val Asn His
 770 775 780
 Pro His Val Ile Lys Leu Tyr Gly Ala Cys Ser Gln Asp Gly Pro Leu
 785 790 795 800
 Leu Leu Ile Val Glu Tyr Ala Lys Tyr Gly Ser Leu Arg Gly Phe Leu
 805 810 815
 Arg Glu Ser Arg Lys Val Gly Pro Gly Tyr Leu Gly Ser Gly Gly Ser

820	825	830
Arg Asn Ser Ser Ser Leu Asp His Pro Asp Glu Arg Ala Leu Thr Met		
835	840	845
Gly Asp Leu Ile Ser Phe Ala Trp Gln Ile Ser Gln Gly Met Gln Tyr		
850	855	860
Leu Ala Glu Met Lys Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile		
865	870	875
Leu Val Ala Glu Gly Arg Lys Met Lys Ile Ser Asp Phe Gly Leu Ser		
885	890	895
Arg Asp Val Tyr Glu Glu Asp Ser Tyr Val Lys Arg Ser Gln Gly Arg		
900	905	910
Ile Pro Val Lys Trp Met Ala Ile Glu Ser Leu Phe Asp His Ile Tyr		
915	920	925
Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile		
930	935	940
Val Thr Leu Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Pro Glu Arg Leu		
945	950	955
Phe Asn Leu Leu Lys Thr Gly His Arg Met Glu Arg Pro Asp Asn Cys		
965	970	975
Ser Glu Glu Met Tyr Arg Leu Met Leu Gln Cys Trp Lys Gln Glu Pro		
980	985	990
Asp Lys Arg Pro Val Phe Ala Asp Ile Ser Lys Asp Leu Glu Lys Met		
995	1000	1005
Met Val Lys Arg Arg Asp Tyr Leu Asp Leu Ala Ala Ser Thr Pro		
1010	1015	1020
Ser Asp Ser Leu Ile Tyr Asp Asp Gly Leu Ser Glu Glu Glu Thr		
1025	1030	1035
Pro Leu Val Asp Cys Asn Asn Ala Pro Leu Pro Arg Ala Leu Pro		
1040	1045	1050
Ser Thr Trp Ile Glu Asn Lys Leu Tyr Gly Met Ser Asp Pro Asn		
1055	1060	1065
Trp Pro Gly Glu Ser Pro Val Pro Leu Thr Arg Ala Asp Gly Thr		
1070	1075	1080
Asn Thr Gly Phe Pro Arg Tyr Pro Asn Asp Ser Val Tyr Ala Asn		
1085	1090	1095
Trp Met Leu Ser Pro Ser Ala Ala Lys Leu Met Asp Thr Phe Asp		
1100	1105	1110
Ser		