



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109476653 B

(45) 授权公告日 2022. 04. 22

(21) 申请号 201780043425.2

K·马安森 M·D·瑟伦森

(22) 申请日 2017.07.11

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所  
11247

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 109476653 A

代理人 杨春刚 黄革生

(43) 申请公布日 2019.03.15

(51) Int.Cl.

(30) 优先权数据  
16020268.5 2016.07.13 EP

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 241/04 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2019.01.11

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2017/067390 2017.07.11

(56) 对比文件

US 2015/0299121 A1, 2015.10.22

CN 105121430 A, 2015.12.02

WO 2015/180612 A1, 2015.12.03

WO 2015/180614 A1, 2015.12.03

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02018/011201 EN 2018.01.18

(73) 专利权人 利奥制药有限公司  
地址 丹麦巴勒鲁普

审查员 杜姣

(72) 发明人 A·S·杰西曼 P·S·约翰逊

权利要求书7页 说明书103页

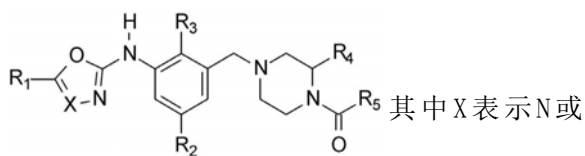
(54) 发明名称

类视黄醇相关孤儿受体  $\gamma$  的杂芳族调节剂

及用于治疗所述化合物、包含所述化合物的药物组合物和用于制备所述化合物的中间体。

(57) 摘要

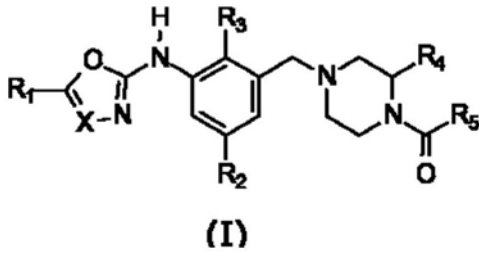
本发明涉及一种根据通式(I)的化合物



(I)

CH; R<sub>1</sub>为-CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、(3-7元) 杂环烷基、(5-6元) 杂芳基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(3-7元) 杂环烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基或 (5-6元) 杂芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基; R<sub>2</sub>为卤素、氰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基; R<sub>3</sub>为卤素、氰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 卤代烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基; R<sub>4</sub>为 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 卤代烷基; R<sub>5</sub>为 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(3-7元) 杂环烷基、苯基、(5-6元) 杂芳基或-OR<sub>a</sub>。本发明还涉

1. 一种根据通式(I)的化合物



其中X表示N或CH;

R<sub>1</sub>选自由以下组成的组: -CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、(3-7元) 杂环烷基、(5-6元) 杂芳基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(3-7元) 杂环烷基- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基和 (5-6元) 杂芳基- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基, 其中所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、(3-7元) 杂环烷基、(5-6元) 杂芳基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(3-7元) 杂环烷基- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基和 (5-6元) 杂芳基- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基任选地经一个或多个独立地选自R<sub>6</sub>的取代基取代;

R<sub>2</sub>选自由以下组成的组: 卤素、氰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基和 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 其中所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基和 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基任选地经一个或多个独立地选自-OH和卤素的取代基取代;

R<sub>3</sub>选自由以下组成的组: 卤素、氰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 卤代烷基和 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基;

R<sub>4</sub>选自由以下组成的组: (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基和 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 卤代烷基;

R<sub>5</sub>选自由以下组成的组: (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基- (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(3-7元) 杂环烷基、苯基、(5-6元) 杂芳基和 -OR<sub>a</sub>; 其中所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基- (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(3-7元) 杂环烷基、苯基、(5-6元) 杂芳基和 -OR<sub>a</sub> 任选地经一个或多个独立地选自R<sub>7</sub>的取代基取代;

R<sub>6</sub>表示由以下组成的组: -OH、-CN、卤素、=O、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>b</sub>、-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-NR<sub>c</sub>C(O)R<sub>d</sub>、-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-NR<sub>c</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>b</sub>、-OR<sub>b</sub>、-C(O)R<sub>b</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、羟基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、(3-7元) 杂环烷基和 (5-6元) 杂芳基;

R<sub>7</sub>表示由以下组成的组: -OH、-CN、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基和 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基- (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基-;

R<sub>a</sub>表示 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基- (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基-或 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) -环烷基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

R<sub>b</sub>表示 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基;

R<sub>c</sub>和R<sub>d</sub>各自独立地表示H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基;

或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1的所述化合物, 其中X表示N。

3. 根据权利要求1所述的化合物, 其中R<sub>1</sub>选自由以下组成的组: -CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、(3-7元) 杂环烷基和5元杂芳基, 其中所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、(3-7元) 杂环烷基和5元杂芳基任选地经一个或多个独立地选自R<sub>6</sub>的取代基取代。

4. 根据权利要求1所述的化合物, 其中R<sub>2</sub>表示氯、甲基或二氟甲基。

5. 根据权利要求1所述的化合物, 其中R<sub>3</sub>表示甲基。

6. 根据权利要求1所述的化合物, 其中R<sub>4</sub>表示甲基。

7. 根据权利要求1所述的化合物, 其中R<sub>5</sub>表示 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-

(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、苯基或-OR<sub>a</sub>; 其中所述(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、苯基或-OR<sub>a</sub> 任选地经一个或多个独立地选自R<sub>7</sub>的取代基取代。

8. 根据权利要求1所述的化合物, 其中R<sub>6</sub>表示-OH、-CN、卤素、=O、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>b</sub>、-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-OR<sub>b</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基或羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基。

9. 根据权利要求1所述的化合物, 其中R<sub>7</sub>表示卤素。

10. 根据权利要求1所述的化合物, 其中R<sub>a</sub>表示(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基。

11. 根据权利要求1所述的化合物, 其中R<sub>b</sub>表示(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基。

12. 根据权利要求11所述的化合物, 其中R<sub>c</sub>和R<sub>d</sub>各自独立地表示H或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基。

13. 根据权利要求1所述的化合物, 其选自自由以下组成的列表:

5-[3-[[ (3S)-4-苯甲酰基-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-5-氯-2-甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-腈,

[(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-苯基-甲酮,

[(2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[(5-四氢呋喃-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-苯基-甲酮,

[(2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[(5-四氢呋喃-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-苯基-甲酮

[(2S)-4-[[5-氯-3-[(5-环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-苯基-甲酮,

[(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(1-羟基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-苯基-甲酮,

3-[5-[3-[[ (3S)-4-苯甲酰基-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-5-氯-2-甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]丙腈,

3-[5-[3-[[ (3S)-4-苯甲酰基-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-5-氯-2-甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]丙腈,

1-[(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丁-1-酮,

[(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基)-(2-氟苯基)甲酮,

[(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基)-(3,3-二氟环戊基)甲酮,

(2S)-1-[(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-2-甲基-丁-1-酮,

[(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-环丁基-甲酮,

[(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-环戊基-甲酮,

环丁基-[(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[(5-甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-

2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮,

2-[5-[3-[[ (3S) -4-(环丁烷羰基)-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-2,5-二甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]乙腈,

2-[5-[3-[[ (3S) -4-(环丙烷羰基)-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-2,5-二甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]乙腈,

2-[5-[3-[[ (3S) -4-(3,3-二氟环戊烷羰基)-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-2,5-二甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]乙腈,

2-[5-[5-氯-3-[[4-(环戊烷羰基)-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-2-甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]乙腈,

环丁基-[(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮,

环丁基-[(2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮,

2,2-二氟-1-[(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丁-1-酮,

环丙基-[(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮,

[(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基)-(2-甲基环丙基)甲酮,

环戊基-[(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮,

(3,3-二氟环戊基)-[(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮,

2-环丁基-1-[(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]乙酮,

环丁基-[(2S)-4-[[5-(二氟甲基)-3-[[5-[(1S)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮,

(2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯,

(2S)-4-[[3-[[5-(3-羟基环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯,

(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(3-甲基三唑-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯,

(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(2-甲基吡唑-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯,

(2S)-4-[[3-[(5-异噁唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯,

(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(1,2,5-噁二唑-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯,

(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯,

(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-氨基-2-羟基-乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[3-[[5-(3-羟基环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-氨基丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-5-氯-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[[5-(氧杂环丁烷-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[3-[[5-[(1S,2R)-1-氨基-2-羟基-丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[3-[[5-(氰基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[5-(二氟甲基)-3-[[5-[(1S)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[(5-四氢吡喃-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(1-羟基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-[1-(羟基甲基)环丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[[5-(2,2,2-三氟-1-羟基-乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[[5-(2-氧代吡咯烷-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-氨基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[5-(二氟甲基)-3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(5-氧代吡咯烷-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(5S)-2-氧代噁唑烷-5-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[[5-[(2S)-4-氧代氮杂环丁烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-

基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(3S)-吗啉-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯二盐酸盐,

(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羟基-丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(2-氧代-4-哌啶基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(2-甲基吡唑-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[3-[[5-[(2S)-2-羟基丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[3-[[5-[(2R)-2-羟基丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-羟基丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-[(1S)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(3-羟基环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯

(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(2S)-1-甲基磺酰基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[[5-(5-氧代吡咯烷-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-氨基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯

(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(氰基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸2,2,2-三氟乙酯,

(2S)-4-[[3-[[5-(3-羟基环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸2,2,2-三氟乙酯,

(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸乙酯,

(2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1,2-二羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[(5-吗啉-3-基-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(羟基甲基)噁唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯,

(2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1,2-二羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙]酯,

(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

(2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

环戊基-[(2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮,

(3,3-二氟环戊基)-[(2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮,

(2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙]酯,

(2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸2,2,2-三氟乙酯,

(2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸[(1R)-1-甲基丙]酯和

(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(3S)-5-氧代吡咯烷-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

或其药学上可接受的盐。

14. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为(2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1,2-二羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙]酯或其药学上可接受的盐。

15. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为(2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯或其药学上可接受的盐。

16. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(2S)-1-甲基磺酰基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯或其药学上可接受的盐。

17. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为环戊基-[(2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮或其药学上可接受的盐。

18. 根据权利要求1所述的化合物,其用作药物。

19. 根据权利要求1所述的化合物,其用于治疗自身免疫疾病或炎性疾病。

20. 根据权利要求19所述的化合物在制备用于治疗银屑病的药物中的用途。

21. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1-17中任一项所述的化合物连同药学上可

接受的媒介物或赋形剂或一种或多种药学上可接受的载体。

22. 根据权利要求21所述的药物组合物,其连同一种或多种其他治疗活性化合物。

23. 根据权利要求1-17中任一项所述的化合物在制备用于预防、治疗或改善银屑病的药物中的用途。

24. 根据权利要求1-17中任一项所述的化合物在制备用于治疗疾病、病症或病状的药物中的用途,所述疾病、病症或病状对ROR  $\gamma$  的调节有响应。



## 类视黄醇相关孤儿受体 $\gamma$ 的杂芳族调节剂

### 发明领域

[0001] 本发明涉及作为ROR-伽马(ROR $\gamma$ )调节剂的化合物,用于制备所述化合物的中间体,用于治疗的所述化合物和包含所述化合物的药物组合物,以及用所述化合物治疗疾病的方法。

### [0002] 发明背景

[0003] 视黄酸相关孤儿受体(ROR)基因家族是核激素受体超家族的一部分,并由三个成员ROR阿尔法、ROR贝塔和ROR伽马(ROR $\alpha$ 、ROR $\beta$ 和ROR $\gamma$ )组成。每个ROR基因以不同的同种型表达;同种型的不同之处在于组织特异性表达模式并且可以调控不同的生理过程和靶基因。更具体地,已鉴定出ROR $\gamma$ 的两种同种型;即ROR $\gamma$ 1和ROR $\gamma$ 2(称为ROR $\gamma$ t)。ROR $\gamma$ 1在多种组织,诸如心脏、脑、肾、肺、肝和肌肉中表达;而ROR $\gamma$ t限于免疫系统细胞,并且在淋巴器官,诸如胸腺中表达(Jetten,A.M.;Adv.Dev.Biol.(2006),16,313-355)。

[0004] 已证实ROR $\gamma$ t对T辅助17细胞(T<sub>H</sub>17细胞)的发育至关重要(Ivanov等人,Cell(2006),126,1121-1133)。产生IL-17、IL-21和IL-22的T<sub>H</sub>17细胞在许多自身免疫性和炎症病症,诸如多发性硬化、银屑病和类风湿性关节炎的发展中具有重要作用。(Betelli,E.等人,Nature Immunol.(2007),8,345-350;Fouser,L.等人,Immunol.Rev.(2008),226,87-102);表明ROR $\gamma$ 调节剂的开发可能有益于治疗自身免疫性和炎症疾病(Kojetin,D.等人;Nature Rev Drug Discovery(2014)13,197-215)。

[0005] 最近,在银屑病患者2a期临床测试中,使用口服ROR $\gamma$ t抑制剂(VTP 43742)显示了概念验证。

[0006] 例如,已经报道了几种调节ROR $\gamma$ t的其他化合物;

[0007] W02014/086894公开了‘用于治疗自身免疫性和炎症疾病的类视黄醇相关孤儿受体 $\gamma$ (ROR- $\gamma$ )的调节剂(Modulators of the retinoid-related orphan receptor gamma (ROR-gamma) for use in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases)’。

[0008] W02015/180612、W02015/180613和W02015/180614公开了新型类视黄醇相关孤儿受体 $\gamma$ (ROR- $\gamma$ )调节剂及其在治疗自身免疫性和炎症疾病中的用途。

[0009] 因此,需要提供调节ROR $\gamma$ 活性的化合物,用于治疗自身免疫性和炎症病症。

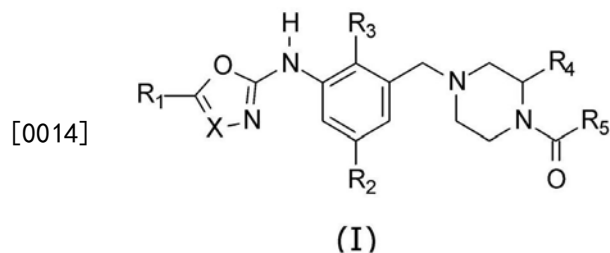
### 发明内容

[0010] 发明人惊奇地发现,本发明的新型化合物对ROR- $\gamma$ 表现出调节作用,可用作ROR- $\gamma$ 介导的疾病的治疗剂,所述疾病包括自身免疫性或炎症疾病,诸如银屑病、银屑病关节炎、多发性硬化、类风湿性关节炎、克罗恩氏病(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、斑秃、接触性皮炎(包括刺激性接触性皮炎和过敏性接触性皮炎)、脊柱关节炎和癌症(包括前列腺癌和非小细胞肺癌)。

[0011] 本发明的化合物可具有有利的药代动力学和药效学性质,诸如有利的口服生物利用度、溶解度、吸收和代谢稳定性或有利的毒性特征。

[0012] 本发明的化合物可以在人肝微粒体中具有低清除率,从而使其适合口服使用;或者本发明的化合物可以在人肝微粒体中具有高清除率,从而使其适合局部使用,因为它们可以具有降低的全身副作用,同时保持局部抗炎功效。

[0013] 因此,本发明涉及一种根据通式 (I) 的化合物



[0015] 其中X表示N或CH;

[0016]  $R_1$ 选自-CN、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、(3-7元)杂环烷基、(5-6元)杂芳基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基- $(C_1-C_4)$ 烷基、(3-7元)杂环烷基- $(C_1-C_4)$ 烷基和(5-6元)杂芳基- $(C_1-C_4)$ 烷基,其中所述 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、(3-7元)杂环烷基、(5-6元)杂芳基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基- $(C_1-C_4)$ 烷基、(3-7元)杂环烷基- $(C_1-C_4)$ 烷基和(5-6元)杂芳基- $(C_1-C_4)$ 烷基任选地经一个或多个独立地选自 $R_6$ 的取代基取代;

[0017]  $R_2$ 选自卤素、氰基、 $(C_1-C_4)$ 烷基和 $(C_3-C_7)$ 环烷基,其中所述 $(C_1-C_4)$ 烷基和 $(C_3-C_7)$ 环烷基任选地经一个或多个独立地选自-OH和卤素的取代基取代;

[0018]  $R_3$ 选自卤素、氰基、 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_1-C_4)$ 卤代烷基和 $(C_3-C_7)$ 环烷基;

[0019]  $R_4$ 选自 $(C_1-C_4)$ 烷基和 $(C_1-C_4)$ 卤代烷基;

[0020]  $R_5$ 选自 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷基- $(C_3-C_7)$ 环烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基- $(C_1-C_6)$ 烷基、(3-7元)杂环烷基、苯基、(5-6元)杂芳基和-OR<sub>a</sub>;其中所述 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷基- $(C_3-C_7)$ 环烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基- $(C_1-C_6)$ 烷基、(3-7元)杂环烷基、苯基、(5-6元)杂芳基和-OR<sub>a</sub>任选地经一个或多个独立地选自 $R_7$ 的取代基取代;

[0021]  $R_6$ 表示由以下组成的组:-OH、-CN、卤素、=O、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>b</sub>、-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-NR<sub>c</sub>C(O)R<sub>d</sub>、-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-NR<sub>c</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>b</sub>、-OR<sub>b</sub>、-C(O)R<sub>b</sub>、 $(C_1-C_4)$ 烷基、羟基 $(C_1-C_4)$ 烷基、卤代 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、(3-7元)杂环烷基和(5-6元)杂芳基;

[0022]  $R_7$ 表示由以下组成的组:-OH、-CN、卤素、 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基和 $(C_1-C_6)$ 烷基- $(C_3-C_7)$ 环烷基-;

[0023]  $R_a$ 表示 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷基- $(C_3-C_7)$ 环烷基-或 $(C_3-C_7)$ -环烷基 $(C_1-C_6)$ 烷基;

[0024]  $R_b$ 表示 $(C_1-C_6)$ 烷基或 $(C_3-C_7)$ 环烷基;

[0025]  $R_c$ 和 $R_d$ 各自独立地表示H、 $(C_1-C_6)$ 烷基或 $(C_3-C_7)$ 环烷基;

[0026] 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0027] 另一方面,本发明涉及通式 (I) 的化合物,其用作药物。

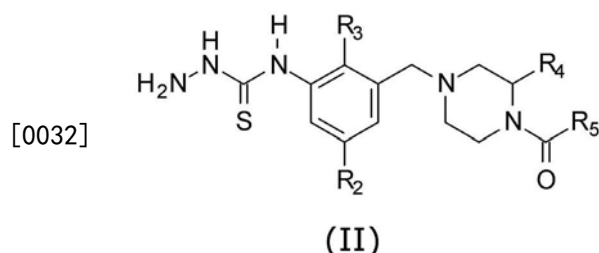
[0028] 再另一方面,本发明涉及通式 (I) 的化合物,其用于治疗自身免疫性或炎性疾病。

[0029] 再另一方面,本发明涉及一种药物组合物,其包含根据通式 (I) 的化合物连同药学上可接受的媒介物或赋形剂或药学上可接受的载体。

[0030] 再另一方面,本发明涉及一种预防、治疗或改善银屑病的方法,所述方法包括向患

有银屑病的人施用有效量的一种或多种根据通式 (I) 的化合物, 任选地连同药学上可接受的载体或一种或多种赋形剂, 任选地与其他治疗活性化合物组合。

[0031] 另一方面, 本发明涉及根据通式 (II) 的化合物, 其可用作制备通式 (I) 化合物的中间体,



[0033] 其中

[0034]  $R_2$  选自卤素、氰基、 $(C_1-C_4)$  烷基和  $(C_3-C_7)$  环烷基, 其中所述  $(C_1-C_4)$  烷基和  $(C_3-C_7)$  环烷基任选地经一个或多个独立地选自 -OH 和卤素的取代基取代;

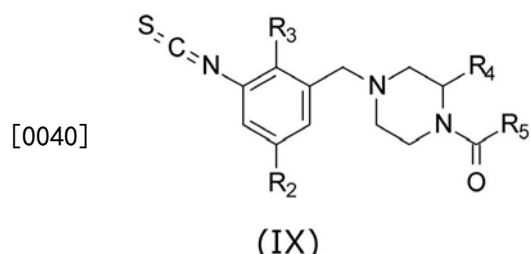
[0035]  $R_3$  选自卤素、氰基、 $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_1-C_4)$  卤代烷基和  $(C_3-C_7)$  环烷基;

[0036]  $R_4$  选自  $(C_1-C_4)$  烷基和  $(C_1-C_4)$  卤代烷基;

[0037]  $R_5$  选自  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基- $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基- $(C_1-C_6)$  烷基、(3-7元) 杂环烷基、苯基、(5-6元) 杂芳基和  $-OR_a$ ; 其中所述  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基- $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基- $(C_1-C_6)$  烷基、(3-7元) 杂环烷基、苯基、(5-6元) 杂芳基和  $-OR_a$  任选地经一个或多个独立地选自  $R_7$  的取代基取代;

[0038]  $R_7$  表示由以下组成的组: -OH、-CN、卤素、 $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基和  $(C_1-C_6)$  烷基- $(C_3-C_7)$  环烷基-。

[0039] 再另一方面, 本发明涉及根据通式 (IX) 的化合物, 其可用作制备通式 (I) 化合物的中间体,



[0041] 其中

[0042]  $R_2$  选自卤素、氰基、 $(C_1-C_4)$  烷基和  $(C_3-C_7)$  环烷基, 其中所述  $(C_1-C_4)$  烷基和  $(C_3-C_7)$  环烷基任选地经一个或多个独立地选自 -OH 和卤素的取代基取代;

[0043]  $R_3$  选自卤素、氰基、 $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_1-C_4)$  卤代烷基和  $(C_3-C_7)$  环烷基;

[0044]  $R_4$  选自  $(C_1-C_4)$  烷基和  $(C_1-C_4)$  卤代烷基;

[0045]  $R_5$  选自  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基- $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基- $(C_1-C_6)$  烷基、(3-7元) 杂环烷基、苯基、(5-6元) 杂芳基和  $-OR_a$ ; 其中所述  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基- $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基- $(C_1-C_6)$  烷基、(3-7元) 杂环烷基、苯基、(5-6元) 杂芳基和  $-OR_a$  任选地经一个或多个独立地选自  $R_7$  的取代基取代;

[0046]  $R_7$  表示由以下组成的组: -OH、-CN、卤素、 $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基和  $(C_1-C_6)$  烷基- $(C_3-C_7)$  环烷基-。

## 具体实施方式

### [0047] 定义

[0048] 术语“烷基”旨在表示当从支链或直链烃中去除一个氢原子时获得的基团。所述烷基包含1-6个,优选1-4个,诸如1-3个,诸如2-3个或诸如1-2个碳原子。该术语包括亚类正烷基(n烷基)、仲烷基和叔烷基,诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基和异己基。

[0049] 术语“烷基环烷基”旨在表示通过如本文所定义的环境烷基附于母体分子部分的烷基。

[0050] 术语“(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基”旨在表示通过如本文所定义的(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基附于母体分子部分的“(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基基团”。

[0051] 术语“烷基杂芳基”旨在表示通过如本文所定义的杂芳基附于母体分子部分的烷基基团。

[0052] 术语“烷基杂环烷基”旨在表示通过如本文所定义的杂环烷基基团附于母体分子部分的烷基基团。

[0053] 术语“烷基氧基”和“烷氧基”旨在表示式-OR的基团,其中R是如本文所示的烷基,其中烷基通过氧原子附于母体分子部分,例如甲氧基(-OCH<sub>3</sub>)、乙氧基(-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、正丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基等。

[0054] 术语“芳基”旨在表示包含6-13个碳原子,诸如6-9个碳原子,诸如6个碳原子的芳族碳环的基团,尤其是5元或6元环,包括具有至少一个芳环的稠合碳环。如果芳基为稠合碳环,则芳基与母体分子部分的连接点可以通过芳族基或通过芳基内的脂族碳原子。芳基的代表性实例包括但不限于苯基、萘基、茚基、茚满基、二氢萘基、四氢萘基和芴基。

[0055] 术语“氰基”旨在表示通过碳原子与母体分子部分连接的-CN基团。

[0056] 术语“环烷基”旨在表示饱和环烷基,包括多环基团,诸如双环基团,其包含3-7个碳原子,优选3-6个碳原子,诸如3-5个碳原子或诸如3-4个碳原子,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

[0057] 术语“环烷基烷基”旨在表示通过如本文所定义的烷基附于母体分子部分的环烷基。

[0058] 术语“(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基”旨在表示通过如本文所定义的(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基附于母体分子部分的(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基基团。

[0059] 术语“(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基”旨在表示通过如本文所定义的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基附于母体分子部分的(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基基团。

[0060] 术语“卤代烷基”旨在表示经一个或多个如本文所定义的卤素原子例如氟或氯取代的如本文所定义的烷基,诸如二氟甲基或三氟甲基。

[0061] “(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 卤代烷基”旨在表示经一个或多个如本文所定义的卤素原子例如氟或氯取代的如本文所定义的(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基,诸如二氟甲基或三氟甲基。

[0062] 术语“卤素”旨在表示来自周期表第7族的取代基,如氟、氯和溴。

[0063] 术语“杂芳基”旨在表示单环杂芳环的基团。

[0064] 术语“(5-6元) 杂芳基”旨在表示包含5或6元环,即环大小为5或6个原子的单环杂芳环的基团,其含有1-5个碳原子和1-5个选自氧、硫和氮的杂原子,诸如1个选自氧、硫和氮

的杂原子,诸如1-2个杂原子,诸如1-3个杂原子,诸如1-4个杂原子。杂芳基可以通过杂芳基内任何位置所含的碳原子或氮原子与母体分子部分连接。(5-6元)杂芳基的代表性实例包括但不限于呋喃基、咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基。

[0065] 术语“(5元)杂芳基”旨在表示包含5元环,即环大小为5个原子的单环杂芳环的基团,其含有1-4个碳原子和1-4个选自氧、硫和氮的杂原子,诸如1个选自氧、硫和氮的杂原子,诸如1-2个杂原子,诸如1-3个杂原子,诸如1-4个杂原子。杂芳基可以通过杂芳基内任何位置所含的碳原子或氮原子与母体分子部分连接。(5元)杂芳基的代表性实例包括但不限于呋喃基、咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、噁唑基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基。

[0066] 术语“杂芳基烷基”旨在表示通过如本文所定义的烷基附于母体分子部分的杂芳基。

[0067] 术语“(5-6元)杂芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基”旨在表示通过如本文所定义的(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基附于母体分子部分的“(5-6元)杂芳基”。

[0068] 术语“杂环烷基”旨在表示如本文所述的环境烷基,其中一个或多个碳原子被杂原子置换。

[0069] 术语“(3-7元)杂环烷基”旨在表示如本文所述的环境烷基,其中一个或多个碳原子被杂原子置换,其环大小为3-7个原子,包含1-6个碳原子,例如2-5或2-4个碳原子,还包含1-6个杂原子,优选1、2或3个选自O、N或S的杂原子,诸如1个杂原子或诸如选自O、N或S的1-2个杂原子;诸如包含3个碳原子和1个选自氧、氮和硫的杂原子的4元杂环烷基;诸如包含3-5个碳原子和1-2个选自氧、氮和硫的杂原子的(5-6元)杂环烷基,诸如包含4个碳原子和1个选自氧、氮和硫的杂原子的(5元)杂环烷基,诸如包含4-5个碳原子和1-2个选自氧、氮和硫的杂原子的(6元)杂环烷基。杂环烷基可以通过杂环烷基内任何位置所含的碳原子或氮原子与母体分子部分连接。(3-7元)杂环基的代表性实例包括但不限于氮杂环庚烷基、氮杂环丁烷基、氮杂环丙烷基、二氧戊环基、二氧杂环戊烯基、咪唑烷基、吗啉基、氧杂环丁烷基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、硫杂环丁烷基。

[0070] 术语“杂环烷基烷基”旨在表示通过如本文所定义的烷基附于母体分子部分的杂环烷基。

[0071] 术语“(3-7元)杂环烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基”旨在表示通过如本文所定义的(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基附于母体分子部分的“(3-7元)杂环烷基”。

[0072] 术语“烃基”旨在表示仅含氢和碳原子的基团,可含有一个或多个碳-碳双键和/或三键,并且可包含与支链或直链部分组合的环状部分。所述烃包含1-10个碳原子,并且优选包含1-8个碳原子,例如1-6个,例如1-4个,例如1-3个,例如1-2个碳原子。该术语包括如本文所示的烷基、烯基、环烷基、环烯基、炔基和芳基。

[0073] 烃基(例如,如下所示的烷基和环烷基)中的碳原子数量由前缀“(C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>)”表示,其中a是烃基中碳原子的最小数量,b是最大数量。因此,例如(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基旨在表示包含1至4个碳原子的烷基,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基旨在表示包含1至6个碳原子的烷基并且(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基旨在表示包含3至7个碳环原子的环烷基。

[0074] 术语“羟烷基”旨在表示经一个或多个羟基取代的如以上所定义的烷基,例如,羟

甲基、羟乙基、羟丙基。

[0075] 术语“氧代”旨在表示通过双键与母体分子部分连接的氧原子(=O)。

[0076] 当两个或更多个以上定义的术语组合使用时,例如芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基等,应该理解,先提到的基团是后面提到的基团上的取代基,其中与母体分子部分的连接点位于后一基团上。

[0077] 基团C(O)旨在表示羰基(C=O)

[0078] 如果将取代基描述为独立地选自一个组,则每个取代基彼此独立地选择。因此,每个取代基可以与其他取代基相同或不同。

[0079] 术语“任选取代”意指“未取代或经取代”,因此本文所述的通式涵盖含有指定任选取代基的化合物以及不含任选取代基的化合物。

[0080] 术语“药学上可接受的盐”旨在表示通过使包含碱性部分的式I化合物与合适的无机酸或有机酸反应制备的盐,所述无机或有机酸诸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲酸、乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、L-谷氨酸、半乳糖二酸、乳酸、马来酸、L-苹果酸、邻苯二甲酸、柠檬酸、丙酸、苯甲酸、戊二酸、葡糖酸、D-葡糖醛酸、甲磺酸、水杨酸、琥珀酸、丙二酸、酒石酸、苯磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、甲苯磺酸、氨基磺酸、富马酸和乙二胺四乙酸。包含酸性部分的式I化合物的药学上可接受的盐也可以通过与合适的碱诸如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化银、氨等,或合适的无毒胺诸如低级烷基胺、羟基低级烷基胺、环烷基胺或苄胺,或L-精氨酸或L-赖氨酸反应制备。药学上可接受的盐的其他实例列于Berge, S.M.; J. Pharm. Sci.; (1977), 66(1), 1-19中,其通过引用并入本文。

[0081] 术语“ROR伽马”和“ROR  $\gamma$ ”用于描述ROR  $\gamma$  1和/或ROR  $\gamma$  t

[0082] 术语“溶剂化物”旨在表示通过化合物(例如式I化合物)和溶剂(例如醇、甘油或水)之间的相互作用形成的物质,其中所述物质为无定形或结晶形式。当水是溶剂时,所述物质称为水合物。

[0083] 术语“质子溶剂”旨在表示具有酸性氢的溶剂,诸如水或诸如醇,例如甲醇、乙醇或异丙醇。

[0084] 术语“非质子溶剂”旨在表示不具有酸性氢的溶剂,例如二氯甲烷、乙腈、二甲基甲酰胺、二甲亚砜或丙酮。

[0085] 如本文所用的术语“治疗”意指为了对抗疾病、病症或病状而对患者进行的管理和护理。该术语旨在包括延迟疾病、病症或病状的进展,改善、减轻或缓解疾病、病症或病状的症状和并发症,和/或治愈或消除疾病、病症或病状。该术语还可以包括对病状的预防,其中预防应理解为为了对抗疾病、病状或病症而对患者进行的管理和护理,并且包括施用活性化合物以预防症状或并发症的发作。尽管如此,防御性(预防性)和治疗性(治愈性)治疗是两个独立的方面。

[0086] 除非另有说明,否则本文提供的所有精确值均代表相应的近似值,例如,关于特定测量提供的确切示例值可以视为也提供相应的近似测量,在适当的情况下用“约”进行修饰。

[0087] 本文引用的所有参考文献,包括出版物、专利申请和专利均通过引用整体并入本文,其程度如同单独明确地指出每个参考文献通过引用并入一样,而不管本文别处是否进

行任何单独提供的特定文件的并入。

[0088] 本发明的实施方案

[0089] 在本发明的一个或多个实施方案中,X表示N。

[0090] 在本发明的一个或多个实施方案中,X表示CH。

[0091] 在本发明的一个或多个实施方案中R<sub>1</sub>表示-CN、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、噁唑烷基、吗啉基、哌啶基、三唑基、吡唑基、异噁唑基、噻二唑基或噁二唑基。

[0092] 在本发明的一个或多个实施方案中,R<sub>2</sub>表示氯、甲基或二氟甲基。

[0093] 在本发明的一个或多个实施方案中,R<sub>3</sub>表示甲基。

[0094] 在本发明的一个或多个实施方案中,R<sub>4</sub>表示甲基。

[0095] 在本发明的一个或多个实施方案中,R<sub>5</sub>表示苯基、丙基、丁基、乙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、环丙基、环丁基、环戊基、甲基环丙基或环丁基甲基。

[0096] 在本发明的一个或多个实施方案中,R<sub>6</sub>表示-OH、-CN、氟、-NH<sub>2</sub>、=O、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、甲基、甲氧基或羟甲基。

[0097] 在本发明的一个或多个实施方案中,R<sub>7</sub>表示氟或-OH。

[0098] 在本发明的一个或多个实施方案中,通式(I)的化合物选自由以下组成的列表:

[0099] 5-[3-[[ (3S)-4-苯甲酰基-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-5-氯-2-甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-腈,

[0100] [(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-苯基-甲酮,

[0101] [(2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[(5-四氢呋喃-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-苯基-甲酮,

[0102] [(2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[(5-四氢呋喃-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-苯基-甲酮

[0103] [(2S)-4-[[5-氯-3-[(5-环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-苯基-甲酮,

[0104] [(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(1-羟基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-苯基-甲酮,

[0105] 3-[5-[3-[[ (3S)-4-苯甲酰基-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-5-氯-2-甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]丙腈,

[0106] 3-[5-[3-[[ (3S)-4-苯甲酰基-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-5-氯-2-甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]丙腈,

[0107] 1-[(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丁-1-酮,

[0108] [(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]- (2-氟苯基)甲酮,

[0109] [(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]- (3,3-二氟环戊基)甲酮,

[0110] (2S)-1-[(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲

- 基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-2-甲基-丁-1-酮,
- [0111] [(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-环丁基-甲酮,
- [0112] [(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-环戊基-甲酮,
- [0113] 环丁基-[(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮,
- [0114] 2-[5-[3-[[[(3S)-4-(环丁烷羰基)-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-2,5-二甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]乙腈,
- [0115] 2-[5-[3-[[[(3S)-4-(环丙烷羰基)-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-2,5-二甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]乙腈,
- [0116] 2-[5-[3-[[[(3S)-4-(3,3-二氟环戊烷羰基)-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-2,5-二甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]乙腈,
- [0117] 2-[5-[5-氯-3-[[4-(环戊烷羰基)-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-2-甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]乙腈,
- [0118] 环丁基-[(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮,
- [0119] 环丁基-[(2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮,
- [0120] 2,2-二氟-1-[(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丁-1-酮,
- [0121] 环丙基-[(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮,
- [0122] [(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基)-(2-甲基环丙基)甲酮,
- [0123] 环戊基-[(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮,
- [0124] (3,3-二氟环戊基)-[(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮,
- [0125] 2-环丁基-1-[(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]乙酮,
- [0126] 环丁基-[(2S)-4-[[5-(二氟甲基)-3-[[5-[(1S)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮,
- [0127] (2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯,
- [0128] (2S)-4-[[3-[[5-(3-羟基环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯,
- [0129] (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(3-甲基三唑-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯,



- [0130] (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(2-甲基吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯,
- [0131] (2S)-4-[[3-[[5-异噁唑-5-基-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯,
- [0132] (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(1,2,5-噻二唑-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯,
- [0133] (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯,
- [0134] (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [0135] (2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-氨基-2-羟基-乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [0136] (2S)-4-[[3-[[5-(3-羟基环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [0137] (2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-氨基丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-5-氯-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [0138] (2S)-4-[[5-氯-3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [0139] (2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[[5-(氧杂环丁烷-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [0140] (2S)-4-[[3-[[5-[(1S,2R)-1-氨基-2-羟基-丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [0141] (2S)-4-[[3-[[5-(氰基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [0142] (2S)-4-[[5-(二氟甲基)-3-[[5-[(1S)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [0143] (2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[(5-四氢吡喃-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [0144] (2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(1-羟基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [0145] (2S)-4-[[5-氯-3-[[5-[1-(羟基甲基)环丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [0146] (2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[[5-(2,2,2-三氟-1-羟基-乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [0147] (2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[[5-(2-氧代吡咯烷-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [0148] (2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-氨基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [0149] (2S)-4-[[5-(二氟甲基)-3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基

- 基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯，
- [0150] (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(5-氧代吡咯烷-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯，
- [0151] (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(5S)-2-氧代噁唑烷-5-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯，
- [0152] (2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[[5-[(2S)-4-氧代氮杂环丁烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯，
- [0153] (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯，
- [0154] (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(3S)-吗啉-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯二盐酸盐，
- [0155] (2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯，
- [0156] (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羟基-丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯，
- [0157] (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(2-氧代-4-哌啶基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯，
- [0158] (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(2-甲基吡唑-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯，
- [0159] (2S)-4-[[3-[[5-[(2S)-2-羟基丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯，
- [0160] (2S)-4-[[3-[[5-[(2R)-2-羟基丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯，
- [0161] (2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-羟基丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯，
- [0162] (2S)-4-[[5-氯-3-[[5-[(1S)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯，
- [0163] (2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(3-羟基环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯
- [0164] (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(2S)-1-甲基磺酰基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯，
- [0165] (2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯，
- [0166] (2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[[5-(5-氧代吡咯烷-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯，
- [0167] (2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-氨基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯
- [0168] (2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(氰基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸2,2,2-三氟乙酯，

[0169] (2S)-4-[[3-[[5-(3-羟基环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸2,2,2-三氟乙酯,

[0170] (2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸乙酯,

[0171] (2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1,2-二羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

[0172] (2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[(5-吗啉-3-基-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯和

[0173] (2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(羟基甲基)噁唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0174] 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0175] 本文描述的两个或更多个实施方案的任意组合均被视为在本发明的范围内。

[0176] 本发明包括其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 和 $R_7$ 以本文任何地方所述的任何组合方式组合的所有实施方案。

[0177] 式I化合物可直接通过从有机溶剂中浓缩或通过从有机溶剂或所述溶剂和可以是有机或无机的共溶剂(诸如水)的混合物中结晶或重结晶以结晶形式而获得。晶体可以呈基本上无溶剂的形式或作为溶剂化物(诸如水合物)分离。本发明涵盖所有结晶形式,诸如多晶型物和假多晶型物,并且还涵盖其混合物。

[0178] 如果没有其他说明,则在实施例的描述中术语‘固体’意指将本发明的化合物制备成非结晶化合物。

[0179] 式I化合物包含不对称取代的(手性)碳原子,其导致存在异构形式,例如对映体和可能的非对映体。本发明涉及所有此类异构体,可以是光学纯的形式,也可以是其混合物(例如外消旋混合物或部分纯化的光学混合物)。本发明化合物和中间体的纯立体异构形式可通过应用本领域已知的程序获得。各种异构形式可以通过物理分离方法分离,诸如选择性结晶和色谱技术,例如使用手性固定相的高压液相色谱法。对映体可通过其可与光学活性酸形成的非对映体盐的选择性结晶而彼此分离。随后光学纯化的化合物可以从所述纯化的非对映体盐中释放。也可通过形成非对映体衍生物来分解对映体。或者,可以使用手性固定相通过色谱技术来分离对映体。纯立体异构形式也可以衍生自适当原材料的相应纯立体异构形式,条件是立体选择性地或立体特异性地进行反应。优选地,如果需要特定立体异构体,则将通过立体选择性或立体特异性制备方法合成所述化合物。这些方法将有利地采用手性纯原材料。

[0180] 在通式I的化合物中,原子可以表现出其天然同位素丰度,或者一个或多个原子可以人工富集具有相同原子序数但原子质量或质量数与在自然界中发现的原子质量或质量数不同的特定同位素。本发明意在包括通式I化合物的所有合适的同位素变型。例如,氢的不同同位素形式包括 $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ 和 $^3\text{H}$ 并且碳的不同同位素形式包括 $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 和 $^{14}\text{C}$ 。富集氘( $^2\text{H}$ )可以例如增加体内半衰期或减少剂量方案,或者可以提供可用作生物样品表征标准品的化合物。通式I中的同位素富集化合物可以通过本领域技术人员熟知的常规技术或通过类似于本文在通用程序和实施例中描述的方法,使用适当的同位素富集试剂和/或中间体制备。

[0181] 在本发明的一个或多个实施方案中,如以上所定义的通式(I)的化合物可用于治

疗并且尤其是用于治疗银屑病。

[0182] 在本发明的一个或多个实施方案中,如以上所定义的通式(I)的化合物可用于治疗疾病、病症或病状,该疾病、病症或病状对ROR- $\gamma$ 的调节有响应。

[0183] 在本发明的一个或多个实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含通式(I)的化合物连同一种或多种其他治疗活性化合物,连同药学上可接受的媒介物或赋形剂或药学上可接受的载体。

[0184] 在本发明的一个或多个实施方案中,通式(I)的化合物可用于生产预防、治疗或改善自身免疫性或炎性疾病的药物。

[0185] 在本发明的一个或多个实施方案中,通式(I)的化合物可用于生产预防、治疗或改善银屑病的药物。

[0186] 在本发明的一个或多个实施方案中,通式(I)的化合物可用于预防、治疗或改善自身免疫性或炎性疾病或病状的方法中,该方法包括向患有至少一种所述疾病的人施用有效量的一种或多种根据通式(I)的化合物,任选地连同药学上可接受的载体或一种或多种赋形剂,任选地与其他治疗活性化合物组合。

[0187] 除了可用于人类治疗外,本发明化合物还可用于动物兽医学治疗,动物包括哺乳动物,诸如马、牛、羊、猪、狗和猫。

[0188] 本发明的药物组合物

[0189] 为了用于治疗,本发明的化合物通常呈药物组合物的形式。因此本发明涉及一种药物组合物,其包含式I的化合物,任选地连同一种或多种其他治疗活性化合物一起,连同药学上可接受的赋形剂、媒介物或载体。赋形剂在与组合物的其他成分相容并且对其受者无害的意义上必须是“可接受的”。

[0190] 方便地,活性成分占调配物重量的0.0001-50%。

[0191] 在剂量单位形式中,化合物可以每天以适当间隔施用一次或多次,但总取决于患者的状况,并且根据医师所开具的处方。方便地,调配物的剂量单位含有0.001mg至1000mg,优选0.01mg至250mg,诸如50-200mg的式I化合物。

[0192] 本发明化合物的合适剂量将尤其取决于患者的年龄和状况,待治疗疾病的严重程度以及执业医师熟知的其他因素。所述化合物可以经口服、肠胃外、局部、透皮或皮内+其他途径,根据不同的给药方案施用,例如每日、每周或每月一次。一般而言,单剂量将处于0.001至400mg/kg体重的范围。所述化合物可以作为大药丸施用(即整个日剂量一次性施用)或以一天两次或更多次的分剂量施用。

[0193] 在局部治疗的情况下,可能更适合提及“使用单位”,其表示能够施用给患者的单剂量,并且可以容易地处理和包装,仍然与物理和化学稳定的单位剂量一样,其同样包含活性物质或其与固体、半固体或液体药物稀释剂或载体的混合物。

[0194] 与局部使用相关的术语“使用单位”是指在应用中能够向患者每平方厘米治疗区域局部施用0.001微克至1mg,优选0.05微克至0.5mg所讨论的活性成分的单一剂量,即单剂量。

[0195] 还设想在某些治疗方案中,以较长间隔施用,例如每隔一天,每周,或甚至以更长间隔施用可能是有益的。

[0196] 如果治疗涉及施用另一种治疗活性化合物,则Goodman&Gilman's The

Pharmacological Basis of Therapeutics,第12版,L.L.Brunton(编辑),McGraw-Hill 2010,以获得所述化合物的有用剂量。

[0197] 本发明的化合物与一种或多种其他活性化合物的施用可以同时或依次进行。

[0198] 制剂包括例如呈适于口服、直肠、肠胃外(包括皮下、腹膜内、肌肉内、关节内和静脉内)、透皮、皮内、眼部、局部、鼻部、舌下或含服施用的形式的那些。

[0199] 制剂可以方便地以剂量单位形式呈现,并且可以通过但不限于药学领域熟知的任何方法制备,例如,Remington,The Science and Practice of Pharmacy,2013年第22版中所公开的那样。所有方法均包括使活性成分与载体缔合的步骤,载体构成一种或多种辅助成分。一般而言,制剂通过下述方法制备:将活性成分与液体载体、半固体载体或细碎固体载体或这些的组合均匀且紧密地结合,然后如果需要,则将产物成型为所需制剂。

[0200] 适于口服和含服施用的本发明制剂可以呈离散单位的形式,如胶囊、小药囊、片剂、口香糖或锭剂,其各自含有预定量的活性成分;呈粉末、颗粒或球粒的形式;呈水性液体或非水液体诸如乙醇或甘油中的溶液或悬浮液的形式;或呈凝胶、纳米或微乳液、水包油乳液、油包水乳液或其他分配体系的形式。油可以是食用油,诸如但不限于例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油。适于水性悬浮液的分散剂或悬浮剂包括合成或天然表面活性剂和稠化剂,诸如但不限于黄蓍胶、藻酸盐、阿拉伯胶、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、明胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、卡波姆(carbomer)、聚乙烯吡咯烷酮、聚山梨醇酯、山梨糖醇酐脂肪酸酯。活性成分也可以呈大药丸、药糖剂或糊剂的形式施用。

[0201] 可以通过任选地与一种或多种辅助成分一起压缩、模制或冷冻干燥活性成分来制备片剂。压缩片剂可以通过在合适的机器中压制自由流动形式的活性成分诸如粉末或粒剂来制备,任选地与下述成分混合:粘合剂和/或填充剂,诸如乳糖、葡萄糖、甘露醇淀粉、明胶、阿拉伯树胶、黄蓍胶、海藻酸钠、磷酸钙、微晶纤维素、羧甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙二醇、蜡等;润滑剂,诸如油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等;崩解剂,诸如淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、交聚维酮等,或分散剂,诸如聚山梨醇酯80。模制片剂可以通过在合适的机器中模制经惰性液体稀释剂润湿的粉末状活性成分和合适载体的混合物来制备。冷冻干燥的片剂可以在冷冻干燥器中由原料药溶液形成。可以包括合适的填充剂。

[0202] 供直肠施用的制剂可以呈栓剂形式,其中本发明的化合物与低熔点、水溶性或不溶性固体,诸如可可脂、氢化植物油、聚乙二醇或聚乙二醇脂肪酸酯混合,同时也可以使用肉豆蔻酸棕榈酸酯制备酞剂。

[0203] 供肠胃外施用的调配物方便地包含活性成分的无菌油性或含水制剂,其优选与受者的血液等渗,例如等渗盐水、等渗葡萄糖溶液或缓冲溶液。此外,调配物可含有共溶剂、增溶剂和/或络合剂。调配物可以通过下述方法方便地灭菌:例如通过细菌截留过滤器过滤,向调配物中添加灭菌剂,照射调配物或加热调配物。例如Encyclopedia of Pharmaceutical Technology,1994年第9卷中公开的脂质体调配物也适于肠胃外施用。

[0204] 或者,式I化合物可以作为无菌、固体制剂,例如冻干粉呈现,其在使用前容易立即溶解在无菌溶剂中。

[0205] 透皮调配物可以呈膏剂、贴剂、微针、脂质体或纳米微粒递送系统或施用于皮肤的

其他皮肤调配物的形式。

[0206] 适于眼部施用的调配物可以呈活性成分的无菌含水制剂的形式,其可以呈微晶形式,例如呈微晶水性悬浮液的形式。脂质体调配物或可生物降解的聚合物体系,例如 Encyclopedia of Pharmaceutical Technology,1989年第2卷中所公开的,也可用于呈现供眼部施用的活性成分。

[0207] 适于局部诸如皮肤、皮内或眼部施用的调配物包括液体或半固体制剂,诸如搽剂、洗剂、凝胶、涂抹剂、喷雾剂、泡沫、成膜体系、微针、微乳液或纳米乳液、水包油或油包水乳液,诸如乳膏、软膏或糊剂;或溶液或悬浮液,诸如滴剂。

[0208] 对于局部施用,式I的化合物通常可以按组合物重量的0.001至20%的量存在,例如0.01%至约10%,但也可以按至多为组合物重量的约100%的量存在。

[0209] 适于鼻部或含服施用的调配物包括粉末、自我推进调配物和喷雾调配物,诸如气溶胶和雾化剂。在例如 Modern Pharmaceutics,第2版,G.S.Banker和C.T.Rhodes(编辑),第427-432页,Marcel Dekker,New York;Modern Pharmaceutics,第3版,G.S.Banker和C.T.Rhodes(Eds.),第618-619页和第718-721页,Marcel Dekker,New York及 Encyclopedia of Pharmaceutical Technology,第10卷,J.Swarbrick和J.C.Boylan(编辑),第191-221页,Marcel Dekker,New York中更加详细地公开了此类调配物。

[0210] 除了上述成分之外,式I化合物的调配物可以包括一种或多种附加成分,诸如稀释剂、缓冲剂、调味剂、着色剂、表面活性剂、增稠剂、渗透增强剂、溶解度增强剂、防腐剂(例如,羧基苯甲酸甲酯)(包括抗氧化剂)、乳化剂等。

[0211] 当活性成分以与药学上可接受的无毒酸或碱的盐的形式施用时,优选的盐例如易溶于水或微溶于水,以便获得特定和适当的吸收速率。

[0212] 所述药物组合物可另外包含一种或多种常规用于治疗自身免疫性或炎症疾病的其他活性组分,所述疾病例如银屑病、银屑病关节炎、多发性硬化、类风湿性关节炎、克罗恩氏病、斑秃、接触性皮炎、脊柱关节炎和癌症。

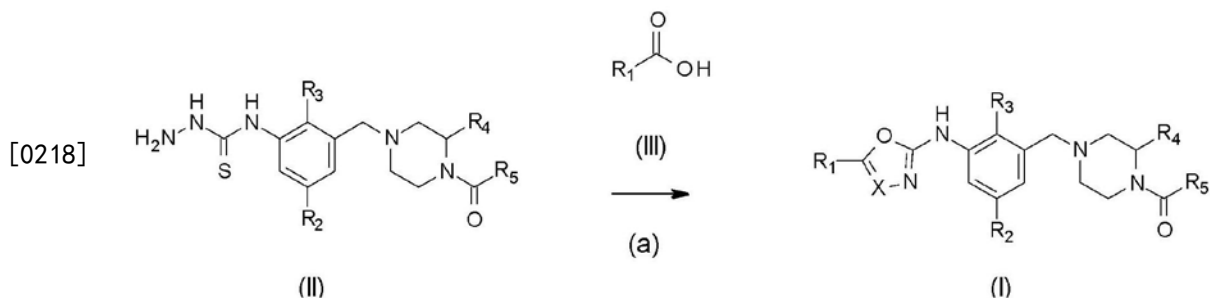
[0213] 制备方法

[0214] 本发明的化合物可以用合成领域中技术人员熟知的许多方式制备。式I的化合物可以例如使用下面概述的反应和技术连同合成有机化学领域中已知的方法或其如本领域技术人员所理解的变型来制备。优选的方法包括但不限于下面描述的那些。反应在适于所用试剂和材料且适宜实现转化的溶剂中进行。此外,在下面描述的合成方法中,应理解提出的所有反应条件,包括溶剂的选择、反应气氛、反应温度、实验持续时间和后处理程序,都选择为该反应的标准条件,这应该是本领域技术人员容易认识到的。并非属于给定类别的所有化合物都可以与所述一些方法中所需的一些反应条件相适。对于与反应条件相适的取代基的此类限制对于本领域技术人员而言将显而易见,并且可以使用替代方法。如果需要,可以使用合成有机化学家熟知的标准方法来纯化本发明的化合物或任何中间体,例如,在“Purification of Laboratory Chemicals”,2009年第6版,W.Amarego and C.Chai, Butterworth-Heinemann中描述的方法原材料是可商购获得的已知化合物,或者可以通过本领域技术人员熟知的常规合成方法制备。

[0215] 合成路线

[0216] 以下方案说明了式(I)化合物的制备,其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 如上所述:

[0217] 当X=N时，



[0219] 方案1

[0220] 适于用作化合物 (III) 的酸是可商购获得的，是文献中已知的或者可以通过标准方法制备。

[0221] 步骤 (a)：使酸 (III) 与氨基硫脲 (II) 反应，得到式 (I) 的化合物。该反应通过标准方法进行。

[0222] 可以通过使用以下条件进行偶联：

[0223] (i) 酸 (III) 的酰基氯衍生物+氨基硫脲 (II)，与过量碱在合适的溶剂中反应，然后在加热或不加热的情况下用WSCDI或DCC在DCM、THF或DMSO中进行脱硫环化；或甲苯磺酰氯和过量吡啶于THF中在65℃下反应

[0224] (ii) 在加热或不加热的情况下，酸 (III) +氨基硫脲 (II)，与WSCDI或DCC在DCM、THF或DMSO中反应；或甲苯磺酰氯和过量吡啶于THF中在65℃下反应。

[0225] 通常条件如下：

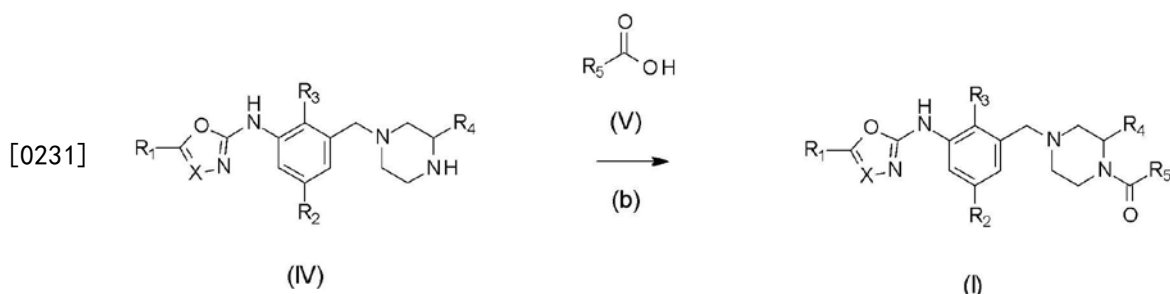
[0226] (i) 酸 (III) 的酰基氯 (原位生成或商购)，过量氨基硫脲 (II)，任选地与过量叔胺如TEA、Hünig碱或NMM在DCM或THF中不加热反应1至24小时，然后WSCDI在DCM或THF中，不加热反应1至16小时

[0227] (ii) 酸 (III)、WSCDI或DCC、氨基硫脲 (II) 在THF、DCM中不加热或在DMSO中在60℃下反应1至16小时；或者，酸 (III)、氨基硫脲 (II) 与过量吡啶和甲苯磺酰氯在THF中在65℃下反应1-2小时。

[0228] 优选条件为：1.2当量的酸 (III)、1当量的氨基硫脲 (II)、4当量的WSCDI在DCM中在室温下反应长达16小时。

[0229] 或者，当X=N或CH时：

[0230] 可如方案1.1中所概述的那样制备化合物 (I)



[0232] 方案1.1

[0233] 适于用作化合物 (V) 的酸是可商购获得的或是文献中已知的。

[0234] 步骤 (b)：使酸 (V) 与胺 (IV) 反应，得到式 (I) 的化合物。该反应通过标准方法进行。

[0235] 可以通过使用以下条件进行偶联：

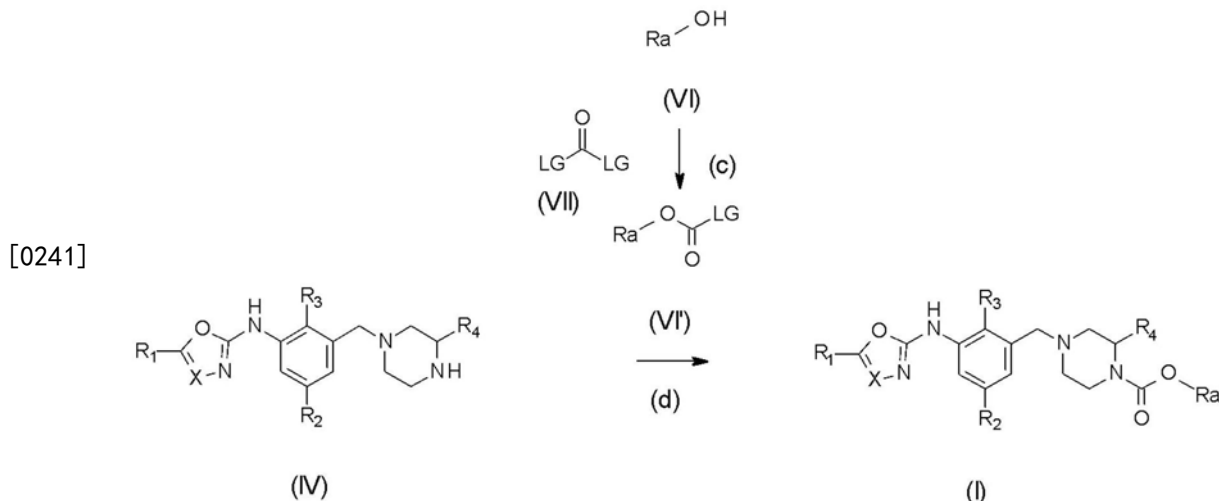
[0236] (i) 酸 (V) 的酰基氯衍生物+胺 (IV) , 与过量碱在合适的溶剂中, 或

[0237] (ii) 酸 (V) 、胺 (IV) 、HATU与过量NMM、TEA、Hünig碱在THF或DMF中在室温下反应4至16小时; 或酸 (V) 、WSCDI/DCC和HOBT/HOAT、胺 (IV) 与过量NMM、TEA、Hünig碱在THF、DCM或EtOAc中在室温下反应4至16小时。

[0238] 优选条件为: 1.0当量的酸 (V) , 1.0当量的胺 (IV) 、1.5当量的HATU和过量DMF在室温下反应长达16小时。

[0239] 或者, 当X=N或CH且R<sub>5</sub>=ORa时:

[0240] 可如方案1.2中所概述的那样制备化合物 (I)



[0242] 方案1.2

[0243] 适于用作化合物 (VI) 的醇是可商购获得的或是文献中已知的。

[0244] LG表示离去基团, 通常为氯, 适于用作化合物 (VII) 的化合物是文献中已知的或可商购获得的。

[0245] 步骤 (c): 醇 (VI) 原位转化为活性中间体 (IV'), 如果LG为氯, 则 (IV') 为氨甲酰氯。

[0246] 典型条件为,

[0247] (i) 在叔碱的存在下, 醇 (VI) 在合适的非质子溶剂中与光气、三光气、双光气或CDI, 不加热反应1至24小时。

[0248] 优选条件为: DCM中的醇 (VI) 与三光气 (0.4当量) 和许尼希碱 (2当量), 不加热反应2小时。

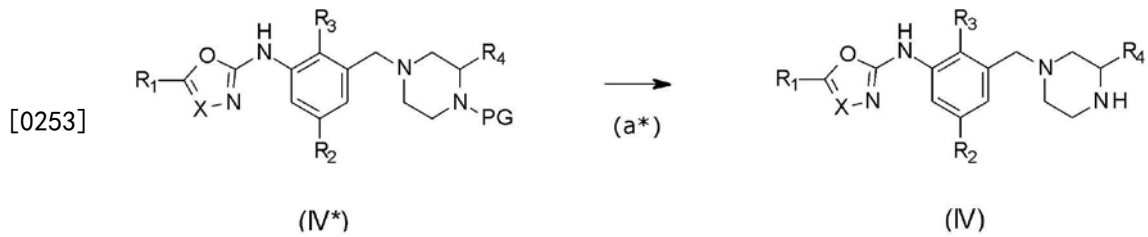
[0249] 步骤 (d): 活性中间体 (VI') 与胺 (IV) 反应。典型条件为,

[0250] (i) 活性中间体 (IV') 在合适的非质子溶剂中与胺 (IV) 在叔碱如NMM、许尼希碱、TEA的存在下, 不加热反应1至24小时。

[0251] 优选条件为: 活性中间体 (VI') (1.3当量) 与胺 (IV) 和许尼希碱 (3当量) 于DCM中在低温下反应2小时。

[0252] 当X=N或CH时,





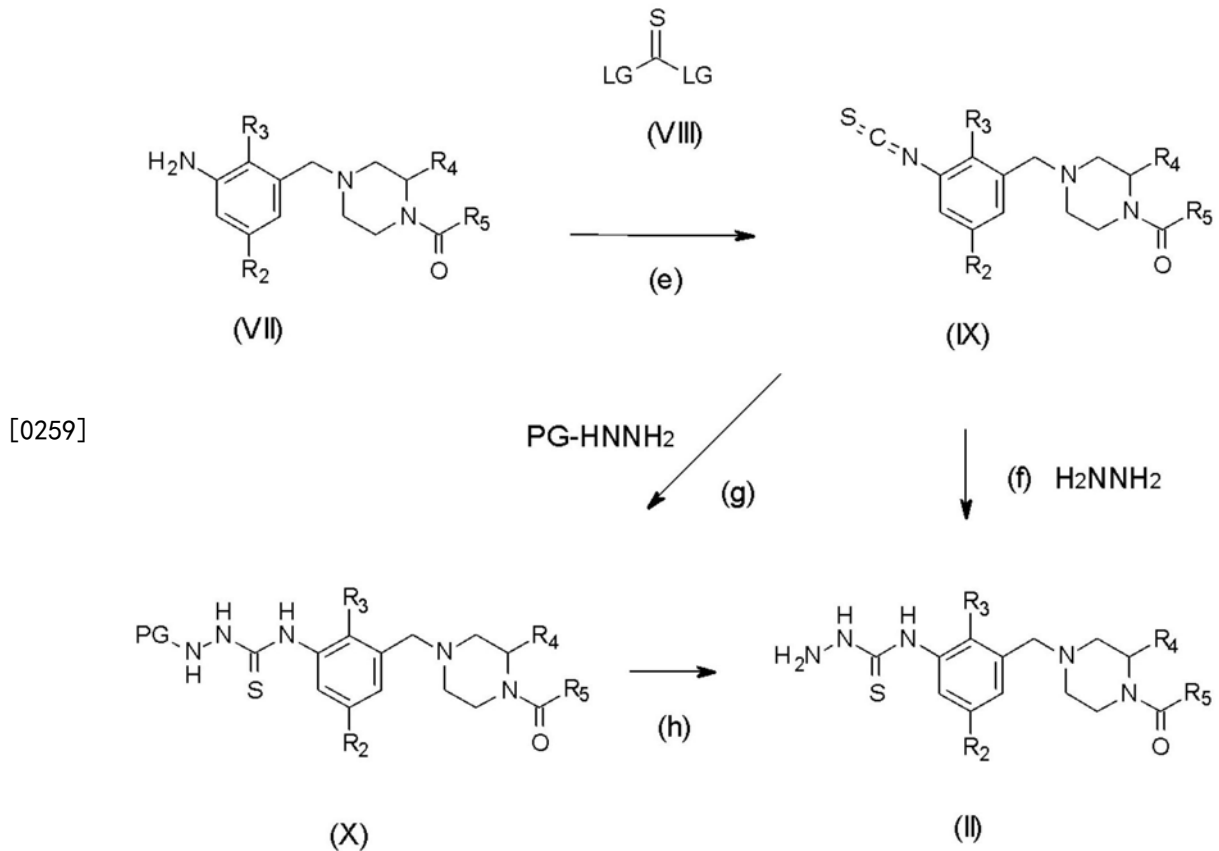
[0254] 方案1.2\*

[0255] PG表示合适的氮保护基团。使用氮保护基团的标准方法,例如在“Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis”第5版,Wiley,Ed.P.G.M.Wuts中有描述。

[0256] 本领域技术人员将理解,式(IV\*)的化合物可具有但不限于与化合物(I)相同通式的结构。(例如R<sub>5</sub>为0-叔丁基或0-苄基)

[0257] 步骤(a\*):使用标准方法进行化合物(IX)的去保护,如“Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis”第5版,Wiley,Ed.P.G.M.Wuts中所述。

[0258] 优选条件为:当PG为Boc时,氯化氢在合适的溶剂如1,4-二噁烷中在室温下反应1-16小时,或三氟乙酸的二氯甲烷溶液反应1-2小时。



[0260] 方案2

[0261] PG表示合适的氮保护基团。使用氮保护基团的标准方法,诸如在教科书,例如“Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis”第5版,Wiley,Ed.P.G.M.Wuts中发现的方法。

[0262] LG表示离去基团,通常为氯,适于用作化合物(VII)的化合物是文献中已知的或可商购获得的。

[0263] 步骤(e):胺(VII)与硫代羰基化合物(VIII)反应,得到式(IX)的化合物。该反应通过标准方法进行。

[0264] 典型条件为,

[0265] (i)胺(II)在合适的非质子溶剂中与二氯化硫羰,任选地在碱的存在下,不加热反应1-24小时。

[0266] (ii)胺(II)在合适的非质子溶剂中与双(2-吡啶氧基)甲硫酮和DMAP,不加热反应1-3小时。

[0267] 优选条件为:胺和二氯化硫羰(1当量)在氯仿和碳酸氢钠水溶液中不加热反应1小时。

[0268] 步骤(f):异硫氰酸酯(IX)与可商购获得的胍组合物如水合胍或盐酸胍反应,得到式(II)的化合物。该反应通过标准方法进行。

[0269] 优选条件为:异硫氰酸酯与水合胍(1.05当量)在 $\text{CHCl}_3$ 中,不加热反应1-16小时。

[0270] 或者,

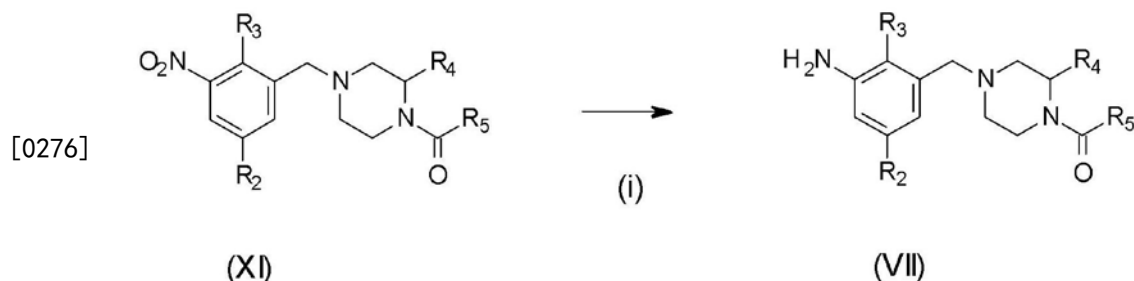
[0271] 化合物(II)可以通过以下步骤获取

[0272] 步骤(g):异硫氰酸酯(IX)与可商购获得的受保护胍反应,得到式(II)的化合物。该反应通过标准方法进行。

[0273] 优选条件为:异硫氰酸酯与水合胍(1.05当量)在 $\text{CHCl}_3$ 中,不加热反应1-16小时。

[0274] 步骤(h):使用标准方法进行化合物(IX)的去保护,如“Greene's Protective Groups in Organic Synthesis”第5版,Wiley,Ed.P.G.M.Wuts中发现的方法。

[0275] 当PG为Boc时,优选方法是氯化氢在合适的溶剂如1,4-二噁烷中在室温下反应1-16小时,或三氟乙酸的二氯甲烷溶液反应1-2小时。



[0277] 方案3

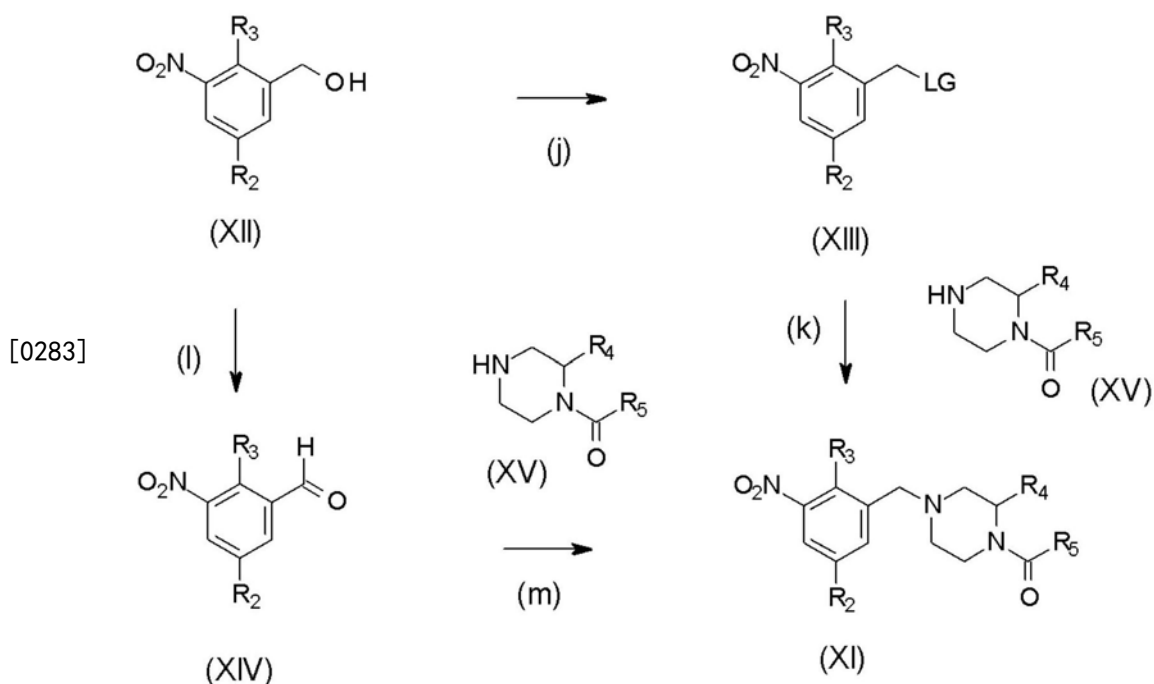
[0278] 步骤(i):硝基化合物(XI)在还原条件下反应,得到式(VII)的化合物。该反应通过标准方法进行。

[0279] 典型条件为,

[0280] (i)硝基化合物(XI)和合适的Pd催化剂在质子溶剂如EtOH中,在氢气压力下,加热反应4-24小时。

[0281] (ii)硝基化合物(XI)和Zn或Fe在有或无非质子共溶剂的AcOH中,不加热反应4-24小时。

[0282] 优选条件为:硝基化合物(XI)和Fe粉(2当量)在AcOH中不加热反应16小时。



[0284] 方案4

[0285] 步骤(j): 苄醇(XII)与活化试剂反应,得到式(XIII)的化合物。如果LG为氯,则(XIII)为苄基氯。如果LG为 $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ,则(XIII)为甲磺酸酯。

[0286] 典型条件为,

[0287] (i) 苄醇(XII)和亚硫酸氯在合适的溶剂如THF或DMF中,与碱如TEA或许尼希碱,加热或不加热反应1-24小时。

[0288] (ii) 苄醇(XII)和亚硫酸氯在吡啶中,加热或不加热反应1-24小时。

[0289] (iii) 苄醇(XII)和甲磺酰氯在合适的非质子溶剂中与碱如TEA或许尼希碱,不加热反应1-24小时。

[0290] 优选条件为:苄醇(XII)、甲磺酰氯(2当量)和TEA(3当量)在DCM中在 $0-5^\circ\text{C}$ 下

[0291] 步骤(k): 苄基氯或甲磺酸酯(XIII)与胺(XV)反应,得到式(XI)的化合物。

[0292] 典型条件为,

[0293] (i) 苄基氯(XIII)、胺(XV)和TEA、许尼希碱、NMM或 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 在合适的非质子溶剂中(任选含KI),加热或不加热反应1-24小时。

[0294] (ii) 苄基甲磺酸酯(XIII)、胺(XV)和TEA、许尼希碱、NMM或 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 在合适的非质子溶剂中,加热或不加热反应1-24小时。

[0295] 优选条件为:苄基甲磺酸酯(XIII)、胺(XV)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (3当量)在MeCN中在 $0-75^\circ\text{C}$ 下反应16小时。

[0296] 或者

[0297] 化合物(II)可以通过以下步骤获取

[0298] 步骤(1):使苄醇(XII)反应,得到式(XIV)的化合物。

[0299] 典型条件为,

[0300] (i) 苄醇(XII)和 $\text{MnO}_2$ 在合适的非质子溶剂中加热或不加热反应1-24小时。

[0301] (ii) 苄醇(XII)、草酰氯、DMSO和TEA在DCM中在 $-78^\circ\text{C}$ 下反应。

[0302] (iii) 苄醇 (XII)、PCC在合适的非质子溶剂中加热或不加热反应1-24小时。

[0303] 优选条件为:苄醇 (XII) 和PCC (1.3当量) 在DCM中,不加热反应3小时。

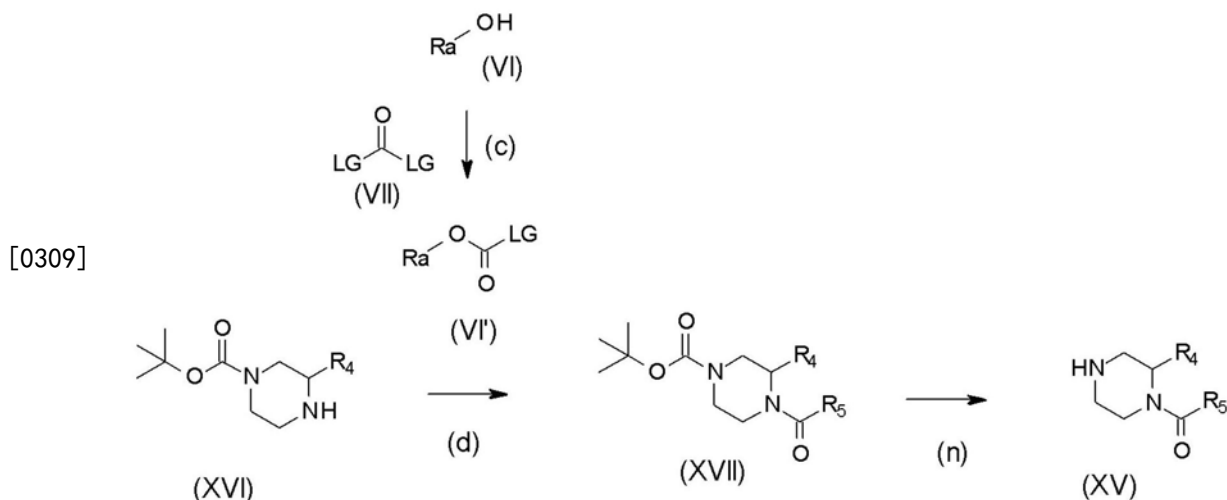
[0304] 步骤(m):醛 (XIV) 与胺 (XV) 反应,得到式 (XI) 的化合物。

[0305] 典型条件为,

[0306] (i) 醛 (XIV)、胺 (XV)、Ti (OPr-i)<sub>4</sub>和NaBH<sub>4</sub>在质子溶剂如MeOH中,不加热反应1-24小时。

[0307] (ii) 醛 (XIV)、胺 (XV) 与NaHB (OAc)<sub>3</sub>在DCM中不加热反应1-24小时。

[0308] 优选条件为:醛 (XIV)、胺 (XV) (1.1当量) 和NaHB (OAc)<sub>3</sub> (2当量) 在DCM中,不加热反应4小时。



[0310] 方案5

[0311] LG表示离去基团,通常为氯,适于用作化合物 (VII) 的化合物是文献中已知的或可商购获得的。

[0312] 步骤(c):醇 (IV) 原位转化为活性中间体 (IV'),如果LG为氯,则 (IV') 为氯甲酰氯。

[0313] 典型条件为,

[0314] (i) 在叔碱的存在下,醇 (VI) 在合适的非质子溶剂中与光气、三光气、双光气或CDI,不加热反应1至24小时。

[0315] 优选条件为:DCM中的醇 (VI) 与三光气 (0.4当量) 和许尼希碱 (2当量),不加热反应2小时。

[0316] 步骤(d):活性中间体 (VI') 与胺 (XVI) 反应。典型条件为,

[0317] (i) 活性中间体 (IV') 在合适的非质子溶剂中与胺 (XVI) 在叔碱如NMM、许尼希碱、TEA的存在下,不加热反应1至24小时。

[0318] 优选条件为:活性中间体 (VI') (1.3当量) 与胺 (XVI) 和许尼希碱 (3当量) 于DCM中在低温下反应2小时。

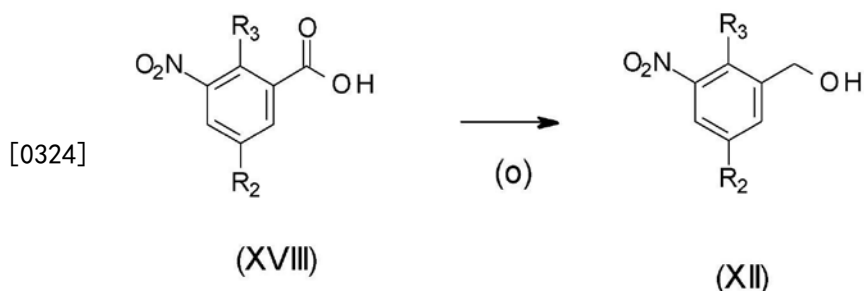
[0319] 步骤(n):使氨基甲酸酯 (XVII) 反应,得到式 (XV) 的化合物

[0320] 典型条件为,

[0321] (i) 氨基甲酸酯 (XVII) 在三氟乙酸的二氯甲烷溶液中反应1-2小时。

[0322] (ii) 氨基甲酸酯 (XVII) 和氯化氢在DCM或1,4-二噁烷中反应1-16小时。

[0323] 优选条件为:氨基甲酸酯 (XVII) 和过量HCl在1,4-二噁烷中,不加热反应16小时。



[0325] 方案6

[0326] 适于用作化合物 (XVIII) 的酸是可商购获得的,是文献中已知的,或者可以使用尤其是Kuntz等人, J. Med. Chem (2016), 59, 1556-1564, Sun等人, PCT 2004073612, Jackson Bioorg Med Chem Lett. (2011), 21, 3227-3231中概述的或如方案7中定义的方法由可商购获得的中间体制备而成。

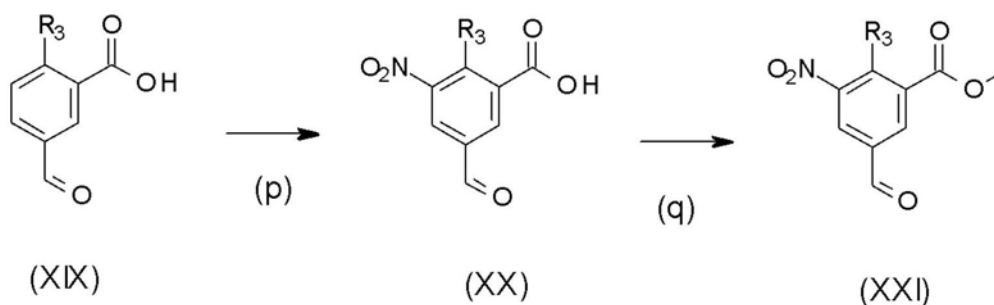
[0327] 步骤(o):使酸 (XVIII) 反应,得到式 (XII) 的化合物。

[0328] 典型条件为,

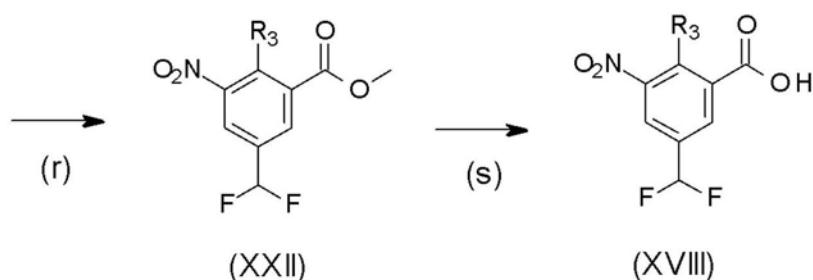
[0329] (i) 酸 (XVIII) 和硼烷-四氢呋喃络合物在合适的非质子溶剂如THF中加热反应3-16小时。

[0330] (ii) 酸 (XVIII) 和LiAlH<sub>4</sub>在合适的非质子溶剂中,不加热反应1-24小时。

[0331] 优选条件为:酸 (XVIII) 和硼烷THF络合物 (3当量) 在THF中加热反应3小时。



[0332]



[0333] 方案7

[0334] 步骤(p):使酸 (XIX) 反应,得到式 (XX) 的化合物

[0335] 典型条件为,

[0336] (i) 酸 (XIX)、c. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>和c. HNO<sub>3</sub>,不加热反应1-3小时。

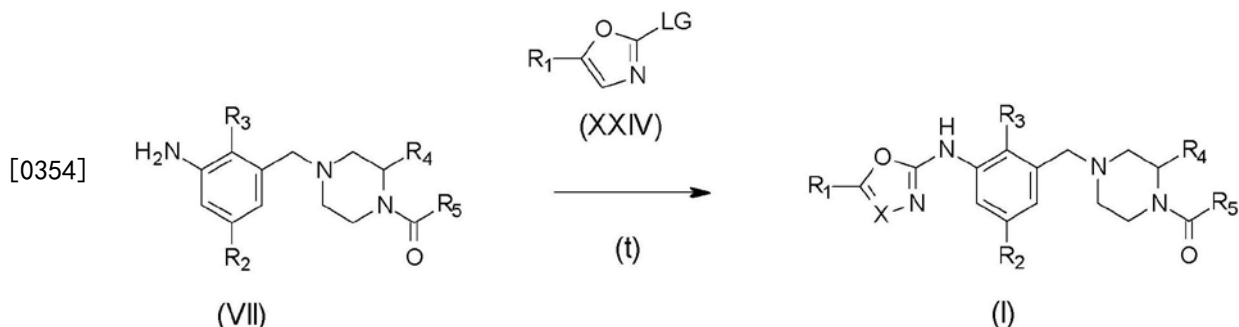
[0337] (ii) 酸 (XIX)、c. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>和KNO<sub>3</sub>,加热反应2-16小时。

[0338] 优选条件为:酸 (XIX) 在c. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>中与c. HNO<sub>3</sub>/c. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>的混合物,不加热反应1小时。

[0339] 步骤(q):使酸 (XX) 反应,得到式 (XXI) 化合物

[0340] 典型条件为,

- [0341] (i) 酸 (XX) 、TMSCHN<sub>2</sub>在合适的非质子溶剂中与MeOH不加热反应2-16小时。
- [0342] (ii) 酸 (XX) 、MeI和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>或Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>在合适的非质子溶剂中,不加热反应3-24小时。
- [0343] 优选条件为:酸 (XX) 、MeI (2当量) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3当量) 在DMF中在0°C下反应3小时。
- [0344] 步骤(r):使醛 (XXI) 反应,得到式 (XXII) 的化合物
- [0345] 典型条件为,
- [0346] (i) 醛 (XXI) 和DAST在合适的溶剂如DCM中,不加热反应2-24小时
- [0347] (ii) 醛 (XXI) 和脱氧氟在合适的溶剂如DCM中,任选含质子溶剂如EtOH,加热或不加热。
- [0348] 优选条件为:醛 (XXI) 和DAST (2当量) 在DCM中,不加热反应16小时。
- [0349] 步骤(s):使酯 (XXII) 反应,得到式 (XVIII) 化合物
- [0350] 使用标准方法进行化合物 (XXII) 的去保护,如“Greene's Protective Groups in Organic Synthesis”第5版,Wiley,Ed.P.G.M.Wuts中所述。
- [0351] 优选条件为:酯 (XXII) 与LiOH在THF水溶液中,不加热反应5小时。
- [0352] 以下方案说明了式 (XXIII) 化合物的制备,R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>和R<sub>5</sub>如前文所定义:
- [0353] 当X=CH时,



- [0355] 方案8
- [0356] LG表示离去基团,通常为氯,适于用作化合物 (XXIV) 的化合物是文献中已知的或是可商购获得的,或者可以使用文献中概述的方法由可商购获得的中间体制备。
- [0357] 步骤(t):胺 (VII) 与噁唑 (XXIV) 反应,得到式 (I') 化合物
- [0358] 当LG为氯或溴时,典型条件为,
- [0359] (i) 胺 (VII) 、噁唑 (XXIV) 在合适的溶剂中加热反应0.5-24小时。
- [0360] (ii) 胺 (VII) 、噁唑 (XXIV) 在合适的非质子溶剂中,与强碱如NaH,加热反应1-24小时。
- [0361] 当LG为硫时,典型条件为,
- [0362] (i) 胺 (VII) 、噁唑 (XXIV) 、POCl<sub>3</sub>或SOCl<sub>2</sub>,与碱如TEA或吡啶,加热反应1-24小时。
- [0363] (ii) 胺 (VII) 、噁唑 (XXIV) 与mcpba或过硫酸氢钾制剂 (Oxone) 在合适的溶剂中加热反应1-24小时。
- [0364] 优选条件为:LG为氯:胺 (VII) 和噁唑 (XXIV) 在IPA中,经微波辐射反应30分钟。
- [0365] 一般程序、制剂和实施例
- [0366] 除非另有说明,否则记录的是300MHz下的<sup>1</sup>H核磁共振 (NMR) 谱。相对于内标四甲基硅烷 (δ=0.00),提出化学位移值 (δ,以ppm计)。除非提出一个范围,否则给出多重峰的值,定义的二重峰 (d)、三重峰 (t)、四重峰 (q) 或不是在近似中点处的 (m)。(br)表示宽峰,而

(s) 表示单峰。除非规定了另一种溶剂, 否则所有NMR谱都是在DMSO-d<sub>6</sub>中记录的。

[0367] 使用的有机溶剂通常无水。除非另有说明, 否则所示溶剂比率是指体积: 体积。

[0368] LCMS方法1: KINETEX-1.7u XB-C18柱, 0.05%FA于含乙腈的水中

[0369] LCMS方法2: ACQUITY UPLC BEH C18柱, 0.05%FA于含乙腈的水中

[0370] LCMS方法3: Xbridge C18柱, 0.01M NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>于含乙腈的水中

[0371] UPLC-MS方法4:

[0372] 柱: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8μm, 2.1x 50mm。

[0373] 柱温: 60°C

[0374] UV: PDA 210-400nm。

[0375] 进样量: 2μl。

[0376] 洗脱液: A: 10mM乙酸铵和0.1%甲酸。

[0377] B: 100%乙腈和0.1%甲酸。

梯度: 时间 A% B% 流量

0.0 95 5 1.2

0.9 5 95 1.2

[0378] 0.91 5 95 1.3

1.2 5 95 1.3

1.21 5 95 1.2

1.4 95 5 1.2

[0379] MS: 正电离和负电离之间转换的电喷雾。

[0380] 仪器: Waters Aquity UPLC, Waters SQD

[0381] UPLC-MS方法5:

[0382] 柱: Acquity UPLC HSS T3 1.8μm; 2.1x50mm

[0383] 流量: 0.7ml/min

[0384] 柱温: 40°C

[0385] 流动相: A: 10mM乙酸铵+0.1%甲酸

[0386] B: 100%乙腈+0.1%甲酸

[0387] UV: 240-400nm

[0388] 进样量: 2μl

梯度:	时间	A%	B%
	0.0	99% A	1% B
	0.5	94% A	6% B
	1.0	94% A	6% B
[0389]	2.6	5% A	95% B
	3.8	5% A	95% B
	3.81	99% A	1% B
	4.8	99% A	1% B

[0390] UPLC(入口方法):XE Metode 7CM

[0391] MS-方法:PosNeg\_50\_1000

[0392] 仪器:Waters Acquity UPLC、Waters LCT Premier XE

[0393] UPLC-MS方法6:

[0394] 柱:Acquity UPLC HSS T3 1.8 $\mu$ m;2.1x50mm

[0395] 流量:0.7ml/min

[0396] 柱温:30 $^{\circ}$ C

[0397] 流动相:A:10mM乙酸铵+0.1%甲酸

[0398] B:100%乙腈+0.1%甲酸

[0399] UV:240-400nm

[0400] 进样量:1 $\mu$ l



梯度:	时间	A%	B%
	0.0	99% A	1% B
	0.5	94% A	6% B
	1.0	94% A	6% B
[0401]	2.6	5% A	95% B
	3.8	5% A	95% B
	3.81	99% A	1% B
	4.8	99% A	1% B

[0402] UPLC(入口方法):XEV Metode 1CM

[0403] MS-方法:Pos\_50\_1000或Neg\_50\_1000

[0404] 仪器:Waters Acquity UPLC、Waters XEVO G2-XS QTof

[0405] 基本制备HPLC条件:

[0406] 柱:XBridge Prep C18 5 $\mu$ m OBD,19x150mm

[0407] 洗脱液:甲酸铵(50mM)/乙腈、10-100%乙腈

[0408] 流量:30mL/分钟

[0409] 酸性制备HPLC条件:

[0410] 柱:XTerra<sup>®</sup>RP-18 5 $\mu$ m OBD,19x150mm

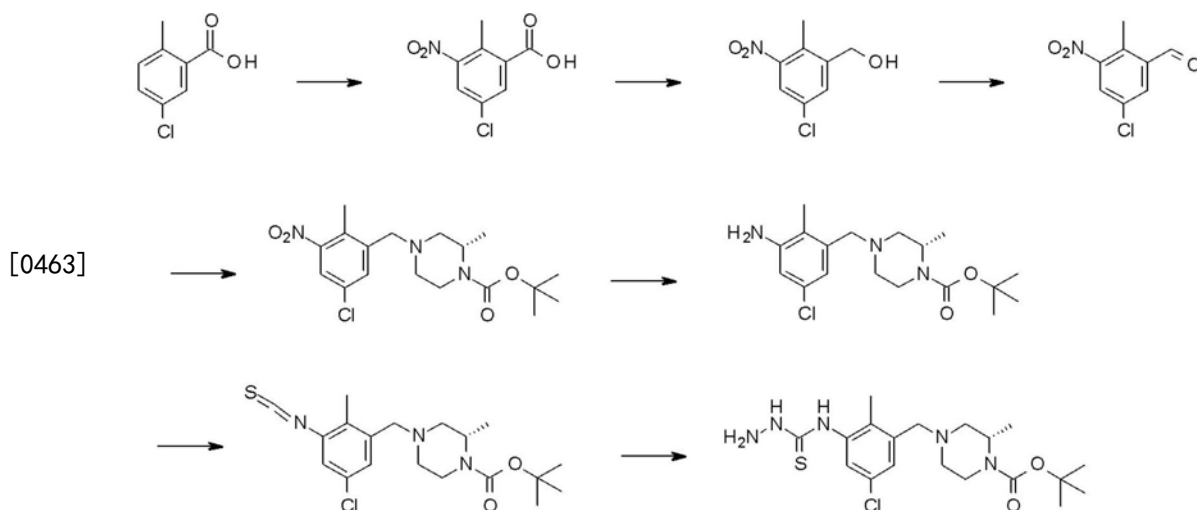
[0411] 洗脱液:0.1%甲酸于水/乙腈中,10-100%乙腈

[0412] 流量:30mL/分钟

[0413] 缩写列表

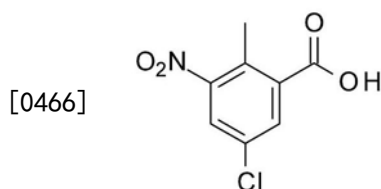
[0414] AcOH	乙酸
[0415] CDI	1,1'-羰基二咪唑
[0416] CHCl <sub>3</sub>	氯仿
[0417] c.HNO <sub>3</sub>	浓硝酸
[0418] c.H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	浓硫酸
[0419] DAST	(二乙氨基)三氟化硫
[0420] DCC	二环己基碳二亚胺
[0421] DCM	二氯甲烷
[0422] 脱氧氟	双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫
[0423] DMAP	N,N-二甲基-4-吡啶胺
[0424] DMF	二甲基甲酰胺

[0425]	DMSO	二甲亚砜
[0426]	EtOAc	乙酸乙酯
[0427]	EtOH	乙醇
[0428]	FA	甲酸
[0429]	Fe	铁
[0430]	HATU	N,N,N',N'-四甲基-0-(1H-苯并三唑-1-
[0431]		基)脲鎓六氟磷酸盐
[0432]	HCl	氯化氢
[0433]	HOAT	1-羟基-7-氮杂苯并三唑
[0434]	HOBT	1-羟基苯并三唑
[0435]	Hunig碱	二异丙基乙胺
[0436]	IPA	丙-2-醇
[0437]	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸钾
[0438]	KI	碘化钾
[0439]	LiAlH <sub>4</sub>	氢化铝锂
[0440]	LiOH	氢氧化锂
[0441]	mcpba	3-氯过苯甲酸
[0442]	MeCN	乙腈
[0443]	MeI	甲基碘
[0444]	MeOH	甲醇
[0445]	NaBH <sub>4</sub>	硼氢化钠
[0446]	NaBH(OAc) <sub>3</sub>	三乙酰氧基硼氢化钠
[0447]	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸钠
[0448]	NaH	氢化钠
[0449]	NMM	4-甲基吗啉
[0450]	Oxone	过氧单硫酸钠
[0451]	PCC	氯铬酸吡啶鎓
[0452]	Pd	钯
[0453]	POCl <sub>3</sub>	三氯氧磷
[0454]	SOCl <sub>2</sub>	亚硫酸氯
[0455]	TEA	三乙胺
[0456]	THF	四氢呋喃
[0457]	Ti(OPr-i) <sub>4</sub>	异丙醇钛
[0458]	TMSCHN <sub>2</sub>	三甲基甲硅烷基重氮甲烷
[0459]	TsCl	甲苯磺酰氯
[0460]	WSCDI	3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲
[0461]		基-丙-1-胺盐酸盐
[0462]	Zn	锌



[0464] 方案9.1

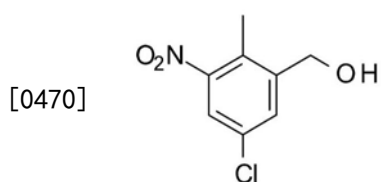
[0465] 试剂1:5-氯-2-甲基-3-硝基苯甲酸



[0467] 在0℃下向浓硫酸(525mL,7体积)逐份添加5-氯-2-甲基苯甲酸(75.0g,439mmol)。完全添加后,滴加浓硝酸(41.1g,978mmol,67%)于浓硫酸(82.5mL)中的溶液,保持内部温度为0℃。完全添加时,将反应混合物在0℃下再搅拌30分钟。将混合物倒入冰/水中,过滤沉淀物,用水洗涤,干燥并过滤,得到呈灰白色固体的标题化合物。(80.0g,84.4%,呈异构体的混合物)

[0468]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.18 (d,  $J$  = 2.4Hz, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 2.4Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 7.55 (d,  $J$  = 8.3Hz, 1H), 7.39 (d,  $J$  = 8.3Hz, 1H), 2.57 (s, 3H) 处的峰与位置异构体有关。LCMS方法1:  $m/z$  214.03 [ $\text{M}-\text{H}^+$ ]; RT = 2.49分钟。

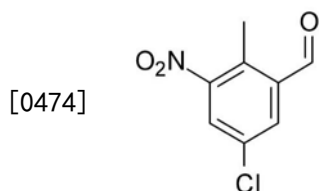
[0469] 试剂2: (5-氯-2-甲基-3-硝基-苯基) 甲醇



[0471] 在0℃下将硼烷四氢吡喃络合物溶液(1.11L, 1.0M于THF中)滴加到来自试剂1(80.0g, 371mmol)的酸溶液中。完全添加后,将反应混合物升温至室温,然后在回流下搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温。滴加甲醇直至逸出气体消退。在回流下搅拌反应混合物2小时。将冷却的反应混合物倒入水(500mL)中并用乙酸乙酯(2x 1000mL)萃取。将合并的乙酸乙酯层用硫酸钠干燥并减压蒸发,得到呈浅褐色固体的标题化合物。(75.0g, 100%)

[0472]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.71 (br d,  $J$  = 6.8Hz, 2H), 7.34-7.40 (m, 0.24H), 7.27-7.32 (m, 0.24H), 4.77 (s, 2H), 4.58 (s, 0.5H), 2.47 (s, 1H), 2.33 (s, 3H)。

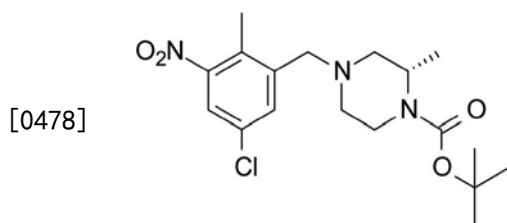
[0473] 试剂3:5-氯-2-甲基-3-硝基-苯甲醛



[0475] 将氯铬酸吡啶鎓 (104g, 483mmol) 缓慢添加到来自制剂2的醇 (75.0g, 372mmol) 于二氯甲烷 (200mL) 中的搅拌溶液中。在室温下搅拌反应混合物3小时, 然后通过 **Celite**<sup>®</sup> 过滤。减压去除溶剂。所得残留物通过硅胶 (100-200目) 柱色谱法纯化, 用0-10%梯度的于石油醚中的乙酸乙酯洗脱。减压蒸发纯净级分, 得到呈灰白色固体的标题化合物。(39.0g, 52.5%)

[0476] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 10.34 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.4Hz, 1H), 2.75 (s, 3H)。LCMS方法1: m/z 198.08 [M-H<sup>+</sup>]; 82.8%; RT = 2.74分钟。

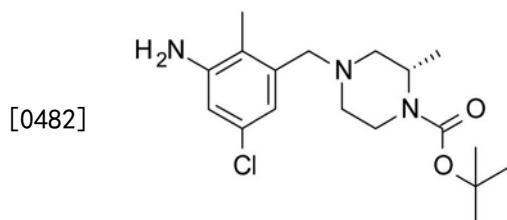
[0477] 制剂4: (2S)-4-[(5-氯-2-甲基-3-硝基-苯基)甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯



[0479] 将 (2S)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (43.1g, 215mmol) 添加到来自制剂3的醛 (39.0g, 195mmol) 的二氯甲烷 (780mL) 溶液中。在室温下搅拌反应混合物10分钟, 然后逐份添加三乙酰氧基硼氢化钠 (83.1g, 391mmol)。完全添加后, 在室温下搅拌反应混合物4小时。小心地用水 (200mL) 猝灭反应混合物并用二氯甲烷 (200mL) 萃取。将有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩。用正戊烷研磨粗产物, 得到呈灰白色固体的标题化合物。(43.0g, 57.3%)

[0480] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7.92 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.2Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.67 (br d, J = 13.1Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.88-3.02 (m, 1H), 2.69 (br d, J = 11.1Hz, 1H), 2.57 (br d, J = 11.3Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.15 (dd, J = 11.3, 3.6Hz, 1H), 1.98 (td, J = 11.7, 3.4Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.13 (d, J = 6.7Hz, 3H)。LCMS方法1: m/z 384.66 [M+H<sup>+</sup>]; RT = 3.47分钟。

[0481] 制剂5: (2S)-4-[(3-氨基-5-氯-2-甲基-苯基)甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

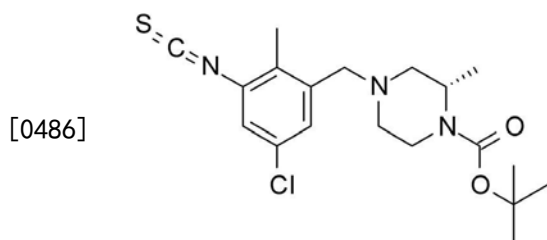


[0483] 在室温下将铁粉 (7.29g, 130mmol) 逐份添加到来自制剂4的硝基化合物 (25.0g, 65.3mmol) 的乙酸 (250mL) 溶液中。搅拌反应混合物16小时, 然后减压浓缩至小体积。将粗产物稀释于二氯甲烷 (100mL) 中, 并通过 **Celite**<sup>®</sup> 垫过滤。浓缩滤液并用饱和碳酸氢钠将pH调节至pH 8。用二氯甲烷 (3x 200mL) 萃取混合物。将合并的有机层用硫酸钠干燥并减压蒸发。所得残留物通过硅胶 (100-200目) 柱色谱法纯化, 用20-30%梯度的于石油醚中的乙酸乙酯

洗脱。减压蒸发纯净级分,得到呈灰白色固体的标题化合物。(18.0g,78.1%)

[0484]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ =6.59 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.47 (d, J=2.1Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.07 (br s, 1H), 3.65 (br d, J=13.1Hz, 1H), 3.21-3.31 (m, 2H), 2.91 (br t, J=11.4Hz, 1H), 2.67 (br d, J=11.0Hz, 1H), 2.56 (br d, J=11.3Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.94-2.12 (m, 1H), 1.86 (td, J=11.6, 3.4Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.11 (d, J=6.7Hz, 3H)。LCMS方法1: m/z 354.27 [M+H<sup>+</sup>]; RT=2.19分钟。

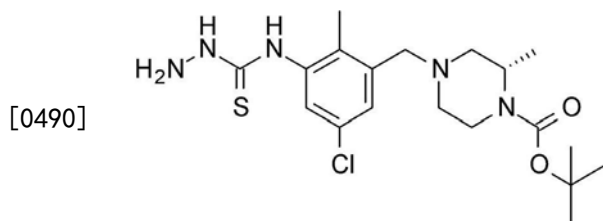
[0485] 制剂6: (2S)-4-[(5-氯-3-异硫氰酸根合-2-甲基-苯基)甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯



[0487] 将二氯化硫羰(0.17mL, 2.12mmol)滴加到来自制剂5的产物(750mg, 2.12mmol)于氯仿(70mL)和饱和碳酸氢钠(70mL)中快速搅拌的混合物中。在室温下搅拌反应混合物16小时。用二氯甲烷(2x50mL)萃取反应混合物。将合并的有机层用硫酸镁干燥并减压蒸发,得到呈灰白色固体的标题化合物。(839mg, 100%)

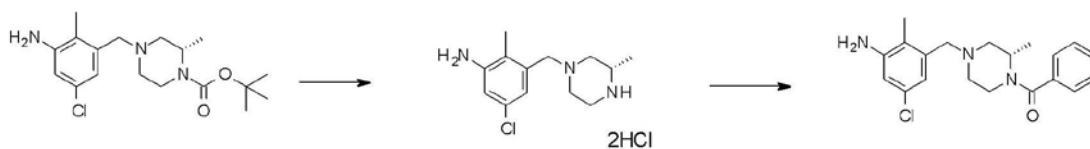
[0488]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =7.20 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.2Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.80 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.05 (td, J=12.7, 3.4Hz, 1H), 2.67 (d, J=11.0Hz, 1H), 2.54 (d, J=11.0Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (dd, J=11.1, 3.9Hz, 1H), 2.01 (d, J=3.5Hz, 1H), 1.46 (d, J=0.6Hz, 9H), 1.21 (d, J=6.7Hz, 3H)。LCMS方法4: m/z 396.2 [M+H<sup>+</sup>]; RT=1.15分钟。

[0489] 制剂7: (2S)-4-[[3-(氨基氨基硫代甲酰氨基)-5-氯-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

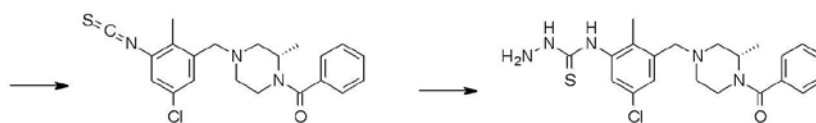


[0491] 将来自制剂6的硫代异氰酸酯(839mg, 2.12mmol)的氯仿(4mL)溶液在10分钟内添加到水合肼(111mg, 2.22mmol)的氯仿(10mL)溶液中。在室温下搅拌所得混合物16小时。减压蒸发反应混合物,得到呈浅黄色固体的标题化合物。(906mg, 99%)

[0492]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =8.97 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.26 (1H), 7.23 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.80 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.05 (td, J=12.7, 3.4Hz, 1H), 2.71 (d, J=11.1Hz, 1H), 2.57 (d, J=11.1Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (d, J=3.9Hz, 1H), 2.01 (td, J=11.7, 3.5Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.21 (d, J=6.7Hz, 3H)。LCMS方法4: m/z 396.2 [M+H<sup>+</sup>]; RT=0.74分钟。

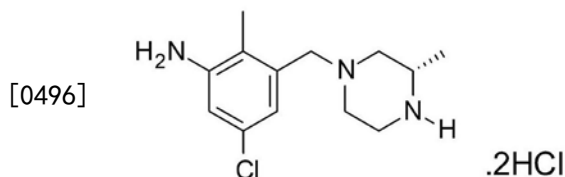


[0493]



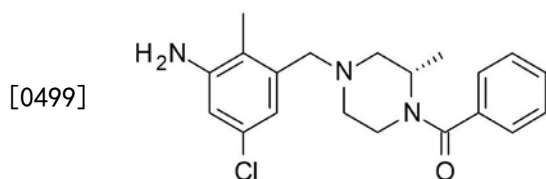
[0494] 方案9.2

[0495] 制剂8:5-氯-2-甲基-3-[[ (3S)-3-甲基哌嗪-1-基]甲基]苯胺二盐酸盐



[0497] 将氯化氢(4M的1,4-二噁烷溶液,15mL,60mmol)添加到来自制剂5的哌嗪化合物(3.00g,8.48mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中并在室温下搅拌4小时。减压浓缩反应混合物,得到呈无色固体的标题化合物,无需任何纯化即可使用。(2.77g,100%) LCMS方法4:m/z 254.2[M+H<sup>+</sup>];RT=0.42分钟。

[0498] 制剂9:[ (2S)-4-[(3-氨基-5-氯-2-甲基-苯基)甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-苯基-甲酮

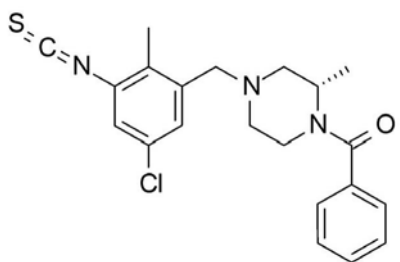


[0500] 将苯甲酸(561mg,4.59mmol)添加到来自制剂8的胺(1.50g,4.59mmol)的乙酸乙酯(25mL)溶液中。向该混合物中添加三乙胺(3.84mL,27.6mmol)和N,N,N',N'-四甲基O-(1H-苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐(1.83g,4.82mmol)。在室温下搅拌所得反应混合物16小时,然后用水猝灭并用二氯甲烷(2x30mL)萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥并减压蒸发。所得残留物通过硅胶(100-200目)柱色谱法纯化,用0-60%梯度的于庚烷中的乙酸乙酯洗脱。减压蒸发纯净级分,得到呈无色固体的标题化合物。(1.36g,83.0%)

[0501] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ=7.42-7.45(m,3H),7.32-7.35(m,2H),6.59(d,J=2.2Hz,1H),6.47(d,J=2.2Hz,1H),5.10(s,2H),3.10(bs,1H),2.71(d,J=10.1Hz,1H),2.61(d,J=7.3Hz,1H),2.12(dd,J=11.3,3.8Hz,1H),2.01(s,3H),1.95(td,J=11.7,3.5Hz,1H),1.22(d,J=6.7Hz,3H)。LCMS方法4:m/z 358.3[M+H<sup>+</sup>];RT=0.42分钟。

[0502] 制剂10:[ (2S)-4-[(5-氯-3-异硫氰酸根合-2-甲基-苯基)甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-苯基-甲酮

[0503]

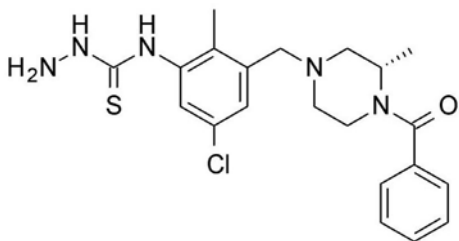


[0504] 使用类似于对制剂6描述的程序,但使用制剂9中描述的化合物(675mg, 1.89mmol),制备呈黄色油状物的标题化合物。(750mg,99%)

[0505]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta=7.30-7.47$  (m, 5H),  $7.09-7.23$  (m, 2H),  $3.40$  (s, 2H),  $3.24$  (s, 1H),  $2.73$  (s, 1H),  $2.58$  (s, 1H),  $2.35$  (s, 4H),  $2.11$  (d,  $J=13.6\text{Hz}$ , 1H),  $1.33$  (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H)。LCMS方法4: $m/z$ 400.3 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]; RT=1.04分钟。

[0506] 制剂11:1-氨基-3-[3-[[ (3S)-4-苯甲酰基-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-5-氯-2-甲基-苯基]硫脲

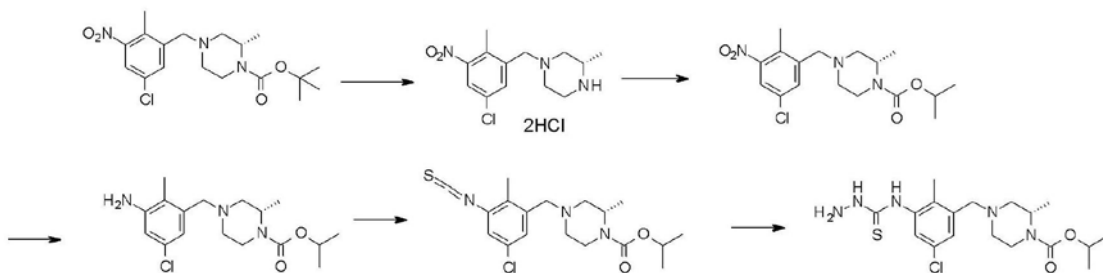
[0507]



[0508] 使用类似于对制剂7描述的程序,但使用制剂10中描述的化合物(550mg, 1.37mmol),制备呈灰白色固体的标题化合物。(490mg,82%)

[0509]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta=8.97$  (s, 1H),  $7.59$  (s, 1H),  $7.38$  (tdd,  $J=6.4, 2.8, 1.9\text{Hz}$ , 5H),  $7.20$  (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H),  $4.06$  (d,  $J=15.7\text{Hz}$ , 2H),  $3.43$  (s, 2H),  $3.23$  (s, 1H),  $2.76$  (s, 1H),  $2.63$  (d,  $J=11.4\text{Hz}$ , 1H),  $2.24$  (s, 4H),  $2.11$  (d,  $J=11.9\text{Hz}$ , 1H),  $1.32$  (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 2H)。LCMS方法4: $m/z$  432.2 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]; RT=0.64分钟。

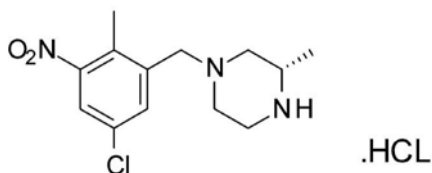
[0510]



[0511] 方案9.3

[0512] 制剂12: (3S)-1-[ (5-氯-2-甲基-3-硝基-苯基)甲基]-3-甲基-哌嗪盐酸盐

[0513]

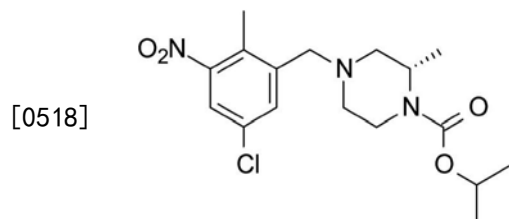


[0514] 在 $0^\circ\text{C}$ 下将氯化氢(4M的1,4-二噁烷溶液,200mL)添加到来自制剂4的哌嗪化合物(15.0g,39.2mmol)的1,4-二噁烷(45mL)溶液中。在室温下搅拌所得混合物16小时,然后减压浓缩,得到呈无色固体的标题化合物。(12.5g,100%)

[0515]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ =7.86-8.17 (m, 2H), 5.46 (br s, 2H), 4.10 (br s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.25 (br s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.25 (br d,  $J$ =6.6Hz, 3H)。

[0516] LCMS方法1:  $m/z$  284, 17 [ $M+H^+$ ]; RT=2.04分钟。

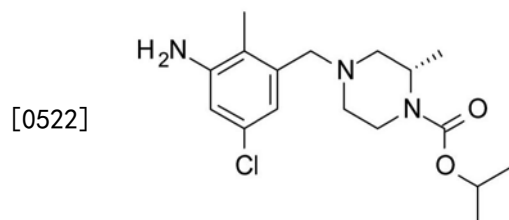
[0517] 制剂13: (2S)-4-[(5-氯-2-甲基-3-硝基-苯基)甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯



[0519] 在0℃下将氯甲酸异丙酯 (2M甲苯溶液, 3.66mmol) 滴加到来自制剂12的胺 (900mg, 2.81mmol) 和二异丙基乙胺 (1.5mL, 8.44mmol) 于二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中。将反应混合物在2小时内搅拌至室温。将混合物用水 (50mL) 稀释, 并用二氯甲烷 (2x50mL) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并减压蒸发。所得残留物通过硅胶 (100-200目) 柱色谱法纯化, 用10-20%梯度的于石油醚中的乙酸乙酯洗脱。减压蒸发纯净级分, 得到呈无色油状物的标题化合物。(600mg, 57.7%)

[0520]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =7.69 (d,  $J$ =2.1Hz, 1H), 7.53 (d,  $J$ =2.1Hz, 1H), 4.92-4.96 (m, 1H), 4.28-4.31 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.10-3.14 (m, 1H), 2.70-2.73 (m, 1H), 2.52-2.57 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.21-2.31 (m, 1H), 2.01-2.15 (m, 1H), 1.24 (m, 9H)。LCMS方法1:  $m/z$  370.62 [ $M+H^+$ ]; RT=3.18分钟。

[0521] 制剂14: (2S)-4-[(3-氨基-5-氯-2-甲基-苯基)甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯



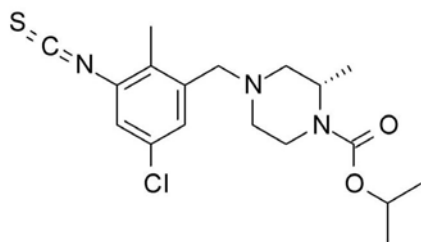
[0523] 使用类似于对制剂5描述的的程序, 但使用来自制剂13的化合物 (3.30g, 8.94mmol) 制备呈褐色胶状物的标题化合物 (2.60g, 85.8%)。

[0524]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ =6.59 (d,  $J$ =2.1Hz, 1H), 6.47 (d,  $J$ =2.1Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.75-4.79 (m, 1H), 4.11 (br s, 1H), 3.65-3.69 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 2H), 2.86-3.04 (m, 1H), 2.65-2.69 (m, 1H), 2.53-2.57 (m, 1H), 1.98-2.15 (m, 4H), 1.82-1.89 (m, 1H), 1.17 (d,  $J$ =6.1Hz, 6H), 1.13 (d,  $J$ =6.7Hz, 3H)。LCMS方法1:  $m/z$  384。 [ $M+H^+$ ]; 98.8%; RT=2.05分钟。

[0525] 制剂15: (2S)-4-[(5-氯-3-异硫氰酸根合-2-甲基-苯基)甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯



[0526]

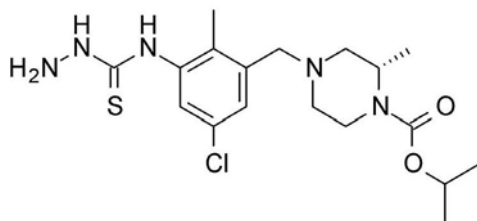


[0527] 使用类似于对制剂6描述的程序,但使用制剂14中描述的化合物(1.00g, 2.94mmol),制备呈黄色油状物的标题化合物。(1.11g,98.8%)

[0528]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =7.20 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.92 (h,  $J$ =6.2Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.86 (d,  $J$ =13.2Hz, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.08 (td,  $J$ =12.7, 3.4Hz, 1H), 2.68 (d,  $J$ =11.0Hz, 1H), 2.55 (d,  $J$ =11.1Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.28-2.13 (m, 1H), 2.03 (td,  $J$ =11.6, 3.5Hz, 1H), 1.24 (d,  $J$ =4.6, Hz, 6H) 重叠1.22 (d,  $J$ =6.5, Hz, 3H)。LCMS方法4: $m/z$  382.1 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]; RT=1.08分钟。

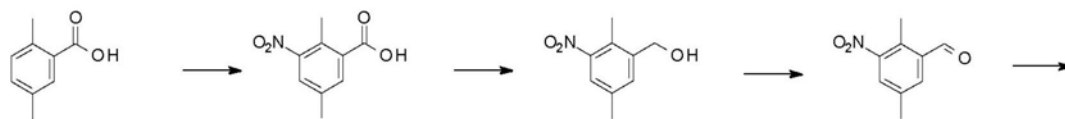
[0529] 制剂16: (2S)-4-[[3-(氨基氨基硫代甲酰氨基)-5-氯-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯

[0530]

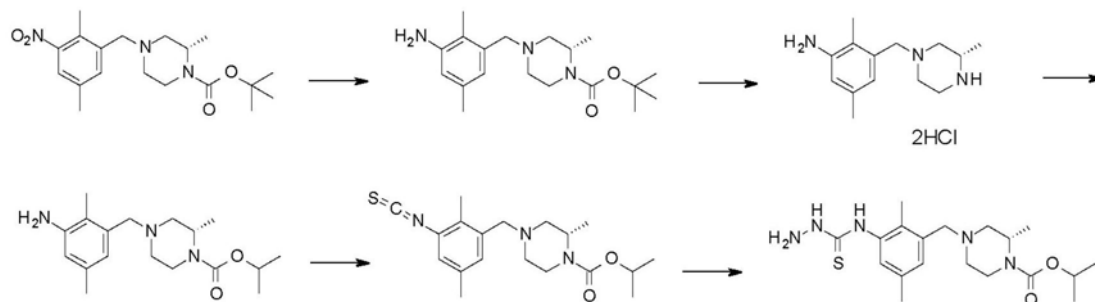


[0531] 使用类似于对制剂7描述的程序,但使用制剂15中描述的化合物(1.11g, 2.91mmol),制备呈黄色油状物的标题化合物。(869mg,72.2%)

[0532]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =7.59 (br s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.93 (p,  $J$ =6.2Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.85 (d,  $J$ =13.2Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.09 (td,  $J$ =12.9, 3.4Hz, 1H), 2.72 (d,  $J$ =10.9Hz, 1H), 2.58 (d,  $J$ =11.1Hz, 1H), 2.25 (s, 4H), 2.13-1.88 (m, 1H), 1.24 (d,  $J$ =4.6, Hz, 6H) 重叠1.22 (d,  $J$ =6.5, Hz, 3H)。LCMS方法4: $m/z$  414.1 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]; RT=0.66分钟。



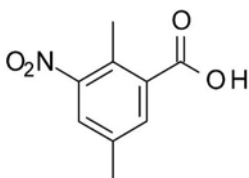
[0533]



[0534] 方案9.4

[0535] 制剂17:2,5-二甲基-3-硝基-苯甲酸

[0536]

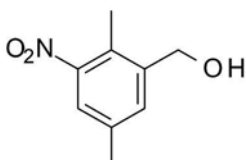


[0537] 使用类似于对制剂1描述的程序,但使用2,5-二甲基苯甲酸(40.0g,266mmol),制备呈灰白色固体的标题化合物(37.0g,71.1%,异构体混合物)。

[0538]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, 丙酮- $d_6$ )  $\delta=7.89$  (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

[0539] 制剂18: (2,5-二甲基-3-硝基-苯基) 甲醇

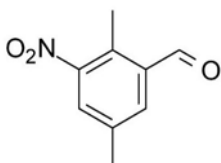
[0540]



[0541] 使用类似于对制剂2描述的程序,但使用来自制剂17的酸(37.0g,189mmol),制备呈浅褐色固体的标题化合物(15.9g,46.3%,异构体混合物)。直接使用,无需纯化。

[0542] 制剂19: 2,5-二甲基-3-硝基-苯甲醛

[0543]

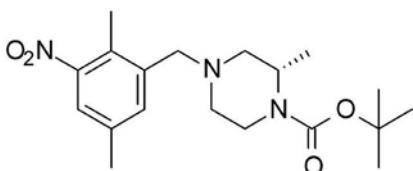


[0544] 使用类似于对制剂3描述的程序,但使用制剂18中描述的化合物(12.0g,66.2mmol),制备呈灰白色固体的标题化合物(10.5g,88.4%)。

[0545]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta=10.35$  (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)。

[0546] 制剂20: (2S)-4-[(2,5-二甲基-3-硝基-苯基)甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0547]

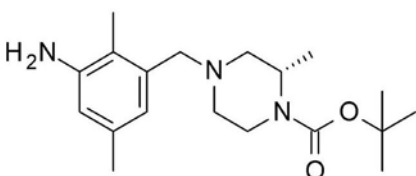


[0548] 使用类似于对制剂4描述的程序,但使用来自制剂19的化合物(10.5g,56.6mmol),制备呈无色胶状物的标题化合物(11.5g,54.0%)。

[0549]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta=7.57$  (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.09 (br s, 1H), 3.64-3.67 (m, 1H), 3.40-3.53 (m, 2H), 2.86-2.99 (m, 1H), 2.67-2.69 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.25-2.40 (m, 5H), 2.11-2.14 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.12 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H)。LCMS方法1:  $m/z$  364.91 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]; RT=2.86分钟。

[0550] 制剂21: (2S)-4-[(3-氨基-2,5-二甲基-苯基)甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

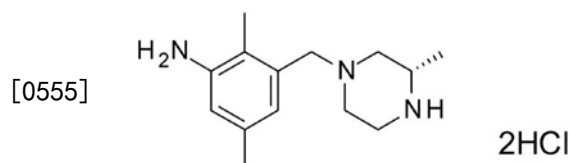
[0551]



[0552] 使用类似于对制剂5描述的程序,但使用制剂20中描述的化合物(11.5g, 31.7mmol),制备呈灰白色固体的标题化合物。(9.90g,93.8%)。

[0553]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ =6.37 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.64 (br s, 2H), 4.06 (br s, 1H), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.15-3.30 (m, 2H), 2.81-2.99 (m, 1H), 2.67 (br d,  $J$ =10.8Hz, 1H), 2.57 (br d,  $J$ =11.2Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.96-2.05 (m, 4H), 1.80 (td,  $J$ =11.6, 3.2Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.10 (d,  $J$ =6.8Hz, 3H)。LCMS方法1: $m/z$  334.15 [ $M+H^+$ ]; RT=1.93分钟。

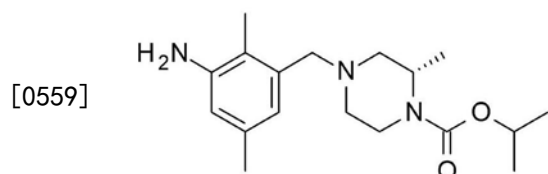
[0554] 制剂22: 2,5-二甲基-3-[[ (3S)-3-甲基哌嗪-1-基]甲基]苯胺二盐酸盐



[0556] 使用类似于对制剂12描述的程序,但使用制剂21中描述的化合物(400mg, 1.2mmol)并用甲醇代替1,4-二噁烷作为溶剂,制备呈灰白色固体的标题化合物,直接用于下一步。(366mg,100%)

[0557] LCMS方法4: $m/z$  232.2 [ $M+H^+$ ]; RT=0.31分钟。

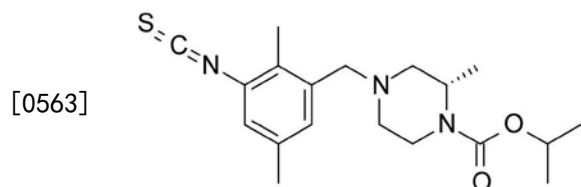
[0558] 制剂23: (2S)-4-[(3-氨基-2,5-二甲基-苯基)甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯



[0560] 使用类似于对制剂13描述的程序,但使用制剂22中描述的化合物(10.0g, 32.6mmol),制备呈褐色油状物的标题化合物。(5.60g,54.0%)

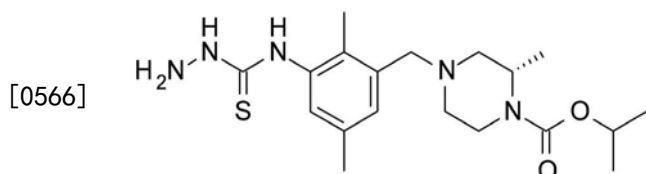
[0561]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ =6.37 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.76 (quin,  $J$ =6.2Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.10 (br s, 1H), 3.68 (br d,  $J$ =12.8Hz, 1H), 3.20-3.30 (m, 2H), 2.87-2.98 (m, 1H), 2.68 (br d,  $J$ =11.0Hz, 1H), 2.58 (br d,  $J$ =11.3Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.96-2.05 (m, 4H), 1.82 (td,  $J$ =11.7, 3.4Hz, 1H), 1.17 (d,  $J$ =6.3Hz, 6H), 1.12 (d,  $J$ =6.7Hz, 3H)。LCMS方法2: $m/z$  320.38 [ $M+H^+$ ]; RT=1.24分钟。

[0562] 制剂24: (2S)-4-[(3-异硫氰酸根合-2,5-二甲基-苯基)甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯



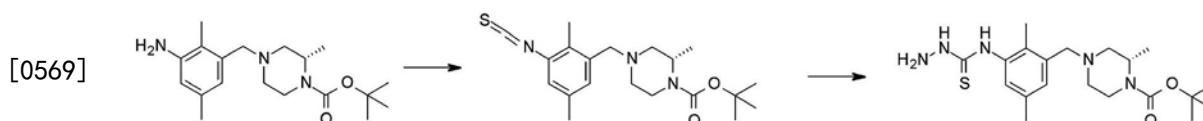
[0564] 使用类似于对制剂6描述的程序,但使用制剂23中描述的化合物(3.52g, 11.0mmol),制备呈黄色油状物的标题化合物并直接用于下一步。(3.98g,100%) LCMS方法4: $m/z$  362.2 [ $M+H^+$ ]; RT=1.06分钟。

[0565] 制剂25: (2S)-4-[[3-(氨基氨基硫代甲酰氨基)-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯



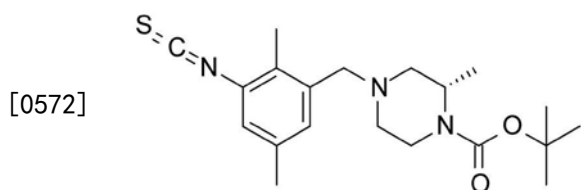
[0567] 使用类似于对制剂7描述的程序,但使用制剂24中描述的化合物(3.98g, 11.0mmol),制备呈黄色油状物的标题化合物。(3.17g,73.2%)

[0568]  $^1\text{H NMR}$  (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =8.95 (s, 1H), 6.92-7.10 (m, 1H), 4.92 (p,  $J=6.2\text{Hz}$ , 1H), 4.24 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.84 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 1H), 3.39 (s, 2H), 3.07 (td,  $J=12.8, 3.5\text{Hz}$ , 1H), 2.72 (d,  $J=10.9\text{Hz}$ , 1H), 2.58 (d,  $J=11.3\text{Hz}$ , 1H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.22-2.10 (m, 1H), 2.00 (td,  $J=11.7, 3.6\text{Hz}$ , 1H), 1.24 (dd,  $J=6.2, 1.6\text{Hz}$ , 6H), 1.21 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H)。LCMS方法4: $m/z$  294.2 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]; RT=0.50分钟。



[0570] 方案9.5

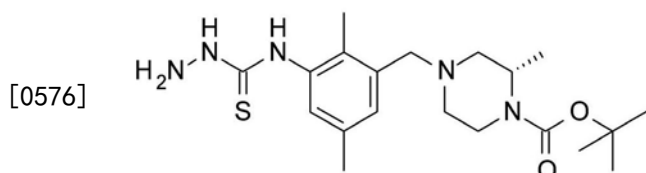
[0571] 制剂26: (2S)-4-[(3-异硫氰酸根合-2,5-二甲基-苯基)甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯



[0573] 使用类似于对制剂6描述的程序,但使用制剂21中描述的化合物(1.15g, 3.45mmol),制备呈黄色油状物的标题化合物。(1.40g,100%)

[0574]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =6.97 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 3.78 (d,  $J=13.0\text{Hz}$ , 1H), 3.44-3.24 (m, 2H), 3.03 (td,  $J=12.7, 3.4\text{Hz}$ , 1H), 2.66 (d,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H), 2.54 (d,  $J=11.1\text{Hz}$ , 1H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 3H), 2.21-2.09 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.19 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H)。LCMS方法4: $m/z$  376.2 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]; RT=1.12分钟。

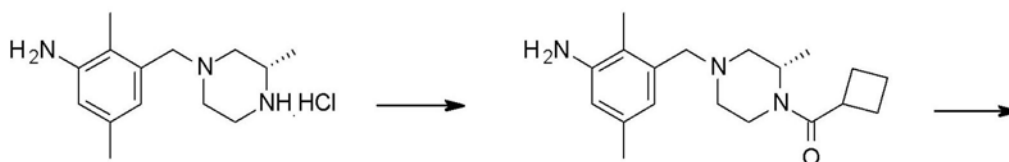
[0575] 制剂27: (2S)-4-[[3-(氨基氨基硫代甲酰氨基)-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯



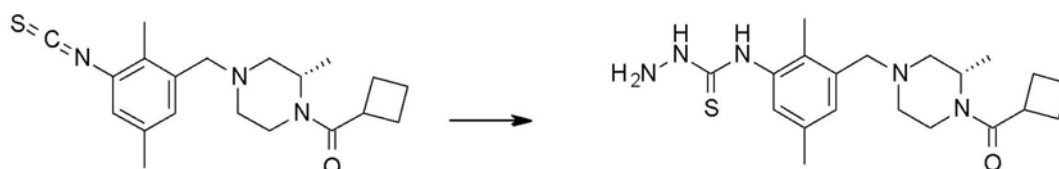
[0577] 使用类似于对制剂7描述的程序,但使用制剂26中描述的化合物(1.40g, 3.45mmol),制备呈黄色油状物的标题化合物。(1.50g,98.7%)

[0578]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ =8.95 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.66 (d,  $J=13.0\text{Hz}$ , 1H), 2.92 (t,  $J=12.1\text{Hz}$ , 1H), 2.70 (d,  $J=11.5\text{Hz}$ , 1H), 2.59 (d,  $J=11.4\text{Hz}$ , 1H), 2.24 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.06 (dd,  $J=11.1, 4.0\text{Hz}$ , 1H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.12 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H)。LCMS方法4: $m/z$  408.2 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]; RT=0.54

分钟。

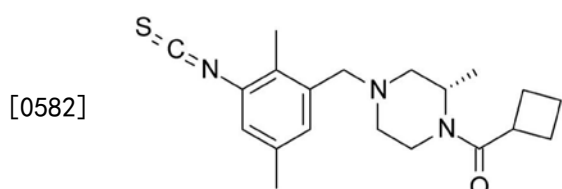


[0579]



[0580] 方案9.6

[0581] 制剂28:环丁基-[ (2S)-4-[(3-异硫氰酸根合-2,5-二甲基-苯基)甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮

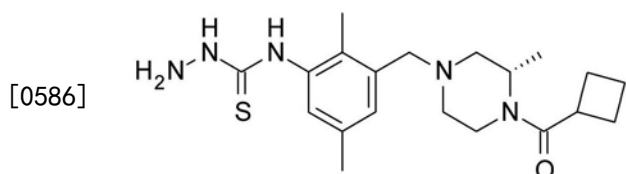


[0582]

[0583] 将N,N,N',N'-四甲基-0-(1H-苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐(478mg,1.26mmol)添加到来自制剂22的产物(280mg,0.91mmol)、环丁烷羧酸(105mg,1.05mmol)和三乙胺(0.73mL,5.24mmol)的二氯甲烷(3.0mL)溶液中,并在室温下搅拌反应混合物16小时。将反应混合物用水猝灭并用二氯甲烷(2x50mL)萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤并减压蒸发。将所得残留物(270mg)溶于氯仿(10mL)中并添加饱和碳酸氢钠(10mL)。快速搅拌所得混合物,同时滴加二氯化硫羰(0.069mL,0.89mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后用二氯甲烷(2x50mL)萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥并减压蒸发,得到呈灰白色固体的标题化合物。(260mg,80%)

[0584] <sup>1</sup>H NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=6.99 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.71 (s, 0.5H), 4.34-4.47 (m, 0.5H), 3.81-3.86 (m, 0.5H), 3.31-3.39 (m, 2.5H), 3.16-3.26 (m, 1.5H), 2.90 (td, J=12.9, 3.5Hz, 0.5H), 2.70 (dd, J=32.9, 11.1Hz, 1H), 2.59 (t, J=12.1Hz, 1H), 2.46-2.26 (m, 2H) covering 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (qq, J=12.4, 6.8, 5.2Hz, 3H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.86 (tt, J=12.4, 6.1Hz, 1H), 1.31-1.14 (m, 3H)。LCMS方法4:m/z 358.2[M+H<sup>+</sup>]; RT=1.00分钟。

[0585] 制剂29:1-氨基-3-[3-[[ (3S)-4-(环丁烷羰基)-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-2,5-二甲基-苯基]硫脲

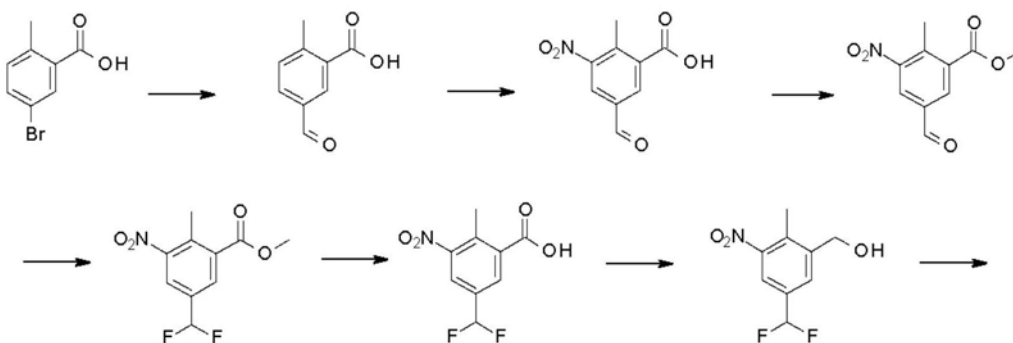


[0586]

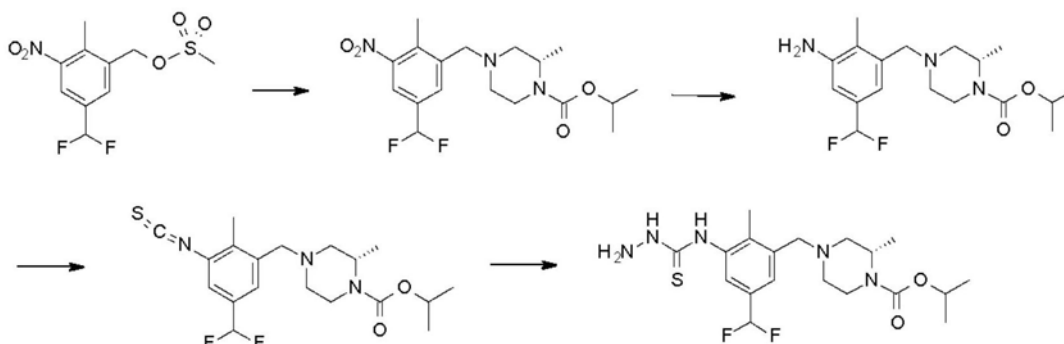
[0587] 使用类似于对制剂7描述的程序,但使用制剂28中描述的化合物(260mg,

0.72mmol), 制备呈无色固体的标题化合物。(240mg, 84.7%)

[0588] LCMS方法4:  $m/z$  390.2  $[M+H]^+$ ; RT=0.46分钟。



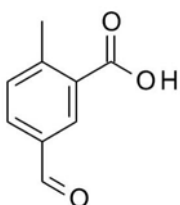
[0589]



[0590] 方案9.7

[0591] 制剂30: 5-甲酰基-2-甲基-苯甲酸

[0592]

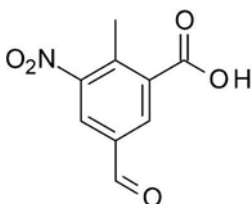


[0593] 在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下, 将正丁基锂 (139mL, 348mmol, 2.5M的四氢呋喃溶液) 滴加到5-溴-2-甲基苯甲酸 (30.0g, 139mmol) 的四氢呋喃 (300mL) 溶液中。将所得混合物搅拌1小时, 然后滴加二甲基甲酰胺 (54.0mL, 697mmol) 并在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下再继续搅拌1小时。然后将反应混合物倒入氯化氢水溶液 (500mL, 1M) 中并用乙酸乙酯 (2x1000mL) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并减压蒸发, 得到呈黄色固体的标题化合物, 将其不经纯化用于下一步骤。(12.0g, 52.4%)

[0594]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=13.16$  (br s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.34 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.96 (dd,  $J=1.8, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 2.62 (s, 3H)。LCMS方法2:  $m/z$  164.80  $[M+H]^+$ ; RT=1.43分钟。

[0595] 制剂31: 5-甲酰基-2-甲基-3-硝基-苯甲酸

[0596]

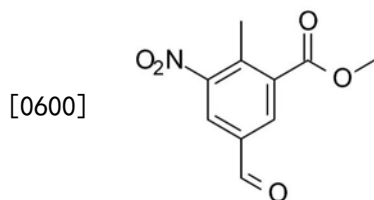


[0597] 使用类似于对制剂1描述的程序, 但使用制剂30中描述的化合物 (42.0g,

256mmol), 制备呈灰白色固体的标题化合物。(32.0g, 59.8%)

[0598]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta=13.80$  (br s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.49 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 2H), 2.61 (s, 3H)。LCMS方法1:  $m/z$  208.32 [ $\text{M-H}^+$ ]; RT=1.81分钟。

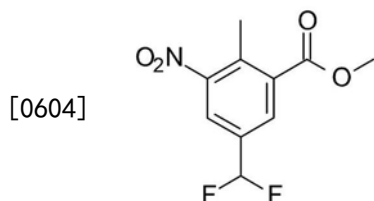
[0599] 制剂32: 5-甲酰基-2-甲基-3-硝基-苯甲酸甲酯



[0601] 在0℃下, 将碳酸钾 (63.0g, 459mmol) 逐份添加到来自制剂31的产物 (32.0g, 153mmol) 的二甲基甲酰胺 (200mL) 溶液中。将反应混合物搅拌10分钟, 然后滴加甲基碘 (33.9mL, 306.2mmol), 同时保持温度在0℃左右。将反应物搅拌3小时, 使其达到室温, 然后倒入冰/水 (500mL) 中并用乙酸乙酯 (2x1000mL) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并减压蒸发, 得到呈褐色油状物的标题化合物, 将其不经纯化用于下一步骤。(30.0g, 87.8%)

[0602]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=10.05$  (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.73 (s, 3H)。LCMS方法2:  $m/z$  222.19 [ $\text{M-H}^+$ ]; RT=2.33分钟。

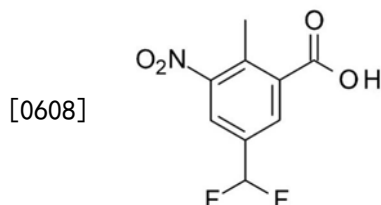
[0603] 制剂33: 5-(二氟甲基)-2-甲基-3-硝基-苯甲酸甲酯



[0605] 在-10℃下, 将N,N-二乙基氨基硫三氟化物 (35.0mL, 269mmol) 添加到来自制剂32的产物 (30.0g, 134mmol) 的二氯甲烷溶液中。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液 (500mL) 猝灭, 并用二氯甲烷 (2x1000mL) 萃取。将合并的有机层用饱和盐水 (500mL) 洗涤, 然后用硫酸钠干燥并减压蒸发。所得残留物通过硅胶 (100-200目) 柱色谱法纯化, 用0-10%梯度的于石油醚中的乙酸乙酯洗脱。减压蒸发纯净级分, 得到呈灰白色固体的标题化合物。(20.0g, 60.7%)

[0606]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=8.15$  (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.87-6.52 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.68 (s, 3H)。

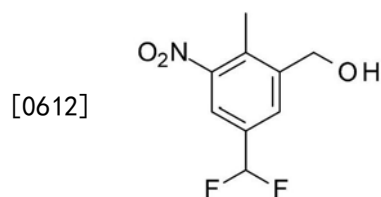
[0607] 制剂34: 5-(二氟甲基)-2-甲基-3-硝基-苯甲酸



[0609] 在室温下将氢氧化锂水合物 (22.7g, 542mmol) 逐份添加到来自制剂33的产物 (19.0g, 77.5mmol) 于四氢呋喃 (200mL) 和水 (100mL) 中的溶液中。将反应混合物搅拌5小时, 然后用氯化氢水溶液 (1M) 中和。收集沉淀的固体, 用水洗涤并减压干燥, 得到呈无色固体的标题化合物。(17.0g, 94.9%)

[0610]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=8.30$  (s, 1H),  $8.04$  (s, 1H),  $6.95-6.50$  (m, 1H),  $2.74$  (s, 3H)。LCMS方法2:  $m/z$  230.10  $[\text{M}-\text{H}^+]$ ; RT=1.76分钟。

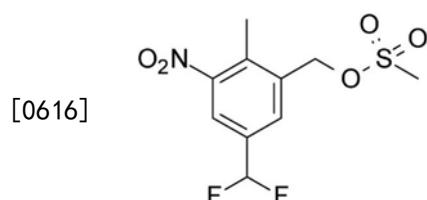
[0611] 制剂35: [5-(二氟甲基)-2-甲基-3-硝基-苯基]甲醇



[0613] 使用类似于对制剂2描述的程序,但使用制剂34中描述的化合物(17.0g, 73.6mmol),制备呈灰白色固体的标题化合物。(16.0g, 100%)

[0614]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=7.97$  (s, 1H),  $7.92$  (s, 1H),  $7.31-6.99$  (m, 1H),  $5.58$  (t,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H),  $4.64$  (d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 2H),  $2.33$  (s, 3H)。LCMS方法2:  $m/z$  215.71  $[\text{M}-\text{H}^+]$ ; RT=1.81分钟。

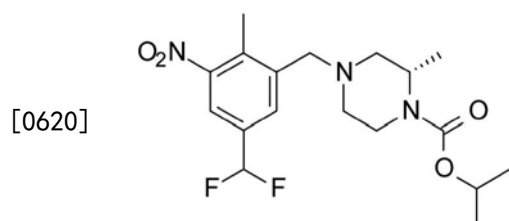
[0615] 制剂36: 甲磺酸[5-(二氟甲基)-2-甲基-3-硝基-苯基]甲酯



[0617] 在 $0^\circ\text{C}$ 下,将三乙胺(27.0mL, 193mmol)滴加到来自制剂35的产物(14.0g, 64.5mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中。10分钟后,逐滴添加甲磺酰氯(10.0mL, 129mmol),同时保持温度为 $0^\circ\text{C}$ 。将反应混合物搅拌2小时,然后用水(200mL)稀释并用二氯甲烷(2x200mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并减压蒸发,得到呈褐色油状物的标题化合物。无需进一步纯化即可使用。(18.0g, 94.5%)

[0618]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=7.92$  (s, 1H),  $7.72$  (s, 1H),  $6.86-6.52$  (m, 1H),  $4.68$  (s, 2H),  $3.14$  (s, 3H),  $2.58$  (s, 3H)。

[0619] 制剂37: (2S)-4-[[5-(二氟甲基)-2-甲基-3-硝基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯



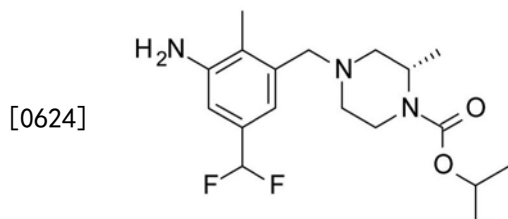
[0621] 在 $0^\circ\text{C}$ 下,将碳酸钾(10.8g, 79.3mmol)逐份添加到来自制剂36的产物(7.80g, 26.4mmol)的乙腈(100mL)溶液中。在 $0^\circ\text{C}$ 下逐份添加来自制剂49的(2S)-2-甲基哌嗪-1-羧酸异丙酯盐酸盐(5.04g, 26.4mmol)。将反应混合物升温至 $75^\circ\text{C}$ 并搅拌16小时。将反应混合物用水(200mL)猝灭并用乙酸乙酯(2x300mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并减压蒸发。所得残留物通过硅胶(100-200目)柱色谱法纯化,用0-15%梯度的于石油醚中的乙酸乙酯洗脱。减压蒸发纯净级分,得到呈褐色胶状物的标题化合物。(8.0g, 79.2%)

[0622]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=7.83$  (s, 1H),  $7.69$  (s, 1H),  $6.85-6.44$  (m, 1H),  $4.94-$



4.92 (m, 1H), 4.28 (br s, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.12-3.10 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.12-2.10 (m, 1H), 1.27-1.22 (m, 9H)。LCMS方法2:m/z 386.37.  $[M+H]^+$ ; RT=2.93分钟。

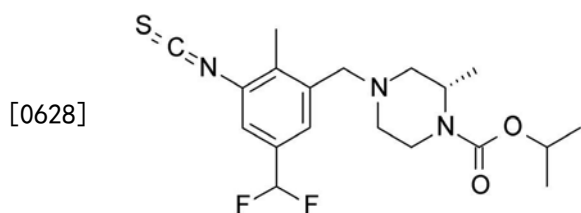
[0623] 制剂38: (2S)-4-[[3-氨基-5-(二氟甲基)-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯



[0625] 使用类似于对制剂5描述的程序,但使用制剂37中描述的化合物(8.0g, 20.7mmol),制备呈黄色胶状物的标题化合物。(6.40g,86.0%)

[0626]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =6.98-6.57 (m, 3H), 5.09 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.11 (br s, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.02-2.88 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 4H), 1.9-1.86 (m, 1H), 1.19-1.08 (m, 9H)。LCMS方法3:m/z 356.2  $[M+H]^+$ ; RT=6.0分钟。

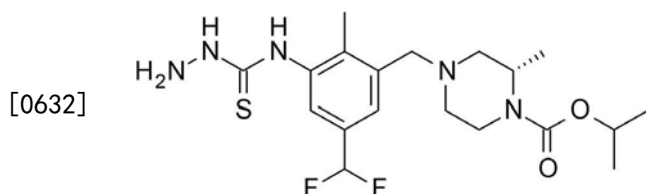
[0627] 制剂39: (2S)-4-[[5-(二氟甲基)-3-异硫氰酸根合-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯



[0629] 使用类似于对制剂6描述的程序,但使用制剂38中描述的化合物(430mg, 1.21mmol),制备呈黄色油状物的标题化合物。(447mg,92.9%)

[0630]  $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ =7.33 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.58 (t, J=56.3Hz, 1H), 4.92 (h, J=6.2Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.86 (d, J=13.3Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.09 (td, J=12.7, 3.5Hz, 1H), 2.68 (d, J=11.0Hz, 1H), 2.54 (d, J=11.1Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.22 (dd, J=11.1, 3.9Hz, 1H), 2.05 (td, J=11.6, 3.5Hz, 1H), 1.24 (d, J=6.1Hz, 6H), 与1.22 (d, J=6.1Hz, 3H) 重叠。LCMS方法4:m/z 398.2  $[M+H]^+$ ; RT=1.01分钟。

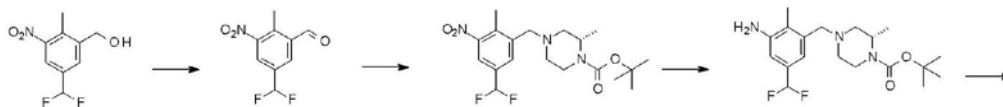
[0631] 制剂40: (2S)-4-[[3-(氨基氨基硫代甲酰氨基)-5-(二氟甲基)-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯



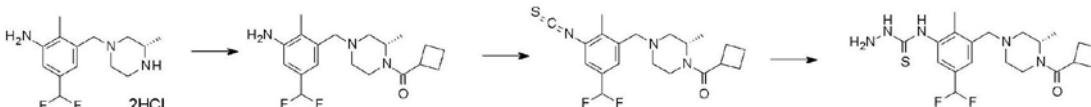
[0633] 使用类似于对制剂7描述的程序,但使用制剂39中描述的化合物(447mg, 1.12mmol),制备呈黄色油状物的标题化合物。(357mg,73.9%)

[0634]  $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ =7.65 (br s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.63 (t, J=56.6Hz, 1H),

4.93 (hept,  $J=6.2\text{Hz}$ , 1H), 4.25 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.86 (d,  $J=13.1\text{Hz}$ , 1H), 3.48 (s, 2H), 3.09 (td,  $J=12.8, 3.4\text{Hz}$ , 1H), 2.72 (d,  $J=11.1\text{Hz}$ , 1H), 2.58 (d,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H), 2.33 (d,  $J=1.4\text{Hz}$ , 3H), 2.21 (dd,  $J=11.2, 3.9\text{Hz}$ , 1H), 2.13-1.94 (m, 1H), 1.24 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 6H) 与 1.22 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 3H) 重叠。LCMS方法4:  $m/z$  430.2  $[M+H]^+$ ; RT=0.62分钟



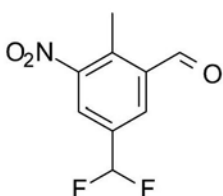
[0635]



[0636] 方案9.8

[0637] 制剂41: 5-(二氟甲基)-2-甲基-3-硝基-苯甲醛

[0638]

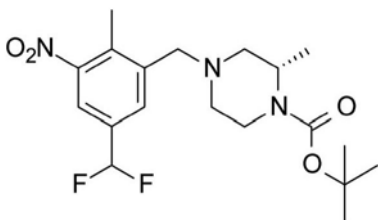


[0639] 使用类似于对制剂3描述的程序,但使用制剂35中描述的化合物(1.0g, 4.60mmol),制备呈灰白色固体的标题化合物(500mg, 50.5%)。

[0640]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta=10.42$  (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.52-6.98 (m, 1H), 2.83 (s, 3H)。LCMS方法1:  $m/z$  356.2  $[M+H]^+$ ; RT=2.51分钟。

[0641] 制剂42: (2S)-4-[[5-(二氟甲基)-2-甲基-3-硝基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0642]

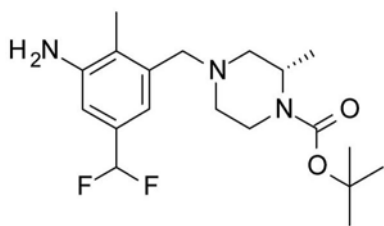


[0643] 使用类似于对制剂4描述的程序,但使用制剂41中描述的化合物(600mg, 2.79mmol),制备呈灰白色固体的标题化合物(700mg, 62.8%)。

[0644]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=7.99$  (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.95-7.27 (m, 1H), 4.08-4.10 (m, 1H), 3.67-3.70 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.91-3.02 (m, 1H), 2.69-2.71 (m, 1H), 2.55-2.58 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.14-2.18 (m, 1H), 1.98-2.04 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.14 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H); LCMS方法1:  $m/z$  356.2  $[M+H]^+$ ; RT=3.11分钟。

[0645] 制剂43: (2S)-4-[[3-氨基-5-(二氟甲基)-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0646]

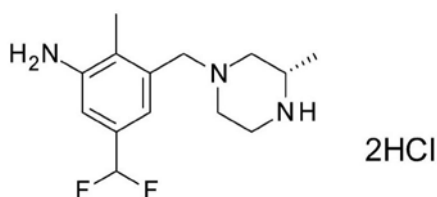


[0647] 使用类似于对制剂5描述的程序,但使用制剂42中描述的化合物(7.0g, 17.5mmol),制备呈黄色粘性固体的标题化合物(5.1g,79%)。

[0648]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =6.80 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.40-6.64 (m, 1H), 4.18-4.20 (m, 1H), 3.76-3.80 (m, 3H), 3.36-3.45 (m, 2H), 3.00-3.06 (m, 1H), 2.68-2.70 (m, 1H), 2.55-2.58 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.14-2.17 (m, 1H), 1.95-2.00 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.19 (d,  $J$ =6.7Hz, 3H)。LCMS方法2: $m/z$  270.2 $[\text{M}+\text{H}^+]$ ;RT=1.57分钟。

[0649] 制剂44:5-(二氟甲基)-2-甲基-3-[[ (3S)-3-甲基哌嗪-1-基]甲基]苯胺二盐酸盐

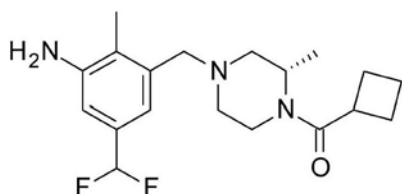
[0650]



[0651] 使用类似于对制剂8描述的程序,但使用制剂43中描述的化合物(1.10g, 2.98mmol),制备呈无色泡沫的标题化合物。(1.0g,100%)LCMS方法4: $m/z$  270.2 $[\text{M}+\text{H}^+]$ ;RT=0.37分钟。

[0652] 制剂45:[ (2S)-4-[[3-氨基-5-(二氟甲基)-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-环丁基-甲酮

[0653]

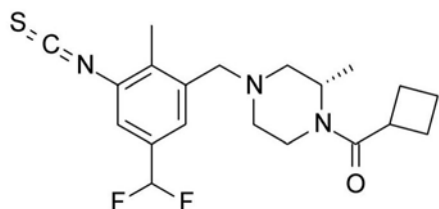


[0654] 使用类似于对制剂9描述的程序,但使用制剂44中描述的化合物(1.10g, 2.98mmol)和环丁烷羧酸,制备呈黄色油状物的标题化合物。(1.03g,98%)

[0655]  $^1\text{H NMR}$  (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =6.79 (s, 1H), 6.77 (d,  $J$ =1.4Hz, 1H), 6.52 (t,  $J$ =56.8Hz, 1H), 4.71 (s, 0.5H), 4.36 (d,  $J$ =13.4Hz, 0.5H), 3.83 (s, 0.5H), 3.46 (dd,  $J$ =12.9, 9.7Hz, 1H), 3.35 (dd,  $J$ =15.1, 11.3Hz, 1.5H), 3.17-3.25 (m, 1.5H), 2.87-2.93 (m, 0.5H), 2.76 (s, 0.5H), 2.67-2.72 (m, 0.5H), 2.61 (dd,  $J$ =27.1, 11.2Hz, 1H), 2.38-2.43 (m, 0.5H), 2.25-2.35 (m, 1.5H), 2.19 (s, 3H), 2.05-2.17 (m, 3H), 1.90-2.01 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 1H), 1.19-1.27 (m, 3H)。LCMS方法4: $m/z$  352.2 $[\text{M}+\text{H}^+]$ ;RT=0.58分钟。

[0656] 制剂46:环丁基-[(2S)-4-[[5-(二氟甲基)-3-异硫氰酸根合-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮

[0657]

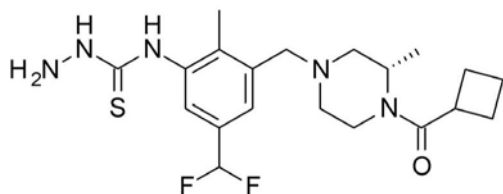


[0658] 使用类似于对制剂6描述的程序,但使用制剂45中描述的化合物(550mg, 1.56mmol),制备呈黄色油状物的标题化合物。(588mg,95%)

[0659]  $^1\text{H NMR}$  (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta=7.33$  (s, 1H) 与以下重叠: 7.31 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.74 (d,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 4.36-4.41 (m, 0.5H), 3.85 (s, 0.5H), 3.38-3.48 (m, 2.5H), 3.16-3.28 (m, 1.5H), 2.89-2.95 (m, 0.5H), 2.75 (d, 0.5H), 2.68 (d, 0.5H), 2.58 (dd,  $J=21.4, 11.2\text{Hz}$ , 1H), 2.43 (s, 3H) 与以下重叠: 2.38-2.43 (m, 0.5H), 2.27-2.37 (m, 1.5H), 2.06-2.33 (m, 3H), 1.92-2.03 (m, 2H), 1.86 (d,  $J=10.1\text{Hz}$ , 1H), 1.25 (dd,  $J=37.8, 6.8\text{Hz}$ , 3H)。LCMS方法4:  $m/z$  394.2 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]; RT=0.95分钟。

[0660] 制剂47: 1-氨基-3-[3-[[ (3S)-4-(环丁烷羰基)-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-5-(二氟甲基)-2-甲基-苯基]硫脲

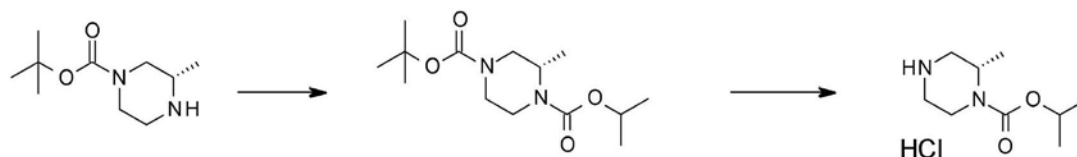
[0661]



[0662] 使用类似于对制剂7描述的程序,但使用制剂46中描述的化合物(588mg, 1.19mmol),制备呈黄色油状物的标题化合物。(617mg,97%)

[0663]  $^1\text{H NMR}$  (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta=9.05$  (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.64 (t,  $J=56.6\text{Hz}$ , 1H), 4.72 (s, 0.5H), 4.38 (d,  $J=13.4\text{Hz}$ , 0.5H), 4.03 (s, 2H), 3.84 (s, 0.5H), 3.52 (dd,  $J=13.4, 8.5\text{Hz}$ , 1H), 3.36-3.44 (m, 1.5H), 3.17-3.28 (m, 1.5H), 2.93 (td,  $J=12.9, 3.5\text{Hz}$ , 0.5H), 2.71-2.80 (m, 1H), 2.62 (dd,  $J=25.7, 11.2\text{Hz}$ , 1H), 2.38-2.45 (m, 0.5H), 2.27-2.35 (m, 1.5H) 重叠 2.33 (s, 3H), 1.92-2.22 (m, 5H), 1.86 (t,  $J=10.0\text{Hz}$ , 1H), 1.17-1.30 (m, 3H)。LCMS方法4:  $m/z$  426.3 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]; RT=0.56分钟。

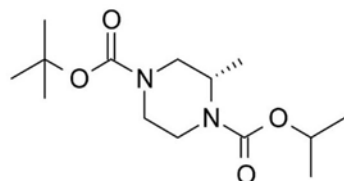
[0664]



[0665] 方案9.9

[0666] 制剂48: (2S)-2-甲基哌嗪-1,4-二甲酸04-叔丁酯01-异丙酯

[0667]

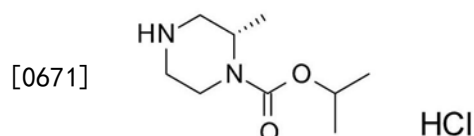


[0668] 在0℃下,将氯甲酸异丙酯(39.0mL,78.0mmol,2M的甲苯溶液)滴加到二异丙基乙胺(34.0mL,195mmol)和(3S)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(13.0g,65.0mmol)的二氯甲烷

(130mL) 溶液中。使反应混合物在2小时内升温至室温。将混合物用水(200mL)稀释并用二氯甲烷(2x200mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并减压蒸发。所得残留物通过硅胶(100-200目)柱色谱法纯化,用20-50%梯度的于石油醚中的乙酸乙酯洗脱。减压蒸发纯净级分,得到呈无色油状物的标题化合物。(12.0g,64.5%)

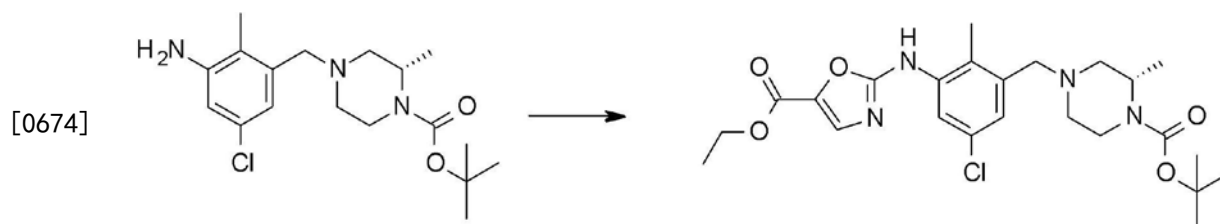
[0669]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=4.96-4.93$  (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.15-3.67 (m, 3H), 3.16-2.94 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.25 (d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 6H), 1.14 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H)。

[0670] 制剂49: (2S)-2-甲基哌嗪-1-羧酸异丙酯



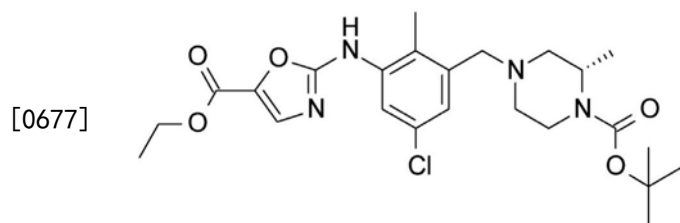
[0672] 使用类似于对制剂8描述的程序,但使用制剂48中描述的化合物(12.0g, 41.9mmol),制备呈无色固体的标题化合物。(9.0g,96.4%)

[0673]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=9.52$  (br s, 2H), 4.85-4.73 (m, 1H), 4.38-4.24 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.26-3.12 (m, 2H), 3.10 (s, 1H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.92-2.75 (m, 1H), 1.27 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 1.20 (d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 6H)。



[0675] 方案9.10

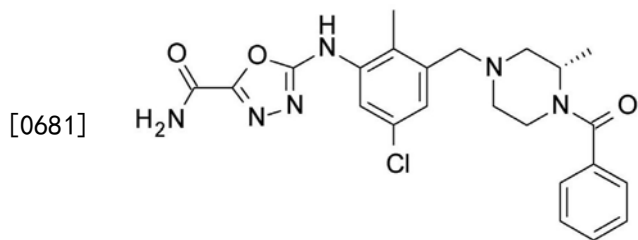
[0676] 制剂50:2-[3-[[ (3S)-4-叔丁氧羰基-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-5-氯-2-甲基-苯胺基]噁唑-5-羧酸乙酯



[0678] 将2-氯噁唑-5-羧酸乙酯(372mg, 2.12mmol)添加到来自制剂5的(2S)-4-[(3-氨基-5-氯-2-甲基-苯基)甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(500mg, 1.41mmol)的丙-2-醇(5.0mL)溶液中并在微波照射下在160°C下搅拌30分钟。减压去除溶剂,并将获得的残留物通过硅胶(100-200目)柱色谱法纯化,用10-70%梯度的于庚烷中乙酸乙酯的洗脱。减压蒸发纯净级分,得到呈无色油状物的标题化合物。(130mg,18.7%)

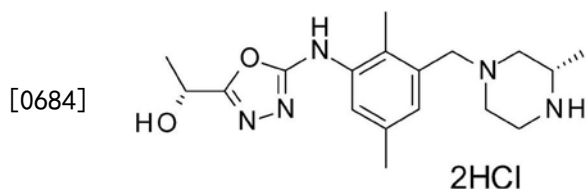
[0679] LCMS方法4:m/z 493.3[M+H<sup>+</sup>];RT=0.94分钟。

[0680] 制剂51:5-[3-[[ (3S)-4-苯甲酰基-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-5-氯-2-甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺



[0682] 将草氨酸 (7.42mg, 0.083mmol) 添加到来自制剂11的产物 (30.0mg, 0.069mmol) 的二氯甲烷 (0.6mL) 溶液中, 接着添加3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐 (53.3mg, 0.278mmol)。在室温下搅拌反应物1小时直至完成。减压浓缩反应混合物, 然后溶解在二甲基甲酰胺 (0.7mL) 中, 并通过碱性制备HPLC纯化。减压蒸发纯净级分, 得到标题化合物 (6.0mg, 18.4%)。LCMS方法4:m/z 469.2[M+H<sup>+</sup>]; RT=0.63分钟。

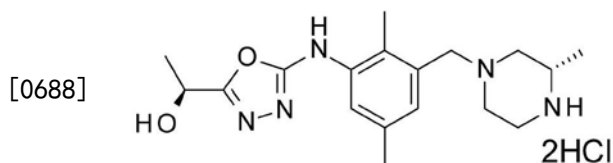
[0683] 制剂52: (1R)-1-[5-[2,5-二甲基-3-[[3-(3-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]乙醇二盐酸盐



[0685] 在室温下将3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐 (423mg, 2.21mmol) 添加到来自制剂27的(2S)-4-[[3-(氨基氨基硫代甲酰氨基)-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (300mg, 0.74mmol) 和(2R)-2-羟基丙酸 (66.3mg, 0.74mmol) 的二氯甲烷 (10.0mL) 溶液并搅拌2小时。减压浓缩混合物并将获得的残留物通过硅胶(100-200目)柱色谱法纯化, 用30-100%梯度的于庚烷中的乙酸乙酯洗脱。减压蒸发纯净级分, 得到呈无色固体的氨基甲酸叔丁酯中间体。将氯化氢 (4M的1,4-二噁烷溶液, 1.0mL) 添加到氨基甲酸叔丁酯中间体 (75mg, 0.17mmol) 的二氯甲烷 (3.0mL) 溶液中, 并在室温下搅拌2小时。添加甲苯 (5mL), 然后减压去除溶剂, 得到呈无色固体的标题化合物。 (72mg, 23%)

[0686] LCMS方法4:m/z 346.2[M+H<sup>+</sup>]; RT=0.36分钟。

[0687] 制剂53: (1S)-1-[5-[2,5-二甲基-3-[[3-(3-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]乙醇二盐酸盐

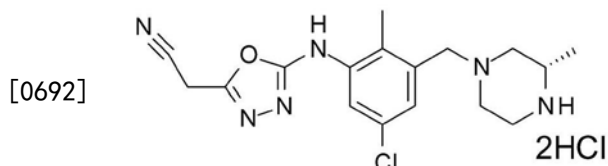


[0689] 在室温下将3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐 (715mg, 3.75mmol) 添加到来自制剂27的(2S)-4-[[3-(氨基氨基硫代甲酰氨基)-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (545mg, 1.34mmol) 和(2S)-2-羟基丙酸 (120mg, 1.34mmol) 于二氯甲烷 (10.0mL) 中的溶液并搅拌16小时。用水 (5mL) 稀释混合物并用二氯甲烷 (2x10mL) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并减压蒸发。所得残留物通过硅胶 (100-200目) 柱色谱法纯化, 用0-80%梯度的于庚烷中的乙酸乙酯洗脱。减压蒸发纯净级分, 得到

呈无色固体的氨基甲酸叔丁酯中间体。将氯化氢 (4M的1,4-二噁烷溶液, 8.0mL) 添加到该中间体材料 (280mg, 0.63mmol) 的1,4-二噁烷 (4.0mL) 溶液中, 并在室温下搅拌4小时。减压去除溶剂, 得到呈无色固体的标题化合物。(263mg, 47%)

[0690] LCMS方法4:m/z 346.2[M+H<sup>+</sup>]; RT=0.37分钟。

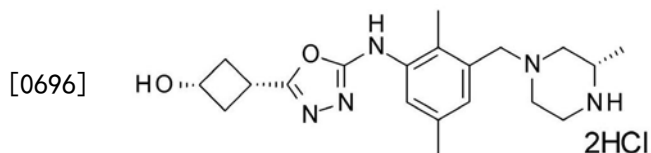
[0691] 制剂54: 2-[5-[5-氯-2-甲基-3-[[ (3S)-3-甲基哌嗪-1-基] 甲基] 苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]乙腈二盐酸盐



[0693] 使用类似于对制剂52描述的程序, 但使用2-氰基乙酸代替 (2R)-2-羟基丙酸和来自制剂7的氨基硫脲, 制备呈无色固体的标题化合物。(112mg, 61%)

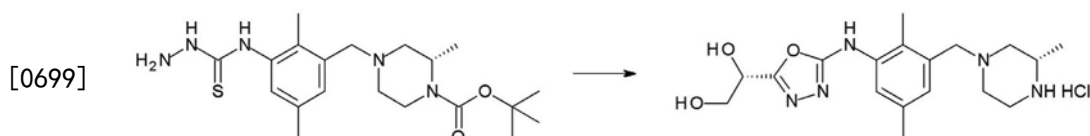
[0694] LCMS方法4:m/z 341.2[M+H<sup>+</sup>]; RT=0.36分钟。

[0695] 制剂55: 3-[5-[2,5-二甲基-3-[[ (3S)-3-甲基哌嗪-1-基] 甲基] 苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]环丁醇二盐酸盐



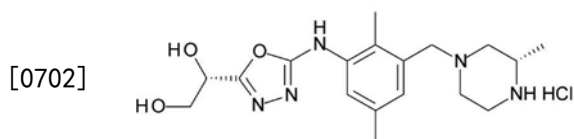
[0697] 使用类似于对制剂52描述的程序, 但使用顺式-3-羟基环丁烷羧酸代替 (2R)-2-羟基丙酸, 制备呈无色固体的标题化合物。(146mg, 61%)

[0698] LCMS方法4:m/z 372.2[M+H<sup>+</sup>]; RT=0.36分钟。



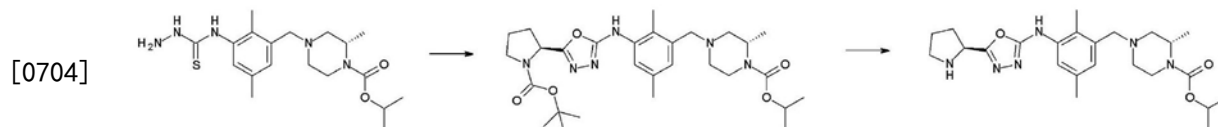
[0700] 方案9.11

[0701] 制剂56: (1S)-1-[5-[2,5-二甲基-3-[[ (3S)-3-甲基哌嗪-1-基] 甲基] 苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]乙烷-1,2-二醇盐酸盐



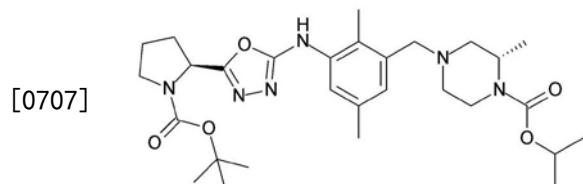
[0703] 将3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐 (846mg, 4.42mmol) 添加到来自制剂27的产物 (600mg, 1.47mmol) 和 (4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸 (323mg, 2.21mmol) 溶于无水二氯甲烷 (30mL) 中的溶液中并在室温下搅拌12小时。将反应混合物用水 (30mL) 猝灭并用二氯甲烷 (30mL) 萃取。收集有机层并减压浓缩。获得的残留物通过硅胶 (100-200目) 柱色谱法纯化, 用0-40%梯度的于庚烷中的乙酸乙酯洗脱。减压蒸发纯净级分, 得到呈无色油状物的中间产物。(600mg, 81.2%) LCMS方法4:m/z 502.4[M+H<sup>+</sup>]; RT=0.77分钟。将氯化氢 (4M的1,4-二噁烷溶液, 2.99mL, 12mmol) 添加到中间体的甲醇 (5mL) 溶液中, 并在室温下搅拌3小时。减压浓缩反应混合物, 得到呈无色泡沫的标题化合物, 无需

任何纯化即可使用。(476mg, 100%) LCMS方法4:  $m/z$  362.3  $[M+H]^+$ ; RT=0.33分钟。



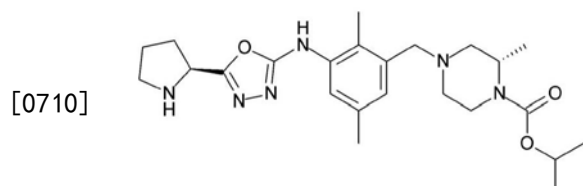
[0705] 方案9.12

[0706] 制剂57: (2S)-4-[[3-[[5-[ (2S)-1-叔丁氧羰基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯



[0708] 将3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(450mg, 2.34mmol)添加到来自制剂25的产物(264mg, 0.67mmol)和(2S)-1-叔丁氧羰基吡咯烷-2-羧酸(159mg, 0.74mmol)于二氯甲烷(15mL)中的溶液中并在室温下搅拌4.5小时。将混合物浓缩至小体积,并通过硅胶(100-200目)柱色谱法纯化,用0-80%梯度的于庚烷中的乙酸乙酯洗脱。合并纯净级分并减压蒸发,得到呈无色固体的标题化合物。(292mg, 78%) LCMS方法5:  $m/z$  557.3  $[M+H]^+$ ; RT=2.23分钟。

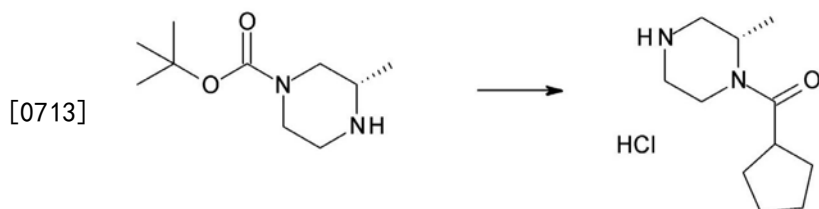
[0709] 制剂58: (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[ (2S)-吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯



[0711] 将氯化氢(4M的1,4-二噁烷溶液, 2.60mL, 10.4mmol)添加到来自制剂57的产物(290mg, 0.52mmol)的甲醇(4mL)溶液中并在室温下搅拌2小时。减压浓缩反应混合物,然后在二氯甲烷和饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液之间分配。用盐水洗涤有机层,然后用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩至干。将残留物溶于DMSO中并通过碱性制备HPLC纯化。合并纯净级分并减压蒸发,得到呈无色固体的标题化合物。(224mg, 94%)

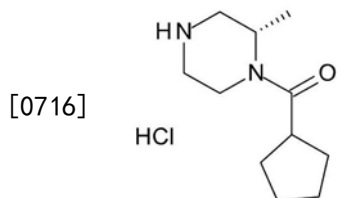
[0712]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 9.26 (s, 1H), 7.39 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H), 6.83 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H), 4.77 (hept,  $J=6.2\text{Hz}$ , 1H), 4.26 (dd,  $J=8.1, 5.9\text{Hz}$ , 1H), 4.12 (t,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H), 3.70 (dt,  $J=13.1, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 3.38 (m, 2H), 2.95 (td,  $J=12.9, 3.4\text{Hz}$ , 1H), 2.88 (ddd,  $J=10.0, 7.6, 5.7\text{Hz}$ , 1H), 2.83 (dt,  $J=9.9, 6.9\text{Hz}$ , 1H), 2.71 (ddt,  $J=11.2, 3.6, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 2.60 (dt,  $J=11.2, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.90 (td,  $J=11.7, 3.5\text{Hz}$ , 1H), 1.81 (dddd,  $J=13.9, 12.0, 7.7, 5.9\text{Hz}$ , 1H), 1.71 (m, 1H), 1.17 (dd,  $J=6.3, 0.9\text{Hz}$ , 6H), 1.13 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H)。LCMS方法4:  $m/z$  457.4  $[M+H]^+$ ; RT=0.45分钟。



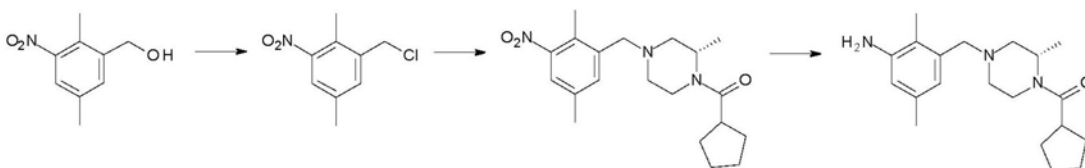


[0714] 方案9.13

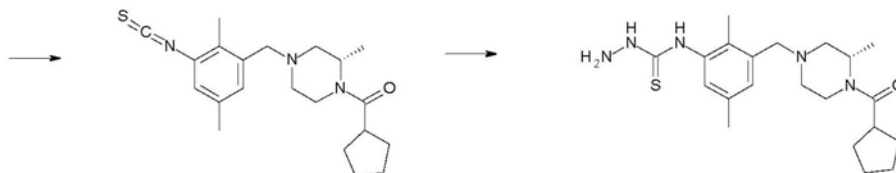
[0715] 制剂59:环戊基-[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]甲酮盐酸盐



[0717] 在0℃下将环戊烷碳酰氯(12.3mL,101mmol)滴加到(3S)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(18.4g,92mmol)和三乙胺(46.1mL,243mmol)于二氯甲烷(270mL)中的溶液中。完全添加后,将反应混合物在2小时内搅拌至室温。将混合物浓缩至干,并将残留物溶于乙酸乙酯(150mL)中,并依次用10%柠檬酸(水溶液)、饱和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)洗涤。将有机层通过小的二氧化硅塞过滤,然后在真空中浓缩,留下粗制中间体材料。将该中间体材料(27.0g)溶于二氯甲烷中,并使用类似于对制剂8描述的程序,制备呈灰白色固体的标题化合物(21.0g,95%)。LCMS方法4:m/z 197.2[M+H<sup>+</sup>];RT=0.35分钟。

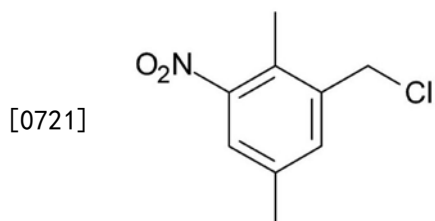


[0718]



[0719] 方案9.14

[0720] 制剂60:1-(氯甲基)-2,5-二甲基-3-硝基-苯

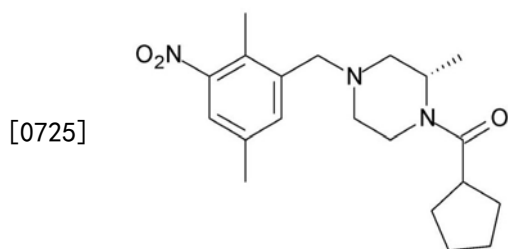


[0722] 在室温下将甲磺酰氯(3.3mL,42mmol)添加到来自制剂18的产物(5.1g,28mmol)和三乙胺(7.9mL,56mmol)于二氯甲烷(25mL)中的溶液中并搅拌72小时。将混合物用二氯甲烷(25mL)稀释,依次用HCl(0.5M水溶液,5mL)、饱和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液,5mL)、水和盐水洗涤。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得到呈灰白色固体的标题化合物。(5.6g,100%)。

[0723] <sup>1</sup>H NMR(600MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ:7.57(d,J=1.8Hz,1H),7.37(d,J=1.8Hz,1H),4.61(s,

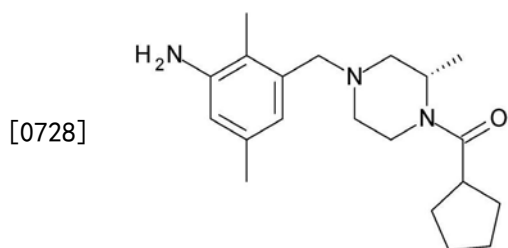
2H), 2.49 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

[0724] 制剂61: 环戊基-[ (2S)-4-[(2,5-二甲基-3-硝基-苯基)甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮



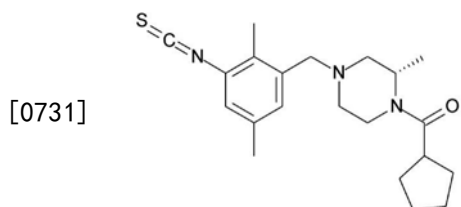
[0726] 将碳酸钾 (12g, 84mmol) 添加到来自制剂60 (5.6g, 28mmol) 的产物、来自制剂59的产物 (7.2g, 31mmol) 和碘化钾 (0.23g, 1.4mmol) 于二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中并在室温下搅拌18小时。将混合物真空浓缩至干。残留物在二氯甲烷 (50mL) 和水 (10mL) 之间分配。收集有机层, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并浓缩至干。所得残留物通过硅胶 (100-200目) 柱色谱法纯化, 用0-40%梯度的于庚烷中的乙酸乙酯洗脱。减压蒸发纯净级分, 得到呈黄色油状物的标题化合物 (8.43g, 84%)。LCMS方法4: m/z 360.3 [M+H<sup>+</sup>]; RT=0.90分钟。

[0727] 制剂62: [(2S)-4-[(3-氨基-2,5-二甲基-苯基)甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-环戊基-甲酮



[0729] 将铁粉 (19.6g, 352mmol) 添加到来自制剂61的产物 (8.43g, 23.4mmol) 的乙酸 (210mL) 溶液中并在室温下搅拌18小时。将混合物通过 Celite<sup>®</sup> 垫过滤, 该垫用甲醇洗涤。将合并的滤液和甲醇洗涤液浓缩至干。将粗残留物溶于水 (20mL) 中并用4N NaOH (水溶液) 碱化至pH12。用二氯甲烷 (3x100mL) 萃取水相。合并的萃取物依次用饱和 $\text{NaHCO}_3$  (水溶液) 和盐水洗涤, 然后用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并真空中浓缩, 留下呈浅黄色油状物的产物 (7.66g, 99%)。LCMS方法4: m/z 330.3 [M+H<sup>+</sup>]; RT=0.57分钟。

[0730] 制剂63: 环戊基-[ (2S)-4-[(3-异硫氰酸根合-2,5-二甲基-苯基)甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮

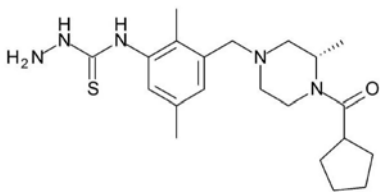


[0732] 使用类似于对制剂6描述的程序, 但使用制剂62中描述的化合物 (6.00, 18.2mmol), 制备呈黄色油状物的标题化合物 (6.76g, 99%)。LCMS方法4: m/z 330.3 [M+H<sup>+</sup>]; RT=1.05分钟。

[0733] 制剂64: 1-氨基-3-[3-[[ (3S)-4-(环戊烷羰基)-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-2,5-

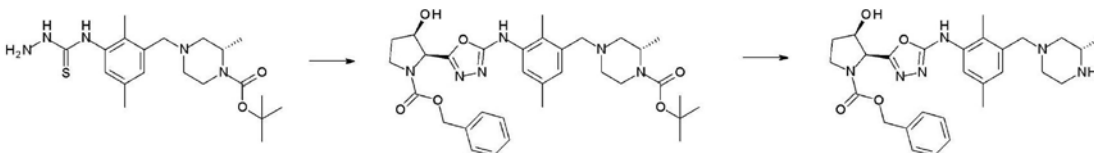
二甲基-苯基]硫脲

[0734]



[0735] 使用类似于对制剂7描述的的程序,但使用制剂63中描述的化合物(6.00, 18.2mmol),制备呈黄色油状物的标题化合物(6.06g,82%)。LCMS方法4:m/z 330.3[M+H<sup>+</sup>]; RT=0.54分钟。

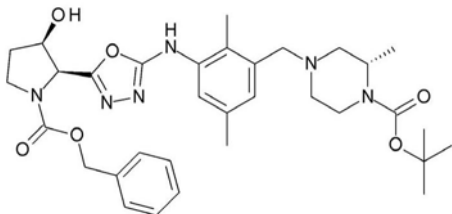
[0736]



[0737] 方案9.15

[0738] 制剂65: (2S,3R)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-1-苄氧基羰基-3-羟基-吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

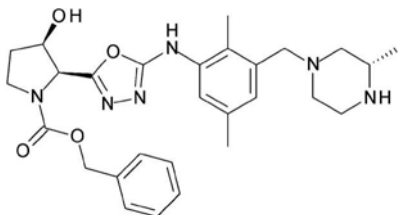
[0739]



[0740] 使用与实施例31中所述类似的程序,但使用(2S,3R)-1-苄氧基羰基-3-羟基-吡咯烷-2-羧酸(0.89g,3.36mmol)和来自制剂27的产物(1.14g,2.80mmol)。所得残留物通过硅胶(100-200目)柱色谱法纯化,用0-100%梯度的于庚烷中的乙酸乙酯洗脱。减压蒸发纯净级分,得到呈无色油状物的标题化合物(0.85g,49%)。LCMS方法4:m/z 621.5[M+H<sup>+</sup>];RT=0.74分钟。

[0741] 制剂66: (2S,3R)-2-[5-[2,5-二甲基-3-[[ (3S)-3-甲基哌嗪-1-基]甲基]苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-羟基-吡咯烷-1-羧酸苄基酯

[0742]

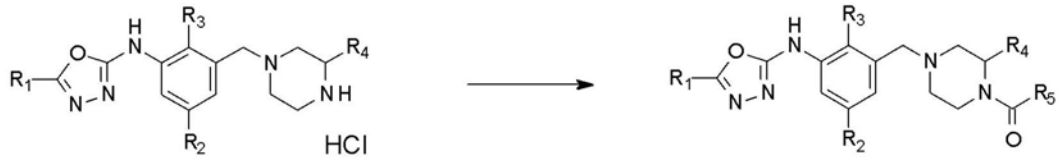
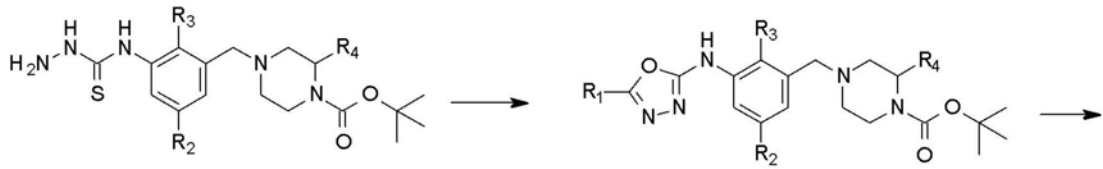


[0743] 将氯化氢(4M的1,4-二噁烷溶液,6.85mL,27.3mmol)添加到来自制剂65的产物(0.85g,1.37mmol)的甲醇(5mL)溶液中并在室温下搅拌2小时。减压浓缩反应混合物,然后与甲苯共沸。通过碱性HPLC纯化残留物。减压蒸发纯净级分,得到呈无色固体的标题化合物。(443mg,62%) LCMS方法4:m/z 521.3[M+H<sup>+</sup>];RT=0.56分钟。

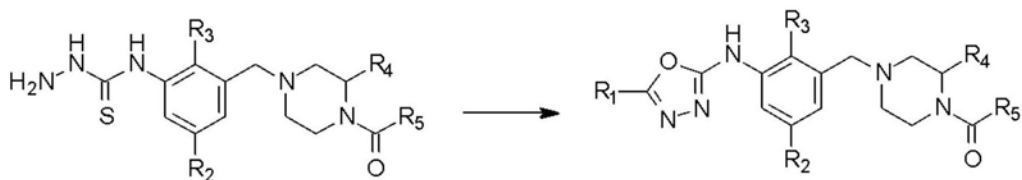
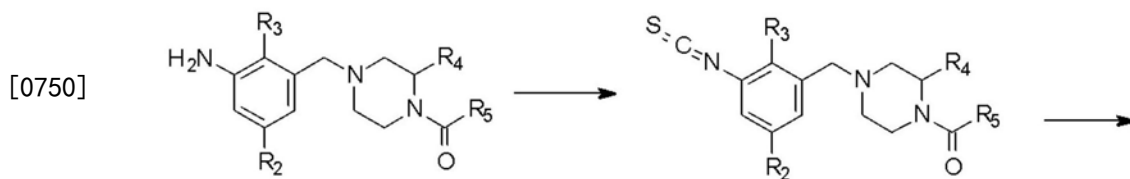
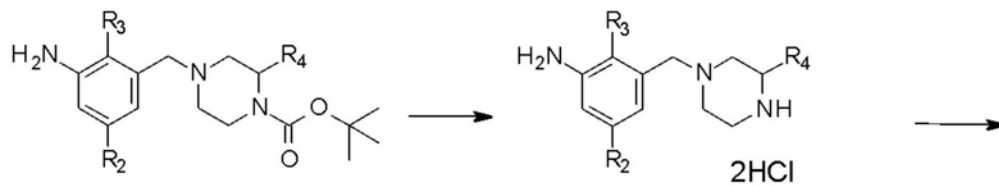
[0744] 示例化合物的一般路线:

[0745] 所有示例噁二唑化合物可通过方案10.1中描述的两种一般路线中的任一种获得。

[0746] 路线1:



[0749] 路线2:



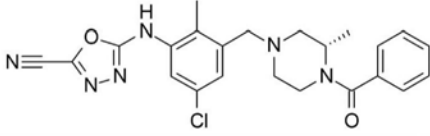
[0751] 方案10.1

[0752] 本领域技术人员将认识到R1和R5可带有受保护的官能团,需要另外的标准方法来使所述官能团去保护。此类去除这些保护基团的方法可以例如在“Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis”第五版,Wiley,Ed.P.G.M.Wuts中找到。

[0753] 下面表1中示出了示例化合物。

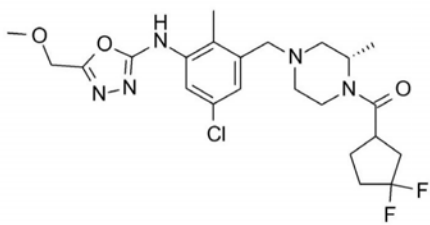
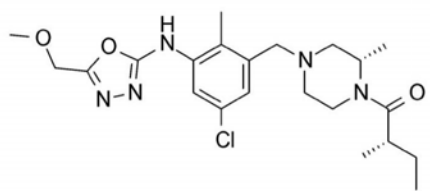
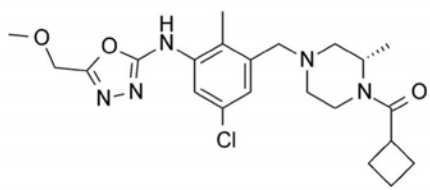
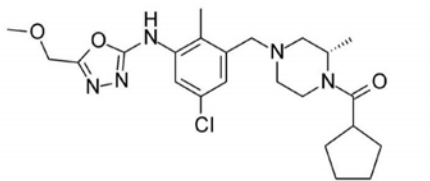
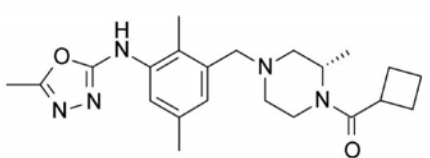
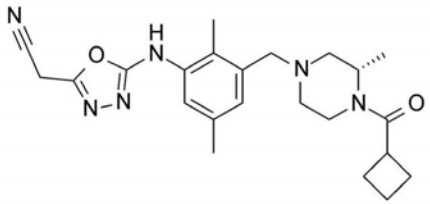
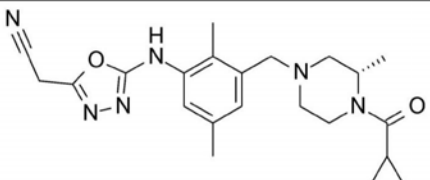
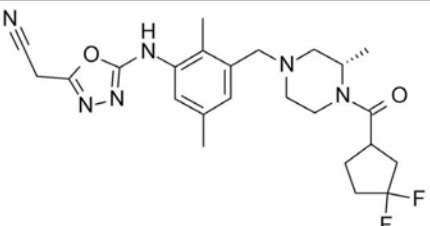
[0754] 下面的实施例中描述了所选化合物的具体制备。

[0755] 表1

实施例	结构	名称	质量离子	Rt
[0756] 1		5-[3-[[[(3S)-4-苯甲酰基-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-5-氯-2-甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-腈	450.16	2.44

[0757]

2		[(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-苯基-甲酮	469.19	2.21
3		[(2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[[5-四氢呋喃-3-基-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-苯基-甲酮	495.20	2.19
4		[(2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[[5-四氢呋喃-2-基-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-苯基-甲酮	495.20	2.29
5		[(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-苯基-甲酮	465.19	2.31
6		[(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(1-羟基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-苯基-甲酮	481.19	2.10
7		3-[5-[3-[[[(3S)-4-苯甲酰基-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-5-氯-2-甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]丙腈	478.19	2.17
8		1-[(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丁-1-酮	471.18	2.44
9		[(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-2-氟苯基-甲酮	487.18	2.27

10		[(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-(3,3-二氟环戊基)甲酮	497.20	2.24
11		(2S)-1-[(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-2-甲基-丁-1-酮	449.22	2.17
12		[(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-环丁基-甲酮	447.20	2.11
13		[(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-环戊基-甲酮	461.22	2.23
14		环丁基-[(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮	398.25	1.80
15		2-[5-[3-[[[(3S)-4-(环丁烷羰基)-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-2,5-二甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]乙腈	422.24	1.82
16		2-[5-[3-[[[(3S)-4-(环丙烷羰基)-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-2,5-二甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]乙腈	408.22	1.72
17		2-[5-[3-[[[(3S)-4-(3,3-二氟环戊烷羰基)-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-2,5-二甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]乙腈	472.24	1.94

[0758]

[0759]

18		2-[5-[5-氯-3-[4-(环戊烷羰基)-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-2-甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]乙腈	456.20	2.22
19		环丁基 -[(2S)-4-[3-[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮	428.26	1.75
20		环丁基 -[(2S)-4-[3-[5-[(1S)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮	428.26	1.75
21		2,2-二氟 -1-[(2S)-4-[3-[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丁-1-酮	451.24	1.99
22		环丙基 -[(2S)-4-[3-[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮	413.24	1.66
23		[(2S)-4-[3-[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-(2-甲基环丙基)甲酮	428.27	1.74
24		环戊基 -[(2S)-4-[3-[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮	442.28	1.82
25		(3,3-二氟环戊基)-[(2S)-4-[3-[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮	478.25	1.85

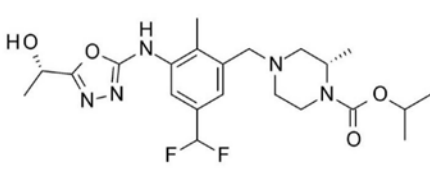
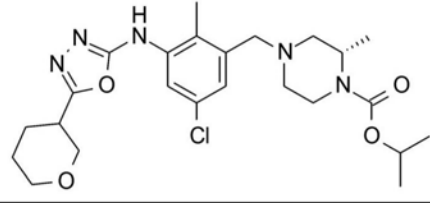
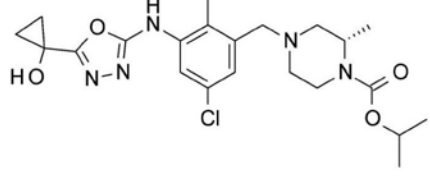
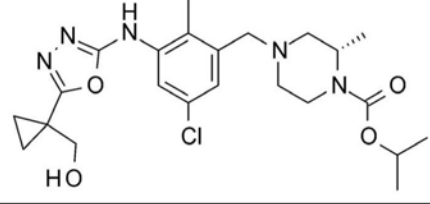
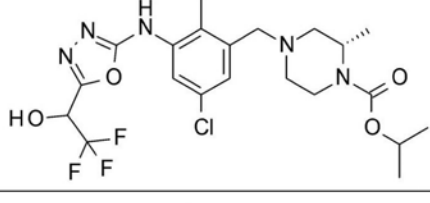
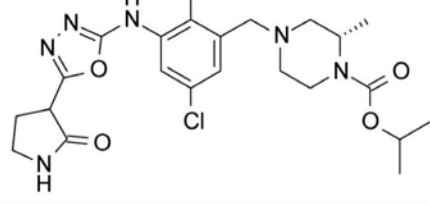
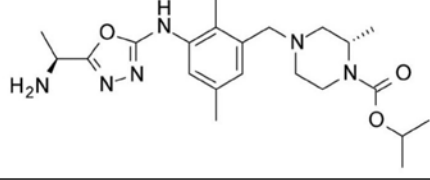
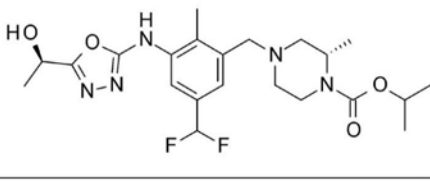


26		2-环丁基-1-[(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]乙酮	442.28	1.83
27		环丁基-[(2S)-4-[[5-(二氟甲基)-3-[[5-[(1S)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮	464.25	1.90
28		(2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯	446.26	1.90
29		(2S)-4-[[3-[[5-(3-羟基环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯	471.28	1.91
[0760] 30		(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(3-甲基三唑-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯	483.27	2.06
31		(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(2-甲基吡唑-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯	482.28	2.13
32		(2S)-4-[[3-[(5-异噁唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯	469.25	2.14
33		(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(1,2,5-噻二唑-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯	486.22	2.21

34		(2S)-4-[[[2,5-二甲基-3-[[5-(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯	484.26	2.38
35		(2S)-4-[[[2,5-二甲基-3-[[5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	402.24	1.89
36		(2S)-4-[[[3-[[5-[(1S)-1-氨基-2-羟基-乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	446.26	1.65
37		(2S)-4-[[[3-[[5-(3-羟基环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	457.27	1.84
38		(2S)-4-[[[3-[[5-[(1S)-1-氨基丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-5-氯-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	465.23	1.91
39		(2S)-4-[[[5-氯-3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	452.21	2.06
40		(2S)-4-[[[5-氯-2-甲基-3-[[5-(氧杂环丁烷-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	463.20	2.17
41		(2S)-4-[[[3-[[5-[(1S,2R)-1-氨基-2-羟基-丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	461.29	1.68
42		(2S)-4-[[[3-[[5-(氨基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	426.24	1.93

[0761]

[0762]

43		(2S)-4-[[5-(二氟甲基)-3-[[5-[(1S)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	468.23	2.00
44		(2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[[5-(四氢吡喃-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	491.23	2.35
45		(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(1-羟基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	463.20	2.11
46		(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-[1-(羟基甲基)环丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	477.21	2.13
47		(2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[[5-(2,2,2-三氟-1-羟基-乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	505.17	2.35
48		(2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[[5-(2-氧代吡咯烷-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	490.21	2.01
49		(2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-氨基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	431.27	1.68
50		(2S)-4-[[5-(二氟甲基)-3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	468.23	2.00

[0763]

51		(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(5-氧代吡咯烷-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	471.27	1.78
52		(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(5S)-2-氧代噁唑烷-5-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	473.25	1.82
53		(2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[[5-[(2S)-4-氧代氮杂环丁烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	476.19	2.04
54		(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	470.25	2.29
55		(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(3S)-吗啉-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯二盐酸盐	473.28	1.72
56		(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	432.26	1.83
57		(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羟基-丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	500.25	2.00

[0764]

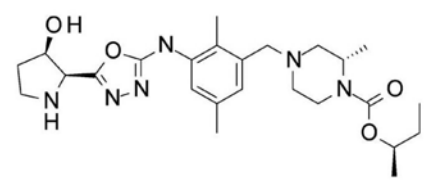
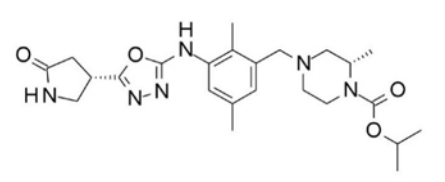
58		(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(2-氧代-4-哌啶基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	485.29	1.79
59		(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(2-甲基咪唑-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	468.27	2.05
60		(2S)-4-[[3-[[5-[(2S)-2-羟基丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	446.28	1.83
61		(2S)-4-[[3-[[5-[(2R)-2-羟基丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	446.28	1.83
62		(2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-羟基丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	446.28	1.89
63		(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-[(1S)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	451.20	2.08
64		(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(3-羟基环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	477.21	2.07
65		(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(2S)-1-甲基磺酰基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	534.26	1.95

[0765]

66		(2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	432.26	1.83
67		(2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[[5-(5-氧代吡咯烷-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	490.21	1.99
68		(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-氨基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	431.27	1.68
69		(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(氰基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸 2,2,2-三氟乙酯	486.14	2.39
70		(2S)-4-[[3-[[5-(3-羟基环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸 2,2,2-三氟乙酯	497.22	1.96
71		(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸乙酯	417.24	1.73
72		(2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1,2-二羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	448.25	1.74
73		(2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[[5-(5-吗啉-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	492.22	1.90

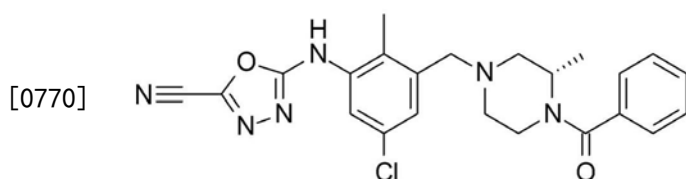
[0766]

74		(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(羟甲基)噁唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯		2.21
75		(2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1,2-二羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙]酯	502.2	1.88 <sup>a</sup>
76		(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(3S)-四氢咪喃-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	458.2	1.92
77		(2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	473.2	1.67
78		环戊基 -(2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮	483.3	1.63 <sup>a</sup>
79		(3,3-二氟环戊基)-[(2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮	519.3	0.55 <sup>b</sup>
80		(2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙]酯	527.4	0.71 <sup>b</sup>
81		(2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸 2,2,2-三氟乙酯	513.2	0.68 <sup>b</sup>

82		(2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸[(1R)-1-甲基丙]酯	487.4	0.71 <sup>b</sup>
83		(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(3S)-5-氧代吡咯烷-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯	471.1	1.79

[0768] • 除非是a) UPLC-MS方法6或b) UPLC-MS方法4, 否则引用UPLC-MS方法5的RT

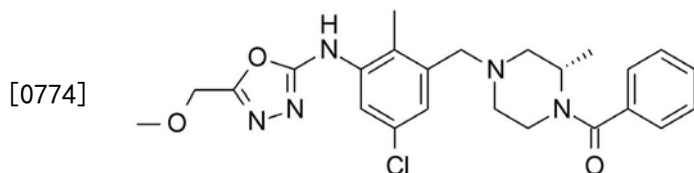
[0769] 实施例1: 5-[3-[[ (3S)-4-苯甲酰基-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-5-氯-2-甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-腈



[0771] 将2,2,2-三氟乙酸酐(0.006mL, 0.043mmol)添加到来自制剂51的5-[3-[[ (3S)-4-苯甲酰基-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-5-氯-2-甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(4.0mg, 0.008mmol)和吡啶(0.014mL, 0.17mmol)于1,4-二噁烷(0.2mL)中的溶液中。在室温下搅拌2小时后,再添加等分试样2,2,2-三氟乙酸酐(0.006mL, 0.043mmol)。搅拌反应混合物4小时,然后减压浓缩。然后将原料溶于二甲基甲酰胺(0.7mL)中并通过碱性制备HPLC纯化。减压蒸发纯净级分,得到标题化合物(1.7mg, 39%)。

[0772] <sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.70 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.03 (d, J=2.3Hz, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.21-2.14 (m, 1H), 2.02 (td, J=11.6, 3.4Hz, 1H), 1.23 (d, J=6.6Hz, 3H)。UPLC-MS方法5:m/z 450.2[M+H<sup>+</sup>]; RT = 2.44分钟。

[0773] 实施例2: [(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-苯基-甲酮



[0775] 在0℃下,将2-甲氧基乙酰氯(7.91mg, 0.073mmol)添加到来自制剂11的产物(30.0mg, 0.069mmol)和三乙胺(7.73mg, 0.076mmol)于四氢呋喃(2.0mL)中的溶液中。在室温下16小时后,再添加等份试样的三乙胺(7.73mg, 0.076mmol)和2-甲氧基乙酰氯(7.91mg, 0.073mmol)。完成后,将反应混合物过滤并减压浓缩。将粗制中间体溶于二氯甲烷(3.0mL)中并向其中添加3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(26.6mg, 0.139mmol)。在室温下搅拌反应混合物16小时。减压去除溶剂。所得残留物通过硅胶(100-200目)柱色谱法纯化,用35-100%梯度的于庚烷中的乙酸乙酯洗脱。减压蒸发纯净级分,得

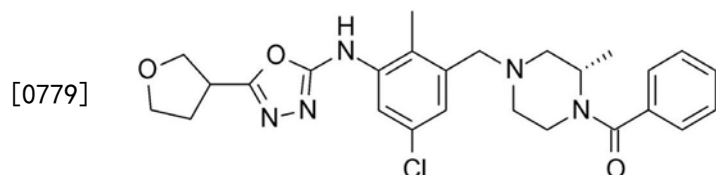


到呈无色固体的标题化合物。(7.0mg, 21%)

[0776]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.72 (s, 1H), 7.82 (d, 2.2Hz, 1H), 7.44 (q, J=2.8, 2.3Hz, 3H), 7.35 (dd, J=6.5, 3.2Hz, 2H), 7.11 (d, J=2.3Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.73 (br s, 1H), 2.62 (d, J=11.0Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (dd, J=11.2, 3.8Hz, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.23 (d, J=6.3Hz, 3H)。

[0777] UPLC-MS方法5:m/z [M+H<sup>+</sup>]; RT=2.2分钟

[0778] 实施例3: [(2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[(5-四氢呋喃-3-基-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-苯基-甲酮

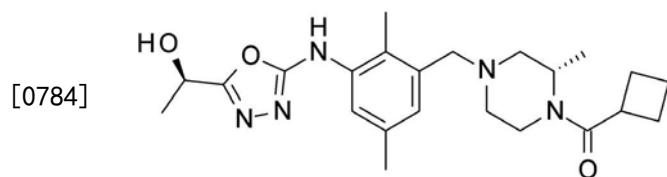


[0780] 将3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(14.2mg, 4当量)添加到来自制剂11的产物(8.0mg,)和四氢呋喃-3-羧酸(2.58mg, 1.2当量)的二氯甲烷(0.3mL)溶液中并在室温下搅拌2小时。减压浓缩反应混合物,然后重新溶解在二甲基甲酰胺(0.3mL)中,并通过碱性制备HPLC纯化。减压蒸发纯净级分,得到标题化合物(0.8mg, 9%)。

[0781]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 9.59 (s, 1H), 7.84 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.43-7.45 (m, 3H), 7.35 (ddd, J=4.9, 3.7, 1.8Hz, 2H), 7.09 (d, J=2.3Hz, 1H), 3.99 (dd, J=8.6, 7.7Hz, 1H), 3.83-3.89 (m, 2H), 3.77 (td, J=8.0, 6.6Hz, 1H), 3.65 (ddt, J=8.8, 7.5, 5.7Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.04-3.24 (br s, 1H), 2.73 (d, J=14.6Hz, 1H), 2.59-2.64 (m, 1H), 2.26-2.33 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.08-2.21 (m, 3H), 2.02 (td, J=11.6, 3.3Hz, 1H), 1.23 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[0782] UPLC-MS方法5:m/z 496.2 [M+H<sup>+</sup>]; RT=2.19分钟。

[0783] 实施例19: 环丁基-[(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮

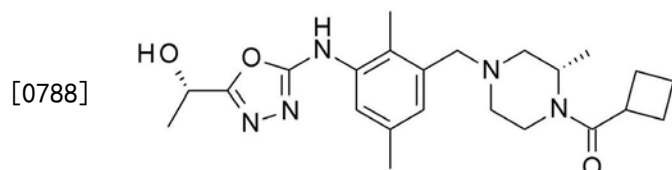


[0785] 在室温下将3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(216mg, 1.13mmol)添加到来自制剂29的1-氨基-3-[3-[[[(3S)-4-(环丁烷羰基)-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-2,5-二甲基-苯基]硫脲(220mg, 0.56mmol)和(2R)-2-羟基丙酸(61.0mg, 0.68mmol)于二氯甲烷(8.0mL)中的溶液中。搅拌反应物1.5小时,然后通过自动硅胶色谱法纯化。减压蒸发纯净级分,得到呈灰白色固体的标题化合物(21.0mg, 8.7%)。

[0786]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 9.34 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.78 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.79 (qd, J=6.6, 5.3Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.46-3.32 (m, 3H), 3.27 (dq, J=16.9, 8.2Hz, 1H), 3.08 (t, J=12.0Hz, 1H), 2.71 (dd, J=24.2, 11.7Hz, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.20-1.96 (m, 5H), 1.95-1.76 (m, 2H), 1.72 (d, J=9.6Hz, 1H), 1.44 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.18 (d, J=6.5Hz, 1H), 1.08 (d, J=6.7Hz, 2H)。UPLC-MS方法5:RT=

1.75分钟。

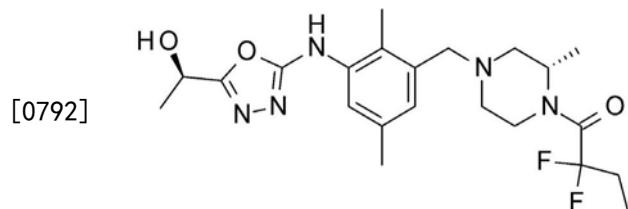
[0787] 实施例20:环丁基-[ (2S) -4-[[3-[[5-[(1S) -1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮



[0789] 将N,N,N',N'-四甲基-0-(1H-苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐(136mg,0.36mmol)添加到来自制剂53的(1S)-1-[5-[2,5-二甲基-3-[[ (3S) -3-甲基哌嗪-1-基]甲基]苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]乙醇盐酸盐(100mg,0.24mmol)、环丁烷羧酸(28.7mg,0.29mmol)和二异丙基乙胺(0.21mL,1.20mmol)于二甲基甲酰胺(4.0mL)中的溶液中,并将所得混合物在室温下搅拌13小时。将反应混合物用水猝灭并用二氯甲烷(2x50mL)萃取。将合并的萃取有机层用硫酸钠干燥,然后减压蒸发。所得残留物通过硅胶(100-200目)柱色谱法纯化,用0-100%梯度的于庚烷中的乙酸乙酯洗脱。减压蒸发纯净级分,得到呈无色固体的标题化合物(25.0mg,24.5%)。

[0790]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =9.34 (s, 1H), 7.38 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.85 (d, J=1.7Hz, 1H), 5.79 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.09 (q, J=5.9Hz, 1H), 3.66 (dt, J=13.1, 2.6Hz, 1H), 3.39 (d, J=13.0Hz, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.69 (ddt, J=11.1, 3.5, 1.9Hz, 1H), 2.59 (dt, J=11.3, 1.9Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.07 (dd, J=11.3, 3.9Hz, 1H), 1.88 (td, J=11.7, 3.5Hz, 1H), 1.44 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.12 (d, J=6.8Hz, 3H)。UPLC-MS方法5:RT=1.75分钟。

[0791] 实施例21:2,2-二氟-1-[ (2S) -4-[[3-[[5-[(1R) -1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丁-1-酮

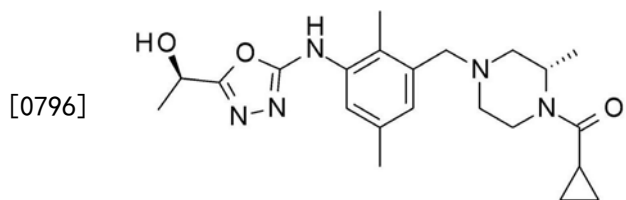


[0793] 将N,N,N',N'-四甲基-0-(1H-苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐(8.7mg,0.023mmol)添加到来自制剂52的(1R)-1-[5-[2,5-二甲基-3-[[ (3S) -3-甲基哌嗪-1-基]甲基]苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]乙醇盐酸盐(8.0mg,0.019mmol)、2,2-二氟丁酸(2.37mg,0.019mmol)和三乙胺(11.6mg,0.11mmol)的二甲基甲酰胺(0.5mL)溶液中搅拌3小时后,通过碱性制备HPLC纯化反应混合物。减压蒸发纯净级分,得到呈无色固体的标题化合物(0.8mg,9%)。

[0794]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =9.35 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.79 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.74-4.84 (m, 1H), 4.52 (s, 0.5H), 4.33 (s, 0.5H), 4.14 (d, J=13.5Hz, 0.5H), 3.88 (d, J=13.7Hz, 0.5H), 3.28-3.43 (m, 3H), 2.97 (t, J=12.7Hz, 0.5H), 2.80 (t, J=15.3Hz, 1H), 2.68 (d, J=11.4Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.03-2.18 (m, 3.5H), 1.94 (dt, J=28.0, 11.9Hz, 1H), 1.44 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.23 (dd, J=65.2, 6.6Hz, 3H), 0.97 (q, J

=7.5Hz, 3H)。UPLC-MS方法5:RT=1.99分钟。

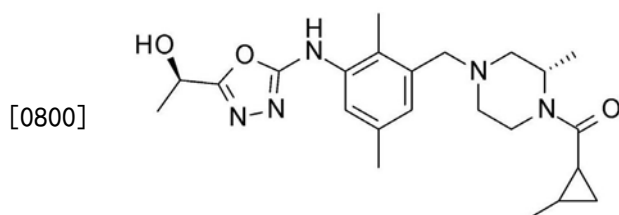
[0795] 实施例22:环丙基-[ (2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮



[0797] 使用类似于实施例21所述的程序,但使用环丙烷羧酸(1.65mg,0.19mmol)制备标题化合物。搅拌3小时后,通过碱性制备HPLC纯化反应混合物。减压蒸发纯净级分,得到呈无色固体的标题化合物(0.8mg,10%)。

[0798]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =9.35 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.79 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.74-4.82 (m, 1H), 4.49 (br s, 1H), 4.07 (br d, J=39.4Hz, 1H), 3.39 (q, J=13.0Hz, 2H), 2.76 (d, J=10.8Hz, 1H), 2.62-2.57 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.01-2.18 (m, 1H), 1.84-1.97 (m, 2H), 1.44 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.05-1.30 (m, 3H), 0.68 (br d, J=9.5Hz, 4H)。UPLC-MS方法5:RT=1.66分钟。

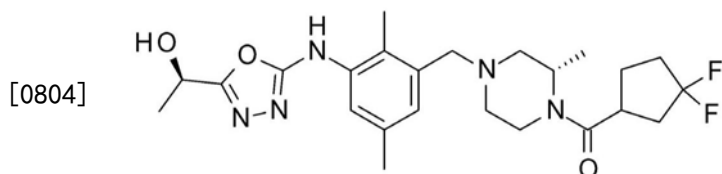
[0799] 实施例23:[ (2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基)-(2-甲基环丙基)甲酮



[0801] 使用类似于实施例21所述的程序,但使用2-甲基环丙烷羧酸制备标题化合物。搅拌3小时后,通过碱性制备HPLC纯化反应混合物。减压蒸发纯净级分,得到呈无色固体的标题化合物(4.5mg,54%)。

[0802]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =9.35 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.79 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.78 (qd, J=6.6, 5.3Hz, 1H), 4.40-4.50 (m, 1H), 4.04 (d, J=47.1Hz, 1H), 3.39 (ddd, J=28.7, 13.0, 4.9Hz, 2H), 2.75 (d, J=10.7Hz, 1H), 2.58-2.69 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.80-2.20 (m, 2H), 1.65 (s, 1H), 1.44 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.07-1.28 (m, 4H), 1.06 (d, J=3.5Hz, 3H), 0.52 (s, 1H)。UPLC-MS方法5:RT=1.74分钟。

[0803] 实施例25:(3,3-二氟环戊烷)-[(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮

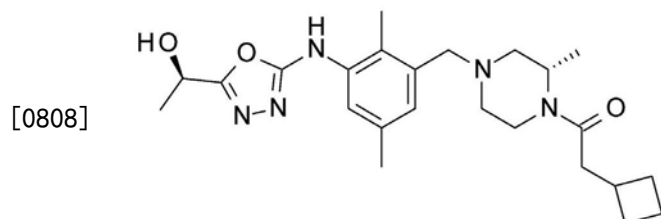


[0805] 使用类似于实施例21所述的程序,但使用3,3-二氟环戊烷羧酸制备标题化合物。搅拌3小时后,通过碱性制备HPLC纯化反应混合物。减压蒸发纯净级分,得到呈无色固体的

标题化合物 (5.7mg, 63%)。

[0806]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =9.35 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.79 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.79 (qd, J=6.6, 5.4Hz, 1H), 4.53 (s, 0.5H), 4.14-4.21 (m, 1H), 3.71 (t, J=15.5Hz, 0.5H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.14-3.31 (m, 1.5H), 2.71-2.81 (m, 1.5H), 2.62 (d, J=6.6Hz, 1H), 2.28-2.44 (m, 0.5H), 2.25 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.98-2.15 (m, 4H), 1.89-1.99 (m, 1H), 1.77-1.85 (m, 1H), 1.63-1.75 (m, 0.5H), 1.44 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.09-1.25 (m, 3H)。UPLC-MS方法5:RT=1.75分钟。

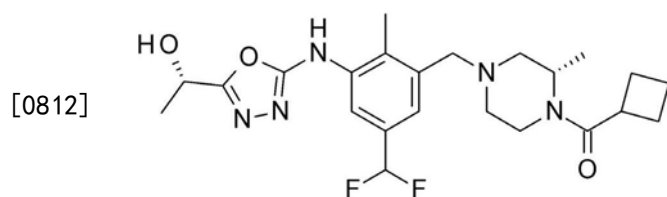
[0807] 实施例26:2-环丁基-1-[(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]乙酮



[0809] 使用类似于实施例21所述的程序,但使用2-环丁基乙酸制备标题化合物。搅拌3小时后,通过碱性制备HPLC纯化反应混合物。减压蒸发纯净级分,得到呈无色固体的标题化合物 (3.5mg, 42%)。

[0810]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =9.35 (s, 1H), 7.39 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.85 (d, J=1.8Hz, 1H), 5.79 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.79 (qd, J=6.6, 5.5Hz, 1H), 4.50 (s, 0.5H), 4.13 (d, J=13.3Hz, 0.5H), 4.06 (s, 0.5H), 3.62 (d, J=13.2Hz, 0.5H), 3.37 (q, 2H), 3.16 (t, J=12.6Hz, 1H), 2.72 (d, J=11.2Hz, 1.5H), 2.54-2.64 (m, 1.5H), 2.37-2.46 (m, 1H), 2.32 (dt, J=22.9, 7.9Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.06-2.12 (m, 0.5H), 2.01 (s, 2.5H), 1.88-1.94 (m, 0.5H), 1.74-1.85 (m, 2.5H), 1.62 (dq, J=12.0, 8.5Hz, 2H), 1.44 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.13 (dd, J=78.2, 6.6Hz, 3H)。UPLC-MS方法5:RT=1.83分钟。

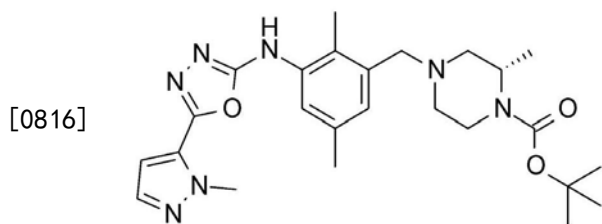
[0811] 实施例27:环丁基-[(2S)-4-[[5-(二氟甲基)-3-[[5-[(1S)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮



[0813] 使用类似于实施例19所述的程序,但使用来自制剂47的1-氨基-3-[[3-[[3-(3S)-4-(环丁烷羰基)-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-5-(二氟甲基)-2-甲基-苯基]硫脲 (300mg, 0.2390mmol) 和 (2S)-2-羟基丙酸, 制备呈无色固体的标题化合物 (40.0mg, 15.3%)。

[0814]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =9.61 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.00 (t, J=56.0Hz, 1H), 5.83 (d, J=5.4Hz, 1H), 4.81 (td, J=6.6, 5.5Hz, 1H), 4.51 (s, 0.5H), 4.16 (d, J=13.0Hz, 0.5H), 3.90 (s, 0.5H), 3.42-3.49 (m, 2.5H), 3.25-3.34 (m, 1H), 3.10 (m, 0.5H), 2.68-2.80 (m, 1.5H), 2.60 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.99-2.22 (m, 5H), 1.89 (qq, J=17.9, 9.5Hz, 2H), 1.73 (dd, J=12.1, 7.4Hz, 1H), 1.45 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.15 (dd, J=55.9, 6.6Hz, 3H)。UPLC-MS方法5:RT=1.90分钟。

[0815] 实施例31: (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(2-甲基吡唑-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

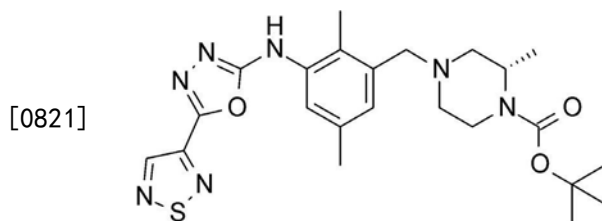


[0817] 将3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐

[0818] 添加到来自制剂27的(2S)-4-[[3-(氨基氨基硫代甲酰氨基)-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(8.55mg,0.021mmol)和2-甲基吡唑-3-羧酸(3.17mg,0.025mmol)于二氯甲烷(1.0mL)中的溶液中。3小时后,将反应混合物用水(0.5mL)猝灭并用二氯甲烷(2.0mL)萃取。收集有机层并减压浓缩。将残留物溶于二甲基甲酰胺(0.4mL)中并通过碱性制备HPLC纯化。减压蒸发纯净级分,得到呈无色固体的标题化合物(1.0mg,10%)。

[0819]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ =9.68 (s, 1H), 7.60 (d,  $J$ =2.0Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.74 (d,  $J$ =2.0Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.09 (s, 1H), 3.67 (d,  $J$ =13.2Hz, 2H), 3.36-3.47 (m, 2H), 2.91 (t,  $J$ =13.4Hz, 1H), 2.70 (d,  $J$ =11.2Hz, 1H), 2.60 (dd,  $J$ =11.5, 2.2Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (dd,  $J$ =11.4, 3.8Hz, 1H), 1.89 (td,  $J$ =11.7, 3.5Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.12 (d,  $J$ =6.6Hz, 3H)。UPLC-MS方法5:RT=2.13分钟。

[0820] 实施例33: (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(1,2,5-噁二唑-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

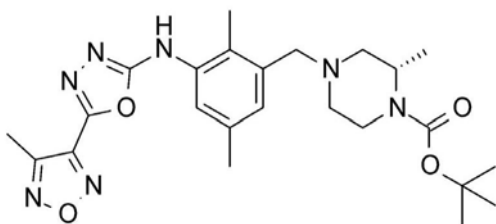


[0822] 将3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐添加到来自制剂27的(2S)-4-[[3-(氨基氨基硫代甲酰氨基)-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(8.55mg,0.021mmol)和1,2,5-噁二唑-3-羧酸(3.25mg,0.025mmol)于二氯甲烷(1.0mL)中的溶液中。3小时后,将反应混合物用水(0.5mL)猝灭并用二氯甲烷(2.0mL)萃取。收集有机层并减压浓缩。将残留物溶于二甲基甲酰胺(0.4mL)中并通过碱性制备HPLC纯化。减压蒸发纯净级分,得到呈无色固体的标题化合物(1.94mg,19%)。

[0823]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ =9.95 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.39 (q,  $J$ =19.7Hz, 2H), 2.93 (t,  $J$ =12.6Hz, 1H), 2.71 (d,  $J$ =11.7Hz, 1H), 2.60 (dt,  $J$ =11.3, 1.9Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.22 (d,  $J$ =17.0Hz, 1H), 2.09 (dd,  $J$ =11.4, 4.0Hz, 2H), 1.90 (td,  $J$ =11.7, 3.5Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.13 (d,  $J$ =6.7Hz, 3H)。UPLC-MS方法5:RT=2.21分钟。

[0824] 实施例34: (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0825]



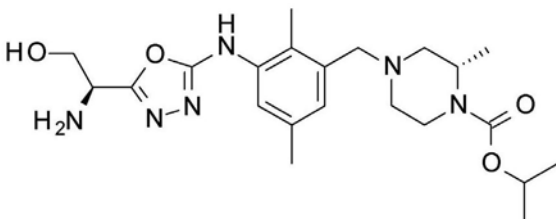
[0826] 将3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐

[0827] 添加到来自制剂27的(2S)-4-[[3-(氨基氨基硫代甲酰氨基)-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(8.55mg,0.021mmol)和4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸(3.20mg,0.025mmol)于二氯甲烷(1.0mL)中的溶液中。3小时后,将反应混合物用水(0.5mL)猝灭并用二氯甲烷(2.0mL)萃取。收集有机层并减压浓缩。将残留物溶于二甲基甲酰胺(0.4mL)中并通过碱性制备HPLC纯化。减压蒸发纯净级分,得到呈无色固体的标题化合物(1.4mg,13%)。

[0828]  $^1\text{H}$  NMR(600MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ =10.07(s,1H),7.39(s,1H),6.94(s,1H),4.09(s,1H),3.67(d,J=12.8Hz,1H),3.36-3.44(m,2H),2.91(t,J=13.1Hz,1H),2.70(d,J=11.2Hz,1H),2.64(s,3H),2.60(dt,J=11.5,2.0Hz,1H),2.28(s,3H),2.25(s,3H),2.09(dd,J=11.3,3.9Hz,1H),1.90(td,J=11.7,3.5Hz,1H),1.39(s,9H),1.12(d,J=6.7Hz,3H)。UPLC-MS方法5:RT=2.38分钟。

[0829] 实施例36:(2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-氨基-2-羟基-乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯

[0830]

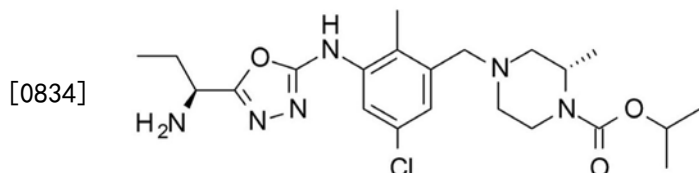


[0831] 将3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(73.1mg,0.38mmol)添加到来自制剂25的(2S)-4-[[3-(氨基氨基硫代甲酰氨基)-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯(50.0mg,0.127mmol)和(2S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-羟基-丙酸(28.7mg,0.14mmol)于二氯甲烷(3.0mL)中的溶液中并搅拌12小时。用水(2.0mL)猝灭反应混合物并用二氯甲烷(5.0mL)萃取。收集有机层并减压浓缩。所得残留物通过硅胶(100-200目)柱色谱法纯化,用0-90%梯度的于庚烷中的乙酸乙酯洗脱。减压蒸发纯净级分,得到中间体化合物,异丙基-(2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-(叔丁氧羰基氨基)-2-羟基-乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸酯(33.0mg,0.60mmol,47.5%)。将氯化氢(0.6mL,4M的二噁烷溶液)添加到中间体异丙基-(2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-(叔丁氧羰基氨基)-2-羟基-乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸酯的二氯甲烷(5.0mL)溶液中并搅拌1小时。将悬浮液用甲醇稀释,并在1g SCX柱上纯化,用甲醇洗脱,然后用甲醇氨(2N)洗脱。减压蒸发纯净级分,得到呈无色固体的标题化合物(25.0mg,0.056mmol,总计44%)。

[0832]  $^1\text{H}$  NMR(600MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ =9.30(s,1H),7.39(d,J=1.6Hz,1H),6.83(d,J=1.7Hz,1H),5.01(s,1H),4.77(hept,J=6.3Hz,1H),4.12(s,1H),4.01(t,J=5.9Hz,1H),

3.70 (dt,  $J=12.9, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 3.63 (dd,  $J=5.9, 2.4\text{Hz}$ , 2H), 3.32-3.41 (m, 3H), 2.91-3.00 (m, 1H), 2.71 (ddt,  $J=11.0, 3.3, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 2.60 (dt,  $J=11.3, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.08 (dd,  $J=11.4, 3.9\text{Hz}$ , 1H), 1.90 (td,  $J=11.7, 3.6\text{Hz}$ , 1H), 1.17 (dd,  $J=6.2, 1.1\text{Hz}$ , 6H), 1.13 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H)。UPLC-MS方法5:RT=1.68分钟。

[0833] 实施例38: (2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-氨基丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-5-氯-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯

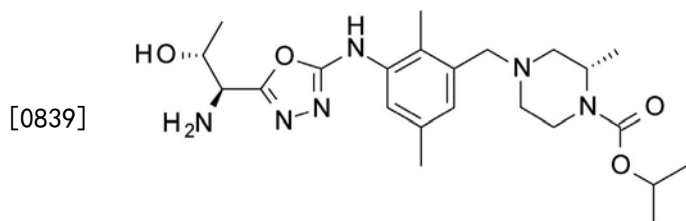


[0835] 将3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(27.8mg, 0.15mmol)添加到来自制剂16的(2S)-4-[[3-(氨基氨基硫代甲酰氨基)-5-氯-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯(15.0mg, 0.036mmol)和(2R)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酸(7.73mg, 0.038mmol)于二氯甲烷(1.0mL)中的溶液中并搅拌12小时。通过硅胶(100-200目)柱色谱法纯化反应混合物,用33%于庚烷中的乙酸乙酯洗脱。减压蒸发纯净级分,得到中间体化合物(2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-(叔丁氧羰基氨基)丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-5-氯-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯。(15mg, 73%)

[0836] 将氯化氢(0.6mL, 4M的二噁烷溶液)添加到中间体(2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-(叔丁氧羰基氨基)丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-5-氯-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯(15mg, 0.026mmol)的二氯甲烷(1.0mL)溶液中并搅拌5小时。减压蒸发反应物,并将获得的残留物通过硅胶(100-200目)柱色谱法纯化,用二氯甲烷/甲醇/氨(95/5/0.5)洗脱。减压蒸发纯净级分,得到呈无色固体的标题化合物(7.0mg, 总计57%)。

[0837]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ =9.56 (s, 1H), 7.83 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 4.77 (hept,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H), 4.12 (s, 1H), 3.86 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 3.71 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 3.42 (s, 2H), 2.98 (dd,  $J=13.0, 9.8\text{Hz}$ , 1H), 2.71 (d,  $J=11.3\text{Hz}$ , 1H), 2.58 (d,  $J=11.3\text{Hz}$ , 1H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (dd,  $J=11.3, 3.8\text{Hz}$ , 1H), 1.95 (td,  $J=11.4, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 1.59-1.85 (m, 2H), 1.17 (d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 6H), 1.14 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H), 0.90 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H)。UPLC-MS方法5:RT=1.91分钟。

[0838] 实施例41: (2S)-4-[[3-[[5-[(1S,2R)-1-氨基-2-羟基-丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯

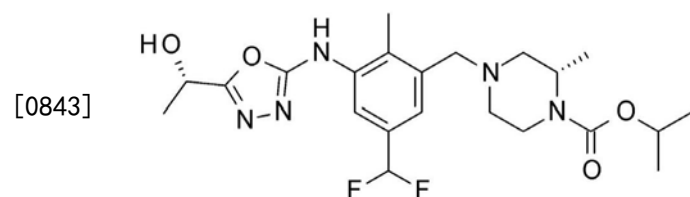


[0840] 在室温下将3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(73.1mg, 0.38mmol)添加到来自制剂25的(2S)-4-[[3-(氨基氨基硫代甲酰氨基)-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯(50.0mg, 0.127mmol)和(2S,3R)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-羟基-丁酸(30.6mg, 0.14mmol)于二氯甲烷(5.0mL)中的溶液中并搅拌12小时。用水

(2.0mL) 猝灭反应混合物并用二氯甲烷(5.0mL) 萃取。收集有机层并减压浓缩。所得残留物通过硅胶(100-200目) 柱色谱法纯化,用0-90%梯度的于庚烷中的乙酸乙酯洗脱。减压蒸发纯净级分,得到中间体化合物,异丙基-(2S)-4-[[3-[[5-[(1S,2R)-1-(叔丁氧羰基氨基)-2-羟基-丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸酯(33.0mg,0.058mmol,46.3%)。将氯化氢(0.6mL,4M的二噁烷溶液)添加到中间体异丙基-(2S)-4-[[3-[[5-[(1S,2R)-1-(叔丁氧羰基氨基)-2-羟基-丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸酯的二氯甲烷溶液中并搅拌12小时。将悬浮液用甲醇稀释,并在1g SCX柱上纯化,用甲醇洗脱,然后用甲醇氨(2N)洗脱。减压蒸发纯净级分,得到呈无色固体的标题化合物(23.0mg,总计40%)。

[0841]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 9.28 (s, 1H), 7.39 (d, J = 1.7Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.7Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.77 (hept, J = 6.2Hz, 1H), 4.10-4.14 (m, 1H), 3.82 (q, J = 6.1Hz, 1H), 3.79 (d, J = 5.5Hz, 1H), 3.70 (dt, J = 13.0, 2.7Hz, 1H), 3.36 (q, J = 15.7Hz, 2H), 2.93-2.98 (m, 1H), 2.70 (ddt, J = 11.1, 3.4, 1.8Hz, 1H), 2.59 (dt, J = 11.4, 1.8Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.08 (dd, J = 11.4, 3.8Hz, 1H), 1.89 (td, J = 11.6, 3.5Hz, 1H), 1.17 (dd, J = 6.3, 1.0Hz, 6H), 1.13 (d, J = 6.7Hz, 3H), 1.09 (d, J = 6.2Hz, 3H)。UPLC-MS方法5:RT = 1.68 分钟。

[0842] 实施例43: (2S)-4-[[5-(二氟甲基)-3-[[5-[(1S)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯



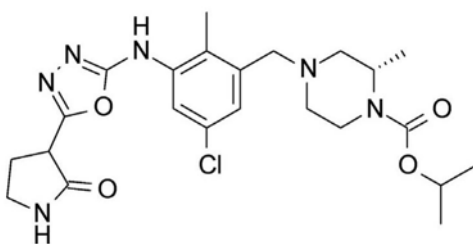
[0844] 将3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(78.1mg,0.41mmol) 添加到来自制剂40的(2S)-4-[[3(氨基氨基硫代甲酰氨基)-5-(二氟甲基)-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯(50.0mg,0.116mmol) 和(2S)-2-羟基丙酸(12.6mg,0.14mmol) 溶液中。搅拌5小时后,通过碱性制备HPLC纯化反应混合物。减压蒸发纯净级分,得到呈无色固体的标题化合物(16.0mg,29.4%)。

[0845]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 9.63 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.00 (t, J = 56.0Hz, 1H), 5.83 (d, J = 5.4Hz, 1H), 4.72-4.88 (m, 2H), 4.12 (q, J = 6.5, 6.0Hz, 1H), 3.72 (dt, J = 13.1, 2.7Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.92-3.06 (m, 1H), 2.71 (ddt, J = 11.2, 3.5, 1.8Hz, 1H), 2.59 (dt, J = 11.4, 2.0Hz, 1H), 2.31 (d, J = 1.5Hz, 3H), 2.12 (dd, J = 11.3, 3.9Hz, 1H), 1.97 (td, J = 11.7, 3.5Hz, 1H), 1.45 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.2Hz, 6H), 1.14 (d, J = 6.7Hz, 3H)。UPLC-MS方法5:RT = 2.00分钟。

[0846] 实施例48: (2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[[5-(2-氧代吡咯烷-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯



[0847]

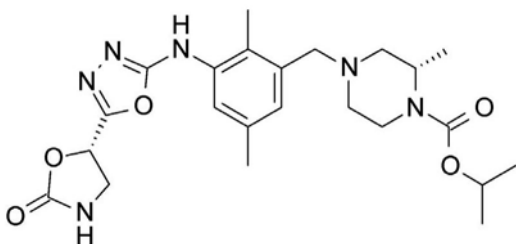


[0848] 将3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(14.8mg,0.077mmol)添加到来自制剂16的(2S)-4-[[3-(氨基氨基硫代甲酰氨基)-5-氯-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯(8.0mg,0.019mmol)和2-氧代吡咯烷-3-羧酸(3.0mg,0.023mmol)的二氯甲烷(0.8mL)溶液中。搅拌5小时后,通过碱性制备HPLC纯化反应混合物。减压蒸发纯净级分,得到呈无色固体的标题化合物(4.8mg,46%)。

[0849]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ =9.67 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 (d,  $J$ =2.3Hz, 1H), 7.09 (d,  $J$ =2.3Hz, 1H), 4.77 (hept,  $J$ =6.3Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.97 (t,  $J$ =9.3Hz, 1H), 3.59-3.77 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.98 (t,  $J$ =12.5Hz, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.54 (s, 29H), 2.51 (s, 6H), 2.47 (ddd,  $J$ =12.5, 7.8, 3.1Hz, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.11 (dd,  $J$ =11.3, 3.9Hz, 1H), 1.95 (td,  $J$ =11.6, 3.5Hz, 1H), 1.26-1.06 (m, 9H)。UPLC-MS方法5:RT=2.01分钟。

[0850] 实施例52: (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[ (5S)-2-氧代噁唑烷-5-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯

[0851]

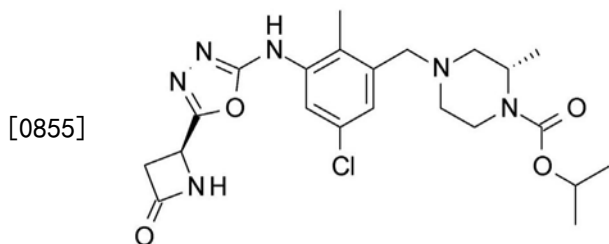


[0852] 将3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(195mg,1.02mmol)添加到(2S)-4-[[3-(氨基氨基硫代甲酰氨基)-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸酯(100mg,0.25mmol)和来自制剂25的(5S)-2-氧代噁唑烷-5-羧酸(48.1mg,0.33mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液,并在室温下搅拌48小时。将反应混合物用水(2.0mL)猝灭并用二氯甲烷(5.0mL)萃取。收集有机层并减压浓缩。获得的残留物通过硅胶(100-200目)柱色谱法纯化,用0-90%梯度的于庚烷中的乙酸乙酯洗脱,然后通过酸性制备HPLC纯化,得到呈无色固体的标题化合物(20.0mg,16.6%)。

[0853]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ =9.61 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.37 (d,  $J$ =1.7Hz, 1H), 6.88 (d,  $J$ =1.8Hz, 1H), 5.78 (dd,  $J$ =9.2, 5.7Hz, 1H), 4.77 (hept,  $J$ =6.2Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.88 (t,  $J$ =9.3Hz, 1H), 3.81 (dd,  $J$ =9.3, 5.8Hz, 1H), 3.70 (dt,  $J$ =13.0, 2.7Hz, 1H), 3.34-3.41 (m, 2H), 2.96 (td,  $J$ =12.9, 3.3Hz, 1H), 2.71 (ddt,  $J$ =11.2, 3.7, 1.9Hz, 1H), 2.59 (dt,  $J$ =11.4, 1.8Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.03-2.13 (m, 1H), 1.90 (td,  $J$ =11.6, 3.5Hz, 1H), 1.17 (dd,  $J$ =6.3, 1.0Hz, 6H), 1.13 (d,  $J$ =6.7Hz, 3H)。UPLC-MS方法5:RT=1.82分钟。

[0854] 实施例53: (2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[[5-[ (2S)-4-氧代氮杂环丁烷-2-基]-1,3,

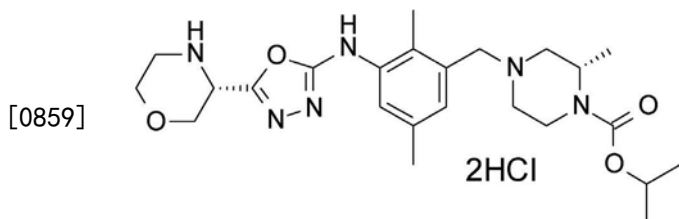
4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯



[0856] 将3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(18.5mg,0.097mmol)添加到来自制剂16的(2S)-4-[[3-(氨基氨基硫代甲酰氨基)-5-氯-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯(10.0mg,0.024mmol)和4-氧代氮杂环丁烷-2-羧酸(3.6mg,0.031mmol)于二氯甲烷(0.6mL)中的溶液中。搅拌2小时后,通过碱性制备HPLC纯化反应混合物。减压蒸发纯净级分,得到呈无色固体的标题化合物(4.9mg,42%)。

[0857]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =8.56(s,1H),7.83(d,J=2.2Hz,1H),7.07(d,J=2.3Hz,1H),6.70(br s,1H),4.74-4.82(m,2H),4.13(s,1H),3.71(d,J=12.8Hz,1H),3.36-3.44(m,3H),3.15(dd,J=14.8,2.5Hz,1H),2.91-3.07(m,1H),2.71(d,J=11.1Hz,1H),2.58(d,J=11.4Hz,1H),2.24(s,3H),2.02-2.17(m,1H),1.95(td,J=11.5,3.3Hz,1H),1.17(d,J=6.2Hz,6H),1.14(d,J=6.6Hz,3H)。UPLC-MS方法5:RT=2.04分钟。

[0858] 实施例55:(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(3S)-吗啉-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯二盐酸盐

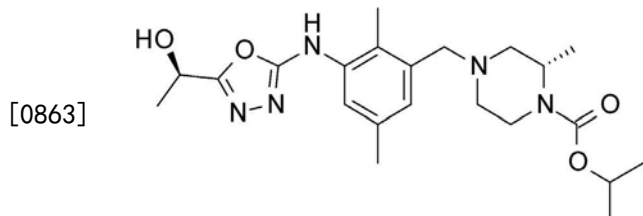


[0860] 将3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(97.4mg,0.51mmol)添加到来自制剂25的(2S)-4-[[3-(氨基氨基硫代甲酰氨基)-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸酯(50.0mg,0.127mmol)和(3S)-4-叔丁氧羰基吗啉-3-羧酸(38.2mg,0.16mmol)于二氯甲烷(3.0mL)中的溶液中并搅拌2.5小时。减压浓缩混合物并将获得的残留物通过硅胶(100-200目)柱色谱法纯化,用10-100%梯度的于庚烷中的乙酸乙酯洗脱。减压蒸发纯净级分,得到中间体化合物3-[5-[3-[[3-(3S)-4-异丙氧羰基-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-2,5-二甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吗啉-4-羧酸叔丁酯(56.0mg,0.098mmol,77%)。将氯化氢(1.5mL,4M的二噁烷溶液)添加到中间体3-[5-[3-[[3-(3S)-4-异丙氧羰基-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-2,5-二甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吗啉-4-羧酸叔丁酯(52.0mg,0.091mmol)的二氯甲烷(5.0mL)溶液中并搅拌3小时。添加甲苯(3.0mL),收集固体并减压干燥,得到呈无色盐的标题化合物。(52.0mg,0.091mmol,总计77%)。

[0861]  $^1\text{H}$  NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =10.59(s,1H),10.42(s,1H),10.22(s,1H),9.86(s,1H),7.51(s,1H),7.45(s,1H),4.88(d,J=7.7Hz,1H),4.80(hept,J=6.3Hz,1H),4.30-4.45(m,2H),4.23(dd,J=12.4,3.6Hz,1H),3.89-4.02(m,3H),3.84(ddd,J=12.3,9.2,

2.8Hz, 2H), 3.66-3.72 (m, 0.5H), 3.45-3.51 (m, 0.5H), 3.36 (s, 2H), 3.23 (d, J=12.0Hz, 2H), 3.13 (dd, J=31.5, 12.5Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.32 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.20 (d, J=6.3Hz, 6H)。UPLC-MS方法5:RT=1.72分钟。

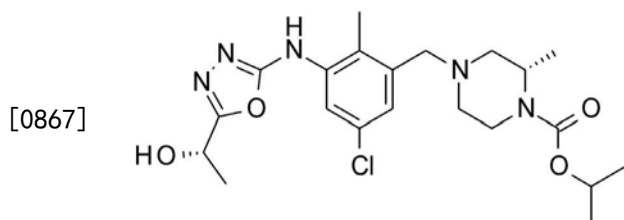
[0862] 实施例56: (2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯



[0864] 将3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(219mg, 1.14mmol)添加到来自制剂25的(2S)-4-[[3-(氨基氨基硫代甲酰氨基)-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸酯(150mg, 0.38mmol)和(2R)-2-羟基丙酸(41.2mg, 0.46mmol)的二氯甲烷(15mL)溶液中。搅拌1小时后,通过碱性制备HPLC纯化反应混合物。减压蒸发纯净级分,得到呈无色固体的标题化合物(16.0mg, 29.4%)。

[0865]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =9.34 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.78 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.74-4.82 (m, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.70 (d, J=12.9Hz, 1H), 3.37 (q, J=15.4Hz, 2H), 2.95 (t, J=12.2Hz, 1H), 2.69-2.72 (m, 1H), 2.58-2.62 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.08 (d, J=8.2Hz, 1H), 1.90 (td, J=11.7, 3.5Hz, 1H), 1.44 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.17 (dd, J=6.2, 1.0Hz, 6H), 1.13 (d, J=6.7Hz, 3H)。UPLC-MS方法5:RT=1.83分钟。

[0866] 实施例63: (2S)-4-[[5-氯-3-[[5-[(1S)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯

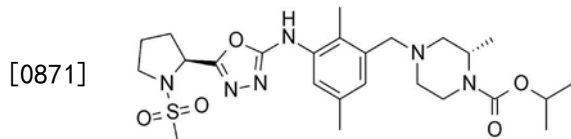


[0868] 将3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(14.8mg, 0.077mmol)添加到来自制剂16的(2S)-4-[[3-(氨基氨基硫代甲酰氨基)-5-氯-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯(8.0mg, 0.019mmol)和(2S)-2-羟基丙酸(3.0mg, 0.023mmol)于二氯甲烷(0.8mL)中的溶液中。搅拌5小时后,通过碱性制备HPLC纯化反应混合物。减压蒸发纯净级分,得到呈无色固体的标题化合物(2.6mg, 12%)。

[0869]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =9.66 (s, 1H), 7.83 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.10 (d, J=2.3Hz, 1H), 5.84 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.80-4.85 (m, 1H), 4.77 (h, J=6.3Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.70-3.73 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.98 (t, J=12.4Hz, 1H), 2.71 (d, J=11.3Hz, 1H), 2.59 (dt, J=13.1, 2.7Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (dd, J=11.4, 3.9Hz, 1H), 1.95 (td, J=11.7, 3.6Hz, 1H), 1.46 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.17 (dd, J=6.2, 0.8Hz, 6H), 1.14 (d, J=6.7Hz, 3H)。UPLC-MS方法5:RT=2.08分钟。

[0870] 实施例65: (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(2S)-1-甲基磺酰基吡咯烷-2-基]-1,

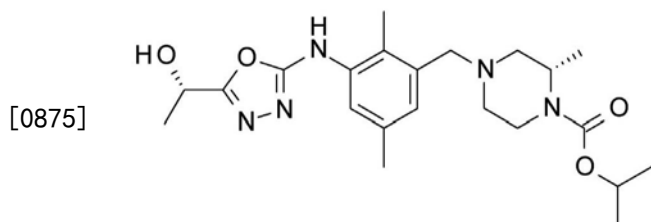
3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯



[0872] 将甲磺酰氯 (4.57mg, 0.04mmol) 添加到来自制剂58的吡咯烷化合物 (19.0mg, 0.04mmol) 和二异丙基乙胺 (0.04mL, 0.21mmol) 的二甲基甲酰胺 (0.8mL) 溶液中并在室温下搅拌0.5小时。通过酸性制备HPLC直接纯化混合物。减压蒸发纯净级分, 得到标题化合物。(4.3mg, 24%)。

[0873]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 9.40 (s, 1H), 7.39 (d,  $J$  = 1.7Hz, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 1.7Hz, 1H), 5.03 (dd,  $J$  = 8.2, 4.0Hz, 1H), 4.77 (hept,  $J$  = 6.2Hz, 1H), 4.12 (dq,  $J$  = 10.7, 6.2Hz, 1H), 3.70 (dt,  $J$  = 13.1, 2.7Hz, 1H), 3.40 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.96 (td,  $J$  = 12.9, 3.4Hz, 1H), 2.71 (ddt,  $J$  = 11.1, 3.6, 1.9Hz, 1H), 2.60 (dt,  $J$  = 11.2, 1.8Hz, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.90 (td,  $J$  = 11.7, 3.5Hz, 1H), 1.17 (dd,  $J$  = 6.2, 1.0Hz, 6H), 1.13 (d,  $J$  = 6.7Hz, 3H)。UPLC-MS方法5:  $m/z$  535.3  $[\text{M}+\text{H}^+]$ ; RT = 1.95分钟。

[0874] 实施例66: (2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-羟乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯



[0876] 将3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐 (292mg, 1.52mmol) 添加到来自制剂25的 (2S)-4-[[3-(氨基氨基硫代甲酰氨基)-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸酯 (200mg, 0.51mmol) 和 (2S)-2-羟基丙酸 (50.0mg, 0.56mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中。3小时后, 将反应混合物用水 (2.0mL) 猝灭并用二氯甲烷 (5.0mL) 萃取。收集有机层并减压浓缩。所得残留物通过硅胶 (100-200目) 柱色谱法纯化, 用0-85%梯度的于庚烷中的乙酸乙酯洗脱。减压蒸发纯净级分, 得到呈无色固体的标题化合物。(124mg, 56.6%) NMR和MS数据如下所示。

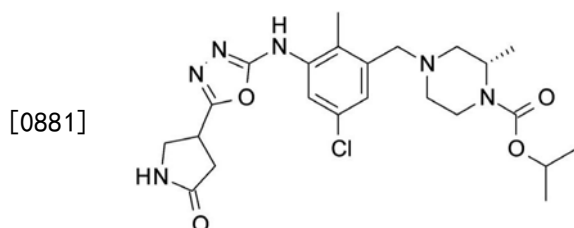
[0877] 替代制剂

[0878] 在0°C下将3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐 (11.7g, 60.9mmol) 添加到来自制剂25的 (2S)-4-[[3-(氨基氨基硫代甲酰氨基)-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸酯 (6.00g, 15.2mmol) 和 (2S)-2-羟基丙酸 (2.20g, 24.1mmol) 的乙腈 (15mL) 溶液中的。将反应混合物在室温下搅拌48小时。将氢氧化锂溶液 (91.5mL, 1.0M) 添加到反应混合物中并搅拌10分钟。向反应混合物中添加水 (100mL), 接着添加乙酸 (5.23mL, 91.5mmol)。在真空中将混合物减少至小体积。将含水残留物用饱和 $\text{NaHCO}_3$  (水溶液) 中和, 并用乙酸乙酯 (3x250mL) 萃取。合并的有机层用饱和盐水洗涤, 用 $\text{MgSO}_4$ 干燥, 过滤并真空浓缩。所得残留物通过硅胶 (100-200目) 柱色谱法纯化, 用20-100%梯度的于庚烷中的乙酸乙酯洗脱。减压蒸发纯净级分, 得到呈无色非结晶固体的标题化合物。(3.05g,

46.4%) 将得到的这种物质 (2.58g, 5.98mmol) 溶解在二乙醚 (25.8mL, 10mL/g) 中。使混合物在 12 小时内结晶。收集晶体并在真空中干燥, 得到呈结晶固体的标题物质。(2.31g, 熔点 120-121°C, 89.5%)。

[0879]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 9.34 (s, 1H), 7.38 (d, J = 1.7Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.7Hz, 1H), 5.79 (d, J = 5.5Hz, 1H), 4.69-4.78 (m, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.70 (dt, J = 13.0, 2.7Hz, 1H), 3.33-3.43 (m, 2H), 2.90-3.02 (m, 1H), 2.71 (ddt, J = 11.1, 3.6, 1.9Hz, 1H), 2.60 (dt, J = 11.2, 2.0Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.08 (dd, J = 11.3, 3.8Hz, 1H), 1.90 (td, J = 11.7, 3.5Hz, 1H), 1.44 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.17 (dd, J = 6.2, 1.0Hz, 6H), 1.13 (d, J = 6.7Hz, 3H)。UPLC-MS方法5: RT = 1.83分钟。

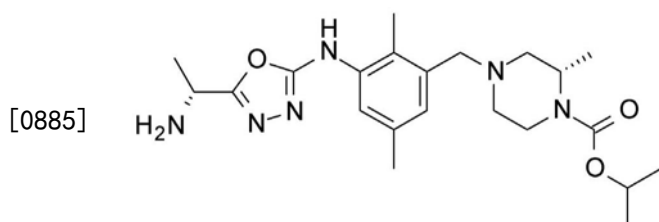
[0880] 实施例67: (2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[[5-(5-氧代吡咯烷-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯



[0882] 将3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐 (14.8mg, 0.077mmol) 添加到来自制剂16的 (2S)-4-[[3-(氨基氨基硫代甲酰氨基)-5-氯-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯 (8.0mg, 0.019mmol) 和2-氧代吡咯烷-4-羧酸 (3.0mg, 0.023mmol) 于二氯甲烷 (0.8mL) 中的溶液中。搅拌5小时后, 通过碱性制备HPLC纯化反应混合物。减压蒸发纯净级分, 得到呈无色固体的标题化合物 (2.6mg, 27%)。

[0883]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 9.62 (s, 1H), 7.81-7.85 (m, 2H), 7.09 (d, J = 2.3Hz, 1H), 4.77 (hept, J = 6.3Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.88 (dddd, J = 9.5, 8.3, 6.8, 5.7Hz, 1H), 3.69-3.73 (m, 1H), 3.63-3.67 (m, 1H), 3.46-3.54 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.98 (t, J = 12.4Hz, 1H), 2.71 (d, J = 11.4Hz, 1H), 2.56-2.66 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (dd, J = 11.4, 3.9Hz, 1H), 1.95 (td, J = 11.6, 3.5Hz, 1H), 1.17 (dd, J = 6.2, 0.9Hz, 6H), 1.14 (d, J = 6.8Hz, 3H)。UPLC-MS方法5: RT = 1.99分钟。

[0884] 实施例68: (2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-氨基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯

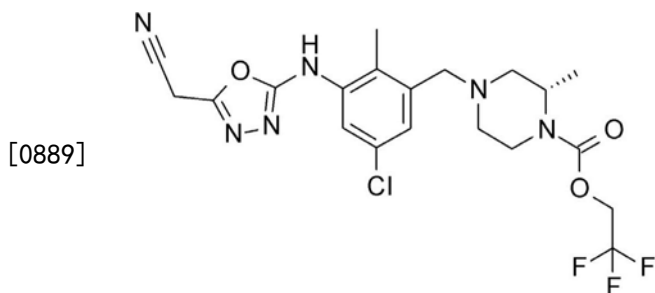


[0886] 将3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐 (46.4mg, 0.24mmol) 添加到来自制剂25的 (2S)-4-[[3-(氨基氨基硫代甲酰氨基)-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸酯 (32.0mg, 0.08mmol) 和 (2R)-2-(叔丁氧羰基氨基)丙酸 (16.9mg, 0.09mmol) 于二氯甲烷 (3.0mL) 中的溶液中并搅拌2.5小时。用水 (2.0mL) 猝灭反应混合物并用二氯甲烷 (5.0mL) 萃取。收集有机层并减压浓缩。所得残留物通过硅胶 (100-200目) 柱色

谱法纯化,用0-70%梯度的于庚烷中的乙酸乙酯洗脱。减压蒸发纯净级分,得到中间体化合物(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-(叔丁氧羰基氨基)乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯(21.0mg,0.04mmol,48.7%)。将氯化氢(0.6mL,4M的二噁烷溶液)添加到中间体(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-(叔丁氧羰基氨基)乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯(21.0mg,0.04mmol)的二氯甲烷(5.0mL)溶液中并搅拌2小时。将所得悬浮液用甲醇稀释,并在1g SCX柱上纯化,用甲醇洗脱,然后用甲醇氨(2N)洗脱。减压蒸发纯净级分,得到呈无色固体的标题化合物(16.0mg,0.037mmol,93.9%)。

[0887]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =7.53 (d,  $J$ =1.7Hz, 1H), 6.97-7.04 (m, 1H), 6.75 (d,  $J$ =1.7Hz, 1H), 5.04 (d,  $J$ =8.6Hz, 1H), 4.77-4.97 (m, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.76 (d,  $J$ =13.1Hz, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.98 (td,  $J$ =12.7, 3.4Hz, 1H), 2.64 (d,  $J$ =11.3Hz, 1H), 2.50 (dt,  $J$ =11.0, 1.8Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.09 (dd,  $J$ =11.2, 3.9Hz, 1H), 1.85-1.96 (m, 1H), 1.50 (d,  $J$ =6.9Hz, 3H), 1.16 (d,  $J$ =6.2Hz, 6H), 1.12 (d,  $J$ =6.7Hz, 3H)。UPLC-MS方法5: RT=1.68分钟。

[0888] 实施例69: (2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(氰基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸2,2,2-三氟乙酯

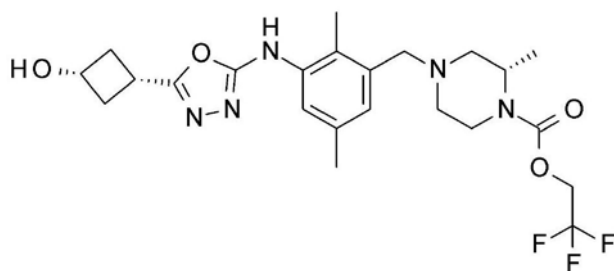


[0890] 将氯甲酸2,2,2-三氟乙酯(4.12mg,0.025mmol)添加到来自制剂54的2-[5-[5-氯-2-甲基-3-[[[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]甲基]苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]乙腈二盐酸盐(10.0mg,0.023mmol)和三乙胺(0.016mL,0.115mmol)的二氯甲烷(0.7mL)溶液中。1小时后反应完成。减压蒸发反应混合物,然后用二甲基甲酰胺(0.4mL)稀释。向其中添加氢氧化锂溶液(0.03mL,1N)并将反应物搅拌1小时。通过碱性HPLC纯化反应物。减压蒸发纯净级分,得到呈无色固体的标题化合物(0.8mg,8%)。

[0891]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ =9.81 (s, 1H), 7.77 (d,  $J$ =2.2Hz, 1H), 7.14 (d,  $J$ =2.2Hz, 1H), 4.65-4.76 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.73 (d,  $J$ =13.1Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.75 (d,  $J$ =11.4Hz, 1H), 2.61-2.64 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (dd,  $J$ =11.5, 3.9Hz, 1H), 2.00 (td,  $J$ =11.8, 3.5Hz, 1H), 1.18 (d,  $J$ =6.8Hz, 3H)。UPLC-MS方法5: RT=2.39分钟。

[0892] 实施例70: (2S)-4-[[3-[[5-(3-羟基环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸2,2,2-三氟乙酯

[0893]

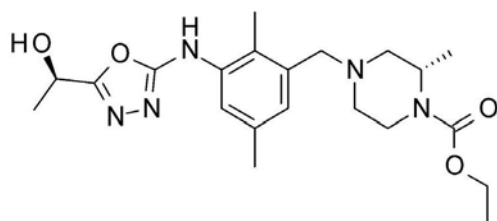


[0894] 将氯甲酸2,2,2-三氟乙酯的二氯甲烷溶液(0.15mL,0.18M,0.027mmol)添加到来自制剂55的3-[5-[2,5-二甲基-3-[[ (3S) -3-甲基哌嗪-1-基]甲基]苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]环丁醇二盐酸盐(12.0mg,0.027mmol)和三乙胺(0.03mL,0.22mmol)的二氯甲烷(0.8mL)溶液中。将所得混合物搅拌30分钟,再添加氯甲酸2,2,2-三氟乙酯于二氯甲烷中的等分试样(0.15mL,0.18M,0.027mmol)并继续搅拌。1小时后,将反应混合物减压蒸发,然后用二甲基甲酰胺(0.6mL)稀释,并通过碱性HPLC纯化。减压蒸发纯净级分,得到呈无色固体的标题化合物(1.0mg,11%)。

[0895]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ =9.23 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.31 (d, J=6.5Hz, 1H), 4.64-4.77 (m, 2H), 4.06-4.15 (m, 2H), 3.72 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.38 (q, J=12.8Hz, 2H), 3.04 (td, J=10.8, 10.1, 5.7Hz, 2H), 2.73-2.76 (m, 1H), 2.63 (dt, J=11.1, 1.7Hz, 1H), 2.54-2.61 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.06-2.13 (m, 3H), 1.94 (td, J=11.7, 3.6Hz, 1H), 1.17 (d, J=6.7Hz, 3H)。UPLC-MS方法5:RT=1.96分钟。

[0896] 实施例71: (2S)-4-[[3-[[5-[ (1R) -1-羟乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸乙酯

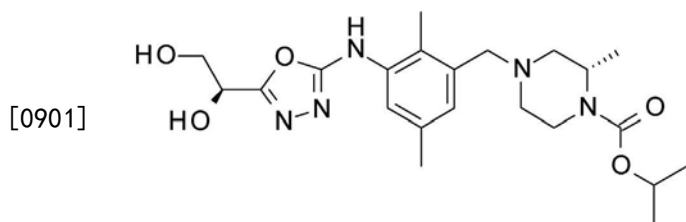
[0897]



[0898] 氯甲酸乙酯的二氯甲烷溶液(0.024mL,0.024mmol)添加到来自制剂52的(1R)-1-[5-[2,5-二甲基-3-[[ (3S) -3-甲基哌嗪-1-基]甲基]苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]乙醇二盐酸盐(10.0mg,0.024mmol)和三乙胺(14.5mg,0.143mmol)的二氯甲烷(0.7mL)溶液中。2小时后,将反应混合物减压蒸发,然后用二甲基甲酰胺(0.6mL)稀释,并通过碱性HPLC纯化。减压蒸发纯净级分,得到呈无色固体的标题化合物(0.5mg,5%)。

[0899]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ =7.38 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.84 (d, J=1.6Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.78 (q, J=6.6Hz, 1H), 4.10-4.15 (m, 1H), 4.03 (qq, J=10.8, 7.1Hz, 2H), 3.71 (d, J=13.0Hz, 1H), 2.93-3.02 (m, 1H), 2.71 (d, J=12.0Hz, 1H), 2.56-2.66 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.08 (dd, J=11.3, 3.9Hz, 1H), 1.99 (dt, J=18.9, 7.0Hz, 1H), 1.90 (td, J=11.7, 3.5Hz, 1H), 1.44 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.17 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.13 (d, J=6.7Hz, 3H)。UPLC-MS方法5:RT=1.73分钟。

[0900] 实施例72: (2S)-4-[[3-[[5-[ (1S) -1,2-二羟乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯

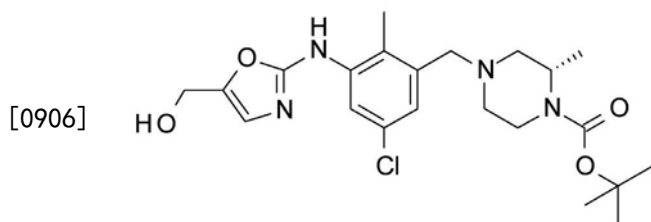


[0902] 将3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(29.2mg,0.15mmol)添加到(2S)-4-[[3-(氨基氨基硫代甲酰氨基)-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯(20.0mg,0.051mmol)和(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸制剂25(8.17mg,0.056mmol)溶于无水二氯甲烷(5mL)中的溶液中并在室温下搅拌12小时。用水(2.0mL)猝灭反应混合物并用二氯甲烷(5.0mL)萃取。收集有机层并减压浓缩。所得残留物通过硅胶(100-200目)柱色谱法纯化,用10-100%梯度的于庚烷中的乙酸乙酯洗脱。减压蒸发纯净级分,得到中间体化合物

[0903] (2S)-4-[[3-[[5-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯(22.0mg,0.045mmol,88.8%)。将氯化氢(0.6mL,4M的二噁烷溶液)添加到中间体异丙基-(2S)-4-[[3-[[5-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸酯(22.0mg,0.045mmol,88.8%)的二氯甲烷(5.0mL)溶液中。1小时后,减压去除溶剂并且将残留物溶于甲苯中,并减压蒸发(2x20mL)。通过碱性HPLC纯化粗产物。减压蒸发纯净级分,得到呈无色固体的标题化合物(9.0mg,39.5%)。

[0904]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =7.39 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.84 (d, J=1.7Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.77 (h, J=6.3Hz, 1H), 4.61 (t, J=6.7Hz, 1H), 4.12 (dt, J=11.5, 4.6Hz, 1H), 3.70 (dt, J=13.1, 2.6Hz, 1H), 3.65 (d, J=6.6Hz, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.93-2.98 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 1H), 2.60 (dt, J=11.2, 1.9Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.02-2.12 (m, 1H), 1.90 (td, J=11.7, 3.5Hz, 1H), 1.17 (d, J=6.2Hz, 6H), 1.13 (d, J=6.7Hz, 3H)。UPLC-MS方法5:RT=1.74分钟。

[0905] 实施例74: (2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(羟基甲基)噁唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯



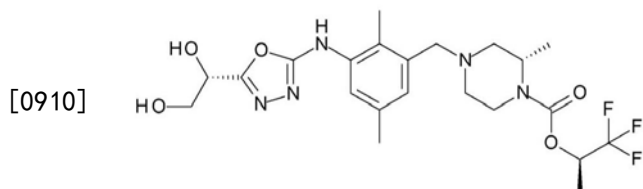
[0907] 在0℃下将氢化铝锂(2.3M的THF溶液,0.026mL,0.061mmol)添加到2-[3-[[3-(叔丁氧羰基-3-甲基-哌嗪-1-基)甲基]-5-氯-2-甲基-苯胺基]噁唑-5-羧酸乙酯制剂50(130mg,0.26mmol)的四氢呋喃溶液中。搅拌1小时后,将混合物用水猝灭并用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。用盐水和水洗涤有机相,用硫酸镁干燥并减压蒸发。通过碱性HPLC纯化残留物。减压蒸发纯净级分,得到标题化合物(4.0mg,21.8%)。

[0908]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =9.22 (s, 1H), 7.97 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.01 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.19 (t, J=5.4Hz, 1H), 4.37 (d, J=4.7Hz, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.67



(dt,  $J=13.1, 2.7\text{Hz}$ , 1H), 3.44-3.36 (m, 2H), 2.93 (t,  $J=12.2$ , 1H), 2.69 (dp,  $J=11.2, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 2.58 (dt,  $J=11.3, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 2.22 (s, 3H), 2.09 (dd,  $J=11.3, 3.9\text{Hz}$ , 1H), 1.92 (td,  $J=11.6, 3.5\text{Hz}$ , 1H), 1.39 (s, 9H), 1.13 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H)。UPLC-MS方法5: RT=2.21分钟。

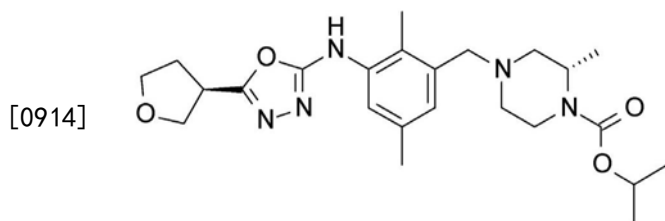
[0909] 实施例75: (2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1,2-二羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-基]酯



[0911] 在0℃下将双(三氯甲基)碳酸酯(150mg, 0.49mmol)添加到(2R)-1,1,1-三氟丙-2-醇(160mg, 1.40mmol)和三乙胺(0.17mL, 1.20mmol)的二氯甲烷(6.0mL)溶液中。完全添加后,将反应混合物在4小时内升温至室温,然后在室温下将完全反应混合物添加到来自制剂56的产物(476mg, 1.20mmol)和三乙胺(1.67mL, 12.0mmol)的二甲基甲酰胺(20mL)溶液中。将反应物搅拌18小时,然后在真空中去除溶剂。将残留物溶于水(40mL)中,并用乙酸乙酯(2x40mL)萃取。合并的有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并真空浓缩。所得残留物通过硅胶(100-200目)柱色谱法纯化,用0-100%梯度的于庚烷中的乙酸乙酯洗脱。减压蒸发纯净级分,得到呈无色非结晶固体的标题化合物(140mg, 23.3%)。

[0912]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta=9.35$  (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.91 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 5.33 (p,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 4.96 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 4.61 (td,  $J=6.6, 5.2\text{Hz}$ , 1H), 4.15 (s, 1H), 3.70 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 1H), 3.65 (t,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H), 3.33-3.45 (m, 2H), 3.05 (bs, 1H), 2.72-2.77 (m, 1H), 2.64 (d,  $J=11.4\text{Hz}$ , 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (d,  $J=11.5\text{Hz}$ , 1H), 1.89-1.97 (m, 1H), 1.35 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H), 1.16 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H)。UPLC-MS方法6:  $m/z$  502.2 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]; RT=1.88分钟。

[0913] 实施例76: (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯

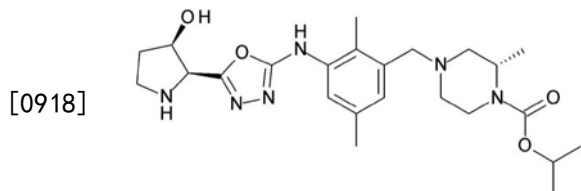


[0915] 在室温下将3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(29.2mg, 0.15mmol)添加到来自制剂25的产物(15.0mg, 0.04mmol)和(3R)-四氢呋喃-3-羧酸(6.20mg, 0.05mmol)的二氯甲烷溶液中。将混合物搅拌1小时,然后真空浓缩至干。将残留物重新溶解在1,4-二噁烷(0.5mL)中并添加氢氧化锂溶液(0.2mL, 1.0M)。将混合物搅拌0.5小时。通过碱性制备HPLC纯化反应混合物。减压蒸发纯净级分,得到呈无色油状物的标题化合物(16mg, 91%)。

[0916]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta:7.39$  (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.77 (hept,  $J=6.2\text{Hz}$ , 1H), 4.11 (hept,  $J=8.9, 6.6\text{Hz}$ , 1H), 3.97 (dd,  $J=8.6, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 3.84 (ddd,  $J=10.8, 8.3,$

5.8Hz, 2H), 3.77 (td, J=7.9, 6.6Hz, 1H), 3.70 (dt, J=12.9, 2.6Hz, 1H), 3.62 (ddt, J=8.9, 7.6, 5.8Hz, 1H), 3.34-3.41 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.70 (ddt, J=11.1, 3.4, 1.8Hz, 1H), 2.59 (dt, J=11.2, 1.8Hz, 1H), 2.25-2.31 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (ddt, J=12.4, 7.7, 6.2Hz, 1H), 2.06-2.10 (m, 1H), 1.89 (td, J=11.7, 3.5Hz, 1H), 1.17 (dd, J=6.2, 1.1Hz, 6H), 1.13 (d, J=6.7Hz, 3H)。UPLC-MS方法5:m/z 458.2[M+H<sup>+</sup>]; RT=1.92分钟。

[0917] 实施例77: (2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯

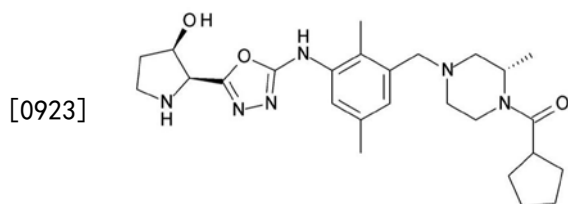


[0919] 将3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(1.0g, 5.0mmol)添加到来自制剂25的产物(500mg, 1.0mmol)和(2S,3R)-1-叔丁氧羰基-3-羟基-吡咯烷-2-羧酸(300mg, 1.0mmol)的二氯甲烷(40mL)溶液中并在室温下搅拌1.5小时。将混合物在真空中浓缩至干。所得残留物通过硅胶(100-200目)柱色谱法纯化,用0-100%梯度的于庚烷中的乙酸乙酯洗脱。合并纯净级分并真空浓缩,得到呈无色油状物的中间产物。LCMS方法4:m/z 473.4[M+H<sup>+</sup>]; RT=0.68分钟。

[0920] 将氯化氢(4M的1,4-二噁烷溶液, 2.27mL, 9.08mmol)添加到该哌嗪中间体(520mg, 0.91mmol)的甲醇(2mL)溶液中,并在室温下搅拌2小时。减压浓缩反应混合物,并通过硅胶(100-200目)柱色谱法纯化,用0-100%梯度的于庚烷中的乙酸乙酯洗脱。将级分合并并真空浓缩,并将获得的残留物用碱性HPLC(10-100%MeCN)再纯化。合并纯净级分并减压蒸发,得到呈无色非结晶固体的标题化合物。(208mg, 48.4%)

[0921] <sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.23 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.98 (d, J=4.9Hz, 1H), 4.77 (hept, J=6.3Hz, 1H), 4.35 (p, J=5.4Hz, 1H), 4.17 (d, J=5.7Hz, 1H), 4.12 (d, J=6.4Hz, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.32-3.42 (m, 2H), 3.09 (ddd, J=9.9, 8.1, 5.8Hz, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.82 (ddd, J=9.9, 8.1, 6.3Hz, 1H), 2.71 (d, J=10.6Hz, 1H), 2.60 (dt, J=11.2, 1.7Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.08 (dd, J=11.4, 3.9Hz, 1H), 1.96 (ddt, J=12.2, 8.0, 6.0Hz, 1H), 1.89 (td, J=11.7, 3.5Hz, 1H), 1.77 (dddd, J=12.6, 8.0, 6.3, 4.9Hz, 1H), 1.17 (d, J=6.2Hz, 6H), 1.13 (d, J=6.7Hz, 3H)。LCMS方法5:m/z 473.2[M+H<sup>+</sup>]; RT=1.67分钟。

[0922] 实施例78: 环戊基-[(2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮



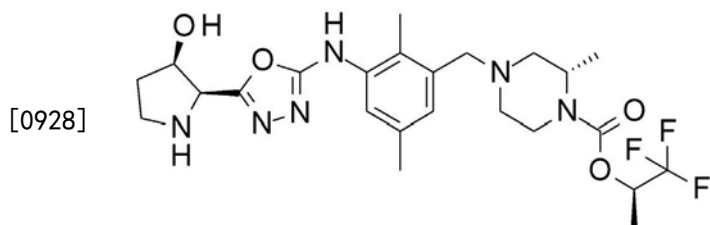
[0924] 将3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(1.21g, 6.30mmol)添加到来自制剂64的产物(635mg, 1.58mmol)和(2S,3R)-1-叔丁氧羰基-3-羟基-吡咯烷-2-羧

酸(437mg, 1.89mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中并在室温下搅拌2小时。将反应混合物用盐水水溶液(10mL)猝灭并用二氯甲烷(40mL)萃取。将有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并真空浓缩。将残留物溶于2M AcOH/MeOH中并装载到10g SCX盒上。用甲醇洗涤,然后用2N  $\text{NH}_3$ /MeOH洗脱。将相关级分合并并真空浓缩。将残留物通过硅胶(100-200目)柱色谱法再次纯化,用0-20%梯度的于乙酸乙酯中的4%甲醇氨溶液洗脱。将相关级分合并,并在真空中浓缩,留下呈无色油状物的中间体(724mg, 1.24mmol, 78%)。LCMS方法4: $m/z$  473.4 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]; RT=0.67分钟。

[0925] 将三氟乙酸(4.0mL, 52.2mmol)添加到该中间体(724mg, 1.24mmol)的乙腈(4.0mL)溶液中并搅拌1小时,然后浓缩至干。将残留物溶于2M AcOH/MeOH中并装载到10g SCX盒上。用甲醇洗涤,然后用2N氨的甲醇溶液洗脱。将相关级分合并并真空浓缩。将残留物溶于乙腈中,并通过碱性制备HPLC纯化。减压蒸发纯净级分,得到标题化合物(349mg, 58.2%)。

[0926]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 9.23 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.99 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 1H), 4.54 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 0.5H), 4.35 (p,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 4.20 (m, 0.5H) 重叠 4.17 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H), 3.73 (d,  $J=13.3\text{Hz}$ , 0.5H), 3.16 (t,  $J=12.6\text{Hz}$ , 0.5H), 3.09 (ddd,  $J=10.0, 8.1, 5.7\text{Hz}$ , 1H), 2.91 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 2.83 (ddd,  $J=10.0, 8.2, 6.3\text{Hz}$ , 1H), 2.77 (m, 0.5H) 重叠 2.73 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 2.63 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.96 (ddt,  $J=12.3, 8.2, 6.0\text{Hz}$ , 1H), 1.86 (m, 0.5H), 1.77 (dddd,  $J=12.8, 8.1, 6.3, 4.9\text{Hz}$ , 1H), 1.70 (m, 2H), 1.57 (m, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.15 (dd,  $J=82.7, 6.6\text{Hz}$ , 3H)。LCMS方法6: $m/z$  483.3 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]; RT=1.63分钟。

[0927] 实施例80: (2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙]酯

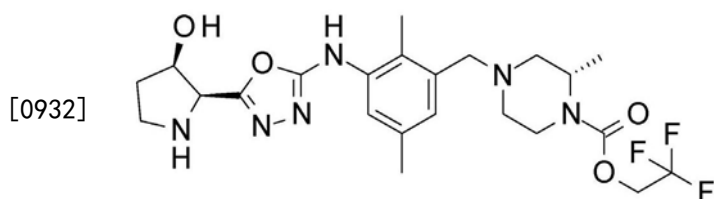


[0929] 使用类似于实施例75中所述的程序,但使用来自制剂66的产物(30.0mg, 0.06mmol)和(2R)-1,1,1-三氟丙-2-醇(24.0mg, 0.21mmol),制备中间体化合物。通过碱性HPLC纯化粗制中间产物。将纯净级分合并并真空浓缩,留下呈无色泡沫的中间产物(17.0mg, 44%)。在氢气氛下,将10%钯碳(4.0mg, 0.04mmol)添加到分离的中间体(17.0mg, 0.026mmol)的乙醇(2mL)溶液中,并将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物通过Celite®垫过滤并真空浓缩。将获得的残留物溶解在甲醇中并通过碱性HPLC纯化。将纯净级分合并并真空浓缩,留下呈无色非结晶固体的标题产物(8.0mg, 62%)。

[0930]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ = 9.23 (s, 1H), 7.41 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H), 6.82 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H), 5.33 (hept,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 4.98 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 1H), 4.35 (p,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 4.17 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H) 重叠 4.14 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 3.70 (d,  $J=13.1\text{Hz}$ , 1H), 3.41 (d,  $J=13.0\text{Hz}$ , 1H), 3.36 (m, 2H), 3.09 (ddd,  $J=10.0, 8.1, 5.7\text{Hz}$ , 1H), 3.05 (m, 1H), 2.82 (ddd,  $J=10.0, 8.1, 6.3\text{Hz}$ , 1H), 2.74 (ddt,  $J=11.2, 3.5, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 2.63 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.22 (s,

3H), 2.12 (dd, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.77 (dddd, J=12.8, 8.1, 6.2, 4.8Hz, 1H), 1.35 (dd, J=6.6Hz, 3H), 1.16 (d, J=6.7Hz, 3H)。UPLC-MS方法4:RT=0.71分钟。

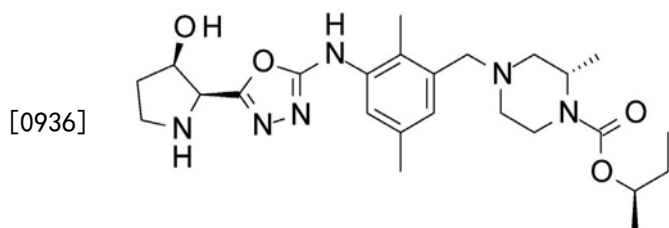
[0931] 实施例81: (2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸2,2,2-三氟乙酯



[0933] 使用实施例80中所述的程序,使用来自制剂66的产物(29.0mg,0.06mmol)和2,2,2-三氟乙醇(70.0mg,0.7mmol),然后用钯碳进行中间体去保护并进行碱性HPLC纯化后,分离出呈无色非结晶固体的标题化合物。(4.0mg,总计14%)

[0934]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 9.22 (s, 1H), 7.41 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.82 (d, J=1.7Hz, 1H), 4.97 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.68 (m, 2H), 4.35 (p, J=5.4Hz, 1H), 4.17 (d, J=5.7Hz, 1H), 3.72 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.38 (d, J=4.9Hz, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.09 (ddd, J=9.8, 8.0, 5.6Hz, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.64 (d, J=11.3Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (dd, J=11.4, 3.8Hz, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.17 (d, J=6.7Hz, 3H)。UPLC-MS方法4:RT=0.68分钟。

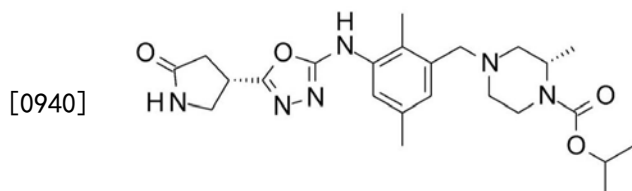
[0935] 实施例82: (2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸[(1R)-1-甲基丙]酯



[0937] 使用实施例80中所述的程序,使用来自制剂66的产物(30.0mg,0.06mmol)和(2R)-丁-2-醇(90.0mg,1.21mmol),然后用钯碳进行中间体去保护并进行碱性HPLC纯化后,分离出呈无色非结晶固体的标题化合物。(4.0mg,总计14%)

[0938]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 9.23 (s, 1H), 7.41 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.82 (d, J=1.7Hz, 1H), 4.98 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.61 (hept, J=6.2Hz, 1H), 4.35 (p, J=5.3Hz, 1H), 4.17 (d, J=5.8Hz, 1H), 4.14 (t, J=5.6Hz, 1H), 3.71 (dt, J=13.0, 2.7Hz, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.09 (ddd, J=10.1, 8.1, 5.8Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.82 (ddd, J=10.0, 8.2, 6.3Hz, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.60 (dt, J=11.1, 1.9Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.08 (dd, J=11.3, 3.9Hz, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.89 (td, J=11.7, 3.5Hz, 1H), 1.77 (dddd, J=12.7, 8.1, 6.3, 4.9Hz, 1H), 1.51 (m, 2H), 1.14 (m, 6H), 0.85 (t, J=7.4Hz, 3H)。UPLC-MS方法4:RT=0.71分钟。

[0939] 实施例83: (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(3S)-5-氧代吡咯烷-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯



[0941] 使用类似于实施例3所述的程序,但用来自制剂27的产物(750mg,1.91mmol)和(3S)-5-氧代吡咯烷-3-羧酸(295mg,2.29mmol)制备标题化合物。所得残留物通过硅胶(100-200目)柱色谱法纯化,用0-15%梯度的于乙酸乙酯中的甲醇洗脱。减压蒸发纯净级分,得到呈无色非结晶固体的标题化合物(700mg,78%)。将获得的产物(15mg)溶于乙酸乙酯(0.1mL)中,立即结晶。收集结晶物质并在压力下干燥,然后用于在乙酸乙酯(5mL)中为剩余产物(650mg)接种。收集沉淀物质并在压力下干燥,得到呈结晶固体的标题化合物。(625mg,熔点169-170°C,93%)

[0942]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ =9.33 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.39 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.84 (d, J=1.7Hz, 1H), 4.77 (hept, J=6.3Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.70 (dt, J=13.0, 2.6Hz, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.45 (dd, J=9.7, 5.7Hz, 1H), 3.38 (m, 2H), 2.95 (td, J=12.9, 3.3Hz, 1H), 2.70 (dp, J=11.2, 1.8Hz, 1H), 2.59 (m, 2H), 2.46 (dd, J=16.5, 6.7Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.08 (dd, J=11.3, 3.9Hz, 1H), 1.90 (td, J=11.7, 3.5Hz, 1H), 1.17 (dd, J=6.2, 1.0Hz, 6H), 1.12 (d, J=6.7Hz, 3H)。UPLC-MS方法5:RT=1.79分钟。

[0943] ROR- $\gamma$ 结合测定

[0944] 该测定用于基于放射性配体的置换来评价化合物与人ROR $\gamma$ t核受体的配体结合口袋的结合亲和力。 $\text{EC}_{50}$ 值使用四参数拟合计算。与ROR $\gamma$ t高亲和力结合的化合物将具有低的 $\text{EC}_{50}$ 值。

[0945] 该测定为闪烁亲近测定法(SPA),其涉及未标记的测试化合物和氚标记的25-羟基胆固醇之间结合固定在SPA珠粒表面上的ROR $\gamma$ T配体结合结构域(LBD)蛋白的竞争。这些珠粒含闪烁体,如果受放射性粒子激发,闪烁体则发光,并且使用闪烁计数器检测这种光。在该测定中,氚标记的25-羟基胆固醇用作放射性示踪剂。

[0946] 通过Echo液体处理系统将400nL于DMSO中滴定的测试化合物和参照化合物转移至384孔测定板中,然后添加5 $\mu\text{L}$ [3H]-25-羟基胆固醇(Perkin Elmer)和35 $\mu\text{L}$ 经稀释的ROR $\gamma$ T LBD蛋白,该蛋白具有以下氨基酸序列(HIS-FLG-标签):MAHHHHHGS DYKDDDDKGS SGASLTEIEH LVQSVCKSYR ETCQLRLEDL LRQRSNIFSR EEVTGYQRKS MWEMWERCAH HLTEAIQYVV EFAKRLSGFM ELCQNDQIVL LKAGAMEVVL VRMCRAYNAD NRTVFFEGKY GGMELFRALG CSELISSIFD FSHLSALHF SEDEIALYTA LVLINAHPRG LQEKRKVEQL QYNLELAFHH HLCKTHRQSI LAKLPPKGL RSLCSQHVER LQIFQHLHPI VVQAAFPPPLY KELFSTETES PVGLSK(购自Proteros Biostructures GmbH)。

[0947] 预孵30分钟后,添加40 $\mu\text{L}$  HIS-TAG PVT SPA珠粒(Perkin Elmer)。然后将板在室温下于黑暗中孵育最少4小时,之后使用MicroBeta板闪烁计数器测量SPA信号。最终测定条件为:50mM HEPES pH 7.4、150mM NaCl、5mM MgCl<sub>2</sub>、0.1%BSA、4 $\mu\text{g}$ /孔的HIS-TAG PVT SPA珠粒、30ng/孔的ROR $\gamma$ T LBD(等于终浓度12nM)、15nM[<sup>3</sup>H]-25-羟基胆固醇、0.5%DMSO和不同浓度的测试化合物,总体积为80 $\mu\text{L}$ /孔。 $\text{EC}_{50}$ 值使用4-参数非线性回归曲线拟合模型计算。

[0948] 在ROR- $\gamma$ 结合测定中对示例化合物进行测试。

[0949] 结果如表2所示。

[0950] 人PBMC IL-17A测定

[0951] 该测定法测量测试化合物在人外周单核细胞中的IL-17A抑制潜力。

[0952] 使用密度梯度离心(Lymphoprep, Medinor)从人血沉棕黄层分离外周血单核细胞(PBMC),在PBS中洗涤两次并在-150℃冷冻供以后使用。

[0953] 将测试化合物稀释于DMSO中,并通过Echo液体处理系统将70nL滴定的测试化合物和参照化合物转移至384孔测定板中,在孔中得到0.1%DMSO的最终浓度。

[0954] 将PBMC解冻,洗涤并悬浮在补充有青霉素/链霉亲和素、glutamax和10%小牛血清的RPMI-1640中。将细胞与抗CD3/抗CD28包被的珠粒混合(每个珠粒1个细胞)(Milteney T细胞扩增试剂盒),之后立即将细胞按130,000个细胞/孔吸移到板上。将板在潮湿空气/CO<sub>2</sub>(95%/5%)中孵育3天。第3天,使用α-LISA试剂盒(Perkin Elmer)测量培养上清液中的IL-17A水平。通过添加6uL/孔的Prestoblue©(Life Technologies)并孵育2小时,然后进行荧光测量(Ex535/Em615)来测量细胞活力。EC<sub>50</sub>值使用4-参数非线性回归曲线拟合模型计算。可以对供体进行预筛选以选择具有高IL-17A分泌的PBMC。在人PBMC IL-17A测定中对示例化合物进行测试。

[0955] 结果如表2所示。

[0956] 人全血IL-17A测定

[0957] 由该测定中报告的EC<sub>50</sub>值是对测试化合物在孵育三天后抑制血液中的IL-17A水平的效力的量度。

[0958] 将测试化合物稀释于DMSO中,并通过Echo液体处理系统将80nL滴定的化合物转移至384孔测定板中,在孔中得到0.1%DMSO的最终浓度。

[0959] 用添加了青霉素/链霉亲和素和glutamax的X-vivo 15培养基(Lonza)1:1稀释新鲜吸取的经肝素稳定化的人外周血。就在吸移到孔中之前,将300ng/mL的葡萄球菌肠毒素B(Sigma)添加到稀释的血液中,每孔80uL。将板在37℃下在潮湿空气/CO<sub>2</sub>(95%/5%)中孵育3天。孵育3天后,使用α-LISA试剂盒(Perkin Elmer)测量IL-17A的水平。

[0960] EC<sub>50</sub>值使用4-参数非线性回归曲线拟合模型计算。

[0961] 在人全血IL-17A测定中对示例化合物进行测试。

[0962] 结果如表2所示。

[0963] 人肝微粒体(HLM)测定

[0964] 在人肝微粒体(HLM)测定中对本发明的化合物进行测试。

[0965] 用人肝微粒体(0.5mg/mL)实施测试化合物在0.5μM用磷酸盐缓冲液(pH7.4)稀释的DMSO中的孵育。孵育中有机溶剂的百分比为1%。将磷酸盐缓冲液中的人肝微粒体悬浮液与NADPH(1mM)混合并预热至37℃,之后添加测试化合物。在0、5、10、20、30和40分钟取等分试样,并通过添加含有分析内标(IS)的冷乙腈而终止反应。

[0966] 结果表示为由测试化合物损耗的消除速率常数(k)(min<sup>-1</sup>)计算的表观清除率(Cl<sub>app</sub>)(mL/min/kg)和肝提取率(E<sub>h</sub>)%。表观清除率是对化合物从肝脏中消除的量度。

[0967] 表2

[0968]

实施例	ROR- $\gamma$ 结合 (nM)	人PBMC IL-17a(nM)	人全血 IL-17A(nM)
1	40.2	3,030	NT
2	29	137	454
3	22.3	51.1	204
4	29.9	34.7	428

[0969]

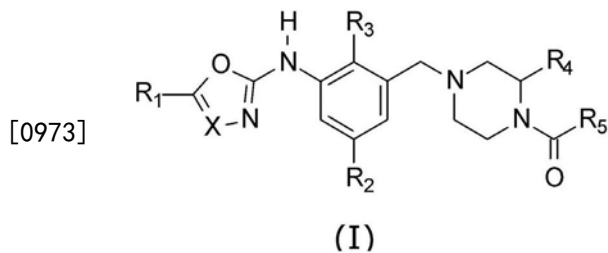
5	22.6	69.7	385
6	31.7	234	504
7	33	49.8	219
8	69	251	497
9	23.5	99.3	254
10	45.4	173	296
11	28.1	92.6	132
12	40.4	128	302
13	14.7	48.9	112
14	61.1	185	372
15	63.8	101	421
16	223	237	206
17	54.5	230	131
18	21.2	69.8	203
19	92.3	117	216
20	113	189	259
21	71.7	180	251
22	169	254	355
23	125	368	238
24	38.6	35.9	112
25	159	258	191
26	58.2	91.3	119
27	95.9	425	457
28	35.5	107	NT
29	37.8	117	422
30	31.2	93.6	239
31	32.4	63.5	231
32	26.4	101	392
33	23.3	45.2	126
34	24.6	24.8	83.7
35	33.9	106	499
36	84.1	366	451
37	40.8	43.7	426
38	49.7	58.5	403
39	29.2	38.2	377
40	21.2	212	365
41	91.1	215	373
42	48	34.2	359
43	53.9	63.5	332
44	22.7	26	330
45	42	39.9	330
46	37.1	103	322
47	26.6	63.2	307
48	37.2	191	296
49	90.5	218	275
50	31.6	86.5	272
51	64.4	216	266



	52	42.1	134	256
	53	68.2	93.9	247
	54	16.3	28.1	176
	55	39	62.3	36.8
	56	36.5	51.9	92.2
	57	23.8	46.5	96.7
	58	54.4	373	215
	59	25.7	123	211
	60	38.3	106	195
	61	42.3	106	101
	62	20.7	67.6	103
	63	34.8	62.1	187
	64	50.6	131	191
	65	47.9	58.7	107
	66	54.8	77.6	140
[0970]	67	62.2	47.2	597
	68	103	182	552
	69	70	308	NT
	70	52.2	78.5	227
	71	62	223	307
	72	81.6	262	258
	73	55.9	59.8	270
	74	71.8	408	946
	75	32.4	52.9	158
	76	25.6	60.5	112
	77	61.2	180	368
	78	72.5	95.9	157
	79	274	1,220	3,530
	80	22.3	70	NT
	81	110	1,520	NT
	82	32	46	NT
	83	67	123	240

[0971] 以下是本发明的其他实施方案：

[0972] 实施方案1. 一种根据通式(I)的化合物



[0974] 其中X表示N或CH；

[0975]  $R_1$ 选自自由以下组成的组：-CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、(3-7元)杂环烷基、(5-6元)杂芳基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(3-7元)杂环烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基和(5-6元)杂芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基，其中所述(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、(3-7元)杂环烷基、(5-6元)杂芳基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(3-7元)杂环烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基和(5-6元)杂芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基任选地经一个或多个独立地选自R<sub>6</sub>的取代基取代；

[0976]  $R_2$ 选自自由以下组成的组:卤素、氰基、 $(C_1-C_4)$ 烷基和 $(C_3-C_7)$ 环烷基,其中所述 $(C_1-C_4)$ 烷基和 $(C_3-C_7)$ 环烷基任选地经一个或多个独立地选自-OH和卤素的取代基取代;

[0977]  $R_3$ 选自自由以下组成的组:卤素、氰基、 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_1-C_4)$ 卤代烷基和 $(C_3-C_7)$ 环烷基;

[0978]  $R_4$ 选自自由以下组成的组: $(C_1-C_4)$ 烷基和 $(C_1-C_4)$ 卤代烷基;

[0979]  $R_5$ 选自自由以下组成的组: $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷基- $(C_3-C_7)$ 环烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基- $(C_1-C_6)$ 烷基、(3-7元)杂环烷基、苯基、(5-6元)杂芳基和-OR<sub>a</sub>;其中所述 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷基- $(C_3-C_7)$ 环烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基- $(C_1-C_6)$ 烷基、(3-7元)杂环烷基、苯基、(5-6元)杂芳基和-OR<sub>a</sub>任选地经一个或多个独立地选自R<sub>7</sub>的取代基取代;

[0980]  $R_6$ 表示由以下组成的组:-OH、-CN、卤素、=O、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>b</sub>、-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-NR<sub>c</sub>C(O)R<sub>d</sub>、-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-NR<sub>c</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>b</sub>、-OR<sub>b</sub>、-C(O)R<sub>b</sub>、 $(C_1-C_4)$ 烷基、羟基 $(C_1-C_4)$ 烷基、卤代 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、(3-7元)杂环烷基和(5-6元)杂芳基;

[0981]  $R_7$ 表示由以下组成的组:-OH、-CN、卤素、 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基和 $(C_1-C_6)$ 烷基- $(C_3-C_7)$ 环烷基-;

[0982]  $R_a$ 表示 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷基- $(C_3-C_7)$ 环烷基-或 $(C_3-C_7)$ -环烷基 $(C_1-C_6)$ 烷基;

[0983]  $R_b$ 表示 $(C_1-C_6)$ 烷基或 $(C_3-C_7)$ 环烷基;

[0984]  $R_c$ 和 $R_d$ 各自独立地表示H、 $(C_1-C_6)$ 烷基或 $(C_3-C_7)$ 环烷基;

[0985] 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0986] 实施方案2.根据实施方案1所述的化合物,其中X表示N。

[0987] 实施方案3.根据实施方案1-2中任一项所述的化合物,其中 $R_1$ 选自自由以下组成的组:-CN、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、(3-7元)杂环烷基和5元杂芳基,其中所述 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、(3-7元)杂环烷基和5元杂芳基任选地经一个或多个独立地选自R<sub>6</sub>的取代基取代。

[0988] 实施方案4.根据实施方案1-3中任一项所述的化合物,其中 $R_1$ 选自自由以下组成的组: $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、(3-7元)杂环烷基,其中所述 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、(3-7元)杂环烷基任选地经一个或多个独立地选自R<sub>6</sub>的取代基取代;其中R<sub>6</sub>表示-OH、卤素、=O、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>b</sub>、-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>和-OR<sub>b</sub>;R<sub>b</sub>表示甲基或乙基;R<sub>c</sub>和R<sub>d</sub>独立地表示氢、甲基或乙基。

[0989] 实施方案5.根据实施方案1-4中任一项所述的化合物,其中 $R_1$ 选自自由以下组成的组:(3-7元)杂环烷基,其中所述(3-7元)杂环烷基任选地经一个或多个独立地选自R<sub>6</sub>的取代基取代;其中R<sub>6</sub>表示S(O)<sub>2</sub>R<sub>b</sub>并且R<sub>b</sub>表示 $(C_1-C_4)$ 烷基。

[0990] 实施方案6.根据实施方案1-5中任一项所述的化合物,其中 $R_1$ 选自自由以下组成的组: $(C_1-C_4)$ 烷基,其中所述 $(C_1-C_4)$ 烷基任选地经一个或多个-OH取代。

[0991] 实施方案7.根据实施方案1-6中任一项所述的化合物,其中 $R_1$ 选自(5-6元)杂芳基,其中所述(5-6元)杂芳基任选地经一个或多个独立地选自 $(C_1-C_4)$ 烷基的取代基取代。

[0992] 实施方案8.根据实施方案1-7中任一项所述的化合物,其中 $R_1$ 选自(3-7元)杂环烷基,其中所述(3-7元)杂环烷基任选地经一个或多个独立地选自 $(C_1-C_4)$ 烷基的取代基取代。

[0993] 实施方案9.根据实施方案1-8中任一项所述的化合物,其中 $R_1$ 表示环丙基、环丁

基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基和吡咯烷基,其中所述环丙基、环丁基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基和吡咯烷基任选地经一个或多个-OH或=O取代。

[0994] 实施方案10.根据实施方案1-9中任一项所述的化合物,其中 $R_1$ 选自由以下组成的组:( $C_1-C_4$ )烷基和吡咯烷基,其中所述( $C_1-C_4$ )烷基和吡咯烷基任选地经一个或多个-OH取代。

[0995] 实施方案11.根据实施方案1-10中任一项所述的化合物,其中 $R_1$ 选自由以下组成的组:甲基、乙基、丙基和吡咯烷基,其中所述甲基、乙基、丙基和吡咯烷基任选地经一个或多个-OH取代。

[0996] 实施方案12.根据实施方案1-11中任一项所述的化合物,其中 $R_1$ 表示-CN、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、噁唑烷基、吗啉基、哌啶基、三唑基、吡唑基、异噁唑基、噻二唑基或噁二唑基,其中所述甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、噁唑烷基、吗啉基、哌啶基、三唑基、吡唑基、异噁唑基、噻二唑基或噁二唑基任选地经一个或多个或更多-OH、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、氟、甲基、甲氧基或羟甲基取代,

[0997] 实施方案13.根据实施方案1-12中任一项所述的化合物,其中 $R_2$ 选自由以下组成的组:卤素和( $C_1-C_4$ )烷基,其中所述( $C_1-C_4$ )烷基任选地经一个或多个独立地选自卤素的取代基取代。

[0998] 实施方案14.根据实施方案1-13中任一项所述的化合物,其中 $R_2$ 表示( $C_1-C_4$ )烷基。

[0999] 实施方案15.根据实施方案1-14中任一项所述的化合物,其中 $R_2$ 表示甲基。

[1000] 实施方案16.根据实施方案1-15中任一项所述的化合物,其中 $R_2$ 和 $R_3$ 均表示甲基。

[1001] 实施方案17.根据实施方案1-16中任一项所述的化合物,其中 $R_2$ 、 $R_3$ 和 $R_4$ 各自表示甲基。

[1002] 实施方案18.根据实施方案1-17中任一项所述的化合物,其中X表示N并且 $R_2$ 、 $R_3$ 和 $R_4$ 各自表示甲基。

[1003] 实施方案19.根据实施方案1-18中任一项所述的化合物,其中 $R_2$ 表示氯或二氟甲基。

[1004] 实施方案20.根据实施方案1-19中任一项所述的化合物,其中 $R_2$ 表示氯、甲基或二氟甲基。

[1005] 实施方案21.根据实施方案1-20中任一项所述的化合物,其中 $R_3$ 表示( $C_1-C_4$ )烷基。

[1006] 实施方案22.根据实施方案1-21中任一项所述的化合物,其中 $R_3$ 表示甲基。

[1007] 实施方案23.根据实施方案1-22所述的化合物,其中 $R_4$ 表示( $C_1-C_4$ )烷基。

[1008] 实施方案24.根据实施方案1-23中任一项所述的化合物,其中 $R_4$ 表示甲基。

[1009] 实施方案25.根据实施方案1-24中任一项所述的化合物,其中 $R_5$ 选自由以下组成的组:( $C_1-C_6$ )烷基、( $C_3-C_7$ )环烷基、( $C_1-C_6$ )烷基-( $C_3-C_7$ )环烷基、( $C_3-C_7$ )环烷基-( $C_1-C_6$ )烷基、苯基和 $-OR_a$ ;其中所述( $C_1-C_6$ )烷基、( $C_3-C_7$ )环烷基、( $C_1-C_6$ )烷基-( $C_3-C_7$ )环烷基、( $C_3-C_7$ )环烷基-( $C_1-C_6$ )烷基、苯基和 $-OR_a$ 任选地经一个或多个独立地选自 $R_7$ 的取代基取代。

[1010] 实施方案26.根据实施方案1-25中任一项所述的化合物,其中 $R_5$ 选自由以下组成的组:( $C_1-C_6$ )烷基、( $C_3-C_7$ )环烷基、( $C_1-C_6$ )烷基-( $C_3-C_7$ )环烷基、( $C_3-C_7$ )环烷基-( $C_1-C_6$ )烷基和 $-OR_a$ ;其中所述( $C_1-C_6$ )烷基、( $C_3-C_7$ )环烷基、( $C_1-C_6$ )烷基-( $C_3-C_7$ )环烷基、( $C_3-C_7$ )环烷基

基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和-OR<sub>a</sub>任选地经一个或多个独立地选自R<sub>7</sub>的取代基取代;其中R<sub>7</sub>表示卤素并且R<sub>a</sub>表示(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。

[1011] 实施方案27.根据实施方案1-26中任一项所述的化合物,其中R<sub>5</sub>选自自由以下组成的组:(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和-OR<sub>a</sub>;其中所述(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和-OR<sub>a</sub>任选地经一个或多个独立地选自R<sub>7</sub>的取代基取代;其中R<sub>a</sub>表示(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基并且R<sub>7</sub>表示卤素。

[1012] 实施方案28.根据实施方案1-27中任一项所述的化合物,其中R<sub>5</sub>选自自由以下组成的组:(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和-OR<sub>a</sub>;其中所述(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和-OR<sub>a</sub>任选地经一个或多个氟取代,并且其中R<sub>a</sub>表示乙基、丙基或异丙基。

[1013] 实施方案29.根据实施方案1-28中任一项所述的化合物,其中R<sub>5</sub>表示苯基;其中所述苯基任选地经一个或多个独立地选自R<sub>7</sub>的取代基取代。

[1014] 实施方案30.根据实施方案1-29中任一项所述的化合物,其中R<sub>5</sub>表示苯基;其中所述苯基任选地经一个或多个卤素取代。

[1015] 实施方案31.根据实施方案1-30中任一项所述的化合物,其中R<sub>5</sub>表示环戊基;其中所述环戊基任选地经一个或多个氟取代。

[1016] 实施方案32.根据实施方案1-31中任一项所述的化合物,R<sub>5</sub>表示苯基、丙基、丁基、乙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、环丙基、环丁基、环戊基、甲基环丙基或环丁基甲基。

[1017] 实施方案33.实施方案1-32中任一项所述的化合物,其中R<sub>5</sub>表示苯基、丙基、丁基、乙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、环丙基、环丁基、环戊基、甲基环丙基或环丁基甲基;其中所述苯基、丙基、丁基、乙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、环丙基、环丁基、环戊基、甲基环丙基或环丁基甲基任选地经一个或多个氟取代。

[1018] 实施方案34.根据实施方案1-33中任一项所述的化合物,其中R<sub>6</sub>表示由-OH、-CN、卤素、=O、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>b</sub>、-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-OR<sub>b</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基和羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基组成的组。

[1019] 实施方案35.根据实施方案1-34中任一项所述的化合物,其中R<sub>6</sub>表示-OH、-CN、氟、-NH<sub>2</sub>、=O、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、甲基、甲氧基或羟甲基。

[1020] 实施方案36.根据实施方案1-35中任一项所述的化合物,其中R<sub>6</sub>表示-OH。

[1021] 实施方案37.根据实施方案1-36中任一项所述的化合物,其中R<sub>7</sub>表示卤素。

[1022] 实施方案38.根据实施方案1-37中任一项所述的化合物,其中R<sub>7</sub>表示氟。

[1023] 实施方案39.根据实施方案1-38中任一项所述的化合物,其中R<sub>7</sub>表示氟或-OH。

[1024] 实施方案40.根据实施方案1-39中任一项所述的化合物,其中R<sub>a</sub>表示任选地经一个或多个卤素取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。

[1025] 实施方案41.根据实施方案1-40中任一项所述的化合物,其中R<sub>b</sub>表示(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。

[1026] 实施方案42.根据实施方案1-41中任一项所述的化合物,其中R<sub>b</sub>表示甲基。

[1027] 实施方案43.根据实施方案1-42中任一项所述的化合物,其中R<sub>c</sub>和R<sub>d</sub>各自独立地表示H或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。

[1028] 实施方案44.根据实施方案1-43中任一项所述的化合物,其中R<sub>c</sub>和R<sub>d</sub>各自独立地表示H或甲基。

[1029] 实施方案45.根据实施方案1-44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中R<sub>1</sub>选自(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基和吡咯烷基,其中所述(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基和吡咯烷基任选地经一个或多个-OH取代;并且其中R<sub>2</sub>表示卤素或任选地经一个或多个卤素取代的(C<sub>1</sub>-

$C_4$ ) 烷基;  $R_3$  表示  $(C_1-C_4)$  烷基;  $R_4$  表示  $(C_1-C_4)$  烷基;  $R_5$  选自由以下组成的组:  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基- $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基- $C_1-C_6$  烷基和  $-OR_a$ ; 其中所述  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基- $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基- $(C_1-C_6)$  烷基和  $-OR_a$  任选地经一个或多个独立地选自  $R_7$  的取代基取代; 其中  $R_7$  表示卤素并且  $R_a$  表示  $(C_1-C_6)$  烷基, 并且  $X$  表示  $N$ 。

[1030] 实施方案46. 根据实施方案1-45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物, 其中  $R_1$  选自由以下组成的组:  $(C_1-C_4)$  烷基和吡咯烷基, 其中所述  $(C_1-C_4)$  烷基和吡咯烷基任选地经一个或多个  $-OH$  取代; 其中  $X$  表示  $N$ ; 其中  $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  各自表示甲基; 其中  $R_5$  选自由以下组成的组:  $(C_1-C_6)$  烷基和  $-OR_a$ , 所述  $(C_1-C_6)$  烷基和  $-OR_a$  任选地经一个或多个独立地选自  $R_7$  的取代基取代, 并且其中  $R_7$  表示氟并且  $R_a$  表示乙基、丙基或异丙基。

[1031] 实施方案47. 根据实施方案46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物, 其中  $R_1$  选自由以下组成的组:  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、(3-7元) 杂环烷基, 其中所述  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、(3-7元) 杂环烷基任选地经一个或多个独立地选自  $R_6$  的取代基取代; 其中  $R_6$  表示由  $-OH$ 、卤素、 $=O$ 、 $-S(O)_2R_b$ 、 $-NR_cR_d$  和  $-OR_b$  组成的组;  $R_b$  表示甲基或乙基;  $R_c$  和  $R_d$  独立地表示氢、甲基或乙基; 并且其中  $R_2$  表示卤素或任选地经一个或多个卤素取代的  $(C_1-C_4)$  烷基;  $R_3$  表示  $(C_1-C_4)$  烷基;  $R_4$  表示  $(C_1-C_4)$  烷基;  $R_5$  选自由以下组成的组:  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基- $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基- $(C_1-C_6)$  烷基和  $-OR_a$ ; 其中所述  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基- $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基- $(C_1-C_6)$  烷基和  $-OR_a$  任选地经一个或多个独立地选自  $R_7$  的取代基取代; 其中  $R_7$  表示卤素并且  $R_a$  表示  $(C_1-C_6)$  烷基, 并且  $X$  表示  $N$ 。

[1032] 实施方案48. 根据实施方案1-47中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物, 其中  $R_1$  选自由以下组成的组:  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、(3-7元) 杂环烷基, 其中所述  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、(3-7元) 杂环烷基任选地经一个或多个独立地选自  $R_6$  的取代基取代; 其中  $R_6$  表示由  $-OH$ 、卤素、 $=O$ 、 $-S(O)_2R_b$ 、 $-NR_cR_d$  和  $-OR_b$  组成的组;  $R_b$  表示甲基或乙基;  $R_c$  和  $R_d$  独立地表示氢、甲基或乙基; 并且其中  $R_2$  表示任选地经一个或多个卤素取代的  $(C_1-C_4)$  烷基;  $R_3$  表示  $(C_1-C_4)$  烷基;  $R_4$  表示  $(C_1-C_4)$  烷基;  $R_5$  选自由以下组成的组:  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基- $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基- $(C_1-C_6)$  烷基和  $-OR_a$ ; 其中所述  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基- $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基- $(C_1-C_6)$  烷基和  $-OR_a$  任选地经一个或多个独立地选自  $R_7$  的取代基取代; 其中  $R_7$  表示卤素并且  $R_a$  表示  $(C_1-C_6)$  烷基, 并且  $X$  表示  $N$ 。

[1033] 实施方案49. 根据实施方案1-48中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物, 其中  $R_1$  选自由以下组成的组:  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、(3-7元) 杂环烷基, 其中所述  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、(3-7元) 杂环烷基任选地经一个或多个独立地选自  $R_6$  的取代基取代; 其中  $R_6$  表示由  $-OH$ 、卤素、 $=O$ 、 $-NH_2$  和  $-OR_b$  组成的组;  $R_b$  表示甲基或乙基; 并且其中  $R_2$  表示任选地经一个或多个卤素取代的  $(C_1-C_4)$  烷基;  $R_3$  表示  $(C_1-C_4)$  烷基;  $R_4$  表示  $(C_1-C_4)$  烷基;  $R_5$  选自由以下组成的组:  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基- $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基- $(C_1-C_6)$  烷基和  $-OR_a$ ; 其中所述  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基- $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基- $(C_1-C_6)$  烷基和  $-OR_a$  任选地经一个或多个独立地选自  $R_7$  的取代基取代; 其中  $R_7$  表示卤素并且  $R_a$  表示  $(C_1-C_6)$  烷基, 并且  $X$  表示  $N$ 。

[1034] 实施方案50. 根据实施方案1-49中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物, 其中 $R_1$ 选自由以下组成的组:  $-\text{CN}$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基、(3-7元) 杂环烷基和5元杂芳基, 其中所述  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基、(3-7元) 杂环烷基和5元杂芳基任选地经一个或多个独立地选自 $R_6$ 的取代基取代;  $R_6$ 表示由  $-\text{OH}$ 、卤素、 $=\text{O}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2R_b$ 、 $-\text{NR}_cR_d$ 和 $-\text{OR}_b$ 组成的组;  $R_b$ 表示  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基;  $R_c$ 和 $R_d$ 独立地表示H或  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基; 其中 $R_2$ 表示卤素或任选地经一个或多个卤素取代的  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基;  $R_3$ 表示  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基;  $R_4$ 表示  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基;  $X$ 表示N;  $R_5$ 表示苯基; 其中所述苯基任选地经一个或多个独立地选自 $R_7$ 的取代基取代; 其中 $R_7$ 表示CN、卤素或  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基。

[1035] 实施方案51. 根据实施方案1-50中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物, 其中 $R_1$ 选自(5-元) 杂芳基, 其中所述(5-元) 杂芳基任选地经一个或多个独立地选自  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基的取代基取代; 其中 $R_2$ 表示卤素或任选地经一个或多个卤素取代的  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基;  $R_3$ 表示  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基;  $R_4$ 表示  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基;  $R_5$ 选自由以下组成的组:  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基-  $(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基、 $(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基-  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基和 $-\text{OR}_a$ ; 其中所述  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基-  $(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基、 $(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基-  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基和 $-\text{OR}_a$ 任选地经一个或多个独立地选自 $R_7$ 的取代基取代; 其中 $R_7$ 表示卤素;  $R_a$ 表示  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基, 并且其中 $X$ 表示N。

[1036] 实施方案52. 根据实施方案1-51中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物, 其中 $R_1$ 选自由以下组成的组: (3-7元) 杂环烷基, 其中所述(3-7元) 杂环烷基任选地经一个或多个独立地选自 $R_6$ 的取代基取代; 其中 $R_6$ 表示 $-\text{S}(\text{O})_2R_b$ 并且 $R_b$ 表示  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基; 并且其中 $R_2$ 表示卤素或任选地经一个或多个卤素取代的  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基;  $R_3$ 表示  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基;  $R_4$ 表示  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基;  $R_5$ 选自由以下组成的组:  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基-  $(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基、 $(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基-  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基和 $-\text{OR}_a$ ; 其中所述  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基-  $(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基、 $(\text{C}_3-\text{C}_7)$  环烷基-  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基和 $-\text{OR}_a$ 任选地经一个或多个独立地选自 $R_7$ 的取代基取代; 其中 $R_7$ 表示卤素;  $R_a$ 表示  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基, 并且其中 $X$ 表示N。

[1037] 实施方案53. 根据实施方案1-52中任一项所述的化合物, 其选自由以下组成的列表:

[1038] 5-[3-[[ (3S)-4-苯甲酰基-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-5-氯-2-甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-腈,

[1039] [(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-苯基-甲酮,

[1040] [(2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[(5-四氢呋喃-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-苯基-甲酮,

[1041] [(2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[(5-四氢呋喃-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-苯基-甲酮,

[1042] [(2S)-4-[[5-氯-3-[(5-环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-苯基-甲酮,

[1043] [(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(1-羟基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-苯基-甲酮,

[1044] 3-[5-[3-[[ (3S)-4-苯甲酰基-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-5-氯-2-甲基-苯胺基]-

1,3,4-噁二唑-2-基]丙腈,

[1045] 3-[5-[3-[[ (3S)-4-苯甲酰基-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-5-氯-2-甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]丙腈,

[1046] 1-[(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-2,2-二氟-丁-1-酮,

[1047] [(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基)-(2-氟苯基)甲酮,

[1048] [(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基)-(3,3-二氟环戊基)甲酮,

[1049] (2S)-1-[(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-2-甲基-丁-1-酮,

[1050] [(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-环丁基-甲酮,

[1051] [(2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-环戊基-甲酮,

[1052] 环丁基-[(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮,

[1053] 2-[5-[3-[[ (3S)-4-(环丁烷羰基)-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-2,5-二甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]乙腈,

[1054] 2-[5-[3-[[ (3S)-4-(环丙烷羰基)-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-2,5-二甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]乙腈,

[1055] 2-[5-[3-[[ (3S)-4-(3,3-二氟环戊烷羰基)-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-2,5-二甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]乙腈,

[1056] 2-[5-[5-氯-3-[[4-(环戊烷羰基)-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-2-甲基-苯胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基]乙腈,

[1057] 环丁基-[(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮,

[1058] 环丁基-[(2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮,

[1059] 2,2-二氟-1-[(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]丁-1-酮,

[1060] 环丙基-[(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮,

[1061] [(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基)-(2-甲基环丙基)甲酮,

[1062] 环戊基-[(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮,

[1063] (3,3-二氟环戊基)-[(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮,

- [1064] 2-环丁基-1-[(2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]乙酮,
- [1065] 环丁基-[(2S)-4-[[5-(二氟甲基)-3-[[5-[(1S)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮,
- [1066] (2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯,
- [1067] (2S)-4-[[3-[[5-(3-羟基环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯,
- [1068] (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(3-甲基三唑-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯,
- [1069] (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(2-甲基吡唑-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯,
- [1070] (2S)-4-[[3-[(5-异噁唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯,
- [1071] (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(1,2,5-噁二唑-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯,
- [1072] (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯,
- [1073] (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[(5-甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1074] (2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-氨基-2-羟基-乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1075] (2S)-4-[[3-[[5-(3-羟基环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1076] (2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-氨基丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-5-氯-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1077] (2S)-4-[[5-氯-3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1078] (2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[[5-(氧杂环丁烷-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1079] (2S)-4-[[3-[[5-[(1S,2R)-1-氨基-2-羟基-丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1080] (2S)-4-[[3-[[5-(氰基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1081] (2S)-4-[[5-(二氟甲基)-3-[[5-[(1S)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1082] (2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[(5-四氢吡喃-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1083] (2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(1-羟基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯



- 基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1084] (2S)-4-[[5-氯-3-[[5-[1-(羟基甲基)环丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1085] (2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[[5-(2,2,2-三氟-1-羟基-乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1086] (2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[[5-(2-氧代吡咯烷-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1087] (2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-氨基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1088] (2S)-4-[[5-(二氟甲基)-3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1089] (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(5-氧代吡咯烷-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1090] (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(5S)-2-氧代噁唑烷-5-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1091] (2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[[5-[(2S)-4-氧代氮杂环丁烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1092] (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1093] (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(3S)-吗啉-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯二盐酸盐,
- [1094] (2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1095] (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羟基-丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1096] (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(2-氧代-4-哌啶基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1097] (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-(2-甲基吡唑-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1098] (2S)-4-[[3-[[5-[(2S)-2-羟基丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1099] (2S)-4-[[3-[[5-[(2R)-2-羟基丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1100] (2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-羟基丙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1101] (2S)-4-[[5-氯-3-[[5-[(1S)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1102] (2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(3-羟基环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯

- [1103] (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(2S)-1-甲基磺酰基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1104] (2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1105] (2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[[5-(5-氧代吡咯烷-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1106] (2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-氨基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯
- [1107] (2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(氰基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸2,2,2-三氟乙酯,
- [1108] (2S)-4-[[3-[[5-(3-羟基环丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸2,2,2-三氟乙酯,
- [1109] (2S)-4-[[3-[[5-[(1R)-1-羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸乙酯,
- [1110] (2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1,2-二羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1111] (2S)-4-[[5-氯-2-甲基-3-[(5-吗啉-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1112] (2S)-4-[[5-氯-3-[[5-(羟基甲基)噁唑-2-基]氨基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯,
- [1113] (2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1,2-二羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙]酯,
- [1114] (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1115] (2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1116] 环戊基-[(2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮,
- [1117] (3,3-二氟环戊基)-[(2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮,
- [1118] (2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙]酯,
- [1119] (2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸2,2,2-三氟乙酯,
- [1120] (2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸[(1R)-1-甲基丙]酯和
- [1121] (2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(3S)-5-氧代吡咯烷-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1122] 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

- [1123] 实施方案54.根据实施方案1-53中任一项所述的化合物,其选自
- [1124] (2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1,2-二羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙]酯,
- [1125] 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。
- [1126] 实施方案55.根据实施方案1-54中任一项所述的化合物,其中所述化合物为(2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1,2-二羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙]酯。
- [1127] 实施方案56.根据实施方案1-53中任一项所述的化合物,其选自(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1128] 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。
- [1129] 实施方案57.根据实施方案1-53或56中任一项所述的化合物,其中所述化合物是(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯。
- [1130] 实施方案58.根据实施方案1-53中任一项所述的化合物,其选自(2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,
- [1131] 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。
- [1132] 实施方案59.根据实施方案1-53或58中任一项所述的化合物,其中所述化合物为(2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯。
- [1133] 实施方案60.根据实施方案1-53中任一项所述的化合物,其中所述化合物为(2S)-4-[[3-[[5-[(1S)-1,2-二羟基乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙]酯或其药学上可接受的盐。
- [1134] 实施方案61.根据实施方案1-53中任一项所述的化合物,其中所述化合物为(2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯或其药学上可接受的盐。
- [1135] 实施方案62.根据实施方案1-53中任一项所述的化合物,其中所述化合物为(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(2S)-1-甲基磺酰基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯或其药学上可接受的盐。
- [1136] 实施方案63.根据实施方案1-53中任一项所述的化合物,其中所述化合物为环戊基-[(2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮或其药学上可接受的盐。
- [1137] 实施方案64.根据实施方案1-63中任一项所述的化合物,其选自(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(2S)-1-甲基磺酰基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。
- [1138] 实施方案65.根据实施方案1-63中任一项所述的化合物,其中所述化合物为(2S)-4-[[2,5-二甲基-3-[[5-[(2S)-1-甲基磺酰基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯。

[1139] 实施方案66.根据实施方案1-63中任一项所述的化合物,其选自环戊基-[(2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[1140] 实施方案67.根据实施方案1-63中任一项所述的化合物,其中所述化合物为环戊基-[(2S)-4-[[3-[[5-[(2S,3R)-3-羟基吡咯烷-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]氨基]-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮。

[1141] 实施方案68.根据实施方案1-67中任一项所述的化合物,其用作药物。

[1142] 实施方案69.根据实施方案1-67中任一项所述的化合物,其用于治疗自身免疫疾病或炎性疾病。

[1143] 实施方案70.根据实施方案69使用的化合物,其中所述自身免疫疾病或炎性疾病选自银屑病、银屑病关节炎、多发性硬化、类风湿性关节炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、斑秃、接触性皮炎(包括刺激性接触性皮炎和过敏性接触性皮炎)、脊柱关节炎。

[1144] 实施方案71.根据实施方案1-67中任一项所述的化合物,其用于治疗癌症,包括前列腺癌和非小细胞肺癌。

[1145] 实施方案72.根据实施方案69-70使用的化合物

[1146] 其中所述自身免疫疾病或炎性疾病为银屑病。

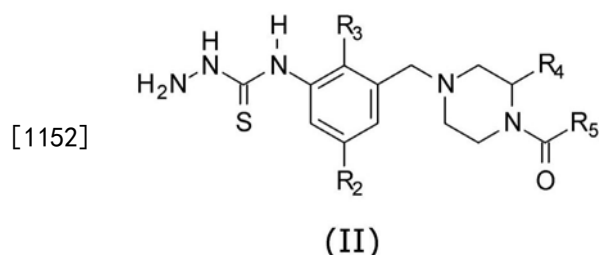
[1147] 实施方案73.一种药物组合物,其包含根据实施方案1-67中任一项所述的化合物连同药学上可接受的媒介物或赋形剂或一种或多种药学上可接受的载体。

[1148] 实施方案74.根据实施方案1-73所述的药物组合物,其连同一种或多种其他治疗活性化合物。

[1149] 实施方案75.一种预防、治疗或改善银屑病的方法,所述方法包括向患有银屑病的人施用有效量的一种或多种根据实施方案1-67中任一项的化合物,任选地连同药学上可接受的载体或一种或多种赋形剂,任选地与其他治疗活性化合物组合。

[1150] 实施方案76.根据实施方案1-67中任一项所述的化合物,其用于治疗疾病、病症或病状,所述疾病、病症或病状对ROR $\gamma$ 的调节有反应。

[1151] 实施方案77.一种根据通式(II)的化合物



[1153] 其中

[1154]  $R_2$ 选自由以下组成的组:卤素、氰基、 $(C_1-C_4)$ 烷基和 $(C_3-C_7)$ 环烷基,其中所述 $(C_1-C_4)$ 烷基和 $(C_3-C_7)$ 环烷基任选地经一个或多个独立地选自-OH和卤素的取代基取代;

[1155]  $R_3$ 选自由以下组成的组:卤素、氰基、 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_1-C_4)$ 卤代烷基和 $(C_3-C_7)$ 环烷基;

[1156]  $R_4$ 选自由以下组成的组: $(C_1-C_4)$ 烷基和 $(C_1-C_4)$ 卤代烷基;

[1157]  $R_5$ 选自由以下组成的组: $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷基- $(C_3-C_7)$ 环烷

基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(3-7元) 杂环烷基、苯基、(5-6元) 杂芳基和-OR<sub>a</sub>; 其中所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(3-7元) 杂环烷基、苯基、(5-6元) 杂芳基和-OR<sub>a</sub> 任选地经一个或多个独立地选自R<sub>7</sub>的取代基取代;

[1158] R<sub>7</sub>表示由以下组成的组:-OH、-CN、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基。

[1159] 实施方案78. 根据实施方案77所述的化合物, 其中R<sub>2</sub>选自由以下组成的组: 卤素和(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基, 其中所述(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基任选地经一个或多个独立地选自卤素的取代基取代;

[1160] R<sub>3</sub>选自(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基;

[1161] R<sub>4</sub>选自基团(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基;

[1162] R<sub>5</sub>选自由以下组成的组:(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、苯基和-OR<sub>a</sub>; 其中所述(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、苯基和-OR<sub>a</sub> 任选地经一个或多个独立地选自卤素的取代基取代

[1163] 实施方案79. 根据实施方案77-78所述的化合物, 所述化合物选自由以下组成的列表:

[1164] (2S)-4-[[3-(氨基氨基硫代甲酰氨基)-5-氯-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯,

[1165] 1-氨基-3-[3-[[ (3S)-4-苯甲酰基-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-5-氯-2-甲基-苯基]硫脲,

[1166] (2S)-4-[[3-(氨基氨基硫代甲酰氨基)-5-氯-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

[1167] (2S)-4-[[3-(氨基氨基硫代甲酰氨基)-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

[1168] (2S)-4-[[3-(氨基氨基硫代甲酰氨基)-2,5-二甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯,

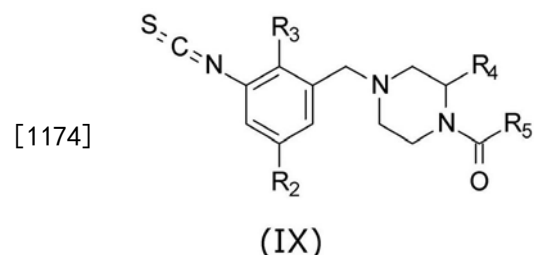
[1169] 1-氨基-3-[3-[[ (3S)-4-(环丁烷羰基)-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-2,5-二甲基-苯基]硫脲,

[1170] (2S)-4-[[3-(氨基氨基硫代甲酰氨基)-5-(二氟甲基)-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯,

[1171] 1-氨基-3-[3-[[ (3S)-4-(环丁烷羰基)-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-5-(二氟甲基)-2-甲基-苯基]硫脲,

[1172] 1-氨基-3-[3-[[ (3S)-4-(环戊烷羰基)-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-2,5-二甲基-苯基]硫脲。

[1173] 实施方案80. 一种根据通式(IX)的化合物



[1175] 其中

[1176]  $R_2$ 选自自由以下组成的组：卤素、氰基、 $(C_1-C_4)$ 烷基和 $(C_3-C_7)$ 环烷基，其中所述 $(C_1-C_4)$ 烷基和 $(C_3-C_7)$ 环烷基任选地经一个或多个独立地选自-OH和卤素的取代基取代；

[1177]  $R_3$ 选自自由以下组成的组：卤素、氰基、 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_1-C_4)$ 卤代烷基和 $(C_3-C_7)$ 环烷基；

[1178]  $R_4$ 选自自由以下组成的组： $(C_1-C_4)$ 烷基和 $(C_1-C_4)$ 卤代烷基；

[1179]  $R_5$ 选自自由以下组成的组： $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷基- $(C_3-C_7)$ 环烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基- $(C_1-C_6)$ 烷基、(3-7元)杂环烷基、苯基、(5-6元)杂芳基和-OR<sub>a</sub>；其中所述 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷基- $(C_3-C_7)$ 环烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基- $(C_1-C_6)$ 烷基、(3-7元)杂环烷基、苯基、(5-6元)杂芳基和-OR<sub>a</sub>任选地经一个或多个独立地选自 $R_7$ 的取代基取代；

[1180]  $R_7$ 表示由以下组成的组：-OH、-CN、卤素、 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基和 $(C_1-C_6)$ 烷基- $(C_3-C_7)$ 环烷基。

[1181] 实施方案81. 根据实施方案80所述的化合物，其中

[1182]  $R_2$ 选自自由以下组成的组：卤素和 $(C_1-C_4)$ 烷基，其中所述 $(C_1-C_4)$ 烷基任选地经一个或多个独立地选自卤素的取代基取代；

[1183]  $R_3$ 选自 $(C_1-C_4)$ 烷基；

[1184]  $R_4$ 选自基团 $(C_1-C_4)$ 烷基；

[1185]  $R_5$ 选自自由以下组成的组： $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、苯基和-OR<sub>a</sub>；其中所述 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、苯基和-OR<sub>a</sub>任选地经一个或多个独立地选自卤素的取代基取代

[1186] 实施方案82. 根据实施方案80-81所述的化合物，所述化合物选自自由以下组成的列表：

[1187] (2S)-4-[(5-氯-3-异硫氰酸根合-2-甲基-苯基)甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯，

[1188] [(2S)-4-[(5-氯-3-异硫氰酸根合-2-甲基-苯基)甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]-苯基-甲酮，

[1189] (2S)-4-[(5-氯-3-异硫氰酸根合-2-甲基-苯基)甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯，

[1190] (2S)-4-[(3-异硫氰酸根合-2,5-二甲基-苯基)甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯，

[1191] (2S)-4-[(3-异硫氰酸根合-2,5-二甲基-苯基)甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯，

[1192] 环丁基-[(2S)-4-[(3-异硫氰酸根合-2,5-二甲基-苯基)甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮，

[1193] (2S)-4-[[5-(二氟甲基)-3-异硫氰酸根合-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-羧酸异丙酯，

[1194] 环丁基-[(2S)-4-[[5-(二氟甲基)-3-异硫氰酸根合-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲酮，

[1195] 环戊基-[(2S)-4-[(3-异硫氰酸根合-2,5-二甲基-苯基)甲基]-2-甲基-哌嗪-1-

基]甲酮。