



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103946221 B

(45)授权公告日 2016.08.03

(21)申请号 201280056105.8

(22)申请日 2012.09.14

(30)优先权数据

61/535,560 2011.09.16 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.05.15

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2012/054826 2012.09.14

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/038386 EN 2013.03.21

(73)专利权人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 K·J·巴拉 R·巴特勒

S·P·科林伍德 E·C·霍尔

L·爱德华兹 D·M·莱格兰德

K·施皮格尔

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 胡晨曦 黄革生

(51)Int.Cl.

C07D 413/04(2006.01)

C07D 417/04(2006.01)

A61K 31/4439(2006.01)

A61K 31/497(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

(56)对比文件

CN 102015662 A,2011.04.13,说明书1-32页.

WO 2010123933 A1,2010.10.28,说明书1-100页.

WO 2011143426 A1,2011.11.17,说明书1-119页.

WO 2010054398 A1,2010.05.14,说明书1-252页.

WO 2010071837 A1,2010.06.24,说明书1-361页和权利要求1.

审查员 刘慧

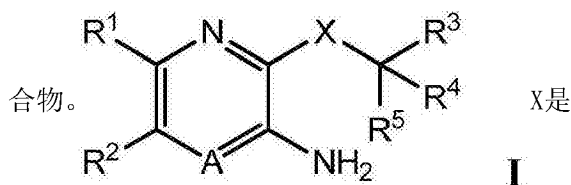
权利要求书3页 说明书64页

(54)发明名称

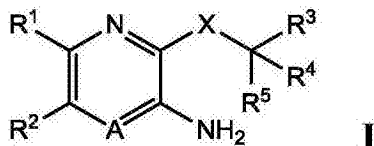
用于治疗囊性纤维化的杂环化合物

(57)摘要

本发明提供了式I的吡啶-噁二唑/噻二唑衍生物,其中A是N或CR<sup>4a</sup>,所述衍生物用于恢复或增强突变型和/或野生型CFTR的功能以治疗囊性纤维化、原发性纤毛运动障碍、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺病、哮喘、呼吸道感染、肺癌、口干干燥症和干燥性角膜结膜炎或便秘(IBS、IBD、阿片样物质诱导的)。还包括包含这类衍生物的药物组



1. 式I化合物或其可药用盐，



其中：

A是N或CR<sup>4a</sup>；



R<sup>1</sup>是选自H；任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基；任选地被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基；和卤素；

R<sup>2</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基；

R<sup>3</sup>是H或任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基；

R<sup>4</sup>是H；任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>；

R<sup>4a</sup>是选自H；任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基；-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基；卤素；

R<sup>5</sup>是任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>；-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sup>4</sup>；-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基；其中所述-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基任选地被一个或多个Z取代基取代；或

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>一起形成氧代基团(C=O)；

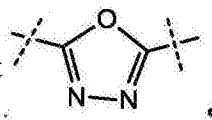
m是0、1、2或3；

R<sup>17</sup>是H；

R<sup>18</sup>是H；

Z独立地是卤素。

2. 如权利要求1所述的化合物，其中X是



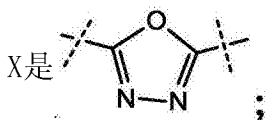
3. 如权利要求1所述的化合物，其中R<sup>1</sup>是选自任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；任选地被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基，和卤素。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中

R<sup>2</sup>是CF<sub>3</sub>。

5. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中

A是CR<sup>4a</sup>；



R<sup>1</sup>是选自H；任选地被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基；和任选地被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基；

R<sup>2</sup>是CF<sub>3</sub>；

R<sup>3</sup>是H、CH<sub>3</sub>或CF<sub>3</sub>;

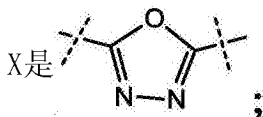
R<sup>4</sup>是H或Me;

R<sup>5</sup>是苯基、-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>或OH;且

R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>各自独立地是H。

6. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中

A是CR<sup>4a</sup>;



R<sup>1</sup>是选自任选地被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基;和任选地被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基;

R<sup>2</sup>是CF<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup>是H、CH<sub>3</sub>或CF<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup>是H或Me;

R<sup>5</sup>是-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>或OH;且

R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>各自独立地是H。

7. 如权利要求1所述的化合物或其可药用盐,选自:

2-(5-(3-氨基-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;

(R)-2-(5-(3-氨基-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;

(S)-2-(5-(3-氨基-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;

3-(5-苄基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-溴-6-(三氟甲基)吡嗪-2-胺;

(5-(3-氨基-6-溴-5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)(苯基)甲酮;

2-(5-(3-氨基-5,6-二(三氟甲基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;

2-(5-(3-氨基-5,6-二(三氟甲基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;

(R)-2-(5-(3-氨基-5,6-二(三氟甲基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;

(S)-2-(5-(3-氨基-5,6-二(三氟甲基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;

2-(5-苄基-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺;

2-(5-苄基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-5-三氟甲基-吡啶-3-基-胺;

2-[5-(4-氟-苄基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-5-三氟甲基-吡啶-3-基-胺;

6-溴-2-[5-(4-氟-苄基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-5-三氟甲基-吡啶-3-基-胺;

6-溴-2-[5-(2,2,2-三氟-乙基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-5-三氟甲基-吡啶-3-基-胺;

2-(5-(3-氨基-6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三

氟丙-2-醇；

2-(5-(3-氨基-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

2-(5-(3-氨基-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

2-(5-(3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

(2-(5-(3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇)；

(R)-2-(5-(3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

(S)-2-(5-(3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

2-(5-(3-氨基-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-醇；

(R)-2-(5-(氨基(苯基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺；

和

2-(5-(3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

(R)-2-[5-(3-氨基-4-氯-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,1,1-三氟-丙-2-醇；

(S)-2-(5-(3-氨基-4-氯-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

(S)-2-[5-(3-氨基-4-乙基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,1,1-三氟-丙-2-醇；

(S)-2-[5-(3-氨基-4-异丙烯基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,1,1-三氟-丙-2-醇；

(S)-2-[5-(3-氨基-4-异丙基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,1,1-三氟-丙-2-醇；和

(S)-2-[5-(3-氨基-6-甲氧基-4-苯基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,1,1-三氟-丙-2-醇。

8. 如权利要求1-7中任一项所述的化合物在制备用于治疗炎性或阻塞性气道疾病或得益于粘膜水化的病症的药物中的用途。

9. 药物组合物,其包含:

如权利要求1-7中任一项所述的化合物,和  
一种或多种可药用赋形剂。

10. 药物组合产品,其包含:

第一种活性成分,包括如权利要求1-7中任一项所述的化合物;第二种活性成分,其选自渗透活性剂、ENaC阻滞剂、抗炎药、支气管扩张药、抗组胺药、镇咳药、抗生素和脱氧核糖核酸酶药物,其中第一种和第二种活性成分在相同或不同的药物组合物中。

## 用于治疗囊性纤维化的杂环化合物

## 发明领域

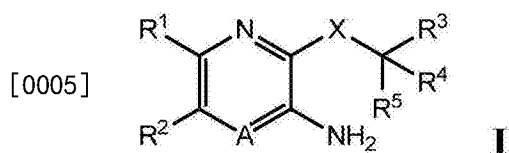
[0001] 本发明涉及吡啶-噁二唑/噻二唑衍生物、它们的制备方法和作为药物的用途。

## 背景技术

[0002] 囊性纤维化(CF)是由编码囊性纤维化跨膜通道调节因子(CFTR)的基因中的突变导致的致命性遗传疾病,所述的囊性纤维化跨膜通道调节因子是参与多个器官(包括肺)中的盐和流体运输的蛋白激酶A(PKA)-活化的上皮阴离子通道。大部分CF突变减少细胞表面上的CFTR通道数量(例如合成或加工突变)或损害通道功能(例如门控或电导突变)或这两者。目前尚无被批准的直接靶向于CFTR的疗法。本发明公开了化合物,其恢复或增强突变的和/或野生型的CFTR的功能以治疗囊性纤维化、原发性纤毛运动障碍、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺病、哮喘、呼吸道感染、肺癌、口干干燥症和干燥性角膜结膜炎或便秘(IBS、IBD、阿片样物质诱导的)。

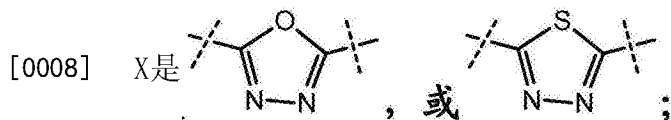
[0003] 发明描述

[0004] 一方面,本发明提供了式I化合物或其可药用盐:



[0006] 其中:

[0007] A是N或CR<sup>4a</sup>;



[0009] R<sup>1</sup>是选自H;任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基;C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基;C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基;C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基;C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>环烯基;-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基;任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷氧基;卤素;SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>;任选被一个或多个卤素原子取代的S-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基;S-C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基;-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基;和-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-3至14元杂环基;其中所述杂环基包含至少一个选自N、O和S的杂原子;CN;NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>;NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>15</sup>和CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>,其中所述环烷基、环烯基、芳基和杂环基基团各自任选地被一个或多个Z取代基取代;

[0010] R<sup>2</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基;

[0011] R<sup>3</sup>是H或任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基;

[0012] R<sup>4</sup>是H;任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基;C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基;C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基;C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基;C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>环烯基;-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基;任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷氧基;C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>羟基烷基;OH;CN;氟;-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>;-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基;-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-3至14元杂环基,其中所述杂环基包含至少一个选自N、O和S的杂原子;或-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>,其中所述环烷基、环烯基、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基和-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-3至14元杂环基基团各自任选地被一个或多个Z取代基取代;

[0013]  $R^{4a}$ 是选自H;任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1-C_4$ 烷基; $C_2-C_8$ 烯基;-( $C_0-C_4$ 烷基)- $C_6-C_{14}$ 芳基;-( $C_0-C_4$ 烷基)-3至14元杂环基; $C_1-C_8$ 羟基烷基;卤素;-( $CH_2$ ) $_m$ - $NR^{17}R^{18}$ ;-( $C_0-C_4$ 烷基)- $CO_2R^{15}$ 和-( $C_0-C_4$ 烷基)- $C(O)NR^{17}R^{18}$ ;其中所述-( $C_0-C_4$ 烷基)- $C_6-C_{14}$ 芳基和-( $C_0-C_4$ 烷基)-3至14元杂环基基团各自任选地被一个或多个Z取代基取代;

[0014]  $R^5$ 是任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1-C_8$ 烷基; $C_2-C_8$ 烯基; $C_2-C_8$ 炔基; $C_3-C_{10}$ 环烷基; $C_5-C_{10}$ 环烯基;-( $C_1-C_4$ 烷基)- $C_3-C_8$ 环烷基;任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1-C_8$ 烷氧基;氟;-( $CH_2$ ) $_m$ - $NR^{17}R^{18}$ ;-( $CH_2$ ) $_m$ - $OR^4$ ;-( $C_0-C_4$ 烷基)- $C_6-C_{14}$ 芳基;-( $C_0-C_4$ 烷基)-3至14元杂环基,其中所述杂环基包含至少一个选自N、O和S的杂原子;或-( $C_0-C_4$ 烷基)- $CO_2R^{15}$ ,其中所述环烷基、环烯基、-( $C_0-C_4$ 烷基)- $C_6-C_{14}$ 芳基和-( $C_0-C_4$ 烷基)-3至14元杂环基基团各自任选地被一个或多个Z取代基取代;或

[0015]  $R^3$ 和 $R^4$ 一起形成氧代基团( $C=O$ );或

[0016]  $R^3$ 和 $R^5$ 与它们所连接的碳原子一起形成3-8元环烷基;或

[0017]  $R^4$ 和 $R^5$ 与它们所连接的碳原子一起形成5-8元环烷基或5-8元包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的杂环基,其中所述环系任选地被一个或多个Z取代基取代;

[0018]  $m$ 是0、1、2或3;

[0019]  $R^8$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{17}$ 各自独立地是H、任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1-C_8$ 烷基、 $C_3-C_{10}$ 环烷基或-( $C_1-C_4$ 烷基)- $C_3-C_8$ 环烷基;

[0020]  $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 和 $R^{18}$ 各自独立地是H;任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1-C_8$ 烷基; $C_2-C_8$ 烯基; $C_2-C_8$ 炔基; $C_3-C_{10}$ 环烷基; $C_5-C_{10}$ 环烯基;-( $C_1-C_4$ 烷基)- $C_3-C_8$ 环烷基;-( $C_0-C_4$ 烷基)- $C_6-C_{14}$ 芳基;或-( $C_0-C_4$ 烷基)-3至14元杂环基,其中所述杂环基包含至少一个选自N、O和S的杂原子,其中所述环烷基、环烯基、芳基和杂环基基团各自任选地被一个或多个Z取代基取代;或者

[0021]  $R^8$ 和 $R^9$ 、 $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 以及 $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 与它们所连接的氮原子一起形成4-14元任选被一个或多个Z取代基取代的杂环基;

[0022] Z独立地是OH、芳基、O-芳基、苄基、O-苄基、任选被一个或多个OH基团或 $NH_2$ 基团取代的 $C_1-C_6$ 烷基、任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1-C_6$ 烷基、任选被一个或多个OH基团或 $C_1-C_4$ 烷氧基取代的 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $NR^{30}(SO_2)R^{32}$ 、 $(SO_2)NR^{31}R^{32}$ 、 $(SO_2)R^{32}$ 、 $NR^{30}C(O)R^{32}$ 、 $C(O)NR^{31}R^{32}$ 、 $NR^{30}C(O)NR^{31}R^{32}$ 、 $NR^{30}C(O)OR^{19}$ 、 $NR^{31}R^{32}$ 、 $C(O)OR^{31}$ 、 $C(O)R^{31}$ 、 $SR^{31}$ 、 $OR^{31}$ 、氧代、CN、 $NO_2$ 、卤素或3至14元杂环基,其中所述杂环基包含至少一个选自N、O和S的杂原子;

[0023]  $R^{30}$ 是H或 $C_1-C_6$ 烷基;

[0024]  $R^{31}$ 和 $R^{32}$ 各自独立地是H; $C_1-C_8$ 烷基; $C_3-C_8$ 环烷基; $C_1-C_4$ 烷氧基- $C_1-C_4$ 烷基;( $C_0-C_4$ 烷基)-芳基,其任选地被一个或多个选自以下的基团取代: $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基和卤素;( $C_0-C_4$ 烷基)-3-至14-元杂环基,所述杂环基包含一个或多个选自N、O和S的杂原子,其任选地被一个或多个选自以下的基团取代:卤素、氧代、 $C_1-C_6$ 烷基和 $C(O)C_1-C_6$ 烷基;( $C_0-C_4$ 烷基)-O-芳基,其任选地被一个或多个选自以下的基团取代: $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基和卤素;和( $C_0-C_4$ 烷基)-O-3-至14-元杂环基,所述杂环基包含一个或多个选自N、O和S的杂原子,其任选地被一个或多个选自以下的基团取代:卤素、 $C_1-C_6$ 烷基或 $C(O)C_1-C_6$ 烷基;其中所述烷基基团任选地被一个或多个以下基团取代:卤素原子、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC_1-C_6$ 烷基或 $C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ ;或者

[0025]  $R^{31}$ 和 $R^{32}$ 与它们所连接的氮原子一起形成5-至10-元杂环基,所述杂环基包含一个或多个选自N、O和S的其它杂原子,该杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:OH;卤素;芳基;5-至10-元杂环基,其包含一个或多个选自N、O和S的杂原子; $S(O)_2$ -芳基; $S(O)_2$ - $C_1$ - $C_6$ 烷基;任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基;任选被一个或多个OH基团或 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基;和 $C(O)OC_1$ - $C_6$ 烷基,其中所述芳基和杂环基取代基自身任选地被 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基或 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基取代。

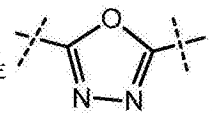
[0026] 本文描述了本发明的多种实施方案。应当认为,在各个实施方案中详细说明书的特征可以与其它详细说明书的特征组合以提供其它实施方案。

[0027] 如本文任何地方所述的本发明的一项实施方案中,其中A是 $CR^{4a}$ 且 $R^{4a}$ 是选自卤素、任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基; $C_2$ - $C_8$ 烯基和-( $C_0$ - $C_4$ 烷基)- $C_6$ - $C_{14}$ 芳基;其中-( $C_0$ - $C_4$ 烷基)- $C_6$ - $C_{14}$ 芳基可以任选地被一个或多个Z取代基取代。

[0028] 如本文任何地方所述的本发明的一项实施方案中,其中A是 $CR^{4a}$ 且 $R^{4a}$ 是选自卤素、任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基; $C_2$ - $C_8$ 烯基和-( $C_0$ - $C_4$ 烷基)- $C_6$ - $C_{14}$ 芳基。

[0029] 如本文任何地方所述的本发明的一项实施方案中,其中A是 $CR^{4a}$ 且 $R^{4a}$ 是选自氯、乙基、异丙基、异丙烯基和苯基;其中苯基可以任选地被一个或多个Z取代基取代。

[0030] 如本文任何地方所述的本发明的一项实施方案中,其中X是



[0031] 如本文任何地方所述的本发明的一项实施方案中,其中

[0032]  $R^1$ 是选自H;任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_8$ 烷基; $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基;任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_8$ 烷氧基;卤素; $C_6$ - $C_{14}$ 芳基;-( $C_0$ - $C_4$ 烷基)-3至14元杂环基其中所述杂环基包含至少一个选自N、O和S的杂原子;和 $NR^{11}R^{12}$ ,其中所述芳基和杂环基各自任选地被一个或多个Z取代基取代。

[0033] 如本文任何地方所述的本发明的一项实施方案中,其中 $R^1$ 是选自H、任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基; $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基;任选地被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基,和卤素。

[0034] 如本文任何地方所述的本发明的一项实施方案中,其中 $R^1$ 是选自任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基; $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基;任选地被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基,和卤素。

[0035] 如本文任何地方所述的本发明的一项实施方案中,其中

[0036]  $R^1$ 是选自H、甲氧基、三氟甲基、溴、环丙基和甲基。

[0037] 如本文任何地方所述的本发明的一项实施方案中,其中

[0038]  $R^1$ 是芳基,其中芳基是任选地被一个或多个Z取代基取代的苯基。

[0039] 如本文任何地方所述的本发明的一项实施方案中,其中

[0040]  $R^2$ 是 $CF_3$ 。

[0041] 如本文任何地方所述的本发明的一项实施方案中,其中

[0042]  $R^3$ 是选自H或任选地被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基。

[0043] 如本文任何地方所述的本发明的一项实施方案中,其中 $R^4$ 是选自H;任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基;任选地被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基;-

$(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^{17}\text{R}^{18}$ 和 $\text{OH}$ ;  $\text{R}^{17}$ 和 $\text{R}^{18}$ 各自独立地是 $\text{H}$ ; 任选被一个或多个卤素原子取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基。

[0044] 如本文任何地方所述的本发明的一项实施方案中, 其中 $\text{R}^5$ 是选自 $\text{H}$ ; 任选被一个或多个卤素原子取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基; 任选地被一个或多个卤素原子取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基;  $\text{OH}$ ;  $\text{CN}$ ; 卤素;  $-(\text{C}_0\text{-C}_4\text{烷基})\text{-C}_6\text{-C}_{14}$ 芳基; 和 $-(\text{C}_0\text{-C}_4\text{烷基})\text{-3至14元杂环基}$ ; 其中所述杂环基包含至少一个选自 $\text{N}$ 、 $\text{O}$ 和 $\text{S}$ 的杂原子, 其中芳基和杂环基基团各自任选地被一个或多个 $\text{Z}$ 取代基取代。

[0045] 如本文任何地方所述的本发明的一项实施方案中, 其中 $\text{R}^3$ 和 $\text{R}^5$ 与它们所连接的碳原子一起形成3-6元环烷基。

[0046] 如本文任何地方所述的本发明的一项实施方案中, 其中 $\text{R}^4$ 和 $\text{R}^5$ 与它们所连接的碳原子一起形成5-6元环烷基或5-6元包含一个或多个选自 $\text{N}$ 、 $\text{O}$ 和 $\text{S}$ 的杂原子的杂环基, 其中杂环基任选地被一个或多个 $\text{Z}$ 取代基取代。

[0047] 如本文任何地方所述的本发明的一项实施方案中, 其中

[0048]  $\text{R}^3$ 是选自 $\text{H}$ 或任选地被一个和多个卤素原子取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基;

[0049]  $\text{R}^4$ 是选自 $\text{H}$ ; 任选被一个或多个卤素原子取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基; 任选地被一个或多个卤素原子取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基;  $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^{17}\text{R}^{18}$ 和 $\text{OH}$ ;

[0050]  $\text{R}^5$ 是选自 $\text{H}$ ; 任选被一个或多个卤素原子取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基; 任选地被一个或多个卤素原子取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基;  $\text{OH}$ ;  $\text{CN}$ ; 卤素;  $-(\text{C}_0\text{-C}_4\text{烷基})\text{-C}_6\text{-C}_{14}$ 芳基; 和 $-(\text{C}_0\text{-C}_4\text{烷基})\text{-3至14元杂环基}$ ; 其中所述杂环基包含至少一个选自 $\text{N}$ 、 $\text{O}$ 和 $\text{S}$ 的杂原子, 其中芳基和杂环基基团各自任选地被一个或多个 $\text{Z}$ 取代基取代; 或

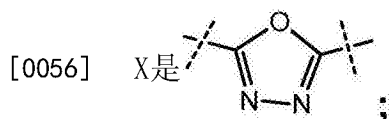
[0051]  $\text{R}^3$ 和 $\text{R}^5$ 与它们所连接的碳原子一起形成3-6元环烷基; 或

[0052]  $\text{R}^4$ 和 $\text{R}^5$ 与它们所连接的碳原子一起形成5-6元环烷基或5-6元包含一个或多个选自 $\text{N}$ 、 $\text{O}$ 和 $\text{S}$ 的杂原子的杂环基, 其中杂环基任选地被一个或多个 $\text{Z}$ 取代基取代;

[0053]  $\text{R}^{17}$ 和 $\text{R}^{18}$ 各自独立地是 $\text{H}$ ; 任选被一个或多个卤素原子取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基。

[0054] 如本文任何地方所述的本发明的一项实施方案中, 其中

[0055]  $\text{A}$ 是 $\text{CR}^{4a}$ ;



[0057]  $\text{R}^1$ 是选自 $\text{H}$ ; 任选地被一个或多个卤素原子取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基; 和任选地被一个或多个卤素原子取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基;

[0058]  $\text{R}^2$ 是 $\text{CF}_3$ ;

[0059]  $\text{R}^3$ 是 $\text{H}$ 、 $\text{CH}_3$ 或 $\text{CF}_3$ ;

[0060]  $\text{R}^4$ 是 $\text{H}$ 或 $\text{Me}$ ;

[0061]  $\text{R}^5$ 是苯基、 $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 或 $\text{OH}$ ; 且

[0062]  $\text{R}^{17}$ 和 $\text{R}^{18}$ 各自独立地是 $\text{H}$ ; 任选被一个或多个卤素原子取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基。

[0063] 如本文任何地方所述的本发明的一项实施方案中, 其中

[0064]  $\text{A}$ 是 $\text{CR}^{4a}$ ;





[0066] R<sup>1</sup>是选自任选地被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基;和任选地被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

[0067] R<sup>2</sup>是CF<sub>3</sub>;

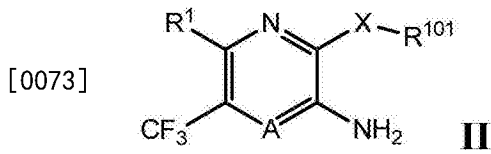
[0068] R<sup>3</sup>是H、CH<sub>3</sub>或CF<sub>3</sub>;

[0069] R<sup>4</sup>是H或Me;

[0070] R<sup>5</sup>是-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>或OH;且

[0071] R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>各自独立地是H;任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基。

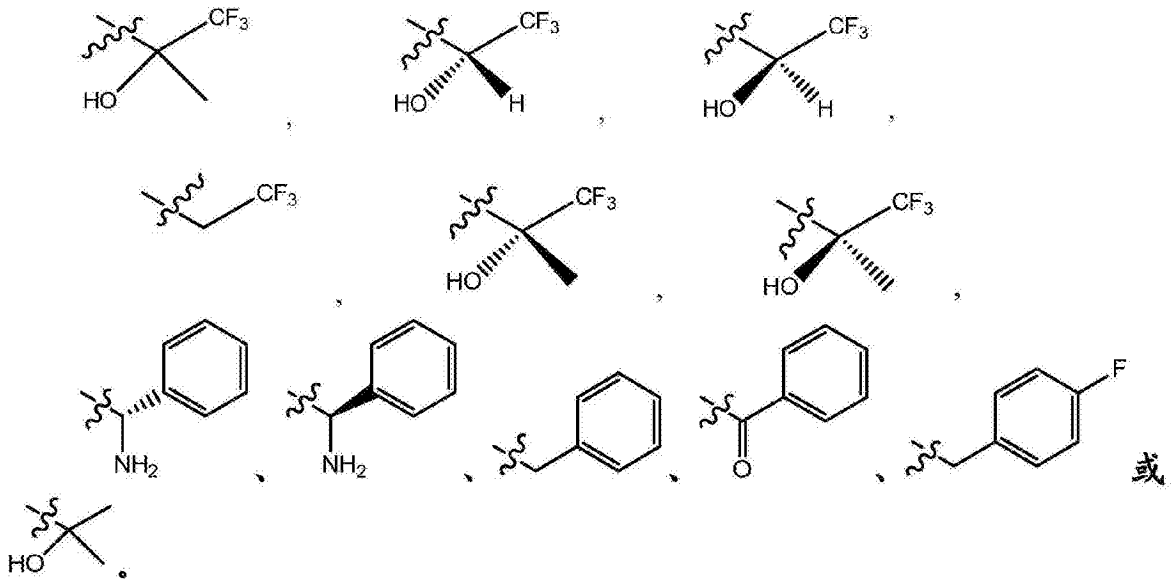
[0072] 如本文任何地方所述的本发明的一项实施方案中,式I化合物包含式II化合物或其可药用盐:



[0074] 其中A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4a</sup>如实施方案1-16中所定义;且

[0075] R<sup>101</sup>是选自以下基团:

[0076]

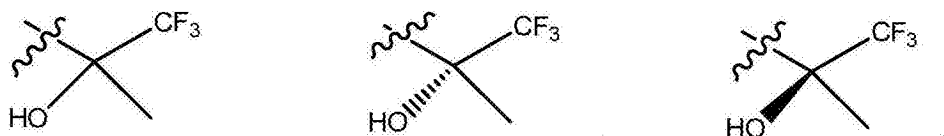


[0077] 如本文任何地方所述的本发明的一项实施方案中,其中A是CR<sup>4a</sup>,其中R<sup>4a</sup>是H。

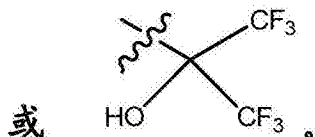
[0078] 如本文任何地方所述的本发明的一项实施方案中,其中A是CR<sup>4a</sup>;

[0079] R<sup>1</sup>是任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

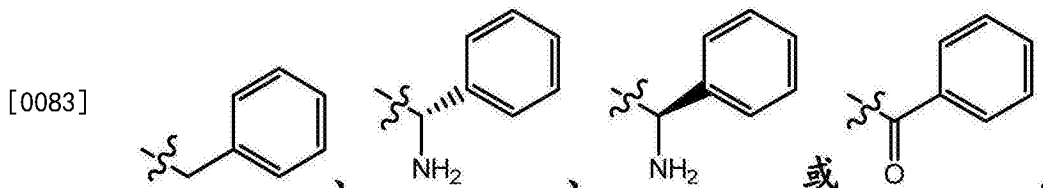
[0080] R<sup>101</sup>是



[0081]



[0082] 如本文任何地方所述的本发明的一项实施方案中,其中R<sup>101</sup>是

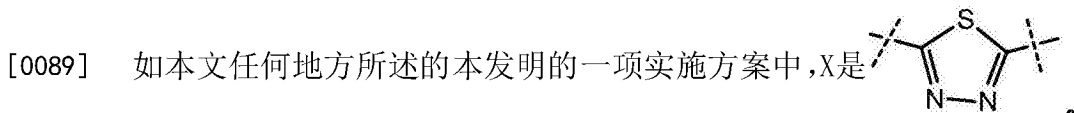
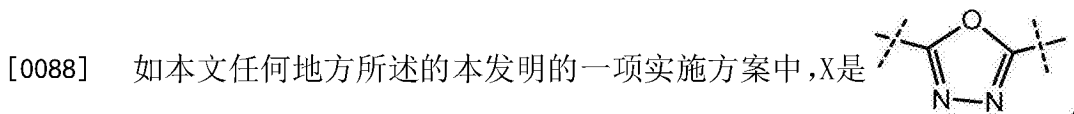


[0084] 如本文任何地方所述的本发明的一项实施方案中,A是N。

[0085] 如本文任何地方所述的本发明的一项实施方案中,A是CR<sup>4a</sup>,其中R<sup>4a</sup>是H或任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

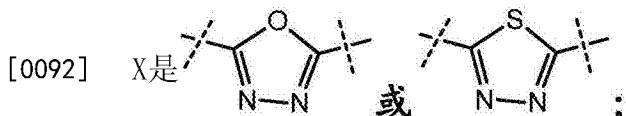
[0086] 如本文任何地方所述的本发明的一项实施方案中,A是CR<sup>4a</sup>,其中R<sup>4a</sup>是H、甲基或乙基。

[0087] 如本文任何地方所述的本发明的一项实施方案中,A是CR<sup>4a</sup>,其中R<sup>4a</sup>是H。



[0090] 如上文所定义的本发明的实施方案提供了式I化合物,其中

[0091] A是CR<sup>4a</sup>;



[0093] R<sup>1</sup>是卤素、任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或任选地被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基;

[0094] R<sup>2</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基;

[0095] R<sup>3</sup>是H或Me;

[0096] R<sup>4a</sup>是H;

[0097] R<sup>4</sup>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>;- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sup>3</sup>;或OH;

[0098] m是0、1或2;

[0099] R<sup>5</sup>是任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;任选地被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基;-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>;- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sup>4</sup>;或-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基,其中-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>

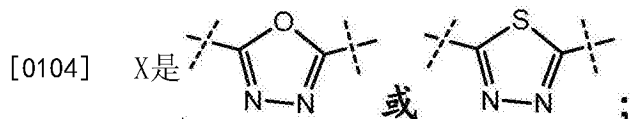
烷基)-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基任选地被一个或多个Z取代基取代;或者

[0100] R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>与它们所连接的碳原子一起形成5-6元包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的杂环环系,其中所述环系任选地被一个或多个Z取代基取代;且

[0101] R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>各自独立地是H;任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

[0102] 如上文所定义的本发明的实施方案提供了式I化合物,其中

[0103] A是CR<sup>4a</sup>;



[0105] R<sup>1</sup>是任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

[0106] R<sup>2</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基;

[0107] R<sup>3</sup>是H或任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

[0108] R<sup>4a</sup>是H;

[0109] R<sup>4</sup>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>;-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sup>3</sup>;或OH;

[0110] m是0、1或2;

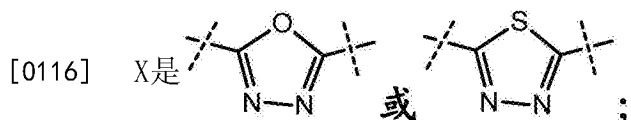
[0111] R<sup>5</sup>是任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;任选地被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基;-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>;-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sup>4</sup>;或C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基,其中C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基任选地被一个或多个Z取代基取代;或

[0112] R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>与它们所连接的碳原子一起形成5-6元包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的杂环环系,其中所述环系任选地被一个或多个Z取代基取代;且

[0113] R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>各自独立地是H;任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

[0114] 如上文所定义的本发明的实施方案提供了式I化合物,其中

[0115] A是CR<sup>4a</sup>;



[0117] R<sup>1</sup>是任选地被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基;

[0118] R<sup>2</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基;

[0119] R<sup>3</sup>是H或任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

[0120] R<sup>4a</sup>是H;

[0121] R<sup>4</sup>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>;-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sup>3</sup>;或OH;

[0122] m是0、1或2;

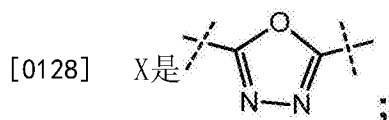
[0123] R<sup>5</sup>是任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;任选地被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基;或-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基,其中C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基任选地被一个或多个Z取代基取代;或

[0124] R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>与它们所连接的碳原子一起形成5-6元包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的杂环环系,其中所述环系任选地被一个或多个Z取代基取代;且

[0125] R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>各自独立地是H;任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

[0126] 如上文所定义的本发明的实施方案提供了式I化合物,其中

[0127] A是CR<sup>4a</sup>;



[0129] R<sup>1</sup>是任选地被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基；

[0130] R<sup>2</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基；

[0131] R<sup>3</sup>是H、甲基或三氟甲基；

[0132] R<sup>4a</sup>是H；

[0133] R<sup>4</sup>是-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>；或OH；

[0134] R<sup>5</sup>是任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；苯基，其中所述苯基任选地被一个或多个Z取代基取代；且

[0135] R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>各自独立地是H；任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

[0136] 如上文所定义的本发明的实施方案提供了式I化合物，其中

[0137] A是CR<sup>4a</sup>；



[0139] R<sup>1</sup>是任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

[0140] R<sup>2</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基；

[0141] R<sup>3</sup>是H、甲基或三氟甲基；

[0142] R<sup>4a</sup>是H；

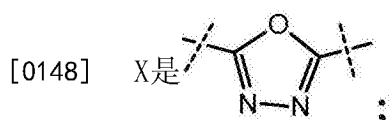
[0143] R<sup>4</sup>是-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>；或OH；

[0144] R<sup>5</sup>是任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；苯基，其中所述苯基任选地被一个或多个Z取代基取代；且

[0145] R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>各自独立地是H；任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

[0146] 如上文所定义的本发明的实施方案提供了式I化合物，其中

[0147] A是CR<sup>4a</sup>；



[0149] R<sup>1</sup>是任选地被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基；

[0150] R<sup>2</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基；

[0151] R<sup>3</sup>是H、甲基或三氟甲基；

[0152] R<sup>4a</sup>是H；

[0153] R<sup>4</sup>是-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>；或OH；

[0154] R<sup>5</sup>是任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；且

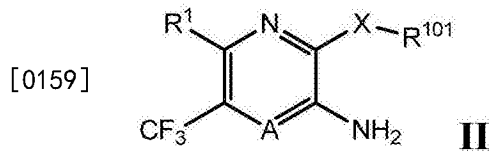
[0155] R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>各自独立地是H；任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

[0156] 如上文所定义的本发明的另一项实施方案提供了具有R构型的基本上纯的对映异构体的化合物。

[0157] 如上文所定义的本发明的另一项实施方案提供了具有S构型的基本上纯的对映异

构体的化合物。

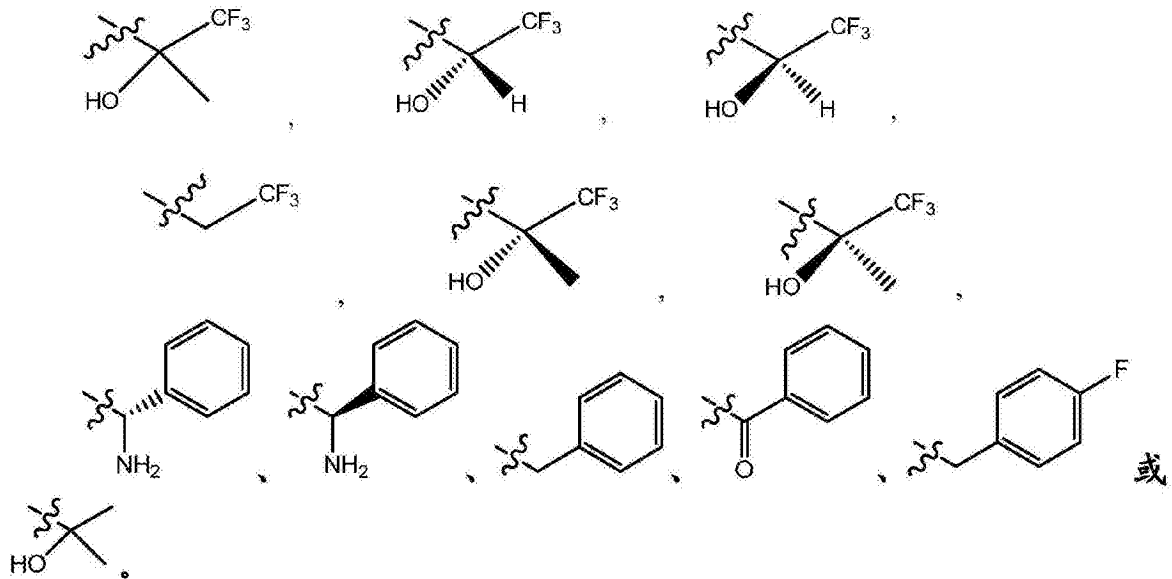
[0158] 某些式I化合物包含式II化合物或其可药用盐，



[0160] 其中A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4a</sup>具有式I的定义；且

[0161] R<sup>101</sup>是选自以下基团：

[0162]



[0163] 在本发明的式II的另一项实施方案中，A是CR<sup>4a</sup>，其中R<sup>4a</sup>是H。

[0164] 在本发明的式II的另一项实施方案中，R<sup>1</sup>是选自H；任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；任选地被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基；卤素；C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基；-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-3至14元杂环基，其中所述杂环基包含至少一个选自N、O和S的杂原子；和NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>，其中所述芳基和杂环基各自任选地被一个或多个Z取代基取代。

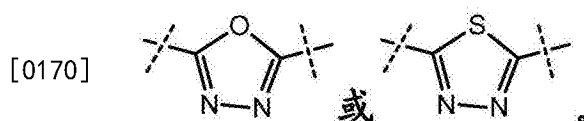
[0165] 在本发明的式II的另一项实施方案中，R<sup>1</sup>是任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、任选地被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基；卤素；C<sub>6</sub>芳基；或六元杂环基，其中所述杂环基包含至少一个选自N、O和S的杂原子，其中所述芳基和杂环基各自任选地被一个或多个Z取代基取代。

[0166] 在本发明的式II的另一项实施方案中，R<sup>1</sup>是任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、任选地被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基；或卤素。

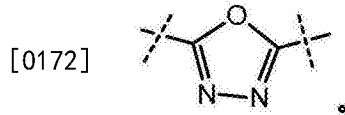
[0167] 在本发明的式II的另一项实施方案中，R<sup>3</sup>是H或甲基。

[0168] 在本发明的式II的另一项实施方案中，R<sup>4a</sup>是H

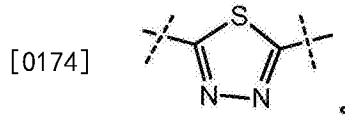
[0169] 如本文任何地方所述的本发明的式II的一项实施方案中，X是



[0171] 如本文任何地方所述的本发明的式II的一项实施方案中，X是



[0173] 如本文任何地方所述的本发明的式II的一项实施方案中,X是



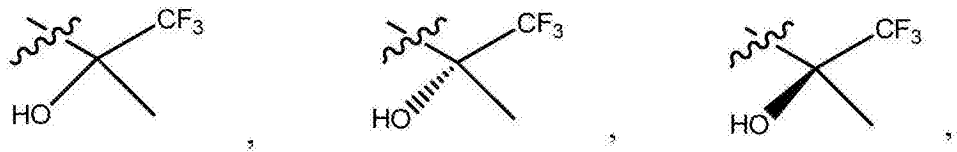
[0175] 如上文所定义的本发明的实施方案提供了式II化合物,其中

[0176] A是CR<sup>4a</sup>;

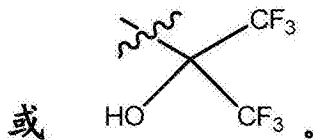
[0177] R<sup>1</sup>是卤素;

[0178] R<sup>4a</sup>是H;

[0179] R<sup>101</sup>是



[0180]



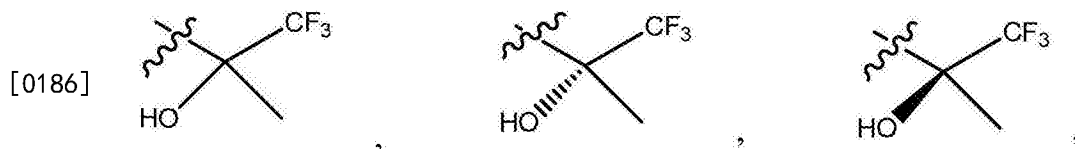
[0181] 如上文所定义的本发明的实施方案提供了式II化合物,其中

[0182] A是CR<sup>4a</sup>;

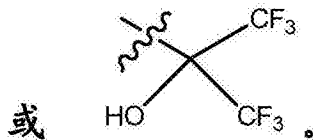
[0183] R<sup>1</sup>是任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

[0184] R<sup>4a</sup>是H;

[0185] R<sup>101</sup>是



[0187]



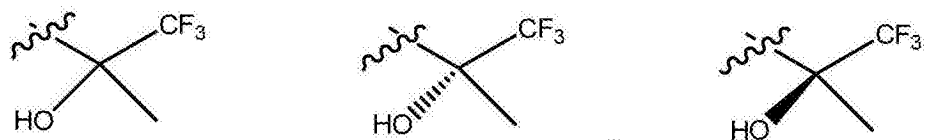
[0188] 如上文所定义的本发明的实施方案提供了式II化合物,其中

[0189] CR<sup>4a</sup>;

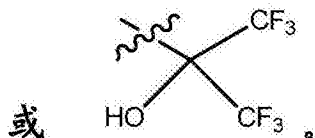
[0190] R<sup>1</sup>是任选地被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基;

[0191] R<sup>4a</sup>是H;

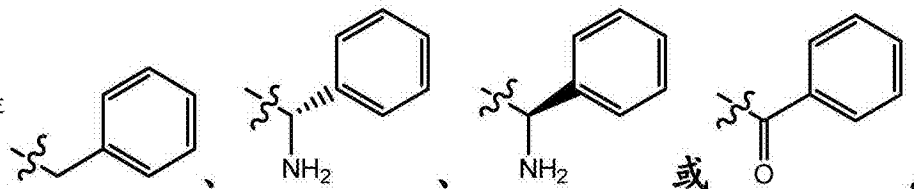
[0192] R<sup>101</sup>是



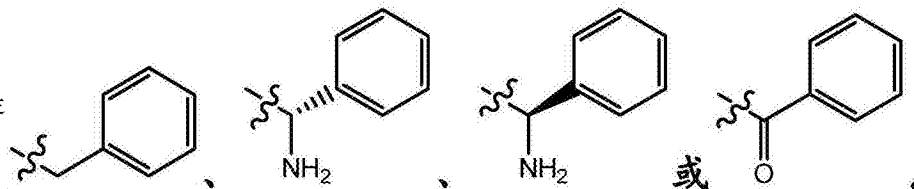
[0193]



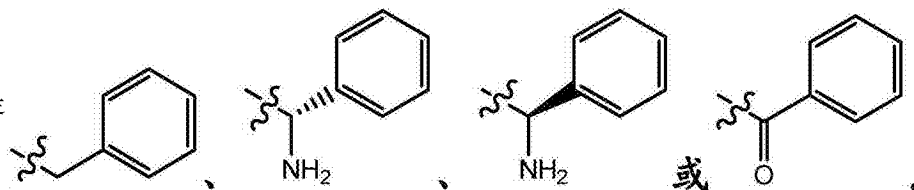
[0194] 如上文所定义的本发明的实施方案提供了式II化合物,其中

[0195] A是CR<sup>4a</sup>;[0196] R<sup>1</sup>是卤素、任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或任选地被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基;[0197] R<sup>4a</sup>是H;[0198] R<sup>101</sup>是

[0199] 如上文所定义的本发明的实施方案提供了式II化合物,其中

[0200] A是CR<sup>4a</sup>;[0201] R<sup>1</sup>是卤素、任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或任选地被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基;[0202] R<sup>4a</sup>是H;[0203] R<sup>101</sup>是

[0204] 如上文所定义的本发明的实施方案提供了式II化合物,其中

[0205] A是CR<sup>4a</sup>;[0206] R<sup>1</sup>是卤素、任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或任选地被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基;[0207] R<sup>4a</sup>是H;[0208] R<sup>101</sup>是

[0209] 如上文所定义的本发明的另一项实施方案提供了式I和式II化合物或其可药用盐,通过以下化合物来代表:

- [0210] 2-(5-(3-氨基-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(外消旋的);
- [0211] (R)-2-(5-(3-氨基-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;
- [0212] (S)-2-(5-(3-氨基-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;
- [0213] 3-(5-苄基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-溴-6-(三氟甲基)吡嗪-2-胺;
- [0214] (5-(3-氨基-6-溴-5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)(苯基)甲酮;
- [0215] 2-(5-(3-氨基-5,6-二(三氟甲基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;
- [0216] 2-(5-(3-氨基-5,6-二(三氟甲基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(外消旋的);
- [0217] (R)-2-(5-(3-氨基-5,6-二(三氟甲基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;
- [0218] (S)-2-(5-(3-氨基-5,6-二(三氟甲基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;
- [0219] 2-(5-苄基-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺;
- [0220] 2-(5-苄基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-5-三氟甲基-吡啶-3-基-胺;
- [0221] 2-[5-(4-氟-苄基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-5-三氟甲基-吡啶-3-基-胺;
- [0222] 6-溴-2-[5-(4-氟-苄基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-5-三氟甲基-吡啶-3-基-胺;
- [0223] 6-溴-2-[5-(2,2,2-三氟-乙基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-5-三氟甲基-吡啶-3-基-胺;
- [0224] 2-(5-(3-氨基-6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;
- [0225] 2-(5-(3-氨基-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;
- [0226] 2-(5-(3-氨基-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;
- [0227] 2-(5-(3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;
- [0228] (2-(5-(3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(外消旋的))。
- [0229] (R)-2-(5-(3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;
- [0230] (S)-2-(5-(3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;
- [0231] 2-(5-(3-氨基-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-醇;
- [0232] (R)-2-(5-(氨基(苯基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺;和



[0233] 2-(5-(3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇。

[0234] (R)-2-[5-(3-氨基-4-氯-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,1,1-三氟丙-2-醇；

[0235] (S)-2-(5-(3-氨基-4-氯-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

[0236] (S)-2-[5-(3-氨基-4-乙基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,1,1-三氟丙-2-醇；

[0237] (S)-2-[5-(3-氨基-4-异丙烯基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,1,1-三氟丙-2-醇；

[0238] (S)-2-[5-(3-氨基-4-异丙基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,1,1-三氟丙-2-醇；和

[0239] (S)-2-[5-(3-氨基-6-甲氧基-4-苯基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,1,1-三氟丙-2-醇。

[0240] 应当理解的是,本发明的任意和所有实施方案可以与任意其它实施方案组合以描述本发明的另外的实施方案。此外,一个实施方案的任何要素可以与来自任意实施方案的任意和所有其它要素组合以描述另外的实施方案。本领域技术人员应当理解的是,在不可能情况下的取代基组合不是本发明的方面。

[0241] 式(I)或式II的特别优选的具体化合物是在下文实施例中所述的那些化合物。

[0242] 定义

[0243] 本说明书中使用的术语具有如下含义:

[0244] “任选被取代”意指所述的基团可以在一个或多个位置上被随后列出的基团中的任何一个或其任何组合所取代。

[0245] “任选被一个或多个Z基团取代”表示相关基团可以包括一个或多个取代基,所述取代基各自独立地选自Z的定义中所包括的基团。因此,当有两个或更多个Z基团取代基时,它们可以相同或不同。

[0246] 本文所用的“卤代”或“卤素”可以是氟、氯、溴或碘。

[0247] 本文所用的“C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基”表示具有1-8个碳原子的直链或支链烷基。如果给出不同数量的碳原子,例如C<sub>6</sub>或C<sub>3</sub>,则该定义应相应地进行修改,例如“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基”表示甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0248] 本文所用的“C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷氧基”表示具有1-8个碳原子的直链或支链的烷氧基。如果给出不同数量的碳原子,例如C<sub>6</sub>或C<sub>3</sub>,则该定义应相应地进行修改,例如“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基”表示甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。

[0249] 本文所用的“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-卤代烷基”表示其中至少一个氢被卤素代替的具有1-4个碳原子的直链或支链的烷基。如果给出不同数量的碳原子,例如C<sub>6</sub>或C<sub>3</sub>,则该定义应相应地进行修改,例如“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-卤代烷基”表示至少一个氢被卤素代替的甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基,例如其中卤素是氟时:(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-、CH<sub>3</sub>-CF<sub>2</sub>-、CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>-、CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>H-、CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CHCF<sub>3</sub>或CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-。

[0250] 本文所用的“C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-羟基烷基”表示具有1-8个碳原子的直链或支链烷基,其中至少

一个氢被羟基基团取代。如果不同的碳原子数被指定(例如C<sub>6</sub>或C<sub>3</sub>),那么该定义相应进行修正,例如“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-羟基烷基”表示其中至少一个氢被羟基基团代替的甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0251] 本文所用的术语“C<sub>2-8</sub>烯基”是指包含2-8个碳原子的含有至少一个碳碳双键的直链或支链的不饱和烃基。此类基团的实例包括乙烯基、丙烯基、丁烯基和戊烯基。除非指定特定的结构,术语丁烯基和戊烯基等包含全部可能的E和Z异构体。

[0252] 本文所用的术语“C<sub>3-8</sub>环烷基”是指3-6个碳原子的饱和单环烃环。此类基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0253] 术语“亚烷基”表示包含1-8个碳原子的直链或支链饱和烃链。如果不同的碳原子数被指定(例如C<sub>6</sub>或C<sub>3</sub>),那么该定义相应进行修正。

[0254] “氨基-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基”和“氨基-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷氧基”表示氨基通过氮原子与C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基连接,例如NH<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-,或者与C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷氧基连接,例如NH<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-O-。如果不同的碳原子数被指定(例如C<sub>6</sub>或C<sub>3</sub>),那么该定义相应进行修正。

[0255] “C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基氨基”和“二(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基)氨基”表示如前文所定义的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基,其通过碳原子与氨基基团连接。在二(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基)氨基中的所述C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基基团可以相同或不同的。如果不同的碳原子数被指定(例如C<sub>6</sub>或C<sub>3</sub>),那么该定义相应进行修正。

[0256] “氨基-(羟基)-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基”表示氨基通过氮原子与C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基连接,且羟基通过氧原子与相同的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基连接。如果不同的碳原子数被指定(例如C<sub>6</sub>或C<sub>3</sub>),那么该定义相应进行修正。

[0257] 本文所用的“C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基羰基”和“C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷氧基羰基”表示如上文所定义的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷氧基分别通过碳原子与羰基基团连接。如果不同的碳原子数被指定(例如C<sub>6</sub>或C<sub>3</sub>),那么该定义相应进行修正。

[0258] 本文所用的“C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-环烷基羰基”表示如上文所定义的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-环烷基通过碳原子与羰基基团连接。如果不同的碳原子数被指定(例如C<sub>6</sub>或C<sub>3</sub>),那么该定义相应进行修正。

[0259] 本文所用的“C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>-芳烷基”表示如上文所定义的烷基(例如C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)被如本文所定义的C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-芳族碳环基团取代。如果不同的碳原子数被指定(例如C<sub>6</sub>或C<sub>3</sub>),那么该定义相应进行修正。

[0260] 本文所用的“C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-环烷基”表示具有3-15个环碳原子的饱和的或部分饱和的环烷基,例如C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-环烷基。C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>-环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基或二环基团,例如二环辛基、二环壬基,包括茛满基和茛基和二环癸基。如果给出不同数量的碳原子,例如C<sub>6</sub>,则该定义应相应地进行修改。

[0261] 本文所用的“芳基”或“C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-芳族碳环基”表示具有6-15个环碳原子的芳族基团。C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>-芳族碳环基团的实例包括但不限于苯基、亚苯基、苯三基、萘基、亚萘基、萘三基或亚蒽基。如果给出不同数量的碳原子,例如C<sub>10</sub>,则该定义应相应地进行修改。

[0262] “4-8元杂环基”、“5-6元杂环基”、“3-10元杂环基”、“3-14元杂环基”、“4-14元杂环基”和“5-14元杂环基”分别指含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的4-8元、5-6元、3-10元、3-14元、4-14元和5-14元的杂环,其可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的(芳族的)。杂环基团包括单环基团、稠环基团和桥连基团。杂环基团的实例包括但不限于咪喃、吡咯、吡咯烷、吡啶、咪唑、三唑、异三唑、四唑、噁二唑、异噁唑、噁二唑、吡啶、哌

啉、吡嗪、噁唑、异噁唑、吡嗪、哒嗪、嘧啶、哌嗪、吡咯烷、吡咯烷酮、吗啉、三嗪、噁嗪、四氢呋喃、四氢噻吩、四氢噻喃、四氢吡喃、1,4-二噁烷、1,4-氧杂硫杂环己烷、吡唑、喹啉、吡啶、吡啶、8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷或噻唑。

[0263] 本发明的第二方面提供了用作药物的本文任意部分所定义的式I或II的化合物。

[0264] 本发明的另一个方面提供了用于治疗炎性或变应性病症、特别是炎性或阻塞性气道疾病或粘膜水化(mucosal hydration)的式I或II的化合物。所述病症包括例如囊性纤维化、原发性纤毛运动障碍、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺病、哮喘、呼吸道感染、肺癌、口干干燥症和干燥性角膜结膜炎或便秘(IBS、IBD、阿片样物质诱导的)。

[0265] 本发明的另一个方面提供了上述实施方案的任意一项中所定义的游离形式或可药用盐形式的式(I)或(II)的化合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗炎性或变应性病症,特别是炎性或阻塞性气道疾病或粘膜水化。

[0266] 本发明的一个实施方案提供了上述实施方案的任意一项中所定义的游离形式或可药用盐形式的式(I)或(II)的化合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗选自囊性纤维化、原发性纤毛运动障碍、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺病、哮喘、呼吸道感染、肺癌、口干干燥症和干燥性角膜结膜炎或便秘(IBS、IBD、阿片样物质诱导的)的炎性或变应性病症。

[0267] 本发明的一个实施方案提供了如上文实施方案中任一项所定义的游离或可药用盐形式的式(I)或(II)化合物在制备用于治疗炎性或变应性病症的药物中的用途,其中所述病症是囊性纤维化。

[0268] 本发明的一个实施方案提供了用于预防或治疗CFTR介导的病症或疾病的方法,其包括给需要这类治疗的个体施用有效量的至少一种本文所述的化合物。所述的CFTR介导的病症或疾病选自囊性纤维化、原发性纤毛运动障碍、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺病、哮喘、呼吸道感染、肺癌、口干干燥症和干燥性角膜结膜炎或便秘(IBS、IBD、阿片样物质诱导的)。

[0269] 除非上下文另有要求,否则在本说明书和随后的权利要求书中,术语“包含”或其变化形式例如“包括”应当理解是指包括所述的整体或步骤或者整体或步骤的组,但不排除任何其它的整体或步骤或者整体或步骤的组。

[0270] 本文所用的术语“可药用盐”是指保留了本发明的化合物的生物有效性和特性的盐,其通常在生物学方面或其它方面不具有不希望的性质。在一些情况中,本发明的化合物能藉由存在氨基和/或羧基或与之类似的基团形成酸盐和/或碱盐。

[0271] 可药用的酸加成盐可以用无机酸和有机酸形成,例如乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物/氢溴酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、樟脑磺酸盐、氯化物/盐酸盐、氯茶碱盐(chlorotheophyllonate)、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、马尿酸盐、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、十八酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。

[0272] 可以自其衍生得到盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。

[0273] 可以自其衍生得到盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸和磺基水杨

酸等。

[0274] 可药用的碱加成盐可以用无机碱和有机碱形成。

[0275] 可以自其衍生得到盐的无机碱包括例如铵盐和来自元素周期表I—XII族的金属。在某些实施方案中,盐衍生自钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌和铜;特别适合的盐包括铵、钾、钠、钙和镁盐。

[0276] 可以自其衍生得到盐的有机碱包括例如伯、仲和叔胺、被取代的胺,包括天然存在的被取代的胺、环状胺、碱性离子交换树脂等。某些有机胺包括异丙基胺、苜星盐(benzathine)、胆碱酸盐(cholinate)、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺、哌嗪和氨基丁三醇。

[0277] 本发明的可药用盐可以通过常规的化学方法由母体化合物的碱性或酸性部分合成。一般而言,可以通过使这些化合物的游离酸形式与化学计量的适合的碱(例如Na、Ca、Mg或K的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等)反应或通过使这些化合物的游离碱形式与化学计量的适合的酸反应来制备这类盐。这类反应典型地在水中或在有机溶剂中或在两者的混合物中进行。一般而言,如果切实可行,则非水性介质例如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈的使用是合乎需要的。另外的适合的盐的列表可以在例如“Remington's Pharmaceutical Sciences”,第20版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,(1985);和Stahl和Wermuth的“Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection and Use”(Wiley-VCH, Weinheim,Germany,2002)中找到。

[0278] 此外,本发明的化合物(包括它们的盐)还可以以其水合物的形式得到或包括用于其结晶的其它溶剂。

[0279] 本发明的化合物、即含有能作为氢键供体和/或受体起作用的基团的式(I)的化合物能与适合的共晶(co-crystal)形成剂一起形成共晶。可以通过已知的共晶形成操作由式(I)的化合物制备这些共晶。这类操作包括研磨、加热、共升华、共熔或在结晶条件下使式(I)的化合物在溶液中接触共晶形成剂并分离由此形成的共晶。适合的共晶形成剂包括W02004/078163中所述的那些。因此,本发明还提供了包含式(I)的化合物的共晶。

[0280] 本文所用的术语“异构体”指具有相同分子式、但原子排列和构型不同的不同化合物。此外,本文所用的术语“旋光异构体”或“立体异构体”指本发明的给定化合物可以存在的各种立体异构构型中的任意一种且包括几何异构体。应当理解的是,取代基可以连接在碳原子的手性中心上。因此,本发明包括所述化合物的对映异构体、非对映异构体或外消旋物。“对映异构体”是互为不可叠加镜像的一对立体异构体。一对对映异构体的1:1混合物是“外消旋”混合物。在适宜的情况下,该术语用于指外消旋混合物。“非对映异构体”是具有至少两个不对称原子、但是不互为镜像的立体异构体。绝对立体化学是根据Cahn-Ingold-Prelog R-S系统来规定的。当一种化合物是纯对映异构体时,每个手性碳上的立体化学可以用R或S来说明。拆分的其绝对构型不明的化合物可以根据它们在钠D线波长下旋转平面偏振光的方向(右旋-或左旋-)而被指定为(+)或(-)。本文所述的某些化合物含有一个或多个不对称中心或轴,因此可以产生对映体、非对映体和可以在绝对立体化学上被定义为(R)-或(S)-的其它立体异构形式。本发明包括所有这类可能的异构体,包括外消旋混合物、旋光纯的形式和中间混合物。旋光活性的(R)-和(S)-异构体可以用手性合成子或手性试剂制备或者用常规技术进行拆分。如果化合物含有双键,则取代基可以是E或Z构型。如果化合

物含有二取代的环烷基,则环烷基取代基可具有顺式-或反式-构型。还包括所有互变异构形式。

[0281] 本发明的化合物上的任何不对称碳原子(例如碳等)可以以外消旋或对映体富集的形式、例如(R)-、(S)-或(R,S)-构型存在。在某些实施方案中,每个不对称原子在(R)-或(S)-构型中具有至少50%对映体过量、至少60%对映体过量、至少70%对映体过量、至少80%对映体过量、至少90%对映体过量、至少95%对映体过量或至少99%对映体过量。如果可能,带有不饱和键的原子上的取代基可以以顺式-(Z)-或反式-(E)-形式存在。

[0282] 因此,本文所用的本发明的化合物可以是可能的异构体、旋转异构体、阻转异构体、互变异构体或其混合物之一的形式,例如,为基本上纯的几何(顺式或反式)异构体、非对映异构体、旋光异构体(对映异构体)、外消旋物或其混合物。

[0283] 任何所得的异构体混合物可以根据组分的理化差异被分离成纯的或基本上纯的几何异构体或旋光异构体、非对映异构体、外消旋物,例如通过色谱法和/或分步结晶来分离。

[0284] 任何所得的终产物或中间体的外消旋物可以用已知方法被拆分成旋光对映体,例如通过分离用旋光活性酸或碱获得的其非对映体盐并释放旋光活性的酸性或碱性化合物来拆分。特别地,因此碱性部分可被用于将本发明的化合物拆分成其旋光对映体,例如通过分步结晶用旋光活性的酸例如酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二乙酰基酒石酸、二-0,0'-对-甲苯酰酒石酸、扁桃酸、苹果酸或樟脑-10-磺酸形成的盐来拆分。外消旋产物也可以通过手性色谱法、例如使用手性吸附剂的高压液相色谱法(HPLC)来拆分。

[0285] 由于本发明的化合物旨在用在药物组合物中,所以易于理解的是,它们各自优选以基本上纯的形式提供,例如至少60%纯、更适合地至少75%纯和优选至少85%、尤其是至少98%纯(%是重量/重量)。化合物的不纯制备物可以用于制备用在药物组合物中的更纯的形式;这些纯度较低的化合物的制备物应含有至少1%、更适合地至少5%、优选10-59%的本发明的化合物。

[0286] 本发明的化合物是以游离形式或其盐得到的。

[0287] 当在同一分子中既存在碱性基团、又存在酸性基团时,本发明的化合物也可以形成内盐,例如两性离子分子。

[0288] 本文给出的任意结构式还旨在表示所述化合物的未标记的形式以及同位素标记的形式。同位素标记的化合物具有本文给出的结构式所描绘的结构,不同的是一个或多个原子被具有所选择的原子质量或质量数的原子代替。可掺入本发明的化合物的同位素的实例包括:氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如分别是<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>F、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>36</sup>Cl、<sup>125</sup>I。本发明包括各种同位素标记的本文所定义的化合物,例如存在放射性同位素如<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C和<sup>14</sup>C的那些。这类同位素标记的化合物可用于代谢研究(使用<sup>14</sup>C)、反应动力学研究(例如使用<sup>2</sup>H或<sup>3</sup>H)、检测或成像技术,例如正电子发射断层成像术(PET)或单光子发射计算机断层成像术(SPECT),包括药物或底物组织分布测定,或用于患者的放射性治疗。特别地,对于PET或SPECT研究,<sup>18</sup>F或标记的化合物可能是特别合乎需要的。一般而言,可以通过进行在流程中或在下面所述的实施例和制备例中公开的操作、用可容易得到的同位素标记的试剂替换非同位素标记的试剂来制备同位素标记的本发明的化合物。

[0289] 此外,被更重的同位素、特别是氘(即<sup>2</sup>H或D)取代可因更大的代谢稳定性而提供某

些治疗优势,例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求或治疗指数的改善。应当理解的是,在本文的上下文中氙被视为式(I)或(II)的化合物的取代基。这类更重的同位素、特别是氙的浓度可以被定义为同位素富集因子。本文所用的术语“同位素富集因子”意指同位素丰度与具体给定的同位素的天然丰度之比。如果本发明的化合物上的取代基是所示的氙,则这种化合物对每个指定的氙原子而言具有至少3500(在每个指定的氙原子上52.5%氙掺入)、至少4000(60%氙掺入)、至少4500(67.5%氙掺入)、至少5000(75%氙掺入)、至少5500(82.5%氙掺入)、至少6000(90%氙掺入)、至少6333.3(95%氙掺入)、至少6466.7(97%氙掺入)、至少6600(99%氙掺入)或至少6633.3(99.5%氙掺入)的同位素富集因子。

[0290] 一般而言,可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过附带的实施例和制备例中所述的方法类似的方法、使用适合的同位素标记的试剂替代之前使用的未标记的试剂来制备同位素标记的式(I)或(II)的化合物。

[0291] 本发明的可药用的溶剂合物包括其中结晶溶剂可以是同位素取代的、例如D<sub>2</sub>O、d<sub>6</sub>-丙酮、d<sub>6</sub>-DMSO的那些溶剂合物。

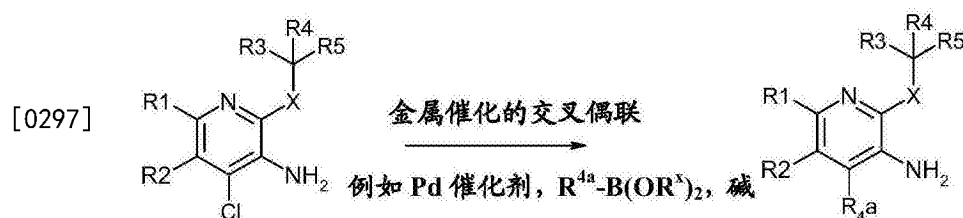
[0292] 本发明化合物,即包含能够作为氢键的供体和/或受体基团的式(I)或式(II)化合物,可以与适合的共晶形成剂形成共结晶。这些共结晶可以从式(I)或式(II)化合物通过已知的共晶形成方法来制备。这些方法包括研磨、加热、共升华、共熔,或者在溶液中将式(I)或式(II)化合物与共晶形成剂在结晶条件下接触,并随后分离形成的共结晶。适合的共晶形成剂包括在W02004/078163中所述的那些。因此本发明进一步提供了包含式(I)或式(II)化合物的共结晶。

[0293] 合成

[0294] 一般而言,可以通过流程1至18以及实施例中所述的途径合成式I或(II)的化合物。

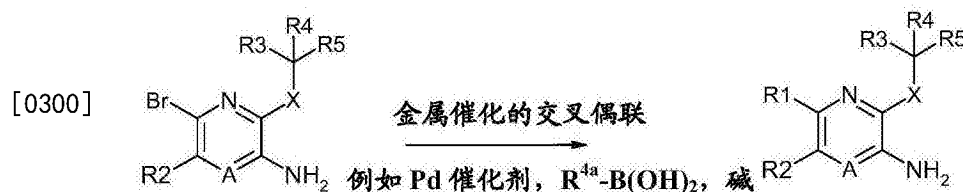
[0295] 当A是CR<sup>4a</sup>且R<sup>4a</sup>是烷基、芳基或杂芳基时,可以按照通用流程1来合成化合物。

[0296] 流程1



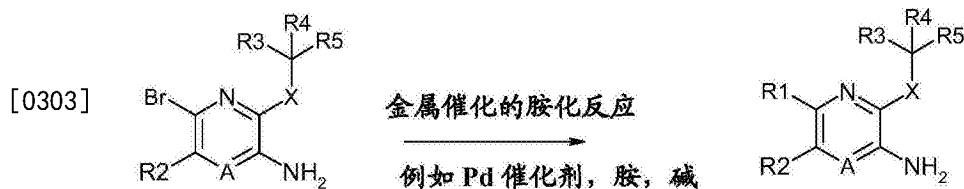
[0298] 当R1是烷基或芳基且A是N或CH时,可以按照流程2合成化合物。B(OR<sup>x</sup>)<sub>2</sub>是指硼酸或硼酸酯偶联试剂。

[0299] 流程2



[0301] 当R1是烷基氨基,A是N或CH时,可以按照流程3合成化合物。

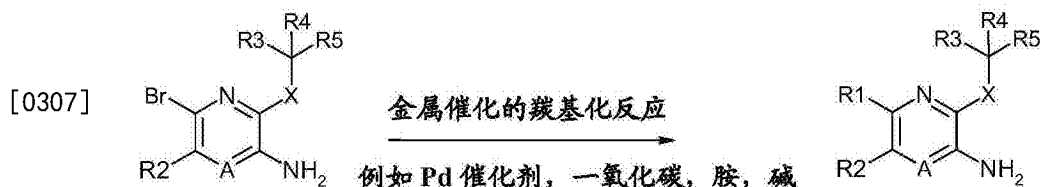
[0302] 流程3



[0304] Buchwald条件适用于金属催化胺化,且是本领域技术人员已知的。

[0305] R1是甲酰胺且A是CH,可以按照流程4合成化合物。

[0306] 流程4

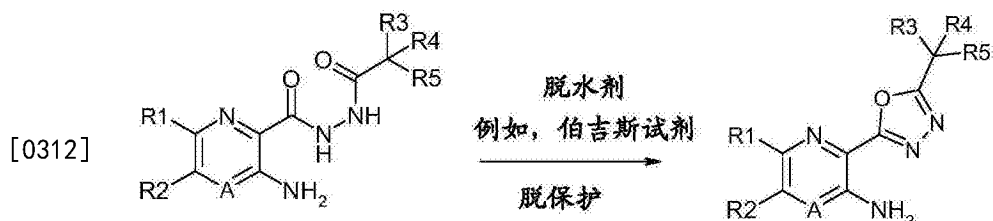


[0308] 还可以使用一氧化碳气体的替换试剂例如Mo(CO)<sub>9</sub>。

[0309] 在流程1-4中,可以使用适合的钯催化剂例如[1,1'-二(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)。本领域技术人员应当理解还可以使用其它钯催化剂。

[0310] 当X是噁二唑时,可以按照下文通用流程5合成化合物。

[0311] 流程5

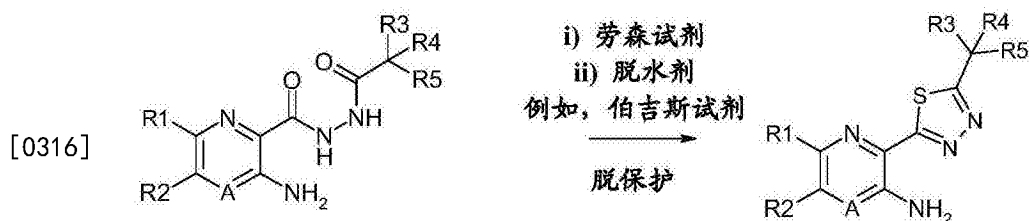


中间体 I

[0313] 适合的脱水剂是伯吉斯试剂或三苯基膦/六氯乙烷。本领域技术人员应当理解还可以使用其它脱水剂。

[0314] 当X是噁二唑化合物时,可以按照下文通用流程6合成化合物。

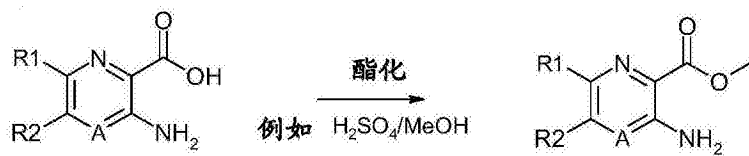
[0315] 流程6



中间体 I

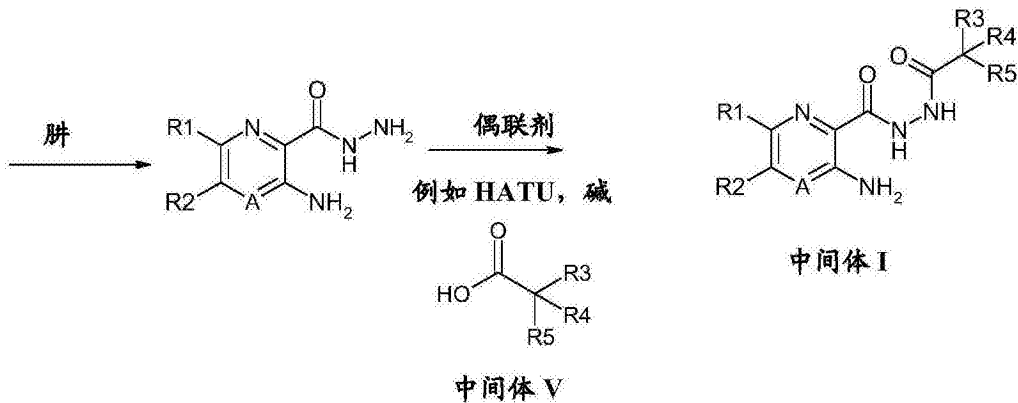
[0317] 中间体I可以通过如流程7或流程8中所示的方法合成。

[0318] 流程7



中间体 II

[0319]



中间体 I

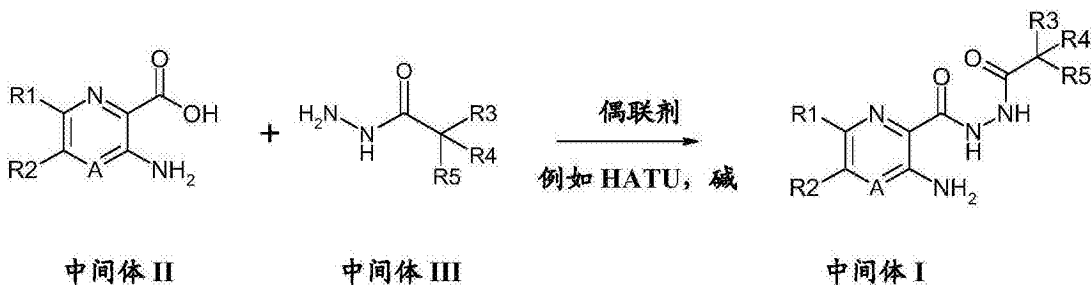
[0320]

或者

[0321]

流程8

[0322]



[0323]

该羧酸(中间体V)是市场可获得的,或者具有公开的合成方法。

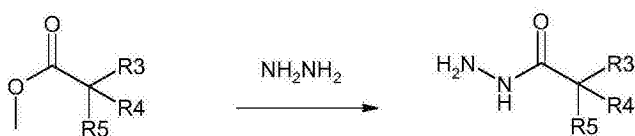
[0324]

中间体III可以按照通用流程9合成。

[0325]

流程9

[0326]



中间体 III

[0327]

通过使用本领域技术人员已知的方法将中间体V酯化来获得羧酸酯。

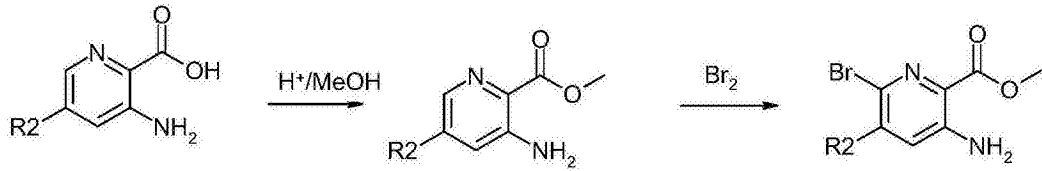
[0328]

当R1是卤素且A是CH时,中间体II可以按照通用流程10合成。

[0329]

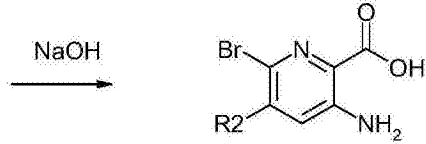
流程10



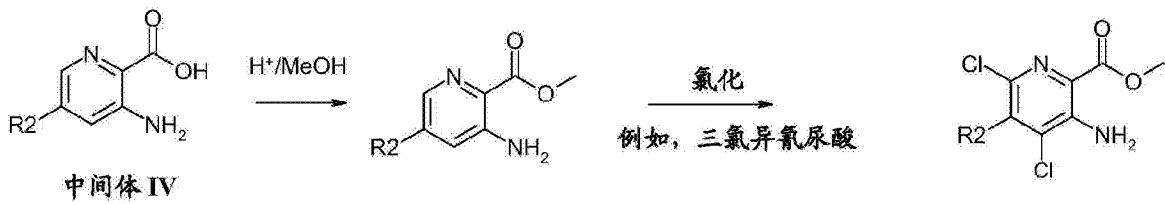


[0330]

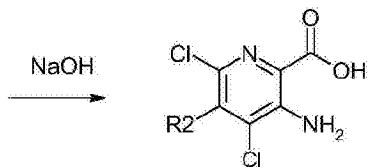
中间体 IV

[0331] 当R1是卤素,A是CR<sup>4a</sup>且R<sup>4a</sup>是卤素时,中间体II可以按照流程11合成。[0332] 流程11

[0333]



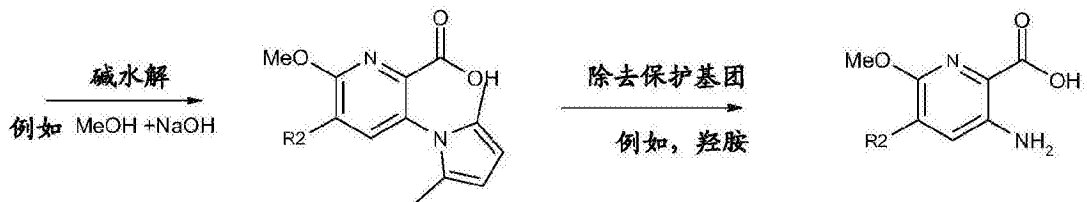
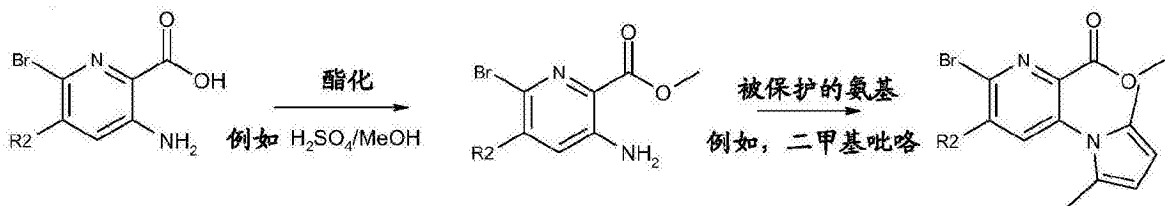
中间体 IV



[0334] 当R1是甲氧基且A是CH时,中间体II可以按照通用流程12合成。

[0335] 流程12

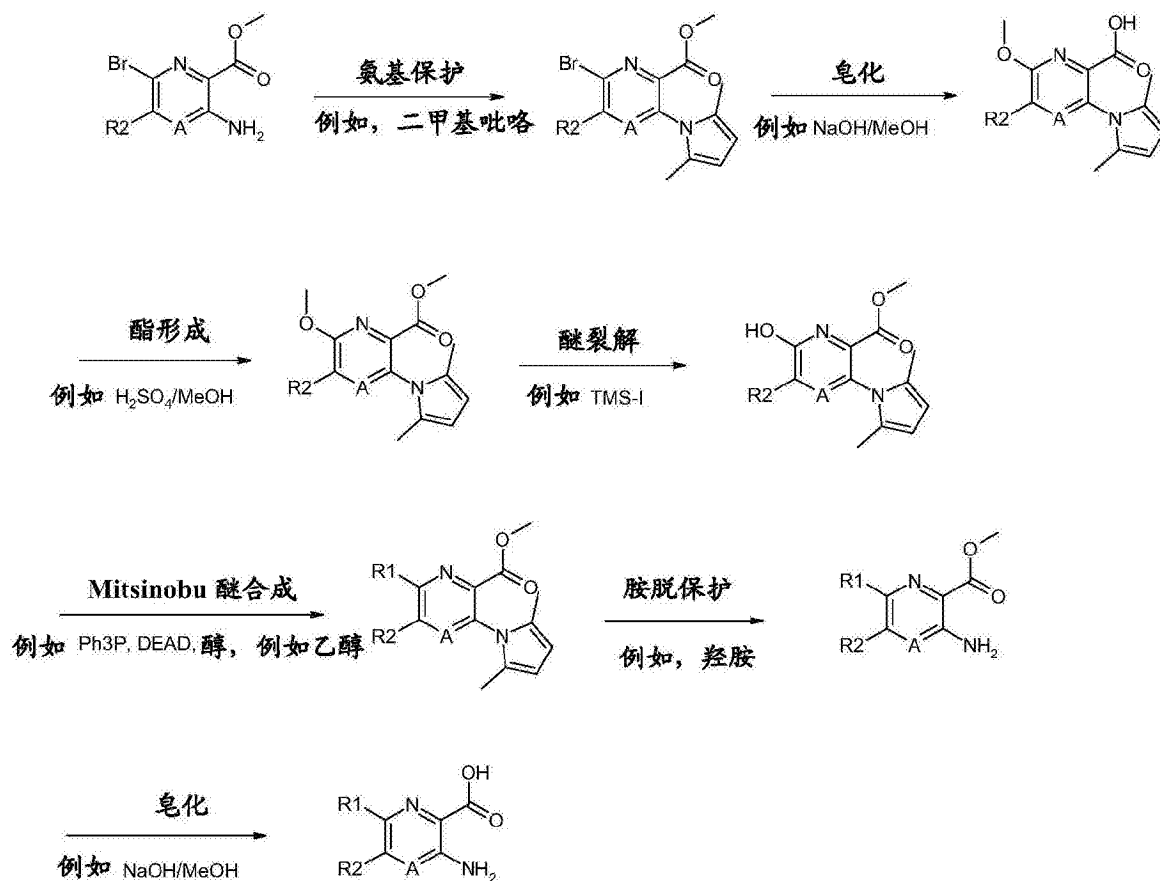
[0336]



[0337] 当R1是烷氧基且A是CH时,中间体II可以按照通用流程13合成。

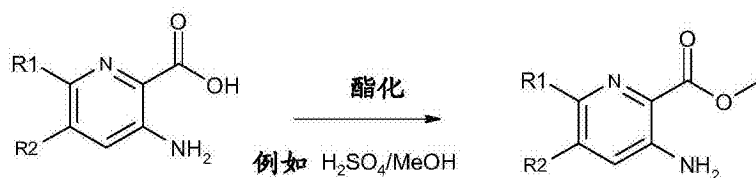
[0338] 流程13

[0339]

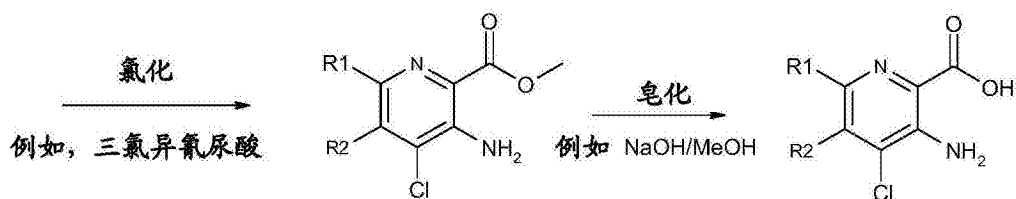


[0340] 当R<sub>1</sub>是烷氧基, A是CR<sup>4a</sup>且R<sup>4a</sup>是卤素时, 中间体II可以按照通用流程14合成。

[0341] 流程14

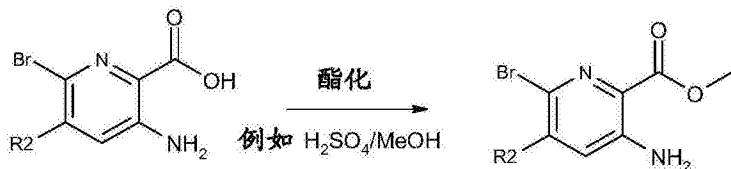


[0342]

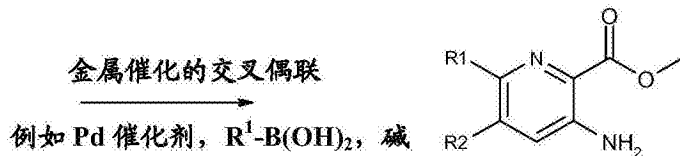


[0343] 当R<sub>1</sub>是烷基、芳基或杂芳基且A是CH时, 中间体II可以按照通用流程15合成。

[0344] 流程15



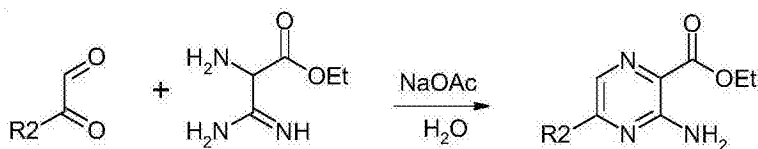
[0345]



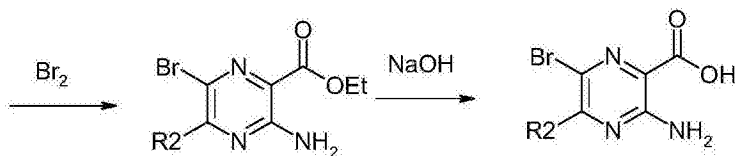
[0346] 适合使用的钯催化剂是[1,1'-二(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)。本领域技术人员应当理解还可以使用其它钯催化剂。

[0347] 当R1是卤素且A是氮时,中间体II可以按照通用流程16合成。

[0348] 流程16

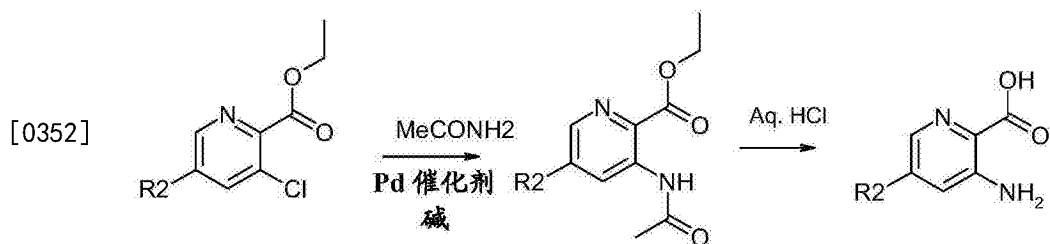


[0349]



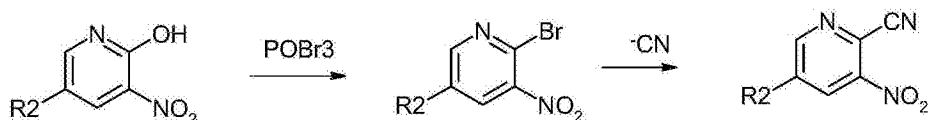
[0350] 中间体IV可以按照通用流程17或流程18合成。

[0351] 流程17

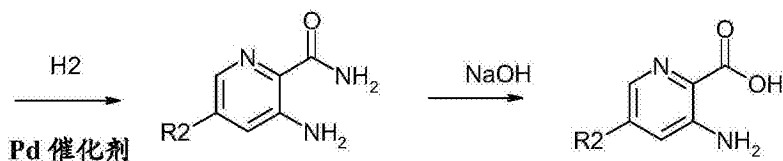


[0353] 或者

[0354] 流程18



[0355]



[0356] 本领域技术人员应当理解的是,上文详细描述通用合成途径显示了对所需的起始材料进行转化的常规反应。未提供具体的反应条件,但它们是本领域技术人员众所周知的,适合的条件被认为在本领域技术人员的常规一般知识范围内。

[0357] 起始材料是可商购获得的化合物或是已知的化合物并且可以由有机化学领域中所述的操作制备。

[0358] 可以以本领域技术人员所理解的常规方式将游离形式的式(I)或(II)的化合物转化成盐形式,反之亦然。可以以水合物或含有用于结晶的溶剂的溶剂合物的形式得到游离形式或盐形式的化合物。可以以常规方式从反应混合物中回收式(I)或(II)的化合物并将其纯化。可以以常规方式、例如通过分级结晶或不对称合成由相应的不对称取代的例如旋光活性的起始材料得到异构体如立体异构体。

[0359] 式(I)或(II)的化合物可以例如使用下面所述和实施例中所述的反应和技术制备。这些反应可以在适合于所用试剂和材料和适合于待实现的转化的溶剂中进行。有机合成领域的技术人员应当理解的是,存在于分子上的官能团应与所提出的转化一致。有时这需要判断以改变合成步骤的次序或选择一种优于另一种的特定方法流程以得到所需的本发明的化合物。

[0360] 下面的反应流程中所示的合成中间体和终产物上的各种取代基在本领域技术人员认为需要的情况下可以以被合适的保护基充分修饰的形式存在,或者可以以随后可通过本领域技术人员所熟知的方法被修饰成其最终形式的前体形式存在。取代基也可以在合成次序的不同阶段被添加或者在合成次序完成后被添加。在许多情况中,常用的官能团操作可用于将一种中间体转化成另一种中间体,或将一种式(I)或(II)的化合物转化成另一种式(I)或(II)的化合物。这类操作的实例有:将酯或酮转化成醇;将酯转化成酮;酯、酸和酰胺的相互转化;醇和胺的烷基化、酰化和磺酰化等。还可以使用常规反应如烷基化、酰化、卤化或氧化添加取代基。这类操作是本领域众所周知的,许多参考著作总结了这类操作的程序和方法。给出了用于许多官能团操作以及有机合成领域中常用的其它转化的有机合成的主要文献的实例和参考的一些参考著作是March's Organic Chemistry,第5版,Wiley和Chichester编辑(2001);Comprehensive Organic Transformations,Larock编辑,VCH(1989);Comprehensive Organic Functional Group Transformations,Katritzky等人(系列编辑),Pergamon(1995);和Comprehensive Organic Synthesis,Trost和Fleming(系列编辑),Pergamon(1991)。还公认的是,在计划本领域中任意合成途径中另一种主要的考虑是慎重选择用于保护存在于本发明所述的化合物中的反应官能团的保护基。可以选择同一分子内的多个保护基,以便这些保护基各自可以在不除去同一分子中的其它保护基的情况下被除去或可以使用同一反应步骤除去几种保护基,这取决于所需的结果。为受训的执业人员描述许多可替代选择的权威报告是Greene和Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,Wiley and Sons(1999)。

[0361] 药理学活性

[0362] 在调节CFTR活性方面,游离形式或可药用盐形式的式(I)的化合物(下文也称作“本发明的活性剂”)可用于治疗对调节CFTR活性有响应的病症,特别是得益于粘膜水化的病症,例如囊性纤维化。

[0363] 通过调节CFTR活性介导的疾病包括与调节通过上皮膜的流体体积相关的疾病。例

如,气道表面液体的体积是粘膜纤毛清除和维持肺健康的关键调节因素。调节CFTR活性将促进气道上皮的粘膜侧上的流体累积,从而促进粘膜纤毛清除并防止粘液和痰在呼吸组织(包括肺气道)中蓄积。这类疾病包括呼吸系统疾病,例如囊性纤维化、原发性纤毛运动障碍、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘、呼吸道感染(急性的和慢性的;病毒性的和细菌性的)和肺癌。通过调节CFTR活性介导的疾病还包括与通过上皮的异常流体调节相关的、可能涉及其表面上的保护性表面液体的异常生理学的呼吸系统疾病以外的疾病,例如舍格伦综合征、口干燥症(口干燥)或干燥性角膜结膜炎(干眼)。此外,调节肾中的CFTR活性能用于促进利尿并因此诱导降血压作用。

[0364] 本发明的治疗可以是针对症状的或预防性的。

[0365] 哮喘包括内源性(非变应性)哮喘和外源性(变应性)哮喘、轻度哮喘、中度哮喘、重度哮喘、支气管炎性哮喘、运动诱发的哮喘、职业性哮喘和细菌感染后诱发的哮喘。哮喘的治疗还应理解为包括对例如小于4岁或5岁的、显示出哮鸣症状和已诊断为或可被诊断为“喘鸣婴儿”(一种已经确立的主要医疗关注的患者类型,现在经常被鉴定为初期或早期哮喘症)的个体的治疗。(为了方便,将这种特定的哮喘病症称为“婴幼儿喘鸣综合征(wheezy infant syndrome)”.)

[0366] 治疗哮喘的预防性功效将通过降低症状发作、例如急性哮喘或支气管收缩的发作的频率和严重程度、改善肺功能或改善气道高反应性来证实。其还可以通过减少对其它对症治疗(即当症状出现时用于或旨在用于限制或中止症状发作的治疗)、例如抗炎(如皮质类固醇)或支气管扩张的需求来证明。哮喘的预防益处对于易发生“晨降”的患者可能是特别明显的。“晨降”是公认的哮喘综合征,常见于很大比例的哮喘症,其特征在于在例如早晨约4-6点的时间(即通常距离任何之前施用的对症性哮喘治疗较远的时间)哮喘发作。

[0367] 慢性阻塞性肺病包括慢性支气管炎或与之相关的呼吸困难、肺气肿以及其它药物治疗、特别是其它吸入的药物治疗所导致的气道高反应性恶化。本发明还适用于治疗任何类型或起源的支气管炎,包括例如急性支气管炎、花生仁吸入性支气管炎、卡他性支气管炎、格鲁布性支气管炎、慢性或结核性支气管炎。

[0368] 干眼病的特征在于泪水产生减少和泪膜脂质、蛋白质和粘蛋白分布异常。干眼存在许多原因,其中的一些包括年龄、激光眼手术、关节炎、用药、化学品/热灼伤、变应性和疾病如囊性纤维化和舍格伦综合征。增加通过CFTR的阴离子分泌可促进流体从角膜上皮细胞和眼周围的分泌腺的运输以增加角膜水化。这有助于缓解与干眼病相关的症状。

[0369] 舍格伦综合征是一种自身免疫性疾病,其中免疫系统攻击体内的产生水份的腺体,包括眼、口、皮肤、呼吸组织、肝、阴道和肠。症状包括干眼、口干燥和阴道干燥以及肺疾病。该疾病还与类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、系统性硬化病和多肌炎/皮肌炎相关。认为蛋白质运输缺陷导致该疾病,对其的治疗选择有限。CFTR活性调节剂可使受该疾病侵害的各种器官水化并且有助于缓解相关的症状。

[0370] 可通过在适合的基于细胞的测定法中测定氯离子的运动来测试CFTR活性调节剂作为得益于粘膜水化的疾病的治疗的适合性。例如,内源性表达CFTR或被改造以过表达CFTR的单细胞或汇合的上皮细胞可使用电生理技术或离子流研究来评价通道功能。参见Hirsh等人,J Pharm Exp Ther(2004);Moody等人,Am J Physiol Cell Physiol(2005)中所述的方法。

[0371] 包括式(I)化合物在内的CFTR活性调节剂还可作为共同治疗剂与其它药物如抗炎药、支气管扩张药、抗组胺药或镇咳药组合使用,特别是在囊性纤维化或阻塞性或炎性气道疾病(例如上文所述的那些)的治疗中,例如作为这类药物的治疗活性的增强剂或者作为减少这类药物的所需剂量或潜在副作用的手段。

[0372] 可以将式(I)或(II)的化合物与其它药物在固定药物组合中混合或者可以将其在其它药物施用之前、同时或之后分别施用。

[0373] 因此,作为另一个方面,本发明包括CFTR活性调节剂与渗透活性剂(osmotic agent)(高张的盐水、右旋糖酐、甘露醇、木糖醇)、ENaC阻滞剂、抗炎药、支气管扩张药、抗组胺药、镇咳药、抗生素和/或脱氧核糖核酸酶药物的组合,其中CFTR活性调节剂与另外的药物可以在相同或不同的药物组合中。

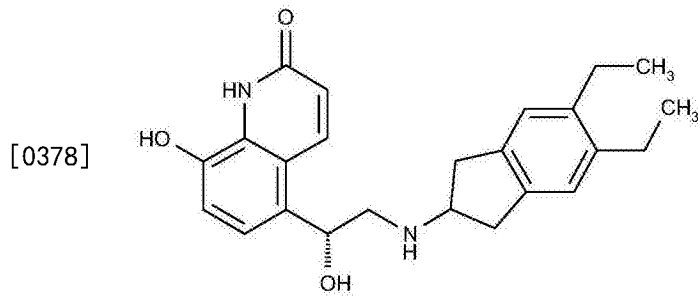
[0374] 适合的抗生素包括大环内酯抗生素,例如妥布霉素(TOBI™)。

[0375] 适合的脱氧核糖核酸酶药物包括阿法链道酶(Pulmozyme™)——一种高度纯化的重组人脱氧核糖核酸酶I(rhDNase)的溶液,其选择性裂解DNA。阿法链道酶用于治疗囊性纤维化。

[0376] CFTR活性调节剂与抗炎药的其它有用的组合是与趋化因子受体拮抗剂、例如CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9和CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、特别是CCR-5拮抗剂、如Schering-Plough的拮抗剂SC-351125、SCH-55700和SCH-D、Takeda的拮抗剂如N-[[4-[[[6,7-二氢-2-(4-甲基-苯基)-5H-苯并-环庚烯-8-基]羰基]氨基]苯基]-甲基]四氢-N,N-二甲基-2H-吡喃-4-氯化铵(TAK-770)以及USP6,166,037(特别是权利要求18和19)、W000/66558(特别是权利要求8)、W000/66559(特别是权利要求9)、W004/018425和W004/026873中所述的CCR-5拮抗剂的组合。

[0377] 适合的抗炎药包括:类固醇,特别是糖皮质类固醇,例如布地奈德、丙酸倍氯米松、丙酸氟替卡松、环索奈德或糠酸莫米松,或下列文献中所述的类固醇:W002/88167、W002/12266、W002/100879、W002/00679(尤其是实施例3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99和101的那些)、W003/35668、W003/48181、W003/62259、W003/64445、W003/72592、W004/39827和W004/66920;非类固醇糖皮质激素受体激动剂,例如下列文献中所述的那些:DE10261874、W000/00531、W002/10143、W003/82280、W003/82787、W003/86294、W003/104195、W003/101932、W004/05229、W004/18429、W004/19935和W004/26248;LTD4拮抗剂,例如孟鲁司特和扎鲁司特;PDE4抑制剂,例如西洛司特(Ariflo® GlaxoSmithKline)、罗氟司特(Byk Gulden)、V-11294A(Napp)、BAY19-8004(Bayer)、SCH-351591(Schering-Plough)、阿罗茶碱(Almirall Prodesfarma)、PD189659/PD168787(Parke-Davis)、AWD-12-281(Asta Medica)、CDC-801(Celgene)、SelCID(TM)CC-10004(Celgene)、VM554/UM565(Vernalis)、T-440(Tanabe)、KW-4490(Kyowa Hakkō Kogyo)和在W092/19594、W093/19749、W093/19750、W093/19751、W098/18796、W099/16766、W001/13953、W003/104204、W003/104205、W003/39544、W004/000814、W004/000839、W004/005258、W004/018450、W004/018451、W004/018457、W004/018465、W004/018431、W004/018449、W004/018450、W004/018451、W004/018457、W004/018465、W004/019944、W004/019945、W004/045607和W004/037805中公开的那些;腺苷A2B受体拮抗剂,例如W002/42298中描述的那些;和β-2肾上腺素受体激动剂,例如沙丁胺醇(舒喘灵)、奥西那林、特布他林、沙美特罗、非诺特罗、丙卡特罗

和尤其是福莫特罗、卡莫特罗或其可药用盐,和W00075114中的式(I)的化合物(游离形式或盐形式或溶剂合物形式),通过引用方式将该文献合并入本文,优选其实施例的化合物,尤其是下式



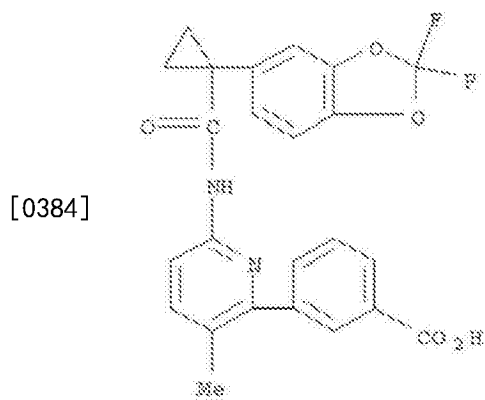
[0379] 对应于茛达特罗或其可药用盐,以及W004/16601的式(I)的化合物(游离形式或盐形式或溶剂合物形式),还有以下文献中的化合物:EP1440966、JP05025045、W093/18007、W099/64035、USP2002/0055651、W001/42193、W001/83462、W002/66422、W002/70490、W002/76933、W003/24439、W003/42160、W003/42164、W003/72539、W003/91204、W003/99764、W004/16578、W004/22547、W004/32921、W004/33412、W004/37768、W004/37773、W004/37807、W004/39762、W004/39766、W004/45618、W004/46083、W004/80964、W004/108765和W004/108676。

[0380] 适合的支气管扩张药包括抗胆碱能药或抗毒蕈碱药,特别是异丙托溴铵、氧托溴铵、噻托铵盐和CHF4226(Chiesi)和格隆溴铵,还有以下文献中描述的那些:EP424021、USP3,714,357、USP5,171,744、W001/04118、W002/00652、W002/51841、W002/53564、W003/00840、W003/33495、W003/53966、W003/87094、W004/018422和W004/05285。

[0381] 适合的双重抗炎药和支气管扩张药包括双重 $\beta$ -2肾上腺素受体激动剂/毒蕈碱拮抗剂,例如在USP2004/0167167、W004/74246和W004/74812中公开的那些。

[0382] 适合的抗组胺药物包括盐酸西替利嗪、对乙酰氨基酚、富马酸氯马斯汀、异丙嗪、氯雷他定、地氯雷他定、苯海拉明和盐酸非索非那定、阿伐斯汀(activastine)、阿司咪唑、氮卓斯汀、依巴斯汀、依匹斯汀、咪唑斯汀和特芬那定(tefenadine),以及JP2004107299、W003/099807和W004/026841中公开的那些。

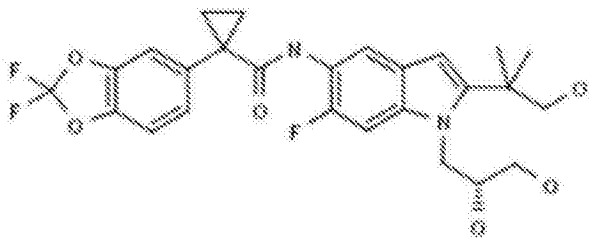
[0383] 作为其它方面,本发明包含CFTR活性调节剂与CFTR矫正剂的组合,其中CFTR活性调节剂与CFTR矫正剂可以在相同或不同的药物组合物中。适合的CFTR矫正剂包括VX-809



[0385] 和

[0386] VX-661

[0387]



[0388] 按照上文所述,作为另一个方面,本发明还提供了治疗对调节CFTR活性有响应的病症、例如与调节通过上皮膜的流体体积相关的疾病、特别是阻塞性气道疾病的方法,该方法包括给需要其的个体、特别是人个体施用游离形式或可药用盐形式的式(I)或(II)的化合物。

[0389] 在另一个方面,本发明提供了用于制备药物的游离形式或可药用盐形式的式(I)或(II)的化合物,所述药物用于治疗对调节CFTR活性有响应的病症,特别是阻塞性气道疾病,例如囊性纤维化和COPD。

[0390] 本发明的活性剂可以通过任意适宜的途经施用,例如口服施用,例如以片剂或胶囊的形式口服施用;胃肠外施用,例如静脉内施用;通过吸入施用,例如在阻塞性气道疾病的治疗中;鼻内施用,例如在变应性鼻炎的治疗中;局部施用于皮肤;或直肠施用。在另一个方面,本发明还提供了药物组合物,其包含游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,任选包含可药用的稀释剂或载体。所述组合物可含有共同治疗剂,例如上文所述的抗炎药、支气管扩张药、抗组胺药或镇咳药。这类组合物可以使用制剂领域中已知的常规的稀释剂或赋形剂和技术来制备。因此,口服剂型可以包括片剂和胶囊。用于局部施用的制剂可以采用乳膏剂、软膏剂、凝胶或透皮递送系统例如贴剂的形式。用于吸入的组合物可包括气雾剂或其它可雾化制剂或干粉制剂。

[0391] 当组合物包括气雾剂制剂时,它优选含有例如氢-氟-烷(HFA)抛射剂,例如HFA134a或HFA227或它们的混合物,并且可以含有一种或多种本领域已知的共溶剂,例如乙醇(至多20%重量),和/或一种或多种表面活性剂,例如油酸或三油酸山梨坦,和/或一种或多种填充剂,例如乳糖。当组合物包括干粉制剂时,它优选含有例如具有至多10微米粒径的式(I)或(II)的化合物,任选含有所需粒径分布的稀释剂或载体如乳糖,和有助于防止产品性能因湿气恶化的化合物,例如硬脂酸镁。当组合物包括雾化制剂时,它优选含有例如溶于或混悬于媒介物中的式(I)或(II)的化合物,所述的媒介物包括水、共溶剂例如乙醇或丙二醇和稳定剂,稳定剂可以是表面活性剂。

[0392] 本发明的另一些方面包括:

[0393] (a)可吸入形式、例如气雾剂或其它可雾化组合物或可吸入颗粒例如微粉化形式的式(I)或(II)的化合物;

[0394] (b)包含可吸入形式的式(I)或(II)的化合物的可吸入药剂;

[0395] (c)包含可吸入形式的式(I)的化合物以及吸入装置的药物产品;和

[0396] (d)含有可吸入形式的式I或II的化合物的可吸入装置。

[0397] 用于实施本发明的式(I)或(II)的化合物的剂量当然将根据例如所治疗的具体病症、所需的效果和施用方式的不同而改变。一般而言,用于吸入施用的适合的日剂量在0.005-10mg级别,而用于口服施用的适合的日剂量在0.05-100mg级别。



[0398] 药物用途和测定法

[0399] 式(I)或(II)的化合物及其可药用盐(下文也称为“本发明的活性剂”)可用作药物。特别地,所述化合物是适合的CFTR活性调节剂并且可以在下列测定法中进行测试。

[0400] 膜电位测定法

[0401] 可以通过测量跨膜电位对CFTR活性进行定量。测量生物系统中的跨膜电位的方法可以使用许多方法,包括电生理学和基于光学荧光的膜电位测定法。

[0402] 光学膜电位测定法使用带负电荷的电位测定染料,例如FLIPR膜电位染料(FMP)(参见Baxter DF,Kirk M,Garcia AF,Raimondi A,Holmqvist MH,Flint KK,Bojanic D,Distefano PS,Curtis R,Xie Y.‘新的膜电位敏感性荧光染料改善用于离子通道的基于细胞的测定法(A novel membrane potential-sensitive fluorescent dye improves cell-based assays for ion channels).’J Biomol Screen.2002年2月;7(1):79-85),它在胞外时结合淬灭剂。在细胞去极化后,带负电荷的染料重新分配至胞内隔室,从而从膜非渗透淬灭剂中释放,导致荧光增加。这种荧光改变与可能因CFTR活性导致的跨膜电位的改变成正比。可以通过适宜配备的荧光检测器如FLIPR(荧光成像板读数器)在96或384-孔微量滴定板中实时监测荧光的改变。

[0403] 细胞培养:

[0404] 用稳定表达 $\Delta$ F508-CFTR通道的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞进行膜电位实验。将细胞于37°C、在5%v/v CO<sub>2</sub>中、在100%湿度下维持在改良伊格尔培养基(MEM)中,该培养基补充了8%v/v胎牛血清、100 $\mu$ g/ml甲氨蝶呤和100U/ml青霉素/链霉素。使细胞生长在225cm<sup>2</sup>组织培养瓶中。为了进行膜电位测定,将细胞以40,000细胞/孔接种在96孔板中,使其粘附,然后维持在26°C达48h以便于通道插入。

[0405] 增强剂测定法:

[0406] 膜电位筛选测定法利用了含有胞外溶液的低氯离子(~5mM)以及双添加方案。第一次添加是具有或不具有测试化合物的缓冲液,5分钟后添加福司柯林(1-20 $\mu$ M)-该方案有利于响应于 $\Delta$ F508-CFTR活化的最大氯流出。 $\Delta$ F508-CFTR介导的氯离子流出导致膜去极化,任选通过FMP染料对其进行监测。

[0407] 溶液:

[0408] 低氯胞外溶液(mM):120葡萄糖酸Na,1.2CaCl<sub>2</sub>,3.3KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>,0.8K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>,1.2MgCl<sub>2</sub>,10.0D-葡萄糖,20.0HEPES,用NaOH调至pH7.4

[0409] FMP染料:根据制造商的说明制备上述低氯胞外溶液,10x终浓度,以1mL等分试样贮存于-20°C。

[0410] IonWorks Quattro测定法:

[0411] 还可以使用全细胞配置的膜片钳技术以电生理学方式对CFTR活性进行定量(Hamill等人Pflugers Archiv1981)。这种测定法直接测量与通过CFTR通道的氯流相关的电流,同时维持或调整跨膜电压。该测定法可以使用单一玻璃微量移液器或平行平面阵列来测量来自天然或重组细胞系统的CFTR活性。可以使用适当配备的仪器例如IonWorks Quattro(Molecular Devices)或Qpatch(Sophion)对使用平行平面阵列测量的电流进行定量。Quattro系统可以测量来自单细胞/记录孔(HT结构)或来自64个细胞的群/孔(Population Patch Clamp PPC)的CFTR电流(Finkel A,Wittel A,Yang N,Handran S,

Hughes J, Costantin J. '群膜片钳在测量离子流中改善数据一致性和成功率(Population patch clamp improves data consistency and success rates in the measurement of ionic currents).' J Biomol Screen. 2006年8月;11(5):488-96)。

[0412] 细胞培养:

[0413] 用稳定表达  $\Delta F508$ -CFTR通道的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞进行IonWorks Quattro实验。将细胞于37°C、在5% v/v CO<sub>2</sub>中、在100%湿度下维持在补充了10%(v/v)FCS、100U/mL青霉素/链霉素、1%(v/v)NEAA、1mg/ml Zeocin和500ug/ml潮霉素B的D-MEM中。为了进行实验,使细胞生长在225cm<sup>2</sup>组织培养瓶中至接近汇合,然后于26°C培养48-72h以便于通道插入。从瓶中取出细胞,重新混悬在用于立即进行实验的胞外记录溶液中或重新混悬在补充了10%v/v DMSO的生长培养基中并以1-2mL等分试样冷冻至-80°C以备以后使用。

[0414] 增强剂测定法:

[0415] 将细胞以1.5-3百万/mL的密度置于Quattro系统上,加入到平面贴片阵列中,密封,使其建立5-10分钟。在评价密封电阻(通常>50M $\Omega$ )后,通过用100 $\mu$ g/mL两性霉素B穿孔得到全细胞通路。通过经从-100至+100mV施加电压得到的化合物前扫描测量基线电流。然后将缓冲液或用补充了20 $\mu$ M福司柯林的胞外溶液稀释的测试化合物加入到平面贴片阵列的384个孔的每个孔中。在温育步骤(5-20分钟)后,通过从-100至+100mV施加电压再次测定化合物后电流。化合物前与化合物后扫描之间的电流差定义了CFTR增强的效力。

[0416] 溶液:

[0417] 胞外溶液(ECS):145mM NaCl,4mM CsCl,5mM D-葡萄糖,10mM TES,1mM CaCl<sub>2</sub>,1mM MgCl<sub>2</sub>,pH7.4NaOH

[0418] 胞内缓冲液(ICS):113mM L-天冬氨酸,113mM CsOH,27mM CsCl,1mM NaCl,1mM MgCl<sub>2</sub>,1mM EGTA,10mM TES.用CsOH调至pH7.2。使用前进行无菌过滤。

[0419] 离子转运测定法:

[0420] 另一种测量CFTR功能的方法是Ussings室短路电流测量。使改造的或天然的上皮细胞在半透滤膜上生长为汇合的单层并且夹在两个甲基丙烯酸甲酯(perspex)块之间。可以通过测量电流的流量对经由CFTR的从上皮的一侧流至另一侧的氯离子流量进行定量,同时将跨上皮电位维持在0mV。这是使用KCl填充的基于琼脂的电极以钳住细胞单层并且测量电流流量而实现的。

[0421] 细胞培养:

[0422] 将稳定表达  $\Delta F508$ -CFTR的FRT细胞在作为生长培养基的补充了32mM NaHCO<sub>3</sub>、10%v/v胎牛血清、2mM L-谷氨酰胺、100U/mL青霉素、100 $\mu$ g/mL链霉素和30 $\mu$ g/mL潮霉素B的Coon改进的F-12培养基上培养。为了进行Ussing室实验,使细胞作为极化的上皮生长在Snapwell可渗透性支持插入物上(在生长培养基中500000个细胞/插入物),培养7-9天。每48小时以及在进行Ussing室实验前24小时给插入物填充新鲜的Coon改进的F-12生长培养基。为了增加细胞表面上  $\Delta F508$ CFTR蛋白质表达,将板于27°C温育48h,然后进行Ussing室实验。

[0423] 增强剂测定法:

[0424] 使用在可渗透支持物上的单层培养物形式的稳定表达人  $\Delta F508$ -CFTR的Fischer大鼠甲状腺(FRT)上皮细胞。在Ussing室中使用短路电流技术、在强加的从基底侧至顶部的

Cl<sup>-</sup>梯度下测定Cl<sup>-</sup>电流。为了测量稳定的Cl<sup>-</sup>电流,将FRT细胞在27℃培养48h以便于ΔF508CFTR插入质膜。Ussing室研究同样在27℃进行。在这些条件下,可以使用效价和效力终点来定量累积添加测试化合物对ΔF508CFTR电流的作用。在添加10μM福司柯林后将化合物加入到顶部和基底侧。将化合物的效力与已知的增强剂例如Gensitein进行比较。

[0425] 溶液:

[0426] 基底侧林格氏液(mM):126NaCl,24NaHCO<sub>3</sub>,0.38KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>,2.13K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>,1MgSO<sub>4</sub>,1CaCl<sub>2</sub>和10葡萄糖。

[0427] 顶端林格氏液(mM):140葡糖酸Na,1MgSO<sub>4</sub>,2CaCl<sub>2</sub>,1HCl,10葡萄糖和24NaHCO<sub>3</sub>。

[0428] 还可以使用上述测定法测试化合物刺激ΔF508CFTR插入细胞膜的能力。对于这些测定法,方案是相同的,不同的是细胞不在低温(26或27℃)下培养,而是在测定前与测试化合物一起温育12-24h。

[0429] 概括而言,下文的实施例的化合物在上述数据测量中具有低于10μM的EC<sub>50</sub>值。表1提供了代表性化合物的列表及其EC<sub>50</sub>值。

[0430] 表1.

[0431]

实施例编号	EC <sub>50</sub> μM	实施例编号	EC <sub>50</sub>
1	0.0023829	10	0.0014
2	0.003408	10.1	0.013
3	0.00355	10.2	0.005227
4	0.15	10.3	0.0743833
5	0.0866667	10.4	0.0313
6	0.1845	10.5	0.127
7	0.0041	10.6	0.0146625
8	0.0021	11	0.078
9	0.0845	12	0.010

[0432] 通过下列实施例举例说明了本发明。

## 实施例

[0433] 通用条件:

[0434] 在使用电喷雾电离的LCMS系统上运行质谱。这些是Agilent1100HPLC/Micromass Platform Mass Spectrometer组合或带有SQD质谱仪的Waters Acquity UPLC。[M+H]<sup>+</sup>是指单-同位素分子量。

[0435] 在使用ICON-NMR的开放入口Bruker AVANCE400NMR分光光度计上运行NMR光谱。在298K测量光谱并且使用溶剂峰作为参比。

[0436] 下列实施例用于举例说明本发明,但不应理解为是对本发明的限制。温度是以摄氏度给出的。如果没有提及其它条件,则所有的蒸发都是在减压下进行的,优选是在约15 mm Hg—100 mm Hg (= 20—133 mbar)下进行的。终产物、中间体和起始材料的结构是通过标准分析方法、例如微量分析和分光光度特征、例如MS、IR、NMR确证的。所用的缩写是本领域中常规的那些缩写。如果未定义,则术语具有其通常接受的含义。

[0437]	缩写:	
[0438]	app	表观
[0439]	BEMP	2-叔丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1,3-二甲基全
[0440]		氢化-1,3,2-二氮杂磷杂苯
[0441]	boc	叔丁氧基羰基
[0442]	br	宽峰
[0443]	d	双峰
[0444]	dd	双二重峰
[0445]	DCM	二氯甲烷
[0446]	DIPEA	二异丙基乙胺
[0447]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0448]	DMSO	二甲亚砜
[0449]	EtOAc	乙酸乙酯
[0450]	h	小时
[0451]	HATU	2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基
[0452]		脲 <del>鎓</del> 六氟磷酸盐
[0453]	HPLC	高压液相色谱法
[0454]	Int.	中间体
[0455]	LC-MS	液相色谱法和质谱法
[0456]	MeOH	甲醇
[0457]	MS	质谱法
[0458]	m	多重峰
[0459]	min	分钟
[0460]	ml	毫升
[0461]	m/z	质荷比
[0462]	NMR	核磁共振
[0463]	ppm	百万分之一
[0464]	PS	聚合物支持的
[0465]	PEAX	PE-阴离子交换(例如来自Biotage的
[0466]		<b>Isolute®</b> PE-AX柱)
[0467]	RT	室温
[0468]	Rt	保留时间
[0469]	s	单峰
[0470]	SCX-2	强阳离子交换(例如来自Biotage的 <b>Isolute®</b>
[0471]		SCX-2柱)
[0472]	t	三重峰
[0473]	TEA	三乙胺
[0474]	TFA	三氟乙酸

[0475] THF 四氢呋喃

[0476] 参考下面的实施例,使用本文所述的方法或本领域已知的其它方法合成了优选实施方案的化合物。

[0477] 在适宜的情况下,可以使用常规技术例如沉淀、过滤、结晶、蒸发、蒸馏和色谱法分离和纯化优选实施方案的各种起始材料、中间体和化合物。除非另有说明,否则所有起始材料均获自商业供应商且不经进一步纯化即使用。可以通过已知的成盐操作由化合物制备盐。

[0478] 应当理解的是,优选实施方案的有机化合物可以显示互变异构现象。由于本说明书内的化学结构仅能表示可能的互变异构形式之一,因此应当理解的是,优选实施方案包括所示结构的任意互变异构形式。

[0479] 如果没有另外说明,则分析型HPLC条件如下:

[0480] 方法10minLC\_v002

[0481] 柱Waters BEH C1850x2.1mm,1.7 $\mu$ m

[0482] 柱温50 $^{\circ}$ C

[0483] 洗脱剂A:H<sub>2</sub>O,B:甲醇,均含有0.1%TFA

[0484] 流速0.8ml/min

[0485] 梯度0.20min5%B;5%—95%B,7.80min内,1.00min95%B

[0486] 方法10minLC\_v003

[0487] 柱Waters BEH C1850x2.1mm,1.7 $\mu$ m

[0488] 柱温50 $^{\circ}$ C

[0489] 洗脱剂A:H<sub>2</sub>O,B:乙腈,均含有0.1%TFA

[0490] 流速0.8mL/min

[0491] 梯度0.20min5%B;5%—95%B,7.80min内,1.00min95%B

[0492] 方法2minLC\_v002

[0493] 柱Waters BEH C1850x2.1mm,1.7 $\mu$ m

[0494] 柱温50 $^{\circ}$ C

[0495] 洗脱剂A:H<sub>2</sub>O,B:甲醇,均含有0.1%TFA

[0496] 流速0.8ml/min

[0497] 梯度0.20min5%B;5%—95%B,1.30min内,0.25min95%B

[0498] 方法2minLC\_v003

[0499] 柱Waters BEH C1850x2.1mm,1.7 $\mu$ m

[0500] 柱温50 $^{\circ}$ C

[0501] 洗脱剂A:H<sub>2</sub>O,B:乙腈,均含有0.1%TFA

[0502] 流速0.8ml/min

[0503] 梯度0.20min5%B;5%—95%B,1.30min内,0.25min95%B

[0504] 方法HighpH\_v003

[0505] 柱Waters BEH C1850x2.1mm,1.7 $\mu$ m

[0506] 柱温50 $^{\circ}$ C

[0507] 洗脱剂A:H<sub>2</sub>O,B:乙腈,均含有0.1%NH<sub>3</sub>OH

[0508] 流速0.8mL/min

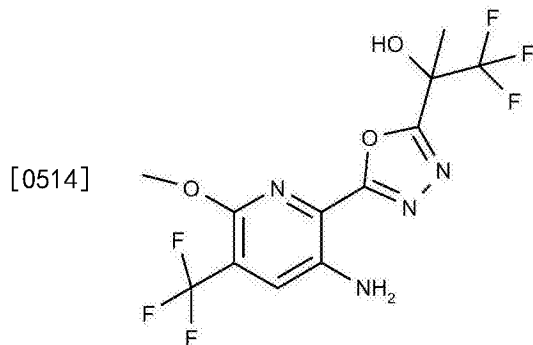
[0509] 梯度0.25min5%B;5%-95%B,1.00min内,0.25min95%B

[0510] 本发明的实施例化合物包括:

[0511] 最终化合物的制备

[0512] 实施例1.0

[0513] 2-(5-(3-氨基-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇



[0515] 步骤1:2-(2-(2-(苄氧基)-3,3,3-三氟-2-甲基丙酰基)肼羰基)-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基氨基甲酸叔丁基酯

[0516] 向2-(苄氧基)-3,3,3-三氟-2-甲基丙酸(中间体D)(0.709g,2.85mmol)在DMF(15ml)的溶液中加入HATU(1.303g,3.43mmol),随后加入DIPEA(0.598ml,3.43mmol)。30分钟后,加入2-(肼羰基)-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基氨基甲酸叔丁基酯(中间体C)(1g,2.85mmol),并将反应混合物在RT下搅拌3h。将该混合物倒入水中,并用EtOAc萃取产物。将有机部分用1M HCl、盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并真空浓缩。经硅胶色谱用0%-50%EtOAc在异己烷中的溶液洗脱纯化,得到标题化合物:

[0517] 步骤2:2-(5-(2-(苄氧基)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基氨基甲酸叔丁基酯

[0518] 将搅拌的2-(2-(2-(苄氧基)-3,3,3-三氟-2-甲基丙酰基)肼羰基)-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基氨基甲酸叔丁基酯(步骤1)(1g,1.723mmol)在无水THF(20ml)中的混悬液用伯吉斯试剂(3当量)处理,并在N<sub>2</sub>下回流加热1小时45分钟。将RM真空浓缩至大约5ml体积,并用EtOAc(150ml)稀释。将该混合物用2M NaOH、0.5M HCl、水、盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并真空浓缩。将粗产物用MeOH研磨,得到标题化合物。LC-MS Rt=1.59min[M+H]<sup>+</sup>+563.5方法High pH\_v003。

[0519] 步骤3:2-(5-(2-(苄氧基)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺

[0520] 向搅拌中的2-(5-(2-(苄氧基)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基氨基甲酸叔丁基酯(707mg,1.257mmol)在DCM(10ml)的溶液中加入TFA(3ml),并继续搅拌45分钟。将所得混合物用2M NaOH洗涤,并用相分离器分离有机相。真空除去溶剂,得到标题化合物,为TFA盐;LC-MS Rt=1.42min[M+H]<sup>+</sup>+463.2方法HighpH\_v003。

[0521] 步骤4:2-(5-(3-氨基-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-

基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

[0522] 向搅拌中的2-(5-(2-(苄氧基)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺三氟乙酸盐(步骤3)(450mg,0.973mmol)在EtOH(25ml)的溶液中加入氢氧化钡/碳(45.1mg,0.321mmol),随后加入甲酸铵(614mg,9.73mmol)。将该混合物回流加热1h,并随后经 **Celite®** 过滤,用EtOH并随后用水洗涤。真空除去乙醇,并将所得水相用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并真空浓缩,得到标题产物;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 7.85(1H,s),7.74(1H,s),6.74(2H,s),3.94(3H,s),1.86(3H,s).LC-MS Rt=1.17min[M+H]<sup>+</sup>+373.1方法:2minLC\_v003。

[0523] 实施例2和3

[0524] 使用超临界流体色谱法将2-(5-(3-氨基-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(实施例1)手性分离,得到对映异构体1和2:

[0525] 条件:

[0526] 流动相:10%MeOH+0.1%DEA/90%CO<sub>2</sub>

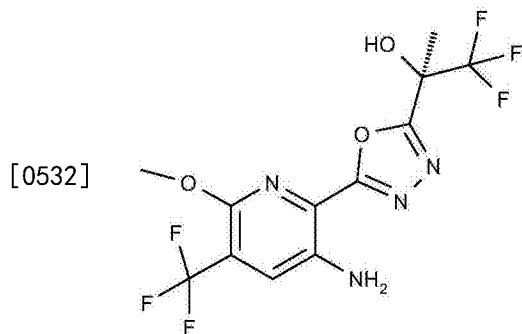
[0527] 柱:Chiralpak AD-H,250x10mm id,5 $\mu$ m

[0528] 检测:UV@220nm

[0529] 流速:10ml/min

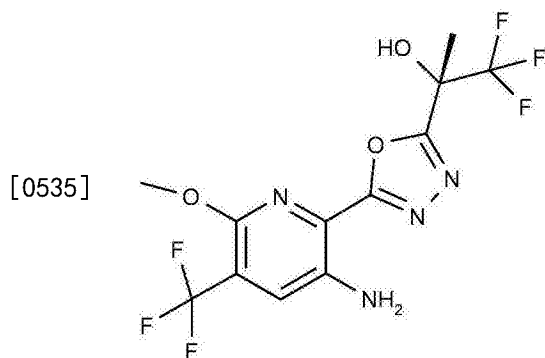
[0530] 样品浓度:63mg/ml(250mg+4ml EtOH)。

[0531] 实施例2:第一个洗脱峰。对映异构体1:(R)-2-(5-(3-氨基-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇



[0533] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 7.86(1H,s),7.75(1H,s),6.74(2H,s),3.94(3H,s),1.86(3H,s).LC-MS Rt=4.04min[M+H]<sup>+</sup>+373.4(方法10min\_v003)。该化合物的立体化学经3D X-射线晶体学数据确认。

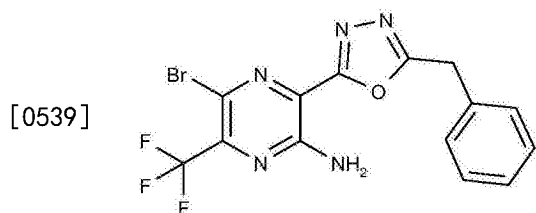
[0534] 实施例3:第二个洗脱峰。对映异构体:(S)-2-(5-(3-氨基-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇



[0536]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.86(1H, s), 7.75(1H, s), 6.74(2H, s), 3.94(3H, s), 1.86(3H, s). LC-MS Rt=4.04min[M+H] $^+$ +373.4方法10min\_v003。

[0537] 实施例4

[0538] 3-(5-苄基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-溴-6-(三氟甲基)吡嗪-2-胺



[0540] 步骤1:3-氨基-6-溴-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲酰肼

[0541] 向3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体F1)(1.00g, 3.18mmol)在无水EtOH(25ml)的溶液中加入单水合肼(309 $\mu$ l, 6.37mmol),并将该混合物回流下(大约90 $^{\circ}$ C)搅拌。3小时45分钟后,将反应混合物在冰浴中冷却,并加入水中。将所得黄色沉淀真空过滤,并在真空炉中干燥过夜,得到标题化合物,为黄色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.10(1H, s), 8.00(2H, s), 4.65(2H, s)。

[0542] 步骤2:3-氨基-6-溴-N'-(2-苄基乙酰基)-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲酰肼

[0543] 向搅拌过的苯乙酸(95.0mg, 0.698mmol)在NMP(6ml)的溶液中加入3-氨基-6-溴-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲酰肼(步骤1)(250mg, 0.837mmol)在NMP(6ml)中的溶液,随后加入DIPEA(609 $\mu$ l, 3.49mmol)。将所得混合物用HATU(398mg, 1.047mmol)分批处理,并在RT下搅拌90分钟。将该混合物加入EtOAc(50ml)中,并用0.1M NaOH(50ml)洗涤。将水层再用EtOAc(50ml)萃取。将合并的有机部分用水(50ml)、盐水(50ml)洗涤,用硫酸镁干燥,并真空浓缩。将粗产物经硅胶色谱用1:1EtOAc/异己烷洗脱纯化,得到标题化合物,为黄色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.65(1H, s), 10.29(1H, s), 8.02(2H, s), 7.30(5H, m), 3.52(2H, s)。 $^{19}\text{F NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ -66(s, CF $_3$ )。

[0544] 步骤3:3-(5-苄基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-溴-6-(三氟甲基)吡嗪-2-胺

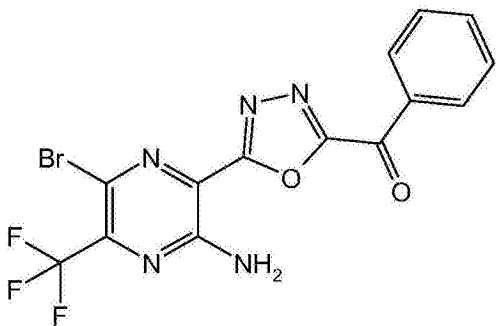
[0545] 向3-氨基-6-溴-N'-(2-苄基乙酰基)-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲酰肼(步骤1)(92mg, 0.220mmol)在THF(2ml)的溶液中加入TsCl(50mg, 1.200mmol)在THF(0.5ml)中的溶液。随后将所得溶液加入PS-BEMP(384mg, 1.100mmol)中,并将该混合物用微波辐射在120 $^{\circ}$ C加热10分钟。将反应混合物装入用THF预先湿润的Isolute $^{\text{®}}$  PE-AX/SCX-2柱(10g, 固相萃取)中。将该柱用THF(40ml)洗脱,并将有机部分真空浓缩。将粗产物经硅胶色谱用20% EtOAc/异己烷洗脱纯化,随后进一步经制备型HPLC纯化,得到标题化合物; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.35(5H), 4.49(2H, s)。LC-MS Rt=5.76min[M+H] $^+$ +400.1方法10minLC\_v002。

[0546] 实施例5

[0547] (5-(3-氨基-6-溴-5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)(苄基)甲酮



[0548]

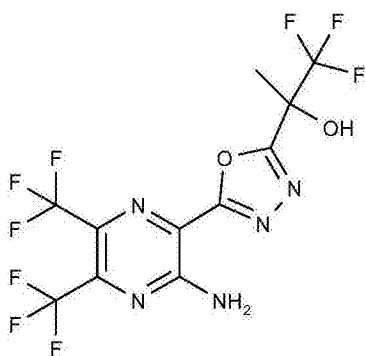


[0549] 按照与实施例4类似的方法制备标题化合物,用苯基乙醛酸代替苯乙酸(步骤2);  
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.41(2H, d), 7.82(1H, t), 7.70(2H, t)。LC-MS Rt=5.82min[M+H]+416.1方法10minLC\_v002。

[0550] 实施例6

[0551] 2-(5-(3-氨基-5,6-二(三氟甲基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

[0552]



[0553] 步骤1:3-氨基-N'-(2-(苄氧基)-3,3,3-三氟-2-甲基丙酰基)-5,6-二(三氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺

[0554] 将搅拌过的3-氨基-5,6-二(三氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺(中间体G)(431mg, 1.491mmol)在无水NMP(3ml)中的溶液用2-(苄氧基)-3,3,3-三氟-2-甲基丙酸(中间体D)(370mg, 1.491mmol)处理,并在RT下搅拌5分钟。将所得黄色溶液冷却至0℃,并用HATU(567mg, 1.491mmol)处理,随后逐滴加入三乙胺(0.208ml, 1.491mmol)。将该橙/红色混悬液在0℃下搅拌15分钟,并随后加温至RT,搅拌大约2小时。将该混合物在EtOAc(50ml)和1M NaOH(50ml)之间分配,振摇并分离。将有机部分用盐水(25ml)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并真空浓缩,得到橙色油状物。将粗产物经质谱检测的LC-MS用MeCN/水/0.1%TFA洗脱纯化。将澄清的流分倒入EtOAc(50ml)中,并用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(50ml)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并真空浓缩,得到标题化合物,为浅黄色结晶固体。

[0555]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.82(1H, br s), 10.4(1H, br s), 8.72(1H, 宽驼峰), 8.4(1H, 宽驼峰), 7.5(2H, d), 7.3-7.42(3H, m), 4.79(2H, m), 1.7(3H, s)。(存在痕量EtOAc, 但纯净并与假定的结构相关)。

[0556]  $^{19}\text{F NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ):峰1在-61ppm,峰2在-64.5ppm,峰3在-76ppm

[0557] 步骤2:3-(5-(2-(苄氧基)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5,6-二(三氟甲基)吡嗪-2-胺

[0558] 将搅拌过的3-氨基-N'-(2-(苄氧基)-3,3,3-三氟-2-甲基丙酰基)-5,6-二(三氟

甲基)吡嗪-2-甲酰肼(步骤1)(510mg, 0.982mmol)在DCM(20ml)中的溶液用三乙胺(0.411ml, 2.95mmol)处理,并在RT下搅拌。加入甲苯磺酰氯(562mg, 2.95mmol),并继续搅拌30分钟。将反应混合物在EtOAc(50ml)和1M HCl(50ml)之间分配,振摇并分离。将有机部分用盐水(30ml)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并真空浓缩,得到黄色油状物。将粗产物经质谱检测的LC-MS用MeCN/水/0.1%TFA洗脱纯化。将该澄清流分倒入EtOAc(50ml)中,并用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(50ml)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并真空浓缩,得到标题化合物,为白色结晶固体。

[0559] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 9.28(1H, 宽驼峰), 8.1(1H, 宽驼峰), 7.46(2H, m), 7.3-7.4(3H, m), 4.72(1H, d), 4.52(1H, d), 2.1(3H, s)。LC-MS Rt=1.40min[M+H]<sup>+</sup>+502.2方法2minLC\_v003。

[0560] 步骤3: 2-(5-(3-氨基-5,6-二(三氟甲基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

[0561] 在N<sub>2</sub>下在3-(5-(2-(苄氧基)-1,1,1-三氟丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5,6-二(三氟甲基)吡嗪-2-胺(步骤2)(50mg, 0.100mmol)在EtOH(3ml)的溶液中装入Pd/C(1.061mg, 9.97 $\mu$ mol),并在RT下置于H<sub>2</sub>(0.35bar)正压下过夜。将反应混合物经**Celite®**(滤材)过滤,并经乙醇(30ml),随后经DCM(10ml)洗涤。将滤液真空浓缩,并将所得粗产物经UV检测的LC-MS用MeCN/水/0.1%TFA洗脱纯化。将该澄清流分倒入EtOAc(50ml)中,并用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(50ml)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并真空浓缩,得到标题化合物,为浅橙色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 9.22(1H, 宽驼峰), 8.1(1H, 宽驼峰), 7.92(1H, s), 1.4(3H, s)。<sup>19</sup>F NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)峰1在-61ppm, 峰2在-64ppm, 峰3在-79.4ppm。

[0562] 实施例7和8

[0563] 这些化合物即:

[0564] 按照以下HPLC条件将2-(5-(3-氨基-5,6-二(三氟甲基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(实施例6)经手性分离来制备(R)-2-(5-(3-氨基-5,6-二(三氟甲基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇和(S)-2-(5-(3-氨基-5,6-二(三氟甲基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇:

[0565] 柱:Chiralcel OJ-H, 20x250mm id, 10 $\mu$ m

[0566] 流动相:4%EtOH/96%庚烷+0.1DEA

[0567] 流速:20ml/min

[0568] 检测:UV@320nm

[0569] 样品注射250mg在EtOH中的溶液(3ml)

[0570] 注射体积:125 $\mu$ l

[0571] 实施例7和8是对映异构体。经柱分离鉴定化合物。

[0572] 实施例7: 第一个洗脱峰。2-(5-(3-氨基-5,6-二(三氟甲基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇的对映异构体1



(25ml)、0.1M NaOH(2x15ml)、水(25ml)、盐水(25ml)洗涤,干燥(Mg SO<sub>4</sub>)并真空浓缩。将粗产物经硅胶色谱用1:1EtOAc/异己烷洗脱纯化,得到标题化合物,为黄色固体;<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 10.30(1H, s), 10.20(1H, s), 7.70(1H, s), 7.38(4H, m), 7.25(3H, m), 3.55(2H, s)。LC-MS Rt=1.43min[M+H]<sup>+</sup>+417.1方法2minLC\_v002。

[0584] 步骤2:2-(5-苄基-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺

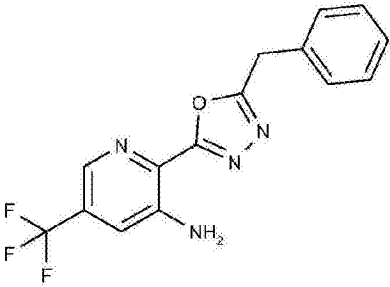
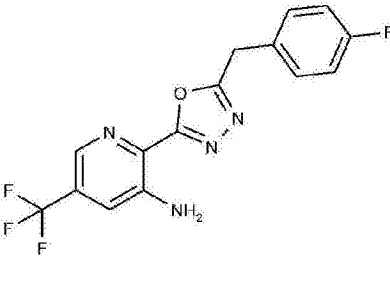
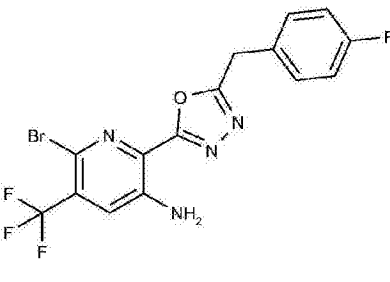
[0585] 向搅拌过的3-氨基-6-溴-N'-(2-苯基乙酰基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰肼(106mg, 0.254mmol)在CHCl<sub>3</sub>(2ml)的混悬液中加入TEA(142 $\mu$ l, 1.016mmol),随后加入TsCl(145mg, 0.762mmol)。将该混合物加热至65°C持续3h。真空除去溶剂,并将所得褐色残余物悬浮于EtOAc(10ml)中。将该混合物用盐水(10ml)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并真空浓缩。将粗产物经硅胶色谱用85%异己烷/EtOAc洗脱纯化,得到标题化合物,为黄色固体;

[0586] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 7.85(1H, s), 7.39(4H, m), 7.30(3H, m), 4.45(2H, s)。LC-MS Rt=5.84min[M+H]<sup>+</sup>+401.0方法10minLC\_v002。

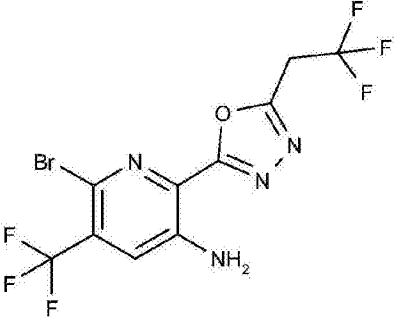
[0587] 按照与实施例9类似的方法从3-氨基-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰肼(中间体H)或3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰肼(中间体I)与合适的酸制备下表中的实施例(表2)的化合物。

[0588] 表2

[0589]

实施 例	结构	命名	NMR/[M+H] <sup>+</sup>
9.1		2-(5-苄基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-5-三氟甲基-吡啶-3-基 胺	Rt 1.5min; [M+H] <sup>+</sup> 321.1 方法 2minLC_v002 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.22 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.39 (4H, m), 7.30 (1H, m), 7.18 (2H, s), 4.42 (1H, s)
9.2		2-[5-(4-氟-苄基)-[1,3,4]噁 二唑-2-基]-5-三氟甲基-吡 啶-3-基胺	Rt 5.17 min; [M+H] <sup>+</sup> 339.1 方法 10minLC_v002.. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.25 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.45 (2H, m), 7.20 (4H, m), 7.42 (2H, s).
9.3		6-溴-2-[5-(4-氟-苄 基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-5- 三氟甲基-吡啶-3-基胺	Rt 5.86 min; [M+H] <sup>+</sup> 417.1 方法 10minLC_v002.. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.85 (1H, s), 7.45 (2H, m), 7.30 (2H, s), 7.21 (2H, t), 4.45 (2H, s).

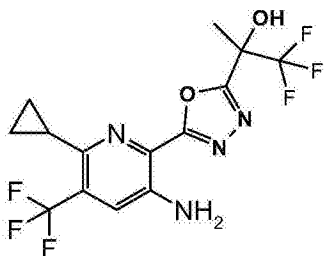
[0590]

9.4		<p>6-溴-2-[5-(2,2,2-三氟-乙基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-5-三氟甲基-吡啶-3-基胺</p>	<p>Rt 1.49 min; [M+H]<sup>+</sup> 391.1 方法 2minLC_v002.. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.90 (1H, s), 7.31 (2H, s), 4.51 (2H, q).</p>
-----	---	--	--

[0591] 实施例10

[0592] 2-(5-(3-氨基-6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

[0593]



[0594] 步骤1: 3-氨基-6-溴-N'-(3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

[0595] 将冷却的(0℃)3-氨基-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(中间体H)(15g, 50.2mmol)在无水的NMP(50ml)中的溶液用3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酸(8.72g, 55.2mmol)、HATU(20.98g, 55.2mmol)处理,随后历经10分钟逐滴加入TEA(15.38ml, 110mmol)。将该橙色溶液在0℃搅拌,加温至RT,并搅拌3天。将反应混合物在EtOAc(200mL)和1M NaOH(200mL)之间分配,振摇并分离。将有机部分用盐水(100mL)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并真空浓缩,得到橙色油状物。将该油状物溶于甲醇(50mL)中,并用水(300mL)研磨,得到标题化合物,为黄色固体;

[0596] 1H NMR(400MHz, DMSO-d6)δ10.3(1H, br s), 10.08(1H, br s), 7.72(1H, s), 7.24(2H, br s), 7.16(1H, br s), 1.54(3H, s)。LC-MS Rt=1.04min[M+H]<sup>+</sup>+439.0/441.1方法2minLC\_v003.19F NMR(400MHz, DMSO-d6)峰1在-62.6ppm, 峰2在-78ppm。

[0597] 步骤2: 3-氨基-6-溴-N'-(3,3,3-三氟-2-甲基-2-(三异丙基硅烷基氧基)丙酰基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

[0598] 向3-氨基-6-溴-N'-(3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(步骤1)(4g, 9.11mmol)在DCM(60ml)的混悬液中加入三乙胺(1.270ml, 9.11mmol), 得到黄色溶液。将该溶液冷却至0℃(冰浴),并用三异丙基硅烷基三氟甲磺酸酯(4.94ml, 18.22mmol)处理。将反应混合物在0℃搅拌1小时,加温至RT,并搅拌3天。将反应混合物在DCM(100ml)和水(100ml)之间分配,振摇并分离各相。将有机部分用盐水(100ml)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并真空浓缩。将所得油状物经硅胶色谱用0-30%DCM在异己烷中的溶液洗脱纯化,

得到标题化合物;LC-MS Rt=1.58min[M+H]+595/597方法2minLC\_v003。

[0599] 步骤3:6-溴-2-(5-(1,1,1-三氟-2-(三异丙基硅烷基氧基)丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺

[0600] 向冷却的(0℃)3-氨基-6-溴-N'-(3,3,3-三氟-2-甲基-2-(三异丙基硅烷基氧基)丙酰基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰肼(5.42g,9.10mmol)在DCM(50ml)的溶液中加入TEA(3.81ml,27.3mmol)。将所得溶液在0℃搅拌5分钟,并用甲苯磺酰氯(5.21g,27.3mmol)处理。将该混合物加温至室温,并搅拌48h。将反应混合物在DCM(100ml)和水(100ml)之间分配,振摇并分离各相。将有机部分用1M NaOH(100ml)、1M HCl(100ml)、水(100ml)、盐水(100ml)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)(~10g)并真空浓缩,得到橙色油状物。将该油状物经硅胶色谱用0-15%EtOAc在异己烷中的溶液洗脱纯化,得到标题化合物;LC-MS Rt=7.41min[M+H]+577/579方法10minLC\_v003。

[0601] 步骤4:6-环丙基-2-(5-(1,1,1-三氟-2-(三异丙基硅烷基氧基)丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺

[0602] 在N<sub>2</sub>中于RT下向搅拌中的6-溴-2-(5-(1,1,1-三氟-2-(三异丙基硅烷基氧基)丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺(步骤3)(200mg,0.346mmol)在无水1,4-二噁烷(10ml)的溶液中加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(144mg,1.039mmol),随后加入环丙基硼酸(89mg,1.039mmol)和钪(IV)(40.0mg,0.035mmol)。将所得混悬液搅拌并回流下加热(120℃)过夜持续4天。将该混合物经 **Celite®**(滤材)过滤,并用水(30ml)和EtOAc(50ml)洗涤。分离滤液,将有机部分干燥(MgSO<sub>4</sub>)并真空浓缩,得到标题化合物,其不经进一步纯化用于下一步骤;LC-MS Rt=7.75min[M+H]+539.6方法10minLC\_v003。

[0603] 步骤5:2-(5-(3-氨基-6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

[0604] 将6-环丙基-2-(5-(1,1,1-三氟-2-(三异丙基硅烷基氧基)丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺(步骤4)(200mg,0.371mmol)在无水THF(10ml)中的溶液用硅胶支撑的四正丁基氟化铵(500mg,0.750mmol)处理。将所得红色混悬液在RT下搅拌5分钟,并经 **Celite®**(滤材)过滤。将该混合物用THF(10ml)洗涤,并将滤液真空浓缩,得到橙色油状物。将该油状物经硅胶色谱用0-40%EtOAc在异己烷中的溶液洗脱纯化,得到标题化合物;

[0605] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 7.74(1H,s),7.73(1H,s),6.92(2H,s),2.16(1H,m),1.86(3H,s),1.01(2H,m),0.98(2H,m)。<sup>19</sup>F NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)峰1在-60.2ppm,峰2在-79.6ppm。LC-MS Rt=1.23min[M+H]+383.2方法2minLC\_v003。

[0606] 实施例10.1

[0607] 2-(5-(3-氨基-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

[0608] 按照与实施例10类似的方法制备标题化合物,用2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷代替环丙基硼酸(步骤4);

[0609] 粗的外消旋物质的<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 7.79(1H,s),7.75(1H,s),7.0(2H,s),2.53(3H,s),1.89(3H,s)。LC-MS Rt=3.75min[M+H]+357.2方法10minLC\_v003。粗的外消旋物质的<sup>19</sup>F NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)峰1在-61.9ppm,峰2在-79.6ppm。

[0610] 实施例10.2

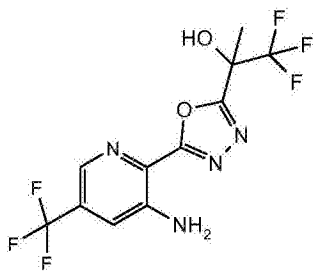
[0611] 2-(5-(3-氨基-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

[0612] 按照与实施例10类似的方法制备标题化合物,用6-溴-2-(5-(1,1,1-三氟-2-(三异丙基硅烷基氧基)丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺(步骤3)代替6-环丙基-2-(5-(1,1,1-三氟-2-(三异丙基硅烷基氧基)丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺(步骤5);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 7.90(1H,s),7.84(1H,s),7.34(2H,s),1.86(3H,s)。LC-MS Rt=4.42min[M+H]<sup>+</sup>+423方法10minLC\_v003。

[0613] 实施例10.3

[0614] 2-(5-(3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

[0615]



[0616] 步骤1:2-(5-(1,1,1-三氟-2-(三异丙基硅烷基氧基)丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺

[0617] 按照与6-溴-2-(5-(1,1,1-三氟-2-(三异丙基硅烷基氧基)丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺(实施例10,步骤3)类似的方法制备标题化合物,用3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰肼(中间体I)代替3-氨基-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰肼(中间体H)(步骤1);

[0618] LCMS:Rt=1.66min;[M+H]<sup>+</sup>+499.3方法2minLC\_v003。

[0619] 步骤2:2-(5-(3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

[0620] 按照与2-(5-(3-氨基-6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(实施例10步骤5)类似的方法,从2-(5-(1,1,1-三氟-2-(三异丙基硅烷基氧基)丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺(步骤1)制备标题化合物;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.31(1H,s),7.78(1H,s),7.73(1H,s),7.21(2H,s),1.86(3H,s)。LCMS:Rt=1.07min;[M+H]<sup>+</sup>+343.1方法2minLC\_v003。

[0621] 实施例10.4和10.5

[0622] 使用超临界流体色谱法在下文条件下将2-(5-(3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(实施例10.3)手性分离来制备以下化合物:

[0623] 流动相:10%异丙醇+0.1%DEA/90%CO<sub>2</sub>

[0624] 柱:Chiralpak AS-H,250x10mm,5 $\mu$ m

[0625] 检测:UV@220nm

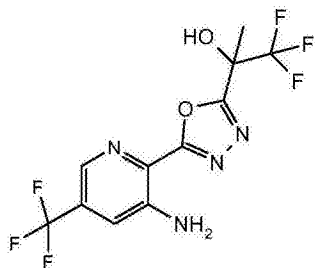
[0626] 流速:10ml/min

[0627] 样品浓度:118mg在1.25ml EtOH中。



[0628] 实施例10.4:第一个洗脱峰。2-(5-(3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇的对映异构体1

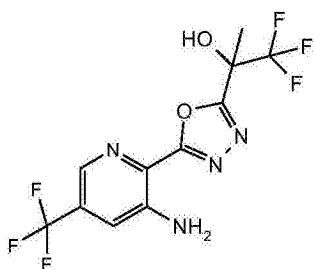
[0629]



[0630]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.31(1H, s), 7.78(1H, s), 7.73(1H, s), 7.21(2H, s), 1.86(3H, s). LC-MS Rt=3.36min[M+H]<sup>+</sup>+343.4 方法10minLC\_v003.

[0631] 实施例10.5:第二个洗脱峰。2-(5-(3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇的对映异构体2

[0632]



[0633]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.31(1H, s), 7.78(1H, s), 7.73(1H, s), 7.21(2H, s), 1.86(3H, s). LC-MS Rt=3.35min[M+H]<sup>+</sup>+343.4 方法10minLC\_v003.

[0634] 实施例10.6

[0635] 2-(5-(3-氨基-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-醇

[0636] 按照与实施例10(删去步骤4)类似的方法,从3-氨基-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(中间体H)和2-羟基-2-甲基丙酸制备标题化合物;

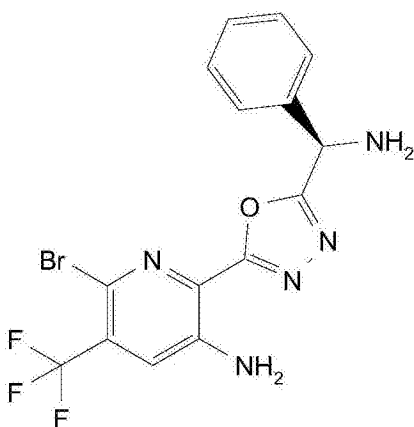
[0637]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.9(1H, s), 7.3(2H, s), 6.0(1H, s), 1.6(6H, s).

[0638] LC-MS Rt=1.07min[M+H]<sup>+</sup>+367.1 方法2minLC\_v003.

[0639] 实施例11

[0640] (R)-2-(5-(氨基(苯基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺

[0641]



[0642] 步骤1: (R)-2-(2-(3-氨基-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰基)肼基)-2-氧代-1-苯基乙基氨基甲酸苄基酯

[0643] 将3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(中间体A)(200mg, 0.702mmol)在NMP(6ml)中的混悬液用(R)-2-肼基-2-氧代-1-苯基乙基氨基甲酸苄基酯(中间体JR)(231mg, 0.772mg)处理, 随后分批加入HATU(293mg, 0.772mmol)。在RT下搅拌45分钟后, 将反应混合物加入EtOAc(50ml)中, 并用0.1M NaOH(50ml)洗涤。将水层再用EtOAc(25ml)萃取。将合并的有机部分用水(75ml)、盐水(50ml)洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>)并真空浓缩。将粗产物溶于MeOH, 上样到预湿润(MeOH)的**Isolute®** PE-AX(阴离子交换)柱。将该柱用MeOH(70ml)洗脱, 并将滤液真空浓缩, 得到黄色固体, 将其置于高真空下, 得到标题化合物, 为黄色固体;

[0644] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.50(2H, 宽), 8.04(1H, d), 7.70(1H, s), 7.52(2H, d), 7.35(8H), 7.21(2H, s), 5.45(1H, d), 5.06(2H)。存在一些NMP和乙酸。LC-MS Rt=1.55min[M+H]+568.1方法2minLC\_v002。

[0645] 步骤2: (R)-(5-(3-氨基-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)(苯基)甲基氨基甲酸苄基酯

[0646] 向(R)-2-(2-(3-氨基-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰基)肼基)-2-氧代-1-苯基乙基氨基甲酸苄基酯(步骤1)(360mg, 0.636mmol)在CHCl<sub>3</sub>(6ml)的溶液中加入三乙胺(354ul, 2.54mmol), 随后加入甲苯磺酰氯(242mg, 1.271mmol)。将所得混合物在65℃搅拌2h, 并随后真空浓缩。将该残余物溶于EtOAc(20ml)中, 并用盐水(20ml)洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 并减压蒸发。将粗产物经硅胶色谱用75%异己烷/EtOAc洗脱纯化, 得到标题化合物; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.85(1H, d), 7.85(1H, s), 7.50(2H, d), 7.45-7.30(10H), 6.32(1H, d), 5.10(2H, s)。LC-MS Rt=1.64min[M+H]+550方法2minLC\_v002。

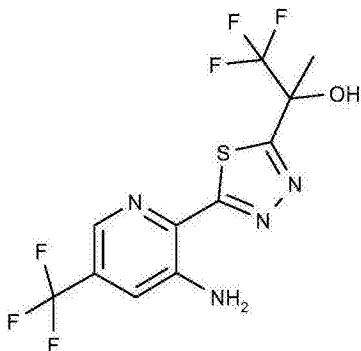
[0647] 步骤3: (R)-2-(5-(氨基(苯基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺

[0648] 在氮气中向搅拌过的(R)-(5-(3-氨基-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)(苯基)甲基氨基甲酸苄基酯(步骤2)(55mg, 0.100mmol)在无水DCM(6ml)的溶液中加入三甲基碘硅烷(55ul, 0.401mmol)。将反应混合物在RT下搅拌过夜。使用SPE柱(**Isolute®** SCX-2)用MeOH随后用3.5M氨的MeOH溶液(5ml)洗脱纯化, 得到标题化合物; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.85(1H, s), 7.50(2H, d), 7.49(2H, t), 7.31(5H), 5.49(1H, s)。LC-MS Rt=1.39min[M+H]+416.1方法2minLC\_v002。

[0649] 实施例12.0

[0650] 2-(5-(3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

[0651]



[0652] 步骤1: 3-氨基-N'-(3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰肼

[0653] 向3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酸(324mg, 2.049mmol)在NMP(5ml)的溶液中加入HATU(935mg, 2.458mmol)和DIPEA(1.073ml, 6.15mmol)。搅拌5分钟后,加入3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰肼(中间体I)(451mg, 2.049mmol),并在RT下继续搅拌1h。将反应混合物用水稀释,并用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用1M HCl(100ml)、水(2x100ml)、盐水洗涤,干燥(相分离器)并真空浓缩。经硅胶色谱用0-30%EtOAc在异己烷中的溶液洗脱纯化,得到标题化合物;<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ10.3(1H, s), 10.0(1H, s), 8.0(1H, s), 7.5(1H, s), 7.1(3H, s, 交叠), 1.5(3H, s)。LC-MS Rt=0.98min[M+H]<sup>+</sup>+361.2方法2minLC\_v003。

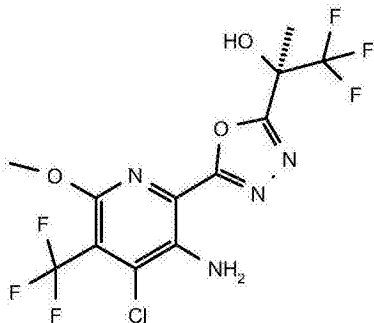
[0654] 步骤2: 2-(5-(3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

[0655] 将包含3-氨基-N'-(3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰肼(184mg, 0.511mmol)在甲苯(5.108ml)中的混合物用劳森试剂(310mg, 0.766mmol)处理,并回流加热1h。将反应混合物用水稀释,并用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤,干燥(相分离器)并真空浓缩。经硅胶色谱用0-30%EtOAc在异己烷中的溶液洗脱纯化,得到橙色胶状物。经制备型反相HPLC进一步用30-70%MeCN水溶液(0.1%TFA)洗脱纯化,得到标题化合物;<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.2(1H, s), 8.0(1H, s), 7.6(1H, s), 7.4(2H, s), 1.9(3H, s)。LC-MS Rt=4.03min[M+H]<sup>+</sup>+359.4方法10minLC\_v003。

[0656] 实施例13.0

[0657] (R)-2-[5-(3-氨基-4-氯-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,1,1-三氟丙-2-醇

[0658]



[0659] 向(R)-2-(5-(3-氨基-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(实施例2)(150mg, 0.403mmol)在乙腈(1ml)的溶液中加入三氯异氰尿酸(37.5mg, 0.161mmol),并将所得混合物用微波辐射在100℃下加热30分钟,随后在

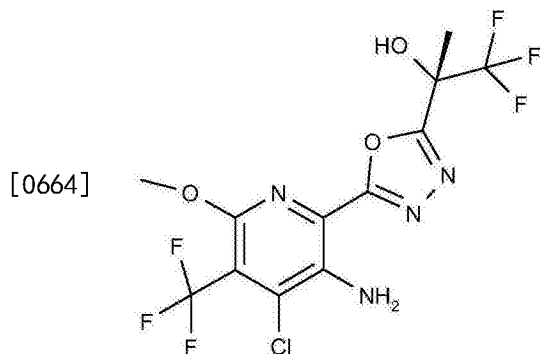
125℃加热10分钟。将该混合物在EtOAc和水之间分配。分离有机部分，并用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液、盐水洗涤，干燥(MgSO<sub>4</sub>)并真空浓缩。将粗产物经硅胶色谱用0-30%EtOAc在异己烷中的溶液洗脱纯化，得到标题化合物；

[0660] LC-MS Rt=4.40min[M+H]<sup>+</sup>+407.1方法10minLC\_v003。

[0661] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ7.80(1H,s),6.90(2H,s),3.95(3H,s),1.87(3H,s)

[0662] 实施例13.1

[0663] (S)-2-(5-(3-氨基-4-氯-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇



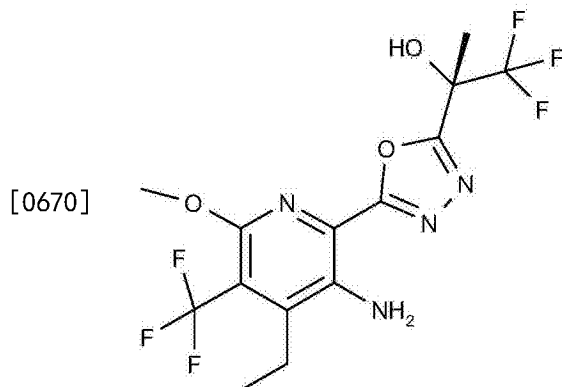
[0665] 按照与实施例13.0类似的方法制备标题化合物，用(S)-2-(5-(3-氨基-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(实施例3)代替(R)-2-(5-(3-氨基-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(实施例2)；

[0666] LC-MS Rt=1.25min[M+H]<sup>+</sup>+407.1方法2minLC\_v003。

[0667] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ7.81(1H,s),6.90(2H,s),3.96(3H,s),1.88,(3H,s)。

[0668] 实施例14.0

[0669] (S)-2-[5-(3-氨基-4-乙基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,1,1-三氟-丙-2-醇



[0671] 步骤1:(S)-2-(5-(3-氨基-6-甲氧基-5-(三氟甲基)-4-乙基吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

[0672] 向(S)-2-(5-(3-氨基-4-氯-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(实施例13.1)(160mg,0.393mmol)在MeCN(1ml)的溶液中加入二(三苯基膦)氯化钯(II)(Aldrich)(83mg,0.118mmol),随后加入4,4,5,5-四甲基-2-乙烯

基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(Sigma Aldrich)(0.087ml,0.511mmol)。加入2M碳酸钠(0.885ml,1.770mmol),并将所得混合物用微波辐射在130℃加热30分钟。将该混合物经 **Celite®** 过滤,并用EtOAc洗涤。将滤液进一步用EtOAc(50ml)稀释,并用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液、水、盐水洗涤,并用MgSO<sub>4</sub>干燥。加入Isolute Si-TMT(2,4,6-三巯基三嗪硅胶,钯清除剂),将该混合物搅拌30分钟并过滤。真空除去溶剂,得到标题化合物,其不经进一步纯化直接使用;

[0673] LC-MS Rt=1.25min[M+H]<sup>+</sup>+399.3方法2minLC\_v003。

[0674] 步骤2:(S)-2-[5-(3-氨基-4-乙基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,1,1-三氟-丙-2-醇

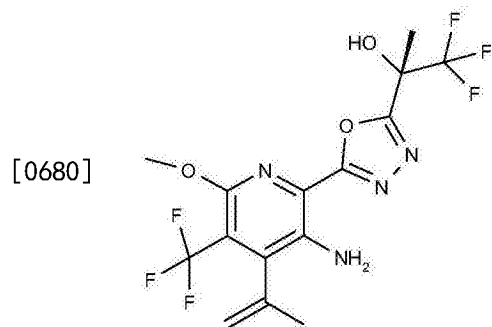
[0675] 向搅拌中的(S)-2-(5-(3-氨基-6-甲氧基-5-(三氟甲基)-4-乙基吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(步骤1)(153mg,0.384mmol)在EtOH(10ml)的溶液中加入氢氧化钡/碳(43.2mg,0.307mmol),随后加入甲酸铵(969mg,15.37mmol)。将反应混合物回流加热30分钟。将该混合物经 **Celite®** 过滤,并用EtOAc稀释。将滤液用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液、水、盐水洗涤,并用MgSO<sub>4</sub>干燥。加入Isolute Si-TMT(2,4,6-三巯基三嗪硅胶,钯清除剂),并将该混合物搅拌30分钟并过滤。真空除去溶剂,并将粗产物经硅胶色谱用0-30%EtOAc在异己烷中的溶液洗脱纯化,得到标题化合物;

[0676] LC-MS Rt=4.49min[M+H]<sup>+</sup>+401.2方法10minLC\_v003。

[0677] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ7.76(1H,s),6.72(2H,s),3.91(3H,s),2.85(2H,m),1.87(3H,s),1.17(3H,t)。

[0678] 实施例14.1

[0679] (S)-2-[5-(3-氨基-4-异丙烯基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,1,1-三氟-丙-2-醇



[0681] 按照与(S)-2-(5-(3-氨基-6-甲氧基-5-(三氟甲基)-4-乙基吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(实施例14.0步骤1)类似的方法制备标题化合物,用4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4,4,5,5-四甲基-2-乙基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷;

[0682] LC-MS Rt=4.80min[M+H]<sup>+</sup>+413.2方法10minLC\_v003。

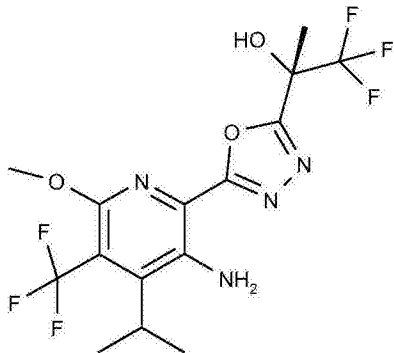
[0683] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ7.77(1H,s),6.33(2H,s),5.48(1H,s),5.00(1H,s),3.94(3H,s),2.01(3H,s),1.87(3H,s)。

[0684] 实施例14.2

[0685] (S)-2-[5-(3-氨基-4-异丙基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,4]噁二

唑-2-基]-1,1,1-三氟-丙-2-醇

[0686]



[0687] 按照与(S)-2-[5-(3-氨基-4-乙基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,1,1-三氟-丙-2-醇(实施例14.0步骤2)类似的方法,从(S)-2-[5-(3-氨基-4-异丙烯基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,1,1-三氟-丙-2-醇(实施例14.1)制备标题化合物;

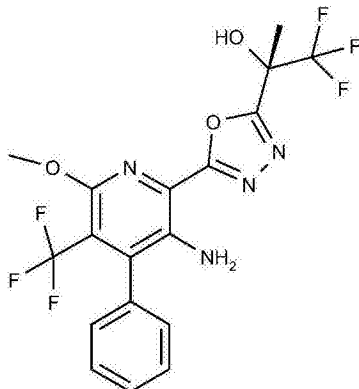
[0688] LC-MS Rt=4.95min[M+H]<sup>+</sup>+415.2方法10minLC\_v003。

[0689] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ7.76(1H, s), 6.51(2H, s), 3.90(3H, s), 3.60(1H, m), 1.87(3H, s), 1.41(6H, d)。

[0690] 实施例14.3

[0691] (S)-2-[5-(3-氨基-6-甲氧基-4-苯基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,1,1-三氟-丙-2-醇

[0692]



[0693] 按照与(S)-2-(5-(3-氨基-6-甲氧基-5-(三氟甲基)-4-乙烯基吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(实施例14.0步骤1)类似的方法制备标题化合物,用4,4,5,5-四甲基-2-苯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷;

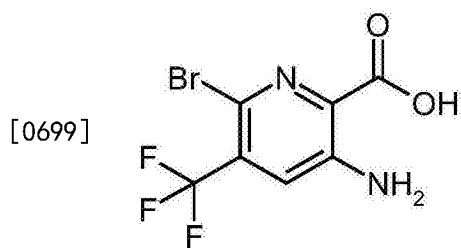
[0694] LC-MS Rt=4.98min[M+H]<sup>+</sup>+449.3方法10minLC\_v003。

[0695] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ7.79(1H, s), 7.56(3H, m), 7.30(2H, m), 5.80(2H, s), 3.99(3H, s), 1.88(3H, s)

[0696] 中间体制备

[0697] 中间体A

[0698] 3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸



[0700] 中间体A1:2-溴-3-硝基-5-三氟甲基-吡啶

[0701] 将3-硝基-5-(三氟甲基)吡啶-2-醇(31.00g, 149mmol)溶于乙腈(250ml)中,得到深褐色溶液。加入氧溴化磷(V)(85g, 298mmol),并将该混合物回流加热4小时,并随后在RT下搅拌过夜。将反应混合物倒入剧烈搅拌的包含碳酸氢钠(110g)的水(600ml)中猝灭。将该深褐色混合物用DCM萃取(3x200ml),并将有机相用水(200ml)和盐水(100ml)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并真空浓缩,得到标题产物,为褐色油状物。<sup>1</sup>H-NMR:[400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ8.87(1H, d, J=1.4Hz, ArH), 8.39(1H, d, J=1.9Hz, ArH)。

[0702] 中间体A2:3-硝基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲腈

[0703] 将2-溴-3-硝基-5-三氟甲基-吡啶(10.00g, 36.87mmol)在搅拌下溶于甲苯(250ml)中,得到浅黄色溶液。加入四丁基溴化铵(11.90g, 36.9mmol),随后加入氰化亚铜(I)(9.92g, 111mmol),并将该混合物回流加热9小时。冷却至RT后,将反应混合物在水(750ml)和EtOAc(750ml)之间分配。将有机部分合并,用水(2x250ml)和盐水(100ml)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并真空浓缩,得到标题产物。<sup>1</sup>H-NMR:[400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>]δ9.55(1H, m, ArH), 9.24(1H, m, ArH)

[0704] 中间体A3:3-氨基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲酯

[0705] 将3-硝基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲腈(6.5g, 29.9mmol)溶于EtOAc(150ml)中,得到浅黄色溶液。加入10%活性碳上的钯(3.19g, 2.99mmol),并将反应混合物在氢气中搅拌18小时。将反应混合物过滤,并真空浓缩。将粗的残余物溶于浓HCl(45ml)中,并回流加热24小时。将反应混合物冷却至RT,并真空浓缩。将该固体溶于MeOH(200ml)中,并加入硫酸(8ml)。将所得溶液回流加热84小时。将该反应物冷却至RT,随后通过加入10%NaHCO<sub>3(aq)</sub>(600ml)中和。将产物萃取入DCM中(3x200mL),并将合并的有机相用水(200ml)、盐水(50mL)洗涤,(MgSO<sub>4</sub>)并真空浓缩。将所得固体经硅胶色谱纯化:梯度洗脱:异己烷(500ml)、10%EtOAc在异己烷中的溶液(1000mL)、20%EtOAc在异己烷中的溶液(1500mL),得到标题化合物,为浅黄色固体。<sup>1</sup>H-NMR:[400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>]δ8.13(1H, d, J=1.7Hz, ArH), 7.60(1H, d, J=1.3Hz, ArH), 7.01(2H, br, NH<sub>2</sub>), 3.85(3H, s, ArOCH<sub>3</sub>), m/z221.1[M+H]<sup>+</sup>

[0706] 中间体A4:3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲酯

[0707] 将3-氨基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲酯(9.49g, 43.16mmol)溶于水(300mL)中。加入硫酸(4.60mL, 86mmol),随后历经30分钟逐滴加入溴(2.222mL, 43.1mmol)在乙酸(29.6mL, 517mmol)中的溶液。将反应混合物在RT下搅拌18小时。再加入100ml水,随后再加入0.25当量的溴/AcOH混合物(550μL溴在7.4mL AcOH中),并将反应混合物在RT下再搅拌90分钟。将反应混合物用500mL水稀释,并通过加入固体NaHCO<sub>3</sub>(~85g)中和。将该混悬液用DCM(3x300mL)萃取,并将合并的有机相用饱和NaHCO<sub>3(aq)</sub>(250mL)、水(250mL)和盐水(100mL)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并真空浓缩。将该粗物质从沸腾的MeOH(~300mL)中重结晶,得到标题产

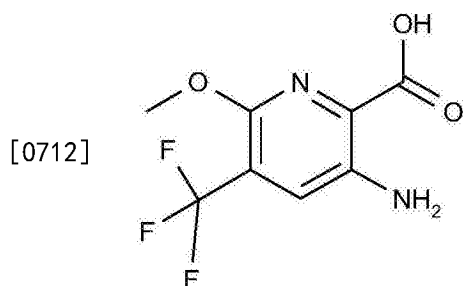
物,为浅橙色固体 $m/z$ 301.0 $[M+H]^+$  $^1H-NMR$ : $[400MHz, DMSO-d_6]$  $\delta$ 7.77(1H, s, ArH), 7.17(2H, s, NH<sub>2</sub>), 3.86(3H, s, ArCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。

[0708] 中间体A:3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸

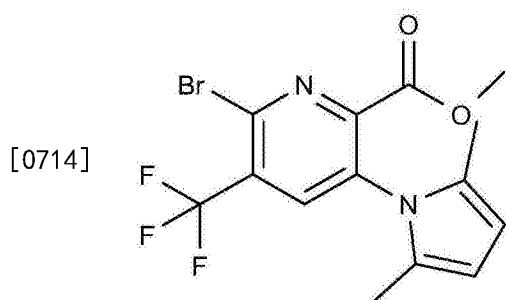
[0709] 将3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲酯(1.40g, 4.68mmol)悬浮于MeOH(15mL)中;加入氢氧化钠(2.0M水溶液)(14.04mL, 28.1mmol),并将该混悬液在RT下搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩,并将所得残余物溶于水(100mL)中,随后通过加入5.0M HCl(aq)酸化。将该产物萃取入乙酸乙酯(2x75mL)中,并将合并的萃取物用水(50mL)、盐水(25mL)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并真空浓缩,得到标题产物,为黄色固体。 $^1H-NMR$ : $[400MHz, DMSO-d_6]$  $\delta$ 13.24(1H, br s, CO<sub>2</sub>H), 7.74(1H, s, ArH), 7.17(2H, br s, ArNH<sub>2</sub>)。  $m/z$ 285.1, 287.1 $[M+H]^+$

[0710] 中间体B

[0711] 3-氨基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸



[0713] 中间体B1:6-溴-3-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲酯



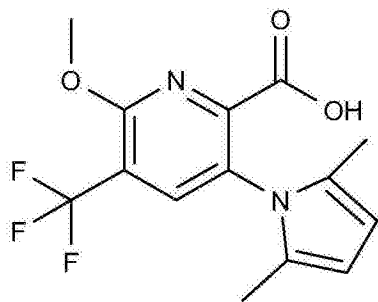
[0715] 将3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲酯(中间体A4)(2g, 6.69mmol)悬浮于甲苯(8ml)中,随后加入对甲苯磺酸(TsOH)(0.115g, 0.669mmol)和丙酮基丙酮(0.941ml, 8.03mmol)。将反应混合物回流加热2小时,并冷却至RT过夜。将所得深红/黑色溶液真空浓缩以除去甲苯,并将该粗的残余物用200ml EtOAc稀释,用NaHCO<sub>3</sub>(50ml)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并真空浓缩,得到褐色固体;LC-MS Rt=5.58min $[M+H]^+$ +377/379(方法10minLC\_v002)。

[0716]  $^1H NMR$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.50(1H, s), 7.77(2H, s), 5.83(3H, s), 1.90(6H, s);  $^{19}F NMR$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ -62.26(CF<sub>3</sub>, s)

[0717] 中间体B2:3-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸



[0718]



[0719] 将6-溴-3-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲酯(2g, 5.30mmol)溶于MeOH(40ml),并用2M NaOH(20ml)处理,得到混悬液,将其在RT下搅拌1小时,得到澄清溶液。真空除去溶剂,并将残余物用5M HCl酸化至pH1。将该混合物用EtOAc(200ml)萃取,并将有机萃取物干燥(MgSO<sub>4</sub>)并真空浓缩,得到标题化合物,为深褐色固体,其不经进一步纯化和直接用于下一步骤;LC-MS Rt=1.50min[M+H]<sup>+</sup>+315.21/316.2(方法2minLC\_v002);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ14.42-12.61(COOH, b hump), 8.25(1H, s), 5.84(2H, s), 4.13(3H, s), 1.97(6H, s);<sup>19</sup>F NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ-62.43(CF<sub>3</sub>, s)。

[0720] 中间体B:3-氨基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸

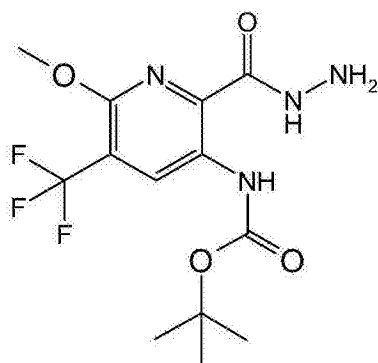
[0721] 将3-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(833mg, 2.65mmol)溶于EtOH(45ml)和水(23ml)中。向该混合物中加入TEA(1.102ml, 7.95mmol),随后加入盐酸羟胺(1842mg, 26.5mmol)。将所得混合物回流加热过夜。冷却至RT后,将该混合物与20g **Isolute**<sup>®</sup> PE-AX(用于分离酸性化合物的带有化学键合的季铵官能团的基于硅石的吸附剂)搅拌30分钟,用MeOH(100ml)、1M HCl:MeCN2:8(200ml)洗涤。将有机部分除去,并将该混合物过滤。将滤液用2M HCl(50ml)酸化,并真空除去EtOH。将水性部分用DCM(200ml)萃取,并将有机萃取物干燥(MgSO<sub>4</sub>)并真空浓缩,得到褐色油状物。经硅胶色谱用DCM:MeOH洗脱纯化,得到标题化合物,为黄色固体:LC-MS Rt=2.90min[M+H]<sup>+</sup>+237(方法10minLC\_v002)

[0722] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ9.62-7.79(NH<sub>2</sub>, 宽驼峰(b hump)), 7.70(1H, s), 3.89(3H, s);<sup>19</sup>F NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ-62.92(CF<sub>3</sub>, s)。

[0723] 中间体C

[0724] 2-(胍基)-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基氨基甲酸叔丁基酯

[0725]



[0726] 中间体C1:3-氨基-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸甲酯

[0727] 将3-氨基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(中间体B)5.5g, 23.29mmol)溶于MeOH(90ml)中。逐滴加入H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(6.21ml, 116mmol),并将该溶液加热至回流持续4小时。将反

应混合物真空浓缩至大约15ml,并加入水(15ml)。通过小心加入固体NaHCO<sub>3</sub>将pH调至pH9。加入水(100ml),并将该混合物用DCM萃取。将合并的有机萃取物真空浓缩,得到标题化合物。

[0728] 中间体C2:3-(叔丁氧基羰基氨基)-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸甲酯

[0729] 向搅拌中的3-氨基-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸甲酯(步骤1)(4.989g, 19.94mmol)在DCM(100ml)的溶液中加入DIPEA(2.84g, 21.94mmol)、Boc酐(4.79g, 21.94mmol),随后加入DMAP(2.436g, 19.94mmol)。搅拌3小时后,将反应混合物用水洗涤(3次),干燥(MgSO<sub>4</sub>)并真空浓缩。粗产物经硅胶色谱用0%-10%异己烷:EtOAc洗脱纯化,得到标题化合物。

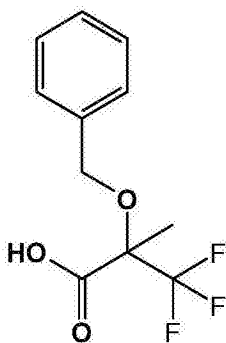
[0730] 中间体C:2-(胍羰基)-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基氨基甲酸叔丁基酯

[0731] 将3-(叔丁氧基羰基氨基)-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸甲酯(步骤2)(3.1g, 8.85mmol)在无水MeOH(20ml)中的混悬液用单水合胍(1.108g, 22.12mmol)处理,并将该混悬液在回流下加热过夜。将该混合物用水稀释,并将所得沉淀经过滤收集,并在真空炉中干燥,得到标题化合物,为浅褐色固体(3.01g)。LC-MS Rt=1.27min[M+H]<sup>+</sup>+251[-减掉Boc基团](方法HighpH\_v003.)。

[0732] 中间体D

[0733] 2-(苄氧基)-3,3,3-三氟-2-甲基丙酸

[0734]



[0735] 中间体D1:3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酸苄基酯

[0736] 将3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酸(0.6g, 3.80mmol)溶于MeCN(5ml)中。加入DIPEA(0.663ml, 3.80mmol),并搅拌5分钟。加入苄基溴(541mg, 3.16mmol),并将反应混合物在RT下搅拌16小时,随后在70℃搅拌16小时。冷却至RT后,真空除去溶剂,并将所得残余物溶于DCM中。将该混合物用水洗涤,并通过相分离器分离有机部分。真空除去溶剂,得到标题化合物。

[0737] 中间体D2:2-(苄氧基)-3,3,3-三氟-2-甲基丙酸苄基酯

[0738] 将冷却的(0℃)3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酸苄基酯(中间体D1)(100mg, 0.403mmol)在DMF(4ml)中的溶液用氢化钠(16.11mg, 0.403mmol)处理,随后用苄基溴(0.048ml, 0.403mmol)处理,并在0℃下搅拌2小时。将反应混合物加温至室温,并再继续搅拌3小时。将反应混合物在EtOAc和0.1M HCl溶液之间分配。将有机相用饱和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并真空浓缩,得到标题化合物,为油状物。

[0739] 中间体D3:2-(苄氧基)-3,3,3-三氟-2-甲基丙酸

[0740] 将2-(苄氧基)-3,3,3-三氟-2-甲基丙酸苄基酯(中间体D3)(170mg, 0.502mmol)在

MeOH(5ml)中的溶液用2M氢氧化钠(0.502ml, 1.005mmol)2M处理,并在RT下搅拌2小时。真空除去甲醇,并将残余物溶于水中,并用EtOAc洗涤。将水相用5M HCl酸化,并用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用饱和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并真空浓缩,得到标题产物,为澄清物;<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 14.08(1H, br s), 7.35(5H, m), 4.62(2H, dd), 1.64(3H, s)。

[0741] 中间体E

[0742] 3-氨基-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸乙酯

[0743] 中间体E1:甲脒基-亚硝基-乙酸乙酯

[0744] 在0°C至5°C下向2M的氨在EtOH(152ml, 0.304mmol)中的溶液中历经30分钟加入乙氧基羰基乙亚氨酸乙酯盐酸盐(25g, 0.127mmol)。将反应物在该温度下剧烈搅拌3小时,然后一次加入氰化钠在水中的溶液(9.63g, 0.139mmol)。通过加入5N HCl将该混合物的pH调至pH6。将反应混合物在RT下搅拌过夜。真空下过滤形成的黄色沉淀,用水洗涤并干燥,得到标题化合物:

[0745] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 10.1(2H, br s), 7.6(2H, br s), 4.3(2H, q), 1.3(3H, t)。

[0746] 中间体E2:氨基-甲脒基-乙酸乙酯

[0747] 向甲脒基-亚硝基-乙酸乙酯(5.5g, 31.4mmol)在乙醇/5M HCl(1:1比例, 250ml)的溶液中加入10%Pd/C(1.3g)。将反应混合物在低压下氢化(H<sub>2(g)</sub>)2夜。经 **Celite®**(滤材)滤除Pd/C,并将滤液真空浓缩,得到标题化合物,为白色固体。将其以粗物质用于下一步骤。

[0748] 中间体E:3-氨基-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸乙酯

[0749] 向氨基-甲脒基-乙酸乙酯(2g, 9.22mmol)和水(50ml)的混合物中加入20%三氟丙酮醛(2.32g, 18.43mmol)水溶液。向该混合物中加入乙酸钠(5.29g, 64.52mmol)(反应混合物的pH是pH5)。将该反应混合物在RT下搅拌过夜。将所得沉淀真空过滤,经硅胶色谱用异己烷:EtOAc(0-10%EtOAc梯度)洗脱纯化,得到标题化合物。

[0750] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.4(1H, s), 7.8(2H, br s), 4.4(2H, q), 1.4(3H, t)。

[0751] 中间体F

[0752] 3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸

[0753] 中间体F1:3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸乙酯

[0754] 向3-氨基-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体E)(30mg, 0.13mmol)在乙酸(5ml)的溶液中加入碳酸钠(15mg, 0.14mmol)。向该混合物中,加入一半含量的溴(7 $\mu$ L, 0.13mmol)在乙酸(5ml)中的溶液,随后加入碳酸钠((15mg, 0.14mmol)。加入剩余溴在乙酸中的溶液,并将反应混合物在RT下搅拌2小时。将该混合物用水稀释,并将所得黄色沉淀真空过滤,得到标题化合物。

[0755] 中间体F:3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸

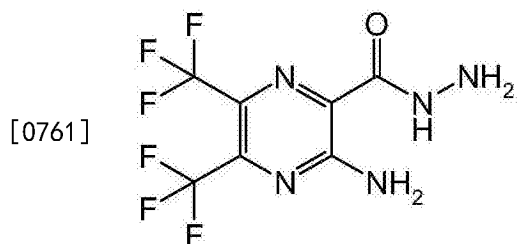
[0756] 向搅拌中的3-氨基-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸乙酯(10g, 31.8mmol)在乙醇(20ml)的溶液中加入2M NaOH(20ml, 31.8mmol)。

[0757] 将所得溶液在RT下搅拌5分钟,并倒入水(50ml)中。通过加入1M HCl将pH调至pH6。将所得混悬液真空过滤,用水(20ml)洗涤并干燥,得到标题化合物:

[0758] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 7.98(2H, s)。

[0759] 中间体G

[0760] 3-氨基-5,6-二(三氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺



[0762] 中间体G1:3-氨基-5,6-二(三氟甲基)吡嗪-2-氨基甲酸乙酯

[0763] 向氨基-甲脒基-乙酸乙酯(中间体E2)(1.25g, 8.61mmol)在DMF(5ml)的溶液中加入1,1,1,4,4,4-六氟丁烷-2,3-二酮(5g, 25.8mmol),并将该混合物在RT搅拌25天。将该黄色混悬液在EtOAc(50ml)和水(50ml)之间分配,并将该有机部分用盐水(30ml)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并真空浓缩。将粗产物经质谱检测的LC-MS用MeCN/水/0.1%TFA洗脱纯化。将该澄清流分倒入EtOAc(50ml)中,并用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(50ml)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并真空浓缩,得到标题化合物;<sup>19</sup>F NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):峰1在-62ppm,峰2在-64.6ppm

[0764] 中间体G:3-氨基-5,6-二(三氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺

[0765] 将3-氨基-5,6-二(三氟甲基)吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体G1)(455mg, 1.501mmol)在MeOH(10ml)中的混悬液用单水合肼(0.147ml, 3.00mmol)处理,并在RT下搅拌过夜。将反应混合物用水(50ml)稀释,并用1M HCl将pH调至pH4-5。真空过滤形成的黄色沉淀,用水洗涤并空气干燥,得到标题化合物,其不经进一步纯化直接使用;

[0766] LC-MS Rt=0.9min[M+H]<sup>+</sup>+290.1方法2minLC\_v003。

[0767] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):δ10(1H, s), 8.54(2H, 宽驼峰), 4.69(2H, s)。

[0768] 中间体H

[0769] 3-氨基-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

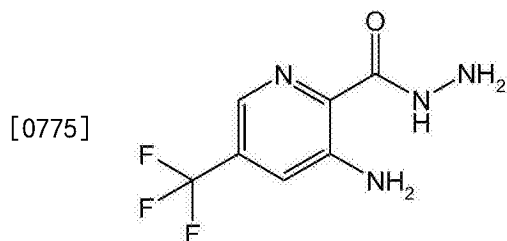
[0770] 将3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲酯(中间体A4)(1.00g, 3.34mmol)在无水MeOH(20ml)中的混悬液在回流下(85℃)搅拌30分钟,并随后用单水合肼(324μl, 6.69mmol)处理。将该混合物再次回流加热5小时30分钟,并冷却至RT。加入水,经过滤收集所得沉淀,在真空炉中干燥,得到标题化合物,为米黄色固体;

[0771] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ9.50(1H, s), 7.69(1H, s), 7.19(2H, s), 4.55(2H)。

[0772] LCMS:Rt=1.15min;[M+H]<sup>+</sup>+299方法2minLC\_v002。

[0773] 中间体I

[0774] 3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺



[0776] 按照与中间体H类似的方法制备标题化合物,用3-氨基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲酯(中间体A3)代替3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲酯(中间体A4);

[0777] LC-MS Rt=0.93min[M+H]<sup>+</sup>+221.1(方法2minLC\_v002)。

[0778]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 9.80(1H, s), 8.05(1H, s), 7.51(1H, s), 7.10(2H, s), 4.50(2H, s)。

[0779] 中间体JR和JS

[0780] (R)-2-胍基-2-氧代-1-苯基乙基氨基甲酸苄基酯(中间体JR)和(S)-2-胍基-2-氧代-1-苯基乙基氨基甲酸苄基酯(中间体JS)

[0781] 将(R)-2-(苄氧基羰基氨基)-2-苯基乙酸乙酯(2.5g, 7.98mmol)在EtOH(20ml)中的溶液用单水合胍(1.956ml, 39.9mmol)处理,并在RT下搅拌6天。将所得混悬液真空浓缩,得到白色固体。按照以下条件使用手性分离进行纯化得到标题化合物:

[0782] 仪器:Gilson

[0783] 注射体积:12ml

[0784] 流动相:正庚烷:EtOH60:40(v/v)

[0785] 流速:60ml/min

[0786] 柱:Chiralpak AS200x500mm, 20 $\mu$ m

[0787] 检测UV:220nm

[0788] 中间体JR:(R)-2-胍基-2-氧代-1-苯基乙基氨基甲酸苄基酯

[0789]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 9.42(NH, s), 7.94(NH, d), 7.43(2H, d), 7.35-7.25(8H, m), 5.21(1H, d), 5.03(2H, t), 4.28(NH<sub>2</sub>, b s)

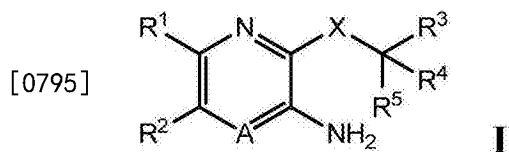
[0790] 中间体JS:(S)-2-胍基-2-氧代-1-苯基乙基氨基甲酸苄基酯

[0791]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 9.42(NH, s), 7.94(NH, d), 7.43(2H, d), 7.35-7.25(8H, m), 5.21(1H, d), 5.07(2H, q), 4.28(NH<sub>2</sub>, b s)

[0792] 从上述描述中可以理解,尽管本文为举例说明目的描述了本发明的具体实施方案,但是可以在不脱离本发明的精神和范围的情况下进行各种改变。因此,本发明不限于此,而是由所附的权利要求来限定。

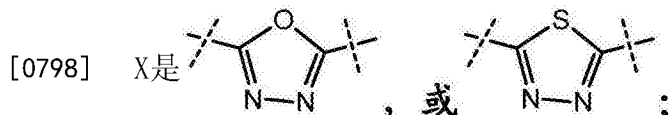
[0793] 实施方案:

[0794] 实施方案1.式I化合物或其可药用盐,



[0796] 其中:

[0797] A是N或CR<sup>4a</sup>;



[0799] R<sup>1</sup>是选自H;任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基;C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基;C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基;C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基;C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>环烯基;-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基;任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷氧基;卤素;SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>;任选被一个或多个卤素原子取代的S-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基;S-C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基;-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基;和-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-3至14元杂环基;其中所述杂环基包含至少一个选自N、O和S的杂原子;CN;NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>;NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>15</sup>和CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>,其中

所述环烷基、环烯基、芳基和杂环基基团各自任选地被一个或多个Z取代基取代；

[0800]  $R^2$ 是 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷基；

[0801]  $R^3$ 是H或任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_8$ 烷基；

[0802]  $R^4$ 是H；任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_8$ 烷基； $C_2$ - $C_8$ 烯基； $C_2$ - $C_8$ 炔基； $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基； $C_5$ - $C_{10}$ 环烯基； $-C_1$ - $C_4$ 烷基- $C_3$ - $C_8$ 环烷基；任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_8$ 烷氧基； $C_1$ - $C_4$ 烷氧基 $C_1$ - $C_4$ 烷基； $C_1$ - $C_8$ 羟基烷基；OH；CN；氟； $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$ ； $-(C_0-C_4$ 烷基)- $C_6$ - $C_{14}$ 芳基； $-(C_0-C_4$ 烷基)-3至14元杂环基，其中所述杂环基包含至少一个选自N、O和S的杂原子；或 $-(C_0-C_4$ 烷基)- $CO_2R^{15}$ ，其中所述环烷基、环烯基、 $-(C_0-C_4$ 烷基)- $C_6$ - $C_{14}$ 芳基和 $-(C_0-C_4$ 烷基)-3至14元杂环基基团各自任选地被一个或多个Z取代基取代；

[0803]  $R^{4a}$ 是选自H；任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基； $C_2$ - $C_8$ 烯基； $-(C_0-C_4$ 烷基)- $C_6$ - $C_{14}$ 芳基； $-(C_0-C_4$ 烷基)-3至14元杂环基； $C_1$ - $C_8$ 羟基烷基；卤素； $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$ ； $-(C_0-C_4$ 烷基)- $CO_2R^{15}$ 和 $-(C_0-C_4$ 烷基)- $C(O)NR^{17}R^{18}$ ；其中所述 $-(C_0-C_4$ 烷基)- $C_6$ - $C_{14}$ 芳基和 $-(C_0-C_4$ 烷基)-3至14元杂环基基团各自任选地被一个或多个Z取代基取代；

[0804]  $R^5$ 是任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_8$ 烷基； $C_2$ - $C_8$ 烯基； $C_2$ - $C_8$ 炔基； $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基； $C_5$ - $C_{10}$ 环烯基； $-C_1$ - $C_4$ 烷基- $C_3$ - $C_8$ 环烷基；任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_8$ 烷氧基；氟； $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$ ； $-(CH_2)_m-OR^4$ ； $-(C_0-C_4$ 烷基)- $C_6$ - $C_{14}$ 芳基； $-(C_0-C_4$ 烷基)-3至14元杂环基，其中所述杂环基包含至少一个选自N、O和S的杂原子；或 $-(C_0-C_4$ 烷基)- $CO_2R^{15}$ ，其中所述环烷基、环烯基、 $-(C_0-C_4$ 烷基)- $C_6$ - $C_{14}$ 芳基和 $-(C_0-C_4$ 烷基)-3至14元杂环基基团各自任选地被一个或多个Z取代基取代；或

[0805]  $R^3$ 和 $R^4$ 一起形成氧代基团( $C=O$ )；或

[0806]  $R^3$ 和 $R^5$ 与它们所连接的碳原子一起形成3-8元环烷基；或

[0807]  $R^4$ 和 $R^5$ 与它们所连接的碳原子一起形成5-8元环烷基或5-8元包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的杂环基，其中所述环系任选地被一个或多个Z取代基取代；

[0808]  $m$ 是0、1、2或3；

[0809]  $R^8$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{17}$ 各自独立地是H、任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基或 $-(C_1-C_4$ 烷基)- $C_3$ - $C_8$ 环烷基；

[0810]  $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 和 $R^{18}$ 各自独立地是H；任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_8$ 烷基； $C_2$ - $C_8$ 烯基； $C_2$ - $C_8$ 炔基； $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基； $C_5$ - $C_{10}$ 环烯基； $-C_1$ - $C_4$ 烷基- $C_3$ - $C_8$ 环烷基； $-(C_0-C_4$ 烷基)- $C_6$ - $C_{14}$ 芳基；或 $-(C_0-C_4$ 烷基)-3至14元杂环基，其中所述杂环基包含至少一个选自N、O和S的杂原子，其中所述环烷基、环烯基、芳基和杂环基基团各自任选地被一个或多个Z取代基取代；或者

[0811]  $R^8$ 和 $R^9$ 、 $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 以及 $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 与它们所连接的氮原子一起形成4-14元任选被一个或多个Z取代基取代的杂环基；

[0812] Z独立地是OH、芳基、O-芳基、苄基、O-苄基、任选被一个或多个OH基团或 $NH_2$ 基团取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基、任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基、任选被一个或多个OH基团或 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $NR^{30}(SO_2)R^{32}$ 、 $(SO_2)NR^{31}R^{32}$ 、 $(SO_2)R^{32}$ 、 $NR^{30}C(O)R^{32}$ 、 $C(O)NR^{31}R^{32}$ 、 $NR^{30}C(O)NR^{31}R^{32}$ 、 $NR^{30}C(O)OR^{19}$ 、 $NR^{31}R^{32}$ 、 $C(O)OR^{31}$ 、 $C(O)R^{31}$ 、 $SR^{31}$ 、 $OR^{31}$ 、氧代、CN、 $NO_2$ 、卤素或3至14元杂环基，其中所述杂环基包含至少一个选自N、O和S的杂原子；

[0813]  $R^{30}$ 是H或 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

[0814]  $R^{31}$ 和 $R^{32}$ 各自独立地是H;C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基;C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基;C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-芳基,其任选地被一个或多个选自以下的基团取代:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基和卤素;(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-3-至14-元杂环基,所述杂环基包含一个或多个选自N、O和S的杂原子,其任选地被一个或多个选自以下的基团取代:卤素、氧代、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-O-芳基,其任选地被一个或多个选自以下的基团取代:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基和卤素;和(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-O-3-至14-元杂环基,所述杂环基包含一个或多个选自N、O和S的杂原子,其任选地被一个或多个选自以下的基团取代:卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;其中所述烷基基团任选地被一个或多个以下基团取代:卤素原子、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>;或者

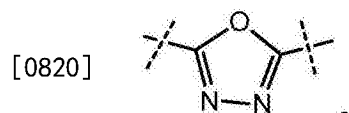
[0815]  $R^{31}$ 和 $R^{32}$ 与它们所连接的氮原子一起形成5-至10-元杂环基,所述杂环基包含一个或多个选自N、O和S的其它杂原子,该杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:OH;卤素;芳基;5-至10-元杂环基,其包含一个或多个选自N、O和S的杂原子;S(O)<sub>2</sub>-芳基;S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;任选被一个或多个OH基团或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基;和C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,其中所述芳基和杂环基取代基自身任选地被C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基取代。

[0816] 实施方案1.1:按照实施方案1的化合物,其中A是CR<sup>4a</sup>且R<sup>4a</sup>是选自卤素、任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基和-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基;其中-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基可以任选地被一个或多个Z取代基取代。

[0817] 实施方案1.2:按照实施方案1或1.1的化合物,其中A是CR<sup>4a</sup>且R<sup>4a</sup>是选自卤素、任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基和-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基。

[0818] 实施方案1.3:按照实施方案1、1.1或1.2的化合物,其中A是CR<sup>4a</sup>且R<sup>4a</sup>是选自氯、乙基、异丙基、异丙烯基和苯基;其中所述苯基可以任选地被一个或多个Z取代基取代。

[0819] 实施方案2.按照实施方案1、1.1、1.2或1.3的化合物,其中X是



[0821] 实施方案3.如实施方案1至实施方案2中任一项所述的化合物,其中

[0822] R<sup>1</sup>是选自H;任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基;C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基;任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷氧基;卤素;C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基;-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-3至14元杂环基,其中所述杂环基包含至少一个选自N、O和S的杂原子;和NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,其中所述芳基和杂环基各自任选地被一个或多个Z取代基取代。

[0823] 实施方案4.如实施方案1-3中任一项所述的化合物,其中

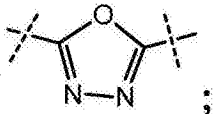
[0824] R<sup>1</sup>是选自H、任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基;任选地被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基,和卤素。

[0825] 实施方案5.如实施方案1-4中任一项所述的化合物,其中

[0826] R<sup>1</sup>是选自任选被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基;任选地被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基,和卤素。

[0827] 实施方案6:如实施方案1-4中任一项所述的化合物,其中

[0828] R<sup>1</sup>是选自H、甲氧基、三氟甲基、溴、环丙基和甲基。

- [0829] 实施方案7.如实施方案1-3中任一项所述的化合物,其中
- [0830]  $R^1$ 是芳基,其中芳基是任选地被一个或多个Z取代基取代的苯基。
- [0831] 实施方案8.如实施方案1-7中任一项所述的化合物,其中
- [0832]  $R^2$ 是 $CF_3$ 。
- [0833] 实施方案9:如实施方案1-8中任一项所述的化合物,其中
- [0834]  $R^3$ 是选自H或任选地被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基。
- [0835] 实施方案10:如实施方案1-9中任一项所述的化合物,其中 $R^4$ 是选自H;任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基;任选地被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基;  $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$ 和OH; $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 各自独立地是H;任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_8$ 烷基。
- [0836] 实施方案11:如实施方案1-10中任一项所述的化合物,其中 $R^5$ 是选自H;任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基;任选地被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基; OH;CN;卤素;  $-(C_0$ - $C_4$ 烷基)- $C_6$ - $C_{14}$ 芳基;和  $-(C_0$ - $C_4$ 烷基)-3至14元杂环基;其中所述杂环基包含至少一个选自N、O和S的杂原子,其中所述芳基和杂环基基团各自任选地被一个或多个Z取代基取代。
- [0837] 实施方案12:如实施方案1-11中任一项所述的化合物,其中 $R^3$ 和 $R^5$ 与它们所连接的碳原子一起形成3-6元环烷基。
- [0838] 实施方案13:如实施方案1-12中任一项所述的化合物,其中 $R^4$ 和 $R^5$ 与它们所连接的碳原子一起形成5-6元环烷基或5-6元包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的杂环基,其中所述杂环基任选地被一个或多个Z取代基取代。
- [0839] 实施方案14:如实施方案1-8中任一项所述的化合物,其中
- [0840]  $R^3$ 是选自H或任选地被一个和多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基;
- [0841]  $R^4$ 是选自H;任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基;任选地被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基;  $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$ 和OH;
- [0842]  $R^5$ 是选自H;任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基;任选地被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基;OH;CN;卤素;  $-(C_0$ - $C_4$ 烷基)- $C_6$ - $C_{14}$ 芳基;和  $-(C_0$ - $C_4$ 烷基)-3至14元杂环基;其中所述杂环基包含至少一个选自N、O和S的杂原子,其中所述芳基和杂环基基团各自任选地被一个或多个Z取代基取代;或
- [0843]  $R^3$ 和 $R^5$ 与它们所连接的碳原子一起形成3-6元环烷基;或
- [0844]  $R^4$ 和 $R^5$ 与它们所连接的碳原子一起形成5-6元环烷基或5-6元包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的杂环基,其中所述杂环基任选地被一个或多个Z取代基取代;
- [0845]  $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 各自独立地是H;任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_8$ 烷基。
- [0846] 实施方案15:如实施方案1-14中任一项所述的化合物,其中
- [0847] A是 $CR^{4a}$ ;
- [0848] X是  ;
- [0849]  $R^1$ 是选自H;任选地被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基;和任选地被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基;
- [0850]  $R^2$ 是 $CF_3$ ;



[0851]  $R^3$ 是H、 $CH_3$ 或 $CF_3$ ;

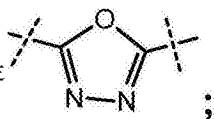
[0852]  $R^4$ 是H或Me;

[0853]  $R^5$ 是苯基、 $-NR^{17}R^{18}$ 或OH;且

[0854]  $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 各自独立地是H;任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1-C_8$ 烷基。

[0855] 实施方案16.如实施方案1-15中任一项所述的化合物,其中

[0856] A是 $CR^{4a}$ ;

[0857] X是  ;

[0858]  $R^1$ 是选自任选地被一个或多个卤素原子取代的 $C_1-C_4$ 烷氧基;和任选地被一个或多个卤素原子取代的 $C_1-C_4$ 烷氧基;

[0859]  $R^2$ 是 $CF_3$ ;

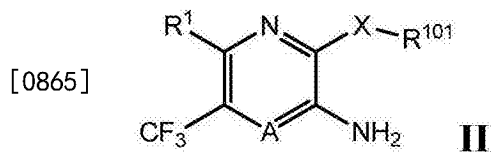
[0860]  $R^3$ 是H、 $CH_3$ 或 $CF_3$ ;

[0861]  $R^4$ 是H或Me;

[0862]  $R^5$ 是 $-NR^{17}R^{18}$ 或OH;且

[0863]  $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 各自独立地是H;任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1-C_8$ 烷基。

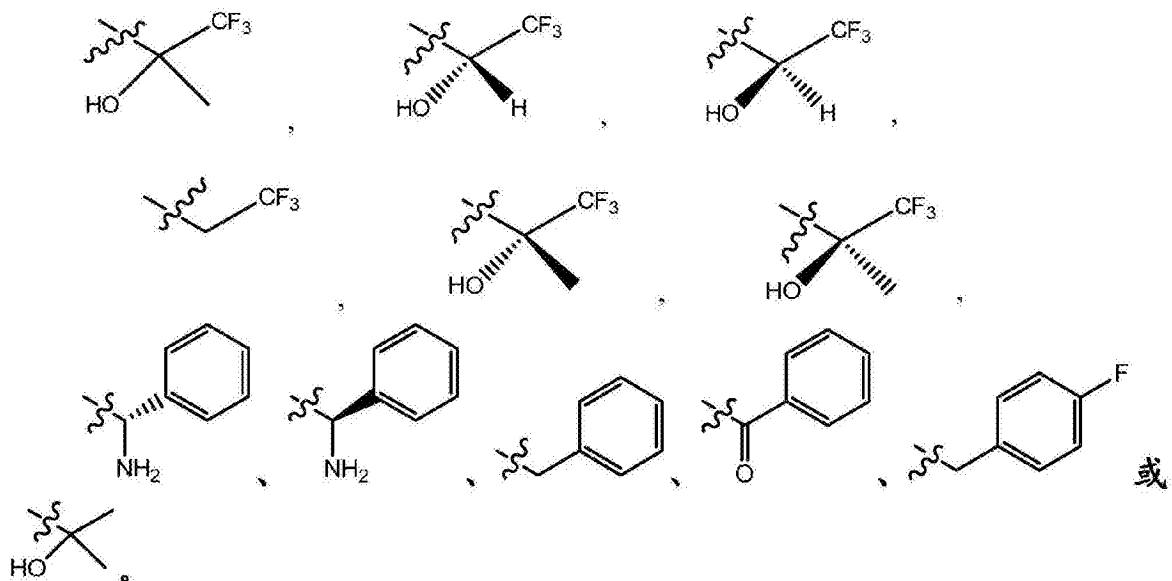
[0864] 实施方案17:如实施方案1-16中任一项所述的化合物,式I化合物包含式II化合物或其可药用盐:



[0866] 其中A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^{4a}$ 如实施方案1-16中所定义;且

[0867]  $R^{101}$ 是选自以下基团:

[0868]

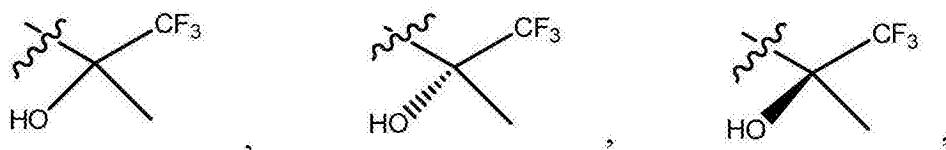


[0869] 实施方案18:如实施方案17所述的化合物,其中A是 $CR^{4a}$ ,其中 $R^{4a}$ 是H。

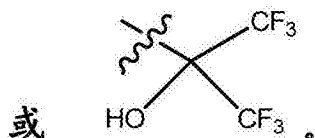
[0870] 实施方案19:如实施方案17或18所述的化合物,其中A是 $CR^{4a}$ ;

[0871]  $R^1$ 是任选被一个或多个卤素原子取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基;

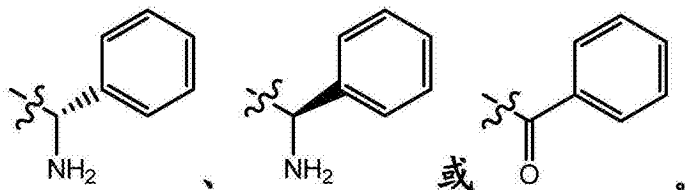
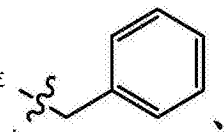
[0872]  $R^{101}$ 是



[0873]



[0874] 实施方案20:如实施方案17所述的化合物,其中 $R^{101}$ 是



[0875] 实施方案21.如实施方案1所述的化合物或其可药用盐,选自:

[0876] 2-(5-(3-氨基-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(外消旋的);

[0877] (R)-2-(5-(3-氨基-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;

[0878] (S)-2-(5-(3-氨基-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;

[0879] 3-(5-苄基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-溴-6-(三氟甲基)吡嗪-2-胺;

[0880] (5-(3-氨基-6-溴-5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)(苯基)甲酮;

[0881] 2-(5-(3-氨基-5,6-二(三氟甲基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;

[0882] 2-(5-(3-氨基-5,6-二(三氟甲基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(外消旋的);

[0883] (R)-2-(5-(3-氨基-5,6-二(三氟甲基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;

[0884] (S)-2-(5-(3-氨基-5,6-二(三氟甲基)吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;

[0885] 2-(5-苄基-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺;

[0886] 2-(5-苄基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-5-三氟甲基-吡啶-3-基-胺;

[0887] 2-[5-(4-氟-苄基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-5-三氟甲基-吡啶-3-基-胺;

[0888] 6-溴-2-[5-(4-氟-苄基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-5-三氟甲基-吡啶-3-基-胺;

- [0889] 6-溴-2-[5-(2,2,2-三氟-乙基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-5-三氟甲基-吡啶-3-基胺;
- [0890] 2-(5-(3-氨基-6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;
- [0891] 2-(5-(3-氨基-6-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;
- [0892] 2-(5-(3-氨基-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;
- [0893] 2-(5-(3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;
- [0894] (2-(5-(3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(外消旋的));
- [0895] (R)-2-(5-(3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;
- [0896] (S)-2-(5-(3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;
- [0897] 2-(5-(3-氨基-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-醇;
- [0898] (R)-2-(5-(氨基(苯基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-3-基胺;和
- [0899] 2-(5-(3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇.
- [0900] (R)-2-[5-(3-氨基-4-氯-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,1,1-三氟-丙-2-醇;
- [0901] (S)-2-(5-(3-氨基-4-氯-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;
- [0902] (S)-2-[5-(3-氨基-4-乙基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,1,1-三氟-丙-2-醇;
- [0903] (S)-2-[5-(3-氨基-4-异丙烯基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,1,1-三氟-丙-2-醇;
- [0904] (S)-2-[5-(3-氨基-4-异丙基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,1,1-三氟-丙-2-醇;和
- [0905] (S)-2-[5-(3-氨基-6-甲氧基-4-苯基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1,1,1-三氟-丙-2-醇。
- [0906] 实施方案22:如实施方案1-17中任一项所述的化合物,其用作药物。
- [0907] 实施方案23:如实施方案1-17中任一项所述的化合物,其用于治疗炎性或阻塞性气道疾病或粘膜水化。
- [0908] 实施方案24:如实施方案1-17中任一项所述的化合物在制备用于治疗炎性或阻塞性气道疾病或粘膜水化的药物中的用途。
- [0909] 实施方案25:药物组合物,其包含:

- [0910] 如实施方案1-17中任一项所述的化合物和
- [0911] 一种或多种可药用赋形剂。
- [0912] 实施方案26:药物组合产品,其包含:
- [0913] 第一种活性成分,包括如实施方案1-17中任一项所述的化合物;和第二种活性成分,其选自渗透活性剂、ENaC阻滞剂、抗炎药、支气管扩张药、抗组胺药、镇咳药、抗生素和脱氧核糖核酸酶药物,其中第一种和第二种活性成分可以在相同或不同的药物组合物中。
- [0914] 实施方案27:预防或治疗CFTR所介导的病症或疾病的方法,包括:
- [0915] 向需要此种治疗的个体施用有效量的至少一种如实施方案1-17中任一项所述的化合物。