(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 109715634 B
(45)授权公告日 2022.09.27

(21)申请号 201780056197.2
(22)申请日 2017.09.13
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109715634 A
(43)申请公布日 2019.05.03
(30)优先权数据
16192424.6 2016.10.05 EP
17180228.3 2017.07.07 EP
62/394291 2016.09.14 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.03.13
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2017/073001 2017.09.13
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/050684 EN 2018.03.22
(73)专利权人 詹森药业有限公司
地址 比利时.比尔斯.特恩豪特斯路30号
(72)发明人 P.R.安吉博 V.潘德 B.赫克特 D.J.科罗斯基 O.A.G.克洛勒 A.N.帕特里克
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 初明明 黄登高
(51)Int.Cl.
C07D 519/04(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
(56)对比文件
CN 105188705 A,2015.12.23
CN 103664991 A,2014.03.26
CN 101107253 A,2008.01.16
CN 101048412 A,2007.10.03
CN 102149718 A,2011.08.10
WO 2004/056800 A1,2004.07.08
审查员 王婷婷

权利要求书9页 说明书111页
序列表3页

(54)发明名称

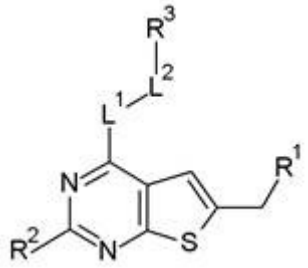
MENIN-MLL相互作用的稠合二环抑制剂

(57)摘要

本发明涉及用于在哺乳动物中进行治疗和/或预防的药物试剂,并且具体来说涉及稠合二环化合物,包含此类化合物的药物组合物,以及它们作为menin/MLL蛋白/蛋白相互作用抑制剂用于治疗如下疾病:例如,癌症、骨髓增生异常综合症(MDS)和糖尿病的用途。

CN 109715634 B

1.一种具有式 (I) 的化合物



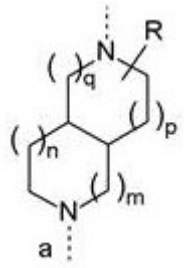
(I)，

或其立体异构形式，其中

R^1选自CH_3、CH_2F、CHF_2和CF_3；

R^2选自氢和CH_3；

L^1是具有式 (a) 的7元至9元稠合的杂环



(a)

其中

a表示连接至噻吩并嘧啶基杂环的位置；

m等于0或1；

n等于0或1；

p等于0、1或2；

q等于0或1；

R选自氢和氧代基；并且

--L^2-R^3选自 (a)、(b)、(c)、(d)或 (e)，其中

(a) L^2选自>SO_2、>$CR^{4a}R^{4b}$，和-$CHR^{4a}CHR^5$-；其中

R^{4a}选自氢；-C(=O)$NR^{7a}R^{7b}$；任选地被选自以下的取代基取代的C_{1-4}烷基：氟、-CN、-OR^8、和-$NR^{9a}R^{9b}$；以及含有至少一个氮、氧或硫原子的C-连接的4元至7元非芳香族杂环基；

R^{4b}选自氢和甲基；或

R^{4a}和R^{4b}连同它们所附接的碳原子一起形成C_{3-5}环烷基或含有氧原子的C-连接的4元至6元杂环基；

R^5选自氢；-OR^6；-$NR^{7a}R^{7b}$；-C(=O)$NR^{7a}R^{7b}$；任选地被选自以下的取代基取代的C_{1-4}烷基：氟、-CN、-OR^8、和-$NR^{9a}R^{9b}$；和含有至少一个氮、氧或硫原子的C-连接的4元至7元非芳香族杂环基；其中

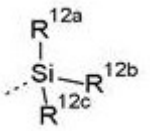
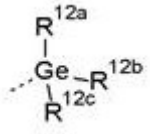
R^6、R^{7a}、R^{7b}、R^8、R^{9a}和R^{9b}各自独立地选自氢；任选地被选自以下的取代基取代的C_{1-4}烷基：氟、-CN和-C(=O)$NR^{10a}R^{10b}$；和被选自以下的取代基取代的C_{2-4}烷基：-OR^{11}和-$NR^{10a}R^{10b}$；其中

R^{10a}、R^{10b}和R^{11}各自独立地选自氢；C_{1-4}烷基；和含有至少一个氮、氧或硫原子的C-连接的

4元至7元非芳香族杂环基;并且

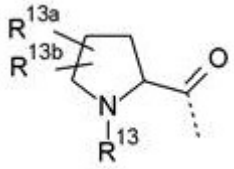
R^3选自Ar;Het^1;Het^2;和7元至10元饱和螺碳二环系统;或

(b) L^2选自 >$CR^{4c}R^{4d}$和-$CHR^{4c}CHR^{5a}$-;其中R^{4c}、R^{4d}和R^{5a}各自独立地选自氢和C_{1-4}烷基;并且

R^3选自  和  ;其中

R^{12a}、R^{12b},和R^{12c}各自独立地选自任选地被-OH或-NH_2取代基取代的C_{1-6}烷基;和-OC_{1-6}烷基;或

(c) --L^2-R^3是任选地被一个、两个或三个氟或-OH取代基取代的C_{1-6}烷基;或

(d) --L^2-R^3是  ,其中

R^{13}选自氢;任选地被氟或-CN取代基取代的C_{1-4}烷基;和被选自以下的取代基取代的C_{2-4}烷基:-OR^{14}和-$NR^{15a}R^{15b}$;其中

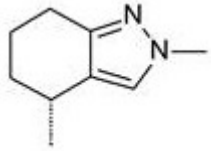
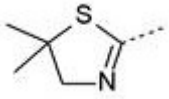
R^{14}、R^{15a}和R^{15b}各自独立地选自氢;任选地被选自以下的取代基取代的C_{1-4}烷基:氟、-CN和-C(=O)$NR^{16a}R^{16b}$;被选自以下的取代基取代的C_{2-4}烷基:-OR^{17}和$NR^{16a}R^{16b}$;以及含有至少一个氮、氧或硫原子的C-连接的4元至7元非芳香族杂环基;其中

R^{16a}、R^{16b}和R^{17}各自独立地选自氢和C_{1-4}烷基;并且

R^{13a}选自氢、氟和C_{1-4}烷基;

R^{13b}选自氢、氟、-OC_{1-4}烷基,和任选地被1、2或3个氟取代基取代的C_{1-4}烷基;或

R^{13a}和R^{13b}与相同的碳原子结合并且一起形成C_{3-5}环烷基或含有氧原子的C-连接的4元至6元杂环基;或

(e) --L^2-R^3是  或  ;并且其中

Ar是苯基或萘基,其各自可以任选地被一个、两个或三个取代基取代,每个取代基独立地选自卤素,-CN,-OR^{18},-$NR^{19a}R^{19b}$,以及任选地被选自以下的取代基取代的C_{1-4}烷基:氟、-CN、-OR^{20}、-$NR^{21a}R^{21b}$、和-C(=O)$NR^{21a}R^{21b}$;

Het^1是选自以下的单环杂芳基:吡啶基、4-、5-或6-嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、4-或5-噻唑基、异噻唑基,和异噁唑基;或选自以下的二环杂芳基:咪唑并噻唑基、咪唑并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、异苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、异苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、吲嗪基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、吲唑基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并吡嗪基、咪唑并哒嗪基;其各自可以任选地被一个、两个,或三个取代基取代,每个取代基各自独立地选自卤素,-CN、-OR^{18}、-$NR^{19a}R^{19b}$、C_{3-6}环烷基,和任选地被选自以下的取代基取代的C_{1-4}烷基:氟、-CN、-OR^{20}、-$NR^{21a}R^{21b}$、和-C(=O)$NR^{21a}R^{21b}$;并且

Het^2是任选地被一个、两个，或三个取代基取代的非芳香族杂环基，每个取代基各自独立地选自卤素、-CN、$-OR^{18}$、$-NR^{19a}R^{19b}$、-C(=O)C_{1-6}烷基、-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、-C(=O)-C_{3-6}环烷基、-C(=O)-Ar^2、-C(=O)-Het^3、-C(=O)-Het^4、和任选地被选自以下的取代基取代的C_{1-4}烷基：氟、-CN、$-OR^{20}$、$-NR^{21a}R^{21b}$、和$-C(=O)NR^{21a}R^{21b}$；

Ar^2是苯基；

Het^3是吡啶基；

Het^4是氧杂环丁烷基、四氢呋喃基，或四氢吡喃基；

其中

R^{18}、R^{19a}、R^{19b}、R^{20}、R^{21a}、和R^{21b}各自独立地选自氢；任选地被选自以下的取代基取代的C_{1-4}烷基：氟和$-C(=O)NR^{22a}R^{22b}$；和被选自以下的取代基取代的C_{2-4}烷基：$-OR^{23}$和$-NR^{22a}R^{22b}$；其中

R^{22a}、R^{22b}和R^{23}各自独立地选自氢；C_{1-4}烷基；以及含有至少一个氮、氧或硫原子的C-连接的4元至7元非芳香族杂环基；

或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

2.根据权利要求1所述的化合物，其中 $--L^2-R^3$ 选自 (a)、(b)、(c)、(d) 或 (e)，其中

(a) L^2选自$>SO_2$、$>CR^{4a}R^{4b}$，和$-CHR^{4a}CHR^5-$；其中

R^{4a}选自氢；$-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$；任选地被选自以下的取代基取代的C_{1-4}烷基：氟、-CN、$-OR^8$、和$-NR^{9a}R^{9b}$；以及含有至少一个氮、氧或硫原子的C-连接的4元至7元非芳香族杂环基；

R^{4b}选自氢和甲基；或

R^{4a}和R^{4b}连同它们所附接的碳原子一起形成C_{3-5}环烷基或含有氧原子的C-连接的4元至6元杂环基；

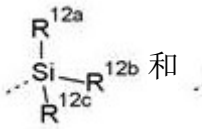
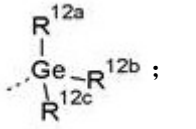
R^5选自氢；$-OR^6$；$-NR^{7a}R^{7b}$；$-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$；任选地被选自以下的取代基取代的C_{1-4}烷基：氟、-CN、$-OR^8$、和$-NR^{9a}R^{9b}$；和含有至少一个氮、氧或硫原子的C-连接的4元至7元非芳香族杂环基；其中

R^6、R^{7a}、R^{7b}、R^8、R^{9a}和R^{9b}各自独立地选自氢；任选地被选自以下的取代基取代的C_{1-4}烷基：氟、-CN和$-C(=O)NR^{10a}R^{10b}$；和被选自以下的取代基取代的C_{2-4}烷基：$-OR^{11}$和$-NR^{10a}R^{10b}$；其中

R^{10a}、R^{10b}和R^{11}各自独立地选自氢；C_{1-4}烷基；和含有至少一个氮、氧或硫原子的C-连接的4元至7元非芳香族杂环基；并且

R^3选自Ar；Het^1；Het^2；和7元至10元饱和螺碳二环系统；或

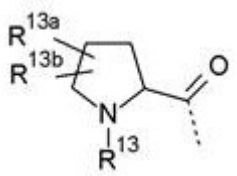
(b) L^2选自 $>CR^{4c}R^{4d}$和$-CHR^{4c}CHR^{5a}-$；其中R^{4c}、R^{4d}和R^{5a}各自独立地选自氢和C_{1-4}烷基；并且

R^3选自  和 ；

其中

R^{12a}、R^{12b}，和R^{12c}各自独立地选自任选地被-OH或$-NH_2$取代基取代的C_{1-6}烷基；和$-OC_{1-6}$烷基；或

(c) $--L^2-R^3$是任选地被一个、两个或三个氟取代基取代的C_{1-6}烷基；或

(d) --L^2-R^3是,其中

R^{13}选自氢;任选地被氟或-CN取代基取代的C_{1-4}烷基;和被选自以下的取代基取代的C_{2-4}烷基:-OR^{14}和-$NR^{15a}R^{15b}$;其中

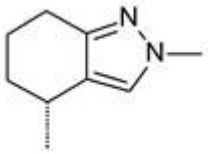
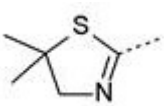
R^{14}、R^{15a}和R^{15b}各自独立地选自氢;任选地被选自以下的取代基取代的C_{1-4}烷基:氟、-CN、和-C(=O)$NR^{16a}R^{16b}$;被选自以下的取代基取代的C_{2-4}烷基:-OR^{17}和-$NR^{16a}R^{16b}$;和含有至少一个氮、氧或硫原子的C-连接的4元至7元非芳香族杂环基;其中

R^{16a}、R^{16b}和R^{17}各自独立地选自氢和C_{1-4}烷基;并且

R^{13a}选自氢、氟和C_{1-4}烷基;

R^{13b}选自氟、-OC_{1-4}烷基和任选地被1、2或3个氟取代基取代的C_{1-4}烷基;或

R^{13a}和R^{13b}与相同的碳原子结合并且一起形成C_{3-5}环烷基或含有氧原子的C-连接的4元至6元杂环基;或

(e) --L^2-R^3是或;并且其中

Ar是苯基或萘基,其各自可以任选地被一个、两个或三个取代基取代,每个取代基独立地选自卤素、-CN、-OR^{18}、-$NR^{19a}R^{19b}$,以及任选地被选自以下的取代基取代的C_{1-4}烷基:氟、-CN、-OR^{20}、-$NR^{21a}R^{21b}$,和-C(=O)$NR^{21a}R^{21b}$;

Het^1是选自以下的单环杂芳基:吡啶基、4-、5-或6-嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、4-或5-噻唑基、异噻唑基、和异噁唑基;或选自以下的二环杂芳基:咪唑并噻唑基、咪唑并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、异苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基,苯并异噻唑基、异苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、吲嗪基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、吲唑基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并吡嗪基、咪唑并哒嗪基;其各自可以任选地被一个、两个,或三个取代基取代,每个取代基各自独立地选自卤素,-CN,-OR^{18}、-$NR^{19a}R^{19b}$,和任选地被选自以下的取代基取代的C_{1-4}烷基:氟、-CN、-OR^{20}、-$NR^{21a}R^{21b}$、和-C(=O)$NR^{21a}R^{21b}$;并且

Het^2是任选地被一个、两个或三个取代基取代的非芳香族杂环基,每个取代基独立地选自卤素,-CN,-OR^{18},-$NR^{19a}R^{19b}$,和任选地被选自以下的取代基取代的C_{1-4}烷基:氟、-CN、-OR^{20}、-$NR^{21a}R^{21b}$、和-C(=O)$NR^{21a}R^{21b}$;

其中

R^{18}、R^{19a}、R^{19b}、R^{20}、R^{21a}、和R^{21b}各自独立地选自氢;任选地被选自以下的取代基取代的C_{1-4}烷基:氟和-C(=O)$NR^{22a}R^{22b}$;和被选自以下的取代基取代的C_{2-4}烷基:-OR^{23}和-$NR^{22a}R^{22b}$;其中

R^{22a}、R^{22b}和R^{23}各自独立地选自氢;C_{1-4}烷基;和含有至少一个氮、氧或硫原子的C-连接的4元至7元非芳香族杂环基。

3.根据权利要求1或2所述的化合物,其中

(a) L^2选自>SO_2、>$CR^{4a}R^{4b}$,和-$CHR^{4a}CHR^5$-;其中

R^{4a}选自氢；-C(=O)$NR^{7a}R^{7b}$；任选地被选自以下的取代基取代的C_{1-4}烷基：氟，-CN，-OR^{8}，和-$NR^{9a}R^{9b}$；和含有至少一个氮、氧或硫原子的C-连接的4元至7元非芳香族杂环基；

R^{4b}选自氢和甲基；或

R^{4a}和R^{4b}连同它们所附接的碳原子一起形成C_{3-5}环烷基或含有氧原子的C-连接的4元至6元杂环基；

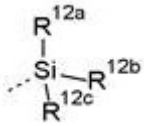
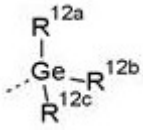
R^{5}选自氢；-OR^{6}；-$NR^{7a}R^{7b}$；-C(=O)$NR^{7a}R^{7b}$；任选地被选自以下的取代基取代的C_{1-4}烷基：氟、-CN、-OR^{8}，和-$NR^{9a}R^{9b}$；和含有至少一个氮、氧或硫原子的C-连接的4元至7元非芳香族杂环基；其中

R^{6}、R^{7a}、R^{7b}、R^{8}、R^{9a}和R^{9b}各自独立地选自氢；任选地被选自以下的取代基取代的C_{1-4}烷基：氟、-CN和-C(=O)$NR^{10a}R^{10b}$；以及被选自以下的取代基取代的C_{2-4}烷基：-OR^{11}和-$NR^{10a}R^{10b}$；其中

R^{10a}、R^{10b}和R^{11}各自独立地选自氢和C_{1-4}烷基；并且

R^{3}选自Ar；Het^{1}；Het^{2}；和7元至10元饱和螺碳二环系统；或

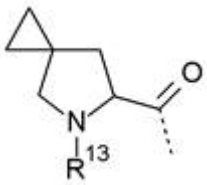
(b) L^{2}选自 >$CR^{4c}R^{4d}$，和-$CHR^{4c}CHR^{5a}$-；其中R^{4c}、R^{4d}和R^{5a}各自独立地选自氢；和C_{1-4}烷基；并且

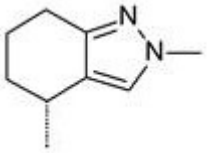
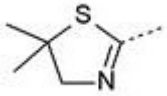
R^{3}选自  和  ；

其中

R^{12a}、R^{12b}，和R^{12c}各自独立地选自任选地被-OH或-NH_2取代基取代的C_{1-6}烷基；或

(c) --L^{2}-R^{3}是任选地被一个、两个或三个氟取代基取代的C_{1-6}烷基；或

(d) --L^{2}-R^{3}是  ，其中R^{13}是氢；或

(e) --L^{2}-R^{3}是  或  ；并且其中

Ar是任选地被一个、两个或三个取代基取代的苯基，每个取代基独立地选自卤素，-CN，和任选地被选自以下的取代基取代的C_{1-4}烷基：氟、-CN、-OR^{20}、-$NR^{21a}R^{21b}$、和-C(=O)$NR^{21a}R^{21b}$；

Het^{1}是选自以下的单环杂芳基：吡啶基、4-、5-或6-嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、4-或5-噻唑基、异噻唑基，和异噁唑基；其各自可以任选地被一个、两个，或三个取代基取代，每个取代基各自独立地选自卤素、-CN，和任选地被选自以下的取代基取代的C_{1-4}烷基：氟、-CN、-OR^{20}、-$NR^{21a}R^{21b}$，和-C(=O)$NR^{21a}R^{21b}$；并且

Het^{2}是选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基和哌啶基的非芳香族杂环基；其中

R^{20}、R^{21a}，和R^{21b}各自独立地选自氢和C_{1-4}烷基。

4.根据权利要求1或2所述的化合物，其中

R^{1}是CF_3；

(a) L^{2}是 >$CR^{4a}R^{4b}$；其中

R^{4a}选自氢;-C(=O)$NR^{7a}R^{7b}$;C_{1-4}烷基;和含有至少一个氮、氧或硫原子的C-连接的4元至7元非芳香族杂环基;并且

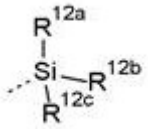
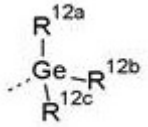
R^{4b}选自氢和甲基;其中

R^{7a}和R^{7b}各自独立地选自氢;C_{1-4}烷基;和被选自以下的取代基取代的C_{2-4}烷基:-OR^{11}和-$NR^{10a}R^{10b}$;其中

R^{10a}、R^{10b}和R^{11}各自独立地选自氢和C_{1-4}烷基;并且

R^{3}选自Ar;Het^{1};和7元至10元饱和螺碳二环系统;或

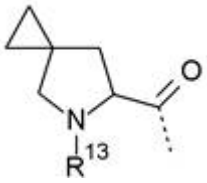
(b) L^{2}是 >$CR^{4c}R^{4d}$,其中R^{4c}和R^{4d}各自独立地选自氢;和C_{1-4}烷基;并且

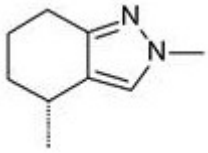
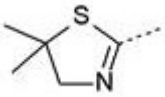
R^{3}选自  和 ;

其中

R^{12a}、R^{12b},和R^{12c}各自独立地选自任选地被-NH_2取代基取代的C_{1-6}烷基;或

(c) --L^{2}-R^{3}是任选地被一个、两个或三个氟取代基取代的C_{1-6}烷基;或

(d) --L^{2}-R^{3}是 ,其中R^{13}是氢;或

(e) --L^{2}-R^{3}是  或 ;并且其中

Ar是任选地被卤素取代基取代的苯基;并且

Het^{1}是选自以下的单环杂芳基:吡啶基、4-、5- 或 6-嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基,和4-或5-噻唑基;其各自可以任选地被一个或两个取代基取代,每个取代基各自独立地选自卤素和任选地被选自以下的取代基取代的C_{1-4}烷基:-CN、-OR^{20}、-$NR^{21a}R^{21b}$、和-C(=O)$NR^{21a}R^{21b}$;其中

R^{20}、R^{21a},和R^{21b}各自独立地选自氢和C_{1-4}烷基。

5.根据权利要求1或2所述的化合物,其中

R^{1}是CF_3;

L^{1}是如在权利要求1或2所定义的具有式 (a) 的7元至9元稠合的杂环,其中

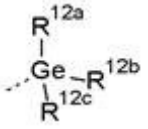
m等于0或1;

n等于0或1;

p是1,并且q是0;

R是氢;并且

(a) L^{2}是 >CH_2;并且R^{3}是Ar;或Het^{1};或

(b) L^{2}是 >CH_2;并且R^{3}是 ;其中R^{12a}、R^{12b},和R^{12c}各自独立地选自C_{1-6}烷基;或

(c) --L^2-R^3是任选地被一个、两个或三个氟取代基取代的C_{1-6}烷基;其中

Ar是任选地被卤素取代基取代的苯基;并且

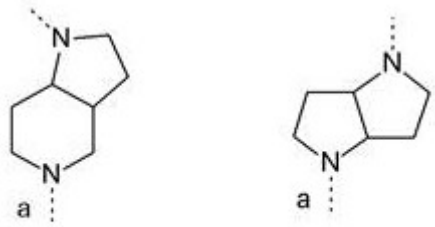
Het^1是选自以下的单环杂芳基:吡啶基、4-、5-或6-嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡唑基,和4-或5-噻唑基;其各自可以任选地被卤素或C_{1-4}烷基取代基取代。

6.根据权利要求1或2所述的化合物,其中

R^1是CF_3;

R^2是氢;

L^1是具有式 (a-1) 或 (a-2)的8元至9元稠合的杂环



(a-1) (a-2)

(a) L^2是 $>CH_2$;并且R^3是Ar;或Het^1;或

(b) L^2是 $>CH_2$;并且R^3是$-Ge(CH_3)_3$;其中

Ar是任选地被卤素取代基取代的苯基;并且

Het^1是选自以下的单环杂芳基:吡啶基、4-、5-或6-嘧啶基、吡咯基、吡唑基,和4-或5-噻唑基;其各自可以任选地被卤素或C_{1-4}烷基取代基取代。

7.根据权利要求1所述的化合物,其中

R^1选自CF_3;

R^2选自氢;

--L^2-R^3选自 (a)、(b)、(c) 或 (d),其中

(a) L^2选自$>SO_2$、$>CR^{4a}R^{4b}$,和$-CHR^{4a}CHR^5-$;其中

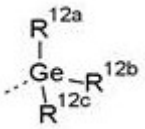
R^{4a}选自氢和C_{1-4}烷基;

R^{4b}是氢;

R^5选自氢和C_{1-4}烷基;并且

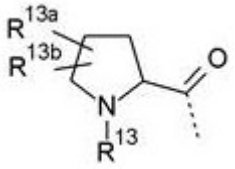
R^3选自Ar;Het^1;和Het^2;或

(b) L^2是 $>CR^{4c}R^{4d}$;其中R^{4c}和R^{4d}是氢;并且

R^3是  ;其中

R^{12a}、R^{12b},和R^{12c}是C_{1-6}烷基;或

(c) --L^2-R^3是任选地被一个、两个或三个氟或-OH取代基取代的C_{1-6}烷基;或

(d) --L^2-R^3是,其中

R^{13}是氢;并且

R^{13a}是氢;

R^{13b}氢;或

R^{13a}和R^{13b}与相同的碳原子结合并且一起形成C_{3-5}环烷基;

Ar是可以任选地被一个、两个,或三个取代基取代的苯基,每个取代基各自独立地选自卤素;

Het^1是选自以下的单环杂芳基:吡啶基、4-、5-或6-嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、4-或5-噻唑基、异噻唑基,和异噁唑基;其各自可以任选地被一个、两个,或三个取代基取代,每个取代基各自独立地选自卤素、-CN、-OR^{18}、-$NR^{19a}R^{19b}$、C_{3-6}环烷基,和任选地被选自以下的取代基取代的C_{1-4}烷基:-OR^{20},和-$NR^{21a}R^{21b}$;并且

Het^2是任选地被一个、两个,或三个取代基取代的非芳香族杂环基,每个取代基各自独立地选自卤素、-OR^{18}、-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、-C(=O)-Ar^2、-C(=O)-Het^3,和-C(=O)-Het^4;

Ar^2是苯基;

Het^3是吡啶基;

Het^4是氧杂环丁烷基,或四氢吡喃基;

其中

R^{18}、R^{20}、R^{21a},和R^{21b}各自独立地选自氢;和C_{1-4}烷基。

8.根据权利要求1或2所述的化合物,其中

m、n、q和p中至少一个不是0。

9.一种药物组合物,包含如权利要求1到8中任一项所述的化合物以及药学上可接受的载体或稀释剂。

10.一种用于制备如在权利要求9中所述的药物组合物的方法,所述方法包括:将药学上可接受的载体与治疗有效量的根据权利要求1至8中任一项所述的化合物混合。

11.如权利要求1或2所述的化合物或如权利要求9所述的药物组合物,其用作药物。

12.如在权利要求1或2所述的化合物或如在权利要求9中所述的药物组合物,其用于在预防或治疗癌症、骨髓增生异常综合症(MDS)和糖尿病中使用。

13.如在权利要求1或2所述的化合物或如在权利要求9中所述的药物组合物,其用于在预防或治疗癌症、骨髓增生异常综合症(MDS)和糖尿病中使用,其中癌症选自白血病,骨髓瘤或实体瘤癌症。

14.如在权利要求1或2所述的化合物或如在权利要求9中所述的药物组合物,其用于在预防或治疗癌症、骨髓增生异常综合症(MDS)和糖尿病中使用,其中癌症选自前列腺癌、肺癌、乳癌、胰腺癌、结肠癌、肝癌、黑色素瘤和胶质母细胞瘤。

15.如在权利要求1或2所述的化合物或如在权利要求9中所述的药物组合物,其用于在预防或治疗白血病中使用,其中所述白血病是骨髓白血病。

16.如在权利要求1或2所述的化合物或如在权利要求9中所述的药物组合物,其用于在

预防或治疗白血病中使用,其中所述白血病是髓性白血病。

17.如在权利要求1或2所述的化合物或如在权利要求9中所述的药物组合物,其用于在预防或治疗白血病中使用,其中所述白血病选自急性白血病和慢性白血病。

18.如在权利要求1或2所述的化合物或如在权利要求9中所述的药物组合物,其用于在预防或治疗白血病中使用,其中所述白血病选自成淋巴细胞白血病和淋巴细胞白血病。

19.如在权利要求1或2所述的化合物或如在权利要求9中所述的药物组合物,其用于在预防或治疗白血病中使用,其中所述白血病选自急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、急性成淋巴细胞白血病(ALL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、T细胞前淋巴细胞白血病(T-PLL)、大颗粒淋巴细胞白血病、毛细胞白血病(HCL)、MLL-重排白血病、MLL-PTD白血病、MLL增加的白血病、MLL-阳性白血病,以及展示*HOX/MEIS1*基因表达标记的白血病。

20.如在权利要求1至8中任一项所述的化合物或在权利要求9中所述的药物组合物在制备用于治疗或预防选自癌症、骨髓增生异常综合症(MDS)和糖尿病的病症的药物中的用途。

21.根据权利要求20所述的用途,其中所述病症是癌症。

22.根据权利要求21所述的用途,其中癌症选自白血病,骨髓瘤或实体瘤癌症。

23.根据权利要求21所述的用途,其中癌症选自前列腺癌、肺癌、乳癌、胰腺癌、结肠癌、肝癌、黑色素瘤和胶质母细胞瘤。

24.根据权利要求22所述的用途,其中所述白血病是骨髓白血病。

25.根据权利要求22所述的用途,其中所述白血病是髓性白血病。

26.根据权利要求22所述的用途,其中所述白血病选自急性白血病和慢性白血病。

27.根据权利要求22所述的用途,其中所述白血病选自成淋巴细胞白血病和淋巴细胞白血病。

28.根据权利要求22所述的用途,其中所述白血病选自急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、急性成淋巴细胞白血病(ALL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、T细胞前淋巴细胞白血病(T-PLL)、大颗粒淋巴细胞白血病、毛细胞白血病(HCL)、MLL-重排白血病、MLL-PTD白血病、MLL增加的白血病、MLL-阳性白血病,以及展示*HOX/MEIS1*基因表达标记的白血病。

MENIN-MLL相互作用的稠合二环抑制剂

发明领域

[0001] 本发明涉及用于在哺乳动物中进行治疗和/或预防的药物试剂,并且具体来说涉及稠合二环化合物,包含这样的化合物的药物组合物,以及它们作为 menin/MLL蛋白/蛋白相互作用抑制剂用于治疗如下疾病:例如,癌症、骨髓增生异常综合症(MDS)和糖尿病的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 影响混合谱系白血病基因(MLL;MLL1;KMT2A)的染色体重排导致所有年龄组的侵袭性急性白血病,并且仍然主要表现为强调迫切需要新型治疗方法的不治之症。携带这些MLL染色体易位的急性白血病代表淋巴、骨髓或双表型疾病,并且在成人急性白血病中占5%至10%,并且在婴儿中占大约70% (Marschalek,Br JHaematol 2011,152(2),141-54;Tomizawa等人,Pediatr Blood Cancer[儿科血液与癌症]2007.49(2),127-32)。

[0004] MLL是在赖氨酸4(H3K4)上甲基化组蛋白H3并在多蛋白复合物中起作用的组蛋白甲基转移酶。使用Mll1的可诱导的功能丧失功能等位基因表明, Mll1在维持造血干细胞(HSC)和发育B细胞中起重要作用,尽管其组蛋白甲基转移酶活性对于造血是非必要的(Mishra等人,Cell Rep[细胞报告]2011.7(4), 1239-47)。

[0005] 迄今已报道MLL与多于60种不同配偶体进行融合,并与白血病的形成/ 进展有关(Meyer等人,Leukemia[白血病]2013.27,2165-2176)。有趣的是, MLL的SET(Su(var)3-9,zeste的增强子和trithorax)结构域不保留在嵌合蛋白中,而是被融合配偶体替换(Thiel等人,Bioessays[生物学分析]2012,34,771-80)。通过融合配偶体募集染色质修饰酶如Dot1L和/或pTEFb复合物导致包括作为最突出的HOXA基因(例如HOXA9)和HOX辅因子MEIS1的MLL 靶基因的增强的转录和转录延伸。这些基因的异常表达反过来又阻断造血分化并增强增殖。

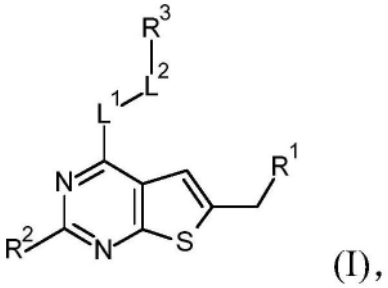
[0006] 由多发性内分泌肿瘤1型(MEN1)基因编码的Menin被普遍表达,并且主要位于细胞核中。已经显示与许多蛋白质相互作用,并且因此涉及多种细胞过程。对menin最佳理解的功能是其作为MLL融合蛋白的致癌辅因子的作用。 Menin与保留在所有融合蛋白、MBM1(menin结合基序1)和MBM2中的MLL 的N端片段内的两种基序相互作用(Thiel等人,Bioessays[生物测定]2012,34, 771-80)。Menin/MLL相互作用导致了用于晶状体上皮衍生的生长因子 (LEDGF)的新的相互作用表面的形成。尽管MLL直接与LEDGF结合,但是 menin对于MLL和LEDGF之间的稳定相互作用以及通过LEDGF的PWWP结构域的MLL复合物的基因特异性染色质募集是必须的(Cermakova等人,Cancer Res[癌症研究]2014.15,5139-51;Yokoyama&Cleary,Cancer Cell[癌症细胞] 2008.8,36-46)。此外,许多遗传学研究已经表明,menin是严格要求通过MLL 融合蛋白进行致癌性转化,表明menin/MLL相互作用是有吸引力的治疗靶。例如,Men1的条件性缺失预防异位表达MLL融合的骨髓祖细胞中的白血病发生 (Chen等人,Proc Natl Acad Sci[美国国家科学院院刊]2006.103,1018-23)。类似地,通过功能缺失突变的menin/MLL融合相互作用的遗传破坏消除了MLL 融合蛋白的致癌特性,阻断了体内白血病的发展,并释放了MLL转化的白血病母细胞的分化阻滞。这些研究还

表明,要求menin通过MLL融合蛋白维持 HOX基因表达是必需的(Yokoyama等人,Cell[细胞]2005,123,207-18)。另外,已经开发了表明这种蛋白/蛋白相互作用的药物性的menin/MLL相互作用的小分子抑制剂,并且还证明了在AML的临床前模型中的功效(Borkin等人,Cancer Cell[癌症细胞]2015.27,589-602;Cierpicki和Grembecka,Future Med Chem[未来医药化学]2014.6,447-462)。连同在正常造血期间,menin不是MLL1 的必需辅因子(Li等人,Blood[血液]2013.122,2039-2046)的观察结果一起,这些数据证实了menin/MLL相互作用的破坏用于治疗MLL重排的白血病和其他具有活性HOX/MEIS1基因标记的癌症是有希望的新治疗方法。例如,在MLL 基因的5'区域内的内部部分串联重复(PTD)表示主要发生在从头性和继发性 AML以及骨髓发育不良综合症中的另一个主要畸变。尽管MLL-PTD的分子机制和生物学功能尚未得到充分的了解,但影响menin/MLL相互作用的新治疗靶向策略也可以在MLL-PTD相关的白血病治疗中有效。此外,已经显示去势抗性前列腺癌依赖于menin/MLL相互作用(Malik等人,Nat Med[自然医学杂志] 2015.21,344-52)。

[0007] 若干参考文献描述了靶向menin-MLL相互作用的抑制剂:WO2011029054, J Med Chem[医药化学杂志]2016,59,892-913描述了噻吩并嘧啶和苯二氮卓衍生物的制备;WO2014164543描述了噻吩并嘧啶和噻吩并吡啶衍生物;Nature ChemicalBiology[自然化学生物学]2012年3月,8,277-284和Ren,J.等人Bioorg Med Chem Lett[生物有机和药物化学通讯](2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.07.074描述了噻吩并嘧啶衍生物;J Med Chem[医药化学杂志]2014,57,1543-1556描述了羟基-和氨甲基哌啶衍生物;以及FutureMed Chem[未来医药化学]2014,6,447-462综述了小分子和模拟肽化合物。

发明内容

[0008] 本发明涉及新颖的具有式(I)的化合物

[0009] 

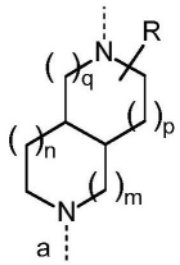
(I),

[0010] 以及其互变异构体和立体异构体形式,其中

[0011] R^1选自下组,该组由以下各项组成:CH_3、CH_2F、CHF_2和CF_3;

[0012] R^2选自下组,该组由以下各项组成:氢和CH_3;

[0013] L^1是具有式(a)的7元至9元稠合的杂环

[0014] 

(a)

[0015] 其中

[0016] a表示连接至噻吩并嘧啶基杂环的位置；

[0017] m等于0或1；

[0018] n等于0或1；

[0019] p等于0、1或2；

[0020] q等于0或1；

[0021] R选自下组，该组由以下各项组成：氢和氧代基；并且

[0022] --L^2-R^3选自(a)、(b)、(c)、(d)或(e)，其中

[0023] (a)L^2选自下组，该组由以下各项组成：>SO_2、>$CR^{4a}R^{4b}$，和-$CHR^{4a}CHR^5$-；其中

[0024] R^{4a}选自下组，该组由以下各项组成：氢；-C(=O)$NR^{7a}R^{7b}$；任选地被选自下组的取代基取代的C_{1-4}烷基，该组由以下各项组成：氟、-CN、-OR^8、和 -$NR^{9a}R^{9b}$；以及含有至少一个氮、氧或硫原子的C-连接的4元至7元非芳香族杂环基；

[0025] R^{4b}选自下组，该组由以下各项组成：氢和甲基；或

[0026] R^{4a}和R^{4b}连同它们所附接的碳原子一起形成C_{3-5}环烷基或含有氧原子的C-连接的4元至6元杂环基；

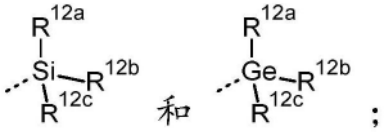
[0027] R^5选自下组，该组由以下各项组成：氢；-OR^6；-$NR^{7a}R^{7b}$；-C(=O)$NR^{7a}R^{7b}$；任选地被选自下组的取代基取代的C_{1-4}烷基，该组由以下各项组成：氟、-CN、-OR^8、和-$NR^{9a}R^{9b}$；和含有至少一个氮、氧或硫原子的C-连接的4元至7元非芳香族杂环基；其中

[0028] R^6、R^{7a}、R^{7b}、R^8、R^{9a}和R^{9b}各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢；任选地被选自下组的取代基取代的C_{1-4}烷基，该组由以下各项组成：氟、-CN和-C(=O)$NR^{10a}R^{10b}$；和被选自下组的取代基取代的C_{2-4}烷基，该组由以下各项组成：-OR^{11}和-$NR^{10a}R^{10b}$；其中

[0029] R^{10a}、R^{10b}和R^{11}各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢；C_{1-4}烷基；和含有至少一个氮、氧或硫原子的C-连接的4元至7元非芳香族杂环基；并且

[0030] R^3选自下组，该组由以下各项组成：Ar；Het^1；Het^2；和7元至10元饱和螺碳二环系统；或

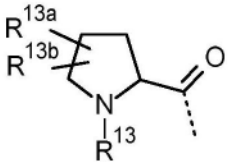
[0031] (b)L^2选自>$CR^{4c}R^{4d}$和-$CHR^{4c}CHR^{5a}$-；其中R^{4c}、R^{4d}和R^{5a}各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢和C_{1-4}烷基；并且

[0032] R^3选自下组，该组由以下各项组成：；

[0033] 其中

[0034] R^{12a}、R^{12b}，和R^{12c}各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：任选地被-OH或-NH_2取代基取代的C_{1-6}烷基；和-OC_{1-6}烷基；或

[0035] (c)--L^2-R^3是任选地被一个、两个或三个氟或-OH取代基取代的C_{1-6}烷基；或

[0036] (d)--L^2-R^3是其中

[0037] R^{13}选自下组，该组由以下各项组成：氢；任选地被氟或-CN取代基取代的C_{1-4}烷基；和被选自下组的取代基取代的C_{2-4}烷基，该组由以下各项组成：-OR^{14}和-$NR^{15a}R^{15b}$；其中

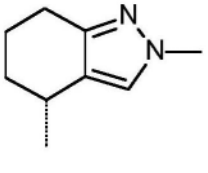
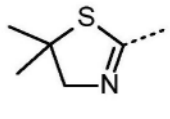
[0038] R^{14}、R^{15a}和R^{15b}各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢；任选地被选自下组的取代基取代的C_{1-4}烷基，该组由以下各项组成：氟、-CN和 -C(=O)$NR^{16a}R^{16b}$；被选自下组的取代基取代的C_{2-4}烷基，该组由以下各项组成：-OR^{17}和$NR^{16a}R^{16b}$；以及含有至少一个氮、氧或硫原子的C-连接的4元至7元非芳香族杂环基；其中

[0039] R^{16a}、R^{16b}和R^{17}各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢和C_{1-4}烷基；并且

[0040] R^{13a}选自下组，该组由以下各项组成：氢、氟和C_{1-4}烷基；

[0041] R^{13b}选自下组，该组由以下各项组成：氢，氟，-OC_{1-4}烷基，和任选地被1、2或3个氟取代基取代的C_{1-4}烷基；或

[0042] R^{13a}和R^{13b}与相同的碳原子结合并且一起形成C_{3-5}环烷基或含有氧原子的C-连接的4元至6元杂环基；或

[0043] (e)--L^2-R^3是或；并且其中

[0044] Ar是苯基或萘基，其各自可以任选地被一个、两个或三个取代基取代，每个取代基独立地选自下组，该组由以下各项组成：卤素，-CN，-OR^{18}，-$NR^{19a}R^{19b}$，以及任选地被选自下组的取代基取代的C_{1-4}烷基，该组由以下各项组成：氟、 -CN、-OR^{20}、-$NR^{21a}R^{21b}$、和-C(=O)$NR^{21a}R^{21b}$；

[0045] Het^1是选自下组的单环杂芳基，该组由以下各项组成：吡啶基、4-、5-或6-嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、4-或5-噻唑基、异噻唑基、和异噁唑基；或选自下组的二环杂芳基，该组由以下各项组成：咪唑并噻唑基、咪唑并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、异苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、异苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、吲嗪基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、吲唑基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并吡嗪基、咪唑并哒嗪基；其各自可以任选地被一个、两个，或三个取代基取代，每个取代基各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：卤素，-CN，-OR^{18}，-$NR^{19a}R^{19b}$，C_{3-6}环烷基，和任选地被选自下组的取代基取代的C_{1-4}烷基，该组由以下各项组成：氟、-CN、-OR^{20}、-$NR^{21a}R^{21b}$、和-C(=O)$NR^{21a}R^{21b}$；并且

[0046] Het^2是任选地被一个、两个，或三个取代基取代的非芳香族杂环基，每个取代基各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：卤素、-CN、-OR^{18}、 -$NR^{19a}R^{19b}$、-C(=O)C_{1-6}烷基、-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、-C(=O)-C_{3-6}环烷基、-C(=O)-Ar^2、 -C(=O)-Het^3、-C(=O)-Het^4，和任

选地被选自下组的取代基取代的C_{1-4}烷基，该组由以下各项组成：氟、-CN、$-OR^{20}$、$-NR^{21a}R^{21b}$、和$-C(=O)NR^{21a}R^{21b}$；

[0047] Ar^2是苯基；

[0048] Het^3是吡啶基；

[0049] Het^4是氧杂环丁烷基、四氢呋喃基，或四氢吡喃基；

[0050] 其中

[0051] R^{18}、R^{19a}、R^{19b}、R^{20}、R^{21a}、和R^{21b}各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢；任选地被选自下组的取代基取代的C_{1-4}烷基，该组由以下各项组成：氟和$-C(=O)NR^{22a}R^{22b}$；和被选自下组的取代基取代的C_{2-4}烷基，该组由以下各项组成：$-OR^{23}$和$-NR^{22a}R^{22b}$；其中

[0052] R^{22a}、R^{22b}和R^{23}各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢；C_{1-4}烷基；以及含有至少一个氮、氧或硫原子的C-连接的4元至7元非芳香族杂环基；

[0053] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0054] 本发明还涉及一种药物组合物，包含治疗有效量的式(I)化合物、其药学上可接受的盐或溶剂化物，和药学上可接受的载体或赋形剂。

[0055] 另外，本发明涉及具有式(I)的化合物、其药学上可接受的盐或溶剂化物，用作药物，并且涉及具有式(I)的化合物、其药学上可接受的盐或溶剂化物，用于在治疗或预防癌症、骨髓增生异常综合症(MDS)和糖尿病中使用。

[0056] 在特定的实施例中，本发明涉及具有式(I)的化合物、其药学上可接受的盐或溶剂化物，用于在治疗或预防癌症中使用。

[0057] 在具体的实施例中，所述癌症选自以下各项：白血病，骨髓瘤或实体瘤癌症(例如，前列腺癌、肺癌、乳癌、胰腺癌、结肠癌、肝癌、黑色素瘤和胶质母细胞瘤等)。在一些实施例中，白血病包括急性白血病、慢性白血病、骨髓白血病、髓性白血病、成淋巴细胞白血病、淋巴细胞白血病，急性髓性白血病 (AML)、慢性髓性白血病(CML)、急性成淋巴细胞白血病(ALL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、T细胞前淋巴细胞白血病(T-PLL)、大颗粒淋巴细胞白血病、毛细胞白血病(HCL)、MLL-重排白血病、MLL-PTD白血病、MLL增加的白血病、MLL-阳性白血病，展示HOX/MEIS1基因表达标记等的白血病。

[0058] 本发明还涉及具有式(I)的化合物、其药学上可接受的盐或溶剂化物与另外的药物试剂的组合的用途，该用途用于治疗或预防癌症、骨髓增生异常综合症(MDS)和糖尿病。

[0059] 此外，本发明涉及一种用于制备根据本发明的药物组合物的方法，其特征在于药学上可接受的载体与治疗有效量的式(I)化合物、其药学上可接受的盐或溶剂化物紧密地混合。

[0060] 本发明还涉及包含具有式(I)的化合物、其药学上可接受的盐或溶剂化物以及另外的药物试剂的产品，作为用于同时、单独或连续用于治疗或预防癌症、骨髓增生异常综合症(MDS)和糖尿病的组合制剂。

[0061] 另外，本发明涉及一种治疗或预防温血动物的细胞增殖疾病的方法，该方法包括向该所述动物给予有效量的如在此定义的式(I)化合物、其药学上可接受的盐或溶剂化物或如在此定义的药物组合物或组合。

[0062] 发明详细说明

[0063] 如在此所用的术语‘卤基’或‘卤素’代表氟、氯、溴以及碘。

[0064] 如在此所用的前缀‘C_{x-y}’(其中x和y是整数)是指一个给定基团中碳原子的数目。因此,C_{1-6}烷基含有从1到6个碳原子,C_{3-6}环烷基含有从3到6个碳原子,等等。

[0065] 如在此用作基团或基团的一部分的术语‘C_{1-4}烷基’表示具有从1到4个碳原子的直链或支链饱和烃基,如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基等。

[0066] 如在此用作基团或基团的一部分的术语‘C_{2-4}烷基’表示具有从2个至4 个碳原子的直链或支链饱和烃基,如乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基等。

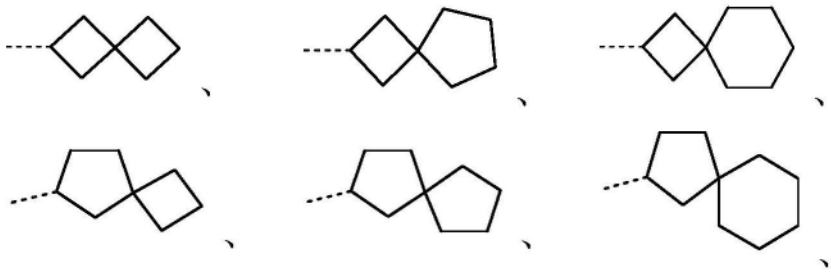
[0067] 如在此用作基团或基团的一部分的术语‘C_{1-6}烷基’表示具有从1个至6 个碳原子的直链或支链饱和烃基,如关于C_{1-4}烷基定义的基团以及正戊基、正己基,2-甲基丁基等。

[0068] 如在此用作基团或基团的一部分的术语‘C_{3-5}环烷基’定义了具有从3个至 5个碳原子的饱和的环状烃基,如环丙基、环丁基和环戊基。

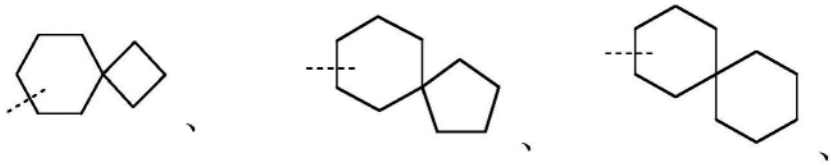
[0069] 如在此用作基团或基团的一部分的术语‘C_{3-6}环烷基’定义了具有从3个至 6个碳原子的饱和的环状烃基,如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0070] ‘氧代基’表示=0。

[0071] 如在此使用的‘螺二环’系统是环系统,其中两个环在单个原子处连接。7 元至10元饱和螺碳二环系统的实例包括,但不限于

[0072] 

[0073] 等。



[0074] 通常,每当术语‘取代的’用于本发明时,除非另外指明或从上下文是清楚的,它意为指明在使用‘取代的’的表述中指示的原子或基团上的一个或多个氢(特别是从1至4个氢、更特别是从1至3个氢、优选是1或2个氢、更优选是1个氢)被选自所指示组的选择项替代,其前提是未超过正常的化合价,并且该取代导致了化学稳定的化合物(即足够稳健以承受从反应混合物分离至有用的纯度的化合物)。

[0075] 取代基和/或变量的组合是可容许的,只要这样的组合产生化学上稳定化合物即可。“稳定化合物”意欲指示足够稳健以经受住从反应混合物分离到适用纯度程度的化合物。

[0076] 技术人员将理解,当原子或基团被‘取代基’取代时,是指所提及的原子或基团被选自指定基团的一个取代基取代。

[0077] 技术人员将理解术语‘任选地取代的’是指使用‘任选地取代的’表示的原子或基团可以是或可以不是取代的(这分别表示取代的或未取代的)。

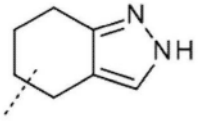
[0078] 当一个部分上存在两个或更多个取代基时,在可能的情况下并且除非另外指明或

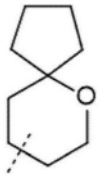
上下文中是明确的，这些取代基可以取代相同原子上的氢，或者这些取代基可以取代在该部分不同原子上的氢原子。

[0079] 技术人员将清楚，除非另外指明或从上下文是清楚的，杂环基上的取代基可以取代环碳原子上或环杂原子上的任何氢原子(例如，氮原子上的氢可以被取代基替代)。

[0080] 在本发明的上下文中，如果没有另外说明‘饱和’意指‘完全饱和’。

[0081] ‘非芳香族基团’包含无芳香族性质的不饱和环系统，部分饱和和完全饱和的碳环和杂环系统。术语‘部分饱和’意指其中一种或多种环结构包含至少一个多重键(例如C＝C，N＝C键)的环。术语‘完全饱和’意指其中环原子之间不存在多重键的环。因此，除非另有说明，‘非芳香族杂环基’是具有例如，3个至12个环成员，更通常是5个至10个环成员的非芳香族单环或二环系统。单环基团的实例是含有4个至7个环成员，更通常是5个或6个环成员的基团。二环基团的实例是含有8个至12个，更通常是9个或10个环成员的那些。

[0082] 含有选自氮、氧或硫(N、O、S)的至少一个杂原子的单环杂环基系统的非限制性实例包括，但不限于4元至7元杂环基系统，如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吡喃基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基。含有选自氮、氧或硫(N、O、S)的至少一个杂原子的二环杂环基系统的非限制性实例包括，但不限于八氢-1H-吲哚基，二氢吲哚基，

或


除非另外说明，每个可以通过任何可用的环碳原子(C-连接的)或氮原子(N-连接的)结合至具有式(I)的分子的剩余部分，并且在可能的情况下在根据实施例的碳原子和/或氮原子上可以任选地被取代。

[0083] 含有至少一个氮原子的C-连接的4元至7元非芳香族杂环基的实例包括，但不限于，氮杂环丁烷基、吡咯烷基和哌啶基，通过可用的碳原子结合至分子的剩余部分。

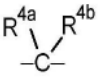
[0084] 如在此单独使用或作为另一个基团的一部分使用的术语‘含有氧原子的C- 连接的4元至6元杂环基’定义了含有氧原子的饱和环烃基，该环烃基具有从 4个至6个环成员，如氧杂环丁烷基、四氢呋喃基，和四氢吡喃基。

[0085] 每当取代基由化学结构表示时，‘---’代表连接到式(I)分子的剩余部分的键。

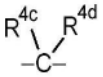
[0086] 画在环系统中的线(例如‘---’)指示该键可以附接至任何适合的环原子。

[0087] 如果没有另外说明，Het^1、Het^2和Het^3可以通过任何可用的环碳或氮原子适当地附接至具有式(I)分子的剩余部分。

[0088] 将清楚的是，在可能的情况下饱和的环部分可以在碳原子和N-原子上都具有取代基，除非另有说明或者从上下文中清楚。

[0089] 将清楚的是，当L^2是$>SO_2$时，这相当于L^2是$-SO_2-$。将清楚的是，当L^2是$>CR^{4a}R^{4b}$，这相当于L是

例如，在化合物1中，L^2是$>CR^{4a}R^{4b}$，其中R^{4a}和R^{4b}二者是氢。

[0090] 类似地，将清楚的是，当L^2是$>CR^{4c}R^{4d}$时，这相当于L是

。

[0091] 当任何变量在任何成分中出现多于一次时，每条定义是独立的。

[0092] 当任何变量在任何式(例如式(I))中出现多于一次时，每条定义是独立的。

[0093] 如在此所用，术语“受试者”是指是或已经是治疗、观察或实验的对象的动物，优选是哺乳动物(例如猫、狗、灵长类动物或人类)，更优选是人类。

[0094] 如在此所用，术语“治疗有效量”意指活性化合物或药物试剂的引发组织系统(动物或人类)的生物或医药应答的量，该生物或医药应答正为研究者、兽医、医药医生或其他临床医生所寻求，包括所治疗的疾病或障碍的症状的减轻或逆转。

[0095] 术语“组合物”旨在涵盖包含指定量的指定成分的产品，以及任何直接或间接由指定量的指定成分的组合产生的产品。

[0096] 如在此所用，术语“治疗”旨在是指其中可能减缓、中断、遏制或阻止疾病的进展的所有过程，但未必指示所有症状都全部消除。

[0097] 如在此所用，术语“(本)发明的一种或多种化合物”或“根据(本)发明的一种或多种化合物”意指包括具有式(I)的化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0098] 如在此所用，任何具有仅仅显示为实线并且不显示为实楔形键或虚楔形键的键的化学式，或者另外表示为围绕一个或多个原子具有特殊构型(例如R,S) 的化学式，考虑每种可能的立体异构体，或者两种或更多种立体异构体的混合物。

[0099] 在上文和下文中，术语“一种或多种具有式(I)的化合物”意指包括其互变异构体和其立体异构体形式。

[0100] 在上文或下文中，术语“立体异构体”、“立体异构形式”或“立体化学异构形式”可互换使用。

[0101] 本发明包括本发明的化合物呈纯立体异构体形式或呈两种或更多种立体异构体的混合物形式的所有立体异构体。

[0102] 对映异构体是作为彼此的不可重叠镜像的立体异构体。对映异构体对的1: 1混合物是外消旋体或外消旋混合物。

[0103] 阻转异构体(Atropisomer)(或限制构型异构体(atropoisomer))是具有特定空间构型的立体异构体，该特定空间构型由大位阻所致的围绕单键受限制的旋转所产生。具有式(I)的化合物的所有阻转异构形式意欲包括在本发明的范围内。

[0104] 非对映体(或非对映异构体)是不为对映体的立体异构体，即它们不以镜像形式相关。如果化合物含有双键，那么取代基可以呈E或Z构型。

[0105] 在二价环饱和的或部分饱和的基团上的取代基可以具有顺式-(cis-)或反式-(trans-)构型，例如，如果化合物包含双取代的环烷基，则取代基可以处于顺式或反式构型。

[0106] 因此，本发明包括对映异构体、阻转异构体、非对映异构体、外消旋体、E 异构体、Z异构体、顺式异构体、反式异构体以及其混合物，只要化学上可能即可。

[0107] 所有那些术语(即对映异构体、阻转异构体、非对映异构体、外消旋体、E 异构体、Z异构体、顺式异构体、反式异构体以及其混合物)的含义为熟练的人员所已知。

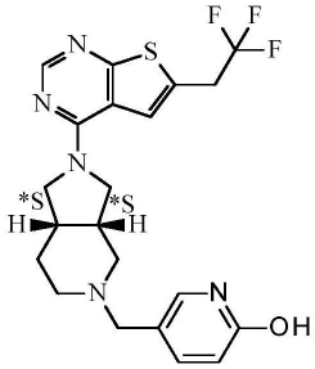
[0108] 绝对构型是根据卡恩-英戈尔德-普雷洛格(Cahn-Ingold-Prelog)系统指定的。不对称原子处的构型由R或S规定。绝对构型未知的已拆分的立体异构体可以根据它们旋转平面偏振光的方向而由(+)或(-)指定。例如，绝对构型未知的已拆分的对映异构体可以根据

它们旋转平面偏振光的方向而由(+)或(-)指定。

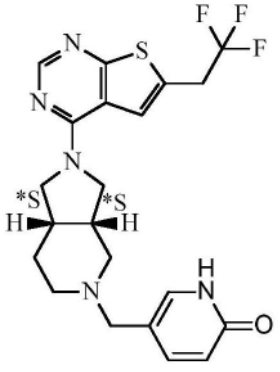
[0109] 当鉴别特定立体异构体时，这意指所述立体异构体基本上不含其他立体异构体，即与少于50％、优选地少于20％、更优选地少于10％、甚至更优选地少于5％、特别是少于2％并且最优选地少于1％的其他立体异构体相关。因此，当式(I)化合物例如规定为(R)时，这意指该化合物实质上不含(S)异构体；当式(I)化合物例如规定为E时，这意指该化合物实质上不含Z异构体；当式 (I)化合物例如规定为顺式时，这意指该化合物实质上不含反式异构体。

[0110] 一些根据式(I)的化合物还能以其互变异构形式存在。尽管在以上式(I) 中未明确指示，但是此类形式在它们可能存在的情况下旨在包括在本发明的范围内。由此得出，单一化合物可以按立体异构和互变异构形式存在。

[0111] 例如

[0112] 

[0113] 还涵盖其他的互变异构体形式

[0114] 。

[0115] 药学上可接受的盐包括酸加成盐和碱加成盐。可以通过常规手段，例如通过使一种游离酸或一种游离碱形式与一个或多个当量的一种适当的碱或酸、任选地在一种溶剂中或在其中该盐不可溶的一种介质中进行反应，接着使用标准技术(例如，在真空中，通过冷冻干燥或通过过滤)去除所述溶剂或所述介质来形成此类盐。还可以通过将处于盐形式的本发明的化合物的一种反离子与另一种反离子进行交换，例如使用一种适合的离子交换树脂，来制备多种盐。

[0116] 如在上文或下文提及的药学上可接受的盐意在包括具有式(I)的化合物及其溶剂化物能够形成的有治疗活性的无毒的酸加成盐和碱盐形式。

[0117] 适当的酸包括例如无机酸，诸如氢卤酸(例如氢氯酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸、磷酸以及类似酸；或有机酸，诸如例如乙酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸(即乙二酸)、丙二酸、琥珀酸(即丁二酸)、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺

酸、对-甲苯磺酸、环己氨基磺酸、水杨酸、对氨基水杨酸、扑酸以及类似酸。相反地，通过用合适的碱处理，所述盐形式可以被转化为游离碱形式。

[0118] 还可以通过用适当的有机和无机碱处理将包含酸性质子的具有式(I)的化合物及其溶剂化物转化为它们的无毒金属或胺盐形式。

[0119] 适当的碱盐形式包括，例如铵盐、碱金属及碱土金属盐，例如锂、钠、钾、铯、镁、钙盐及类似物，以下有机碱的盐类：例如伯、仲及叔脂肪族与芳香族胺类例如甲胺、乙胺、丙胺、异丙胺、四种丁胺异构体、二甲胺、二乙胺、二乙醇胺、二丙胺、二异丙胺、二正丁胺、吡咯烷、哌啶、吗啉、三甲胺、三乙胺、三丙胺、奎宁环、吡啶、喹啉及异喹啉；苄星青霉素(benzathine)、N-甲基-D-葡糖胺、海巴胺盐(hydrabamine salt)、及以下氨基酸的盐类：例如像精氨酸、赖氨酸等。相反地，该盐形式可以通过用酸处理而转化成游离酸形式。

[0120] 术语溶剂化物包括具有式(I)的化合物能够形成的其溶剂加成形式以及其盐。这样的溶剂加成形式的实例是例如水合物、醇化物等。

[0121] 如在以下描述的方法中制备的本发明的化合物可以合成为对映异构体的混合物形式，特别是对映异构体的外消旋混合物，这些对映异构体可以根据本领域中已知的拆分程序相互分离。一种分离具有式(I)的化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物的对映异构形式的方式涉及使用手性固定相的液相层析。所述纯的立体化学异构形式还可以衍生自适当起始材料的相对应的纯的立体化学异构形式，其前提是反应立体特异性地发生。优选地，如果一种特定立体异构体是所希望的，所述化合物将通过制备的立体定向方法合成。这些方法将有利地使用对映异构体纯的起始材料。

[0122] 本发明还包括本发明的同位素标记的化合物，这些同位素标记的化合物与在此列举的那些相同，但是事实上一个或多个原子由具有原子质量或质量数不同于自然中通常发现(或自然中发现的最多的那一个)的原子质量或质量数的原子所代替。

[0123] 在此所指定的任何具体的原子或元素的所有同位素和同位素混合物都被认为是在本发明化合物的范围之内，不论是天然存在的或是合成地产生的，具有天然丰度或呈同位素富集的形式。可以包含在本发明化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素，诸如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{122}I、^{123}I、^{125}I、^{131}I、^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br，以及^{82}Br。优选地，放射性同位素选自下组：^{2}H、^{3}H、^{11}C和^{18}F。更优选地，该放射性同位素是^{2}H。具体地说，氘化的化合物旨在包括在本发明的范围内。

[0124] 本发明的某些同位素标记的化合物(例如，用^{3}H和^{14}C标记的那些)例如在底物组织分布测定中可以是用用的。氚化(^{3}H)和碳-14(^{14}C)同位素是有用的，因为它们使得制备和可检测性变得容易。此外，用更重同位素(诸如氘) (即，^{2}H)取代可以提供由于更大的代谢稳定性而产生的某些治疗优点(例如，增加的体内半衰期或降低的剂量需求)并且因此在一些环境下可以是优选的。因此，在本发明的具体实施例中，R^{2}选自氢或或氘，特别是氘。在另一个实施例中，L^{2}可以是$>C(^{2}H)_{2}$。正电子发射同位素(比如^{15}O、^{13}N、^{11}C和^{18}F)对于正电子发射断层术(PET)研究是有用的。癌症中的PET成像在帮助定位和鉴别肿瘤，疾病的阶段并确定合适的治疗方法中有效用。人类癌细胞过量表达许多潜在的疾病特异性分子靶的受体或蛋白质。以高亲和力和特异性结合肿瘤细胞上的这种受体或蛋白质的放射标记的示踪剂具有诊断成像和靶向放射性核素治疗的巨大潜力(Charron,Carlie L.等人，Tetrahedron Lett.[四面体通讯]2016，57(37)，4119-4127)。另外，靶特异性PET放射性示踪剂可以用作生物

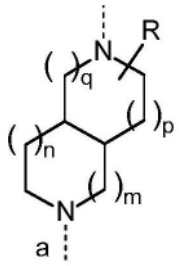
标志物来检查和评估病理学，例如通过测量靶标表达和治疗反应(Austin R.等人，Cancer Letters[癌症通讯](2016)，doi:10.1016/j.canlet.2016.05.008)。

[0125] 本发明特别涉及如在此定义的具有式(I)的化合物，及其互变异构体以及立体异构形式，其中

[0126] R^1选自下组，该组由以下各项组成：CH_3、CH_2F、CHF_2和CF_3；

[0127] R^2选自下组，该组由以下各项组成：氢和CH_3；

[0128] L^1是具有式(a)的7元至9元稠合的杂环

[0129] 

(a)

[0130] 其中

[0131] a表示连接至噻吩并嘧啶基杂环的位置；

[0132] m等于0或1；

[0133] n等于0或1；

[0134] p等于0、1或2；

[0135] q等于0或1；

[0136] R选自下组，该组由以下各项组成：氢和氧代基；并且

[0137] --L^2-R^3选自(a)、(b)、(c)、(d)或(e)，其中

[0138] (a)L^2选自下组，该组由以下各项组成：>SO_2、>$CR^{4a}R^{4b}$，和-$CHR^{4a}CHR^5$-；其中

[0139] R^{4a}选自下组，该组由以下各项组成：氢；-C(=O)$NR^{7a}R^{7b}$；任选地被选自下组的取代基取代的C_{1-4}烷基，该组由以下各项组成：氟、-CN、-OR^8，和 -$NR^{9a}R^{9b}$；以及含有至少一个氮、氧或硫原子的C-连接的4元至7元非芳香族杂环基；

[0140] R^{4b}选自下组，该组由以下各项组成：氢和甲基；或

[0141] R^{4a}和R^{4b}连同它们所附接的碳原子一起形成C_{3-5}环烷基或含有氧原子的C-连接的4元至6元杂环基；

[0142] R^5选自下组，该组由以下各项组成：氢；-OR^6；-$NR^{7a}R^{7b}$；-C(=O)$NR^{7a}R^{7b}$；任选地被选自下组的取代基取代的C_{1-4}烷基，该组由以下各项组成：氟、-CN、-OR^8，和-$NR^{9a}R^{9b}$；和含有至少一个氮、氧或硫原子的C-连接的4元至7元非芳香族杂环基；其中

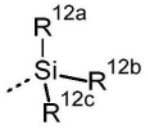
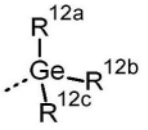
[0143] R^6、R^{7a}、R^{7b}、R^8、R^{9a}和R^{9b}各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢；任选地被选自下组的取代基取代的C_{1-4}烷基，该组由以下各项组成：氟、-CN和-C(=O)$NR^{10a}R^{10b}$；和被选自下组的取代基取代的C_{2-4}烷基，该组由以下各项组成：-OR^{11}和-$NR^{10a}R^{10b}$；其中

[0144] R^{10a}、R^{10b}和R^{11}各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢；C_{1-4}烷基；和含有至少一个氮、氧或硫原子的C-连接的4元至7元非芳香族杂环基；并且

[0145] R^3选自下组，该组由以下各项组成：Ar；Het^1；Het^2；和7元至10元饱和螺碳二环系

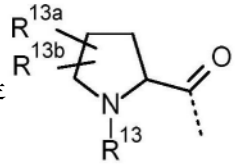
统;或

[0146] (b)L^2选自>$CR^{4c}R^{4d}$和-$CHR^{4c}CHR^{5a}$-;其中R^{4c}、R^{4d}和R^{5a}各自独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢和C_{1-4}烷基;并且

[0147] R^3选自下组,该组由以下各项组成: 和  ;其中

[0148] R^{12a}、R^{12b},和R^{12c}各自独立地选自下组,该组由以下各项组成:任选地被 -OH或-NH_2取代基取代的C_{1-6}烷基;和-OC_{1-6}烷基;或

[0149] (c)--L^2-R^3是任选地被一个、两个或三个氟取代基取代的C_{1-6}烷基;或

[0150] (d)--L^2-R^3是 ,其中

[0151] R^{13}选自下组,该组由以下各项组成:氢;任选地被氟或-CN取代基取代的 C_{1-4}烷基;和被选自下组的取代基取代的C_{2-4}烷基,该组由以下各项组成:-OR^{14}和-$NR^{15a}R^{15b}$;其中

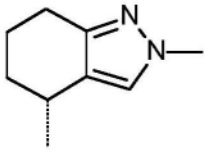
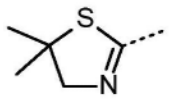
[0152] R^{14}、R^{15a}和R^{15b}各自独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢;任选地被选自下组的取代基取代的C_{1-4}烷基,该组由以下各项组成:氟、-CN和 -C(=O)$NR^{16a}R^{16b}$;被选自下组的取代基取代的C_{2-4}烷基,该组由以下各项组成: -OR^{17}和$NR^{16a}R^{16b}$;以及含有至少一个氮、氧或硫原子的C-连接的4元至7元非芳香族杂环基;其中

[0153] R^{16a}、R^{16b}和R^{17}各自独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢和C_{1-4}烷基;并且

[0154] R^{13a}选自下组,该组由以下各项组成:氢、氟和C_{1-4}烷基;

[0155] R^{13b}选自下组,该组由以下各项组成:氟、-OC_{1-4}烷基和任选地被1、2或 3个氟取代基取代的C_{1-4}烷基;或

[0156] R^{13a}和R^{13b}与相同的碳原子结合并且一起形成C_{3-5}环烷基或含有氧原子的 C-连接的4元至6元杂环基;或

[0157] (e)--L^2-R^3是 或  ;并且其中

[0158] Ar是苯基或萘基,其各自可以任选地被一个、两个或三个取代基取代,每个取代基独立地选自下组,该组由以下各项组成:卤素、-CN、-OR^{18}、 -$NR^{19a}R^{19b}$,以及任选地被选自下组的取代基取代的C_{1-4}烷基,该组由以下各项组成:氟、-CN、-OR^{20}、-$NR^{21a}R^{21b}$,和-C(=O)$NR^{21a}R^{21b}$;

[0159] Het^1是选自下组的单环杂芳基,该组由以下各项组成:吡啶基、4-、5-或6-嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、4-或5-噻唑基、异噻唑基、和异噁唑基;或选自下组的二环杂芳基,该组由以下各项组成:咪唑并噻唑基、咪唑并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、异苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基,苯并异噻唑基、异苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、吲嗪基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、吲唑基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并吡嗪基、咪唑并哒嗪基;其各自可

以任选地被一个、两个，或三个取代基取代，每个取代基各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：卤素、-CN、-OR^{18}、-$NR^{19a}R^{19b}$、和任选地被选自下组的取代基取代的C_{1-4}烷基，该组由以下各项组成：氟、-CN、-OR^{20}、-$NR^{21a}R^{21b}$、和-C(=O)$NR^{21a}R^{21b}$；并且

[0160] Het^2是任选地被一个、两个或三个取代基取代的非芳香族杂环基，每个取代基独立地选自下组，该组由以下各项组成：卤素、-CN、-OR^{18}、-$NR^{19a}R^{19b}$、和任选地被选自下组的取代基取代的C_{1-4}烷基，该组由以下各项组成：氟、-CN、 -OR^{20}、-$NR^{21a}R^{21b}$，和-C(=O)$NR^{21a}R^{21b}$；

[0161] 其中

[0162] R^{18}、R^{19a}、R^{19b}、R^{20}、R^{21a}、和R^{21b}各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢；任选地被选自下组的取代基取代的C_{1-4}烷基，该组由以下各项组成：氟和-C(=O)$NR^{22a}R^{22b}$；和被选自下组的取代基取代的C_{2-4}烷基，该组由以下各项组成：-OR^{23}和-$NR^{22a}R^{22b}$；其中

[0163] R^{22a}、R^{22b}和R^{23}各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢；C_{1-4}烷基；以及含有至少一个氮、氧或硫原子的C-连接的4元至7元非芳香族杂环基；

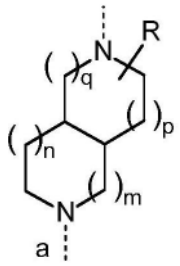
[0164] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0165] 本发明特别涉及如在此定义的具有式(I)的化合物，及其互变异构体以及立体异构形式，其中

[0166] R^1选自下组，该组由以下各项组成：CF_3；

[0167] R^2选自下组，该组由以下各项组成：氢；

[0168] L^1是具有式(a)的7元至9元稠合的杂环

[0169] 

(a)

[0170] 其中

[0171] a表示连接至噻吩并嘧啶基杂环的位置；

[0172] m等于0或1；

[0173] n等于0或1；

[0174] p等于0、1或2；

[0175] q等于0或1；

[0176] R选自下组，该组由以下各项组成：氢和氧代基；并且

[0177] --L^2-R^3选自(a)、(b)、(c)或(d)，其中

[0178] (a)L^2选自下组，该组由以下各项组成：>SO_2、>$CR^{4a}R^{4b}$，和-$CHR^{4a}CHR^5$-；其中

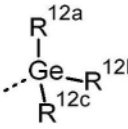
[0179] R^{4a}选自下组，该组由以下各项组成：氢和C_{1-4}烷基；

[0180] R^{4b}是氢；o

[0181] R^5选自下组，该组由以下各项组成：氢和C_{1-4}烷基；并且

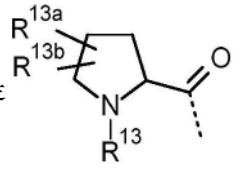
[0182] R^3选自下组，该组由以下各项组成：Ar；Het^1；和Het^2；或

[0183] (b)L^2是>$CR^{4c}R^{4d}$;其中R^{4c}和R^{4d}是氢;并且

[0184] R^3是 其中;

[0185] R^{12a}、R^{12b},和R^{12c}是C_{1-6}烷基;或

[0186] (c)--L^2-R^3是任选地被一个、两个或三个氟或-OH取代基取代的C_{1-6}烷基;或

[0187] (d)--L^2-R^3是 其中,

[0188] R^{13}是氢;并且

[0189] R^{13a}是氢;

[0190] R^{13b}氢;或

[0191] R^{13a}和R^{13b}与相同的碳原子结合并且一起形成

[0192] C_{3-5}环烷基;

[0193] Ar是可以任选地被一个、两个,或三个取代基取代的苯基,每个取代基各自独立地选自卤素;

[0194] Het^1是选自下组的单环杂芳基,该组由以下各项组成:吡啶基、4-、5-或 6-嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、4-或5-噻唑基、异噻唑基,和异噁唑基;其各自可以任选地被一个、两个,或三个取代基取代,每个取代基各自独立地选自下组,该组由以下各项组成:卤素,-CN,$-OR^{18}$,$-NR^{19a}R^{19b}$,C_{3-6}环烷基,和任选地被选自下组的取代基取代的C_{1-4}烷基,该组由以下各项组成:$-OR^{20}$、和$-NR^{21a}R^{21b}$;并且

[0195] Het^2是任选地被一个、两个,或三个取代基取代的非芳香族杂环基,每个取代基各自独立地选自下组,该组由以下各项组成:卤素、$-OR^{18}$、-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、-C(=O)-Ar^2、-C(=O)-Het^3、和-C(=O)-Het^4;

[0196] Ar^2是苯基;

[0197] Het^3是吡啶基;

[0198] Het^4是氧杂环丁烷基,或四氢吡喃基;

[0199] 其中

[0200] R^{18}、R^{20}、R^{21a},和R^{21b}各自独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢;和C_{1-4}烷基;

[0201] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0202] 本发明特别涉及如在此定义的具有式(I)的化合物,及其互变异构体以及立体异构形式,其中

[0203] (a)L^2选自下组,该组由以下各项组成:>SO_2、>$CR^{4a}R^{4b}$,和-$CHR^{4a}CHR^5$-;其中

[0204] R^{4a}选自下组,该组由以下各项组成:氢;-C(=O)$NR^{7a}R^{7b}$;任选地被选自下组的取代基取代的C_{1-4}烷基,该组由以下各项组成:氟、-CN、$-OR^8$、和$-NR^{9a}R^{9b}$;和含有至少一个氮、氧或硫原子的C-连接的4元至7元非芳香族杂环基;

[0205] R^{4b}选自下组,该组由以下各项组成:氢和甲基;或

[0206] R^{4a}和R^{4b}连同它们所附接的碳原子一起形成C_{3-5}环烷基或含有氧原子的C- 连接的

4元至6元杂环基；

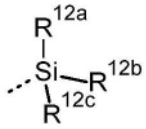
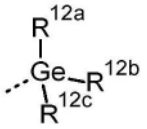
[0207] R^5选自下组，该组由以下各项组成：氢；-OR^6；-$NR^{7a}R^{7b}$；-C(=O)$NR^{7a}R^{7b}$；任选地被选自下组的取代基取代的C_{1-4}烷基，该组由以下各项组成：氟、-CN、-OR^8、和-$NR^{9a}R^{9b}$；和含有至少一个氮、氧或硫原子的C-连接的4元至7元非芳香族杂环基；其中

[0208] R^6、R^{7a}、R^{7b}、R^8、R^{9a}和R^{9b}各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢；任选地被选自下组的取代基取代的C_{1-4}烷基，该组由以下各项组成：氟、-CN和-C(=O)$NR^{10a}R^{10b}$；以及被选自下组的取代基取代的C_{2-4}烷基，该组由以下各项组成：-OR^{11}和-$NR^{10a}R^{10b}$；其中

[0209] R^{10a}、R^{10b}和R^{11}各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢和C_{1-4}烷基；并且

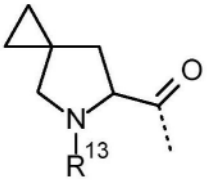
[0210] R^3选自下组，该组由以下各项组成：Ar；Het^1；Het^2；和7元至10-元饱和螺碳二环系统；或

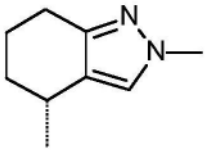
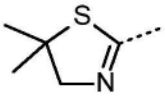
[0211] (b)L^2选自>$CR^{4c}R^{4d}$，和-$CHR^{4c}CHR^{5a}$-；其中R^{4c}、R^{4d}和R^{5a}各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢；和C_{1-4}烷基；并且

[0212] R^3选自下组，该组由以下各项组成： 和  ；其中

[0213] R^{12a}、R^{12b}，和R^{12c}各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：任选地被 -OH或-NH_2取代基取代的C_{1-6}烷基；或

[0214] (c)--L^2-R^3是任选地被一个、两个或三个氟取代基取代的C_{1-6}烷基；或

[0215] (d)--L^2-R^3是  ，其中R^{13}是氢；或

[0216] (e)--L^2-R^3是  或  ；并且其中

[0217] Ar是任选地被一个、两个或三个取代基取代的苯基，每个取代基独立地选自下组，该组由以下各项组成：卤素，-CN，和任选地被选自下组的取代基取代的C_{1-4}烷基，该组由以下各项组成：氟、-CN、-OR^{20}、-$NR^{21a}R^{21b}$、和 -C(=O)$NR^{21a}R^{21b}$；

[0218] Het^1是选自下组的单环杂芳基，该组由以下各项组成：吡啶基、4-、5-或 6-嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、4- 或5-噻唑基、异噻唑基，和异噁唑基；其各自可以任选地被一个、两个，或三个取代基取代，每个取代基各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：卤素、-CN，和任选地被选自下组的取代基取代的C_{1-4}烷基，该组由以下各项组成：氟、-CN、-OR^{20}、-$NR^{21a}R^{21b}$、和-C(=O)$NR^{21a}R^{21b}$；并且

[0219] Het^2是选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基和哌啶基的非芳香族杂环基；其中

[0220] R^{20}、R^{21a}，和R^{21b}各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢和C_{1-4}烷基；

[0221] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0222] 本发明特别涉及如在此定义的具有式(I)的化合物，及其互变异构体以及立体异构形式，其中

[0223] R^1是CF_3；

[0224] (a)L^2是>$CR^{4a}R^{4b}$；其中

[0225] R^{4a}选自下组，该组由以下各项组成：氢；-C(=O)$NR^{7a}R^{7b}$；C_{1-4}烷基；和含有至少一个氮、氧或硫原子的C-连接的4元至7元非芳香族杂环基；并且

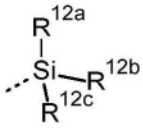
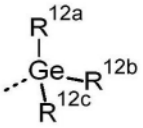
[0226] R^{4b}选自下组，该组由以下各项组成：氢和甲基；其中

[0227] R^{7a}和R^{7b}各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢；C_{1-4}烷基；和被选自下组的取代基取代的C_{2-4}烷基，该组由以下各项组成：-OR^{11}和-$NR^{10a}R^{10b}$；其中

[0228] R^{10a}、R^{10b}和R^{11}各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢和C_{1-4}烷基；并且

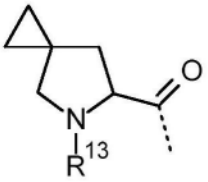
[0229] R^3选自下组，该组由以下各项组成：Ar；Het^1；和7元至10元饱和螺碳二环系统；或

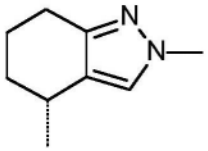
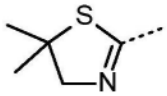
[0230] (b)L^2是>$CR^{4c}R^{4d}$，其中R^{4c}和R^{4d}各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢；和C_{1-4}烷基；并且

[0231] R^3选自下组，该组由以下各项组成：和；其中

[0232] R^{12a}、R^{12b}，和R^{12c}各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：任选地被 -NH_2取代基取代的C_{1-6}烷基；或

[0233] (c)--L^2-R^3是任选地被一个、两个或三个氟取代基取代的C_{1-6}烷基；或

[0234] (d)--L^2-R^3是，其中R^{13}是氢；或

[0235] (e)--L^2-R^3是或；并且其中

[0236] Ar是任选地被卤素取代基取代的苯基；并且

[0237] Het^1是选自下组的单环杂芳基，该组由以下各项组成：吡啶基、4-、5-或6- 嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基，和4-或5-噻唑基；其各自可以任选地被一个或两个取代基取代，每个取代基各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：卤素和任选地被选自下组的取代基取代的C_{1-4}烷基，该组由以下各项组成：-CN、-OR^{20}、-$NR^{21a}R^{21b}$、和-C(=O)$NR^{21a}R^{21b}$；其中

[0238] R^{20}、R^{21a}，和R^{21b}各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢和C_{1-4}烷基；

[0239] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0240] 本发明特别涉及如在此定义的具有式(I)的化合物，及其互变异构体以及立体异构形式，其中

[0241] R^1是CF_3；

[0242] L^1是如在此描述的具有式(a)的7元至9元稠合的杂环，其中

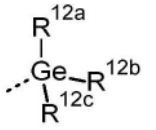
[0243] m等于0或1；

[0244] n等于0或1；

[0245] p是1，并且q是0；

[0246] R是氢；并且

[0247] (a)L^2是>CH_2；并且R^3是Ar；或Het^1；或

[0248] (b)L^2是>CH_2；并且R^3是 其中R^{12a}、R^{12b}，和R^{12c}各自独立地选自C_{1-6}烷基；

或

[0249] (c)--L^2-R^3是任选地被一个、两个或三个氟取代基取代的C_{1-6}烷基；其中

[0250] Ar是任选地被卤素取代基取代的苯基；并且

[0251] Het^1是选自下组的单环杂芳基，该组由以下各项组成：吡啶基、4-、5-或 6-嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡唑基，和4-或5-噻唑基；其各自可以任选地被卤素或C_{1-4}烷基取代基取代；

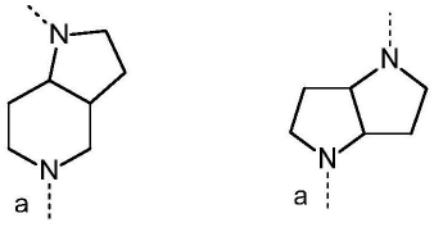
[0252] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0253] 本发明特别涉及如在此定义的具有式(I)的化合物，及其互变异构体以及立体异构形式，其中

[0254] R^1是CF_3；

[0255] R^2是氢；

[0256] L^1是具有式(a-1)或(a-2)的8元至9元稠合的杂环

[0257] 

(a-1) (a-2)

[0258] (a)L^2是>CH_2；并且R^3是Ar；或Het^1；或

[0259] (b)L^2是>CH_2；并且R^3是-Ge$(CH_3)_3$；其中

[0260] Ar是任选地被卤素取代基取代的苯基；并且

[0261] Het^1是选自下组的单环杂芳基，该组由以下各项组成：吡啶基、4-、5-或 6-嘧啶基、吡咯基、吡唑基，和4-或5-噻唑基；其各自可以任选地被卤素或C_{1-4}烷基取代基取代；

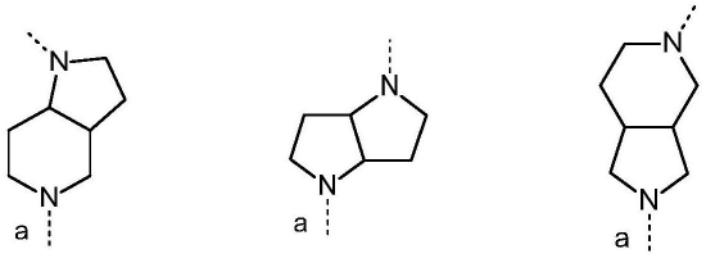
[0262] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0263] 本发明特别涉及如在此定义的具有式(I)的化合物，及其互变异构体以及立体异构形式，其中

[0264] R^1是CF_3；

[0265] R^2是氢；

[0266] L^1是具有式(a-1)、(a-2)或(a-3)的8元至9元稠合的杂环

[0267] 

(a-1) (a-2) (a-3)

[0268] (a)L^2是>CH_2;并且R^3是Ar;Het^1;或Het^2;或

[0269] (b)L^2是>CH_2;并且R^3是-$Ge(CH_3)_3$;或

[0270] (c)--L^2-R^3是C_{1-6}烷基;

[0271] 其中

[0272] Ar是任选地被卤素取代基取代的苯基;并且

[0273] Het^1是选自下组的单环杂芳基,该组由以下各项组成:吡啶基、4-、5-或 6-嘧啶基、吡咯基、吡唑基、和4-或5-噻唑基;其各自可以任选地被卤素、OR^{18}或C_{1-4}烷基取代基取代;

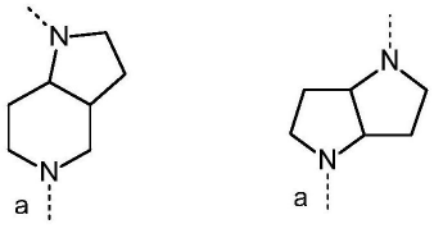
[0274] Het^2是选自下组的非芳香族杂环基,该组由以下各项组成:4-哌啶基和4- 四氢吡喃基;

[0275] R^{18}是氢或C_{1-4}烷基;

[0276] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

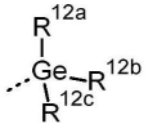
[0277] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的具有式(I)的那些化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中

[0278] L^1是具有式(a-1)或(a-2)的8元至9元稠合的杂环

[0279] 

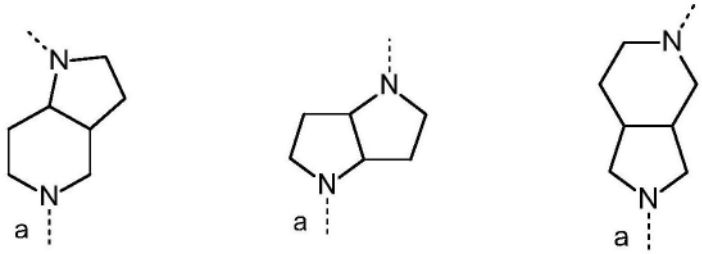
(a-1) (a-2)

[0280] L^2>CH_2;并且R^3是Ar或Het^1;或

[0281] L^2是>CH_2,并且R^3是  其中R^{12a}、R^{12b}、和R^{12c}各自独立地选自C_{1-6}烷基。;

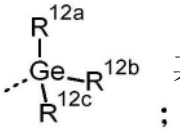
[0282] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的具有式(I)的那些化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中

[0283] L^1是具有式(a-1)、(a-2)或(a-3)的8元至9元稠合的杂环

[0284] 

(a-1) (a-2) (a-3)

[0285] L^2>CH_2;并且R^3是Ar、Het^1或Het^2;或

[0286] L^2是>CH_2,并且R^3是  其中R^{12a}、R^{12b},和R^{12c}各自独立地选自C_{1-6}烷基;或

[0287] --L^2-R^3是C_{1-6}烷基。

[0288] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的具有式(I)的那些化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中

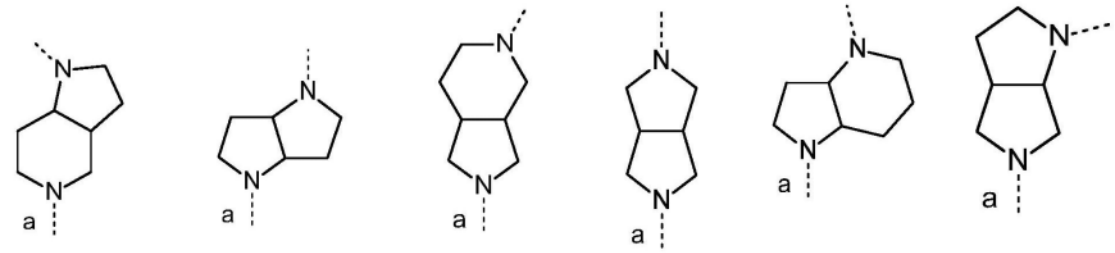
[0289] L^1是具有式(a-3)的8元至9元稠合的杂环

[0290] 

(a-3)。

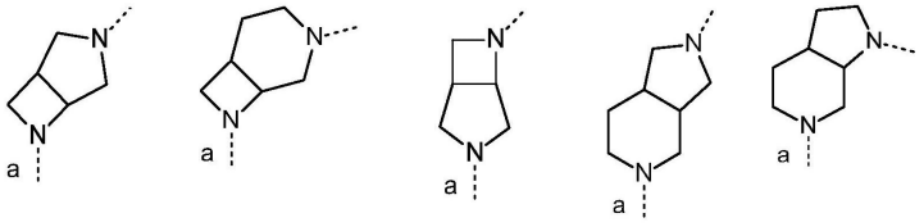
[0291] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的具有式(I)的那些化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中

[0292] L^1是具有式(a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-4)、(a-5)、(a-6)、(a-7)、(a-8)、(a-9)、(a-10)或(a-11)的8元至9元稠合的杂环



(a-1) (a-2) (a-3) (a-4) (a-5) (a-6)

[0293]



(a-7) (a-8) (a-9) (a-10) (a-11) 。

[0294] 本发明的另一个实施例涉及任何其他实施例中所提及的具有式(I)的那些化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中以下限制中的一者或多者适用:

[0295] (a)R^1是CF_3;

[0296] (b)R^2是氢;

[0297] (c)m是0或1;n是1;p是1并且q是0;

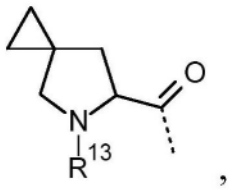
[0298] (d)L^1是(a-1);

[0299] (e)L^1是(a-2);

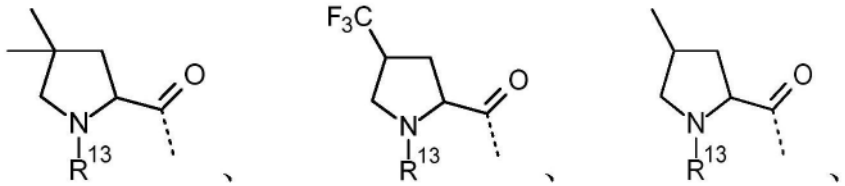
[0300] (f)L^2是$>CH_2$;

[0301] (g)R^3是Ar或Het^1;

[0302] (h)--L^2-R^3选自下组,该组由以下各项组成:

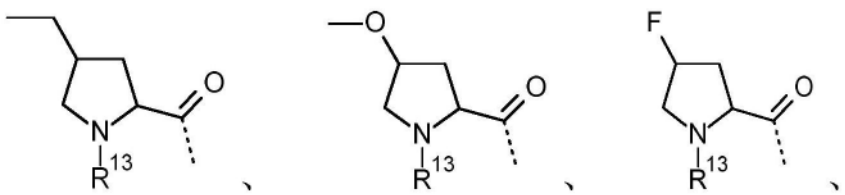


,

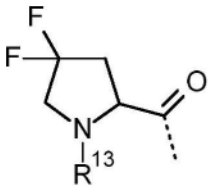
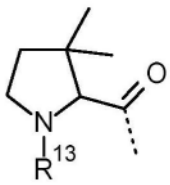


、 、 、

[0303]



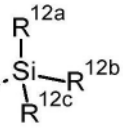
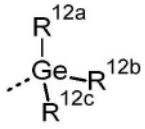
、 、 、

[0304]  、和  ，其中

[0305] R^{13}选自下组，该组由以下各项组成：氢；任选地被氟或-CN取代基取代的 C_{1-4}烷基；和被选自下组的取代基取代的C_{2-4}烷基，该组由以下各项组成：$-OR^{14}$和$-NR^{15a}R^{15b}$；其中

[0306] R^{14}、R^{15a}和R^{15b}各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢；任选地被选自下组的取代基取代的C_{1-4}烷基，该组由以下各项组成：氟、-CN，和 $-C(=O)NR^{16a}R^{16b}$；被选自下组的取代基取代的C_{2-4}烷基，该组由以下各项组成：$-OR^{17}$和$-NR^{16a}R^{16b}$；和含有至少一个氮、氧或硫原子的C-连接的4元至7-元非芳香族杂环基；其中

[0307] R^{16a}、R^{16b}和R^{17}各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢和C_{1-4}烷基；

[0308] (i)--L^2R^3是--CH_2R^3，其中R^3选自下组，该组由以下各项组成： 和  ；其中R^{12a}、R^{12b}，和R^{12c}各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：任选地被$-NH_2$取代的C_{1-6}烷基；

[0309] (j)Ar是任选地被一个或两个取代基取代的苯基，每个取代基各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：卤素和任选地被选自下组的取代基取代的C_{1-4}烷基，该组由以下各项组成：-CN、$-OR^{20}$、$-NR^{21a}R^{21b}$，和$-C(=O)NR^{21a}R^{21b}$；其中R^{20}、R^{21a}、和R^{21b}各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢和C_{1-4}烷基；

[0310] (k)Ar是任选地被一个或两个卤素取代基取代的苯基；

[0311] (l)Ar是任选地被卤素取代基取代的苯基；

[0312] (m)Het^1是选自下组的单环杂芳基，该组由以下各项组成：吡唑基、咪唑基、吡咯基、4-或5-噻唑基、吡啶基、哒嗪基、4-、5-或6-嘧啶基，和吡嗪基，其各自可以任选地被一个或两个取代基取代，每个取代基各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：卤素和任选地被选自下组的取代基取代的C_{1-4}烷基，该组由以下各项组成：-CN、$-OR^{20}$、$-NR^{21a}R^{21b}$、和$-C(=O)NR^{21a}R^{21b}$；

[0313] 其中R^{20}、R^{21a}，和R^{21b}各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢和 C_{1-4}烷基；

[0314] (n)Het^1是选自下组的单环杂芳基，该组由以下各项组成：吡唑基、咪唑基、吡咯基、4-或5-噻唑基、吡啶基、哒嗪基、4-、5-或6-嘧啶基，和吡嗪基，其各自可以任选地被一个或两个取代基取代，每个取代基各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：卤素和C_{1-4}烷基；

[0315] (o)Het^1是选自下组的单环杂芳基，该组由以下各项组成：吡唑基、吡咯基、4-或5-噻唑基、吡啶基、和4-、5-或6-嘧啶基，其各自可以任选地被一个或两个取代基取代，每个取代基各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：卤素和 C_{1-4}烷基；

[0316] (p)Het^1是选自下组的单环杂芳基，该组由以下各项组成：吡唑基、吡咯基、4-或

5-噻唑基、吡啶基、和4-、5-或6-嘧啶基，其各自可以任选地被卤素或C_{1-4}烷基取代。

[0317] 在一个实施例中、本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I) 的化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物，或其任何子组，其中m、n、q和 p中至少一个不是0。

[0318] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的具有式(I)的那些化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物，或其任何子组，其中

[0319] m等于1；

[0320] n等于0；

[0321] p等于1；

[0322] q等于1。

[0323] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I) 的化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物，或其任何子组，其中m是1。

[0324] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I) 的化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物，或其任何子组，其中n是1。

[0325] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I) 的化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物，或其任何子组，其中p是1或2。

[0326] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I) 的化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物，或其任何子组，其中q是1。

[0327] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I) 的化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物，或其任何子组，其中R^1是CF_3。

[0328] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I) 的化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物，或其任何子组，其中R^1是CF_3，并且其中R^2是氢。

[0329] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的具有式(I)的那些化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物，或其任何子组，其中

[0330] R^1是CF_3；R^2是氢；

[0331] m等于1；

[0332] n等于0；

[0333] p等于1；

[0334] q等于1。

[0335] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的具有式(I)的那些化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物，或其任何子组，其中Ar是根据其他实施例中任一项任选地被取代的苯基。

[0336] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的具有式(I)的那些化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物，或其任何子组，其中$--L^2-R^3$是 (a)。

[0337] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I) 的化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物，或其任何子组，其中$--L^2-R^3$是 (b)。在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I) 的化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物，或其任何子组，其中$--L^2-R^3$是 (c)。

[0338] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的具有式(I)的那些化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物，或其任何子组，其中$--L^2-R^3$是 (d)。

[0339] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的具有式(I)的那些化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物，或其任何子组，其中--L^2-R^3是 (e)。

[0340] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的具有式(I)的那些化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物，或其任何子组，其中--L^2-R^3是 (a)；R^3是Het^1或Het^2。

[0341] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的具有式(I)的那些化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物，或其任何子组，其中--L^2-R^3是 (a)；R^3是Het^1。

[0342] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的具有式(I)的那些化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物，或其任何子组，其中

[0343] Ar是苯基，该苯基可以任选地被一个、两个，或三个取代基取代，每个取代基各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：卤素、-CN、-OR^{18}、-$NR^{19a}R^{19b}$，和任选地被选自下组的取代基取代的C_{1-4}烷基，该组由以下各项组成：氟、-CN、 -OR^{20}、-$NR^{21a}R^{21b}$，和-C(=O)$NR^{21a}R^{21b}$；

[0344] Het^1是选自下组的单环杂芳基，该组由以下各项组成：吡啶基、4-、5-或 6-嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、4- 或5-噻唑基、异噻唑基，和异噁唑基；其各自可以任选地被一个、两个，或三个取代基取代，每个取代基各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：卤素、 -CN，-OR^{18}，-$NR^{19a}R^{19b}$，C_{3-6}环烷基，和任选地被选自下组的取代基取代的C_{1-4}烷基，该组由以下各项组成：氟、-CN、-OR^{20}、-$NR^{21a}R^{21b}$、和-C(=O)$NR^{21a}R^{21b}$；并且

[0345] Het^2是任选地被一个、两个，或三个取代基取代的非芳香族杂环基，每个取代基各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：卤素、-CN、-OR^{18}、-$NR^{19a}R^{19b}$、-C(=O)C_{1-6}烷基、-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、-C(=O)-C_{3-6}环烷基、-C(=O)-Ar^2、 -C(=O)-Het^3、-C(=O)-Het^4、和任选地被选自下组的取代基取代的C_{1-4}烷基，该组由以下各项组成：氟、-CN、-OR^{20}、-$NR^{21a}R^{21b}$，和-C(=O)$NR^{21a}R^{21b}$。

[0346] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的具有式(I)的那些化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物，或其任何子组，其中

[0347] R^1是CF_3；

[0348] R^2是氢；

[0349] m等于1；n等于0；p等于1；q等于1；

[0350] R是氢。

[0351] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的具有式(I)的那些化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物，或其任何子组，其中

[0352] R^1是CF_3；

[0353] R^2是氢；

[0354] m等于1；n等于0；p等于1；q等于1；

[0355] R是氢；

[0356] L^2是>$CR^{4a}R^{4b}$；R^3是Het^1或Het^2；或--L^2-R^3是C_{1-6}烷基。

[0357] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的具有式(I)的那些化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物，或其任何子组，其中

[0358] R^1是CF_3；

[0359] R^2是氢；

[0360] m等于1；n等于0；p等于1；q等于1；

[0361] R是氢；

[0362] L^2是>$CR^{4a}R^{4b}$；R^3是Het^1或Het^2；或--L^2-R^3是C_{1-6}烷基；

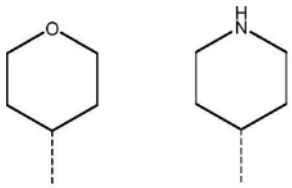
[0363] R^{4a}和R^{4b}是氢。

[0364] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I) 的化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物，或其任何子组，其中Het^2是哌啶基或四氢吡喃基，其各自任选地被如在其他实施例中所述的一个、两个，或三个取代基取代。

[0365] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I) 的化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物，或其任何子组，其中Het^2是任选地被如在其他实施例中所述的一个、两个，或三个取代基取代的单环杂环基。

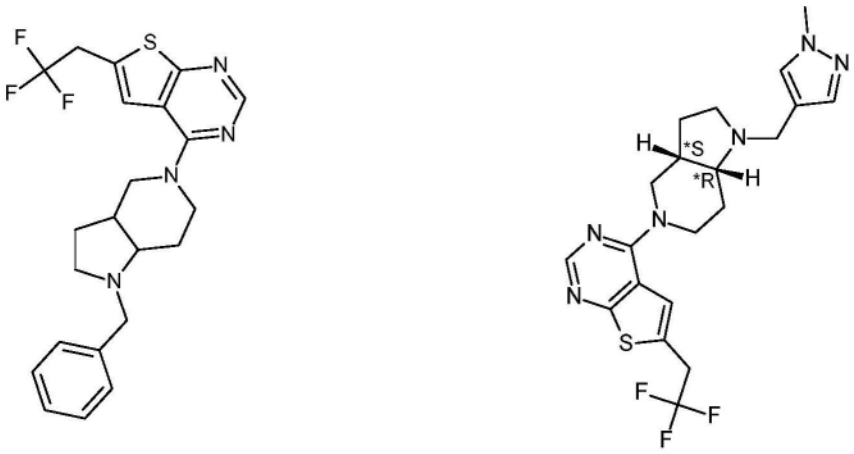
[0366] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的具有式(I)的那些化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物，或其任何子组，其中

[0367] Het^2是非芳香族杂环基，选自以下各项：

[0368] 

[0369] 其各自如在其他实施例中描述的任选地被一个、两个或三个取代基取代。

[0370] 具有式(I)的具体的化合物是：

[0371] 

[0372] 包括立体异构形式、其药学上可接受的盐，特别是其盐酸盐，及其溶剂化物。

[0373] 具有式(I)的具体的化合物是化合物70、71B、36、87和102，包括立体异构形式、其药学上可接受的盐，特别是其盐酸盐，及其溶剂化物。

[0374] 具有式(I)的具体的化合物是化合物70、71B、36、87和102。

[0375] 在一个实施例中，具有式(I)的化合物选自下组，该组由以下各项组成：任何示例性化合物、

[0376] 及其游离碱、药学上可接受的加成盐以及溶剂化物。

[0377] 以上指示的实施例的所有可能组合都视为包涵在本发明的范围内。

[0378] 用于制备具有式(I)的化合物的方法

[0379] 在这一部分中，如在所有其他部分中，除非上下文另有说明，否则提及式 (I)还包括所有其他的子组和其实例，如在此所定义的。

[0380] 具有式(I)的化合物的一些典型实例的一般制备在下文以及在具体实例中进行了描述，并且通常制备自可商购的或通过本领域的普通技术人员常用的标准合成工艺制备的起始材料。以下方案仅意在代表本发明的实例并且决不意在是本发明的限制。

[0381] 可替代地，还可以通过将如在下面的通用方案中所描述的类似反应试验方案与有机化学领域的普通技术人员常用的标准合成工艺组合来制备本发明的化合物。

[0382] 技术人员将认识到，在方案中描述的反应中，尽管并不总是明确地显示，但是保护在终产物中所希望的反应性官能团(例如羟基、氨基、或羧基基团) 可能是必要的，以避免它们参与所不希望的反应。例如在方案1中，可以用叔丁氧基羰基保护基团保护在$L^1$7-至9-稠合杂环上的NH部分。通常，可根据标准实践使用常规保护基团。可使用本领域已知的方法在方便的后续阶段除去保护基团。这在具体的实例中进行说明。

[0383] 技术人员将认识到，在方案里所描述的反应中，在惰性气氛(例如像在N_2气氛下)下进行反应或许是可取的或必要的。

[0384] 技术人员将清楚的是，可能需要在反应处理(指的是分离和纯化化学反应的一种或多种产物所必须的一系列操作，例如像淬灭、柱层析、萃取)前，冷却反应混合物。

[0385] 技术人员将认识到，在搅拌下加热该反应混合物可增加反应产出。在一些反应中，可使用微波加热替代常规的加热以缩短整个反应时间。

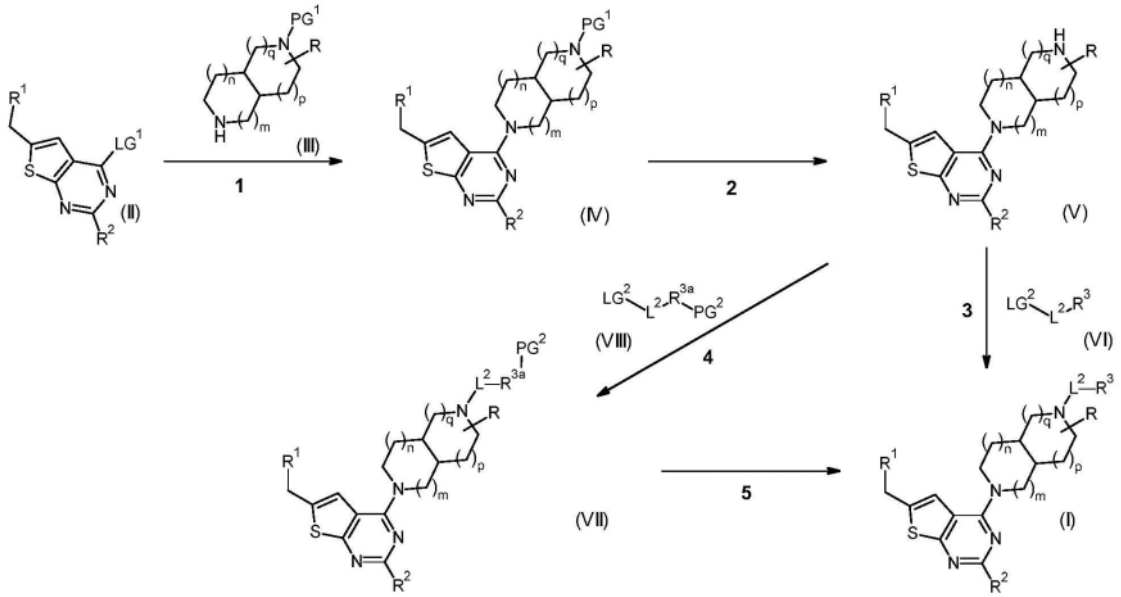
[0386] 熟练人员将认识到在以下方案中示出的另一序列的化学反应也可能导致所希望的式(I)的化合物。

[0387] 熟练人员将认识到，在以下方案中示出的中间体和最终化合物可以根据本领域的普通技术人员众所周知的方法进一步功能化。在此描述的中间体和化合物可以按游离形式或呈盐形式进行分离。

[0388] 方案1

[0389] 通常，具有式(I)的化合物(其中所有的变量根据本发明的范围进行定义) 可以根据以下反应方案1进行制备。在方案1中，LG^1和LG^2各自表示合适的离去基团，例如像卤素；PG^1表示合适的保护基团，例如像叔丁氧基羰基；R^{3a}-PG^2表示如在式(I)中定义的具有适当的保护基团(例如像叔丁氧基羰基)的R^3(当 R^3取代基带有氨基集团)。在方案1中所有的其他变量都根据本发明的范围进行定义。

[0390] 在方案1中，以下反应条件适用：

[0391] 

[0392] 1:在合适的温度(例如像在90℃下)下,在合适的碱(例如像二异丙基乙胺)的存在下,在合适的溶剂(例如像乙腈或异丙醇)中;

[0393] 2:在合适的温度范围(例如像从0℃至室温)下,在适当的裂解条件(例如像酸,如HCl或三氟乙酸)的存在下,在适当的溶剂(如乙腈或二氯甲烷或甲醇)中(当PG^1是叔丁氧基羰基时);

[0394] 3:在合适的温度(例如像室温)下,在合适的碱(例如像碳酸钾或二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯)的存在下,在合适的溶剂(例如像乙腈、二甲基甲酰胺或二甲亚砜)中;

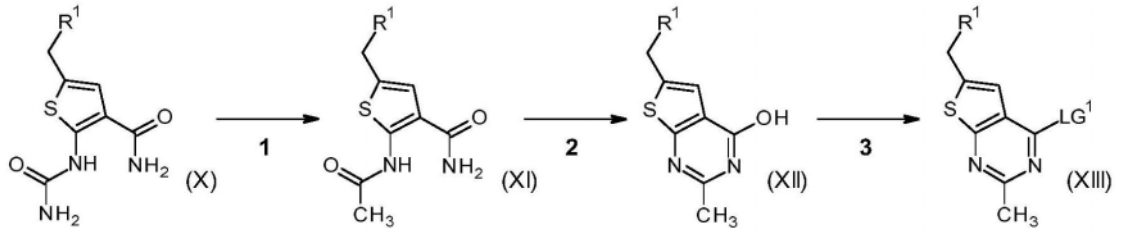
[0395] 4:在合适的温度(例如像室温)下,在合适的碱(例如像碳酸钾或二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯)的存在下,在合适的溶剂(例如像乙腈、二甲基甲酰胺或二甲亚砜)中;

[0396] 5:在合适的反应温度范围(例如像从0℃至室温)下,在合适的裂解条件 (例如像酸,比如HCl或三氟乙酸)的存在下,在合适的溶剂(比如乙腈、二噁烷或甲醇)中,当PG^2是叔丁氧基羰基。

[0397] 方案2

[0398] 具有式(II)的中间体(其中R^2是甲基)可以根据以下反应方案2制备,其中LG^1表示适当的离去基团(例如像卤素或甲磺酰基)。在方案2中所有的其他变量都根据本发明的范围进行定义。

[0399] 在方案2中,以下反应条件适用:

[0400] 

[0401] 1:在合适的温度(例如像在回流温度下)下,在乙酸酐和适当的碱(例如像三甲胺)的存在下,在适当的溶剂(例如像甲苯)中;

[0402] 2:在合适的温度(例如像在回流温度下)下,在适当的碱(如氢氧化钾) 的存在下,在适当的溶剂(例如像乙醇)中;

[0403] 3:在适当的反应条件下以形成离去基团(例如像氯),例如通过在合适的温度(如110℃)下用三氯磷酰进行反应。

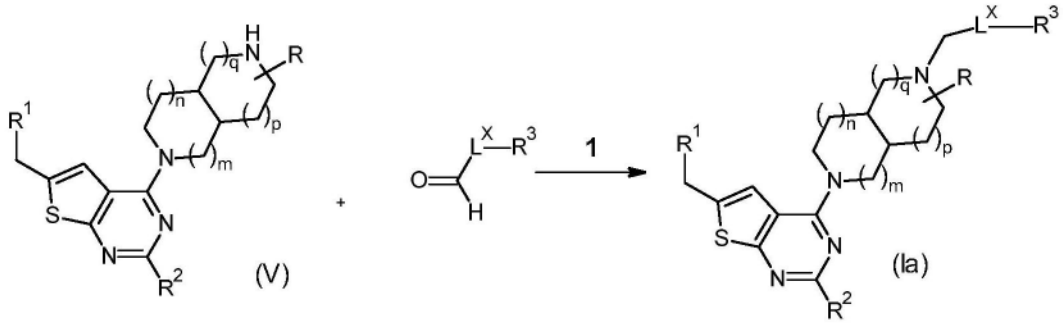
[0404] 将理解的是,在存在适当官能团时,具有不同式的化合物或用于其制备的任何中间体可以通过一种或多种标准合成方法采用缩合、取代、氧化、还原或裂解反应来进一步衍生。具体取代方法包括常规烷基化、芳基化、杂芳基化、酰化、磺酰化、卤化、硝化、甲酰化以及偶合程序。

[0405] 具有式(I)的化合物能以对映异构体的可以遵循领域已知的拆分程序与彼此分离的外消旋混合物形式合成。具有式(I)的外消旋化合物(含有基础氮原子)可通过与合适的手性酸反应而转化成相应的非对映异构盐形式。所述非对映异构盐形式随后例如通过选择性或分步结晶法分离,且通过碱使对映异构体从其中释出。分离具有式(I)的化合物的对映异构形式的替代性方式涉及使用一种手性固定相的液相色谱法。所述纯的立体化学异构形式还可以衍生自适当起始材料的相对应的纯的立体化学异构形式,其前提是反应立体特异性地发生。

[0406] 在本发明的化合物的制备中,中间体的远端官能团(例如伯或仲胺)的保护可能是必需的。这样的保护的需要将取决于远端官能团的性质和制备方法的条件而不同。适合的氨基保护基(NH-Pg)包括乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧基羰基(Boc)、苯甲氧基羰基(CBz)以及9-芴基亚甲基氧基羰基(Fmoc)。这样的保护的需要容易由本领域普通技术人员确定。关于保护基和其用途的一般说明,参见T.W.Greene和P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis[有机合成中的保护基],第4版,威利出版社,霍博肯(Hoboken),新泽西(New Jersey),2007。

[0407] 方案3

[0408] 通常,具有式(I)的化合物(其中所有的变量根据本发明的范围进行定义) 可以根据以下反应方案3进行制备。在方案3中,L^x是L^2,该L^2经CH_2基团 (该CH_2基团也是L^2的一部分)附接至L^1。在方案3中所有的其他变量都根据本发明的范围进行定义。在方案3中,以下反应条件适用:

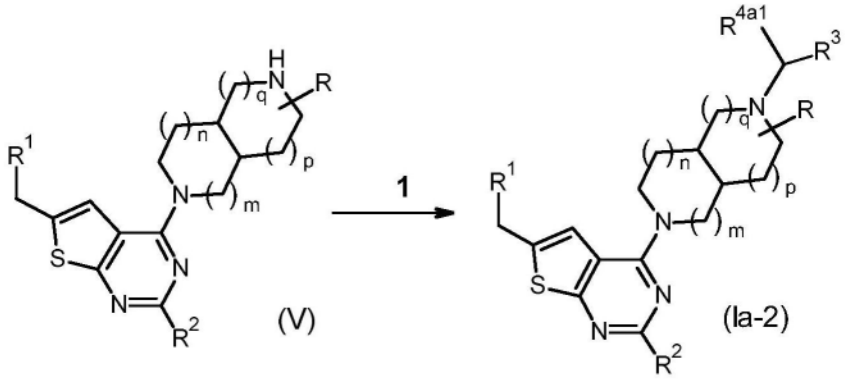
[0409] 

[0410] 1:在合适的温度(例如室温)下,任选地在合适的酸(例如像乙酸)的存在下,在合适的溶剂(如THF、或二氯甲烷,或二氯甲烷和甲醇的混合物)中,随后添加合适的还原剂(例如像$NaBH(OAc)_3$),在合适的温度(例如室温)下,在合适的溶剂(如THF、或二氯甲烷,或二氯甲烷和甲醇的混合物)中,产出具有式(Ia)的化合物。

[0411] 可替代地,步骤1可以在合适的催化剂(如铂氧化物)的存在下,在合适的溶剂(例如像乙醇),在合适的温度(例如像60℃)下进行;

[0412] 方案4

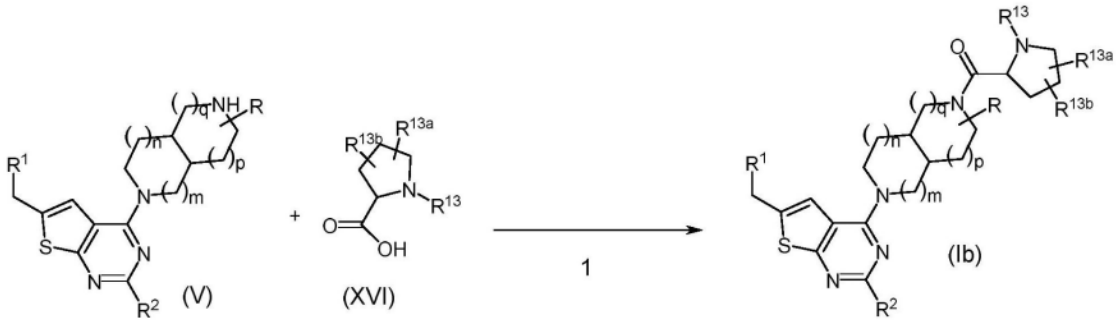
[0413] 通常，具有式(Ia-2)的化合物(其中所有的变量根据本发明的范围进行定义)可以根据以下反应方案4制备。在方案4中，R^{4a1}被定义为C_{1-4}烷基或含有至少一个氮、氧或硫原子的C-连接的4元至7元非芳香族杂环基。在方案4 中所有的其他变量都根据本发明的范围进行定义。在方案4中，以下反应条件适用：

[0414] 

[0415] 1：在合适的温度(例如室温)下，在乙醇钛(IV)的存在下，在合适的溶剂 (如THF)中，随后添加合适的有机锂(R^{4a1}-Li)或格氏试剂(R^{4a1}-Mg-卤素)，这些试剂是可商购的或可以通过技术人员已知的方法而制备，产出具有式(Ia-2) 的化合物。

[0416] 方案5

[0417] 通常，具有式(I)的化合物(其中所有的变量根据本发明的范围进行定义)，从而命名为具有式(Ib)的化合物，可以根据以下反应方案5制备。在方案5 中所有的变量根据本发明的范围进行定义。在方案5中，以下反应条件适用：

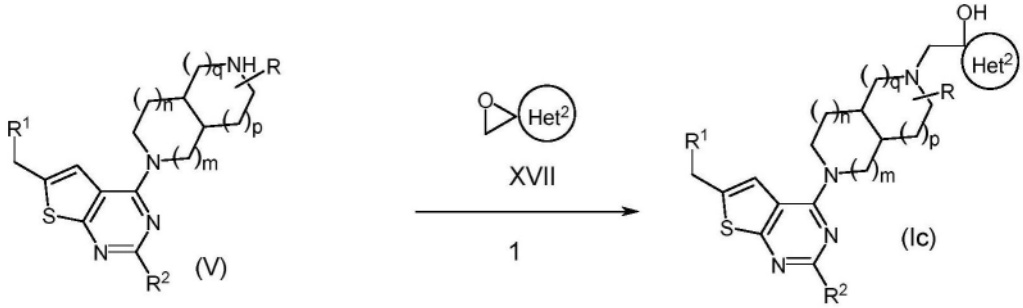
[0418] 

[0419] 1：在合适的温度(例如室温)下，在合适的酸偶联剂(例如像1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-苯并三唑鎓六氟磷酸盐(1-)3-氧化物(HBTU))的存在下，在合适的溶剂(如N,N-二甲基甲酰胺(DMF))中；具有合适的碱(如N-乙基 -N-(1-甲基乙基)-2-丙胺(DIPEA))产出具有式(Ib)的化合物。

[0420] 方案6

[0421] 通常，具有式(Ic)的化合物(其中L^2是如在方案6中示出，并且R^3限制为Het^2)可以根据以下方案6制备。在方案6中所有的其他变量都根据本发明的范围进行定义。

[0422] 在方案6中，以下反应条件适用：

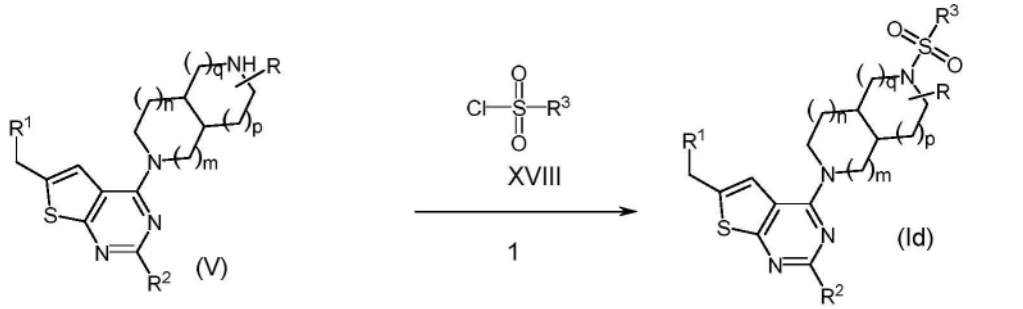
[0423] 

[0424] 1:在合适的温度(例如65℃)下,在合适的碱(例如像三乙胺)的存在下,在合适的溶剂(例如像甲醇)中。

[0425] 方案7

[0426] 通常,具有式(Id)的化合物(其中L^2是如在方案7中示出,并且其中所有的变量根据本发明的范围进行定义)可以根据以下反应方案7制备。

[0427] 在方案7中,以下反应条件适用:

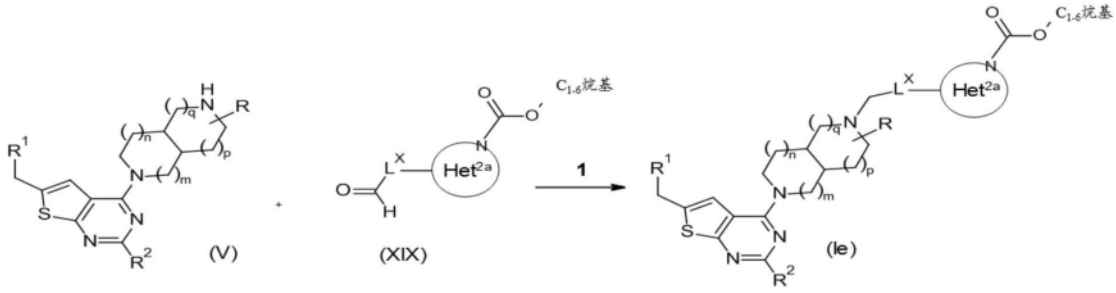
[0428] 

[0429] 1:在合适的温度(例如室温)下,在合适的碱(例如像碳酸钾)的存在下,在合适的溶剂(例如像乙腈)中。

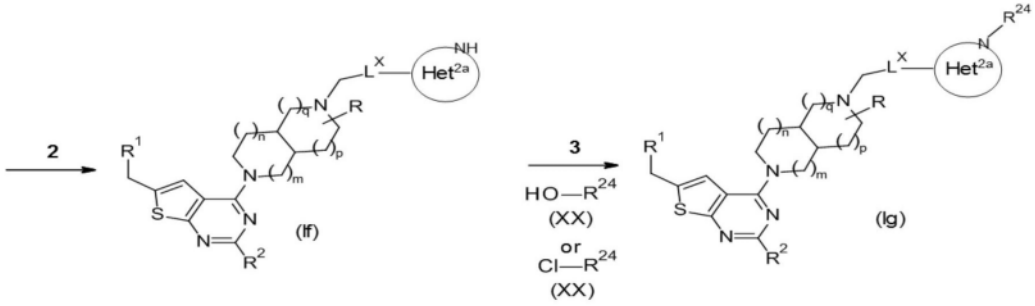
[0430] 方案8

[0431] 通常,具有式(Ie)、(If)和(Ig)的化合物(其中R^3限制为Het^{2a}为任选地经取代的含有氮原子的非芳香族杂环基)可以根据以下反应方案8制备。在方案8中,R^{24}被定义为是-C(=O)C_{1-6}烷基、-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、-C(=O)-C_{3-6}环烷基、-C(=O)-Ar^2、-C(=O)-Het^3,-C(=O)-Het^4。L^X是键或-CHR^{5a}-,其中R^{5a}是H 或C_{1-4}烷基。在方案8中所有的其他变量都根据本发明的范围进行定义。

[0432] 在方案8中,以下反应条件适用:



[0433]



[0434] 药理学

[0435] 已经发现,本发明的化合物阻断了menin与MLL蛋白质和致癌MLL融合蛋白的相互作用。因此,根据本发明的化合物和包含这样的化合物的药物组合物可用于治疗或预防,特别是治疗如癌症、骨髓增生异常综合症(MDS)和糖尿病等疾病。

[0436] 特别地,根据本发明的化合物及其药物组合物可用于治疗或预防癌症。根据一个实施例,可以受益于用本发明的menin/MLL抑制剂治疗的癌症包括白血病、骨髓瘤或实体瘤癌症(例如,前列腺癌、肺癌、乳癌、胰腺癌、结肠癌、肝癌、黑色素瘤和胶质母细胞瘤等)。在一些实施例中,白血病包括急性白血病、慢性白血病、骨髓白血病、髓性白血病、成淋巴细胞白血病、淋巴细胞白血病, 急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、急性成淋巴细胞白血病 (ALL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、T细胞前淋巴细胞白血病(T-PLL)、大颗粒淋巴细胞白血病、毛细胞白血病(HCL)、MLL-重排白血病、MLL-PTD 白血病、MLL增加的白血病、MLL-阳性白血病,展示HOX/MEIS1基因表达标记等的白血病。

[0437] 因此,本发明涉及具有式(I)的化合物、其互变异构体和立体异构形式以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,用作药物。

[0438] 本发明还涉及一种式(I)化合物、其互变异构体或立体异构形式或其药学上可接受的盐或溶剂化物或根据本发明的药物组合物的用途,用于制造药物。

[0439] 本发明该涉及根据本发明的具有式(I)的化合物、其互变异构体或立体异构形式,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或药物组合物,用于治疗、预防、改善、控制或降低哺乳动物(包括人类)的与menin和MLL蛋白质以及致癌 MLL融合蛋白的相互作用相关的病症的风险,这些病症的治疗或预防通过阻断 menin和MLL蛋白质以及致癌MLL融合蛋白的相互作用来影响或促进。

[0440] 同样,本发明涉及根据本发明的具有式(I)的化合物、其互变异构体或立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或药物组合物,用于生产用于治疗、预防、改善、控制或降低哺乳动物(包括人类)的与menin和MLL 蛋白质以及致癌MLL融合蛋白的相互作用相关的病症的风险的药物的用途,这些病症的治疗或预防通过阻断menin和MLL蛋白质以及致癌MLL融合蛋白的相互作用来影响或促进。

[0441] 本发明还涉及一种具有式(I)化合物、其互变异构体或立体异构形式或其药学上可接受的盐或溶剂化物，用于治疗或预防上文中提及的疾病中任一者。

[0442] 本发明还涉及一种具有式(I)化合物、其互变异构体或立体异构形式或其药学上可接受的盐或溶剂化物，用于治疗或预防上文中提及的疾病中任一者。

[0443] 本发明还涉及一种具有式(I)化合物、其互变异构体或立体异构形式或其药学上可接受的盐或溶剂化物的用途，用于制造用于治疗或预防上文中提及的疾病病状中任一者的药物。

[0444] 可以将本发明的化合物给予哺乳动物、优选地人类以便治疗或预防上文中提及的疾病中任一者。

[0445] 鉴于具有式(I)的化合物、其互变异构体或立体异构形式，和其药学上可接受的盐和溶剂化物的效用，提供了一种治疗罹患上文中提及的疾病中任一者的温血动物(包括人类)的方法。

[0446] 所述方法包括将治疗有效量的具有式(I)的化合物、其互变异构体或立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物给予(即全身性或局部给予)、优选地经口给予到温血动物(包括人类)。

[0447] 因此，本发明还涉及一种用于治疗或预防上文中提及的疾病中任一者的方法，包括将治疗有效量的根据本发明的化合物给予到对其有需要的患者。

[0448] 本领域普通技术人员将认识到，本发明的化合物的治疗有效量是足以具有治疗活性的量，并且这个量取决于疾病类型、治疗性配制品中化合物的浓度以及患者的病状而特别不同。一般来说，本发明的化合物以治疗剂形式给予用于治疗在此提及的病症的量将由主治医生根据情况来确定。

[0449] 在此类疾病的治疗中，普通技术人员可以从下文提供的测试结果确定有效治疗日用量。有效治疗日用量应是从约0.005mg/kg至100mg/kg体重，特别是 0.005mg/kg至50mg/kg体重，特别是0.01mg/kg至50mg/kg体重，更特别是从0.01mg/kg至25mg/kg体重，优选地从约0.01mg/kg至约15mg/kg，更优选地从约0.01mg/kg至约10mg/kg，甚至更优选地从约0.01mg/kg至约1mg/kg，最优选地从约0.05mg/kg至约1mg/kg体重。特别的有效治疗日用量应是1 mg/kg体重、2mg/kg体重、4mg/kg体重或8mg/kg体重。根据本发明的化合物(此处也称为活性成分)的达到治疗作用所需的量可以根据情况随例如具体化合物、给药途径、接受者的年龄和病状以及所治疗的具体病症或疾病而不同。治疗方法还包括以每天一到四次摄入之间的方案给予活性成分。在这些治疗方法中，根据本发明的化合物优选地在给予之前进行配制。如在此下文中所述的，适合的药物配制品通过已知程序使用熟知并且容易可得的成分来制备。

[0450] 本发明还提供了用于预防或治疗在此提及的病症的组合物。所述组合物包含治疗有效量的具有式(I)的化合物、其互变异构体或立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物，以及药学上可接受的载体或稀释剂。

[0451] 虽然活性成分可以单独给予，但其优选地是作为药物组合物存在。因此，本发明进一步提供了药物组合物，该药物组合物包含根据本发明的化合物连同药学上可接受的载体或稀释剂。该载体或稀释剂在与该组合物的其他成分相容的意义上必须是“可接受的”并且对于其接受者是无害的。

[0452] 可以通过制药领域所熟知的任何方法来制备本发明的药物组合物，例如使用像在那罗(Gennaro)等人中所描述的那些方法。Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药学大全](第18版，麦克出版公司(Mack Publishing Company)，1990，参见尤其是Part 8:Pharmaceutical preparations and their Manufacture[部分 8:药物制剂及其制造])。治疗有效量的呈碱形式或盐形式的作为活性成分的具体化合物与药学上可接受的载体组合成紧密混合物，该载体可以取决于给药所希望的制剂形式而采用多种多样的形式。这些药物组合物合意地呈整体剂型，优选地适用于全身性给予，如经口、经皮或肠胃外给予；或局部给予，如经由吸入、鼻用喷雾、滴眼剂或经由乳膏、凝胶、香波等。例如，在制备呈经口剂型的组合物时，可以使用任何常见药物介质，例如像在经口液体制剂(如悬浮液、糖浆、酏剂以及溶液)的情况下，是水、二醇、油、醇等；或在散剂、丸剂、胶囊以及片剂的情况下，是固体载体，如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。片剂和胶囊由于其给药简易性而代表了最有利的经口单位剂型，在该情况下，显然使用固体药物载体。对于肠胃外组合物来说，载体通常将包括至少呈大部分的无菌水，但也可以包括其他成分例如以辅助溶解性。例如可制备注射溶液，其中该载体包括盐溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合物。也可以制备可注射悬浮液，在该情况下可以采用适当的液体载体、助悬剂以及类似物。在适合于经皮给予的组合物中，载体任选地包括渗透增强剂和/或适合的可湿润剂，任选地与小比例的具有任何性质的适合添加剂组合，这些添加剂不会对皮肤造成任何显著有害作用。所述添加剂可促进向皮肤给药和/或可有助于制备期望的组合物。这些组合物能够以不同方式，例如作为透皮贴剂、作为滴剂或作为软膏剂给予。

[0453] 尤其有利的是将以上提及的药物组合物配制成单位剂型以实现给药简易性和剂量均一性。如本说明书和权利要求书中所用的单位剂型在此是指适合作为整体剂量的物理离散单位，每一单位含有经计算以与所需的药物载体结合而产生所希望的治疗作用的预定量的活性成分。此类单位剂型的实例是片剂(包括刻痕或包衣片剂)、胶囊、丸剂、散剂包、糯米纸囊剂、可注射溶液或悬浮液、茶匙剂、汤匙剂以及类似剂型，及其分开的多个。

[0454] 本发明化合物可以用于全身性给予，如经口、经皮或肠胃外给予；或局部给予，如经由吸入、鼻用喷雾、滴眼剂或经由乳膏、凝胶、香波等。化合物优选地经口给予。给药的确切剂量和频率取决于所用的具体的具有式(I)的化合物、所治疗的具体病状、所治疗的病状的严重程度、具体患者的年龄、体重、性别、病症程度和一般物理病状以及个体可以服用的如本领域的普通技术人员所熟知的其他药物。此外，显而易见的是，所述有效日用量可以降低或提高，这取决于所治疗的受试者的响应和/或取决于给出本发明化合物处方的医生的评估。

[0455] 本发明的化合物可以单独或与一种或多种另外的治疗剂组合给予。组合疗法包括给予含有根据本发明的化合物和一种或多种另外的治疗剂的单一药物剂量配制品，以及给予根据本发明的化合物和每种另外的治疗剂(呈其自身单独药物剂量配制品形式)。举例来说，根据本发明的化合物和治疗剂可以按一种单一经口剂量组合物(如片剂或胶囊)形式一起给予患者，或每种药剂可以按单独经口剂量配制品形式给予。

[0456] 因此，本发明的一个实施例涉及一种产品，含有一种根据本发明的化合物作为第一活性成分和一种或多种抗癌剂作为另一种活性成分，以组合制剂形式用于同时、单独或连续用于治疗罹患癌症的患者。

[0457] 一种或多种其他医药剂与根据本发明的化合物可以同时(例如以单独或整体组合物形式)或以任一顺序依序给予。在后一种情况下,两种或更多种化合物将在一个时间段内并且以一定量和方式给予,以便足以确保实现一种有利或协同作用。应了解,组合的每种组分的优选给予方法和顺序以及对应的剂量和方案将取决于所给予的具体其他医药剂和本发明的化合物、其给药途径、具体条件,所治疗的具体肿瘤以及所治疗的具体宿主。最佳给药方法和顺序以及剂量和方案可以由本领域技术人员使用常规方法并且鉴于在此陈述的信息而容易地确定。

[0458] 当以组合形式给出时,根据本发明的化合物与一种或多种其他抗癌剂的重量比可以由本领域的普通技术人员确定。如本领域技术人员所熟知的,所述比率以及精确的给予剂量和频率取决于所用的具体的根据本发明的化合物以及其他一种或多种抗癌剂、所治疗的具体病症、所治疗的病症的严重程度、具体患者的年龄、体重、性别、饮食、给药时间和一般身体状况、给药方式连同个体可以服用的其他药物。此外,显然该有效日用量可以降低或提高,这取决于所治疗的受试者的响应和/或取决于给出本发明化合物处方的医生的评估。本发明的具有式(I)的化合物与另一种抗癌剂的具体重量比可以在从1/10到10/1,更尤其从1/5到5/1,甚至更尤其从1/3到3/1的范围内。

[0459] 以下实例进一步展示了本发明。

[0460] 实例

[0461] 数种用于制备本发明的化合物的方法在以下实例中进行了展示。除非另外指出,所有的起始材料是从商业供应商获得并且不进行进一步纯化而使用。

[0462] 以下,术语:'AcN'或'ACN'表示乙腈;'DCM'表示二氯甲烷;'DIEA'或'DIPEA'表示N,N-二异丙基乙胺;'h'表示一个或多个小时;'min'表示一分钟或多分钟;'DMF'表示二甲基甲酰胺;'DSC'表示差示扫描量热法;'Et_3N'或'TEA'表示三乙胺;'EtOAc'或'EA'表示乙酸乙酯;'Et_2O'表示二乙醚;'EtOH'表示乙醇;'FA'表示甲酸;'HOBt'或'HOBT'表示1-羟基-1H-苯并三唑;'HPLC'表示高效液相色谱法;'prep-HPLC'表示制备型HPLC;'prep-TLC'表示制备型薄层色谱法;'IPA'或'iPrOH'或'^{i}PrOH'表示异丙醇;'IBX'表示2-碘酰基苯甲酸;'LC/MS'或'LC-MS'表示液相色谱/质谱;'MeOH'表示甲醇;'NMR'表示核磁共振;'rt'表示室温;'SFC'表示超临界流体色谱;'M.P.'或'm.p.'表示熔点;'OR'表示旋光度;'$iPrNH_2$'表示异丙胺;'THF'表示四氢呋喃;'EDCI'表示*N*'-(乙基碳亚胺基)-*N*,*N*-二甲基-1,3-丙二胺单盐酸盐;'BOC'或'boc'表示叔丁氧基羰基;'DEA'表示二乙胺;'DCE'表示二氯乙烷;'$NaBH(OAc)_3$'表示三乙酰氧基硼氢化钠;'Int.'表示中间体;'DBU'表示1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一烷-7;'HBTU'表示 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-苯并三唑鎓六氟磷酸盐(1-)3-氧化物;'TBAF'表示四丁基氟化铵;'TFA'表示三氟乙酸;'PE'表示石油醚;'min'表示一分钟或多分钟;'$Pd(dppf)Cl_2$'表示[1,1'-双(二苯基膦基-ㄎP)二茂铁]二氯化钯;'PE'表示石油醚;'LAH'表示氢化铝锂;'v/v'表示体积/体积。

[0463] 如本领域技术人员所理解的,使用所示方案合成的化合物可以作为溶剂化物(例如水合物和/或含有残余溶剂或微量杂质)存在。以盐形式分离的化合物可以是整数化学计量的,即单盐或二盐,或中间化学计量。

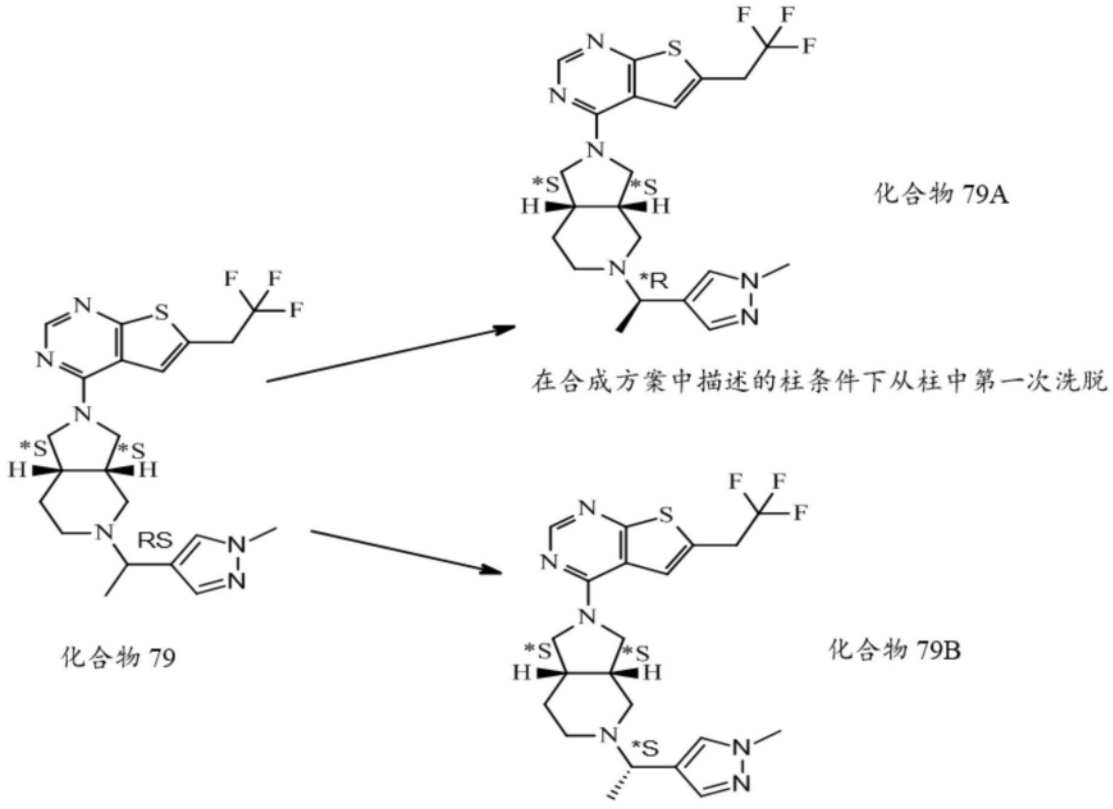
[0464] 当立体中心用'RS'表示时,这表明在指定的中心处获得外消旋混合物,除非另有说明。

[0465] 当将一种或多种混合物被分离时，将在一些化合物中心的立体化学构型指定为“R”或“S”；对于某些化合物，当绝对立体化学是未确定的(即使这些键被立体选择性地绘制出)，尽管化合物本身已被分离为单一的立体异构体并且是对映体异构体纯的，将在所示中心处的立体化学构型指定为“*R”(首先在合成方案描述的柱条件的情况下并且当仅存在一种立体中心时从柱中洗脱出来)或“*S”(第二次在合成方案描述的柱条件的情况下并且当仅存在一种立体中心时从柱中洗脱出来)。

[0466] 如在此使用的术语“对映异构体纯的”表示该产物含有至少按重量计80％的一种对映异构体和按重量计20％或更少的另一种对映异构体。优选地该产物含有至少按重量计90％的一种对映异构体和按重量计10％或更少的另一种对映异构体。在最优选的实施例中，术语“对映异构体纯的”表示该组合物含有至少按重量计99％的一种对映异构体和1％或更少的另一种对映异构体。

[0467] 类似地，当单个立体中心与在稠合杂环L^1中的2个邻近的手性桥联原子结合而存在，并且当单个立体中心的绝对立体化学是未确定的(即使这些键被立体选择性地绘制出)但是对映异构体纯的，在指定中心处的立体化学构型还已经指定为“*R”或“*S”。

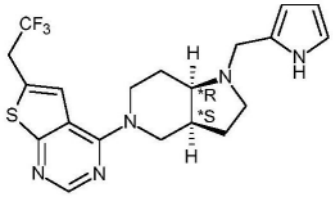
[0468] 例如化合物79A/79B

[0469] 

[0470] 在合成方案中描述的柱条件下从柱中第二次洗脱

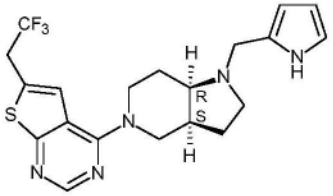
[0471] 如果在稠合杂环L^1中的2个邻近的手性桥联原子的立体化学相对于彼此是唯一已知的，并且对于每个中心是非绝对的，这两个立体中心的立体化学构型由*(例如，*R或*S)指示。即使这些键被立体选择性地绘制出，*R和*S表明相对于在稠合杂环L^1中的其他立体中心，第一个立体中心的构型唯一是已知的，尽管该化合物本身已经作为单个立体异构体被分离。

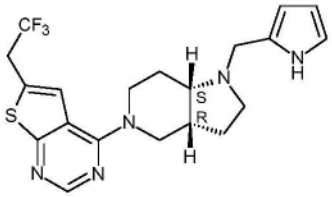
[0472] 例如，对于化合物85

[0473] 

，

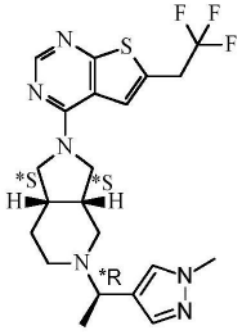
[0474] 这表明该化合物是

[0475] 

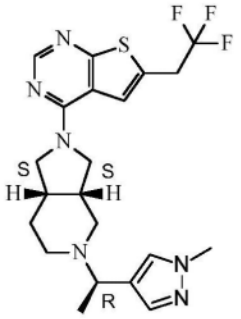
或 

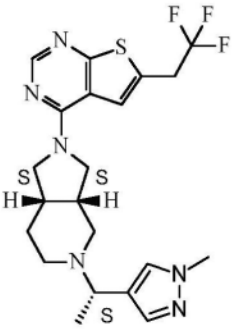
。

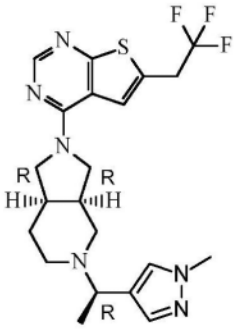
[0476] 例如，对于化合物79A，

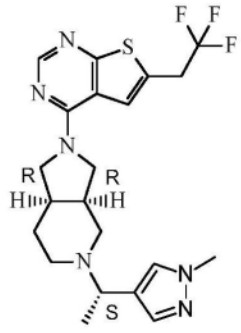
[0477] 

[0478] 这表明该化合物是

[0479] 

或 

或 

或 

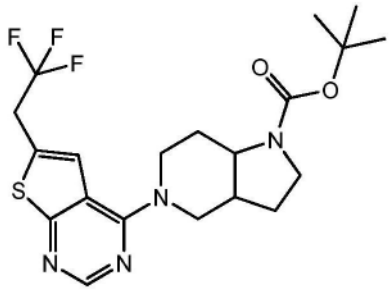
。

[0480] 以上关于立体化学构型的段落还适用于中间体。

[0481] 当在以下实验部分中的中间体或化合物被表示为‘HCl盐’或‘TFA盐’，没有指示HCl或TFA的当量数时，这表明没有确定HCl或TFA的当量数。

[0482] 技术人员将意识到，即使在下面的实验方案中没有明确提及的情况下，典型地在柱色谱纯化之后，将所希望的级分收集并蒸发溶剂。

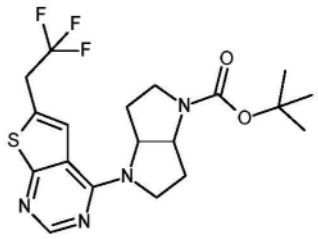
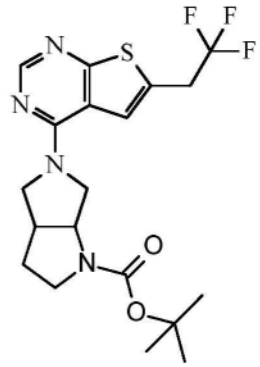
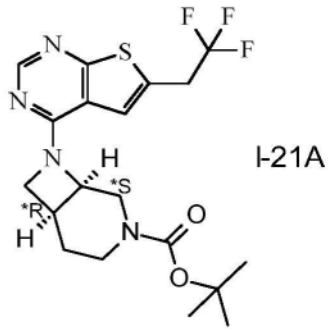
[0483] A.中间体的制备

[0484] 中间体1的制备：

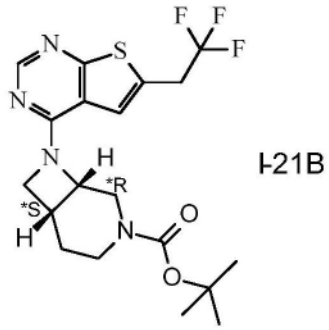
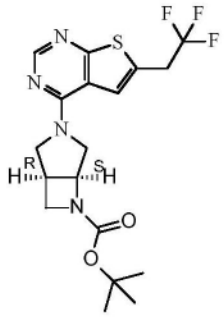
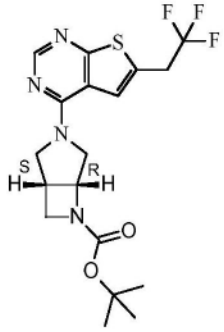
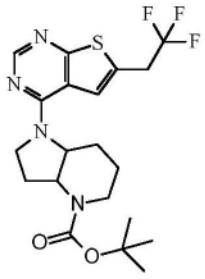
[0485] 在密封管中，将叔丁基八氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-甲酸酯(3g，13.3 mmol)、如在Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters[生物有机化学与医药化学通讯]，2005，15(4)，977-982中所述制备的顺式相对混合物 (CAS[848410-13-9])；如在Journal of Medicinal Chemistry[医药化学杂志](2016)， 59(3)，892-913中所述制备的4-氯-6-(2，2，2-三氟乙基)噻吩并[2，3-d]嘧啶 (CAS[1628317-85-0])(3.5g，13.9mmol)；DIEA(6.9mL，39.8mmol)在iPrOH (60mL)中在90℃下加热过夜。将混合物冷却至室温，倾倒进冰水中，然后添加EtOAc，并且用EtOAc萃取(x2)。将有机层分离，用水洗涤，经$MgSO_4$干燥，过滤并蒸发直到干燥以给出9g的残余物。将残余物通过硅胶色谱法(固定相：不规则SiOH 40μm 120g，流动相：70％庚烷，30％EtOAc)进行纯化。收集含有产物的级分并且蒸发至干燥产出5g(产率85％)呈顺式相对混合物的叔丁基5-(6-(2，2，2-三氟乙基)噻吩并[2，3-d]嘧啶-4-基)八氢-1H-吡咯并[3，2-c]吡啶 -1-甲酸酯(I-1)。

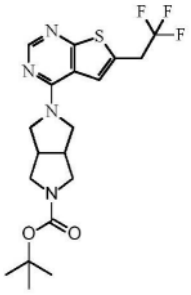
[0486] 使用与用于制备I-1所述的类似方法，从指示的起始材料开始，制备下表中的中间体。

[0487]

中间体编号	结构
中间体 2（来自 CAS[1628317-85-0] 和 CAS[885277-81-6]，商业可购的）	
中间体 20（来自 CAS[185693-02-1]）	
中间体 21A 和中间体 21B（来自顺式-3-boc-3,7-二氮杂双环[4.2.0]辛烷 CAS[1250993-51-1]）相对构型	 I-21A

[0488]

中间体编号	结构
	 I-21B
中间体 23（来自(1R,5S)-6-boc-3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷 CAS [799279-81-5]）	
中间体 24（来自(1S,5R)-6-boc-3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷 CAS [799279-81-5]）	
中间体 25（来自5-Boc-八氢-吡咯并[3,2-*b*]吡啶 CAS [1277168-52-1])-	

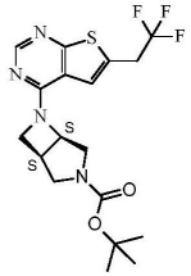
[0489] 中间体26的制备：

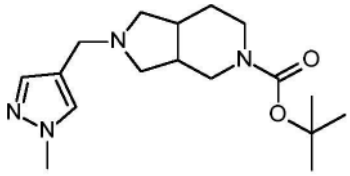
[0490] 在80℃下,将叔丁基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸酯(3g,13.3mmol) (CAS[141449-85-6]),4-氯-6-(2,2,2-三氟乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶 (CAS[1628317-85-0]) (3.5g,13.9mmol)(如在Journal of Medicinal Chemistry[医药化学杂志](2016),59(3),

892-913中所述制备)；在ACN(10mL) 中的DIEA(2mL，11.9mmol)加热过夜。将混合物冷却至室温，倾倒进冰水中，然后添加EtOAc添加，并且用EtOAc萃取两次。将有机层分离，用水洗涤，经$MgSO_4$干燥，过滤并蒸发直到干燥。将残余物(1.83g)由Et_2O结晶，将沉淀物过滤并干燥以给出1.6g的中间体26。

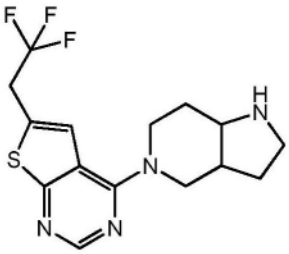
[0491] 使用与用于制备中间体26所述的类似方法，从指示的起始材料开始，制备下表中的中间体。

[0492]

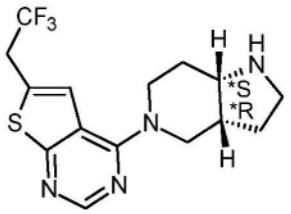
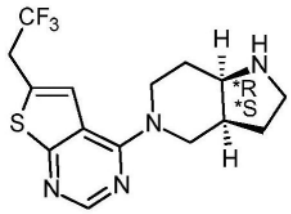
中间体编号	结构
中间体 27（来自(1S,5S)-3-Boc-3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷（CAS[956276-42-9]））	

[0493] 中间体28的制备：

[0494] 在N_2流下，将5-Boc-八氢-吡咯并[3,4-c]吡啶(CAS[351370-99-5])(339mg；1.5mmol)和1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(CAS[25016-11-9])(150mg；1.4mmol) 在DCE(5mL)中的溶液在室温下搅拌。10min后，添加$NaBH(OAc)_3$(867mg； 4.1mmol)，并将该混合物在室温下搅拌过夜。将混合物倾倒进冰水中，用 $NaHCO_3$的饱和溶液碱化，并且添加DCM。将有机层分离，用盐水洗涤，经 $MgSO_4$干燥，过滤并蒸发至干燥。将残余物(500mg)通过硅胶色谱(固定相：不规则二氧化硅12g，流动相梯度从：100％石油醚、0％EtOAc至0％石油醚、100％EtOAc然后100％EtOAc 0％MeOH至90％EtOAc，10％MeOH)进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥产出230mg(27％)的中间体28。

[0495] 中间体3的制备：

[0496] 在0℃下，将在二噁烷(25mL，113mmol)中的HCl的4N溶液逐滴添加至中间体1(5g；11.3mmol)在ACN(40mL)中的溶液里。将混合物在室温下搅拌1.5h。然后将混合物浓缩，倾倒进冰水中，用$NaHCO_3$的饱和溶液碱化，并且将产物用EtOAc萃取。收集有机层，用盐水洗涤，经$MgSO_4$干燥，过滤并且蒸发至干燥以给出3g(产率78％)的中间体3。

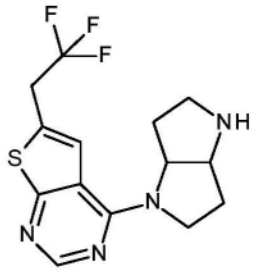
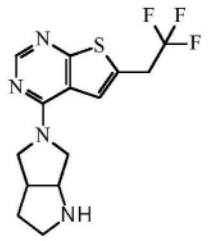
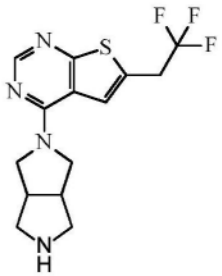
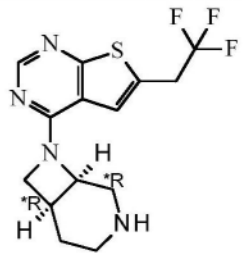
[0497] 中间体3A  和中间体3B  的制备

[0498] 在0℃下，将在二噁烷(38.5mL，154mmol)中的HCl的4N溶液逐滴添加至中间体1(6.81g；15.4mmol)在ACN(50mL)中的溶液里。将混合物在室温下搅拌1.5h。然后将混合物浓缩，并且然后倾倒进冰水中，用$NaHCO_3$的饱和溶液碱化，并且将产物用EtOAc萃取。收集有机层，用盐水洗涤，经$MgSO_4$干燥，过滤并且蒸发至干燥以给出3.1g(产率59％)的中间体3(如黄色油)。

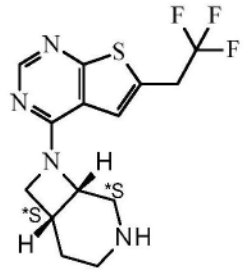
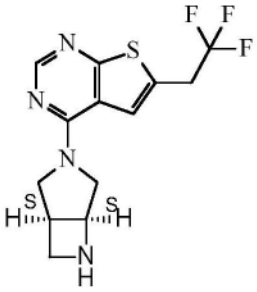
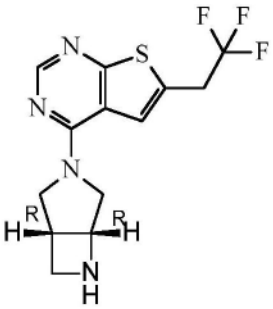
[0499] 将水层用$NaHCO_3$饱和，然后用DCM(3次)萃取，经$MgSO_4$干燥，过滤并且蒸发至干燥以给出另外批次的2.2g(产率41％)的中间体3(呈黄色油)。使这两个批次经受手性SFC(固定相：Chiralpak AD-H 5μm 250*30mm，流动相：78％CO_2，22％MeOH(0.50％$iPrNH_2$))。收集含有产物的级分并蒸发至干燥产出2.15g(产率42％)的中间体3A和2.23g(产率42％)的中间体3B。

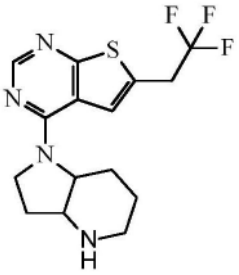
[0500] 使用与用于制备中间体3所述的类似方法，从指示的起始材料开始，制备下表中的中间体。

[0501]

中间体编号	结构
中间体 4（来自中间体 2）	
中间体 29（来自中间体 20）	
中间体 30（来自中间体 26）	
中间体 31（来自中间体 27）	
中间体 32（来自中间体 21A）	

[0502]

中间体编号	结构
中间体33（来自中间体21B）	
中间体34(来自中间体23)	
中间体35（来自中间体24	

[0503] 中间体36  的制备

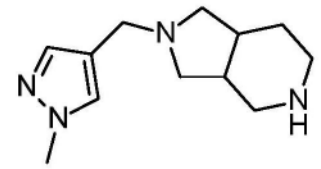
[0504] 在0℃下，将在二噁烷(10mL，40mmol)中的HCl的4N溶液逐滴添加至中间体25(530mg；1.2mmol)在DCM(2mL)中的溶液里。将混合物在室温下搅拌1h。将混合物浓缩以给出500mg的中间体36。

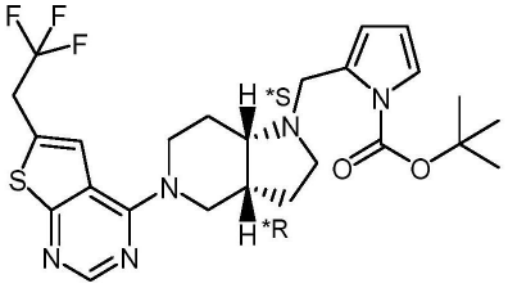
[0505] 使用与用于制备中间体36所述的类似方法，从指示的起始材料开始，制备下表中的中间体。

[0506]

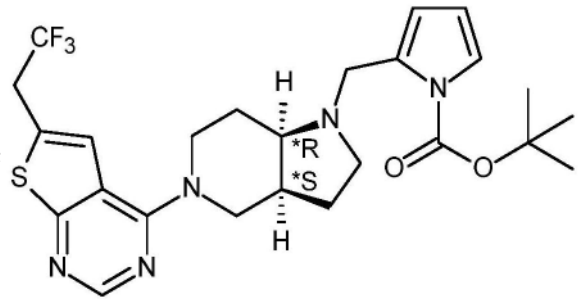
中间体编号	结构

[0507]

中间体37(来自中间体28)	

[0508] 中间体5的制备：

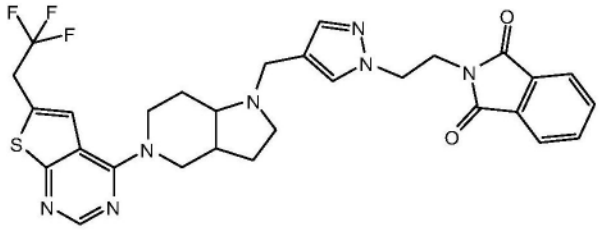
[0509] 在室温下,将中间体3A(100mg,0.29mmol)、叔丁基2-(氯甲基)-1H-吡咯-1-甲酸酯(CAS[1420899-93-9],如在Chemical Communications[化学通讯] 2015,51(18),3842-3845中所述制备)(95mg,0.44mmol),和K_2CO_3(121mg, 0.88mmol)在ACN(8mL)搅拌48h。将反应混合物倾倒进冰水中并且添加 EtOAc。将有机层分离,用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并且蒸发直到干燥以给出残余物(0.15g)。将残余物通过硅胶色谱(固定相:不规则SiOH 15μm至40μm 24g,流动相:98%DCM,2%MeOH)进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥产出40mg(产率26%)的中间体5。

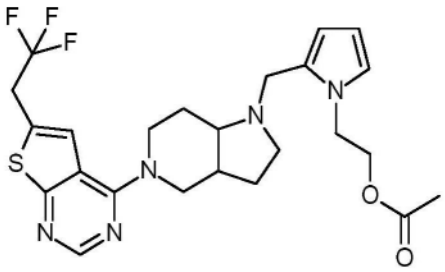
[0510] 中间体45的制备：

[0511] 在N_2流下,在室温下,将中间体3B(300mg;0.9mmol)和N-boc-吡咯-2- 甲醛(CAS[161282-57-1])(206mg;1.0mmol)在DCM(12mL)中搅拌。4h 后,将混合物冷却至5℃,并添加$NaBH(OAc)_3$(372mg;1.7mmol)并且将混合物在室温下搅拌24h。将混合物倾倒进冰水中,添加$NaHCO_3$饱和溶液和DCM。将有机层分离,用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物(500mg)通过硅胶色谱法(固定相:不规则二氧化硅24g,流动相： 0.1%NH_4OH,98%DCM,2%MeOH)进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥产出140mg的中间体45。

[0512] 使用与用于制备中间体45所述的类似方法,从指示的起始材料开始,制备下表中的中间体。

[0513]

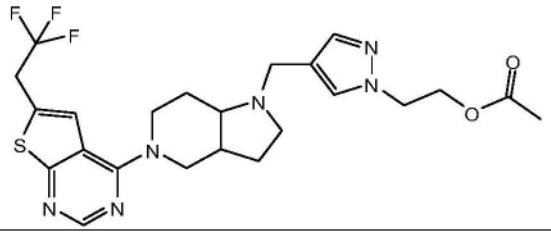
中间体编号	结构
中间体 38（来自中间体 3 和 1*H*-吡唑-4-甲醛，1-[2-(1,3-二氢-1,3-二氧代-2*H*-异吲哚-2 基)乙基]（CAS [1899833-28-3]）	

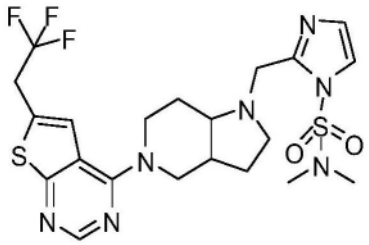
[0514] 中间体39  的制备

[0515] 在氮气流下，将2-(2-甲酰基-1H-吡咯-1-基)乙酸乙酯(274mg，1.35mmol) 添加至中间体3(500mg，1.23mmol)在干燥DCM(20mL)中的溶液里。将混合物在室温下搅拌2h。然后，添加$NaBH(OAc)_3$(520mg，2.45mmol)并且将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物倾倒进冰水中并且将混合物分离。将水层用DCM萃取两次。收集有机层，然后用盐水洗涤，经$MgSO_4$干燥并且蒸发以给出250mg(产率67％)的中间体39。

[0516] 使用与用于制备中间体39所述的类似方法，从指示的起始材料开始，制备下表中的中间体。

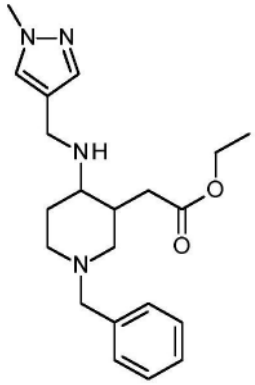
[0517]

中间体编号	结构
中间体 40（来自中间体 3B）	

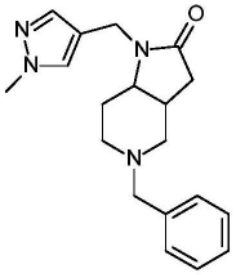
[0519] 中间体41的制备：

[0520] 将2-(氯甲基)-N,N-二甲基-1H-咪唑-1-磺酰胺(CAS[935862-81-0])(67mg，0.51mmol)添加至中间体3(300mg，0.9mmol)和K_2CO_3(363mg，2.6mmol) 在ACN(10mL)中的溶液里。将溶液在90℃下加热过夜。将反应混合物倾倒进冰水中并添加EtOAc。将有机层分离，用盐水洗涤，经$MgSO_4$干燥，过滤并蒸发至干燥。将残余物(500mg)通过硅胶色谱法(固定相：不规则裸二氧化硅24g，流动相：0.1％NH_4OH，97％DCM，3％MeOH)进行纯化。收集含有产物的

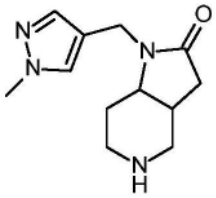
级分并蒸发至干燥产出250mg的中间体41。

[0521] 中间体42的制备：

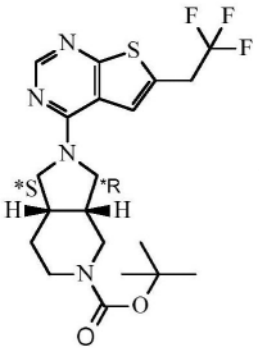
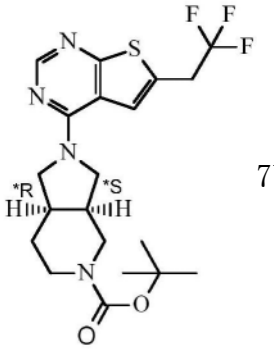
[0522] 在N_2流下，将(1-苄基-4-氧代-哌啶-3-基)-乙酸乙酯(CAS[6947-75-7])(3.7 g；10mmol)和(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲胺(CAS[400877-05-6])(1.4g；12mmol) 以及乙酸(300mg；5mmol)在DCE(70mL)中的溶液在室温下搅拌。30min 后，添加$NaBH(OAc)_3$(10.6g；50mmol)并将该混合物在室温下搅拌过夜。将混合物倾倒进冰水中并且用$NaHCO_3$的饱和溶液(pH＝8)碱化。添加DCM 并且将有机层分离，用盐水洗涤，经$MgSO_4$干燥，过滤并且蒸发直到干燥。将残余物(5g)通过硅胶色谱(固定相：不规则裸二氧化硅80g，流动相梯度：100％DCM、0％MeOH至75％DCM，25％MeOH)进行纯化。收集含有产物的级分并且蒸发至干燥，并且干燥给出3.34g(产率90％)的中间体42。

[0523] 中间体43的制备：

[0524] 在N_2流下，在室温下，将NaH(1.1g；27mmol)添加至中间体42(3.34g； 9mmol)在THF(100mL)中的溶液里。将反应混合物在80℃下加热3h。将混合物倾倒进冰水中，添加NH_4Cl和EtOAc的溶液。将有机层分离，用盐水洗涤，经$MgSO_4$干燥，过滤并蒸发至干燥。将残余物(3.5g)通过硅胶色谱(固定相：不规则裸二氧化硅80g，流动相梯度：100％DCM，0％MeOH至85％ DCM，15％MeOH)进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥并且干燥给出2.37g(产率81％)的中间体43。

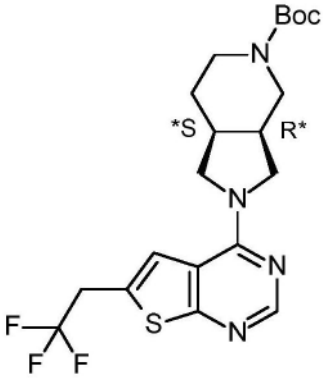
[0525] 中间体44的制备：

[0526] 在20℃(50psi)下，将中间体43(2.37g；7.3mmol)在MeOH(50mL) 中的混合物用载钯活性炭(2g；1.9mmol)氢化。吸收氢气(1当量)后，将催化剂过滤出并将滤液蒸发以给出1.5g(产率88％)的中间体44。

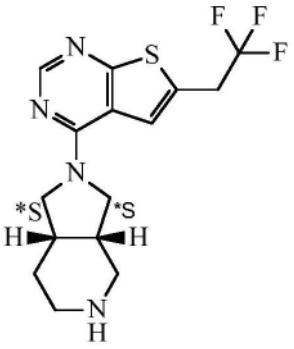
[0527] 中间体  7a和  7b的制备

[0528] 在90℃下,将(3aR,7aS)-八氢-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-甲酸酯顺式相对混合物(CAS[1257389-94-8])(5.1g;22.5mmol);4-氯-6-(2,2,2-三氟乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(CAS[1628317-85-0])(5.2g,20.5mmol),DIEA(10.7mL,61.5mmol) 在iPrOH(150mL)中加热过夜。将混合物冷却至室温然后浓缩。将残余物倾倒进冰水中然后添加DCM。将有机层分离,用水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并蒸发直到干燥。将残余物(10.64g)通过硅胶色谱法(固定相:不规则SiOH 40μm 220g,流动相:60%庚烷,35%EtOAc)进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥。将所得残余物(7.3g)通过手性SFC(固定相:Chiralpak AD-H 5μm 250*30mm,流动相:76%CO_2,24%i-PrOH)分离。收集含有产物的级分并蒸发至干燥产出3.54g的对映异构体中间体7A和3.71g的对映异构体中间体7B。

[0529] 中间体7A的替代制备

[0530] 

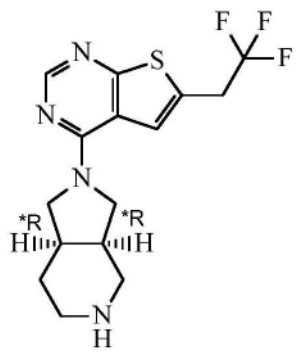
[0531] 向4-氯-6-(2,2,2-三氟乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(4.00g,15.0mmol)在^{i}PrOH(30mL)中的溶液里添加叔丁基八氢-5H-吡咯并[3,4-c]-吡啶-5-甲酸酯(3.90g,17.3mmol)和DIPEA(6.20g,48.0mmol)。在室温下搅拌2h后,去除溶剂以得到粗产物。将该物质通过快速色谱法进行纯化。将获得的混合物通过SFC: SFC80(沃特斯(Waters))(AD 2.5*25cm,10um)柱:流动相:A:超临界 CO_2,B:IPA/ACN/DEA=80/20/0.2,梯度A:B=65/35保持;流速70mL/min;柱温度25℃;堆叠注射;背压100bar,进行分离。收集所希望的部分并将该溶剂蒸发。产量:3.00g的中间体7A(6.78mmol;42.8%产率)。

[0532] 中间体8的制备：

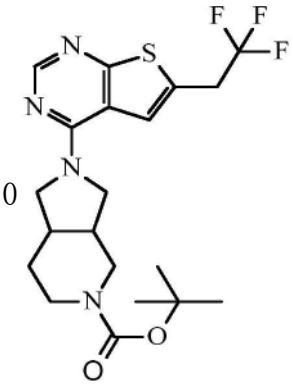
[0533] 在0℃下，将在二噁烷(18.6mL，74.6mmol)中的HCl的4N溶液逐滴添加至中间体7A(3.3g；7.4mmol)在DCM(25mL)中的溶液里。将混合物在室温下搅拌3h。将混合物浓缩然后倾倒进冰水中，用NaOH 3N的饱和溶液碱化，并且将产物用DCM萃取。收集有机层，经$MgSO_4$干燥，过滤并且蒸发至干燥。将残余物(3.2g)通过硅胶色谱法(固定相：不规则SiOH 40μm40g，流动相：90％DCM，10％MeOH(+10％NH4OH))进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥产出2.17g(产率85％)的中间体8。

[0534] 使用与用于制备化合物8所述的类似方法，从指示的起始材料开始，制备下表中的中间体。

[0535]

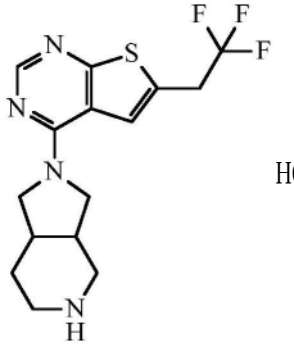
中间体编号	结构
中间体9（来自中间体7b）	

[0536]

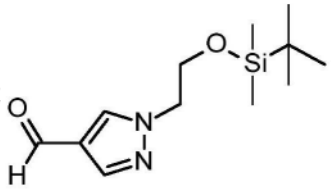
[0537] 中间体10  的制备

[0538] 在90℃下，将5-boc-八氢-吡咯并[3,4-c]吡啶(CAS[351370-99-5])(1.2g；5.4mmol)；4-氯-6-(2,2,2-三氟乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(CAS[1628317-85-0])(1.3 g，5.mmol)，DIEA(2.7mL，15.2mmol)在iPrOH(20mL)中加热过夜。将混合物冷却至室温然后浓缩。将残余物(2.5g)通过硅胶色谱法(流动相梯度从：100％石油醚，0％EtOAc至10％石油

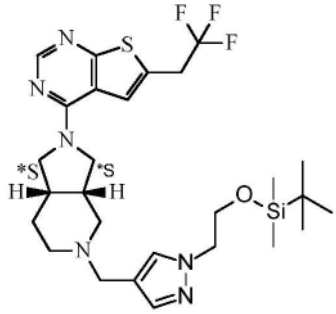
醚,90％EtOAc)进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥产出200mg的中间体10和600mg的中间体10(是不纯的)的不纯级分。

[0539] 中间体11的制备： HCl盐

[0540] 在0℃下,将在二噁烷(8mL,32mmol)中的HCl的4N溶液逐滴添加至中间体10(600mg;1.4mmol)在DCM(1mL)中的溶液里。将混合物在室温下搅拌1.5h。将混合物蒸发直到干燥产出720mg呈HCl盐的中间体11。

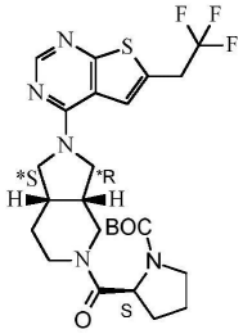
[0541] 中间体12的制备

[0542] 将2-溴乙氧基-叔丁基二甲基硅烷(CAS[86864-60-0])(2.4mL;11.4mmol) 添加至1H-吡唑-4-甲醛(CAS[35344-95-7])(910mg;9.5mmol)和K_2CO_3(1.6 g;11.4mmol)在ACN(18mL)中的溶液里。将该反应在80℃下加热2h。将反应混合物在$NaHCO_3$饱和溶液和EtOAc之间分配。将有机层分离,经 MgSO4干燥,过滤并且蒸发直到干燥。将残余物通过硅胶色谱法(固定相:不规则SiOH 40μm 120g,流动相梯度从:100％DCM,0％MeOH至95％DCM, 5％MeOH)进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥产出1.6g(65％)的中间体12。

[0543] 中间体13的制备：

[0544] 在N_2流下,将中间体8

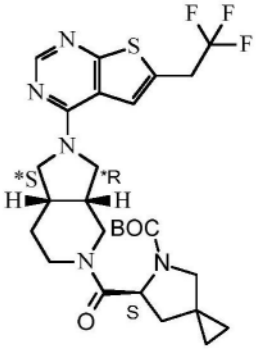
[0545] (112mg;0.3mmol)和中间体12(100mg;0.4mmol)在THF(5mL) 中的溶液在室温下搅拌。3h后,添加$NaBH(OAc)_3$(139mg;0.7mmol)并且将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物倾倒进冰水中,用NaOH的3N溶液碱化并且添加EtOAc。将有机层分离,用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物(170g)通过硅胶色谱法(固定相:不规则二氧化硅12g,流动相梯度从:0.1％NH_4OH,97％DCM,3％MeOH至0.1％NH_4OH,95％DCM, 5％MeOH)进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥产出71mg的中间体 13。

[0546] 中间体16的制备：

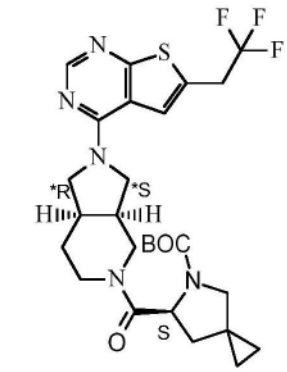
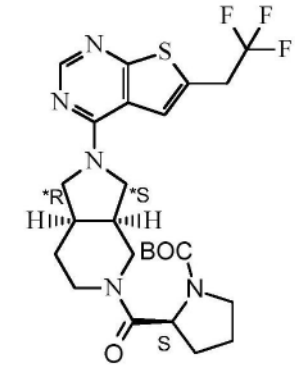
[0547] 在N2流下，在10℃下，将HBTU(101mg;0.3mmol)添加至Boc-L-脯氨酸(CAS[15761-39-4])(57mg;0.3mmol)和DIEA(0.2mL;1.3mmol)在 DMF(3mL)中的溶液里。将溶液在10℃下搅拌30min，然后添加中间体8 (100mg;0.3mmol)，并且将反应混合物在室温下搅拌15h。将溶液倾倒进冷水中，添加K_2CO_3的10％溶液和EtOAc。将有机层分离，用盐水洗涤，经$MgSO_4$干燥，过滤并蒸发直到干燥以给出114mg的中间体16。将中间体无需任何纯化用于下一步骤中。

[0548] 使用与用于制备中间体16所述的类似方法，从指示的起始材料开始，制备下表中的中间体。

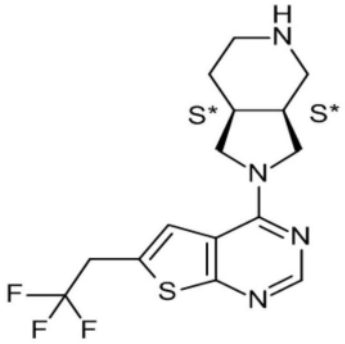
[0549]

中间体编号	结构
中间体 17（来自中间体 8 和(S)-5-boc 氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酸（CAS[1129634-44-1]）	

[0550]

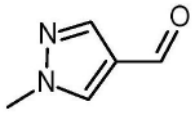
中间体18（来自中间体9和(S)-5-boc 氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酸（CAS[1129634-44-1]））	
中间体19（来自中间体9和boc L-脯氨酸（CAS[15761-39-4]））	

[0551] 中间体47(中间体8的TFA盐)的制备

[0552]  TFA盐

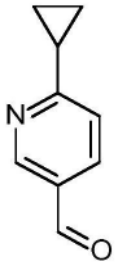
[0553] 向中间体7A(3.00g,6.78mmol)在CH_3OH(100mL)中的溶液中添加TFA(10ml)。在室温下搅拌过夜后,将溶剂去除以得到中间体47(2.70g,4.26 mmol,TFA盐),将该中间体47无需进一步纯化用于下一步骤中。

[0554] 中间体48的制备

[0555] 

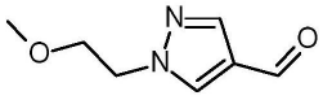
[0556] 向1H-吡唑-4-甲醛(1.00g,10.4mmol)在DMF(40mL)中的溶液里添加碘甲烷(1.48g,10.4mmol)和Cs_2CO_3(10g,31.2mmol)。在60℃下搅拌过夜后,向反应混合物中添加水(20mL)并且用EtOAc(50mL x 3)萃取。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并且浓缩以给出中间体48(1.00g,87%产率)。

[0557] 中间体49的制备

[0558] 

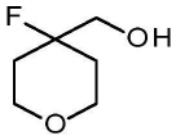
[0559] 向6-溴烟碱醛(500mg,2.70mmol)在1,4-二噁烷(10mL)在的溶液里添加环丙基硼酸(258mg,8.10mmol)、Cs_2CO_3(2.616g,8.10mmol),和 Pd(dppf)Cl_2(50mg,10%)。将混合物在90℃下搅拌过夜。随后,将混合物用 H_2O稀释,并且用EA萃取两次。将合并的萃取物在真空中浓缩并且通过制备型-TLC进行纯化以产出中间体49(300mg,75.2%产率)。

[0560] 中间体50的制备

[0561] 

[0562] 向1H-吡唑-4-甲醛(500mg,5.20mmol)在DMF(20mL)中的溶液里添加1-溴-2-甲氧基乙烷(713mg,5.2mmol)和Cs_2CO_3(3.40g,10.4mmol)。在60℃下搅拌过夜后,将水(20mL)添加至混合物中,并且将该混合物用EtOAc (50ml x 3)萃取。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且浓缩以产出中间体50(520mg,65%产率)。

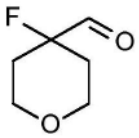
[0563] 中间体51的制备

[0564] 

[0565] 在N_2下,在0℃下,向甲基4-氟四氢-2H-吡喃-4-甲酸酯(840mg,5.18mmol) 在THF(20mL)中的混合物里添加LAH(394mg,10.36mmol)。将该混合物在0℃搅拌3h。小心添加10ml饱和的NH_4Cl水性溶液。将混合物过滤,并用 EA(10mL*2)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并且蒸发以产出呈油状物的中间体51((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇)(550mg,4.10mmol, 80%产率),将该中间体51直接用于下一步骤。

[0566] H NMR CD_3OD(400MHz):δ3.81-3.85(m,2H),3.70-3.76(m,2H),3.64(s, 1H),3.59(s,1H),1.67-1.90(m,4H)。

[0567] 中间体52的制备

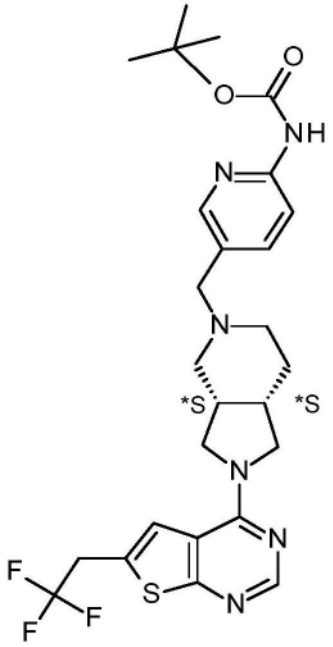
[0568] 

[0569] 向中间体51(550mg,4.10mmol)在丙酮(50mL)中的混合物中添加IBX (4.59g,16.4mmol)。将混合物在60℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温并过滤。将溶液浓缩,并且将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:EA:PE=10:1) 进行纯化以产出呈油状物的中间体52(250mg,1.896mmol,45%产率)。

[0570] 中间体53的制备

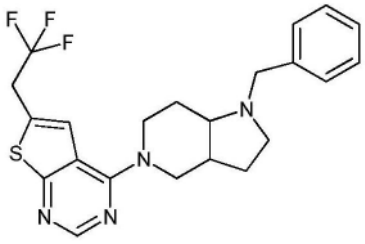
[0571] 参见实例B10的表。

[0572] 中间体54的制备

[0573] 

[0574] 向中间体47(170mg,0.5mmol)和叔丁基(5-甲酰基吡啶-2基)氨基甲酸酯(166.5mg,0.75mmol)在DCM(10mL)中的混合物里添加异丙醇钛(IV)(284 mg,1mmol)。将混合物在室温下搅拌1h,并且然后添加$NaBH(OAc)_3$(212mg, 1mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4h。将残余物稀释于水中(20mL),用 DCM(30mL x 2)萃取,经Na_2SO_4干燥并浓缩以产出呈油状物的中间体54(140 mg,0.25mmol,50%产率),将该中间体54无需进一步纯化用于下一步骤中。

[0575] B.化合物的制备

[0576] 实例B1 

[0577] 化合物1的制备:

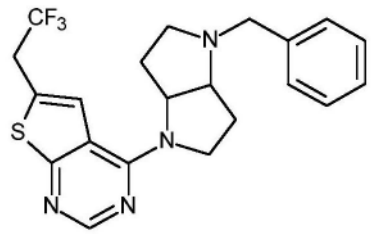
[0578] 将溴化苄基(26.9mg,0.16mmol)和之后的碳酸钾(59.3mg,0.43mmol) 连续地添加至中间体3A(50mg,0.14mmol)在ACN(1mL)中的溶液里,并且将混合物在室温下搅拌过夜。然后将混合物与另一个试验按相同量合并,并且蒸发以给出黄色油。将残余物通过硅胶色谱法(柱C18150*25mm*5um,流动相梯度:从37%水(0.05%氢氧化铵v/v)和63%AcN至7%水(0.05%氢氧化铵v/v)和93%AcN)进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥。然后将残余物冻干以给出30mg呈黄色固体的化合物1(24%产率)。

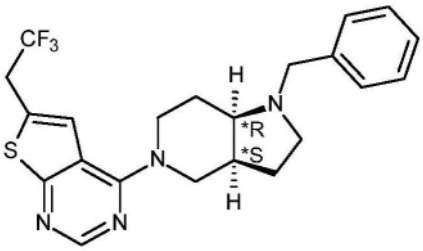
[0579] ^1H NMR(400MHz,氯仿-d)d=8.43(s,1H),7.42-7.27(m,6H),3.97(br d, J=12.3Hz,3H),3.78(br s,2H),3.63(q,J=10.2Hz,2H),3.41(br s,1H),2.96(br s, 1H),2.79(br s,1H),2.54(br s,1H),2.22(br s,1H),2.07-1.84(m,3H),1.57-1.44 (m,1H)。

[0580] 使用与用于制备化合物1所述的类似方法,由各自的起始材料开始,制备下表中的

化合物。

[0581]

化合物编号	结构
化合物2（来自中间体4）	

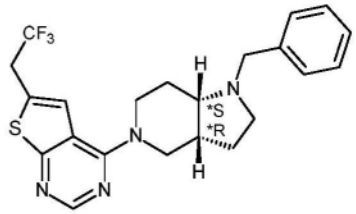
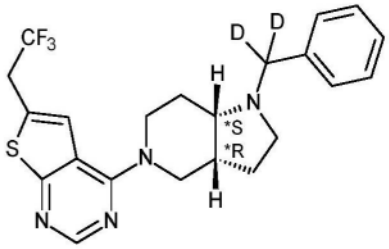
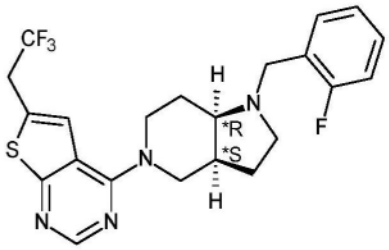
[0582] 实例B2  $C_{22}H_{23}F_3N_4S.1.72HCl.1.25H_2O$

[0583] 化合物3和3a的制备：

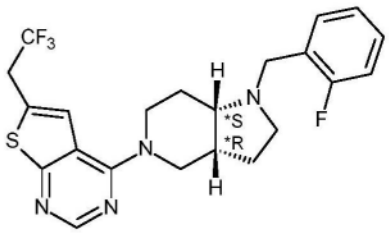
[0584] 将溴化苄基(0.14mL,1.2mmol)添加至中间体3B(372mg,1.1mmol) 和K_2CO_3(450mg,3.26mmol)在ACN(8mL)中的溶液里。将该混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物倾倒进冰水中并添加EtOAc。将有机层分离,用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物通过硅胶色谱法(固定相:不规则SiOH 15-40μm 300g,流动相:梯度从98%DCM,2%MeOH(+10% NH_4OH)至96%DCM,4%MeOH(+10%NH_4OH))进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥产出315mg(产率67%)的化合物3。将化合物溶解于5mL 的丙酮中,并且在10℃下逐滴添加在二噁烷(2当量,0.36mL,1.45mmol) 中的4N HCl。添加Et_2O,并且30min后,将沉淀物过滤并干燥给出185mg(产率33%)呈HCl盐的化合物3($C_{22}H_{23}F_3N_4S.1.72HCl.1.25H_2O$)。将母层蒸发直到干燥以给出残余物,将该残余物用$NH_4OH$碱化并且用DCM萃取。将有机层分离,经$MgSO_4$干燥,过滤并且蒸发直到干燥以给出100mg(产率21%) 的化合物3(化合物3A)的游离碱级分。

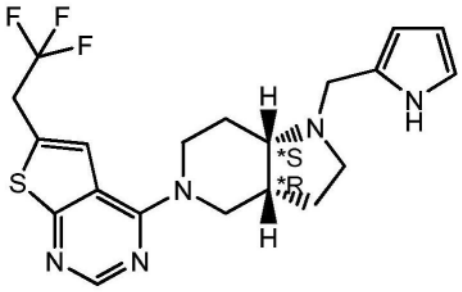
[0585] 通过使用与用于制备化合物3所述的类似方法,由各自的起始材料开始,制备下表中的化合物。

[0586]

化合物编号	结构
呈 HCl 盐的化合物 4（1.7 HCl .1.1 H_2O）（来自中间体 3A）（MP = 128°C/科夫勒）	 1.7 HCl .1.1 H_2O
呈 HCl 盐的化合物 5（来自中间体 3A）	 HCl 盐
呈 HCl 盐的化合物 6（来自中间体 3B）（MP = 140°C/科夫勒）	 HCl 盐

[0587]

化合物编号	结构
呈 HCl 盐的化合物 7（1.5 HCl .1.5H_2O）（来自中间体 3A）（MP = 135°C/科夫勒）	 1.5 HCl . 1.5 H_2O

[0588] 实例B3 

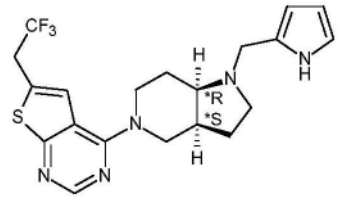
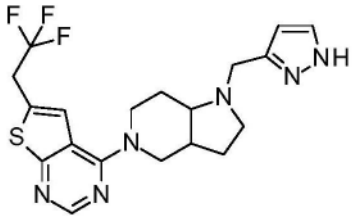
[0589] 化合物8的制备：

[0590] 在0℃下，将在二噁烷(0.19mL，0.08mmol)中的HCl的4N溶液逐滴添加至中间体5(40mg，0.08mmol)在二噁烷(2mL)中的溶液里，并且在室温下搅拌4h。然后，添加另外量的在

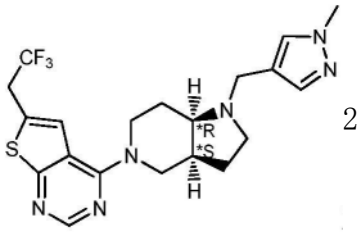
二噁烷(0.95mL,0.04mmol)中的HCl 的4N溶液,并且将该混合物在室温下搅拌过夜。将该反应混合物进行浓缩。然后,将残余物用DCM吸收,用$NaHCO_3$(10%)溶液洗涤,并且将有机层倾析,经$MgSO_4$干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物通过硅胶色谱法(固定相:不规则SiOH 15μm至40μm 10g流动相:梯度从0.1%NH_4OH,97%DCM, 3%MeOH至0.1%NH_4OH,90%DCM,10%MeOH)进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥产出25mg(产率77%)的化合物8。

[0591] 使用与用于制备化合物8所述的类似方法,由各自的起始材料开始,制备下表中的化合物。

[0592]

化合物编号	结构
化合物85(来自中间体45)	
化合物84(来自中间体53)	

[0593]

[0594] 实例B4  2.6HCl.1.1H_2O

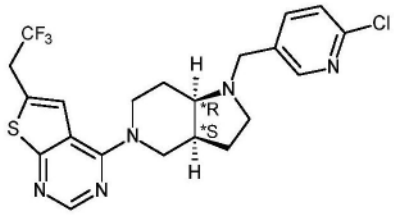
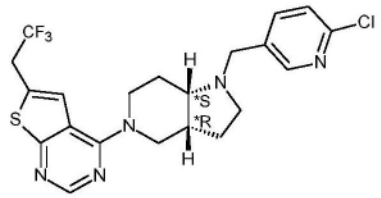
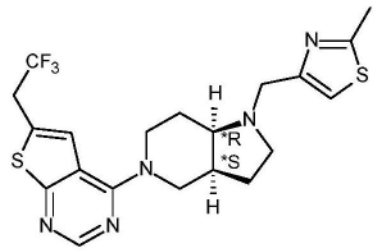
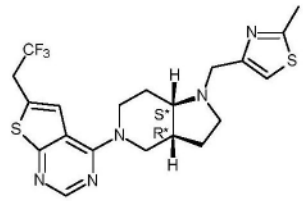
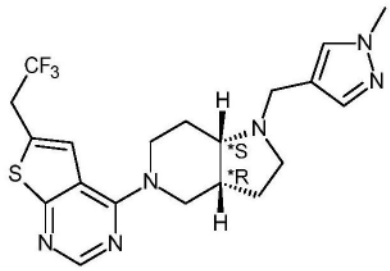
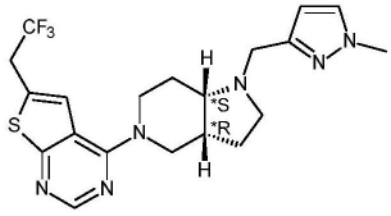
[0595] 化合物9的制备:

[0596] 将4-(氯甲基)-1-甲基-1H-吡唑(67mg,0.51mmol)添加至中间体3B(135 mg,0.39mmol)和K_2CO_3(164mg,1.18mmol)在ACN(4mL)中的溶液里。将黄色的溶液在室温下搅拌24h。将反应混合物倾倒进冰水中并且添加EtOAc。将有机层分离,用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物通过硅胶色谱法(固定相:不规则裸二氧化硅40g,流动相:0.1%NH_4OH,95% DCM,5%MeOH)进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥产出98mg的化合物9。将化合物溶解于丙酮中,并且通过用HCl处理转化为盐酸盐,将沉淀物过滤,并且将该固体干燥提供64mg(产率29%)呈HCl盐的化合物9 (2.6HCl.1.1H_2O)。

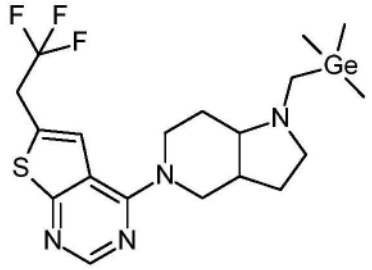
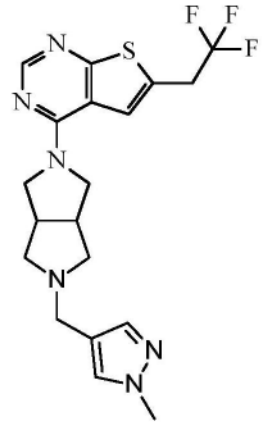
[0597] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6) δppm 11.00(br s,1H)8.47(s,1H)7.94(s,1H) 7.74(s,1H)7.65(s,1H)4.24-4.41(m,4H)4.04-4.12(m,4H)3.86(s,3H)3.65- 3.76(m,2H)3.35-3.46(m,1H)2.95-3.07(m,1H)2.73-2.85(m,1H)2.14-2.33 (m,2H)1.62-1.75(m,1H)

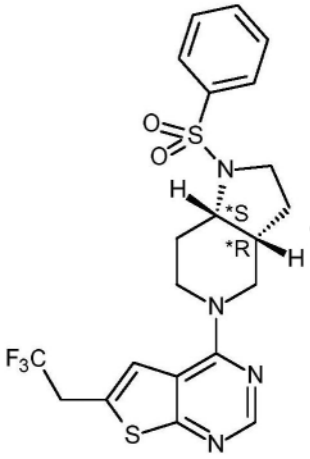
[0598] 使用与用于制备化合物9所述的类似方法,由各自的起始材料开始,制备下表中的化合物。

[0599]

化合物编号	结构
化合物 10（来自中间体 3B）	
化合物 11（来自中间体 3A）	
呈 HCl 盐的化合物 12（1.8HCl .2.7H_2O）（来自中间体 3B）	 1.8HCl .2.7H_2O
呈 HCl 盐的化合物 12B（来自中间体 3A）	 呈 HCl 盐
化合物 13（来自中间体 3A）	
呈 HCl 盐的化合物 14（来自中间体 3A）	

[0600]

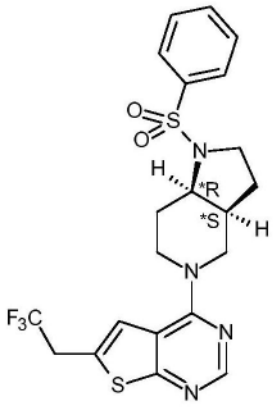
化合物编号	结构
呈油状物的化合物15(来自中间体3)	
化合物18(来自中间体30)	

[0601] 实例B5  0.6HCl.0.4H_2O

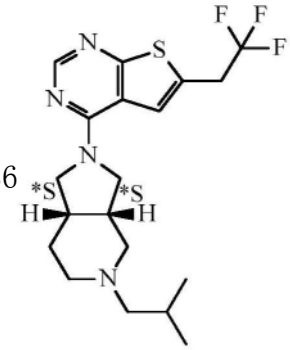
[0602] 化合物16的制备:将苯磺酰氯(45μL,0.32mmol)添加至中间体3A(0.1 g,0.29mmol)和K_2CO_3(120mg,0.88mmol)在ACN(3mL)中的溶液里。将该混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物倾倒进冰水中并添加EtOAc。将有机层分离,用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物通过硅胶色谱法(固定相:不规则裸二氧化硅40g,流动相:62%庚烷,3%MeOH (+10%NH_4OH),35%EtOAc)进行纯化。收集含有产物的级分并且蒸发至干燥产出105mg(产率74%)的化合物16。将化合物溶解于丙酮中,并且通过用HCl处理转化为盐酸盐,将沉淀物过滤,并且将该固体干燥提供70mg(产率47%)呈HCl盐的化合物16($C_{21}H_{21}F_3N_4O_2S_2$.0.6HCl.0.4H_2O)(MP=152℃/ 科夫勒)。

[0603] 使用与用于制备化合物16所述的类似方法,由各自的起始材料开始,制备下表中的化合物。

[0604]

化合物编号	结构
呈 HCl 盐的化合物 17(0.9 HCl .0.3 H_2O)(来自中间体 3 对映异构体 B)	 0.9 HCl .0.3 H_2O

[0605] 实例B6

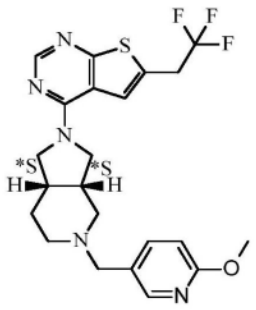
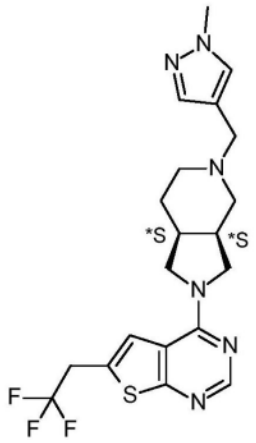
[0606] 化合物36  的制备

[0607] 在N_2流下,将中间体8(250mg;0.7mmol)和异丁醛(CAS[78-84-2])(75 μL;0.82mmol)在THF(7mL)中的溶液在室温下搅拌。3h后,添加$NaBH(OAc)_3$ (290mg;1.4mmol)并且将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物倾倒进冰水中并且添加EtOAc。将有机层分离,用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物(280mg)通过硅胶色谱法(固定相:不规则裸二氧化硅12 g,流动相:0.1%NH_4OH,97%DCM,3%MeOH)进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥产出190mg的产物,将该产物用ACN/水20/80冷冻-干燥以给出137mg(51%)的化合物36。

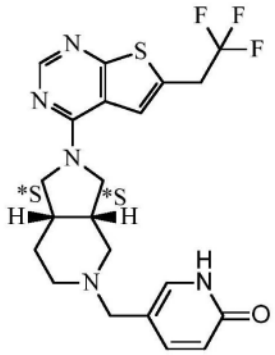
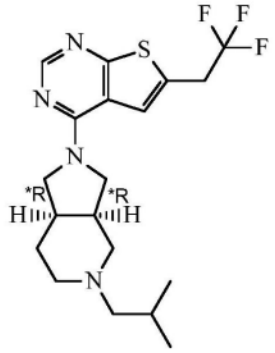
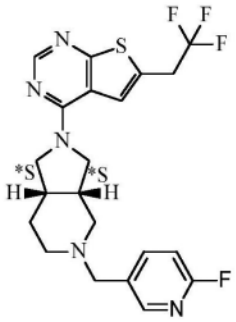
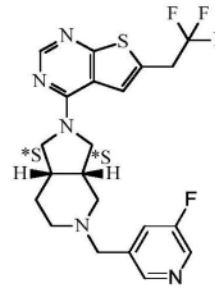
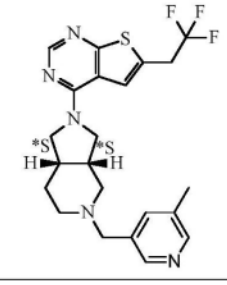
[0608] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.31(s,1H)7.68(br s,1H)3.99-4.14 (m,2H)3.55-3.99(m,4H)2.37-2.49(m,4H)2.24-2.32(m,1H)2.12(br s,1H) 2.02(d,J=7.6Hz,2H)1.63-1.84(m,2H)1.49(br s,1H)0.85(d,J=6.6Hz,6H)

[0609] 使用与用于制备化合物36所述的类似方法,由各自的起始材料开始,制备下表中的化合物。

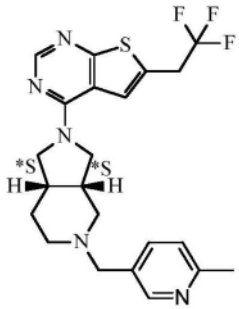
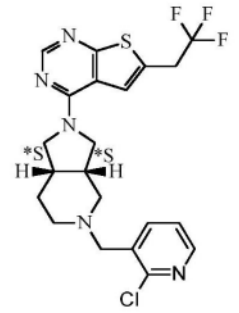
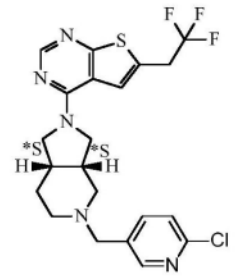
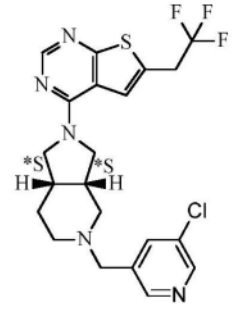
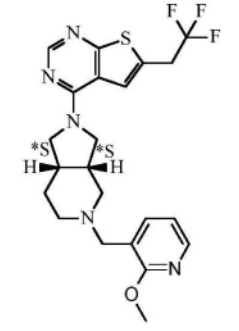
[0610]

化合物编号	结构
化合物 45(来自中间体 8)	
化合物 71B(来自中间体 8)	

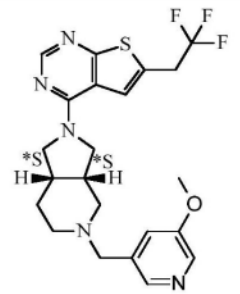
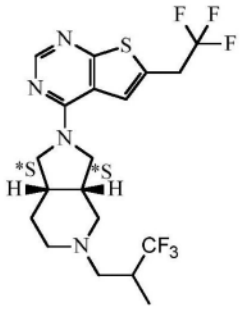
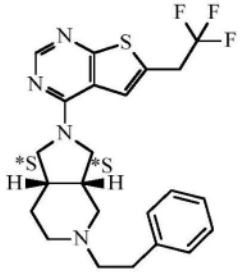
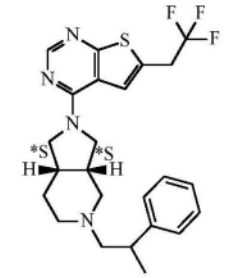
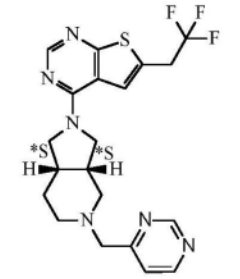
[0611]

化合物编号	结构
化合物 67 （来自中间体 8）	
化合物 69 （来自中间体 9） （熔点 109°C 科夫勒）	
化合物 37（来自中间体 8）	
化合物 38（来自中间体 8）	
化合物 39（来自中间体 8）	

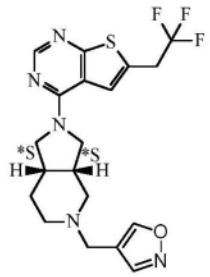
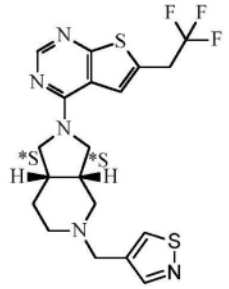
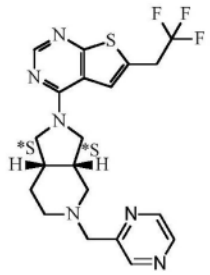
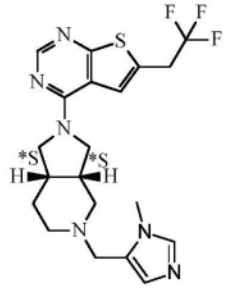
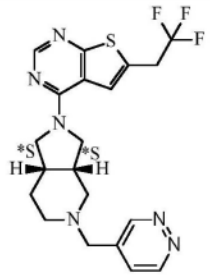
[0612]

化合物编号	结构
化合物 40(来自中间体 8)	
化合物 41(来自中间体 8)	
化合物 42(来自中间体 8)	
化合物 43(来自中间体 8)	
化合物 44(来自中间体 8)	

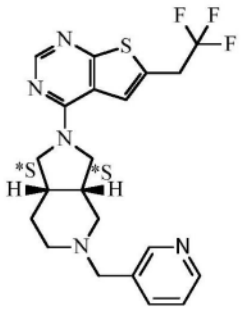
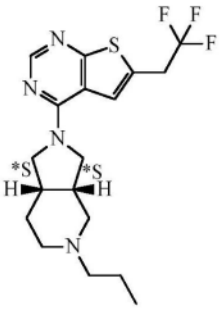
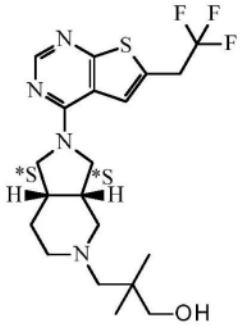
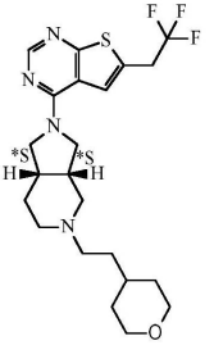
[0613]

化合物编号	结构
化合物 46(来自中间体 8)	
化合物 47(来自中间体 8)	
化合物 48(来自中间体 8)	
化合物 49(来自中间体 8)	
化合物 50(来自中间体 8)	

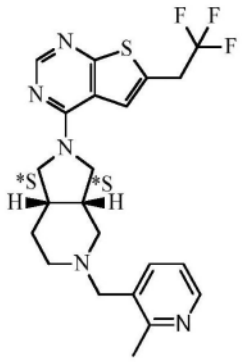
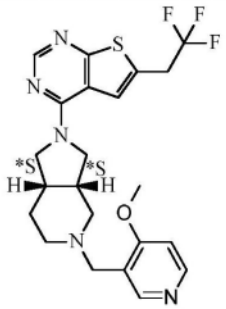
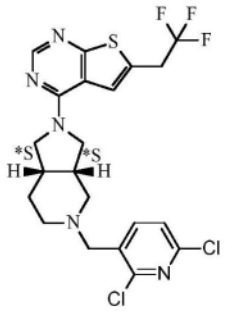
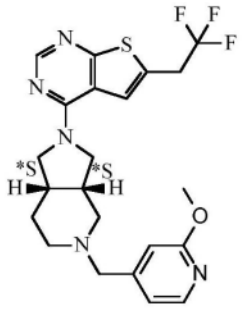
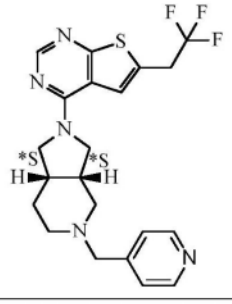
[0614]

化合物编号	结构
化合物 51 （来自中间体 8）	
化合物 52 （来自中间体 8）	
化合物 53 （来自中间体 8）	
化合物 54 （来自中间体 8）	
化合物 55 （来自中间体 8）	

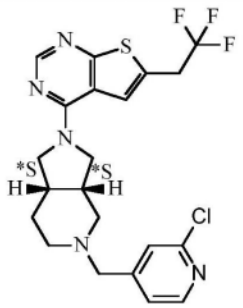
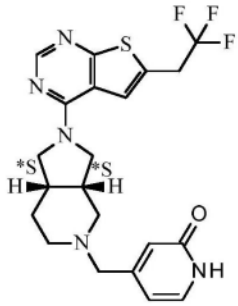
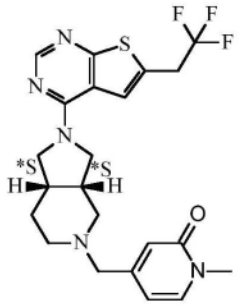
[0615]

化合物编号	结构
化合物 56 （来自中间体 8）	
化合物 57 （来自中间体 8）	
化合物 58 （来自中间体 8）	
化合物 59 （来自中间体 8）	

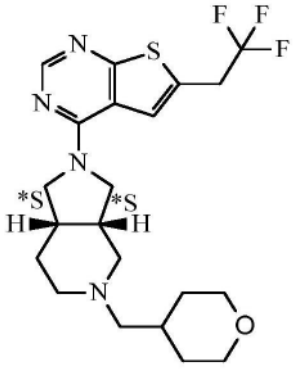
[0616]

化合物编号	结构
化合物 60 （来自中间体 8）	
化合物 61 （来自中间体 8）	
化合物 62 （来自中间体 8）	
化合物 63 （来自中间体 8）	
化合物 64 （来自中间体 8）	

[0617]

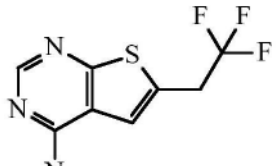
化合物编号	结构
化合物 65 （来自中间体 8）	
化合物 66 （来自中间体 8）	
化合物 68 （来自中间体 8）	

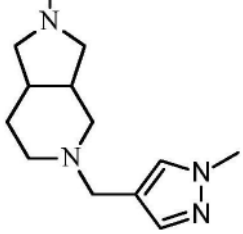
[0618] 实例B7

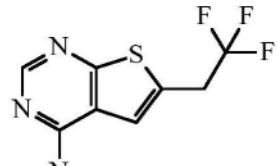
[0619] 化合物70  的制备

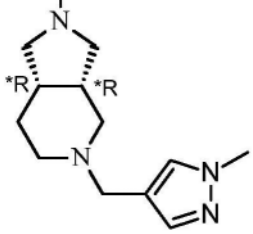
[0620] 在N_2流下，将中间体8(107mg；0.3mmol)和四氢吡喃-4-甲醛(CAS [50675-18-8])(39μL；0.37mmol)在THF(3mL)中的溶液在室温下搅拌。3 h后，添加$NaBH(OAc)_3$(130mg；0.6mmol)并且将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物倾倒进冰水中并且添加EtOAc。将有机层分离，用盐水洗涤，经 $MgSO_4$干燥，过滤并蒸发至干燥。将化合物(82mg)用Et_2O吸收，将沉淀物过滤并且干燥以给出32mg的化合物70(M.P:160℃/科夫勒)。^1H NMR(500 MHz,DMSO-d_6) δppm 8.29(s,1H)7.63(s,1H)3.99(q,J＝11.0Hz,2H)3.63-3.92 (m,6H)3.22-3.37(m,2H)2.51-2.59(m,2H)2.29-2.47(m,4H)2.08-2.24(m, 2H)1.42-1.84(m,5H)1.16(brd,J＝12.3Hz,2H)

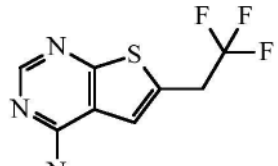
[0621] 实例B8

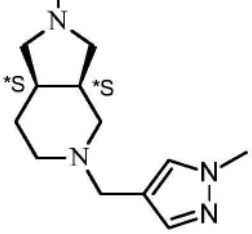


[0622] 化合物71  的制备



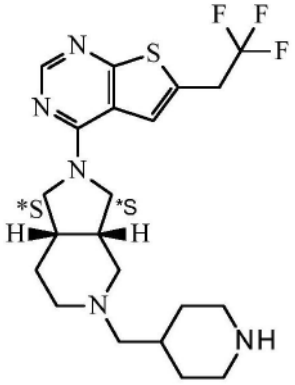
[0623] 和化合物71A 



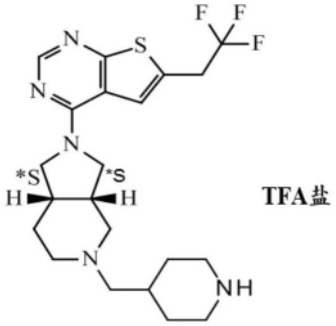
[0624] 和化合物71B 

[0625] 在N_2流下，将$NaBH(OAc)_3$(2.4g，11mmol)添加至中间体11(840mg；2.2mmol)、1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(CAS[25016-11-9])(786mg；7.1mmol)和Et_3N(1mL；6.7mmol)在DCE(20mL)中的溶液里并且在室温下搅拌过夜。将混合物倾倒进冰水中同时添加$NaHCO_3$的饱和溶液和DCM。将有机层分离，用盐水洗涤，经$MgSO_4$干燥，过滤并蒸发至干燥。将残余物(1.2g)通过硅胶色谱法(固定相：不规则裸二氧化硅80g，流动相梯度：100％石油醚、0％ EtOAc至0％石油醚、100％EtOAc然后100％EtOAc、0％MeOH至80％EtOAc，20％MeOH)进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥给出500mg的化合物71，使该化合物71经受SFC手性相(固定相10μm 250*30mm，流动相：55％CO_2，45％MeOH(0.10％$iPrNH_2$))。收集含有产物的级分并蒸发至干燥。将第一洗脱产物用ACN/水20/80冷冻干燥产出240mg(24％)的化合物71A。将第二洗脱化合物用ACN/水20/80冷冻-干燥给出200mg(21％)的化合物71B。将化合物71用ACN/水20/80冷冻干燥产出20mg(2％)的化合物71。

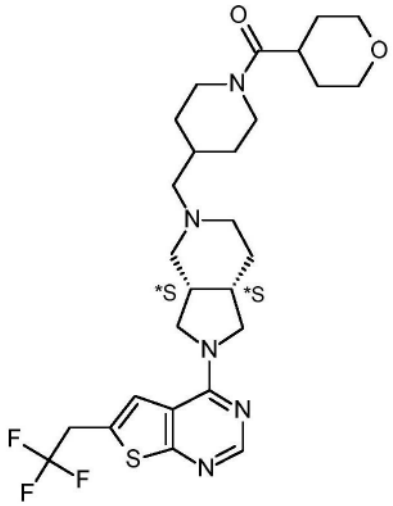
[0626] 实例B9

[0627] 化合物70B  的制备(转化)

[0628] 在0℃下,将在二噁烷(0.4mL,1.4mmol)中的HCl的4N溶液逐滴添加至化合物20(67mg;0.1mmol)在MeOH(2mL)中的溶液里。将该混合物在室温下搅拌过夜。将混合物倾倒进冰水中,用NaOH 3N的溶液碱化,并且添加DCM。将有机层分离,经$MgSO_4$干燥,过滤并蒸发直到干燥以给出45mg 的化合物70B。

[0629] 化合物70C  TFA盐 的制备(转化)

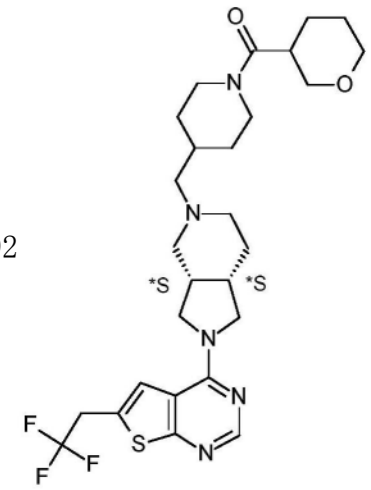
[0630] 向化合物20(1.90g,3.53mmol)在20ml DCM的溶液中添加5ml的TFA。在室温下搅拌0.5h后,将混合物浓缩以产出呈黄色油的化合物70C(2.00g, 100%产率),将该化合物70C无需进一步纯化用于下一步骤中。

[0631] 化合物91  的制备:

[0632] 向四氢-2H-吡喃-4-甲酸(44.0mg,0.335mmol)在DCM(10mL)中的溶液里添加HOBt(68.0mg,0.502mmol)、EDCI(96.0mg,0.502mmol)和TEA (0.28ml,2mmol)。在室温下搅拌后,添加化合物70C(300mg,0.335mmol) 并且将该混合物在室温下搅拌2h。将混合物浓缩以给出残余物,将该残余物通过制备型-HPLC(沃特斯2767/Qda,柱:沃特斯Xbridge19*150mm 10um,流动相A:H_2O(0.1%NH_4OH),B:ACN)进行纯化以产出呈白色固体的化合物 91(43.0mg,

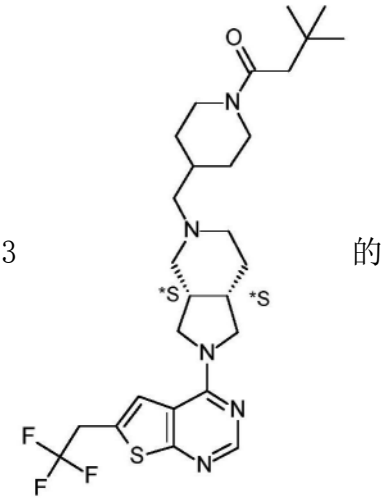
23.6%产率)。

[0633] ^{1}H NMR CD_3OD(400MHz):δ8.30(s,1H),7.65(s,1H),4.56-4.52(m,1H), 4.11-4.07(m,2H),3.98-3.96(m,3H),3.94-3.86(m,3H),3.82-3.80(m,2H), 3.55-3.49(m,2H),3.16-3.09(m,1H),3.00-2.94(m,1H),2.69-2.63(m,4H), 2.51-2.50(m,2H),2.29-2.23(m,3H),1.94-1.73(m,6H),1.66-1.60(m,3H), 1.15-1.04(m,2H)。

[0634] 化合物92  的制备

[0635] 向四氢-2H-吡喃-3-甲酸(44.0mg,0.335mmol)在DCM(10mL)中的溶液里添加HOBt(68.0mg,0.502mmol)、EDCI(96.0mg,0.502mmol)和TEA (0.28ml,2mmol)。在室温下搅拌后,添加化合物70C(300mg,0.335mmol) 并且将该混合物在室温下搅拌2h。将混合物浓缩以给出残余物,将该残余物通过制备型-HPLC(沃特斯2767/Qda,柱:沃特斯Xbridge19*150mm 10um,流动相A:H_2O(0.1%NH_4OH),B:ACN)进行纯化以产出呈白色固体的化合物 92(45mg,24.3%产率)。

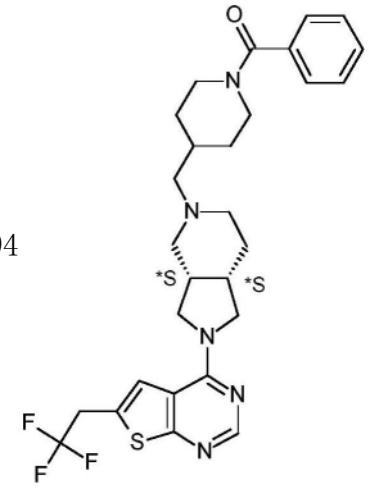
[0636] ^{1}H NMR CD_3OD(400MHz)δ8.30(s,1H),7.65(s,1H),4.52-4.49(m,1H), 4.08-4.00(m,5H),3.93-3.89(m,2H),3.86-3.80(m,2H),3.53-3.39(m,2H), 3.16-3.10(m,1H),2.97-2.92(m,1H),2.66-2.60(m,4H),2.51-2.48(m,2H), 2.29-2.22(m,3H),1.94-1.76(m,5H),1.82-1.69(m,4H),1.15-1.03(m,2H)。

[0637] 化合物93  的制备

[0638] 向化合物70C(300mg,0.335mmol)在DCM(10mL)中的溶液里添加 3,3-二甲基丁酰氯(45.0mg,0.335mmol)和TEA(0.28ml,2mmol)。在室温下搅拌2h后,将混合物浓缩以给出残

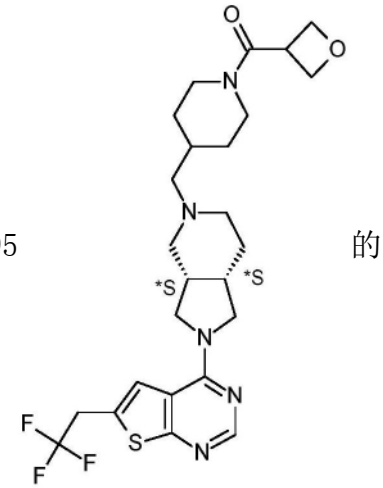
余物，将该残余物通过制备型-HPLC(沃特斯2767/Qda，柱：沃特斯Xbridge19*150mm 10um，流动相A：H_2O (0.1%NH_4OH)，B：ACN)进行纯化以产出呈白色固体的化合物93(57mg，31.6%产率)。

[0639] ^1H NMR CD_3OD(400MHz)：δ8.30(s,1H)，7.65(s,1H)，4.61-4.58(m,1H)，4.10-3.80(m,7H)，3.16-3.08(m,1H)，2.67-2.23(m,11H)，1.91-1.83(m,4H)，1.69-1.64(m,1H)，1.19-1.06(m,11H)。

[0640] 化合物94  的制备

[0641] 向化合物70C(300mg，0.335mmol)在DCM(10mL)中的溶液里添加苯甲酰氯(47.0mg，0.335mmol)和TEA(0.28ml，2mmol)。在室温下搅拌 2h后，将混合物浓缩以给出残余物，将该残余物通过制备型-HPLC(沃特斯 2767/Qda，柱：沃特斯Xbridge19*150mm 10um，流动相A：H_2O(0.1%NH_4OH)，B：ACN)进行纯化以产出呈白色固体的化合物94(70.0mg，38.8%产率)。

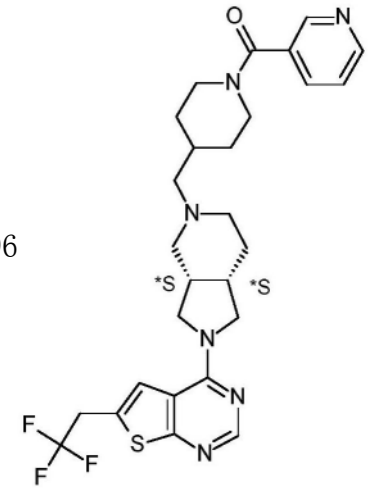
[0642] ^1H NMR CD_3OD(400MHz)：δ8.29(s,1H)，7.64(s,1H)，7.49-7.47(m,3H)，7.42-7.40(m,2H)，4.66-4.63(m,1H)，4.00-3.95(m,1H)，3.92-3.84(m,3H)，3.80-3.73(m,3H)，3.15-3.09(m,1H)，2.92-2.86(m,1H)，2.61-2.48(m,5H)，2.30-2.26(m,3H)，1.94-1.89(m,2H)，1.86-1.77(m,2H)，1.69-1.64(m,1H)，1.25-1.14(m,2H)。

[0643] 化合物95  的制备

[0644] 向氧杂环丁烷-3-甲酸(35.0mg，0.335mmol)在DCM(10mL)中的溶液里添加HOBt(68.0mg，0.502mmol)、EDCI(96mg，0.502mmol)和TEA(0.28 ml，2.00mmol)。在室温下搅拌后，添加化合物70C(300mg，0.335mmol)，并且将混合物在室温下搅拌2h。将该混合物浓缩以给出残余物，将该残余物通过制备型-HPLC(沃特斯2767/Qda，柱：沃特斯Xbridge19*150mm

10um,流动相A:H_2O(0.1%NH_4OH),B:ACN)进行纯化以产出呈白色固体的化合物 95(41mg,23.4%产率)。

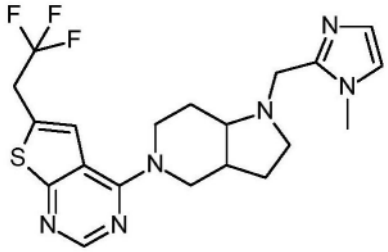
[0645] ^1H NMR CD_3OD(400MHz):δ8.29(s,1H),7.64(s,1H),4.86-4.80(m,4H), 4.54-4.51(m,1H),4.23-4.15(m,1H),4.05-3.98(m,1H),3.94-3.86(m,3H), 3.79-3.75(m,2H),3.49-3.45(m,1H),3.06-2.99(m,1H),2.74-2.46(m,6H), 2.28-2.21(m,3H),1.87-1.84(m,4H),1.66-1.63(m,1H),1.13-1.02(m,2H)。

[0646] 化合物96  的制备

[0647] 向烟碱酸(35.0mg,0.335mmol)在DCM(10mL)中的溶液里添加HOBt (68mg,0.502mmol)、EDCI(96mg,0.502mmol)和TEA(0.28ml,2mmol)。在室温下搅拌后,添加化合物70C(300mg,0.335mmol)并且将混合物在室温下搅拌2h。将混合物浓缩以给出残余物,将该残余物通过制备型-HPLC(沃特斯2767/Qda,柱:沃特斯Xbridge19*150mm 10um,流动相A:H_2O (0.1%NH_4OH),B:ACN)进行纯化以产出呈白色固体的化合物96(65.0mg, 35.1%产率)。

[0648] ^1H NMR CD_3OD(400MHz)δ8.64-8.60(m,2H),8.26(s,1H),7.88(d,J=7.6 Hz,1H),7.61(s,1H),7.53(dd,J=5.2Hz,7.6Hz,1H),4.65-4.55(m,1H), 4.02-3.77(m,6H),3.68-3.62(m,1H),3.21-3.14(m,1H),3.00-2.86(m,1H), 2.68-2.47(m,5H),2.26-2.25(m,3H),1.92-1.82(m,4H),1.66-1.62(m,1H), 1.29-1.11(m,2H)。

[0649] 实例B10

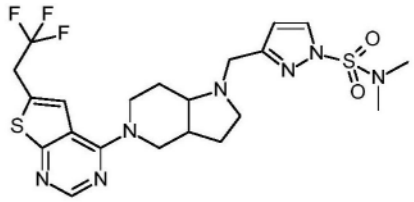
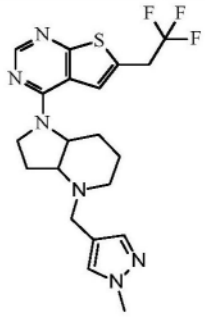
[0650] 化合物19  的制备:

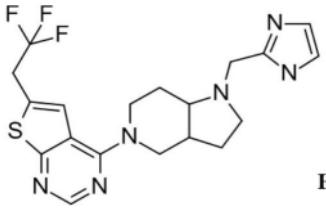
[0651] 在氮气流下,将1-甲基-2-咪唑甲醛(137,4mg,1.25mmol)添加至中间体 3(250mg,0.61mmol)在干燥DCM(10mL)中的溶液里。将混合物在室温下搅拌5h。然后分部分地添加$NaBH(OAc)_3$(260mg;1.23mmol),并且将该混合物在室温下搅拌72h。将反应混合物倾倒进冰水中,并且将有机层分离,将水层用DCM萃取两次。将这些有机层进行合并,用盐水洗涤,然后经$MgSO_4$干燥,蒸发。将残余物通过硅胶色谱法(固定相:不规则SiOH 15μm至40μm 24g,流动相:梯度从0.5%NH_4OH、97%DCM、3%MeOH至0.5%NH_4OH、95%DCM,5%MeOH)进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥产出75mg (产率21%)的产物,将该产物用乙腈/水20/80

冷冻-干燥以给出45mg的化合物19。

[0652] 通过使用与用于制备化合物19所述的类似方法，由各自的起始材料开始，制备下表中的化合物和中间体。

[0653]

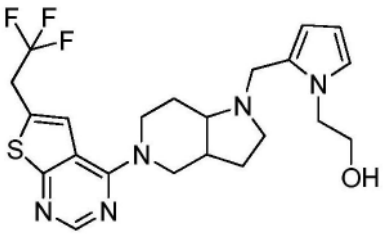
化合物编号	结构
中间体53(来自中间体3)	
化合物21(来自中间体36)	

[0654] 化合物22  的制备

HCl盐

[0655] 在5℃下，将在二噁烷(1.2mL；4.7mmol)中的HCl的4N溶液逐滴添加至中间体41(250mg；0.5mmol)在ACN(15mL)中的溶液里。将反应混合物在室温下搅拌15h。将溶液蒸发至干燥并且用Et_2O吸收。将残余物(200mg) 用Et_2O和戊烷吸收，将沉淀物过滤并且干燥以给出182mg(66％)的化合物 22(HCl盐)。M.P：140℃(科夫勒)。

[0656] 实例B11

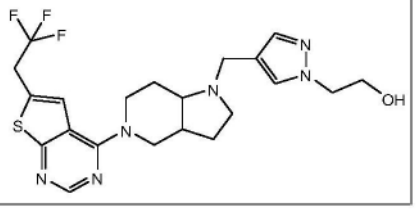
[0657] 化合物23  的制备：

[0658] 在60℃下，将中间体39(250mg，0.5mmol)，NaOH的3N溶液(0.8mL； 2.5mmol)在MeOH(10mL)中加热45min。将该混合物冷却至室温，倾倒进水中，用EtOAc萃取两次。将有机层经$MgSO_4$干燥，过滤并蒸发至干燥。将残余物(200mg)通过硅胶色谱法(固定相:不规则裸二氧化硅40g，流动相： 0.1％NH_4OH，97％DCM，3％MeOH)进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥产出100mg纯的产物和另一部分90mg不纯的产物。将纯的产物用乙腈 /水20/80冷冻-干燥以给出75mg的化合物23。

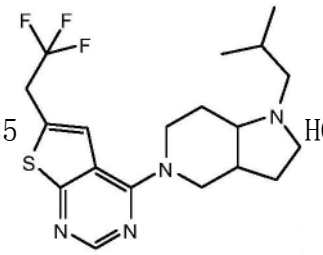
[0659] 使用与用于制备化合物23所述的类似方法，由各自的起始材料开始，制备下表中

的化合物。

[0660]

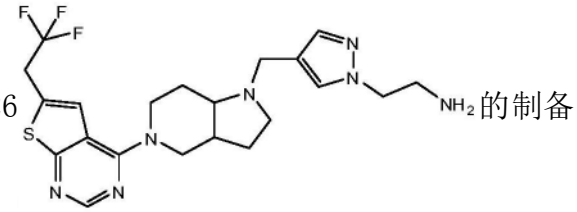
中间体 化合物	结构
化合物24(来自中间体40)	

[0661] 实例B12

[0662] 化合物25  HCl盐的制备

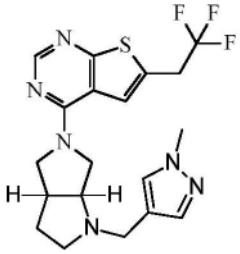
[0663] 在N_2流下,将中间体3(200mg;0.6mmol)和异丁醛(CAS[78-84-2])(107 μL;1.2mmol)和乙酸(67μL;1.2mmol)在THF(5mL)中的溶液在室温下搅拌。4h后,添加$NaBH(OAc)_3$(372mg;1.7mmol)并且将该混合物在室温下搅拌过夜。将混合物倾倒进冰水中并且添加EtOAc。将有机层分离,用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物(235mg)通过硅胶色谱法(固定相:不规则裸二氧化硅24g,流动相:0.1%NH_4OH,97%DCM,3% MeOH)进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥。将化合物溶解于2mL 的ACN中,并且在10℃下逐滴添加HCl 4N(1当量,62μL,0.25mmol)。添加Et_2O并且15h后,将沉淀物过滤并且干燥给出55mg呈HCl盐的化合物25 (M.P:140℃(科夫勒))。

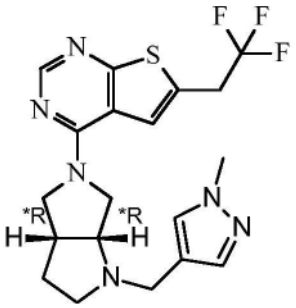
[0664] 实例B13

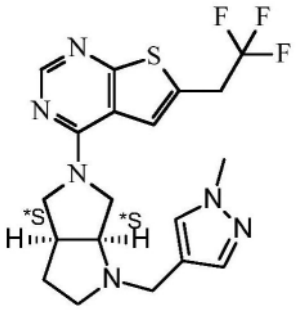
[0665] 化合物26  的制备

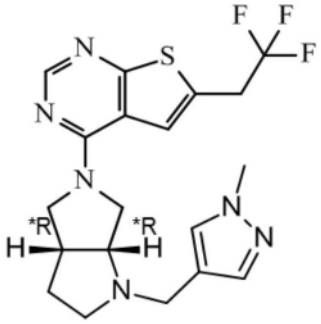
[0666] 将水合肼(CAS[302-01-2])(118μL;3mmol)添加至中间体38(180mg; 0.3mmol)在EtOH(5mL)中的溶液里。将溶液在70℃下加热1h 30分。将反应混合物冷却至室温,倾倒进冰水中并且添加DCM。将有机层分离,用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物(120mg)通过硅胶色谱法(固定相:不规则裸二氧化硅12g,流动相梯度:0.1%NH_4OH,95%DCM, 5%MeOH至1%NH_4OH,90%DCM,10%MeOH)进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥。将残余物(65mg)通过反相(固定相:10μm 30*150mm,流动相梯度从60%NH_4CO_3(0.2%)、40%ACN至0%NH_4CO_3(0.2%),100% ACN)进行纯化。收集含有产物的级分并且蒸发至干燥产出32mg的产物。将该产物用乙腈/水20/80冷冻干燥以给出26mg(19%)的化合物26。

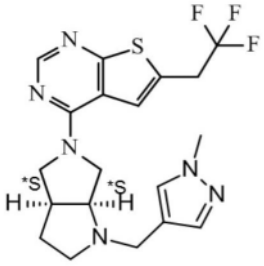
[0667] 实例B14

[0668] 化合物27  的制备

[0669] 化合物27A 

[0670] 化合物27B 

[0671] 化合物27C  和 HCl盐

[0672] 化合物27D  HCl盐

[0673] 在N_2流下,将中间体29(500mg;1.4mmol)、1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(CAS [25016-11-9])(181mg;1.6mmol)和Et_3N(0.4mL;2.7mmol)在DCM(12mL) 中的溶液在室温下搅拌。4h后,添加$NaBH(OAc)_3$(581mg;2.8mmol)并且将该混合物在室温下搅拌过夜。将混合物倾倒进冰水中并且添加DCM。将有机层分离,用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物(500mg) 通过硅胶色谱法(固定相:不规则裸二氧化硅12g,流动相梯度:0.1%NH_4OH、97%DCM、3%MeOH至0.1%NH_4OH、95%DCM,5%MeOH)进行纯化。收集含有产物的级分并且蒸

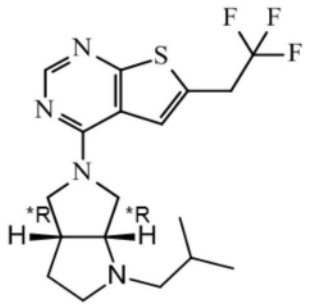
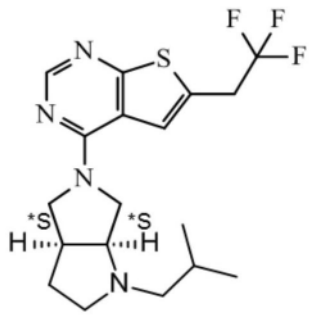
发至干燥以给出290mg的化合物27。

[0674] 使化合物27经受手性SFC(固定相:CHIRACEL® OJ-H 1 5μm 250*20mm,流动相:85%CO_2,15%MeOH(0.30%$iPrNH_2$))。收集含有产物的级分,蒸发至干燥产出114mg(20%)的化合物27A和128mg(22%)的化合物27B。将化合物27A溶解于ACN中,并且通过用HCl处理转化为盐酸盐。将沉淀物过滤并且干燥提供80mg的化合物27C。

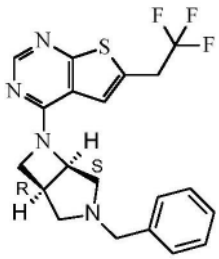
[0675] 将化合物27B溶解于ACN中并且通过用HCl处理转化为盐酸盐。将沉淀物过滤并且干燥提供75mg的化合物27D。

[0676] 使用与用于制备化合物27、27A和27B所述的类似方法,由指示的起始材料开始,制备下表中的化合物。

[0677]

化合物编号	结构
化合物28A和化合物28B(来自中间体29)	 化合物28A  化合物28B

[0678] 实例B15

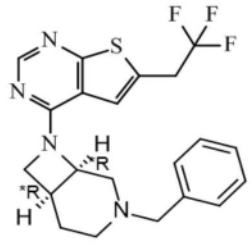
[0679] 化合物29  的制备

[0680] 将溴化苄基(CAS:[100-39-0])(95μL,0.8mmol)并且然后碳酸钾(205 mg,1.5mmol)连续添加至中间体31(235mg,0.7mmol)在ACN(12mL) 中的溶液里并且将该混合物在室温下搅拌过夜。将混合物倾倒进冰水中并且添加EtOAc。将有机层分离,用盐水洗涤,经

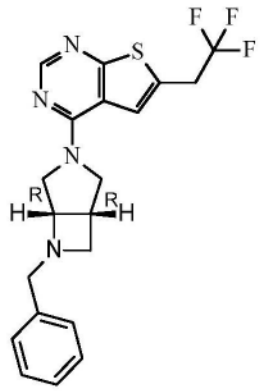
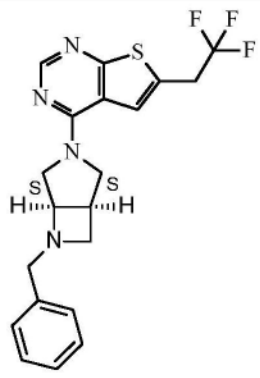
$MgSO_4$干燥，过滤并蒸发至干燥。将残余物(330mg)通过硅胶色谱法(固定相：不规则裸二氧化硅10g，流动相梯度：0％NH_4OH、100％DCM、0％MeOH至0.1％NH_4OH、97％DCM，3％ MeOH)进行纯化，收集含有产物的级分并蒸发至干燥。将化合物由Et_2O和戊烷结晶，将沉淀物过滤并且干燥以给出139mg的化合物29(46％产率)。M.P: 134℃(科夫勒)。

[0681] 使用与用于制备化合物29所述的类似方法，由各自的起始材料开始，制备下表中的化合物。

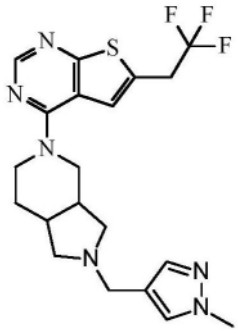
[0682]

化合物编号	结构
化合物30(来自中间体32)	 HCl盐
化合物31(来自中间体33)	 HCl盐

[0683]

化合物编号	结构
化合物32(来自中间体35	
化合物33(来自中间体34	

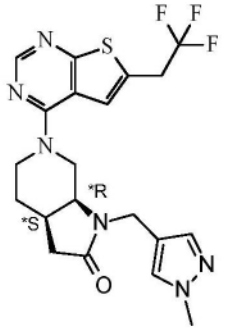
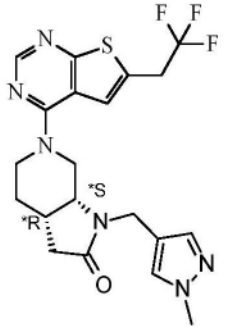
[0684] 实例B16

[0685] 化合物34的制备：

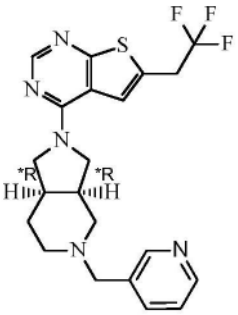
[0686] 在90℃下，将中间体37(270mg，1mmol)、4-氯-6-(2,2,2-三氟乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(CAS[1628317-85-0])(220mg，0.9mmol)(如在Journal of Medicinal Chemistry[医药化学杂志](2016)，59(3)，892-913中所述制备)；在 iPrOH(5mL)中的DIEA(0.5mL，2.6mmol)加热过夜。将该混合物蒸发至干。将残余物(700mg)通过反相(固定相：不规则5μm 150*25mm，流动相梯度：70％NH_4HCO_3(0.05％)、30％ACN至40％NH_4HCO_3(0.05％)，60％ACN)进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥产出95mg(产率25％)的化合物34。

[0687] 使用与用于制备化合物34所述的类似方法，由各自的起始材料开始，制备下表中的化合物。

[0688]

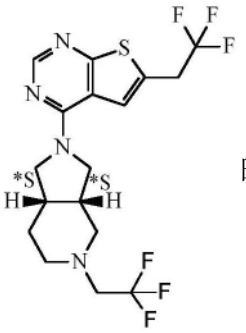
化合物编号	结构
化合物 35A 和化合物 35B（来自中间体 44）	 化合物 35A  化合物 35B

[0689] 实例B17

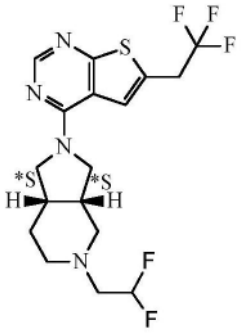
[0690] 化合物72的制备 

[0691] 在N_2流下，将中间体9(100mg；0.3mmol)和吡啶-3-甲醛(CAS[500-22-1]) (34μL；0.4mmol)在DCM(2.5mL)和MeOH(2.5mL)中的溶液在室温下搅拌。3h后，添加$NaBH(OAc)_3$(124mg；0.6mmol)并且将混合物在室温下搅拌24h。将混合物倾倒进冰水中并且添加EtOAc。将有机层分离，用盐水洗涤，经$MgSO_4$干燥，过滤并蒸发至干燥。将残余物(145mg)通过硅胶色谱法(固定相：不规则裸二氧化硅12g，流动相梯度：0.1％NH_4OH、97％DCM、 3％MeOH至0.1％NH_4OH、95％DCM，5％MeOH)进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥。将残余物(71mg)通过硅胶色谱法(固定相：不规则裸二氧化硅12g，流动相梯度：0.1％NH_4OH、97％DCM、3％MeOH至0.1％ NH_4OH、95％DCM，5％MeOH)进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥。将化合物用ACN/水(20/80)冷冻-干燥产出30mg的化合物72。

[0692] 实例B18

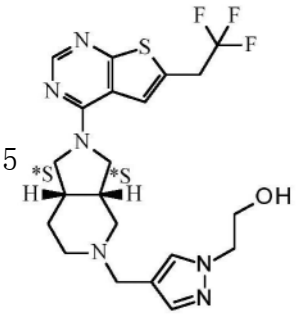
[0693] 化合物73  的制备

[0694] 将中间体8(105mg；0.31mmol)、2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(CAS [6226-25-1]) (55μL；0.4mmol)和DBU(92μL；0.6mmol)在DMSO(3mL) 中的溶液在室温下搅拌过夜。将反应混合物倾倒进冰水中并添加EtOAc。将有机层分离，用水洗涤若干次，然后用盐水洗涤，经$MgSO_4$干燥，过滤并且蒸发直到干燥。将残余物(169mg)通过硅胶色谱法(固定相：不规则裸二氧化硅 12g，流动相梯度从：0％NH_4OH、100％DCM、0％MeOH至0.1％NH_4OH、 95％DCM，5％MeOH)进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥产出72mg 的化合物，将该化合物用乙腈/水(20/80)冷冻-干燥以给出43mg(34％)的化合物73

[0695] 化合物74  的制备

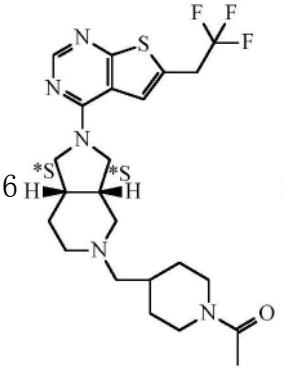
[0696] 将中间体8(100mg;0.29mmol)、2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯(CAS [74427-22-8])(47μL;0.4mmol)和DIEA(103μL;0.6mmol)在DMF(4mL) 中的溶液在室温下搅拌过夜。将反应混合物倾倒进冰水中并添加EtOAc。将有机层分离,用水洗涤若干次,然后用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并蒸发直到干燥。将残余物(139mg)通过硅胶色谱法(固定相:不规则裸二氧化硅12 g,流动相梯度从:0.1%NH_4OH、98%DCM、2%MeOH至0.1%NH_4OH、95% DCM,5% MeOH)进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥产出83mg 的产物,将该产物用乙腈/水(20/80)冷冻干燥以给出40mg(34%)的化合物 74。

[0697] 实例B19

[0698] 化合物75  的制备

[0699] 将TBAF(在THF中1M)(0.24mL;0.24mmol)的溶液逐滴添加至中间体13(71mg;0.1mmol)在THF(2mL)中的溶液里。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物倾倒进冰水中,用10%的K_2CO_3溶液碱化并且添加 EtOAc。将有机层分离,用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并且蒸发直到干燥以给出残余物(67mg),将该残余物通过硅胶色谱法(固定相:不规则裸二氧化硅40g,流动相:0.7%NH_4OH、93%DCM,7%MeOH)进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥。将残余物通过反相(固定相:C18 10μm 30*150 mm,流动相:梯度从75%$NH_4HCO_3$0.2%、25%ACN至35%$NH_4HCO_3$0.2%, 65%ACN)进行纯化。收集含有产物的级分并且蒸发至干燥以给出11mg的化合物,将该化合物用Et_2O吸收,并且蒸发直到干燥以给出10mg的化合物75。

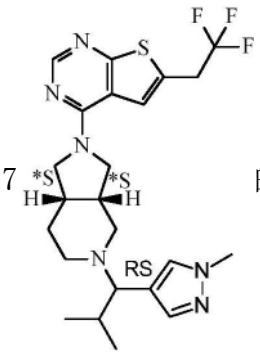
[0700] 实例B20

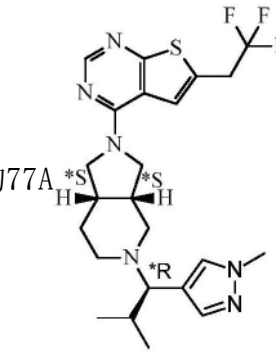
[0701] 化合物76  的制备

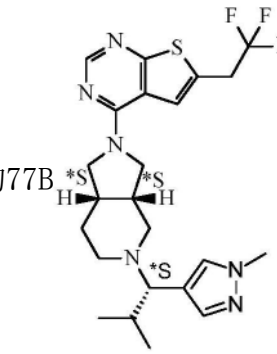
[0702] 在5℃下,将乙酰氯(CAS[75-36-5])(25μL;0.3mmol)添加至化合物 70B(100mg;0.2mmol)和DIEA(79μL;0.5mmol)在DCM(5mL)中的溶液里。将该反应混合物在室温下搅拌4h。将该反应物倾倒进冰水中,用K_2CO_3的10%水性溶液碱化并添加DCM。将有机层分离,经$MgSO_4$干燥,过滤,并且蒸发直到干燥。将残余物(194mg)通过硅胶色谱法(固定相:不规则裸二氧化硅12g,流动相梯度从:0.1%NH_4OH、97%DCM、3%MeOH至0.1% NH_4OH、95%DCM,5% MeOH)进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥。将化合物用ACN/水(20/80)冷冻-干燥

产出65mg的化合物76。

[0703] 实例B21

[0704] 化合物77  的制备

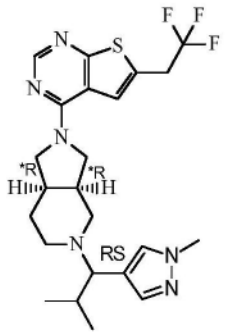
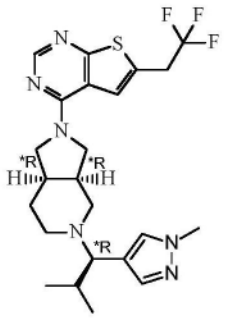
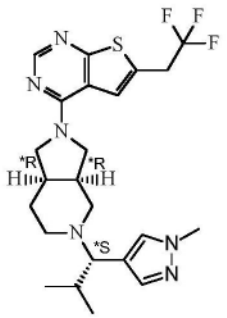
[0705] 和化合物77A 

[0706] 和化合物77B 

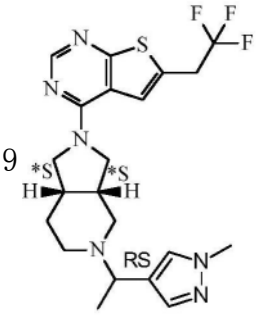
[0707] 在N_2流下，在室温下，将1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(CAS[25016-11-9])(98 mg；0.9mmol)和乙醇钛(IV)(CAS[3087-36-3])(0.3mL；1.2mmol)添加至中间体8(202mg；0.6mmol)在THF(5mL)中的溶液里。将该反应混合物在室温下搅拌20h。将该溶液冷却至0℃，并且逐滴添加异丙基氯化镁溶液(在 THF中2M)(CAS[1068-55-9])(1.5mL；3mmol)。将该反应混合物在0℃下搅拌30min，并且允许缓慢升至室温保持24h。将该溶液倾倒进冰水中，添加EtOAc并且通过Celite®垫过滤。将有机层分离，经$MgSO_4$干燥，过滤，并且蒸发直到干燥。将残余物(226mg)通过硅胶色谱法(固定相：不规则裸二氧化硅12g，流动相：0.1％NH_4OH、97％DCM，3％MeOH)进行纯化。收集含有产物的级分并且蒸发至干燥以提供25mg(9％)的化合物77，使该化合物 77经受手性SFC(固定相：CHIRACEL OJ-H 1 5μm 250*20mm，流动相：88％ CO_2，12％MeOH(0.30％$iPrNH_2$))。收集含有产物的级分，蒸发至干燥以提供 2种级分，各自用Et_2O吸收，并且蒸发直到干燥产出9mg的化合物77A和6mg 的化合物77B。

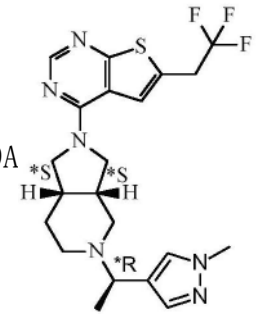
[0708] 使用与用于制备化合物77、77A和77B所述的类似方法，由指示的起始材料开始，制备下表中的化合物。

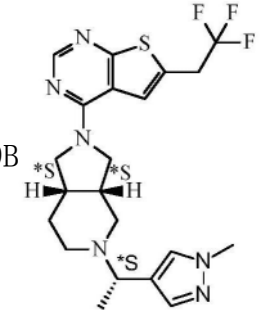
[0709]

化合物编号	结构
化合物 78（来自中间体 9）、化合物 78A 和化合物 78B	 化合物 78  化合物 78A  化合物 78B

[0710] 实例B22

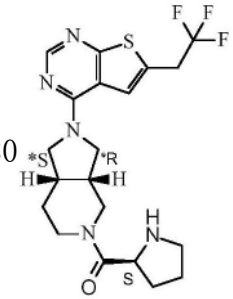
[0711] 化合物79  的制备

[0712] 和化合物79A 

[0713] 和化合物79B 

[0714] 使用与用于制备化合物77、77A和77B所述的类似方法，由在Et_2O中的3 M溶液中的中间体8和甲基溴化镁起始，制备这些化合物。

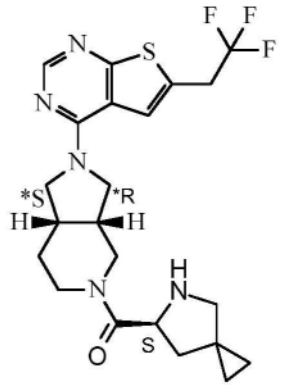
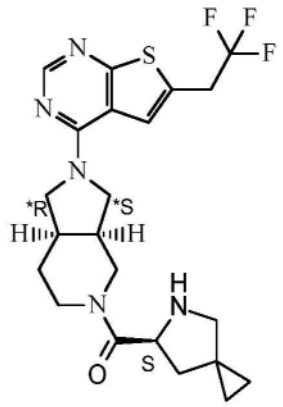
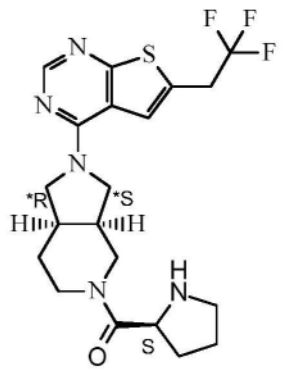
[0715] 实例B23

[0716] 化合物80  的制备

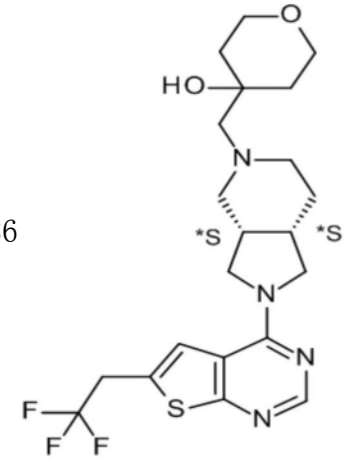
[0717] 在5℃下，将在二噁烷(0.6mL；2.1mmol)中的HCl 4N溶液逐滴添加至中间体16(114mg；0.2mmol)在DCM(4mL)中的溶液里。将反应混合物在室温下搅拌15h。将溶液倾倒进冰水中，用NaOH 3N的溶液碱化并且添加 DCM。将有机层分离，经$MgSO_4$干燥，过滤，并且蒸发直到干燥。将残余物用Et_2O吸收，将沉淀物过滤并且干燥以给出43mg(46％)的化合物80。

[0718] 使用与用于制备化合物80所述的类似方法，由指示的起始材料开始，制备下表中的化合物。

[0719]

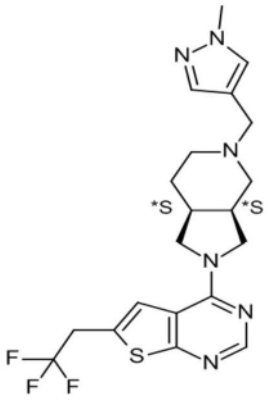
化合物编号	结构
化合物 81（来自中间体 17	
化合物 82（来自中间体 18	
化合物 83（来自中间体 19	

[0720] 实例B24

[0721] 化合物86  的制备 TFA盐

[0722] 向中间体47(150mg,0.44mmol)在MeOH(5mL)的溶液中添加1,6- 二氧杂螺环[2.5]辛烷(100mg,0.88mmol)和Et_3N(266mg,2.63mmol)。在 65℃下搅拌过夜后,将混合物浓缩,用EA和H_2O稀释,分离并且用EA萃取两次。将合并的萃取物在真空中浓缩并且通过制备型-HPLC(沃特斯2767/Qda,柱:SunFire 19*150mm 10um,流动相A:H_2O(0.1%TFA),B:ACN)进行纯化以给出呈无色油的化合物86(64.69mg,TFA盐)。

[0723] ^1H NMR CD_3OD(400MHz):δ8.41(s,1H),7.71(s,1H),4.10(s,2H), 3.87-3.99(m,4H),3.61-3.84(m,6H),3.18(s,2H),2.97(s,2H),2.83(s,1H), 2.32-2.42(m,1H),2.06-2.18(m,1H),2.06-2.18(m,1H),1.64-1.82(m,5H)。

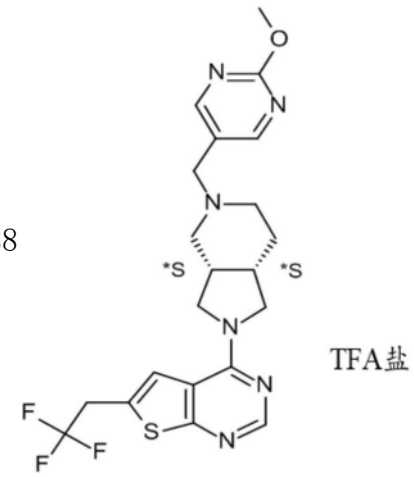
[0724] 化合物71B和87  的制备

化合物 71B（游离碱）
化合物 87（HCl盐）

[0725] 向中间体47(1.20g,1.76mmol)在DCM(20mL)中的溶液里添加中间体48(220mg,2.00mmol)和$NaBH(OAc)_3$(746mg,3.52mmol)。在室温下搅拌过夜后,将混合物浓缩以给出残余物,将该残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:DCM:MeOH=20:1,v/v)进行纯化以产出呈黄色油的化合物71B(550 mg,72%产率,游离碱)。

[0726] 向化合物71B(550mg,1.26mmol)在EA(20mL)中的溶液里添加HCl/ 二噁烷(4M,1mL,4mmol)。添加完成后,将该反应混合物在室温下搅拌过夜,过滤并且干燥以产出呈黄色固体的化合物87(480mg,HCl盐)。

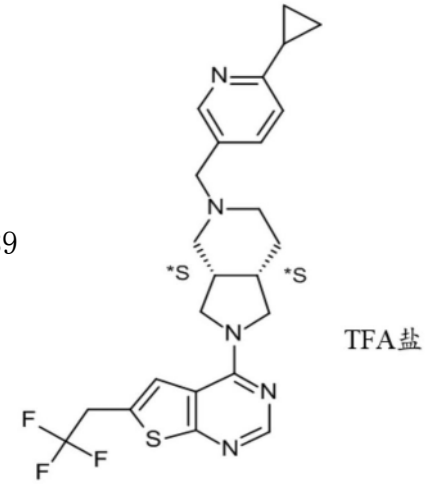
[0727] ^1H NMR Co 87 $CDCl_3$(400MHz):δ8.41(s,1H),7.39(s,1H),7.37(s,1H), 7.27(s,1H),3.76-3.88(m,6H),3.71-3.75(m,1H),3.59-3.67(m,2H),3.42(s,2H), 2.61-2.30(m,7H),1.81-1.84(m,1H)。

[0728] 化合物88  的制备

TFA盐

[0729] 向中间体47(200mg,0.292mmol)在DCM(8mL)中的溶液里添加2甲氧基嘧啶-5-甲醛(48.5mg,0.350mmol)和$NaBH(OAc)_3$(155mg,0.73mmol)。在室温下搅拌过夜后,将混合物浓缩以给出残余物,将该残余物通过制备型-HPLC(沃特斯2767/Qda,柱:SunFire 19*250mm 10um,流动相A: 0.1%TFA/H_2O,B:ACN)进行纯化以产出呈黄色油的化合物88(54mg,TFA盐)。

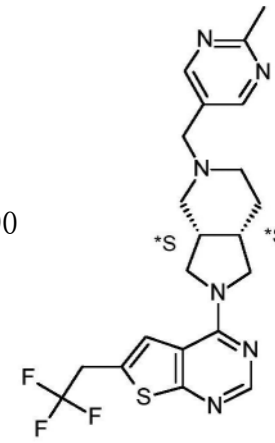
[0730] ^1H NMR CD_3OD(400MHz):δ8.71(s,2H),8.47(s,1H),7.73(s,1H), 4.42-4.34(m,2H),4.11-4.01(m,6H),3.97-3.89(m,3H),3.51-3.31(m,3H), 3.00-2.79(m,3H),2.27-2.14(m,2H)。

[0731] 化合物89  的制备

TFA盐

[0732] 向中间体49(300mg,2.04mmol)在EtOH(5ml)中的溶液中添加中间体47(698mg,2.04mmol)和Pt_2O(30mg,10%)。在60℃下搅拌过夜后,在H_2下,将混合物过滤,并且将滤液在真空中浓缩以给出残余物,将该残余物通过制备型-HPLC(沃特斯2767/Qda,柱:SunFire 19*250mm 10um,流动相 A:0.1%TFA/H_2O,B:ACN)进行纯化以产出呈黄色油的化合物89(59.16mg, TFA盐)。

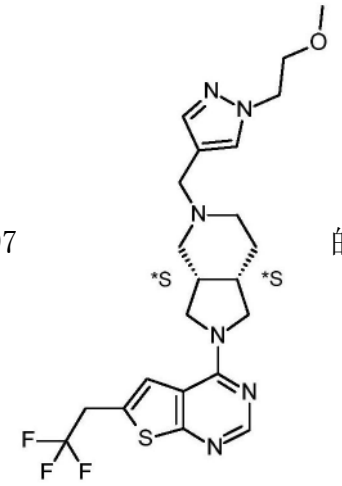
[0733] ^1H NMR CD_3OD(400MHz):δ8.55(s,1H)8.42(s,1H),7.98(d,J=8.4Hz, 1H),7.70(s,1H),7.44(d,J=8.4Hz,1H),4.90(m,1H),4.42-4.33(m,2H), 4.10-4.04(m,2H),4.01-3.87(m,4H),3.45-3.42(m,2H),2.87-2.76(m,3H), 2.13-2.19(m,2H),2.19-2.17(m,1H),1.20-1.17(m,2H),1.08-1.07(m,2H)。

[0734] 化合物90  的制备

[0735] 向中间体47(200mg,0.292mmol)在DCM(8mL)中的溶液里添加2 甲基嘧啶-5-甲醛(42.8mg,0.350mmol)和$NaBH(OAc)_3$(155mg,0.73mmol)。在室温下搅拌过夜后,将该混合物

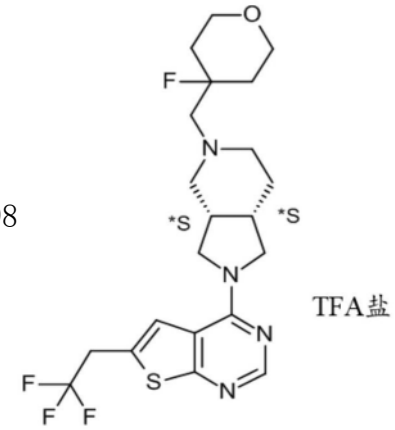
浓缩以给出残余物，将该残余物通过制备型 -HPLC(沃特斯2767/Qda，柱：沃特斯Xbridge19*150mm 10um，流动相A：H_2O(0.1%NH_4OH)，B:ACN)进行纯化以产出呈浅黄色固体的化合物90(35 mg，26.7%产率)。

[0736] ^1H NMR CD_3OD(400MHz):δ8.66(s,2H),8.27(s,1H),7.62(s,1H), 4.10-3.71(m,6H),3.56(s,2H),2.68(s,3H),2.62-2.33(m,6H),1.89-1.61(m,2H)

[0737] 化合物97  的制备

[0738] 向中间体47(300mg，0.44mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液里添加中间体50(80.0mg，0.530mmol)和$NaBH(OAc)_3$(186mg，0.880mmol)。在室温下搅拌过夜后，将混合物浓缩以给出残余物，将该残余物通过制备型 -HPLC(沃特斯2767/Qda，柱：沃特斯Xbridge19*150mm 10um，流动相A：H_2O(0.1%NH_4OH)，B:ACN)进行纯化以产出呈黄色油的化合物97(53.0mg， 24.6%产率)。

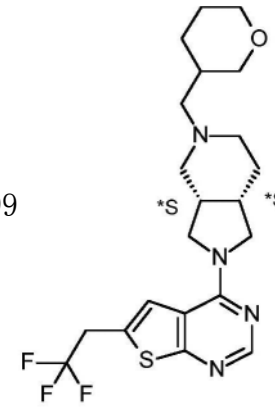
[0739] ^1H NMR $CDCl_3$(400MHz):δ8.42(s,1H),7.42(s,1H),7.38(s,2H),4.26(t,J ＝5.2Hz,2H),3.91-3.83(m,3H),3.75-3.73(m,3H),3.64(q,J＝10.4Hz,2H),3.43 (s,2H),3.33(s,3H),2.54-2.49(m,4H),2.37-2.32(m,2H),1.86-1.80(m,1H), 1.70-1.63(s,1H)。

[0740] 化合物98  的制备

[0741] 向中间体52(250mg，1.896mmol)和中间体47(642mg，1.00mmol)在 DCM(10mL)中的混合物里添加$NaBH(OAc)_3$(636mg，3.00mmol)。将混合物在室温下搅拌18h并且蒸发。将残余物稀释于水中(20mL)，用DCM(30 mL*2)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥，过滤并且蒸发，将该残余物通过HPLC(沃特斯2767/Qda，柱:SunFire 19*250mm 10um，流动相A:0.1% TFA/H_2O，B:ACN)进行纯化以产出呈白色固体的化合物98(36mg，TFA盐)。

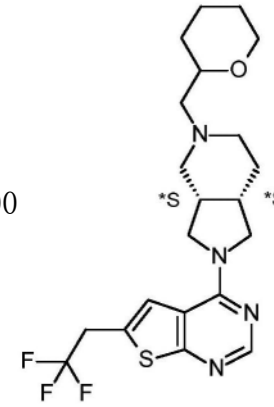
[0742] ^1HNMR CD_3OD(400MHz):δ8.47(s,1H),7.76(S,1H),3.84-4.13(m,8H), 3.61-3.75

(m,3H),3.49-3.54(m,5H),2.84-2.97(m,2H),2.3-2.34(m,1H), 1.80-2.10(m,5H)。

[0743] 化合物99  的制备

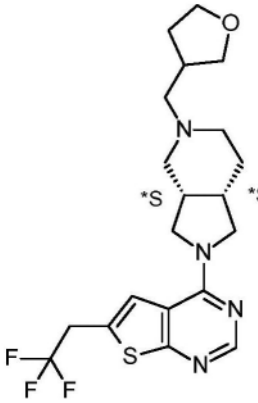
[0744] 向中间体47(300mg,0.44mmol)在DCM(5mL)中的溶液里添加四氢 -2H-吡喃-3-甲醛(50mg,0.44mmol)和$NaBH(OAc)_3$(140mg,0.66mmol)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物浓缩以给出残余物,将该残余物通过制备型-HPLC(沃特斯2767/Qda,柱:沃特斯Xbridge19*150mm 10um,流动相A:H_2O(0.1%NH_4OH),B:ACN)进行纯化以产出呈黄色固体的化合物99(38mg, 20%产率)。

[0745] 1H NMR CD_3OD(400MHz)δ8.27(s,1H),7.63(s,1H),3.96-3.77(m,8H), 3.44-3.38(m,1H),3.39-3.13(m,1H),2.64-2.50(m,4H),2.44-2.30(m,2H), 1.86-1.84(m,3H),1.64-1.60(m,3H),1.27-1.20(m,1H)。

[0746] 化合物100  的制备

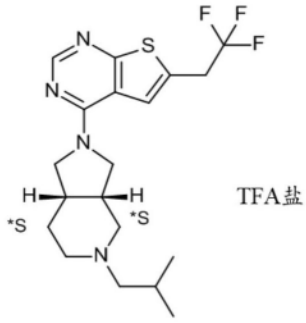
[0747] 向中间体47(300mg,0.44mmol)在DCM(5mL)中的溶液里添加四氢 -2H-吡喃-2-甲醛(50mg,0.44mmol)和$NaBH(OAc)_3$(140mg,0.66mmol)。在室温下搅拌过夜后,将该反应混合物浓缩以给出残余物,将该残余物通过制备型-HPLC(沃特斯2767/Qda,柱:沃特斯Xbridge19*150mm 10um,流动相 A:H_2O(0.1%NH_4OH),B:ACN)进行纯化以产出呈黄色固体的化合物100 (63mg,32.6%产率)。

[0748] 1H NMR $CDCl_3$(400MHz)δ8.42(s,1H),7.38(s,1H),4.00-3.97(m,1H), 3.89-3.82(m,2H),3.78-3.73(m,1H),3.66-3.59(m,2H),3.48-3.39(m,2H), 2.58-2.48(m,5H),2.41-2.36(m,2H),2.30-2.26(m,1H),1.89-1.83(m,2H), 1.74-1.65(m,2H),1.62-1.48(m,4H),1.31-1.22(m,1H)。

[0749] 化合物101  的制备

[0750] 向中间体47(300mg,0.44mmol)在DCM(5mL)中的溶液里添加四氢 -2H-吡喃-2-甲醛(44mg,0.44mmol)和$NaBH(OAc)_3$(140mg,0.66mmol)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物浓缩以给出残余物,将该残余物通过制备型-HPLC(沃特斯2767/Qda,柱:沃特斯Xbridge19*150mm 10um,流动相A: H_2O(0.1%NH_4OH),B:ACN)进行纯化以产出呈黄色固体的化合物101(48 mg,25.7%产率)。

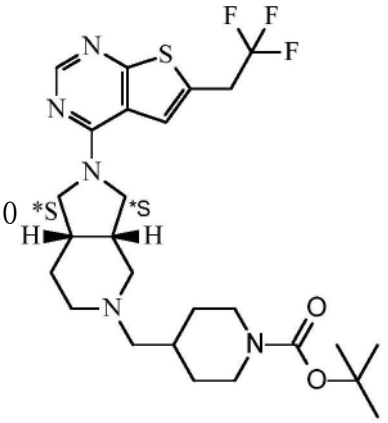
[0751] 1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.27(s,1H),7.63(s,1H),3.99-3.70(m,9H), 3.53-3.50(m,1H),2.60-2.40(m,6H),2.47-2.30(m,3H),2.08-2.03(m,1H), 1.86-1.82(m,1H),1.67-1.61(m,2H)。

[0752] 化合物102(化合物36的TFA盐)  的制备

[0753] 向中间体47(300mg,0.44mmol)在DCM(5mL)中的溶液里添加异丁醛(50mg,0.53mmol)和$NaBH(OAc)_3$(186mg,0.88mmol)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物浓缩以给出残余物,将该残余物通过制备型-HPLC(沃特斯2767/Qda,柱:SunFire 19*250mm 10um,流动相A:0.1%TFA/H_2O,B: ACN)进行纯化以产出呈黄色固体的化合物102(80mg,TFA盐)。

[0754] 1H NMR CD_3OD(400MHz)δ8.27(s,1H),7.63(s,1H),3.99-3.70(m,9H), 3.53-3.50(m,1H),2.60-2.40(m,6H),2.47-2.30(m,3H),2.08-2.03(m,1H), 1.86-1.82(m,1H),1.67-1.61(m,2H)。

[0755] 实例B25

[0756] 化合物20  的制备

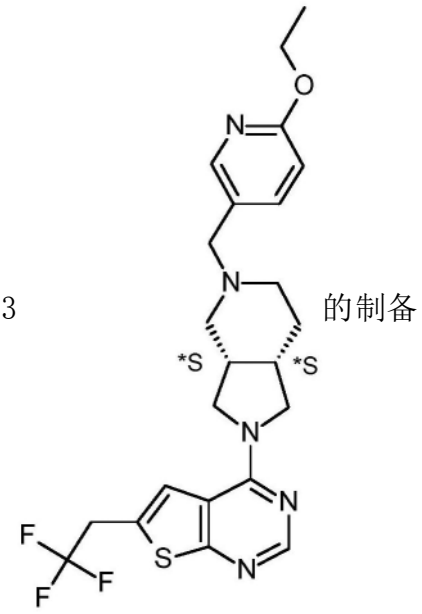
[0757] 在N_2流下,将中间体8

[0758] (329mg;1mmol)和1-boc-4-哌啶甲醛(CAS[123855-51-6])(246mg;1.1mmol)在THF(7mL)中在室温下进行搅拌。4h后,添加$NaBH(OAc)_3$(407 mg;1.9mmol)并且将该混合物在室温下搅拌过夜。将混合物倾倒进冰水中,用NaOH的3N溶液碱化并且添加EtOAc。将有机层分离,用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物(662mg)通过硅胶色谱法(固定相:不规则二氧化硅12g,流动相:0.1%NH_4OH,97%DCM,3%MeOH)进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥产出386mg的化合物20。

[0759] 化合物20的替代制备:

[0760] 向中间体47(3.00g,4.39mmol)、叔丁基4-甲酰基哌啶-1-甲酸酯(1.10g,5.30mmol)在20ml的DCM中的溶液里添加$NaBH(OAc)_3$(1.80g,8.80mmol)。在室温下搅拌2h后,将混合物浓缩并且通过硅胶色谱法(用PE/EtOAc=10/1 至5/1作为梯度)进行纯化以产出呈黄色固体的化合物20(1.90g,79%产率)。

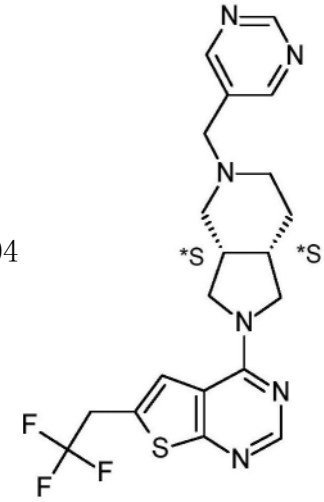
[0761] 实例B26

[0762] 化合物103  的制备

[0763] 向6-乙氧基-3-吡啶甲醛(195mg,1.29mmol)在DCM(10mL)中的溶液里添加中间体47(340mg,0.99mmol)和四异丙醇钛(2滴)。在室温下搅拌2h后,在0℃下将$NaBH(OAc)_3$添加至混合物中并且搅拌过夜。将混合物浓缩,用EA和H_2O稀释,并且将水层用EA萃取两次。将合并的萃取物在真空中浓缩并且通过制备型-HPLC(沃特斯2767/Qda,柱:沃特斯Xbridge19*

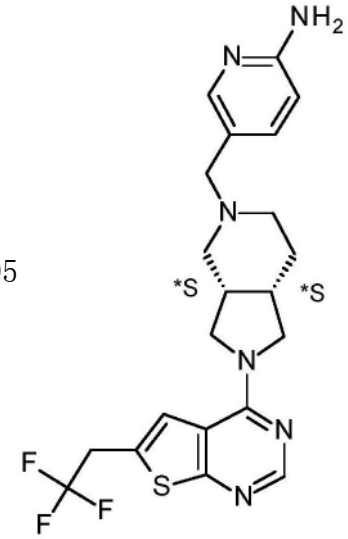
150mm 10um，流动相A：H_2O(0.1％NH_4OH)，B：ACN)进行纯化以产出呈白色固体的化合物103(69.9mg，11.3％产率)。

[0764] ^1H NMR CD_3OD(400MHz)：δ8.26(s,1H)，7.62(s,1H)，7.55-7.60(m,2H)， 6.51-6.66(m,1H)，3.98-4.00(dd,J＝6.8Hz,14.2Hz,3H)，3.71-3.90(m,3H)， 3.82-3.91(m,3H)，3.77(m,1H)，3.32(s,2H)，2.48-2.64(m,5H)，2.28-2.40(m,1H)， 1.79-1.90(m,1H)，1.60-1.72(m,1H)，1.29-1.33(m,3H)。

[0765] 化合物104  的制备

[0766] 向中间体47(200mg，0.292mmol)在DCM(8mL)中的溶液里添加嘧啶-5-甲醛(37.9mg，0.350mmol)和$NaBH(OAc)_3$(155mg，0.73mmol)。在室温下搅拌过夜后，将混合物浓缩以给出残余物，将该残余物通过制备型-HPLC (沃特斯2767/Qda，柱：沃特斯Xbridge19*150mm 10um，流动相A：H_2O(0.1％ NH_4OH)，B：ACN)进行纯化以产出呈浅黄色固体的化合物104(74mg，58.3％产率)。

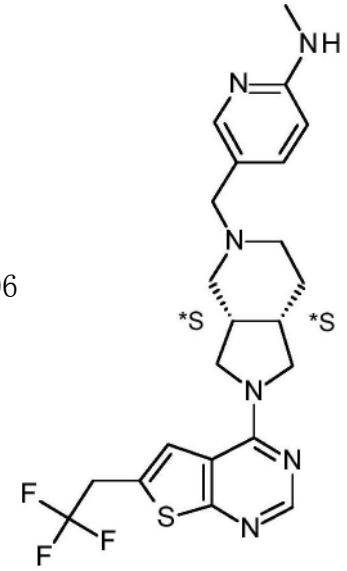
[0767] ^1H NMR CD_3OD(400MHz)：δ9.06(s,1H)，8.78(s,2H)，8.27(s,1H)，7.62(s， 1H)，3.95-3.78(m,6H)，3.60(s,2H)，2.63-2.35(m,6H)，1.83-1.65(m,2H)

[0768] 化合物105  的制备

[0769] 向中间体54(140mg，0.25mmol)在DCM(10ml)中的混合物里添加 CF_3COOH(285mg，2.50mmol)。将该反应混合物搅拌过夜，并且然后将溶剂在减压下去除。将残余物通过制备型-HPLC(沃特斯2767/Qda，柱：沃特斯 Xbridge19*150mm 10um，流动相A：H_2O(0.1％NH_4OH)，

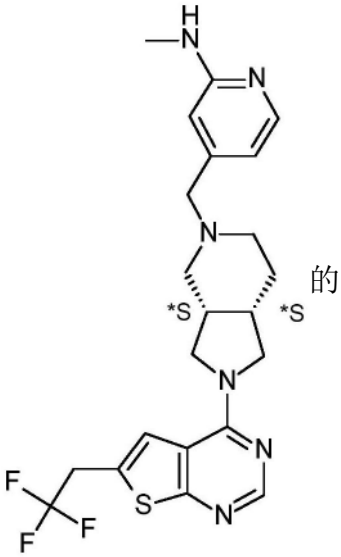
B:ACN)进行纯化以产出呈白色固体的化合物105(65.0mg,0.145mmol,29.0%产率)。

[0770] ^{1}H NMR CD_3OD(400MHz):δ8.27(s,1H),7.81(s,1H),7.62(s,1H), 7.46-7.48(m,1H),6.58(d,J=8.4Hz,1H),3.77-3.96(m,6H),3.39(s,2H), 2.36-2.56(m,6H),1.81-1.85(m,1H),1.65-1.68(m,1H)

[0771] 化合物106  的制备

[0772] 向中间体47(170mg,0.5mmol)和6-(甲胺基)烟碱醛(102mg,0.75mmol) 在DCM(10mL)中的混合物里添加异丙醇钛(IV)(284mg,1mmol)。将该混合物在室温下搅拌1h,并且然后添加$NaBH(OAc)_3$(212mg,1mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4h。将残余物稀释于水中(20mL),用DCM(30mLx 2)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并且蒸发。将残余物通过制备型-HPLC(沃特斯2767/Qda,柱:沃特斯Xbridge19*150mm 10um,流动相A: H_2O(0.1%NH_4OH),B:ACN)进行纯化以产出呈白色固体的化合物106(52.3 mg,0.11mmol,22.6%产率)。

[0773] ^{1}H NMR CD_3OD(400MHz):δ8.26(s,1H),7.84(s,1H),7.61(s,1H), 7.43-7.46(m,1H),6.51(d,J=8.8Hz,1H),3.77-3.95(m,6H),3.39(s,2H),2.52(s, 3H),2.36-2.56(m,6H),1.81-1.85(m,1H),1.65-1.68(m,1H)

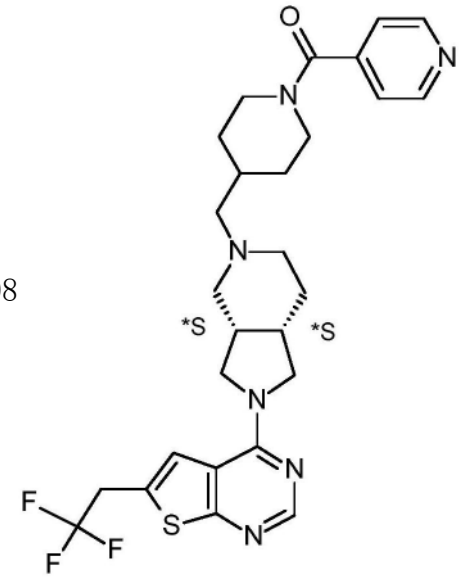
[0774] 化合物107  的制备

[0775] 向中间体47(170mg,0.5mmol)和2-(甲氨基)异烟碱醛(102mg,0.75mmol) 在DCM

(10mL)中的混合物里添加异丙醇钛(IV)(284mg,1mmol)。将混合物在室温下搅拌1h,并且然后添加$NaBH(OAc)_3$(212mg,1mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4h。将残余物稀释于水中(20mL),用DCM(30mL x 2) 萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并且蒸发。将残余物通过制备型 -HPLC(沃特斯2767/Qda,柱:沃特斯Xbridge19*150mm 10um,流动相A:H_2O(0.1%NH_4OH),B:ACN)进行纯化以产出呈白色固体的化合物107(92.0 mg,0.19mmol,38.0%产率)。

[0776] ^1H NMR CD_3OD(400MHz):δ8.27(s,1H),7.86(d,J=5.2Hz,1H),7.63(s, 1H),6.57(d,J=5.2Hz,1H),6.51(s,1H),3.82-3.97(m,6H),3.42(s,2H),2.85(s, 3H),2.30-2.60(m,6H),1.81-1.85(m,1H),1.65-1.68(m,1H)

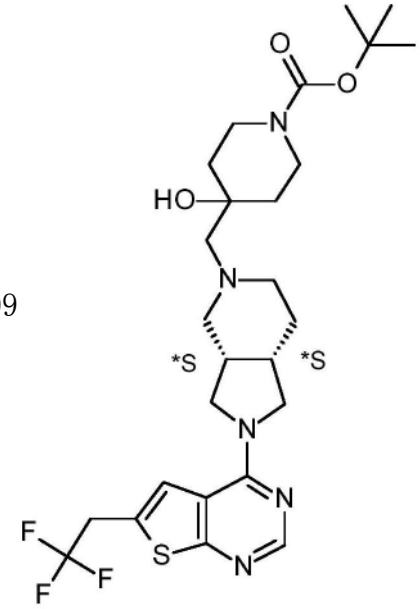
[0777] 实例B27(转化)

[0778] 化合物108  的制备

[0779] 向异烟碱酸(35.0mg,0.335mmol)在DCM(10mL)中的溶液里添加 HOBt(68mg,0.502mmol)、EDCI(96mg,0.502mmol)和TEA(0.28ml, 2mmol)。在室温下搅拌一会儿后,添加化合物70C(化合物70B的TFA盐) (300mg,0.335mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h,并且然后浓缩以给出残余物,将该残余物通过制备型-HPLC(沃特斯2767/Qda,柱:沃特斯Xbridge19*150mm 10um,流动相A:H_2O(0.1%NH_4OH),B:ACN)进行纯化以产出呈白色固体的化合物108(40.0mg,22.2%产率)。

[0780] ^1H NMR CD_3OD(400MHz)δ8.65(d,J=5.6Hz,2H),8.26(s,1H),7.61(s, 1H),7.43(d,J=5.6Hz,2H),4.64-4.61(m,1H),3.96-3.77(m,6H),3.59-3.56(m, 1H),3.17-3.10(m,1H),2.92-2.86(m,1H),2.60-2.43(m,5H),2.35-2.25(m,3H), 1.94-1.91(m,2H),1.80-1.77(m,2H),1.64-1.62(m,1H),1.30-1.11(m,2H)。

[0781] 实例B28

[0782] 化合物109  的制备

[0783] 向中间体47(400mg,0.585mmol)在10ml EtOH中的溶液里添加叔丁基 1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸酯(250mg,1.17mmol)和K_2CO_3(323mg, 2.34mmol)。在110℃下在微波反应器中搅拌1h后,将混合物浓缩以给出残余物,将该残余物通过制备型-HPLC(沃特斯2767/Qda,柱:沃特斯Xbridge19*150 mm 10um,流动相A:H_2O(0.1%NH_4OH),B:ACN)进行纯化以产出呈白色固体的化合物109(58mg,17.8%产率)。

[0784] ^1H NMR $CDCl_3$(400MHz)δ8.43(s,1H),7.35(s,1H),3.97-3.88(m,4H), 3.77-3.73(m,1H),3.67-3.60(m,2H),3.19-3.13(m,2H),2.71-2.33(m,8H), 1.84-1.61(m,3H),1.53-1.40(m,13H),1.30-1.25(m,1H)。

[0785] 分析部分

[0786] NMR

[0787] 使用以下仪器进行NMR试验:Bruker Avance 500光谱仪(配备有具有z 梯度的Bruker 5mm BBFO探头)并且针对质子在500MHz下工作,并且针对碳在125MHz下工作,或使用Bruker Avance DRX 400光谱仪,使用内部氘锁并配备有具有z梯度的反向双重共振(^1H、^{13}C、SEI)探头,并且针对质子在 400MHz下工作,并且针对碳在100MHz下工作。化学位移(δ)以百万分率 (ppm)报告。J值以Hz表示。

[0788] 可替代地,一些NMR试验使用以下仪器进行:在环境温度下(298.6K) 使用Bruker Avance III 400光谱仪,使用内部氘锁,并且配备有具有z梯度的5 mm PABBO BB-探头,并且针对质子在400MHz下工作,并且针对碳在100MHz 下工作。化学位移(δ)以百万分率(ppm)报告。J值以Hz表示。

[0789] LCMS(液相色谱/质谱)

[0790] 通用程序

[0791] 使用LC泵、二极管阵列(DAD)或UV检测器以及如在对应的方法中所指定的柱进行高效液相色谱(HPLC)测量。如果必要的话,包括另外的检测器(参见以下的方法表格)。

[0792] 将来自柱的流带至配置有大气压离子源的质谱仪(MS)。设置调谐参数(例如扫描范围、停留时间等)以便获得允许鉴定化合物的标称单一同位素分子量 (MW)的离子在技术人员的知识内。使用适当的软件进行数据采集。

[0793] 通过其实验保留时间(R_t)和离子描述化合物。如果未在数据表中不同地指定，那么报道的分子离子对应于$[M+H]^+$(质子化的分子)和/或$[M-H]^-$(去质子的分子)。在该化合物不是直接可电离的情况下，指定加合物类型(即 $[M+NH_4]^+$、$[M+HCOO]^-$等)。对于具有多种同位素模式的分子(Br、Cl等)来说，报道的值是针对最低同位素质量获得的值。获得的所有结果具有与使用的方法通常相关的实验不确定性。

[0794] 在下文中，“SQD”意思是单四极检测器，“RT”室温，“BEH”桥连的乙基硅氧烷/二氧化硅杂合体，“HSS”高强度二氧化硅，“DAD”二极管阵列检测器。

[0795] 表1a.LCMS方法代码(以mL/min表示流量；以℃表示柱温度(T)；以分钟表示运行时间)。

[0796]

方法代码	仪器	柱	流动相	梯度	流量 柱 T	运行时间
1	安捷伦：1200-DAD 和 MSD6110	Phenomenex: Luna-C18 (5 µm, 2 x50 mm)	A: CF_3COOH 0.1%在水中，B: CF_3COOH 0.05%在 CH_3CN 中	90% A 持续 0.8min，在 3.7 min 内至 20% A，保持 3 min，在 2 min 内回到 90% A。	0.8 ---- 50	10
2	沃特斯：Acquity UPLC® - DAD 和 Quattro Micro™	沃特斯：BEH C18 (1.7 µm, 2.1x100 mm)	A: 95% CH_3COONH_4 7 mM / 5% CH_3CN，B: CH_3CN	84.2% A 持续 0.49 min，2.18 min 后至 10.5% A，保持 1.94 min，0.73 min 后回到 84.2% A，保持 0.73 min。	0.343 ---- 40	6.2
3	沃特斯：Acquity® H-Class - DAD and SQD2™	沃特斯：BEH C18 (1.7 µm, 2.1x100 mm)	A: 95% CH_3COONH_4 7 mM / 5% CH_3CN，B: CH_3CN	在 2.18 min 内从 84.2% A 至 10.5% A，保持 1.96 min，在 0.73 min 内返回至 84.2% A 保持 0.73 min。	0.343 ---- 40	6.1
4	沃特斯：Acquity UPLC® H-Class - DAD 和 QDa	BEH®-C18 (1.7 µm, 2.1x100 mm	A: 95% CH_3COONH_4 7 mM / 5% CH_3CN，B: CH_3CN	在 1 min 内 95% A 至 5% A，保持 1.6 min，在 0.2 min 内返回至 95% A，保持 0.5 min。	0.5 ---- 40	3.3

[0797]

方法代	仪器	柱	流动相	梯度	流量	运行
5	沃特斯：Acquity UPLC® H-Class - DAD 和 SQD 2	沃特斯 BEH®C18（1.7 µm，2.1x50 mm）	A: 95% CH_3COONH_4 7 mM / 5% CH_3CN，B: CH_3CN	在 1 min 内从 95% A 至 5% A，保持 1.6 min，在 0.2 min 内返回至 95% A，保持 0.5 min。	0.5 ---- 40	3.3
6	安捷伦：1200 -DAD 和 MSD6110	Phenomenex: Luna-C18（5 µm，2 x50 mm）	A: CF_3COOH 0.1%在水中，B: CF_3COOH 0.05%在 CH_3CN 中	100% A 持续 1min，在 4 min 内至 40% A，在 2.5 min 内至 15% A，在 2 min 内回到 100% A。	0.8 ---- 50	10
7	Shimadzu: LC-MS2020 - SPD-M20A 和 Alltech 3300ELSD	SunFire C18 5µm 50*4.6 mm	A: HCOOH 0.1%，在水中，B: HCOOH 0.1%在 CH_3CN 中	90% A 保持 0.4 min,在 1.2 min 内至 5% A,在 1.0 min 内至 1% A。	2.0 ---- 40	2.6
8	Shimadzu: LC-MS2020 - SPD-M20A 和 Alltech 3300ELSD	SunFire C18 5µm 50*4.6 mm	A: HCOOH 0.1%，在水中，B: HCOOH 0.1%在 CH_3CN 中	80% A 保持 0.4 min,在 1.2 min 内至 5% A,在 1.0 min 内至 1% A。	2.0 ---- 40	2.6
9	Shimadzu: LC-MS2020 - SPD-M20A 和 Alltech 3300ELSD	SunFire C18 5µm 50*4.6 mm	A: HCOOH 0.1%，在水中，B: HCOOH 0.1%在 CH_3CN 中	70% A 保持 0.4 min,在 1.2 min 内至 5% A,在 1.0 min 内至 1% A。	2.0 ---- 40	2.6
10	Shimadzu: LC-MS2020 - SPD-M20A	SunFire C18 3.5µm 50*4.6 mm	A: HCOOH 0.1%，在水中，B: HCOOH 0.1%在 CH_3CN 中	90% A 保持 0.4 min,在 1.2 min 内至 5% A,在 1.0 min 内至 1% A。	2.0 ---- 40	2.6

[0798]

方法代	仪器	柱	流动相	梯度	流量	运行
11	Shimadzu: LC-MS2020 - SPD-M20A	SunFire C18 3.5μm 50*4.6 mm	A: HCOOH 0.1%，在水中，B: HCOOH 0.1%在 CH_3CN 中	70% A 保持 0.4 min,在 1.2 min 内至 5% A,在 1.0 min 内至 1% A。	2.0 ---- 40	2.6
12	沃特斯 UPLC-QDa - PDA 检测器	ACQUITY UPLC BEH C18 1.7μm 2.1*50 mm	A: HCOOH 0.1%，在水中，B: HCOOH 0.1%在 CH_3CN 中	80% A 保持 0.1 min,在 1.1 min 内至 5% A,在 0.8 min.内保持 5 % A。	0.6 ---- 50	2.0
13	Shimadzu: LC-MS2020 - SPD-M20A	SunFire C18 3.5μm 50*4.6 mm	A: HCOOH 0.1%，在水中，B: HCOOH 0.1%在 CH_3CN 中	80% A 保持 0.4 min,在 1.2 min 内至 5% A,在 1.0 min 内至 1% A。	2.0 ---- 40	2.6

[0799] 熔点

[0800] 对于多种化合物,熔点(MP)是用DSC1(梅特勒-托利多(Mettler-Toledo)) 来确定的。使用10℃/分钟的温度梯度来测量熔点。最大温度是300℃。值是峰值。

[0801] 对于许多化合物,熔点是用科夫勒热台(Kofler hot bench)获得的(用(K) 指示),科夫勒热台由具有线性温度梯度的加热板、滑动指针以及单位是摄氏度的温度标组成。

[0802] 表1b.LCMS和熔点数据.Co.No.表示化合物编号;R_t表示以min计的保留时间。

[0803] p

[0804]

化合物编号	M.P (°C)	R_t	$[M+H]^+$	加合物	LCMS 方法
1		2.752	433		1
2		2.714	419		1
3		3.62	433.2	491.4 $[M+CH_3COO]^-$	2
4		3.61	433.2	491.4 $[M+CH_3COO]^-$	2
5		3.6	435.3	493.5 $[M+ CH_3COO]^-$	2
6		3.64	451.2	509.5 $[M+CH_3COO]^-$	2
7		3.63	451.3	509.5 $[M+CH_3COO]^-$	2
8		2.88	343	480.4 $[M+CH_3COO]^-$	2
9		2.42	437.2	495.4 $[M+ CH_3COO]^-$	2
10		3.33	468.2	526.4 $[M+ CH_3COO]^-$	2
11		3.33	466.2	526.4 $[M+ CH_3COO]^-$	2
12		2.98	454.2	512.3 $[M+CH_3COO]^-$	2
12B		2.85	454	512$[M+CH_3COO]^-$	3
13		2.42	437.2	495.4 $[M+CH_3COO]^-$	2
14		2.59	437.2	495.4 $[M+CH_3COO]^-$	2
15		3.62	475	533.3 $[M+CH_3COO]^-$	2
16		3.11	483.2	541.5 $[M+CH_3COO]^-$	2
17		2.96	483.4	541.3 $[M+CH_3COO]^-$	3
18		2.27	423.2	481.4 $[M+CH_3COO]$-	2
19		2.60	437.1	495.4 $[M+CH_3COO]$-	2
中间体 53		2.94	530.6	588.4 $[M+CH_3COO]$-	3
21		3.46	437	/	6
22	140(K)	2.35	423.2	/	2
23		2.8	466.5	524.$[M+CH_3COO]$-	3
24		1.13	467.4	525.3 $[M+CH_3COO]$-	2
25	140 (K)	3.71	399.2	457.3 $[M+CH_3COO]$-	2
26		2.14	466.2	/	2
27C		2.33	423.5	481.3 $[M+CH_3COO]$-	3
27A		2.34	423.5	481.3 $[M+CH_3COO]$-	3
27D		2.33	423.5	481.3 $[M+CH_3COO]$-	3
27B		2.34	423.5	481.3 $[M+CH_3COO]$-	3
28A		3.6	385.2	443.3 $[M+CH_3COO]$-	2
28B		3.59	385.1	443.3 $[M+CH_3COO]$-	2
29	134 (K)	2.58	405.4	463.3 $[M+CH_3COO]$-	3
30	140 (K)	3.36	419.2	477.4 $[M+CH_3COO]$-	2
31	150 (K)	3.36	419.1	477.4 $[M+CH_3COO]$-	2
32		2.96	405.5	463.3 $[M+CH_3COO]$-	3
33		2.96	405.4	463.3 $[M+CH_3COO]$-	3
34		3.79	437	/	6
35A		3.99	451	/	6

[0805]

化合物编号	M.P (°C)	R_t	$[M+H]^+$	加合物	LCMS 方法
35B		3.99	451	/	6
36		3.34	399.1	457.2 [M+CH_3COO]-	2
37		2.88	452.4	510.3 [M+CH_3COO]-	3
38		2.94	452.1	510.3 [M+CH_3COO]-	2
39		2.74	448.4	506.4 [M+CH_3COO]-	3
40		2.8	448.1	506.4 [M+CH_3COO]-	2
41		3.10	468.3	562.3 [M+CH_3COO]-	3
42		3.04	468.4	526.2 [M+CH_3COO]-	3
43		3.05	468.3	526.2 [M+CH_3COO]-	3
44		3.17	464.1	522.2 [M+CH_3COO]-	2
45		2.97	464.3	522.4 [M+CH_3COO]-	3
46		2.81	464.1	522.3 [M+CH_3COO]-	2
47		3.57	453.1	511.3 [M+CH_3COO]-	2
48		3.29	447.2	505.4 [M+CH_3COO]-	2
49		3.8	461.3	519.4 [M+CH_3COO]-	2
50		2.58	435.1	493.1 [M+CH_3COO]-	2
51		2.55	424.4	482.4 [M+CH_3COO]-	3
52		2.81	440.1	498.3 [M+CH_3COO]-	2
53		2.6	435.1	493.3 [M+CH_3COO]-	2
54		2.53	437.1	495.3 [M+CH_3COO]-	2
55		2.48	435.1	493.3 [M+CH_3COO]-	2
56		2.7	434.1	492.4 [M+CH_3COO]-	2
57		2.51	385.5	443.3 [M+CH_3COO]-	3
58		2.93	429.1	487.3 [M+CH_3COO]-	2
59		2.55	455.1	513.3 [M+CH_3COO]-	2
60		2.86	448.3	506.4 [M+CH_3COO]-	3
61		2.63	464.1	522.3 [M+CH_3COO]-	3
62		3.62	502.1	560.3 [M+CH_3COO]-	3
63		3.21	464.1	522.4 [M+CH_3COO]-	2
64		2.78	434.1	492.3 [M+CH_3COO]-	2
65		3.22	468.1	526.3 [M+CH_3COO]-	2
66		2.37	450.1	/	2
67		2.26	450.1	/	2
68		2.49	464.1	522.3 [M+CH_3COO]-	2
69	109 (K)	3.32	399.2	457.3 [M+CH_3COO]-	2
70	160 (K)	2.81	441.1	499.2 [M+CH_3COO]-	2
71		3.36	437	/	6
71A		3.48	437	/	6
71B		3.49	437	/	6
72		2.7	434.1	492.3 [M+CH_3COO]-	2

[0806]

化合物编号	M.P (°C)	R_t	$[M+H]^+$	加合物	LCMS 方法
73		3.22	425.1	483.2 [M+CH_3COO]-	2
74		2.88	407.4	465.2 [M+CH_3COO]-	3
75		2.13	467.2	525.4 [M+CH_3COO]-	2
76		2.52	482.2	540.4 [M+CH_3COO]-	2
77A		3.17	479.2	573.4 [M+CH_3COO]-	2
77B		3.21	479.2	537.5 [M+CH_3COO]-	2
78A		3.18	479.2	537.4 [M+CH_3COO]-	2
78B		3.22	479.2	537.4 [M+CH_3COO]-	2
79A		2.3	451.4	509.4 [M+CH_3COO]-	3
79B		2.29	451.4	509.5 [M+CH_3COO]-	3
80		2.13	440.1	498.3 [M+CH_3COO]-	2
81	112 (K)	2.27	466.1	524.5 [M+CH_3COO]-	2
82	105 (K)	2.24	466.2	524.4 [M+CH_3COO]-	2
83		2.11	440.1	498.3 [M+CH_3COO]-	2
84		2.47	423.2	481.4 [M+CH_3COO]-	2
85		1.31	422.4	480.3 [M+CH_3COO]-	5
中间体 5		1.7	522.5	580.3 [M+CH_3COO]-	5
中间体 7A		3.21	443.1	501.3 [M+CH_3COO]-	2
中间体 7B		3.21	443.1	501.4 [M+CH_3COO]-	2
中间体 8		1.71	343.2	/	4
中间体 13		1.59	581.4	/	5
20		3.66	540.3	598.5 [M+CH_3COO]-	2
70B		2.22	440.2	498.3 [M+CH_3COO]-	2
中间体 16		1.22	540.5	584.3 [M+HCOO]-	4
中间体 17		1.27	566.5	624.5 [M+CH3COO]-	4
中间体 18		1.35	566.5	624.3 [M+CH_3COO]-	5
中间体 19		1.21	540.6	598.4 [M+CH_3COO]-	4
中间体 20		1.4	429.4	487.2 [M+CH_3COO]-	5
中间体 26		1.38	429.4	487.3 [M+CH_3COO]-	5
中间体 34		0.84	315.3	/	4
中间体 35		0.83	315.3	/	4
中间体 38		2.76	596.4	654.5 [M+CH_3COO]-	2
中间体 40		0.98	509.5	553.3 [M+HCOO]-	4
中间体 45		1.70	522.5	580.3 [M+CH_3COO]-	5
86		0.45	475.4	/	12
87		1.05	437.1	/	7
88		1.18	465.2	/	10
89		0.83	473.56	/	9

[0807]

化合物编号	M.P (°C)	R_t	$[M+H]^+$	加合物	LCMS 方法
90		1.18	449.2	/	10
91		1.53	552.2	/	7
92		1.43	552.2	/	7
93		1.47	538.2	/	7
94		1.49	544.2	/	7
95		1.06	524.2	/	7
96		1.02	545.3	/	8
97		1.083	481.2	/	7
98		0.932	459.2	/	11
99		0.853	441.2	/	8
100		0.893	441.2	/	8
101		0.823	427.1	/	8
102		0.823	427.1	/	8
103		0.83	478.0	/	8
104		1.18	435.2	/	10
105		0.80	449.2	/	13
106		0.77	463.2	/	13
107		0.79	463.2	/	13
108		1.03	545.1	/	7
109		0.98	556.1	/	8

[0808] SFCMS-方法：

[0809] 用于SFC-MS方法的通用程序

[0810] 使用分析型超临界流体色谱(SFC)系统来进行SFC测量，该系统由以下构成：用于递送二氧化碳(CO_2)和改性剂的二元泵、自动进样器、柱烘箱、配备有经得起400巴的高压流动池的二极管阵列检测器。如果配置有质谱仪 (MS)，来自该柱的流被引至该(MS)。设置调谐参数(例如扫描范围、停留时间等)以便获得允许鉴定化合物的标称单一同位素分子量(MW)的离子在技术人员的知识内。使用适当的软件进行数据采集。

[0811] 表2a.分析型SFC-MS方法(以mL/min表示流量；以℃表示柱温度(T)；以分钟表示运行时间，以巴表示背压(BPR)；所有其他使用的缩写词如前文的定义)。

[0812]

方法代码	柱	流动相	梯度	流量 --- 柱温度	运行时间 --- BPR
1	Daicel Chiralcel® OJ-3 柱(3 μm, 100 x 4.6 mm)	A: CO_2 B: MeOH (+0.3% $iPrNH_2$)	20% B 保持 3 min,	3.5 --- 35	3 --- 103
2	Phenomenex Luxcellulose-2 柱 (3 μm, 100 x 4.6 mm)	A: CO_2 B: EtOH(+0.3% $iPrNH_2$)	40% B 保持 3 min,	3.5 --- 35	3 --- 103
3	Daicel Chiralcel® AD-3 柱 (3 μm, 100 x 4.6 mm)	A: CO_2 B: EtOH(+0.3% $iPrNH_2$)	25% B 保持 3 min,	3.5 --- 35	3 --- 103
4	Phenomenex Luxcellulose-2 柱 (3 μm, 100 x 4.6 mm)	A: CO_2 B: MeOH (+0.3% $iPrNH_2$)	30% B 保持 3 min,	3.5 --- 35	3 --- 103
5	Daicel Chiralpak® IC-3 (3 μm, 100 x 4.6 mm)	A: CO_2 B: MeOH (0.3% $iPrNH_2$)	20% B 保持 3 min,	3.5 --- 35	3 --- 105
6	Daicel Chiralcel® OD-3 (3 μm, 100 x 4.6 mm)	A: CO_2 B: MeOH (0.3% $iPrNH_2$	15% B 保持 3 min,	3.5 --- 35	3 --- 105
7	Daicel Chiralcel® OJ-3 (3 μm, 100 x 4.6 mm)	A: CO_2 B: MeOH (0.3% $iPrNH_2$)	20% B 保持 3 min,	3.5 --- 35	3 --- 105
8	Daicel Chiralpak® AD-3 (3 μm, 100 x 4.6 mm)	A: CO_2 B: iPrOH (0.3% $iPrNH_2$)	50% B 保持 3 min,	3.5 --- 35	3 --- 105
9	Daicel Chiralpak® AS-3 (3 μm, 100 x 4.6 mm)	A: CO_2 B: MeOH (0.3% $iPrNH_2$)	15% B 保持 3 min,	3.5 --- 35	3 --- 105
10	Daicel Chiralcel® OJ-3 (3 μm, 100 x 4.6 mm)	A: CO_2 B: EtOH (0.3% $iPrNH_2$)	10% B 保持 3 min,	3.5 --- 35	3 --- 105

[0813]

方法代码	柱	流动相	梯度	流量 --- 柱温度	运行时间 --- BPR
11	Daicel Chiralcel® AD-3（3 μm，100 x 4.6 mm）	A：CO_2 B：EtOH（0.3% $iPrNH_2$）	20% B 保持 3 min	3.5 --- 35	3 --- 105
12	Daicel Chiralcel® AD-3（3 μm，100 x 4.6 mm）	A：CO_2 B：EtOH（0.3% $iPrNH_2$）	20% B 保持 3 min	3.5 --- 35	3 --- 105
14	Daicel Chiralcel® OJ-3（3 μm，100 x 4.6 mm）	A：CO_2 B：EtOH（0.3% $iPrNH_2$）	15% B 保持 3 min，	3.5 --- 35	3 --- 105
16	Daicel Chiralcel® OD-3（3 μm，100 x 4.6 mm）	A：CO_2 B：MeOH（0.3% $iPrNH_2$）	10% B 保持 3 min，	3.5 --- 35	3 --- 105
17	UPC^2（沃特斯）AD，5 um，4.6*250（Daicel）	CO_2/IPA/ACN/DEA 85/12/3/0.03	保持 25 min	2.8 --- 35	25 --- 100
18	Daicel Chiralcel® AD-3 柱（3 μm，100 x 4.6 mm）	A：CO_2 B：MeOH（+0.3% $iPrNH_2$）	20% B 保持 3 min，	3.5 --- 35	3 --- 103

[0814] 表2b.SFC-MS数据.(洗脱顺序在所述SFC-MS条件下‘A’在‘B’之前洗脱)。

[0815]

化合物编号	R_t（min）	UV%面积	异构体洗脱顺序	SFCMS 方法
3	1.27	99.36	A	1
4	1.55	99.24	B	1
6	0.9	99.39	A	1
7	1.05	98.73	B	1
13	1.68	99.53	A	2
9	2.43	100	B	2
11	2.69	97.46	A	3
10	3.2	98.57	B	3
12	2.17	100	A	4
12B	2.62	100	B	4
16	1.60	98.69	B	1

[0816]

化合物编号	R_t (min)	UV%面积	异构体洗脱顺序	SFCMS 方法
17	1.34	99.33	A	1
30	2.19	100	A	6
31	2.52	100	B	6
32	1.46	99.67	B	1
33	1.32	100	A	1
69	2.18	98.87	A	5
36	2.4	99.7	B	5
80	1.45	100	B	8
81	1.35	100	A	9
82	1.81	98.88	B	9
83	0.83	98.7	A	8
78A	1.57	100	A	12
78B	1.86	98.4	B	12
77A	0.96	100	A	14
77B	1.2	98.0	B	14
79A*	1.77	100	A	14
79B*	2.24	99	B	14
中间体 7A	1.27	100	A	11
中间体 7B	1.57	98	B	11
中间体 47	5.044	-	A	17
中间体 3A	1.50	99.5	A	18
中间体 3B	2.05	99.6	B	18

[0817] *当化合物79被分离时,获得化合物79A和79B。在所述SFC-MS条件下,化合物79A(异构体洗脱顺序A)在化合物79B(异构体洗脱顺序B)之前洗脱。

[0818] 旋光度(OR)

[0819] 旋光度用偏振计341 Perkin Elmer进行测量。使偏振光通过样品,路径长度为1分米并且样品浓度为0.2至0.4克/100毫升。将2mg至4mg的小瓶中的产物称重,然后用1ml至1.2ml的光谱溶剂(例如DMF)溶解。将电池填充溶液,并在20℃的温度下放入偏光计。以0.004的精度读出OR。

[0820] 浓度的计算:重量以克x 100/体积(以ml计)

[0821] 比旋光度(OR):$[\alpha]_d^{20}$:(旋光读数x 100)/(1.000dmx浓度)。

[0822] ^{d}是钠D线(589纳米)。

[0823] 表3.OR数据:溶剂:DMF;温度:20℃;'conc'表示浓度(g/100mL);'OR'表示旋光度。

[0824]

化合物编号	OR（°C）	波长（nm）	浓缩的
3	+39.36	365	0.282
4	-40.44	365	0.272
7	-52.3	365	0.283
9	-11.36	589	0.308
10	-17.19	589	0.285
11	+15.45	589	0.246
12	-13.22	589	0.295
12B	+5	589	0.24
13	+34.75	589	0.282
16	+96.99	589	0.266
17	-99.64	589	0.28
30	+70.46	589	0.369
31	-73.68	589	0.285
32	-12.67	589	0.3
33	+4.62	589	0.26
36	+23.29	589	0.292
37	+32.09	589	0.215
38	+26.28	589	0.228
39	+30.25	589	0.225
41	+20.04	589	0.235
42	+44.3	589	0.221
43	+20.16	589	0.238
44	+23.21	589	0.232
45	+41.42	589	0.249
46	+21.24	589	0.235
48	+22.51	589	0.235
50	+29.74	589	0.235
51	+27.13	589	0.258
52	+35.71	589	0.266
53	+32.64	589	0.288
54	+15.2	589	0.296
55	+30.38	589	0.293
56	+28.99	589	0.276

[0825]

化合物编号	OR（°C）	波长（nm）	浓缩的
57	+28.74	589	0.209
59	+24.83	589	0.242
60	+22.51	589	0.231
61	+24.01	589	0.212
62	+25.47	589	0.216
66	+33.0	589	0.221
67	+45.44	589	0.253
68	+32.11	589	0.234
69	-30.37	589	0.27
70	+32.69	589	0.26
71B	+31.67	589	0.24
72	-7.09	589	0.240
73	+26.78	589	0.243
74	+32.16	589	0.224
76	+31.81	589	0.239
78A	-8.8	589	0.25
78B	-17.04	589	0.27
79A	+5.75	589	0.243
79B	+28.82	589	0.219
80	+19.08	589	0.262
81	+11.11	589	0.288
82	-76.95	589	0.295
83	-66.31	589	0.279
中间体 7A	+29.73	589	0.296
中间体 7B	-29.43	589	0.265
20	+13.1	589	0.247
70B	+38.06	589	0.250

[0826] 药理学部分

[0827] 1)Menin/MLL荧光偏振测定

[0828] 向非表面结合，黑色384孔微量滴定板上添加在DMSO中的50nL 160X测试化合物和在测定缓冲液(40mM Tris·HCl，pH 7.5，50mM NaCl，1mM DTT 和0.001％吐温20)中的4μL2X menin。在环境温度下，将测试化合物和menin 孵育10min之后，添加在测定缓冲液中的4μL 2X FITC-MBM1肽(FITC-β- 丙氨酸-SARWRFPARPGT-NH_2)，在1000rpm将微量滴定板离心1min，并且将测定混合物在环境温度下孵育15min。在环境温度下，通过用BMG Pherastar平板读数仪(ex.485nm/em.520nm)测量FITC标记的荧光偏振(FP)来确定在测定混合物中存在的menin·FITC-MBM1复合物的相对量。在结合测定中试剂的终浓度是在测定缓冲液中100nM menin、5nM FITC-MBM1肽和0.625％ DMSO。使用11个点，三倍连续稀释方案，在31μM处开始进行测试化合物的剂量-反应滴定。

[0829] 根据以下公式1通过首先计算在每个化合物浓度处的％抑制来确定化合物效能：

[0830] ％抑制＝((HC-LC)-(FP^{化合物}-LC))/(HC-LC))*100 (公式1)

[0831] 其中化合物的饱和浓度存在或缺失的情况下测定的LC和HC是FP值，该化合物与FITC-MBM1竞争对menin结合，并且在测试化合物的存在下用FP^{化合物}测定FP值。HC和LC FP值表示至少16个重复/平板的平均值。对于每种测试化合物，对比测试化合物浓度的对数绘

制％抑制值，并且IC_{50}值来源于将这些数据根据公式2拟合：

[0832] ％抑制＝底部+(顶部-底部)/(1+10^((logIC_{50}-log[cmpd])*h)) (公式2)

[0833] 其中底部和顶部分别是剂量-反应曲线的较低和较高的渐近线，IC_{50}是产生 50％信号抑制的化合物浓度，并且h是希尔系数。

[0834] 2)增殖测定

[0835] 在人类白血病细胞系中评价menin/MLL蛋白/蛋白相互作用抑制剂测试化合物的抗增殖效应。细胞系MV-4-11和MOLM14分别带有MLL易位并且表达 MLL融合蛋白MLL-AF4和MLL-AF9，以及来自第二个等位基因的野生型蛋白质。因此，MLL重排的细胞系MV-4-11和MOLM14展示干细胞样HOXA/MEIS1 基因表达标记。将K562和KG1用作含有两种MLL野生型等位基因的对照细胞系，以便于排除显示一般细胞毒性效应的化合物。

[0836] 将MV-4-11和MOLM14在补充有10％胎牛血清(HyClone)、2mM L-谷氨酰胺(西格玛奥德里奇公司(Sigma Aldrich))和50μg/ml庆大霉素(Gibco) 的RPMI-1640(西格玛奥德里奇公司)中进行培养。将K562在补充有20％胎牛血清(HyClone)、2mM L-谷氨酰胺(西格玛奥德里奇公司)和50μg/ml庆大霉素(浠思生物测定技术有限公司(Gibco))的RPMI-1640(西格玛奥德里奇公司)中繁殖。将KG1在补充有20％胎牛血清(HyClone)、2mM L-谷氨酰胺(西格玛奥德里奇公司)和50μg/ml庆大霉素(浠思生物测定技术有限公司 (Gibco))的Iscove's MDM(浠思生物测定技术有限公司(Gibco))中进行培养。在培养过程中将细胞保持在30万至250万细胞/ml，并且传代数不超过25。

[0837] 为了评价抗增殖效应，将1,500 MV-4-11、300 MOLM14、750 K562或1,300 KG1细胞以200μl介质/孔接种在96孔圆底，超低附接板中(Costar，目录编号7007)。基于生长曲线选择细胞接种数，以确保贯穿实验中的线性增长。在不同的浓度下添加测试化合物，并且将DMSO含量标准化至0.3％。在37℃和 5％CO_2下将细胞孵育8天。通过活细胞成像(IncuCyteZOOM，Essenbio，4x 物镜)实时监测球形样生长，持续8天每四小时获取一次图像。使用整合的分析工具确定作为球形尺寸度量的融合度(％)。

[0838] 为了确定测试化合物随时间的累积效应，计算在融合度对时间的图的曲线下面积(AUC)。在试验的开始(t＝0)将融合度用作用于AUC计算的基线。

[0839] 根据以下方法计算绝对IC_{50}值：

[0840] ％对照＝(AUC样品/AUC对照)*100

[0841] AUC对照＝对照值的平均AUC(不含有化合物/DMSO的细胞作为载体对照)

[0842] 使用最小二乘法(普通)拟合方法将非线性曲线拟合应用于％对照对比化合物浓度的图。基于此，计算绝对IC_{50}值(相对于载体对照物，引起相对于载体对照50％的抗增殖效应的测试化合物的一半最大抑制浓度)。

[0843] 3)Menin/MLL均相时间分辨荧光(HTRF)测定

[0844] 向未经处理的，白色384-孔微量滴定板中添加在DMSO中的40nL 200X 测试化合物和在在测定缓冲液(40mM Tris·HCl，pH 7.5，50mMNaCl，1mM DTT和0.05％Pluronic F-127)中的4μL 2X铽螯合标记的menin(见下文用于制备)。在环境温度下，将测试化合物和铽螯合标记的menin孵育5min之后，添加在测定缓冲液中的4μL 2X FITC-MBM1肽(FITC-β-丙氨酸 -SARWRFPARPGT-NH_2)，在1000rpm下将微量滴定板离心1min，并且将测定混合物在环境温度下孵育15min。在环境温度下，使用BMG Pherastar平板读数仪(ex.337nm/铽

em.490nm/FITC em.520nm)，通过测量铽/FITC供体/受体荧光对的均相时间分辨荧光(HTRF)来确定存在于测定混合物中的 menin·FITC-MBM1复合物的相对量。将荧光能量共振转移(HTRF值)度表示为FITC的荧光发射强度和铽荧光(F^{em}520nm/F^{em}490nm)的比率。在结合测定中试剂的终浓度是在测定缓冲液中100pM铽螯合标记的menin、75nM FITC-MBM1肽和0.5%DMSO。使用11个点，三倍连续稀释方案，在31μM 处开始进行测试化合物的剂量-反应滴定。

[0845] 根据以下公式1通过首先计算在每个化合物浓度处的%抑制来确定化合物效能：

[0846] %抑制＝((HC-LC)-(HTRF^{化合物}-LC))/(HC-LC))*100 (公式1)

[0847] 其中化合物的饱和浓度存在或缺失的情况下测定的LC和HC是HTRF值，该化合物与FITC-MBM1竞争对menin结合，并且在测试化合物的存在下用 HTRF^{化合物}测定HTRF值。HC和LC HTRF值表示至少16个重复/平板的平均值。对于每种测试化合物，对比测试化合物浓度的对数绘制%抑制值，并且IC_{50}值来源于将这些数据根据公式2拟合：

[0848] %抑制＝底部+(顶部-底部)/(1+10^((logIC_{50}-log[cmpd])*h)) (公式2)

[0849] 其中底部和顶部分别是剂量-反应曲线的较低和较高的渐近线，IC_{50}是产生 50%信号抑制的化合物浓度，并且h是希尔系数。

[0850] Menin的铽穴状化合物标记的制备：将Menin(a.a.1-610-6xhis标签)用铽穴状化合物标记如下。将2mg Menin的缓冲液交换为1x磷酸盐缓冲盐水。在室温下，将16uM Menin用4倍摩尔过量的NHS-铽穴状化合物(浠思生物测定技术有限公司(Cisbio Bioassays)，贝德福德，马萨诸塞州)孵育2小时。将经标记的蛋白质通过经Superdex 200 Increase 10/300GL柱，以0.75ml/min.运行反应从游离标记中纯化澄清。收集峰级分，等分并且在-80℃下冷冻。

[0851] MENIN蛋白质序列(SEQ ID NO:1)：

MGLKAAQKTLFPLRSIDDVVRLFAAELGREEPDLVLLSLVLGFVEHFLAVNRVIPTNV
PELTFQPSPAPDPPGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRE
LVKKVSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGTKLDSSGVAFAVVGACQALGLRDVH
LALSEDHAWVVFGPNGEQTAEVTWHGKGNEDRRGQTVNAGVAERSWLYLKGSYMRCDR
KMEVAFMVCAINPSIDLHTDSLELLQLQQKLLWLLYDLGHLERYPMALGNLADLEELE

[0852] PTPGRPDPLTLYHKGIASAKTYYRDEHIYPYMYLAGYHCRNRNVREALQAWADTATVI
QDYNYCREDEEIYKEFFEVANDVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQGTQSQGSALQD
PECFAHLLRFYDGICKWEEGSPTPVLHVGWATFLVQSLGRFEGQVRQKVRIVSREAEA
AEAEEPWGEEAREGRRRGPRRESKPEEPPPPKKPALDKGLGTGQGAVSGPPRKPPGTV
AGTARGPEGGSTAQVPAPAASPPPEGPVLTFQSEKMKGMKELLVATKINSSAIKLQLT
AQSQVQMKKQKVSTPSDYTLSFLKRQRKGLHHHHHH

[0853] 表4.在Menin荧光偏振(FP)测定(1)中的生物学数据、Menin/MLL同质时间分辨荧光(HTRF)测定(3)和增殖测定(2)。Co.No.表示化合物编号。表 4中的值是所有测量值的平均值。

[0854]

化合物编号	(1) Menin FP 测定（IC_{50}（μM））	(3) Menin HTRF 测定（IC_{50}（nM））	(2) Spheroid 测定 MV-4-11（IC_{50}（μM））	(2) Spheroid 测定 MOLM14（IC_{50}（μM））	(2) Spheroid 测定 K562（IC_{50}（μM））	(2) Spheroid 测定 KG1（IC_{50}（μM））
1	0.033	113	1.5	4.4	13.1	
2	0.34	797	7.3	9.8	>15	
4	0.23	69	8.3	12.8		
3	0.089	61	2.0	3.8		
7	0.63	510		14.6	>15	
6	0.21	476	1.4	3.3	9.0	
16	1.53					
17	1.85					
13	0.52		13.7	>15		
10	0.25	118	4.4	2.0		
11	0.59	680	>15	>15		
12	0.43	860	2.1	9.2		
9	0.098	106	3.5	10.3		
14	1.12					
15	0.13	120	3.9	5.9	14	
84	1.02	906				
23	0.22	366	1.7	4.3		
19	1.77	4571				
18	0.52	1133	>15	>15		
22	2.41					
34	0.78	1976				
21	1.77	2124				
32	1.56	2776				
33	1.19	2100				
27A	4.54	10046				
27C		4530				
27B	3.65	8989				
27D		约 6912				
28A	1.17	1727				
28B	1.38	2487				
29		3448				

[0855]

化合物编号	(1) Menin FP 测定（IC_{50}（μM））	(3) Menin HTRF 测定（IC_{50}（nM））	(2) Spheroid 测定 MV-4-11（IC_{50}（μM））	(2) Spheroid 测定 MOLM14（IC_{50}（μM））	(2) Spheroid 测定 K562（IC_{50}（μM））	(2) Spheroid 测定 KG1（IC_{50}（μM））
71	0.088	70	0.84	6.7		
85		103	3.1			
30		约 1259				
31		1084				
71B		54	0.42	2.2	>15	>15
87		20				
71A		985				
69		57	1.8			
36		15	0.22	1.4	>15	>15
102		13	0.24			
82		653	7.9			
81		410	5.7			
80		933				
83		985				
26		54	4.7	5.6		
35A		8327				
35B		>25000				
25		546				
78A		520				
78B		1319				
77A		201				
77B		1625				
56		41	1.4			
55		75	3.3			
54		97	2.1			
70		18	0.56	1.4	>15	>15
53		252				
52		41	0.86			
75		28	1.0			
51		62	2.3			
20		31	0.38	0.98	>15	
48		446				
73		2455				
70B		24	0.28	2	>15	
72		991				
49		44	1.9			

[0856]

化合物编号	(1) Menin FP 测定（IC_{50}（μM））	(3) Menin HTRF 测定（IC_{50}（nM））	(2) Spheroid 测定 MV-4-11（IC_{50}（μM））	(2) Spheroid 测定 MOLM14（IC_{50}（μM））	(2) Spheroid 测定 K562（IC_{50}（μM））	(2) Spheroid 测定 KG1（IC_{50}（μM））
46		105	1.5			
38		208	2.3			
47		55	2.3			
50		281				
45		16	0.28	1.8		>15
44		87	2.1			>15
76		105	2.9			
40		25	0.26	1.6		8.1
79A		955				
79B		964				
74		2220				
43		97	1.3			
42		21	0.47	1.6		>15
41		74	0.84	1.2		4.5
39		165	0.67			2.5
37		41	0.48	1.3		>15
60		95	0.66	0.22		1.8
57		67	0.59	2.1		>15
58		63	0.99			>15
59		212	1.8			
61		146	1.7			
67		27	0.32	3.2		>15
64		25	0.55	0.77		8.4
65		56	1.2			
63		61	0.65	0.8		9.5
66		492				
62		36	2.2			
68		266	2.9			
99		33	0.24			>15
100		57	0.93			>15
101		28	0.41			>15
97		150	2			
98		504				
88		267				
89		24	0.24			
90		317				

[0857]

化合物编号	(1) Menin FP 测定 (IC_{50} (μM))	(3) Menin HTRF 测定 (IC_{50} (nM))	(2) Spheroid 测定 MV-4-11 (IC_{50} (μM))	(2) Spheroid 测定 MOLM14 (IC_{50} (μM))	(2) Spheroid 测定 K562 (IC_{50} (μM))	(2) Spheroid 测定 KG1 (IC_{50} (μM))
86		198	6.6			
91		30	1.2			
92		14	0.45			
93		20	0.58			
94		18	0.43			
95		69	2.1			
96		45	1.0			
104		375				
105		11	0.22			
106		10	0.19			
107		23	0.34			
108		23	0.87			
103		106	1.1			
109		714				

[0858] 表5.在Menin荧光偏振(FP)测定(1)中的生物学数据、Menin/MLL同质时间分辨荧光(HTRF)测定(3)和增殖测定(2)。Co.No.表示化合物编号。表5中的值是针对单个测量值(未平均化)的值:如果将值确定超过1次,则每个值在表5中单独记录。

[0859]

化合物编号	(1) Menin FP 测定 (IC_{50} (μM))	(3) Menin HTRF 测定 (IC_{50} (nM))	(2) Spheroid 测定 MV-4-11 (IC_{50} (μM))	(2) Spheroid 测定 MOLM14 (IC_{50} (μM))	(2) Spheroid 测定 K562 (IC_{50} (μM))	(2) Spheroid 测定 KG1 (IC_{50} (μM))
8	0.101	48	2.1 2.3	5.7 >15	>15	
5	约 0.176.0	9	2.1 2.1 >15	4.3 4.3	>15	
24		244	0.09 8.2			

序列表

<110> Janssen Pharmaceutica NV

<120> MENIN-MLL 相互作用的稠合二环抑制剂

<130> JAB6090PCT

<150> US62/394291
<151> 2016-09-14
<150> EP16192424.6
<151> 2016-10-05
<150> EP17180228.3
<151> 2017-07-07

<160> 1

<170> BiSSAP 1.2

[0001]

<210> 1
<211> 616
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 His 标签的 MENIN 蛋白质序列

<400> 1

```
Met Gly Leu Lys Ala Ala Gln Lys Thr Leu Phe Pro Leu Arg Ser Ile
1               5                  10                  15
Asp Asp Val Val Arg Leu Phe Ala Ala Glu Leu Gly Arg Glu Glu Pro
            20                  25                  30
Asp Leu Val Leu Leu Ser Leu Val Leu Gly Phe Val Glu His Phe Leu
        35                  40                  45
Ala Val Asn Arg Val Ile Pro Thr Asn Val Pro Glu Leu Thr Phe Gln
    50                  55                  60
Pro Ser Pro Ala Pro Asp Pro Pro Gly Gly Leu Thr Tyr Phe Pro Val
65                  70                  75                  80
Ala Asp Leu Ser Ile Ile Ala Ala Leu Tyr Ala Arg Phe Thr Ala Gln
                85                  90                  95
Ile Arg Gly Ala Val Asp Leu Ser Leu Tyr Pro Arg Glu Gly Gly Val
            100                 105                 110
Ser Ser Arg Glu Leu Val Lys Lys Val Ser Asp Val Ile Trp Asn Ser
        115                 120                 125
```

[0002]

Leu Ser Arg Ser Tyr Phe Lys Asp Arg Ala His Ile Gln Ser Leu Phe
130 135 140
Ser Phe Ile Thr Gly Thr Lys Leu Asp Ser Ser Gly Val Ala Phe Ala
145 150 155 160
Val Val Gly Ala Cys Gln Ala Leu Gly Leu Arg Asp Val His Leu Ala
165 170 175
Leu Ser Glu Asp His Ala Trp Val Val Phe Gly Pro Asn Gly Glu Gln
180 185 190
Thr Ala Glu Val Thr Trp His Gly Lys Gly Asn Glu Asp Arg Arg Gly
195 200 205
Gln Thr Val Asn Ala Gly Val Ala Glu Arg Ser Trp Leu Tyr Leu Lys
210 215 220
Gly Ser Tyr Met Arg Cys Asp Arg Lys Met Glu Val Ala Phe Met Val
225 230 235 240
Cys Ala Ile Asn Pro Ser Ile Asp Leu His Thr Asp Ser Leu Glu Leu
245 250 255
Leu Gln Leu Gln Gln Lys Leu Leu Trp Leu Leu Tyr Asp Leu Gly His
260 265 270
Leu Glu Arg Tyr Pro Met Ala Leu Gly Asn Leu Ala Asp Leu Glu Glu
275 280 285
Leu Glu Pro Thr Pro Gly Arg Pro Asp Pro Leu Thr Leu Tyr His Lys
290 295 300
Gly Ile Ala Ser Ala Lys Thr Tyr Tyr Arg Asp Glu His Ile Tyr Pro
305 310 315 320
Tyr Met Tyr Leu Ala Gly Tyr His Cys Arg Asn Arg Asn Val Arg Glu
325 330 335
Ala Leu Gln Ala Trp Ala Asp Thr Ala Thr Val Ile Gln Asp Tyr Asn
340 345 350
Tyr Cys Arg Glu Asp Glu Glu Ile Tyr Lys Glu Phe Phe Glu Val Ala
355 360 365
Asn Asp Val Ile Pro Asn Leu Leu Lys Glu Ala Ala Ser Leu Leu Glu
370 375 380
Ala Gly Glu Glu Arg Pro Gly Glu Gln Ser Gln Gly Thr Gln Ser Gln
385 390 395 400
Gly Ser Ala Leu Gln Asp Pro Glu Cys Phe Ala His Leu Leu Arg Phe
405 410 415
Tyr Asp Gly Ile Cys Lys Trp Glu Glu Gly Ser Pro Thr Pro Val Leu
420 425 430
His Val Gly Trp Ala Thr Phe Leu Val Gln Ser Leu Gly Arg Phe Glu
435 440 445
Gly Gln Val Arg Gln Lys Val Arg Ile Val Ser Arg Glu Ala Glu Ala
450 455 460
Ala Glu Ala Glu Glu Pro Trp Gly Glu Glu Ala Arg Glu Gly Arg Arg
465 470 475 480

[0003]

```
Arg Gly Pro Arg Arg Glu Ser Lys Pro Glu Glu Pro Pro Pro Pro Lys
                485                 490                 495
Lys Pro Ala Leu Asp Lys Gly Leu Gly Thr Gly Gln Gly Ala Val Ser
            500                 505                 510
Gly Pro Pro Arg Lys Pro Pro Gly Thr Val Ala Gly Thr Ala Arg Gly
        515                 520                 525
Pro Glu Gly Gly Ser Thr Ala Gln Val Pro Ala Pro Ala Ala Ser Pro
    530                 535                 540
Pro Pro Glu Gly Pro Val Leu Thr Phe Gln Ser Glu Lys Met Lys Gly
545                 550                 555                 560
Met Lys Glu Leu Leu Val Ala Thr Lys Ile Asn Ser Ser Ala Ile Lys
                565                 570                 575
Leu Gln Leu Thr Ala Gln Ser Gln Val Gln Met Lys Lys Gln Lys Val
            580                 585                 590
Ser Thr Pro Ser Asp Tyr Thr Leu Ser Phe Leu Lys Arg Gln Arg Lys
        595                 600                 605
Gly Leu His His His His His His
    610                 615
```