



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118176181 A

(43) 申请公布日 2024. 06. 11

(21) 申请号 202280071976.0

(22) 申请日 2022.10.25

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2021/125941 2021.10.25 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.04.25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2022/127233 2022.10.25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/072026 EN 2023.05.04

(71) 申请人 维泰瑞隆有限公司

地址 开曼群岛大开曼岛

(72) 发明人 张志远 张朝兰 孙卫东 徐彦平

蒋益民 刘连柱

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理师 王琳 杨思捷

(51) Int.Cl.

C07D 213/16 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

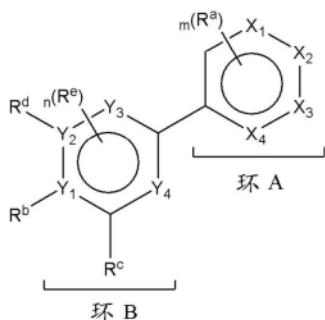
权利要求书22页 说明书71页

(54) 发明名称

SARM1调节剂、其制备和用途

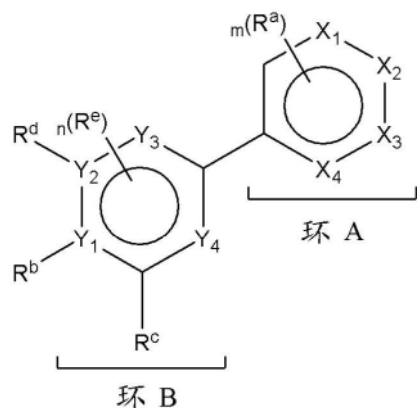
(57) 摘要

本文提供式I化合物、包含其的组合物和使用它们的方法,包括用于治疗各种疾病和病症,例如由轴突变性导致的那些。



式 I

1. 具有以下结构式I的化合物:



式 I

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中:

环A中的 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 中的一个或两个为N,和其余的 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 为C;

环B为苯基,或环B中的 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 和 Y_4 中的一个或两个为N,和其余的 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 和 Y_4 为C;

R^a 选自H、 $-OR^s$ 、卤素、 $-NR^pR^q$ 、 C_3 - C_6 环烷基、CN和 C_1 - C_6 烷基,其中 R^a 的所述 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_6 烷基任选地被1至3个选自卤素、 $-OR^s$ 和 $-NR^pR^q$ 的基团取代,

R^c 选自H、CN、 $-S(=O)_wNR^pR^q$ 、 $-OR^s$ 、卤素、 $-NR^pR^q$ 和任选地被1至3个选自卤素、 $-OR^s$ 和 $-NR^pR^q$ 的基团取代的 C_1 - C_6 烷基,条件是 R^c 不是 CH_2OH ;

R^b 不存在或选自H、卤素、 $-C(=O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NR^pR^q$ 、 $-OR^s$ 和任选地被1至3个选自卤素、 $-OR^s$ 和 $-NR^pR^q$ 的基团取代的 C_1 - C_6 烷基;

R^d 不存在或选自H、CN、 $-S(=O)_wNR^pR^q$ 、 $-OR^s$ 、卤素、 $-NR^pR^q$ 、 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_6 烷基,其任选地被1至3个选自卤素、 $-OR^s$ 和 $-NR^pR^q$ 的基团取代,条件是 R^d 不是 CH_2OH ;

R^b 和 R^c 可以结合在一起形成任选取代的5-至7-元杂环或杂芳环;

R^b 和 R^d 可以结合在一起形成任选取代的5-至7-元杂环或杂芳环;

R^e 选自H、卤素、CN、任选地被1至3个选自卤素、 $-OR^s$ 和 $-NR^pR^q$ 的基团取代的 C_1 - C_6 烷基;

R^s 在每次出现时独立地选自H、苯基、5-10元杂芳基、 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_6 烷基,其中 R^s 的所述苯基、5-10元杂芳基、 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_6 烷基各自任选地被1-3个选自卤素、 $-OH$ 和 $-O(C_1-C_3\text{烷基})$ 的基团取代;

R^p 和 R^q 在每次出现时独立地选自氢、苯基、9-10元芳基、5-10元杂芳基、 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_4 烷基,其中 R^p 和 R^q 的所述苯基、9-10元芳基、5-10元杂芳基、 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_4 烷基各自任选地被1至3个选自 $-COO(C_1-C_4\text{烷基})$ 、卤素、 $-OH$ 、CN、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1-C_3\text{烷基})$ 、 $-NH(C_1-C_3\text{烷基})$ 、 $-O(C_1-C_3\text{烷基})$ 和 C_1 - C_4 烷基的基团取代;

R^p 和 R^q 在每次出现时独立地选自氢、 $-CO(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_6 烷基,其中 R^p 和 R^q 的所述 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_6 烷基各自任选地被1至3个卤素取代;

m 为独立地选自0、1、2和3的整数;

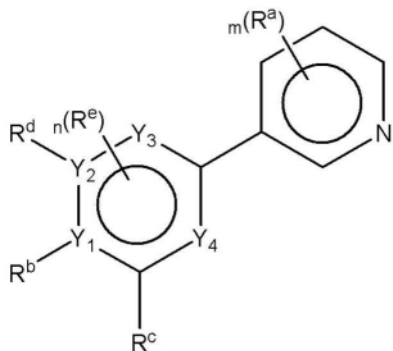
n 为独立地选自0、1和2的整数;和

w 为选自1和2的整数。

2. 权利要求1所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐，其中环A为吡啶基、嘧啶基或哒嗪基。

3. 权利要求1或2所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐，其中环B为苯基或吡啶基，其中 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 和 Y_4 中的一个为N，和其余的 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 和 Y_4 为C。

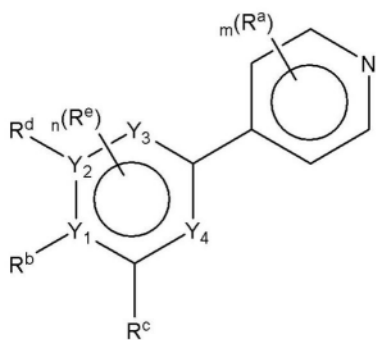
4. 权利要求1-3任一项所述的化合物，其中所述化合物具有以下结构式IIa：



式 IIa

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐。

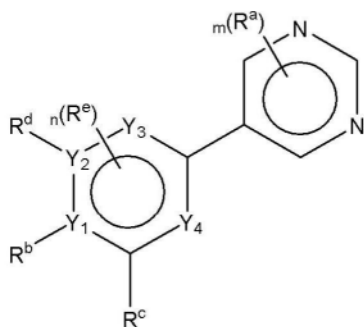
5. 权利要求1-3任一项所述的化合物，其中所述化合物具有以下结构式IIb：



式 IIb

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐。

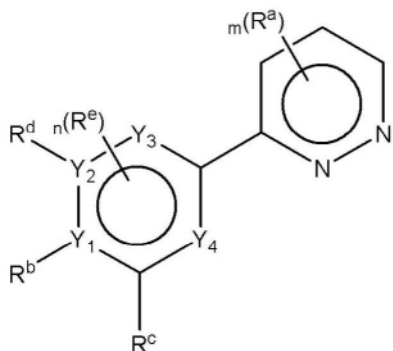
6. 权利要求1-3任一项所述的化合物，其中所述化合物具有以下结构式IIc：



式 IIc

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐。

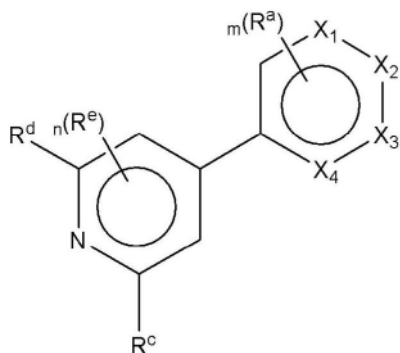
7. 权利要求1-3任一项所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构式IIId中的一种:



式 IIId

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐。

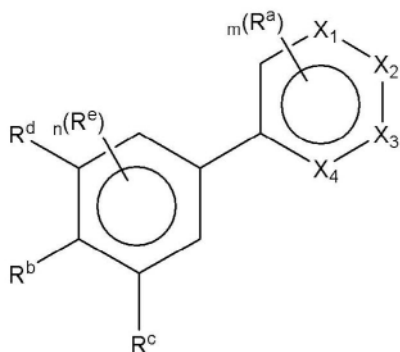
8. 权利要求1-3任一项所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构式IIIa:



式 IIIa

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐。

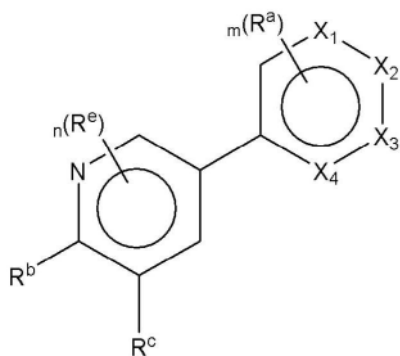
9. 权利要求1-3任一项所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构式IIIb:



式 IIIb

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐。

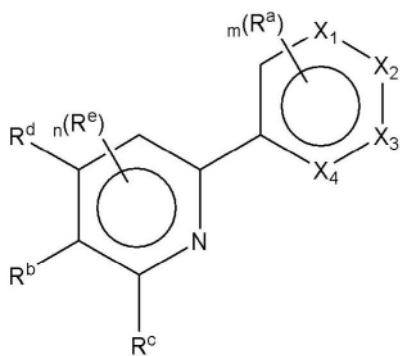
10. 权利要求1-3任一项所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构式IIIc:



式 IIIc

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐。

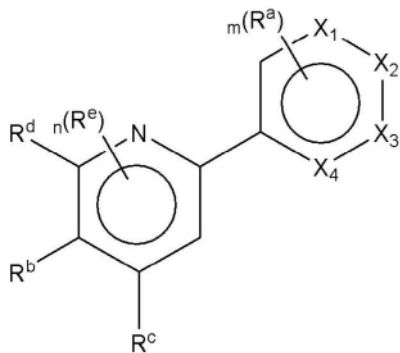
11. 权利要求1-3任一项所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构式IIId:



式 IIId

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐。

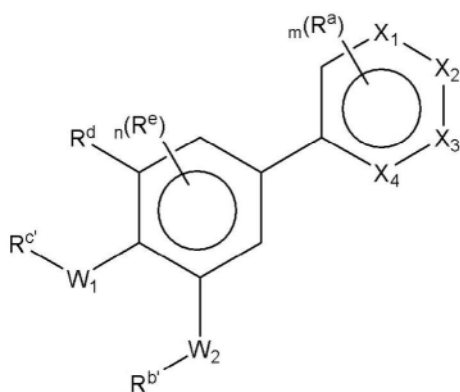
12. 权利要求1-3任一项所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构式IIIe:



式 IIIe

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐。

13. 权利要求1-3任一项所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构式IIIIf:



式 III f

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 W_1 和 W_2 各自独立地选自NH和O;和其中

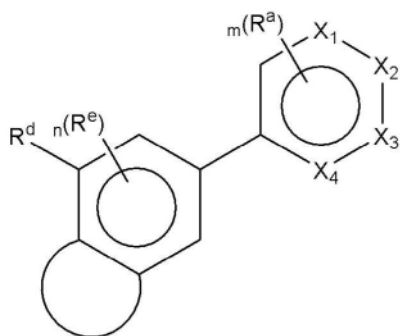
当 W_1 为O时, $R^{c'}$ 选自H、 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_6 烷基,其中 $R^{c'}$ 的所述 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_6 烷基各自任选地被1-3个选自卤素、-OH和-O(C_1 - C_3 烷基)的基团取代;

当 W_1 为NH时, $R^{c'}$ 选自氢、-CO(C_1 - C_6 烷基)、-SO₂CH₃、 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_6 烷基,其中 $R^{c'}$ 的所述 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_6 烷基各自任选地被1至3个卤素取代;

当 W_2 为O时, $R^{b'}$ 选自H、 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_6 烷基,其中 $R^{b'}$ 的所述 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_6 烷基各自任选地被1-3个选自卤素、-OH和-O(C_1 - C_3 烷基)的基团取代;

当 W_2 为NH时, $R^{b'}$ 选自氢、-CO(C_1 - C_6 烷基)、-SO₂CH₃、 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_6 烷基,其中 $R^{b'}$ 的所述 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_6 烷基各自任选地被1至3个卤素取代。

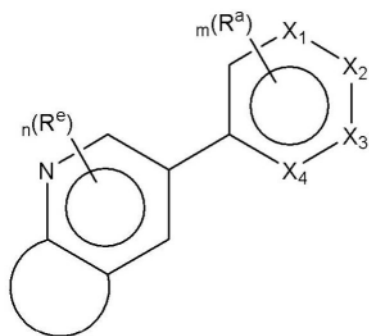
14. 权利要求1-3和9任一项所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构式IVa:



式 IV a

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^b 和 R^c 结合在一起形成任选取代的5-至7-元杂环或杂芳环。

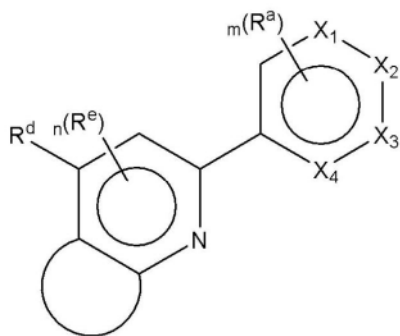
15. 权利要求1-3和10任一项所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构式IVb中的一种:



式 IVb

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^b 和 R^c 结合在一起形成任选取代的5-至7-元杂环或杂芳环。

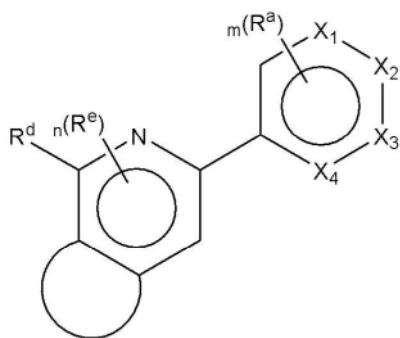
16. 权利要求1-3和11任一项所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构式IVc中的一种:



式 IVc

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^b 和 R^c 结合在一起形成任选取代的5-至7-元杂环或杂芳环。

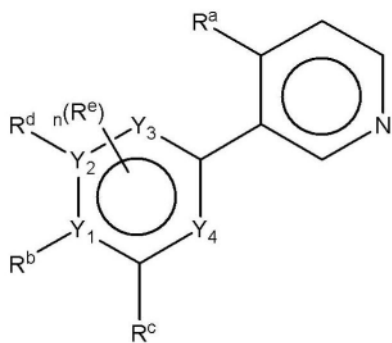
17. 权利要求1-3和12任一项所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构式IVd中的一种:



式 IVd

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^b 和 R^c 结合在一起形成任选取代的5-至7-元杂环或杂芳环。

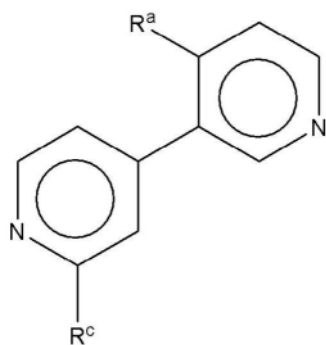
18. 权利要求1-4任一项所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构式Va中的一种:



式 Va

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^a 为 C_1 - C_3 烷基、卤素、 $-O(C_1-C_3)$ 烷基、 $-OCFH_2$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCF_3$ 。

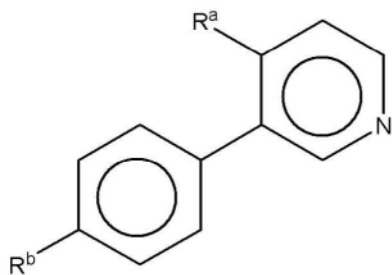
19. 权利要求1-3、8和18任一项所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构式VIa中的一种:



式 VIa

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^c 为 $-OR^s$ 。

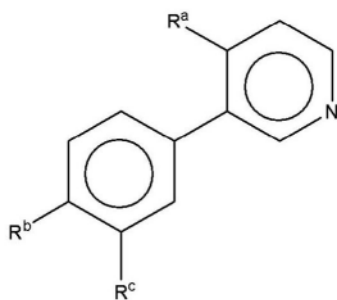
20. 权利要求1-3、9和18任一项所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构式VIb中的一种:



式 VIb

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^b 为 $-OR^s$ 。

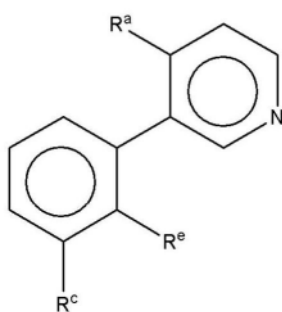
21. 权利要求1-3、9和18任一项所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构式VIc中的一种:



式 VIc

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^b 为 $-OR^s$;和 R^c 选自卤素, $-OR^s$ 和 C_1-C_3 烷基。

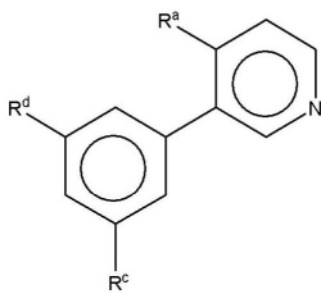
22. 权利要求1-3、9和18任一项所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构式VIId中的一种:



式 VIId

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^c 为 $-OR^s$ 和 R^e 选自卤素。

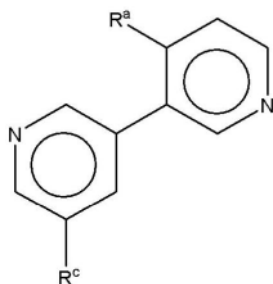
23. 权利要求1-3、9和18任一项所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构式VIe中的一种:



式 VIe

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^c 和 R^d 各自独立地选自 $-OR^s$ 和卤素。

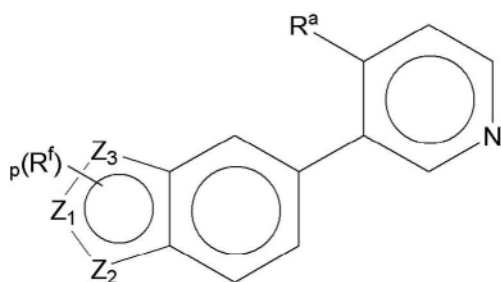
24. 权利要求1-3、10和18任一项所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构式VIIf中的一种:



式 VIIf

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^c 选自 $-OR^s$ 和卤素。

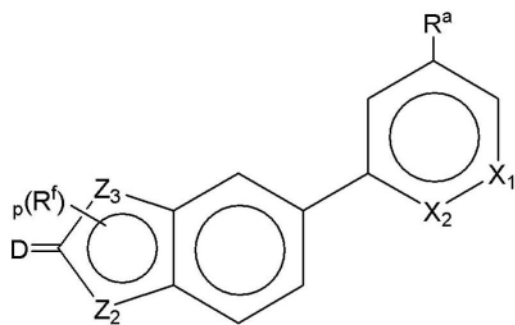
25. 权利要求1-3和14任一项所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构式VIIa中的一种:



式 VIIa

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^a 选自H、 $-OR^s$ 、卤素、 $-NR^pR^q$ 、 C_3-C_6 环烷基、CN和任选地被1至3个选自卤素、 $-OR^s$ 和 $-NR^pR^q$ 的基团取代的 C_1-C_6 烷基,其中 R^p 和 R^q 在每次出现时独立地选自氢、 C_1-C_3 烷基、苯基、9-10元芳基、5-10元杂芳基,其中 R^p 和 R^q 的所述苯基、9-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被1至3个选自如下的基团取代: $-COO$ (C_1-C_4 烷基)、卤素、OH、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ (C_1-C_3 烷基)、 $-NH$ (C_1-C_3 烷基)、 $-O$ (C_1-C_3 烷基)和 C_1-C_4 烷基; R^f 选自卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 炔基和CN,p为选自0、1和2的整数; Z_1 、 Z_2 和 Z_3 中的一个、两个或三个为N,和当 Z_1 、 Z_2 和 Z_3 中的一个或两个为N时,其余的 Z_1 、 Z_2 和 Z_3 为C。

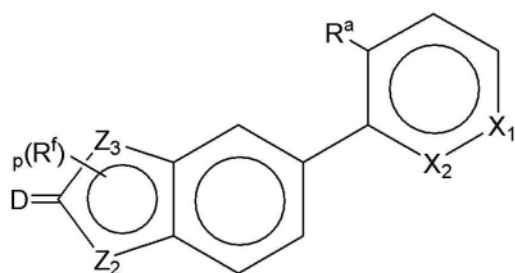
26. 权利要求1-3和14任一项所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构式VIIb中的一种:



式 VIIb

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^a 选自H、 $-OR^s$ 、卤素、 $-NR^pR^q$ 、 C_3-C_6 环烷基、CN和任选地被1至3个选自卤素、 $-OR^s$ 和 $-NR^pR^q$ 的基团取代的 C_1-C_6 烷基,其中 R^p 和 R^q 在每次出现时独立地选自氢、 C_1-C_3 烷基、苯基、9-10元芳基、5-10元杂芳基,其中 R^p 和 R^q 的所述苯基、9-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被1至3个选自如下的基团取代: $-COO$ (C_1-C_4 烷基)、卤素、OH、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ (C_1-C_3 烷基)、 $-NH$ (C_1-C_3 烷基)、 $-O$ (C_1-C_3 烷基)和 C_1-C_4 烷基; R^f 选自卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 炔基和 $=O$, p 为选自0、1和2的整数; Z_2 和 Z_3 各自独立地选自O、N、S和C其中 Z_2 和 Z_3 中的至少一个为杂原子; D 选自O、S和NH; X_1 和 X_2 中的一个或两个为N。

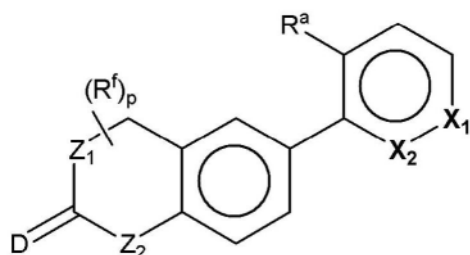
27. 权利要求1-3和14任一项所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构式VIIc中的一种:



式 VIIc

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^a 选自H、 $-OR^s$ 、卤素、 $-NR^pR^q$ 、 C_3-C_6 环烷基、CN和任选地被1至3个选自 $-COO$ (C_1-C_4 烷基)、卤素、 $-OR^s$ 和 $-NR^pR^q$ 的基团取代的 C_1-C_6 烷基,其中 R^p 和 R^q 在每次出现时独立地选自氢、 C_1-C_3 烷基、苯基、9-10元芳基、5-10元杂芳基,其中 R^p 和 R^q 的所述苯基、9-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被1至3个选自如下的基团取代:卤素、OH、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ (C_1-C_3 烷基)、 $-NH$ (C_1-C_3 烷基)、 $-O$ (C_1-C_3 烷基)和 C_1-C_4 烷基; R^f 选自卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 炔基和 $=O$, p 为选自0、1和2的整数; Z_2 和 Z_3 各自独立地选自O、N、S和C,其中 Z_2 和 Z_3 中的至少一个为杂原子; D 选自O、S和NH; X_1 和 X_2 中的一个或两个为N。

28. 权利要求1-3任一项所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构式VIIId中的一种:

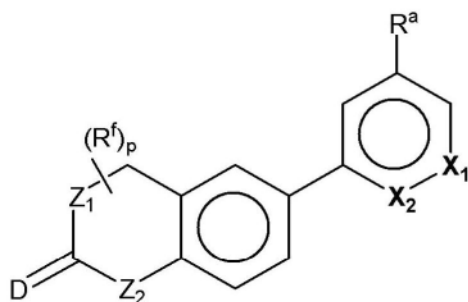


式 VIIId

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^a 选自H、 $-OR^s$ 、卤素、 $-NR^pR^q$ 、 C_3-C_6 环烷基、CN和任选地被1至3个选自卤素、 $-OR^s$ 和 $-NR^pR^q$ 的基团取代的 C_1-C_6 烷基,其中 R^p 和 R^q 在每次出现时独立地选自 $-COO$ (C_1-C_4 烷基)、氢、 C_1-C_3 烷基、苯基、9-10元芳基、5-10元杂芳基,其中 R^p 和 R^q 的所述苯基、9-10

元芳基和5-10元杂芳基任选地被1至3个选自如下的基团取代：卤素、OH、-CN、-COOH、-CONH₂、-CONH(C₁-C₃烷基)、-NH(C₁-C₃烷基)、-O(C₁-C₃烷基)和C₁-C₄烷基；R^f选自卤素、C₁-C₄烷基、C₂-C₄炔基和=O，p为选自0、1和2的整数；Z₁和Z₂各自独立地选自O、N、S和C其中Z₁和Z₂中的至少一个为杂原子；D选自O、NH和S；X₁和X₂中的一个或两个为N。

29. 权利要求1-3任一项所述的化合物，其中所述化合物具有以下结构式VIIe中的一种：

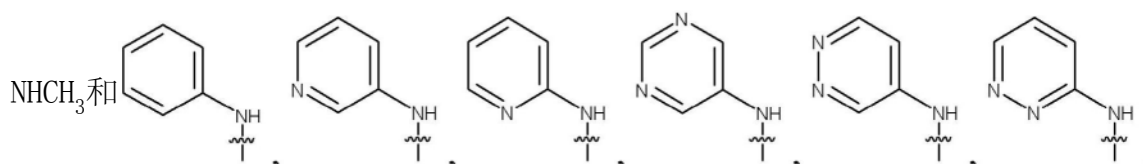


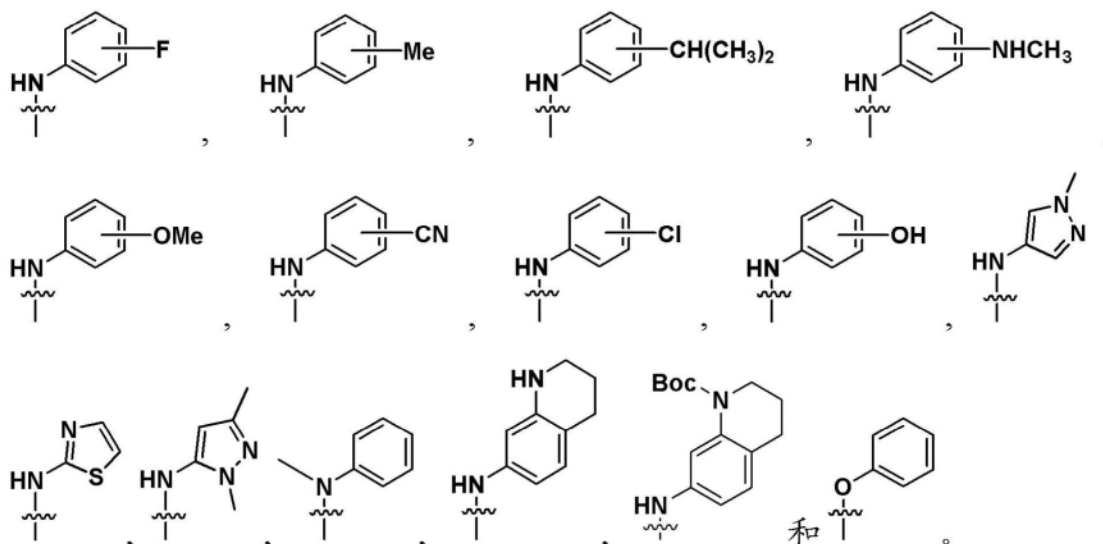
式 VIIe

其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐，其中R^a选自H、-OR^s、卤素、-NR^pR^q、C₃-C₆环烷基、CN和任选地被1至3个选自卤素、-OR^s和-NR^pR^q的基团取代的C₁-C₆烷基，其中R^p和R^q在每次出现时独立地选自氢、C₁-C₃烷基、苯基、9-10元芳基、5-10元杂芳基，其中R^p和R^q的所述苯基、9-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被1至3个选自如下的基团取代：-COO(C₁-C₄烷基)、卤素、OH、-CN、-COOH、-CONH₂、-CONH(C₁-C₃烷基)、-NH(C₁-C₃烷基)、-O(C₁-C₃烷基)和C₁-C₄烷基；R^f选自卤素、C₁-C₄烷基、C₂-C₄炔基和=O，p为选自0、1和2的整数；Z₁和Z₂各自独立地选自O、N、S和C其中Z₁和Z₂中的至少一个为杂原子；D选自O、NH和S；X₁和X₂中的一个或两个为N。

30. 权利要求1-17任一项所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐，其中R^a选自H、-OR^s、卤素、-NR^pR^q、C₃-C₆环烷基、CN，和任选地被1至3个选自卤素、-OR^s和-NR^pR^q的基团取代的C₁-C₆烷基，其中R^s在每次出现时独立地选自H、苯基、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃和C₁-C₃烷基，和R^p和R^q在每次出现时独立地选自氢、C₁-C₃烷基、苯基、9-10元芳基、5-10元杂芳基，其中R^p和R^q的所述苯基、9-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被1至3个选自如下的基团取代：-COO(C₁-C₄烷基)、卤素、OH、-CN、-COOH、-CONH₂、-CONH(C₁-C₃烷基)、-NH(C₁-C₃烷基)、-O(C₁-C₃烷基)和C₁-C₄烷基。

31. 权利要求1-17和30任一项所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐，其中R^a选自H、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCFH₂、-OCF₂H、-OCF₃、-OCH₃、CN、Cl、OH、NH₂、-





32. 权利要求1-12和18任一项所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中R^b不存在或选自H、卤素、-C(=O)(C₁-C₃烷基)、-NR^{p1}R^{q1}、-OR^s和任选地被1至2个选自卤素和-NR^{p1}R^{q1}的基团取代的C₁-C₃烷基;其中R^s在每次出现时独立地选自H、-CF₃、-CF₂H和C₁-C₃烷基,和R^{p1}和R^{q1}在每次出现时独立地选自氢和任选取代的C₁-C₃烷基。

33. 权利要求1-12、18和32任一项所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或

药学上可接受的盐,其中R^b选自H、甲基、CH₂NH₂、-C(=O)CH₃、NH₂、F、Br、OH和

34. 权利要求1-12和18任一项所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中R^c选自H、CN、-S(=O)_wNR^pR^q、-OR^s、卤素、-NR^{p1}R^{q1}和任选地被1至3个选自卤素和-NR^{p1}R^{q1}的基团取代的C₁-C₃烷基,其中R^s在每次出现时独立地选自H和C₁-C₃烷基,和R^{p1}和R^{q1}在每次出现时独立地选自氢和C₁-C₃烷基。

35. 权利要求1-12、18和34任一项所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中R^c选自H、甲基、乙基、CHF₂、CF₃、F、Cl、Br、NH₂、OH、OCH₃、CN和-S(=O)₂NH₂。

36. 权利要求1-12和18任一项所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中R^d选自H、CN、-S(=O)_wNR^pR^q、-OR^s、卤素、-NR^{p1}R^{q1}和任选地被1至3个选自卤素和-NR^{p1}R^{q1}的基团取代的C₁-C₃烷基,其中R^s在每次出现时独立地选自H和C₁-C₃烷基,和R^{p1}和R^{q1}在每次出现时独立地选自氢和C₁-C₃烷基。

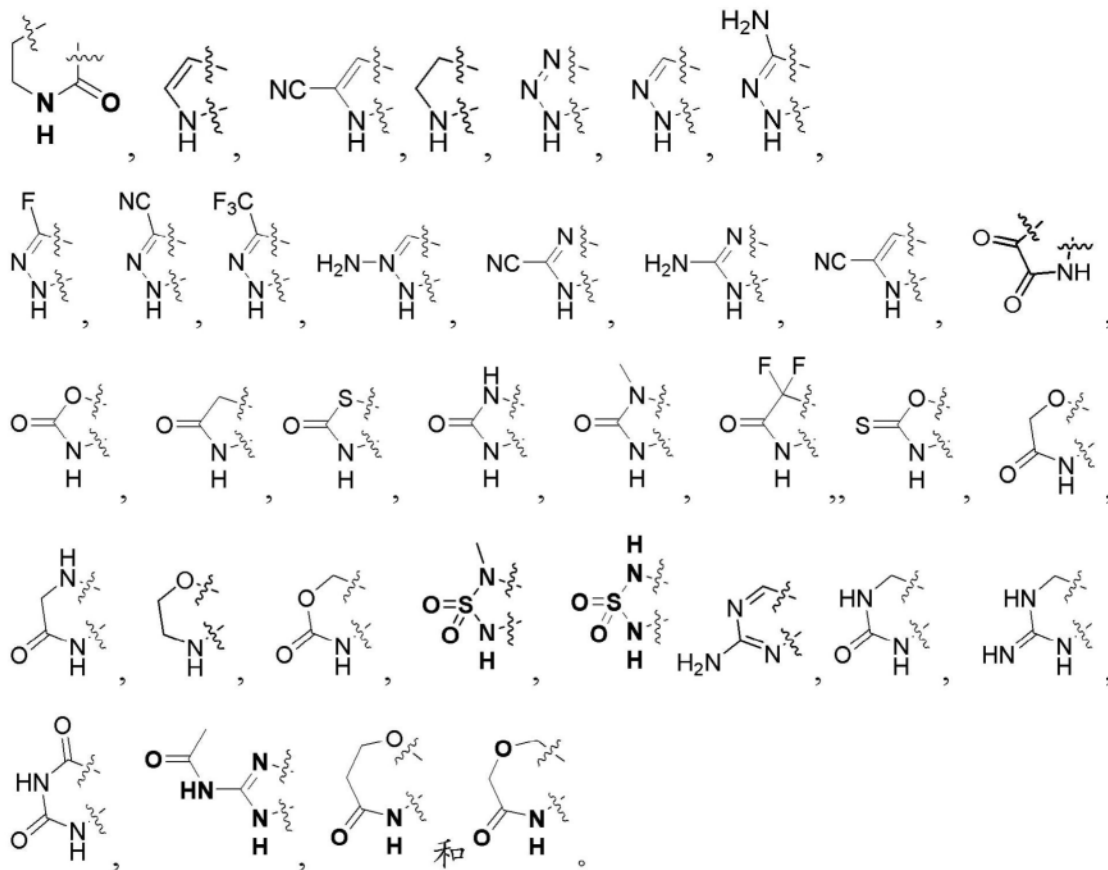
37. 权利要求1-12、18和36任一项所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中R^d选自H、甲基、乙基、CHF₂、CF₃、F、Cl、Br、NH₂、OH、OCH₃、CN和-S(=O)₂NH₂。

38. 权利要求1-18任一项所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中R^e选自H、卤素和任选地被1至3个选自卤素和-NH₂的基团取代的C₁-C₃烷基。

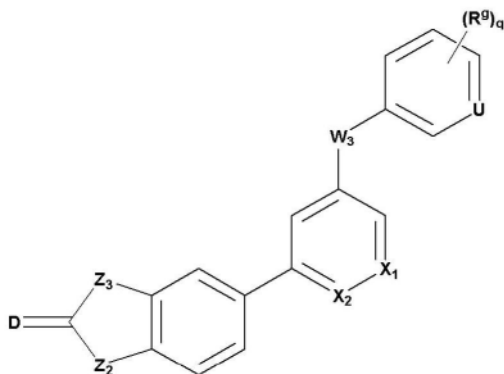
39. 权利要求1-18和38任一项所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐, 其中R^e选自H、甲基、F和Cl。

40. 权利要求1-7任一项所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^b 和 R^c 或 R^b 和 R^d 结合形成任选地被1至2个选自如下的基团取代的5-至7-元杂环或杂芳环:CN、卤素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NH$ 、任选地被1至3个选自卤素的基团取代的 C_1 - C_3 烷基、和 $-NR^pR^q$,其中 R^p 和 R^q 在每次出现时独立地选自氢、 C_1 - C_3 烷基和 $-C(=O)C_1$ - C_3 烷基。

41. 权利要求1-7和40任一项所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐,其中 R^b 和 R^c 或 R^b 和 R^d 结合形成选自如下的结构:



42. 权利要求1-3任一项所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构式VIIIa中的一种:

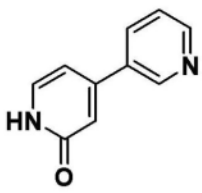
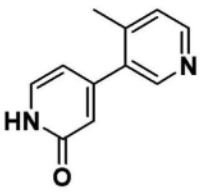
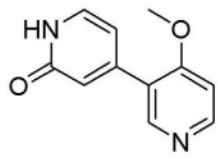
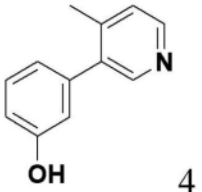
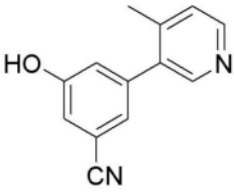
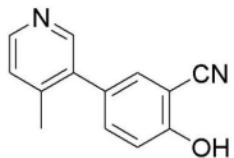
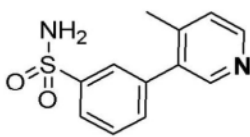
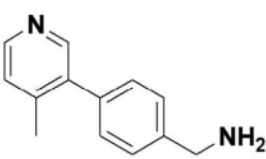
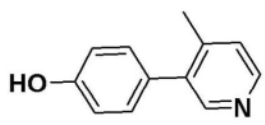


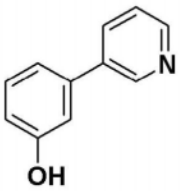
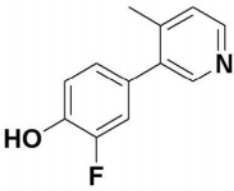
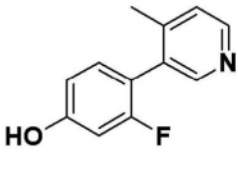
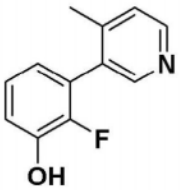
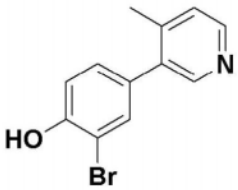
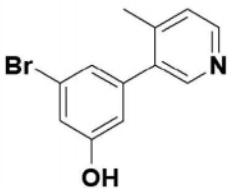
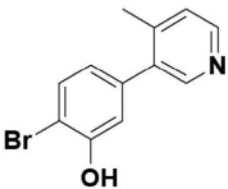
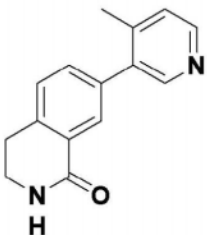
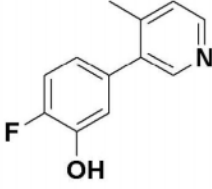
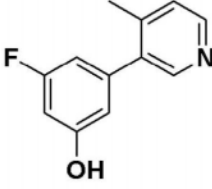
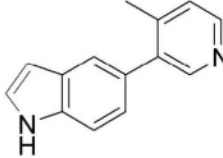
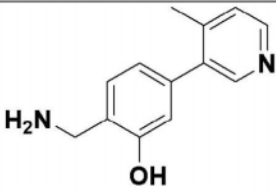
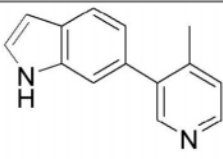
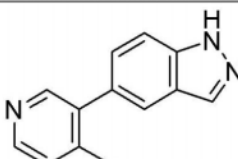
式 VIIIa

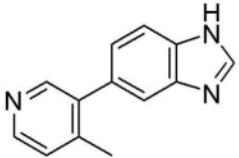
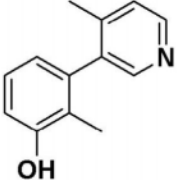
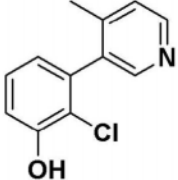
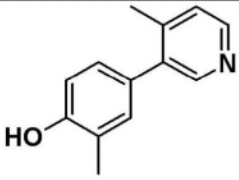
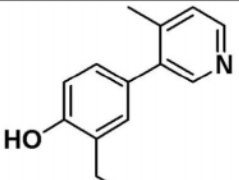
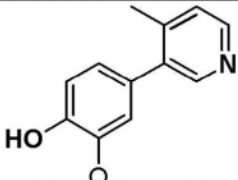
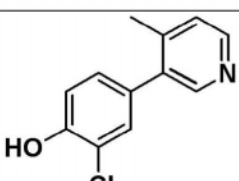
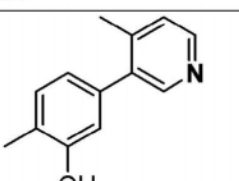
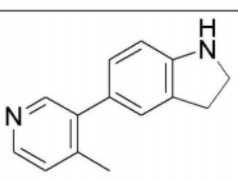
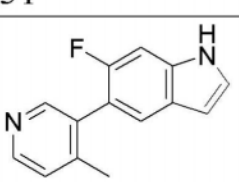
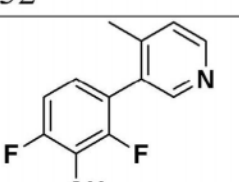
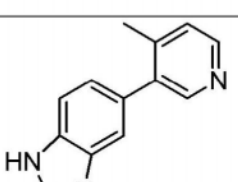
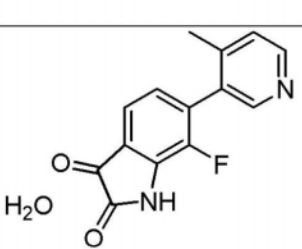
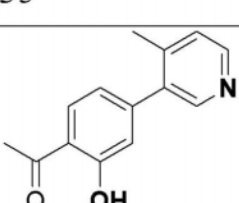
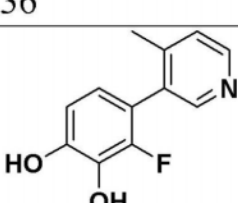
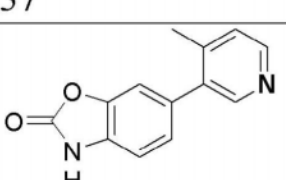
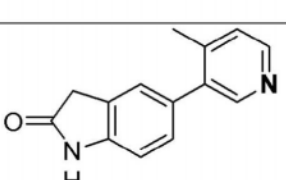
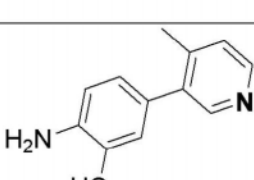
其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^g 在每次出现时选自 C_1 - C_3 烷基、CN、OH、 $-O(C_1$ - C_3 烷基)、 $-NH(C_1$ -

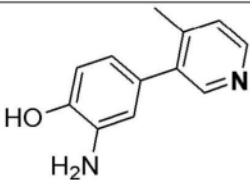
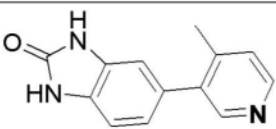
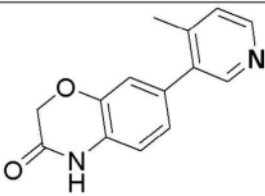
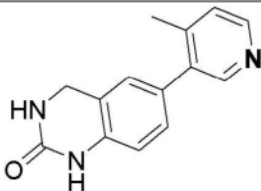
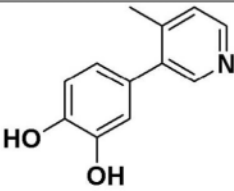
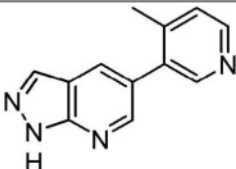
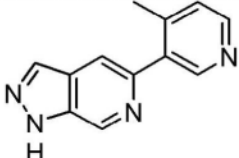
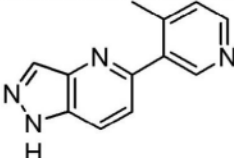
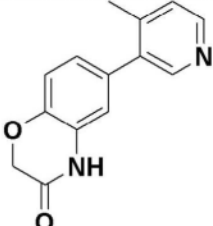
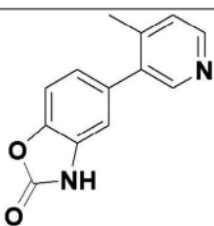
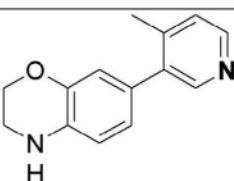
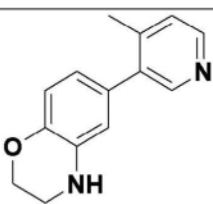
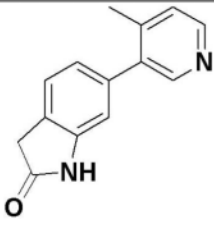
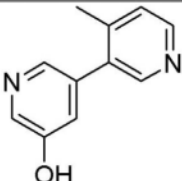
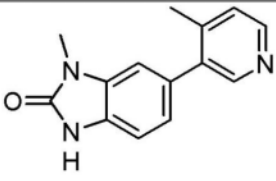
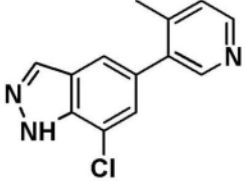
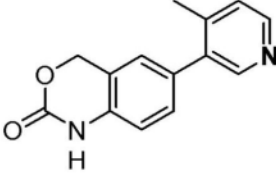
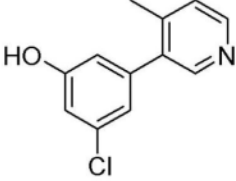
C₃烷基)、卤素,q为选自0、1和2的整数;Z₁和Z₂各自独立地选自O、NH、S和CH₂,其中Z₂和Z₃中的至少一个为杂原子;D选自O和S;X₁和X₂中的一个或两个为N;U为C或N;W₃为O或NH。

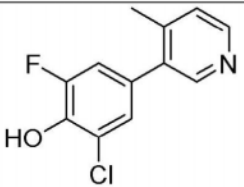
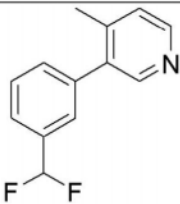
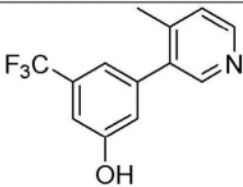
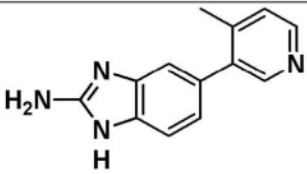
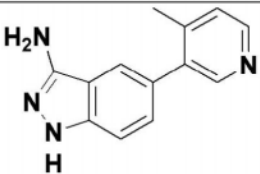
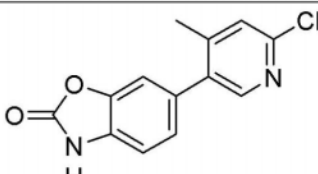
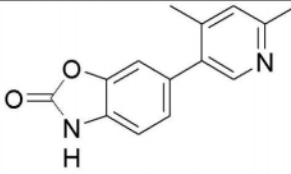
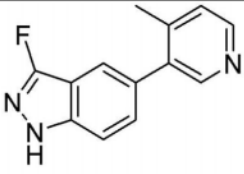
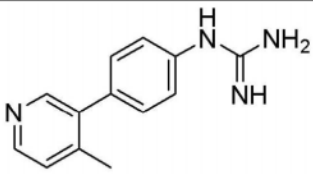
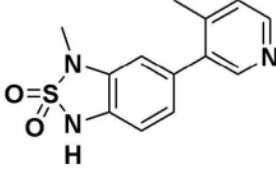
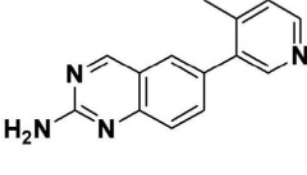
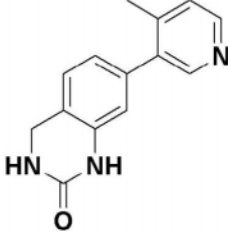
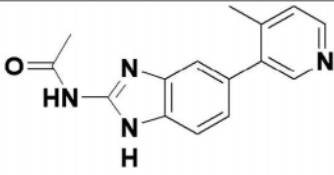
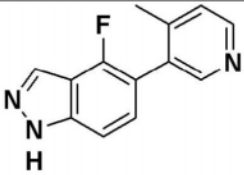
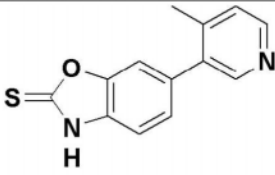
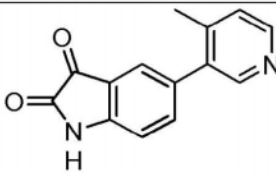
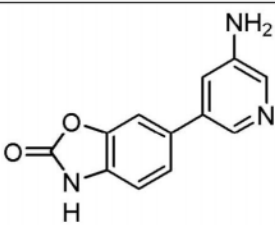
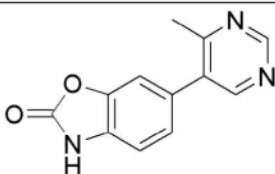
43. 根据权利要求1所述的方法,其中所述化合物选自:

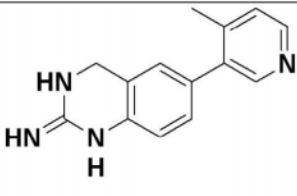
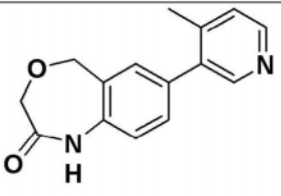
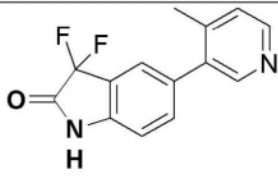
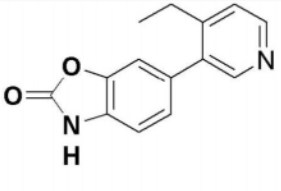
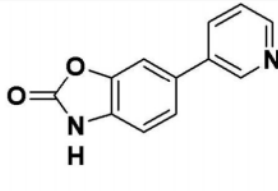
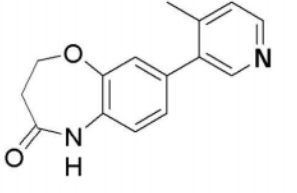
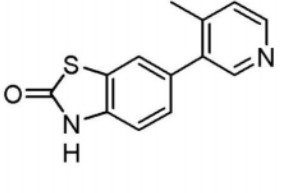
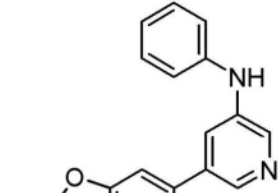
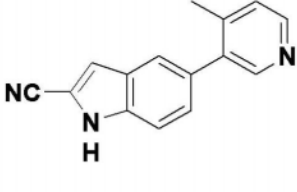
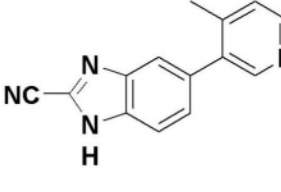
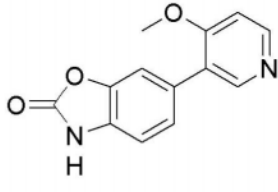
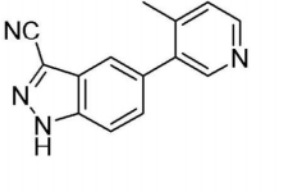
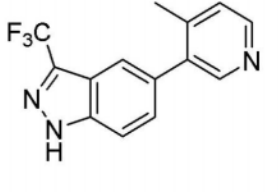
 1	 2	 3
 4	 5	 6
 7	 8	 9

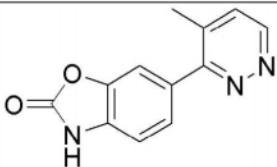
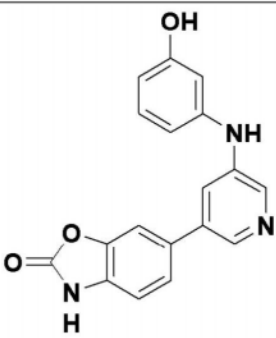
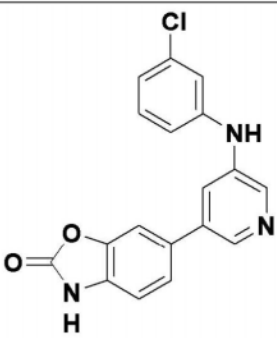
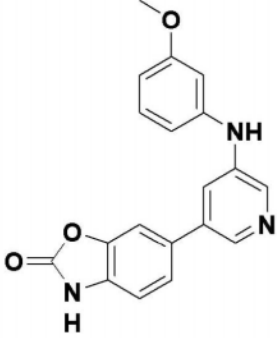
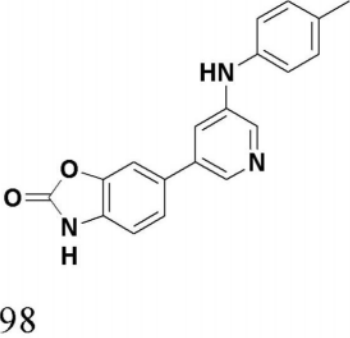
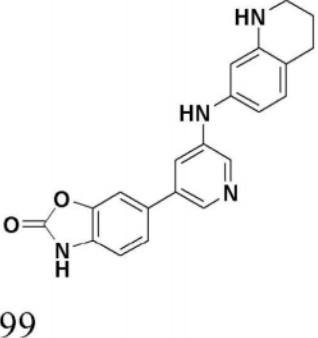
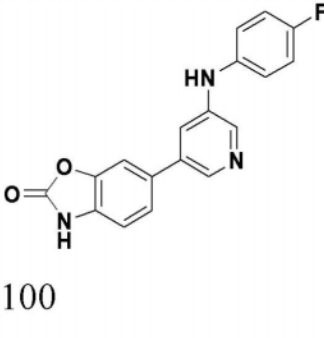
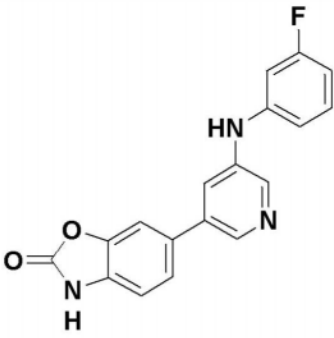
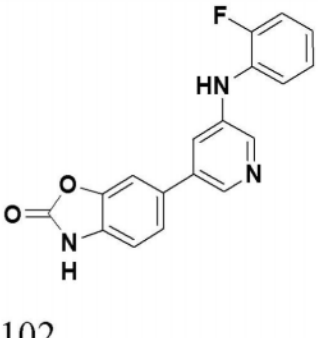
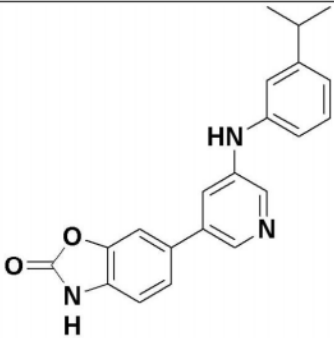
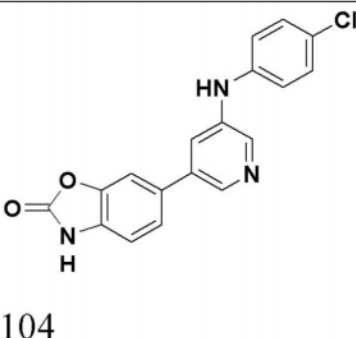
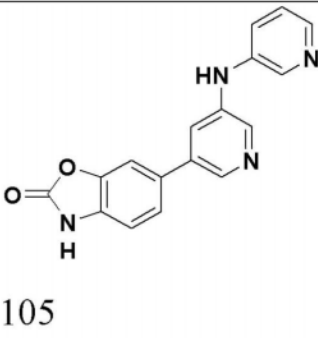
 10	 11	 12
 13	 14	 15
 16	 17	 18
 19	 20	 21
 22	 23	 24

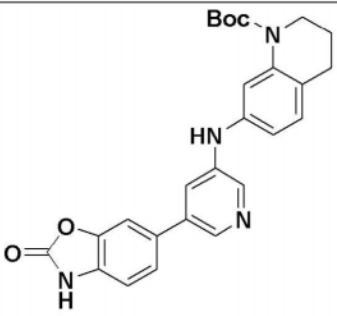
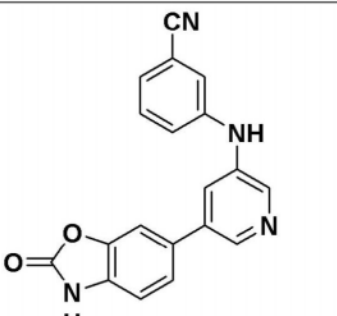
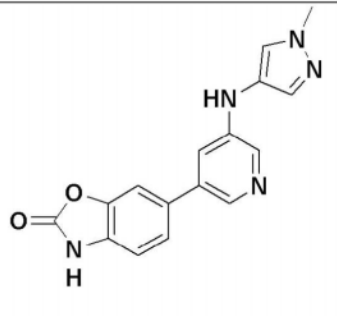
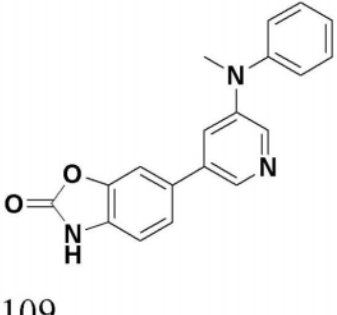
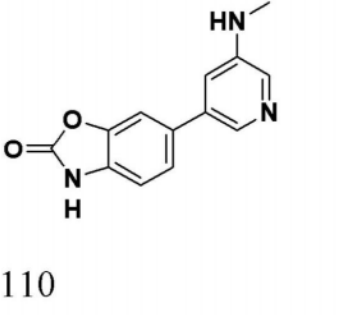
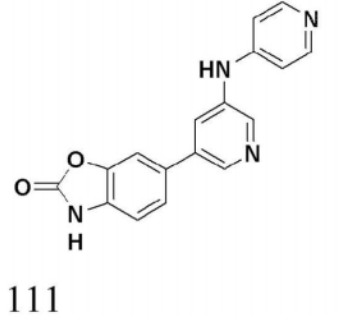
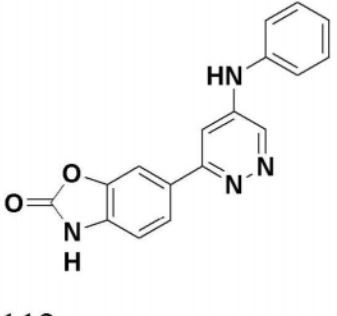
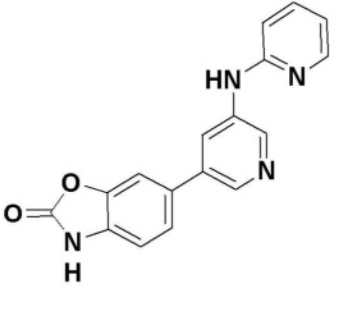
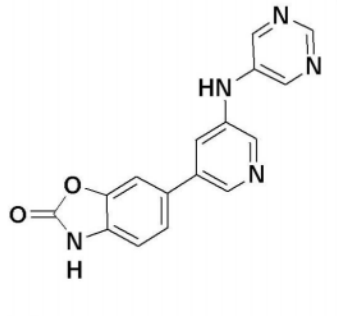
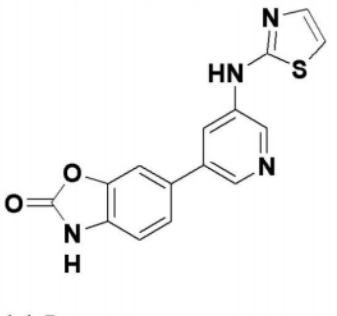
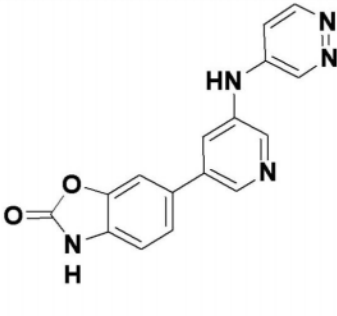
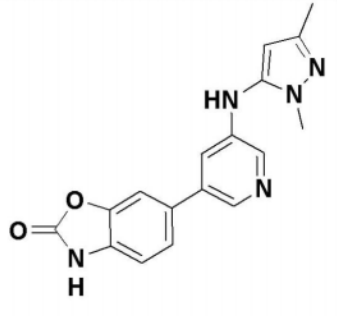
 25	 26	 27
 28	 29	 30
 31	 32	 33
 34	 35	 36
 37	 38	 39
 40	 41	 42

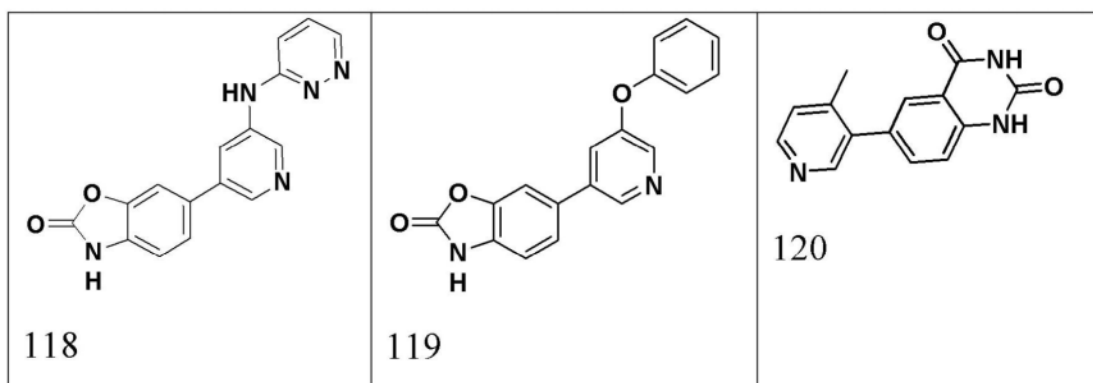
 43	 44	 45
 46	 47	 48
 49	 50	 51
 52	 53	 54
 55	 56	 57
 58	 59	 60

 61	 62	 63
 64	 65	 66
 67	 68	 69
 70	 71	 72
 73	 74	 75
 76	 77	 78

 79	 80	 81
 82	 83	 84
 85	 86	 87
 88	 89	 90
 91	 92	 93

 94	 95	 96
 97	 98	 99
 100	 101	 102
 103	 104	 105

 106	 107	 108
 109	 110	 111
 112	 113	 114
 115	 116	 117



其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐。

44. 药物组合物, 其包含根据权利要求1至43任一项所述的化合物、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐, 以及至少一种药学上可接受的载体。

45. 一种治疗疾病或病症的方法, 其包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至43任一项所述的化合物、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐或根据权利要求44所述的药物组合物; 其中所述疾病或病症选自ALS、帕金森病、多发性硬化症、创伤性脑损伤、糖尿病性神经病和CIPN。

46. 一种治疗由轴突变性导致的疾病或病症的方法, 其包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至43任一项所述的化合物、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐或根据权利要求44所述的药物组合物。

47. 一种调节SARM1的方法, 其包括使有此需要的受试者接触根据权利要求1至43任一项所述的化合物、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐或根据权利要求44所述的药物组合物。

48. 一种抑制或预防轴突变性的方法, 其包括使有此需要的受试者接触根据权利要求1至43任一项所述的化合物、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐或根据权利要求44所述的药物组合物。

SARM1调节剂、其制备和用途

[0001] 公开领域

[0002] 本公开内容涉及调节SARM1的化合物、包含该化合物的组合物、制备该化合物的方法以及使用该化合物治疗各种疾病或病症(例如由轴突变性引起的那些)的方法。

[0003] 公开背景

[0004] 轴突变性会导致周围神经系统(PNS)和中枢神经系统(CNS)的许多退行性疾病的疾病进展和缺陷累积,所述疾病例如多发性硬化症、帕金森病和肌萎缩侧索硬化症(ALS)、或急性病症,例如创伤性脑损伤。(Hughes RO,Bosanac T,Mao X,Engber TM,DiAntonio A,Milbrandt J,Devraj R,Krauss R.Small Molecule SARM1 Inhibitors Recapitulate the SARM1-/-Phenotype and Allow Recovery of a Metastable Pool of Axons Fated to Degenerate.Cell Rep.2021 Jan 5;34(1):108588.doi:10.1016/j.celrep.2020.108588.PMID:33406435;PMCID:PMC8179325.) (Todd Bosanac,Robert O Hughes,Thomas Engber,Rajesh Devraj,Andrew Brearley,Kerstin Danker,Kenneth Young,Jens Kopatz,Melanie Hermann,Antoine Berthemy,Susan Boyce,Jonathan Bentley,Raul Krauss,Pharmacological SARM1 inhibition protects axon structure and function in paclitaxel-induced peripheral neuropathy,Brain,2021;,awab184,<https://doi.org/10.1093/brain/awab184>)).因此,轴突保护是治疗慢性和急性CNS和PNS神经退行性病症的重要神经保护途径。(Hughes RO,Bosanac T,Mao X,Engber TM,DiAntonio A,Milbrandt J,Devraj R,Krauss R.Small Molecule SARM1 Inhibitors Recapitulate the SARM1-/-Phenotype and Allow Recovery of a Metastable Pool of Axons Fated to Degenerate.Cell Rep.2021 Jan 5;34(1):108588.doi:10.1016/j.celrep.2020.108588.PMID:33406435;PMCID:PMC8179325.) (Todd Bosanac,Robert O Hughes,Thomas Engber,Rajesh Devraj,Andrew Brearley,Kerstin Danker,Kenneth Young,Jens Kopatz,Melanie Hermann,Antoine Berthemy,Susan Boyce,Jonathan Bentley,Raul Krauss,Pharmacological SARM1 inhibition protects axon structure and function in paclitaxel-induced peripheral neuropathy,Brain,2021;,awab184,<https://doi.org/10.1093/brain/awab184>)).

[0005] SARM1(含无菌 α 和TIR基序1)是Myd88接头蛋白家族的独特成员,并被认为是轴突化学、炎症、机械或代谢损伤下游轴突变性的进化保守程序的主要驱动因素。(Hughes RO,Bosanac T,Mao X,Engber TM,DiAntonio A,Milbrandt J,Devraj R,Krauss R.Small Molecule SARM1 Inhibitors Recapitulate the SARM1-/-Phenotype and Allow Recovery of a Metastable Pool of Axons Fated to Degenerate.Cell Rep.2021 Jan 5;34(1):108588.doi:10.1016/j.celrep.2020.108588.PMID:33406435;PMCID:PMC8179325.) (Bosanac T,Hughes RO,Engber T,Devraj R,Brearley A,Danker K,Young K,Kopatz J,Hermann M,Berthemy A,Boyce S,Bentley J,Krauss R.Pharmacological SARM1 inhibition protects axon structure and function in paclitaxel-induced peripheral neuropathy.Brain.2021 May 8;awab184.doi:10.1093/brain/awab184.Epub

ahead of print.PMID:33964142.)。SARM1已被认为是许多疾病或病症中轴突变性的中心介导者(mediator),所述疾病或病症包括ALS、帕金森病、多发性硬化症、创伤性脑损伤和糖尿病性神经病,以及化疗引起的周围神经病变(CIPN),这是发病的主要原因以及癌症治疗剂量减少和停止的主要原因。(Hughes RO,Bosanac T,Mao X,Engber TM,DiAntonio A,Milbrandt J,Devraj R,Krauss R.Small Molecule SARM1 Inhibitors Recapitulate the SARM1-/-Phenotype and Allow Recovery of a Metastable Pool of Axons Fated to Degenerate.Cell Rep.2021 Jan 5;34(1):108588.doi:10.1016/j.celrep.2020.108588.PMID:33406435;PMCID:PMC8179325.) (Bosanac T,Hughes RO,Engber T,Devraj R,Brearley A,Danker K,Young K,Kopatz J,Hermann M,Berthemy A,Boyce S,Bentley J,Krauss R.Pharmacological SARM1 inhibition protects axon structure and function in paclitaxel-induced peripheral neuropathy.Brain.2021 May 8;awab184.doi:10.1093/brain/awab184.Epub ahead of print.PMID:33964142.)。SARM1是治疗以周围和中枢神经系统轴突病变为特征的神经退行性疾病的引人注目的目标。

[0006] SARM1包含一个线粒体靶向序列、一个带有犹徐重复基序(ARM)的N端结构域、两个无菌 α -基序(SAM)结构域和一个Toll/白介素-1受体(TIR)结构域(Gerdt J,Summers DW,Sasaki Y,DiAntonio A,Milbrandt J.Sarm1-mediated axon degeneration requires both SAM and TIR interactions.J Neurosci.2013 Aug 14;33(33):13569-80.doi:10.1523/JNEUROSCI.1197-13.2013.PMID:23946415;PMCID:PMC3742939.)所述SARM1 TIR结构域是NAD⁺水解酶(NADase),其使NAD⁺转化成ADPR或cADPR和NAM(Sporny M,Guez-Haddad J,Lebendiker M,Ulisse V,Volf A,Mim C,Isupov MN,Opatowsky Y.Structural Evidence for an Octameric Ring Arrangement of SARM1.J Mol Biol.2019 Sep 6;431(19):3591-3605.doi:10.1016/j.jmb.2019.06.030.Epub 2019 Jul 3.PMID:31278906.)。这个NADase活性对于其轴突变性功能而言是必要的。(Bosanac T,Hughes RO,Engber T,Devraj R,Brearley A,Danker K,Young K,Kopatz J,Hermann M,Berthemy A,Boyce S,Bentley J,Krauss R.Pharmacological SARM1 inhibition protects axon structure and function in paclitaxel-induced peripheral neuropathy.Brain.2021 May 8;awab184.doi:10.1093/brain/awab184.Epub ahead of print.PMID:33964142.)。SARM1的活性也取决于通过SAM结构域形成的低聚(Sporny M,Guez-Haddad J,Lebendiker M,Ulisse V,Volf A,Mim C,Isupov MN,Opatowsky Y.Structural Evidence for an Octameric Ring Arrangement of SARM1.J Mol Biol.2019 Sep 6;431(19):3591-3605.doi:10.1016/j.jmb.2019.06.030.Epub 2019 Jul 3.PMID:31278906.)并通过ARM结构域自抑制(Shen C,Vohra M,Zhang P,Mao X,Figley MD,Zhu J,Sasaki Y,Wu H,DiAntonio A,Milbrandt J.Multiple domain interfaces mediate SARM1 autoinhibition.Proc Natl Acad Sci U S A.2021 Jan 26;118(4):e2023151118.doi:10.1073/pnas.2023151118.PMID:33468661;PMCID:PMC7848697.)。

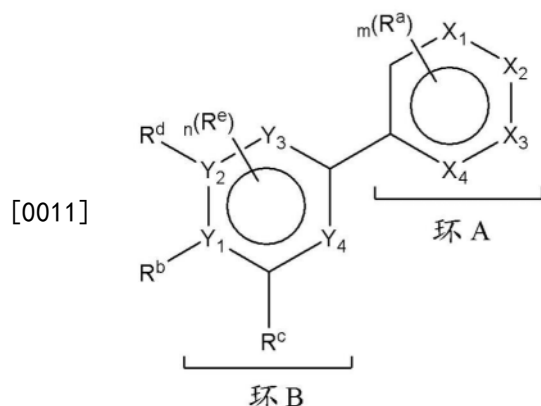
[0007] Bosanac等人(Bosanac T,Hughes RO,Engber T,Devraj R,Brearley A,Danker K,Young K,Kopatz J,Hermann M,Berthemy A,Boyce S,Bentley J,Krauss R.Pharmacological SARM1 inhibition protects axon structure and function in

paclitaxel-induced peripheral neuropathy. Brain. 2021 May 8; awab184. doi: 10.1093/brain/awab184. Epub ahead of print. PMID: 33964142.)、Hughes等人 (Hughes RO, Bosanac T, Mao X, Engber TM, DiAntonio A, Milbrandt J, Devraj R, Krauss R. Small Molecule SARM1 Inhibitors Recapitulate the SARM1-/- Phenotype and Allow Recovery of a Metastable Pool of Axons Fated to Degenerate. Cell Rep. 2021 Jan 5; 34(1):108588. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108588. PMID: 33406435; PMCID: PMC8179325.)、Sporny等人 (Sporny M, Guez-Haddad J, Khazma T, Yaron A, Dessau M, Shkolnisky Y, Mim C, Isupov MN, Zalk R, Hons M, Opatowsky Y. Structural basis for SARM1 inhibition and activation under energetic stress. Elife. 2020 Nov 13; 9:e62021. doi: 10.7554/eLife.62021. PMID: 33185189; PMCID: PMC7688312.)、WO 2018/057989 A1、WO 2020/081923 A1和WO 2021/142006 A1公开某些SARM1抑制剂。US 2005/0272765A1中公开某些二肽基肽酶抑制剂(例如联苯基或苯基苯并咪唑衍生物)。WO 2008/148449 A1中公开某些苄基苯并噁唑衍生物作为Met-激酶抑制剂。

[0008] 本公开内容描述了可用于预防周围和中枢轴突病变中的轴突变性并为这些疾病或病症提供转化型疾病修正治疗(transformational disease-modifying treatment)的SARM1抑制剂。

[0009] 公开概述

[0010] 本公开内容的一方面提供了选自本文公开的式的化合物、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐的化合物,其可用于治疗各种疾病或病症,例如由轴突变性引起的疾病或病症。例如,本文公开的是具有以下结构式I的化合物:



[0012] 式(I)

[0013] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中:

[0014] 环A中的X₁、X₂、X₃和X₄中的一个或两个为N,和其余的X₁、X₂、X₃和X₄为C;

[0015] 环B为苯基,或环B中的Y₁、Y₂、Y₃和Y₄中的一个或两个为N,和其余的Y₁、Y₂、Y₃和Y₄为C;

[0016] R^a选自H、-OR^s、卤素、-NR^pR^q、C₃-C₆环烷基、CN和C₁-C₆烷基,其中R^a的所述C₃-C₆环烷基和C₁-C₆烷基任选地被1至3个选自卤素、-OR^s和-NR^pR^q的基团取代,

[0017] R^c选自H、CN、-S(=O)_wNR^{p1}R^{q1}、-OR^s、卤素、-NR^{p1}R^{q1}和任选地被1至3个选自卤素、-

OR^s和-NR^{p1}R^{q1}的基团取代的C₁-C₆烷基,条件是R^c不是CH₂OH;

[0018] R^b不存在或选自H、卤素、-C(=O)(C₁-C₆烷基)、-NR^{p1}R^{q1}、-OR^s和任选地被1至3个选自卤素、-OR^s和-NR^{p1}R^{q1}的基团取代的C₁-C₆烷基;

[0019] R^d不存在或选自H、CN、-S(=O)_wNR^{p1}R^{q1}、-OR^s、卤素、-NR^{p1}R^{q1}、C₃-C₆环烷基和C₁-C₆烷基,其任选地被1至3个选自卤素、-OR^s和-NR^{p1}R^{q1}的基团取代,条件是R^d不是CH₂OH;

[0020] R^b和R^c可以结合在一起形成任选取代的5-至7-元杂环或杂芳环;

[0021] R^b和R^d可以结合在一起形成任选取代的5-至7-元杂环或杂芳环;

[0022] R^e选自H、卤素、-CN、任选地被1至3个选自卤素、-OR^s和-NR^{p1}R^{q1}的基团取代的C₁-C₆烷基;

[0023] R^s在每次出现时独立地选自H、苯基、5-10元杂芳基、C₃-C₆环烷基和C₁-C₆烷基,其中R^s的所述苯基、5-10元杂芳基、C₃-C₆环烷基和C₁-C₆烷基各自任选地被1-3个选自卤素、-OH和-O(C₁-C₃烷基)的基团取代;

[0024] R^p和R^q在每次出现时独立地选自氢、苯基、9-10元芳基、5-10元杂芳基、C₃-C₆环烷基和C₁-C₄烷基,其中R^p和R^q的所述苯基、5-10元杂芳基、C₃-C₆环烷基和C₁-C₄烷基各自任选地被1至3个选自-COO(C₁-C₄烷基)、卤素、-OH、-CN、-COOH、-CONH₂、-CONH(C₁-C₃烷基)、-NH(C₁-C₃烷基)、-O(C₁-C₃烷基)和C₁-C₄烷基的基团取代;

[0025] R^{p1}和R^{q1}在每次出现时独立地选自氢、-CO(C₁-C₆烷基)、-SO₂CH₃、C₃-C₆环烷基和C₁-C₆烷基,其中R^{p1}和R^{q1}的所述C₃-C₆环烷基和C₁-C₆烷基各自任选地被1至3个卤素取代;

[0026] m为独立地选自0、1、2和3的整数;

[0027] n为独立地选自0、1和2的整数;和

[0028] w为选自1和2的整数。

[0029] 在本公开内容的一方面,本文公开的式的化合物选自如下所示的化合物1至120、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐。

[0030] 在一些实施方案中,本公开提供了药物组合物,其包含本文公开的式的化合物、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐、以及药学上可接受的载体。在一些实施方案中,所述药物组合物可以包含选自下文所示的化合物1至120、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐的化合物,以及药学上可接受的载体。这些组合物还可包含另外的活性药剂。

[0031] 本公开内容的另一方面提供了治疗疾病或病症的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文公开的式的化合物、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体或前述物质的药学上可接受的盐,或包含任何前述项目的药物组合物,其中所述疾病或病症选自肌萎缩侧索硬化症(ALS)、帕金森病、帕金森综合症、缺血、中风、疱疹感染、脱髓鞘疾病例如多发性硬化症、创伤性脑损伤、败血症、PNS的慢性疾病包括遗传性神经病,例如但不限于夏科-马里-图思病和慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、视神经病症,如青光眼和视网膜神经节变性、结肠炎、代谢性疾病或病症,如糖尿病性神经病、非酒精性脂肪肝病(NAFD)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、和各种药物引起的周围神经病变(如CIPN)。

[0032] 本公开内容的另一方面提供治疗由SARM1介导的轴突变性或神经元损伤导致的疾病或病症的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文公开的式的化合物、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐、或包含任何前述项目的药物组合物。

[0033] 在一些实施方案中,治疗方法包括向有需要的受试者施用选自下文所示的化合物1至120、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐的化合物、或包含任何前述项目的药物组合物。

[0034] 在一些实施方案中,治疗方法包括向有需要的受试者施用另外的活性药剂,其可以在与本文所公开的式的化合物、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐相同的药物组合物中,或在单独的组合物中。在一些实施方案中,治疗方法包括施用选自下文所示的化合物1至120、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐的化合物与在相同的药物组合物中或者在单独的组合物中的另外的活性药剂。当作为单独的组合物施用时,另外的治疗剂可以在施用本文公开的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐之前、同时或之后施用。

[0035] 本文还公开了在有需要的受试者中调节(例如抑制)SARM1的方法,包括使受试者接触本文公开的式的化合物、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐、或包含任何前述项目的药物组合物。在一些实施方案中,在有需要的受试者中调节(例如抑制)SARM1的方法包括使受试者接触选自如下所示的化合物1至120、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐的化合物、或包含任何前述项目的药物组合物。

[0036] 本文还公开了在有需要的受试者中抑制或预防轴突变性的方法,包括使受试者接触本文公开的式的化合物、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐、或包含任何前述项目的药物组合物。在一些实施方案中,在有需要的受试者中抑制或预防由SARM1介导的轴突变性或神经元损伤的方法包括使受试者接触选自下文所示的化合物1至120、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐的化合物、或包含任何前述项目的药物组合物。

[0037] 公开的详述

[0038] I. 定义

[0039] 术语“一种”或“一个”当涉及本文使用的名词时涵盖表述“至少一个”,因此涵盖名词的单数和复数单元。例如,“另外的药剂”是指单一或两种或更多种另外的药剂。

[0040] 术语“烷基”是指含有1-20,例如1-18、1-12、1-10、1-8、1-6、1-4或1-3个碳原子的选自直链和支链饱和烃基的烃基。烷基的实例包括甲基、乙基、1-丙基或正丙基(“n-Pr”)、2-丙基或异丙基(“i-Pr”)、1-丁基或正丁基(“n-Bu”)、2-甲基-1-丙基或异丁基(“i-Bu”)、1-甲基丙基或仲丁基(“s-Bu”)和1,1-二甲基乙基或叔丁基(“t-Bu”)。烷基的其他实例包括1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基和3,3-二甲基-2-丁基。低级烷基含有1-8个,优选1-6

个,更优选1-4个碳原子,和更优选1-3个碳原子。

[0041] 术语“烯基”是指包含至少一个C=C双键和2-20个,例如2-18、2-12、2-10、2-8、2-6或2-4个碳原子的选自直链和支链烃基的烃基。烯基的实例可以选自乙烯基(ethenyl or vinyl)、丙-1-烯基、丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基、2-甲基丁-1,3-二烯基、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基和己-1,3-二烯基。低级烯基含有2-8个、优选2-6个、和更优选2-4个碳原子。

[0042] 术语“炔基”是指包含至少一个C≡C三键和2-20个,例如2-18、2-12、2-10、2-8、2-6或2-4个碳原子的选自直链和支链烃基的烃基。炔基的实例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、1-丁炔基、2-丁炔基和3-丁炔基。低级炔基含有2-8个、优选2-6个、和更优选2-4个碳原子。

[0043] 术语“杂烷基”是指如本文所定义的烷基,其中一个或多个组成碳原子已被杂原子例如氮、氧或硫替代,例如CH₃CH₂OH、CH₃CH₂OC₂H₅、CH₃CH₂SH、CH₃CH₂SC₂H₅、CH₃CH₂NH₂、CH₃CH₂NHC₂H₅等。在一些实施方案中,除了用氮、氧或硫替代一个或多个组成碳原子之外,杂烷基还任选地如本文所定义地被取代。

[0044] 术语“环烷基”是指选自饱和和部分不饱和环状烃基的烃基,例如单环和多环(例如双环和三环)基团。例如,环烷基可以具有3-12、3-10、或3-8、或3-6、或3-4、或5-6个碳原子。甚至进一步例如,环烷基可以是具有3-12、或3-8、或3-6、或3-4、或5-6个碳原子的单环基团。单环环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基和环十二烷基。双环环烷基的实例包括作为选自[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]和[6,6]环系的双环,或作为选自双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷和双环[3.2.2]壬烷的桥联双环排列的具有7-12个环原子的那些。该环可以是饱和的或具有至少一个双键(即部分不饱和),但不是完全共轭的,并且不是芳族的,芳族在本文中定义。

[0045] 术语“杂环”或“杂环基”(“heterocyclic”or“heterocycle”or“杂环基”)是指选自4-至12-元,例如3-至6-元、3-至5-元、4-至5-元,或5至6元单环、双环和三环的饱和和部分不饱和环的环,其除了1、2、3或4个选自例如氧、硫、氮和硅的杂原子之外,还包含至少一个碳原子。“杂环”还指与5-、6-和/或7-元环烷基、碳环芳族或杂芳族环稠合的包含至少一个选自N、O和S的杂原子的5-至7-元杂环,条件是当杂环与碳环芳族或杂芳族环稠合时,连接点位于杂环处,并且当杂环与环烷基稠合时,连接点可以位于环烷基或杂环处。

[0046] “杂环”还指包含至少一个选自N、O和S的杂原子的脂族螺环,条件是连接点位于杂环处。所述环可以是饱和的或具有至少一个双键(即部分不饱和)。杂环可以被氧代取代。连接点可以是杂环中的碳或杂原子。杂环不是本文定义的杂芳基。

[0047] 杂环的实例包括但不限于(从指定优先的连接位置1开始编号)1-吡咯烷基、2-吡咯烷基、2,4-咪唑烷基、2,3-吡唑烷基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、2,5-哌嗪基、吡喃基、2-吗啉基、3-吗啉基、环氧乙烷基、氮杂环丙烷基、环硫乙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、1,2-二硫杂环丁烷基、1,3-二硫杂环丁烷基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、硫代吗啉基、硫氧杂环己烷基、哌嗪基、高哌嗪基、高哌啶基、氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、1,4-氧硫杂环己烷基、1,4-二氧杂环庚烷基、1,4-氧硫杂环庚烷

基、1,4-氧氮杂环庚烷基、1,4-二硫杂环庚烷基、1,4-硫氮杂环庚烷基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,4-二噻烷基、1,4-氧硫杂环己烷(1,4-azathianyl)、氧氮杂环庚三烯基、二氮杂环庚三烯基、硫氮杂环庚三烯基、二氢噻吩基、二氢吡喃基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吡啶基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、1,4-二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、二噻烷基、二硫杂环戊烷基、吡唑烷基、咪唑啉基、嘧啶onyl、1,1-二氧化-硫代吗啉基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、3-氮杂双环[4.1.0]庚基和氮杂双环[2.2.2]己基。取代的杂环还包括被一个或多个氧代基团取代的环系,例如哌啶基-N-氧化物、吗啉基-N-氧化物、1-氧代-1-硫代吗啉基和1,1-二氧化-1-硫代吗啉基。

[0048] 本文中的术语“稠合环”是指多环体系,例如二环或三环体系,其中两个环仅共同分享两个环原子和一个键。稠合环的实例可包括稠合双环环烷基环,例如作为选自如上所述的[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]和[6,6]环系的双环排列的具有7至12个环原子的那些;稠合双环芳环,例如如上所述的7至12元双环芳环体系,稠合三环芳环,例如如上所述的10至15元三环芳环体系;稠合双环杂芳环,例如如上所述的8至12元双环杂芳环,稠合三环杂芳环,例如如上所述的11至14元三环杂芳环;和如上所述的稠合双环或三环杂环。

[0049] 术语“杂原子”是指氧、硫、氮、磷和硅中的一种或多种,包括氮或硫的任何氧化形式;杂环的任何碱性氮或可取代氮的季铵化形式,例如N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或NR⁺(其中R是例如任选取代的烷基)(如在N-取代的吡咯烷基中)。

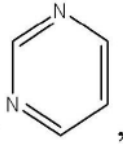
[0050] 本文所用的术语“不饱和”是指基团具有一个或多个不饱和单元或不饱和度。不饱和是一种状态,其中化合物中并非所有可用的价键都被取代基满足,因此该化合物含有一个或多个双键或三键。

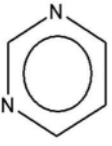
[0051] 本文所用的术语“烷氧基”是指其中烷基的一个碳被氧原子替代的如上所定义的烷基,条件是该氧原子连接在两个碳原子之间。

[0052] 术语“卤素”包括F、Cl、Br和I,即分别为氟、氯、溴和碘。

[0053] 如本文所用,“CN”、“氰基”或“腈”基团是指C=N。

[0054] 本文所用的“芳环”是指含有具有由 $[4n+2]$ p轨道电子组成的离域 π 电子轨道的共轭平面环系的碳环或杂环,其中n是0至6的整数。“非芳族”环是指不满足上文对芳环提出的要求的碳环或杂环,并且可以是完全或部分饱和的。芳环的非限制性实例包括芳环和杂芳

环,其进一步定义如下。“芳环”可以被描述为具有共轭双键的环,例如  或描述为具

有内环的环,例如 .

[0055] 本文中的术语“芳基”是指选自以下的基团:单环碳环芳环,例如苯基;双环体系,例如7-12元,例如9-10元双环环系,其中至少一个环是碳环和芳族,选自例如萘、茛满和1,2,3,4-四氢喹啉;和三环环系,例如10-15元三环环系,其中至少一个环是碳环和芳族的,例如茚。

[0056] 例如,芳基可以是与任选地包含至少一个选自N、O和S的杂原子的5至7元环烷基或杂环稠合的6元碳环芳环,条件是当碳环芳环与杂环稠合时,连接点在碳环芳环处,并且当碳环芳环与环烷基稠合时,连接点可以在碳环芳环处或在环烷基处。由取代苯衍生物形成并在环原子上具有自由价的二价基团称为取代亚苯基。衍生自单价多环烃基(其名称通过从具有自由价的碳原子上除去一个氢原子而以“-基”结尾)的二价基团,通过在相应的单价基团的名称中添加“-亚基”来命名,例如,具有两个连接点的萘基称为亚萘基。

[0057] 术语“杂芳基”是指选自以下的基团:包含1、2、3或4个选自N、O和S的杂原子的5-至7-元,例如5-至6-元芳族单环,其余环原子为碳;包含1、2、3或4个选自N、O和S的杂原子的8至12元双环,其余环原子为碳,且其中至少一个环为芳族且至少一个杂原子存在于芳环中;和包含1、2、3或4个选自N、O和S的杂原子的11-至14-元三环,其余环原子为碳,并且其中至少一个环为芳族的且至少一个杂原子存在于芳环中。

[0058] 例如,杂芳基可以是与5元至7元环烷基环稠合的5元至7元杂环芳环。对于其中仅一个环包含至少一个杂原子的此类稠合双环杂芳环体系,连接点可以在杂芳环处或在环烷基环处。

[0059] 当杂芳基中的S和O原子的总数超过1时,这些杂原子彼此不相邻。在一些实施方案中,杂芳基中的S和O原子的总数不超过2。在一些实施方案中,芳族杂环中的S和O原子的总数不超过1。

[0060] 杂芳基的实例包括但不限于(从指定优先的连接位置1开始编号)吡啶基(例如2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基)、喹啉基、吡嗪基、2,4-嘧啶基、3,5-嘧啶基、2,4-咪唑基、咪唑并吡啶基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、四唑基、噻吩基、三嗪基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吡咯基、异吡咯基、吡咯啉基、酞嗪基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、三唑基、喹啉基、异喹啉基、吡唑基、吡咯并吡啶基(例如1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)、吡唑并吡啶基(例如1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)、苯并噁唑基(例如苯并[d]噁唑-6-基)、蝶啶基、嘌呤基、1-氧杂-2,3-二唑基、1-氧杂-2,4-二唑基、1-氧杂-2,5-二唑基、1-氧杂-3,4-二唑基、1-硫杂-2,3-二唑基、1-硫杂-2,4-二唑基、1-硫杂-2,5-二唑基、1-硫杂-3,4-二唑基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹啉基、萘基、呋喃并吡啶基、苯并噻唑基(例如苯并[d]噻唑-6-基)、吡唑基(例如1H-吡唑-5-基)和5,6,7,8-四氢异喹啉基。

[0061] 术语“酰基”是指这样的取代基,其中取代基中的连接点是羰基。示例性酰基包括但不限于 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)NR'R''$ 或 $-C(=O)OR'$,其中 R' 和 R'' 独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基,其任何一个都可进一步被一个或多个取代基取代。

[0062] 有些化合物可能以不同的氢连接点存在,称为“互变异构体”。例如,包含羰基 $CH_2C(=O)$ -基团(酮形式)的化合物可发生互变异构以形成羟基 $-CH=C(OH)-$ 基团(烯醇形式)。如果适用的话,酮和烯醇形式,单独的和以它们的混合物的形式,也旨在包括在内。

[0063] 本公开内容的化合物、互变异构体、溶剂化物或药学上可接受的盐可以含有不对称中心并且因此可以作为对映异构体存在。例如,当化合物具有两个或更多个不对称中心时,它们还可以作为非对映异构体存在。对映异构体和非对映异构体属于更广泛的立体异构体类别。所有这些可能的立体异构体,如基本上纯的拆分的对映异构体、其外消旋混合

物、以及非对映异构体的混合物都旨在包括在本公开内容中。旨在包括化合物、互变异构体、溶剂化物和其药学上可接受的盐的所有立体异构体。除非另外具体提及,否则提及一种异构体适用于任何可能的异构体。当异构体组成未明确时,所有可能的异构体都包括在内。

[0064] 非对映异构体混合物可以通过本领域技术人员熟知的方法,例如通过层析法和/或分级结晶,基于其物理化学差异而分离成其单独的非对映异构体。对映异构体可以通过以下方式分离:通过与适当的光学活性化合物(例如,手性助剂,如手性醇或Mosher氏酰氯)反应将对映异构混合物转化为非对映异构混合物,分离非对映异构体并将各个非对映异构体转化(例如,水解)为相应的纯对映异构体。对映异构体也可以通过使用手性HPLC柱进行分离。

[0065] 单一立体异构体,例如基本上纯的对映异构体,可以通过使用诸如使用光学活性拆分剂形成非对映异构体的方法拆分外消旋混合物来获得。本公开内容的手性化合物的外消旋混合物可以通过任何合适的方法分离和离析,包括:(1)采用手性化合物形成离子非对映异构盐并通过分级结晶或其他方法分离,(2)采用手性衍生剂形成非对映异构化合物,分离非对映异构体,和转化成纯的立体异构体,(3)直接在手性条件下分离基本上纯的或富集的立体异构体。

[0066] 在立体异构体的上下文中,术语“基本上纯的”是指目标立体异构体含有按重量计不超过35%,例如不超过30%,进一步例如不超过25%,甚至进一步例如不超过20%的任何其他立体异构体。在一些实施方案中,术语“基本上纯的”是指目标立体异构体含有按重量计不超过10%、例如不超过5%、例如不超过1%的任何其他立体异构体。

[0067] 除非另有说明,本文描述的结构意在包括该结构的所有异构形式,例如外消旋混合物、顺式/反式异构体、几何(或构象)异构体,例如(Z)和(E)双键异构体,和(Z)和(E)构象异构体。因此,本文公开的化合物的几何和构象混合物在本公开内容的范围内。除非另有说明,本公开化合物的所有互变异构形式均在本公开内容的范围内。

[0068] 本公开提供了所公开的化合物、互变异构体、溶剂化物和立体异构体的药学上可接受的盐。化合物的盐在酸和化合物的碱性基团(例如氨基官能团)之间形成,或者在碱和化合物的酸性基团(例如羧基官能团)之间形成。

[0069] 本文所用的术语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内适合与人类和其他哺乳动物的组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应等的组分,并与合理的收益/风险比相称。“药学上可接受的盐”是指在给予接受者后能够直接或间接提供本公开内容的化合物的任何无毒盐。

[0070] “药学上可接受的盐”包括但不限于与无机酸形成的盐,选自例如盐酸盐、磷酸盐、二磷酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐/亚磺酸盐(sulfinates)和硝酸盐;以及与有机酸形成的盐,选自例如苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、2-羟乙基磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、烷酸盐如乙酸盐,和与 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ 形成的盐,其中n选自0至4。类似地,药学上可接受的阳离子的实例包括但不限于钠、钾、钙、镁、铝、锂和铵。合适的药学上可接受的盐是例如S.M.Berge等人,J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,第1至19页中公开的那些。

[0071] 通常用于形成药学上可接受的盐的酸包括无机酸,例如氢硫酸(氢bisulfide)、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸和磷酸,以及有机酸,例如对甲苯磺酸、水杨酸、酒石酸、酒石酸

(bitartaric acid)、抗坏血酸、马来酸、苯磺酸、富马酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、甲酸、谷氨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、乳酸、草酸、对溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸和乙酸。因此,此类药学上可接受的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐(decanoate(即caprate))、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 β -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐等盐类。在一些实施方案中,药学上可接受的酸加成盐包括与无机酸例如盐酸和氢溴酸形成的那些,以及与有机酸例如马来酸形成的那些。

[0072] 衍生自适当碱的药学上可接受的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。本公开还设想了本文公开的化合物的任何碱性含氮基团的季铵化。碱金属盐和碱土金属盐的合适的非限制性实例包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐和镁盐。药学上可接受的盐的其他非限制性实例包括使用抗衡离子例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的铵、季铵和胺阳离子的盐。药学上可接受的盐的其他合适的非限制性实例包括苯磺酸盐和葡萄糖胺盐。

[0073] 如果以酸加成盐形式获得化合物,则可以通过碱化酸加成盐的溶液来获得游离碱。相反,如果产物是游离碱,加成盐,例如药学上可接受的加成盐,可以通过将游离碱溶解在合适的有机溶剂中并用酸处理该溶液来制备,按照由碱化合物制备酸加成盐的常规方法进行。本领域技术人员将认识到无需过度实验即可使用的各种合成方法来制备无毒的药学上可接受的加成盐。

[0074] 本公开内容的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体和药学上可接受的盐还可以在构成此类化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的原子同位素。例如, $-CD_3$ 、 $-CD_2H$ 或 $-CDH_2$ 含有一个或多个氘来代替氢。例如,化合物可用放射性同位素例如氚(3H)、碘-125(^{125}I)或碳14(^{14}C)进行放射性标记。本公开化合物的所有同位素变体,无论是否具有放射性,都旨在涵盖在本公开内容的范围内。

[0075] 如本文所用的“任选取代的”可与短语“取代或未取代的”互换。一般而言,术语“取代的”是指给定结构中的氢基团被特定取代基的基团取代。除非另有说明,“任选取代的”基团可以在该基团的每个可取代位置具有取代基,并且当任何给定结构中的多于一个位置可以被多于一个选自特定基团的取代基取代时,该取代基可以是每个位置都相同或不同。本公开内容设想的取代基的组合是导致形成稳定的或化学上可行的化合物的那些。

[0076] 在一些实施方案中,取代基独立地选自任选取代的杂原子和任选取代的、任选杂化的、任选环状的 C_1 - C_{18} 烷基,特别是其中任选取代的、任选杂化的、任选环状的 C_1 - C_{18} 烷基是任选取代的、任选杂化的、任选环状的烷基、烯基或炔基,或任选取代的、任选杂化的-芳基;和/或任选取代的杂原子是卤素、任选取代的羟基(例如烷氧基、芳氧基)、任选取代的酰基(例如甲酰基、烷酰基、氨基甲酰基、羧基、酰胺基)、任选取代的氨基(例如氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰胺基、磺酰胺基)、任选取代的硫醇(例如巯基、烷基硫醇、芳基硫醇)、任选取代的亚磺酰基或磺酰基(例如烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基

基)、硝基或氰基。

[0077] 在一些实施方案中,取代基独立地选自:卤素、 $-R'$ 、 $-OR''$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(=O)R'$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(=O)NR'R''$ 、 $-OC(=O)NR'R''$ 、 $-NR''C(=O)R'$ 、 $-NR'-C(=O)NR''R'''$ 、 $-NR'-SO_2NR''R'''$ 、 $-NR''CO_2R'$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR''SO_2R$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、全氟(C_1-C_4)烷氧基和全氟(C_1-C_4)烷基,数量为0至3个,其中特别优选具有0、1或2个取代基的那些基团。 R' 、 R'' 和 R''' 各自独立地表示氢、未取代的 C_1-C_8 烷基和杂烷基、被1-3个卤素取代的 C_1-C_8 烷基和杂烷基、未取代的芳基、被1-3个卤素取代的芳基、未取代的烷基、烷氧基、或硫代烷氧基、或芳基- (C_1-C_4) 烷基。当 R' 和 R'' 连接至同一氮原子时,它们可以与该氮原子结合形成5-、6-或7-元环。因此, $-NR'R''$ 包括1-吡咯烷基和4-吗啉基。当芳基为1,2,3,4-四氢萘基时,其可以被取代或未取代的 C_3-C_7 螺环烷基取代。 C_3-C_7 螺环烷基可以以与本文对“环烷基”定义相同的方式被取代。

[0078] 在一些实施方案中,取代基选自:卤素、 $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(=O)R'$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(=O)NR'R''$ 、 $-OC(=O)NR'R''$ 、 $-NR''C(=O)R'$ 、 $-NR''CO_2R'$ 、 $-NR'-SO_2NR''R'''$ 、 $-S(=O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR''SO_2R$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、全氟 C_1-C_4 烷氧基和全氟 C_1-C_4 烷基,其中 R' 和 R'' 如上文定义。

[0079] 在一些实施方案中,取代基独立地选自取代的或未取代的杂原子、取代的或未取代的含有0-3个杂原子的 C_1-C_6 烷基(例如, C_1-C_3 烷基或 C_1-C_2 烷基)、取代的或未取代的含0-3个杂原子的 C_2-C_6 烯基(例如, C_2-C_4 烯基)、取代或未取代的含0-3个杂原子的 C_2-C_6 炔基(例如, C_2-C_4 炔基)、或取代或未取代的,含0-3个杂原子的 C_6-C_{14} 芳基(例如, C_5-C_6 芳基),其中每个杂原子独立地是氧、磷、硫或氮。

[0080] 在一些实施方案中,取代基独立地选自醛、醛亚胺、烷酰氧基、烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基、烷基、烯基、炔基、胺、偶氮、卤素、氨基甲酰基、羰基、甲酰胺基、羧基、氰基、酯、卤代甲酰基、氢过氧基、羟基、亚胺、异氰化物、异氰酸酯、N-叔丁氧基羰基、硝酸酯、腈、亚硝酸酯、硝基、亚硝基、磷酸酯、磷酰基、硫化物、磺酰基、磺基、巯基、硫醇、硫氰基、三氟甲基和三氟甲基醚(OCF_3)基团。

[0081] 优选的取代基在本文中公开并在表、结构、实施例和权利要求中举例说明,并且可以应用于本公开内容的不同化合物。例如,给定化合物的取代基可以与其他化合物组合使用。

[0082] 将反应产物彼此分离和/或与起始材料分离可能是有利的。通过本领域常见的技术将每个步骤或一系列步骤的所需产物分离和/或纯化(下文中分离)至所需的均质度。通常,此类分离涉及多相萃取、从溶剂或溶剂混合物中结晶、蒸馏、升华或层析法。层析法可以涉及多种方法,包括例如反相和正相;尺寸排阻;离子交换;高、中、低压液相层析(色谱)方法和装置;小规模分析;模拟移动床(“SMB”)和制备型薄层或厚层层析,以及小规模薄层和快速层析技术。本领域技术人员可以应用此类技术来实现期望的分离。

[0083] 可用于本公开内容的合适的碱的非限制性实例包括水、甲醇($MeOH$)、乙醇($EtOH$)、二氯甲烷或亚甲基氯化物(CH_2Cl_2)、甲苯、乙腈($MeCN$)、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜($DMSO$)、乙酸甲酯($MeOAc$)、乙酸乙酯($EtOAc$)、庚烷、乙酸异丙酯($IPAc$)、乙酸叔丁酯($t-BuOAc$)、异丙醇(IPA)、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃($2-MeTHF$)、甲基乙基酮(MEK)、叔丁

醇、二乙醚 (Et_2O)、甲基叔丁基醚 (MTBE)、1,4-二氧杂环己烷和N-甲基吡咯烷酮 (NMP)。

[0084] 可用于本公开内容的合适溶剂的非限制性实例包括1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU)、叔丁醇钾 (KOtBu)、碳酸钾 (K_2CO_3)、N-甲基吗啉 (NMM)、三乙胺 (Et_3N ; TEA)、二异丙基乙胺 ($i\text{-Pr}_2\text{EtN}$; DIPEA)、吡啶、氢氧化钾 (KOH)、氢氧化钠 (NaOH)、氢氧化锂 (LiOH) 和甲醇钠 (NaOMe ; NaOCH_3)。

[0085] 术语“受试者”是指包括人类在内的动物。

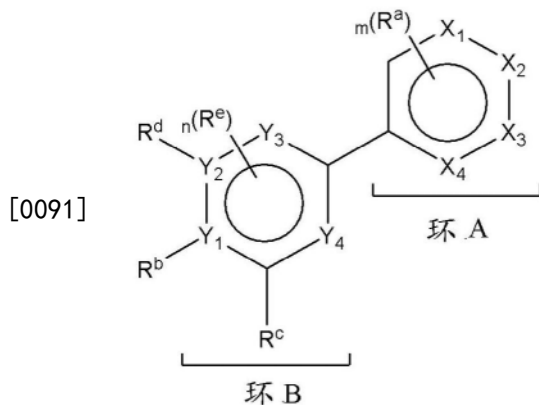
[0086] 术语“治疗有效量”是指产生所施用的期望效果 (例如,改善疾病或病症、减轻疾病或病症的严重性、和/或减缓疾病或病症进展,例如ALS、帕金森病、多发性硬化症、创伤性脑损伤、糖尿病性神经病和CIPN) 的化合物的量。该疾病或病症可能由轴突变性导致。治疗有效量的精确量将取决于治疗的目的并且可以由本领域技术人员使用已知技术确定 (参见,例如,Lloyd (1999), The Art, Science and Technology of Pharmaceutical 化合物ing)。

[0087] 如本文所用的术语“治疗”及其同源词是指减缓或停止疾病进展。本文使用的“治疗”及其同源词包括但不限于以下内容:完全或部分缓解、治愈疾病或病症或其症状、降低疾病或病症的风险,例如ALS、帕金森病、多发性硬化症、创伤性脑损伤、糖尿病性神经病和CIPN。该疾病或病症可能由轴突变性导致。可以根据本领域已知的方法和技术评估任何这些症状的严重性的改善或减轻。

[0088] 当与诸如百分比的数字结合使用时,术语“约”和“大约”包括指定的数字和数字的范围 (例如,百分比范围,例如相对于特定点值 $\pm 10\%$ 的范围),这是本领域普通技术人员所认可的。

[0089] II. 化合物和组合物

[0090] 在第一实施方案中,这个公开内容的化合物为具有以下结构式I的化合物:



[0092] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中:

[0093] 环A中的 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 中的一个或两个为N,和其余的 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 为C;

[0094] 环B为苯基,或环B中的 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 和 Y_4 中的一个或两个为N,和其余的 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 和 Y_4 为C;

[0095] R^a 选自H、 $-\text{OR}^s$ 、卤素、 $-\text{NR}^p\text{R}^q$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、CN和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基,其中 R^a 的所述 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基任选地被1至3个选自卤素、 $-\text{OR}^s$ 和 $-\text{NR}^p\text{R}^q$ 的基团取代,

[0096] R^c 选自H、CN、 $-\text{S}(=\text{O})$ 、 $-\text{NR}^p\text{R}^q$ 、 $-\text{OR}^s$ 、卤素、 $-\text{NR}^p\text{R}^q$ 和任选地被1至3个选自卤素、 $-\text{OR}^s$ 和 $-\text{NR}^p\text{R}^q$ 的基团取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基,条件是 R^c 不是 CH_2OH ;

[0097] R^b 不存在或选自H、卤素、 $-C(=O)$ (C_1 - C_6 烷基)、 $-NR^{p1}R^{q1}$ 、 $-OR^s$ 和任选地被1至3个选自卤素、 $-OR^s$ 和 $-NR^{p1}R^{q1}$ 的基团取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0098] R^d 不存在或选自H、CN、 $-S(=O)_wNR^{p1}R^{q1}$ 、 $-OR^s$ 、卤素、 $-NR^{p1}R^{q1}$ 、 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_6 烷基,其任选地被1至3个选自卤素、 $-OR^s$ 和 $-NR^{p1}R^{q1}$ 的基团取代,条件是 R^d 不是 CH_2OH ;

[0099] R^b 和 R^c 可以结合在一起形成任选取代的5-至7-元杂环或杂芳环;

[0100] R^b 和 R^d 可以结合在一起形成任选取代的5-至7-元杂环或杂芳环;

[0101] R^e 选自H、卤素、CN、任选地被1至3个选自卤素、 $-OR^s$ 和 $-NR^{p1}R^{q1}$ 的基团取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0102] R^s 在每次出现时独立地选自H、苯基、5-10元杂芳基、 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_6 烷基,其中 R^s 的所述苯基、5-10元杂芳基、 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_6 烷基各自任选地被1-3个选自卤素、 $-OH$ 和 $-O$ (C_1 - C_3 烷基)的基团取代;

[0103] R^p 和 R^q 在每次出现时独立地选自氢、苯基、9-10元芳基、5-10元杂芳基、 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_4 烷基,其中 R^p 和 R^q 的所述苯基、9-10元芳基、5-10元杂芳基、 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_4 烷基各自任选地被1至3个选自 $-COO$ (C_1 - C_4 烷基)、卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ (C_1 - C_3 烷基)、 $-NH$ (C_1 - C_3 烷基)、 $-O$ (C_1 - C_3 烷基)和 C_1 - C_4 烷基的基团取代;

[0104] R^{p1} 和 R^{q1} 在每次出现时独立地选自氢、 $-CO$ (C_1 - C_6 烷基)、 $-SO_2CH_3$ 、 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_6 烷基,其中 R^{p1} 和 R^{q1} 的所述 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_6 烷基各自任选地被1至3个卤素取代;

[0105] m 为独立地选自0、1、2和3的整数;

[0106] n 为独立地选自0、1和2的整数;和

[0107] w 为选自1和2的整数。

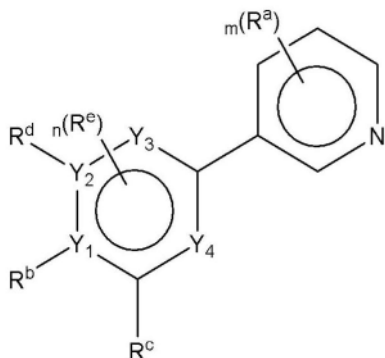
[0108] 本文公开的取代基的组合是导致形成稳定的或化学上可行的化合物的那些。为了缩写或根据惯例,连接到特定原子(例如碳原子C或氮原子N)的某些氢原子没有在化学结构、式或符号中具体说明;氢原子被认为存在至特定原子(例如,C或N)的化合价完整的程度。

[0109] 在第二实施方案中,在本公开内容的化合物、互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或药学上可接受的盐中,环A为吡啶基、嘧啶基或哒嗪基;本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

[0110] 在第三实施方案中,在本公开内容的化合物、互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或药学上可接受的盐中,环B为苯基或吡啶基,其中 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 和 Y_4 中的一个为N,和其余的 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 和 Y_4 为C;本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

[0111] 在第四实施方案中,本公开内容的化合物为具有以下结构式IIa的化合物:

[0112]

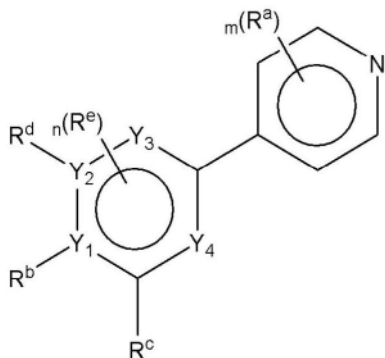


[0113] 式IIa

[0114] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐；且本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

[0115] 在第五实施方案中,本公开内容的化合物为具有以下结构式IIb的化合物:

[0116]

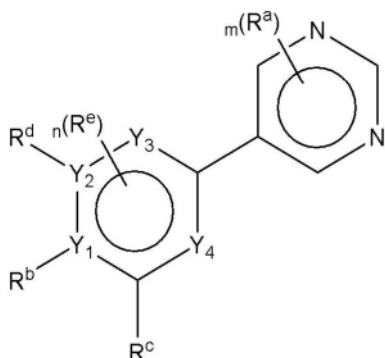


[0117] 式IIb

[0118] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐；且本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

[0119] 在第六实施方案中,本公开内容的化合物为具有以下结构式IIc的化合物:

[0120]

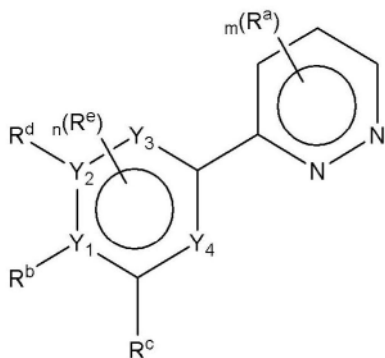


[0121] 式IIc

[0122] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐；且本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

[0123] 在第七实施方案中,本公开内容的化合物为具有以下结构式IIId的化合物:

[0124]

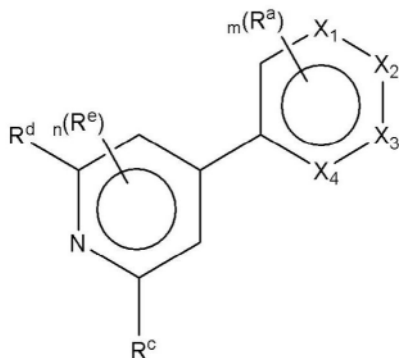


[0125] 式IIId

[0126] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐；且本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

[0127] 在第八实施方案中,本公开内容的化合物为具有以下结构式IIIa的化合物:

[0128]

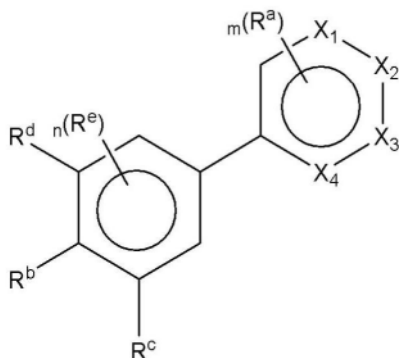


[0129] 式IIIa

[0130] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐；且本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

[0131] 在第九实施方案中,本公开内容的化合物为具有以下结构式IIIb的化合物:

[0132]

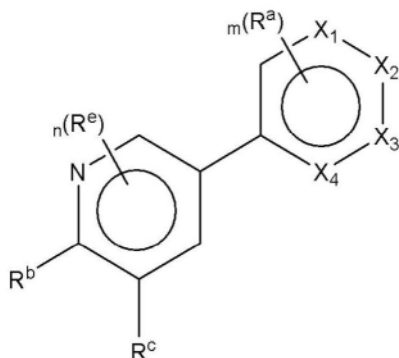


[0133] 式IIIb

[0134] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐；且本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

[0135] 在第十实施方案中,本公开内容的化合物为具有以下结构式IIIc的化合物:

[0136]

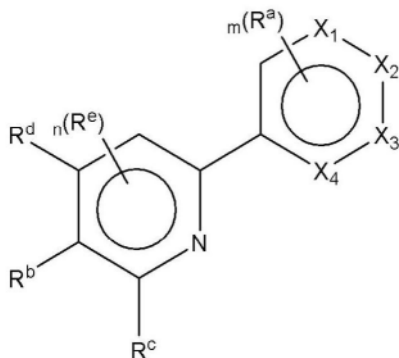


[0137] 式IIIc

[0138] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐；且本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

[0139] 在第十一实施方案中,本公开内容的化合物为具有以下结构式IIIId的化合物:

[0140]

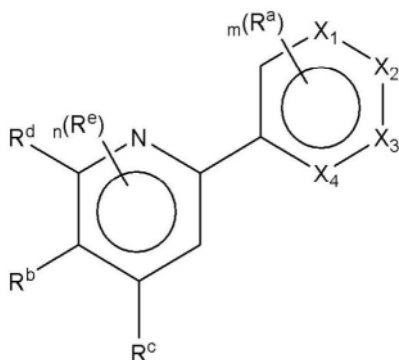


[0141] 式IIIId

[0142] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐；且本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

[0143] 在第十二实施方案中,本公开内容的化合物为具有以下结构式IIIe的化合物:

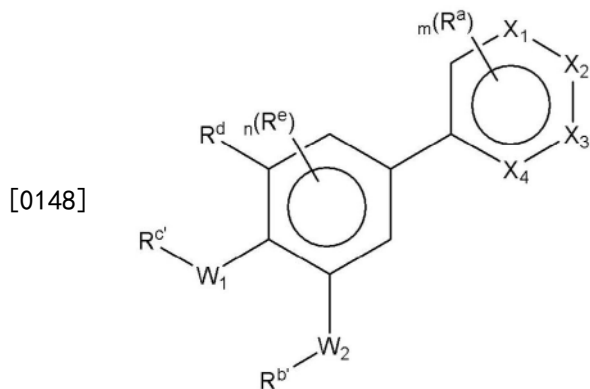
[0144]



[0145] 式IIIe

[0146] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐；且本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

[0147] 在第十三实施方案中,本公开内容的化合物为具有以下结构式IIIIf的化合物:



[0149] 式IIIIf

[0150] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐；

[0151] 其中 W_1 和 W_2 各自独立地选自NH和O；和其中

[0152] 当 W_1 为O时， $R^{c'}$ 选自H、 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_6 烷基，其中 $R^{c'}$ 的所述 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_6 烷基各自任选地被1-3个选自卤素、-OH和-O(C_1 - C_3 烷基)的基团取代；

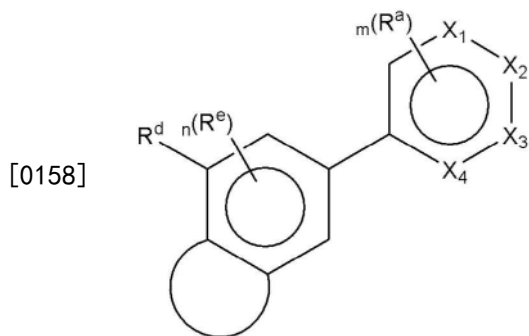
[0153] 当 W_1 为NH时， $R^{c'}$ 选自氢、-CO(C_1 - C_6 烷基)、-SO₂CH₃、 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_6 烷基，其中 $R^{c'}$ 的所述 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_6 烷基各自任选地被1至3个卤素取代；

[0154] 当 W_2 为O时， $R^{b'}$ 选自H、 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_6 烷基，其中 $R^{b'}$ 的所述 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_6 烷基各自任选地被1-3个选自卤素、-OH和-O(C_1 - C_3 烷基)的基团取代；

[0155] 当 W_2 为NH时， $R^{b'}$ 选自氢、-CO(C_1 - C_6 烷基)、-SO₂CH₃、 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_6 烷基，其中 $R^{b'}$ 的所述 C_3 - C_6 环烷基和 C_1 - C_6 烷基各自任选地被1至3个卤素取代；

[0156] 且本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

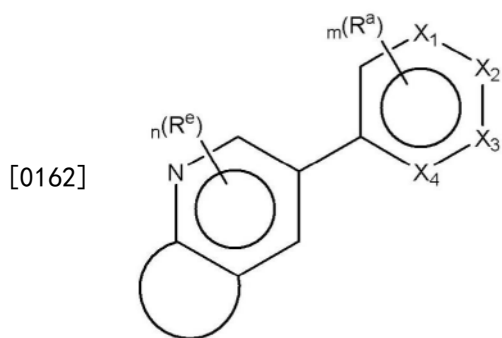
[0157] 在第十四实施方案中，本公开内容的化合物为具有以下结构式IVa的化合物：



[0159] 式IVa

[0160] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐，其中 R^b 和 R^c 结合在一起形成任选取代的5-至7-元杂环或杂芳环；且本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

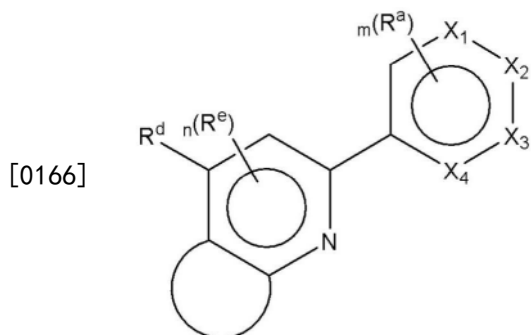
[0161] 在第十五实施方案中，本公开内容的化合物为具有以下结构式IVb的化合物：



[0163] 式IVb

[0164] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^b 和 R^c 结合在一起形成任选取代的5-至7-元杂环或杂芳环;且本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

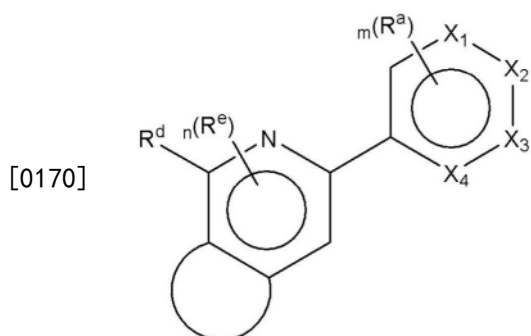
[0165] 在第十六实施方案中,本公开内容的化合物为具有以下结构式IVc的化合物:



[0167] 式IVc

[0168] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^b 和 R^c 结合在一起形成任选取代的5-至7-元杂环或杂芳环;且本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

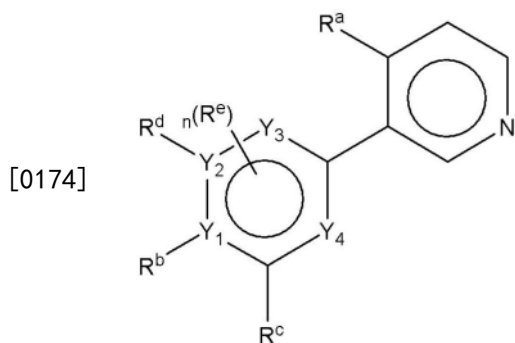
[0169] 在第十七实施方案中,本公开内容的化合物为具有以下结构式IVd的化合物:



[0171] 式IVd

[0172] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^b 和 R^c 结合在一起形成任选取代的5-至7-元杂环或杂芳环;且本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

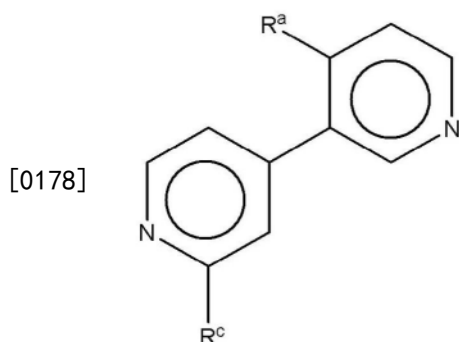
[0173] 在第十八实施方案中,本公开内容的化合物为具有以下结构式Va的化合物:



[0175] 式Va

[0176] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^a 为 C_1-C_3 烷基;且本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

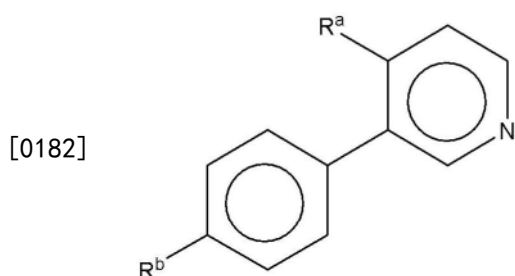
[0177] 在第十九实施方案中,本公开内容的化合物为具有以下结构式VIa的化合物:



[0179] 式VIa

[0180] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^c 为 $-OR^s$;且本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

[0181] 在第二十实施方案中,本公开内容的化合物为具有以下结构式VIb的化合物:

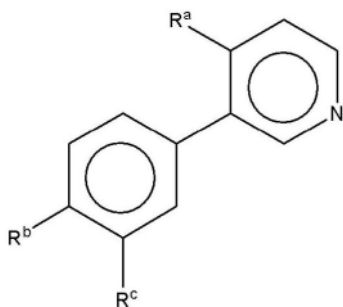


[0183] 式VIb

[0184] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^b 为 $-OR^s$;且本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

[0185] 在第二十一实施方案中,本公开内容的化合物为具有以下结构式VIc的化合物:

[0186]

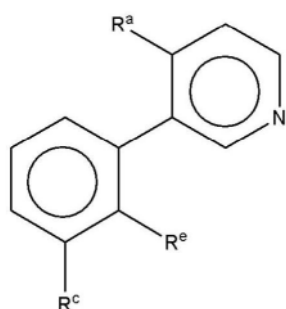


[0187] 式VIc

[0188] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^b 为 $-OR^s$;和 R^c 选自卤素、 $-OR^s$ 和 C_1-C_3 烷基;且本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

[0189] 在第二十二实施方案中,本公开内容的化合物为具有以下结构式VIId的化合物:

[0190]

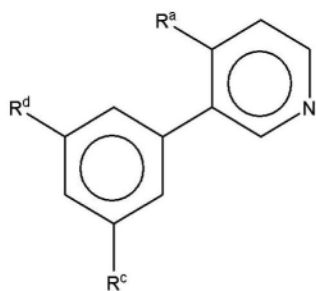


[0191] 式VIId

[0192] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^c 为 $-OR^s$ 和 R^e 选自卤素;且本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

[0193] 在第二十三实施方案中,本公开内容的化合物为具有以下结构式VIe的化合物:

[0194]

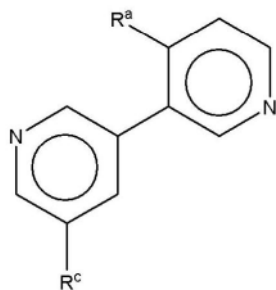


[0195] 式VIe

[0196] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^c 和 R^d 各自独立地选自 $-OR^s$ 和卤素;且本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

[0197] 在第二十四实施方案中,本公开内容的化合物为具有以下结构式VIf的化合物:

[0198]

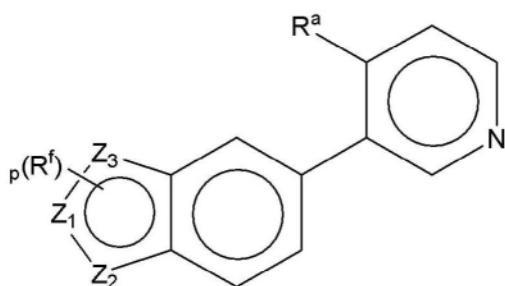


[0199] 式VI f

[0200] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^c 选自 $-OR^s$ 和卤素;且本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

[0201] 在第二十五实施方案中,本公开内容的化合物为具有以下结构式VIIa的化合物:

[0202]

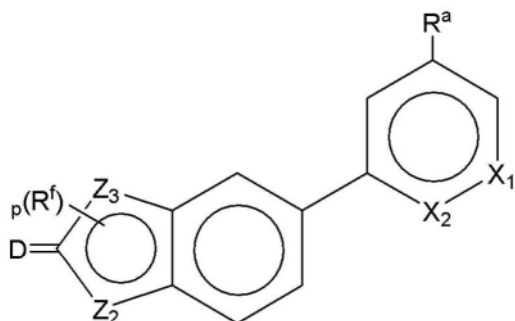


[0203] 式VIIa

[0204] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^a 选自H、 $-OR^s$ 、卤素、 $-NR^pR^q$ 、 C_3-C_6 环烷基、CN和任选地被1至3个选自卤素、 $-OR^s$ 和 $-NR^pR^q$ 的基团取代的 C_1-C_6 烷基,其中 R^p 和 R^q 在每次出现时独立地选自氢、 C_1-C_3 烷基、苯基、9-10元芳基、5-10元杂芳基,其中 R^p 和 R^q 的所述苯基、9-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被1至3个选自如下的基团取代: $-COO$ (C_1-C_4 烷基)、卤素、OH、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ (C_1-C_3 烷基)、 $-NH$ (C_1-C_3 烷基)、 $-O$ (C_1-C_3 烷基)和 C_1-C_4 烷基; R^f 选自卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 炔基和CN,p为选自0、1和2的整数; Z_1 、 Z_2 和 Z_3 中的一个、两个或三个为N,和当 Z_1 、 Z_2 和 Z_3 中的一个或两个为N时,其余的 Z_1 、 Z_2 和 Z_3 为C;且本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

[0205] 在第二十六实施方案中,本公开内容的化合物为具有以下结构式VIIb的化合物:

[0206]

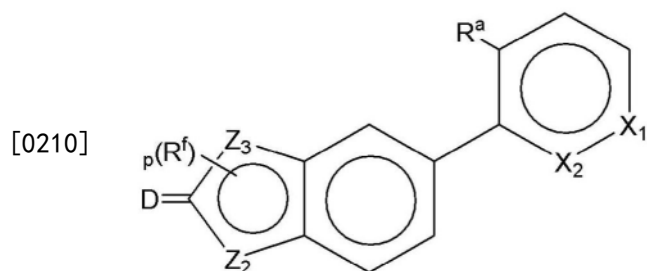


[0207] 式VIIb

[0208] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^a 选自H、 $-OR^s$ 、卤素、 $-NR^pR^q$ 、 C_3-C_6 环烷基、CN和任选地被1至

3个选自卤素、 $-OR^s$ 和 $-NR^pR^q$ 的基团取代的 C_1-C_6 烷基,其中 R^p 和 R^q 在每次出现时独立地选自氢、 C_1-C_3 烷基、苯基、9-10元芳基、5-10元杂芳基,其中 R^p 和 R^q 的所述苯基、9-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被1至3个选自如下的基团取代: $-COO(C_1-C_4$ 烷基)、卤素、 OH 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-O(C_1-C_3$ 烷基)和 C_1-C_4 烷基; R^f 选自卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 炔基和 $=O$, p 为选自0、1和2的整数; Z_2 和 Z_3 各自独立地选自O、N、S和C,其中 Z_2 和 Z_3 中的至少一个为杂原子; D 选自O、S和NH; X_1 和 X_2 中的一个或两个为N;且本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

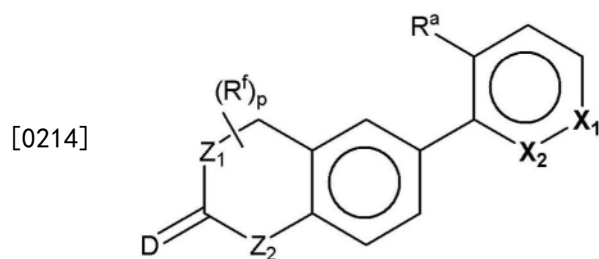
[0209] 在第二十七实施方案中,本公开内容的化合物为具有以下结构式VIIc的化合物:



[0211] 式VIIc

[0212] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^a 选自H、 $-OR^s$ 、卤素、 $-NR^pR^q$ 、 C_3-C_6 环烷基、CN和任选地被1至3个选自卤素、 $-OR^s$ 和 $-NR^pR^q$ 的基团取代的 C_1-C_6 烷基,其中 R^p 和 R^q 在每次出现时独立地选自氢、 C_1-C_3 烷基、苯基、9-10元芳基、5-10元杂芳基,其中 R^p 和 R^q 的所述苯基、9-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被1至3个选自如下的基团取代: $-COO(C_1-C_4$ 烷基)、卤素、 OH 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-O(C_1-C_3$ 烷基)和 C_1-C_4 烷基; R^f 选自卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 炔基和 $=O$, p 为选自0、1和2的整数; Z_2 和 Z_3 各自独立地选自O、N、S和C其中 Z_2 和 Z_3 中的至少一个为杂原子; D 选自O、S和NH; X_1 和 X_2 中的一个或两个为N;且本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

[0213] 在第二十八实施方案中,本公开内容的化合物为具有以下结构式VIIc的化合物:

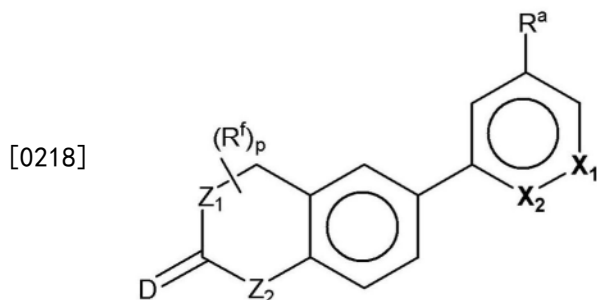


[0215] 式VIIId

[0216] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^a 选自H、 $-OR^s$ 、卤素、 $-NR^pR^q$ 、 C_3-C_6 环烷基、CN和任选地被1至3个选自卤素、 $-OR^s$ 和 $-NR^pR^q$ 的基团取代的 C_1-C_6 烷基,其中 R^p 和 R^q 在每次出现时独立地选自氢、 C_1-C_3 烷基、苯基、9-10元芳基、5-10元杂芳基,其中 R^p 和 R^q 的所述苯基、9-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被1至3个选自如下的基团取代: $-COO(C_1-C_4$ 烷基)、卤素、 OH 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-O(C_1-C_3$ 烷基)和 C_1-C_4 烷基; R^f 选自卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 炔基和 $=O$, p 为选自0、1和2的整数; Z_1 和 Z_2 各自独立地选自O、N、S和C,其中 Z_1 和 Z_2 中

的至少一个为杂原子;D选自O、NH和S; X_1 和 X_2 中的一个或两个为N;且本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

[0217] 在第二十九实施方案中,本公开内容的化合物为具有以下结构式VIIe的化合物:

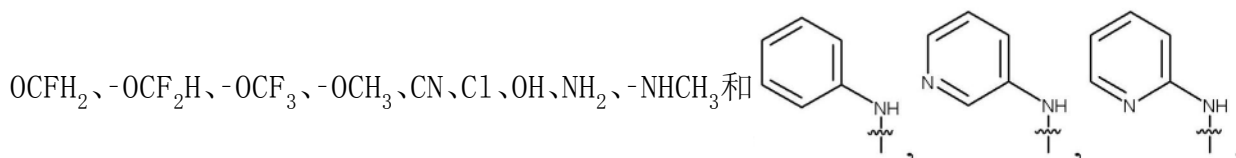


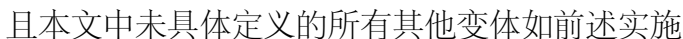
[0219] 式VIIe

[0220] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中H、 $-OR^s$ 、卤素、 $-NR^pR^q$ 、 C_3-C_6 环烷基、CN和任选地被1至3个选自卤素、 $-OR^s$ 和 $-NR^pR^q$ 的基团取代的 C_1-C_6 烷基,其中 R^p 和 R^q 在每次出现时独立地选自氢、 C_1-C_3 烷基、苯基、9-10元芳基、5-10元杂芳基,其中 R^p 和 R^q 的所述苯基、9-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被1至3个选自如下的基团取代: $-COO$ (C_1-C_4 烷基)、卤素、OH、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ (C_1-C_3 烷基)、 $-NH$ (C_1-C_3 烷基)、 $-O$ (C_1-C_3 烷基)和 C_1-C_4 烷基; R^f 选自卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 炔基和 $=O$,p为选自0、1和2的整数; Z_1 和 Z_2 各自独立地选自O、N、S和C其中 Z_1 和 Z_2 中的至少一个为杂原子;D选自O、NH和S; X_1 和 X_2 中的一个或两个为N;且本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

[0221] 在第三十实施方案中,在本公开内容的化合物、互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或药学上可接受的盐中, R^a 选自H、 $-OR^s$ 、卤素、 $-NR^pR^q$ 、 C_3-C_6 环烷基、CN和任选地被1至3个选自卤素、 $-OR^s$ 和 $-NR^pR^q$ 的基团取代的 C_1-C_6 烷基,其中 R^s 在每次出现时独立地选自H、苯基、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 和 C_1-C_3 烷基,和 R^p 和 R^q 在每次出现时独立地选自氢、 C_1-C_3 烷基、苯基、9-10元芳基、5-10元杂芳基,其中 R^p 和 R^q 的所述苯基、9-10元芳基和5-10元杂芳基任选地被1至3个选自如下的基团取代: $-COO$ (C_1-C_4 烷基)、卤素、OH、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ (C_1-C_3 烷基)、 $-NH$ (C_1-C_3 烷基)、 $-O$ (C_1-C_3 烷基)和 C_1-C_4 烷基;本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

[0222] 在第三十一实施方案中,在本公开内容的化合物、互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或药学上可接受的盐中, R^a 选自H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、CN、Cl、OH、 NH_2 、 $-NHCH_3$ 和





[0223] 在第三十二实施方案中,在本公开内容的化合物、互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或药学上可接受的盐中, R^b 不存在或选自H、卤素、-C(=O)(C_1 - C_3 烷基)、-NR^{p1}R^{q1}、-OR^s和任选地被1至2个选自卤素和-NR^{p1}R^{q1}的基团取代的 C_1 - C_3 烷基;其中R^s在每次出现时独立地选自H、-CF₃、-CF₂H和 C_1 - C_3 烷基,和R^{p1}和R^{q1}在每次出现时独立地选自氢和任选取代的 C_1 - C_3 烷基;本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

(=O)CH₃、NH₂、F、Br、OH和  本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案；

[0225] 在第三十四实施方案中,在本公开内容的化合物、互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或药学上可接受的盐中, R^c 选自H、CN、 $-S(=O)_2NR^pR^q$ 、 $-OR^s$ 、卤素、 $-NR^{p1}R^{q1}$ 和任选地被1至3个选自卤素和 $-NR^{p1}R^{q1}$ 的基团取代的 C_1-C_3 烷基,其中 R^s 在每次出现时独立地选自H和 C_1-C_3 烷基,和 R^{p1} 和 R^{q1} 在每次出现时独立地选自氢和 C_1-C_3 烷基;本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

[0227] 在第三十六实施方案中,在本公开内容的化合物、互变异构体、所述化合物或所述

互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或药学上可接受的盐中, R^d 选自 H、CN、 $-S(=O)$ _w NR^pR^q 、 $-OR^s$ 、卤素、 $-NR^{p1}R^{q1}$ 和任选地被 1 至 3 个选自卤素和 $-NR^{p1}R^{q1}$ 的基团取代的 C_1-C_3 烷基, 其中 R^s 在每次出现时独立地选自 H 和 C_1-C_3 烷基, 和 R^{p1} 和 R^{q1} 在每次出现时独立地选自氢和 C_1-C_3 烷基; 本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

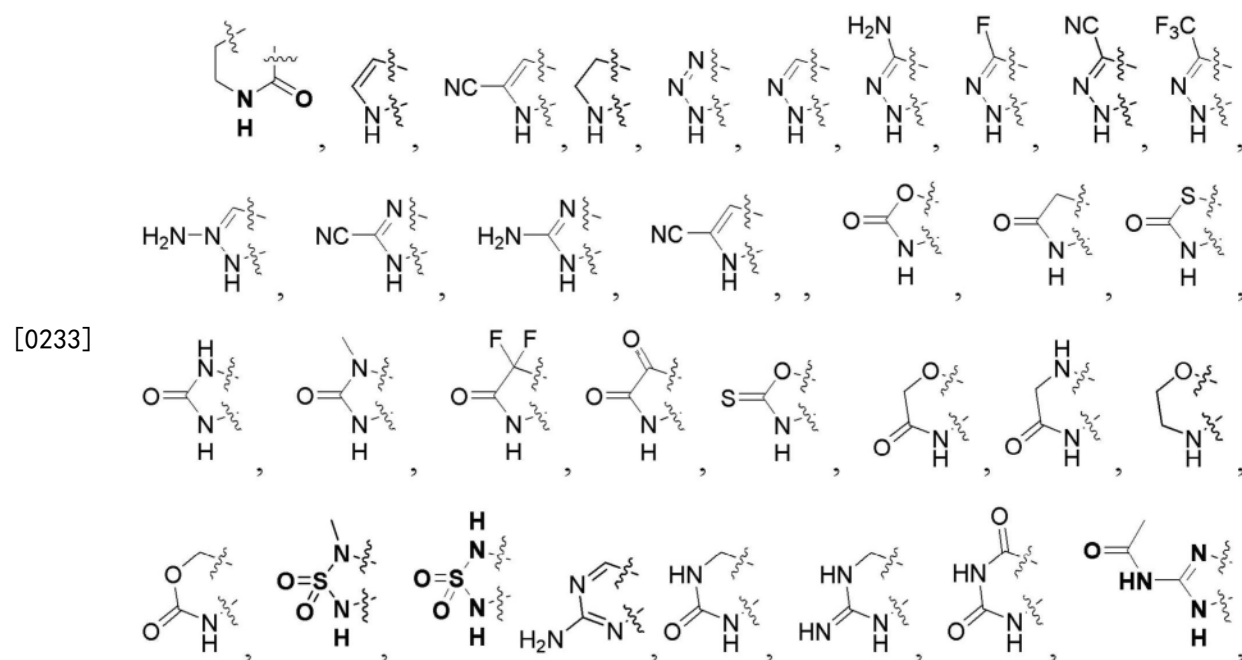
[0228] 在第三十七实施方案中, 在本公开内容的化合物、互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或药学上可接受的盐中, R^d 选自 H、甲基、乙基、 CHF_2 、 CF_3 、F、Cl、Br、 NH_2 、OH、 OCH_3 、CN 和 $-S(=O)_2NH_2$; 本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

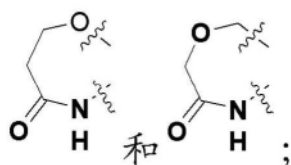
[0229] 在第三十八实施方案中, 在本公开内容的化合物、互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或药学上可接受的盐中, R^e 选自 H、卤素和任选地被 1 至 3 个选自卤素和 $-NH_2$ 的基团取代的 C_1-C_3 烷基; 本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

[0230] 在第三十九实施方案中, 在本公开内容的化合物、互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或药学上可接受的盐中, R^e 选自 H、甲基、F 和 Cl; 本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

[0231] 在第四十实施方案中, 在本公开内容的化合物、互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或药学上可接受的盐中, 其中 R^b 和 R^c 或 R^b 和 R^d 结合形成任选地被 1 至 2 个选自如下的基团取代的 5- 至 7- 元杂环或杂芳环: CN、卤素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NH$ 、任选地被 1 至 3 个选自卤素的基团取代的 C_1-C_3 烷基、和 $-NR^pR^q$, 其中 R^p 和 R^q 在每次出现时独立地选自氢、 C_1-C_3 烷基和 $-C(=O)C_1-C_3$ 烷基; 本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

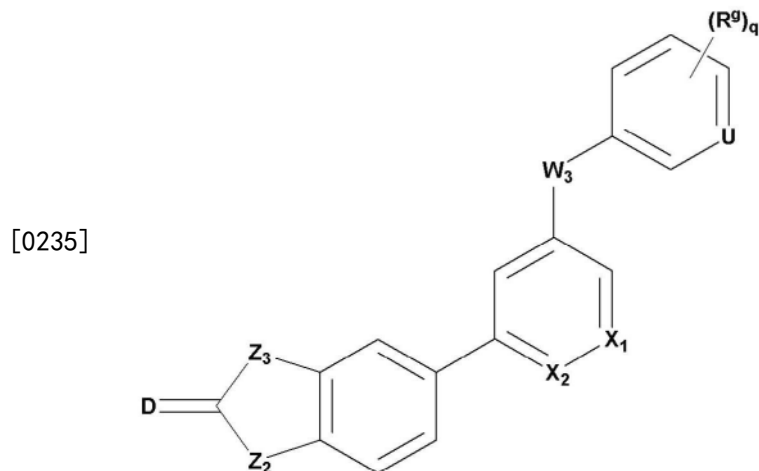
[0232] 在第四十一实施方案中, 在本公开内容的化合物、互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或药学上可接受的盐中, 其中 R^b 和 R^c 或 R^b 和 R^d 结合形成选自如下的结构:





本文中未具体定义的所有其他变体如前述实施方案任一项中所定义。

[0234] 在第四十二实施方案中,本公开内容的化合物为具有以下结构式VIIa的化合物:



[0236] 式VIIIa

[0237] 其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,其中 R^9 在每次出现时选自 C_1 - C_3 烷基、CN、OH、-O(C_1 - C_3 烷基)、-NH(C_1 - C_3 烷基)、卤素, q 为选自0、1和2的整数; Z_1 和 Z_2 各自独立地选自O、NH、S和 CH_2 ,其中 Z_2 和 Z_3 中的至少一个为杂原子; D 选自O和S; X_1 和 X_2 中的一个或两个为N; U 为C或N; W_3 为O或NH。

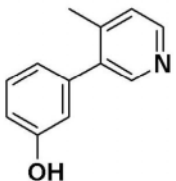
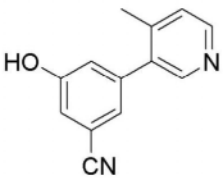
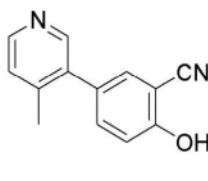
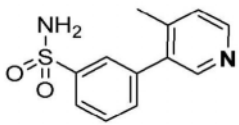
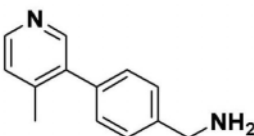
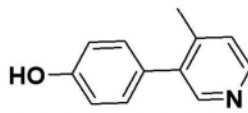
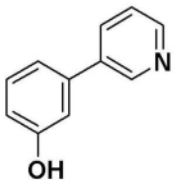
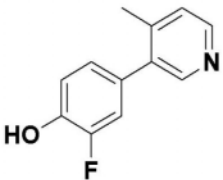
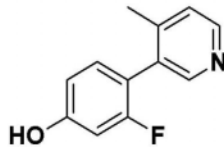
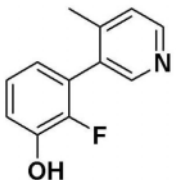
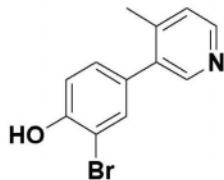
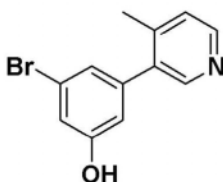
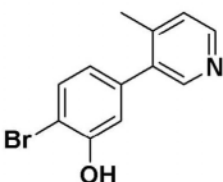
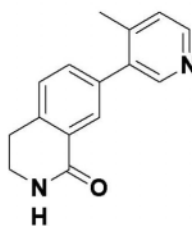
[0238] 在某些实施方案中,本公开内容的所述至少一种化合物选自表1中所述的化合物1至120、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐。

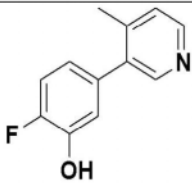
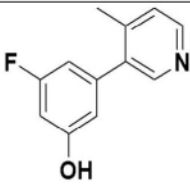
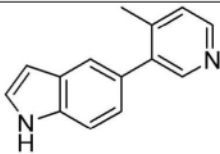
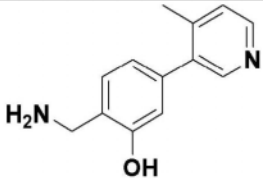
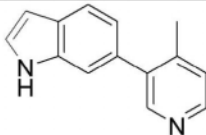
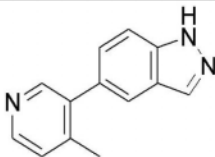
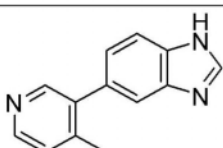
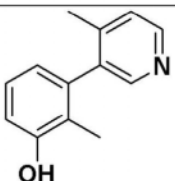
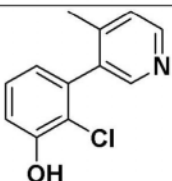
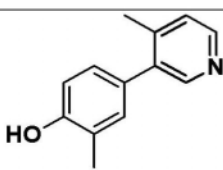
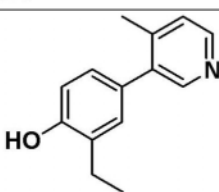
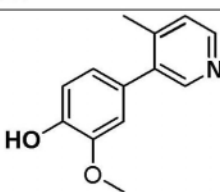
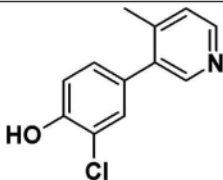
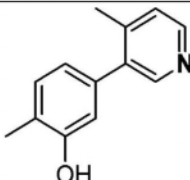
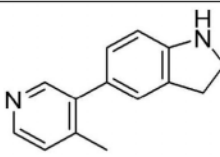
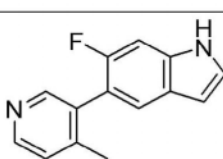
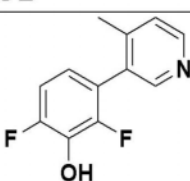
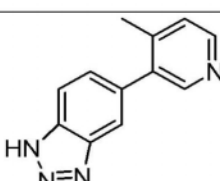
[0239] 表1. 化合物1至120

[0240]

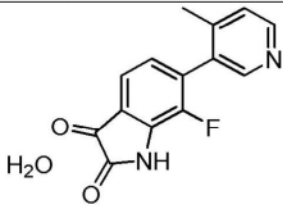
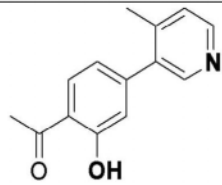
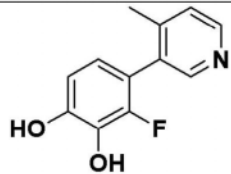
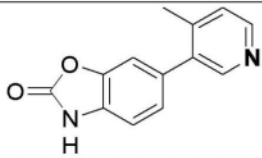
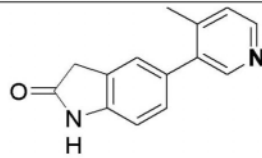
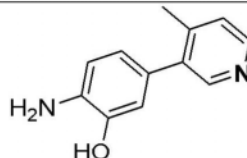
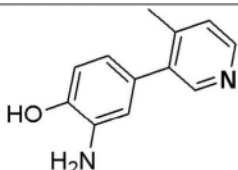
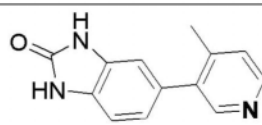
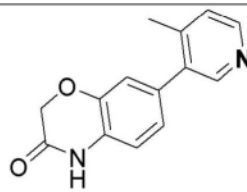
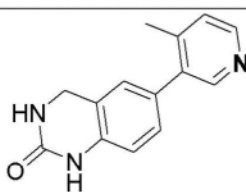
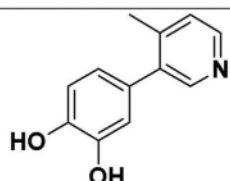
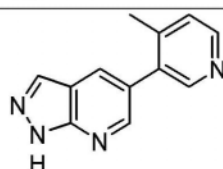
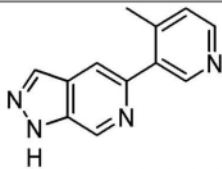
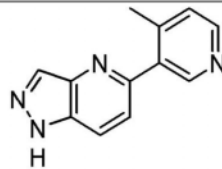
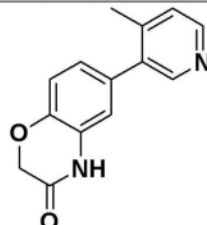
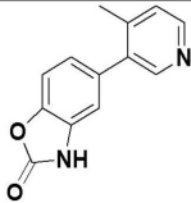
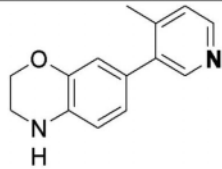
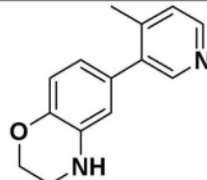
1	2	3
----------	----------	----------

[0241]

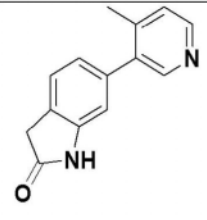
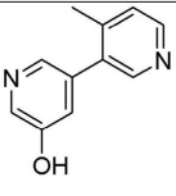
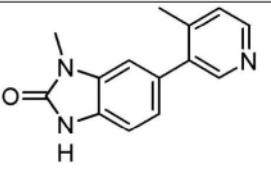
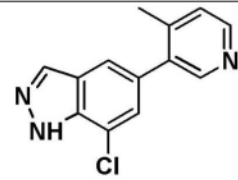
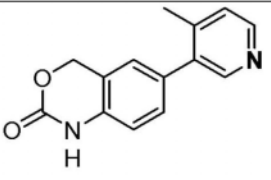
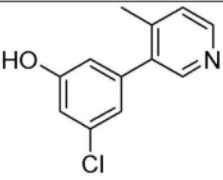
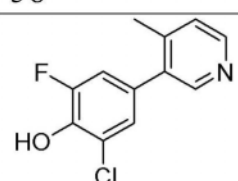
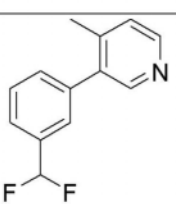
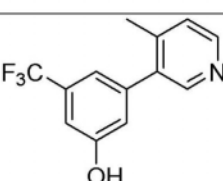
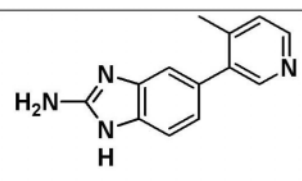
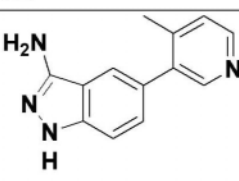
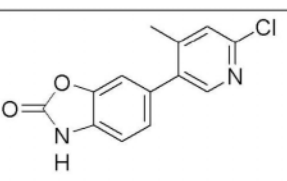
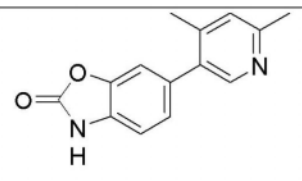
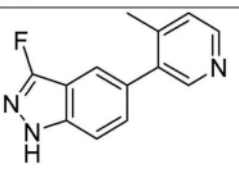
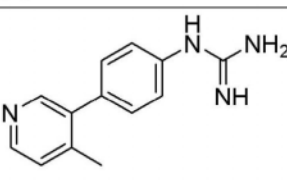
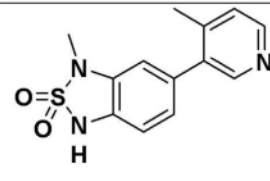
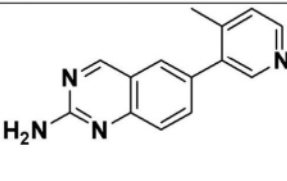
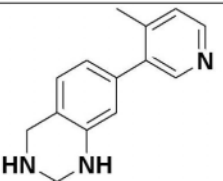
 4	 5	 6
 7	 8	 9
 10	 11	 12
 13	 14	 15
 16	 17	 18

 19	 20	 21
 22	 23	 24
 25	 26	 27
 28	 29	 30
 31	 32	 33
 34	 35	 36

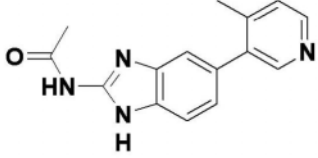
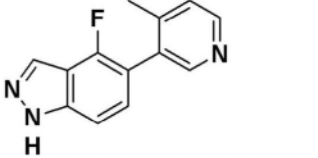
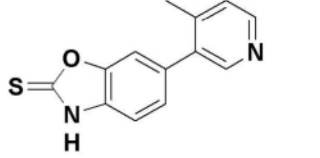
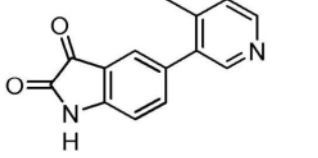
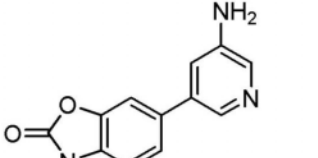
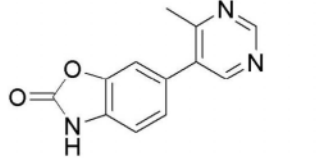
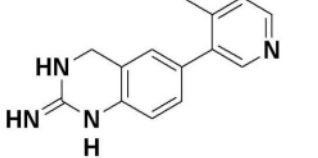
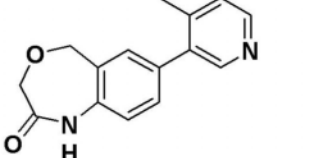
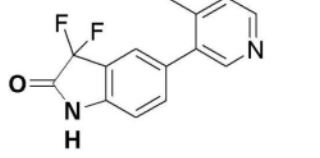
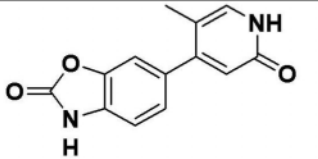
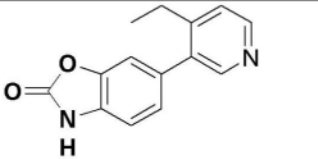
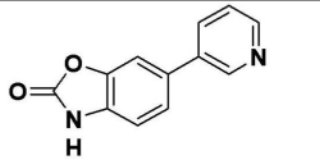
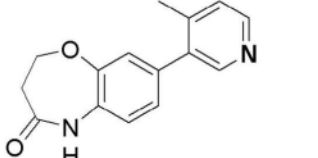
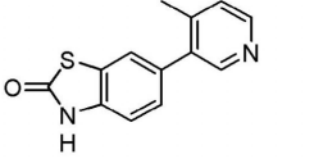
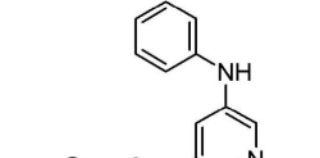
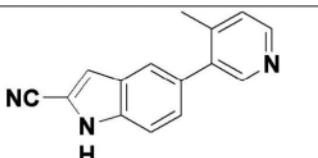
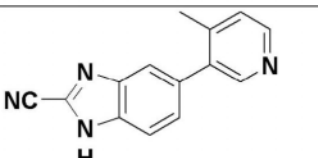
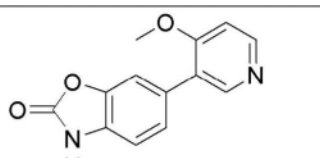
[0242]

 37	 38	 39
 40	 41	 42
 43	 44	 45
 46	 47	 48
 49	 50	 51
 52	 53	 54

[0243]

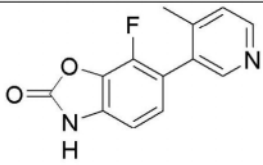
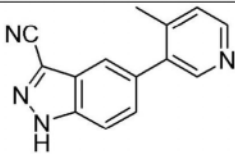
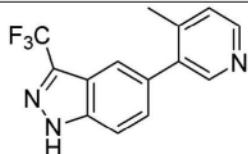
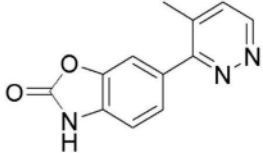
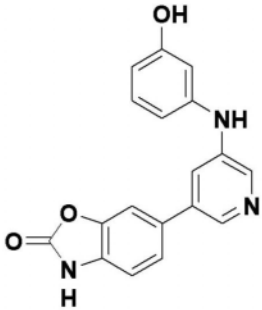
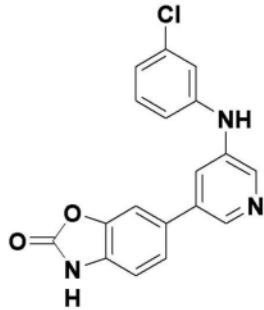
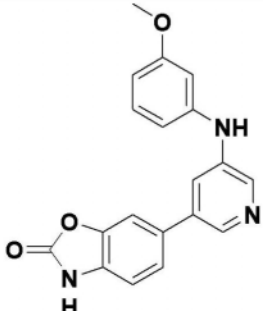
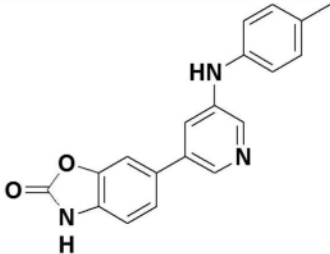
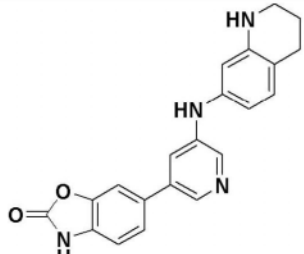
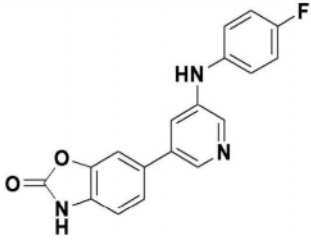
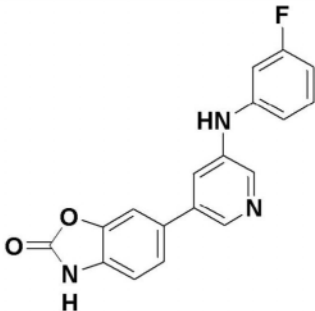
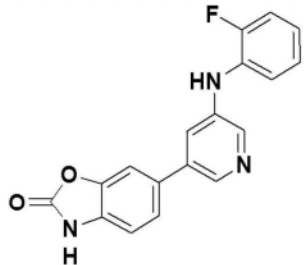
 55	 56	 57
 58	 59	 60
 61	 62	 63
 64	 65	 66
 67	 68	 69
 70	 71	 72

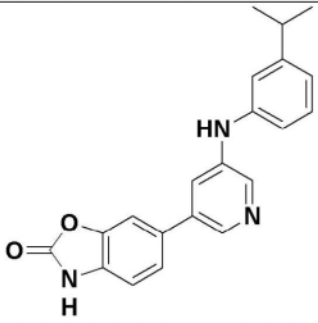
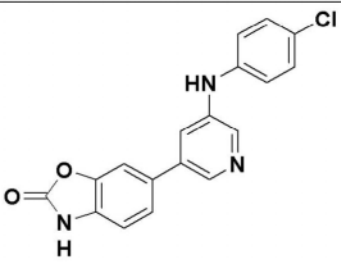
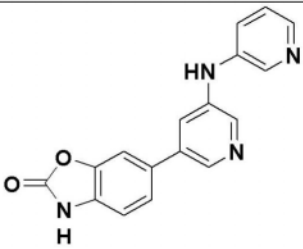
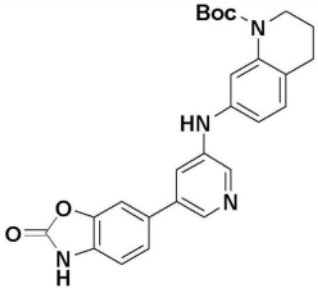
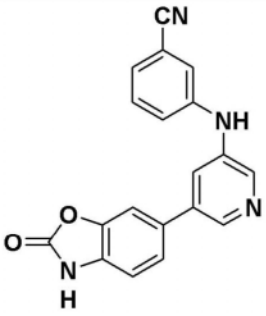
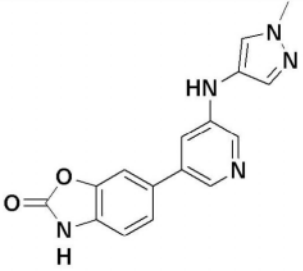
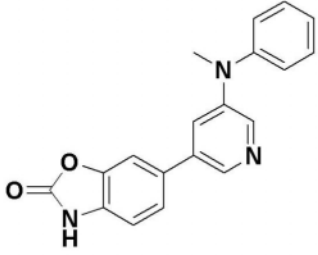
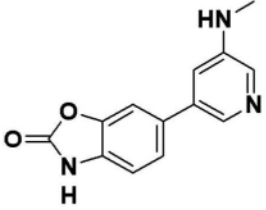
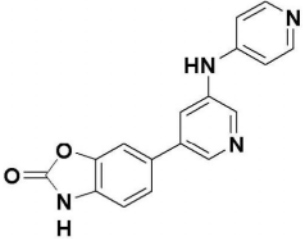
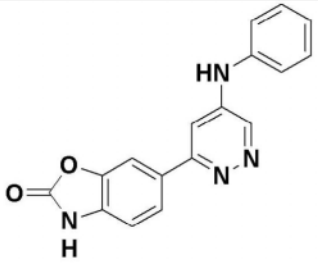
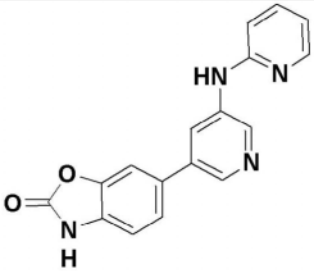
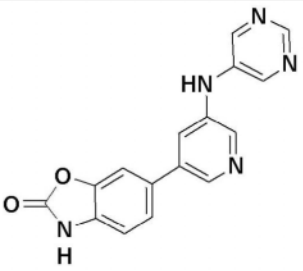
[0244]

 73	 74	 75
 76	 77	 78
 79	 80	 81
 82	 83	 84
 85	 86	 87
 88	 89	 90

[0245]

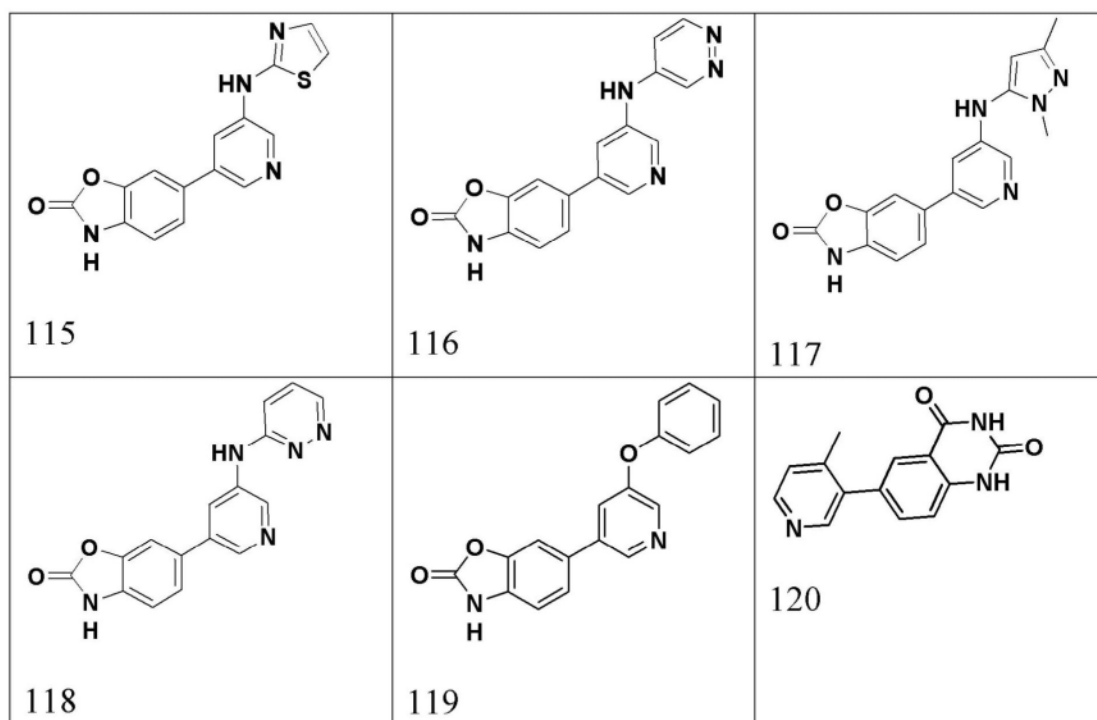
[0246]

 91	 92	 93
 94	 95	 96
 97	 98	 99
 100	 101	 102

 103	 104	 105
 106	 107	 108
 109	 110	 111
 112	 113	 114

[0247]

[0248]



[0249] 本公开内容的另一方面提供了药物组合物,其包含至少一种选自本文公开的式的化合物、化合物1至120、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐的化合物和至少一种药学上可接受的载体。

[0250] 在一些实施方案中,药学上可接受的载体选自药学上可接受的媒介物和药学上可接受的佐剂。在一些实施方案中,药学上可接受的载体选自药学上可接受的填料、崩解剂、表面活性剂、粘合剂和润滑剂。

[0251] 还应当理解,本公开内容的药物组合物可以用于联合疗法;也就是说,本文所述的药物组合物还可包含另外的活性药剂。或者,包含选自本文公开的式的化合物、化合物1至120、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐的化合物的药物组合物可以作为单独的组合物与包含另外的活性药剂的组合物同时、在其之前或在其之后施用。

[0252] 在一些实施方案中,药学上可接受的载体可以选自佐剂和媒介物。本文所用的药学上可接受的载体可以选自例如适合所需的特定剂型的任何和所有溶剂、稀释剂、其他液体媒介物、分散助剂、悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂、乳化剂、防腐剂、固体粘合剂和润滑剂。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, 2005, 编著 D.B.Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 编著 J.Swarbrick and J.C.Boylan, 1988 to 1999, Marcel Dekker, New York 公开了用于配制药组合物的各种载体及其制备的已知技术。除非任何常规载体与本公开内容的化合物不相容,例如通过产生任何不期望的生物效应或以有害方式与药物组合物的任何其他组分相互作用,否则其使用涵盖在本公开内容的范围内。合适的药学上可接受的载体的非限制性实例包括离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(例如人血清白蛋白)、缓冲物质(例如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸和山梨酸钾)、饱和植物脂肪酸、水、盐和电解质的偏甘油酯混合物(如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化

钠和锌盐)、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、羊毛脂、糖类(如乳糖、葡萄糖和蔗糖)、淀粉(如玉米淀粉和马铃薯淀粉)、纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素)、粉状黄芪胶、麦芽、明胶、滑石、赋形剂(如可可脂和栓剂蜡)、油类(如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、二醇类(如丙二醇和聚乙二醇)、酯类(如油酸乙酯和月桂酸乙酯)、琼脂、缓冲剂(如氢氧化镁和氢氧化铝)、海藻酸、无热原水、等渗盐水、林格氏溶液、乙醇、磷酸盐缓冲溶液、无毒相容润滑剂(如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁)、着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0253] 可以以固体剂型口服,例如胶囊、片剂、锭剂、糖衣丸、颗粒剂和粉末,或以液体剂型口服,例如酏剂、糖浆、乳剂、分散剂和混悬剂施用选自本文公开的式的化合物、化合物1至120、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐的化合物、或本文公开的药物组合物。本文所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐还可以以无菌液体剂型例如分散体、混悬剂或溶液剂肠胃外施用。也可用于施用本文所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐的其他剂型,作为软膏剂、乳膏剂、滴剂、透皮贴剂或粉末用于局部施用、作为眼用溶液剂或混悬剂剂型,例如滴眼剂用于经眼施用,作为气溶胶喷雾剂或粉末组合物用于吸入或鼻内施用,或作为乳膏剂、软膏剂、喷雾剂或栓剂用于直肠或阴道施用。

[0254] 也可以使用含有本文公开的化合物、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、和/或前述物质的药学上可接受的盐和粉末状载体,例如乳糖、淀粉、纤维素衍生物、硬脂酸镁、硬脂酸等的明胶胶囊。类似的稀释剂可用于制造压缩片剂。片剂和胶囊都可以制造为缓释产品,以在一段时间内持续释放药物。压缩片剂可以包糖衣或包薄膜衣,以掩盖任何不愉快的味道并保护片剂免受大气影响,也可以包肠溶衣,以便在胃肠道中选择性崩解。

[0255] 用于口服施用的液体剂型还可包含至少一种选自着色剂和调味剂的试剂以增加患者接受度。

[0256] 一般而言,水、合适的油、盐水、水性右旋糖(葡萄糖)和相关的糖溶液和二醇例如丙二醇或聚乙二醇可以是用于肠胃外溶液的合适载体的实例。用于肠胃外施用的溶液可以包含至少一种本文描述的化合物的水溶性盐、至少一种合适的稳定剂和如果需要的话至少一种缓冲物质。抗氧化剂例如亚硫酸氢钠、亚硫酸钠或抗坏血酸,单独或组合,可以是合适的稳定剂的实例。柠檬酸及其盐和EDTA钠也可以用作合适的稳定剂的实例。此外,肠胃外溶液还可以包含至少一种防腐剂,其选自例如苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯以及氯丁醇。

[0257] 药学上可接受的载体例如选自与组合物的活性成分相容(并且在一些实施方案中,能够稳定活性成分)并且对待治疗的受试者无害的载体。例如,增溶剂例如环糊精(其可以与本文公开的至少一种化合物和/或至少一种药学上可接受的盐形成特定的、更可溶的复合物)可以用于递送活性成分的药物赋形剂。其他载体的实例包括胶体二氧化硅、硬脂酸镁、纤维素、月桂基硫酸钠和颜料例如D&C黄#10。合适的药学上可接受的载体描述于Remington's Pharmaceutical Sciences, A.0sol中。

[0258] 对于通过吸入给药,本文所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药

学上可接受的盐可以方便地以来自加压包或喷雾器的气溶胶喷雾呈现的形式递送。本文所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐还可以以粉末形式递送,其可以被配制,并且粉末组合物可以借助吹入粉末吸入器装置被吸入。用于吸入的一种示例性递送系统可以是定量吸入(MDI)气溶胶,其可以配制为本文所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐在至少一种合适的推进剂中的悬浮液或溶液,所述推进剂例如选自碳氟化合物和碳氢化合物。

[0259] 对于眼部施用,眼用制剂可以用适当重量百分比的本文所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐在适当的眼用媒介物中的溶液或悬浮液配制,使得本文所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐与眼表面保持接触足够的时间段以允许化合物渗透眼睛的角膜和内部区域。

[0260] 用于施用本文所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐的有用的药物剂型包括但不限于硬明胶胶囊和软明胶胶囊、片剂、肠胃外注射剂和口服混悬剂。在一些实施方案中,本文公开的药物组合物可以是本领域已知的可控释放或持续释放组合物的形式。

[0261] 术语“单位剂型”是指适合作为人类受试者和其他哺乳动物的单位剂量的物理离散单位,每个单位含有经计算产生所需治疗效果的预定量的活性材料以及合适的药物赋形剂。典型的单位剂型包括液体组合物的预填充、预先计量的安瓿或注射器,或者在固体组合物的情况下的丸剂、片剂、胶囊、锭剂等。在此类组合物中,活性材料通常为约0.1至约50重量%或优选约1至约40重量%的组分,其余为有助于形成所需剂型的各种媒介物或载体和加工助剂。单位剂量制剂优选为每单位约5、10、25、50、100、250、500或1,000mg。在一个具体的实施方案中,单位剂型被包装在适合顺序使用的合装(multipack)中,例如包含至少6、9或12个单位剂型的片材的泡罩包装。

[0262] 在一些实施方案中,单位胶囊可通过各自用例如100毫克本文所述的粉末状化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐、150毫克乳糖、50毫克纤维素和6毫克硬脂酸镁填充标准两片式硬明胶胶囊来制备。

[0263] 在一些实施方案中,可以制备本文所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐和可消化油例如大豆油、棉籽油或橄榄油的混合物,并通过正排量泵注射到明胶中以形成含有100毫克活性成分的软明胶胶囊。将胶囊洗涤并干燥。

[0264] 在一些实施方案中,片剂可通过常规程序制备,使得剂量单位包含例如100毫克化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、0.2毫克胶体二氧化硅、5毫克硬脂酸镁、275毫克微晶纤维素、11毫克淀粉和98.8毫克乳糖。可以应用适当的包衣来增加适口性或延迟吸收。

[0265] 在一些实施方案中,适合通过注射施用的肠胃外组合物可以通过将按重量计1.5%的本文公开的化合物和/或至少一种对映异构体、非对映异构体或其药学上可接受的盐在按体积计10%的丙二醇中搅拌来制备。将溶液用注射用水配制成预期体积并灭菌。

[0266] 在一些实施方案中,可以制备用于口服施用的水悬浮液。例如,可以使用这样的水悬浮液:每5毫升水悬浮液包含100毫克细碎化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、100毫克羧甲基纤维素钠、5毫克苯甲酸钠、1.0克山梨糖醇溶液,U.S.P.和0.025毫升香草醛。

[0267] 当本文所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐逐步施用或与至少一种其他治疗剂联合施用时,通常可以使用相同的剂型。药物物理联合给药时,应根据联合药物的相容性选择剂型和给药途径。因此,术语“共同施用”应理解为包括同时或依次施用至少两种药剂,或者作为至少两种活性成分的固定剂量组合施用。

[0268] 本文公开的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐可以作为唯一活性成分施用或与至少一种第二活性成分组合施用。

[0269] 本文所述的化合物、互变异构体、溶剂化物或立体异构体可以其本身或以其药学上可接受的盐的形式使用,例如盐酸盐、氢溴酸盐、乙酸盐、硫酸盐、柠檬酸盐、碳酸盐、三氟乙酸盐等。当本文所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐含有相对酸性的官能团时,可以通过添加纯的或在合适的惰性溶剂中的所需碱来获得盐。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、有机氨基盐或镁盐等。当本文所述的化合物、互变异构体、溶剂化物或立体异构体含有相对碱性的官能团时,可以通过添加纯的或在合适的惰性溶剂中的所需的酸来获得盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括衍生自无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等的那些,以及衍生自相对无毒的有机酸,如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等的盐。还包括氨基酸盐例如精氨酸盐等,以及有机酸例如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等的盐(参见,例如,Berge等人,“Pharmaceutical Salts,” Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19)。

[0270] 本文所述的药学上可接受的盐的中性形式可以通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物来再生。

[0271] 本公开提供了前药。本文所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐的前药在生理条件下容易发生化学变化,以提供本公开内容的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐。另外,前药可以在离体环境中通过化学或生物化学方法转化为本公开内容的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐。例如,当与合适的酶或化学试剂一起放置在透皮贴剂储库中时,前药可以缓慢转化为本公开内容的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐。前药通常很有用,因为在某些情况下,它们可能比母体药物更容易施用。例如,它们通过口服给药可能比母体药物具有更高的生物利用度。与母体药物相比,前药还可以在药理学组合物中具有改善的溶解度。多种前药衍生物是本领域已知的,例如依赖于前药的水解裂解或氧化活化的那些。前药的不受限实例为这样的本公开内容的化合物,其作为酯(“前药”)施用,但随后代谢水解成羧酸,即活性实体。

[0272] 本公开内容的某些化合物、互变异构体、立体异构体或药学上可接受的盐可以以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在,包括水合物形式。本公开内容的某些化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐可以多种结晶或非晶形式存在。

[0273] 本公开中的某些化合物、互变异构体、溶剂化物或药学上可接受的盐具有不对称碳原子(光学中心)或双键;外消旋体、对映异构体、非对映异构体、几何异构体和各种异构体都旨在涵盖在本公开内容的范围内。

[0274] III. 治疗方法和用途

[0275] 本公开内容的另一方面提供了治疗疾病或病症的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文公开的式的化合物、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,或包含任何前述项目的药物组合物,其中所述疾病或病症包括但不限于肌萎缩侧索硬化症(ALS)、帕金森病、帕金森综合症、缺血、中风、疱疹感染、脱髓鞘疾病例如多发性硬化症、创伤性脑损伤、败血症、PNS的慢性疾病包括遗传性神经病,例如但不限于夏科-马里-图思病和慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、视神经病症,如青光眼和视网膜神经节变性、结肠炎、代谢性疾病或病症,如糖尿病性神经病、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、和各种药物(例如但不限于紫衫烷类、长春花生物碱类和蛋白酶体抑制剂)引起的周围神经病变(如CIPN)。在一些实施方案中,所述疾病或病症由轴突变性或神经元细胞损伤导致。

[0276] 另一方面,本文公开的是本文所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐,包括本文公开的式的化合物、化合物1至120、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐、或其药物组合物,用作药物。

[0277] 另一方面,本文公开了本文所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐,包括本文公开的式的化合物、化合物1至120、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐、或其药物组合物,用于制备用于治疗包括但不限于肌萎缩侧索硬化症(ALS)、帕金森病、帕金森综合症、缺血、中风、疱疹感染、脱髓鞘疾病例如多发性硬化症、创伤性脑损伤、败血症、PNS的慢性疾病包括遗传性神经病,例如但不限于夏科-马里-图思病和慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、视神经病症,如青光眼和视网膜神经节变性、结肠炎、代谢性疾病或病症,如糖尿病性神经病、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、和各种药物(例如但不限于紫衫烷类、长春花生物碱类和蛋白酶体抑制剂)引起的周围神经病变(如CIPN)的疾病或病症的药物的用途。在一些实施方案中,所述疾病或病症由轴突变性或神经元细胞损伤导致。

[0278] 在本公开内容的另一方面,本文所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐,包括本文公开的式的化合物、化合物1至120、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐、或其药物组合物,用于治疗包括但不限于肌萎缩侧索硬化症(ALS)、帕金森病、帕金森综合症、缺血、中风、疱疹感染、脱髓鞘疾病例如多发性硬化症、创伤性脑损伤、败血症、PNS的慢性疾病包括遗传性神经病,例如但不限于夏科-马里-图思病和慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、视神经病症,如青光眼和视网膜神经节变性、结肠炎、代谢性疾病或病症,如糖尿病性神经病、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、和各种药物(例如但不限于紫衫烷类、长春花生物碱类和蛋白酶体抑制剂)引起的周围神经病变(如CIPN)的疾病或病症。在一些实施方案中,所述疾病或病症由轴突变性或神经元细胞损伤导致。

[0279] 本公开内容的另一方面提供了抑制或预防轴突变性的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文公开的式的化合物、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体,或前述物质的药学上可接受的盐,或包含任何前述项目的药物组合物。

[0280] 另一方面,本文公开了本文所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐,包括本文公开的式的化合物、化合物1至120、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐、或其药物组合物用于制备用于抑制或预防轴突变性或神经元细胞损伤的药物的用途。

[0281] 在本公开内容的另一方面,本文所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐,包括本文公开的式的化合物、化合物1至120、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐、或其药物组合物,用于抑制或预防轴突变性或神经元细胞损伤。

[0282] 本公开内容的另一方面提供在有需要的受试者中调节例如抑制SARM1的方法,包括向受试者施用治疗有效量的本文公开的式的化合物、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐,或包含任何前述项目的药物组合物。

[0283] 另一方面,本文公开了本文所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐,包括本文公开的式的化合物、化合物1至120、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐、或其药物组合物用于在有需要的受试者中调节例如抑制SARM1的用途。

[0284] 在本公开内容的另一方面,本文所述的化合物、互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或药学上可接受的盐,包括本文公开的式的化合物、化合物1至120、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐、或其药物组合物,用于在有需要的受试者中通过使所述受试者接触所述化合物、互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、药学上可接受的盐、或药物组合物来调节(例如抑制)SARM1。

[0285] 本文公开的式的化合物、化合物1至120、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐、或其药物组合物可以每日一次、每日两次或每日三次施用,例如用于治疗包括但不限于肌萎缩侧索硬化症(ALS)、帕金森病、帕金森综合症、缺血、中风、疱疹感染、脱髓鞘疾病例如多发性硬化症、创伤性脑损伤、败血症、PNS的慢性疾病包括遗传性神经病,例如但不限于夏科-马里-图思病和慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、视神经病症,如青光眼和视网膜神经节变性、结肠炎、代谢性疾病或病症,如糖尿病性神经病、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、和各种药物(例如但不限于紫衫烷类、长春花生物碱类和蛋白酶体抑制剂)引起的周围神经病变(如CIPN)的疾病或病症。在一些实施方案中,所述疾病或病症由轴突变性或神经元细胞损伤导致。

[0286] 本文公开的式的化合物、化合物1至120、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐、或其药物组合物可以例如以各种形式施用,例如口服、局部、直肠、肠胃外、通过吸入喷雾或通过植入型药盒(implanted reservoir),尽管在任何给定情况下最合适的途径将取决于特定宿主以及施用活性成分所致的病症的性质和严重程度。本文使用的术语“肠胃外”包括皮下、皮内、静脉内、肌内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内和颅内注射或输注技术。本文公开的组合物可以方便地以单位剂型存在并通过本领域熟知的任何方法制备。肠胃外给药可以

通过在选定的时间段内连续输注来进行。本公开中设想的其他施用形式如国际专利申请号 WO 2013/075083、WO 2013/075084、WO 2013/078320、WO 2013/120104、WO 2014/124418、WO 2014/151142和WO 2015/023915中所述。

[0287] 该接触通常通过向受试者施用有效量的一种或多种本文公开的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体和药学上可接受的盐来实现。一般而言,调整施用以实现约0.1至50、优选0.5至10、更优选1至10mg/kg的治疗剂量,但最佳剂量是化合物特异性的,并且通常针对每种化合物凭经验确定。

[0288] 施用的剂量将取决于多种因素,例如接受者的年龄、健康状况和体重、疾病的程度、同时治疗的类型(如果有的话)、治疗的频率以及所需效果的性质。一般而言,活性成分的每日剂量可以变化,例如每天0.1至2000毫克。例如,每天一次或多次10-500毫克可能有效获得所需的结果。

[0289] 在一些实施方案中,2mg至1500mg或5mg至1000mg的本文公开的式的化合物、化合物1至120、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐或其药物组合物每日一次、每日两次或每日三次施用。本文所述的化合物、互变异构体、溶剂化物、立体异构体或药学上可接受的盐以早晨/白天给药方式施用,夜间为停药期。

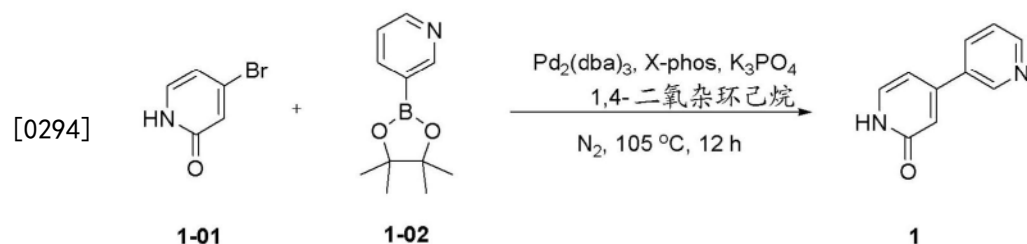
实施例

[0290] 为了可以更全面地理解本文描述的公开内容,本文公开了以下实施例。应当理解,这些实施例仅用于说明性目的并且不应被解释为以任何方式限制本公开。

[0291] 实施例1. 示例性化合物的合成

[0292] 选自本文中所述的式的化合物、其互变异构体、所述化合物或所述互变异构体的溶剂化物或立体异构体、或前述物质的药学上可接受的盐的本公开内容的化合物可以根据标准化学实践或按照本文示例地制备,包括作为式I的代表性实施例的化合物1至120的以下合成方案。

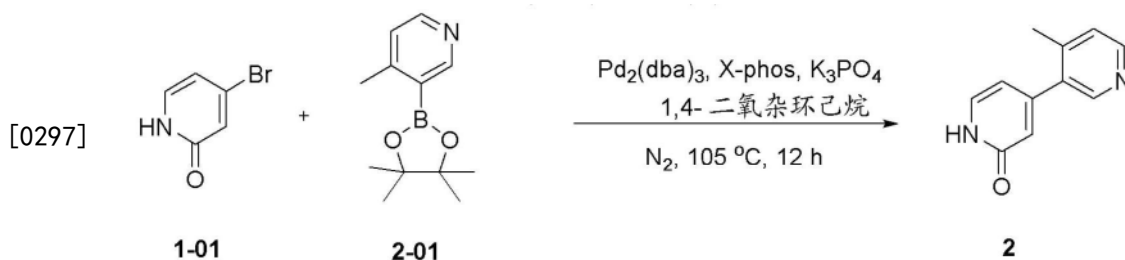
[0293] [3,4'-联吡啶]-2'(1'H)-酮(1)



[0295] 在N₂下将4-溴吡啶-2(1H)-酮1-01(174mg,1.0mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶1-02(246mg,1.2mmol)、Pd₂(dba)₃(92mg,0.1mmol)、X-phos(95mg,0.2mmol)和K₃PO₄水溶液(5M,1mL,5.0mmol)置于1,4-二氧杂环己烷(2mL)中。在105°C下搅拌该混合物12小时。将反应混合物冷却至室温,用EA萃取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。通过硅胶层析法纯化粗产物以提供作为白色固体的化合物1(24mg,收率:13.9%)。质量(m/z):173.1[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.70(s,1H),8.91(d,J=2.4Hz,1H),8.65(dd,J=4.7,1.6Hz,1H),8.12(dt,J=8.0,2.1Hz,1H),7.54-7.46(m,2H),

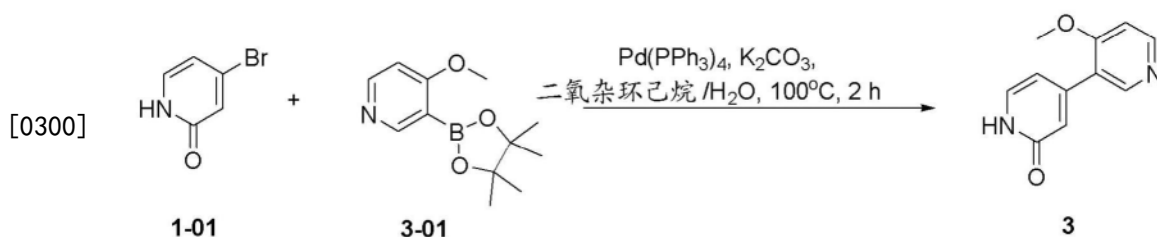
6.69 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 6.57 (dd, $J=6.8, 1.9\text{Hz}$, 1H) .

[0296] 4-甲基-[3,4'-联吡啶]-2'(1'H)-酮(2)



[0298] 根据针对化合物1概括的程序以4.3%收率制得标题化合物2。质量 (m/z) : 187.1 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (dd, $J=5.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.57 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 6.37 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 6.26 (dd, $J=6.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 2.40 (s, 3H) .

[0299] 4-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-2'(1'H)-酮(3)



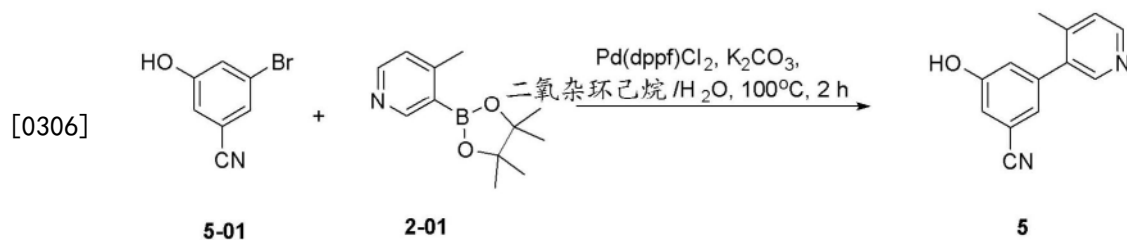
[0301] 在 N_2 下在100 °C下搅拌4-溴吡啶-2(1H)-酮1-01 (150mg, 0.86mmol)、Pd(PPh_3)₄ (149mg, 0.13mmol)、K₂CO₃ (357mg, 2.58mmol)和4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶3-01 (243mg, 1.03mmol)在二氧杂环己烷(12ml)和H₂O(3ml)中的混合物2h。将反应混合物冷却至室温并用水稀释。采用乙酸乙酯萃取水相。采用盐水洗涤合并的有机萃取物并经Na₂SO₄干燥。在真空下除去溶剂并通过制备型TLC纯化以提供作为白色固体的化合物3 (20mg, 收率: 11%)。质量 (m/z) : 203.1 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.61 (s, 1H), 8.49 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.39 (dd, $J=6.7, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 6.43 (dd, $J=1.8, 0.7\text{Hz}$, 1H), 6.33 (dd, $J=6.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 3.88 (s, 3H) .

[0302] 3-(4-甲基吡啶-3-基)苯酚(4)



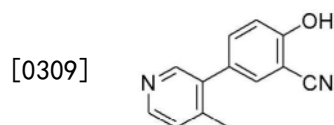
[0304] 根据针对化合物3概括的程序以35.1%的收率制得标题化合物4。质量 (m/z) : 186.1 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.59 (s, 1H), 8.41 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.32 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.27 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.84-6.68 (m, 3H), 2.25 (s, 3H) .

[0305] 3-羟基-5-(4-甲基吡啶-3-基)苯甲腈(5)



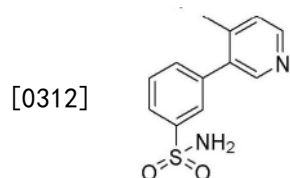
[0307] 在N₂下在100℃下搅拌3-溴-5-羟基苯甲腈5-01 (150mg, 0.76mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (83mg, 0.11mmol)、K₂CO₃ (314mg, 2.27mmol) 和4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶2-01 (191mg, 0.83mmol) 在二氧杂环己烷 (10mL) 和H₂O (2mL) 中的混合物2h。将反应混合物冷却至室温并用水稀释。采用EA萃取水相。采用盐水洗涤合并的有机萃取物并经Na₂SO₄干燥。在真空下除去溶剂并通过快速法纯化以提供作为白色固体的3-羟基-5-(4-甲基吡啶-3-基)苯甲腈化合物5 (63mg, 收率: 40%)。质量 (m/z): 211.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.46 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.35 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.32 (t, J=1.5Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.08 (t, J=2.0Hz, 1H), 2.25 (s, 3H)。

[0308] 2-羟基-5-(4-甲基吡啶-3-基)苯甲腈 (6)



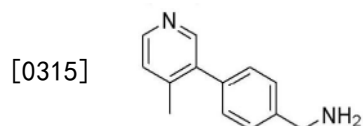
[0310] 根据针对化合物5概括的程序以24.9%的收率制得标题化合物6。质量 (m/z): 211.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.57 (s, 1H), 8.86-8.39 (m, 2H), 7.79 (t, J=3.6Hz, 2H), 7.62 (dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.6Hz, 1H), 2.43 (s, 3H)。

[0311] 3-(4-甲基吡啶-3-基)苯磺酰胺 (7)



[0313] 根据针对化合物5概括的程序以43%的收率制得标题化合物7。质量 (m/z): 249.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.88 (dt, J=7.2, 1.9Hz, 1H), 7.83 (t, J=1.7Hz, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.40 (d, J=5.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H)。

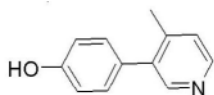
[0314] (4-(4-甲基吡啶-3-基)苯基)甲胺 (8)



[0316] 根据针对化合物5概括的程序以44.4%的收率制得标题化合物8。质量 (m/z): 198.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.44 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.19 (d, J=5.0Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.29 (s, 3H)。

[0317] 4-(4-甲基吡啶-3-基)苯酚 (9)

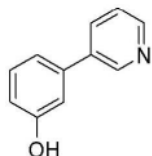
[0318]



[0319] 根据针对化合物5概括的程序以45.8%的收率制得标题化合物9。质量(m/z): 185.9[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d₃) δ8.42(s, 2H), 7.26-7.23(m, 1H), 7.19(d, J=8.5Hz, 2H), 6.96(d, J=8.5Hz, 2H), 2.34(s, 3H).

[0320] 3-(吡啶-3-基)苯酚(10)

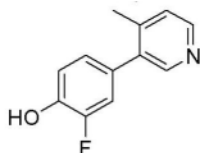
[0321]



[0322] 根据针对化合物5概括的程序以54.3%的收率制得标题化合物10。质量(m/z): 171.9[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.68(s, 1H), 8.85-8.79(m, 1H), 8.55(d, J=3.6Hz, 1H), 7.99(d, J=7.9Hz, 1H), 7.46(dd, J=7.7, 4.8Hz, 1H), 7.29(t, J=7.8Hz, 1H), 7.13-7.04(m, 2H), 6.83(dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H).

[0323] 2-氟-4-(4-甲基吡啶-3-基)苯酚(11)

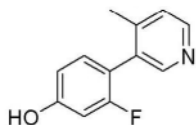
[0324]



[0325] 根据针对化合物5概括的程序以18.2%的收率制得标题化合物11。质量(m/z): 204.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.43(d, J=5.0Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.39-7.28(m, 1H), 7.20-6.90(m, 2H), 6.69(m, 1H), 2.13(s, 3H).

[0326] 3-氟-4-(4-甲基吡啶-3-基)苯酚(12)

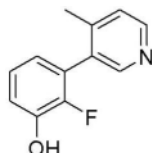
[0327]



[0328] 根据针对化合物5概括的程序以19.9%的收率制得标题化合物12。质量(m/z): 204.1[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.39(d, J=5.1Hz, 1H), 8.29(s, 1H), 7.38(d, J=5.2Hz, 1H), 7.12(t, J=8.6Hz, 1H), 6.80-6.74(m, 1H), 6.74-6.64(m, 1H), 2.27(s, 3H).

[0329] 2-氟-3-(4-甲基吡啶-3-基)苯酚(13)

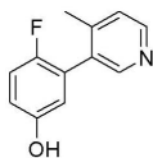
[0330]



[0331] 根据针对化合物5概括的程序以24.8%的收率制得标题化合物13。质量(m/z): 204.1[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.02(s, 1H), 8.41-8.21(m, 2H), 7.39-7.12(m, 2H), 7.12-6.89(m, 2H), 2.23(s, 3H).

[0332] 4-氟-3-(4-甲基吡啶-3-基)苯酚(14)

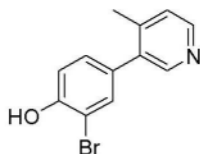
[0333]



[0334] 根据针对化合物5概括的程序以11.5%的收率制得标题化合物14。质量(m/z): 203.9[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.42(d, J=5.2Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 7.40(d, J=5.2Hz, 1H), 7.07(t, J=9.2Hz, 1H), 6.87(m, 1H), 6.69(dd, J=6.0, 3.0 Hz, 1H), 2.28(s, 3H).

[0335] 2-溴-4-(4-甲基吡啶-3-基)苯酚(15)

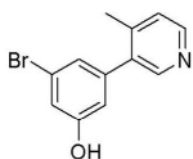
[0336]



[0337] 根据针对化合物5概括的程序以12.3%的收率制得标题化合物15。质量(m/z): 263.7[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.46(s, 1H), 8.39(d, J=5.0Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 7.51(d, J=2.2Hz, 1H), 7.30(d, J=4.9Hz, 1H), 7.22(dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 7.04(d, J=8.3Hz, 1H), 2.25(s, 3H).

[0338] 3-溴-5-(4-甲基吡啶-3-基)苯酚(16)

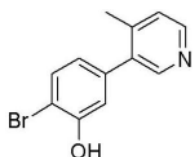
[0339]



[0340] 根据针对化合物5概括的程序以6.7%的收率制得标题化合物16。质量(m/z): 263.7[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.14(s, 1H), 8.43(d, J=5.0Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 7.32(d, J=5.0Hz, 1H), 7.00(t, J=2.0Hz, 1H), 6.99(t, J=1.6Hz, 1H), 6.75-6.73(m, 1H), 2.25(s, 3H).

[0341] 2-溴-5-(4-甲基吡啶-3-基)苯酚(17)

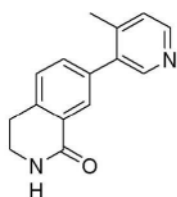
[0342]



[0343] 根据针对化合物5概括的程序以14.2%的收率制得标题化合物17。质量(m/z): 263.7[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.65(s, 1H), 8.42(d, J=5.0Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 7.55(d, J=8.1Hz, 1H), 7.32(d, J=5.0Hz, 1H), 6.90(d, J=2.0Hz, 1H), 6.73(dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 2.24(s, 3H).

[0344] 7-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(18)

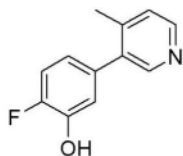
[0345]



[0346] 根据针对化合物5概括的程序以33.3%的收率制得标题化合物18。质量(m/z): 239.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.45 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.80 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.52 (dd, J=7.7, 2.0Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.36 (d, J=5.0Hz, 1H), 3.43 (dd, J=6.6, 3.8Hz, 2H), 2.97 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.26 (s, 3H) .

[0347] 2-氟-5-(4-甲基吡啶-3-基)苯酚(19)

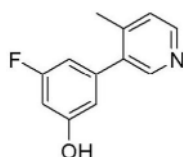
[0348]



[0349] 根据针对化合物5概括的程序以32.7%的收率制得标题化合物19。质量(m/z): 204.1[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.65 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.26 (dd, J=11.0, 8.3Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.2, 2.1Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 2.57 (s, 3H) .

[0350] 3-氟-5-(4-甲基吡啶-3-基)苯酚(20)

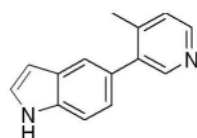
[0351]



[0352] 根据针对化合物5概括的程序以20.1%的收率制得标题化合物20。质量(m/z): 203.9[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.35 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.31 (d, J=25.8Hz, 1H), 7.34 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.54 (qt, J=2.3, 1.9Hz, 3H), 2.30 (s, 3H) .

[0353] 5-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶(21)

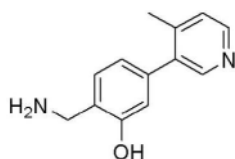
[0354]



[0355] 根据针对化合物3概括的程序以6.4%的收率制得标题化合物21。质量(m/z): 209.1[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.23 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.58-7.44 (m, 2H), 7.43-7.28 (m, 2H), 7.09 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 2.30 (s, 3H) .

[0356] 3-氟-5-(4-甲基吡啶-3-基)苯酚(22)

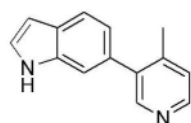
[0357]



[0358] 根据针对化合物5概括的程序以10.4%的收率制得标题化合物22。质量(m/z): 215.0[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.42 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.32 (s, 3H), 7.34 (t, J=6.8Hz, 2H), 6.88 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.82 (dd, J=7.7, 1.6Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.26 (s, 3H) .

[0359] 6-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶(23)

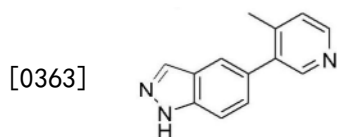
[0360]



[0361] 根据针对化合物3概括的程序以6.4%的收率制得标题化合物23。质量(m/z):

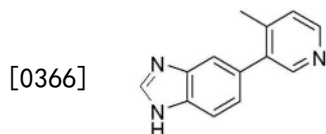
209.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.20 (s, 1H), 8.40 (d, J=4.8Hz, 2H), 7.62 (dd, J=8.2, 3.1Hz, 1H), 7.46-7.24 (m, 3H), 7.00 (t, J=5.5Hz, 1H), 6.53-6.39 (m, 1H), 2.29 (d, J=3.3Hz, 3H).

[0362] 5-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑 (24)



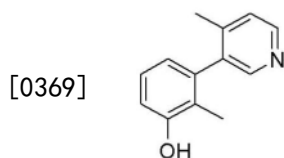
[0364] 根据针对化合物5概括的程序以27%的收率制得标题化合物24。质量 (m/z): 210.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.19 (s, 1H), 8.46-8.39 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 2.27 (s, 3H).

[0365] 5-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑 (25)



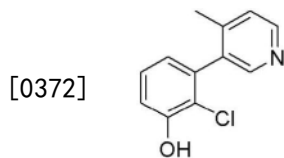
[0367] 根据针对化合物5概括的程序以43%的收率制得标题化合物25。质量 (m/z): 210.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.56 (s, 1H), 8.46-8.38 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.82-7.46 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 2.28 (d, J=2.4Hz, 3H).

[0368] 2-甲基-3-(4-甲基吡啶-3-基)苯酚 (26)



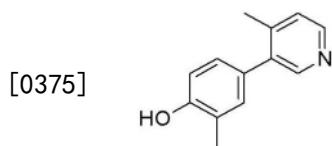
[0370] 根据针对化合物5概括的程序以22.5%的收率制得标题化合物26。质量 (m/z): 200.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.50 (s, 1H), 8.42 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.32 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.07 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.86 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.55 (dd, J=7.6, 1.0Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.80 (s, 3H).

[0371] 2-氯-3-(4-甲基吡啶-3-基)苯酚 (27)



[0373] 根据针对化合物5概括的程序以22.4%的收率制得标题化合物27。质量 (m/z): 219.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.34 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.19 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.67 (d, J=7.2Hz, 1H), 2.08 (d, J=3.4Hz, 3H).

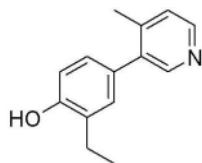
[0374] 2-甲基-4-(4-甲基吡啶-3-基)苯酚 (28)



[0376] 根据针对化合物5概括的程序以15%的收率制得标题化合物28。质量(m/z): 200.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.48 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.38-8.27 (m, 2H), 7.27 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.2Hz, 1H), 2.25 (d, J=2.5Hz, 3H), 2.16 (s, 3H).

[0377] 2-乙基-4-(4-甲基吡啶-3-基)苯酚 (29)

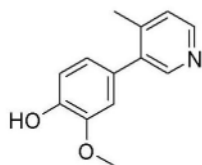
[0378]



[0379] 根据针对化合物5概括的程序以5.2%的收率制得标题化合物29。质量(m/z): 214.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.46 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.37-8.27 (m, 2H), 7.27 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.3Hz, 1H), 2.58 (d, J=7.6Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.15 (t, J=7.8Hz, 3H).

[0380] 2-甲氧基-4-(4-甲基吡啶-3-基)苯酚 (30)

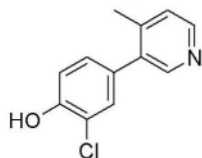
[0381]



[0382] 根据针对化合物5概括的程序以7.7%的收率制得标题化合物30。质量(m/z): 216.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.15 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.37 (d, J=7.0Hz, 2H), 7.28 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.89-6.83 (m, 1H), 6.77 (d, J=8.2Hz, 1H), 3.79 (d, J=2.4Hz, 3H), 2.28 (s, 3H).

[0383] 2-氯-4-(4-甲基吡啶-3-基)苯酚 (31)

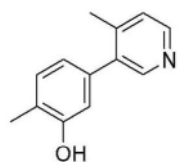
[0384]



[0385] 根据针对化合物5概括的程序以19.7%的收率制得标题化合物31。质量(m/z): 220.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.39 (s, 1H), 8.46-8.27 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (t, J=3.7Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.3, 2.4Hz, 1H), 2.25 (d, J=2.7Hz, 3H).

[0386] 2-甲基-5-(4-甲基吡啶-3-基)苯酚 (32)

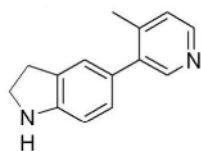
[0387]



[0388] 根据针对化合物5概括的程序以8.3%的收率制得标题化合物32。质量(m/z): 200.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.45 (s, 1H), 8.43-8.35 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.30 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.79-6.66 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

[0389] 5-(4-甲基吡啶-3-基)吡啶 (33)

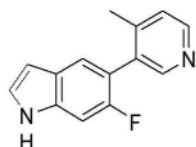
[0390]



[0391] 根据针对化合物5概括的程序以41%的收率制得标题化合物33。质量(m/z): 211.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.36-8.26 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.97-6.87 (m, 1H), 6.62-6.53 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.31-2.23 (s, 3H).

[0392] 6-氟-5-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-吲哚 (34)

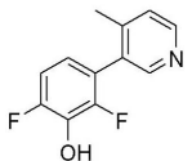
[0393]



[0394] 根据针对化合物5概括的程序以47%的收率制得标题化合物34。质量(m/z): 227.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.47-8.42 (m, 1H), 8.40-8.36 (m, 1H), 7.46 (dd, J=7.5, 2.5Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 6.50-6.46 (m, 1H), 2.17 (s, 3H).

[0395] 2,6-二氟-3-(4-甲基吡啶-3-基)苯酚 (35)

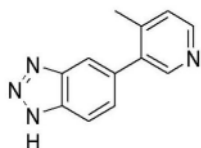
[0396]



[0397] 根据针对化合物5概括的程序以33.9%的收率制得标题化合物35。质量(m/z): 221.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.43 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.41 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 2.27 (s, 3H).

[0398] 5-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑 (36)

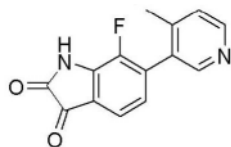
[0399]



[0400] 根据针对化合物5概括的程序以41%的收率制得标题化合物36。质量(m/z): 211.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.58 (s, 1H), 8.56-8.50 (m, 1H), 7.89-7.79 (m, 3H), 7.35 (dd, J=8.5, 2.8Hz, 1H), 2.38 (d, J=3.0Hz, 3H).

[0401] 7-氟-6-(4-甲基吡啶-3-基)吲哚啉-2,3-二酮 (37)

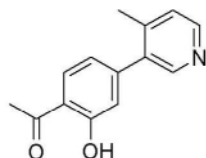
[0402]



[0403] 根据针对化合物5概括的程序以14%的收率制得标题化合物37。质量(m/z): 275.0 [M+H+H₂O]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.73 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.88-7.40 (m, 1H), 7.16-7.05 (m, 0.62H), 6.65-6.57 (m, 0.44H), 2.50 (d, J=5.2Hz, 3H).

[0404] 1-(2-羟基-4-(4-甲基吡啶-3-基)苯基)乙-1-酮(38)

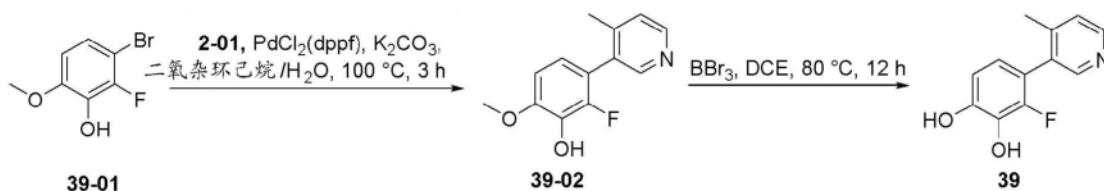
[0405]



[0406] 根据针对化合物5概括的程序以47%的收率制得标题化合物38。质量(m/z): 228.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.06(d, J=3.0Hz, 1H), 8.55-8.31(m, 2H), 7.97(dd, J=8.5, 2.9Hz, 1H), 7.42-7.27(m, 1H), 6.99(t, J=4.7Hz, 2H), 2.80-2.62(m, 3H), 2.28(d, J=2.9Hz, 3H).

[0407] 3-氟-4-(4-甲基吡啶-3-基)苯-1,2-二酚(39)

[0408]

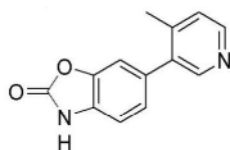


[0409] 步骤1:根据针对化合物5概括的程序制得化合物39-02。通过硅胶层析法的纯化(MeOH/DCM=0%至10%)提供作为白色固体的2-氟-6-甲氧基-3-(4-甲基吡啶-3-基)苯酚39-02(120mg, 45%)。质量(m/z): 234.2 [M+H]⁺.

[0410] 步骤2:在氮气保护下向2-氟-6-甲氧基-3-(4-甲基吡啶-3-基)苯酚39-02(120mg, 0.51mmol)在DCE(6mL)中的溶液逐滴加入BBr₃(1.29g, 5.14mmol)。在加料后,将混合物加热至80°C并搅拌12h。用水(8mL)淬灭反应混合物,然后用乙酸乙酯(25mL×2)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩以提供残余物。通过硅胶层析法纯化粗产物(MeOH/DCM=0%至10%)并通过制备型HPLC再次纯化以提供作为黑色油的标题化合物39(17.3mg, 收率:15.3%)。质量(m/z): 220.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.84(s, 1H), 9.28(s, 1H), 8.74-8.50(m, 2H), 7.73(d, J=5.6Hz, 1H), 6.78-6.56(m, 2H), 2.29(s, 3H).

[0411] 6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(40)

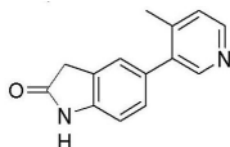
[0412]



[0413] 根据针对化合物5概括的程序以14.2%的收率制得标题化合物40。质量(m/z): 227.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.76(s, 1H), 8.42(d, J=5.0Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 7.39(d, J=1.4Hz, 1H), 7.33(d, J=5.0Hz, 1H), 7.22-7.13(m, 2H), 2.27(s, 3H).

[0414] 5-(4-甲基吡啶-3-基)吲哚啉-2-酮(41)

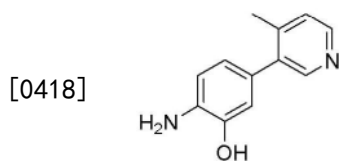
[0415]



[0416] 根据针对化合物5概括的程序以11.3%的收率制得标题化合物41。质量(m/z): 224.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.36(d, J=5.1Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 7.38(d, J=5.1Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.23(dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.03(d, J=8.0Hz, 1H), 3.63(s, 1H),

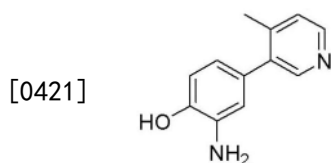
3.61 (s, 1H) , 2.35 (s, 3H) .

[0417] 2-氨基-5-(4-甲基吡啶-3-基) 苯酚 (42)



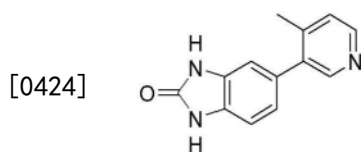
[0419] 根据针对化合物5概括的程序以26.8%的收率制得标题化合物42。质量 (m/z) : 200.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.27-8.21 (m, 2H) , 7.28 (dd, J=4.4, 0.6Hz, 1H) , 6.80 (d, J=8.0Hz, 1H) , 6.66 (d, J=2.0Hz, 1H) , 6.61 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H) , 2.31 (s, 3H) .

[0420] 2-氨基-4-(4-甲基吡啶-3-基) 苯酚 (43)



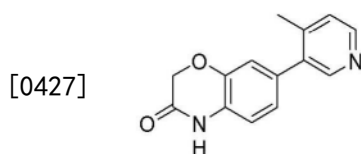
[0422] 根据针对化合物5概括的程序以20.1%的收率制得标题化合物43。质量 (m/z) : 201.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.33-8.14 (m, 2H) , 7.28 (d, J=5.2Hz, 1H) , 6.73 (dd, J=24.4, 5.2Hz, 2H) , 6.52 (dd, J=8.0, 2.2Hz, 1H) , 2.30 (s, 3H) .

[0423] 5-(4-甲基吡啶-3-基) -1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮 (44)



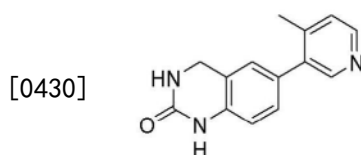
[0425] 根据针对化合物5概括的程序以20.2%的收率制得标题化合物44。质量 (m/z) : 225.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.39-8.23 (m, 2H) , 7.34 (d, J=5.2Hz, 1H) , 7.15-7.09 (m, 1H) , 7.01-6.96 (m, 2H) , 2.31 (s, 3H) .

[0426] 7-(4-甲基吡啶-3-基) -2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H) -酮 (45)



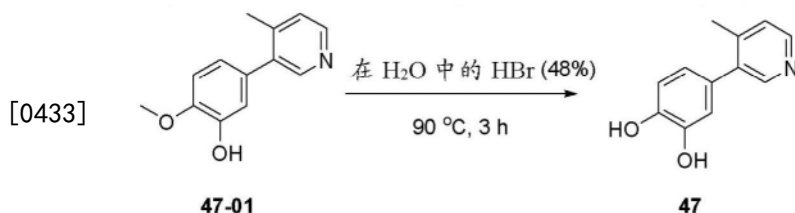
[0428] 根据针对化合物5概括的程序以18.8%的收率制得标题化合物45。质量 (m/z) : 240.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.84 (s, 1H) , 8.41 (s, 1H) , 8.34 (s, 1H) , 7.32 (s, 1H) , 7.01 (s, 1H) , 6.98 (s, 2H) , 4.63 (s, 2H) , 2.27 (s, 3H) .

[0429] 6-(4-甲基吡啶-3-基) -3,4-二氢喹唑啉-2(1H) -酮 (46)



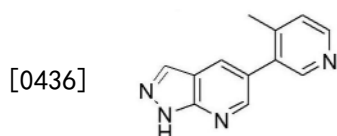
[0431] 根据针对化合物5概括的程序以18.8%的收率制得标题化合物46。质量 (m/z) : 239.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.15 (s, 1H) , 8.38 (d, J=5.0Hz, 1H) , 8.33 (s, 1H) , 7.30 (d, J=5.0Hz, 1H) , 7.14 (s, 2H) , 6.86 (d, J=7.9Hz, 2H) , 4.36 (s, 2H) , 2.27 (s, 3H) .

[0432] 4-(4-甲基吡啶-3-基)苯-1,2-二酚(47)



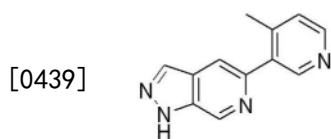
[0434] 在90℃下搅拌化合物47-01(108mg, 0.5mmol)在HBr(48%, 4mL)中的混合物3小时。在真空中浓缩该混合物。通过硅胶层析法的纯化提供作为白色固体的化合物47(50mg, 收率: 49.7%)。质量(m/z): 202.1 [M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.35(s, 2H), 8.62(d, J=9.2Hz, 2H), 7.80(d, J=5.5Hz, 1H), 6.91-6.80(m, 2H), 6.72(d, J=8.2Hz, 1H), 2.45(s, 3H).

[0435] 5-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(48)



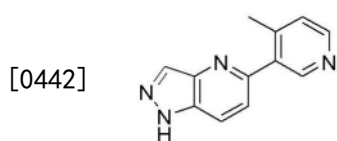
[0437] 根据针对化合物5概括的程序以28%的收率制得标题化合物48。质量(m/z): 211.1 [M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ13.79(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.51-8.43(m, 2H), 8.30(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.42-7.36(m, 1H), 2.29(d, J=3.1Hz, 3H).

[0438] 5-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶(49)



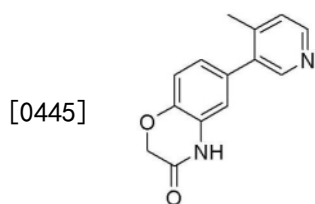
[0440] 根据针对化合物5概括的程序以3%的收率制得标题化合物49。质量(m/z): 211.0 [M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ9.13(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.62(d, J=5.9Hz, 1H), 8.25(d, J=3.0Hz, 1H), 8.05(d, J=2.8Hz, 1H), 7.89(d, J=5.9Hz, 1H), 2.60(d, J=2.9Hz, 3H).

[0441] 5-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(50)



[0443] 根据针对化合物5概括的程序以40%的收率制得标题化合物50。质量(m/z): 211.0 [M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ13.43(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.51-8.45(m, 1H), 8.36(s, 1H), 8.13(d, J=8.6Hz, 1H), 7.59(d, J=8.7Hz, 1H), 7.40-7.34(m, 1H), 2.38(d, J=3.2Hz, 3H).

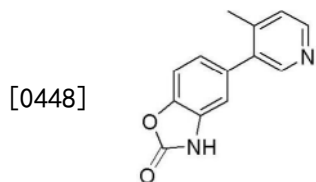
[0444] 6-(4-甲基吡啶-3-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(51)



[0446] 根据针对化合物5概括的程序以13.8%的收率制得标题化合物51。质量(m/z):

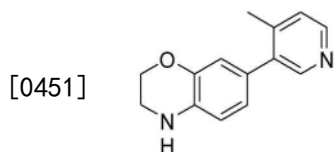
241.3[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.35(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.06(d, J=8.2Hz, 1H), 6.96(d, J=7.9Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 4.63(s, 2H), 2.33(s, 3H).

[0447] 5-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(52)



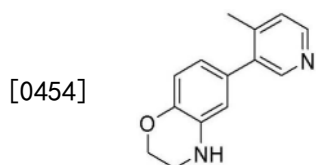
[0449] 根据针对化合物5概括的程序以8.9%的收率制得标题化合物52。质量(m/z): 227.0[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.38(s, 1H), 8.33(s, 1H), 7.43-7.21(m, 2H), 7.08(d, J=12.0Hz, 2H), 2.32(s, 3H).

[0450] 7-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(53)



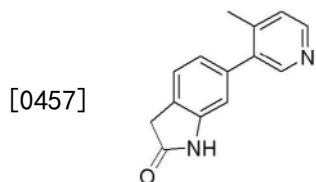
[0452] 根据针对化合物5概括的程序以25.3%的收率制得标题化合物53。质量(m/z): 226.9[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.34(t, J=18.4Hz, 1H), 7.26(s, 1H), 6.66(d, J=11.0Hz, 1H), 5.97(s, 1H), 4.13(d, J=25.9Hz, 2H), 3.31(dd, J=13.4, 9.3Hz, 2H), 2.27(s, 3H).

[0453] 6-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(54)



[0455] 根据针对化合物5概括的程序以27.8%的收率制得标题化合物54。质量(m/z): 226.9[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.35(d, J=5.0Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 7.27(d, J=5.0Hz, 1H), 6.72(d, J=8.1Hz, 1H), 6.54(d, J=2.1Hz, 1H), 6.45(d, J=6.0Hz, 1H), 5.87(s, 1H), 4.16(s, 2H), 3.31-3.30(m, 2H), 2.25(s, 3H).

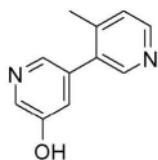
[0456] 6-(4-甲基吡啶-3-基)吲哚啉-2-酮(55)



[0458] 根据针对化合物5概括的程序以28.0%的收率制得标题化合物55。质量(m/z): 225.1[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.60(s, 2H), 7.89(s, 1H), 7.40(d, J=7.2Hz, 1H), 7.03(d, J=7.3Hz, 1H), 6.92(s, 1H), 3.59(s, 2H), 2.52(s, 3H).

[0459] 4'-甲基-[3,3'-联吡啶]-5-酚(56)

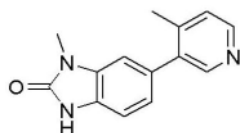
[0460]



[0461] 根据针对化合物5概括的程序以21.7%的收率制得标题化合物56。质量(m/z): 187.1[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.13(s, 1H), 8.46(d, J=5.0Hz, 1H), 8.38(s, 1H), 8.19(d, J=2.7Hz, 1H), 8.06(d, J=1.8Hz, 1H), 7.36(d, J=5.0Hz, 1H), 7.18(t, J=2.3Hz, 1H), 2.27(s, 3H).

[0462] 1-甲基-6-(4-甲基吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(57)

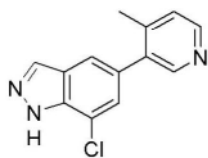
[0463]



[0464] 根据针对化合物5概括的程序以46.3%的收率制得标题化合物57。质量(m/z): 240.2[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.95(s, 1H), 8.41(d, J=5.0Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 7.32(d, J=5.0Hz, 1H), 7.15(d, J=1.5Hz, 1H), 7.06(d, J=8.0Hz, 1H), 6.99(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 3.31(s, 3H), 2.29(s, 3H).

[0465] 7-氯-5-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑(58)

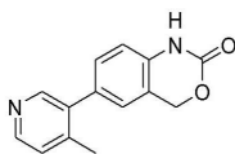
[0466]



[0467] 根据针对化合物5概括的程序以51.2%的收率制得标题化合物58。质量(m/z): 244.2[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ13.73(s, 1H), 8.49-8.39(m, 2H), 8.25(d, J=1.4Hz, 1H), 7.77(d, J=1.2Hz, 1H), 7.52(d, J=1.3Hz, 1H), 7.36(d, J=5.0Hz, 1H), 2.28(s, 3H).

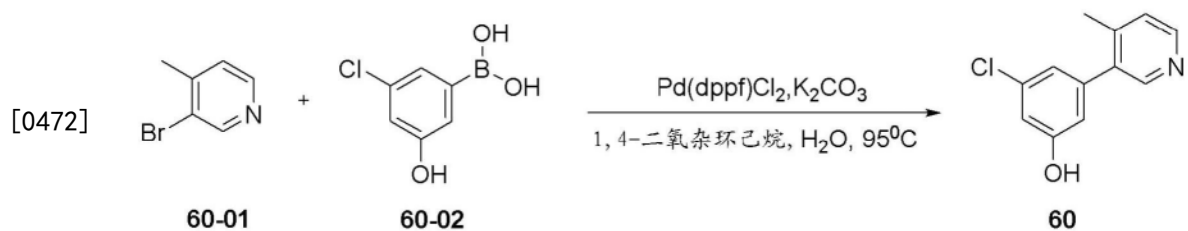
[0468] 6-(4-甲基吡啶-3-基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮(59)

[0469]



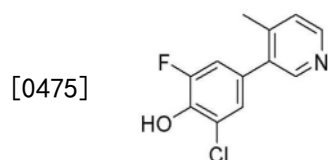
[0470] 根据针对化合物5概括的程序以51.2%的收率制得标题化合物59。质量(m/z): 241.1[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.64(s, 1H), 8.47(d, J=5.0Hz, 1H), 8.41(s, 1H), 7.76(d, J=7.8Hz, 1H), 7.67-7.59(m, 1H), 7.50(dd, J=7.8, 1.5Hz, 1H), 7.37(d, J=5.0Hz, 1H), 4.44(s, 2H), 2.28(s, 3H).

[0471] 3-氯-5-(4-甲基吡啶-3-基)苯酚(60)



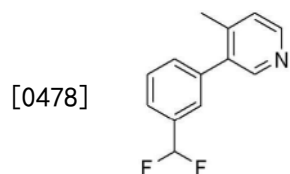
[0473] 在 N_2 下在 95°C 下搅拌化合物3-溴-4-甲基吡啶60-01 (100mg, 0.58mmol)、化合物(3-氯-5-羟基苯基)硼酸60-02 (101mg, 0.58mmol)、 Pd(dppf)Cl_2 (45mg, 0.05mmol) 和 K_2CO_3 (243mg, 1.74mmol) 在二氧杂环己烷 (5mL) / H_2O (1mL) 中的混合物2h。将反应混合物冷却至室温并用水稀释。采用乙酸乙酯萃取水相。采用盐水洗涤合并的有机萃取物并经 Na_2SO_4 干燥。将该混合物浓缩并通过硅胶柱层析法进一步纯化以提供作为白色固体的化合物60 (17.8mg, 收率: 13.8%)。质量 (m/z): 220.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.43 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.33 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 6.87-6.86 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 2.25 (s, 3H),

[0474] 2-氯-6-氟-4-(4-甲基吡啶-3-基)苯酚 (61)



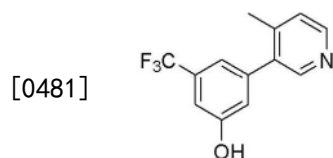
[0476] 根据针对化合物60概括的程序以16.4%的收率制得标题化合物61。质量 (m/z): 238.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 8.42 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.33-7.26 (m, 3H), 2.28 (s, 3H)

[0477] 3-(3-(二氟甲基)苯基)-4-甲基吡啶 (62)



[0479] 根据针对化合物60概括的程序以25.5%的收率制得标题化合物62。质量 (m/z): 220.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.68-7.57 (m, 4H), 7.37 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.10 (t, $J=55.8\text{Hz}$, 1H), 2.27 (s, 3H).

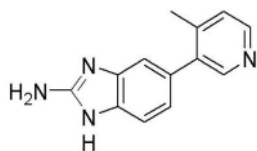
[0480] 3-(4-甲基吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚 (63)



[0482] 根据针对化合物60概括的程序以25.5%的收率制得标题化合物63。质量 (m/z): 254.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.46 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.35 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 2.26 (s, 3H).

[0483] 5-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺 (64)

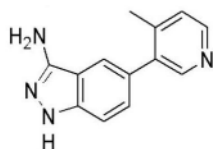
[0484]



[0485] 根据针对化合物5概括的程序以12.6%的收率制得标题化合物64。质量(m/z): 225.0[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.49 (d, J=4.6Hz, 1H), 7.51 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.30 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.11 (dd, J=8.0, 1.5Hz, 1H), 2.51 (s, 3H).

[0486] 5-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-胺(65)

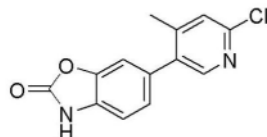
[0487]



[0488] 根据针对化合物5概括的程序以46.8%的收率制得标题化合物65。质量(m/z): 225.1[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.50 (s, 1H), 8.41-8.39 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.25 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.29 (s, 3H).

[0489] 6-(6-氯-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(66)

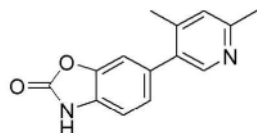
[0490]



[0491] 根据针对化合物5概括的程序以1.1%的收率制得标题化合物66。质量(m/z): 261.0[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.79 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.19 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.28 (s, 3H).

[0492] 6-(4,6-二甲基吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(67)

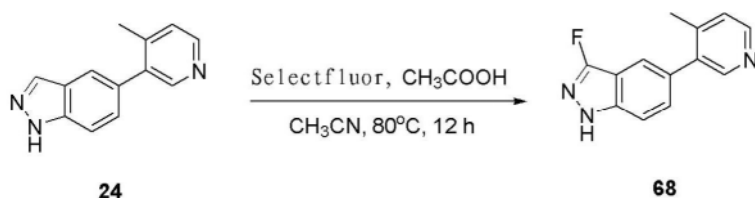
[0493]



[0494] 根据针对化合物60概括的程序以15.6%的收率制得标题化合物67。质量(m/z): 241.0[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.90 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.23 (d, J=2.1Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

[0495] 3-氟-5-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-吲唑(68)

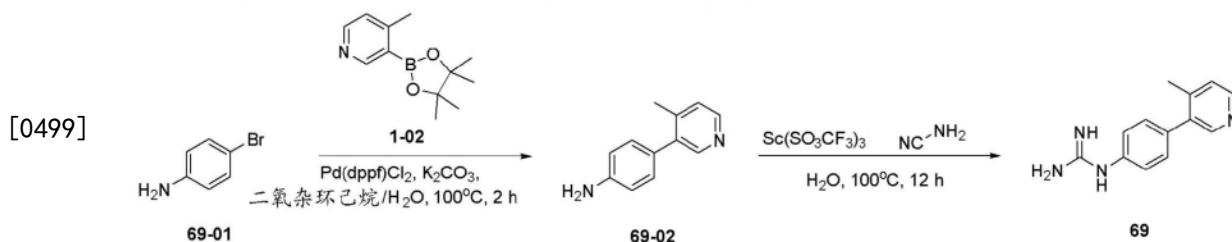
[0496]



[0497] 在室温下向5-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-吲唑24(40mg, 0.19mmol)在CH₃CN(10mL)和乙酸(4mL)中的溶液加入Selectfluor(135mg, 0.382mmol)。在80℃下搅拌该反应混合物12h。将该反应冷却至室温并用H₂O(20mL)淬灭。将所得溶液的pH调节至7~8并用乙酸乙酯萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层,经MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过制备型HPLC纯化粗产物以提供作为白色固体的化合物68(6.5mg, 收率:14.96%)。质量(m/z):

228.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.41-8.28 (m, 2H), 7.57 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.38 (dd, J=8.0, 1.7Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.04-6.93 (m, 2H).

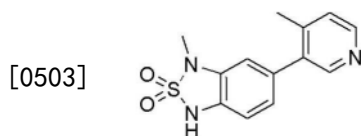
[0498] 1-(4-(4-甲基吡啶-3-基)苯基)胍 (69)



[0500] 步骤1:根据针对化合物5概括的程序由4-溴苯胺69-01 (300mg, 1.74mmol) 以78%的收率制得4-(4-甲基吡啶-3-基)苯胺69-02 (250mg, 1.36mmol)。质量 (m/z): 185.1 [M+H]⁺.

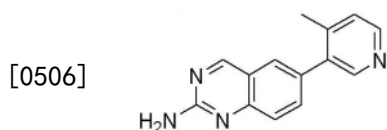
[0501] 步骤2:在室温下向4-(4-甲基吡啶-3-基)苯胺69-02 (100mg, 0.54mmol) 和Sc(SO₃CF₃)₃ (40mg, 0.08mmol) 在水 (4mL) 中的溶液加入胍胺 (27mg, 0.65mmol)。在100°C下搅拌该反应12h。将反应混合物冷却至室温并用EA萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经MgSO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。通过制备型HPLC纯化粗产物以提供作为白色固体的化合物69 (4.5mg, 收率:3.66%)。质量 (m/z): 227.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.70-8.61 (m, 2H), 7.92 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 2H), 2.56 (s, 3H).

[0502] 1-甲基-6-(4-甲基吡啶-3-基)-1,3-二氢苯并[c][1,2,5]噻二唑2,2-二氧化物 (70)



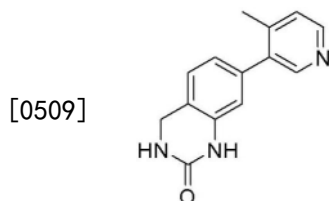
[0504] 根据针对化合物5概括的程序以16.5%的收率制得标题化合物70。质量 (m/z): 276.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.63-8.54 (m, 2H), 7.68 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

[0505] 6-(4-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺 (71)



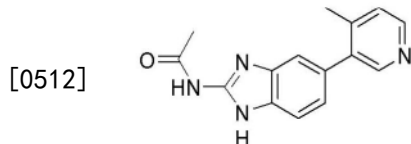
[0507] 根据针对化合物5概括的程序以15.5%的收率制得标题化合物71。质量 (m/z): 237.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (s, 1H), 8.45 (t, J=4.0Hz, 2H), 7.84 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.74 (dd, J=8.7, 2.0Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.36 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).

[0508] 7-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2(1H)-酮 (72)



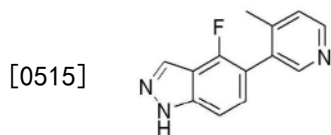
[0510] 根据针对化合物5概括的程序以12.6%的收率制得标题化合物72。质量(m/z): 240.1[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.08(s, 1H), 8.42(d, J=5.0Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 7.33(d, J=5.0Hz, 1H), 7.18(d, J=7.7Hz, 1H), 6.87(dd, J=7.6, 1.6Hz, 2H), 6.74(d, J=1.5Hz, 1H), 4.37(s, 2H), 2.25(s, 3H)。

[0511] N-(5-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙酰胺(73)



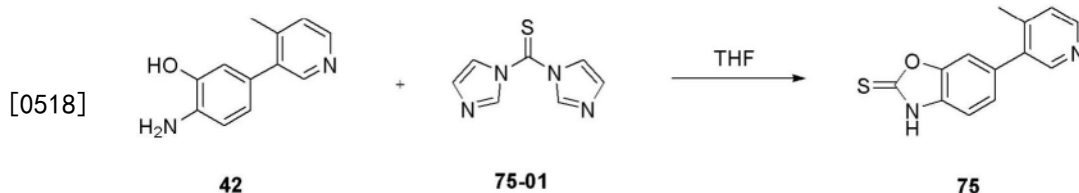
[0513] 根据针对化合物5概括的程序以20.0%的收率制得标题化合物73。质量(m/z): 267.0[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.09(d, J=10.0Hz, 1H), 11.56(s, 1H), 8.39(dd, J=9.6, 4.0Hz, 2H), 7.64-7.28(m, 3H), 7.20-6.94(m, 1H), 2.28(s, 3H), 2.18(s, 3H)。

[0514] 4-氟-5-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑(74)



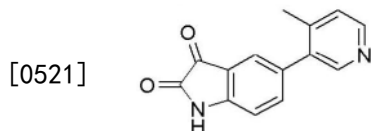
[0516] 根据针对化合物5概括的程序以17.6%的收率制得标题化合物74。质量(m/z): 228.1[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ13.60(s, 1H), 8.68(td, J=5.7, 2.7Hz, 2H), 8.30(d, J=1.0Hz, 1H), 7.76(q, J=5.2Hz, 1H), 7.54(dd, J=8.5, 1.0Hz, 1H), 7.36(dd, J=8.5, 6.8Hz, 1H), 2.32(s, 3H)。

[0517] 6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-硫酮(75)



[0519] 在80℃下搅拌化合物2-氨基-5-(4-甲基吡啶-3-基)苯酚42(60mg, 0.3mmol)和化合物二(1H-咪唑-1-基)甲硫酮75-01(53.4mg, 0.3mmol)在THF(2mL)中的混合物2h。将反应混合物冷却至室温并用水稀释。采用乙酸乙酯萃取水相。采用盐水洗涤合并的有机萃取物并经Na₂SO₄干燥。在真空下除去溶剂并通过制备型TLC纯化以提供化合物75(30mg, 收率: 41.1%)。质量(m/z): 243.2[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ14.00(s, 1H), 8.45(d, J=5.0Hz, 1H), 8.40(s, 1H), 7.64(t, J=1.0Hz, 1H), 7.39-7.31(m, 3H), 2.28(s, 3H)。

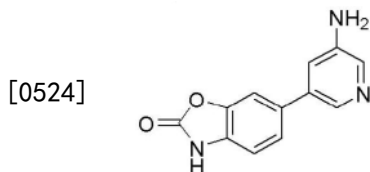
[0520] 5-(4-甲基吡啶-3-基)吡啶-2,3-二酮(76)



[0522] 根据针对化合物5概括的程序以38.1%的收率制得标题化合物76。质量(m/z): 239.2[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.16(s, 1H), 8.43(d, J=5.0Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 7.63(dd, J=8.1, 1.9Hz, 1H), 7.54(d, J=1.8Hz, 1H), 7.34(d, J=5.0Hz, 1H), 7.02(d, J=

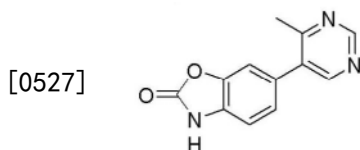
8.1Hz, 1H), 2.27 (s, 3H) .

[0523] 6-(5-氨基吡啶-3-基) 苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(77)



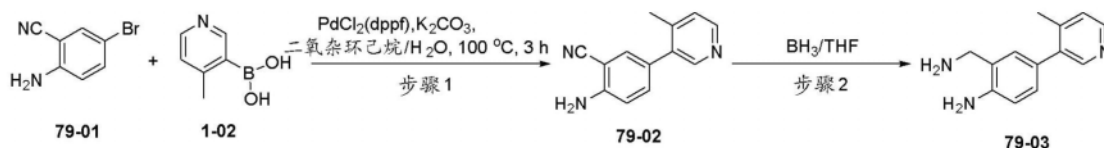
[0525] 根据针对化合物5概括的程序以2.6%的收率制得标题化合物77。质量(m/z): 228.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.89 (s, 1H), 8.26 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.69 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.24 (s, 2H) .

[0526] 6-(4-甲基吡啶-5-基) 苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(78)

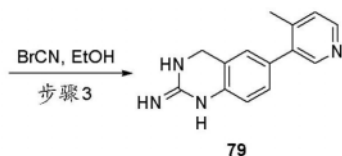


[0528] 根据针对化合物5概括的程序以89%的收率制得标题化合物78。质量(m/z): 228.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.49 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.31-7.16 (m, 2H), 2.47 (s, 3H) .

[0529] 6-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2(1H)-亚胺(79)



[0530]



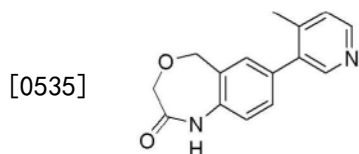
[0531] 步骤1:根据针对化合物5概括的程序以48.0%的收率制得2-氨基-5-(4-甲基吡啶-3-基) 苯甲腈79-02。质量(m/z): 210.3 [M+H]⁺ .

[0532] 步骤2:向2-氨基-5-(4-甲基吡啶-3-基) 苯甲腈79-02 (300mg, 1.43mmol) 在THF (3mL) 中的溶液缓慢加入BH₃ (6mL, 6mmol, 1M在THF中)。在加料后,在65°C下在氮气保护下搅拌该反应混合物3h。然后通过0°C下逐滴加入MeOH (3mL) 来淬灭该反应混合物,然后在50°C下搅拌5h。在真空下除去溶剂以提供残余物。用DCM (10mL) 和水 (10mL) 溶解所述残余物,分离有机层并用DCM (20mL×3) 萃取水层。用盐水洗涤合并的有机相,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以提供粗产物,其通过硅胶层析法(MeOH/DCM=0%至20%)纯化以提供作为浅棕色浆液的2-(氨基甲基)-4-(4-甲基吡啶-3-基) 苯胺79-03 (100mg, 32.7%)。质量(m/z): 214.3 [M+H]⁺ .

[0533] 步骤3:将2-(氨基甲基)-4-(4-甲基吡啶-3-基) 苯胺79-03 (200mg, 0.94mmol) 和BrCN (149mg, 1.41mmol) 在EtOH (15mL) 中的混合物加热至60°C并在氮气保护下搅拌3h。用水

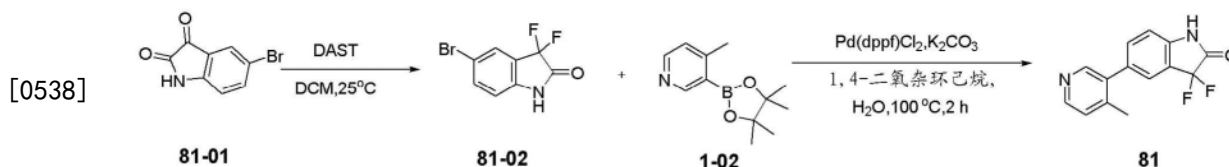
(6mL) 淬灭反应混合物并用DCM(20mL×2)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩以提供残余物,其通过硅胶层析法(MeOH/DCM=0%至10%)纯化并通过制备型HPLC再次纯化以提供作为浅橙色固体的标题化合物79(18mg, 收率:8.9%)。质量(m/z): 239.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.35 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.36 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.2, 2.0Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.02 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)。

[0534] 7-(4-甲基吡啶-3-基)-1,5-二氢苯并[e][1,4]氧氮杂萘-2(3H)-酮(80)



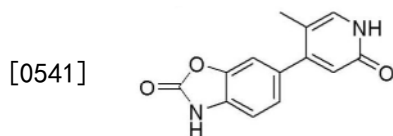
[0536] 根据针对化合物5概括的程序以29.1%的收率制得标题化合物80。质量(m/z): 255.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.47-8.10 (m, 2H), 7.36 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.3, 2.0Hz, 1H), 7.23-7.12 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)。

[0537] 3,3-二氟-5-(4-甲基吡啶-3-基)吲哚啉-2-酮(81)



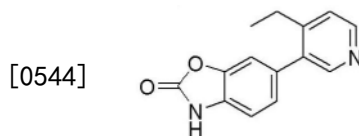
[0539] 步骤1:向5-溴吲哚啉-2,3-二酮81-01(1.00eq, 500mg, 2.21mmol)在DCM(10mL)中的溶液加入DAST(1.0eq, 357mg, 2.21mmol)。在室温下搅拌该混合物2h。浓缩该反应并将残余物溶解在乙酸乙酯中,用水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩以提供粗产物。通过快速柱层析法纯化所述粗产物以提供化合物81-02(450mg, 收率:75.5%)。步骤2:根据针对化合物5概括的程序以36.2%的收率制得标题化合物81。质量(m/z): 243.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.33 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.76 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 7.34 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 2.28 (s, 3H)。

[0540] 6-(5-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(82)



[0542] 根据针对化合物60概括的程序以6.6%的收率制得标题化合物82。质量(m/z): 243.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.77 (s, 1H), 11.49 (s, 1H), 7.34 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 1.90 (s, 3H)。

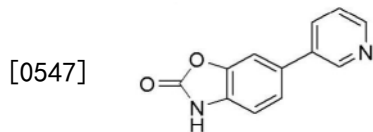
[0543] 6-(4-乙基吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(83)



[0545] 根据针对化合物60概括的程序以11.1%的收率制得标题化合物83。质量(m/z): 241.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.86 (s, 1H), 8.68 (dd, J=5.8, 2.3Hz, 1H), 8.58

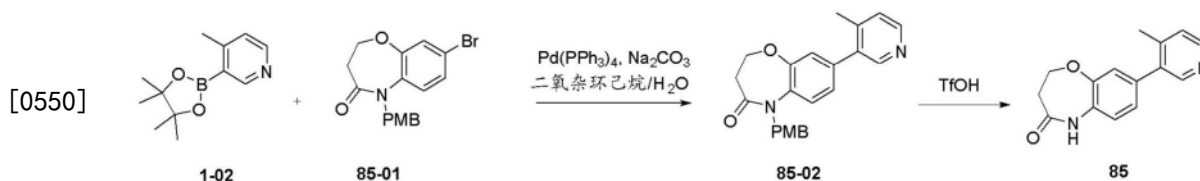
(d, J=2.5Hz, 1H), 7.76(d, J=5.5Hz, 1H), 7.43(d, J=1.5Hz, 1H), 7.27-7.15(m, 2H), 2.72(q, J=7.5Hz, 2H), 1.10(t, J=7.5Hz, 3H).

[0546] 6-(吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(84)



[0548] 根据针对化合物5概括的程序以23.6%的收率制得标题化合物84。质量(m/z): 213.2[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.84(s, 1H), 9.00(d, J=2.3Hz, 1H), 8.65(dd, J=5.0, 1.5Hz, 1H), 8.34(dt, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 7.78(d, J=1.7Hz, 1H), 7.68(dd, J=8.1, 5.1Hz, 1H), 7.57(dd, J=8.1, 1.7Hz, 1H), 7.23(d, J=8.1Hz, 1H).

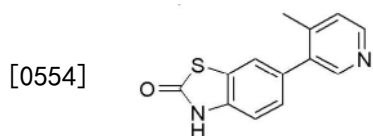
[0549] 8-(4-甲基吡啶-3-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂萘-4(5H)-酮(85)



[0551] 步骤1:根据针对化合物3概括的程序以77.9%的收率制得5-(4-甲氧基苄基)-8-(4-甲基吡啶-3-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂萘-4(5H)-酮85-02。

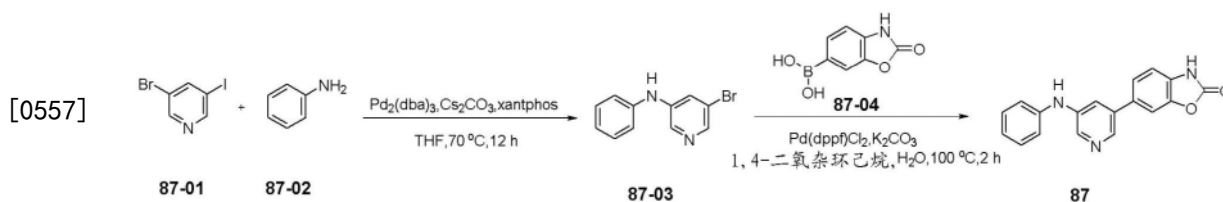
[0552] 步骤2:在70℃下搅拌5-(4-甲氧基苄基)-8-(4-甲基吡啶-3-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂萘-4(5H)-酮85-02(85mg, 0.23mmol)和TfOH(2mL)的混合物1h。将反应混合物冷却至室温并用水稀释。采用EA萃取水相。采用盐水洗涤合并的有机萃取物并经Na₂SO₄干燥。在真空下除去溶剂并通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物85(45mg, 收率:77.6%)。质量(m/z): 255.2[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.92(s, 1H), 8.59-8.50(m, 2H), 7.62(d, J=5.4Hz, 1H), 7.19(d, J=8.9Hz, 1H), 7.08-6.93(m, 2H), 4.39(dd, J=6.1, 5.1Hz, 2H), 2.78(t, J=5.6Hz, 2H), 2.40(s, 3H).

[0553] 6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(86)



[0555] 根据针对化合物5概括的程序以49.8%的收率制得标题化合物86。质量(m/z): 243.1[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.11(s, 1H), 8.63(d, J=1.6Hz, 2H), 7.73(d, J=1.7Hz, 2H), 7.37(d, J=1.8Hz, 1H), 7.26(s, 1H), 2.43(s, 3H).

[0556] 6-(5-(苯基氨基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(87)

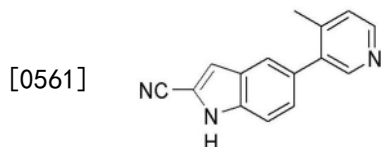


[0558] 步骤1:在N₂下在70℃下搅拌3-溴-5-碘吡啶87-01(5g, 17.6mmol)、苯胺87-02

(1.64g, 17.6mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (732mg, 0.8mmol)、 Cs_2CO_3 (17.2g, 53mmol) 和 Xantphos (462mg, 0.8mmol) 的混合物 12h。将反应混合物冷却至室温并用水稀释。采用 EA 萃取水相。采用盐水洗涤合并的有机萃取物并经 Na_2SO_4 干燥。在真空下除去溶剂以提供粗 5-溴-N-苯基吡啶-3-胺 87-03, 其直接用于接下来的步骤。

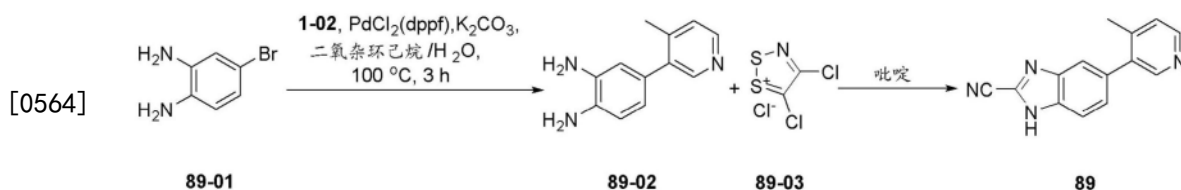
[0559] 步骤2: 根据针对化合物5概括的程序以 38.2% 的收率制得化合物 87。质量 (m/z): 304.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.85 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.41 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.33 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.84 (t, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.50 (dd, $J=8.1, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.35 (dd, $J=8.5, 7.3\text{Hz}$, 2H), 7.26-7.19 (m, 3H), 7.03-6.96 (m, 1H).

[0560] 5-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-2-甲腈 (88)



[0562] 根据针对化合物5概括的程序以 5.52% 的收率制得标题化合物 88。质量 (m/z): 234.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.36 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 7.63 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.27 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 2.33 (s, 3H).

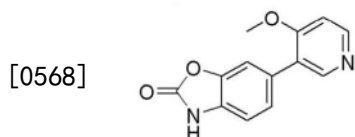
[0563] 5-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-甲腈 (89)



[0565] 步骤1: 根据针对化合物5概括的程序以 56.2% 的收率制得标题化合物 89-02。质量 (m/z): 200.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

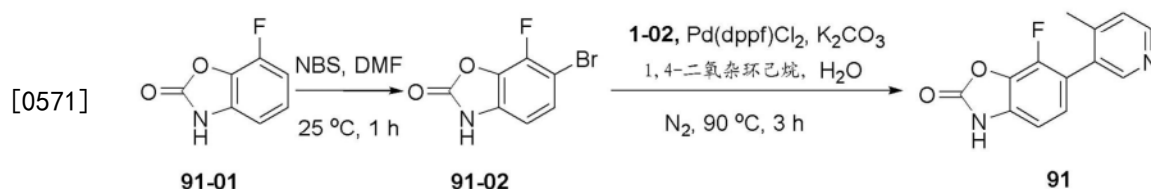
[0566] 步骤2: 在 25°C 下在氮气保护下搅拌 4-(4-甲基吡啶-3-基)苯-1,2-二胺 89-02 (150mg, 0.75mmol) 和 4,5-二氯-1,2,3-苯噁唑-1-酮 89-03 (256.9mg, 0.75mmol) 在吡啶 (3mL) 中的溶液 12h。在真空下除去溶剂以提供粗产物, 其通过制备型 HPLC 纯化以提供作为白色固体的化合物 89 (23mg, 收率: 12.9%)。质量 (m/z): 235.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.30 (s, 1H), 8.47-8.43 (m, 2H), 7.83 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.44 (dd, $J=8.5, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 2.28 (s, 3H).

[0567] 6-(4-甲氧基吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 (90)



[0569] 根据针对化合物5概括的程序以 2.9% 的收率制得标题化合物 90。质量 (m/z): 243.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.88 (s, 1H), 8.71 (d, $J=30.4\text{Hz}$, 2H), 7.67-7.52 (m, 2H), 7.36 (dd, $J=8.1, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 4.05 (s, 3H).

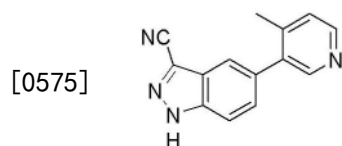
[0570] 7-氟-6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 (91)



[0572] 步骤1:向7-氟苯并[d]噻唑-2(3H)-酮91-01(306mg,2.0mmol)在DMF(5mL)中的溶液加入NBS(356mg,2.0mmol)。在25℃下搅拌该混合物1h。用水稀释该混合物,经乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以提供粗产物。通过硅胶层析法纯化所述粗产物以提供作为黄色固体的6-溴-7-氟苯并[d]噻唑-2(3H)-酮91-02(463mg,收率:99%)。质量(m/z):231.9[M+H]⁺。

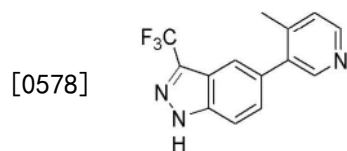
[0573] 步骤2:根据针对化合物5概括的程序以5.1%的收率制得标题化合物91。质量(m/z):245.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.21(s,1H),8.70-8.55(m,2H),7.71(d,J=5.5Hz,1H),7.19(dd,J=8.1,6.6Hz,1H),7.11(d,J=8.1Hz,1H),2.31(s,3H)。

[0574] 5-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲腈(92)



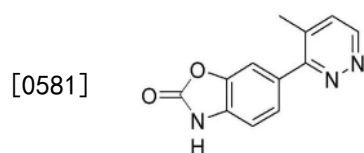
[0576] 根据针对化合物5概括的程序以22%的收率制得标题化合物92。质量(m/z):235.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ14.50(s,1H),8.53-8.35(m,2H),7.92-7.80(m,2H),7.58(dd,J=8.6,1.6Hz,1H),7.37(d,J=5.1Hz,1H),2.28(s,3H)。

[0577] 5-(4-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吲唑(93)



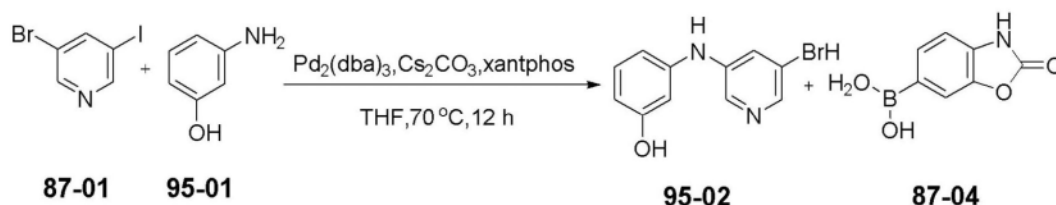
[0579] 根据针对化合物5概括的程序以26%的收率制得标题化合物93。质量(m/z):278.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ14.14(s,1H),8.48-8.38(m,2H),7.81(dd,J=8.7,0.9Hz,1H),7.77-7.73(m,1H),7.55(dd,J=8.7,1.6Hz,1H),7.36(d,J=5.0Hz,1H),2.26(s,3H)。

[0580] 6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(94)

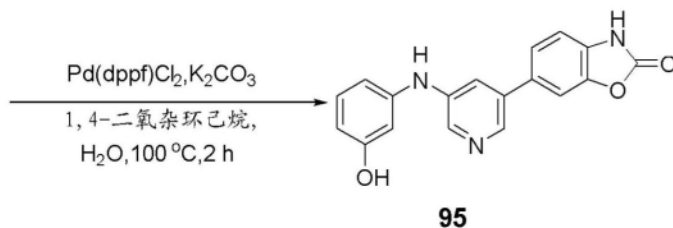


[0582] 根据针对化合物5概括的程序以10.7%的收率制得标题化合物94。质量(m/z):228.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.86(s,1H),9.08(d,J=5.1Hz,1H),7.66(d,J=5.2Hz,1H),7.59(d,J=1.5Hz,1H),7.42(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.23(d,J=8.1Hz,1H),2.36(s,3H)。

[0583] 6-(5-((3-羟基苯基)氨基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(95)

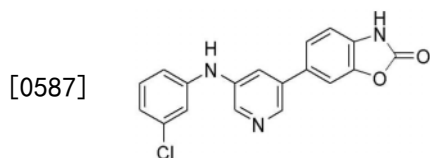


[0584]



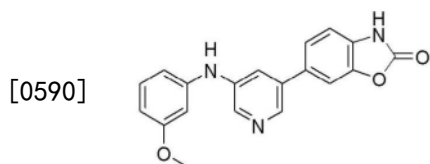
[0585] 根据针对化合物87概括的程序以11.6%的收率制得标题化合物95。质量 (m/z) : 320.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.77 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (d, J=2.4Hz, 2H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.44 (dd, J=8.2, 1.7Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.06 (t, J=7.9Hz, 1H), 6.63-6.53 (m, 2H), 6.31 (dd, J=8.1, 2.2Hz, 1H).

[0586] 6-(5-((3-氯苯基)氨基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 (96)



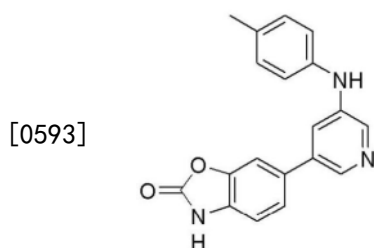
[0588] 根据针对化合物87概括的程序以9.2%的收率制得标题化合物96。质量 (m/z) : 338.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.39 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.34 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.45 (dd, J=8.1, 1.7Hz, 1H), 7.29 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.15-7.07 (m, 2H), 6.91 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H).

[0589] 6-(5-((3-甲氧基苯基)氨基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 (97)



[0591] 根据针对化合物87概括的程序以11.6%的收率制得标题化合物97。质量 (m/z) : 334.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.81 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.37-8.22 (m, 2H), 7.70-7.58 (m, 2H), 7.42 (dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 7.19 (t, J=8.3Hz, 2H), 6.79-6.72 (m, 1H), 6.67 (t, J=2.2Hz, 1H), 6.49 (dd, J=8.2, 2.4Hz, 1H), 3.73 (s, 3H).

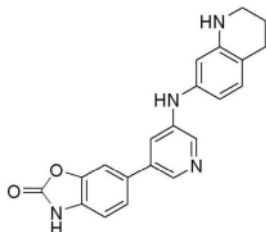
[0592] 6-(5-(对甲苯基氨基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 (98)



[0594] 根据针对化合物87概括的程序制得标题化合物98。质量 (m/z): 318.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.85 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.37 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=8.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 4H), 2.28 (s, 3H).

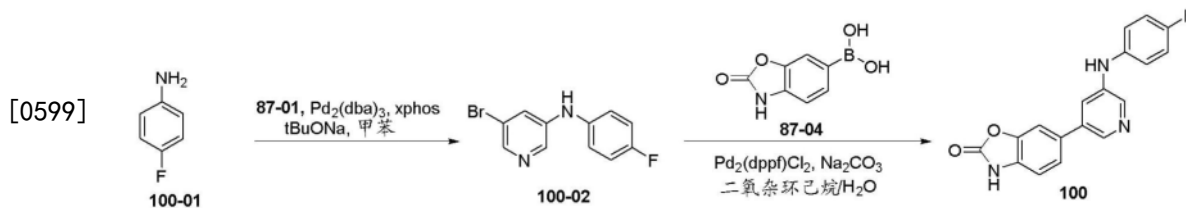
[0595] 6-(5-((1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)氨基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(99)

[0596]



[0597] 根据针对化合物87概括的程序以58%的收率制得标题化合物99。质量 (m/z): 359.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.74 (s, 1H), 8.20 (dd, $J=13.9, 2.2$ Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.59 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=8.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.22 (dd, $J=8.0, 2.2$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.58 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 1.82-1.71 (m, 2H).

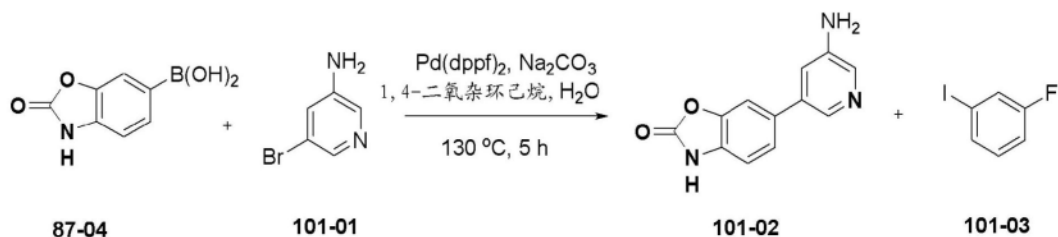
[0598] 6-(5-((4-氟苯基)氨基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(100)



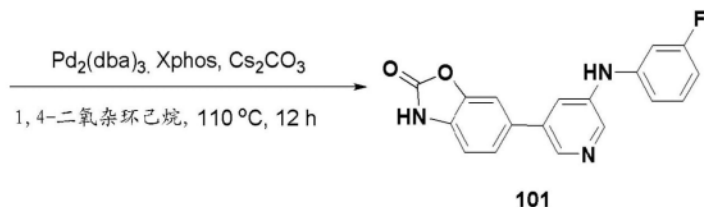
[0600] 步骤1: 在90℃下在氮气气氛下搅拌4-氟苯胺100-01 (111mg, 1.00mmol)、3-溴-5-碘吡啶87-01 (284mg, 1.00mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (46mg, 0.0500mmol)、X-phos (24mg, 0.05mmol) 和 tBuONa (115mg, 1.20mmol) 在甲苯 (5mL) 中的混合物过夜。将反应混合物冷却至室温并浓缩以提供粗产物, 其通过硅胶层析法纯化以提供5-溴-N-(4-氟苯基)吡啶-3-胺100-02 (70mg, 收率: 25.67%)。

[0601] 步骤2: 根据针对化合物5概括的程序以28.1%的收率制得标题化合物100。质量 (m/z): 322.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=8.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.24-7.06 (m, 5H).

[0602] 6-(5-((3-氟苯基)氨基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(101)



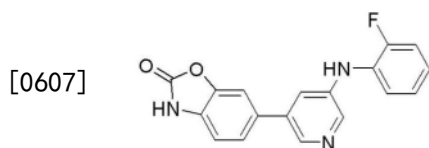
[0603]



[0604] 步骤1:根据针对化合物5概括的程序以51.3%的收率制得标题化合物101-02。质量 (m/z): 228.1 $[M+H]^+$.

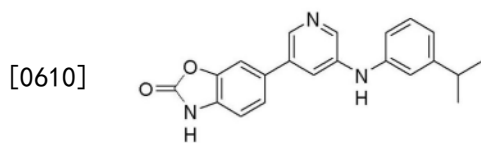
[0605] 步骤2:根据针对化合物100-02概括的程序以14.1%的收率制得标题化合物101。
质量(m/z):322.1[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.82(s,1H),8.91(s,1H),8.46(d,J=1.9Hz,1H),8.38(d,J=2.4Hz,1H),7.85(t,J=2.2Hz,1H),7.73(d,J=1.7Hz,1H),7.51(dd,J=8.1,1.7Hz,1H),7.32(dd,J=8.2,6.9Hz,1H),7.22(d,J=8.1Hz,1H),7.06-6.94(m,2H),6.74(d,J=2.4Hz,1H)。

[0606] 6-(5-((2-氟苯基)氨基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(102)



[0608] 根据针对化合物100概括的程序以2.6%的收率制得标题化合物102。质量(m/z): 322.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.83 (d, J=4.1Hz, 1H), 8.63 (d, J=20.4Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.52-7.39 (m, 2H), 7.31 (ddd, J=11.6, 8.1, 1.7Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 7.09 (d, J=6.4Hz, 1H).

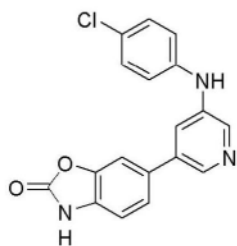
[0609] 6-(5-((3-异丙基苯基)氨基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(103)



[0611] 根据针对化合物100概括的程序制得标题化合物103。质量(m/z):346.1[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.92 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.47 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.00 (t, J=2.2Hz, 1H), 7.75 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 7.33-7.21 (m, 2H), 7.15-7.07 (m, 2H), 6.95 (d, J=7.6Hz, 1H), 2.89 (p, J=6.9Hz, 1H), 1.22 (d, J=6.9Hz, 6H)。

[0612] 6-(5-((4-氯苯基)氨基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(104)

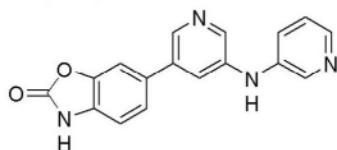
[0613]



[0614] 根据针对化合物87概括的程序制得标题化合物104。质量 (m/z) : 338.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.83 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.44 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.33 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.50 (dd, J=8.1, 1.7Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.26-7.16 (m, 3H).

[0615] 6-(5-(吡啶-3-基氨基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 (105)

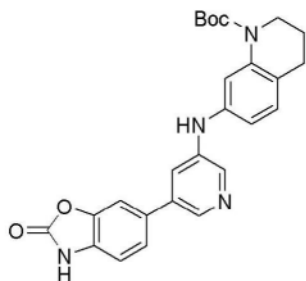
[0616]



[0617] 根据针对化合物100概括的程序制得标题化合物105。质量 (m/z) : 305.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.76 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.34 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.11 (dd, J=4.7, 1.4Hz, 1H), 7.68 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.65 (t, J=2.3Hz, 1H), 7.61 (ddd, J=8.4, 2.9, 1.4Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.1, 1.7Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.3, 4.6Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.1Hz, 1H).

[0618] 7-((5-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)吡啶-3-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲酸叔丁酯 (106)

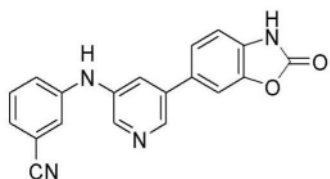
[0619]



[0620] 根据针对化合物100概括的程序以29%的收率制得标题化合物106。质量 (m/z) : 459.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.72 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (dd, J=8.6, 2.2Hz, 2H), 7.77-7.67 (m, 2H), 7.61 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.1, 1.7Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.75 (dd, J=8.1, 2.3Hz, 1H), 3.68-3.59 (m, 2H), 2.67 (t, J=6.5Hz, 2H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

[0621] 3-((5-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)吡啶-3-基)氨基)苯甲腈 (107)

[0622]

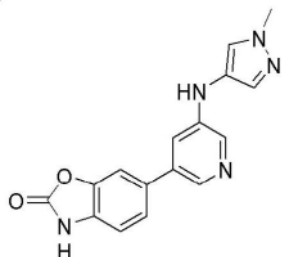


[0623] 根据针对化合物87概括的程序以11.6%的收率制得标题化合物107。质量 (m/z) :

329.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.83 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.49 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.41 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.86 (t, J=2.2Hz, 1H), 7.74 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 4H), 7.34 (td, J=4.5, 4.0, 1.5Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H).

[0624] 6-(5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(108)

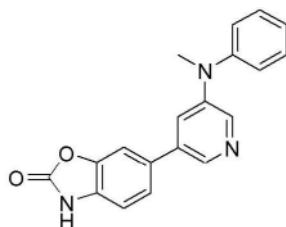
[0625]



[0626] 根据针对化合物87概括的程序制得标题化合物108。质量 (m/z): 308.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (t, J=1.8Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.85 (s, 3H).

[0627] 6-(5-(甲基(苯基)氨基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(109)

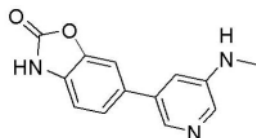
[0628]



[0629] 根据针对化合物87概括的程序以17%的收率制得标题化合物109。质量 (m/z): 318.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.32 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.84 (dd, J=2.7, 1.7Hz, 1H), 7.60 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.49 (dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 3H), 7.23 (d, J=8.1Hz, 1H), 3.49 (s, 3H).

[0630] 6-(5-(甲基氨基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(110)

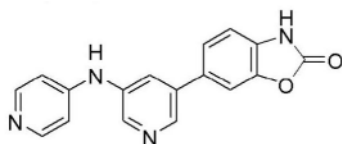
[0631]



[0632] 根据针对化合物87概括的程序制得标题化合物110。质量 (m/z): 242.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.90 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.98 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69-7.47 (m, 2H), 7.24 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 2.85 (s, 3H).

[0633] 6-(5-(吡啶-4-基氨基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(111)

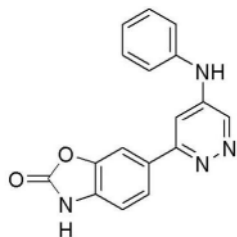
[0634]



[0635] 根据针对化合物87概括的程序以12.1%的收率制得标题化合物111。质量 (m/z): 305.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.85 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.84 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.55 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.34 (d, J=7.1Hz, 2H), 8.09 (t, J=2.3Hz, 1H), 7.80 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.1, 1.7Hz, 1H), 7.27-7.19 (m, 3H).

[0636] 6-(5-(苯基氨基)吡嗪-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(112)

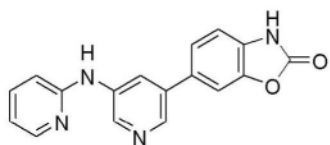
[0637]



[0638] 根据针对化合物100概括的程序制得标题化合物112。质量(m/z):305.1[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.22(s,1H),8.79(d,J=2.6Hz,1H),8.36(s,1H),7.88(s,1H),7.76(d,J=8.2Hz,1H),7.45-7.38(m,3H),7.35-7.29(m,2H),7.18-7.09(m,2H)。

[0639] 6-(5-(吡啶-2-基氨基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(113)

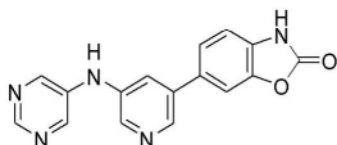
[0640]



[0641] 根据针对化合物87概括的程序制得标题化合物113。质量(m/z):305.1[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.89(s,1H),9.80(s,1H),9.11(s,1H),8.57(d,J=2.5Hz,2H),8.27(dd,J=5.1,1.9Hz,1H),7.77-7.67(m,2H),7.53(dd,J=8.1,1.8Hz,1H),7.27(d,J=8.1Hz,1H),7.01-6.89(m,2H)。

[0642] 6-(5-(嘧啶-5-基氨基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(114)

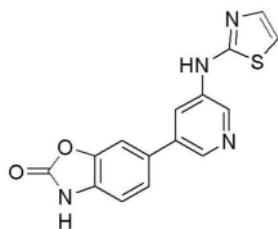
[0643]



[0644] 根据针对化合物87概括的程序以16.2%的收率制得标题化合物114。质量(m/z):306.1[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.86(s,1H),9.08(d,J=5.5Hz,1H),8.80(s,1H),8.74(s,2H),8.53(s,1H),8.44(s,1H),7.96(d,J=3.0Hz,1H),7.78(d,J=1.7Hz,1H),7.55(dd,J=8.1,1.8Hz,1H),7.23(d,J=8.1Hz,1H)。

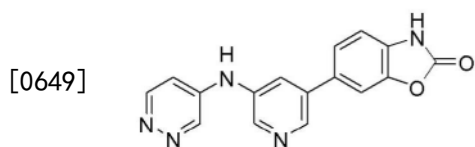
[0645] 6-(5-(噻唑-2-基氨基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(115)

[0646]



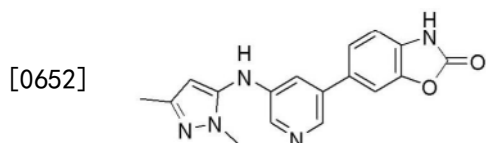
[0647] 根据针对化合物87概括的程序制得标题化合物115。质量(m/z):311.1[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.79(s,1H),10.53(s,1H),8.69(d,J=2.4Hz,1H),8.47(t,J=2.3Hz,1H),8.44-8.42(m,1H),7.64(d,J=1.7Hz,1H),7.45(dd,J=8.1,1.8Hz,1H),7.33(d,J=3.7Hz,1H),7.23(d,J=8.1Hz,1H),7.01(d,J=3.7Hz,1H)。

[0648] 6-(5-(吡啶-2-基氨基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(116)



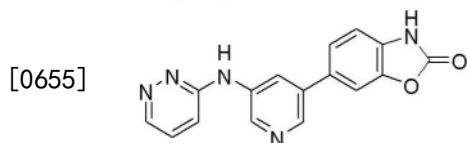
[0650] 根据针对化合物87概括的程序以18.1%的收率制得标题化合物116。质量(m/z): 306.2[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.38(s, 1H), 8.92(d, J=3.0Hz, 1H), 8.73(d, J=6.1Hz, 1H), 8.61(d, J=2.0Hz, 1H), 8.46(d, J=2.5Hz, 1H), 7.91(t, J=2.3Hz, 1H), 7.76(d, J=1.7Hz, 1H), 7.55(dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 7.25(dd, J=6.1, 3.1Hz, 1H), 7.21(d, J=8.1Hz, 1H).

[0651] 6-((5-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(117)



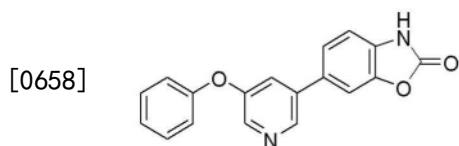
[0653] 根据针对化合物87概括的程序以16.2%的收率制得标题化合物117。质量(m/z): 322.1[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.86(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.43(d, J=1.8Hz, 1H), 8.18(d, J=2.5Hz, 1H), 7.71(d, J=1.7Hz, 1H), 7.64(t, J=2.3Hz, 1H), 7.48(dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 7.23(d, J=8.1Hz, 1H), 6.02(s, 1H), 3.63(s, 3H), 2.14(s, 3H).

[0654] 6-((5-(噻嗪-3-基氨基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(118)



[0656] 根据针对化合物87概括的程序以38%的收率制得标题化合物118。质量(m/z): 306.1[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.86(s, 1H), 9.90(s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.81(dd, J=4.6, 1.3Hz, 1H), 8.61(dd, J=5.2, 3.1Hz, 2H), 7.72(d, J=1.7Hz, 1H), 7.60(dd, J=9.0, 4.6Hz, 1H), 7.52(dd, J=8.1, 1.7Hz, 1H), 7.33-7.22(m, 2H).

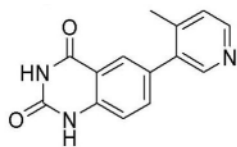
[0657] 6-((5-苯氧基吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(119)



[0659] 根据针对化合物5概括的程序以10.6%的收率制得标题化合物119。质量(m/z): 305.2[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.81(s, 1H), 8.72(d, J=2.0Hz, 1H), 8.32(d, J=2.6Hz, 1H), 7.75(d, J=2.4Hz, 2H), 7.52(dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 7.44(t, J=7.8Hz, 2H), 7.25-7.17(m, 2H), 7.13(d, J=8.0Hz, 2H).

[0660] 6-(4-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(120)

[0661]



[0662] 根据针对化合物3概括的程序以0.5%的收率制得标题化合物120。质量(m/z): 254.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.43 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.83 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.4, 2.1Hz, 1H), 7.34 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.4Hz, 1H), 2.26 (s, 3H)

[0663] 实施例2.SARM1 (50-724) 酶测定

[0664] 使用Dulbecco的PBS缓冲液作为反应缓冲液在384孔板中进行酶测定。将最终浓度为2nM的经纯化的SARM1 (50-724) 与最终测定浓度为1%DMSO的测试化合物在室温下预孵育15分钟。通过添加200μM NMN作为激活剂和100μM NAD⁺作为底物的混合物来引发反应。室温孵育1h后,用10倍体积的70%乙腈终止反应,然后在3800rpm下离心10min。样品在用10mM乙酸铵 (pH 9.75) 稀释至适当浓度后使用LC-MS/MS进行分析。

[0665] 化合物1-120的SARM1抑制活性总结于表2中。在表2中,活性提供如下:A=IC₅₀<5 μM;B=5μM≤IC₅₀<15μM;C=15μM≤IC₅₀≤30μM;D=IC₅₀>30μM。

[0666] 表2

化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50
1	B	41	A	81	A
2	A	42	A	82	C
3	A	43	B	83	A
4	A	44	A	84	A
5	A	45	B	85	B
6	A	46	D	86	A
7	A	47	A	87	A
8	A	48	C	88	A
9	A	49	D	89	A
10	C	50	B	90	A
11	D	51	A	91	C
12	D	52	B	92	A
13	A	53	D	93	B
14	D	54	C	94	A
15	A	55	C	95	A
16	A	56	B	96	A
17	A	57	B	97	A

[0667]

[0668]

18	C	58	B	98	A
19	B	59	A	99	A
20	A	60	A	100	A
21	A	61	B	101	A
22	A	62	A	102	A
23	C	63	A	103	A
24	A	64	A	104	A
25	A	65	D	105	A
26	D	66	C	106	A
27	D	67	C	107	A
28	A	68	A	108	A
29	A	69	C	109	A
30	D	70	C	110	A
31	A	71	C	111	A
32	A	72	B	112	A
33	C	73	A	113	A
34	D	74	C	114	A
35	D	75	A	115	A
36	A	76	A	116	A
37	B	77	B	117	A
38	B	78	D	118	A
39	C	79	A	119	A
40	A	80	A	120	A

[0669] 本说明书中引用的所有出版物,包括但不限于公开文本和公开申请,均如同完整阐述一样通过引用并入本文。如果本文引用的出版物的某些内容与本公开内容矛盾或不一致,则以本公开内容为准。

[0670] 本领域技术人员将容易地从本公开内容和权利要求中认识到,在不脱离如以下权利要求所限定的公开内容的精神和范围的情况下,可以在其中做出各种改变、修改和变型。