(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114096542 B
(45)授权公告日 2024.09.10

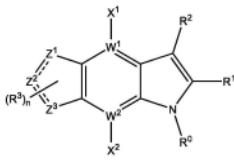
(21)申请号 202080050991.8
(22)申请日 2020.05.14
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114096542 A
(43)申请公布日 2022.02.25
(30)优先权数据
62/847562 2019.05.14 US
63/004813 2020.04.03 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.01.13
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/032832 2020.05.14
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/247160 EN 2020.12.10
(73)专利权人 弗特克斯药品有限公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 U·K·班达拉奇 C·M·布莱
D·布赫尔 M·J·博伊德
M·A·布罗尼 M·P·克拉克
V·达马内斯 L·T·D·芬宁
R·F·菲莫纳里 G·S·弗莱明
K·J·加农
P·M·加西亚 巴兰特斯
R·D·吉亚科梅蒂 S·吉罗瓦
R·L·小格雷 S·圭多
A·B·霍尔 S·C·胡德
D·J·赫利 M·A·小约翰逊
P·琼斯 S·克萨文 M-H·赖
S·刘 A·卢克 B·马克斯韦尔
J·P·马克斯韦尔 A·梅德克
P·M·努汉特 K·A·奥弗霍夫
S·罗代 S·雷珀 S·M·罗恩金
R·萨文特 Y·施 M·什雷斯塔
M·斯波萨托 K·斯塔夫罗普洛斯
R·J·斯维特 Q·唐
T·L·塔普利 S·汤普森 J·徐
M·扎基 K·M·科特雷尔
(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 李进 彭昶
(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)
C07D 498/22(2006.01)
C07F 5/02(2006.01)
A61K 31/4162(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 31/69(2006.01)
C07H 13/08(2006.01) (续)
(56)对比文件
CN 113164761 A,2021.07.23 (续)
审查员 杨晨辰
权利要求书62页 说明书496页 附图81页

(54)发明名称

作为α-1抗胰蛋白酶调节剂的缩合三环吡咯

(57)摘要

本公开提供了可用于治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症(AATD)的根据式(I)的化合物：



(I),其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和所述盐的氘化衍生物、那些化合物的固体形式,和用于制备那些化合物的方法。

CN 114096542 B

[转续页]

[接上页]

(51)Int.Cl.

A61K 31/7056(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
A61K 31/497(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/4178(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
C07F 9/6561(2006.01)
A61K 31/675(2006.01)
A61K 31/422(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
C07D 513/04(2006.01)
A61K 31/429(2006.01)
A61K 31/433(2006.01)
A61K 31/4196(2006.01)
A61K 31/454(2006.01)
C07H 19/23(2006.01)
C07D 471/14(2006.01)
C07D 487/14(2006.01)
A61K 31/4985(2006.01)
A61P 1/16(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)
C07D 231/56(2006.01)
C07D 491/18(2006.01)
C07D 498/18(2006.01)
C07H 15/26(2006.01)
A61K 9/16(2006.01)

(56)对比文件

CN 115361946 A,2022.11.18

US 2016083363 A1,2016.03.24

Jayanta Ghorai et al..Divergent Functionalization of N-Alkyl-2-alkenylanilines: Efficient Synthesis of Substituted Indoles and Quinolines.《Chem.AsianJ.》.2018,第13卷Supportinginformation第9页.

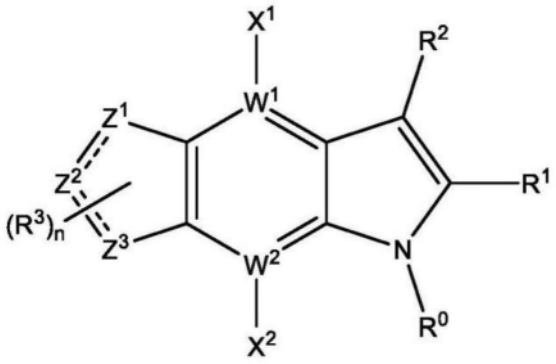
Maria Luisa SACCARELLO et al..A new synthesis of 1-alkyl-3-aminoindoles.《Synthesis》.1979,第9卷第728-729页.

Wandong Wen et al..Substituted indoles as selective protease activated receptor 4 (PAR-4) antagonists: Discovery and SAR of ML354.《Bioorg. Med. Chem. Lett.》.2014,第24卷第4711页Table3.

Jayanta Ghorai et al..Cobalt(III) Catalyzed Intramolecular Cross-Dehydrogenative C-H/X-H Coupling: Efficient Synthesis of Indoles and Benzofurans.《Chem.Eur.J.》.2016,第22卷第16043页Scheme2.

Jan Zorgdrager et al..Synthesis of indoles using (N-arylaminomethyl) diphenylphosphine oxides".《Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas》.1989,第108卷(第12期),第441页Scheme I、第442页Table I.

1.一种式(I)化合物:



(I),

所述化合物的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物和/或所述药学上可接受的盐的氘化衍生物;

其中:

(i)R^0选自

(a)C1-C8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个RA取代;

(b)6元芳族环,其任选地被1-4个RA取代;

其中每个RA独立地选自卤素,氰基,羟基,硫醇基,磺酸,氨基,酰胺,羧酸,5元至10元芳族环,C1-C6直链、支链和环状基团,

其中所述C1-C6直链、支链和环状基团选自烷基、烷氧基、硫烷基、烷基亚砜、烷基磺酰基、烷基磺酰胺、烷基亚磺酰胺、氨基烷基和烷基酰胺,

其中所述5至10元芳族环和C1-C6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素,C1-C6直链、支链和环状基团,

(ii)R^1选自

(a)氢,

(b)C1-C8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

卤素,

氰基,

氰基烷基,其中所述氰基烷基的烷基含有1-20个碳原子,

羟基,

烷基磺酰基,其中所述烷基磺酰基的烷基含有1-20个碳原子,

C1-C6直链、支链和环状基团,其中所述C1-C6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C1-C6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

卤素,

羟基,

C1-C6直链、支链和环状烷氧基,

(c)C1-C8直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

卤素,

氰基,

氰基烷基,其中所述氰基烷基的烷基含有1-20个碳原子;

羟基,

任选地被1-4个卤素或C1-C20烷氧基取代的C1-C6直链、支链和环状烷基,

(d)C1-C6直链、支链和环状烷基磺酰基,其任选地被C1-C6直链或支链烷基取代;

(e)氨基磺酰基,其任选地被1或2个独立地选自以下的取代基取代C1-C6直链、支链和环状烷基;

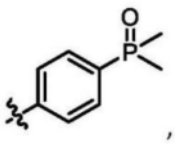
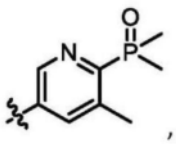
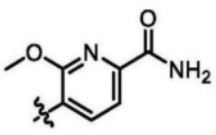
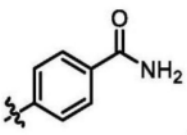
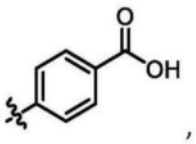
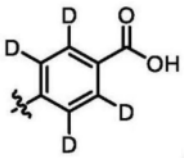
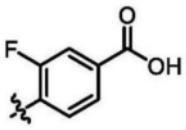
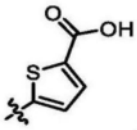
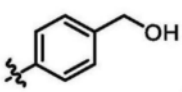
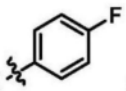
(f)C1-C6直链、支链和环状烷基磺酰基氨基;

(g)氧化膦基团,其任选地被1或2个独立地选自以下的取代基取代C1-C6直链、支链和环状烷基;

(h)C1-C6直链、支链三烷基硅烷基;

(i)C1-C6烷基酰胺;

(iii)R^2选自


,

,

,

,

,

,

,

,

,
和

;

(iv)X^1和X^2独立地选自氢,卤素,氰基,羟基,C1-C6直链、支链和环状基团,其中所述C1-C6直链、支链和环状基团独立地选自烷基、烷氧基、硫烷基和氨基烷基,并且其中C1-C6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立选择的卤素取代;

(v)W^1和W^2各自独立地选自C和N;

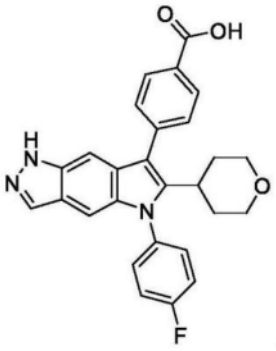
(vi)每个═══表示单键或双键,限制条件为不超过一个═══是双键;

(vii)每个R^3独立地选自氢,卤素,氰基,C1-C6直链、支链和环状烷基,C1-C6直链、支链和环状烷氧基,其中所述C1-C6直链、支链和环状烷基和所述C1-C6直链、支链和环状烷氧基任选地被1-4个独立地选自卤素、羟基和羧酸的取代基取代;

(viii)n为选自0、1、2和3的整数;且

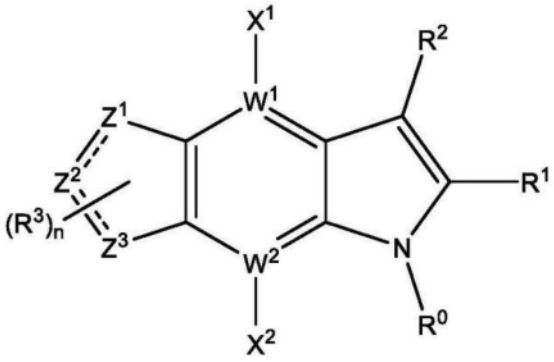
(ix)Z^1、Z^2和Z^3独立地选自碳、氮和硫,其中当Z^1、Z^2和/或Z^3为碳或氮时,碳和氮的化合价用氢原子、卤素、C1-C6直链或支链烷基或C1-C6直链或支链烷氧基来补完整,其中所述C1-C6直链或支链烷基和所述C1-C6直链或支链烷氧基任选地被1-4个独立地选自卤素、羟基和羧酸的取代基取代,

其中所述式I的化合物不是



。

2.一种式(I)化合物:



(I),

所述化合物的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物和/或所述药学上可接受的盐的氘化衍生物;

其中:

(i)R^0选自

(a)C1-C8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个RA取代;

(b)6元芳族环,其任选地被1-4个RA取代;

其中每个RA独立地选自卤素、氰基、羟基、硫醇基、磺酸、氨基、酰胺、羧酸、5元至10元芳族环和C1-C6直链、支链和环状基团,

其中所述C1-C6直链、支链和环状基团选自烷基、烷氧基、硫烷基、烷基亚砜、烷基磺酰基、烷基磺酰胺、烷基亚磺酰胺、氨基烷基和烷基酰胺,

其中所述5至10元芳族环和C1-C6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素,C1-C6直链、支链和环状基团,且

其中RA基团任选地连接于R^2基团上的RB基团;

(ii)R^1选自

(a)氢,

(b)C1-C8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

卤素,

氰基,

氰基烷基,其中所述氰基烷基的烷基含有1-20个碳原子,

羟基,

烷基磺酰基,其中所述烷基磺酰基的烷基含有1-20个碳原子,C1-C6直链、支链和环状

基团,其中所述C1-C6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C1-C6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

卤素,

羟基,

C1-C6直链、支链和环状烷氧基,

(c)C1-C8直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

卤素,

氰基,

氰基烷基,其中所述氰基烷基的烷基含有1-20个碳原子;

羟基,

任选地被1-4个卤素或C1-C20烷氧基取代的C1-C6直链、支链和环状烷基;

(d)C1-C6直链、支链和环状烷基磺酰基,其任选地被C1-C6直链或支链烷基取代;

(e)氨基磺酰基,其任选地被1或2个独立地选自以下的取代基取代C1-C6直链、支链和环状烷基;

(f)C1-C6直链、支链和环状烷基磺酰基氨基;

(g)氧化膦基团,其任选地被1或2个独立地选自以下的取代基取代C1-C6直链、支链和环状烷基;

(h)C1-C6直链、支链三烷基硅烷基;

(i)C1-C6烷基酰胺;

(iii)R^2选自包含0-4个选自N和S的杂原子的5元至6元芳族环,其中所述5元芳族环任选地被1-4个RB基团取代且所述6元芳族环任选地被1-5个RB基团取代,其中所述RB基团独立地选自:

酰胺,其任选地被1-3个独立地选自C1-C6直链、支链和环状烷基,任选地被氧代基,C1-C6直链、支链和环状烷基,羟基烷基,酰胺,烷基磺酰基和乙酰胺取代的4至6元杂环基的基团取代;或

其中酰胺氮原子形成3至8元杂环基环的一部分,其中所述羟基烷基的烷基含有1-20个碳原子,其中所述烷基磺酰基的烷基含有1-20个碳原子,

咪唑烷-2,4-二酮,

具有三至十四个环成员的杂环基,其中一个或多个环成员为独立地选自氧、硫、氮或磷的杂原子,其中所述杂环基任选地被一个或多个独立地选自氧代基和C1-C6直链、支链和环状烷基的基团取代,所述C1-C6直链、支链和环状烷基任选地被1-3个独立地选自氧代基和羟基的基团取代,

亚磷酸,其任选地被C1-C6直链、支链或环状烷基酯化,

二(C1-C6)烷基膦氧化物,

(C1-C6)烷基次膦酸,其任选地被C1-C6直链、支链或环状烷基酯化,

卤素,

氰基,

羟基,

羧酸,其任选地被糖醛酸或C1-C6直链、支链或环状烷基酯化,氧代基,

二羟基硼基，

5元和6元芳族环，其包含0-4个独立地选自O、N和S的杂原子，所述芳族环任选地被1或2个独立地选自C1-C6直链、支链和环状烷基的取代基取代，

烷基磺酰胺，其中所述烷基磺酰胺的烷基含有1-20个碳原子，

C1-C6直链、支链和环状烷基磺酰基，

C1-C6直链、支链和环状烷基，其任选地被1-4个独立地选自卤素、羟基、羧酸、酰胺的取代基取代

C1-C6直链、支链和环状烷氧基，其任选地被1-4个独立地选自卤素、

C1-C6直链、支链和环状烷氧基和四唑基的取代基取代，

其中所述5元或6元芳族环上的2个相邻氢可通过连接于第二5元或6元芳族环来置换，所述第二5元或6元芳族环包含0-4个独立地选自O、N和S的杂原子，以形成任选地被1-6个RB基团取代的双环R^2基团；

(iv)X^1和X^2独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、C1-C6直链或支链基团，其中所述C1-C6直链或支链基团独立地选自烷基、烷氧基、硫烷基和氨基烷基，并且其中C1-C6直链或支链基团任选地被1-4个独立选择的卤素取代；

(v)W^1和W^2各自独立地选自C和N；

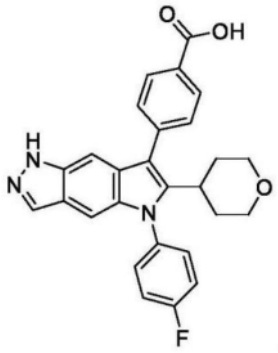
(vi)每个┅表示单键或双键，限制条件为不超过一个┅是双键；

(vii)每个R^3独立地选自氢，卤素，氰基，C1-C6直链、支链和环状烷基，C1-C6直链、支链和环状烷氧基，其中所述C1-C6直链、支链和环状烷基和所述C1-C6直链、支链和环状烷氧基任选地被1-4个独立地选自卤素、羟基和羧酸的取代基取代；

(viii)n为选自0、1、2和3的整数；且

(ix)Z^1、Z^2和Z^3中的两个是氮，另一个选自碳和氮，其中碳和氮的化合价用氢原子、卤素、C1-C6直链或支链烷基、C1-C6直链或支链烷氧基来补完整，其中所述C1-C6直链或支链烷基、所述C1-C6直链或支链烷氧基任选地被1-4个独立地选自卤素、羟基和羧酸的取代基取代；

其中所述式I的化合物不是



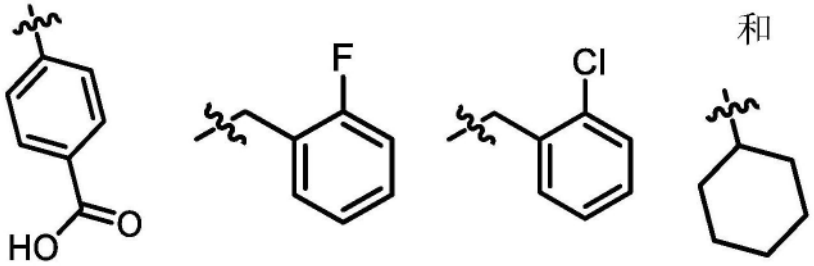
。

3.根据权利要求1或权利要求2所述的化合物、所述化合物的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物和/或所述药学上可接受的盐的氘化衍生物，其中R^0选自苯基、C1-C8直链、支链和环状烷基，其各自任选地被1-2个独立地选自卤素，羧酸，C1-C6直链、支链和环状烷基，C1-C6直链、支链和环状烷氧基、5元至10元芳族环的取代基取代。

4.根据权利要求1或权利要求2所述的化合物、所述化合物的药学上可接受的盐、所述

化合物的氘化衍生物和/或所述药学上可接受的盐的氘化衍生物,其中R^0选自:



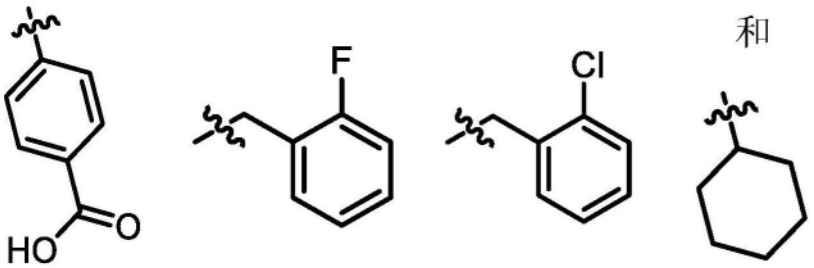


和

。

5.根据权利要求3所述的化合物、所述化合物的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物和/或所述药学上可接受的盐的氘化衍生物,其中R^0选自:

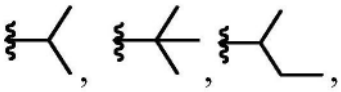


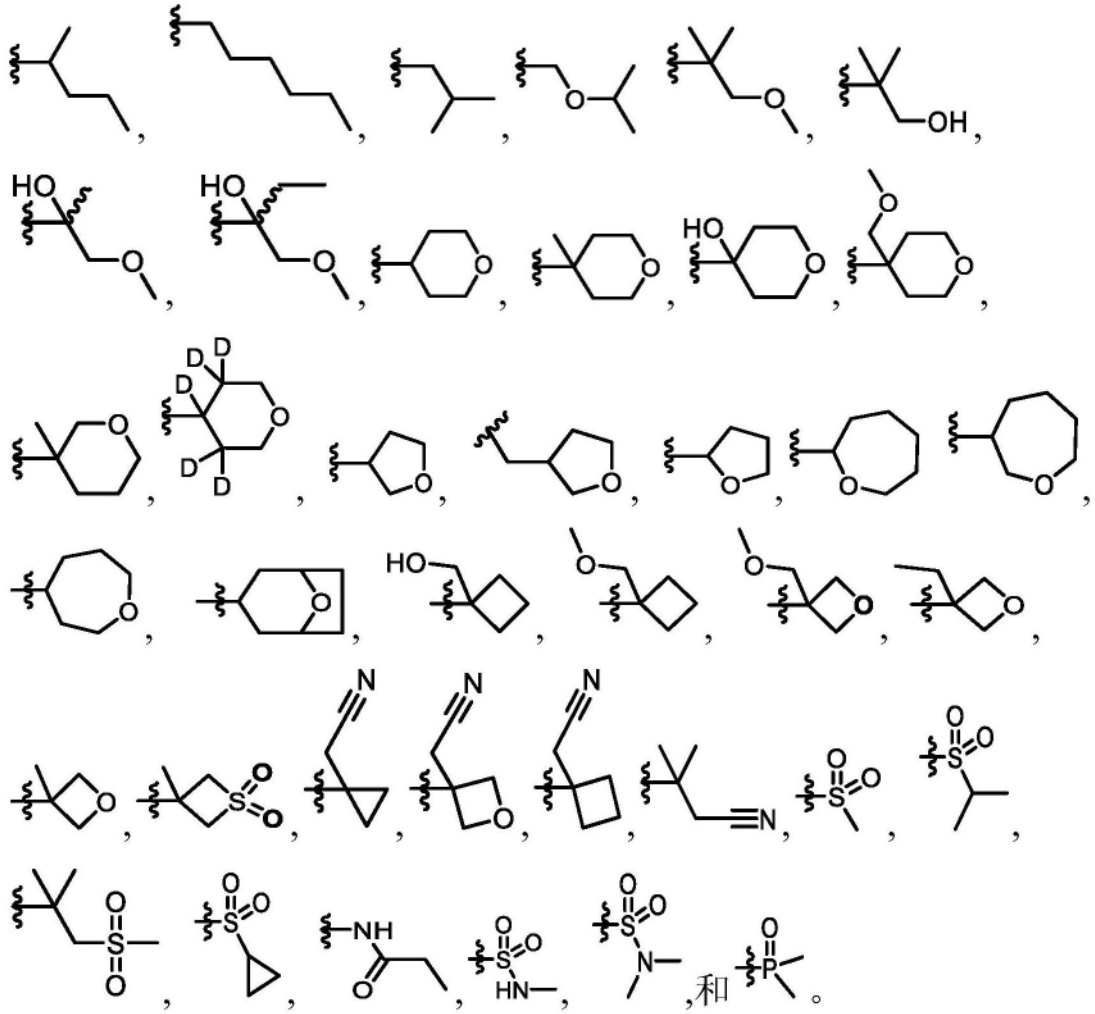


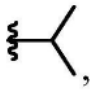
和

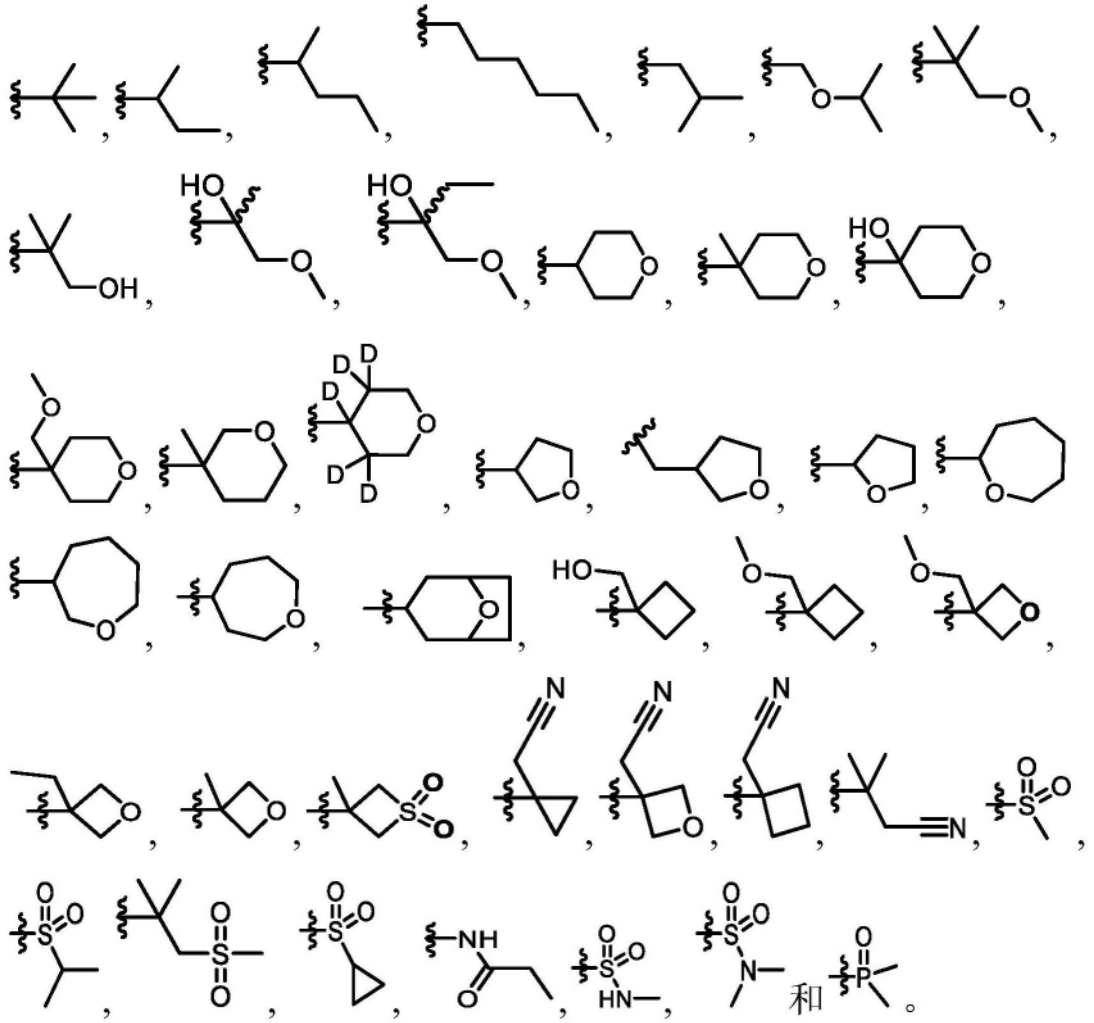
。

6.根据权利要求1或权利要求2所述的化合物、所述化合物的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物和/或所述药学上可接受的盐的氘化衍生物,其中R^1选自:

氢、甲基、三甲基硅基、三氟甲基、

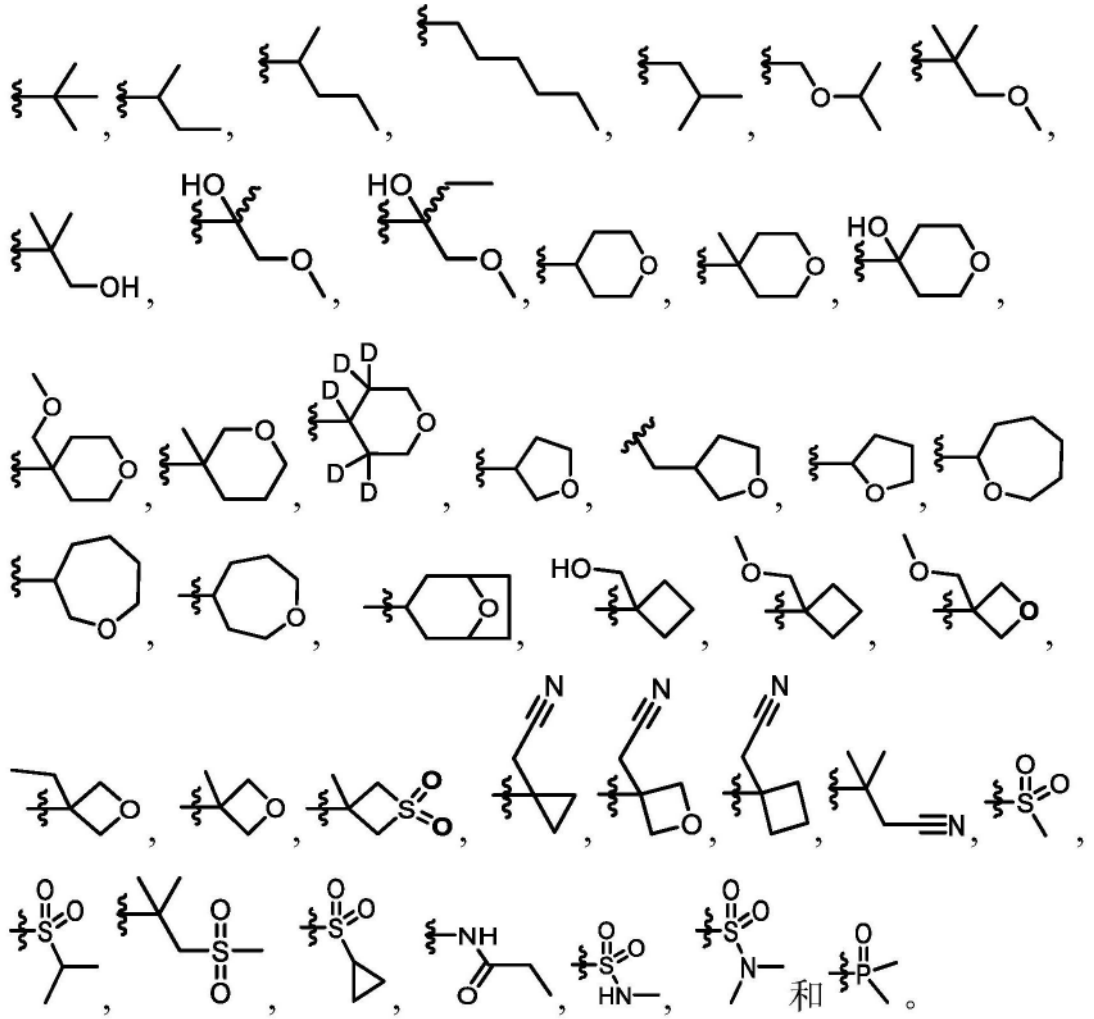


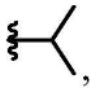
7.根据权利要求3所述的化合物、所述化合物的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物和/或所述药学上可接受的盐的氘化衍生物,其中R^1选自:氢、甲基、三甲基硅基、三氟甲基、。

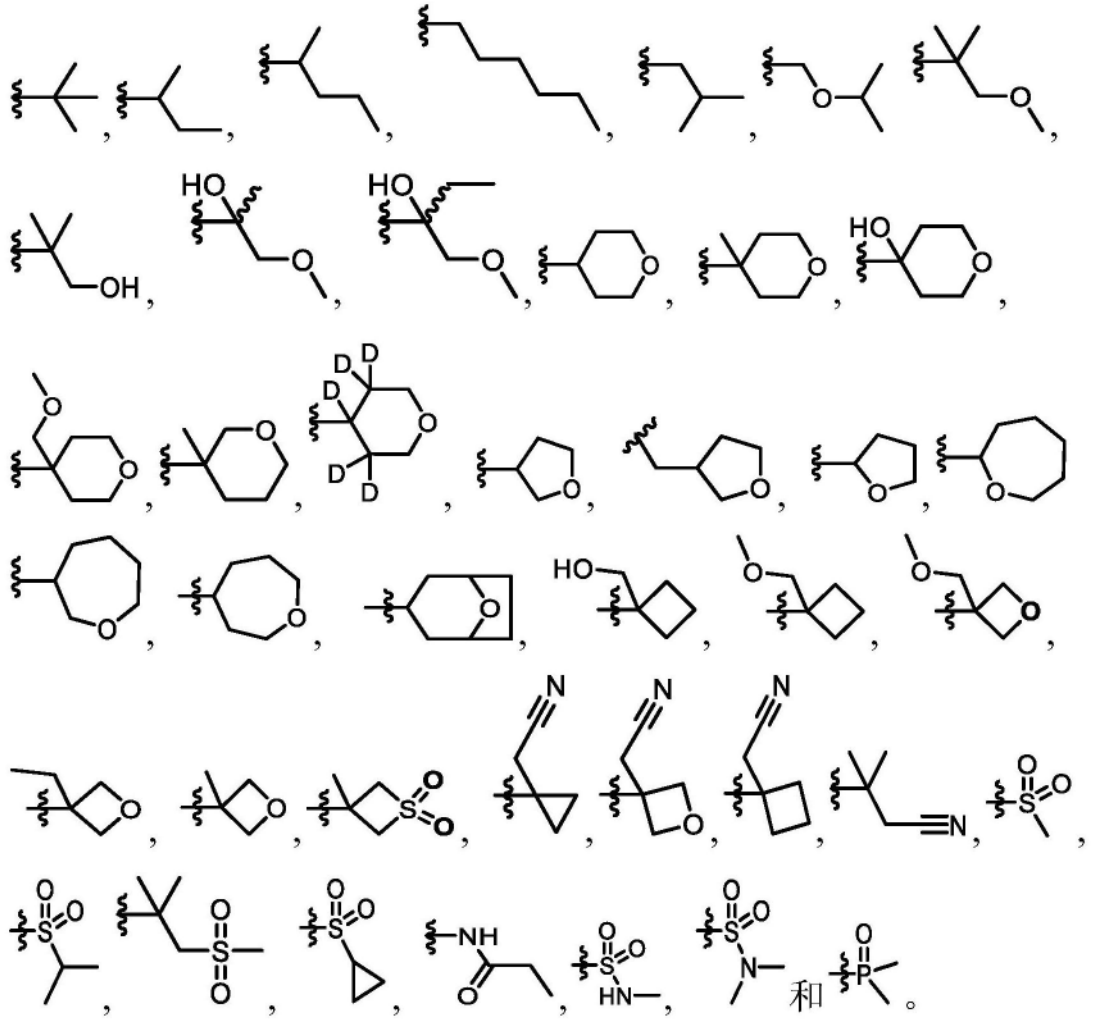


和。

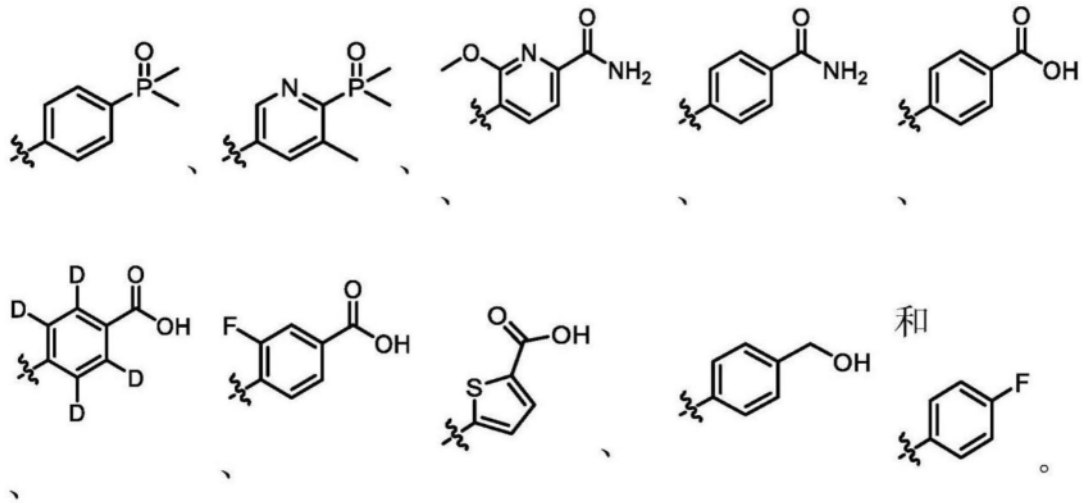
8.根据权利要求4所述的化合物、所述化合物的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物和/或所述药学上可接受的盐的氘化衍生物,其中R^1选自:氢、甲基、三甲基硅基、三氟甲基、,



9.根据权利要求5所述的化合物、所述化合物的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物和/或所述药学上可接受的盐的氘化衍生物,其中R^1选自:氢、甲基、三甲基硅基、三氟甲基、



10.根据权利要求2所述的化合物、所述化合物的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物和/或所述药学上可接受的盐的氘化衍生物,其中R^2选自:

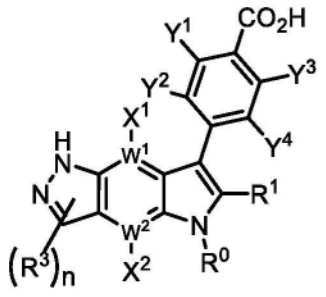


11.根据权利要求1或权利要求2所述的化合物、所述化合物的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物和/或所述药学上可接受的盐的氘化衍生物,其中每个R^3独立地选自氢、卤素、C1-C6直链烷基。

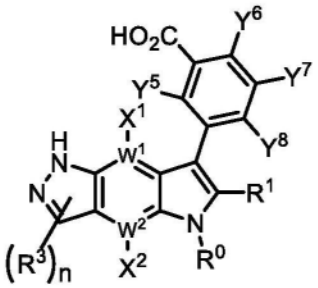
12.根据权利要求1或权利要求2所述的化合物、所述化合物的药学上可接受的盐、所述

化合物的氘化衍生物和/或所述药学上可接受的盐的氘化衍生物,其中X^1和X^2独立地选自氢和卤素。

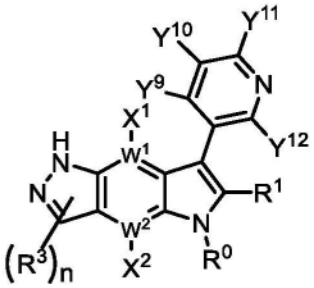
13.式I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G和I-H的化合物:



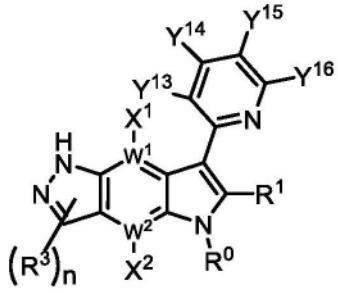
I-A



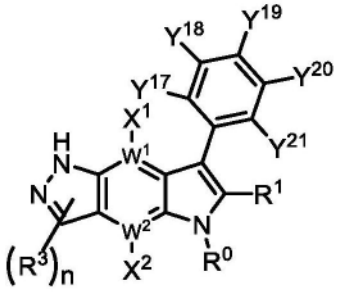
I-B



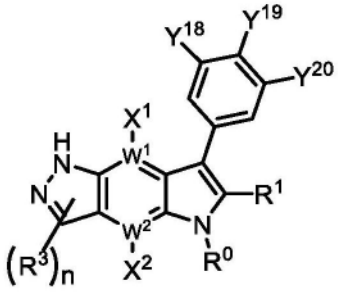
I-C



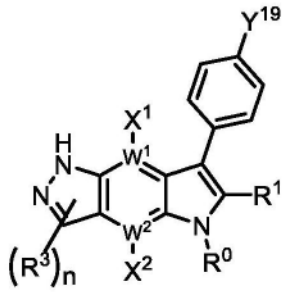
I-D



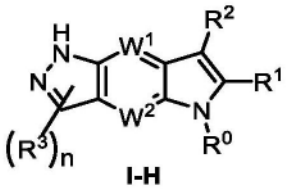
I-E



I-F



I-G



I-H

所述化合物的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物和/或所述药学上可接受的盐的氘化衍生物,其中:

R^0、R^1、R^2、R^3和n如权利要求2所定义,

X^1和X^2独立地选自氢和氟,

W^1和W^2各自独立地选自C和N,

Y^1、Y^2、Y^3和Y^4独立地选自

氢,

氰基,

卤素基团,

C1-C6直链、支链和环状烷基,

C1-C6直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

羟基,

C1-C6直链、支链和环状烷基,

C1-C6直链、支链和环状烷氧基;

Y^5、Y^6、Y^7和Y^8独立地选自

氢,

卤素基团,

羟基,

C1-C6直链、支链和环状烷基,其任选地被1-4个独立地选择的卤素取代基取代,

C1-C6直链、支链和环状烷氧基,

Y^9、Y^{10}、Y^{11}、Y^{12}、Y^{13}、Y^{14}、Y^{15}和Y^{16}独立地选自羧酸,

氢,

卤素基团,

C1-C6直链、支链和环状烷基磺酰基,

C1-C6直链、支链和环状烷基,其任选地被1-4个独立地选择的卤素取代基取代,

C1-C6直链、支链和环状烷氧基,

Y^{17}、Y^{18}、Y^{19}、Y^{20}、和Y^{21}独立地选自

氢,

羧酸,

卤素基团,

氰基,

羟基,

C1-C6直链、支链和环状烷基,其任选地被1-4个独立地选自卤素、羟基、羧酸的取代基取代

C1-C6直链、支链和环状烷氧基,其任选地被羧酸基团取代,

二羟基硼基,

磺酸,

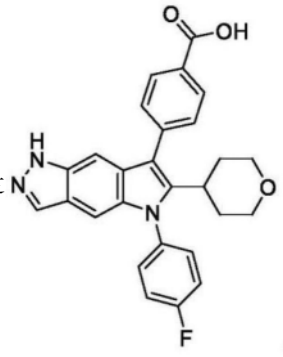
羧酸,其任选地被糖醛酸酯化,

四唑基,

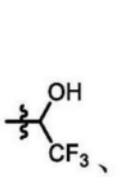
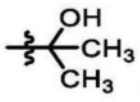
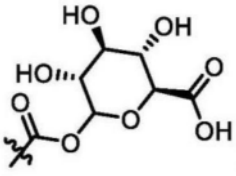
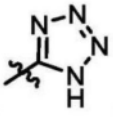
氨基磺酰基,其任选地被1或2个独立地选自C1-C6直链、支链和环状烷基取代,

C1-C6直链、支链和环状烷基磺酰基的取代基,

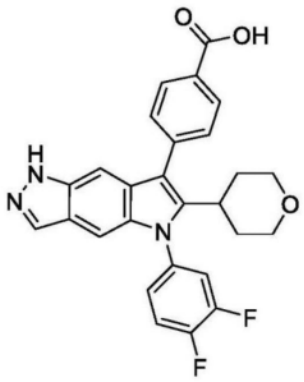
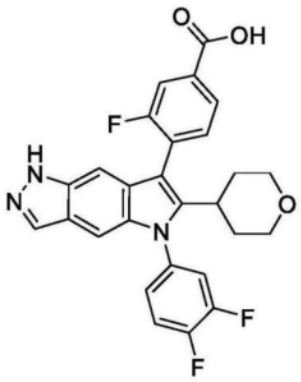
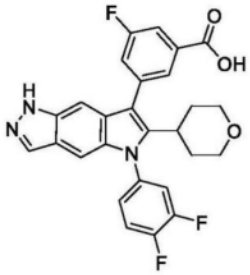
限制条件为在式I-E中,Y^{17}、Y^{18}、Y^{19}、Y^{20}和Y^{21}中的至少一个为氢;以及

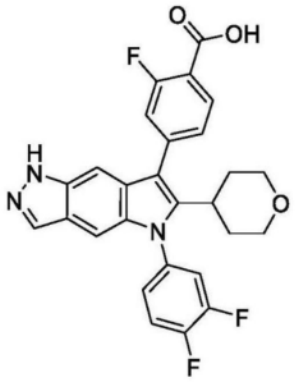
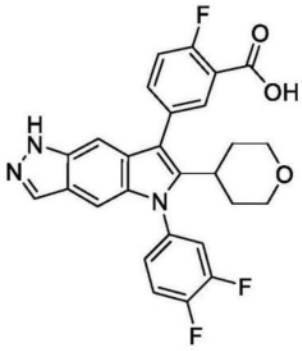
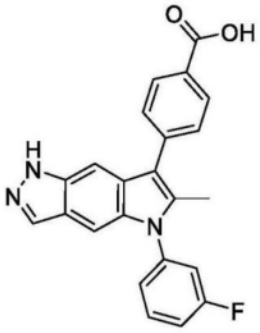
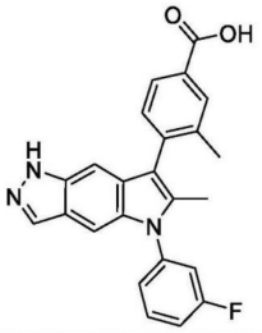
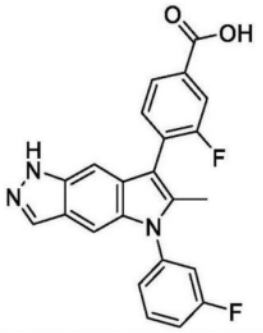
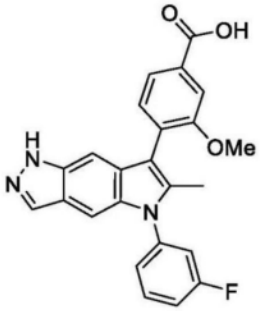
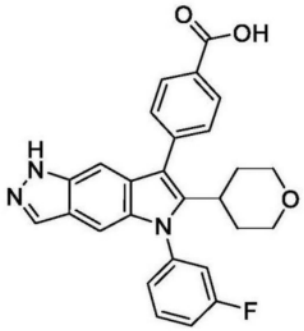
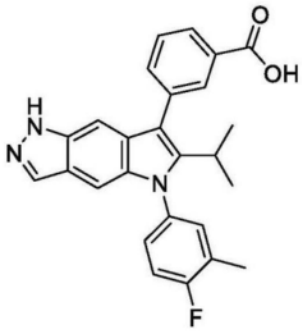
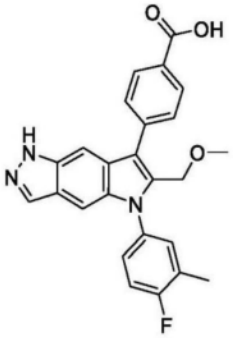
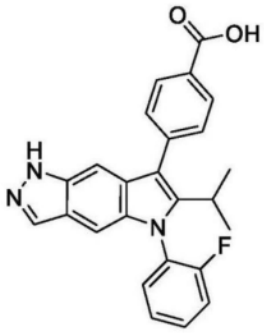
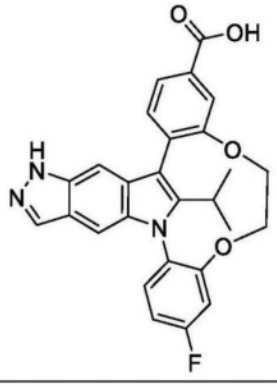
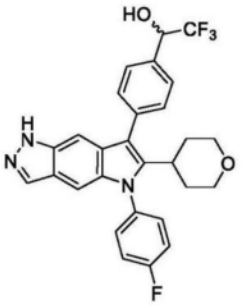
所述式I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G或I-H的化合物不是。

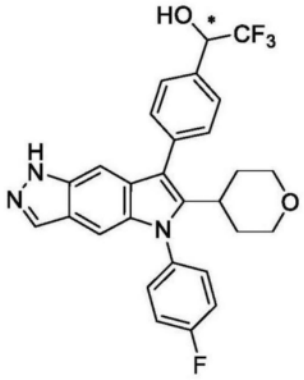
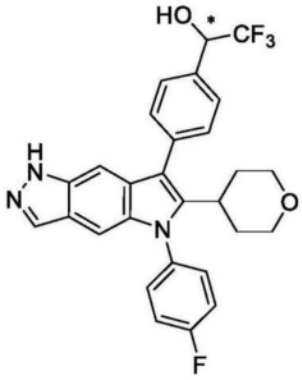
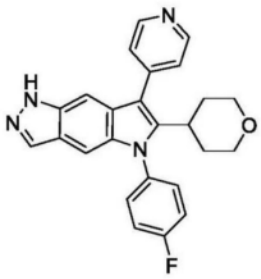
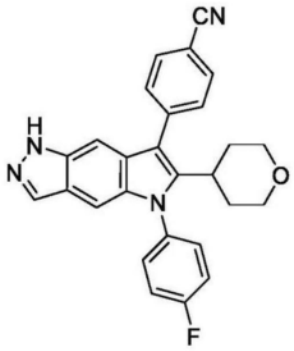
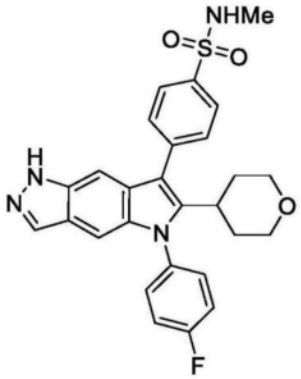
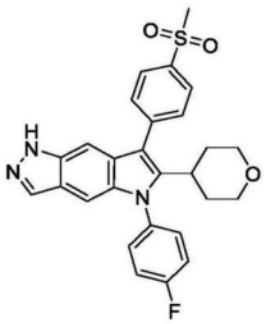
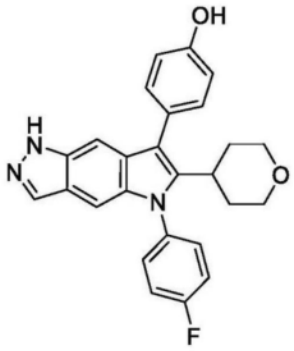
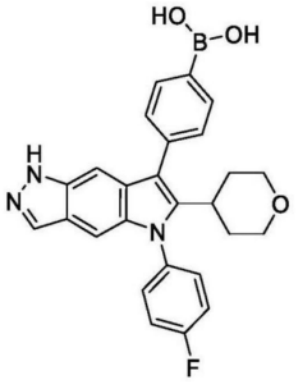
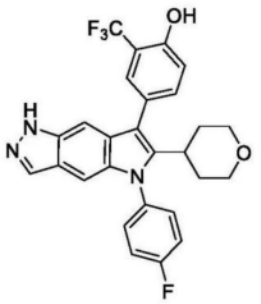
14.根据权利要求13所述的化合物、所述化合物的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物和/或所述药学上可接受的盐的氘化衍生物,其中Y^{17}、Y^{18}、Y^{19}、Y^{20}和Y^{21}中的一个或

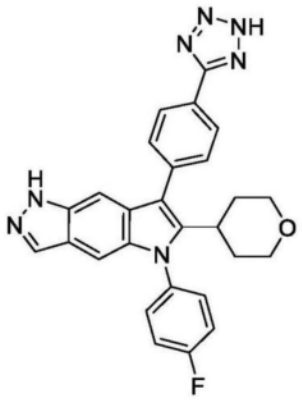
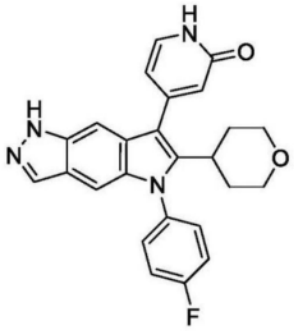
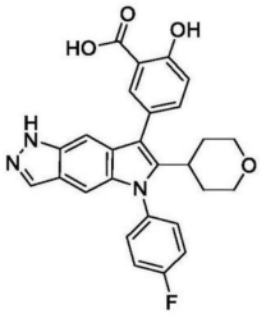
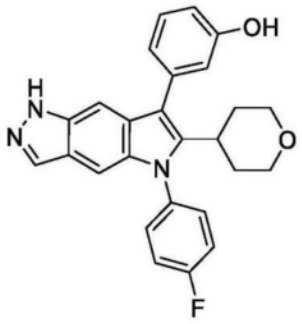
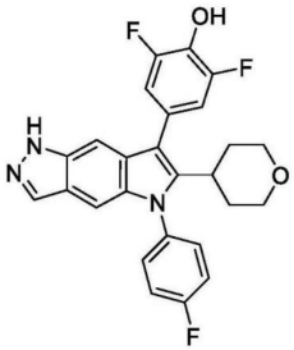
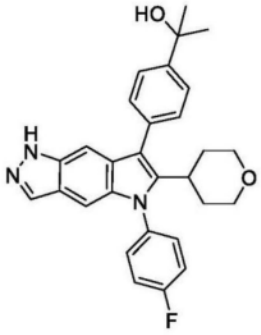
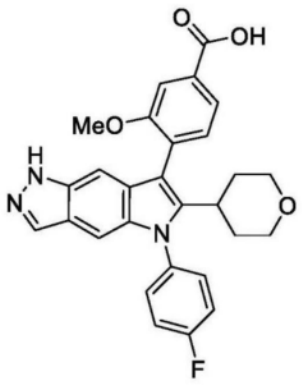
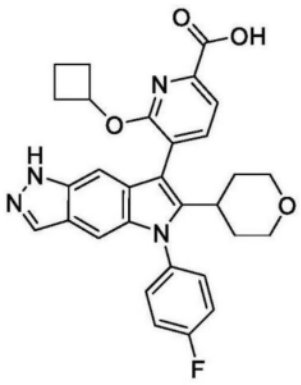
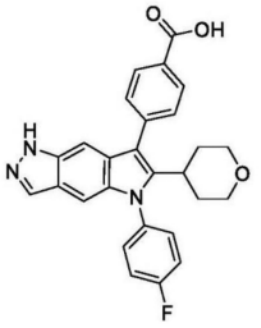
多个选自甲基、甲氧基、氰基、氟、羟基、-CF3、-B(OH)2、-SO2NHMe、-SO2Me、-SO2H、-CH2CO2H、、、和。

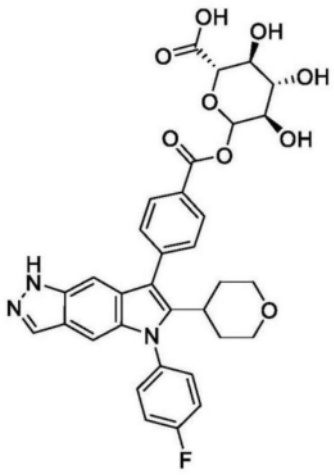
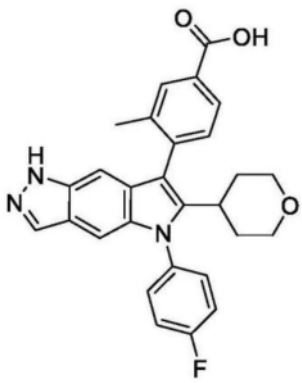
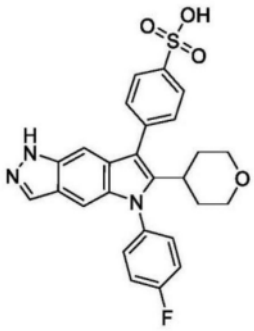
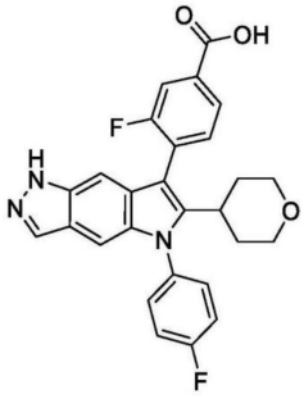
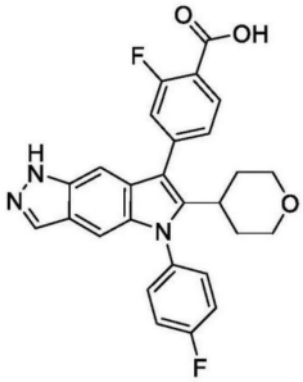
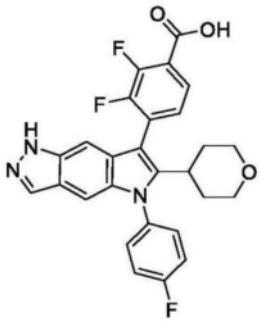
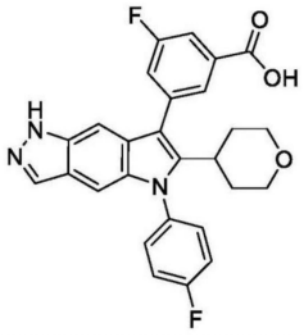
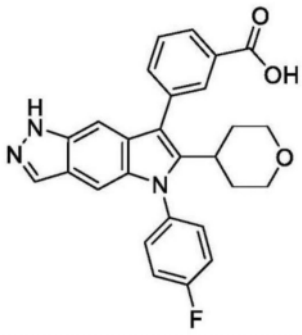
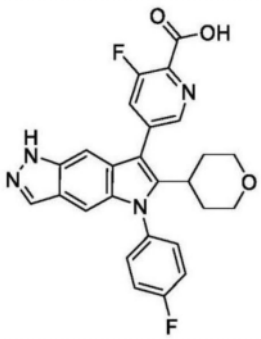
15.一种化合物,其选自:

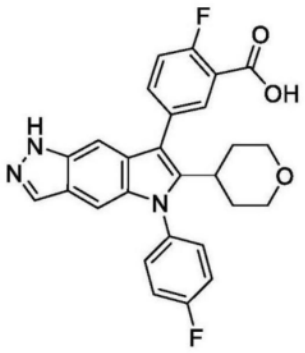
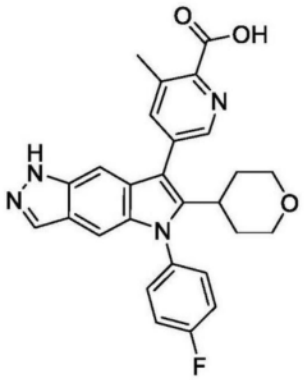
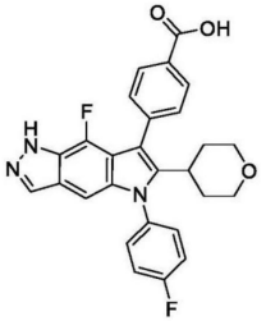
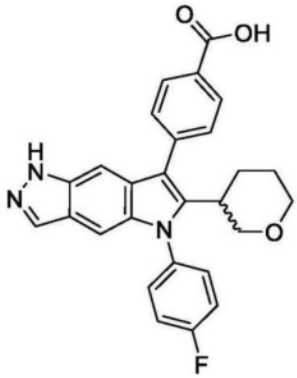
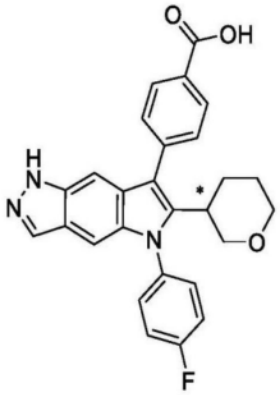
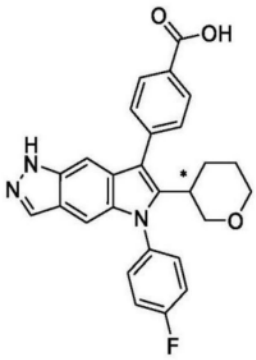
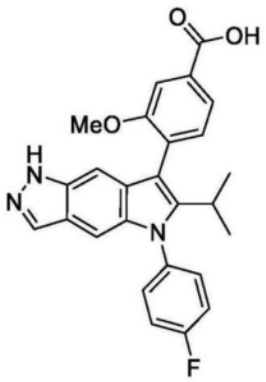
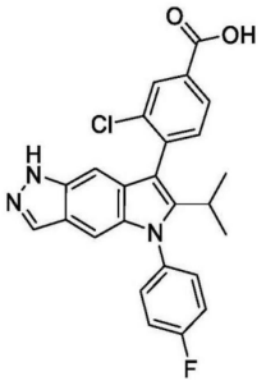
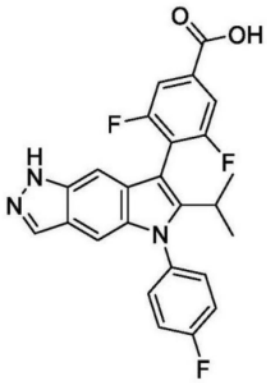
1	2	3
		
4	5	6

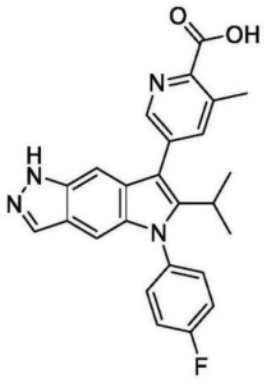
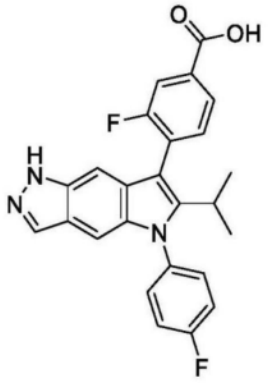
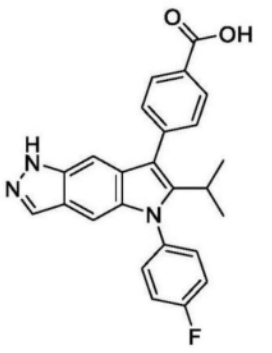
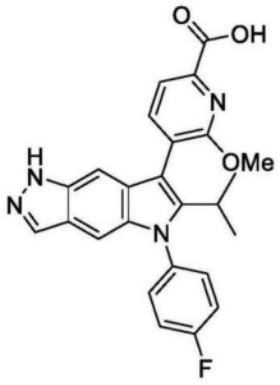
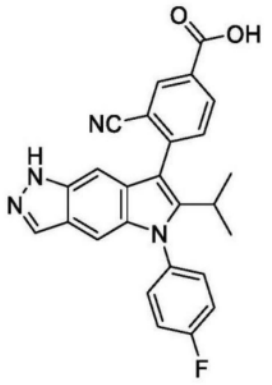
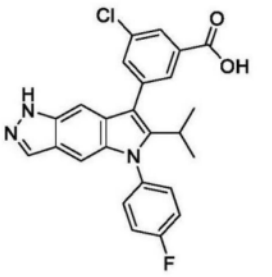
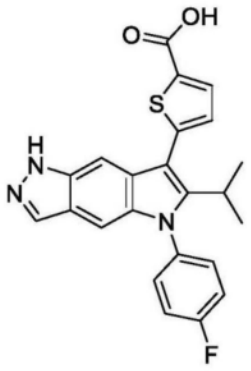
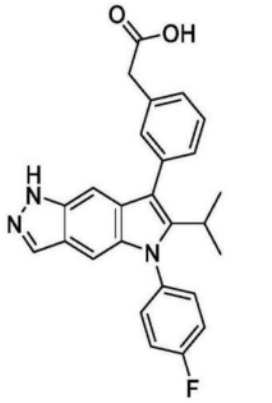
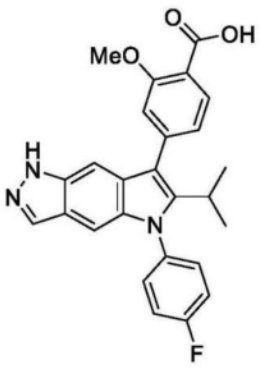
		
7	8	9
		
10	11	12
		
13	14	15
		

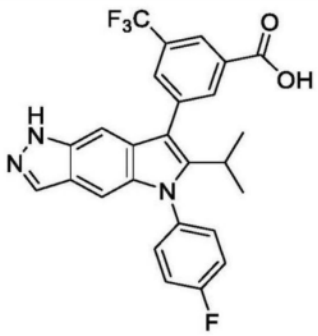
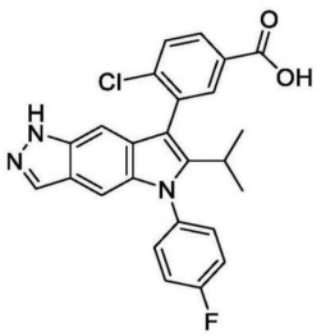
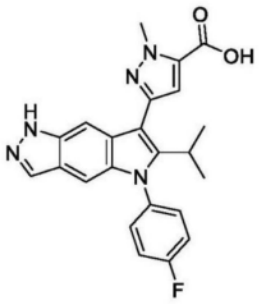
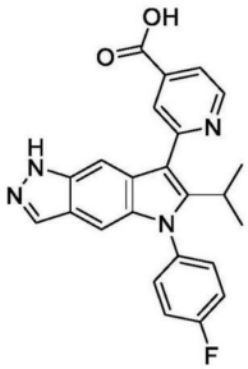
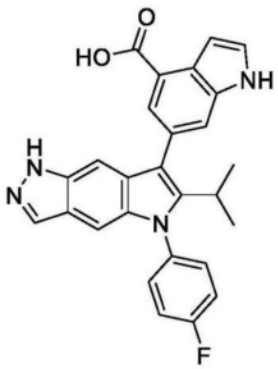
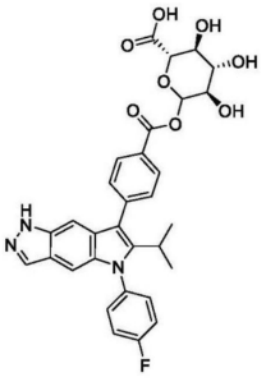
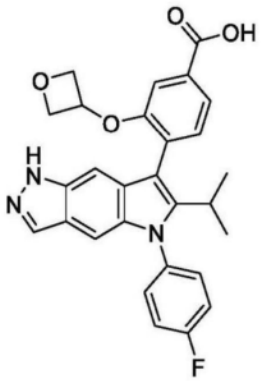
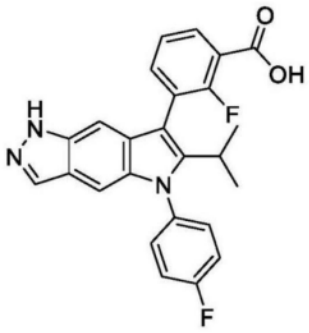
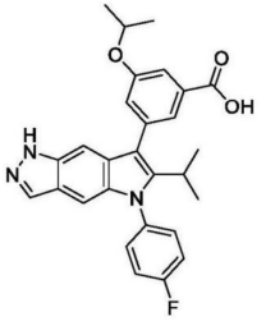
16	17	18
		
19	20	21
		
22	23	24
		
25	26	27

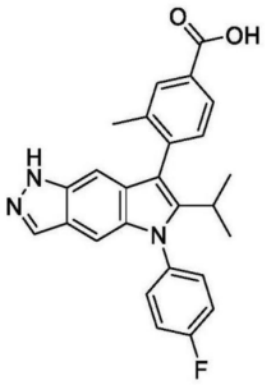
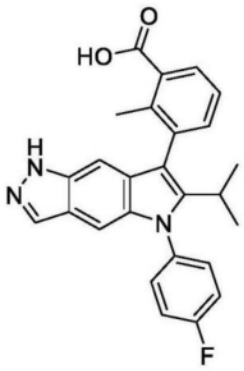
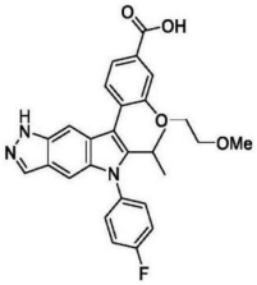
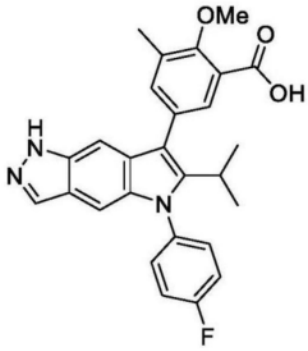
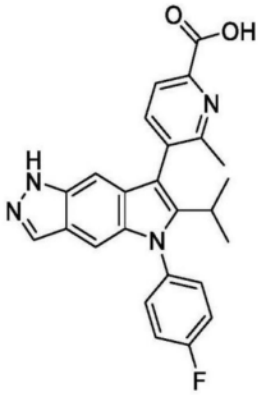
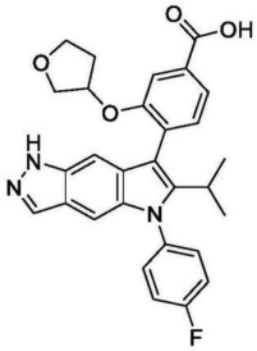
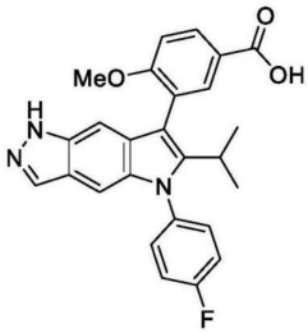
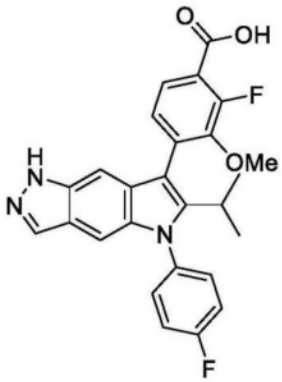
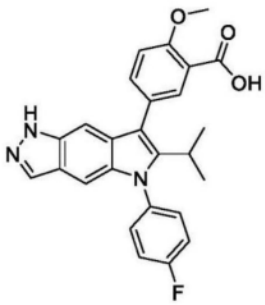
		
28	29	30
		
31	32	33
		
34	35	36

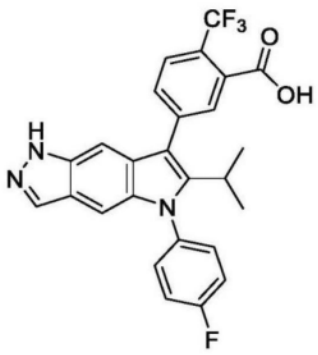
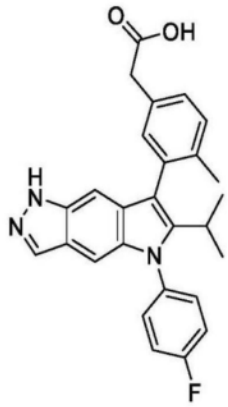
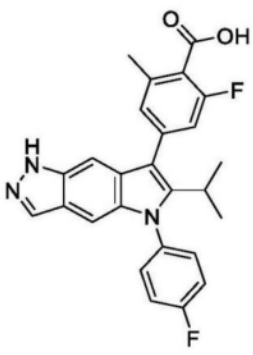
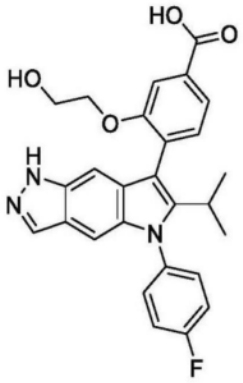
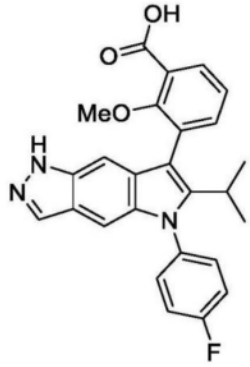
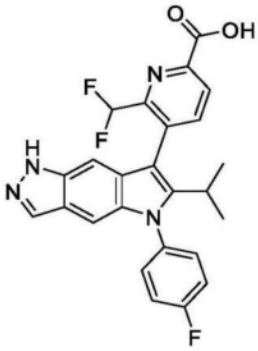
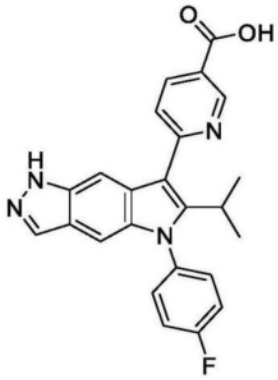
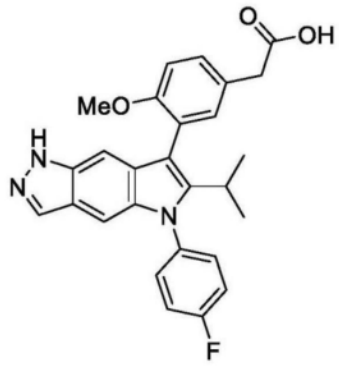
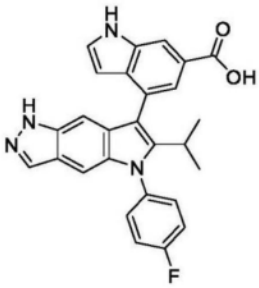
		
37	38	39
		
40	41	42
		
43	44	45

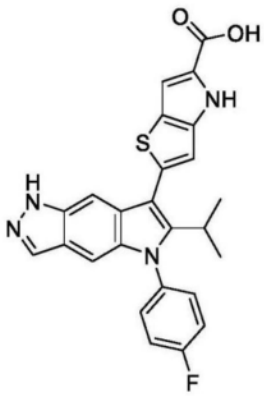
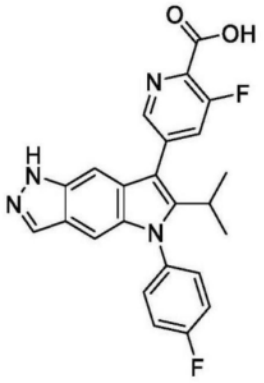
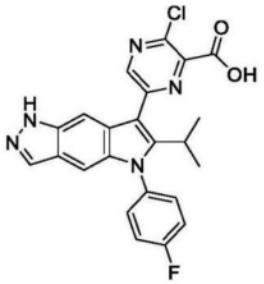
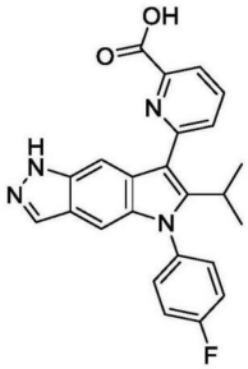
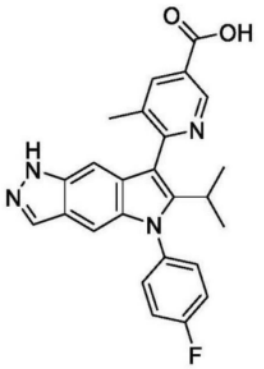
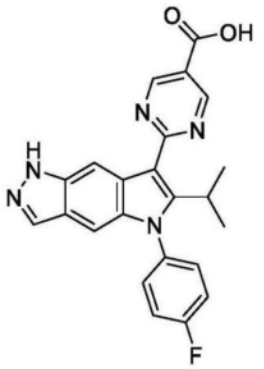
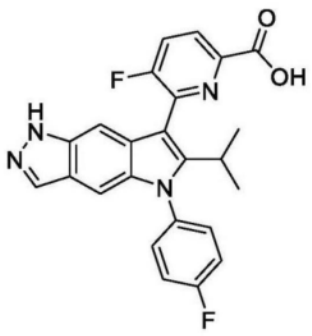
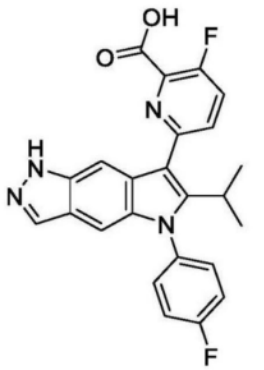
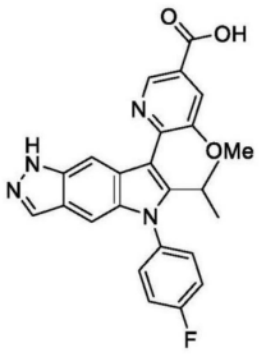
		
46	47	48
		
49	50	51
		
52	53	54

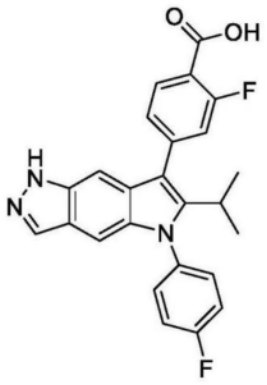
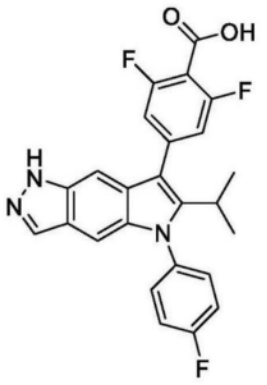
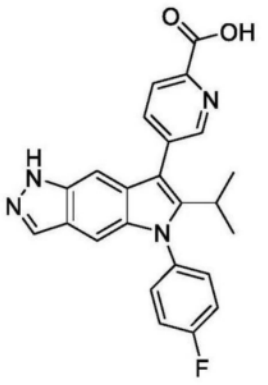
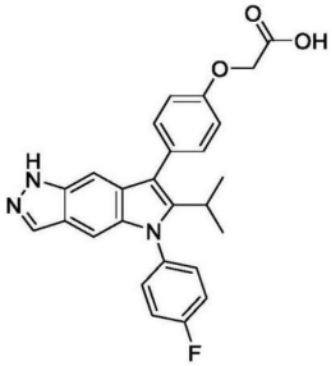
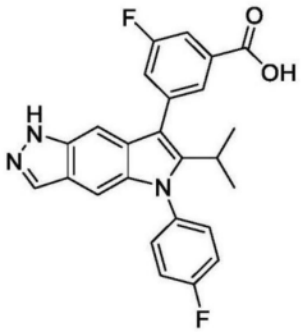
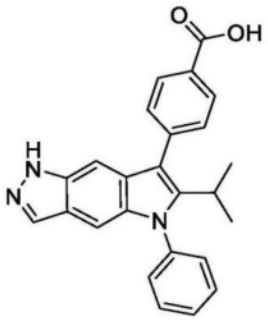
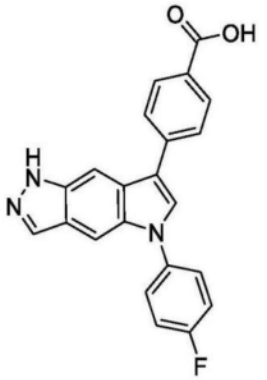
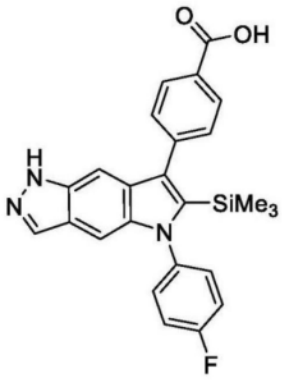
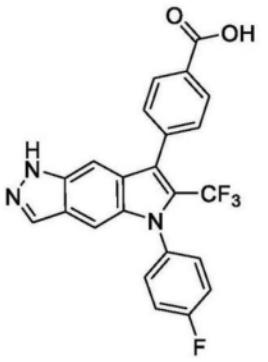
		
55	56	57
		
58	59	60
		
61	62	63

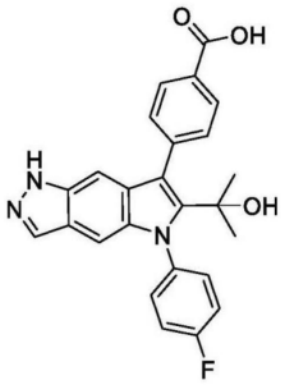
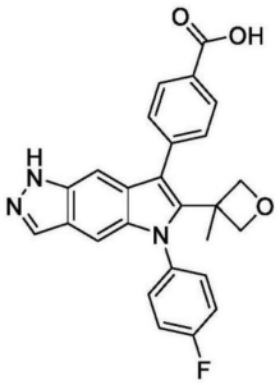
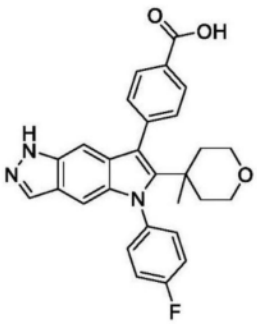
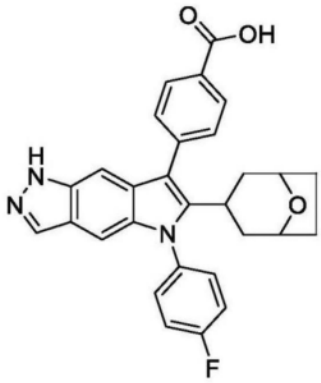
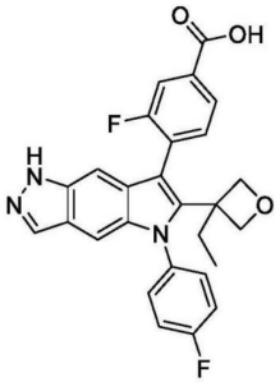
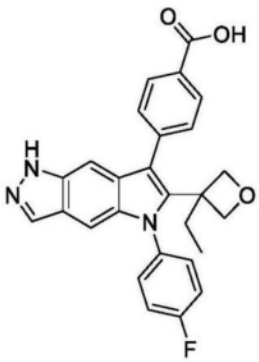
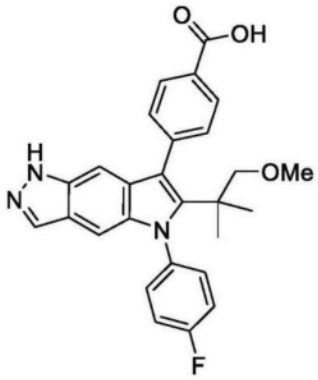
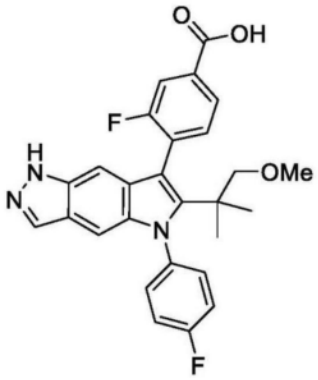
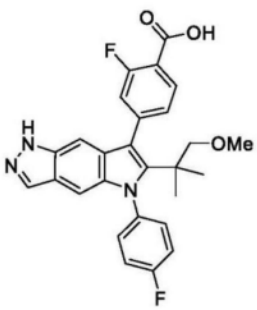
		
64	65	66
		
67	68	69
		
70	71	72

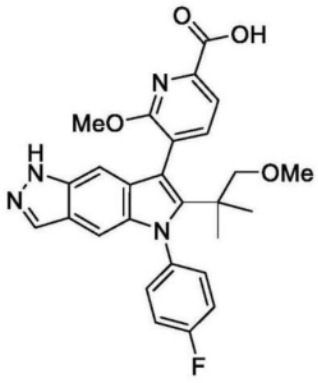
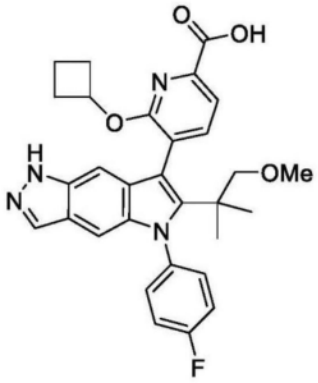
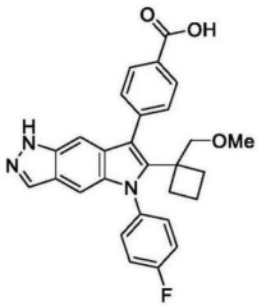
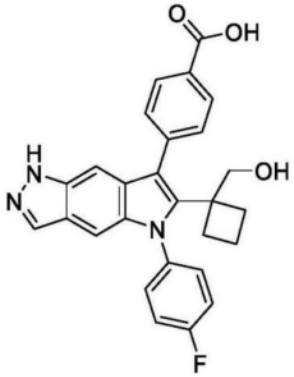
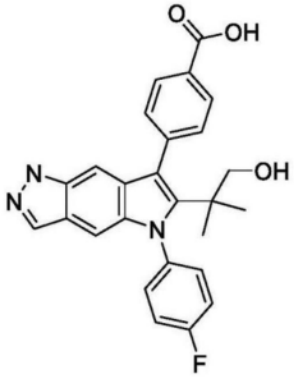
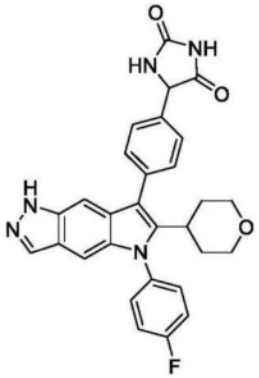
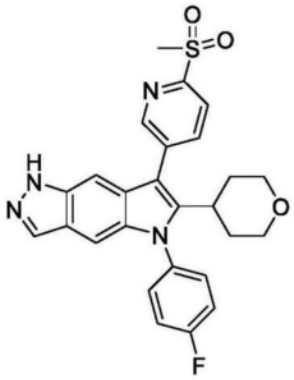
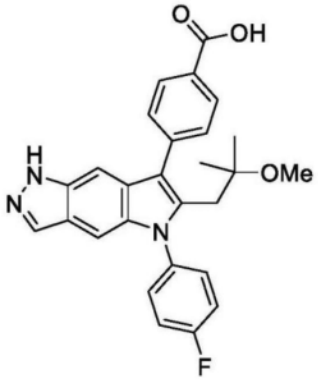
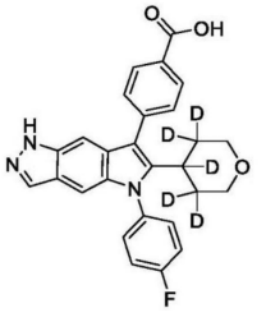
		
73	74	75
		
76	77	78
		
79	80	81

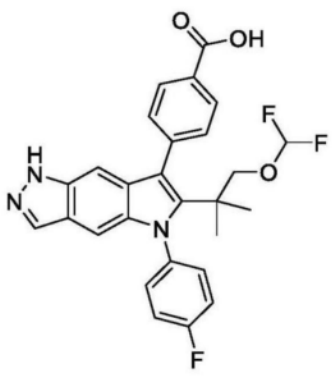
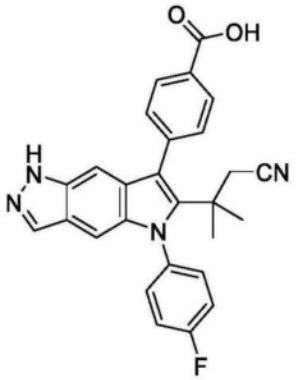
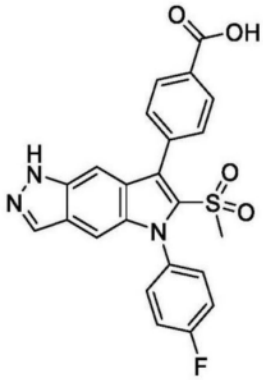
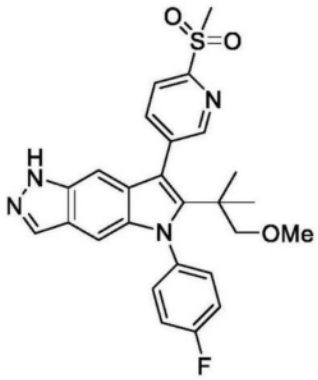
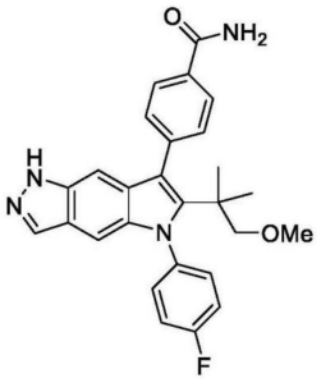
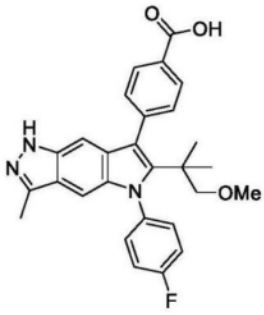
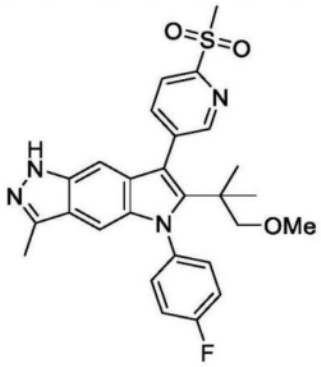
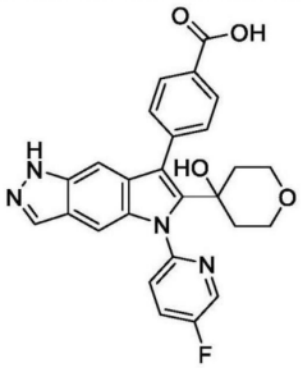
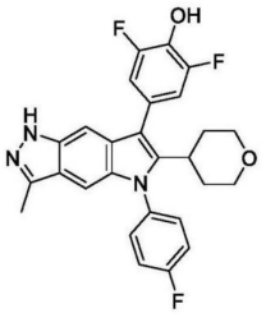
		
82	83	84
		
85	86	87
		
88	89	90

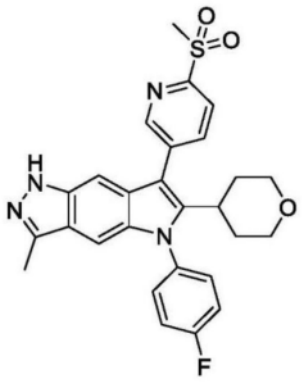
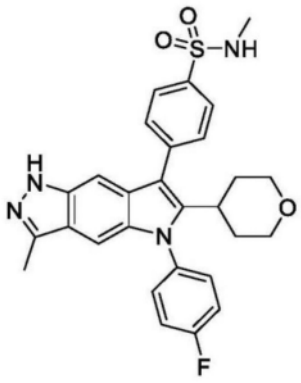
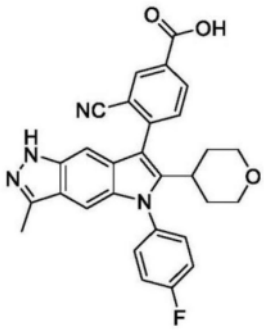
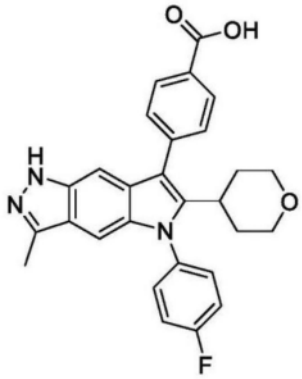
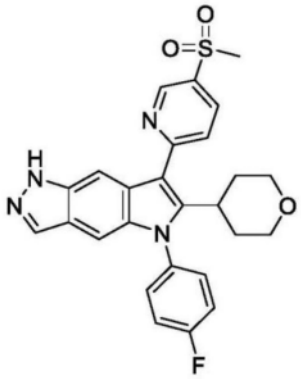
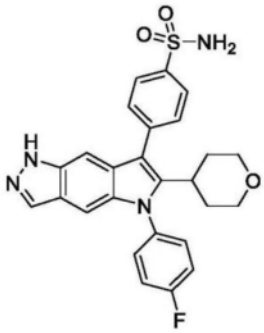
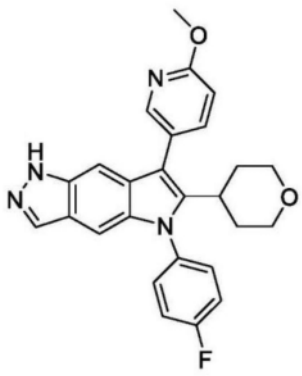
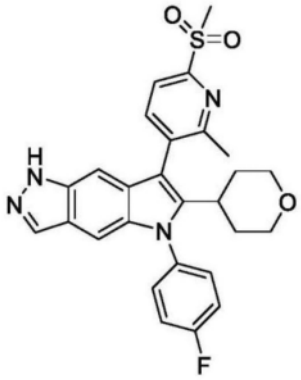
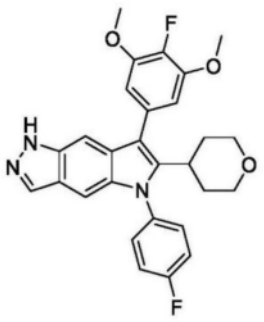
		
91	92	93
		
94	95	96
		
97	98	99

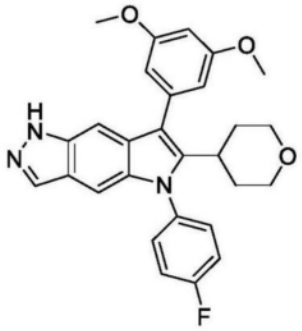
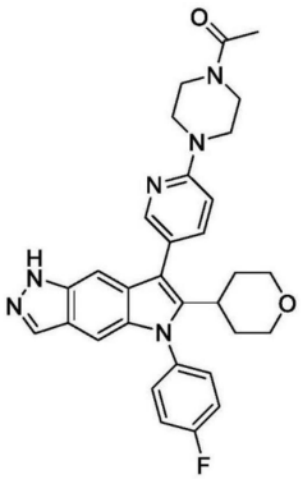
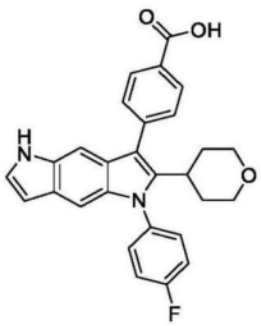
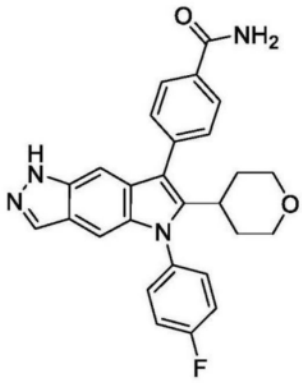
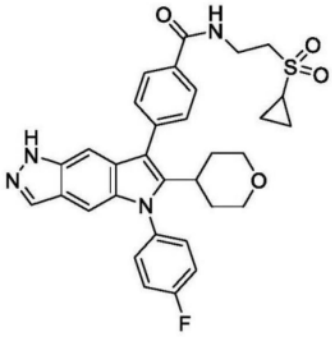
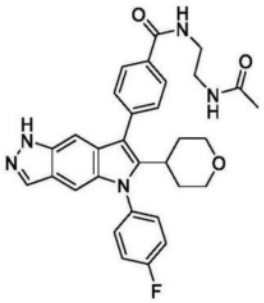
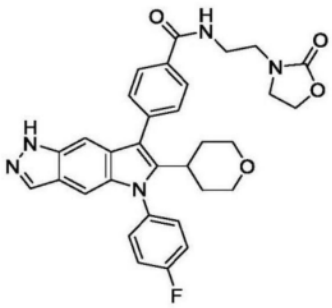
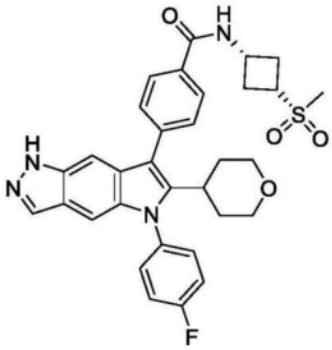
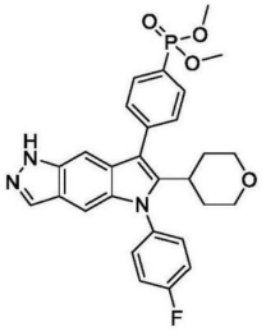
		
100	101	102
		
103	104	105
		
106	107	108

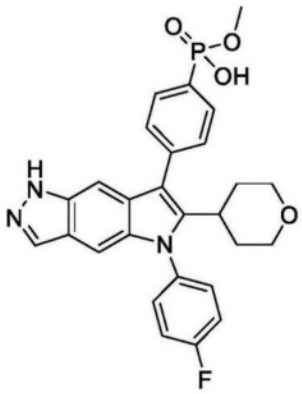
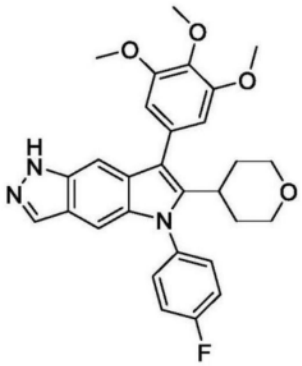
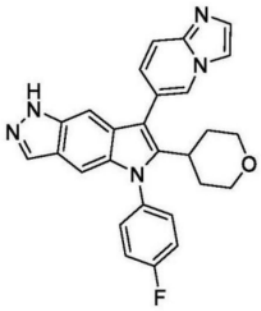
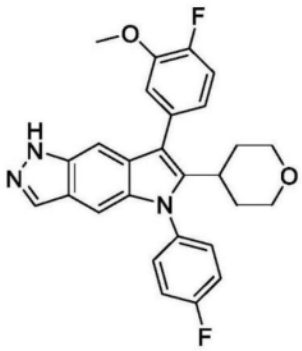
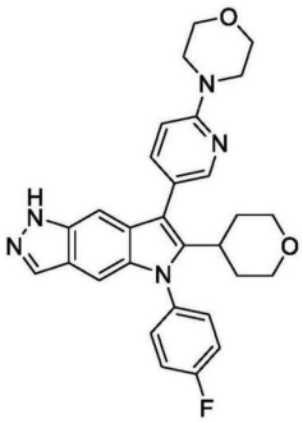
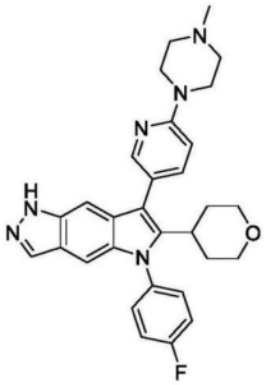
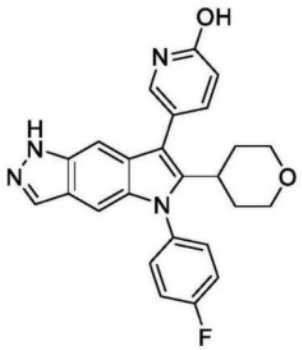
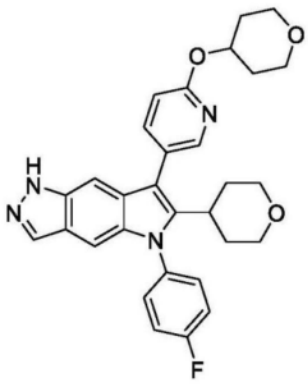
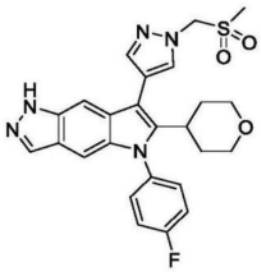
		
109	110	111
		
112	113	114
		
115	116	117

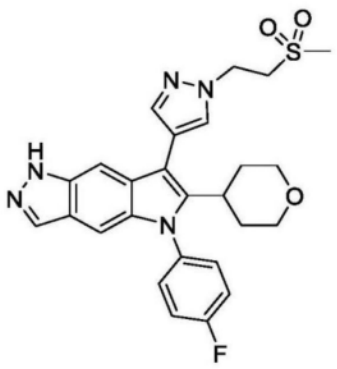
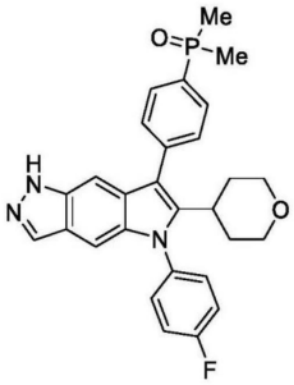
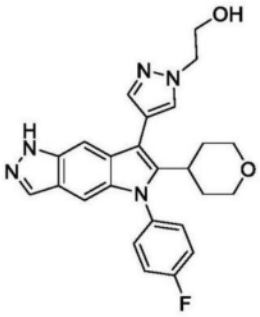
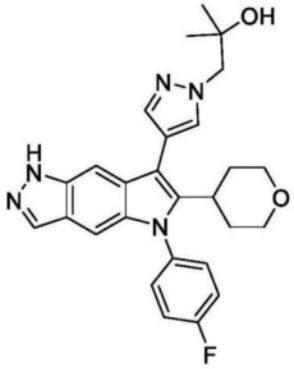
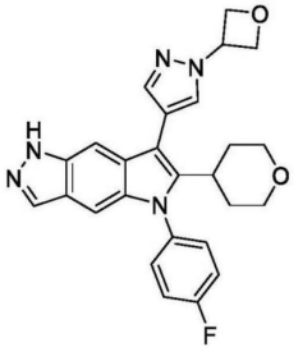
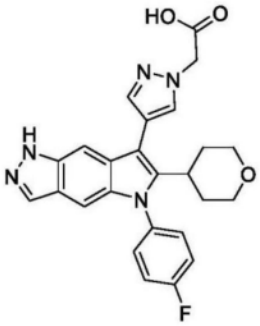
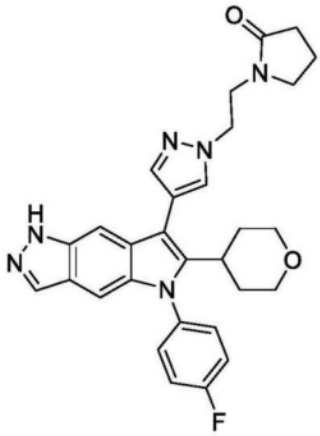
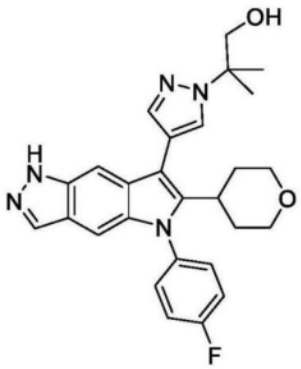
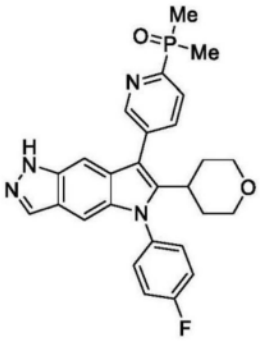
		
118	119	120
		
121	122	123
		
124	125	126

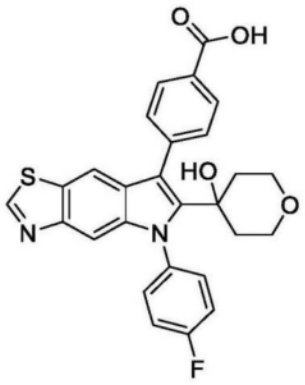
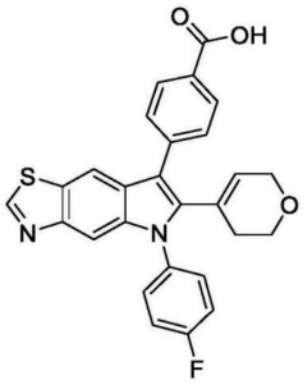
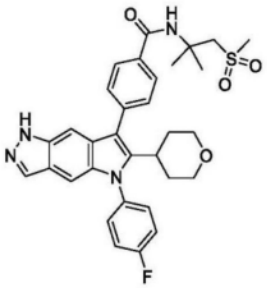
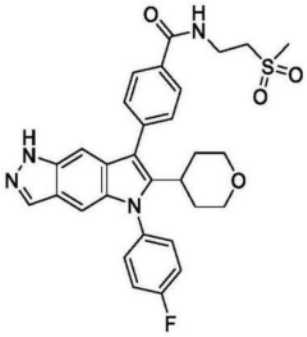
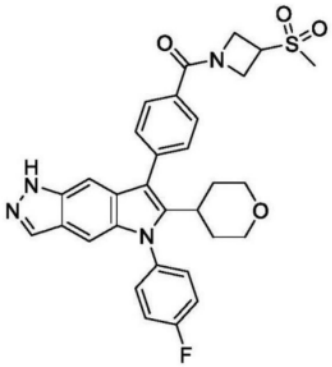
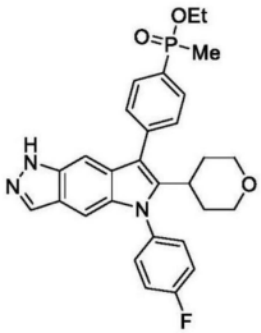
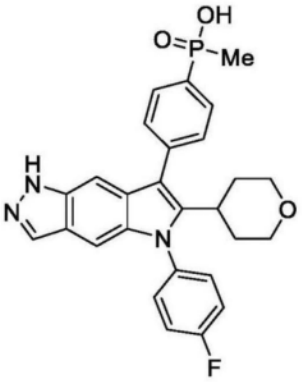
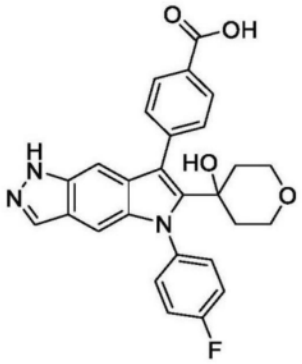
		
127	128	129
		
130	131	132
		
133	134	135

		
136	137	138
		
139	140	141
		
142	143	144

		
145	146	147
		
148	149	150
		
151	152	153

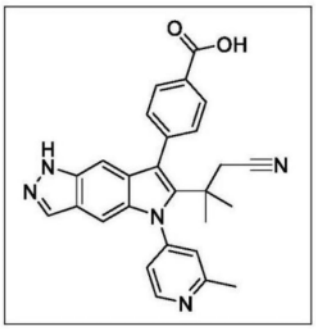
		
154	155	156
		
157	158	159
		
160	161	162

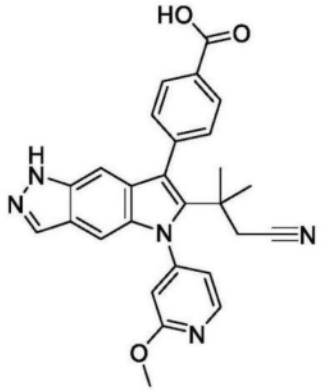
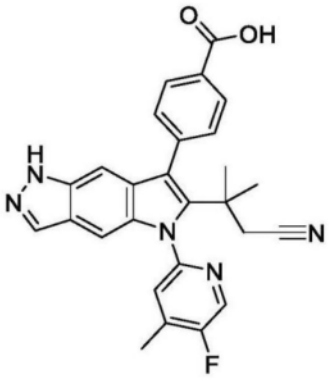
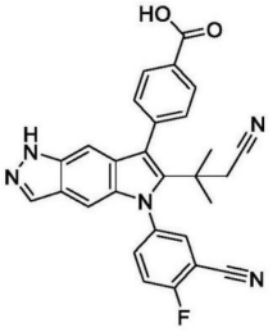
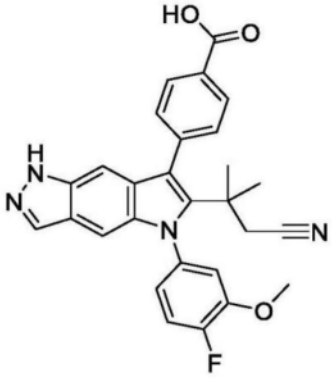
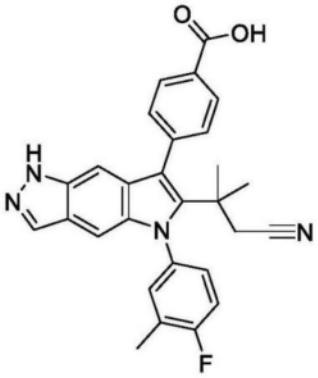
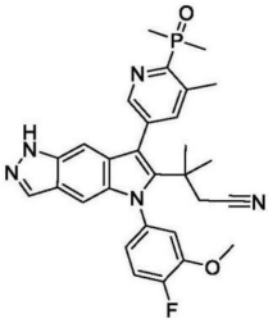
		
163	164	165
		
166	167	168
		
169	170	171

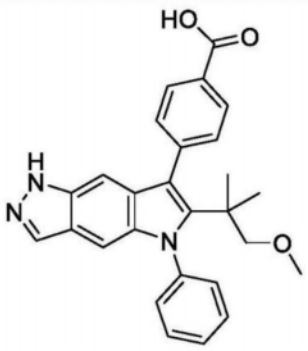
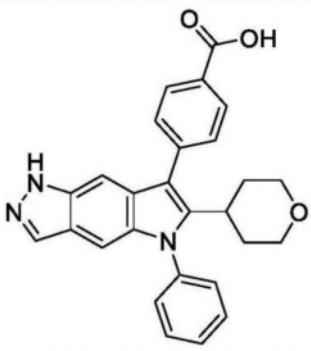
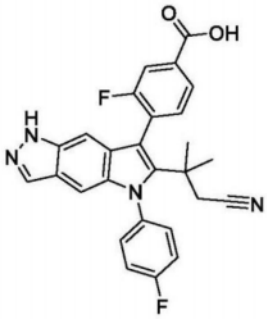
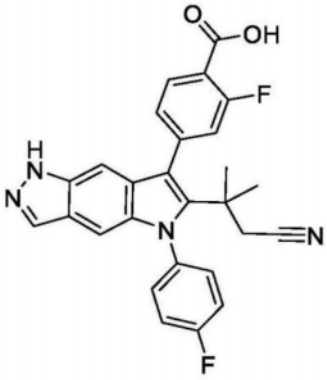
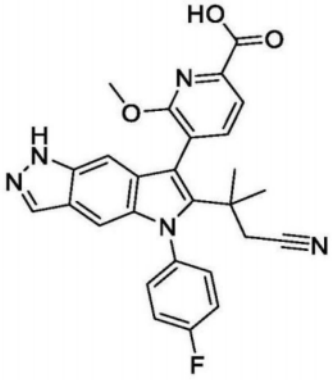
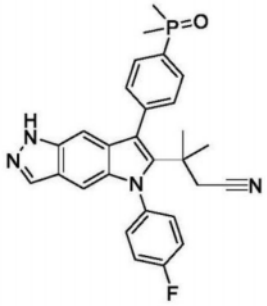
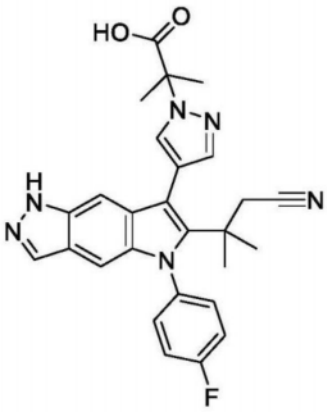
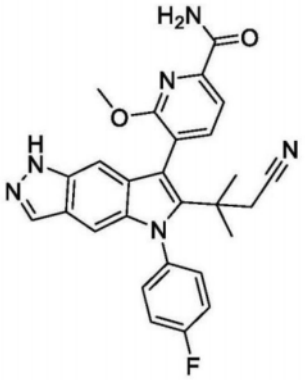
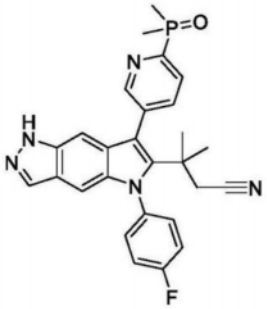
		
172	173	174
		
175	176	
		

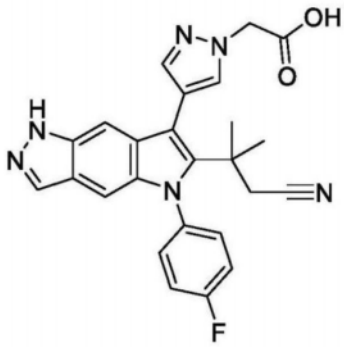
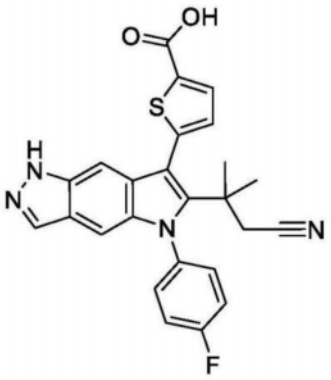
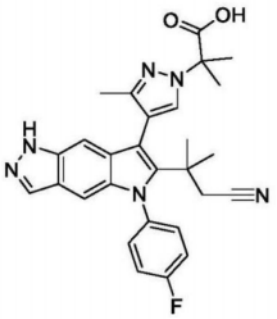
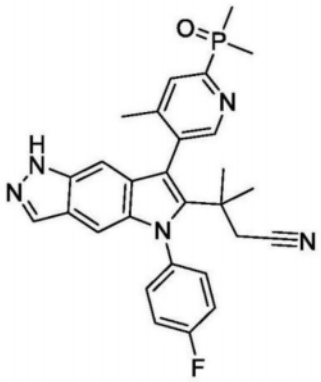
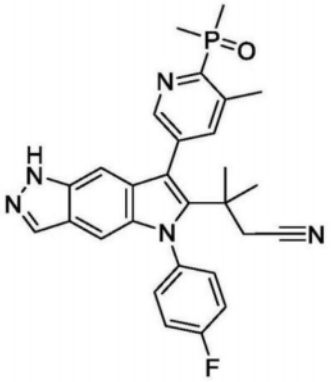
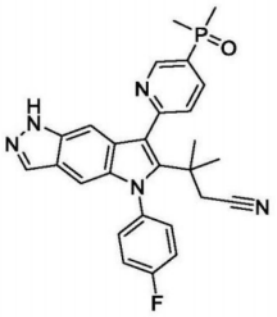
所述化合物的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物和所述药学上可接受的盐的氘化衍生物。

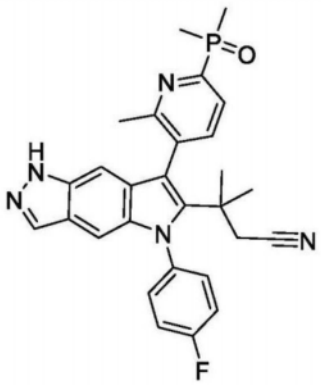
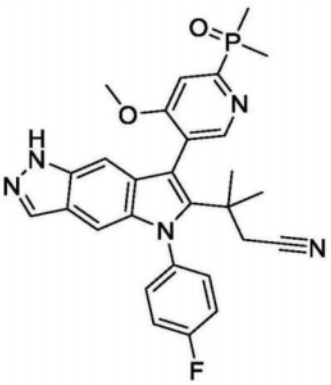
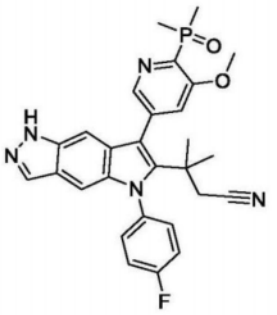
16.一种化合物,其选自:

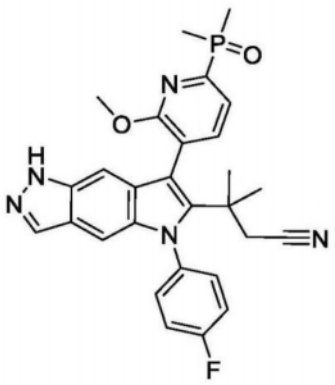
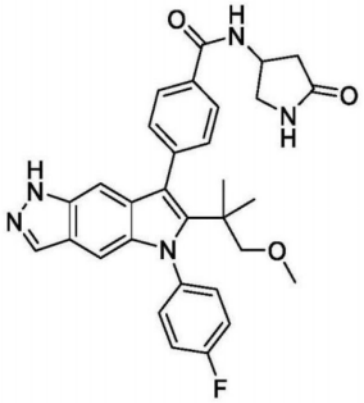
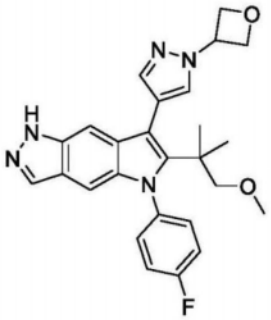
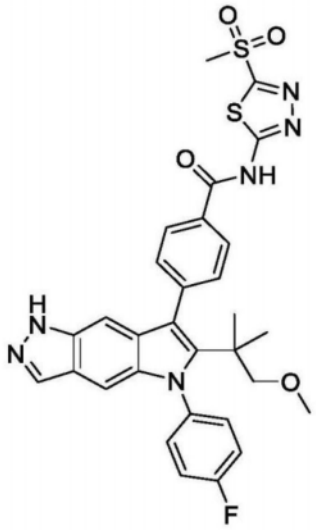
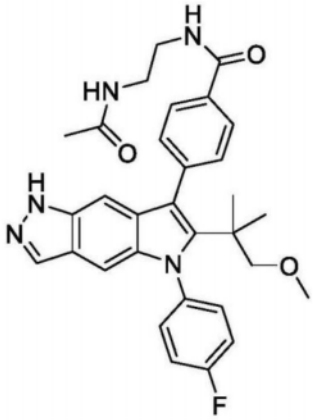
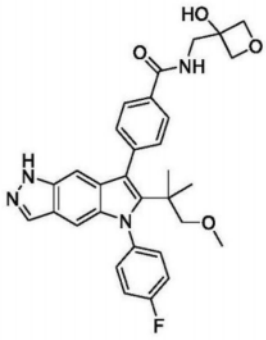
177


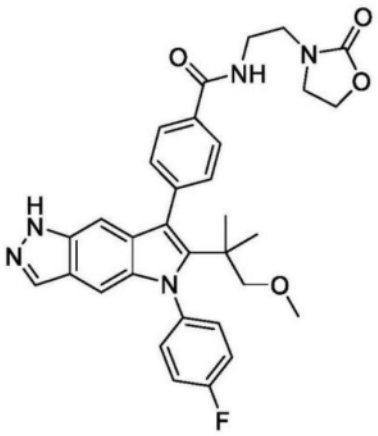
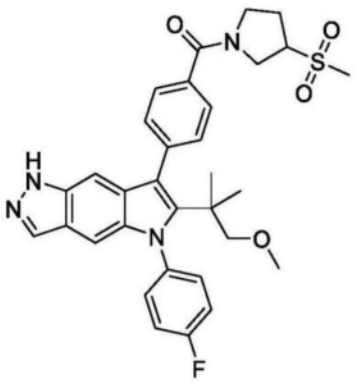
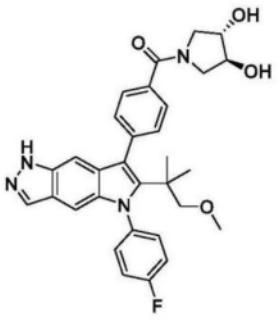
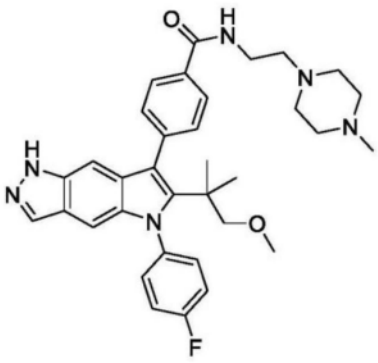
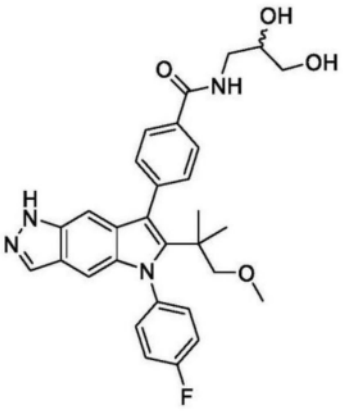
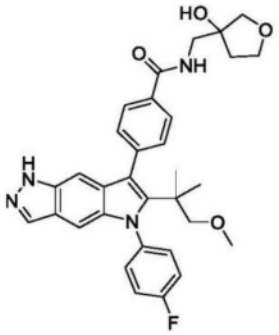
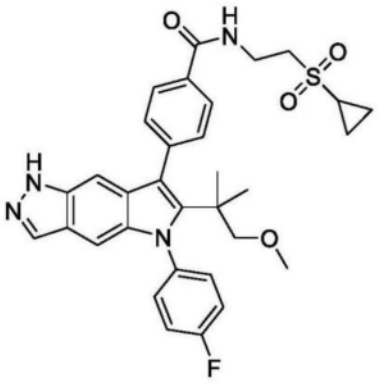
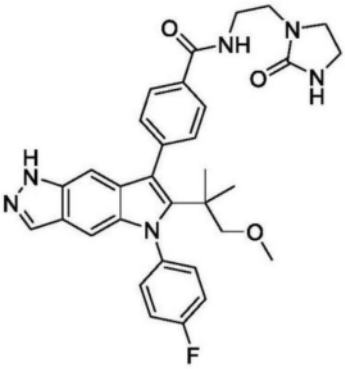
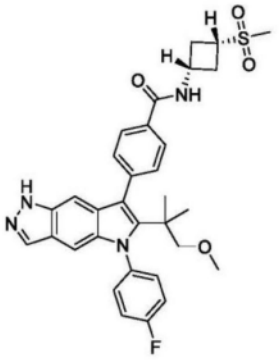
178	179	180
		
181	**182**	**183**
		
184	**185**	**186**

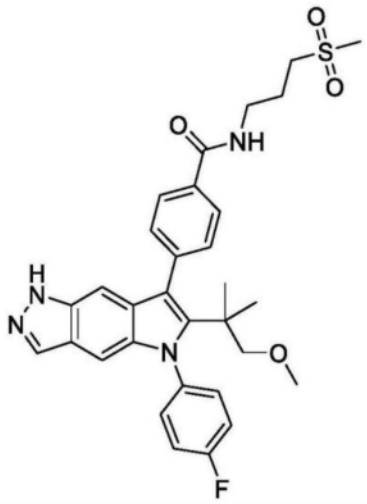
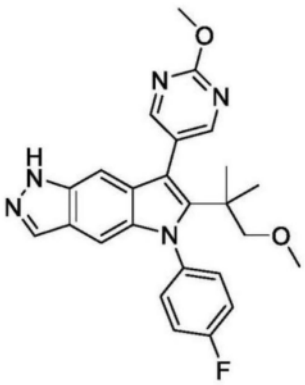
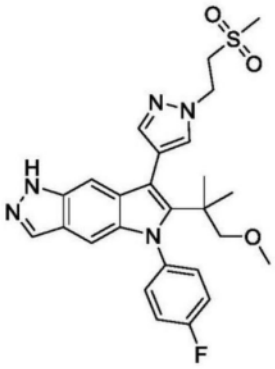
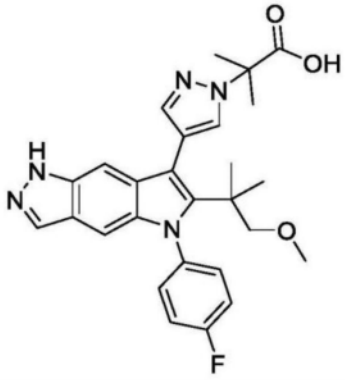
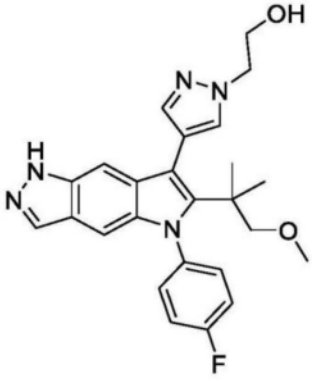
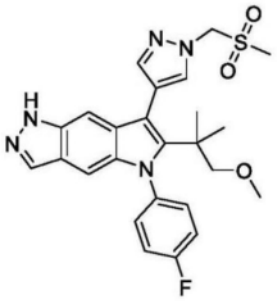
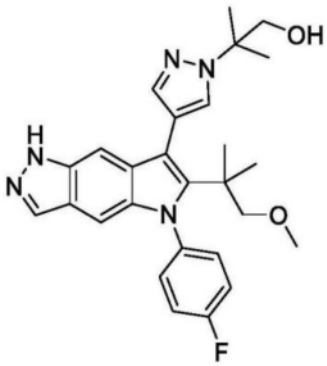
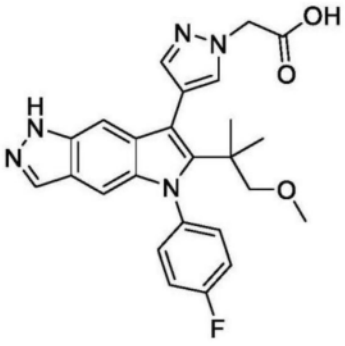
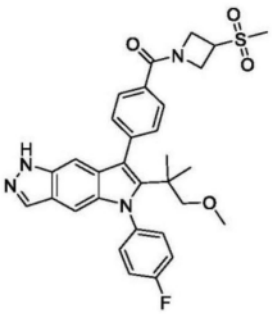
		
187	**188**	**189**
		
190	**191**	**192**
		
193	**194**	**195**

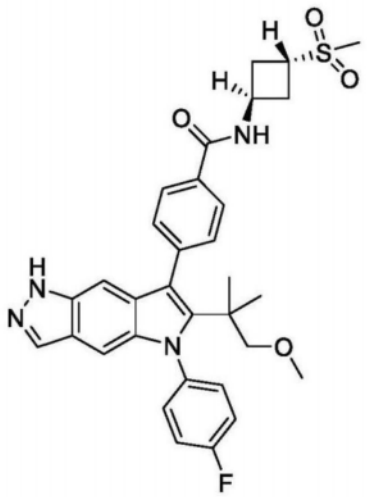
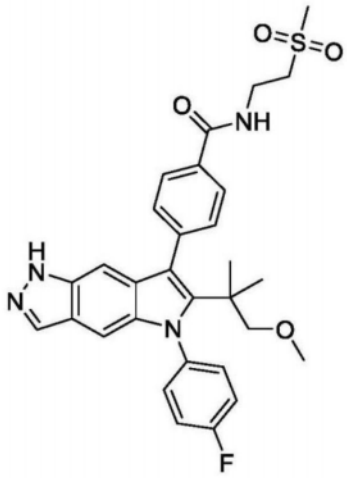
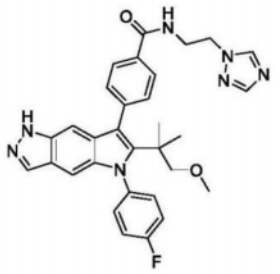
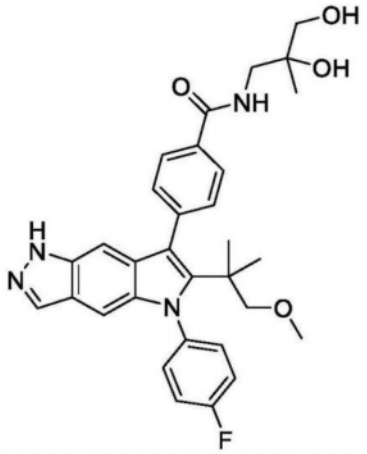
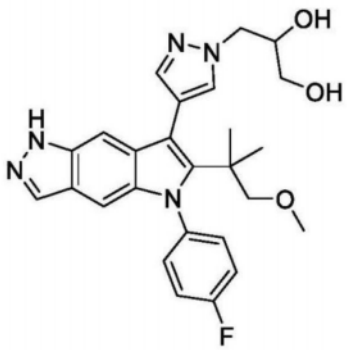
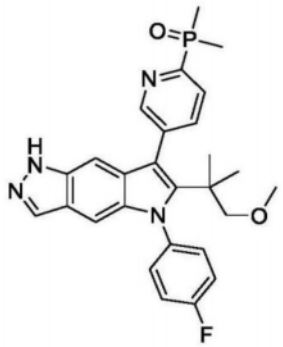
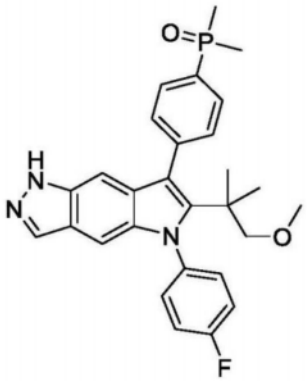
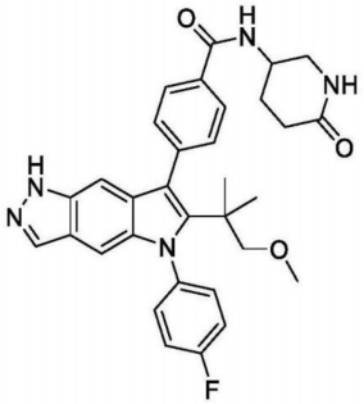
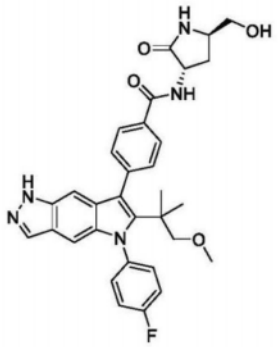
		
196	**197**	**198**
		

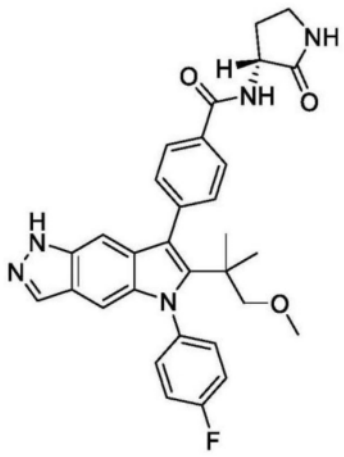
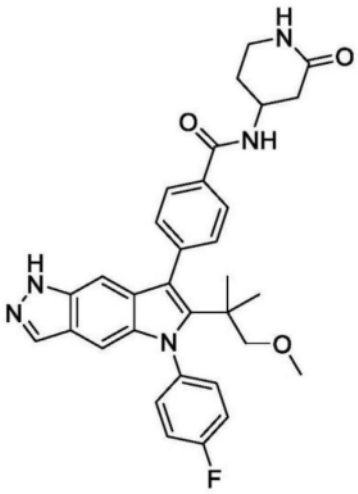
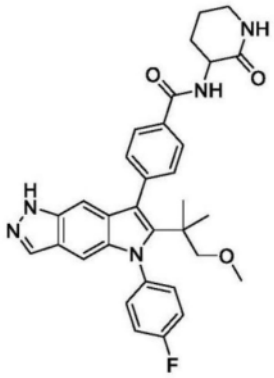
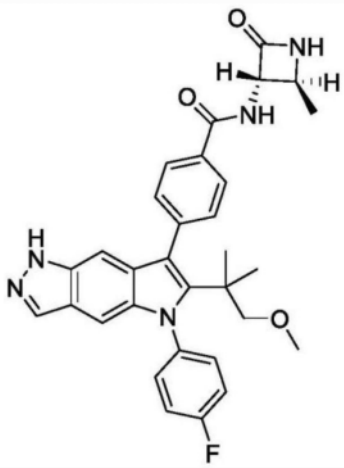
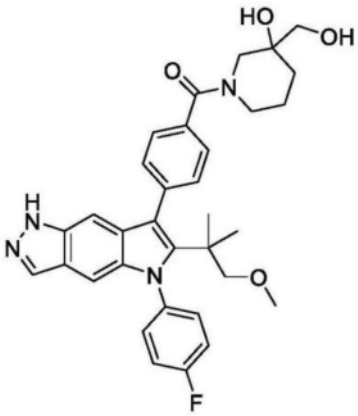
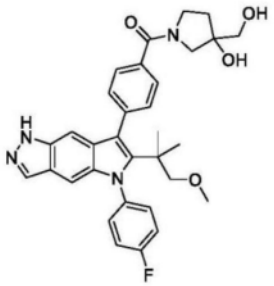
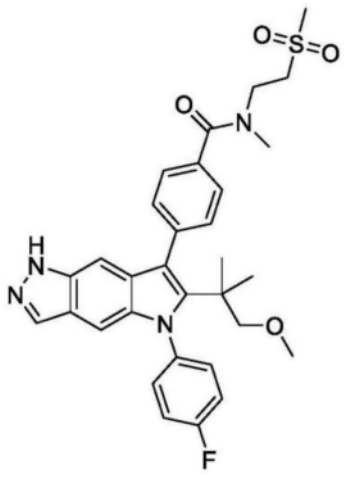
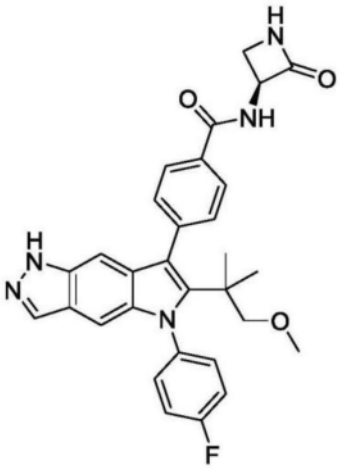
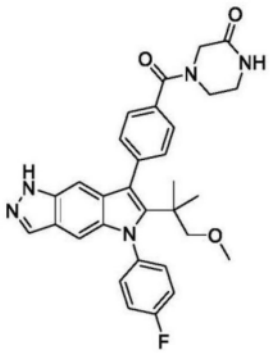
199	**200**	**201**
		
202	**203**	**204**

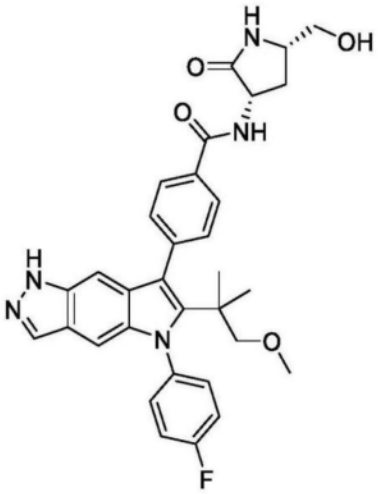
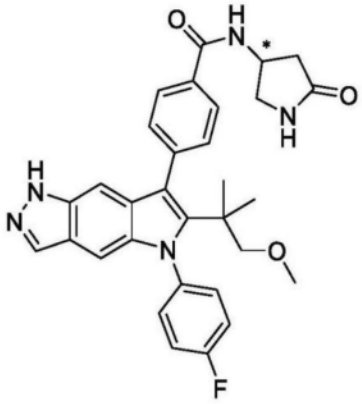
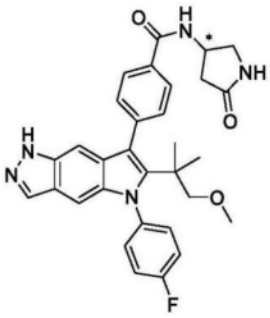
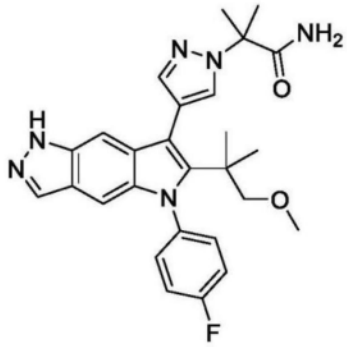
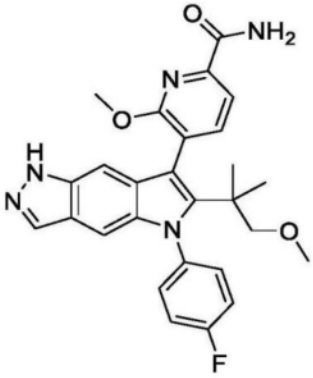
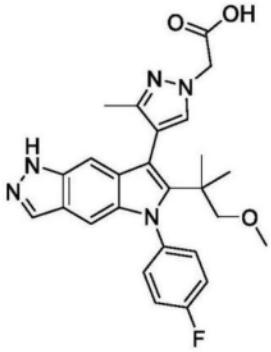
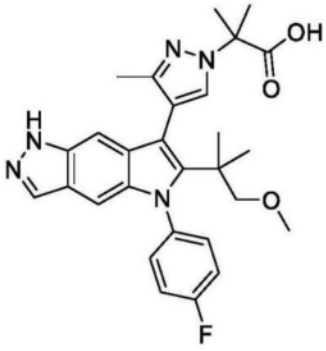
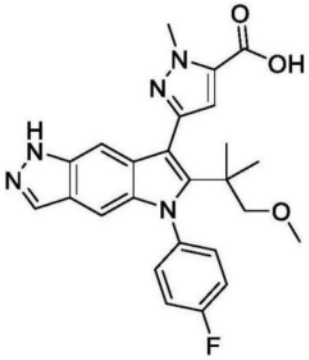
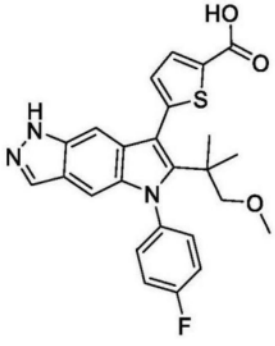
		
205	**206**	**207**
		

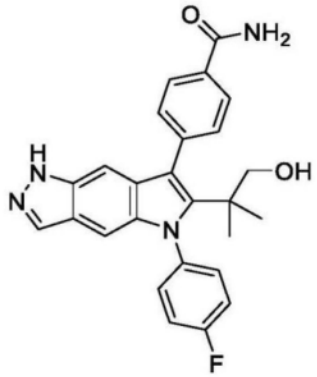
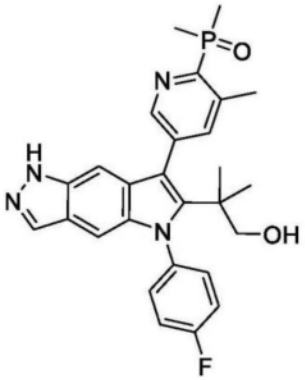
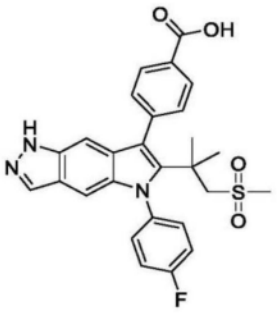
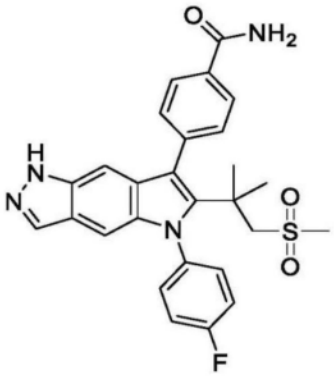
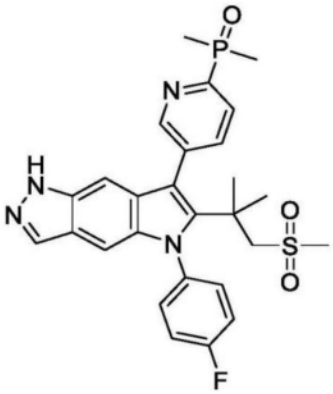
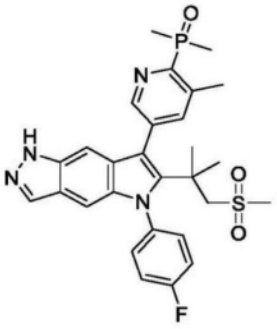
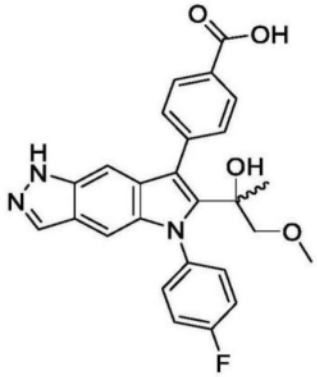
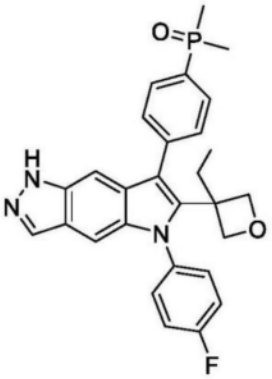
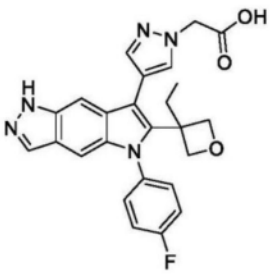
208	209	210
		
211	**212**	**213**
		
214	**215**	**216**
		

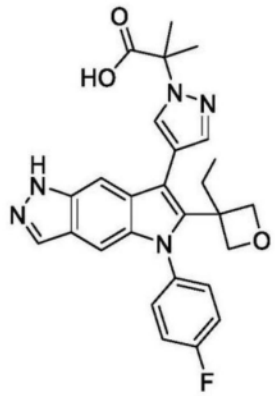
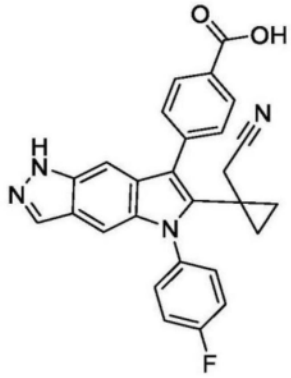
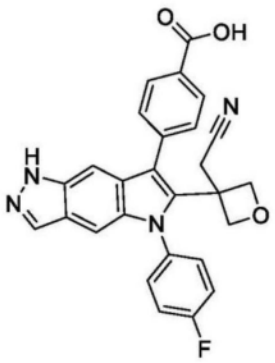
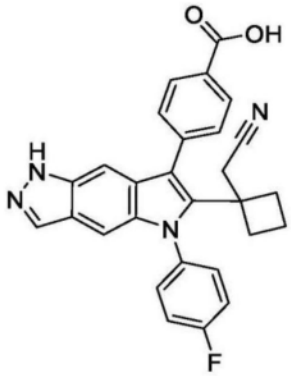
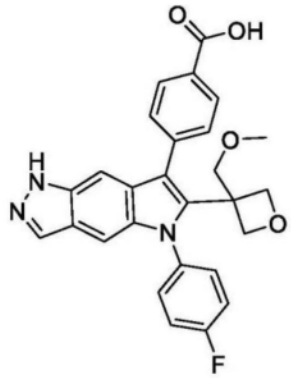
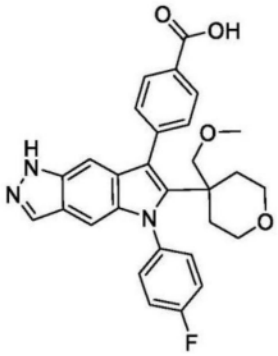
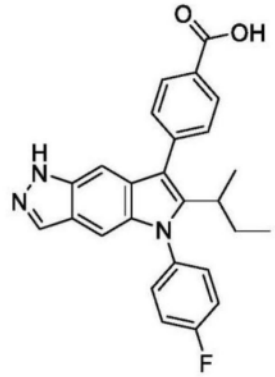
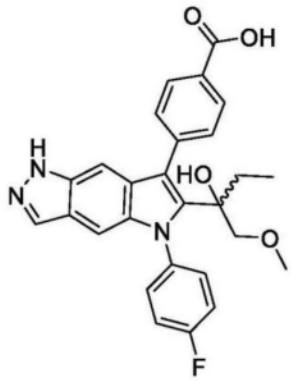
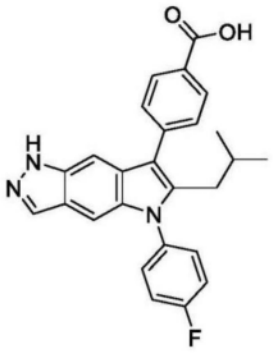
217	218	219
		
220	**221**	**222**
		
223	**224**	**225**
		

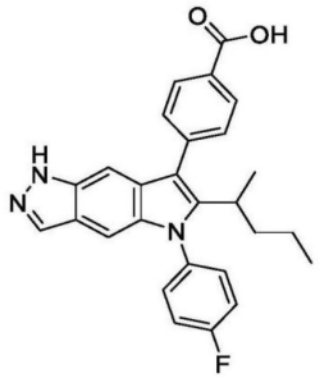
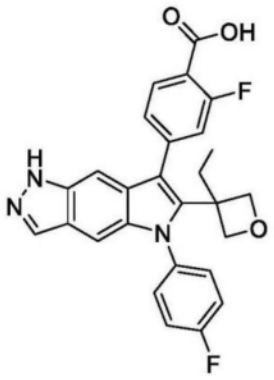
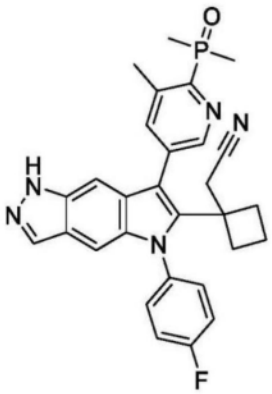
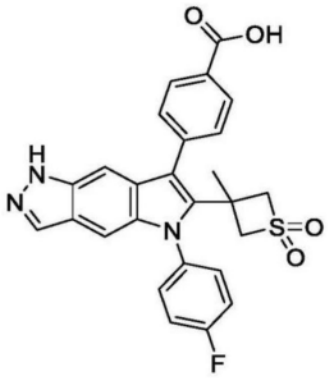
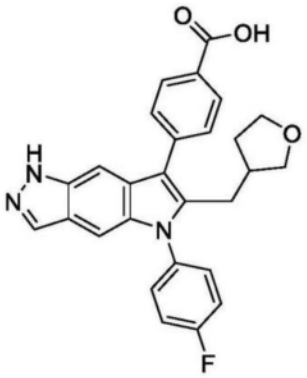
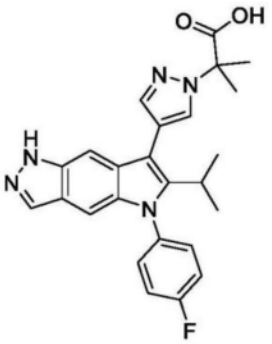
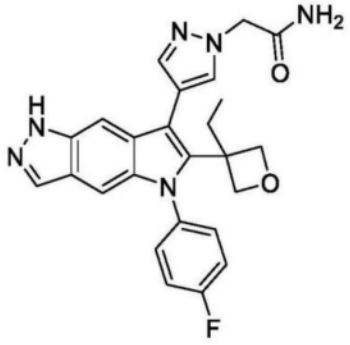
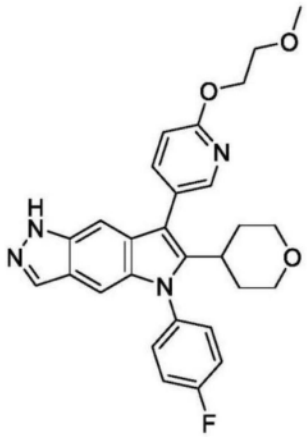
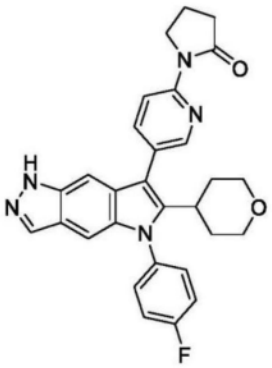
226	227	228
		
229	**230**	**231**
		
232	**233**	**234**
		

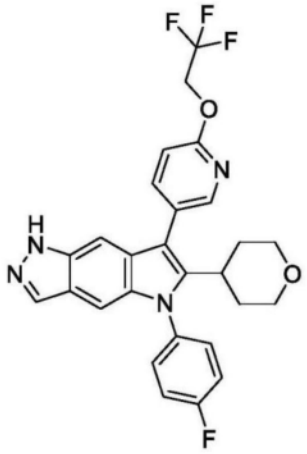
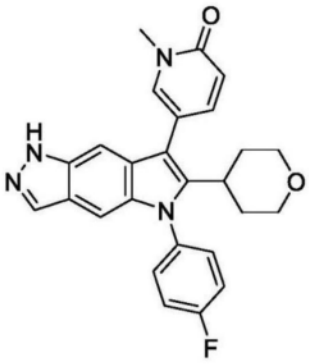
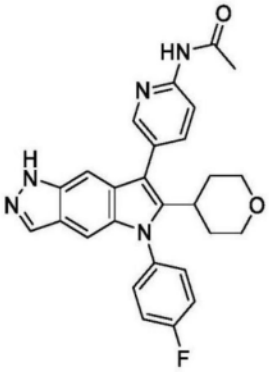
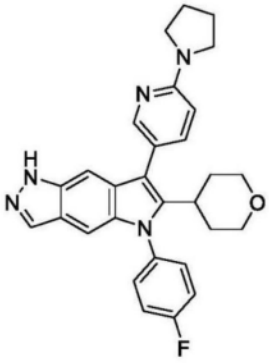
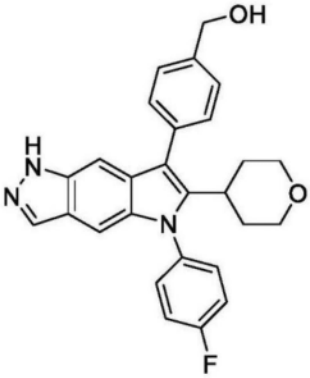
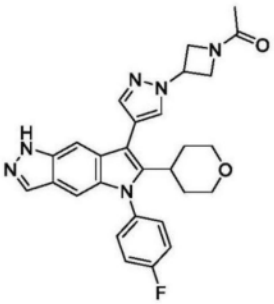
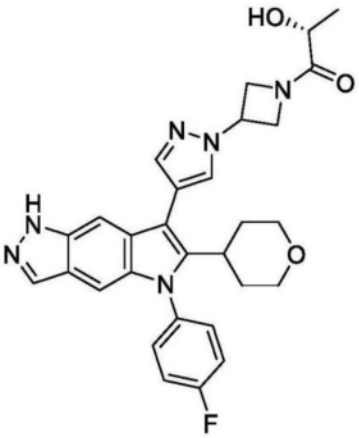
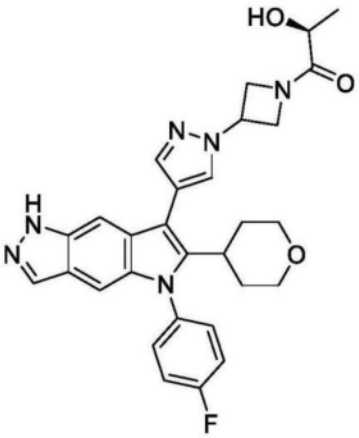
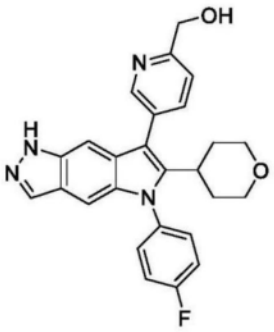
235	236	237
		
238	**239**	**240**
		
241	**242**	**243**
		

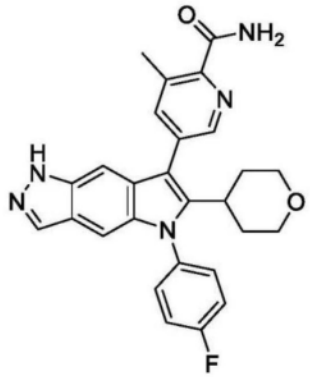
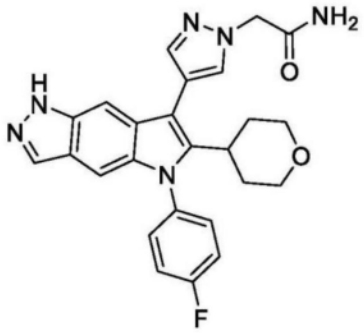
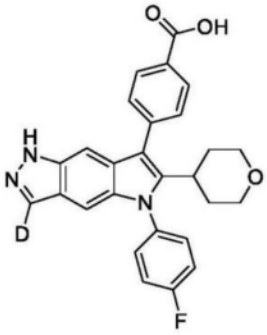
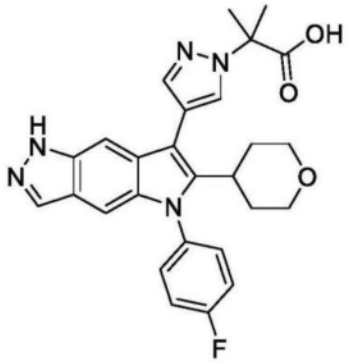
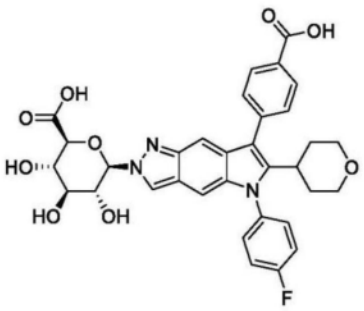
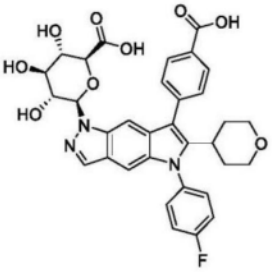
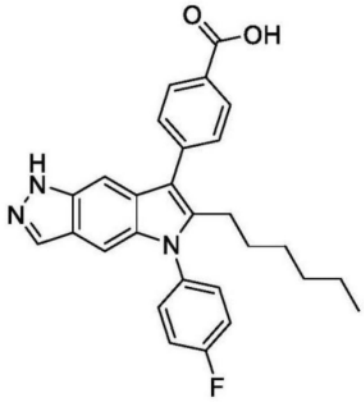
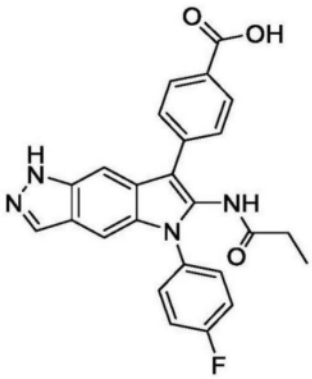
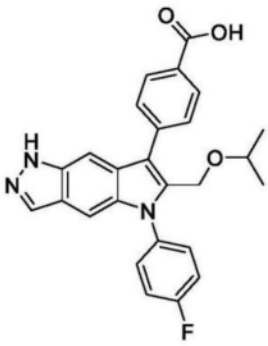
244	245	246
		
247	**248**	**249**
		
250	**251**	**252**
		

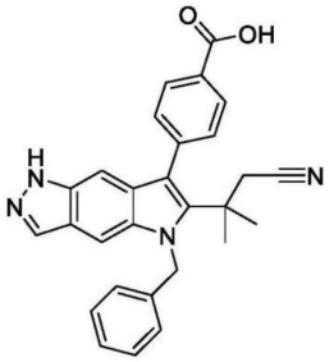
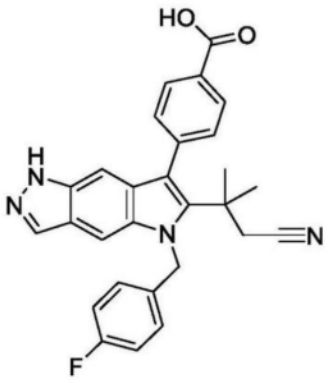
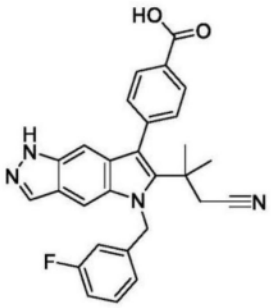
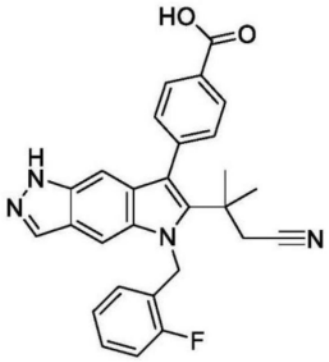
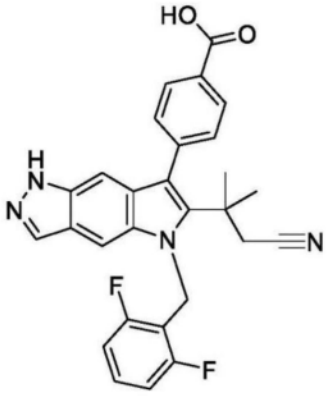
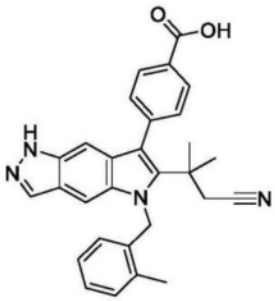
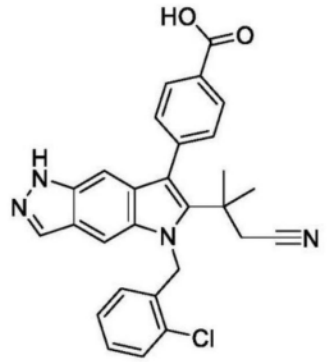
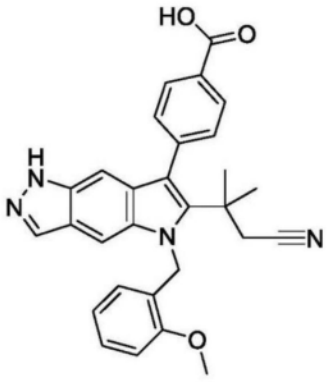
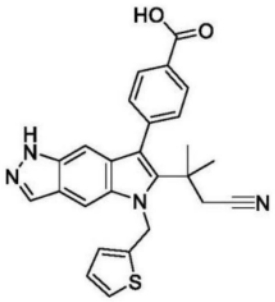
253	254	255
		
256	**257**	**258**
		
259	**260**	**261**
		

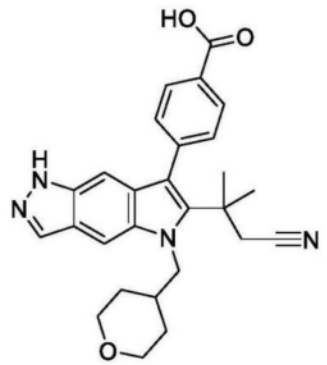
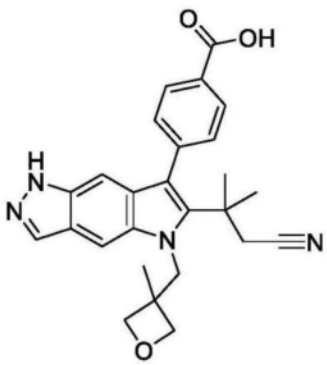
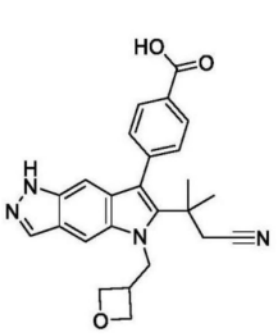
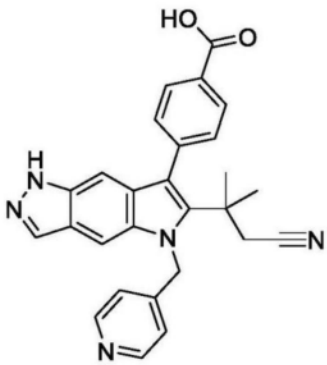
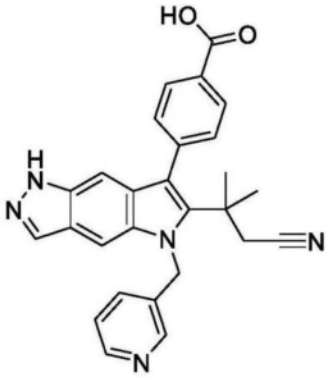
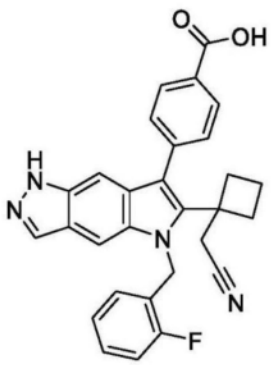
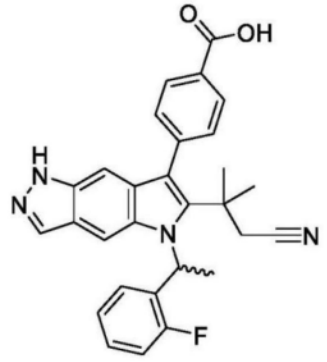
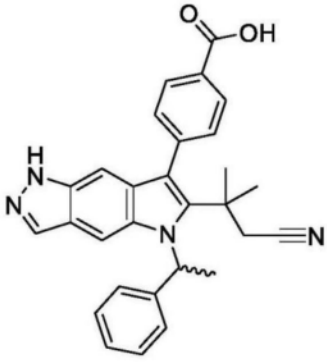
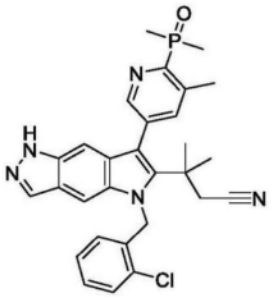
262	263	264
		
265	**266**	**267**
		
268	**269**	**270**
		

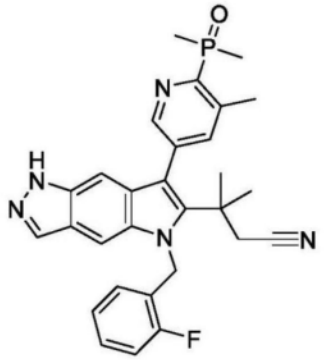
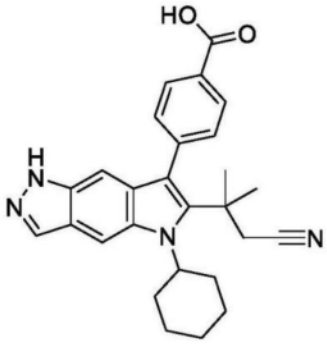
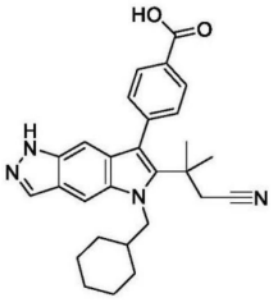
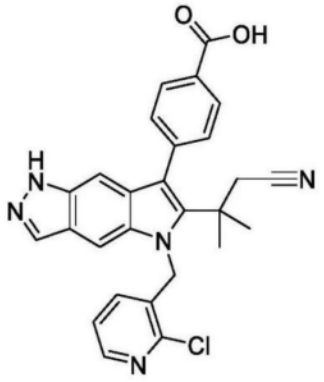
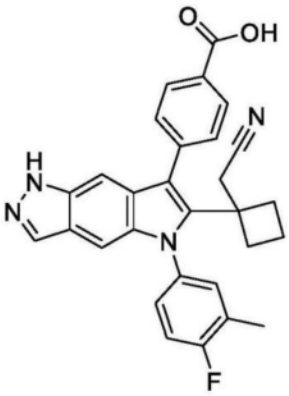
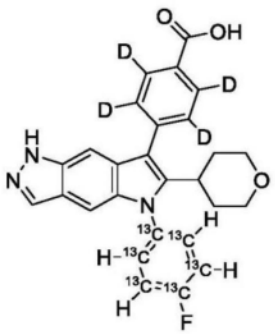
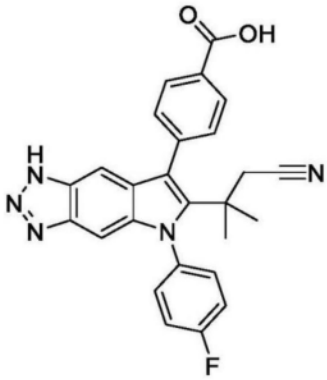
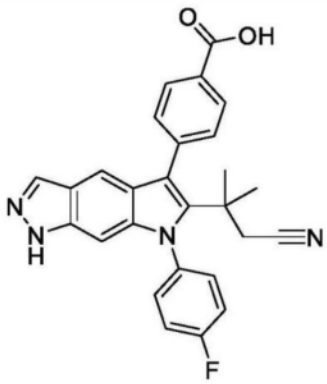
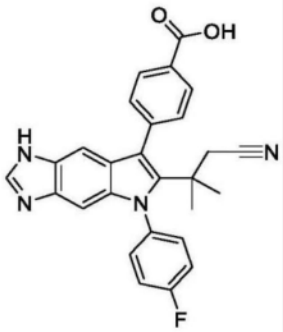
271	272	273
		
274	**275**	**276**
		
277	**278**	**279**
		

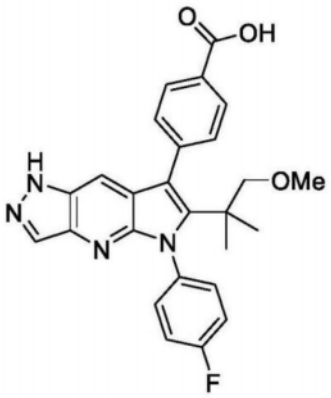
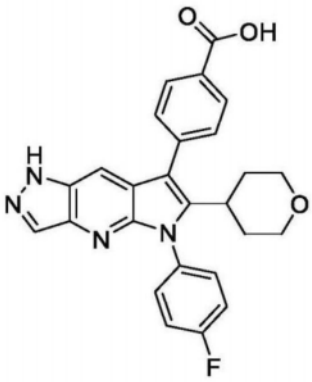
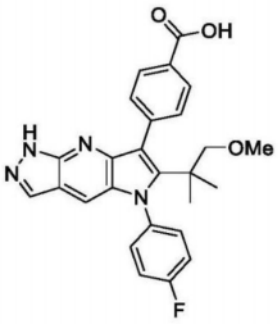
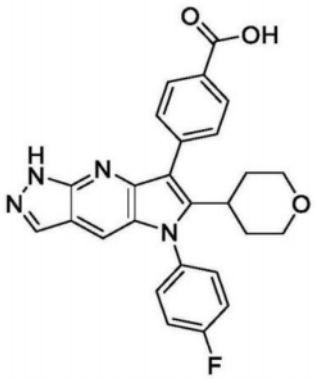
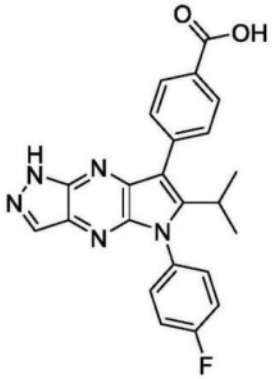
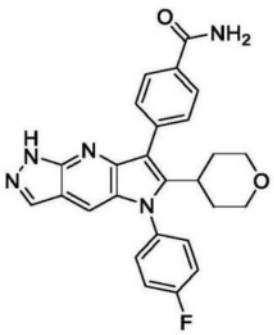
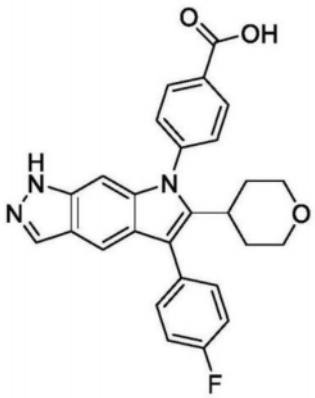
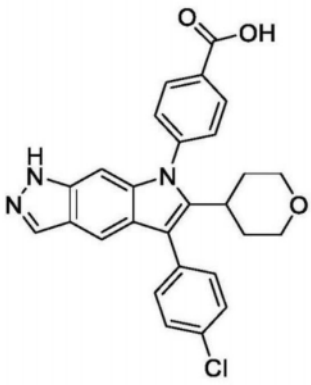
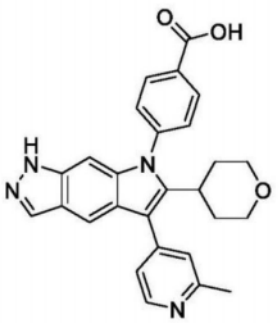
280	281	282
		
283	**284**	**285**
		
286	**287**	**288**
		

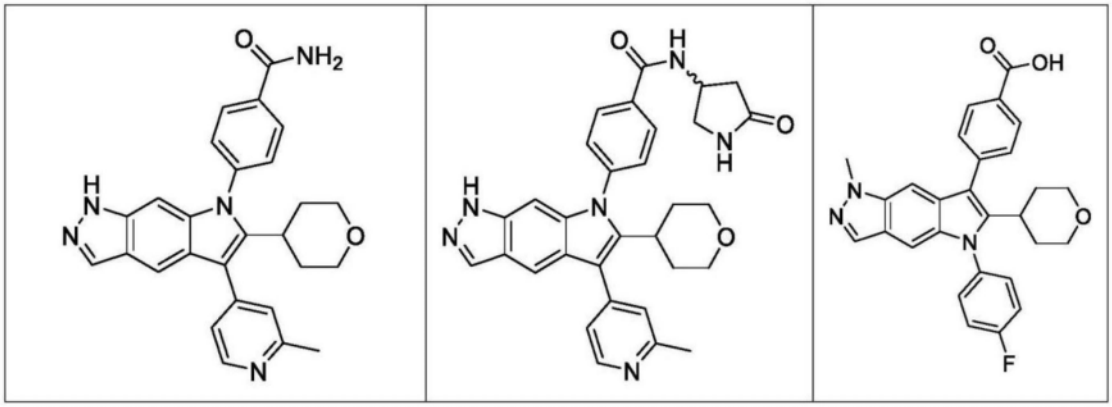
289	290	291
		
292	**293**	**294**
		
295	**296**	**297**
		

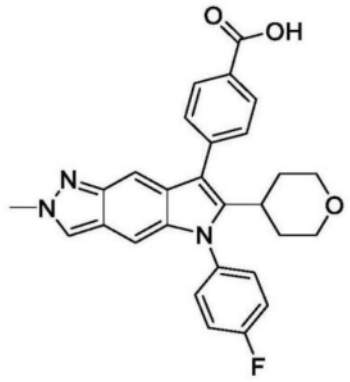
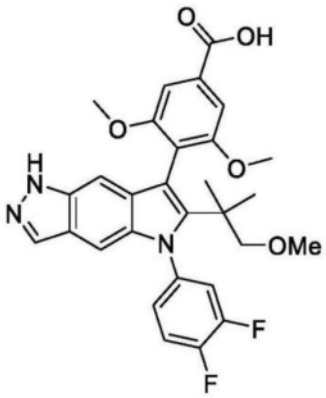
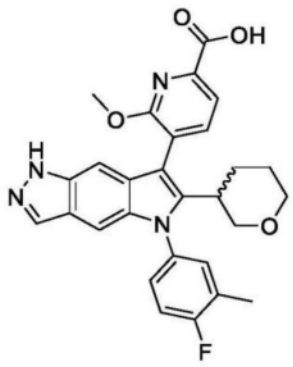
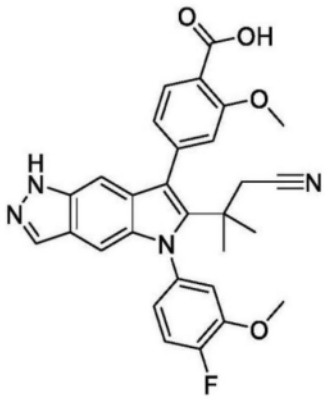
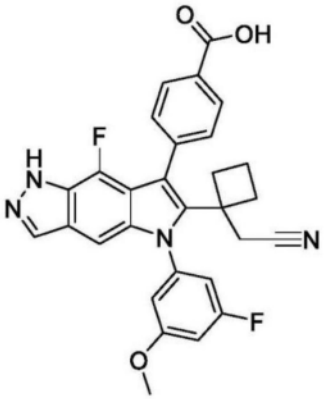
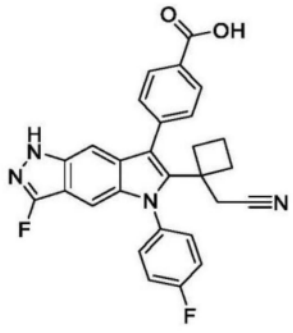
298	299	300
		
301	**302**	**303**
		
304	**305**	**306**
		

307	308	309
		
310	**311**	**312**
		
313	**314**	**315**
		
316	**317**	**318**

		
319	**320**	**321**
		
322	**323**	**324**
		
325	**326**	**327**

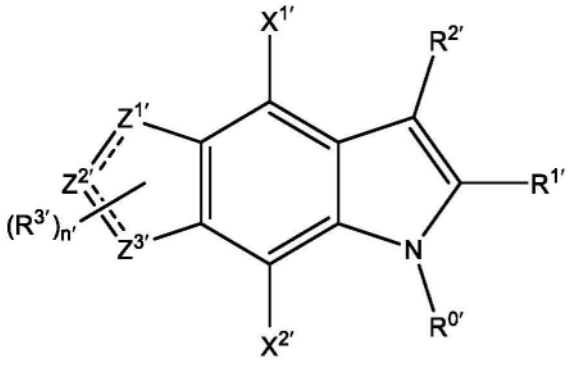
		
328	**329**	**330**
		
331	**332**	**333**
		
334	**335**	**336**



337	338	339
		
340	**341**	**342**
		

所述化合物的氘化衍生物、所述化合物的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物的药学上可接受的盐。

17.一种式(I′)化合物：



(I′),

所述化合物的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物和/或所述药学上可接受的盐的氘化衍生物;

其中:

(i)$R^{0'}$选自

(a)C1-C8直链、支链烷基,其中所述烷基任选地被1-4个RA′取代;

(b)苯基,其任选地被1-4个RA′取代,

其中每个RA′独立地选自卤素、氰基、羟基、硫醇基、磺酸、氨基、酰胺、5元至10元芳族环、C1-C6直链或支链基团,

其中所述C1-C6直链或支链基团选自烷基、烷氧基、硫烷基、烷基亚砜、烷基磺酰基、烷基磺酰胺、烷基亚磺酰胺、氨基烷基和烷基酰胺,并且其中所述5元至10元芳族环、C1-C6直链或支链基团任选地被1-4个独立地选自卤素和甲氧基的取代基取代,且其中RA′基团任选地连接于$R^{2'}$基团上的RB′基团;

(ii)$R^{1'}$选自

(a)氢,

(b)C1-C8直链、支链烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

卤素,

氰基,

羟基,

C1-C6直链或支链的烷基和烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

卤素,

羟基,

C1-C6直链、支链和环状烷氧基,

(c)C1-C8直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

卤素,

氰基,

羟基,

C1-C6直链、支链和环状烷基,其任选地被1-4个卤素取代;

(d)C1-C6直链、支链和环状烷基磺酰基;

(h)C1-C6直链、支链和环状三烷基硅烷基;

(iii)$R^{2'}$选自5元和6元芳族环,其包含0-4个选自N和S的杂原子,其中所述5元环任选地

被1-4个RB′基团取代且所述6元环任选地被1-5个RB′基团取代,其中所述RB′基团独立地选自:

酰胺,

咪唑烷-2,4-二酮,

具有三至十四个环成员的杂环基,其中一个或多个环成员为独立地选自氧、硫、氮或磷的杂原子,

亚磷酸,其任选地被C1-C6直链、支链或环状烷基酯化,

二(C1-C6)烷基膦氧化物,

(C1-C6)烷基次膦酸,其任选地被C1-C6直链、支链或环状烷基酯化,

卤素,

氰基,

羟基,

羧酸,其任选地被糖醛酸或C1-C6直链、支链或环状烷基酯化,

氧代基,

二羟基硼基,

5元和6元芳族环,其包含0-4个独立地选自O、N和S的杂原子,所述芳族环任选地被1或2个独立地选自C1-C6直链、支链和环状烷基的取代基取代;

(iv)$X^{1'}$和$X^{2'}$独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、C1-C6直链或支链基团,其中所述C1-C6直链或支链基团独立地选自烷基、烷氧基、硫烷基和氨基烷基,并且其中所述C1-C6直链或支链基团任选地被1-4个独立选择的卤素取代;

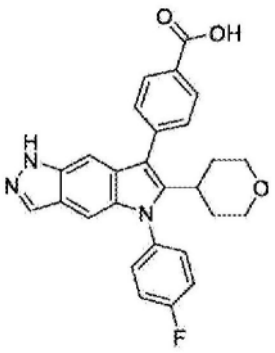
(v)每个——表示单键或双键,限制条件为不超过一个——是双键;

(vi)每个$R^{3'}$独立地选自氢,卤素,氰基,C1-C6直链、支链和环状烷基,C1-C6直链、支链和环状烷氧基,其中所述直链、支链和环状烷基和烷氧基任选地被1-4个独立地选择的卤素取代;

(vii)n′为选自0、1、2和3的整数;且

(viii)$Z^{1'}$、$Z^{2'}$和$Z^{3'}$中的两个为氮,且另一个选自碳和氮,其中碳和氮的化合价用氢原子来补完整。

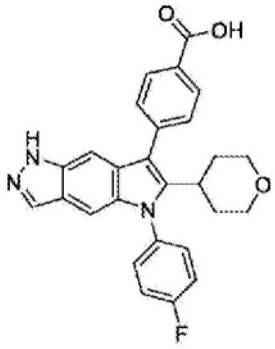
18.一种结晶化合物33形式A:



化合物33 ,

其特征在于在11.0±0.2°2θ、16.2±0.2°2θ和25.5±0.2°2θ处的XRPD信号。

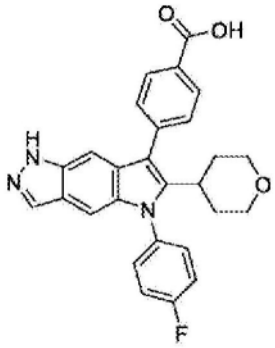
19.一种结晶化合物33形式B:



化合物33 ，

其特征在于在4.5±0.2°2θ、9.9±0.2°2θ和27.4±0.2°2θ处的XRPD信号。

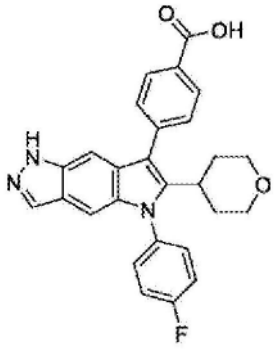
20.一种结晶化合物33DCM溶剂合物形式A：



化合物33 ，

其特征在于在14.4±0.2°2θ、18.3±0.2°2θ和20.9±0.2°2θ处的XRPD信号。

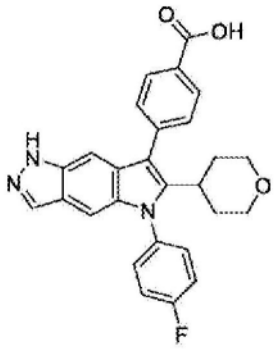
21.一种结晶化合物33水合物形式A：



化合物33 ，

其特征在于在10.4±0.2°2θ、16.6±0.2°2θ和19.5±0.2°2θ处的XRPD信号。

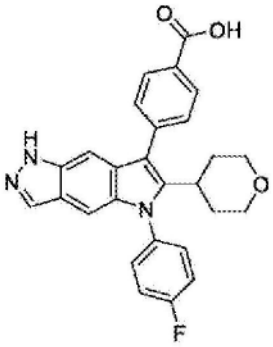
22.一种结晶化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A：



化合物33 ，

其特征在于在10.4±0.2°2θ、18.2±0.2°2θ和19.4±0.2°2θ处的XRPD信号。

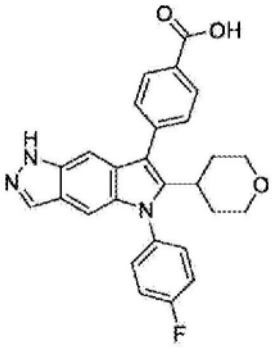
23.一种结晶化合物33形式C：



化合物33，

其特征在于在9.4±0.2°2θ、15.4±0.2°2θ、18.2±0.2°2θ和19.0±0.2°2θ处的XRPD信号。

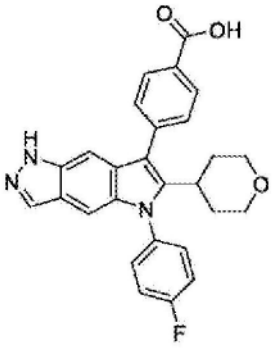
24.一种结晶化合物33形式D：



化合物33，

其特征在于在7.8±0.2°2θ、8.2±0.2°2θ、10.4±0.2°2θ和13.7±0.2°2θ处的XRPD信号。

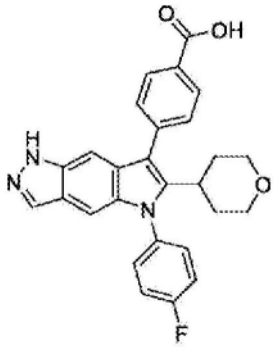
25.一种结晶化合物33形式E：



化合物33，

其特征在于在12.6±0.2°2θ、13.7±0.2°2θ和25.0±0.2°2θ处的XRPD信号。

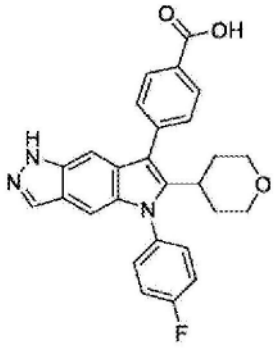
26.一种结晶化合物33形式F：



化合物33 ，

其特征在于在11.6±0.2°2θ、12.2±0.2°2θ和14.2±0.2°2θ处的XRPD信号。

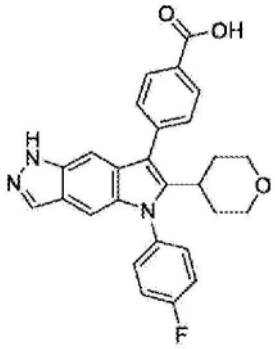
27.一种结晶化合物33形式G：



化合物33 ，

其特征在于在9.3±0.2°2θ、11.5±0.2°2θ和23.4±0.2°2θ处的XRPD信号。

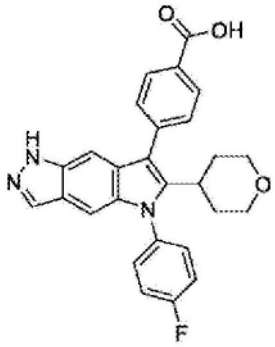
28.一种结晶化合物33形式H：



化合物33 ，

其特征在于在5.0±0.2°2θ处的XRPD信号以及选自8.8±0.2°2θ、15.0±0.2°2θ、17.6±0.2°2θ、18.3±0.2°2θ、18.9±0.2°2θ、19.5±0.2°2θ和20.7±0.2°2θ中两个或更多个的XRPD信号。

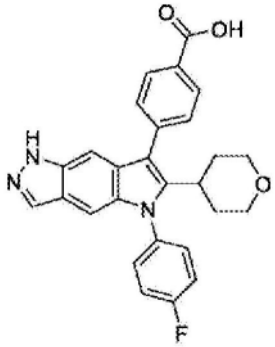
29.一种结晶化合物33形式I：



化合物33 ，

其特征在于在9.3±0.2°2θ、15.4±0.2°2θ、18.3±0.2°2θ、18.6±0.2°2θ、19.0±0.2°2θ、20.2±0.2°2θ和21.0±0.2°2θ处的XRPD信号。

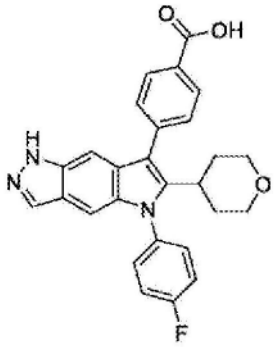
30.一种结晶化合物33THF溶剂合物形式A：



化合物33 ，

其特征在于在19.4±0.2°2θ、21.5±0.2°2θ和8.5±0.2°2θ处的XRPD信号。

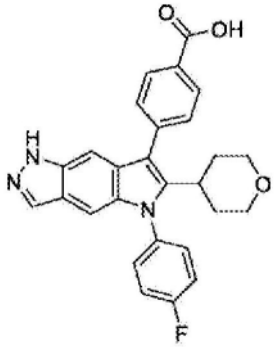
31.一种结晶化合物33形式J：



化合物33 ，

其特征在于在6.6±0.2°2θ、7.5±0.2°2θ和10.3±0.2°2θ处的XRPD信号。

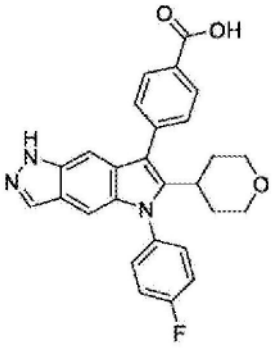
32.一种结晶化合物33形式K：



化合物33 ，

其特征在于在9.7±0.2°2θ、11.2±0.2°2θ、17.0±0.2°2θ和19.7±0.2°2θ处的XRPD信号。

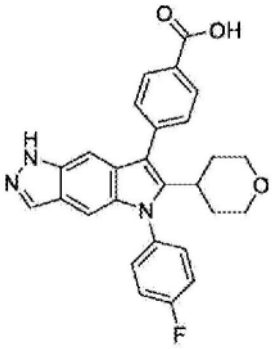
33.一种结晶化合物33形式L：



化合物33 ，

其特征在于在7.0±0.2°2θ、9.9±0.2°2θ和14.5±0.2°2θ处的XRPD信号。

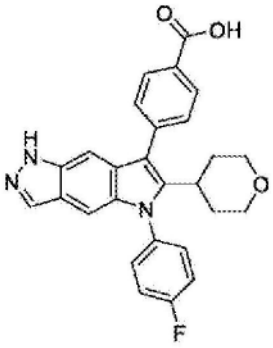
34.一种结晶化合物33 2-MeTHF溶剂合物形式A：



化合物33 ，

其特征在于选自18.1±0.2°2θ、19±0.2°2θ和21.3±0.2°2θ的一个或多个XRPD信号。

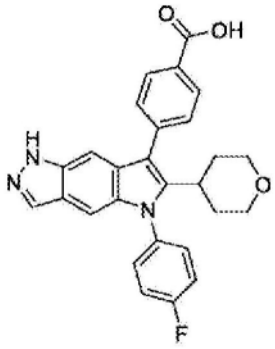
35.一种结晶化合物33形式M：



化合物33 ，

其特征在于在7.0±0.2°2θ、8.4±0.2°2θ和9.4±0.2°2θ处的XRPD信号。

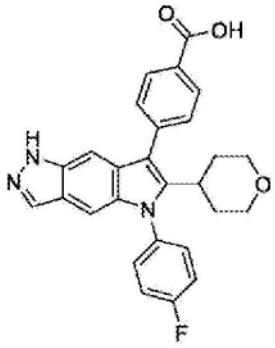
36.一种结晶化合物33形式N：



化合物33 ，

其特征在于在4.2±0.2°2θ、11.7±0.2°2θ和25.6±0.2°2θ处的XRPD信号。

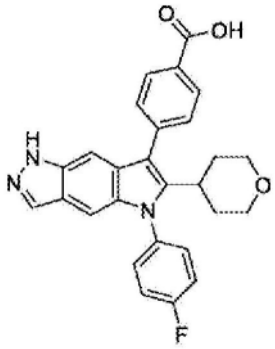
37.一种结晶化合物33形式O：



化合物33 ，

其特征在于在7.0±0.2°2θ、10.4±0.2°2θ和18.8±0.2°2θ处的XRPD信号。

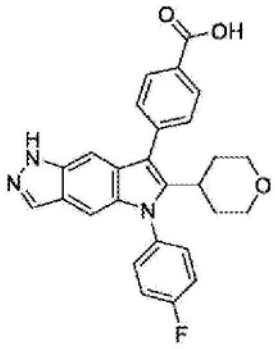
38.一种结晶化合物33钾盐形式A：



化合物33 ，

其特征在于在11.7±0.2°2θ、18.0±0.2°2θ和20.7±0.2°2θ处的XRPD信号。

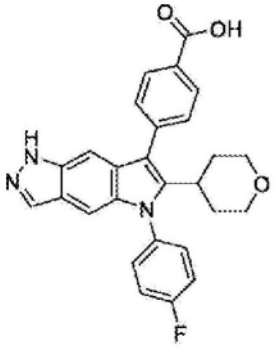
39.一种结晶化合物33钾盐形式B：



化合物33 ，

其特征在于在10.8±0.2°2θ、17.5±0.2°2θ、21.7±0.2°2θ处的XRPD信号。

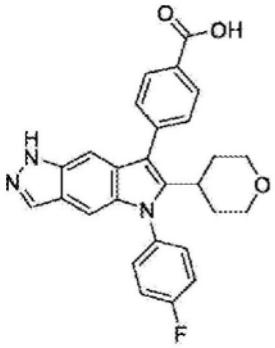
40.一种结晶化合物33钾盐形式C：



化合物33 ，

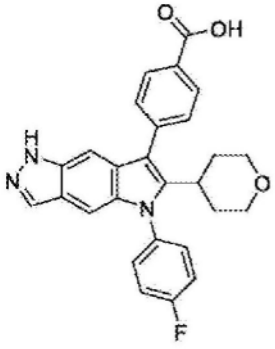
其特征在于在6.7±0.2°2θ、16.8±0.2°2θ和19.3±0.2°2θ处的XRPD信号。

41.一种基本上无定形化合物33：



化合物33 。

42.一种固体分散体，其包含基本上无定形化合物33：



化合物33 。

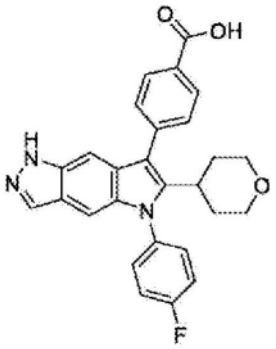
43.根据权利要求42所述的固体分散体，其进一步包含聚合物。

44.根据权利要求43所述的固体分散体，其中所述聚合物选自聚乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯、羟丙基甲基纤维素和乙酸琥珀酸羟丙甲基纤维素。

45.根据权利要求43或44所述的固体分散体，其中基本上无定形化合物33以30％-50％的量存在。

46.根据权利要求43或44所述的固体分散体，其中基本上无定形化合物33以50％-80％的量存在。

47.化合物33



化合物33 ，

化合物33的氘化衍生物和化合物33的药学上可接受的盐。

48.一种药物组合物,其包含根据权利要求1、2、13至17和47中任一项所述的化合物、药学上可接受的盐或氘化衍生物和药学上可接受的载体。

49.一种药物组合物,其包含根据权利要求18至40中任一项所述的结晶化合物33和药学上可接受的载体。

50.一种药物组合物,其包含根据权利要求41的基本上无定形化合物33或根据权利要求42所述的固体分散体和药学上可接受的载体。

51.根据权利要求1、2和13至17中任一项所述的化合物、药学上可接受的盐和氘化衍生物在制造药物中的用途,所述药物用于治疗患有α-1抗胰蛋白酶缺乏症的患者。

52.根据权利要求18至40中任一项所述的结晶化合物33在制造药物中的用途,所述药物用于治疗患有α-1抗胰蛋白酶缺乏症的患者。

53.根据权利要求41的基本上无定形化合物33或根据权利要求42所述的固体分散体在制造药物中的用途,所述药物用于治疗患有α-1抗胰蛋白酶缺乏症的患者。

54.一种制备化合物4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸的方法,所述方法包含:

(a)使4-(5-(4-氟苯基)-1-特戊酰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基)苯甲酸甲酯与第一有机溶剂和第一碱接触,以形成第一反应混合物;

(b)将水和第一酸添加至所述第一反应混合物中;

(c)分离来自步骤(b)的有机部分,将醇添加至所述有机部分且任选地将水添加至所述有机部分,且通过蒸馏将所述混合物浓缩;和

(d)从步骤(c)的混合物分离化合物4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸且干燥所述材料以去除所有水含量。

55.根据权利要求54所述的方法,其中所述方法进一步包含使1-(5-(4-氟苯基)-7-碘-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮与4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸反应以形成4-(5-(4-氟苯基)-1-特戊酰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基)苯甲酸甲酯。

56.根据权利要求55所述的方法,其中所述方法进一步包含使1-(5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮与N-碘琥珀酰亚胺反应以形成1-(5-(4-氟苯基)-7-碘-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮。

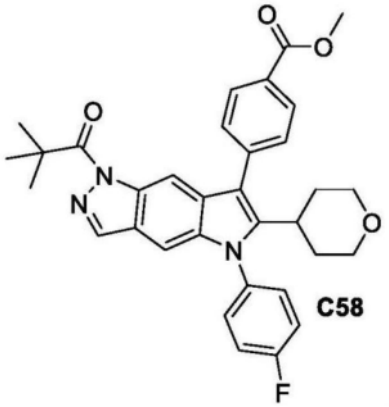
57.根据权利要求56所述的方法,其中所述方法进一步包含使5-(4-氟苯基)-6-(四氢-

2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑与三甲基乙酰氯反应以形成1-(5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮。

58.根据权利要求57所述的方法,其中所述方法进一步包含使N-(4-氟苯基)-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑-5-胺与第二酸反应以形成5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑。

59.根据权利要求58所述的方法,其中所述方法进一步包含使5-溴-6-碘-1H-吲唑与三甲基((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)硅烷反应以形成5-溴-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑。

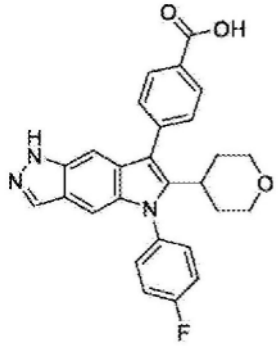
60.化合物4-(5-(4-氟苯基)-1-特戊酰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基)苯甲酸甲酯



C58

。

61.一种喷雾干燥的纯无定形化合物33:



化合物 33

。

作为α-1抗胰蛋白酶调节剂的缩合三环吡咯

[0001] 本申请要求2019年5月14日提交的美国临时申请第62/847,562号和2020年4月3日提交的美国临时申请第63/004,813号的权益,所述申请的内容以全文引用的方式并入。

技术领域

[0002] 本公开提供了能够调节α-1抗胰蛋白酶(AAT)活性的化合物和通过施用一种或多种所述化合物治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症(AATD)的方法。

背景技术

[0003] AATD是以低AAT循环水平为特征的遗传病症。虽然存在AATD的治疗方法,但目前无法治愈。AAT主要产生于肝细胞中且分泌到血液中,但它也由其它细胞类型(包括肺上皮细胞和某些白血细胞)产生。AAT抑制由炎性细胞分泌的若干种丝氨酸蛋白酶(最显著地为中性粒细胞弹性蛋白酶[NE]、蛋白酶3和组织蛋白酶G),且因此保护例如肺的器官免于蛋白酶诱导的损伤,尤其是在炎症期间。

[0004] 最常见的与AATD相关的突变涉及编码AAT蛋白的SERPINA1基因中赖氨酸取代谷氨酸(E342K)。这种被称为Z突变或Z等位基因的突变会导致翻译蛋白的错误折叠,因此不会分泌到血流中,并且可以在生产细胞内聚合。因此,Z等位基因同型接合(PiZZ)个体中的循环AAT水平显著降低;仅大约15%的突变Z AAT蛋白正确折叠并且被细胞分泌。Z突变的另一个后果是,分泌的Z-AAT与野生型蛋白质相比活性降低,抗蛋白酶活性只有正常的40%至80%(美国胸腔学会/欧洲呼吸学会(American thoracic society/European respiratory society),《美国呼吸与重症监护医学杂志(Am J Respir Crit Care Med.)》2003;168(7):818-900;和Ogush等人《临床研究杂志(J Clin Invest.)》1987;80(5):1366-74。

[0005] 肝细胞内聚合的Z-AAT蛋白的积聚导致功能获得性细胞毒性,所述细胞毒性可导致日后出现肝硬化或肝癌以及12%的患者罹患新生儿肝病。此积聚可自发消退,但对于少数儿童可能是致命的。循环AAT缺乏症导致蛋白酶活性失调,这随着时间降解肺组织,从而导致肺气肿,肺气肿是一种形式的慢性阻塞性肺病(COPD)。这种影响在PiZZ个体中很严重,并且通常在中年时表现出来,导致生活质量下降和寿命缩短(平均68岁)(Tanash等人《国际慢性阻塞性肺病杂志(Int J Chron Obstruct Pulm Dis.)》2016;11:1663-9)。这种影响在吸烟的PiZZ个体中更显著,导致寿命甚至进一步缩短(58年)。Piitulainen和Tanash,COPD 2015;12(1):36-41。在患有临床相关的AATD肺病的患者中,PiZZ个体占大多数。因此,需要针对AATD的额外且有效的治疗。

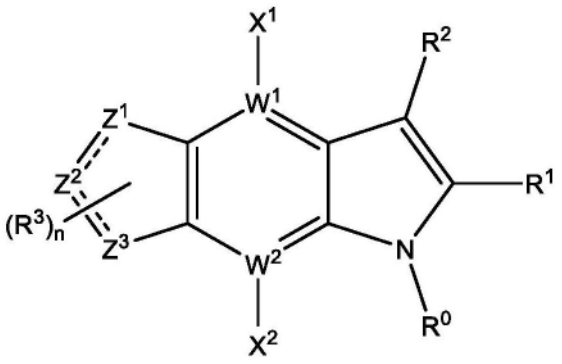
[0006] 较温和形式的AATD与SZ基因型相关,其中Z等位基因与S等位基因组合。S等位基因与循环AAT水平略微降低有关,但不会对肝细胞造成细胞毒性。结果是临床上显著的肺病,但不是肝病。Fregonese和Stolk,Orphanet J Rare Dis.2008;33:16。与ZZ基因型一样,具有SZ基因型的个体中循环AAT的缺乏也导致不受调节的蛋白酶活性,其随时间推移降解肺组织并且可导致肺气肿,特别是在吸烟者中。

[0007] 已经患有或有迹象表明会罹患明显肺病或肝病的AAT缺乏个体的当前标准治疗是

增强疗法或蛋白质替代疗法。增强疗法涉及施用从混合供体血浆中纯化的人类AAT蛋白浓缩物,以增强缺失的AAT。虽然血浆蛋白的输注已被证明可以提高存活率或减缓肺气肿进展的速度,但在具有挑战性的条件下,例如活动性肺部感染期间,增强疗法通常是不够的。类似地,尽管蛋白质替代疗法在延缓疾病进展方面显示出前景,但增强并不能恢复患者AAT的正常生理调节,并且疗效难以证明。另外,增强疗法需要每周就诊进行治疗,且增强疗法无法解决由Z等位基因的毒性功能获得驱动的肝病。因此,持续需要用于AATD的新的且更有效的治疗。

发明内容

[0008] 本发明的一个方面提供式I、I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G和I-H化合物以及那些化合物的互变异构物、那些化合物和其互变异构物的药学上可接受的盐和前述任一者的氘化衍生物,其可用于治疗AATD。例如,式I化合物可以描绘为:

[0009] 

(I),

[0010] 其中:

[0011] (i)R^0选自

[0012] (a)C_1-C_8直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_8直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_8直链、支链和环状基团任选地被1-4个R^A取代;和

[0013] (b)5元至14元芳族环,其任选地被1-4个R^A取代;

[0014] 其中每个R^A独立地选自卤素、氰基、羟基、硫醇基、磺酸、磺酰胺、亚磺酰胺、氨基、酰胺、羧酸、5元至10元芳族环和C_1-C_6直链、支链和环状基团,

[0015] 其中R^A酰胺中的酰胺氮原子任选地被杂环基取代,所述杂环基任选地进一步被氧代基取代,

[0016] 其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团选自烷基、烷氧基、硫烷基、烷基亚砜、烷基磺酰基、烷基磺酰胺、烷基亚磺酰胺、氨基烷基和烷基酰胺,

[0017] 其中所述5至10元芳族环和C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个选自以下的取代基取代:卤素、C_1-C_6直链、支链和环状基团和甲氧基,且

[0018] 其中R^A基团任选地连接于R^2基团上的R^B基团;

[0019] (ii)R^1选自

[0020] (a)氢,

[0021] (b)C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0022] 卤素,

[0023] 氰基,

[0024] 氰基烷基,

[0025] 羟基,

[0026] 烷基磺酰基,和

[0027] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0028] 卤素,

[0029] 羟基,和

[0030] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,

[0031] (c)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基或环状硫烷基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0032] 卤素,

[0033] 氰基,

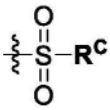
[0034] 氰基烷基,

[0035] 砜,

[0036] 磺酰胺,

[0037] 羟基,和

[0038] 任选地被1-4个卤素或烷氧基取代的C_1-C_6直链、支链和环状烷基;

[0039] (d) 基团,其中R^C选自:

[0040] (aa)羟基,

[0041] (bb)C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0042] 卤素,

[0043] 氰基,

[0044] 羟基,和

[0045] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0046] 卤素,

[0047] 羟基,和

[0048] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,和

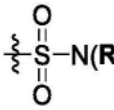
[0049] (cc)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0050] 卤素,

[0051] 氰基,

[0052] 羟基,和

[0053] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,其任选地被1-4个卤素取代;

[0054] (e) 基团,其中每个R^D独立地选自

[0055] (aa)氢,

[0056] (bb)C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0057] 卤素,

[0058] 氰基,

[0059] 羟基,和

[0060] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0061] 卤素,

[0062] 羟基,和

[0063] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,和

[0064] (cc)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0065] 卤素,

[0066] 氰基,

[0067] 羟基,和

[0068] 任选地被1-4个卤素取代的C_1-C_6直链、支链和环状烷基,

[0069] 或两个R^D基团与其所键合的氮原子一起可形成4-8元环,其任选地包含一或两个杂原子以及其所连接的氮原子,且所述环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代

[0070] 卤素,

[0071] 氰基,

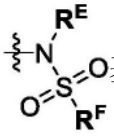
[0072] 羟基,和

[0073] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0074] 卤素,

[0075] 羟基,和

[0076] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基;

[0077] (f) 基团,其中R^E选自:

[0078] (aa)氢,

[0079] (bb)C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0080] 卤素,

[0081] 氰基,

[0082] 羟基,和

[0083] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0084] 卤素,

[0085] 羟基,和

[0086] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,

[0087] (cc)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0088] 卤素,

[0089] 氰基,

[0090] 羟基,和

[0091] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,其任选地被1-4个卤素取代;

[0092] (dd)任选地被1-4个R^A取代的5至10元芳族环,和

[0093] (ee)C_1-C_8直链、支链和环状氨基烷基,

[0094] 且R^F选自:

[0095] (aa)羟基,

[0096] (bb)C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0097] 卤素,

[0098] 氰基,

[0099] 羟基,和

[0100] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0101] 卤素,

[0102] 羟基,和

[0103] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,和

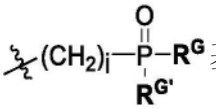
[0104] (cc)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0105] 卤素,

[0106] 氰基,

[0107] 羟基,和

[0108] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,其任选地被1-4个卤素取代;

[0109] (g)  基团,其中i为范围0至3的整数且R^G和$R^{G'}$各自独立地选自

[0110] (aa)羟基,

[0111] (bb)C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0112] 卤素,

[0113] 氰基,

[0114] 羟基,和

[0115] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0116] 卤素,

[0117] 羟基,和

[0118] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,和

[0119] (cc)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0120] 卤素,

[0121] 氰基,

[0122] 羟基,和

[0123] 任选地被1-4个卤素取代的C_1-C_6直链、支链和环状烷基,

[0124] (dd)氨基

[0125] (ee)C_1-C_8直链、支链和环状氨基烷基,

[0126] 或R^G和$R^{G'}$与其所键合的磷原子一起可形成4-8元环,其任选地包含一或两个杂原子以及其所连接的氮原子,且所述环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代

[0127] 卤素,

[0128] 氰基,

[0129] 羟基,和

[0130] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0131] 卤素,

[0132] 羟基,和

[0133] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基;和

[0134] (h) ,其中每个R^H独立地选自

[0135] (aa)C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0136] 卤素,

[0137] 氰基,

[0138] 羟基,和

[0139] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷

基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0140] 卤素,

[0141] 羟基,和

[0142] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,和

[0143] (bb)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0144] 卤素,

[0145] 氰基,

[0146] 羟基,和

[0147] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,其任选地被1-4个卤素取代;

[0148] (i)C_1-C_6烷基酰胺;

[0149] (iii)R^2选自包含0-4个选自O、N和S的杂原子的5元和6元杂环(任选地被氧代基和/或C_1-C_6直链和支链烷基取代)和5元至6元芳族环,其中所述5元芳族环任选地被1-4个R^B基团取代且所述6元芳族环任选地被1-5个R^B基团取代,其中所述R^B基团独立地选自:

[0150] (a)酰胺,其任选地被1-3个选自C_1-C_6直链、支链和环状烷基(任选地被杂芳基取代)、4至6元杂环基(任选地被氧代基、C_1-C_6直链、支链和环状烷基、羟基烷基、酰胺、烷基磺酰基和乙酰胺取代)的基团取代;或者其中酰胺氮原子形成3至8元杂环基环的一部分(任选地

[0151] 被烷基磺酰基或C_1-C_6直链、支链和环状烷基取代),

[0152] (b)咪唑烷-2,4-二酮,

[0153] (c)杂环基,其任选地被一个或多个独立地选自氧代基、酰基和C_1-C_6直链、支链和环状烷基(其任选地进一步被1-3个独立地选自氧代基、羟基和酰基的基团取代)的基团取代,

[0154] (d)亚磷酸,其任选地被C_1-C_6直链、支链或环状烷基酯化,

[0155] (e)二(C_1-C_6)烷基膦氧化物,

[0156] (f)(C_1-C_6)烷基次膦酸,其任选地被C_1-C_6直链、支链或环状烷基酯化,

[0157] (g)卤素,

[0158] (h)氰基,

[0159] (i)羟基,

[0160] (j)羧酸,其任选地被糖醛酸或C_1-C_6直链、支链或环状烷基酯化,

[0161] (k)氧代基,

[0162] (l)-$B(OR^I)_2$基团,其中每个R^I独立地选自氢和C_1-C_6直链、支链和环状烷基,或两个OR^I基团与其所键合的硼原子一起可形成4-8元环,其任选地包含一或两个杂原子以及其所连接的氮原子,且所述环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代

[0163] 卤素,

[0164] 氰基,

[0165] 羟基,和

[0166] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷

基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0167] 卤素,

[0168] 羟基,和

[0169] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,

[0170] (m)包含0-4个独立地选自O、N和S的杂原子的5和6员芳族环,所述芳族环任选地被1或2个独立地选自C_1-C_6直链、支链和环状烷基的取代基取代,所述直链、支链和环状烷基任选地经1-4个独立地选自以下的取代基取代

[0171] 羟基,

[0172] 羧酸,

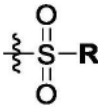
[0173] 吡咯烷-2-酮,

[0174] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,和

[0175] C_1-C_6直链、支链和环状烷基磺酰基,和

[0176] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,

[0177] (n)磺酸,

[0178] (o) 基团,其中R^J选自:

[0179] (aa)羟基,

[0180] (bb)C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0181] 卤素,

[0182] 氰基,

[0183] 羟基,和

[0184] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0185] 卤素,

[0186] 羟基,

[0187] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,

[0188] 任选地被氧代基取代的杂环基,和

[0189] 酰胺

[0190] (cc)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0191] 卤素,

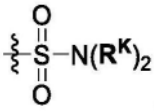
[0192] 氰基,

[0193] 羟基,和

[0194] 任选地被1-4个卤素取代的C_1-C_6直链、支链和环状烷基

[0195] (dd)任选地被1-4个R^A取代的5至10元芳族环,和

[0196] (ee)C_1-C_8直链、支链和环状氨基烷基，

[0197] (p)  基团，其中每个R^K独立地选自：

[0198] (aa)氢，

[0199] (bb)C_1-C_8直链、支链和环状烷基，其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[0200] 卤素，

[0201] 氰基，

[0202] 羟基，和

[0203] C_1-C_6直链、支链和环状基团，其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基，并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[0204] 卤素，

[0205] 羟基，和

[0206] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，和

[0207] (cc)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基，其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[0208] 卤素，

[0209] 氰基，

[0210] 羟基，和

[0211] 任选地被1-4个卤素取代的C_1-C_6直链、支链和环状烷基，

[0212] 或两个R^K基团与其所键合的氮原子一起可形成4-8元环，其任选地包含一或两个杂原子以及其所连接的氮原子，且所述环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代

[0213] 卤素，

[0214] 氰基，

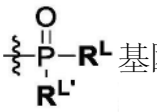
[0215] 羟基，和

[0216] C_1-C_6直链、支链和环状基团，其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基，并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[0217] 卤素，

[0218] 羟基，和

[0219] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基

[0220] (q)  基团，其中R^L和$R^{L'}$各自独立地选自

[0221] (aa)羟基，

[0222] (bb)C_1-C_8直链、支链和环状烷基，其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[0223] 卤素，

[0224] 氰基，

[0225] 羟基，和

[0226] C_1-C_6直链、支链和环状基团，其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基，并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[0227] 卤素，

[0228] 羟基，和

[0229] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，和

[0230] (cc)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基，其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[0231] 卤素，

[0232] 氰基，

[0233] 羟基，和

[0234] 任选地被1-4个卤素取代的C_1-C_6直链、支链和环状烷基，

[0235] (dd)氨基

[0236] (ee)C_1-C_8直链、支链和环状氨基烷基，

[0237] 或R^L和$R^{L'}$与其所键合的磷原子一起可形成4-8元环，其任选地包含一或两个杂原子以及其所连接的氮原子，且所述环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代

[0238] 卤素，

[0239] 氰基，

[0240] 羟基，和

[0241] C_1-C_6直链、支链和环状基团，其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基，并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[0242] 卤素，

[0243] 羟基，和

[0244] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，

[0245] (r)C_1-C_6直链、支链和环状烷基，其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代

[0246] 卤素，

[0247] 羟基，

[0248] 羧酸，

[0249] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，

[0250] 任选地被氧代基取代的杂环基，和

[0251] 酰胺，

[0252] (s)C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

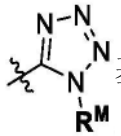
[0253] 卤素，

[0254] 羟基，

[0255] 羧酸，

[0256] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,和

[0257] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,和

[0258] (t)  基团,其中R^M选自:

[0259] (aa)氢,

[0260] (bb)羧酸,

[0261] (cc)C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0262] 卤素,

[0263] 氰基,

[0264] 羟基,和

[0265] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0266] 卤素,

[0267] 羟基,和

[0268] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,

[0269] (dd)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0270] 卤素,

[0271] 氰基,

[0272] 羟基,和

[0273] 任选地被1-4个卤素取代的C_1-C_6直链、支链和环状烷基

[0274] (ee)5元至10元芳族环,其任选地被1-4个R^A取代

[0275] (ff)卤素

[0276] (gg)羟基

[0277] (u)O-R^N,其中R^N选自

[0278] (aa)C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0279] 卤素,

[0280] 氰基,

[0281] 羟基,和

[0282] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0283] 卤素,

[0284] 羟基,和

[0285] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,和

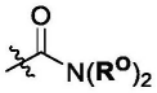
[0286] (bb)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0287] 卤素,

[0288] 氰基,

[0289] 羟基,和

[0290] 任选地被1-4个卤素取代的C_1-C_6直链、支链和环状烷基,

[0291] (v) ,其中每个R^0独立地选自氢和C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0292] 烷基磺酰基,

[0293] 烷基酰胺,

[0294] 卤素,

[0295] 氰基,

[0296] 羟基,和

[0297] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0298] 卤素,

[0299] 羟基,和

[0300] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,

[0301] 或两个R^0基团与其所键合的氮原子一起可形成4-8元环,其任选地包含一或两个杂原子以及其所连接的氮原子,且所述环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代

[0302] 卤素,

[0303] 氰基,

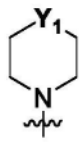
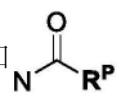
[0304] 羟基,和

[0305] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0306] 卤素,

[0307] 羟基,和

[0308] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,和

[0309] (w) ,其中Y_1选自氧、N-R^P和,其中R^P选自C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0310] 卤素,

[0311] 氰基,

[0312] 羟基,和

[0313] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0314] 卤素,

[0315] 羟基,和

[0316] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,

[0317] 其中所述5元或6元芳族环上的2个相邻氢可通过连接于第二5元或6元芳族环来置换,所述芳族环包含0-4个独立地选自O、N和S的杂原子,以形成任选地被1-6个R^B基团取代的双环R^2基团;

[0318] (iv)X^1和X^2独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基、烷氧基、硫烷基和氨基烷基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立选择的卤素取代;

[0319] (v)W^1和W^2各自独立地选自C和N;

[0320] (vi)每个═══表示单键或双键,限制条件为不超过一个═══是双键;

[0321] (vii)每个R^3独立地选自氢、卤素、氰基、C_1-C_6直链、支链和环状烷基和C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状烷基和所述C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基任选地被1-4个独立地选自卤素、羟基和羧酸的取代基取代;

[0322] (viii)n为选自0、1、2和3的整数;且

[0323] (ix)Z^1、Z^2和Z^3独立地选自碳、硼、氮、硫和氧,其中当Z^1、Z^2和/或Z^3为碳或氮时,碳和氮的化合价以氢原子、卤素、C_1-C_6直链、支链和环状烷基和C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基完成,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状烷基和所述C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基任选地被1-4个独立地选自卤素、羟基和羧酸的取代基取代,并且其中当Z^1、Z^2或Z^3为硼时,硼的化合价以氢原子或羟基完成。

[0324] 在本发明的一个方面,式I化合物选自可用于治疗AATD的化合物1-342和那些化合物的互变异构体、那些化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐,以及前述中的任一种的氘化衍生物。

[0325] 在一些实施例中,本发明提供包含至少一种选自以下的化合物的药物组合物:式I、I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G和I-H化合物和那些化合物的互变异构体、那些化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐和前述任一者的氘化衍生物。在具体实施例中,所述药物组合物可包含选自以下的化合物:化合物1-342、那些化合物的互变异构体、那些化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐和前述任一者的氘化衍生物。这些组合物可进一步包括至少一种额外活性药物成分和/或至少一种载体。

[0326] 本发明的另一方面提供治疗AATD的方法,其包含向有需要的受试者施用至少一种选自以下的化合物或包含所述至少一种化合物的药物组合物:式I、I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G和I-H化合物和那些化合物的互变异构体、那些化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐和前述任一者的氘化衍生物。在具体实施例中,所述方法包含施用选自以下的化合物:化合物1-342、那些化合物的互变异构体、那些化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐和前述任一者的氘化衍生物。

[0327] 在一些实施例中,在一些实施例中,治疗方法包括以与至少一种选自以下的化合

物相同的药物组合物或以单独组合物形式向有需要的受试者施用至少一种额外活性剂:式I、I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G和I-H化合物和那些化合物的互变异构体、那些化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐和前述任一者的氘化衍生物。在具体实施例中,所述方法包含以相同药物组合物或单独药物组合物施用选自以下的化合物与至少一种额外活性剂:化合物1-342、那些化合物的互变异构体、那些化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐和前述任一者的氘化衍生物。在一些实施例中,需要治疗的受试者携带ZZ突变。在一些实施例中,需要治疗的受试者携带SZ突变。

[0328] 还提供调节AAT的方法,其包含向有需要的受试者施用至少一种选自以下的化合物或包含所述至少一种化合物、互变异构体、盐或氘化衍生物的药物组合物:式I、I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G和I-H化合物和那些化合物的互变异构体、那些化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐和前述任一者的氘化衍生物。在具体实施例中,调节AAT的方法包含施用至少一种选自以下的化合物或包含所述至少一种化合物、互变异构体、盐或氘化衍生物的药物组合物:化合物1-342、那些化合物的互变异构体、那些化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐和前述任一者的氘化衍生物。

附图说明

[0329] 图1A显示了化合物33形式A的XRPD衍射图。

[0330] 图1B显示了化合物33形式A的固态^{13}C NMR光谱。

[0331] 图1C展示化合物33形式A的固态^{19}F NMR光谱。

[0332] 图1D示出了化合物33形式A的TGA热谱图。

[0333] 图1E显示了化合物33形式A的DSC热谱图。

[0334] 图1F显示了化合物33形式A的IR光谱。

[0335] 图2A显示了化合物33形式B的XRPD衍射图。

[0336] 图2B显示了化合物33形式B的固态^{13}C NMR光谱。

[0337] 图2C显示了化合物33形式B的固态^{19}F NMR光谱。

[0338] 图2D显示了化合物33形式B的TGA热谱图。

[0339] 图2E显示了化合物33形式B的DSC热谱图。

[0340] 图3A显示了化合物33DCM溶剂合物形式A的XRPD衍射图。

[0341] 图3B显示了化合物33DCM溶剂合物形式A的TGA热谱图。

[0342] 图3C显示了化合物33DCM溶剂合物形式A的DSC热谱图。

[0343] 图4A显示了化合物33水合物形式A的XRPD衍射图。

[0344] 图4B显示了化合物33水合物形式A的固态^{13}C NMR光谱。

[0345] 图4C显示了化合物33水合物形式A的固态^{19}F NMR光谱。

[0346] 图4D显示了化合物33水合物形式A的TGA热谱图。

[0347] 图4E显示了化合物33水合物形式A的DSC热谱图。

[0348] 图5A显示了化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A的XRPD衍射图。

[0349] 图5B显示了化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A的TGA热谱图。

[0350] 图5C显示了化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A的DSC热谱图。

[0351] 图6A显示了化合物33形式C的XRPD衍射图。

[0352] 图7A显示了化合物33形式D的XRPD衍射图。

[0353] 图7B显示了化合物33形式D的TGA热谱图。

[0354] 图7C显示了化合物33形式D的DSC热谱图。

[0355] 图8A显示了化合物33形式E的XRPD衍射图。

[0356] 图9A显示了化合物33形式F的XRPD衍射图。

[0357] 图9B显示了化合物33形式F的TGA热谱图。

[0358] 图9C示出了化合物33F型的DSC热谱图。

[0359] 图10A显示了化合物33形式G的XRPD衍射图。

[0360] 图10B显示了化合物33形式G的TGA热谱图。

[0361] 图10C显示了化合物33形式G的DSC热谱图。

[0362] 图11A显示了化合物33形式H的XRPD衍射图。

[0363] 图11B显示了化合物33形式H的TGA热谱图。

[0364] 图11C显示了化合物33形式H的DSC热谱图。

[0365] 图12A显示了最初与EtOH反应的化合物33的XRPD衍射图。

[0366] 图12B显示了已与EtOH反应过夜的化合物33的XRPD衍射图。

[0367] 图12C显示了化合物33形式I的XRPD衍射图。

[0368] 图12D示出了化合物33形式I的TGA热谱图。

[0369] 图12E显示了化合物33形式I的DSC热谱图。

[0370] 图13A显示了化合物33THF溶剂合物形式A的XRPD衍射图。

[0371] 图13B显示了化合物33THF溶剂合物形式A的固态^{13}C NMR光谱。

[0372] 图13C显示了化合物33THF溶剂合物形式A的固态^{19}F NMR光谱。

[0373] 图13D显示了化合物33THF溶剂合物形式A的TGA热谱图。

[0374] 图13E显示了化合物33THF溶剂合物形式A的DSC热谱图。

[0375] 图14A显示了化合物33形式J的XRPD衍射图。

[0376] 图14B显示了化合物33形式J的TGA热谱图。

[0377] 图15A显示了化合物33形式K的XRPD衍射图。

[0378] 图15B显示了化合物33形式K的TGA热谱图。

[0379] 图15C显示了化合物33形式K的DSC热谱图。

[0380] 图16A显示了化合物33 2-MeTHF溶剂合物形式A的XRPD衍射图。

[0381] 图16B显示了化合物33 2-MeTHF溶剂合物形式A的TGA热谱图。

[0382] 图16C显示了化合物33 2-MeTHF溶剂合物形式A的DSC热谱图。

[0383] 图17A显示了化合物33形式L的XRPD衍射图。

[0384] 图17B显示了化合物33形式L的TGA热谱图。

[0385] 图17C显示了化合物33形式L的DSC热谱图。

[0386] 图18A显示了化合物33形式M的XRPD衍射图。

[0387] 图18B显示了化合物33形式M的TGA热谱图。

[0388] 图18C显示了化合物33形式M的DSC热谱图。

[0389] 图19A显示了化合物33形式N的XRPD衍射图。

[0390] 图19B显示了化合物33形式N的TGA热谱图。

[0391] 图19C显示了化合物33形式N的DSC热谱图。

[0392] 图20A显示了化合物33形式O的XRPD衍射图。

[0393] 图20B显示了化合物33形式O的TGA热谱图。

[0394] 图21A显示了化合物33K盐形式A的XRPD衍射图。

[0395] 图21B显示了化合物33K盐形式A的TGA热谱图。

[0396] 图21C显示了化合物33K盐形式A的DSC热谱图。

[0397] 图22A显示了化合物33K盐形式B的XRPD衍射图。

[0398] 图22B显示了化合物33K盐形式B的TGA热谱图。

[0399] 图22C显示了化合物33K盐形式B的DSC热谱图。

[0400] 图23A显示了化合物33K盐形式C的XRPD衍射图。

[0401] 图23B显示了化合物33K盐形式C的TGA热谱图。

[0402] 图23C显示了化合物33K盐形式C的DSC热谱图。

[0403] 图24A显示了化合物33 50％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的DCM/EtOH/10％水]的XRPD衍射图。

[0404] 图24B显示了化合物33 50％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的DCM/EtOH/10％水]的DSC热谱图。

[0405] 图24C显示了化合物33 50％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的DCM/EtOH/10％水]的TGA热谱图。

[0406] 图25A显示了化合物33 50％DL无定形喷雾干燥分散体[含PVPVA的DCM/EtOH/10％水]的XRPD衍射图。

[0407] 图25B显示了化合物33 50％DL无定形喷雾干燥分散体[含PVPVA的DCM/EtOH/10％水]的DSC热谱图。

[0408] 图26A显示了化合物33 50％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMC E15的DCM/EtOH/10％水]的XRPD衍射图。

[0409] 图26B显示了化合物33 50％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMC E15的DCM/EtOH/10％水]的DSC热谱图。

[0410] 图27A显示了化合物33 50％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的DCM/EtOH/1％水]的XRPD衍射图。

[0411] 图27B显示了化合物33 50％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的DCM/EtOH/1％水]的DSC热谱图。

[0412] 图27C显示了化合物33 50％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的DCM/EtOH/1％水]的TGA热谱图。

[0413] 图28A显示了化合物33 50％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的DCM/EtOH/1％水]的XRPD衍射图。

[0414] 图28B显示了化合物33 50％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的DCM/EtOH/1％水]的DSC热谱图。

[0415] 图28C显示了化合物33 50％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的DCM/EtOH/1％水]的TGA热谱图。

[0416] 图29A显示了化合物33 50％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的DCM/EtOH/

1％水]的XRPD衍射图。

[0417] 图29B显示了化合物33 50％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的DCM/EtOH/1％水]的DSC热谱图。

[0418] 图30A显示了化合物33 50％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的THF/水]的XRPD衍射图。

[0419] 图30B显示了化合物33 50％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的THF/水]的DSC热谱图。

[0420] 图30C显示了化合物33 50％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的THF/水]的TGA热谱图。

[0421] 图30D显示了含HPMCAS的50％化合物33的喷雾干燥分散体的固态^{13}C NMR光谱。

[0422] 图30E显示了含HPMCAS的50％化合物33的喷雾干燥分散体的固态^{19}F NMR光谱。

[0423] 图31A显示了化合物33 50％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的2-MeTHF/EtOH/水]的XRPD衍射图。

[0424] 图31B显示了化合物33 50％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的2-MeTHF/EtOH/水]的DSC热谱图。

[0425] 图31C显示了化合物33 50％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的2-MeTHF/EtOH/水]的TGA热谱图。

[0426] 图32A显示了化合物33 80％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的DCM/EtOH/水]的XRPD衍射图。

[0427] 图32B显示了化合物33 80％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的DCM/EtOH/水]的DSC热谱图。

[0428] 图32C显示了化合物33 80％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的DCM/EtOH/水]的TGA热谱图。

[0429] 图33A显示了化合物33 80％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的DCM/EtOH/水,从THF溶剂合物DS开始]的XRPD衍射图。

[0430] 图33B显示了化合物33 80％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的DCM/EtOH/水,从THF溶剂合物DS开始]的DSC热谱图。

[0431] 图34A显示了化合物33 80％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的THF/水]的XRPD衍射图。

[0432] 图34B显示了化合物33 80％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的THF/水]的DSC热谱图。

[0433] 图34C显示了含HPMCAS的80％化合物33的喷雾干燥分散体的固态^{13}C NMR光谱。

[0434] 图34D显示了含HPMCAS的80％化合物33的喷雾干燥分散体的固态^{19}F NMR光谱。

[0435] 图35A显示了化合物33 80％DL无定形喷雾干燥分散体[含PVPVA的THF/水]的XRPD衍射图。

[0436] 图35B显示了化合物33 80％DL无定形喷雾干燥分散体[含PVPVA的THF/水]的DSC热谱图。

[0437] 图36A显示了化合物33 80％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMC E15的THF/水]的XRPD衍射图。

[0438] 图36B显示了化合物33 80％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMC E15的THF/水]的DSC热谱图。

[0439] 图37A显示了化合物33 80％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的2-MeTHF/EtOH/水]的XRPD衍射图。

[0440] 图37B显示了化合物33 80％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的2-MeTHF/EtOH/水]的DSC热谱图。

[0441] 图37C显示了化合物33 80％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的2-MeTHF/EtOH/水]的TGA热谱图。

[0442] 图38A显示了喷雾干燥的纯无形化合物33[不含聚合物的DCM/EtOH/水]的XRPD衍射图。

[0443] 图38B显示了喷雾干燥的纯无形化合物33[不含聚合物的DCM/EtOH/水]的DSC热谱图。

[0444] 图38C显示了纯无定形化合物33的固态^{13}C NMR光谱。

[0445] 图38D显示了纯无定形化合物的固态^{19}F NMR光谱。

具体实施方式

[0446] I.定义

[0447] 如本文所用,术语“AAT”意指α-1抗胰蛋白酶或其突变,包括但不限于AAT基因突变,例如Z突变。如本文所用,“Z-AAT”意指具有Z突变的AAT突变体。

[0448] 如本文所用,术语“AATD”意指α-1抗胰蛋白酶缺乏症,其为特征在于低循环AAT水平的遗传性疾病。

[0449] 当提及本公开的化合物时,术语“化合物(化合物)”系指具有相同化学结构的分子集合,除非另外指示为立体异构物集合(例如,外消旋物集合、顺式/反式立体异构物集合或(E)和(Z)立体异构物集合),除了在所述分子的组成原子中可能存在同位素变化。因此,本领域技术人员将清楚,由含有指定氘原子的特定化学结构表示的化合物也将含有更少量的在所述结构的一个或多个经指示氘位置处具有氢原子的类同位素分子。本公开的化合物中此类类同位素分子的相对量将视多种因素而定,所述因素包括用于制备所述化合物的试剂的同位素纯度和用于制备所述化合物的各种合成步骤中掺入同位素的效率。然而,如上文陈述,全部此类类同位素分子的相对量将小于所述化合物的49.9％。在其它实施例中,全部此类类同位素分子的相对量将小于所述化合物的47.5％、小于40％、小于32.5％、小于25％、小于17.5％、小于10％、小于5％、小于3％、小于1％或小于0.5％。

[0450] 本发明的化合物可任选地被一个或多个取代基取代。本发明的化合物可任选地被一个或多个取代基取代。应当理解,短语“任选地被取代(optionally substituted)”可与短语“被取代或未被取代(substituted or unsubstituted)”互换使用。一般来说,无论前面有无术语“任选地”,术语“被取代”都是指在给定结构中以指定取代基的基团置换氢。除非另有指示,否则“任选地被取代”基团可在所述基团的各可取代位置具有取代基,且当给定结构中多于一个位置可经多于一个选自指定基团的取代基取代时,所述取代基在每个位置处可相同或不同。由本公开所设想的取代基组合为导致形成稳定或化学可行化合物的那些组合。

[0451] 术语“类同位素分子(isotopologue)”是指化学结构仅在其同位素组成方面不同于本公开的特定化合物的物质。另外,除非另有说明,否则本文描绘的结构也意图包括区别仅在于存在一个或多个同位素增浓原子的化合物。例如,具有本公开结构但以氘或氚置换氢或以^{13}C或^{14}C置换碳的化合物属于本公开的范围内。

[0452] 除非另有说明,否则本文所描绘的结构也意图包括所述结构的所有异构物形式,例如外消旋混合物、阻转异构物、非对映异构物混合物、顺式/反式异构物、几何(或构象)异构物(如(Z)和(E)双键异构物和(Z)和(E)构象异构物)。因此,本发明化合物的几何和构象混合物在本公开的范围内。除非另有说明,否则本公开的化合物的所有互变异构形式都在本公开的范围内。

[0453] 如本文所用,术语“互变异构体(tautomer)”是指一起平衡存在且容易由一个原子或基团在分子内的迁移来互换的化合物的两种或更多种异构物中的一种。

[0454] “立体异构物(Stereoisomer)”是指对映异构物和非对映异构物两者。

[0455] 如本文所用,“氘化衍生物(deuterated derivative)”是指具有与参考化合物相同的化学结构但其一个或多个氢原子被氘原子(“D”)置换的化合物。应认识到,视合成中所用化学材料的来源而定,天然同位素丰度的某些变化出现于合成化合物中。尽管有此变化,但相比于本文所述的氘化衍生物的稳定同位素取代程度,天然丰度稳定氢同位素的浓度较小且无关紧要。因此,除非另有说明,否则当提及本发明的化合物的“氘化衍生物”时,至少一个氢以远高于其天然同位素丰度(通常为约0.015%)经氘取代。在一些实施例中,本发明的氘化衍生物对各氘原子具有以下同位素富集因子:至少3500(在各指定氘下掺入52.5%氘)、至少4500(掺入67.5%氘)、至少5000(掺入75%氘)、至少5500(掺入82.5%氘)、至少6000(掺入90%氘)、至少6333.3(掺入95%氘)、至少6466.7(掺入97%氘)或至少6600(掺入99%氘)。

[0456] 如本文所用,术语“同位素富集因子(isotopic enrichment factor)”意指指定同位素的同位素丰度与天然丰度之间的比率。

[0457] 如本文所用,术语“烷基(alkyl)”或“脂族(aliphatic)”意指完全饱和或含有一个或多个不饱和单元的直链(即,非支链)或支链经取代或未经取代烃链,或者完全饱和或含有一个或多个不饱和单元但并非与所述分子的其余部分具有单一连接点的芳族的单环烃或双环烃。除非另有说明,否则烷基含有1-20个烷基碳原子。在一些实施例中,烷基含有1-10个脂族碳原子。在其它实施例中,烷基含有1-8个脂族碳原子。在其它实施例中,烷基含有1-6个烷基碳原子,在其它实施例中,烷基含有1-4个烷基碳原子,在又其它实施例中,烷基含有1-3个烷基碳原子。烷基的非限制性实例包括但不限于直链或支链、经取代或未经取代的烷基、烯基、炔基和其杂合物,如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。合适的环脂族基团包括环烷基、双环环烷基(例如,十氢化萘)、桥接双环烷基如降冰片基或[2.2.2]双环-辛基或桥接三环如金刚烷基。

[0458] 术语“环烷基(cycloalkyl)”、“碳环(carbocycle)”、“脂环族(cycloaliphatic)”或“环烷基(cyclic alkyl)”是指完全饱和或含有一个或多个不饱和单元但并非芳族的螺环或单环C_{3-8}烃或螺环、双环、桥接双环、三环或桥接三环C_{8-14}烃,其中所述双环环系统中的任何个别环具有3-7个成员。

[0459] 如本文所用,术语“杂烷基(heteroalkyl)”或“杂脂族(heteroaliphatic)”意指一

或两个碳原子独立地经氧、硫、氮、磷或硅中的一个或多个置换的脂族基团。杂脂族基团可为取代或未取代的、支链或无支链的、环状或无环的，且包括“杂环(heterocycle)”、“杂环基(heterocyclyl)”、“杂环脂族(heterocycloaliphatic)”或“杂环(heterocyclic)”基团。

[0460] 如本文所用，术语“烯基”意指完全饱和或含有一个或多个不饱和单元的直链(即，非支链)、支链、经取代或未经取代烃链，或者含有一个或多个不饱和单元但并非芳族的单环烃或双环烃(在本文中称为“环状烯基”)。

[0461] 如本文所用，术语“杂环”、“杂环基”、“杂环脂族”或“杂环”意指一个或多个环成员独立地选自杂原子的非芳族、单环、双环或三环环系统。在一些实施例中，“杂环”、“杂环基”、“杂环脂族”或“杂环”基团具有三至十四个环成员，其中一个或多个环成员为独立地选自氧、硫、氮或磷的杂原子，且所述系统中每个环含有3至7个环成员。

[0462] 术语“杂原子(heteroatom)”意指氧、硫、氮、磷或硅(包括氮、硫、磷或硅的任何氧化形式；任何碱性氮的季铵化形式；或杂环的可取代氮，例如N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或NR^+(如N-取代的吡咯烷基中))中的一个或多个。

[0463] 如本文所用，术语“不饱和的(unsaturated)”意指所述部分具有一个或多个不饱和单元。

[0464] 如本文所用，术语“烷氧基(alkoxy)”或“硫烷基(thioalkyl)”是指如上文所定义的烷基，其中烷基的一个碳分别经氧(“烷氧基”)或硫(“硫烷基”)原子置换，前提条件为所述氧和硫原子连接于两个碳原子之间。“环状烷氧基(cyclic alkoxy)”是指含有至少一个烷氧基、但并非芳族的单环、螺环、双环、桥接双环、三环或桥接三环烃。环状烷氧基的非限制性实例包括四氢吡喃基、四氢呋喃基、氧杂环丁基、8-氧杂双环[3.2.1]辛烷基和氧杂环庚基。“环状硫烷基(cyclic thioalkyl)”是指含有至少一个硫烷基、但并非芳族的单环、螺环、双环、桥接双环、三环或桥接三环烃。

[0465] 术语“卤烷基(haloalkyl)”和“卤烷氧基(haloalkoxy)”意指烷基或烷氧基，视情况而定，其被一个或多个卤素原子取代。术语“卤素”或意指F、Cl、Br或I。卤烷基的实例包括$-CHF_2$、$-CH_2F$、$-CF_3$、$-CF_2-$或全卤烷基，如$-CF_2CF_3$。

[0466] 术语“氨基烷基(aminoalkyl)”是指经氨基取代或含有氨基的烷基。如本文所用，“氨基(amino)”是指伯胺、仲胺或叔胺基团。

[0467] 术语“烷基亚砜(alkylsulfoxide)”是指所述烷基的一个碳被亚砜基置换或被亚砜基取代的烷基。“环状烷基亚砜(cyclic alkylsulfoxide)”是指含有一个或多个烷基亚砜、但并非芳族的单环烃或双环烃。如本文所用，“亚砜(sulfoxide)”意指连接于两个碳原子的亚磺酰基(即，-S(O)-)。

[0468] 术语“烷基亚磺酰胺(alkylsulfinamide)”意指所述烷基的一个碳被亚磺酰胺基团置换或被亚磺酰胺基团取代的烷基。如本文所用，“亚磺酰胺”是指-S(O)-，其中硫原子独立地连接于氨基且连接于碳。

[0469] 术语“烷基磺酰基(alkylsulfonyl)”是指所述烷基的一个碳被磺酰基置换或被磺酰基取代的烷基。如本文所用，“磺酰基(sulfonyl)”是指$-S(O)_2-$，其中硫连接于碳且也连接于不同碳。

[0470] 术语“烷基磺酰胺(alkylsulfonamide)”意指所述烷基的一个碳被磺酰胺基团置换或被磺酰胺基团取代的烷基。如本文所用，“磺酰胺(sulfonamide)”是指$-S(O)_2-$，其中硫

连接于氨基且也连接于碳。

[0471] 术语“烷基酰胺(alkylamide)”意指所述烷基的一个碳被酰胺置换的烷基。如本文所用,“酰胺(amide)”是指连接于氨基并且也连接于碳的羰基(即,-C(O)-)。任选地被取代的酰胺可在酰胺氮处被单取代或被二取代。替代地或另外,任选被取代的酰胺可在羰基碳处被取代。

[0472] 如本文所用,“氧代基”是指=O。

[0473] 如本文所用,“氰基”或“腈”是指-C≡N。

[0474] 如本文所用,“羟基”是指-OH。

[0475] “Tert”和“t-”各指叔。

[0476] 如本文所用,“芳族基团”或“芳族环”是指含有共轭平面环系统的化学基团,其中离域π电子轨道包含[4n+2]个π轨道电子,其中n为范围0至6的整数。芳族基团的非限制性实例包括芳基和杂芳基。

[0477] 单独使用或作为如“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”的较大部分的一部分的术语“芳基(aryl)”是指具有总计五至十四个环成员的单环、双环和三环系统,其中所述系统中至少一个环为芳族,并且其中所述系统中每个环含有3至7个环成员。术语“芳基”也指如本文下文所定义的杂芳基环系统。芳基的非限制性实例包括苯基环。

[0478] 单独使用或作为如“杂芳烷基”或“杂芳基烷氧基”的较大部分的一部分的术语“杂芳基(heteroaryl)”是指具有总计五至十四个环成员的单环、双环和三环系统,其中所述系统中至少一个环为芳族,所述系统中至少一个环含有一个或多个杂原子,并且其中所述系统中每个环含有3至7个环成员。

[0479] 芳基(包括芳烷基、芳基烷氧基、芳氧基烷基等)或杂芳基(包括杂芳基烷基和杂芳烷氧基等)可含有一个或多个取代基。

[0480] 烷基或非芳族杂环可以含有一个或多个取代基。

[0481] 含氮基如氨基的有用保护基的实例包括例如氨基甲酸叔丁酯(Boc)、苄基(Bn)、四氢吡喃(THP)、氨基甲酸9-芴基甲基酯(Fmoc)、氨基甲酸苄酯(Cbz)、乙酰胺、三氟乙酰胺、三苯基甲胺、苯亚基胺和对-甲苯磺酰胺。添加(通常称为“保护”的过程)和去除(通常称为“脱保护”的过程)如胺保护基的方法为此项技术中熟知的且例如在P.J.Kocienski,Protecting Groups,Thieme,1994(所述文献以引用的方式全文并入)和于Greene和Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第3版(John Wiley&Sons,New York,1999)中可获得。

[0482] 可用于本公开中的适合溶剂的实例包括但不限于水、甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)、二氯甲烷或“亚甲基氯”(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-Me THF)、甲基乙基酮(MEK)、叔丁醇、乙醚(Et_2O)、甲基叔丁醚(MTBE)、1,4-二噁烷和N-甲基吡咯烷酮(NMP)。

[0483] 可用于本公开中的适合碱的实例包括但不限于1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-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-Pr_2EtN;DIPEA)、吡啶、氢氧化钾(KOH)、氢氧化钠(NaOH)、氢氧化锂(LiOH)和甲醇钠(NaOMe;$NaOCH_3$)。

[0484] 本公开包括本发明的化合物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)或碱和化合物的酸性基团(例如羧基官能团)之间形成。

[0485] 如本文所用,术语“药学上可接受的”是指在合理医学判断范围内适合用于与人类和其它哺乳动物的组织接触而无过度毒性、刺激性、过敏反应等且具有合理效益/风险比的组分。“药学上可接受的盐”意指在向接受者施用时能够直接或间接提供本公开的化合物的任何无毒盐。合适药学上可接受的盐为例如S.M.Berge等人J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中所公开的那些。

[0486] 通常用于形成药学上可接受的盐的酸包括无机酸,如二硫氢酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸和磷酸,以及有机酸,如对甲苯磺酸、水杨酸、酒石酸、二酒石酸、抗坏血酸、顺丁烯二酸、苯磺酸、富马酸、葡萄糖酸、葡萄羰基醣酸、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,以及相关无机和有机酸。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)、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、癸酸盐(caprate)、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、顺丁烯二酸盐、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、对苯二甲酸酯、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、羟乙酸盐、顺丁烯二酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、杏仁酸盐和其它盐。在一些实施例中,药学上可接受的酸加成盐包括与无机酸(如盐酸和氢溴酸)形成的盐,以及与有机酸(如马来酸)形成的盐。

[0487] 从适当碱衍生的药学上可接受的盐包括碱金属、碱土金属、铵和$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$盐。本公开也设想本文所公开的化合物的任何碱性含氮基团的季铵化。碱金属和碱土金属盐的合适的非限制性实例包括钠、锂、钾、钙和镁。药学上可接受的盐的其它非限制性实例包括使用相对离子如卤离子、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。药学上可接受的盐的其它合适的非限制性实例包括苯磺酸盐和葡萄糖胺盐。

[0488] 术语“患者”和“受试者”可互换使用,并且是指动物,包括人类。

[0489] 术语“有效剂量”和“有效量”在本文中可互换使用,且是指对于所施用者产生所要效果(例如,改善AATD或AATD症状、减轻AATD或AATD症状的严重程度、和/或减小AATD或AATD症状的发作速率或发生率)的化合物的量。有效剂量的确切量将视治疗目的而定,且将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 Compounding)。

[0490] 如本文所用,术语“治疗”和其同源词是指改善受试者的AATD或其症状、延迟受试者的AATD或其症状的发作或减轻受试者的AATD或其症状的严重程度。如本文所用,“治疗”和其同源词包括但不限于以下情况:改善肝和/或脾功能、减轻黄疸、改善肺功能、减轻肺病和/或肺部加重(例如肺气肿)、减轻皮肤病(例如,坏死性脂膜炎)、增加小儿生长、改善食欲和减少疲劳。任何所述症状的改善或严重程度的减轻可根据此项技术已知或随后开发的方法和技术来容易地评估。

[0491] 术语“约”和“大约”在与组合物或剂型的成分的剂量、量或重量百分比结合使用时,包括指定剂量、量或重量百分比的值或所述剂量、量或重量百分比的范围,其由本领域技术人员公知,以提供等效于由所述指定剂量、量或重量百分比获得的药理学效果。在一些实施例中,术语“约”反映了所述值的±10%变化。在一些实施例中,术语“约”反映了所述值的±5%变化。在一些实施例中,术语“约”反映了所述值的±2%变化。

[0492] 式I、I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G和I-H化合物和那些化合物的互变异构体、那些化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐和前述任一者的氘化衍生物中任一者或多者可每日一次、每日两次或每日三次施用,以用于治疗AATD。在具体实施例中,任一种或多种化合物选自化合物1-342、那些化合物的互变异构体、那些化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐和前述任一者的氘化衍生物。在一些实施例中,至少一种选自以下的化合物每日一次地施用:式I、I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G和I-H化合物和那些化合物的互变异构体、那些化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐和前述任一者的氘化衍生物。在具体实施例中,选自以下的化合物每日一次地施用:化合物1-342、那些化合物的互变异构体、那些化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐和前述任一者的氘化衍生物。在一些实施例中,至少一种选自以下的化合物每日两次地施用:式I、I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G和I-H化合物和那些化合物的互变异构体、那些化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐和前述任一者的氘化衍生物。在具体实施例中,选自以下的化合物每日两次地施用:化合物1-342、那些化合物的互变异构体、那些化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐和前述任一者的氘化衍生物。在一些实施例中,至少一种选自以下的化合物每日两次地施用:I、I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G和I-H化合物和那些化合物的互变异构体、那些化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐和前述任一者的氘化衍生物。在具体实施例中,选自以下的化合物每日三次地施用:化合物1-342、那些化合物的互变异构体、那些化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐和前述任一者的氘化衍生物。

[0493] 式I、I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G和I-H化合物和那些化合物的互变异构体、那些化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐和前述任一者的氘化衍生物中任一者或多者可与AAT增强疗法或AAT替代疗法组合施用,以用于治疗AATD。在具体实施例中,任一种或多种化合物选自化合物1-342、那些化合物的互变异构体、那些化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐和前述任一者的氘化衍生物。

[0494] 如本文所用,“AAT增强疗法”是指使用来自健康人类供体的血浆的α-1抗胰蛋白酶(AAT)增强(增加)血液中循环的α-1抗胰蛋白酶水平。“AAT替代疗法”是指施用重组AAT。

[0495] 在一些实施例中,每日一次、每日两次或每日三次地施用10mg至1,500mg、100mg至1800mg、100mg至500mg、200mg至600mg、200mg至800mg、400mg至2,000mg、400mg至2,500mg或400mg至600mg的式I、I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G和I-H化合物和那些化合物的互变异构体、那些化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐或此类化合物、互变异构体或盐的氘化衍生物。在一些实施例中,每日一次、每日两次或每日三次地施用10mg至1,500mg、100mg至1800mg、100mg至500mg、200mg至600mg、200mg至800mg、400mg至2000mg或400mg至600mg的化合物1-342、那些化合物的互变异构体、那些化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐或此类化合物、互变异构体或盐的氘化衍生物。

[0496] 本领域技术人员将认识到,当公开化合物的量时,所述化合物的药学上可接受的

盐形式的相关量为等效于所述化合物的游离碱的浓度的量。值得注意的是,所述化合物、互变异构体、药学上可接受的盐和氘化衍生物的所公开量系基于参考化合物的游离碱形式。例如,“10mg至少一种选自式(I)化合物和其药学上可接受的盐的化合物”包括10mg式(I)化合物和式(I)化合物的药学上可接受的盐等效于10mg式(I)化合物的浓度。

[0497] 如本文所用,术语“晶体形式”和“形式”可互换使用,是指在晶格中具有特定分子堆积排列的晶体结构(或多形体)。结晶形式可通过一种或多种表征技术鉴别且彼此区分,所述技术包括例如X射线粉末衍射(XRPD)、单晶X射线衍射、固态核磁共振(SSNMR)、差示扫描量热法(DSC)和/或热重分析(TGA)。因此,如本文所用,术语“化合物([Y])的结晶形式[X]”和“化合物([Y])的[药学上可接受的]盐的结晶形式[C]”是指可通过一种或多种表征技术鉴别且彼此区分的独特结晶形式,所述技术包括例如X射线粉末衍射(XRPD)、单晶X射线衍射、SSNMR、差示扫描量热法(DSC)和/或热重分析(TGA)。在一些实施例中,新结晶形式的特征在于在一个或多个指定2θ值(°2θ)下具有一个或多个信号的X射线粉末衍射。

[0498] 如本文所用,当结晶形式占等于或大于样品中所述化合物的所有固体形式的总和的90%的按重量计量时,所述结晶形式为“基本上纯的”,如通过根据此项技术的方法如定量ssNMR和/或XRPD来确定。在一些实施例中,当固体形式占等于或大于样品中所有固体形式的总和的95重量%的量时,所述固体形式为“基本上纯的”。在一些实施例中,当固体形式占等于或大于样品中所有固体形式的总和的99重量%的量时,所述固体形式为“基本上纯的”。

[0499] 如本文所用,当化合物占等于或大于样品中所述化合物的所有固体形式的总和的70重量%的量时,所述化合物为“基本上结晶的”,如通过根据本领域的方法如定量ssNMR和/或XRPD来确定。在一些实施例中,当固体形式占等于或大于样品中所有固体形式的总和的75重量%的量时,所述固体形式为“基本上结晶的”。在一些实施例中,当固体形式占等于或大于样品中所有固体形式的总和的80重量%的量时,所述固体形式为“基本上纯的”。在一些实施例中,当固体形式占等于或大于样品中所有固体形式的总和的85重量%的量时,所述固体形式为“基本上纯的”。

[0500] 如本文所用,术语“无定形”是指在其分子的位置中无长程有序的固体材料。无定形固体通常为分子以随机方式排列,使得无明确定义的排列,例如分子堆积,且无长程有序的过冷液体。例如,无定形材料为在其X射线功率衍射图中无尖锐特征信号的固体材料(如通过XRPD确定为非结晶的)。相反,在其衍射图中出现一个或多个宽峰(例如晕轮)。宽峰为无定形固体的特征。关于无定形材料和结晶材料的衍射图的比较,参见例如US 2004/0006237。另外,在无定形材料的^{13}C NMR和^{19}F NMR光谱中信号宽度通常宽于结晶材料的^{13}C NMR和^{19}F NMR光谱中的信号宽度。

[0501] 如本文所用,当化合物占等于或大于样品中所述化合物的所有固体形式的总和的70重量%的量时,所述化合物为“基本上无定形的”,如通过根据本领域的方法如定量ssNMR和/或XRPD来确定。在一些实施例中,基本上无定形化合物占等于或大于样品中所述化合物的所有固体形式的总和的75重量%的量。在一些实施例中,基本上无定形化合物占等于或大于样品中所述化合物的所有固体形式的总和的80重量%的量。在一些实施例中,基本上无定形化合物占等于或大于样品中所述化合物的所有固体形式的总和的85重量%的量。在一些实施例中,基本上无定形化合物占等于或大于样品中所述化合物的所有固体形式的总

和的90重量%的量。在一些实施例中,基本上无定形化合物占等于或大于样品中所述化合物的所有固体形式的总和的95重量%的量。

[0502] 如本文所用,“分散体”是指一种物质(分散相)分布于遍和第二物质(连续相或媒剂)的离散单位中的分散系统。分散相的大小可显著不同(例如,纳米尺寸的胶体粒子至数微米大小)。一般来说,分散相可为固体、液体或气体。在固体分散体的情况下,分散相和连续相均为固体。在药物应用中,固体分散体可包括无定形聚合物(连续相)中的结晶药物(分散相),或替代地,无定形聚合物(连续相)中的无定形药物(分散相)。在一些实施例中,无定形固体分散体包括构成分散相的聚合物和构成连续相的药物。在一些实施例中,分散体包括无定形化合物33或基本上无定形化合物33。

[0503] 术语“固体无定形分散体”通常是指两种或更多种组分(通常为药物和聚合物)的但可能含有其它组分如表面活性剂或其它药用赋形剂的固体分散体,其中化合物33为无定形的或基本上无定形的(例如,基本上不含结晶化合物33),且无定形药物的物理稳定性和/或洗脱度和/或溶解度由其它组分增强。

[0504] 如本文所用,术语“溶剂合物”是指包含本公开的化合物的一个或多个分子和并入晶格内的化学计量或非化学计量的量的一种或多种溶剂的一个或多个分子的晶体形式。当溶剂为水时,所述溶剂合物被称为“水合物”。术语“溶剂合物/水合物”是指包含本公开的化合物的一个或多个分子和并入晶格内的化学计量或非化学计量的量的非水溶剂和0-50%水的一个或多个分子的晶体形式,所述量如0-5%、0-10%、5-10%、0-20%、10-20%、10-15%、15-20%、5-20%、0-25%、20-25%、10-25%、15-25%、5-25%、0-30%、5-30%、10-30%、15-30%、20-30%、25-30%、30-45%、35-40%、40-50%和45-50%。

[0505] 如本文所用,术语“XRPD”是指可使用衍射仪在透射或反射几何结构中在的周围条件下记录的X射线功率衍射XRPD图案。

[0506] 如本文所用,术语“X射线粉末衍射”、“X射线粉末衍射图案”、“XRPD图案”可互换地是指以实验方式获得的图案绘制信号位置(在横坐标上)对比纵坐标上的信号强度)。对于无定形材料,X射线粉末衍射图可包括一个或多个宽信号;且对于结晶材料,X射线粉末衍射图可包括一个或多个信号,各信号由其角度值鉴别,所述角度值如以度2θ(°2θ)来测量,描绘于X射线粉末衍射图的横坐标上,其可表示为“在.....°2θ下的信号”、“在.....[a]2θ值(S)下的信号”和/或“在至少.....个选自.....的2θ值下的信号”。

[0507] 如本文所用,术语“具有在...2θ值下的信号的X射线粉末衍射图”是指含有如X射线功率衍射实验中所测量和观察的X射线反射位置的XRPD图案。

[0508] 如本文所用,当X射线粉末衍射图和特定图中的衍射图二者中至少90%,如至少95%、至少98%或至少99%的信号重叠时,X射线粉末衍射图“基本上类似于在[特定]图中的衍射图”。在确定“基本相似性”时,本领域技术人员将理解,甚至对于相同结晶形式来说,XRPD衍射图中强度和/或信号位置可能存在变化。因此,本领域技术人员将理解,XRPD衍射图中的信号最大值(以本文中提及的°2θ(°2θ)计)通常意指以报告值±0.2°2θ报告的所述值,其为本领域公认的方差。

[0509] 如本文所用,术语“周围条件”是指室温、露天条件和不受控制的湿度条件。

[0510] 如本文所用,“信号”或“峰”是指XRPD图案中的一点,其中如以计数测量的强度为局部的。本领域技术人员将认识到,XRPD图案中的一个或多个信号(或峰)可重叠且可能例

如为肉眼不可见的。实际上,本领域技术人员将认识到,一些本领域公知的方法能够且适合于确定在图案中是否存在信号,例如Rietveld精修。

[0511] 如本文所用,“在.....°2θ下的信号”、“在.....[a]2θ值[]下的信号”和/或“选自.....的在至少.....2θ值下的信号”是指如X射线粉末衍射实验(°2θ)中所测量和所观测到的X射线反射位置。

[0512] 角度值的重复性范围为±0.2°2θ,即,所述角度值可为所述角度值+0.2°2θ、角度值-0.2°2θ或彼两个端点(角度值+0.2°2θ和角度值-0.2°2θ)之间的任何值。

[0513] 术语“信号强度”和“峰强度”可互换地是指给定X射线粉末衍射图内的相对信号强度。可影响相对信号或峰强度的因素包括样品厚度和优选取向(例如,结晶粒子并非随机分布)。

[0514] 如本文所用,术语“SSNMR”是指固态核磁共振的分析表征方法。SSNMR光谱可在周围条件下对存在于样品中的任何磁活性同位素进行记录。小分子活性药物成分的活性同位素的典型实例包括^{1}H、^{2}H、^{13}C、^{19}F、^{31}P、^{15}N、^{14}N、^{35}Cl、^{11}B、^{7}Li、^{17}O、^{23}Na、^{79}Br和^{195}Pt。

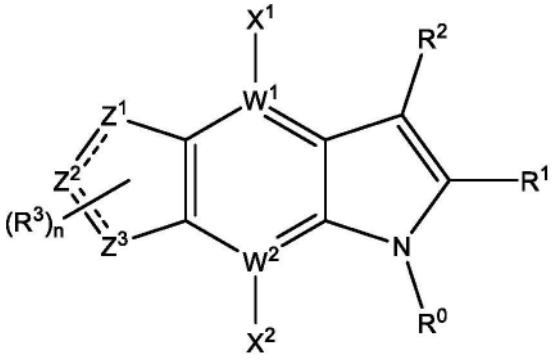
[0515] 如本文所用,当SSNMR光谱和特定图中的光谱二者中至少90%,如至少95%、至少98%或至少99%的信号重叠时,SSNMR光谱“基本上类似于在[特定]图中的光谱”。在确定“基本相似性”时,本领域技术人员将理解,甚至对于相同结晶形式来说,SSNMR光谱中强度和/或信号位置可能存在变化。因此,本领域技术人员将理解,SSNMR光谱中的信号最大值(以ppm计)通常意指以报告值±0.2ppm报告的所述值,其为本领域公认的方差。

[0516] 如本文所用,术语“DSC”是指差示扫描量热法的分析方法。

[0517] 如本文所用,术语“TGA”是指热重量(ThermoGravimetric)(或热重(thermogravimetric))分析法的分析方法。

[0518] II.化合物和组合物

[0519] 在一些实施例中,本发明的化合物为式I化合物:

[0520] 

(I),

[0521] 其中:

[0522] (i)R^{0}选自

[0523] (a)C_1-C_8直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_8直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_8直链、支链和环状基团任选地被1-4个R^{A}取代;和

[0524] (b)5元至14元芳族环,其任选地被1-4个R^{A}取代;

[0525] 其中每个R^{A}独立地选自卤素、氰基、羟基、硫醇基、磺酸、磺酰胺、亚磺酰胺、氨基、酰胺、羧酸、5元至10元芳族环和C_1-C_6直链、支链和环状基团,

[0526] 其中R^{A}酰胺中的酰胺氮原子任选地被杂环基取代,所述杂环基任选地进一步被氧

代基取代,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团选自烷基、烷氧基、硫烷基、烷基亚砜、烷基磺酰基、烷基磺酰胺、烷基亚磺酰胺、氨基烷基和烷基酰胺,

[0527] 其中所述5至10元芳族环和C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个选自以下的取代基取代:卤素、C_1-C_6直链、支链和环状基团和甲氧基,且

[0528] 其中R^A基团任选地连接于R^2基团上的R^B基团;

[0529] (ii)R^1选自

[0530] (a)氢,

[0531] (b)C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0532] 卤素,

[0533] 氰基,

[0534] 氰基烷基,

[0535] 羟基,

[0536] 烷基磺酰基,和

[0537] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0538] 卤素,

[0539] 羟基,和

[0540] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,

[0541] (c)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基或环状硫烷基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0542] 卤素,

[0543] 氰基,

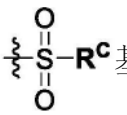
[0544] 氰基烷基,

[0545] 砜,

[0546] 磺酰胺,

[0547] 羟基,和

[0548] 任选地被1-4个卤素或烷氧基取代的C_1-C_6直链、支链和环状烷基;

[0549] (d)  基团,其中R^C选自:

[0550] (aa)羟基,

[0551] (bb)C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0552] 卤素,

[0553] 氰基,

[0554] 羟基,和

[0555] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷

基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0556] 卤素,

[0557] 羟基,和

[0558] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,和

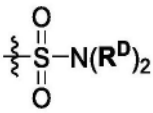
[0559] (cc)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0560] 卤素,

[0561] 氰基,

[0562] 羟基,和

[0563] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,其任选地被1-4个卤素取代;

[0564] (e) 基团,其中每个R^D独立地选自

[0565] (aa)氢,

[0566] (bb)C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0567] 卤素,

[0568] 氰基,

[0569] 羟基,和

[0570] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0571] 卤素,

[0572] 羟基,和

[0573] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,和

[0574] (cc)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0575] 卤素,

[0576] 氰基,

[0577] 羟基,和

[0578] 任选地被1-4个卤素取代的C_1-C_6直链、支链和环状烷基,

[0579] 或两个R^D基团与其所键合的氮原子一起可形成4-8元环,其任选地包含一或两个杂原子以及其所连接的氮原子,且所述环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代

[0580] 卤素,

[0581] 氰基,

[0582] 羟基,和

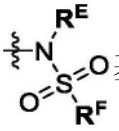
[0583] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取

代基取代：

[0584] 卤素，

[0585] 羟基，和

[0586] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基；

[0587] (f)  基团，其中R^E选自：

[0588] (aa)氢，

[0589] (bb)C_1-C_8直链、支链和环状烷基，其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[0590] 卤素，

[0591] 氰基，

[0592] 羟基，和

[0593] C_1-C_6直链、支链和环状基团，其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基，并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[0594] 卤素，

[0595] 羟基，和

[0596] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，

[0597] (cc)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基，其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[0598] 卤素，

[0599] 氰基，

[0600] 羟基，和

[0601] C_1-C_6直链、支链和环状烷基，其任选地被1-4个卤素取代；

[0602] (dd)任选地被1-4个R^A取代的5至10元芳族环，和

[0603] (ee)C_1-C_8直链、支链和环状氨基烷基，

[0604] 且R^F选自：

[0605] (aa)羟基，

[0606] (bb)C_1-C_8直链、支链和环状烷基，其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[0607] 卤素，

[0608] 氰基，

[0609] 羟基，和

[0610] C_1-C_6直链、支链和环状基团，其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基，并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[0611] 卤素，

[0612] 羟基，和

[0613] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,和

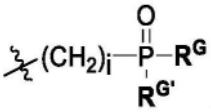
[0614] (cc)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0615] 卤素,

[0616] 氰基,

[0617] 羟基,和

[0618] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,其任选地被1-4个卤素取代;

[0619] (g)  基团,其中i为范围0至3的整数且R^G和$R^{G'}$各自独立地选自

[0620] (aa)羟基,

[0621] (bb)C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0622] 卤素,

[0623] 氰基,

[0624] 羟基,和

[0625] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0626] 卤素,

[0627] 羟基,和

[0628] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,和

[0629] (cc)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0630] 卤素,

[0631] 氰基,

[0632] 羟基,和

[0633] 任选地被1-4个卤素取代的C_1-C_6直链、支链和环状烷基,

[0634] (dd)氨基

[0635] (ee)C_1-C_8直链、支链和环状氨基烷基,

[0636] 或R^G和$R^{G'}$与其所键合的磷原子一起可形成4-8元环,其任选地包含一或两个杂原子以及其所连接的氮原子,且所述环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代

[0637] 卤素,

[0638] 氰基,

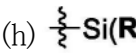
[0639] 羟基,和

[0640] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0641] 卤素,

[0642] 羟基,和

[0643] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基;和

[0644] (h) ,其中每个R^H独立地选自

[0645] (aa)C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0646] 卤素,

[0647] 氰基,

[0648] 羟基,和

[0649] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0650] 卤素,

[0651] 羟基,和

[0652] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,和

[0653] (bb)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0654] 卤素,

[0655] 氰基,

[0656] 羟基,和

[0657] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,其任选地被1-4个卤素取代;

[0658] (i)C_1-C_6烷基酰胺;

[0659] (iii)R^2选自包含0-4个选自O、N和S的杂原子的5元和6元杂环(任选地被氧代基和/或C_1-C_6直链和支链烷基取代)和5元至6元芳族环,其中所述5元芳族环任选地被1-4个R^B基团取代且所述6元芳族环任选地被1-5个R^B基团取代,其中所述R^B基团独立地选自:

[0660] (a)酰胺,其任选地被1-3个选自C_1-C_6直链、支链和环状烷基(任选地被杂芳基取代)、4至6元杂环基(任选地被氧代基、C_1-C_6直链、支链和环状烷基、羟基烷基、酰胺、烷基磺酰基和乙酰胺取代)的基团取代;或者其中酰胺氮原子形成3至8元杂环基环的一部分(任选地

[0661] 被烷基磺酰基或C_1-C_6直链、支链和环状烷基取代),

[0662] (b)咪唑烷-2,4-二酮,

[0663] (c)杂环基,其任选地被一个或多个独立地选自氧代基、酰基和C_1-C_6直链、支链和环状烷基(其任选地进一步被1-3个独立地选自氧代基、羟基和酰基的基团取代)的基团取代,

[0664] (d)亚磷酸,其任选地被C_1-C_6直链、支链或环状烷基酯化,

[0665] (e)二(C_1-C_6)烷基膦氧化物,

[0666] (f)(C_1-C_6)烷基次膦酸,其任选地被C_1-C_6直链、支链或环状烷基酯化,

[0667] (g)卤素,

[0668] (h)氰基,

[0669] (i)羟基,

[0670] (j)羧酸,其任选地被糖醛酸或C_1-C_6直链、支链或环状烷基酯化,

[0671] (k)氧代基,

[0672] (l)-$B(OR^I)_2$基团,其中每个R^I独立地选自氢和C_1-C_6直链、支链和环状烷基,或两个OR^I基团与其所键合的硼原子一起可形成4-8元环,其任选地包含一或两个杂原子以及其所连接的氮原子,且所述环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代

[0673] 卤素,

[0674] 氰基,

[0675] 羟基,和

[0676] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0677] 卤素,

[0678] 羟基,和

[0679] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,

[0680] (m)包含0-4个独立地选自O、N和S的杂原子的5和6员芳族环,所述芳族环任选地被1或2个独立地选自C_1-C_6直链、支链和环状烷基的取代基取代,所述直链、支链和环状烷基任选地经1-4个独立地选自以下的取代基取代

[0681] 羟基,

[0682] 羧酸,

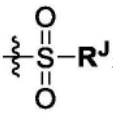
[0683] 吡咯烷-2-酮,

[0684] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,和

[0685] C_1-C_6直链、支链和环状烷基磺酰基,和

[0686] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,

[0687] (n)磺酸,

[0688] (o)基团,其中R^J选自:

[0689] (aa)羟基,

[0690] (bb)C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0691] 卤素,

[0692] 氰基,

[0693] 羟基,和

[0694] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0695] 卤素,

[0696] 羟基,

[0697] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，

[0698] 任选地被氧代基取代的杂环基，和

[0699] 酰胺

[0700] (cc)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基，其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[0701] 卤素，

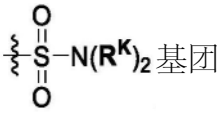
[0702] 氰基，

[0703] 羟基，和

[0704] 任选地被1-4个卤素取代的C_1-C_6直链、支链和环状烷基

[0705] (dd)任选地被1-4个R^A取代的5至10元芳族环，和

[0706] (ee)C_1-C_8直链、支链和环状氨基烷基，

[0707] (p)  基团，其中每个R^K独立地选自：

[0708] (aa)氢，

[0709] (bb)C_1-C_8直链、支链和环状烷基，其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[0710] 卤素，

[0711] 氰基，

[0712] 羟基，和

[0713] C_1-C_6直链、支链和环状基团，其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基，并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[0714] 卤素，

[0715] 羟基，和

[0716] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，和

[0717] (cc)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基，其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[0718] 卤素，

[0719] 氰基，

[0720] 羟基，和

[0721] 任选地被1-4个卤素取代的C_1-C_6直链、支链和环状烷基，

[0722] 或两个R^K基团与其所键合的氮原子一起可形成4-8元环，其任选地包含一或两个杂原子以及其所连接的氮原子，且所述环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代

[0723] 卤素，

[0724] 氰基，

[0725] 羟基，和

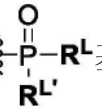
[0726] C_1-C_6直链、支链和环状基团，其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基，并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取

代基取代：

[0727] 卤素，

[0728] 羟基，和

[0729] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基

[0730] (q) 基团，其中R^L和$R^{L'}$各自独立地选自

[0731] (aa)羟基，

[0732] (bb)C_1-C_8直链、支链和环状烷基，其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[0733] 卤素，

[0734] 氰基，

[0735] 羟基，和

[0736] C_1-C_6直链、支链和环状基团，其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基，并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[0737] 卤素，

[0738] 羟基，和

[0739] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，和

[0740] (cc)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基，其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[0741] 卤素，

[0742] 氰基，

[0743] 羟基，和

[0744] 任选地被1-4个卤素取代的C_1-C_6直链、支链和环状烷基，

[0745] (dd)氨基

[0746] (ee)C_1-C_8直链、支链和环状氨基烷基，

[0747] 或R^L和$R^{L'}$与其所键合的磷原子一起可形成4-8元环，其任选地包含一或两个杂原子以及其所连接的氮原子，且所述环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代

[0748] 卤素，

[0749] 氰基，

[0750] 羟基，和

[0751] C_1-C_6直链、支链和环状基团，其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基，并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[0752] 卤素，

[0753] 羟基，和

[0754] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，

[0755] (r)C_1-C_6直链、支链和环状烷基，其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代

[0756] 卤素，

[0757] 羟基，

[0758] 羧酸，

[0759] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，

[0760] 任选地被氧代基取代的杂环基，和

[0761] 酰胺，

[0762] (s)C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

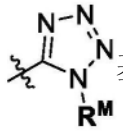
[0763] 卤素，

[0764] 羟基，

[0765] 羧酸，

[0766] C_1-C_6直链、支链和环状烷基，和

[0767] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，和

[0768] (t)基团，其中R^M选自：

[0769] (aa)氢，

[0770] (bb)羧酸，

[0771] (cc)C_1-C_8直链、支链和环状烷基，其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[0772] 卤素，

[0773] 氰基，

[0774] 羟基，和

[0775] C_1-C_6直链、支链和环状基团，其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基，并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[0776] 卤素，

[0777] 羟基，和

[0778] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，

[0779] (dd)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基，其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[0780] 卤素，

[0781] 氰基，

[0782] 羟基，和

[0783] 任选地被1-4个卤素取代的C_1-C_6直链、支链和环状烷基

[0784] (ee)5元至10元芳族环，其任选地被1-4个R^A取代

[0785] (ff)卤素

[0786] (gg)羟基

[0787] (u)O-R^N，其中R^N选自

[0788] (aa)C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0789] 卤素,

[0790] 氰基,

[0791] 羟基,和

[0792] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0793] 卤素,

[0794] 羟基,和

[0795] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,和

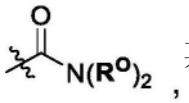
[0796] (bb)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0797] 卤素,

[0798] 氰基,

[0799] 羟基,和

[0800] 任选地被1-4个卤素取代的C_1-C_6直链、支链和环状烷基,

[0801] (v)  ,其中每个R^0独立地选自氢和C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0802] 烷基磺酰基,

[0803] 烷基酰胺,

[0804] 卤素,

[0805] 氰基,

[0806] 羟基,和

[0807] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0808] 卤素,

[0809] 羟基,和

[0810] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,

[0811] 或两个R^0基团与其所键合的氮原子一起可形成4-8元环,其任选地包含一或两个杂原子以及其所连接的氮原子,且所述环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代

[0812] 卤素,

[0813] 氰基,

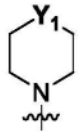
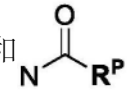
[0814] 羟基,和

[0815] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0816] 卤素,

[0817] 羟基,和

[0818] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,和

[0819] (w)  其中Y_1选自氧、N-R^P和  ,其中R^P选自C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0820] 卤素,

[0821] 氰基,

[0822] 羟基,和

[0823] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0824] 卤素,

[0825] 羟基,和

[0826] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,

[0827] 其中所述5元或6元芳族环上的2个相邻氢可通过连接于第二5元或6元芳族环来置换,所述芳族环包含0-4个独立地选自O、N和S的杂原子,以形成任选地被1-6个R^B基团取代的双环R^2基团;

[0828] (iv)X^1和X^2独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基、烷氧基、硫烷基和氨基烷基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立选择的卤素取代;

[0829] (v)W^1和W^2各自独立地选自C和N;

[0830] (vi)每个═══表示单键或双键,限制条件为不超过一个═══是双键;

[0831] (vii)每个R^3独立地选自氢、卤素、氰基、C_1-C_6直链、支链和环状烷基和C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状烷基和所述C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基任选地被1-4个独立地选自卤素、羟基和羧酸的取代基取代;

[0832] (viii)n为选自0、1、2和3的整数;且

[0833] (ix)Z^1、Z^2和Z^3独立地选自碳、硼、氮、硫和氧,其中当Z^1、Z^2和/或Z^3为碳或氮时,碳和氮的化合价以氢原子、卤素、C_1-C_6直链、支链和环状烷基和C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基完成,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状烷基和所述C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基任选地被1-4个独立地选自卤素、羟基和羧酸的取代基取代,并且其中当Z^1、Z^2或Z^3为硼时,硼的化合价以氢原子或羟基完成。

[0834] 在一些实施例中,R^0选自杂芳基环。

[0835] 在一些实施例中,R^0为苯基。

[0836] 在一些实施例中,R^0未被取代。

[0837] 在一些实施例中,R^0被1-2个取代基取代。

[0838] 在一些实施例中,R^0经1-2个独立地选自以下的取代基取代:卤素、氰基、C_1-C_4烷基和C_1-C_4烷氧基。

[0839] 在一些实施例中，R^0经1-2个独立地选自氟、氯、甲基和甲氧基的取代基取代。

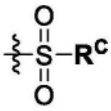
[0840] 在一些实施例中，R^1选自C_1-C_6直链和支链烷基和C_3-C_6环状烷基。

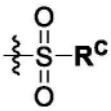
[0841] 在一些实施例中，R^1选自C_3支链烷基和C_6环状烷基。

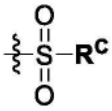
[0842] 在一些实施例中，R^1选自C_4-C_6环状烷基，其中一个碳原子被杂原子置换。

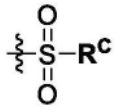
[0843] 在一些实施例中，R^1选自C_6环状烷基，其中一个碳原子被杂原子置换。

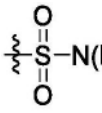
[0844] 在一些实施例中，R^1选自C_1-C_4直链和支链烷基和C_4-C_6环状烷基，其中烷基经甲基、乙基、甲氧基、异丙氧基、氰基、氰基烷基、烷基磺酰基和/或羟基取代基取代。

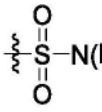
[0845] 在一些实施例中，R^1选自基团，其中R^C选自C_1-C_6直链、支链和环状烷基。

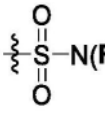
[0846] 在一些实施例中，R^1选自基团，其中R^C选自C_1-C_6直链、支链和环状烷基，其经1或2个独立地选自C_1-C_6直链烷基的取代基取代。

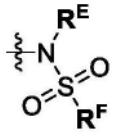
[0847] 在一些实施例中，R^1选自基团，其中R^C选自C_1-C_6直链烷基。

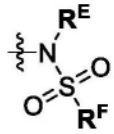
[0848] 在一些实施例中，R^1选自基团，其中R^C选自C_1-C_6直链烷基，其经1或2个独立地选自C_1-C_6直链烷基的取代基取代。

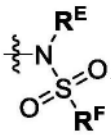
[0849] 在一些实施例中，R^1选自基团，其中每个R^D独立地选自氢和C_1-C_8直链、支链和环状烷基。

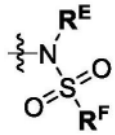
[0850] 在一些实施例中，R^1选自基团，其中每个R^D独立地选自氢和C_1-C_8直链、支链和环状烷基，其经1或2个独立地选自C_1-C_6直链烷基的取代基取代。

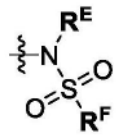
[0851] 在一些实施例中，R^1选自基团，其中每个R^D独立地选自氢和C_1-C_8直链烷基。

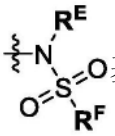
[0852] 在一些实施例中，R^1选自基团，其中R^E选自氢和C_1-C_8直链、支链和环状烷基。

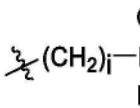
[0853] 在一些实施例中，R^1选自基团，其中R^E选自氢和C_1-C_8直链、支链和环状烷基，其被1或2个独立地选自C_1-C_6直链烷基。

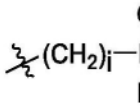
[0854] 在一些实施例中，R^1选自基团，其中R^E选自氢和C_1-C_8直链烷基的取代基取代。

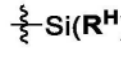
[0855] 在一些实施例中，R^1选自基团，其中R^F选自羟基和C_1-C_8直链、支链和环状烷基。

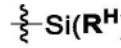
[0856] 在一些实施例中，R^1选自基团，其中R^F选自羟基和C_1-C_8直链、支链和环状烷基，其经1或2个独立地选自C_1-C_6直链烷基的取代基取代。

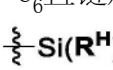
[0857] 在一些实施例中，R^1选自基团，其中R^F选自羟基和C_1-C_8直链烷基。

[0858] 在一些实施例中，R^1选自基团，其中R^G和$R^{G'}$各自独立地选自C_1-C_8直链、支链和环状烷基。

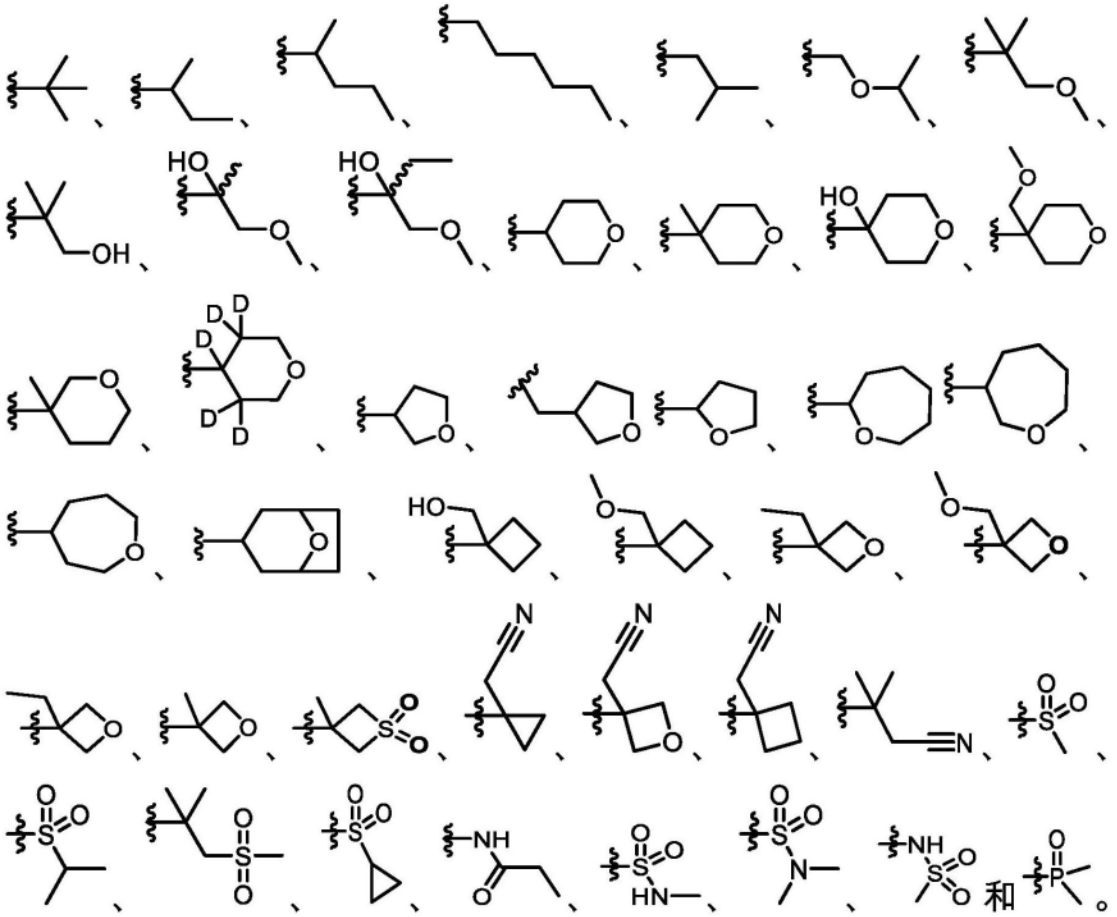
[0859] 在一些实施例中，R^1选自基团，其中R^G和$R^{G'}$各自独立地选自C_1-C_8直链、支链和环状烷基，其经1或2个独立地选自C_1-C_6直链烷基的取代基取代。

[0860] 在一些实施例中，R^1选自，其中每个R^H独立地选自C_1-C_8直链、支链和环状烷基。

[0861] 在一些实施例中，R^1选自，其中每个R^H独立地选自C_1-C_8直链、支链和环状烷基，其经1或2个独立地选自C_1-C_6直链烷基的取代基取代。

[0862] 在一些实施例中，R^1选自，其中每个R^H独立地选自C_1-C_8直链烷基。

[0863] 在一些实施例中，R^1选自氢、甲基、三甲基硅基、三氟甲基、、



[0864] 在一些实施例中，R^2选自5元芳族环，其包含0-4个选自O、N和S的杂原子，其中所述环任选地被1-4个R^B基团取代。在一些实施例中，R^2选自6元芳族环，其包含0-4个选自O、N和S的杂原子，其中所述环任选地被1-5个R^B基团取代。

[0865] 在一些实施例中，R^2选自5元芳族环，其包含1或2个氮杂原子，其中所述环任选地被1-4个R^B基团取代。在一些实施例中，R^2选自6元芳族环，其包含1或2个氮杂原子，其中所述环任选地被1-5个R^B基团取代。

[0866] 在一些实施例中，R^B基团独立地选自卤素、氰基、羟基、羧酸、C_1-C_6直链、支链和环状烷基，和C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基。

[0867] 在一些实施例中，R^B基团独立地选自卤素、羟基、羧酸、C_1-C_6直链、支链和环状烷基和C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基。

[0868] 在一些实施例中，R^B基团独立地选自氟、氯、甲基、甲氧基、羟基和羧酸。

[0869] 在一些实施例中，Z^1、Z^2和Z^3独立地选自碳、氮、硫和氧。

[0870] 在一些实施例中，当Z^1、Z^2和/或Z^3为碳或氮时，碳和氮的化合价以氢原子完成。

[0871] 在一些实施例中，Z^1、Z^2或Z^3为硼，且硼的化合价以氢原子或羟基完成。

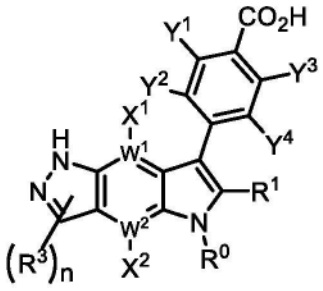
[0872] 在一些实施例中，Z^1、Z^2和Z^3中的至少一个为氮。在一些实施例中，Z^1、Z^2和Z^3中的两个为氮，且另一个选自碳和氮。

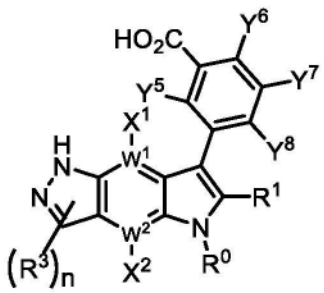
[0873] 在一些实施例中，每个R^3独立地选自氢、C_1-C_6直链烷基和杂环基。

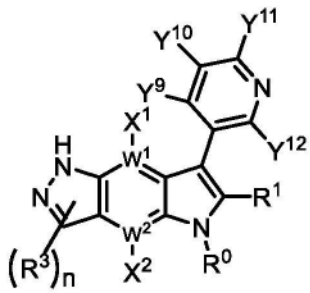
[0874] 在一些实施例中，X^1和X^2独立地选自氢和卤素。

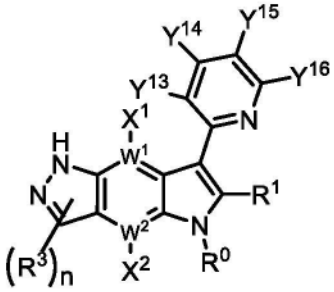
[0875] 在一些实施例中，X^1和X^2各自为氢。

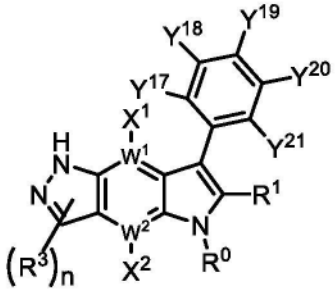
[0876] 在一些实施例中,本发明的化合物为式I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G和I-H中的任一个的化合物

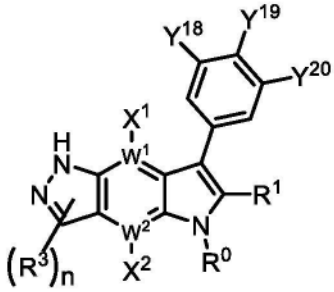
[0877] 
I-A

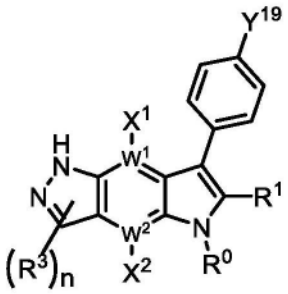

I-B

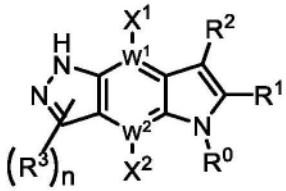

I-C


I-D


I-E


I-F

[0878] 
I-G


I-H

[0879] 其互变异构体、此类化合物或互变异构体的药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中:

[0880] R^0、R^1、R^2、R^3和n为对于式(I)化合物所定义

[0881] X^1和X^2独立地选自氢和氟,或X^1为氟且X^2为氢,或X^2为氟且X^1为氢,或X^1和X^2各自为氢,

[0882] W^1和W^2各自独立地选自C和N,

[0883] Y^1、Y^2、Y^3和Y^4独立地选自

[0884] 氢,

[0885] 氰基,

[0886] 卤素基团,

[0887] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,

[0888] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0889] 羟基,

[0890] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,和

[0891] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基;

[0892] Y^5、Y^6、Y^7和Y^8独立地选自

[0893] 氢，

[0894] 卤素基团

[0895] 羟基，

[0896] C_1-C_6直链、支链和环状烷基，其任选地被1-4个独立地选择的卤素取代基取代，和

[0897] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，

[0898] Y^9、Y^{10}、Y^{11}、Y^{12}、Y^{13}、Y^{14}、Y^{15}和Y^{16}独立地选自

[0899] 羧酸，

[0900] 氢，

[0901] 卤素基团，

[0902] C_1-C_6直链、支链和环状烷基磺酰基，

[0903] C_1-C_6直链、支链和环状烷基，其任选地被1-4个独立地选择的卤素取代基取代，和

[0904] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，

[0905] Y^{17}、Y^{18}、Y^{19}、Y^{20}和Y^{21}独立地选自

[0906] 氢，

[0907] 羧酸，

[0908] 卤素基团，

[0909] 氰基，

[0910] 羟基，

[0911] C_1-C_6直链、支链和环状烷基，其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代

[0912] 卤素，

[0913] 羟基，和

[0914] 羧酸，

[0915] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，其任选地被羧酸基团取代，

[0916] 二羟基硼基，

[0917] 磺酸，

[0918] 羧酸，其任选地被糖醛酸酯化，

[0919] 四唑基，

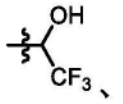
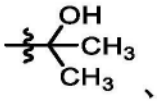
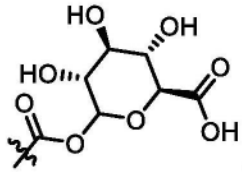
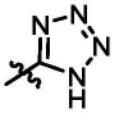
[0920] 氨基磺酰基，其任选地被1或2个

[0921] 独立地选自以下的取代基取代

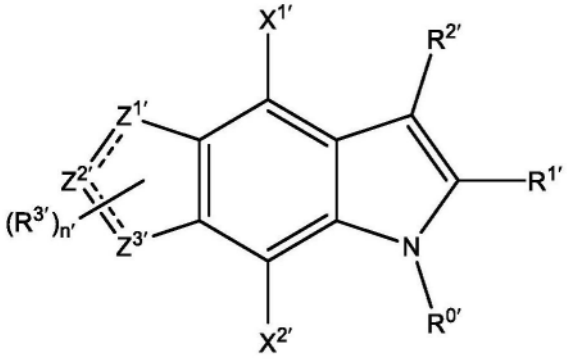
[0922] C_1-C_6直链、支链和环状烷基，和

[0923] C_1-C_6直链、支链和环状烷基磺酰基

[0924] 限制条件为在式I-E中，Y^{17}、Y^{18}、Y^{19}、Y^{20}和Y^{21}中的至少一个为氢。

[0925] 在一些实施例中，在式I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G和I-H中的任一个的化合物中，Y^{17}、Y^{18}、Y^{19}、Y^{20}和Y^{21}中的一个或多个选自甲基、甲氧基、氰基、氟、羟基、-CF_3、-$B(OH)_2$、-SO_2NHMe、-SO_2Me、-SO_2H、-CH_2CO_2H、、、和。

[0926] 在一些实施例中,本发明的化合物是式I′化合物:

[0927] 

(I′),

[0928] 其中:

[0929] (i)R^{0}′选自

[0930] (a)C_1-C_8直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_8直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_8直链、支链和环状基团任选地被1-4个R^{A}′取代;和

[0931] (b)5元至14元芳族环,其任选地被1-4个R^{A}′取代,

[0932] 其中每个R^{A}′独立地选自卤素、氰基、羟基、硫醇基、磺酸、磺酰胺、亚磺酰胺、氨基、酰胺、5元至10元芳族环和C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团选自烷基、烷氧基、硫烷基、烷基亚砜、烷基磺酰基、烷基磺酰胺、烷基亚磺酰胺、氨基烷基和烷基酰胺,并且其中所述5元至10元芳族环和C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个选自卤素和甲氧基的取代基取代,且

[0933] 其中R^{A}′基团任选地连接于R^{2}′基团上的R^{B}′基团;

[0934] (ii)R^{1}′选自

[0935] (a)氢,

[0936] (b)C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0937] 卤素,

[0938] 氰基,

[0939] 羟基,和

[0940] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0941] 卤素,

[0942] 羟基,和

[0943] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,和

[0944] (c)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基或环状硫烷基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0945] 卤素,

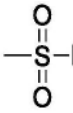
[0946] 氰基,

[0947] 砜,

[0948] 磺酰胺,

[0949] 羟基,和

[0950] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,其任选地被1-4个卤素取代;

[0951] (d) 基团,其中$R^{C'}$选自:

[0952] (aa)羟基,

[0953] (bb)C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0954] 卤素,

[0955] 氰基,

[0956] 羟基,和

[0957] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0958] 卤素,

[0959] 羟基,和

[0960] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,和

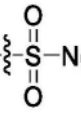
[0961] (cc)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0962] 卤素,

[0963] 氰基,

[0964] 羟基,和

[0965] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,其任选地被1-4个卤素取代;

[0966] (e) 基团,其中每个$R^{D'}$独立地选自

[0967] (aa)氢,

[0968] (bb)C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0969] 卤素,

[0970] 氰基,

[0971] 羟基,和

[0972] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0973] 卤素,

[0974] 羟基,和

[0975] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,和

[0976] (cc)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[0977] 卤素，

[0978] 氰基，

[0979] 羟基，和

[0980] 任选地被1-4个卤素取代的C_1-C_6直链、支链和环状烷基，

[0981] 或两个$R^{D'}$基团与其所键合的氮原子一起可形成4-8元环，其任选地包含一或两个杂原子以及其所连接的氮原子，且所述环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代

[0982] 卤素，

[0983] 氰基，

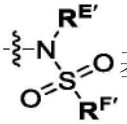
[0984] 羟基，和

[0985] C_1-C_6直链、支链和环状基团，其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基，并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[0986] 卤素，

[0987] 羟基，和

[0988] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基；

[0989] (f)  基团，其中$R^{E'}$选自：

[0990] (aa)氢，

[0991] (bb)C_1-C_8直链、支链和环状烷基，其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[0992] 卤素，

[0993] 氰基，

[0994] 羟基，和

[0995] C_1-C_6直链、支链和环状基团，其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基，并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[0996] 卤素，

[0997] 羟基，和

[0998] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，

[0999] (cc)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基，其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[1000] 卤素，

[1001] 氰基，

[1002] 羟基，和

[1003] C_1-C_6直链、支链和环状烷基，其任选地被1-4个卤素取代；

[1004] (dd)5元至10元芳族环，其任选地被1-4个$R^{A'}$取代，和

[1005] (ee)C_1-C_8直链、支链和环状氨基烷基，

[1006] 且$R^{F'}$选自：

[1007] (aa)羟基,

[1008] (bb)C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[1009] 卤素,

[1010] 氰基,

[1011] 羟基,和

[1012] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[1013] 卤素,

[1014] 羟基,和

[1015] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,和

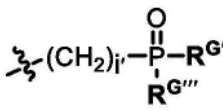
[1016] (cc)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[1017] 卤素,

[1018] 氰基,

[1019] 羟基,和

[1020] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,其任选地被1-4个卤素取代;

[1021] (g) 基团,其中i′为范围0至3的整数且$R^{G''}$和$R^{G'''}$各自独立地选自

[1022] (aa)羟基,

[1023] (bb)C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[1024] 卤素,

[1025] 氰基,

[1026] 羟基,和

[1027] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[1028] 卤素,

[1029] 羟基,和

[1030] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,和

[1031] (cc)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[1032] 卤素,

[1033] 氰基,

[1034] 羟基,和

[1035] 任选地被1-4个卤素取代的C_1-C_6直链、支链和环状烷基,

[1036] (dd)氨基

[1037] (ee)C_1-C_8直链、支链和环状氨基烷基，

[1038] 或$R^{G''}$和$R^{G'''}$与其所键合的磷原子一起可形成4-8元环，其任选地包含一或两个杂原子以及其所连接的氮原子，且所述环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代

[1039] 卤素，

[1040] 氰基，

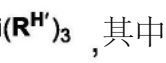
[1041] 羟基，和

[1042] C_1-C_6直链、支链和环状基团，其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基，并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[1043] 卤素，

[1044] 羟基，和

[1045] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基；和

[1046] (h) ，其中每个$R^{H'}$独立地选自

[1047] (aa)C_1-C_8直链、支链和环状烷基，其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[1048] 卤素，

[1049] 氰基，

[1050] 羟基，和

[1051] C_1-C_6直链、支链和环状基团，其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基，并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[1052] 卤素，

[1053] 羟基，和

[1054] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，和

[1055] (bb)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基，其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[1056] 卤素，

[1057] 氰基，

[1058] 羟基，和

[1059] C_1-C_6直链、支链和环状烷基，其任选地被1-4个卤素取代；

[1060] (iii)$R^{2'}$选自5元和6元芳族环，其包含0-4个选自O、N和S的杂原子，其中所述5元环任选地被1-4个$R^{B'}$基团取代且所述6元环任选地被1-5个$R^{B'}$基团取代，其中所述$R^{B'}$基团独立地选自

[1061] (a)任选被取代的酰胺，

[1062] (b)咪唑烷-2,4-二酮，

[1063] (c)任选被取代的杂环基，

[1064] (d)亚磷酸，其任选地被C_1-C_6直链、支链或环状烷基酯化，

[1065] (e)二(C_1-C_6)烷基膦氧化物,

[1066] (f)(C_1-C_6)烷基次膦酸,其任选地被C_1-C_6直链、支链或环状烷基酯化,

[1067] (g)卤素,

[1068] (h)氰基,

[1069] (i)羟基,

[1070] (j)羧酸,其任选地被糖醛酸或C_1-C_6直链、支链或环状烷基酯化,

[1071] (k)氧代基,

[1072] (l)-B($OR^{I'}$)$_2$基团,其中每个$R^{I'}$独立地选自氢和C_1-C_6直链、支链和环状烷基,或两个$OR^{I'}$与其所键合的氮原子一起可形成4-8元环,其任选地包含一或两个杂原子以及其所连接的氮原子,且所述环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代

[1073] 卤素,

[1074] 氰基,

[1075] 羟基,和

[1076] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[1077] 卤素,

[1078] 羟基,和

[1079] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,

[1080] (m)5元和6元芳族环,其包含0-4个独立地选自O、N和S的杂原子,所述芳族环任选地被1或2个独立地选自C_1-C_6直链、支链和环状烷基的取代基取代,所述直链、支链和环状烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代

[1081] 羟基,

[1082] 羧酸,

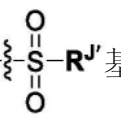
[1083] 吡咯烷-2-酮,

[1084] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,和

[1085] C_1-C_6直链、支链和环状烷基磺酰基,和

[1086] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,

[1087] (n)磺酸,

[1088] (o)基团,其中$R^{J'}$选自:

[1089] (aa)羟基,

[1090] (bb)C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[1091] 卤素,

[1092] 氰基,

[1093] 羟基,和

[1094] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷

基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[1095] 卤素,

[1096] 羟基,和

[1097] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,和

[1098] (cc)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[1099] 卤素,

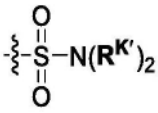
[1100] 氰基,

[1101] 羟基,和

[1102] 任选地被1-4个卤素取代的C_1-C_6直链、支链和环状烷基

[1103] (dd)5元至10元芳族环,其任选地被1-4个$R^{A'}$取代,和

[1104] (ee)C_1-C_8直链、支链和环状氨基烷基,

[1105] (p)  基团,其中每个$R^{K'}$独立地选自:

[1106] (aa)氢,

[1107] (bb)C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[1108] 卤素,

[1109] 氰基,

[1110] 羟基,和

[1111] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[1112] 卤素,

[1113] 羟基,和

[1114] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,和

[1115] (cc)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[1116] 卤素,

[1117] 氰基,

[1118] 羟基,和

[1119] 任选地被1-4个卤素取代的C_1-C_6直链、支链和环状烷基,

[1120] 或两个$R^{K'}$基团与其所键合的氮原子一起可形成4-8元环,其任选地包含一或两个杂原子以及其所连接的氮原子,且所述环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代

[1121] 卤素,

[1122] 氰基,

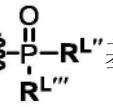
[1123] 羟基,和

[1124] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[1125] 卤素,

[1126] 羟基,和

[1127] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基

[1128] (q) 基团,其中$R^{L''}$和$R^{L'''}$各自独立地选自

[1129] (aa)羟基,

[1130] (bb)C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[1131] 卤素,

[1132] 氰基,

[1133] 羟基,和

[1134] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[1135] 卤素,

[1136] 羟基,和

[1137] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,和

[1138] (cc)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[1139] 卤素,

[1140] 氰基,

[1141] 羟基,和

[1142] 任选地被1-4个卤素取代的C_1-C_6直链、支链和环状烷基,

[1143] (dd)氨基

[1144] (ee)C_1-C_8直链、支链和环状氨基烷基,

[1145] 或$R^{L''}$和$R^{L'''}$与其所键合的磷原子一起可形成4-8元环,其任选地包含一或两个杂原子以及其所连接的氮原子,且所述环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代

[1146] 卤素,

[1147] 氰基,

[1148] 羟基,和

[1149] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[1150] 卤素,

[1151] 羟基,和

[1152] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，

[1153] (r)C_1-C_6直链、支链和环状烷基，其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代

[1154] 卤素，

[1155] 羟基，

[1156] 羧酸，和

[1157] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，

[1158] (s)C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

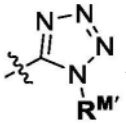
[1159] 卤素，

[1160] 羟基，

[1161] 羧酸，

[1162] C_1-C_6直链、支链和环状烷基，和

[1163] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，和

[1164] (t)  基团，其中$R^{M'}$选自：

[1165] (aa)氢，

[1166] (bb)羧酸，

[1167] (cc)C_1-C_8直链、支链和环状烷基，其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[1168] 卤素，

[1169] 氰基，

[1170] 羟基，和

[1171] C_1-C_6直链、支链和环状基团，其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基，并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[1172] 卤素，

[1173] 羟基，和

[1174] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，

[1175] (dd)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基，其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[1176] 卤素，

[1177] 氰基，

[1178] 羟基，和

[1179] 任选地被1-4个卤素取代的C_1-C_6直链、支链和环状烷基

[1180] (ee)任选地被1-4个$R^{A'}$取代的5至10元芳族环，

[1181] (u)O-$R^{N'}$，其中$R^{N'}$选自

[1182] (aa)C_1-C_8直链、支链和环状烷基，其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[1183] 卤素,

[1184] 氰基,

[1185] 羟基,和

[1186] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[1187] 卤素,

[1188] 羟基,和

[1189] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,和

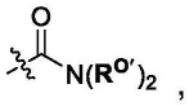
[1190] (bb)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[1191] 卤素,

[1192] 氰基,

[1193] 羟基,和

[1194] 任选地被1-4个卤素取代的C_1-C_6直链、支链和环状烷基,

[1195] (v) ,其中每个$R^{0\prime}$独立地选自氢和C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[1196] 烷基磺酰基,

[1197] 烷基酰胺,

[1198] 卤素,

[1199] 氰基,

[1200] 羟基,和

[1201] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[1202] 卤素,

[1203] 羟基,和

[1204] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,

[1205] 或两个$R^{0\prime}$基团与其所键合的氮原子一起可形成4-8元环,其任选地包含一或两个杂原子以及其所连接的氮原子,且所述环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代

[1206] 卤素,

[1207] 氰基,

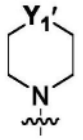
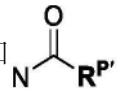
[1208] 羟基,和

[1209] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[1210] 卤素,

[1211] 羟基,和

[1212] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,和

[1213] (w)  其中Y_1'选自氧、N-$R^{P'}$和  ,其中$R^{P'}$选自C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[1214] 卤素,

[1215] 氰基,

[1216] 羟基,和

[1217] C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[1218] 卤素,

[1219] 羟基,和

[1220] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,

[1221] 其中所述5元或6元芳族环上的2个相邻氢可通过连接于第二5元或6元芳族环来置换,所述芳族环包含0-4个独立地选自O、N和S的杂原子,以形成任选地被1-6个$R^{B'}$基团取代的双环$R^{2'}$基团;

[1222] (iv)$X^{1'}$和$X^{2'}$独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基、烷氧基、硫烷基和氨基烷基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立选择的卤素取代;

[1223] (v)每个═══表示单键或双键,限制条件为不超过一个═══是双键;

[1224] (vi)每个$R^{3'}$独立地选自氢、卤素、氰基、C_1-C_6直链、支链和环状烷基和C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,其中所述直链、支链和环状烷基和烷氧基任选地被1-4个独立地选择的卤素取代;

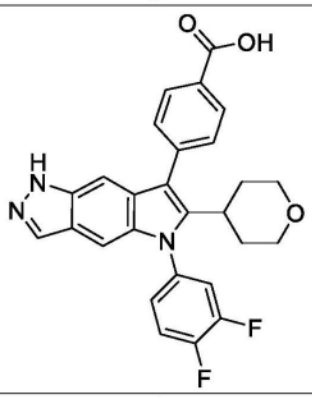
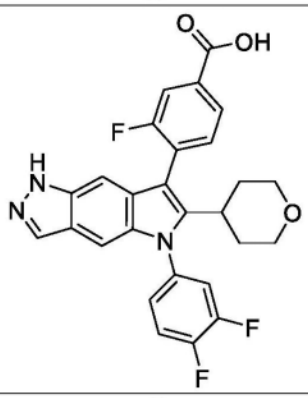
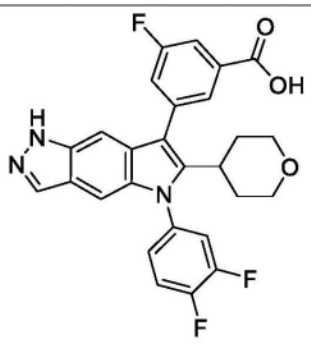
[1225] (vii)n'为选自0、1、2和3的整数;且

[1226] (viii)$Z^{1'}$,$Z^{2'}$和$Z^{3'}$独立地选自碳、硼、氮、硫和氧,其中当$Z^{1'}$、$Z^{2'}$和/或$Z^{3'}$为碳或氮时,碳和氮的化合价以氢原子完成,并且其中当$Z^{1'}$、$Z^{2'}$或$Z^{3'}$为硼时,硼的化合价以氢原子或羟基完成。

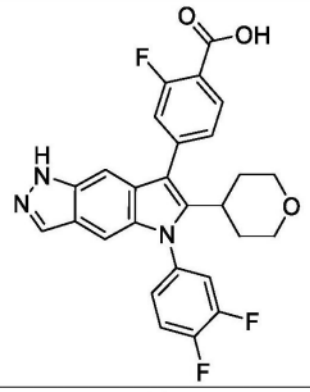
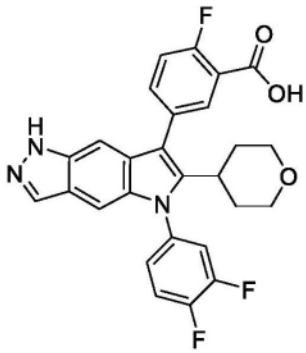
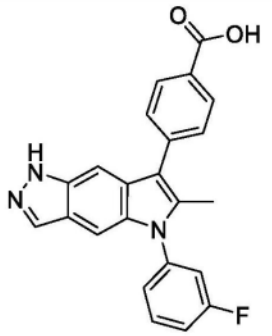
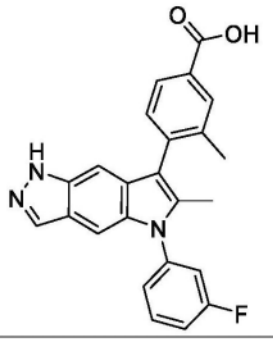
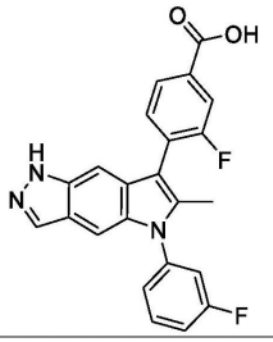
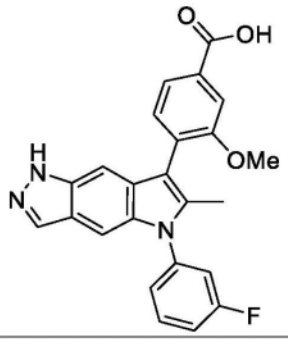
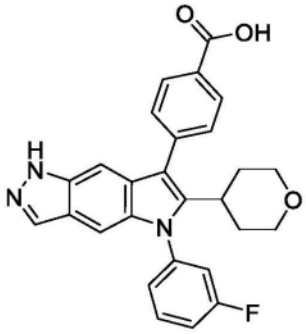
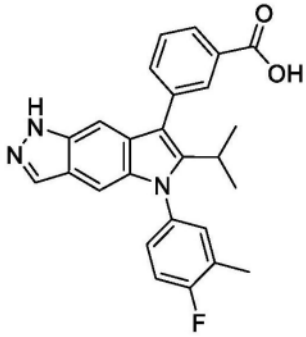
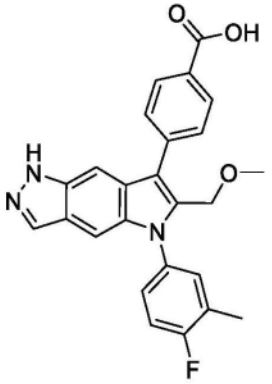
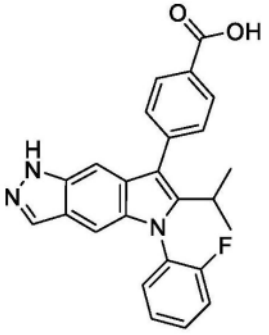
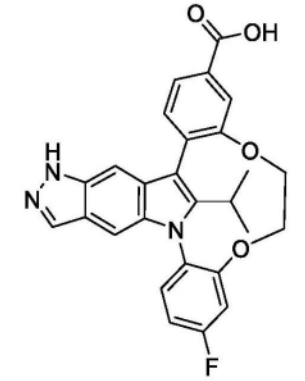
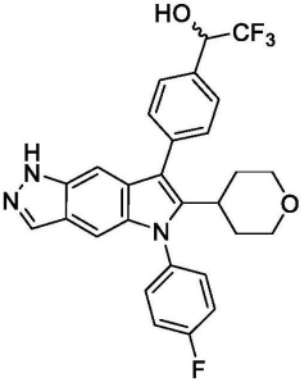
[1227] 在一些实施例中,本发明的化合物选自表1中描绘的化合物1-342。在表1中化合物的波浪线(即,〰)描绘了两个原子之间的键且指示分子集合的混合立体化学位置,如外消旋混合物、顺式/反式异构物或(E)/(Z)异构物。表1的化合物中与原子相邻的星号(例如, )指示分子中未经分配的单一立体异构物的立体异构源中心。

[1228] 表1.化合物1-342

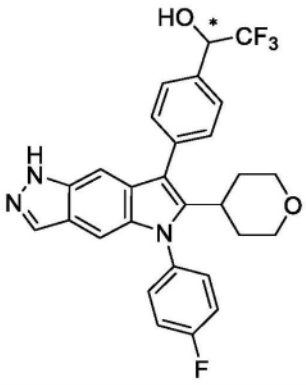
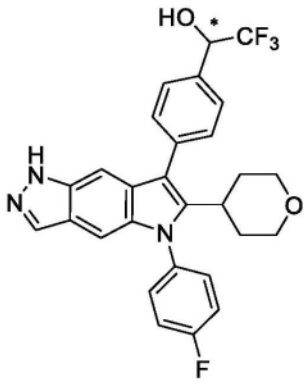
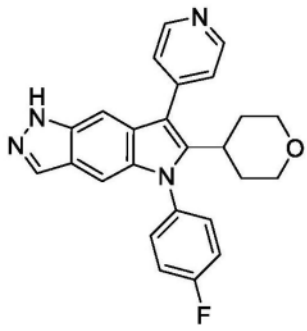
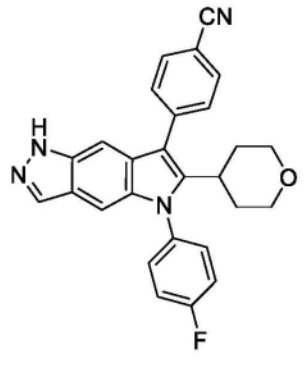
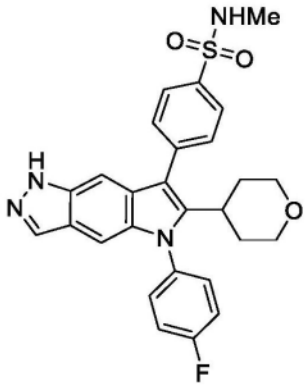
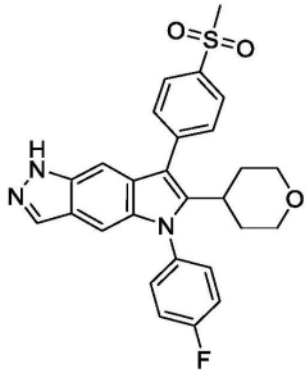
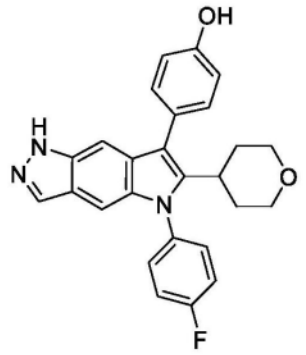
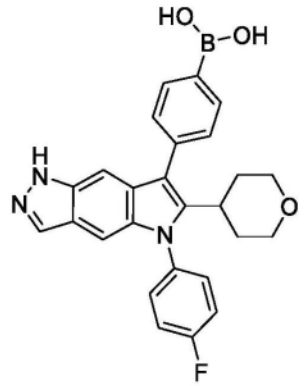
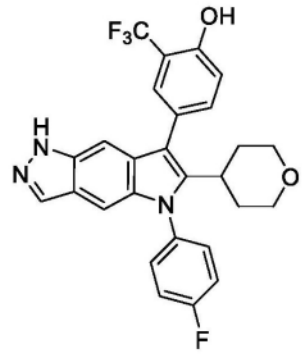
[1229]

1	2	3
		
4	5	6

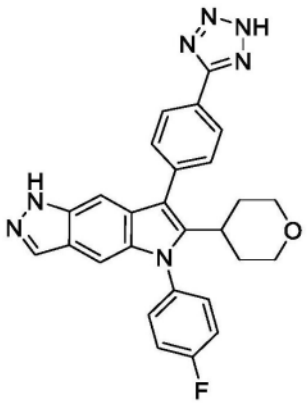
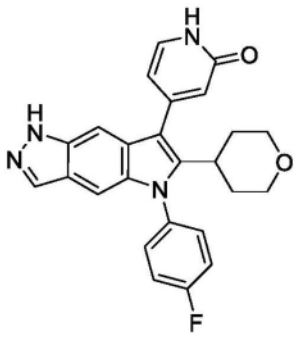
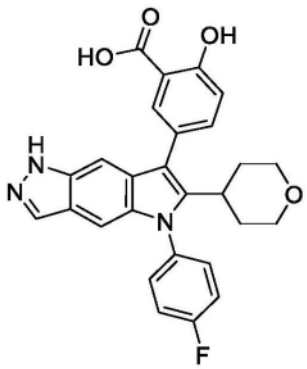
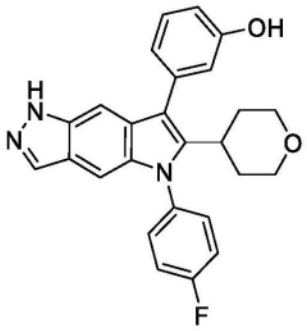
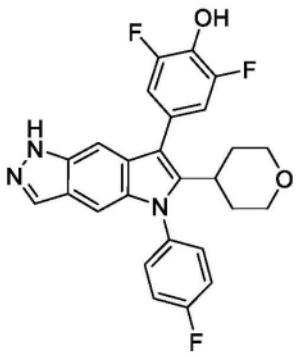
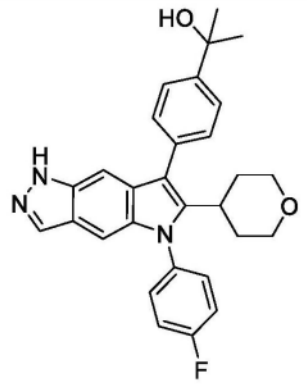
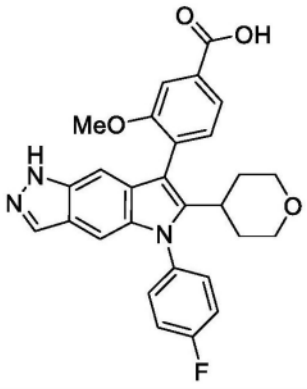
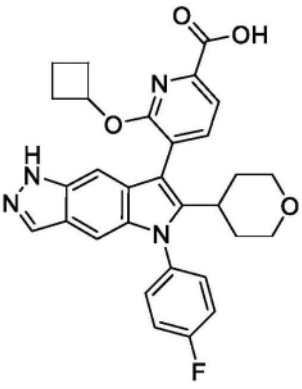
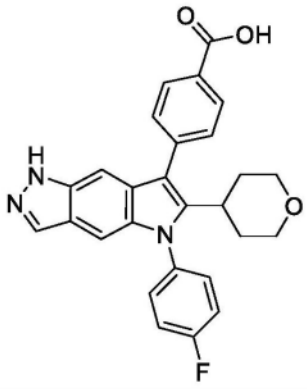
[1230]

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

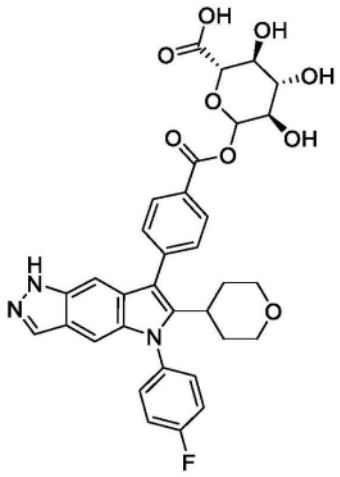
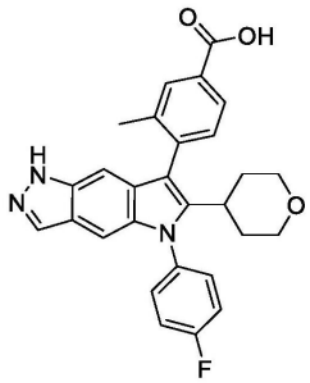
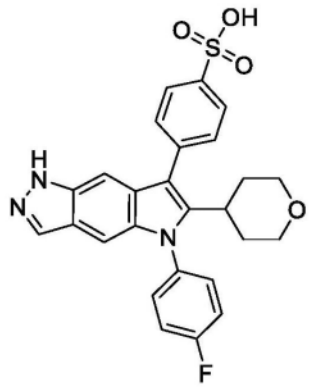
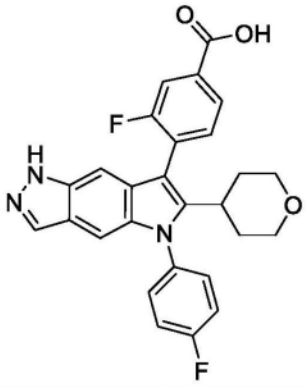
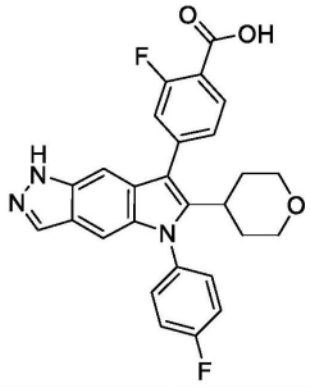
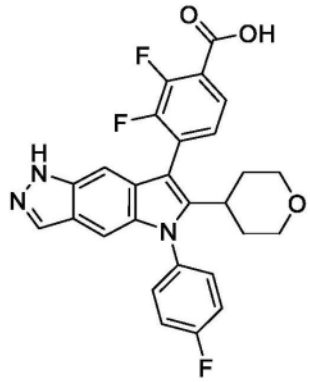
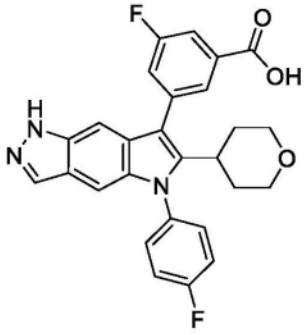
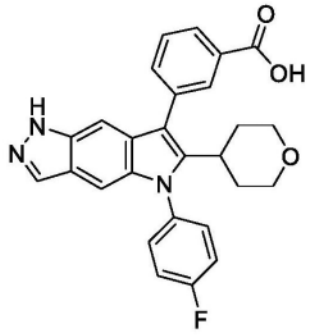
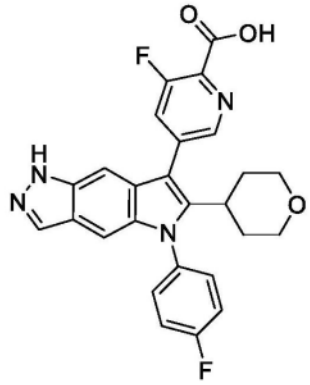
[1231]

		
19	**20**	**21**
		
22	**23**	**24**
		
25	**26**	**27**

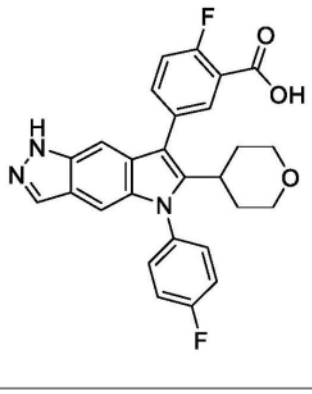
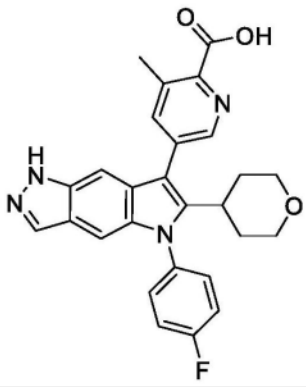
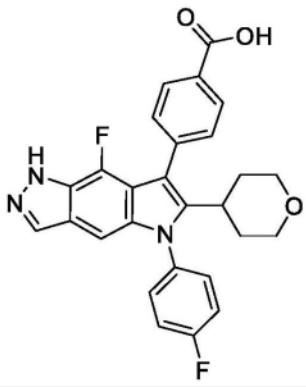
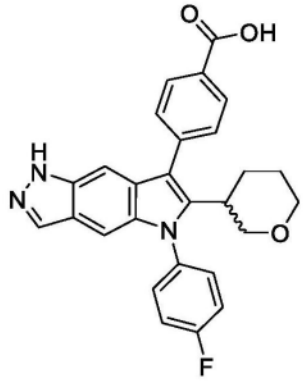
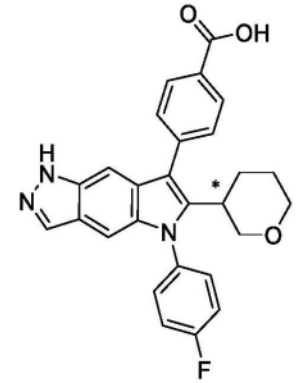
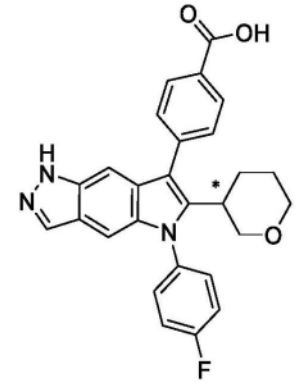
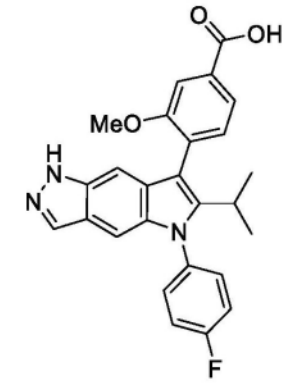
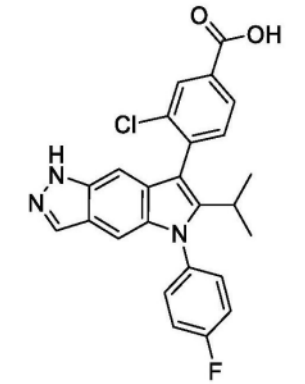
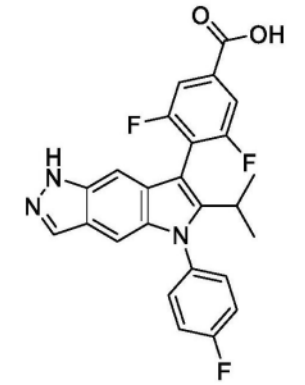
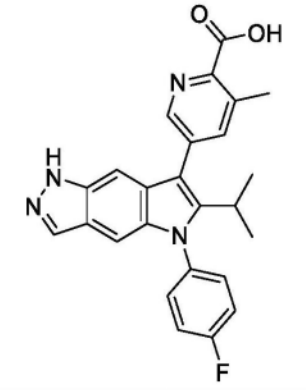
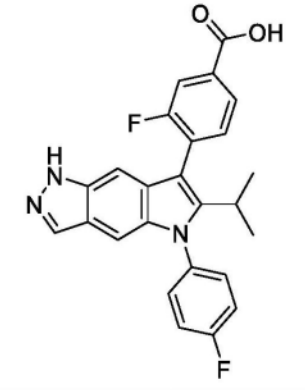
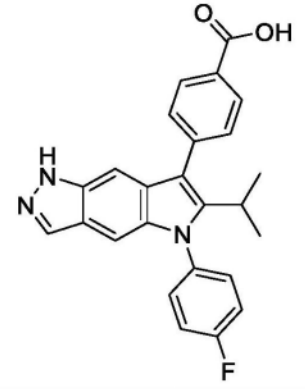
[1232]

		
28	**29**	**30**
		
31	**32**	**33**
		
34	**35**	**36**

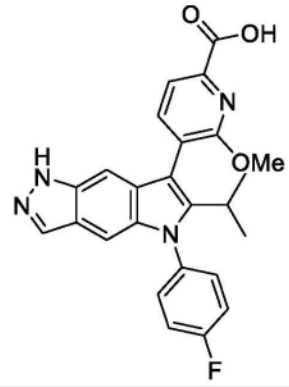
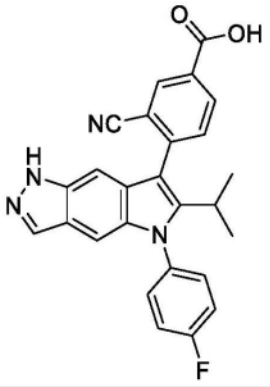
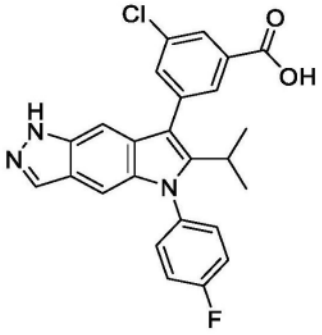
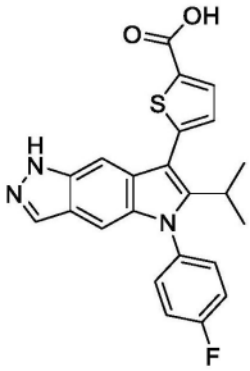
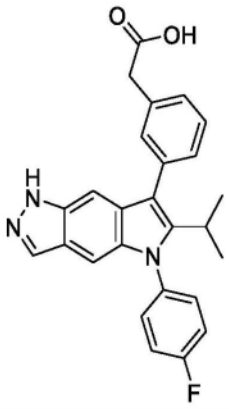
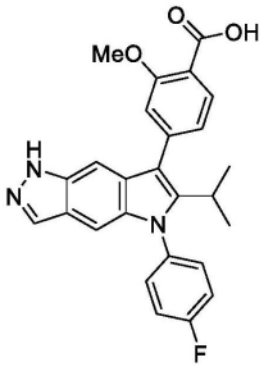
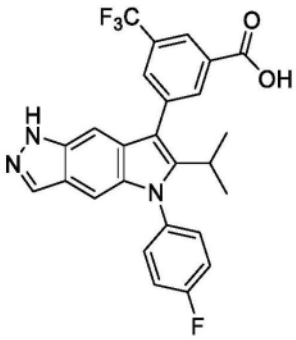
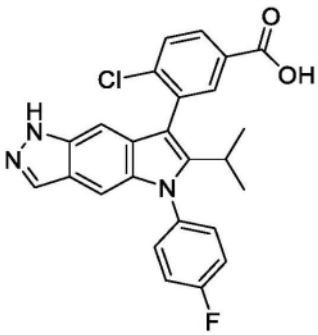
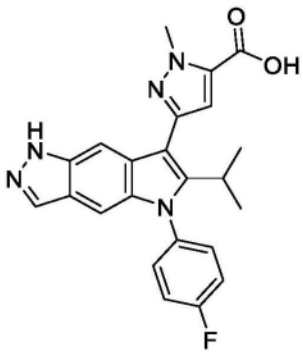
[1233]

		
37	**38**	**39**
		
40	**41**	**42**
		
43	**44**	**45**

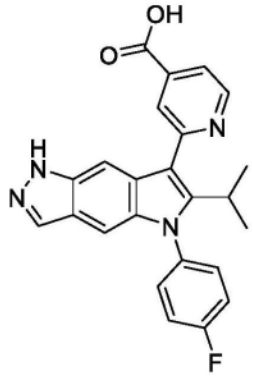
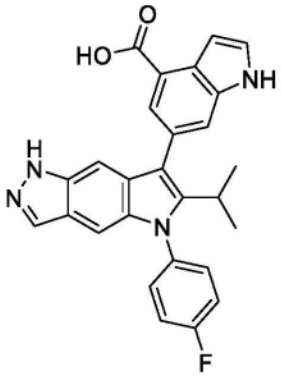
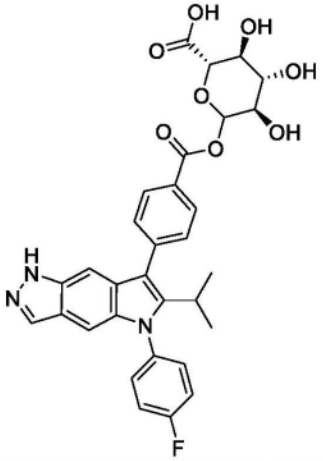
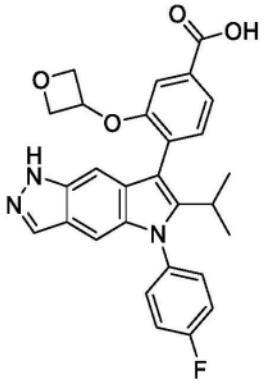
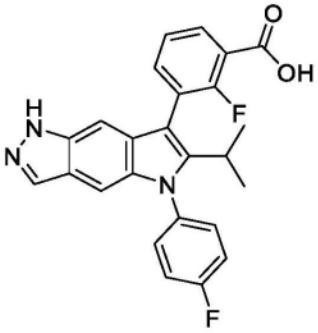
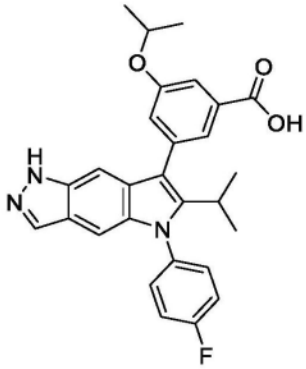
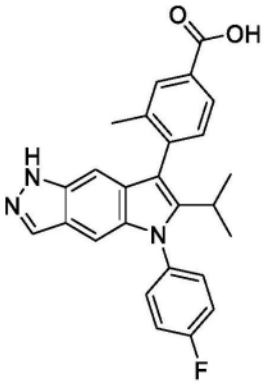
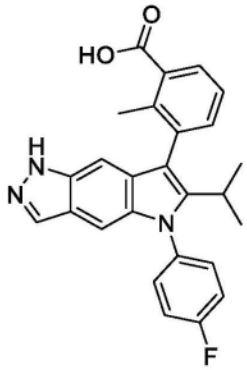
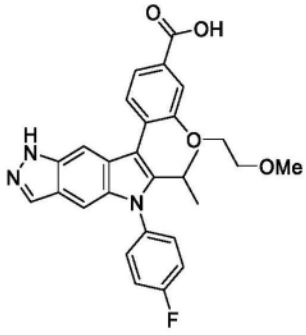
[1234]

		
46	**47**	**48**
		
49	**50**	**51**
		
52	**53**	**54**
		

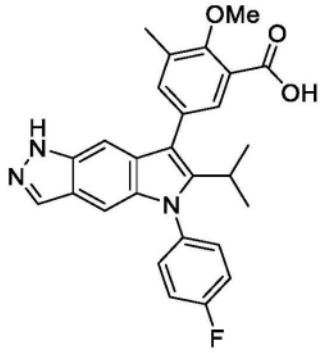
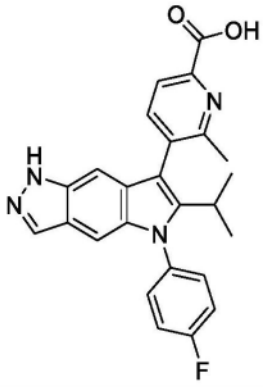
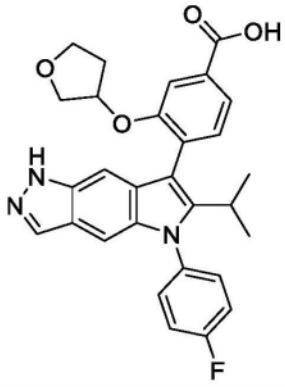
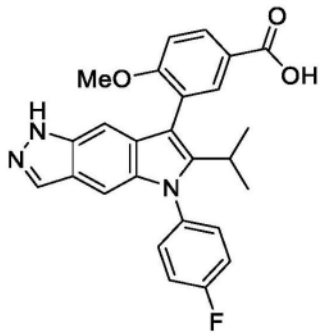
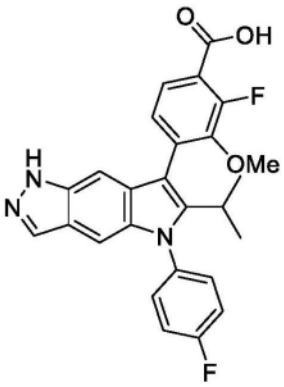
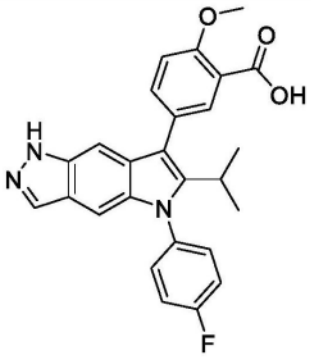
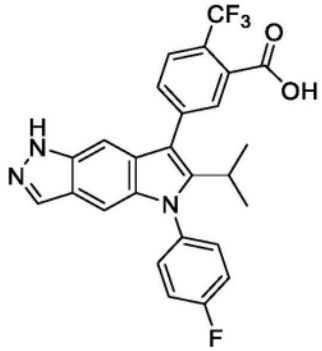
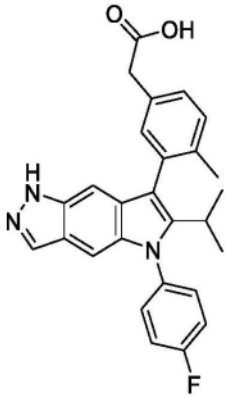
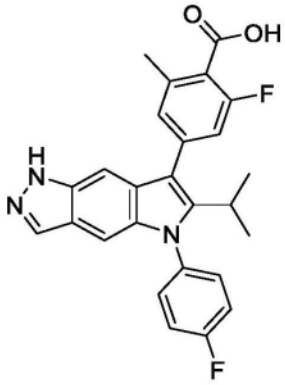
[1235]

55	56	57
		
58	**59**	**60**
		
61	**62**	**63**
		

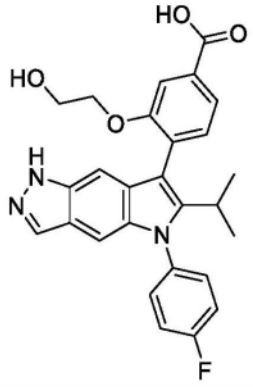
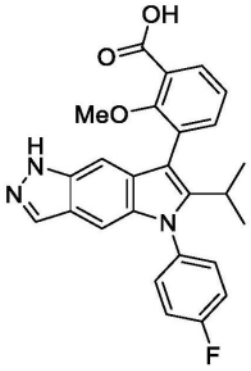
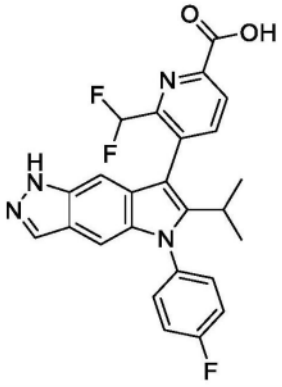
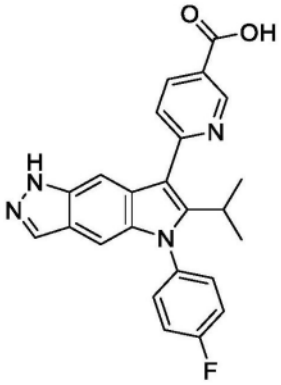
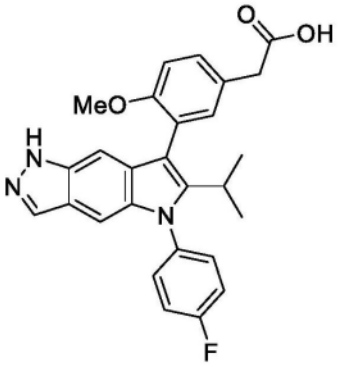
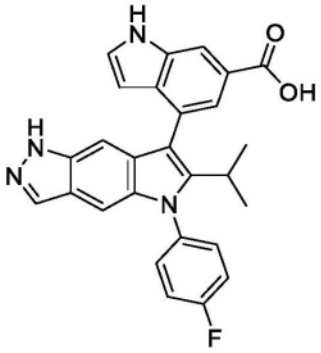
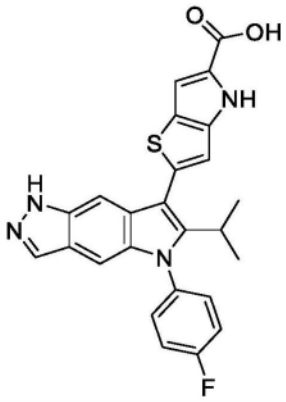
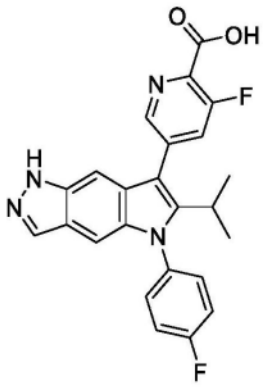
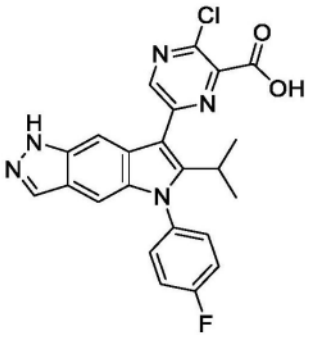
[1236]

64	65	66
		
67	**68**	**69**
		
70	**71**	**72**
		

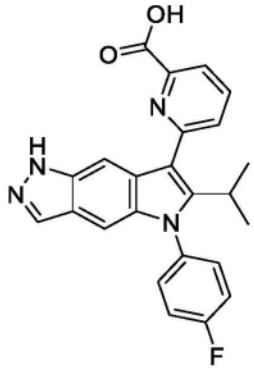
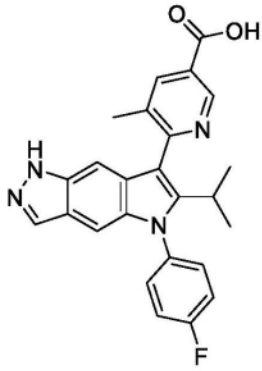
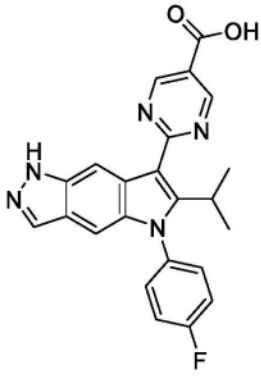
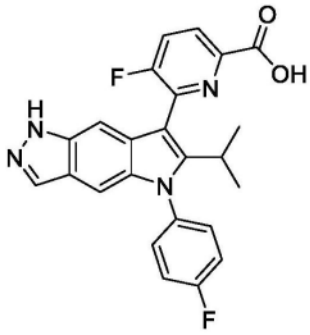
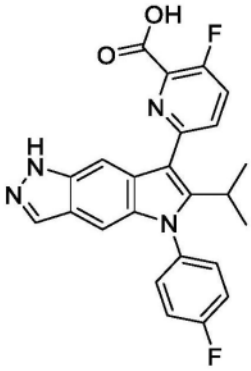
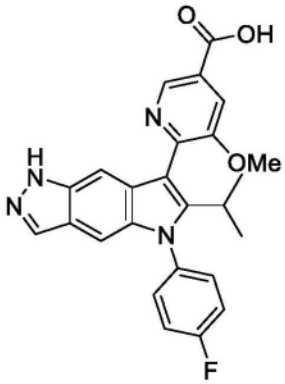
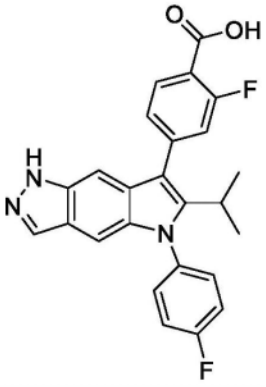
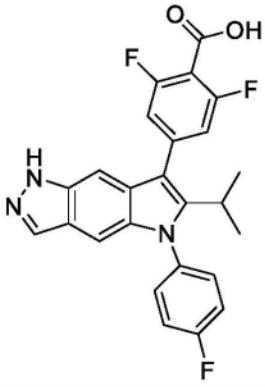
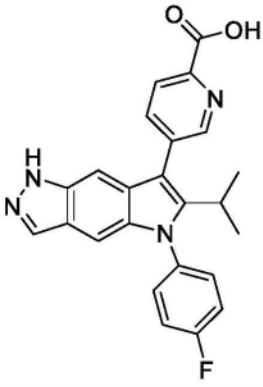
[1237]

73	74	75
		
76	**77**	**78**
		
79	**80**	**81**
		

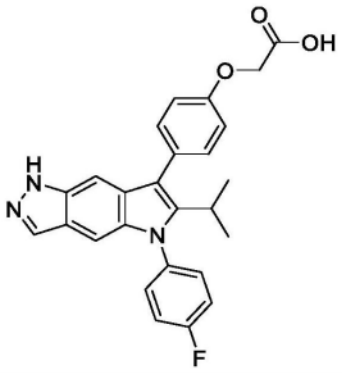
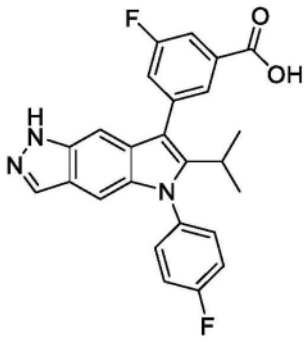
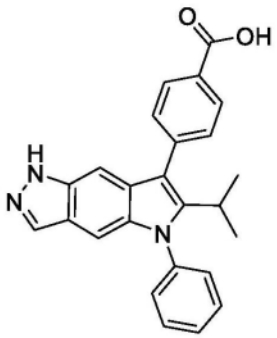
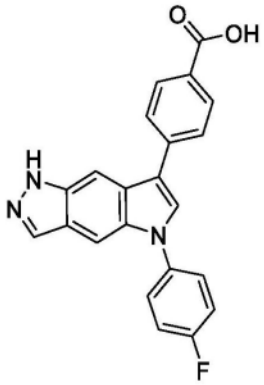
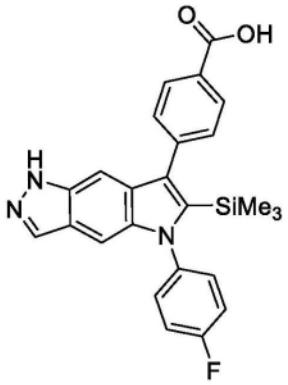
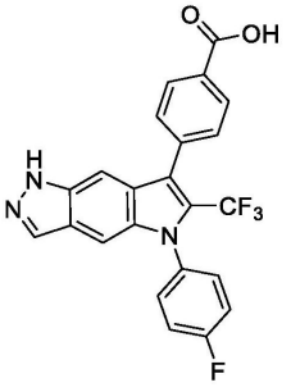
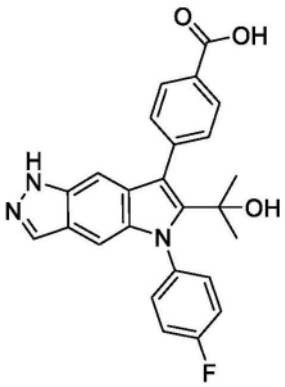
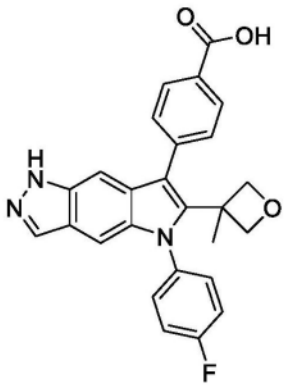
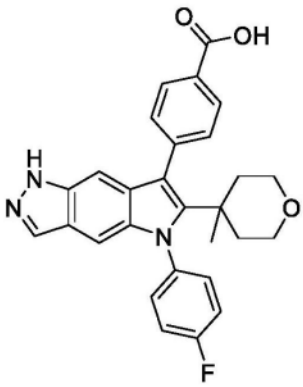
[1238]

82	83	84
		
85	**86**	**87**
		
88	**89**	**90**
		

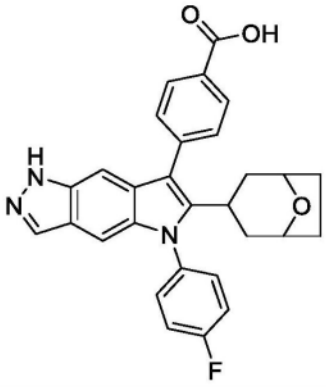
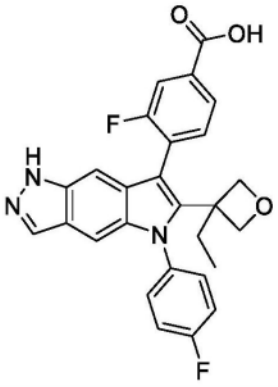
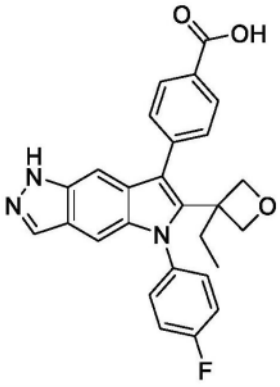
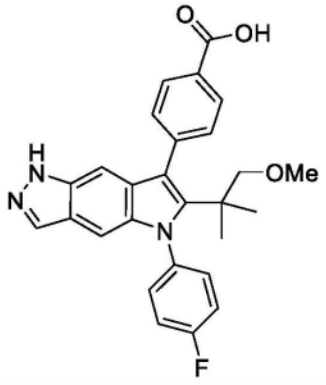
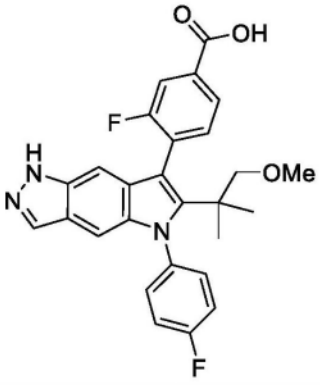
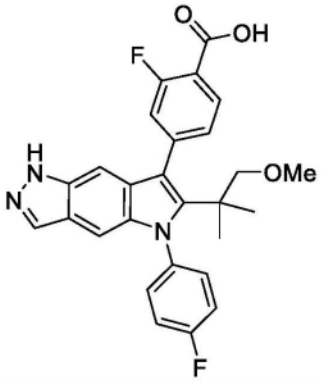
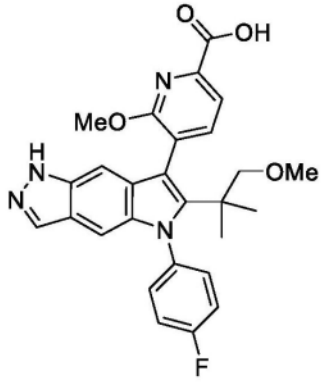
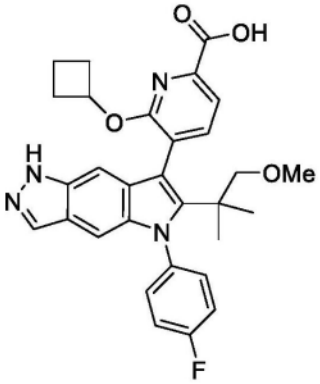
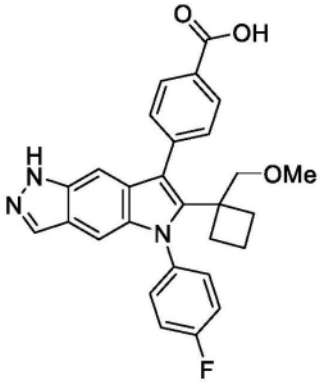
[1239]

91	92	93
		
94	**95**	**96**
		
97	**98**	**99**
		

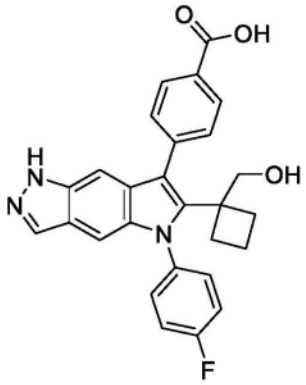
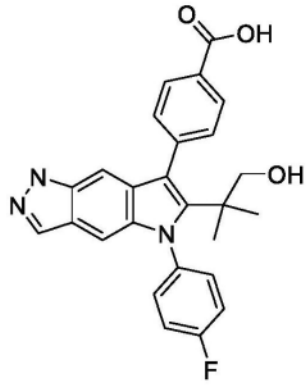
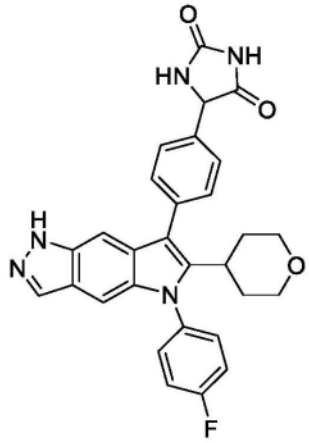
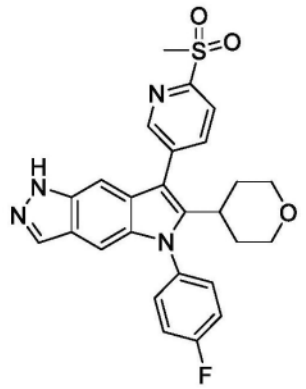
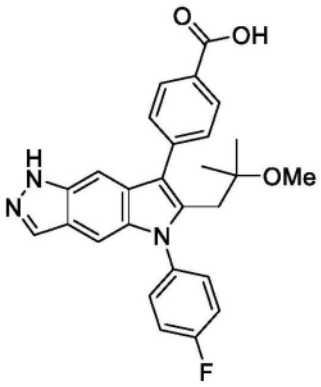
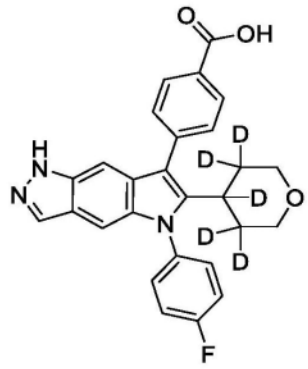
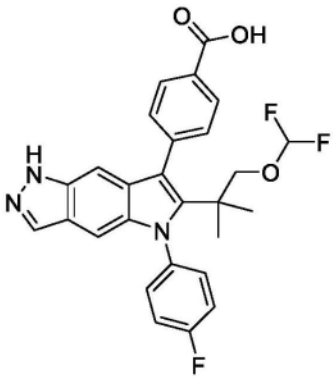
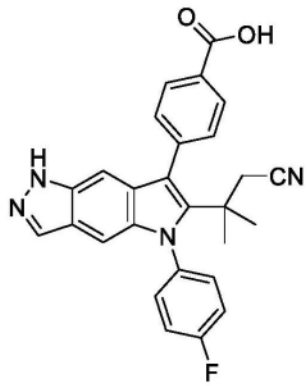
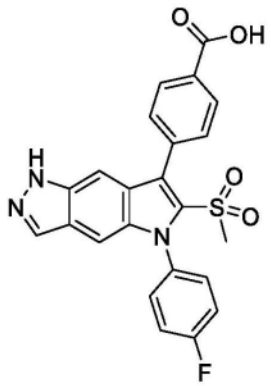
[1240]

100	101	102
		
103	**104**	**105**
		
106	**107**	**108**
		

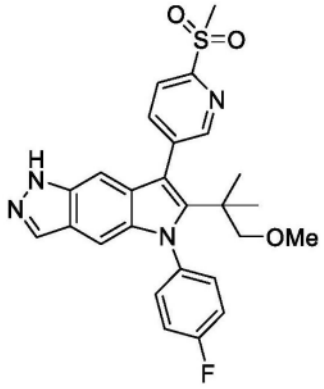
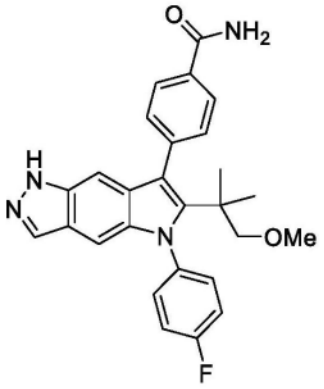
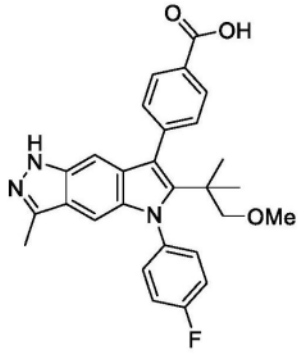
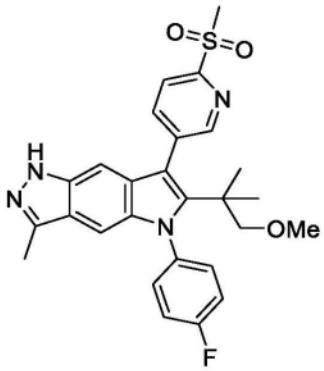
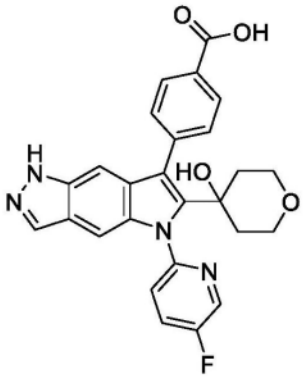
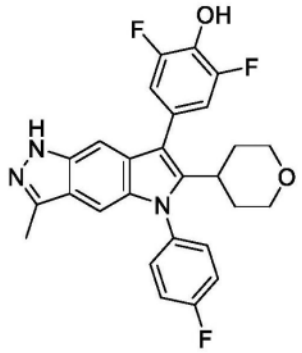
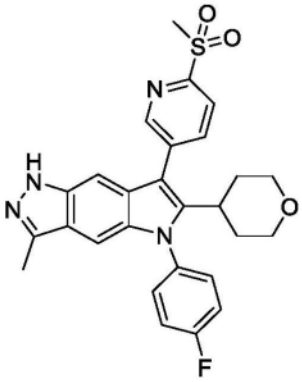
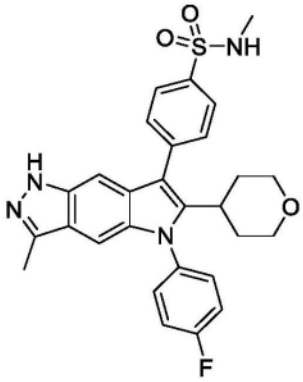
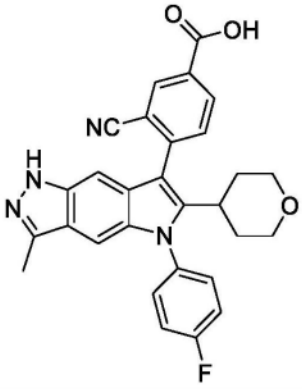
[1241]

109	110	111
		
112	**113**	**114**
		
115	**116**	**117**
		

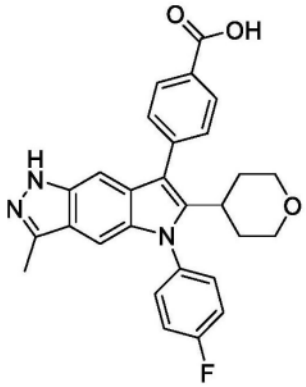
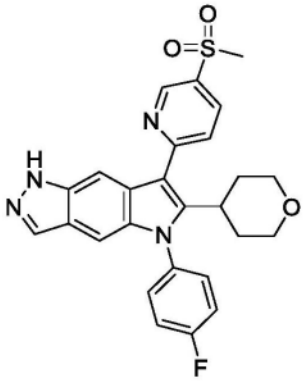
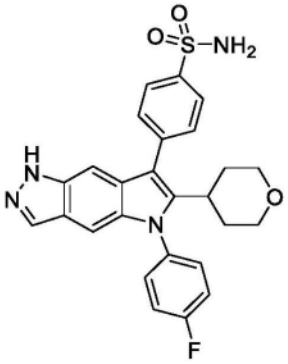
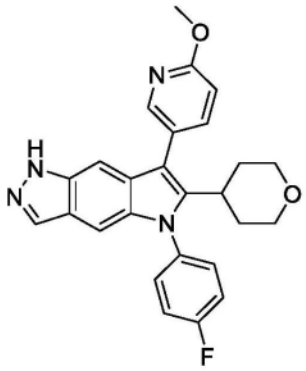
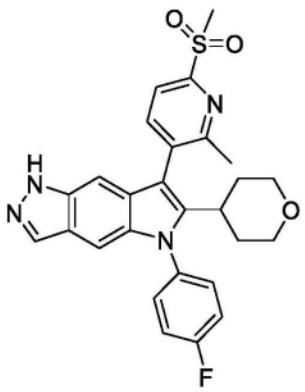
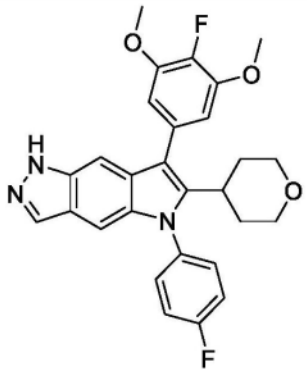
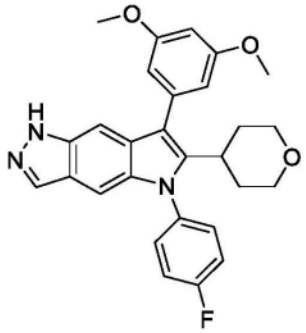
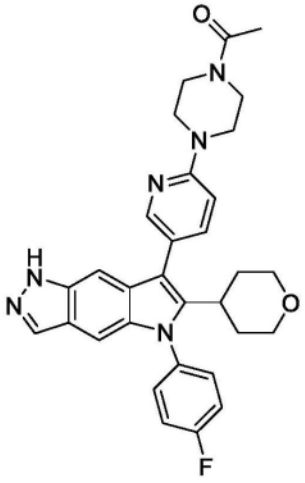
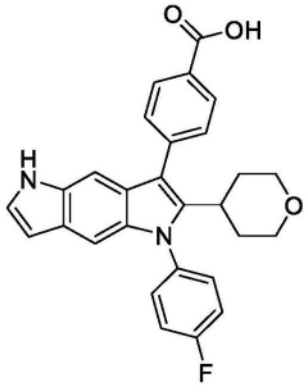
[1242]

118	119	120
		
121	**122**	**123**
		
124	**125**	**126**
		

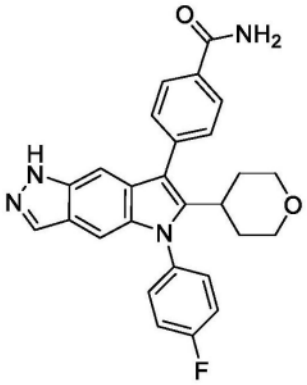
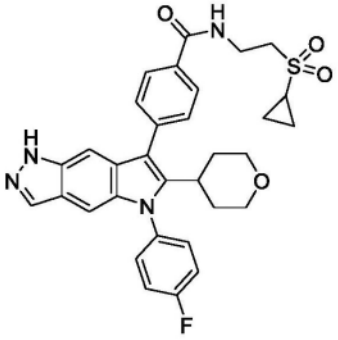
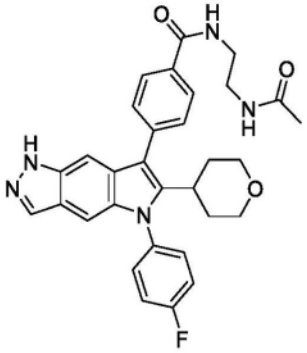
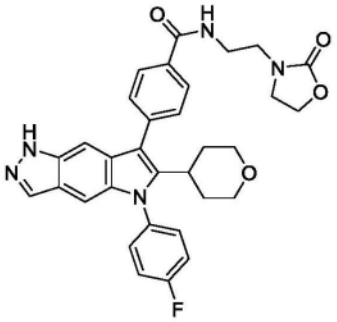
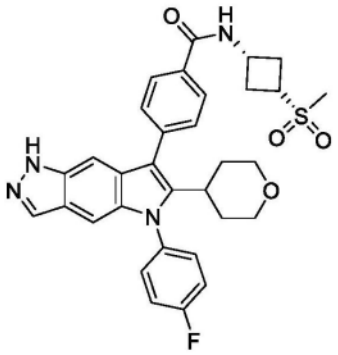
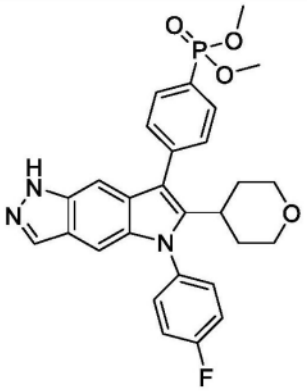
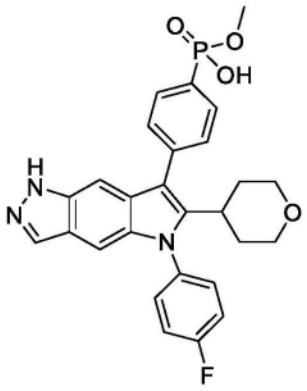
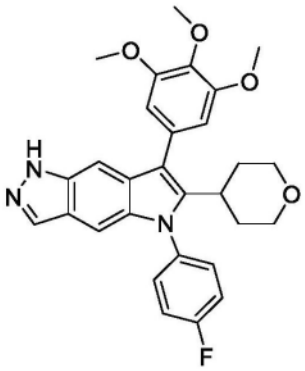
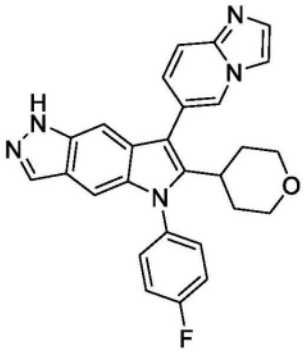
[1243]

127	128	129
		
130	**131**	**132**
		
133	**134**	**135**
		

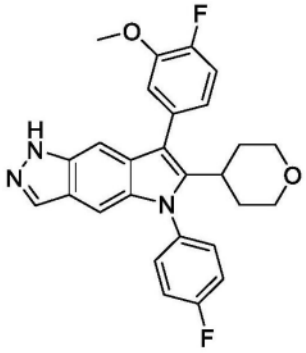
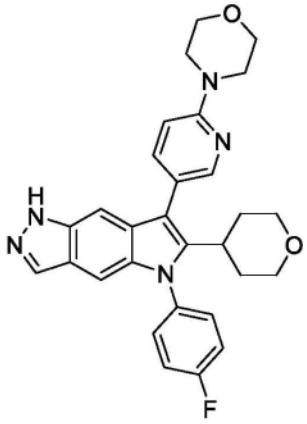
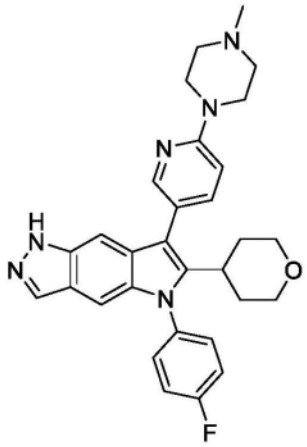
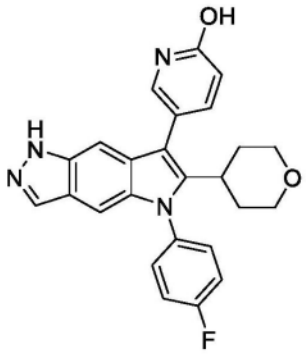
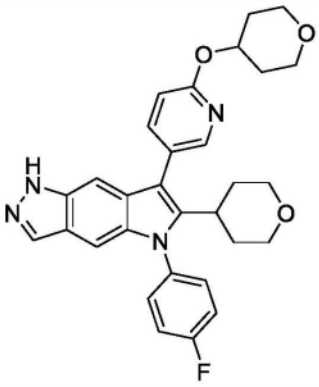
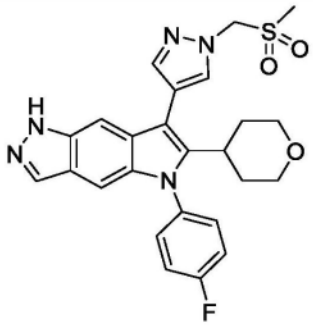
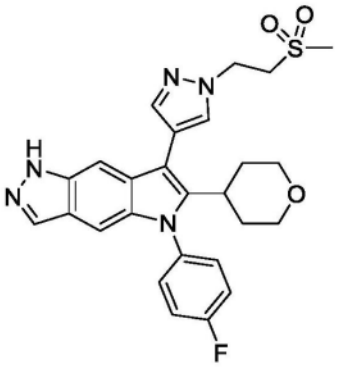
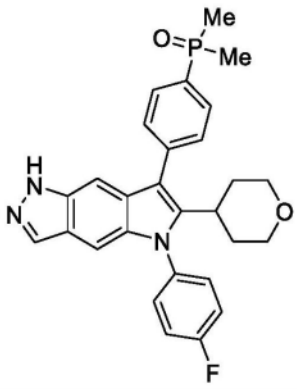
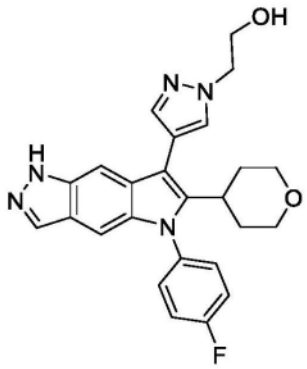
[1244]

136	137	138
		
139	**140**	**141**
		
142	**143**	**144**
		

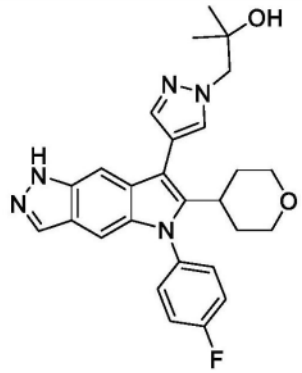
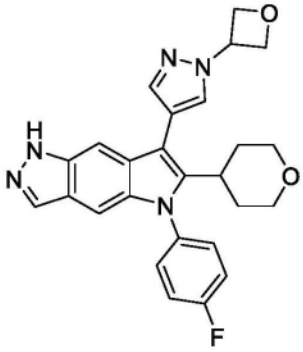
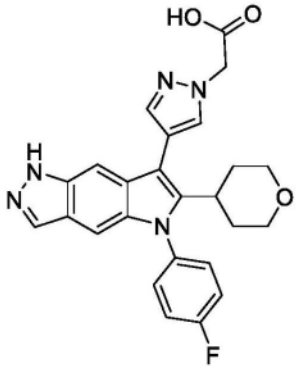
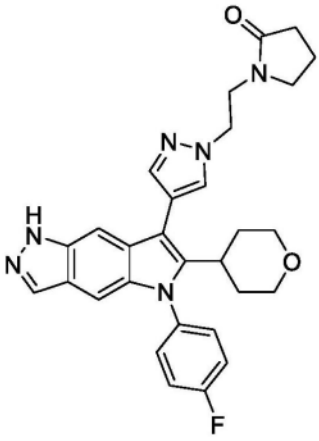
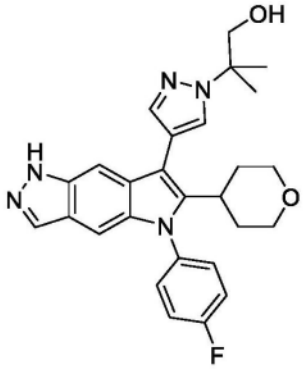
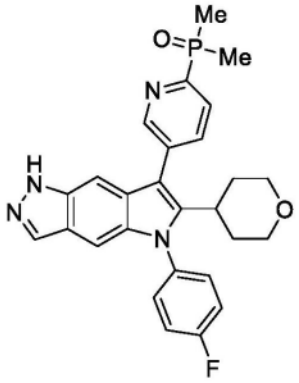
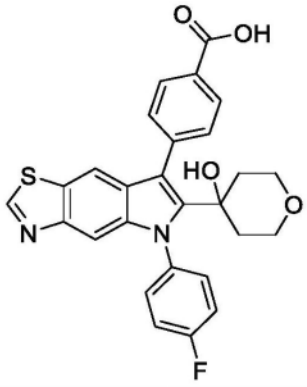
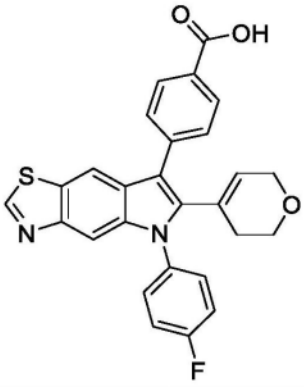
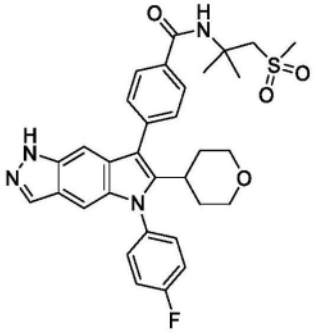
[1245]

145	146	147
		
148	**149**	**150**
		
151	**152**	**153**
		

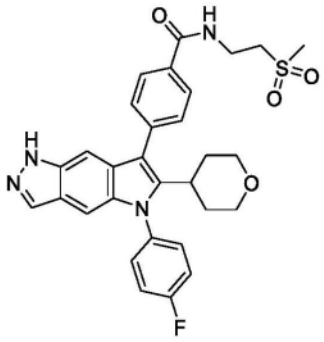
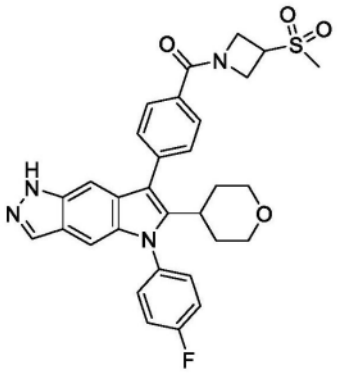
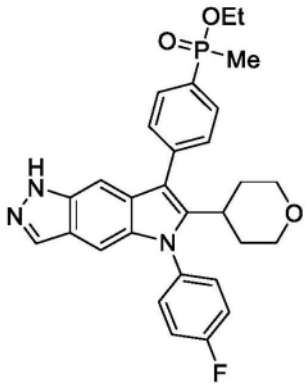
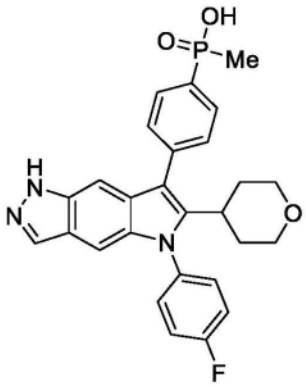
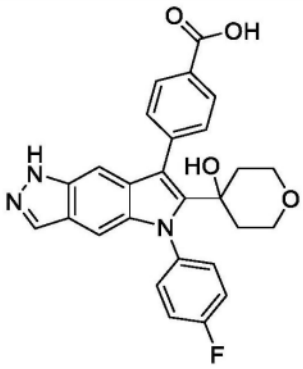
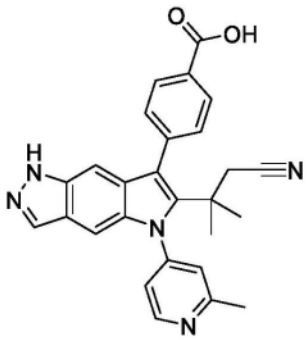
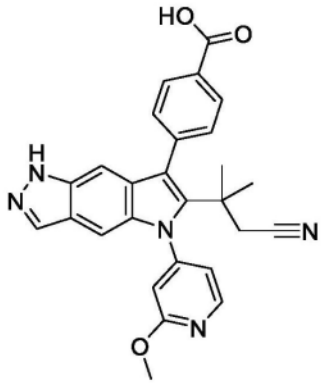
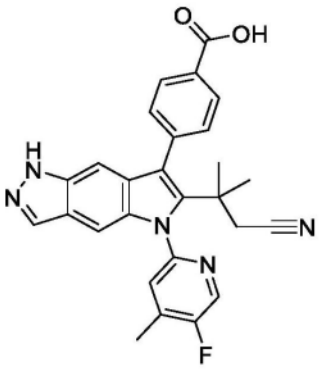
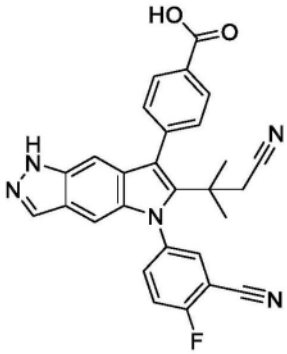
[1246]

154	155	156
		
157	**158**	**159**
		
160	**161**	**162**
		

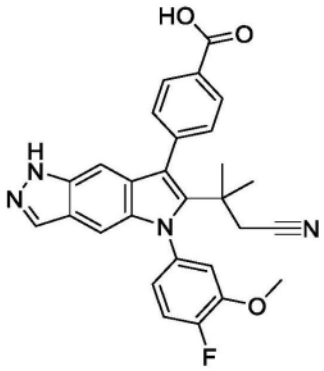
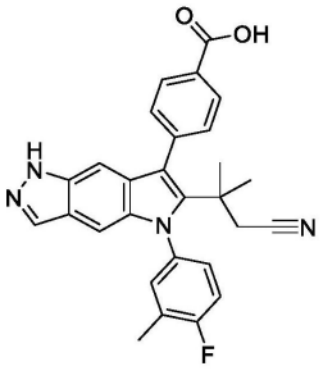
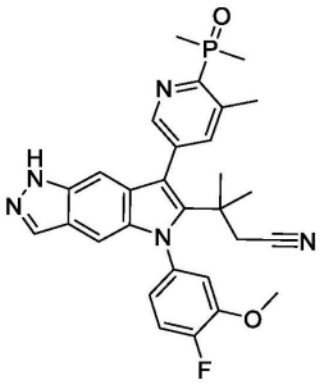
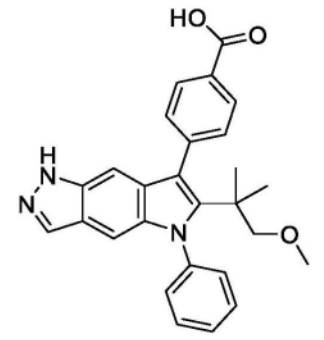
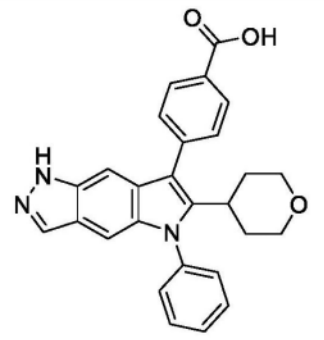
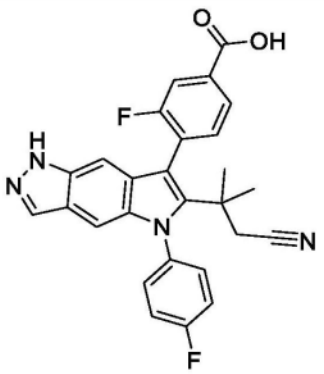
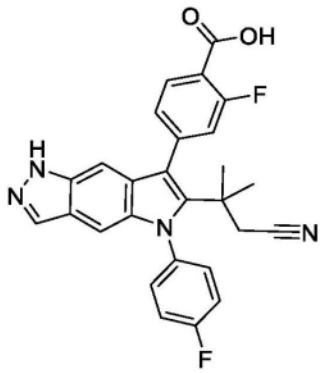
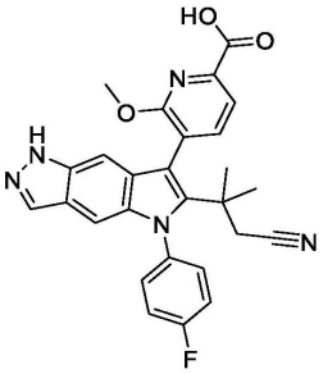
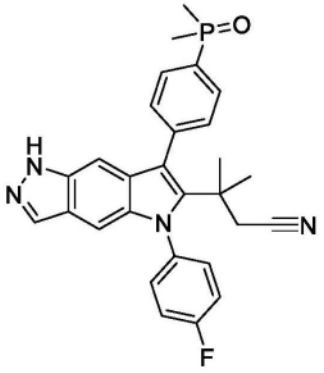
[1247]

163	164	165
		
166	**167**	**168**
		
169	**170**	**171**
		

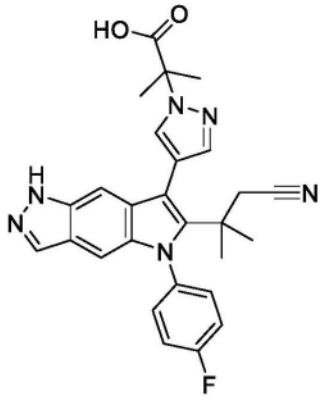
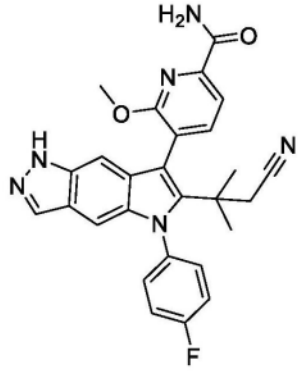
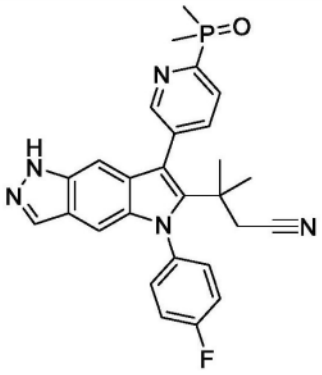
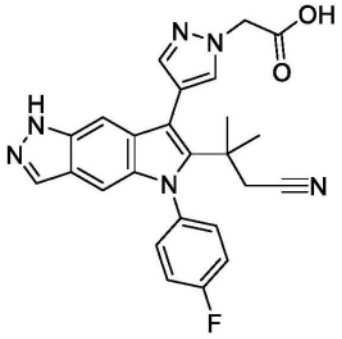
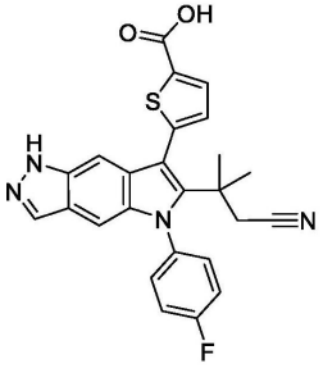
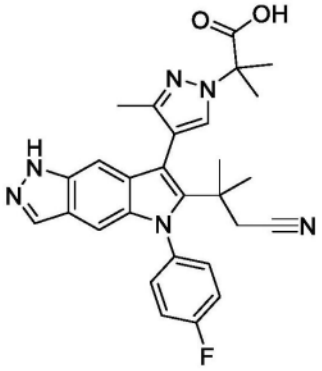
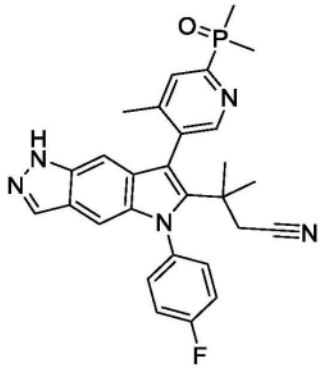
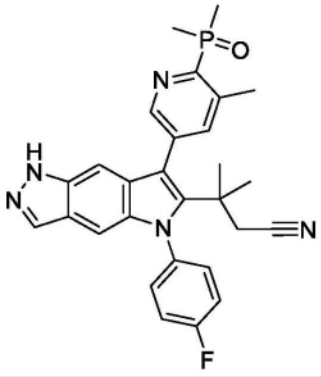
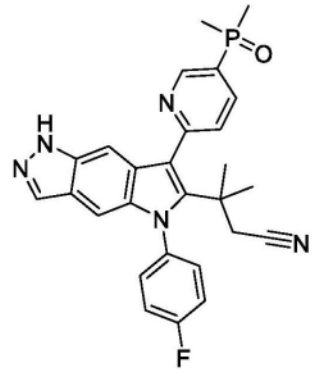
[1248]

172	173	174
		
175	**176**	**177**
		
178	**179**	**180**
		

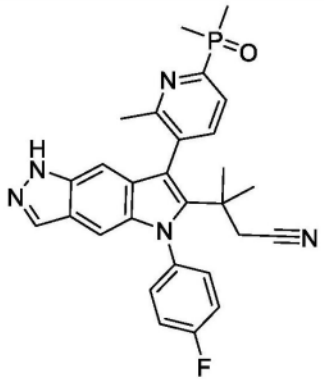
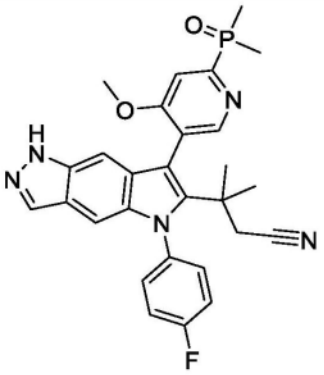
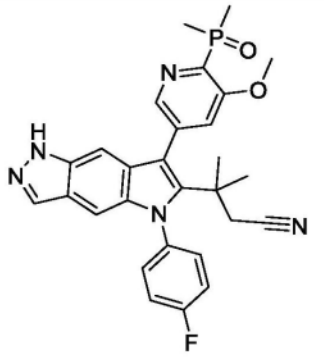
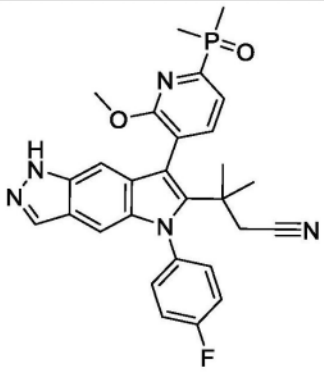
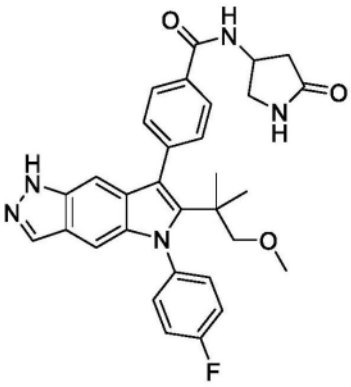
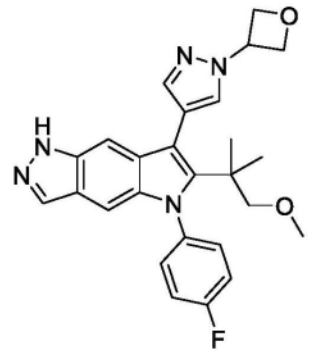
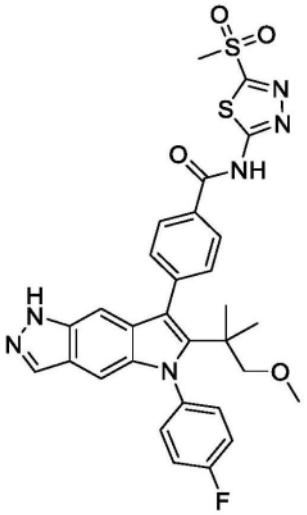
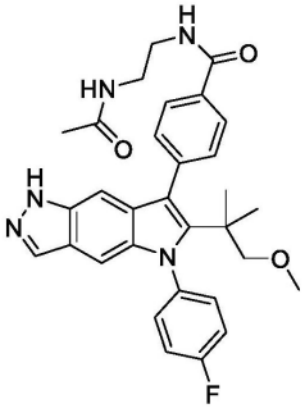
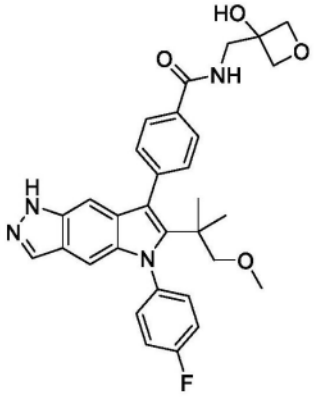
[1249]

181	182	183
		
184	**185**	**186**
		
187	**188**	**189**
		

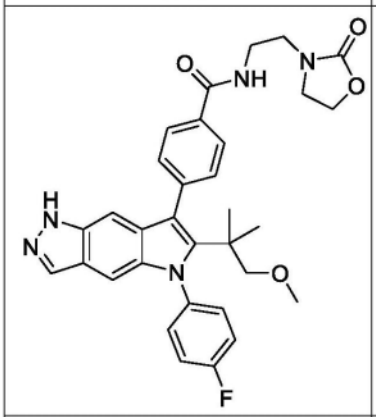
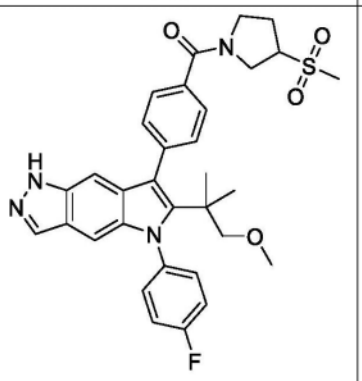
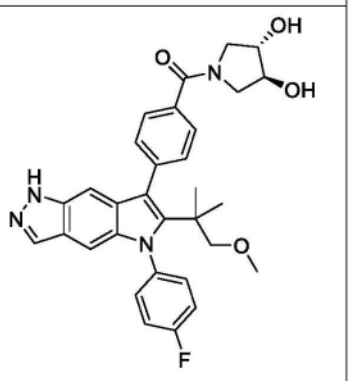
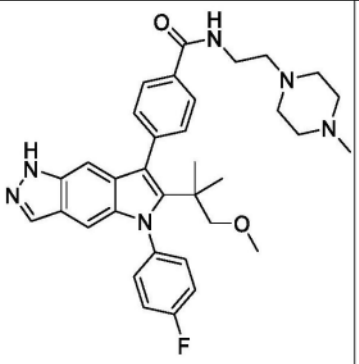
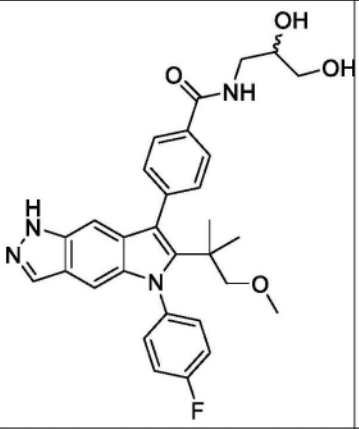
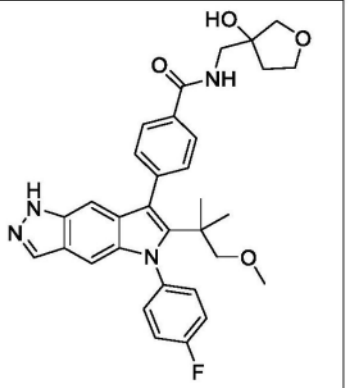
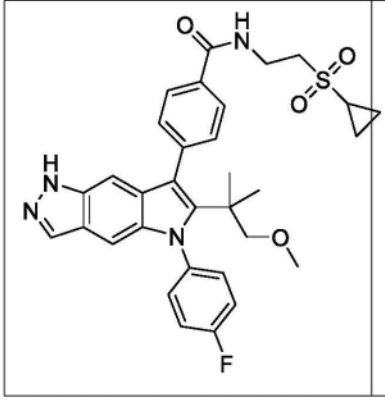
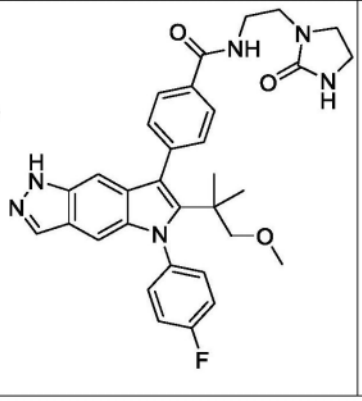
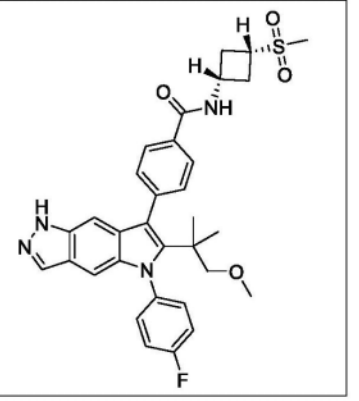
[1250]

190	191	192
		
193	**194**	**195**
		
196	**197**	**198**
		

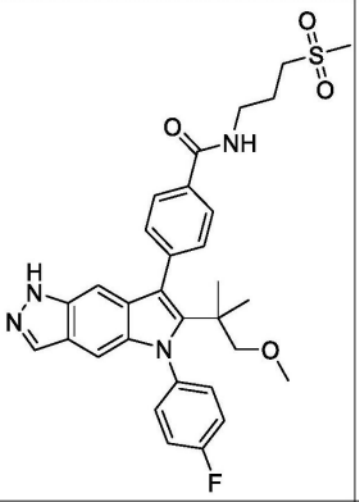
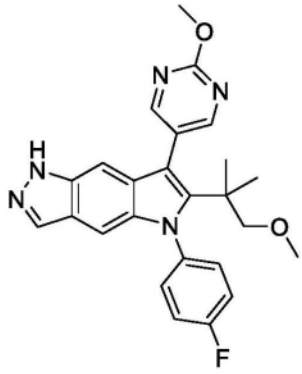
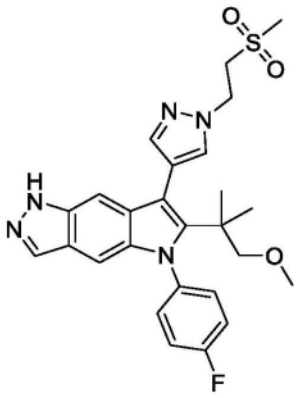
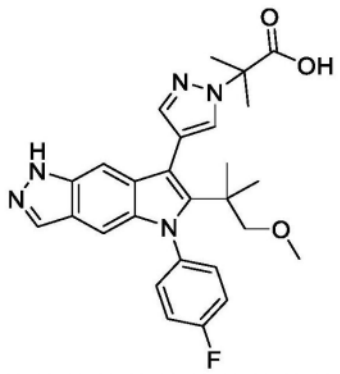
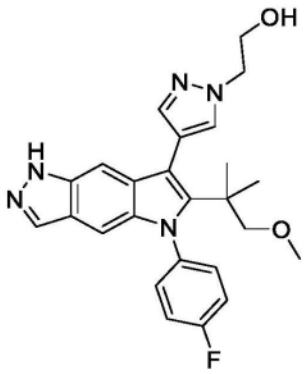
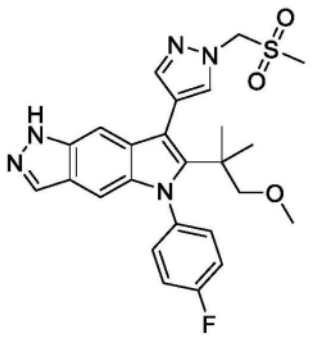
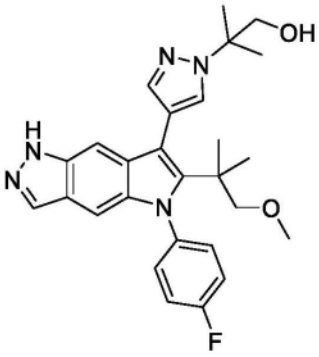
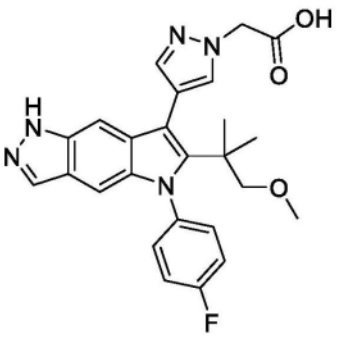
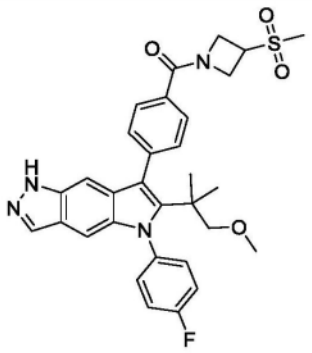
[1251]

199	200	201
		
202	**203**	**204**
		
205	**206**	**207**
		

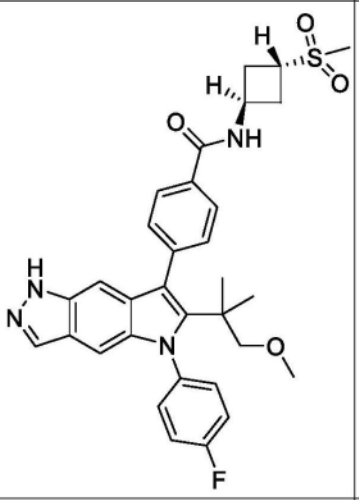
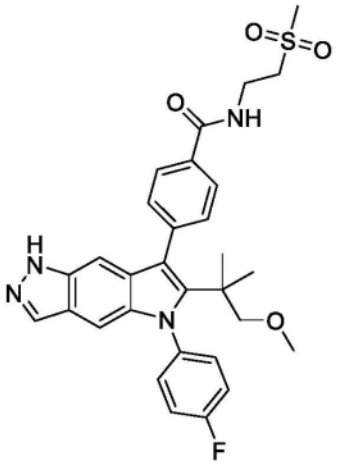
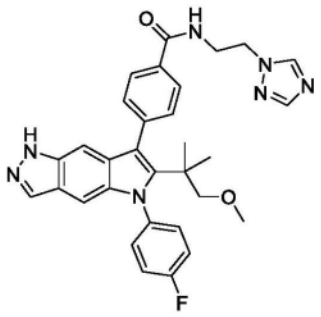
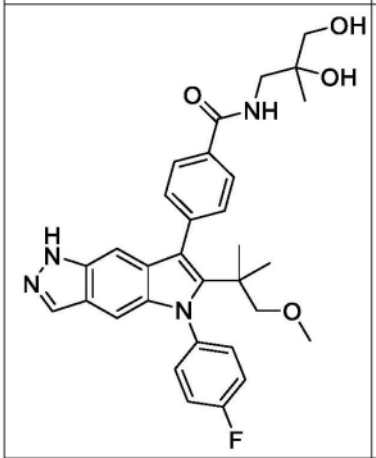
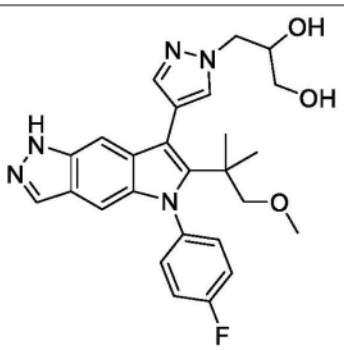
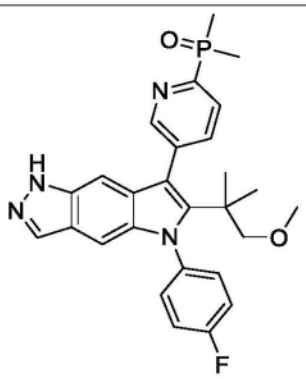
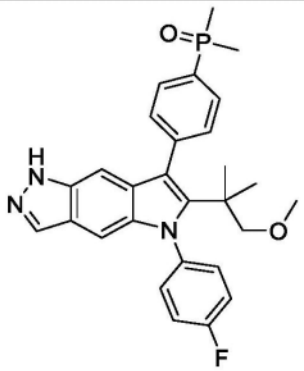
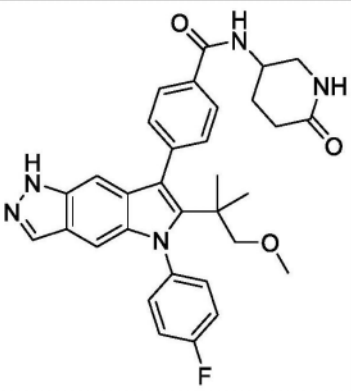
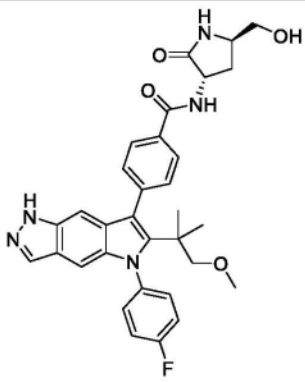
[1252]

208	209	210
		
211	**212**	**213**
		
214	**215**	**216**
		

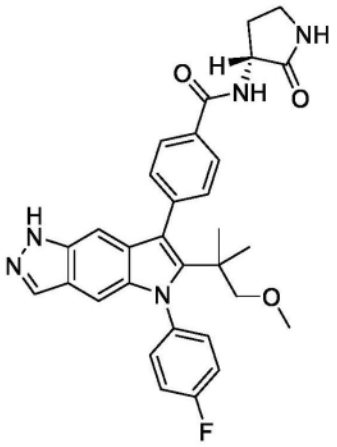
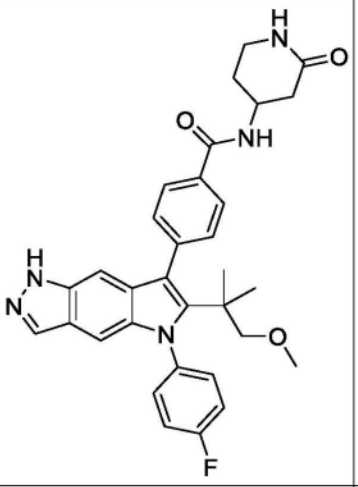
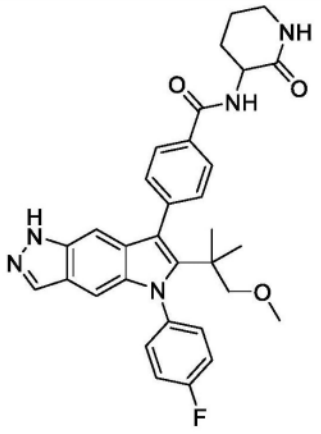
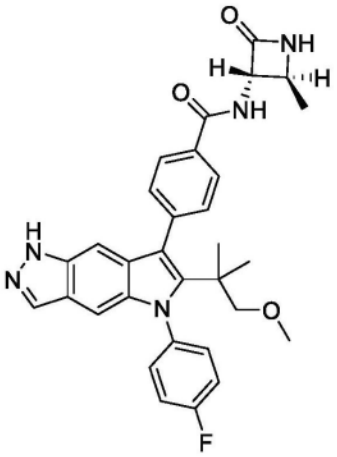
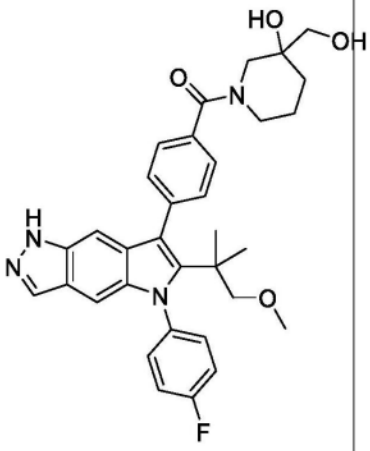
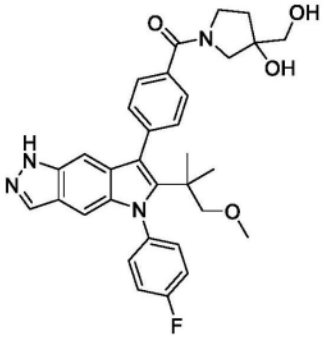
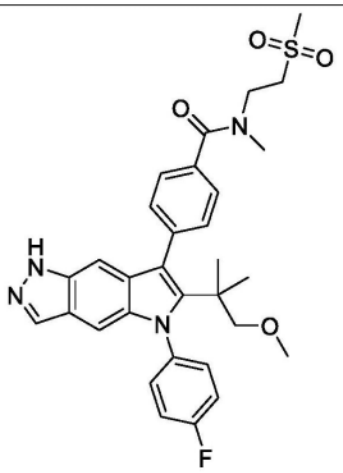
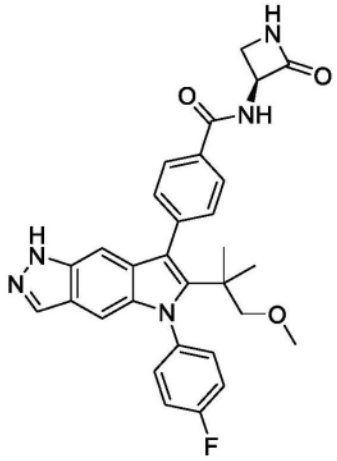
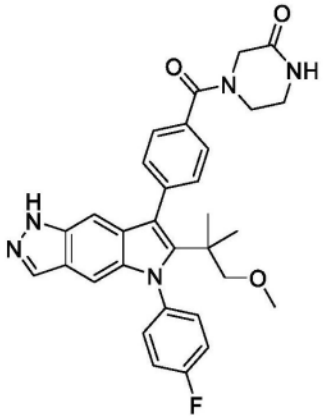
[1253]

217	218	219
		
220	**221**	**222**
		
223	**224**	**225**
		

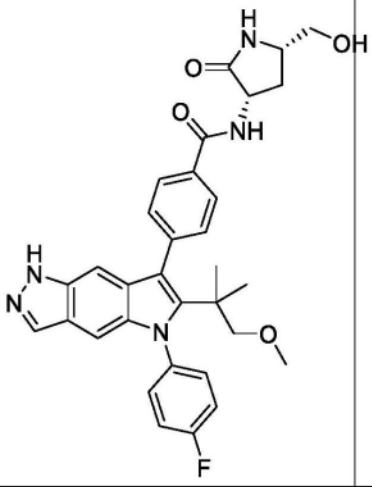
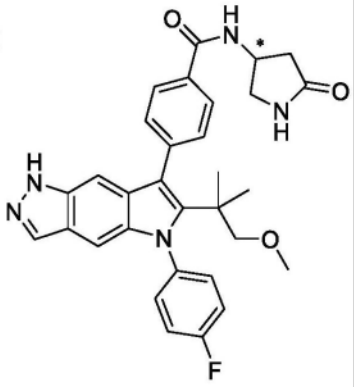
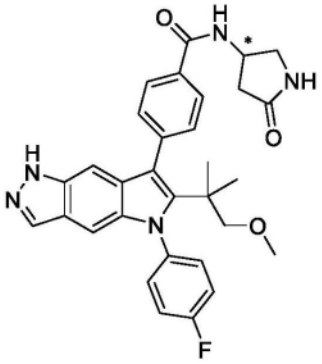
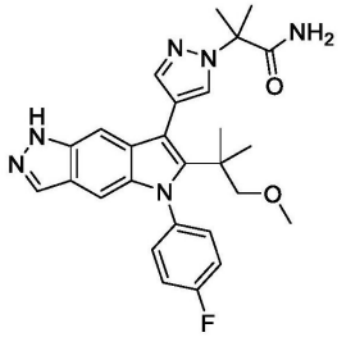
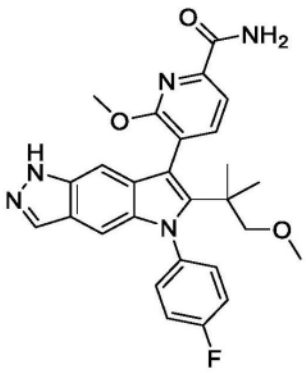
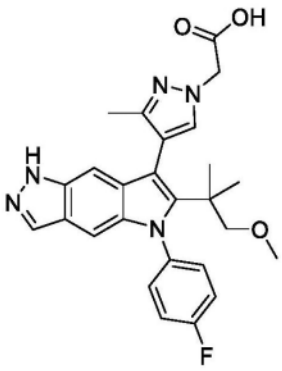
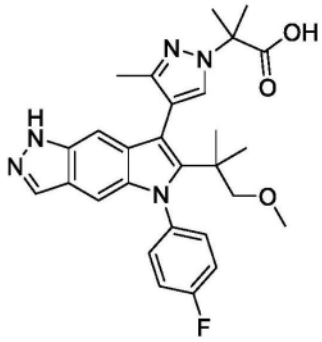
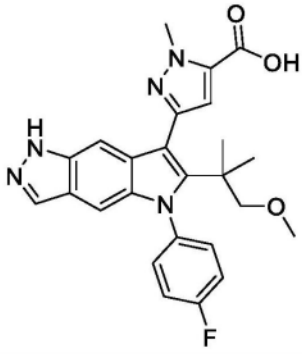
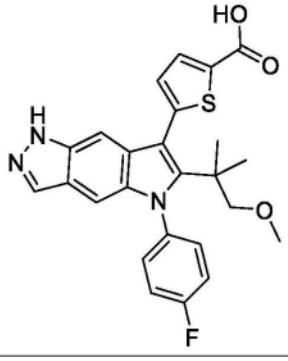
[1254]

226	227	228
		
229	**230**	**231**
		
232	**233**	**234**
		

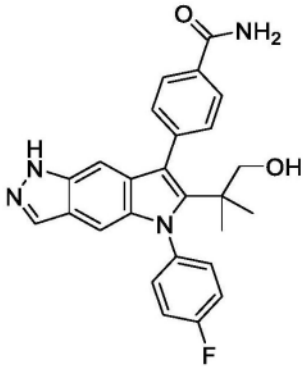
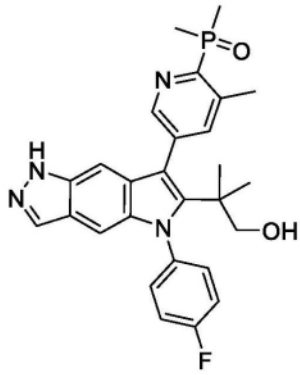
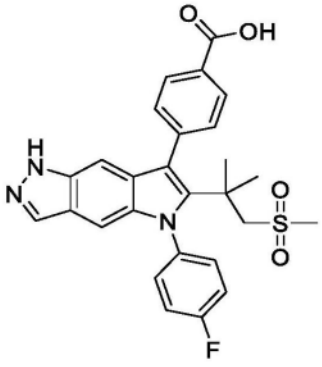
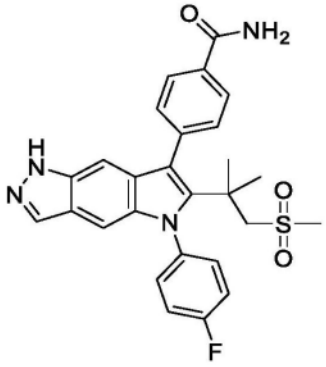
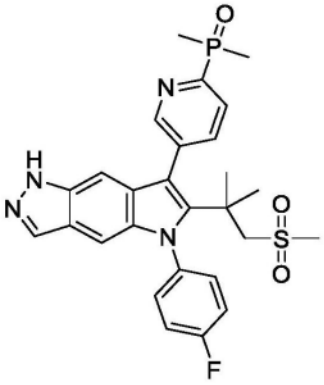
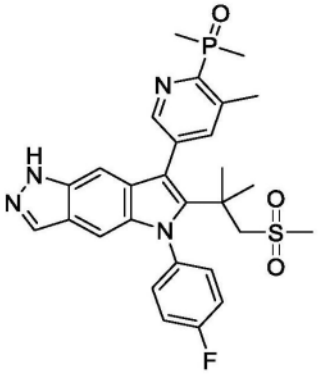
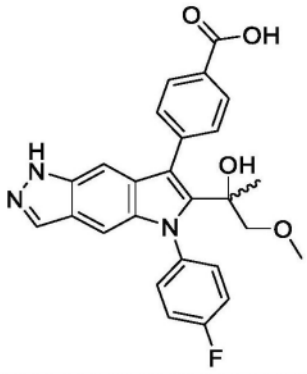
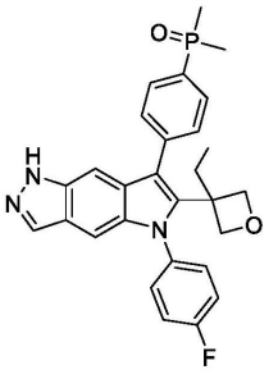
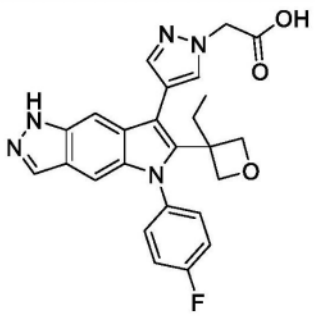
[1255]

235	236	237
		
238	**239**	**240**
		
241	**242**	**243**
		

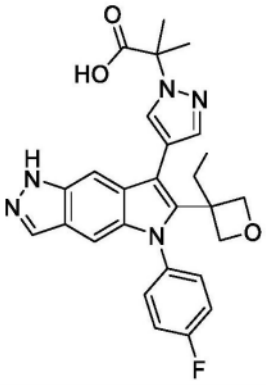
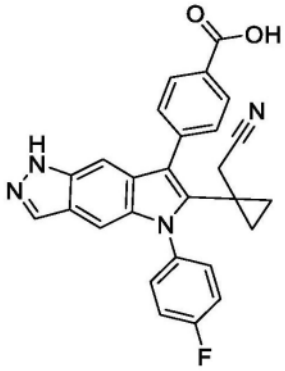
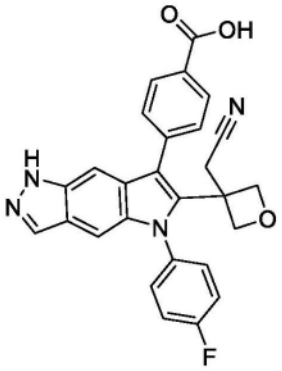
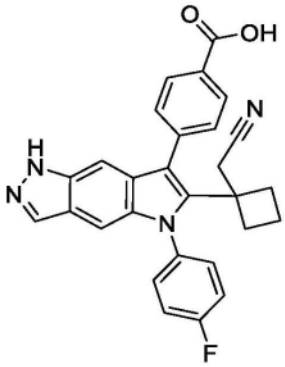
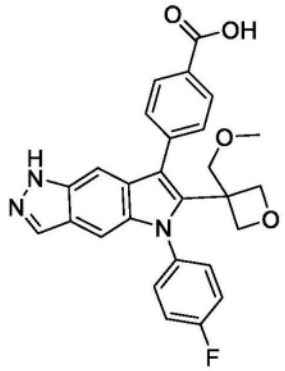
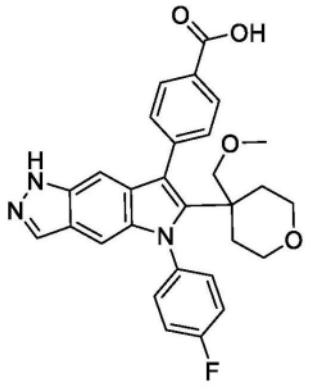
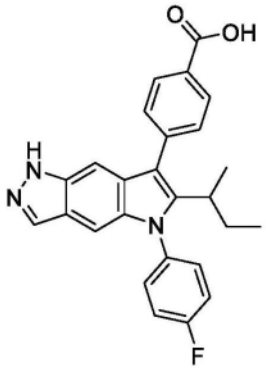
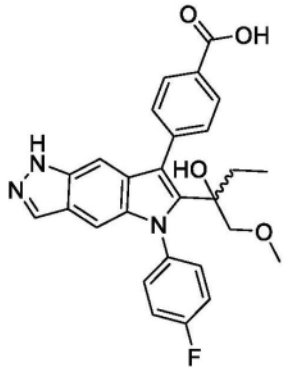
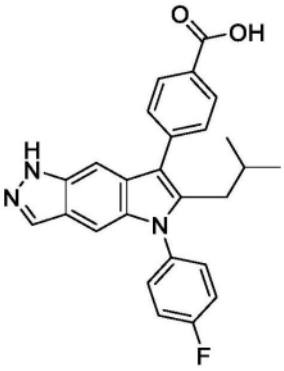
[1256]

244	245	246
		
247	**248**	**249**
		
250	**251**	**252**
		

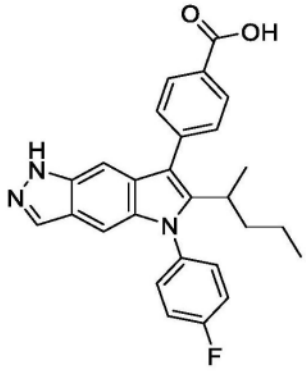
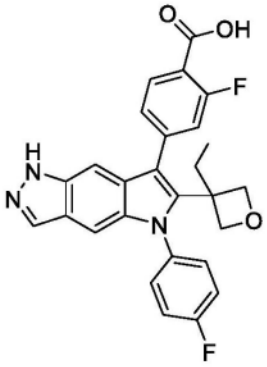
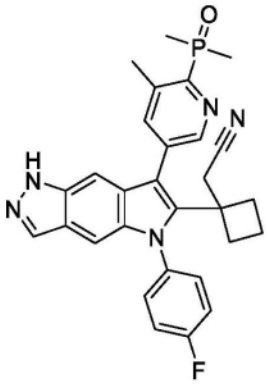
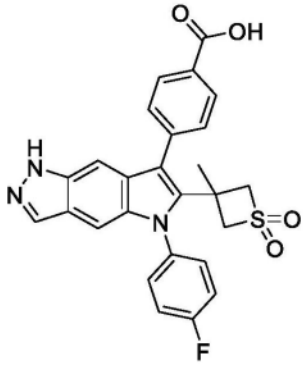
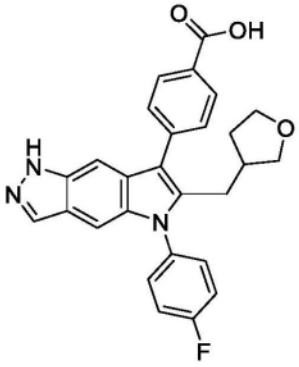
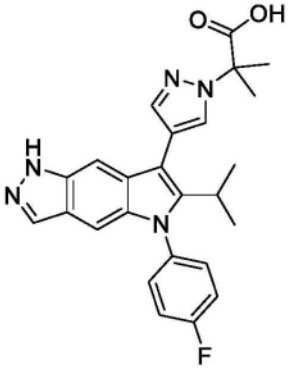
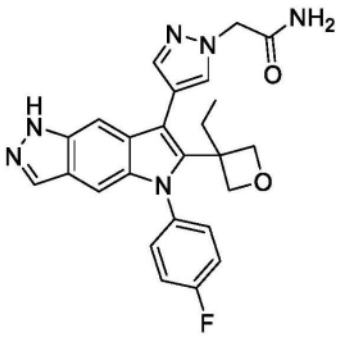
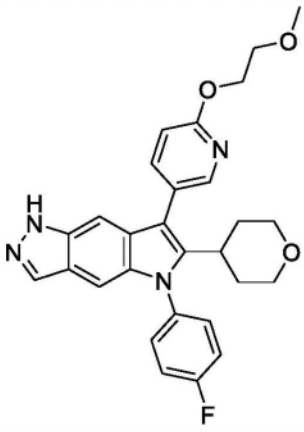
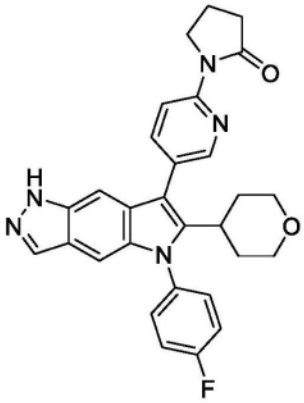
[1257]

253	254	255
		
256	**257**	**258**
		
259	**260**	**261**
		

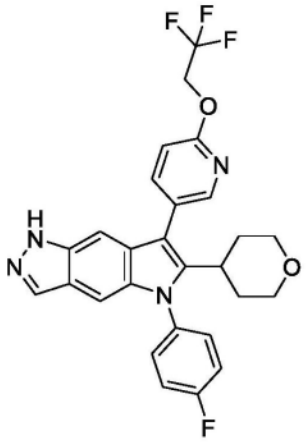
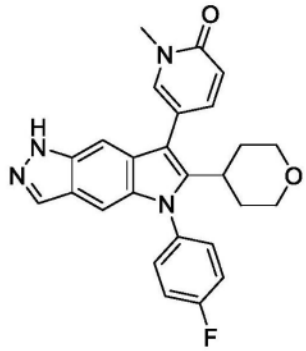
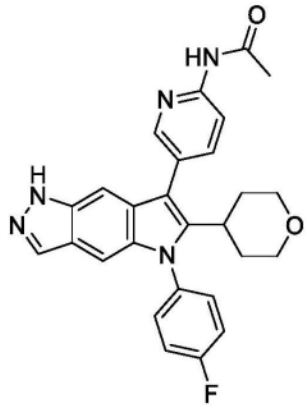
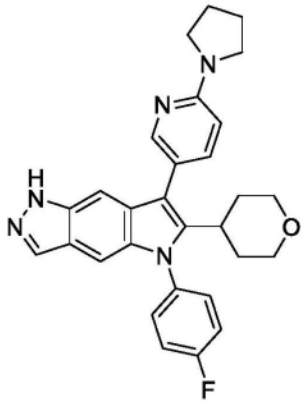
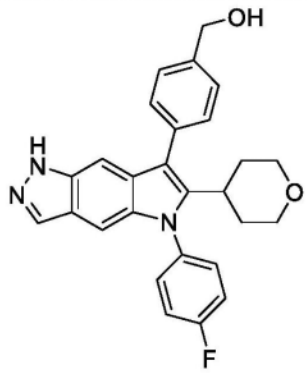
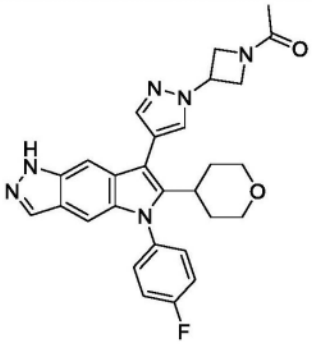
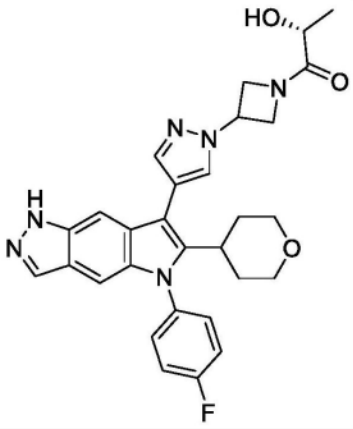
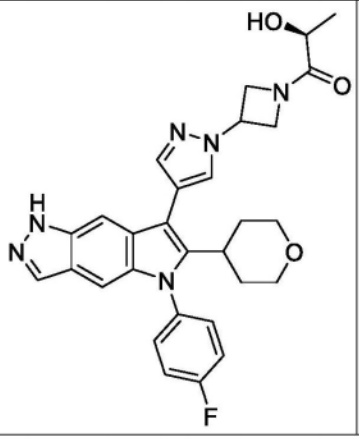
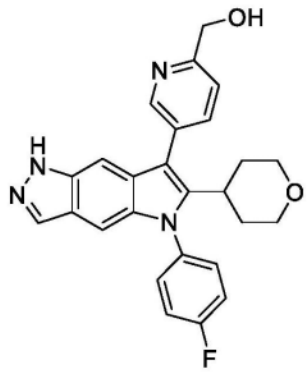
[1258]

262	263	264
		
265	**266**	**267**
		
268	**269**	**270**
		

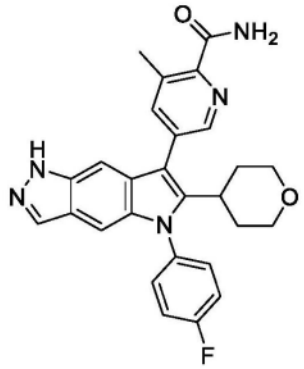
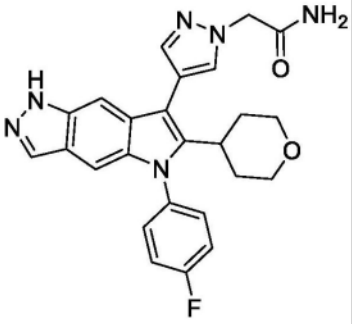
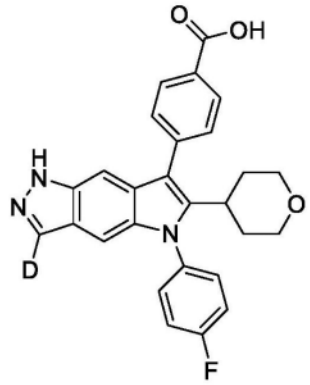
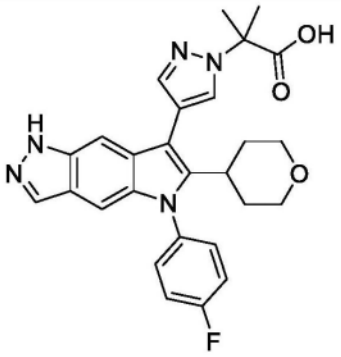
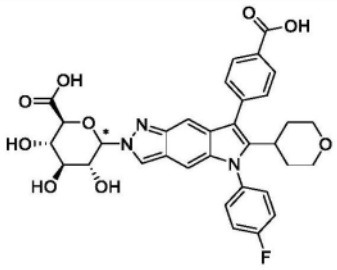
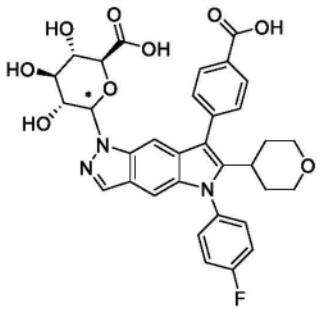
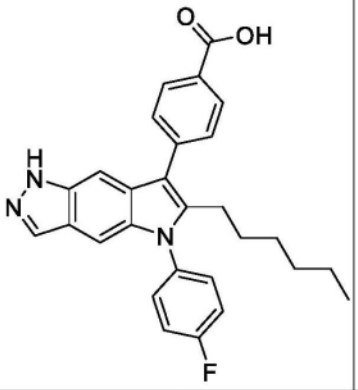
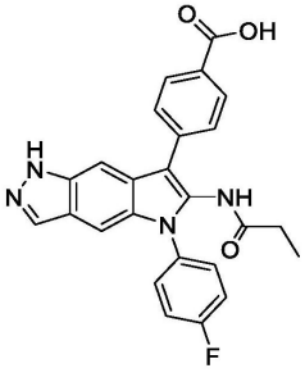
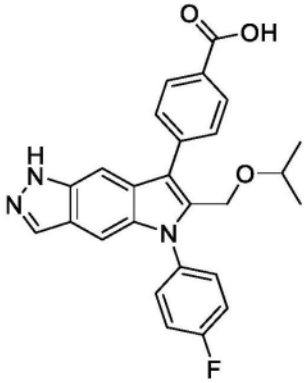
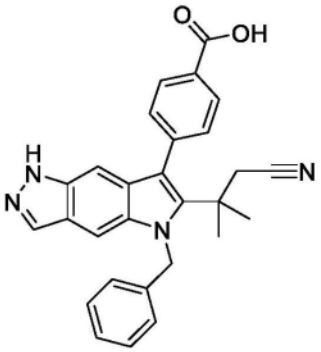
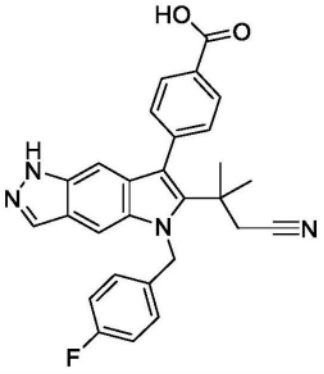
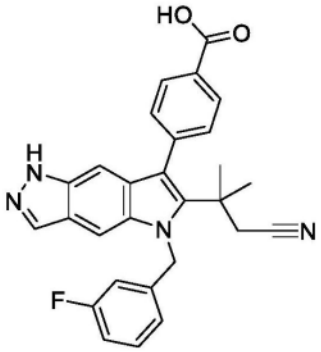
[1259]

271	272	273
		
274	**275**	**276**
		
277	**278**	**279**
		

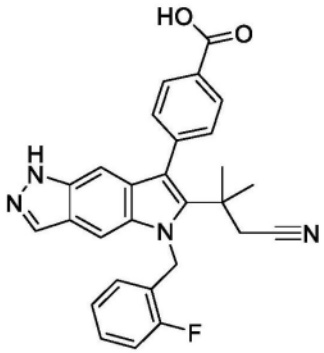
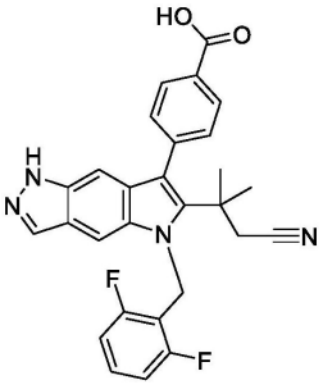
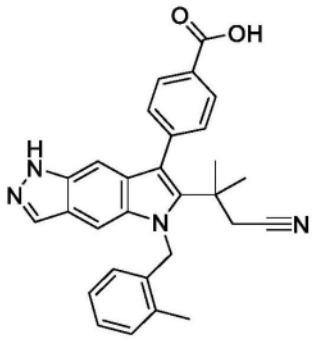
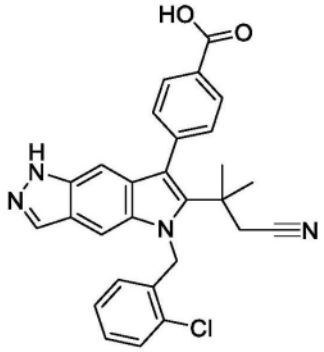
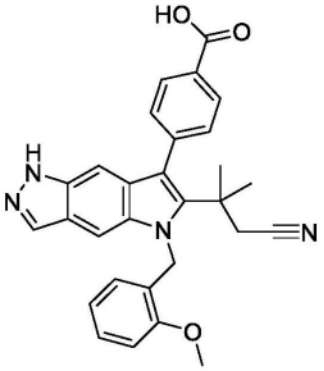
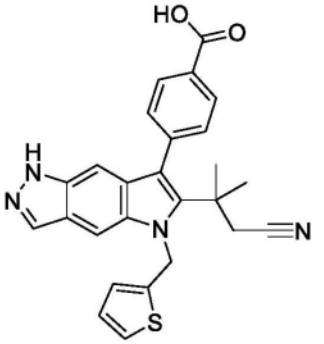
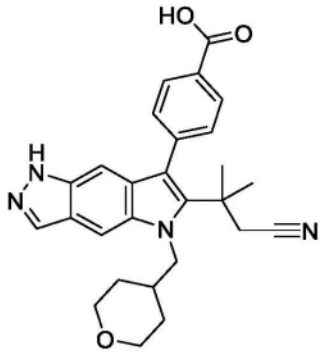
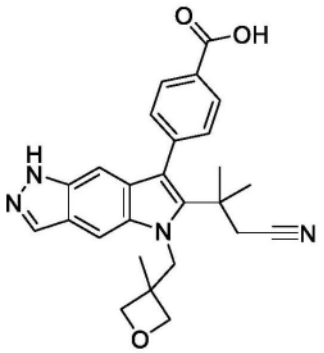
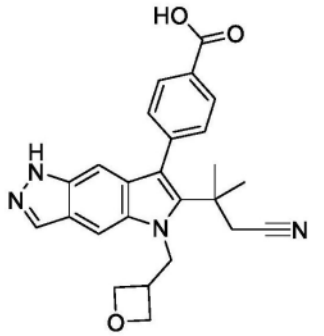
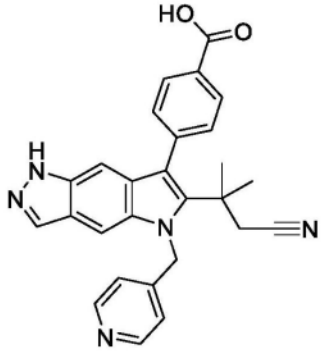
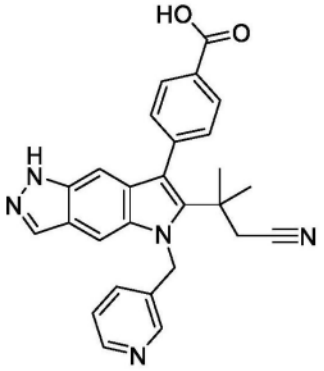
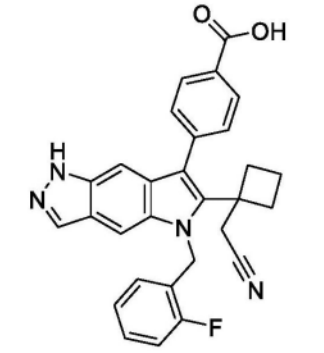
[1260]

280	281	282
		
283	**284**	**285**
		
286	**287**	**288**
		

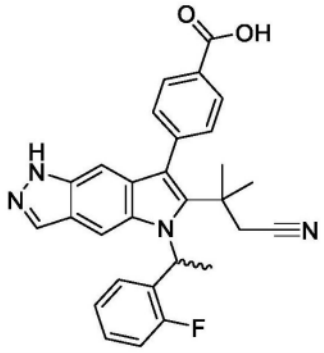
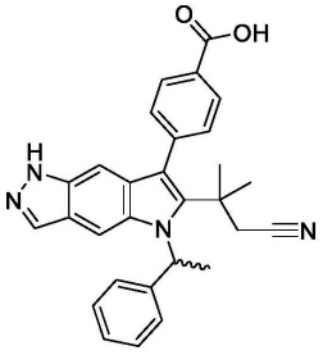
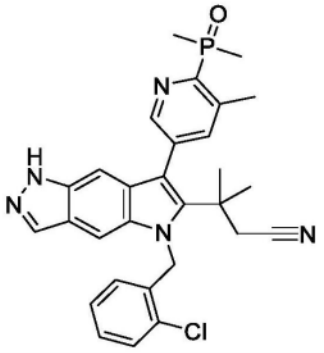
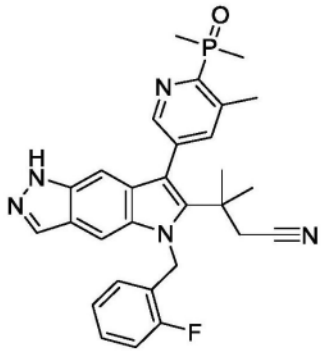
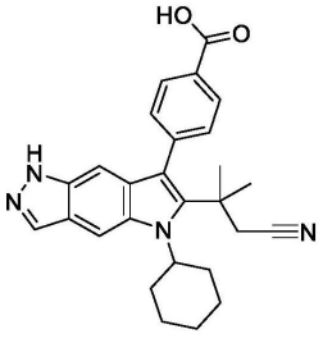
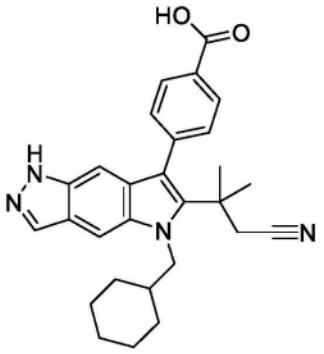
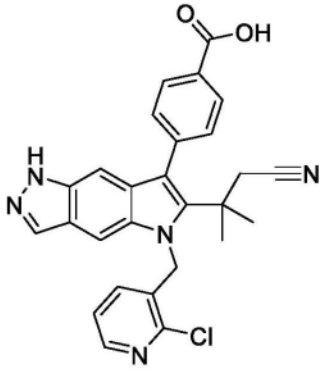
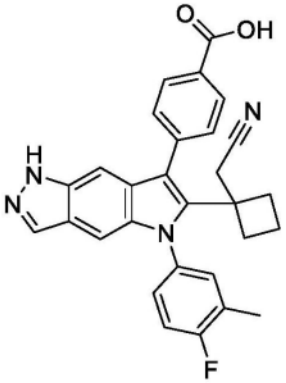
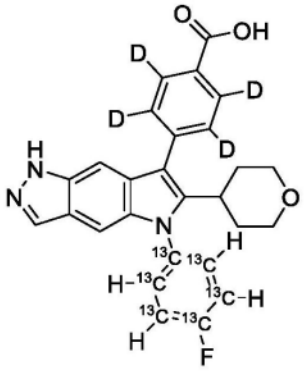
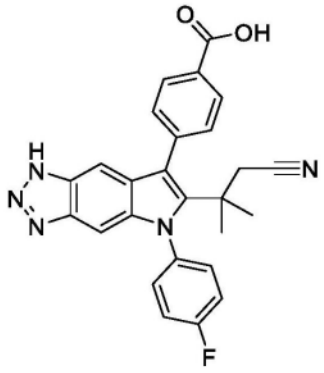
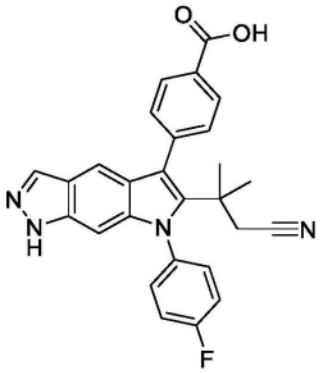
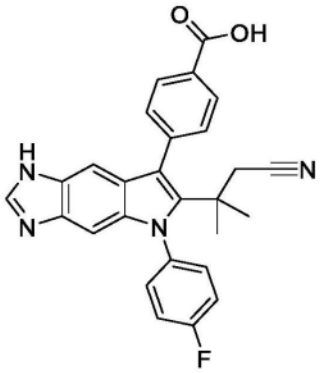
[1261]

289	290	291
		
292	**293**	**294**
		
295	**296**	**297**
		
298	**299**	**300**
		

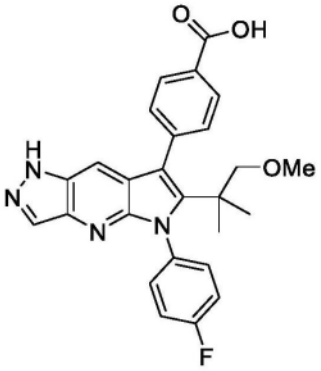
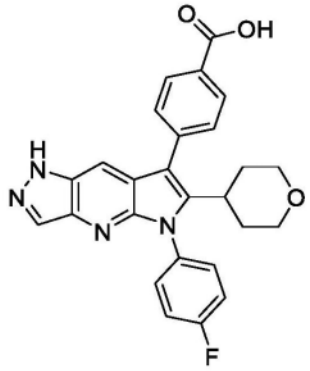
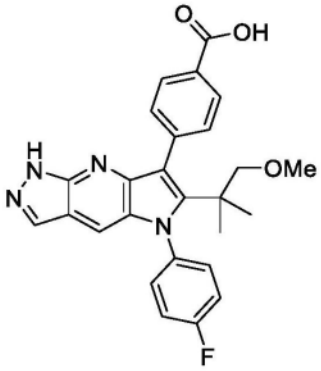
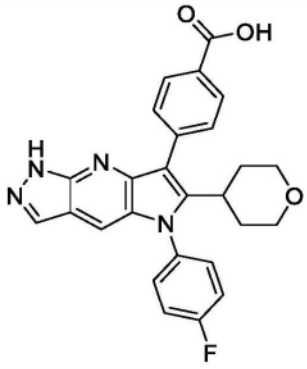
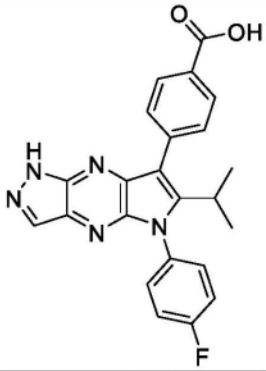
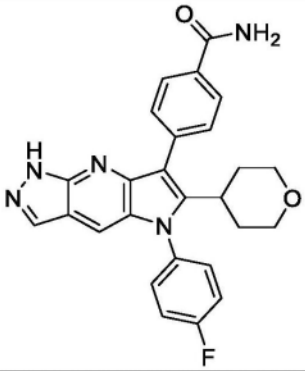
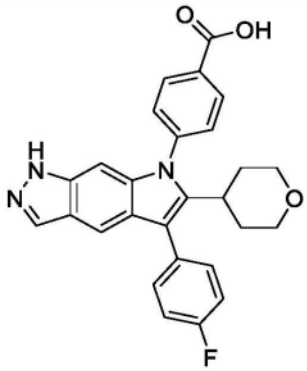
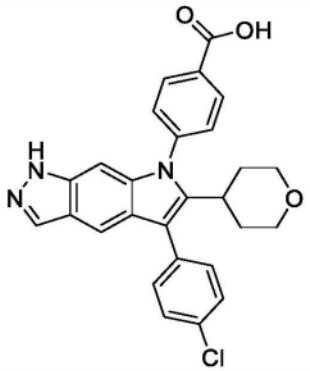
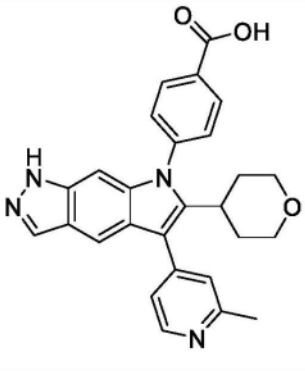
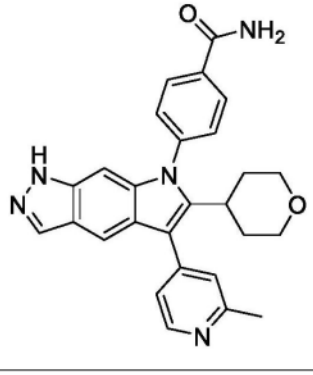
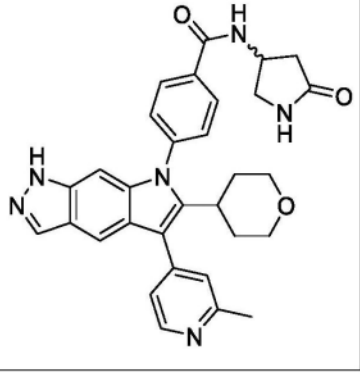
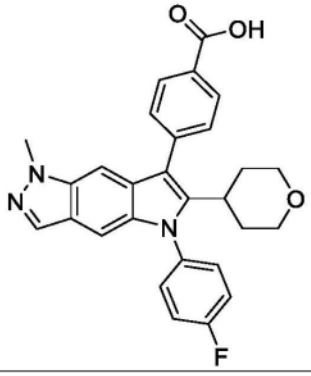
[1262]

301	302	303
		
304	**305**	**306**
		
307	**308**	**309**
		
310	**311**	**312**
		

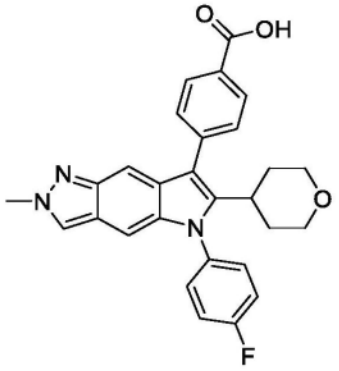
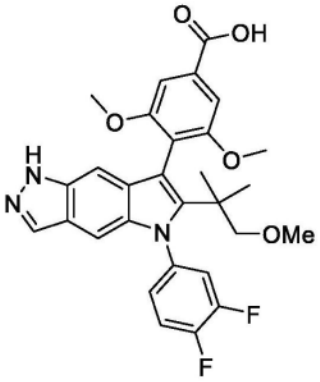
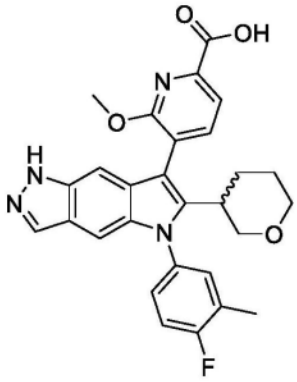
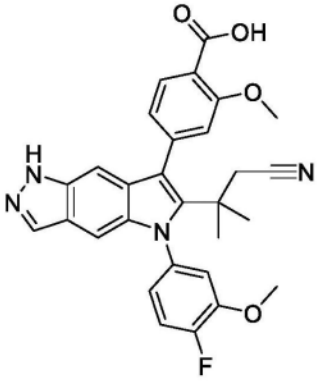
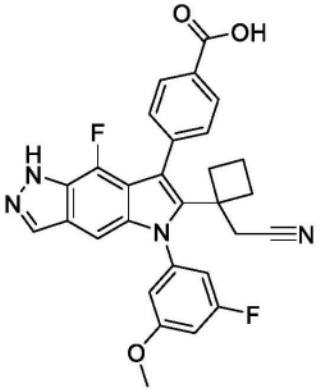
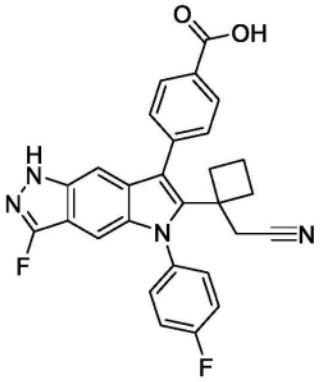
[1263]

313	314	315
		
316	**317**	**318**
		
319	**320**	**321**
		
322	**323**	**324**
		

[1264]

325	326	327
		
328	**329**	**330**
		
331	**332**	**333**
		
334	**335**	**336**
		

[1265]

337	338	339
		
340	**341**	**342**
		

[1266] 本发明的一些实施例包括化合物1-342或式I、I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、和I-H化合物的衍生物。在一些实施例中,衍生物为选自化合物1-342或式I、I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、和I-H化合物的化合物中至少一个碳原子已经硅置换的硅衍生物。在一些实施例中,衍生物为选自化合物1-342或式I、I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、和I-H化合物的化合物中至少一个碳原子已经硼置换的硼衍生物。在其它实施例中,衍生物为选自化合物1-342或式I、I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、和I-H化合物的化合物中至少一个碳原子已经磷置换的磷衍生物。因为硅、硼和磷的一般性质类似于碳的那些性质,以硅、硼或磷置换碳可产生具有与含碳初始化合物类似的生物活性的化合物。

[1267] 在一些实施例中,衍生物为选自化合物1-342或式I、I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、和I-H化合物的化合物中一个碳原子已被硅置换的硅衍生物。在其它实施例中,两个碳原子已被硅置换。被硅置换的碳可为非芳族碳。在一些实施例中,叔丁基部分的季碳原子可经硅置换。在某些实施例中,本发明的硅衍生物可包括由氘置换的一个或多个氢原子。例如,碳已经硅置换的叔丁基部分的一个或多个氢可被氘置换。在其它实施例中,选自化合物1-342或式I、I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、和I-H化合物的化合物的硅衍生物可具有并入杂环中的硅。

[1268] 化合物33的固体形式

[1269] 在一些实施例中,化合物33为无定形固体。在一些实施例中,化合物33为结晶固体。在一些实施例中,化合物33呈化合物33形式A的形式。在一些实施例中,化合物33呈化合物33形式B的形式。在一些实施例中,化合物33呈化合物33二氯甲烷(DCM)溶剂合物形式A的形式。在一些实施例中,化合物33呈化合物33水合物形式A的形式。在一些实施例中,化合物

33呈化合物33甲醇(MeOH)/H_2O溶剂合物形式A的形成。在一些实施例中,化合物33呈化合物33形式C的形式。在一些实施例中,化合物33呈化合物33形式D的形式。在一些实施例中,化合物33呈化合物33形式E的形式。在一些实施例中,化合物33呈化合物33形式F的形式。在一些实施例中,化合物33呈化合物33形式G的形式。在一些实施例中,化合物33呈化合物33形式H的形式。在一些实施例中,化合物33呈化合物33形式I的形式。在一些实施例中,化合物33呈化合物33四氢呋喃(THF)溶剂合物形式A的形式。在一些实施例中,化合物33呈化合物33形式J的形式。在一些实施例中,化合物33呈化合物33形式K的形式。在一些实施例中,化合物33呈化合物33形式L的形式。在一些实施例中,化合物33呈化合物33 2-甲基四氢呋喃(Me-THF)溶剂合物形式A的形式。在一些实施例中,化合物33呈化合物33形式M的形式。在一些实施例中,化合物33呈化合物33形式N的形式。在一些实施例中,化合物33呈化合物33形式O的形式。在一些实施例中,化合物33呈化合物33钾盐形式A的形式。在一些实施例中,化合物33呈化合物33钾盐形式B的形式。在一些实施例中,化合物33呈化合物33钾盐形式C的形式。在一些实施例中,化合物33为前述中的任二种或更多种的混合物。

[1270] 1.化合物33形式A

[1271] 在一些实施例中,化合物33是由结晶形式A组成的结晶固体。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含30%至99%的结晶化合物33形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含40%至99%的化合物A形式33。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含50%至99%的化合物33形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含60%至99%的化合物33形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含70%至99%的化合物33形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含75%至99%的化合物A形式33。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含80%至99%的化合物33形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含85%至99%的化合物33形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含90%至99%的化合物33形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含95%至99%的化合物33形式A。

[1272] 因此,在一些实施例中,化合物33形式A是基本上结晶的。在一些实施例中,化合物33形式A是基本上纯的结晶。在一些实施例中,化合物33形式A的特征在于通过对Cu Kα辐射的入射束进行X射线粉末衍射分析生成的X射线粉末衍射图。图1A提供了化合物33形式A在室温下的X射线粉末衍射图。

[1273] 在一些实施例中,化合物33形式A的特征在于具有在15.5±0.2°2θ、17.5±0.2°2θ、19.2±0.2°2θ、和19.5±0.2°2θ中的一个或多个处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式A的特征在于具有在15.5±0.2°2θ、17.5±0.2°2θ、19.2±0.2°2θ、和19.5±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式A的特征在于具有以下信号的X射线粉末衍射图:(a)在19.2±0.2°2θ、19.5±0.2°2θ、15.5±0.2°2θ、和17.5±0.2°2θ处的信号;和(b)至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或至少五个选自11.0±0.2°2θ、14.2±0.2°2θ、16.0±0.2°2θ、16.2±0.2°2θ、20.9±0.2°2θ、21.3±0.2°2θ、21.8±0.2°2θ、和25.5±0.2°2θ的信号。在一些实施例中,化合物33形式A的特征在于具有以下信号的X射线粉末衍射图:在11.0±0.2°2θ、14.2±0.2°2θ、15.5±0.2°2θ、16.0±

0.2°2θ、16.2±0.2°2θ、17.5±0.2°2θ、19.2±0.2°2θ、19.5±0.2°2θ、20.9±0.2°2θ、21.3±0.2°2θ、21.8±0.2°2θ、和25.5±0.2°2θ处的信号。

[1274] 在一些实施例中,化合物33形式A的特征在于基本上类似于图1A的X射线粉末衍射图。

[1275] 在一些实施例中,化合物33形式A的特征在于具有带有至少一个选自以下的峰的^{13}C ssNMR光谱:173.5±0.2ppm、142.9±0.2ppm、136.5±0.2ppm、131.8±0.2ppm、127.9±0.2ppm、112.8±0.2ppm、95.0±0.2ppm、67.4±0.2ppm、和30.8±0.2ppm。在一些实施例中,化合物I钠盐水合物形式A的特征在于具有带有至少两个选自以下的峰的^{13}C ssNMR光谱:173.5±0.2ppm、142.9±0.2ppm、136.5±0.2ppm、131.8±0.2ppm、127.9±0.2ppm、112.8±0.2ppm、95.0±0.2ppm、67.4±0.2ppm、和30.8±0.2ppm。在一些实施例中,化合物33形式A的特征在于具有带有至少三个选自以下的峰的^{13}C ssNMR光谱:173.5±0.2ppm、142.9±0.2ppm、136.5±0.2ppm、131.8±0.2ppm、127.9±0.2ppm、112.8±0.2ppm、95.0±0.2ppm、67.4±0.2ppm、和30.8±0.2ppm。在一些实施例中,化合物33形式A的特征在于具有带有至少四个选自以下的峰的^{13}C ssNMR光谱:173.5±0.2ppm、142.9±0.2ppm、136.5±0.2ppm、131.8±0.2ppm、127.9±0.2ppm、112.8±0.2ppm、95.0±0.2ppm、67.4±0.2ppm、和30.8±0.2ppm。在一些实施例中,化合物33形式A的特征在于具有带有至少五个选自以下的峰的^{13}C ssNMR光谱:173.5±0.2ppm、142.9±0.2ppm、136.5±0.2ppm、131.8±0.2ppm、127.9±0.2ppm、112.8±0.2ppm、95.0±0.2ppm、67.4±0.2ppm、和30.8±0.2ppm。在一些实施例中,化合物33形式A的特征在于具有带有至少六个、至少七个或至少八个选自以下的峰的^{13}C ssNMR光谱:173.5±0.2ppm、142.9±0.2ppm、136.5±0.2ppm、131.8±0.2ppm、127.9±0.2ppm、112.8±0.2ppm、95.0±0.2ppm、67.4±0.2ppm、和30.8±0.2ppm。在一些实施例中,化合物33形式A的特征在于具有带有以下峰的^{13}C ssNMR光谱:173.5±0.2ppm、142.9±0.2ppm、136.5±0.2ppm、131.8±0.2ppm、127.9±0.2ppm、112.8±0.2ppm、95.0±0.2ppm、67.4±0.2ppm、和30.8±0.2ppm。在一些实施例中,化合物33形式A的特征在于基本上类似于图1B的^{13}C ssNMR光谱。

[1276] 在一些实施例中,化合物33形式A的特征在于具有带有-109.3±0.2ppm处的峰的^{19}F ssNMR光谱。在一些实施例中,化合物33形式A的特征在于基本上类似于图1C的^{19}F ssNMR光谱。

[1277] 本发明的另一方面提供一种包含化合物33形式A的组合物。在一些实施例中,本发明的组合物包含基本上纯的结晶化合物33形式A。在一些实施例中,组合物基本上由化合物33形式A组成。

[1278] 本发明的另一方面提供一种制备化合物33形式A的方法。在一些实施例中,化合物33形式A通过以下制备:

[1279] (a)使4-(5-(4-氟苯基)-1-特戊酰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基)苯甲酸甲酯与第一有机溶剂和第一碱接触,以形成第一反应混合物;

[1280] (b)将水和第一酸添加至所述第一反应混合物中;

[1281] (c)分离来自步骤(b)的有机部分,将醇添加至所述有机部分且任选地将水添加至所述有机部分,且通过蒸馏将所述混合物浓缩;和

[1282] (d)从步骤(c)的混合物分离化合物4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯

并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸且干燥所述材料以去除所有水含量。

[1283] 2.化合物33形式B

[1284] 在一些实施例中,化合物33是包含结晶形式B的结晶固体。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含30%至99%的结晶化合物33形式B。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含40%至99%的化合物33形式B。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含50%至99%的化合物33形式B。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含60%至99%的化合物33形式B。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含70%至99%的化合物33形式B。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含75%至99%的化合物33形式B。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含80%至99%的化合物33形式B。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含85%至99%的化合物33形式B。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含90%至99%的化合物33形式B。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含95%至99%的化合物33形式B。

[1285] 因此,在一些实施例中,化合物33形式B是基本上结晶的。在一些实施例中,化合物33形式B是基本上纯的结晶。在一些实施例中,化合物33形式B的特征在于通过对Cu Kα辐射的入射束进行X射线粉末衍射分析生成的X射线粉末衍射图。图2A提供了化合物33形式B在室温下的X射线粉末衍射图。

[1286] 在一些实施例中,化合物33形式B的特征在于具有在20.2±0.2°2θ、9.2±0.2°2θ、4.5±0.2°2θ、和15.1±0.2°2θ中的一个或多个处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式B的特征在于具有在20.2±0.2°2θ、9.2±0.2°2θ、4.5±0.2°2θ、和15.1±0.2处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式B的特征在于具有以下信号的X射线粉末衍射图:(a)在20.2±0.2°2θ、9.2±0.2°2θ、4.5±0.2°2θ、和15.1±0.2处的信号;和(b)至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少八个或至少十个选自9.9±0.2°2θ、11.0±0.2°2θ、12.7±0.2°2θ、14.3±0.2°2θ、16.2±0.2°2θ、16.8±0.2°2θ、17.1±0.2°2θ、18.1±0.2°2θ、18.4±0.2°2θ、19.8±0.2°2θ、20.6±0.2°2θ、21.4±0.2°2θ、22.3±0.2°2θ、23.6±0.2°2θ、24.7±0.2°2θ、26.6±0.2°2θ、27.4±0.2°2θ、和28.9±0.2°2θ的信号。

[1287] 在一些实施例中,化合物33形式B的特征在于基本上类似于图2A的X射线粉末衍射图。

[1288] 在一些实施例中,化合物33形式B的特征在于具有带有至少一个选自以下的峰的^{13}C ssNMR光谱:167.9±0.2ppm、143.9±0.2ppm、133.1±0.2ppm、130.1±0.2ppm、120.4±0.2ppm、100.9±0.2ppm、34.1±0.2ppm、和31.9±0.2ppm。在一些实施例中,化合物I钠盐水合物形式B的特征在于具有带有至少两个选自以下的峰的^{13}C ssNMR光谱:167.9±0.2ppm、143.9±0.2ppm、133.1±0.2ppm、130.1±0.2ppm、120.4±0.2ppm、100.9±0.2ppm、34.1±0.2ppm、和31.9±0.2ppm。在一些实施例中,化合物33形式B的特征在于具有带有至少三个选自以下的峰的^{13}C ssNMR光谱:167.9±0.2ppm、143.9±0.2ppm、133.1±0.2ppm、130.1±0.2ppm、120.4±0.2ppm、100.9±0.2ppm、34.1±0.2ppm、和31.9±0.2ppm。在一些实施例中,化合物33形式B的特征在于具有带有至少四个选自以下的峰的^{13}C ssNMR光谱:167.9±

0.2ppm、143.9±0.2ppm、133.1±0.2ppm、130.1±0.2ppm、120.4±0.2ppm、100.9±0.2ppm、34.1±0.2ppm、和31.9±0.2ppm。在一些实施例中,化合物33形式B的特征在于具有带有至少五个选自以下的峰的^{13}C ssNMR光谱:167.9±0.2ppm、143.9±0.2ppm、133.1±0.2ppm、130.1±0.2ppm、120.4±0.2ppm、100.9±0.2ppm、34.1±0.2ppm、和31.9±0.2ppm。在一些实施例中,化合物33形式B的特征在于具有带有至少六个或至少七个选自以下的峰的^{13}C ssNMR光谱:167.9±0.2ppm、143.9±0.2ppm、133.1±0.2ppm、130.1±0.2ppm、120.4±0.2ppm、100.9±0.2ppm、34.1±0.2ppm、和31.9±0.2ppm。在一些实施例中,化合物33形式B的特征在于具有带有以下峰的^{13}C ssNMR光谱:167.9±0.2ppm、143.9±0.2ppm、133.1±0.2ppm、130.1±0.2ppm、120.4±0.2ppm、100.9±0.2ppm、34.1±0.2ppm、和31.9±0.2ppm。在一些实施例中,化合物33形式B的特征在于基本上类似于图2B的^{13}C ssNMR光谱。

[1289] 在一些实施例中,化合物33形式B的特征在于具有带有-110.2±0.2ppm、111.6±0.2ppm、和-115.6±0.2ppm中的一个或多个处的峰的^{19}F ssNMR光谱。在一些实施例中,化合物33形式B的特征在于具有带有-110.2±0.2ppm、111.6±0.2ppm、和-115.6±0.2ppm处的峰的^{19}F ssNMR光谱。在一些实施例中,化合物33形式B的特征在于基本上类似于图2C的^{19}F ssNMR光谱。

[1290] 本发明的另一方面提供一种包含化合物33形式B的组合物。在一些实施例中,本发明的组合物包含基本上纯的结晶化合物33形式B。在一些实施例中,组合物基本上由化合物33形式B组成。

[1291] 本发明的另一方面提供一种制备化合物33形式B的方法。在一些实施例中,化合物33形式B通过使化合物33形式A悬浮于DCM中、搅拌且分离经风干固体来制备。

[1292] 3.化合物33DCM溶剂合物形式A

[1293] 在一些实施例中,化合物33是包含结晶DCM溶剂合物形式A的结晶固体。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含30%至99%的结晶化合物33DCM溶剂合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含40%至99%的化合物33DCM溶剂合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含50%至99%的化合物33DCM溶剂合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含60%至99%的化合物33DCM溶剂合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含70%至99%的化合物33DCM溶剂合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含75%至99%的化合物33DCM溶剂合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含80%至99%的化合物33DCM溶剂合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含85%至99%的化合物33DCM溶剂合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含90%至99%的化合物33DCM溶剂合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含95%至99%的化合物33DCM溶剂合物形式A。

[1294] 因此,在一些实施例中,化合物33DCM溶剂合物形式A是基本上结晶的。在一些实施例中,化合物33DCM溶剂合物形式A是基本上纯的结晶。在一些实施例中,化合物33形式A的特征在于通过对Cu Kα辐射的入射束进行X射线粉末衍射分析生成的X射线粉末衍射图。图3A提供了化合物33DCM溶剂合物形式A在室温下的X射线粉末衍射图。

[1295] 在一些实施例中,化合物33DCM溶剂合物形式A的特征在于具有20.9±0.2°2θ、

18.3±0.2°2θ、和14.4±0.2°2θ中的一个或多个处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33DCM溶剂合物形式A的特征在于具有20.9±0.2°2θ、18.3±0.2°2θ、和14.4±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33DCM溶剂合物形式A的特征在于具有以下信号的X射线粉末衍射图:(a)在20.9±0.2°2θ、18.3±0.2°2θ、和14.4±0.2°2θ处的信号;和(b)至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少八个或至少十个选自7.1±0.2°2θ、8.8±0.2°2θ、9.0±0.2°2θ、10.1±0.2°2θ、13.3±0.2°2θ、13.9±0.2°2θ、17.2±0.2°2θ、20.3±0.2°2θ、21.7±0.2°2θ、22.6±0.2°2θ、22.8±0.2°2θ、23.4±0.2°2θ、24.0±0.2°2θ、26.6±0.2°2θ、27.1±0.2°2θ、27.7±0.2°2θ、28.3±0.2°2θ的信号。

[1296] 在一些实施例中,化合物33DCM溶剂合物形式A的特征在于基本上类似于图3A的X射线粉末衍射图。

[1297] 本发明的另一方面提供一种包含化合物33DCM溶剂合物形式A的组合物。在一些实施例中,本发明的组合物包含基本上纯的结晶化合物33DCM溶剂合物形式A。在一些实施例中,组合物基本上由化合物33DCM溶剂合物形式A组成。

[1298] 本发明的另一方面提供一种制备化合物33DCM溶剂合物形式A的方法。在一些实施例中,化合物33DCM溶剂合物形式A通过使化合物33形式A悬浮于DCM、EtOH、和THF(按体积计约54:36:10)的混合物中、搅拌且然后分离该固体来制备。

[1299] 4.化合物33水合物形式A

[1300] 在一些实施例中,化合物33是包含结晶水合物形式A的结晶固体。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含30%至99%的结晶化合物33水合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含40%至99%的化合物33水合形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含50%至99%的化合物33水合形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含60%至99%的化合物33水合形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含70%至99%的化合物33水合形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含75%至99%的化合物33水合形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含80%至99%的化合物33水合形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含85%至99%的化合物33水合形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含90%至99%的化合物33水合形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含95%至99%的化合物33水合形式A。

[1301] 因此,在一些实施例中,化合物33水合物形式A是基本上结晶的。在一些实施例中,化合物33水合物形式A是基本上纯的结晶。在一些实施例中,化合物33水合物形式A的特征在于通过X射线粉末衍射分析以Cu Kα辐射的入射束生成的X射线粉末衍射图。图4A提供了化合物33水合物形式A在室温下的X射线粉末衍射图。

[1302] 在一些实施例中,化合物33水合物形式A的特征在于具有19.5±0.2°2θ、10.4±0.2°2θ、和16.6±0.2°2θ中的一个或多个处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33水合物形式A的特征在于具有19.5±0.2°2θ、10.4±0.2°2θ、和16.6±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33水合物形式A的特征在于具有以下信号的X射线粉末衍射图:(a)在19.5±0.2°2θ、10.4±0.2°2θ、和16.6±0.2°2θ处的信号;和

(b)至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个或十个选自13.6±0.2°2θ、18.4±0.2°2θ、17.5±0.2°2θ、18.9±0.2°2θ、20.8±0.2°2θ、21.1±0.2°2θ、21.4±0.2°2θ、21.6±0.2°2θ、21.8±0.2°2θ、和24.8±0.2°2θ的信号。在一些实施例中，化合物33水合物形式A的特征在于基本上类似于图4A的X射线粉末衍射图。

[1303] 在一些实施例中，化合物33水合物形式A的特征在于三斜晶系、P-1空间群、和在100K下在装备有Cu K_α辐射(λ=1.54178 Å)和CMOS检测器的Bruker衍射仪上测量的以下晶胞尺寸：

[1304]

a (Å)	9.98 ± .01
b (Å)	10.42 ± .01
c (Å)	11.30 ± .01
α (°)	74.06 ± .02
β (°)	78.91 ± .02
γ (°)	84.14 ± .02
V (Å3)	1107.3 ± 1.8

[1305]

Z/Z′	2/1

[1306] 在一些实施例中，化合物33水合物形式A的特征在于具有带有至少一个选自以下的峰的^{13}C ssNMR光谱：172.3±0.2、141.6±0.2、134.8±0.2、132.4±0.2、129.6±0.2、123.1±0.2、32.8±0.2、和28.4±0.2ppm。在一些实施例中，化合物33水合物形式A的特征在于具有带有至少两个选自以下的峰的^{13}C ssNMR光谱：172.3±0.2、141.6±0.2、134.8±0.2、132.4±0.2、129.6±0.2、123.1±0.2、32.8±0.2、和28.4±0.2ppm。在一些实施例中，化合物33水合物形式A的特征在于具有带有至少三个选自以下的峰的^{13}C ssNMR光谱：172.3±0.2、141.6±0.2、134.8±0.2、132.4±0.2、129.6±0.2、123.1±0.2、32.8±0.2、和28.4±0.2ppm。在一些实施例中，化合物33水合物形式A的特征在于具有带有至少四个选自以下的峰的^{13}C ssNMR光谱：172.3±0.2、141.6±0.2、134.8±0.2、132.4±0.2、129.6±0.2、123.1±0.2、32.8±0.2、和28.4±0.2ppm。在一些实施例中，化合物33水合物形式A的特征在于具有带有至少五个选自以下的峰的^{13}C ssNMR光谱：172.3±0.2、141.6±0.2、134.8±0.2、132.4±0.2、129.6±0.2、123.1±0.2、32.8±0.2、和28.4±0.2ppm。在一些实施例中，化合物33水合物形式A的特征在于具有带有至少六个选自以下的峰的^{13}C ssNMR光谱：172.3±0.2、141.6±0.2、134.8±0.2、132.4±0.2、129.6±0.2、123.1±0.2、32.8±0.2、和28.4±0.2ppm。在一些实施例中，化合物33水合物形式A的特征在于具有带有至少七个选自以下的峰的^{13}C ssNMR光谱：172.3±0.2、141.6±0.2、134.8±0.2、132.4±0.2、129.6±0.2、123.1±0.2、32.8±0.2、和28.4±0.2ppm。在一些实施例中，化合物33水合物形式A的特征在于具有带有以下峰的^{13}C ssNMR光谱：172.3±0.2、141.6±0.2、134.8±0.2、132.4±0.2、129.6±0.2、123.1±0.2、32.8±0.2、和28.4±0.2ppm。在一些实施例中，化合物33水合物形式A的特征在于具有至少四个、至少六个、至少八个、至少十个、至少十二个或至少十五个选自以下的^{13}C NMR光谱：172.3±0.2、163.8±0.2、161.3±0.2、144.4±0.2、141.6±0.2、

139.0±0.2、136.8±0.2、134.8±0.2、132.4±0.2、129.6±0.2、128.9±0.2、123.1±0.2、117.2±0.2、116.5±0.2、112.1±0.2、97.7±0.2、67.9±0.2、36.1±0.2、32.8±0.2、29.4±0.2、和28.4±0.2ppm。化合物33水合物形式A的特征在于基本上类似于图4B的^{13}C ssNMR光谱。

[1307] 在一些实施例中,化合物33水合物形式A的特征在于具有-103.1±0.2ppm处的信号的^{19}F NMR光谱。在一些实施例中,化合物33水合物形式A的特征在于基本上类似于图4C的^{19}F ssNMR光谱。

[1308] 本发明的另一方面提供一种包含化合物33水合物形式A的组合物。在一些实施例中,本发明的组合物包含基本上纯的结晶化合物33水合物形式A。在一些实施例中,组合物基本上由化合物33水合物形式A组成。

[1309] 本发明的另一方面提供一种制备化合物33水合物形式A的方法。在一些实施例中,化合物33水合物形式A通过将水添加至化合物33形式A中、搅拌约两周且分离固体来制备。

[1310] 5.化合物MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A

[1311] 在一些实施例中,化合物33为包含结晶MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A的结晶固体。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含30%至99%的结晶化合物33形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含40%至99%的化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含50%至99%的化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含60%至99%的化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含70%至99%的化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含75%至99%的化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含80%至99%的化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含85%至99%的化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含90%至99%的化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含95%至99%的化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A。

[1312] 因此,在一些实施例中,化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A是基本上结晶的。在一些实施例中,化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A是基本上纯的结晶。在一些实施例中,化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A的特征在于通过X射线粉末衍射分析以Cu Kα辐射的入射束生成的X射线粉末衍射图。图5A提供了化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A在室温下的X射线粉末衍射图。

[1313] 在一些实施例中,化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A的特征在于具有16.6±0.2°2θ和17.4±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A的特征在于具有以下信号的X射线粉末衍射图:(a)16.6±0.2°2θ和17.4±0.2°2θ处的信号,和(b)10.4±0.2°2θ、18.2±0.2°2θ、和19.4±0.2°2θ中的一个或多个处的信号。在一些实施例中,化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A的特征在于具有10.4±0.2°2θ、16.6±0.2°2θ、17.4±0.2°2θ、18.2±0.2°2θ、和19.4±0.2°2θ处的信

号的X射线粉末衍射图。

[1314] 在一些实施例中,化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A的特征在于具有至少四个、至少六个、至少八个或至少十个选自以下的2θ值处的信号的X射线粉末衍射图:19.4±0.2、10.4±0.2、18.2±0.2、16.6±0.2、13.5±0.2、21.0±0.2、21.6±0.2、18.8±0.2、17.4±0.2、21.3±0.2、21.7±0.2、和24.0±0.2。化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A的特征在于基本上类似于图5A的X射线粉末衍射图。

[1315] 在一些实施例中,化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A的特征在于三斜晶系、P-1空间群、和在100K下在装备有Cu K_α辐射(λ=1.54178 Å)和CMOS检测器的Bruker衍射仪上测量的以下晶胞尺寸:

[1316]

a (Å)	10.02 ± .01
b (Å)	10.43 ± .01
c (Å)	11.25 ± .01
α (°)	74.50 ± .01
β (°)	79.62 ± .01
γ (°)	84.98 ± .01
V (Å3)	1113.5 ± 1.8
Z/Z′	2/1

[1317] 本发明的另一方面提供一种包含化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A的组合物。在一些实施例中,本发明的组合物包含基本上纯的结晶化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A。在一些实施例中,组合物基本上由化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A组成。

[1318] 本发明的另一方面提供一种制备化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A的方法。在一些实施例中,化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A通过将MeOH添加至化合物33形式A中、在周围温度下搅拌约两周且分离固体来制备。

[1319] 6.化合物33形式C

[1320] 在一些实施例中,化合物33是包含结晶形式C的结晶固体。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含30%至99%的结晶化合物33形式C。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含40%至99%的化合物33形式C。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含50%至99%的化合物33形式C。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含60%至99%的化合物33形式C。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含70%至99%的化合物33形式C。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含75%至99%的化合物33形式C。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含80%至99%的化合物33形式C。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含85%至99%的化合物33形式C。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含90%至99%的化合物33形式C。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含95%至99%的化合物33形式C。

[1321] 因此,在一些实施例中,化合物33形式C是基本上结晶的。在一些实施例中,化合物33形式C是基本上纯的结晶。在一些实施例中,化合物33形式C的特征在于通过X射线粉末衍射分析以Cu Kα辐射的入射束生成的X射线粉末衍射图。图6A提供了化合物形式C在室温下的X射线粉末衍射图。

[1322] 在一些实施例中,化合物33形式C的特征在于具有9.4±0.2°2θ和15.4±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式C的特征在于具有(a)9.4±0.2°2θ和15.4±0.2°2θ和(b)19.0±0.2°2θ和/或21.0±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式C的特征在于具有9.4±0.2°2θ、15.4±0.2°2θ、19.0±0.2°2θ、和21.0±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式C的特征在于具有至少四个、至少六个或八个选自以下的2θ值处的信号的X射线粉末衍射图:9.4±0.2°2θ、15.4±0.2°2θ、18.2±0.2°2θ、19.0±0.2°2θ、19.6±0.2°2θ、20.2±0.2°2θ、21.0±0.2°2θ、和21.5±0.2°2θ。在一些实施例中,化合物33形式C的特征在于基本上类似于图6A的X射线粉末衍射图。

[1323] 本发明的另一方面提供一种包含化合物33形式C的组合物。在一些实施例中,本发明的组合物包含基本上纯的结晶化合物33形式C。在一些实施例中,组合物基本上由化合物33形式C组成。

[1324] 本发明的另一方面提供一种制备化合物33形式C的方法。在一些实施例中,化合物33形式C通过将MeOH/H2O(按体积计2:1)中的储备溶液样品(通过将化合物33形式A溶解于MeOH中、升温至约45℃,且然后升温至约50℃来制备)混合且在约45℃下搅拌约3天并分离固体形式来制备。

[1325] 7.化合物33形式D

[1326] 在一些实施例中,化合物33是包含结晶形式D的结晶固体。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含30%至99%结晶化合物33形式D。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含40%至99%的化合物33形式D。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含50%至99%的化合物33形式D。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含60%至99%的化合物33形式D。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含70%至99%的化合物33形式D。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含75%至99%的化合物33形式D。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含80%至99%的化合物33形式D。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含85%至99%的化合物33形式D。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含90%至99%的化合物33形式D。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含95%至99%的化合物33形式D。

[1327] 因此,在一些实施例中,化合物33形式D是基本上结晶的。在一些实施例中,化合物33形式D是基本上纯的结晶。在一些实施例中,化合物33形式D的特征在于通过X射线粉末衍射分析以Cu Kα辐射的入射束生成的X射线粉末衍射图。图7A提供了化合物形式D在室温下的X射线粉末衍射图。

[1328] 在一些实施例中,化合物33形式D的特征在于具有14.4±0.2°2θ和24.0±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式D的特征在于具有(a)14.4±

0.2°2θ和24.0±0.2°2θ和(b)10.4±0.2°2θ和/或20.5±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式D的特征在于具有10.4±0.2°2θ、14.4±0.2°2θ、20.5±0.2°2θ、和24.0±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式D的特征在于具有至少四个、至少六个、至少八个或至少十个选自以下的2θ值处的信号的X射线粉末衍射图:7.8±0.2°2θ、8.2±0.2°2θ、8.6±0.2°2θ、10.4±0.2°2θ、13.7±0.2°2θ、14.4±0.2°2θ、15.3±0.2°2θ、18.6±0.2°2θ、18.9±0.2°2θ、20.1±0.2°2θ、20.5±0.2°2θ、21.9±0.2°2θ、24.0±0.2°2θ、和24.3±0.2°2θ。在一些实施例中,化合物33形式D的特征在于基本上类似于图7A的X射线粉末衍射图。

[1329] 本发明的另一方面提供一种包含化合物33形式D的组合物。在一些实施例中,本发明的组合物包含基本上纯的结晶化合物33形式D。在一些实施例中,组合物基本上由化合物33形式D组成。

[1330] 本发明的另一方面提供一种制备化合物33形式D的方法。在一些实施例中,化合物33形式D通过将化合物33THF溶剂合物形式A添加至容器中的MeOH蒸气中、密封容器、且在室温下储存约10天并分离固体形式来制备。

[1331] 8.化合物33形式E

[1332] 在一些实施例中,化合物33为包含结晶形式E的结晶固体。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含30%至99%的结晶化合物33形式E。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含40%至99%的化合物33形式E。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含50%至99%的化合物33形式E。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含60%至99%的化合物33形式E。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含70%至99%的化合物33形式E。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含75%至99%的化合物33形式E。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含80%至99%的化合物33形式E。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含85%至99%的化合物33形式E。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含90%至99%的化合物33形式E。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含95%至99%的化合物33形式E。

[1333] 因此,在一些实施例中,化合物33形式E是基本上结晶的。在一些实施例中,化合物33形式E是基本上纯的结晶。在一些实施例中,化合物33形式E的特征在于通过X射线粉末衍射分析以Cu Kα辐射的入射束生成的X射线粉末衍射图。图8A提供了化合物形式E在室温下的X射线粉末衍射图。

[1334] 在一些实施例中,化合物33形式E的特征在于具有16.2±0.2°2θ和17.9±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式E的特征在于具有(a)16.2±0.2°2θ和17.9±0.2°2θ和(b)12.6±0.2°2θ和/或20.7±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式E的特征在于具有12.6±0.2°2θ、16.2±0.2°2θ、17.9±0.2°2θ和20.7±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式E的特征在于具有至少四个、至少六个、至少八个、至少十个或至少十二个选自以下的2θ值处的信号的X射线粉末衍射图:7.9±0.2°2θ、11.2±0.2°2θ、12.6±0.2°2θ、12.8±0.2°2θ、13.7±0.2°2θ、15.3±0.2°2θ、16.2±0.2°2θ、17.9±0.2°2θ、19.9±0.2°2θ、20.7±0.2°2θ、

21.1±0.2°2θ、22.5±0.2°2θ、22.8±0.2°2θ、24.1±0.2°2θ、25.0±0.2°2θ、27.0±0.2°2θ、和28.9±0.2°2θ。在一些实施例中,化合物33形式E的特征在于基本上类似于图8A的X射线粉末衍射图。

[1335] 本发明的另一方面提供一种包含化合物33形式E的组合物。在一些实施例中,本发明的组合物包含基本上纯的结晶化合物33形式E。在一些实施例中,组合物基本上由化合物33形式E组成。

[1336] 本发明的另一方面提供一种制备化合物33形式E的方法。在一些实施例中,化合物33形式E通过在升温至45℃且然后升温至50℃之后将化合物33形式A溶解于MeOH中、冷却溶液且在冷藏室中搅拌约3天并分离固体形式来制备。

[1337] 9.化合物33形式F

[1338] 在一些实施例中,化合物33为包含结晶形式F的结晶固体。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含30%至99%的结晶化合物33形式F。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含40%至99%的化合物33形式F。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含50%至99%的化合物33形式F。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含60%至99%的化合物33形式F。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含70%至99%的化合物33形式F。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含75%至99%的化合物33形式F。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含80%至99%的化合物33形式F。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含85%至99%的化合物33形式F。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含90%至99%的化合物33形式F。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含95%至99%的化合物33形式F。

[1339] 因此,在一些实施例中,化合物33形式F是基本上结晶的。在一些实施例中,化合物33形式F是基本上纯的结晶。在一些实施例中,化合物33形式F的特征在于通过X射线粉末衍射分析以Cu Kα辐射的入射束生成的X射线粉末衍射图。图9A提供了化合物形式F在室温下的X射线粉末衍射图。

[1340] 在一些实施例中,化合物33形式F的特征在于具有一个或多个选自8.6±0.2°2θ、13.0±0.2°2θ、和23.0±0.2°2θ的2θ值处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式F的特征在于具有8.6±0.2°2θ、13.0±0.2°2θ、和23.0±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式F的特征在于具有至少四个、至少六个、至少八个、至少十个或至少十二个选自以下的2θ值处的信号的X射线粉末衍射图:7.7±0.2°2θ、8.6±0.2°2θ、11.4±0.2°2θ、11.6±0.2°2θ、12.2±0.2°2θ、13.0±0.2°2θ、14.2±0.2°2θ、14.9±0.2°2θ、17.3±0.2°2θ、17.4±0.2°2θ、17.8±0.2°2θ、18.3±0.2°2θ、19.0±0.2°2θ、20.4±0.2°2θ、21.4±0.2°2θ、21.6±0.2°2θ、22.6±0.2°2θ、22.8±0.2°2θ、23.0±0.2°2θ、23.3±0.2°2θ、24.0±0.2°2θ、24.2±0.2°2θ、24.9±0.2°2θ、25.8±0.2°2θ、和26.4±0.2°2θ。在一些实施例中,化合物33形式F的特征在于基本上类似于图9A的X射线粉末衍射图。

[1341] 本发明的另一方面提供一种包含化合物33形式F的组合物。在一些实施例中,本发明的组合物包含基本上纯的结晶化合物33形式F。在一些实施例中,组合物基本上由化合物

33形式F组成。

[1342] 本发明的另一方面提供一种制备化合物33形式F的方法。在一些实施例中,化合物33形式F通过将化合物33THF溶剂合物形式A添加至EtOH、搅拌且在约20℃下浆化过夜、且分离固体形式来制备。

[1343] 10.化合物33形式G

[1344] 在一些实施例中,化合物33为包含结晶形式G的结晶固体。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含30%至99%的结晶化合物33形式G。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含40%至99%的化合物33形式G。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含50%至99%的化合物33形式G。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含60%至99%的化合物33形式G。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含70%至99%的化合物33形式G。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含75%至99%的化合物33形式G。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含80%至99%的化合物33形式G。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含85%至99%的化合物33形式G。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含90%至99%的化合物33形式G。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含95%至99%的化合物33形式G。

[1345] 因此,在一些实施例中,化合物33形式G是基本上结晶的。在一些实施例中,化合物33形式G是基本上纯的结晶。在一些实施例中,化合物33形式G的特征在于通过X射线粉末衍射分析以Cu Kα辐射的入射束生成的X射线粉末衍射图。图10A提供化合物形式G在室温下的X射线粉末衍射图。

[1346] 在一些实施例中,化合物33形式G的特征在于具有一个或多个选自19.8±0.2°2θ、20.2±0.2°2θ、和20.8±0.2°2θ的2θ值处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式G的特征在于具有19.8±0.2°2θ、20.2±0.2°2θ、和20.8±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式G的特征在于具有一个或多个选自以下的2θ值处的信号的X射线粉末衍射图:9.3±0.2°2θ、10.8±0.2°2θ、11.5±0.2°2θ、12.6±0.2°2θ、17.5±0.2°2θ、18.4±0.2°2θ、19.1±0.2°2θ、19.8±0.2°2θ、20.2±0.2°2θ、20.8±0.2°2θ、21.6±0.2°2θ、22.6±0.2°2θ、23.4±0.2°2θ、24.2±0.2°2θ和25.5±0.2°2θ。在一些实施例中,化合物33形式G的特征在于基本上类似于图10A的X射线粉末衍射图。

[1347] 本发明的另一方面提供一种包含化合物33形式G的组合物。在一些实施例中,本发明的组合物包含基本上纯的结晶化合物33形式G。在一些实施例中,组合物基本上由化合物33形式G组成。

[1348] 本发明的另一方面提供一种制备化合物33形式G的方法。在一些实施例中,化合物33形式G通过将化合物33形式A添加至EtOH中、在约5℃下搅拌约一天且分离固体形式来制备。

[1349] 11.化合物33形式H

[1350] 在一些实施例中,化合物33为包含结晶形式H的结晶固体。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含30%至99%的结晶化合物33形式H。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含40%至99%的化合物33形式H。在一些实

施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含50％至99％的化合物33形式H。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含60％至99％的化合物33形式H。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含70％至99％的化合物33形式H。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含75％至99％的化合物33形式H。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含80％至99％的化合物33形式H。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含85％至99％的化合物33形式H。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含90％至99％的化合物33形式H。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含95％至99％的化合物33形式H。

[1351] 因此,在一些实施例中,化合物33形式H是基本上结晶的。在一些实施例中,化合物33形式H是基本上纯的结晶。在一些实施例中,化合物33形式H的特征在于通过X射线粉末衍射分析以Cu Kα辐射的入射束生成的X射线粉末衍射图。图11A提供化合物形式H在室温下的X射线粉末衍射图。

[1352] 在一些实施例中,化合物33形式H的特征在于具有一个或多个选自5.0±0.2°2θ、18.3±0.2°2θ、和19.5±0.2°2θ的2θ值处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式H的特征在于具有5.0±0.2°2θ、18.3±0.2°2θ、和19.5±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式H的特征在于具有至少四个、至少五个、至少六个或至少七个选自以下的2θ值处的信号的X射线粉末衍射图:5.0±0.2°2θ、8.8°2θ、15.0°2θ、17.6°2θ、18.3±0.2°2θ、18.9°2θ、19.5±0.2°2θ、和20.7°2θ。在一些实施例中,化合物33形式H的特征在于具有5.0±0.2°2θ、8.8°2θ、15.0°2θ、17.6°2θ、18.3±0.2°2θ、18.9°2θ、19.5±0.2°2θ、和20.7°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式H的特征在于基本上类似于图11A的X射线粉末衍射图。

[1353] 本发明的另一方面提供一种包含化合物33形式H的组合物。在一些实施例中,本发明的组合物包含基本上纯的结晶化合物33形式H。在一些实施例中,组合物基本上由化合物33形式H组成。

[1354] 本发明的另一方面提供一种制备化合物33形式H的方法。在一些实施例中,化合物33形式H通过将化合物33形式A溶解于EtOH中、将所述溶液置于室温下的水浴中达足以使水蒸气与溶液相互作用的时间且分离固体形式来制备。

[1355] 12.化合物33形式I

[1356] 在一些实施例中,化合物33为包含结晶形式I的结晶固体。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含30％至99％的结晶化合物33形式I。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含40％至99％的化合物33形式I。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含50％至99％的化合物33形式I。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含60％至99％的化合物33形式I。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含70％至99％的化合物33形式I。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含75％至99％的化合物33形式I。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含80％至99％的化合物33形式I。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含85％至99％的化合物33形式I。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含90％至

99％的化合物33形式I。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含95％至99％的化合物33形式I。

[1357] 因此,在一些实施例中,化合物33形式I是基本上结晶的。在一些实施例中,化合物33形式I是基本上纯的结晶。在一些实施例中,化合物33形式I的特征在于通过X射线粉末衍射分析以Cu Kα辐射的入射束生成的X射线粉末衍射图。图12C提供了化合物形式I在室温下的X射线粉末衍射图。

[1358] 在一些实施例中,化合物33形式I的特征在于具有一个或多个选自9.3±0.2°2θ、19.0±0.2°2θ、和21.0±0.2°2θ的2θ值处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式I的特征在于具有9.3±0.2°2θ、19.0±0.2°2θ、和21.0±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式C的特征在于具有至少四个、至少五个或至少六个选自以下的2θ值处的信号的X射线粉末衍射图:9.3±0.2°2θ、15.4±0.2°2θ、18.3±0.2°2θ、18.6±0.2°2θ、19.0±0.2°2θ、20.2±0.2°2θ、和21.0±0.2°2θ。在一些实施例中,化合物33形式I的特征在于具有9.3±0.2°2θ、15.4±0.2°2θ、18.3±0.2°2θ、18.6±0.2°2θ、19.0±0.2°2θ、20.2±0.2°2θ、和21.0±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式I的特征在于基本上类似于图12C的X射线粉末衍射图。

[1359] 本发明的另一方面提供一种包含化合物33形式I的组合物。在一些实施例中,本发明的组合物包含基本上纯的结晶化合物33形式I。在一些实施例中,组合物基本上由化合物33形式I组成。

[1360] 本发明的另一方面提供一种制备化合物33形式I的方法。在一些实施例中,化合物33形式I通过将化合物33自2Me-THF/THF蒸馏结晶至EtOH/H2O中、搅拌过夜、在约66℃和氮气下的真空烘箱中干燥过夜且分离固体形式来制备。

[1361] 13.化合物33THF溶剂合物形式A

[1362] 在一些实施例中,化合物33为包含结晶THF溶剂合物形式A组成的结晶固体。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含30％至99％的结晶化合物33THF溶剂合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含40％至99％的化合物33THF溶剂合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含50％至99％的化合物33THF溶剂合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含60％至99％的化合物33THF溶剂合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含70％至99％的化合物33THF溶剂合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含75％至99％的化合物33THF溶剂合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含80％至99％的化合物33THF溶剂合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含85％至99％的化合物33THF溶剂合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含90％至99％的化合物33THF溶剂合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含95％至99％的化合物33THF溶剂合物形式A。

[1363] 因此,在一些实施例中,化合物33THF溶剂合物形式A是基本上结晶的。在一些实施例中,化合物33THF溶剂合物形式A是基本上纯的结晶。在一些实施例中,化合物33THF溶剂合物形式A的特征在于通过X射线粉末衍射分析以Cu Kα辐射的入射束生成的X射线粉末衍射图。图13A提供了化合物THF溶剂合物形式A在室温下的X射线粉末衍射图。

[1364] 在一些实施例中,化合物33THF溶剂合物形式A的特征在于具有8.2±0.2°2θ和/或8.5±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33THF溶剂合物形式A的特征在于具有19.1±0.2°2θ和/或19.4±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33THF溶剂合物形式A的特征在于具有8.2±0.2°2θ、8.5±0.2°2θ、19.1±0.2°2θ、和19.4±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33THF溶剂合物形式A的特征在于具有至少四个、至少六个、至少八个或至少十个选自以下的2θ值处的信号的X射线粉末衍射图:8.2±0.2°2θ、8.5±0.2°2θ、9.5±0.2°2θ、11.3±0.2°2θ、17.1±0.2°2θ、17.8±0.2°2θ、19.1±0.2°2θ、19.4±0.2°2θ、20.5±0.2°2θ、21.1±0.2°2θ、21.2±0.2°2θ、21.5±0.2°2θ、22.9±0.2°2θ、和23.1±0.2°2θ。在一些实施例中,化合物33THF溶剂合物形式A的特征在于基本上类似于图13A的X射线粉末衍射图。

[1365] 在一些实施例中,化合物33THF溶剂合物形式A的特征在于三斜晶系、$Pca2_1$空间群、和在100K下在装备有Cu K_α辐射(λ=1.54178 Å)和CMOS检测器的Bruker衍射仪上测量的以下晶胞尺寸:

[1366]

a (Å)	25.12 ± .01
b (Å)	11.98 ± .01
c (Å)	17.7 ± 0.1
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å3)	5327 ± 30
Z/Z′	4/2

[1367] 在一些实施例中,化合物33THF溶剂合物形式A的特征在于具有带有至少一个选自以下的峰的^{13}C ssNMR光谱:165.8±0.2、140.0±0.2、133.9±0.2、121.2±0.2、114.3±0.2、96.1±0.2、69.0±0.2、25.7±0.2ppm和25.3±0.2ppm。在一些实施例中,化合物33THF溶剂合物形式A的特征在于具有带有至少两个选自以下的峰的^{13}C ssNMR光谱:165.8±0.2、140.0±0.2、133.9±0.2、121.2±0.2、114.3±0.2、96.1±0.2、69.0±0.2、25.7±0.2ppm和25.3±0.2ppm。在一些实施例中,化合物33THF溶剂合物形式A的特征在于具有带有至少三个选自以下的峰的^{13}C ssNMR光谱:165.8±0.2、140.0±0.2、133.9±0.2、121.2±0.2、114.3±0.2、96.1±0.2、69.0±0.2、25.7±0.2ppm和25.3±0.2ppm。在一些实施例中,化合物33THF溶剂合物形式A的特征在于具有带有至少四个选自以下的峰的^{13}C ssNMR光谱:165.8±0.2、140.0±0.2、133.9±0.2、121.2±0.2、114.3±0.2、96.1±0.2、69.0±0.2、25.7±0.2ppm和25.3±0.2ppm。在一些实施例中,化合物33THF溶剂合物形式A的特征在于具有带有至少五个选自以下的峰的^{13}C ssNMR光谱:165.8±0.2、140.0±0.2、133.9±0.2、121.2±0.2、114.3±0.2、96.1±0.2、69.0±0.2、25.7±0.2ppm和25.3±0.2ppm。在一些实施例中,化合物33THF溶剂合物形式A的特征在于具有带有至少六个选自以下的峰的^{13}C ssNMR光谱:165.8±0.2、140.0±0.2、133.9±0.2、121.2±0.2、114.3±0.2、96.1±0.2、69.0±0.2、25.7±0.2ppm和25.3±0.2ppm。在一些实施例中,化合物33THF溶剂合物形式A

的特征在于具有带有至少七个选自以下的峰的^{13}C ssNMR光谱:165.8±0.2、140.0±0.2、133.9±0.2、121.2±0.2、114.3±0.2、96.1±0.2、69.0±0.2、25.7±0.2ppm和25.3±0.2ppm。在一些实施例中,化合物33THF溶剂合物形式A的特征在于具有带有以下峰的^{13}C ssNMR光谱:165.8±0.2、140.0±0.2、133.9±0.2、121.2±0.2、114.3±0.2、96.1±0.2、69.0±0.2、25.7±0.2ppm和25.3±0.2ppm。在一些实施例中,化合物33THF溶剂合物形式A的特征在于基本上类似于图13B的^{13}C ssNMR光谱。

[1368] 在一些实施例中,化合物33THF溶剂合物形式A的特征在于具有-110.5±0.2ppm和/或-113.0±0.2ppm处的峰的^{19}F NMR光谱。在一些实施例中,化合物33THF溶剂合物形式A的特征在于基本上类似于图13C的^{19}F ssNMR光谱。

[1369] 本发明的另一方面提供一种包含化合物33THF溶剂合物形式A的组合物。在一些实施例中,本发明的组合物包含基本上纯的结晶化合物33THF溶剂合物形式A。在一些实施例中,组合物基本上由化合物33THF溶剂合物形式A组成。

[1370] 本发明的另一方面提供制备化合物33THF溶剂合物形式A的方法。在一些实施例中,化合物33THF溶剂合物形式A通过将化合物33形式A添加至容器中的THF中、密封所述容器且在室温下储存约2周且分离固体形式来制备。

[1371] 14.化合物33形式J

[1372] 在一些实施例中,化合物33为包含结晶形式J的结晶固体。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含30%至99%的结晶化合物33形式J。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含40%至99%的化合物33形式J。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含50%至99%的化合物33形式J。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含60%至99%的化合物33形式J。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含70%至99%的化合物33形式J。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含75%至99%的化合物33形式J。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含80%至99%的化合物33形式J。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含85%至99%的化合物33形式J。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含90%至99%的化合物33形式J。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含95%至99%的化合物33形式J。

[1373] 因此,在一些实施例中,化合物33形式J是基本上结晶的。在一些实施例中,化合物33形式J是基本上纯的结晶。在一些实施例中,化合物33形式J的特征在于通过X射线粉末衍射分析以Cu Kα辐射的入射束生成的X射线粉末衍射图。图14A提供了化合物形式J在室温下的X射线粉末衍射图。

[1374] 在一些实施例中,化合物33形式J的特征在于具有6.6±0.2°2θ、7.5±0.2°2θ、和15.0±0.2°2θ中的一个或多个处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式J的特征在于具有6.6±0.2°2θ、7.5±0.2°2θ、和15.0±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式J的特征在于具有以下信号的X射线粉末衍射图:(a)在6.6±0.2°2θ、7.5±0.2°2θ、和15.0±0.2°2θ处的信号;和(b)在至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少六个、至少八个或至少十个选自以下的2θ值处的信号:10.3±0.2°2θ、15.6±0.2°2θ、16.0±0.2°2θ、16.8±0.2°2θ、17.9±0.2°2θ、19.4±0.2°2θ、19.9±0.2°

2θ、20.1±0.2°2θ、20.6±0.2°2θ、20.8±0.2°2θ、21.4±0.2°2θ、21.7±0.2°2θ、和22.5±0.2°2θ。在一些实施例中,化合物33形式J的特征在于基本上类似于图14A的X射线粉末衍射图。

[1375] 本发明的另一方面提供一种包含化合物33形式J的组合物。在一些实施例中,本发明的组合物包含基本上纯的结晶化合物33形式J。在一些实施例中,组合物基本上由化合物33形式J组成。

[1376] 本发明的另一方面提供制备化合物33形式J的方法。在一些实施例中,化合物33形式J通过将化合物33形式A添加至容器中的THF:EtOH:水(按体积计6:1:1)、将其浆化约1小时、过滤、且然后添加包含一种或多种选自聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯醇(PVA)、聚氯乙烯(PVC)、羟丙甲纤维素(HPMC)、甲基纤维素(MC)的聚合物的聚合物混合物、在室温下搅拌约一天且分离固体形式来制备。

[1377] 15.化合物33形式K

[1378] 在一些实施例中,化合物33为包含结晶形式K的结晶固体。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含30%至99%的结晶化合物33形式K。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含40%至99%的化合物33形式K。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含50%至99%的化合物33形式K。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含60%至99%的化合物33形式K。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含70%至99%的化合物33形式K。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含75%至99%的化合物33形式K。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含80%至99%的化合物33形式K。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含85%至99%的化合物33形式K。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含90%至99%的化合物33形式K。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含95%至99%的化合物33形式K。

[1379] 因此,在一些实施例中,化合物33形式K是基本上结晶的。在一些实施例中,化合物33形式K是基本上纯的结晶。在一些实施例中,化合物33形式K的特征在于通过X射线粉末衍射分析以Cu Kα辐射的入射束生成的X射线粉末衍射图。图15A提供了化合物形式K在室温下的X射线粉末衍射图。

[1380] 在一些实施例中,化合物33形式K的特征在于具有14.5±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式K的特征在于具有14.5±0.2°2θ处和9.7±0.2°2θ、19.7±0.2°2θ、和20.5±0.2°2θ中的一个或多个处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式K的特征在于具有9.7±0.2°2θ、14.5±0.2°2θ、19.7±0.2°2θ、和20.5±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式K的特征在于具有以下信号的X射线粉末衍射图:(a)在9.7±0.2°2θ、14.5±0.2°2θ、19.7±0.2°2θ、和20.5±0.2°2θ处的信号,和至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个或至少六个选自11.2±0.2°2θ、14.5±0.2°2θ、17.0±0.2°2θ、19.1±0.2°2θ、19.4±0.2°2θ、21.0±0.2°2θ、和24.4±0.2°2θ的2θ值处的信号。在一些实施例中,化合物33形式K的特征在于基本上类似于图15A的X射线粉末衍射图。

[1381] 本发明的另一方面提供一种包含化合物33形式K的组合物。在一些实施例中,本发

明的组合物包含基本上纯的结晶化合物33形式K。在一些实施例中,组合物基本上由化合物33形式K组成。

[1382] 本发明的另一方面提供制备化合物33形式K的方法。在一些实施例中,化合物33形式K通过将化合物33形式A溶解于容器中的THF中、添加水、密封所述容器且在室温下储存足以使水蒸气与溶液相互作用的时间且分离沉淀物固体来制备。

[1383] 16.化合物33 2Me-THF溶剂合物形式A

[1384] 在一些实施例中,化合物33为包含结晶2Me-THF溶剂合物形式A组成的结晶固体。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含30%至99%的结晶化合物33 2Me-THF溶剂合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含40%至99%的化合物33 2Me-THF溶剂合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含50%至99%的化合物33 2Me-THF溶剂合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含60%至99%的化合物33 2Me-THF溶剂合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含70%至99%的化合物33 2Me-THF溶剂合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含75%至99%的化合物33 2Me-THF溶剂合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含80%至99%的化合物33 2Me-THF溶剂合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含85%至99%的化合物33 2Me-THF溶剂合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含90%至99%的化合物33 2Me-THF溶剂合物形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含95%至99%的化合物33 2Me-THF溶剂合物形式A。

[1385] 因此,在一些实施例中,化合物33 2Me-THF溶剂合物形式A是基本上结晶的。在一些实施例中,化合物33 2Me-THF溶剂合物A形式是基本上纯的结晶。在一些实施例中,化合物33 2Me-THF溶剂合物形式A的特征在于通过X射线粉末衍射分析以Cu Kα辐射的入射束生成的X射线粉末衍射图。图16A提供了化合物33 2Me-THF溶剂合物形式A在室温下的X射线粉末衍射图。

[1386] 在一些实施例中,化合物33 2Me-THF溶剂合物形式A的特征在于具有18.1±0.2°2θ、19.0±0.2°2θ、和/或21.3±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33 2Me-THF溶剂合物形式A的特征在于具有以下信号的X射线粉末衍射图:(a)在18.1±0.2°2θ、19.0±0.2°2θ、和21.3±0.2°2θ处的信号;和(b)在至少一个、至少两个、至少三个或至少四个选自13.8±0.2°2θ、18.7±0.2°2θ、20.0±0.2°2θ、和20.8±0.2°2θ的2θ值处的信号。在一些实施例中,化合物33 2Me-THF溶剂合物形式A的特征在于基本上类似于图16A的X射线粉末衍射图。

[1387] 本发明的另一方面提供一种包含化合物33 2Me-THF溶剂合物形式A的组合物。在一些实施例中,本发明的组合物包含基本上纯的结晶化合物33 2Me-THF溶剂合物形式A。在一些实施例中,组合物基本上由化合物33 2Me-THF溶剂合物形式A组成。

[1388] 本发明的另一方面提供制备化合物33 2Me-THF溶剂合物形式A的方法。在一些实施例中,化合物33 2Me-THF溶剂合物形式A通过将化合物33形式A溶解于2Me-THF中、将浆液在室温下搅拌约两天或在5℃下搅拌一天且分离固体形式来制备。

[1389] 17.化合物33形式L

[1390] 在一些实施例中,化合物33为包含结晶形式L的结晶固体。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含30%至99%的结晶化合物33形式L。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含40%至99%的化合物33形式L。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含50%至99%的化合物33形式L。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含60%至99%的化合物33形式L。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含70%至99%的化合物33形式L。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含75%至99%的化合物33形式L。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含80%至99%的化合物33形式L。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含85%至99%的化合物33形式L。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含90%至99%的化合物33形式L。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含95%至99%的化合物33形式L。

[1391] 因此,在一些实施例中,化合物33形式L是基本上结晶的。在一些实施例中,化合物33形式L是基本上纯的结晶。在一些实施例中,化合物33形式L的特征在于通过X射线粉末衍射分析以Cu Kα辐射的入射束生成的X射线粉末衍射图。图17A提供了化合物形式L在室温下的X射线粉末衍射图。

[1392] 因此,在一些实施例中,化合物33形式L是基本上结晶的。在一些实施例中,化合物33形式L是基本上纯的结晶。在一些实施例中,化合物33形式L的特征在于通过X射线粉末衍射分析以Cu Kα辐射的入射束生成的X射线粉末衍射图。图17A提供了化合物33形式L在室温下的X射线粉末衍射图。

[1393] 在一些实施例中,化合物33形式L的特征在于具有14.5±0.2°2θ、14.6±0.2°2θ、16.3±0.2°2θ、和17.3±0.2°2θ中的一个或多个处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式L的特征在于具有14.5±0.2°2θ、14.6±0.2°2θ、16.3±0.2°2θ、和17.3±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式L的特征在于具有以下信号的X射线粉末衍射图:(a)在14.5±0.2°2θ、14.6±0.2°2θ、16.3±0.2°2θ、和17.3±0.2°2θ处的信号;和(b)在至少一个、至少两个、至少四个、至少六个、至少八个或至少十个选自以下的2θ值处的信号:7.0±0.2°2θ、8.8±0.2°2θ、9.9±0.2°2θ、13.7±0.2°2θ、17.6±0.2°2θ、17.9±0.2°2θ、18.6±0.2°2θ、18.8±0.2°2θ、19.7±0.2°2θ、20.2±0.2°2θ、20.4±0.2°2θ、20.7±0.2°2θ、20.9±0.2°2θ、21.0±0.2°2θ、21.9±0.2°2θ、22.2±0.2°2θ、23.1±0.2°2θ、23.6±0.2°2θ、27.1±0.2°2θ、28.6±0.2°2θ、和31.7±0.2°2θ。在一些实施例中,化合物33形式L的特征在于基本上类似于图17A的X射线粉末衍射图。

[1394] 本发明的另一方面提供一种包含化合物33形式L的组合物。在一些实施例中,本发明的组合物包含基本上纯的结晶化合物33形式L。在一些实施例中,组合物基本上由化合物33形式L组成。

[1395] 本发明的另一方面提供制备化合物形式L的方法。在一些实施例中,化合物33形式L通过将化合物33形式A溶解于2-MeTHF中、使其在室温下缓慢蒸发且分离固体形式来制备。在一些实施例中,化合物33形式L通过将化合物33形式A添加至2-MeTHF/庚烷(按体积计1:1)、加热且将所述混合物在约50℃下搅拌约两小时直至达到平衡、过滤所述混合物、缓慢冷却至约5℃且分离固体形式来制备。

[1396] 18.化合物33形式M

[1397] 在一些实施例中,化合物33为包含结晶形式M的结晶固体。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含30%至99%的结晶化合物33形式M。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含40%至99%的化合物33形式M。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含50%至99%的化合物33形式M。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含60%至99%的化合物33形式M。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含70%至99%的化合物33形式M。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含75%至99%的化合物33形式M。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含80%至99%的化合物33形式M。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含85%至99%的化合物33形式M。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含90%至99%的化合物33形式M。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含95%至99%的化合物33形式M。

[1398] 因此,在一些实施例中,化合物33形式M是基本上结晶的。在一些实施例中,化合物33形式M是基本上纯的结晶。在一些实施例中,化合物33形式M的特征在于通过对Cu Kα辐射的入射束进行X射线粉末衍射分析生成的X射线粉末衍射图。图18A提供了化合物33形式M在室温下的X射线粉末衍射图。

[1399] 在一些实施例中,化合物33形式M的特征在于具有18.3±0.2°2θ、18.9±0.2°2θ、和21.2±0.2°2θ中的一个或多个处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式M的特征在于具有18.3±0.2°2θ、18.9±0.2°2θ、和21.2±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式M的特征在于具有以下信号的X射线粉末衍射图:(a)在18.3±0.2°2θ、18.9±0.2°2θ、和21.2±0.2°2θ处的信号;和(b)在至少一个、至少两个、至少三个或至少四个选自以下的2θ值处的信号:7.0±0.2°2θ、8.4±0.2°2θ、11.3±0.2°2θ、13.8±0.2°2θ、16.0±0.2°2θ、17.2±0.2°2θ、9.4±0.2°2θ、20.6±0.2°2θ、和21.7±0.2°2θ。在一些实施例中,化合物33形式M的特征在于基本上类似于图18A的X射线粉末衍射图。

[1400] 本发明的另一方面提供一种包含化合物33形式M的组合物。在一些实施例中,本发明的组合物包含基本上纯的结晶化合物33形式M。在一些实施例中,组合物基本上由化合物33形式M组成。

[1401] 本发明的另一方面提供制备化合物33形式M的方法。在一些实施例中,化合物33形式M通过将化合物33THF溶剂合物形式A添加至容器中的甲基叔丁基醚(MTBE)蒸气中、密封所述容器、在室温下储存约十天且分离固体形式来制备。

[1402] 19.化合物33形式N

[1403] 在一些实施例中,化合物33为包含结晶形式N的结晶固体。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含30%至99%的结晶化合物33形式N。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含40%至99%的化合物33形式N。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含50%至99%的化合物33形式N。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含60%至99%的化合物33形式N。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含70%至99%的化合物33形

式N。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含75%至99%的化合物33形式N。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含80%至99%的化合物33形式N。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含85%至99%的化合物33形式N。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含90%至99%的化合物33形式N。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含95%至99%的化合物33形式N。

[1404] 因此,在一些实施例中,化合物33形式N是基本上结晶的。在一些实施例中,化合物33形式N是基本上纯的结晶。在一些实施例中,化合物33形式N的特征在于通过X射线粉末衍射分析以Cu Kα辐射的入射束生成的X射线粉末衍射图。图19A提供了化合物33形式N在室温下的X射线粉末衍射图。

[1405] 在一些实施例中,化合物33形式N的特征在于具有13.0±0.2°2θ、14.3±0.2°2θ、和18.2±0.2°2θ中的一个或多个处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式N的特征在于具有13.0±0.2°2θ、14.3±0.2°2θ、和18.2±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式N的特征在于具有以下信号的X射线粉末衍射图:(a)在13.0±0.2°2θ、14.3±0.2°2θ、和18.2±0.2°2θ处的信号;和(b)在至少两个、至少四个、至少六个、至少八个或至少十个选自以下的2θ值处的信号:4.2±0.2°2θ、8.8±0.2°2θ、11.7±0.2°2θ、12.3±0.2°2θ、12.6±0.2°2θ、15.6±0.2°2θ、17.1±0.2°2θ、17.6±0.2°2θ、18.7±0.2°2θ、19.2±0.2°2θ、19.6±0.2°2θ、20.5±0.2°2θ、21.5±0.2°2θ、21.8±0.2°2θ、22.2±0.2°2θ、22.7±0.2°2θ、23.1±0.2°2θ、24.0±0.2°2θ、25.6±0.2°2θ、26.1±0.2°2θ、26.8±0.2°2θ、28.0±0.2°2θ、和28.4±0.2°2θ。在一些实施例中,化合物33形式N的特征在于基本上类似于图19A的X射线粉末衍射图。

[1406] 本发明的另一方面提供一种包含化合物33形式N的组合物。在一些实施例中,本发明的组合物包含基本上纯的结晶化合物33形式N。在一些实施例中,组合物基本上由化合物33形式N组成。

[1407] 本发明的另一方面提供制备化合物33形式N的方法。在一些实施例中,化合物33形式N通过将化合物33形式A添加至乙酸乙酯(EtOAc)中、在室温下搅拌且分离固体形式来制备。

[1408] 20.化合物33形式O

[1409] 在一些实施例中,化合物33为包含结晶形式O的结晶固体。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含30%至99%的结晶化合物33形式O。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含40%至99%的化合物33形式O。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含50%至99%的化合物33形式O。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含60%至99%的化合物33形式O。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含70%至99%的化合物33形式O。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含75%至99%的化合物33形式O。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含80%至99%的化合物33形式O。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含85%至99%的化合物33形式O。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含90%至99%的化合物33形式O。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含

95％至99％的化合物33形式O。

[1410] 因此,在一些实施例中,化合物33形式O是基本上结晶的。在一些实施例中,化合物33形式O是基本上纯的结晶。在一些实施例中,化合物33形式O的特征在于通过X射线粉末衍射分析以Cu Kα辐射的入射束生成的X射线粉末衍射图。图20A提供了化合物33形式O在室温下的X射线粉末衍射图。

[1411] 在一些实施例中,化合物33形式O的特征在于具有7.0±0.2°2θ、10.4±0.2°2θ、17.4±0.2°2θ、和21.2±0.2°2θ中的一个或多个处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式O的特征在于具有7.0±0.2°2θ、10.4±0.2°2θ、17.4±0.2°2θ、和21.2±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33形式O的特征在于具有以下信号的X射线粉末衍射图:(a)具有在7.0±0.2°2θ、10.4±0.2°2θ、17.4±0.2°2θ、和21.2±0.2°2θ处的信号的衍射图;和(b)在至少一个、至少两个、至少四个或至少六个选自以下的2θ值处的信号:8.3±0.2°2θ、8.8±0.2°2θ、15.5±0.2°2θ、16.6±0.2°2θ、16.9±0.2°2θ、18.8±0.2°2θ、19.5±0.2°2θ、20.4±0.2°2θ、21.6±0.2°2θ、22.3±0.2°2θ、22.9±0.2°2θ、和23.3±0.2°2θ。在一些实施例中,化合物33形式O的特征在于基本上类似于图20A的X射线粉末衍射图。

[1412] 本发明的另一方面提供一种包含化合物33形式O的组合物。在一些实施例中,本发明的组合物包含基本上纯的结晶化合物33形式O。在一些实施例中,组合物基本上由化合物33形式O组成。

[1413] 本发明的另一方面提供制备化合物33形式O的方法。在一些实施例中,化合物33形式O通过将化合物33THF溶剂合物形式A悬浮于乙酸乙酯(EtOAc)中、在室温下搅拌所述悬浮液约两天且分离固体形式来制备。

[1414] 21.化合物33钾盐形式A

[1415] 在一些实施例中,化合物33为包含钾盐形式A的结晶固体。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含30％至99％的结晶化合物33钾盐形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含40％至99％的化合物33钾盐形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含50％至99％的化合物33钾盐形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含60％至99％的化合物33钾盐形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含70％至99％的化合物33钾盐形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含75％至99％的化合物33钾盐形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含80％至99％的化合物33钾盐形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含85％至99％的化合物33钾盐形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含90％至99％的化合物33钾盐形式A。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含95％至99％的化合物33钾盐形式A。

[1416] 因此,在一些实施例中,化合物33钾盐形式A是基本上结晶的。在一些实施例中,化合物33钾盐形式A是基本上纯的结晶。在一些实施例中,化合物33钾盐形式A的特征在于通过X射线粉末衍射分析以Cu Kα辐射的入射束生成的X射线粉末衍射图。图21A提供了化合物33钾盐形式A在室温下的X射线粉末衍射图。

[1417] 在一些实施例中,化合物33钾盐形式A的特征在于具有11.7±0.2°2θ、18.0±0.2°

2θ、和20.7±0.2°2θ中的一个或多个处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33钾盐形式A的特征在于具有11.7±0.2°2θ、18.0±0.2°2θ、和20.7±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33钾盐形式A的特征在于基本上类似于图21A的X射线粉末衍射图。

[1418] 本发明的另一方面提供一种包含化合物33钾盐形式A的组合物。在一些实施例中,本发明的组合物包含基本上纯的结晶化合物33钾盐形式A。在一些实施例中,组合物基本上由化合物33钾盐形式A组成。

[1419] 本发明的另一方面提供了制备化合物33钾盐形式A的方法。在一些实施例中,化合物33钾盐形式A通过在约50℃下将化合物33形式A溶解于丙酮中、在室温下将所述化合物33形式A丙酮溶液分配到容器中、添加KOH水溶液、且在室温下经由蒸发获得化合物33钾盐形式A来制备。

[1420] 22.化合物33钾盐形式B

[1421] 在一些实施例中,化合物33为包含钾盐形式B的结晶固体。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含30%至99%的结晶化合物33钾盐形式B。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含40%至99%的化合物33钾盐形式B。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含50%至99%的化合物33钾盐形式B。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含60%至99%的化合物33钾盐形式B。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含70%至99%的化合物33钾盐形式B。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含75%至99%的化合物33钾盐形式B。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含80%至99%的化合物33钾盐形式B。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含85%至99%的化合物33钾盐形式B。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含90%至99%的化合物33钾盐形式B。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含95%至99%的化合物33钾盐形式B。

[1422] 因此,在一些实施例中,化合物33钾盐形式B是基本上结晶的。在一些实施例中,化合物33钾盐形式B是基本上纯的结晶。在一些实施例中,化合物33钾盐形式B的特征在于通过X射线粉末衍射分析以Cu Kα辐射的入射束生成的X射线粉末衍射图。图22A提供了化合物33形式B在室温下的X射线粉末衍射图。

[1423] 在一些实施例中,化合物33钾盐形式B的特征在于具有以下中的一个或多个处的信号的X射线粉末衍射图:9.1±0.2°2θ、13.7±0.2°2θ、15.3±0.2°2θ、17.5±0.2°2θ、和21.7±0.2°2θ。在一些实施例中,化合物33钾盐形式B的特征在于具有以下中的二或更多者处的信号的X射线粉末衍射图:9.1±0.2°2θ、13.7±0.2°2θ、15.3±0.2°2θ、17.5±0.2°2θ、和21.7±0.2°2θ。在一些实施例中,化合物33钾盐形式B的特征在于具有以下中的三或更多者处的信号的X射线粉末衍射图:9.1±0.2°2θ、13.7±0.2°2θ、15.3±0.2°2θ、17.5±0.2°2θ、和21.7±0.2°2θ。在一些实施例中,化合物33钾盐形式B的特征在于具有以下信号的X射线粉末衍射图:9.1±0.2°2θ、13.7±0.2°2θ、15.3±0.2°2θ、17.5±0.2°2θ、和21.7±0.2°2θ。在一些实施例中,化合物33钾盐形式B的特征在于具有以下信号的X射线粉末衍射图:(a)在9.1±0.2°2θ、13.7±0.2°2θ、15.3±0.2°2θ、17.5±0.2°2θ、和21.7±0.2°2θ中的三或更多者处的信号;和(b)在至少一个、至少两个或至少三个选自6.9±0.2°2θ、10.8±0.2°2θ、

20.0±0.2°2θ、和20.6±0.2°2θ的2θ值处的信号。在一些实施例中,化合物33钾盐形式B的特征在于基本上类似于图22A的X射线粉末衍射图。

[1424] 本发明的另一方面提供一种包含化合物33钾盐形式B的组合物。在一些实施例中,本发明的组合物包含基本上纯的结晶化合物33钾盐形式B。在一些实施例中,组合物基本上由化合物33钾盐形式B组成。

[1425] 本发明的另一方面提供了制备化合物33钾盐形式B的方法。在一些实施例中,化合物33钾盐形式B通过在约50℃下在超声处理下将化合物33形式A溶解于1,4-二噁烷中、在室温下将所述化合物33 1,4-二噁烷溶液分配到容器中、添加KOH水溶液、且在室温下分离化合物33钾盐形式B来制备。

[1426] 23.化合物33钾盐形式C

[1427] 在一些实施例中,化合物33为包含钾盐形式C的结晶固体。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含30%至99%的结晶化合物33钾盐形式C。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含40%至99%的化合物33钾盐形式C。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含50%至99%的化合物33钾盐形式C。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含60%至99%的化合物33钾盐形式C。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含70%至99%的化合物33钾盐形式C。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含75%至99%的化合物33钾盐形式C。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含80%至99%的化合物33钾盐形式C。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含85%至99%的化合物33钾盐形式C。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含90%至99%的化合物33钾盐形式C。在一些实施例中,相对于固体化合物33的总重量,结晶固体包含95%至99%的化合物33钾盐形式C。

[1428] 因此,在一些实施例中,化合物33钾盐形式C是基本上结晶的。在一些实施例中,化合物33钾盐形式C是基本上纯的结晶。在一些实施例中,化合物33钾盐形式C的特征在于通过X射线粉末衍射分析以Cu Kα辐射的入射束生成的X射线粉末衍射图。图23A提供了化合物33钾盐形式C在室温下的X射线粉末衍射图。

[1429] 在一些实施例中,化合物33钾盐形式C的特征在于具有16.8±0.2°2θ和19.3±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33钾盐形式C的特征在于具有(a)16.8±0.2°2θ和19.3±0.2°2θ和(b)6.7±0.2°2θ和/或10.5±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33钾盐形式C的特征在于具有6.7±0.2°2θ、10.5±0.2°2θ.16.8±0.2°2θ、和19.3±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33钾盐形式C的特征在于基本上类似于图23A的X射线粉末衍射图。

[1430] 本发明的另一方面提供一种包含化合物33钾盐形式C的组合物。在一些实施例中,本发明的组合物包含基本上纯的结晶化合物33钾盐形式C。在一些实施例中,组合物基本上由化合物33钾盐形式C组成。

[1431] 本发明的另一方面提供了制备化合物33钾盐形式C的方法。在一些实施例中,化合物33钾盐形式C通过在约50℃下将化合物33形式A溶解于丙酮/水溶液(例如,v/v 9:1)中、在室温下将所述化合物33 4-二噁烷溶液分配到容器中、添加KOH水溶液(例如,K/化合物33摩尔比为约1:1)、在室温下经由蒸发获得化合物33钾盐形式C来制备。

[1432] 包含无定形化合物33的固体分散体

[1433] 在另一方面,本发明提供一种固体分散体,其包含无定形化合物33和聚合物。在一个实施例中,聚合物为乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)。在另一个实施例中,聚合物为聚乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯PVPVA。在另一个实施例中,聚合物为羟丙基甲基纤维素(HPMC)。其它合适的示例性聚合物如以引用的方式全文并入本文中的WO 2011/119984中所述。

[1434] 在一个实施例中,聚合物以基于分散体(在干燥或固化前)的总重量约0.1重量%至约10重量%的量存在。在一个实施例中,聚合物以基于分散体(在干燥或固化前)的总重量约0.2重量%至约7.5重量%的量存在。在一个实施例中,聚合物以基于分散体(在干燥或固化前)的总重量约0.2重量%至约5.0重量%的量存在。

[1435] 在另一个实施例中,化合物33以所述固体分散体的约30重量%至约80重量%的量存在。在另一个实施例中,化合物33以所述固体分散体的约50重量%的量存在。在另一个实施例中,化合物33以所述固体分散体的约80重量%的量存在。

[1436] 一些实施例提供无聚合物的经喷雾干燥的纯无定形化合物33。

[1437] 在另一方面中,本发明提供一种药物组合物,其包含固体分散体和药学上可接受的载体。在一些实施例中,本发明提供一种药物组合物,其包含不含聚合物的经喷雾干燥的纯的基本上无定形化合物33。

[1438] 制备无定形化合物和固体分散体的方法

[1439] 可以制备本文所公开的任何化合物的无定形形式和包含那些无定形化合物的固体分散体。从本发明的化合物或所述化合物的盐、溶剂合物或水合物开始,所述化合物的无定形形式可通过旋转蒸发或通过喷雾干燥方法制备。在一些实施例中,本发明的无定形化合物为化合物33或其药学可接受的盐或氘化衍生物。本发明的一些实施例提供一种药物组合物,其包含无定形化合物33或其药学上可接受的盐或氘化衍生物。在一些实施例中,包含无定形化合物33或其药学上可接受的盐或氘化衍生物的组合物为喷雾干燥的分散体。

[1440] 将本发明的化合物、盐、溶剂合物或水合物溶解于适当溶剂(如甲醇)中且使所述甲醇旋转蒸发以留下泡沫,从而产生无定形形式。在一些实施例中,使用温水浴加快蒸发。

[1441] 无定形形式还可使用喷雾干燥方法从本文所述的任何化合物、盐、溶剂合物或水合物(包括例如化合物33和化合物33的盐、溶剂合物和水合物)制备。喷雾干燥是将液体进料转换成干燥颗粒形式的过程。任选地,二次干燥过程(例如流化床干燥或真空干燥)可用于减少残留溶剂至药学上可接受的水平。通常,喷雾干燥涉及使高度分散的液体悬浮液或溶液与足够体积的热空气接触,以使液滴蒸发和干燥。待喷雾干燥的制剂可以是可使用所选喷雾干燥装置雾化的任何溶液、粗悬浮液、浆液、胶态分散体或糊状物。在一个标准程序中,将制剂喷入使溶剂蒸发且将干燥产物输送至收集器(例如旋风器)的温过滤空气流中。接着使废空气与溶剂一起排出,或者将废空气传送至冷凝器以捕捉并潜在再循环溶剂。市售装置类型可用于进行喷雾干燥。例如,商用喷雾干燥器由Buchi Ltd.And Niro制造(例如,由Niro制造的喷雾干燥器的PSD线)(参见US 2004/0105820;us 2003/0144257)。

[1442] 喷雾干燥通常采用固体物质装载量为约3重量%至约30重量%(亦即,药物和赋形剂),例如约4重量%至约20重量%、优选至少约10%。一般来说,固体装载量的上限受所得溶液的粘度(例如泵送能力)和组分在溶液中的溶解度支配。通常,溶液的粘度可决定所得

粉末产物中的粒子的尺寸。

[1443] 用于喷雾干燥的技术和方法可见于Perry's Chemical Engineering Handbook,第6版,R.H.Perry,D.W.Green&J.O.Maloney编),McGraw-Hill book co.(1984);和Marshall"Atomization and Spray-Drying"50,Chem.Eng.Prog.Monogr.Series 2(1954)。一般来说,喷雾干燥以进口温度约60℃至约200℃,例如约95℃至约185℃、约110℃至约182℃、约96℃至约180℃,例如约145℃来进行。喷雾干燥通常以出口温度约30℃至约90℃,例如约40℃至约80℃、约45℃至约80℃,例如约75℃来进行。雾化流速通常为约4kg/h至约12kg/h,例如约4.3kg/h至约10.5kg/h,例如约6kg/h或约10.5kg/h。进料流速通常为约3kg/h至约10kg/h,例如约3.5kg/h至约9.0kg/h,例如约8kg/h或约7.1kg/h。雾化比通常为约0.3至1.7,例如约0.5至1.5,例如约0.8或约1.5。

[1444] 去除溶剂可能需要随后的干燥步骤,如盘式干燥、流体床干燥(例如约室温至约100℃)、真空干燥、微波干燥、转鼓干燥或双锥真空干燥(例如约室温至约200℃)。

[1445] 在另一方面,本发明提供一种制备无定形化合物33的过程,其包含喷雾干燥所述化合物。在另一个实施例中,所述过程包含将化合物33(或其盐、溶剂合物或水合物)与合适溶剂或溶剂混合物组合且然后喷雾干燥所述混合物以获得无定形化合物33。在另一个实施例中,溶剂为有机溶剂或有机溶剂混合物。在另一个实施例中,溶剂为选自以下的有机溶剂或有机溶剂混合物:二氯甲烷(DCM)、乙醇(EtOH)、四氢呋喃(THF)、和2-甲基四氢呋喃(Me-THF)。在另一个实施例中,溶剂混合物包含一种或多种有机溶剂与水,如基于溶剂混合物总体积约1%水、约2%水、约3%水、约5%水、约10%水、约12.5%水、约15%水或约20%水的组合。在一个实施例中,所述溶剂混合物包含DCM、EtOH和约10%水。在一个实施例中,所述溶剂混合物包含约70%DCM、约29%EtOH和约1%水。在另一个实施例中,所述溶剂混合物包含约65.98%水、约27.17%EtOH和约0.87%水。在另一个实施例中,所述溶剂混合物包含约59%DCM、约40%EtOH和约1%水。在一个实施例中,所述溶剂混合物包含THF和水。在另一个实施例中,所述溶剂混合物包含Me-THF、EtOH和水。其它合适的示例性溶剂如以引用的方式全文并入本文中的WO 2011/119984中所述。

[1446] 在另一个实施例中,所述过程包含:a)形成包含化合物33(或其盐、溶剂合物或水合物)、聚合物、和溶剂或溶剂混合物的混合物;和b)喷雾干燥所述混合物以形成固体分散体。

[1447] 本发明的另一方面提供药物组合物,其包含根据选自式I、I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G和I-H中的任一式的化合物和化合物1-342、那些化合物的互变异构体、那些化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐、和前述任一者的氘化衍生物。在一些实施例中,向有需要的患者施用包含至少一种选自以下的化合物的药物组合物:式I、I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G和I-H化合物和化合物1-342、那些化合物的互变异构体、那些化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐、和前述任一者的氘化衍生物。

[1448] 药物组合物可进一步包含至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,至少一种药学上可接受的载体选自药学上可接受的媒剂和药学上可接受的佐剂。在一些实施例中,至少一种药学上可接受的选自药学上可接受的填充剂、崩解剂、表面活性剂、粘合剂、润滑剂。

[1449] 还应理解的是,本公开的药物组合物可用于组合疗法中;即,本文所述的药物组合

物可进一步包括另一种活性治疗剂。或者,包含至少一种式I、I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G和I-H化合物和那些化合物的互变异构体、那些化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐、和前述任一者的氘化衍生物的药物组合物可作为单独组合物与包含至少一种其它活性治疗剂的组合物同时、在其之前或在其之后施用。在具体实施例中,包含至少一种选自化合物1-342、那些化合物的互变异构体、那些化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐、和前述任一者的氘化衍生物的药物组合物可作为单独组合物与包含至少一种其它活性治疗剂的组合物同时、在其之前或在其之后施用。

[1450] 如上文所述,本文所公开的药物组合物可任选地进一步包含至少一种药学上可接受的载体。所述至少一种药学上可接受的载体可选自佐剂和媒剂。如本文所用,至少一种药学上可接受的载体包括适于所要特定剂型的任何和所有溶剂、稀释剂、其它液体媒剂、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,D.B.Troy编,Lippincott Williams&Wilkins,Philadelphia和Encyclopedia of Pharmaceutical Technology,J.Swarbrick和J.C.Boylan编,1988-1999,Marcel Dekker,New York公开了用于调配药物组合物的各种载体和其已知制备技术。除任何常规载体与本公开的化合物不相容,如产生任何不良生物效应或另外以有害方式与药物组合物的任何其它组分相互作用的外,预期载体的使用在本公开的范围内。合适药学上可接受的载体的非限制性实例包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(如人血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、和山梨酸钾)、饱和植物脂肪酸的偏甘油混合物、水、盐和电解质(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、醣类(如乳糖、葡萄糖和蔗糖)、淀粉(如玉米淀粉和马铃薯淀粉)、纤维素和其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素)、粉状黄蓍胶、麦芽、明胶、滑石、赋形剂(如可可脂和栓剂蜡)、油(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(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(Ringer's solution)、乙醇、磷酸盐缓冲溶液、无毒相容性润滑剂(如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁)、着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、防腐剂和抗氧化剂。

[1451] 在本发明的另一方面,本文所述的化合物和药物组合物用于治疗AATD。在一些实施例中,需要使用本发明的化合物和组合物治疗的受试者携带ZZ突变。在一些实施例中,需要使用本发明的化合物和组合物治疗的受试者携带SZ突变。

[1452] 在一些实施例中,本发明的方法包含向有需要的患者施用包含至少一种选自以下的化合物的药物组合物:式I、I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G和I-H化合物中的任一者和那些化合物的互变异构体、那些化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐、和前述任一者的氘化衍生物。在一些实施例中,式I化合物选自化合物1-342、那些化合物的互变异构体、那些化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐、和前述任一者的氘化衍生物。在一些实施例中,所述有需要的患者具有α-1抗胰蛋白酶基因中的Z突变。在一些实施例中,所述有需要的患者对于α-1抗胰蛋白酶基因中的Z突变为同型接合的。

[1453] 本发明的另一方面提供调节α-1抗胰蛋白酶活性的方法,其包含使所述α-1-抗胰

蛋白酶与至少一种式I、I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G和I-H化合物和那些化合物的互变异构体、那些化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐、和前述任一者的氘化衍生物接触的步骤。在具体实施例中,调节α-1抗胰蛋白酶活性的方法包含使所述α-1抗胰蛋白酶与至少一种选自以下的化合物接触的步骤:化合物1-342、那些化合物的互变异构体、那些化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐、和前述任一者的氘化衍生物。

[1454] 本发明的一些实施例提供本发明的化合物、其药学上可接受的盐、和其氘化衍生物的喷雾干燥分散体。在一些实施例中,喷雾干燥分散体包含30%-50%化合物33(或其盐或氘化衍生物)和聚合物。在一些实施例中,喷雾干燥分散体包含30%-50%化合物33(或其盐或氘化衍生物)和聚乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯(PVPVA)。在一些实施例中,喷雾干燥分散体包含30%-50%化合物33(或其盐或氘化衍生物)和羟丙甲基纤维(HPMC)。在一些实施例中,喷雾干燥分散体包含30%-50%化合物33(或其盐或氘化衍生物)和HPMCAS。在一些实施例中,喷雾干燥分散体包含50-80%化合物33(或其盐或氘化衍生物)和聚合物。在一些实施例中,喷雾干燥分散体包含50%-80%化合物33(或其盐或氘化衍生物)和聚乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯(PVPVA)。在一些实施例中,喷雾干燥分散体包含50%-80%化合物33(或其盐或氘化衍生物)和羟丙甲基纤维(HPMC)。在一些实施例中,喷雾干燥分散体包含50%-80%化合物33(或其盐或氘化衍生物)和HPMCAS。

[1455] III.化合物的制备

[1456] 本文所公开的所有属类、亚属和具体化合物式都被视为本发明的一部分。

[1457] A.式I化合物

[1458] 本发明的化合物可根据标准化学实践或如本文所述来制备。贯穿以下合成流程且在用于制备I、I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G和I-H化合物、化合物1-342、那些化合物的互变异构体、那些化合物和其互变异构体的药学上可接受的盐、和前述任一者的氘化衍生物的描述中,使用以下缩写:

[1459] 缩写

[1460] 18-冠-6=1,4,7,10,13,16-六氧杂环十八烷

[1461] BrettPhos Pd G1=氯[2-(二环己基膦基)-3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯基][2-(2-氨基乙基)苯基]钯(II)或(BrettPhos)氯化钯(II)苯乙胺

[1462] BrettPhos Pd G4=二环己基-[3,6-二甲氧基-2-[2,4,6-三(丙-2-基)苯基]苯基]磷烷;甲磺酸;N-甲基-2-苯基苯胺;钯

[1463] CBzCl=氯甲酸苄酯

[1464] Cphos=2-二环己基膦基-2′,6′-双(N,N-二甲基氨基)联苯

[1465] Cs_2CO_3=碳酸铯

[1466] DCE=1,2-二氯乙烷

[1467] DIPEA =N,N-二异丙基乙胺或N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺

[1468] DMAP=二甲基氨基吡啶

[1469] DMF=二甲基甲酰胺

[1470] DMSO=二甲亚砜

[1471] Dppf=1,1′-二茂铁二基-双(联苯基膦)

[1472] DTBPF=1,1′-双(二-叔丁基膦基)二茂铁

[1473] EtOAc＝乙酸乙酯

[1474] HATU＝[二甲基氨基(三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亚甲基]-二甲基-铵(六氟化磷离子)

[1475] IPA＝异丙醇

[1476] KOtBu＝叔丁醇钾

[1477] K_3PO_4＝磷酸三钾

[1478] MeOH＝甲醇

[1479] MP-TMT清除剂树脂＝大孔聚苯乙烯结合的三巯基三嗪,一种2,4,6-三巯基三嗪(TMT)的树脂结合等效物。

[1480] MTBE＝甲基叔丁基醚

[1481] $NaCNBH_3$＝氰基硼氢化钠

[1482] NMM＝N-甲基吗啉

[1483] NaOtBu＝叔丁醇钠

[1484] $Pd_2(dba)_3$＝三(二亚苄基丙酮)二钯(0)

[1485] $Pd(dppf)_2Cl_2$＝[1,1′-双(联苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)

[1486] $PdCl_2(PPh_3)_2$＝双(三苯膦)二氯化钯(II)

[1487] Pd(OAc)2＝乙酸钯(II)

[1488] $Pd(tBu_3P)_2$＝双(三-叔丁基膦)钯(0)

[1489] PivCl＝特戊酰氯

[1490] PTSA＝对甲苯磺酸一水合物

[1491] rac-BINAP＝(±)-2,2′-双(联苯基膦基)-1,1′-联二萘

[1492] [Rh(COD)Cl]2＝氯(1,5-环辛二烯)铑(I)二聚物

[1493] SEMCl＝2-(三甲基硅基)乙氧基甲基氯化物

[1494] SFC＝超临界流体色谱

[1495] SPhos＝2-二环已基膦基-2′,6′-二甲氧基联苯

[1496] SPhos Pd G4＝二环已基-[2-(2,6-二甲氧基苯基)苯基]磷烷;甲磺酸;N-甲基-2-苯基苯胺;钯

[1497] SPM32＝3-巯基丙基乙基硫醚二氧化硅

[1498] TBAB＝四丁基溴化铵

[1499] TBAF＝四丁基氟化铵

[1500] tBuXPhos Pd G1＝氯[2-(二-叔丁基膦基)-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯基][2-(2-氨基乙基)苯基)]钯(II)或t-BuXPhos氯化钯(II)苯乙胺

[1501] tBuXPhos Pd G3＝[(2-二-叔丁基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯基)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯基)]甲磺酸钯(II)

[1502] tBuXPhos Pd G4＝甲磺酸基(2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-甲基氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)二氯甲烷

[1503] TEA＝三乙胺

[1504] TFA＝三氟乙酸

[1505] THF＝四氢呋喃

[1506] THP＝四氢吡喃

[1507] TMSI＝三甲基碘硅烷

[1508] XantPhos Pd G3＝[(4,5-双(联苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯基)]甲磺酸钯(II)

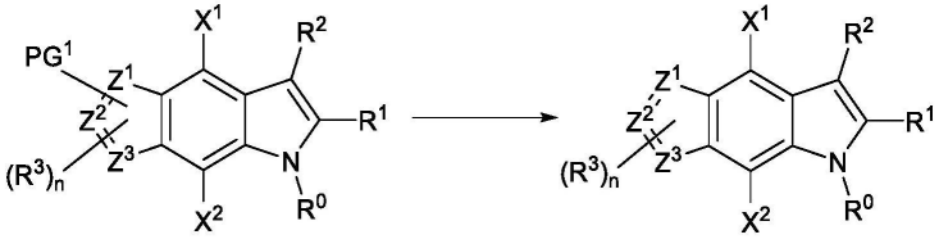
[1509] XPhos Pd G1＝(2-二环已基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯基)[2-(2-氨基乙基)苯基)]氯化钯(II)或(XPhos)氯化钯(II)苯乙胺

[1510] XPhos Pd G3＝(2-二环已基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯基)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯基)]甲磺酸钯(II)

[1511] 在一些实施例中,用于制备式I化合物、互变异构体、那些化合物或互变异构体的药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物的过程包含以下方案1-9中描绘的反应:

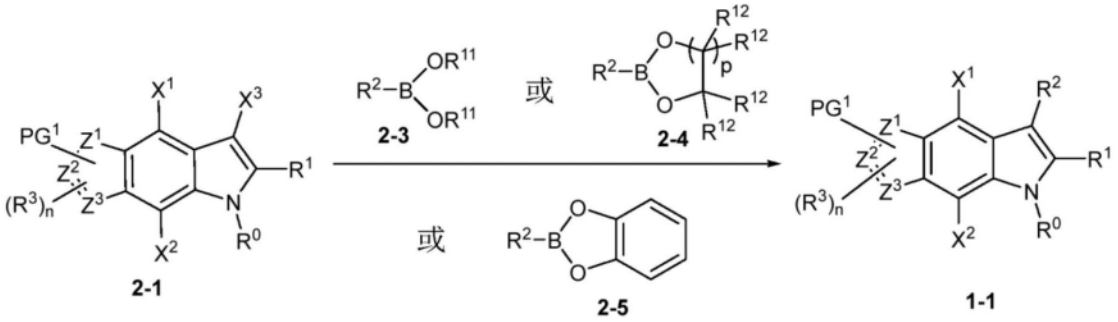
[1512] 方案1提供用于由式1-1化合物制备式I化合物、其互变异构体、盐或衍生物的方法,其中变量X^1、X^2 R^0、R^1、R^2、R^3、Z^1、Z^2、Z^3和n为上文在式I中定义。当Z^1、Z^2或Z^3中的至少一个为氮原子时,使用保护基(PG^1)。在一些实施例中,PG^1选自对甲苯磺酰胺(Tosyl)、特戊酰基(Piv)、三甲基硅基乙氧基甲基(SEM)、四氢吡喃基(THP)、苯基磺酰基、氨基甲酸苄酯(Cbz)、苄基(Bn)、对-甲氧基苄基(PMB)、氨基甲酸叔丁酯(Boc)、烯丙基氧基氨基甲酸酯(Alloc)、氨基甲酸9-芴基甲基酯(FMOC)、甲氧基甲基(MOM)、苄氧基甲基(BOM)、2-甲氧基乙氧基乙基(MEM)、三氟乙酰胺或任何其它合适保护基。本领域中已知的任何合适条件,如用于使氮原子发生脱保护反应的那些条件,可用于由式1-1化合物制备式I化合物。在一些实施例中,方案1中描绘的反应在碱如金属氢氧化物(例如NaOH或KOH的水溶液)存在下来进行。所述反应可在高温(例如,60℃)下进行。可使用溶剂混合物,如MeOH和THF。本领域中已知的替代条件可适当地用于使PG^1脱保护。

[1513] 方案1

[1514] 

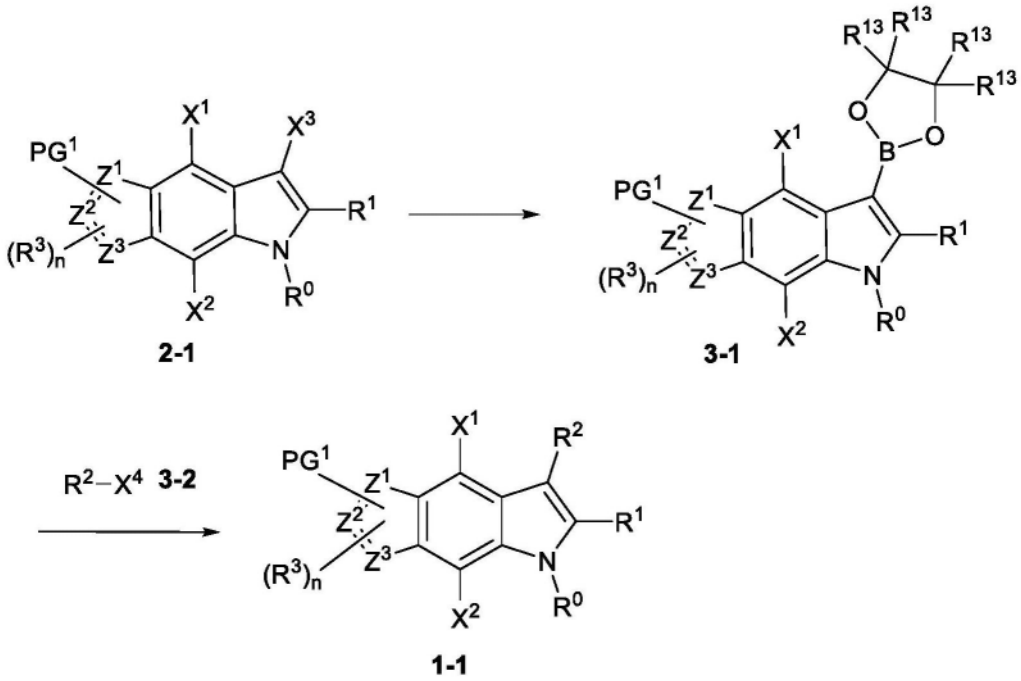
[1515] 在一些实施例中,如方案2中所示,用于制备式1-1化合物的过程包含使式2-1(其中X^1、X^2 R^0、R^1、R^2,R^3、Z^1、Z^2、Z^3和n为上文在式I.中所定义)化合物与式2-3的硼酸或硼酸酯、式2-4的硼酸酯或式2-5的硼酸酯反应。R^{11}可为氢或合适烷基,如ME、Et、丙基、异丙基或异丁基。每个R^{12}可独立地为氢、甲基或任何其它合适的烷基。X^3为任何合适卤化物(例如I、Br或Cl)。变量p可为1或2。在一些实施例中,生成化合物1-1的反应在任何合适偶合试剂如钯催化剂(例如Pd(dppf)Cl_2、Pd(OAc)$_2$、Pd(PPh_3)$_4$或XPhos Pd G3)存在下在碱(Na_2CO_3、Cs_2CO_3、K_3PO_4)存在下进行。在一些实施例中,反应可在极性溶剂(1,4-二噁烷)中在添加热存在下(>80℃)进行。

[1516] 方案2

[1517] 

[1518] 方案3是指用于由式2-1化合物制备式1-1化合物的额外过程,其中方案3中所描绘的变量为如上文所定义。R^{13}为氢原子或任何合适烷基(例如Me、Et)。X^4为任何合适卤素(例如,I、Br或Cl)。式3-1化合物可使用由芳基卤化物形成硼酸酯的任何合适条件由式2-1化合物制备。在一些实施例中,可在催化剂(例如Pd(dppf)Cl_2)和有机碱(三乙胺)存在下使用4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷。式3-1化合物可经由在合适催化剂和碱存在下与式3-2卤化物进行交联偶合反应来转化成式1-1化合物。例如,在一些实施例中,偶合反应在催化剂如Pd(dppf)Cl_2、碱(例如Na_2CO_3)存在下进行。所述反应可在极性溶剂(1,4-二噁烷)中在高温(例如>90℃)下进行。

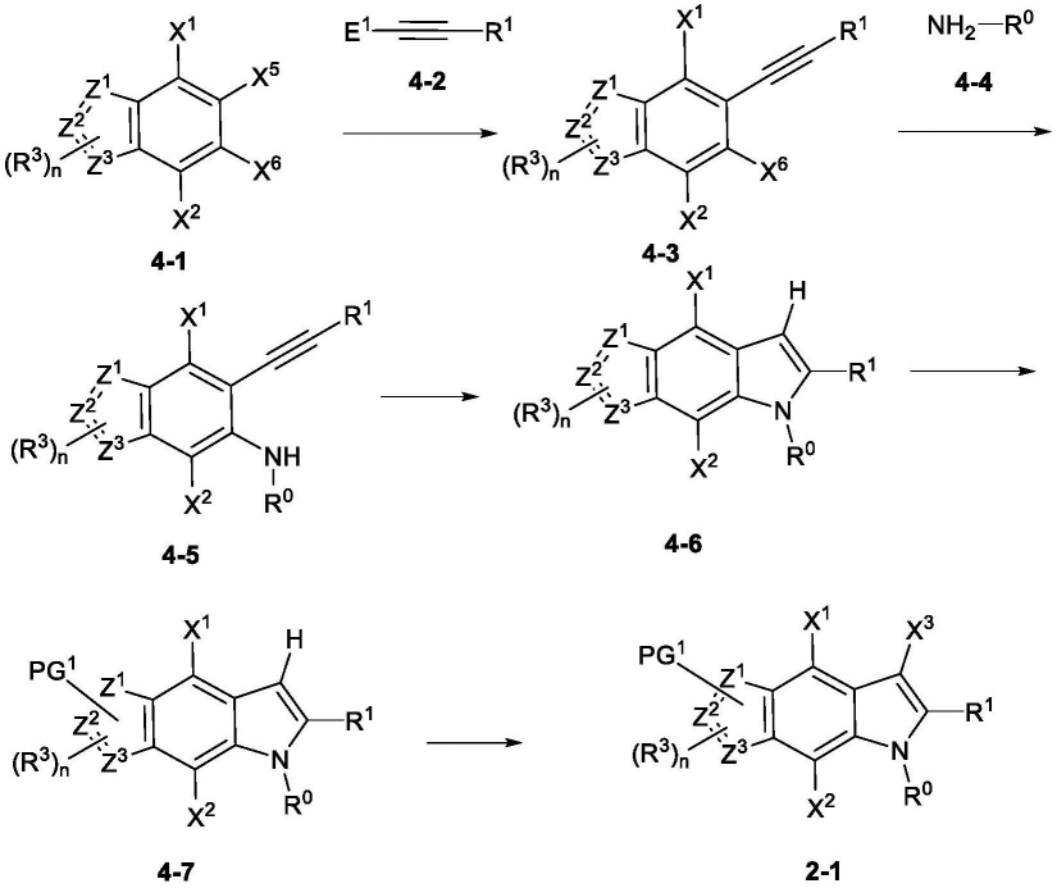
[1519] 方案3

[1520] 

[1521] 方案4提供用于制备式2-1化合物的过程。X^5和X^6为任何合适卤素(例如Cl、Br或I)。E^1为氢、$SiMe_3$或$SnBu_4$。所有其它变量为如上文所定义。式2-1化合物可在以上方案2和方案3中使用。本领域中已知的用于炔烃偶合(例如Sonagashira偶合)的任何合适条件可用于由式2-1化合物和式4-2炔烃制备式4-3化合物。在一些实施例中,反应可在CuI和Pd$(PPh_3)_2Cl_2$存在下进行。在一些实施例中,可使用如三乙胺或DIPEA的碱。在一些额外实施例中,可存在KOH或CsF。式4-3化合物和式4-4胺可使用本领域中已知的任何胺偶合条件转化成4-5化合物。例如,在一些实施例中,反应在催化剂(例如BrettPhos Pd G1、tBuXPhos Pd G1、BrettPhos Pd G4或tBuXPhos Pd G1)存在下进行。反应可在合适碱(例如NaOtBu)和溶剂如

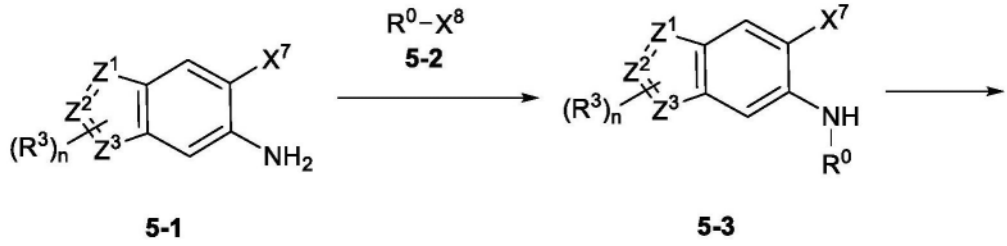
THF、tBuOH或乙醇存在下进行。在一些实施例中,反应可使用添加热量(70℃)进行。式4-5化合物可使用使胺与炔烃发生分子内反应的任何合适条件转化成式4-6化合物。反应可在极性溶剂(DMSO、EtOH或AcOH)存在下使用添加热量(例如60℃或150℃)进行。在一些实施例中,反应可在CuI存在下进行。本领域技术人员已知的任何合适条件,如用于保护氮原子的那些条件,可用于由式4-6化合物生成式4-7化合物。在一些实施例中,反应在三甲基乙酰氯(Piv-Cl)或对甲苯磺酰氯(Ts-Cl)存在下进行。所述反应可在碱(例如KOtBu)存在下进行。合适的卤化剂(例如N-碘琥珀酰亚胺)可用于将式4-7化合物转化为式2-1化合物。

[1522] 方案4

[1523] 

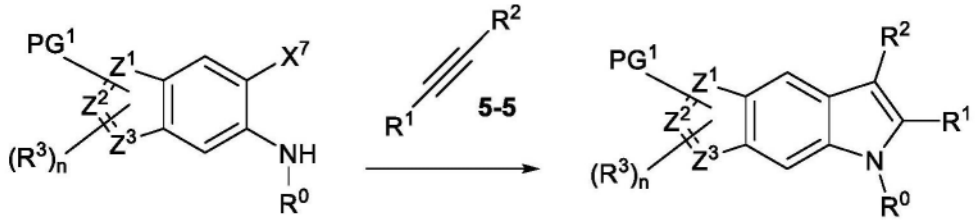
[1524] 方案5提供了用于由式5-1化合物制备式5-6化合物的过程。X^7为任何合适的卤素(例如Cl、Br或I)。X^8为合适的卤素(例如Cl、Br或I)。其它变量为如式I中定义。式5-6化合物可以用作在方案1中的式1-1化合物。式5-3化合物可通过使式5-1化合物与式5-2化合物反应来制备。所述反应可在催化剂系统(例如tBuXPhos Pd G4)和碱(例如NaOtBu)存在下进行。所述反应可在溶剂如tBuOH中进行。式5-4化合物可使用适于保护氮原子的任何试剂由式5-3化合物制备。在一些实施例中,可在碱(例如,KOtBu)存在下使用三甲基乙酰氯(Piv-Cl)。式5-6化合物可通过使式5-4化合物与式5-5炔烃在催化剂(例如$Pd(P_tBu_3)_2$)和胺碱(例如N-甲基二环己基胺)存在下反应来制备。在一些实施例中,反应可在极性溶剂1,4-二噁烷中使用添加热量(110℃)进行。

[1525] 方案5



5-1 5-3

[1526]



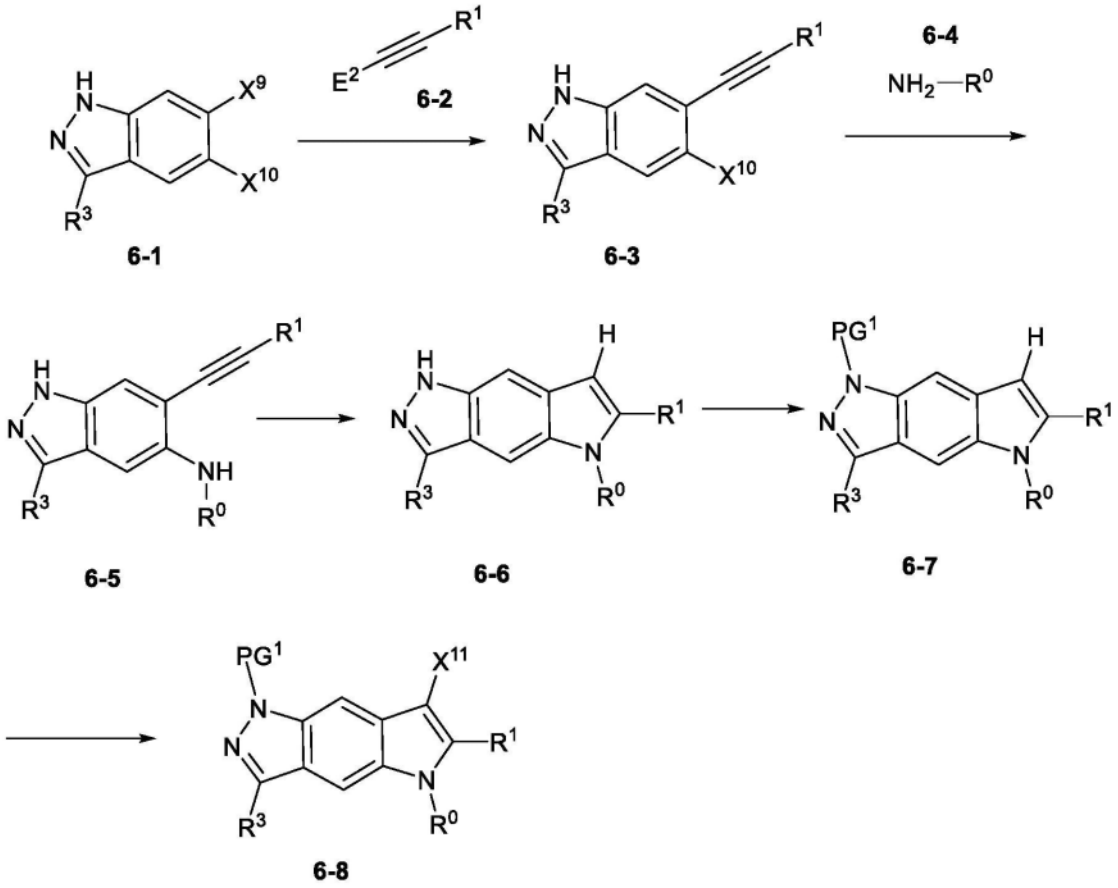
5-4 5-6

[1527] 方案6提供用于制备式6-8化合物的过程。式6-8化合物可以用作以上式2-1化合物。X^9和X^{10}为独立地选择的卤素(如Cl、Br或I)。X^{11}为卤素(例如Br或I)。E^2为氢原子、$SnBu_4$或$SiMe_3$。其它变量为如式I中定义。

[1528] 式6-1化合物可使用本领域技术人员已知的使芳基卤化物与炔烃偶合的任何合适条件(例如Sonagashira偶合)偶合至式6-2炔烃。在一些实施例中,反应可在CuI和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$存在下进行。在一些实施例中,可使用如三乙胺或DIPEA的碱。在一些替代实施例中,可使用如KOH或CsF的碱。任何合适条件,如用于进行胺化反应的那些条件,可用于使式6-3化合物和式6-4胺反应,以得到式6-5化合物。例如,所述反应可在催化剂(例如BrettPhos Pd G1、tBuXPhos Pd G1、BrettPhos Pd G4或tBuXPhos Pd G1)、合适碱(例如NaOtBu)和溶剂如THF、tBuOH或乙醇存在下进行。在一些实施例中,反应可使用添加热量(70℃)进行。式6-6化合物可使用使胺与炔烃分子内加成的任何合适条件由式6-5化合物制备。在一些实施例中,反应可通过加热合适溶剂(例如在150℃下的DMSO)中的式6-5化合物来进行。在一个替代实施例中,式6-5化合物可在溶剂如EtOH中在AcOH存在下加热(60℃)。式6-7化合物可使用合适保护基试剂自6-6制备。例如,可使用PivCl、SEM-Cl或$PhSO_2$-Cl。所述反应可在任何合适碱(例如KOtBu或KOH)存在下进行。式6-8化合物可通过使式6-7化合物与卤化剂(例如N-碘琥珀酰亚胺或N-溴琥珀酰亚胺)在溶剂如二氯甲烷中反应来制备。

[1529] 方案6

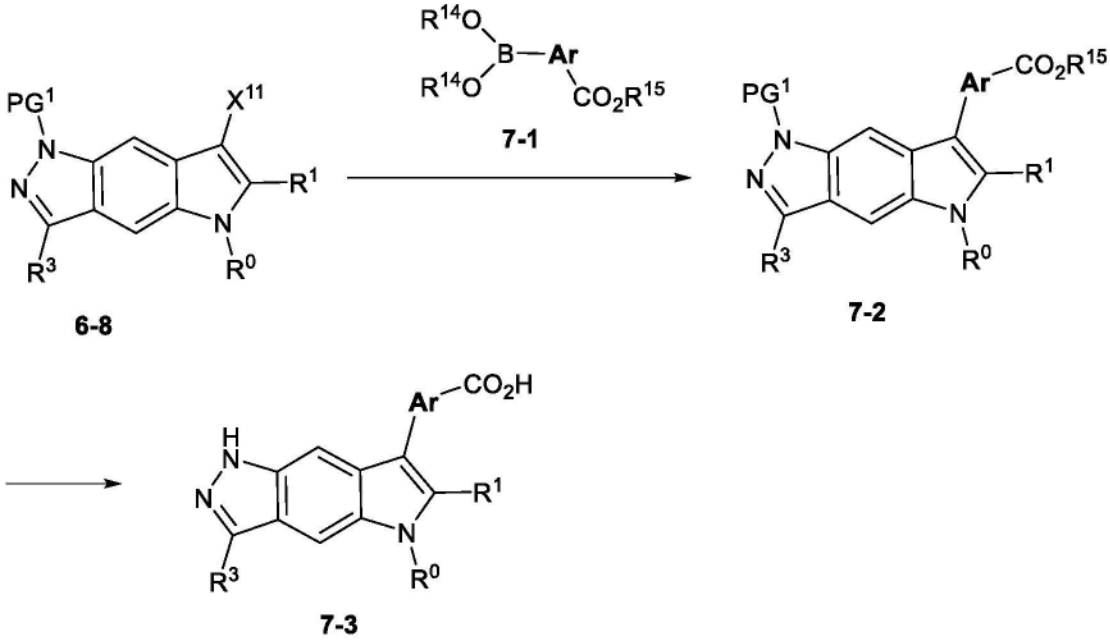
[1530]



[1531] 方案7提供用于制备式7-3化合物的过程。X^{11}为合适卤化物(例如Cl、Br或I)。R^{14}为氢原子或任何合适烷基(例如Me或Et)。R^{14}也可通过单一碳-碳键连接以形成环状硼酸酯。R^{15}为任何合适烷基(例如Me或Et)。Ar为任何合适5元或6元芳族基团,使得式7-3化合物也可为式I化合物。本领域技术人员已知的任何合适条件可用于使式6-8化合物与式7-1硼酸或硼酸酯偶合。在一些实施例中,偶合反应在钯基催化剂(例如Pd(dppf)Cl_2、Pd(PPh_3)$_4$、XPhos Pd G3或Pd_2(dba)$_3$)和碱(例如Na_2CO_3或K_3PO_4)存在下进行。所述反应可在极性溶剂(1,4-二噁烷或DMF)中在高温(例如70℃)下进行。本领域中已知的任何合适试剂,如适用于使酯水解且适于自氮原子去除保护基PG^1的那些试剂,可用于由式7-2化合物制备式7-3化合物。在一些实施例中,可使用碱(如NaOH或KOH)于极性溶剂(例如THF和MeOH混合物)中的水溶液。反应可使用添加热量(55℃)进行。在替代实施例中,反应可在胺(例如哌啶)存在下进行。

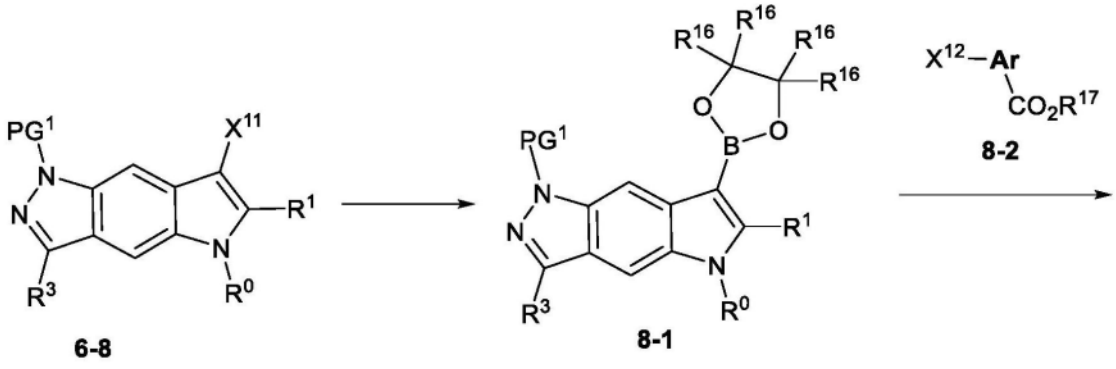
[1532] 方案7

[1533]

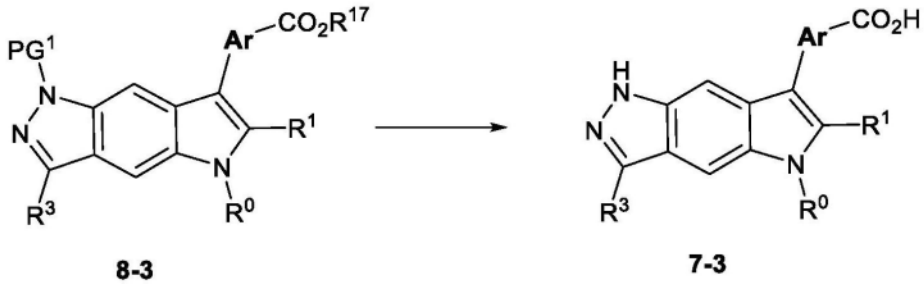


[1534] 方案8示出了用于由6-8制备式7-3化合物的替代过程。X^{11}为合适卤化物(例如Cl、Br或I)。R^{16}为任何合适烷基(例如Me)。X^{12}为任何合适卤化物(例如Cl、Br或I)。R^{17}为形成酯基团的任何合适烷基(例如Me、Et、tBu)。式8-1化合物可使用本领域技术人员已知用于制备芳基硼酸酯的任何合适条件由7-3制备。在一些实施例中,可在催化剂(例如Pd(dppf)Cl_2)和有机碱(三乙胺)存在下使用4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷。反应可在溶剂如二甲苯中使用添加热量(150℃)进行。式8-1化合物可使用本领域技术人员已知的任何合适条件,如用于铃木偶合反应的那些条件与式8-2芳基卤化物进行反应。在一些实施例中,使用如Pd(dppf)Cl_2的催化剂。在一些实施例中,反应可在碱(例如Na_2CO_3)存在下在极性溶剂(例如1,4-二噁烷)中在高温(95℃)下进行。用于使酯水解且去除氮保护基的任何合适条件可用于将式8-3化合物转化为式7-3化合物。在一些实施例中,可使用碱(如NaOH或KOH)于极性溶剂(例如THF和MeOH混合物)中的水溶液。反应可使用添加热量(55℃)进行。在替代实施例中,反应可在胺(例如哌啶)存在下进行。

[1535] 方案8

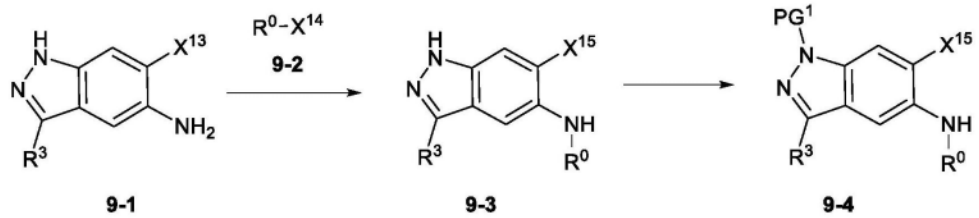


[1536]

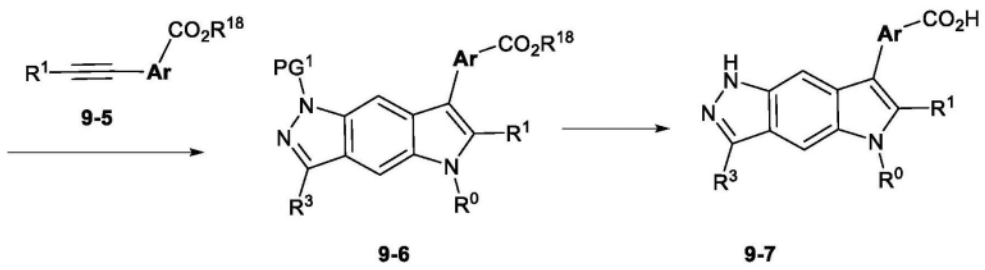


[1537] 方案9描绘用于制备式7-3化合物的替代过程。X^{13}为任何合适卤素(例如,I、Br或Cl)。X^{14}为任何合适卤素(例如,I、Br或Cl)。R^{18}为形成酯的任何合适烷基(例如Me或Et)。其它变量为如式I中定义。在一些实施例中,式9-3化合物可通过使式9-1化合物与式9-2化合物反应来制备。可使用用于使胺与芳基卤化物偶合的任何合适条件。例如,可以使用钯催化剂系统(例如tBuXPhos Pd G4)和碱(例如NaOtBu)。式9-4化合物可使用用于保护氮原子的任何合适试剂由9-3制备。式9-4化合物可在合适条件下与式9-5炔烃反应,得到式9-6化合物。例如,在催化剂系统(例如Pd(P_tBu_3)$_2$或具有配体如DTBPF的Pd(OAc)$_2$)存在下。在一些实施例中,反应在碱(例如N-甲基二环己基胺、$KHCO_3$或K_2CO_3)存在下进行。式7-3化合物可使用用于去除氮保护基如PG^1且同时水解酯基的任何合适条件由9-6制备。例如,在一些实施例中,反应可在碱(例如NaOH、KOH或NaOH和哌啶)存在下进行。所述反应可在极性溶剂系统(THF、MeOH、EtOH、水)中使用添加热量(70℃)来进行。

[1538] 方案9

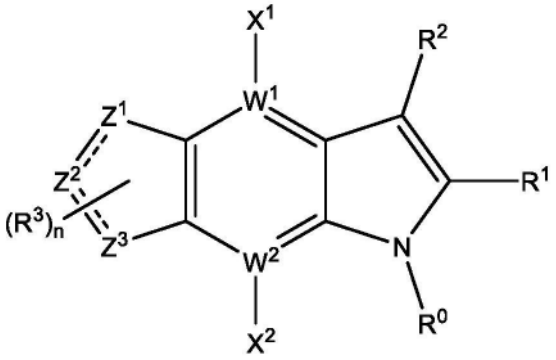


[1539]



[1540] 非限制性示例性实施例包括：

[1541] 1.一种式(I)化合物：

[1542] 

(I)，

[1543] 其互变异构体、前述任一者的药学上可接受的盐和/或前述任一者的氘化衍生物；

[1544] 其中：

[1545] (i)R^0选自

[1546] (a)C_1-C_8直链、支链和环状烷基，其中所述烷基任选地被1-4个R^A取代；和

[1547] (b)5元至14元芳族环，其任选地被1-4个R^A取代；

[1548] 其中每个R^A独立地选自卤素、氰基、羟基、硫醇基、磺酸、磺酰胺、亚磺酰胺、氨基、酰胺、羧酸、5元至10元芳族环和C_1-C_6直链、支链和环状基团，

[1549] 其中所述R^A的酰胺中的酰胺氮原子任选地被杂环基取代，所述杂环基任选地进一步被氧代基取代，

[1550] 其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团选自烷基、烷氧基、硫烷基、烷基亚砜、烷基磺酰基、烷基磺酰胺、烷基亚磺酰胺、氨基烷基和烷基酰胺，

[1551] 其中所述5至10元芳族环和C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个选自以下的取代基取代：卤素、C_1-C_6直链、支链和环状基团以及甲氧基，且

[1552] 其中R^A基团任选地连接于R^2基团上的R^B基团；

[1553] (ii)R^1选自

[1554] (a)氢，

[1555] (b)C_1-C_8直链、支链和环状烷基，其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[1556] 卤素，

[1557] 氰基，

[1558] 氰基烷基，

[1559] 羟基，

[1560] 烷基磺酰基，和

[1561] C_1-C_6直链、支链和环状基团，其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基，并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[1562] 卤素，

[1563] 羟基，和

[1564] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，

[1565] (c)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基或环状硫烷基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[1566] 卤素,

[1567] 氰基,

[1568] 氰基烷基;

[1569] 砜,

[1570] 磺酰胺,

[1571] 羟基,和

[1572] 任选地被1-4个卤素或烷氧基取代的C_1-C_6直链、支链和环状烷基

[1573] (d)C_1-C_6直链、支链和环状烷基磺酰基,其任选地被C_1-C_6直链或支链烷基取代;

[1574] (e)氨基磺酰基,其任选地被1或2个独立地选自以下的取代基取代

[1575] C_1-C_6直链、支链和环状烷基;

[1576] (f)C_1-C_6直链、支链和环状烷基磺酰基氨基;和

[1577] (g)氧化膦基团,其任选地被1或2个独立地选自以下的取代基取代

[1578] C_1-C_6直链、支链和环状烷基;

[1579] (h)C_1-C_6直链、支链和环状三烷基硅烷基;

[1580] (i)C_1-C_6烷基酰胺;

[1581] (iii)R^2选自包含0-4个选自O、N和S的杂原子的5元和6元杂环(任选地被氧代基和/或C_1-C_6直链和支链烷基取代)和5元至6元芳族环,其中所述5元芳族环任选地被1-4个R^B基团取代且所述6元芳族环任选地被1-5个R^B基团取代,其中所述R^B基团独立地选自:

[1582] 酰胺,其任选地被1-3个选自C_1-C_6直链、支链和环状烷基(任选地被杂芳基取代)、4至6元杂环基(任选地被氧代基、C_1-C_6直链、支链和环状烷基、羟基烷基、酰胺、烷基磺酰基和乙酰胺取代)的基团取代;或者其中酰胺氮原子形成3至8元杂环基环的一部分(任选地被烷基磺酰基或C_1-C_6直链、支链和环状烷基取代),

[1583] 咪唑烷-2,4-二酮,

[1584] 杂环基,其任选地被一个或多个独立地选自氧代基、酰基和C_1-C_6直链、支链和环状烷基(其任选地进一步被1-3个独立地选自氧代基、羟基和酰基的基团取代)的基团取代,

[1585] 亚磷酸,其任选地被C_1-C_6直链、支链或环状烷基酯化,

[1586] 二(C_1-C_6)烷基膦氧化物,

[1587] (C_1-C_6)烷基次膦酸,其任选地被C_1-C_6直链、支链或环状烷基酯化,

[1588] 卤素,

[1589] 氰基,

[1590] 羟基,

[1591] 羧酸,其任选地被糖醛酸或C_1-C_6直链、支链或环状烷基酯化,

[1592] 氧代基,

[1593] 二羟基硼基,

[1594] 5元和6元芳族环,其包含0-4个独立地选自O、N和S的杂原子,所述芳族环任选地被1或2个独立地选自C_1-C_6直链、支链和环状烷基的取代基取代,所述直链、支链和环状烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代

[1595] 羟基,

[1596] 羧酸,

[1597] 吡咯烷-2-酮,

[1598] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,和

[1599] C_1-C_6直链、支链和环状烷基磺酰基,和

[1600] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,

[1601] 磺酸,

[1602] 烷基磺酰胺,

[1603] C_1-C_6直链、支链和环状烷基磺酰基,

[1604] 氨基磺酰基,其任选地被1或2个独立地选自以下的取代基取代C_1-C_6直链、支链和环状烷基,

[1605] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代

[1606] 卤素,

[1607] 羟基,

[1608] 羧酸,

[1609] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,

[1610] 任选地被氧代基取代的杂环基,和

[1611] 酰胺,

[1612] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[1613] 卤素,

[1614] 羟基,

[1615] 羧酸,

[1616] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,和

[1617] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,和

[1618] 任选被选自以下的取代基取代的四唑基

[1619] 卤素,

[1620] 羟基,

[1621] 羧酸,

[1622] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,和

[1623] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,

[1624] 其中所述5元或6元芳族环上的2个相邻氢可通过连接于第二5元或6元芳族环来置换,所述芳族环包含0-4个独立地选自O、N和S的杂原子,以形成任选地被1-6个R^B基团取代的双环R^2基团;

[1625] (iv)X^1和X^2独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、C_1-C_6直链、支链和环状基团,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基、烷氧基、硫烷基和氨基烷基,并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立选择的卤素取代;

[1626] (v)W^1和W^2各自独立地选自C和N;

[1627] (vi)每个═══表示单键或双键,限制条件为不超过一个═══是双键;

[1628] (vii)每个R^3独立地选自氢、卤素、氰基、C_1-C_6直链、支链和环状烷基和C_1-C_6直链、

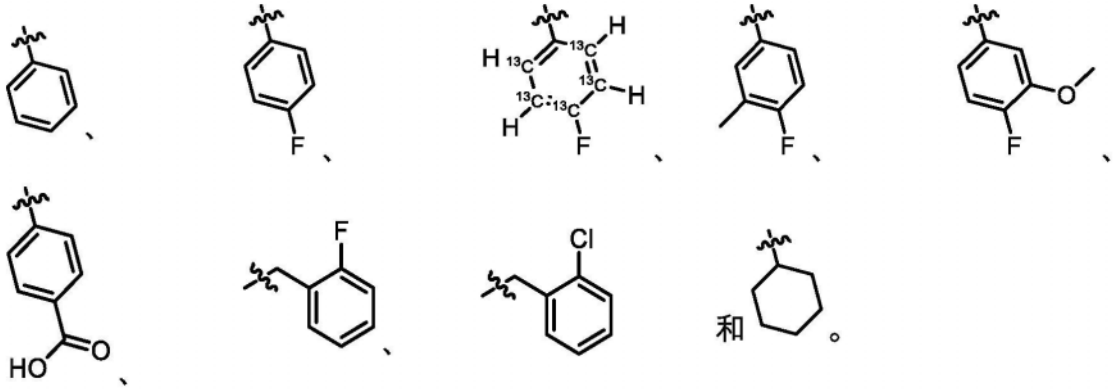
支链和环状烷氧基,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状烷基和所述C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基任选地被1-4个独立地选自卤素、羟基和羧酸的取代基取代;

[1629] (viii)n为选自0、1、2和3的整数;且

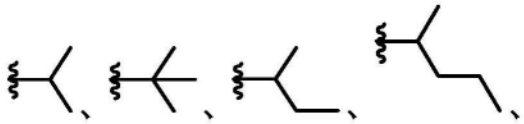
[1630] (ix)Z^1、Z^2和Z^3独立地选自碳、氮、硫和氧,其中当Z^1、Z^2和/或Z^3为碳或氮时,碳和氮的化合价以氢原子、卤素、C_1-C_6直链、支链和环状烷基和C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基完成,其中所述C_1-C_6直链、支链和环状烷基和所述C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基任选地被1-4个独立地选自卤素、羟基和羧酸的取代基取代。

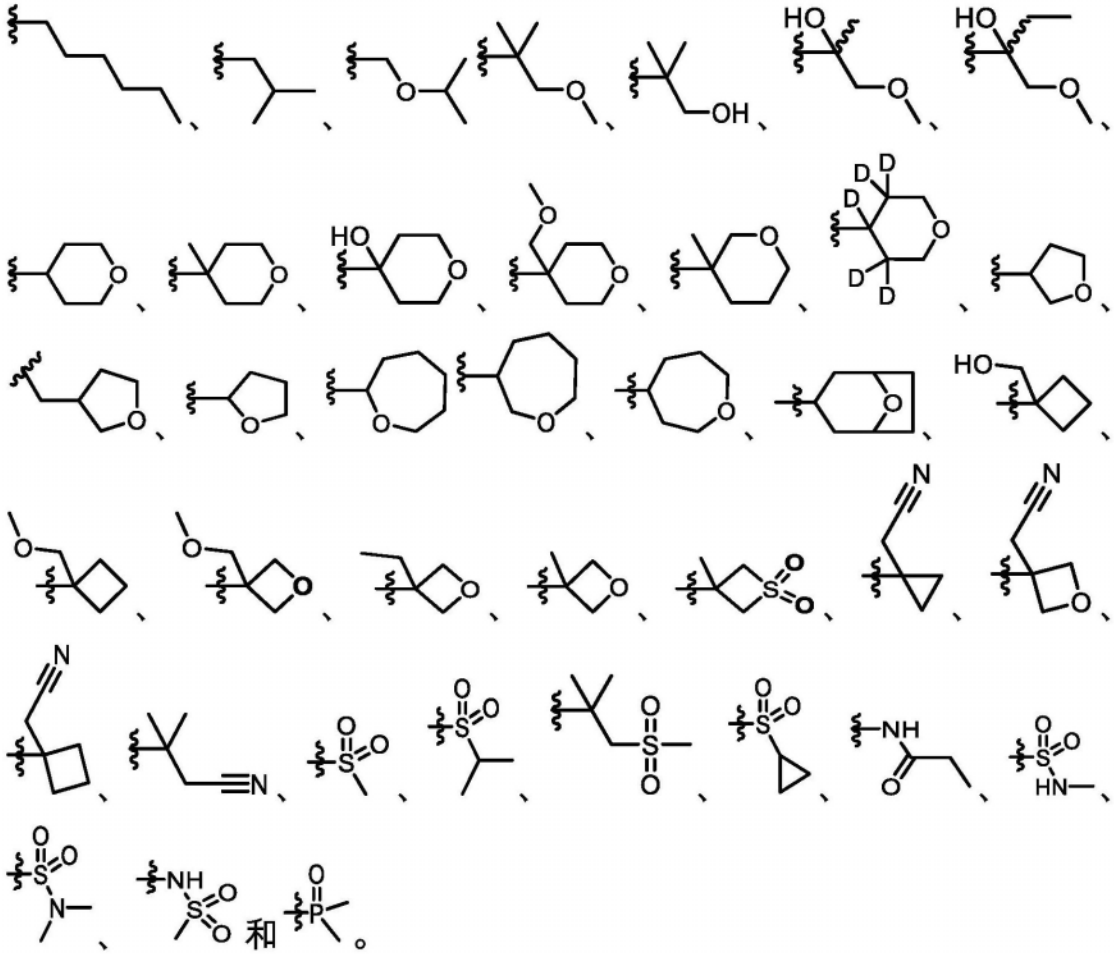
[1631] 2.根据实施例1所述的化合物、其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和/或所述盐的氘化衍生物,其中R^0选自芳基环、杂芳基环和C_1-C_8直链、支链和环状烷基,其各自任选地被1-2个独立地选自卤素、羧酸、C_1-C_6直链、支链和环状烷基、C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基、芳基环和杂芳基环的取代基取代。

[1632] 3.根据实施例1或2所述的化合物、其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和/或所述盐的氘化衍生物,其中R^0选自:

[1633] 

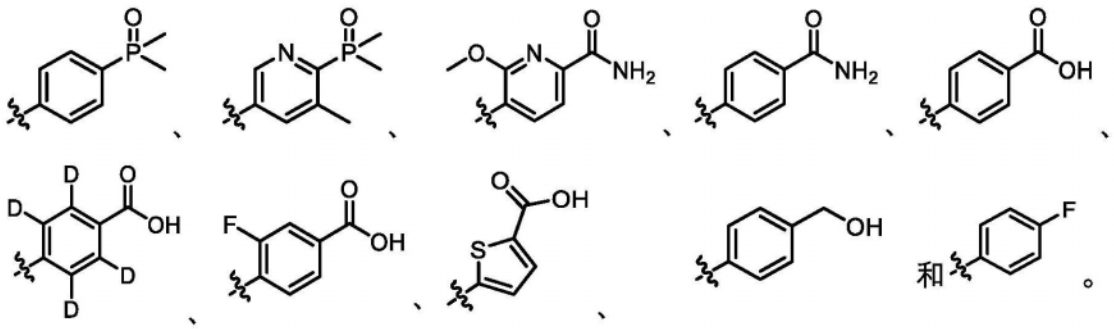
[1634] 4.根据实施例1至3中任一项所述的化合物、其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和/或所述盐的氘化衍生物,其中R^1选自:

[1635] 氢、甲基、三甲基硅基、三氟甲基、



[1636] 5.根据实施例1至4中任一项所述的化合物、其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和/或所述盐的氘化衍生物,其中R^2选自:

[1637]



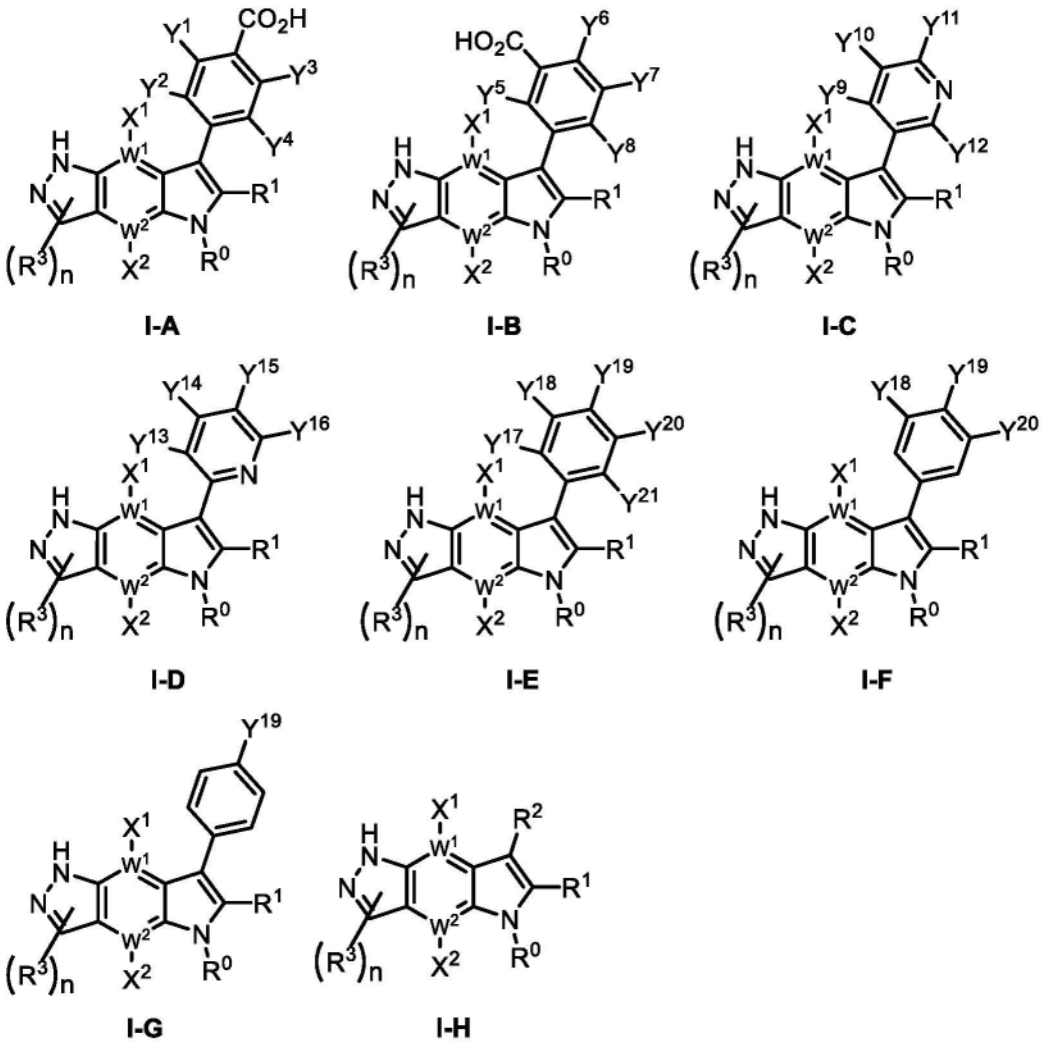
[1638] 6.根据实施例1至5中任一项所述的化合物、其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和/或所述盐的氘化衍生物,其中Z^1、Z^2和Z^3中的两个是氮且另一个选自碳和氮。

[1639] 7.根据实施例1至6中任一项所述的化合物、其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和/或所述盐的氘化衍生物,其中每个R^3独立地选自氢、氘、卤素、C_1-C_6直链烷基和杂环基。

[1640] 8.根据实施例1至7中任一项所述的化合物、其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和/或所述盐的氘化衍生物,其中X^1和X^2独立地选自氢和卤素。

[1641] 9.根据实施例1所述的化合物,其选自式I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G和I-H的化合物:

[1642]



[1643] 其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和/或所述盐的氘化衍生物,其中:

[1644] R^0、R^1、R^2、R^3和n为对于式(I)化合物所定义

[1645] X^1和X^2独立地选自氢和氟,或X^1为氟且X^2为氢,或X^2为氟且X^1为氢,或X^1和X^2各自为氢,

[1646] W^1和W^2各自独立地选自C和N,

[1647] Y^1、Y^2、Y^3和Y^4独立地选自

[1648] 氢,

[1649] 氰基,

[1650] 卤素基团,

[1651] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,

[1652] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[1653] 羟基,

[1654] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,和

[1655] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基;

[1656] Y^5、Y^6、Y^7和Y^8独立地选自

[1657] 氢,

[1658] 卤素基团,

[1659] 羟基,

[1660] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,其任选地被1-4个独立地选择的卤素取代基取代,和

[1661] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,

[1662] Y^9、Y^{10}、Y^{11}、Y^{12}、Y^{13}、Y^{14}、Y^{15}和Y^{16}独立地选自

[1663] 羧酸,

[1664] 氢,

[1665] 卤素基团,

[1666] C_1-C_6直链、支链和环状烷基磺酰基,

[1667] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,其任选地被1-4个独立地选择的卤素取代基取代,和

[1668] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,

[1669] Y^{17}、Y^{18}、Y^{19}、Y^{20}和Y^{21}独立地选自

[1670] 氢,

[1671] 羧酸,

[1672] 卤素基团,

[1673] 氰基,

[1674] 羟基,

[1675] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代

[1676] 卤素,

[1677] 羟基,和

[1678] 羧酸,

[1679] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,其任选地被羧酸基团取代,

[1680] 二羟基硼基,

[1681] 磺酸,

[1682] 羧酸,其任选地被糖醛酸酯化,

[1683] 四唑基,

[1684] 氨基磺酰基,其任选地被1或2个

[1685] 独立地选自以下的取代基取代

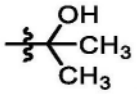
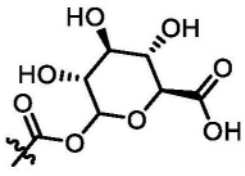
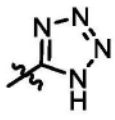
[1686] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,和

[1687] C_1-C_6直链、支链和环状烷基磺酰基

[1688] 限制条件为在式I-E中,Y^{17}、Y^{18}、Y^{19}、Y^{20}和Y^{21}中的至少一个为氢。

[1689] 10.根据实施例9所述的化合物、其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化

衍生物和/或所述盐的氘化衍生物,其中Y^{17}、Y^{18}、Y^{19}、Y^{20}和Y^{21}中的一个或多个选自甲基、甲氧基、氰基、氟、羟基、$-CF_3$、$-B(OH)_2$、$-SO_2NHMe$、$-SO_2Me$、$-SO_2H$、$-CH_2CO_2H$、

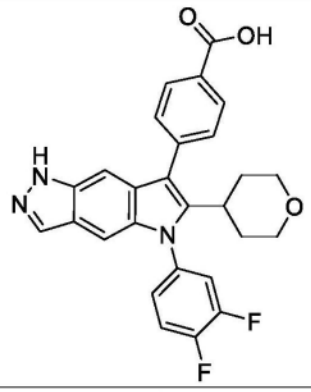
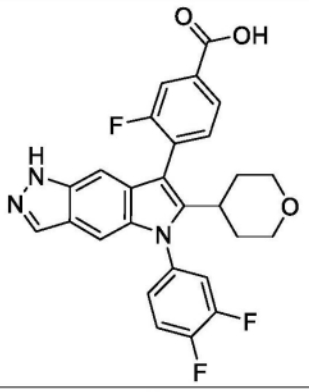
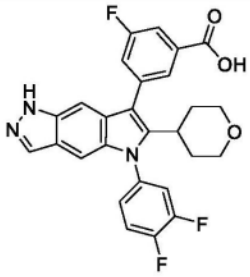
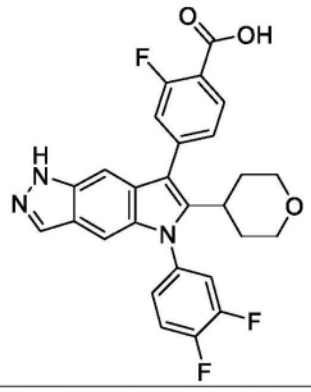
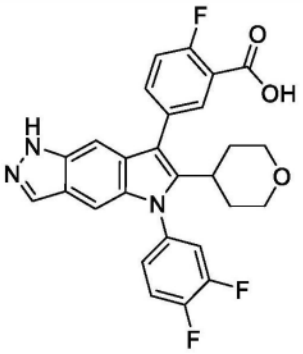
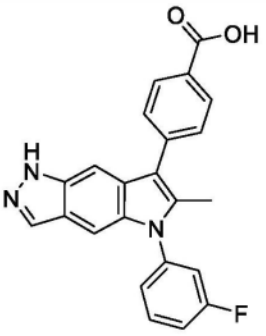
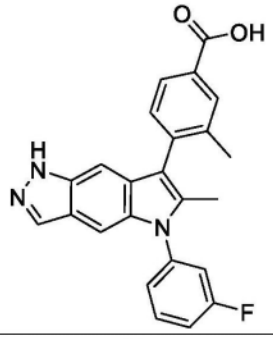
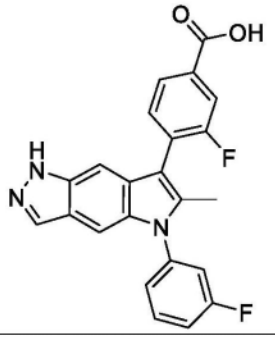
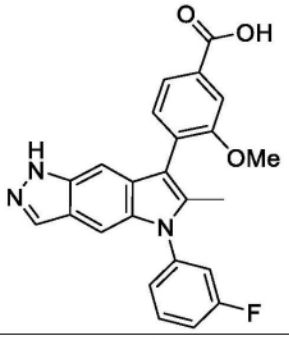
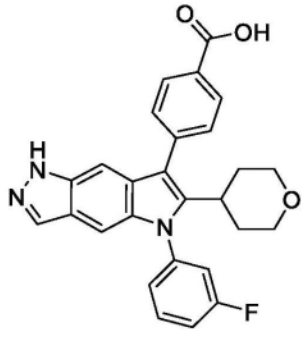
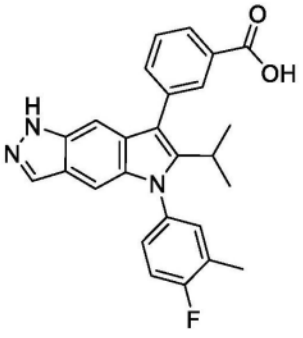
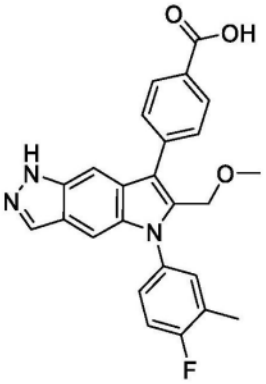
、、和。

[1690] 11.一种化合物,其选自:

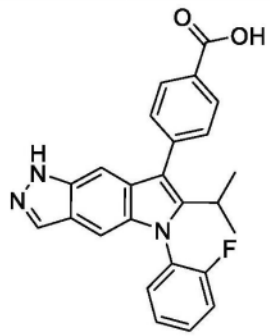
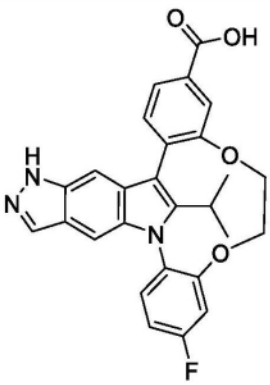
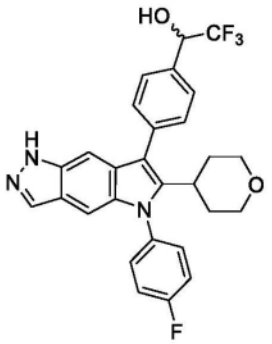
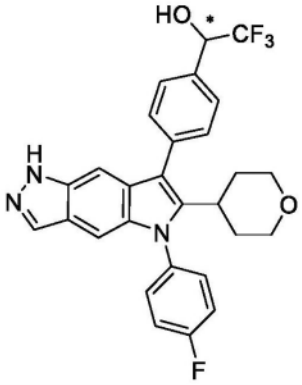
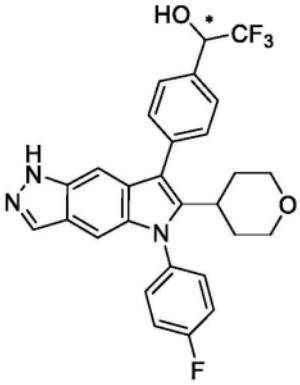
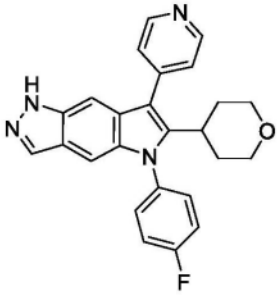
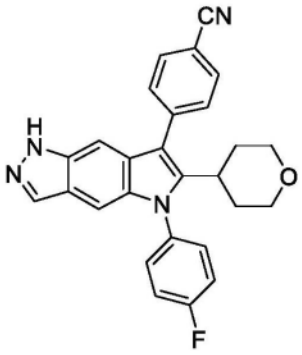
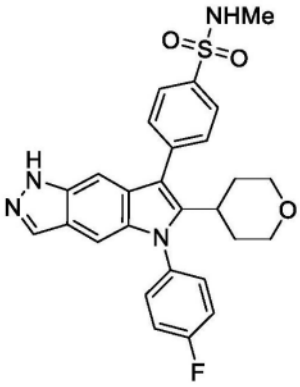
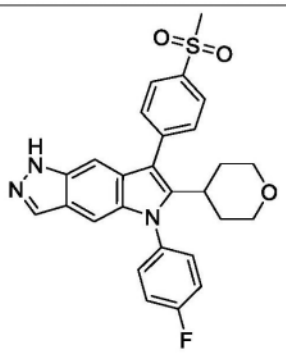
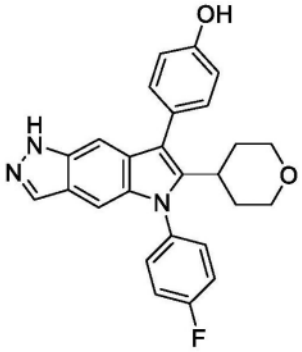
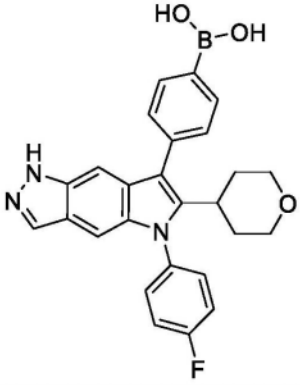
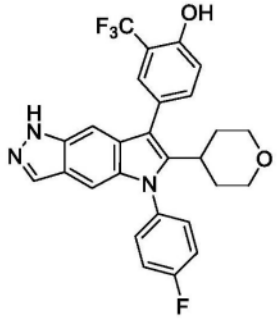
[1691]

1	2	3

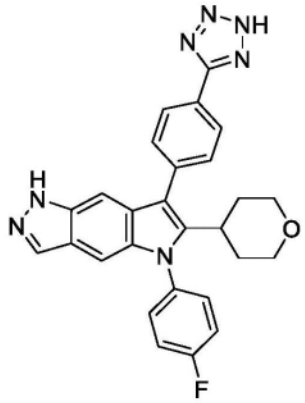
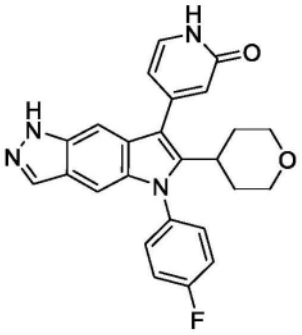
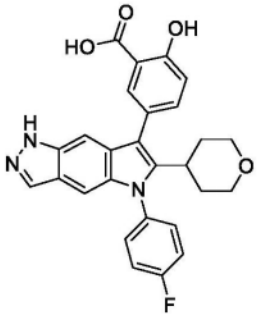
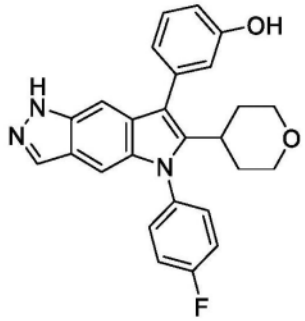
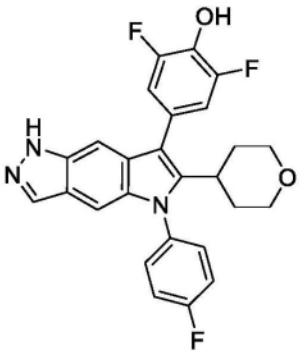
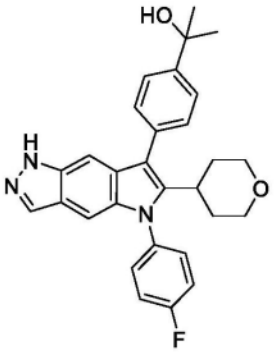
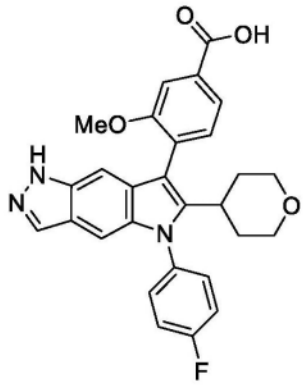
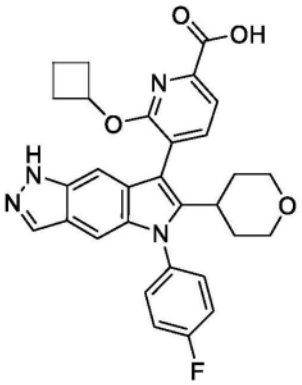
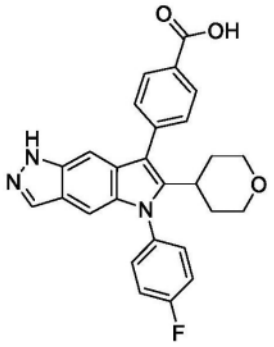
[1692]

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

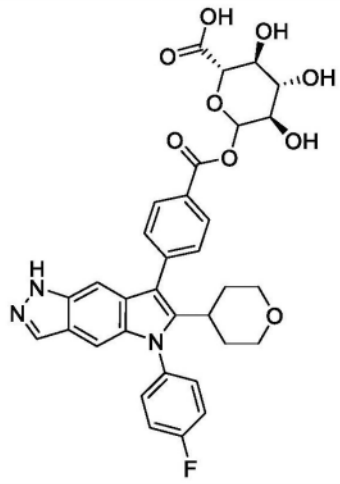
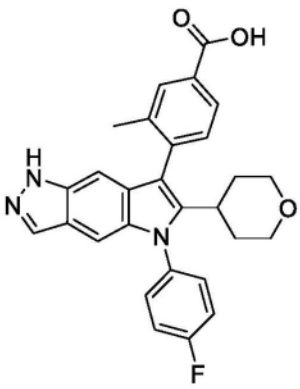
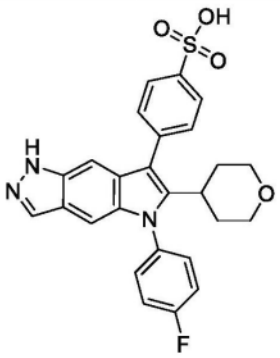
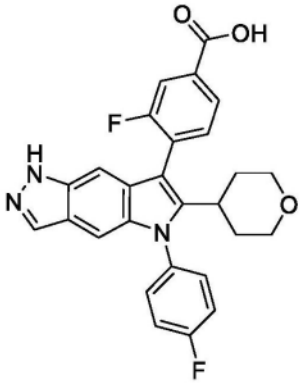
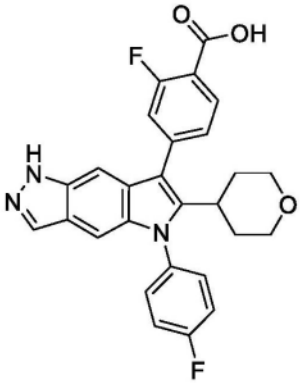
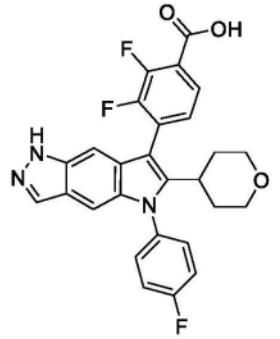
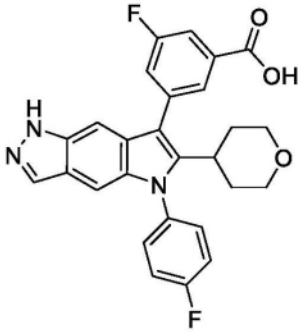
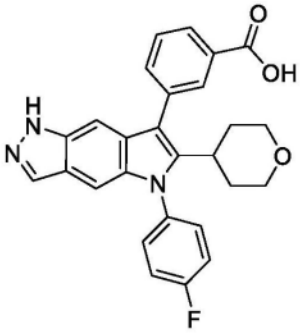
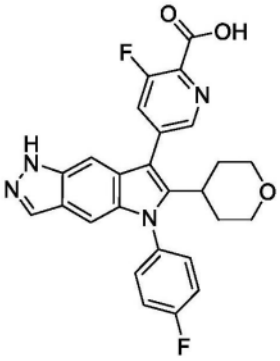
[1693]

		
16	**17**	**18**
		
19	**20**	**21**
		
22	**23**	**24**
		

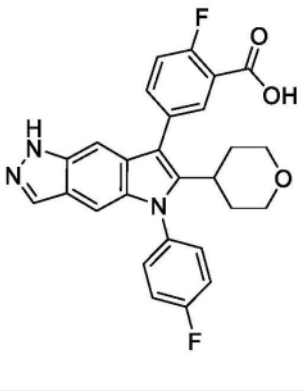
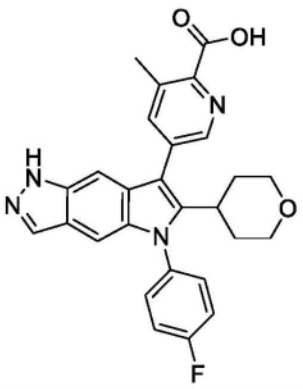
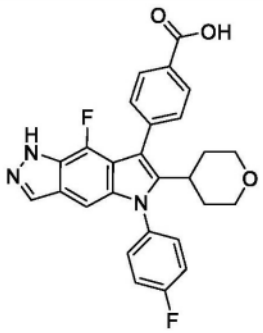
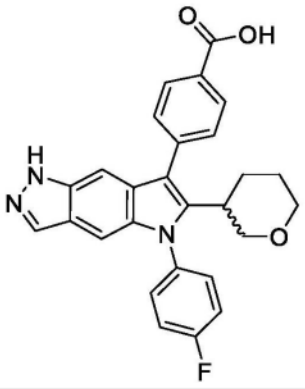
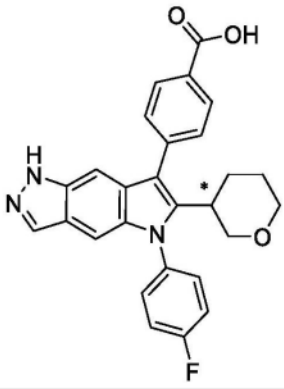
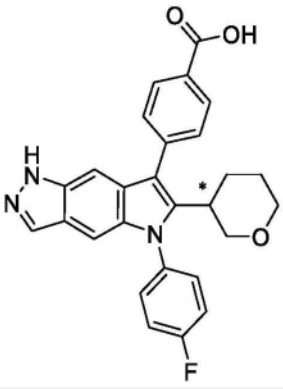
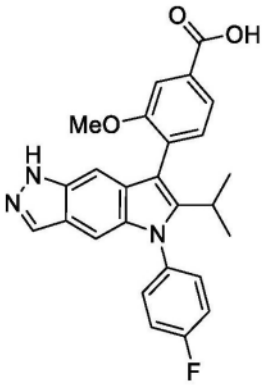
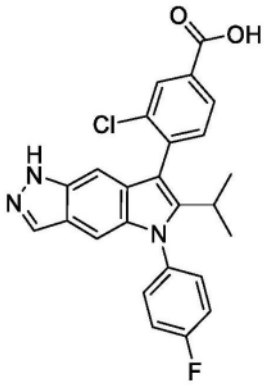
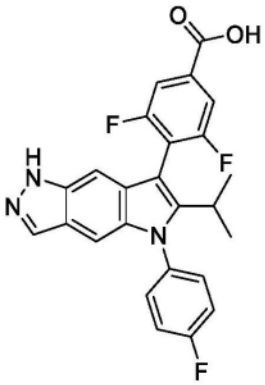
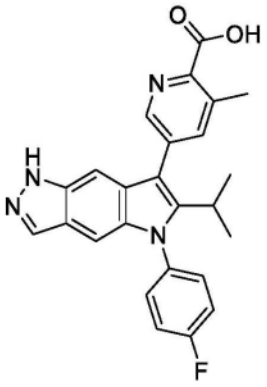
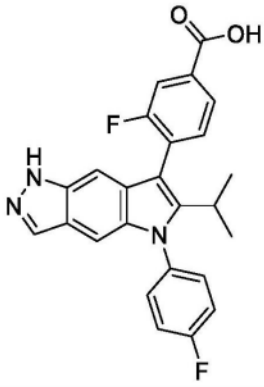
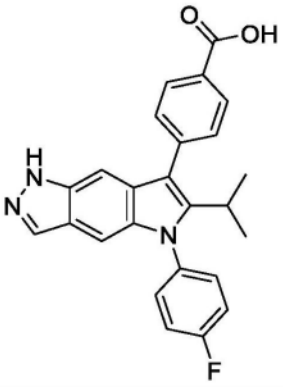
[1694]

25	26	27
		
28	**29**	**30**
		
31	**32**	**33**
		
34	**35**	**36**

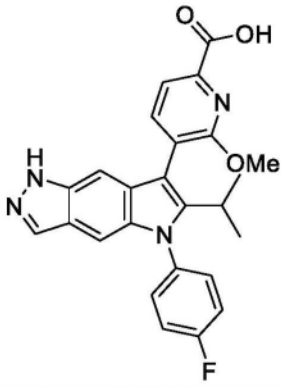
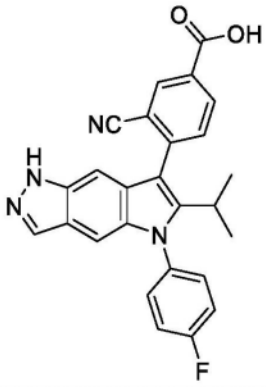
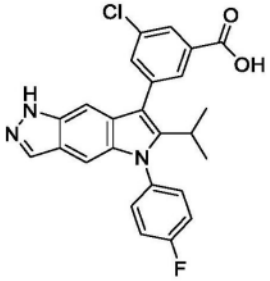
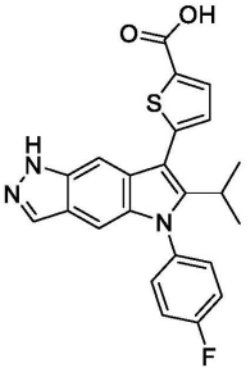
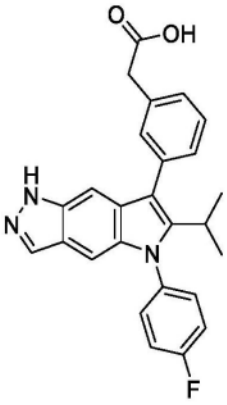
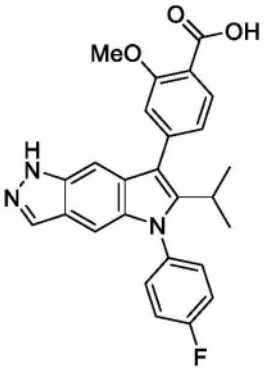
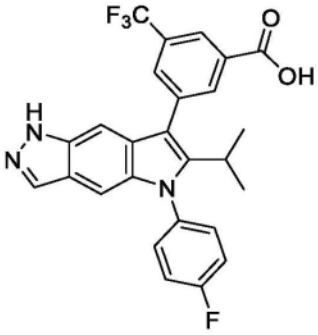
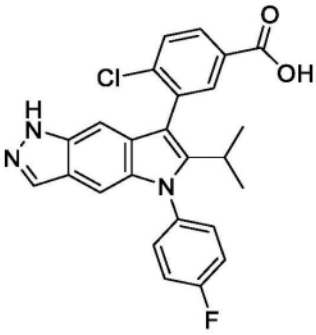
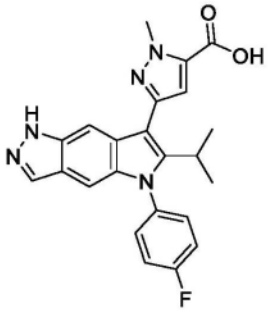
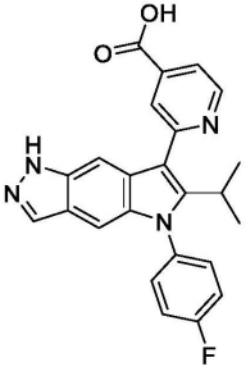
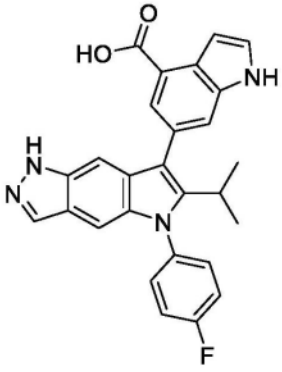
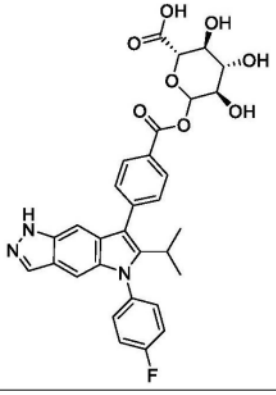
[1695]

		
37	**38**	**39**
		
40	**41**	**42**
		
43	**44**	**45**

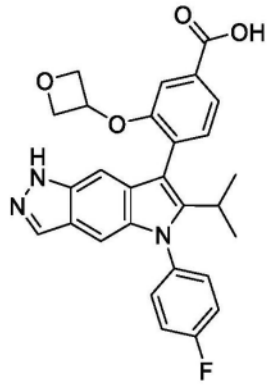
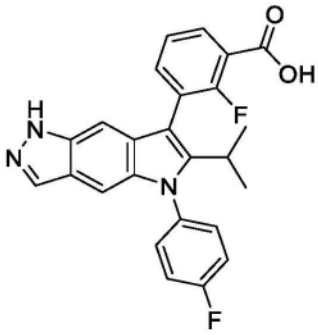
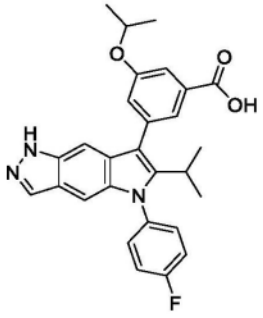
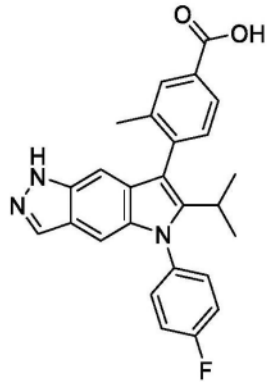
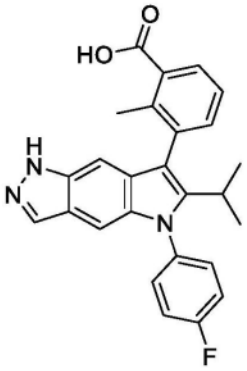
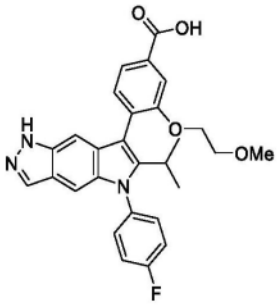
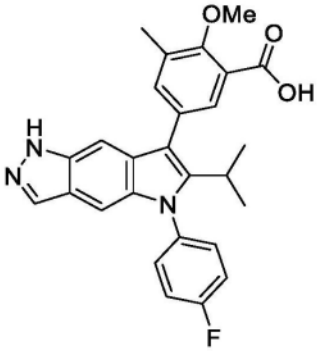
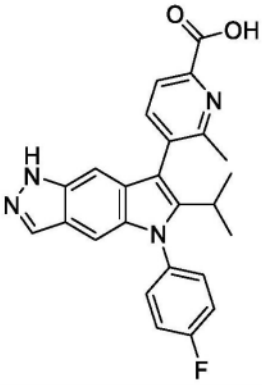
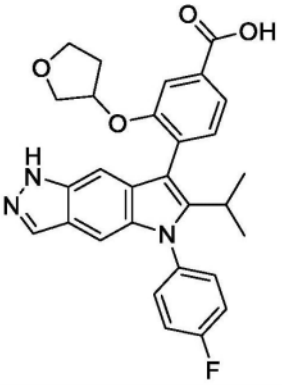
[1696]

		
46	**47**	**48**
		
49	**50**	**51**
		
52	**53**	**54**
		

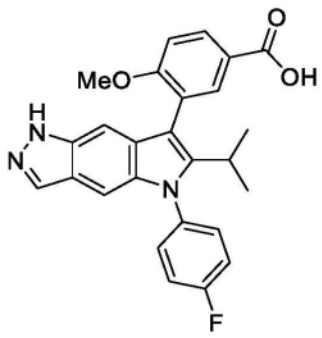
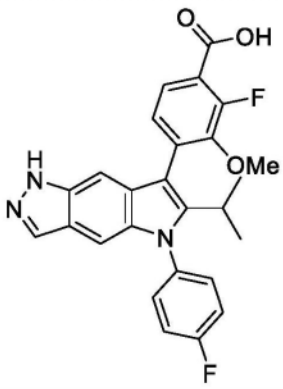
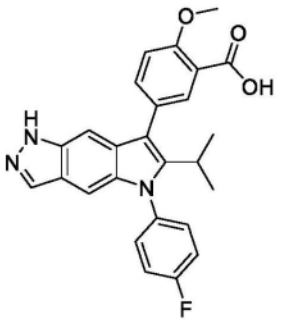
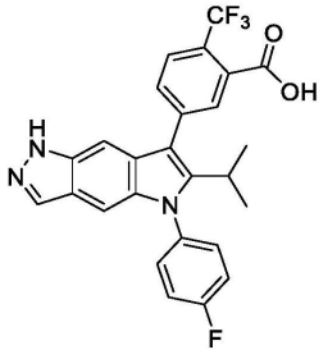
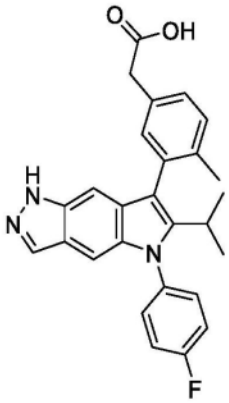
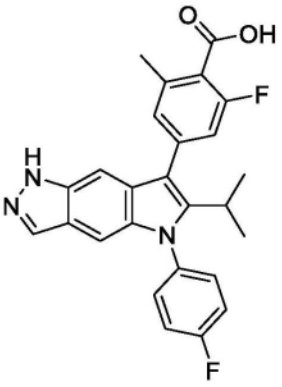
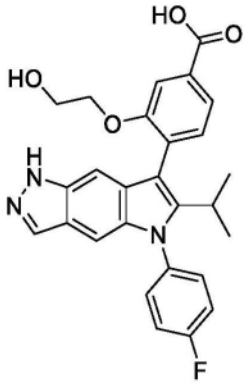
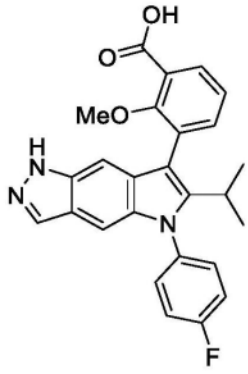
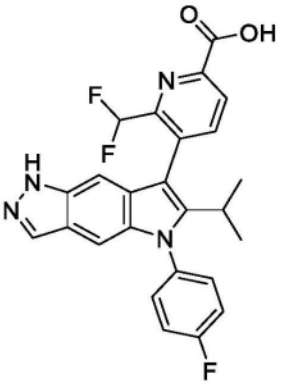
[1697]

55	56	57
		
58	**59**	**60**
		
61	**62**	**63**
		
64	**65**	**66**
		

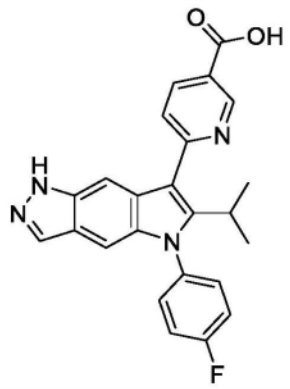
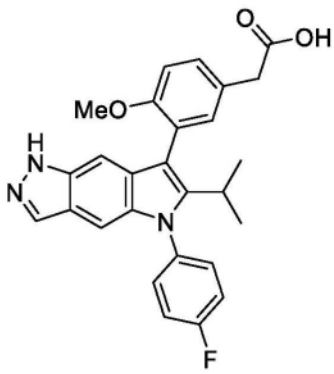
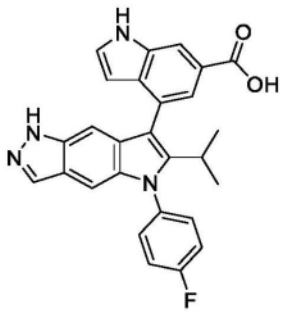
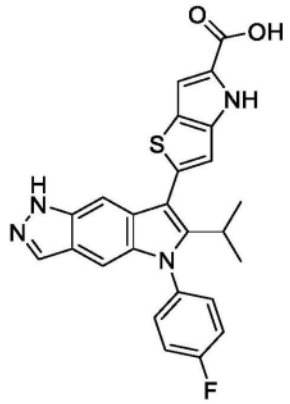
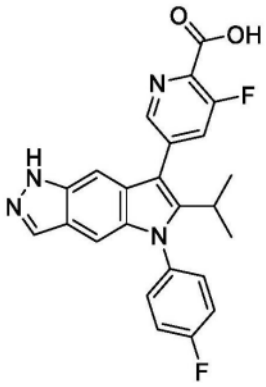
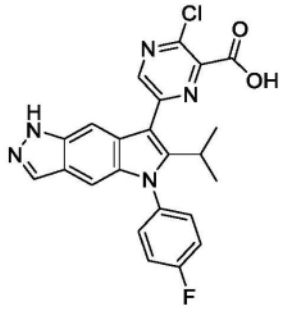
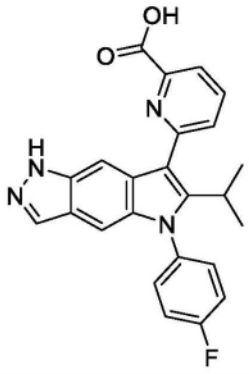
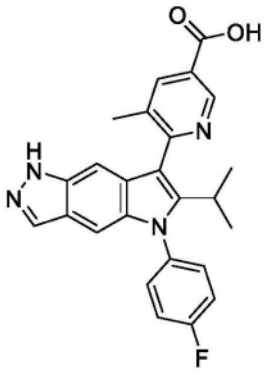
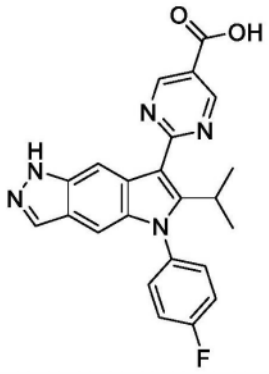
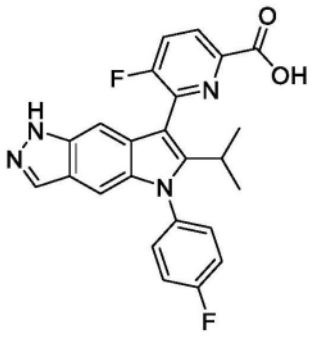
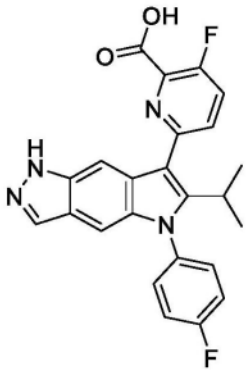
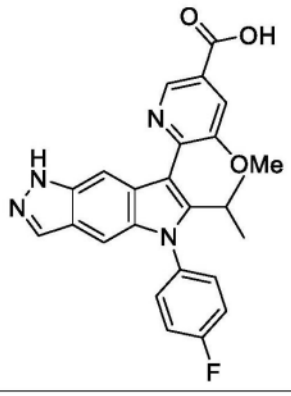
[1698]

67	68	69
		
70	**71**	**72**
		
73	**74**	**75**
		
76	**77**	**78**

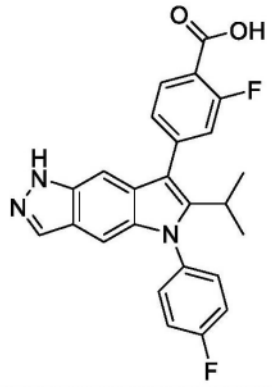
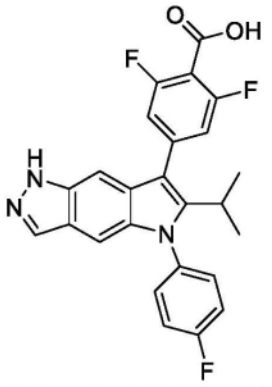
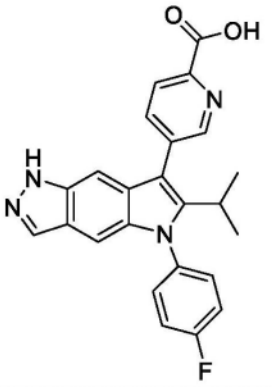
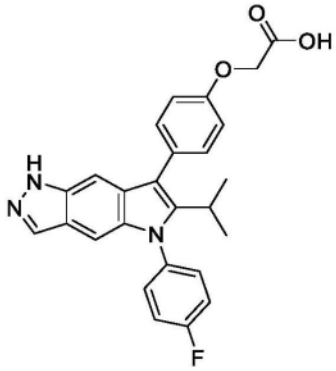
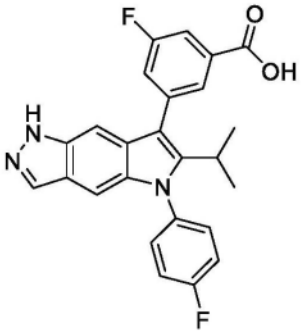
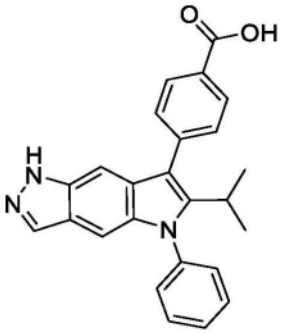
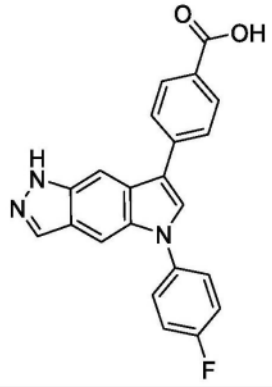
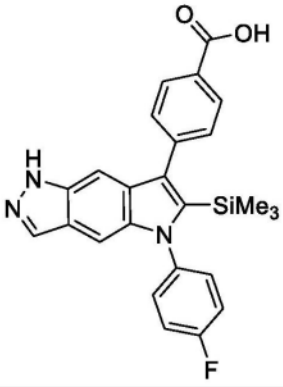
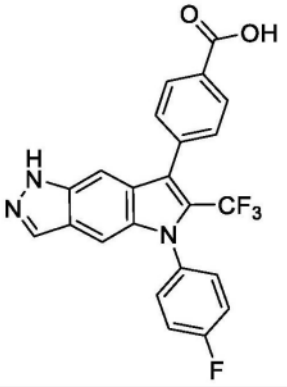
[1699]

		
79	**80**	**81**
		
82	**83**	**84**
		
85	**86**	**87**

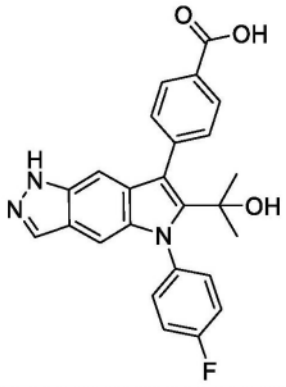
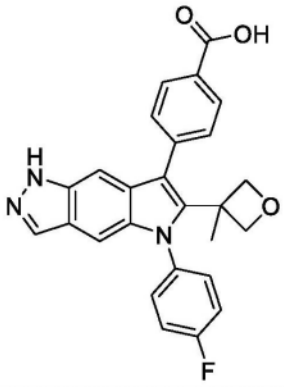
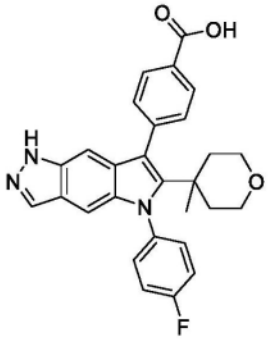
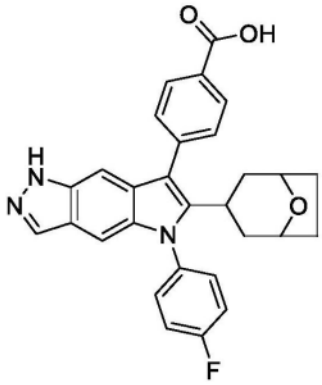
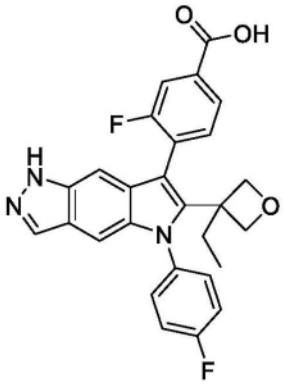
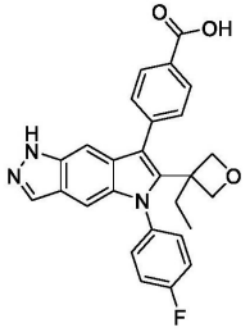
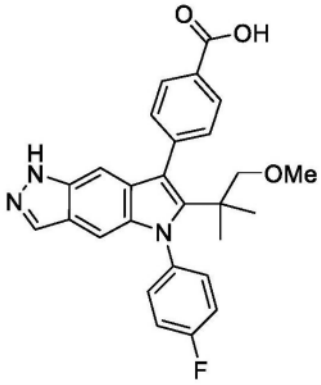
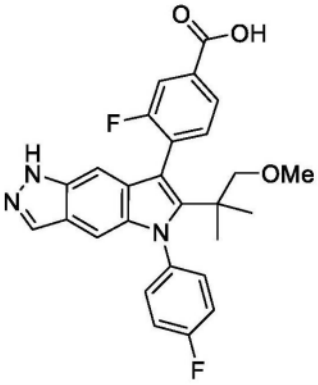
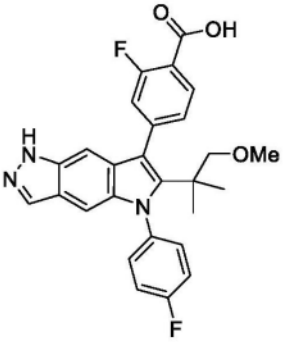
[1700]

		
88	**89**	**90**
		
91	**92**	**93**
		
94	**95**	**96**
		

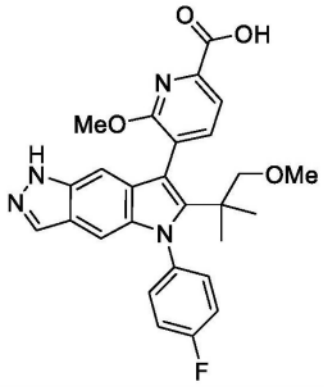
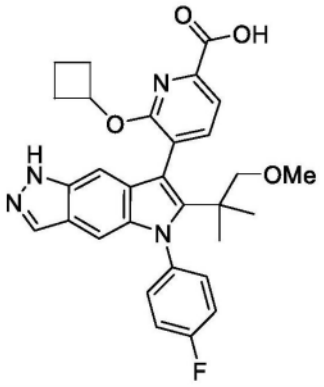
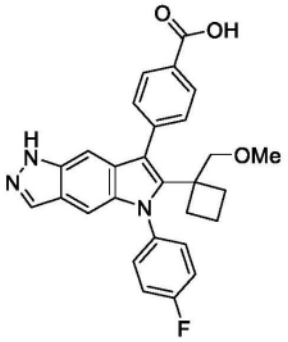
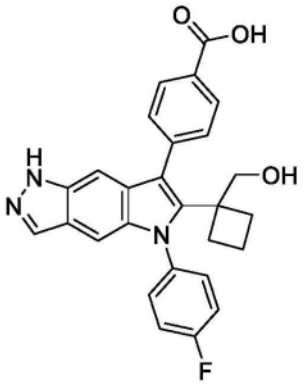
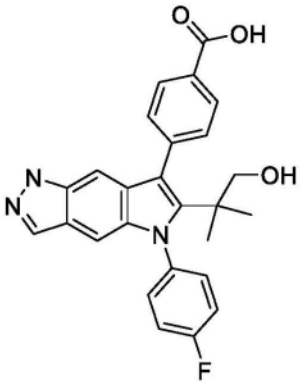
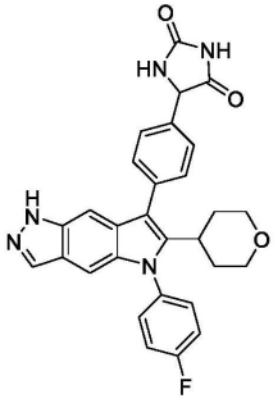
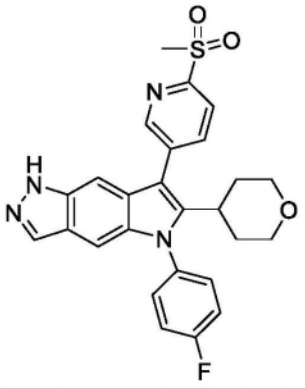
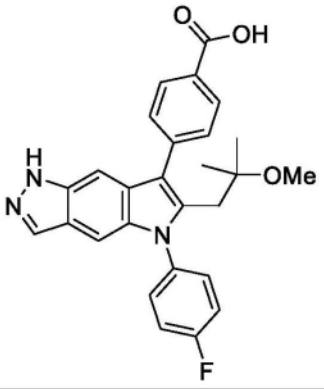
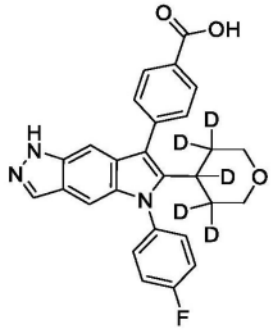
[1701]

97	98	99
		
100	**101**	**102**
		
103	**104**	**105**
		

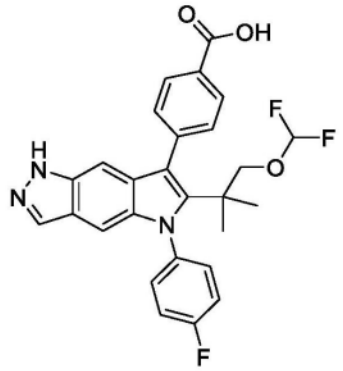
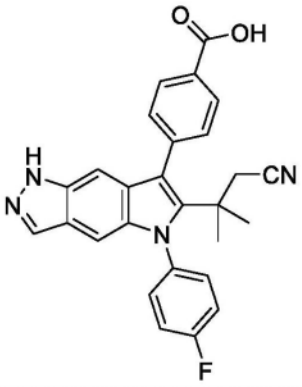
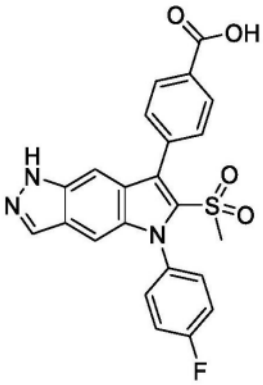
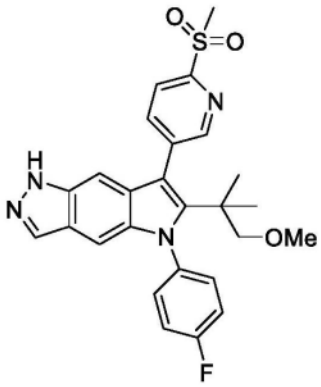
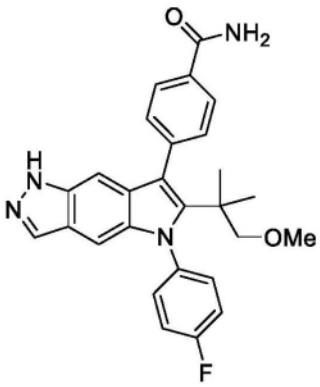
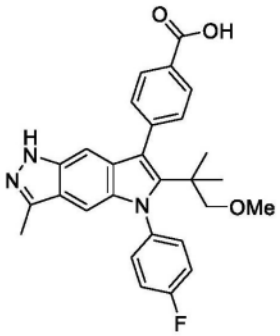
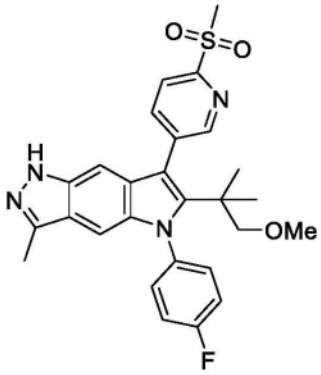
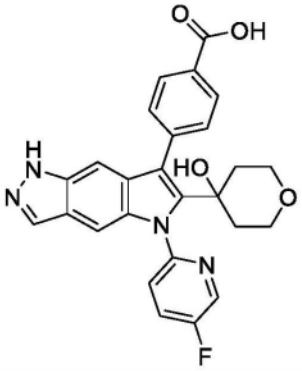
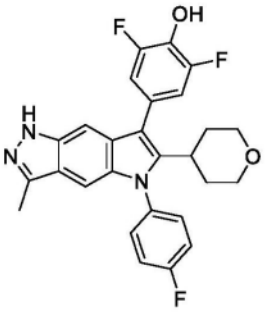
[1702]

106	107	108
		
109	**110**	**111**
		
112	**113**	**114**
		

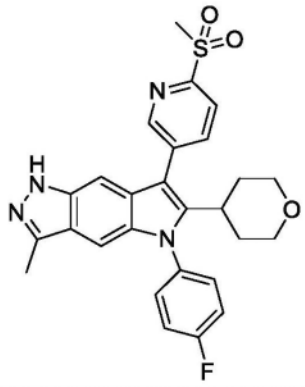
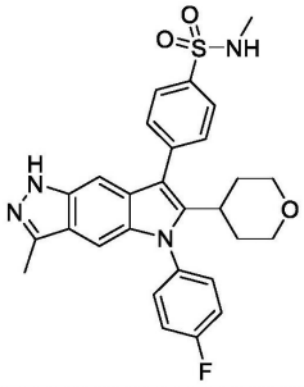
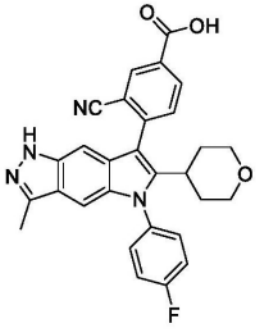
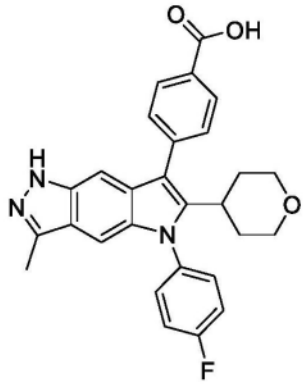
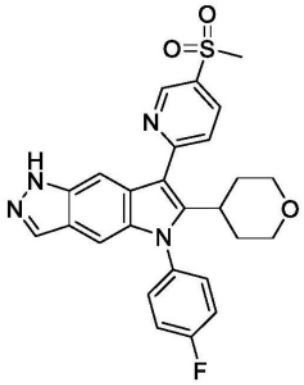
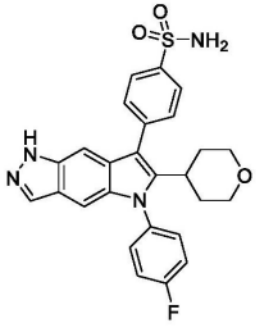
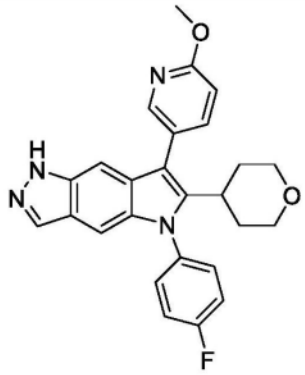
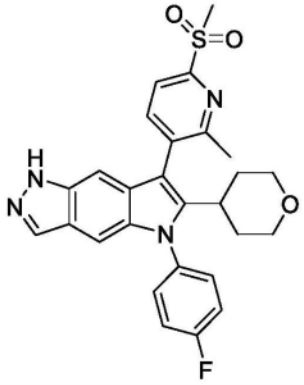
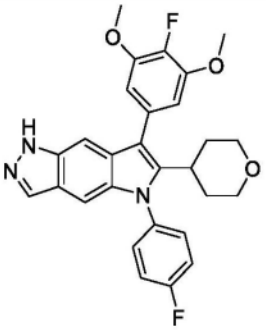
[1703]

115	116	117
		
118	**119**	**120**
		
121	**122**	**123**
		

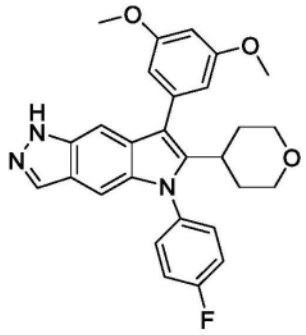
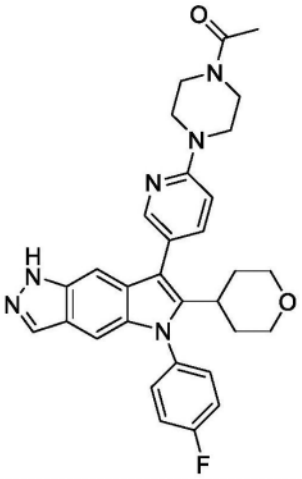
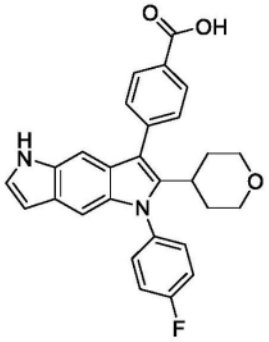
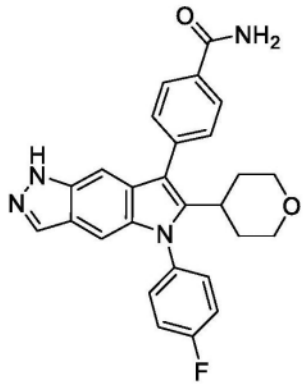
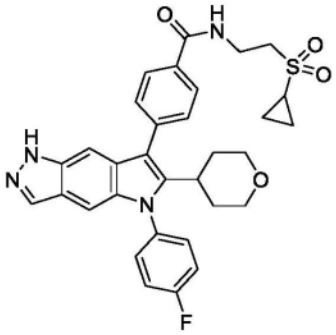
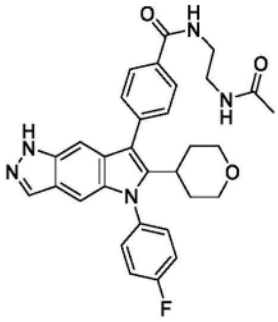
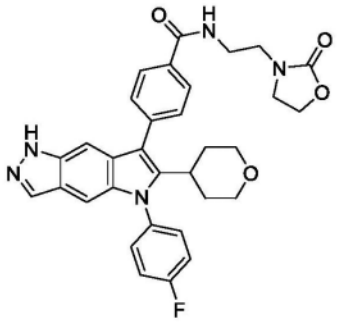
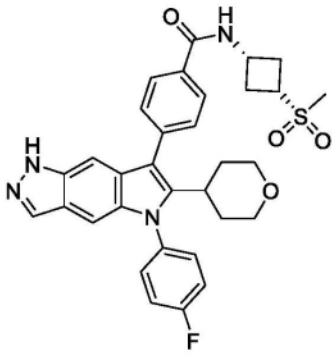
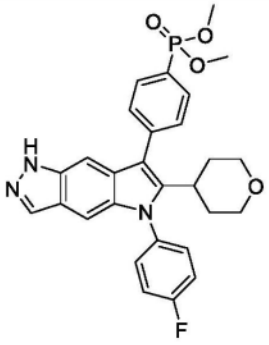
[1704]

124	125	126
		
127	**128**	**129**
		
130	**131**	**132**
		

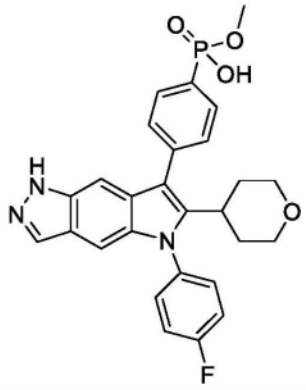
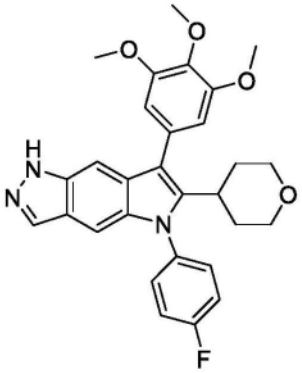
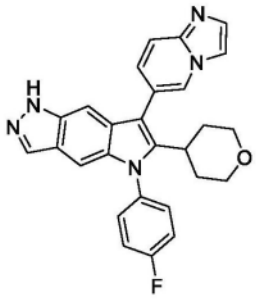
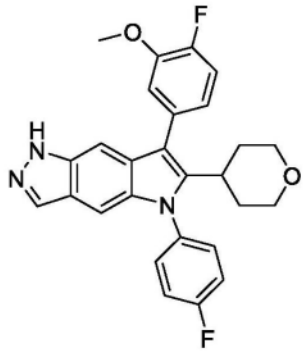
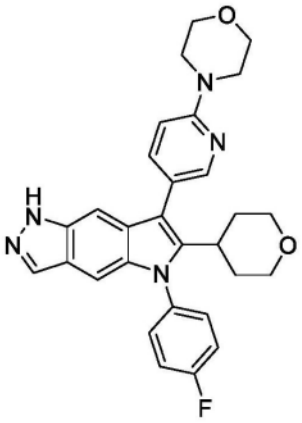
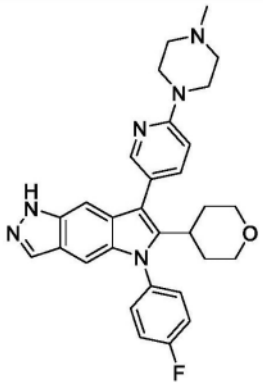
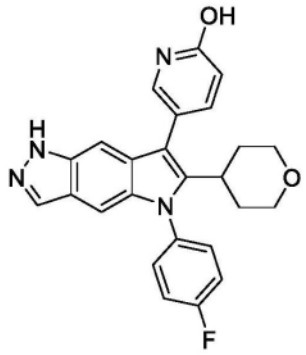
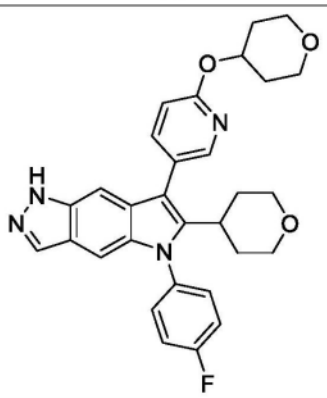
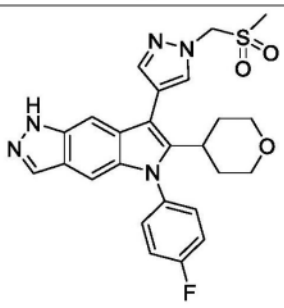
[1705]

133	134	135
		
136	**137**	**138**
		
139	**140**	**141**
		

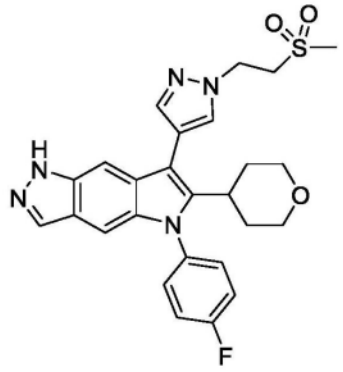
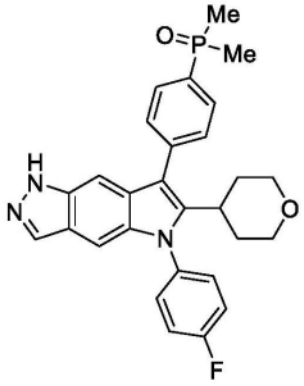
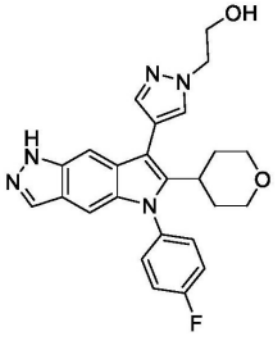
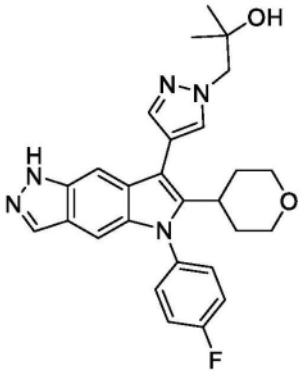
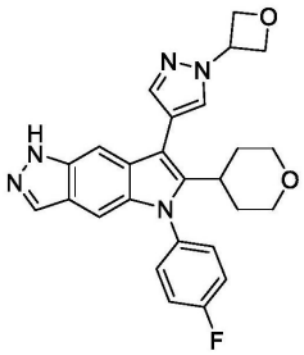
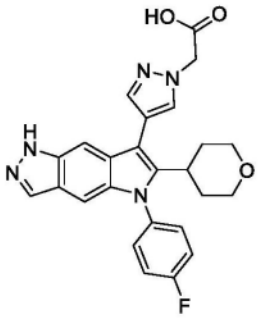
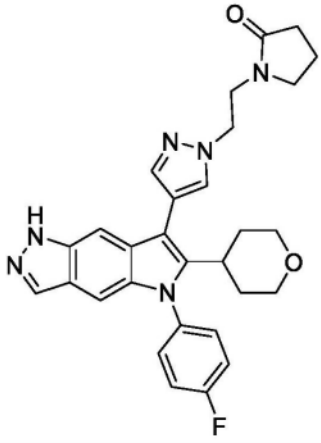
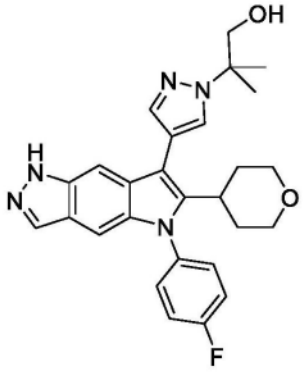
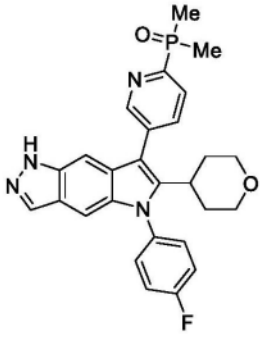
[1706]

142	143	144
		
145	**146**	**147**
		
148	**149**	**150**
		

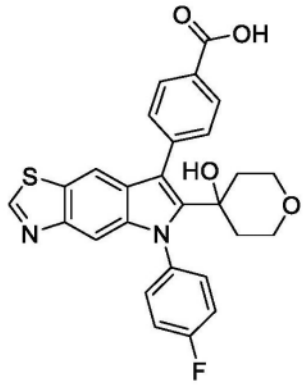
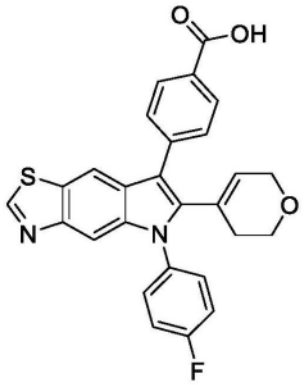
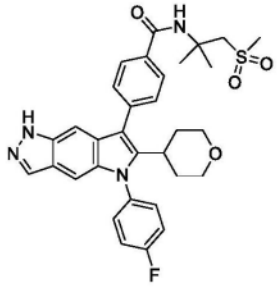
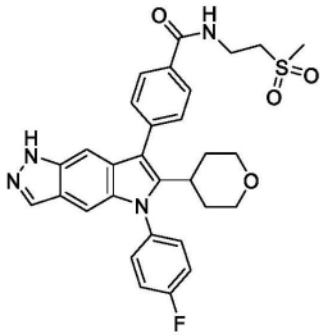
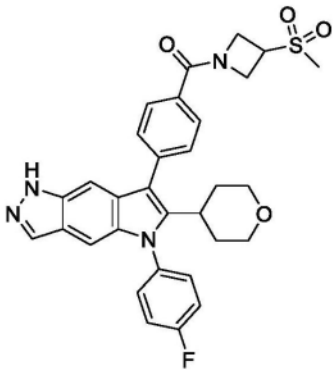
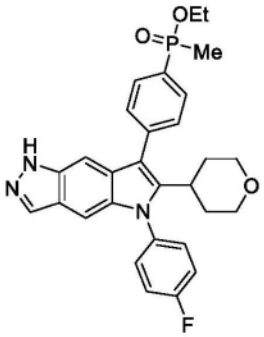
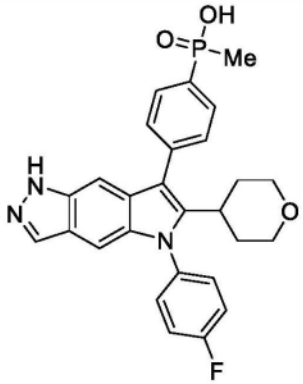
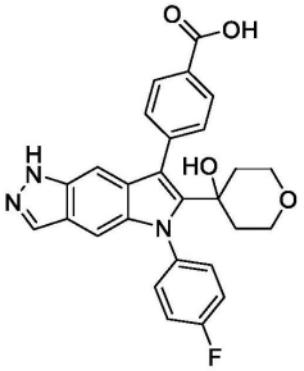
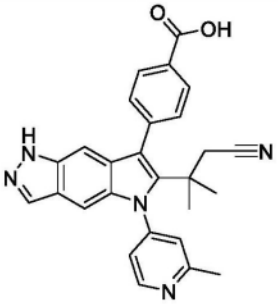
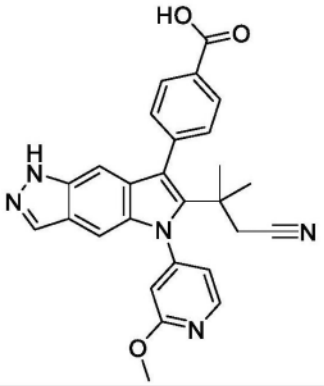
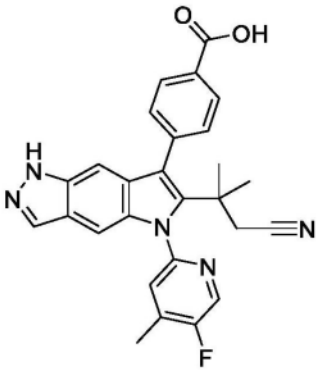
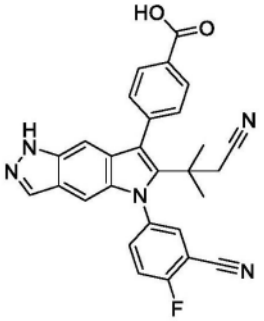
[1707]

151	152	153
		
154	**155**	**156**
		
157	**158**	**159**
		

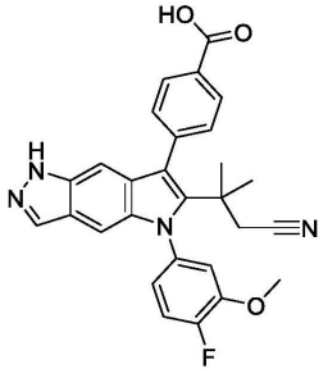
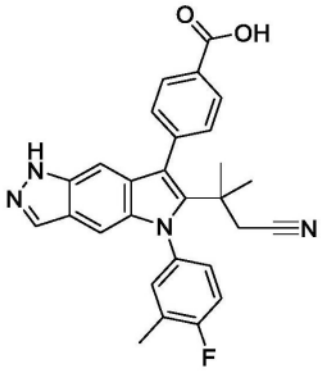
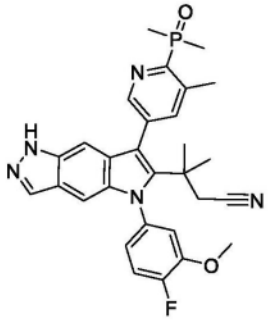
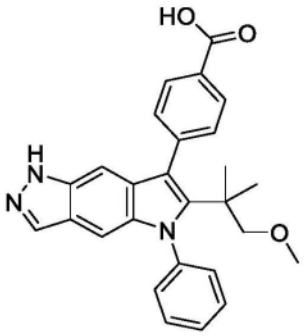
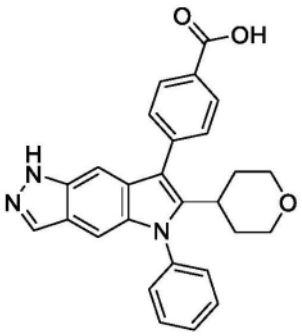
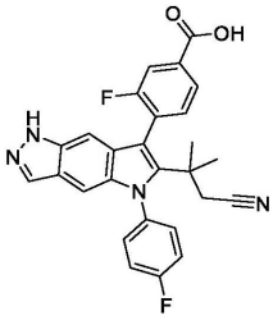
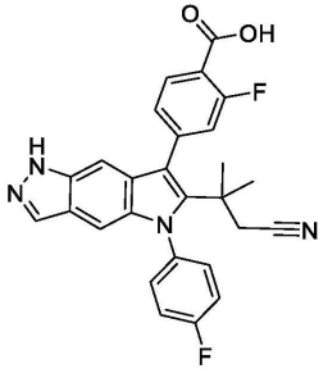
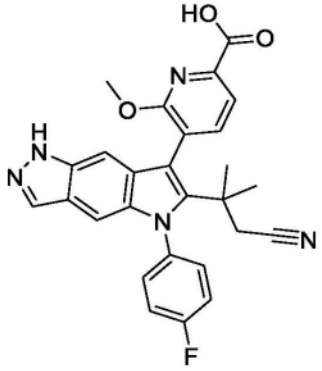
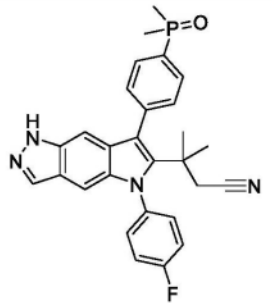
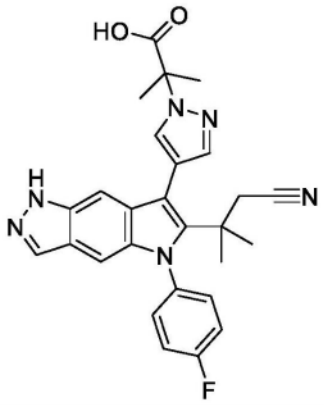
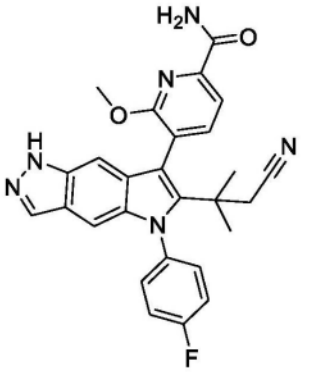
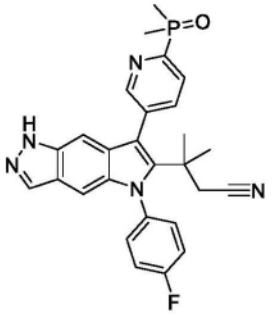
[1708]

160	161	162
		
163	**164**	**165**
		
166	**167**	**168**
		

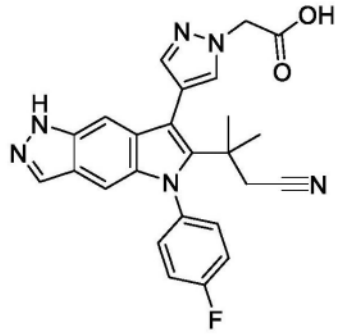
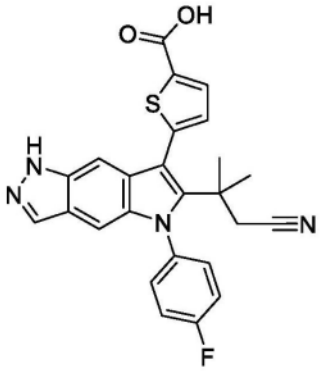
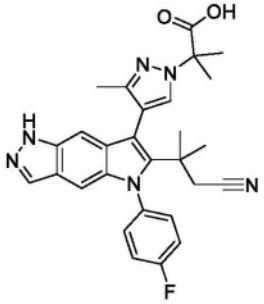
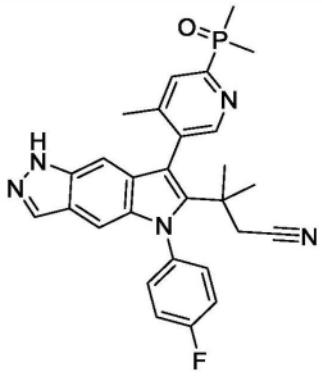
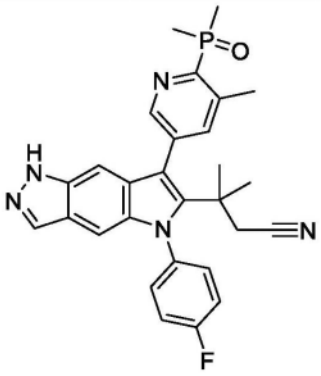
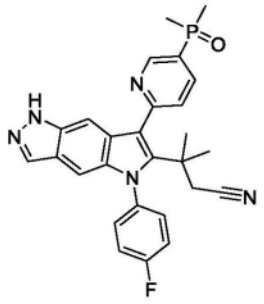
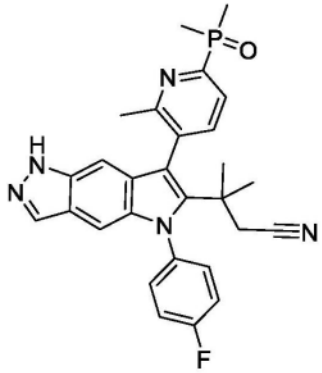
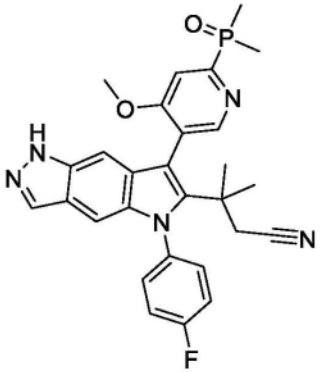
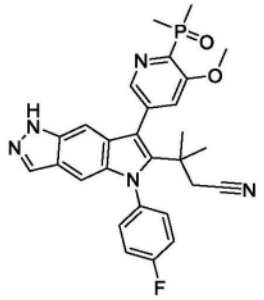
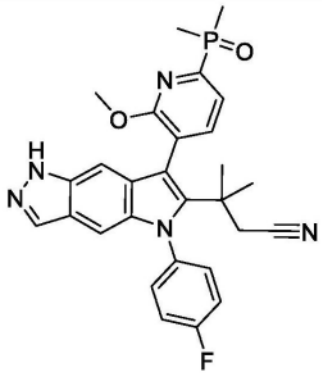
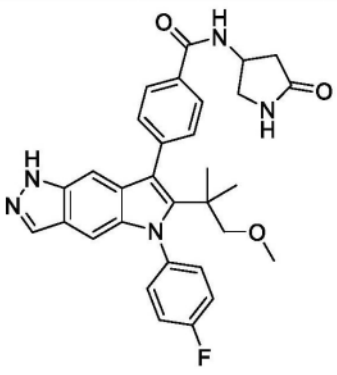
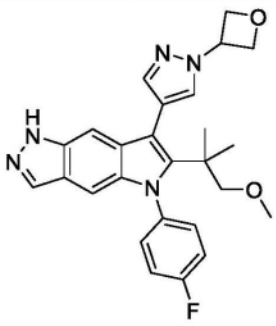
[1709]

169	170	171
		
172	**173**	**174**
		
175	**176**	**177**
		
178	**179**	**180**
		

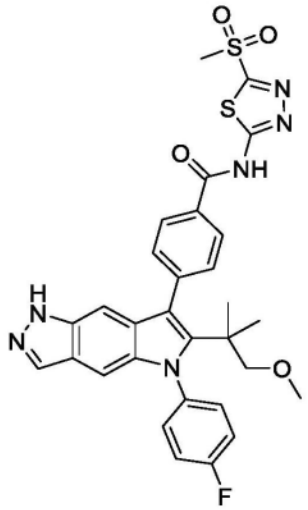
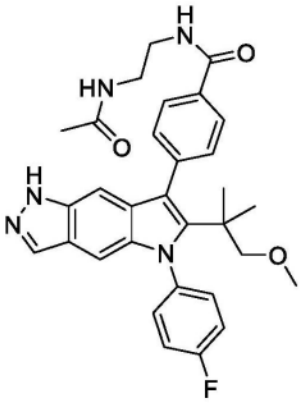
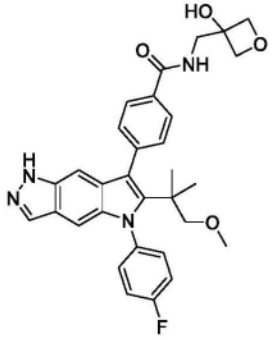
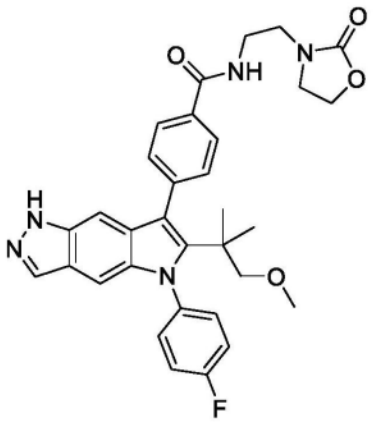
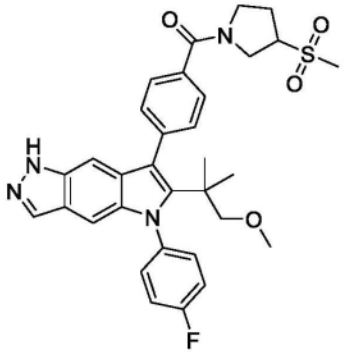
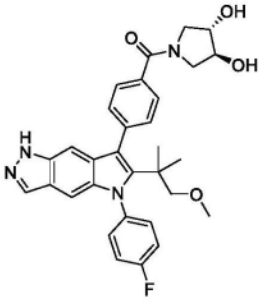
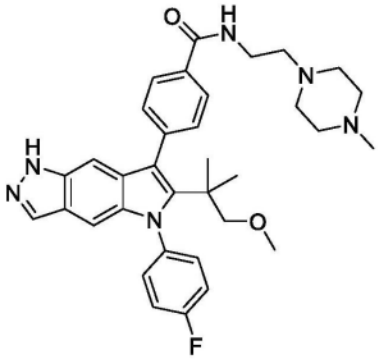
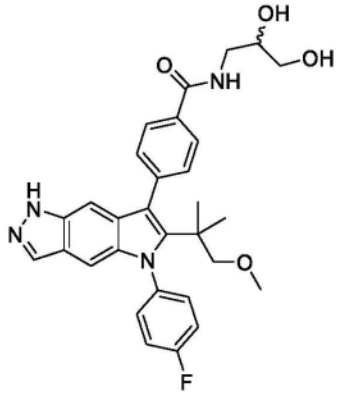
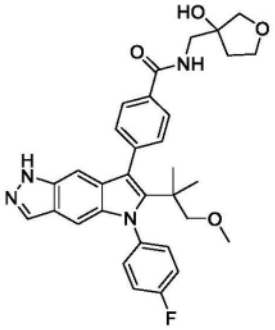
[1710]

181	182	183
		
184	**185**	**186**
		
187	**188**	**189**
		
190	**191**	**192**
		

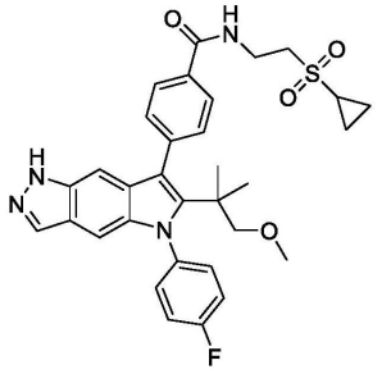
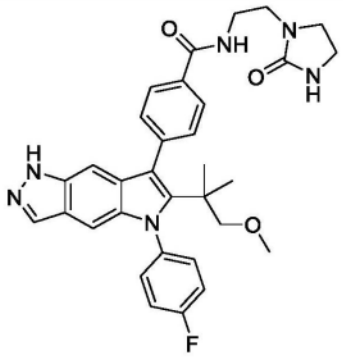
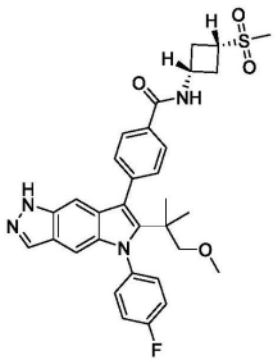
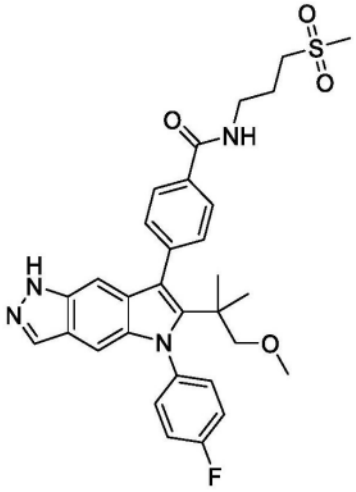
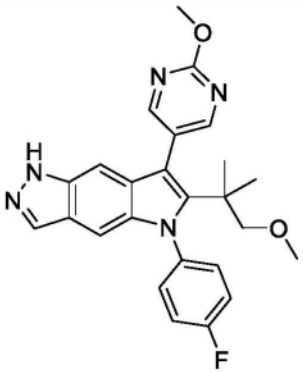
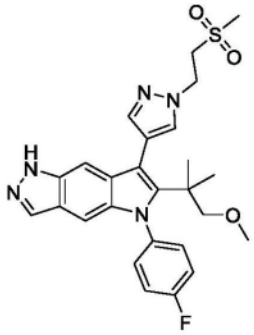
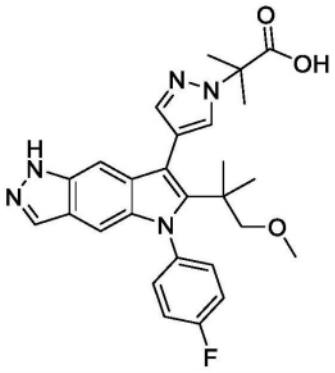
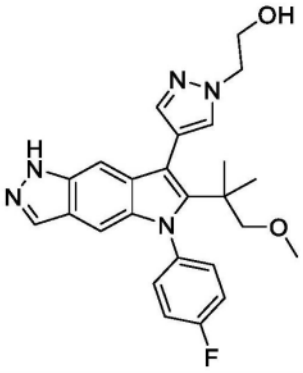
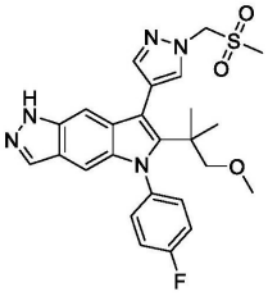
[1711]

193	194	195
		
196	**197**	**198**
		
199	**200**	**201**
		
202	**203**	**204**
		

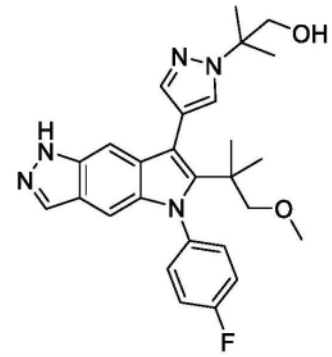
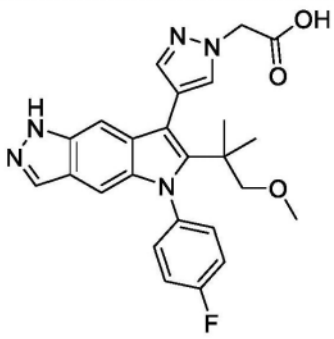
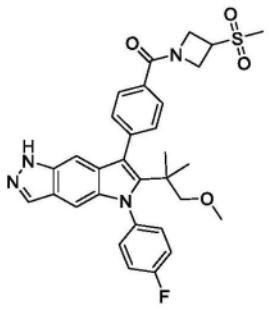
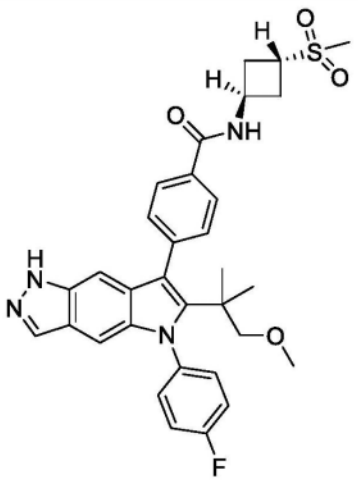
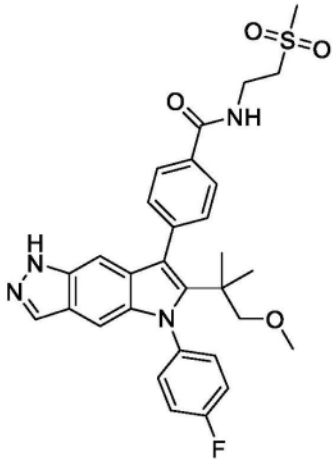
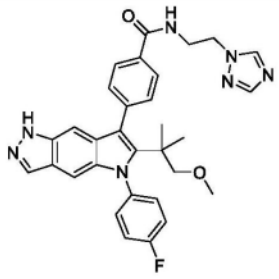
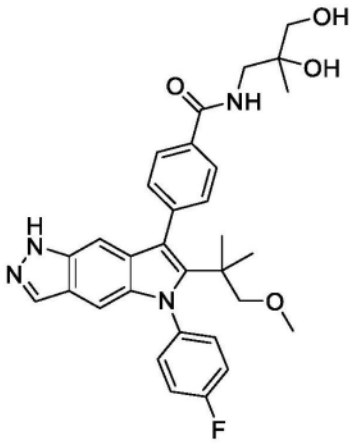
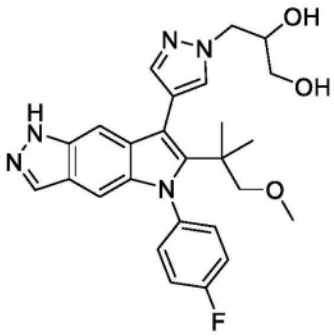
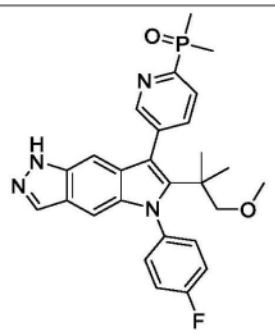
[1712]

205	206	207
		
208	**209**	**210**
		
211	**212**	**213**
		

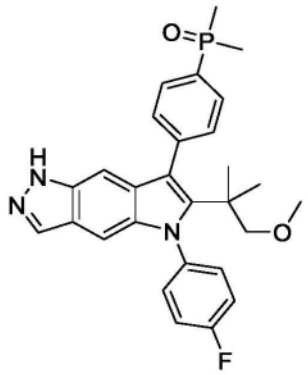
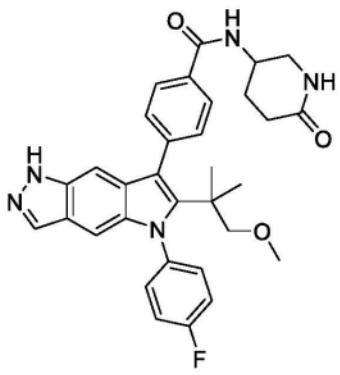
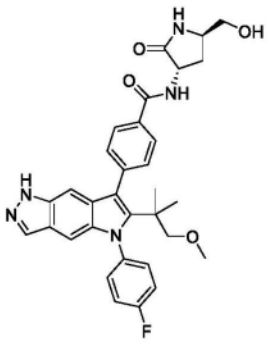
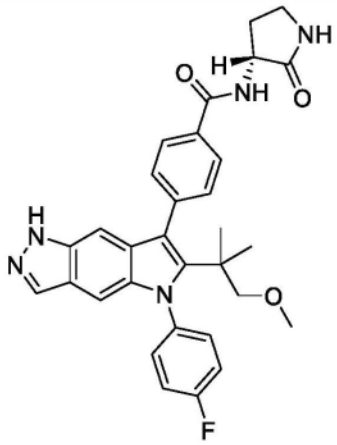
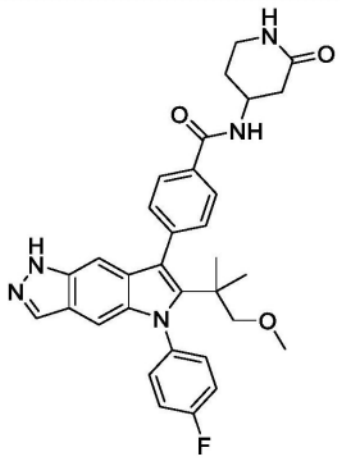
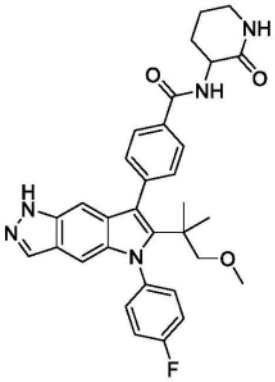
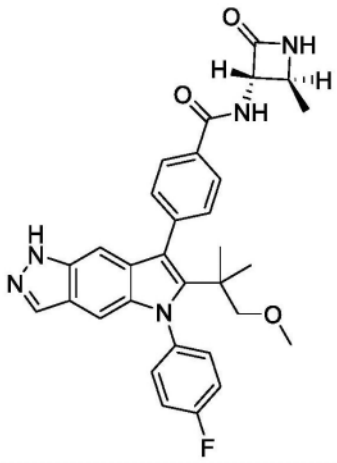
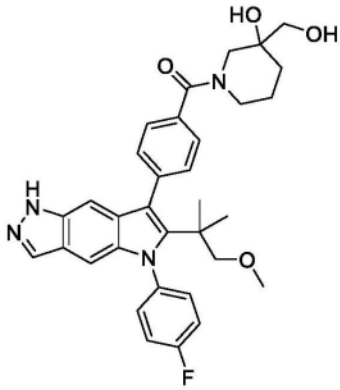
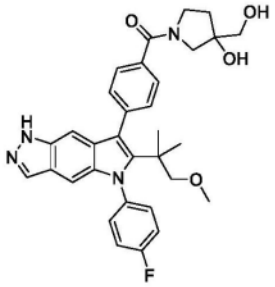
[1713]

214	215	216
		
217	**218**	**219**
		
220	**221**	**222**
		

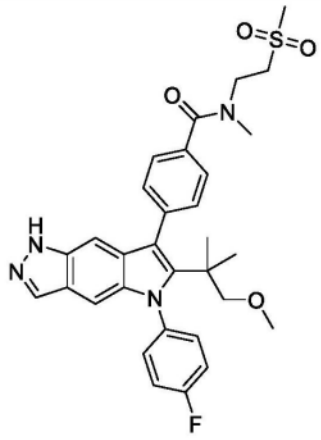
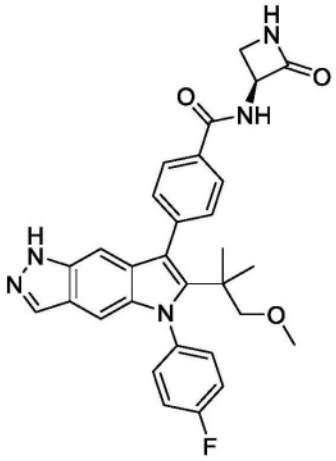
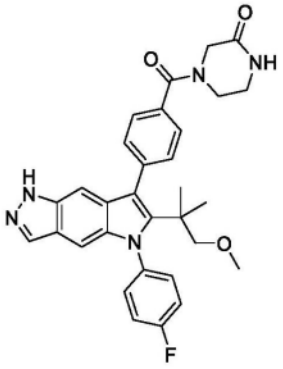
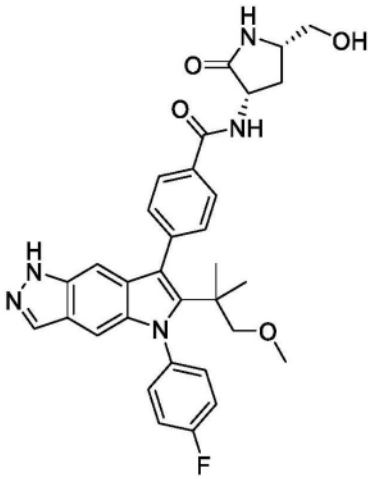
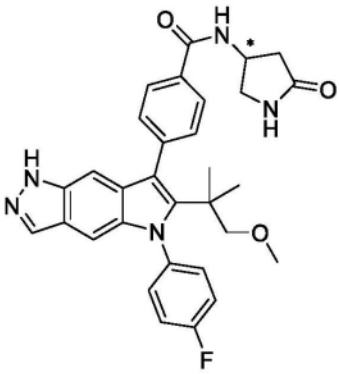
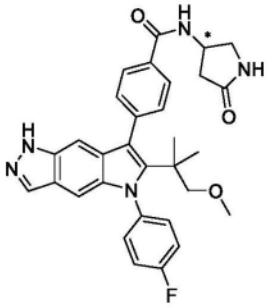
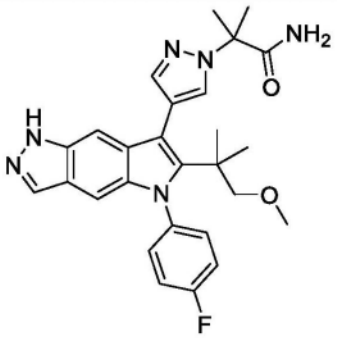
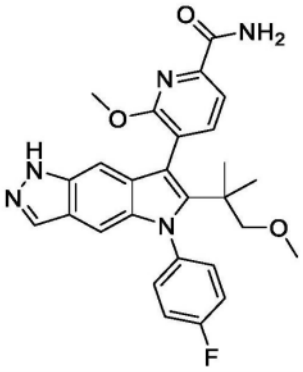
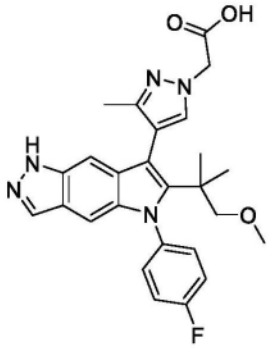
[1714]

223	224	225
		
226	**227**	**228**
		
229	**230**	**231**
		

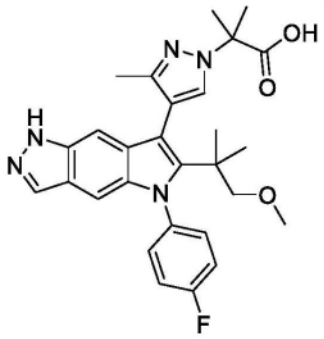
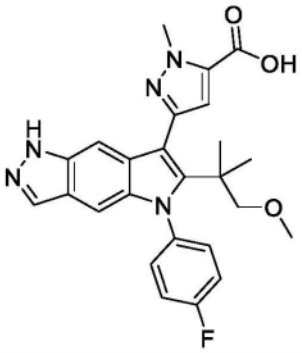
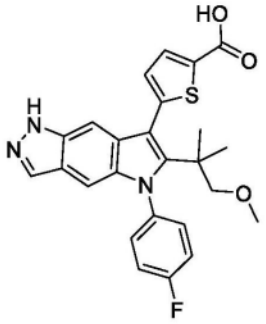
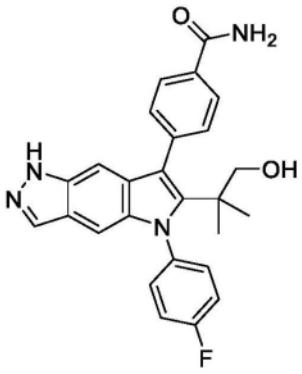
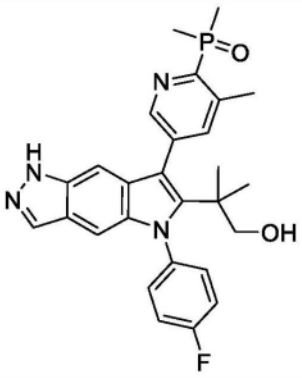
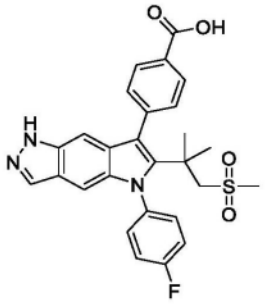
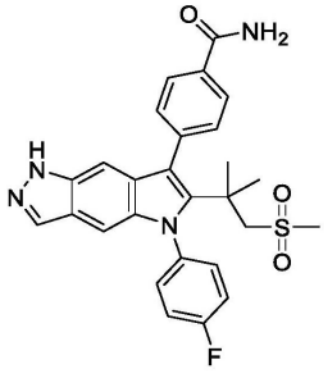
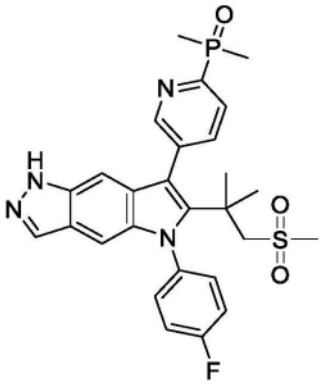
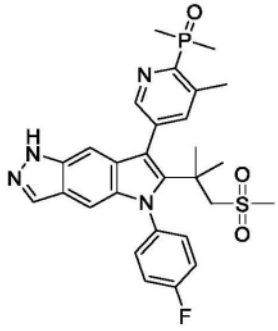
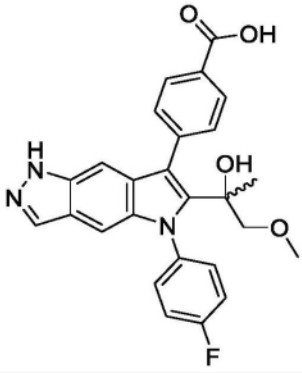
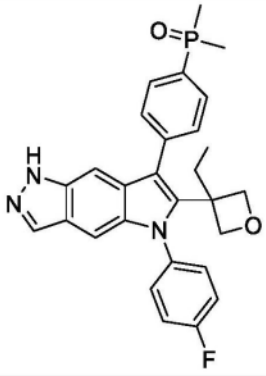
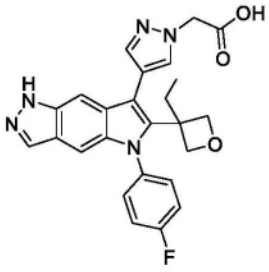
[1715]

232	233	234
		
235	**236**	**237**
		
238	**239**	**240**
		

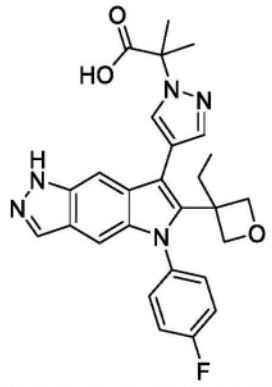
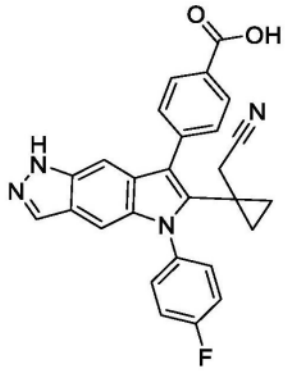
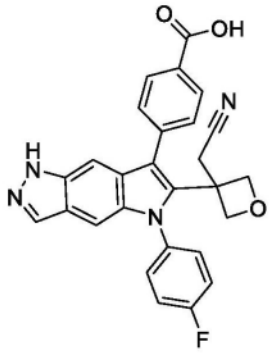
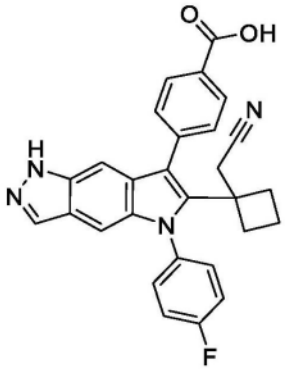
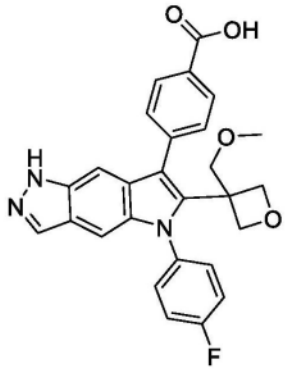
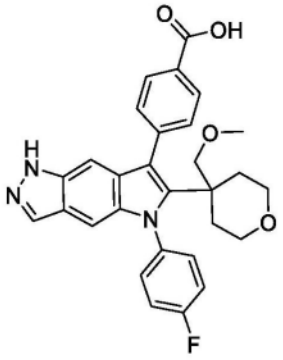
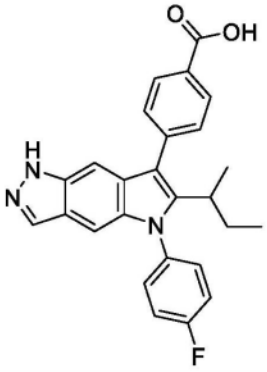
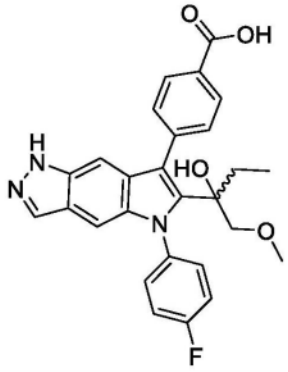
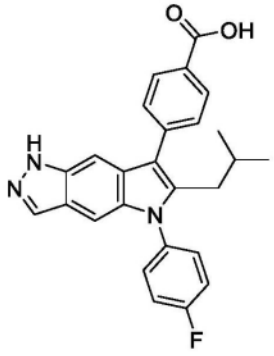
[1716]

241	242	243
		
244	**245**	**246**
		
247	**248**	**249**
		

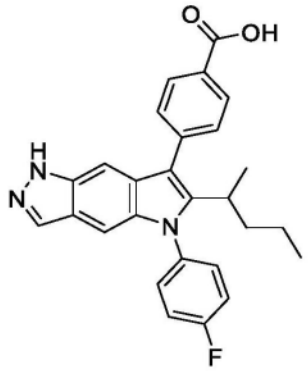
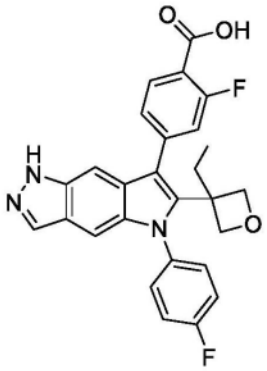
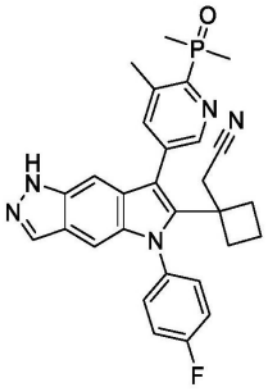
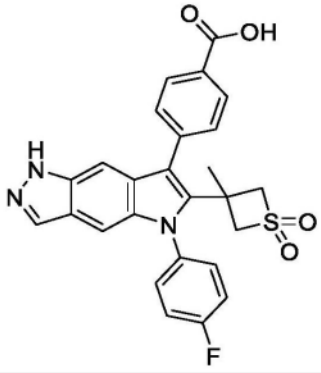
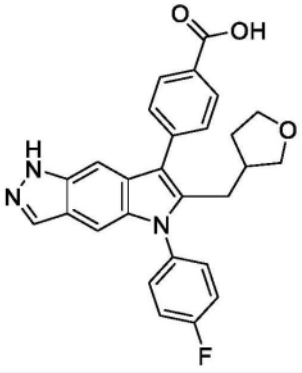
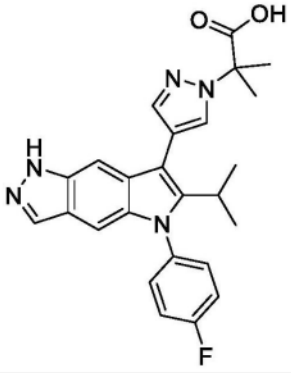
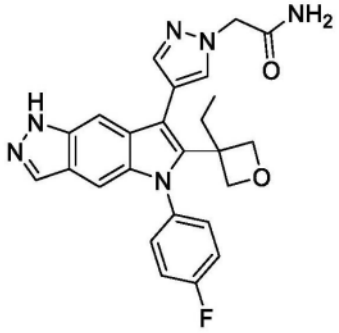
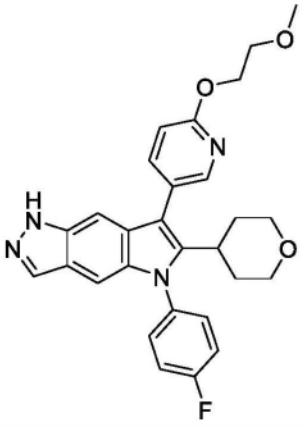
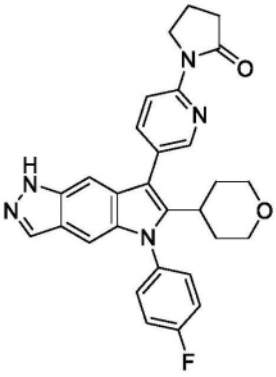
[1717]

250	251	252
		
253	**254**	**255**
		
256	**257**	**258**
		
259	**260**	**261**
		

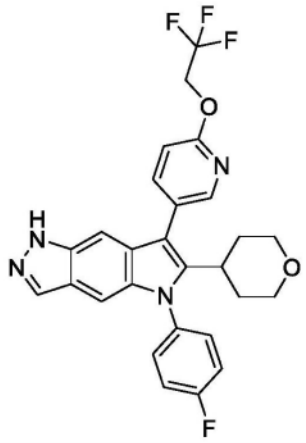
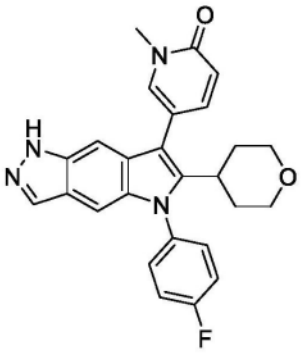
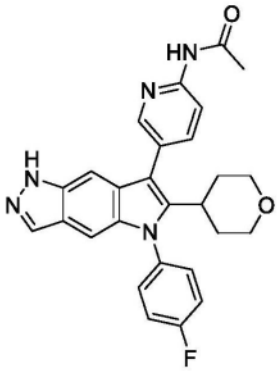
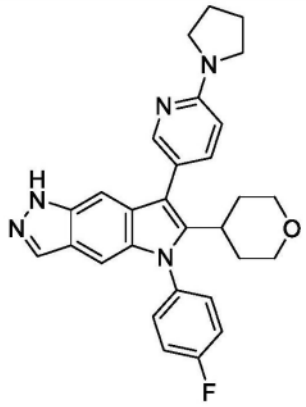
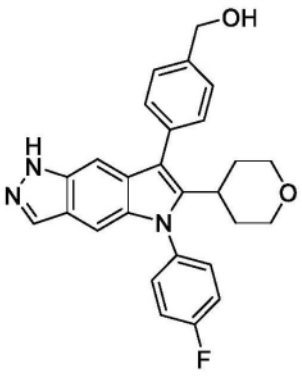
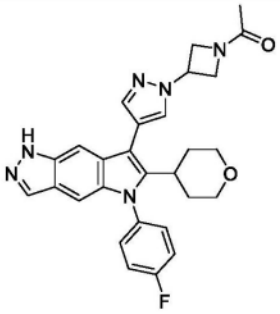
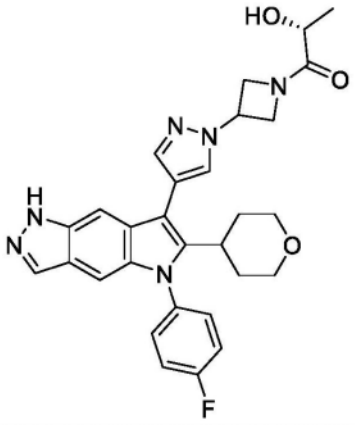
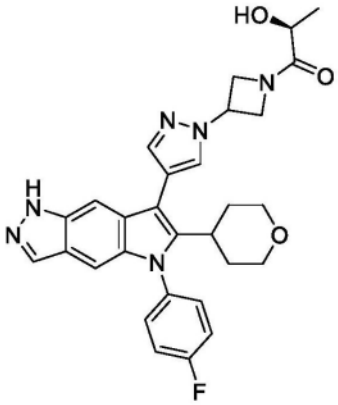
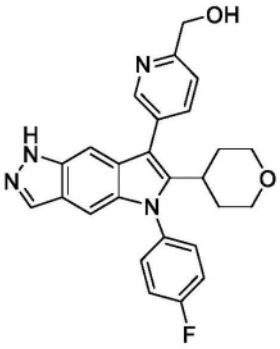
[1718]

262	263	264
		
265	**266**	**267**
		
268	**269**	**270**
		

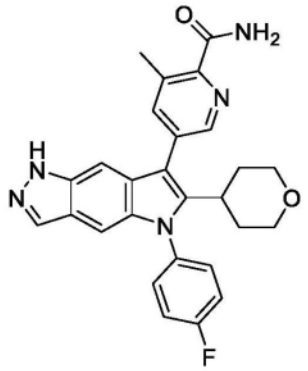
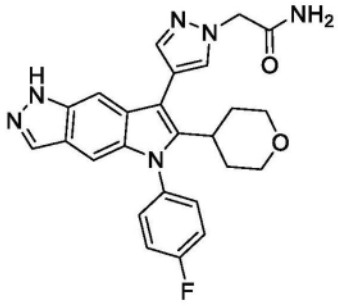
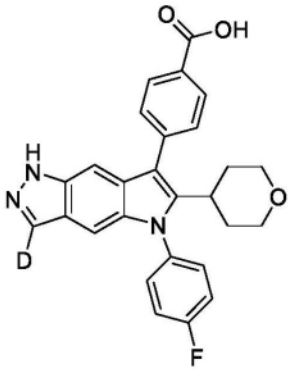
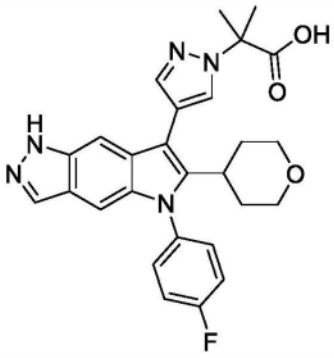
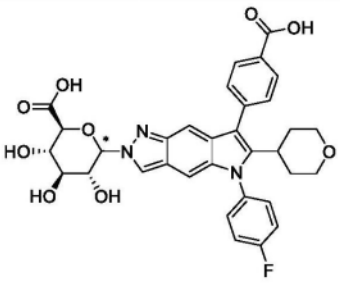
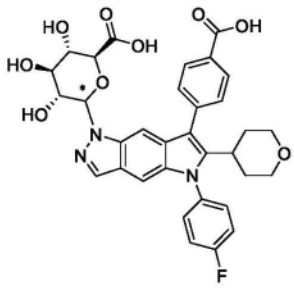
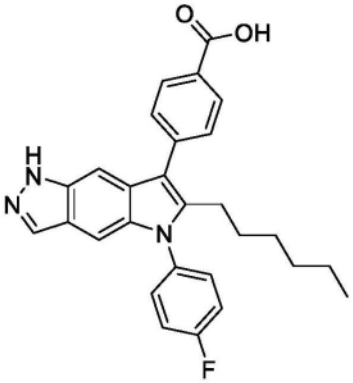
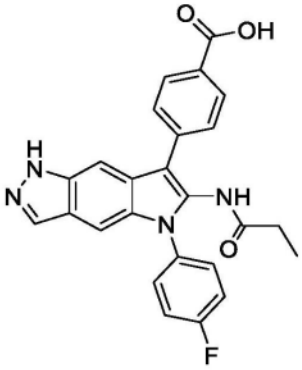
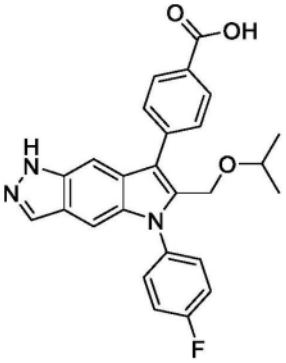
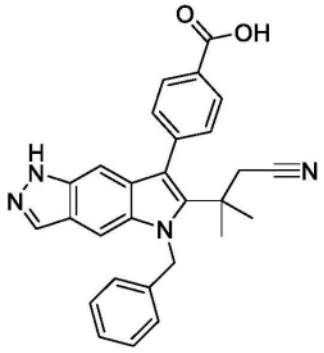
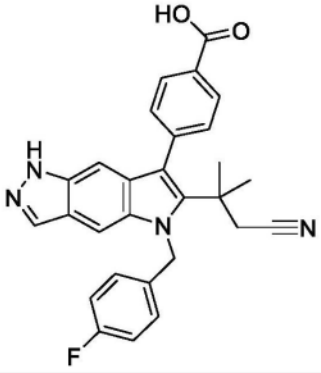
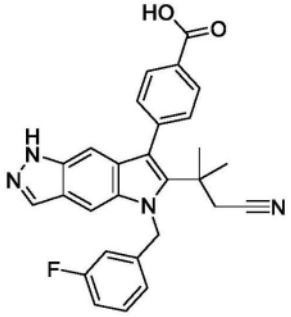
[1719]

271	272	273
		
274	**275**	**276**
		
277	**278**	**279**
		

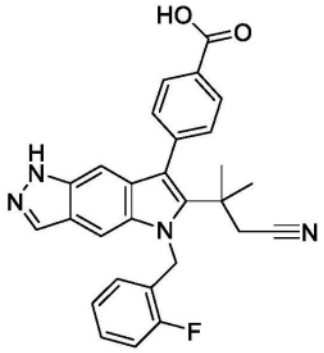
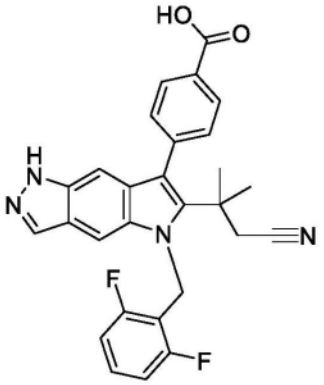
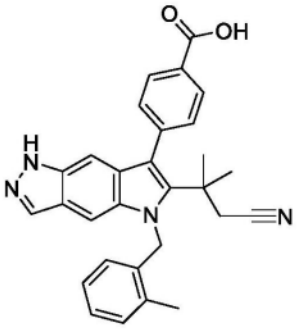
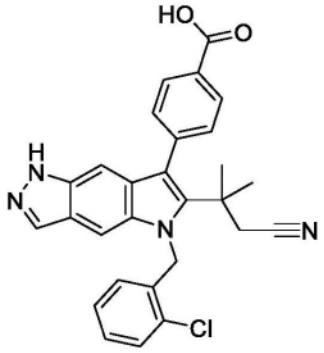
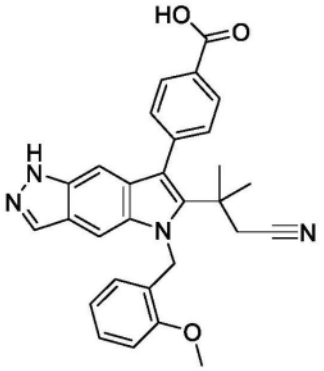
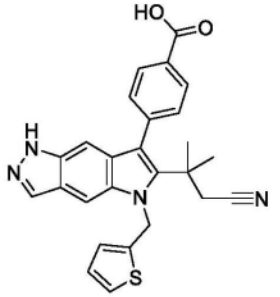
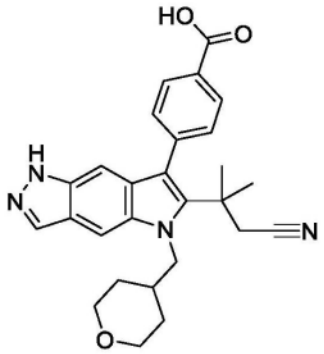
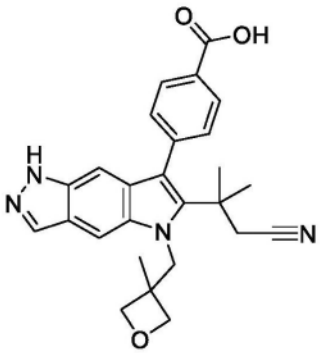
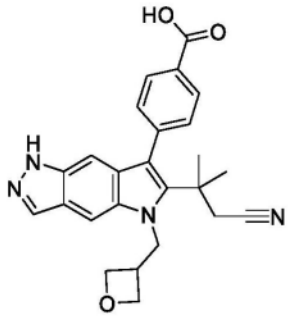
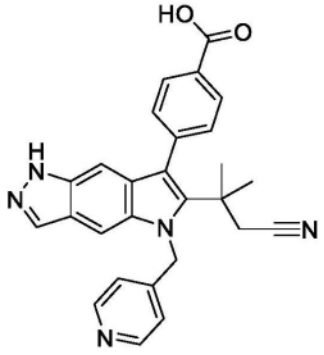
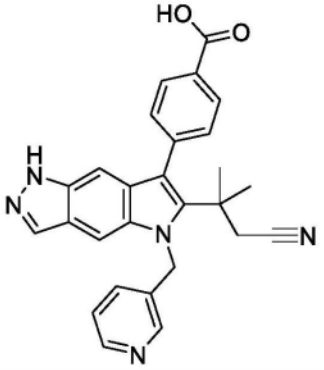
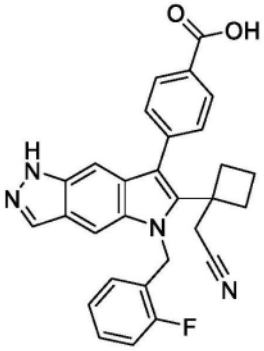
[1720]

280	281	282
		
283	**284**	**285**
		
286	**287**	**288**
		

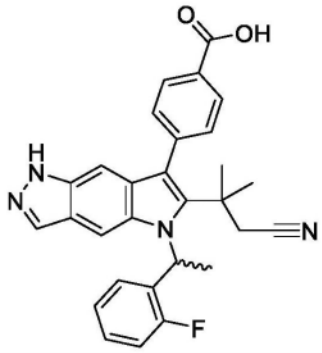
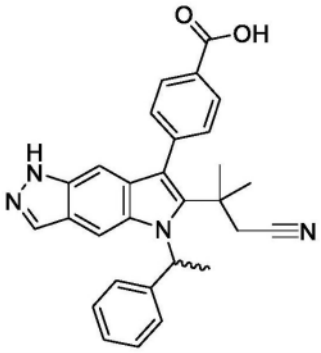
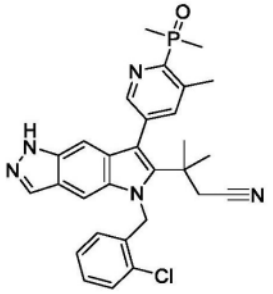
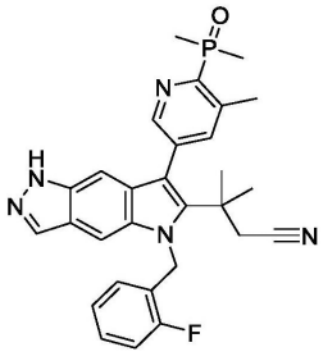
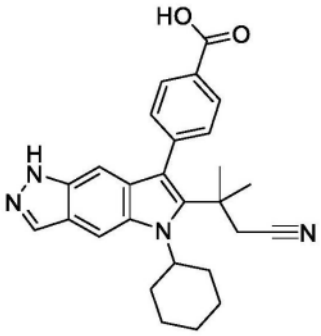
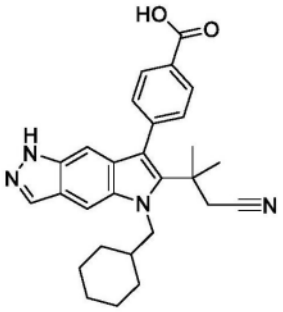
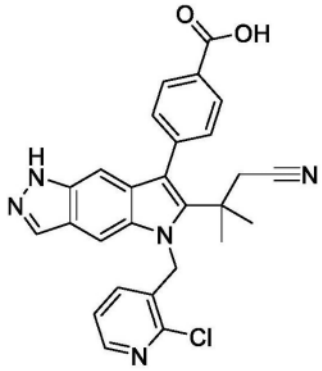
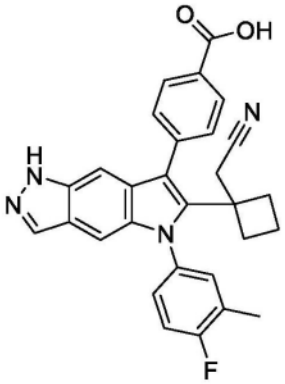
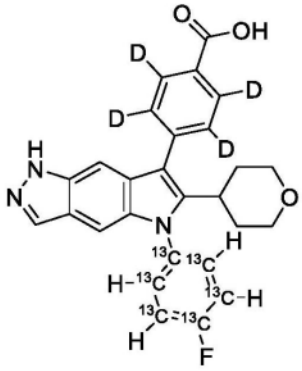
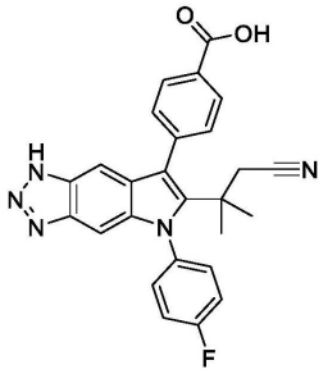
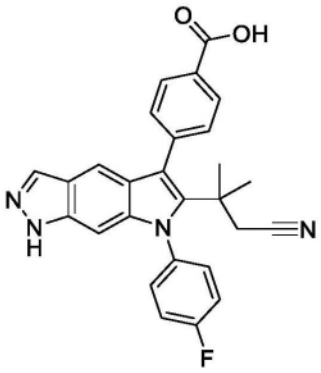
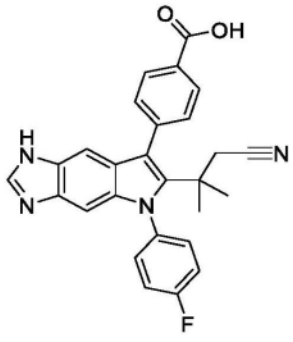
[1721]

289	290	291
		
292	**293**	**294**
		
295	**296**	**297**
		
298	**299**	**300**
		

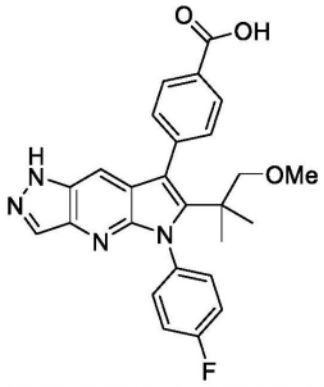
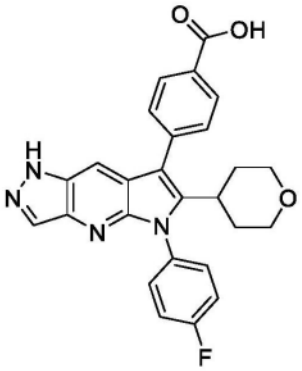
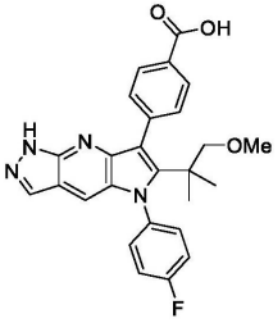
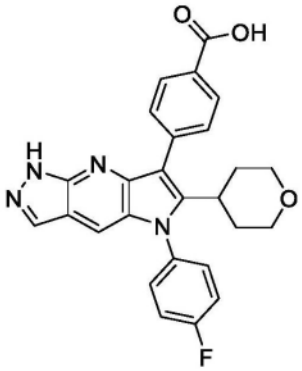
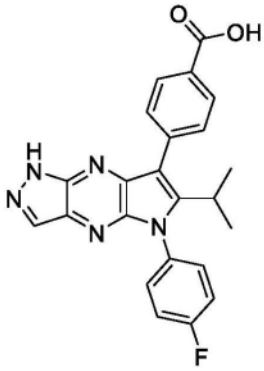
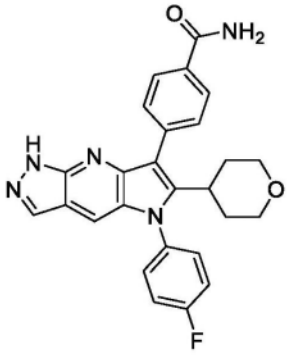
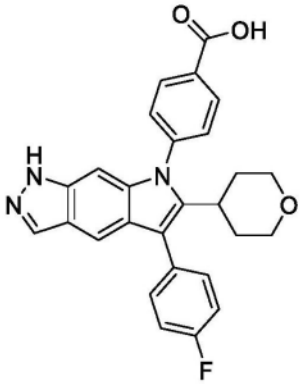
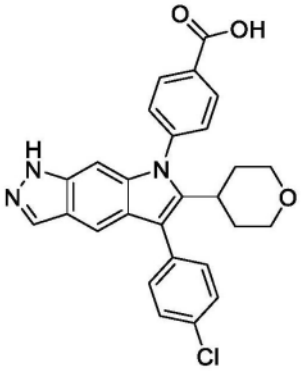
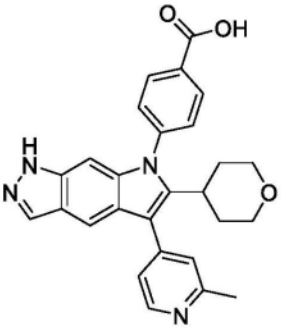
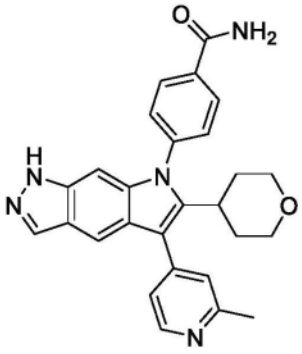
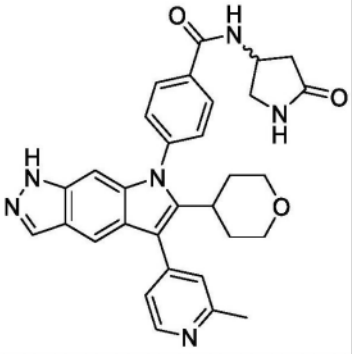
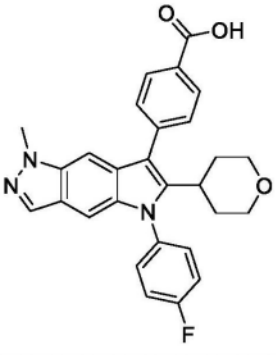
[1722]

301	302	303
		
304	**305**	**306**
		
307	**308**	**309**
		
310	**311**	**312**
		

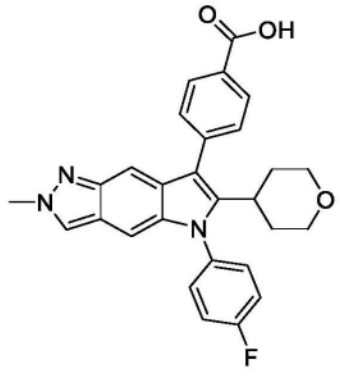
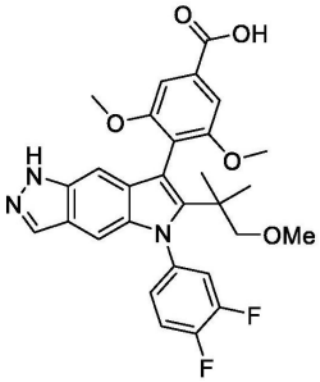
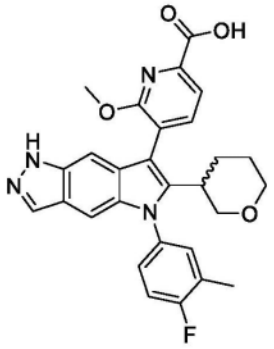
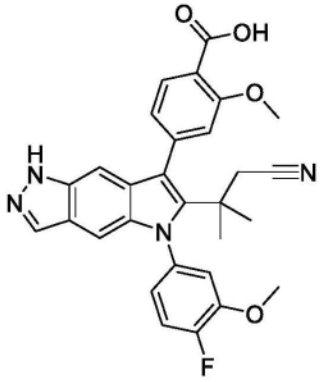
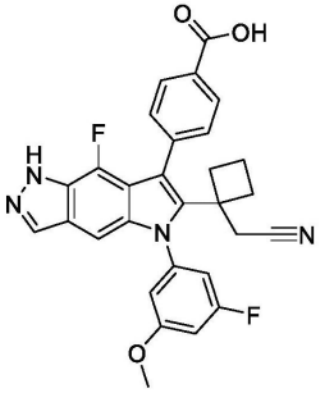
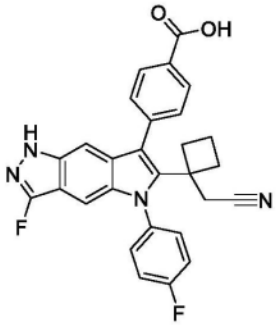
[1723]

313	314	315
		
316	**317**	**318**
		
319	**320**	**321**
		
322	**323**	**324**
		

[1724]

325	326	327
		
328	**329**	**330**
		
331	**332**	**333**
		
334	**335**	**336**
		

[1725]

337	338	339
		
340	**341**	**342**
		

[1726] 其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和所述盐的氘化衍生物。

[1727] 12.一种药物组合物,其包含根据实施例1至11中任一项所述的化合物、其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和/或所述盐的氘化衍生物和药学上可接受的载体。

[1728] 13.一种治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的方法,其包含向有需要的患者施用至少一种选自以下的化合物:根据实施例1至11中任一项所述的化合物、互变异构体、药学上可接受的盐和氘化衍生物,或向有需要的患者施用根据实施例12所述的药物组合物。

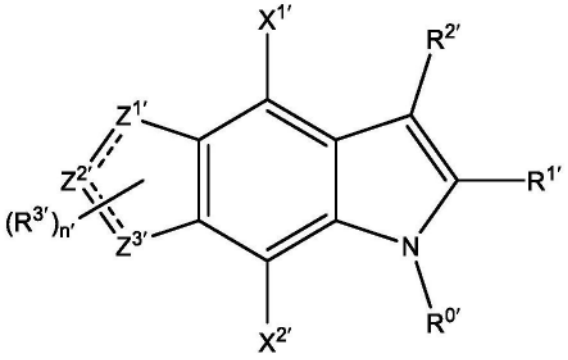
[1729] 14.根据实施例13所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变。

[1730] 15.根据实施例14所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的SZ突变。

[1731] 16.根据实施例14所述的方法,其中所述患者对于在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变为同型接合的。

[1732] 17.一种调节α-1抗胰蛋白酶活性的方法,其包含使所述α-1抗胰蛋白酶与至少一种选自根据实施例1至11中任一项所述的化合物、互变异构体、药学上可接受的盐和氘化衍生物的化合物接触,或使所述α-1抗胰蛋白酶与根据实施例12所述的药物组合物接触。

[1733] 18.一种式(I′)化合物:

[1734] 

(I′),

[1735] 其互变异构体、前述任一者的药学上可接受的盐和/或前述任一者的氘化衍生物；

[1736] 其中：

[1737] (i)$R^{0\prime}$选自

[1738] (a)C_1-C_8直链、支链和环状烷基，其中所述烷基任选地被1-4个$R^{A\prime}$取代；和

[1739] (b)5元至14元芳族环，其任选地被1-4个$R^{A\prime}$取代，

[1740] 其中每个$R^{A\prime}$独立地选自卤素、氰基、羟基、硫醇基、磺酸、磺酰胺、亚磺酰胺、氨基、酰胺、5元至10元芳族环和C_1-C_6直链、支链和环状基团，其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团选自烷基、烷氧基、硫烷基、烷基亚砜、烷基磺酰基、烷基磺酰胺、烷基亚磺酰胺、氨基烷基和烷基酰胺，并且其中所述5元至10元芳族环和C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个选自卤素和甲氧基的取代基取代，且

[1741] 其中$R^{A\prime}$基团任选地连接于$R^{2\prime}$基团上的$R^{B\prime}$基团；

[1742] (ii)$R^{1\prime}$选自

[1743] (a)氢，

[1744] (b)C_1-C_8直链、支链和环状烷基，其中所述烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[1745] 卤素，

[1746] 氰基，

[1747] 羟基，和

[1748] C_1-C_6直链、支链和环状基团，其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基和烷氧基，并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[1749] 卤素，

[1750] 羟基，和

[1751] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，

[1752] (c)C_1-C_8直链、支链和环状烷氧基或环状硫烷基，其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[1753] 卤素，

[1754] 氰基，

[1755] 砜，

[1756] 磺酰胺，

[1757] 羟基，和

[1758] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,其任选地被1-4个卤素取代;

[1759] (d)C_1-C_6直链、支链和环状烷基磺酰基;

[1760] (e)氨基磺酰基,其任选地被1或2个独立地选自以下的取代基取代

[1761] C_1-C_6直链、支链和环状烷基;

[1762] (f)C_1-C_6直链、支链和环状烷基磺酰基氨基;

[1763] (g)氧化膦基团,其任选地被1或2个独立地选自以下的取代基取代

[1764] C_1-C_6直链、支链和环状烷基;和

[1765] (h)C_1-C_6直链、支链和环状三烷基硅烷基;

[1766] (iii)$R^{2'}$选自5元和6元芳族环,其包含0-4个选自O、N和S的杂原子,其中所述5元环任选地被1-4个$R^{B'}$基团取代且所述6元环任选地被1-5个$R^{B'}$基团取代,其中所述$R^{B'}$基团独立地选自

[1767] 任选被取代的酰胺,

[1768] 咪唑烷-2,4-二酮,

[1769] 任选被取代的杂环基,

[1770] 亚磷酸,其任选地被C_1-C_6直链、支链或环状烷基酯化,

[1771] 二(C_1-C_6)烷基膦氧化物,

[1772] (C_1-C_6)烷基次膦酸,其任选地被C_1-C_6直链、支链或环状烷基酯化,

[1773] 卤素,

[1774] 氰基,

[1775] 羟基,

[1776] 羧酸,其任选地被糖醛酸或C_1-C_6直链、支链或环状烷基酯化,

[1777] 氧代基,

[1778] 二羟基硼基,

[1779] 5元和6元芳族环,其包含0-4个独立地选自O、N和S的杂原子,所述芳族环任选地被1或2个独立地选自C_1-C_6直链、支链和环状烷基的取代基取代,所述直链、支链和环状烷基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代

[1780] 羟基,

[1781] 羧酸,

[1782] 吡咯烷-2-酮,

[1783] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,和

[1784] C_1-C_6直链、支链和环状烷基磺酰基,和C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,

[1785] 磺酸,

[1786] C_1-C_6直链、支链和环状烷基磺酰基,

[1787] 氨基磺酰基,其任选地被1或2个独立地选自以下的取代基取代C_1-C_6直链、支链和环状烷基,

[1788] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代

[1789] 卤素,

[1790] 羟基,

[1791] 羧酸,和

[1792] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，

[1793] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代：

[1794] 卤素，

[1795] 羟基，

[1796] 羧酸，

[1797] C_1-C_6直链、支链和环状烷基，和

[1798] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，和

[1799] 任选被选自以下的取代基取代的四唑基

[1800] 卤素，

[1801] 羟基，

[1802] 羧酸，

[1803] C_1-C_6直链、支链和环状烷基，和

[1804] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，

[1805] 其中所述5元或6元芳族环上的2个相邻氢可通过连接于第二5元或6元芳族环来置换，所述芳族环包含0-4个独立地选自O、N和S的杂原子，以形成任选地被1-6个$R^{B'}$基团取代的双环$R^{2'}$基团；

[1806] (iv)$X^{1'}$和$X^{2'}$独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、C_1-C_6直链、支链和环状基团，其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团独立地选自烷基、烷氧基、硫烷基和氨基烷基，并且其中所述C_1-C_6直链、支链和环状基团任选地被1-4个独立选择的卤素取代；

[1807] (v)每个═══表示单键或双键，限制条件为不超过一个═══是双键；

[1808] (vi)每个$R^{3'}$独立地选自氢、卤素、氰基、C_1-C_6直链、支链和环状烷基和C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，其中所述直链、支链和环状烷基和烷氧基任选地被1-4个独立地选择的卤素取代；

[1809] (vii)n′为选自0、1、2和3的整数；且

[1810] (viii)$Z^{1'}$、$Z^{2'}$和$Z^{3'}$独立地选自碳、氮、硫和氧，其中当$Z^{1'}$、$Z^{2'}$和/或$Z^{3'}$为碳或氮时，碳和氮的化合价以氢原子完成。

[1811] 19.根据实施例18所述的化合物、其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和/或所述盐的氘化衍生物，其中$R^{0'}$选自杂芳基环。

[1812] 20.根据实施例18所述的化合物、其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和/或所述盐的氘化衍生物，其中$R^{0'}$为苯基。

[1813] 21.根据实施例17至20中任一项所述的化合物、其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和/或所述盐的氘化衍生物，其中$R^{0'}$未被取代。

[1814] 22.根据实施例17至20中任一项所述的化合物、其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和/或所述盐的氘化衍生物，其中$R^{0'}$被1-2个取代基取代。

[1815] 23.根据实施例22所述的化合物、其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的

盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和/或所述盐的氘化衍生物，其中所述1-2个取代基独立地选自卤素、C_1-C_4烷基和C_1-C_4烷氧基。

[1816] 24.根据实施例23所述的化合物、其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和/或所述盐的氘化衍生物，其中所述1-2个取代基独立地选自氟、甲基和甲氧基。

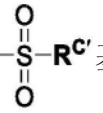
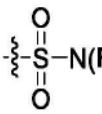
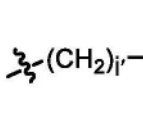
[1817] 25.根据实施例18所述的化合物、其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和/或所述盐的氘化衍生物，其中$R^{1'}$选自C_1-C_4直链和支链烷基和C_4-C_6环状烷基。

[1818] 26.根据实施例25所述的化合物、其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和/或所述盐的氘化衍生物，其中$R^{1'}$选自C_3支链烷基和C_6环状烷基。

[1819] 27.根据实施例26所述的化合物、其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和/或所述盐的氘化衍生物，其中$R^{1'}$选自C_4-C_6环状烷基，其中1个碳原子被杂原子置换。

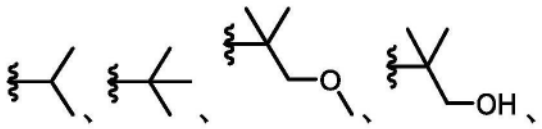
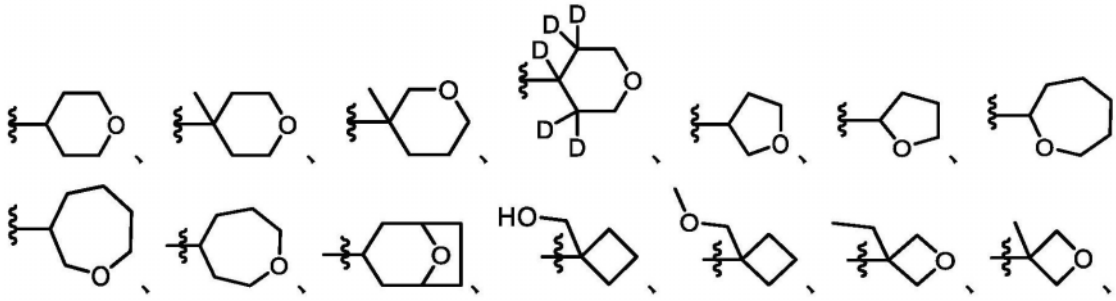
[1820] 28.根据实施例27的化合物、其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和/或所述盐的氘化衍生物，其中$R^{1'}$选自C_6环状烷基，其中1个碳原子被杂原子置换。

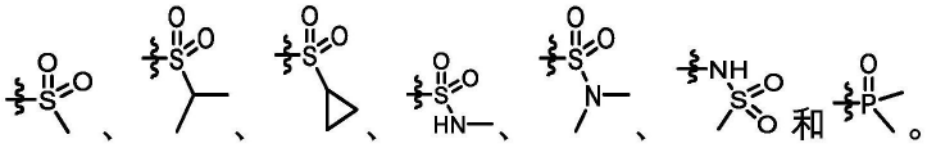
[1821] 29.根据实施例25至28中任一项所述的化合物、其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和/或所述盐的氘化衍生物，其中所述烷基经甲基、乙基、甲氧基和/或羟基取代基取代。

[1822] 30.根据实施例18所述的化合物、其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和/或所述盐的氘化衍生物，其中$R^{1'}$选自基团，其中$R^{C'}$选自(a)C_1-C_6直链、支链和环状烷基，(b)C_1-C_6直链、支链和环状烷基，其任选地被1或2个独立地选自C_1-C_6直链烷基的取代基取代，(c)C_1-C_6直链烷基，和(d)C_1-C_6直链烷基，其任选地被1或2个独立地选自C_1-C_6直链烷基的取代基取代，或其中$R^{1'}$选自基团，其中每个$R^{D'}$独立地选自(e)C_1-C_8直链、支链和环状烷基，和(f)C_1-C_8直链、支链和环状烷基，其经1或2个独立地选自C_1-C_6直链烷基的取代基取代，或其中$R^{1'}$选自基团，其中$R^{G''}$和$R^{G'''}$各自独立地选自(g)C_1-C_8直链、支链和环状烷基，和(h)C_1-C_8直链、支链和环状烷基，其被1或2个独立地选自C_1-C_6直链烷基的取代基取代。

[1823] 31.根据实施例25至30中任一项所述的化合物、其互变异构体、所述化合物的药学

上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和/或所述盐的氘化衍生物,其中$R^{1'}$选自:

[1824] 氢、甲基、三甲基硅基、三氟甲基、


[1825] 

[1826] 32.根据实施例18所述的化合物、其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和/或所述盐的氘化衍生物,其中$Z^{1'}$、$Z^{2'}$和$Z^{3'}$中的至少一个为氮。

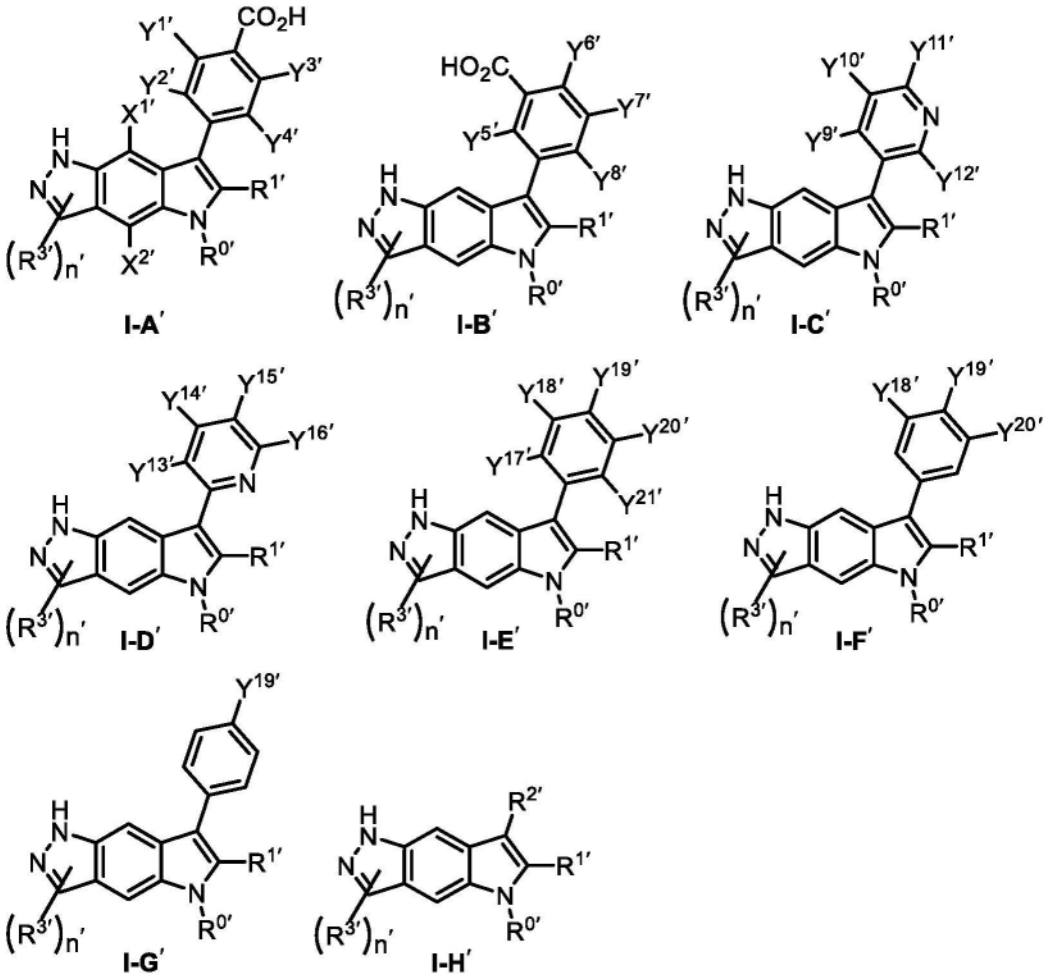
[1827] 33.根据实施例32所述的化合物、其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和/或所述盐的氘化衍生物,其中$Z^{1'}$、$Z^{2'}$和$Z^{3'}$中的二个为氮且另一个选自碳和氮。

[1828] 34.根据实施例18至33中任一项所述的化合物、其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和/或所述盐的氘化衍生物,其中每个$R^{3'}$独立地选自氢和C_1-C_6直链烷基。

[1829] 35.根据实施例18至35中任一项所述的化合物、其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和/或所述盐的氘化衍生物,其中$X^{1'}$和$X^{2'}$独立地选自氢和卤素。

[1830] 36.根据实施例35所述的化合物、其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和/或所述盐的氘化衍生物,其中$X^{1'}$和$X^{2'}$各自为氢。

[1831] 37.根据实施例18的化合物,其选自式I-A′、I-B′、I-C′、I-D′、I-E′、I-F′、I-G′和I-H′

[1832] 

[1833] 其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和/或所述盐的氘化衍生物,其中:

[1834] $R^{0\prime}$、$R^{1\prime}$、$R^{2\prime}$、$R^{3\prime}$和n′为对于式(I′)化合物所定义

[1835] $X^{1\prime}$和$X^{2\prime}$独立地选自氢和氟,或$X^{1\prime}$为氟且$X^{2\prime}$为氢,或$X^{2\prime}$为氟且$X^{1\prime}$为氢,或$X^{1\prime}$和$X^{2\prime}$各自为氢,

[1836] $Y^{1\prime}$、$Y^{2\prime}$、$Y^{3\prime}$和$Y^{4\prime}$独立地选自

[1837] 氢,

[1838] 氰基,

[1839] 卤素基团,

[1840] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,

[1841] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:

[1842] 羟基,

[1843] C_1-C_6直链、支链和环状烷基,和

[1844] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基;

[1845] $Y^{5\prime}$,$Y^{6\prime}$,$Y^{7\prime}$,且$Y^{8\prime}$独立地选自

[1846] 氢,

[1847] 卤素基团

[1848] 羟基，

[1849] C_1-C_6直链、支链和环状烷基，其任选地被1-4个独立地选择的卤素取代基取代，和

[1850] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，

[1851] $Y^{9'}$、$Y^{10'}$、$Y^{11'}$、$Y^{12'}$、$Y^{13'}$、$Y^{14'}$、$Y^{15'}$和$Y^{16'}$独立地选自

[1852] 羧酸，

[1853] 氢，

[1854] 卤素基团，

[1855] C_1-C_6直链、支链和环状烷基磺酰基，

[1856] C_1-C_6直链、支链和环状烷基，其任选地被1-4个独立地选择的卤素取代基取代，和

[1857] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，

[1858] $Y^{17'}$、$Y^{18'}$、$Y^{19'}$、$Y^{20'}$、和$Y^{21'}$独立地选自

[1859] 氢，

[1860] 羧酸，

[1861] 卤素基团，

[1862] 氰基，

[1863] 羟基，

[1864] C_1-C_6直链、支链和环状烷基，其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代

[1865] 卤素，

[1866] 羟基，和

[1867] 羧酸，

[1868] C_1-C_6直链、支链和环状烷氧基，其任选地被羧酸基团取代，

[1869] 二羟基硼基，

[1870] 磺酸，

[1871] 羧酸，其任选地被糖醛酸酯化，

[1872] 四唑基，

[1873] 氨基磺酰基，其任选地被1或2个

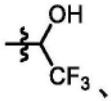
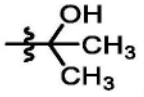
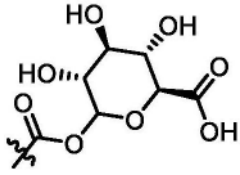
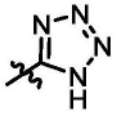
[1874] 独立地选自以下的取代基取代

[1875] C_1-C_6直链、支链和环状烷基，和

[1876] C_1-C_6直链、支链和环状烷基磺酰基

[1877] 限制条件为，在式I-E'中，$Y^{17'}$、$Y^{18'}$、$Y^{19'}$、$Y^{20'}$和$Y^{21'}$中的至少一个为氢。

[1878] 38.根据实施例37所述的化合物、其互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物和/或所述盐的氘化衍生物，其中$Y^{17'}$、$Y^{18'}$、$Y^{19'}$、$Y^{20'}$和$Y^{21'}$中的一个或多个选自甲基、甲氧基、氰基、氟、羟基、-CF_3、-$B(OH)_2$、-SO_2NHMe、-SO_2Me、-SO_2H、-CH_2CO_2H、


、

、

和

。

[1879] 39.一种药物组合物，其包含根据实施例18所述的化合物、其互变异构体、所述化

合物的药学上可接受的盐、所述互变异构体的药学上可接受的盐、所述化合物的氘化衍生物、所述互变异构体的氘化衍生物、和/或所述盐的氘化衍生物、和药学上可接受的载体。

[1880] 40.一种治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的方法,其包含向有需要的患者施用至少一种选自根据实施例18至38中任一项所述的化合物、互变异构体、药学上可接受的盐、和氘化衍生物的化合物或根据实施例39所述的药物组合物。

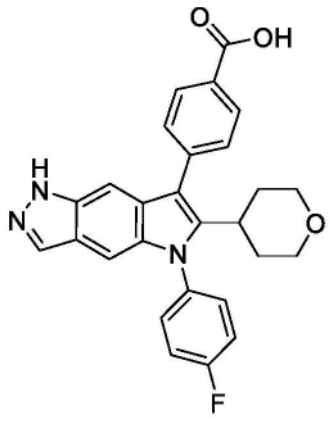
[1881] 41.根据实施例40所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变。

[1882] 42.根据实施例41所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的SZ突变。

[1883] 43.根据实施例41所述的方法,其中所述患者对于在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变为同型接合的。

[1884] 44.一种调节α-1抗胰蛋白酶活性的方法,其包含使所述α-1抗胰蛋白酶与至少一种选自根据实施例18至38中任一项所述的化合物、互变异构体、药学上可接受的盐、和氘化衍生物的化合物或根据实施例39所述的药物组合物接触。

[1885] 45.一种基本上结晶的化合物33形式A

[1886] 

(化合物33)。

[1887] 46.根据实施例45所述的化合物33形式A,其中化合物33为基本上纯的结晶化合物33形式A。

[1888] 47.根据实施例45或实施例46所述的化合物33形式A,其中化合物33形式A的特征在于具有在19.2±0.2°2θ、19.5±0.2°2θ、15.5±0.2°2θ、和17.5±0.2°2θ中的一个或多个处的信号的X射线粉末衍射图。

[1889] 48.根据实施例45或实施例46所述的化合物33形式A,其中化合物33形式A的特征在于具有在19.2±0.2°2θ、19.5±0.2°2θ、15.5±0.2°2θ、和17.5±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[1890] 49.根据实施例45或实施例46所述的化合物33形式A,其中化合物33形式A的特征在于具有以下信号的X射线粉末衍射图:(a)在19.2±0.2°2θ、19.5±0.2°2θ、15.5±0.2°2θ、和17.5±0.2°2θ处的信号;和(b)至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或至少五个选自11.0±0.2°2θ、14.2±0.2°2θ、16.0±0.2°2θ、16.2±0.2°2θ、20.9±0.2°2θ、21.3±0.2°2θ、21.8±0.2°2θ、和25.5±0.2°2θ的信号。

[1891] 50.根据实施例45或实施例46所述的化合物33形式A,其中化合物33形式A的特征在于具有以下信号的X射线粉末衍射图:在11.0±0.2°2θ、14.2±0.2°2θ、15.5±0.2°2θ、16.0±0.2°2θ、16.2±0.2°2θ、17.5±0.2°2θ、19.2±0.2°2θ、19.5±0.2°2θ、20.9±0.2°2θ、21.3±0.2°2θ、21.8±0.2°2θ、和25.5±0.2°2θ处的信号。

[1892] 51.根据实施例45或实施例46所述的化合物33形式A,其中化合物33形式A的特征在于基本上类似于图1A的X射线粉末衍射图。

[1893] 52.根据实施例45至51中任一项所述的化合物33形式A,其中化合物33形式A的特征在于具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个或更多个选自以下的峰的^{13}C固态核磁共振(^{13}C ssNMR)光谱:173.5±0.2ppm、142.9±0.2ppm、136.5±0.2ppm、131.8±0.2ppm、127.9±0.2ppm、112.8±0.2ppm、95.0±0.2ppm、67.4±0.2ppm、和30.8±0.2ppm。

[1894] 53.根据实施例45至51中任一项所述的化合物33形式A,其中化合物33形式A的特征在于具有以下峰的^{13}C ssNMR光谱:173.5±0.2ppm、142.9±0.2ppm、136.5±0.2ppm、131.8±0.2ppm、127.9±0.2ppm、112.8±0.2ppm、95.0±0.2ppm、67.4±0.2ppm、和30.8±0.2ppm。

[1895] 54.根据实施例45至51中任一项所述的化合物33形式A,其中化合物33形式A的特征在于基本上类似于图1B的^{13}C ssNMR光谱。

[1896] 55.根据实施例45至54中任一项所述的化合物33形式A,其中化合物33形式A的特征在于具有-109.3±0.2ppm处的峰的^{19}F固态核磁共振(^{19}F ssNMR)光谱。

[1897] 56.根据实施例45至54中任一项所述的化合物33形式A,其中化合物33形式A的特征在于基本上类似于图1C的^{19}F ssNMR光谱。

[1898] 57.一种药物组合物,其包含根据实施例45至56中任一项所述的化合物33形式A和药学上可接受的载体。

[1899] 58.一种治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的方法,其包含向有需要的患者施用根据实施例45至56中任一项所述的化合物33形式A或根据实施例57所述的药物组合物。

[1900] 59.根据实施例58所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变。

[1901] 60.根据实施例58所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的SZ突变。

[1902] 61.根据实施例58所述的方法,其中所述患者对于在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变为同型接合的。

[1903] 62.一种根据实施例45至56中任一项所述的化合物33形式A在制造用于治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的药剂中的用途。

[1904] 63.一种基本上结晶的化合物33形式B。

[1905] 64.根据实施例63所述的化合物33形式B,其中化合物33为基本上纯的结晶化合物33形式B。

[1906] 65.根据实施例63或实施例64所述的化合物33形式B,其中化合物33形式B的特征在于具有20.2±0.2°2θ、9.2±0.2°2θ、4.5±0.2°2θ、和15.1±0.2°2θ中的一个或多个处的信号的X射线粉末衍射图。

[1907] 66.根据实施例63或实施例64所述的化合物33形式B,其中化合物33形式B的特征在于具有20.2±0.2°2θ、9.2±0.2°2θ、4.5±0.2°2θ、和15.1±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[1908] 67.根据实施例63或实施例64所述的化合物33形式B,其中化合物33形式B的特征在于具有以下信号的X射线粉末衍射图:(a)在20.2±0.2°2θ、9.2±0.2°2θ、4.5±0.2°2θ、和15.1±0.2处的信号;和(b)至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少八个或至少十个选自以下的信号:9.9±0.2°2θ、11.0±0.2°2θ、12.7±0.2°2θ、

14.3±0.2°2θ、16.2±0.2°2θ、16.8±0.2°2θ、17.1±0.2°2θ、18.1±0.2°2θ、18.4±0.2°2θ、19.8±0.2°2θ、20.6±0.2°2θ、21.4±0.2°2θ、22.3±0.2°2θ、23.6±0.2°2θ、24.7±0.2°2θ、26.6±0.2°2θ、27.4±0.2°2θ、和28.9±0.2°2θ。

[1909] 68.根据实施例63或实施例64所述的化合物33形式B,其中化合物33形式B的特征在于具有以下信号的X射线粉末衍射图:4.5±0.2°2θ、9.2±0.2°2θ、15.1±0.2°2θ、17.1±0.2°2θ、18.1±0.2°2θ、20.2±0.2°2θ、22.3±0.2°2θ、26.6±0.2°2θ、和27.4±0.2°2θ。

[1910] 69.根据实施例63或实施例64所述的化合物33形式B,其中化合物33形式B的特征在于基本上类似于图2A的X射线粉末衍射图。

[1911] 70.根据实施例63至69中任一项所述的化合物33形式B,其中化合物33形式B的特征在于具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个或更多个选自以下的峰的^{13}C固态核磁共振(^{13}C ssNMR)光谱:167.9±0.2ppm、143.9±0.2ppm、133.1±0.2ppm、130.1±0.2ppm、120.4±0.2ppm、100.9±0.2ppm、34.1±0.2ppm、和31.9±0.2ppm。

[1912] 71.根据实施例63至69中任一项所述的化合物33形式B,其中化合物33形式B的特征在于具有以下峰的^{13}C ssNMR光谱:167.9±0.2ppm、143.9±0.2ppm、133.1±0.2ppm、130.1±0.2ppm、120.4±0.2ppm、100.9±0.2ppm、34.1±0.2ppm、和31.9±0.2ppm。

[1913] 72.根据实施例63至69中任一项所述的化合物33形式B,其中化合物33形式B的特征在于基本上类似于图2B的^{13}C ssNMR光谱。

[1914] 73.根据实施例63至72中任一项所述的化合物33形式B,其中化合物33形式B的特征在于具有-110.2±0.2ppm、111.6±0.2ppm、和-115.6±0.2ppm.中的一个或多个处的峰的^{19}F固态核磁共振(^{19}F ssNMR)光谱。

[1915] 74.根据实施例63至72中任一项所述的化合物33形式B,其中化合物33形式B的特征在于基本上类似于图2C的^{19}F ssNMR光谱。

[1916] 75.一种药物组合物,其包含根据实施例63至74中任一项所述的化合物33形式B和药学上可接受的载体。

[1917] 76.一种治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的方法,其包含向有需要的患者施用根据实施例63至74中任一项所述的化合物33形式B或根据实施例75所述的药物组合物。

[1918] 77.根据实施例76所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变。

[1919] 78.根据实施例76所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的SZ突变。

[1920] 79.根据实施例76所述的方法,其中所述患者对于在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变为同型接合的。

[1921] 80.一种根据实施例63至74中任一项所述的化合物33形式B在制造用于治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的药剂中的用途。

[1922] 81.一种基本上结晶的化合物33二氯甲烷(DCM)溶剂合物形式A。

[1923] 82.根据实施例81所述的化合物33DCM溶剂合物形式A,其中化合物33为基本上纯的结晶化合物33DCM溶剂合物形式A。

[1924] 83.根据实施例81或实施例82所述的化合物33DCM溶剂合物形式A,其中化合物33DCM溶剂合物形式A的特征在于具有20.9±0.2°2θ、18.3±0.2°2θ、和14.4±0.2°2θ中的一个或多个处的信号的X射线粉末衍射图。

[1925] 84.根据实施例81或实施例82所述的化合物33DCM溶剂合物形式A,其中化合物

33DCM溶剂合物形式A的特征在于具有20.9±0.2°2θ、18.3±0.2°2θ、和14.4±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[1926] 85.根据实施例81或实施例82所述的化合物33DCM溶剂合物形式,其中化合物33DCM溶剂合物形式A的特征在于具有以下信号的X射线粉末衍射图(:a)在20.9±0.2°2θ、18.3±0.2°2θ、和14.4±0.2°2θ处的信号;和(b)至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少八个或至少十个选自以下的信号:7.1±0.2°2θ、8.8±0.2°2θ、9.0±0.2°2θ、10.1±0.2°2θ、13.3±0.2°2θ、13.9±0.2°2θ、17.2±0.2°2θ、20.3±0.2°2θ、21.7±0.2°2θ、22.6±0.2°2θ、22.8±0.2°2θ、23.4±0.2°2θ、24.0±0.2°2θ、26.6±0.2°2θ、27.1±0.2°2θ、27.7±0.2°2θ、28.3±0.2°2θ。

[1927] 86.根据实施例81或实施例82所述的化合物33DCM溶剂合物形式A,其中化合物33DCM溶剂合物形式A的特征在于基本上类似于图3A的X射线粉末衍射图。

[1928] 87.一种药物组合物,其包含根据实施例81至86中任一项所述的化合物33DCM溶剂合物形式A和药学上可接受的载体。

[1929] 88.一种治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的方法,其包含向有需要的患者施用根据实施例81至86中任一项所述的化合物33DCM溶剂合物形式A或根据实施例87所述的药物组合物。

[1930] 89.根据实施例88所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变。

[1931] 90.根据实施例88所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的SZ突变。

[1932] 91.根据实施例88所述的方法,其中所述患者对于在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变为同型接合的。

[1933] 92.一种根据实施例81至86中任一项的化合物33DCM溶剂合物形式A在制造用于治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的药剂中的用途。

[1934] 93.一种基本上结晶的化合物33水合物形式A。

[1935] 94.根据实施例93所述的化合物33水合物形式A,其中化合物33为基本上纯的结晶化合物33水合物形式A。

[1936] 95.根据实施例93或实施例94所述的化合物33水合物形式A,其中化合物33水合物形式A的特征在于具有19.5±0.2°2θ、10.4±0.2°2θ、和16.6±0.2°2θ中的一个或多个处的信号的X射线粉末衍射图。

[1937] 96.根据实施例93或实施例94所述的化合物33水合物形式A,其中化合物33水合物形式A的特征在于具有19.5±0.2°2θ、10.4±0.2°2θ、和16.6±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[1938] 97.根据实施例93或实施例94所述的化合物33水合物形式A,其中化合物33水合物形式A的特征在于具有以下信号的X射线粉末衍射图:(a)在19.5±0.2°2θ、10.4±0.2°2θ、和16.6±0.2°2θ处的信号;和(b)至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个或十个选自以下的信号:13.6±0.2°2θ、18.4±0.2°2θ、17.5±0.2°2θ、18.9±0.2°2θ、20.8±0.2°2θ、21.1±0.2°2θ、21.4±0.2°2θ、21.6±0.2°2θ、21.8±0.2°2θ、和24.8±0.2°2θ。

[1939] 98.根据实施例63或实施例64所述的化合物33水合物形式A,其中化合物33水合物形式A的特征在于基本上类似于图4A的X射线粉末衍射图。

[1940] 99.根据实施例93或实施例94所述的化合物水合物形式A,其中化合物33水合物形

式A的特征在于三斜晶系、P-1空间群、和在100K下在装备有Cu K_α辐射(λ=1.54178 Å)和CMOS检测器的Bruker衍射仪上测量的以下晶胞尺寸：

[1941]

a (Å)	9.98 ± .01
b (Å)	10.42 ± .01
c (Å)	11.30 ± .01
α (°)	74.06 ± .02
β (°)	78.91 ± .02
γ (°)	84.14 ± .02
V (Å3)	1107.3 ± 1.8
Z/Z′	2/1

[1942] 100.根据实施例93至99中任一项所述的化合物33水合物形式A,其中化合物33水合物形式A的特征在于具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个或更多个选自以下的峰的^{13}C固态核磁共振(^{13}C ssNMR)光谱:172.3±0.2ppm、141.6±0.2ppm、134.8±0.2ppm、132.4±0.2ppm、129.6±0.2ppm、123.1±0.2ppm、32.8±0.2ppm、和28.4±0.2ppm。

[1943] 101.根据实施例93至99中任一项所述的化合物33水合物形式A,其中化合物33水合物形式A的特征在于具有以下峰的^{13}C ssNMR光谱:172.3±0.2ppm、141.6±0.2ppm、134.8±0.2ppm、132.4±0.2ppm、129.6±0.2ppm、123.1±0.2ppm、32.8±0.2ppm、和28.4±0.2ppm。

[1944] 102.根据实施例93至99中任一项所述的化合物33水合物形式A,其中化合物33水合物形式A的特征在于基本上类似于图4B的^{13}C ssNMR光谱。

[1945] 103.根据实施例93至102中任一项所述的化合物33水合物形式A,其中化合物33水合物形式A的特征在于具有-103.1±0.2ppm处的峰的^{19}F固态核磁共振(^{19}F ssNMR)光谱。

[1946] 104.根据实施例93至102中任一项所述的化合物33水合物形式A,其中化合物33水合物形式A的特征在于基本上类似于图4C的^{19}FssNMR光谱。

[1947] 105.一种药物组合物,其包含根据实施例93至104中任一项所述的化合物33水合物形式A和药学上可接受的载体。

[1948] 106.一种治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的方法,其包含向有需要的患者施用根据实施例93至104中任一项所述的化合物33水合物形式A或根据实施例105所述的药物组合物。

[1949] 107.根据实施例106所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变。

[1950] 108.根据实施例106所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的SZ突变。

[1951] 109.根据实施例106所述的方法,其中所述患者对于在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变为同型接合的。

[1952] 110.一种根据实施例94至104中任一项所述的化合物33水合物形式A在制造用于治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的药剂中的用途。

[1953] 111.一种基本上结晶的化合物33 MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A。

[1954] 112.根据实施例111所述的化合物33 MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A,其中化合

物33为基本上纯的结晶化合物33 MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A。

[1955] 113.根据实施例111或实施例112所述的化合物33 MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A,其中化合物33 MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A的特征在于具有16.6±0.2°2θ和17.4±0.2°2θ中的一个或多个处的信号的X射线粉末衍射图。

[1956] 114.根据实施例111或实施例112所述的化合物33 MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A,其中化合物33 MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A的特征在于具有16.6±0.2°2θ和17.4±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[1957] 115.根据实施例111或实施例112所述的化合物33 MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A,其中化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A的特征在于具有(a)16.6±0.2°2θ和17.4±0.2°2θ处和(b)10.4±0.2°2θ、18.2±0.2°2θ、和19.4±0.2°2θ中的一个或多个处的信号的X射线粉末衍射图。

[1958] 116.根据实施例111或实施例112所述的化合物33 MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A,其中化合物33 MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A的特征在于具有10.4±0.2°2θ、16.6±0.2°2θ、17.4±0.2°2θ、18.2±0.2°2θ、和19.4±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[1959] 117.根据实施例111或实施例112所述的化合物33 MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A,其中化合物33 MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A的特征在于基本上类似于图5A的X射线粉末衍射图。

[1960] 118.根据实施例111或实施例112所述的化合物MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A,其中化合物33 MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A的特征在于三斜晶系、P-1空间群、和在100K下在装备有Cu K_α辐射(λ=1.54178 Å)和CMOS检测器的Bruker衍射仪上测量的以下晶胞尺寸:

[1961]

a (Å)	10.02 ± .01
b (Å)	10.43 ± .01
c (Å)	11.25 ± .01
α (°)	74.50 ± .01
β (°)	79.62 ± .01
γ (°)	84.98 ± .01
V (Å3)	1113.5 ± 1.8
Z/Z′	2/1

[1962] 119.一种药物组合物,其包含根据实施例111至118中任一项所述的化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A和药学上可接受的载体。

[1963] 120.一种治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的方法,其包含向有需要的患者施用根据实施例111至118中任一项所述的化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物或根据实施例119所述的药物组合物。

[1964] 121.根据实施例120所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变。

[1965] 122.根据实施例120所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的SZ突变。

[1966] 123.根据实施例120所述的方法,其中所述患者对于在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变为同型接合的。

[1967] 124.一种根据实施例111至118中任一项所述的化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A在制造用于治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的药剂中的用途。

[1968] 125.一种基本上结晶的化合物33形式C。

[1969] 126.根据实施例125所述的化合物33形式C,其中化合物33为基本上纯的结晶化合物33形式C。

[1970] 127.根据实施例125或实施例126所述的化合物33形式C,其中化合物33形式C的特征在于具有9.4±0.2°2θ和15.4±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[1971] 128.根据实施例125或实施例126所述的化合物33形式C,其中化合物33形式C的特征在于具有(a)在9.4±0.2°2θ和15.4±0.2°2θ处和(b)在19.0±0.2°2θ和/或21.0±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[1972] 129.根据实施例125或实施例126所述的化合物33形式C,其中化合物33形式C的特征在于具有9.4±0.2°2θ、15.4±0.2°2θ、19.0±0.2°2θ、和21.0±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[1973] 130.根据实施例125或实施例126所述的化合物33形式C,其中化合物33形式C的特征在于具有至少四个、至少六个或八个选自以下的2θ值处的信号的X射线粉末衍射图:9.4±0.2°2θ、15.4±0.2°2θ、18.2±0.2°2θ、19.0±0.2°2θ、19.6±0.2°2θ、20.2±0.2°2θ、21.0±0.2°2θ、和21.5±0.2°2θ。

[1974] 131.根据实施例125或实施例126所述的化合物33形式C,其中化合物33形式C的特征在于基本上类似于图6A的X射线粉末衍射图。

[1975] 132.一种药物组合物,其包含根据实施例125至131中任一项所述的化合物33形式C和药学上可接受的载体。

[1976] 133.一种治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的方法,其包含向有需要的患者施用根据实施例125至131中任一项所述的化合物33形式C或根据实施例132所述的药物组合物。

[1977] 134.根据实施例133所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变。

[1978] 135.根据实施例133所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的SZ突变。

[1979] 136.根据实施例133所述的方法,其中所述患者对于在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变为同型接合的。

[1980] 137.一种根据实施例125至131中任一项所述的化合物33形式C在制造用于治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的药剂中的用途。

[1981] 138.一种基本上结晶的化合物33形式D。

[1982] 139.根据实施例138所述的化合物33形式D,其中化合物33为基本上纯的结晶化合物33形式D。

[1983] 140.根据实施例138或实施例139所述的化合物33形式D,其中化合物33形式D的特征在于具有14.4±0.2°2θ和24.0±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[1984] 141.根据实施例138或实施例139所述的化合物33形式D,其中化合物33形式D的特征在于具有(a)在14.4±0.2°2θ和24.0±0.2°2θ处和(b)在10.4±0.2°2θ和/或20.5±0.2°

2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[1985] 142.根据实施例138或实施例139所述的化合物33形式D,其中化合物33形式D的特征在于具有10.4±0.2°2θ、14.4±0.2°2θ、20.5±0.2°2θ、和24.0±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[1986] 143.根据实施例138或实施例139所述的化合物33形式D,其中化合物33形式D的特征在于具有至少四个、至少六个、至少八个或至少十个选自以下的2θ值处的信号的X射线粉末衍射图:7.8±0.2°2θ、8.2±0.2°2θ、8.6±0.2°2θ、10.4±0.2°2θ、13.7±0.2°2θ、14.4±0.2°2θ、15.3±0.2°2θ、18.6±0.2°2θ、18.9±0.2°2θ、20.1±0.2°2θ、20.5±0.2°2θ、21.9±0.2°2θ、24.0±0.2°2θ、和24.3±0.2°2θ。

[1987] 144.根据实施例137或实施例138所述的化合物33形式D,其中化合物33形式D的特征在于基本上类似于图7A的X射线粉末衍射图。

[1988] 145.一种药物组合物,其包含根据实施例138至144中任一项所述的化合物33形式D和药学上可接受的载体。

[1989] 146.一种治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的方法,其包含向有需要的患者施用根据实施例138至144中任一项所述的化合物33形式D或根据实施例145所述的药物组合物。

[1990] 147.根据实施例146所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变。

[1991] 148.根据实施例146所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的SZ突变。

[1992] 149.根据实施例146所述的方法,其中所述患者对于在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变为同型接合的。

[1993] 150.一种根据实施例138至144中任一项所述的化合物33形式D在制造用于治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的药剂中的用途。

[1994] 151.一种基本上结晶的化合物33形式E。

[1995] 152.根据实施例151的化合物33形式E,其中化合物33为基本上纯的结晶化合物33形式E。

[1996] 153.根据实施例151或实施例152所述的化合物33形式E,其中化合物33形式E的特征在于具有16.2±0.2°2θ和17.9±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[1997] 154.根据实施例151或实施例152所述的化合物33形式E,其中化合物33形式E的特征在于具有(a)在16.2±0.2°2θ和17.9±0.2°2θ处和(b)在12.6±0.2°2θ和/或20.7±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[1998] 155.根据实施例151或实施例152所述的化合物33形式E,其中化合物33形式E的特征在于具有12.6±0.2°2θ、16.2±0.2°2θ、17.9±0.2°2θ、和20.7±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[1999] 156.根据实施例151或实施例152所述的化合物33形式E,其中化合物33形式E的特征在于具有至少四个、至少六个、至少八个、至少十个或至少十二个选自以下的2θ值处的信号的X射线粉末衍射图:7.9±0.2°2θ、11.2±0.2°2θ、12.6±0.2°2θ、12.8±0.2°2θ、13.7±0.2°2θ、15.3±0.2°2θ、16.2±0.2°2θ、17.9±0.2°2θ、19.9±0.2°2θ、20.7±0.2°2θ、21.1±0.2°2θ、22.5±0.2°2θ、22.8±0.2°2θ、24.1±0.2°2θ、25.0±0.2°2θ、27.0±0.2°2θ、和28.9±0.2°2θ。

[2000] 157.根据实施例150或实施例151所述的化合物33形式E,其中化合物33形式E的特征在于基本上类似于图8A的X射线粉末衍射图。

[2001] 158.一种药物组合物,其包含根据实施例151至157中任一项所述的化合物33形式E和药学上可接受的载体。

[2002] 159.一种治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的方法,其包含向有需要的患者施用根据实施例151至157中任一项所述的化合物33形式E或根据实施例143所述的药物组合物。

[2003] 160.根据实施例159所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变。

[2004] 161.根据实施例159所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的SZ突变。

[2005] 162.根据实施例159所述的方法,其中所述患者对于在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变为同型接合的。

[2006] 163.一种根据实施例151至157中任一项所述的化合物33形式E在制造用于治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的药剂中的用途。

[2007] 164.一种基本上结晶的化合物33形式F。

[2008] 165.根据实施例164的化合物33形式F,其中化合物33为基本上纯的结晶化合物33形式F。

[2009] 166.根据实施例164或实施例165所述的化合物33形式F,其中化合物33形式F的特征在于具有一个或多个选自8.6±0.2°2θ、13.0±0.2°2θ、和23.0±0.2°2θ的2θ值处的信号的X射线粉末衍射图。

[2010] 167.根据实施例164或实施例165所述的化合物33形式F,其中化合物33形式F的特征在于具有8.6±0.2°2θ、13.0±0.2°2θ、和23.0±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[2011] 168.根据实施例151或实施例152所述的化合物33形式F,其中化合物33形式F的特征在于具有至少四个、至少六个、至少八个、至少十个或至少十二个选自以下的2θ值处的信号的X射线粉末衍射图:7.7±0.2°2θ、8.6±0.2°2θ、11.4±0.2°2θ、11.6±0.2°2θ、12.2±0.2°2θ、13.0±0.2°2θ、14.2±0.2°2θ、14.9±0.2°2θ、17.3±0.2°2θ、17.4±0.2°2θ、17.8±0.2°2θ、18.3±0.2°2θ、19.0±0.2°2θ、20.4±0.2°2θ、21.4±0.2°2θ、21.6±0.2°2θ、22.6±0.2°2θ、22.8±0.2°2θ、23.0±0.2°2θ、23.3±0.2°2θ、24.0±0.2°2θ、24.2±0.2°2θ、24.9±0.2°2θ、25.8±0.2°2θ、和26.4±0.2°2θ。

[2012] 169.根据实施例150或实施例151所述的化合物33形式F,其中化合物33形式F的特征在于基本上类似于图9A的X射线粉末衍射图。

[2013] 170.一种药物组合物,其包含根据实施例164至169中任一项所述的化合物33形式F和药学上可接受的载体。

[2014] 171.一种治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的方法,其包含向有需要的患者施用根据实施例164至169中任一项所述的化合物33形式F或根据实施例170所述的药物组合物。

[2015] 172.根据实施例171所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变。

[2016] 173.根据实施例171所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的SZ突变。

[2017] 174.根据实施例171所述的方法,其中所述患者对于在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变为同型接合的。

[2018] 175.一种根据实施例164至169中任一项所述的化合物33形式F在制造用于治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的药剂中的用途。

[2019] 176.一种基本上结晶的化合物33形式G。

[2020] 177.根据实施例176所述的化合物33形式G,其中化合物33为基本上纯的结晶化合物33形式G。

[2021] 178.根据实施例176或实施例177所述的化合物33形式G,其中化合物33形式G的特征在于具有一个或多个选自19.8±0.2°2θ、20.2±0.2°2θ、和20.8±0.2°2θ的2θ值处的信号的X射线粉末衍射图。

[2022] 179.根据实施例176或实施例177所述的化合物33形式G,其中化合物33形式G的特征在于19.8±0.2°2θ、20.2±0.2°2θ、和20.8±0.2°2θ处的X射线粉末衍射图信号。

[2023] 180.根据实施例176或实施例177所述的化合物33形式G,其中化合物33形式G的特征在于具有至少四个、至少六个、至少八个、至少十个或至少十二个选自以下的2θ值处的信号的X射线粉末衍射图:9.3±0.2°2θ、10.8±0.2°2θ、11.5±0.2°2θ、12.6±0.2°2θ、17.5±0.2°2θ、18.4±0.2°2θ、19.1±0.2°2θ、19.8±0.2°2θ、20.2±0.2°2θ、20.8±0.2°2θ、21.6±0.2°2θ、22.6±0.2°2θ、23.4±0.2°2θ、24.2±0.2°2θ和25.5±0.2°2θ。

[2024] 181.根据实施例176或实施例177所述的化合物33形式G,其中化合物33形式G的特征在于基本上类似于图10A的X射线粉末衍射图。

[2025] 182.一种药物组合物,其包含根据实施例176至181中任一项所述的化合物33形式G和药学上可接受的载体。

[2026] 183.一种治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的方法,其包含向有需要的患者施用根据实施例176至181中任一项所述的化合物33形式G或根据实施例182所述的药物组合物。

[2027] 184.根据实施例183所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变。

[2028] 185.根据实施例183所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的SZ突变。

[2029] 186.根据实施例183所述的方法,其中所述患者对于在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变为同型接合的。

[2030] 187.一种根据实施例176至181中任一项所述的化合物33形式G在制造用于治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的药剂中的用途。

[2031] 188.一种基本上结晶的化合物33形式H。

[2032] 189.根据实施例188所述的化合物33形式H,其中化合物33为基本上纯的结晶化合物33形式H。

[2033] 190.根据实施例188或实施例189所述的化合物33形式H,其中化合物33形式H的特征在于具有在一个或多个选自5.0±0.2°2θ、18.3±0.2°2θ、和19.5±0.2°2θ的2θ值处的信号的X射线粉末衍射图。

[2034] 191.根据实施例188或实施例189所述的化合物33形式H,其中化合物33形式H的特征在于5.0±0.2°2θ、18.3±0.2°2θ、和19.5±0.2°2θ处的X射线粉末衍射图信号。

[2035] 192.根据实施例188或实施例189所述的化合物33形式H,其中化合物33形式H的特征在于具有至少四个、至少六个、至少八个、至少十个或至少十二个选自以下的2θ值处的信号的X射线粉末衍射图:5.0±0.2°2θ、8.8°2θ、15.0°2θ、17.6°2θ、18.3±0.2°2θ、18.9°2θ、

19.5±0.2°2θ、和20.7°2θ。

[2036] 193.根据实施例188或实施例189所述的化合物33形式H,其中化合物33形式H的特征在于具有5.0±0.2°2θ、8.8°2θ、15.0°2θ、17.6°2θ、18.3±0.2°2θ、18.9°2θ、19.5±0.2°2θ、和20.7°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[2037] 194.根据实施例188或实施例189所述的化合物33形式H,其中化合物33形式H的特征在于基本上类似于图11A的X射线粉末衍射图。

[2038] 195.一种药物组合物,其包含根据实施例188至194中任一项所述的化合物33形式H和药学上可接受的载体。

[2039] 196.一种治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的方法,其包含向有需要的患者施用根据实施例188至194中任一项所述的化合物33形式H或根据实施例195所述的药物组合物。

[2040] 197.根据实施例196所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变。

[2041] 198.根据实施例196所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的SZ突变。

[2042] 199.根据实施例196所述的方法,其中所述患者对于在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变为同型接合的。

[2043] 200.一种根据实施例188至194中任一项所述的化合物33形式H在制造用于治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的药剂中的用途。

[2044] 214.一种基本上结晶的化合物33形式I。

[2045] 215.根据实施例214所述的化合物33形式I,其中化合物33为基本上纯的结晶化合物33形式I。

[2046] 216.根据实施例214或实施例215所述的化合物33形式I,其中化合物33形式I的特征在于具有9.3±0.2°2θ、19.0±0.2°2θ、和21.0±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[2047] 217.根据实施例214或实施例215所述的化合物33形式I,其中化合物33形式I的特征在于具有至少四个、至少五个或至少六个选自以下的2θ值处的信号的X射线粉末衍射图:9.3±0.2°2θ、15.4±0.2°2θ、18.3±0.2°2θ、18.6±0.2°2θ、19.0±0.2°2θ、20.2±0.2°2θ、和21.0±0.2°2θ。

[2048] 218.根据实施例214或实施例215所述的化合物33形式I,其中化合物33形式I的特征在于具有9.3±0.2°2θ、15.4±0.2°2θ、18.3±0.2°2θ、18.6±0.2°2θ、19.0±0.2°2θ、20.2±0.2°2θ、和21.0±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[2049] 219.根据实施例214或实施例215所述的化合物33形式I,其中化合物33形式I的特征在于基本上类似于图12C的X射线粉末衍射图。

[2050] 220.一种药物组合物,其包含根据实施例214至219中任一项所述的化合物33形式I和药学上可接受的载体。

[2051] 221.一种治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的方法,其包含向有需要的患者施用根据实施例214至219中任一项所述的化合物33形式I或根据实施例220所述的药物组合物。

[2052] 222.根据实施例221所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变。

[2053] 223.根据实施例221所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的SZ突变。

[2054] 224.根据实施例221所述的方法,其中所述患者对于在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变

为同型接合的。

[2055] 225.一种根据实施例214至219中任一项所述的化合物33形式I在制造用于治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的药剂中的用途。

[2056] 226.一种基本上结晶的化合物33四氢呋喃(THF)溶剂合物形式A。

[2057] 227.根据实施例226所述的化合物33THF溶剂合物形式A,其中化合物33为基本上纯的结晶化合物33THF溶剂合物形式A。

[2058] 228.根据实施例226或实施例227所述的化合物33THF溶剂合物形式A,其中化合物33THF溶剂合物形式A的特征在于具有8.2±0.2°2θ和/或8.5±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[2059] 229.根据实施例226或实施例227所述的化合物33THF溶剂合物形式A,其中化合物33THF溶剂合物形式A的特征在于具有19.1±0.2°2θ和/或19.4±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[2060] 230.根据实施例226或实施例227所述的化合物33THF溶剂合物形式A,其中化合物33THF溶剂合物形式A的特征在于具有8.2±0.2°2θ、8.5±0.2°2θ、19.1±0.2°2θ、和19.4±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[2061] 231.根据实施例226或实施例227所述的化合物33THF溶剂合物形式A,其中化合物33THF溶剂合物形式A的特征在于具有至少四个、至少六个、至少八个或至少十个选自以下的2θ值处的信号的X射线粉末衍射图:8.2±0.2°2θ、8.5±0.2°2θ、9.5±0.2°2θ、11.3±0.2°2θ、17.1±0.2°2θ、17.8±0.2°2θ、19.1±0.2°2θ、19.4±0.2°2θ、20.5±0.2°2θ、21.1±0.2°2θ、21.2±0.2°2θ、21.5±0.2°2θ、22.9±0.2°2θ、和23.1±0.2°2θ。

[2062] 232.根据实施例226或实施例227所述的化合物33THF溶剂合物形式A,其中化合物33THF溶剂合物形式A的特征在于基本上类似于图13A的X射线粉末衍射图。

[2063] 233.根据实施例226或实施例227的化合物33THF溶剂合物形式A,其中化合物33THF溶剂合物形式A的特征在于正交晶系、Pca21空间群、和在100°K下在装备有Cu K_α辐射(λ=1.54178 Å)和CMOS检测器的Bruker衍射仪上测量的以下晶胞尺寸:

[2064]

a (Å)	25.12 ± .01
b (Å)	11.98 ± .01
c (Å)	17.7 ± 0.1
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å3)	5327 ± 30
Z/Z′	4/2

[2065] 234.根据实施例226至233中任一项所述的化合物33THF溶剂合物形式A,其中化合物33THF溶剂合物形式A的特征在于具有带有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个或更多个选自以下的峰的^{13}C固态核磁共振(^{13}C ssNMR)光谱:165.8±0.2ppm、140.0±0.2ppm、133.9±0.2ppm、121.2±0.2ppm、114.3±0.2ppm、96.1±0.2ppm、69.0±0.2ppm、25.7±

0.2ppm、和25.3±0.2ppm。

[2066] 235.根据实施例226-233中任一项所述的化合物33THF溶剂合物形式A,其中化合物33THF溶剂合物形式A的特征在于具有基本上类似于图13B的^{13}C ssNMR光谱。

[2067] 236.根据实施例226至235中任一项所述的化合物33THF溶剂合物形式A,其中化合物33THF溶剂合物形式A的特征在于具有-110.5±0.2ppm和/或-113.0±0.2ppm处的峰的^{19}F固态核磁共振(^{19}F ssNMR)光谱。

[2068] 237.根据实施例226至236中任一项所述的化合物33THF溶剂合物形式A,其中化合物33THF溶剂合物形式A的特征在于基本上类似于图13C的^{19}F ssNMR光谱。

[2069] 238.一种药物组合物,其包含根据实施例226至237中任一项所述的化合物33THF溶剂合物形式A和药学上可接受的载体。

[2070] 239.一种治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的方法,其包含向有需要的患者施用根据实施例201至206中任一项所述的化合物33THF溶剂合物形式A或根据实施例238所述的药物组合物。

[2071] 240.根据实施例239所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变。

[2072] 241.根据实施例239所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的SZ突变。

[2073] 242.根据实施例239所述的方法,其中所述患者对于在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变为同型接合的。

[2074] 243.一种根据实施例226至237中任一项所述的化合物33THF溶剂合物形式A在制造用于治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的药剂中的用途。

[2075] 244.一种基本上结晶的化合物33形式J。

[2076] 245.根据实施例244所述的化合物33形式J,其中化合物33为基本上纯的结晶化合物33形式J。

[2077] 246.根据实施例244或实施例245所述的化合物33形式J,其中化合物33形式J的特征在于具有6.6±0.2°2θ、7.5±0.2°2θ、和15.0±0.2°2θ中的一个或多个处的信号的X射线粉末衍射图。

[2078] 247.根据实施例244或实施例245所述的化合物33形式J,其中化合物33形式J的特征在于具有6.6±0.2°2θ、7.5±0.2°2θ、和15.0±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[2079] 248.根据实施例244或实施例245所述的化合物33形式J,其中化合物33形式J的特征在于具有以下信号的X射线粉末衍射图:(a)在6.6±0.2°2θ、7.5±0.2°2θ、和15.0±0.2°2θ处的信号;和(b)在至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少六个、至少八个或至少十个选自以下的2θ值处的信号:10.3±0.2°2θ、15.6±0.2°2θ、16.0±0.2°2θ、16.8±0.2°2θ、17.9±0.2°2θ、19.4±0.2°2θ、19.9±0.2°2θ、20.1±0.2°2θ、20.6±0.2°2θ、20.8±0.2°2θ、21.4±0.2°2θ、21.7±0.2°2θ、和22.5±0.2°2θ。

[2080] 249.根据实施例244或实施例245所述的化合物33形式J,其中化合物33形式J的特征在于基本上类似于图14A的X射线粉末衍射图。

[2081] 250.一种药物组合物,其包含根据实施例244至249中任一项所述的化合物33形式J和药学上可接受的载体。

[2082] 251.一种治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的方法,其包含向有需要的患者施用根据实

施例244至249中任一项所述的化合物33形式J或根据实施例250所述的药物组合物。

[2083] 252.根据实施例251所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变。

[2084] 253.根据实施例251所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的SZ突变。

[2085] 254.根据实施例252所述的方法,其中所述患者对于在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变为同型接合的。

[2086] 255.一种根据实施例244至249中任一项所述的化合物33形式J在制造用于治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的药剂中的用途。

[2087] 256.一种基本上结晶的化合物33形式K。

[2088] 257.根据实施例256所述的化合物33形式K,其中化合物33为基本上纯的结晶化合物33形式K。

[2089] 258.根据实施例256或实施例257所述的化合物33形式K,其中化合物33形式K的特征在于具有14.5±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[2090] 259.根据实施例256或实施例257所述的化合物33形式K,其中化合物33形式K的特征在于具有在14.5±0.2°2θ处以和在9.7±0.2°2θ、19.7±0.2°2θ、和20.5±0.2°2θ中的一个或多个处的信号的X射线粉末衍射图。

[2091] 260.根据实施例256或实施例257所述的化合物33形式K,其中化合物33形式K的特征在于具有9.7±0.2°2θ、14.5±0.2°2θ、19.7±0.2°2θ、和20.5±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[2092] 261.根据实施例256或实施例257所述的化合物33形式K,其中化合物33形式K的特征在于具有以下信号的X射线粉末衍射图:(a)在9.7±0.2°2θ、14.5±0.2°2θ、19.7±0.2°2θ、和20.5±0.2°2θ处的信号,和至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个或至少六个选自11.2±0.2°2θ、14.5±0.2°2θ、17.0±0.2°2θ、19.1±0.2°2θ、19.4±0.2°2θ、21.0±0.2°2θ、和24.4±0.2°2θ的2θ值处的信号。

[2093] 262.根据实施例256或实施例257所述的化合物33形式K,其中化合物33形式K的特征在于基本上类似于图15A的X射线粉末衍射图。

[2094] 263.一种药物组合物,其包含根据实施例256至262中任一项所述的化合物33形式K和药学上可接受的载体。

[2095] 264.一种治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的方法,其包含向有需要的患者施用根据实施例256至262中任一项所述的化合物33形式K或根据实施例263所述的药物组合物。

[2096] 265.根据实施例264所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变。

[2097] 266.根据实施例264所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的SZ突变。

[2098] 267.根据实施例264所述的方法,其中所述患者对于在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变为同型接合的。

[2099] 268.一种根据实施例256至262中任一项所述的化合物33形式K在制造用于治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的药剂中的用途。

[2100] 269.一种基本上结晶的化合物33 2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)溶剂合物形式A。

[2101] 270.根据实施例269所述的化合物33 2-MeTHF溶剂合物形式A,其中化合物33为基

本上纯的结晶化合物33 2-MeTHF溶剂合物形式A。

[2102] 271.根据实施例269或实施例270所述的化合物33 2-MeTHF溶剂合物形式A,其中化合物33 2-MeTHF溶剂合物形式A的特征在于具有在18.1±0.2°2θ、19.0±0.2°2θ、和/或21.3±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[2103] 272.根据实施例269或实施例270所述的化合物33 2-MeTHF溶剂合物形式A,其中化合物33 2-MeTHF溶剂合物形式A的特征在于具有以下信号的X射线粉末衍射图:(a)在18.1±0.2°2θ、19.0±0.2°2θ、和21.3±0.2°2θ处的信号;和(b)在至少一个、至少两个、至少三个或至少四个选自13.8±0.2°2θ、18.7±0.2°2θ、20.0±0.2°2θ、和20.8±0.2°2θ的2θ值处的信号。

[2104] 273.根据实施例269或实施例270所述的化合物33 2-MeTHF溶剂合物形式A,其中化合物33 2-MeTHF溶剂合物形式A的特征在于基本上类似于图16A的X射线粉末衍射图。

[2105] 274.一种药物组合物,其包含根据实施例256至262中任一项所述的化合物33 2-MeTHF溶剂合物形式A和药学上可接受的载体。

[2106] 275.一种治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的方法,其包含向有需要的患者施用根据实施例269至273中任一项所述的化合物33 2-MeTHF溶剂合物形式A或根据实施例274所述的药物组合物。

[2107] 276.根据实施例275所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变。

[2108] 277.根据实施例275所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的SZ突变。

[2109] 278.根据实施例275所述的方法,其中所述患者对于在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变为同型接合的。

[2110] 279.一种根据实施例269至273中任一项所述的化合物332-MeTHF溶剂合物形式A在制造用于治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的药剂中的用途。

[2111] 280.一种基本上结晶的化合物33形式L。

[2112] 281.根据实施例280所述的化合物33形式L,其中化合物33为基本上纯的结晶化合物33形式L。

[2113] 282.根据实施例280或实施例281所述的化合物33形式L,其中化合物33形式L的特征在于具有14.5±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[2114] 283.根据实施例280或实施例281所述的化合物33形式L,其中化合物33形式L的特征在于具有14.5±0.2°2θ、14.6±0.2°2θ、16.3±0.2°2θ、和17.3±0.2°2θ中的一个或多个处的信号的X射线粉末衍射图。

[2115] 284.根据实施例280或实施例281所述的化合物33形式L,其中化合物33形式L的特征在于具有14.5±0.2°2θ、14.6±0.2°2θ、16.3±0.2°2θ、和17.3±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[2116] 285.根据实施例280或实施例281所述的化合物33形式L,其中化合物33形式L的特征在于具有以下信号的X射线粉末衍射图:(a)在14.5±0.2°2θ、14.6±0.2°2θ、16.3±0.2°2θ、和17.3±0.2°2θ处的信号;和(b)在至少一个、至少两个、至少四个、至少六个、至少八个或至少十个选自以下的2θ值处的信号:7.0±0.2°2θ、8.8±0.2°2θ、9.9±0.2°2θ、13.7±0.2°2θ、17.6±0.2°2θ、17.9±0.2°2θ、18.6±0.2°2θ、18.8±0.2°2θ、19.7±0.2°2θ、20.2

±0.2°2θ、20.4±0.2°2θ、20.7±0.2°2θ、20.9±0.2°2θ、21.0±0.2°2θ、21.9±0.2°2θ、22.2±0.2°2θ、23.1±0.2°2θ、23.6±0.2°2θ、27.1±0.2°2θ、28.6±0.2°2θ、和31.7±0.2°2θ。

[2117] 286.根据实施例280或实施例281所述的化合物33形式L,其中化合物33形式L的特征在于基本上类似于图17A的X射线粉末衍射图。

[2118] 287.一种药物组合物,其包含根据实施例281至286中任一项所述的化合物33形式L和药学上可接受的载体。

[2119] 288.一种治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的方法,其包含向有需要的患者施用根据实施例281至286中任一项所述的化合物33形式L或根据实施例287所述的药物组合物。

[2120] 289.根据实施例288所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变。

[2121] 290.根据实施例288所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的SZ突变。

[2122] 291.根据实施例288所述的方法,其中所述患者对于在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变为同型接合的。

[2123] 292.一种根据实施例281至286中任一项所述的化合物33形式L在制造用于治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的药剂中的用途。

[2124] 293.一种基本上结晶的化合物33形式M。

[2125] 294.根据实施例293所述的化合物33形式M,其中化合物33为基本上纯的结晶化合物33形式M。

[2126] 295.根据实施例292或实施例293所述的化合物33形式M,其中化合物33形式M的特征在于具有在18.3±0.2°2θ、18.9±0.2°2θ、和21.2±0.2°2θ中的一个或多个处的信号的X射线粉末衍射图。

[2127] 296.根据实施例292或实施例293所述的化合物33形式M,其中化合物33形式M的特征在于具有在18.3±0.2°2θ、18.9±0.2°2θ、和21.2±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[2128] 297.根据实施例292或实施例293所述的化合物33形式M,其中化合物33形式M的特征在于具有以下信号的X射线粉末衍射图:(a)在18.3±0.2°2θ、18.9±0.2°2θ、和21.2±0.2°2θ处的信号;和(b)在至少一个、至少两个、至少三个或至少四个选自以下的2θ值处的信号:7.0±0.2°2θ、8.4±0.2°2θ、11.3±0.2°2θ、13.8±0.2°2θ、16.0±0.2°2θ、17.2±0.2°2θ、9.4±0.2°2θ、20.6±0.2°2θ、和21.7±0.2°2θ。

[2129] 298.根据实施例292或实施例293所述的化合物33形式M,其中化合物33形式M的特征在于基本上类似于图18A的X射线粉末衍射图。

[2130] 299.一种药物组合物,其包含根据实施例293至298中任一项所述的化合物33形式M和药学上可接受的载体。

[2131] 300.一种治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的方法,其包含向有需要的患者施用根据实施例293至298中任一项所述的化合物33形式M或根据实施例299所述的药物组合物。

[2132] 301.根据实施例300所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变。

[2133] 302.根据实施例300所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的SZ突变。

[2134] 303.根据实施例300所述的方法,其中所述患者对于在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变为同型接合的。

[2135] 304.一种根据实施例293至298中任一项所述的化合物33形式M在制造用于治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的药剂中的用途。

[2136] 305.一种基本上结晶的化合物33形式N。

[2137] 306.根据实施例305所述的化合物33形式N,其中化合物33为基本上纯的结晶化合物33形式N。

[2138] 307.根据实施例305或实施例306所述的化合物33形式N,其中化合物33形式N的特征在于具有在13.0±0.2°2θ、14.3±0.2°2θ、和18.2±0.2°2θ中的一个或多个处的信号的X射线粉末衍射图。

[2139] 308.根据实施例305或实施例306所述的化合物33形式N,其中化合物33形式N的特征在于具有13.0±0.2°2θ、14.3±0.2°2θ、和18.2±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[2140] 309.根据实施例305或实施例306所述的化合物33形式N,其中化合物33形式N的特征在于具有以下信号的X射线粉末衍射图:(a)在13.0±0.2°2θ、14.3±0.2°2θ、和18.2±0.2°2θ处的信号;和(b)在至少两个、至少四个、至少六个、至少八个或至少十个选自以下的2θ值处的信号:4.2±0.2°2θ、8.8±0.2°2θ、11.7±0.2°2θ、12.3±0.2°2θ、12.6±0.2°2θ、15.6±0.2°2θ、17.1±0.2°2θ、17.6±0.2°2θ、18.7±0.2°2θ、19.2±0.2°2θ、19.6±0.2°2θ、20.5±0.2°2θ、21.5±0.2°2θ、21.8±0.2°2θ、22.2±0.2°2θ、22.7±0.2°2θ、23.1±0.2°2θ、24.0±0.2°2θ、25.6±0.2°2θ、26.1±0.2°2θ、26.8±0.2°2θ、28.0±0.2°2θ、和28.4±0.2°2θ。

[2141] 310.根据实施例305或实施例306的化合物33形式N,其中化合物33形式N的特征在于基本上类似于图19A的X射线粉末衍射图。

[2142] 311.一种药物组合物,其包含根据实施例305至309中任一项所述的化合物33形式N和药学上可接受的载体。

[2143] 312.一种治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的方法,其包含向有需要的患者施用根据实施例305至310中任一项所述的化合物33形式N或根据实施例311所述的药物组合物。

[2144] 313.根据实施例312所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变。

[2145] 314.根据实施例312所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的SZ突变。

[2146] 315.根据实施例312所述的方法,其中所述患者对于在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变为同型接合的。

[2147] 316.一种根据实施例305至310中任一项所述的化合物33形式N在制造用于治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的药剂中的用途。

[2148] 317.一种基本上结晶的化合物33形式O。

[2149] 318.根据实施例317所述的化合物33形式N,其中化合物33为基本上纯的结晶化合物33形式O。

[2150] 319.根据实施例317或实施例318所述的化合物33形式O,其中化合物33形式O的特征在于具有7.0±0.2°2θ、10.4±0.2°2θ、17.4±0.2°2θ、和21.2±0.2°2θ中的一个或多个处的信号的X射线粉末衍射图。

[2151] 320.根据实施例317或实施例318所述的化合物33形式0,其中化合物33形式0的特征在于具有7.0±0.2°2θ、10.4±0.2°2θ、17.4±0.2°2θ、和21.2±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[2152] 321.根据实施例317或实施例318所述的化合物33形式0,其中化合物33形式0的特征在于具有以下信号的X射线粉末衍射图:(a)在7.0±0.2°2θ、10.4±0.2°2θ、17.4±0.2°2θ、和21.2±0.2°2θ处的信号;和(b)在至少一个、至少两个、至少四个或至少六个选自以下的2θ值处信号:8.3±0.2°2θ、8.8±0.2°2θ、15.5±0.2°2θ、16.6±0.2°2θ、16.9±0.2°2θ、18.8±0.2°2θ、19.5±0.2°2θ、20.4±0.2°2θ、21.6±0.2°2θ、22.3±0.2°2θ、22.9±0.2°2θ、和23.3±0.2°2θ。

[2153] 322.根据实施例317或实施例318所述的化合物33形式0,其中化合物33形式0的特征在于基本上类似于图20A的X射线粉末衍射图。

[2154] 323.一种药物组合物,其包含根据实施例317至322中任一项所述的化合物33形式0和药学上可接受的载体。

[2155] 324.一种治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的方法,其包含向有需要的患者施用根据实施例317至322中任一项所述的化合物33形式0或根据实施例323所述的药物组合物。

[2156] 325.根据实施例324所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变。

[2157] 326.根据实施例324所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的SZ突变。

[2158] 327.根据实施例326所述的方法,其中所述患者对于在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变为同型接合的。

[2159] 328.一种根据实施例305至309中任一项所述的化合物33形式0在制造用于治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的药剂中的用途。

[2160] 329.一种基本上结晶的化合物33钾盐形式A。

[2161] 330.根据实施例329所述的化合物33钾盐形式A,其中化合物33为基本上纯的结晶化合物33钾盐形式A。

[2162] 331.根据实施例329或实施例330所述的化合物33钾盐形式A,其中化合物33钾盐形式A的特征在于具有在11.7±0.2°2θ、18.0±0.2°2θ、和20.7±0.2°2θ中的一个或多个处的信号的X射线粉末衍射图。

[2163] 332.根据实施例317或实施例318所述的化合物33钾盐形式A,其中化合物33钾盐形式A的特征在于具有11.7±0.2°2θ、18.0±0.2°2θ、和20.7±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[2164] 333.根据实施例317或实施例318的化合物33钾盐形式A,其中化合物33钾盐形式A的特征在于基本上类似于图21A的X射线粉末衍射图。

[2165] 334.一种药物组合物,其包含根据实施例329至333中任一项所述的化合物33钾盐形式A和药学上可接受的载体。

[2166] 335.一种治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的方法,其包含向有需要的患者施用根据实施例329至333中任一项所述的化合物33钾盐形式A或根据实施例334所述的药物组合物。

[2167] 336.根据实施例335所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变。

[2168] 337.根据实施例335所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的SZ突

变。

[2169] 338.根据实施例335所述的方法,其中所述患者对于在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变为同型接合的。

[2170] 339.一种根据实施例329至333中任一项所述的化合物33钾盐形式A在制造用于治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的药剂中的用途。

[2171] 340.一种基本上结晶的化合物33钾盐形式B。

[2172] 341.根据实施例340所述的化合物33钾盐形式B,其中化合物33为基本上纯的结晶化合物33钾盐形式B。

[2173] 342.根据实施例340或实施例341所述的化合物33钾盐形式B,其中化合物33钾盐形式B的特征在于具有在9.1±0.2°2θ、13.7±0.2°2θ、15.3±0.2°2θ、17.5±0.2°2θ、和21.7±0.2°2θ中的一个或多个处的信号的X射线粉末衍射图。

[2174] 343.根据实施例340或实施例341所述的化合物33钾盐形式B,其中化合物33钾盐形式B的特征在于具有在9.1±0.2°2θ、13.7±0.2°2θ、15.3±0.2°2θ、17.5±0.2°2θ、和21.7±0.2°2θ中的二或更多者处的信号的X射线粉末衍射图。

[2175] 344.根据实施例340或实施例341所述的化合物33钾盐形式B,其中化合物33钾盐形式B的特征在于具有在9.1±0.2°2θ、13.7±0.2°2θ、15.3±0.2°2θ、17.5±0.2°2θ、和21.7±0.2°2θ中的三或更多者处的信号的X射线粉末衍射图。

[2176] 345.根据实施例340或实施例341所述的化合物33钾盐形式B,其中化合物33钾盐形式B的特征在于具有9.1±0.2°2θ、13.7±0.2°2θ、15.3±0.2°2θ、17.5±0.2°2θ、和21.7±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[2177] 346.根据实施例340或实施例341所述的化合物33钾盐形式B,其中化合物33钾盐形式B的特征在于具有以下信号的X射线粉末衍射图:(a)在9.1±0.2°2θ、13.7±0.2°2θ、15.3±0.2°2θ、17.5±0.2°2θ、和21.7±0.2°2θ中的三或更多者处的信号;和(b)在至少一个、至少两个或至少三个选自6.9±0.2°2θ、10.8±0.2°2θ、20.0±0.2°2θ、和20.6±0.2°2θ的2θ值处的信号。

[2178] 347.根据实施例340或实施例341的化合物33钾盐形式B,其中化合物33钾盐形式B的特征在于基本上类似于图22A的X射线粉末衍射图。

[2179] 348.一种药物组合物,其包含根据实施例340至347中任一项所述的化合物33钾盐形式B和药学上可接受的载体。

[2180] 349.一种治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的方法,其包含向有需要的患者施用根据实施例340至347中任一项所述的化合物33形式B或根据实施例348所述的药物组合物。

[2181] 350.根据实施例349所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变。

[2182] 351.根据实施例349所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的SZ突变。

[2183] 352.根据实施例349所述的方法,其中所述患者对于在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变为同型接合的。

[2184] 353.一种根据实施例340至347中任一项所述的化合物33钾盐形式B在制造用于治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的药剂中的用途。

[2185] 354.一种基本上结晶的化合物33钾盐形式C。

[2186] 355.根据实施例354所述的化合物33钾盐形式C,其中化合物33为基本上纯的结晶化合物33钾盐形式C。

[2187] 356.根据实施例354或实施例355所述的化合物33钾盐形式C,其中化合物33钾盐形式C的特征在于具有16.8±0.2°2θ和19.3±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[2188] 357.根据实施例354或实施例355所述的化合物33钾盐形式C,其中化合物33钾盐形式C的特征在于具有(a)在16.8±0.2°2θ和19.3±0.2°2θ处和(b)在6.7±0.2°2θ和/或10.5±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,化合物33钾盐形式C的特征在于具有6.7±0.2°2θ、10.5±0.2°2θ.16.8±0.2°2θ、和19.3±0.2°2θ处的信号的X射线粉末衍射图。

[2189] 358.根据实施例354或实施例355所述的化合物33钾盐形式C,其中化合物33钾盐形式C的特征在于基本上类似于图23A的X射线粉末衍射图。

[2190] 359.一种药物组合物,其包含根据实施例354至358中任一项所述的化合物33钾盐形式C和药学上可接受的载体。

[2191] 360.一种治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的方法,其包含向有需要的患者施用根据实施例354至358中任一项所述的化合物33钾盐形式C或根据实施例359所述的药物组合物。

[2192] 361.根据实施例360所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变。

[2193] 362.根据实施例360所述的方法,其中所述患者具有在α-1抗胰蛋白酶中的SZ突变。

[2194] 363.根据实施例360所述的方法,其中所述患者对于在α-1抗胰蛋白酶中的Z突变为同型接合的。

[2195] 364.一种根据实施例354至358中任一项所述的化合物33钾盐形式C在制造用于治疗α-1抗胰蛋白酶缺乏症的药剂中的用途。

[2196] 365-370.(略)

[2197] 371.一种制备化合物4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸的方法,所述方法包含:

[2198] (a)使4-(5-(4-氟苯基)-1-特戊酰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基)苯甲酸甲酯与第一有机溶剂和第一碱接触,以形成第一反应混合物;

[2199] (b)将水和第一酸添加至所述第一反应混合物中;

[2200] (c)分离来自步骤(b)的有机部分,将醇添加至所述有机部分且任选地将水添加至所述有机部分,且通过蒸馏将所述混合物浓缩;和

[2201] (d)从步骤(c)的混合物分离化合物4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸且干燥所述材料以去除所有水含量。

[2202] 372.根据实施例371所述的方法,其中步骤(a)包含将4-(5-(4-氟苯基)-1-特戊酰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基)苯甲酸甲酯与所述第一有机溶剂和所述第一碱一起加热至约50℃-65℃。

[2203] 373.根据实施例372所述的方法,其中步骤(a)包含将4-(5-(4-氟苯基)-1-特戊酰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基)苯甲酸甲酯与所述第一有机溶剂和所述第一碱一起加热至约55℃-60℃。

[2204] 374.根据实施例373所述的方法,其中步骤(a)包含将4-(5-(4-氟苯基)-1-特戊酰

基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基)苯甲酸甲酯与所述第一有机溶剂和所述第一碱一起加热至约58℃。

[2205] 375.根据实施例371至374中任一项所述的方法,其中所述第一有机溶剂选自THF、2-MeTHF、EtOH、MeOH、和IPA。

[2206] 376.根据实施例375所述的方法,其中所述第一有机溶剂为THF。

[2207] 377.根据实施例371至376中任一项所述的方法,其中所述第一有机溶剂选自LiOH、NaOH、和KOH。

[2208] 378.根据实施例377所述的方法,其中所述第一碱为NaOH。

[2209] 379.根据实施例371至378中任一项所述的方法,其中步骤(b)包含在约15℃-25℃下将水和所述第一酸添加至所述第一反应混合物中。

[2210] 380.根据实施例379所述的方法,其中步骤(b)包含在约20℃下将水和所述第一酸添加至所述第一反应混合物中。

[2211] 381.根据实施例371至380中任一项所述的方法,其中步骤(b)进一步包含将第二有机溶剂添加至所述第一反应混合物中。

[2212] 382.根据实施例381所述的方法,其中所述第二有机溶剂为2-MeTHF。

[2213] 383根据实施例371至382中任一项所述的方法,其中步骤(c)包含在添加水和/或醇之前用NaCl水溶液洗涤所述有机部分。

[2214] 384.根据实施例371至383中任一项所述的方法,其中所述第一酸为有机酸或强酸。

[2215] 385.根据实施例384所述的方法,其中所述第一酸为乙酸或HCl。

[2216] 386.根据实施例385所述的方法,其中所述第一酸为乙酸。

[2217] 387.根据实施例371至386中任一项所述的方法,其中步骤(c)包含添加醇、任选地添加水、和通过蒸馏浓缩所述混合物的2至10个循环。

[2218] 388.根据实施例371至387中任一项所述的方法,其中步骤(c)包含在约20℃-40℃下通过蒸馏浓缩所述混合物。

[2219] 389.根据实施例371至388中任一项所述的方法,其中所述醇选自EtOH、MeOH、IPA、TBA、和正-丁醇。

[2220] 390.根据实施例389所述的方法,其中所述醇为EtOH。

[2221] 391.根据实施例371至390中任一项所述的方法,其中步骤(d)包含过滤来自步骤(c)的所述混合物以形成湿滤饼且干燥所述湿滤饼。

[2222] 392.根据实施例391所述的方法,其中所述干燥包括在真空下在约60℃-70℃下干燥所述湿滤饼。

[2223] 393.根据实施例392的方法,其中所述湿滤饼在约66℃下干燥。

[2224] 394.根据实施例371至393中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包含使1-(5-(4-氟苯基)-7-碘-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮与4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸反应以形成4-(5-(4-氟苯基)-1-特戊酰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基)苯甲酸甲酯。

[2225] 395.根据实施例394所述的方法,其中使1-(5-(4-氟苯基)-7-碘-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮与4-(甲氧基羰基)苯基)硼

酸反应以形成4-(5-(4-氟苯基)-1-特戊酰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基)苯甲酸甲酯係在约60℃-70℃下发生。

[2226] 396.根据实施例395的方法,其中使1-(5-(4-氟苯基)-7-碘-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮与4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸反应以形成4-(5-(4-氟苯基)-1-特戊酰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基)苯甲酸甲酯係在约65℃下发生。

[2227] 397.根据实施例394至396中任一项所述的方法,其中使1-(5-(4-氟苯基)-7-碘-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮与4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸反应以形成4-(5-(4-氟苯基)-1-特戊酰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基)苯甲酸甲酯係在第一催化剂、三乙胺、水、第三有机溶剂、和第二碱存在下发生。

[2228] 398.根据实施例397所述的方法,其中所述第一催化剂选自$PCy_3P(tBu)_3$、DavePhos、SPhos $Pd(PPh_3)_2Cl_2$、Xphos、CataCXium;$Pd(AmPhos)Cl_2$、RuPhos、$Pd(dippf)Cl_2$、$Pd(dtbpf)Cl_2$、$Pd(DPEPhos)Cl_2$、$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$、$Pd(Xantphos)Cl_2$、和$Pd(dppb)Cl_2$。

[2229] 399.根据实施例398所述的方法,其中所述第一催化剂选自$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$。

[2230] 400.根据实施例397至399中任一项所述的方法,其中所述第三有机溶剂选自1,4-二噁烷、THF、2-MeTHF、IPA、甲苯、ACN、DMSO、EtOH。

[2231] 401.根据实施例400所述的方法,其中所述第三有机溶剂为THF。

[2232] 402.根据实施例397至401中任一项所述的方法,其中所述第二碱选自K_2CO_3、Na_2CO_3、和K_3PO_4。

[2233] 403.根据实施例402所述的方法,其中所述第二碱为K_2CO_3。

[2234] 404.根据实施例397至403中任一项所述的方法,其进一步包含通过向4-(5-(4-氟苯基)-1-特戊酰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基)苯甲酸甲酯中装入THF且加热所述混合物来去除芳基二聚物杂质;将EtOH添加至所述混合物中以形成浆液;搅拌所述浆液;冷却所述浆液且过滤所述浆液以形成湿滤饼;和冲洗且干燥所述湿滤饼。

[2235] 405.根据实施例394至404中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包含使1-(5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮与N-碘琥珀酰亚胺反应以形成1-(5-(4-氟苯基)-7-碘-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮。

[2236] 406.根据实施例405所述的方法,其中使1-(5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮与N-碘琥珀酰亚胺反应以形成1-(5-(4-氟苯基)-7-碘-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮係在约-5.0℃至0℃下发生约20-45分钟。

[2237] 407.根据实施例405所述的方法,其中使1-(5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮与N-碘琥珀酰亚胺反应以形成1-(5-(4-氟苯基)-7-碘-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮係在约-5.0℃下发生约30分钟。

[2238] 408.根据实施例405至407中任一项所述的方法,其中使1-(5-(4-氟苯基)-6-(四

氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮与N-碘琥珀酰亚胺反应以形成1-(5-(4-氟苯基)-7-碘-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮係在选自THF、MeTHF、ACN、EtOAc、DMF、和DCM的第四有机溶剂存在下发生。

[2239] 409.根据实施例408所述的方法,其中所述第四有机溶剂为DCM。

[2240] 410.根据实施例405至409中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包含使5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑与三甲基乙酰氯反应以形成1-(5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮。

[2241] 411.根据实施例410所述的方法,其中使5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑与三甲基乙酰氯反应以形成1-(5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮係在约-6℃至0℃下发生约一小时。

[2242] 412.根据实施例410和411中任一项所述的方法,其中使5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑与三甲基乙酰氯反应以形成1-(5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮,在第五有机溶剂和第三碱存在下发生。

[2243] 413.根据实施例412所述的方法,其中所述第五有机溶剂选自2-MeTHF、THF、和DCM。

[2244] 414.根据实施例413所述的方法,其中所述第五有机溶剂为THF。

[2245] 415.根据实施例412至414中任一项所述的方法,其中所述第三碱选自LiOtBu、NaOtBu,KOtBu、LiOtAm、NaOtAm、和KOtAm。

[2246] 416.根据实施例415所述的方法,其中所述第三碱为KOtBu。

[2247] 417.根据实施例410至416中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包含使N-(4-氟苯基)-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑-5-胺与第二酸反应以形成5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑。

[2248] 418.根据实施例417所述的方法,其中使N-(4-氟苯基)-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑-5-胺与第二酸反应以形成5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑係在约55℃-65℃下发生不少于3小时。

[2249] 419.根据实施例418所述的方法,其中使N-(4-氟苯基)-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑-5-胺与第二酸反应以形成5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑係在约60℃下发生。

[2250] 420.根据实施例417至419中任一项所述的方法,其中所述第二酸为有机酸、强酸或路易斯酸。

[2251] 421.根据实施例420所述的方法,其中所述第二酸为乙酸或NaHSO3。

[2252] 422.根据实施例417至421中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包含使5-溴-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑与4-氟苯胺反应以形成N-(4-氟苯基)-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑-5-胺。

[2253] 423.根据实施例422所述的方法,其中使5-溴-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-

1H-吲唑与4-氟苯胺反应以形成N-(4-氟苯基)-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑-5-胺係在约60℃-70℃下发生。

[2254] 424.根据实施例423所述的方法,其中使5-溴-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑与4-氟苯胺反应以形成N-(4-氟苯基)-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑-5-胺係在约65℃下发生。

[2255] 425.根据实施例422至424中任一项所述的方法,其中使5-溴-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑与4-氟苯胺反应以形成N-(4-氟苯基)-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑-5-胺係在第二催化剂、第六有机溶剂、和第四碱存在下发生。

[2256] 426.根据实施例425所述的方法,其中所述第二催化剂选自PdtBuXPhos G1-4;$(PdOAc)_2$、带配体的Pd(肉桂基)Cl_2、BrettPhos、SPHos、XPhos、XantPhos、Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2、JosiPhos、和cataCXium® A。

[2257] 427.根据实施例426所述的方法,其中所述第二催化剂为PdtBuXPhos。

[2258] 428.根据实施例425至427中任一项所述的方法,其中所述第六有机溶剂选自EtOH、MeOH、1-丁醇、叔丁醇、异丙醇(IPA)、tAmOH、THF、2-MeTHF、CPMe、甲苯、DMF、ACN、DMA、和二甘醇二甲醚。

[2259] 429.根据实施例428所述的方法,其中所述第六有机溶剂为EtOH。

[2260] 430.根据实施例425至429中任一项所述的方法,其中所述第四碱选自NaOH、K_3PO_4、K_2CO_3、NaOtBu、KOtBu、和NaOEt。

[2261] 431.根据实施例430所述的方法,其中所述第四碱为NaOtBu。

[2262] 432.根据实施例422至431中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包含使5-溴-6-碘-1H-吲唑与三甲基((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)硅烷反应以形成5-溴-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑。

[2263] 433.根据实施例432所述的方法,其中使5-溴-6-碘-1H-吲唑与三甲基((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)硅烷反应以形成5-溴-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑係在约70℃-80℃下发生。

[2264] 434.根据实施例433所述的方法,其中使5-溴-6-碘-1H-吲唑与三甲基((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)硅烷反应以形成5-溴-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑係在约75℃下发生。

[2265] 435.根据实施例432至434中任一项所述的方法,其中使5-溴-6-碘-1H-吲唑与三甲基((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)硅烷反应以形成5-溴-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑係在第七有机溶剂、第五碱、和第三催化剂存在下发生。

[2266] 436.根据实施例435所述的方法,其中所述第七有机溶剂选自DMF、EtOH、MeOH、1-丁醇、叔丁醇、异丙醇(IPA)、tAmOH、THF/醇混合物、和2-MeTHF醇混合物。

[2267] 437.根据实施例436所述的方法,其中所述第七有机溶剂为EtOH。

[2268] 438.根据实施例435至437中任一项所述的方法,其中所述第五碱选自NaOH、KOH、K_2CO_3、Na_2CO_3、Cs_2CO_3 NaOtBu、KOtBu、和DBU(1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一烷-7-烯)。

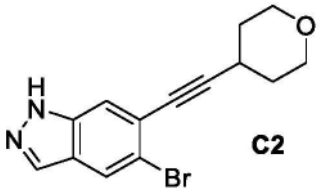
[2269] 439.根据实施例438所述的方法,其中所述第五碱为KOH。

[2270] 440.根据实施例435至439中任一项所述的方法,其中所述第三催化剂选自Pd$(PPh_3)_4$、CuI、CuI/PPh_3、和水。

[2271] 441.根据实施例70所述的方法,其中所述第三催化剂为$Pd(PPh_3)_4$。

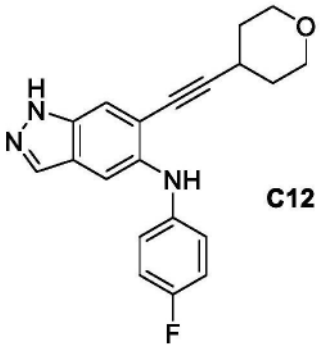
[2272] 442.一种化合物,其选自:

[2273] 5-溴-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑(C2)

[2274] 

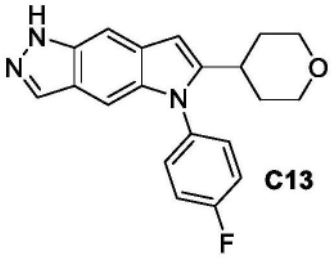
C2,

[2275] N-(4-氟苯基)-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基-1H-吲唑-5-胺(C12)

[2276] 

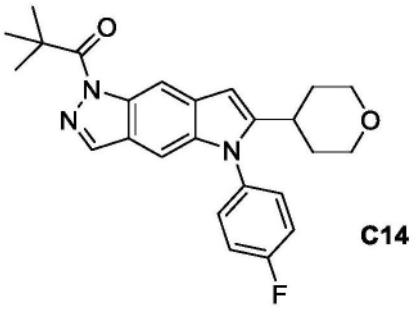
C12,

[2277] 5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑(C13)

[2278] 

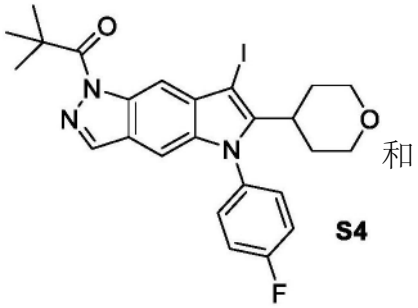
C13,

[2279] 1-(5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(C14)

[2280] 

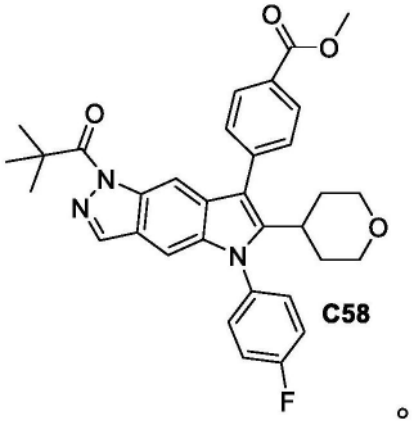
C14,

[2281] 1-(5-(4-氟苯基)-7-碘-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(S4)

[2282]  和

S4

[2283] 4-(5-(4-氟苯基)-1-特戊酰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基)苯甲酸甲酯(C58)

[2284] 

C58

。

[2285] 443.一种纯无定形化合物33。

[2286] 444.根据实施例443所述的纯无定形化合物33,其特征在于具有带有在161.6±0.2ppm、130.7±0.2ppm、121.4±0.2ppm、和115.7±0.2ppm处的峰的^{13}C固态核磁共振(^{13}C ssNMR)光谱。

[2287] 445.根据实施例443所述的纯无定形化合物33,其特征在于具有带有以下峰的^{13}C ssNMR光谱:a)在161.6±0.2ppm、130.7±0.2ppm、121.4±0.2ppm、和115.7±0.2ppm处的峰;和b)一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个或更多个选自以下的峰:172.5±0.2ppm、170.1±0.2ppm、167.0±0.2ppm、163.7±0.2ppm、144.5±0.2ppm、140.8±0.2ppm、137.4±0.2ppm、97.6±0.2ppm、67.9±0.2ppm、35.3±0.2ppm、和31.5±0.2ppm。

[2288] 446.根据实施例443所述的纯无定形化合物33,其特征在于具有带有以下峰的^{13}C ssNMR光谱:a)在161.6±0.2ppm、130.7±0.2ppm、121.4±0.2ppm、和115.7±0.2ppm处的峰;和b)两个或更多个选自以下的峰:172.5±0.2ppm、170.1±0.2ppm、167.0±0.2ppm、163.7±0.2ppm、144.5±0.2ppm、140.8±0.2ppm、137.4±0.2ppm、97.6±0.2ppm、67.9±0.2ppm、35.3±0.2ppm、和31.5±0.2ppm。

[2289] 447.根据实施例443所述的纯无定形化合物33,其特征在于具有带有以下峰的^{13}C ssNMR光谱:a)在161.6±0.2ppm、130.7±0.2ppm、121.4±0.2ppm、和115.7±0.2ppm处的峰;和b)三个或更多个选自以下的峰:172.5±0.2ppm、170.1±0.2ppm、167.0±0.2ppm、163.7±0.2ppm、144.5±0.2ppm、140.8±0.2ppm、137.4±0.2ppm、97.6±0.2ppm、67.9±0.2ppm、35.3±0.2ppm、和31.5±0.2ppm。

[2290] 448.根据实施例443所述的纯无定形化合物33,其特征在于具有带有以下峰的^{13}C ssNMR光谱:a)在161.6±0.2ppm、130.7±0.2ppm、121.4±0.2ppm、和115.7±0.2ppm处的

峰;和(b)四个、五个、六个、七个或更多个选自以下的峰:172.5±0.2ppm、170.1±0.2ppm、167.0±0.2ppm、163.7±0.2ppm、144.5±0.2ppm、140.8±0.2ppm、137.4±0.2ppm、97.6±0.2ppm、67.9±0.2ppm、35.3±0.2ppm、和31.5±0.2ppm。

[2291] 449.根据实施例443所述的纯无定形化合物33,其特征在于具有基本上类似于图38C.的^{13}C ssNMR光谱。

[2292] 450.根据实施例443至449中任一项所述的纯无定形化合物33,其特征在于具有带有-112.8±0.2ppm处的峰的^{19}F固态核磁共振(^{19}FssNMR)光谱。

[2293] 451.根据实施例443至449中任一项所述的纯无定形化合物33,其特征在于具有基本上类似于图38D的^{19}F ssNMR光谱。

[2294] 452.根据实施例443至451中任一项所述的喷雾干燥的纯无定形化合物33。

[2295] 453.一种药物组合物,其包含根据实施例443至451中任一项所述的喷雾干燥的纯无定形化合物33。

[2296] 454.一种固体分散体,其包含基本上无定形化合物33和聚合物。

[2297] 455.根据实施例454所述的包含基本上无定形化合物33的固体分散体,其中所述聚合物选自聚乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯(PVPVA)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、和乙酸琥珀酸羟丙甲基纤维素(HPMCAS)。

[2298] 456.根据实施例454或实施例455所述的包含基本上无定形化合物33的固体分散体,其中基本上无定形化合物33以30%-50%的量存在。

[2299] 457.根据实施例454或实施例455所述的包含基本上无定形化合物33的固体分散体,其中基本上无定形化合物33以50%-80%的量存在。

[2300] 458.根据实施例454至457中任一项所述的包含基本上无定形化合物33的固体分散体,其经制备为喷雾干燥分散体。

[2301] 459.一种包含50%无定形化合物33和HPMCAS的固体分散体,其特征在于具有带有至少5个、至少六个、至少8个、至少10个或至少12个选自以下的峰的^{13}C ssNMR光谱:173.1±0.2ppm、170.0±0.2ppm、167.2±0.2ppm、163.9±0.2ppm、161.5±0.2ppm、144.4±0.2ppm、141.2±0.2ppm、137.8±0.2ppm、130.9±0.2ppm、121.7±0.2ppm、116.5±0.2ppm、103.0±0.2ppm、98.4±0.2ppm、83.5±0.2ppm、74.1±0.2ppm、68.5±0.2ppm、60.5±0.2ppm、35.8±0.2ppm、30.7±0.2ppm、20.6±0.2ppm、和16.5±0.2ppm。

[2302] 460.根据实施例459所述的包含50%无定形化合物33和HPMCAS的固体分散体,^{13}其特征在于具有基本上类似于图30D。

[2303] 461.根据实施例459或实施例460所述的包含50%无定形化合物33和HPMCAS的固体分散体,其特征在于具有带有在-112.6±0.2ppm处的^{19}F ssNMR光谱。

[2304] 462.根据实施例459至461中任一项所述的包含50%无定形化合物33和HPMCAS的固体分散体,其特征在于具有基本上类似于图30E的^{19}F ssNMR光谱。

[2305] 463.一种包含80%无定形化合物33和HPMCAS的固体分散体,其特征在于具有带有至少5个、至少六个、至少8个、至少10个或至少12个选自以下的峰的^{13}C ssNMR光谱:173.0±0.2ppm、169.6±0.2ppm、163.8±0.2ppm、161.2±0.2ppm、144.1±0.2ppm、140.9±0.2ppm、137.6±0.2ppm、130.9±0.2ppm、121.6±0.2ppm、116.3±0.2ppm、103.2±0.2ppm、98.1±0.2ppm、82.9±0.2ppm、74.6±0.2ppm、68.2±0.2ppm、60.5±0.2ppm、35.6±0.2ppm、31.5

±0.2ppm、和20.1±0.2ppm。

[2306] 464.根据实施例463所述的包含80％无定形化合物33和HPMCAS的固体分散体,其特征在于具有基本上类似于图34C的^{13}C ssNMR光谱。

[2307] 465.根据实施例463或实施例464所述的包含80％无定形化合物33和HPMCAS的固体分散体,其特征在于具有带有在-112.6±0.2ppm处的^{19}F ssNMR光谱。

[2308] 466.根据实施例463至465中任一项所述的包含50％无定形化合物33和HPMCAS的固体分散体,其特征在于具有基本上类似于图34D的^{19}F ssNMR光谱。

[2309] 实例

[2310] 为了使本文所述的公开内容可得到更充分地理解,阐述了以下实例。应理解,这些实例仅用于说明性目的,且不应解释为以任何方式限制本公开。

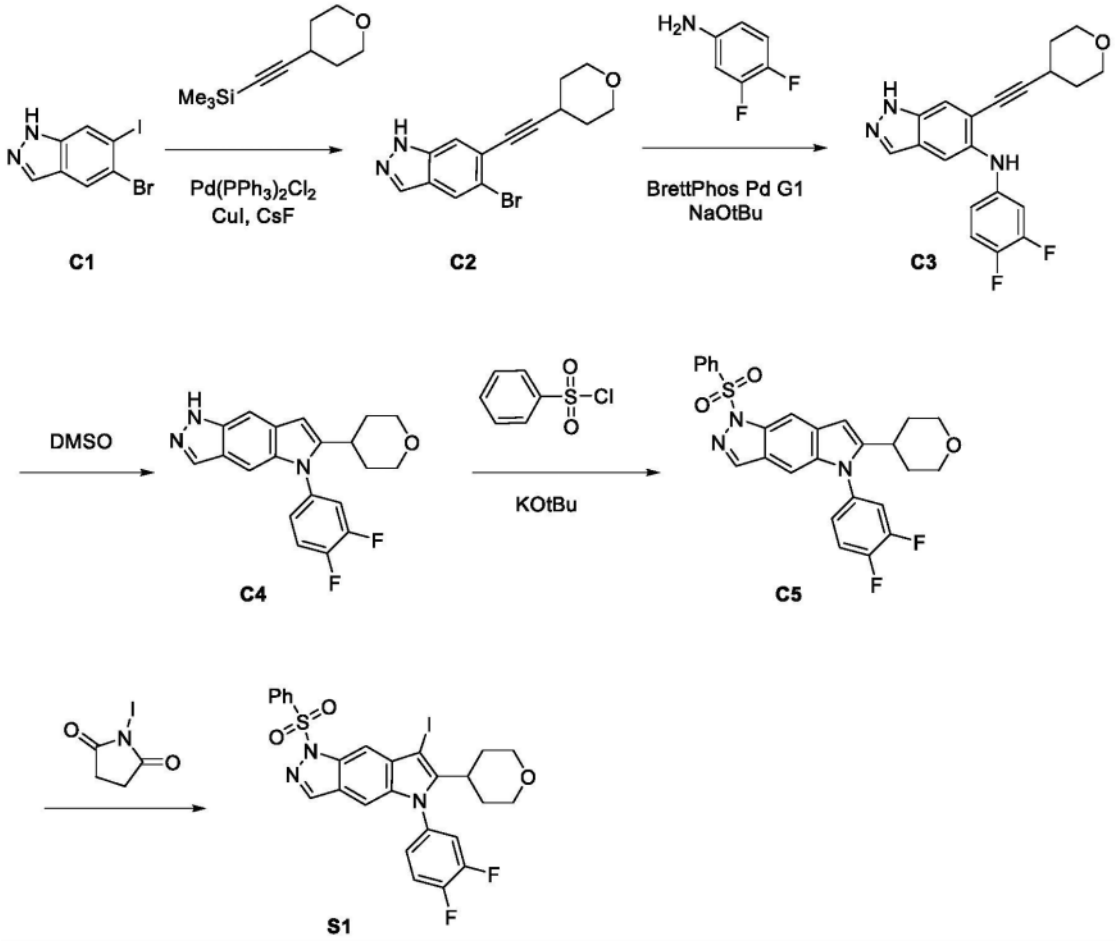
[2311] 实例1.合成化合物

[2312] 所有特定的和通用的化合物,以及公开用于制备这些化合物的中间物都被认为是本文公开的发明的一部分。

[2313] 制备S1

[2314] 5-(3,4-二氟苯基)-7-碘-1-(苯基磺酰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑(S1)

[2315]



[2316] 步骤1.合成5-溴-6-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)-1H-吲唑(C2)

[2317] 向5-溴-6-碘-1H-吲唑C1(100g,294.2mmol)于1,4-二噁烷(500mL)中的溶液中添加Et_3N(500mL,3.6mol)、碘化铜(3.4g,17.9mmol)、CsF(89.4g,588.5mmol)、H_2O(10.6mL,

588.4mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(6.2g,8.8mmol)。添加三甲基((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)硅烷(67g,367.5mmol),且将反应混合物用氮气吹扫15min,接着加热至80℃后维持过夜。冷却后,通过真空浓缩去除Et_3N和1,4-二噁烷。添加水(200mL)和盐水(200mL),且用EtOAc(1.4L)萃取混合物。将合并的有机层干燥且真空浓缩。添加乙酸乙酯(120mL),且将混合物搅拌1h。将形成的所得固体过滤,且用EtOAc(×2)洗涤,得到呈固体状的所需产物(43g)。将滤液浓缩,并通过硅胶色谱法(柱:800g硅胶。洗脱剂:25%CH_2Cl_2/庚烷,接着为0-90%CH_2Cl_2/庚烷的梯度)来纯化,得到呈棕色固体状的额外产物(29g)。将产物批次合并,得到呈棕色固体状的产物(72g,80%)。^1H NMR(300MHz,氯仿-d)δ10.43(s,1H),8.00(dd,J=3.0,0.9Hz,2H),7.62(t,J=0.8Hz,1H),4.02(ddd,J=11.6,6.5,3.5Hz,2H),3.62(ddd,J=11.3,7.7,3.2Hz,2H),2.98(tt,J=8.0,4.2Hz,1H),2.02-1.89(m,2H),1.82(dtd,J=13.4,7.7,3.5Hz,2H)。LCMS m/z 306.8$[M+H]^+$。

[2318] 步骤2.合成N-(3,4-二氟苯基)-6-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)-1H-吲唑-5-胺(C3)

[2319] 将5-溴-6-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)-1H-吲唑C2(51.9g,170.1mmol)、3,4-二氟苯胺(25.3mL,255.1mmol)和NaOtBu(49g,509.9mmol)添加至帕尔瓶(Parr bottle)中。添加THF(625mL),且接着将混合物用氮气脱气约10min。添加BrettPhos Pd G1(6.8g,8.5mmol),且将所述混合物进一步脱气。使反应物在70℃下搅拌120min。将混合物真空浓缩,接着用CH_2Cl_2(1L)稀释。有机层用50%饱和碳酸氢钠(约700mL)洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。如所描述地处理两个额外50g批次的C2。通过硅胶色谱法(柱:3kg二氧化硅。梯度:0-100%EtOAc/庚烷)纯化合并的产物,得到产物(155.2g,83%)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.06(s,1H),8.00(t,J=1.2Hz,1H),7.72(s,1H),7.64-7.58(m,1H),7.55(s,1H),7.26-7.08(m,1H),6.69(ddd,J=13.4,7.0,2.7Hz,1H),6.62-6.52(m,1H),3.72-3.61(m,2H),3.43-3.35(m,2H),2.88-2.76(m,1H),1.76-1.64(m,2H),1.50-1.34(m,2H)。LCMS m/z 354.2$[M+H]^+$。

[2320] 步骤3.合成5-(3,4-二氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑(C4)

[2321] 将N-(3,4-二氟苯基)-6-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)-1H-吲唑-5-胺C3(155.2g,439.2mmol)溶解于DMSO(650mL)中且置于2L帕尔瓶中。将反应物密封且在150-160℃下加热120min,且接着冷却至室温。将25%饱和碳酸氢钠(6.5L)添加至反应混合物中。搅拌1h后,过滤混合物,将滤饼用额外水洗涤,且在50℃下真空干燥2天,得到产物(146g,89%)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.63(s,1H),7.98(s,1H),7.81-7.63(m,2H),7.57(t,J=1.1Hz,1H),7.44-7.33(m,1H),7.25(t,J=0.9Hz,1H),6.52(d,J=0.8Hz,1H),3.85(dt,J=11.5,3.2Hz,2H),3.28(td,J=11.3,3.5Hz,2H),2.88(tt,J=10.0,4.9Hz,1H),1.78-1.58(m,4H)。LCMS m/z 354.2$[M+H]^+$。

[2322] 步骤4.合成1-(苯磺酰基)-5-(3,4-二氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑(C5)

[2323] 向5-(3,4-二氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑C4(15g,40.8mmol)于THF(175mL)中的溶液中添加KOtBu(5.9g,52.6mmol)且将混合物在室温下搅拌10min。将反应物在冰浴中冷却至0℃,接着在2h内逐滴添加苯磺酰氯(6.7mL,52.5mmol)。使混合物在0℃下再搅拌2h。添加$NH_4Cl_{(饱和)}$水溶液、水和CH_2Cl_2。有机相在相分离器上分离,且通过硅胶色谱法(洗脱剂:乙酸乙酯/CH_2Cl_2)纯化,得到产物(15.2g,73%)。^1H NMR(400MHz,

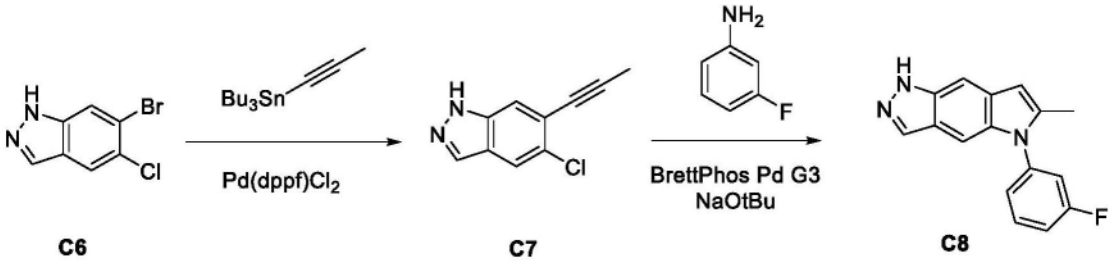
DMSO-d_6)δ8.47(s,1H),8.24(s,1H),7.84(t,J＝8.7Hz,3H),7.68(dt,J＝26.0,8.4Hz,2H),7.53(t,J＝7.7Hz,2H),7.47-7.28(m,2H),6.75(s,1H),3.86(d,J＝11.4Hz,2H),3.33-3.16(m,-2H),2.89(d,J＝5.8Hz,1H),1.71(t,J＝5.6Hz,4H)。LCMS m/z 494.3[M+H]$^+$。

[2324] 步骤5.合成1-(苯磺酰基)-5-(3,4-二氟苯基)-7-碘-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑(S1)

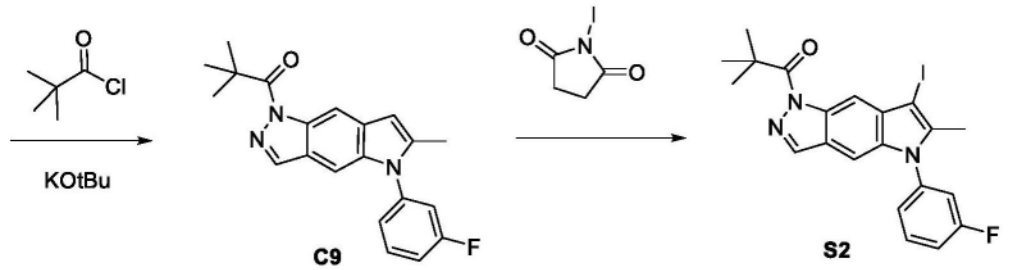
[2325] 在室温下经1h将1-碘吡咯烷-2,5-二酮(1.1g,4.4mmol)添加至1-(苯磺酰基)-5-(3,4-二氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑C5(2.2g,4.5mmol)于CH_2Cl_2(25mL)中的溶液中。使混合物搅拌过夜且接着通过硅胶色谱法(洗脱剂:乙酸乙酯/CH_2Cl_2)纯化,得到产物(2.33g,84%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.51(s,1H),8.05(s,1H),7.82(d,J＝7.9Hz,3H),7.80-7.62(m,2H),7.56(t,J＝7.7Hz,2H),7.43(d,J＝8.9Hz,1H),7.33(s,1H),5.76(s,3H),3.97-3.73(m,2H),3.32-3.17(m,1H),2.92(t,J＝12.3Hz,1H),2.30(dd,J＝16.3,10.0Hz,2H),1.66(d,J＝13.0Hz,2H)。LCMS m/z 620.2[M+1]$^+$。

[2326] 制备S2

[2327] 1-(5-(3-氟苯基)-7-碘-6-甲基吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(S2)



[2328]



[2329] 步骤1.合成5-氯-6-丙-1-炔基-1H-吲唑(C7)

[2330] 将6-溴-5-氯-1H-吲唑C6(1.5g,6.5mmol)和Pd(dpppf)$_2$$Cl_2$(550mg,0.67mmol)添加至帕尔瓶中。添加1,4-二噁烷(50mL)且用氮气冲洗容器。添加三丁基(丙-1-炔基)锡烷(3mL,9.9mmol),且将反应物加热至115℃后维持过夜。将反应混合物吸附至Celite®上并通过来硅胶色谱法(梯度:0-100%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到产物(0.77g,56%)。LCMS m/z 191.1[M+H]$^+$。

[2331] 步骤2.合成5-(3-氟苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑(C8)

[2332] 将5-氯-6-丙-1-炔基-1H-吲唑C7(770mg,3.7mmol)、3-氟苯胺(600μL,6.2mmol)、叔丁醇钠(1.1g,11.0mmol)和BrettPhos Pd G3(160mg,0.18mmol)添加至小瓶中。添加间二甲苯(13mL)且用氮气吹扫混合物。使反应物在115℃下搅拌过夜。接着将混合物真空浓缩,用乙酸乙酯(20mL)稀释且用50%饱和碳酸氢钠(20mL)洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤且

真空浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-100%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到产物(179mg,18%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.62(s,1H),7.99(t,J=1.3Hz,1H),7.72-7.61(m,1H),7.55-7.49(m,1H),7.45(dt,J=10.0,2.3Hz,1H),7.40-7.30(m,3H),6.48(t,J=1.0Hz,1H),2.33(d,J=1.0Hz,3H)。LCMS m/z 266.2[M+H]$^+$。

[2333] 步骤3.合成1-[5-(3-氟苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(C9)

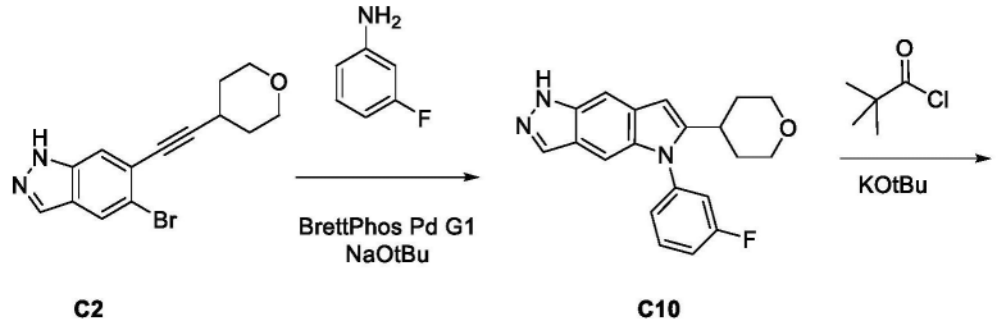
[2334] 在1℃(冰-水浴)下向5-(3-氟苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑C8(177mg,0.65mmol)于THF(3.5mL)中的溶液中添加KotBu(881μL,1M,0.9mmol)。约10min后,添加2,2-二甲基丙酰氯(108μL,0.9mmol)且使混合物搅拌30min。再添加25μl 2,2-二甲基丙酰氯且再在冰浴中搅拌混合物约30min。反应物用水(3mL)淬灭,搅拌5min且真空浓缩。将残余物分配于CH_2Cl_2(10mL)与水(10mL)之间。将有机层分离,用水洗涤,穿过相分离器且真空浓缩。硅胶色谱法(梯度:0-50%乙酸乙酯/庚烷)得到产物(151mg,64%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.48(s,1H),8.40(d,J=0.8Hz,1H),7.73-7.64(m,1H),7.54-7.47(m,2H),7.45-7.36(m,2H),6.68-6.63(m,1H),2.37(d,J=1.0Hz,3H),1.52(s,9H)。LCMS m/z 350.3[M+H]$^+$。

[2335] 步骤4.合成1-[5-(3-氟苯基)-7-碘-6-甲基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(S2)

[2336] 在室温下将1-碘吡咯烷-2,5-二酮(97mg,0.41mmol)逐份添加至1-[5-(3-氟苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮C9(148mg,0.41mmol)于CH_2Cl_2(2mL)中的溶液中。将混合物搅拌1h,且用CH_2Cl_2(5mL)稀释。混合物用50%饱和碳酸氢钠(5mL)洗涤。有机层在相分离器上分离且接着真空浓缩,得到产物(195mg,97%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.46(d,J=0.8Hz,1H),8.34-8.30(m,1H),7.70(td,J=8.2,6.5Hz,1H),7.58-7.53(m,2H),7.48-7.40(m,2H),2.42(s,3H),1.53(s,9H)。LCMS m/z 476.3[M+H]$^+$。

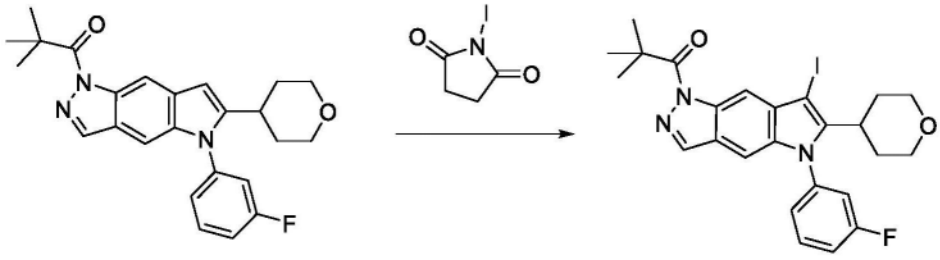
[2337] 制备S3

[2338] 1-(5-(3-氟苯基)-7-碘-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(S3)



C2 C10

[2339]



C11 S3

[2340] 步骤1.合成5-(3-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑(C10)

[2341] 将5-溴-6-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)-1H-吲唑C2(3g,9.8mmol)、3-氟苯胺(1.5mL,15.6mmol)和NaOtBu(2.8g,29.1mmol)添加至帕尔瓶中。添加THF(65mL),且将混合物用氮气吹扫约10min。添加BrettPhos(388mg,0.49mmol),且混合物进一步用氮气吹扫。将反应物在50℃下加热过夜,接着用EtOAc(150mL)稀释。混合物接着用50%饱和碳酸氢钠(100mL)洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-100%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到产物(3.06g,91%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.05(s,1H),8.04-7.92(m,1H),7.78(s,1H),7.60(d,J=6.1Hz,2H),7.19-7.05(m,1H),6.60(ddd,J=8.2,2.0,0.9Hz,1H),6.52-6.36(m,2H),3.72-3.59(m,2H),3.42-3.32(m,2H),2.87-2.75(m,1H),1.75-1.61(m,2H),1.49-1.34(m,2H)。

[2342] 步骤2.合成1-[5-(3-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(C11)

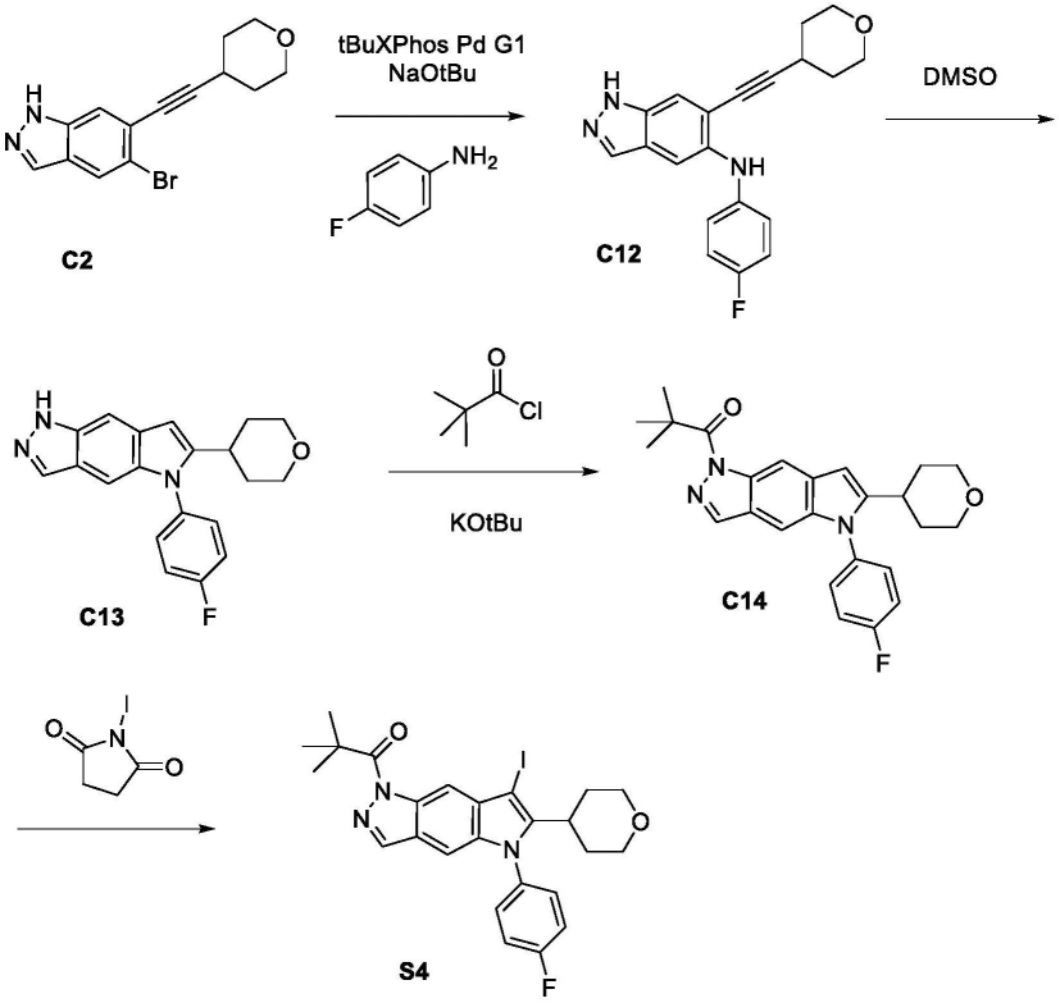
[2343] 在1℃(冰-水浴)下向5-(3-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑C10(1.65g,4.9mmol)于THF(40mL)中的悬浮液中添加KotBu(6.5mL,1M,6.5mmol)。在约10min之后,添加2,2-二甲基丙酰氯(806μL,6.6mmol),且使反应物搅拌30min。再添加80μL 2,2-二甲基丙酰氯,且使混合物再搅拌约30min。将反应混合物用水(5mL)淬灭,搅拌5min,且接着在减压下浓缩至干燥。将混合物分配于CH_2Cl_2(100mL)与水(50mL)之间。有机层用水洗涤,穿过相分离器且真空浓缩。硅胶色谱法(梯度:0-50%乙酸乙酯/庚烷)得到产物(1.75g,84%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.40(d,J=0.8Hz,1H),8.37-8.33(m,1H),7.97(s,1H),7.70(s,1H),7.27-7.19(m,1H),6.82(ddd,J=8.2,2.2,0.8Hz,1H),6.74(dt,J=11.8,2.3Hz,1H),6.64-6.57(m,1H),3.76-3.65(m,2H),3.45-3.36(m,2H),2.95-2.84(m,1H),1.81-1.71(m,2H),1.54-1.44(m,11H)。LCMS m/z 420.3$[M+H]^+$。

[2344] 步骤3.合成1-[5-(3-氟苯基)-7-碘-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(S3)

[2345] 将1-碘吡咯烷-2,5-二酮(112mg,0.5mmol)逐份添加至1-[5-(3-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮C11(202mg,0.5mmol)于CH_2Cl_2(3mL)中的溶液中,且使反应物在室温下搅拌1h。将混合物用CH_2Cl_2(5mL)稀释,用50%饱和碳酸氢钠(5mL)洗涤。有机层穿过相分离器,且在减压下浓缩至干燥。真空干燥所得固体2h,得到产物(237mg,87%)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.44(d,J=0.8Hz,1H),8.39(t,J=0.9Hz,1H),7.77-7.68(m,1H),7.58-7.51(m,2H),7.42-7.36(m,1H),7.34(d,J=1.0Hz,1H),3.96-3.88(m,2H),3.23(t,J=12.1Hz,2H),2.96(t,J=12.6Hz,1H),2.38-2.26(m,2H),1.67(d,J=12.7Hz,2H),1.52(s,9H)。LCMS m/z 546.4$[M+H]^+$。

[2346] 制备S4

[2347] 1-(5-(4-氟苯基)-7-碘-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(S4)

[2348] 

[2349] 步骤1和2.合成5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑(C13)

[2350] 在40℃下将5-溴-6-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)-1H-吲唑C2(160g,524.3mmol)、4-氟苯胺(75mL,791.7mmol)、NaOtBu(90g,936.5mmol)于tBuOH(2.1L)中的混合物用氮气吹扫10min。添加tBuXPhos Pd G1(10.8g,15.7mmol),且再用氮气吹扫混合物10min。将混合物加热至80℃后维持1h,且接着真空浓缩。添加CH_2Cl_2(1.5L)、饱和NH_4Cl(1L)和HCl(62mL,6M,372.0mmol)。有机层用Na_2SO_4干燥,真空浓缩,且再溶解于CH_2Cl_2(160mL)中。过滤混合物以

去除白色无机固体。接着通过硅胶色谱法(柱:3kg硅胶。梯度:0-90％EtOAc/庚烷)纯化滤液,得到被4-氟苯胺污染的产物。将混合物溶解于EtOAc(1.5L)中,用1N HCl(2×250mL)洗涤,接着用盐水洗涤。有机层经干燥且真空浓缩,得到呈粘性固体状的产物,其不经进一步纯化即使用(160g,91％)。LCMS m/z 336.1[M+H]$^+$。

[2351] 将N-(4-氟苯基)-6-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)-1H-吲唑-5-胺C12于DMSO(550mL)中的溶液加热至160℃后维持1.5h。将混合物冷却,且添加饱和Na_2CO_3(500mL)和水(1.5L)。使混合物搅拌过夜。过滤所得灰色固体悬浮液,且将滤饼用水(×3)洗涤,接着用庚烷(×3)洗涤。将滤饼悬浮于TBME(300mL)中并搅拌。接着通过真空浓缩去除溶剂。真空干燥所得固体过夜,得到产物(134g,76％)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.62(s,1H),7.97(s,1H),7.66-7.35(m,5H),7.17(s,1H),6.51(s,1H),3.93-3.75(m,2H),3.24(td,J＝11.3,5.2Hz,2H),2.82(dt,J＝10.4,6.3Hz,1H),1.70(dt,J＝10.1,4.8Hz,4H)。LCMS m/z 336.1[M+H]$^+$。

[2352] 步骤3.合成1-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(C14)

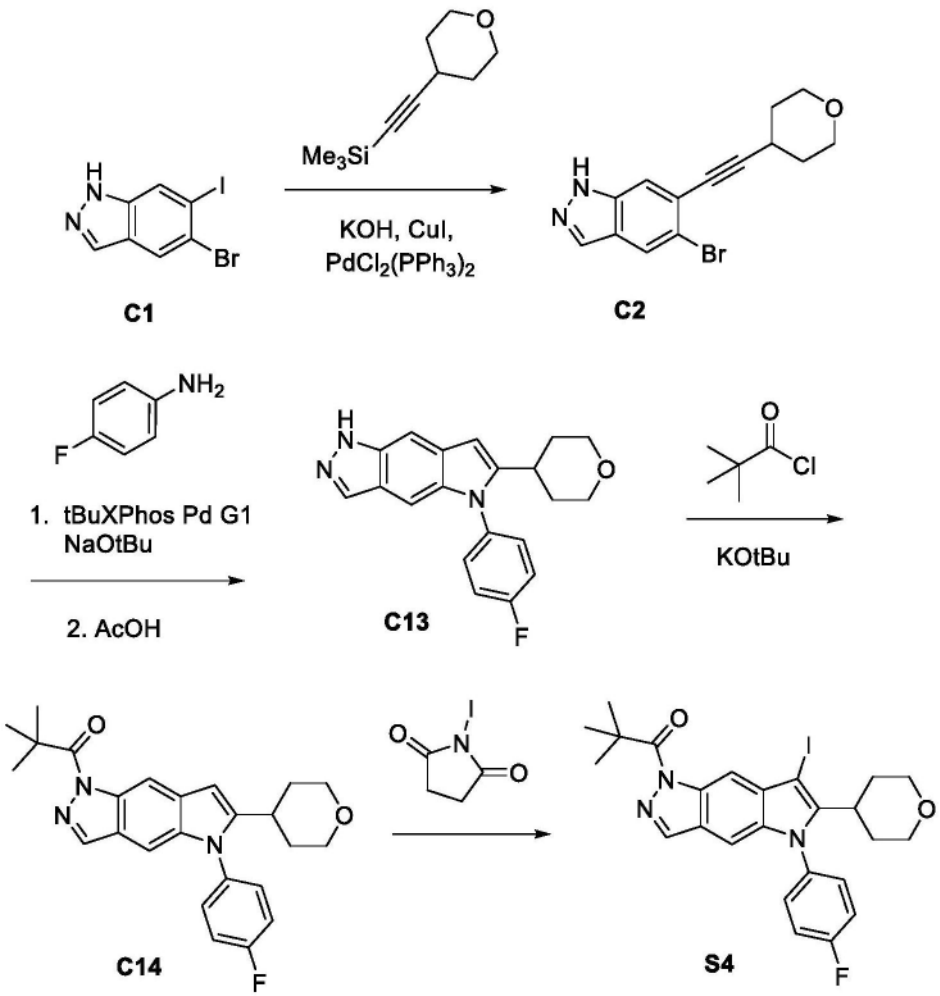
[2353] 在0℃下向5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑C13(10g,29.8mmol)于THF(320mL)中的溶液中添加KOtBu(7.4g,65.7mmol)且使混合物搅拌5min。添加2,2-二甲基丙酰氯(14.5mL,117.9mmol)且使混合物搅拌1h。添加水(200mL)和CH_2Cl_2(250mL),并用另外的二氯甲烷(2×50mL)萃取混合物。有机层经Na_2SO_4干燥且真空浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-5％EtOAc/庚烷)纯化,得到呈浅黄色固体状的产物。1-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(10.7g,83％)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.69(s,1H),8.07(s,1H),7.39(dd,J＝8.4,4.9Hz,2H),7.32(d,J＝8.3Hz,2H),7.21(s,1H),6.59(s,1H),4.01(dd,J＝12.0,4.1Hz,2H),3.37(t,J＝11.7Hz,2H),2.89-2.80(m,1H),1.89(qd,J＝12.2,4.1Hz,2H),1.78(d,J＝13.0Hz,2H),1.61(d,J＝1.3Hz,9H)。LCMS m/z 420.3[M+H]$^+$。

[2354] 步骤4.合成1-[5-(4-氟苯基)-7-碘-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(S4)

[2355] 经30min将1-碘吡咯烷-2,5-二酮(7.4g,31.2mmol)逐份添加至1-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮C14(10.7g,25.4mmol)于CH_2Cl_2(110mL)中的溶液中。将反应物在室温下搅拌30min。通过硅胶色谱法(梯度:0-5％EtOAc/二氯甲烷)纯化,产生橙色固体,将其用庚烷湿磨。接着添加水(250mL),且将混合物剧烈搅拌30min。将固体过滤,用过量水洗涤,接着溶解于CH_2Cl_2(250mL)中。溶液用水(250mL)洗涤,且有机相经干燥(相分离器)且真空浓缩,得到呈浅棕色固体状的产物(11.7g,84％)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.63(s,1H),8.08(s,1H),7.37-7.30(m,4H),7.08(s,1H),4.04(dd,J＝11.7,4.2Hz,2H),3.38(t,J＝11.8Hz,2H),3.07(t,J＝12.6Hz,1H),2.43(qd,J＝12.5,4.3Hz,2H),1.62(s,9H)。LCMS m/z 546.33[M+H]$^+$。

[2356] 替代性制备1-[5-(4-氟苯基)-7-碘-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(S4)

[2357]



[2358] 步骤1.合成5-溴-6-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)-1H-吲唑(C2)

[2359] 在N_2下向反应器A中装入5-溴-6-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)-1H-吲唑C1(12.0kg)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.26kg)和CuI(0.35kg)。将反应器A脱气(真空/氮气吹扫×2)。向反应器B中装入EtOH(52.1kg)(以帮助转移三甲基((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)硅烷),且用(真空/氮气吹扫×2)脱气。向反应器A中装入三甲基((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)硅烷(7.42kg)和EtOH(4.7kg)。向反应器A中装入45wt%KOH(9.72kg)和EtOH(4.6kg)(以帮助转移45wt%KOH)。在反应器A中启动搅拌器,接着将容器脱气(真空/氮气吹扫×4),且将反应器A的内含物加热至75±5℃。将反应物保持在76.5至77.0℃下2h,且接着经20min冷却至40.1℃。通过在35.1℃的最高温度下真空蒸馏将反应器A的内含物浓缩至24L的体积。将反应器A的内含物调节至13.5℃。向筒中添加水(73.9kg)和浓HCl(4.1kg)。HCl转移管线用水(4.7kg)冲洗且装入筒中。将筒的内含物混合(0.5M HCl溶液)。将0.5M HCl溶液(73.9kg)在21min内转移至反应器A以使得5-溴-6-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)-1H-吲唑C2沉淀且添加期间的最高温度为20.9℃(规格20±5℃)。获取浆液等分试样,且用校准的pH探针测量的pH为2.0。将KOH(45重量%,0.3kg)装入反应器A中,得到15.4℃的反应温度。获取浆液的等分试样且用校准的pH探针测量的pH为10.3。将HCl(0.5M,1.2kg)在2min内转移至反应器A,最高温度为13.8℃。获取浆液的等分试样且用校准的pH探针测量的pH为6.03。将反应器A的内含物调节至22.1℃且保持在22.1℃下1h。将反应器A的内含物过滤(过滤时间27min)且用水(2×36kg)洗涤。将固体在过滤器上干燥50min,接着在50-55℃下在托盘上干燥16h,得到产

物C2。

[2360] 步骤2.合成5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑(C13)

[2361] 将97％NaOtBu(39.2g,407.4mmol,2.1当量)添加至反应器中。添加乙醇(355.2mL,6体积)(注意:放热反应)且用氮气吹扫混合物。在20℃下将5-溴-6-[2-(环氧乙烷-4-基)乙炔基]-1H-吲唑C2(59.2g,194mmol,1当量)添加至反应器。接着添加4-氟苯胺(23.71g,20.3mL,213.4mmol,1.1当量)且将混合物脱气(真空和氮气吹扫循环×3)。在20℃下添加t-BuXPhos Pd G1(4.0g,5.82mmol,0.03当量)且将混合物再次脱气(真空和氮气吹扫循环×3)。将反应器加热至65℃内部温度后维持2h,接着冷却至60℃。在60℃下添加AcOH(55.3g,52.8mL,921.5mmol,4.75当量)(注意放热反应,固体在添加期间沉淀),且使反应物在60-63℃下搅拌2h。接着将混合物冷却至25℃。将二氯甲烷(8体积)添加至混合物中。添加0.5M NaOH(5体积),且剧烈搅拌各相20分钟。再添加0.5M NaOH以将pH调节至pH 6-7。分离各相,且将水相分离且用二氯化甲烷(4体积)萃取。合并有机相,且蒸馏至约3体积。添加另外的二氯甲烷(6体积)且重复蒸馏至3体积。添加二氯甲烷,接着重复蒸馏直至根据NMR,残余EtOH降至低于1％。将3体积二氯甲烷的残余溶液加热至38℃。添加庚烷(3体积)且将混合物搅拌1h,接着经3h冷却至20℃。过滤所得浆液且用1:1v/v二氯甲烷:庚烷洗涤滤饼。将产物在45℃下真空干燥,得到呈白色固体状的产物(75％产率)。

[2362] 步骤3.合成1-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(C14)

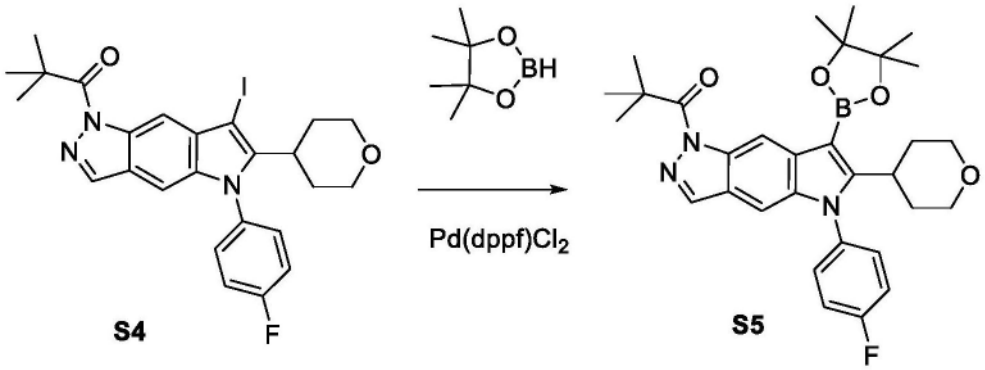
[2363] 在氮气下向反应器A中装入5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑C13(8.3kg)和THF(99.4kg)。在反应器A中启动搅拌器。化合物C13溶解且将溶液冷却至1.7℃。将含KOtBu的THF(15.9kg)经9min装入反应器A中(添加期间的温度范围为0.2℃至1.6℃)。转移管线用THF(1.0kg)冲洗且转移至反应器A。将反应器A的内含物在1.6℃下搅拌10min。将特戊酰氯(3.3kg)在32min内装入反应器A中,最高温度达到2.3℃。转移管线用THF(0.5kg)冲洗且转移至反应器A。将反应器A的内含物保持在0.7℃至2.1℃下1h。向筒中装入$NaHCO_3$(2.3kg)和水(32.0kg)。短暂混合内含物以溶解$NaHCO_3$。将反应器A的内含物在2h 10min内升温至19.0℃。将$NaHCO_3$溶液在10min内装入反应器A中(添加期间的最高温度为19.4℃)。将MTBE(29.3kg)装入反应器A中。将反应器A的内含物在25±5℃下搅拌15min。停止搅拌器且分离各相33min。去除水相。启动反应器A中的搅动器。向筒中添加氯化钠(6.2kg)和水(26.1kg)。筒经搅拌以得到溶液。将盐水溶液转移至反应器A。将内含物在25±5℃下搅拌19min。停止反应器A中的搅拌器且使各相静置20min。去除水相。启动搅拌器且通过真空蒸馏将有机相浓缩至30L,最大蒸馏温度为26.2℃。向反应器A中装入正-庚烷(21.9kg)。通过真空蒸馏(最高温度25.8℃)将反应器A的内含物浓缩至30L。在17min内向反应器A中装入正-庚烷(21.8kg)。通过真空蒸馏(最高温度29.3℃)将反应器A的内含物浓缩至30L。在16min内向反应器A中装入正-庚烷(23.0kg)。将反应器A的内含物在20±5℃下搅拌1h。过滤浆液。向反应器A中装入正-庚烷(11.2kg)且转移至过滤器。用另一正-庚烷(11.2kg)冲洗重复此过程。将滤饼在氮气压下干燥5h且接着装载至托盘中且干燥3天,得到产物1-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(C14),所述产物根据^1H NMR呈带有THF(5wt％)的溶剂合物形式(6.9kg,68％,褐色固体)。

[2364] 步骤4.合成1-[5-(4-氟苯基)-7-碘-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(S4)

[2365] 在氮气下向反应器A中添加1-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮C14(4.75kg)和CH_2Cl_2(29L)。启动搅拌器并将夹套设定在-10℃下。将溶液冷却至≤5.0℃且分三等份添加N-碘代琥珀酰亚胺(2.73kg)。在3.0℃下添加第1部分并放热至4.1℃。19min后,反应温度已冷却至0.9℃。在0.9℃下添加第2部分并放热至2.3℃。15min后,反应温度已冷却至1.4℃。在1.4℃下添加第3部分并放热至2.1℃。将CH_2Cl_2(1L)装入反应器A中以冲洗N-碘代琥珀酰亚胺。将夹套温度设定在0℃下且将反应物搅拌50min,最终反应温度为3.2℃。向容器中装入五水合硫代硫酸钠(0.85kg)和水(14.5L)。混合内含物,得到溶液。在8min内将硫代硫酸钠溶液(室温)逐份装入反应溶液(3.4℃,夹套温度0℃),以放热至11.6℃。将混合物升温至20℃,搅拌15min。停止搅拌器以使各相分离35min。去除水相且用CH_2Cl_2(5L)反萃取。在20℃下搅拌混合物10min且停止搅拌器。使各相静置10min且去除水相。将有机相合并且重新装入反应器A中。启动搅拌器。向容器中装入$KHCO_3$(0.90kg)和水(14.1L)。混合内含物,得到溶液。将$KHCO_3$水溶液添加至反应器A中且在20℃下搅拌10min。停止搅拌器且形成乳液。分离各相过夜且去除水相。将有机相重新装入反应器中且用CH_2Cl_2(1L)冲洗。向容器中装入NaCl(3.0kg)和饮用水(12.0L)。将内含物混合以溶解且将盐水溶液转移至反应器A。将反应器A的内含物在20℃下混合10min。停止搅拌器且形成乳液。沉降2h后,大部分有机CH_2Cl_2底部相被去除,留下约18L乳液。在缓慢搅拌(50rpm)下将水(7.5L)添加至反应器A,此将盐水洗液自20wt%稀释至大约12wt%。在20min内分离各相且去除CH_2Cl_2底层。将有机相分成两半且在两个烧瓶中浓缩。将每个烧瓶浓缩至5体积。向每个烧瓶中逐份装入MeOH(10L)且蒸馏至4体积。向每个烧瓶中装入MeOH(4L)且蒸馏至2体积。将每个烧瓶的内含物冷却至0-5℃并搅拌1.5h。将两个烧瓶的内含物合并到一个过滤器中且快速过滤。滤饼用0-10℃MeOH(2×5L)洗涤且快速过滤。将滤饼在真空过滤下脱液1小时,且接着装载至干燥托盘中。将固体在45℃下在干燥托盘中干燥过夜,得到呈棕色固体状的S4(5.75kg,8.98wt%溶剂合物)。

[2366] 制备S5

[2367] 1-(5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(S5)

[2368] 

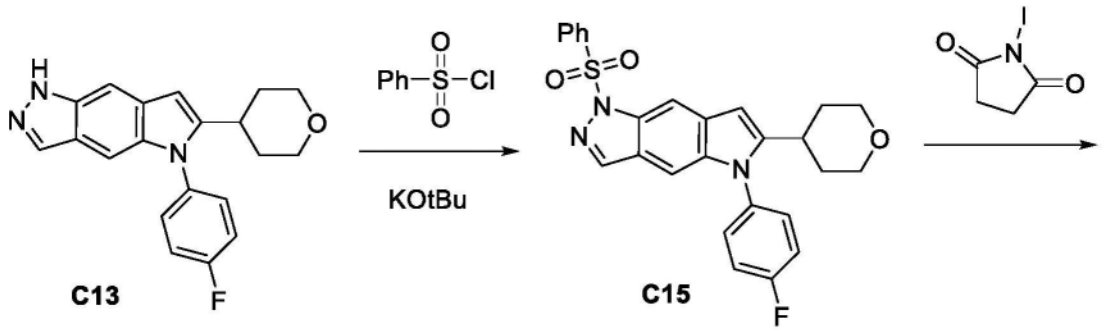
[2369] 合成1-(5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(S5)

[2370] 将含有1-[5-(4-氟苯基)-7-碘-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,

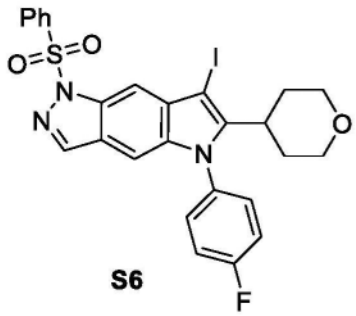
2-二甲基-丙-1-酮S4(0.99g,1.83mmol)和Pd(dppf)Cl_2(57mg,0.078mmol)的烧瓶抽空且用氮气(×3)吹扫。添加间二甲苯(7.8mL)且将混合物脱气。添加三乙胺(830μL)和4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(550μL,3.8mmol),且将反应物在150℃下加热1h。混合物经冷却,且过滤,用CH_2Cl_2洗涤。浓缩滤液且通过硅胶色谱法(梯度:0-5%EtOAc/CH_2Cl_2)纯化粗产物混合物,得到呈灰白色固体状的产物(788.9mg,65%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.14(s,1H),8.03(s,1H),7.35-7.30(m,4H),7.05(s,1H),4.01(dd,J=10.9,3.4Hz,2H),3.33(t,J=11.7Hz,2H),3.26-3.15(m,1H),2.38(qd,J=12.6,4.0Hz,2H),1.61(s,9H),1.48(s,12H)。LCMS m/z 546.5$[M+H]^+$。

[2371] 制备S6

[2372] 5-(4-氟苯基)-7-碘-1-(苯基磺酰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑(S6)



[2373]



[2374] 步骤1.合成1-(苯磺酰基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑(C15)

[2375] 在0℃下向5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑C13(10g,29.8mmol)于THF(120mL)中的溶液中添加KotBu(4.2g,37.3mmol),并将混合物搅拌10分钟。添加苯磺酰氯(4.4mL,34.5mmol),并将混合物在0℃下搅拌1小时,接着在室温下再搅拌1小时。将混合物真空浓缩,且接着添加饱和NH_4Cl和CH_2Cl_2。分离有机层并干燥。通过硅胶色谱法(梯度:0-60%CH_2Cl_2/EtOAc)纯化,得到呈白色固体状的产物,含有约5%的C13(11.8g,83%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.38(t,J=1.0Hz,1H),8.14(d,J=0.9Hz,1H),8.04-7.93(m,2H),7.57-7.47(m,1H),7.46-7.38(m,2H),7.38-7.30(m,3H),7.15(t,J=0.9Hz,1H),6.62(d,J=0.8Hz,1H),4.08-3.94(m,2H),3.37(td,J=11.8,2.3Hz,2H),2.82(ddt,J=11.5,8.0,3.9Hz,1H),1.98-1.70(m,5H)。LCMS m/z 476.2$[M+H]^+$。

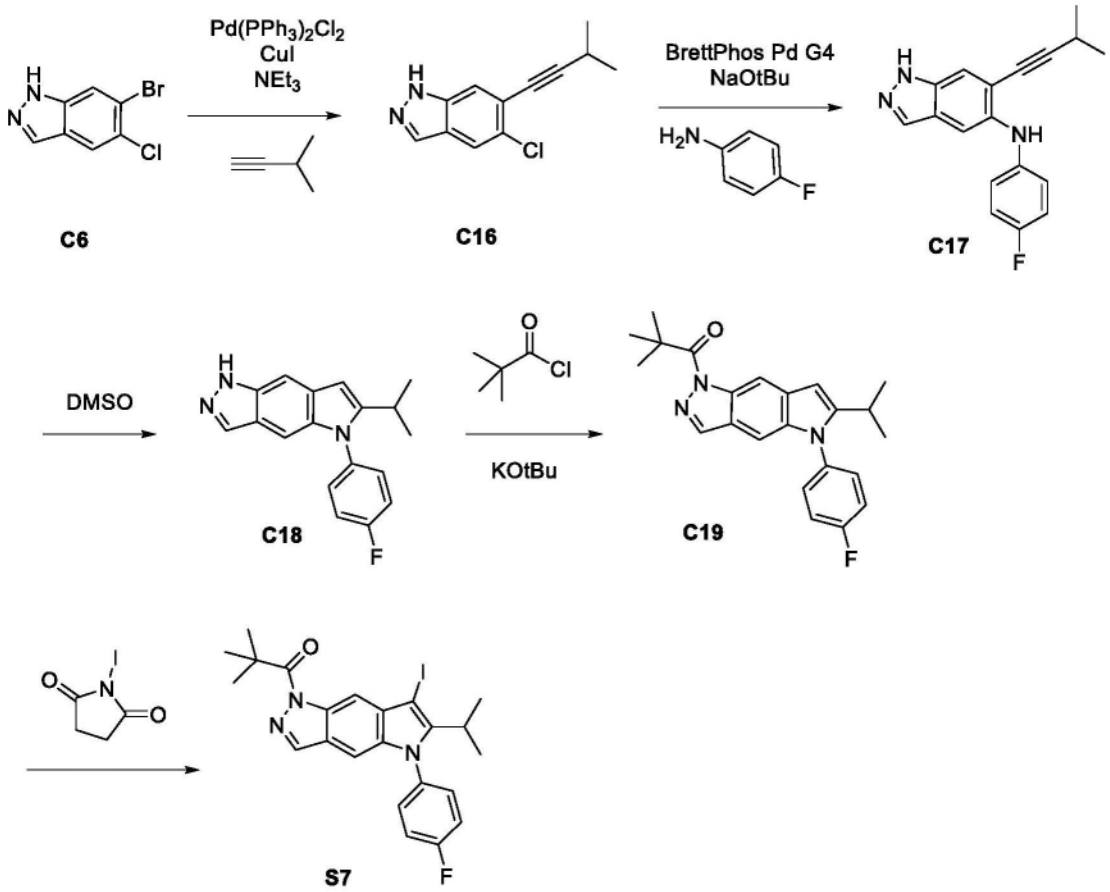
[2376] 步骤2.合成1-(苯磺酰基)-5-(4-氟苯基)-7-碘-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-

f]吲唑(S6)

[2377] 在45min内以大约4等份向冷却至0℃的1-(苯磺酰基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑C15(151.8g,319.2mmol)于CH_2Cl_2(1.52L)中的溶液中添加1-碘吡咯烷-2,5-二酮(74.5g,321.2mmol),添加相隔15min。在每次添加之后,观察到轻微放热,内部温度上升至约2℃。使反应混合物升温至室温且搅拌过夜。添加CH_2Cl_2(500mL),且搅拌反应物15min。添加水(1L),接着添加1M硫代硫酸钠水溶液(200mL)。将混合物搅拌20min,接着分离有机层,且用CH_2Cl_2(50mL)萃取水层。合并的有机层依次用水、碳酸氢钠饱和水溶液和盐水(各1.5L)洗涤。接着将有机层干燥($MgSO_4$),过滤且浓缩,得到固体残余物。残余物用MTBE(500mL)处理,接着搅拌90min。所得固体经由过滤分离,用MTBE(2×200mL)洗涤且在抽吸下干燥30min。将固体在真空(2毫巴,75℃)下进一步干燥30min,得到呈浅奶白色晶体状的产物。1-(苯磺酰基)-5-(4-氟苯基)-7-碘-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑(181.4g,94%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.51(d,J=0.9Hz,1H),8.06(t,J=0.9Hz,1H),7.87-7.80(m,2H),7.71-7.63(m,1H),7.62-7.45(m,6H),7.25(d,J=1.0Hz,1H),3.96-3.85(m,2H),3.22(td,J=11.8,1.9Hz,2H),2.93(tt,J=12.4,3.6Hz,1H),2.29(qd,J=12.6,4.4Hz,2H),1.63(dd,J=13.5,3.5Hz,2H)。19F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-111.78。LCMS m/z 602.1$[M+H]^+$。

[2378] 制备S7

[2379] 1-(5-(4-氟苯基)-7-碘-6-异丙基吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(S7)

[2380] 

[2381] 步骤1.合成5-氯-6-(3-甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑(C16)

[2382] 将$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(1.7g,2.4mmol)添加至3-甲基丁-1-炔(10.7mL,104.6mmol)、6-溴-5-氯-1H-吲唑C6(10.4g,44.9mmol)和CuI(497mg,2.6mmol)于Et_3N(100mL)和1,4-二恶烷(100mL)的氮气吹扫溶液中。将溶液在90℃下在帕尔瓶中搅拌过夜,接着添加Celite®和甲醇,并将混合物真空浓缩。。通过硅胶色谱法(梯度:0-100%EtOAc/庚烷)纯化Celite®吸附的混合物,得到产物(7.0g,71%)。^1H NMR(300MHz,氯仿-d)δ10.17(s,1H),8.02(d,J=1.1Hz,1H),7.80(d,J=0.7Hz,1H),7.62(t,J=0.9Hz,1H),2.88(hept,J=6.9Hz,1H),1.34(d,J=6.9Hz,6H)。LCMS m/z 219.04$[M+H]^+$。

[2383] 步骤2.合成N-(4-氟-3-甲基苯基)-6-(3-甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑-5-胺(C17)

[2384] 将叔丁醇(45mL)和1,4-二噁烷(15mL)添加至含4-氟-3-甲基-苯胺(2.1g,16.8mmol)、5-氯-6-(3-甲基丁-1-炔基)-1H-吲唑C16(2.3g,10.5mmol)、叔丁醇钠(3.9g,40.6mmol)和BrettPhos Pd G4催化剂(280mg,0.3mmol)的烧瓶中。将混合物脱气并在N_2下在100℃下搅拌过夜。将混合物减压浓缩,再溶解于二氯甲烷中,并用水洗涤。有机层通过穿过相分离器来干燥并真空浓缩。硅胶色谱法(梯度:0-100%EtOAc/庚烷)得到产物(1.9g,58%)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.93(s,1H),7.92(s,1H),7.52(s,1H),7.40(s,1H),7.16(s,1H),7.02-6.91(m,1H),6.87-6.71(m,2H),2.75(m,1H),2.15(d,J=1.9Hz,3H),1.11(d,J=6.9Hz,6H)。LCMS m/z 308.2$[M+H]^+$。

[2385] 步骤3.合成5-(4-氟-3-甲基苯基)-6-异丙基-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑(C18)

[2386] 将N-(4-氟-3-甲基-苯基)-6-(3-甲基丁-1-炔基)-1H-吲唑-5-胺C17(254mg,0.83mmol)于DMSO(2.3mL)中的溶液在微波条件下在150℃下加热30min。将反应混合物倒入水(30mL)中并搅拌4h。将所得固体过滤并在50℃下真空干燥,得到产物(143mg,53%)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.58(s,1H),7.96(d,J=1.3Hz,1H),7.53(d,J=1.1Hz,1H),7.45-7.27(m,3H),7.16(d,J=1.0Hz,1H),6.46(d,J=0.9Hz,1H),3.03-2.83(m,1H),2.34(d,J=2.0Hz,3H),1.18(d,J=6.8Hz,6H)。LCMS m/z 308.2$[M+H]^+$。

[2387] 步骤4.合成1-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(C19)

[2388] 将5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑C18(60g,204.5mmol)于THF(600mL)中的溶液冷却至0℃。添加KOtBu(29.8g,265.9mmol)且使混合物在0℃下搅拌10min。添加2,2-二甲基丙酰氯(34mL,276.3mmol)且使混合物在室温下搅拌1h。添加饱和NH_4Cl(640mL)和EtOAc。分离水层且用EtOAc进一步萃取。合并的有机层经干燥,且真空浓缩。通过硅胶色谱法(柱:1.5kg硅胶。梯度:0-30%EtOAc/庚烷)纯化,得到呈黄色固体状的产物(64g,83%)。^1H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.67(t,J=0.9Hz,1H),8.05(d,J=0.8Hz,1H),7.44-7.32(m,2H),7.32-7.26(m,2H),7.19(t,J=0.9Hz,1H),6.56(t,J=0.8Hz,1H),3.04-2.88(m,1H),1.60(s,9H),1.26(d,J=6.8Hz,6H)。LCMS m/z 378.17$[M+H]^+$。

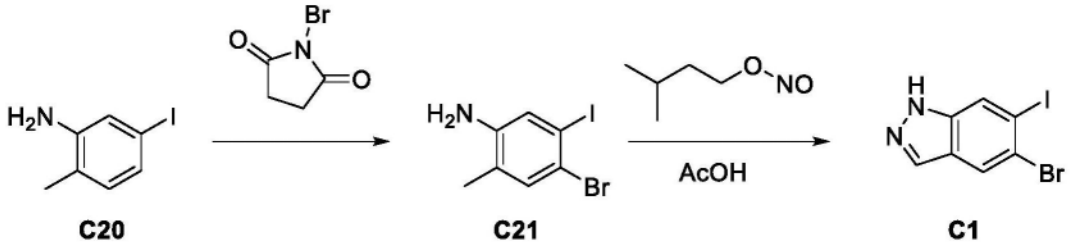
[2389] 步骤5.合成1-[5-(4-氟苯基)-7-碘-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(S7)

[2390] 在15min内向冷却至0℃的1-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮C19(71g,188.1mmol)于CH_2Cl_2($_{710}$mL)中的溶液中添加1-碘吡咯烷-2,5-二酮(49g,206.9mmol)。接着使混合物在室温下搅拌0.5h。添加另外500mL的CH_2Cl_2。

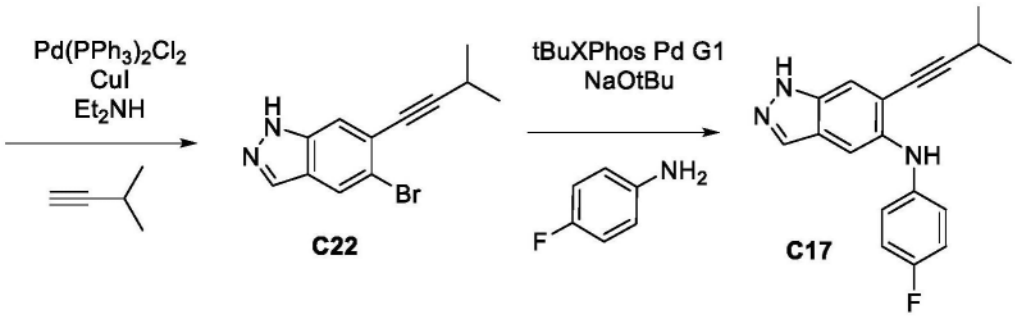
还添加1M $Na_2S_3O_4$溶液(100mL)和饱和$NaHCO_3$溶液(300mL)。有机层经分离,用另外的饱和$NaHCO_3$(300mL)洗涤,且接着经硫酸钠干燥,得到呈棕色固体状的产物(93g,98%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.60(t,J=0.9Hz,1H),8.06(d,J=0.8Hz,1H),7.40-7.30(m,3H),7.29(d,J=4.1Hz,1H),7.07(d,J=0.9Hz,1H),3.18(p,J=7.2Hz,1H),1.61(s,9H),1.39(d,J=7.2Hz,6H)。LCMS m/z 504.2$[M+H]^+$。

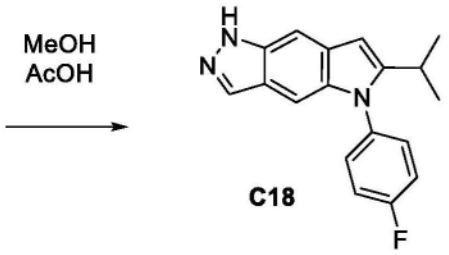
[2391] 替代性制备C18

[2392] 5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑(C18)



[2393]





[2394] 步骤1.合成4-溴-5-碘-2-甲基苯胺(C21)

[2395] 经约45分钟在-6℃下向5-碘-2-甲基苯胺C20(600g,2.6mol)于DMF(3L)中的溶液中以5份添加N-溴代琥珀酰亚胺(460g,2.6mol)(保持温度在-3至-7℃之间)。将混合物在-5至-8℃下搅拌55min。通过添加0.5M $Na_2S_2O_3$(200mL)淬灭混合物,接着经4min添加至冰/水(4.8kg)中。形成浆液,并观察到至+10℃的放热。将混合物用额外冷水(1L)稀释,在约10℃下搅拌1h,过滤,且用水(1.5L)洗涤。将固体在真空下在45℃下干燥,得到呈灰白色固体状的产物(779g,97%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.25(s,1H),7.14(s,1H),3.60(2H,s),2.05(3H,s).

[2396] 步骤2.合成5-溴-6-碘-1H-吲唑(C1)

[2397] 在1h内在44℃下向C21(791g,2.5mol)于AcOH(4.2L)中的溶液添加亚硝酸异戊酯(333g,2.8mol)。使反应物放热到55℃,然后保持在55℃-64℃之间。将混合物在55℃下搅拌30min,然后使其冷却至50℃。在15min内添加冰冷水(4.2L),同时继续冷却至20℃。将浆液

在20℃下搅拌25min,过滤,且用水(2L)洗涤。将粗橙色固体在50℃下真空干燥。然后在室温下将固体在MeCN(2.25L)中研磨30min,过滤,且用MeCN(约750mL)洗涤,得到呈橙色固体状的产物(679g,83%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.25(1H,s),8.22(1H,s),8.20(1H,s),8.05(1H,s)。

[2398] 步骤3.合成5-溴-6-(3-甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑(C22)

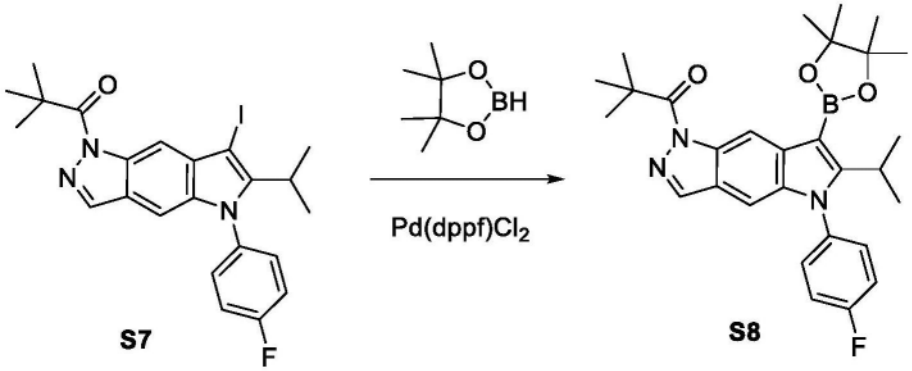
[2399] 将C1(2738g,8.5mol)于DMF(10L)中的溶液用4×真空/氮气循环脱氧。将混合物冷却至6℃,且接着添加二乙胺(1.54kg,21.1mol)和3-甲基-1-丁炔(652g,9.57mol)。使用氮气压将混合物转移至含有碘化铜(I)(32g,168mmol)和$PdCl_2(PPh_3)_2$(115g,164mmol)的惰性20-L高压釜中。将高压釜密封,使用氮气加压至5psi,随后加热至85℃后维持15h。压力最初增加至23psi,随后在消耗3-甲基-1-丁烯时逐渐降低至15psi(压力在约8h后停止下降,推测指示完全反应)。将混合物冷却至20℃,且接着在5℃下添加至37%盐酸(1.5kg,14.9mol)、水(13.7L)和MTBE(8.7L)的混合物中[放热至26℃]。分离各层,并将有机层用水(8L)和饱和盐水(2L)的混合物洗涤,且接着用饱和盐水(3L)洗涤。依序用MTBE(5L,随后3L)再萃取水层。合并的有机物经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩至干燥。将残余物在35℃下在二氯甲烷(2L)中湿磨,用己烷(2L)逐渐稀释且冷却至20℃。将浆液过滤,用1:1二氯甲烷:己烷(1.5L)洗涤,且在40℃下真空干燥,得到呈浅褐色固体状的产物(1492g,67%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ10.6(s,1H),8.01(s,1H),7.98(s,1H),2.85(m,1H),1.32(d,9H)。

[2400] 步骤4和5.合成C17和5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑(C18)

[2401] 向50L玻璃反应器中添加C22(2973g,11.3mol)、4-氟苯胺(1419g,12.8mol)和THF(29L)。将溶液用氮气(5×)真空吹扫并冷却至3℃。在20min内添加1kg部分的叔丁醇钠(3.47kg,36mol),所得热量使温度升高至16℃。将溶液用氮气(5×)真空吹扫,并冷却至11℃。经1h以3份添加tBuXPhos Pd G1 MTBE催化剂(200g,0.2mol)。经2h观察到放热至33℃。将内含物搅拌过夜,冷却至室温。HPLC分析指示转换为C17。将溶液用己烷(4L)稀释并冷却至3℃。经1h添加乙酸(放热至20℃)。添加水(8L)并搅拌内含物,随后沉降。去除下层,并且上层通过真空蒸馏浓缩至大约10L。将溶液用甲醇(25L)稀释并加热过夜至约55℃。将溶液通过真空蒸馏浓缩至约10L,并冷却至16℃。通过过滤收集固体并用冷甲醇(4L)洗涤,并在真空烘箱中干燥,得到呈棕色固体状的产物C18。(2.52kg,76%产率)。

[2402] 制备S8

[2403] 1-(5-(4-氟苯基)-6-异丙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(S8)

[2404] 

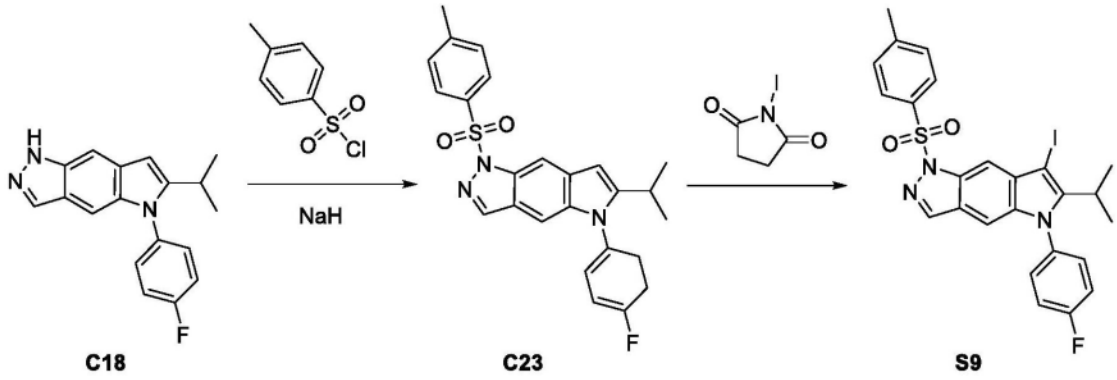
[2405] 合成1-(5-(4-氟苯基)-6-异丙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-

2-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(S8)

[2406] 将含有1-[5-(4-氟苯基)-7-碘-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮S7(3.95g,7.7mmol)和Pd(dppf)Cl_2(230mg,0.31mmol)的烧瓶抽空且用氮气吹扫。添加间二甲苯(31mL)且将混合物脱气。添加三乙胺(3.4mL)和4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(2.4mL,16.5mmol),且将混合物在150℃下加热3h。将溶液冷却且过滤,用二氯甲烷洗涤,接着通过硅胶色谱法(梯度:25-100%二氯甲烷/庚烷)纯化,得到呈浅橙色固体状的产物(3.03g,77%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.15(s,1H),8.02(d,J=1.3Hz,1H),7.37-7.26(m,4H),7.05(s,1H),3.23(hept,J=5.9Hz,1H),1.61(s,9H),1.47(s,12H),1.39(dd,J=7.1,1.5Hz,6H)。LCMS m/z 504.4$[M+H]^+$。

[2407] 制备S9

[2408] 5-(4-氟苯基)-7-碘-6-异丙基-1-甲苯磺酰基-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑(S9)

[2409] 

[2410] 步骤1.合成5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-f]吲唑(C23)

[2411] 在N_2下将5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑C18(5.13g,17.5mmol)于DMF(55mL)中的溶液冷却至0℃。添加NaH(1.05g,60%w/w,26.3mmol于矿物油中)。在室温下搅拌1h后,添加4-甲基苯磺酰氯(5.0g,26.2mmol)且使混合物在0℃下搅拌1h。添加水(约100mL)且使混合物在室温下搅拌。经由过滤收集所得沉淀物,用水洗涤,接着用庚烷洗涤。将固体溶解于CH_2Cl_2中,且经由相分离器过滤。产物于CH_2Cl_2中的溶液经Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-50%EtOAc/庚烷),接着通过第二硅胶色谱法(梯度:0-20%EtOAc/CH_2Cl_2)来纯化,得到呈淡黄色固体状的产物(5.52g,68%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.34(s,1H),8.13(d,J=0.9Hz,1H),7.85(d,J=8.4Hz,2H),7.44-7.23(m,4H),7.22-7.16(m,2H),7.13(d,J=0.9Hz,1H),6.59(d,J=0.8Hz,1H),2.95(p,J=6.8Hz,1H),2.33(s,3H),1.26(d,J=6.8Hz,6H)。LCMS m/z 448.36$[M+H]^+$。

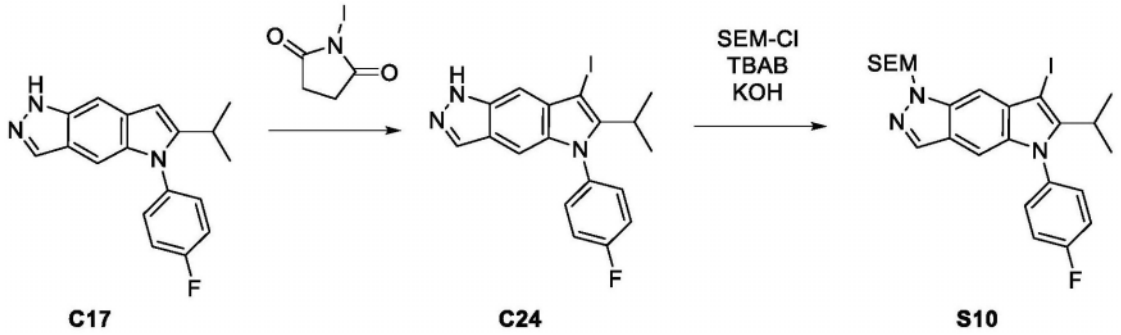
[2412] 步骤2.合成5-(4-氟苯基)-7-碘-6-异丙基-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-f]吲唑(S9)

[2413] 向5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-f]吲唑C23(5.52g,11.8mmol)于CH_2Cl_2(55mL)中的溶液中添加碘吡咯烷-2,5-二酮(2.92g,12.9mmol),且在室温下搅拌2h。接着通过硅胶色谱法(梯度:0-20%EtOAc/CH_2Cl_2)来纯化混合物。将产物级分合并、浓缩且溶解于CH_2Cl_2中。溶液用1M硫代硫酸钠洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且蒸发,得到呈淡黄色固体状的产物(5.80g,83%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.32-8.22(m,1H),8.14(d,J=0.9Hz,1H),7.89(d,J=8.3Hz,2H),7.27(m,4H),7.26-7.13(m,2H),7.02(d,J=

0.9Hz,1H),3.17(p,J＝7.2Hz,1H),2.34(s,3H),1.39(d,J＝7.1Hz,6H)。LCMS m/z 574.3[M+H]$^+$。

[2414] 制备S10

[2415] 5-(4-氟苯基)-7-碘-6-异丙基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑(S10)

[2416] 

[2417] 步骤1. 5-(4-氟苯基)-7-碘-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑(C24)

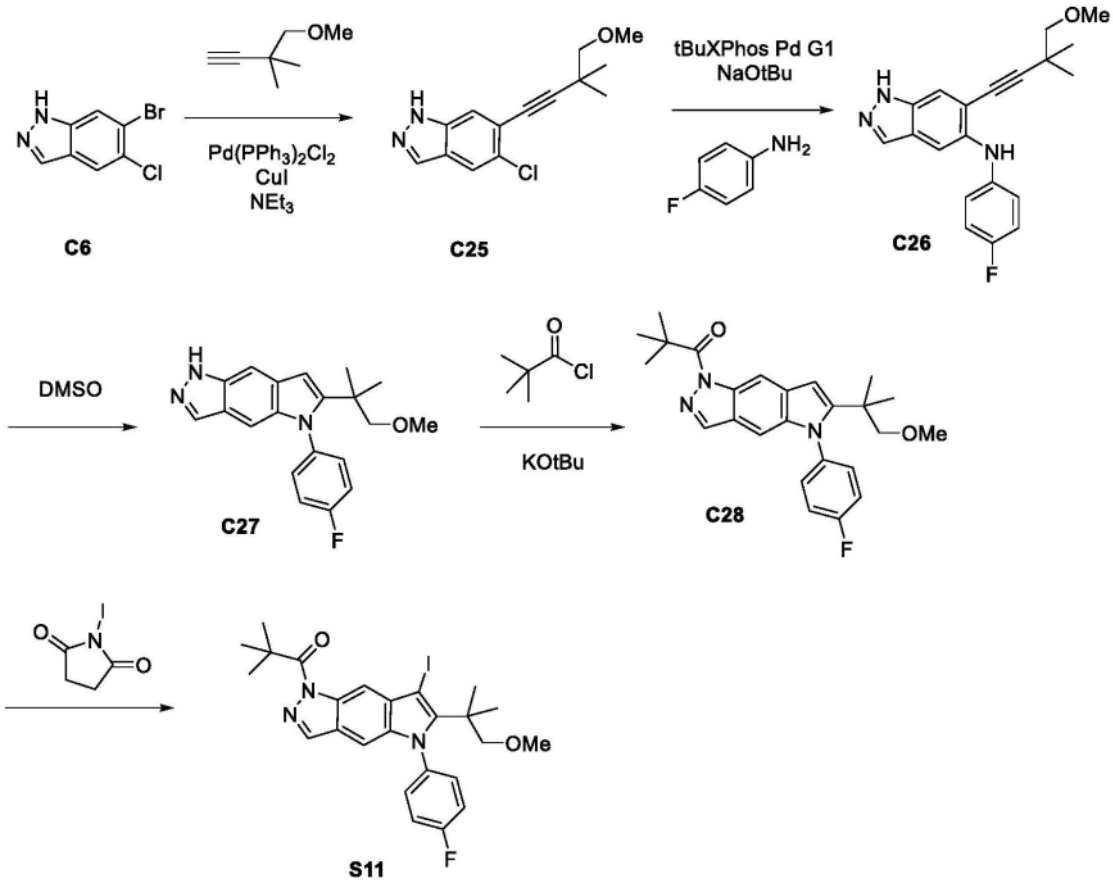
[2418] 在0℃下将含1-碘吡咯烷-2,5-二酮(3.4g,15mmol)的CH_2Cl_2(104mL)逐滴添加至5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑C17(4.0g,13.6mmol)于CH_2Cl_2(104mL)中的溶液中。在室温下搅拌混合物60min。接着用1M硫代亚硫酸钠淬灭反应混合物。添加水且用CH_2Cl_2(3×)萃取混合物。有机相经合并,经由相分离器过滤且真空浓缩。硅胶色谱法(梯度:0-20%EtOAc/CH_2Cl_2)得到呈黄色固体状的产物(4.17g,73%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ 8.05(d,J＝1.1Hz,1H),7.50(t,J＝1.1Hz,1H),7.38-7.31(m,2H),7.31-7.24(m,2H),7.11(d,J＝1.1Hz,1H),3.15(hept,J＝7.2Hz,1H),1.38(d,J＝7.2Hz,6H)。LCMS m/z 420.1[M+H]$^+$。

[2419] 步骤2. 2-[[5-(4-氟苯基)-7-碘-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(S10)

[2420] 在0℃下向5-(4-氟苯基)-7-碘-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑C24(1.08g,2.6mmol)和nBu_4NBr(41mg,0.13mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的溶液中添加KOH(4.5mL,163.9mmol)和SEM-Cl(510μL,2.9mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。添加水和CH_2Cl_2,并且在相分离器上分离各相。硅胶色谱法(洗脱剂:乙酸乙酯/庚烷)得到产物(1.2g,86%)。LCMS m/z 550.2[M+H]$^+$。

[2421] 制备S11

[2422] 1-(5-(4-氟苯基)-7-碘-6-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(S11)

[2423] 

[2424] 步骤1.合成5-氯-6-(4-甲氧基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)-1H-吲唑(C25)

[2425] 将6-溴-5-氯-1H-吲唑C6(5.2g,22.46mmol)、PPh_3(355mg,1.4mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(473mg,0.67mmol)、CuI(257mg,1.3mmol)和Et_3N(40mL)于1,4-二噁烷(40mL)中的溶液用氮气吹扫。添加4-甲氧基-3,3-二甲基-丁-1-炔(3.5g,31.5mmol),并将反应物在110℃下加热1.5小时。在冷却后沉淀出白色固体。将反应物经由Celite®过滤,用EtOAc洗涤。将滤液浓缩并通过硅胶色谱法(梯度:0-80%EtOAc/庚烷)纯化,得到呈棕色固体状的产物(3.5g,59%)。^1H NMR(300MHz,氯仿-d)δ10.27(s,1H),8.00(s,1H),7.78(d,J=0.5Hz,1H),7.63(s,1H),3.49(s,3H),3.42(s,2H),1.38(s,6H)。LCMS m/z 263.1$[M+H]^+$。

[2426] 步骤2.合成N-(4-氟苯基)-6-(4-甲氧基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)-1H-吲唑-5-胺(C26)

[2427] 将5-氯-6-(4-甲氧基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)-1H-吲唑C25(4.3g,16.37mmol)、4-氟苯胺(2.5mL,26.4mmol)、NaOtBu(4.09g,42.6mmol)于tBuOH(60mL)中的悬浮液用氮气吹扫。添加tBuXPhos Pd G1(563mg,0.82mmol),并再用氮气吹扫混合物10分钟。将混合物在90℃下加热1h。添加另外1.4%的tBuXPhos Pd G1催化剂(约150mg),并将混合物再加热至回流后维持1h。接着添加另一部分的tBuXPhos Pd G1催化剂(80mg),并将混合物加热至回流后维持1.5h。将混合物真空浓缩,且接着添加饱和NH_4Cl和EtOAc。分离各层,并用另外的EtOAc萃取水层。合并的有机层经干燥,并真空浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-80%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物。LCMS m/z 338.0$[M+H]^+$。

[2428] 步骤3.合成5-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑(C27)

[2429] 将C26于DMSO(26mL)中的溶液在160℃下加热2h。在冷却后,添加50％饱和$NaHCO_3$溶液(120mL)。用EtOAc(×2)萃取混合物。浓缩有机层,得到呈灰色固体状的产物,其不经进一步纯化即使用(5g,91％)。^1H NMR(300MHz,氯仿-d)δ9.89(s,1H),7.99(s,1H),7.54(t,J=1.1Hz,1H),7.47-7.36(m,2H),7.28-7.19(m,2H),6.88(s,1H),6.57(d,J=0.7Hz,1H),3.27(s,3H),3.23(s,2H),1.33(s,6H)。LCMS m/z 422.3$[M+H]^+$。

[2430] 步骤4.-[5-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(C28)

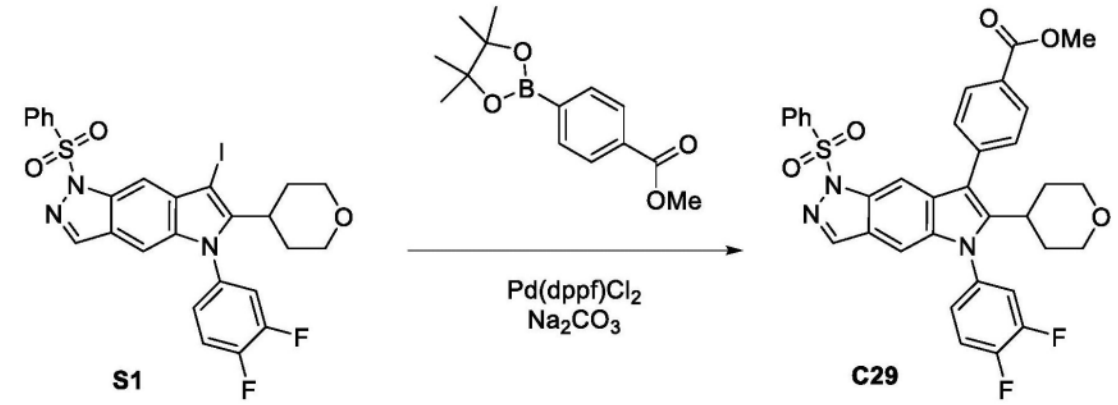
[2431] 向冷却至0℃的5-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑C27(6g,17.8mmol)于THF(70mL)中的溶液中添加KOtBu(2.7g,24.1mmol)且将混合物搅拌10min。添加2,2-二甲基丙酰氯(2.9mL,23.6mmol)且使反应物再搅拌1h。添加饱和NH_4Cl和EtOAc。分离各层,并用另外的EtOAc萃取水层。将合并的EtOAc层干燥并浓缩。硅胶色谱法(梯度:0-40％EtOAc/庚烷)得到呈鲜黄色固体状的产物(5.2g,69％)。^1H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.64(t,J=0.8Hz,1H),8.01(d,J=0.7Hz,1H),7.47-7.36(m,2H),7.32-7.23(m,2H),6.86(s,1H),6.65(d,J=0.7Hz,1H),3.27(s,3H),3.23(s,2H),1.59(d,J=2.9Hz,9H),1.33(s,6H)。LCMS m/z 422.3[M+1]+。

[2432] 步骤5.合成1-[5-(4-氟苯基)-7-碘-6-(2-甲氧基-1,1-二甲基乙基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(S11)

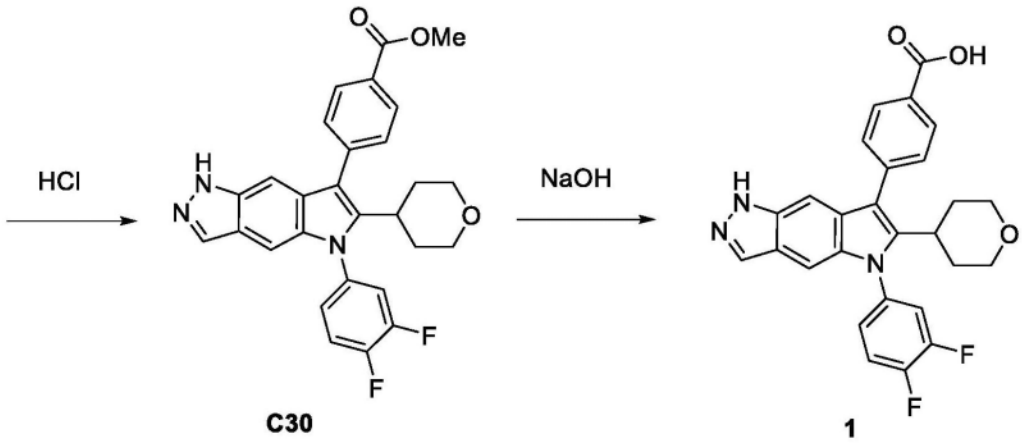
[2433] 在0℃下向1-[5-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮C28(4.2g,9.96mmol)于CH_2Cl_2(42mL)中的溶液中添加1-碘吡咯烷-2,5-二酮(2.47g,10.98mmol)。使混合物在室温下搅拌1小时。添加CH_2Cl_2(100mL,接着添加1N $Na_2S_3O_4$和$NaHCO_3$。有机层用另外的$NaHCO_3$洗涤,干燥且浓缩,获得呈黄色固体状的产物(5.2g,95％)。^1H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.67(t,J=0.8Hz,1H),8.03(d,J=0.8Hz,1H),7.42-7.32(m,2H),7.27-7.17(m,2H),6.82(d,J=0.9Hz,1H),3.67(s,2H),3.26(s,3H),1.60(s,9H),1.42(s,6H)。LCMS m/z 548.1$[M+H]^+$。

[2434] 化合物1

[2435] 4-[5-(3,4-二氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(1)



[2436]



[2437] 步骤1.合成4-[1-(苯磺酰基)-5-(3,4-二氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯(C29)

[2438] 将1-(苯磺酰基)-5-(3,4-二氟苯基)-7-碘-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑S1(5000mg,7.6mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸甲酯(4g,15.3mmol)和$PdCl_2(dppf)_2$(300mg,0.37mmol)置于小瓶中且用氮气吹扫。添加1,4-二噁烷(30mL)和碳酸钠(11mL,2M,22.0mmol)且将混合物用氮气吹扫10min。接着将混合物在90℃下在微波条件下加热60min。添加水和CH_2Cl_2且分离水层和有机层。真空浓缩有机层且通过硅胶色谱法(洗脱剂:乙酸乙酯/CH_2Cl_2)纯化粗产物混合物,得到呈米色固体状的产物(4g,83%)。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ8.49(s,1H),8.22(d,J=7.7Hz,2H),7.91(d,J=10.3Hz,2H),7.71(qt,J=15.0,8.4Hz,6H),7.53(t,J=8.1Hz,3H),7.33(s,1H),3.94(s,3H),3.73(d,J=10.7Hz,2H),3.14(d,J=12.1Hz,2H),3.01(dt,J=10.9,6.6Hz,1H),1.73-1.53(m,4H)。

[2439] 步骤2.合成4-[5-(3,4-二氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯(C30)

[2440] 向4-[1-(苯磺酰基)-5-(3,4-二氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯C29(405mg,0.65mmol)于MeCN(3.6mL)中的溶液中添加含HCl(1.6mL,4M,6.4mmol)的1,4-二噁烷。将混合物加热至70℃后维持过夜。添加水(1.1mL)且再将混合物加热至70℃后维持30min。添加水和CH_2Cl_2,并且在相分离器上分离各相。将有机层真空浓缩。通过逆相色谱(柱:C18。梯度:0-100%MeCN于具有0.1%甲酸的水中)纯化,得到产物,其不经进一步纯化即用于后续步骤。(175mg,56%)。LCMS m/z 488.4$[M+H]^+$。

[2441] 步骤3.合成4-[5-(3,4-二氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(1)

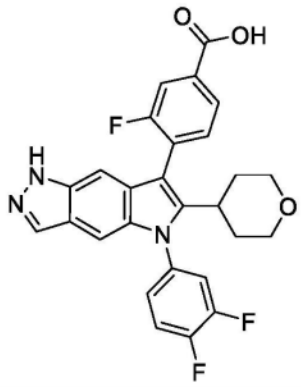
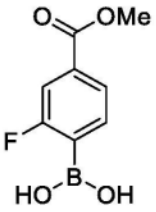
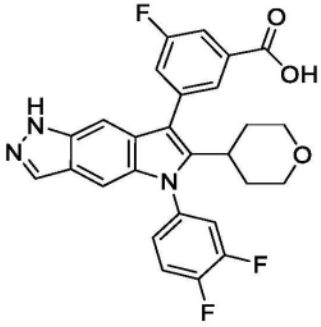
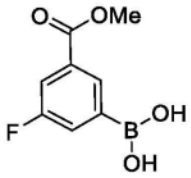
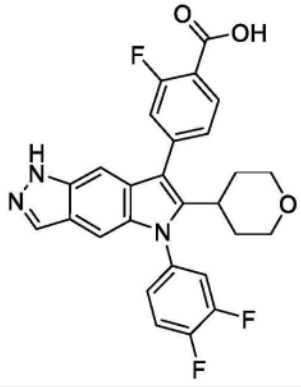
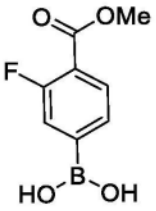
[2442] 将4-[5-(3,4-二氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯C30(291mg,0.6mmol)于THF(7.5mL)和MeOH(3.8mL)中的溶液用NaOH(3mL,1M,3.0mmol)处理且加热至50℃后维持30min。将反应混合物冷却且通过添加2N HCl将pH调节至3。添加水和CH_2Cl_2,并且在相分离器上分离各相。真空浓缩有机层且通过逆相色谱(柱:C18。梯度:0-100%MeCN于具有0.1%甲酸的水中)纯化混合物。产物用MBTE湿磨,接着溶解于CH_2Cl_2/MeOH中。添加200mg MP-TMT树脂(Pd清除剂)且将混合物搅拌3h。混合物经过滤,且用CH_2Cl_2和MeOH洗涤,接着用庚烷和MBTE冲洗。通过逆相色谱(柱:C18。梯度:0-100%MeCN于具有0.1%甲酸的水中)进行额外纯化,接着真空干燥,得到产物(125.4mg,44%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.02(s,1H),12.61(s,1H),8.12(d,J=7.8Hz,2H),8.01(s,1H),7.88(t,J=9.6Hz,1H),7.75(q,J=9.3Hz,1H),7.63(d,J=8.0Hz,2H),7.48(d,J=8.9Hz,1H),7.24(s,1H),7.17(s,1H),3.84-3.59(m,2H),3.13(s,2H),3.00(s,1H),1.68(d,J=7.6Hz,4H)。LCMS m/z 474.4$[M+H]^+$。

[2443] 化合物2-5

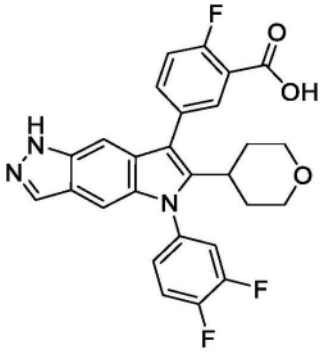
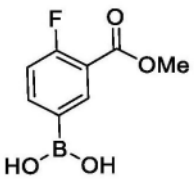
[2444] 化合物2-5(表2)在两个或三个步骤中根据对于化合物1所述的方法由来自适当硼酸酯或硼酸的中间物S1制备。。对方法的任何修改在表2和随附注脚中指出。在一些情况下,铃木偶合反应使用XPhos Pd G3作为催化剂且使用K_3PO_4作为碱来进行。

[2445] 表2.化合物2-5的制备方法、结构、物理化学数据

[2446]

化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
2	*化合物 1[1]，来自 S1* 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.38 (s, 1H), 12.61 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.62 (m, 2H), 7.55 - 7.43 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 2H), 3.12 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.76 - 1.50 (m, 4H). LCMS *m/z* 492.2 $[M+H]^+$.
3	*化合物 1[1]，来自 S1* 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.45 (s, 1H), 12.61 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 2H), 7.81 - 7.71 (m, 2H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.21 (d, J = 16.2 Hz, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 3.16 - 3.07 (m, 2H), 2.98 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.74 - 1.56 (m, 4H). LCMS *m/z* 492.4 $[M+H]^+$.
4	*化合物 1[2]，来自 S1* 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.30 (s, 1H), 12.64 (s, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 2H), 7.86 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.76 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.75 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.20 - 3.09 (m, 2H), 3.08 - 2.96 (m, 1H), 1.76 - 1.57 (m, 4H). LCMS *m/z* 492.3 $[M+H]^+$.

[2447]

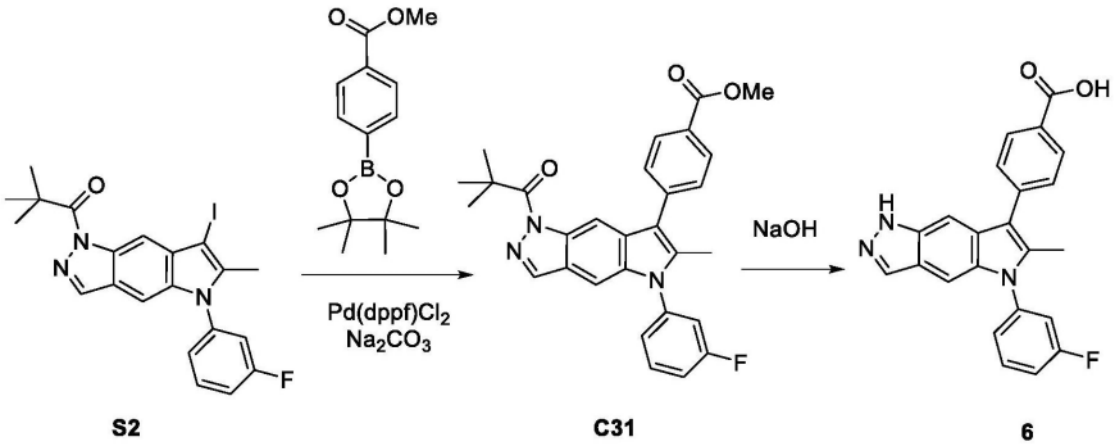
化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
5	*化合物 1[1]，来自 S1* 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.41 (s, 1H), 12.60 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.18 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 3.12 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 1.74 - 1.55 (m, 4H). LCMS *m/z* 492.4 $[M+H]^+$.

[2448] [1]·步骤1.XPhos Pd G3,含K_3PO_4的1,4-二噁烷,在85℃下持续1h。步骤2.4M HCl,MeCN,在70℃下;步骤3.含2M NaOH的THF/MeOH,在55℃下

[2449] [2]·在55℃下用含2M NaOH的MeOH/THF在单一步骤中进行的酯水解和磺酰胺去保护

[2450] 化合物6

[2451] 4-[5-(3-氟苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(6)

[2452] 

[2453] 步骤1.合成4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(3-氟苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯(C31)

[2454] 将反应小瓶中的1-[5-(3-氟苯基)-7-碘-6-甲基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮S2(38mg,0.08mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸甲酯(41mg,0.16mmol)和Pd(dppf)Cl_2(3mg,0.004mmol)的混合物置于氮气气氛下。添加1,4-二噁烷500μL)和碳酸钠(25mg,0.24mmol),且用氮气吹扫混合物。将反应物在90℃下加热60min。添加水和CH_2Cl_2。有机层穿过相分离器且真空浓缩,得到粗产物,其不经进一步纯化即用于后续步骤中(37.4mg,100%)。LCMS m/z 484.5$[M+H]^+$。

[2455] 步骤2.合成4-[5-(3-氟苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(6)

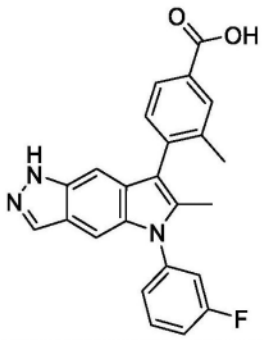
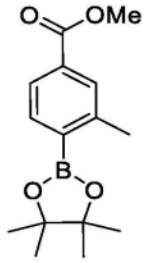
[2456] 将氢氧化钠(1000μL,1M,1.0mmol)添加至4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(3-氟苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯C31(37.4mg,100%)于甲醇(2mL)和THF(2mL)中的溶液中。将混合物在50℃下加热2h。将反应混合物真空浓缩,用乙酸酸化且用DMSO(2mL)稀释。通过逆相HPLC(方法:C18 Waters Sunfire柱(30×150mm,5微米)。梯度:10-100%MeCN于具有0.2%甲酸的H_2O中)纯化,得到产物(19.3mg,62%)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.92(s,1H),12.69(s,1H),8.15-8.07(m,2H),8.05(d,J=1.0Hz,1H),7.78-7.66(m,3H),7.64(t,J=1.1Hz,1H),7.56(dt,J=10.0,2.3Hz,1H),7.49-7.37(m,3H),2.40(s,3H)。LCMS m/z 386.3$[M+H]^+$。

[2457] 化合物7-10

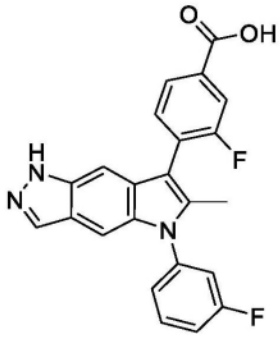
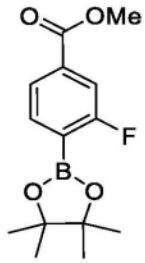
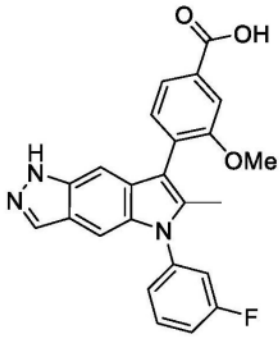
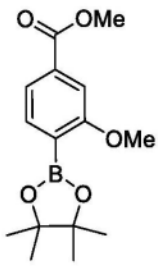
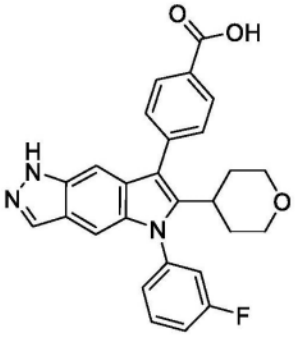
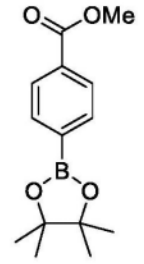
[2458] 如对于化合物6所描述,从S2或S3和适当的硼酸或硼酸酯以两步制备化合物7-10。

[2459] 表3.化合物7-10的制备方法、结构、物理化学数据

[2460]

化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
7	*化合物 6[1] ，来自 S2* 		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.95 (s, 1H), 12.60 (s, 1H), 8.04 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.61 (m, 1H), 7.57 (dt, J = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 3H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). LCMS *m/z* 400.3 $[M+H]^+$.

[2461]

化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
8	*化合物 6[1] ，来自 S2* 		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.27 (s, 1H), 12.68 (s, 1H), 8.05 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 10.7, 1.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.66 (m, 2H), 7.58 (dt, J = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 4H), 2.30 (d, J = 1.4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 404.11 $[M+H]^+$.
9	*化合物 6[1] ，来自 S2* 		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.02 (s, 1H), 12.61 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 3H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 3H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LCMS *m/z* 416.37 $[M+H]^+$.
10	*化合物 6[1] ，来自 S3* 		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.00 (s, 1H), 12.60 (s, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 2H), 8.01 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.60 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.24 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.18 - 2.94 (m, 3H), 1.75 - 1.57 (m, 4H). LCMS *m/z* 456.37 $[M+H]^+$.

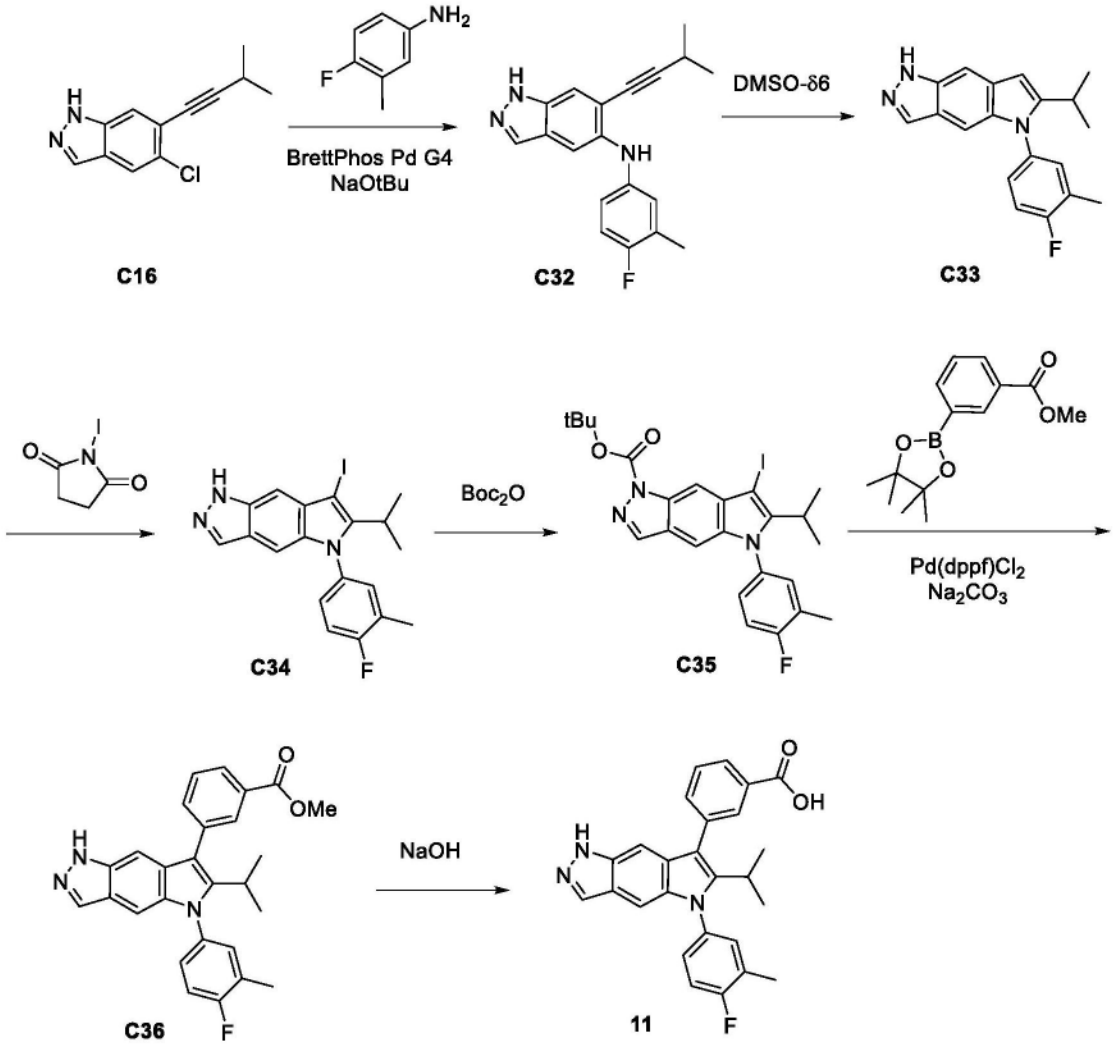
[2462] [1]·通过逆相HPLC(方法:C18 Waters Sunfire柱(30×150mm,5微米)。梯度:10-

100％MeCN于具有0.2％甲酸的H_2O中)纯化

[2463] 化合物11

[2464] 3-[5-(4-氟-3-甲基-苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(11)

[2465]



[2466] 步骤1.合成5-氯-6-(3-甲基丁-1-炔-1-基)-1H-吲唑(C32)

[2467] 将叔丁醇(45mL)和1,4-二噁烷(15mL)添加至含4-氟-3-甲基-苯胺(2.1g,16.8mmol)、5-氯-6-(3-甲基丁-1-炔基)-1H-吲唑C16(2.3g,10.5mmol)、叔丁醇钠(3.9g,40.6mmol)和BrettPhos Pd G4催化剂(280mg,0.3mmol)的烧瓶中。将混合物脱气并在N_2下在100℃下搅拌过夜。将混合物减压浓缩,再溶解于二氯甲烷中,并用水洗涤。有机层通过穿过相分离器来干燥并真空浓缩。硅胶色谱法(梯度:0-100％EtOAc/庚烷)得到产物(1.9g,58％)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.93(s,1H),7.92(s,1H),7.52(s,1H),7.40(s,1H),7.16(s,1H),7.02-6.91(m,1H),6.87-6.71(m,2H),2.75(m,1H),2.15(d,J＝1.9Hz,3H),1.11(d,J＝6.9Hz,6H)。LCMS m/z 308.2$[M+H]^+$。

[2468] 步骤2.合成5-(4-氟-3-甲基苯基)-6-异丙基-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑(C33)

[2469] 将N-(4-氟-3-甲基-苯基)-6-(3-甲基丁-1-炔基)-1H-吲唑-5-胺C32(254mg,0.83mmol)于DMSO(2.3mL)中的溶液在微波条件下在150℃下加热30min。将反应混合物倒入水(30mL)中并搅拌4h。将所得固体过滤并在50℃下真空干燥,得到产物(143mg,53％)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.58(s,1H),7.96(d,J＝1.3Hz,1H),7.53(d,J＝1.1Hz,1H),7.45-

7.27(m,3H),7.16(d,J＝1.0Hz,1H),6.46(d,J＝0.9Hz,1H),3.03-2.83(m,1H),2.34(d,J＝2.0Hz,3H),1.18(d,J＝6.8Hz,6H)。LCMS m/z 308.2[M+H]$^+$。

[2470] 步骤3.合成5-(4-氟-3-甲基-苯基)-7-碘-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑(C34)

[2471] 将1-碘吡咯烷-2,5-二酮(285mg,1.267mmol)和5-(4-氟-3-甲基-苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑C33(420mg,1.31mmol)用二氯乙烷(12.6mL)稀释,且用氮气冲洗混合物。使混合物在室温下搅拌30min。添加Celite®且将混合物真空浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-50％EtOAc/庚烷)纯化Celite®吸附的粗混合物,得到产物(194.6mg,34％)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.73(s,1H),8.02(t,J＝1.3Hz,1H),7.48-7.29(m,4H),7.09(t,J＝0.8Hz,1H),3.04(p,J＝7.1Hz,1H),2.33(d,J＝2.0Hz,3H),1.34(dd,J＝7.1,1.3Hz,6H)。LCMS m/z 434.1[M+H]$^+$。

[2472] 步骤4.合成5-(4-氟-3-甲基-苯基)-7-碘-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-甲酸叔丁酯(C35)

[2473] 向5-(4-氟-3-甲基-苯基)-7-碘-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑C34(200mg,0.5mmol)于CH_2Cl_2(6mL)中的溶液中添加Boc_2O(150mg,0.7mmol)、DIPEA(180μL,1.0mmol)和DMAP(13.0mg,0.11mmol)。使混合物在25℃下搅拌16h。硅胶色谱法(梯度:0-40％EtOAc/庚烷)得到呈区位异构体的混合物形式的产物(240mg,97％),其不经分离即用于后续步骤。

[2474] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)次要:δ8.39(d,J＝1.2Hz,1H),7.52(t,J＝1.3Hz,1H),7.02-6.87(m,3H),6.62(d,J＝1.3Hz,1H),2.14(dd,J＝4.9,2.0Hz,3H),1.50(s,9H),1.15(ddd,J＝10.3,7.2,3.4Hz,6H)。主要:δ7.99(s,1H),7.90(d,J＝0.9Hz,1H),7.02-6.87(m,3H),6.62(d,J＝1.3Hz,1H),2.93(p,J＝7.2Hz,1H),2.14(dd,J＝4.9,2.0Hz,3H),1.56(s,9H),1.15(ddd,J＝10.3,7.2,3.4Hz,6H)。

[2475] 步骤5.合成3-[5-(4-氟-3-甲基-苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯(C36)

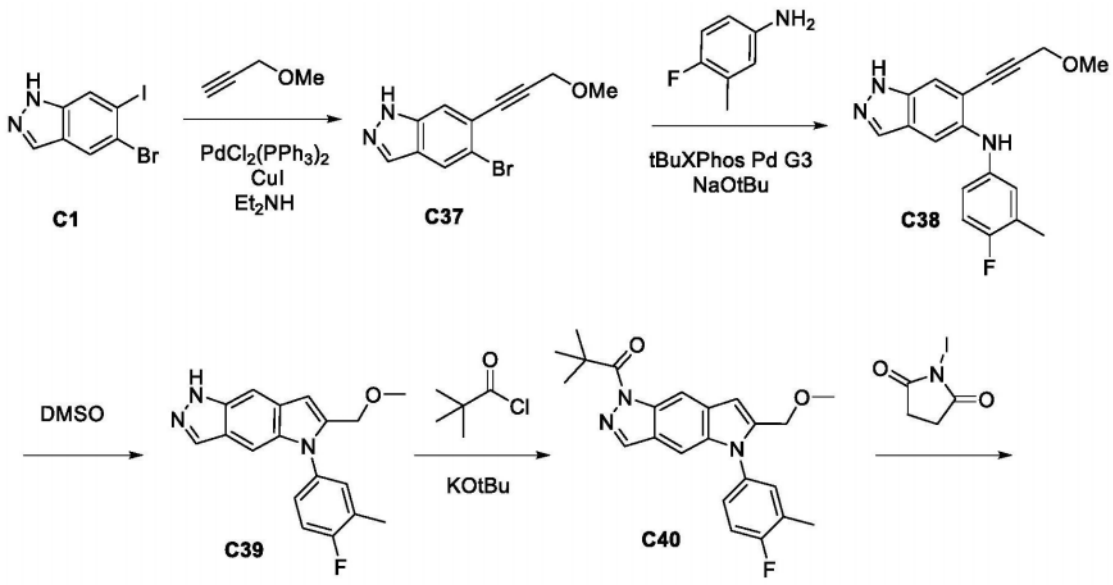
[2476] 在氮气下将5-(4-氟-3-甲基-苯基)-7-碘-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-甲酸叔丁酯C35(75mg,0.08mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸甲酯(30mg,0.12mmol)和Pd(dppf)Cl_2(3mg,0.004mmol)的混合物置于小瓶中。添加DMF(400μL)和碳酸钠(115μL,2M,0.23mmol)且使反应物在80℃下搅拌过夜。将混合物真空浓缩。添加水和CH_2Cl_2,并且在相分离器上分离各相。硅胶纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/庚烷)得到产物(14mg,42％)。LCMS m/z 442.35[M+1]$^+$。

[2477] 步骤6.合成3-[5-(4-氟-3-甲基-苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(11)

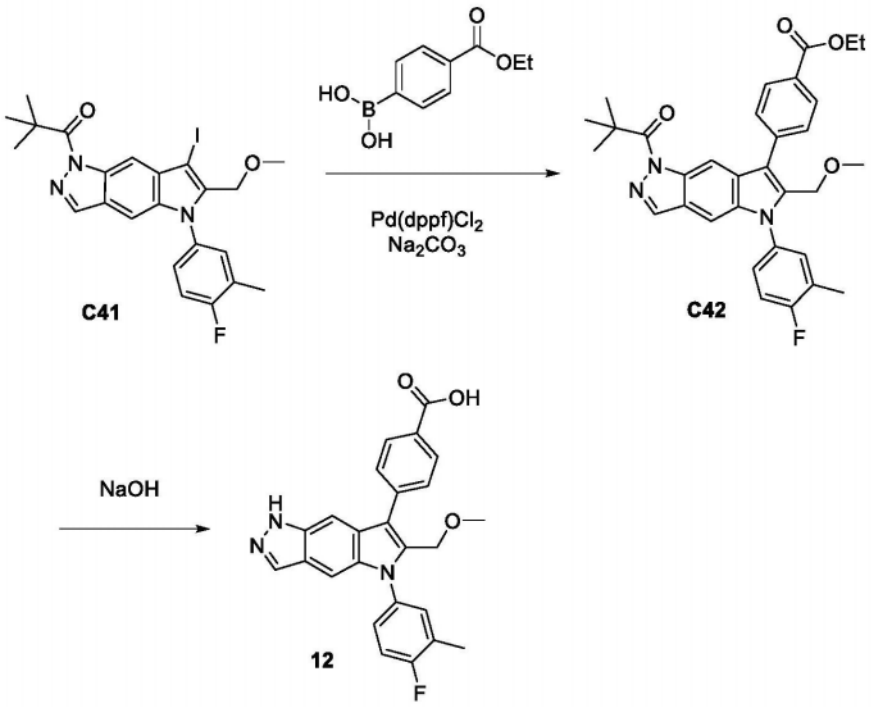
[2478] 向3-[5-(4-氟-3-甲基-苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯C36(10mg,0.02mmol)于MeOH(0.5mL)和THF(1mL)中的溶液中添加NaOH(500μL,1M,0.5mmol),且将反应物在50℃下加热1h。真空浓缩反应混合物。添加水并将混合物调节至pH 2。用CH_2Cl_2萃取混合物。将有机相穿过相分离器,接着真空浓缩,得到产物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.16(s,1H),8.06(d,J＝7.8Hz,1H),7.96(s,1H),7.73(d,J＝7.5Hz,1H),7.61(t,J＝7.7Hz,1H),7.38(d,J＝6.9Hz,1H),7.30(d,J＝8.3Hz,3H),7.11(s,1H),3.18(h,J＝7.2Hz,1H),2.39(d,J＝1.9Hz,3H),1.16(d,J＝7.1Hz,6H)。LCMS m/z 428.31[M+H]$^+$。

[2479] 化合物12

[2480] 4-[5-(4-氟-3-甲基-苯基)-6-(甲氧基甲基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(12)



[2481]



[2482] 步骤1.合成5-溴-6-(3-甲氧基丙-1-炔基)-1H-吲唑(C37)

[2483] 用氮气吹扫5-溴-6-碘-1H-吲唑C1(1g,3.1mmol)于DMF(6.2mL)中的溶液。添加3-甲氧基丙-1-炔(342μL,4.1mmol)、Et_2NH(991μL,9.6mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(110mg,0.16mmol)和CuI(44mg,0.23mmol)。使反应混合物在90℃下加热4h。浓缩混合物,接着添加水和CH_2Cl_2。通过穿过相分离器来分离有机层。通过硅胶色谱法(洗脱剂:乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到产物(540mg,66%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.38(s,1H),8.17(s,1H),8.10-8.08(m,1H),7.79(s,1H),4.41(s,2H),3.40(s,3H)。

[2484] 步骤2.合成N-(4-氟-3-甲基-苯基)-6-(3-甲氧基丙-1-炔基)-1H-吲唑-5-胺

(C38)

[2485] 在40℃下将5-溴-6-(3-甲氧基丙-1-炔基)-1H-吲唑C37(1.6g,6.03mmol)、4-氟-3-甲基-苯胺(1.1g,8.8mmol)、NaOtBu(1.0g,10.4mmol)于叔丁醇(25.9mL)中的溶液用氮气吹扫10min。添加tBuXPhos Pd G3(95.8mg,0.12mmol)且再将混合物用氮气吹扫10min。将反应混合物加热至70℃后维持1h。添加额外tBuXPhos Pd G3(95.8mg,0.12mmol)、NaOtBu(1.0g,10.4mmol)和4-氟-3-甲基-苯胺(1.1g,8.8mmol),且将混合物搅拌过夜。将混合物冷却且真空浓缩。添加CH_2Cl_2和NH_4Cl且将各层分离且浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-100%EtOAc/庚烷)纯化残余物,得到产物(640mg,32%)。LCMS m/z 310.2$[M+H]^+$。

[2486] 步骤3.合成5-(4-氟-3-甲基-苯基)-6-(甲氧基甲基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑(C39)

[2487] 将N-(4-氟-3-甲基-苯基)-6-(3-甲氧基丙-1-炔基)-1H-吲唑-5-胺C38(590mg,1.76mmol)于DMSO(2.2mL)中的溶液在150℃下加热30min。添加水和CH_2Cl_2且使用相分离器分离有机层。通过硅胶色谱法(梯度:0-100%EtOAc/二氯甲烷)纯化,得到产物(317mg,54%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.68(s,1H),8.01(s,1H),7.63(s,1H),7.45(d,J=6.9Hz,1H),7.40-7.31(m,3H),6.71(s,1H),4.42(s,2H),3.19(s,3H),2.33(s,3H)。LCMS m/z 310.3$[M+H]^+$。

[2488] 步骤4. 1-[5-(4-氟-3-甲基-苯基)-6-(甲氧基甲基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(C40)

[2489] 在0℃下在冰浴上向5-(4-氟-3-甲基-苯基)-6-(甲氧基甲基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑C39(318mg,1.03mmol)于THF(7.1mL)中的溶液中添加KOtBu(283μL,2.3mmol)。接着逐滴添加2,2-二甲基丙酰氯(491μL,4.0mmol),且使混合物在0℃下搅拌1h。通过硅胶色谱法(梯度:0-100%EtOAc/二氯甲烷)纯化,得到产物(297mg,72%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.58(t,J=0.9Hz,1H),8.43(d,J=0.8Hz,1H),7.52(t,J=0.9Hz,1H),7.51-7.47(m,1H),7.41-7.39(m,1H),7.38(d,J=1.4Hz,1H),6.90-6.88(m,1H),4.47(s,2H),3.21(s,3H),2.34(d,J=1.5Hz,3H),1.52(s,9H)。LCMS m/z 394.4$[M+H]^+$。

[2490] 步骤5.合成1-[5-(4-氟-3-甲基-苯基)-7-碘-6-(甲氧基甲基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(C41)

[2491] 在0℃下经30min将1-碘吡咯烷-2,5-二酮(218mg,0.92mmol)逐份添加至1-[5-(4-氟-3-甲基-苯基)-6-(甲氧基甲基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮C40(297mg,0.75mmol)于CH_2Cl_2(3.1mL)中的溶液中,且使混合物搅拌1h。用1M Na_2SO_3洗涤反应混合物,且将有机相分离,且穿过相分离器。真空浓缩,得到产物(350mg,80%)。^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.48(t,J=0.8Hz,1H),8.23(d,J=0.7Hz,1H),7.41(d,J=0.9Hz,1H),7.41-7.36(m,1H),7.33-7.23(m,2H),4.54(s,2H),3.29(s,3H),2.37(d,J=2.0Hz,3H),1.58(s,9H)。LCMS m/z 520.3$[M+H]^+$。

[2492] 步骤6.合成4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟-3-甲基-苯基)-6-(甲氧基甲基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸酯(C42)

[2493] 将反应小瓶中的1-[5-(4-氟-3-甲基-苯基)-7-碘-6-(甲氧基甲基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮C41(50mg,0.09mmol)、(4-乙氧基羰基苯基)硼酸(36.8mg,0.19mmol)和Pd(dppf)Cl_2(3.7mg,0.005mmol)的混合物用氮气吹扫。添加1,4-二

噁烷(302μL)和碳酸钠(147μL,2M,0.30mmol)且使混合物在95℃下搅拌1h。添加水和CH_2Cl_2,并,并且在相分离器上分离各相。通过硅胶色谱法(梯度:0-100%CH_2Cl2[/g7/庚烷)纯化,得到产物(35mg,67%)。LCMS m/z 542.6$[M+H]^+$。

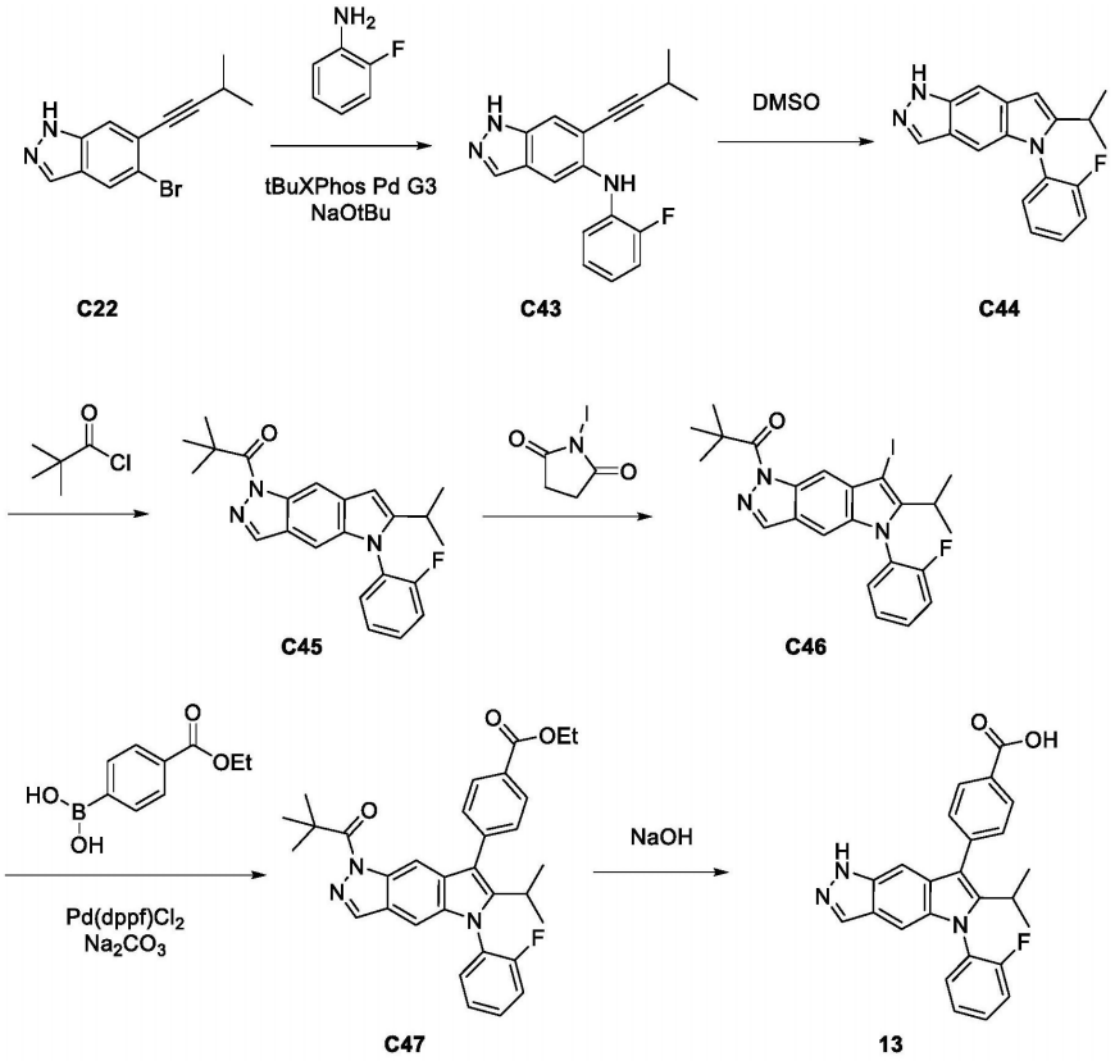
[2494] 步骤7.合成4-[5-(4-氟-3-甲基-苯基)-6-(甲氧基甲基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(12)

[2495] 向4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟-3-甲基-苯基)-6-(甲氧基甲基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸乙酯C42(35mg,0.06mmol)于THF(778μL)、MeOH(327μL)中的溶液中添加NaOH(280μL,1M,0.28mmol)。将混合物在50℃下加热30min,接着浓缩并且再溶解于最少水中。接着通过添加HCl(280μL,1M,0.28mmol)来使混合物酸化。过滤混合物并浓缩,得到产物(20.5mg,71%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.97(s,1H),12.76(s,1H),8.13(d,J=7.7Hz,2H),8.09(s,1H),7.79(d,J=7.7Hz,2H),7.74(s,1H),7.56(d,J=6.6Hz,1H),7.50-7.40(m,3H),4.33(s,2H),3.17(s,3H),2.36(s,3H)。LCMS m/z 430.3$[M+H]^+$。

[2496] 化合物13

[2497] 4-[5-(2-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(13)

[2498]



[2499] 步骤1.合成N-(2-氟苯基)-6-(3-甲基丁-1-炔基)-1H-吲唑-5-胺(C43)

[2500] 如对于C38的制备所描述,由C22和2-氟苯胺制备化合物C43。通过硅胶色谱法(梯

度:0-30％EtOAc/庚烷)纯化,得到呈灰色固体状的产物(399mg,67％)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.91(s,1H),7.96(s,1H),7.60(d,J＝4.3Hz,2H),7.46(t,J＝8.3Hz,1H),7.19-7.06(m,2H),6.90(d,J＝5.9Hz,1H),6.53(s,1H),2.95-2.84(m,1H),1.33(dd,J＝6.9,1.5Hz,6H)。LCMS m/z 294.3[M+H]$^+$。

[2501] 步骤2.合成5-(2-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑(C44)

[2502] 使用在化合物12的制备中对于C39的合成所描述的方法,由C43制备化合物C44。通过硅胶色谱法(梯度:0-40％EtOAc/庚烷)纯化,得到呈淡黄色固体状的产物(128.2mg,35％)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.85(s,1H),8.04(s,1H),7.60(s,1H),7.57-7.44(m,2H),7.42-7.33(m,2H),7.21(s,1H),6.52(s,1H),2.89(hept,J＝7.9,7.1Hz,1H),1.27(ddd,J＝11.6,6.8,1.8Hz,6H)。LCMS m/z 294.3[M+H]$^+$。

[2503] 步骤3. 1-[5-(2-氟苯基)-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(C45)

[2504] 如对于C40的制备所描述,由C44制备化合物C45。通过硅胶色谱法(梯度:0-15％EtOAc/庚烷)纯化,得到含有大约10％Piv-OH(根据NMR)杂质的所需产物。材料不经进一步纯化即用于后续反应(114.7mg,71％)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.69(s,1H),8.06(s,1H),7.55(q,J＝7.0Hz,1H),7.51-7.44(m,1H),7.42-7.33(m,2H),7.17(s,1H),6.60(s,1H),2.89(dq,J＝12.6,6.2Hz,1H),1.61(s,9H),1.29-1.25(m,6H)。LCMS m/z 378.3[M+H]$^+$。

[2505] 步骤4. 1-[5-(2-氟苯基)-7-碘-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(C46)

[2506] 使用对于C41的制备所描述的方法,通过用1-碘吡咯烷-2,5-二酮处理C45来制备化合物C46。硅胶色谱法(梯度:0-10％EtOAc/庚烷)得到呈白色固体状的所需产物(106.2mg,72％)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.62(s,1H),8.07(s,1H),7.64-7.53(m,1H),7.48-7.33(m,3H),7.06(s,1H),3.14(dq,J＝14.9,8.0Hz,1H),1.62(s,9H),1.43(d,J＝7.1Hz,3H),1.36(d,J＝7.2Hz,3H)。LCMS m/z 504.3[M+H]$^+$。

[2507] 步骤5. 4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(2-氟苯基)-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸乙酯(C47)

[2508] 使用对于C42的制备所描述的方法制备化合物C47。硅胶色谱法(梯度:0-10％EtOAc/庚烷)得到呈无色玻璃状固体形式的产物(38.5mg,69％)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.49(s,1H),8.19(d,J＝7.8Hz,2H),8.07(s,1H),7.65-7.52(m,4H),7.41(q,J＝8.9Hz,2H),7.10(s,1H),4.47(q,J＝7.0Hz,2H),3.24-3.11(m,1H),1.57(s,9H),1.48(t,J＝7.1Hz,3H),1.17(dd,J＝19.4,7.1Hz,6H)。LCMS m/z 526.5[M+H]$^+$。

[2509] 步骤6. 4-[5-(2-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(13)

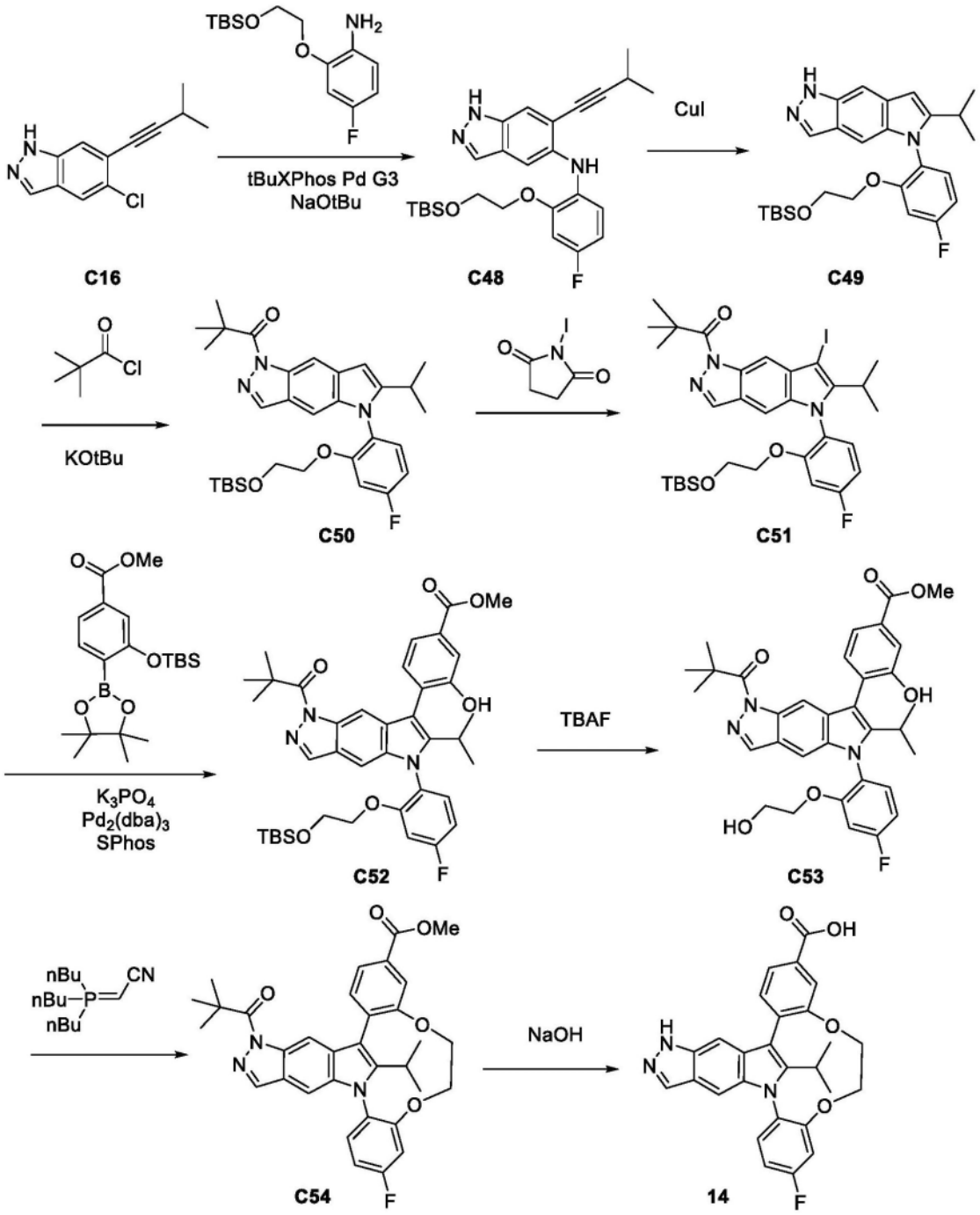
[2510] 使用与化合物12的制备中所描述类似的方法,通过C47的水解制备化合物13。将粗物质溶解于最少DMSO中并通过反相色谱(C18柱:梯度:10-100％乙腈于具有0.2％甲酸改性剂的水中)来纯化,得到呈灰白色固体状的产物(20.6mg,68％)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.21-8.12(m,2H),7.98-7.92(m,1H),7.69-7.55(m,4H),7.52-7.39(m,2H),7.35(s,1H),7.04(d,J＝3.3Hz,1H),3.17(s,1H),1.23-1.09(m,6H)。LCMS m/z 414.3[M+H]$^+$。

[2511] 化合物14

[2512] (E)-8-氟-20-异丙基-11,12-二氢-1H-5,18-(亚甲桥)二苯并[5,6:11,12][1,4]

二氧杂[7]氮杂环十二烷基并[8,9-f]吲唑-15-甲酸(14)

[2513]



[2514] 步骤1.合成N-[2-[2-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基乙氧基]-4-氟-苯基]-6-(3-甲基丁-1-炔基)-1H-吲唑-5-胺(C48)

[2515] 将tBuOH(1000μL)添加至含有5-溴-6-(3-甲基丁-1-炔基)-1H-吲唑C16(60mg,0.2mmol)、2-[2-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基乙氧基]-4-氟-苯胺(98mg,0.3mmol)和NaOtBu(62mg,0.6mmol)的小瓶中。将混合物脱气且在40℃下用N_2吹扫10min。添加tBuXphos Pd G3(22mg,0.025mmol)且将反应物在40℃下加热过夜。将反应混合物真空浓缩并通过硅胶色谱法(梯度:0-40%EtOAc/庚烷)纯化,得到呈淡黄色固体状的产物(51.6mg,50%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.84(s,1H),7.50(s,1H),7.39(s,1H),7.25(dd,J=6.1,3.9Hz,1H),6.71(dt,J=10.3,2.1Hz,1H),6.65-6.58(m,1H),6.41(s,1H),4.07(t,J=5.7Hz,2H),3.94

(t,J＝5.3Hz,2H),2.82(dq,J＝13.8,6.9,6.3Hz,1H),1.26(dd,J＝6.9,1.6Hz,6H),0.82(s,9H),0.04--0.04(m,6H)。LCMS m/z 468.46[M+H]$^+$。

[2516] 步骤2.合成叔丁基-[2-[5-氟-2-(6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-5-基)苯氧基]乙氧基]-二甲基-硅烷(C49)

[2517] 将含有N-[2-[2-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基乙氧基]-4-氟-苯基]-6-(3-甲基丁-1-炔基)-1H-吲唑-5-胺C48(85mg,0.17mmol)和CuI(13mg,0.07mmol)的小瓶用氮气吹扫。添加DMF(80μL)且将混合物在80℃下加热30min。通过反相色谱(C18 g柱。梯度:10-100％MeCN于具有0.2％甲酸的水中)纯化混合物,得到产物(62.7mg,81％)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.10-12.67(m,1H),8.25(s,1H),7.72(s,1H),7.70-7.62(m,1H),7.54-7.47(m,1H),7.26-7.18(m,2H),6.63(s,1H),4.37-4.19(m,2H),3.91-3.79(m,2H),3.02-2.91(m,1H),1.41(ddd,J＝16.9,6.9,1.8Hz,6H),0.88(s,9H),0.00(s,3H),-0.09(s,3H)。LCMS m/z 468.4[M+H]$^+$。

[2518] 步骤3. 1-[5-[2-[2-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基乙氧基]-4-氟-苯基]-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(C50)

[2519] 在0℃下向叔丁基-[2-[5-氟-2-(6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-5-基)苯氧基]乙氧基]-二甲基-硅烷C49(165mg,0.35mmol)于THF(5mL)中的溶液中添加KOtBu(74mg,0.66mmol),且使混合物搅拌5min。添加2,2-二甲基丙酰氯(170μL,1.4mmol)且将反应物在0℃下搅拌1h。接着真空浓缩反应混合物。通过硅胶色谱法(梯度:0-10％EtOAc/庚烷)得到呈浅黄色油状物的产物(139.3mg,71％)。LCMS m/z 552.31[M+H]$^+$。

[2520] 步骤4. 1-[5-[2-[2-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基乙氧基]-4-氟-苯基]-7-碘-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(C51)

[2521] 将N-碘代琥珀酰亚胺(64mg,0.28mmol)添加至1-[5-[2-[2-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基乙氧基]-4-氟-苯基]-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮C50(135mg,0.24mmol)于CH_2Cl_2(2mL)中的溶液中,且将反应物在室温下搅拌30min。真空浓缩混合物,且通过硅胶柱色谱(梯度:0-5％EtOAc/庚烷)纯化粗产物,得到呈鲜黄色荧光粘性油状的产物(119.2mg,70％)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.55(s,1H),8.02(s,1H),7.25-7.22(m,1H),6.97(s,1H),6.91(d,J＝10.1Hz,1H),6.83(t,J＝7.8Hz,1H),3.93(t,J＝4.8Hz,2H),3.62(t,J＝4.9Hz,2H),3.13-3.00(m,1H),1.59(s,9H),1.38(d,J＝6.9Hz,3H),1.28(d,J＝7.2Hz,3H),0.65(s,9H),-0.23(s,3H),-0.38(s,3H)。LCMS m/z 678.3[M+H]$^+$。

[2522] 步骤5.合成3-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-4-[5-[2-[2-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基乙氧基]-4-氟-苯基]-1-(2,2-二甲基丙酰基)-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯(C52)

[2523] 将THF(6mL)和水(1.6mL)添加至含有1-[5-[2-[2-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基乙氧基]-4-氟-苯基]-7-碘-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮C51(100mg,0.14mmol)、3-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸甲酯(107mg,0.27mmol)和K_3PO_4(102mg,0.48mmol)的混合物的小瓶中。用氮气吹扫混合物,接着添加SPhos(16mg,0.04mmol)和$Pd_2(dba)_3$(14mg,0.015mmol),且将混合物加热至60℃后维持3天。将反应混合物分配于二氯甲烷(10mL)与二氯甲烷(10mL)之间。接着使混合物穿过相分离器以收集有机相且真空蒸发溶剂。通过硅胶色谱法

(梯度:0-20%EtOAc/庚烷)纯化混合物,得到两种产物。

[2524] 产物1(两个TBS基团保持完整)。3-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-4-[5-[2-[2-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基乙氧基]-4-氟-苯基]-1-(2,2-二甲基丙酰基)-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯(17.1mg,11%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.25(dt,J=18.1,0.9Hz,1H),8.01(dd,J=2.7,0.8Hz,1H),7.48(dt,J=7.6,2.2Hz,1H),7.37-7.29(m,2H),7.29-7.19(m,1H),7.03-6.34(m,3H),4.10-3.93(m,5H),3.76-3.62(m,2H),3.09-2.86(m,1H),1.54(s,9H),1.16-1.02(m,6H),0.87-0.53(m,18H),0.07--0.37(m,12H)。LCMS m/z 816.48[M+H]$^{+}$。NMR光谱表明,dba作为杂质存在

[2525] 产物2(单-des-TBS C52)。所述产物单-des-TBS作为浅黄色粘性油状物获得。4-[5-[2-[2-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基乙氧基]-4-氟-苯基]-1-(2,2-二甲基丙酰基)-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]-3-羟基-苯甲酸酯(77.8mg,51%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.24(s,1H),8.03(s,1H),7.75-7.67(m,2H),7.43-7.35(m,2H),7.09(d,J=6.9Hz,1H),6.97-6.85(m,2H),5.33-5.16(m,1H),4.02-3.95(m,5H),3.72-3.63(m,2H),3.03-2.81(m,1H),1.53(s,9H),1.07(ddd,J=22.1,10.7,7.1Hz,6H),0.70-0.61(m,9H),-0.18-0.38(m,6H)。LCMS m/z 699.78[M+H]$^{+}$。NMR光谱表明,还原的脱保护硼酸酯作为杂质存在。

[2526] 步骤6. 4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-[4-氟-2-(2-羟基乙氧基)苯基]-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]-3-羟基-苯甲酸酯(C53)

[2527] 向4-[5-[2-[2-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基乙氧基]-4-氟-苯基]-1-(2,2-二甲基丙酰基)-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]-3-羟基-苯甲酸甲酯C52(75mg,0.07mmol)于THF(2mL)中的溶液中添加TBAF(75μL,1M,0.08mmol),且将反应物在室温下搅拌过夜。将反应混合物分配于水(5mL)与二氯甲烷(5mL)之间,且穿过相分离器。收集有机相且真空蒸发溶剂。通过硅胶色谱法(梯度:0-60%EtOAc/庚烷)纯化产物混合物,得到呈白色固体状的产物(29.7mg,72%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.30-8.23(m,1H),8.04-7.92(m,1H),7.74-7.66(m,2H),7.56-7.41(m,1H),7.40-7.34(m,1H),7.13-7.09(m,1H),7.00-6.83(m,2H),6.12(s,1H),5.25(s,1H),4.04-3.79(m,5H),3.68-3.33(m,2H),3.00-2.77(m,1H),1.53(s,9H),1.07(ddd,J=14.6,7.1,3.8Hz,6H)。LCMS m/z 588.3[M+H]$^{+}$。

[2528] 步骤7.合成(E)-8-氟-20-异丙基-1-特戊酰基-11,12-二氢-1H-5,18-(亚甲桥)二苯并[5,6:11,12][1,4]二氧杂[7]氮杂环十二烷基并[8,9-f]吲唑-15-甲酸甲酯(C54)

[2529] 在氮气气氛下向4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-[4-氟-2-(2-羟基乙氧基)苯基]-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]-3-羟基-苯甲酸甲酯(18mg,0.03mmol)于甲苯(30mL)中的溶液中添加2-(三丁基-•^{5}-亚磷烷基)乙腈(480μL,1.83mmol)。将反应混合物加热至100℃后维持过夜。真空蒸发溶剂且通过硅胶色谱法(梯度:0-10%EtOAc/庚烷)纯化混合物,得到呈白色固体状的产物C54(2.2mg,12%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.33(s,1H),8.06-8.01(m,2H),7.88-7.77(m,3H),7.30-7.27(m,1H),6.90(td,J=8.5,2.7Hz,1H),6.49(dd,J=9.3,2.7Hz,1H),4.16-4.10(m,1H),3.97(s,3H),3.88(d,J=9.7Hz,2H),3.18(dd,J=11.0,8.0Hz,1H),2.88-2.73(m,1H),1.56(s,9H),1.09(d,J=6.8Hz,3H),0.88-0.83(m,3H)。LCMS m/z 570.31[M+H]$^{+}$。

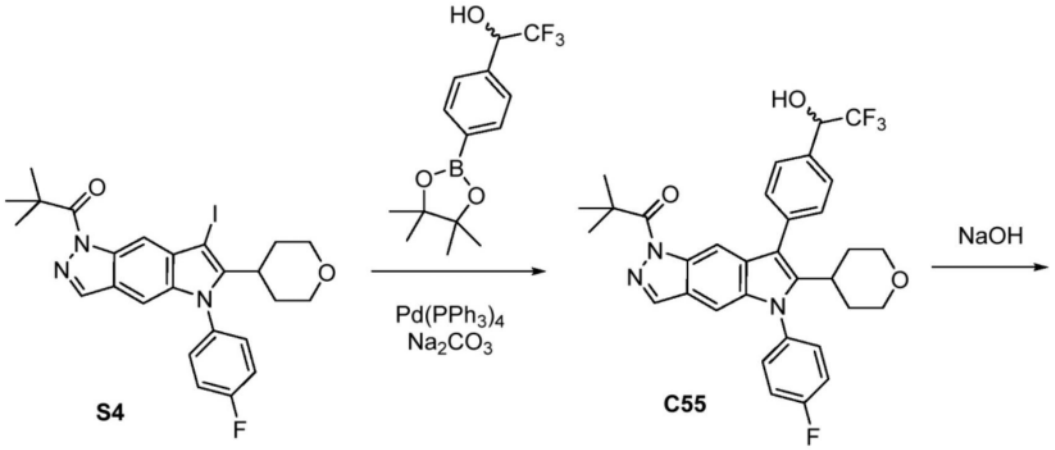
[2530] 步骤8.合成(E)-8-氟-20-异丙基-11,12-二氢-1H-5,18-(亚甲桥)二苯并[5,6:11,12][1,4]二氧杂[7]氮杂环十二烷基并[8,9-f]吲唑-15-甲酸(14)

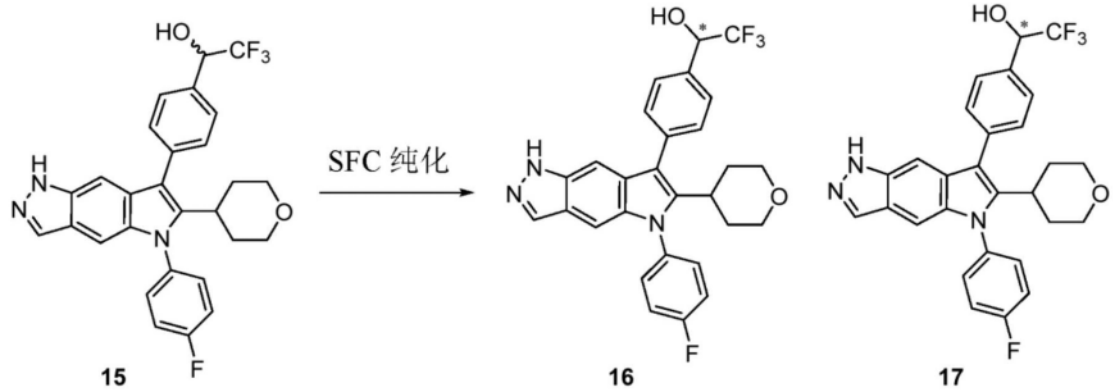
[2531] 将NaOH(21μL,1M,0.021mmol)添加至22-(2,2-二甲基丙酰基)-5-氟-28-(丙-2-基)-8,11-二氧杂-1,22,23-三氮杂六环[16.9.1.02,7.012,17.019,27.021,25]二十八烷-2(7),3,5,12,14,16,18(28),19,21(25),23,26-十一烯-14-甲酸甲酯C54(2mg,0.004mmol)于THF(40μL)和MeOH(20μL)中的溶液中。将反应混合物加热至50℃后维持50min。真空蒸发溶剂且添加HCl(21μL,1M,0.021mmol)。形成白色沉淀物且真空蒸发溶剂。将产物混合物溶解于最少DMSO中并通过反相色谱(C18柱。梯度:10-100%MeCN于具有0.2%甲酸的水中)来纯化,得到呈白色固体状的所需产物(1.3mg,78%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.19(s,1H),8.04(d,J=7.8Hz,1H),7.94(s,1H),7.86-7.79(m,2H),7.26(s,1H),7.22(s,1H),6.94(td,J=8.8,4.6Hz,1H),6.75-6.68(m,1H),4.18(d,J=11.0Hz,1H),3.98-3.86(m,2H),3.15(t,J=9.7Hz,1H),2.84-2.72(m,1H),1.11(dd,J=6.9,1.5Hz,3H),0.89(dd,J=7.2,1.6Hz,3H)。LCMS m/z 472.2[M+H]$^+$。

[2532] 化合物15、16和17

[2533] 2,2,2-三氟-1-[4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯基]乙醇(15)、2,2,2-三氟-1-[4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯基]乙醇(16)ENANT-1和2,2,2-三氟-1-[4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯基]乙醇(17)ENANT-2

[2534]





[2535] 步骤1.合成1-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-7-[4-(2,2,2-三氟-1-羟基-乙基)苯基]吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(C55)

[2536] 将Na_2CO_3(225μL,2M,0.45mmol)添加至1-[5-(4-氟苯基)-7-碘-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(100mg,0.18mmol)S4、2,2,2-三氟-1-[4-

(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基]乙醇(66mg,0.22mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(10mg,0.009mmol)于1,4-二噁烷(750μL)和DMF(750μL)中的溶液中。将反应物在150℃下加热30min。添加水和CH_2Cl_2且用CH_2Cl_2(×3)萃取混合物。有机相经由相分离器过滤,合并且真空浓缩,得到产物,其不经进一步纯化即用于后续步骤。LCMS m/z 594.4$[M+H]^+$。

[2537] 步骤2.合成2,2,2-三氟-1-[4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯基]乙醇(15)

[2538] 将NaOH(36mg,0.9mmol)添加至C55于THF(750μL)和水(250μL)中的溶液中。将反应物在50℃下加热40h。通过添加1M HCl将混合物的pH调节至pH 7。用$CHCl_3$:IPA(3:1)萃取混合物(×3)。将有机相通过相分离器过滤,合并且真空蒸发。将粗物质溶解于DMSO中且通过反相HPLC(方法:C18 Waters Sunfire柱(30×150mm,5微米)。梯度:10-100%MeCN于具有0.2%甲酸的H_2O中)纯化,得到呈白色固体状的产物。

[2539] 步骤3.制备2,2,2-三氟-1-[4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯基]乙醇(16)和2,2,2-三氟-1-[4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯基]乙醇(17)

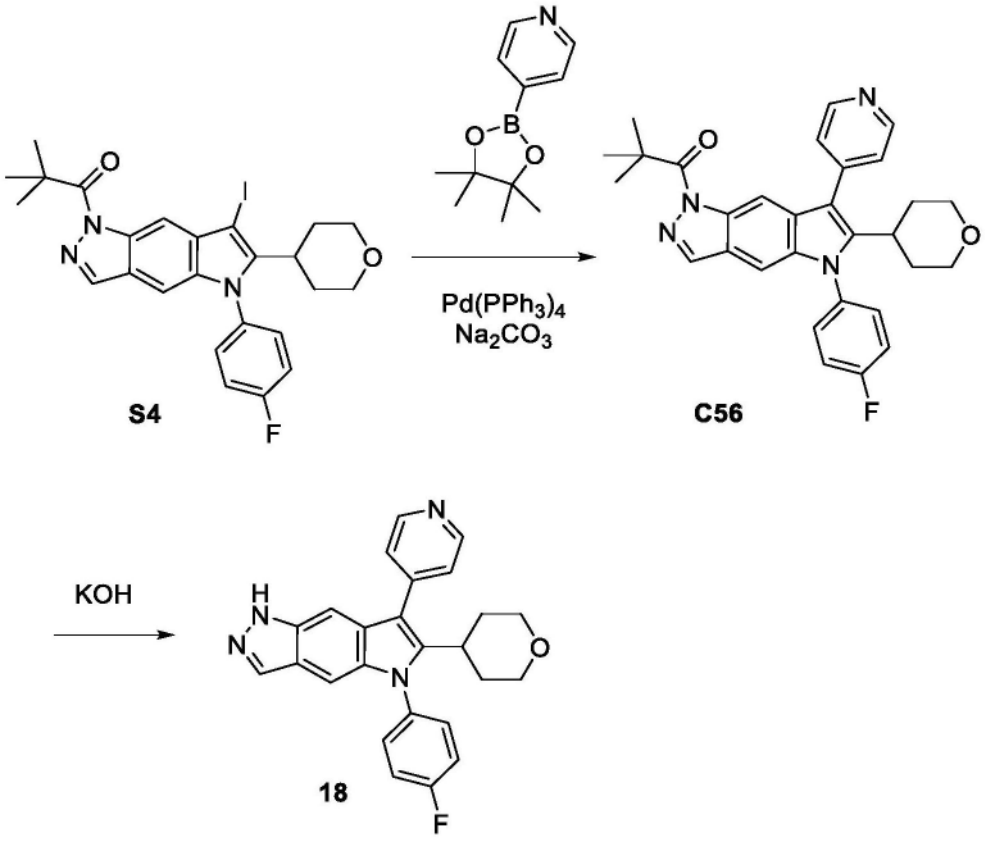
[2540] 通过手性SFC分离来将外消旋化合物2,2,2-三氟-1-[4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯基]乙醇15(30mg,0.06mmol)分离成其组成性对映异构物。柱:Daicel Chiralpak IB,10x250mm。流动相:20%MeOH(5mM氨),80%CO_2。流速:15mL/min。获得两种产物。化合物16为第一洗脱对映异构物且化合物17为第二洗脱对映异构物。

[2541] 2,2,2-三氟-1-[4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯基]乙醇(16)ENANT-1(10.1mg,61%)。^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.34(s,1H),7.68(d,J=8.0Hz,2H),7.55(dt,J=8.9,2.7Hz,4H),7.42(t,J=8.6Hz,2H),7.34(t,J=1.1Hz,1H),7.26(d,J=1.2Hz,1H),5.16(q,J=7.3Hz,1H),3.79(dd,J=11.4,4.1Hz,2H),3.20(t,J=11.4Hz,2H),3.11-3.02(m,1H),1.88-1.74(m,2H),1.69(d,J=13.1Hz,2H)。LCMS m/z 510.2$[M+H]^+$。

[2542] 2,2,2-三氟-1-[4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯基]乙醇(17)ENANT-2(12.1mg,74%)。^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.41(s,1H),7.68(d,J=8.0Hz,2H),7.59-7.50(m,4H),7.43(t,J=8.6Hz,2H),7.35(d,J=1.2Hz,1H),7.28(d,J=1.2Hz,1H),5.17(q,J=7.1Hz,1H),3.86-3.73(m,2H),3.19(m,J=11.5Hz,2H),3.06(m,1H),1.88-1.74(m,2H),1.69(d,J=12.8Hz,2H)。LCMS m/z 510.2$[M+H]^+$。

[2543] 化合物18

[2544] 5-(4-氟苯基)-7-(4-吡啶基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑(18)

[2545] 

[2546] 步骤1. 1-[5-(4-氟苯基)-7-(4-吡啶基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲哚-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(C56)

[2547] 在氮气气氛下将1,4-二噁烷(750μL)和DMF(750μL)添加至含有1-[5-(4-氟苯基)-7-碘-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲哚-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮S4(100mg,0.18mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶(45mg,0.22mmol)和Pd(PPh_3)$_4$(10mg,0.009mmol)的小瓶中。接着添加Na_2CO_3(225μL,2M,0.45mmol)溶液,且将反应物在100℃下加热7h。添加水和CH_2Cl_2且用CH_2C12[/g9萃取混合物(×3)。使有机相穿过相分离器,且真空浓缩,以得到产物,其无需进一步纯化即用于后续步骤。LCMS m/z 497.2$[M+H]^+$。

[2548] 步骤2.合成5-(4-氟苯基)-7-(4-吡啶基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲哚(18)

[2549] 将KOH(30mg,0.5mmol)添加至1-[5-(4-氟苯基)-7-(4-吡啶基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲哚-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮C56于EtOH(750μL)和水(250μL)中的溶液中。将反应混合物在50℃下加热72h。用1M HCl将反应混合物的pH调节至pH 7。接着用$CHCl_3$:IPA(3:1)萃取混合物(×3)。将有机相通过相分离器过滤,合并且真空浓缩。通过反相HPLC(方法:C18 Waters Sunfire柱(30×150mm,5微米)。梯度:10-100%MeCN于具有0.2%甲酸的H_2O中),得到呈白色固体状的产物(22.6mg,29%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 12.63(s,1H),8.87-8.63(m,2H),8.01(d,J=1.0Hz,1H),7.68-7.60(m,2H),7.60-7.55(m,2H),7.56-7.48(m,2H),7.34(t,J=1.1Hz,1H),7.08(d,J=1.1Hz,1H),3.74(d,J=11.4Hz,2H),3.20-3.10(m,2H),3.04(m,1H),1.69(m,4H)。LCMS m/z 413.1$[M+H]^+$。

[2550] 化合物19-32

[2551] 化合物19-32在两个步骤中根据对于化合物18的制备所述的方法(铃木偶合、特戊

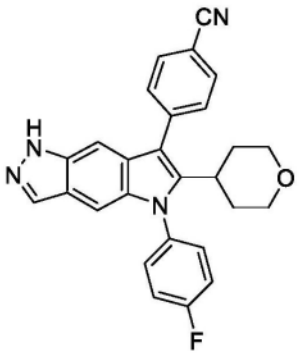
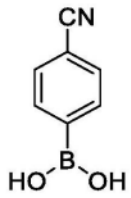
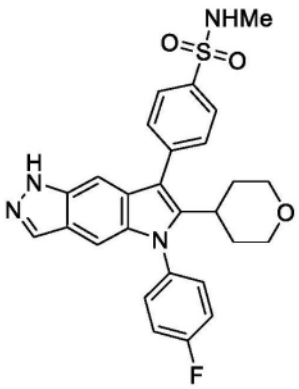
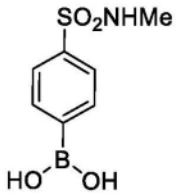
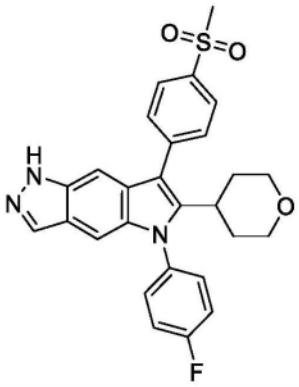
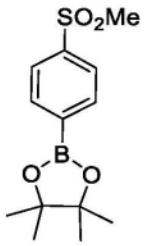
酰基脱保护)由S4制备。在一些实例中,在铃木偶合步骤中使用替代性催化剂,如在表注脚中指出。

[2552] 表4.化合物19-32的制备方法、结构、物理化学数据

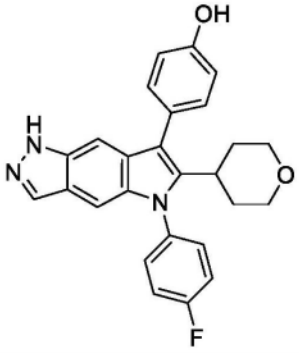
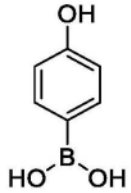
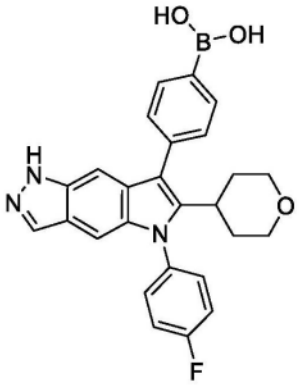
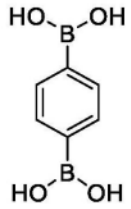
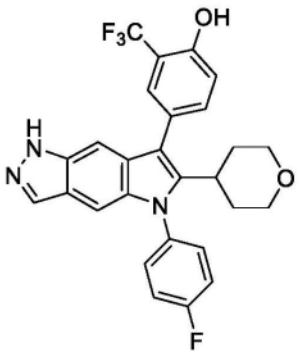
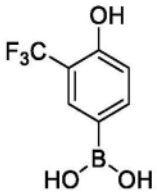
[2553]

化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	^{1}H NMR; *LCMS m/z* [M+H]$^+$

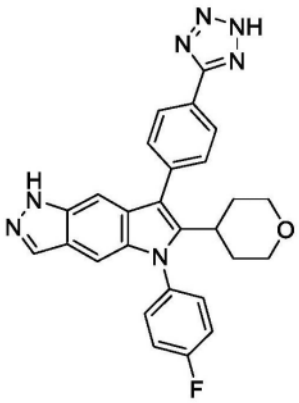
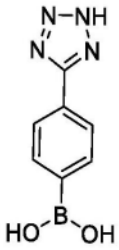
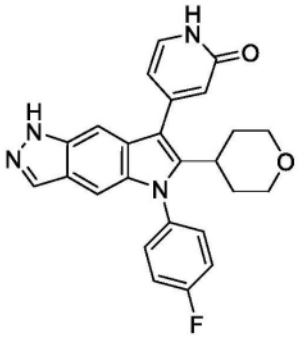
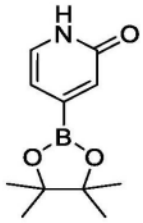
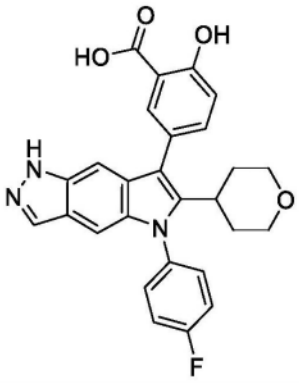
[2554]

化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	^{1}H NMR; *LCMS m/z* [M+H]$^+$
19	*化合物 18[1],来自 S4* 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.62 (s, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 3H), 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.27 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.19 - 3.06 (m, 2H), 3.07 - 2.95 (m, 1H), 1.64 (m, 4H). LCMS *m/z* 436.98 [M+H]$^+$.
20	*化合物 18[1],来自 S4* 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.59 (br s, 1H), 8.01 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 2H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.59 - 7.48 (m, 3H), 7.26 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.08 (tbr s, 1H), 3.73 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 3.07 - 2.95 (m, 1H), 2.53 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.67 (m, 4H). LCMS *m/z* 505.2 [M+H]$^+$.
21	*化合物 18[1],来自 S4* 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.81 - 12.42 (m, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 2H), 8.01 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.28 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.13 (td, J = 11.3, 4.8 Hz, 2H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 1.75 - 1.58 (m, 4H). LCMS *m/z* 490.1 [M+H]$^+$.

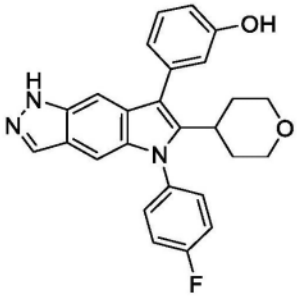
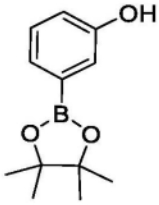
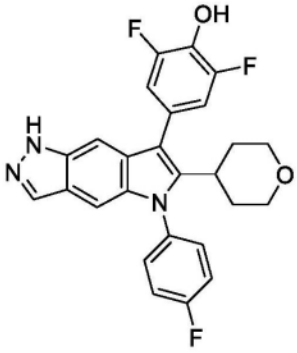
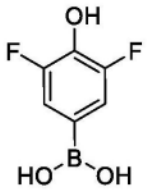
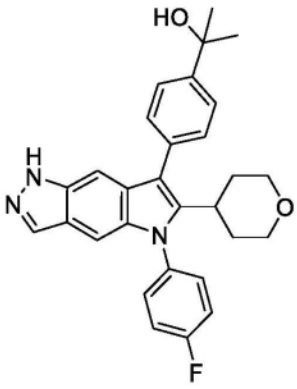
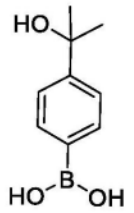
[2555]

化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
22	化合物 18[1]，来自 S4 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.54 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.97 (mz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 3.72 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.98 - 2.83 (m, 1H), 1.77 - 1.54 (m, 4H). LCMS *m/z* 428.2 $[M+H]^+$.
23	化合物 18[2]，来自 S4 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.99 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.44 (m, 4H), 7.21 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 2H), 3.03 - 2.93 (m, 1H), 1.74 - 1.60 (m, 4H). LCMS *m/z* 456.2 $[M+H]^+$.
24	化合物 18[3]，来自 S4 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 4H), 7.50 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.19 - 3.02 (m, 2H), 2.98 - 2.80 (m, 1H), 1.65 (m, 4H). LCMS *m/z* 496.2 $[M+H]^+$.

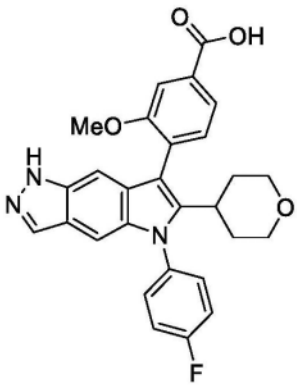
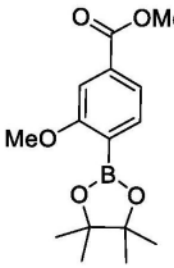
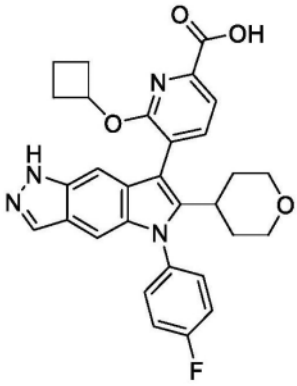
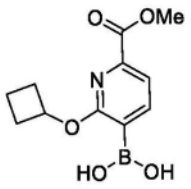
[2556]

化合物	***方法/产物***	***硼酸或硼酸酯***	^{1}H NMR***; LCMS*** *m/z* $[M+H]^+$
25	*化合物 18[3]，来自* ***S4*** 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.60 (s, 1H), 8.26 - 8.16 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.29 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 3.03 (p, J = 8.6, 8.0 Hz, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 4H). LCMS *m/z* 480.5 $[M+H]^+$.
26	*化合物 18[1]，来自* ***S4*** 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.05 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 3H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.14 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 2H), 3.97 - 3.76 (m, 2H), 3.29 (m, 2H, behind solvent peak), 3.19 (tt, J = 12.3, 3.4 Hz, 1H), 1.91 (qd, J = 12.5, 4.3 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 12.7 Hz, 2H). LCMS *m/z* 429.2 $[M+H]^+$.
27	*来自化合物 24[4]* 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 3H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.18 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.09 (dd, J = 14.1, 11.4 Hz, 2H), 2.91 (h, J = 7.8 Hz, 1H), 1.72 - 1.55 (m, 4H). LCMS *m/z* 472.2 $[M+H]^+$.

[2557]

化合物	***方法/产物***	***硼酸或硼酸酯***	^{1}H NMR; ***LCMS*** *m/z* $[M+H]^+$
28	*化合物 18[1]，来自* ***S4*** 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.55 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.98 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.23 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.84 - 6.79 (m, 1H), 3.74 (dd, J = 11.3, 3.9 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 3.03 - 2.90 (m, 1H), 1.72 (qd, J = 12.4, 4.2 Hz, 2H), 1.63 (d, J = 12.7 Hz, 2H). LCMS *m/z* 428.2 $[M+H]^+$.
29	*化合物 18[1]，来自* ***S4*** 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.22 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 3.82 - 3.66 (m, 2H), 3.17 - 3.02 (m, 2H), 2.93 (h, J = 8.2 Hz, 1H), 1.65 (m, 4H). LCMS *m/z* 464.2 $[M+H]^+$.
30	*化合物 18[1]，来自* ***S4*** 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.51 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 4H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.20 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.73 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.16 - 3.03 (m, 2H), 3.03 - 2.91 (m, 1H), 1.69 (m, 4H), 1.53 (s, 6H). LCMS *m/z* 470.2 $[M+H]^+$.

[2558]

化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
31	*化合物 18[1]，来自 S4* 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.08 (s, 1H), 12.52 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 2H), 7.67 - 7.55 (m, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 1.71 - 1.48 (m, 4H). LCMS *m/z* 486.42 $[M+H]^+$.
32	*来自 S4 见注脚[5]* 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.10 (s, 1H), 12.59 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.08 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 5.29 (p, J = 8.7 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.73 - 1.53 (m, 6H). LCMS *m/z* 527.2 $[M+H]^+$.

[2559] [1]·通过反相HPLC纯化。方法:C18 Waters Sunfire柱(30×150mm,5微米)。梯度:10-100%MeCN于具有0.2%甲酸的H_2O中。

[2560] [2]·在90℃下与1,4-二噁烷中的Pd(dppf)Cl_2和Na_2CO_3发生铃木偶合反应。通过反相HPLC纯化。方法:C18 Waters Sunfire柱(30×150mm,5微米)。梯度:10-100%MeCN于具有甲酸铵的H_2O中。

[2561] [3]·通过反相HPLC纯化。方法:C18 Waters Sunfire柱(30×150mm,5微米)。梯度:10-100%MeCN于具有0.1%TFA的H_2O中。

[2562] [4]·化合物27作为在化合物24的制备中的额外反应产物获得。通过反相HPLC纯化。方法:C18 Waters Sunfire柱(30×150mm,5微米)。梯度:10-100%MeCN于具有0.1%TFA的H_2O中。

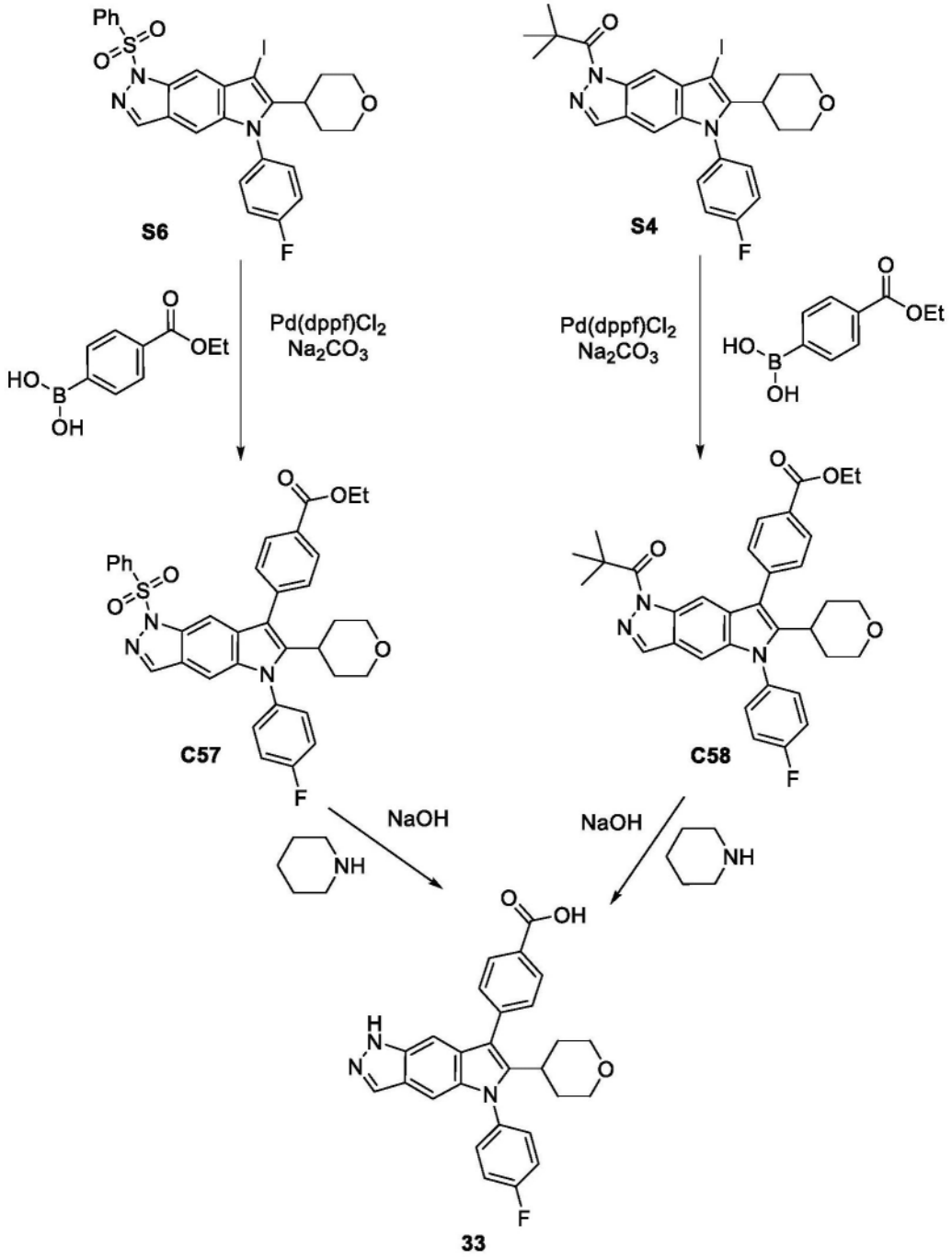
[2563] [5]·铃木偶合条件:Pd(OAc)$_2$、XPhos、K_3PO_4、1,4-二噁烷90℃。水解:NaOH

[2564] 化合物33

[2565] 4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸

[2566] (33)

[2567]



[2568] 从S6制备4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(33)

[2569] 步骤1.合成4-[1-(苯磺酰基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸乙酯(C57)

[2570] 将1-(苯磺酰基)-5-(4-氟苯基)-7-碘-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑S6(103.8g,172.6mmol)、(4-乙氧基羰基苯基)硼酸(67g,345.4mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(6.4g,7.8mmol)和Na_2CO_3(270mL,2M,540mmol)于1,4-二噁烷(1L)中的混合物用氮气吹扫20min,接着在90℃下加热1h。通过Celite®过滤混合物,将其用EtOAc(500mL)洗涤。将滤液真空浓缩至干燥。添加EtOAc(1L)和水(300mL)。将有机层分离且通过Celite®过滤。接着将有机层用1M NaOH(300mL×2)和盐水洗涤。将有机层干燥,且真空浓缩。将残余物溶解于CH_2Cl_2

(200mL)中,且通过硅胶色谱法(柱:3kg硅胶。梯度:0-100%EtOAc/庚烷)纯化溶液,得到呈白色泡沫状固体形式的产物(约102g)。添加TBME(550mL),且将悬浮液在室温下搅拌1h。将固体过滤(用200mL MTBE洗涤)。添加CH_2Cl_2(300mL)和EtOAc(400mL),得到澄清溶液,将所述溶液用MP-TMT Pd树脂(45g)处理且将其搅拌过夜。将悬浮液过滤,且将滤液真空浓缩,得到呈白色固体的产物(96g,89%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.33-8.22(m,2H),8.15(d,J=0.8Hz,1H),8.10(t,J=0.9Hz,1H),7.91(dd,J=8.4,1.3Hz,2H),7.65-7.56(m,2H),7.56-7.46(m,1H),7.46-7.35(m,4H),7.35-7.23(m,2H),7.06(d,J=1.0Hz,1H),4.49(q,J=7.1Hz,2H),3.86(dd,J=11.4,3.5Hz,2H),3.22(t,J=11.0Hz,2H),3.05(ddd,J=12.2,8.9,3.3Hz,1H),1.83(qd,J=12.6,4.3Hz,2H),1.64(s,2H),1.49(t,J=7.1Hz,3H)。LCMS m/z 624.3$[M+H]^+$。

[2571] 步骤2. 4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(33)

[2572] 将哌啶(54mL,546.0mmol)和NaOH(1350mL 1M,1.350mol)添加至4-[1-(苯磺酰基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸乙酯C57(170g,272.6mmol)于THF(1800mL)和MeOH(1800mL)中的溶液中,且将混合物加热至50℃后维持3.5h。冷却后,添加HCl(700mL,2M,1.40mol),以将所述混合物调节至pH=2。通过真空浓缩来减小溶剂体积(减小约3L)。过滤出浅黄色沉淀物,用水、TBME(250mL×2)和EtOAc(250mL×2)洗涤滤饼(×3)。将固体滤饼在真空下干燥。接着将固体溶解于EtOAc(1.2L)中,且将所述溶液加热至回流后维持10min。通过在真空下浓缩去除约600mL溶剂。添加额外600mL EtOAc,且重复回流10min,随后去除1L溶剂的过程。最后,添加EtOAc(1L),且将所述混合物在回流下加热2h。在冷却过夜,过滤出所得固体,用EtOAc(1×)洗涤。接着将此固体在真空下在60℃下干燥4h,得到呈白色固体的产物(97.4g,78%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.01(s,1H),12.61(s,1H),8.17-8.05(m,2H),8.01(d,J=1.0Hz,1H),7.69-7.58(m,4H),7.57-7.45(m,2H),7.31-7.23(m,1H),7.08(d,J=1.1Hz,1H),3.73(dt,J=11.2,3.1Hz,2H),3.20-2.92(m,3H),1.66(h,J=4.2Hz,4H)。LCMS m/z 456.0$[M+H]^+$。

[2573] 从S4制备4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(33)

[2574] 步骤1.合成4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸乙酯(C58)

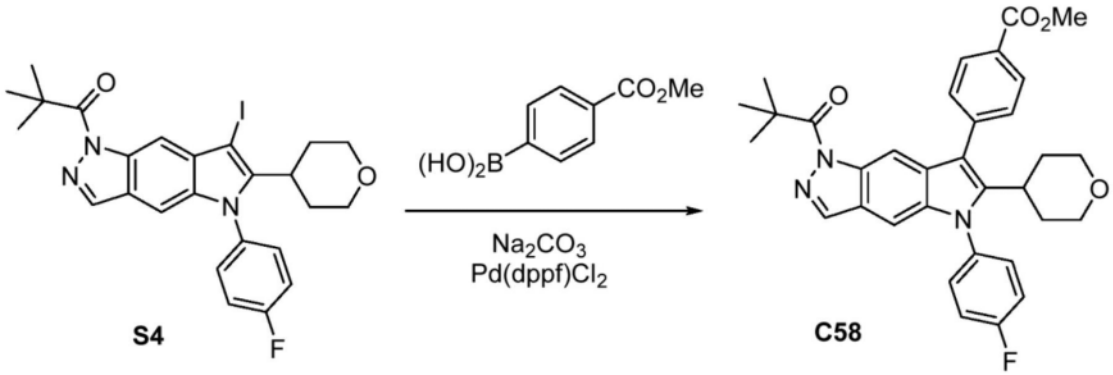
[2575] 将1-[5-(4-氟苯基)-7-碘-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮S4(1.0g,1.83mmol)、(4-乙氧基羰基苯基)硼酸(556.9mg,2.87mmol)和Pd(dppf)Cl_2(76.3mg,0.09mmol)的混合物置于氮气气氛下。添加1,4-二噁烷(8.8mL)和碳酸钠(3.2mL,2M,6.4mmol),且将所述混合物在90℃下加热30min。通过硅胶色谱法(0-5%EtOAc于CH_2Cl_2中)纯化,得到淡褐色固体。将少量Et_2O和庚烷添加至固体中,且过滤出白色固体沉淀物。将固体溶解于二氯甲烷(约25mL)中。添加MP-TMT树脂(1.1g),且将混合物在室温下搅拌1h。过滤出树脂且将滤液真空浓缩,得到呈白色固体状的产物(681.7mg,62%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.45(s,1H),8.21(d,J=7.8Hz,2H),8.08(s,1H),7.58(d,J=8.0Hz,2H),7.46(dd,J=8.0,4.9Hz,2H),7.35(t,J=8.2Hz,2H),7.12(s,1H),4.48(q,J=6.9Hz,2H),3.86(dd,J=11.3,4.2Hz,2H),3.23(t,J=11.7Hz,2H),3.09-2.99(m,1H),1.90-1.77

(m,2H),1.64(d,J＝13.2Hz,2H),1.58(s,9H),1.48(t,J＝7.1Hz,3H)。LCMS m/z 568.5[M+H]$^+$。

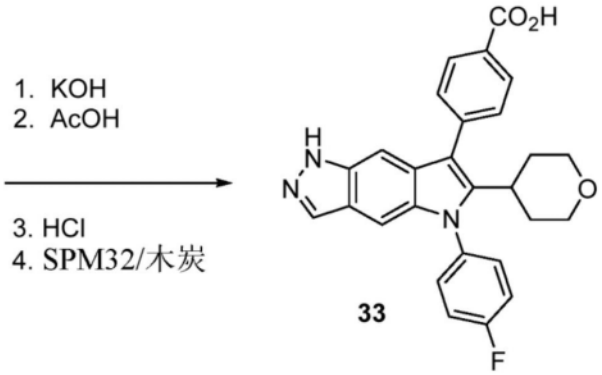
[2576] 步骤2.合成4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(33)

[2577] 将NaOH(6mL,1M,6.0mmol)和哌啶(260μL,2.629mmol)添加至4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸乙酯C58(682mg,1.20mmol)于THF(14mL)和MeOH(7mL)中的溶液中。将混合物在50℃下加热1h。将溶剂浓缩,且将残余物再溶解于少量水中。添加HCl(6mL,1M,6.0mmol),且形成沉淀物。过滤出固体,且用过量水洗涤,得到呈灰白色固体的产物(455.7mg,83%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.02(s,1H),12.60(s,1H),8.11(d,J＝7.7Hz,2H),8.00(s,1H),7.63(t,J＝7.3Hz,4H),7.51(t,J＝8.4Hz,2H),7.26(s,1H),7.07(s,1H),3.73(d,J＝11.2Hz,2H),3.15-3.07(m,2H),3.05-2.96(m,1H),1.72-1.61(m,4H)。LCMS m/z 456.4[M+H]$^+$。

[2578] 从S4替代性制备4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(33)



[2579]



[2580] 步骤1.合成4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸乙酯(C58)

[2581] 在氮气下向反应器A中添加S4(5.42kg)、4-甲氧基羰基苯硼酸(1.786kg)、Na_2CO_3(2.986kg)、1,4-二噁烷(36L)和饮用水(12.5L)。启动搅拌器且将反应器A用真空/氮气循环脱气。在室温下搅拌时,经由反应混合物底部鼓泡氮气,同时经由反应器顶部排出氮气,持续1h。将固体形式的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2加合物(0.186kg)装入到反应器A中。将1,4-二噁烷(1L)脱气(氮气鼓泡5min),且将其用于自反应器A的壁冲洗掉固体。将反应器A加热到74℃-78℃后维持3.5h。接着将反应物在20℃下保持过夜,且接着加热至38.1℃。在18min内将饮

用水(24L)添加至反应器A中,同时将温度保持在36.0℃至38.1℃。在2.5h内将浆液冷却至20℃,且过滤(过滤时间25min)。将滤饼用饮用水(2L×2)洗涤,且接着脱液过夜。将湿滤饼固体和CH_2Cl_2(25L)装入到反应器A中。向容器中装入NaCl(1.1kg)和饮用水(9.9kg)。将内含物混合,以溶解NaCl。将盐水溶液装入到反应器A中。启动搅拌器且将反应器A的内含物在22℃下混合15min。停止搅拌器,且分离各层22min。去除有机层(无乳液)。通过将CH_2Cl_2(5L)装入到反应器A中来反萃取水层。启动搅拌器且混合15min。停止搅拌器,且使各相沉降15min。去除所述CH_2Cl_2层且将其与第和与所述第1CH_2Cl_2层组合。向反应器B中装入木炭(1kg)和产物C58于CH_2Cl_2中的溶液。启动搅拌器且在室温下搅拌23.5h。过滤器设置有Celite®塞且经由Celite®过滤器过滤反应器B的内含物。将Celite®滤饼用CH_2Cl_2(6L)洗涤。在两个单独烧瓶中通过真空蒸馏将CH_2Cl_2溶液浓缩至2.5体积。在旋转时将庚烷(7L)装入各烧瓶中,从而形成浓浆液。两个烧瓶均在室温下保持过夜,并浓缩至4体积。将每个烧瓶冷却至0-5℃,并旋转1h。将每个烧瓶的内含物合并并过滤。将滤饼用CH_2Cl_2:庚烷(1:5)溶液洗涤。将固体装载到托盘中且在真空烘箱中在50℃下干燥3天,得到呈棕色固体状的产物C58(5.3kg,88%产率,8.0重量%1,4-二噁烷溶剂合物)。

[2582] 步骤2.合成4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(33)

[2583] 部分A.水解

[2584] 在氮气下向反应器A中添加4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸酯(C58)(5.2kg)、乙醇(26L,5体积)、水(14.3L,2.7当量)和45%KOH(6.12kg,49.1mol,5.2当量)。启动搅拌器且将反应混合物加热至70℃-75℃后维持1h。将反应物冷却至室温,且经由Celite®塞过滤。将反应器A用乙醇(5L,1体积)冲洗,且用于冲洗Celite®。向反应器A中添加乙酸(2.968kg,49.5mol,5.2当量)和水(17L,3.3体积)。将乙酸/水加热到46℃,且在200rpm下搅拌。在22min内将C58于乙醇中的溶液添加至乙酸/水中,得到细浆液。温度为46.3℃,且pH为6.36。添加乙酸(1.176kg,19.7mol,2当量),且用pH探针测量的pH为5.86。夹套设置有以下特征,以在50℃下保持9h,冷却至20℃,且在20℃下保持过夜。将浆液在20℃下搅拌6h,之后过滤。将浆液过滤24h。装入水以洗涤滤饼(16L,3体积),再过滤所述滤饼一天,得到呈钾盐形式的化合物33(褐色固体,约80%产率)。

[2585] 部分B.游离酸形成

[2586] 向反应器A中添加湿4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(33)钾盐(3.4kg)。将饮用水(44L)添加至反应器A中且启动搅拌器。首先缓慢搅拌所述混合物,且接着在133rpm下搅拌所述混合物,得到很好的浆液。将1M HCl(7.4L)(基于化合物33钾盐的80%分离产率,0.1当量过量)装入到反应器A中。在25℃下保持搅拌3h,且接着放置过夜。通过将所述批次分成两半而在两个过滤器上过滤所述混合物。在过滤8h后,将各过滤器的滤饼用饮用水(2L)洗涤。过滤持续过夜,且将滤饼以真空过滤干燥20h。化合物33在50℃下在真空下干燥2天,且接着在30℃下干燥2天,得到呈棕色固体的产物(游离酸)(3.4kg,80%产率)。

[2587] 部分C.钯清除

[2588] 在氮气下向反应器A中装入化合物33(3.4kg,7.47mol)、MeTHF(34L)、PhosphonicsS SPM32(0.686kg)(PhosphonicsS SPM32＝3-巯基丙基乙基硫醚二氧化硅,金属清除功能二氧化硅)和碳(0.682kg)。在搅拌下将混合物加热至68℃后维持17h。将混合物冷却至43℃,且经由以2英寸硅胶垫为内衬的过滤器过滤。将二氧化硅用MeTHF(6L)冲洗。通过在氮气下将SPM32(0.68kg)、碳(0.681kg)和化合物33于MeTHF中的滤液装入到100L反应器中来进行第2处理。使用MeTHF(4L)帮助将化合物33于MeTHF中的溶液转移回到反应器中。始搅拌且将混合物加热到68℃。将混合物搅拌23h,冷却至50℃-60℃,且如上文所述地过滤。此过程再重复两次。经由0.2微米过滤器将滤液过滤到旋转蒸发烧瓶中,且浓缩为湿固体。添加EtOH(8L),且继续真空蒸馏,得到固体。将所述固体在50℃下在真空下干燥过夜,得到化合物33(1.95kg,8%乙醇溶剂合物)。

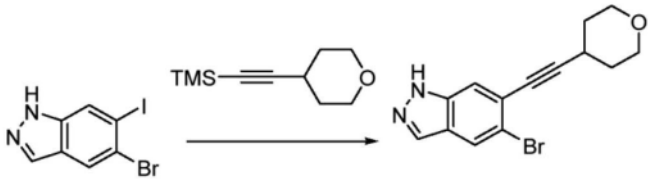
[2589] 部分D.干燥程序

[2590] 向含有化合物33(1.95kg,8重量%乙醇溶剂合物)的烧瓶中添加无水CH_2Cl_2(10L)。将混合物在真空下蒸馏成粘性浆液。添加CH_2Cl_2(10L),且将混合物再次在真空下蒸馏,得到湿固体。添加CH_2Cl_2(10L),得到浆液。将浆液转移至反应器A中且使用额外CH_2Cl_2(10L)将烧瓶中的残余内含物转移至反应器A中。启动搅拌器,且将浆液加热到37℃,并在35℃-37℃下保持2h。接着在30min内将浆液冷却至18℃,且在18℃下保持30min。将浆液过滤,且在室温下在2h内用CH_2Cl_2(2L×2)洗涤。将滤出的固体材料装载到托盘中,且在70℃真空烘箱中干燥过夜。将固体粉碎成细粉末,且再干燥4h,得到呈米色固体的化合物33(1.36kg,72%产率,针对EtOH溶剂合物校正,和0.4%水)。

[2591] 替代性制备4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-

[2592] 基]苯甲酸(33)

[2593] 步骤1.合成5-溴-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑

[2594] 

5-溴-6-碘-1*H*-吲唑 **(C1)**

5-溴-6-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)乙炔基)-1*H*-吲唑 **(C2)**

[2595] 将5-溴-6-碘-1H-吲唑(C1)(45.0g,139.35mmol,1当量)分配于乙醇(270mL,6体积)中。装入三甲基((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)硅烷(27.95g,153.28,1.1当量)和氢氧化钾40%w/v溶液(41.05mL,292.63mmol,2.1当量)。

[2596] 多次抽真空且用氮气喷射反应器。将钯-双(三苯基膦)二氯化物(0.978g,1.39mmol,0.01当量)和碘化亚铜(1.34g,6.97mmol,0.05当量)添加至反应物中。多次抽真空且用氮气喷射反应器。将反应物加热至75℃。在反应完成后,冷却反应物且装入DCM(270mL,6体积),随后装入氯化铵溶液[9.2重量%](270mL,6体积)。停止搅拌且分离各层。用氯化铵水溶液[9.2重量%](270mL,6体积)洗涤有机层。将氯化氢[0.125M](60mL,0.054当量)装入到含有有机层的反应器中,获得5-6的pH且搅拌不少于30分钟。停止搅拌且分离

各层。用NaCl水溶液[8.7重量%](270mL,6体积)洗涤有机层。蒸馏有机层,装入DCM(270mL,6体积),且继续蒸馏,重复两次。将所得浆液加热至回流,且添加环己烷[90mL,2体积]。在5h内将反应物冷却至20℃。过滤所述浆液且用DCM/环己烷[1体积]的1:1混合物冲洗所述反应器。在45℃真空烘箱中在氮气流下干燥湿滤饼。产物5-溴-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑(C2)以80%产率分离。

[2597] 可用于如上文所述的步骤1中的替代性试剂和溶剂的实例如下:

[2598] 溶剂:醇溶剂,如1-丁醇、异丙醇(IPA)、THF/醇混合物、MeTHF/醇;

[2599] 碱:NaOH、K_2CO_3、Na_2CO_3、Cs_2CO_3 NaOtBu、KotBu;

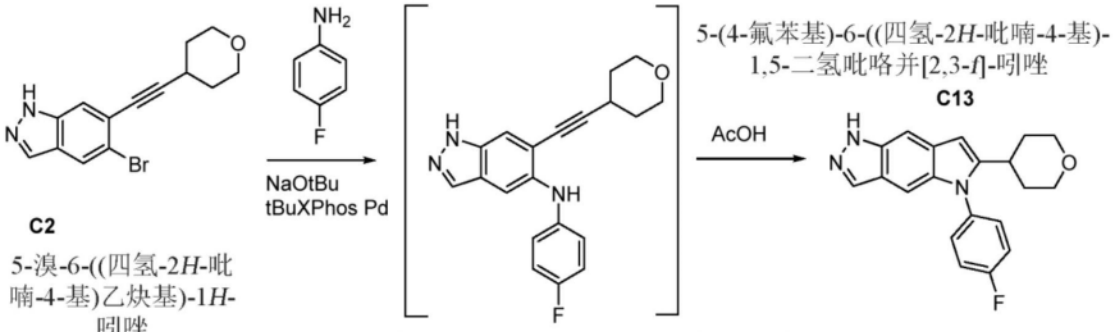
[2600] 催化剂:$Pd(PPh_3)_4$;

[2601] 使用CuI或CuI/PPh_3,以KOH为碱进行无钯反应;

[2602] 在DMF中/以DBU为碱,与cat H_2O进行反应。

[2603] 步骤2.合成5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑(C13)

[2604]



C2

5-溴-6-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)乙炔基)-1*H*-吲唑

N-(4-氟苯基)-6-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)乙炔基)-1*H*-吲唑-5-胺

C12

5-(4-氟苯基)-6-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-*f*]-吲唑

C13

[2605] 将叔-丁醇钠97%(99.2g,1032.2mmol,2.1当量)添加至含有乙醇(900mL,6体积)的反应器中。脱气且用氮气多次喷射溶液。添加5-溴-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑(C2)(150g,193.99mmol,1当量)和4-氟苯胺(60.08g,52.22mL,540.67mmol,1.1当量)。施加真空和氮气吹扫循环3次

[2606] 添加氯(2-二-叔-丁基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2-氨基乙基)苯基]钯(II)(11.796g,17.203mmol,0.035当量)且脱气并用氮气喷射不少于3次。将反应器加热至65℃。反应完成后,在60℃下添加乙酸(140.2g,133.65mL,2334.7mmol,4.75当量),且继续搅拌不少于3小时。反应完成后,将反应器冷却至20℃,且将NaOH[0.5M](900mL,6体积)和DCM(600ml,4体积)添加至反应器中。停止搅拌且分离各层。用DCM反萃取水层。将有机层合并且将有机溶液蒸馏至3体积。将DCM(900mL,6体积)装入反应器中,且继续蒸馏;再重复所述过程两次。将反应器加热至38℃且在2小时内添加正/g1]-庚烷(450mL,3体积)。在3小时内将反应器冷却至20℃。过滤浆液且以1:1比率的DCM/正-庚烷(1体积)冲洗湿滤饼。干燥湿滤饼,将真空烘箱设置至45℃。产物5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑(C13)以85%产率分离。

[2607] 可用于如上文所述的步骤2中的替代性试剂和溶剂的实例如下:

[2608] 溶剂:醇溶剂,如1-丁醇、叔丁醇、异丙醇(IPA)、tAmOH、THF、MeTHF、CPMe、甲苯、DMF、ACN、DMA、二甘醇二甲醚;

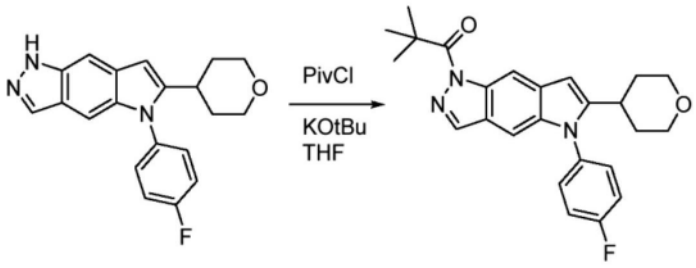
[2609] 碱:NaOH、K_3PO_4、K_2CO_3、NaOtBu、KotBu;NaOEt;

[2610] 催化剂,一般来说,所有各代催化剂均应起作用:PdtBuXPhos G1-4(经测试);具有配体的$(PdOAc)_2Pd$(肉桂基)Cl_2:BrettPhos、SPHos、XPhos、XantPhos、dppf、JosiPhos;cataCXium® A(注:N-(4-氟苯基)-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吲唑-5-胺环化为5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑;

[2611] 试剂:试剂:酸,路易斯酸,如铜盐和热量。

[2612] 步骤3.合成1-(5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮

[2613]



C13

5-(4-氟苯基)-6-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-*f*]吲唑

C14

1-(5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-*f*]吲哚-1(5*H*)-基)2,2-二甲基丙-1-酮

[2614] 将5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑(C13)(367.5g,1.09mol,1当量)溶解于THF(5.15L,14体积)中。将反应器冷却至-6℃,且添加KOtBu[2M于THF中](0.71L,1.3当量)。将所述溶液搅拌不少于20分钟。在-6℃-0℃下将三甲基乙酰氯(0.193L,1.43当量)添加至反应器中且在0℃下将内含物搅拌1h。反应完成后,在1小时内将反应器加热到18℃-20℃。将$NaHCO_3$溶液(101g,1.1当量1.5L,4体积的水)和MTBE(1.5L,4体积)的水溶液添加至反应器中。将内含物在20℃下搅拌不少于30分钟。停止搅拌且分离各层。通过在纯化水(1.5L,4体积)中混合NaCl(301g,4.7当量)来制备NaCl水溶液。将NaCl水溶液添加到有机层中,且搅拌不少于30分钟。停止搅拌且分离各层。将MP-TMT树脂(73.5g,20重量%)添加至反应器中,将反应器加热至50℃,且搅拌不少于12小时。经硅藻土床过滤反应器内含物且用MTBE(0.7L,2体积)洗涤硅藻土。将有机滤液蒸馏至2-3体积。将甲醇(0.91L,2.5体积)添加至反应器中且将反应器加热至60℃。搅拌1小时,且将甲醇(0.184L,0.5体积)添加至反应器中。将内含物冷却至40℃。在40℃下将内含物搅拌1小时。在4小时内添加甲醇(1.64L,4.5体积)。在至少4小时内将所述内含物冷却至10℃且使所述内含物在10℃下老化至少18小时。过滤批料,且用甲醇(1.38L,3.75体积)和THF(0.46L,1.25体积)的混合物冲洗湿滤饼。在真空下在45℃下干燥所述湿滤饼。产物1-(5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(C14)以80%产率分离。

[2615] 可用于如上文所述的步骤3中的替代性试剂和溶剂的实例如下:

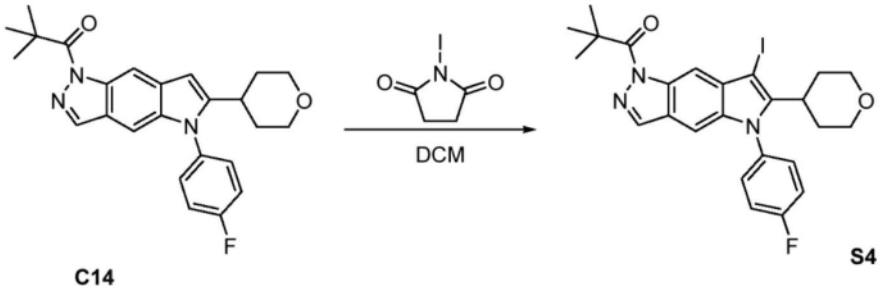
[2616] 溶剂:MeTHF、DCM;

[2617] 碱:Li/Na/K OtBu、Na/K/LiOtAm。

[2618] 步骤4.合成1-(5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1

(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮

[2619]



C14

1-(5-(4-氟苯基)-7-碘-6-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-*f*]吲哚-1(5*H*)-基)2,2-二甲基丙-1-酮

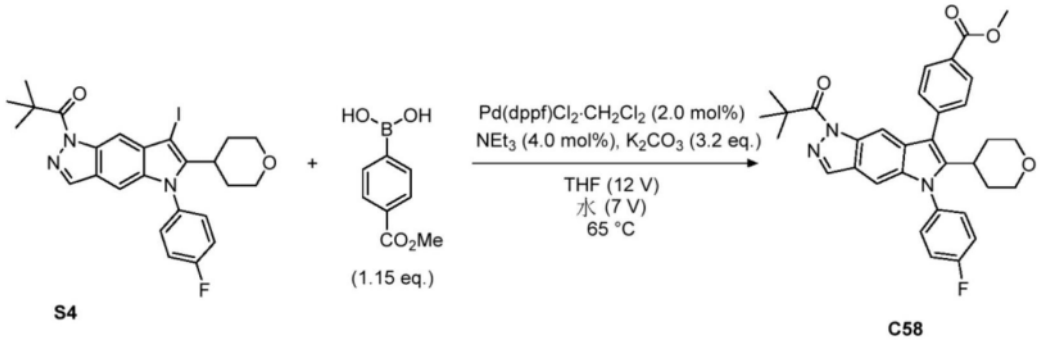
S4

1-(5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-*f*]吲哚-1(5*H*)-基)2,2-二甲基丙-1-酮

[2620] 将1-(5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲哚-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(C14)(30.76g,73.3mmol,1当量,限制试剂)溶解于二氯甲烷(307.6mL,10体积)中。将反应器冷却至-5℃且在-5.0℃-0℃下添加N-碘琥珀酰亚胺(18.23g,76.99mmol,1.05当量)。在-5℃下搅拌反应物不少于30分钟。反应完成后,在0℃下将硫代硫酸钠水溶液($Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ 9g,0.037mmol,在纯化水(0.1L,2.4体积)中的0.5当量)添加至所述反应物中。将内含物在0℃下搅拌不少于30分钟,随后升温至20℃。停止搅拌且分离各层。将$NaHCO_3$水溶液($NaHCO_3$ 8.7g,0.1mmol,溶解于纯化水(0.12L,3.7体积)中的1.3当量)添加至有机层。搅拌不少于30分钟,停止搅拌且分离各层。添加纯化水(133mL,4.3体积)中的NaCl水溶液(NaCl 20g,0.34mmol,4.7当量)在纯净水。搅拌不少于30分钟,停止搅拌且分离各层。将有机层蒸馏至2-3体积。将THF(0.15L,5体积)添加至反应器中且将其蒸馏至2-3体积,重复2-3次。将THF(至多2体积)添加至反应器中,获得总计4体积。将浆液加热至56℃-58℃的内部温度。在1小时内在56℃下将MeOH(0.061L,2体积)添加至反应器中。将反应器内含物冷却至52℃,且将其搅拌不少于30分钟。在52℃下在3小时内将MeOH(0.25L,8体积)添加至反应器中。将所述浆液以5℃/h速率冷却至20℃。将反应器内含物在20℃下搅拌不少于30分钟。过滤所述浆液且用MeOH(0.03L,1体积)冲洗湿滤饼。在真空下在60℃下干燥所述湿滤饼。产物1-(5-(4-氟苯基)-7-碘-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲哚-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(S4)以90%产率分离。

[2621] 可用于如上文所述的步骤4中的替代性溶剂的实例为THF、MeTHF、CAN、EtOAc、DMF、二氯乙烷(DCM)。

[2622] 步骤5.合成4-(5-(4-氟苯基)-1-特戊酰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲哚-7-基)苯甲酸甲酯

[2623] 

1-(5-(4-氟苯基)-7-碘-6-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-*f*]吲哚-1(5*H*)-基)2,2-二甲基丙-1-酮

(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸

4-(5-(4-氟苯基)-1-特戊酰基-6-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-*f*]吲哚-7-基)苯甲酸甲酯

[2624] 将1-(5-(4-氟苯基)-7-碘-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲哚-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(S4)(10.0g,18.3mmol,1.0当量)、4-(甲氧基羰基)苯基]硼酸(3.80mL g,21.1mmol,1.15当量)和四氢呋喃(100mL,10体积)添加至反应器中且开始搅拌。通过在25℃下在单独容器中将碳酸钾(8.11g,58.7mmol,3.2当量)添加至水(70mL,7体积)中来制备碳酸钾于水中的溶液。使用三次真空-氮气循环对所述混合物脱氧。将碳酸钾水溶液添加至反应器中。使用三次连续真空-氮气循环对所得双相混合物脱氧。在单独容器中,将三乙胺(74mg,0.73mmol,0.04当量)添加至Pd(dppf)Cl_2(0.30g,0.37mmol,0.020当量)和四氢呋喃(10mL,1体积)的混合物中。使用三次真空-氮气循环脱氧且将所述混合物搅拌约1-2h。将催化剂浆液添加至反应器中,用额外四氢呋喃(10mL,1体积)冲洗掉[反应混合物中的总四氢呋喃(120mL,12体积)],且进行额外三次真空-氮气循环。将反应物加热至65℃。反应完成后,将反应器内含物冷却至55℃,且分离各层。将四氢呋喃(180mL,18体积)和硅藻土(100重量%,10.00g)添加至反应器中且在55℃下搅拌1小时。过滤反应混合物,且用四氢呋喃(20mL,2体积)冲洗滤饼。将SEM26(2g;20重量%)装入反应器中且将混合物加热至30℃-35℃达不少于18小时。过滤反应混合物。将滤液蒸馏至5体积。添加THF(150mL,15体积)且将其蒸馏至约7-8体积。将反应器内含物加热至60℃-65℃。将反应器内含物冷却至50℃。在50℃下在2-3小时内添加乙醇(140mL,14体积)且继续搅拌30min。将混合物以以5℃/h速率冷却至10℃。在10℃下将浆液搅拌不少于1h且过滤所述混合物。用乙醇(20mL,2×1体积)冲洗湿滤饼。在真空下在65℃下将固体干燥不少于12h。产物4-(5-(4-氟苯基)-1-特戊酰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲哚-7-基)苯甲酸甲酯(C58)以80%产率分离。

[2625] 可用于如上文所述的步骤5中的替代性试剂和溶剂的实例如下:

[2626] 溶剂:二噁烷、MeTHF、IPA、甲苯、ACN、DMSO、EtOH;

[2627] 催化剂单齿配体:PCy_3 P(tBu)$_3$、DavePhos、SPhos Pd(PPh_3)$_2Cl_2$、Xphos、CataCXium;Pd(AmPhos)Cl2、RuPhos;

[2628] 双齿配体:Pd(dippf)Cl_2、Pd(dtbpf)Cl_2、Pd(DPEPhos)Cl_2、Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2、Pd(Xantphos)Cl_2、Pd(dppb)Cl_2;

[2629] 碱:K_2CO_3、Na_2CO_3、K_3PO_4。

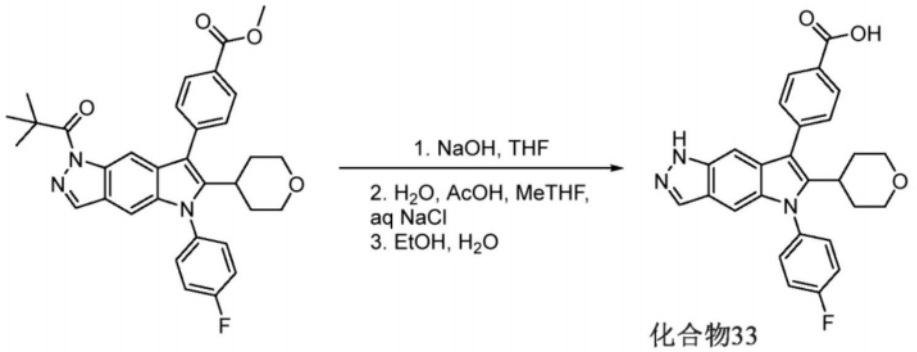
[2630] 步骤6.吹扫残余芳基二聚物的任选的重结晶程序

[2631] 将4-(5-(4-氟苯基)-1-特戊酰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,

3-f]吲唑-7-基)苯甲酸甲酯装入反应器中。添加THF(9体积)且将反应器内含物加热至60℃。将反应器内含物冷却至50℃。在2-3小时内添加乙醇(18体积)。将所得浆液在50℃下搅拌30min。将所述浆液以5℃/h速率冷却至10℃内部温度。将所述浆液在10℃下搅拌不少于1h。过滤混合物

[2632] 用乙醇(2×1-2V)L(2×1-2V)冲洗湿滤饼。在真空下在65℃下将固体干燥不少于12h。产物4-(5-(4-氟苯基)-1-特戊酰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基)苯甲酸甲酯以85%产率分离

[2633]



C58

4-(5-(4-氟苯基)-1-特戊酰基-6-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-*f*]吲哚-7-基)苯甲酸甲酯

化合物33

4-(5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-*f*]吲哚-7-基)苯甲酸

[2634] 将4-(5-(4-氟苯基)-1-特戊酰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基)苯甲酸甲酯(C58)(25.1g,45.337mmol,1当量,限制试剂)和THF(326.3mL,13体积)添加至反应器中。将氢氧化钠[2N](5.44g,68.0mL,136.01mmol,3当量)添加至反应器中且加热至58℃。反应完成后,将反应器冷却至20℃。将水(75.3mL,3体积)、乙酸(10.89g,10.38mL,181.35mmol,4当量)和2-MeTHF(251mL,10体积)添加至反应器中且搅拌不少于30分钟。停止搅拌且分离各层。将水(75.3mL,3体积)添加至有机层且萃取。分离各层,且将水(0.120L,4.7体积)中的6.5重量%氯化钠溶液(NaCl 8.2g,0.14mmol,3.1当量)添加至有机层。搅拌不少于30分钟,接着停止搅拌并分离各层。将有机层蒸馏至2-3体积。将EtOH(0.176mL,7体积)添加至反应器中,并继续蒸馏。添加EtOH(0.150L,6体积)和水(25.1mL,1体积),且将浆液蒸馏至2-3体积。将EtOH(0.150L,6体积)和水(25.1mL,1体积)添加至反应器中,且继续蒸馏至3体积。将EtOH(0.150L,6体积)和水(25.1mL,1体积)添加至反应器中且在40℃下搅拌不少于30分钟。将所述反应器以5℃/h速率冷却至20℃-25℃。将反应器内含物在20℃下搅拌至少30分钟。过滤所述浆液,且用EtOH/H_2O 1:1混合物(50mL,2体积)冲洗湿滤饼。将湿滤饼转移至设置为66℃的真空烘箱且将材料干燥不少于12小时。产物4-(5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基)苯甲酸(化合物33)以90%产率分离。

[2635] 可用于如上文所述的步骤5中的替代性试剂和溶剂的实例如下:

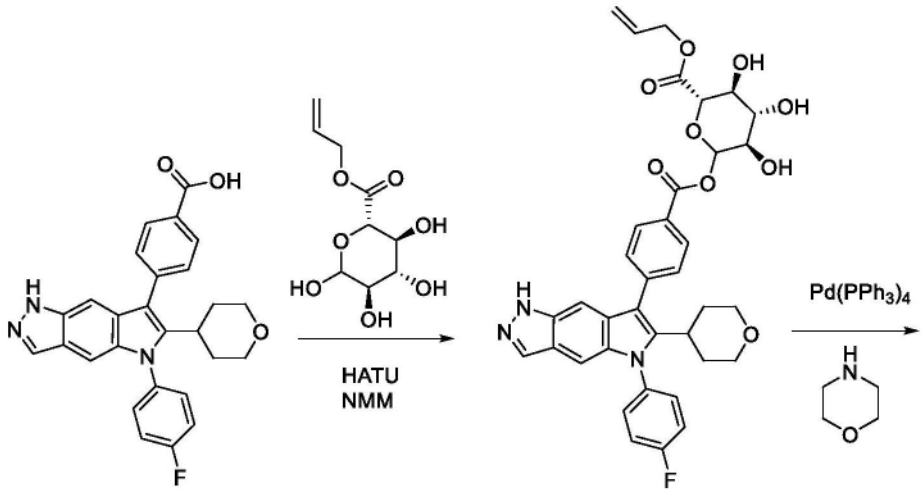
[2636] 溶剂:MeTHF、EtOH、MeOH、IPA;

[2637] 碱:LiOH、NaOH、KOH

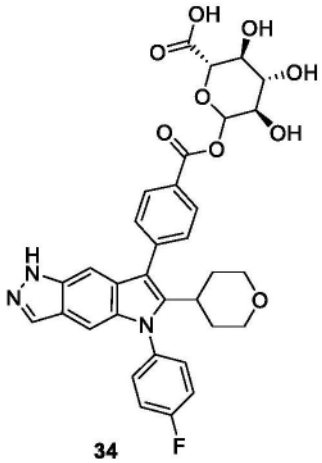
[2638] 处理:乙酸、HCl。

[2639] 化合物34

[2640] (2S,3S,4S,5R)-6-[4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲哚-7-基]苯甲酰基]氧基-3,4,5-三羟基-四氢吡喃-2-甲酸(34)

[2641] 

33 C59



34

[2642] 步骤1.合成(2S,3S,4S,5R)-6-[4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲哚-7-基]苯甲酰基]氧基-3,4,5-三羟基-四氢吡喃-2-甲酸烯丙酯(C59)

[2643] 将MeCN(12mL)和NMM(210μL,1.91mmol)添加至4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲哚-7-基]苯甲酸33(449mg,0.96mmol)、(2S,3S,4S,5R)-3,4,5,6-四羟基四氢吡喃-2-羧酸烯丙酯(224mg,0.96mmol)和HATU(370mg,0.97mmol)的混合物中。使反应物在室温下搅拌过夜。将混合物在CH_2Cl_2中稀释,且用50%饱和碳酸氢钠洗涤。使有机相穿过相分离器且真空浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-10%甲醇/CH_2Cl_2)得到产物,其不经进一步纯化即用于后续步骤(228mg,35%)。LCMS m/z 672.5$[M+H]^+$。

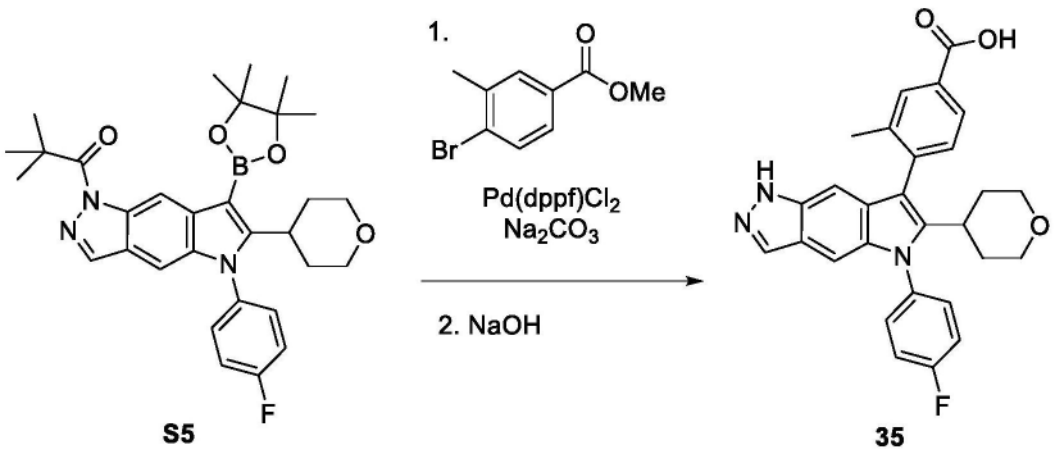
[2644] 步骤2.合成(2S,3S,4S,5R)-6-[4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲哚-7-基]苯甲酰基]氧基-3,4,5-三羟基-四氢吡喃-2-甲酸(34)

[2645] 向(2S,3S,4S,5R)-6-[4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲哚-7-基]苯甲酰基]氧基-3,4,5-三羟基-四氢吡喃-2-甲酸烯丙酯(54mg,0.08mmol)于CH_2Cl_2(7.2mL)中的溶液中添加吗啉(14μL,0.16mmol)。将溶液用氮气吹扫,接着添加$Pd(PPh_3)_4$(3mg,0.003mmol)。使混合物搅拌30min。添加MP-TMT树脂且将混合物再搅拌4h。将混合物过滤且浓缩。通过反相色谱法(梯度:0-100%MeCN于具有0.2%甲酸改性剂的水中)纯

化,得到所需产物(20.3mg,42%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.55(s,1H),8.16-8.10(m,2H),7.94(d,J=1.0Hz,1H),7.71-7.61(m,2H),7.60-7.52(m,2H),7.50-7.39(m,2H),7.22(t,J=1.2Hz,1H),7.01(d,J=1.1Hz,1H),5.65-5.57(m,1H),5.50(d,J=4.3Hz,1H),5.31-5.19(m,1H),3.77(d,J=8.7Hz,1H),3.66(d,J=10.9Hz,2H),3.40-3.32(m,4H),3.11-2.89(m,3H),1.65-1.48(m,4H)。LCMS m/z 632.5[M+H]$^+$。

[2646] 化合物35

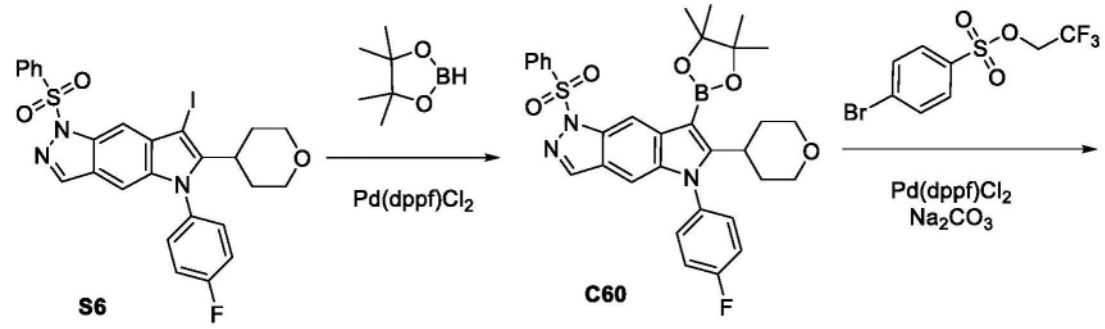
[2647] 4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]-3-甲基-苯甲酸(35)

[2648] 

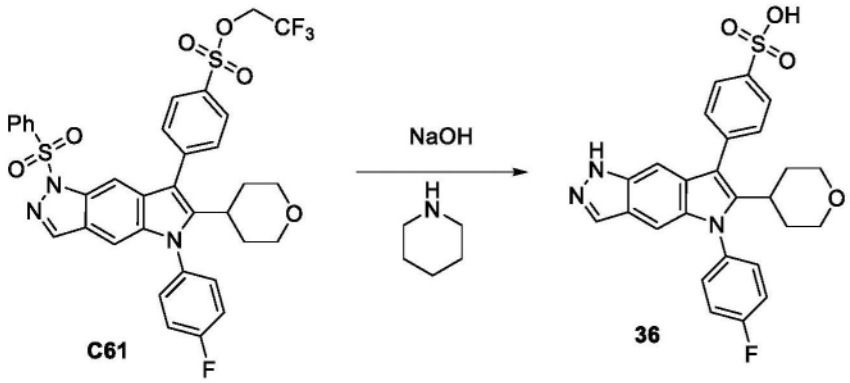
[2649] 将1-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮S5(257.2mg,0.39mmol)、4-溴-3-甲基-苯甲酸甲酯(202.3mg,0.88mmol)和Pd(dppf)Cl_2(37.8mg,0.05mmol)的混合物置于氮气气氛下(抽真空/氮气循环×3)。添加1,4-二噁烷(1.9mL)和碳酸钠(685μL 2M,1.4mmol)。将混合物在90℃下加热45min。冷却后,用CH_2Cl_2(5mL)稀释混合物,通过Celite®垫过滤,且将滤液真空浓缩。将残余物溶解于THF(4.2mL)和MeOH(2.1mL)中且添加氢氧化钠(2.3mL,1M,2.31mmol)。接着将混合物在50℃下加热2h。在真空下去除溶剂,且将其再溶解于少量水中。添加HCl(2.3mL,1M,2.3mmol),且将混合物真空浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:含有1%AcOH的5-20%EtOAc/CH_2Cl_2)纯化,得到呈白色固体的产物(24.8mg,14%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.97(s,1H),12.52(s,1H),8.00(s,2H),7.89(d,J=7.7Hz,1H),7.67-7.58(m,2H),7.50(t,J=8.5Hz,2H),7.45(d,J=7.9Hz,1H),7.16(s,1H),6.83(s,1H),3.74-3.61(m,2H),3.10-2.97(m,2H),2.88-2.73(m,1H),2.18(s,3H),1.76-1.51(m,3H),1.44-1.31(m,1H)。LCMS m/z 470.44[M+H]$^+$。

[2650] 化合物36

[2651] 4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯磺酸(36)



[2652]



[2653] 步骤1.合成1-(苯磺酰基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡咯并[2,3-f]吲唑(C60)

[2654] 将含有1-(苯磺酰基)-5-(4-氟苯基)-7-碘-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑S6(96.7mg,0.16mmol)和Pd(dppf)Cl_2(5.2mg,0.007mmol)的烧瓶用氮气吹扫。添加间二甲苯(760μL)且将溶液脱气。添加Et_3N(80μL),接着添加4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(36μL,0.25mmol),且将所述混合物在150℃下加热1h。将混合物过滤且真空浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-5%EtOAc/CH_2Cl_2)纯化,得到呈浅黄色固体状的产物,其具有8%来自减少的起始材料的杂质,所述杂质与所述产物共同洗脱。产物不经进一步纯化即用于后续步骤(67.7mg,64%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.93(s,1H),8.13(s,1H),8.00(d,J=7.9Hz,2H),7.52(t,J=8.3Hz,1H),7.41(t,J=7.7Hz,2H),7.01(s,1H),4.02(dd,J=11.5,4.1Hz,2H),3.32(t,J=11.7Hz,2H),3.14-3.03(m,1H),2.49-2.36(m,2H),1.63-1.59(m,2H),1.53(s,12H)。LCMS m/z 602.4$[M+H]^+$。

[2655] 步骤2.合成4-[1-(苯磺酰基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯磺酸2,2,2-三氟乙酯(C61)

[2656] 将4-溴苯磺酸2,2,2-三氟乙酯(24mg,0.08mmol)、1-(苯磺酰基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡咯并[2,3-f]吲唑C60(50mg,0.08mmol)、碳酸钠(112μL的2M,0.2mmol)和Pd(dppf)Cl_2(5.9mg,0.007mmol)于1,4-二噁烷(150μL)中的溶液用氮气吹扫,且将反应物在90℃下加热1.5h。冷却后,添加水和CH_2Cl_2且使用相分离器分离各层。将有机层真空浓缩且通过硅胶色谱法(梯度:0-20%EtOAc/二氯甲烷)纯化,得到产物(17.5mg,26%)。LCMS m/z 714.4$[M+H]^+$。

[2657] 步骤3. 4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯磺酸(36)

[2658] 将哌啶(4.1mg,0.05mmol)和NaOH(61μL,2M,0.12mmol)添加至4-[1-(苯磺酰基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯磺酸2,2,2-三氟乙酯C61(17.5mg,0.02mmol)于MeOH(87.5μL)和THF(175μL)中的溶液中。将反应物加热至55℃后维持1h,接着在室温下搅拌过夜。将混合物真空浓缩,添加水(1mL),且使用1M HCl将混合物酸化至pH 3。接着将混合物真空浓缩且通过反相色谱法(C18柱。梯度:0-100%MeCN于具有0.1%甲酸的水中)纯化,得到产物(9.4mg,73%)。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.50(s,1H),8.03-7.96(m,2H),7.63-7.49(m,4H),7.41(t,J=8.5Hz,2H),7.29(s,1H),7.11(d,J=1.1Hz,1H),3.86-3.75(m,2H),3.25-3.16(m,2H),3.11-3.04(m,1H),1.88-1.65(m,4H)。LCMS m/z 492.4$[M+H]^+$。

[2659] 化合物37-44

[2660] 化合物37-44在两个步骤中根据对于来自S6的化合物33所述的方法(如通过方法B所指示)由S6制备。在一些实例中,使用替代性铃木偶合条件,如通过方法A所指示,使用HPLC或常压反相色谱法进行最终产物的纯化。

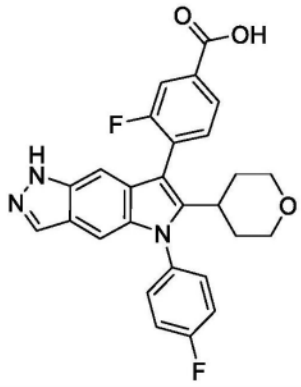
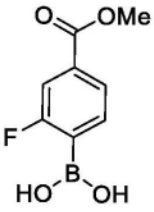
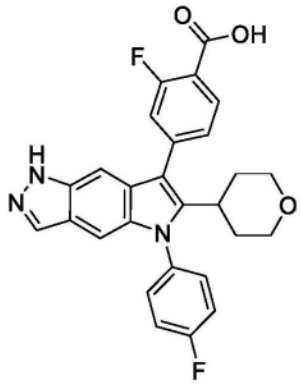
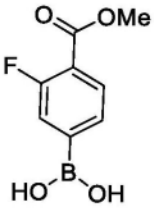
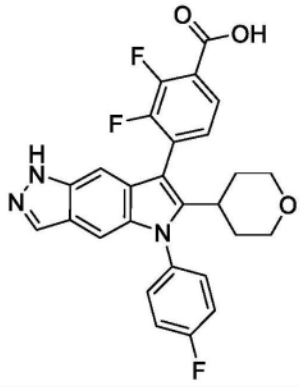
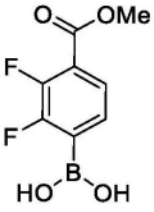
[2661] 化合物37-44中的铃木偶合步骤的偶合条件:

[2662] 方法A:步骤1.硼酸或硼酸酯、XPhos Pd G3、K_3PO_4、1,4-二噁烷-水,85℃,1h。步骤2.NaOH、THF-MeOH。

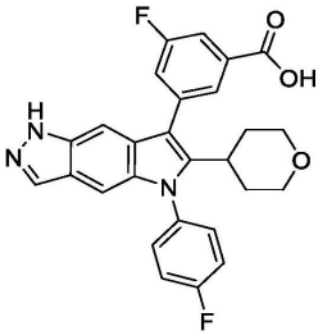
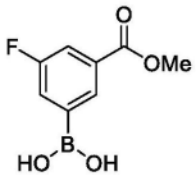
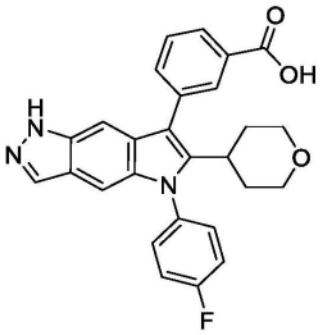
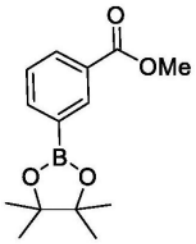
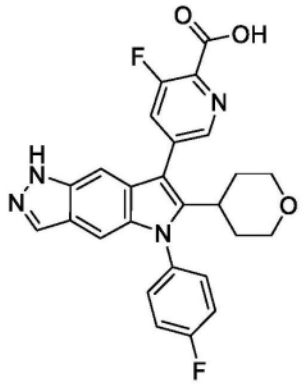
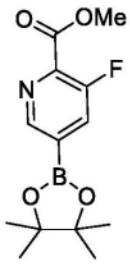
[2663] 方法B:步骤1.硼酸或硼酸酯、Pd(dppf)Cl_2、2M Na_2CO_3、1,4-二噁烷,90℃,1h。步骤2.NaOH、THF-MeOH

[2664] 表5.化合物37-44的制备方法、结构、物理化学数据

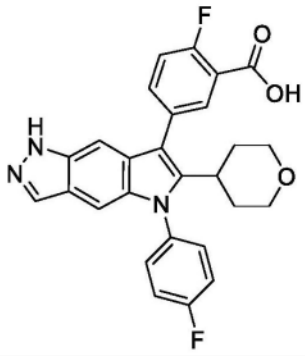
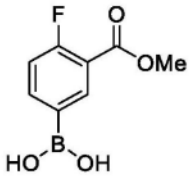
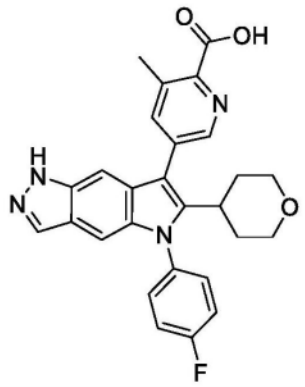
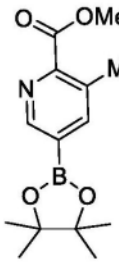
[2665]

化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
37	*方法A，来自S6* 		NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.00 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.16 (s, 2H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 3.21 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 3.04 - 2.92 (m, 1H), 1.86 - 1.62 (m, 4H). LCMS *m/z* 474.7 $[M+H]^+$.
38	*方法B，来自S6* 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.10 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.6, 4.8 Hz, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 3.83 (dd, J = 11.4, 3.5 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 1.83 (qd, J = 13.1, 3.9 Hz, 2H), 1.71 (d, J = 12.6 Hz, 2H). LCMS *m/z* 474.4 $[M+H]^+$.
39	*方法B，来自S6* 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.00 (s, 1H), 7.88 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.82 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 1.85 - 1.64 (m, 4H). LCMS *m/z* 492.4 $[M+H]^+$.

[2666]

化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
40	*方法 B[1]，来自 S6* 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.01 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.86 (dd, J = 10.7, 2.8 Hz, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 3.11 - 3.00 (m, 1H), 1.90 - 1.76 (m, 2H), 1.72 (d, J = 12.6 Hz, 2H). LCMS *m/z* 474.4 $[M+H]^+$.
41	*方法 A[2]，来自 S6* 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.15 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.9, 5.1 Hz, 3H), 7.41 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.80 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.09 - 2.98 (m, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.70 (d, J = 12.9 Hz, 2H). LCMS *m/z* 456.4 $[M+H]^+$.
42	*方法 B，来自 S6* 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.64 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.5, 4.8 Hz, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.25 (td, J = 11.2, 3.3 Hz, 2H), 3.09 (tt, J = 11.0, 4.8 Hz, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 4H). LCMS *m/z* 475.7 $[M+H]^+$.

[2667]

化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	^{1}H NMR; *LCMS m/z* [M+H]$^+$
43	方法B，来自S6 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.01 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 8.5, 4.8 Hz, 2H), 7.39 (s, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.81 (dd, J = 12.5, 3.3 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 1.86 - 1.67 (m, 4H). LCMS *m/z* 474.4 [M+H]$^+$.
44	方法B，来自S6 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.61 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.6, 4.8 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 3.06 (dt, J = 11.1, 5.8 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.85 - 1.68 (m, 4H). LCMS *m/z* 471.4 [M+H]$^+$.

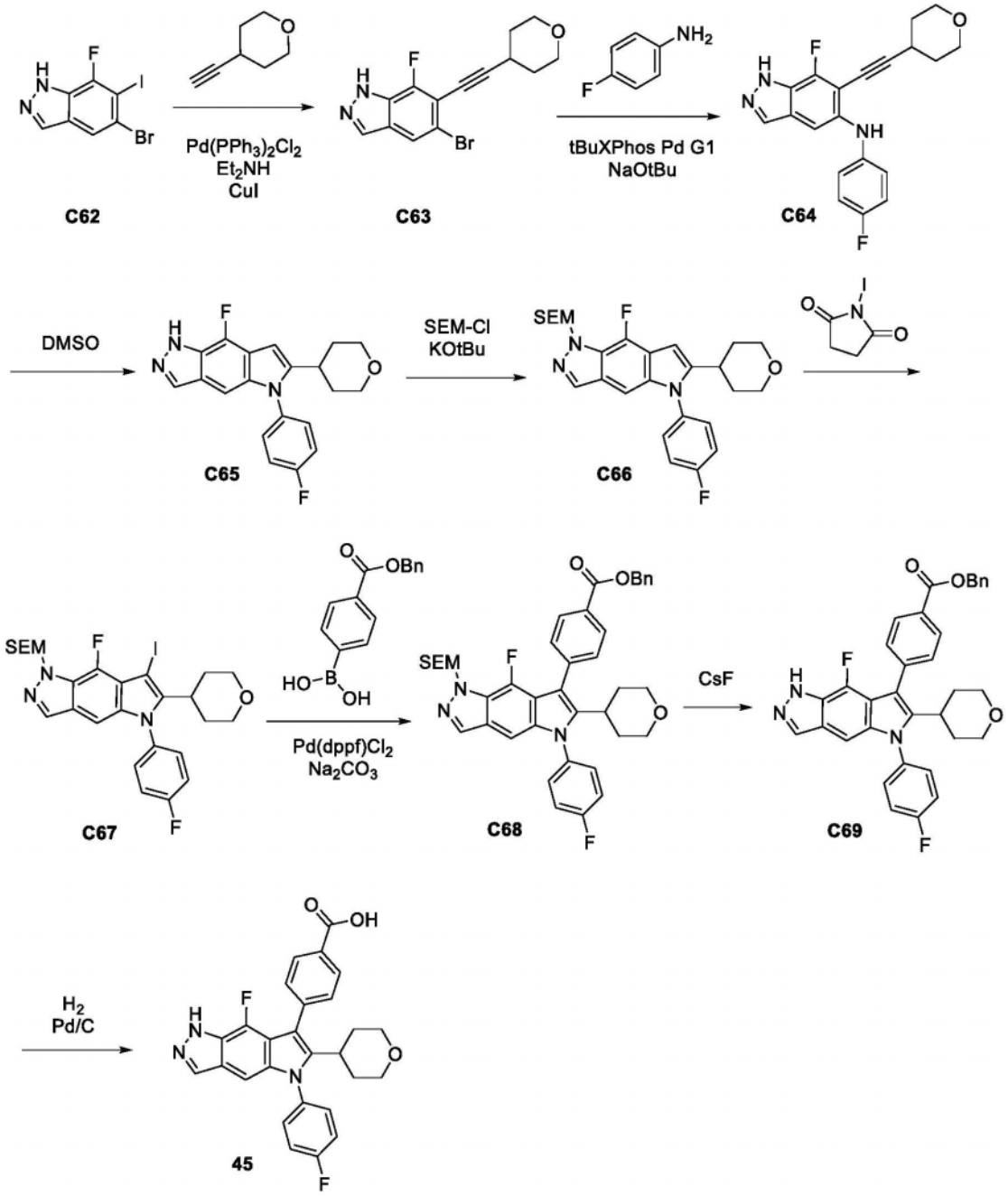
[2668] 1.通过反相HPLC纯化。方法:C18 Waters Sunfire柱(30×150mm,5微米)。梯度:10-100%MeCN于具有0.2%甲酸的H_2O中。

[2669] 2.通过C18柱反相色谱法纯化。梯度:10-100%MeCN/H_2O梯度:10-100%MeCN/H_2O。

[2670] 化合物45

[2671] 4-[8-氟-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(45)

[2672]



[2673] 步骤1.合成5-溴-7-氟-6-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)-1H-吲唑(C63)

[2674] 在氮气气氛下将DMF(12mL)添加至含有5-溴-7-氟-6-碘-1H-吲唑C62(2.0g,5.87mmol)的小瓶中。将所述反应混合物用氮气再吹扫10min。依次添加4-乙炔基四氢吡喃(845mg,7.67mmol)、Et_2NH(2mL,19.3mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(210mg,0.30mmol)和CuI(83mg,0.44mmol),且将所述混合物加热至90℃后维持过夜。接着将混合物浓缩至干燥,且接着添加水和CH_2Cl_2。使用相分离器分离有机相,接着将其真空浓缩。通过硅胶色谱法(洗脱剂:EtOAc/庚烷)纯化,得到产物5-溴-7-氟-6-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)-1H-吲唑(1.32g,70%)。LCMS m/z 323.1$[M+H]^+$。

[2675] 步骤2.合成7-氟-N-(4-氟苯基)-6-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)-1H-吲唑-5-胺(C64)

[2676] 将NaOtBu(2.54g,26.4mmol)添加至5-溴-7-氟-6-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)-1H-

吲唑C63(4.78g,14.8mmol)和4-氟苯胺(2.1mL,22.2mmol)于tBuOH(80mL)中的溶液中。将混合物用氮气吹扫10min。添加tBuXPhos Pd G1(365mg,0.53mmol),且将所述反应物再用氮气吹扫10min,接着加热至70℃后维持1h。添加水和CH_2Cl_2,并且在相分离器上分离各相。通过硅胶色谱法(洗脱剂:乙酸乙酯/CH_2Cl_2)纯化,得到产物(4.48g,86%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.55(s,1H),8.11-7.84(m,1H),7.49(s,1H),7.24(s,1H),7.11-7.01(m,2H),7.01-6.88(m,2H),3.70(dt,J=10.2,4.5Hz,2H),3.40(t,J=9.9Hz,2H),2.91(dt,J=9.2,4.8Hz,1H),1.75(dd,J=10.9,5.6Hz,2H),1.50(qd,J=12.8,10.8,6.0Hz,2H)。

[2677] 步骤3.合成8-氟-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑(C65)

[2678] 将7-氟-N-(4-氟苯基)-6-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)-1H-吲唑-5-胺C64(4200mg,11.9mmol)于DMSO(17mL)中的溶液在150℃下微波加热2h。添加水和EtOAc/Et_2O(1:1)。将水层用EtOAc洗涤,且将有机层合并,接着用Na_2SO_4干燥。将有机层真空浓缩。通过硅胶色谱法(洗脱剂:乙酸乙酯/CH_2Cl_2中)纯化,得到产物。

[2679] (3750mg,89%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.10(s,1H),8.12-8.00(m,1H),7.57(dd,J=8.5,5.2Hz,2H),7.48(t,J=8.4Hz,2H),7.03(s,1H),6.60(s,1H),3.85(d,J=11.4Hz,2H),3.24(q,J=10.8,8.9Hz,2H),2.91-2.76(m,1H),1.70(dd,J=8.1,3.2Hz,4H)。

[2680] 步骤4. 2-[8-氟-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]磺酰基乙基-三甲基-硅烷(C66)

[2681] 将KOtBu(362mg,3.23mmol)添加至8-氟-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑C65(922mg,2.51mmol)于THF(10.8mL)中的溶液中,且将反应物搅拌10min。接着在冰浴上冷却反应物,并添加2-三甲基硅基乙磺酰氯(473μL,2.50mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜。添加水和CH_2Cl_2,且使用相分离器分离各层。将有机层真空浓缩且通过硅胶色谱法(梯度:二氯甲烷中的0-100%EtOAc)纯化,得到作为区域异构物的混合物的产物,其无需分离即用于后续步骤。(700mg,44%)。LCMS m/z 518.4$[M+H]^+$。

[2682] 步骤5. 2-[8-氟-5-(4-氟苯基)-7-碘-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]磺酰基乙基-三甲基-硅烷(C67)

[2683] 在0℃下将1-碘吡咯烷-2,5-二酮(292mg,1.30mmol)分批添加至2-[8-氟-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]磺酰基乙基-三甲基-硅烷C66(700mg,1.35mmol)于CH_2Cl_2(17.6mL)中的溶液中。将反应物在室温下搅拌2h。用1M Na_2SO_3淬灭混合物。添加水和CH_2Cl_2,并且在相分离器上分离各相。通过硅胶色谱法(0-100%EtOAc/二氯甲烷)纯化,得到产物2(352mg,34%)。LCMS m/z644.3$[M+H]^+$。

[2684] 步骤6. 4-[8-氟-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1-(2-三甲基硅烷基乙基磺酰基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸酯(C68)

[2685] 将2-[8-氟-5-(4-氟苯基)-7-碘-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]磺酰基乙基-三甲基-硅烷C67(72mg,0.08mmol)、(4-苄氧基羰基苯基)硼酸(41.9mg,0.16mmol)、碳酸钠(122μL 2M,0.24mmol)和Pd(dppf)Cl_2(6.2mg,0.008mmol)于1,4-二噁烷(328μL)中的混合物在90℃下搅拌1.5h。添加水和CH_2Cl_2,并且在相分离器中分离各层。将有机层浓缩,得到产物,所述产物不经进一步纯化即用于后续步骤(73mg,69%)。LCMS m/z 728.5$[M+H]^+$。

[2686] 步骤7.合成4-[8-氟-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-

7-基]苯甲酸(C69)

[2687] 将4-[8-氟-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1-(2-三甲基硅烷基乙基磺酰基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸苄酯C68(73mg,0.10mmol)和CsF(152mg,1.0mmol)的溶液在MeCN(5.0mL)中在80℃下搅拌。接着将反应混合物真空浓缩且通过硅胶色谱法(二氯甲烷中的0-100％EtOAc)纯化,得到产物(22.8mg,31％)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.15(d,J＝7.9Hz,2H),8.03-8.00(m,1H),7.66(d,J＝7.9Hz,2H),7.57-7.48(m,4H),7.45-7.32(m,5H),6.93(s,1H),5.43(s,2H),3.81-3.75(m,2H),3.19(t,J＝11.6Hz,2H),2.99(t,J＝12.5Hz,2H),1.84-1.63(m,6H)。LCMS m/z 564.5[M+H]$^+$。

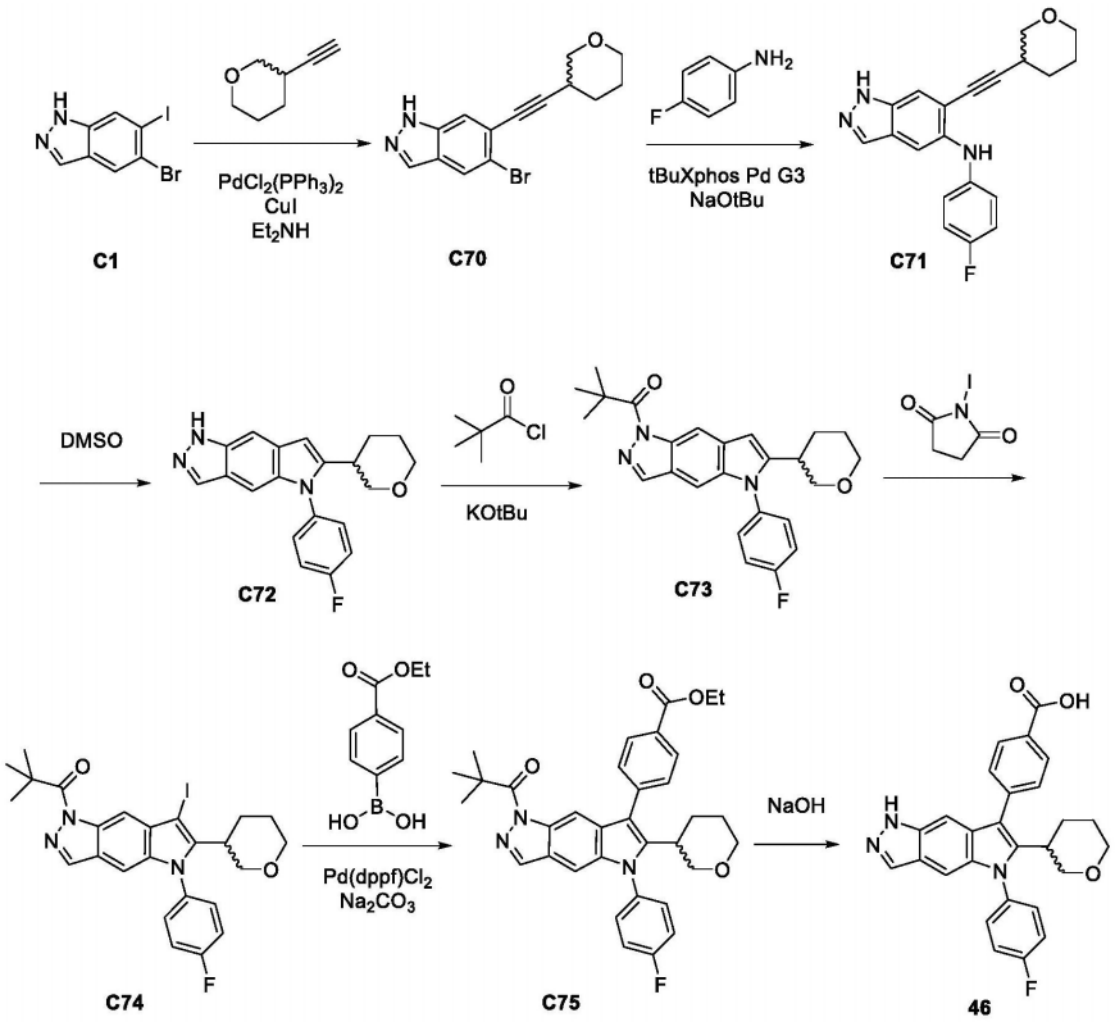
[2688] 步骤8. 4-[8-氟-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(45)

[2689] 在惰性气氛下将4-[8-氟-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸苄酯C69(22mg,0.04mmol)于EtOH(330μL)和THF(330μL)中的溶液添加至含有Pd/碳催化剂(4.1mg,0.04mmol)的烧瓶中。使反应混合物在H_2(3.0mg,1.5mmol)气球压力气氛下经受氢化条件达90min。通过Celite®过滤反应物。通过反相色谱法(梯度:0-100％MeCN于含有10mM甲酸铵的水中)纯化滤液,得到产物(8.2mg,40％)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.11(d,J＝7.8Hz,2H),8.01(d,J＝3.2Hz,1H),7.62(d,J＝7.9Hz,2H),7.58-7.51(m,2H),7.42(t,J＝8.3Hz,2H),6.93(s,1H),3.83-3.74(m,2H),3.18(t,J＝11.6Hz,2H),3.00(t,J＝12.3Hz,1H),1.84-1.72(m,2H),1.70-1.63(m,2H)。LCMS m/z 474.4[M+H]$^+$。

[2690] 化合物46

[2691] 4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-3-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(46)

[2692]



[2693] 步骤1.合成5-溴-6-(2-四氢吡喃-3-基乙炔基)-1H-吲唑(C70)

[2694] 在氮气气氛下向5-溴-6-碘-1H-吲唑C1(2.5g,7.74mmol)于DMF(15.6mL)中的溶液中添加3-乙炔基四氢吡喃(852mg,7.74mmol)、Et_2NH(2.4mL,23.2mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(275mg,0.4mmol)和CuI(110mg,0.58mmol)。将反应混合物加热至90℃后维持1h。添加水和CH_2Cl_2,并且在相分离器上分离有机相。将有机层真空浓缩且通过硅胶色谱法(洗脱剂:乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到产物(1.32g,56%)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.31(s,1H),8.13(s,1H),8.06(t,J=1.2Hz,1H),7.69(s,1H),3.90(ddd,J=10.9,4.1,1.3Hz,1H),3.78-3.68(m,1H),3.51-3.41(m,2H),2.90-2.79(m,1H),2.12-2.01(m,1H),1.78-1.47(m,3H)。LCMS m/z 305.1$[M+H]^+$。

[2695] 步骤2.合成N-(4-氟苯基)-6-(2-四氢吡喃-3-基乙炔基)-1H-吲唑-5-胺(C71)

[2696] 在40℃下将5-溴-6-(2-四氢吡喃-3-基乙炔基)-1H-吲唑C70(1.27g,4.16mmol)、4-氟苯胺(562μL,5.9mmol)和NaOtBu(709mg,7.4mmol)于tBuOH(20.6mL)中的溶液用氮气吹扫10min。添加tBuXPhos Pd G3且将混合物再用氮气吹扫10min。接着将反应物加热至70℃后维持1h。添加额外4-氟苯胺(562μL,5.93mmol)、NaOtBu(709mg,7.38mmol)和tBuXPhos Pd G4(3.3mg,0.004mmol),且将反应物再搅拌2h。添加另一部分额外试剂、4-氟苯胺(562μL,5.93mmol)、NaOtBu(709mg,7.38mmol)和tBuXPhos Pd G4(3.3mg,0.004mmol)。接着将混合物加热过夜。通过硅胶色谱法(0-100%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物(535mg,36%)。LCMS m/

z 336.3[M+H]$^+$。

[2697] 步骤3.合成5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-3-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑(C72)

[2698] 将N-(4-氟苯基)-6-(2-四氢吡喃-3-基乙炔基)-1H-吲唑-5-胺C71(465mg,1.32mmol)于DMSO(1.8mL)中的溶液在150℃下加热30min。添加水,且沉淀出固体产物。将固体过滤且干燥,得到产物(345mg,66%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.62(s,1H),7.97(t,J=1.3Hz,1H),7.56(t,J=1.1Hz,1H),7.48(t,J=8.9Hz,2H),7.16(q,J=0.8Hz,1H),6.54(s,1H),3.88-3.75(m,2H),3.41-3.35(m,1H),2.82-2.72(m,1H),2.07-1.95(m,1H),1.81-1.69(m,1H),1.66-1.56(m,1H),1.55-1.42(m,1H)。LCMS m/z 336.3[M+H]$^+$。

[2699] 步骤4.合成1-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-3-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(C73)

[2700] 将5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-3-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑C72(325mg,0.97mmol)于THF(7.3mL)中的溶液在冰浴中冷却至0℃。添加KOtBu(267μL,2.15mmol),且将所述反应物搅拌5min。接着添加2,2-二甲基丙酰氯(463μL,3.76mmol),且将反应物在0℃下搅拌1h。通过硅胶色谱法(0-100%EtOAc/二氯甲烷)纯化,得到产物(260mg,57%)。LCMS m/z 420.4[M+H]$^+$。

[2701] 步骤5.合成1-[5-(4-氟苯基)-7-碘-6-四氢吡喃-3-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(C74)

[2702] 在30min内在0℃下将1-碘吡咯烷-2,5-二酮(174mg,0.73mmol)分批添加至1-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-3-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮C73(252mg,0.60mmol)于CH_2Cl_2(2.6mL)中的溶液中。在1h后,将混合物用1M Na_2SO_3洗涤。通过相分离器收集有机相,得到产物(300mg,87%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.44(d,J=0.8Hz,1H),8.39(t,J=0.9Hz,1H),7.66-7.57(m,2H),7.56-7.50(m,2H),7.29(d,J=0.9Hz,1H),3.90-3.80(m,2H),3.36-3.27(m,1H),2.97-2.85(m,1H),2.43-2.30(m,1H),1.93(d,J=13.1Hz,1H),1.64(d,J=13.5Hz,1H),1.52(s,9H),1.50-1.40(m,2H)。LCMS m/z 546.4[M+H]$^+$。

[2703] 步骤6.合成4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-3-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸乙酯(C75)

[2704] 将1-[5-(4-氟苯基)-7-碘-6-四氢吡喃-3-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮C74(242mg,0.42mmol)、(4-乙氧基羰基苯基)硼酸(169mg,0.87mmol)和Pd(dppf)Cl_2(16.9mg,0.021mmol)的混合物置于小瓶中且用氮气吹扫。添加1,4-二噁烷(1.4mL)和碳酸钠(677μL,2M,1.35mmol)且接着将反应物在95℃下搅拌1h。添加水和CH_2Cl_2。在相分离器上分离各相。通过硅胶色谱法(0-100%CH_2Cl_2/庚烷)纯化,得到产物(142mg,53%)。LCMS m/z 568.5[M+H]$^+$。

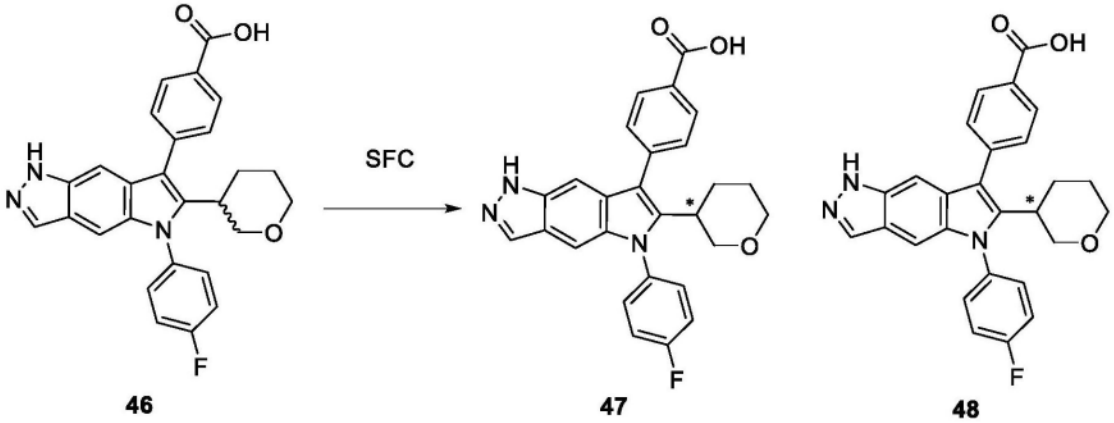
[2705] 步骤7.合成4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-3-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(46)

[2706] 将NaOH(163μL,1M,0.16mmol)添加至4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-3-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸乙酯C75(23mg,0.04mmol)于THF(476μL)和MeOH(202μL)中的溶液中。将反应物在50℃下加热30min。将混合物真空浓缩,且接着再溶解于少量水中。添加HCl(163μL,1M,0.16mmol)且过滤混合物,得到产物(11.6mg,70%)。

^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.03(s,1H),12.60(s,1H),8.12(d,J=7.5Hz,2H),8.01(s,1H),7.70-7.58(m,4H),7.52(t,J=8.5Hz,2H),7.22(s,1H),7.10(s,1H),3.87(d,J=10.4Hz,1H),3.69(d,J=10.9Hz,1H),3.32-3.28(m,1H),3.03-2.87(m,2H),1.88(d,J=12.8Hz,1H),1.63-1.50(m,1H),1.48-1.30(m,2H)。LCMS m/z 455.5[M+H]$^+$。

[2707] 化合物47和48

[2708] 4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-3-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸[ENANT-1](47)和4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-3-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸[ENANT-2](48)

[2709] 

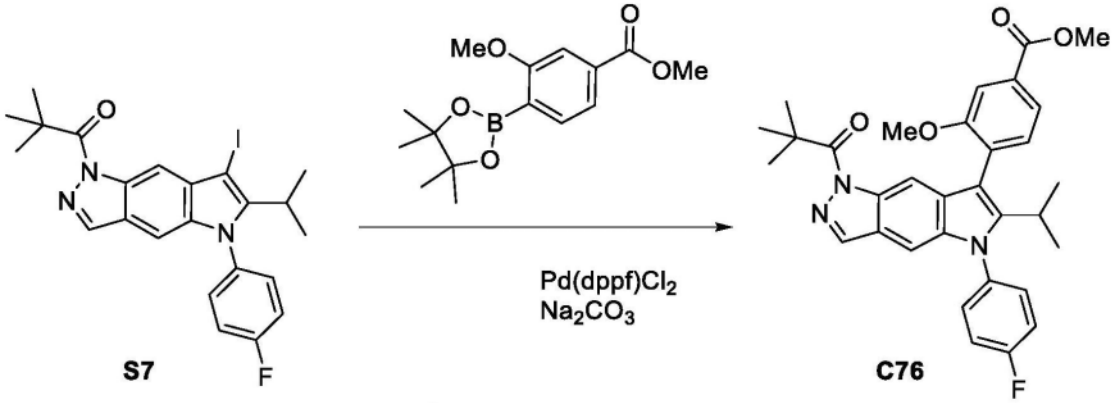
[2710] 通过手性SFC分离来将外消旋4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-3-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸46(54mg,0.11mmol)分离成其组成性对映异构物47和48。柱:Daicel Chiralpak AD-H,流动相:30%IPA(5mM氨)、70%CO_2。4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-3-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸[ENANT-1](47)为第一洗脱对映异构物。4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-3-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸[ENANT-2](48)为第二洗脱对映异构物。通过反相色谱法(10-100%MeCN于含有0.1%甲酸的水中)进一步纯化这两种化合物,得到产物。

[2711] 4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-3-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸[ENANT-1](47)(13mg,27%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.01(s,1H),12.60(s,1H),8.17-8.08(m,2H),8.01(s,1H),7.69-7.58(m,4H),7.52(t,J=8.5Hz,2H),7.22(s,1H),7.10(s,1H),3.91-3.84(m,1H),3.69(d,J=11.2Hz,1H),3.32-3.27(m,1H),2.95(q,J=11.7Hz,2H),1.89(d,J=12.4Hz,1H),1.63-1.50(m,1H),1.48-1.29(m,2H)。LCMS m/z 456.3[M+H]$^+$。

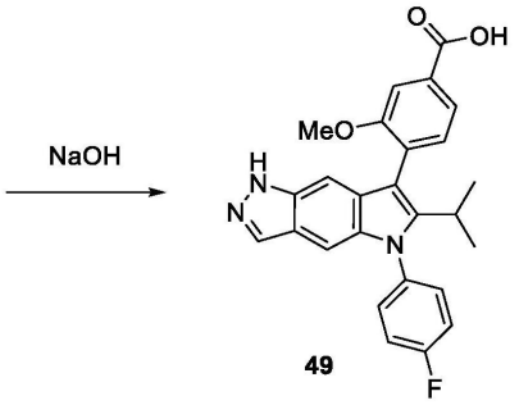
[2712] 4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-3-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸[ENANT-2](48)(13.9mg,26%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.59(s,1H),8.11(d,J=8.1Hz,2H),8.00(s,1H),7.69-7.58(m,4H),7.56-7.47(m,2H),7.22(s,1H),7.10(s,1H),3.92-3.81(m,1H),3.73-3.65(m,1H),3.27(s,1H),3.03-2.88(m,2H),1.94-1.84(m,1H),1.66-1.50(m,1H),1.48-1.29(m,2H)。LCMS m/z 456.1[M+H]$^+$。

[2713] 化合物49

[2714] 合成4-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]-3-甲氧基-苯甲酸(49)



[2715]



[2716] 步骤1. 4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲哚-7-基]-3-甲氧基-苯甲酸酯(C76)

[2717] 向1-[5-(4-氟苯基)-7-碘-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲哚-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮S7(4.90g,9.50mmol)、3-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯甲酸甲酯(5.11g,17.5mmol)和Pd(dppf)Cl_2(604mg,0.74mmol)于1,4-二噁烷(43mL)中的溶液中添加碳酸钠(17mL,2M,34mmol)。将所述反应混合物用氮气吹扫,且将溶液在90℃下搅拌90min。添加水(100mL)和二氯甲烷(100mL),且将混合物用二氯甲烷(3×100mL)萃取。将有机层合并,使其穿过相分离器,且真空浓缩。通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:0-100%二氯甲烷/庚烷)纯化。向纯材料于二氯甲烷(150mL)中的溶液中添加MP-TMT钯清除树脂(3.09g)。将悬浮液在室温下搅拌过夜。将混合物过滤,用二氯甲烷洗涤,且真空浓缩,得到产物(2.98g,58%)。LCMS m/z 542.5$[M+H]^+$。

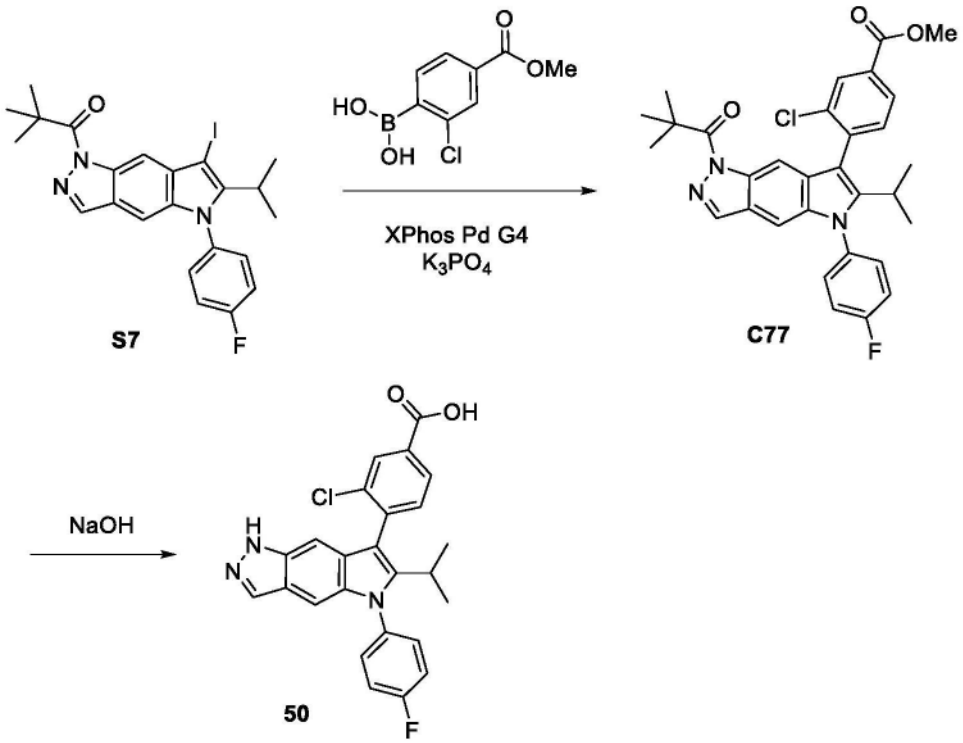
[2718] 步骤2.合成4-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲哚-7-基]-3-甲氧基-苯甲酸(49)

[2719] 向4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲哚-7-基]-3-甲氧基-苯甲酸甲酯C76(1.2g,2.15mmol)于THF(24mL)和MeOH(12mL)中的溶液中添加NaOH(12.84mL,1M,12.84mmol)。将溶液在50℃下搅拌1h。蒸发溶剂,且将粗材料溶于少量水中。添加HCl(12.8mL,1M,12.8mmol),形成沉淀物。将少量DMSO添加至所述悬浮液中。通过反相柱色谱法(洗脱剂:10-100%乙腈于具有0.2%甲酸改性剂的水中)纯化,得到所需产物(1.29g,6 6%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.04(s,1H),12.51(s,1H),7.97(s,1H),7.71-7.66(m,2H),7.64-7.56(m,2H),7.52-7.42(m,3H),7.06(s,1H),6.99(s,1H),3.80(s,3H),2.99(hept,J=7.6,6.9Hz,1H),1.08(d,J=6.9Hz,3H),1.01(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS m/z 444.4$[M+H]^+$。

[2720] 化合物50

[2721] 3-氯-4-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(50)

[2722]



[2723] 步骤1.合成3-氯-4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯(C77)

[2724] 将1-[5-(4-氟苯基)-7-碘-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(50mg,0.10mmol)S7、XPhos Pd G4(84mg,0.1mmol)、(2-氯-4-甲氧基羰基-苯基)硼酸(23mg,0.11mmol)和K_3PO_4(61mg,0.3mmol)溶解于1,4-二噁烷(300μL)和水(30μL)中。将所述混合物用氮气吹扫,且将所述溶液在85℃下搅拌1h。添加水和二氯甲烷,且使溶液穿过相分离器。将有机层真空浓缩。通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:0-80%二氯甲烷/庚烷)纯化,得到产物(18mg,23%)。LCMS m/z 545.2$[M+H]^+$。

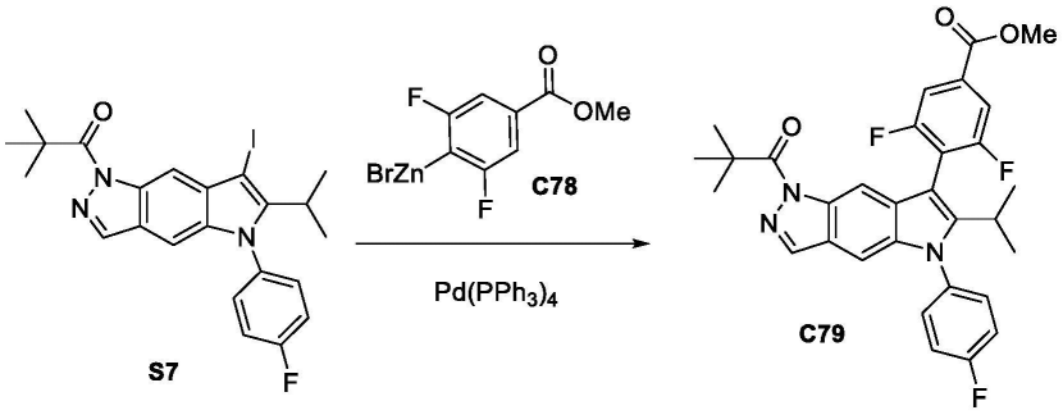
[2725] 步骤2.合成3-氯-4-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(50)

[2726] 向3-氯-4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸酯C77(52mg,0.03mmol)和哌啶(18.1μL,0.18mmol)(12mL)于THF(1.0mL)和MeOH(521μL)中的溶液中添加NaOH(12.8mL,1M,12.8mmol)。将溶液在50℃下搅拌1h。蒸发溶剂,且将粗反应混合物溶解于少量水中。添加HCl(12.8mL,1M,12.8mmol),形成沉淀物。添加二氯甲烷,且使用相分离器收集有机层。通过反相柱色谱法(洗脱剂:MeCN于具有0.1%甲酸改性剂的水中)纯化,得到所需产物(24mg,62%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.39(s,1H),12.54(s,1H),8.16-8.11(m,1H),8.03-7.97(m,2H),7.66(d,J=7.8Hz,1H),7.64-7.55(m,2H),7.54-7.45(m,2H),7.12(s,1H),6.92(s,1H),2.96(p,J=7.1Hz,1H),1.11(d,J=7.0Hz,3H),0.99(d,J=7.0Hz,3H)。LCMS m/z 448.3$[M+H]^+$。

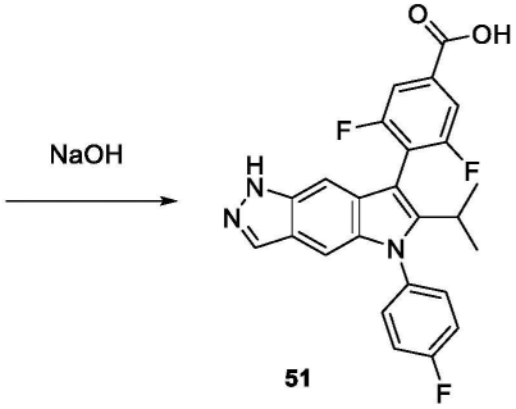
[2727] 化合物51

[2728] 3,5-二氟-4-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸

(51)



[2729]



[2730] 步骤1.合成4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]-3,5-二氟-苯甲酸甲酯(C79)

[2731] 部分A.制备有机锌试剂(C78):在氮气下向$CoBr_2$(15mg,0.07mmol)、$ZnBr_2$(40mg,0.18mmol)和Zn(189mg,2.90mmol)于乙腈(1000μL)中的溶液中添加溴苯(7μL,0.07mmol)和TFA(2.5μL,0.03mmol)。将所得溶液搅拌1h,接着添加4-溴-3,5-二氟-苯甲酸甲酯(146mg,0.6mmol)。将溶液再搅拌48h。将反应物过滤且立即在反应的部分B中使用上清液。

[2732] 部分B.有机锌试剂和S7的偶合:将来自部分A的上清液(C78)转移至烧瓶中,且脱气5min。添加1-[5-(4-氟苯基)-7-碘-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(76mg,0.15mmol)(S7)和$Pd(PPh_3)_4$(20mg,0.02mmol),且将所述溶液在50℃下搅拌过夜。真空去除溶剂。通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:0-10%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到产物(8mg,9%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.17(s,1H),7.98(s,1H),7.65(d,J=6.6Hz,2H),7.39(dd,J=7.4,5.2Hz,2H),7.23(t,J=7.9Hz,2H),7.07(s,1H),3.96-3.92(m,3H),3.01-2.90(m,1H),1.46(s,9H),1.10-1.00(m,6H)。LCMS m/z 548.5$[M+H]^+$。

[2733] 步骤2. 3,5-二氟-4-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(51)

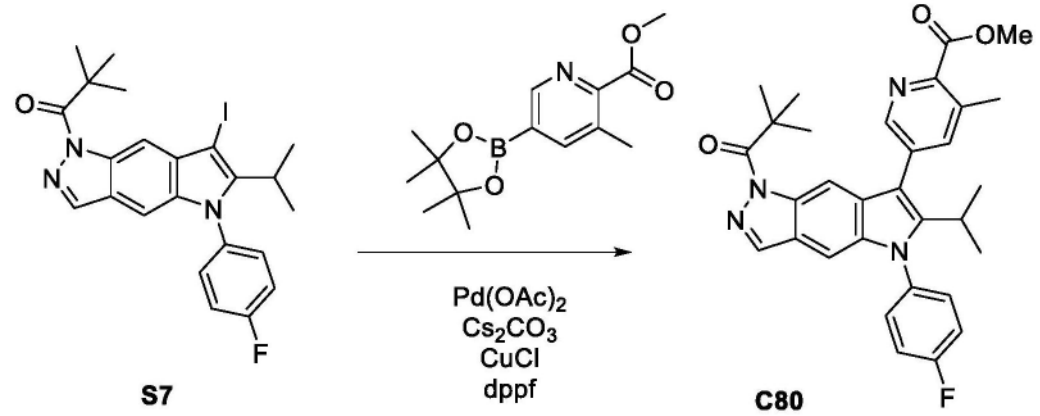
[2734] 化合物51如化合物49步骤2的制备中所述通过使用NaOH进行皂化而由C79制备。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.99(s,1H),7.74(d,J=7.0Hz,2H),7.63-7.48(m,2H),7.40(t,J=8.2Hz,2H),7.16(d,J=2.0Hz,1H),7.10(s,1H),3.12-3.01(m,1H),1.13(d,J=6.6Hz,6H)。LCMS m/z 450.4$[M+H]^+$。

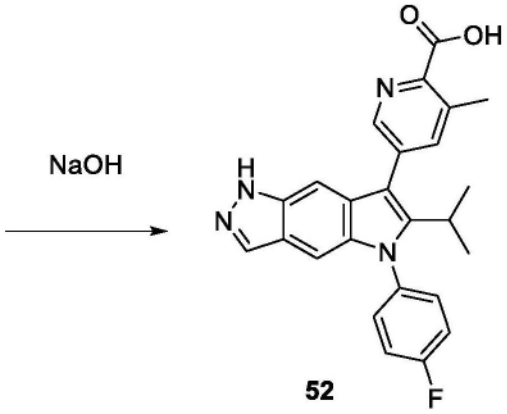
[2735] 化合物52

[2736] 5-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]-3-甲基-吡啶-2-甲

酸(52)

[2737]





[2738] 合成5-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]-3-甲基-吡啶-2-甲酸(52)

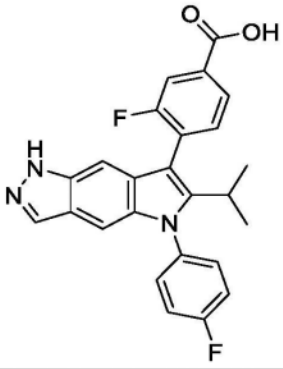
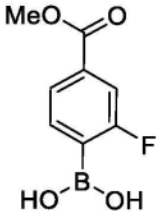
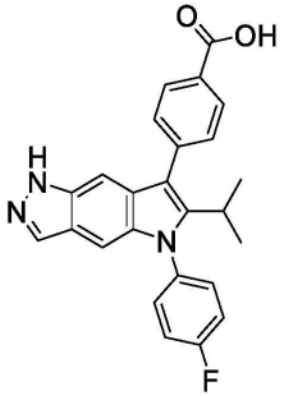
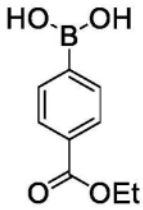
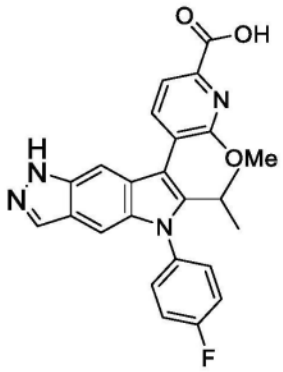
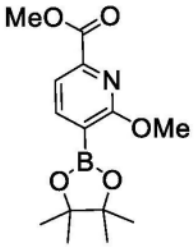
[2739] 将1-[5-(4-氟苯基)-7-碘-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(81mg,0.2mmol)(S7)、3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-甲酸甲酯(87mg,0.30mmol)、Cs_2CO_3(95mg,0.30mmol)、dppf(16mg,0.030mmol)、$Pd(OAc)_2$(3mg,0.02mmol)和CuCl(43mg,0.4mmol)于DMF(1.6mL)中的溶液用氮气吹扫10min,接着在100℃下加热45min。添加NaOH(965μL1M,0.97mmol),且将反应物搅拌30min。添加水(5mL)和二氯甲烷(5mL)。收集有机层且通过Celite®塞过滤,且将其用过量二氯甲烷洗涤,得到产物(2mg,3%)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.67(s,1H),8.23(s,1H),8.03(s,1H),7.58-7.50(m,2H),7.45-7.39(m,3H),7.16(s,1H),3.26-3.20(m,1H),2.82(s,3H),1.21(d,J=7.0Hz,6H)。LCMS m/z 429.4$[M+H]^+$。

[2740] 化合物53-65

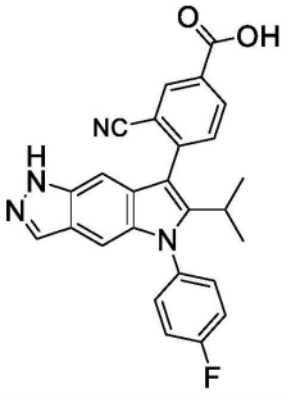
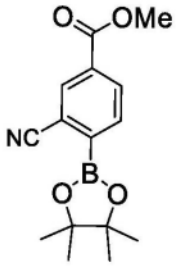
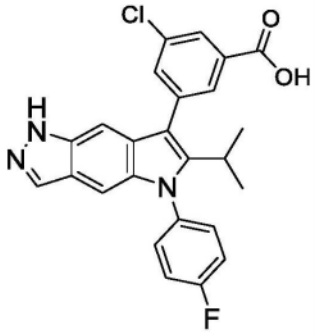
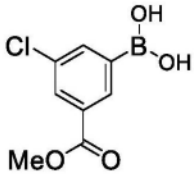
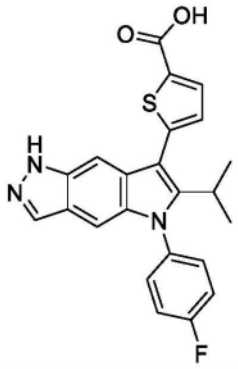
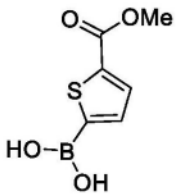
[2741] 化合物53-67(见表6)在两个步骤中使用如对于化合物49-51所述的交叉偶合和皂化方法由中间物S7和适当硼酸或硼酸酯试剂制备。对所述方法的修改在表6和随附注脚中指出。

[2742] 表6.化合物53-65的制备方法、结构、物理化学数据

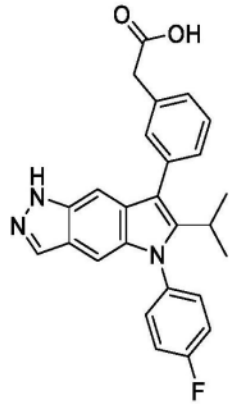
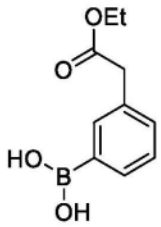
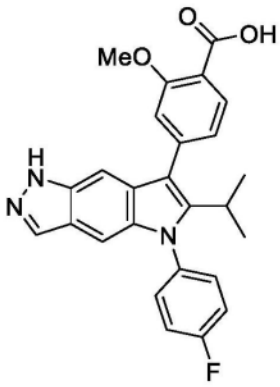
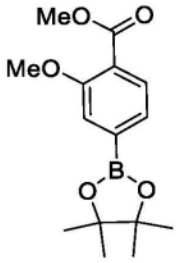
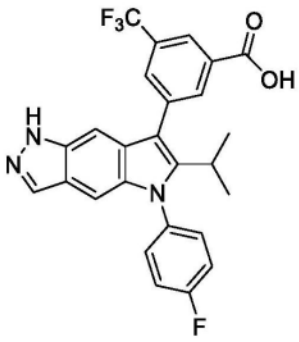
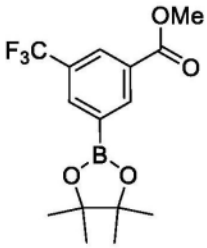
[2743]

化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	^{1}H NMR; LCMS *m/z* $[M+H]^+$
53	化合物 49[1]，来自 S7 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.32 (s, 1H), 12.58 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 16.0, 8.4 Hz, 3H), 7.50 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (s, 2H), 3.04 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.09 (dd, J = 22.3, 7.1 Hz, 5H). LCMS *m/z* 430.7 $[M+H]^+$.
54	化合物 49[2]，来自 S7 		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.90 (s, 1H), 12.67 (s, 1H), 8.18 - 8.04 (m, 2H), 8.00 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.55 (m, 4H), 7.50 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.18 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 1.13 (d, J = 7.2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 414.2 $[M+H]^+$.
55	化合物 49，来自 S7 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.01 (s, 1H), 12.55 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.93 - 3.89 (m, 3H), 2.99 (dq, J = 14.4, 6.8 Hz, 1H), 1.08 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 7.0 Hz, 3H). LCMS *m/z* 445.4 $[M+H]^+$.

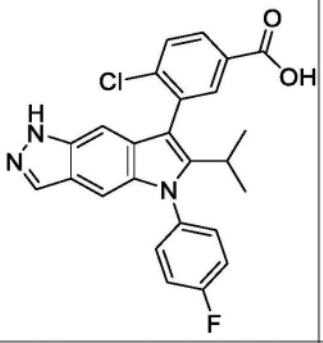
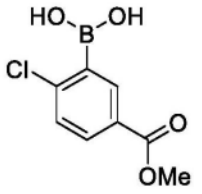
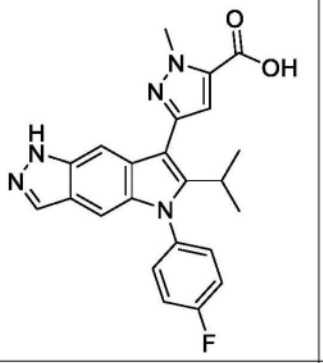
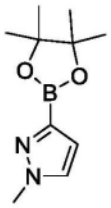
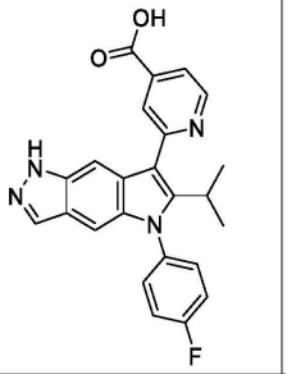
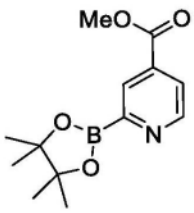
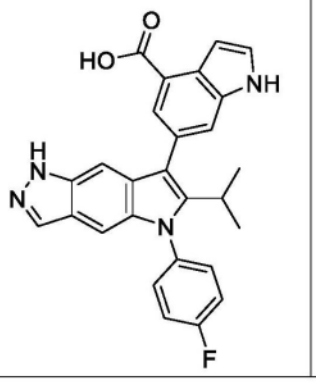
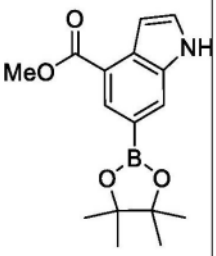
[2744]

化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	^{1}H NMR; LCMS *m/z* $[M+H]^+$
56	化合物 49，来自 S7 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.59 (s, 1H), 12.62 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 2H), 7.52 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.04 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 7.0 Hz, 3H). LCMS *m/z* 439.3 $[M+H]^+$.
57	化合物 49[3]，来自 S7 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.07 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.40 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.21 - 3.15 (m, 1H), 1.18 (d, J = 7.0 Hz, 6H). LCMS *m/z* 448.3 $[M+H]^+$.
58	化合物 49[1]，来自 S7 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.08 (s, 1H), 12.67 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 3H), 7.25 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 1.18 (d, J = 7.1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 420.3 $[M+H]^+$.

[2745]

化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	^{1}H NMR; LCMS *m/z* $[M+H]^+$
59	化合物 49[1]，来自 **S7** 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.95 (s, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 4H), 7.42 - 7.30 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.24 - 3.10 (m, 1H), 1.15 (d, J = 7.1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 428.4 $[M+H]^+$.
60	化合物 49，来自 **S7** 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.01 - 7.94 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 444.3 $[M+H]^+$.
61	化合物 49[1,4]，来自 **S7** 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.69 (s, 1H), 12.60 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.12 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 1.13 (d, J = 7.1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 482.3 $[M+H]^+$.

[2746]

化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	^{1}H NMR; LCMS *m/z* $[M+H]^+$
62	化合物 50，来自 S7 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 3H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 2.95 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 1.11 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 7.0 Hz, 3H). LCMS *m/z* 448.3 $[M+H]^+$.
63	化合物 49[5]，来自 S7 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.48 (s, 1H), 12.60 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.20 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 1.20 (d, J = 7.0 Hz, 6H). LCMS *m/z* 418.3 $[M+H]^+$.
64	化合物 52[1]，来自 S7 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.85 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 3H), 7.40 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 3.34 (1H obscured by solvent peak), 1.20 (d, J = 7.0 Hz, 6H). LCMS *m/z* 415.2 $[M+H]^+$.
65	化合物 49[6]，来自 S7 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.00 - 7.94 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.3, 4.9 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.18 (dq, J = 15.7, 8.3, 7.6 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 7.1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 453.5 $[M+H]^+$.

[2747] [1]·通过反相HPLC纯化。方法:C18 Waters Sunfire柱(30×150mm,5微米)。梯度:10-100%MeCN于具有0.2%甲酸的H_2O中。化合物53、58、59、61、64。

[2748] [2].化合物54在用HCl中和后沉淀。将产物过滤,用水洗涤,于乙酸乙酯中沉淀,且真空干燥。接着用1N HCl洗涤,用硫酸钠干燥,过滤且真空干燥。接着将产物在NaOH(0.5M)中搅拌,用水稀释且用乙酸乙酯萃取。在真空中且在50℃烘箱中干燥过夜,得到产物。

[2749] [3].化合物57:通过反相HPLC纯化步骤1。方法:C18 Waters Sunfire柱(30×150mm,5微米)。梯度:10-100%MeCN/H_2O。

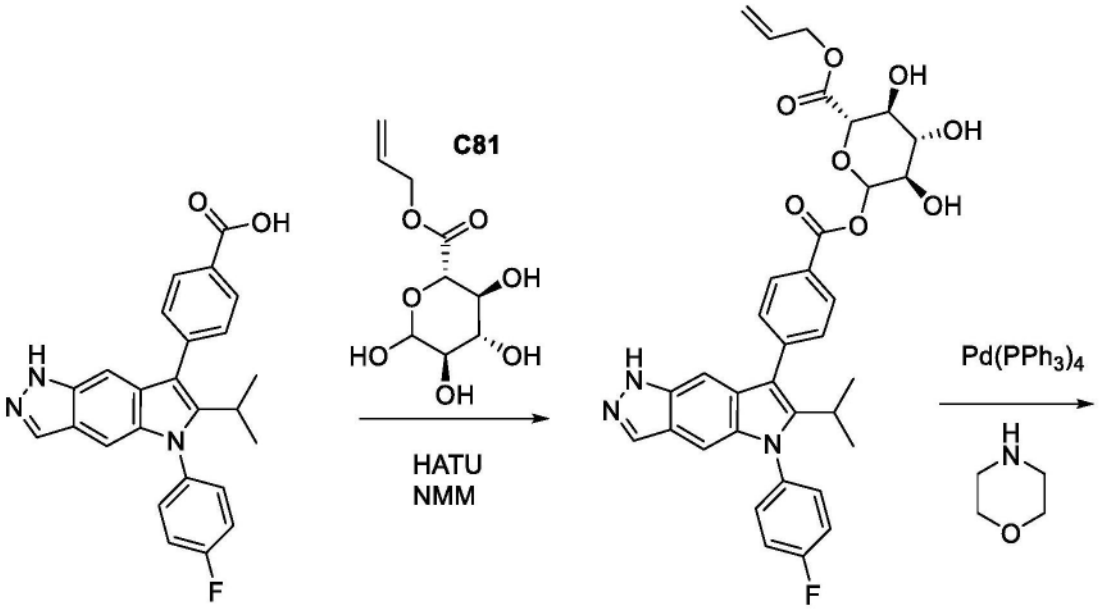
[2750] [4].化合物61:通过硅胶柱色谱法(梯度:0-80%二氯甲烷/庚烷)纯化,得到步骤1中的产物。

[2751] [5].化合物63:通过C18柱反相色谱法纯化。梯度:10-100%MeCN于具有0.1%三氟乙酸的H_2O中。

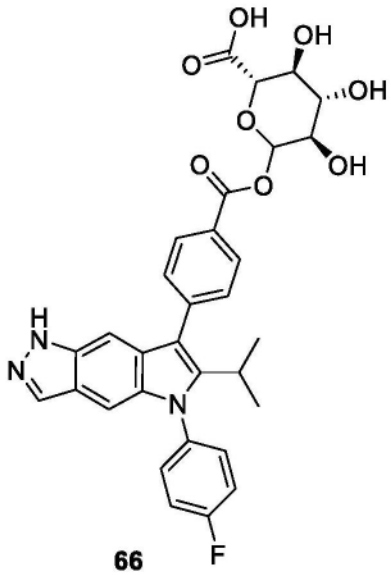
[2752] [6].化合物65:通过C18柱反相色谱法纯化。梯度:10-100%MeCN于具有0.2%甲酸的H_2O中。

[2753] 化合物66

[2754] (2S,3S,4S,5R)-6-[4-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酰基]氧基-3,4,5-三羟基-四氢吡喃-2-甲酸(66)



[2755] 54 C82



66

[2756] 步骤1.(2S,3S,4S,5R)-6-[4-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酰基]氧基-3,4,5-三羟基-四氢吡喃-2-甲酸烯丙酯(C82)

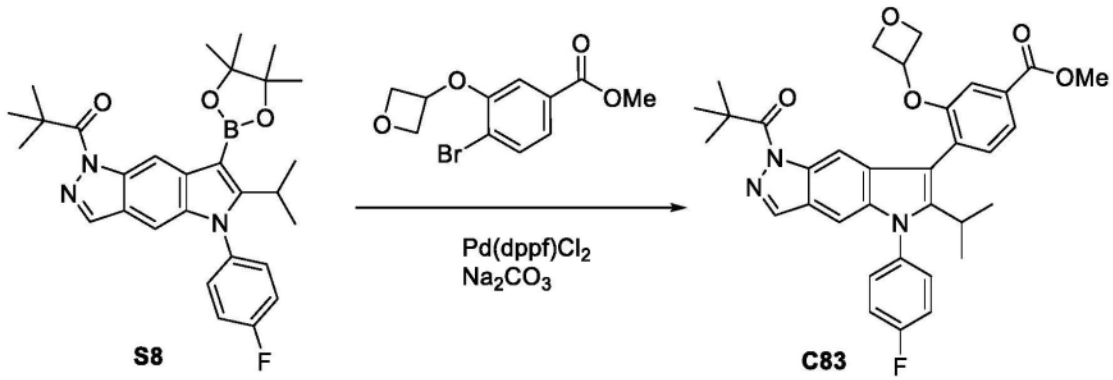
[2757] 向4-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(54)(368.6mg,0.89mmol)、(2S,3S,4S,5R)-3,4,5,6-四羟基四氢吡喃-2-甲酸烯丙酯C81(209mg,0.89mmol)和HATU(338mg,0.89mmol)于MeCN(10mL)中的溶液中添加NMM(196μL,1.78mmol)。将溶液搅拌过夜。接着添加THF(9mL),且将所述溶液搅拌4h,接着添加N-甲基吡咯烷酮(3mL)。将溶液搅拌过夜,且接着再添加NMM(196μL,1.8mmol)。真空去除溶剂,接着通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:0-10%甲醇/二氯甲烷)纯化,得到产物(157mg,27%)。LCMS m/z 630.5$[M+H]^+$。

[2758] 步骤2.(2S,3S,4S,5R)-6-[4-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酰基]氧基-3,4,5-三羟基-四氢吡喃-2-甲酸(66)

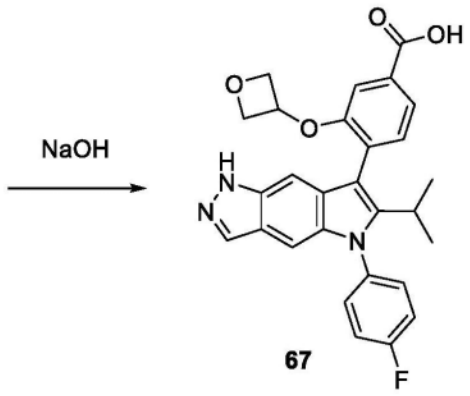
[2759] 向(2S,3S,4S,5R)-6-[4-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酰基]氧基-3,4,5-三羟基-四氢吡喃-2-甲酸烯丙酯C82(155mg,0.24mmol)于CH_2Cl_2(20mL)中的溶液中添加吗啉(44μL,0.50mmol)。将所述混合物用氮气吹扫10min,且添加$Pd(PPh_3)_4$(9mg,0.008mmol)。在室温下搅拌30min后,添加MP-TMT钯清除树脂。将溶液搅拌4h,过滤且通过反相柱色谱法(洗脱剂:10-100%乙腈于具有甲酸改性剂的水中)纯化,得到产物(21.3mg,15%)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.04-12.68(bs,1H),12.58(s,1H),8.23-8.14(m,2H),7.99(d,J=1.0Hz,1H),7.74-7.67(m,2H),7.65-7.57(m,2H),7.49(t,J=8.7Hz,2H),7.31(t,J=1.1Hz,1H),7.06(d,J=1.1Hz,1H),5.68(d,J=7.4Hz,1H),5.54(d,J=4.2Hz,1H),5.30(d,J=4.0Hz,1H),3.88(d,J=8.9Hz,1H),3.50-3.36(m,3H),3.22-3.12(m,1H),1.13(dd,J=7.2,2.1Hz,6H)。LCMS m/z 590.5$[M+H]^+$。

[2760] 化合物67

[2761] 4-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]-3-(氧杂环丁-3-基氧基)苯甲酸(67)



[2762]



[2763] 步骤1. 4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]-3-(氧杂环丁-3-基氧基)苯甲酸甲酯(C83)

[2764] 将1-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮S8(320mg,0.64mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(49.1mg,0.06mmol)、碳酸钠(953μl 2M,1.9mmol)和4-溴-3-(氧杂环丁-3-基氧基)苯甲酸甲酯(182mg,0.64mmol)于1,4-二噁烷(1.9mL)中的溶液在95℃下搅拌90min。添加水和二氯甲烷(1:1),且使所述混合物穿过相分离器,且真空浓缩。通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:0-100%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物(202mg,47%)。LCMS m/z 584.5$[M+H]^+$。

[2765] 步骤2. 4-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]-3-(氧杂环

丁-3-基氧基)苯甲酸(67)

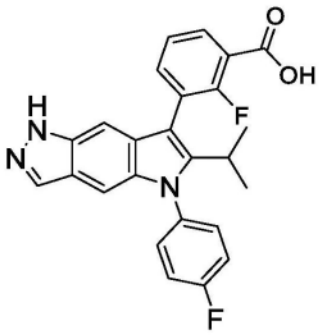
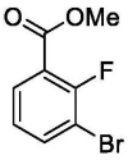
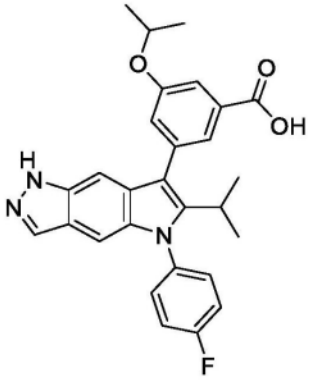
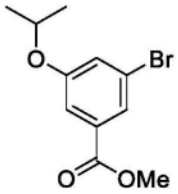
[2766] 向4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]-3-(氧杂环丁-3-基氧基)苯甲酸甲酯C83(10mg,0.02mmol)于THF(207μL)和MeOH(87μL)中的溶液中添加NaOH(69.3μL,1M,0.07mmol)。将混合物在50℃下搅拌30min。真空去除溶剂,且将粗物质溶解于少量水中。添加HCl(69.3μL,1M,0.07mmol)且过滤反应混合物,得到产物(7.0mg,91%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.12(s,1H),12.53(s,1H),7.98(s,1H),7.73(d,J=7.7Hz,1H),7.67-7.57(m,2H),7.55-7.46(m,3H),7.23(s,1H),7.06(s,2H),5.43-5.35(m,1H),4.86(dt,J=19.5,6.7Hz,2H),4.49-4.37(m,2H),3.05(p,J=7.2Hz,1H),1.08(t,J=7.7Hz,6H)。LCMS m/z 586.4$[M+H]^+$。

[2767] 化合物68-96

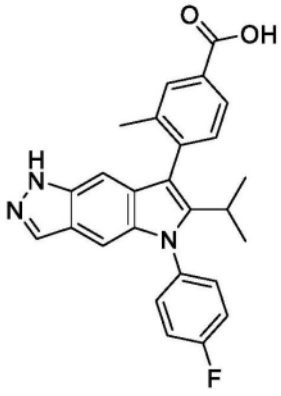
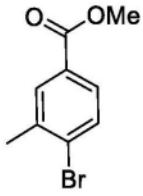
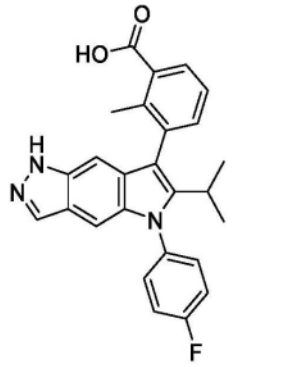
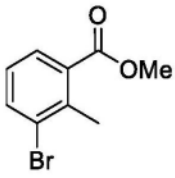
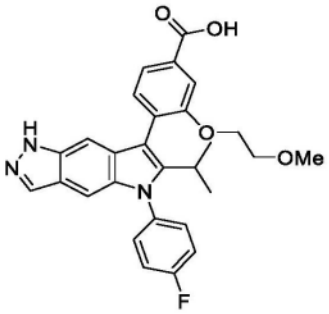
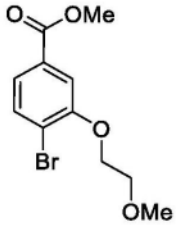
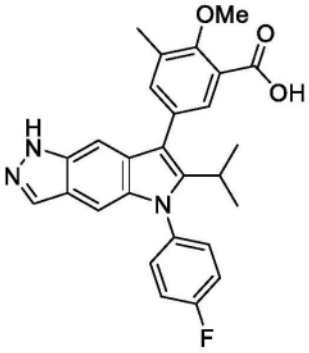
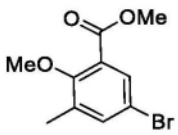
[2768] 化合物68-95(见表7)在单个步骤中使用适当芳基卤化物试剂且使用如对于化合物67所述的铃木和皂化方法由中间物S8制备。对方法的修改在表7和随附注脚中指出。

[2769] 表7.化合物68-96的制备方法、结构、物理化学数据

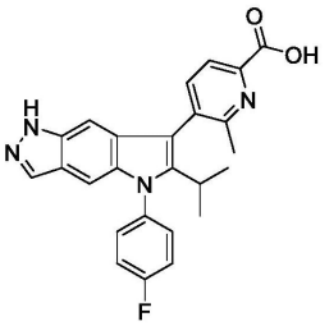
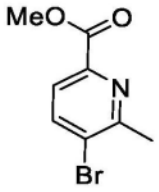
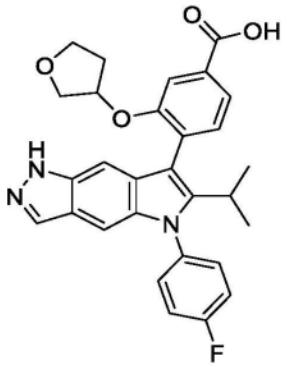
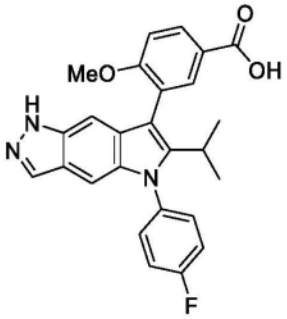
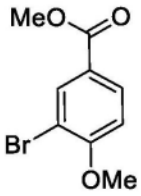
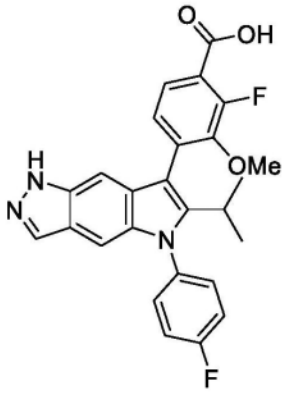
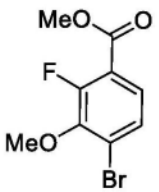
[2770]

化合物	方法/产物	芳基卤化物	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
68	化合物 67[4]，来自 S8 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.34 (s, 1H), 12.55 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.01 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 1.10 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 7.0 Hz, 3H). LCMS *m/z* 432.3 $[M+H]^+$.
69	化合物 67[4]，来自 S8 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.10 (s, 1H), 12.56 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 3H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.74 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 3.14 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 5.9, 1.4 Hz, 6H), 1.13 (d, J = 7.1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 472.4 $[M+H]^+$.

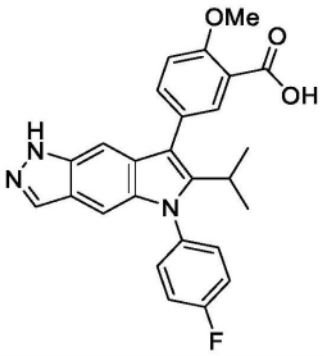
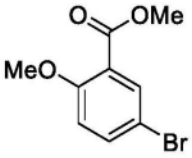
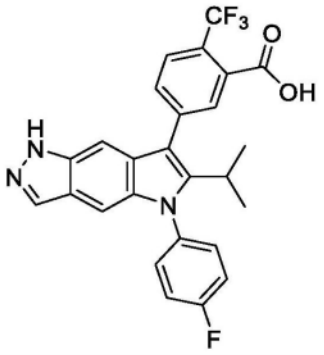
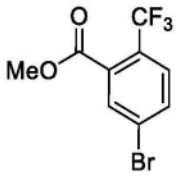
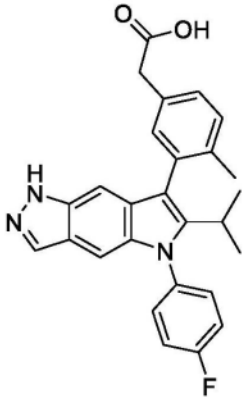
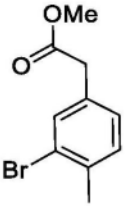
[2771]

化合物	方法/产物	芳基卤化物	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
70	化合物 67[1]，来自 S8 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.06 (s, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.00 (hept, J = 6.7, 6.0 Hz, 1H), 2.65 (impurity), 2.23 (s, 3H), 1.17 (dd, J = 7.2, 1.4 Hz, 3H), 1.02 (dd, J = 7.1, 1.4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 428.6 $[M+H]^+$.
71	化合物 67[1,2,3]，来自 S8 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.96 (s, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 3H), 7.42 - 7.34 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 2.99 (dq, J = 15.4, 7.6 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.15 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS *m/z* 428.3 $[M+H]^+$.
72	化合物 67[3,4,5]，来自 S8 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.06 (s, 1H), 12.51 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.63 - 7.44 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.22 - 4.08 (m, 2H), 3.55 - 3.43 (m, 2H), 3.09 - 2.96 (m, 4H), 1.05 (dd, J = 14.7, 7.0 Hz, 6H).LCMS *m/z* 488.5 $[M+H]^+$.
73	化合物 67[6]，来自 S8 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.94 (s, 1H), 12.55 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 3H), 7.54 - 7.45 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.12 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.12 (d, J = 7.0 Hz, 6H). LCMS *m/z* $[M+H]^+$ 458.4.

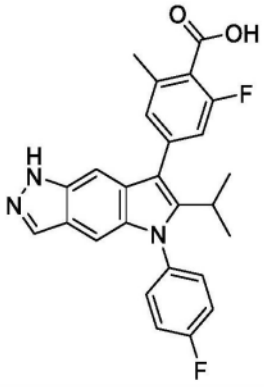
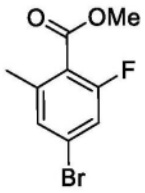
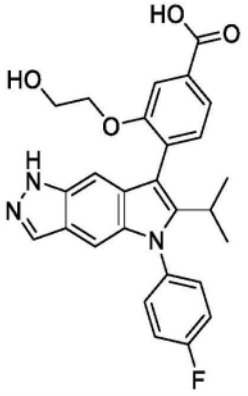
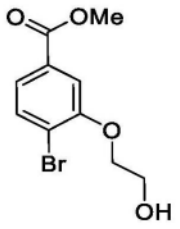
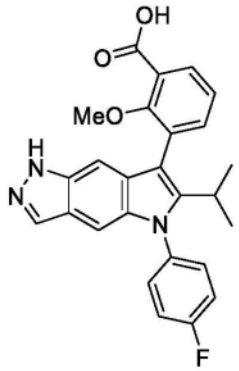
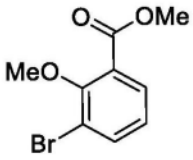
[2772]

化合物	方法/产物	芳基卤化物	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
74	化合物 67[12]，来自 S8 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.14 (s, 1H), 12.57 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.56 – 7.46 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 2.93 (hept, J = 8.9, 8.2 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.10 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS *m/z* 429.4 $[M+H]^+$.
75	化合物 67[7,8]，来自 S8 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 3H), 7.04 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.14 - 5.04 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.64 - 3.49 (m, 3H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 2.22 - 2.03 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 1H), 1.12 - 0.99 (m, 6H).LCMS *m/z* 500.4 $[M+H]^+$.
76	化合物 67[1]，来自 S8 		^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.88 – 7.78 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 7.01 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.88 – 6.80 (m, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.74 (dq, *J* = 14.0, 7.1 Hz, 1H), 0.83 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.76 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). LCMS *m/z* 444.3 $[M+H]^+$.
77	化合物 67[3,9]，来自 S8 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.17 (s, 1H), 12.56 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.1, 5.0 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.04 (hept, J = 7.5 Hz, 1H), 1.08 (dd, J = 11.4, 7.1 Hz, 6H).LCMS *m/z* 462.4 $[M+H]^+$.

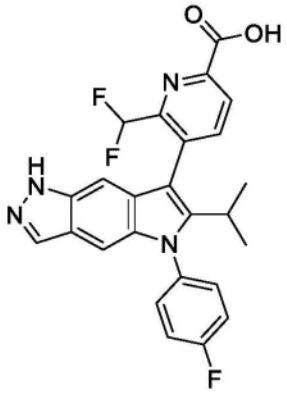
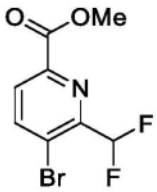
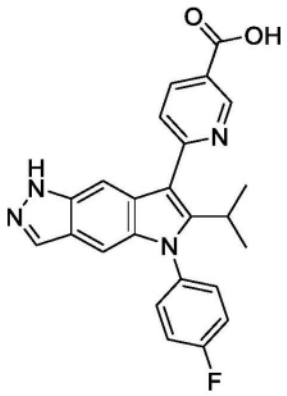
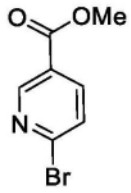
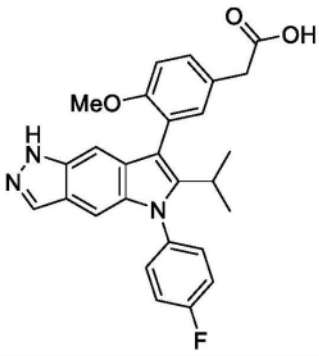
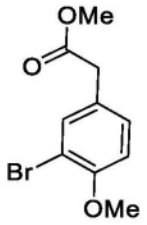
[2773]

化合物	方法/产物	芳基卤化物	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
78	化合物 67[8]，来自 S8 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 3H), 7.49 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.09 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 1.11 (d, J = 7.0 Hz, 6H). LCMS MS *m/z* 444.4 $[M+H]^+$.
79	化合物 67[7]，来自 S8 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.72 (s, 1H), 12.62 (s, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.18 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 7.1 Hz, 6H).LCMS *m/z* 482.4 $[M+H]^+$.
80	化合物 67[1,3]，来自 S8 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.96 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.25 (m, 5H), 7.14 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.99 (dq, J = 13.9, 7.2 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS *m/z* 442.4 $[M+H]^+$.

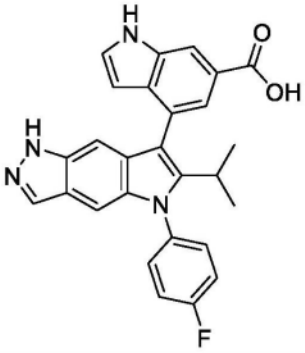
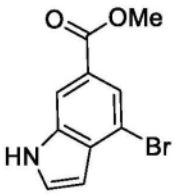
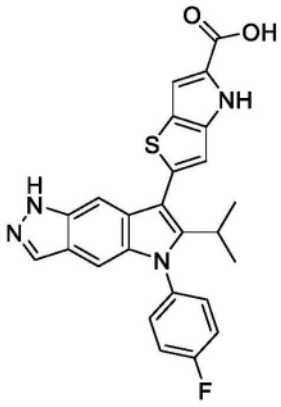
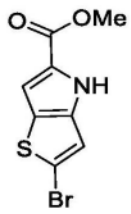
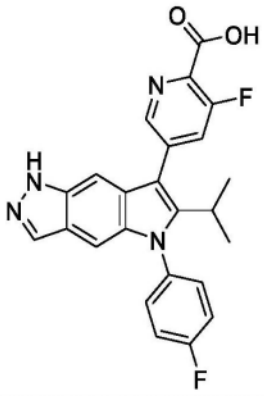
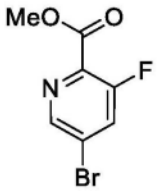
[2774]

化合物	方法/产物	芳基卤化物	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
81	化合物 67[5]，来自 S8 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 (s, 1H), 8.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.03 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.16 - 3.13 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.13 (d, J = 7.1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 446.4 $[M+H]^+$.
82	化合物 67[3,9]，来自 S8 		^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.98 (s, 1H), 7.95 - 7.79 (m, 2H), 7.50 - 7.37 (m, 3H), 7.33 - 7.17 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 4.20 - 4.03 (m, 2H), 3.76 - 3.59 (m, 2H), 3.17 - 3.02 (m, 1H), 1.09 (dd, J = 15.2, 6.9 Hz, 6H). LCMS *m/z* 474.4 $[M+H]^+$.
83	化合物 67[6]，来自 S8 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.97 (s, 1H), 12.53 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.05 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 1.11 - 1.03 (m, 6H).LCMS *m/z* 444.4 $[M+H]^+$.

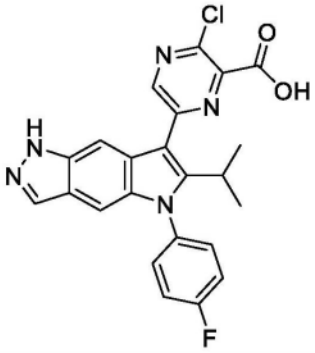
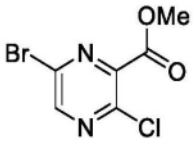
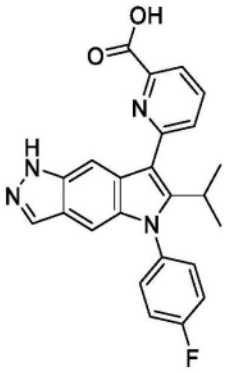
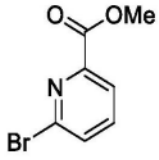
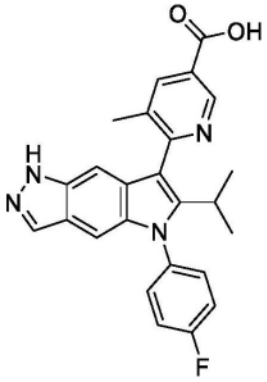
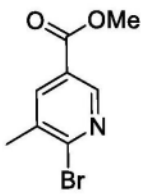
[2775]

化合物	方法/产物	芳基卤化物	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
84	化合物 67[3]，来自 S8 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.69 (t, J = 53.9 Hz, 1H), 3.03 (dq, J = 13.4, 6.6, 6.1 Hz, 1H), 1.09 (dd, J = 44.3, 7.1 Hz, 6H).LCMS *m/z* 465.2 $[M+H]^+$.
85	化合物 67[12]，来自 S8 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.31 (s, 1H), 12.68 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 8.6 Hz, 3H), 7.06 (s, 1H), 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 415.3 $[M+H]^+$.
86	化合物 67[1,3]，来自 S8 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.72 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 4H), 7.21 – 7.03 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.10 – 3.02 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). LCMS *m/z* 458.4 $[M+H]^+$.

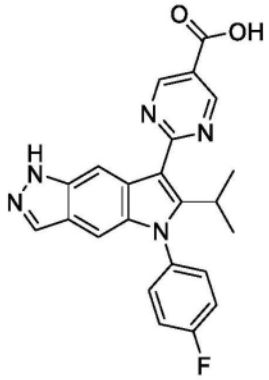
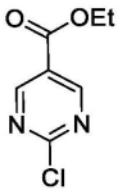
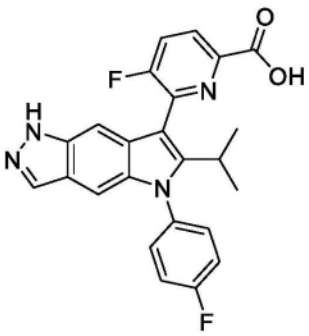
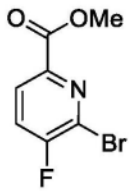
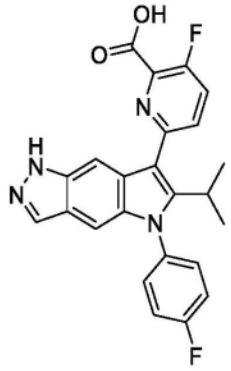
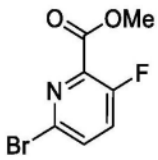
[2776]

化合物	方法/产物	芳基卤化物	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
87	化合物 67[13]，来自 S8 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.63 (s, 1H), 12.44 (s, 1H), 11.58 (s, 1H), 8.11 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 3H), 7.55 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.23 - 6.17 (m, 1H), 3.08 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS *m/z* 453.4 $[M+H]^+$.
88	化合物 67[11]，来自 S8 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.64 (s, 1H), 12.55 (br s, 1H), 11.93 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 7.06 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 3.25 (sept, J = 7.1 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 7.2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 473.3 $[M+H]^+$.
89	化合物 67[89]，来自 S8 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.59 (s, 1H), 12.67 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.07 - 7.96 (m, 2H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.52 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 1.14 (d, J = 7.1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 433.3 $[M+H]^+$.

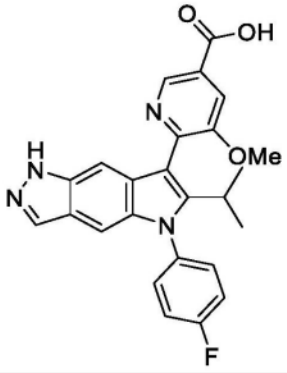
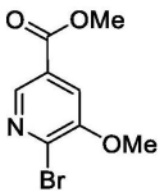
[2777]

化合物	方法/产物	芳基卤化物	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
90	化合物 67[1]，来自 S8 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.34 (s, 1H), 12.76 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.53 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 450.3 [M+H]$^+$.
91	化合物 67[12]，来自 S8 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.16 (s, 1H), 12.65 (s, 1H), 8.11 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 3H), 7.52 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 1.22 (d, J = 7.1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 415.4 [M+H]$^+$.
92	化合物 67[8]，来自 S8 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.39 (s, 1H), 12.54 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 2.93 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 7.0 Hz, 3H).LCMS *m/z* 429.4 [M+H]$^+$.

[2778]

化合物	方法/产物	芳基卤化物	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
93	化合物 67[8]，来自 S8 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.32 (s, 2H), 8.71 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.42 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.22 - 4.10 (m, 1H), 1.36 (d, J = 7.1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 416.4 $[M+H]^+$.
94	化合物 67[12]，来自 S8 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.30 (s, 1H), 12.62 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 8.6, 3.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 8.3, 5.0 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.04 (hept, J = 6.7, 6.2 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 6H). LCMS *m/z* 433.3 $[M+H]^+$.
95	化合物 67[12]，来自 S8 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.59 (s, 1H), 12.67 (s, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 2H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 3H), 7.51 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 3.27 - 3.13 (m, 1H), 1.20 (d, J = 7.0 Hz, 6H). LCMS *m/z* 433.5 $[M+H]^+$.

[2779]

化合物	方法/产物	芳基卤化物	^{1}H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
96	化合物 67[8]，来自 S8 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.84 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.39 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.06 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 1.10 (d, J = 7.1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 445.4 $[M+H]^+$.

[2780] [1.]化合物70、71、76、80、86、90:通过反相HPLC纯化。方法:C18 Waters Sunfire柱(30×150mm,5微米)。梯度:含10-100%MeCN的H_2O得到步骤1中的产物。

[2781] [2.]化合物71、76:添加第二当量的NaOH且在步骤2中将反应物运行过夜。通过反相柱色谱法(洗脱剂:10-100%乙腈于具有0.2%甲酸改性剂的水中)纯化,得到步骤2中的所需产物。

[2782] [3.]化合物72、76、77、80、81、82、84、86、88:通过反相柱色谱法(洗脱剂:10-100%乙腈于具有0.2%甲酸改性剂的水中)纯化,得到步骤2中的所需产物。

[2783] [4.]化合物70、72:NMR显示阻转异构物。

[2784] [5.]化合物72:通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:0-40%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到步骤1中的产物。

[2785] [6.]化合物73、83:通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:0-80%DCM/庚烷)纯化,得到步骤1中的产物。

[2786] [7.]化合物75、79:通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:0-100%CH_2Cl_2/庚烷)纯化,得到步骤1中的产物。

[2787] [8.]化合物75、78、92、93、96:通过反相柱色谱法(洗脱剂:乙腈于具有0.1%甲酸改性剂的水中)纯化,得到步骤2中的所需产物。

[2788] [9.]化合物77、82:使有机物穿过硅胶塞,用二氯甲烷和乙酸乙酯作为洗脱剂,代替步骤1中的用于纯化的柱色谱法。

[2789] [10.]通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:0-100%EtOAc:庚烷)纯化,得到步骤1中的产物。

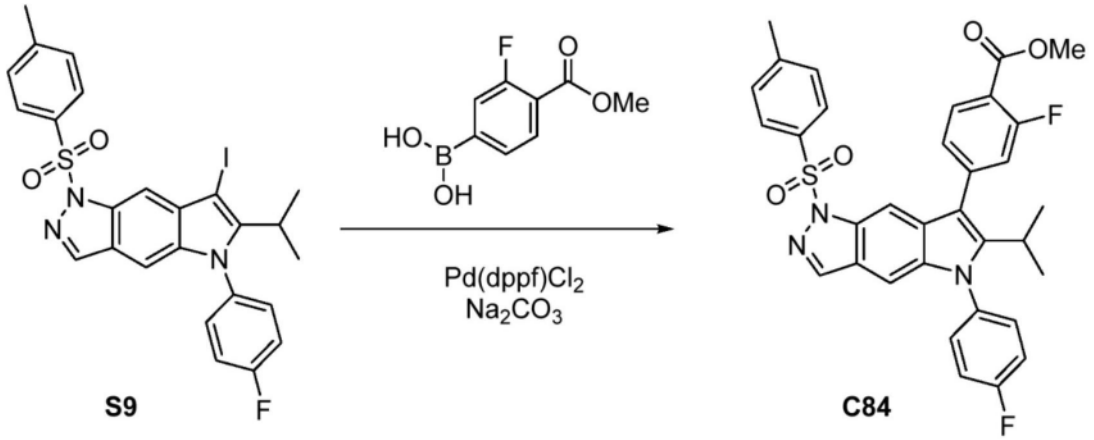
[2790] [11.]化合物88:完成步骤2后,添加HCl 1M和$CHCl_3$:IPA(3:1),且用$CHCl_3$:IPA(3:1,3×)萃取所述混合物。将有机相合并,用$MgSO_4$干燥,过滤且真空蒸发挥发物,得到产物。

[2791] [12.]化合物74、85、89、91、94、95:通过反相HPLC纯化。方法:C18 Waters Sunfire柱(30×150mm,5微米)。梯度:含10-100%MeCN的H_2O得到步骤2中的产物。

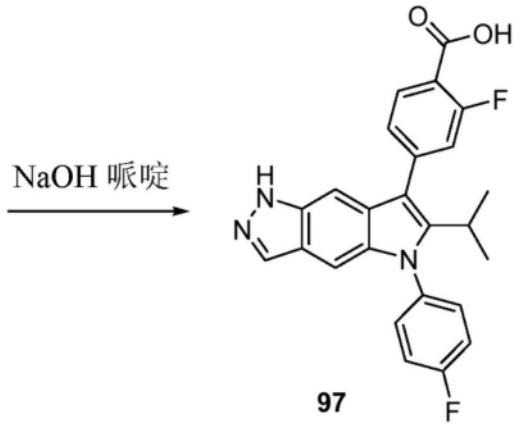
[2792] 13.化合物87:在步骤2中添加HCl后,添加水,且用乙酸乙酯萃取。将有机层用硫酸钠干燥,过滤且在真空中去除。

[2793] 化合物97

[2794] 2-氟-4-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(97)



[2795]



[2796] 步骤1:2-氟-4-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-f]吲唑(C84)。

[2797] 向5-(4-氟苯基)-7-碘-6-异丙基-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-f]吲唑(200mg,0.34mmol)S9和Pd(dppf)Cl_2(15mg,0.018mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的溶液中添加碳酸钠(约488.8μL,2M,0.98mmol)。使氮气运行通过反应混合物10min。将反应物在100℃微波反应器中加热60min。此外,将硼酸(50mg)、Pd(dppf)Cl_2(15mg)和碳酸钠(约0.3mL 2M溶液)添加至所述溶液中且在微波反应器中将其加热至110℃后维持1h。添加水和EtOAc且用EtOAc(×3)萃取混合物。收集有机层,用$Na_2SO_{4干燥}$,过滤且真空去除溶剂。通过硅胶柱色谱法(梯度:0-100%二氯甲烷/庚烷,接着是梯度:0-20%EtOAc/二氯甲烷)纯化,得到产物(154mg,70%)。LCMS m/z 600.5$[M+H]^+$。

[2798] 步骤2:2-氟-4-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(97)

[2799] 向2-氟-4-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸酯C84(154mg,0.26mmol)于THF(4mL)和MeOH(2mL)中的溶液中添加哌啶(51μL,0.52mmol)和NaOH(1.3mL,1M,1.3mmol)。将溶液加热至50℃后维持90min。真空去除溶剂且添加1M HCl(1.6mL)。用二氯甲烷(×3)萃取所述溶液。收集有机层,用Na_2SO_4干燥,过滤且真空去除溶剂。通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:0-6%甲醇/二氯甲烷)纯化,得到产物(52mg,43%)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.21(s,1H),12.61(s,1H),8.16-7.87(m,2H),7.61(ddt,J=8.5,5.6,2.8Hz,2H),7.56-7.37(m,4H),7.35(t,J=1.1Hz,1H),7.06(d,J=1.1Hz,1H),

3.18(q,J＝7.2Hz,1H),1.14(d,J＝7.2Hz,6H)。LCMS m/z 432.3[M+H]$^+$。

[2800] 化合物98-99

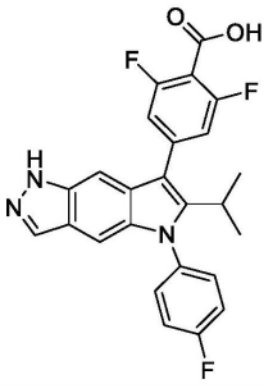
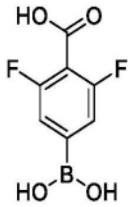
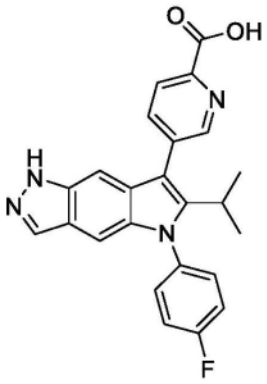
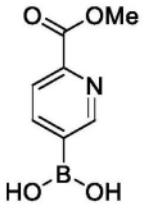
[2801] 化合物98-99(见表8)在两个步骤中使用适当硼酸试剂且使用如对于化合物97所述的偶合和脱保护方法由中间物S9制备。对方法的修改在表8和随附注脚中指出。

[2802] 表8.化合物98-99的制备方法、结构、物理化学数据

[2803]

化合物	*方法/产物*	*硼酸*	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$

[2804]

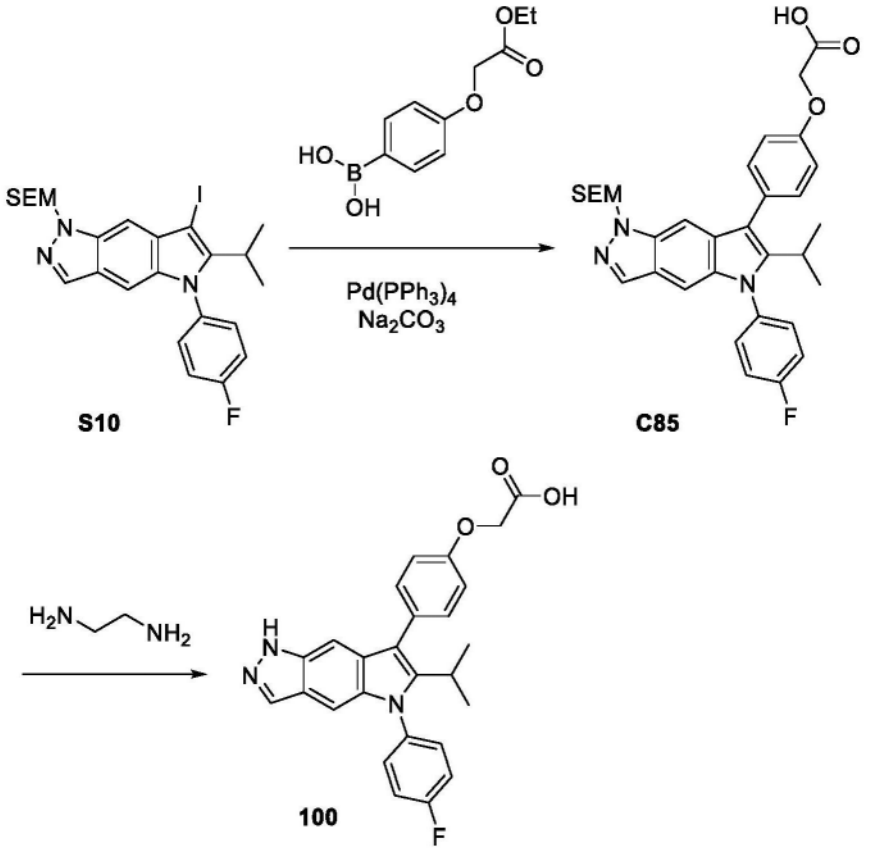
化合物	*方法/产物*	*硼酸*	^{1}H NMR; LCMS m/z [M+H]$^+$
98	化合物 97[1]，来自 **S9** 		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.91 (s, 1H), 12.62 (s, 1H), 8.01 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.63-7-57 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 9.9, 7.6 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.06 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.19 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 7.2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 450.3 [M+H]$^+$.
99	化合物 97[2]，来自 **S9** 		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.66 (s, 1H), 8.78 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.63 (ddt, J = 8.4, 5.6, 2.8 Hz, 2H), 7.57 - 7.41 (m, 2H), 7.31 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.14 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 1.13 (d, J = 7.2 Hz, 6H). LCMS *m/z* 415.3 [M+H]$^+$.

[2805] [1]·在步骤2中通过硅胶柱色谱法(梯度:0-10％甲醇:二氯甲烷)纯化,得到产物。

[2806] [2]·通过硅胶柱色谱法(溶剂A:20％MeOH于CH_2Cl_2中(含有7M NH_3/MeOH)。溶剂B:MeOH(含有7M NH_3)。梯度:0-90％溶剂A:溶剂B)纯化,得到产物。

[2807] 化合物100

[2808] 2-[4-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯氧基]乙酸(100)

[2809] 

[2810] 步骤1:2-[4-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯氧基]乙酸(C85)

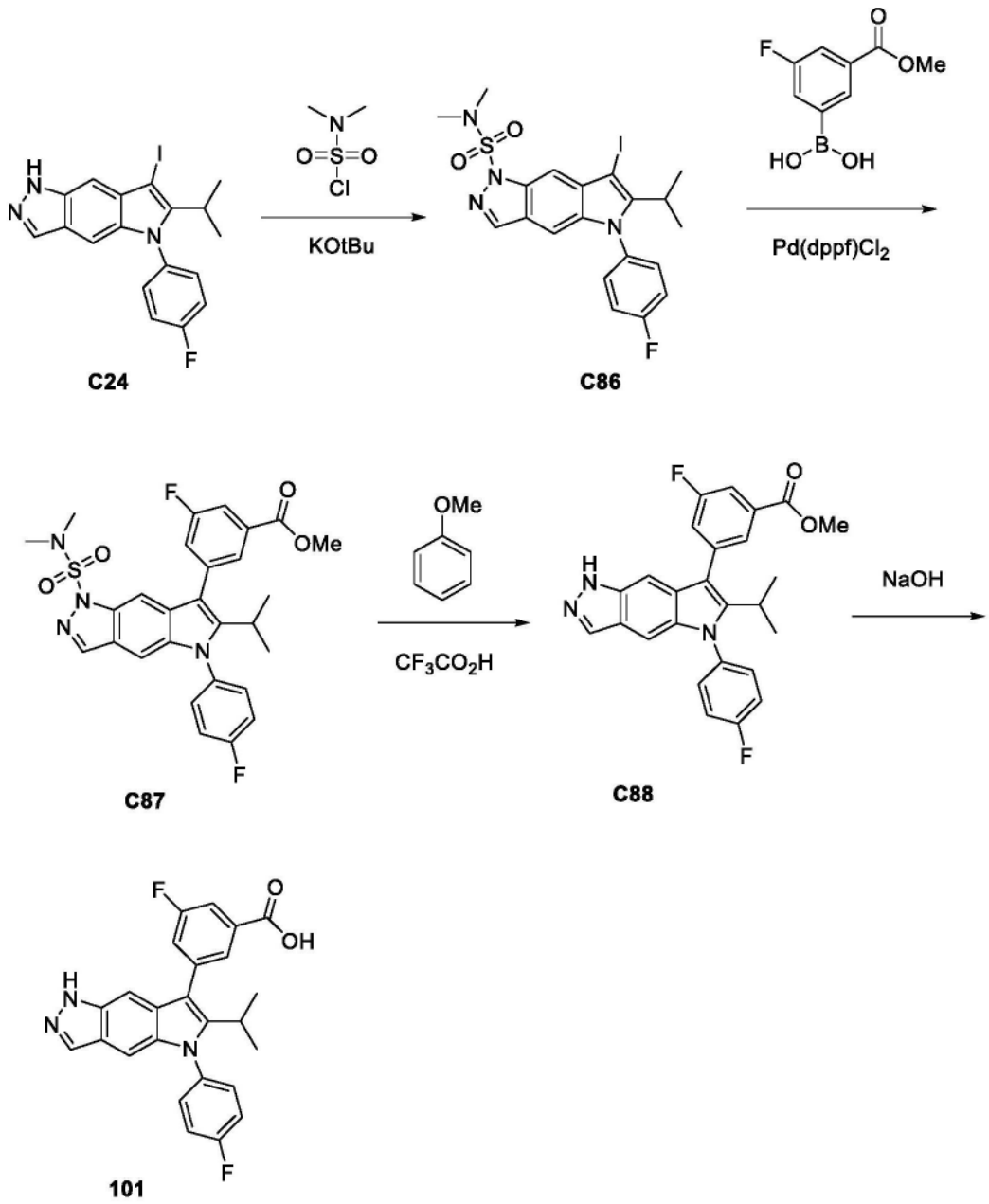
[2811] 向2-[[5-(4-氟苯基)-7-碘-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷S10(100mg,0.18mmol)、[4-(2-乙氧基-2-氧代基-乙氧基)苯基]硼酸(80mg,0.4mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(10mg,0.009mmol)于DMF(1.8mL)中的溶液中添加Na_2CO_3(450μL,2M,0.9mmol)。将反应物在125℃下加热60min。将反应物以二氯甲烷和水稀释,且进一步用二氯甲烷(×3)萃取。通过相分离器收集有机相且真空去除溶剂。通过反相柱色谱法(洗脱剂:乙腈于具有0.1%甲酸改性剂的水中)纯化,得到所需产物连同一些化合物100(脱保护化合物)。所述混合物无需分离即用于下一步骤。LCMS m/z 574.3$[M+H]^+$。

[2812] 步骤2:2-[4-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯氧基]乙酸(100)

[2813] 向2-[4-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯氧基]乙酸(来自步骤1的C85粗物质)于THF(1mL)中的溶液中添加乙烷-1,2-二胺(62μL,0.93mmol)。将反应物在室温下搅拌2h。添加水和二氯甲烷且用二氯甲烷(×3)萃取所述溶液。通过相分离器收集有机相,且真空去除溶剂。通过反相柱色谱法(洗脱剂:0%-40%乙腈于具有0.2%甲酸改性剂的水中)纯化,得到产物(23.5mg,28%)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.94(s,1H),7.48(m,2H),7.38(m,4H),7.25(s,1H),7.08(m,3H),4.73(d,J=1.6Hz,2H),3.13(septet,J=7.3Hz,1H),1.14(d,J=7.2,6H)。LCMS m/z 444.2$[M+H]^+$。

[2814] 化合物101

[2815] 3-氟-5-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(101)

[2816] 

[2817] 步骤1. 5-(4-氟苯基)-7-碘-6-异丙基-N,N-二甲基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-磺酰胺(C86)

[2818] 将5-(4-氟苯基)-7-碘-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑C24(306mg,0.7mmol)溶解于THF(3.6mL)中且在冰浴中冷却。添加KOtBu(103mg,0.92mmol),且将混合物搅拌5min。添加N,N-二甲基胺磺酰氯(90μL,0.84mmol),且将反应物搅拌1h。添加$NH_4Cl_{(饱和)}$水溶液,接着添加水和二氯甲烷。在相分离器上分离各相。通过硅胶色谱法(洗脱剂:乙酸乙酯/CH_2Cl_2)纯化,得到产物(147mg,40%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ3.00(p,J=7.0Hz,4H),2.89(d,J=1.1Hz,30H),1.33(d,J=7.1Hz,30H),2.80-2.75(m,0H),8.83(s,5H),7.68-7.37(m,26H),7.02(s,5H)。LC MS m/z 527.2[M+1]+。

[2819] 步骤2. 3-[1-(二甲基氨磺酰基)-5-(4-氟苯基)-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]-5-氟-苯甲酸甲酯(C87)

[2820] 将5-(4-氟苯基)-7-碘-6-异丙基-N,N-二甲基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-磺酰胺C86

(54mg,0.10mmol)、(3-氟-5-甲氧基羰基-苯基)硼酸(30mg,0.1515mmol)和Pd(dppf)Cl_2(8mg,0.01mmol)于DMF(350μL)中的溶液在90℃下微波加热30min。将反应混合物在二氯甲烷和水中稀释。通过相分离器收集有机相且真空去除溶剂。通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:0-100%EtOAc/二氯甲烷)纯化,得到产物(26mg,46%)。LCMS m/z 553.4$[M+H]^+$。

[2821] 步骤3. 3-氟-5-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯(C88)

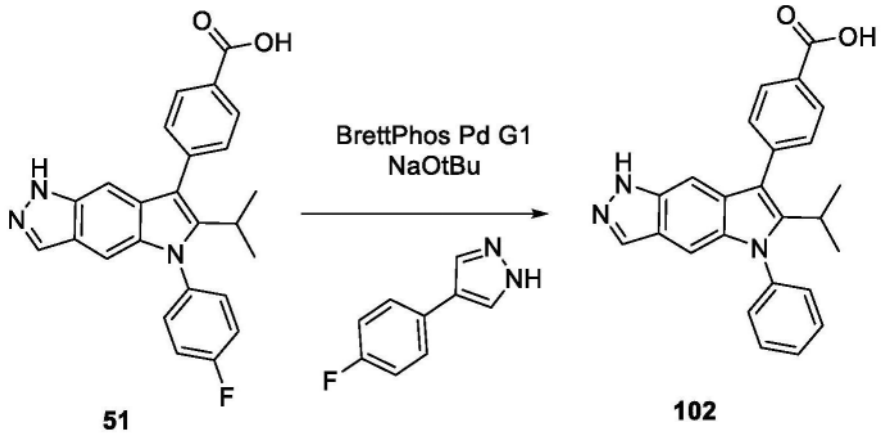
[2822] 向3-[1-(二甲基氨磺酰基)-5-(4-氟苯基)-6-异丙基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]-5-氟-苯甲酸甲酯C87(26mg,0.05mmol)于CH_2Cl_2(300μL)中的溶液中添加苯甲醚(15μL,0.14mmol)和TFA(100μL)。将溶液在室温下搅拌48h。真空去除溶剂且粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS m/z 446.3$[M+H]^+$。

[2823] 步骤4. 3-氟-5-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(101)

[2824] 向3-氟-5-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯C88(25mg,0.04mmol)于MeOH(150μL)和THF(300μL)中的溶液中添加氢氧化钠(175μL,2M,0.4mmol)。将反应物在55℃下搅拌2h。添加水(1mL)且真空去除有机溶剂。将溶液的pH调节至pH 3且真空去除水。通过反相柱色谱法(洗脱剂:乙腈于具有0.1%甲酸改性剂的水中)纯化,接着通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇)纯化,得到产物(8.7mg,52%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.59(s,1H),8.00(s,1H),7.91(s,1H),7.79-7.39(m,7H),7.30(s,1H),7.07(s,1H),3.24-2.96(m,1H),1.13(d,J=7.1Hz,6H)。LCMS m/z 432.32$[M+H]^+$。

[2825] 化合物102

[2826] 4-(6-异丙基-5-苯基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基)苯甲酸(102)

[2827] 

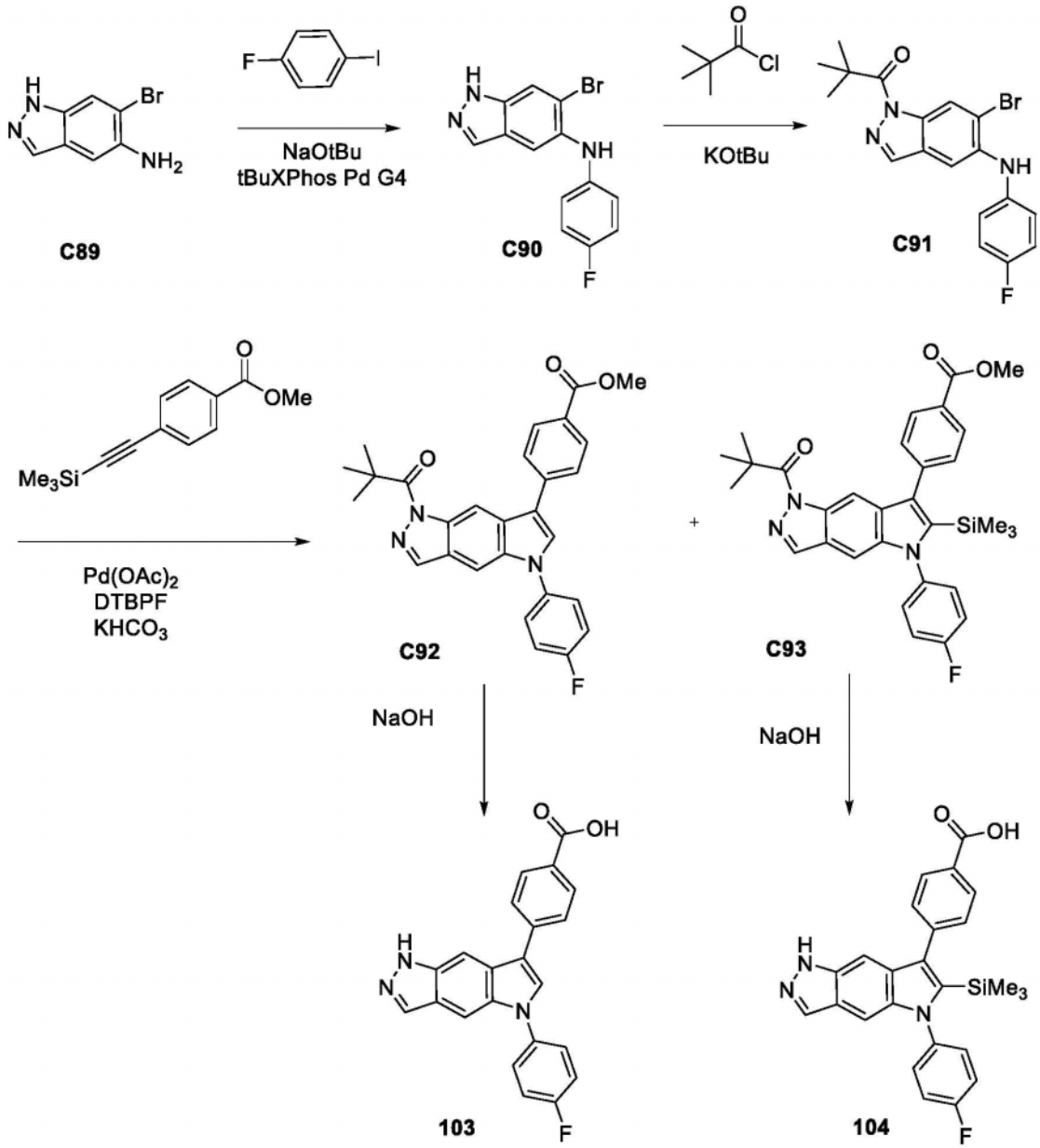
[2828] 在氮气气氛下将NaOtBu(36mg,0.37mmol)、BrettPhos Pd G1(22mg,0.03mmol)、3-(4-氟苯基)-1H-吡唑(18mg,0.1mmol)和4-[5-(4-氟苯基)-6-异丙基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸51(50mg,0.12mmol)添加至小瓶中。添加丙-2-醇(1.5mL),且将混合物进一步用氮气吹扫,接着在微波中于150℃下加热180min。将混合物真空浓缩至干燥。添加1M HCl,且用EtOAc萃取所述混合物。将有机层经硫酸钠干燥,且真空浓缩。通过反相色谱法(柱:C18。梯度:20%-100%MeCN于具有0.2%甲酸的水中)纯化,接着通过HPLC(梯度:20%-100%MeCN于具有0.2%甲酸的水中)纯化,得到产物(23.9mg,54%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.96(s,1H),12.57(s,1H),8.13-8.06(m,2H),7.99(d,J=1.0Hz,1H),7.71-7.58(m,5H),7.58-7.52(m,2H),7.30(t,J=1.1Hz,1H),7.04(d,J=1.1Hz,1H),3.19(p,J=7.0Hz,

1H),1.13(d,J＝7.2Hz,6H)。LCMS m/z 396.3[M+1]+.

[2829] 化合物103和104

[2830] 4-[5-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(103)和4-[5-(4-氟苯基)-6-三甲基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(104)

[2831]



[2832] 步骤1.合成6-溴-N-(4-氟苯基)-1H-吲唑-5-胺(C90)

[2833] 将1-氟-4-碘-苯(1.6mL,13.9mmol)、6-溴-1H-吲唑-5-胺C89(2000mg,9.4mmol)、NaOtBu(3.9g,40mmol)和tBuXPhos Pd G4(432mg,0.48mmol)于tBuOH(50mL)中的溶液脱气,且用氮气吹扫。将混合物在室温下搅拌5h。将混合物用乙酸乙酯稀释,用50%饱和碳酸氢钠洗涤,且接着用盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-100%EtOAc/庚烷)得到产物(1.8g,62%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ13.06(s,1H),7.99(s,1H),7.89(s,1H),7.59(s,1H),7.48(d,J＝1.7Hz,1H),7.09-6.88(m,2H),6.80(dd,J＝8.1,4.7Hz,2H)。LCMS m/z 305.9[M+H]$^+$。

[2834] 步骤2.合成1-[6-溴-5-(4-氟苯胺基)吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(C91)

[2835] 在1℃(冰水浴)下向6-溴-N-(4-氟苯基)-1H-吲唑-5-胺C90(754mg,2.4mmol)于THF(15mL)中的溶液添加KOtBu(2.6mL 1M,2.6mmol)。在约10min后,添加2,2-二甲基丙酰氯(340μL,2.7mmol),且将所述混合物在冷却浴中搅拌30min。添加额外25μl 2,2-二甲基丙酰氯且将所述混合物在冰浴中再搅拌约30min。将反应物用水(3mL)淬灭,搅拌5min,且真空浓缩至干燥。将残余物用CH_2Cl_2(20mL)稀释,且用水(10mL)洗涤。使有机相穿过相分离器,且真空浓缩至干燥,得到产物(971mg,100%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.61-8.56(m,1H),8.36(d,J=0.9Hz,1H),7.62(s,1H),7.57(s,1H),7.16-7.04(m,4H),1.49(s,9H)。LCMS m/z 390.2[M+H]$^+$。

[2836] 步骤3.合成4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯(C92)

[2837] 将1-[6-溴-5-(4-氟苯胺基)吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮C91(511.3mg,1.3mmol)、4-(2-三甲基硅基乙炔基)苯甲酸甲酯(362.2mg,1.6mmol)、$Pd(OAc)_2$(17.2mg,0.08mmol)、DTBPF(73mg,0.15mmol)和$KHCO_3$(650mg,6.5mmol)添加至小瓶中,且将所述混合物脱气,并用氮气吹扫。添加NMP(2.5mL),且用氮气冲洗所述混合物。将混合物在110℃下加热1h。将反应混合物用CH_2Cl_2稀释且用水洗涤。使有机相穿过相分离器,且真空浓缩。通过硅胶色谱法(0-100%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到产物C92(240mg,38%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.98(s,1H),8.57-8.53(m,1H),8.43(s,1H),8.13(d,J=8.3Hz,2H),8.06(d,J=1.0Hz,1H),7.97(d,J=8.4Hz,2H),7.83(dd,J=8.9,4.8Hz,2H),7.52(t,J=8.7Hz,2H),3.90(s,3H),1.54(s,9H)。LCMS m/z 470.4[M+1]$^+$。X射线结晶学证实了所述产物的区域选择性。

[2838] 步骤3.合成4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-三甲基硅烷基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯(C93)

[2839] 将1-[6-溴-5-(4-氟苯胺基)吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮C91(460mg,1.17mmol)、4-(2-三甲基硅基乙炔基)苯甲酸甲酯(325mg,1.40mmol)、$Pd(OAc)_2$(16mg,0.07mmol)、DTBPF(66mg,0.14mmol)和$KHCO_3$(585mg,5.8mmol)添加至小瓶中且将混合物脱气且用氮气吹扫。添加NMP(2.5mL),将所述混合物用额外氮气吹扫。将混合物在110℃下加热1h。将反应混合物用CH_2Cl_2稀释且用水洗涤。使有机相穿过相分离器,且真空浓缩。产物C93作为与des-TMS产物C92和其它区域异构物的混合物获得。通过硅胶色谱法(梯度:0-100%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到C93。结构得到X射线结晶学证实。

[2840] 4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-三甲基硅烷基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯C93(195mg)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.46(d,J=0.8Hz,1H),8.35(t,J=0.9Hz,1H),8.18-8.11(m,2H),7.72-7.62(m,4H),7.57-7.46(m,3H),3.92(s,3H),1.47(s,9H),-0.14(s,9H)。LCMS m/z 542.3[M+1]$^+$。

[2841] 步骤4.合成4-[5-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(103)

[2842] 向4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯C92(9mg,0.02mmol)于甲醇(500μL)和THF(500μL)中的溶液中添加NaOH水溶液(200μL 1M,0.2mmol),且在55℃下搅拌1h。将混合物真空浓缩至干燥。添加EtOAc且用1M HCl洗涤所述混合物。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤且真空浓缩。通过反相色谱法(C18柱。梯度:10-100%MeCN于具有甲酸改性剂的水中)纯化,得到产物(3.4mg,48%)。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-

d_4)δ8.17-8.09(m,3H),8.08-8.04(m,1H),7.97(s,1H),7.92-7.86(m,3H),7.74-7.66(m,2H),7.41-7.31(m,2H)。LCMS m/z 372.2[M+H]$^+$。

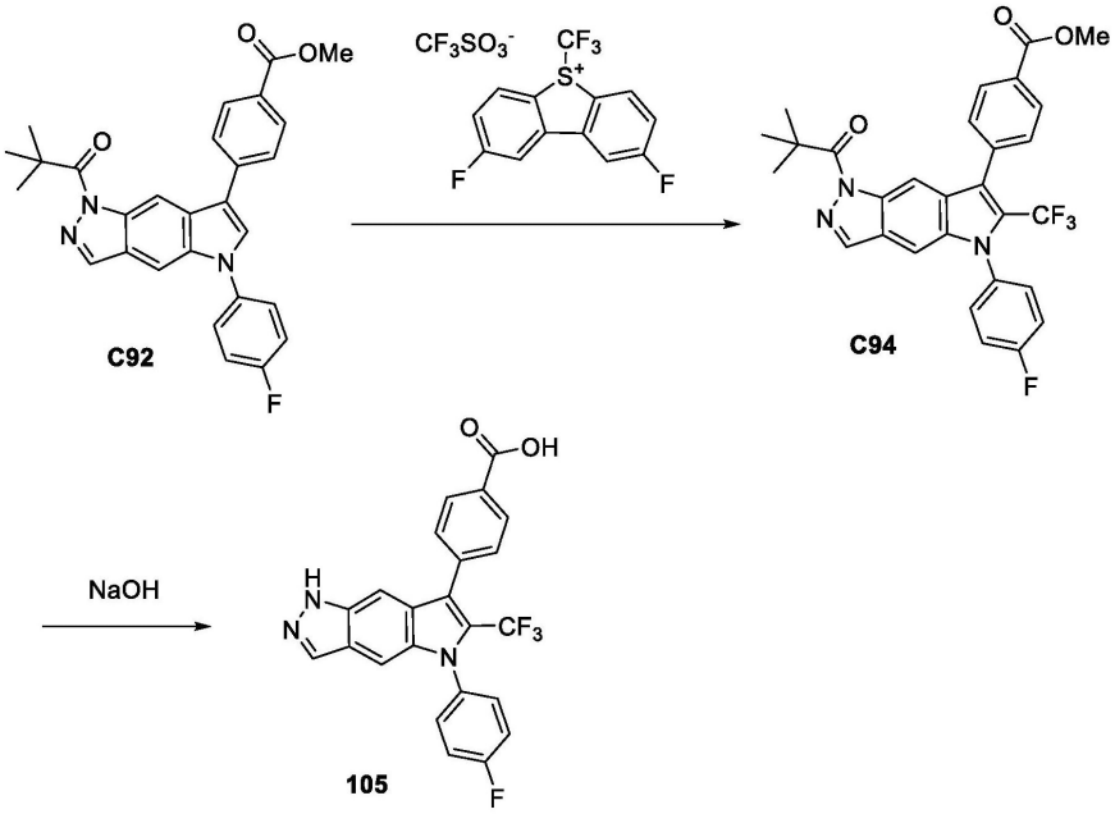
[2843] 步骤5.合成4-[5-(4-氟苯基)-6-三甲基硅烷基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(104)

[2844] 化合物104使用对于由C92制备103所述的方法由C93制备。通过反相色谱法(C18柱。梯度:50%-80%MeCN于具有甲酸铵改性剂的水中)纯化,得到产物(12.5mg,29%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.4-12.88(bs,1H),12.65(s,1H),8.15-8.02(m,3H),7.70-7.56(m,4H),7.49(t,J=8.7Hz,2H),7.38(t,J=1.1Hz,1H),7.36-7.32(m,1H),-0.14(s,9H)。LCMS m/z 444.4[M+H]$^+$。

[2845] 化合物105

[2846] 4-[5-(4-氟苯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(105)

[2847]



[2848] 步骤1. 4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-(三氟甲基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯(C94)

[2849] 将4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯C92(202mg,0.4mmol)和2,8-二氟-5-(三氟甲基)-4a,9b-二氢二苯并噻吩-5-鎓三氟甲磺酸盐(365mg,0.83mmol)于DMF(2mL)和NMM(104μL,0.95mmol)中的溶液在50℃下加热过夜。添加1NHCl(3mL),且用CH_2Cl_2(8mL×3)萃取水溶液。将合并的有机层干燥且真空浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-100%EtOAc/己烷)纯化,得到产物(40mg,16%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.67-8.62(m,1H),8.23-8.16(m,2H),8.13(d,J=0.8Hz,1H),7.64(d,J=8.2Hz,2H),7.51(dd,J=8.8,4.7Hz,2H),7.35-7.30(m,3H),3.99(s,3H),1.56(s,9H)。LCMS m/z 538.4[M+H]$^+$。

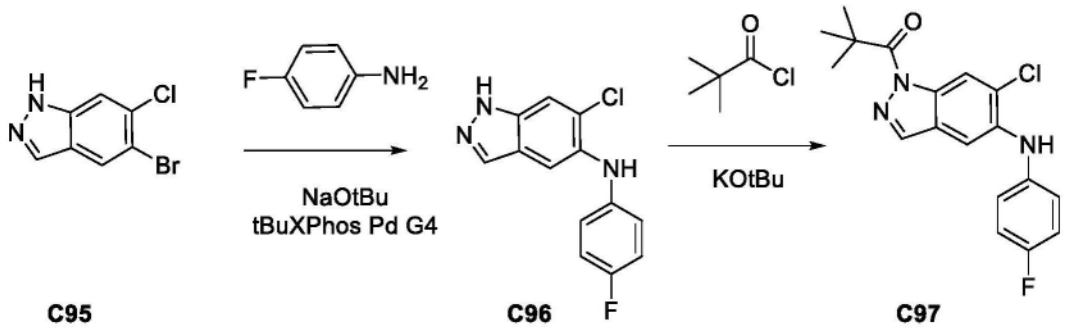
[2850] 步骤2. 4-[5-(4-氟苯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸

(105)

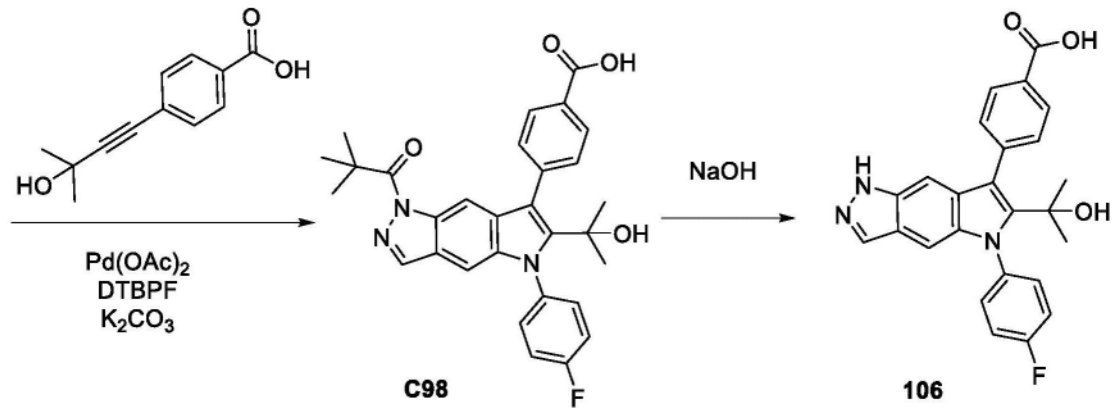
[2851] 将NaOH(500μL 1M,0.5mmol)添加至4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-(三氟甲基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯C94(30mg,0.05mmol)于甲醇(1.5mL)和THF(1.5mL)中的溶液中。将混合物在55℃下搅拌1h。将混合物真空浓缩。添加EtOAc且用1M HCl洗涤所述混合物。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤且真空浓缩。通过反相色谱法(10-100%MeCN于具有甲酸改性剂的水中)纯化,得到产物(4.4mg,20%)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.88(s,1H),8.16-8.07(m,3H),7.74-7.63(m,4H),7.57-7.46(m,3H),7.38(d,J=1.2Hz,1H)。LCMS m/z 440.4$[M+H]^+$。

[2852] 化合物106

[2853] 4-[5-(4-氟苯基)-6-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(106)



[2854]



[2855] 步骤1.合成6-氯-N-(4-氟苯基)-1H-吲唑-5-胺(C96)

[2856] 将tBuOH(49mL)(含有10%间二甲苯)添加至5-溴-6-氯-1H-吲唑C95(2.05g,8.9mmol)、4-氟苯胺(940μL,9.8mmol)、NaOtBu(2.6g,26.6mmol)和tBuXPhos Pd G4(410mg,0.46mmol)的混合物中。将混合物脱气且用氮气吹扫,且将混合物在室温下搅拌4h。将混合物真空浓缩,接着用CH_2Cl_2稀释。将混合物用水洗涤且接着用盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-100%乙酸乙酯/庚烷)得到产物(1.8g,79%)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.04(s,1H),7.98(t,J=1.2Hz,1H),7.71(d,J=0.8Hz,1H),7.58(s,1H),7.53(s,1H),7.08-6.95(m,2H),6.91-6.80(m,2H)。LCMS m/z 262.1$[M+H]^+$。

[2857] 步骤2.合成1-[6-氯-5-(4-氟苯胺基)吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(C97)

[2858] 在1℃(冰水浴)下向6-氯-N-(4-氟苯基)-1H-吲唑-5-胺C96(1.84g,6.97mmol)于THF(36mL)中的悬浮液中添加KOtBu(7.36mL 1M,7.4mmol)。在约10min后,添加2,2-二甲基

丙酰氯(965μL,7.8mmol),且将所述混合物搅拌30min。将反应物用水(10mL)淬灭,搅拌5min,接着真空浓缩。将混合物分配于CH_2Cl_2(100mL)与水(50mL)之间。使有机相穿过相分离器,且真空浓缩至干燥。通过硅胶色谱法(梯度:0-100%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到产物(2.1g,86%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.41-8.37(m,1H),8.35(d,J=0.9Hz,1H),7.76(s,1H),7.57(s,1H),7.15-7.13(m,2H),7.13-7.11(m,2H),1.49(s,9H)。LCMS m/z 331.7[M+H]$^+$。

[2859] 步骤3.合成4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-(1-羟基-1-甲基-乙基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(C98)

[2860] 将4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)苯甲酸(69mg,0.34mmol)、1-[6-氯-5-(4-氟苯胺基)吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮C97(98mg,0.28mmol)、$Pd(OAc)_2$(5mg,0.02mmol)、DTBPF(16mg,0.03mmol)和K_2CO_3(198mg,1.43mmol)的混合物添加至小瓶中且将容器抽真并用氮气(×3)冲洗。添加NMP(1mL),且将所述混合物用额外氮气(×3)吹扫。将混合物在110℃下加热1h。添加EtOAc且用1M HCl洗涤所述混合物。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-10%甲醇/CH_2Cl_2)得到产物(72mg,50%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.00(s,1H),8.39(d,J=0.8Hz,1H),8.11-8.05(m,2H),8.02-7.99(m,1H),7.61-7.53(m,4H),7.43(t,J=8.7Hz,2H),7.08(d,J=1.0Hz,1H),5.01(s,1H),1.44(s,9H),1.33(s,6H)。LCMS m/z514.3[M+H]$^+$。

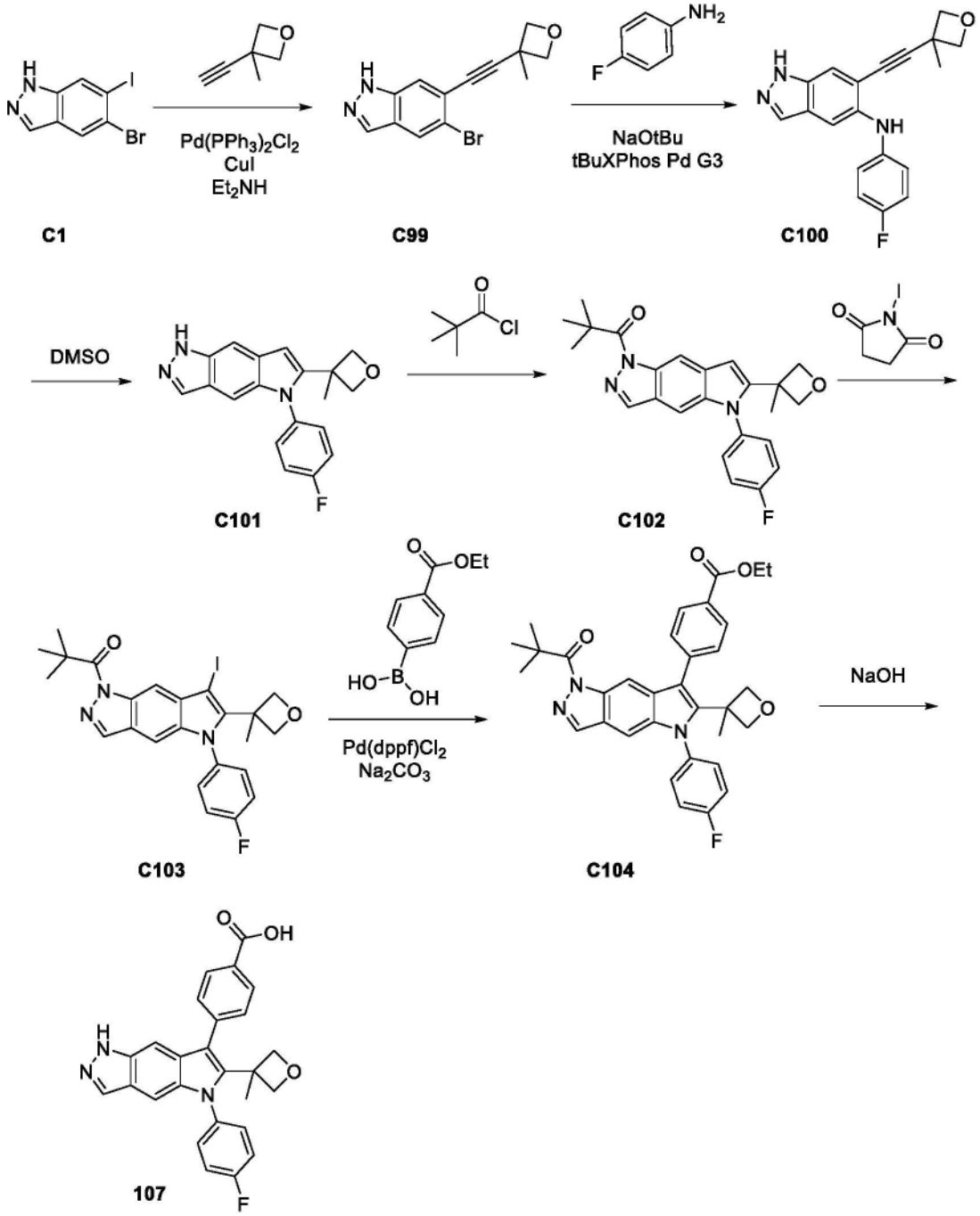
[2861] 步骤4. 4-[5-(4-氟苯基)-6-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(106)

[2862] 将NaOH水溶液(1mL,1M,1.0mmol)添加至4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-(1-羟基-1-甲基-乙基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸C98(71mg,0.14mmol)于甲醇(2mL)和THF(2mL)中的溶液中,且在55℃下搅拌1h。将混合物浓缩至干燥。添加EtOAc且用1M HCl洗涤所述混合物。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤且真空浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-10%甲醇/CH_2Cl_2)纯化,得到产物(25.2mg,41%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.98(s,1H),12.51(s,1H),8.09-8.02(m,2H),7.97(d,J=1.0Hz,1H),7.61-7.50(m,4H),7.40(t,J=8.8Hz,2H),6.99(t,J=1.1Hz,1H),6.89(d,J=1.1Hz,1H),4.92(s,1H),1.32(s,6H)。LCMS m/z 430.2[M+H]$^+$。

[2863] 化合物107

[2864] 4-[5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基氧杂环丁-3-基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(107)

[2865]



[2866] 步骤1.合成5-溴-6-[2-(3-甲基氧杂环丁-3-基)乙炔基]-1H-吲唑(C99)

[2867] 向5-溴-6-碘-1H-吲唑C1(2g,6.2mmol)于DMF(12.5mL)中的溶液中添加3-乙炔基-3-甲基-氧杂环丁烷(626μL,6.2mmol)、二乙胺(1.91mL,18.5mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(220mg,0.31mmol)和CuI(88mg,0.45mmol)。将反应混合物加热至90℃后维持1h。接着将混合物浓缩,且添加水和CH_2Cl_2。将有机层真空浓缩。通过硅胶色谱法(洗脱剂:乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到产物(1.04g,58%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.37(s,1H),8.15(t,J=0.7Hz,1H),8.08(t,J=1.3Hz,1H),7.76(t,J=0.8Hz,1H),4.81(d,J=5.5Hz,2H),4.48(d,J=5.5Hz,2H),1.68(s,3H)。LCMS m/z 291.1$[M+H]^+$。

[2868] 步骤2.合成N-(4-氟苯基)-6-[2-(3-甲基氧杂环丁-3-基)乙炔基]-1H-吲唑-5-胺(C100)

[2869] 在40℃下将5-溴-6-[2-(3-甲基氧杂环丁-3-基)乙炔基]-1H-吲唑C99(1.04g,3.6mmol)、4-氟苯胺(482μL,5.10mmol)、NaOtBu(608mg,6.33mmol)于叔丁醇(16.8mL)中的溶液用N_2吹扫10min。添加tBuXPhos Pd G3(56.7mg,0.07mmol)且将混合物再用N_2吹扫10min。将反应物加热至70℃后维持1h。添加额外4-氟苯胺(482μL,5.1mmol)、NaOtBu(608mg,6.3mmol)和tBuXPhos Pd G3(56.7mg,0.07mmol)且将混合物搅拌过夜。通过硅胶色谱法(梯度:0-100%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物(568mg,48%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.91-7.88(m,1H),7.60(s,1H),7.46-7.41(m,1H),6.96(d,J=6.6Hz,4H),4.76(d,J=5.4Hz,2H),4.42(d,J=5.6Hz,2H),1.62(s,3H)。LCMS m/z 322.3$[M+H]^+$。

[2870] 步骤3. 5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基氧杂环丁-3-基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑(C101)

[2871] 将N-(4-氟苯基)-6-[2-(3-甲基氧杂环丁-3-基)乙炔基]-1H-吲唑-5-胺(518mg,1.5mmol)于DMSO(2mL)中的溶液在150℃下加热2h。添加水,且沉淀出产物。过滤固体沉淀物,得到产物。5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基氧杂环丁-3-基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑(466mg,90%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.96(d,J=1.0Hz,1H),7.59(t,J=1.0Hz,1H),7.44-7.38(m,2H),7.37-7.29(m,2H),7.11-7.08(m,1H),6.46(s,1H),5.12(d,J=5.5Hz,2H),4.23(d,J=5.8Hz,2H),1.64(s,3H)。LCMS m/z322.3$[M+H]^+$。

[2872] 步骤4.合成1-[5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基氧杂环丁-3-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(C102)

[2873] 将5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基氧杂环丁-3-基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑C101(466mg,1.5mmol)于THF(10.4mL)中的溶液冷却至0℃。添加KOtBu(360mg,3.21mmol),且将混合物搅拌5min。逐滴添加2,2-二甲基丙酰氯(692μL,5.6mmol),且将混合物在0℃下搅拌1h。通过硅胶色谱法(梯度:0-100%EtOAc/二氯甲烷)纯化,得到产物(580mg,99%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.57(s,1H),8.14(s,1H),7.45-7.39(m,2H),7.38-7.31(m,2H),7.16(s,1H),6.58(s,1H),5.12(d,J=5.6Hz,2H),4.24(d,J=5.7Hz,2H),1.65(s,3H),1.56(s,9H)。LCMS m/z406.4$[M+H]^+$。

[2874] 步骤5.合成1-[5-(4-氟苯基)-7-碘-6-(3-甲基氧杂环丁-3-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(C103)

[2875] 在0℃下将1-碘吡咯烷-2,5-二酮(414mg,1.75mmol)逐份添加至1-[5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基氧杂环丁-3-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮C102(580mg,1.43mmol)于CH_2Cl_2(5.9mL)中的溶液中且使反应物在室温下搅拌1h。用1M Na_2SO_3洗涤反应混合物,且通过相分离器收集有机相,得到产物(513mg,68%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.44(d,J=0.8Hz,1H),8.34(t,J=0.9Hz,1H),7.68-7.62(m,2H),7.51-7.44(m,2H),7.31(d,J=0.9Hz,1H),4.86(d,J=5.7Hz,2H),3.97(d,J=5.8Hz,2H),1.93(s,3H),1.52(s,9H)。LCMS m/z 532.4$[M+H]^+$。

[2876] 步骤6.合成4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基氧杂环丁-3-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸乙酯(C104)

[2877] 将1-[5-(4-氟苯基)-7-碘-6-(3-甲基氧杂环丁-3-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮C103(100mg,0.18mmol)、(4-乙氧基羰基苯基)硼酸(72mg,0.37mmol)和Pd(dppf)Cl_2(7.1mg,0.009mmol)的混合物置于小瓶中。添加1,4-二噁烷(604μ

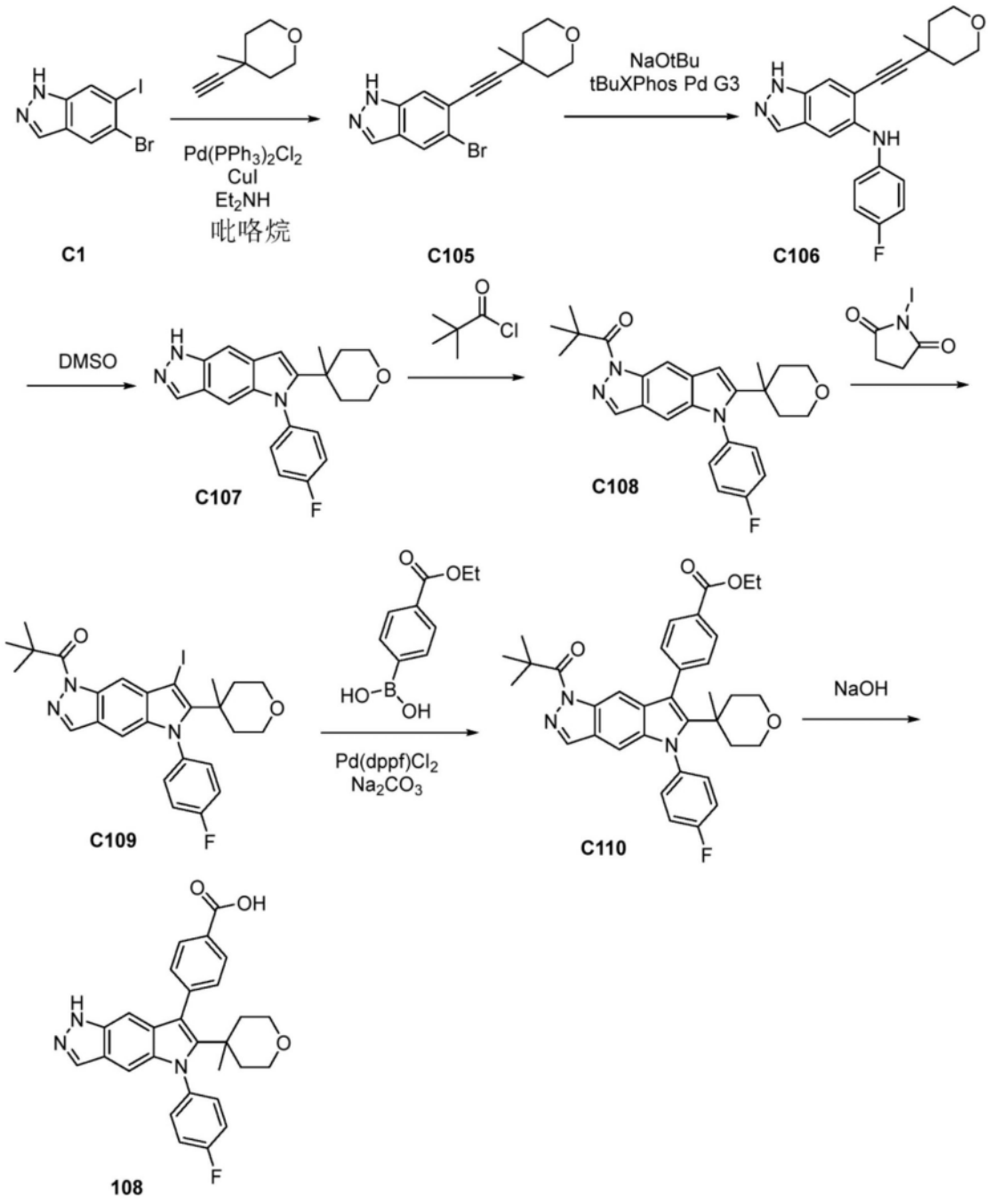
L)和Na_2CO_3(287μL,2M,0.6mmol)且将反应物在95℃下搅拌1h。添加水和CH_2Cl_2,并且在相分离器上分离各相。通过硅胶色谱法(0-100％EtOAc/二氯甲烷)纯化,得到产物(44.6mg,45％)。LCMS m/z 554.5$[M+H]^+$。

[2878] 步骤7.合成4-[5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基氧杂环丁-3-基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(107)

[2879] 将NaOH(332μL,1M,0.33mmol)添加至4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-(3-甲基氧杂环丁-3-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸乙酯C104(45mg,0.073mmol)于THF(918μL)和MeOH(379μL)中的溶液中。将混合物在50℃下加热1h。真空浓缩,接着进行反相色谱法(洗脱剂:MeCN于含有0.1％甲酸的水中),得到(21.1mg,63％)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.00(s,1H),12.66(s,1H),8.08(d,J＝7.6Hz,2H),8.01(s,1H),7.72-7.65(m,2H),7.60(d,J＝7.8Hz,2H),7.51-7.44(m,3H),7.04(s,1H),4.52(d,J＝5.4Hz,2H),3.65(d,J＝5.2Hz,2H),2.00(s,3H)。LCMS m/z 442.4$[M+H]^+$。

[2880] 化合物108

[2881] 4-[5-(4-氟苯基)-6-(4-甲基四氢吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(108)

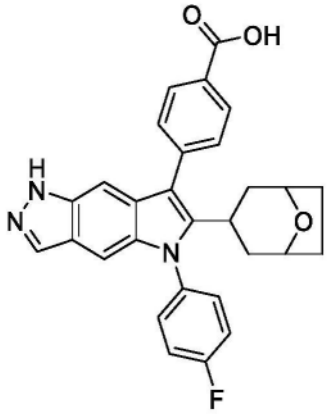


[2882]

[2883] 化合物108在七个步骤中以类似于对于化合物107的制备所述的方法的方式由C1和4-乙炔基-4-甲基-四氢吡喃制备。通过反相色谱法(梯度:0-100%MeCN于具有10mM甲酸铵的水中)纯化,得到产物(2.1mg,20%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.12(d,J=7.5Hz,2H),7.94(s,1H),7.57-7.50(m,4H),7.37(t,J=8.3Hz,2H),7.04(s,1H),6.95(s,1H),3.57-3.39(m,4H),1.92(d,J=14.8Hz,2H),1.60-1.55(m,3H),1.34-1.24(m,2H)。LCMS m/z 470.2[M+H]$^+$。

[2884] 化合物109

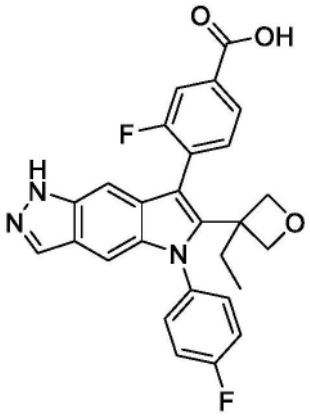
[2885] 4-[5-(4-氟苯基)-6-(8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(109)

[2886] 

[2887] 化合物109在七个步骤中使用对于化合物107和108的制备所述的方法由C1和3-乙炔基-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷制备。通过反相色谱法(C18柱。梯度:10-100%乙腈于具有0.2%甲酸的水中)纯化,得到呈白色固体的产物(11.9mg)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.18(d,J=7.8Hz,2H),7.98(s,1H),7.62(d,J=7.8Hz,2H),7.53(dd,J=8.3,4.6Hz,2H),7.42(t,J=8.3Hz,2H),7.30(s,1H),7.13(s,1H),4.23(s,2H),3.40(d,J=13.0Hz,1H),1.99(t,J=13.0Hz,2H),1.84-1.74(m,2H),1.54(d,J=13.1Hz,2H),1.46-1.36(m,2H)。LCMS m/z 482.4[M+H]$^{+}$。

[2888] 化合物110

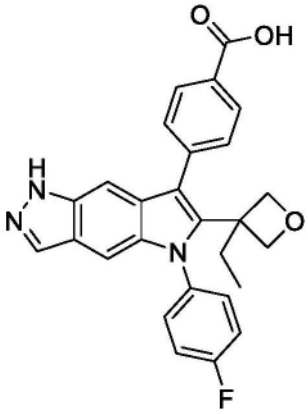
[2889] 4-[6-(3-乙基氧杂环丁-3-基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]-3-氟-苯甲酸(110)

[2890] 

[2891] 化合物110在七个步骤中使用对于化合物107和108的制备所述的方法由C1和3-乙基-3-乙炔基-氧杂环丁烷制备。在铃木偶合步骤中使用(2-氟-4-甲氧基羰基-苯基)硼酸。(9.8mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.61(s,1H),8.00(s,1H),7.81(dd,J=21.1,9.1Hz,2H),7.63(s,2H),7.51-7.39(m,3H),7.11(s,1H),7.01(s,1H),4.86(d,J=5.7Hz,1H),4.54(d,J=5.8Hz,1H),3.77(dd,J=16.1,5.8Hz,2H),2.12-2.01(m,1H),1.99-1.90(m,1H),1.03(t,J=7.3Hz,3H)。LCMS m/z 474.2[M+H]$^{+}$。

[2892] 化合物111

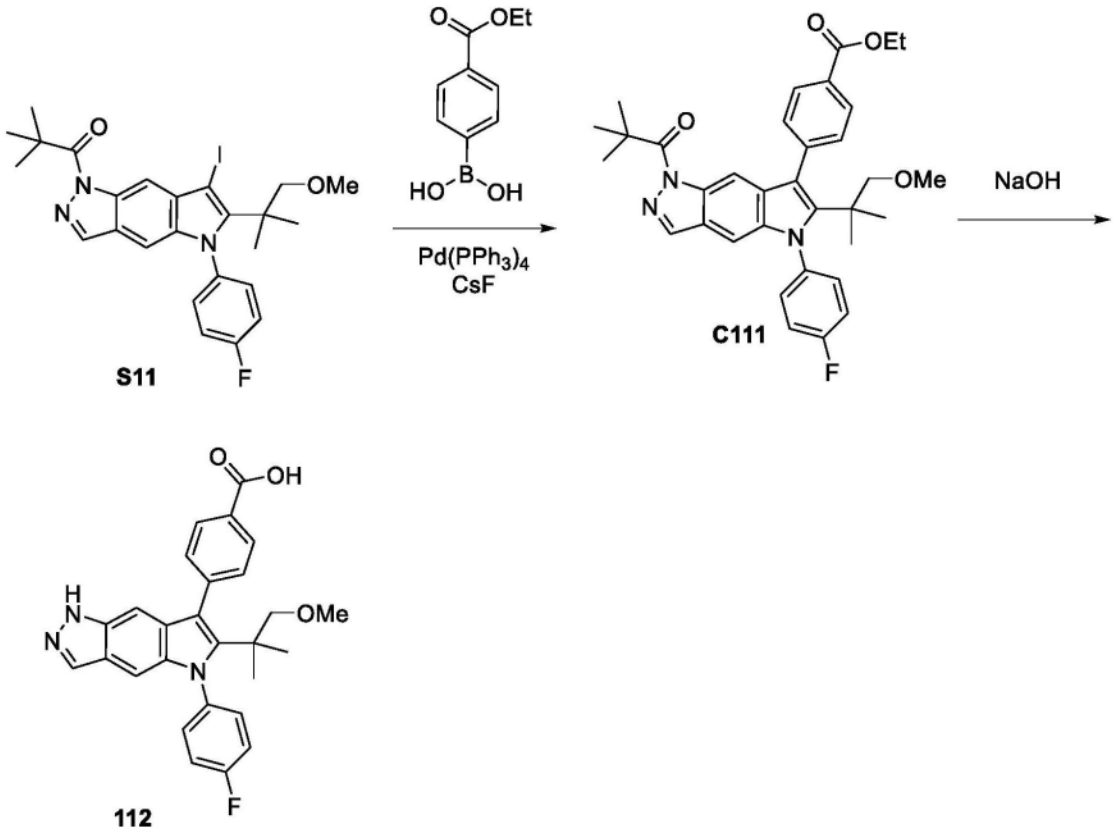
[2893] 4-[6-(3-乙基氧杂环丁-3-基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(111)

[2894] 

[2895] 化合物111在七个步骤中使用对于化合物107和108的制备所述的方法由C1和3-乙基-3-乙炔基-氧杂环丁烷制备。(4-乙氧基羰基苯基)硼酸用于铃木偶合步骤中。通过反相色谱法(梯度:0-100％MeCN于含有0.1％甲酸的水中)纯化,得到产物(11.7mg)。^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6)δ13.01(s,1H),12.64(s,1H),8.08(d,J＝7.8Hz,2H),8.00(s,1H),7.66-7.60(m,2H),7.57(d,J＝7.9Hz,2H),7.46(t,J＝8.5Hz,2H),7.34(s,1H),6.99(s,1H),4.60(d,J＝5.5Hz,2H),3.80(d,J＝5.5Hz,2H),2.08(q,J＝7.0,6.1Hz,2H),1.11(t,J＝7.4Hz,3H)。LCMS m/z 456.2[M+H]$^+$。

[2896] 化合物112

[2897] 4-[5-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(112)

[2898] 

[2899] 步骤1.合成4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸乙酯(C111)

[2900] 将1-[5-(4-氟苯基)-7-碘-6-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮S11(5.7g,10.4mmol)、(4-乙氧基羰基苯基)硼酸(4g,20.6mmol)和CsF(6.3g,41.5mmol)于DME(120mL)中的溶液用氮气吹扫。添加$Pd(PPh_3)_4$(1.2g,1.04mmol),且将反应混合物在回流下加热过夜。将混合物浓缩且通过硅胶色谱法(梯度:0-60%EtOAc/庚烷)纯化两次。将产物溶解于约100mL CH_2Cl_2:EtOAc(1:1)中,且接着添加MP-TMT(1.6g)清除剂树脂。将混合物与树脂一起在室温下搅拌过夜,且接着过滤,并浓缩,得到产物,其无需进一步纯化即用于后续步骤中(3.5g,59%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.21-8.12(m,2H),8.10(s,1H),8.02(d,J=0.7Hz,1H),7.61-7.53(m,2H),7.53-7.45(m,2H),7.34-7.24(m,2H),6.88(d,J=0.9Hz,1H),4.47(q,J=7.1Hz,2H),3.08(d,J=2.2Hz,5H),1.53(s,9H),1.48(t,J=7.1Hz,3H),1.17(s,6H)。LCMS m/z 570.1$[M+H]^+$。注:在反应物中回收1.3g脱碘化S11(33%)。

[2901] 步骤2.合成4-[5-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(112)

[2902] 将NaOH(1.32mL,1M,1.3mmol)添加至4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸乙酯C111(125mg,0.2mmol)于THF(2.5mL)和MeOH(1.25mL)中的溶液中。将混合物加热至50℃后维持45min。将混合物以粗物质形式真空浓缩,且添加少量水。接着添加HCl(1.32mL,1M,1.32mmol),以形成沉淀物。通过反相色谱法(柱:C18。梯度:10-100%乙腈于具有0.2%甲的水中)纯化,得到呈白色结晶固体的产物(100mg,100%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.91(d,1H),12.49(s,1H),8.10-8.05(m,2H),7.96(s,1H),7.58(t,J=7.4Hz,4H),7.52-7.46(m,2H),6.83(d,J=7.4Hz,2H),3.05(s,2H),3.00(s,3H),1.11(s,6H)。LCMS m/z 458.4$[M+H]^+$。

[2903] 化合物113-116

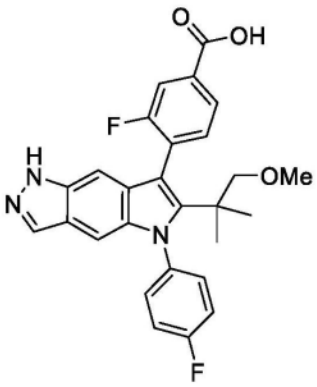
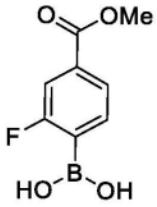
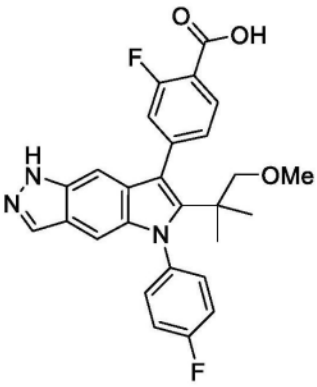
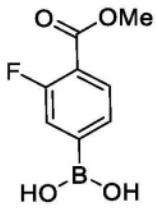
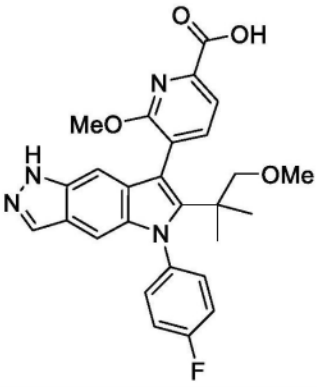
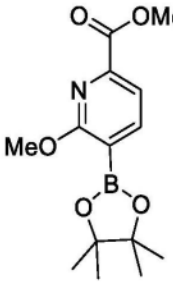
[2904] 化合物113-116在两个步骤中如对于化合物112的制备所述,经由铃木偶合随后进行酯水解,由S11和适当硼酸酯或硼酸制备。对所述方法的任何修改在表9和随附注脚中指出。在一些实例中,在$Pd_2(dba)_3$、SPhos、K_3PO_4存在下在THF-水中在60℃下进行铃木反应。在一些实例中,在1,4-二噁烷-水中在60℃下使用XPhos Pd G3、K_3PO_4进行所述反应。

[2905] 表9.化合物113-116的制备方法、结构、物理化学数据

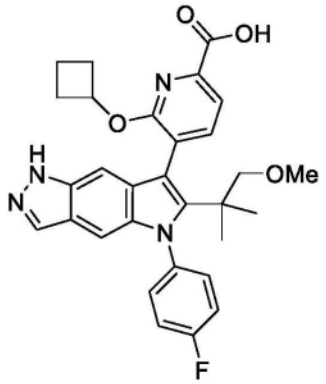
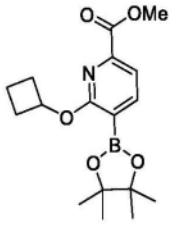
[2906]

化合物	***方法/产物***	***硼酸或硼酸酯***	**^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$**

[2907]

化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
113	*化合物 112[1,3]，来自 S11* 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.33 (s, 1H), 12.50 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.45 (m, 3H), 6.83 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 3.13 - 2.97 (m, 5H), 1.12 (s, 6H). LCMS *m/z* 476.2 $[M+H]^+$.
114	*化合物 112[2,3]，来自 S11* 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.03 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.1, 4.9 Hz, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 3H), 7.31 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 5H), 1.18 (s, 6H). LCMS *m/z* 476.3 $[M+H]^+$.
115	*化合物 112[1,3]，来自 S11* 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.95 - 7.80 (m, 3H), 7.57 (dd, J = 8.6, 4.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 7.34 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.14 - 2.97 (m, 5H), 1.13 (d, J = 4.8 Hz, 6H). LCMS *m/z* 489.4 $[M+H]^+$.

[2908]

化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	^{1}H NMR; *LCMS m/z* [M+H]$^+$
116	*化合物112[2,4]，来自S11* 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.07 (s, 1H), 12.48 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 3H), 6.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 5.29 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 1.92 (p, J = 9.9 Hz, 2H), 1.75 - 1.54 (m, 2H), 1.14 (s, 6H). LCMS *m/z* 529.3 [M+H]$^+$.

[2909] [1]·Pd_2dba_3、K_3PO_4、SPhos、THF-水,60℃

[2910] [2]·XPhos Pd G3、K_3PO_4、1,4-二噁烷-水,60℃

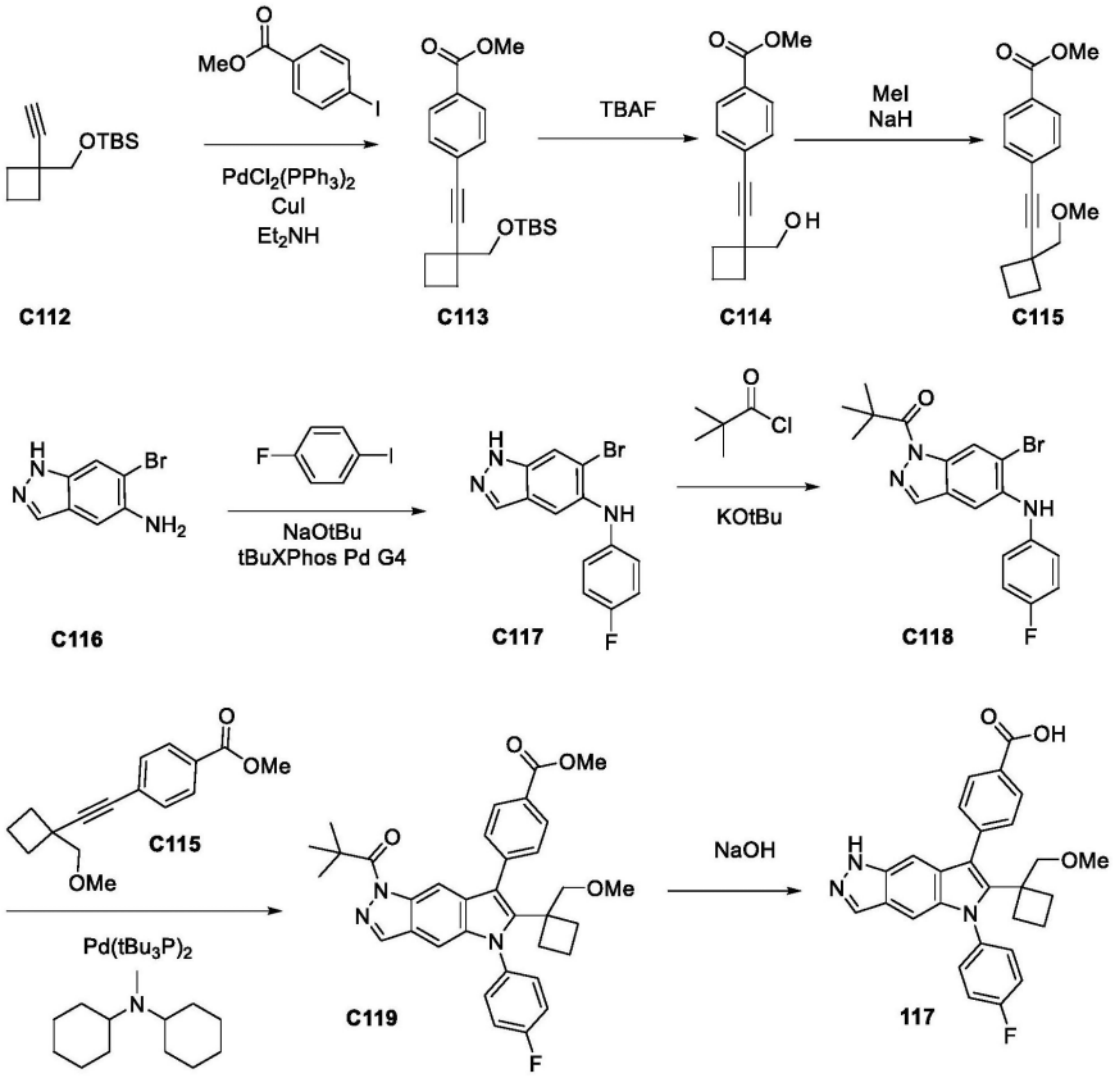
[2911] [3]·通过反相色谱法(柱:C18。梯度:10-100%MeCN于具有0.2%甲酸的水中)纯化,得到产物。

[2912] [4]·通过反相色谱法(柱:C18。梯度:0-100%MeCN于具有0.1%三氟乙酸的水中)纯化,得到产物。

[2913] 化合物117

[2914] 4-[5-(4-氟苯基)-6-[1-(甲氧基甲基)环丁基]-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(117)

[2915]



[2916] 步骤1.合成4-[2-[1-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基甲基]环丁基]乙炔基]苯甲酸甲酯(C113)

[2917] 将4-碘苯甲酸甲酯(3 30mg,1.26mmol)于DMF(1.9mL)中的溶液用氮气吹扫10min。添加叔丁基-[(1-乙炔基环丁基)甲氧基]-二甲基-硅烷C112(366mg,1.63mmol)、二乙胺(405μL,3.9mmol),随后添加$PdCl_2(PPh_3)_2$(45.9mg,0.07mmol)和CuI(18.1mg,0.10mmol)。将混合物在氮气气氛下在90℃下加热90min。接着将混合物浓缩至干燥,且接着将其分配于CH_2Cl_2与水之间。使有机层穿过相分离器,且真空浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-100%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物(423mg,92%)。LCMS m/z 359.2$[M+H]^+$。

[2918] (C112根据Chen,G.、Zhang,X.、Wei,Y.、Tang,X.和Shi,M.(2014),Catalyst-Dependent Divergent Synthesis of Pyrroles from 3-Alkynyl Imine Derivatives:A Noncarbonylative and Carbonylative Approach.Angew.Chem.Int.Ed.,53:8492-8497)所述的方法来合成。

[2919] 步骤2.合成4-[2-[1-(羟甲基)环丁基]乙炔基]苯甲酸甲酯(C114)

[2920] 向4-[2-[1-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基甲基]环丁基]乙炔基]苯甲酸甲酯C113(150mg)于THF(13.6mL)中的溶液中添加TBAF(410μL,1M,0.41mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h,接着真空浓缩。接着将混合物分配于CH_2Cl_2与水之间。使有机相穿过相分离

器,且接着将其真空浓缩,得到产物(60mg,59%)。LCMS m/z 245.1[M+H]$^+$。

[2921] 步骤3.合成4-[2-[1-(甲氧基甲基)环丁基]乙炔基]苯甲酸甲酯(C115)

[2922] 将4-[2-[1-(羟甲基)环丁基]乙炔基]苯甲酸甲酯C114(90mg,0.36mmol)于THF(1.0mL)中的溶液冷却至0℃。添加氢化钠(8.6mg,0.36mmol)和甲基碘(22.5μL,0.36mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。另外添加碘甲烷(22.5μL,0.36mmol)和氢化钠(8.6mg,0.36mmol),且将所述反应物在室温下再搅拌2h。将混合物分配于CH_2Cl_2与水之间。使有机层穿过相分离器,且真空浓缩。通过硅胶色谱法(洗脱剂:0-100%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物(423mg,92%)。LCMS m/z 259.1[M+H]$^+$。

[2923] 步骤4.合成6-溴-N-(4-氟苯基)-1H-吲唑-5-胺(C117)

[2924] 将1-氟-4-碘-苯(1.6mL,13.9mmol)、6-溴-1H-吲唑-5-胺C116(2000mg,9.4mmol)、NaOtBu(3.9g,40.1mmol)和tBuXPhos Pd G4(432mg,0.48mmol)于tBuOH(50mL)中的溶液用氮气脱气,接着将其在室温下搅拌5h。将混合物用EtOAc稀释,用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,且接着用盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤,且真空浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-100%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物(1.8g,62%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ13.06(s,1H),7.99(s,1H),7.89(s,1H),7.59(s,1H),7.48(d,J=1.7Hz,1H),7.09-6.88(m,2H),6.80(dd,J=8.1,4.7Hz,2H)。LCMS m/z 305.1[M+H]$^+$。

[2925] 步骤5.合成1-[6-溴-5-(4-氟苯胺基)吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(C118)

[2926] 在1℃(冰水浴)下向6-溴-N-(4-氟苯基)-1H-吲唑-5-胺C117(754mg,2.46mmol)于THF(15mL)中的悬浮液中添加KOtBu(2.6mL,1M,2.6mmol)。10min后,添加2,2-二甲基丙酰氯(965μL,7.84mmol)。将反应物在冷却浴中搅拌30min。添加另外的2,2-二甲基丙酰氯(25μL)且将混合物再搅拌30min。将反应物用水(3mL)淬灭且搅拌5min,接着在减压下浓缩。将残余物分配于CH_2Cl_2(20mL)与水(10mL)之间。使有机层穿过相分离器,且真空浓缩,得到产物(971mg,100%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.61-8.56(m,1H),8.36(d,J=0.9Hz,1H),7.62(s,1H),7.57(s,1H),7.16-7.04(m,4H),1.49(s,9H)。LCMS m/z 390.2[M+H]$^+$。

[2927] 步骤6:合成4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-[1-(甲氧基甲基)环丁基]吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯(C119)

[2928] 在氮气气氛下将1-[6-溴-5-(4-氟苯胺基)吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮C118(40mg,0.10mmol)、4-[2-[1-(甲氧基甲基)环丁基]乙炔基]苯甲酸甲酯(39.2mg,0.15mmol)和Pd($PtBu_3$)$_4$(2.5mg,0.005mmol)合并于小瓶中。添加1,4-二噁烷(506μL)和N-环己基-N-甲基-环己胺(54.1μL,0.25mmol)。接着将反应混合物在110℃下搅拌1h。将反应物用NH_4Cl淬灭且分配于CH_2Cl_2与水之间。使有机层穿过相分离器,且真空浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-30%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物(27mg,44%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.61-8.56(m,1H),8.36(d,J=0.9Hz,1H),7.62(s,1H),7.57(s,1H),7.16-7.04(m,4H),1.49(s,9H)。LCMS m/z 568.2[M+H]$^+$。

[2929] 步骤7.合成4-[5-(4-氟苯基)-6-[1-(甲氧基甲基)环丁基]-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(117)

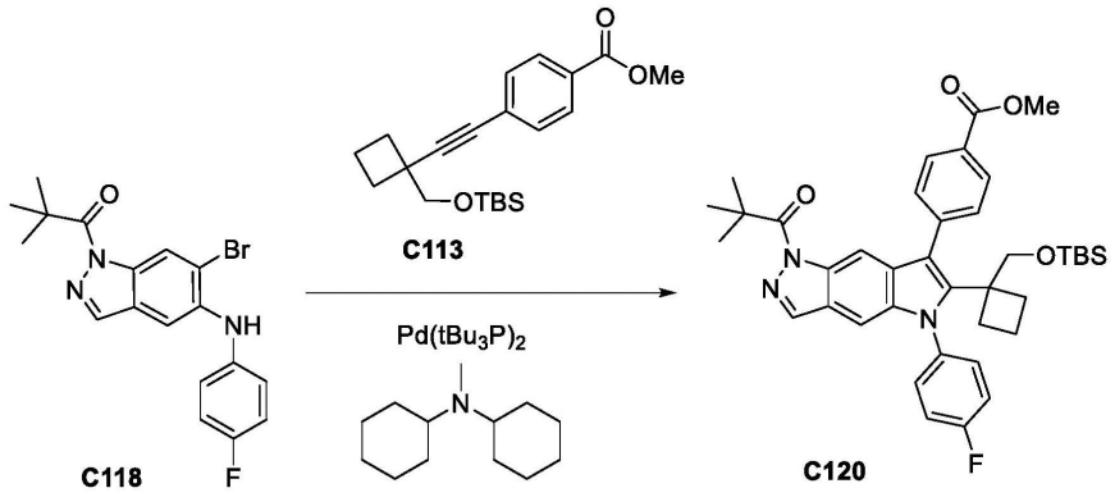
[2930] 将NaOH(215μL,1M,0.22mmol)添加至4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-[1-(甲氧基甲基)环丁基]吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯C119(27mg,0.05mmol)于THF(611μL)和MeOH(252μL)中的溶液中。将反应混合物在50℃下搅拌30min,且接着在减

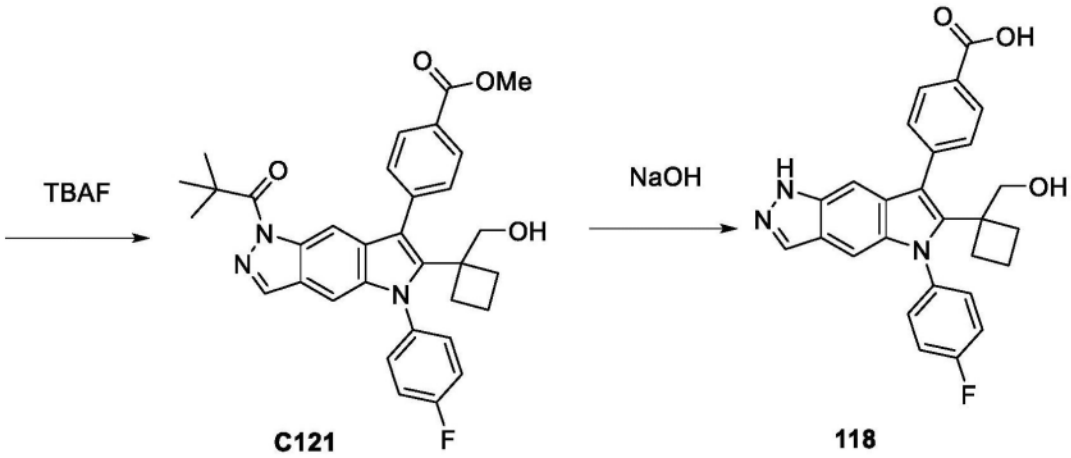
压下浓缩。通过反相柱色谱法(洗脱剂:MeCN于具有0.1%甲酸改性剂的水中)纯化,得到所需产物(8.5mg,37%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.00(s,1H),12.58(s,1H),8.05-7.95(m,3H),7.79(d,J=7.8Hz,2H),7.65-7.58(m,2H),7.44(t,J=8.4Hz,2H),7.32(s,1H),6.91(s,1H),3.71(s,2H),3.36(s,3H),2.08(q,J=9.8Hz,2H),1.55-1.43(m,4H)。LCMS m/z 470.2[M+H]$^+$。

[2931] 化合物118

[2932] 4-[5-(4-氟苯基)-6-[1-(羟甲基)环丁基]-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(118)

[2933]





[2934] 步骤1.合成4-[6-[1-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基甲基]环丁基]-1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸酯(C120)

[2935] 在氮气气氛下向1-[6-溴-5-(4-氟苯胺基)吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮C118(60mg,0.15mmol)、4-[2-[1-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基甲基]环丁基]乙炔基]苯甲酸甲酯(93mg,0.26mmol)(C113)和Pd(tBu_3P)$_2$(3.8mg,0.007mmol)的混合物中添加1,4-二噁烷(760μL)和N-环己基-N-甲基-环己胺(81.4μL,0.3mmol)。将混合物在110℃下搅拌1h。将反应物用NH_4Cl淬灭且分配于CH_2Cl_2与水之间。使有机层穿过相分离器,且真空浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-30%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物(124mg,33%)。LCMS m/z 668.2[M+H]$^+$。

[2936] 步骤2:合成4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-[1-(羟甲基)环丁基]吡

咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸酯(C121)

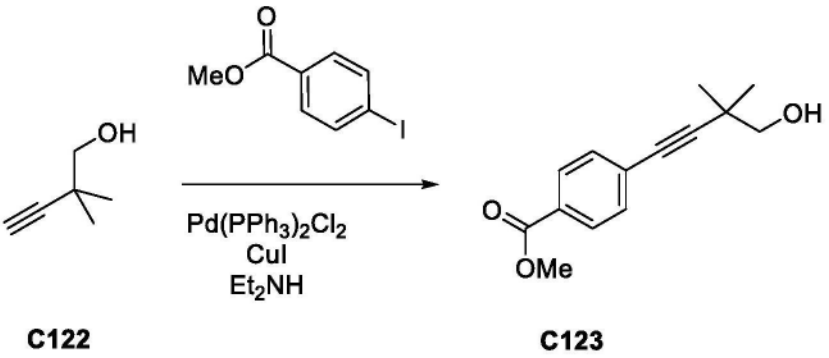
[2937] 将TBAF(185μL,1M,0.19mmol)添加至4-[6-[1-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基甲基]环丁基]-1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯C120(124mg,0.19mmol)于THF(6.1mL)中的溶液中。使反应混合物在室温下搅拌2h。将混合物分配于CH_2Cl_2与水之间。使有机层穿过相分离器,且真空浓缩,得到产物(97mg,94%)。LCMS m/z 554.2$[M+H]^+$。

[2938] 步骤3:4-[5-(4-氟苯基)-6-[1-(羟甲基)环丁基]-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(118)

[2939] 将NaOH(221μL,1M,0.22mmol)添加至4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-[1-(羟甲基)环丁基]吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯(27mg,0.05mmol)于THF(611μL)和MeOH(252μL)中的溶液中。将反应混合物在50℃下搅拌30min,且接着真空浓缩。通过反相柱色谱法(洗脱剂:MeCN于具有0.1%甲酸改性剂的水中)纯化,得到产物(8.2mg,35%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.97(s,1H),12.57(s,1H),8.03-7.96(m,3H),7.87(d,J=7.5Hz,2H),7.70-7.63(m,2H),7.43(t,J=8.2Hz,2H),7.35(s,1H),6.89(s,1H),5.34-5.26(m,1H),3.81(d,J=4.5Hz,2H),2.09-1.98(m,2H),1.55-1.44(m,4H)。LCMS m/z 456.1$[M+H]^+$。

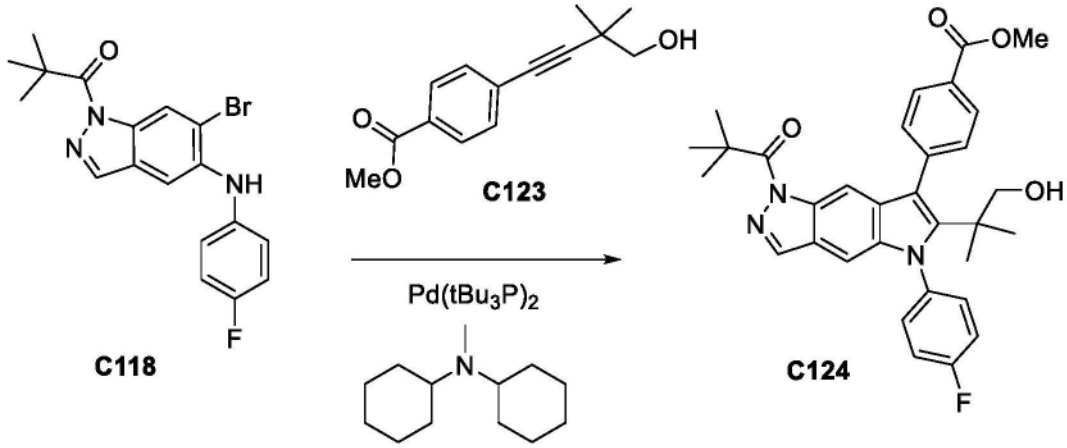
[2940] 化合物119

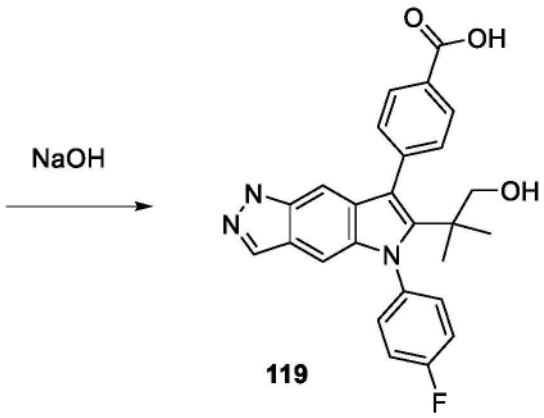
[2941] 4-[5-(4-氟苯基)-6-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(119)



C122 C123

[2942]





[2943] 步骤1.合成4-(4-羟基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)苯甲酸甲酯(C123)

[2944] 将2,2-二甲基丁-3-炔-1-醇C122(1g,10.2mmol)和4-碘苯甲酸甲酯(4.0g,15.3mmol)于NEt_3(10mL)和1,4-二噁烷(10mL)中的溶液脱气且用氮气吹扫。添加CuI(194mg,1.0mmol)和$d(PPh_3)_2Cl_2$(453mg,0.65mmol),且将反应物在90℃下在氮气气氛下搅拌2h。在减压下将混合物浓缩至干燥,且将其分配于CH_2Cl_2与水之间。使有机层穿过相分离器,且在减压下浓缩至干燥。通过硅胶色谱法(梯度:0-100%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物(1.49g,58%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.02-7.95(m,2H),7.51-7.46(m,2H),3.94(s,3H),3.54(d,J=6.9Hz,2H),1.34(s,6H)。LCMS m/z 233.1$[M+H]^+$。

[2945] 步骤2.4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸酯(C124)

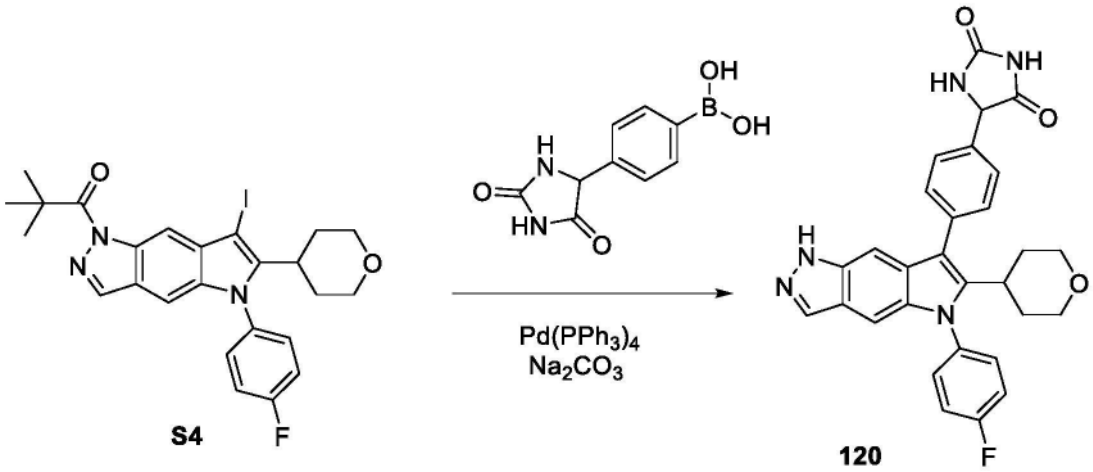
[2946] 在氮气气氛下向1-[6-溴-5-(4-氟苯胺基)吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(80mg,0.21mmol)C118、4-(4-羟基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)苯甲酸甲酯(71mg,0.31mmol)和$Pd(tBu_3P)_2$(5.1mg,0.01mmol)的混合物中添加1,4-二噁烷(1.0mL),接着添加N-环已基-N-甲基-环已胺(109μL,0.51mmol)。将混合物在100℃下搅拌1h。接着将反应物用NH_4Cl淬灭且分配于CH_2Cl_2与水之间。使有机层穿过相分离器,且真空浓缩至干燥。通过硅胶色谱法(洗脱剂:0-100%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物(124mg,33%)。LCMS m/z 542.1$[M+H]^+$。

[2947] 步骤3.4-[5-(4-氟苯基)-6-[1-(羟甲基)环丁基]-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(119)

[2948] 将NaOH(226μL,1M,0.23mmol)添加至4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸酯C124(30mg,0.05mmol)于THF(609μL)和MeOH(252μL)中的溶液中。将混合物在50℃下搅拌30min,接着在减压下浓缩。通过反相柱色谱法(洗脱剂:MeCN于具有0.1%甲酸改性剂的水中)纯化,得到产物(15.0mg,64%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.99(s,1H),12.47(s,1H),8.06(d,J=7.6Hz,2H),7.96(s,1H),7.66-7.57(m,4H),7.47(t,J=8.3Hz,2H),6.82(d,J=12.9Hz,2H),4.79(t,J=5.4Hz,1H),3.31(s,2H),1.02(s,6H)。LCMS m/z 444.1$[M+H]^+$。

[2949] 化合物120

[2950] 5-[4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯基]咪唑烷-2,4-二酮(120)

[2951] 

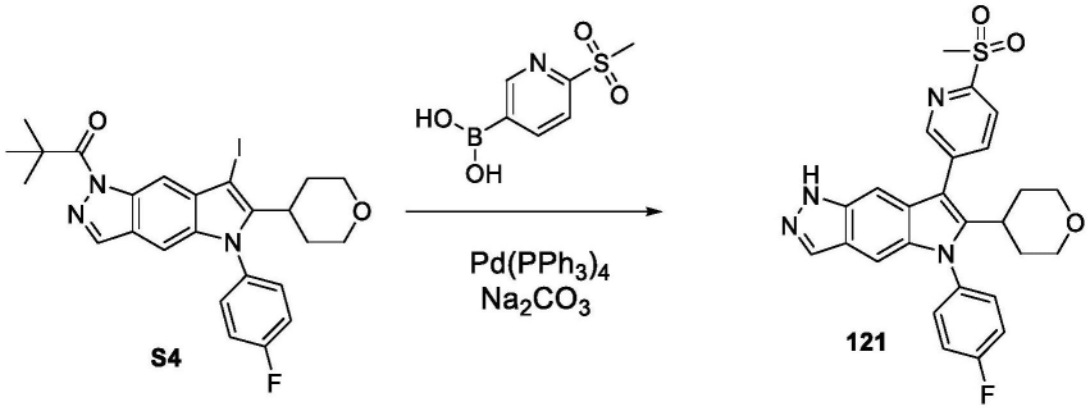
[2952] 合成5-[4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯基]咪唑烷-2,4-二酮(120)

[2953] 将Na_2CO_3(225μL,2M,0.5mmol)溶液添加至1-[5-(4-氟苯基)-7-碘-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮S4(100mg,0.18mmol)、[4-(2,5-二氧代基咪唑烷-4-基)苯基]硼酸(50mg,0.23mmol)的溶液中,且将$Pd(PPh_3)_4$(10mg,0.009mmol)溶解于1,4-二噁烷(750μL)和DMF(750μL)中。将混合物在100℃下搅拌24h,且接着将其分配于CH_2Cl_2与水之间。使有机层穿过相分离器,且在减压下浓缩至干燥。通过反相HPLC(柱:C18 Waters Sunfire柱30×150mm,5微米。梯度:10-100%乙腈于具有0.1%TFA的H_2O中)纯化,得到产物(3.2mg,3%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.55(s,1H),10.89(s,1H),8.51(s,1H),

8.00(s,1H),7.63(dd,J＝8.7,5.0Hz,2H),7.58-7.47(m,6H),7.20(s,1H),7.07(s,1H),5.31(s,1H),3.73(d,J＝11.0Hz,2H,与溶剂重叠),3.17-3.04(m,2H),3.01-2.93(m,1H),1.67(s,4H)。LCMS m/z 510.2[M+H]$^+$。

[2954] 化合物121

[2955] 5-(4-氟苯基)-7-(6-甲基磺酰基-3-吡啶基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑(121)

[2956] 

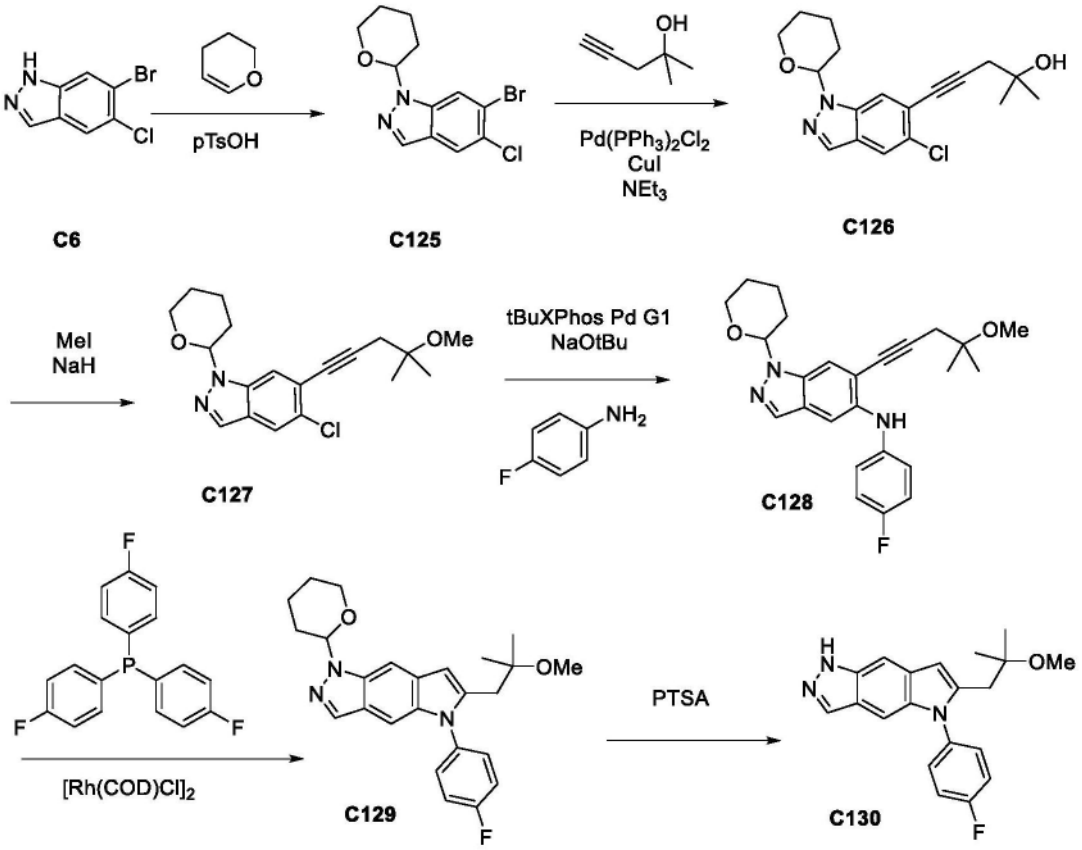
[2957] 5-(4-氟苯基)-7-(6-甲基磺酰基-3-吡啶基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑(121)

[2958] 将Na_2CO_3(450μL,2M,0.9mmol)溶液添加至1-[5-(4-氟苯基)-7-碘-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮S4(200mg,0.36mmol)、(6-甲基磺酰基-3-吡啶基)硼酸(88mg,0.44mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(21mg,0.018mmol)于1,4-二噁烷(1.5mL)和DMF(1.5mL)中的溶液中。将反应物在160℃下搅拌1h,接着将其分配于CH_2Cl_2与水之间。使有机相穿过相分离器,且真空浓缩至干燥。通过反相柱色谱法(梯度:0-40%乙腈于具有甲酸改性剂的水中)纯化,得到产物(69mg,39%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.66(s,1H),8.95(dd,J＝2.2,0.8Hz,1H),8.31(dd,J＝8.1,2.2Hz,1H),8.23(dd,J＝8.1,0.8Hz,1H),8.03(t,J＝1.3Hz,1H),7.70-7.60(m,2H),7.53(t,J＝8.7Hz,2H),7.31(t,J＝1.1Hz,1H),7.11(d,J＝0.9Hz,1H),3.75(dd,J＝11.3,4.0Hz,2H),3.41(s,3H),3.14(t,J＝11.4Hz,2H),3.02(m,1H),1.72(d,J＝12.6Hz,2H),1.63(m,2H)。LCMS m/z 491.1[M+H]$^+$。

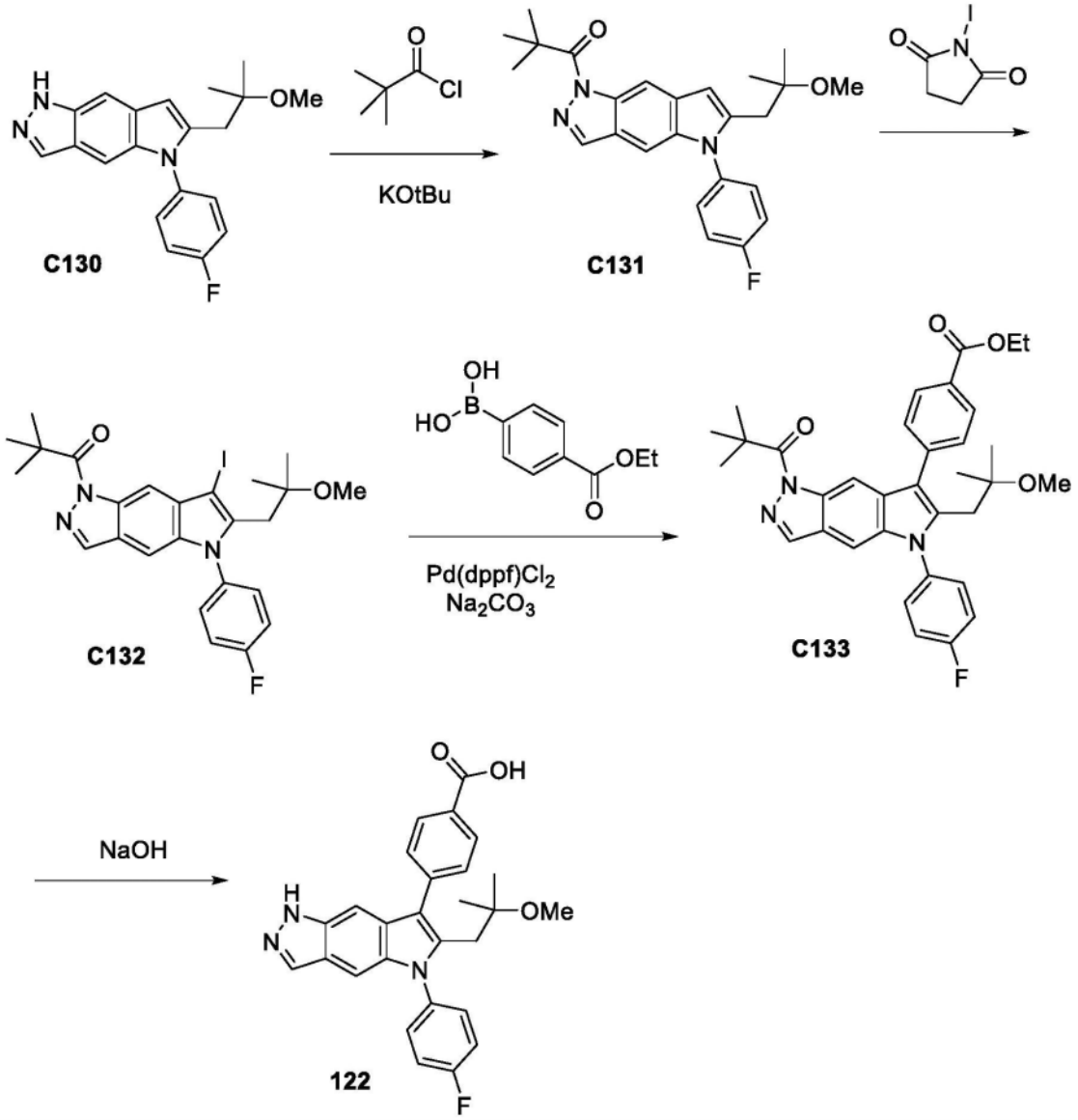
[2959] 化合物122

[2960] 4-[5-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(122)

[2961]


pTsOH
Pd(PPh3)2Cl2
CuI
NEt3
C6
C125
C126
MeI
NaH
C127
tBuXPhos Pd G1
NaOtBu
C128
[Rh(COD)Cl]2
C129
PTSA
C130

[2962]



[2963] 步骤1.合成6-溴-5-氯-1-四氢吡喃-2-基-吲唑(C125)

[2964] 向6-溴-5-氯-1H-吲唑C6(25g,100.4mmol)和3,4-二氢-2H-吡喃(28mL,306.9mmol)于CH_2Cl_2(300mL)中的悬浮液中添加4-甲基苯磺酸一水合物(1.8g,9.46mmol)。将反应物在50℃下搅拌1h。将反应物用$NaHCO_3$洗涤且用二氯甲烷(×3)萃取。有机层经硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过硅胶色谱法(洗脱剂:0-30%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物(30.8g,97%)。^1H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.87(d,J=0.8Hz,2H),7.76(s,1H),5.59(dd,J=9.1,2.6Hz,1H),4.08-3.86(m,1H),3.77-3.49(m,1H),2.52-2.29(m,1H),2.04(m,2H),1.82-1.53(m,3H)。LCMS m/z 315.0$[M+H]^+$。

[2965] 步骤2. 5-(5-氯-1-四氢吡喃-2-基-吲唑-6-基)-2-甲基-戊-4-炔-2-醇(C126)

[2966] 将6-溴-5-氯-1-四氢吡喃-2-基-吲唑C125(400mg,1.27mmol)、2-甲基戊-4-炔-2-醇(124mg,1.26mmol)和Et_3N(3.3mL)于1,4-二噁烷(3.2mL)中的溶液用氮气吹扫。添加CuI(24.1mg,0.13mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(56mg,0.08mmol),且将所述反应物在100℃下搅拌1h。将混合物分配于CH_2Cl_2与水之间。使有机层穿过相分离器,且在减压下浓缩至干燥。通过硅胶色谱法(洗脱剂:0-100%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物(264mg,59%)。^1H NMR(400MHz,氯

仿-d)δ7.94(d,J＝0.7Hz,1H),7.75(s,2H),5.67(dd,J＝9.3,2.7Hz,1H),4.06-3.99(m,1H),2.69(s,2H),2.56-2.45(m,1H),2.18-2.03(m,3H),1.80-1.61(m,3H),1.43(s,6H)。LCMS m/z 333.1[M+H]$^+$。

[2967] 步骤3.合成5-氯-6-(4-甲氧基-4-甲基-戊-1-炔基)-1-四氢吡喃-2-基-吲唑(C127)

[2968] 在0℃下向5-(5-氯-1-四氢吡喃-2-基-吲唑-6-基)-2-甲基-戊-4-炔-2-醇C126(720mg,2.0mmol)于THF(9.7mL)中的溶液中添加NaH(135mg,60％w/w,3.38mmol)。将反应物升温至室温且搅拌1h。在冷却至0℃后,添加甲基碘(187μL,3.0mmol)。将反应物升温至室温,且搅拌1h。添加额外NaH(135mg,60％w/w,3.34mmol)。将混合物搅拌1h,且接着进一步添加甲基碘(187μL,3.0mmol)。将反应混合物分配于CH_2Cl_2与水之间。使有机层穿过相分离器,且在减压下浓缩至干燥。通过硅胶色谱法(洗脱剂:0-100％EtOAc/庚烷)纯化,得到产物(566mg,81％)。LCMS m/z 347.1[M+H]$^+$。

[2969] 步骤4.合成N-(4-氟苯基)-6-(4-甲氧基-4-甲基-戊-1-炔基)-1-四氢吡喃-2-基-吲唑-5-胺(C128)

[2970] 将氯-6-(4-甲氧基-4-甲基-戊-1-炔基)-1-四氢吡喃-2-基-吲唑C127(566mg,1.63mmol)、NaOtBu(465mg,4.84mmol)和4-氟苯胺(271mg,2.44mmol)于tBuOH(7.3mL)中的溶液用氮气脱气10min。添加tBuXPhos Pd G1(154mg,0.17mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌1h,且接着将其分配于CH_2Cl_2与水之间。使有机层穿过相分离器,且在减压下浓缩至干燥。通过硅胶色谱法(洗脱剂:0-100％EtOAc/庚烷)纯化,得到产物(530mg,77％)。LCMS m/z 422.2[M+H]$^+$。

[2971] 步骤5.合成5-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-1-四氢吡喃-2-基-吡咯并[2,3-f]吲唑(C129)

[2972] 将N-(4-氟苯基)-6-(4-甲氧基-4-甲基-戊-1-炔基)-1-四氢吡喃-2-基-吲唑-5-胺C128(530mg,1.26mmol)、三(4-氟苯基)磷烷(92.8mg,0.3mmol)和$[Rh(COD)Cl]_2$(29.3mg,0.06mmol)的混合物用氮气吹扫10min。添加DMF(5.3mL),且将所述溶液脱气。接着将反应物在100℃下搅拌24h,接着将其分配于CH_2Cl_2与水之间。使有机层穿过相分离器,且在减压下浓缩至干燥。通过硅胶色谱法(洗脱剂:0-100％EtOAc/庚烷)纯化,得到产物(314mg,59％)。LCMS m/z 422.2[M+H]$^+$。

[2973] 步骤6.合成5-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑(C130)

[2974] 向5-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-1-四氢吡喃-2-基-吡咯并[2,3-f]吲唑C129(314mg,0.75mmol)于MeOH(3.1mL)、EtOAc(3.1mL)和H_2O(1.5mL)中的溶液中添加4-甲基苯磺酸一水合物(638μL,3.6mmol)。将反应物在50℃下搅拌1h,接着将其分配于CH_2Cl_2与饱和碳酸氢钠之间。使有机层穿过相分离器,且在减压下浓缩至干燥,得到产物(265mg,106％)。LCMS m/z 338.1[M+H]$^+$。

[2975] 步骤7.合成1-[5-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(C131)

[2976] 在0℃下向5-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑C130(233mg,0.69mmol)于THF(5.2mL)中的溶液中添加KOtBu(171mg,1.5mmol)。搅拌10min

后,添加2,2-二甲基丙酰氯(329μL,2.67mmol)且将反应物在0℃下搅拌1h。通过硅胶色谱法(梯度:0-100%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物(231mg,56%)。LCMS m/z 422.2[M+H]$^+$。

[2977] 步骤8.合成1-[5-(4-氟苯基)-7-碘-6-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(C132)

[2978] 在0℃下将1-碘吡咯烷-2,5-二酮(118mg,0.5mmol)逐份添加至1-[5-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮C131(231mg,0.38mmol)于CH_2Cl_2(1.6mL)中的溶液中。将反应混合物在0℃下搅拌1h。接着用Na_2SO3[/g6(1M)洗涤混合物。使有机层穿过相分离器,且真空浓缩,得到产物(165mg,79%)。LCMS m/z 548.1[M+H]$^+$。

[2979] 步骤9.合成4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸乙酯(C133)

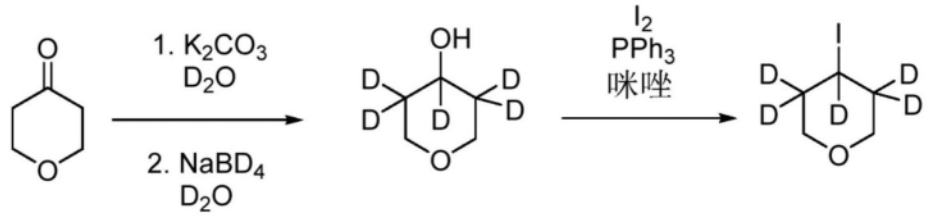
[2980] 将1-[5-(4-氟苯基)-7-碘-6-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮C132(50mg,0.09mmol)、(4-乙氧基羰基苯基)硼酸(34.9mg,0.18mmol)和Pd(dppf)Cl_2(3.4mg,0.004mmol)合并于烧瓶中且用氮气吹扫。添加1,4-二噁烷(302μL)和碳酸钠(139μL,2M,0.28mmol)且将反应物在95℃下搅拌1h。接着将反应混合物分配于CH_2Cl_2与水之间。使有机层穿过相分离器,且在减压下浓缩至干燥。通过硅胶色谱法(洗脱剂:0-100%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物(16mg,17%)。LCMS m/z 570.2[M+H]$^+$。

[2981] 步骤10.合成4-[5-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(122)

[2982] 向4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸乙酯C133(12mg,0.019mmol)于THF(244μL)和MeOH(101μL)中的溶液中添加NaOH(86.0μL,1M,0.09mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌30min。将溶剂在减压下浓缩至干燥。通过反相柱色谱法(梯度:MeCN于具有0.1%甲酸改性剂的水中)纯化,得到所需产物(5.5mg,62%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.01(s,1H),12.64(s,1H),8.10(d,J=7.8Hz,2H),8.03(s,1H),7.73(d,J=7.9Hz,2H),7.62-7.56(m,2H),7.53-7.45(m,3H),7.33(s,1H),3.15(s,2H),2.69(s,3H),0.67(s,6H)。(16mg,17%).LCMS m/z 458.2[M+H]$^+$。

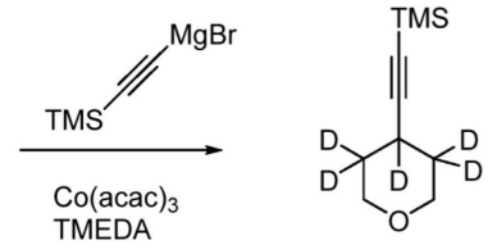
[2983] 化合物123

[2984] 4-(5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基-3,3,4,5,5-d5)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基)苯甲酸(123)

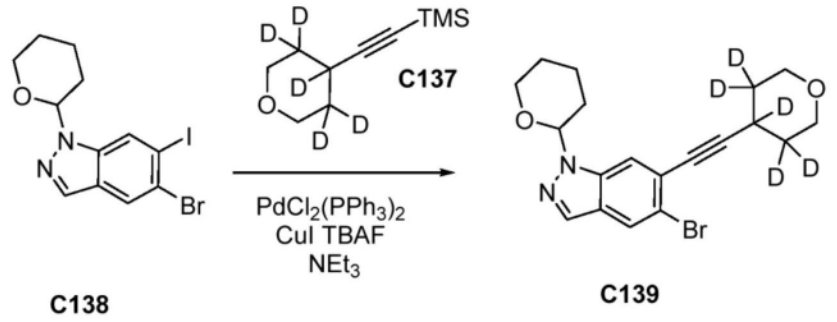


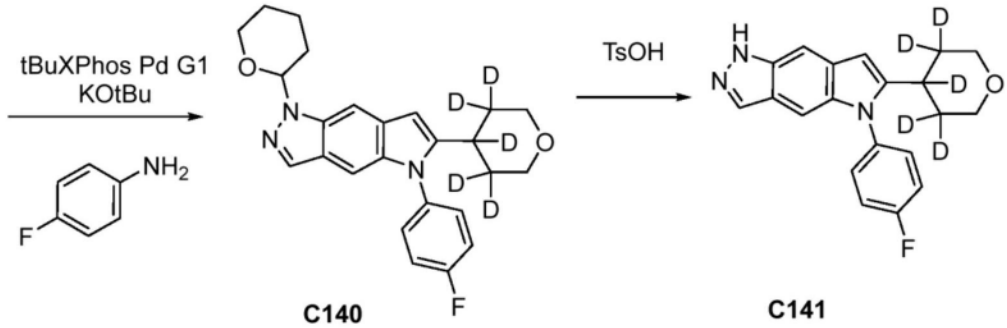
C134 **C135** **C136**

[2985]

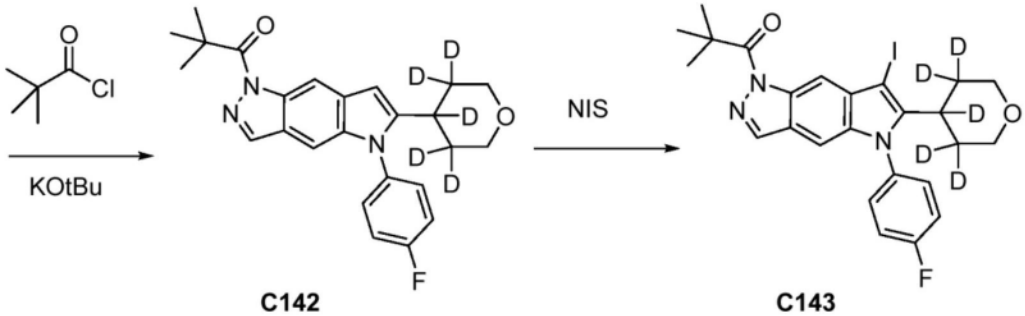


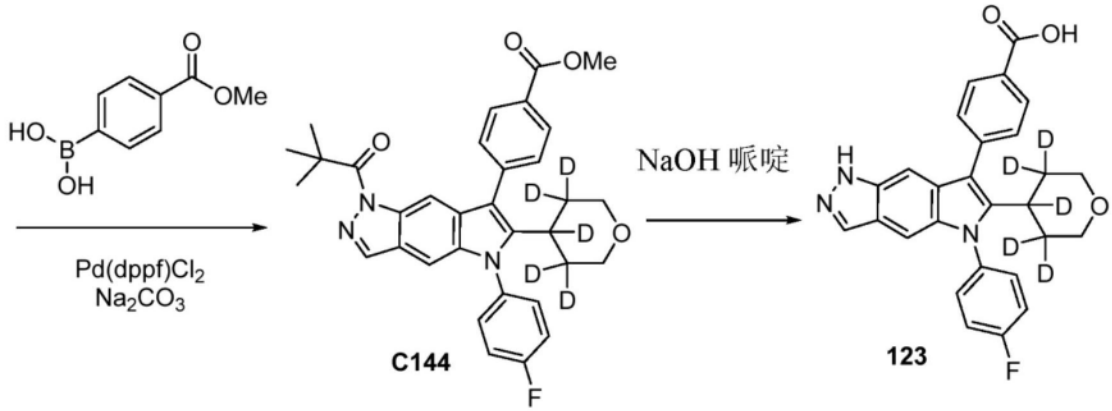
C137





[2986]





[2987] 步骤1.合成四氢-2H-吡喃-3,3,4,5,5-d_5-4-醇(C135)

[2988] 将四氢-4H-吡喃-4-酮C134(50.0g,499mmol)溶解于D_2O(1L,99.8%D)且添加K_2CO_3(6.90g,49.9mmol)。将混合物搅拌21h,且将所获得的溶液原样用于下一步骤。^1H NMR(300MHz,D_2O)δ4.05(s,3H),3.78(s,1H)。

[2989] 在15min内在10℃下将$NaBD_4$(6.27g,150mmol)逐份添加至四氢-4H-吡喃-4-酮-3,3,5,5-d_4(52.0g,499mmol)于D_2O(1L)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌1h。接着将混合物

用D_2O(20mL)中的35％DCl淬灭且浓缩。将残余物溶解于CH_2Cl_2(300mL),经Na_2SO_4干燥,过滤(烧结玻璃过滤器;用CH_2Cl_2洗涤)且浓缩,得到呈淡黄色油状物的产物(46g,86％产率),其不经进一步纯化即用于后续步骤。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ3.95(d,J＝11.7Hz,1H),3.43(d,J＝11.8Hz,1H)。

[2990] 步骤2.合成4-碘四氢-2H-吡喃-3,3,4,5,5-d_5(C136)。

[2991] 将四氢-2H-吡喃-3,3,4,5,5-d_5-4-醇C135(92.7g,865.1mmol)溶解于CH_2Cl_2(1.5L)和PPh_3(249.6g,951.6mmol)和1H-咪唑(64.8g,951.6mmol)(澄清淡黄色溶液)。将混合物冷却至0℃。在0℃下在1h内分8部分添加I_2(230.5g,908.3mmol)(橙色悬浮液)。将反应混合物搅拌过夜。将其用H_2O淬灭且分离各相。将有机相用10％$Na_2S_2O_5$(2×200mL)、H_2O(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥且浓缩。通过蒸馏(截留于固体中的液体产物,所述固体在高温下熔化)纯化淡黄色固体残余物。将产物在70℃-77℃下蒸馏,得到呈无色液体的产物(110.7g,59％产率)。

[2992] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ3.81(d,J＝11.8Hz,1H),3.51(d,J＝11.6Hz,1H)。

[2993] 步骤3.合成三甲基((四氢-2H-吡喃-4-基-3,3,4,5,5-d_5)乙炔基)硅烷(C137)

[2994] 将乙炔基三甲基硅烷(31.0g,44.6mL,315.6mmol)溶解于THF(250mL)中且在水浴中冷却时逐滴缓慢添加EtMgBr(3M,40.0g,99.9mL,299.8mmol)。将反应混合物在50℃下加热1h,得到棕色溶液。向含有于THF(100mL)中的4-碘四氢-2H-吡喃-3,3,4,5,5-d_5C136(41.0g,188.9mmol)且在冰水浴上冷却的烧瓶中添加TMEDA(32.9g,42.4mL,283.3mmol)和(Z)-4-氧代基戊-2-烯-2-酸钴(III)(7.4g,20.8mmol)。在20min内逐滴添加((三甲基硅基)乙炔基)-溴化镁(60.9g,302.2mmol,仍处于约50℃下),同时将混合物在冰水浴中冷却。将冷却浴去除且将反应混合物在室温下搅拌3h。用1M柠檬酸水溶液(300mL)淬灭所述混合物,同时在冰浴中冷却。添加TBME且分离各相。将有机相用1M柠檬酸水溶液(200mL)和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,且浓缩成含有一些固体的黑色油状物(48.3g)。将粗产物溶解于CH_2Cl_2中且与木炭一起搅拌1h。通过Celite®塞过滤混合物,用CH_2Cl_2(×4)洗涤,且浓缩,得到黑色油状物(43.77g)。通过蒸馏(在125℃-150℃下加热;蒸汽温度在72℃-84℃下;压力在17-21mbar下)纯化,得到呈黄色油状的产物:21.6g(61％产率)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ3.87(d,J＝11.6Hz,1H),3.47(d,J＝11.6Hz,1H),0.15(s,5H)。

[2995] 步骤4.合成5-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-6-((四氢-2H-吡喃-4-基-3,3,4,5,5-d_5)乙炔基)-1H-吲唑(C139)。

[2996] 在N_2气氛下,将三甲基((四氢-2H-吡喃-4-基-3,3,4,5,5-d_5)乙炔基)硅烷C137(27.6g,147.4mmol)和5-溴-6-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑C138(50.0g,122.8mmol)溶解于水(4.4mL,245.7mmol)、1,4-二噁烷(370mL)和Et_3N(261g,358mL,2579.5mmol)中。将氮气剧烈鼓泡透过混合物30min。添加CuI(93.6mg,491.3μmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(344.9mg,491.3μmol)和TBAF(3.8g,14.7mL,14.7mmol),同时脱气。将反应混合物再用氮气脱气5min,且在室温下搅拌(棕色悬浮液)。4h和20min后,将反应混合物过滤(去除黄色固体),用THF(4×90mL)洗涤且浓缩。将粗物质(黑粘性油状物)溶解于MeOH(200mL)和H_2O(1L)中。使粘性黑色油状物与细乳液一起沉淀,且将混合物静置沉降过夜。倾析H_2O/MeOH混合物且将具有橙色固体的其余黑色油状物溶解于CH_2Cl_2(300mL)中且经Na_2SO_4干燥。过滤混合物,用CH_2Cl_2洗涤(4×80mL)且浓缩,得到黑色油状物(58.7g)。通过硅胶色谱法(梯度:0-

30％EtOAc/庚烷)得到橙色固体(40.8g),将其溶解于EtOAc(170mL)中且在室温下搅拌过夜。通过过滤收集白色固体,用EtOAc(50mL)、TBME(2×75mL)和庚烷(2×100mL)洗涤,且接着在50℃下真空干燥。30.71g(63.4％产率)。将母液浓缩(橙色固体9.9g),在回流下溶解于EtOAc(50mL)中,且接着添加TBME(50mL)和庚烷(20mL)。将混合物在室温下搅拌过周末,过滤且用TBME(4×30mL)洗涤。在50℃下真空干燥,得到呈灰白色固体的产物(6.2g,13％产率)。

[2997] 总产率:36.9g(76％产率)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.94(s,1H),7.93(s,1H),7.73(s,1H),5.67(dd,J＝9.2,2.7Hz,1H),4.01(d,J＝11.7Hz,3H),3.75(ddd,J＝12.8,10.0,3.4Hz,1H),3.61(d,J＝11.6Hz,2H),2.61-2.43(m,1H),2.19-2.01(m,2H),1.80-1.63(m,3H)。

[2998] 步骤5.合成5-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基-3,3,4,5,5-d_5)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑(C140)

[2999] 将5-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-6-((四氢-2H-吡喃-4-基-3,3,4,5,5-d_5)乙炔基)-1H-吲唑C139(42.7g,108.3mmol)、tBuXPhos Pd G1(4.3g,5.4mmol)和tBuXPhos(459.7mg,1.1mmol)的混合物悬浮于1,4-二噁烷(110mL)和tBuOH(330mL)中。将反应混合物加热至60℃且将氮气鼓泡通过所述溶液30min。添加4-氟苯胺(18.5g,15.4mL,162.4mmol)和KOtBu(36.4g,324.8mmol)(观测到从62℃至80℃的放热;棕色悬浮液)且再将氮气鼓泡通过悬浮液10min。将反应混合物在73℃-75℃下搅拌约3h。添加水(300mL)、饱和NH_4Cl水溶液(150mL)和CH_2Cl_2(300mL)且分离各相。用CH_2Cl_2(2×300mL)萃取水层。将合并的有机相用饱和NH_4Cl水溶液(2×100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥且浓缩成棕色固体(61.4g)。将粗产物溶解于CH_2Cl_2(450mL)中且将其与木炭(22g)和SiliaMetS-DMT(8g)一起搅拌1h。通过Celite®塞过滤混合物,且用CH_2Cl_2(4×80mL)洗涤,得到澄清黄棕色溶液,将其浓缩成棕色固体43.6g。将粗产物溶解于CH_2Cl_2(60mL)中且添加iPrOH(350mL)。在减压下去除CH_2Cl_2,产生重沉淀。添加TBME(100mL)且将悬浮液在室温下搅拌过夜。通过过滤收集黄色固体,将其用iPrOH(3×50mL)洗涤且在50℃下真空干燥,得到产物(26.7g,58％产率)。将母液浓缩至约120mL,且搅拌过夜。过滤固体且用iPrOH(3×40mL)和TBME(2×40mL)洗涤。在50℃下真空干燥,得到呈米色固体的额外产物2.25g(4.9％产率)。总产率:28.95g(63％产率)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.97(s,1H),7.67(s,1H),7.42-7.22(m,4H),7.19(s,1H),6.49(s,1H),5.76(dd,J＝9.3,2.6Hz,1H),4.15-3.91(m,3H),3.85-3.69(m,1H),3.34(d,J＝11.6Hz,2H),2.75-2.51(m,1H),2.14(dd,J＝21.8,10.5Hz,2H),1.93-1.61(m,3H)。

[3000] 步骤6.合成5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基-3,3,4,5,5-d_5)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑·pTsOH(C141)

[3001] 将5-(4-氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基-3,3,4,5,5-d_5)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑C140(67.9g,160mmol)悬浮于MeOH(600mL)、EtOAc(600mL)和H_2O(300mL)中。添加TsOH·H_2O(152g,800mmol),且将所述混合物黄色悬浮液在55℃±5℃下搅拌1h(颜色变为深棕色)。通过HPLC确定完全转化。将反应混合物浓缩成黄色固体,将其悬浮于H_2O(约1.4L)中,搅拌10min,过滤,且用H_2O(3×200mL)洗涤。将所获得的湿黄色固体再次悬浮于添加了5.5mL NaOH(10M)的1.75L H_2O中,且搅拌45min(pH>12)。将悬浮液过滤,用H_2O(4×150mL)和庚烷(2×150mL)洗涤,且在50℃下真空干燥3.45h,得到呈淡黄

色固体的产物:77.2g(97.6%产率)。

[3002] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.53(s,1H),7.95-7.83(m,3H),7.8-7.26(m,5H),7.17(d,J=8.0Hz,2H),6.53(s,1H),3.98(d,J=11.7Hz,2H),3.33(d,J=11.6Hz,2H),2.34(s,3H)。

[3003] 步骤7. 1-(5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基-3,3,4,5,5-d_5)吡咯并[2,3-f]吲哚-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(C142)

[3004] 5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基-3,3,4,5,5-d_5)-1-甲苯磺酰基-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲哚C141(77.2g,156.09mmol)悬浮于THF(1.60L)中且冷却至8℃(冰浴)。添加KOtBu(43.79g,390.2mmol),且搅拌5min(少量放热至14℃,棕色悬浮液)。在10℃下,逐滴添加三甲基乙酰氯(75.3g,76.8mL,624.3mmol),且将所述混合物在10℃-20℃下搅拌15min,接着升温至室温后维持1.5h。将反应物用水、EtOAc和饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭。分离各层。将有机相用饱和$NaHCO_3$水溶液(3×100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩成黄棕色固体。在回流下将粗物质悬浮于EtOH(400mL)中且添加H_2O(800mL)。将混合物冷却至室温,同时搅拌,且过滤固体,接着用H_2O(150mL,黄色滤液)和庚烷(200mL,深橙色滤液)洗涤。将湿产物(85克)溶解于CH_2Cl_2(1L)中,用盐水(100mL)洗涤且经Na_2SO_4干燥,得到产物(58.6g,88%)。^{1}H NMR(299MHz,$CDCl_3$)δ8.67(d,J=1.0Hz,1H),8.04(d,J=0.9Hz,1H),7.45-7.23(m,4H),7.18(d,J=1.0Hz,1H),6.56(d,J=0.9Hz,1H),3.98(d,J=11.6Hz,2H),3.33(d,J=11.6Hz,2H),1.58(d,J=1.2Hz,9H)。

[3005] 步骤8. 1-(5-(4-氟苯基)-7-碘-6-(四氢-2H-吡喃-4-基-3,3,4,5,5-d_5)吡咯并[2,3-f]吲哚-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(C143)

[3006] 在40min内将1-(5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基-3,3,4,5,5-d_5)吡咯并[2,3-f]吲哚-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮C142(58.6g,138mmol)于CH_2Cl_2(750mL)中的溶液(深棕色溶液)用N-碘琥珀酰亚胺(34.2g,1.1当量,152mmol)处理(橙色悬浮液)。将反应混合物在室温下搅拌30min。将混合物用水(2×150mL)、10%$Na_2S_2O_5$水溶液(200mL)和盐水(100mL)洗涤且经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到76克产物。通过硅胶色谱法(洗脱剂:CH_2Cl_2,接着为1%-5%EtOAc于CH_2Cl_2中的梯度)纯化,得到呈灰白色固体的产物。1-(5-(4-氟苯基)-7-碘-6-(四氢-2H-吡喃-4-基-3,3,4,5,5-d_5)吡咯并[2,3-f]吲哚-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(66.0g,86.9%产率)^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.59(s,1H),8.05(s,1H),7.38-7.27(m,4H),7.06(s,1H),4.01(d,J=11.7Hz,2H),3.34(d,J=11.6Hz,2H),1.59(s,9H)。^{19}F NMR(282MHz,$CDCl_3$)δ-110.96。

[3007] 步骤9. 4-(5-(4-氟苯基)-1-特戊酰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基-3,3,4,5,5-d_5)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲哚-7-基)苯甲酸酯(C144)

[3008] 将1-(5-(4-氟苯基)-7-碘-6-(四氢-2H-吡喃-4-基-3,3,4,5,5-d_5)吡咯并[2,3-f]吲哚-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮C143(56.9g,0.10mol)和(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(31g,1.7当量,0.17mol)的混合物悬浮于1,4-二噁烷(750mL)(黄色悬浮液)中,且用氮气吹扫30min。添加2M Na_2CO_3水溶液(0.18L,3.6当量,0.36mol),且将所述混合物再用氮气吹扫5min。添加Pd(dppf)Cl_2(4.0g,0.05当量,5.2mmol),且将反应混合物在60℃-65℃下搅拌60min(深红色悬浮液)。将混合物浓缩,添加水(500mL)且用CH_2Cl_2(2×200mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤且在硅胶塞上冲洗。将产物进一步用10%EtOAc/CH_2Cl_2从硅胶塞洗脱。将产物级分浓缩至约1L。将清除树脂(25g,SiliaMetS DMT,40-63μm,60 Å)

添加至混合物中,且搅拌1h。接着将混合物过滤且浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:1%-3% EtOAc/CH_2Cl_2)纯化,得到呈白色固体状的产物(49.1g,88%产率)。4-(5-(4-氟苯基)-1-特戊酰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基-3,3,4,5,5-d_5)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基)苯甲酸甲酯。

[3009] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.42(s,1H),8.22-8.12(m,2H),8.04(d,J=0.7Hz,1H),7.56(d,J=8.4Hz,2H),7.43(ddt,J=8.1,5.3,2.7Hz,2H),7.38-7.26(m,2H),7.09(d,J=1.0Hz,1H),3.99(s,3H),3.83(d,J=11.6Hz,2H),3.18(d,J=11.6Hz,2H),1.54(s,9H)。

[3010] 步骤10. 4-(5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基-3,3,4,5,5-d_5)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基)苯甲酸(123)

[3011] 向4-(5-(4-氟苯基)-1-特戊酰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基-3,3,4,5,5-d_5)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基)苯甲酸甲酯C144(21.0g,37.6mmol)的溶液溶解于THF(200mL)和MeOH(100mL)中,且向其中添加2M NaOH(75.2mL,4当量,150mmol)。将混合物加热至60℃后维持1h。蒸发有机溶剂,将残余物用水(350mL)稀释且用EtOAc(2×150mL)洗涤。将水溶液用3N HCl水溶液酸化至pH 1,且将沉淀物溶解于EtOAc/MeOH(97:3)中。将有机层用盐水(150mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,且浓缩。将残余物在CH_3CN(200mL)中回流且搅拌30min。在冷却至室温后过滤出固体,且接着真空干燥。将所述材料部分溶解于回流IPA(200mL)中,且趁热过滤。使滤液结晶,且通过过滤收集晶体。将产物溶解于DMSO(60mL,温热),且将其缓慢添加至水(1L,HPLC级)中。将乳状溶液加热至约80℃,直到沉淀物的形态发生了变化(10min)。接着通过过滤收集固体,且将其用水(2×100mL)洗涤。将产物在45℃循环烘箱中干燥过夜,得到呈白色固体的产物。(10.4g,60.1%产率)。4-(5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基-3,3,4,5,5-d_5)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基)苯甲酸

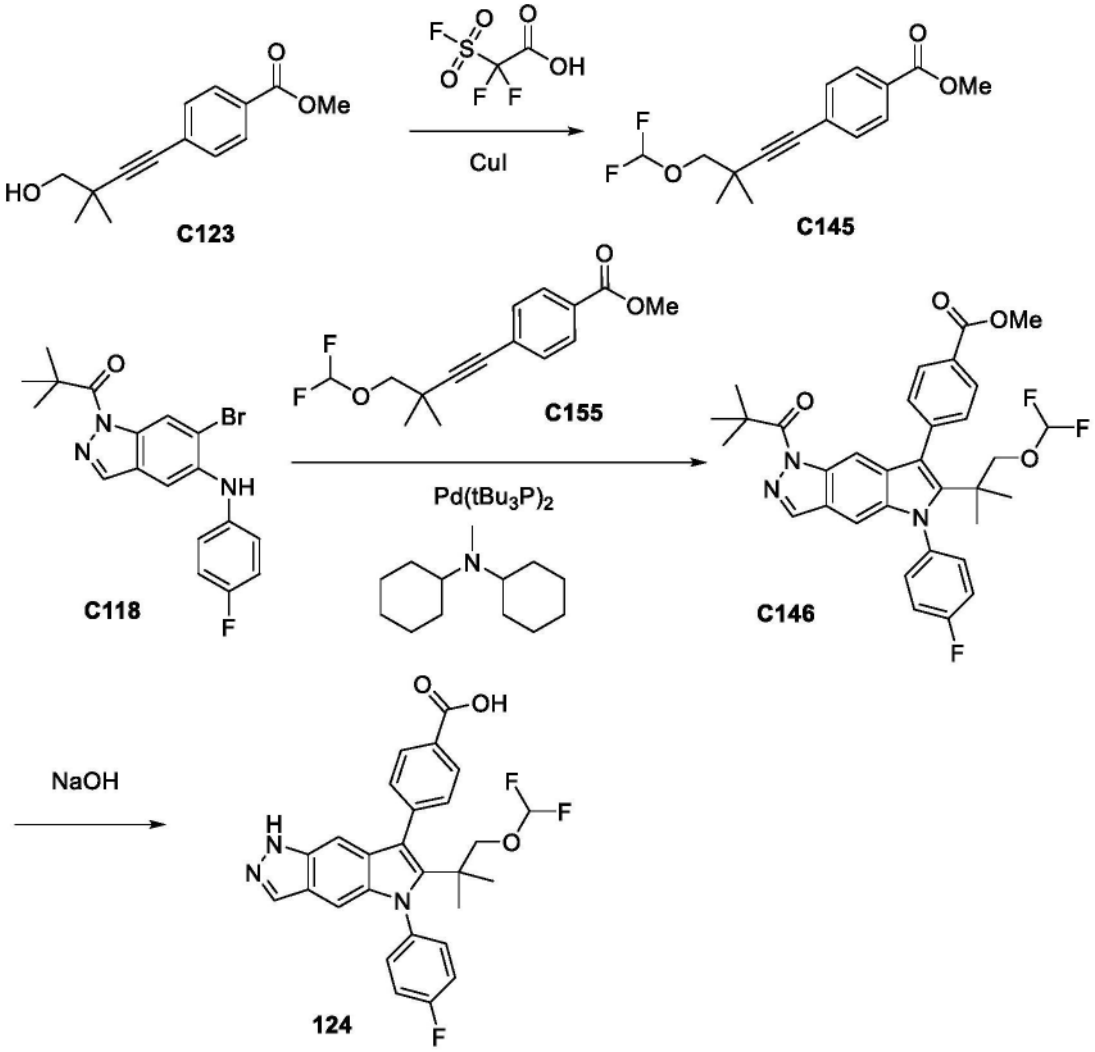
[3012] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.10(d,J=8.3Hz,2H);7.98(s,1H);7.67-7.58(m,4H);7.58-7.42(m,2H);7.25(d,J=1.1Hz,1H);7.06(d,J=1.1Hz,1H);3.70(d,J=11.5Hz,2H);3.07(d,J=11.5Hz,2H)。

[3013] ^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.57。

[3014] 化合物124

[3015] 4-[6-[2-(二氟甲氧基)-1,1-二甲基-乙基]-5-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(124)

[3016]



[3017] 步骤1.合成4-[4-(二氟甲氧基)-3,3-二甲基-丁-1-炔基]苯甲酸甲酯(C145)

[3018] 向4-(4-羟基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)苯甲酸甲酯C123(190mg,0.82mmol)和CuI(25.3mg,0.13mmol)于MeCN(2.3mL)中的溶液中添加2,2-二氟-2-氟磺酰基-乙酸(68.8μL,0.67mmol)。将所述反应混合物在50℃下搅拌2h。添加水和CH_2Cl_2,且通过相分离器收集有机层。通过反相色谱法(柱:C18。梯度:0-100%MeCN于具有0.1%甲酸的水中)纯化,得到产物(38mg,19%)。LCMS m/z 283.1$[M+1]^+$。

[3019] 步骤2.合成4-[6-[2-(二氟甲氧基)-1,1-二甲基-乙基]-1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯(C146)

[3020] 化合物C146使用对于在化合物117的合成中制备C119所述的方法由C118(45mg,0.12mmol)和C145制备。通过硅胶色谱法(梯度:0-100%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物(41mg,48%)。LCMS m/z592.1$[M+1]^+$。

[3021] 步骤3.合成4-[6-[2-(二氟甲氧基)-1,1-二甲基-乙基]-5-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(124)

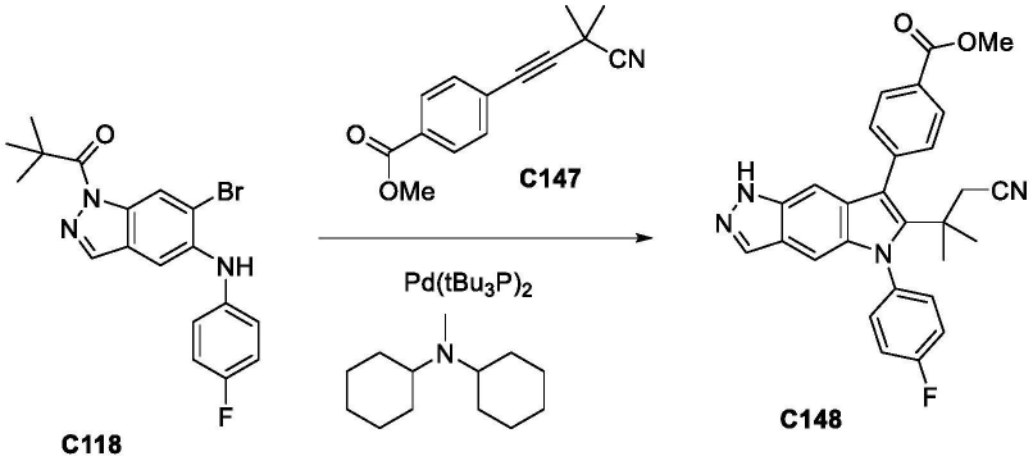
[3022] 化合物124如对于由C119合成化合物117所述通过用氢氧化钠水解来由C146(41mg,0.07mmol)制备。通过反相色谱法(柱:C18。梯度:0-100%MeCN于具有0.1%甲酸的水中)纯化,得到产物(21mg,59%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.03(s,1H),12.51(s,1H),

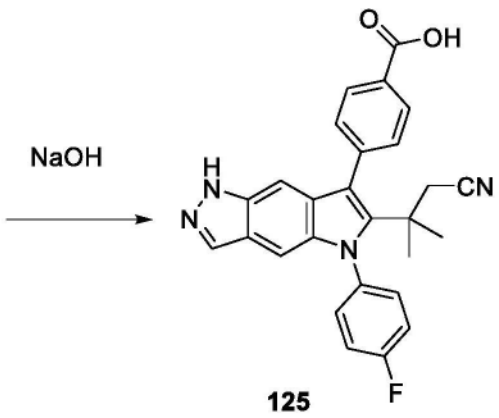
8.07(d,J＝7.7Hz,2H),7.97(s,1H),7.63-7.55(m,4H),7.49(t,J＝8.4Hz,2H),6.85(s,2H),6.58-6.55(m,1H),3.67(s,2H),1.12(s,6H)。LCMS m/z 494.1[M+1]$^+$。

[3023] 化合物125

[3024] 4-[6-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(125)

[3025]





[3026] 步骤1.合成4-[6-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯

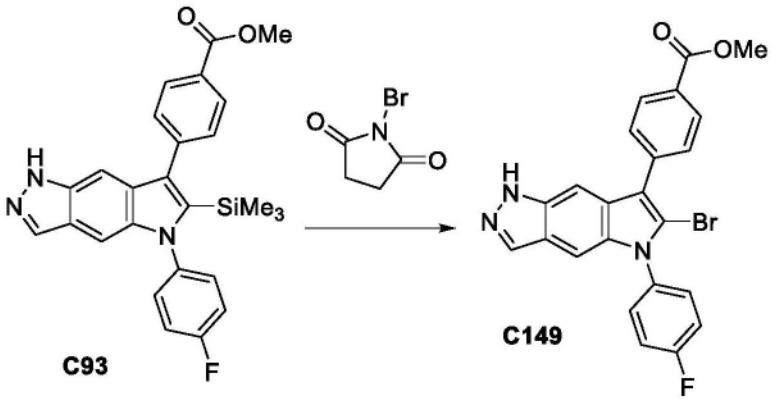
[3027] 化合物C148如对于C146所述由C118(50mg,0.13mmol)和C147制备。通过硅胶色谱法(梯度:0-100％EtOAc/庚烷)得到产物(42mg,44％)。LCMS m/z 551.1[M+1]$^+$。

[3028] 步骤2.合成4-[6-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(125)

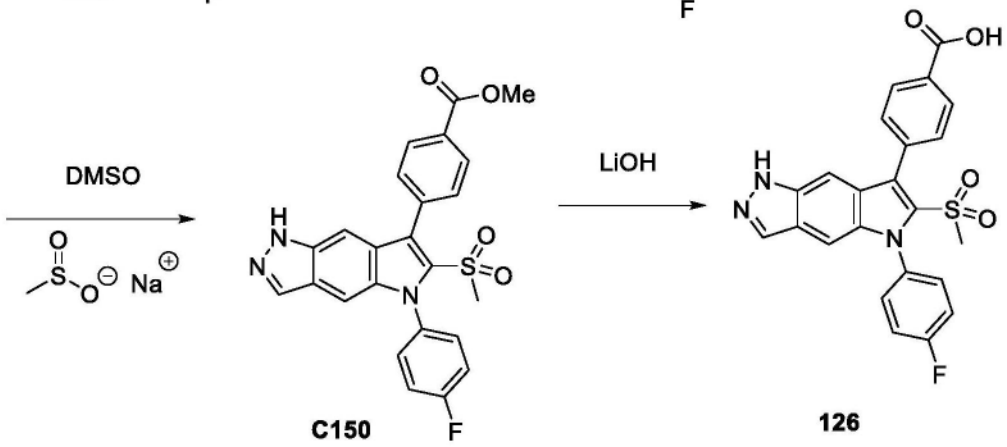
[3029] 化合物125如对于由C119合成化合物117所述通过用氢氧化钠水解来由C148制备。通过反相色谱法(柱:C18。梯度:0-100％MeCN于具有0.1％甲酸的水中)纯化,得到产物(4.8mg,13％)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.04(s,1H),12.54(s,1H),8.10(d,J＝8.2Hz,2H),7.99(s,1H),7.69-7.60(m,4H),7.58-7.48(m,2H),6.88(s,2H),2.63(s,2H),1.25(s,6H)。LCMS m/z 453.1[M+1]$^+$。

[3030] 化合物126

[3031] 4-[5-(4-氟苯基)-6-甲基磺酰基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(126)



[3032]



[3033] 步骤1.合成4-[6-溴-1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯(C149)

[3034] 向4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-三甲基硅烷基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯C93(76.6mg,0.14mmol)于CH_2Cl_2(3.9mL)中的溶液中添加N-溴琥珀酰亚胺(25mg,0.14mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用二氯甲烷稀释且用水洗涤。使有机相穿过相分离器且在减压下浓缩至干燥,得到4-[6-溴-1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯(74mg,95%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.62(t,J=0.9Hz,1H),8.48(d,J=0.8Hz,1H),8.21-8.15(m,2H),7.88-7.81(m,2H),7.72-7.66(m,2H),7.58(d,J=1.0Hz,1H),7.57-7.49(m,2H),3.91(s,3H),1.49(s,9H)。LCMS m/z 548.1[M+1]$^+$。

[3035] 步骤2.合成4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-甲基磺酰基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯(C150)

[3036] 将4-[6-溴-1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯C149(53mg,0.09mmol)和甲烷亚磺酸钠(58mg,0.57mmol)于DMSO(1mL)中的溶液加热至110℃后维持过夜。添加额外甲烷亚磺酸钠(58mg,0.57mmol),且将所述混合物在110℃下加热过夜。添加水(10mL),且将所述混合物用乙酸乙酯洗涤。将有机层经硫酸钠干燥。将水层用额外乙酸乙酯(10mL)洗涤,且接着经硫酸钠。通过硅胶色谱法(梯度:0-100%乙酸乙酯/庚烷)纯化合并的有机层,得到产物(15.5mg,30%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.66-8.62(m,1H),8.27-8.21(m,2H),8.16-8.13(m,1H),7.76-7.70(m,2H),7.61-7.54(m,2H),7.38-7.30(m,3H),4.01(s,3H),2.87(s,3H),1.58(s,9H)。LCMS m/z 548.2[M+1]$^+$。

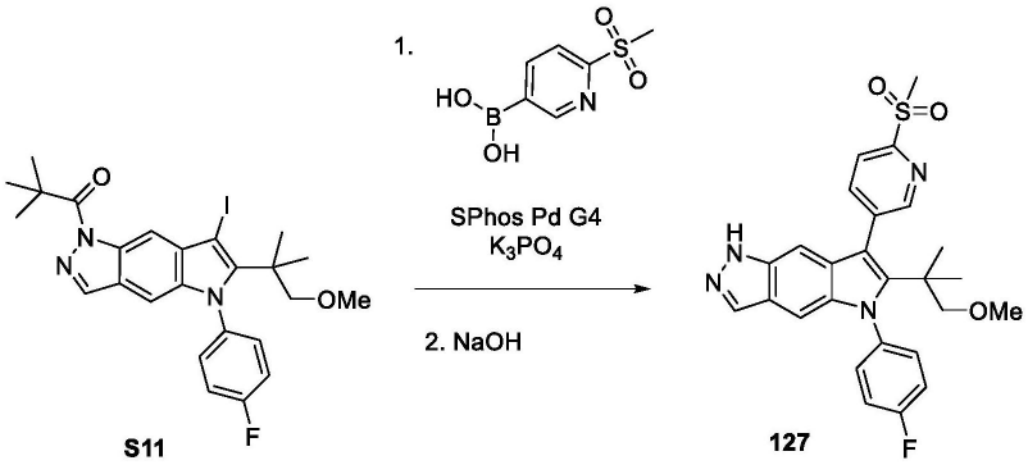
[3037] 步骤3.合成4-[5-(4-氟苯基)-6-甲基磺酰基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲

酸(126)

[3038] 化合物126通过用甲醇(1mL)和THF(1mL)中的LiOH水解由C150(15.5mg,0.03mmol)制备。通过反相色谱法(C18柱。梯度:10-100％MeCN于具有0.1％甲酸改性剂的水中)纯化,得到产物(6.6mg,47％)。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.21-8.15(m,2H),8.09(d,J＝1.1Hz,1H),7.74-7.68(m,2H),7.65-7.58(m,2H),7.54(t,J＝1.2Hz,1H),7.41-7.34(m,3H),2.99(s,3H)。LCMS m/z 450.1[M+1]$^+$。

[3039] 化合物127

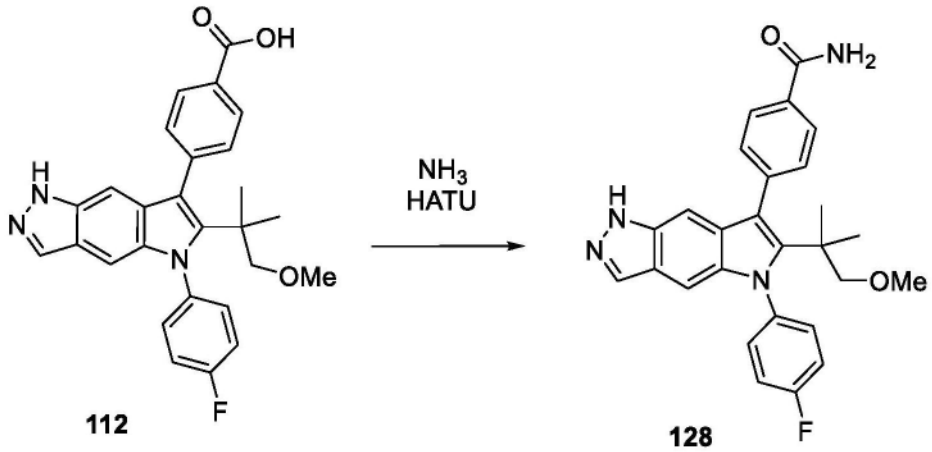
[3040] 5-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-7-(6-甲基磺酰基-3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑(127)

[3041] 

[3042] 向1-[5-(4-氟苯基)-7-碘-6-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮S11(50mg,0.09mmol)、(6-甲基磺酰基-3-吡啶基)硼酸(57mg,0.28mmol)和K_3PO_4(68mg,0.32mmol)于1,4-二噁烷(720μL)和水(140μL)中的混合物中添加SPhos Pd G4(10mg,0.013mmol),接着添加,且将反应物加热至60℃后维持过夜。添加额外(6-甲基磺酰基-3-吡啶基)硼酸(50mg,0.25mmol),且将所述混合物用N_2脱气10min。添加额外Pd SPhos G4(11mg,0.02mmol),且将混合物加热至80℃。将混合物搅拌3天。将反应物用水(5mL)和二氯甲烷(5mL)稀释,且使其穿过相分离器。收集有机相,且真空浓缩。将此残余物溶解于THF(1μL)和MeOH(500μL)中,且接着添加NaOH(544μL,1M,0.54mmol)。将溶液在50℃下搅拌1h。蒸发溶剂,且将残余物悬浮于水中,并用HCl(544μL,1M,0.54mmol)中和。通过SFC色谱法纯化,得到呈浅黄色固体的产物(11.8mg,27％)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.84(s,1H),8.22(s,2H),7.95(s,1H),7.54(dd,J＝8.5,4.9Hz,2H),7.39(t,J＝8.4Hz,2H),6.95(s,1H),6.91(s,1H),3.35(s,3H),3.16-3.07(m,5H),1.16(s,6H)。LCMS m/z493.1[M+1]$^+$。

[3043] 化合物128

[3044] 4-[5-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酰胺(128)

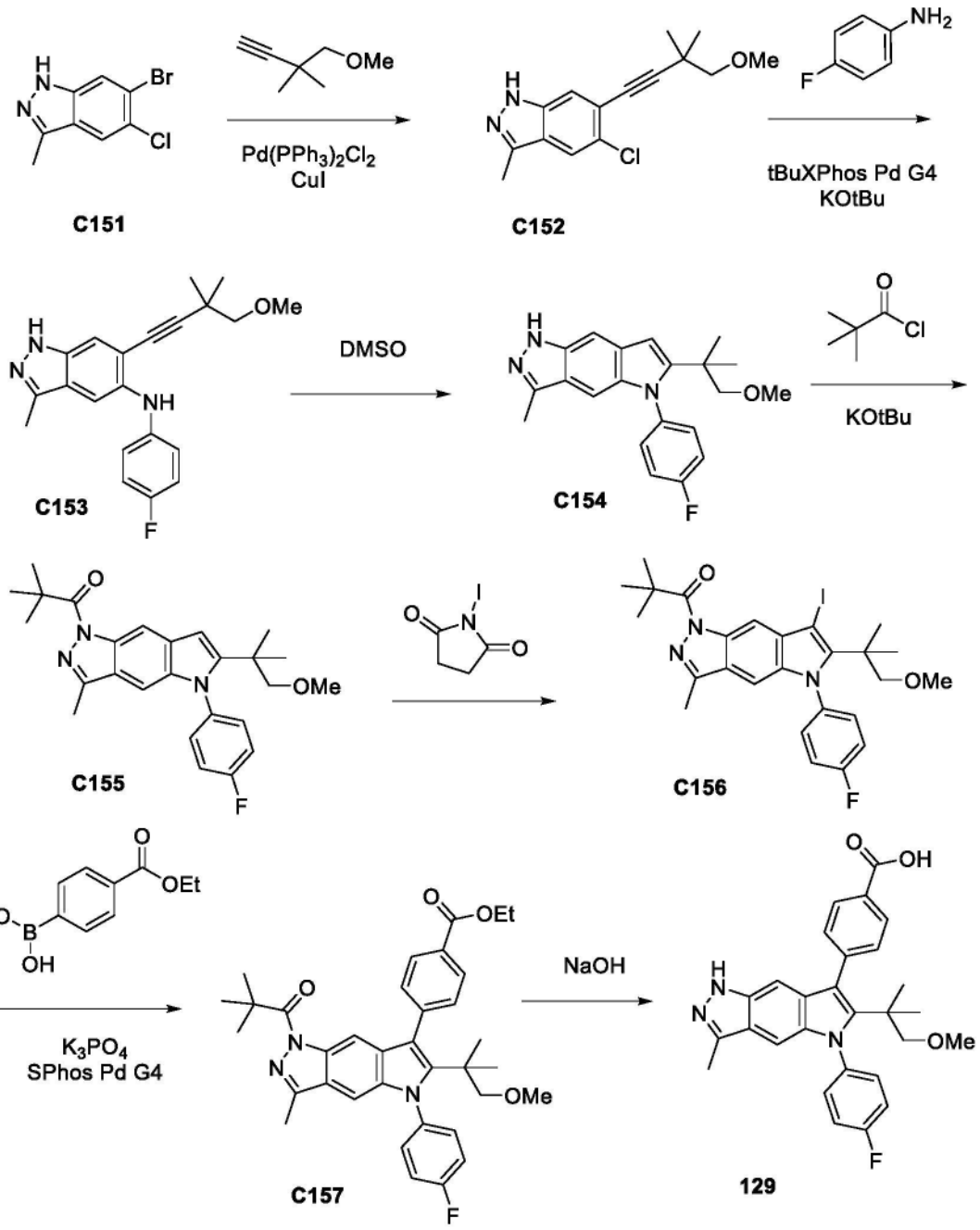
[3045] 

[3046] 合成4-[5-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酰胺(128)

[3047] 将4-[5-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸112(10mg,0.02mmol)和HATU(10mg,0.03mmol)的溶液溶解于DMF(200μL)中。添加DIPEA(14μL,0.08mmol)且将反应物在室温下搅拌5min。添加氨(5μL 30%w/w,0.08mmol),且将反应物搅拌10min。通过反相HPLC(方法:C18 Waters Sunfire柱(30×150mm,5微米)。梯度:MeCN于具有0.2%甲酸的H_2O中)纯化,得到呈白色固体的产物(8.1mg,80%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.49(s,1H),8.07(s,1H),8.00(d,J=8.2Hz,2H),7.96(s,1H),7.63-7.54(m,2H),7.55-7.40(m,5H),6.83(d,J=7.8Hz,2H),3.06(s,2H),3.01(s,3H),1.11(s,6H)。LCMS m/z 457.2$[M+1]^+$。

[3048] 化合物129

[3049] 4-[5-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(129)



[3050]

[3051] 制备1-[5-(4-氟苯基)-7-碘-6-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(C156)

[3052] C156在五个步骤中根据对于S11的制备所述的方法由C151制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.44(s,1H),7.54-7.42(m,4H),6.84(s,1H),3.56(s,2H),3.15(s,3H),2.46(s,3H),1.51(s,9H),1.36(s,6H)。LCMS m/z 562.0[M+1]$^+$。

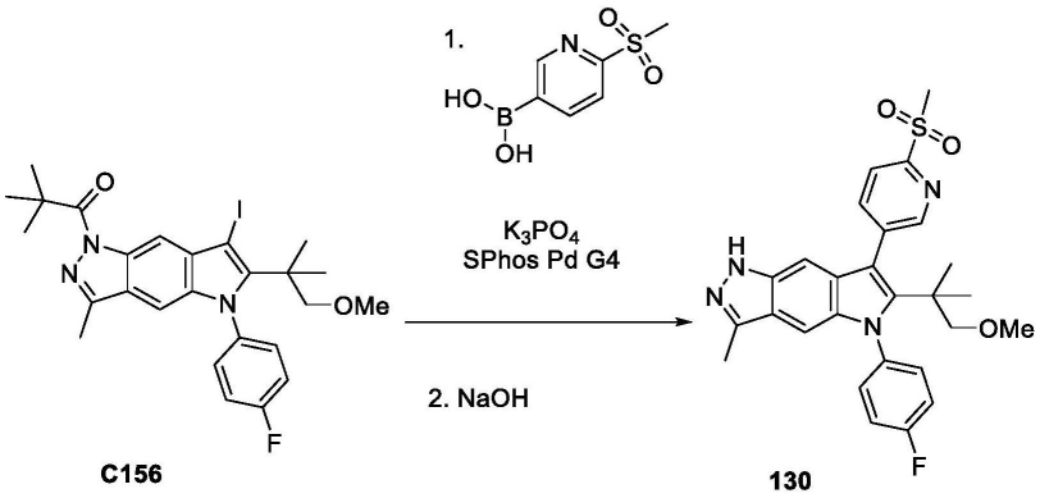
[3053] 制备4-[5-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(129)

[3054] 化合物129在两个步骤中使用对于化合物127的制备所述的方法由化合物C156制备。通过反相色谱法(C18柱。梯度:10-100%乙腈于具有0.2%甲酸的水中)得到呈白色固体的产物(9.1mg,45%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.05(s,1H),12.05(s,1H),8.14-8.02(m,2H),7.58(td,J=8.8,7.7,4.6Hz,4H),7.49(t,J=8.1Hz,2H),6.77(s,1H),6.70(s,1H),

3.04(s,2H),3.00(s,3H),2.37(s,3H),1.10(s,6H)。LCMS m/z 472.1[M+1]$^+$。

[3055] 化合物130

[3056] 5-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲基-7-(6-甲基磺酰基-3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑(130)

[3057] 

[3058] 步骤1.合成1-(5-(4-氟苯基)-6-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-3-甲基-7-(6-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮

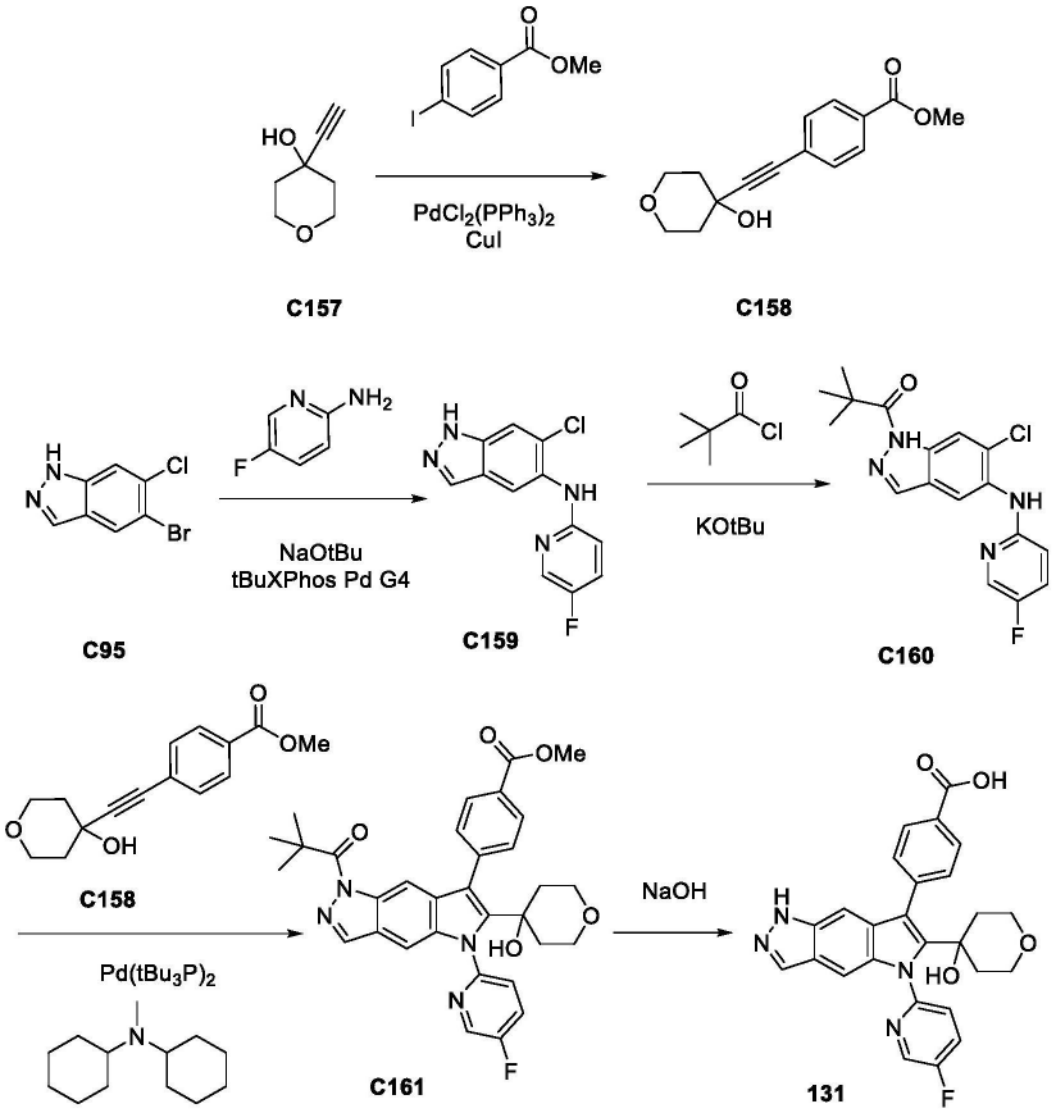
[3059] 将1-[5-(4-氟苯基)-7-碘-6-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮C156(58mg,0.10mmol)、(6-甲基磺酰基-3-吡啶基)硼酸(40mg,0.20mmol)和K_3PO_4(96mg,0.45mmol)于1,4-二噁烷(500μL)和水(100μL)中的溶液用N_2吹扫10min。添加SPhos Pd G4(9mg,0.012mmol)且将反应物加热至80℃。6小时后,将反应物用N_2吹扫,且添加额外(6-甲基磺酰基-3-吡啶基)硼酸(37mg,0.18mmol)和SPhos Pd G4(9mg,0.012mmol)。在80℃下继续加热3天。添加水(5mL)和二氯甲烷(5mL)且使混合物穿过相分离器。收集有机相,蒸发溶剂,且将产物直接用于后续步骤中。

[3060] 步骤2.合成5-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲基-7-(6-甲基磺酰基-3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑(130)

[3061] 将来自步骤1的产物溶解于THF(2mL)和MeOH(1000μL),且添加NaOH(605μL,1M,0.61mmol)。将反应物加热至50℃后维持30min。蒸发溶剂,且将粗材料悬浮于水(2mL)中。添加HCl(605μL,1M,0.61mmol),以中和所述混合物。通过SFC纯化,得到呈浅黄色固体的产物。5-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲基-7-(6-甲基磺酰基-3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑(4.3mg,8%)。LCMS m/z 507.1[M+1]$^+$。

[3062] 化合物131

[3063] 4-[5-(5-氟-2-吡啶基)-6-(4-羟基四氢吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(131)

[3064] 

[3065] 步骤1.合成4-[2-(4-羟基四氢吡喃-4-基)乙炔基]苯甲酸甲酯(C158)

[3066] C158使用对于化合物C123的制备所述的方法由C157制备(以NEt_3取代Et_2NH)。通过硅胶色谱法(梯度:庚烷中的0-100％EtOAc)纯化,得到产物。(0.92g,92％)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.01-7.89(m,2H),7.63-7.51(m,2H),5.83(s,1H),3.86(s,3H),3.79(dt,J＝11.7,4.6Hz,2H),3.57(ddd,J＝11.6,8.6,3.1Hz,2H),1.94-1.89(m,1H),1.89-1.83(m,1H),1.71(ddd,J＝12.8,8.6,3.8Hz,2H)。LCMS m/z 261.0[M+1]$^+$。

[3067] 步骤2. 6-氯-N-(5-氟-2-吡啶基)-1H-吲唑-5-胺(C159)

[3068] 化合物C159使用如对于在化合物106的合成中制备C96所述的方法由5-溴-6-氯-1H-吲唑C95(0.42g,1.80mmol)和5-氟吡啶-2-胺(230mg,2.05mmol)制备。通过硅胶色谱法(梯度:0-100％乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到产物。6-氯-N-(5-氟-2-吡啶基)-1H-吲唑-5-胺(327mg,68％)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.08(s,1H),8.39(s,1H),8.08-8.03(m,2H),8.01(d,J＝3.1Hz,1H),7.75-7.63(m,1H),7.50(ddd,J＝9.2,8.4,3.1Hz,1H),6.79(dd,J＝9.2,3.7Hz,1H)。LCMS m/z 263.0[M+1]$^+$。

[3069] 步骤3.1-[6-氯-5-[(5-氟-2-吡啶基)氨基]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(C160)

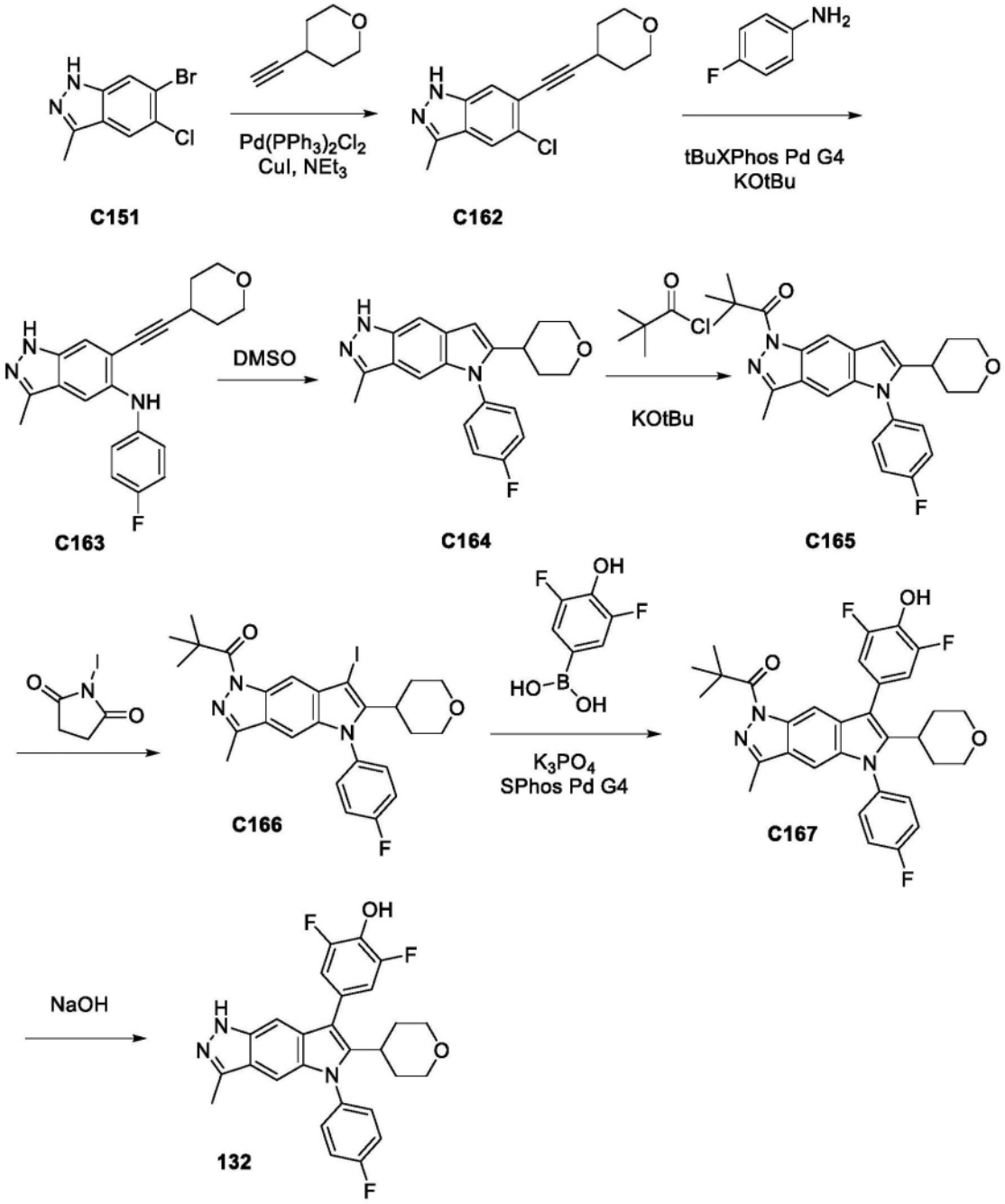
[3070] C160如对于化合物106的制备中合成C97所述的方法由C159制备。1-[6-氯-5-[(5-氟-2-吡啶基)氨基]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(220mg,52%)。LCMS m/z 347.1[M+1]$^+$。

[3071] 步骤4和5.4-[5-(5-氟-2-吡啶基)-6-(4-羟基四氢吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(131)

[3072] 化合物131在两个步骤中使用对于117的制备所述的方法由化合物C160制备。通过硅胶色谱法(梯度:0-10%甲醇/二氯甲烷)纯化,得到产物。4-[5-(5-氟-2-吡啶基)-6-(4-羟基四氢吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(8.3mg,58%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.1(bs,1H),12.56(s,1H),8.63(d,J=3.1Hz,1H),8.13-8.07(m,2H),8.03(td,J=8.5,3.1Hz,1H),7.99(d,J=1.0Hz,1H),7.70(dd,J=8.7,4.1Hz,1H),7.63-7.55(m,2H),7.09(d,J=1.1Hz,1H),6.97(t,J=1.1Hz,1H),5.10(s,1H),3.48(d,J=12.6Hz,4H),1.90(td,J=12.2,11.2,5.3Hz,2H),1.77(d,J=13.3Hz,2H)。LCMS m/z 473.2[M+1]$^+$。

[3073] 化合物132

[3074] 2,6-二氟-4-[5-(4-氟苯基)-3-甲基-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯酚(132)



[3075]

[3076] 制备1-[5-(4-氟苯基)-7-碘-3-甲基-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(C166)

[3077] 中间物C166根据对于S11的制备所述的方法由C151制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.37(s,1H),7.62-7.56(m,2H),7.55-7.49(m,2H),7.18(s,1H),3.90(dd,J=11.6,4.1Hz,2H),3.22(t,J=11.7Hz,2H),2.98-2.85(m,1H),2.55-2.51(m,3H),2.30(tt,J=13.8,6.9Hz,2H),1.70-1.60(m,2H),1.51(s,9H)。LCMS m/z 559.96[M+1]$^+$。

[3078] 合成2,6-二氟-4-[5-(4-氟苯基)-3-甲基-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯酚(132)

[3079] 化合物132在两个步骤中使用对于化合物129的制备所述的方法由C166制备。通过反相HPLC得到呈灰白色固体的产物。2,6-二氟-4-[5-(4-氟苯基)-3-甲基-6-四氢吡喃-4-

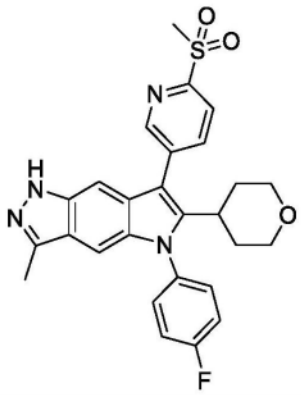
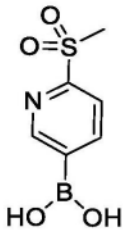
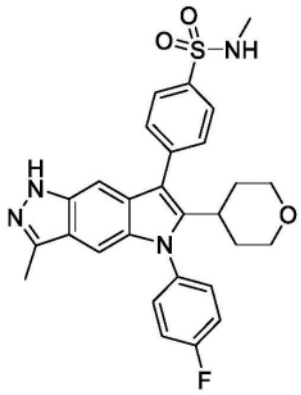
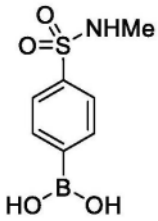
基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯酚(6.1mg,13%)。LCMS m/z 478.1[M+1]$^+$。

[3080] 化合物133-136

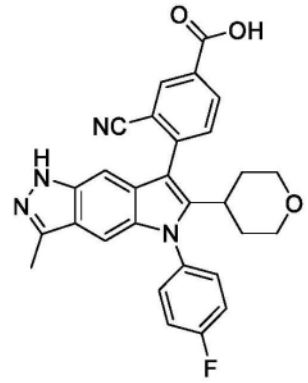
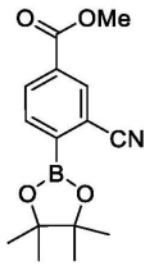
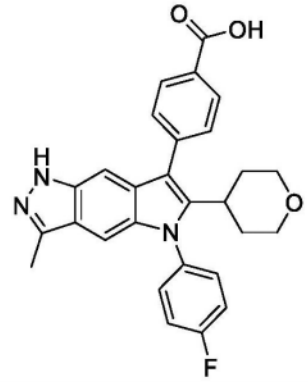
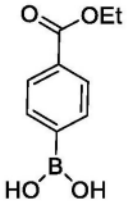
[3081] 化合物133-136(见表10)在两个步骤中根据对于化合物129和130的制备所述的方法经由铃木偶合接着水解由中间物C172和适当硼酸或硼酸酯制备。在铃木偶合步骤中将SPhos Pd G4用作催化剂且将K_3PO_4用作碱。在最终脱保护或脱保护/酯水解步骤中使用氢氧化钠。

[3082] 表10.化合物133-136的制备方法、结构、物理化学数据

[3083]

化合物	***方法/产物***	***硼酸或硼酸酯***	^{1}H NMR; ***LCMS*** *m/z* [M+H]$^+$
133	*化合物132，来自C172*[1] 		LCMS *m/z* 505.1 [M+1]$^+$
134	*化合物132，来自C172*[1] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 2H), 7.53 (q, J = 8.6, 6.6 Hz, 3H), 7.18 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.73 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.17 - 3.06 (m, 2H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.56 - 2.51 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.73 - 1.56 (m, 4H). LCMS *m/z* 519.1 [M+1]$^+$.

[3084]

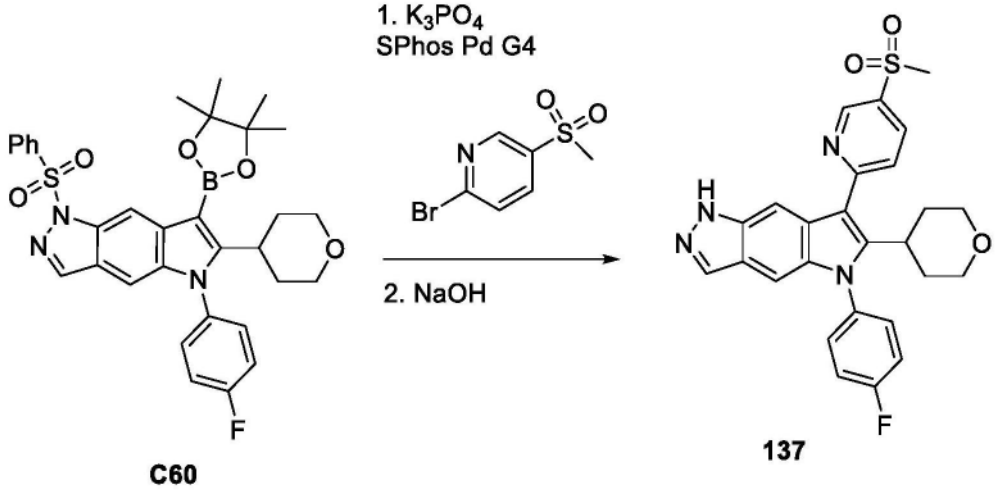
化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	^{1}H NMR; *LCMS m/z* [M+H]$^+$
135	*化合物132，来自C172*[1] 		LCMS *m/z* 495.1 [M+1]$^+$
136	*化合物132，来自C172*[2] 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 8.3, 4.9 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.81 (dd, J = 11.4, 3.9 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.11 - 3.00 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.82 (tt, J = 12.5, 6.6 Hz, 2H), 1.72 - 1.64 (m, 2H). LCMS *m/z* 470.1 [M+1]$^+$

[3085] [1]通过反相HPLC纯化。方法:C18 Waters Sunfire柱(30×150mm,5微米)。梯度:MeCN于具有0.2%甲酸的H_2O中。

[3086] [2]通过反相色谱法(柱:C18。梯度:10-100%MeCN于具有0.1%甲酸的水中)纯化,得到产物。

[3087] 化合物137

[3088] 5-(4-氟苯基)-7-(5-甲基磺酰基-2-吡啶基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑(137)

[3089] 

[3090] 合成5-(4-氟苯基)-7-(5-甲基磺酰基-2-吡啶基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑

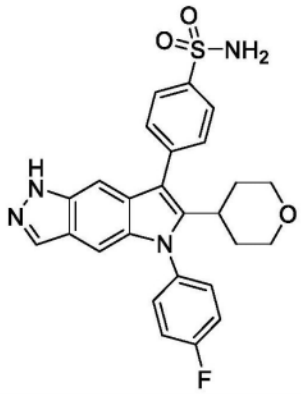
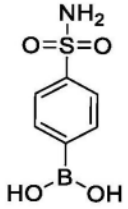
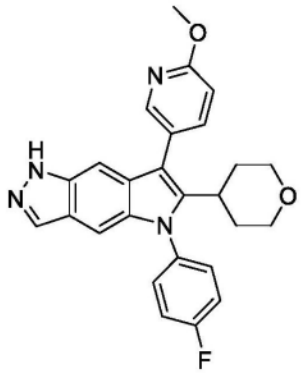
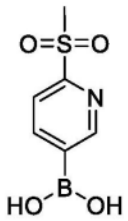
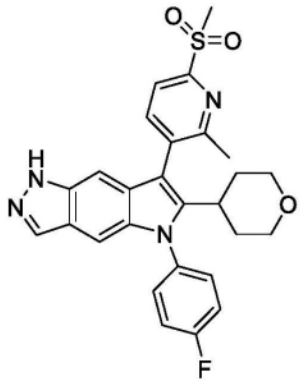
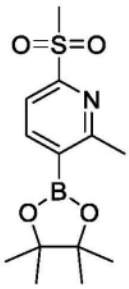
[3091] 化合物137在两个步骤中根据对于化合物129所述的方法由C60(50mg,0.07mmol)合成。通过反相HPLC纯化。方法:C18 Waters Sunfire柱(30×150mm,5微米)。梯度:梯度:MeCN于具有0.1%三氟乙酸的H_2O中(5.7mg,14%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.74(s,1H),9.21(d,J=2.5Hz,1H),8.43(dd,J=8.4,2.5Hz,1H),8.04(s,1H),7.99(d,J=8.4Hz,1H),7.75(s,1H),7.65(dd,J=8.7,5.0Hz,2H),7.54(t,J=8.7Hz,2H),7.08(s,1H),3.81-3.76(m,2H,与水重叠),3.44(s,3H),3.34(t,J=12.2Hz,1H),3.19(t,J=11.5Hz,2H),1.99-1.80(m,2H),1.69(d,J=12.5Hz,2H)。LCMS m/z 491.1$[M+1]^+$。

[3092] 化合物138-143

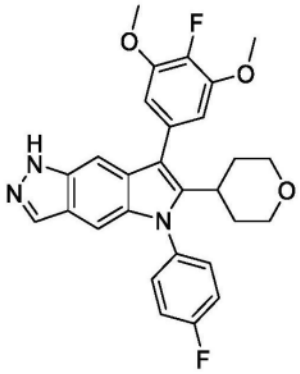
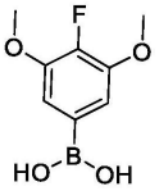
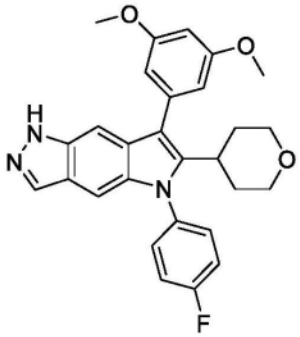
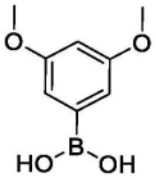
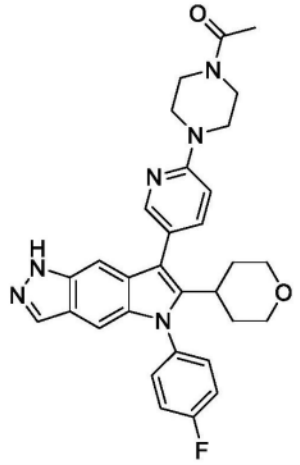
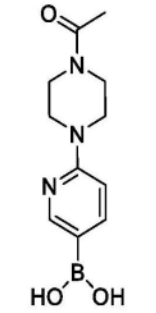
[3093] 化合物138-143(见表11)在两个步骤中根据对于化合物131和132的制备所述的方法经由铃木偶合接着水解由S4和适当硼酸或硼酸酯制备。对方法的任何修改在注脚中指出。

[3094] 表11.化合物138-143的制备方法、结构、物理化学数据

[3095]

化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
138	*化合物 132，来自* ***S4***[1] 		LCMS *m/z* 491.1 $[M+1]^+$.
139	*化合物 132，来自* ***S4***[1,2] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.14 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.73 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.09 (td, J = 11.2, 3.8 Hz, 2H), 2.90 (m, 1H), 1.73 - 1.56 (m, 4H). LCMS *m/z* 443.2 $[M+1]^+$.
140	*化合物 132，来自* ***S4***[3] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.57 (s, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 2H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.82 - 3.60 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.07 (q, J = 10.8 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.80 - 1.27 (m, 4H). LCMS *m/z* 505.1 $[M+1]^+$.

[3096]

化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
141	*化合物132，来自S4*[3] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.57 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.63 - 7.47 (m, 4H), 7.31 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 2H), 3.87 (d, J = 1.6 Hz, 6H), 3.75 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.19 - 3.07 (m, 2H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 4H). LCMS *m/z* 490.1 $[M+1]^+$.
142	*化合物132，来自S4*[3] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.55 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.3, 5.0 Hz, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.10 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 1.80 - 1.60 (m, 4H). LCMS *m/z* 472.1 $[M+1]^+$.
143	来自 S4 - 见注脚[1,4] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.57 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.7, 5.1 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.62 (m, 8H), 3.09 (m, 2H), 2.88 (tm, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.68 (m, 4H). LCMS *m/z* 539.1 $[M+1]^+$.

[3097] [1]·通过反相HPLC纯化。方法:C18 Waters Sunfire柱(30×150mm,5微米)。梯度:MeCN于具有0.2%甲酸的H_2O中。

[3098] [2]·甲氧基取代的副产物139 5-(4-氟苯基)-7-(6-甲氧基-3-吡啶基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑以及化合物138自两步钤木偶合/特戊酰基脱保护分离。

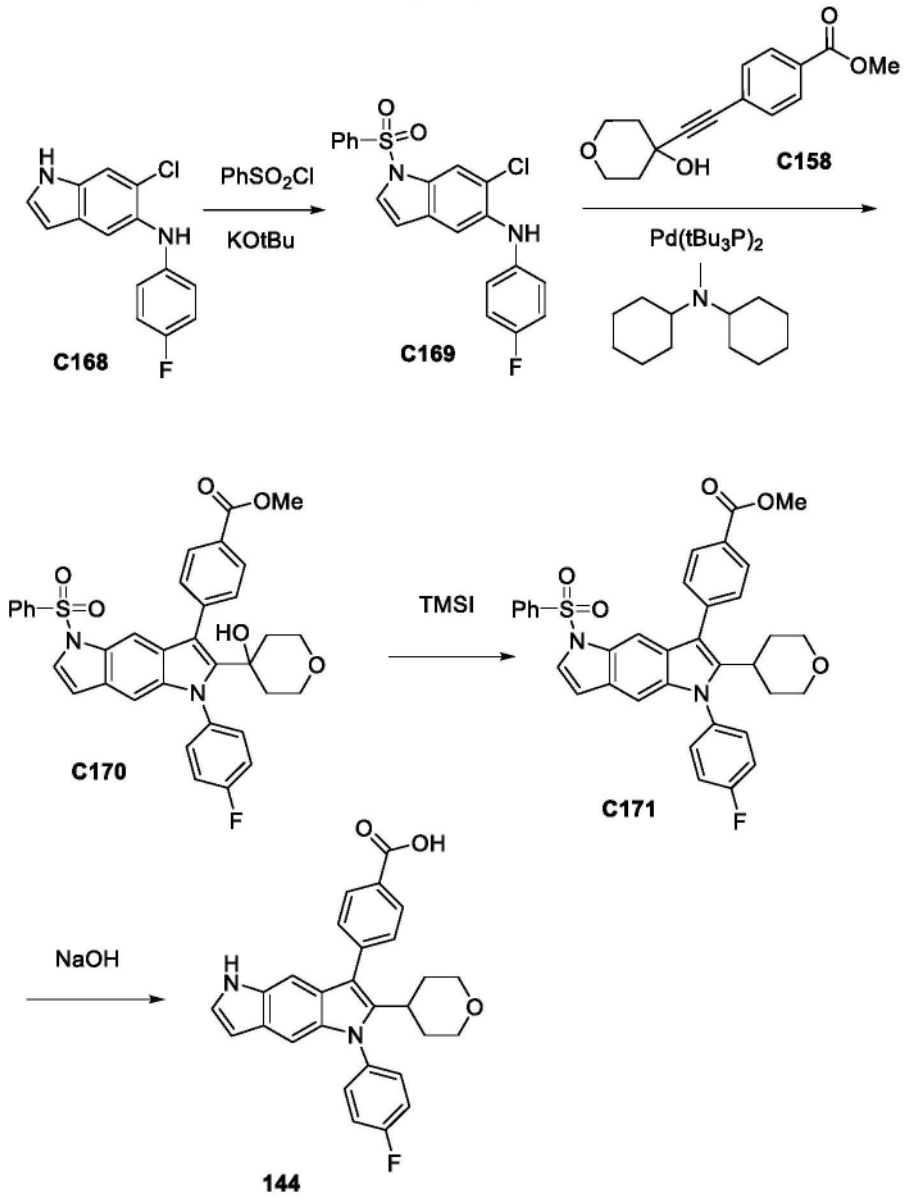
[3099] [3]·通过反相色谱法(柱:C18。梯度:10-100%MeCN于具有0.1%甲酸的水中)纯化,得到产物。

[3100] [4]·在150℃下使用含$Pd(PPh_3)_4$和Na_2CO_3的DMF和1,4-二噁烷进行钤木偶合步骤。

[3101] 化合物144

[3102] 4-[1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-5H-吡咯并[2,3-f]吲哚-3-基]苯甲酸(144)

[3103]



[3104] 步骤1.合成1-(苯磺酰基)-6-氯-N-(4-氟苯基)吲哚-5-胺(C169)

[3105] 在约0℃(冰水浴)下向6-氯-N-(4-氟苯基)-1H-吲哚-5-胺C168(448mg,1.68mmol)于THF(12mL)中的溶液中添加KOtBu(1.9mL,1M,1.9mmol)。约10min后,添加苯磺酰氯(287μL,2.25mmol)且将反应物在冰浴中搅拌60min。将反应物用水(10mL)淬灭,且搅拌5min。添加50%饱和盐水(40mL)且用EtOAc(100mL)萃取所述混合物。将有机层用硫酸钠干燥,过滤且浓缩。通过硅胶色谱法(0-100%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到产物(305mg,43%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.03-7.92(m,3H),7.78(d,J=3.6Hz,1H),7.76-7.68(m,1H),7.66-7.59(m,2H),7.57(s,1H),7.34(s,1H),7.11-6.98(m,4H),6.75(dd,J=3.7,0.9Hz,1H)。LCMS m/z 401.1[M+1]$^+$。

[3106] 步骤2. 4-[5-(苯磺酰基)-1-(4-氟苯基)-2-(4-羟基四氢吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C170)

[3107] 化合物C169使用对于化合物C156的制备所述的方法由C1701-(苯磺酰基)-6-氯-N-(4-氟苯基)吲哚-5-胺(99.5mg,0.24mmol)和C1754-[2-(4-羟基四氢吡喃-4-基)乙炔基]

苯甲酸甲酯(112mg,0.43mmol)制备。通过硅胶色谱法(0-100%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到产物(121mg,80%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.21-8.15(m,2H),7.72-7.46(m,11H),7.37(t,J=8.7Hz,2H),6.82-6.74(m,2H),5.12(s,1H),3.94(s,3H),3.52-3.35(m,4H),1.81(td,J=12.9,5.3Hz,2H),1.55(d,J=13.0Hz,2H)。LCMS m/z 624.1[M+1]$^+$。

[3108] 步骤3.合成4-[5-(苯磺酰基)-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲哚-3-基]苯甲酸甲酯(C171)

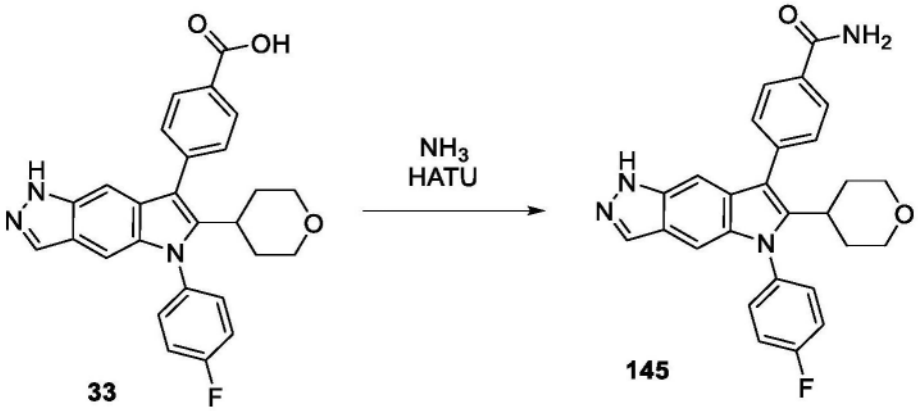
[3109] 在室温下向4-[5-(苯磺酰基)-1-(4-氟苯基)-2-(4-羟基四氢吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C170(95mg,0.15mmol)于MeCN(2mL)中的溶液中添加碘(三甲基)硅烷(100μL,0.70mmol)。将反应物在50℃下加热10min。将反应物用水淬灭,且通过CH_2Cl_2萃取。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤且浓缩。通过硅胶色谱法(0至100%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到产物(41mg,44%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.24-8.18(m,2H),7.81-7.75(m,3H),7.70-7.53(m,8H),7.48(t,J=8.7Hz,2H),6.94(d,J=0.8Hz,1H),6.82(d,J=3.9Hz,1H),3.94(s,3H),3.71(d,J=11.0Hz,2H),3.14-3.03(m,2H),3.02-2.91(m,1H),1.69-1.55(m,4H)。LCMS m/z 609.1[M+1]+。

[3110] 步骤5.合成4-[1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-5H-吡咯并[2,3-f]吲哚-3-基]苯甲酸(144)

[3111] 化合物144如在化合物129的制备中所述通过在80℃下用NaOH水解来由化合物4-[5-(苯磺酰基)-1-(4-氟苯基)-2-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲哚-3-基]苯甲酸甲酯C171(40mg,0.063mmol)制备。通过反相HPLC(方法:C18 Waters Sunfire柱(30x 150mm,5微米)。梯度:MeCN于具有0.2%甲酸的H_2O中)纯化,得到产物(10.8mg,37%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.01(s,1H),10.63(s,1H),8.13-8.04(m,2H),7.65-7.54(m,4H),7.49(t,J=8.7Hz,2H),7.29(t,J=2.8Hz,1H),7.26-7.19(m,1H),6.85(s,1H),6.35-6.28(m,1H),3.73(d,J=11.3Hz,2H),3.17-2.93(m,3H),1.71-1.60(m,4H)。LCMS m/z 455.1[M+1]$^+$。

[3112] 化合物145

[3113] 4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酰胺(145)

[3114] 

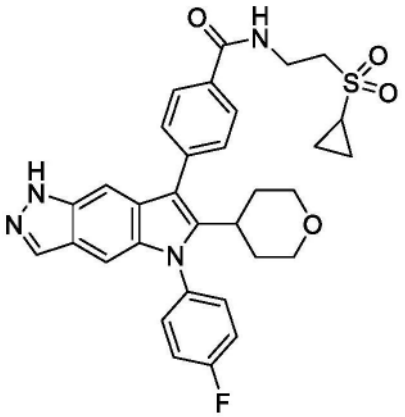
[3115] 制备4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酰胺(145)

[3116] 向4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(10mg,0.02mmol)和HATU(10mg,0.03mmol)于DMF(250μL)中的溶液中添加DIPEA(12μL,

0.07mmol),且将反应物在室温下搅拌5min。添加氨(10μl,30%w/w),且将反应物在室温下搅拌5min。通过添加水和二氯甲烷来处理反应物。用二氯甲烷(×3)萃取所述混合物。将有机相通过相分离器过滤,合并且真空蒸发挥发物。通过反相HPLC(方法:C18 Waters Sunfire柱(30×150mm,5微米)。梯度:MeCN于具有0.2%甲酸的H_2O中)纯化,得到呈白色固体的产物(8.4mg,82%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.59(s,1H),8.08(s,1H),8.04(d,J=8.3Hz,2H),8.00(t,J=1.3Hz,1H),7.62(m,2H),7.60-7.57(m,2H),7.51(m,2H),7.44(s,1H),7.23(t,J=1.1Hz,1H),7.07(s,1H),3.73(d,J=11.3Hz,2H),3.16-3.05(m,2H),2.99(m,1H),1.67(m,4H)。LCMS m/z 455.2$[M+1]^+$。

[3117] 化合物146

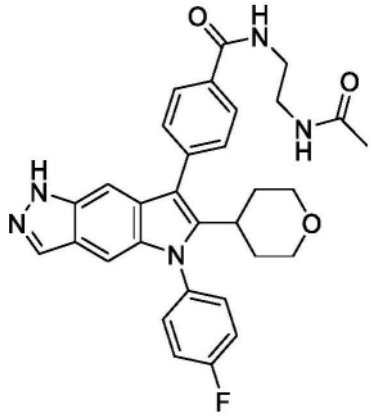
[3118] N-(2-(环丙基磺酰基)乙基)-4-(5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲哚-7-基)苯甲酰胺(146)

[3119] 

[3120] 化合物146如对于化合物145所述使用酰胺与HATU的偶合反应由化合物33和2-(环丙基磺酰基)乙-1-胺制备。N-(2-环丙基磺酰基乙基)-4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲哚-7-基]苯甲酰胺(24.7mg,35%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.03(s,1H),7.93(d,J=8.1Hz,2H),7.56(d,J=8.0Hz,2H),7.51-7.37(m,2H),7.37-7.20(m,4H),7.16-7.06(m,1H),4.19-4.04(m,2H),3.83(dd,J=11.5,4.1Hz,2H),3.47-3.38(m,2H),3.20(td,J=11.9,1.9Hz,2H),3.00(ddt,J=15.0,9.2,4.8Hz,1H),2.51(tt,J=7.9,4.8Hz,1H),1.80(qd,J=12.5,4.2Hz,2H),1.63(s,2H),1.32(qd,J=5.8,1.3Hz,2H),1.26(t,J=7.1Hz,1H),1.13(tt,J=7.0,3.0Hz,2H)。^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-111.64。LCMS m/z 587.2$[M+H]^+$。

[3121] 化合物147

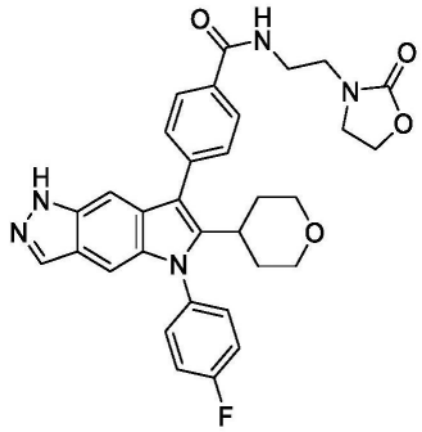
[3122] N-(2-乙酰胺基乙基)-4-(5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲哚-7-基)苯甲酰胺(147)

[3123] 

[3124] 化合物147如对于化合物145所述使用酰胺与HATU的偶合反应由化合物33和N-(2-氨基乙基)乙酰胺制备。N-(2-乙酰胺基乙基)-4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酰胺(12.9mg,21%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.60(s,1H),8.64(d,J=6.2Hz,1H),8.01(d,J=7.8Hz,4H),7.73-7.41(m,6H),7.22(s,1H),7.08(s,1H),3.73(d,J=11.2Hz,2H),3.35(m,3H)3.13(d,J=30.7Hz,3H),2.98(s,1H),1.84(s,3H),1.67(s,4H)。^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-112.6LCMS m/z 540.2[M+H]$^{+}$。

[3125] 化合物148

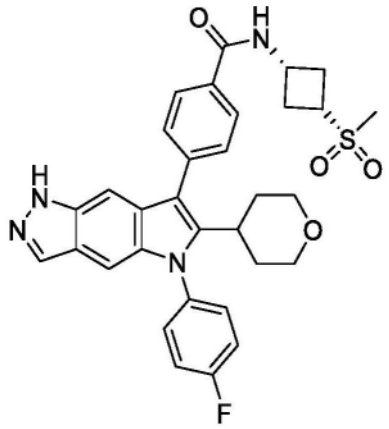
[3126] 4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]-N-[2-(2-氧代基噁唑烷-3-基)乙基]苯甲酰胺(148)

[3127] 

[3128] 化合物148如对于化合物145所述使用酰胺与HATU的偶合反应由化合物33和3-(2-氨基乙基)噁唑烷-2-酮制备。4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]-N-[2-(2-氧代基噁唑烷-3-基)乙基]苯甲酰胺(5.9mg,8%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.58(s,1H),8.71(s,1H),8.05-7.92(m,3H),7.65-7.47(m,6H),7.23(s,1H),7.07(s,1H),4.27(s,2H),3.71(dd,J=19.9,9.6Hz,3H),3.55-3.46(m,2H),3.36(d,J=20.5Hz,3H),3.10(s,2H),3.00(s,1H),1.67(s,4H)。LCMS m/z 568.2[M+1]$^{+}$。

[3129] 化合物149

[3130] 4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]-N-(3-甲基磺酰基环丁基)苯甲酰胺(149)

[3131] 

[3132] 化合物149如对于化合物145所述通过酰胺与HATU的偶合反应由化合物33和3-甲基磺酰基环丁胺盐酸盐制备。4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]-N-(3-甲基磺酰基环丁基)苯甲酰胺(3.1mg,3%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 12.61(s,1H),8.97(d,J=7.5Hz,1H),8.13-7.92(m,3H),7.56(dt,J=40.4,8.5Hz,7H),7.23(s,1H),7.08(s,1H),4.57-4.40(m,1H),3.76(m,4H),3.34(s,1H),3.09(s,3H),2.92(m,4H),1.65(m,4H)。LCMS m/z 587.1[M+1]$^{+}$。

[3133] 化合物150-159

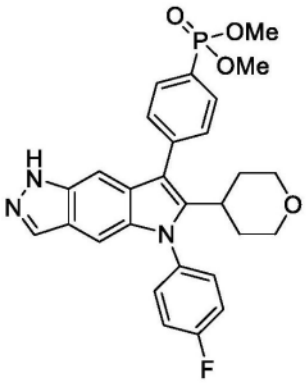
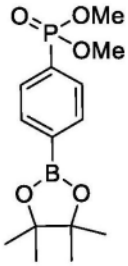
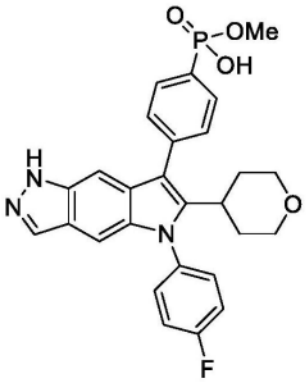
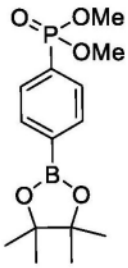
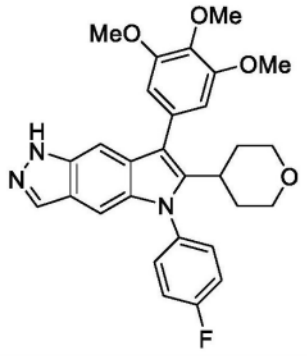
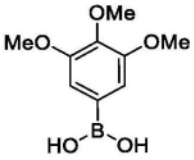
[3134] 化合物150-159(见表12)使用对于化合物132的制备所述的方法由S4制备。在铃木偶合步骤中将SPhos Pd G4或Pd(PPh_3)$_4$用作催化剂。对所述方法的任何修改在表和随附注脚中指出。

[3135] 表12.化合物148-156的制备方法、结构、物理化学数据

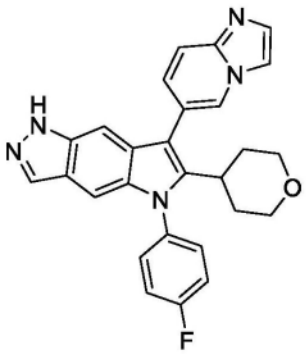
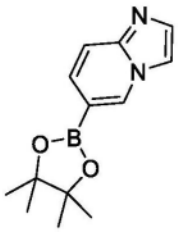
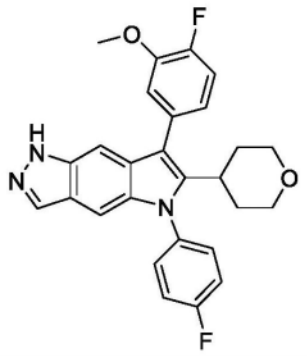
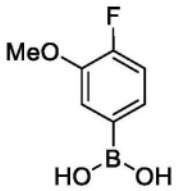
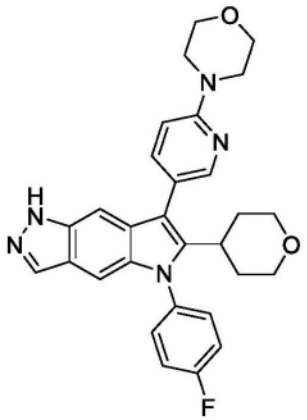
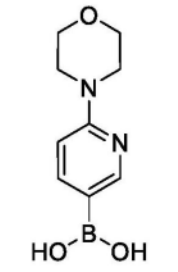
[3136]

化合物	***方法/产物***	***硼酸或硼酸酯***	**^{1}H NMR; *LCMS m/z* [M+H]$^{+}$**

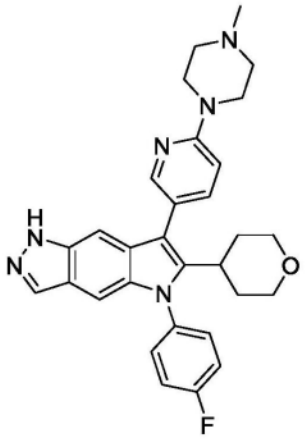
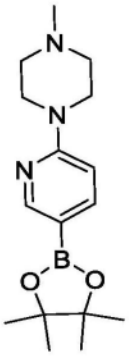
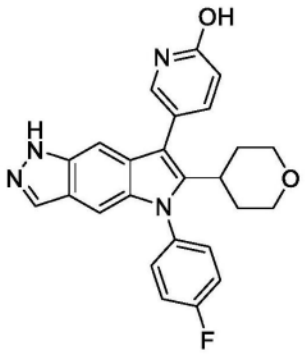
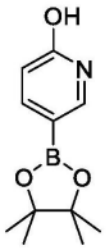
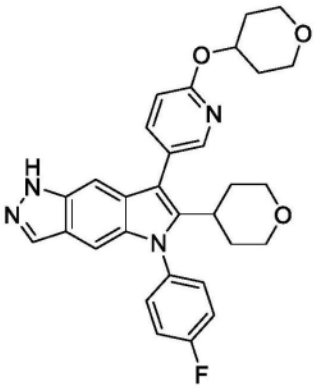
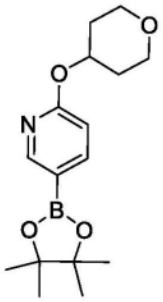
[3137]

化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
150	*化合物 132，来自* ***S4***[1] 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.28 (s, 1H), 8.02 - 7.85 (m, 3H), 7.72 (ddt, J = 7.8, 4.1, 1.1 Hz, 2H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.30 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 11.1 Hz, 8H), 3.22 (td, J = 11.8, 2.1 Hz, 2H), 3.15 - 2.99 (m, 1H), 1.81 (qd, J = 12.4, 4.3 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 13.0 Hz, 2H). LCMS *m/z* 520.0 $[M+1]^+$.
151	*化合物 132，来自* ***S4***[1] 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.05 - 7.89 (m, 3H), 7.73 - 7.61 (m, 2H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.29 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.87 - 3.71 (m, 5H), 3.29 - 3.12 (m, 2H), 3.12 - 2.95 (m, 1H), 1.82 (qd, J = 12.5, 4.3 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 12.9 Hz, 2H). LCMS *m/z* 506.0 $[M+1]^+$.
152	*化合物 132，来自* ***S4***[2] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.53 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.58 (ddt, J = 8.4, 5.6, 2.8 Hz, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.32 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 3.18 - 2.97 (m, 3H), 1.80 - 1.64 (m, 4H). LCMS *m/z* 502.1 $[M+1]^+$.

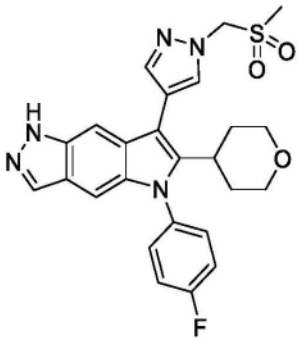
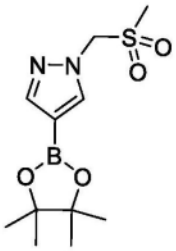
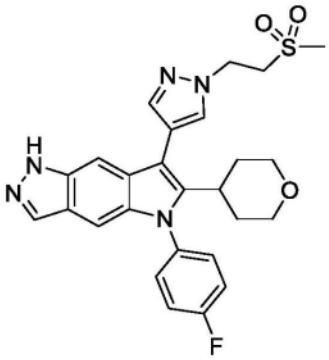
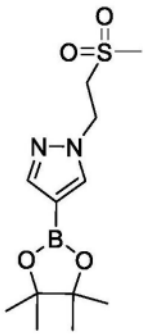
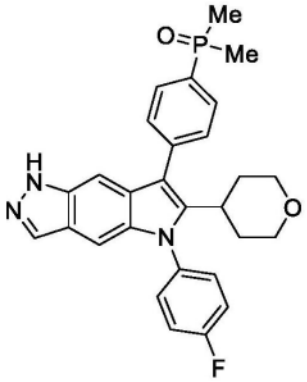
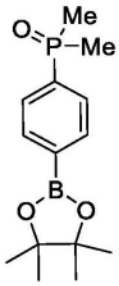
[3138]

化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
153	*来自 S4 - 见注脚[3]* 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.61 (s, 1H), 8.84 - 8.60 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.73 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.20 - 3.04 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 1.70 (m, 4H). LCMS *m/z* 452.2 $[M+1]^+$.
154	*化合物 132，来自 S4[2]* 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.74 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.17 - 3.04 (m, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 1.72 - 1.61 (m, 4H). LCMS *m/z* 460.1 $[M+1]^+$.
155	*来自 S4 - 见注脚[3]* 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.57 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.83 - 3.67 (m, 6H), 3.55 (m, 4H), 3.10 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 1.68 (m, 4H). LCMS *m/z* 498.1 $[M+1]^+$.

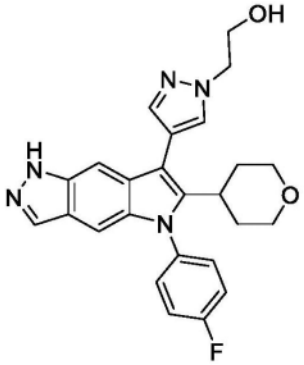
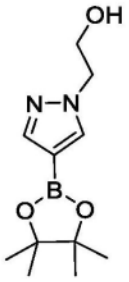
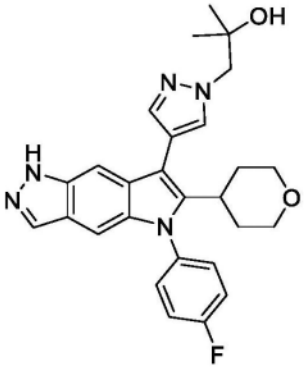
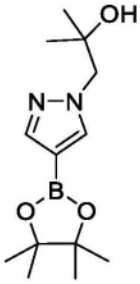
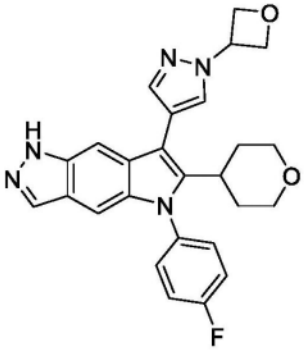
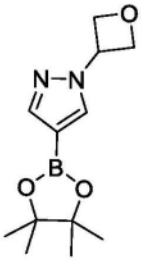
[3139]

化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
156	*来自 S4 - 见注脚[3]* 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.57 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.10 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.68 (m, 4H).LCMS *m/z* 511.2 $[M+1]^+$.
157	*来自 S4 - 见注脚[3]* 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.61 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.63 - 7.45 (m, 5H), 7.42 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.21 - 3.05 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 1.69 (m, 4H). LCMS *m/z* 429.2 $[M+1]^+$.
158	*来自 S4 - 见注脚[3]* 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.30 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.73 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.58 - 3.49 (m, 2H), 3.18 - 3.04 (m, 2H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.79 - 1.55 (m, 6H). LCMS *m/z* 513.2 $[M+1]^+$.

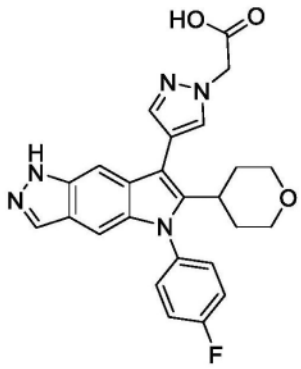
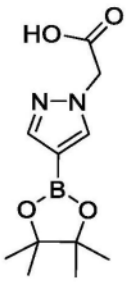
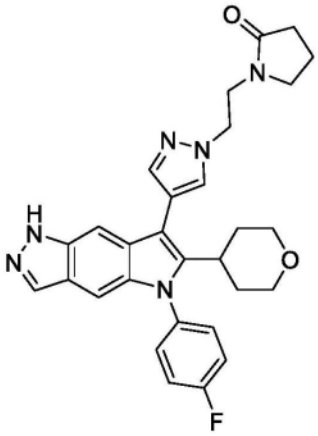
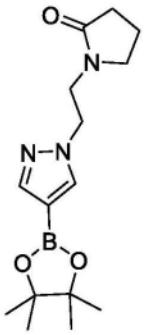
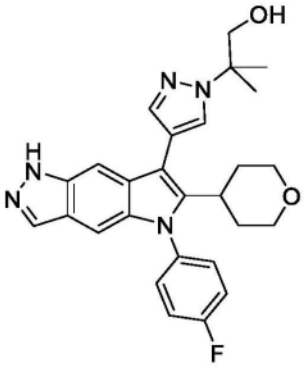
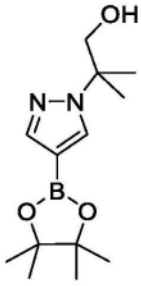
[3140]

化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
159	*来自S4 - 见注脚*[3,4] 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.13 - 7.92 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 3H), 7.13 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.84 (dd, J = 11.5, 4.3 Hz, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.05 (s, 4H), 1.98 - 1.84 (m, 2H), 1.68 (d, J = 13.2 Hz, 2H). LCMS *m/z* 494.2 $[M+1]^+$.
160	*来自S4 - 见注脚*[3,4] 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.04 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.13 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.82 - 4.74 (m, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.25 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.10 - 2.95 (m, 1H), 2.86 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.91 (qd, J = 12.7, 4.4 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 12.5 Hz, 2H). LCMS *m/z* 507.0 $[M+1]^+$.
161	*来自S4 - 见注脚*[5] 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.02 - 7.90 (m, 3H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.29 (t, J = 1.1 Hz,1H), 7.12 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 2H), 3.21 (td, J = 11.8, 2.0 Hz, 2H), 3.06 (tt, J = 12.2, 3.5 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 13.4 Hz, 6H), 1.86 - 1.55 (m, 4H). LCMS *m/z* 488.0 $[M+1]^+$.

[3141]

化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
162	*来自S4 - 见注脚*[3,4] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.60 (s, 1H), 7.98 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.36 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.28 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.81 - 3.72 (m, 2H), 3.16 (td, J = 11.7, 2.0 Hz, 2H), 3.08 - 2.94 (m, 1H), 1.75 (qd, J = 12.5, 4.2 Hz, 2H), 1.63 (d, J = 12.9 Hz, 2H). LCMS *m/z* 446.2 $[M+1]^+$.
163	*来自S4 - 见注脚*[3,4] 		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.59 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.32 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.76 (dd, J = 11.4, 4.0 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 3.07 - 2.90 (m, 1H), 1.88 - 1.68 (m, 2H), 1.63 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.15 (s, 6H). LCMS *m/z* 558.3 $[M+1]^+$.
164	*来自S4 - 见注脚*[2,3] 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.96 (mz, 2H), 7.77 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.35 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.79 - 5.64 (m, 1H), 5.23 - 5.09 (m, 4H), 3.84 (dd, J = 11.5, 4.2 Hz, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 3.02 (tt, J = 12.5, 3.5 Hz, 1H), 1.90 (qd, J = 12.5, 4.4 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 12.8 Hz, 2H). LCMS *m/z* 542.14 $[M+1]^+$.

[3142]

化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
165	*来自S4 - 见注脚[2,3]* 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*4) δ 7.96 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.42 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.84 (dd, J = 11.6, 4.2 Hz, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 3.05 (ddd, J = 12.4, 8.9, 3.5 Hz, 1H), 1.93 (qd, J = 12.6, 4.3 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 12.8 Hz, 2H). LCMS *m/z* 544.17 $[M+1]^+$.
166	*来自S4 - 见注脚[2,3]* 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.96 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.32 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 2H), 3.89 - 3.77 (m, 4H), 3.35 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 3.06 - 2.92 (m, 1H), 2.35 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.98 - 1.83 (m, 2H), 1.68 (d, J = 13.2 Hz, 2H). LC MS *m/z* 597.22 $[M+1]^+$.
167	*来自S4 - 见注脚[6]* 		^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.95 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 3H), 7.08 (m, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 3.29 - 3.19 (m, 2H), 3.10 - 2.97 (m, 1H), 1.90 (qd, J = 12.6, 4.2 Hz, 2H), 1.66 (m, 8H). LCMS *m/z* 474.1 $[M+1]^+$.

[3143] [1]·在水解步骤中获得两种产物。通过反相色谱法(柱:C18。梯度:10-100%MeCN/水),得到化合物148和149。

[3144] [2]·通过反相色谱法(柱:C18。梯度:10-100%MeCN于具有0.2%甲酸的水中)纯化,得到产物。

[3145] [3]·通过使S4和适当硼酸酯或硼酸与$Pd(PPh_3)_4$催化剂和Na_2CO_3反应来进行铃木偶合步骤。在140℃下在微波条件下于DMF和1,4-二噁烷中进行反应。

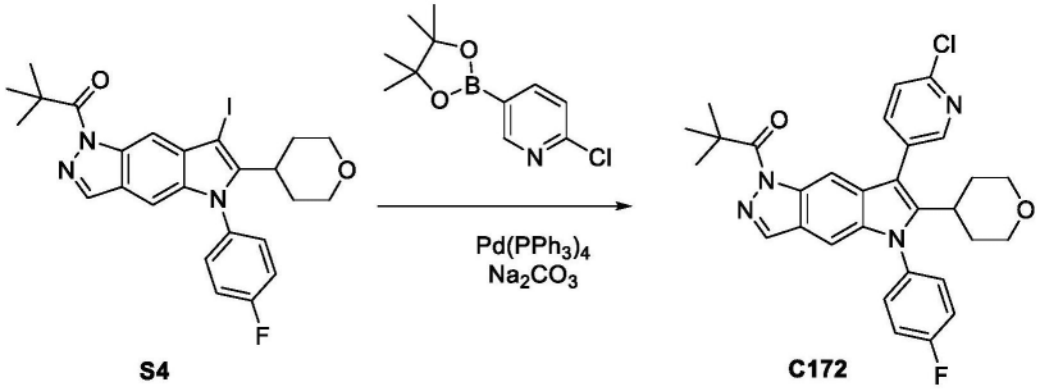
[3146] [4]·通过反相HPLC纯化。方法:C18 Waters Sunfire柱(30×150mm,5微米)。梯度:MeCN于具有0.1%三氟乙酸的H_2O中

[3147] [5]·使用SPhos Pd G3和K_3PO_4进行铃木偶合步骤。通过使用$Pd_2(dba)_3$、xantphos和NEt_3使2-(4-碘苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环与甲基膦酰基甲烷偶合来制备2-(4-二甲基磷氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环。

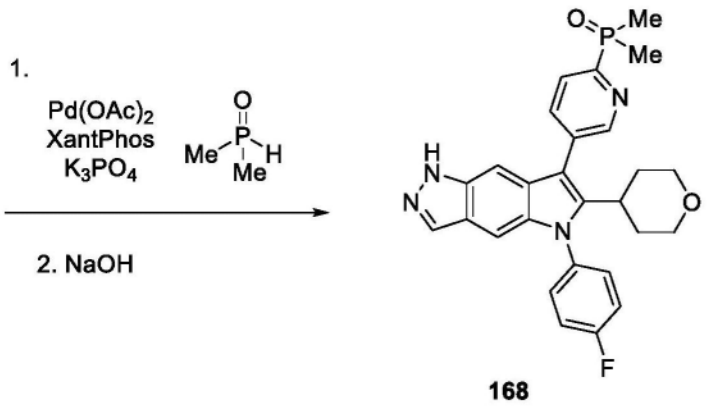
[3148] [6]·使用$Pd(PPh_3)_4$和Na_2CO_3进行铃木偶合反应,在125℃μW微波中加热1小时。使用在50℃下加热的含NaOH的乙醇进行特戊酰基脱保护。通过反相HPLC纯化。方法:C18 Waters Sunfire柱(30×150mm,5微米)。梯度:MeCN于具有0.1%三氟乙酸的H_2O中。接着将所述产物用庚烷:二氯甲烷(8:2)研磨,得到产物167 2-[4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]吡唑-1-基]-2-甲基-丙-1-醇。

[3149] 化合物168

[3150] 7-(6-二甲基磷酰基-3-吡啶基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑(168)



[3151]



[3152] 步骤1.合成7-(6-氯-3-吡啶基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑(C172)

[3153] 向1-[5-(4-氟苯基)-7-碘-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(50mg,0.09mmol)、2-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶(26mg,0.11mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(5mg,0.004mmol)于1,4-二噁烷(0.6mL)和DMF(0.6mL)中的混合物中添加Na_2CO_3(136μL,2M,0.3mmol)的溶液。将反应物在100℃下加热18小时。添加水和二氯甲烷。用二氯甲烷(×3)萃取所述混合物。将有机相通过相分离器过滤,合并且真空蒸发挥发物。通过反相色谱法(C18柱。梯度:0-40%CH_3CN于含有甲酸的水中),得到呈白

色固体状的产物。1-[7-(6-氯-3-吡啶基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(19.4mg,40%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.48(dd,J=2.4,0.8Hz,1H),8.36(d,J=1.0Hz,1H),8.07(d,J=0.8Hz,1H),7.80(dd,J=8.1,2.4Hz,1H),7.49(dd,J=8.1,0.8Hz,1H),7.44(ddd,J=8.8,5.0,2.6Hz,2H),7.37-7.31(m,2H),7.13(d,J=1.0Hz,1H),3.92-3.80(m,2H),3.22(td,J=11.8,2.0Hz,2H),2.97(tt,J=12.3,3.5Hz,1H),1.85-1.69(m,2H),1.69-1.59(m,2H),1.55(s,9H)。LCMS m/z 531.1[M+1]$^+$。

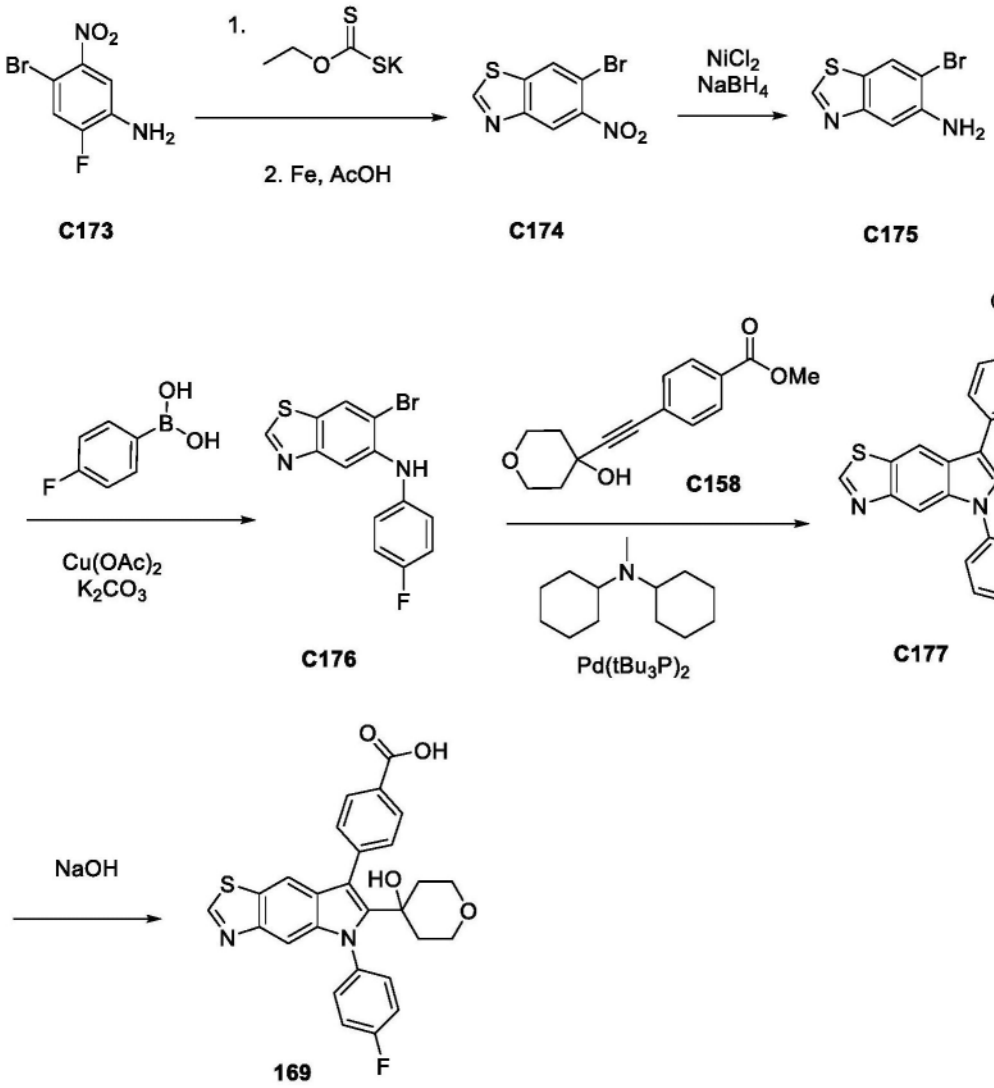
[3154] 步骤2.合成7-(6-二甲基磷酰基-3-吡啶基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑(168)

[3155] 部分A.向1-[7-(6-氯-3-吡啶基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(20mg,0.037mmol)、K_3PO_4(25mg,0.12mmol)、Xantphos(5mg,0.009mmol)和$Pd(OAc)_2$(2mg,0.009mmol)于DMF(500μL)中的混合物中添加甲基膦酰基甲烷(9mg,0.12mmol)。将混合物在150℃下加热20分钟。添加水和二氯甲烷。用CH_2Cl_2(×3)萃取混合物。将有机相通过相分离器过滤,合并且真空蒸发挥发物。在下一步骤中按原样使用所述粗物质,1-[7-(6-二甲基磷酰基-3-吡啶基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮。

[3156] 部分B.向1-[7-(6-二甲基磷酰基-3-吡啶基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(来自部分A)于乙醇(1mL)中的溶液中添加NaOH(150μL,1M,0.15mmol)。将反应物在50℃下加热18小时。添加水和二氯甲烷。用二氯甲烷(×3)萃取所述混合物。将有机相通过相分离器过滤,合并且真空蒸发挥发物。通过反相HPLC(方法:C18 Waters Sunfire柱(30x 150mm,5微米).梯度:MeCN于具有0.2%甲酸的H_2O中)纯化,得到呈白色固体的产物。7-(6-二甲基磷酰基-3-吡啶基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑(11mg,60%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.03-8.81(m,1H),8.19(ddd,J=7.9,5.3,1.0Hz,1H),8.14(ddd,J=7.8,3.6,2.0Hz,1H),7.99(d,J=1.0Hz,1H),7.59-7.49(m,2H),7.46-7.37(m,2H),7.31(t,J=1.1Hz,1H),7.15(d,J=1.1Hz,1H),3.81(dd,J=10.9,3.6Hz,2H),3.23(td,J=11.3,3.4Hz,2H),3.07(tt,J=11.0,4.9Hz,1H),1.93(s,3H),1.90(s,3H),1.85-1.67(m,4H)。LCMS m/z 489.1[M+1]$^+$。

[3157] 化合物169

[3158] 4-[5-(4-氟苯基)-6-(4-羟基四氢吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7-基]苯甲酸(169)



[3159]

[3160] 步骤1.合成6-溴-5-硝基-1,3-苯并噻唑(C174)

[3161] 部分A.将4-溴-2-氟-5-硝基-苯胺C173(5g,21.3mmol)和乙氧基碳硫酰基磺酰钾(7g,43.7mmol)于DMF(60mL)中的混合物在110℃下搅拌18h。冷却至室温后,用水(200mL)和浓HCl(10mL)稀释所述混合物。通过真空过滤收集所得固体沉淀物,且用水洗涤,得到6-溴-5-硝基-3H-1,3-苯并噻唑-2-硫酮(6g,97%),其直接用于部分B中。LCMS m/z 290.0[M+1]$^+$。

[3162] 部分B.向6-溴-5-硝基-3H-1,3-苯并噻唑-2-硫酮(6g,97%)于AcOH(60mL)、EtOH(15mL)、THF(15mL)和水(15mL)中的溶液中添加Fe(6.6g,118.2mmol)。将反应混合物在110℃下加热4h。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,且通过Celite®层过滤。将滤液经Na_2SO_4干燥,且浓缩,得到产物。6-溴-5-硝基-1,3-苯并噻唑(3.8g,69%)。LCMS m/z 260.0[M+1]$^+$。

[3163] 步骤2.合成6-溴-1,3-苯并噻唑-5-胺(C175)

[3164] 将6-溴-5-硝基-1,3-苯并噻唑C174(3.8g,14.7mmol)于MeOH(30mL)和THF(10mL)中的溶液冷却至0℃。将$NiCl_2$(2.5g,19.3mmol)和硼氢化钠(1.6g,42.3mmol)逐份添加至所述溶液中。添加另一部分硼氢化钠(3g,79.3mmol),且将所述混合物搅拌30分钟。将反应物用水淬灭,用CH_2Cl_2稀释,且通过Celite®层过滤。将有机层经Na_2SO_4干燥,且浓缩。通过硅

胶色谱法(梯度:0-40%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物。6-溴-1,3-苯并噻唑-5-胺(850mg,25%)。LCMS m/z 230.0[M+1]$^+$。

[3165] 步骤3.合成6-溴-N-(4-氟苯基)-1,3-苯并噻唑-5-胺(C176)

[3166] 将6-溴-1,3-苯并噻唑-5-胺(170mg,0.74mmol)、(4-氟苯基)硼酸(200mg,1.4mmol)、乙酸铜(II)(270mg,1.49mmol)和K_2CO_3(210mg,1.52mmol)于DMSO(5mL)中的混合物搅拌2天。将混合物用EtOAc稀释,通过Celite®层过滤。接着将有机层用水洗涤,经Na_2SO_4干燥,且浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-30%EtOAc/庚烷)纯化,得到产物。6-溴-N-(4-氟苯基)-1,3-苯并噻唑-5-胺(60mg,25%)。LCMS m/z 323.0[M+1]$^+$。

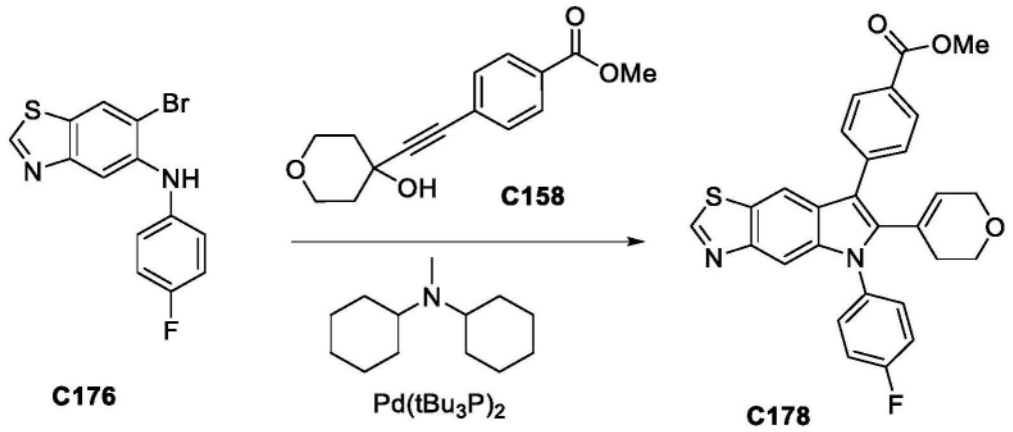
[3167] 步骤4.合成4-[5-(4-氟苯基)-6-(4-羟基四氢吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7-基]苯甲酸(169)

[3168] 向6-溴-N-(4-氟苯基)-1,3-苯并噻唑-5-胺C176(50mg,0.15mmol)、4-[2-(4-羟基四氢吡喃-4-基)乙炔基]苯甲酸甲酯(73mg,0.28mmol)和N-环己基-N-甲基-环己胺(85μL,0.40mmol)的混合物中添加1,4-二噁烷(1.0mL)且将混合物用氮气吹扫5分钟。添加Pd(tBu_3P)$_2$(8.5mg,0.02mmol)且将所述反应物用氮气冲洗。将混合物加热至110℃后维持过夜。将混合物在减压下浓缩至干燥,用CH_2Cl_2(10mL)稀释且用水(8mL)和盐水(8mL)洗涤。使有机层穿过相分离器,且在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-80%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到产物,其用于后续水解步骤中。4-[5-(4-氟苯基)-6-(4-羟基四氢吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7-基]苯甲酸甲酯(28mg,36%)。LCMS m/z 503.0[M+1]$^+$。

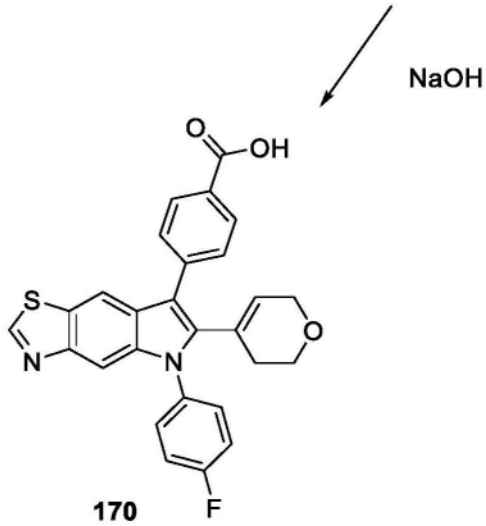
[3169] 向4-[5-(4-氟苯基)-6-(4-羟基四氢吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7-基]苯甲酸甲酯C177(28mg,36%)于THF(1mL)和MeOH(1mL)中的溶液中添加NaOH(1mL,1M,1.0mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物调节至pH=3,接着浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-5%MeOH/二氯甲烷)纯化,且接着通过反相色谱法(C18柱。梯度:10-100%CH_3CN于含有0.2%甲酸的H_2O中)纯化,得到产物。4-[5-(4-氟苯基)-6-(4-羟基四氢吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7-基]苯甲酸(7.2mg,9%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.07(s,1H),8.24-8.07(m,2H),7.65-7.49(m,6H),7.39-7.28(m,3H),3.66(td,J=11.8,2.0Hz,2H),3.57-3.45(m,2H),2.09-1.92(m,2H),1.77-1.62(m,2H)。LCMS m/z 489.0[M+1]$^+$。

[3170] 化合物170

[3171] 4-[6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(4-氟苯基)吡咯并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7-基]苯甲酸(170)



[3172]



[3173] 步骤1.合成4-[6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(4-氟苯基)吡咯并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7-基]苯甲酸甲酯(C178)

[3174] 将6-溴-N-(4-氟苯基)-1,3-苯并噻唑-5-胺C176(60mg,0.19mmol)、4-[2-(4-羟基四氢吡喃-4-基)乙炔基]苯甲酸甲酯C158(75mg,0.29mmol)和N-环己基-N-甲基-环己胺(110μL,0.51mmol)于1,4-二噁烷(1.2mL)中的混合物用氮气吹扫5min。添加$Pd(tBu_3P)_2$(10mg,0.02mmol),且将混合物进一步用氮气冲洗。将反应小瓶密封且将混合物加热至110℃后维持过夜。接着将反应物在减压下浓缩至接近干燥。将混合物用CH_2Cl_2(10mL)稀释且用水/盐水(8mL)洗涤。使有机层穿过相分离器,且在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-80%乙酸乙酯/庚烷)得到两种产物C177 4-[5-(4-氟苯基)-6-(4-羟基四氢吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7-基]苯甲酸甲酯(57mg,61%),LCMS m/z 503.0$[M+1]^+$,和4-[6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(4-氟苯基)吡咯并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7-基]苯甲酸甲酯C178(20mg,22%),LCMS m/z 485.0$[M+1]^+$。C178不经进一步纯化即用于后续步骤中。

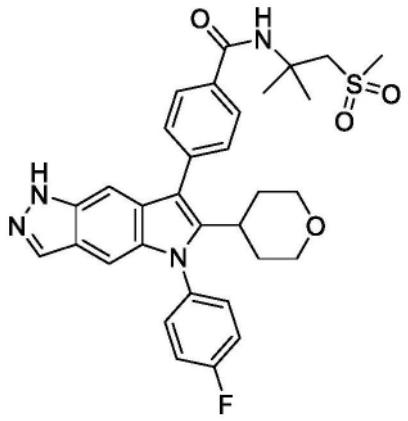
[3175] 步骤2.合成4-[6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(4-氟苯基)吡咯并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7-基]苯甲酸(170)

[3176] 向4-[6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(4-氟苯基)吡咯并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7-基]苯甲酸酯C178(15mg,0.031mmol)于MeOH(2mL)中的溶液中添加NaOH(300μL,1M,0.30mmol)。将反应物搅拌1h,接着将混合物调节至pH=2。通过反相色谱法(C18柱。梯度:10%-90%CH_3CN于含有0.2%甲酸的H_2O中),得到4-[6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(4-氟

苯基)吡咯并[2,3-f][1,3]苯并噻唑-7-基]苯甲酸170(5.1mg,33%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.20(s,1H),8.07(d,J=8.0Hz,2H),7.71(s,1H),7.65-7.52(m,7H),7.19(s,1H),5.17(s,1H),3.49(t,J=11.4Hz,2H),1.93-1.78(m,2H),1.61(d,J=13.1Hz,2H)。LCMS m/z 471.8[M+1]$^+$。

[3177] 化合物171

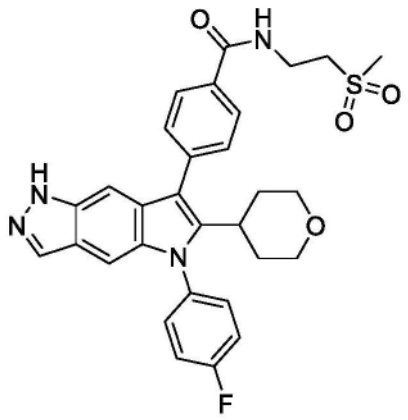
[3178] N-(1,1-二甲基-2-甲基磺酰基-乙基)-4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酰胺(171)

[3179] 

[3180] 化合物171如对于化合物145所述通过酰胺与HATU和DIPEA的偶合反应由化合物33和2-甲基-1-(甲基磺酰基)丙-2-胺制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.60(s,1H),8.25(s,1H),8.03-7.91(m,2H),7.66-7.56(m,4H),7.51(t,J=8.7Hz,2H),7.21(t,J=1.1Hz,1H),7.08(d,J=1.1Hz,1H),3.87(s,2H),3.77-3.67(m,1H),3.37(s,3H),3.09(td,J=11.3,4.4Hz,2H),3.00(s,3H),1.68(td,J=9.7,8.4,3.4Hz,4H),1.61(s,6H)。LCMS m/z 589.2[M+H]$^+$。

[3181] 化合物172

[3182] 4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]-N-(2-甲基磺酰基乙基)苯甲酰胺(172)

[3183] 

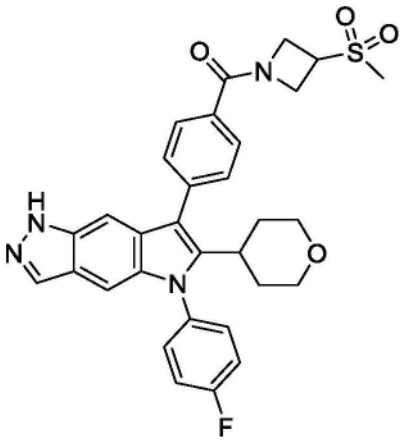
[3184] 化合物172如对于化合物145所述通过酰胺与HATU和DIPEA的偶合反应由化合物33和2-(甲基磺酰基)乙-1-胺制备。

[3185] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.59(s,1H),8.84(t,J=5.6Hz,1H),8.09-7.91(m,2H),7.62(d,J=8.4Hz,4H),7.51(t,J=8.7Hz,2H),7.23(s,1H),7.08(d,J=1.1Hz,1H),3.81-3.67(m,6H),3.44(d,J=6.8Hz,2H),3.09(s,4H),2.99(s,1H),1.66(d,J=3.1Hz,

4H)。LCMS m/z 561.1[M+H]$^+$。

[3186] 化合物173

[3187] [4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯基]-(3-甲基磺酰基氮杂环丁烷-1-基)甲酮(173)

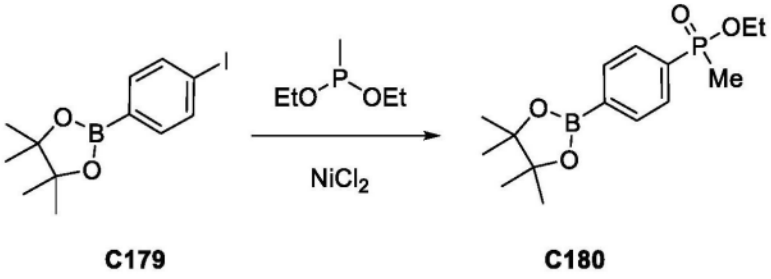
[3188] 

[3189] 化合物173如对于化合物145所述通过酰胺与HATU和DIPEA的偶合反应由化合物33和3-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷制备。

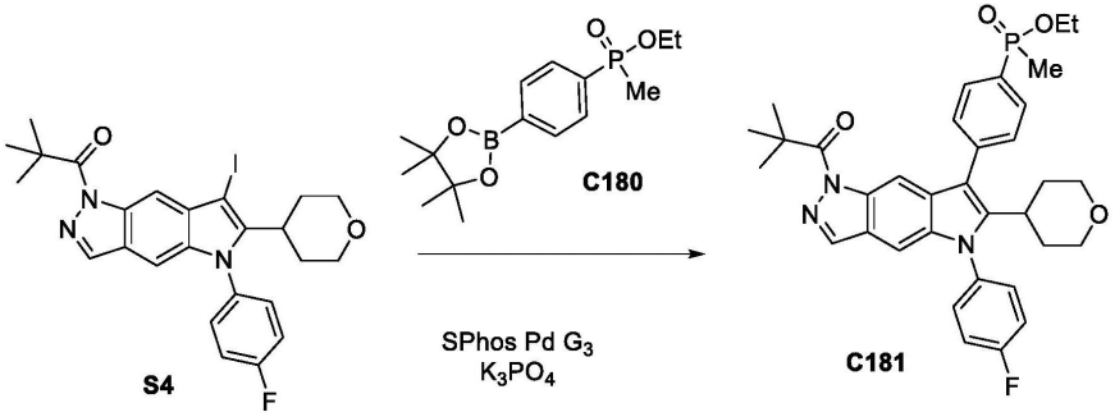
[3190] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.59(s,1H),8.00(d,J=1.1Hz,1H),7.85(d,J=8.3Hz,2H),7.63(d,J=8.2Hz,4H),7.51(t,J=8.7Hz,2H),7.27(s,1H),7.07(d,J=1.1Hz,1H),4.79(s,1H),4.59(d,J=9.5Hz,1H),4.40(d,J=6.3Hz,2H),4.31(s,1H),3.83-3.70(m,2H),3.11(s,5H),3.02(s,1H),1.77-1.59(m,4H)。LCMS m/z 573.2[M+H]$^+$。

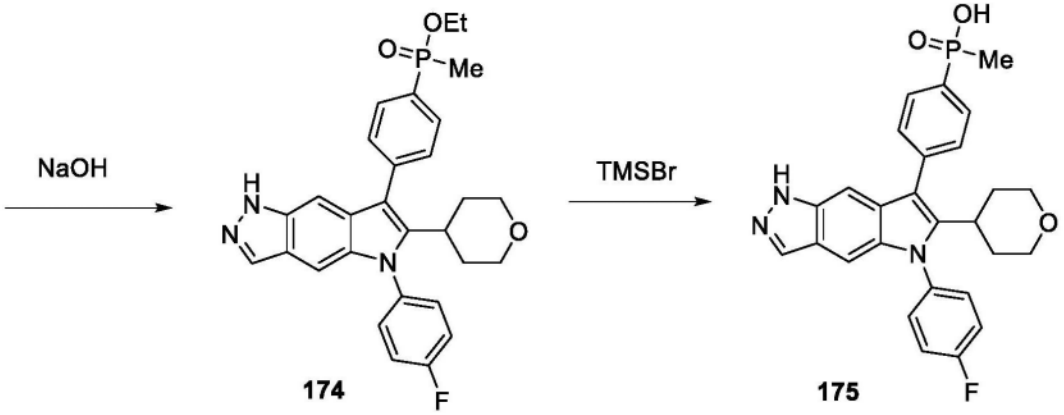
[3191] 化合物174和化合物175

[3192] 7-[4-[乙氧基(甲基)磷酰基]苯基]-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑(174)和[4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯基]-甲基-次膦酸(175)



[3193]





[3194] 合成2-[4-[乙氧基(甲基)磷酰基]苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(C180)

[3195] 将二乙氧基(甲基)磷烷(180mg,1.32mmol)添加至2-(4-碘苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(330mg,1.0mmol)和$NiCl_2$(13mg,0.10mmol)的混合物中。将所述混合物用氮气吹扫5min。将反应混合物在170℃下搅拌2h。通过硅胶色谱法(梯度:0-8%MeOH/二氯甲烷)纯化,得到呈无色油状的产物2-[4-[乙氧基(甲基)磷酰基]苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷C180(70mg,23%),LCMS m/z 331.0$[M+1]^+$。还获得硼酸产物[4-[乙氧基(甲基)磷酰基]苯基]硼酸(70mg,31%)。C181不经进一步纯化即用于后续步骤中。

[3196] 合成7-[4-[乙氧基(甲基)磷酰基]苯基]-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑(174)

[3197] 部分A.将1,4-二噁烷(500μL)和水(100μL)添加至装有1-[5-(4-氟苯基)-7-碘-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮S4(57mg,0.10mmol)、2-[4-[乙氧基(甲基)磷酰基]苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷C180(48mg,

0.15mmol)和K_3PO_4(70mg,0.33mmol)的小瓶中。将所述溶液用N_2吹扫10min。添加SPhos Pd G3(10mg,0.013mmol),且将反应物加热至80℃达30min。添加水(5mL)和二氯甲烷(5mL),且使所述混合物穿过相分离器。将有机相浓缩,且通过硅胶色谱法(梯度:0-5%MeOH/二氯甲烷)纯化,得到呈白色固体状的产物C181。1-[7-[4-[乙氧基(甲基)磷酰基]苯基]-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮(55mg,88%)。LCMS m/z 602.0[M+1]+.

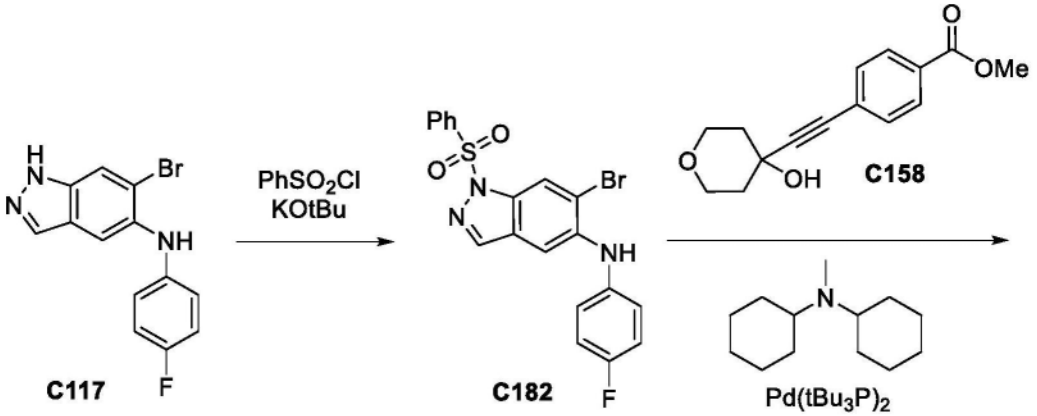
[3198] 部分B.向1-[7-[4-[乙氧基(甲基)磷酰基]苯基]-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-1-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮C181(55mg)于MeOH(1.5mL)和THF(1.5mL)中的溶液中添加NaOH(750μL,1M,0.75mmol)且将混合物搅拌1h。接着将反应物浓缩且调节至pH=2。混合物含有化合物174和化合物175两者。将溶液用二氯甲烷萃取,,并且在相分离器上分离。通过硅胶色谱法(梯度:0-10%MeOH/二氯甲烷)纯化有机相,得到产物7-[4-[乙氧基(甲基)磷酰基]苯基]-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑174(4.2mg,8%),LMS m/z 518.14$[M+1]^+$。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.04(s,1H),8.06(d,J=1.1Hz,1H),8.01-7.90(m,2H),7.72-7.63(m,2H),7.52-7.44(m,2H),7.40(t,J=1.1Hz,1H),7.37-7.30(m,2H),7.15(d,J=1.1Hz,1H),4.22(m,1H),4.11-3.96(m,1H),3.88(dd,J=11.6,4.1Hz,2H),3.25(t,J=11.7Hz,2H),3.05(ddd,J=12.4,8.9,3.4Hz,1H),1.99-1.71(m,5H),1.66(d,J=11.9Hz,2H),1.41(t,J=7.1Hz,3H)。还获得化合物174和175的未分离混合物,且其无需进一步纯化即用于后续步骤中。

[3199] 合成[4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯基]-甲基-次膦酸(175)

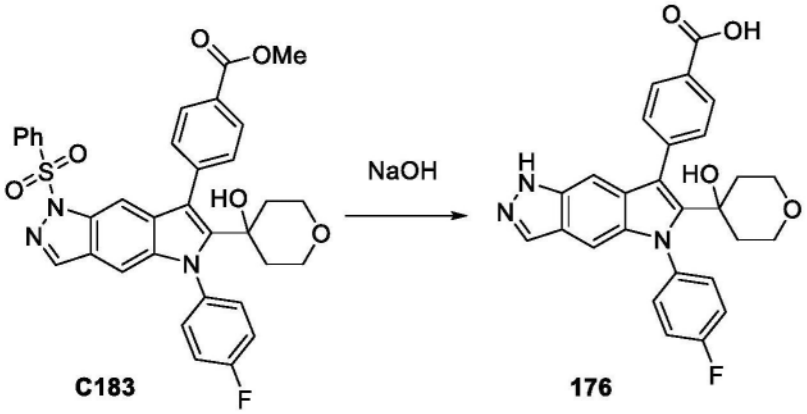
[3200] 向化合物174和175于二氯甲烷(2mL)中的混合物中添加三甲基硅基溴(100μL,0.76mmol)。将反应物在室温下搅拌1h。将混合物浓缩且通过反相色谱法(C18柱。梯度:10%-90%MeCN于含有0.2%甲酸的水中)纯化,得到产物175。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.15-7.89(m,4H),7.58(d,J=7.5Hz,2H),7.41(d,J=10.4Hz,3H),7.29(m,2H),7.11(d,J=1.1Hz,1H),3.83(d,J=10.9Hz,2H),3.21(t,J=11.6Hz,2H),3.09-2.90(m,2H),1.82(d,J=14.5Hz,4H),1.59(d,J=12.9Hz,2H)。LCMS m/z 490.0$[M+1]^+$。

[3201] 化合物176

[3202] 4-(5-(4-氟苯基)-6-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基)苯甲酸(176)



[3203]



[3204] 步骤1.合成1-(苯磺酰基)-6-溴-N-(4-氟苯基)吲唑-5-胺(C182)

[3205] 在1℃(冰水浴)下向6-溴-N-(4-氟苯基)-1H-吲唑-5-胺C117(2g,6.5mmol)于THF(55mL)中的悬浮液中添加KOtBu(7.2mL,1M,7.2mmol)。约10min后,添加苯磺酰基氯(1.11mL,8.7mmol)且在冷却浴中将混合物搅拌60min。将反应物用水(10mL)淬灭,搅拌5min。接着用乙酸乙酯(100mL)萃取混合物,且经硫酸钠干燥有机层。通过硅胶色谱法(0-100%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到产物C182 1-(苯磺酰基)-6-溴-N-(4-氟苯基)吲唑-5-胺(2.36g,81%)。LCMS m/z 446.1[M+1]$^+$。^{1}H NMR显示所述产物含有在N1和N_2上具有苯基磺酰基的两种吲唑区域异构物的混合物。

[3206] 步骤2.合成4-[1-(苯磺酰基)-5-(4-氟苯基)-6-(4-羟基四氢吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯(C183)

[3207] 将1,4-二噁烷(8.2mL)添加至1-(苯磺酰基)-6-溴-N-(4-氟苯基)吲唑-5-胺(394.6mg,0.88mmol)C182、4-[2-(4-羟基四氢吡喃-4-基)乙炔基]苯甲酸酯C183(420mg,1.6mmol)和N-环己基-N-甲基-环己胺(478μL,2.2mmol)的混合物。将混合物抽成真空,且用氮气冲洗。添加$Pd(PtBu_3)_2$(49mg,0.096mmol),且将反应物抽真空且用氮气冲洗额外时间。将反应小瓶密封且加热至80℃后维持过夜。将混合物浓缩至干燥,用二氯甲烷(10mL)稀释且用水/盐水(8mL)洗涤。使有机相穿过相分离器,且在减压下浓缩至干燥。通过硅胶色谱法(梯度:0-100%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到产物C183(531.8mg,94%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ8.47(d,J=0.8Hz,1H),8.18(d,J=8.3Hz,2H),7.72-7.61(m,6H),7.59-7.49(m,4H),7.40(t,J=8.7Hz,2H),7.06(d,J=1.0Hz,1H),5.22(s,1H),3.94(s,3H),3.51-3.39(m,4H),1.90-1.78(m,2H),1.58(d,J=12.9Hz,2H)。LCMS m/z 626.2[M+1]$^+$。

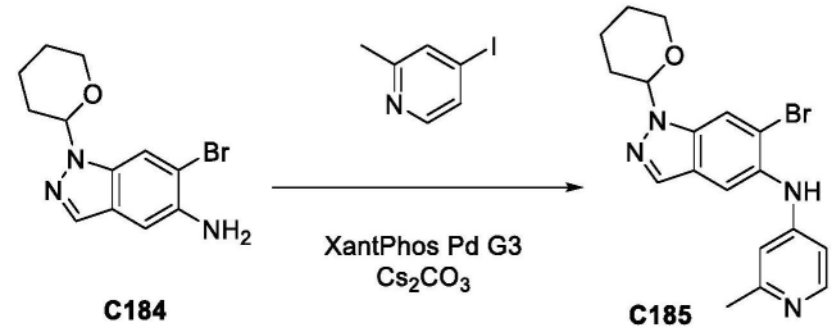
[3208] 步骤3.合成4-(5-(4-氟苯基)-6-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基)苯甲酸(176)

[3209] 向4-[1-(苯磺酰基)-5-(4-氟苯基)-6-(4-羟基四氢吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯(44mg,0.07mmol)于甲醇(1mL)和THF(1mL)中的溶液中添加NaOH(700μL,1M,0.7mmol),且将所述混合物在65℃下搅拌2小时。将混合物在减压下浓缩至干燥。添加EtOAc且用1M HCl洗涤所述混合物。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤且在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-10%MeOH/二氯甲烷)纯化,得到产物(14.4mg,44%)。

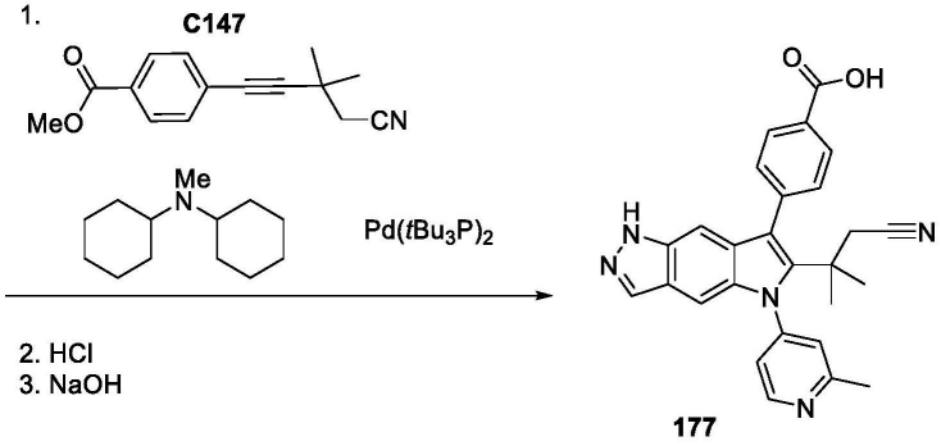
[3210] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.03(s,1H),12.51(s,1H),8.13-8.03(m,2H),7.98(d,J=1.0Hz,1H),7.64-7.52(m,4H),7.40(t,J=8.8Hz,2H),6.97-6.88(m,2H),5.13(s,1H),3.54-3.37(m,4H),1.85(td,J=12.7,12.2,5.2Hz,2H),1.59(d,J=13.0Hz,2H)。LCMS m/z 472.2[M+1]$^+$。

[3211] 化合物177

[3212] 4-(6-(1-氰基-2-甲基丙-2-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基)苯甲酸(177)



[3213]



[3214] 化合物177在两个步骤中如对于化合物125的制备所述通过以2-甲基4-碘吡啶进行N芳基化接着以C147进行Larock环化由C184制备。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.74(d,J=5.3Hz,1H),8.23-8.14(m,2H),7.98(s,1H),7.69-7.62(m,2H),7.58(d,J=1.9Hz,1H),7.52-7.46(m,1H),7.07-7.00(m,2H),2.71(s,3H),2.59(s,2H),1.36(s,6H)。LCMS m/z 450.28[M+H]$^+$。

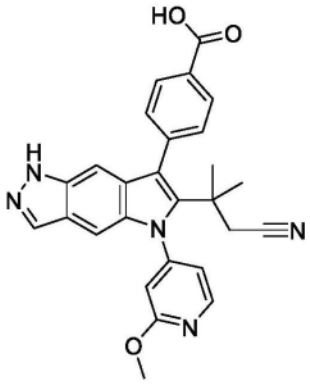
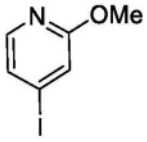
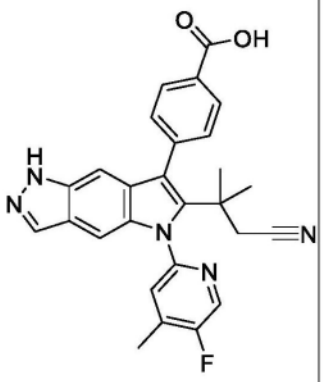
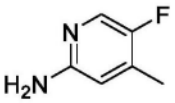
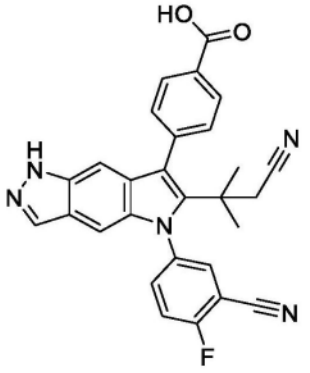
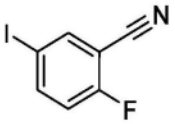
[3215] 化合物178-182

[3216] 化合物178-182(表13)在两个步骤中使用对于化合物125所述的方法由炔烃C147

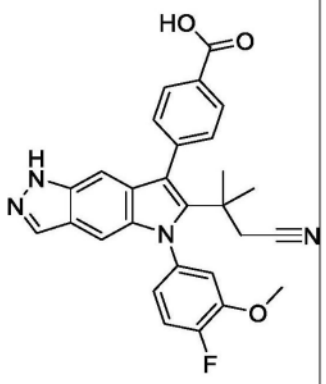
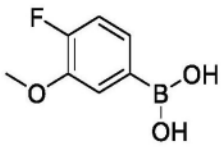
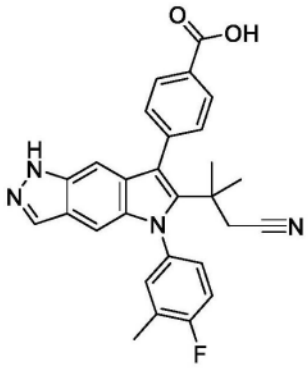
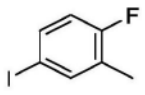
和适当芳基苯胺制备。芳基苯胺通过使用Buchwald条件进行N芳基化由C184或C89和适当芳基卤化物制备。或者,芳基苯胺如对于化合物C96的制备所述由C95制备。

[3217] 表13.化合物178-183的制备方法、结构、物理化学数据

[3218]

化合物	结构	芳基碘或芳基苯胺	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
178[1]			^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.43 (dd, J = 5.4, 0.6 Hz, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 2H), 7.98 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 5.4, 1.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.61 (s, 2H), 1.37 (mz, 6H). LCMS *m/z* 466.22 $[M+H]^+$.
179[2]			^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.25-12.84 (bs, 1H), 12.59 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.18 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.47 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.18 (s, 6H). LCMS *m/z* 468.21 $[M+H]^+$.
180[1]			^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.10 (dd, J = 5.6, 2.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.67 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.00 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.59 (s, 2H), 1.33 (s, 6H). LCMS *m/z* 478.32 $[M+H]^+$.

[3219]

化合物	结构	芳基碘或芳基苯胺	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
181[1]			^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.22 - 8.13 (m, 2H), 8.01 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 11.1, 8.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 8.5, 3.9, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.69 - 2.49 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6.9 Hz, 6H). LCMS *m/z* 483.37 $[M+H]^+$.
182[3]			^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.06 (s, 1H), 12.52 (s, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 2H), 7.99 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 6.95 - 6.81 (m, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.36 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 2.0 Hz, 6H). LCMS *m/z* 467.36 $[M+H]^+$.

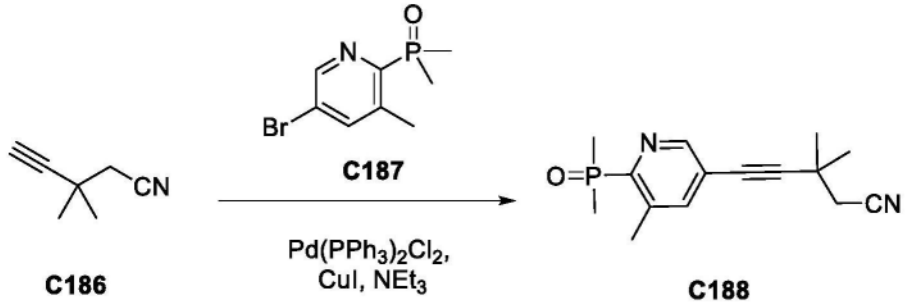
[3220] [1]·制备自C184。

[3221] [2]·制备自C95。

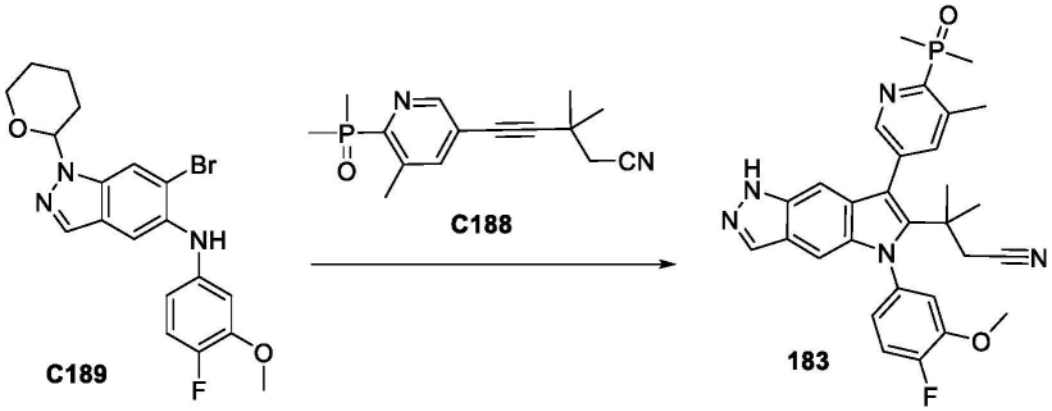
[3222] [3]·制备自C89。

[3223] 化合物183

[3224] 3-(7-(6-(二甲基磷酰基)-5-甲基吡啶-3-基)-5-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑-6-基)-3-甲基丁腈(183)



[3225]

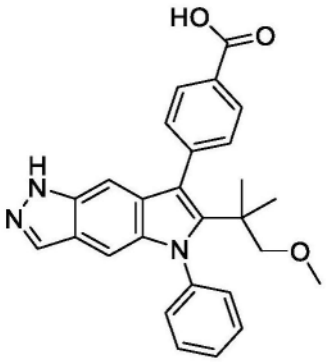


[3226] 化合物183使用如对于化合物125的制备所述的方法由C189和C188制备。LCMS m/z 530.16[M+H]$^+$。

[3227] 化合物184

[3228] 4-[6-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-5-苯基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(184)

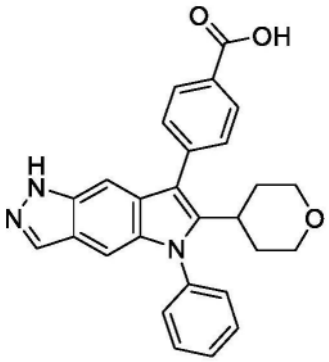
[3229]



[3230] 化合物184使用对于化合物102的制备所述的方法通过还原化合物112来制备。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.99(s,1H),12.46(s,1H),8.12-8.01(m,2H),7.95(d,J=1.0Hz,1H),7.70-7.49(m,7H),6.88-6.82(m,1H),6.79(d,J=1.1Hz,1H),3.05(s,2H),3.00(s,3H),1.11(s,6H)。LCMS m/z 440.25[M+H]$^+$。

[3231] 化合物185

[3232] 4-(5-苯基-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基)苯甲酸(185)

[3233] 

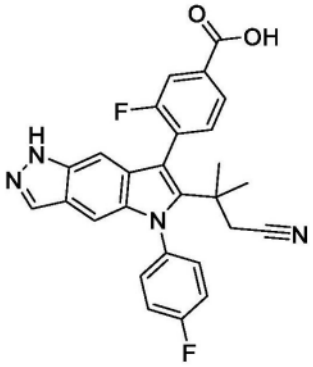
[3234] 化合物185使用对于化合物102的制备所述的还原方法由化合物33制备。^{1}H NMR (300MHz,DMSO-d_6)δ12.99(s,1H),12.58(s,1H),8.16-8.08(m,2H),8.00(d,J＝1.0Hz,1H),7.75-7.60(m,5H),7.60-7.52(m,2H),7.29-7.24(m,1H),7.06(d,J＝1.1Hz,1H),3.77-3.67(m,2H),3.14-2.96(m,3H),1.77-1.59(m,4H)。LCMS m/z 438.27[M+H]$^+$。

[3235] 化合物186-202

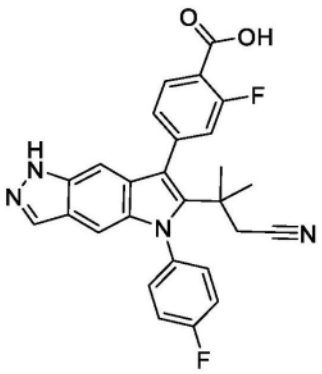
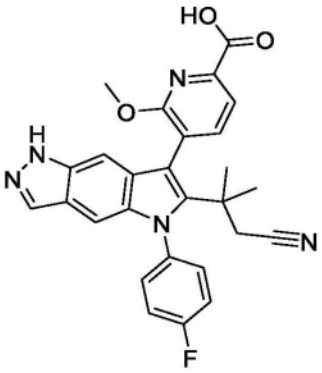
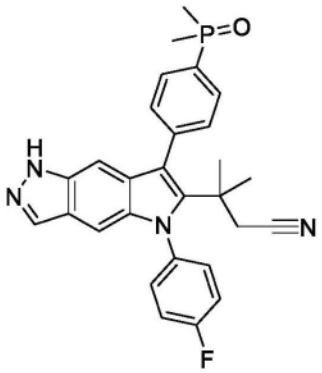
[3236] 化合物186-202(表14)如对于化合物125的制备所述(Larock环化方法)由C118或C117和适当炔烃制备。炔烃如对于化合物C188的制备所述由C186和适当芳基卤化物制备。在一些实例中,通过铃木偶合由3-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-7-碘-吡咯并[2,3-f]吲唑-6-基]-3-甲基-丁腈制备化合物(见实例189和192和195)。

[3237] 表14.化合物186-202的制备方法、结构和物理化学数据

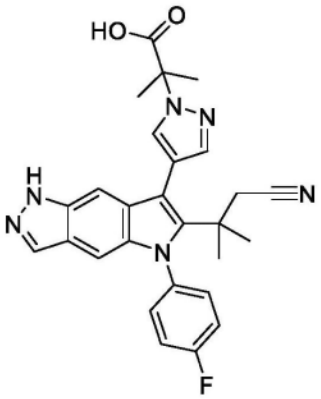
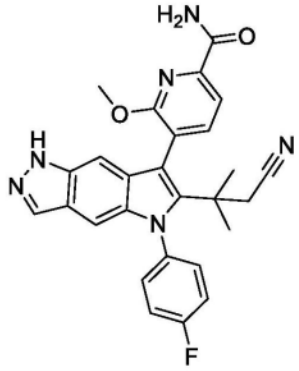
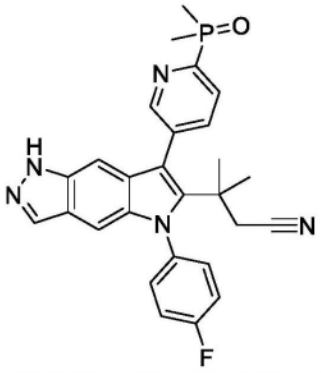
[3238]

化合物	方法/产物	^{1}H NMR; *LCMS m/z* [M+H]$^+$
186	关于化合物 125 	NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.40 (s, 1H), 12.57 (s, 1H), 8.01 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 9.8, 1.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.54 (tt, J = 8.9, 3.1 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.88 - 6.86 (m, 1H), 2.64 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 3.4 Hz, 6H). LCMS *m/z* 471.275 [M+H]$^+$.

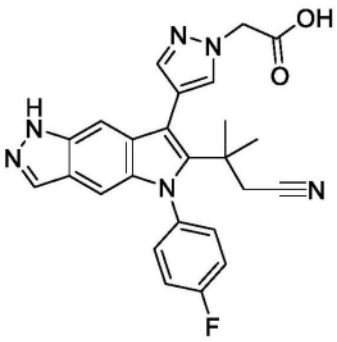
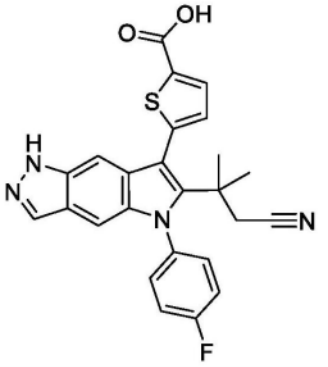
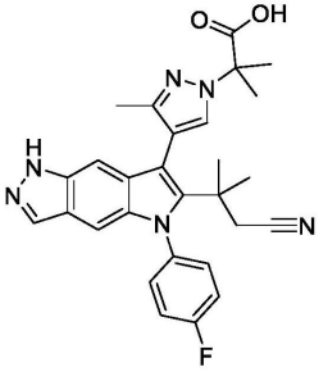
[3239]

化合物	方法/产物	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
187	关于化合物 **125** 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.37 (s, 1H), 12.57 (s, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 2H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 6.93 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 2.66 (s, 2H), 1.26 (s, 6H). LCMS *m/z* 471.23 $[M+H]^+$.
188	关于化合物 **125** 	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.18 (s, 1H), 12.54 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.96 - 7.83 (m, 2H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.63 - 7.47 (m, 3H), 6.86 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.62 (s, 2H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS *m/z* 484.28 $[M+H]^+$.
189[1]	铃木偶合，关于化合物 **6** 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.01 - 7.91 (m, 3H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 6.96 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.58 (s, 2H), 1.90 (d, J = 13.4 Hz, 6H), 1.32 (s, 6H); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.02 - 7.90 (m, 3H), 7.74 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 2H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 6.96 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.58 (s, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.32 (s, 6H). LCMS *m/z* 485.335 $[M+H]^+$.

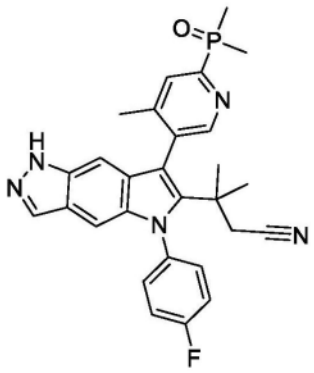
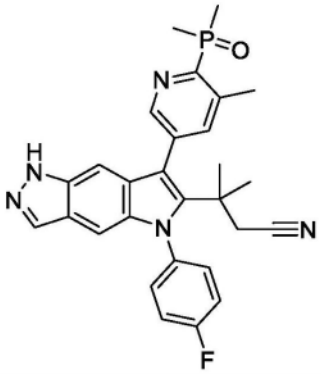
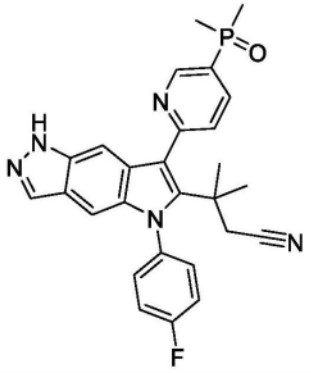
[3240]

化合物	方法/产物	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
190	关于化合物 **125** 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.99 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.18 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 2.68 (s, 2H), 1.95 (s, 6H), 1.35 (s, 6H). LCMS *m/z* 485.4 $[M+H]^+$.
191	关于化合物 **125** 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.54 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.48 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.62 (s, 2H), 1.24 (d, J = 8.6 Hz, 6H). LCMS *m/z* 483.37 $[M+H]^+$.
192[1]	铃木偶合，关于化合物 **6** 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.98 - 8.87 (m, 1H), 8.23 - 8.11 (m, 2H), 7.97 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 6.96 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.61 (s, 2H), 1.92 (dd, J = 13.7, 6.0 Hz, 6H), 1.31 (s, 6H). LCMS *m/z* 486.25 $[M+H]^+$.

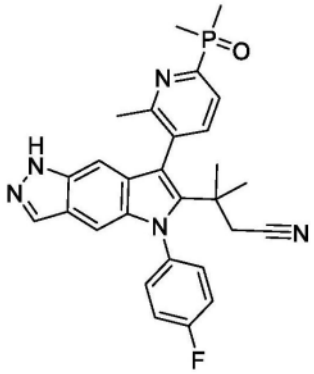
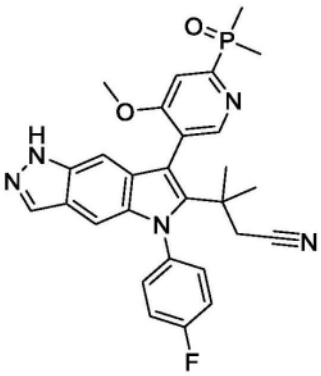
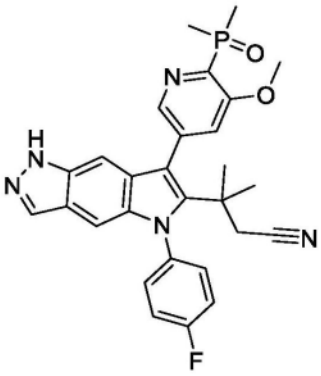
[3241]

化合物	方法/产物	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
193	铃木偶合，关于化合物 **6** 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.93 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.46 - 7.33 (m, 2H), 7.26 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.72 (s, 2H), 1.37 (s, 6H). LCMS *m/z* 457.36 $[M+H]^+$.
194	化合物 **125**[2] 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.97 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 2H), 7.49 - 7.35 (m, 2H), 7.25 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 2.67 (s, 2H), 1.41 (s, 6H). LCMS *m/z* 459.31 $[M+H]^+$.
195[1]	铃木偶合，关于化合物 **6** 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.63 (ddd, J = 11.3, 4.9, 2.6 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 7.6, 4.9, 2.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.09 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.91 (d, J = 8.6 Hz, 6H), 1.38 (s, 3H), 1.33 (s, 3H). LCMS *m/z* 499.4 $[M+H]^+$.

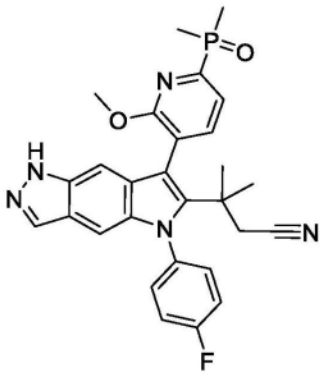
[3242]

化合物	方法/产物	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
196	关于化合物 **125** 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.76 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 6.96 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 2.59 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.90 (dd, J = 13.7, 6.3 Hz, 6H), 1.29 (s, 6H). LCMS *m/z* 500.35 $[M+H]^+$.
197	关于化合物 **125** 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.74 - 8.64 (m, 1H), 7.99 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 2H), 7.52 - 7.35 (m, 2H), 6.97 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 2.88 - 2.76 (m, 3H), 2.60 (s, 2H), 1.96 (dd, J = 13.5, 6.0 Hz, 6H), 1.31 (s, 6H). LCMS *m/z* 500.34 $[M+H]^+$.
198	关于化合物 **125** 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.12 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.53 - 8.40 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.77 (s, 2H), 1.98 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 1.33 (s, 6H). LCMS *m/z* 486.39 $[M+H]^+$.

[3243]

化合物	方法/产物	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
199	关于化合物 **125** 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.01 (m, 2H), 7.86 - 7.78 (m, 0.5H), 7.70 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.52 - 7.36 (m, 2.5H), 6.98 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 2.59 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.91 (dd, J = 13.7, 9.9 Hz, 6H), 1.29 (d, J = 1.8 Hz, 6H). LCMS *m/z* 500.35 $[M+H]^+$.
200	关于化合物 **125** 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.67 (s, 1H), 7.98 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.70 - 2.49 (m, 2H), 1.92 (dd, J = 13.8, 7.4 Hz, 6H), 1.32 (d, J = 11.4 Hz, 6H). LCMS *m/z* 516.42 $[M+H]^+$.
201	关于化合物 **125** 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.48 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.59 (qd, J = 6.4, 3.1 Hz, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 7.01 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.75 - 2.52 (m, 2H), 1.98 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.32 (m, 6H). LCMS *m/z* 516.33 $[M+H]^+$.

[3244]

化合物	方法/产物	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
202	关于化合物 125 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.01 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.70 - 2.50 (m, 2H), 1.91 (dd, J = 13.7, 7.2 Hz, 6H), 1.32 (d, J = 12.8 Hz, 6H). LCMS *m/z* 516.25 $[M+H]^+$.

[3245] [1]·通过铃木偶合由3-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-7-碘-吡咯并[2,3-f]吲唑-6-基]-3-甲基-丁腈制备。

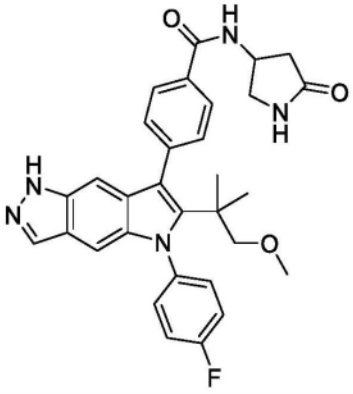
[3246] [2]·甲苯磺酰基保护的中间物。5-(4-氰基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)噻吩-2-甲酸甲酯。

[3247] 化合物203-254

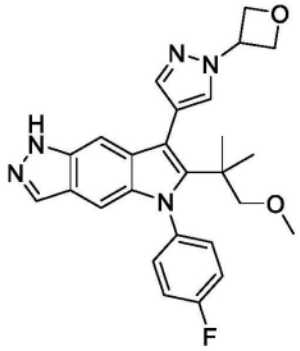
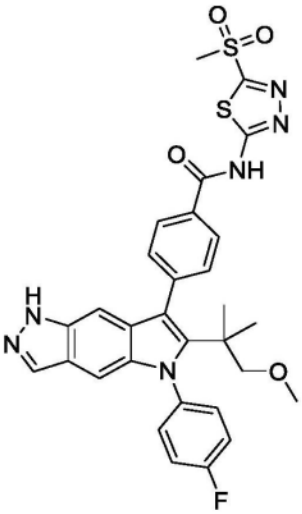
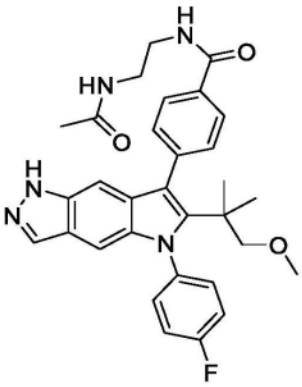
[3248] 化合物203-254(表15)如对于化合物128的制备所述通过酰胺与适当胺的偶合由化合物112制备。在一些实例中,如对于化合物127的制备所述通过适当硼酸与S11的铃木偶合来制备化合物。在一些实例中,根据对于化合物119所述的方法通过形成Larock吲哚来制备化合物。

[3249] 表15.化合物203-254的制备方法、结构、物理化学数据

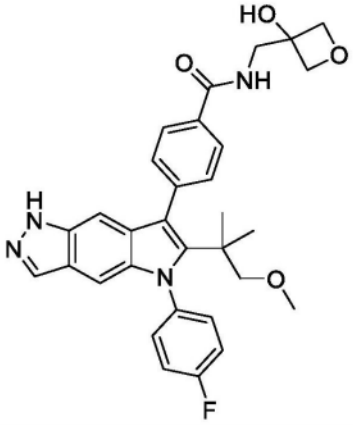
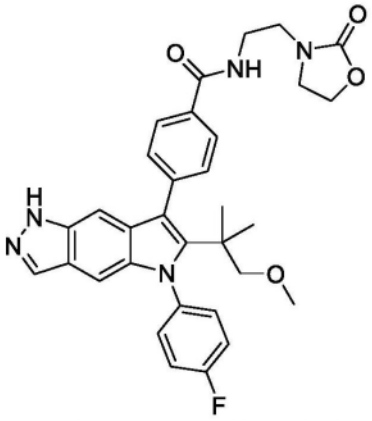
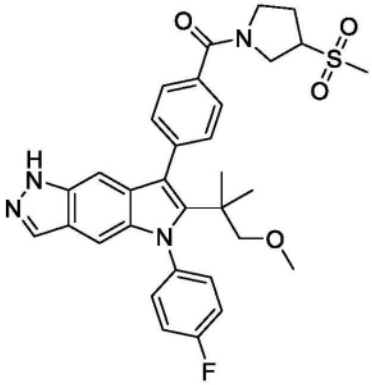
[3250]

化合物	方法/产物	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
203	关于*化合物 128，来自 112* 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 8.87 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (m, 4H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.88 - 6.78 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 10.0, 7.3 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 10.1, 4.6 Hz, 1H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.33 (dd, J = 16.8, 5.5 Hz, 1H), 1.11 (s, 6H). LCMS *m/z* 540.4 $[M+H]^+$.

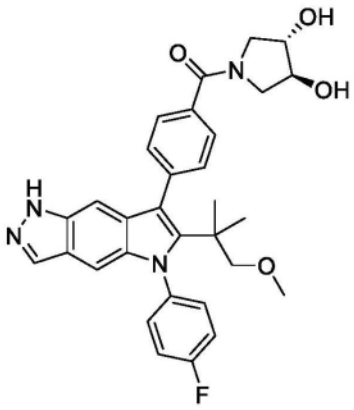
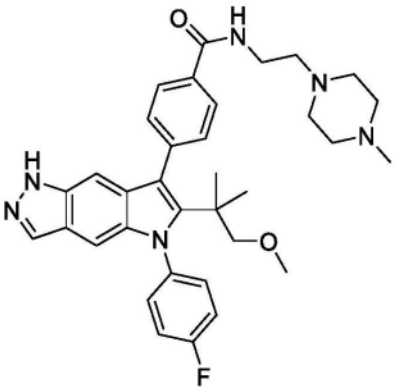
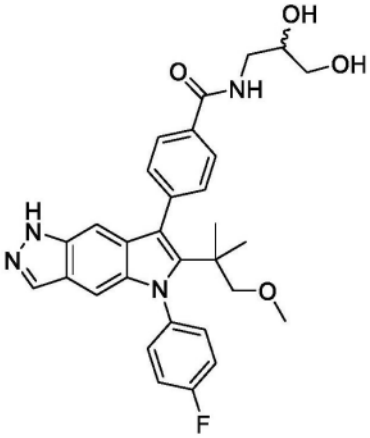
[3251]

化合物	方法/产物	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
204	关于化合物 127，来自 S11 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.09 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.76 - 5.62 (m, 1H), 5.14 (m, 4H), 3.18 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.20 (s, 6H). LCMS *m/z* 460.3 $[M+H]^+$.
205	*关于化合物 128，来自 112* 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.84 (s, 1H), 12.52 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 6.87 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.13 (s, 6H). LCMS *m/z* 619.28 $[M+H]^+$.
206	*关于化合物 128，来自 112* 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (s, 1H), 8.62 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.98 (m, 3H), 7.58 (dd, J = 8.6, 5.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.49 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.11 (s, 6H). LCMS *m/z* 542.43 $[M+H]^+$.

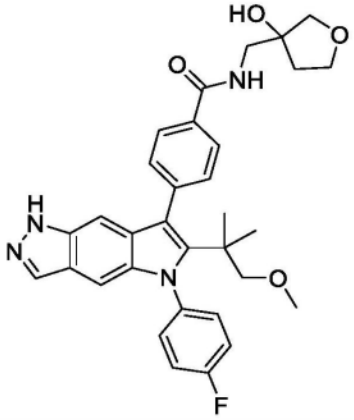
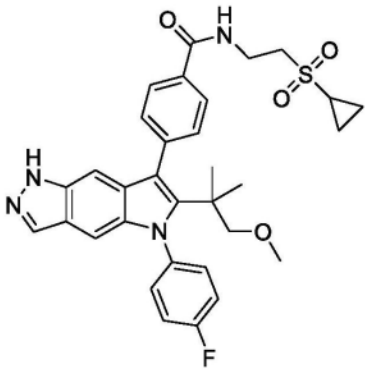
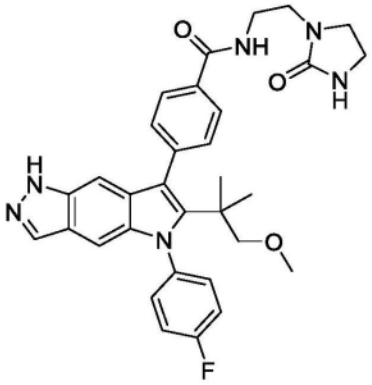
[3252]

化合物	方法/产物	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
207	*关于化合物 128，来自 112* 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 8.72 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.99 (dm, 3H), 7.63 - 7.52 (m, 4H), 7.49 (dd, J = 9.9, 7.6 Hz, 2H), 6.89 - 6.76 (m, 2H), 4.57 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.12 - 2.97 (m, 6H), 1.11 (d, J = 3.6 Hz, 6H). 来自 NH_2CH_2 的亚甲基与水重叠 LCMS *m/z* 543.38 $[M+H]^+$.
208	*关于化合物 128，来自 112* 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.69 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 9.0, 7.0 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 8.9, 7.1 Hz, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.11 (s, 6H). 2H 与水信号重叠。LCMS *m/z* 570.42 $[M+H]^+$.
209	*关于化合物 128，来自 112* 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.65 (m 2H), 7.59 (m, 2H), 7.56 - 7.43 (m, 4H), 6.88 (m, 1H), 6.83 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 1.12 (s, 6H). LCMS *m/z* 589.39 $[M+H]^+$.

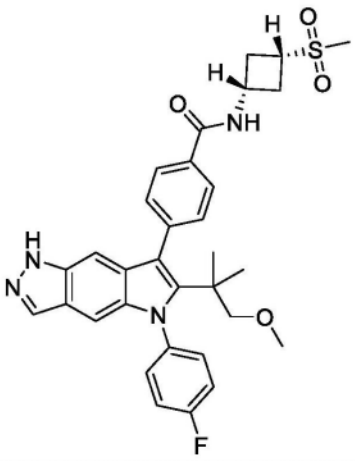
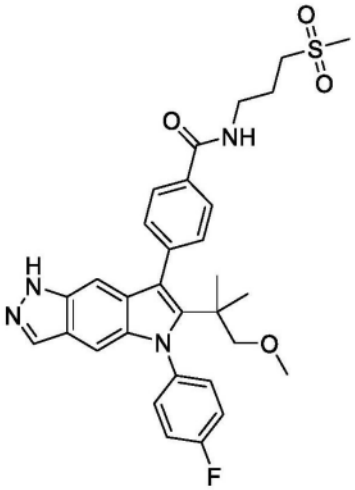
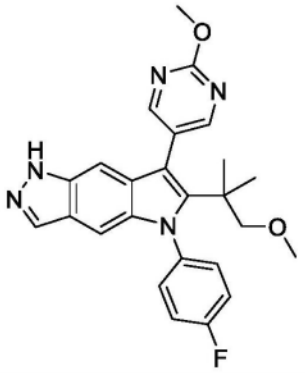
[3253]

化合物	方法/产物	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
210	关于*化合物 128，来自 112* 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.43 (m, 4H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.03 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.83 (dd, J = 11.1, 3.8 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 3.07 (s, 2H), 3.01 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 1.12 (s, 6H). 2H 可能在水峰之后。LCMS *m/z* 543.38 $[M+H]^+$.
211	关于*化合物 128，来自 112* 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 8.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.11 (s, 6H). 来自亚甲基的 12H 可能在水和 DMSO 信号之后。LCMS *m/z* 583.47 $[M+H]^+$.
212	关于*化合物 128，来自 112* 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 8.50 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.04 - 7.92 (m, 3H), 7.58 (dd, J = 8.7, 4.9 Hz, 2H), 7.55 - 7.44 (m, 4H), 6.83 (dt, J = 5.1, 1.2 Hz, 2H), 3.69 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 11.9, 6.5 Hz, 2H;与水重叠), 3.26 (dt, J = 12.9, 6.1 Hz, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.11 (s, 6H). LCMS *m/z* 531.37 $[M+H]^+$.

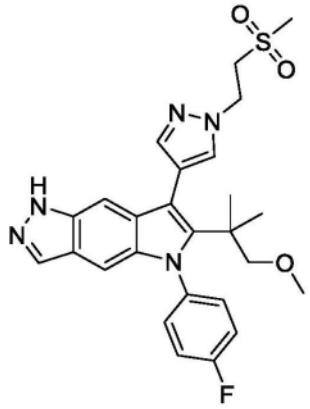
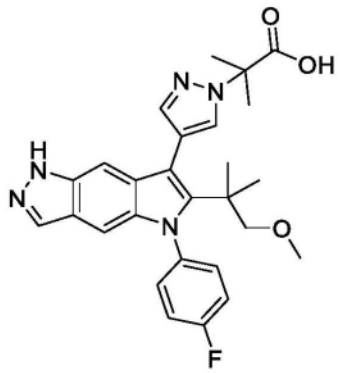
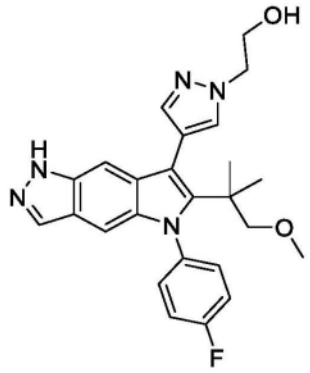
[3254]

化合物	方法/产物	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
213	关于*化合物128，来自112* 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 8.55 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.05 - 7.90 (m, 3H), 7.57 (m, 4H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.89 - 3.74 (m, 3H), 3.71 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.03 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.01 (dt, J = 12.6, 8.6 Hz, 1H), 1.87 - 1.73 (m, 1H), 1.11 (s, 6H).*1H 与水重叠。LCMS *m/z* 557.42 $[M+H]^+$.
214	关于*化合物128，来自112* 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.81 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.63 - 7.53 (m, 4H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.87 - 6.77 (m, 2H), 3.77 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.85 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 1.11 (s, 6H), 1.05 (m, 4H). LCMS *m/z* 589.39 $[M+H]^+$.
215	关于*化合物128，来自112* 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.64 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.04 - 7.85 (m, 3H), 7.58 (m, 2H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.47 (m, 4H), 3.31 - 3.23 (m, 4H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.11 (s, 6H). LCMS *m/z* 569.47 $[M+H]^+$.

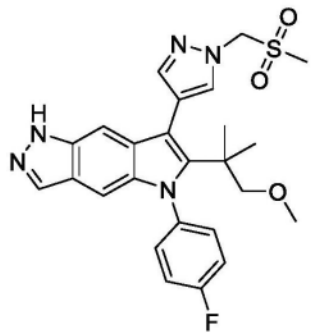
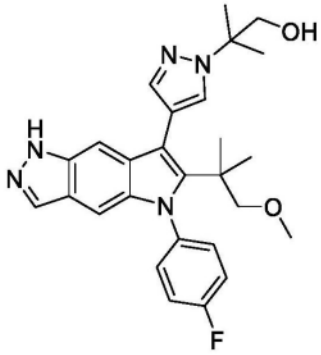
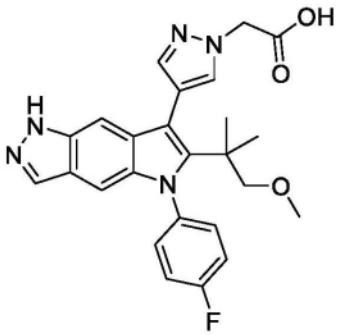
[3255]

化合物	方法/产物	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
216	关于*化合物* ***128*** *，来自* ***112*** 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.51 (s, 1H), 8.96 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.83 (m, 2H), 4.49 (p, J = 8.2 Hz, 1H), 3.79 (p, J = 8.8 Hz, 1H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.64 - 2.57 (m, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 1.11 (s, 6H). LCMS *m/z* 589.34 $[M+H]^+$.
217	关于*化合物* ***128*** *，来自* ***112*** 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 8.69 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.04 - 7.91 (m, 3H), 7.58 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.23 (dd, J = 9.8, 6.1 Hz, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (m, 6H), 2.01 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 1.11 (s, 6H).来自 CH_2 的 2H 在水峰之后。LCMS *m/z* 577.38 $[M+H]^+$.
218	关于化合物 **127**，来自 **S11** 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.62 (s, 2H), 7.94 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 2H), 7.44 - 7.28 (m, 2H), 7.00 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 1.16 (s, 6H). LCMS *m/z* 446.26 $[M+H]^+$.

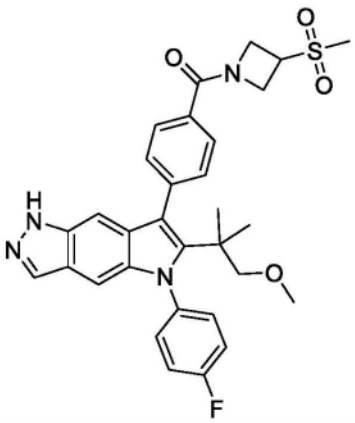
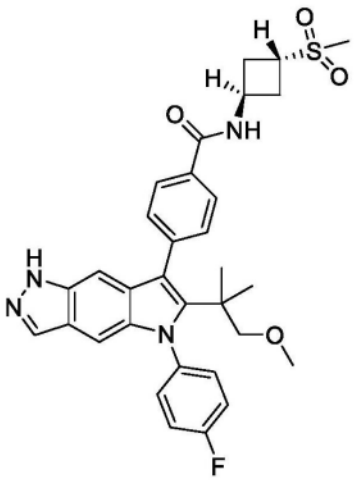
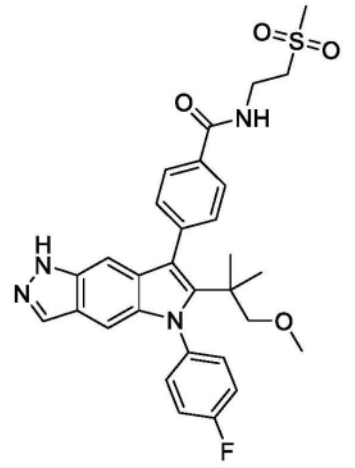
[3256]

化合物	方法/产物	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
219	关于化合物 **127**，来自 **S11** 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.09 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.10 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 6.9, 5.9 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.91 (m, 3H), 1.20 (s, 6H). LCMS *m/z* 510.28 $[M+H]^+$.
220	关于化合物 **127**，来自 **S11** 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.91 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.14 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.21 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.20 (s, 6H). LCMS *m/z* 490.33 $[M+H]^+$.
221	关于化合物 **127**，来自 **S11** 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.90 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.14 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.20 (s, 6H). LCMS *m/z* 448.29 $[M+H]^+$.

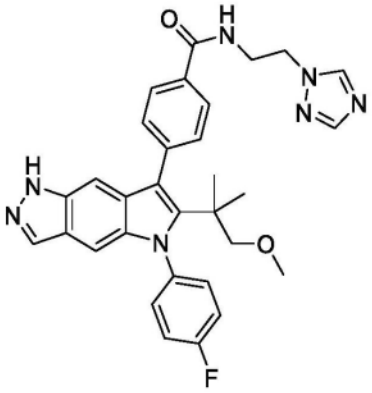
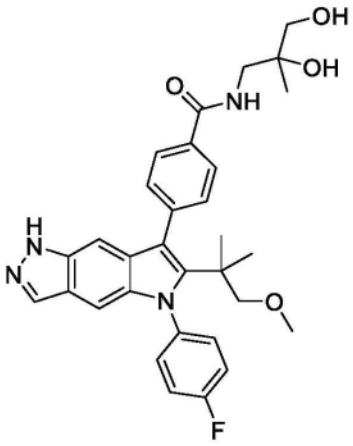
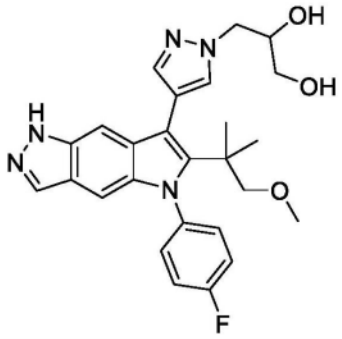
[3257]

化合物	方法/产物	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
222	关于化合物 **127**，来自 **S11** 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.92 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.12 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.06 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.21 (s, 6H). LCMS *m/z* 496.29 $[M+H]^+$.
223	关于化合物 **127**，来自 **S11** 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.01 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.36 (m, 2H), 7.25 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 1.30 (s, 6H). LCMS *m/z* 476.33 $[M+H]^+$.
224	关于化合物 **127**，来自 **S11** 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.90 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.22 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 1.21 (s, 6H). LCMS *m/z* 462.24 $[M+H]^+$.

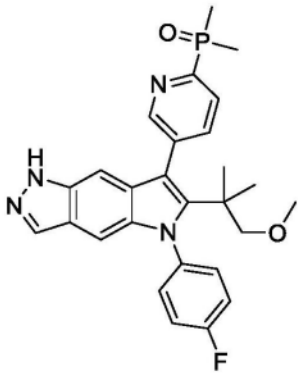
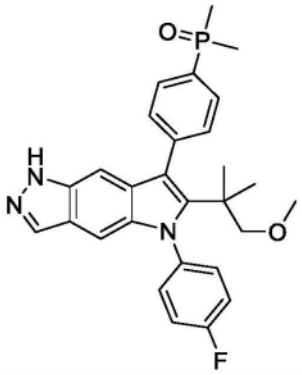
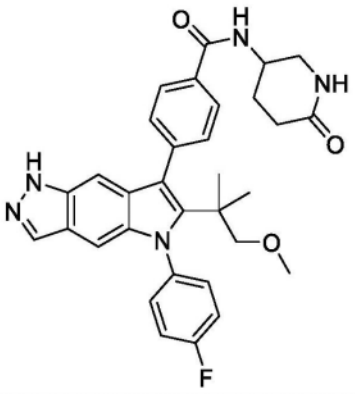
[3258]

化合物	方法/产物	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
225	*关于化合物 128，来自 112* 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.64 - 7.53 (m, 4H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.36 (m, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.06 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.12 (s, 6H). LCMS *m/z* 575.26 $[M+H]^+$.
226	*关于化合物 128，来自 112* 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (s, 1H), 8.89 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.04 - 7.91 (m, 3H), 7.63 - 7.52 (m, 4H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.83 (m, 2H), 4.66 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 3.98 - 3.78 (m, 1H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.79 - 2.68 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 1.10 (s, 6H). LCMS *m/z* 589.35 $[M+H]^+$.
227	*关于化合物 128，来自 112* 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 8.83 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 3H), 7.62 - 7.53 (m, 4H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.87 - 6.80 (m, 2H), 3.75 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.11 (s, 6H). LCMS *m/z* 563.29 $[M+H]^+$.

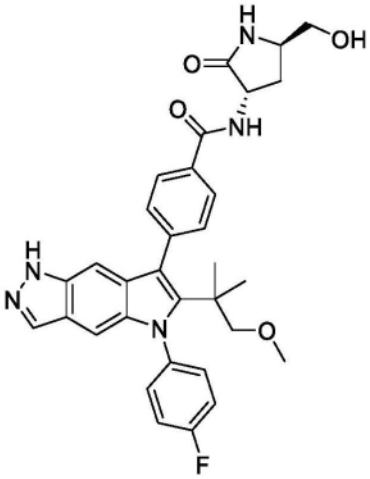
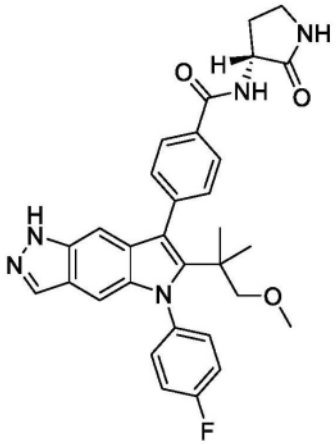
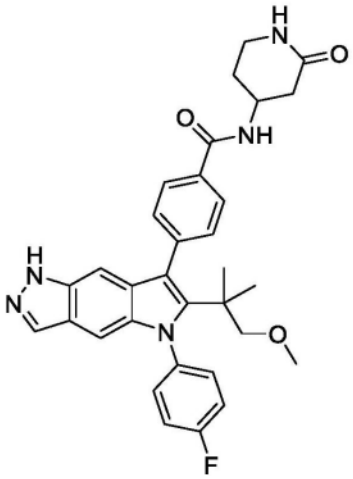
[3259]

化合物	方法/产物	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
228	关于*化合物* ***128*** *，来自* ***112*** 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.71 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.83 (m, 2H), 4.43 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.72 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (m, 3H), 1.11 (s, 6H). LCMS *m/z* 552.27 $[M+H]^+$.
229	关于*化合物* ***128*** *，来自* ***112*** 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (s, 1H), 8.45 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.42 m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.11 (m, 9H). LCMS *m/z* 545.34 $[M+H]^+$.
230	关于化合物 **127**，来自 **S11** 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.90 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.13 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 4.09 (dq, J = 7.2, 5.1 Hz, 1H), 3.65 - 3.48 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 1.20 (s, 6H). LCMS *m/z* 478.29 $[M+H]^+$.

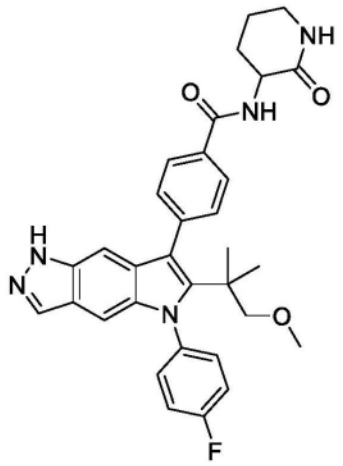
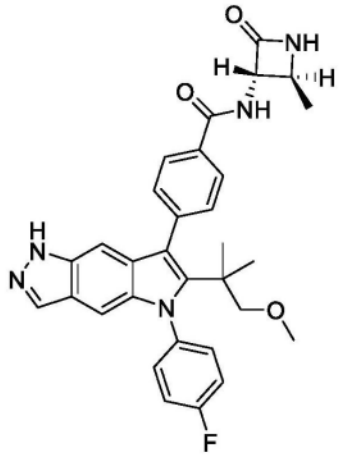
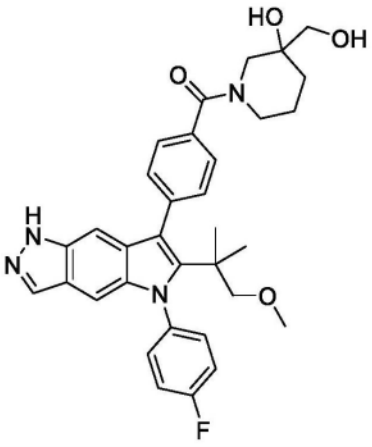
[3260]

化合物	方法/产物	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
231	关于化合物 **127**，来自 **S11** 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.87 (dd, J = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 8.15 (ddd, J = 7.8, 5.3, 0.9 Hz, 1H), 8.09 (ddd, J = 7.8, 3.6, 2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 6.93 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.10 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.90 (m, 6H), 1.15 (s, 6H). LCMS *m/z* 491.32 $[M+H]^+$.
232	关于化合物 **127**，来自 **S11** 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 6.92 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.10 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.16 (s, 6H). LCMS *m/z* 490.33 $[M+H]^+$.
233	*关于化合物 **128**，来自 **112*** 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.51 (s, 1H), 8.54 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 3H), 7.62 - 7.52 (m, 4H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 6.83 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.07 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.41 - 2.27 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.11 (s, 6H). One CH likely overlaps with the water peak LCMS *m/z* 554.44 $[M+H]^+$.

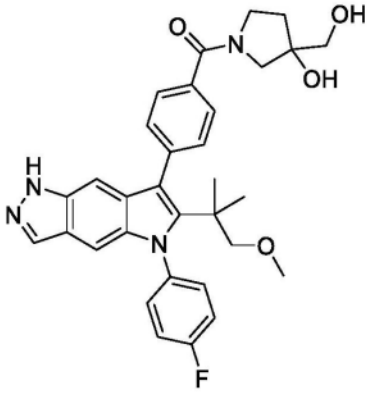
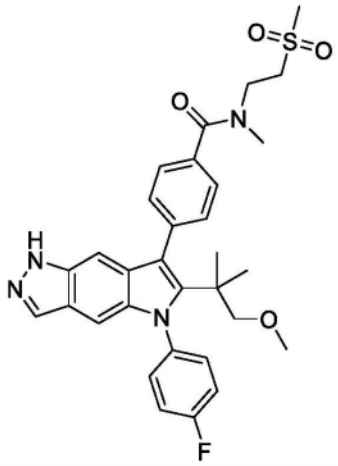
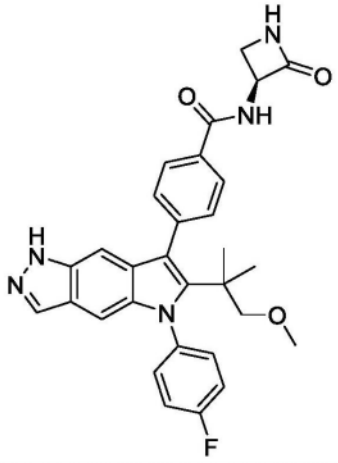
[3261]

化合物	方法/产物	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
234	*关于化合物 128，来自 112* 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (s, 1H), 8.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 7.62 - 7.52 (m, 4H), 7.49 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.72 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.27 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 1.11 (s, 6H). LCMS *m/z* 570.46 $[M+H]^+$.
235	*关于化合物 128，来自 112* 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 8.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 4H), 7.49 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.63 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.08 (p, J = 9.6 Hz, 1H), 1.12 (s, 6H). LCMS *m/z* 540.4 $[M+H]^+$.
236	*关于化合物 128，来自 112* 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 3H), 7.66 - 7.52 (m, 5H), 7.49 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.83 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.40 - 2.24 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.11 (s, 6H). LCMS *m/z* 554.44 $[M+H]^+$.

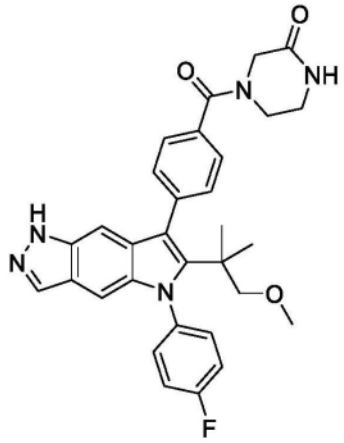
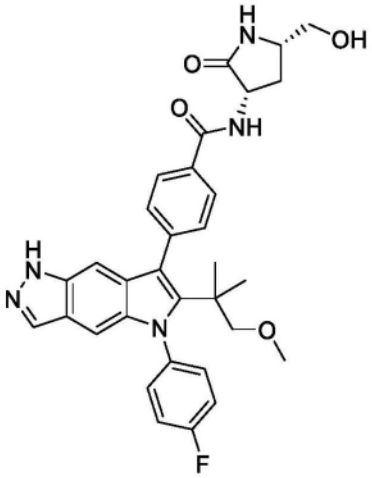
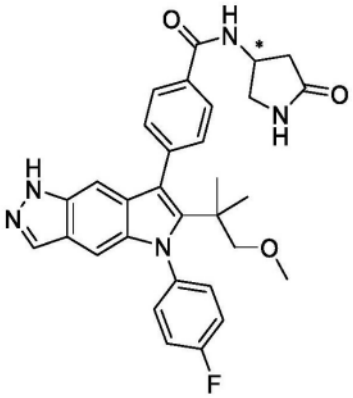
[3262]

化合物	方法/产物	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
237	关于*化合物128，来自112* 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.27 - 3.16 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.87 (m, 3H), 1.12 (s, 6H). LCMS *m/z* 554.39 $[M+H]^+$.
238	关于*化合物128，来自112* 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.51 (s, 1H), 9.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.58 (m, 4H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.60 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.11 (s, 6H). LCMS *m/z* 540.44 $[M+H]^+$.
239	关于*化合物128，来自112* 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.49 (m, 6H), 6.89 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.30 - 3.11 (m, 3H), 3.07 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.93 - 1.64 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.12 (s, 6H). LCMS *m/z* 571.41 $[M+H]^+$.

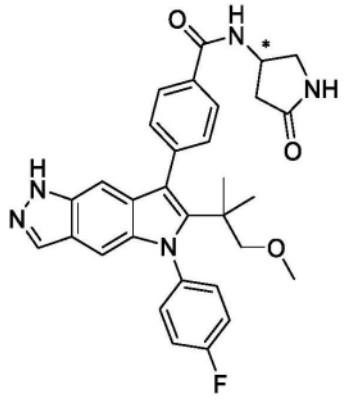
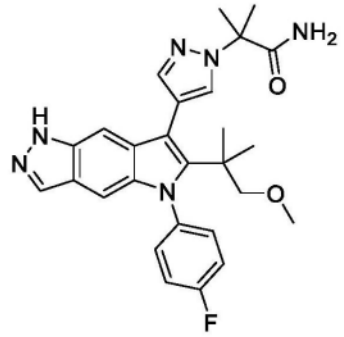
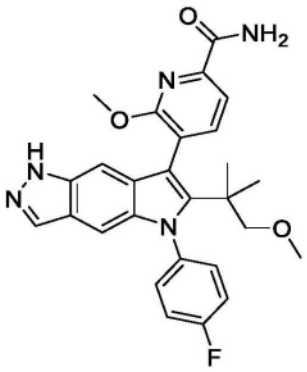
[3263]

化合物	方法/产物	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
240[1]	*关于化合物 128，来自 112* 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.42 (m, 4H), 6.87 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.01 - 4.82 (m, 2H), 3.66 (m, 3H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.06 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.12 (s, 6H). LCMS *m/z* 557.42 $[M+H]^+$.
241	*关于化合物 128，来自 112* 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.63 - 7.39 (m, 8H), 6.87 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.55 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.11 (s, 2H), 3.06 (s, 5H), 3.01 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 1.11 (s, 6H). NMR shows conformers. LCMS *m/z* 577.42 $[M+H]^+$.
242	*关于化合物 128，来自 112* 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (s, 1H), 9.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.58 (m, 4H), 7.49 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 3.52 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.11 (s, 6H). There is likely a C-H behind the water peak. LCMS *m/z* 526.4 $[M+H]^+$.

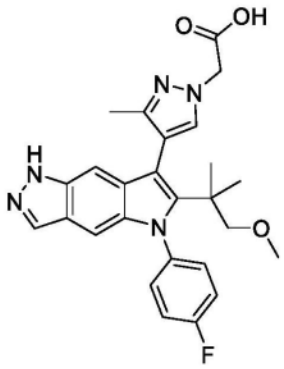
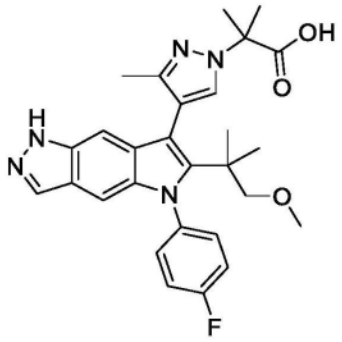
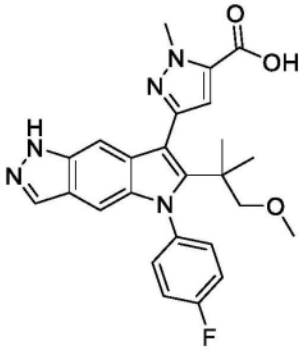
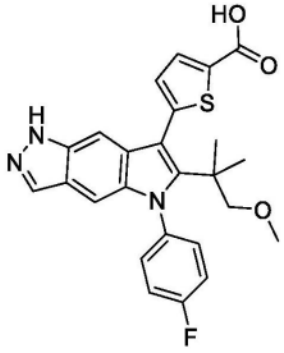
[3264]

化合物	方法/产物	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
243	*关于化合物 128，来自 112* 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 4H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.12 (s, 6H). A CH_2 multiplet is likely behind the water peak. LCMS *m/z* 540.44 $[M+H]^+$.
244	*关于化合物 128，来自 112* 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 8.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 4H), 7.49 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.90 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.69 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 1.75 (q, J = 10.4 Hz, 1H), 1.12 (s, 6H). LCMS *m/z* 570.51 $[M+H]^+$.
245	*关于化合物 128，来自 112* 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.01 - 7.94 (m, 2H), 7.92 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 6.92 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.85 - 4.80 (m, 1H), 3.85 (dd, J = 10.5, 7.4 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 10.5, 4.5 Hz, 1H), 3.10 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.80 (dd, J = 17.3, 8.6 Hz, 1H), 2.50 (dd, J = 17.3, 5.5 Hz, 1H), 1.16 (s, 6H). LCMS *m/z* 540.34 $[M+H]^+$.

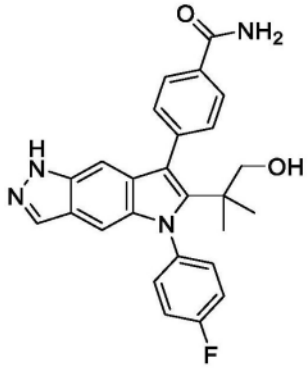
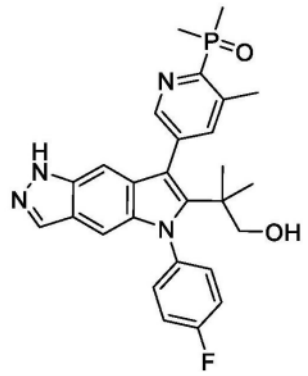
[3265]

化合物	方法/产物	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
246	*关于化合物 128，来自 112* 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.01 - 7.94 (m, 2H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 6.86 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.85 - 4.79 (m, 1H), 3.85 (dd, J = 10.5, 7.3 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 10.5, 4.6 Hz, 1H), 3.10 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.80 (dd, J = 17.2, 8.6 Hz, 1H), 2.50 (dd, J = 17.2, 5.5 Hz, 1H), 1.16 (s, 6H). LCMS *m/z* 540.39 $[M+H]^+$.
247	*关于化合物 127，来自 S11* 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.53 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 - 7.41 (m, 4H), 7.31 (s, 1H), 7.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.14 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.81 (s, 6H), 1.13 (s, 6H). LCMS *m/z* 489.42 $[M+H]^+$.
248	*关于化合物 127，来自 S11* 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 8.18 - 8.07 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.05 - 3.00 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.10 (s, 6H). LCMS *m/z* 488.38 $[M+H]^+$.

[3266]

化合物	方法/产物	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
249	*关于化合物 127，来自 S11* 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.12 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.93 (m, 1.1 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.13 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.20 (m, 6H). LCMS *m/z* 476.41 $[M+H]^+$.
250	*关于化合物 127，来自 S11* 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.11 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.07 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.24 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.92 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.20 (d, J = 11.5 Hz, 6H). LCMS *m/z* 504.41 $[M+H]^+$.
251	*关于化合物 127，来自 S11* 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.12 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.20 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.21 (s, 6H). LCMS *m/z* 462.37 $[M+H]^+$.
252	*关于化合物 127，来自 S11* 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.93 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 6.87 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.18 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 1.24 (s, 6H). LCMS *m/z* 464.32 $[M+H]^+$.

[3267]

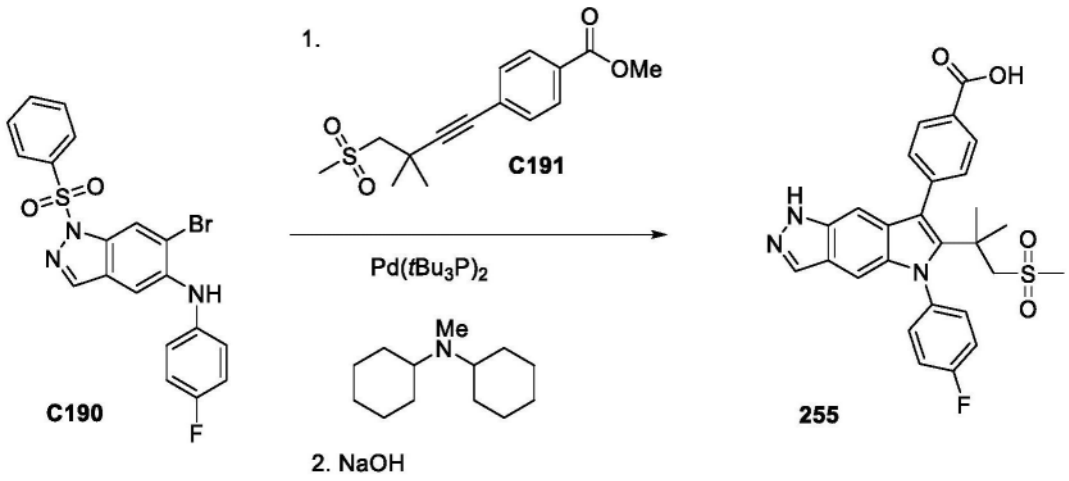
化合物	方法/产物	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
253	关于*化合物128*，来自*119* 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.92 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 6.92 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.45 (s, 2H), 1.11 (s, 6H). LCMS *m/z* 443.36 $[M+H]^+$.
254	关于化合物*119*的Larock方法 	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.67 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.37 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.03 - 1.88 (m, 6H), 1.10 (s, 6H). LCMS *m/z* 491.23 $[M+H]^+$.

[3268] 1.受保护的硼酸

[3269] 化合物255

[3270] 4-[6-(1,1-二甲基-2-甲基磺酰基-乙基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲哚-7-基]苯甲酸(255)

[3271]



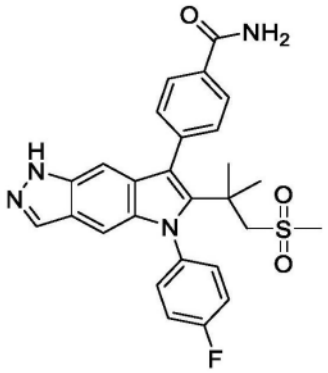
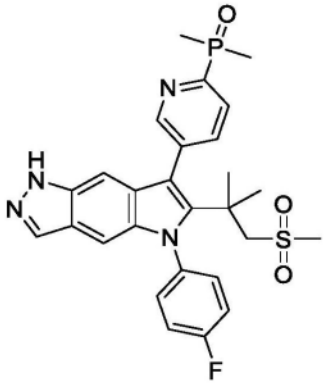
[3272] 化合物255-258(表16)如对于化合物125所述通过Larock吲哚环化、接着通过水解去除N-甲苯磺酰基和甲酯来由C190和C191制备。

[3273] 1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.18-8.10(m,2H),7.93(d,J=1.1Hz,1H),7.71-7.66(m,2H),7.66-7.63(m,2H),7.41(m,2H),6.92(t,J=1.1Hz,1H),6.84(d,J=1.2Hz,1H),3.39(s,2H),2.81(s,3H),1.40(s,6H)。LCMS m/z 506.31$[M+H]^+$。

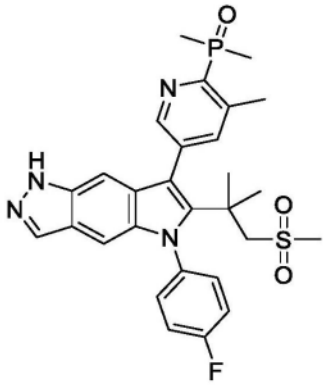
[3274] 化合物256-258

[3275] 表16.化合物256-258的制备方法、结构、物理化学数据

[3276]

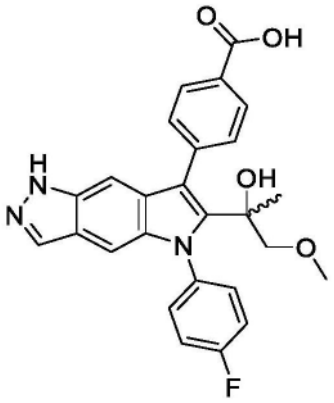
化合物	结构	方法	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
256		关于化合物 255	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.51 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 2H), 7.61 - 7.50 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.32 (s, 6H). CH_2 与水峰重叠 LCMS *m/z*505.36 $[M+H]^+$.
257		关于化合物 255	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.93 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.20 - 8.09 (m, 2H), 7.95 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 6.90 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.91 (dd, J = 13.7, 6.9 Hz, 6H), 1.38 (s, 6H). LCMS *m/z* 539.4 $[M+H]^+$.

[3277]

化合物	结构	方法	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.76 - 8.63 (m, 1H), 7.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 6.90 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.78 (br s, 3H), 1.94 (dd, J = 13.5, 7.8 Hz, 6H), 1.38 (s, 6H). LCMS *m/z* 553.18 $[M+H]^+$.
258		关于化合物 255	

[3278] 化合物259

[3279] 4-[5-(4-氟苯基)-6-(1-羟基-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(259)

[3280] 

[3281] 化合物259使用对于化合物255的制备所述的方法由C190和4-(3-羟基-4-甲氧基-3-甲基-丁-1-炔基)苯甲酸甲酯制备。

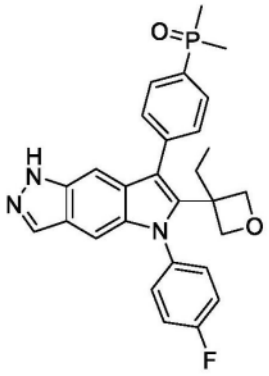
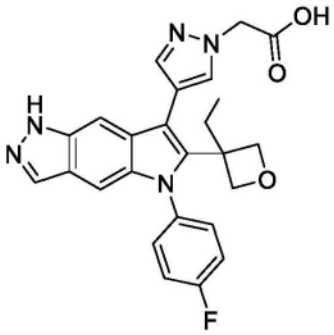
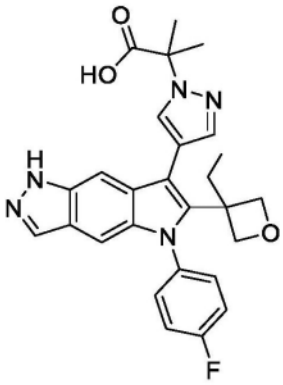
[3282] 化合物260-277

[3283] 化合物260-277(表17)使用对于化合物107-111所述的路径由C1和适当炔烃制备。在一些实例中,化合物使用如对于化合物125所述的Larock吲哚方法由C117或C190制备。

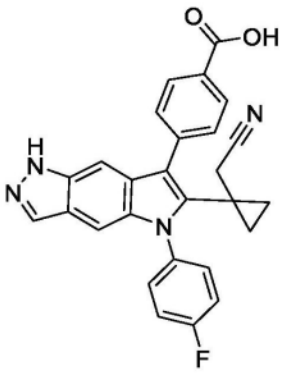
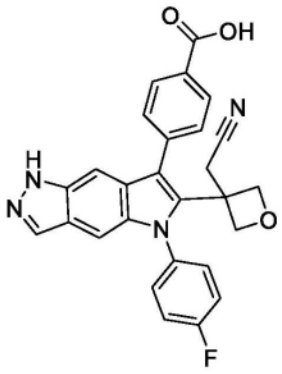
[3284] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.52(s,1H),8.00-7.89(m,3H),7.60-7.45(m,2H),7.45-7.30(m,4H),6.97(t,J=1.1Hz,1H),6.86(d,J=1.0Hz,1H),4.95(s,1H),3.22(d,J=3.2Hz,2H),3.03(s,3H),1.26(s,3H)。LCMS m/z 460.34[M+H]$^{+}$。

[3285] 表17.化合物260-277的制备方法、结构、物理化学数据

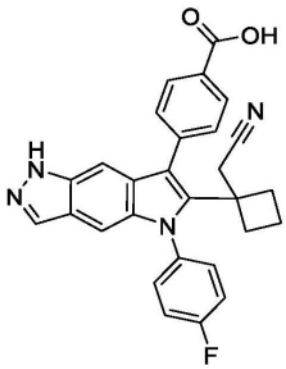
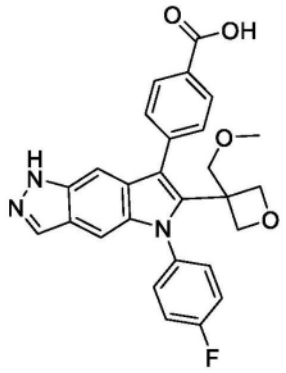
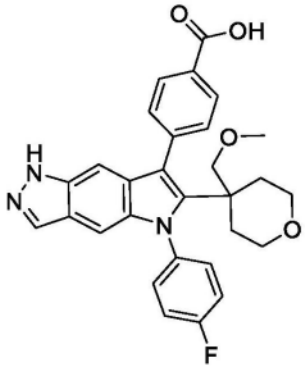
[3286]

化合物	结构	方法	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
260		铃木方法。关于化合物 **107-111**。	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.98 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 7.05 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 2H), 2.19 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS *m/z* 488.34 $[M+H]^+$.
261		铃木方法。关于化合物 **107-111**。	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.86 (m, 2H), 3.93 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.15 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 460.34 $[M+H]^+$.
262		铃木方法。关于化合物 **107-111**。	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.96 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.40 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.15 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.93 (s, 6H), 1.12 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 488.38 $[M+H]^+$.

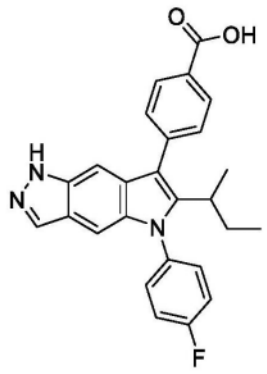
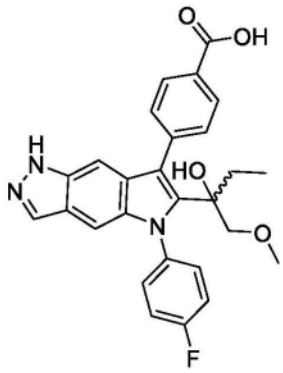
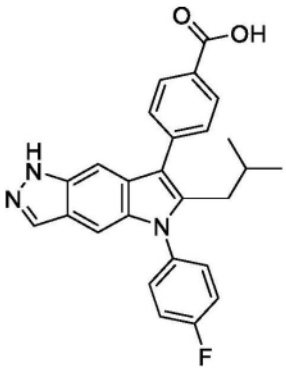
[3287]

化合物	结构	方法	^{1}H NMR; ***LCMS m/z*** $[M+H]^+$
263		从化合物 **125** 开始。Larock 方法，来自 **C117**	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.33-12.91 (bs, 1H), 12.81 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 3H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.46 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.22 (m, 4H), 3.13 (s, 2H), 0.96 - 0.87 (m, 2H), 0.59 - 0.51 (m, 2H); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.10 (s, 1H), 12.83 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 2H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.47 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 4H), 3.14 (s, 2H), 0.96 - 0.88 (m, 2H), 0.58 - 0.49 (m, 2H). LCMS *m/z* 451.28 $[M+H]^+$.
264		从化合物 **125** 开始。Larock 方法，来自 **C117**	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.06 (s, 1H), 12.71 (s, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 2H), 8.04 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 4H), 7.50 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H). LCMS *m/z* 467.31 $[M+H]^+$.

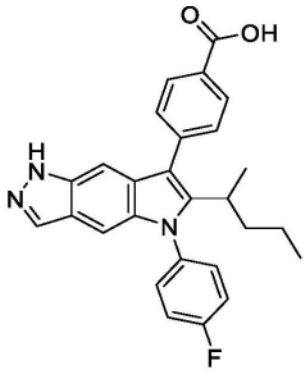
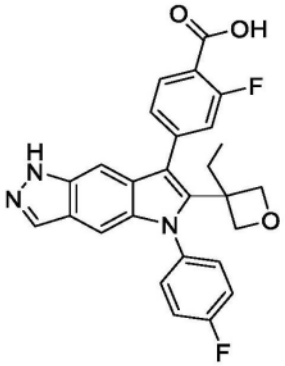
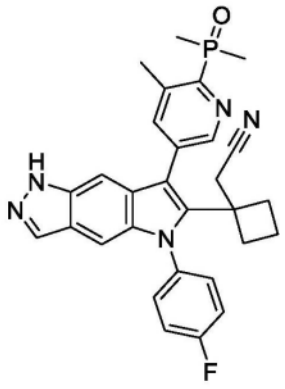
[3288]

化合物	结构	方法	^{1}H NMR; ***LCMS m/z*** $[M+H]^+$
265		从化合物 **125** 开始。Larock 方法，来自 **C117**	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.01 (s, 1H), 12.62 (s, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 2H), 8.00 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.72 - 7.62 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 2.04 - 1.87 (m, 1H), 1.61 - 1.44 (m, 3H). LCMS *m/z* 465.33 $[M+H]^+$.
266		从化合物 **125** 开始。Larock 方法，来自 **C117**	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.96 (s, 1H), 12.66 (s, 1H), 8.11 - 7.97 (m, 3H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.53 - 7.41 (m, 3H), 7.00 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.82 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H). LCMS *m/z* 472.31 $[M+H]^+$.
267		从化合物 **125** 开始。Larock 方法，来自 **C117**	^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 12.19-11.18 (bs, 2H), 8.24 - 8.09 (m, 2H), 7.97 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.50 - 7.37 (m, 2H), 7.07 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.54 - 3.39 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.51 - 1.39 (m, 2H). LCMS *m/z* 500.43 $[M+H]^+$.

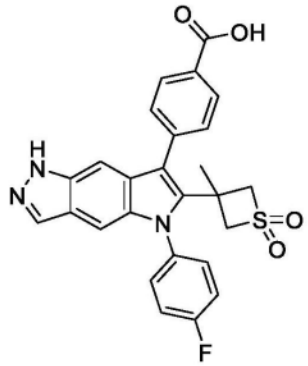
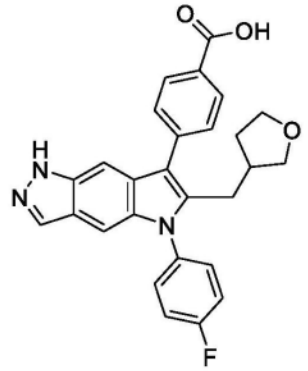
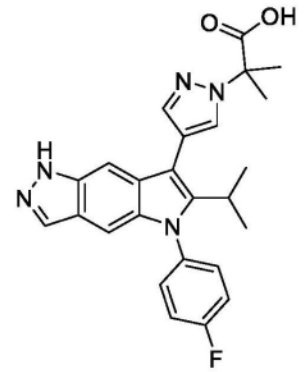
[3289]

化合物	结构	方法	^{1}H NMR; ***LCMS m/z*** $[M+H]^+$
268[1]		从化合物 **125** 开始。Larock 方法，来自 **C190**	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.97 (s, 1H), 12.58 (s, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 2H), 8.00 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 4H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.28 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 1.52 - 1.27 (m, 2H), 1.18 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.67 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS *m/z* 428.33 $[M+H]^+$.
269		从化合物 **125** 开始。Larock 方法，来自 **C190**	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.51 (s, 1H), 8.01 - 7.88 (m, 3H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 4H), 6.91 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.23 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.60 - 1.41 (m, 2H), 0.70 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS *m/z* 474.38 $[M+H]^+$.
270		从化合物 **125** 开始。Larock 方法，来自 **C190**	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.90 (s, 1H), 12.64 (s, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 2H), 8.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 2H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.56 - 7.45 (m, 3H), 7.30 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.48 - 1.35 (m, 1H), 0.57 (d, J = 6.6 Hz, 6H). LCMS *m/z* 428.29 $[M+H]^+$.

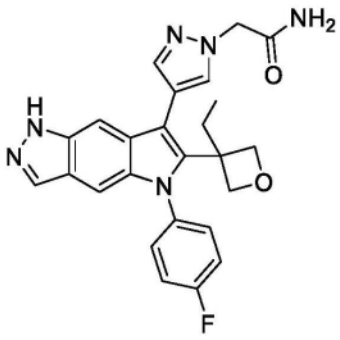
[3290]

化合物	结构	方法	^{1}H NMR; ***LCMS m/z*** $[M+H]^+$
271		从化合物 **125** 开始。Larock 方法，来自 **C117**	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.95 (s, 1H), 12.57 (s, 1H), 8.16 - 8.04 (m, 2H), 7.99 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.45 (m, 6H), 7.28 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.07 - 2.91 (m, 1H), 1.45 - 1.22 (m, 2H), 1.19 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 0.61 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS *m/z* 442.33 $[M+H]^+$.
272		铃木方法。关于化合物 **107-111**。	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.05 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.42 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.04 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.18 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 474.24 $[M+H]^+$.
273		从化合物 **125** 开始。Larock 方法，来自 **C117**	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.84 (m, 1H), 8.05 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 3.11 (s, 2H), 2.85 - 2.73 (m, 3H), 2.36 (q, J = 10.8, 10.4 Hz, 2H), 2.01 (q, J = 8.0, 6.4 Hz, 1H), 1.96 - 1.89 (m, 6H), 1.67 (m, 1H), 1.58 (m, 2H). LCMS *m/z* 512.24 $[M+H]^+$.

[3291]

化合物	结构	方法	^{1}H NMR; ***LCMS m/z*** $[M+H]^+$
274		从化合物 **125** 开始。Larock 方法，来自 **C117**	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.29 - 8.13 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 4H), 7.42 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.08 (m, 1H), 4.35 - 4.22 (m, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 2.09 (s, 3H). LCMS *m/z* 490.33 $[M+H]^+$.
275		*光氧化还原方法*[2] *见注脚*	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.68 (s, 2H), 8.16 - 8.07 (m, 2H), 8.04 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 3H), 7.31 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.43 - 3.30 (m, 3H), 3.03 - 2.91 (m, 3H), 2.05 - 1.92 (m, 1H), 1.69 - 1.54 (m, 1H), 1.26 - 1.13 (m, 1H). LCMS *m/z* 456.28 $[M+H]^+$.
276		铃木方法。关于化合物 **107-111**。	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.97 - 7.93 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.15 (heptet, J = 7.1 Hz, 1H), 1.94 (s, 6H), 1.20 (d, J = 7.1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 446.17 $[M+H]^+$.

[3292]

化合物	结构	方法	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
277[3]		来自化合物 261。酰胺与氨的偶合。	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 3H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.02 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.86 (m, 2H), 3.94 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.15 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS *m/z* 459.22 $[M+H]^+$.

[3293] [1]·将4-(3-羟基-4-甲基-戊-1-炔基)苯甲酸甲酯用作偶合配偶体中的炔烃。路径涉及消除步骤。

[3294] [2]·化合物275通过光氧化还原偶合反应、接着通过用THF中的NaOH、哌啶同时去除甲苯磺酰基保护基和酯基来由4-[1-(苯磺酰基)-6-溴-5-(4-氟苯基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯和3-(溴甲基)四氢呋喃制备。光氧化还原偶合条件:将双[2-(2,4-二氟苯基)-5-三氟甲基吡啶][2-2'-联吡啶基]六氟磷酸铱(2mg,0.002mmol)、4-叔丁基-2-(4-叔丁基-2-吡啶基)吡啶(5mg,0.019mmol)和二氯镍1,2-二甲氧基乙烷(4mg,0.01820mmol)添加至干燥箱中的小瓶。在氮气下经由注射器将溶解于1,2-二甲氧基乙烷(2.5mL)中的双(三甲基硅烷基)硅烷基-三甲基-硅烷(49μL,0.1588mmol)、2,6-二甲基吡啶(37μL,0.3194mmol)、3-(溴甲基)四氢呋喃(250mg,1.515mmol)和4-[1-(苯磺酰基)-6-溴-5-(4-氟苯基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯(91mg,0.1484mmol)的混合物添加至第一小瓶中。在Merck光反应器中以100%LED功率、4700RPM风扇将混合物照射18小时,接着在减压下浓缩至干燥。

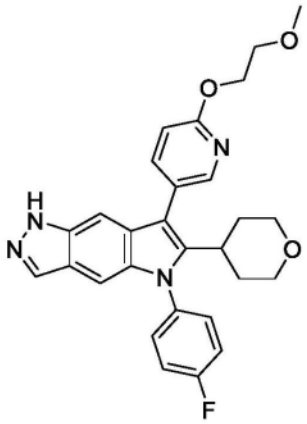
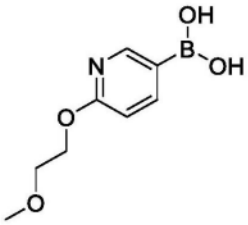
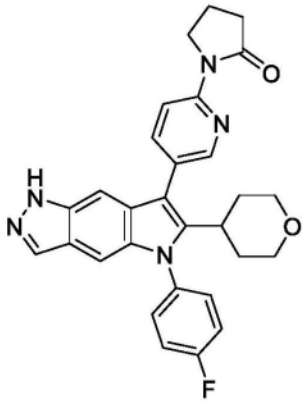
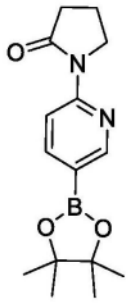
[3295] [3]·使用HATU试剂。

[3296] 化合物278-292

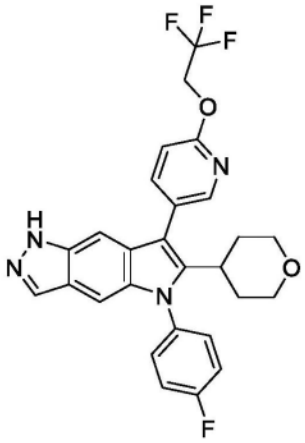
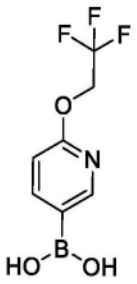
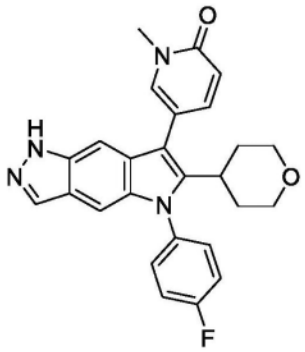
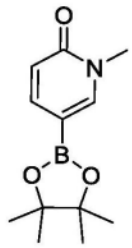
[3297] 化合物278-292(表18)如对于化合物18-45的制备所述由S4制备。

[3298] 表18.化合物278-292的制备方法、结构和物理化学数据

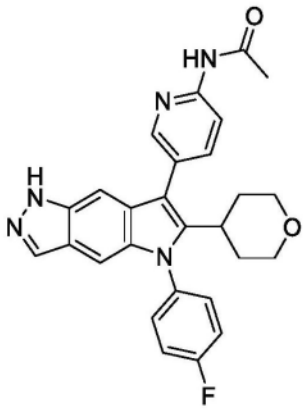
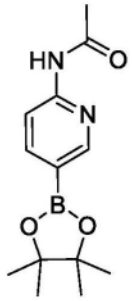
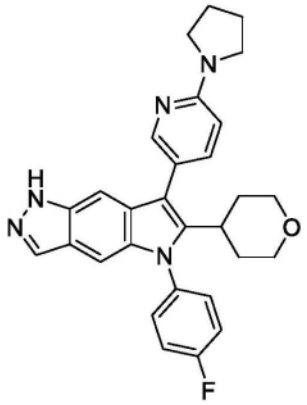
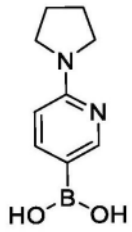
[3299]

化合物	结构	硼酸盐试剂	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
278			^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.20 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.49 (ddt, J = 8.2, 5.6, 2.8 Hz, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 7.22 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 4.60 - 4.46 (m, 2H), 3.89 - 3.73 (m, 4H), 3.46 (s, 3H), 3.20 (td, J = 11.8, 2.2 Hz, 2H), 2.97 (tt, J = 12.0, 3.7 Hz, 1H), 1.77 (qd, J = 12.4, 12.0, 4.3 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 12.4 Hz, 2H). LCMS *m/z* 487.21 $[M+H]^+$.
279			^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.48 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.25 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 2H), 3.81 (dd, J = 11.5, 4.0 Hz, 2H), 3.27 - 3.15 (m, 2H), 3.07 - 2.90 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.22 (p, J = 7.7 Hz, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.69 (d, J = 12.9 Hz, 2H). LCMS *m/z* 496.2 $[M+H]^+$.

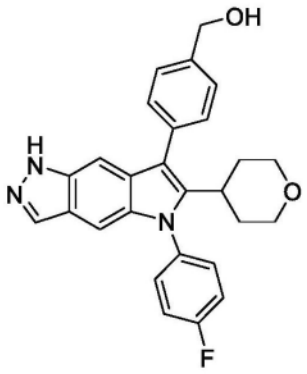
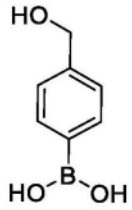
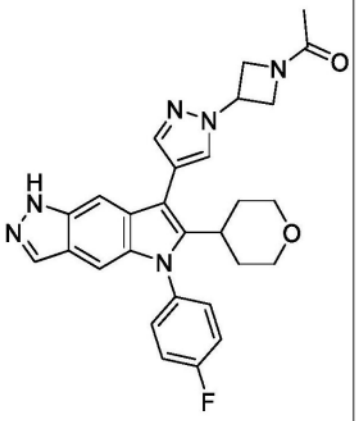
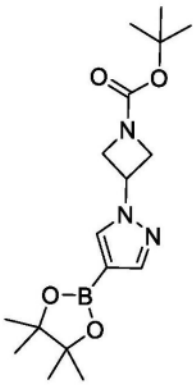
[3300]

化合物	结构	硼酸盐试剂	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
280			^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.26 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.22 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 4.96 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 3.89 - 3.70 (m, 2H), 3.20 (td, J = 11.7, 2.3 Hz, 2H), 2.97 (tt, J = 12.0, 3.8 Hz, 1H), 1.76 (qd, J = 12.2, 11.7, 4.2 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 13.1 Hz, 2H). LCMS *m/z* 511.19 $[M+H]^+$.
281			^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.97 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.30 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 9.2, 0.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.78 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.24 (td, J = 11.8, 2.0 Hz, 2H), 2.97 (tt, J = 12.1, 3.6 Hz, 1H), 1.84 (qd, J = 12.5, 4.3 Hz, 2H), 1.76 - 1.63 (m, 2H). LCMS *m/z* 443.19 $[M+H]^+$.

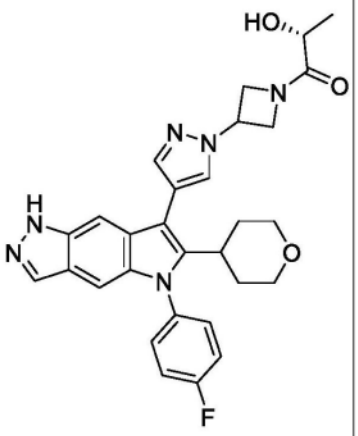
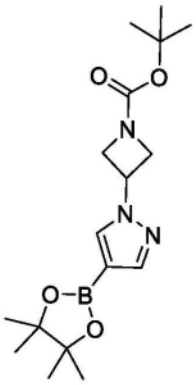
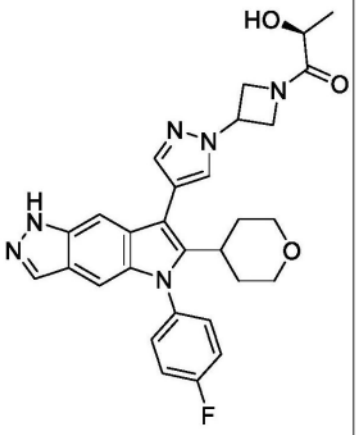
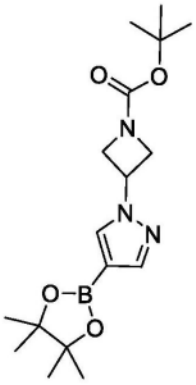
[3301]

化合物	结构	硼酸盐试剂	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
282			^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.40 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.40 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 11.3, 4.1 Hz, 2H), 3.26 - 3.16 (m, 2H), 3.07 - 2.90 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.79 (qd, J = 12.3, 11.7, 4.2 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 12.9 Hz, 2H). LCMS *m/z* 470.19 $[M+H]^+$.
283			^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.20 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.27 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.05 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 3.88 - 3.68 (m, 2H), 3.61 - 3.39 (m, 4H), 3.15 (td, J = 11.8, 1.8 Hz, 2H), 2.86 (tt, J = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 2.07 - 1.91 (m, 4H), 1.79 (qd, J = 12.5, 4.3 Hz, 3H), 1.62 - 1.45 (m, 2H). LCMS *m/z* 482.25 $[M+H]^+$.

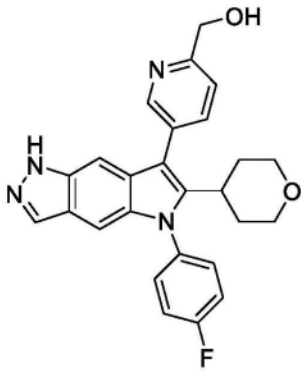
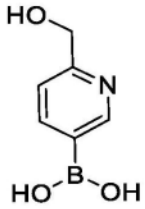
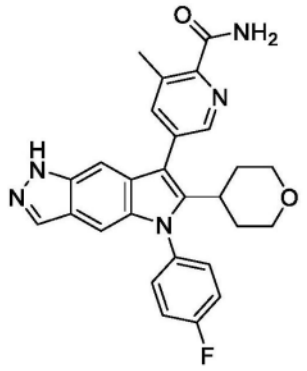
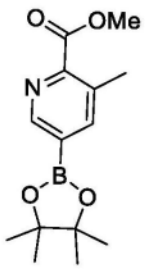
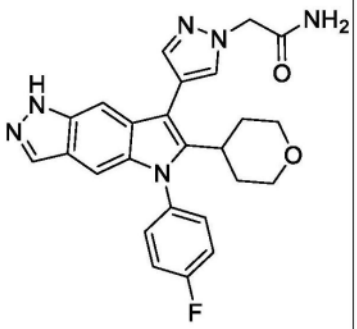
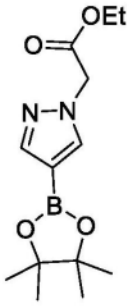
[3302]

化合物	结构	硼酸盐试剂	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
284			^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.96 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.44 (m, 7H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.23 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.78 (dd, J = 11.6, 4.1 Hz, 2H), 3.23 - 3.12 (m, 2H), 3.01 (tt, J = 12.2, 3.5 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 12.8, 4.3 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 13.0 Hz, 2H). LCMS *m/z* 442 $[M+H]^+$.
285			^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4 + CDCl3) δ 7.94 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 3H), 7.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.78 - 4.70 (m, 2H), 4.59 - 4.50 (m, 1H), 4.46 (dd, J = 10.6, 5.5 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 11.7, 4.1 Hz, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 1.67 (d, J = 13.1 Hz, 2H). LCMS *m/z* 499.31 $[M+H]^+$.

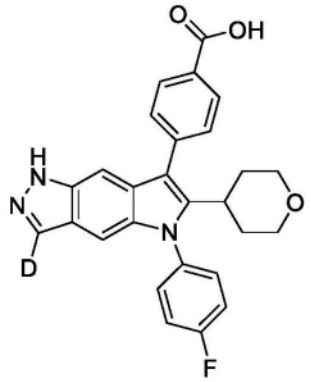
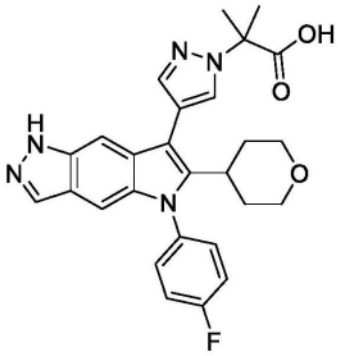
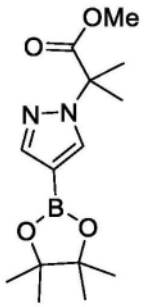
[3303]

化合物	结构	硼酸盐试剂	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
286			^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 3H), 7.10 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.43 (tq, J = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.87 - 4.79 (m, 1H), 4.63 - 4.43 (m, 2H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 3.92 - 3.76 (m, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 3.02 (tt, J = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 1.90 (qd, J = 12.6, 4.3 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS *m/z* 529.38 $[M+H]^+$.
287			^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.96 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 3H), 7.10 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.51 - 5.35 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.65 - 4.43 (m, 2H), 4.36 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 11.6, 4.0 Hz, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 1.90 (qd, J = 12.6, 4.3 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS *m/z* 529.38 $[M+H]^+$.

[3304]

化合物	结构	硼酸盐试剂	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
288			^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.63 - 8.56 (m, 1H), 8.06 - 7.95 (m, 2H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 9.3, 8.0 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.80 (dd, J = 11.1, 3.8 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.21 (td, J = 11.5, 2.8 Hz, 2H), 3.01 (tt, J = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 1.74 (dd, J = 11.3, 3.8 Hz, 3H). LCMS *m/z* 443 $[M+H]^+$.
289			^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.62 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 - 8.08 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.58 - 7.47 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.83 - 3.67 (m, 2H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.66 (m, 4H). LCMS *m/z* 470.37 $[M+H]^+$.
290			^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.64 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 3H), 7.49 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.86 - 3.66 (m, 2H), 3.17 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 3.10 - 2.95 (m, 1H), 1.74 (dd, J = 14.1, 10.1 Hz, 2H), 1.63 (d, J = 12.8 Hz, 2H). LCMS *m/z* 459.35 $[M+H]^+$.

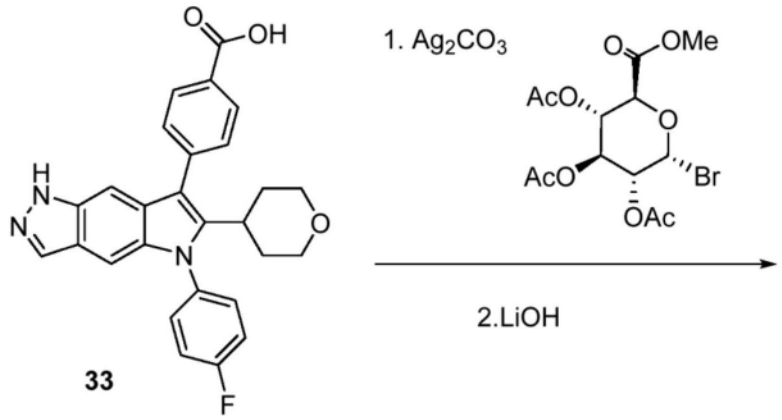
[3305]

化合物	结构	硼酸盐试剂	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
291[1]		*见注脚 1*	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.12-12.82 (bs, 1H), 12.57 (s, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 2H), 7.71 - 7.57 (m, 4H), 7.57 - 7.44 (m, 2H), 7.26 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.18 - 2.93 (m, 3H), 1.77 - 1.56 (m, 4H). LCMS *m/z* 457.36 $[M+H]^+$.
292			^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.93 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.39 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.08 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 11.5, 4.1 Hz, 2H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 3.00 (tt, J = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 1.95 (s, 6H), 1.88 (qd, J = 12.6, 4.3 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 12.6 Hz, 2H). LCMS *m/z* 488.21 $[M+H]^+$.

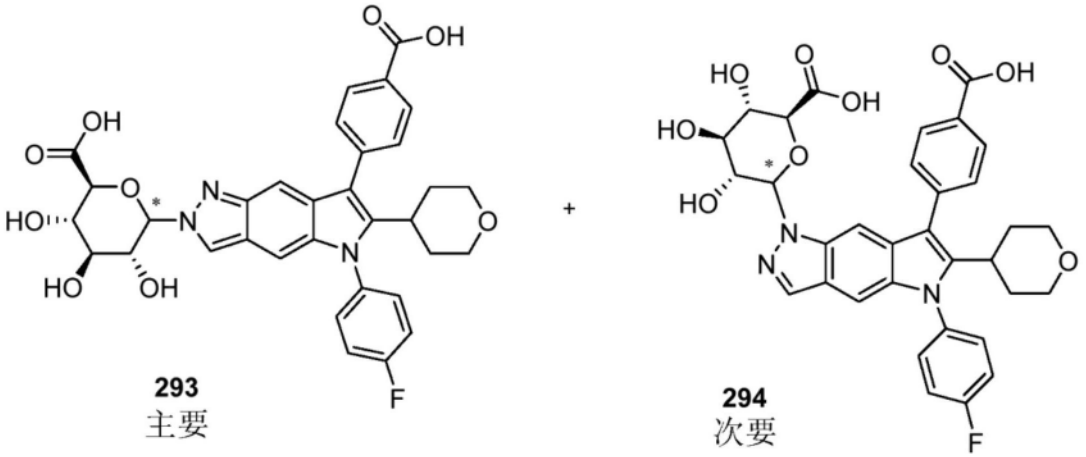
[3306] [1]·化合物291由化合物33制备。将化合物33(100mg)于MEOD(14mL)中的溶液用NaH处理。将混合物密封于小瓶中且在70℃下加热3天。将混合物浓缩,用DMSO-D6(3mL)和D_2O(0.25mL)稀释,且注入C18柱上。通过反相色谱法(柱:C18。梯度:10-100%MeCN于具有0.1%甲酸的水中)纯化,得到产物。

[3307] 化合物293和294

[3308] (2S,3S,4S,5R)-6-(7-(4-羧基苯基)-5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-2(5H)-基)-3,4,5-三羟基四氢-2H-613-吡喃-2-甲酸(293)和(2S,3S,4S,5R)-6-(7-(4-羧基苯基)-5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-3,4,5-三羟基四氢-2H-613-吡喃-2-甲酸(294)



[3309]



[3310] 将苯(11mL)添加至(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-溴-四氢吡喃-2-甲酸甲酯(1.13g,2.845mmol)、4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸33(281mg,0.62mmol)和Ag_2O_3(851mg,3.09mmol)的混合物中。将混合物在氮气下在70℃下在密封小瓶中搅拌过夜。将混合物浓缩至干燥。添加甲醇(11mL)和THF(11mL),且接着添加LiOH溶液(3.1mL,2M,6.2mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。通过Celite®垫过滤所述混合物,且用额外THF和甲醇洗涤所述塞。将反应混合物在减压下浓缩至干燥。

[3311] 用约8mL DMSO:水(3:1)稀释所述混合物且注入C18 150g柱上。通过反相色谱法(柱:C18。梯度:10%-45%乙腈于水中,接着在45%MeCN/水下等度,直到化合物洗脱,且最后为全部具有0.1%甲酸的100%ACN),得到两个峰。第一洗脱峰对应于化合物293且第二洗脱峰对应于化合物294。

[3312] 化合物293(峰1)(2S,3S,4S,5R)-6-(7-(4-羧基苯基)-5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-2(5H)-基)-3,4,5-三羟基四氢-2H-613-吡喃-2-甲酸293(167.0mg,42%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.94(s,2H),8.45(s,1H),8.18-8.05(m,2H),7.72-7.58(m,4H),7.52(t,J=8.7Hz,2H),7.46-7.38(m,1H),6.97(d,J=1.3Hz,1H),5.60(d,J=9.2Hz,1H),5.53-5.21(m,3H),4.06-3.84(m,2H),3.82-3.64(m,2H),3.59-3.37(m,2H),3.20-3.05(m,2H),3.05-2.91(m,1H),1.77-1.53(m,4H)。LCMS m/z 632.36$[M+H]^+$。

[3313] 化合物294(峰2)(2S,3S,4S,5R)-6-(7-(4-羧基苯基)-5-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,3-f]吲唑-1(5H)-基)-3,4,5-三羟基四氢-2H-613-吡喃-2-甲酸294(7.1mg,2%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.12-12.7(bs,2H),8.18-8.07(m,3H),7.70-

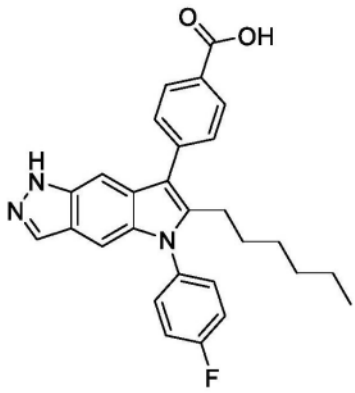
7.57(m,4H),7.57-7.46(m,3H),7.13-7.08(m,1H),5.79(d,J=8.9Hz,1H),5.25-4.96(m,3H),4.03(d,J=8.0Hz,2H),3.72(d,J=10.9Hz,2H),3.45(s,2H),3.10(s,3H),1.65(s,4H)。LCMS m/z 632.36[M+H]$^+$。

[3314] 化合物295-297

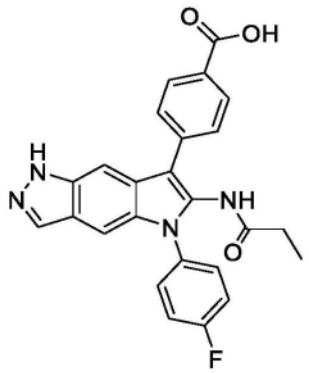
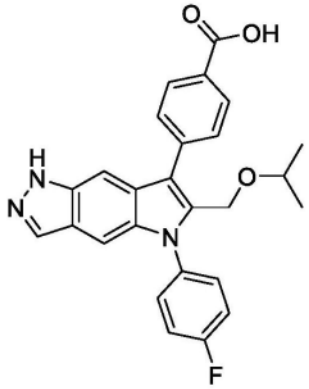
[3315] 化合物295-297如表19所述地制备,修改在注脚中指出。

[3316] 表19.化合物295-297的制备方法、结构和物理化学数据

[3317]

化合物	结构	方法	^{1}H NMR; *LCMS m/z* [M+H]$^+$
295[1]		关于化合物 255。Larock 方法，来自 C190。	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.90 (s, 1H), 12.64 (s, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 2H), 8.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.58 - 7.55 (m, 1H), 7.50 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.35 - 1.20 (m, 2H), 1.09 - 0.87 (m, 6H), 0.74 - 0.64 (m, 3H). LCMS *m/z* 456.33 [M+H]$^+$.

[3318]

296		*见注脚 2*	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.77 (s, 2H), 9.98 (s, 1H), 8.13 - 8.01 (m, 3H), 7.84 - 7.70 (m, 3H), 7.57 - 7.39 (m, 5H), 2.12 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 0.89 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LCMS *m/z* 443.28 [M+H]$^+$.
297		*见注脚 3*	LCMS *m/z* 444.19 [M+H]$^+$.

[3319] [1]·将4-(3-羟基辛-1-炔基)苯甲酸甲酯用作Larock吲哚环化中的炔烃。在用NaOH处理之前施加使用Et_3SiH和NaI的还原步骤。对于类似方法,参见化合物176。

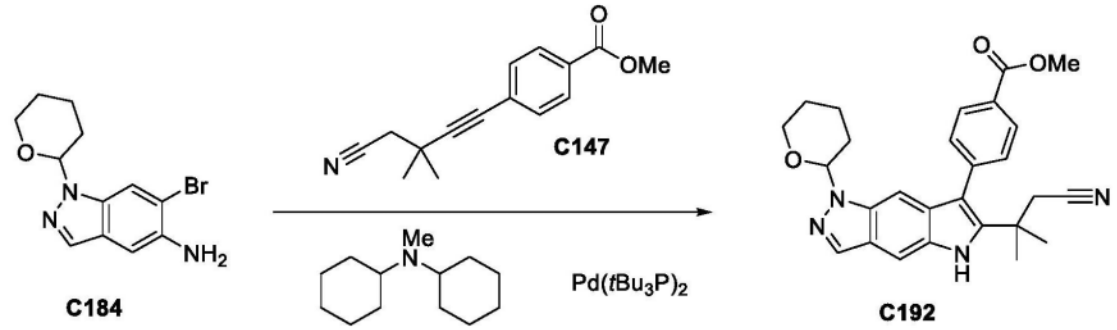
[3320] [2]·由4-[1-(苯磺酰基)-6-溴-5-(4-氟苯基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯与丙烯酰胺的Buchwald胺化制备。条件:在110℃下,1,4-二噁烷中的XantPhos Pd G3、

Cs_2CO_3。Methyl 4-[1-(苯磺酰基)-6-溴-5-(4-氟苯基)吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯以类似于C149的方式制备。

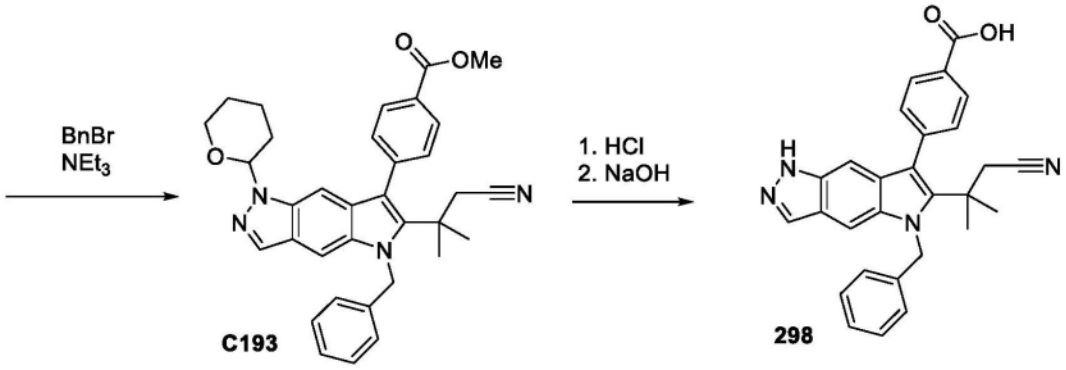
[3321] [3]·化合物297通过6-溴-N-(4-氟苯基)-1-四氢吡喃-2-基-吲唑-5-胺与4-(3-羟基丙-1-炔基)苯甲酸乙酯之间的Larock环化来制备。将所得中间物4-[5-(4-氟苯基)-6-(羟甲基)-1-四氢吡喃-2-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸乙酯用碘丙烷烷基化。使用NaOH进行酯水解、接着用HCl处理以去除THP保护基,得到化合物297。

[3322] 化合物298

[3323] 4-[5-苄基-6-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(298)



[3324]



[3325] 步骤1. 4-[6-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-1-四氢吡喃-2-基-5H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯(C192)

[3326] 将6-溴-1-四氢吡喃-2-基-吲唑-5-胺(674mg,2.119mmol)、4-(4-氰基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)苯甲酸甲酯(1.00g,4.1mmol)、$Pd(PtBu_3)_2$(110mg,0.22mmol)悬浮于1,4-二噁烷(13mL)中。接着,添加N-环己基-N-甲基-环己胺(1.2mL,5.6mmol)。将反应物在85℃下且在氮气下加热18h。添加水和CH_2Cl_2。用CH_2Cl_2萃取混合物(3×)。使有机相穿过相分离器,合并且真空浓缩。通过快速柱色谱法(12g硅胶,0-3%MeOH/CH_2Cl_2)纯化粗物质。获得浅棕色固体4-[6-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-1-四氢吡喃-2-基-5H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯(776.0mg,76%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.11(d,J=0.9Hz,1H),8.10-8.06(m,2H),7.69(d,J=1.1Hz,1H),7.64-7.50(m,2H),7.04(s,1H),5.70(m,1H),3.91(s,3H),3.74(m,1H),3.59(m,1H),2.90(s,2H),2.40(m,1H),1.98(m,1H),1.87(m,1H),1.71(m,1H),1.49(m,2H),1.38(m,6H)。LCMS m/z 457.28$[M+H]^+$。

[3327] 步骤2. 4-[5-苄基-6-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-1-四氢吡喃-2-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯(C193)

[3328] 将4-[6-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-1-四氢吡喃-2-基-5H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯(20mg,0.042mmol)溶解于DMF(208.1μL)中。接着,添加Et_3N(9μL,0.065mmol),随后添加苄基溴(7.5μL,0.063mmol),且将反应物在室温下搅拌90分钟。此混合物无需进一步纯化即继续用于下一步骤。

[3329] 步骤3.合成4-[5-苄基-6-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(298)

[3330] 部分A:向4-[5-苄基-6-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-1-四氢吡喃-2-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯C193(40mg,0.073mmol)于DMF(0.4mL)中的溶液中添加HCl(200μL,4M,0.8mmol)于二噁烷中的溶液。将混合物搅拌大约两周。添加水和CH_2Cl_2。用CH_2Cl_2萃取混合物(3×)。使有机相穿过相分离器,合并且真空浓缩,得到4-[5-苄基-6-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯。LCMS m/z 463.35$[M+H]^+$。

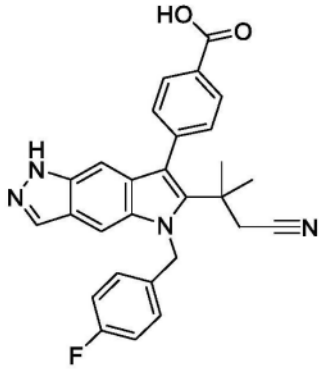
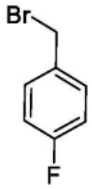
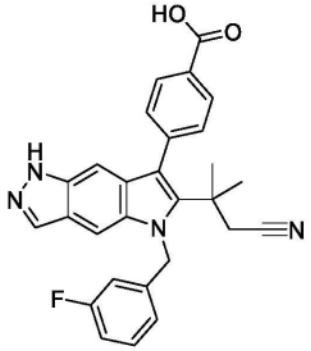
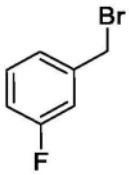
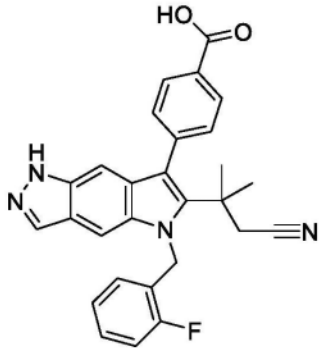
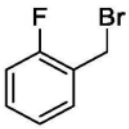
[3331] 部分B:将4-[5-苄基-6-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸甲酯悬浮于EtOH(0.3mL)中且添加NaOH水溶液(100μL,2M,0.20mmol)。将混合物在60℃下加热48h。添加HCl 1.0M水溶液和CH_2Cl_2。用CH_2Cl_2萃取混合物(3×)。使有机相穿过相分离器,合并且真空浓缩。通过反相HPLC纯化。方法:C18 Waters Sunfire柱(30×150mm,5微米)。梯度:MeCN于具有0.1%三氟乙酸的H_2O中,得到呈白色固体的产物。4-[5-苄基-6-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(三氟乙酸盐)(6.1mg,15%)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.20-8.10(m,2H),8.04(d,J=1.1Hz,1H),7.66-7.55(m,2H),7.40(d,J=1.2Hz,1H),7.34-7.25(m,2H),7.26-7.18(m,1H),7.04-6.93(m,3H),5.80(s,2H),2.86(s,2H),1.47(s,6H)。LCMS m/z 449.33$[M+H]^+$。

[3332] 化合物299-305

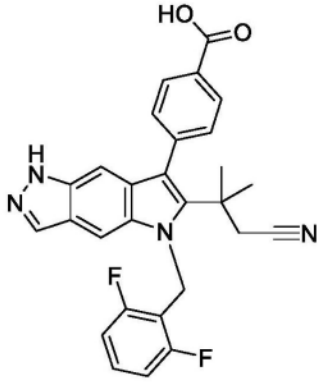
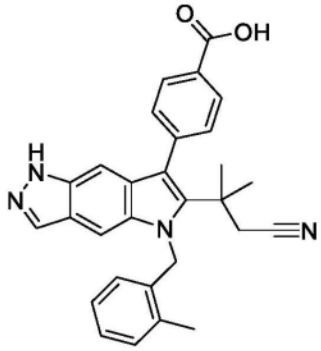
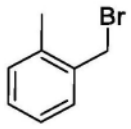
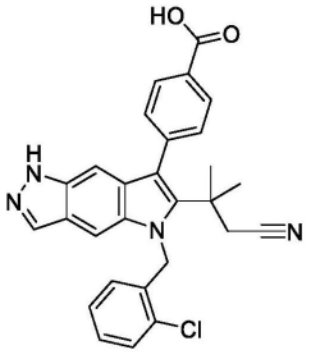
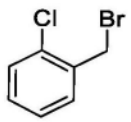
[3333] 化合物299-305(表20)使用使中间物C192烷基化的各种烷化剂根据对于化合物298所述的路径制备。

[3334] 表20.化合物299-305的制备方法、结构和物理化学数据

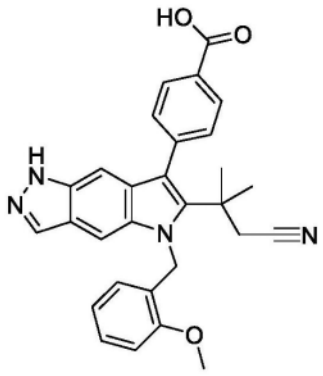
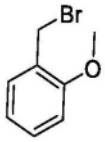
[3335]

化合物	结构	烷基化剂	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
299			^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.18 - 8.12 (m, 2H), 8.03 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.40 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.11 - 6.92 (m, 5H), 5.79 (s, 2H), 2.87 (s, 2H), 1.47 (s, 6H). LCMS *m/z* 467.3 $[M+H]^+$.
300			^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.21 - 8.07 (m, 2H), 7.98 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.38 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 6.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 2.87 (s, 2H), 1.47 (s, 6H). LCMS *m/z* 467.34 $[M+H]^+$.
301			^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.22 - 8.10 (m, 2H), 7.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.38 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.20 (m,z 1H), 6.97 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 6.41 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 1.46 (s, 6H); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.20 - 8.10 (m, 2H), 7.98 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.40 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 7.20 (ddd, J = 10.5, 8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 2H), 6.46 - 6.37 (m, 1H), 5.82 (s, 2H), 2.86 (s, 2H), 1.47 (s, 6H). LCMS *m/z* 467.315 $[M+H]^+$.

[3336]

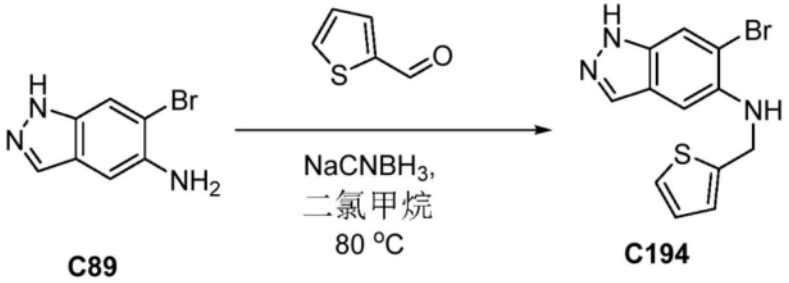
化合物	结构	烷基化剂	^{1}H NMR; *LCMS m/z* [M+H]$^+$
302			^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.21 - 8.09 (m, 2H), 7.96 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.38 - 7.25 (m, 2H), 6.99 - 6.88 (m, 3H), 5.87 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 1.55 (s, 6H). LCMS *m/z* 485.44 [M+H]$^+$.
303			^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.19 - 8.10 (m, 2H), 7.96 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.31 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.1, 6.9 Hz, 1H), 6.29 - 6.19 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.45 (s, 6H). LCMS *m/z* 463.41 [M+H]$^+$.
304			^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.21 - 8.09 (m, 2H), 7.97 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 1.45 (s, 6H); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.25 - 8.09 (m, 2H), 7.99 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 1.46 (s, 6H). LCMS *m/z* 483.34 [M+H]$^+$.

[3337]

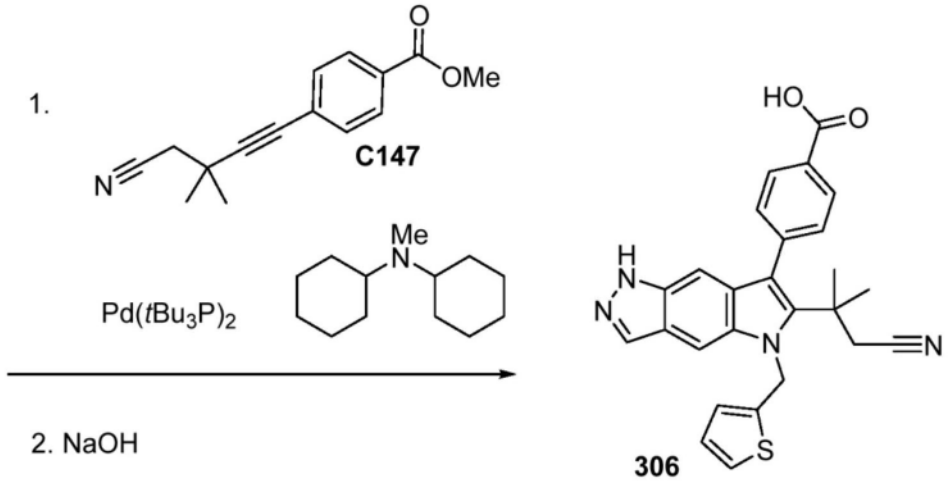
化合物	结构	烷基化剂	^{1}H NMR; *LCMS m/z* [M+H]$^+$
305			^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.23 - 8.08 (m, 2H), 7.98 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.35 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 9.0, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.72 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.81 (s, 2H), 1.45 (s, 6H). LCMS *m/z* 479.44 [M+H]$^+$.

[3338] 化合物306

[3339] 4-(6-(1-氰基-2-甲基丙-2-基)-5-(噻吩-2-基甲基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲哚-7-基)苯甲酸(306)



[3340]



[3341] 部分A:将6-溴-1H-吲哚-5-胺(20mg,0.094mmol)、噻吩-2-甲醛(约12.70mg,0.11mmol)、Pd(tBu$_3$P)$_2$(5mg,0.01mmol)、经聚合物负载的乙酸(10μL,0.18mmol)悬浮于DCE(0.3mL)中。将反应物在80℃下加热18h。将反应混合物过滤,且用甲醇洗涤珠粒。将混合物真空浓缩且粗产物C194无需进一步纯化即继续用于下一步骤。

[3342] 部分B:将粗产物C194和4-(4-氰基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)苯甲酸甲酯(35mg,0.15mmol)悬浮于二噁烷(0.4mL)中,接着添加NaOH(200μL,1M,0.20mmol)。将氮气流鼓泡通

过反应小瓶,且添加N-环己基-N-甲基-环己胺(50μL,0.23mmol)。将反应物在110℃下加热24h。

[3343] 部分C:将NaOH水溶液(200μL 1M)添加至所述反应物中且将混合物在60℃下加热5h。此后,获得LC-MS色谱图,以确认产物形成。添加水和$CHCl_3$:IPA(3:1)。用$CHCl_3$:IPA(3:1)萃取混合物(3×)。使有机相穿过相分离器,合并且真空浓缩。通过反相HPLC纯化。方法:C18 Waters Sunfire柱(30×150mm,5微米)。梯度:MeCN于具有0.2%甲酸的H_2O中,得到产物。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.10-8.01(m,2H),7.99(d,J=1.1Hz,1H),7.53(d,J=1.2Hz,1H),7.49-7.42(m,2H),7.27(dd,J=5.1,1.2Hz,1H),6.96(t,J=1.1Hz,1H),6.92(dd,J=5.1,3.5Hz,1H),6.72(dd,J=3.5,1.3Hz,1H),5.90(s,2H),2.87(s,2H),1.51(s,6H)。LCMS m/z 455.29$[M+H]^+$。

[3344] 化合物307-319

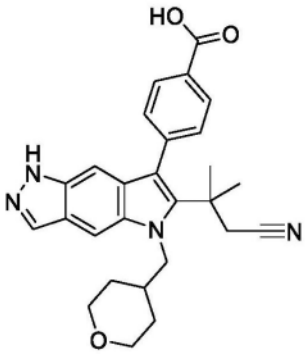
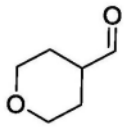
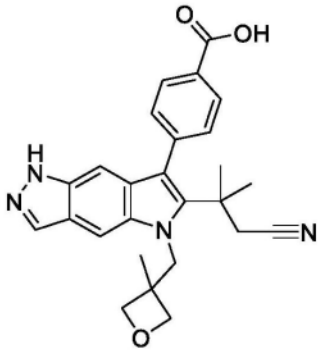
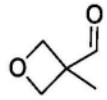
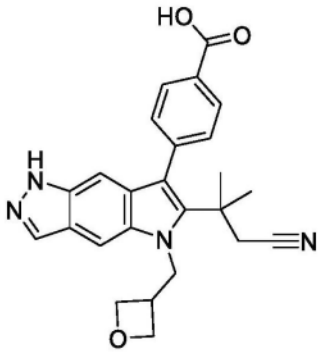
[3345] 化合物307-319(表21)使用对于化合物306的制备所述的方法制备。

[3346] 表21.化合物307-319的制备方法、结构、物理化学数据

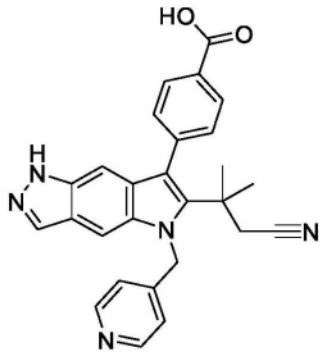
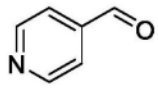
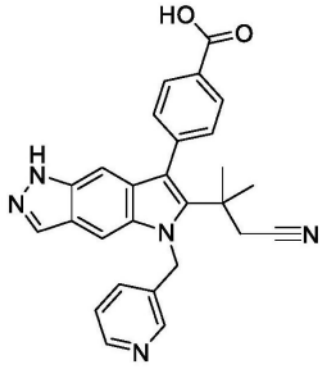
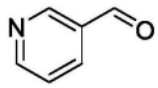
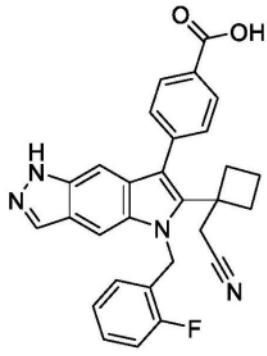
[3347]

化合物	结构	**醛或酮试剂/方法**	^1H NMR; ***LCMS m/z*** $[M+H]^+$

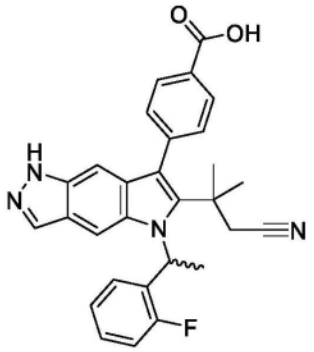
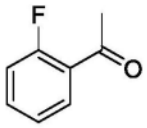
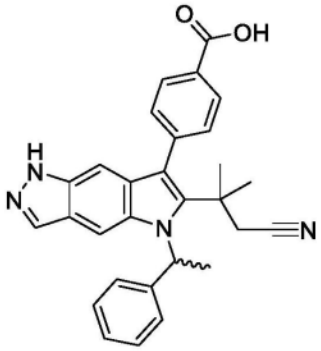
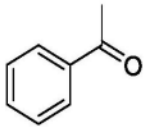
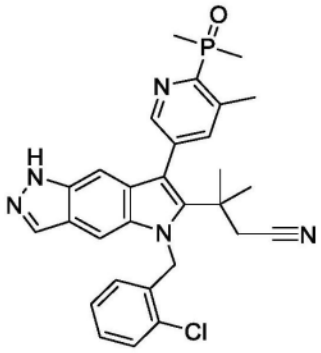
[3348]

化合物	结构	醛或酮试剂/方法	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
307		 关于化合物 **306**	^{1}H NMR (400 MHz, **氯仿-*d***) δ 8.20 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.18 - 8.14 (m, 1H), 7.62 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.31 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 11.2, 4.0 Hz, 2H), 3.33 (dd, J = 12.5, 10.2 Hz, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.51 - 2.33 (m, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.57 - 1.39 (m, 4H). LCMS *m/z* 457.45 $[M+H]^+$.
308		 关于化合物 **306**	^{1}H NMR (400 MHz, **甲醇-d_4**) δ 8.15 - 8.11 (m, 2H), 8.11 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 3H), 6.96 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.29 - 4.15 (m, 2H), 3.70 - 3.49 (m, 2H), 2.86 (s, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.29 (s, 3H). LCMS *m/z* 443.19 $[M+H]^+$.
309		 关于化合物 **306**	^{1}H NMR (400 MHz, **甲醇-d_4**) δ 8.14 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 2H), 7.73 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 6.91 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.73 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 4H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 1.52 (s, 6H). LCMS *m/z* 429.32 $[M+H]^+$.

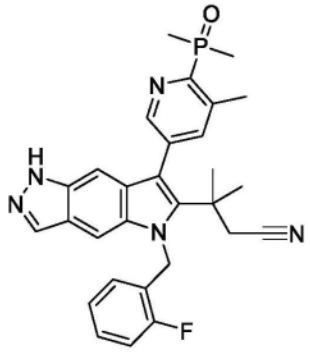
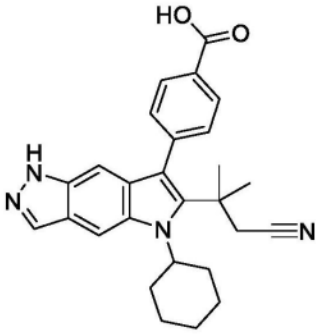
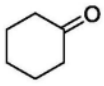
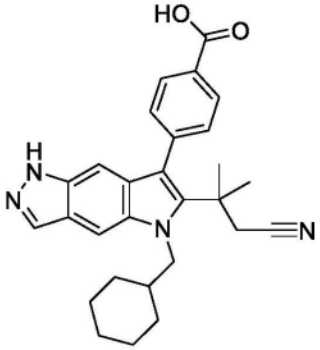
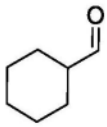
[3349]

化合物	结构	醛或酮试剂/方法	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
310		 关于化合物 **306**	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.50 - 8.42 (m, 2H), 8.15 (d, J = 8.4, 2H), 7.97 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.98 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 2.87 (s, 2H), 1.46 (s, 6H). LCMS *m/z* 450.28 $[M+H]^+$.
311		 关于化合物 **306**	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.62 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.16 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 1.48 (s, 6H). LCMS *m/z* 450.29 $[M+H]^+$.
312[1]		见表注脚	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.17 - 8.09 (m, 2H), 7.98 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.40 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.97 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.46 - 6.35 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.49 - 2.34 (m, 2H), 2.19 - 2.02 (m, 3H), 1.71 (m, 1H). LCMS *m/z* 479.35 $[M+H]^+$.

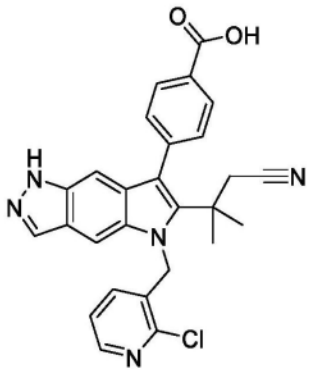
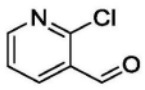
[3350]

化合物	结构	醛或酮试剂/方法	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
313		 关于化合物 **306**	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.99 (s, 1H), 12.40 (s, 1H), 8.13 - 7.99 (m, 2H), 7.90 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.43 - 7.27 (m, 2H), 7.27 - 7.12 (m, 3H), 6.84 - 6.68 (m, 1H), 6.40 - 6.23 (m, 1H), 3.15 - 2.94 (m, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 3H), 1.46 (d, J = 12.6 Hz, 6H). LCMS *m/z* 481.34 $[M+H]^+$.
314		 关于化合物 **306**	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.02 (s, 1H), 12.39 (s, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 2H), 7.87 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.22 (m, 3H), 6.93 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 1H), 6.30 - 6.16 (m, 1H), 3.21 - 2.98 (m, 2H), 2.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.47 (d, J = 2.1 Hz, 6H). LCMS *m/z* 463.26 $[M+H]^+$.
315		Larock 吲哚方法，使用 **C188**[2]	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 1H), 7.52 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.79 (m, 3H), 2.00 - 1.91 (m, 6H), 1.44 (s, 6H). LCMS *m/z* 530.29 $[M+H]^+$.

[3351]

化合物	结构	醛或酮试剂/方法	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
316		Larock 吲哚方法，使用 **C188**[3]	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.72 - 8.64 (m, 1H), 8.00 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 2H), 6.43 - 6.34 (m, 1H), 5.84 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.83 - 2.75 (m, 3H), 1.95 (dd, J = 13.5, 6.9 Hz, 6H), 1.45 (s, 6H). LCMS *m/z* 514.3 $[M+H]^+$.
317		 关于化合物 **306**	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.16 - 8.05 (m, 3H), 7.99 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 2H), 6.84 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 4.64 - 4.42 (m, 1H), 2.92 (s, 2H), 2.75 (q, J = 12.2 Hz, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 1.95 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.85 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.59 (dd, J = 23.4, 9.2 Hz, 3H), 1.52 (s, 6H). LCMS *m/z* 441.29 $[M+H]^+$.
318		 关于化合物 **306**	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.13 - 8.09 (m, 2H), 8.08 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 6.92 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.83 - 1.60 (m, 3H), 1.52 (m, 8H), 1.18 (m, 5H). LCMS *m/z* 455.29 $[M+H]^+$.

[3352]

化合物	结构	醛或酮试剂/方法	^{1}H NMR; *LCMS m/z* $[M+H]^+$
319		 关于化合物 306	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.29 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 2H), 7.99 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 1.46 (s, 6H). LCMS *m/z* 484.15 $[M+H]^+$.

[3353] [1]·通过6-溴-N-[(2-氟苯基)甲基]-1H-吲唑-5-胺与4-[2-[1-(氰基甲基)环丁基]乙炔基]苯甲酸甲酯C196之间的Larock吲哚环化来制备。

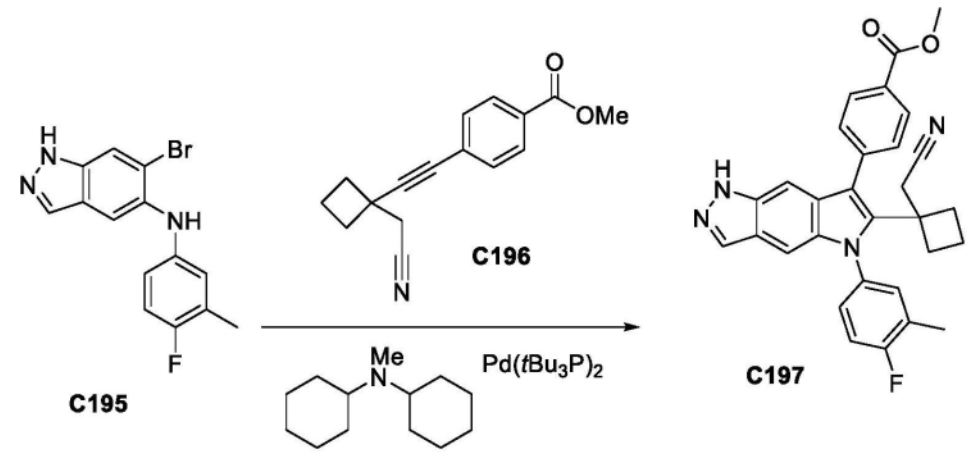
[3354] [2]·6-溴-N-[(2-氯苯基)甲基]-1-四氢吡喃-2-基-吲唑-5-胺。

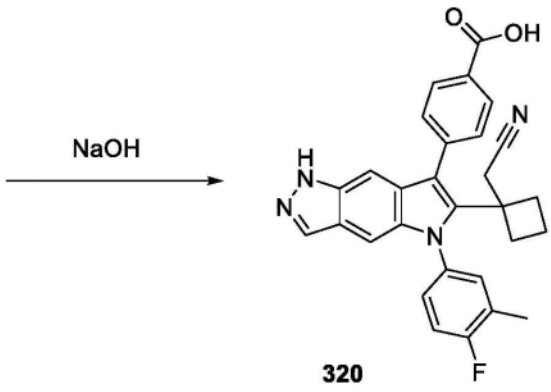
[3355] [3]·6-溴-N-[(2-氟苯基)甲基]-1-四氢吡喃-2-基-吲唑-5-胺。

[3356] 化合物320

[3357] 4-[6-[1-(氰基甲基)环丁基]-5-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(320)

[3358]



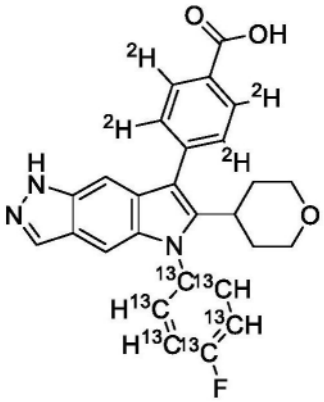


[3359] 化合物320根据对于化合物125的制备所述的方法由C195和炔烃C196制备。C195由C116和1-氟-4-碘-2-甲基-苯制备,得到4-[6-[1-(氰基甲基)环丁基]-5-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸。

[3360] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.99(s,1H),12.61(s,1H),8.09-8.03(m,2H),8.03-7.97(m,1H),7.79-7.69(m,2H),7.61-7.53(m,1H),7.51-7.44(m,1H),7.40(t,J=8.9Hz,1H),7.28-7.21(m,1H),6.99(d,J=1.1Hz,1H),3.19(s,2H),2.39-2.32(m,3H),2.32-2.2(m,2H),2.02-1.88(m,1H),1.61-1.45(m,3H)。LCMS m/z 479.28[M+H]$^{+}$。

[3361] 化合物321

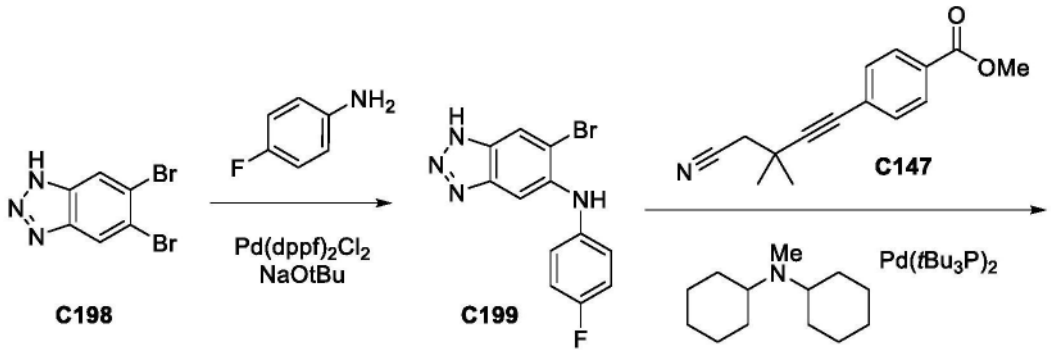
[3362] 4-(5-(4-氟苯基-1,2,3,4,5,6-13C6)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基)苯甲-2,3,5,6-d_4酸(321)

[3363] 

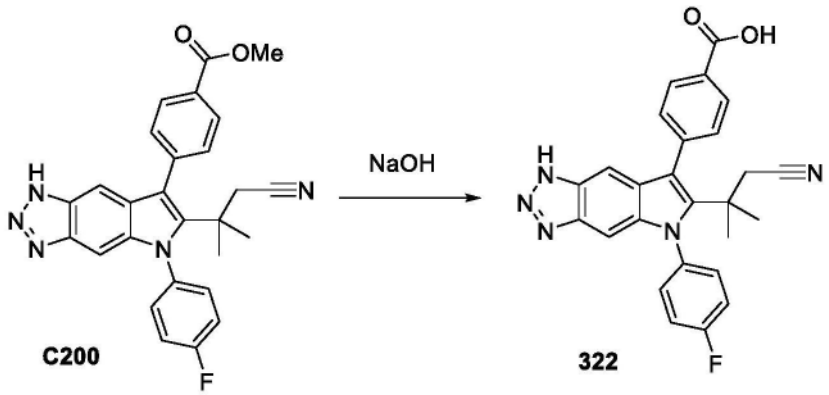
[3364] 化合物321使用对于化合物S4和化合物33所述的程序使用4-氟-2λ3,3λ3,5λ3,6λ3-苯胺-$^{13}C_6$和(4-(乙氧基羰基)苯基-2,3,5,6-d_4)硼酸由C2制备。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.99(s,1H),12.60(s,1H),8.00(d,J=1.0Hz,1H),7.97-7.72(m,2H),7.44-7.30(m,1H),7.30-7.18(m,2H),7.07(d,J=1.1Hz,1H),3.73(d,J=11.1Hz,2H),3.17-2.95(m,3H),1.72-1.61(m,4H)。LCMS m/z 466.37[M+H]$^{+}$。

[3365] 化合物322

[3366] 4-[6-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-f]苯丙三唑-7-基]苯甲酸(322)



[3367]



[3368] 步骤1.合成6-溴-N-(4-氟苯基)-1H-苯丙三唑-5-胺(C199)

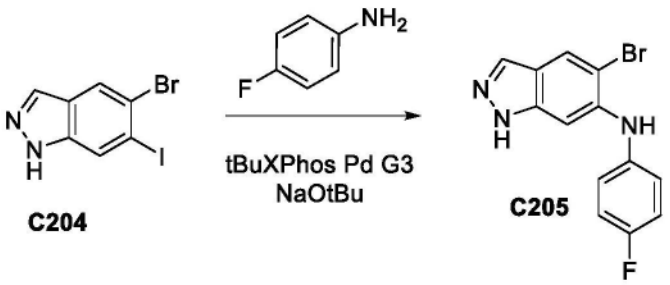
[3369] 将Josiphos Pd G3和Pd(dppf)Cl_2(185mg,0.2002mmol)添加至脱气的5,6-二溴-1H-苯并三唑(557mg,2.011mmol)、4-氟苯胺(231μL,2.407mmol)和叔丁醇钠(590mg,6.14mmol)于四氢呋喃(11mL)中的溶液中。通过设置保持氮气气氛且密封小瓶。将反应混合物在室温下在氮气气氛下搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯稀释且用水洗涤。将有机物吸附到Celite®上且在40g Si金柱上纯化。通过硅胶色谱法(梯度:0-100%EtOAc/庚烷)纯化,得到6-溴-N-(4-氟苯基)-1H-苯丙三唑-5-胺(338mg,54%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ15.35(s,1H),8.32(s,1H),7.63(s,1H),7.29-7.07(m,5H)。LCMS m/z 307.0$[M+H]^+$。

[3370] 步骤2-3.合成4-[6-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-f]苯丙三唑-7-基]苯甲酸(322)

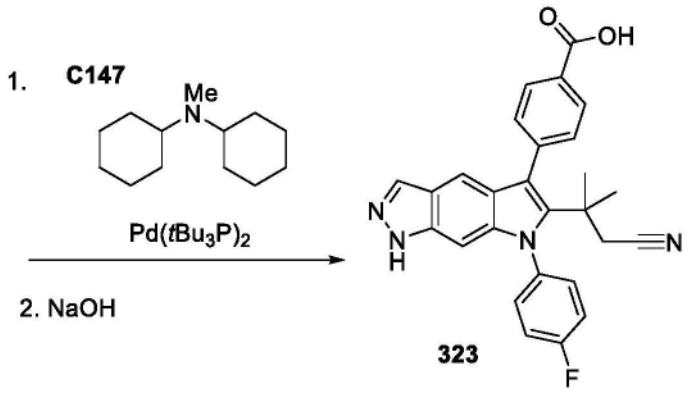
[3371] 化合物322在两个步骤中使用对于化合物125的制备所述的方法由C199制备。通过反相色谱法(柱:C18。梯度:10-100%MeCN于具有0.1%甲酸的水中)纯化,得到所需产物。将所要级分在减压下浓缩至干燥,得到4-[6-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-f]苯丙三唑-7-基]苯甲酸(三氟乙酸(0.5))(18.7mg,58%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ15.42-15.00(bs,1H),13.09(s,1H),8.17-8.09(m,2H),7.76-7.62(m,4H),7.62-7.50(m,2H),7.34-6.73(m,2H),2.64(s,2H),1.25(s,6H)。LCMS m/z 454.3$[M+H]^+$。

[3372] 化合物323

[3373] 4-[6-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-7-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[3,2-f]吲唑-5-基]苯甲酸(323)



[3374]

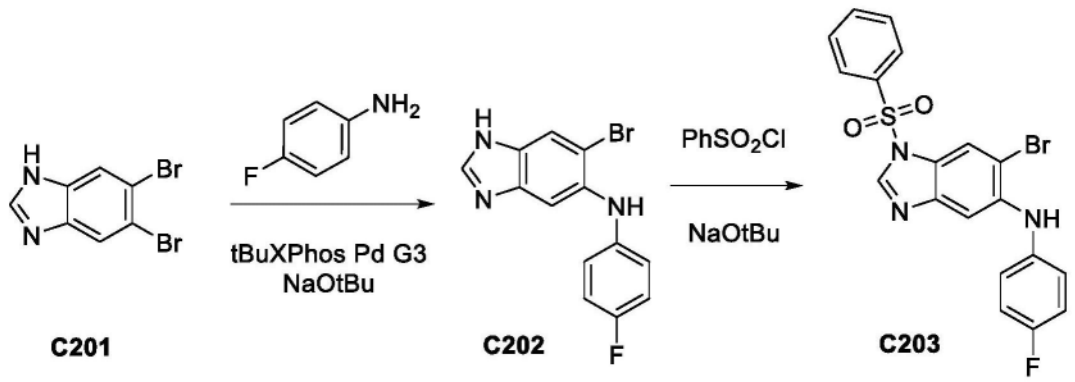


[3375] 合成4-[6-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-7-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[3,2-f]吲唑-5-基]苯甲酸(323)

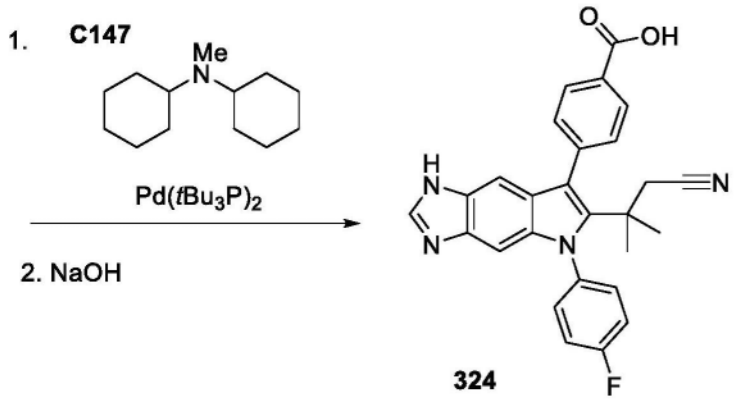
[3376] 化合物323使用对于化合物324的制备所述的方法由化合物C204制备。在此实例中,省略了添加甲苯磺酰基保护基。4-[6-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-7-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[3,2-f]吲唑-5-基]苯甲酸(29.5mg,67%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.06(s,1H),12.49(s,1H),8.12-8.05(m,2H),8.00(d,J=1.0Hz,1H),7.70-7.49(m,6H),7.25(d,J=1.1Hz,1H),6.50(t,J=1.2Hz,1H),2.62(s,2H),1.24(s,6H)。LCMS m/z 453.31[M+H]$^{+}$。

[3377] 化合物324

[3378] 4-[6-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-7-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[3,2-f]吲唑-5-基]苯甲酸(324)



[3379]



[3380] 步骤1.合成6-溴-N-(4-氟苯基)-1H-苯并咪唑-5-胺(C202)

[3381] 化合物202使用对于化合物C199的制备所述的方法通过使用tBuXPhosPd G3使C201胺化来制备。通过硅胶色谱法(梯度:0-100％EtOAc/庚烷)纯化,得到6-溴-N-(4-氟苯基)-1H-苯并咪唑-5-胺(270mg,39％)。LCMS m/z 306.01[M+H]$^+$。

[3382] 步骤2.合成1-(苯磺酰基)-6-溴-N-(4-氟苯基)苯并咪唑-5-胺(C203)

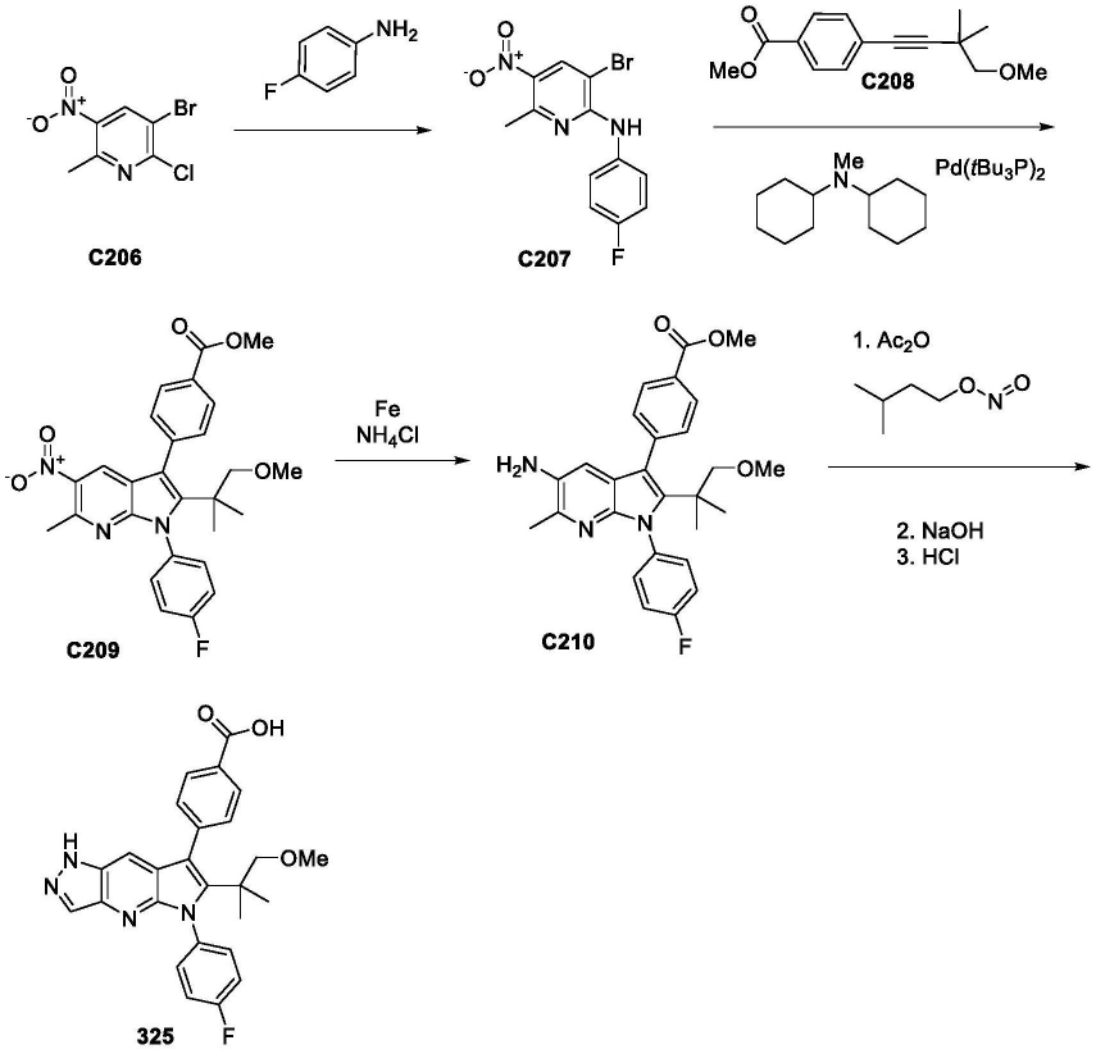
[3383] 化合物203使用对于由C4制备化合物C5所述的方法由C202制备。在Si 40g金柱上纯化且用0-100％乙酸乙酯/庚烷洗脱,得到N-1和N-2经吲唑保护的所需产物1-(苯磺酰基)-6-溴-N-(4-氟苯基)苯并咪唑-5-胺(100mg,41％)。LCMS m/z 446.11[M+H]$^+$。

[3384] 步骤3.合成4-[1-(苯磺酰基)-6-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-5-(4-氟苯基)吡咯并[2,3-f]苯并咪唑-7-基]苯甲酸甲酯(323)

[3385] 化合物324使用对于化合物125的制备所述的方法由C203和C147制备。4-[6-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-f]苯并咪唑-7-基]苯甲酸(8.5mg,20％)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.10(s,2H),8.11(s,1H),8.11-8.05(m,2H),7.69-7.58(m,4H),7.58-7.46(m,2H),6.99(s,1H),6.66(s,1H),2.62(s,2H),1.24(s,6H)。LCMS m/z 453.22[M+H]$^+$。

[3386] 化合物325

[3387] 4-[4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-2,4,10,11-四氮杂三环[7.3.0.03,7]十二烷-1,3(7),5,8,11-戊烯-6-基]苯甲酸(325)

[3388] 

[3389] 步骤1.合成3-溴-N-(4-氟苯基)-6-甲基-5-硝基-吡啶-2-胺(C207)

[3390] 向100mL圆底烧瓶中装入3-溴-2-氯-6-甲基-5-硝基-吡啶(2.69g,10.70mmol)且添加DMSO(22mL)。添加4-氟苯胺(3mL,31.67mmol),且将反应物加热至120℃。30分钟后,将反应混合物冷却至室温,且倾入水(500mL)中,形成绿色沉淀物。通过真空过滤收集此沉淀物,且用过量水洗涤。通过使用80g硅胶金柱以0-20%EtOAc/庚烷作为洗脱剂进行柱色谱法来纯化粗材料。获得呈芥末黄色固体的产物。3-溴-N-(4-氟苯基)-6-甲基-5-硝基-吡啶-2-胺(3.1888g,89%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.14(s,1H),8.56(s,1H),7.66(ddd,J=9.1,5.0,1.7Hz,2H),7.21(td,J=8.8,1.7Hz,2H),2.61(s,3H)。LCMS m/z 325.9[M+H]$^+$。

[3391] 步骤2.合成4-[1-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-6-甲基-5-硝基-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]苯甲酸甲酯(C209)

[3392] 化合物C209如对于化合物125的制备所述使用Larock吲哚环化由C207和C208制备。4-[1-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-6-甲基-5-硝基-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]苯甲酸甲酯(369.2mg,51%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.17(d,J=7.8Hz,2H),8.09(s,1H),7.54(d,J=7.7Hz,2H),7.48-7.41(m,2H),7.30-7.25(m,2H),4.01(s,3H),3.08(s,3H),3.04(s,2H),2.77(s,3H),1.16(s,6H)。LCMS m/z 492.15[M+H]$^+$。

[3393] 步骤3.合成4-[5-氨基-1-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-6-甲基-

吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]苯甲酸甲酯(C210)

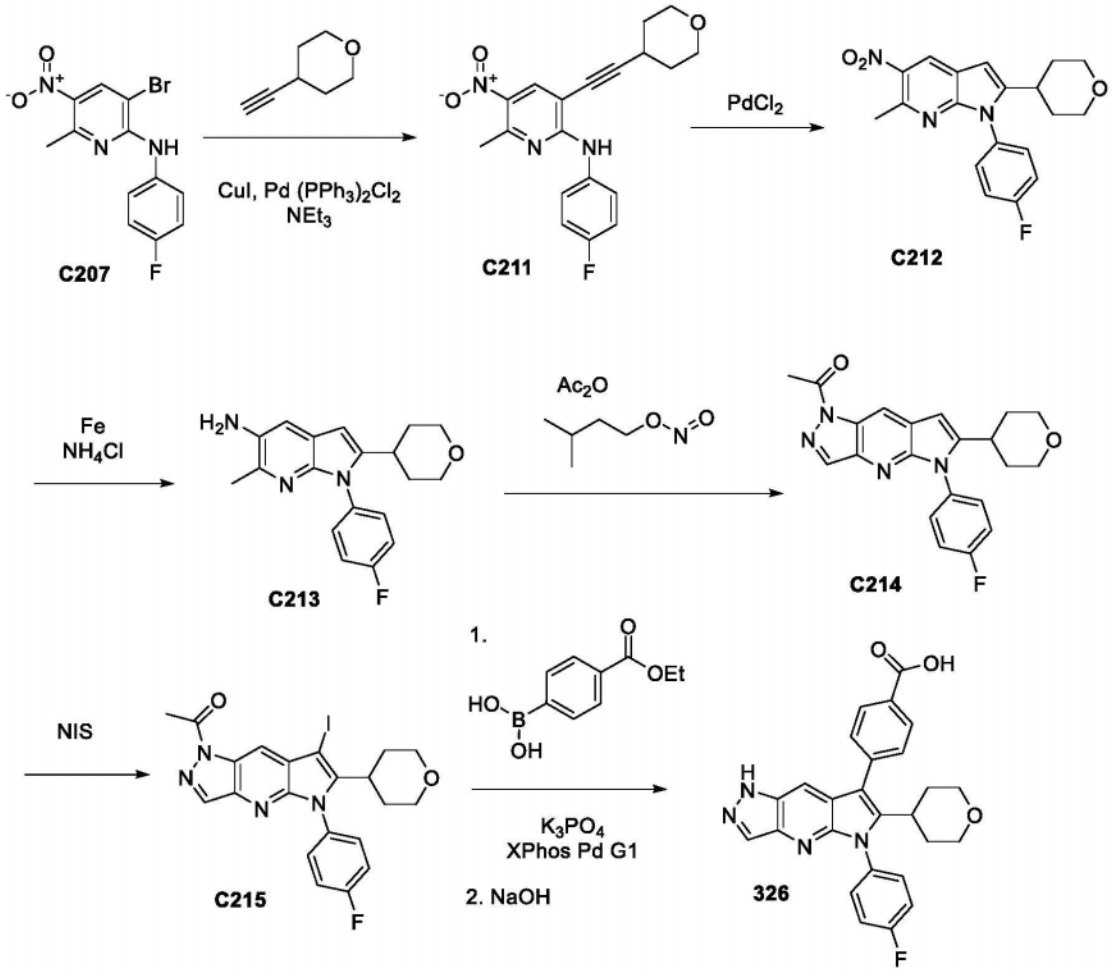
[3394] 向0.5-2mL微波小瓶中装入4-[1-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-6-甲基-5-硝基-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]苯甲酸甲酯C209(30mg,0.06057mmol)、NH_4Cl(18mg,0.3365mmol)和铁(21mg,0.3760mmol)。添加MeOH(250μL),且将所述反应物加热至80℃过周末。回收后,所有起始材料已被消耗。添加水(5mL)和二氯甲烷(5mL)且使混合物穿过相分离器。蒸发溶剂,且将粗材料溶解于少量DMSO中,且通过使用10-100%乙腈于具有0.2%甲酸的水中的梯度在15.5g金C18柱上进行反相色谱法来纯化。获得呈白色固体状的所需产物。4-[5-氨基-1-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-6-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]苯甲酸甲酯(13.0mg,41%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.12(dd,J=8.0,1.7Hz,2H),7.57-7.49(m,2H),7.45(dt,J=6.6,3.4Hz,2H),7.23(t,J=8.1Hz,2H),6.72(s,1H),3.99(s,3H),3.07(s,3H),3.03(s,2H),2.39(s,3H),1.12(s,6H)。LCMS m/z 462.14 $[M+H]^+$。

[3395] 4-[4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-2,4,10,11-四氮杂三环[7.3.0.03,7]十二烷-1,3(7),5,8,11-戊烯-6-基]苯甲酸(325)

[3396] 向1-打兰小瓶中添加4-[5-氨基-1-(4-氟苯基)-2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-6-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]苯甲酸甲酯(13mg,0.02481mmol)和KOAc(3mg,0.03057mmol)。添加氯仿(250μL),且将所述混合物在65℃下搅拌30分钟。接着,逐滴添加乙酸酐(7μL,0.07419mmol),接着添加亚硝酸异戊酯(4μL)。将混合物搅拌3h。添加1,4,7,10,13,16-六氧杂环十八烷(1mg,0.003783mmol),且将所述混合物在65℃下搅拌过夜。将反应混合物用水(5mL)洗涤,且使其穿过相分离器。收集有机相,且蒸发溶剂。将粗材料溶解于THF(240μL)和MeOH(120μL)中,且添加NaOH(149μL,1M,0.1490mmol)。将反应物加热至50℃。30分钟后,根据LCMS,反应完成。蒸发溶剂,且将粗材料溶于少量水中。添加HCl(149μL,1M,0.1490mmol),形成沉淀物。蒸发溶剂,且将粗材料溶于少量DMSO中。通过使用10-100%乙腈于具有0.2%甲酸的水中的梯度在15.5g金C18柱上进行反相色谱法来纯化,得到呈灰白色固体的所需产物。4-[4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-2,4,10,11-四氮杂三环[7.3.0.03,7]十二烷-1,3(7),5,8,11-戊烯-6-基]苯甲酸(3.3mg,26%)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.15(d,J=7.6Hz,2H),8.02(s,1H),7.59(d,J=7.6Hz,2H),7.54(dt,J=9.3,3.2Hz,2H),7.45(s,1H),7.37(t,J=8.2Hz,2H),3.11-3.02(m,5H),1.19(s,6H)。LCMS m/z 459.12$[M+H]^+$。

[3397] 化合物326

[3398] 4-[4-(4-氟苯基)-5-四氢吡喃-4-基-2,4,10,11-四氮杂三环[7.3.0.03,7]十二烷-1,3(7),5,8,11-戊烯-6-基]苯甲酸(326)

[3399] 

[3400] 步骤1.N-(4-氟苯基)-6-甲基-5-硝基-3-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)吡啶-2-胺(C211)

[3401] 化合物211根据对于C2的制备所述的方法通过Sonagashira偶合由C207制备。N-(4-氟苯基)-6-甲基-5-硝基-3-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)吡啶-2-胺(1.0132g,65%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.90(s,1H),8.27(s,1H),7.68(dd,J=8.7,5.1Hz,2H),7.26-7.15(m,2H),3.83(dt,J=11.3,4.2Hz,2H),3.46(t,J=10.6Hz,2H),3.05-2.94(m,1H),2.65(s,3H),1.95-1.85(m,2H),1.79-1.62(m,2H)。LCMS m/z 356.04[M+H]$^+$。

[3402] 步骤2.合成1-(4-氟苯基)-6-甲基-5-硝基-2-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-b]吡啶(C212)

[3403] 向100mL圆底烧瓶中装入N-(4-氟苯基)-6-甲基-5-硝基-3-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)吡啶-2-胺(957mg,2.649mmol)和$PdCl_2$(160mg,0.9023mmol)。添加MeCN(31mL),且将反应物加热至50℃。24h后,根据LCMS,反应完成。蒸发溶剂,且通过使用40g硅胶金柱以0-30%EtOAc/庚烷作为洗脱剂进行柱色谱法来纯化粗材料。获得呈浅橙色固体状的产物。1-(4-氟苯基)-6-甲基-5-硝基-2-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-b]吡啶(534.4mg,54%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.72(s,1H),7.60-7.53(m,2H),7.45(td,J=8.6,1.7Hz,2H),6.68(s,1H),3.84(d,J=11.2Hz,2H),3.28-3.17(m,2H),2.85(p,J=7.7Hz,1H),2.68(s,3H),1.78-1.58(m,4H)。LCMS m/z 356.04[M+H]$^+$。

[3404] 步骤3.合成1-(4-氟苯基)-6-甲基-2-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺

(C213)

[3405] 向10-20mL微波小瓶中装入1-(4-氟苯基)-6-甲基-5-硝基-2-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-b]吡啶(530mg,1.423mmol)、NH_4Cl(1030mg,19.26mmol)和铁(850mg,15.22mmol)。添加MeOH(8mL),且将所述反应物加热至80℃后维持36h。将反应物过滤,且将固体用过量MeOH和CH_2Cl_2洗涤。蒸发滤液,且将粗材料溶解于少量DMSO中,且通过使用10-100%乙腈于具有0.2%甲酸的水中的梯度在50g金C18柱上进行反相色谱法来纯化。获得呈浅棕色固体的所需产物。1-(4-氟苯基)-6-甲基-2-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺(125.5mg,24%)。LCMS m/z 326.08$[M+H]^+$。

[3406] 步骤4.合成1-[4-(4-氟苯基)-5-四氢吡喃-4-基-2,4,10,11-四氮杂三环[7.3.0.03,7]十二烷-1(9),2,5,7,11-戊烯-10-基]乙烯酮(C214)

[3407] 添加1-(4-氟苯基)-6-甲基-2-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺(125mg,0.3842mmol)、乙酸钾(116mg,1.182mmol)和1,4,7,10,13,16-六氧杂环十八烷(217mg,0.8210mmol)、氯仿(5mL),接着添加乙酸酐(110μL,1.166mmol)和亚硝酸异戊酯(110μL,0.8188mmol)。将反应物加热至60℃。6天后,将溶液用饱和$NaHCO_3$洗涤,且使所述混合物穿过相分离器。收集有机相,且蒸发溶剂。通过使用24g硅胶金柱以0-40%EtOAc/庚烷作为洗脱剂进行柱色谱法来纯化粗材料。获得呈浅黄色固体的所需产物。1-[4-(4-氟苯基)-5-四氢吡喃-4-基-2,4,10,11-四氮杂三环[7.3.0.03,7]十二烷-1(9),2,5,7,11-戊烯-10-基]乙酮(26.3mg,18%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.81(d,J=0.8Hz,1H),8.56(d,J=0.8Hz,1H),7.63-7.55(m,2H),7.51-7.43(m,2H),6.77(d,J=0.8Hz,1H),3.90-3.79(m,2H),3.29-3.21(m,2H),3.00-2.86(m,1H),2.74(s,3H),1.76-1.66(m,4H)。LCMS m/z 379.03$[M+H]^+$。

[3408] 步骤5.合成4-[4-(4-氟苯基)-5-四氢吡喃-4-基-2,4,10,11-四氮杂三环[7.3.0.03,7]十二烷-1,3(7),5,8,11-戊烯-6-基]苯甲酸(326)

[3409] 向20mL闪烁管中装入1-[4-(4-氟苯基)-5-四氢吡喃-4-基-2,4,10,11-四氮杂三环[7.3.0.03,7]十二烷-1(9),2,5,7,11-戊烯-10-基]乙酮(25mg,0.06607mmol)和NIS(45mg,0.2000mmol)。添加DCM(2000μL),且将反应物在室温下搅拌。蒸发溶剂,且通过使用12g硅胶金柱以0-40%EtOAc/庚烷作为洗脱剂进行柱色谱法来纯化粗材料。产物C215无需进一步纯化即用于后续步骤中。

[3410] 向0.5-2mL微波小瓶中装入1-[4-(4-氟苯基)-6-碘-5-四氢吡喃-4-基-2,4,10,11-四氮杂三环[7.3.0.03,7]十二烷-1(9),2,5,7,11-戊烯-10-基]乙烯酮、(4-乙氧基羰基苯基)硼酸(30mg,0.1546mmol)和K_3PO_4(65mg,0.3062mmol)。添加二噁烷(250μl)和水(50μL),且将溶液用N_2脱气10分钟。接着,添加XPhos Pd G1(5mg,0.0064mmol),且将所述反应物加热至80℃。2.5h后,添加水(5mL)和二氯甲烷(5mL),且使混合物穿过相分离器。收集有机相,且蒸发溶剂。使粗材料直接经受下一反应。

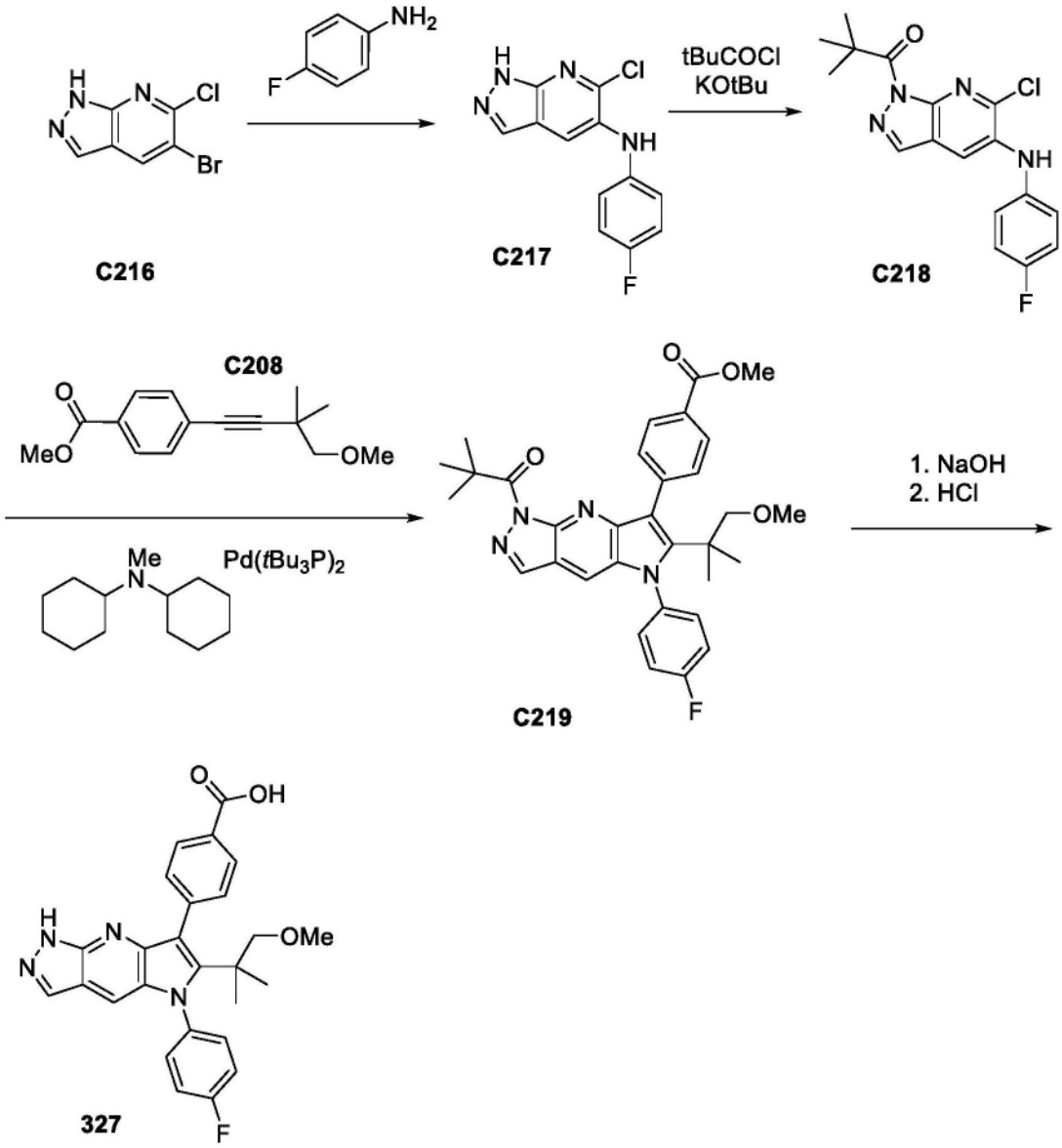
[3411] 向20mL闪烁管中装入粗反应混合物,且将其溶解于THF(1000μL)和MeOH(500μL)中。添加NaOH(396μL 1M,0.3960mmol),且将所述反应物加热至50℃。30分钟后,根据LCMS,反应完成。蒸发溶剂,且将粗材料溶于少量水中。添加HCl(396μL 1M,0.3960mmol),形成沉淀物。蒸发溶剂,且将粗材料溶解于少量DMSO中,且通过使用10-100%乙腈于具有0.2%甲酸改性剂的水中的梯度在15.5g金C18柱上进行反相色谱法来纯化。获得呈白色固体状的所需产物。4-[4-(4-氟苯基)-5-四氢吡喃-4-基-2,4,10,11-四氮杂三环[7.3.0.03,7]十二

烷-1,3(7),5,8,11-戊烯-6-基]苯甲酸(2.5mg,8%)。LCMS m/z 457.1[M+H]$^+$。

[3412] 化合物327

[3413] 4-[10-(4-氟苯基)-11-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-2,4,5,10-四氮杂三环[7.3.0.03,7]十二烷-1,3(7),5,8,11-戊烯-12-基]苯甲酸(327)

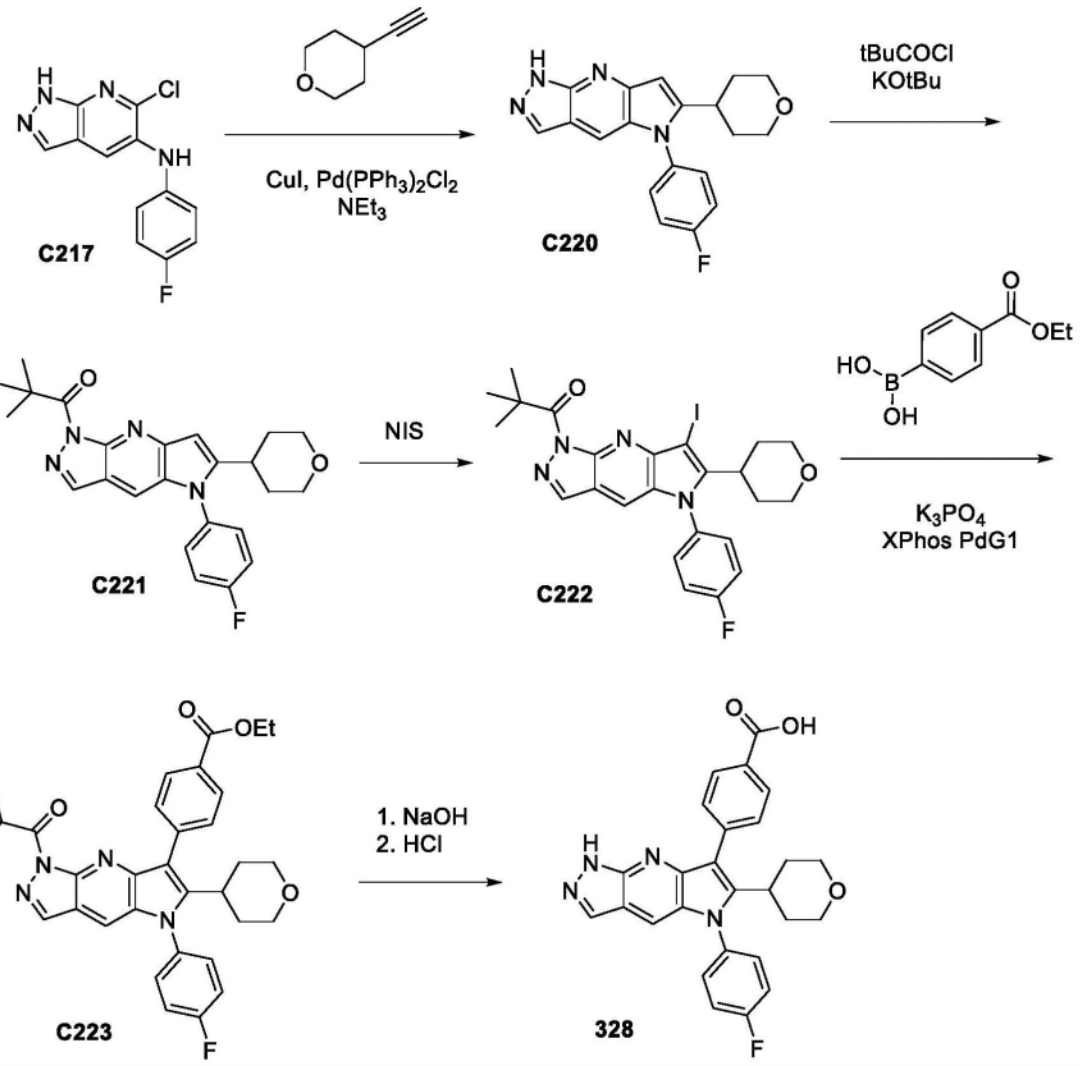
[3414]



[3415] 化合物327使用如对于化合物125的制备所述的方法由C218制备。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.14(d,J=7.7Hz,2H),8.00(s,1H),7.65-7.52(m,4H),7.43-7.34(m,3H),3.39-3.27(m,5H),1.20(s,6H)。LCMS m/z 459.12[M+H]$^+$。

[3416] 化合物328

[3417] 4-[10-(4-氟苯基)-11-四氢吡喃-4-基-2,4,5,10-四氮杂三环[7.3.0.03,7]十二烷-1,3(7),5,8,11-戊烯-12-基]苯甲酸(328)

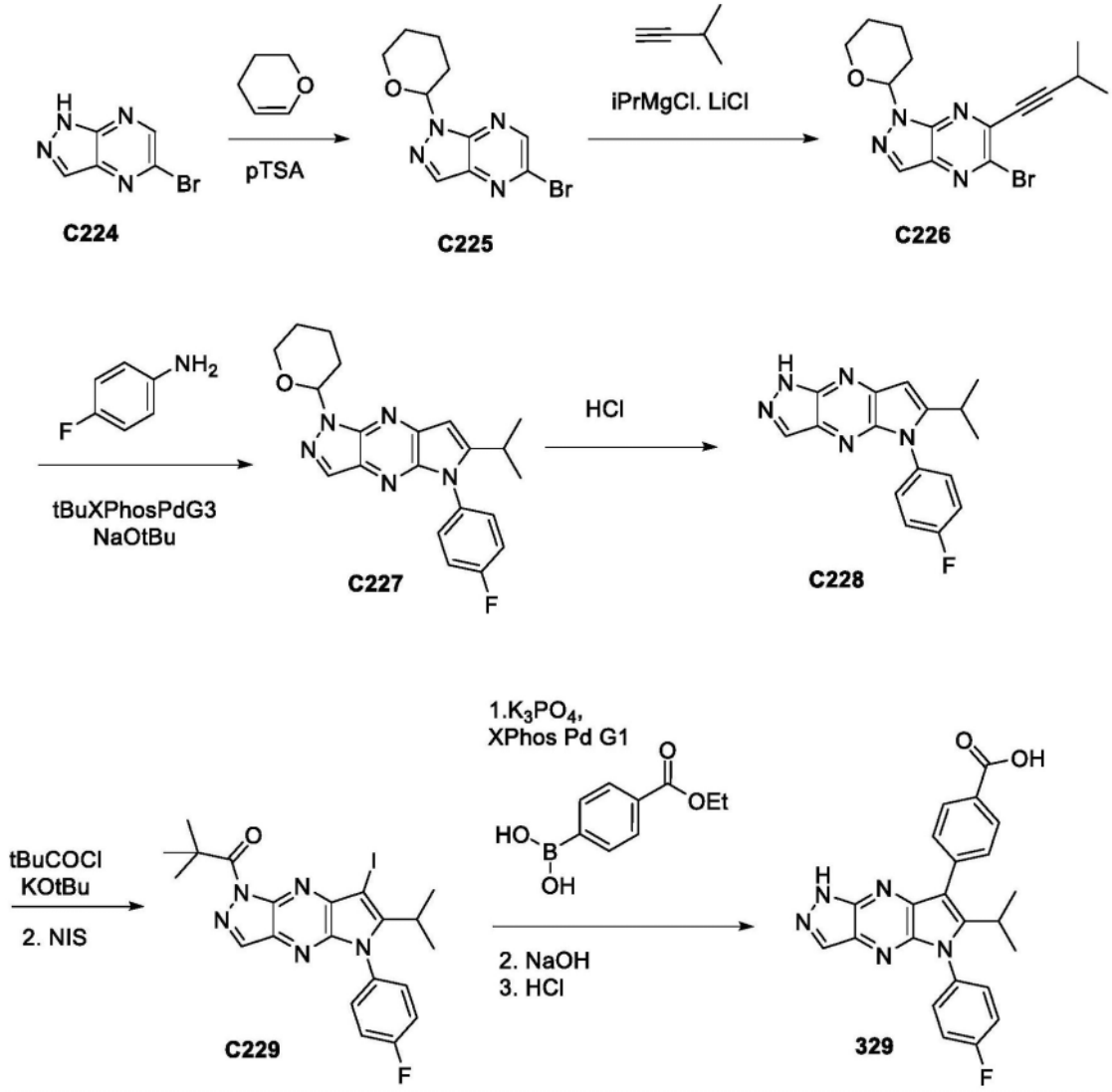
[3418] 

[3419] 化合物328使用对于化合物108的制备所述的方法由C217制备。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.14(s,1H),12.97(s,1H),8.06(d,J＝8.4Hz,3H),7.68(dd,J＝8.5,4.9Hz,4H),7.57(s,1H),7.53(t,J＝8.5Hz,2H),3.74(d,J＝11.2Hz,2H),3.18-3.04(m,3H),1.77-1.65(m,4H)。LCMS m/z 457.1[M+H]$^+$。

[3420] 化合物329

[3421] 4-[10-(4-氟苯基)-11-异丙基-2,4,5,8,10-五氮杂三环[7.3.0.03,7]十二烷-1,3(7),5,8,11-戊烯-12-基]苯甲酸(329)

[3422]



[3423] 步骤1.合成5-溴-1-四氢吡喃-2-基-吡唑并[3,4-b]吡嗪(C225)

[3424] 向5-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(1.315g,6.608mmol)和3,4-二氢-2H-吡喃(1.8mL,19.73mmol)于二氯甲烷(22mL)中的溶液中添加p-TsOH(水(1))(126mg,0.6624mmol)。

[3425] 将反应物在室温下搅拌过夜且用碳酸氢钠饱和溶液淬灭。分离各相,且将水相用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层经Na_2SO4干燥,过滤且蒸发。通过硅胶柱(40g柱)以100:0至50:50EtOAc/庚烷洗脱进行纯化,得到5-溴-1-四氢吡喃-2-基-吡唑并[3,4-b]吡嗪(1.67g,87%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.55(s,1H),8.26(s,1H),6.02(dd,J=10.3,2.6Hz,1H),4.15-4.06(m,1H),3.85-3.74(m,1H),2.72-2.60(m,1H),2.21-2.15(m,1H),2.05-1.96(m,1H),1.85-1.75(m,2H),1.69-1.64(m,1H)。LCMS m/z 296.25$[M+H]^+$。

[3426] 步骤2:合成5-溴-6-(3-甲基丁-1-炔基)-1-四氢吡喃-2-基-4,7-二氢吡唑并[3,4-b]吡嗪(C226)

[3427] 5-溴-6-(3-甲基丁-1-炔基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑并[3,4-b]吡嗪

[3428] 在室温下,向3-甲基丁-1-炔(72mg,1.057mmol)于THF(1.0mL)中的溶液中缓慢添加氯(异丙基)氯化锂镁(598μL,1.3M,0.7774mmol)。将混合物搅拌15min后,将反应物在40℃下加热45min且冷却至-78℃。逐滴添加5-溴-1-四氢吡喃-2-基-吡唑并[3,4-b]吡嗪

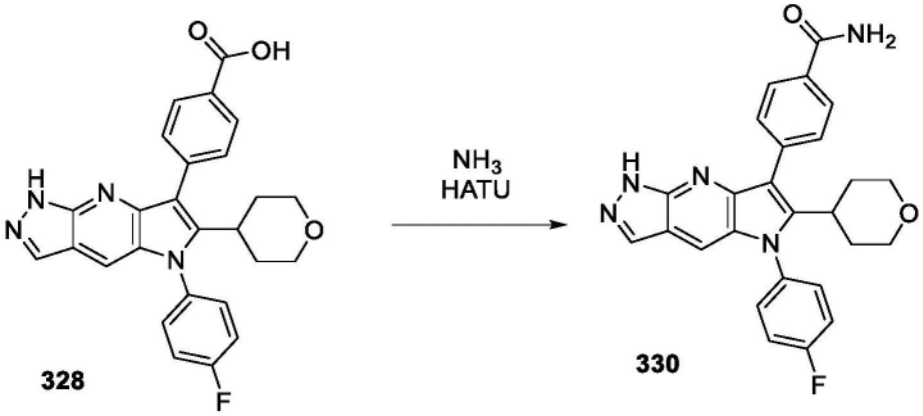
(100mg,0.3532mmol)于THF(1.0mL)中的溶液。将反应物在-78℃下搅拌30min,接着使其升温至0℃,搅拌30min。将混合物升温至室温,搅拌1小时,接着在65℃下加热45min。将产物立即用于后续反应中。5-溴-6-(3-甲基丁-1-炔基)-1-四氢吡喃-2-基-4,7-二氢吡唑并[3,4-b]吡嗪(124mg,80%)LCMS m/z 351.05[M+H]$^+$。

[3429] 步骤3-9.合成4-[10-(4-氟苯基)-11-异丙基-2,4,5,8,10-五氮杂三环[7.3.0.03,7]十二烷-1,3(7),5,8,11-戊烯-12-基]苯甲酸(329)

[3430] 化合物329如对于由C2制备S3所述且接着对于化合物107的制备所述由C226制备。通过用HCl处理进行去除THP保护基的额外步骤。4-[10-(4-氟苯基)-11-异丙基-2,4,5,8,10-五氮杂三环[7.3.0.03,7]十二烷-1,3(7),5,8,11-戊烯-12-基]苯甲酸(5.3mg,13%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.61(s,1H),8.27(s,1H),8.08(d,J=8.4Hz,2H),7.72-7.65(m,4H),7.53-7.44(m,2H),3.34-3.27(overlap water peak,m,1H),1.17(d,J=7.1Hz,6H)。LCMS m/z 416.15[M+H]$^+$。

[3431] 化合物330

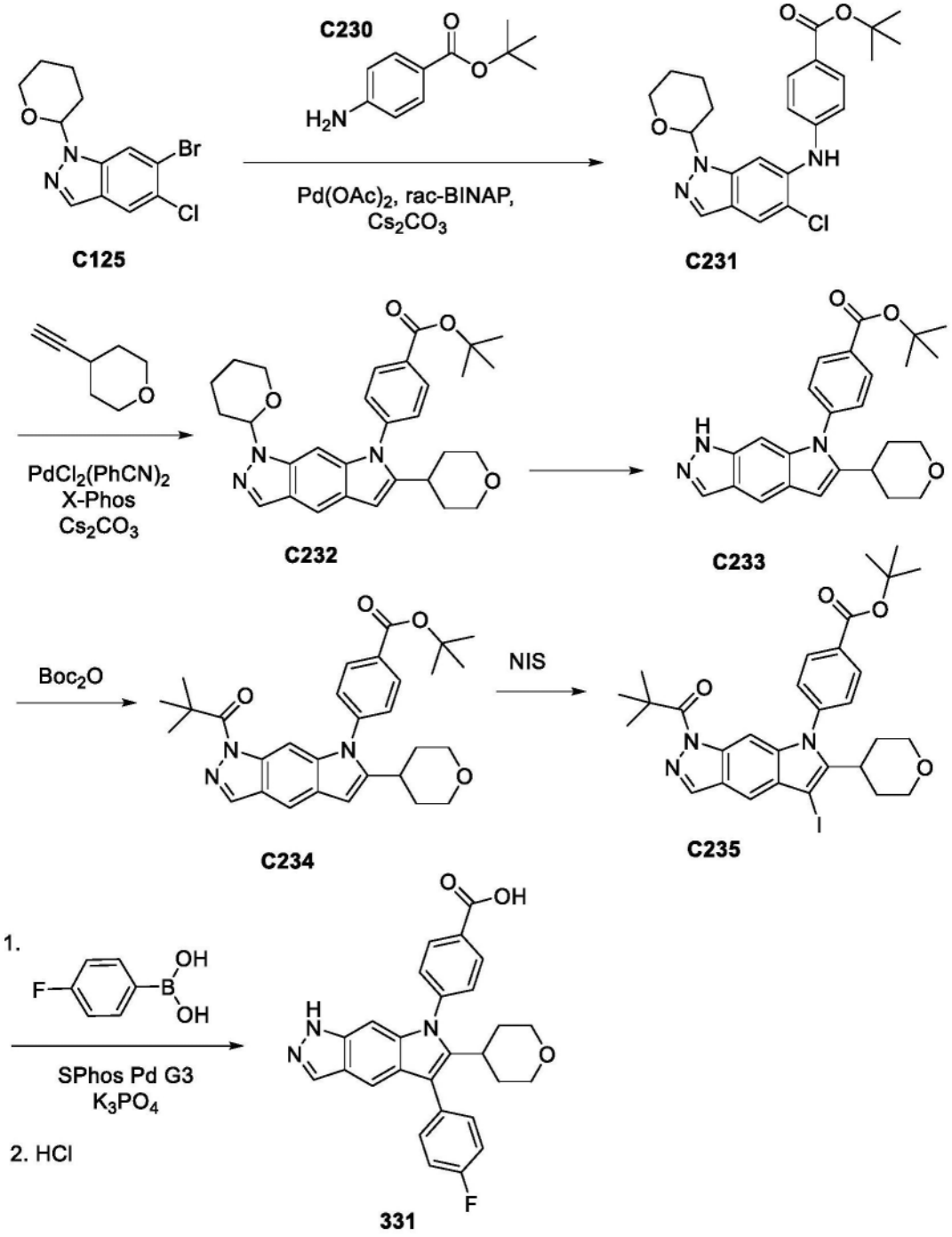
[3432] 4-[10-(4-氟苯基)-11-四氢吡喃-4-基-2,4,5,10-四氮杂三环[7.3.0.03,7]十二烷-1,3(7),5,8,11-戊烯-12-基]苯甲酰胺(330)

[3433] 

[3434] 化合物330使用对于化合物128的制备所述的方法由化合物328制备。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.39(s,1H),8.20(s,1H),8.12-8.03(m,2H),7.72-7.61(m,4H),7.54-7.43(m,2H),3.79(dd,J=11.3,3.9Hz,2H),3.19(td,J=11.6,2.6Hz,2H),3.15-3.04(m,1H),1.86-1.65(m,4H)。LCMS m/z 456.37[M+H]$^+$。

[3435] 化合物331

[3436] 4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[3,2-f]吲唑-7-基]苯甲酸(331)



[3437]

[3438] 步骤1.合成4-[(5-氯-1-四氢吡喃-2-基-吲唑-6-基)氨基]苯甲酸叔丁酯(C231)

[3439] 向30mL微波小瓶中装入6-溴-5-氯-1-四氢吡喃-2-基-吲唑(1g,3.169mmol)、4-氨基苯甲酸叔丁酯(748mg,3.871mmol)、$Pd_2(dba)_3$(142mg,0.1551mmol)、外消旋-BINAP(120mg,0.19mmol)和Cs_2CO_3(1.63g,5.03mmol)。添加4-氨基苯甲酸叔丁酯(748mg,3.871mmol)于THF(20mL)中的溶液。将所述混合物用N_2鼓泡。将小瓶密封且在80℃下加热10h。将混合物冷却至室温,分配于EtOAc和水中,用EtOAc萃取(3×)。将有机相经Na_2SO_4干燥,过滤且蒸发。通过硅胶色谱法(24g硅胶,EtOAc/庚烷0-50%)纯化且接着进行第二次(24g硅胶,EtOAc/DCM 0-30%)纯化,得到产物。

[3440] 4-[(5-氯-1-四氢吡喃-2-基-吲唑-6-基)氨基]苯甲酸叔丁酯(948mg,70%)。^1H

NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.99(d,J＝8.8Hz,2H),7.91(d,J＝0.9Hz,1H),7.78(s,1H),7.56(t,J＝0.7Hz,1H),7.23(d,J＝8.7Hz,2H),6.46(s,1H),5.58(dd,J＝9.2,2.6Hz,1H),4.08-3.89(m,1H),3.83-3.53(m,1H),2.52(ddd,J＝13.3,10.1,6.8Hz,1H),2.24-2.07(m,2H),1.82-1.60(m,3H),1.62(s,9H)。LCMS m/z 428.2[M+H]$^+$。

[3441] 步骤2.合成4-(1-四氢吡喃-2-基-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[3,2-f]吲唑-7-基)苯甲酸叔丁酯(C232)

[3442] 向30mL微波管中装入$PdCl_2(PhCN)_2$(42mg,0.1095mmol)、X-Phos(157mg,0.3293mmol)、Cs_2CO_3(1.8g,5.525mmol)和乙腈(5mL)。将所述混合物用N_2鼓泡。添加4-[(5-氯-1-四氢吡喃-2-基-吲唑-6-基)氨基]苯甲酸叔丁酯(940mg,2.197mmol)于乙腈(15mL)中的溶液。5min后,添加含4-[(5-氯-1-四氢吡喃-2-基-吲唑-6-基)氨基]苯甲酸叔丁酯(940mg,2.197mmol)的乙腈(4mL)。将小瓶密封且在80℃下加热3h。浓缩混合物。将残余物悬浮于水中,并添加8mL 1N HCl。用DCM(3×)萃取混合物。将有机相经Na_2SO_4干燥,过滤且蒸发。通过硅胶色谱法(40g硅胶,EtOAc/庚烷0-50%)得到产物。4-(1-四氢吡喃-2-基-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[3,2-f]吲唑-7-基)苯甲酸酯(448mg,37%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.25(d,J＝8.7Hz,2H),8.12(d,J＝0.8Hz,1H),7.88(d,J＝1.0Hz,1H),7.50(d,J＝8.3Hz,2H),7.03(d,J＝1.0Hz,1H),6.54(d,J＝0.9Hz,1H),5.60(dd,J＝9.2,2.8Hz,1H),4.10-3.85(m,3H),3.77-3.54(m,2H),3.35(tt,J＝11.6,2.6Hz,2H),2.87(td,J＝11.2,5.6Hz,1H),2.62(m,1H),2.26-1.73(m,8H),1.68(s,9H)。LCMS m/z 502.28[M+H]$^+$。

[3443] 步骤3.合成4-(6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[3,2-f]吲唑-7-基)苯甲酸叔丁酯(C233)

[3444] 向4-(1-四氢吡喃-2-基-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[3,2-f]吲唑-7-基)苯甲酸叔丁酯(222mg,0.4049mmol)于MeOH(10mL)中的溶液中添加甲醇(盐酸盐)(3mL,1.25M,3.750mmol)(含HCl的MeOH)。将混合物装入密封小瓶中,且在50℃下搅拌3h。用干冰冷却所述混合物,添加2-甲基丙-2-醇盐(钾离子(1))(1.3mL,1M,1.300mmol)至中和(pH约9)。将混合物蒸发。将残余物溶解在DCM中,添加盐水。用DCM(3×)萃取混合物。将有机相经Na_2SO_4干燥,过滤且蒸发。通过硅胶色谱法(4g硅胶,EtOAc/庚烷0-50%)纯化,得到产物。白色固体。4-(6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[3,2-f]吲唑-7-基)苯甲酸叔丁酯(131mg,67%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ10.11(s,1H),8.23(d,J＝8.4Hz,2H),8.15(d,J＝1.1Hz,1H),7.91(d,J＝1.1Hz,1H),7.55-7.41(m,2H),7.02(q,J＝1.0Hz,1H),6.55(d,J＝0.8Hz,1H),3.99(ddd,J＝11.6,4.2,2.0Hz,2H),3.49-3.26(m,2H),2.89(ddt,J＝15.3,11.0,4.2Hz,1H),1.94-1.70(m,4H),1.67(s,9H)。LCMS m/z 418.26[M+H]$^+$。

[3445] 步骤4.合成4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[3,2-f]吲唑-7-基]苯甲酸叔丁酯(C234)

[3446] 将4-(6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[3,2-f]吲唑-7-基)苯甲酸叔丁酯(50mg,0.1061mmol)和2,2-二甲基丙酸2,2-二甲基丙酰酯(2mL,9.858mmol)的混合物在80℃下加热90min。在70℃下在真空中蒸发所述混合物。将残余物悬浮于碳酸氢钠水溶液中,用DCM萃取(3×)。将有机相经Na_2SO_4干燥,过滤且蒸发。通过硅胶色谱法(2×4g硅胶,0-30%)得到呈白色固体状的产物。4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[3,2-f]吲唑-7-基]苯甲酸叔丁酯(57mg,107%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.21-8.10(m,2H),8.08(d,J＝

0.8Hz,1H),8.04(d,J=0.9Hz,1H),7.79(d,J=1.0Hz,1H),7.43-7.29(m,2H),6.50(d,J=0.8Hz,1H),3.89(dd,J=10.8,3.7Hz,2H),3.26(td,J=11.6,2.7Hz,2H),2.88-2.72(m,1H),1.84-1.63(m,4H),1.59(s,9H),1.47(s,9H)。LCMS m/z 502.3[M+H]$^+$。

[3447] 步骤5.合成4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-碘-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[3,2-f]吲唑-7-基]苯甲酸叔丁酯(C235)

[3448] 向4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[3,2-f]吲唑-7-基]苯甲酸叔丁酯(124mg,0.2472mmol)于DCM(15mL)中的溶液中添加NIS(115mg,0.5111mmol),10分钟后,根据LCMS,反应完成。30min后,将混合物装载到2×4g硅胶上,且用0-30%EtOAc/庚烷作为洗脱剂进行洗脱。4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-碘-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[3,2-f]吲唑-7-基]苯甲酸叔丁酯(154mg,99%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.34-8.16(m,3H),7.97(d,J=0.9Hz,1H),7.81(d,J=0.9Hz,1H),7.39(d,J=8.5Hz,2H),4.03(dd,J=11.5,4.2Hz,2H),3.34(td,J=11.8,1.8Hz,2H),3.02(tt,J=12.4,3.6Hz,1H),2.48(qd,J=12.6,4.4Hz,2H),1.69(s,9H),1.65-1.57(m,2H),1.55(s,9H)。LCMS m/z628.28[M+H]$^+$。

[3449] 步骤6.合成4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[3,2-f]吲唑-7-基]苯甲酸叔丁酯

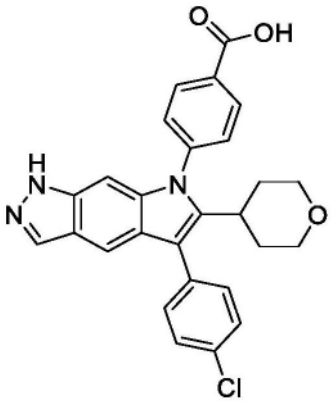
[3450] 在30mL微波小瓶中装入4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-碘-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[3,2-f]吲唑-7-基]苯甲酸叔丁酯(63mg,0.1004mmol)、(4-氟苯基)硼酸(37mg,0.26mmol)、K_3PO_4(74mg,0.35mmol)和SPhos Pd G3(6mg,0.007670mmol)。添加二噁烷(7mL)和水(200μL)。将悬浮液用N_2鼓泡。将小瓶密封并在100℃下微波加热2h,冷却至室温,并蒸发。将残余物悬浮于水中,用DCM(3x)萃取。将有机相经Na_2SO_4干燥,过滤且蒸发。通过硅胶色谱法(4g硅胶,EtOAc/庚烷0-30%)纯化,得到产物。4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[3,2-f]吲唑-7-基]苯甲酸叔丁酯(58.7mg,98%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.25(d,J=8.4Hz,2H),8.10(d,J=0.8Hz,1H),8.01(t,J=0.9Hz,1H),7.58(d,J=1.0Hz,1H),7.54-7.42(m,4H),7.23(t,J=8.7Hz,2H),3.90-3.79(m,2H),3.20(td,J=11.8,1.9Hz,2H),2.97(tt,J=12.3,3.5Hz,1H),1.93-1.73(m,2H),1.70(s,9H),1.65(m,2H),1.55(s,9H)。LCMS m/z 595.42[M+H]$^+$。

[3451] 步骤7.合成4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[3,2-f]吲唑-7-基]苯甲酸(331)

[3452] 将4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[3,2-f]吲唑-7-基]苯甲酸叔丁酯(58.7mg,0.099mmol)于THF(2mL)和H_2O(0.5mL)中的溶液用LiOH(200μL,5M,1.0mmol)处理18h。浓缩混合物。将残余物溶解于MeOH(1mL)中,用6N HCl酸化,用DMSO(1mL)稀释,通过棉塞过滤。通过反相HPLC(Waters,乙腈/水/0.1%TFA 0-90%)纯化滤液。收集纯级分且冻干,得到产物。4-[5-(4-氟苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[3,2-f]吲唑-7-基]苯甲酸(三氟乙酸盐)(27.9mg,40%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.53(s,1H),8.31-8.14(m,2H),8.03(d,J=1.0Hz,1H),7.77-7.62(m,2H),7.62-7.47(m,3H),7.46-7.30(m,2H),6.79(s,1H),3.83-3.49(m,2H),3.08(td,J=11.2,4.3Hz,2H),2.93(p,J=8.4,7.6Hz,1H),1.65(dd,J=8.0,3.3Hz,4H)。LCMS m/z 456.24[M+H]$^+$。

[3453] 化合物332

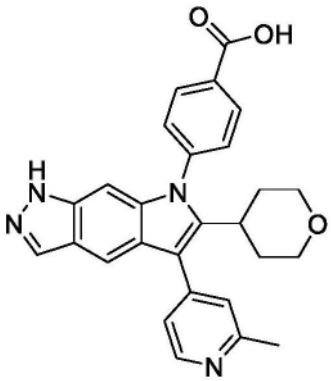
[3454] 4-[5-(4-氯苯基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[3,2-f]吲唑-7-基]苯甲酸(332)

[3455] 

[3456] 化合物332根据对于化合物331的制备所述的方法由C232制备。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.53(s,1H),8.23(d,J＝8.5Hz,2H),8.04(d,J＝1.0Hz,1H),7.70(d,J＝8.5Hz,2H),7.60(d,J＝8.5Hz,2H),7.56-7.49(m,3H),6.79(t,J＝1.1Hz,1H),3.88-3.60(m,2H),3.09(dq,J＝11.2,6.2Hz,2H),2.94(q,J＝7.4,6.9Hz,1H),1.65(dd,J＝8.2,3.2Hz,4H)。LCMS m/z 472.13[M+H]$^+$。

[3457] 化合物333

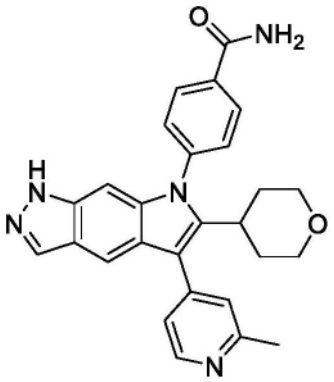
[3458] 4-[5-(2-甲基-4-吡啶基)-6-四氢吡喃-4-基-1H-吡咯并[3,2-f]吲唑-7-基]苯甲酸(333)

[3459] 

[3460] 化合物333根据对于化合物331的制备所述的方法由C232制备。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.39(s,1H),12.63(s,1H),8.77(d,J＝5.9Hz,1H),8.31-8.17(m,2H),8.12(d,J＝1.0Hz,1H),7.91(d,J＝5.3Hz,2H),7.82(d,J＝5.7Hz,1H),7.72(d,J＝8.5Hz,2H),6.74(t,J＝1.1Hz,1H),3.75(d,J＝11.0Hz,2H),3.26-3.04(m,3H),2.77(s,3H),1.70(q,J＝12.1,11.5Hz,4H)。LCMS m/z 453.22[M+H]$^+$。

[3461] 化合物334

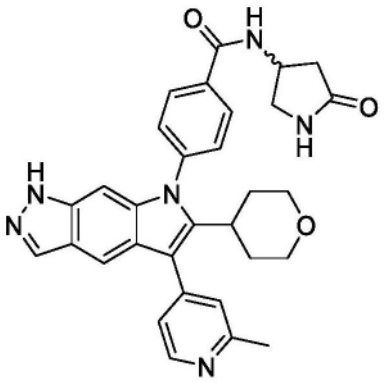
[3462] 4-(5-(2-甲基吡啶-4-基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[3,2-f]吲唑-7(1H)-基)苯甲酰胺(334)

[3463] 

[3464] 化合物334根据对于化合物128的制备所述的方法由化合物333制备。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.63(d,J＝5.8Hz,1H),8.24-8.15(m,2H),8.12-8.04(m,1H),7.87(m,1H),7.82(m,1H),7.75(d,J＝5.8Hz,1H),7.67-7.60(m,2H),6.84(t,J＝1.1Hz,1H),3.83(dd,J＝11.6,4.0Hz,2H),3.25(m,2H),3.18(m,1H),2.78(s,3H),1.84(qd,J＝12.2,11.5,4.1Hz,2H),1.76(d,J＝13.0Hz,2H)。LCMS m/z 452.35[M+H]$^+$。

[3465] 化合物335

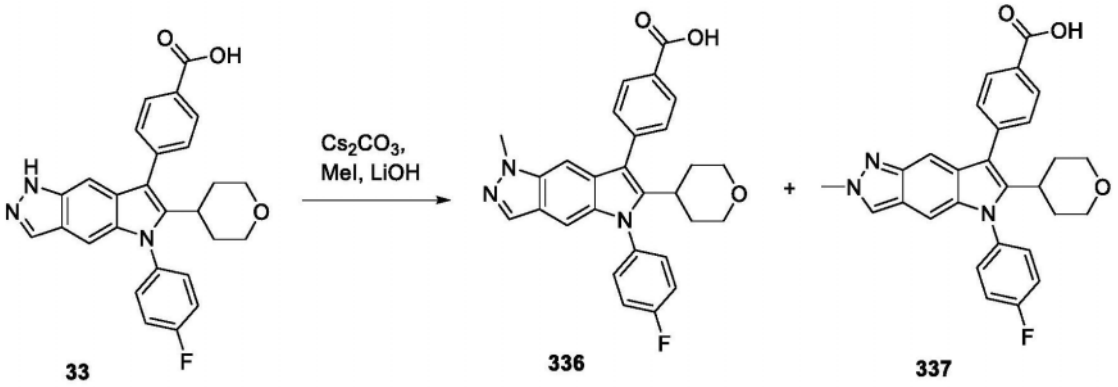
[3466] 4-(5-(2-甲基吡啶-4-基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[3,2-f]吲唑-7(1H)-基)-N-(5-氧代基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺(335)

[3467] 

[3468] 化合物335使用对于化合物128的制备所述的方法通过HATU偶合由化合物333和4-氨基吡咯烷-2-酮制备。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.56(d,J＝5.3Hz,1H),8.18-8.13(m,2H),8.05(d,J＝1.1Hz,1H),7.72(d,J＝1.2Hz,1H),7.67-7.59(m,2H),7.56(br s,1H),7.49(dd,J＝5.5,1.6Hz,1H),6.83(t,J＝1.1Hz,1H),4.82(m,1H),3.86(dd,J＝10.6,7.3Hz,1H),3.80(dd,J＝11.5,3.9Hz,2H),3.43(dd,J＝10.5,4.4Hz,1H),3.27-3.17(m,2H),3.17-3.04(m,1H),2.88-2.81(m,1H),2.68(s,3H),2.49(dd,J＝17.3,5.3Hz,1H),1.81(qd,J＝12.3,11.9,4.2Hz,2H),1.72(d,J＝12.9Hz,2H)。LCMS m/z 535.38[M+H]$^+$。

[3469] 化合物336和337

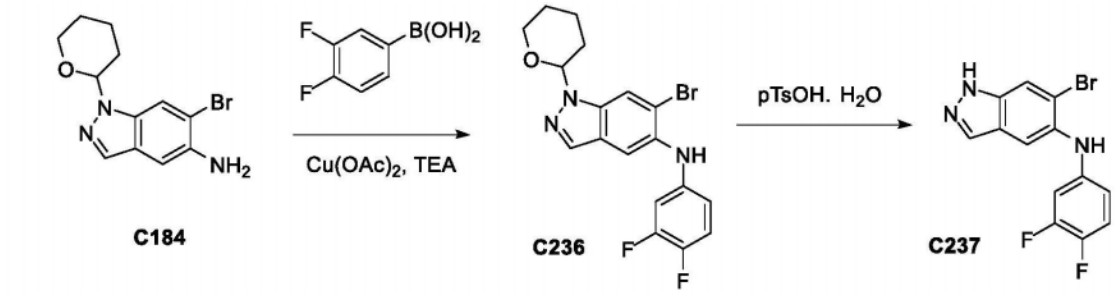
[3470] 4-[5-(4-氟苯基)-1-甲基-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(336)和4-[5-(4-氟苯基)-2-甲基-6-四氢吡喃-4-基-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(337)

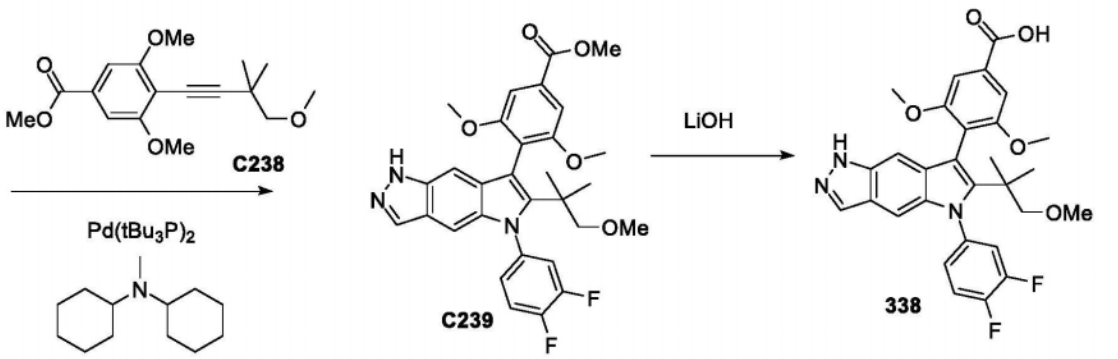
[3471] 

[3472] 向33(50mg,0.11mmol)和Cs_2CO_3(108mg,0.33mmol)于四氢呋喃(1mL)中的溶液中添加甲基碘(17μL,0.27mmol)。将反应混合物用氮气冲洗,且在65℃下搅拌15h。添加甲醇(1mL)和LiOH(500μL 2M,1.0mmol)且在65℃下继续进一步搅拌4h,且将所述混合物浓缩至干燥,用DMSO/水的混合物稀释,且注入C18 50g柱上。通过反相色谱法(柱:C18。梯度:10-100%MeCN于具有0.1%甲酸的水中),得到336(13.5mg,49%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.25-12.68(bs,1H),8.16-8.07(m,2H),7.97(d,J=0.9Hz,1H),7.71-7.57(m,4H),7.57-7.44(m,2H),7.38-7.29(m,1H),7.07(d,J=1.1Hz,1H),3.97(s,3H),3.78-3.65(m,2H),3.17-2.94(m,3H),1.74-1.56(m,4H)。LCMS m/z 470.3[M+H]$^+$和337(12.5mg,36%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.35-12.5(bs,1H),8.26(s,1H),8.18-8.05(m,2H),7.70-7.56(m,4H),7.56-7.44(m,2H),7.39(s,1H),6.96(d,J=1.2Hz,1H),4.17(s,3H),3.73(d,J=11.0Hz,2H),3.18-2.91(m,3H),1.76-1.54(m,4H)。LCMS m/z 470.25[M+H]$^+$。

[3473] 化合物338

[3474] 4-[5-(3,4-二氟苯基)-6-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲哚-7-基]-3,5-二甲氧基-苯甲酸(338)



[3475] 

[3476] 步骤1:合成6-溴-N-(3,4-二氟苯基)-1-四氢吡喃-2-基-吲哚-5-胺(C236)

[3477] 向C184(20.4g,68.88mmol)和3,4-二氟苯基)硼酸(35.15g,222.6mmol)于二氯甲

烷(300mL)中的溶液中添加TEA(32mL,229.6mmol),接着添加57g 3Å分子筛,接着添加Cu(OAc)$_2$(25.32g,204.9mmol)。将蓝绿色反应在室温下搅拌15h。将反应物过滤,且将滤液用二氯甲烷(200mL)稀释并用饱和NH_4Cl水溶液(500mL)洗涤,所述水溶液中已添加NH_4OH溶液(120mL)。将有机层用水洗涤,分离,干燥($MgSO_4$),过滤,且真空蒸发,以获得深棕色油状物。将所述油状物溶解于二氯甲烷中且经硅胶塞过滤。将所述塞用10%EtOAc/二氯甲烷洗脱,直到洗脱出所有产物。真空蒸发滤液,得到C236(15.5g,55%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.98-7.73(m,2H),7.48(s,1H),7.05(dt,J=10.1,8.9Hz,1H),6.83(ddd,J=12.1,6.8,2.8Hz,1H),6.69(dtd,J=8.6,3.3,1.6Hz,1H),5.79(s,1H),5.64(dd,J=9.2,2.5Hz,1H),4.03(ddt,J=11.7,3.5,2.1Hz,1H),3.87-3.61(m,1H),2.67-2.37(m,1H),2.11(dddd,J=19.4,13.2,6.0,3.4Hz,2H),1.86-1.57(m,3H)。^{19}F NMR(282MHz,氯仿-d)δ-136.07(d,J=22.0Hz),-147.19(d,J=22.0Hz)ppm。LCMS m/z 408.23$[M+H]^+$;

[3478] 步骤2:合成6-溴-N-(3,4-二氟苯基)-1H-吲唑-5-胺(C237)

[3479] 向C236(1.21g,2.96mmol)于MeOH(20mL)中的溶液中添加TsOH(水(1))(820mg,4.31mmol)。将反应混合物回流2h,且倒入至大约100mL饱和$NaHCO_3$水溶液中(注意:观测到气体逸出)。沉淀出灰白色固体,将其过滤且用水洗涤。将滤饼溶解于EtOAc(50mL)中,用$MgSO_4$干燥,且经硅胶塞过滤。将所述塞用EtOAc洗脱,且在真空中蒸发滤液,得到灰白色固体。将固体用二氯甲烷研磨,且蒸发溶剂。将此过程再重复一次且将所得固体真空干燥,得到C237(900mg,94%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.14(s,1H),8.10-7.86(m,2H),7.76(d,J=30.4Hz,2H),7.18(dt,J=10.7,9.1Hz,1H),6.64(ddd,J=13.3,7.0,2.7Hz,1H),6.50(dq,J=9.6,2.6,2.1Hz,1H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-138.14(d,J=23.2Hz),-152.57(d,J=23.1Hz)ppm。LCMS m/z 324.06$[M+H]^+$;

[3480] 步骤3:合成4-[5-(3,4-二氟苯基)-6-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]-3,5-二甲氧基-苯甲酸甲酯(C239)

[3481] 将C237(50mg,0.15mmol)、C238(60mg,0.18mmol)和N-环己基-N-甲基-环己胺(100μL,0.47mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的溶液用氮气脱气10min。接着,添加Pd(t-$Bu_3P)_2$(6mg,0.012mmol),且将所述反应物再脱气5min,接着在105℃下加热且搅拌15h。将反应物冷却至室温,用水稀释,且用EtOAc萃取。使有机层穿过相分离器,且浓缩。通过硅胶色谱法(24g柱,0-30%EtOAc/庚烷)纯化粗材料,得到C239(38mg,45%)LCMS m/z 550.32[M+H]+;

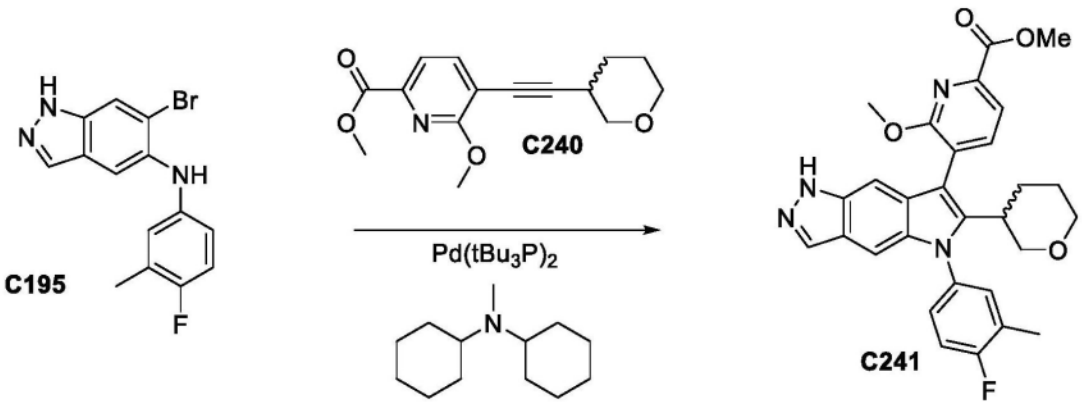
[3482] 步骤4:合成4-[5-(3,4-二氟苯基)-6-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]-3,5-二甲氧基-苯甲酸(338)

[3483] 向C239(38mg,0.07mmol)于THF(1mL)、MeOH(0.5mL)和水(0.5mL)中的溶液中添加LiOH(16.56mg,0.7mmol)。将反应物在室温下搅拌45min。接着将反应物用1M HCl酸化,用EtOAc萃取,且浓缩。通过反相HPLC纯化粗材料。方法:C18 Waters Sunfire柱(30×150mm,5微米)。梯度:MeCN于具有0.1%三氟乙酸的水中,得到338(13.2mg,33%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.38(s,1H),7.94(d,J=1.0Hz,1H),7.76-7.63(m,2H),7.36(s,3H),6.86(d,J=1.1Hz,1H),6.68(t,J=1.1Hz,1H),3.74(s,6H),3.07(d,J=2.7Hz,2H),3.00(s,3H),1.08(s,7H)。LCMS m/z 536.21$[M+H]^+$;

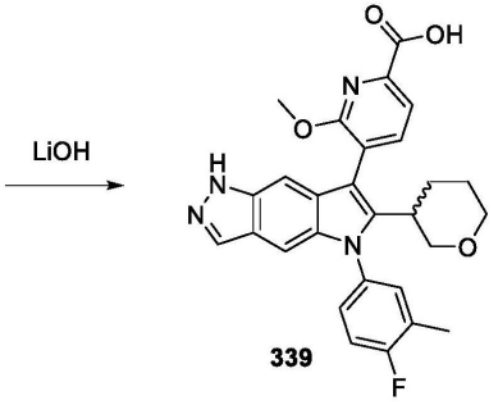
[3484] 化合物339

[3485] 5-[5-(4-氟-3-甲基-苯基)-6-四氢吡喃-3-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]-6-

甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(339)



[3486]



[3487] 步骤1:合成5-[5-(4-氟-3-甲基-苯基)-6-四氢吡喃-3-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]-6-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯(C241)

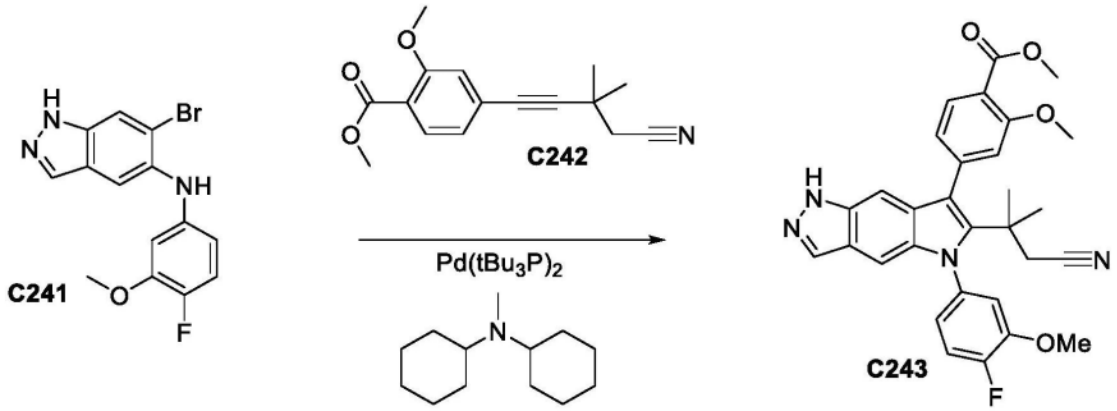
[3488] 将C240(300mg,1.09mmol)、C195(351mg,1.096mmol)、Pd(t-$Bu_3P)_2$(60mg,0.12mmol)和N-环己基-N-甲基-环己胺(912mg,4.7mmol)的溶液在二噁烷(5mL)中混合,且将反应物用氮气脱气1min。将反应物在120℃下加热15h。将反应物冷却至室温,且用EtOAc稀释,且用水和盐水洗涤。将有机层干燥且浓缩,且通过硅胶色谱法(40g硅胶,10%-90%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到C241(180mg,29%)。LCMS m/z 515.35$[M+H]^+$;

[3489] 步骤2:合成5-[5-(4-氟-3-甲基-苯基)-6-四氢吡喃-3-基-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]-6-甲氧基-吡啶-2-甲酸(339)

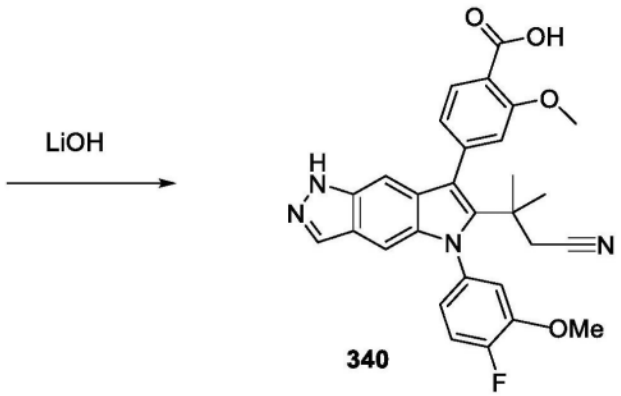
[3490] 向C241(160mg,0.31mmol)于THF(8mL)、MeOH(4mL)和水(4mL)中的溶液中添加LiOH.H_2O(158mg,3.8mmol)。将反应物在60℃下搅拌15h。接着,在冷却至室温后,添加1M HCl将pH小心地调节至5,且将反应物用二氯甲烷(10mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,且浓缩。通过反相色谱法(10%-90%水-乙腈,0.1%甲酸)纯化残余物,得到339(130mg,79%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.20(s,1H),12.68(s,1H),8.05(s,1H),7.94-7.80(m,2H),7.70(dd,J=7.4,1.0Hz,1H),7.42(dd,J=3.6,1.0Hz,1H),7.26(s,1H),7.15(t,J=9.1Hz,1H),7.01(s,1H),4.01-3.78(m,3H),3.54-3.29(m,2H),2.97-2.75(m,1H),2.20(s,3H),1.92(q,J=14.4,13.6Hz,1H),1.63(d,J=20.6Hz,2H)。LCMS m/z 501.22$[M+H]^+$;

[3491] 化合物340

[3492] 4-[6-(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)-5-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]-2-甲氧基-苯甲酸(340)



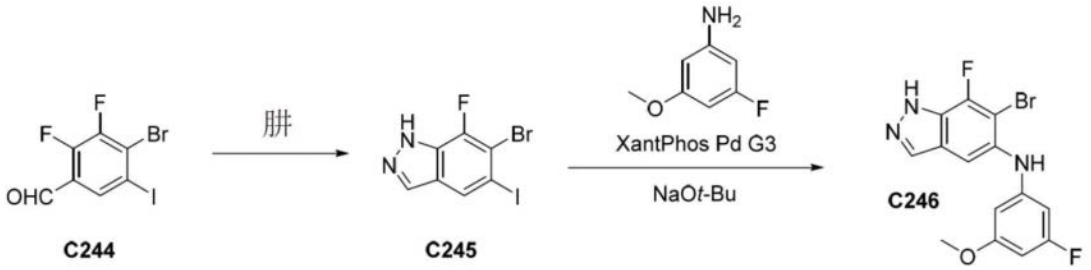
[3493]



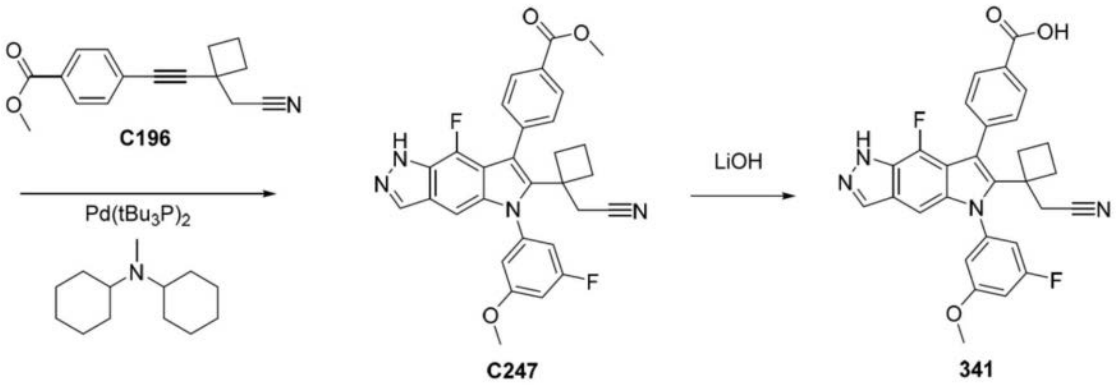
[3494] 化合物340使用与化合物338相同的程序由使用适当试剂生成C241和C242的中间物C184制备。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.05-7.93(m,2H),7.40(dd,J＝11.1,8.5Hz,1H),7.33(d,J＝1.4Hz,1H),7.31-7.23(m,1H),7.18(td,J＝9.3,8.6,2.4Hz,2H),7.04(dt,J＝15.2,1.2Hz,2H),3.95(d,J＝1.1Hz,3H),3.91(s,3H),2.72-2.52(m,2H),1.38(t,J＝6.2Hz,6H)。LCMS m/z 513.27[M+H]$^+$。

[3495] 化合物341

[3496] 4-[6-[1-(氰基甲基)环丁基]-8-氟-5-(3-氟-5-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(341)



[3497]



[3498] 步骤1:合成6-溴-7-氟-5-碘-1H-吲唑(C245)

[3499] 向C244(114.7g,330.6mmol)于2-MeTHF(700mL)中的溶液中添加肼.H_2O(100mL,2.040mol),且将反应物回流4天。将反应物倒入水(500mL)中,且用MTBE(500mL)萃取。将有机层分离,经$MgSO_4$干燥且真空浓缩。将保留的固体用庚烷研磨,且真空干燥,得到C235(60g,53%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.92(s,1H),8.26(s,1H),8.16(d,J=3.4Hz,1H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-113.46。LCMS m/z 340.72[M+H]+;

[3500] 步骤2:合成6-溴-7-氟-N-(3-氟-5-甲氧基-苯基)-1H-吲唑-5-胺(C246)

[3501] 将C245(1g,2.933mmol)、3-氟-5-甲氧基-苯胺(493μL,4.108mmol)和NaOt-Bu(705mg,7.336mmol)于二噁烷(11.75mL)中的溶液用氮气吹扫10min。接着,添加XantPhos Pd G3(279mg,0.2942mmol),且将所述反应物再用氮气吹扫5min。接着将反应物在90℃下搅拌15h。将反应物冷却,且添加EtOAc(120mL),接着添加饱和NH_4Cl水溶液和6M HCl以调节pH至约2。将两个层分离,且用1M HCl洗涤有机层,浓缩至干燥。通过硅胶色谱法(梯度:0-100%EtOAc/庚烷)纯化残余物,得到C247(357mg,34%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.76(s,1H),8.17(s,1H),7.99(s,1H),7.59(s,1H),6.18-6.12(m,2H),6.08(dt,J=11.4,2.1Hz,1H),3.67(s,3H)。LCMS m/z 354.01$[M+H]^+$;

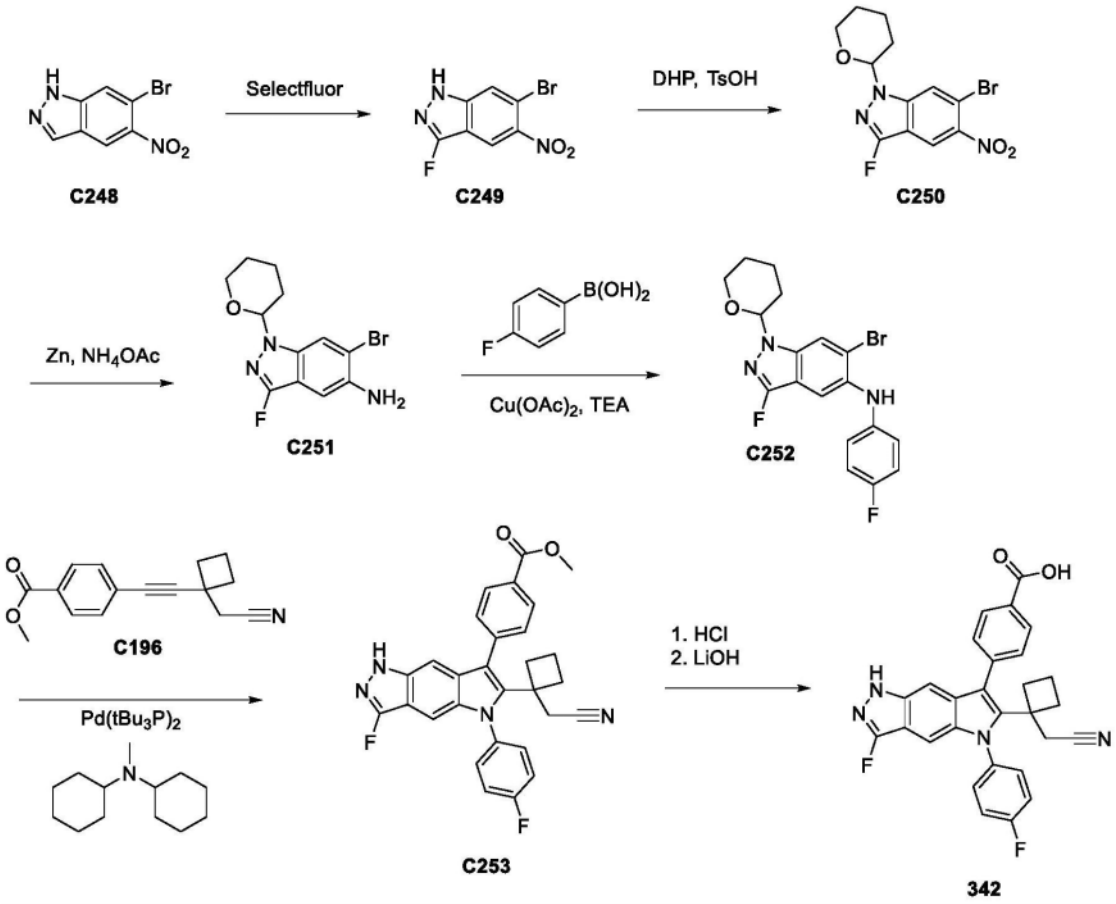
[3502] 步骤3和4:合成4-[6-[1-(氰基甲基)环丁基]-8-氟-5-(3-氟-5-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(341)

[3503] 将C246(59mg,0.16mmol)和C196(85mg,0.34mmol)于二噁烷(865μl)中的溶液用氮气鼓泡2min。接着添加N-环己基-N-甲基-环己胺(89μL,0.41mmol),且将氮气鼓泡通过5min。接着添加$Pd(tBu_3P)_2$(9mg,0.018mmol),且再将氮气鼓泡通过5min。将反应物在80℃下搅拌15h。接着添加额外$Pd(tBu_3P)_2$(9mg,0.01761mmol),且将反应物在100℃下搅拌2h且冷却至50℃。依次添加甲醇(1.2mL)、THF(1.2mL)和LiOH(650μL,2.5M,1.63mmol),且将反应物在50℃下搅拌1h。将反应混合物浓缩至干燥,用DMSO/水(2:1,2mL)稀释且通过反相色谱法(柱:C18。梯度:0-100%乙腈于具有0.1%甲酸的水中)纯化,得到341(22.9mg,26%)。^{1}H

NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.10(s,1H),12.99(s,1H),8.09(d,J=3.3Hz,1H),8.03-7.95(m,2H),7.74(dd,J=8.3,1.5Hz,2H),7.18(dt,J=9.1,2.1Hz,1H),7.16-7.12(m,1H),7.12-7.09(m,1H),6.94(s,1H),3.85(s,3H),3.23(s,2H),2.35-2.23(m,2H),1.94(p,J=9.4Hz,1H),1.58-1.42(m,3H)。LCMS m/z 513.22[M+H]$^+$;

[3504] 化合物342

[3505] 4-[6-[1-(氰基甲基)环丁基]-3-氟-5-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(342)

[3506] 

[3507] 步骤1:合成6-溴-3-氟-5-硝基-1H-吲唑(C250)

[3508] 向C249(2.41g,10mmol)于乙腈(20mL)和AcOH(20mL)中的溶液中添加Selectfluor®(3.53g,11mmol)。将混合物在100℃下搅拌16h。冷却后,过滤出盐,将所得滤液浓缩,得到C250(1.14g,44%)。LCMS m/z(M+1)$^+$:260.0。

[3509] 步骤2:合成6-溴-3-氟-5-硝基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(C251)

[3510] 向C250(2g,7.7mmol)于二氯甲烷(20mL)中的溶液中添加TsOH(1.46g,8.47mmol)。将混合物在室温下搅拌24h,且接着倒入水(50mL)中且由EA萃取(50mL×3)。将有机层在真空下浓缩,且通过硅胶色谱法(梯度:50%EtOAc/庚烷)纯化,得到C25 1(1.3g,50%)。LCMS m/z(M+H)$^+$:344.0

[3511] 步骤3:合成6-溴-3-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-胺(C252)

[3512] 向C251(1.3g,3.8mmol)于甲醇(30mL)中的混合物中添加锌粉(1.23g,19mmol,5当量)和NH4OAc(0.45g,5.7mmol,1.5当量)。将混合物在室温下搅拌16h。过滤反应混合物,并

减压浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:50％EtOAc/庚烷)纯化残余物,得到C252(350mg,29％)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ:7.95(s,1H),6.92(s,1H),5.57(d,J＝7.2Hz,1H),5.20(s,2H),3.85-3.81(m,1H),3.72-3.68(m,1H),2.20-2.15(m,1H),1.98-1.94(m,1H),1.89-1.85(m,1H),1.68-1.65(m,1H),1.55-1.49(m,2H)。LCMS m/z(M+H)$^+$:314.1。

[3513] 步骤4:合成6-溴-3-氟-N-(4-氟苯基)-1-四氢吡喃-2-基-吲唑-5-胺(C252)

[3514] 向1g 3Å分子筛、C251(1g,3.18mmol)和(4-氟苯基)硼酸(1.44g,10.3mmol)于二氯甲烷(15mL)中的溶液中添加TEA(1.5mL,10.8mmol)和Cu(OAc)$_2$(1.75g,9.64mmol)。将反应物搅拌4h且添加Celite®,且将混合物浓缩至干燥。将残余物干燥装载于80克Si金柱上。(梯度:0-100％EtOAc/庚烷),得到C252(860mg,62％)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δ8.21(d,J＝2.0Hz,1H),7.55(s,1H),7.39(s,1H),7.09-7.00(m,2H),6.96-6.88(m,2H),5.80(dt,J＝9.7,2.6Hz,1H),3.92-3.83(m,1H),3.79-3.69(m,1H),2.26-2.16(m,1H),2.04-1.96(m,1H),1.96-1.88(m,1H),1.76-1.64(m,1H),1.59-1.50(m,2H)。LCMS m/z 408.15[M+H]+;

[3515] 步骤5-7:合成4-[6-[1-(氰基甲基)环丁基]-3-氟-5-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基]苯甲酸(342)

[3516] 向C196(63mg,0.2483mmol)和C252(53mg,0.1215mmol)于二噁烷(745μL)中的溶液中添加N-环己基-N-甲基-环己胺(67μL,0.3128mmol)且将混合物鼓泡氮气5min。接着添加Pd(tBu$_3$P)$_2$(6.5mg,0.013mmol)且再将氮气通过混合物5min。将反应物在80℃下搅拌15h。将反应混合物浓缩至干燥,得到粗C253,其直接用于下一步骤。

[3517] 将来自前一步骤的粗物质于MeOH(1mL)和HCl(203μL,6M,1.218mmol)中的溶液在50℃下搅拌1h。LCMS显示所需产物且将THF(1mL)添加至所述溶液中。接着,添加LiOH(975μL,2.5M,2.44mmol),且将所述混合物在50℃下搅拌15min且浓缩至干燥。通过硅胶色谱法在Si金12克柱上纯化残余物。(梯度:0-10％甲醇/二氯甲烷),得到342(12.6mg,20％)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δ13.05(s,1H),12.02(s,1H),8.13-8.01(m,2H),7.79-7.72(m,2H),7.72-7.63(m,2H),7.55-7.41(m,2H),7.24-7.12(m,1H),6.85(s,1H),3.19(s,2H),2.36-2.22(m,2H),1.99-1.88(m,1H),1.60-1.45(m,3H)。LCMS m/z 483.22[M+H]$^+$

[3518] 实例2.用于检测和测量化合物的AAT调节剂特性的分析

[3519] A.AAT功能分析(MSD分析NL20-SI细胞系)

[3520] α-1抗胰蛋白酶(AAT)为通过与其共价结合而灭活所述酶的SERPIN(丝氨酸蛋白酶抑制剂)。此分析在所公开的化合物1-342存在下通过确定AAT与人类中性粒细胞弹性蛋白酶(hNE)形成不可逆复合物的能力来测量功能活性AAT于样品中的量。在实践中,将样品(细胞上清液、血液样品或其它样品)与过量hNE一起培育,以允许与样品中的所有AAT形成AAT-弹性蛋白酶复合物。接着将此复合物捕获至以抗AAT抗体涂覆的微板。用经标记抗弹性蛋白酶抗体检测经捕获至所述板的复合物且使用跨越存在于所述样品中的浓度范围的一组AAT标准物量化。使用Meso Scale Discovery(MSD)读板器、磺基标签标记和微板来提供高灵敏度和宽动态范围。

[3521] 材料:

	试剂/板	浓度
	山羊抗人类 α-1-抗胰蛋白酶	在 1 mg/mL 下 1 mL
	多克隆抗体	
	在磷酸盐缓冲盐水（PBS）中以 5 μg/mL 使用	
[3522]	人类中性粒细胞弹性蛋白酶	100 μg 经冻干
	3.4 μM 储备液（0.1 mg + 1 mL PBS）	
	在 MSD 分析缓冲液（1%牛血清白蛋白（BSA））中以 1 μg/mL（34 nm）起作用	
[3523]	小鼠抗人类中性粒细胞弹性蛋白酶单克隆抗体	900 μg/mL

[3524] 在12:1下使用MSD黄金磺基标签N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)酯

[3525] 进行磺基标记;在MSD分析缓冲液(1%BSA)中以0.45μg/mL

[3526] 使用

	M-AAT（α-1-抗胰蛋白酶）	5 mg 经冻干
	MSD 封闭剂 A（BSA）	250 mL
	用于封闭的 5% PBS 溶液	
	分析缓冲液的 1% PBS 溶液	
[3527]	具有表面活性剂的 MSD 读取缓冲液 T（4X）	1 L 或 250 mL
	MSD 384 高结合板	
	稀释用聚丙烯 384 孔板	
	组织培养物处理的黑孔 384 孔板	

[3528] 仪器:

[3529] Meso Sector S600

[3530] Bravo

[3531] 洗涤器分配器

[3532] Multidrop Combi

[3533] 分析方案

[3534] 第1天细胞培养

[3535] 1.在含有Pen/Strep(P/S)的OptiMEM™中收获表达人类Z-AAT的NL20人类支气管上皮细胞

[3536] 2.以16,000个细胞/孔接种于30μL(384孔板)中

[3537] 3.将板短暂加速离心(1200rpm),且将其置于37℃培育箱中过夜

[3538] 第2天:添加化合物和用捕捉抗体涂布板

[3539] 化合物添加:

[3540] 1.在通风橱中使用multidrop Combi将40μL具有多西环素的OptiMEM™(P/S)(1:1000储备液＝0.1μM终浓度)分配到化合物板的各孔中

[3541] 2.从培育箱移出细胞板,轻击/吸干水且立即采用Bravo转移化合物

[3542] 3.将板返回到培育箱中过夜

[3543] 涂布MSD板

[3544] 1.将捕获抗体(多克隆山羊抗AAT)在PBS(无BSA)中稀释至5μg/mL(1:200)。

[3545] 2.使用装备有标准盒的Multidrop将25μL经稀释捕获抗体分配到MSD 384孔高结合板的所有孔中。

[3546] 3.在4℃下培育过夜

[3547] 制备封闭剂A(BSA)溶液

[3548] 1.根据制造商说明书制备5％MSD封闭剂A(BSA)的溶液。

[3549] 2.根据需要将5％MSD封闭剂A以PBS进一步稀释至1％(封闭剂A)。

[3550] 第3天:运行MSD分析

[3551] 封闭板

[3552] 1.将板用50μL洗涤缓冲液(PBS+0.5％Tween 20)洗涤1×,且添加35μL 5％封闭剂A缓冲液以在洗涤器分配器上阻断非特异性结合。

[3553] 2.在振荡器上将板以600rpm旋转1小时

[3554] 制备M-AAT标准物

[3555] 1.将M-AAT在1％BSA封闭剂(-70℃下的储备液)中稀释至1.6μg/mL;接着以1％封闭剂A制备12×1:2连续稀释液。

[3556] 2.MSD板上的最大起始最终浓度为320ng/mL。这些稀释液对应于最终浓度320、160、80、40、20、10、5、2.5、1.25、0.625、0.312、0.156ng/mL。

[3557] 稀释板

[3558] 1.使用Multidrop Combi将80μL 1％分析缓冲液添加至除了第1/24列(标准物)以外的所有孔中

[3559] 2.将稀释的标准物添加至第1和24列

[3560] 3.将稀释板1200rpm短暂离心

[3561] 细胞板

[3562] 1.在通风橱中使用16针抽气器自细胞板中抽吸将具有标准物的列

[3563] 制备人类中性粒细胞弹性蛋白酶(hNE)

[3564] 1.通过在1％封闭剂A中稀释制备1μg/mL人类中性粒细胞弹性蛋白酶。

[3565] a.100μg小瓶-添加1mL PBS(100μg/mL)

[3566] i.接着可将其以1％分析缓冲液1:100稀释至1μg/mL最终浓度

[3567] MSD-添加hNE(20μL/孔)

[3568] 1.在将MSD板封闭至少1小时后,将板用50μL洗涤缓冲液(PBS+0.5％Tween 20)洗涤1×且接着将20μLhNE添加至各孔中

[3569] Bravo-细胞板-稀释板-MSD板

[3570] 使用Bravo从细胞板抽吸10μL,将其转移至稀释板(9倍稀释)

[3571] 1.混合25μL 3×,接着抽吸5μL,将其转移至MSD板(5倍稀释)

[3572] 2.混合10μL 3×。总稀释度为45倍。

[3573] 3.将板以600rpm振荡1.5小时

[3574] 添加功能性检测hNE抗体

[3575] 1.用洗涤缓冲液洗涤板1×

[3576] 2.使用洗涤器/分配器将25μL在1％封闭剂A中稀释至0.45μg/mL(1:2000)的经磺基标记抗弹性蛋白酶(单克隆小鼠抗弹性蛋白酶)添加至功能活性MSD板的所有孔中。

[3577] 注意:对于每批新的标记抗体,必须确定获得足够信号所需的稀释度。

[3578] 3.在室温下培育,以600rpm振荡1小时。

[3579] 最终洗涤和MSD成像器读取

[3580] 1.洗涤板1×,且将25μL洗涤缓冲液添加至板。

[3581] 2.制备2×读取缓冲液

[3582] 3.从MSD板移出洗涤缓冲液

[3583] 4.使用Bravo将35μL 2×读取缓冲液转移至MSD板且立即送至MSD进行读取

[3584] 在MSD Discovery Workbench 4.0软件中进行数据分析且使用Genedata确定EC_{50}值。关于数据,参见表22。

[3585] B.生物化学分析(Z-AAT弹性蛋白酶活性分析)

[3586] 此分析使用经纯化Z-AAT蛋白和经纯化人类中性粒细胞弹性蛋白酶(hNE)测量化合物1-342对于Z-AAT SERPIN活性的调节。通常,当活性单体Z-AAT遇到蛋白酶如胰蛋白酶或弹性蛋白酶时,其形成1:1共价“自杀”复合物,其中AAT和蛋白酶二者均经不可逆地灭活。然而,化合物与Z-AAT结合可导致SERPIN活性下降。在此类情况下,当蛋白酶遇到经化合物结合的Z-AAT时,蛋白酶切割且灭活Z-AAT而自身未灭活。

[3587] 材料

[3588] 试剂

[3589] PBS缓冲液(培养基制备液)+0.01％BRIJ35洗涤剂(Calbiochem目录号203728)

[3590] Opti-MEM培养基(Fisher 11058-021)

[3591] 人类中性粒细胞弹性蛋白酶(hNE,Athens Research#16-14-051200)

[3592] 以50mM乙酸钠,pH 5.5、150mM NaCl制备的3.4μM储备液(0.1mg/mL),储存于-80℃下

[3593] 弹性蛋白酶底物V(ES V,荧光肽底物MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC,Calbiochem目录号324740)

[3594] DMSO中的20mM储备液,储存于-20℃下

[3595] 从人类血浆纯化的Z-AAT蛋白;

[3596] 12.9μM(0.67mg/mL)Z-AAT Vertex Cambridge样品4942,来自患者#061-SSN,储存于-80C下

[3597] 板

[3598] Corning 4511(384孔黑色低体积)

[3599] 仪器

[3600] PerkinElmer® EnVision™

[3601] 分析方案

[3602] 预培育Z-AAT与化合物

[3603] 1.将7.5μL Z-AAT(20nM)与化合物1-342一起在室温下在GCA板中培育1小时

[3604] 添加hNE

[3605] 1.将7.5ul HNE溶液(3nM于PBS+0.01％BRIJ35中)添加至GCA板中

[3606] 2.将板培育30分钟,以允许形成Z-AAT/HNE自杀复合物。

[3607] 添加底物且在PE Envision上读取板

[3608] 1.将7.5μL底物(PBS+0.01%BRIJ35中的300μM弹性蛋白酶底物溶液(ES V))分配到GCA板的各孔中

[3609] 2.立即在Envision上读取。

[3610] C.化合物1-342的IC_{50}和EC_{50}数据

[3611] 式(I)化合物可用作AAT活性调节剂。下表22示出使用上文所述程序(上文在实例2A中所述的分析)得到的化合物1-342的IC_{50}和EC_{50}。在下表22中,如下含义适用。对于IC_{50}和EC_{50}:“+++”意指<0.4μM;“++”意指0.4μM至1.0μM;“+”意指大于1.0μM;且“N/A”意指未评定活性。对于IC_{50},“ND”意指达至30μm未检测到活性。

[3612] 表22.化合物1-342的IC_{50}和EC_{50}数据

[3613]

化合物	Z-AAT 弹性蛋白酶活性(IC50)	NL20 功能(EC50)
1	+	+++
2	+	+++
3	N.D.	++
4	+	++
5	N.D.	+
6	N.D.	+
7	+	+++
8	+	++
9	N.D.	++
10	+	+++

[3614]

化合物	Z-AAT 弹性蛋白酶活性（IC_{50}）	NL20 功能（EC_{50}）
11	+	+++
12	N.D.	+
13	+	+++
14	N.D.	+
15	N.D.	++
16	N.D.	+
17	N.D.	++
18	N.D.	+
19	N.D.	+
20	N.D.	+++
21	N.D.	++
22	N.D.	+
23	N.D.	+
24	N.D.	+
25	+	+
26	N.D.	+
27	+	+
28	N.D.	+
29	N.D.	+++
30	N.D.	++
31	+	++
32	+	++
33	+	+++
34	+	+
35	+	+++
36	+	+
37	+	+++
38	+	++
39	+	++
40	N.D.	++
41	N.D.	++
42	N.D.	+
43	N.D.	+
44	N.D.	+
45	+	+++
46	N.D.	+++
47	+	+++
48	+	++
49	+	+++
50	+	+++
51	+	+++
52	+	++
53	+	+++
54	+	+++
55	+	+++
56	+++	+++
57	+	+++

[3615]

化合物	Z-AAT 弹性蛋白酶活性（IC_{50}）	NL20 功能（EC_{50}）
58	+	+++
59	+	++
60	+	++
61	N.D.	++
62	N.D.	+
63	N.D.	+
64	N.D.	+
65	N.D.	++
66	+	+
67	+	+++
68	+	+++
69	+	+++
70	+	+++
71	+	+++
72	+	+++
73	N.D.	+++
74	+	+++
75	+	+++
76	N.D.	+++
77	+	+++
78	N.D.	++
79	+	++
80	+	++
81	+	++
82	+	++
83	+	++
84	+	++
85	+	++
86	N.D.	+
87	+	+
88	N/A	+
89	+	+
90	N.D.	+
91	N.D.	+
92	+	+
93	N.D.	+
94	N.D.	+
95	N.D.	+
96	N.D.	+
97	+	+++
98	+	++
99	N.D.	+
100	+	+
101	N.D.	+++
102	++	+++
103	N.D.	+
104	++	+++

[3616]

化合物	Z-AAT 弹性蛋白酶活性（IC_{50}）	NL20 功能（EC_{50}）
105	+	+++
106	+	++
107	N.D.	+
108	++	+++
109	+	+++
110	+	+++
111	+	+++
112	+	+++
113	+	+++
114	+	+++
115	N.D.	++
116	+	+++
117	+	+++
118	+	+
119	+	++
120	+	+
121	N.D.	++
122	N.D.	+
123	+	+++
124	+	+++
125	++	+++
126	+	+
127	N.D.	+++
128	+	+++
129	+	+++
130	N.D.	++
131	N.D.	+
132	N.D.	++
133	N.D.	+
134	N.D.	+
135	+	+
136	+	+++
137	N.D.	+
138	N.D.	++
139	N.D.	++
140	N.D.	+
141	N.D.	+
142	N/A	+
143	N.D.	+
144	N.D.	+++
145	N.D.	++
146	N.D.	+
147	N.D.	+
148	N.D.	+
149	+	+
150	N.D.	+++
151	N.D.	+

[3617]

化合物	Z-AAT 弹性蛋白酶活性（IC_{50}）	NL20 功能（EC_{50}）
152	N.D.	+
153	N.D.	++
154	N.D.	+
155	N/A	+
156	N.D.	+
157	N.D.	+
158	N.D.	+
159	+	+
160	+	+
161	N.D.	+
162	+	+
163	N.D.	+
164	+	++
165	N/A.	+
166	+	+
167	+	+
168	+	+
169	N.D.	+
170	+	+
171	N.D.	+
172	+	+
173	+	+
174	N.D.	+++
175	N.D.	+
176	+	+
177	N/A	+
178	+	+
179	N.D.	+
180	N.D.	+
181	+++	N/A
182	+++	+++
183	++	+++
184	+	+++
185	+	+++
186	++	+++
187	++	++
188	+	+
189	++	+++
190	++	++
191	+	+++
192	+	++
193	+	+
194	+	+
195	N/A	+
196	+	++
197	++	+++
198	+	+

[3618]

化合物	Z-AAT 弹性蛋白酶活性（IC_{50}）	NL20 功能（EC_{50}）
199	+	+
200	+	+
201	+	+
202	+	++
203	+	++
204	N.D.	++
205	N.D.	++
206	N.D.	+
207	+	+
208	N.D.	+
209	N.D.	+
210	N.D.	+
211	N.D.	+
212	+	+
213	N.D.	+
214	+	+
215	N.D.	+
216	N.D.	+
217	+	+
218	+	++
219	N.D.	+
220	+	++
221	N.D.	+
222	+	+
223	+	+
224	N.D.	+
225	N.D.	++
226	N.D.	+
227	N.D.	+
228	+	+
229	N.D.	+
230	+	+
231	+	++
232	+	++
233	+	+
234	+	+
235	+	+
236	N.D.	+
237	+	+
238	+	++
239	N.D.	+
240	N.D.	+
241	N.D.	+
242	+	++
243	+	+
244	+	+
245	+	++

[3619]

化合物	Z-AAT 弹性蛋白酶活性（IC_{50}）	NL20 功能（EC_{50}）
246	+	++
247	+	++
248	N.D.	+
249	N.D.	+
250	N.D.	+
251	N.D.	+
252	+	+++
253	+++	+++
254	+	++
255	+	+
256	+	+++
257	N.D.	+
258	N.D.	++
259	N.D.	+
260	N.D.	+
261	N.D.	+
262	+	+
263	N.D.	+
264	N.D.	+
265	+	+++
266	N.D.	+
267	+	+++
268	++	+++
269	+	+++
270	+	+++
271	++	+++
272	+	+
273	N.D.	++
274	N.D.	+
275	+	+
276	N.D.	+
277	+	+
278	+	++
279	N.D.	+
280	N.D.	+
281	N.D.	+
282	N.D.	+
283	N.D.	+
284	+	+++
285	N.D.	+
286	+	+
287	N.D.	+
288	N.D.	+
289	N.D.	++
290	+	+
291	+	+++
292	N.D.	+

[3620]

化合物	Z-AAT 弹性蛋白酶活性（IC_{50}）	NL20 功能（EC_{50}）
293	N.D.	+
294	N.D.	+
295	N.D.	+
296	+	+
297	N.D.	+
298	+	+
299	+	+
300	N.D.	+
301	+	++
302	N.D.	+
303	+	+
304	+	+++
305	N.D.	+
306	+	+
307	N.D.	+
308	N.D.	+
309	N.D.	+
310	N.D.	+
311	N.D.	+
312	N.D.	+
313	+	+
314	+	+
315	N.D.	+
316	N.D.	+
317	+	++
318	N.D.	+
319	+	+
320	++	+++
321	+	+++
322	N.D.	+
323	N.D.	+
324	N.D.	+
325	N.D.	+
326	N/A	+
327	+	+
328	+	+
329	N.D.	+
330	+	+
331	+	+++
332	+	++
333	N.D.	+
334	N.D.	+
335	N.D.	+
336	N.D.	+
337	N.D.	+
338	+	N/A
339	N.D.	+

[3621]

化合物	Z-AAT 弹性蛋白酶活性（IC_{50}）	NL20 功能（EC_{50}）
340	N/A	N/A
341	N/A	N/A
342	++	N/A

[3622] 实例3:化合物33的固体形式

[3623] 使用装备有Bruker-Biospin 4mm HFX探针的Bruker-Biospin 400MHz宽孔光谱仪。将样品装入4mm ZrO_2转子中且在魔角旋转(Magic Angle Spinning,MAS)条件下以通常设定为12.5kHz的旋转速度旋转。使用^{1}H MAS T_1饱和恢复松弛实验测量质子弛豫时间,以便设置^{13}C交叉极化(CP)MAS实验的适当循环延迟。使用^{19}F MAS T_1饱和恢复松弛实验测量氟弛豫时间,以便设置^{19}F MAS实验的适当循环延迟。碳CPMAS实验的CP接触时间设定为2ms。采用具有线性斜坡的CP质子脉冲(自50％至100％)。对外部参考样品(甘氨酸)优化碳Hartmann-Hahn匹配。碳和氟光谱使用场强为约100kHz的TPPM15解耦序列使用质子解耦进行记录。

[3624] 1.化合物33形式A

[3625] A.合成程序

[3626] 将4-(5-(4-氟苯基)-1-特戊酰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,5-二氢吡咯并[2,3-f]吲唑-7-基)苯甲酸甲酯(25.1g,45.337mmol)溶解于THF(326.3mL,13体积)中。添加氢氧化钠[2N](5.44g,68.0mL,136.01mmol,3当量)且将所述混合物加热至55℃-60℃。反应完成后,将反应混合物冷却至20℃,且向其中添加水(75.3mL,3体积)和乙酸(10.89g,10.38mL,181.35mmol,4当量)。添加2-MeTHF(251mL,10体积),进行水性后处理。用水(75.3mL,3体积)洗涤有机层,接着通过将NaCl(8.2g,0.14mmol,3.1当量)溶解于水(0.120L,4.7体积)中来用6.5重量％氯化钠溶液洗涤。将有机层和溶剂交换蒸馏到乙醇中。添加EtOH(0.150L,6体积)和水(25.1mL,1体积)的混合物且继续蒸馏,且将此步骤重复一次。将EtOH(0.150L,6体积)和水(25.1mL,1体积)添加至反应器中且将所述混合物在40℃下搅拌。将混合物冷却到20℃-25℃,且通过过滤分离产物。在66℃下在氮气流下在真空下干燥化合物33。化合物33以90％产率分离,具有>99.8％面积。

[3627] B.X射线粉末衍射

[3628] 在室温下在反射模式中使用配备有密封管源和PIXcel 1DMedipix-2检测器的PANalytical Empyrean系统(Malvern PANalytical Inc,Westborough,Massachusetts)记录X射线粉末衍射(XRPD)光谱。X射线生成器在45kV电压和40mA电流下使用铜辐射(1.54060 Å)运行。将粉末样品置于回填式样品架中,且将其装载到仪器中。在约3°至约40°2θ范围内以0.0131303°步长和每步49.725s扫描样品。XRPD衍射图展示于图1A中且XRPD数据汇总于表23中。

[3629] 表23:化合物33形式A的XRPD峰

[3630]

峰#	角(°2-θ±0.2)	强度％
1	19.2	100.0
2	16.0	26.8
3	19.5	25.1
4	14.2	24.3

5	16.2	20.9
6	15.5	20.8
7	21.8	20.2
8	11.0	20.0
9	21.3	17.1
10	20.9	14.7
11	17.5	13.4
12	25.5	10.4

[3631] C.固态NMR

[3632] (1)^{13}C CPMAS分析

[3633] 化合物33形式A的固态^{13}C NMR数据提供于图1B且汇总于下表24中。

[3634] 表24:化合物33形式A的固态NMR

[3635]

峰#	化学位移[ppm]	强度[rel]
1	173.5	38.2
2	164.7	8.8
3	162.1	12.9
4	142.9	29.0
5	142.3	38.2
6	137.6	25.4
7	136.5	21.6
8	132.8	37.1
9	131.8	81.1
10	130.8	100.0
11	127.9	35.4
12	122.1	30.1
13	118.6	30.6
14	116.8	23.4
15	112.8	28.1
16	98.2	26.9
17	95.0	35.4
18	67.4	53.6
19	66.7	48.7
20	35.9	65.3
21	30.8	39.5

[3636]

[3637] (2)^{19}F MAS分析

[3638] 化合物33形式A的固态^{19}F NMR数据提供于图1C且汇总于下表25中。

[3639] 表25:化合物33形式A的固态NMR

[3640]

峰#	化学位移[ppm]	强度[rel]
1	-109.3	12.5

[3641] D.热重分析

[3642] 化合物33形式A的热重分析使用TA Instruments TGA Q5000测量。热分析图显示从环境温度达至150℃的0.1％重量损失。化合物33形式A的TGA热谱图提供于图1D中。

[3643] E.差示扫描量热分析

[3644] 化合物33形式A的DSC使用TA Instruments Q2000 DSC测量。DSC热谱图提供于图1E中且显示在346℃下的吸热峰。

[3645] F.IR光谱法

[3646] 化合物33形式A的IR光谱使用配备有金刚石ATR采样附件的Thermo Scientific Nicolet iS50光谱仪收集。化合物33形式A的IR光谱展示于图1F中且IR数据的解释汇总于下表26中。

[3647] 表26:化合物33形式A的IR光谱的解释

[3648]

频率 (cm^{-1})	部分	振动
3295	O-H	伸展
3044	芳族 C-H	伸展
2956, 2838	脂族 C-H	伸展
1683	酸 C=O	伸展
1610, 1510	芳族环 C-C/C=C	伸展
1223	芳族 C-F	伸展
935	杂芳族环	环变形

[3649] 2.化合物33形式B

[3650] A.合成程序:

[3651] 将15mg化合物33形式A悬浮于玻璃小瓶中的0.3mL DCM中且在室温下用磁力搅拌棒搅拌3天。分离呈化合物33形式B的风干固体。

[3652] B.X射线粉末衍射:

[3653] 在室温下以透射模式使用配备有密封管源和PIXcel 1D Medipix-3检测器的PANalytical Empyrean系统(Malvern PANalytical Inc,Westborough,Massachusetts)记录X射线粉末衍射(XRPD)光谱。X射线生成器在45kV电压和40mA电流下使用铜辐射(1.54060 Å)运行。将粉末样品置于具有聚酯薄膜的96孔样品架上,且将其装载到仪器中。在约3°至约40°2θ范围内以0.0131303°步长和每步49s扫描样品。XRPD衍射图展示于图2A中且XRPD数据汇总于表27中。

[3654] 表27:化合物33形式B的XRPD峰

[3655]

峰#	角 (°2-θ±0.2)	强度%
1	18.1	100.0
2	18.4	80.1
3	20.2	73.8
4	19.8	60.3
5	11.0	55.9

[3656]

6	20.6	40.3
7	22.3	33.9
8	14.3	28.4
9	17.1	26.1
10	9.2	24.3
11	24.7	22.9
12	16.2	22.7
13	9.9	20.8
14	4.5	20.6
15	28.9	15.5
16	12.7	14.5
17	15.1	12.8
18	16.8	11.8
19	21.4	11.6
20	27.4	10.6
21	23.6	10.4
22	26.6	10.3

[3657] C.固态NMR

[3658] (1) ^{13}C CPMAS分析

[3659] 化合物33形式B的固态^{13}C NMR数据提供于图2B且汇总于下表28中。

[3660] 表28:化合物33形式B的固态NMR

[3661]

峰#	化学位移[ppm]	强度[rel]
1	170.1	21.76
2	167.9	19.7
3	163.0	16.48
4	160.7	20.7
5	146.3	11.3
6	143.9	20.6
7	139.3	49.5
8	138.3	40.3
9	133.1	100.0
10	131.2	98.5
11	130.1	87.1
12	128.9	86.0
13	121.8	25.6
14	120.4	27.7
15	118.8	28.8
16	115.9	47.4
17	112.0	10.4

[3662]

峰#	化学位移[ppm]	强度[rel]
18	100.9	21.1
19	99.1	27.5
20	97.4	33.2
21	68.8	24.2
22	67.0	53.4
23	35.9	32.5
24	34.1	42.3
25	31.9	52.0

[3663] (2)^{19}F MAS分析

[3664] 化合物33形式B的固态^{19}F NMR数据提供于图2C中且汇总于下表29中。

[3665] 表29:化合物33形式B的固态NMR

[3666]

峰#	化学位移[ppm]	强度[rel]
1	-110.2	9.9
2	-111.6	12.5
3	-115.6	2.76

[3667] D.热重分析

[3668] 化合物33形式B的热重分析使用来自TA Instrument的TA Discovery 550TGA测量。在氮气吹扫下以10℃/min的加热速率自25℃至375℃扫描重量约1-5mg的样品。通过Thermal Advantage Q Series™软件收集数据且通过Trios和/或Universal Analysis软件(TA Instruments,New Castle,DE)分析数据。热谱图显示环境温度至250℃的最小重量损失。化合物33形式B的TGA热谱图提供于图2D中。

[3669] E.差示扫描量热分析:

[3670] 化合物33形式B的DSC使用来自TA Instrument的TA Q2000 DSC测量。将重量为1与10mg之间的样品称量到铝盘中。将此盘置于热量计单元中的样品位置中。将空盘置于参考位置中。关闭热量计单元且使氮气流穿过所述单元。设定加热程序以将样品以10℃/min加热速率加热到380℃温度。当完成运行时,通过Trios和/或Universal Analysis软件(TA Instruments,New Castle,DE)分析所述数据。所述热谱图显示约342℃的吸热峰。DSC热谱图提供于图2E中且显示在346℃下的吸热峰。

[3671] 3.化合物33DCM溶剂合物形式A

[3672] A.合成程序

[3673] 将50mg化合物33形式A悬浮于1ml DCM、EtOH和THF的溶剂混合物(按体积计54:36:10)中,且将小瓶在室温下用磁力搅拌棒搅拌一天。分离呈化合物33DCM溶剂合物形式A的固体。

[3674] B.X射线粉末衍射:

[3675] 在室温下在反射模式下使用配备有Vantec-1检测器的Bruker Advance采集XRPD图案。在硅样品架上自3-40°2θ在连续模式下以0.0144531°的步长和每步0.25秒的时间分析样品。将样品以15rpm旋转。XRPD衍射图展示于图3A中且XRPD数据汇总于表30中。

[3676] 表30:化合物33DCM溶剂合物形式A的XRPD峰

[3677]

峰#	角（°2-θ±0.2）	相对强度%
1	20.9	100.0
2	18.3	87.8
3	14.4	59.5
4	17.2	59.4
5	20.3	43.2
6	22.8	28.3
7	22.6	24.1
8	27.7	23.9
9	8.8	23.3
10	7.1	23.3
11	28.3	21.6
12	9.0	18.8
13	26.6	17.4
14	10.1	14.7
15	13.9	14.3
16	23.4	12.9
17	27.1	12.3
18	13.3	11.7
19	21.7	10.7
20	24.0	10.0

[3678] C.热重分析

[3679] 化合物33DCM溶剂合物形式A的热重分析使用TA Instruments TGA Q5000量。在氮气吹扫下以10℃/min的加热速率自25℃至350℃扫描重量约1-5mg的样品。通过Thermal Advantage Q Series™软件收集数据且通过Trios和/或Universal Analysis软件(TA Instruments,New Castle,DE)分析数据。热谱图显示自环境温度多至175℃的约7％重量损失。化合物33DCM溶剂合物形式A的TGA热谱图提供于图3B中。

[3680] D.差示扫描量热分析

[3681] 化合物33DCM溶剂合物形式A的DSC使用TA Instruments Q2000DSC测量。将重量为1与10mg之间的样品称量到铝盘中。将此盘置于热量计单元中的样品位置中。将空盘置于参考位置中。关闭热量计单元且使氮气流穿过所述单元。设定加热程序以将样品以2℃/min加热速率(每60s调节±0.32℃)加热到350℃温度。当完成运行时,通过Trios和/或Universal Analysis软件(TA Instruments,New Castle,DE)分析所述数据。所述DSC热谱图提供于图3C中且显示约341℃的吸热峰。

[3682] 4.化合物33水合物形式A

[3683] A.合成程序

[3684] 将10mg化合物33形式A称量于2ml玻璃小瓶中且使用小磁力搅拌棒添加200-300μl水。将样品在室温下搅拌两周。接着分离呈化合物33水合物形式A的固体。

[3685] B.X射线粉末衍射

[3686] 在室温下以透射模式使用配备有密封管源和PIXcel 1D Medipix-3检测器的PANalytical Empyrean系统(Malvern PANalytical Inc,Westborough,Massachusetts)记

录X射线粉末衍射(XRPD)光谱。X射线生成器在45kV电压和40mA电流下使用铜辐射(1.54060 Å)运行。将粉末样品置于具有聚酯薄膜的96孔样品架上,且将其装载到仪器中。在约3°至约40°2θ范围内以0.0131303°步长和每步49s扫描样品。XRPD衍射图展示于图4A中且XRPD数据汇总于表31中。

[3687] 表31:化合物33水合物形式A的XRPD峰

[3688]

峰#	角(°2-θ±0.2)	相对强度%
1	19.5	100.0
2	10.4	79.9
3	16.6	32.7
4	13.6	25.6
5	18.4	24.4
6	21.6	20.8
7	17.5	18.9
8	21.1	17.6
9	18.9	17.6
10	21.8	12.3
11	20.8	11.5
12	24.8	10.5
13	21.4	10.1

[3689] C.单晶说明

[3690] 具有水合物结构的单晶自乙醇/水生长。在配备有Cu K_α辐射(λ=1.54178 Å)和CMOS检测器的Bruker衍射仪上在100K下采集X射线衍射数据。解析结构且用SHELX程序(Sheldrick,G.M.,Acta Cryst.,(2008)A64,112-122)细化且结果总结于下表32中。

[3691] 表32:化合物33水合物形式A的单晶说明

[3692]

晶系	三斜晶系
空间群	P-1
a (Å)	9.9750(16)
b (Å)	10.4232(8)
c (Å)	11.3003(5)
α (°)	74.060(6)
β (°)	78.914(7)
γ (°)	84.141(11)
V (Å^3)	1107.1(2)
Z/Z′	2/1
温度	100 K

[3693] D.固态NMR

[3694] (1) ^{13}C CPMAS分析

[3695] 化合物33水合物形式A的固态^{13}C NMR数据提供于图4B且汇总于下表33中。

[3696] 表33:化合物33水合物形式A的固态NMR

[3697]

峰#	化学位移[ppm]	强度[rel]

1	172.3	42.8
2	163.8	11.7
3	161.3	17.8
4	144.4	31.8
5	141.6	41.7
6	139.0	35.4
7	136.8	28.6
8	134.8	67.3
9	132.4	84.0
10	129.6	100.0
11	128.9	87.3
12	123.1	39.9
13	117.2	40.0
14	116.5	33.5
15	112.1	33.7
16	97.7	64.8
17	67.9	64.7
18	36.1	48.8
19	32.8	34.3
20	29.4	16.9
21	28.4	25.8

[3698] (2) ^{19}F MAS分析

[3699] 化合物33水合物形式A的固态^{19}F NMR数据提供于图4C且汇总于下表34中。

[3700] 表34:化合物33水合物形式A的固态NMR

[3701]

峰#	化学位移[ppm]	强度[rel]
1	-103.1	12.5

[3702] E.热重分析

[3703] 化合物33水合物形式A的热重分析使用TA Instruments TGA Q5000测量。在氮气吹扫下以10℃/min的加热速率自25℃至350℃扫描重量约1-5mg的样品。通过Thermal Advantage Q Series™软件收集数据且通过Trios和/或Universal Analysis软件(TA Instruments,New Castle,DE)分析数据。热谱图显示环境温度至60℃的约10％重量损失。化合物33水合物形式A的TGA热谱图提供于图4D中。

[3704] F.差示扫描量热分析

[3705] 化合物33水合物形式A的DSC使用TA Instruments Q2000 DSC测量。将重量为1与10mg之间的样品称量到铝盘中。将此盘置于热量计单元中的样品位置中。将空盘置于参考位置中。关闭热量计单元且使氮气流穿过所述单元。设定加热程序以将样品以10℃/min加热速率加热到360℃温度。当完成运行时,通过Trios和/或Universal Analysis软件(TA Instruments,New Castle,DE)分析所述数据。提供于图4E中的所述DSC热谱图显示约89℃和342℃的两个吸热峰。

[3706] 5.化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A

[3707] 具有不同API/溶剂/水比率的化合物33等结构MeOH/H_2O溶剂合物/水合物群组,其中一个具有类似于MeOH/H_2O溶剂合物的PXRD图案。

[3708] A.合成程序

[3709] 将10mg化合物33形式A称量于2ml玻璃小瓶中且使用小磁力搅拌棒添加200-300μl MeOH。将样品在室温下搅拌两周。接着分离呈化合物MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A的固体。

[3710] B.X射线粉末衍射

[3711] 在室温下以透射模式使用配备有密封管源和PIXcel 1D Medipix-3检测器的PANalytical Empyrean系统(Malvern PANalytical Inc,Westborough,Massachusetts)记录X射线粉末衍射(XRPD)光谱。X射线生成器在45kV电压和40mA电流下使用铜辐射(1.54060 Å)运行。将粉末样品置于具有聚酯薄膜的96孔样品架上,且将其装载到仪器中。在约3°至约40°2θ范围内以0.0131303°步长和每步49s扫描样品。XRPD衍射图展示于图5A中且XRPD数据汇总于表35中。

[3712] 表35:化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A的XRPD峰

[3713]

峰#	角(°2-θ±0.2)	相对强度%
1	19.4	100.0
2	10.4	55.6
3	18.2	28.7
4	16.6	25.0
5	13.5	20.2
6	21.0	19.1
7	21.6	18.1
8	18.8	17.9
9	17.4	13.0
10	21.3	10.0
11	21.7	10.7
12	24.0	10.0

[3714] C.单晶说明

[3715] 具有MeOH/H_2O结构的单晶自甲醇生长。在配备有Cu K_α辐射(λ=1.54178 Å)和CMOS检测器的Bruker衍射仪上在100K下采集X射线衍射数据。解析结构且用SHELX程序(Sheldrick,G.M.,Acta Cryst.,(2008)A64,112-122)细化且结果汇总于下表36中。

[3716] 表36:化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A的单晶说明

[3717]

晶系	三斜晶系
空间群	*P*-1
a (Å)	10.0229(3)
b (Å)	10.4254(3)
c (Å)	11.2467(4)
α (°)	74.4963(9)
β (°)	79.6241(9)
γ (°)	84.9826(9)
V ($Å^3$)	1112.96(6)
Z/Z′	2/1
温度	100 K

[3718] D.热重分析

[3719] 化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A的热重分析使用TA Instruments TGA Q5000测量。在氮气吹扫下以10℃/min的加热速率自25℃至350℃扫描重量约1-5mg的样品。通过Thermal Advantage Q Series™软件收集数据且通过Trios和/或Universal Analysis软件(TA Instruments,New Castle,DE)分析数据。提供于图5B中的TGA热谱图显示环境温度至150℃的3.3%重量损失。

[3720] E.差示扫描量热分析

[3721] 化合物33MeOH/H_2O溶剂合物/水合物形式A的DSC使用TA Instruments Q2000 DSC测量。将重量为1与10mg之间的样品称量到铝盘中。将此盘置于热量计单元中的样品位置中。将空盘置于参考位置中。关闭热量计单元且使氮气流穿过所述单元。设定加热程序以将样品以10℃/min加热速率加热到357℃温度。当完成运行时,通过Trios和/或Universal Analysis软件(TA Instruments,New Castle,DE)分析所述数据。提供于图5C中的DSC热谱图显示约111℃和348℃的两个吸热峰。

[3722] 6.化合物33形式C

[3723] A.合成程序

[3724] 称量210.9mg化合物33形式A且将其溶解于42mL MeOH中,此后将样品升温至45℃后维持10min,接着升温至50℃后维持5min。在冷却至室温后,将其用作储备溶液。将化合物33在2/1(体积)MeOH/水中搅拌,通过在45℃下将6mL储备溶液和3mL水混合3天来制备。接着分离呈化合物33形式C的固体。

[3725] B.X射线粉末衍射

[3726] 在室温下以透射模式使用配备有密封管源和PIXcel 1D Medipix-3检测器的PANalytical Empyrean系统(Malvern PANalytical Inc,Westborough,Massachusetts)记录X射线粉末衍射(XRPD)光谱。X射线生成器在45kV电压和40mA电流下使用铜辐射(1.54060 Å)运行。将粉末样品置于具有聚酯薄膜的96孔样品架上,且将其装载到仪器中。在约3°至约40°2θ范围内以0.0131303°步长和每步49s扫描样品。XRPD衍射图展示于图6A中且XRPD数据汇总于表37中。

[3727] 表37:化合物33形式C的XRPD峰

[3728]

峰#	角(°2-θ±0.2)	相对强度%
1	19.0	100.0
2	21.0	42.4
3	9.4	20.2
4	18.2	15.4
5	15.4	15.3
6	21.5	14.8
7	20.2	14.5
8	19.6	10.5

[3729] 7.化合物33形式D

[3730] A.合成程序

[3731] 将约15mg化合物33THF溶剂合物形式A称量到4-mL小瓶中,将其置于具有2mL MeOH的20-mL小瓶中。将所述20-mL小瓶用盖密封且在室温下保持十天,使溶剂蒸汽与固体样品相互作用。接着获得呈化合物33形式D的固体。

[3732] B.X射线粉末衍射

[3733] 在Si零背景样品架上使用Panalytical X'Pert^3 Powder XRPD进行XRPD。针对Panalytical Si参考标准盘校准2θ位置。所用参数列于表38中。XRPD衍射图展示于图7A中且XRPD数据汇总于表39中。

[3734] 表38:化合物33形式D的XRPD测试参数

[3735]

[3736]

参数	反射模式
X射线波长	Cu,kα Kα1(Å):1.540598, Kα2(Å):1.544426, Kα2/Kα1强度比:0.50
X射线管设置	45 kV,40 mA
发散狭缝	固定 1/8°
扫描模式	连续
扫描范围(°2TH)	3-40
扫描步骤时间[s]	18.87
步长(°2TH)	0.0131
测试时间	4 min 15 s

[3737] 表39:化合物33形式D的XRPD峰

[3738]

峰#	角(°2-θ±0.2)	相对强度%
1	10.4	100.0
2	20.5	75.3
3	14.4	54.1
4	20.1	51.1
5	7.8	39.9
6	8.2	34.5
7	8.6	26.3
8	15.3	25.1
9	24.0	18.5
10	18.9	17.6
11	24.3	17.1
12	18.6	15.6
13	13.7	15.5
14	21.9	12.9

[3739] C.热重分析

[3740] 化合物33形式D的热重分析使用来自TA Instrument的TA Discovery 550TGA测量。在氮气吹扫下以10℃/min的加热速率自25℃至290℃扫描重量约1-5mg的样品。通过Thermal Advantage Q Series™软件收集数据且通过Trios和/或Universal Analysis软件(TA Instruments,New Castle,DE)分析数据。提供于图7B中的TGA热谱图显示环境温度至220℃的约5%重量损失。

[3741] D.差示扫描量热分析

[3742] 化合物33形式D的DSC使用来自TA Instrument的TA Q2000 DSC测量。将重量为1与10mg之间的样品称量到铝盘中。将此盘置于热量计单元中的样品位置中。将空盘置于参考位置中。关闭热量计单元且使氮气流穿过所述单元。设定加热程序以将样品以10℃/min加热速率加热到300℃温度。当完成运行时,通过Trios和/或Universal Analysis软件(TA Instruments,New Castle,DE)分析所述数据。图7C中的DSC热谱图显示约162℃、240℃和250℃的多个放热峰和吸热峰。

[3743] 8.化合物33形式E

[3744] A.合成程序

[3745] 称量210.9mg化合物33形式A且将其溶解于42mL MeOH中,此后将样品升温至45℃后维持10min,接着升温至50℃后维持5min。在冷却至室温后,将其用作储备溶液。将6mL储备溶液转移至冷室中且搅拌3天。接着分离呈化合物33形式E的固体。

[3746] B.X射线粉末衍射

[3747] 在室温下以透射模式使用配备有密封管源和PIXcel 1D Medipix-3检测器的PANalytical Empyrean系统(Malvern PANalytical Inc,Westborough,Massachusetts)记录X射线粉末衍射(XRPD)光谱。X射线生成器在45kV电压和40mA电流下使用铜辐射(1.54060 Å)运行。将粉末样品置于具有聚酯薄膜的96孔样品架上,且将其装载到仪器中。在约3°至约40°2θ范围内以0.0131303°步长和每步49s扫描样品。XRPD衍射图展示于图

8A中且XRPD数据汇总于表40中。

[3748] 表40:化合物33形式E的XRPD峰

[3749]

峰#	角(°2-θ±0.2)	相对强度%
1	20.7	100.0
2	12.6	65.2
3	17.9	46.6
4	11.2	45.0
5	7.9	42.7

[3750]

6	16.2	31.2
7	22.8	24.9
8	21.1	24.4
9	12.8	21.2
10	19.9	19.1
11	13.7	19.0
12	27.0	16.3
13	22.5	15.1
14	15.3	14.5
15	28.9	13.1
16	25.0	12.9
17	24.1	11.1

[3751] 9.化合物33形式F

[3752] A.合成程序

[3753] 将0.2g化合物A THF溶剂合物形式A和2ml EtOH添加至具有磁力搅拌棒的小瓶中,且在20℃下浆化过夜。接着分离呈化合物33形式F的固体。

[3754] B.X射线粉末衍射

[3755] 在室温下以透射模式使用配备有密封管源和PIXcel 1D Medipix-3检测器的PANalytical Empyrean系统(Malvern PANalytical Inc,Westborough,Massachusetts)记录X射线粉末衍射(XRPD)光谱。X射线生成器在45kV电压和40mA电流下使用铜辐射(1.54060 Å)运行。将粉末样品置于具有聚酯薄膜的96孔样品架上,且将其装载到仪器中。在约3°至约40°2θ范围内以0.0131303°步长和每步49s扫描样品。XRPD衍射图展示于图9A中且XRPD数据汇总于表41中。

[3756] 表41:化合物33形式F的XRPD峰

[3757]

峰#	角(°2-θ±0.2)	相对强度%
1	19.2	100.0
2	18.4	84.7
3	15.1	40.6
4	18.3	37.6
5	22.8	37.5
6	11.6	35.6

[3758]

7	17.8	33.5
8	21.4	28.1
9	24.9	23.7
10	23.0	21.9
11	14.2	21.2
12	19.0	20.5
13	14.9	19.4
14	20.4	17.0
15	12.2	16.9
16	23.3	14.3
17	8.6	13.4
18	21.6	12.6
19	13.0	12.5
20	25.8	12.2
21	17.4	12.1
22	17.3	11.9
23	11.4	11.8
24	26.4	11.0
25	7.7	11.0
26	24.0	10.9
27	24.2	10.8
28	22.6	10.6

[3759] C.热重分析

[3760] 化合物33形式F的热重分析使用来自TA Instrument的TA Discovery TGA测量。在氮气吹扫下以10℃/min的加热速率自25℃至300℃扫描重量约1-10mg的样品。通过Thermal Advantage Q Series™软件收集数据且通过Trios和/或Universal Analysis软件(TA Instruments,New Castle,DE)分析数据。图9B的TSC热谱图显示环境温度至200℃的7.4%重量损失。

[3761] D.差示扫描量热分析

[3762] 化合物33形式F的DSC使用来自TA Instrument的TA Discovery DSC测量。将重量为1-5mg之间的样品称量到铝盘中。将此盘置于热量计单元中的样品位置中。将空盘置于参考位置中。关闭热量计单元且使氮气流穿过所述单元。设定加热程序以将样品以10℃/min的加热速率加热至300℃温度。当完成运行时,通过Trios和/或Universal Analysis软件(TA Instruments,New Castle,DE)分析所述数据。提供于图9C中的DSC热谱图显示约147℃的吸热峰和约174℃的放热峰。

[3763] 10.化合物33形式G

[3764] A.合成程序

[3765] 将约20mg化合物33形式A悬浮于2-mL玻璃小瓶的0.2ml EtOH中,且将浆液在5℃下磁力搅拌一天。接着分离呈化合物33形式G的固体。

[3766] B.X射线粉末衍射

[3767] 在Si零背景样品架上使用Panalytical X'Pert^3 Powder XRPD进行XRPD。针对Panalytical Si参考标准盘校准2θ位置。所用参数列于表42中。XRPD衍射图展示于图10A中且XRPD数据汇总于表43中。

[3768] 表42:化合物33形式G的XRPD测试参数

[3769]

参数	反射模式
X 射线波长	Cu，kα Kα1（Å）：1.540598， Kα2（Å）：1.544426， Kα2/Kα1 强度比：0.50
X 射线管设置	45 kV，40 mA
发散狭缝	固定 1/8°
扫描模式	连续
扫描范围（°2TH）	3-40
扫描步骤时间[s]	18.87
步长（°2TH）	0.0131
测试时间	4 min 15 s

[3770] 表43:化合物33形式G的XRPD峰

[3771]

[3772]

峰#	角（°2-θ±0.2）	相对强度%
1	20.2	100.0
2	19.8	67.7
3	20.8	52.4
4	9.3	40.1
5	10.8	35.8
6	24.2	35.6
7	21.6	32.6
8	18.4	27.0
9	11.5	20.5
10	23.4	16.3
11	22.6	15.3
12	19.1	14.9
13	17.5	14.8
14	12.6	11.4
15	25.5	10.9

[3773] C.热重分析

[3774] 化合物33形式G的热重分析使用来自TA Instrument的TA Discovery 550TGA测量。在氮气吹扫下以10℃/min的加热速率自25℃至290℃扫描重量约1-5mg的样品。通过Thermal Advantage Q Series™软件收集数据且通过Trios和/或Universal Analysis软件(TA Instruments,New Castle,DE)分析数据。提供于图10B中的TSC热谱图显示环境温度至75℃的3％重量损失和75℃至180℃的另外3％重量损失。

[3775] D.差示扫描量热分析

[3776] 化合物33形式G的DSC使用来自TA Instrument的TA Q2000 DSC测量。将重量为1-10mg之间的样品称量到铝盘中。将此盘置于热量计单元中的样品位置中。将空盘置于参考位置中。关闭热量计单元且使氮气流穿过所述单元。设定加热程序以将样品以10℃/min加热速率加热到250℃温度。当完成运行时,通过Trios和/或Universal Analysis软件(TA Instruments,New Castle,DE)分析所述数据。提供于图10C中的DSC热谱图显示约86℃和205℃的吸热峰。

[3777] 11.化合物33形式H

[3778] A.合成程序

[3779] 在3-mL小瓶中将约15mg化合物33形式A溶解于0.1～0.2mL EtOH,得到澄清溶液。接着将此溶液置于具有3mL水的20-mL小瓶中。将所述20-mL小瓶用盖密封且保持在室温下,使水蒸气与溶液相互作用足够时间。分离呈化合物式33表H的沉淀物。

[3780] B.X射线粉末衍射

[3781] 在Si零背景样品架上使用Panalytical X'Pert^3 Powder XRPD进行XRPD。针对Panalytical Si参考标准盘校准2θ位置。所用参数列于表44中。XRPD衍射图展示于图11A中且XRPD数据汇总于表45中。

[3782] 表44:化合物33形式H的XRPD测试参数

[3783]

参数	反射模式
X 射线波长	Cu，kα Kα1（Å）: 1.540598， Kα2（Å）: 1.544426， Kα2/Kα1 强度比：0.50
X 射线管设置	45 kV，40 mA
发散狭缝	固定 1/8º
扫描模式	连续
扫描范围 （º2TH）	3-40
扫描步骤时间[s]	18.87
步长 （º2TH）	0.0131
测试时间	4 min 15 s

[3784] 表45:化合物33形式H的XRPD峰

[3785]

峰#	角(°2-θ±0.2)	相对强度%
1	5.0	100.0
2	19.5	86.2
3	18.3	36.8
4	18.9	20.6
5	20.7	13.2
6	15.0	10.8

[3786]

7	17.6	10.7
8	8.8	10.3

[3787] C.热重分析

[3788] 化合物33形式H的热重分析使用来自TA Instrument的TA Discovery 550TGA测量。在氮气吹扫下以10℃/min的加热速率自25℃至290℃扫描重量约1-5mg的样品。通过Thermal Advantage Q Series™软件收集数据且通过Trios和/或Universal Analysis软件(TA Instruments,New Castle,DE)分析数据。提供于图11B中的TGA热谱图显示环境温度至150℃的1.6%重量损失。

[3789] D.差示扫描量热分析

[3790] 化合物33形式H的DSC使用来自TA Instrument的TA Q2000 DSC测量。将重量为1-10mg之间的样品称量到铝盘中。将此盘置于热量计单元中的样品位置中。将空盘置于参考位置中。关闭热量计单元且使氮气流穿过所述单元。设定加热程序以将样品以10℃/min加热速率加热到300℃温度。当完成运行时,通过Trios和/或Universal Analysis软件(TA Instruments,New Castle,DE)分析所述数据。提供于图11C中的DSC热谱图显示约135℃的吸热峰。

[3791] 12.化合物33形式I

[3792] A.合成程序

[3793] 在将原料化合物33自2Me-THF/THF蒸馏结晶到EtOH/水之后,观测到固体形式。确切地说,最初在添加50ml EtOH后取样经EtOH反应的化合物33(关于XRPD衍射图见图12A且关于XRPD衍射数据见表46),所述化合物先前通过水洗涤,接着进行添加50ml EtOH和蒸馏的2个循环。在添加化合物33和100ml EtOH/水(3:1)且在环境温度下搅拌过夜之后,所取样的粗产物(关于XRPD衍射图见图12B且关于XRPD衍射数据见表47)为湿滤饼。在真空烘箱中在氮气流下在66℃下干燥过夜后,化合物33形式I为(关于XRPD衍射图见图12C且关于XRPD衍射数据见表48)。

[3794] B.X射线粉末衍射

[3795] 在室温下以透射模式使用配备有密封管源和PIXcel 1D Medipix-3检测器的PANalytical Empyrean系统(Malvern PANalytical Inc,Westborough,Massachusetts)记录X射线粉末衍射(XRPD)光谱。X射线生成器在45kV电压和40mA电流下使用铜辐射(1.54060 Å)运行。将粉末样品置于具有聚酯薄膜的96孔样品架上,且将其装载到仪器中。在约3°至约40°2θ范围内以0.0131303°步长和每步49s扫描样品。

[3796] 表46:EtOH反应的化合物33的XRPD峰(初始采样)

[3797]

峰#	角（°2-θ±0.2）	相对强度%
1	19.6	100.0
2	20.2	67.9
3	19.2	63.9
4	10.6	49.1
5	17.1	47.7
6	9.7	29.7
7	12.8	22.9
8	20.8	20.8
9	11.1	20.0
10	18.5	19.4
11	23.3	13.7
12	13.8	10.5

[3798] 表47:与EtOH反应过夜的化合物33的XRPD峰

[3799]

峰#	角（°2-θ±0.2）	相对强度%
1	4.9	100.0
2	19.1	75.0
3	19.0	62.2
4	18.5	55.9
5	20.1	45.3
6	18.7	42.9
7	20.4	42.4
8	19.4	34.2
9	9.7	31.4
10	17.0	28.2
11	12.0	21.2

[3800]

12	21.0	18.4
13	22.7	18.4
14	15.6	14.0
15	21.9	13.6
16	13.9	12.1
17	10.5	11.6
18	21.5	11.1
19	14.2	10.9
20	9.3	10.8
21	14.8	10.7

[3801] 表48:化合物33形式I的XRPD峰

[3802]

峰#	角（°2-θ±0.2）	相对强度%
1	19.0	100.0
2	9.3	19.2
3	21.0	15.9
4	18.3	13.8
5	20.2	13.6
6	15.4	13.3
7	18.6	10.8

[3803] C.热重分析

[3804] 化合物33形式I的热重分析使用TA Instruments TGA Q5000测量。在氮气吹扫下以10℃/min的加热速率自25℃至350℃扫描重量约1-5mg的样品。通过Thermal Advantage Q Series™软件收集数据且通过Trios和/或Universal Analysis软件(TA Instruments,New Castle,DE)分析数据。提供于图12D中的TGA热谱图显示环境温度至230℃的9.4％重量损失和230℃至350℃的另外6.0％重量损失。

[3805] D.差示扫描量热分析:

[3806] 化合物33形式I的DSC使用TA Instruments Q2000 DSC测量。将重量为1-10mg之间的样品称量到铝盘中。将此盘置于热量计单元中的样品位置中。将空盘置于参考位置中。关闭热量计单元且使氮气流穿过所述单元。设定加热程序以将样品以2℃/min加热速率(每60s调节±0.32℃)加热到350℃温度。当完成运行时,通过Trios和/或Universal Analysis软件(TA Instruments,New Castle,DE)分析所述数据。图12E中的DSC热谱图显示约200℃和283℃的两个吸热峰。

[3807] 13.化合物33THF溶剂合物形式A

[3808] A.合成程序:

[3809] 将化合物33形式A(10.4g,22.833mmol,1当量)溶解于THF/H_2O 9:1(100.4mL,10体积)中,且将反应混合物加热至60℃。添加水(18.72mL,1.8体积),在60℃下继续加热15分钟。将反应物冷却至53℃。将反应物进一步冷却至20℃,且在1小时内水(74.88mL,7.2体积)处于20℃下。接着将反应混合物再搅拌一小时。通过过滤分离产物且在真空烘箱中在64℃下在氮气流下干燥。化合物33THF溶剂合物形式A以95％产率分离。形成化合物33THF溶剂合物形式A的示例性替代溶剂组合包括THF/水9:1体积/体积与20体积IPA、THF/水9:10.5体积/体积与1体积MeOH和THF/水10:9.5体积/体积与0.1体积IPA。

[3810] 或者,可将10mg化合物33形式A称量于2ml玻璃小瓶中且使用小磁力搅拌棒添加200-300μl THF。将样品在室温下搅拌两周。接着分离呈化合物33THF溶剂合物形式A的固体。

[3811] B.X射线粉末衍射

[3812] 在室温下以透射模式使用配备有密封管源和PIXcel 1D Medipix-3检测器的PANalytical Empyrean系统(Malvern PANalytical Inc,Westborough,Massachusetts)记录X射线粉末衍射(XRPD)光谱。X射线生成器在45kV电压和40mA电流下使用铜辐射(1.54060 Å)运行。将粉末样品置于具有聚酯薄膜的96孔样品架上,且将其装载到仪器

中。在约3°至约40°2θ范围内以0.0131303°步长和每步49s扫描样品。XRPD衍射图展示于图13A中且XRPD数据汇总于表49中。

[3813] 表49:化合物33THF溶剂合物形式A的XRPD峰

[3814]

峰#	角(°2-θ±0.2)	相对强度%
1	19.4	100.0

[3815]

2	19.1	58.0
3	21.5	37.4
4	8.5	23.7
5	11.3	18.4
6	20.5	17.2
7	21.2	15.1
8	17.1	14.9
9	9.5	14.7
10	21.1	13.8
11	23.1	12.6
12	22.9	12.3
13	8.2	10.9
14	17.8	10.4

[3816] C.单晶说明

[3817] 具有THF溶剂合物结构的单晶自乙醇/水生长。在配备有Cu K_α辐射(λ=1.54178 Å)和CMOS检测器的Bruker衍射仪上在100K下采集X射线衍射数据。解析结构且用SHELX程序(Sheldrick,G.M.,Acta Cryst.,(2008)A64,112-122)细化且结果总结于下表50中。

[3818] 表50:化合物33THF溶剂合物形式A的单晶说明

[3819]

晶系	正交晶系
空间群	$Pca2_1$
a(Å)	25.1154(5)
b(Å)	11.9769(2)
c(Å)	17.7368(4)
α(°)	90
β(°)	90
γ(°)	90
V(Å^3)	5335.31
Z/Z′	4/2
温度	100 K

[3820] D.固态NMR

[3821] (1)^{13}C CPMAS分析

[3822] 化合物33THF溶剂合物形式A的固态^{13}C NMR数据提供于图13B且汇总于下表51中。

[3823] 表51:化合物33溶剂合物形式A的固态NMR

[3824]

峰#	化学位移[ppm]	强度[rel]
1	167.2	25.2
2	165.8	20.5
3	163.1	12.6
4	160.7	22.7
5	144.5	29.2
6	140.0	20.7
7	138.5	20.8
8	137.2	48.6
9	133.9	100.0
10	131.7	50.5
11	129.4	82.4
12	121.2	46.9
13	117.9	19.6
14	115.6	22.0
15	114.3	36.9
16	113.3	24.4
17	99.3	29.4
18	98.5	29.3
19	96.5	22.6
20	96.1	23.0
21	69.0	95.8
22	68.0	96.8
23	35.7	47.2
24	31.1	13.8
25	29.8	15.9
26	25.7	82.3
27	25.3	87.5

[3825] (2) ^{19}F MAS分析

[3826] 化合物33THF溶剂合物形式A的固态^{19}F NMR数据提供于图13C且汇总于下表52中。

[3827] 表52:化合物33THF溶剂合物形式A的固态NMR

[3828]

峰#	化学位移[ppm]	强度[rel]
1	-110.5	12.5
2	-113.0	6.8

[3829] E.热重分析

[3830] 化合物33THF溶剂合物形式A的热重分析使用TA Instruments TGA Q5000测量。在氮气吹扫下以10℃/min的加热速率自25℃至350℃扫描重量约1-5mg的样品。通过Thermal Advantage Q Series™软件收集数据且通过Trios和/或Universal Analysis软件(TA

Instruments,New Castle,DE)分析数据。提供于图13D中的TGA热谱图显示环境温度至170℃的13.4%重量损失。

[3831] F.差示扫描量热分析

[3832] 化合物33THF溶剂合物形式A的DSC使用TA Instruments Q2000DSC来测量。将重量为1与10mg之间的样品称量到铝盘中。将此盘置于热量计单元中的样品位置中。将空盘置于参考位置中。关闭热量计单元且使氮气流穿过所述单元。设定加热程序以将样品以10℃/min加热速率加热到360℃温度。当完成运行时,通过Trios和/或Universal Analysis软件(TA Instruments,New Castle,DE)分析所述数据。提供于图13E中的DSC热谱图显示约161℃和347℃的两个吸热峰。

[3833] 14.化合物33形式J

[3834] A.合成程序

[3835] 将约16.2mg化合物33形式A称量到3-mL玻璃小瓶中。接着添加0.5mL溶剂THF:EtOH:水6:1:1(v/v/v),在室温下得到饱和溶液。将样品搅拌1小时且接着使用孔径为0.22μm的尼龙膜过滤到新小瓶中。接着将约2mg预制备的聚合物混合物(聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯醇(PVA)、聚氯乙烯(PVC)、羟丙甲纤维素(HPMC)、甲基纤维素(MC)(质量比1:1:1:1:1))添加至滤液中,且在室温下搅拌,以诱导沉淀达一天。未发生沉淀,因此接着转移澄清溶液以减慢蒸发(以其中戳有一孔的石蜡膜覆盖小瓶)以诱导沉淀。分离呈化合物33形式J的固体。

[3836] B.X射线粉末衍射

[3837] 在Si零背景样品架上使用Panalytical X'Pert^3 Powder XRPD进行XRPD。针对Panalytical Si参考标准盘校准2θ位置。所用参数列于表53中。XRPD衍射图展示于图14A中且XRPD数据汇总于表54中。

[3838] 表53:化合物33形式J的XRPD测试参数

[3839]

参数	反射模式
X射线波长	Cu，kα Kα1（Å）：1.540598， Kα2（Å）：1.544426， Kα2/Kα1强度比：0.50
X射线管设置	45 kV，40 mA
发散狭缝	固定 1/8°
扫描模式	连续
扫描范围（°2TH）	3-40
扫描步骤时间[s]	18.87
步长（°2TH）	0.0131
测试时间	4 min 15 s

[3840] 表54:化合物33形式J的XRPD峰

[3841]

峰#	角(°2-θ±0.2)	相对强度%
1	6.6	100.0
2	15.0	77.0
3	19.4	74.8
4	10.3	55.8
5	16.0	44.3
6	19.9	41.2
7	16.8	39.2
8	20.6	35.3
9	20.8	27.4
10	15.6	20.6
11	21.4	19.7
12	22.5	16.1
13	7.5	15.6
14	20.1	14.0
15	21.7	12.0
16	17.9	11.0

[3842] C.热重分析

[3843] 化合物33形式J的热重分析使用来自TA Instrument的TA Discovery 550TGA测量。在氮气吹扫下以10℃/min的加热速率自25℃至290℃扫描重量约1-5mg的样品。通过Thermal Advantage Q Series™软件收集数据且通过Trios和/或Universal Analysis软件(TA Instruments,New Castle,DE)分析数据。提供于图14B中的TGA热谱图显示自环境温度多至180℃的20.3%重量损失。

[3844] 15.化合物33形式K

[3845] A.合成程序

[3846] 将约15mg化合物33形式A溶解于0.1～0.2mL THF中,在3-mL小瓶中得到澄清溶液。接着将此溶液置于具有3mL水的20-mL小瓶中。将所述20-mL小瓶用盖密封且保持在室温下,使水蒸气与溶液相互作用足够时间。分离呈化合物33形式K的沉淀物。

[3847] B.X射线粉末衍射

[3848] 在Si零背景样品架上使用Panalytical X'Pert^3 Powder XRPD进行XRPD。针对Panalytical Si参考标准盘校准2θ位置。所用参数列于表55中。XRPD衍射图展示于图15A中且XRPD数据汇总于表56中。

[3849] 表55:化合物33形式K的XRPD测试参数

[3850]

参数	反射模式
X 射线波长	Cu，kα Kα1（Å）：1.540598， Kα2（Å）：1.544426， Kα2/Kα1 强度比：0.50
X 射线管设置	45 kV，40 mA
发散狭缝	固定 1/8º
扫描模式	连续
扫描范围（º2TH）	3-40
扫描步骤时间[s]	18.87
步长（º2TH）	0.0131
测试时间	4 min 15 s

[3851]

[3852] 表56:化合物33形式K的XRPD峰

[3853]

峰#	角（°2-θ±0.2）	相对强度%
1	9.7	100.0
2	20.5	68.2
3	19.7	59.2
4	19.4	58.1
5	19.1	45.9
6	11.2	26.1
7	21.0	23.7
8	17.0	20.0
9	14.5	19.0
10	24.4	12.6

[3854] C.热重分析

[3855] 化合物33THF形式K的热重分析使用来自TA Instrument的TA Discovery 550TGA测量。在氮气吹扫下以10℃/min的加热速率自25℃至290℃扫描重量约1-5mg的样品。通过Thermal Advantage Q Series™软件收集数据且通过Trios和/或Universal Analysis软件(TA Instruments,New Castle,DE)分析数据。提供于图15B中的TGA热谱图显示环境温度至100℃的5.8%重量损失和100℃至290℃的另外14.8%重量损失。

[3856] D.差示扫描量热分析

[3857] 化合物33形式K的DSC使用来自TA Instrument的TA Q2000 DSC测量。将重量为1-10mg之间的样品称量到铝盘中。将此盘置于热量计单元中的样品位置中。将空盘置于参考位置中。关闭热量计单元且使氮气流穿过所述单元。设定加热程序以将样品以10℃/min加热速率加热到300℃温度。当完成运行时,通过Trios和/或Universal Analysis软件(TA

Instruments,New Castle,DE)分析所述数据。提供于图15C中的DSC热谱图显示约116℃的放热峰和约156℃的吸热峰。

[3858] 16.化合物33 2-MeTHF溶剂合物形式A

[3859] A.合成程序

[3860] 将约20mg化合物33形式A悬浮于2-mL玻璃小瓶的0.2mL 2-MeTHF中,且将浆液在室温下磁力搅拌两天或在5℃下磁力搅拌一天。接着分离呈化合物33 2-MeTHF溶剂合物形式A的固体。

[3861] B.X射线粉末衍射

[3862] 在Si零背景样品架上使用Panalytical X'Pert Powder XRPD进行XRPD。针对Panalytical Si参考标准盘校准2θ位置。所用参数列于表57中。XRPD衍射图展示于图16A中且XRPD数据汇总于表58中。

[3863] 表57:化合物33 2-MeTHF溶剂合物形式A的XRPD测试参数

[3864]

参数	反射模式
X 射线波长	Cu，kα Kα1（Å）：1.540598， Kα2（Å）：1.544426， Kα2/Kα1 强度比：0.50
X 射线管设置	45 kV，40 mA
发散狭缝	固定 1/8°
扫描模式	连续
扫描范围（°2TH）	3-40
扫描步骤时间[s]	18.87
步长（°2TH）	0.0131
测试时间	4 min 15 s

[3865] 表58:化合物33 2-MeTHF溶剂合物形式A的XRPD峰

[3866]

峰#	角（°2-θ±0.2）	相对强度%
1	18.1	100.0
2	19.0	24.3

[3867]

3	21.3	22.6
4	20.8	13.3
5	20.0	13.0
6	18.7	12.2
7	13.8	10.4

[3868] C.热重分析

[3869] 化合物33 2-MeTHF溶剂合物形式A的热重分析使用TA Instruments TGA Q5000测量。在氮气吹扫下以10℃/min的加热速率自25℃至350℃扫描重量约1-5mg的样品。通过Thermal Advantage QSeries™软件收集数据且通过Trios和/或Universal Analysis软件(TA Instruments,New Castle,DE)分析数据。提供于图16B中的TGA热谱图显示自环境温度多至160℃的15%重量损失。

[3870] D.差示扫描量热分析

[3871] 化合物33 2-MeTHF溶剂合物形式A的DSC使用TA Instruments Q2000 DSC测量。将重量为1-5mg之间的样品称量到铝盘中。将此盘置于热量计单元中的样品位置中。将空盘置于参考位置中。关闭热量计单元且使氮气流穿过所述单元。设定加热程序以将样品以10℃/min加热速率加热到约357℃。当完成运行时,通过Trios和/或Universal Analysis软件(TA Instruments,New Castle,DE)分析所述数据。提供于图16C中的DSC热谱图显示约130℃和346℃的两个吸热峰。

[3872] 17.化合物33形式L

[3873] A.合成程序

[3874] 将约15mg化合物33形式A溶解于3-mL玻璃小瓶中的1～2mL 2-MeTHF中。使目视澄清溶液在室温下缓慢蒸发。分离呈化合物33形式L的风干固体。

[3875] 在替代程序中,添加约15mg化合物33形式A和0.2mL 2-MeTHF/庚烷(1:1,v:v)。接着在磁力搅拌下将混合物加热至50℃且平衡两小时,且接着使用PTFE膜(0.20μm孔径)过滤。将滤液以0.1℃/min速率缓慢冷却至5℃,且分离呈化合物33形式L的沉淀固体。

[3876] B.X射线粉末衍射

[3877] 在Si零背景样品架上使用Panalytical X'Pert^3 Powder XRPD进行XRPD。针对Panalytical Si参考标准盘校准2θ位置。所用参数列于表59中。XRPD衍射图展示于图17A中且XRPD数据汇总于表60中。

[3878] 表59:化合物33 2-MeTHF溶剂合物形式A的XRPD测试参数

[3879]

参数	反射模式
X 射线波长	Cu，kα Kα1（Å）：1.540598， Kα2（Å）：1.544426， Kα2/Kα1 强度比：0.50
X 射线管设置	45 kV，40 mA
发散狭缝	固定 1/8º
扫描模式	连续
扫描范围（º2TH）	3-40
扫描步骤时间[s]	18.87
步长（º2TH）	0.0131
测试时间	4 min 15 s

[3880] 表60:化合物33 2-MeTHF溶剂合物形式A的XRPD峰

[3881]

峰#	角（°2-θ±0.2）	相对强度%
1	14.6	100.0
2	18.6	86.7
3	14.5	73.2
4	7.0	49.7
5	7.0	46.4
6	21.0	40.2
7	20.9	38.4
8	18.8	36.2
9	17.3	26.5
10	22.2	22.2
11	20.2	21.4
12	20.4	17.4

[3882]

峰#	角（°2-θ±0.2）	相对强度%
13	31.7	16.8
14	9.9	16.0
15	28.6	15.6
16	16.3	15.2
17	23.1	15.1
18	19.7	13.4
19	8.8	13.2
20	22.7	13.0
21	27.1	12.8
22	13.7	12.6
23	17.9	12.5
24	17.6	12.2
25	23.6	10.4
26	21.9	10.4

[3883] C.热重分析

[3884] 化合物33形式L的热重分析使用来自TA Instrument的TA Discovery 550TGA测量。在氮气吹扫下以10℃/min的加热速率自25℃至约290℃扫描重量约1-5mg的样品。通过Thermal Advantage QSeries™软件收集数据且通过Trios和/或Universal Analysis软件(TA Instruments,New Castle,DE)分析数据。提供于图17B中的TGA热谱图显示环境温度至200℃的7.8％重量损失。

[3885] D.差示扫描量热分析

[3886] 化合物33形式L的DSC使用来自TA Instrument的TA Q2000 DSC测量。将重量为1-10mg之间的样品称量到铝盘中。将此盘置于热量计单元中的样品位置中。将空盘置于参考位置中。关闭热量计单元且使氮气流穿过所述单元。设定加热程序以将样品以10℃/min加热速率加热到约270℃。当完成运行时,通过Trios和/或Universal Analysis软件(TA Instruments,New Castle,DE)分析所述数据。提供于图17C中的DSC热谱图显示约159℃的吸热峰。

[3887] 18.化合物33形式M

[3888] A.合成程序

[3889] 将约15mg化合物33形式M称量到4mL小瓶中,将其置于具有2mL MTBE的20mL小瓶中。将所述20mL小瓶用盖密封且在室温下保持十天,使溶剂蒸气与固体样品相互作用。

[3890] B.X射线粉末衍射

[3891] 在Si零背景样品架上使用Panalytical X'Pert^3 Powder XRPD进行XRPD。针对Panalytical Si参考标准盘校准2θ位置。所用参数列于表61中。XRPD衍射图展示于图18A中且XRPD数据汇总于表62中。

[3892] 表61:化合物33形式M的XRPD测试参数

[3893]

参数	反射模式
X 射线波长	Cu，kα Kα1（Å）：1.540598，Kα2（Å）：1.544426 Kα2/Kα1 强度比：0.50
X 射线管设置	45 kV，40 mA
发散狭缝	固定 1/8º
扫描模式	连续
扫描范围（º2TH）	3-40
扫描步骤时间[s]	18.87
步长（º2TH）	0.0131
测试时间	4 min 15 s

[3894] 表62:化合物33形式M的XRPD峰

[3895]

峰#	角（°2-θ±0.2）	强度%
1	18.3	100.0
2	18.9	35.4
3	21.2	30.0
4	8.4	15.9
5	11.3	15.4
6	20.6	15.2
7	21.7	15.1
8	16.0	14.9
9	7.0	14.8
10	17.2	12.8

[3896]

峰#	角（°2-θ±0.2）	强度%
11	9.4	11.4
12	13.8	10.1

[3897] C.热重分析

[3898] 使用来自TA Instrument的TA Discovery 550TGA收集TGA数据。使用镍参考标准物校准TGA。将所用详细参数列出于表63中。提供于图18B中的TSC热谱图显示环境温度至约200℃的约15％重量损失。

[3899] 表63:用于TGA和DSC分析的参数

[3900]

参数	TGA	DSC
方法	斜坡	斜坡
样品盘	铂，展开	铝，卷曲
温度	RT - 300℃	
加热速率	10℃/min	
吹扫气体	N_2	

[3901] D.差示扫描量热分析

[3902] 使用来自TA Instrument的TA Q2000 DSC进行DSC。使用铟参考标准物校准DSC。将所用详细参数列出于表63中。提供于图18C中的热谱图显示在约115℃下的吸热峰。

[3903] 19.化合物33形式N

[3904] A.合成程序

[3905] 将约15mg化合物33形式A悬浮于玻璃小瓶中的0.3mL EtOAc中。在将悬浮液在室温下磁力搅拌后,分离出剩余固体。

[3906] B.X射线粉末衍射

[3907] 在Si零背景样品架上使用Panalytical X'Pert^3 Powder XRPD进行XRPD。针对Panalytical Si参考标准盘校准2θ位置。所用参数列于表64中。XRPD衍射图展示于图19A中且XRPD数据汇总于表65中。

[3908] 表64:化合物33形式N的XRPD测试参数

[3909]

参数	反射模式
X 射线波长	Cu，kα Kα1（Å）: 1.540598，Kα2（Å）: 1.544426 Kα2/Kα1 强度比：0.50
X 射线管设置	45 kV，40 mA
发散狭缝	固定 1/8º
扫描模式	连续
扫描范围（º2TH）	3-40
扫描步骤时间[s]	18.87
步长（º2TH）	0.0131
测试时间	4 min 15 s

[3910]

[3911] 表65:化合物33形式N的XRPD峰

[3912]

峰#	角（°2-θ±0.2）	强度%
1	19.6	100.0
2	20.5	71.2
3	18.7	69.6
4	15.6	66.0
5	18.2	63.6
6	21.8	43.0
7	23.1	39.0
8	25.6	36.4
9	21.5	34.9
10	11.7	33.0
11	14.3	31.3
12	24.0	28.8
13	26.1	25.3
14	12.3	24.7
15	13.0	23.9
16	19.2	21.7
17	17.6	19.9
18	17.1	18.0
19	22.2	15.0
20	8.8	14.6
21	26.8	14.3
22	4.2	13.9
23	22.7	13.7
24	28.4	12.5

[3913]

25	12.6	11.1
26	28.0	10.4

[3914] C.热重分析

[3915] 使用来自TA Instrument的TA Discovery 550TGA收集TGA数据。使用镍参考标准物校准TGA。将所用详细参数列出于表66中。提供于图19B中的TGA热谱图显示环境温度至约217℃的约9％重量损失。

[3916] 表66:用于TGA和DSC分析的参数

[3917]

参数	TGA	DSC
方法	斜坡	斜坡
样品盘	铂，展开	铝，卷曲
温度	RT - 300°C	
加热速率	10°C/min	
吹扫气体	N_2	

[3918] D.差示扫描量热分析

[3919] 使用来自TA Instrument的TA Q2000 DSC进行DSC。使用铟参考标准物校准DSC。将所用详细参数列出于表66中。提供于图19C中的DSC热谱图显示在约177℃、345℃下的吸热

峰。

[3920] 20.化合物33形式O

[3921] A.合成程序:

[3922] 将约20mg化合物33THF溶剂合物形式A悬浮于2mL玻璃小瓶中的0.1～0.3mL EtOAc中。在将悬浮液在室温(RT)下磁力搅拌两天后,分离出剩余固体。

[3923] B.X射线粉末衍射

[3924] 在Si零背景样品架上使用Panalytical X'Pert^3 Powder XRPD进行XRPD。针对Panalytical Si参考标准盘校准2θ位置。所用参数列于表67中。XRPD衍射图展示于图20A中且XRPD数据汇总于表68中。

[3925] 表67:化合物33形式O的XRPD测试参数

[3926]

参数	反射模式
X 射线波长	Cu，kα Kα1（Å）: 1.540598，Kα2（Å）: 1.544426 Kα2/Kα1 强度比：0.50
X 射线管设置	45 kV，40 mA
发散狭缝	固定 1/8°
扫描模式	连续
扫描范围（°2TH）	3-40
扫描步骤时间[s]	18.87
步长（°2TH）	0.0131
测试时间	4 min 15 s

[3927]

[3928] 表68:化合物33形式O的XRPD峰

[3929]

峰#	角(°2-θ±0.2)	强度%
1	7.0	100.0
2	21.2	70.6
3	17.4	64.5
4	10.4	41.3
5	19.5	38.5
6	18.8	31.8
7	16.9	31.3
8	22.9	28.2
9	20.4	28.1
10	21.6	22.3
11	23.3	19.6

12	8.8	16.0
13	16.6	14.6
14	22.3	13.7
15	15.5	13.1
16	8.3	11.5

[3930] C.热重分析

[3931] 使用来自TA Instrument的TA Discovery 550TGA收集TGA数据。使用镍参考标准物校准TGA。将所用详细参数列出于表69中。提供于图20B中的TGA热谱图显示环境温度至约200℃的约7％重量损失。

[3932] 表69:用于TGA和DSC分析的参数

[3933]

参数	TGA	DSC
方法	斜坡	斜坡
样品盘	铂，展开	铝，卷曲
温度	RT - 300℃	
加热速率	10℃/min	
吹扫气体	N_2	

[3934] 21.化合物33钾盐形式A

[3935] A.合成程序

[3936] 在50℃下将401mg化合物33形式A溶解于60mL丙酮中,得到澄清溶液。且将74mg KOH溶解于3mL水,得到KOH水溶液。将3mL化合物33丙酮溶液在室温下分配于玻璃瓶中且将0.1mL KOH水溶液添加至其中。通过在室温下蒸发,获得化合物33K盐A。

[3937] B.X射线粉末衍射

[3938] 在Si零背景样品架上使用Panalytical X'Pert^3 Powder XRPD进行XRPD。针对Panalytical Si参考标准盘校准2θ位置。所用参数列于表70中。XRPD衍射图展示于图21A中且XRPD数据汇总于表71中。

[3939] 表70:化合物33K盐形式A的XRPD测试参数

[3940]

参数	反射模式
X 射线波长	Cu，kα Kα1（Å）：1.540598，Kα2（Å）：1.544426 Kα2/Kα1 强度比：0.50
X 射线管设置	45 kV，40 mA
发散狭缝	固定 1/8º
扫描模式	连续
扫描范围（º2TH）	3-40
扫描步骤时间[s]	18.87
步长（º2TH）	0.0131
测试时间	4 min 15 s

[3941]

[3942] 表71:化合物33K盐形式A的XRPD峰

[3943]

峰#	角(°2-θ±0.2)	强度%
1	20.7	100.0
2	11.7	85.9
3	18.0	53.9

[3944] C.热重分析

[3945] 使用来自TA Instrument的TA Discovery 550TGA收集TGA数据。使用镍参考标准物校准TGA。将所用详细参数列出于表72中。提供于图21B中的TGA热谱图显示环境温度至约190℃的约16％重量损失。

[3946] D.差示扫描量热分析

[3947] 使用来自TA Instrument的TA Q2000 DSC进行DSC。使用铟参考标准物校准DSC。将所用详细参数列出于表72中。提供于图21C中的DSC热谱图显示在约140℃和342℃下的吸热峰。

[3948] 22.化合物33钾盐形式B

[3949] A.合成程序

[3950] 在50℃下在超声处理下将399mg化合物33形式A溶解于10mL 1,4-二噁烷中,得到澄清溶液。且将74mg KOH溶解于3mL水,得到KOH水溶液。将0.5mL化合物1,4-二噁烷溶液在室温下分配于玻璃瓶中且将0.1mL KOH水溶液添加至其中在室温下分离化合物33K盐B。

[3951] B.X射线粉末衍射

[3952] 在Si零背景样品架上使用Panalytical X'Pert^3 Powder XRPD进行XRPD。针对Panalytical Si参考标准盘校准2θ位置。所用参数列于表73中。XRPD衍射图展示于图22A中且XRPD数据汇总于表74中。

[3953] 表73:化合物33K盐形式B的XRPD测试参数

参数	反射模式
X 射线波长	Cu，kα Kα1（Å）：1.540598，Kα2（Å）：1.544426 Kα2/Kα1 强度比：0.50
X 射线管设置	45 kV，40 mA
发散狭缝	固定 1/8º
扫描模式	连续
扫描范围（°2TH）	3-40
扫描步骤时间[s]	18.87
步长（°2TH）	0.0131
测试时间	4 min 15 s

[3954]

[3955] 表74:化合物33K盐形式B的XRPD峰

[3956]

峰#	角(°2-θ±0.2)	强度%
1	10.8	100.0
2	21.7	74.8
3	17.5	58.1
4	9.1	40.4
5	6.9	34.6
6	15.3	33.2
7	20.0	32.3
8	20.6	21.0
9	13.7	18.0

[3957] C.热重分析

[3958] 使用来自TA Instrument的TA Discovery 550TGA收集TGA数据。使用镍参考标准物校准TGA。将所用详细参数列出于表75中。提供于图22B中的TGA热谱图显示环境温度至约170℃的约12%重量损失。

[3959] 表75:用于TGA和DSC分析的参数

[3960]

参数	TGA	DSC
方法	斜坡	斜坡
样品盘	铂，展开	铝，卷曲
温度	RT - 300℃	
加热速率	10℃/min	
吹扫气体	N_2	

[3961]

[3962] D.差示扫描量热分析

[3963] 使用来自TA Instrument的TA Q2000 DSC进行DSC。使用铟参考标准物校准DSC。将所用详细参数列出于表75中。提供于图22C中的DSC热谱图显示在约98℃、146℃和342℃下的吸热峰。

[3964] 23.化合物33钾盐形式C

[3965] A.合成程序

[3966] 在50℃下将402mg化合物33形式A溶解于60mL丙酮/水(v/v,9:1)中,得到澄清溶液。且将74mg KOH溶解于3mL水,得到KOH水溶液。将3mL化合物33丙酮/水溶液在室温下分配于玻璃瓶中且将0.1mL KOH水溶液添加至其中。通过在室温下蒸发,获得化合物33K盐C。

[3967] B.X射线粉末衍射

[3968] 在Si零背景样品架上使用Panalytical X'Pert^3 Powder XRPD进行XRPD。针对Panalytical Si参考标准盘校准2θ位置。所用参数列于表76中。XRPD衍射图展示于图23A中且XRPD数据汇总于表77中。

[3969] 表76:化合物33K盐形式C的XRPD测试参数

[3970]

参数	反射模式
X 射线波长	Cu，kα Kα1（Å）: 1.540598，Kα2（Å）: 1.544426 Kα2/Kα1 强度比：0.50
X 射线管设置	45 kV，40 mA
发散狭缝	固定 1/8º
扫描模式	连续
扫描范围（º2TH）	3-40
扫描步骤时间[s]	18.87
步长（º2TH）	0.0131
测试时间	4 min 15 s

[3971]

[3972] 表77:化合物33K盐形式C的XRPD峰

[3973]

峰#	角(°2-θ±0.2)	强度%
1	16.8	100.0
2	6.7	77.7
3	19.3	74.1
4	10.5	46.2

[3974] C.热重分析

[3975] 使用来自TA Instrument的TA Discovery 550TGA收集TGA数据。使用镍参考标准物校准TGA。将所用详细参数列出于表78中。提供于图23B中的TGA热谱图显示环境温度至约190℃的约17%重量损失。

[3976] 表78:用于TGA和DSC分析的参数

[3977]

参数	TGA	DSC
方法	斜坡	斜坡
样品盘	铂，展开	铝，卷曲
温度	RT - 300℃	
加热速率	10℃/min	
吹扫气体	N_2	

[3978] D.差示扫描量热分析

[3979] 使用来自TA Instrument的TA Q2000 DSC进行DSC。使用铟参考标准物校准DSC。将所用详细参数列出于表78中。提供于图23C中的DSC热谱图显示在约110℃、145℃和328℃下的吸热峰。

[3980] 实例4:化合物33的无定形形式的喷雾干燥分散体(SDD)

[3981] 使用50％或80％药物负载量(DL)且使用不同聚合物(例如HPMCAS-H、PVPVA、HPMC E15)、不同有机溶剂系统(例如DCM、EtOH、THF、Me-THF)和不同量的水制备化合物33的无定形形式的各种喷雾干燥分散体(SDD)。

[3982] 在室温下以透射模式使用配备有密封管源和PIXcel 1D Medipix-3检测器的PANalytical Empyrean系统(Malvern PANalytical Inc,Westborough,Massachusetts)记录X射线粉末衍射(XRPD)光谱。X射线生成器在45kV电压和40mA电流下使用铜辐射(1.54060 Å)运行。将粉末样品置于具有聚酯薄膜的96孔样品架上,且将其装载到仪器中。在约3°至约40°2θ范围内以0.0131303°步长和每步49s扫描样品。

[3983] 对于ssNMN分析,使用装备有Bruker-Biospin 4mm HFX探针的Bruker-Biospin 400MHz宽孔光谱仪。将样品装入4mm ZrO_2转子中且在魔角旋转(Magic Angle Spinning,MAS)条件下以通常设定为12.5kHz的旋转速度旋转。使用^{1}H MAS T_1饱和恢复松弛实验测量质子弛豫时间,以便设置^{13}C交叉极化(CP)MAS实验的适当循环延迟。使用^{19}F MAS T_1饱和恢复松弛实验测量氟弛豫时间,以便设置^{19}F MAS实验的适当循环延迟。碳CPMAS实验的CP接触时间设定为2ms。采用具有线性斜坡的CP质子脉冲(自50％至100％)。对外部参考样品(甘氨酸)优化碳Hartmann-Hahn匹配。碳和氟光谱使用场强为约100kHz的TPPM15解耦序列使用质子解耦进行记录。

[3984] 1.化合物33 50％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的DCM/EtOH/10％水](在I期临床悬浮液中使用的组合物)

[3985] A.合成程序

[3986] 将125g化合物33称量到瓶中。添加2875g的56.8/33.7/9.5DCM/EtOH/水。将瓶加盖,且将内含物在环境温度下搅拌约1小时,此时得到澄清溶液。添加125g H级乙酸琥珀酸羟丙甲基纤维(HPMCAS-H)。将瓶加盖,且将内含物在环境温度下搅拌约2h,此时得到澄清溶液。接着将此溶液喷雾干燥以制备无定形化合物33。

[3987] B.X射线粉末衍射

[3988] 在室温下以透射模式使用PANalytical Empyrean系统记录X射线粉末衍射(XRPD)光谱。XRPD衍射图展示于图24A中。

[3989] B.差示扫描量热法

[3990] 使用TA Instruments Discovery DSC进行化合物33无定形形式的调节差示扫描量热分析。提供于图24B中的热谱图显示在约140℃下的玻璃化转换、在约175℃下的重结晶和在约215℃下的熔化吸热。

[3991] C.热重分析

[3992] 化合物33无定形形式的热重分析使用TA Instruments Discovery TGA进行。提供于图24C中的热谱图显示约0.37重量损失。

[3993] 2.50％DL无定形喷雾干燥分散体[含PVPVA的DCM/EtOH/10％水]

[3994] A.合成程序

[3995] 将1g化合物33称量到瓶中。添加23g的56.8/33.7/9.5DCM/EtOH/水。将瓶加盖,且将内含物在环境温度下搅拌约1h,此时得到澄清溶液。添加1g聚乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯PVPVA。将瓶加盖,且将内含物在环境温度下搅拌约2h,此时得到澄清溶液。接着将此溶液喷雾干燥以制备无定形化合物33。

[3996] B.X射线粉末衍射

[3997] 在室温下以透射模式使用PANalytical Empyrean系统记录X射线粉末衍射(XRPD)光谱。XRPD衍射图展示于图25A中。

[3998] C.差示扫描量热法

[3999] 使用TA Instruments Discovery DSC进行化合物33无定形形式的调节差示扫描量热分析。提供于图25B中的热谱图展示在约153℃下的玻璃化转换。

[4000] 3.化合物33 50％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMC E15的DCM/EtOH/10％水]

[4001] A.合成程序

[4002] 将1g化合物33称量到瓶中。添加23g的56.8/33.7/9.5DCM/EtOH/水。将瓶加盖,且将内含物在环境温度下搅拌约1小时,此时得到澄清溶液。添加1g羟丙甲基纤维(HPMC)E15。将瓶加盖,且将内含物在环境温度下搅拌约2h,此时得到澄清溶液。接着将此溶液喷雾干燥以制备无定形化合物33。

[4003] B.X射线粉末衍射

[4004] 在室温下以透射模式使用PANalytical Empyrean系统记录X射线粉末衍射(XRPD)光谱。XRPD衍射图展示于图26A。

[4005] C.差示扫描量热法

[4006] 使用TA Instruments Discovery DSC进行化合物33无定形形式的调节差示扫描量热分析。提供于图26B中的热谱图展示在约155℃下的玻璃化转换。

[4007] 4.化合物33 50％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的DCM/EtOH/1％水]

[4008] A.合成程序

[4009] 将125g化合物33称量到瓶中。添加4750g的70/29/1DCM/EtOH/水。将瓶加盖,且将内含物在环境温度下搅拌约1h,此时得到澄清溶液。添加125g HPMCAS-H。将瓶加盖,且将内含物在环境温度下搅拌约2h,此时得到澄清溶液。接着将此溶液喷雾干燥以制备无定形化合物33。

[4010] B.X射线粉末衍射

[4011] 在室温下以透射模式使用PANalytical Empyrean系统记录X射线粉末衍射(XRPD)光谱。XRPD衍射图展示于图27A。

[4012] C.差示扫描量热法

[4013] 使用TA Instruments Discovery DSC进行化合物33无定形形式的调节差示扫描量热分析。提供于图27B中的热谱图展示在约145℃下的玻璃化转换和在约195℃下的重结晶。

[4014] D.热重分析

[4015] 化合物33无定形形式的热重分析使用TA Instruments Discovery TGA进行。提供于图27C中的热谱图显示约0.53重量损失。

[4016] 5.化合物33 50％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的DCM/EtOH/1％水]

[4017] A.合成程序

[4018] 将360g化合物33称量到瓶中。添加11.288g的65.98/27.17/0.87DCM/EtOH/水。将瓶加盖,且将内含物在环境温度下搅拌约1h,此时得到澄清溶液。添加360g HPMCAS-H。将瓶加盖,且将内含物在环境温度下搅拌约2h,此时得到澄清溶液。接着将此溶液喷雾干燥以制备无定形化合物33。

[4019] B.X射线粉末衍射

[4020] 在室温下以透射模式使用PANalytical Empyrean系统(ELN 190524-009)记录X射线粉末衍射(XRPD)光谱。XRPD衍射图展示于图28A。

[4021] C.差示扫描量热法

[4022] 使用TA Instruments Discovery DSC进行化合物33无定形形式的调节差示扫描量热分析。提供于图28B中的热谱图显示在约145℃下的玻璃化转换、在约200℃下的重结晶和在约275℃下的熔化吸热。

[4023] D.热重分析

[4024] 化合物33无定形形式的热重分析使用TA Instruments Discovery TGA进行。提供于图28C中的热谱图显示约0.40重量损失。

[4025] 6.化合物33 50％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的DCM/EtOH/1％水])

[4026] A.合成程序

[4027] 将47g化合物33称量到瓶中。添加1450mL的59/40/1DCM/EtOH/水。将瓶加盖,且将内含物在环境温度下搅拌约1h,此时得到澄清溶液。添加47g HPMCAS-H。将瓶加盖,且将内含物在环境温度下搅拌约2h,此时得到澄清溶液。接着将此溶液喷雾干燥以制备无定形化合物33。

[4028] B.X射线粉末衍射

[4029] 在室温下以透射模式使用PANalytical Empyrean系统记录X射线粉末衍射(XRPD)光谱。XRPD衍射图展示于图29A。

[4030] C.差示扫描量热法

[4031] 使用TA Instruments Discovery DSC进行化合物33无定形形式的调节差示扫描量热分析。提供于图29B中的热谱图展示在约144℃下的玻璃化转换和在约213℃下的重结晶。

[4032] 7.化合物33 50％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的THF/水]

[4033] A.合成程序

[4034] 将16g 50％DL化合物33(含HPMCAS-H)称量到瓶中。添加144g 90/10THF/水。将瓶

加盖,且将内含物在环境温度下搅拌约2h,此时得到澄清溶液。接着将此溶液喷雾干燥以制备无定形化合物33。

[4035] B.X射线粉末衍射

[4036] 在室温下以透射模式使用PANalytical Empyrean系统记录X射线粉末衍射(XRPD)光谱。XRPD衍射图展示于图30A中。

[4037] C.差示扫描量热法

[4038] 使用TA Instruments Discovery DSC进行化合物33无定形形式的调节差示扫描量热分析。提供于图30B中的热谱图展示在约140℃下的玻璃化转换和在约195℃下的重结晶。

[4039] D.热重分析

[4040] 化合物33无定形形式的热重分析使用TA Instruments Discovery TGA进行。提供于图30C中的热谱图显示约0.40重量损失。

[4041] E.固态NMR分析

[4042] 来自THF的含HPMCAS的50％DL化合物33的喷雾干燥分散体的^{13}C ssNMR数据提供于图30D且汇总于下表79A中。

[4043] 表79A:50％化合物33/HPCMAS的SDD的13C ssNMR

[4044]

峰#	化学位移[ppm]	强度[rel]
1	173.1	11.4
2	170.0	22.2

[4045]

3	167.2	12.6
4	163.9	9.8
5	161.5	15.1
6	144.4	13.1
7	141.2	18.3
8	137.8	39.3
9	130.9	100.0
10	121.7	26.6
11	116.5	34.9
12	103.0	25.7
13	98.4	30.6
14	83.5	35.2
15	74.1	65.1
16	68.5	58.2
17	60.5	53.4
18	35.8	39.2
19	30.7	23.3
20	20.6	30.8
21	16.5	9.6

[4046] 来自THF的含HPMCAS的50％DL化合物33的喷雾干燥分散体的^{19}F ssNMR数据提供于图30E且汇总于下表79B中。

[4047]

峰#	化学位移[ppm]	强度[rel]
1	-112.6	12.5

[4048] 8.化合物33 50％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的2-MeTHF/EtOH/水]

[4049] A.合成程序

[4050] 将6g化合物33称量到瓶中。添加108g的80/13/7 2-MeTHF/EtOH/水。将瓶加盖,且将内含物在环境温度下搅拌约1h,此时得到澄清溶液。添加6g HPMCAS-H。将瓶加盖,且将内含物在环境温度下搅拌约2h,此时得到澄清溶液。接着将此溶液喷雾干燥以制备无定形化合物33。

[4051] B.X射线粉末衍射

[4052] 在室温下以透射模式使用PANalytical Empyrean系统记录X射线粉末衍射(XRPD)光谱。XRPD衍射图展示于图31A中。

[4053] C.差示扫描量热法

[4054] 使用TA Instruments Discovery DSC进行化合物33无定形形式的调节差示扫描量热分析。提供于图31B中的热谱图展示在约145℃下的玻璃化转换和在约180℃下的重结晶。

[4055] D.热重分析

[4056] 化合物33无定形形式的热重分析使用TA Instruments Discovery TGA进行。提供于图31C中的热谱图显示约0.65重量损失。

[4057] 9.化合物33 80％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的DCM/EtOH/水]

[4058] A.合成程序

[4059] 将160g化合物33称量到瓶中。添加3800g的56.8/33.7/9.5DCM/EtOH/水。将瓶加盖,且将内含物在环境温度下搅拌约1h,此时得到澄清溶液。添加40g HPMCAS-H。将瓶加盖,且将内含物在环境温度下搅拌约2h,此时得到澄清溶液。接着将此溶液喷雾干燥以制备无定形化合物33。

[4060] B.X射线粉末衍射

[4061] 在室温下以透射模式使用PANalytical Empyrean系统记录X射线粉末衍射(XRPD)光谱。XRPD衍射图展示于图32A中。

[4062] C.差示扫描量热法

[4063] 使用TA Instruments Discovery DSC进行化合物33无定形形式的调节差示扫描量热分析。提供于图32B中的热谱图展示在约164℃下的玻璃化转换和在约180℃下的重结晶。

[4064] D.热重分析

[4065] 化合物33无定形形式的热重分析使用TA Instruments Discovery TGA进行。提供于图32C中的热谱图显示约0.02重量损失。

[4066] 11.化合物33 80％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的DCM/EtOH/水,以THF溶剂合物DS开始]

[4067] A.合成程序

[4068] 将7.9g化合物33THF溶剂合物称量到瓶中。添加500g的56.8/33.7/9.5DCM/EtOH/水。将瓶加盖,且将内含物在环境温度下搅拌约1h,此时得到澄清溶液。添加2.0g HPMCAS-H。将瓶加盖,且将内含物在环境温度下搅拌约2h,此时得到澄清溶液。接着将此溶液喷雾干燥以制备无定形化合物33。

[4069] B.X射线粉末衍射

[4070] 在室温下以透射模式使用PANalytical Empyrean系统记录X射线粉末衍射(XRPD)光谱。XRPD衍射图展示于图33A中。

[4071] C.差示扫描量热法

[4072] 使用TA Instruments Discovery DSC进行化合物33无定形形式的调节差示扫描量热分析。提供于图33B中的热谱图展示在约165℃下的玻璃化转换。

[4073] 11.化合物33 80％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的THF/水]

[4074] A.合成程序

[4075] 将200g化合物33称量到瓶中。添加2875g的90/10THF/水。将瓶加盖,且将内含物在环境温度下搅拌约1h,此时得到澄清溶液。添加50g HPMCAS-H。将瓶加盖,且将内含物在环境温度下搅拌约2h,此时得到澄清溶液。接着将此溶液喷雾干燥以制备无定形化合物33。

[4076] B.X射线粉末衍射

[4077] 在室温下以透射模式使用PANalytical Empyrean系统记录X射线粉末衍射(XRPD)光谱。XRPD衍射图展示于图34A。

[4078] C.差示扫描量热法

[4079] 使用TA Instruments Discovery DSC进行化合物33无定形形式的调节差示扫描量热分析。提供于图34B中的热谱图展示在约167℃下的玻璃化转换。

[4080] D.固态NMR分析

[4081] 来自THF的含HPMCAS的80％化合物33的喷雾干燥分散体的^{13}CssNMR数据提供于图34C且汇总于下表80A中。

[4082] 表80A:80％化合物33/HPCMAS的SDD的^{13}C ssNMR

[4083]

峰#	化学位移[ppm]	强度[rel]
1	173.0	5.7
2	169.6	11.1
3	163.8	8.7
4	161.2	12.7
5	144.1	13.6
6	140.9	18.3
7	137.6	37.9
8	130.9	100.0
9	121.6	24.2
10	116.3	35.0
11	103.2	8.1
12	98.1	25.1
13	82.9	9.4
14	74.6	17.6
15	68.2	44.3
16	60.5	13.4
17	35.6	38.6

18	31.5	20.0
19	201	83

[4084] 来自THF的含HPMCAS的80％DL化合物33的喷雾干燥分散体的^{19}F ssNMR数据提供于图34D且汇总于下表80B中。

[4085] 表80B:80％化合物33/HPCMAS的SDD的^{19}F ssNMR

[4086]

峰#	化学位移[ppm]	强度[rel]
1	-112.6	12.5

[4087] 12.化合物33 80％DL无定形喷雾干燥分散体[含PVPVA的THF/水]

[4088] A.合成程序

[4089] 将1.6g化合物33称量到瓶中。添加18g的90/10THF/水。将瓶加盖,且将内含物在环境温度下搅拌约1h,此时得到澄清溶液。添加0.4g PVPVA。将瓶加盖,且将内含物在环境温度下搅拌约2h,此时得到澄清溶液。接着将此溶液喷雾干燥以制备无定形化合物33。

[4090] B.X射线粉末衍射

[4091] 在室温下以透射模式使用PANalytical Empyrean系统记录X射线粉末衍射(XRPD)光谱。XRPD衍射图展示于图35A。

[4092] C.差示扫描量热法

[4093] 使用TA Instruments Discovery DSC进行化合物33无定形形式的调节差示扫描量热分析。提供于图35B中的热谱图显示在约177℃下的玻璃化转换、在约205℃下的重结晶和在约230℃下的熔化吸热。

[4094] 13.化合物33 80％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMC E15的THF/水]

[4095] A.合成程序

[4096] 将1.6g化合物33称量到瓶中。添加18g的90/10THF/水。将瓶加盖,且将内含物在环境温度下搅拌约1h,此时得到澄清溶液。添加0.4g HPMC E15。将瓶加盖,且将内含物在环境温度下搅拌约2h,此时得到澄清溶液。接着将此溶液喷雾干燥以制备无定形化合物33。

[4097] B.X射线粉末衍射

[4098] 在室温下以透射模式使用PANalytical Empyrean系统记录X射线粉末衍射(XRPD)光谱。XRPD衍射图展示于图36A。

[4099] C.差示扫描量热法

[4100] 使用TA Instruments Discovery DSC进行化合物33无定形形式的调节差示扫描量热分析。提供于图36B中的热谱图显示在约172℃下的玻璃化转换、在约210℃下的重结晶和在约320℃下的熔化吸热。

[4101] 14.化合物33 80％DL无定形喷雾干燥分散体[含HPMCAS-H的2-MeTHF/EtOH/水]

[4102] A.合成程序

[4103] 将16g化合物33称量到瓶中。添加180g的80/13/72-MeTHF/EtOH/水。将瓶加盖,且将内含物在环境温度下搅拌约1h,此时得到澄清溶液。添加4g HPMCAS-H。将瓶加盖,且将内含物在环境温度下搅拌约2h,此时得到澄清溶液。接着将此溶液喷雾干燥以制备无定形化合物33。

[4104] B.X射线粉末衍射

[4105] 在室温下以透射模式使用PANalytical Empyrean系统记录X射线粉末衍射(XRPD)

光谱。XRPD衍射图展示于图37A。

[4106] C.差示扫描量热法

[4107] 使用TA Instruments Discovery DSC进行化合物33无定形形式的调节差示扫描量热分析。图37B中的热谱图展示在约169℃下的玻璃化转换和在约200℃下的重结晶。

[4108] D.热重分析

[4109] 化合物33无定形形式的热重分析使用TA Instruments Discovery TGA进行。图37C的热谱图显示约0.07重量损失。

[4110] 15.化合物33纯无定形喷雾干燥材料[不含聚合物的DCM/EtOH/水]

[4111] A.合成程序

[4112] 将3.5g化合物33称量到瓶中。添加100mL 60/39/1DCM/EtOH/水。将瓶加盖,且将内含物在环境温度下搅拌约1小时,得到澄清溶液。接着将此溶液喷雾干燥以制备纯无定形化合物33。

[4113] B.X射线粉末衍射:

[4114] 在室温下以透射模式使用PANalytical Empyrean系统记录X射线粉末衍射(XRPD)光谱。XRPD衍射图展示于图38A。

[4115] C.差示扫描量热法

[4116] 使用TA Instruments Discovery DSC进行化合物33纯无定形形式的调节差示扫描量热分析。图38B中的热谱图展示在约186℃下的玻璃化转换。

[4117] D.关于纯无定形化合物33的SSNMR

[4118] 纯无定形化合物33的固态^{13}C NMR数据提供于图38C中且汇总于下表79中。

[4119] 表81A:纯无定形化合物33的^{13}C ss NMR

[4120]

峰#	化学位移[ppm]	强度[rel]
1	172.5	4.9
2	170.1	8.2
3	167.0	7.6
4	163.7	8.4
5	161.6	11.3
6	144.5	12.4
7	140.8	17.7
8	137.4	35.3
9	130.7	100.0
10	121.4	22.8
11	115.7	35.8
12	97.6	23.0
13	67.9	42.9
14	35.5	39.3
15	31.5	20.0

[4121] 纯无定形化合物33的固态^{19}F ssNMR数据提供于图38D中且汇总于表80中。

[4122] 表81B:纯无定形化合物33的^{19}F ssNMR

[4123]

峰#	化学位移[ppm]	强度[rel]
1	-112.8	12.5

[4124] 其它实施例

[4125] 本公开仅提供本发明的示例性实施例。本领域技术人员将容易地从本公开以及附图和权利要求书中认识到,在不脱离如以下权利要求书中限定的本发明的精神和范围的情况下,可对其进行各种改变、修改和变化。

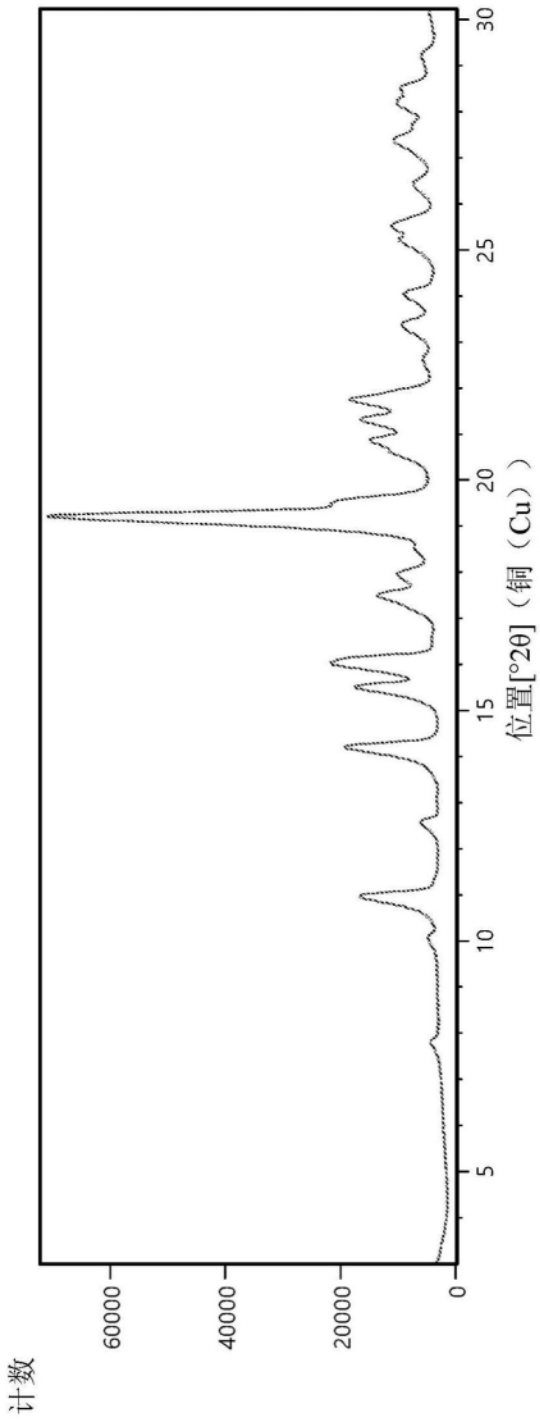


图1A

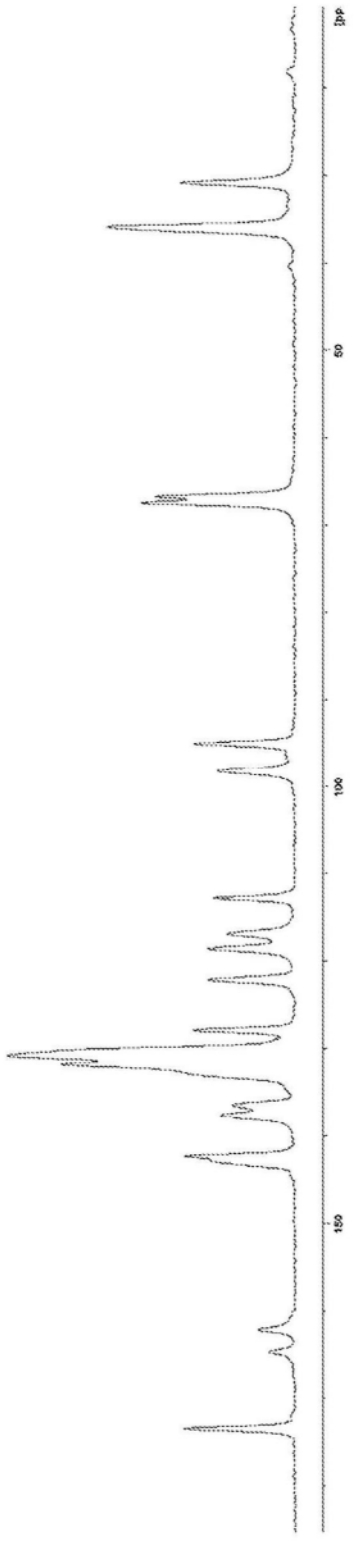


图1B

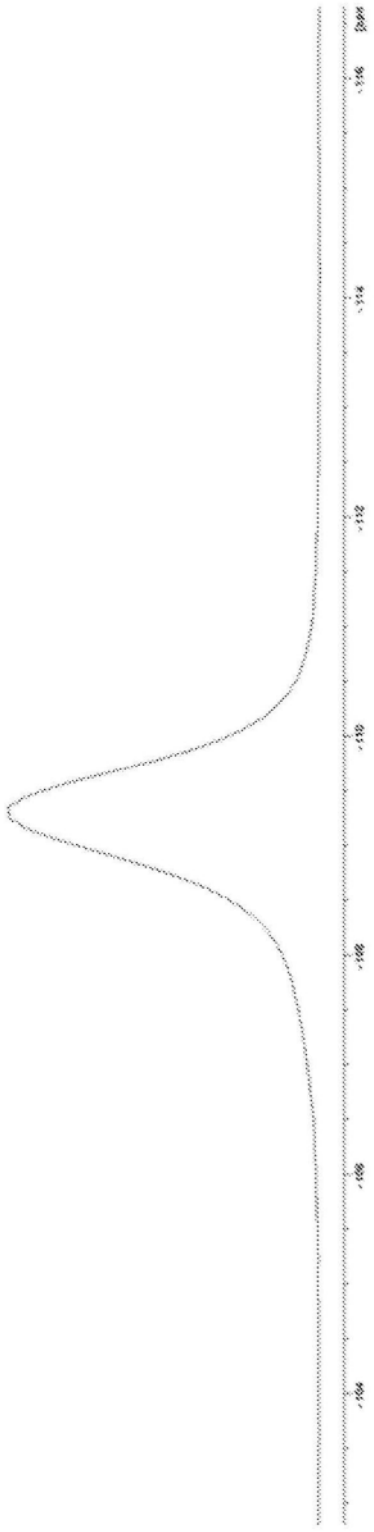


图1C

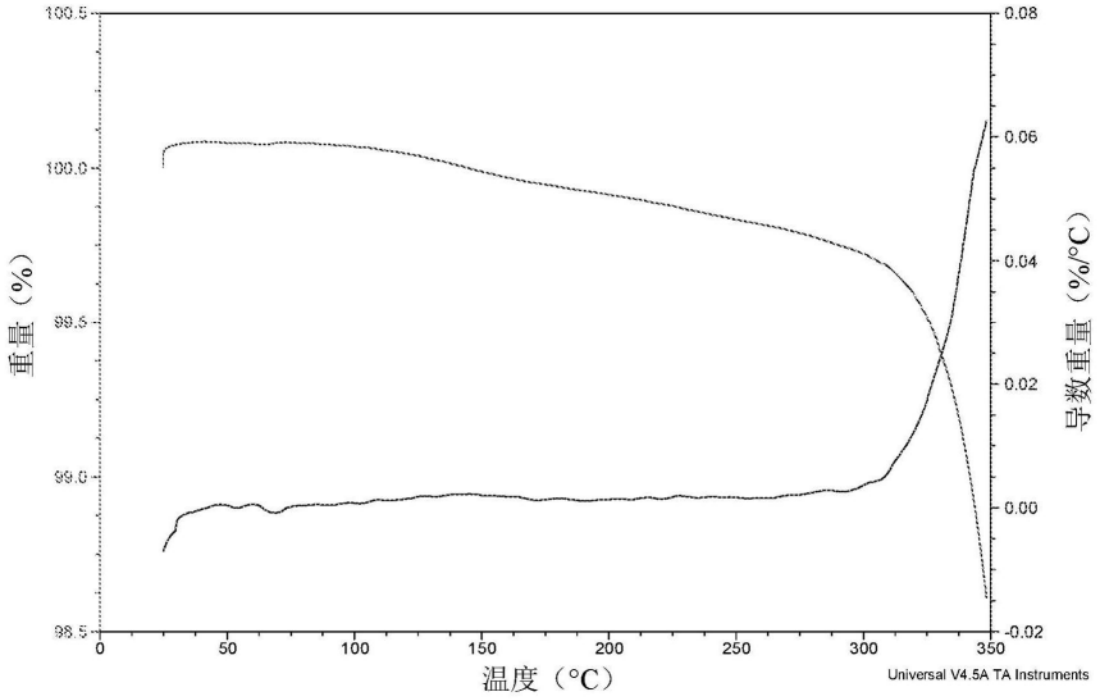

100.5
100.0
99.5
99.0
98.5
重量（%）
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
-0.02
导数重量（%/°C）
0
50
100
150
200
250
300
350
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图1D

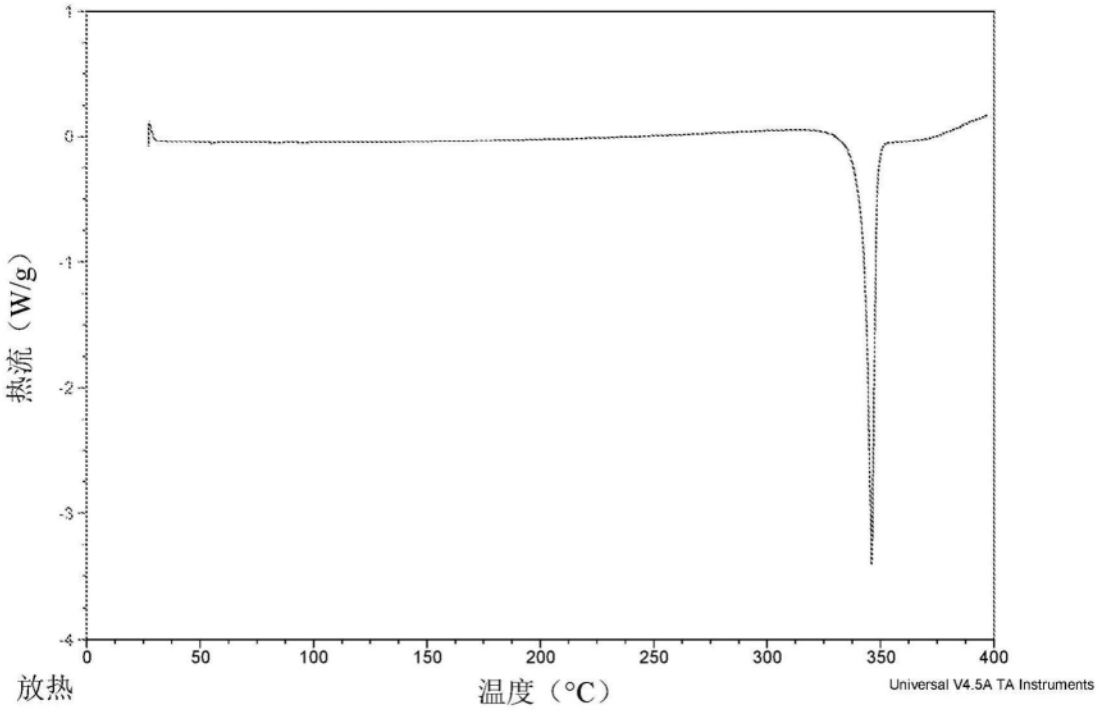

1
0
-1
-2
-3
-4
热流（W/g）
放热
0
50
100
150
200
250
300
350
400
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图1E

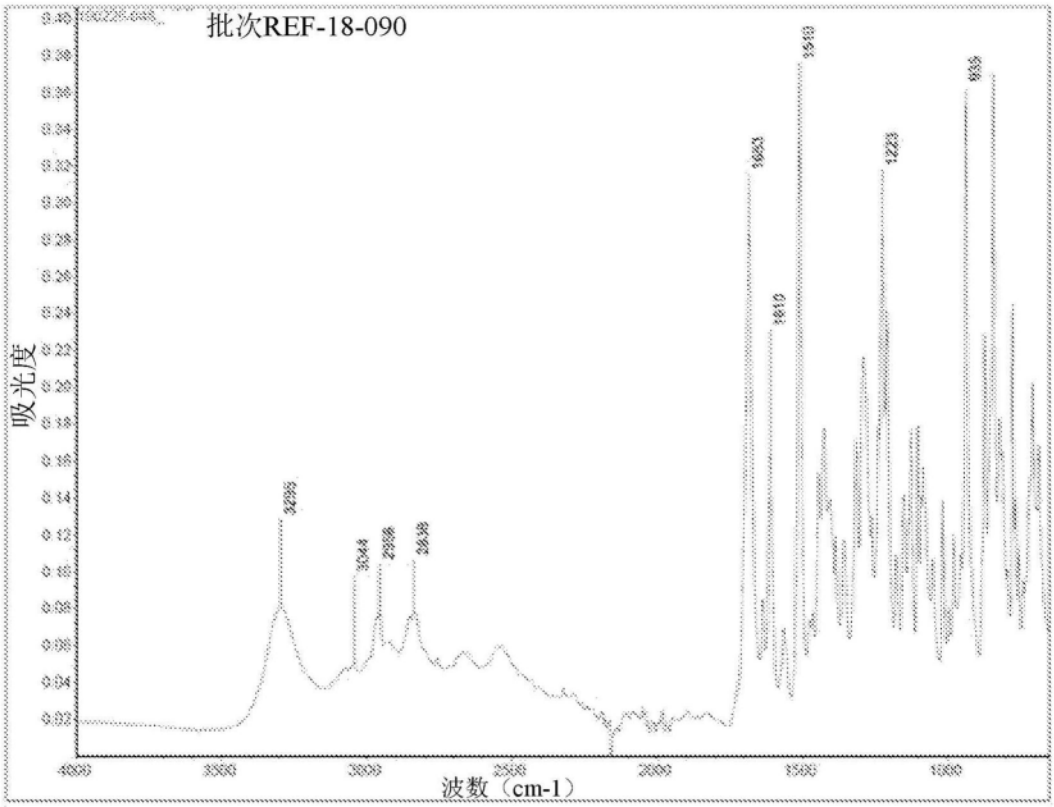

批次REF-18-090
吸光度
波数（cm-1）

图1F

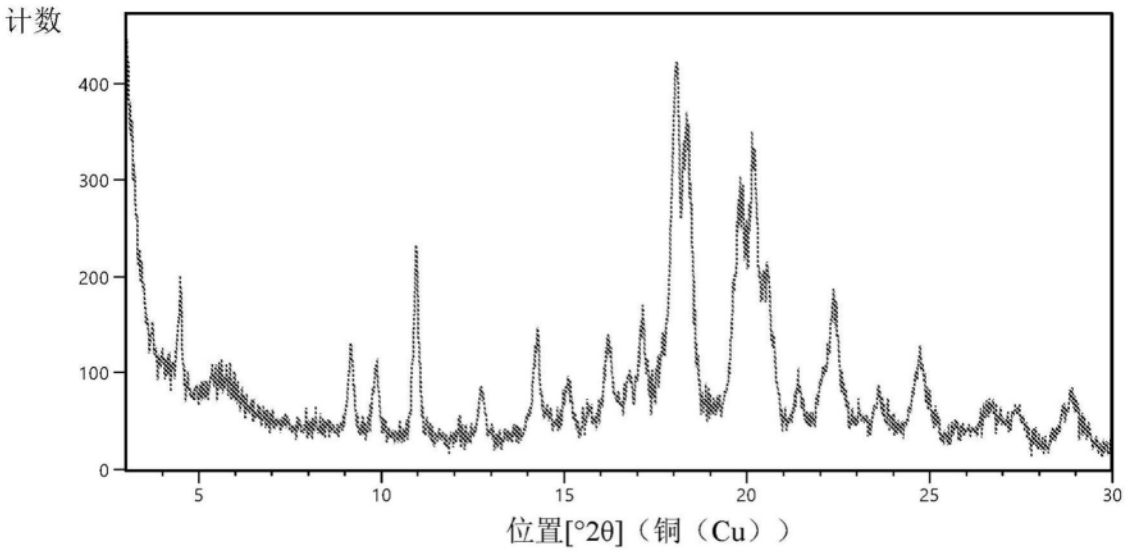

计数
400
300
200
100
0
5
10
15
20
25
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图2A

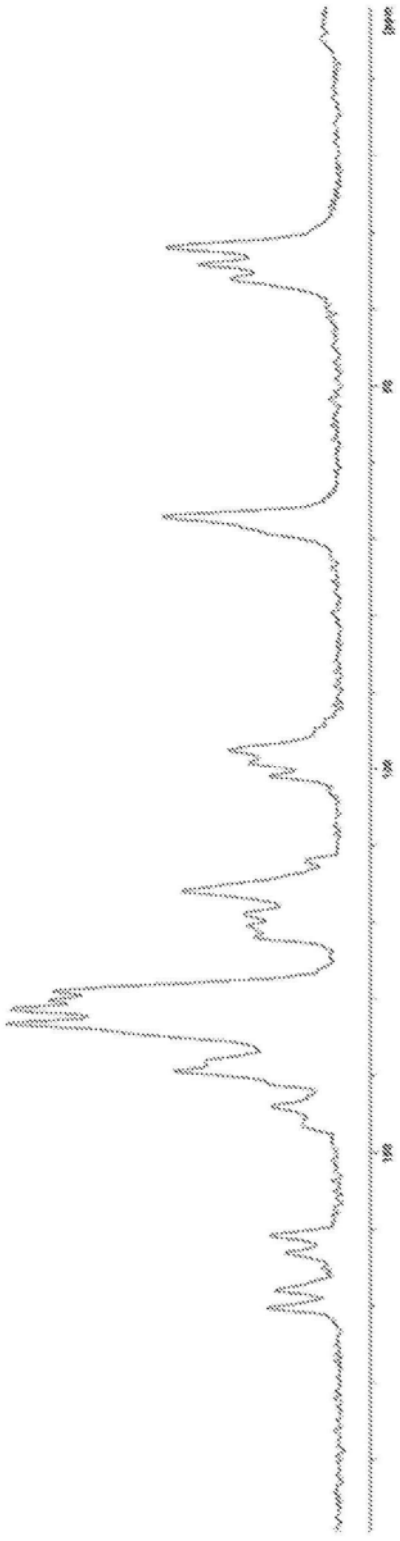


图2B

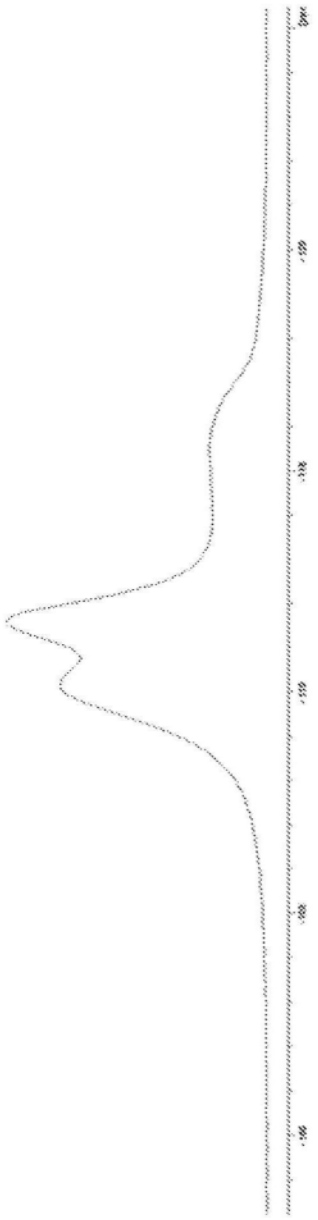


图2C

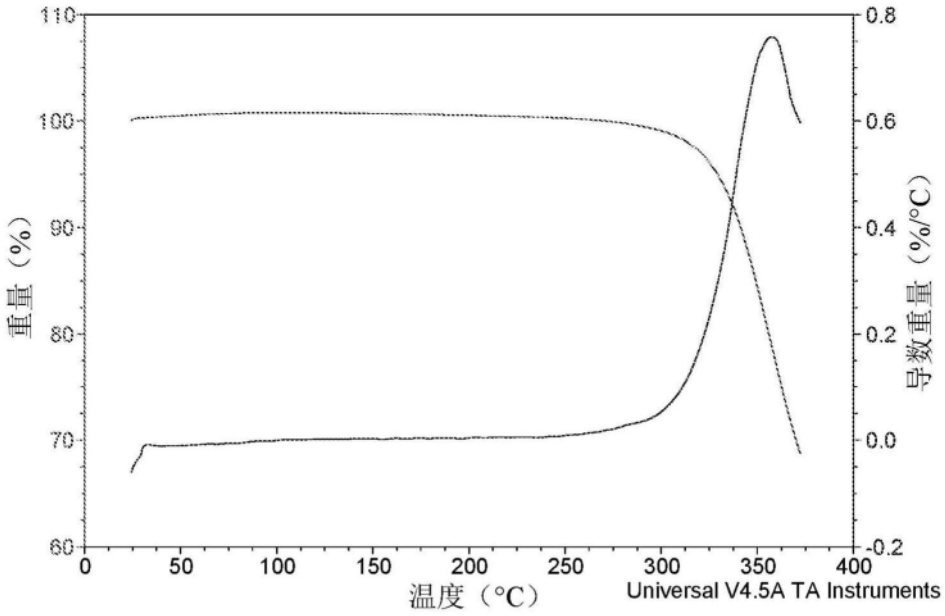

重量（%）
导数重量（%/°C）
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图2D

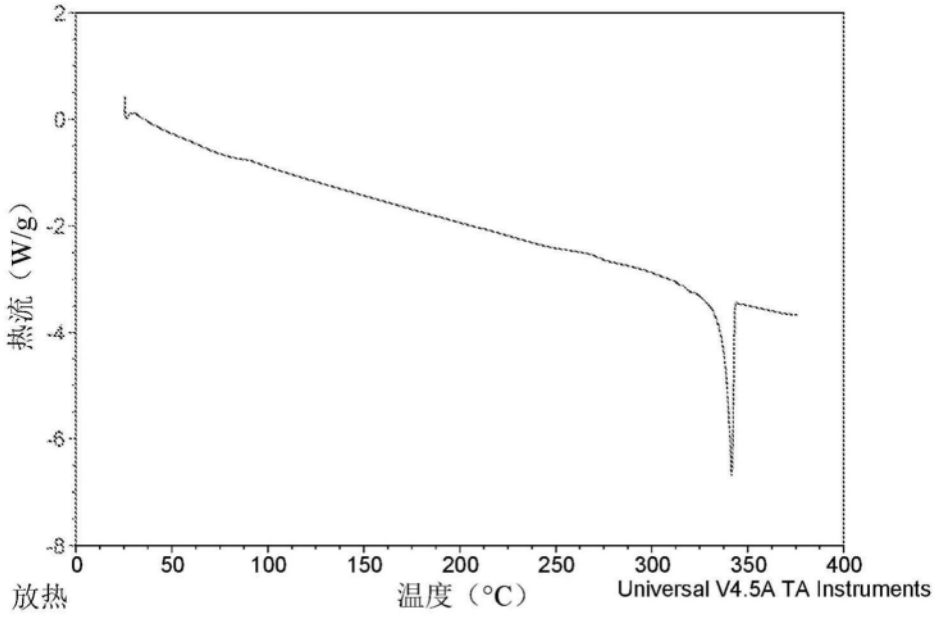

热流（W/g）
放热
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图2E

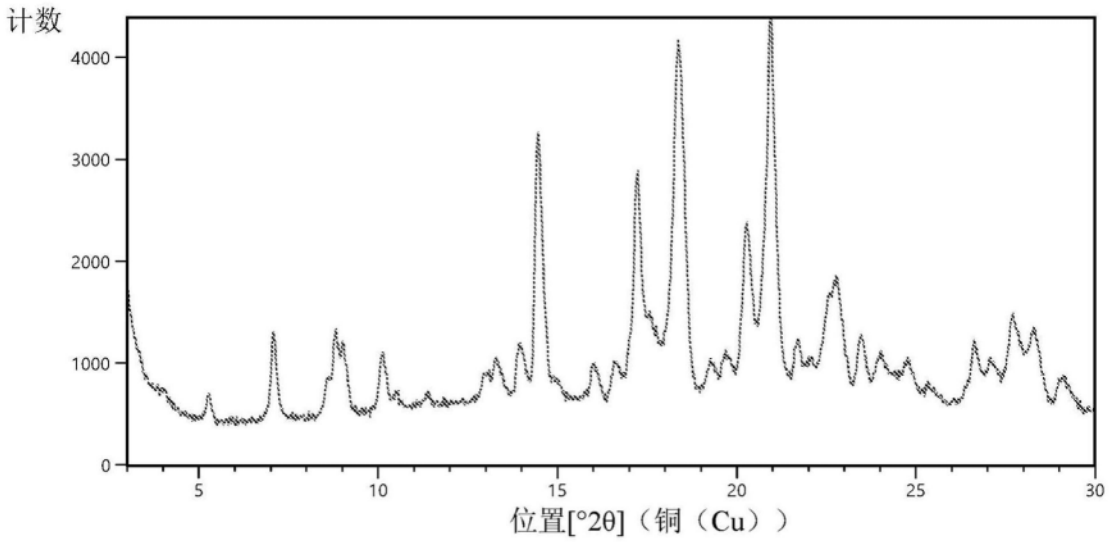

计数
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图3A

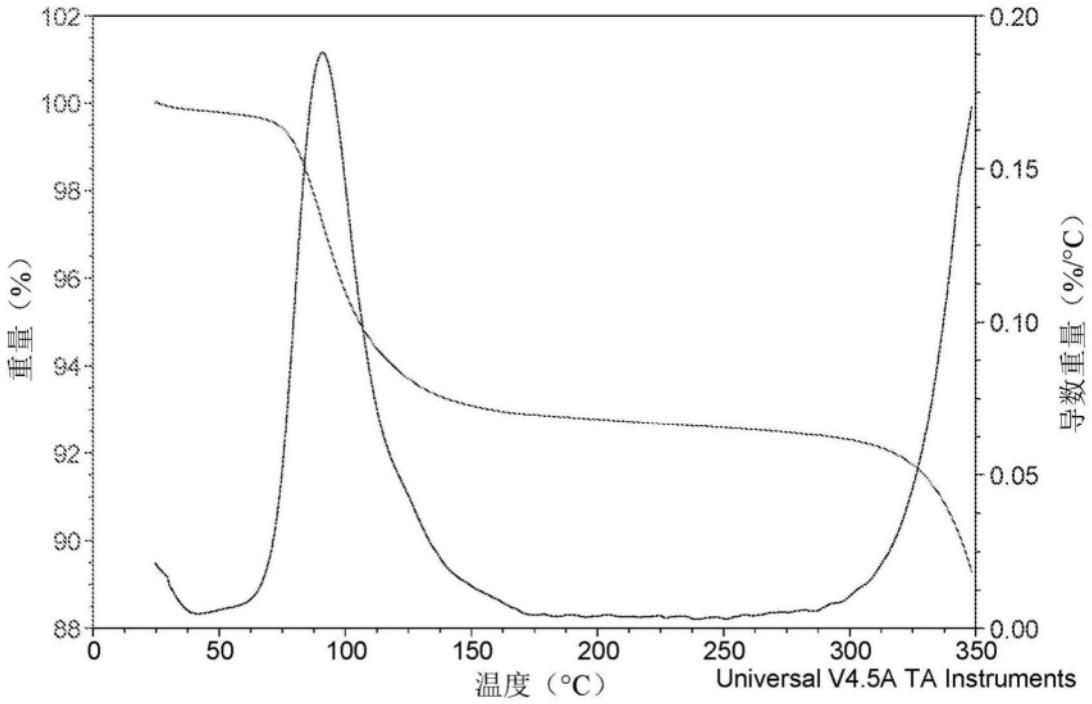

102
100
98
96
94
92
90
88
重量（%）
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
导数重量（%/°C）
0
50
100
150
200
250
300
350
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图3B

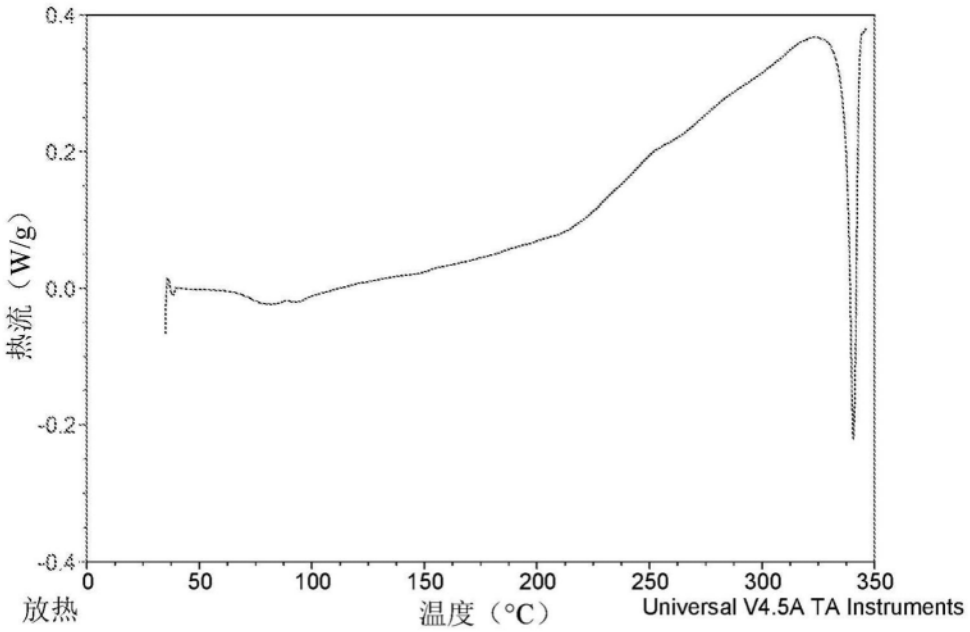

0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
热流（W/g）
0
50
100
150
200
250
300
350
放热
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图3C

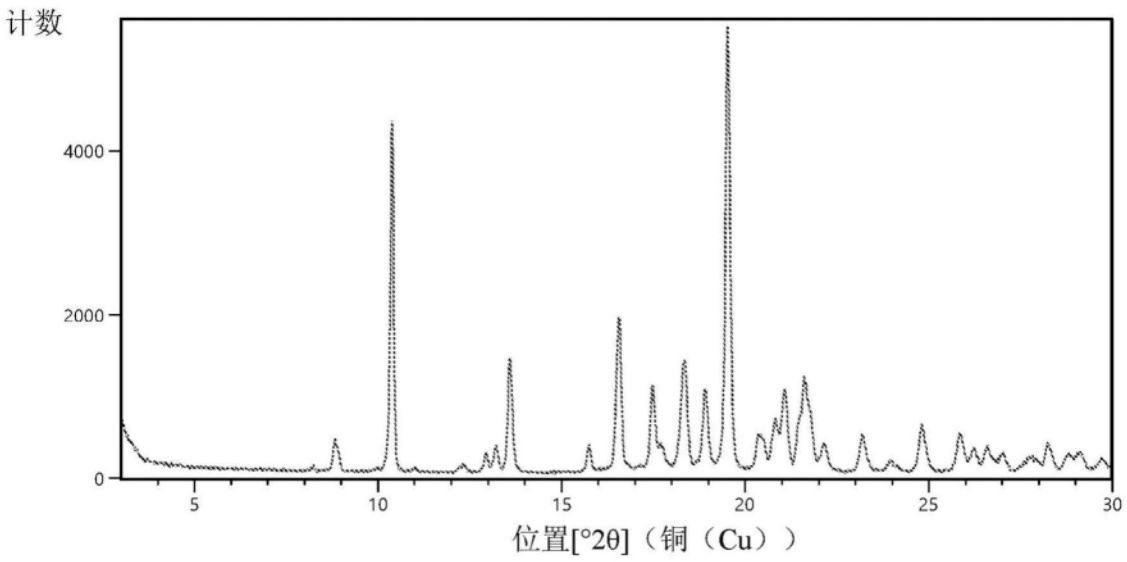

计数
4000
2000
0
5
10
15
20
25
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图4A

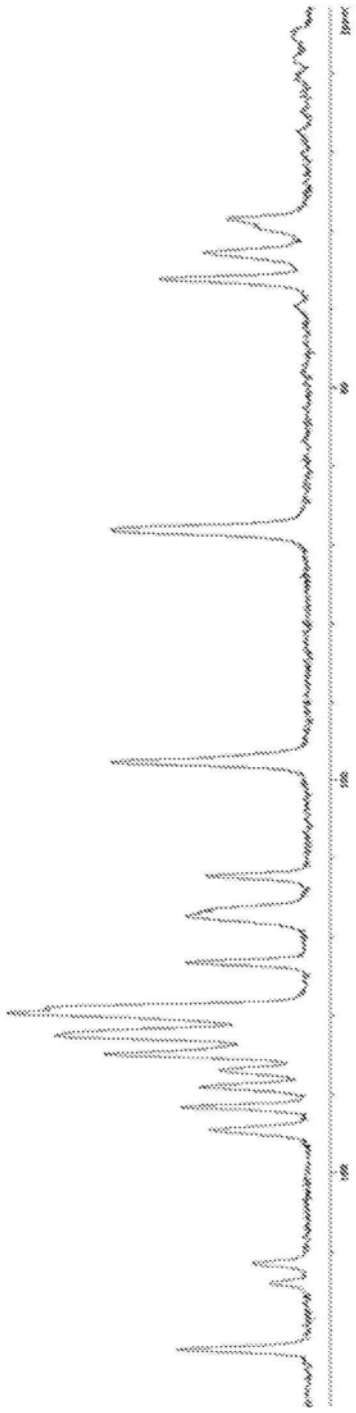


图4B

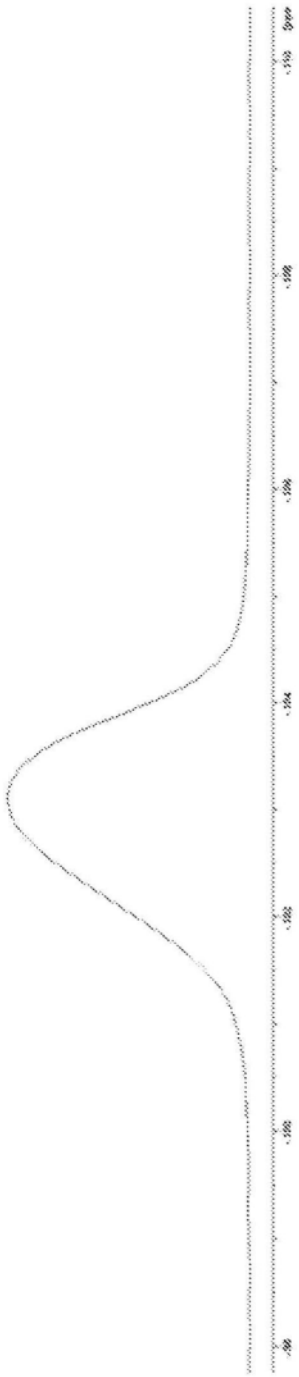


图4C

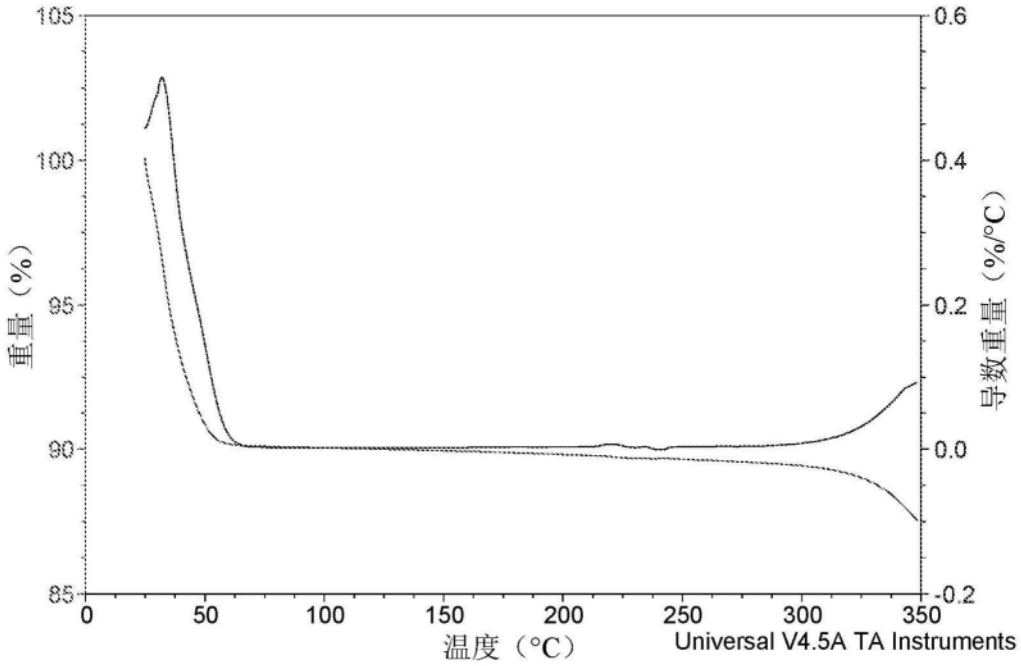

105
100
95
90
85
重量（%）
0
50
100
150
200
250
300
350
温度（°C）
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
导数重量（%/°C）
Universal V4.5A TA Instrumets

图4D

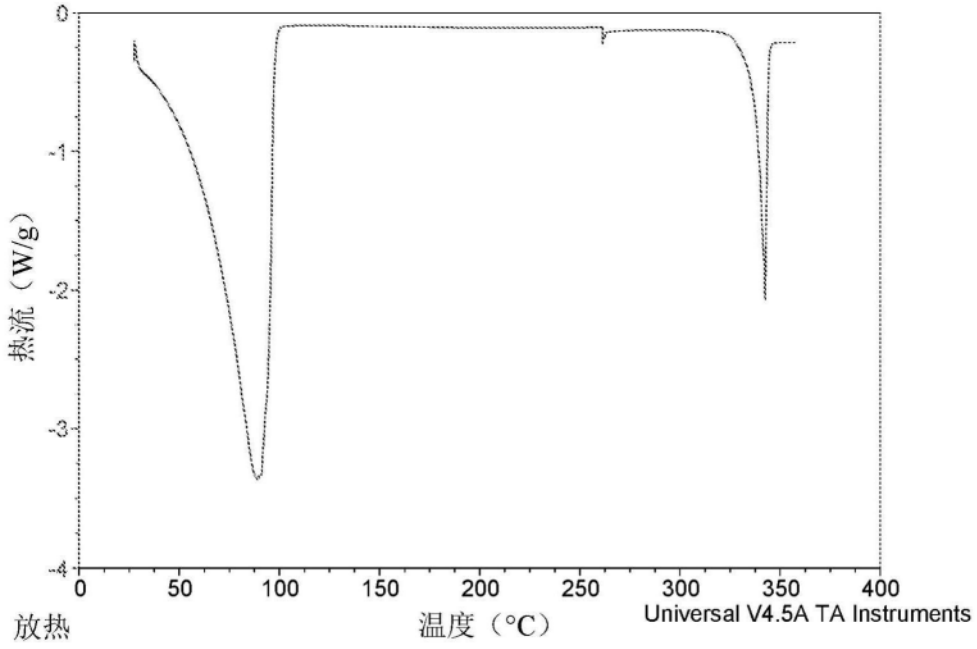

0
-1
-2
-3
-4
热流（W/g）
放热
0
50
100
150
200
250
300
350
400
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图4E

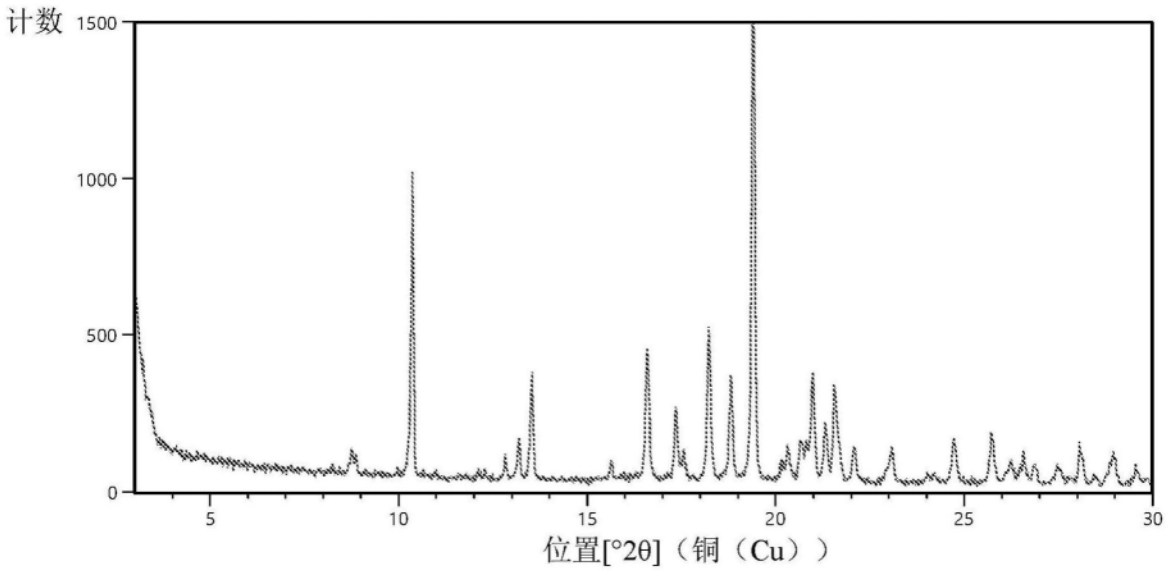

计数
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图5A

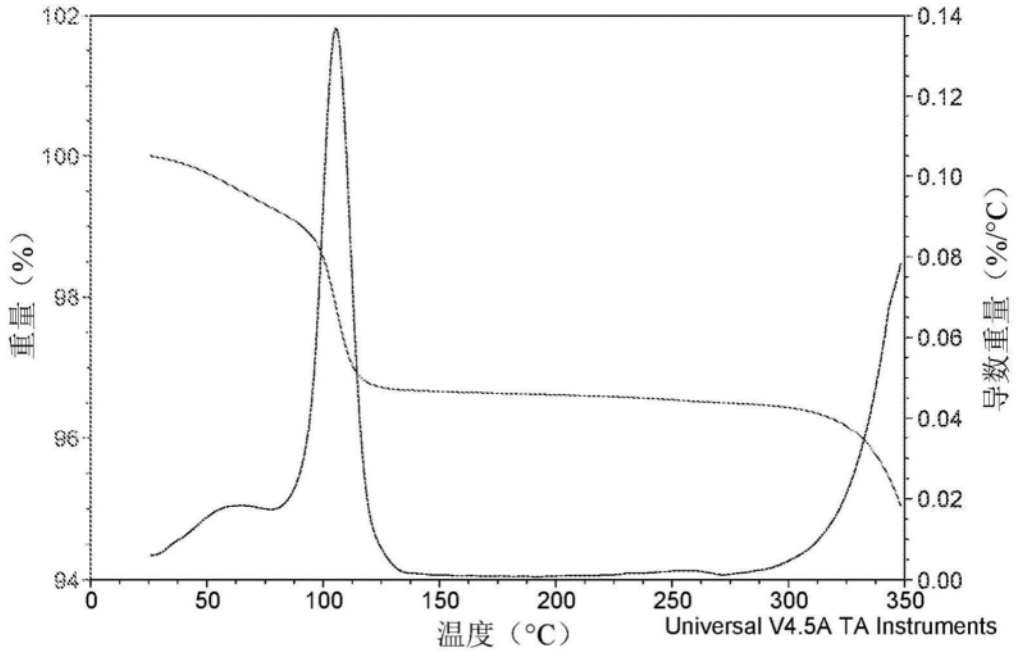

102
100
98
96
94
重量（%）
0.14
0.12
0.10
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
导数重量（%/°C）
0
50
100
150
200
250
300
350
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图5B

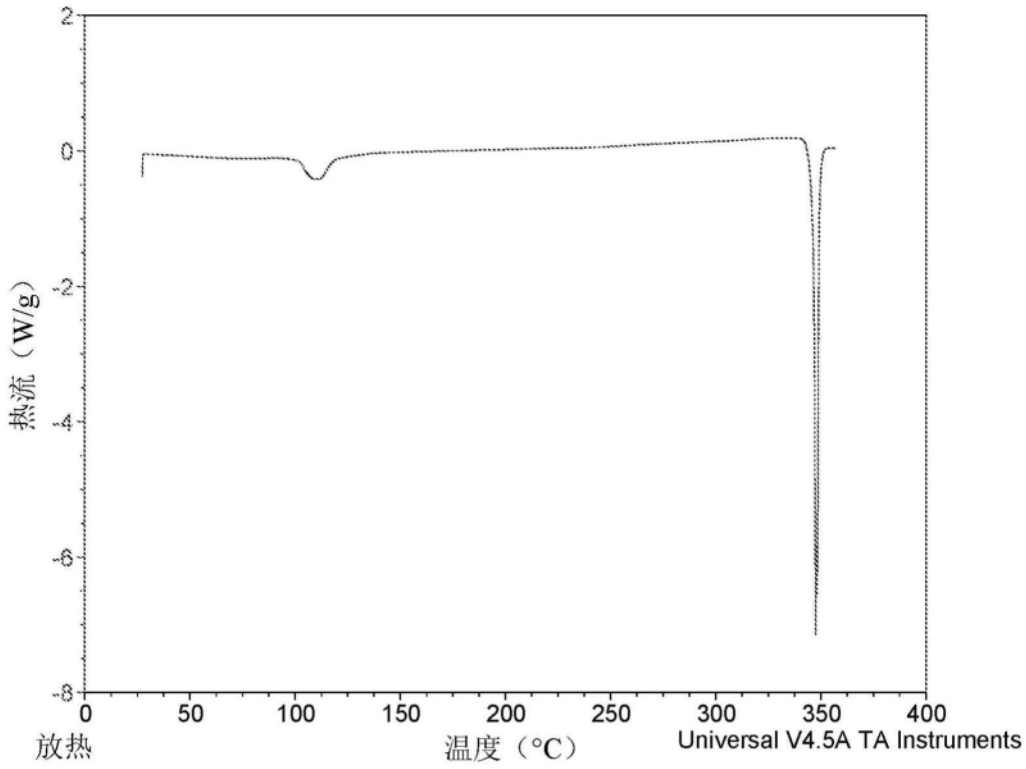

热流（W/g）
2
0
-2
-4
-6
-8
0
50
100
150
200
250
300
350
400
放热
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图5C

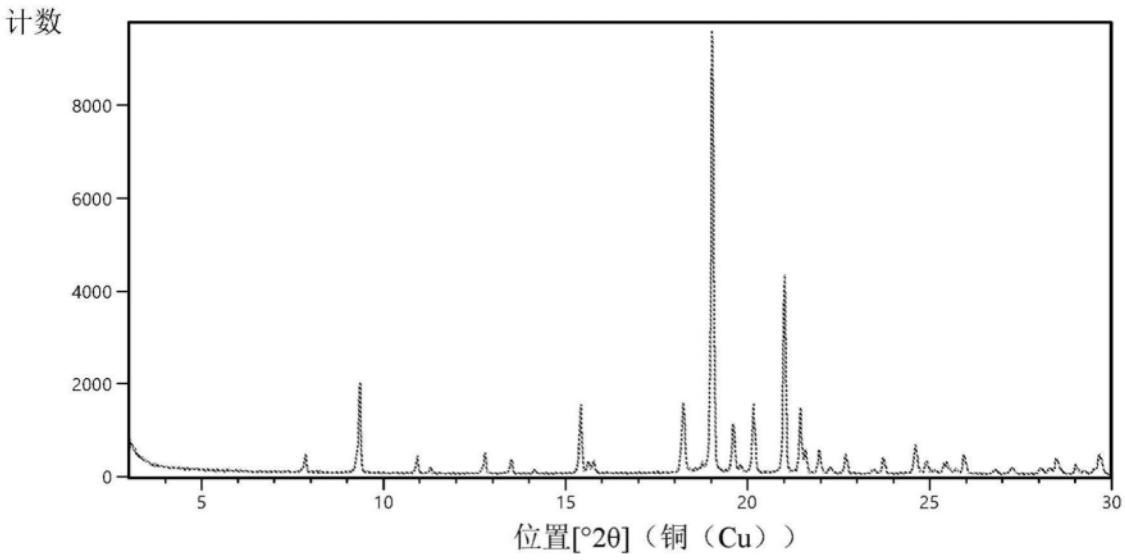

计数
8000
6000
4000
2000
0
5
10
15
20
25
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图6A

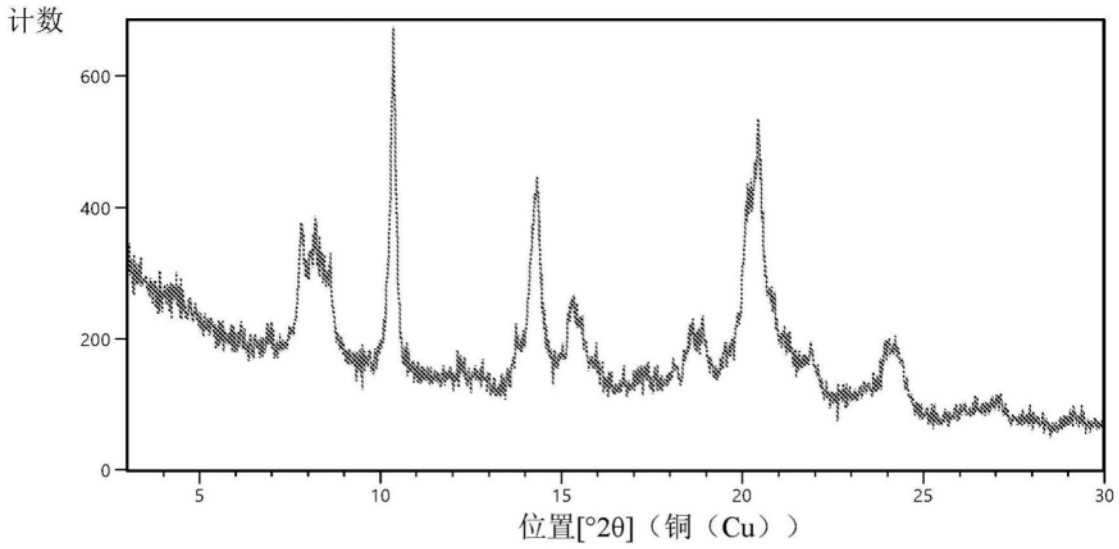

计数
600
400
200
0
5
10
15
20
25
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图7A

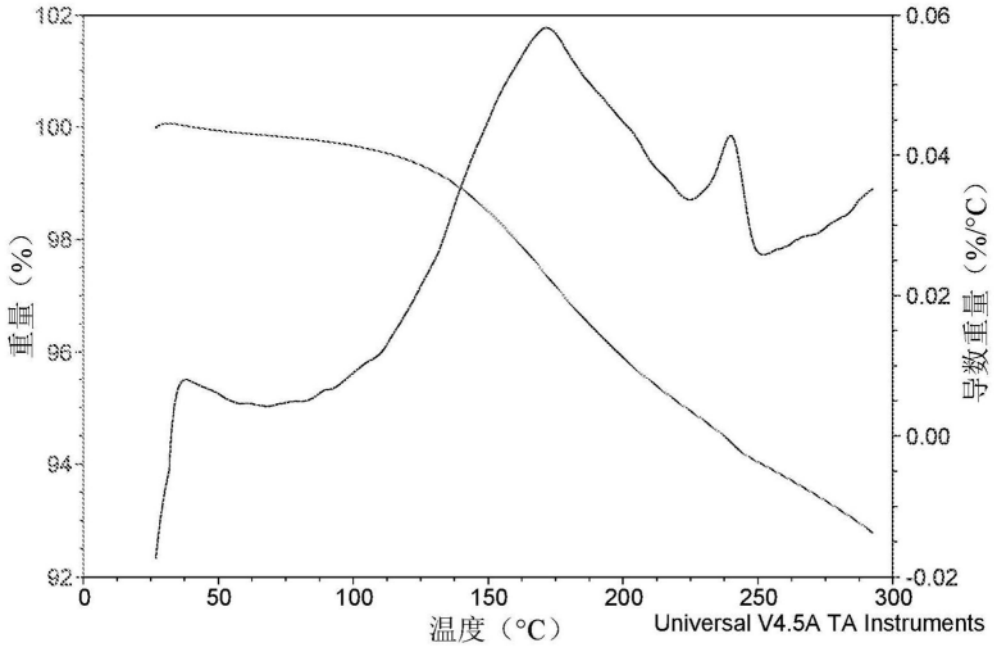

102
100
98
96
94
92
重量（%）
0.06
0.04
0.02
0.00
-0.02
导数重量（%/°C）
0
50
100
150
200
250
300
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图7B

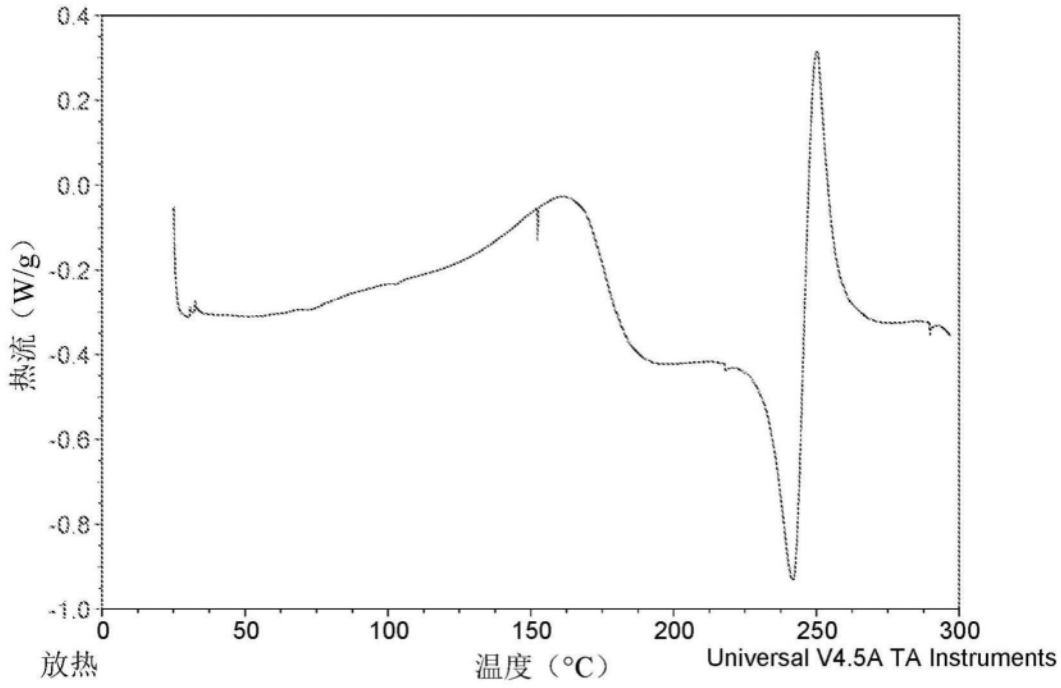

0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
热流（W/g）
0
50
100
150
200
250
300
放热
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图7C

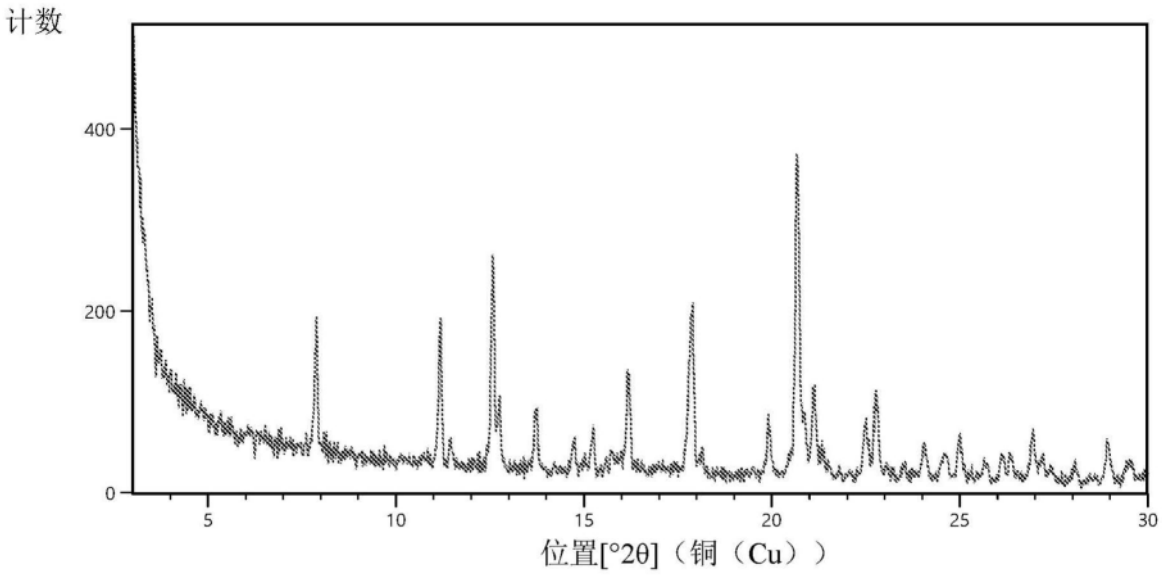

计数
400
200
0
5
10
15
20
25
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图8A

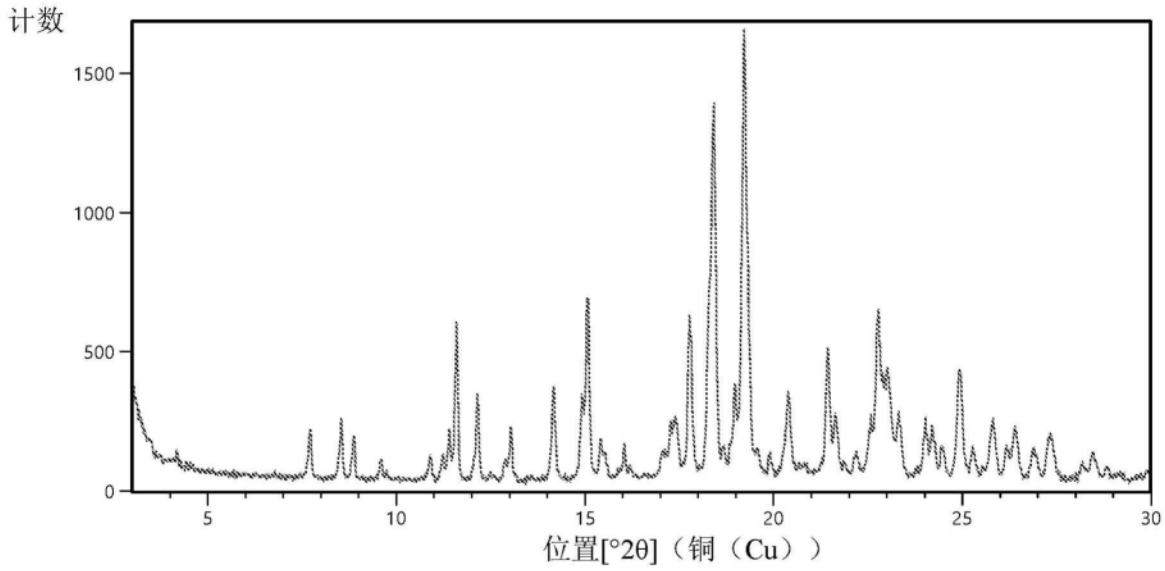

计数
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图9A

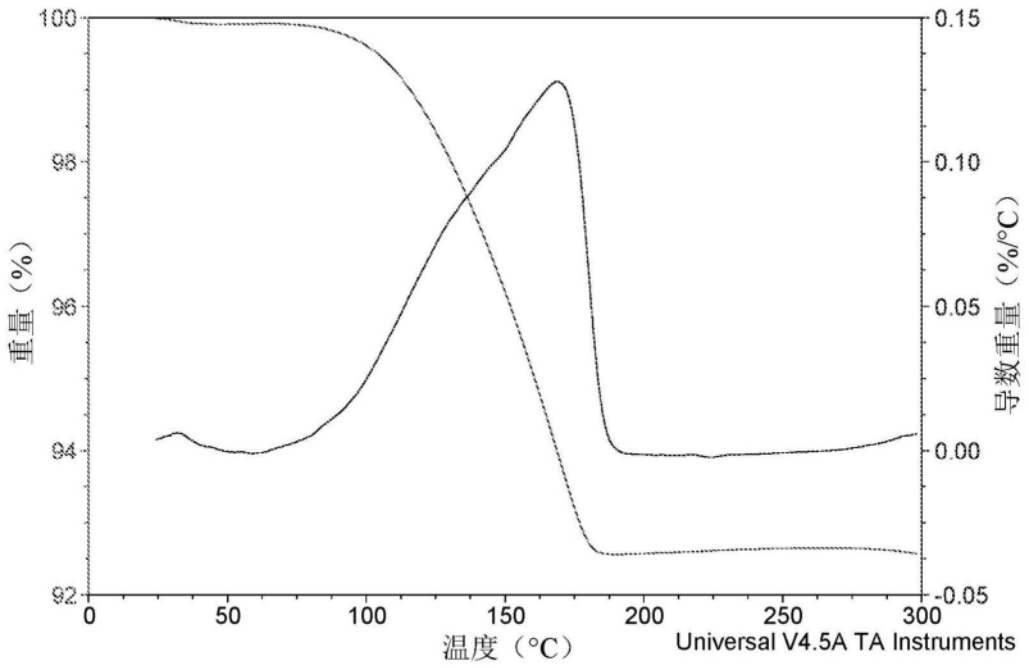

100
98
96
94
92
重量（%）
0.15
0.10
0.05
0.00
-0.05
导数重量（%/°C）
0
50
100
150
200
250
300
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图9B

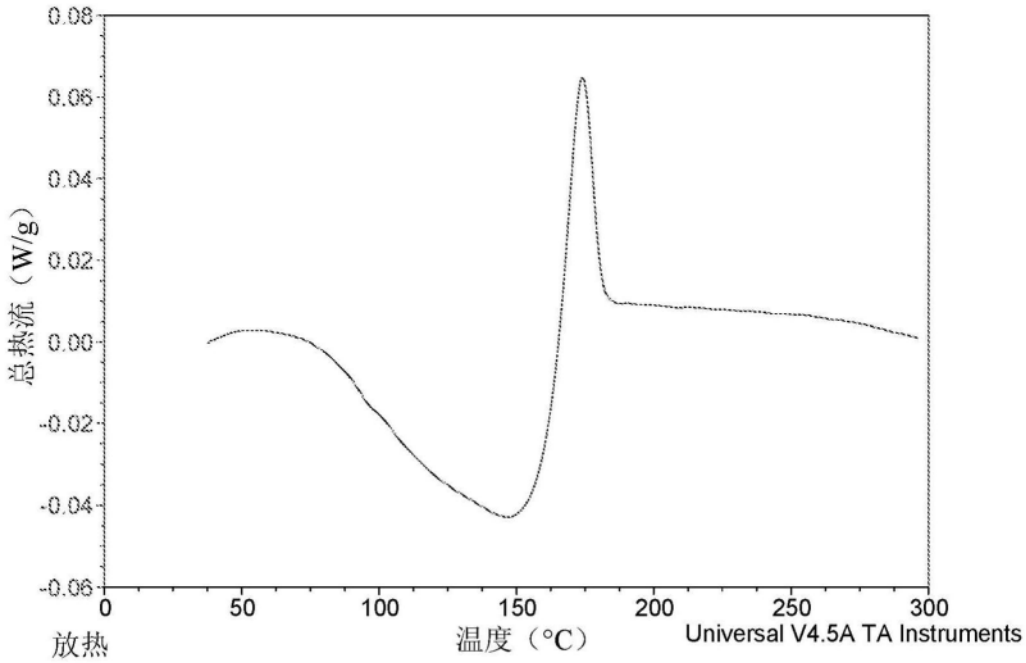

0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
-0.02
-0.04
-0.06
总热流（W/g）
0
50
100
150
200
250
300
放热
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图9C

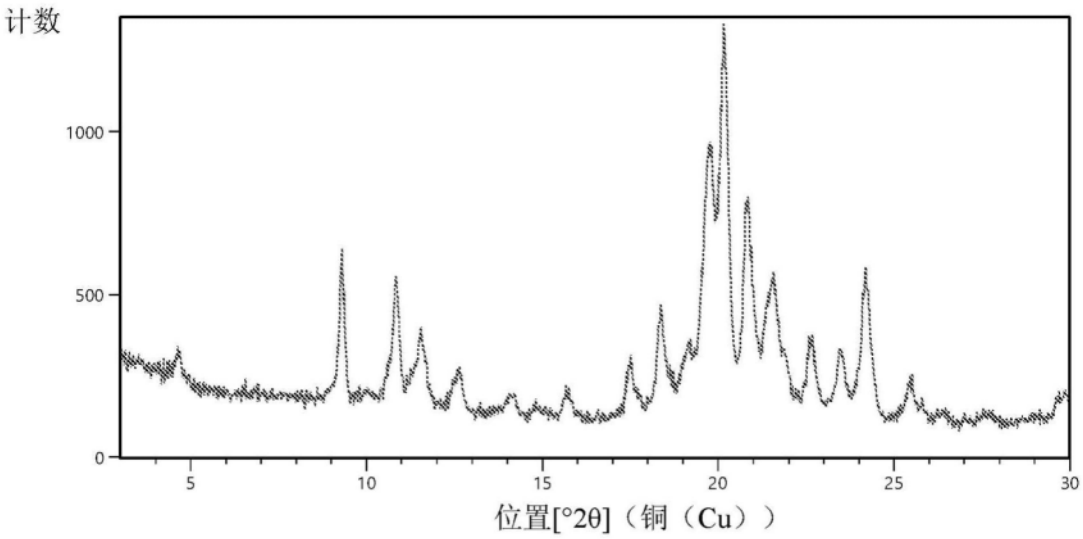

计数
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图10A

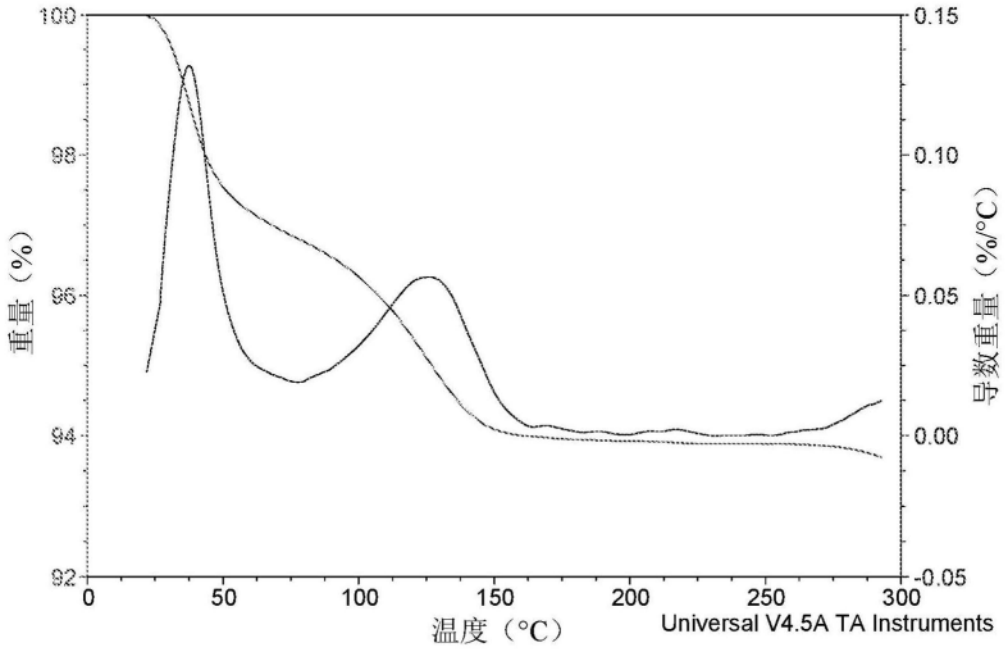

100
98
96
94
92
重量（%）
0.15
0.10
0.05
0.00
-0.05
导数重量（%/°C）
0
50
100
150
200
250
300
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图10B

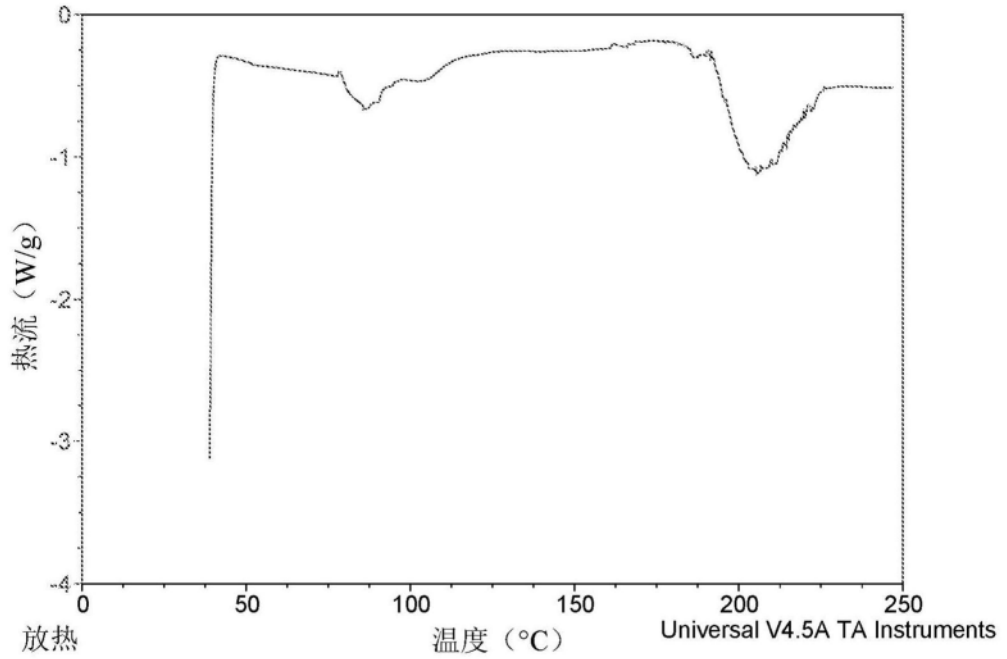

0
-1
-2
-3
-4
热流（W/g）
放热
0
50
100
150
200
250
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图10C

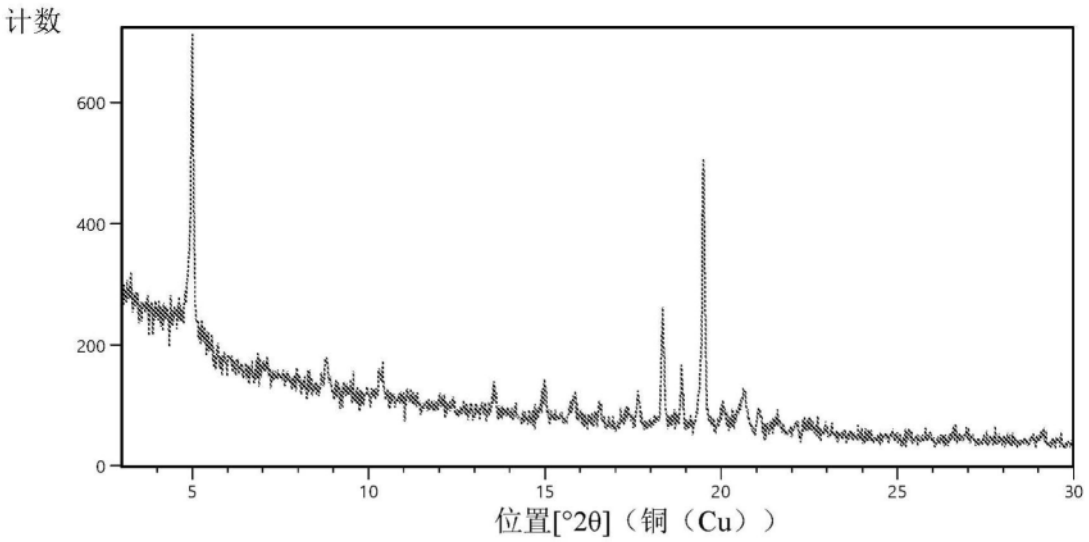

计数
600
400
200
0
5
10
15
20
25
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图11A

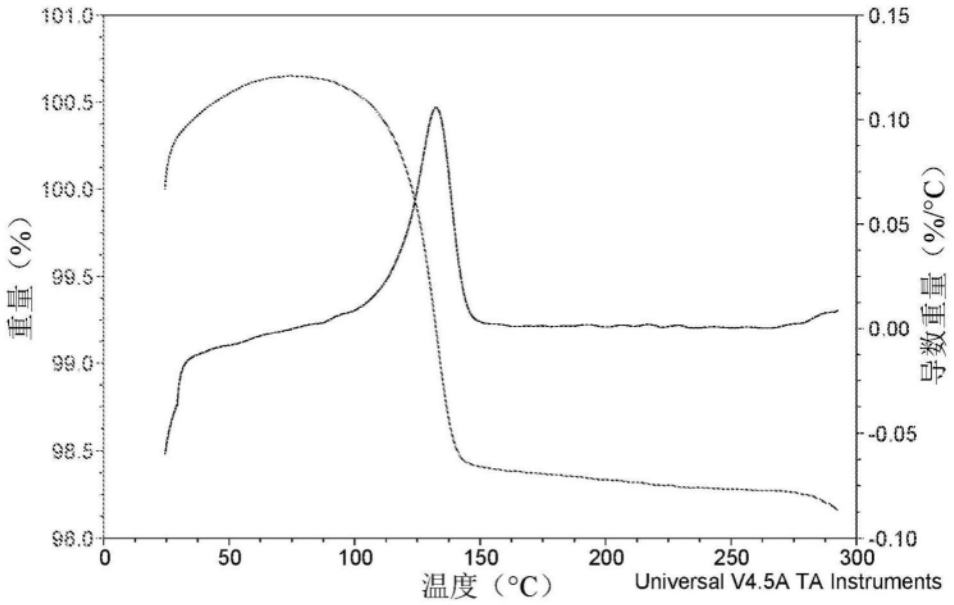

101.0
100.5
100.0
99.5
99.0
98.5
98.0
重量（%）
0.15
0.10
0.05
0.00
-0.05
-0.10
导数重量（%/°C）
0
50
100
150
200
250
300
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图11B

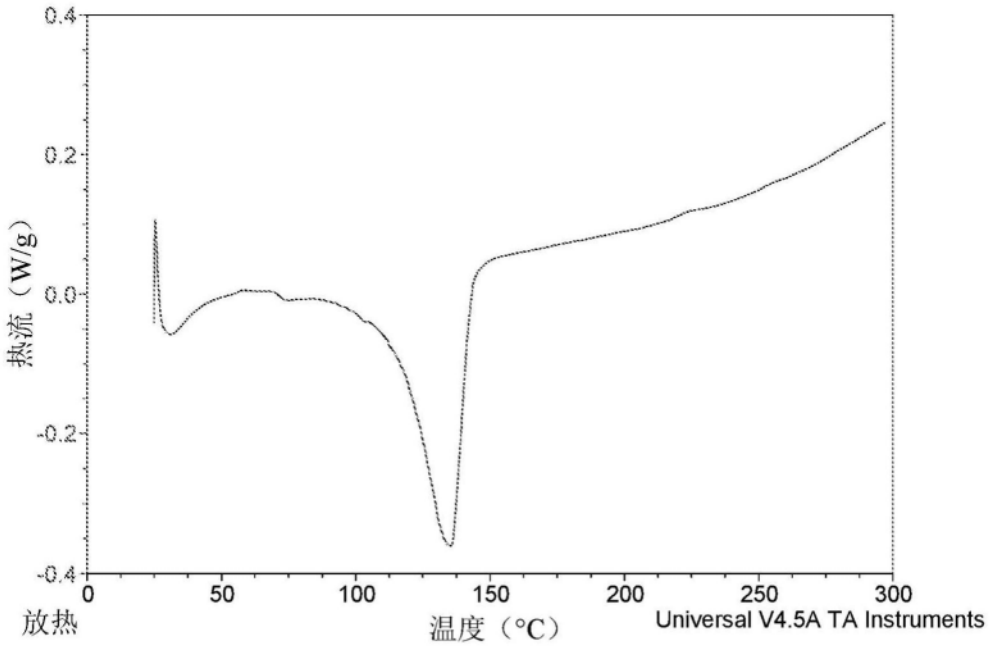

0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
热流（W/g）
0
50
100
150
200
250
300
放热
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图11C

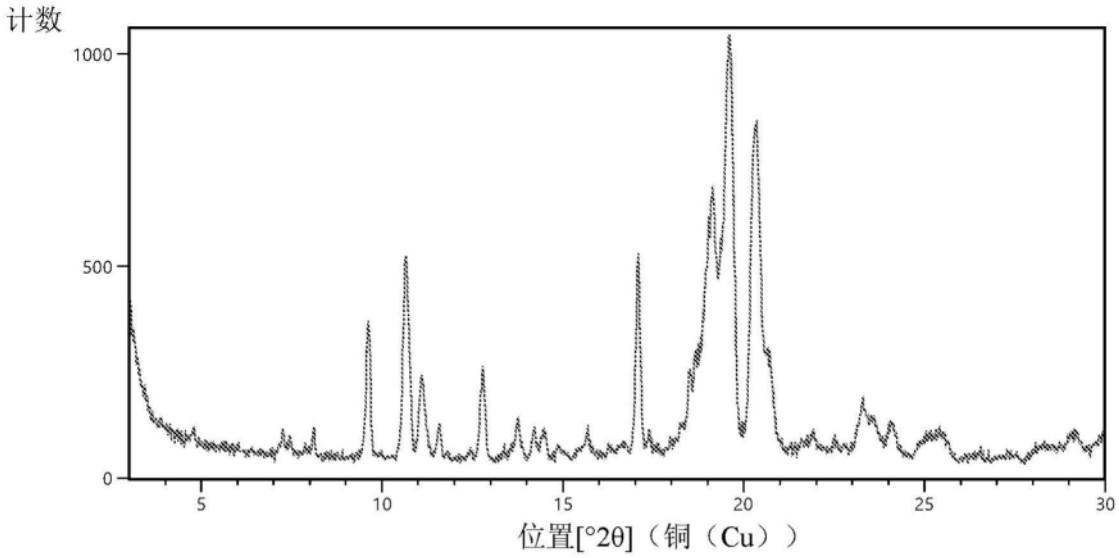

计数
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图12A

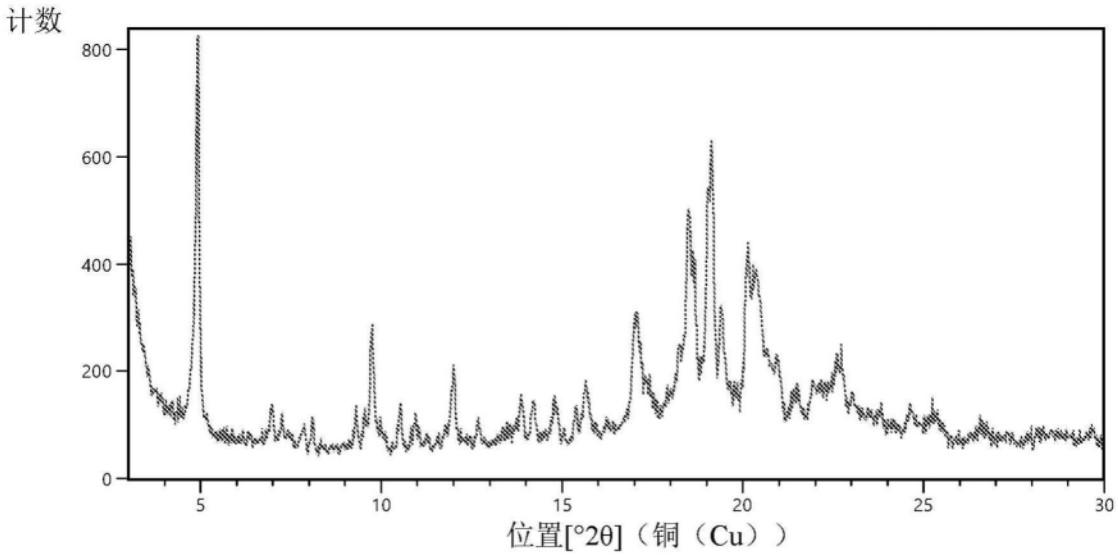

计数
800
600
400
200
0
5
10
15
20
25
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图12B

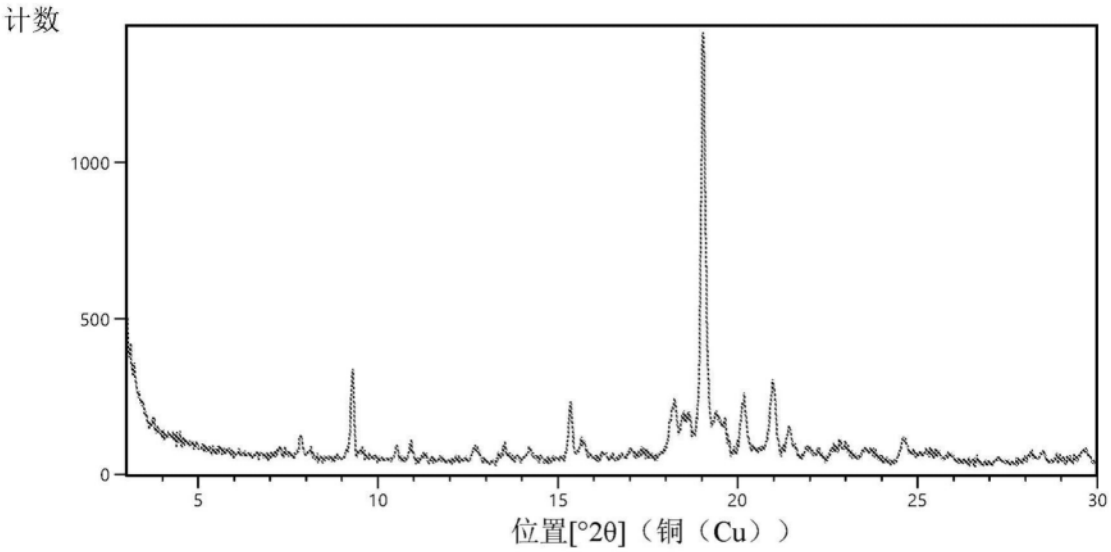

计数
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图12C

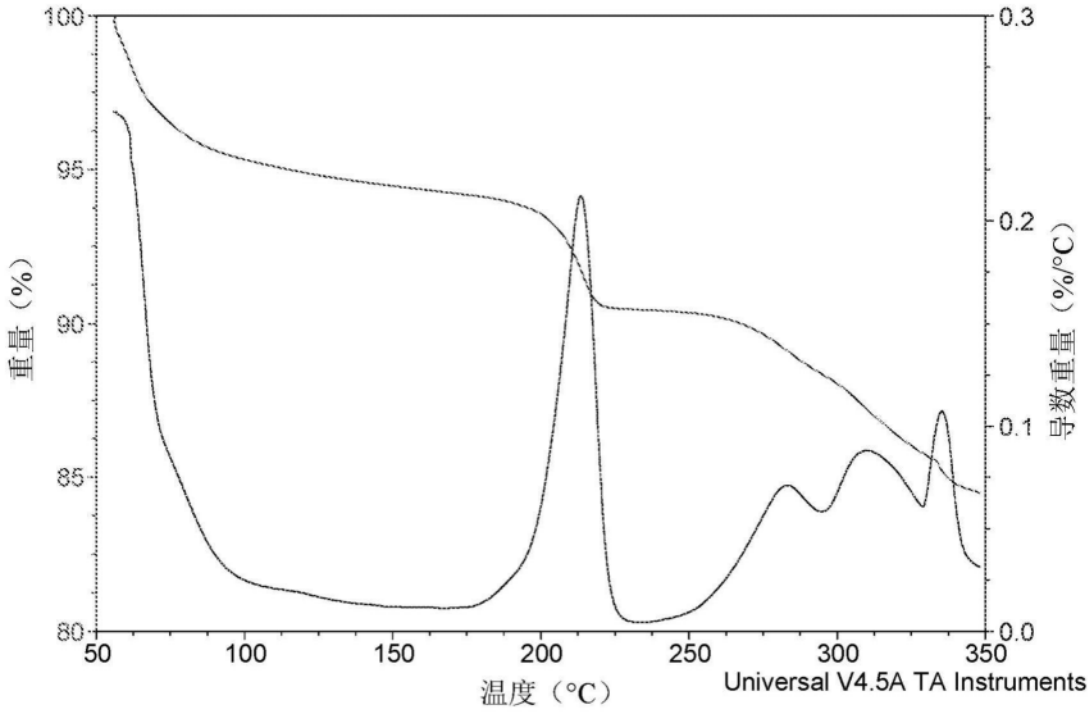

100
95
90
85
80
重量（%）
0.3
0.2
0.1
0.0
导数重量（%/°C）
50
100
150
200
250
300
350
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instrumentsl

图12D

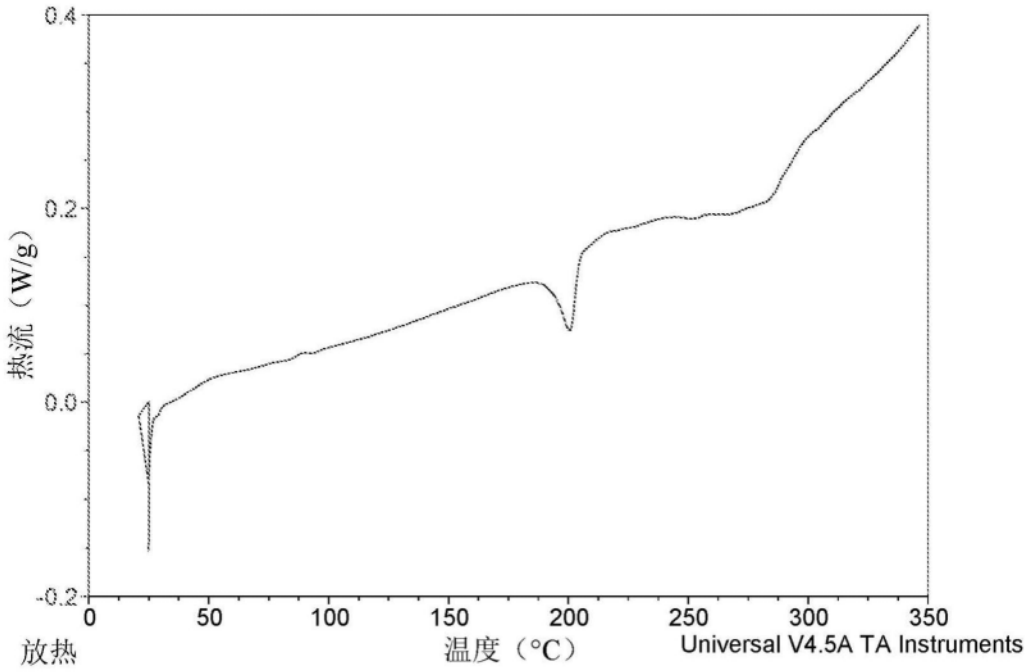

0.4
0.2
0.0
-0.2
热流（W/g）
放热
0
50
100
150
200
250
300
350
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图12E

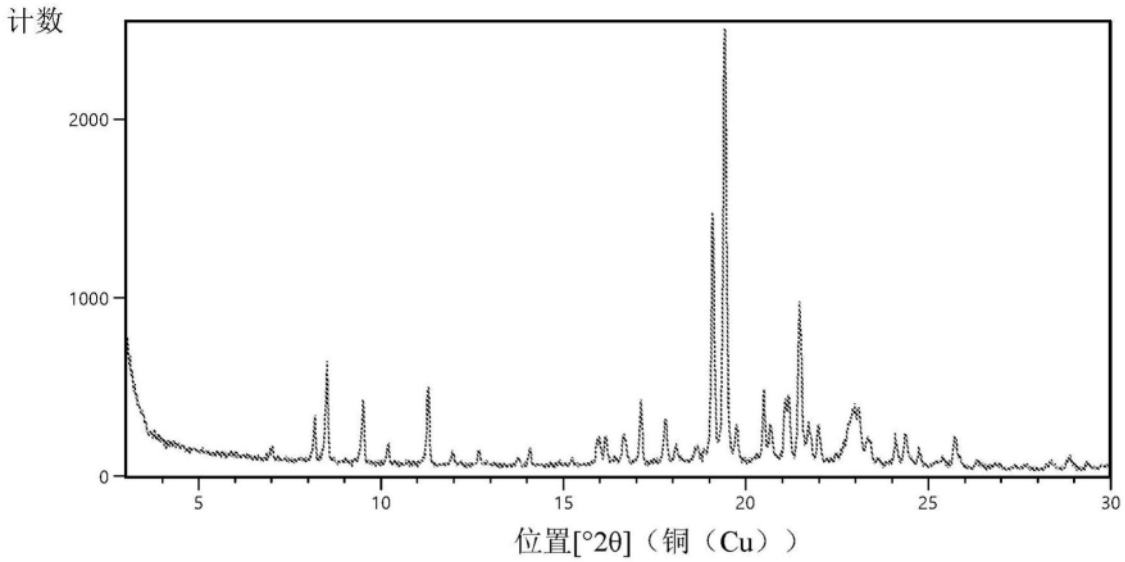


图13A

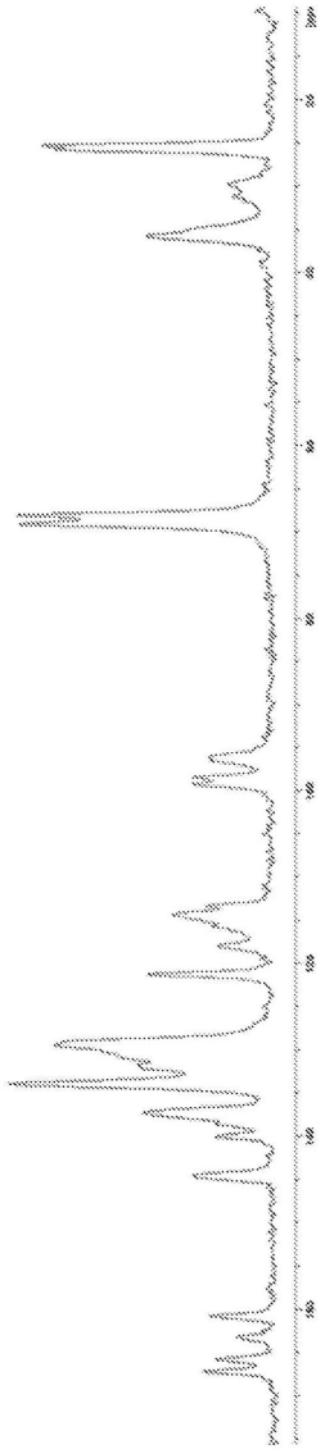


图13B

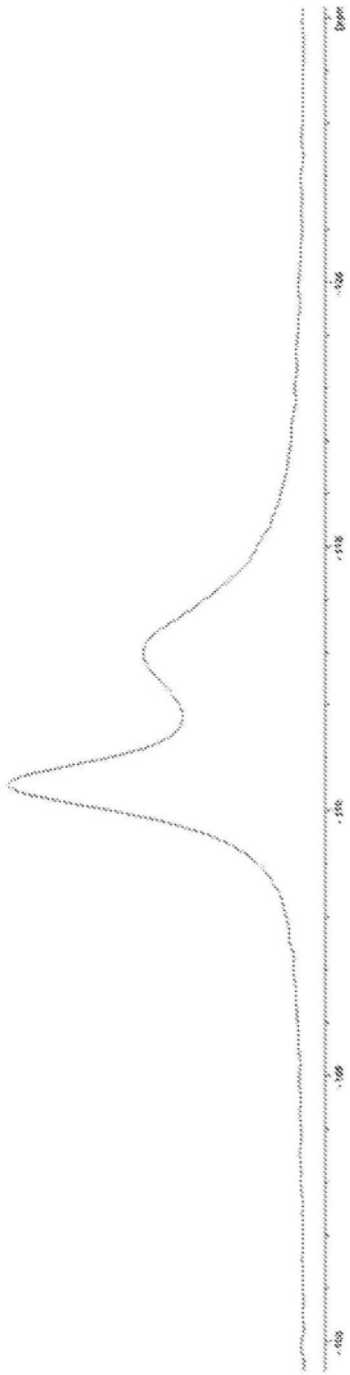


图13C

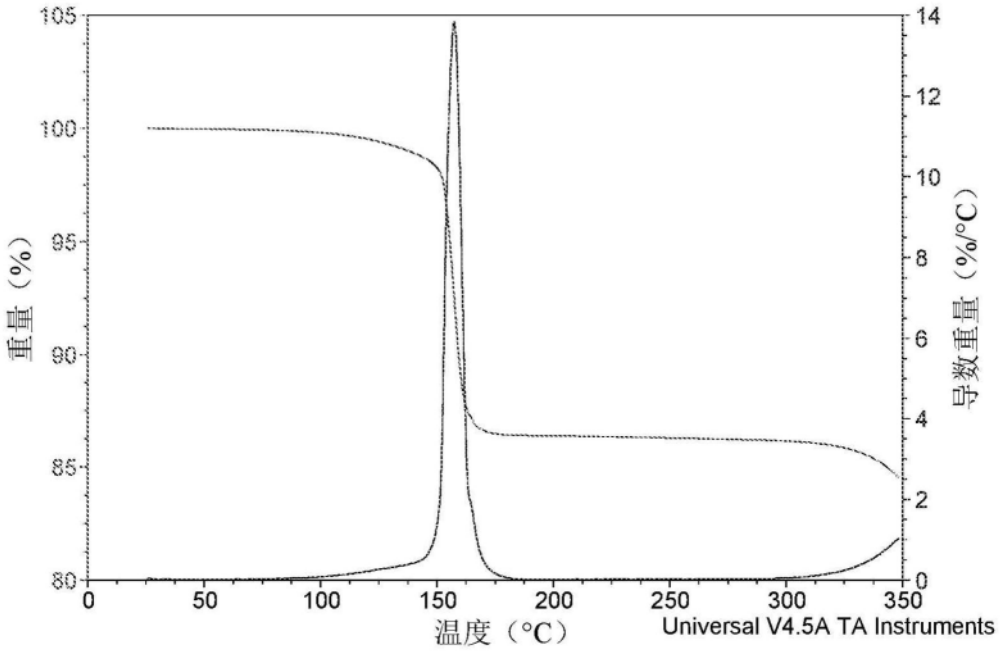

105
100
95
90
85
80
重量（%）
14
12
10
8
6
4
2
0
导数重量（%/°C）
0
50
100
150
200
250
300
350
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instrumnents

图13D

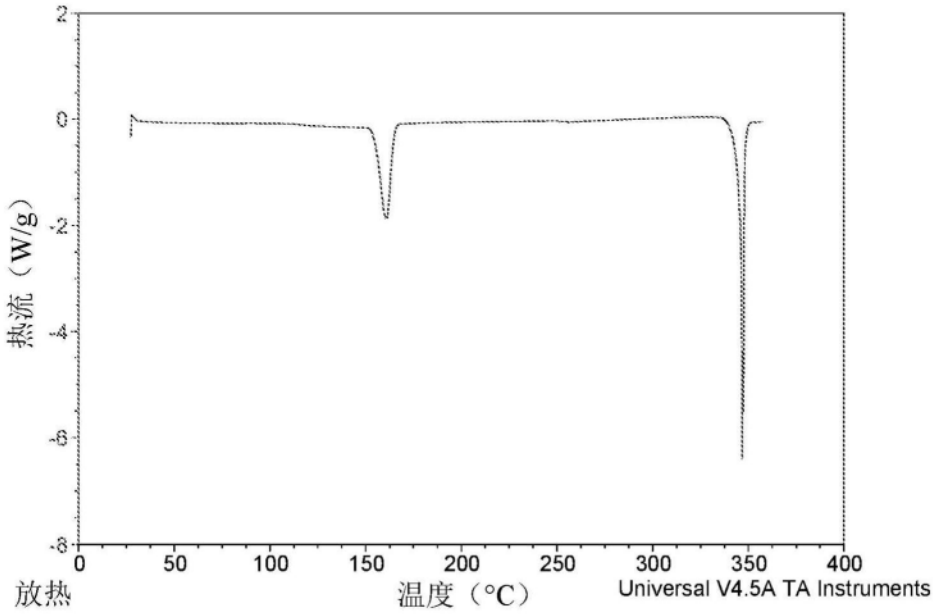

2
0
-2
-4
-6
-8
热流（W/g）
放热
0
50
100
150
200
250
300
350
400
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instrumnents

图13E

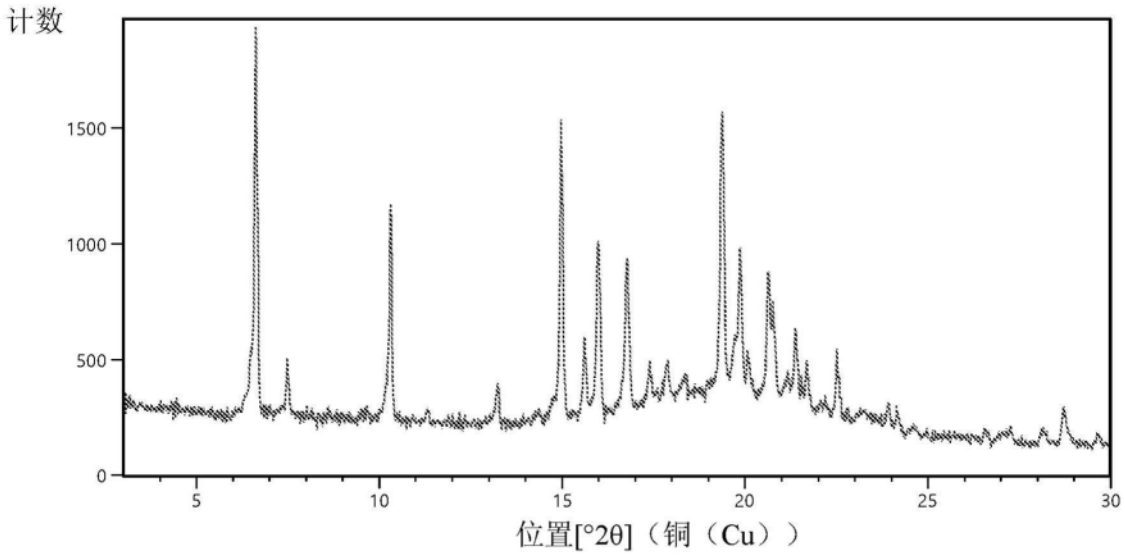

计数
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图14A

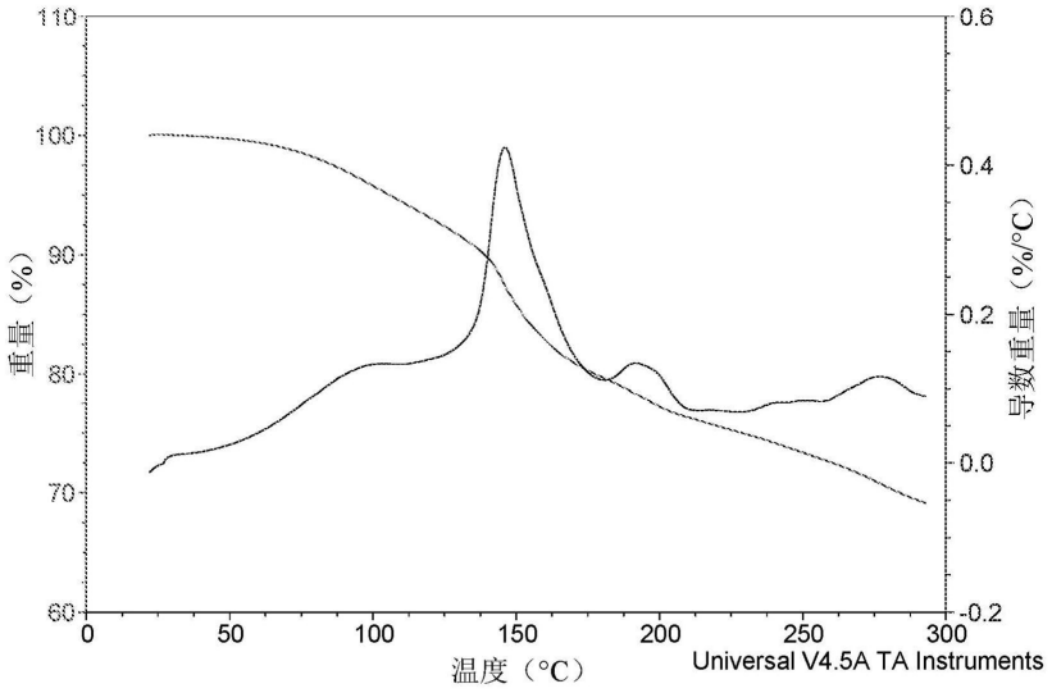

110
100
90
80
70
60
重量（%）
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
导数重量（%/°C）
0
50
100
150
200
250
300
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图14B

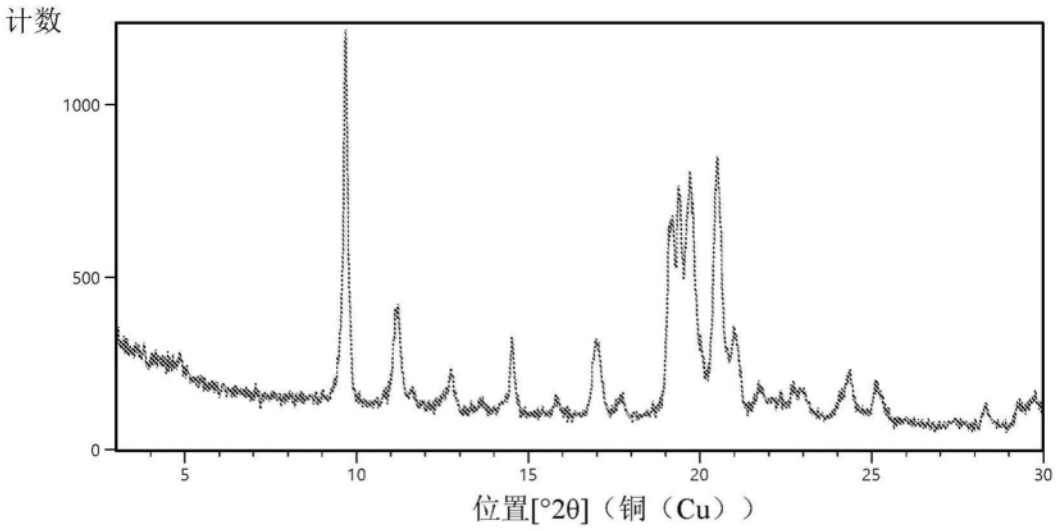

计数
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图15A

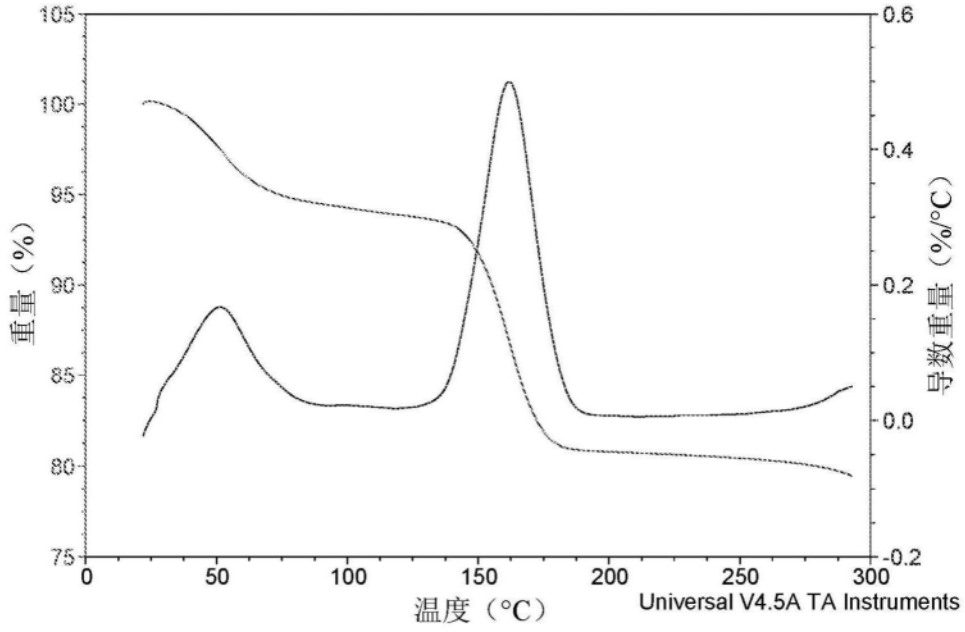

105
100
95
90
85
80
75
重量（%）
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
导数重量（%/°C）
0
50
100
150
200
250
300
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图15B

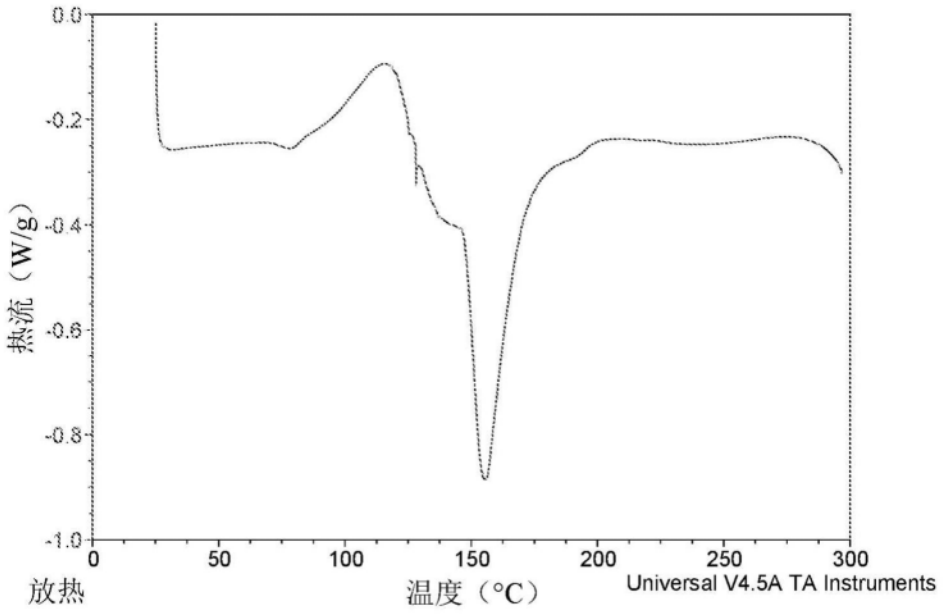

0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
热流（W/g）
0
50
100
150
200
250
300
放热
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图15C

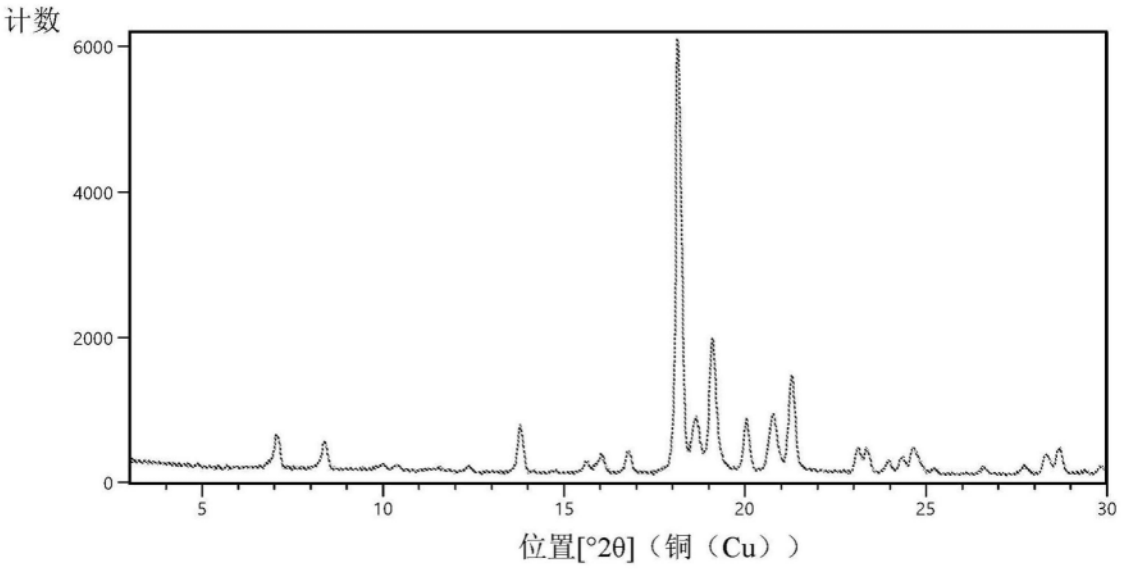

计数
6000
4000
2000
0
5
10
15
20
25
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图16A

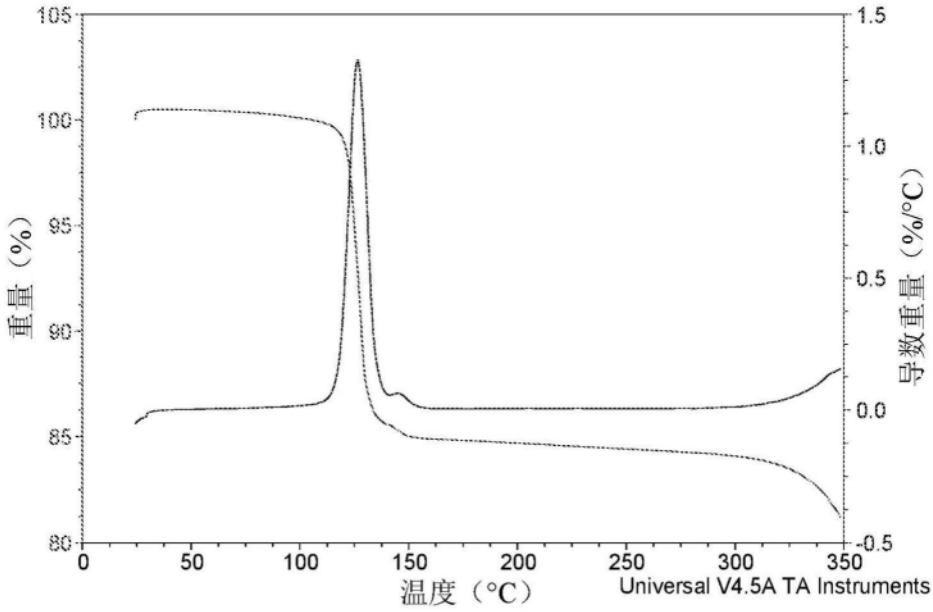

105
100
95
90
85
80
重量（%）
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
导数重量（%/°C）
0
50
100
150
200
250
300
350
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图16B

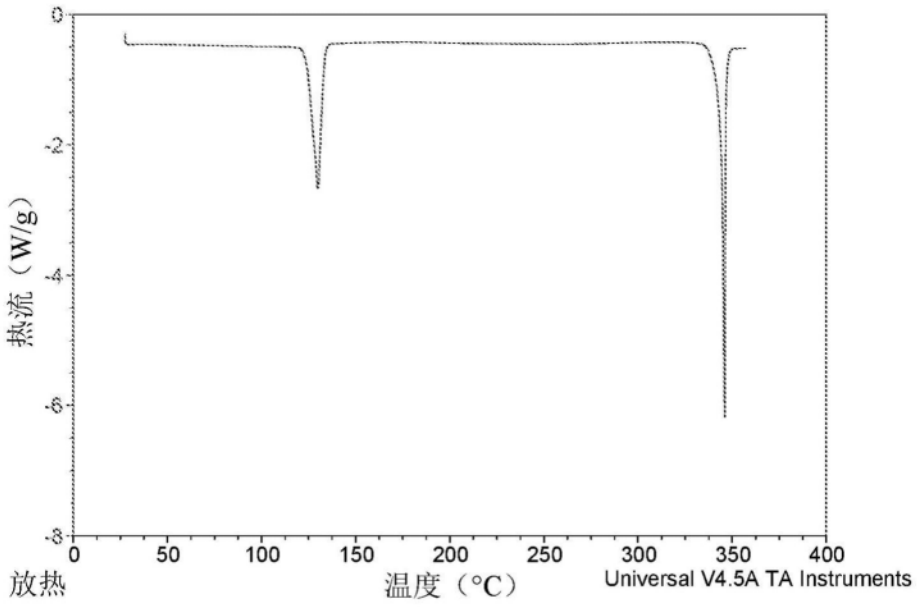

0
-2
-4
-6
-8
热流（W/g）
放热
0
50
100
150
200
250
300
350
400
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图16C

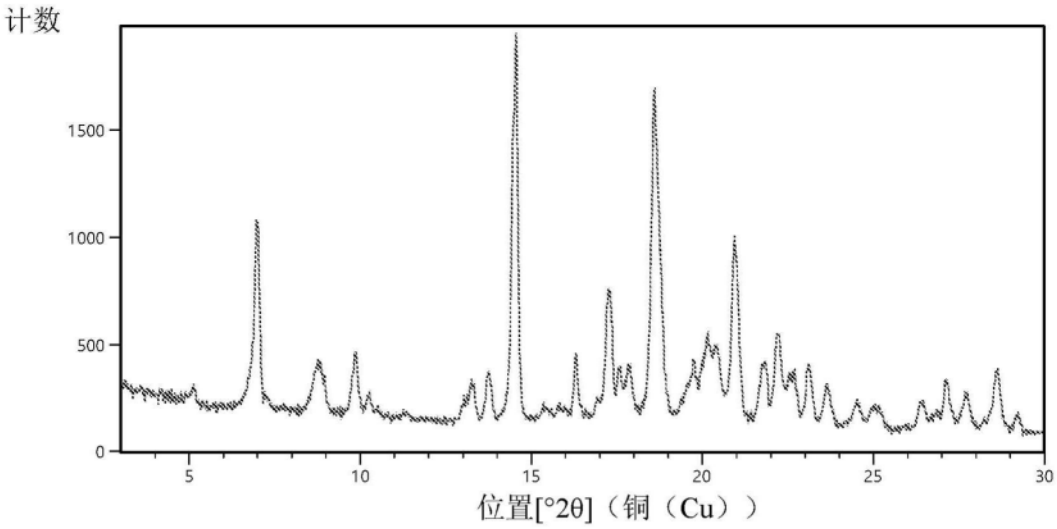

计数
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图17A

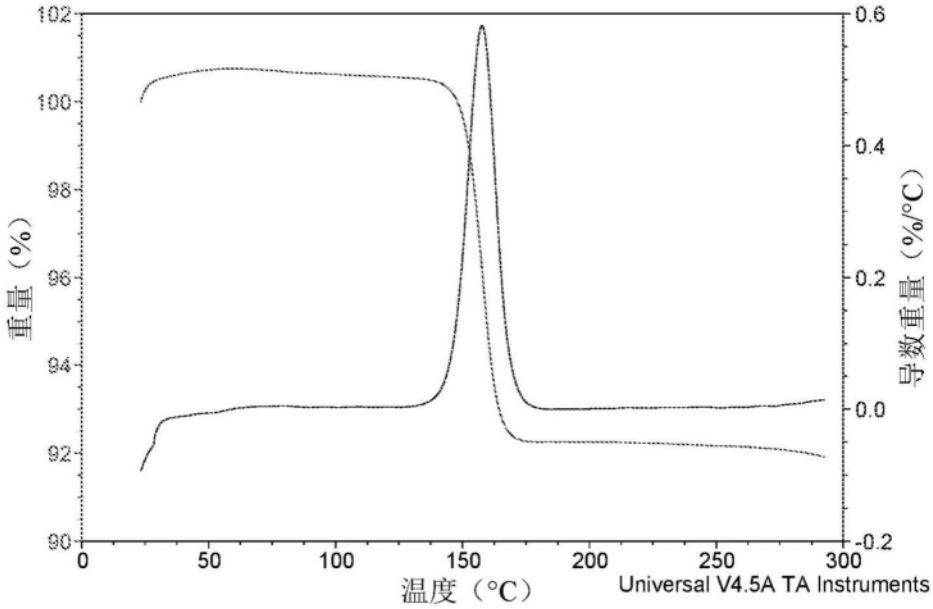

102
100
98
96
94
92
90
重量（%）
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
导数重量（%/°C）
0
50
100
150
200
250
300
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图17B

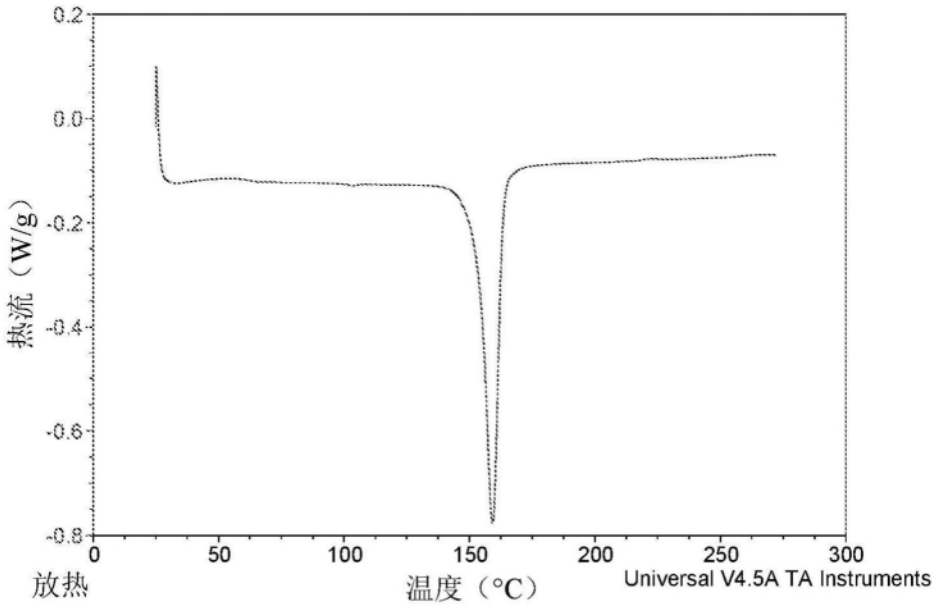

0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
热流（W/g）
0
50
100
150
200
250
300
放热
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图17C

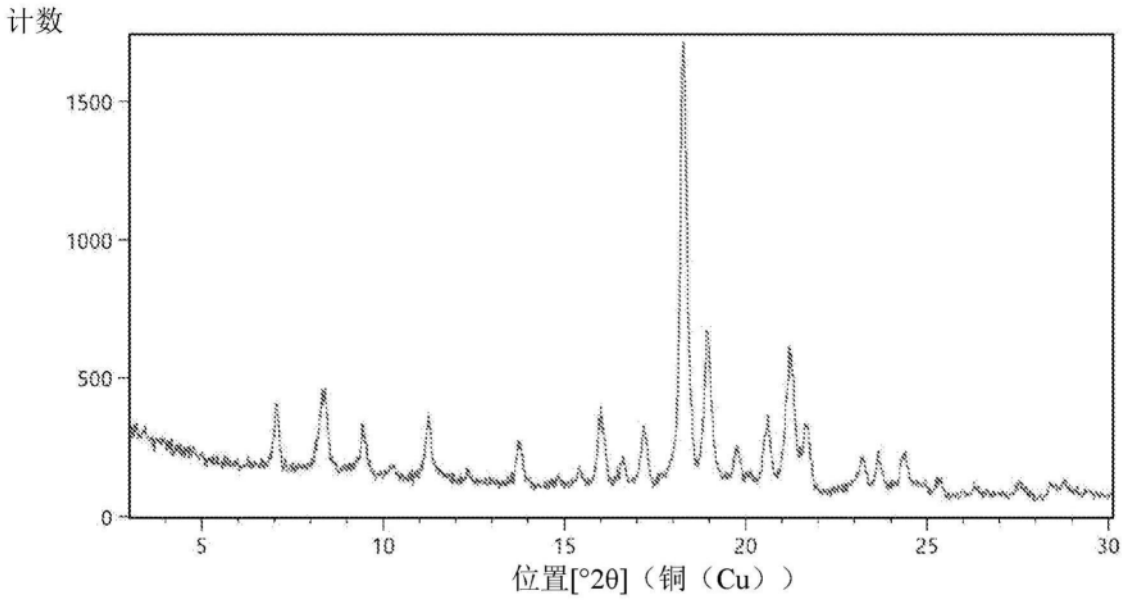

计数
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图18A

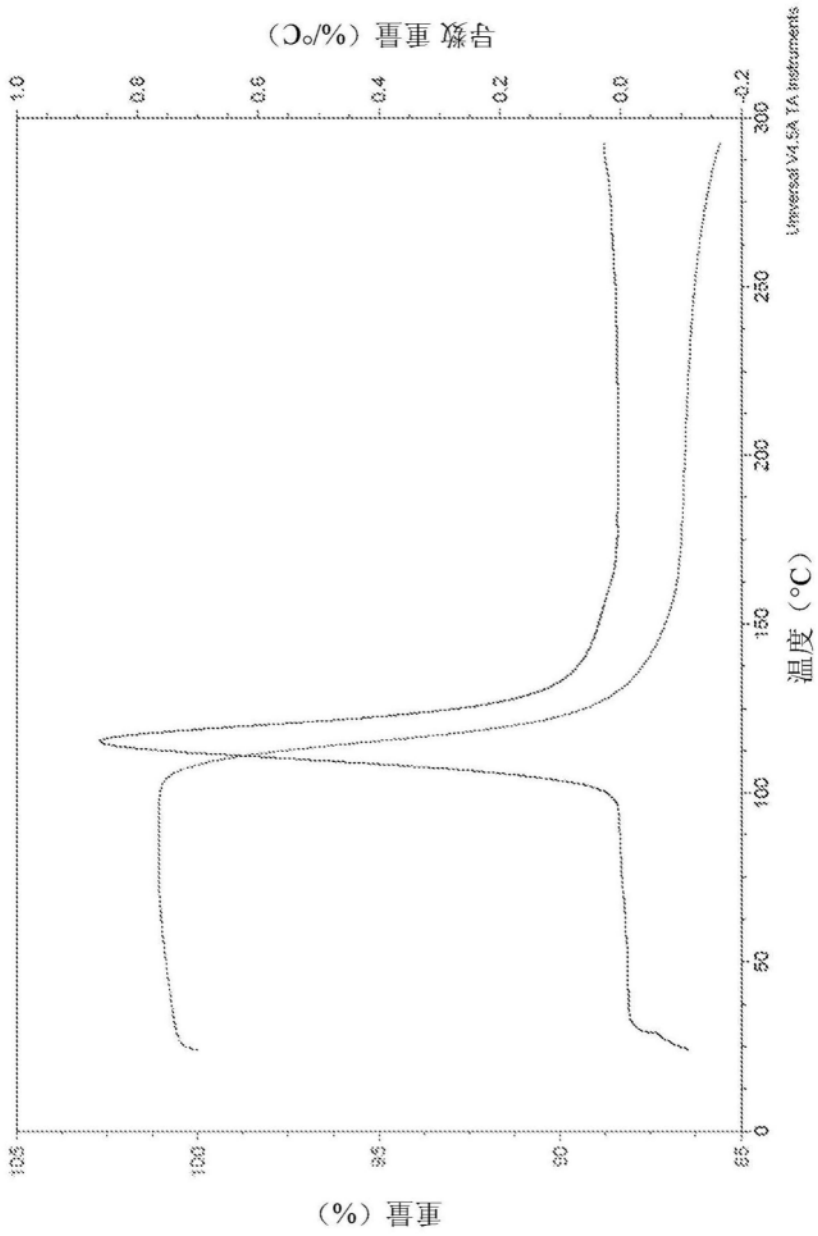

导数重量（%/°C）
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
Universal V4.5A TA Instruments
300
250
200
150
100
50
0
温度（°C）
105
100
95
90
85
重量（%）

图18B

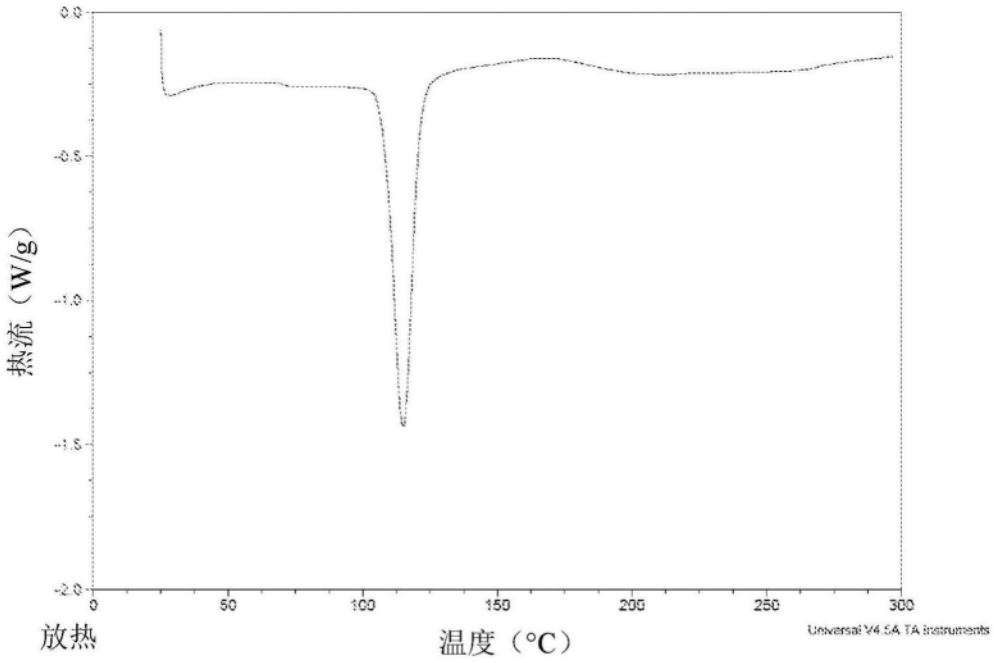

0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
热流（W/g）
0
50
100
150
200
250
300
放热
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图18C

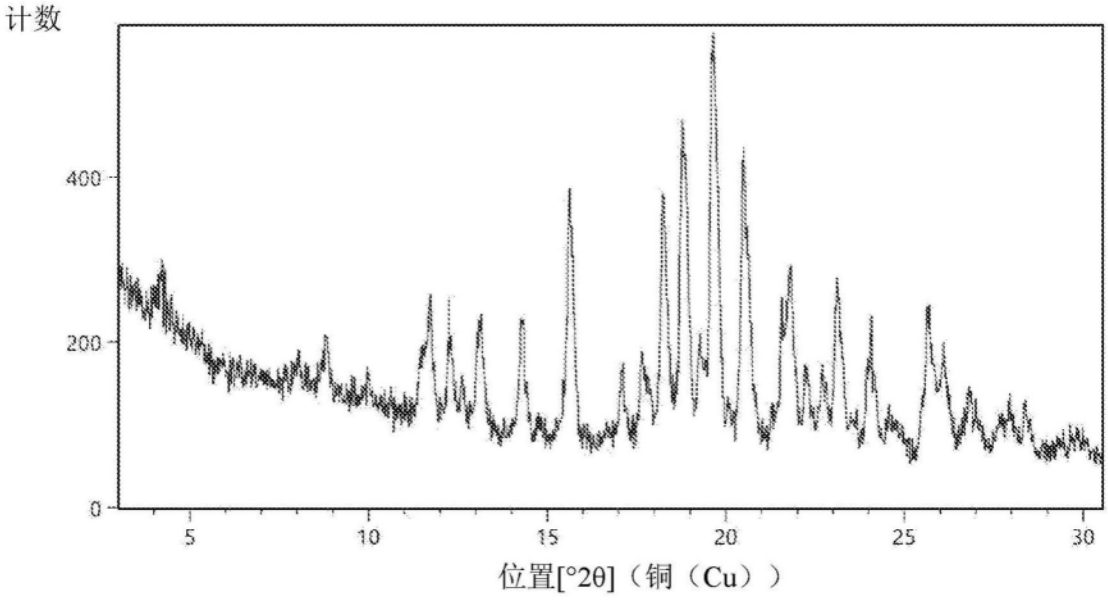

计数
400
200
0
5
10
15
20
25
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图19A

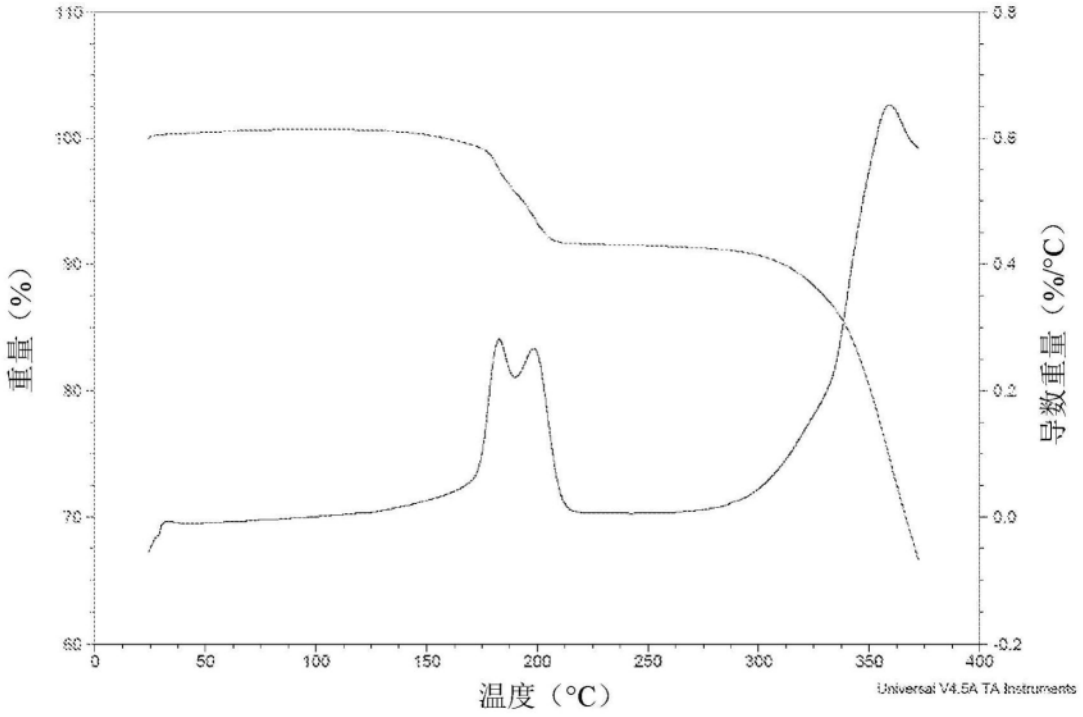

重量（%）
导数重量（%/°C）
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图19B

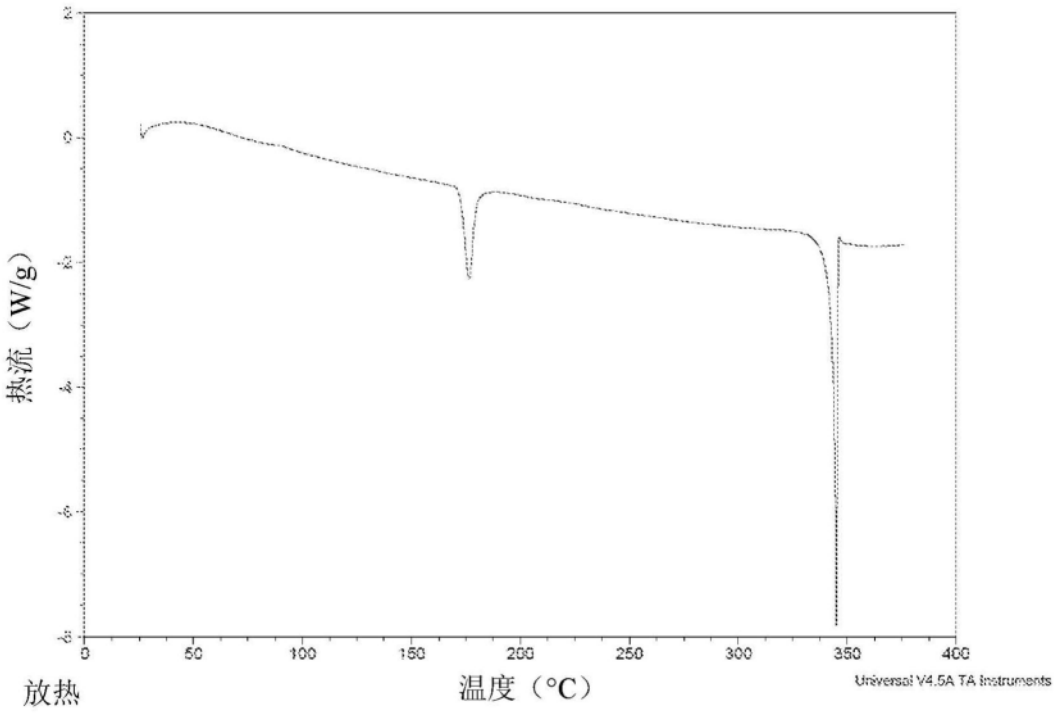

热流（W/g）
放热
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图19C

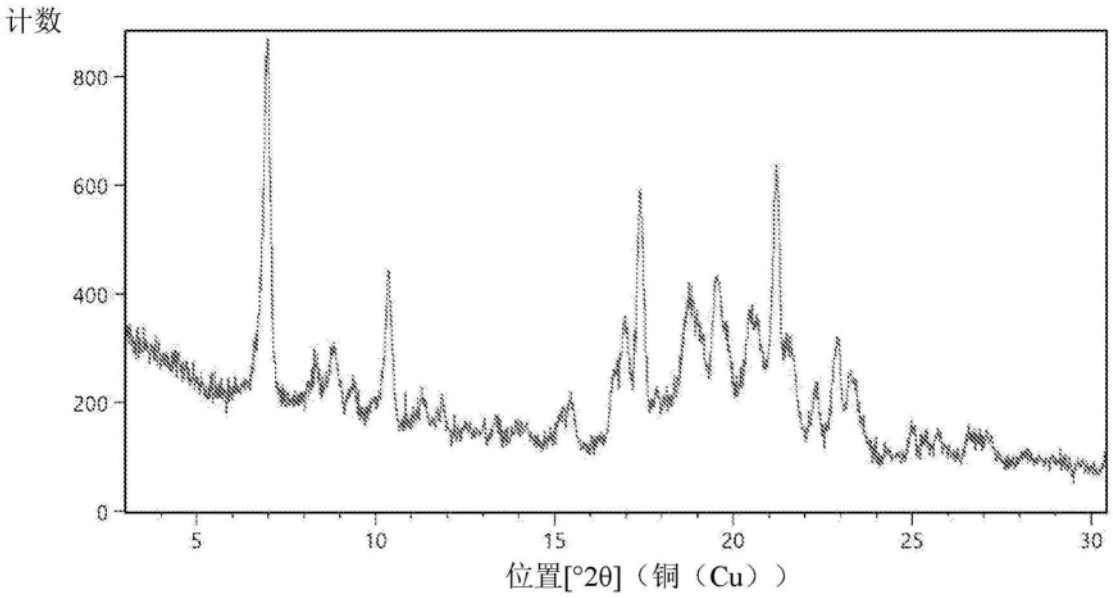

计数
800
600
400
200
0
5
10
15
20
25
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图20A

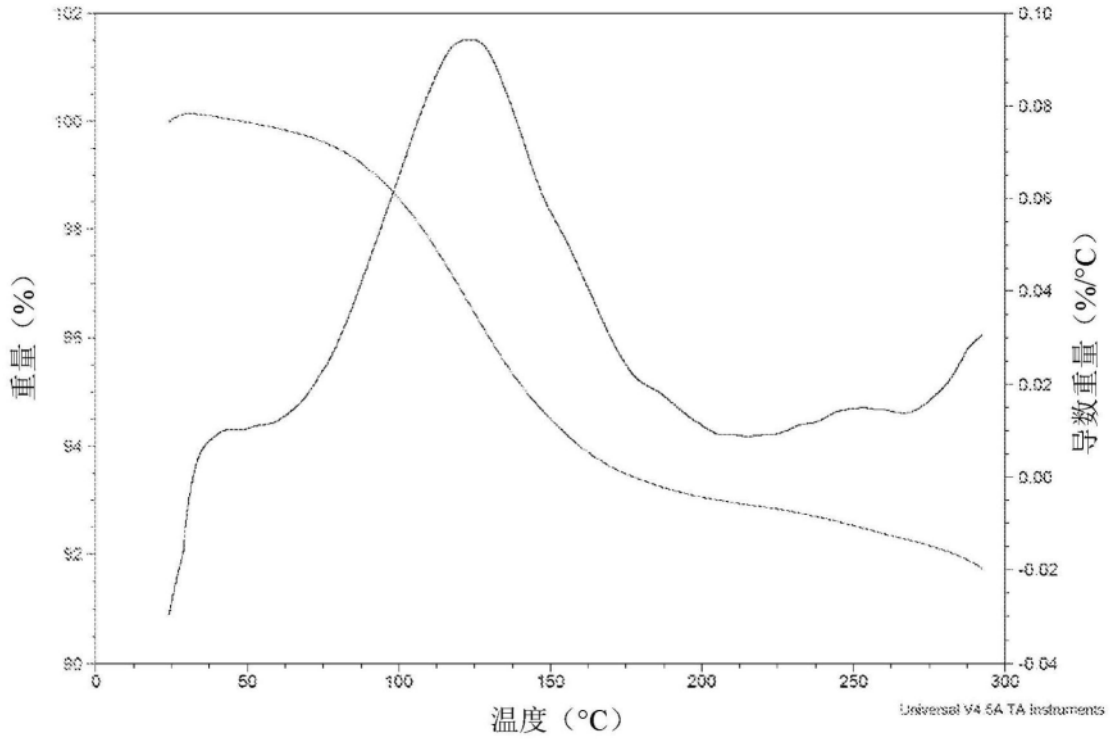

重量（%）
导数重量（%/°C）
温度（°C）
0
50
100
150
200
250
300
0.10
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
-0.02
-0.04
Universal V4.5A TA Instruments

图20B

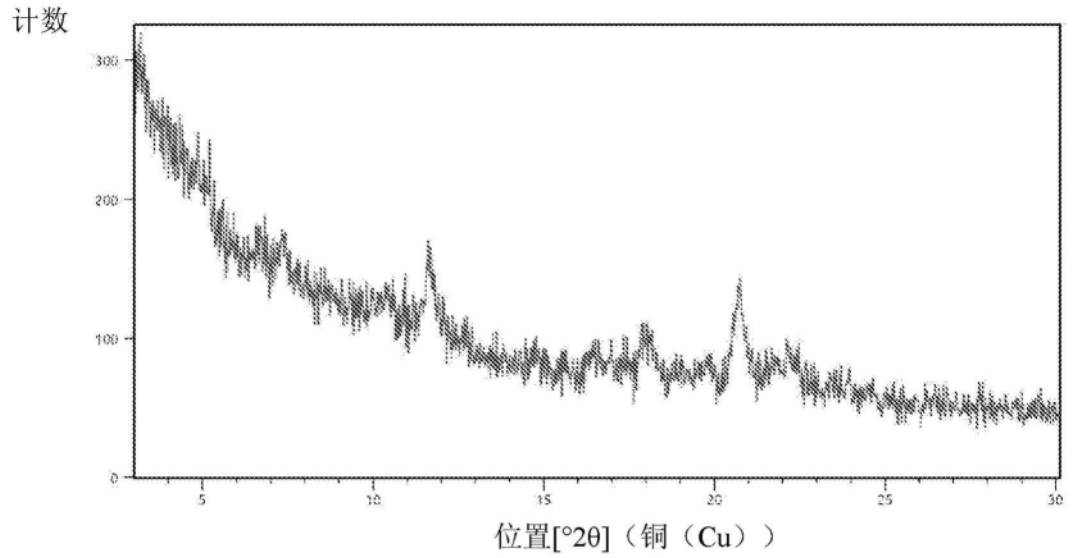

计数
300
200
100
0
5
10
15
20
25
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图21A

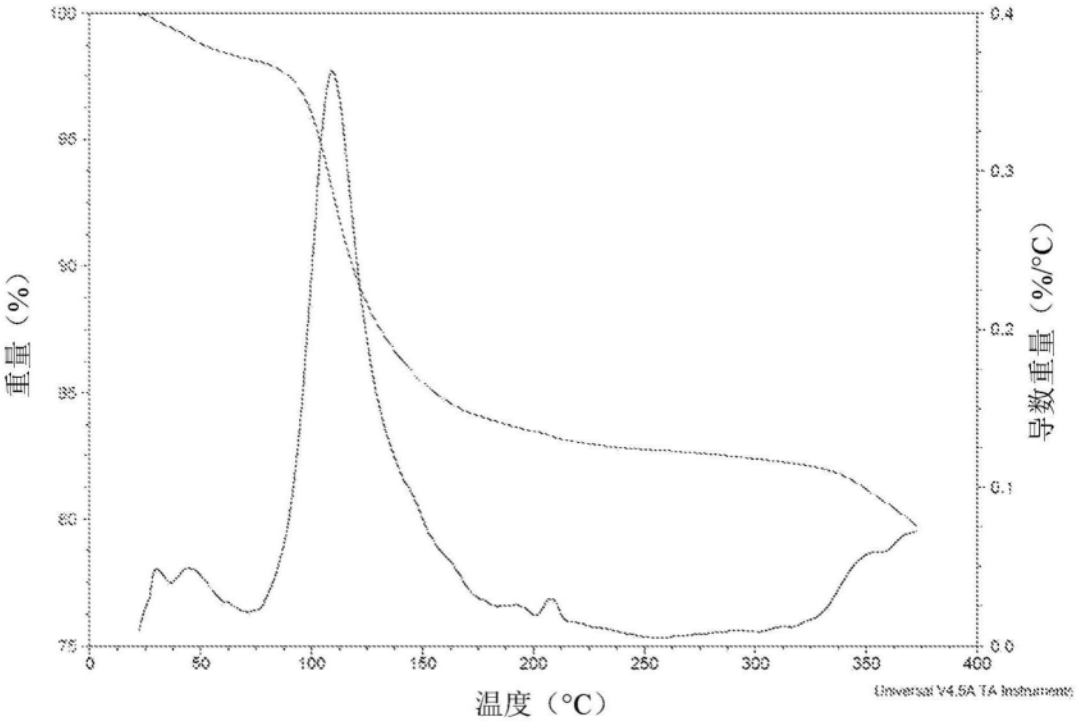

100
95
90
85
80
75
重量（%）
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
导数重量（%/°C）
0
50
100
150
200
250
300
350
400
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图21B

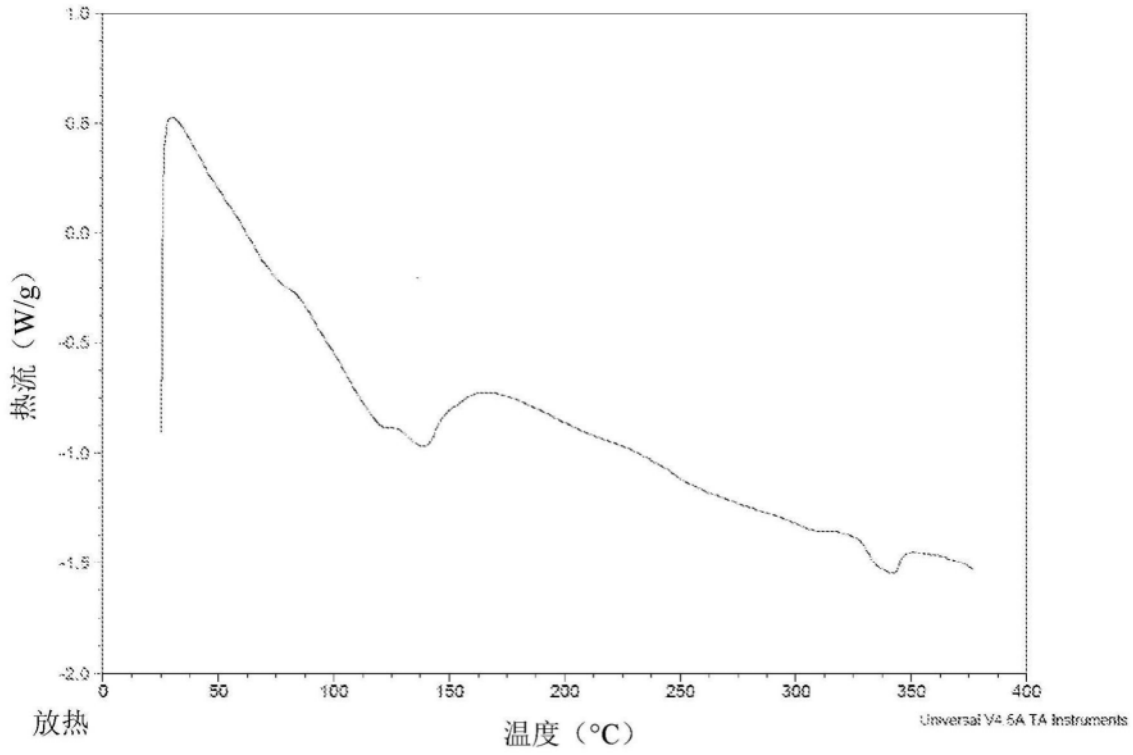


图21C

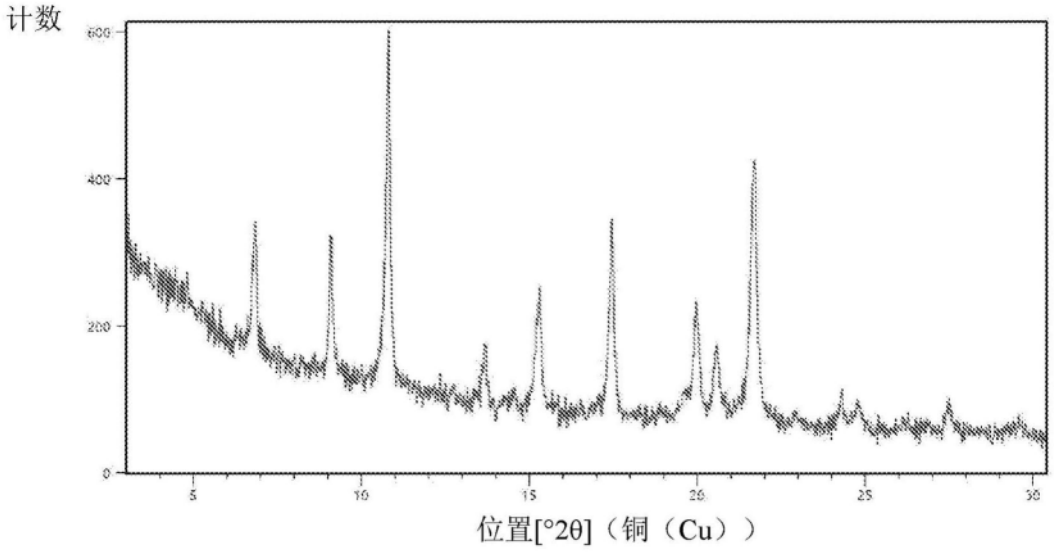


图22A

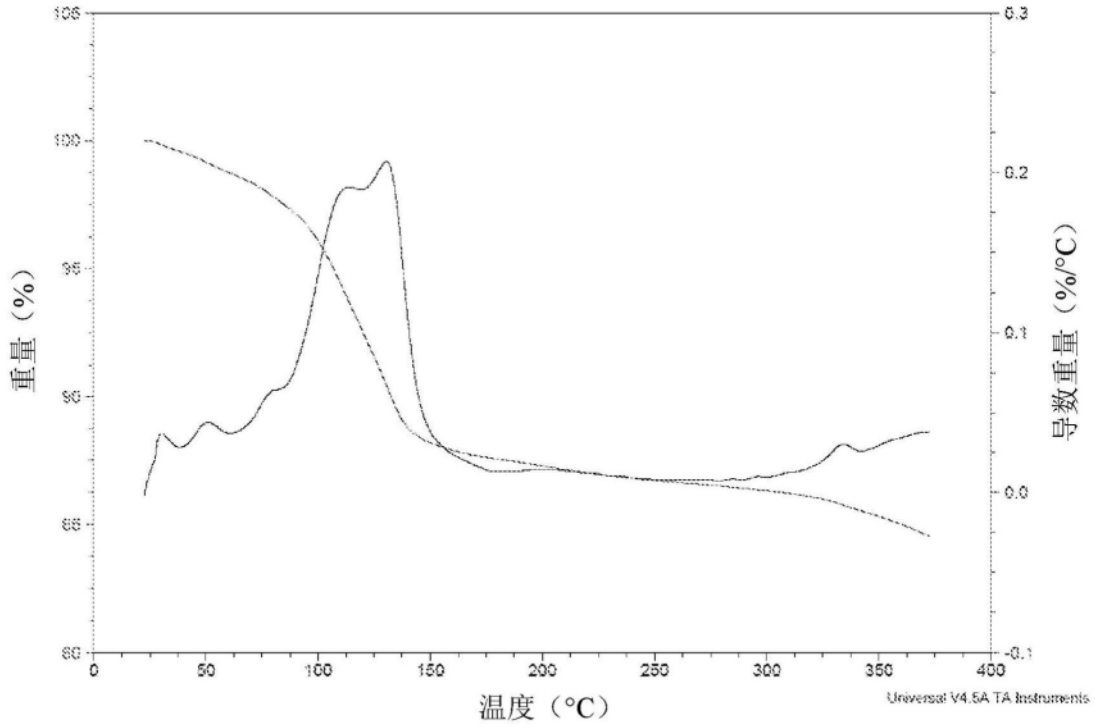

105
100
95
90
85
80
重量（%）
0.3
0.2
0.1
0.0
-0.1
导数重量（%/°C）
0
50
100
150
200
250
300
350
400
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图22B

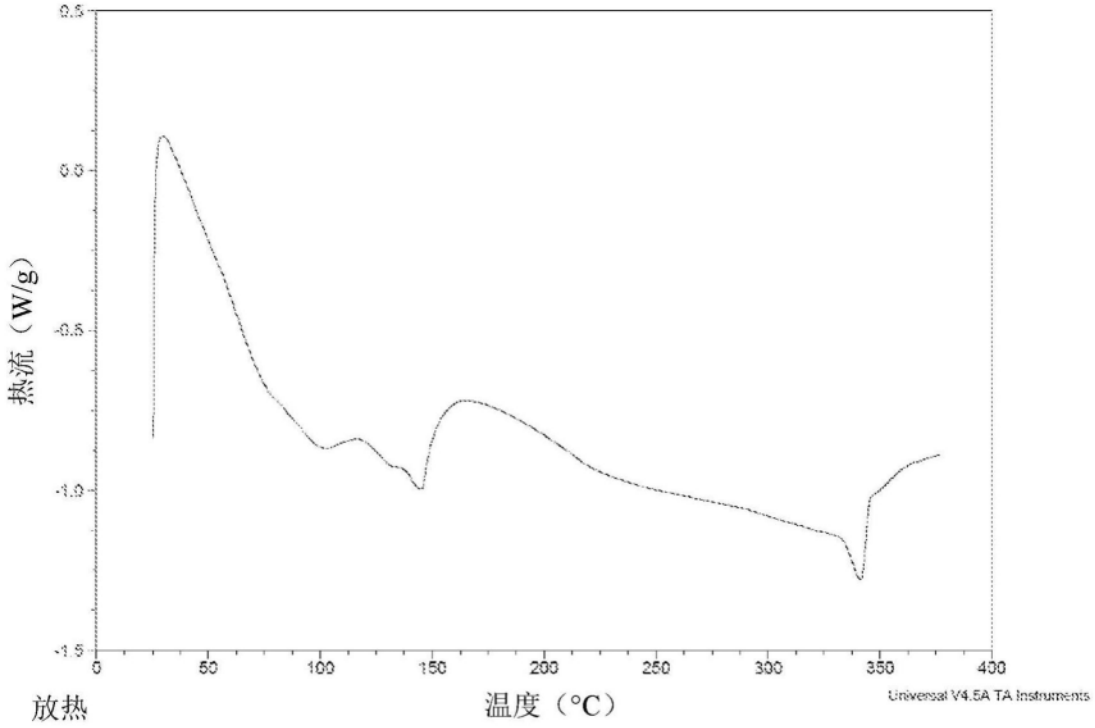

0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
热流（W/g）
放热
0
50
100
150
200
250
300
350
400
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图22C

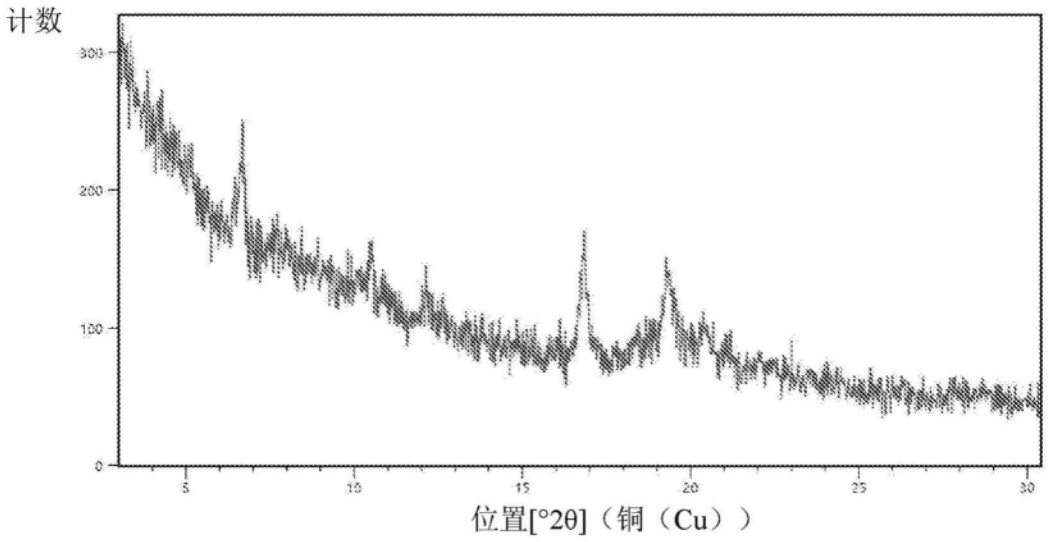

计数
300
200
100
0
5
10
15
20
25
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图23A

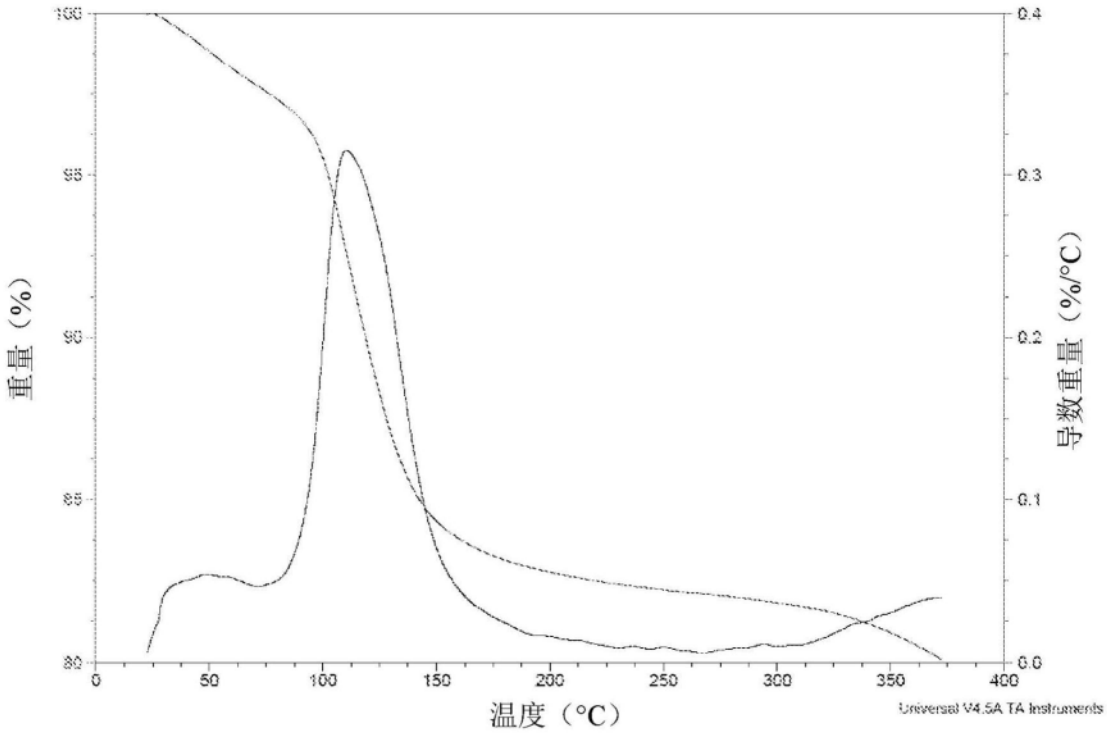

100
95
90
85
80
重量（%）
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
导数重量（%/°C）
0
50
100
150
200
250
300
350
400
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图23B

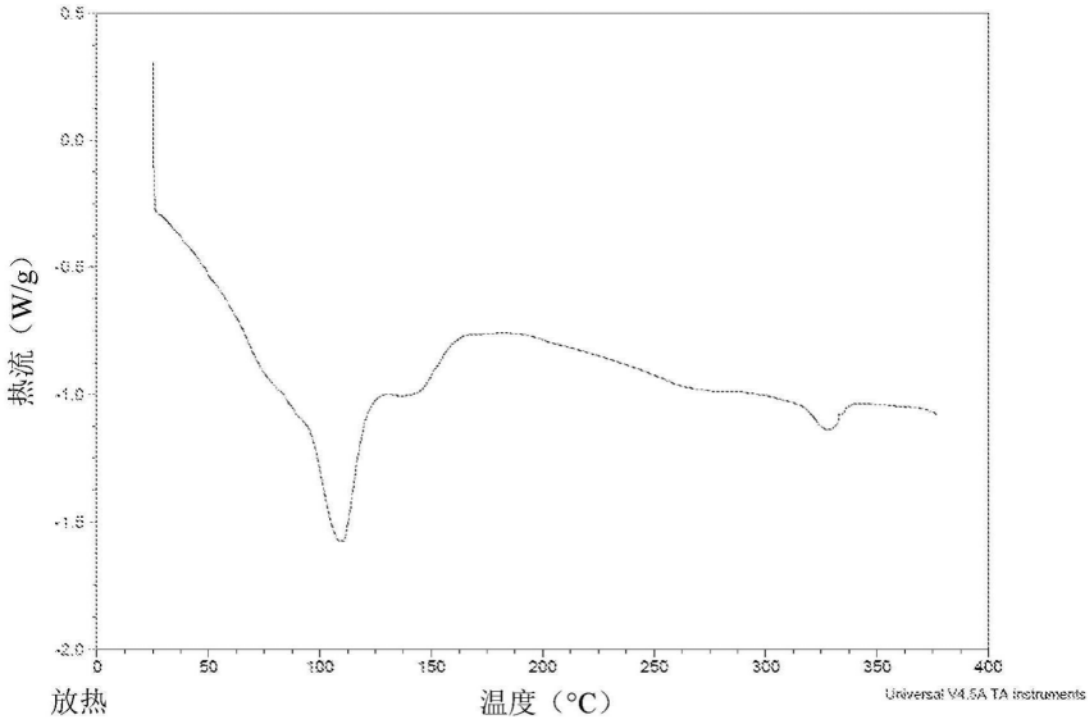

热流（W/g）
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
0
50
100
150
200
250
300
350
400
放热
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图23C

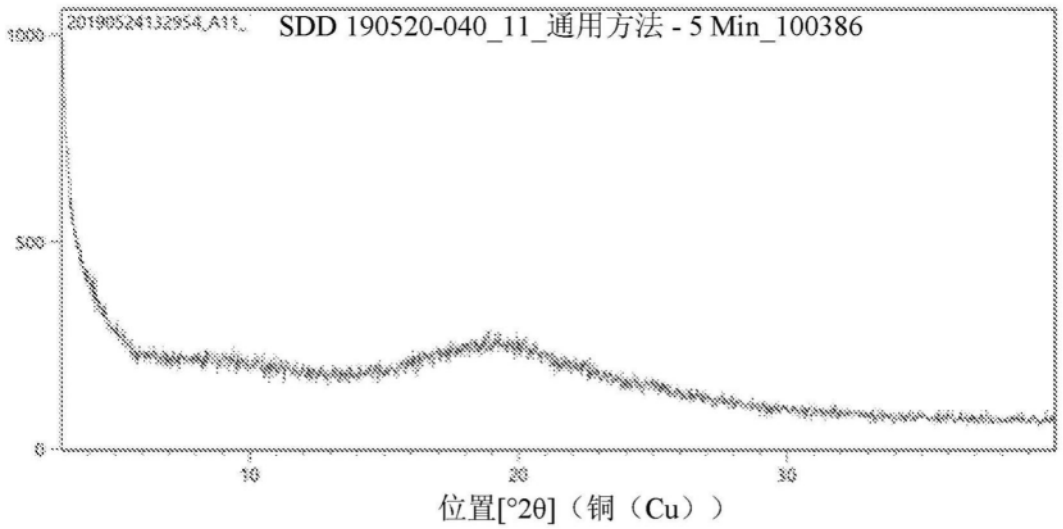

20190524132954_A11_
SDD 190520-040_11_通用方法 - 5 Min_100386
1000
500
0
10
20
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图24A

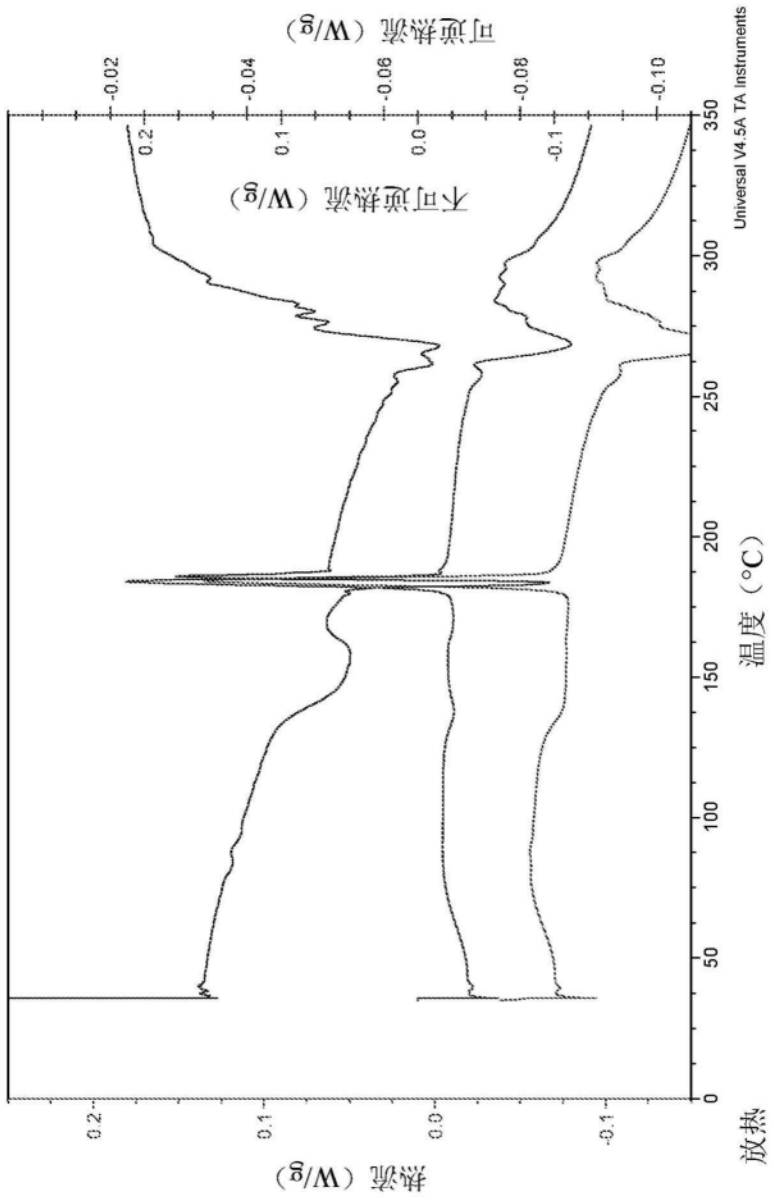


图24B

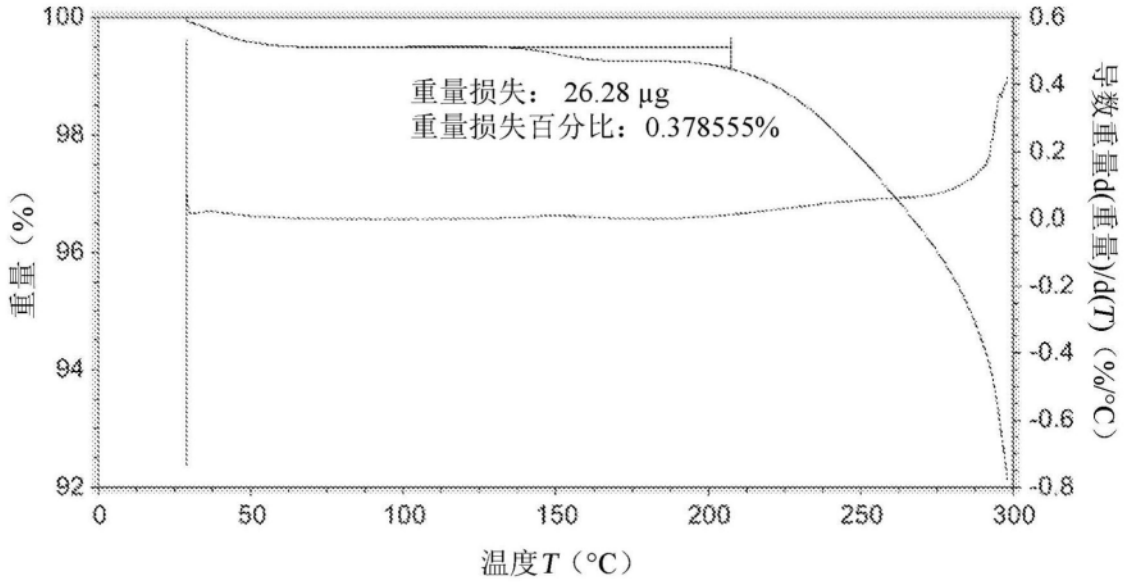

重量损失： 26.28 µg
重量损失百分比：0.378555%
重量（%）
导数重量d(重量)/d(T)（%/°C）
温度T（°C）

图24C

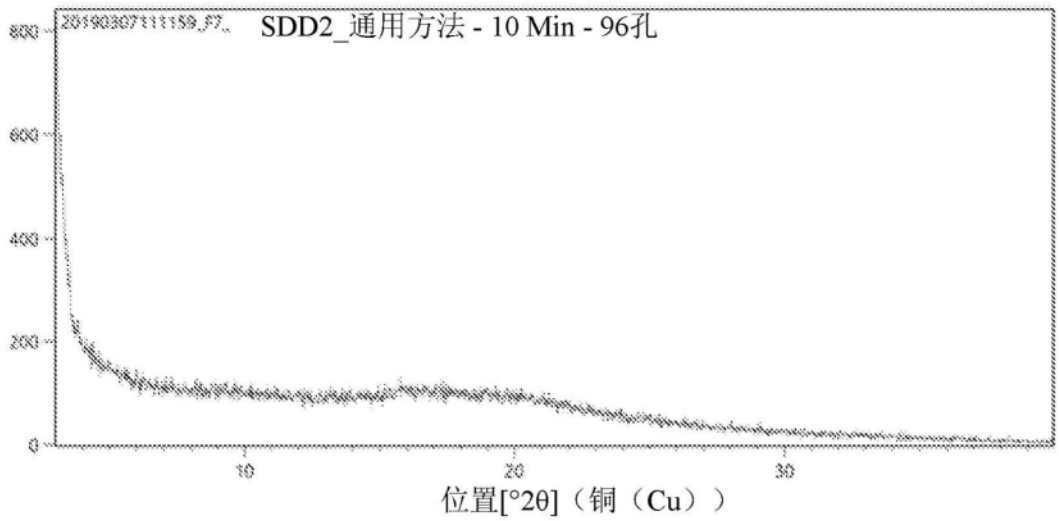

SDD2_通用方法 - 10 Min - 96孔
位置[°2θ]（铜（Cu））

图25A

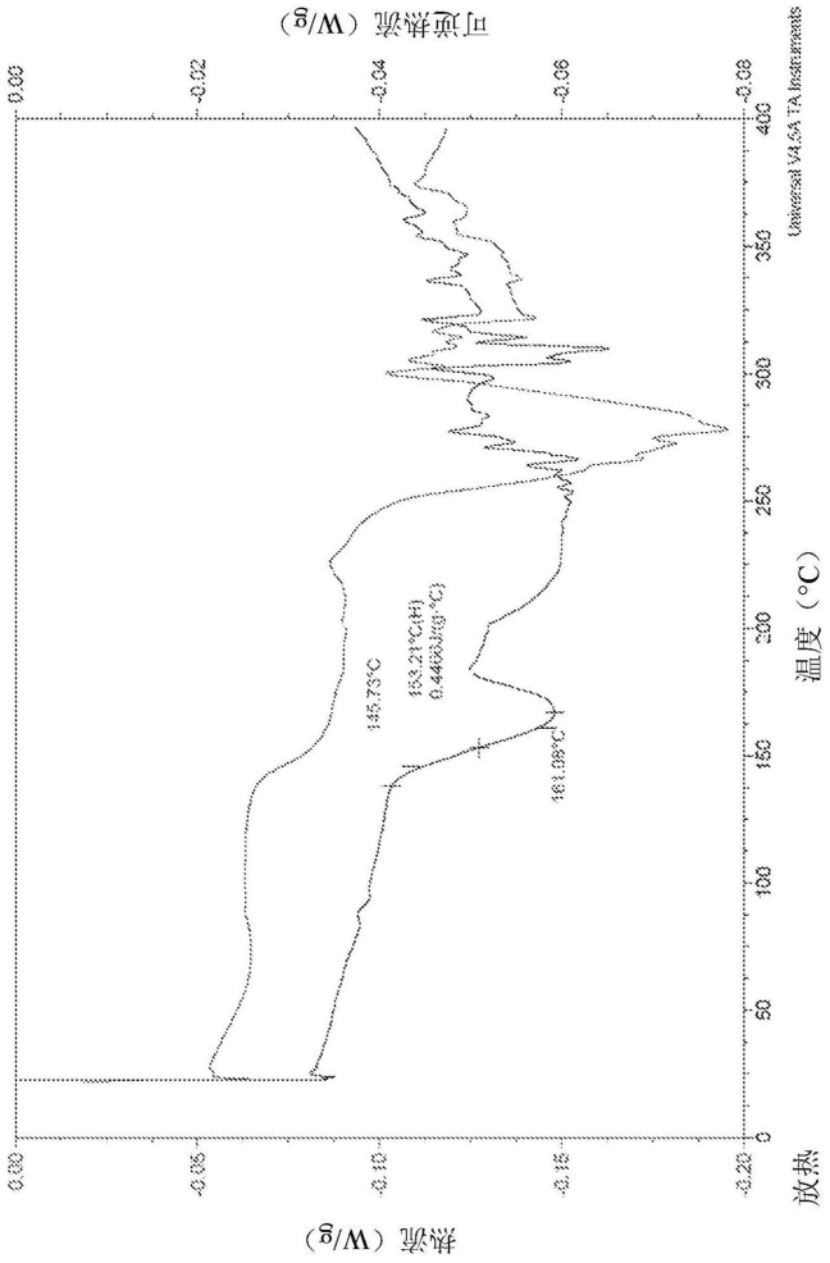

可逆热流（W/g）
0.00
-0.02
-0.04
-0.06
-0.08
Universal V4.5A TA Instruments
400
350
300
250
200
150
100
50
0
温度（°C）
145.73°C
153.21°C(-H)
0.44663J/g
161.08°C
放热
0.000
-0.05
-0.10
-0.15
-0.20
热流（W/g）

图25B

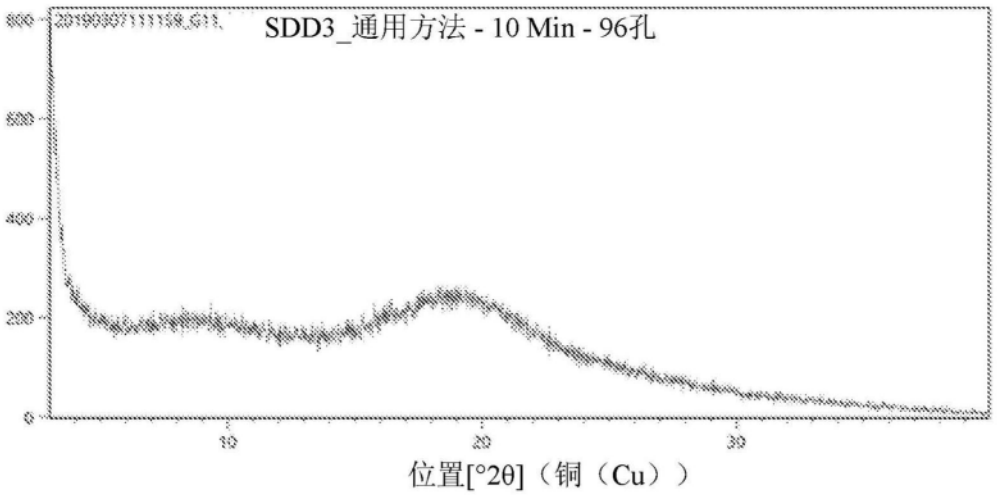


图26A

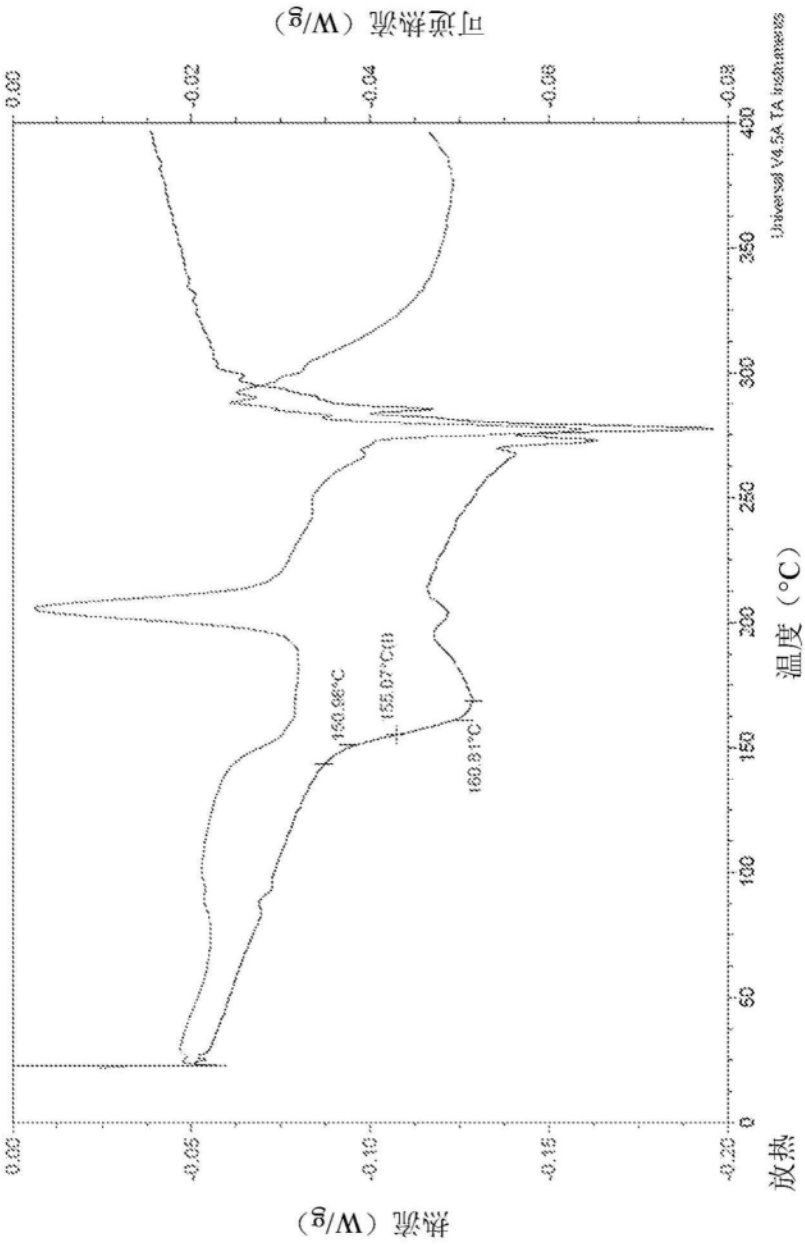

可逆热流（W/g）
0.00
-0.02
-0.04
-0.06
-0.08
Universal V4.5A TA Instruments
400
350
300
250
200
150
100
50
0
温度（°C）
放热
0.00
-0.05
-0.10
-0.15
-0.20
热流（W/g）
150.98°C
155.07°C
160.81°C

图26B

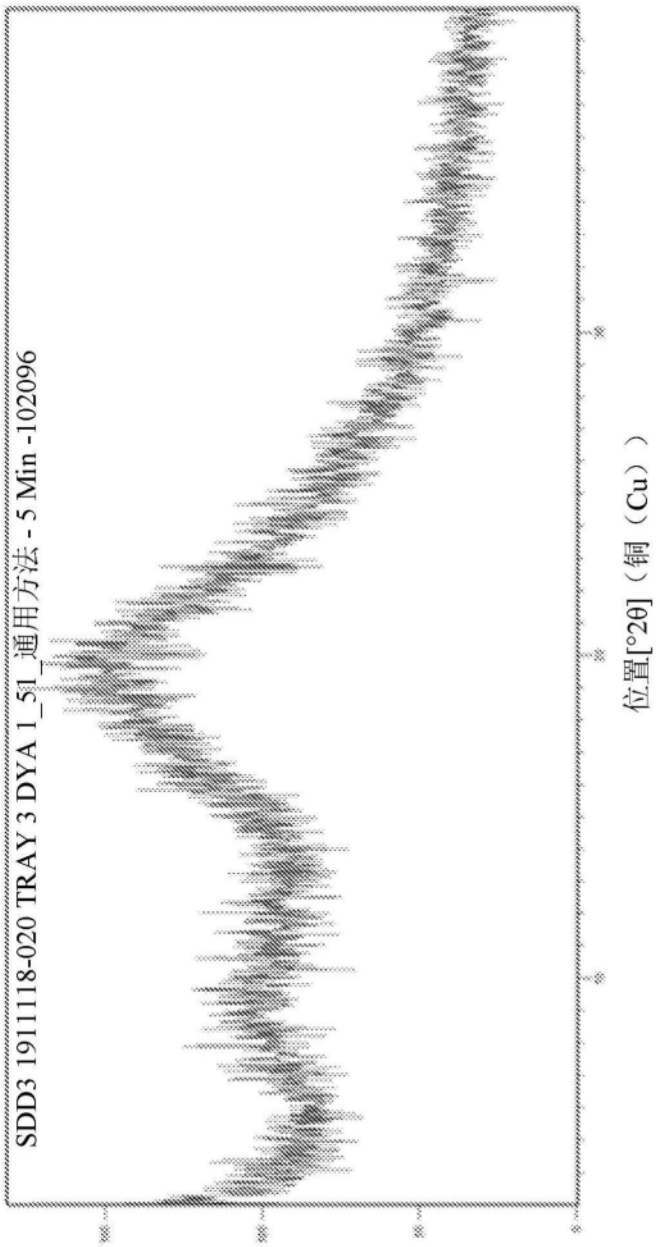


图27A

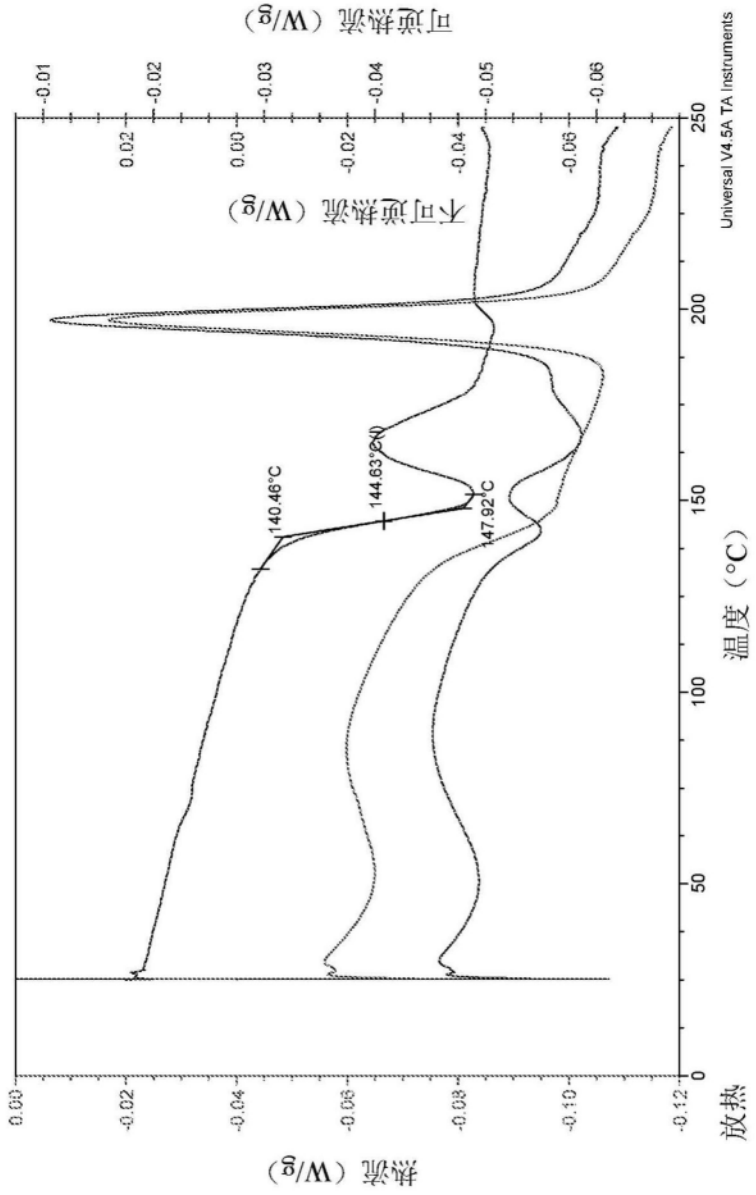

可逆热流（W/g）
不可逆热流（W/g）
热流（W/g）
温度（°C）
放热
Universal V4.5A TA Instruments
140.46°C
144.63°C
147.92°C

图27B

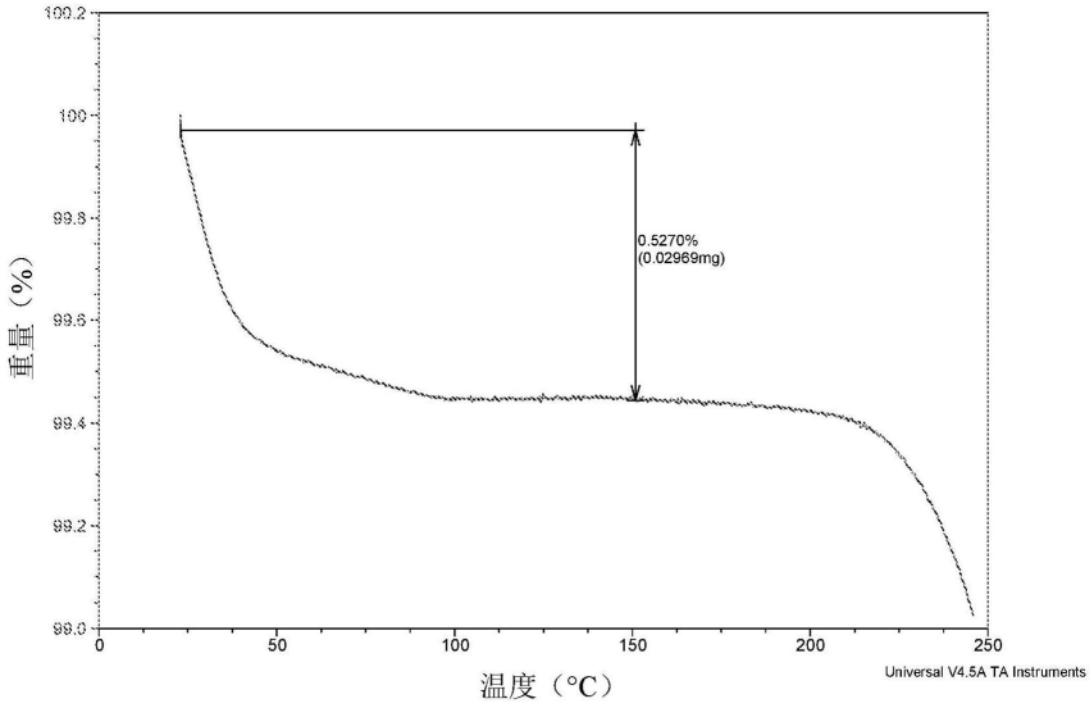

100.2
100
99.8
99.6
99.4
99.2
99.0
重量（%）
0.5270%
(0.02969mg)
0
50
100
150
200
250
温度（°C）
Universal V4.5A TA Instruments

图27C

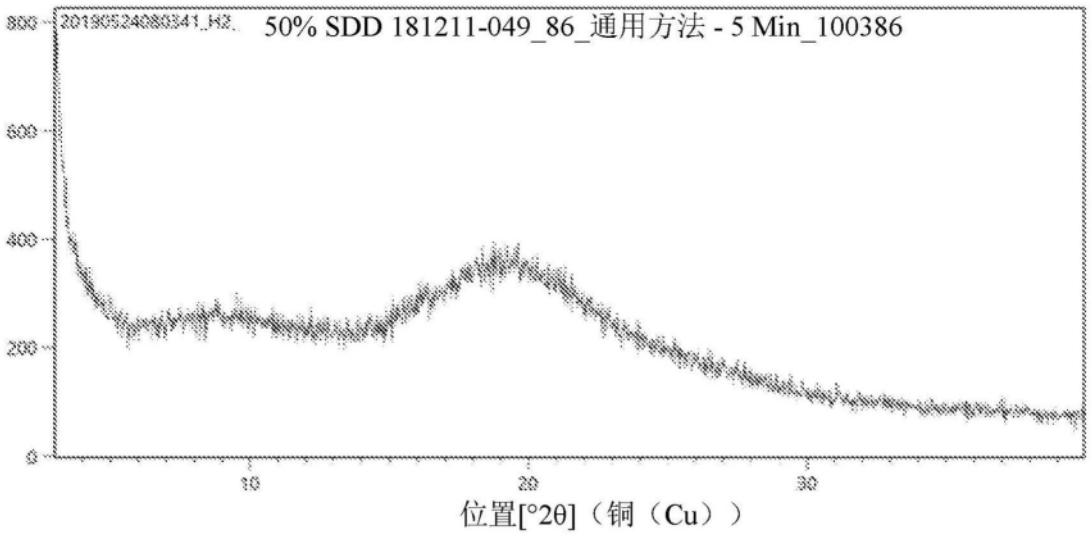

800
600
400
200
0
20190524080341_H2_
50% SDD 181211-049_86_通用方法 - 5 Min_100386
10
20
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图28A

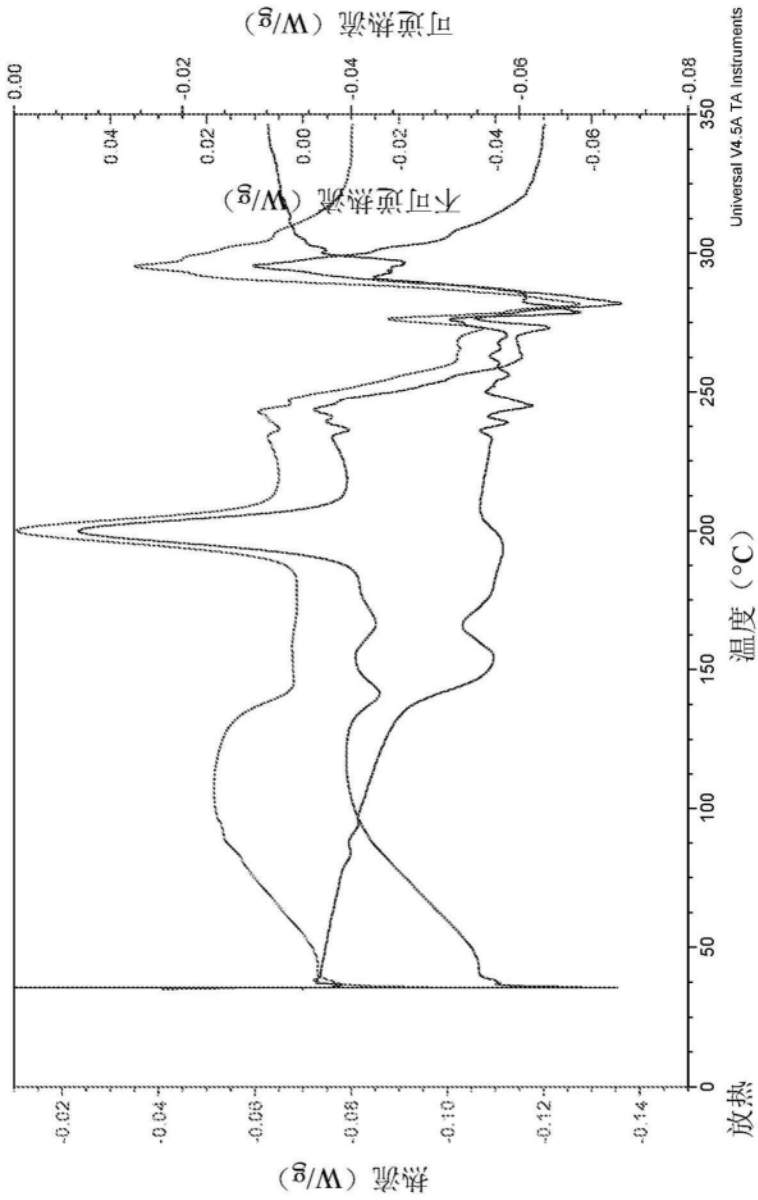

可逆热流（W/g）
0.00
-0.02
-0.04
-0.06
-0.08
0.04
0.02
0.00
-0.02
-0.04
-0.06
不可逆热流（W/g）
Universal V4.5A TA Instruments
350
300
250
200
150
100
50
0
温度（°C）
放热
-0.02
-0.04
-0.06
-0.08
-0.10
-0.12
-0.14
热流（W/g）

图28B

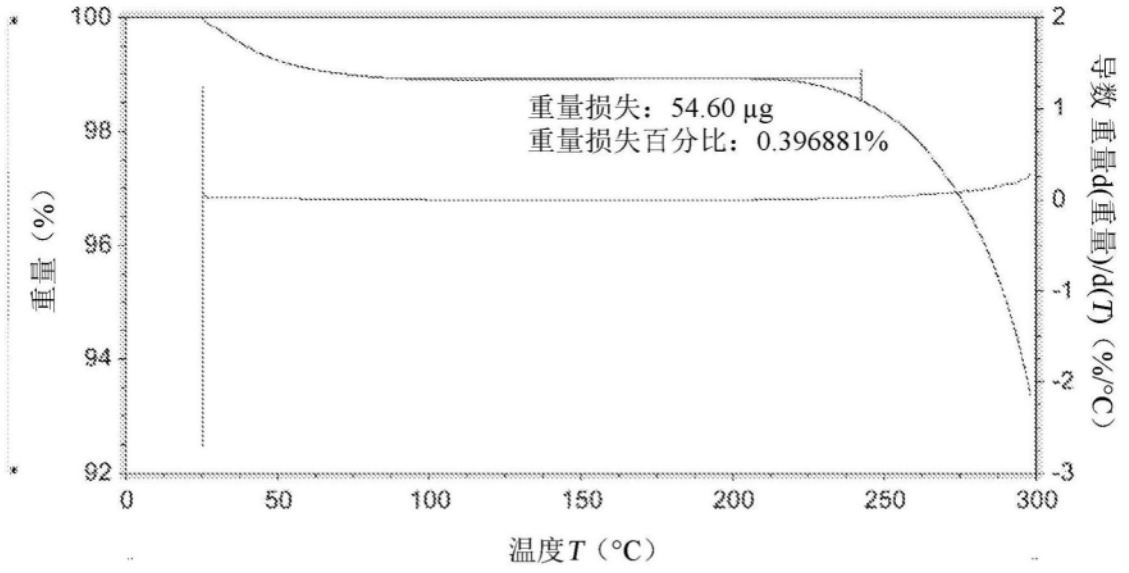

重量损失：54.60 µg
重量损失百分比：0.396881%
重量（%）
导数 重量d(重量)/d(T)（%/°C）
温度T（°C）
100
98
96
94
92
2
1
0
-1
-2
-3
0
50
100
150
200
250
300

图28C

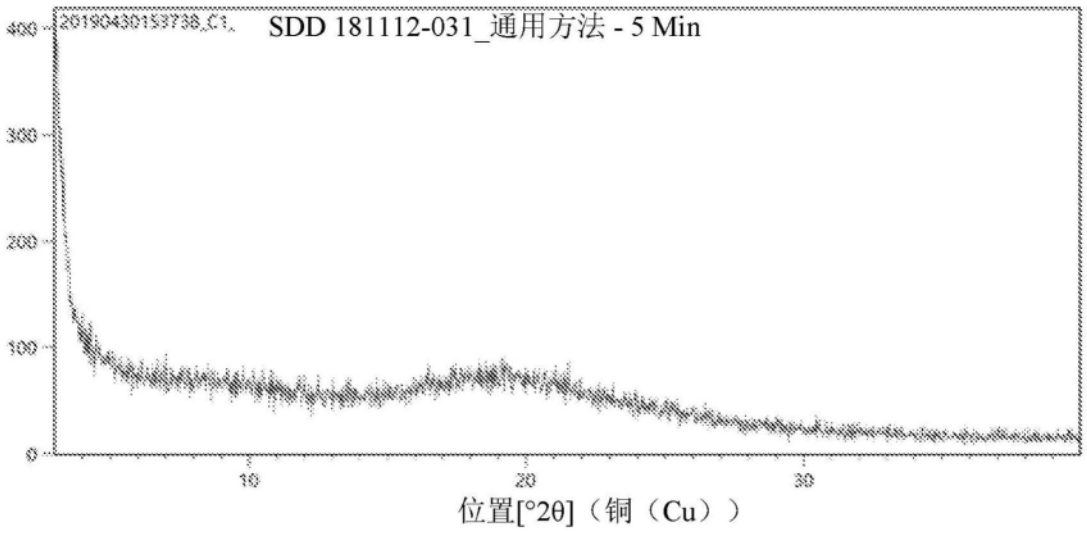

20190430153738_C1...
SDD 181112-031_通用方法 - 5 Min
400
300
200
100
0
10
20
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图29A

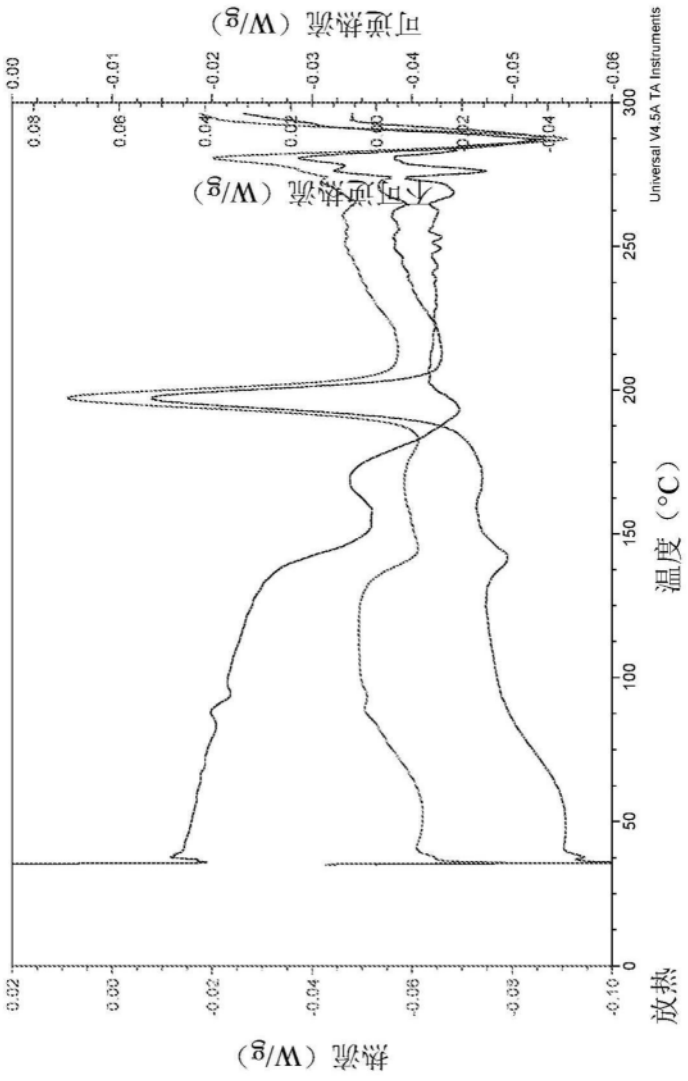

可逆热流（W/g）
0.00
-0.01
-0.02
-0.03
-0.04
-0.05
-0.06
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
-0.02
-0.04
不可逆热流（W/g）
Universal V4.5A TA Instruments
300
250
200
150
100
50
0
温度（°C）
0.02
0.00
-0.02
-0.04
-0.06
-0.08
-0.10
放热
热流（W/g）

图29B

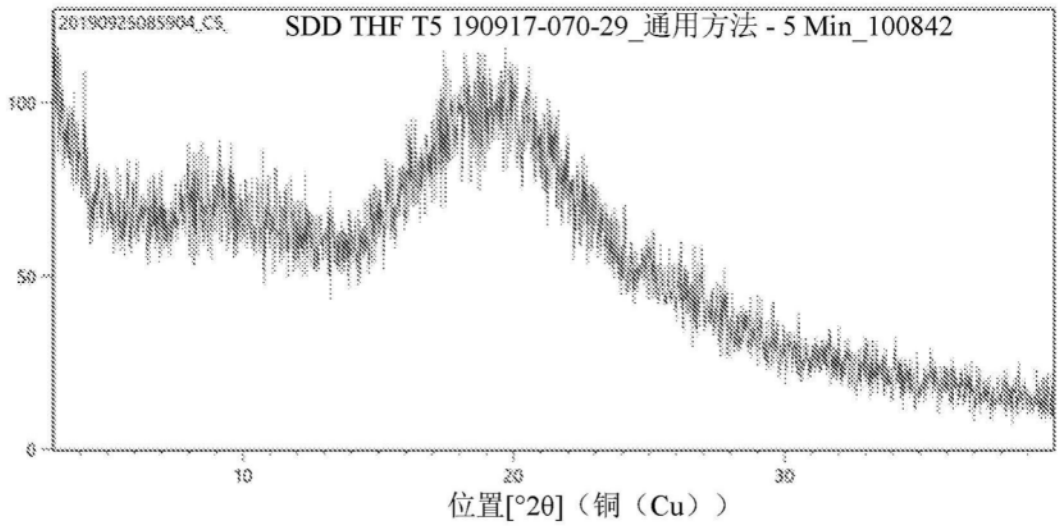

20190925085904_C5
SDD THF T5 190917-070-29_通用方法 - 5 Min_100842
100
50
0
10
20
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图30A

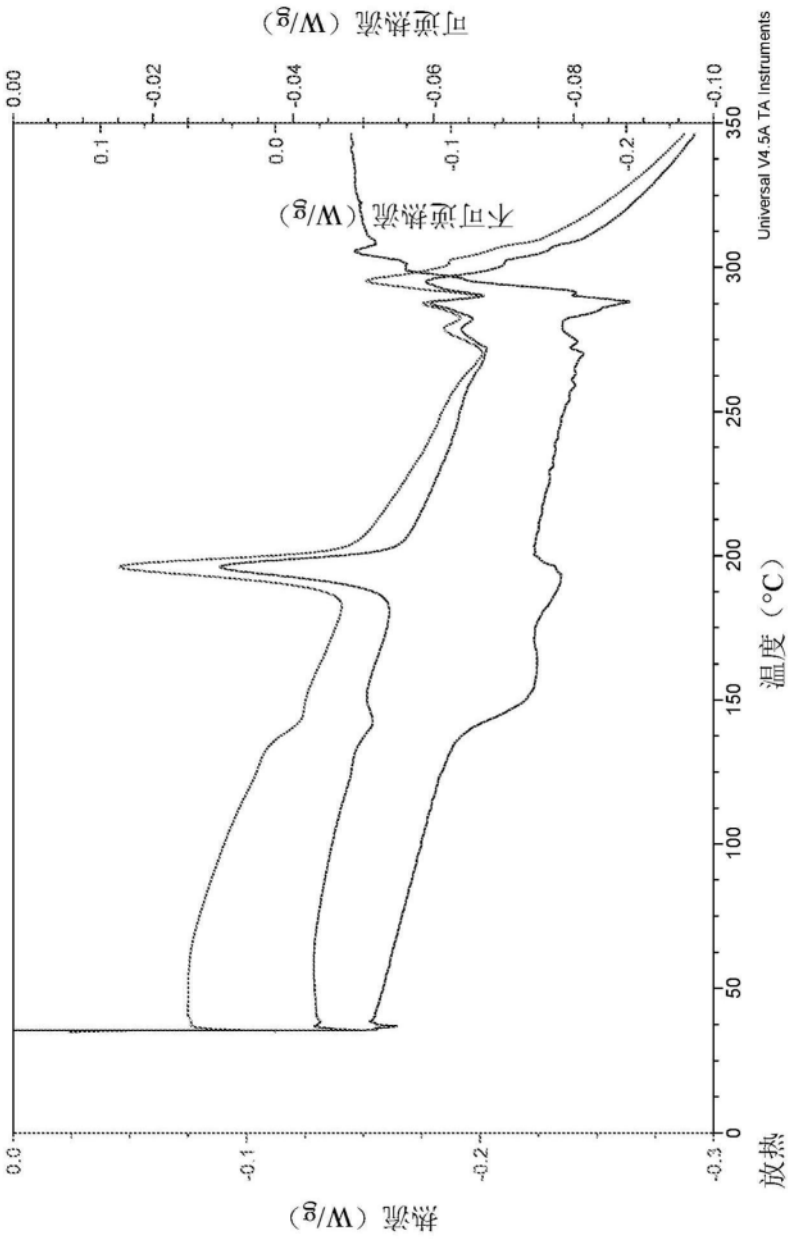

可逆热流（W/g）
0.00
-0.02
-0.04
-0.06
-0.08
-0.10
0.1
0.0
-0.1
-0.2
不可逆热流（W/g）
Universal V4.5A TA Instruments
350
300
250
200
150
100
50
0
温度（°C）
0.0
-0.1
-0.2
-0.3
放热
热流（W/g）

图30B

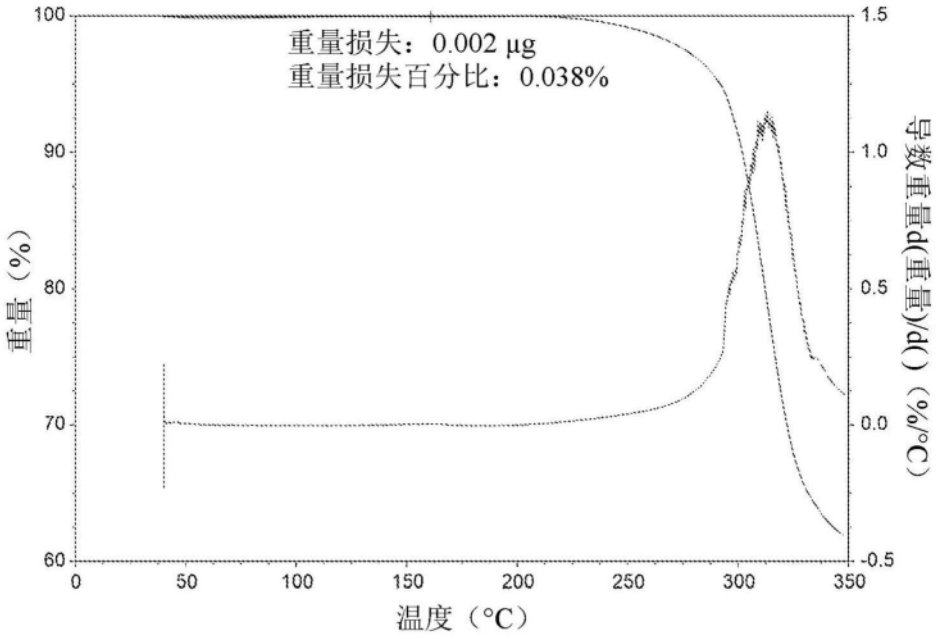

重量损失：0.002 μg
重量损失百分比：0.038%
重量（%）
导数重量d(重量)/d( )（%/°C）
温度（°C）
100
90
80
70
60
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
0
50
100
150
200
250
300
350

图30C

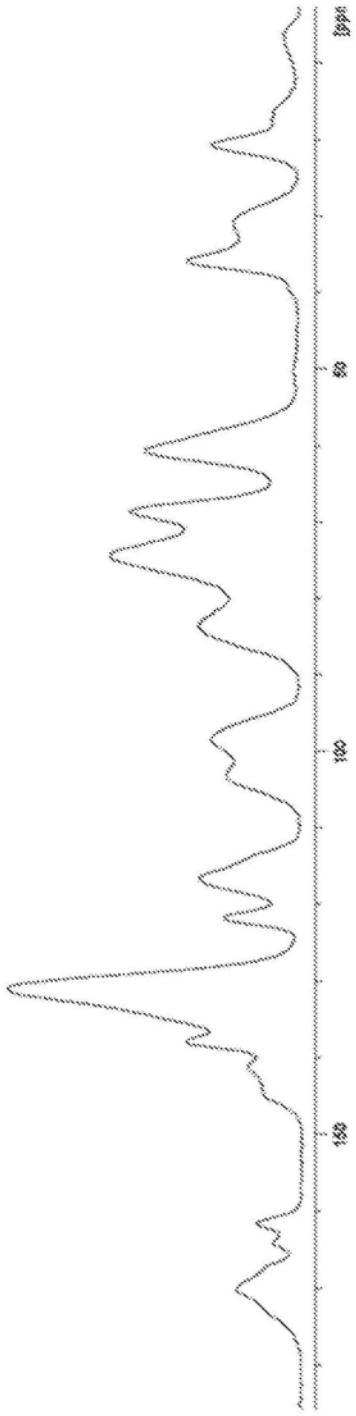


图30D

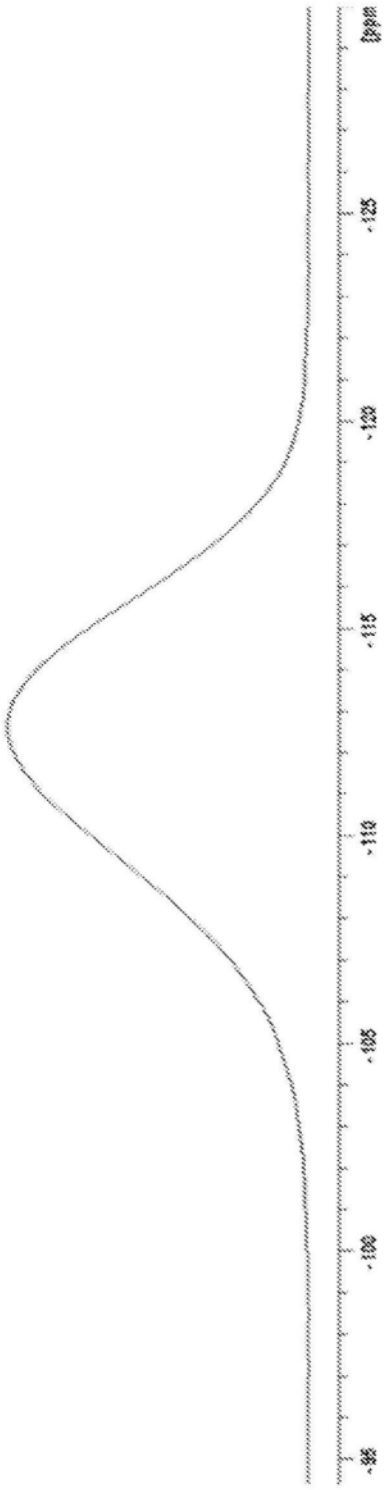


图30E

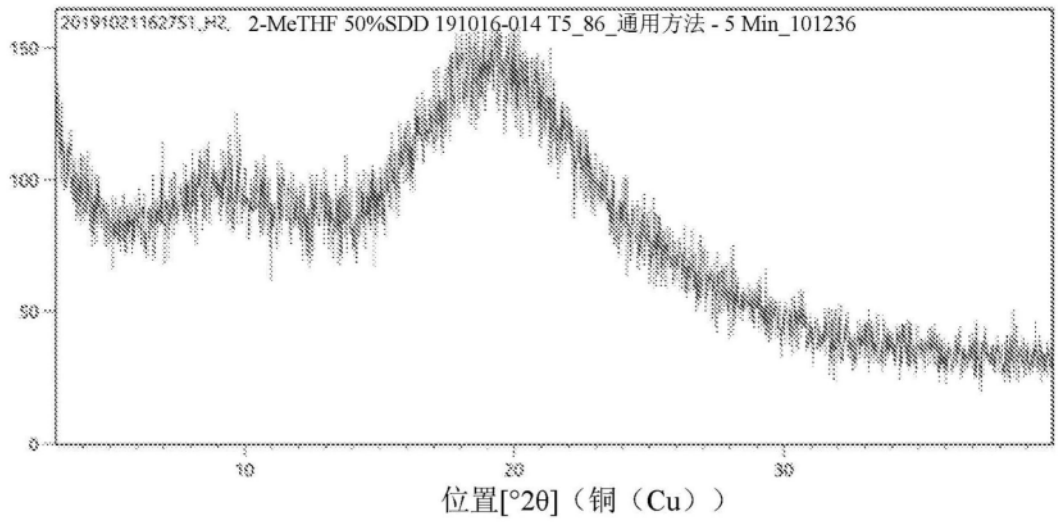

2-MeTHF 50%SDD 191016-014 T5_86_通用方法 - 5 Min_101236
150
100
50
0
10
20
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图31A

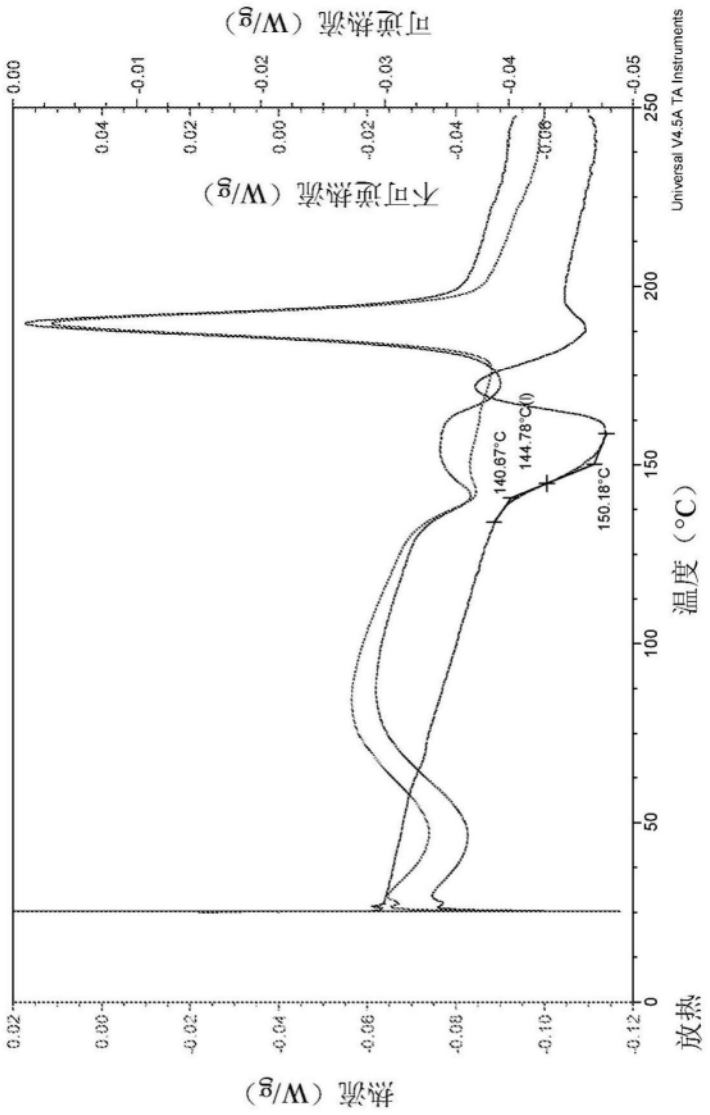

可逆热流（W/g）
不可逆热流（W/g）
热流（W/g）
温度（°C）
放热
Universal V4.5A TA Instruments
140.67°C
144.78°C
150.18°C

图31B

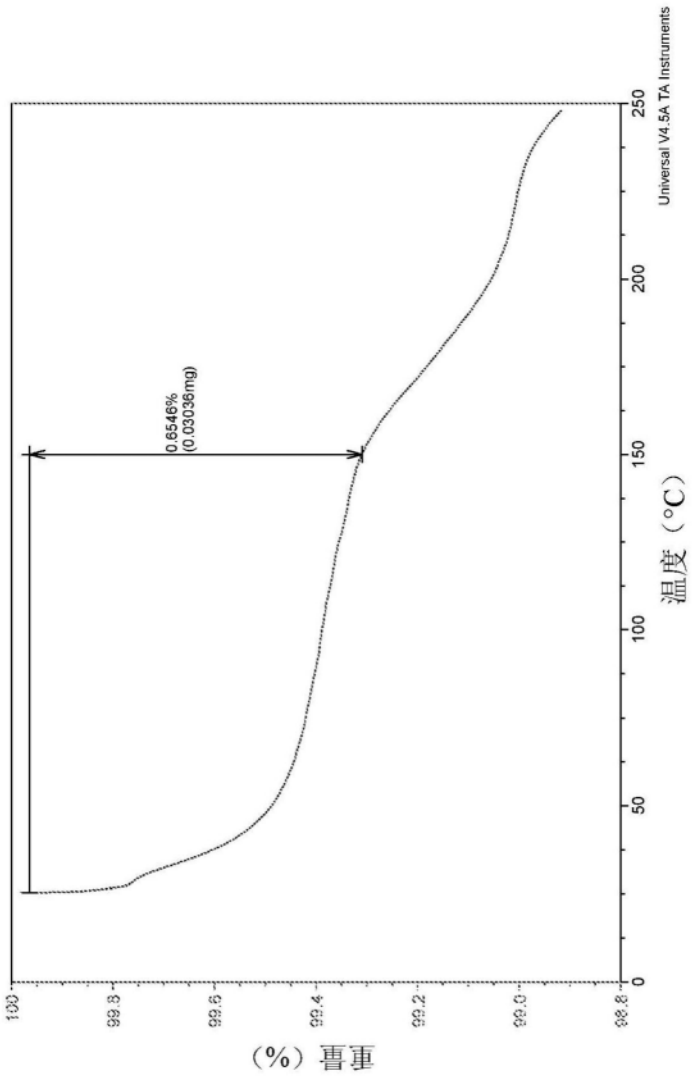

Universal V4.5A TA Instruments
0.6546%
(0.03036mg)
温度（°C）
（%）重量
100
99.8
99.6
99.4
99.2
99.0
98.8
0
50
100
150
200
250

图31C

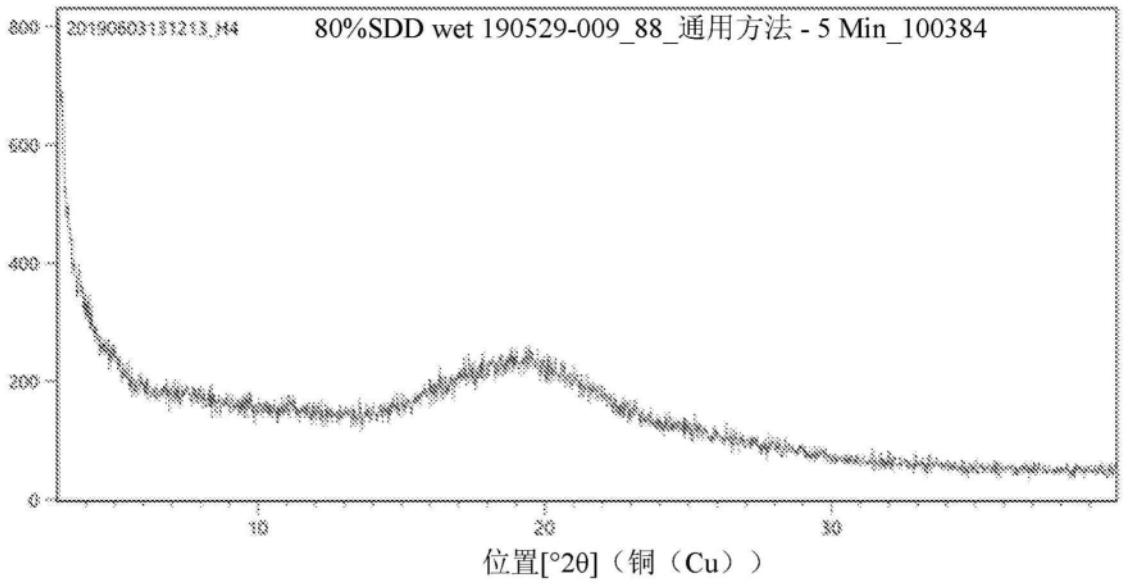

80%SDD wet 190529-009_88_通用方法 - 5 Min_100384
800
600
400
200
0
10
20
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图32A

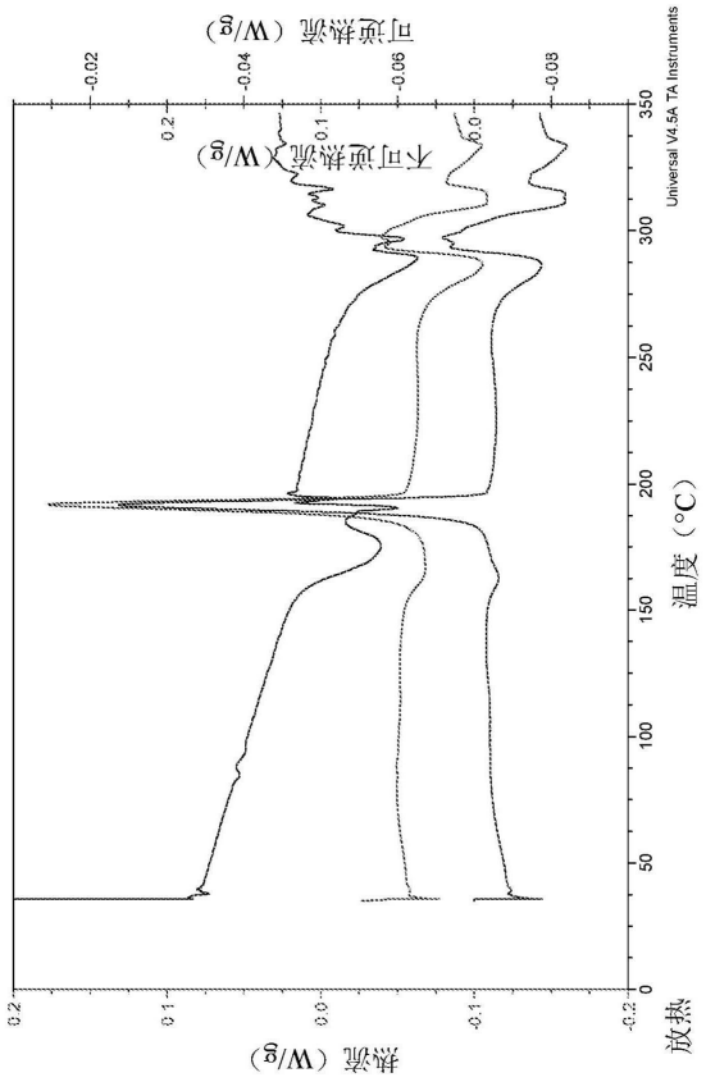

可逆热流（W/g）
-0.02
-0.04
-0.06
-0.08
0.2
0.1
0.0
不可逆热流（W/g）
Universal V4.5A TA Instruments
350
300
250
200
150
100
50
0
温度（°C）
放热
0.2
0.1
0.0
-0.1
-0.2
热流（W/g）

图32B

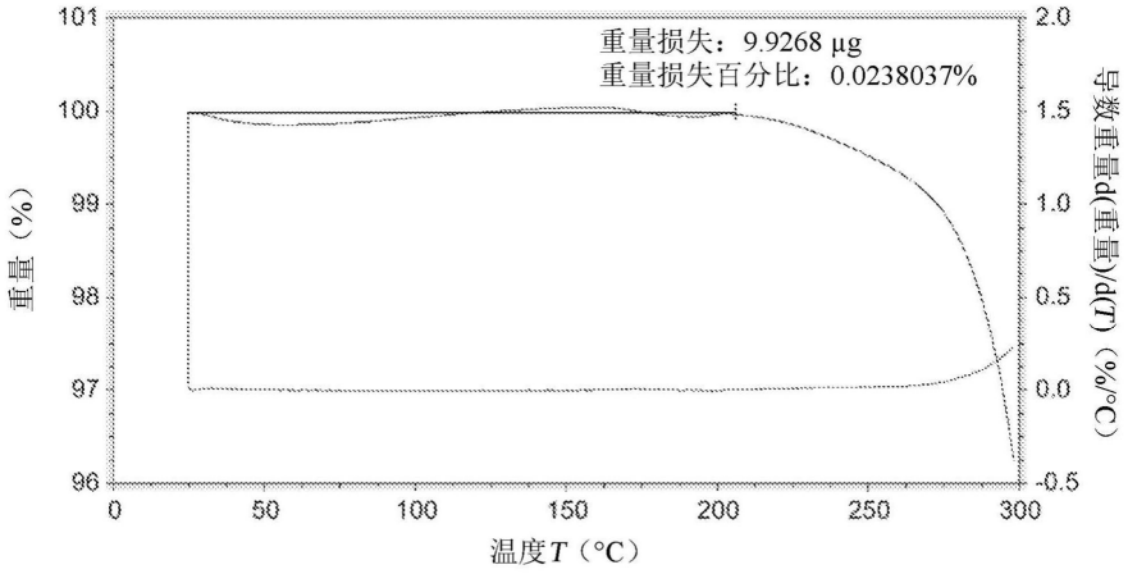

重量损失：9.9268 µg
重量损失百分比：0.0238037%
重量（%）
导数重量d(重量)/d(T)（%/°C）
温度T（°C）
101
100
99
98
97
96
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
0
50
100
150
200
250
300

图32C

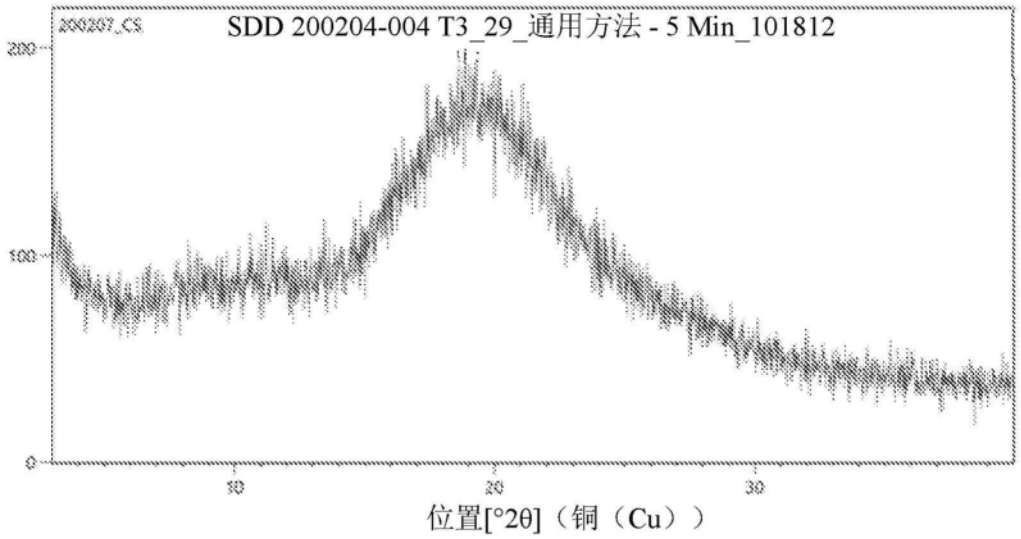

200207_CS
SDD 200204-004 T3_29_通用方法 - 5 Min_101812
200
100
0
10
20
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图33A

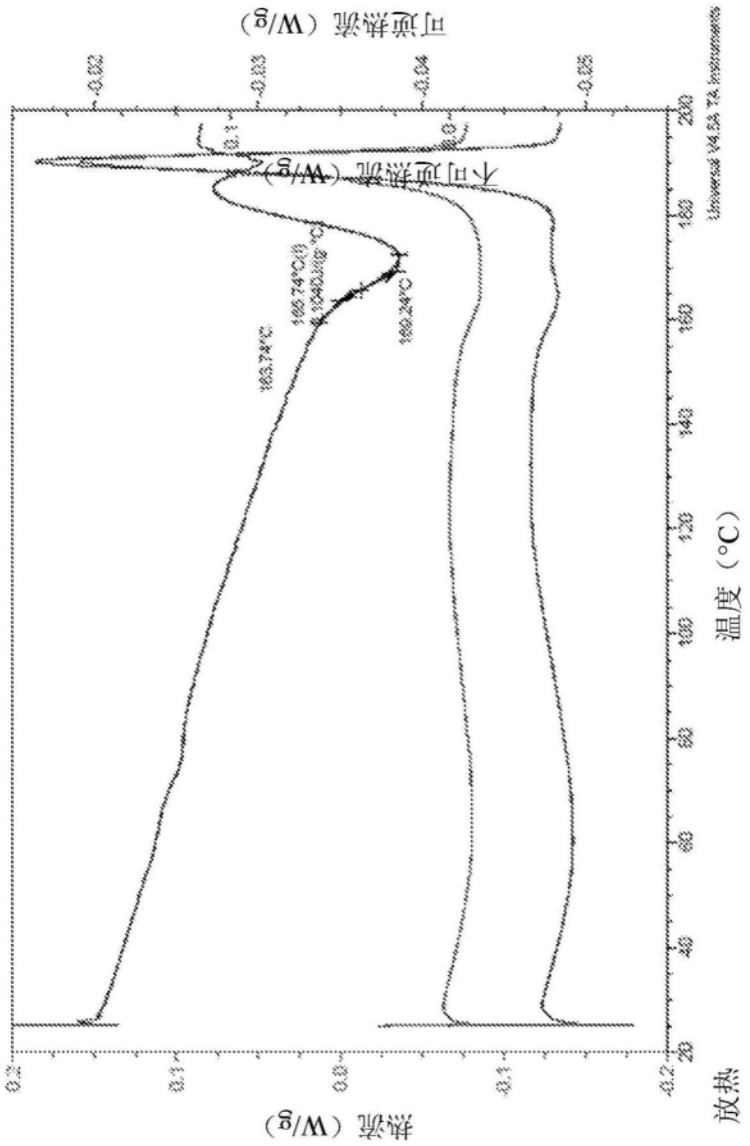

可逆热流（W/g）
-0.02
-0.03
-0.04
-0.05
不可逆热流（W/g）
0.1
0
183.74°C
169.24°C
温度（°C）
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
热流（W/g）
0.2
0.1
0.0
-0.1
-0.2
放热

图33B

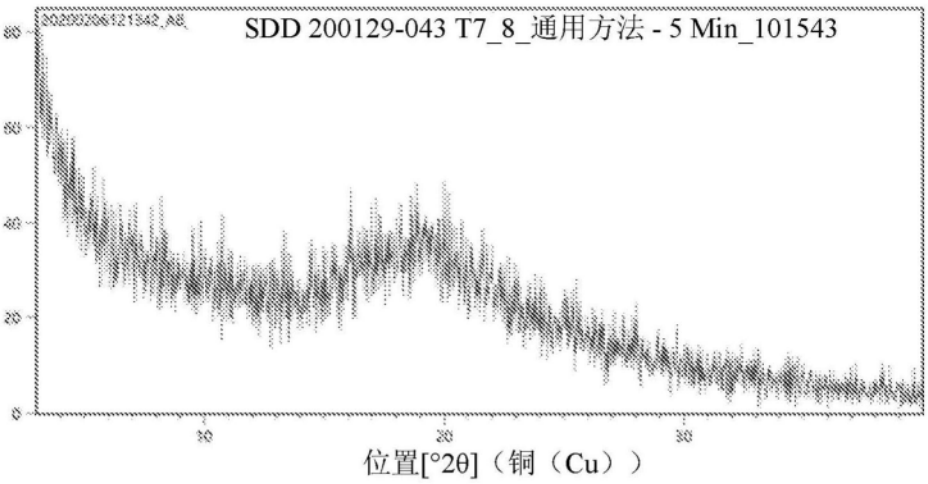


图34A

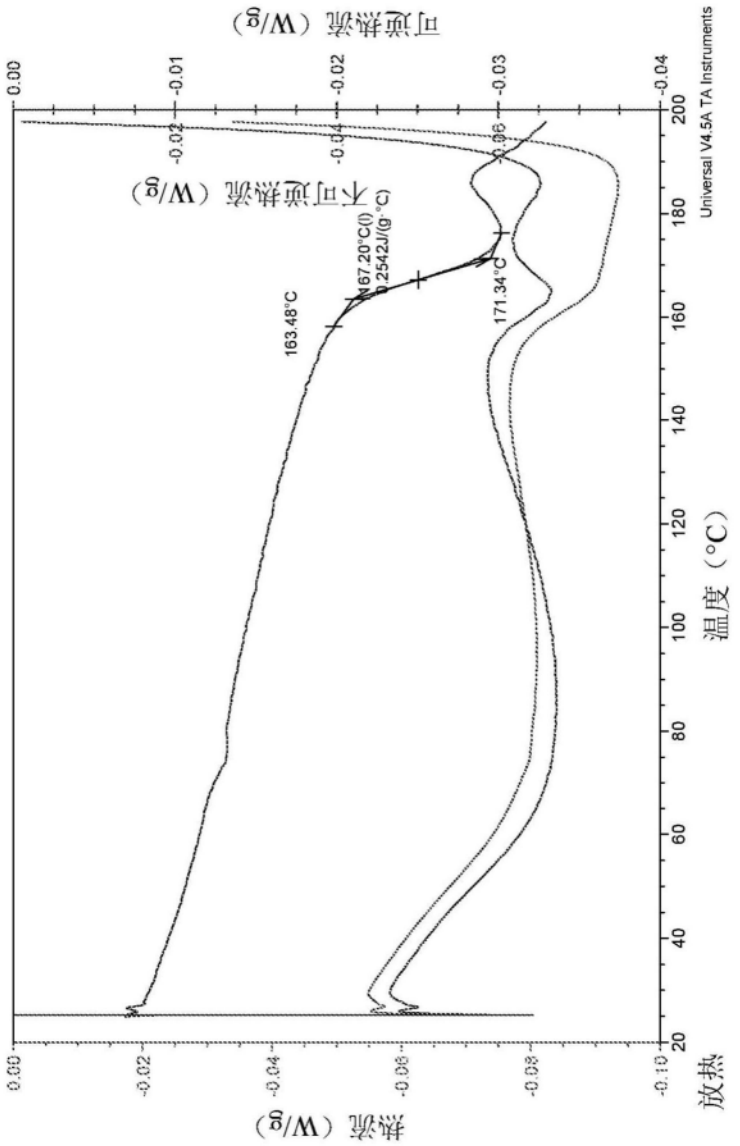

可逆热流（W/g）
不可逆热流（W/g）
热流（W/g）
温度（°C）
放热
Universal V4.5A TA Instruments
163.48°C
167.20°C(I)
42.2542J/(g·°C)
171.34°C

图34B

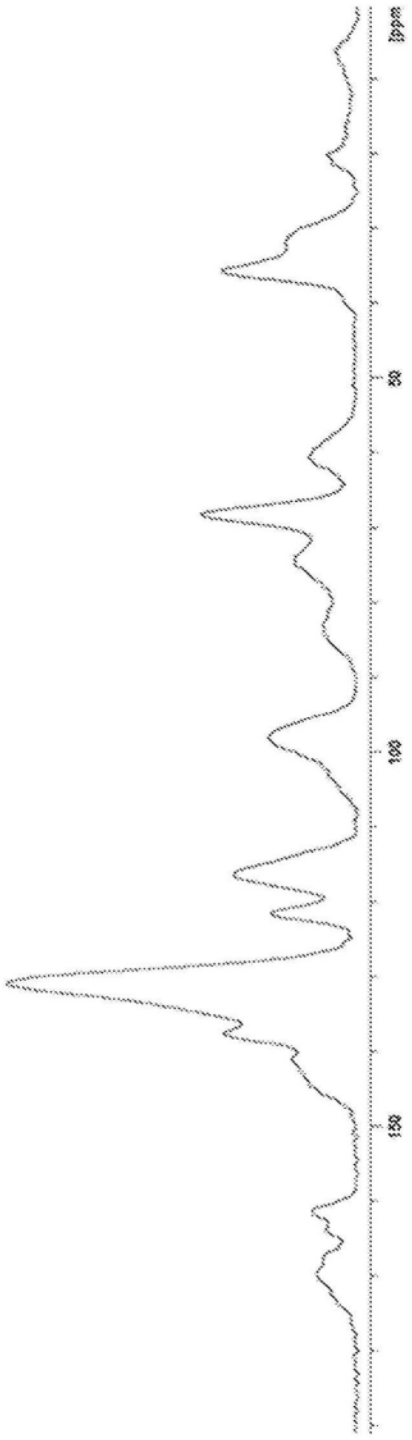


图34C

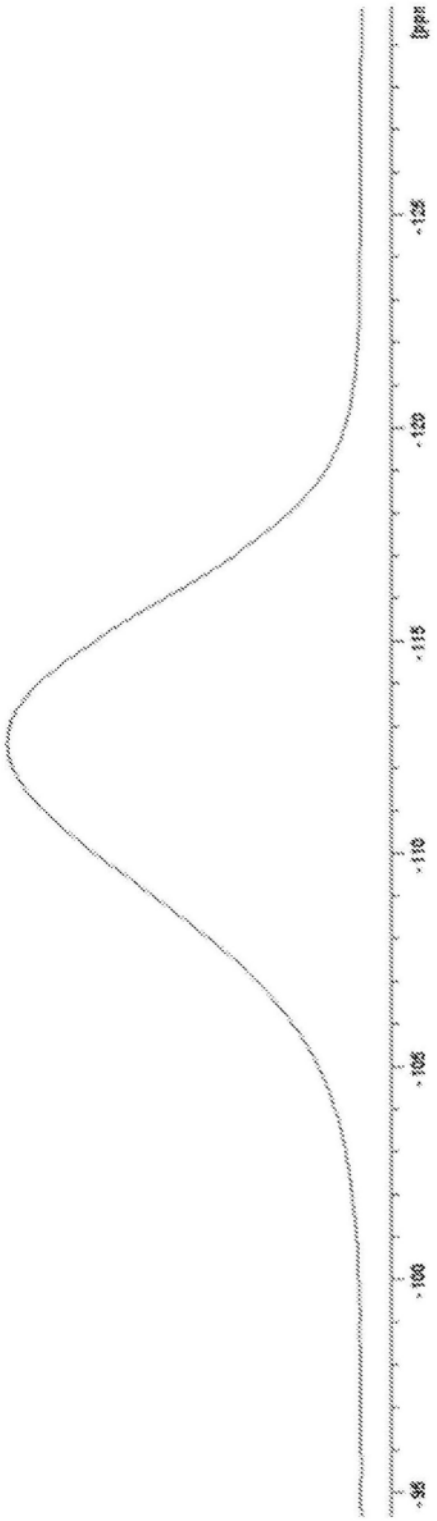


图34D

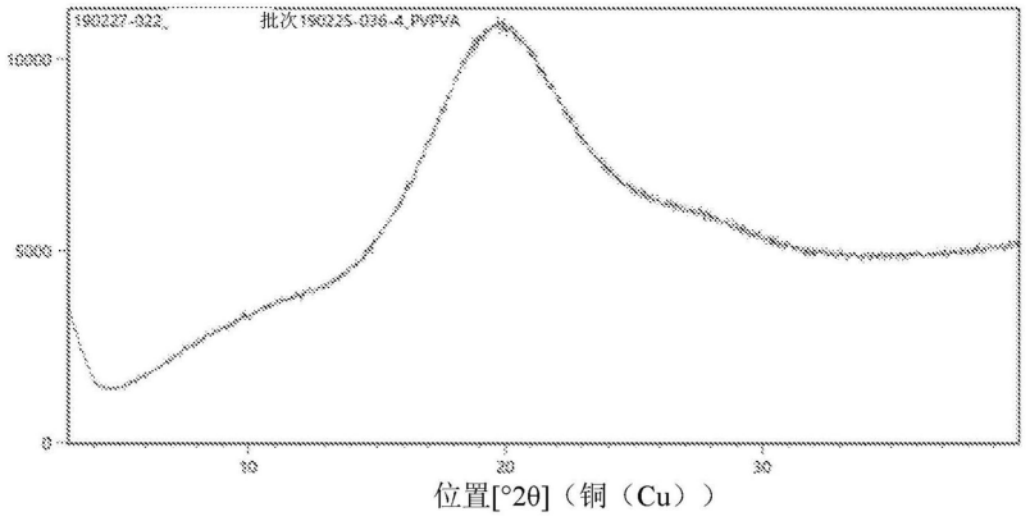


图35A

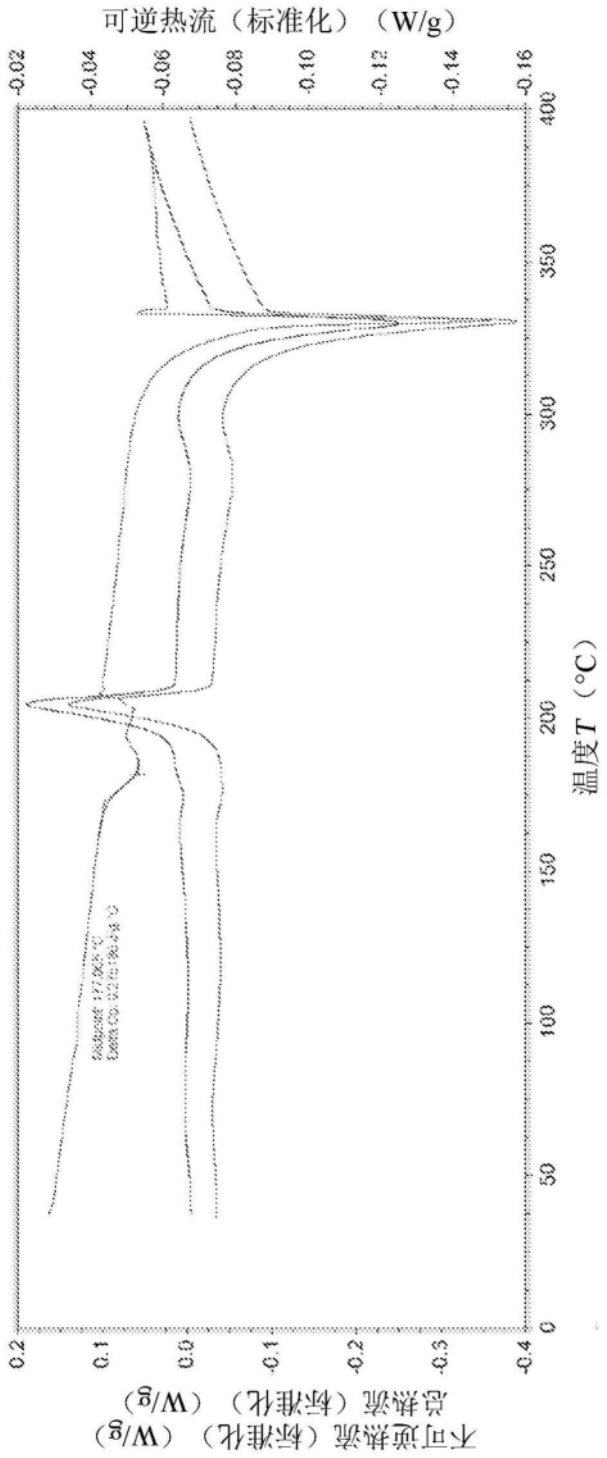

可逆热流（标准化）（W/g）
-0.02
-0.04
-0.06
-0.08
-0.10
-0.12
-0.14
-0.16
400
350
300
250
200
150
100
50
0
温度T（°C）
0.2
0.1
0.0
-0.1
-0.2
-0.3
-0.4
不可逆热流（标准化）（W/g）
总热流（标准化）（W/g）

图35B

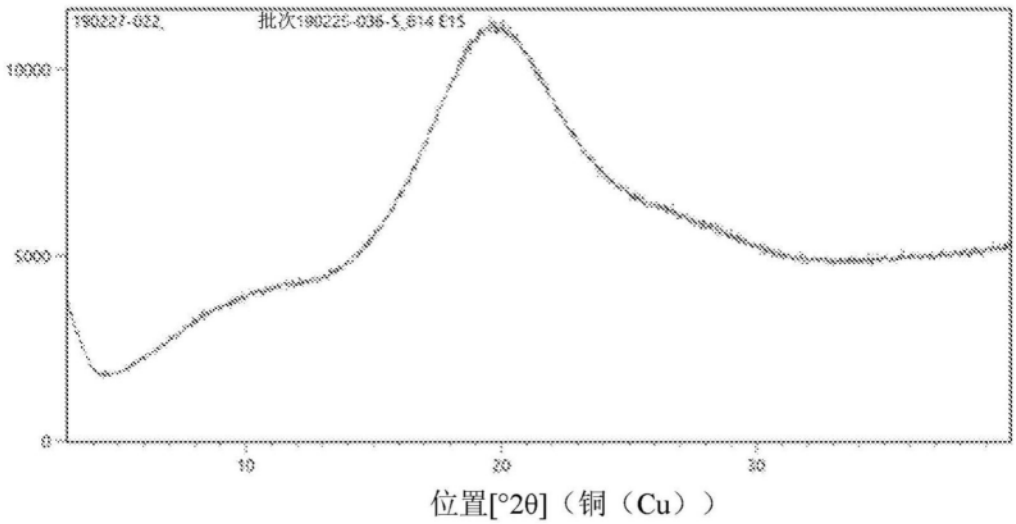

190227-032
批次:190225-036-5_614 E15
10000
5000
0
10
20
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图36A

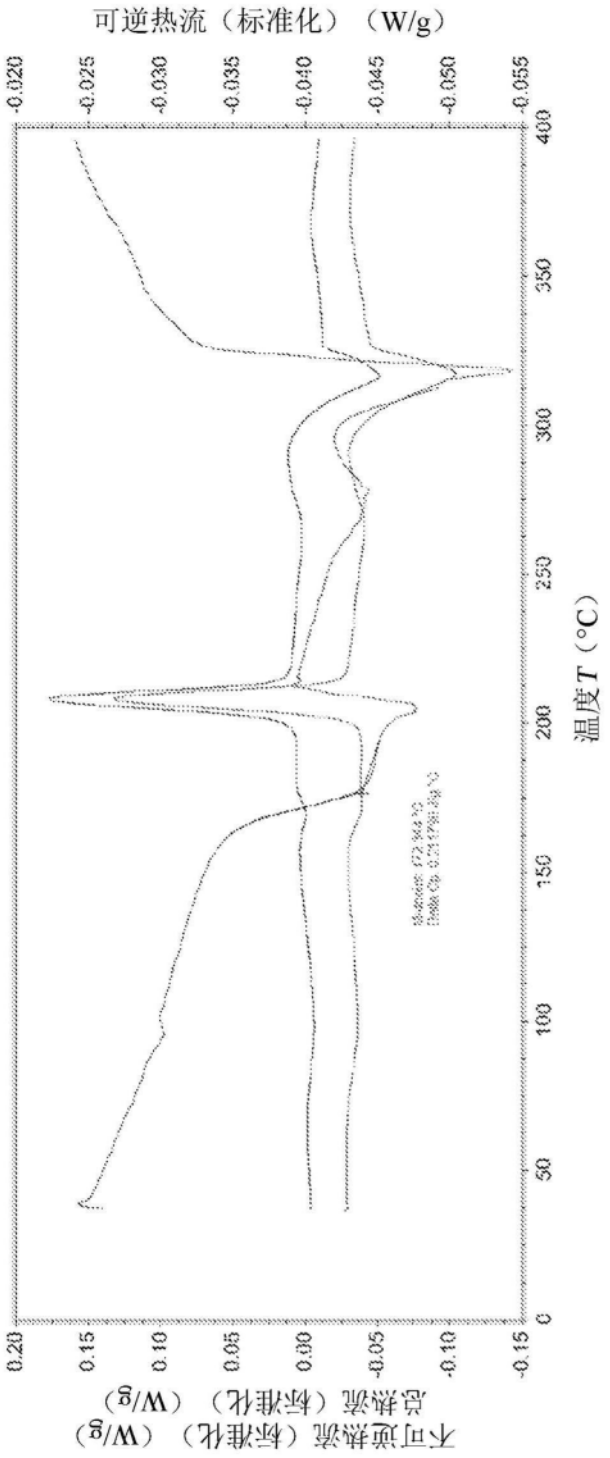

可逆热流（标准化）（W/g）
-0.020
-0.025
-0.030
-0.035
-0.040
-0.045
-0.050
-0.055
400
350
300
250
200
150
100
50
0
温度T（°C）
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
-0.05
-0.10
-0.15
不可逆热流（标准化）（W/g）
总热流（标准化）（W/g）

图36B

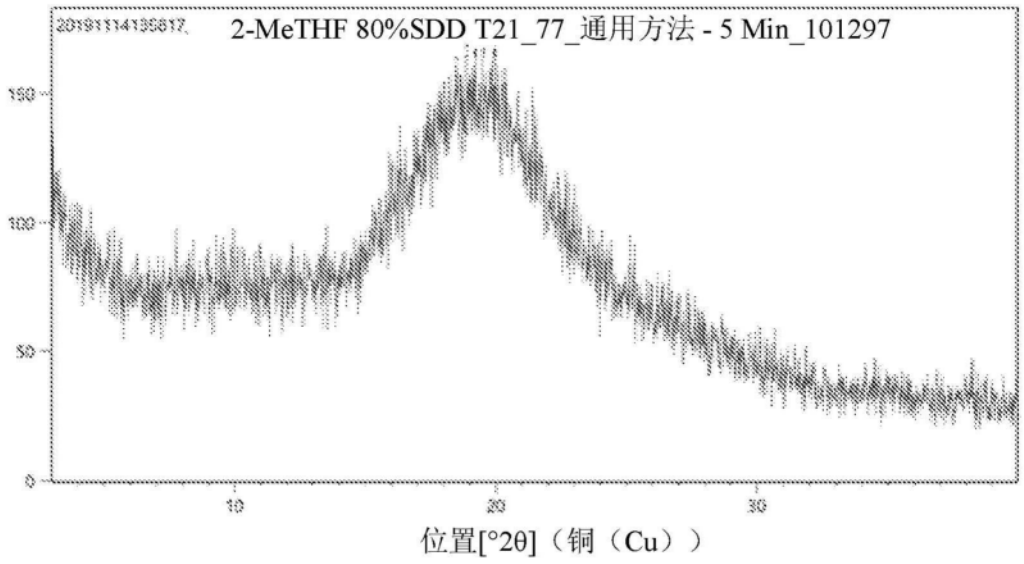

2-MeTHF 80%SDD T21_77_通用方法 - 5 Min_101297
150
100
50
0
10
20
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图37A

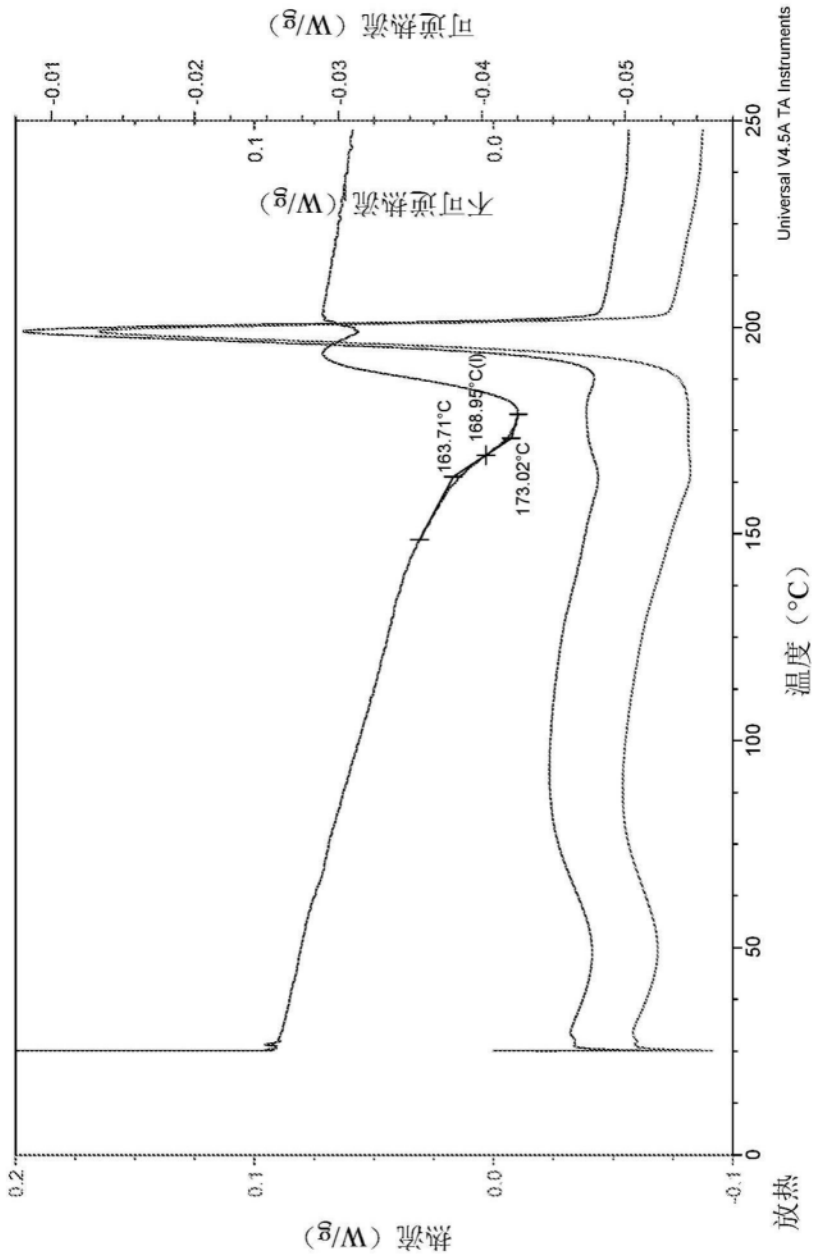

可逆热流（W/g）
-0.01
-0.02
-0.03
-0.04
-0.05
0.1
0.0
不可逆热流（W/g）
Universal V4.5A TA Instruments
163.71°C
168.95°C(0)
173.02°C
250
200
150
100
50
0
温度（°C）
0.2
0.1
0.0
-0.1
热流（W/g）
放热

图37B

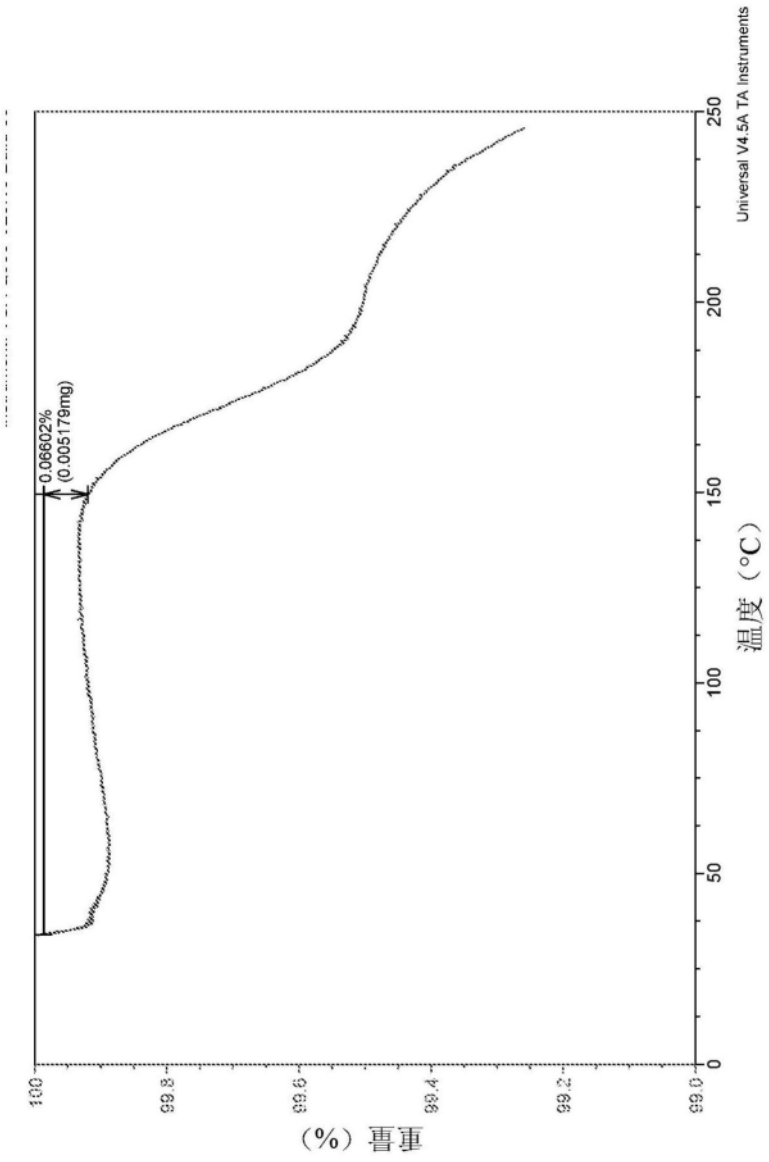

Universal V4.5A TA Instruments
0.06602%
(0.005179mg)
温度（°C）
重量（%）
100
99.8
99.6
99.4
99.2
99.0
0
50
100
150
200
250

图37C

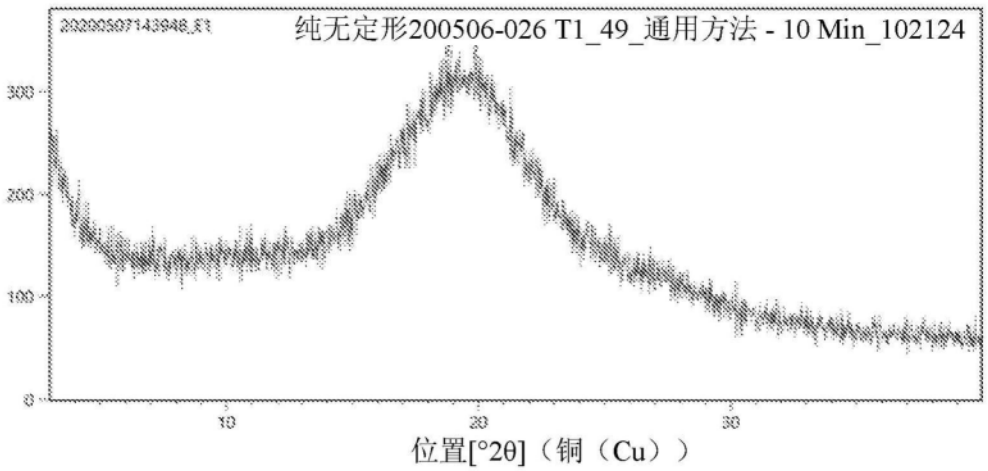

纯无定形200506-026 T1_49_通用方法 - 10 Min_102124
300
200
100
0
10
20
30
位置[°2θ]（铜（Cu））

图38A

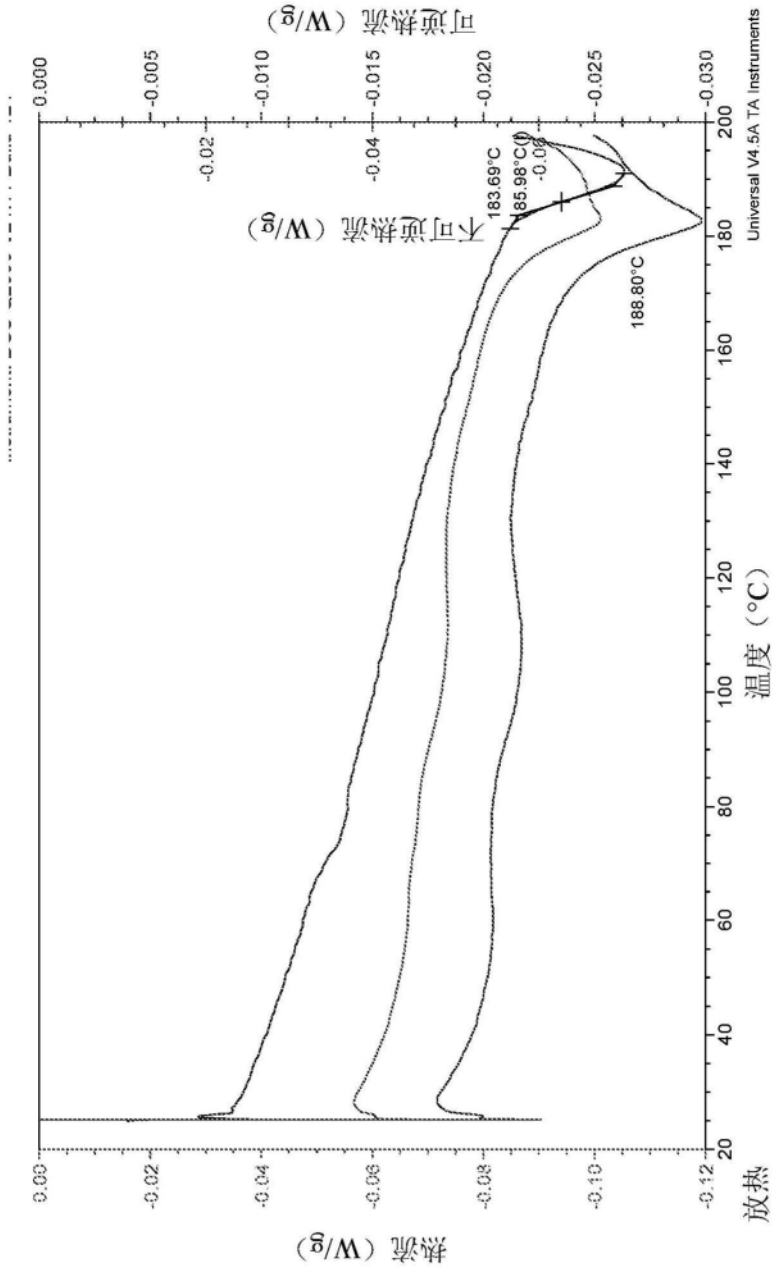

可逆热流（W/g）
0.000
-0.005
-0.010
-0.015
-0.020
-0.025
-0.030
-0.02
-0.04
-0.06
183.69°C
185.98°C
不可逆热流（W/g）
188.80°C
Universal V4.5A TA Instruments
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
温度（°C）
0.00
-0.02
-0.04
-0.06
-0.08
-0.10
-0.12
放热
热流（W/g）

图38B

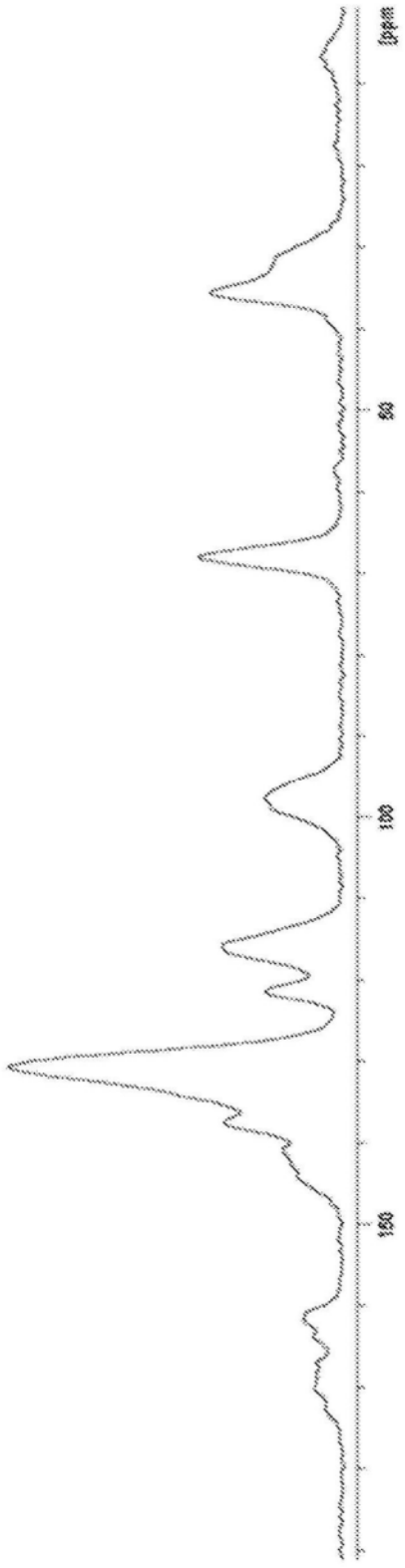


图38C

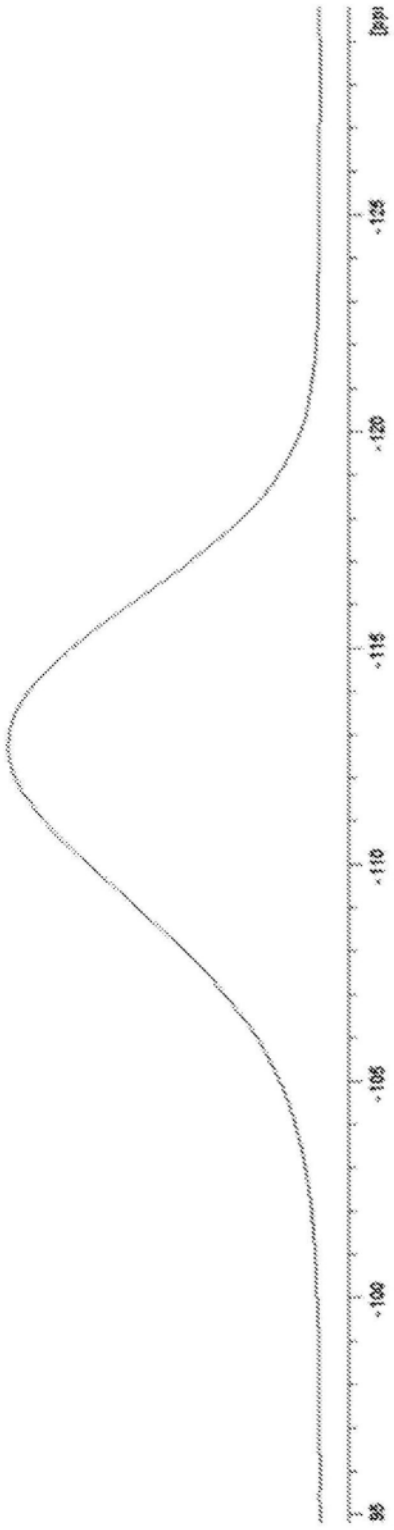


图38D