



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110730661 B

(45) 授权公告日 2023.06.13

(21) 申请号 201880037304.1

(22) 申请日 2018.04.04

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 110730661 A

(43) 申请公布日 2020.01.24

(30) 优先权数据

62/482,085 2017.04.05 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2019.12.05

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/026134 2018.04.04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02018/187506 EN 2018.10.11

(73) 专利权人 西尔洛克治疗公司

地址 美国华盛顿州

(72) 发明人 塞谬尔·大卫·布朗

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

专利代理人 武晶晶

(51) Int.Cl.

A61K 31/423 (2006.01)

C07D 263/58 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 102482257 A, 2012.05.30

CN 102482257 A, 2012.05.30

Lanier, Marion等. Structure-Based

Design of ASK1 Inhibitors as Potential Agents for Heart Failure.《ACS Medicinal Chemistry Letters》.2017, 第8卷(第3期), 第316-320页.

Lanier, Marion等. Structure-Based

Design of ASK1 Inhibitors as Potential Agents for Heart Failure.《ACS Medicinal Chemistry Letters》.2017, 第8卷(第3期), 第316-320页.

Lanier, Marion等. Structure-Based

Design of ASK1 Inhibitors as Potential Agents for Heart Failure.《ACS Medicinal Chemistry Letters》.2017, 第8卷(第3期), 第316-320页.

Lanier, Marion等. Structure-Based

Design of ASK1 Inhibitors as Potential Agents for Heart Failure.《ACS Medicinal Chemistry Letters》.2017, 第8卷(第3期), 第316-320页.

Guolan Dou等. Efficient and Convenient

Synthesis of Indazol-3(2H)-ones and 2-Aminobenzonitriles.《J. Comb. Chem》.2009, 第11卷第1073-1077页.

(续)

审查员 邓丽娟

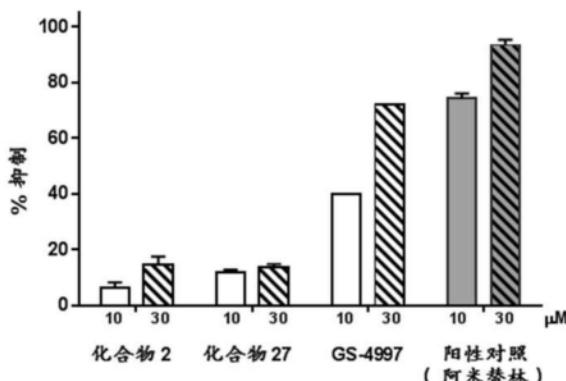
权利要求书4页 说明书116页 附图1页

(54) 发明名称

ASK1抑制剂化合物及其用途

(57) 摘要

本文描述了化合物,包括其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢物、前药,制备此类化合物的方法,包含此类化合物的药物组合物,以及使用此类化合物治疗非酒精性脂肪性肝炎和其它以功能失调的组织愈合和纤维化为特征的疾病的CN 110730661 B方法。



[转续页]

[接上页]

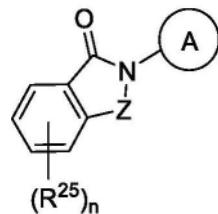
(56) 对比文件

Chiaki Yamamoto等.Copper-Catalyzed Intramolecular Benzylic C-H Amination for the Synthesis of Isoindolinones.《J. Org.

Chem.》.2016,第1-32页.

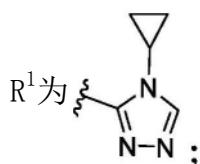
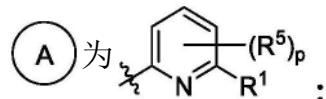
M. Teresa Villanueva 等.Conscious uncoupling in NASH.《Nature Reviews Drug Discovery》.2017,第16卷第239页.

1. 具有式III结构的化合物,或其药学上可接受的盐:



式 III;

其中



Z为C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>;

每个R<sup>5</sup>独立地选自卤素和C<sub>1-6</sub>-烷基;

R<sup>25</sup>为-C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>;

每个R<sup>6</sup>独立地选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-C<sub>2-9</sub>-杂环、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-C<sub>2-9</sub>-杂芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-环烷基和C<sub>2-9</sub>-杂环;

或者同一杂原子上的两个R<sup>6</sup>与它们所连接的杂原子一起形成C<sub>2-9</sub>-杂环或C<sub>2-9</sub>-杂芳基,其中C<sub>2-9</sub>-杂环或C<sub>2-9</sub>-杂芳基任选地被一个、两个或三个取代基取代,该取代基选自卤代、-OR<sup>8</sup>、-SR<sup>8</sup>、-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>-烷基、-O-C<sub>1-6</sub>-烷基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>和-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>;

每个R<sup>8</sup>独立地选自氢和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基;

每个R<sup>9</sup>独立地为氢;

每个R<sup>13</sup>独立地选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基和C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-环烷基;或者同一杂原子上的两个R<sup>13</sup>与它们所连接的杂原子一起形成C<sub>2-9</sub>-杂环;

每个R<sup>14</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基和C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-环烷基;

n为1;且

p为0。

2. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

R<sup>25</sup>为-C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>且每个R<sup>6</sup>独立地选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-C<sub>2-9</sub>-杂环、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-C<sub>2-9</sub>-杂芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-环烷基和C<sub>2-9</sub>-杂环。

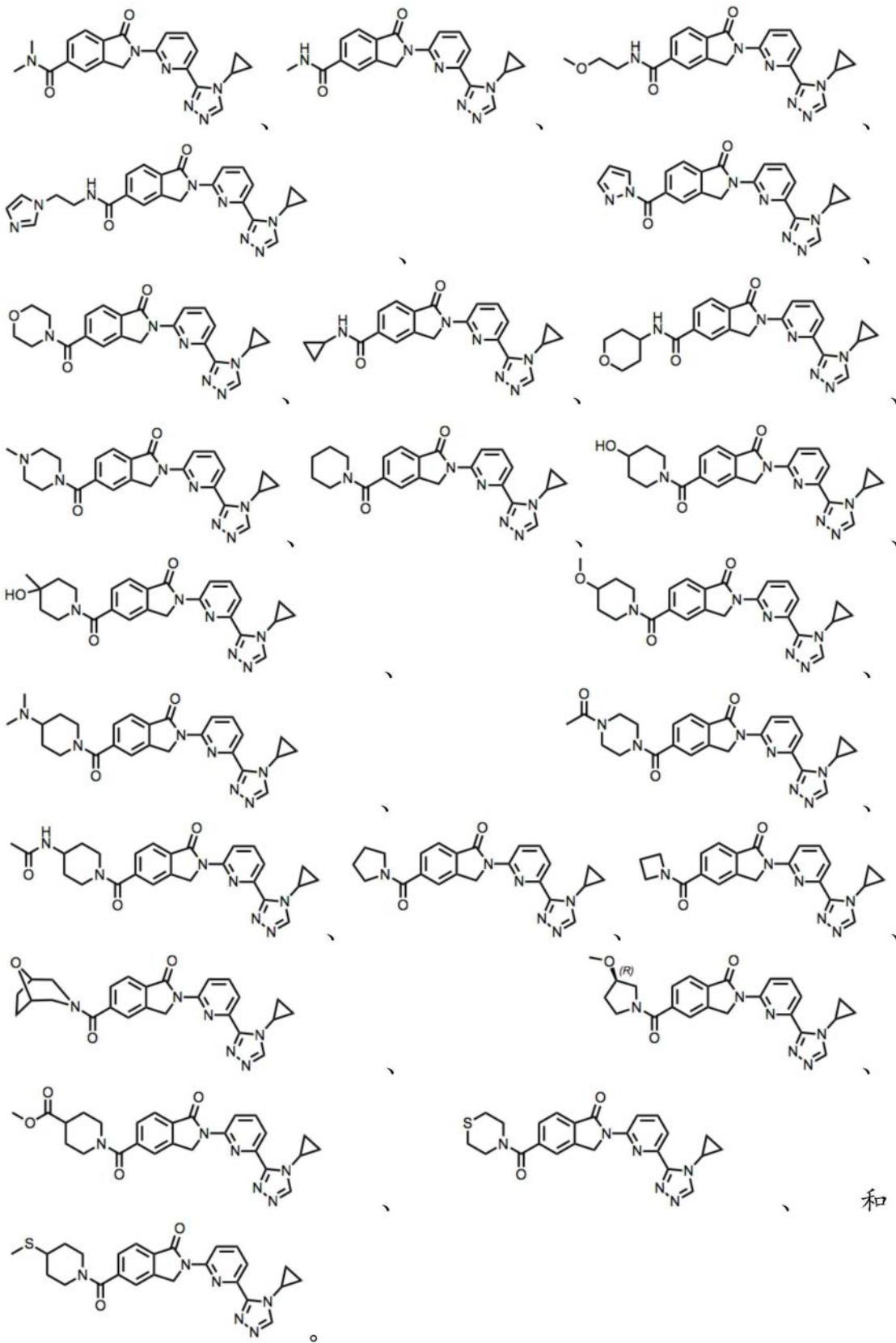
3. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

R<sup>25</sup>为-C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>且同一杂原子上的两个R<sup>6</sup>与它们所连接的杂原子一起形成C<sub>2-9</sub>-杂环或C<sub>2-9</sub>-杂芳基,其中C<sub>2-9</sub>-杂环或C<sub>2-9</sub>-杂芳基任选地被一个、两个或三个取代基取代,该取代基选自卤代、-OR<sup>8</sup>、-SR<sup>8</sup>、-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>-烷基、-O-C<sub>1-6</sub>-烷基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>和-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>。

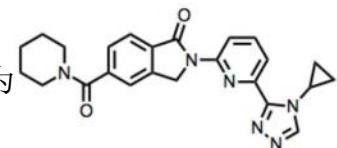
4. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为0。

5. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R<sup>9</sup>为H。

6. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有以下结构之一:

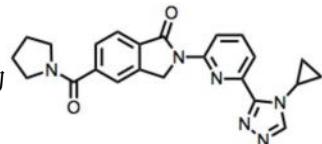


7. 根据权利要求1所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其为



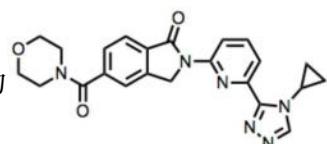
或其药学上可接受的盐。

8. 根据权利要求1所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其为



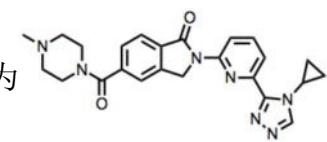
或其药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求1所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其为



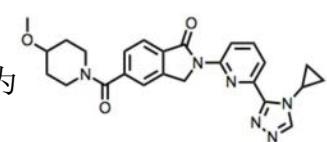
或其药学上可接受的盐。

10. 根据权利要求1所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其为



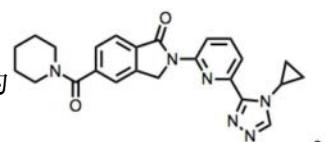
或其药学上可接受的盐。

11. 根据权利要求1所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其为

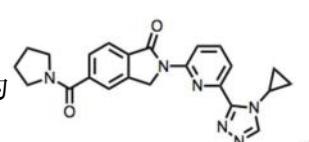


或其药学上可接受的盐。

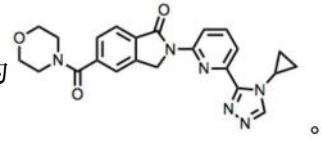
12. 根据权利要求1所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其为



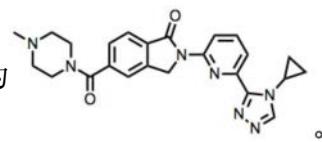
13. 根据权利要求1所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其为



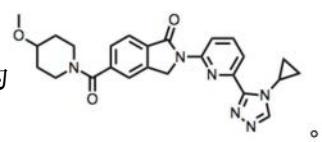
14. 根据权利要求1所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其为



15. 根据权利要求1所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其为



16. 根据权利要求1所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其为



17. 一种药物组合物, 其包含根据权利要求1-16中任一项所述的化合物或其药学上可

接受的盐,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

18. 根据权利要求1-16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗非酒精性脂肪性肝炎的药物中的用途。

## ASK1抑制剂化合物及其用途

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求于2017年4月5日提交的第62/482,085号美国临时申请的权益，该临时申请在此通过引用整体并入本文。

### 背景技术

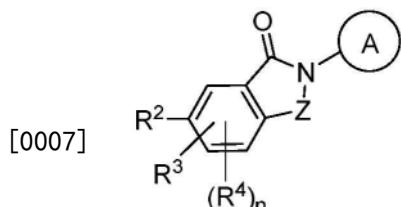
[0003] 非酒精性脂肪性肝炎(NASH)是非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)的一种极端形式，其状况类似于酒精引起的与肥胖症和代谢综合征相关的肝损伤，而非酒精滥用。在NAFLD中，由于脂质合成、储存、移动或清除过程的改变，甘油三酯在肝细胞内积累，从而导致脂肪变性。尽管脂肪变性本身通常没有高风险的影响，但在一部分NAFLD患者中，脂肪变性会进展为炎症(肝炎)、坏死和纤维化，即被称为NASH的状况。这些NASH患者罹患肝细胞癌(HCC，在一项研究中的总风险高达7.6%)和肝硬化(总风险高达25%)的风险明显升高，最终导致肝衰竭或死亡。

[0004] 当前基于人群的研究表明，美国人口的至少25%患有NAFLD，并且约25%的NAFLD患者将继续发展为NASH，这使得这些状况成为导致器官衰竭和癌症的重要流行病学因素。由于这些状况与肥胖症和代谢性疾病相关，因此其将来的患病率可能会提高。

### 发明内容

[0005] 在一个方面，本文描述了抑制ASK1的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

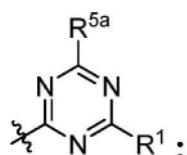
[0006] 在一个方面，本文提出了具有式I结构的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物：



式 I;

[0008] 其中

[0009] 圆圈A为 、、、 或



[0010] Z为O、S、C(=O)、N(R<sup>8</sup>)或C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>；

[0011] R<sup>1</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地选自氢、卤素、-CN、-OH、-OR<sup>6</sup>、-SR<sup>6</sup>、-S(=O)R<sup>7</sup>、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>7</sup>、-NHS(=O)R<sup>7</sup>、-S(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>7</sup>、-C(=O)OR<sup>6</sup>、-OC(=O)R<sup>7</sup>、-C(=O)N

$(R^6)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^6)_2$ 、 $-NR^6C(=O)N(R^6)_2$ 、 $-NR^6C(=O)R^7$ 、 $-NR^6C(=O)OR^6$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{2-9}$ 杂环、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{1-9}$ 杂芳基和稠合 $C_{5-9}$ 杂芳基-环烷基；其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{2-9}$ 杂环、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{1-9}$ 杂芳基和稠合 $C_{5-9}$ 杂芳基-环烷基任选地被一个、两个或三个取代基取代，该取代基选自卤代、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{2-9}$ 杂环、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{1-9}$ 杂芳基、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)N(R^{13})_2$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-S(=O)_2R^{13}$ 、 $-S(=O)_2N(R^6)_2$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-OC(=O)R^7$ 、 $-C(=O)N(R^6)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^6)_2$ 、 $-NR^6C(=O)N(R^6)_2$ 、 $-NR^6C(=O)OR^6$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{2-9}$ 杂环、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{1-9}$ 杂芳基和稠合 $C_{5-9}$ 杂芳基-环烷基；其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{2-9}$ 杂环、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{1-9}$ 杂芳基和稠合 $C_{5-9}$ 杂芳基-环烷基任选地被一个、两个或三个取代基取代，该取代基选自卤代、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{2-9}$ 杂环、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{1-9}$ 杂芳基、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)N(R^{13})_2$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-S(=O)_2R^{13}$ 、 $-S(=O)_2N(R^6)_2$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$ 和 $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ ；

[0012]  $R^2$ 选自氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-NHS(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2N(R^6)_2$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-OC(=O)R^7$ 、 $-C(=O)N(R^6)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^6)_2$ 、 $-NR^6C(=O)N(R^6)_2$ 、 $-NR^6C(=O)OR^6$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{2-9}$ 杂环、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{1-9}$ 杂芳基和稠合 $C_{5-9}$ 杂芳基-环烷基；其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{2-9}$ 杂环、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{1-9}$ 杂芳基和稠合 $C_{5-9}$ 杂芳基-环烷基任选地被一个、两个或三个取代基取代，该取代基选自卤代、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{2-9}$ 杂环、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{1-9}$ 杂芳基、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)N(R^{13})_2$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-S(=O)_2R^{13}$ 、 $-S(=O)_2N(R^6)_2$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$ 和 $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ ；其中 $R^2$ 和 $R^3$ 不同时为氢；

[0013] 每个 $R^4$ 和每个 $R^5$ 各自独立地选自卤素、 $-CN$ 和 $C_{1-6}$ 烷基；

[0014]  $R^{5a}$ 选自氢和 $C_{1-6}$ 烷基；

[0015] 每个 $R^6$ 独立地选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $C_{2-9}$ 杂环、 $-C_{1-6}$ 烷基- $C_{2-9}$ 杂芳基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $C_{2-9}$ 杂环；或者同一杂原子上的两个 $R^6$ 与它们所连接的杂原子一起形成 $C_{2-9}$ 杂环或 $C_{2-9}$ 杂芳基；

[0016] 每个 $R^7$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-8}$ 环烷基；

[0017]  $R^8$ 选自氢和 $C_{1-6}$ 烷基；

[0018] 每个 $R^9$ 独立地选自氢、卤素和 $C_{1-6}$ 烷基；

[0019] 每个 $R^{13}$ 独立地选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-8}$ 环烷基；或者同一杂原子上的两个 $R^{13}$ 与它们所连接的杂原子一起形成 $C_{2-9}$ 杂环；

[0020] 每个 $R^{14}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-8}$ 环烷基；

[0021] n为0、1或2；

[0022] p为0、1、2或3；且

[0023] q为0、1或2。

[0024] 在一些实施方案中， $R^2$ 选自 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{2-9}$ 杂环、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{1-9}$ 杂芳基和稠合 $C_{5-9}$ 杂芳基-环烷基；其中 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{2-9}$ 杂环、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{1-9}$ 杂芳基和稠合 $C_{5-9}$ 杂芳基-环烷基任选地被一个、两个或三个取代基取代，该取代基选自卤代、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{2-9}$ 杂环、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{1-9}$ 杂芳基、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)N(R^{13})_2$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-S(=O)_2R^{13}$ 、 $-S(=O)_2N(R^6)_2$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$ 和 $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ 。

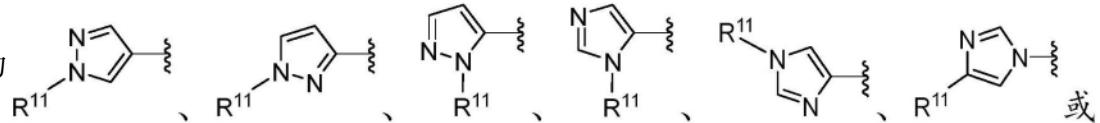
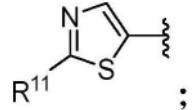
[0025] 在一些实施方案中， $R^2$ 选自 $C_{2-9}$ 杂环和 $C_{1-9}$ 杂芳基；其中 $C_{2-9}$ 杂环和 $C_{1-9}$ 杂芳基任选地被一个、两个或三个取代基取代，该取代基选自卤代、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{2-9}$ 杂环、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{1-9}$ 杂芳基、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)N(R^{13})_2$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-S(=O)_2R^{13}$ 、 $-S(=O)_2N(R^6)_2$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$ 和 $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ 。

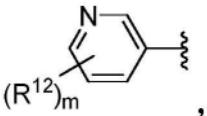
$(R^{13})_2$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-S(=O)_2R^{13}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$ 和 $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ 。

[0026] 在一些实施方案中,  $R^2$  选自  $C_{2-9}$  杂环和  $C_{1-9}$  杂芳基; 其中  $C_{2-9}$  杂环和  $C_{1-9}$  杂芳基任选地被一个或两个取代基取代, 该取代基选自卤代、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $OH$ 、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{2-9}$  杂环、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{1-9}$  杂芳基、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)N(R^{13})_2$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-S(=O)_2R^{13}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  和  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ 。

[0027] 在一些实施方案中,  $R^2$  选自 吡唑、咪唑、噻唑和吡啶; 其中 吡唑、咪唑、噻唑和吡啶任选地被一个或两个取代基取代, 该取代基选自 卤代、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $OH$ 、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{2-9}$  杂环、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{1-9}$  杂芳基、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)N(R^{13})_2$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-S(=O)_2R^{13}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  和  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ 。

[0028] 在一些实施方案中,  $R^2$  选自 吡唑、咪唑、噻唑和吡啶; 其中 吡唑、咪唑、噻唑和吡啶任选地被一个或两个取代基取代, 该取代基选自 卤代、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{3-8}$  环烷基。在一些实施方

案中,  $R^2$  为  或  
 其中  $R^{11}$  为  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{3-6}$  环烷基。  
; ;

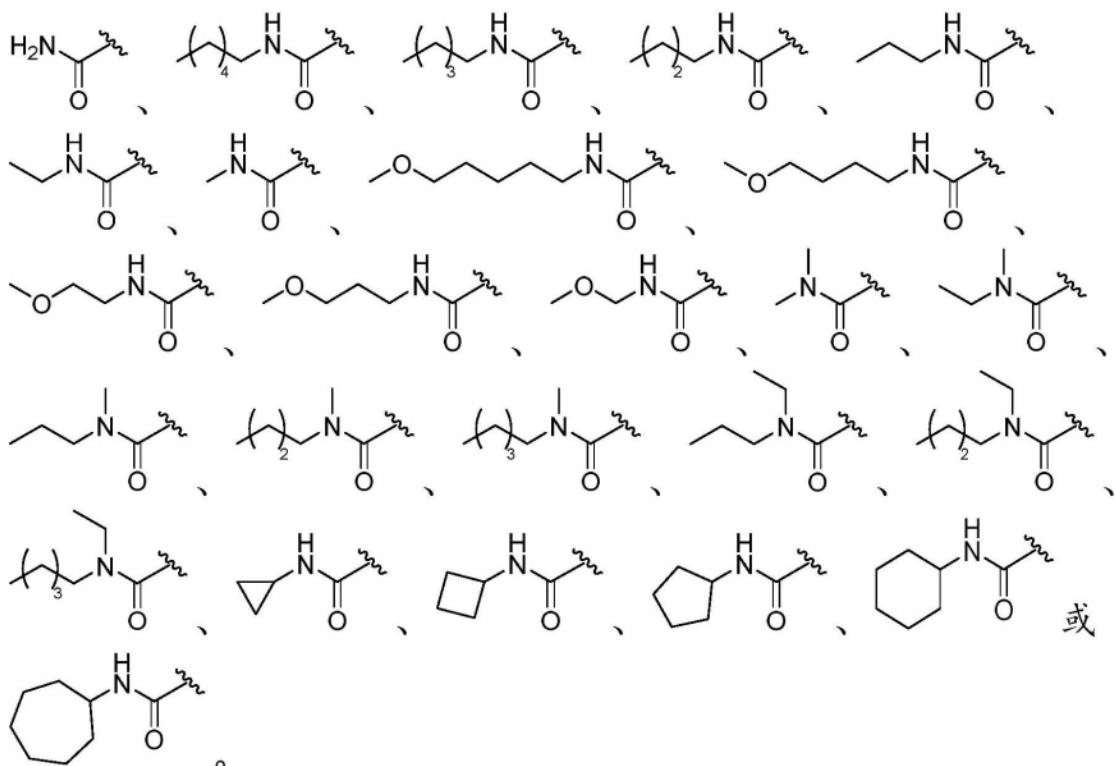
[0029] 在一些实施方案中,  $R^2$  为  其中  $R^{12}$  为 卤代、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{3-6}$  环烷基;

且  $m$  为 1 或 2。

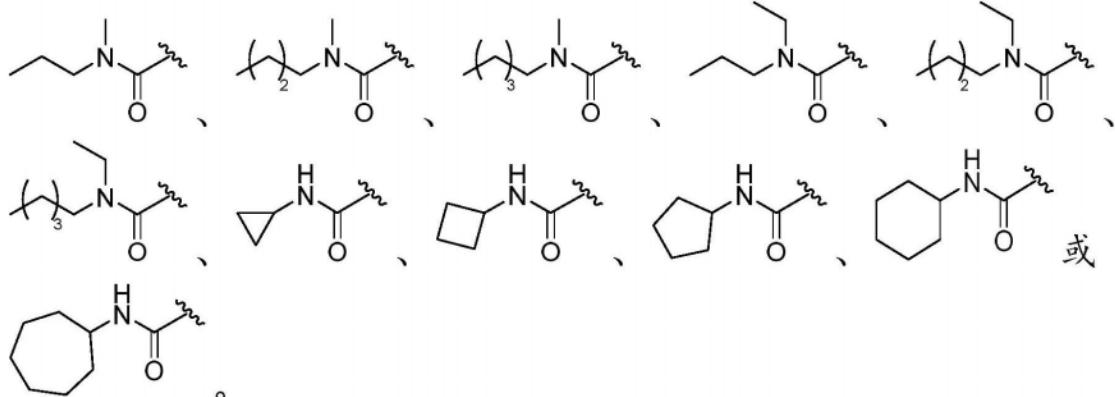
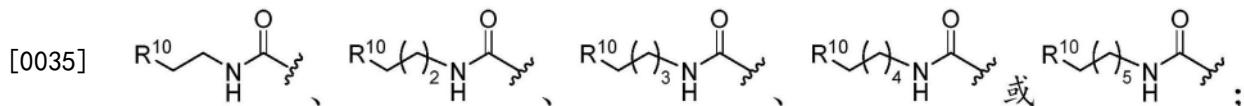
[0030] 在一些实施方案中,  $R^2$  选自 未取代的 吡唑、未取代的 咪唑、未取代的 噻唑 和 未取代的 吡啶。

[0031] 在一些实施方案中,  $R^2$  为  $-C(=O)N(R^6)_2$  且 每个  $R^6$  独立地 选自 氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $O-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  杂环、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{2-9}$  杂芳基、 $C_{3-8}$  环烷基 和  $C_{2-9}$  杂环。

[0032] 在一些实施方案中,  $R^2$  为



[0033]

[0034] 在一些实施方案中,  $\text{R}^2$  为[0036] 其中  $\text{R}^{10}$  为杂芳基。[0037] 在一些实施方案中,  $\text{R}^3$  为氢。在一些实施方案中,  $\text{R}^3$  为  $\text{C}_{1-6}$  烷基。

[0038] 在一些实施方案中,  $\text{R}^3$  选自  $\text{C}_{3-8}$  环烷基、 $\text{C}_{2-9}$  杂环、 $\text{C}_{6-10}$  芳基、 $\text{C}_{1-9}$  杂芳基和稠合  $\text{C}_{5-9}$  杂芳基-环烷基; 其中  $\text{C}_{3-8}$  环烷基、 $\text{C}_{2-9}$  杂环、 $\text{C}_{6-10}$  芳基、 $\text{C}_{1-9}$  杂芳基和稠合  $\text{C}_{5-9}$  杂芳基-环烷基任选地被一个、两个或三个取代基取代, 该取代基选自卤代、-CN、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、- $\text{C}_{1-6}$  烷基-OH、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{3-8}$  环烷基、 $\text{C}_{2-9}$  杂环、 $\text{C}_{6-10}$  芳基、 $\text{C}_{1-9}$  杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)R<sup>13</sup>、-S(=O)R<sup>13</sup>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup> 和 -N(R<sup>13</sup>)S(=O)R<sup>13</sup>。

[0039] 在一些实施方案中,  $\text{R}^3$  选自  $\text{C}_{2-9}$  杂环和  $\text{C}_{1-9}$  杂芳基; 其中  $\text{C}_{2-9}$  杂环和  $\text{C}_{1-9}$  杂芳基任选地被一个、两个或三个取代基取代, 该取代基选自卤代、-CN、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、- $\text{C}_{1-6}$  烷基-OH、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{3-8}$  环烷基、 $\text{C}_{2-9}$  杂环、 $\text{C}_{6-10}$  芳基、 $\text{C}_{1-9}$  杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)R<sup>13</sup>、-S(=O)R<sup>13</sup>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup> 和 -N(R<sup>13</sup>)S(=O)R<sup>13</sup>。

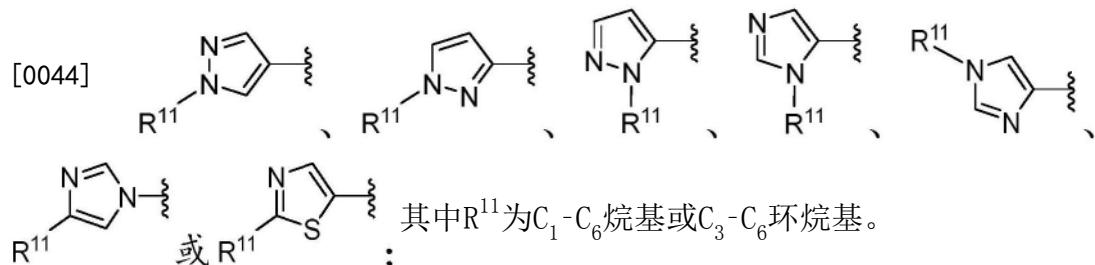
[0040] 在一些实施方案中,  $\text{R}^3$  选自  $\text{C}_{2-9}$  杂环和  $\text{C}_{1-9}$  杂芳基; 其中  $\text{C}_{2-9}$  杂环和  $\text{C}_{1-9}$  杂芳基任选地被一个或两个取代基取代, 该取代基选自卤代、-CN、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、- $\text{C}_{1-6}$  烷基-OH、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{3-8}$  环烷基、 $\text{C}_{2-9}$  杂环、 $\text{C}_{6-10}$  芳基、 $\text{C}_{1-9}$  杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)R<sup>13</sup>、-S(=O)R<sup>13</sup>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup> 和 -N(R<sup>13</sup>)S(=O)R<sup>13</sup>。

[0041] 在一些实施方案中,  $\text{R}^3$  选自吡唑、咪唑、噻唑和吡啶; 其中 吡唑、咪唑、噻唑和 吡啶任选地被一个或两个取代基取代, 该取代基选自卤代、-CN、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、- $\text{C}_{1-6}$  烷基-OH、 $\text{C}_{1-6}$  卤代

烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)R<sup>13</sup>、-S(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)R<sup>13</sup>。

[0042] 在一些实施方案中,R<sup>3</sup>选自吡唑、咪唑、噻唑和吡啶;其中吡唑、咪唑、噻唑和吡啶任选地被一个或两个取代基取代,该取代基选自卤代、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-8</sub>环烷基。

[0043] 在一些实施方案中,R<sup>3</sup>为



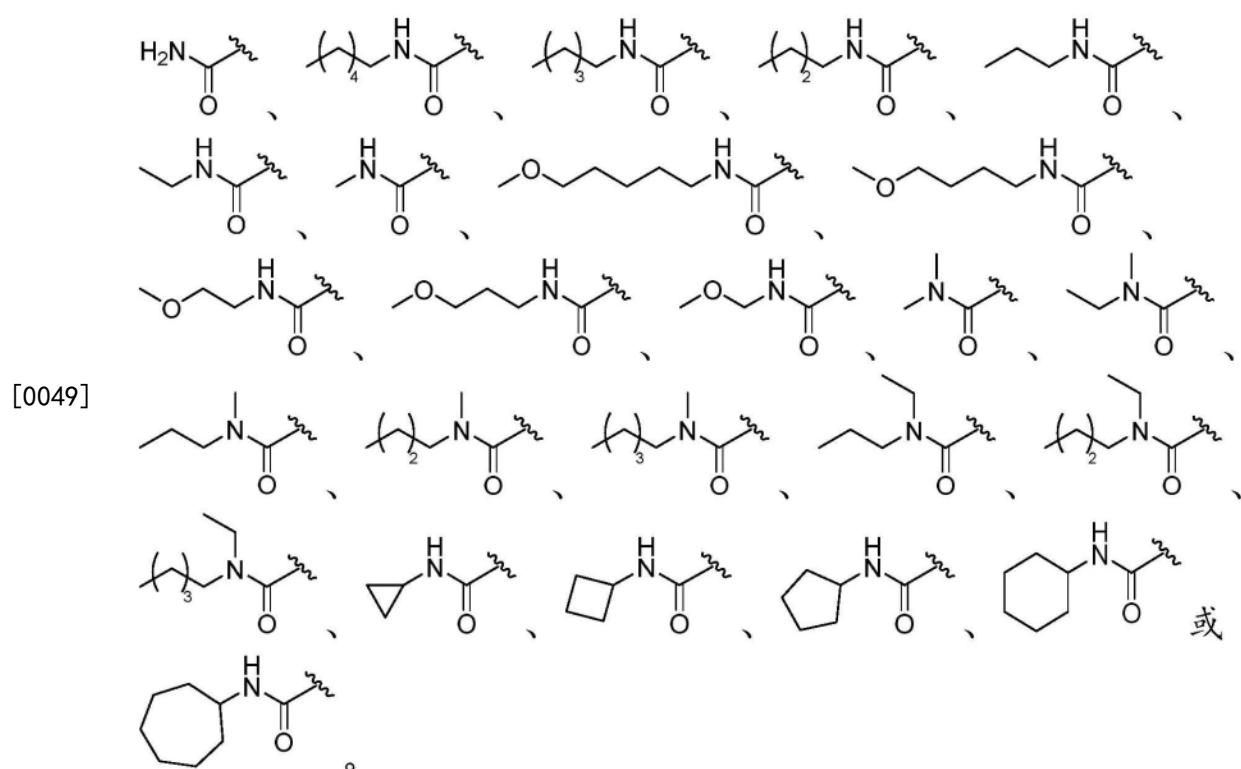
[0045] 在一些实施方案中,R<sup>3</sup>为

其中每个R<sup>12</sup>独立地为卤代、C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基或C<sub>3-C<sub>6</sub></sub>环烷基;且m为1或2。

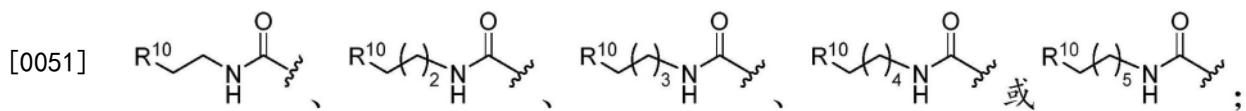
[0046] 在一些实施方案中,R<sup>3</sup>选自未取代的吡唑、未取代的咪唑、未取代的噻唑和未取代的吡啶。

[0047] 在一些实施方案中,R<sup>3</sup>为-C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>且每个R<sup>6</sup>独立地选自氢、C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基、-C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基-O-C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基、-C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基-C<sub>2-9</sub>杂环、-C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基-C<sub>2-9</sub>杂芳基、C<sub>3-C<sub>8</sub></sub>环烷基和C<sub>2-9</sub>杂环。

[0048] 在一些实施方案中,R<sup>3</sup>为



[0050] 在一些实施方案中,R<sup>3</sup>为



其中R<sup>10</sup>为杂芳基。

[0052] 在一些实施方案中,R<sup>3</sup>为-OR<sup>6</sup>且R<sup>6</sup>选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C<sub>2-9</sub>杂环。在一些实施方案中,R<sup>2</sup>为氢。在一些实施方案中,R<sup>2</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

[0053] 在一些实施方案中,R<sup>1</sup>选自C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基和稠合C<sub>5-9</sub>杂芳基-环烷基;其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基和稠合C<sub>5-9</sub>杂芳基-环烷基任选地被一个、两个或三个取代基取代,该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>。

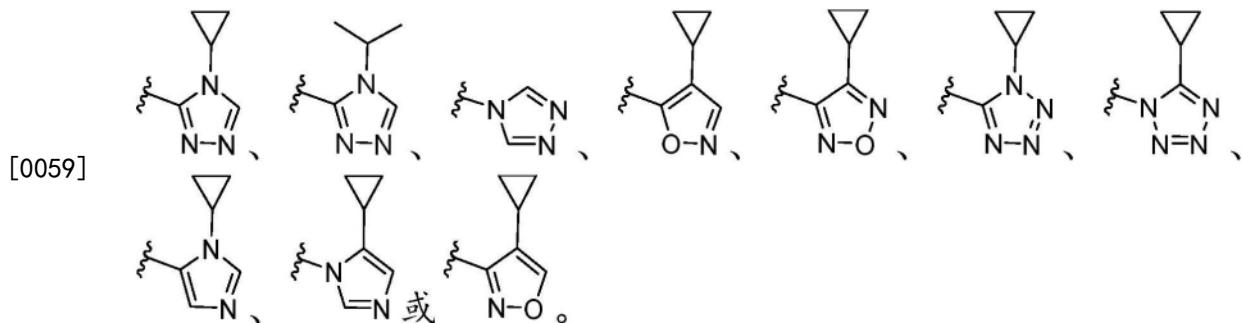
[0054] 在一些实施方案中,R<sup>1</sup>选自C<sub>1-9</sub>杂芳基和稠合C<sub>5-9</sub>杂芳基-环烷基;其中所述C<sub>1-9</sub>杂芳基和稠合C<sub>5-9</sub>杂芳基-环烷基任选地被一个、两个或三个取代基取代,该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>。

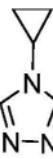
[0055] 在一些实施方案中,R<sup>1</sup>选自C<sub>1-9</sub>杂芳基和稠合C<sub>5-9</sub>杂芳基-环烷基;其中所述C<sub>1-9</sub>杂芳基和稠合C<sub>5-9</sub>杂芳基-环烷基任选地被一个或两个取代基取代,该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>。

[0056] 在一些实施方案中,R<sup>1</sup>选自三唑、咪唑、噁唑、异噁唑、噁二唑和四唑;其中三唑、咪唑、噁唑、异噁唑、噁二唑和四唑任选地被一个或两个取代基取代,该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>。

[0057] 在一些实施方案中,R<sup>1</sup>选自三唑、咪唑、噁唑、异噁唑、噁二唑和四唑;其中三唑、咪唑、噁唑、异噁唑、噁二唑和四唑任选地被一个或两个取代基取代,该取代基选自卤代、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-8</sub>环烷基。

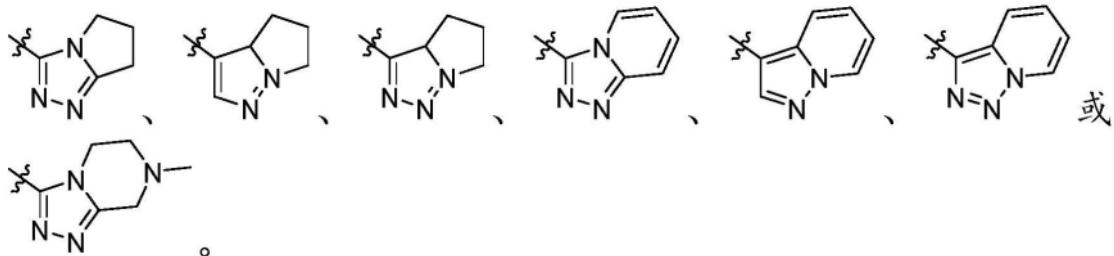
[0058] 在一些实施方案中,R<sup>1</sup>为



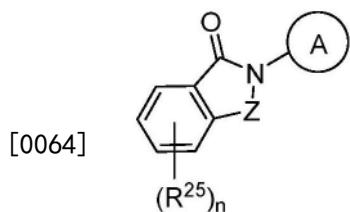


[0060] 在一些实施方案中,  $R^1$  为

[0061] 在一些实施方案中,  $R^1$  为



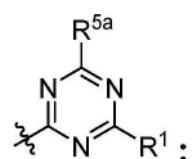
[0062] 或  
[0063] 在另一个方面, 本文描述了式II化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式 II;

[0064] 其中

[0065] [0066] 圆圈 A 为



[0067] [0068]  $R^1$  为

[0069] 或  
[0070]

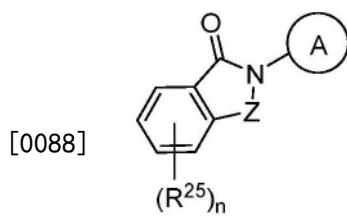
[0071] ;

[0072]  $Z$  为  $O$ 、 $S$ 、 $C(=O)$ 、 $N(R^8)$  或  $C(R^9)_2$ ;

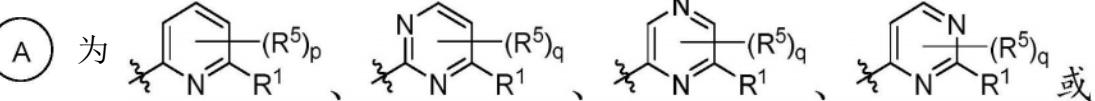
[0073]  $X$  为  $O$  或  $S$ ;

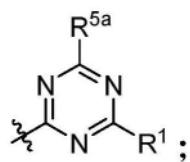
[0074]  $R^2$  为  $C_{3-6}$  环烷基;

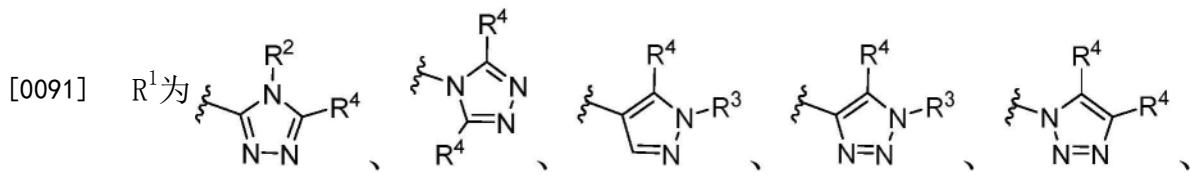
- [0072]  $R^3$ 选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-6}$ 环烷基；
- [0073] 每个 $R^4$ 独立地选自氢、卤代、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-6}$ 环烷基；
- [0074] 或者一个 $R^4$ 和另一个 $R^2$ 、 $R^3$ 或 $R^4$ 与它们所连接的原子一起形成任选地含有一个或两个选自O、N和S的杂原子的5或6元环；其中所述5或6元环是饱和的、不饱和的或芳族的；并且其中所述5或6元环任选地被一个、两个或三个取代基取代，该取代基选自卤代、-CN、 $C_{1-6}$ 烷基、- $C_{1-6}$ 烷基-OH、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{2-9}$ 杂环、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{1-9}$ 杂芳基、-C(=O) $R^{14}$ 、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>；
- [0075] 每个 $R^5$ 独立地选自卤素和 $C_{1-6}$ 烷基；
- [0076]  $R^{5a}$ 选自氢和 $C_1-C_6$ 烷基；
- [0077]  $R^{25}$ 选自卤素、-CN、-OH、-OR<sup>6</sup>、-SR<sup>6</sup>、-S(=O)R<sup>7</sup>、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-NHS(=O)R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>7</sup>、-C(=O)OR<sup>6</sup>、-OC(=O)R<sup>7</sup>、-C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{2-9}$ 杂环、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{1-9}$ 杂芳基和稠合 $C_{5-9}$ 杂芳基-环烷基；其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{2-9}$ 杂环、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{1-9}$ 杂芳基和稠合 $C_{5-9}$ 杂芳基-环烷基任选地被一个、两个或三个取代基取代，该取代基选自卤代、-CN、 $C_{1-6}$ 烷基、- $C_{1-6}$ 烷基-OH、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{2-9}$ 杂环、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{1-9}$ 杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>；
- [0078] 每个 $R^6$ 独立地选自氢、 $C_1-C_6$ 烷基、- $C_1-C_6$ 烷基-0- $C_1-C_6$ 烷基、- $C_1-C_6$ 烷基- $C_{2-9}$ 杂环、- $C_1-C_6$ 烷基- $C_{2-9}$ 杂芳基、 $C_3-C_8$ 环烷基和 $C_{2-9}$ 杂环；或者同一杂原子上的两个 $R^6$ 与它们所连接的杂原子一起形成 $C_{2-9}$ 杂环或 $C_{2-9}$ 杂芳基；
- [0079] 每个 $R^7$ 独立地选自 $C_1-C_6$ 烷基和 $C_3-C_8$ 环烷基；
- [0080]  $R^8$ 选自氢和 $C_1-C_6$ 烷基；
- [0081] 每个 $R^9$ 独立地选自氢、卤素和 $C_1-C_6$ 烷基；
- [0082] 每个 $R^{13}$ 独立地选自氢、 $C_1-C_6$ 烷基和 $C_3-C_8$ 环烷基；或者同一杂原子上的两个 $R^{13}$ 与它们所连接的杂原子一起形成 $C_{2-9}$ 杂环；
- [0083] 每个 $R^{14}$ 独立地选自 $C_1-C_6$ 烷基和 $C_3-C_8$ 环烷基；
- [0084] n为0、1、2、3或4；
- [0085] p为0、1、2或3；且
- [0086] q为0、1或2。
- [0087] 在另一个方面，本文描述了式III化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物：

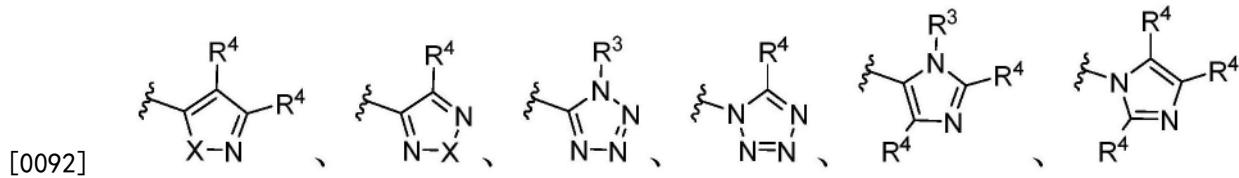


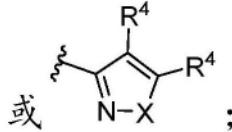
[0089] 其中

[0090] A 为  或



[0091] R<sup>1</sup> 为 

[0092] 



[0093] Z 为 O、S、C(=O)、N(R<sup>8</sup>) 或 C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>；

[0094] X 为 O 或 S；

[0095] R<sup>2</sup> 为 C<sub>3-6</sub> 环烷基；

[0096] R<sup>3</sup> 选自氢、C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>3-6</sub> 环烷基；

[0097] 每个 R<sup>4</sup> 独立地选自氢、卤代、C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>3-6</sub> 环烷基；

[0098] 或者一个 R<sup>4</sup> 和另一个 R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 或 R<sup>4</sup> 与它们所连接的原子一起形成任选地含有一个或两个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5 或 6 元环；其中所述 5 或 6 元环是饱和的、不饱和的或芳族的；并且其中所述 5 或 6 元环任选地被一个、两个或三个取代基取代，该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub> 烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-OH、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、C<sub>2-9</sub> 杂环、C<sub>6-10</sub> 芳基、C<sub>1-9</sub> 杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)R<sup>13</sup>、-S(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup> 和 -N(R<sup>13</sup>)S(=O)R<sup>13</sup>；

[0099] 每个 R<sup>5</sup> 独立地选自卤素和 C<sub>1-6</sub> 烷基；

[0100] R<sup>5a</sup> 选自氢和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

[0101] 每个 R<sup>25</sup> 独立地选自卤素、-CN、-OH、-OR<sup>6</sup>、-SR<sup>6</sup>、-S(=O)R<sup>7</sup>、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>7</sup>、-NHS(=O)R<sup>7</sup>、-S(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>7</sup>、-C(=O)OR<sup>6</sup>、-OC(=O)R<sup>7</sup>、-C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>C(=O)R<sup>7</sup>、-NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、C<sub>2-9</sub> 杂环、C<sub>6-10</sub> 芳基、C<sub>1-9</sub> 杂芳基和稠合 C<sub>5-9</sub> 杂芳基-环烷基；其中 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、C<sub>2-9</sub> 杂环、C<sub>6-10</sub> 芳基、C<sub>1-9</sub> 杂芳基和稠合 C<sub>5-9</sub> 杂芳基-环烷基任选地被一个、两个或三个取代基取代，该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub> 烷基、-C<sub>1-6</sub> 烷基-OH、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、C<sub>2-9</sub> 杂环、C<sub>6-10</sub> 芳基、C<sub>1-9</sub> 杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)R<sup>13</sup>、-S(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup> 和 -N(R<sup>13</sup>)S(=O)R<sup>13</sup>；

[0102] 每个R<sup>6</sup>独立地选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C<sub>2-9</sub>杂环、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C<sub>2-9</sub>杂芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基-苯基和C<sub>2-9</sub>杂环，其中C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C<sub>2-9</sub>杂环、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C<sub>2-9</sub>杂芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基-苯基和C<sub>2-9</sub>杂环任选地被一个、两个或三个取代基取代，该取代基选自卤代、-OR<sup>8</sup>、-SR<sup>8</sup>、-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>和-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>；或者同一杂原子上的两个R<sup>6</sup>与它们所连接的杂原子一起形成C<sub>2-9</sub>杂环或C<sub>2-9</sub>杂芳基，其中C<sub>2-9</sub>杂环或C<sub>2-9</sub>杂芳基任选地被一个、两个或三个取代基取代，该取代基选自卤代、-OR<sup>8</sup>、-SR<sup>8</sup>、-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>和-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>；

[0103] 每个R<sup>7</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基和C<sub>2-9</sub>杂环，其中C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基和C<sub>2-9</sub>杂环任选地被一个、两个或三个取代基取代，该取代基选自卤代、氧代、-OR<sup>8</sup>、-SR<sup>8</sup>、-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>和-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>；

[0104] 每个R<sup>8</sup>独立地选自氢和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

[0105] 每个R<sup>9</sup>独立地选自氢、卤素和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

[0106] 每个R<sup>13</sup>独立地选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基；或者同一杂原子上的两个R<sup>13</sup>与它们所连接的杂原子一起形成C<sub>2-9</sub>杂环；

[0107] 每个R<sup>14</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基；

[0108] n为0、1、2、3或4；

[0109] p为0、1、2或3；且

[0110] q为0、1或2。

[0111] 在一些实施方案中，R<sup>25</sup>选自C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基和稠合C<sub>5-9</sub>杂芳基-环烷基；其中C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基和稠合C<sub>5-9</sub>杂芳基-环烷基任选地被一个、两个或三个取代基取代，该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>。

[0112] 在一些实施方案中，R<sup>25</sup>选自C<sub>2-9</sub>杂环和C<sub>1-9</sub>杂芳基；其中C<sub>2-9</sub>杂环和C<sub>1-9</sub>杂芳基任选地被一个、两个或三个取代基取代，该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>。

[0113] 在一些实施方案中，R<sup>25</sup>选自C<sub>2-9</sub>杂环和C<sub>1-9</sub>杂芳基；其中C<sub>2-9</sub>杂环和C<sub>1-9</sub>杂芳基任选地被一个或两个取代基取代，该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>。

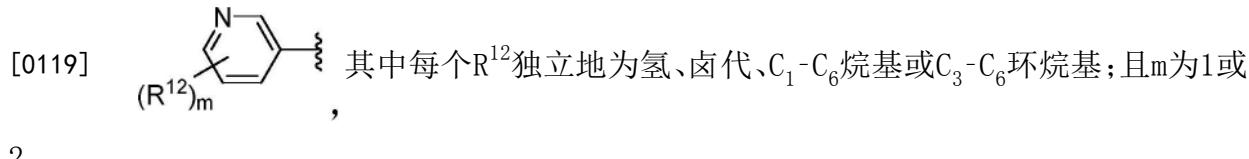
[0114] 在一些实施方案中，R<sup>25</sup>选自吡唑、咪唑、噻唑和吡啶；其中吡唑、咪唑、噻唑和吡啶任选地被一个或两个取代基取代，该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>。

[0115] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  选自吡唑、咪唑、噻唑和吡啶; 其中吡唑、咪唑、噻唑和吡啶任选地被一个或两个取代基取代, 该取代基选自卤代、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{3-8}$  环烷基。

[0116] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  为



[0118] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  为



[0120] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  选自未取代的吡唑、未取代的咪唑、未取代的噻唑和未取代的吡啶。

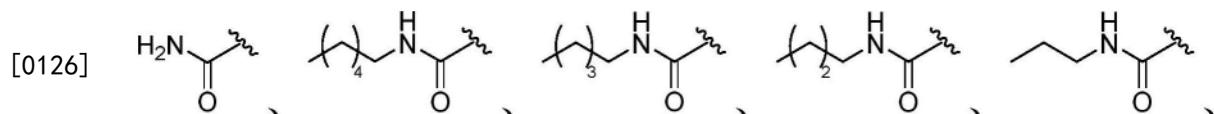
[0121] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  选自嘧啶、吡嗪和哒嗪; 其中嘧啶、吡嗪和哒嗪任选地被一个或两个取代基取代, 该取代基选自卤代、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{3-8}$  环烷基。

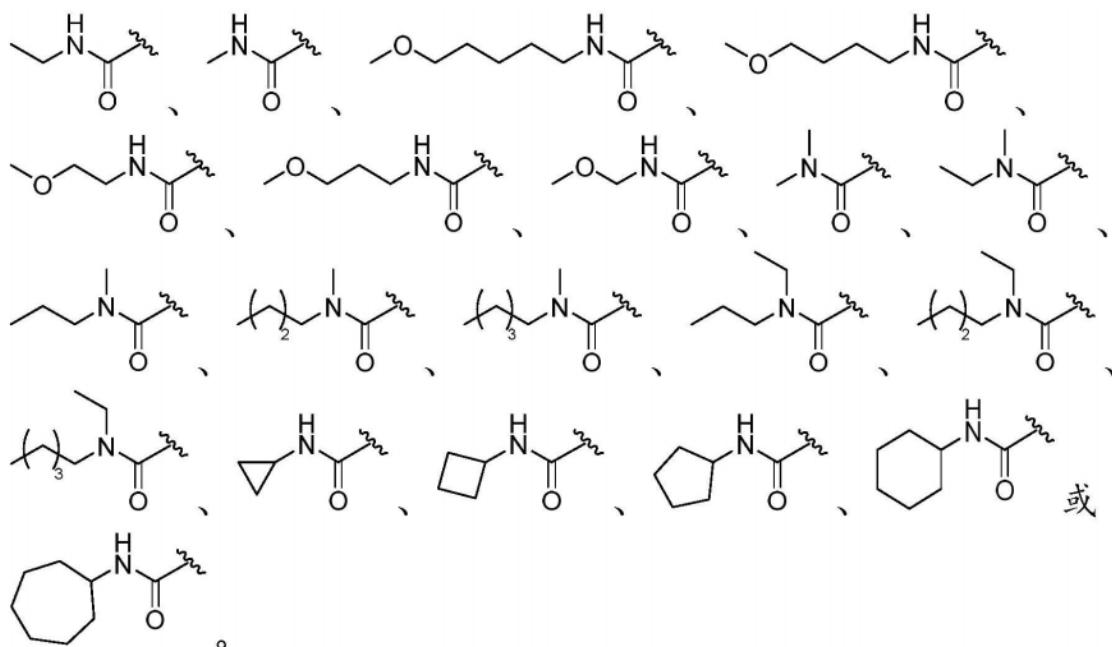
[0122] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  选自卤素、 $-OR^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、吡唑、咪唑、噻唑和吡啶; 其中吡唑、咪唑、噻唑和吡啶任选地被一个或两个取代基取代, 该取代基选自卤代、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{3-8}$  环烷基。

[0123] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  选自卤素、 $-OR^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基和未取代的吡啶。

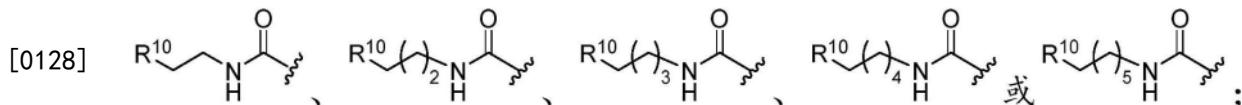
[0124] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  为  $-C(=O)N(R^6)_2$  且每个  $R^6$  独立地选自氢、 $C_1-C_6$  烷基、 $-C_1-C_6$  烷基- $O-C_1-C_6$  烷基、 $-C_1-C_6$  烷基- $C_{2-9}$  杂环、 $-C_1-C_6$  烷基- $C_{2-9}$  杂芳基、 $C_3-C_8$  环烷基和  $C_{2-9}$  杂环。

[0125] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  为



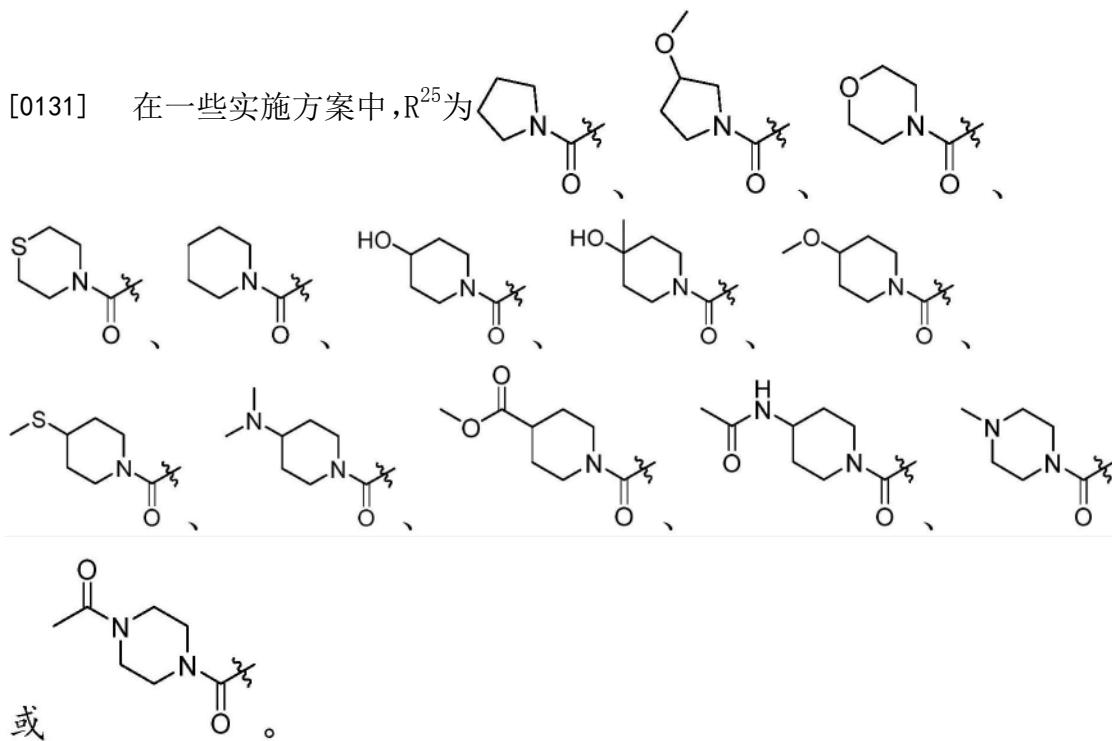


[0127] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  为



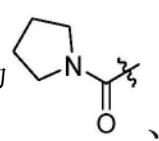
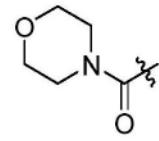
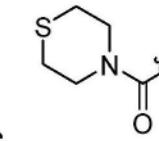
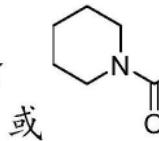
[0129] 其中  $R^{10}$  为杂芳基。

[0130] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  为  $-C(=O)N(R^6)_2$  且同一杂原子上的两个  $R^6$  与它们所连接的杂原子一起形成  $C_{2-9}$  杂环或  $C_{2-9}$  杂芳基, 其中  $C_{2-9}$  杂环或  $C_{2-9}$  杂芳基任选地被一个、两个或三个取代基取代, 该取代基选自卤代、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-C_{1-6}$  烷基、 $-O-C_{1-6}$  烷基、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$  和  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$ 。

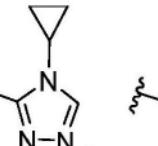
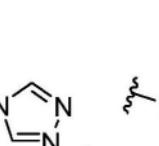
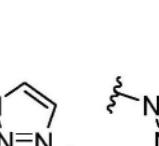
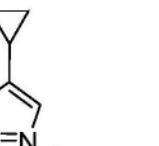
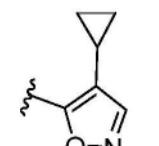
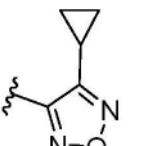
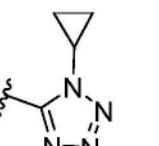
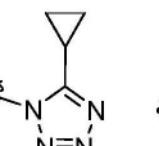
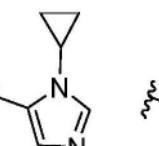
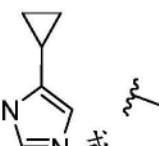


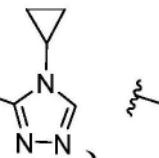
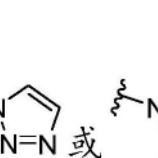
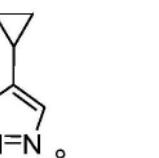
[0132] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  为  $-C(=O)N(R^6)_2$  且同一杂原子上的两个  $R^6$  与它们所连接的杂原子一起形成  $C_{2-9}$  杂环或  $C_{2-9}$  杂芳基。

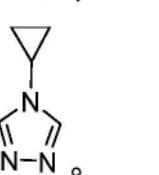
[0133] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  为  $-C(=O)N(R^6)_2$  且两个  $R^6$  与它们所连接的杂原子一起形成  $C_{2-9}$  杂环或  $C_{2-9}$  杂芳基。

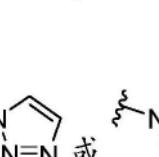
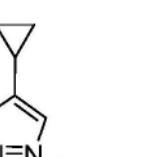
[0134] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  为 、、 或 。

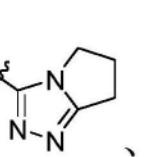
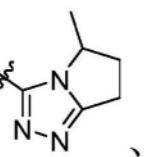
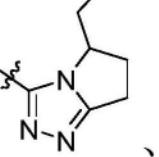
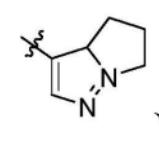
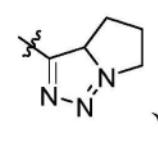
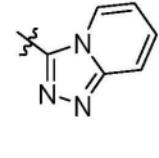
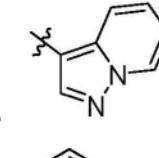
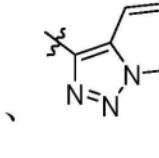
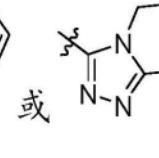
[0135] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  为  $-OR^6$  且  $R^6$  选自  $C_1-C_6$  烷基、 $-C_1-C_6$  烷基- $O-C_1-C_6$  烷基和  $-C_1-C_6$  烷基- $C_{2-9}$  杂环。

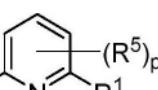
[0136] 在一些实施方案中,  $R^1$  为 、、、、、、、、 或 。

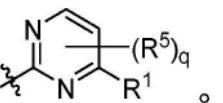
[0137] 在一些实施方案中,  $R^1$  为 、 或 。

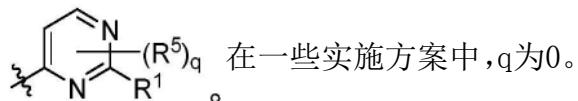
[0138] 在一些实施方案中,  $R^1$  为 。

[0139] 在一些实施方案中,  $R^1$  为  或 。

[0140] 在一些实施方案中,  $R^1$  为 、、、、、、、 或 。

[0141] 在一些实施方案中,  为 。在一些实施方案中,  $p$  为 0。

[0142] 在一些实施方案中，(A) 为 。在一些实施方案中，(A) 为



[0143] 在一些实施方案中，n为0。在一些实施方案中，n为1。在一些实施方案中，n为2。在一些实施方案中，Z为C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>。在一些实施方案中，R<sup>9</sup>为H。

[0144] 在进一步的方面，本文描述了包含式I、式II或式III化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0145] 在另一个方面，本文描述了治疗有需要的受试者中的非酒精性脂肪性肝炎的方法，其包括向该受试者施用治疗有效量的式I、式II或式III化合物，或药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个方面，本文描述了治疗有需要的受试者中的非酒精性脂肪性肝炎的方法，其包括向该受试者施用治疗有效量的包含式I、式II或式III化合物或药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0146] 通过以下详细描述，本文所述的化合物、方法和组合物的其它目的、特征和优点将变得显而易见。然而，应当理解，详述和具体实施例尽管说明了具体实施方案，但仅以说明性方式给出，因为在本发明的精神和范围内的各种变化和修改将通过该详述而对本领域技术人员变得明显。

## 附图说明

[0147] 本发明的新特征在随附的权利要求书中具体阐述。通过参考以下对在其中利用到本发明原理的说明性实施方案加以阐述的详细描述和附图，将会对本发明的特征和优点获得更好的理解，在附图中：

[0148] 图1显示了比较本文所述的化合物2和化合物27（分别为化合物2和化合物27）、ASK1抑制剂GS-4997和阳性对照阿米替林（Amitriptyline）对hERG钾通道的抑制的图。

## 具体实施方式

[0149] ASK1是在细胞对环境应激的响应中起重要作用的途径（例如，c-Jun和p38途径，已知它们对UV和氧化损伤有响应）的上游的膜近端MAP3K（MAP-激酶-激酶-激酶），是针对NASH的有前景的治疗靶标。作为线粒体凋亡的正调节剂，ASK1受到作用于受体的炎性细胞因子（例如，TNFa和LPS）、钙和细胞内传感器（例如氧化还原传感器硫氧还蛋白和ER应激响应性IRE1）等各种各样的细胞损伤信号的严格调节和激活。

[0150] 与这种作为应激信号效应物的作用一致，ASK1已被证明是病理性应激诱导的肝组织重塑的重要介质。在非酒精性肝损伤的小鼠模型中，ASK1缺失小鼠表现出对饮食诱发的脂肪性肝炎和随后的纤维化的抗性。人体数据与这种在引导饮食诱发的肝损伤的响应中的作用一致。ASK1抑制剂（例如，临床试验NCT02466516中的小分子塞隆替尼（selonsertib）/GS-4997）最近在II期试验中显示出对受影响患者的非酒精性脂肪性肝炎（NASH）的效用，而NASH患者在单独的分子分析中显示出ASK1活性上调。

[0151] 除了其在NASH中的明显作用外，最近的研究还证明，ASK1可能通常在应激诱发的

组织重塑疾病中起关键作用。靶向心脏的ASK1缺失可改善对缺血、血管紧张素II和压力诱发的病理性组织重塑的抗性。此外，该分子的普遍表达及其在应激诱导的信号传导级联中的上游中心位置提示，该分子的抑制剂可广泛用于对抗功能失调的组织愈合和纤维化疾病。

[0152] 某些术语

[0153] 除非另有说明，否则本申请(包括说明书和权利要求书)中使用的以下术语具有以下给定的定义。必须指出，除非上下文另有明确说明，否则本说明书和所附的权利要求书中使用的单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数形式的指示物。除非另外指出，使用质谱法、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术和药理学等常规方法。在本申请中，除非另有说明，“或”或“和”的使用意为“和/或”。此外，术语“包括”以及其它形式如“包含”、“含有”和“具有”的使用不是限制性的。本文中所使用的章节标题仅用于组织结构目的，不应解释为限制所描述的主题。

[0154] “烷基”基团是指脂肪族烃基团。烷基部分可以是支链的或直链的。“烷基”可以具有1-15个碳原子(每当在本文中出现时，数值范围如“1-15”是指给定范围中的每个整数；例如，“1-15个碳原子”表示烷基可以由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子……直到且包括15个碳原子组成，虽然本定义也涵盖未指定数值范围的术语“烷基”的存在)。在一个方面，烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。典型的烷基基团包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、新戊基、己基等。

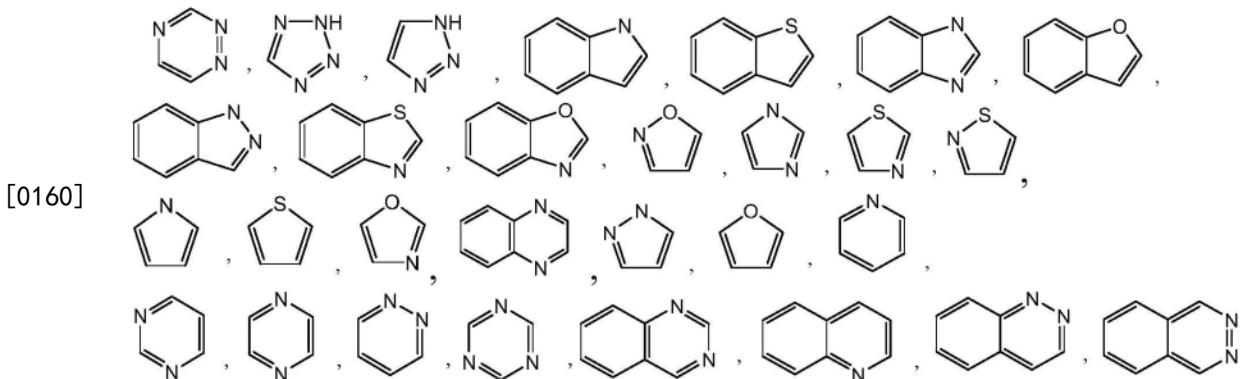
[0155] 术语“烯基”是指其中存在至少一个碳-碳双键的一类烷基。在一个实施方案中，烯基基团具有式-C(R)=CR<sub>2</sub>，其中R指该烯基基团的其余部分，其可以是相同的或不同的。在一些实施方案中，R为H或烷基。烯基基团的非限制性实例包括-CH=CH<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>、-CH=CHCH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)=CHCH<sub>3</sub>和-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>。

[0156] 术语“炔基”是指其中存在至少一个碳-碳三键的一类烷基。在一个实施方案中，炔基基团具有式-C≡C-R，其中R指该炔基基团的其余部分。在一些实施方案中，R为H或烷基。炔基基团的非限制性实例包括-C≡CH、-C≡CCH<sub>3</sub>、-C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C≡CH。

[0157] 术语“环烷基”是指单环或多环脂肪族非芳族基团，其中构成环的每个原子(即骨架原子)是碳原子。环烷基可以是饱和的或部分不饱和的。环烷基可以与芳环稠合，并且连接点处于不是芳环碳原子的碳上。环烷基基团包括具有3至10个环原子的基团。在一些实施方案中，环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基和环辛基。环烷基可以是取代或未取代的。取决于结构，环烷基可以是单价基团或双价基团(即亚环烷基，例如但不限于环丙-1,1-二基、环丁-1,1-二基、环戊-1,1-二基、环己-1,1-二基、环己-1,4-二基、环庚-1,1-二基等)。在一个方面，环烷基是C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基。

[0158] 术语“芳族”是指具有包含4n+2个π电子的离域π电子体系的平面环，其中n为整数。芳环任选地被取代。术语“芳族”包括环烷基芳基(“芳基”，例如，苯基)和杂环芳基(或“杂芳基”或“杂芳族”)基团(例如，吡啶)。该术语包括单环或稠环多环(即共用相邻碳原子对的环)基团。术语“芳基”是指其中形成环的每个原子都是碳原子的芳环。芳基任选地被取代。取决于结构，芳基可以是单价基团或双价基团(即亚芳基)。

[0159] 术语“杂芳基”或者“杂芳族”是指包含一个或多个选自氮、氧和硫的环杂原子的芳基。杂芳基的说明性实例包括以下部分：



等。单环杂芳基包括吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、哒嗪基、三嗪基、噁二唑基、噻二唑基和呋咱基。在一些实施方案中，杂芳基在环中含有0-3个N原子。在一些实施方案中，杂芳基在环中含有1-3个N原子。在一些实施方案中，杂芳基在环中含有0-3个N原子、0-1个O原子和0-1个S原子。在一些实施方案中，杂芳基是单环或双环杂芳基。在一些实施方案中，杂芳基是C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基。在一些实施方案中，单环杂芳基是C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>杂芳基。在一些实施方案中，单环杂芳基是5元或6元杂芳基。在一些实施方案中，双环杂芳基是C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基。取决于结构，杂芳基可以是单价基团或双价基团(即亚杂芳基)。

[0161] “杂环”或“杂环烷基”基团是指这样的环烷基基团，其中该环烷基的至少一个碳原子被氮(取代或未取代的，例如-NH-、-N(烷基)-)、氧(-O-)或硫(例如，-S-、-S(=O)-或-S(=O)<sub>2</sub>-)所替代。该基团可与芳基或杂芳基稠合。在一些实施方案中，杂环烷基选自噁唑烷酮基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基和吲哚啉基。术语杂脂环还包括所有环形式的碳水化合物，包括但不限于单糖、二糖和寡糖。在一个方面，杂环烷基是C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>杂环烷基。在另一个方面，杂环烷基是C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>杂环烷基。在一些实施方案中，杂环烷基在环中含有0-3个N原子。在一些实施方案中，杂环烷基在环中含有0-3个N原子、0-3个O原子和0-1个S原子。

[0162] 术语“卤代”或者“卤素”或“卤化物”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。术语“键”或“单键”是指两个原子之间的化学键,或当由键连接的原子被视作更大的亚结构的一部分时,指两个部分之间的化学键。在一个方面,当本文所述的基团是键时,所提及的基团是不存在的,从而允许在剩余的确定的基团之间形成键。

[0163] 术语“部分”是指分子的特定区段或官能团。化学部分常常被认为是嵌入分子中或附于该分子上的化学实体。

[0164] 术语“任选取代的”或“取代的”是指所提及的基团可以被一个或多个另外的基团取代，这些另外的基团分别且独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亚砜、芳基亚砜、烷基砜、芳基砜、氰基、卤代、硝基、卤代烷基、氟烷基、氟烷氧基和氨基（包括单取代的和二取代的氨基），及其受保护的衍生物。在一些实施方案中，可选的取代基独立地选自卤素、-CN、-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OH、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>烷基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(烷基)、-S(=O)<sub>2</sub>N(烷基)<sub>2</sub>、烷基、环烷基、氟烷基、杂烷基、烷氧基、氟烷氧基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亚砜、芳基亚砜、烷基砜和芳基砜。在一些实施方案中，可选的取代基独立地选自卤素、-CN、-NH<sub>2</sub>、-OH、-NH(CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-

OCH<sub>3</sub>和-OCF<sub>3</sub>。在一些实施方案中,取代的基团被一个或多个前述基团取代。在一些实施方案中,脂肪族碳原子(非环状或环状、饱和或不饱和的碳原子,除了芳族碳原子外)上的可选的取代基包括氧代(=O)。

[0165] 在某些实施方案中,本文提出的化合物具有一个或多个立构中心,并且各个中心独立地以R或S构型存在。本文所述的化合物包括所有非对映异构、对映异构和差向异构形式,及其适当的混合物。如果需要的话,通过诸如立体选择性合成和/或经手性色谱柱分离立体异构体等方法获得立体异构体。在一些实施方案中,卤素是F或Cl。在一些实施方案中,卤素是F。

[0166] 本文所述的方法和制剂包括使用具有式I、式II或式III结构的化合物的N-氧化物(如果合适的话)、结晶形式(也称作多晶型物)或药学上可接受的盐,以及这些化合物的具有相同类型活性的活性代谢物。在一些情况下,化合物可以以互变异构体存在。所有互变异构体都被包括在本文所示化合物的范围内。在特定实施方案中,本文所述的化合物以与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等形成溶剂化物的形式存在。在其它实施方案中,本文所述的化合物以非溶剂化物的形式存在。

[0167] 本文对于制剂、组合物或成分使用的术语“可接受的”是指对被治疗的受试者的一般健康状况没有持续的不利影响。

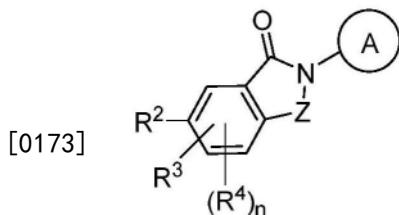
[0168] 如本文所用的术语“药物组合”意指通过混合或组合超过一种活性成分而得到的产品,并且包括活性成分的固定和非固定组合。术语“固定组合”意指活性成分例如式I、式II或式III化合物或其药学上可接受的盐以及助剂(co-agent)均以单个实体或剂量的形式同时施用于患者。术语“非固定组合”意指活性成分例如式I、式II或式III化合物或其药学上可接受的盐以及助剂作为分开的实体同时、共同或者在没有特定间隔时间限制的情况下依次施用于患者,其中这样的施用在患者体内提供这两种化合物的有效水平。后者还适用于鸡尾酒疗法,例如,三种或更多种活性成分的施用。

[0169] 术语“受试者”或“患者”包括哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳纲的任何成员:人,非人灵长类动物,如黑猩猩以及其他猿和猴物种;农畜,如牛、马、绵羊、山羊、猪;家畜,如兔、狗和猫;实验动物,包括啮齿动物,如大鼠、小鼠和豚鼠,等等。在一个方面,哺乳动物是人。

[0170] 本文使用的术语“治疗”或“处理”包括预防性地和/或治疗性地缓解、消除或改善疾病或状况的至少一种症状,预防另外的症状,抑制疾病或状况,例如阻止疾病或状况的发展、缓解疾病或状况、使疾病或状况消退、缓解疾病或状况引起的状况,或者停止疾病或状况的症状。

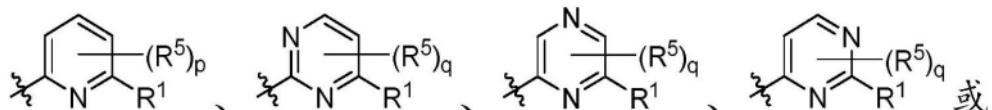
[0171] 化合物

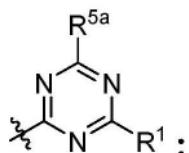
[0172] 在一个方面,本文提出了具有式I结构的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式 I;

[0174] 其中

[0175] (A) 为 



[0176] Z为0、S、C(=O)、N(R<sup>8</sup>)或C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>;

[0177] R<sup>1</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地选自氢、卤素、-CN、-OH、-OR<sup>6</sup>、-SR<sup>6</sup>、-S(=O)R<sup>7</sup>、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>7</sup>、-C(=O)OR<sup>6</sup>、-OC(=O)R<sup>7</sup>、-C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>C(=O)R<sup>7</sup>、-NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基和稠合C<sub>5-9</sub>杂芳基-环烷基；其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基和稠合C<sub>5-9</sub>杂芳基-环烷基任选地被一个、两个或三个取代基取代，该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>；

[0178] R<sup>2</sup>选自氢、卤素、-CN、-OH、-SR<sup>6</sup>、-S(=O)R<sup>7</sup>、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>7</sup>、-C(=O)OR<sup>6</sup>、-OC(=O)R<sup>7</sup>、-C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>C(=O)R<sup>7</sup>、-NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基和稠合C<sub>5-9</sub>杂芳基-环烷基；其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基和稠合C<sub>5-9</sub>杂芳基-环烷基任选地被一个、两个或三个取代基取代，该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>；其中R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>不同时为氢；

[0179] 每个R<sup>4</sup>和每个R<sup>5</sup>各自独立地选自卤素、-CN和C<sub>1-6</sub>烷基；

[0180] R<sup>5a</sup>选自氢和C<sub>1-6</sub>烷基；

[0181] 每个R<sup>6</sup>独立地选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-C<sub>2-9</sub>杂环、-C<sub>1-6</sub>烷基-C<sub>2-9</sub>杂芳基、C<sub>3-8</sub>环烷基和C<sub>2-9</sub>杂环；或者同一杂原子上的两个R<sup>6</sup>与它们所连接的杂原子一起形成C<sub>2-9</sub>杂环或C<sub>2-9</sub>杂芳基；

[0182] 每个R<sup>7</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-8</sub>环烷基；

[0183] R<sup>8</sup>选自氢和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

[0184] 每个R<sup>9</sup>独立地选自氢、卤素和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

[0185] 每个R<sup>13</sup>独立地选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基；或者同一杂原子上的两个R<sup>13</sup>与它们所连接的杂原子一起形成C<sub>2-9</sub>杂环；

[0186] 每个R<sup>14</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基；

[0187] n为0、1或2；

[0188] p为0、1、2或3；且

[0189] q为0、1或2。

[0190] 在一些实施方案中，R<sup>2</sup>选自C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基和稠合C<sub>5-9</sub>杂芳基-环烷基；其中C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基和稠合C<sub>5-9</sub>杂芳基-环烷基任选地被一个、两个或三个取代基取代，该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)R<sup>13</sup>。

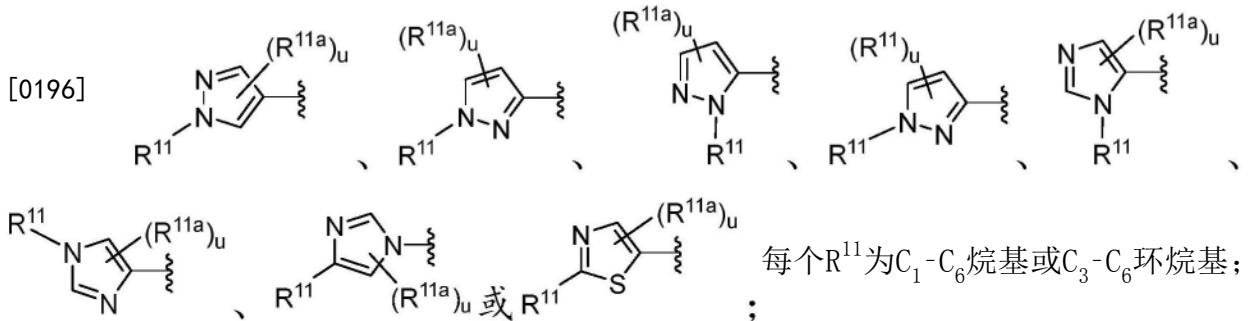
[0191] 在一些实施方案中，R<sup>2</sup>选自C<sub>2-9</sub>杂环和C<sub>1-9</sub>杂芳基；其中C<sub>2-9</sub>杂环和C<sub>1-9</sub>杂芳基任选地被一个、两个或三个取代基取代，该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)R<sup>13</sup>。

[0192] 在一些实施方案中，R<sup>2</sup>选自C<sub>2-9</sub>杂环和C<sub>1-9</sub>杂芳基；其中C<sub>2-9</sub>杂环和C<sub>1-9</sub>杂芳基任选地被一个或两个取代基取代，该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)R<sup>13</sup>。

[0193] 在一些实施方案中，R<sup>2</sup>选自吡唑、咪唑、噻唑和吡啶；其中吡唑、咪唑、噻唑和吡啶任选地被一个或两个取代基取代，该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)R<sup>13</sup>。

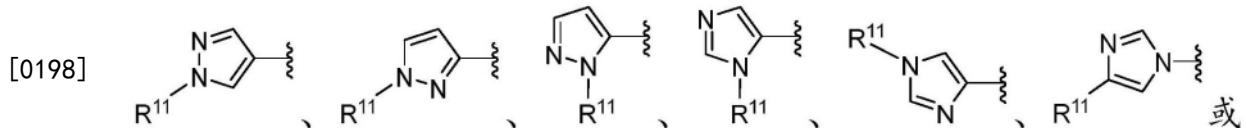
[0194] 在一些实施方案中，R<sup>2</sup>选自吡唑、咪唑、噻唑和吡啶；其中吡唑、咪唑、噻唑和吡啶任选地被一个或两个取代基取代，该取代基选自卤代、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-8</sub>环烷基。

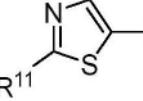
[0195] 在一些实施方案中，R<sup>2</sup>为



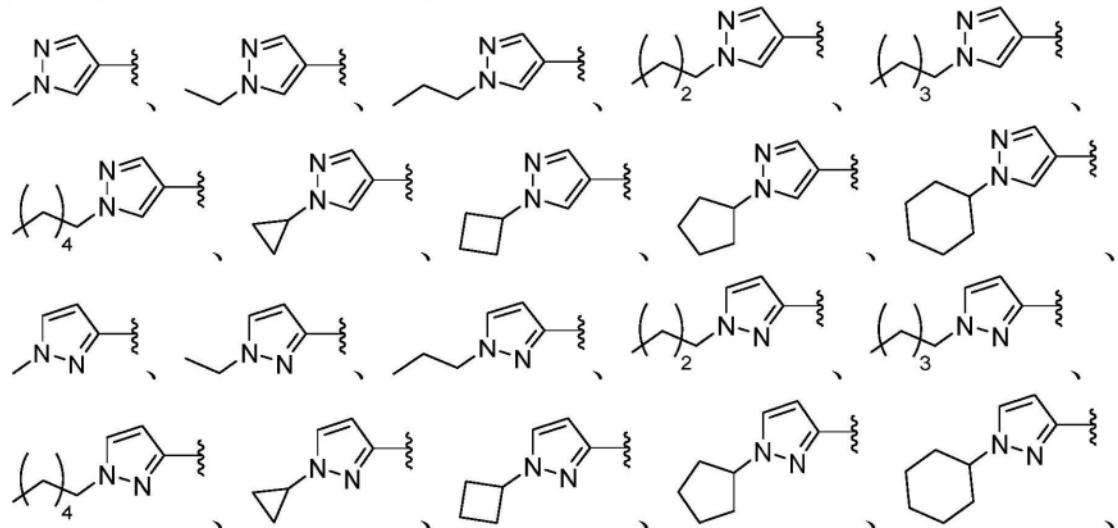
R<sup>11a</sup>为-CN、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基；且u为0、1或2。

[0197] 在一些实施方案中,R<sup>2</sup>为

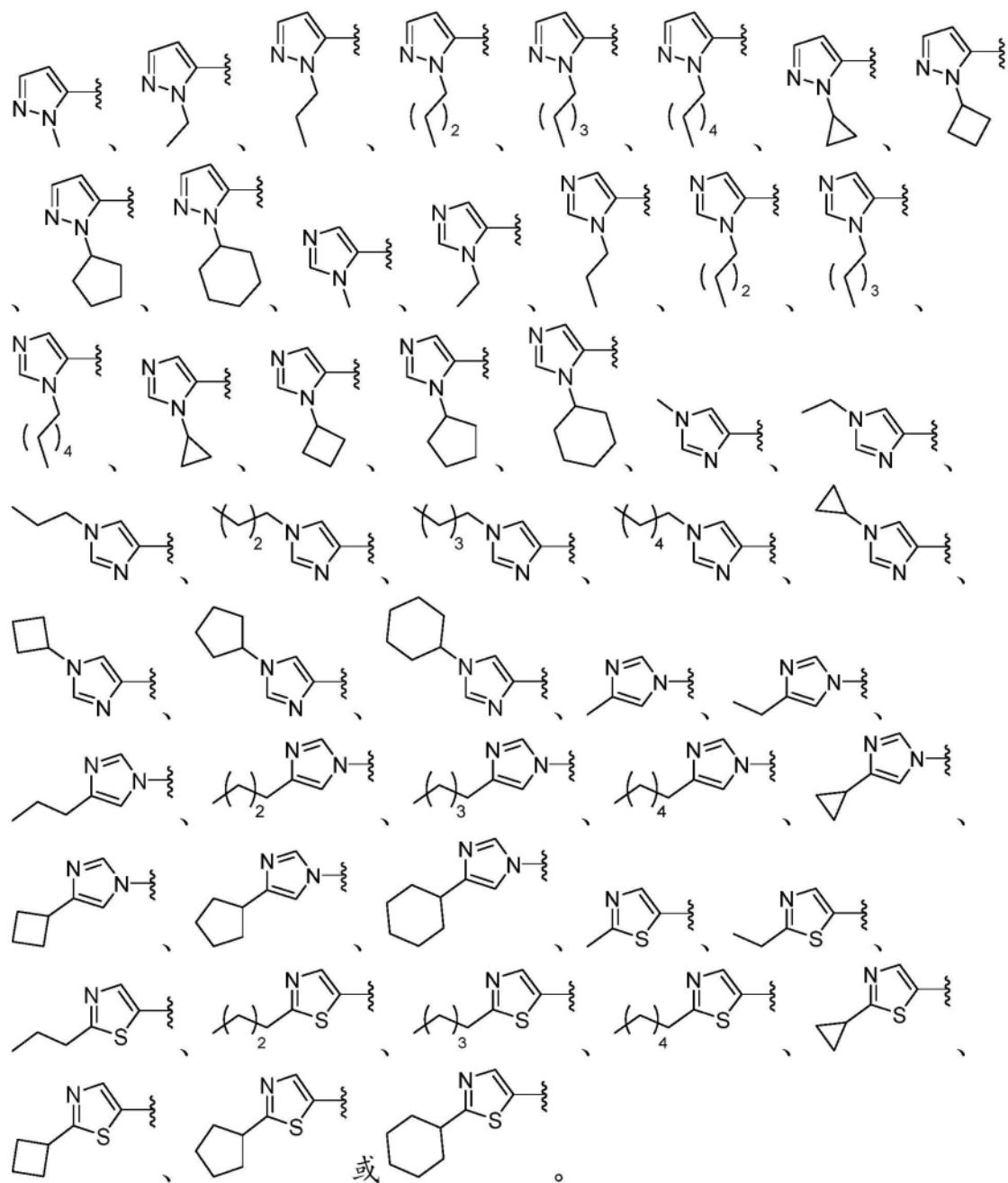


 其中R<sup>11</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基。  
;

[0199] 在一些实施方案中,R<sup>2</sup>为



[0200]

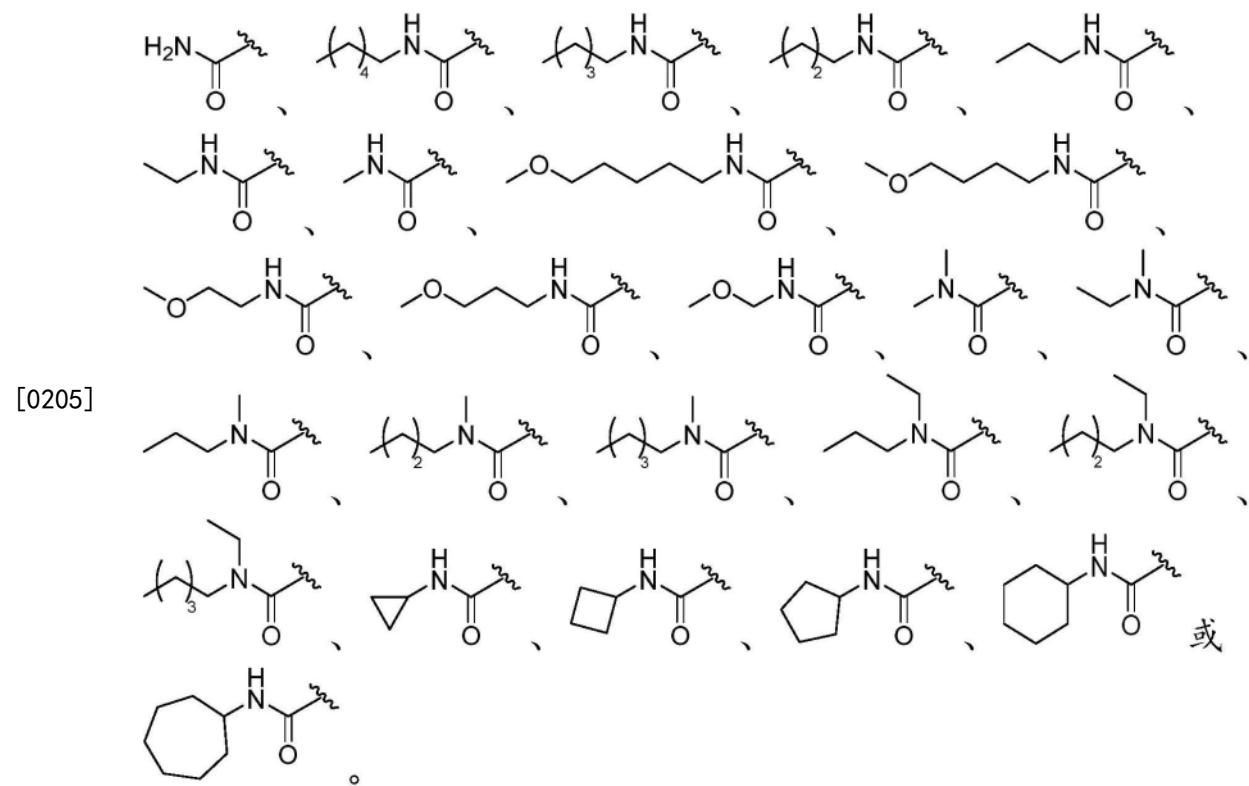


[0201] 在一些实施方案中,  $R^2$  为  $(R^{12})_m$ , 其中每个  $R^{12}$  独立地为卤代、 $C_1-C_6$  烷基或  $C_3-C_6$  环烷基; 且  $m$  为 1 或 2。

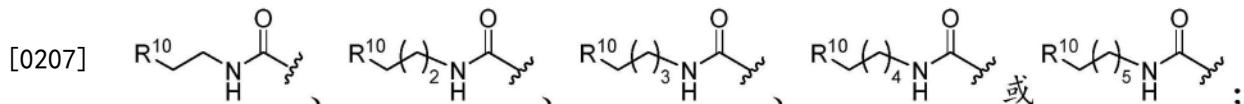
[0202] 在一些实施方案中,  $R^2$  选自未取代的吡唑、未取代的咪唑、未取代的噻唑和未取代的吡啶。

[0203] 在一些实施方案中,  $R^2$  为  $-C(=O)N(R^6)_2$  且每个  $R^6$  独立地选自氢、 $C_1-C_6$  烷基、 $-C_1-C_6$  烷基- $O-C_1-C_6$  烷基、 $-C_1-C_6$  烷基- $C_{2-9}$  杂环、 $-C_1-C_6$  烷基- $C_{2-9}$  杂芳基、 $C_3-C_8$  环烷基和  $C_{2-9}$  杂环。

[0204] 在一些实施方案中,  $R^2$  为



[0206] 在一些实施方案中,  $R^2$  为



其中R<sup>10</sup>为杂芳基。

[0208] 在一些实施方案中,  $R^3$  为氢。在一些实施方案中,  $R^3$  为  $C_1-C_6$  烷基。

[0209] 在一些实施方案中,  $R^3$  选自  $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{2-9}$  杂环、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{1-9}$  杂芳基和稠合  $C_{5-9}$  杂芳基-环烷基; 其中  $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{2-9}$  杂环、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{1-9}$  杂芳基和稠合  $C_{5-9}$  杂芳基-环烷基任选地被一个、两个或三个取代基取代, 该取代基选自卤代、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $OH$ 、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{2-9}$  杂环、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{1-9}$  杂芳基、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)N(R^{13})_2$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-S(=O)_2R^{13}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  和  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ 。

[0210] 在一些实施方案中,  $R^3$  选自  $C_{2-9}$  杂环和  $C_{1-9}$  杂芳基; 其中  $C_{2-9}$  杂环和  $C_{1-9}$  杂芳基任选地被一个、两个或三个取代基取代, 该取代基选自卤代、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $OH$ 、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{2-9}$  杂环、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{1-9}$  杂芳基、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)N(R^{13})_2$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-S(=O)_2R^{13}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  和  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ 。

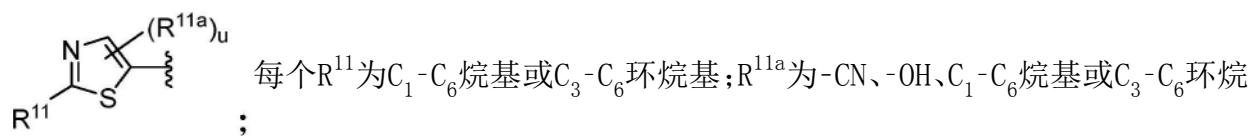
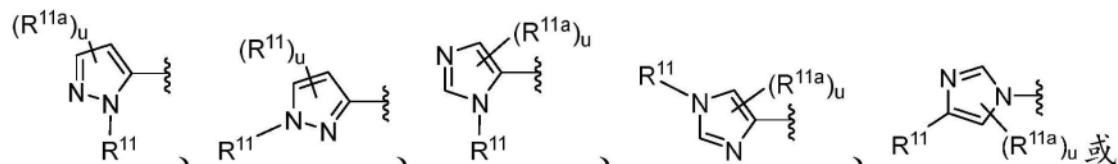
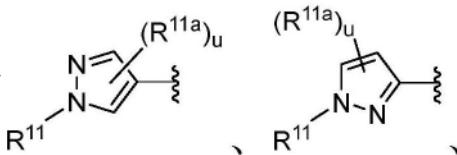
[0211] 在一些实施方案中,  $R^3$  选自  $C_{2-9}$  杂环和  $C_{1-9}$  杂芳基; 其中  $C_{2-9}$  杂环和  $C_{1-9}$  杂芳基任选地被一个或两个取代基取代, 该取代基选自卤代、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $OH$ 、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{2-9}$  杂环、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{1-9}$  杂芳基、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)N(R^{13})_2$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-S(=O)_2R^{13}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  和  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ 。

[0212] 在一些实施方案中,  $R^3$  选自吡唑、咪唑、噻唑和吡啶;其中吡唑、咪唑、噻唑和吡啶任选地被一个或两个取代基取代,该取代基选自卤代、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 $C_{1-6}$ 卤代

烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)R<sup>13</sup>、-S(=O)R<sup>13</sup>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)R<sup>13</sup>。

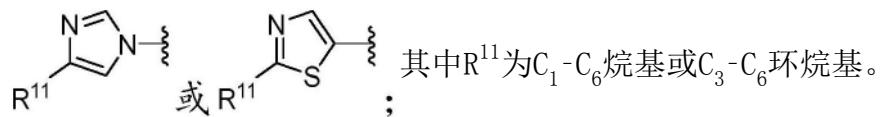
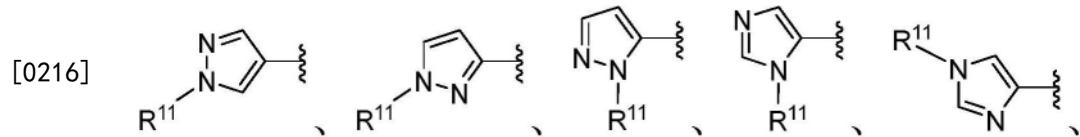
[0213] 在一些实施方案中,R<sup>3</sup>选自吡唑、咪唑、噻唑和吡啶;其中吡唑、咪唑、噻唑和吡啶任选地被一个或两个取代基取代,该取代基选自卤代、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-8</sub>环烷基。

[0214] 在一些实施方案中,R<sup>3</sup>为

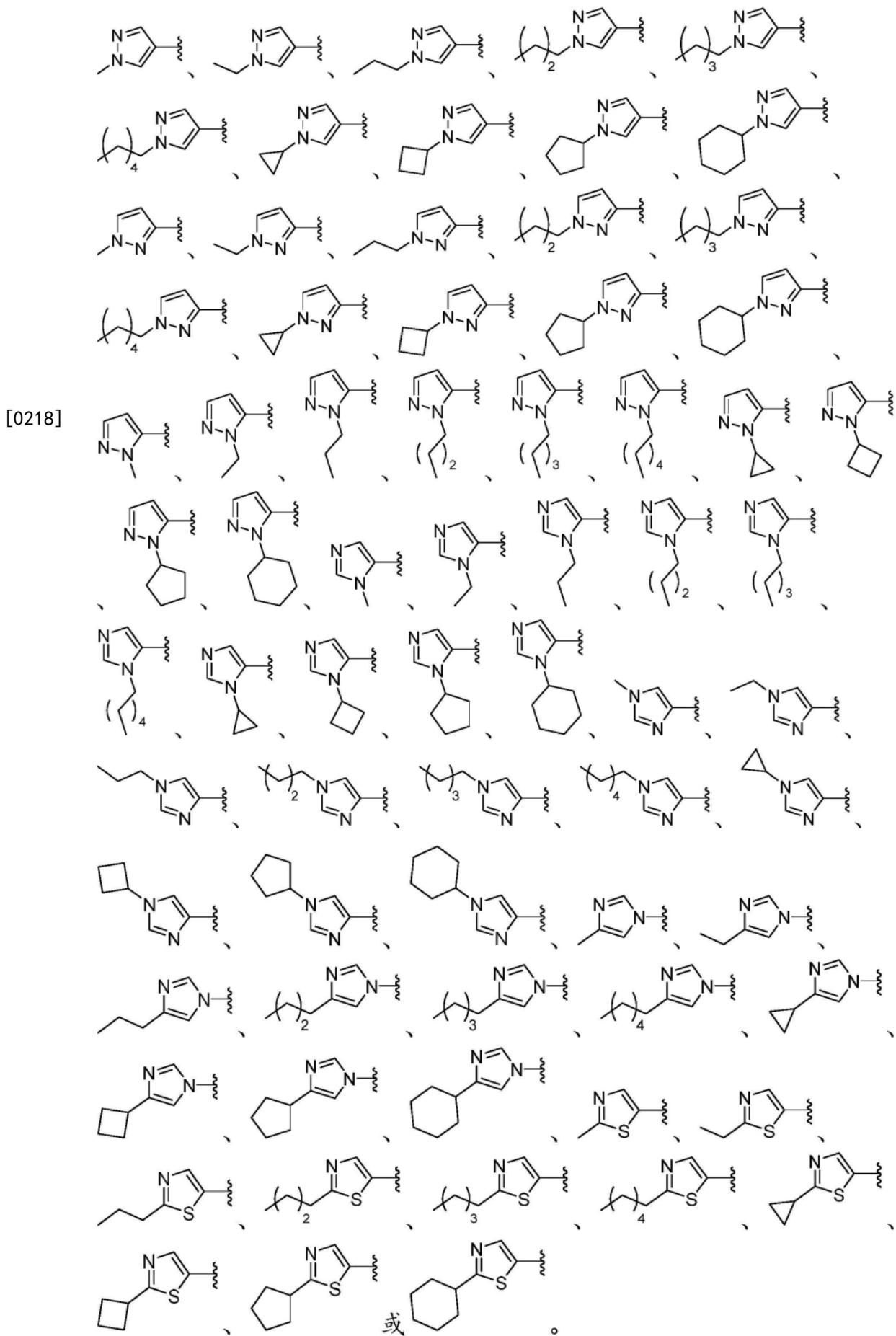


每个R<sup>11</sup>为C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基或C<sub>3-C<sub>6</sub></sub>环烷基;R<sup>11a</sup>为-CN、-OH、C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基或C<sub>3-C<sub>6</sub></sub>环烷基;

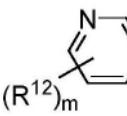
[0215] 在一些实施方案中,R<sup>3</sup>为



[0217] 在一些实施方案中,R<sup>3</sup>为



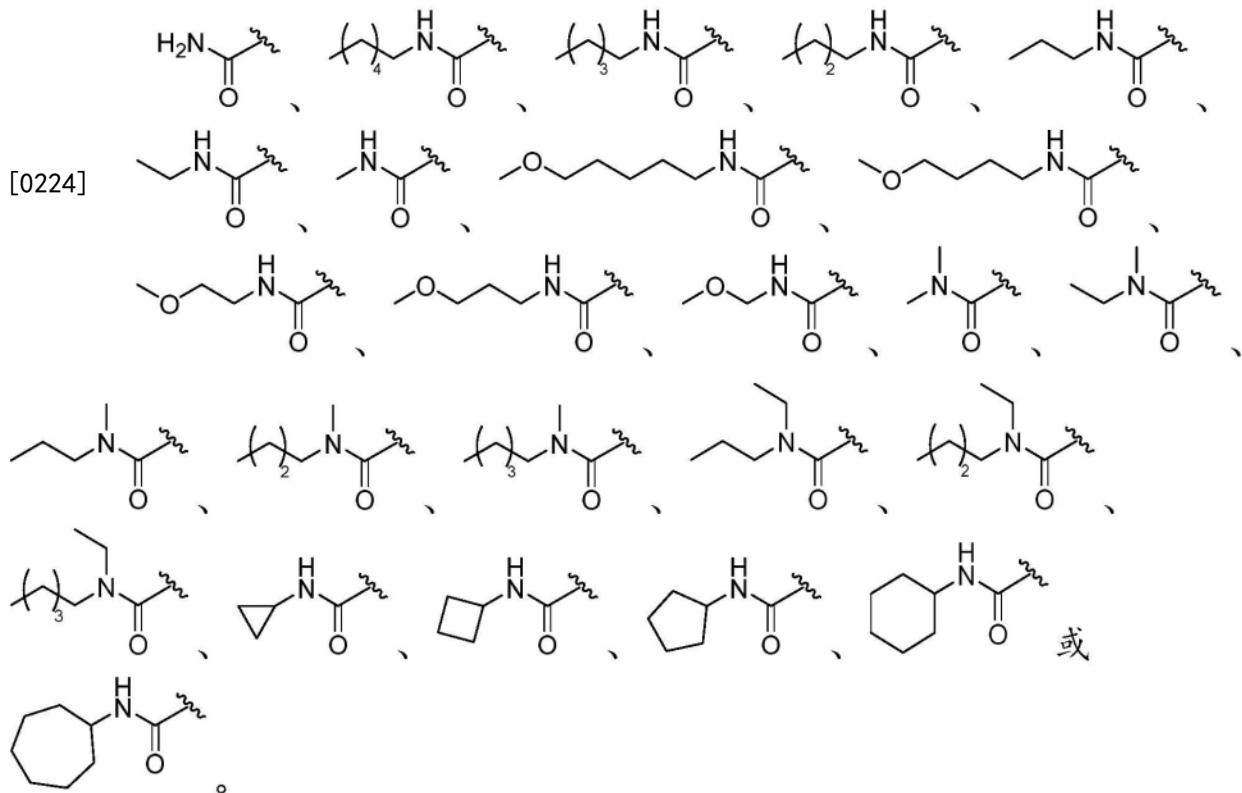
[0219] 在一些实施方案中,  $R^3$  为

[0220]  其中每个  $R^{12}$  独立地为卤代、 $C_1-C_6$  烷基或  $C_3-C_6$  环烷基; 且  $m$  为 1 或 2。

[0221] 在一些实施方案中,  $R^3$  选自未取代的吡唑、未取代的咪唑、未取代的噻唑和未取代的吡啶。

[0222] 在一些实施方案中,  $R^3$  为  $-C(=O)N(R^6)_2$  且每个  $R^6$  独立地选自氢、 $C_1-C_6$  烷基、 $-C_1-C_6$  烷基- $0-C_1-C_6$  烷基、 $-C_1-C_6$  烷基- $C_{2-9}$  杂环、 $-C_1-C_6$  烷基- $C_{2-9}$  杂芳基、 $C_3-C_8$  环烷基和  $C_{2-9}$  杂环。

[0223] 在一些实施方案中,  $R^3$  为



[0225] 在一些实施方案中,  $R^3$  为

[0226]  $R^{10}-CH_2-NH-C(=O)-$ 、 $R^{10}-CH_2-CH_2-NH-C(=O)-$ 、 $R^{10}-CH_2-CH_2-CH_2-NH-C(=O)-$ 、 $R^{10}-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH-C(=O)-$  或  $R^{10}-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH-C(=O)-$ ;

其中  $R^{10}$  为杂芳基。

[0227] 在一些实施方案中,  $R^3$  为  $-OR^6$  且  $R^6$  选自  $C_1-C_6$  烷基、 $-C_1-C_6$  烷基- $0-C_1-C_6$  烷基和  $-C_1-C_6$  烷基- $C_{2-9}$  杂环。在一些实施方案中,  $R^2$  为氢。在一些实施方案中,  $R^2$  为  $C_1-C_6$  烷基。

[0228] 在一些实施方案中,  $R^1$  选自  $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{2-9}$  杂环、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{1-9}$  杂芳基和稠合  $C_{5-9}$  杂芳基-环烷基; 其中  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{2-9}$  杂环、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{1-9}$  杂芳基和稠合  $C_{5-9}$  杂芳基-环烷基任选地被一个、两个或三个取代基取代, 该取代基选自卤代、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $OH$ 、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{2-9}$  杂环、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{1-9}$  杂芳基、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)N(R^{13})_2$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-S(=O)_2R^{13}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  和  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ 。

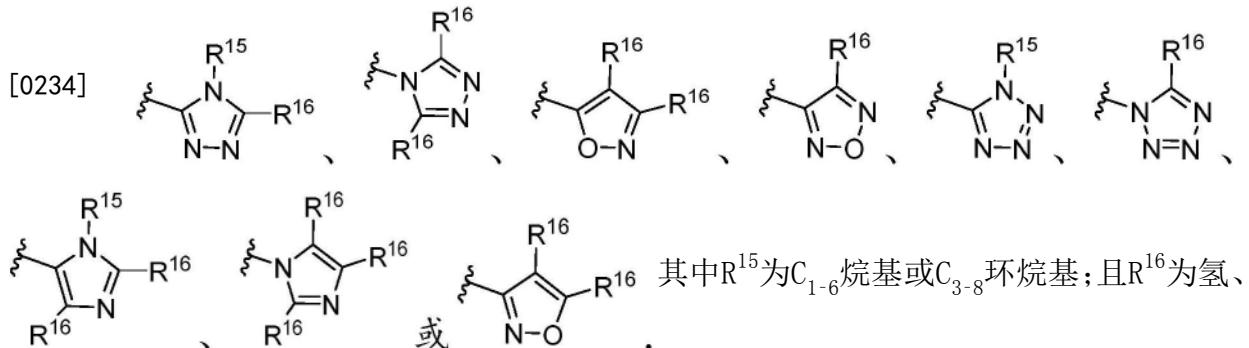
[0229] 在一些实施方案中, R<sup>1</sup>选自C<sub>1-9</sub>杂芳基和稠合C<sub>5-9</sub>杂芳基-环烷基; 其中所述C<sub>1-9</sub>杂芳基和稠合C<sub>5-9</sub>杂芳基-环烷基任选地被一个、两个或三个取代基取代, 该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>。

[0230] 在一些实施方案中, R<sup>1</sup>选自C<sub>1-9</sub>杂芳基和稠合C<sub>5-9</sub>杂芳基-环烷基; 其中所述C<sub>1-9</sub>杂芳基和稠合C<sub>5-9</sub>杂芳基-环烷基任选地被一个或两个取代基取代, 该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>。

[0231] 在一些实施方案中, R<sup>1</sup>选自三唑、咪唑、噁唑、异噁唑、噁二唑和四唑; 其中三唑、咪唑、噁唑、异噁唑、噁二唑和四唑任选地被一个或两个取代基取代, 该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>。

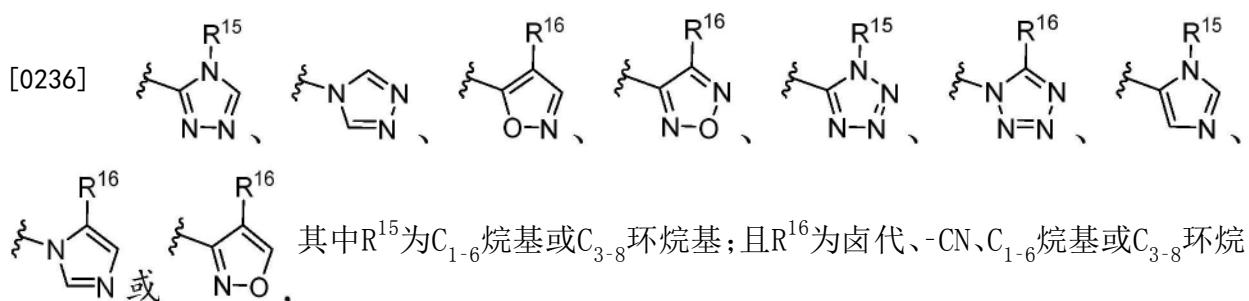
[0232] 在一些实施方案中, R<sup>1</sup>选自三唑、咪唑、噁唑、异噁唑、噁二唑和四唑; 其中三唑、咪唑、噁唑、异噁唑、噁二唑和四唑任选地被一个或两个取代基取代, 该取代基选自卤代、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-8</sub>环烷基。

[0233] 在一些实施方案中, R<sup>1</sup>为



卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>3-8</sub>环烷基。

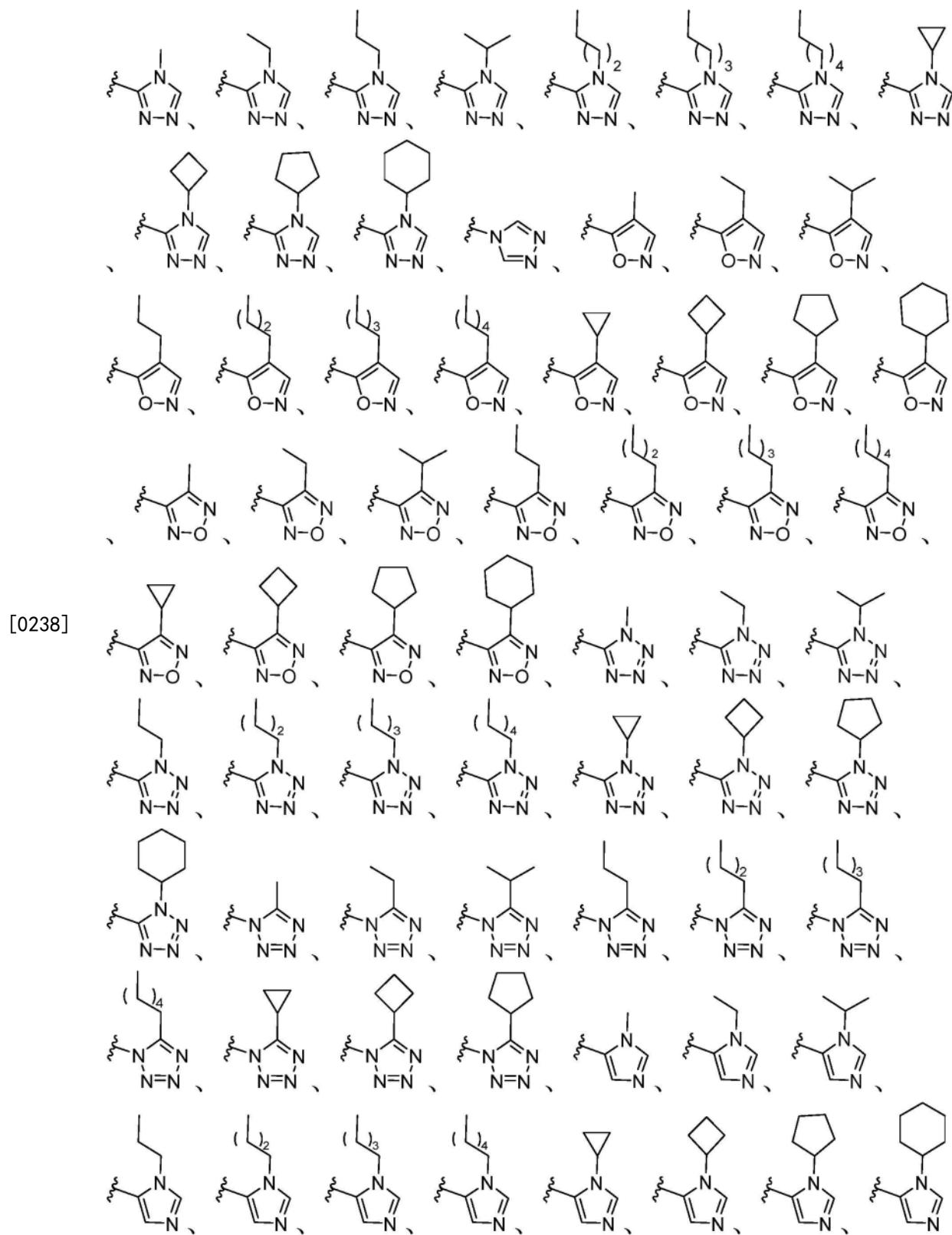
[0235] 在一些实施方案中, R<sup>1</sup>为

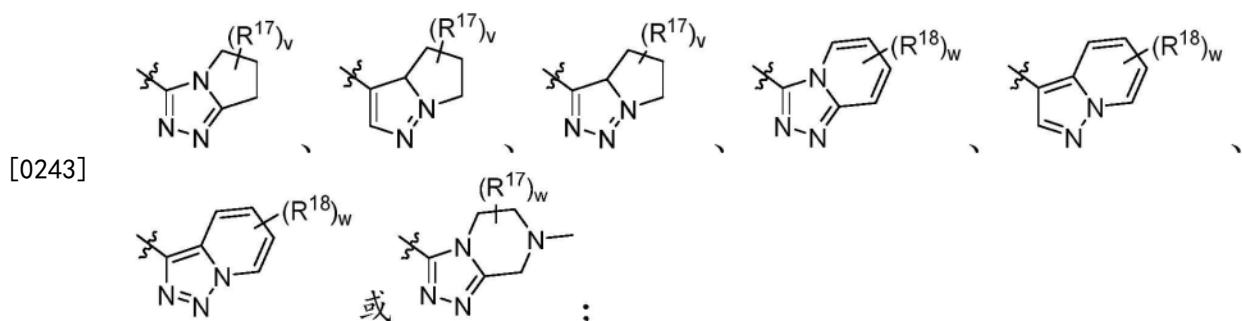
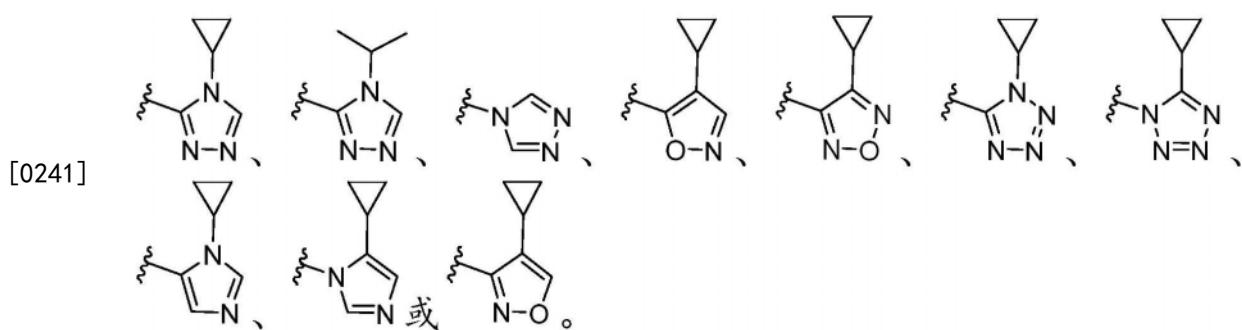
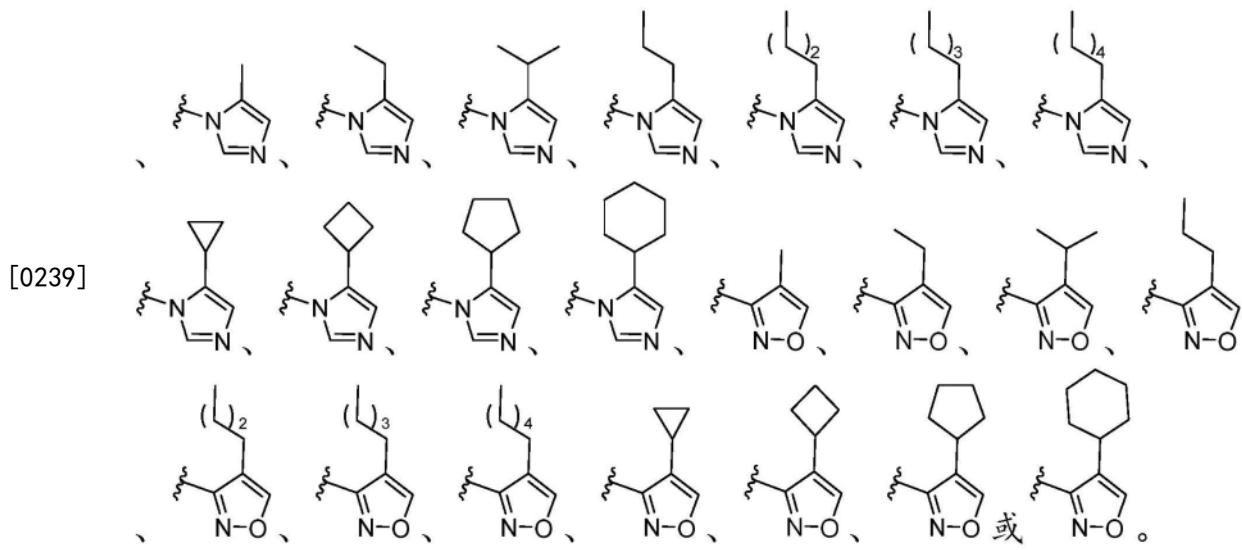


其中R<sup>15</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>3-8</sub>环烷基; 且R<sup>16</sup>为卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>3-8</sub>环烷基。

基。

[0237] 在一些实施方案中, R<sup>1</sup>为

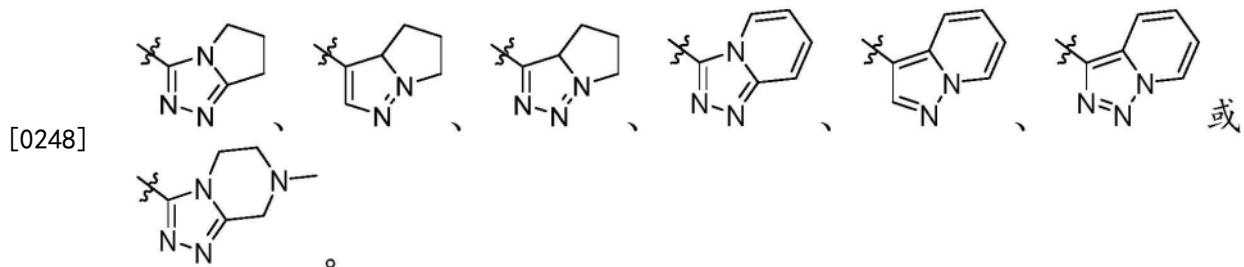




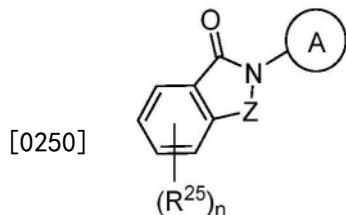
[0245] 在一些实施方案中, 每个  $R^{17}$  独立地为氢、卤代、-CN、 $C_{1-6}$  烷基、- $C_{1-6}$  烷基-OH 或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 每个  $R^{18}$  独立地为氢、卤代、-CN、 $C_{1-6}$  烷基、- $C_{1-6}$  烷基-OH 或  $C_{1-6}$  卤代烷基。

[0246] 在一些实施方案中,每个R<sup>17</sup>独立地为氢、卤代、-CN或C<sub>1-6</sub>烷基;每个R<sup>18</sup>独立地为氢、卤代、-CN或C<sub>1-6</sub>烷基。

[0247] 在一些实施方案中,R<sup>1</sup>为

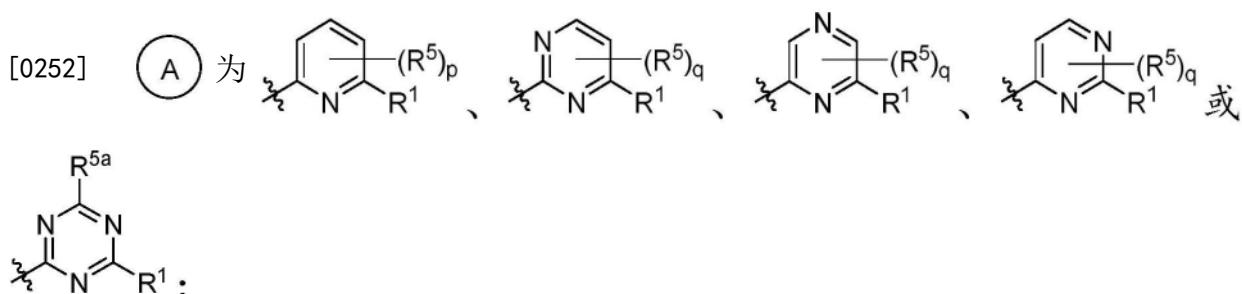


[0249] 在另一个方面,本文描述了式II化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式 II;

[0251] 其中



[0255] Z为O、S、C(=O)、N(R<sup>8</sup>)或C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>;

[0256] X为O或S;

[0257] R<sup>2</sup>为C<sub>3-6</sub>环烷基;

[0258] R<sup>3</sup>选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基;

- [0259] 每个R<sup>4</sup>独立地选自氢、卤代、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基；
- [0260] 或者一个R<sup>4</sup>和另一个R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>或R<sup>4</sup>与它们所连接的原子一起形成任选地含有一个或两个选自O、N和S的杂原子的5或6元环；其中所述5或6元环是饱和的、不饱和的或芳族的；并且其中所述5或6元环任选地被一个、两个或三个取代基取代，该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>；
- [0261] 每个R<sup>5</sup>独立地选自卤素和C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0262] R<sup>5a</sup>选自氢和C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基；
- [0263] R<sup>25</sup>选自卤素、-CN、-OH、-OR<sup>6</sup>、-SR<sup>6</sup>、-S(=O)R<sup>7</sup>、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>7</sup>、-C(=O)OR<sup>6</sup>、-OC(=O)R<sup>7</sup>、-C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基和稠合C<sub>5-9</sub>杂芳基-环烷基；其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基和稠合C<sub>5-9</sub>杂芳基-环烷基任选地被一个、两个或三个取代基取代，该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>；
- [0264] 每个R<sup>6</sup>独立地选自氢、C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基、-C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基-0-C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基、-C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基-C<sub>2-9</sub>杂环、-C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基-C<sub>2-9</sub>杂芳基、C<sub>3-C<sub>8</sub></sub>环烷基和C<sub>2-9</sub>杂环；或者同一杂原子上的两个R<sup>6</sup>与它们所连接的杂原子一起形成C<sub>2-9</sub>杂环或C<sub>2-9</sub>杂芳基；
- [0265] 每个R<sup>7</sup>独立地选自C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基和C<sub>3-C<sub>8</sub></sub>环烷基；
- [0266] R<sup>8</sup>选自氢和C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基；
- [0267] 每个R<sup>9</sup>独立地选自氢、卤素和C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基；
- [0268] 每个R<sup>13</sup>独立地选自氢、C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基和C<sub>3-C<sub>8</sub></sub>环烷基；或者同一杂原子上的两个R<sup>13</sup>与它们所连接的杂原子一起形成C<sub>2-9</sub>杂环；
- [0269] 每个R<sup>14</sup>独立地选自C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基和C<sub>3-C<sub>8</sub></sub>环烷基；
- [0270] n为0、1、2、3或4；
- [0271] p为0、1、2或3；且
- [0272] q为0、1或2。
- [0273] 在一些实施方案中，R<sup>25</sup>选自C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基和稠合C<sub>5-9</sub>杂芳基-环烷基；其中C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基和稠合C<sub>5-9</sub>杂芳基-环烷基任选地被一个、两个或三个取代基取代，该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>。
- [0274] 在一些实施方案中，R<sup>25</sup>选自C<sub>2-9</sub>杂环和C<sub>1-9</sub>杂芳基；其中C<sub>2-9</sub>杂环和C<sub>1-9</sub>杂芳基任选地被一个、两个或三个取代基取代，该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>。

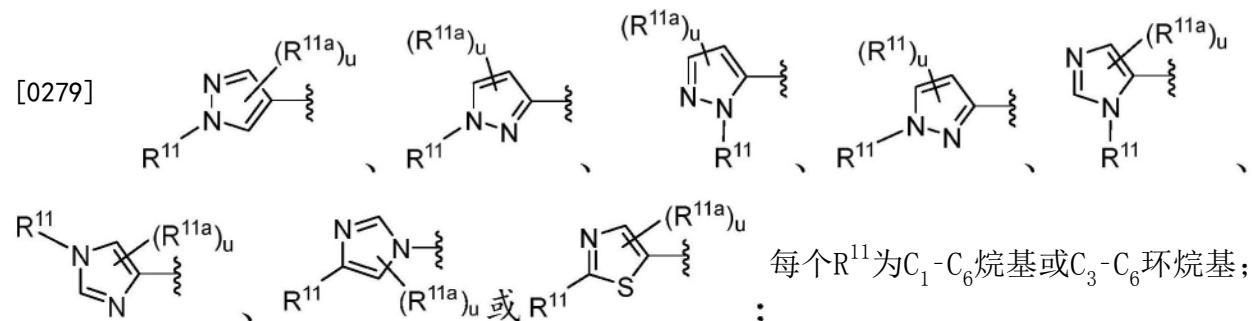
$(=O)_2R^{13}$ 。

[0275] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  选自  $C_{2-9}$  杂环和  $C_{1-9}$  杂芳基; 其中  $C_{2-9}$  杂环和  $C_{1-9}$  杂芳基任选地被一个或两个取代基取代, 该取代基选自卤代、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $OH$ 、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{2-9}$  杂环、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{1-9}$  杂芳基、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)N(R^{13})_2$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-S(=O)_2R^{13}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  和  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ 。

[0276] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  选自吡唑、咪唑、噻唑和吡啶; 其中吡唑、咪唑、噻唑和吡啶任选地被一个或两个取代基取代, 该取代基选自卤代、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $OH$ 、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{2-9}$  杂环、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{1-9}$  杂芳基、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)N(R^{13})_2$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-S(=O)_2R^{13}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  和  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ 。

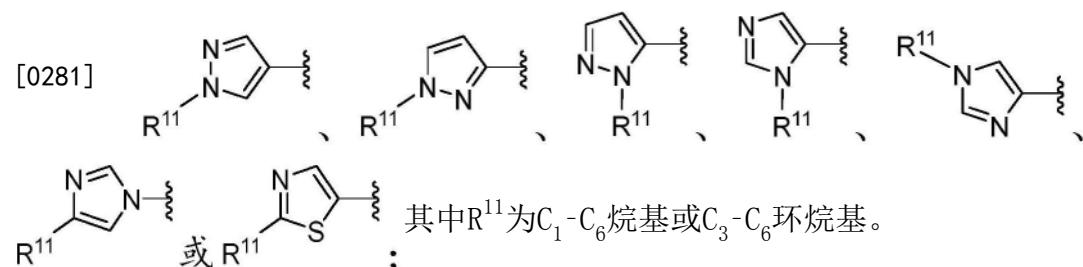
[0277] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  选自吡唑、咪唑、噻唑和吡啶; 其中吡唑、咪唑、噻唑和吡啶任选地被一个或两个取代基取代, 该取代基选自卤代、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{3-8}$  环烷基。

[0278] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  为

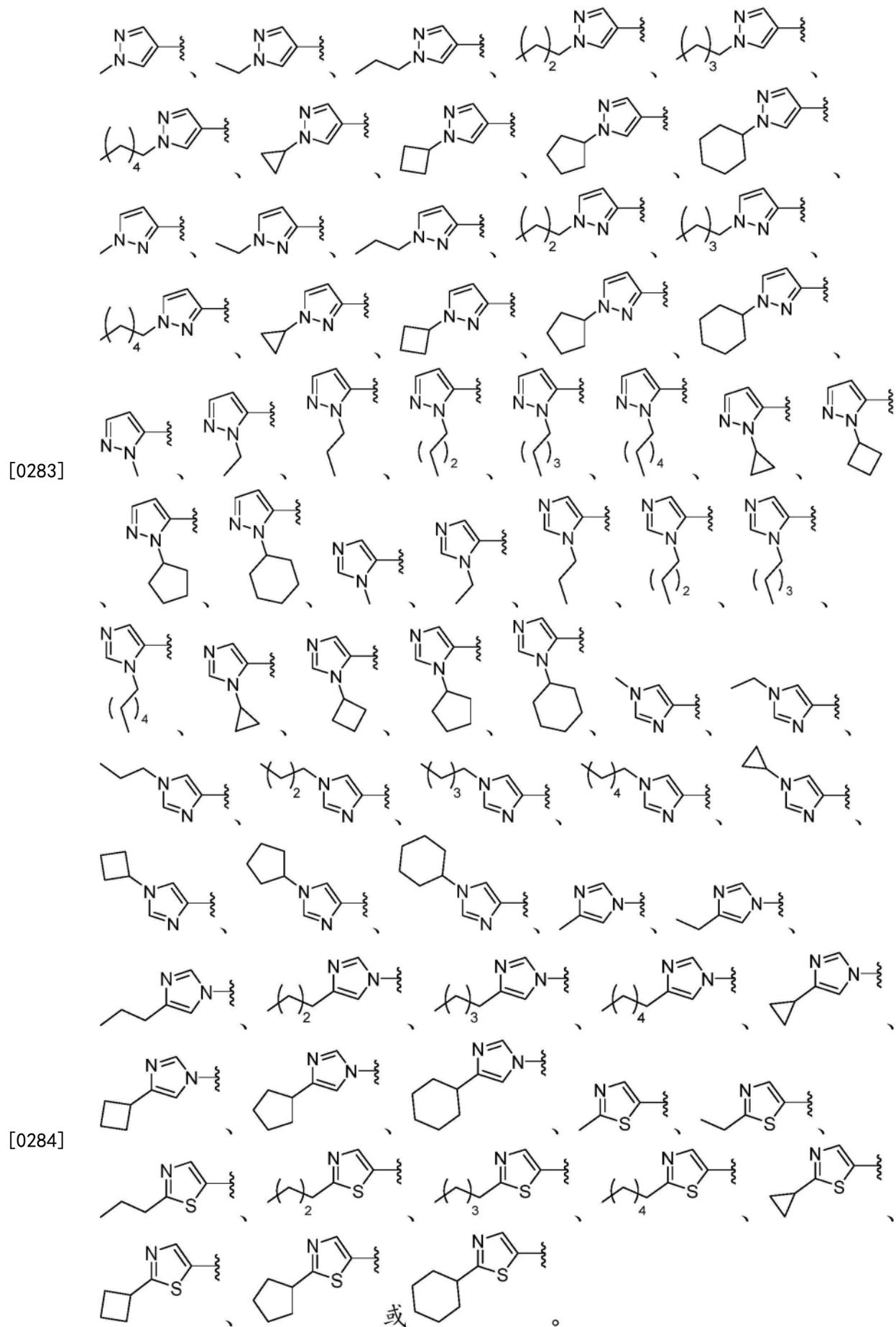


$R^{11a}$  为  $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{3-6}$  环烷基; 且  $u$  为 0、1 或 2。

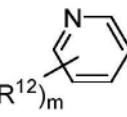
[0280] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  为



[0282] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  为



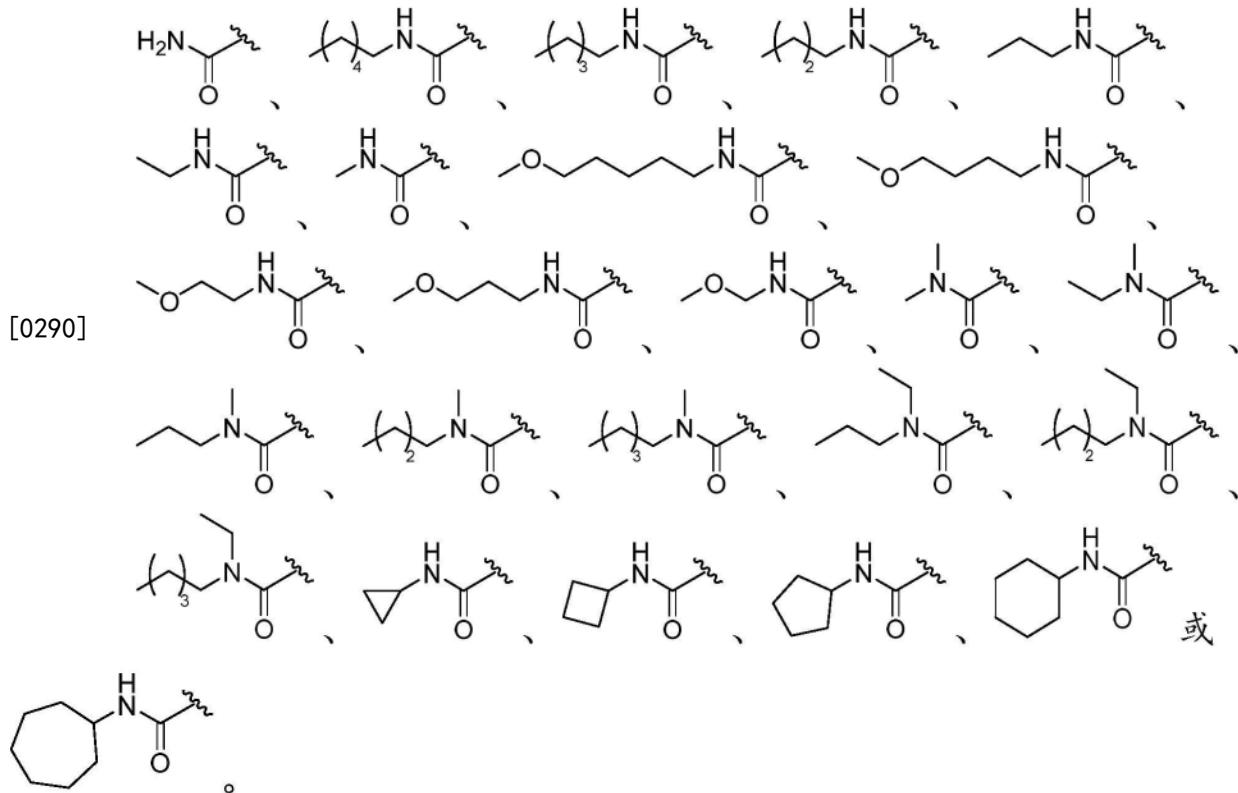
[0285] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  为

[0286]  其中  $R^{12}$  为卤代、 $C_1-C_6$  烷基或  $C_3-C_6$  环烷基; 且  $m$  为 1 或 2。

[0287] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  选自未取代的吡唑、未取代的咪唑、未取代的噻唑和未取代的吡啶。

[0288] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  为  $-C(=O)N(R^6)_2$  且每个  $R^6$  独立地选自氢、 $C_1-C_6$  烷基、 $-C_1-C_6$  烷基- $O-C_1-C_6$  烷基、 $-C_1-C_6$  烷基- $C_{2-9}$  杂环、 $-C_1-C_6$  烷基- $C_{2-9}$  杂芳基、 $C_3-C_8$  环烷基和  $C_{2-9}$  杂环。

[0289] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  为

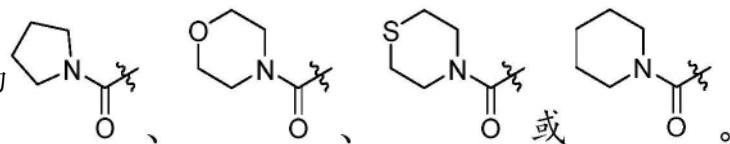


[0291] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  为

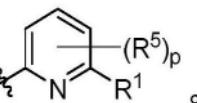
[0292]  $R^{10}-CH_2-NH-C(=O)-$ 、 $R^{10}-CH_2-CH_2-NH-C(=O)-$ 、 $R^{10}-CH_2-CH_2-CH_2-NH-C(=O)-$ 、 $R^{10}-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH-C(=O)-$  或  $R^{10}-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH-C(=O)-$ ;

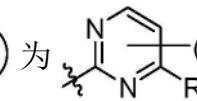
其中  $R^{10}$  为杂芳基。

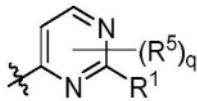
[0293] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  为  $-C(=O)N(R^6)_2$  且两个  $R^6$  与它们所连接的杂原子一起形成  $C_{2-9}$  杂环或  $C_{2-9}$  杂芳基。

[0294] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  为 

[0295] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  为  $-OR^6$  且  $R^6$  选自  $C_1-C_6$  烷基、 $-C_1-C_6$  烷基- $O-C_1-C_6$  烷基和  $-C_1-C_6$  烷基- $C_{2-9}$  杂环。

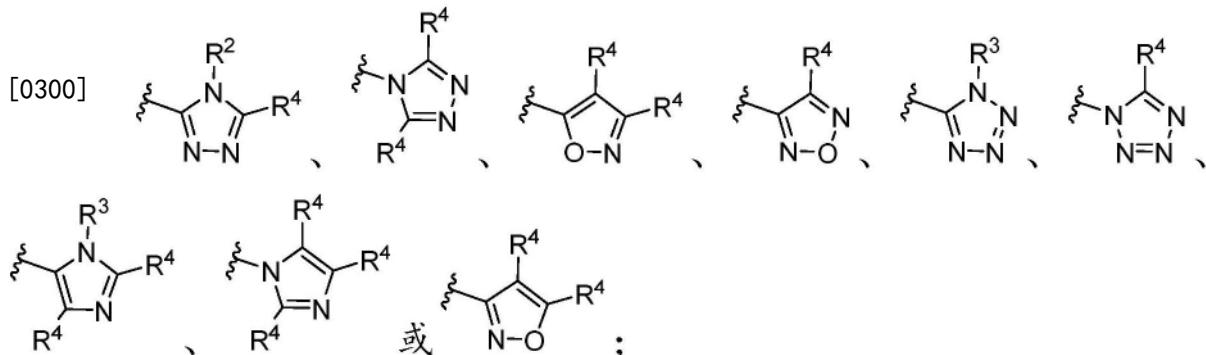
[0296] 在一些实施方案中,  $\textcircled{A}$  为 。在一些实施方案中, p为0。

[0297] 在一些实施方案中,  $\textcircled{A}$  为 。在一些实施方案中,  $\textcircled{A}$  为

。在一些实施方案中, q为0。

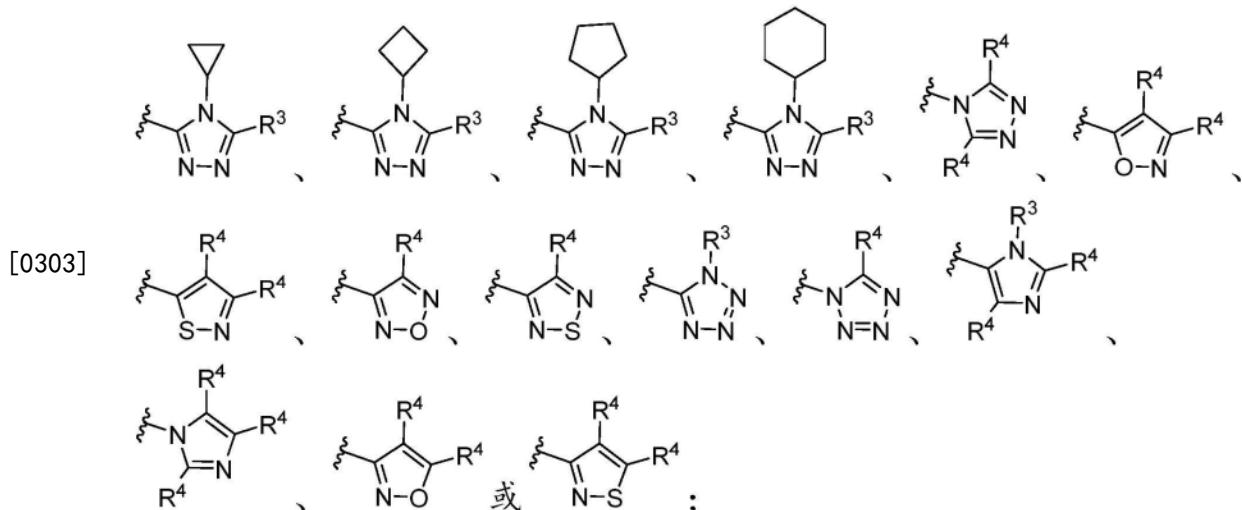
[0298] 在一些实施方案中, n为0。在一些实施方案中, n为1。在一些实施方案中, Z为C( $\text{R}^9$ )<sub>2</sub>。在一些实施方案中,  $\text{R}^9$ 为H。

[0299] 在一些实施方案中,  $\text{R}^1$ 为



[0301] 其中 $\text{R}^2$ 为C<sub>3-6</sub>环烷基;  $\text{R}^3$ 选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基; 每个 $\text{R}^4$ 独立地选自氢、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基; 或者一个 $\text{R}^4$ 和另一个 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 或 $\text{R}^4$ 与它们所连接的原子一起形成任选地含有一个或两个选自O、N和S的杂原子的5或6元环; 其中所述5或6元环是饱和的、不饱和的或芳族的; 并且其中所述5或6元环任选地被一个、两个或三个取代基取代, 该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>。

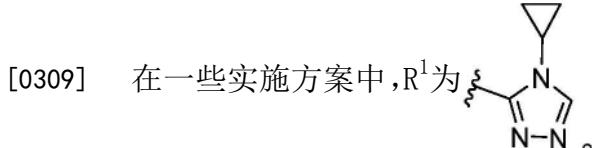
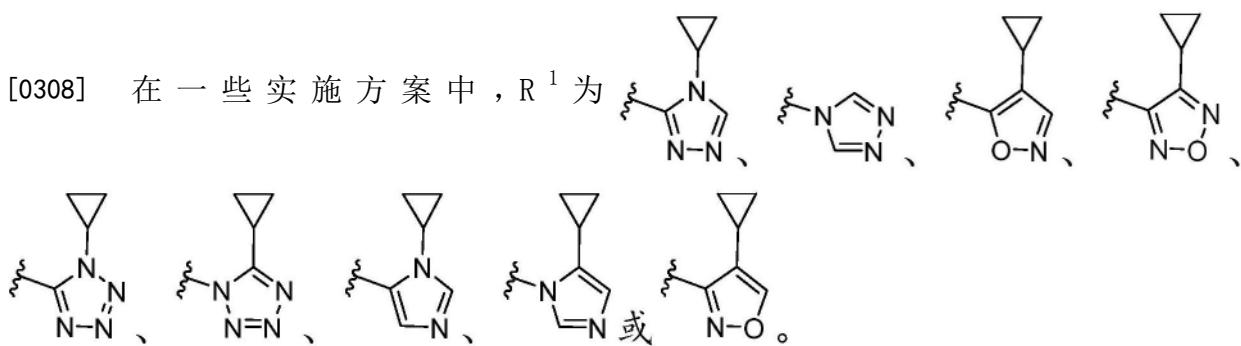
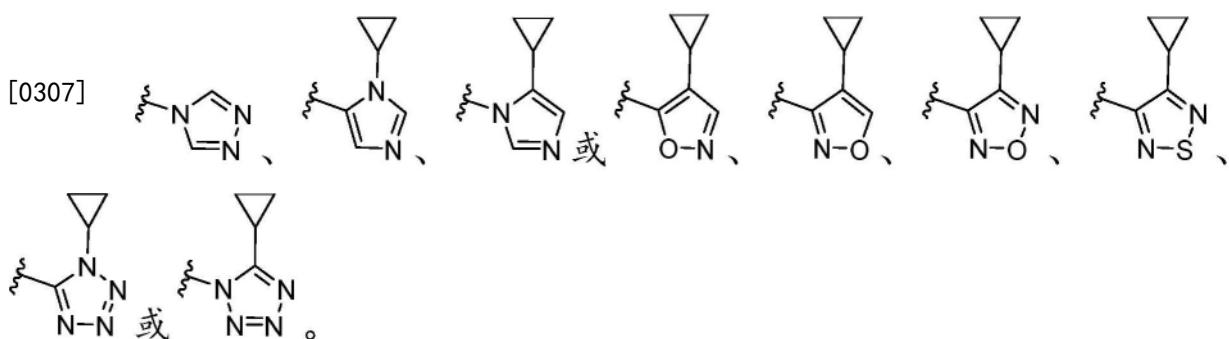
[0302] 在一些实施方案中,  $\text{R}^1$ 为



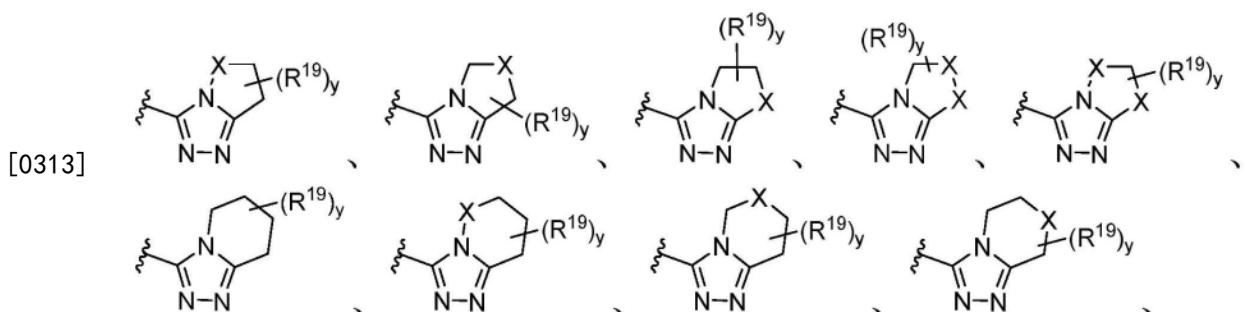
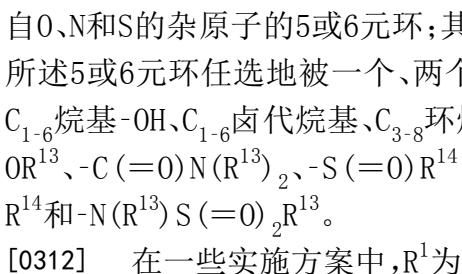
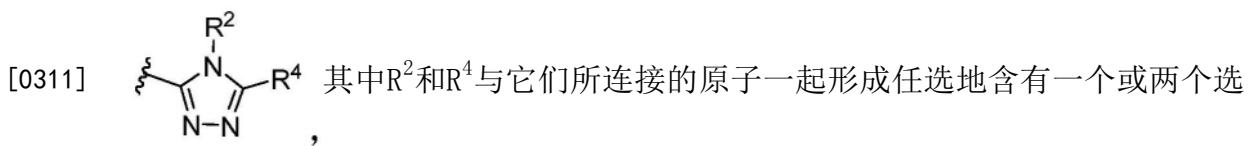
[0304] 其中 $\text{R}^3$ 选自C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基; 且

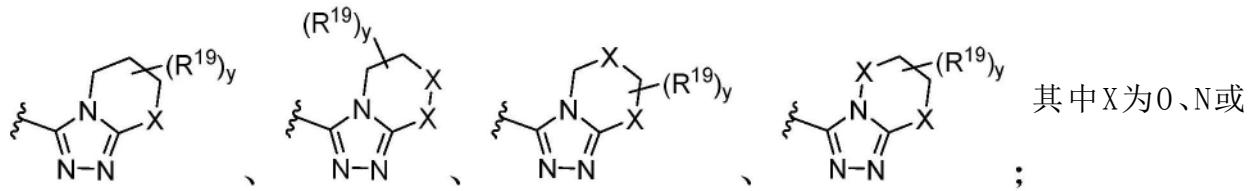
[0305] 每个R<sup>4</sup>独立地选自氢、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基。

[0306] 在一些实施方案中,R<sup>1</sup>为



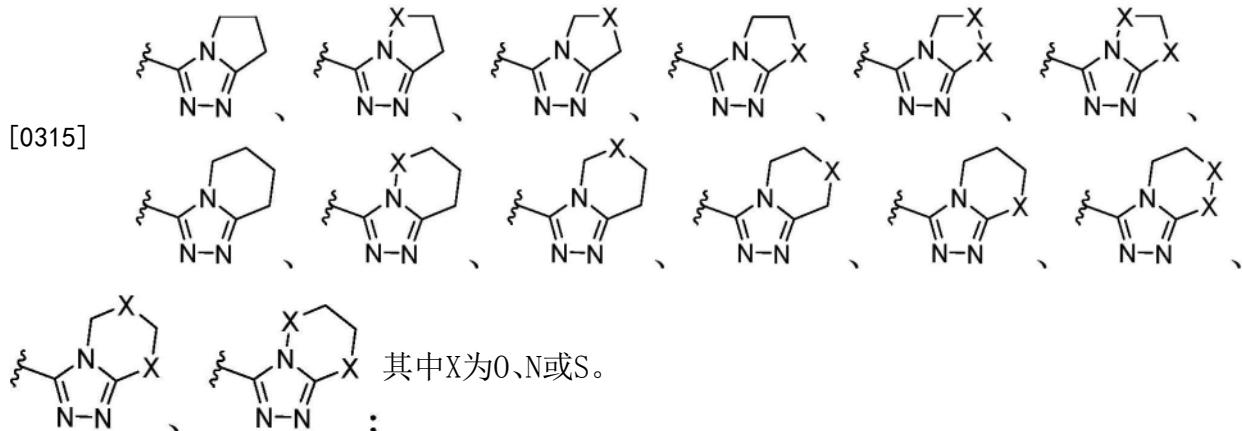
[0310] 在一些实施方案中, R<sup>1</sup>为



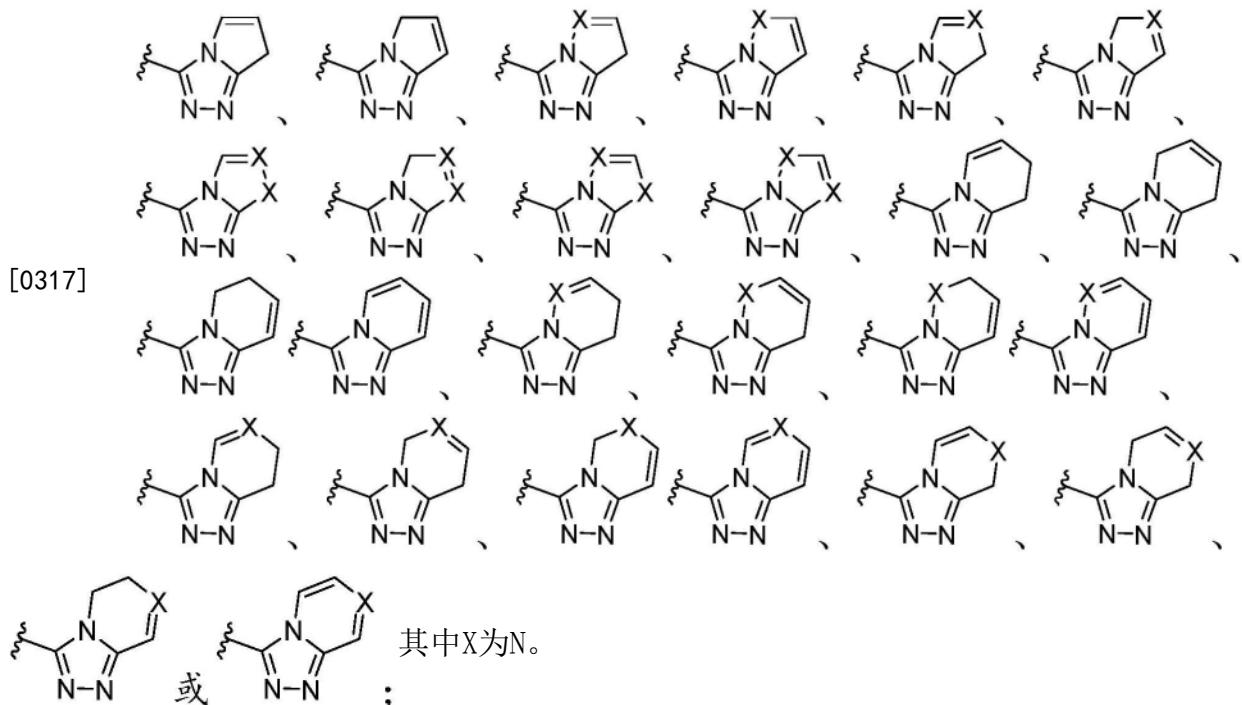


S;每个R<sup>19</sup>独立地为卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)R<sup>13</sup>、-S(=O)R<sup>13</sup>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)R<sup>13</sup>;且y为0、1、2、3或4。

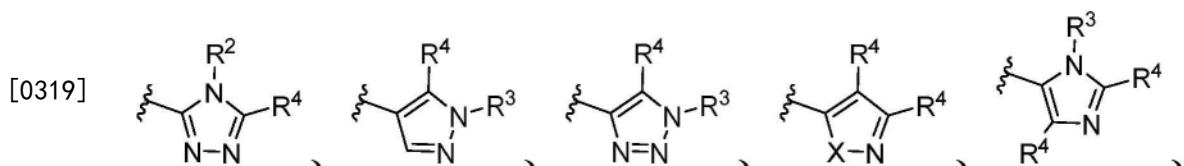
[0314] 在一些实施方案中,R<sup>1</sup>为

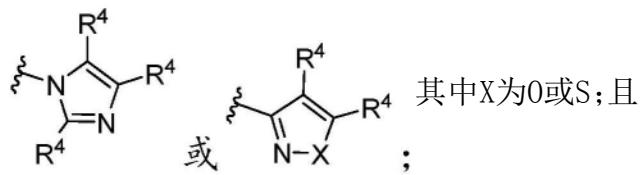


[0316] 在一些实施方案中,R<sup>1</sup>为



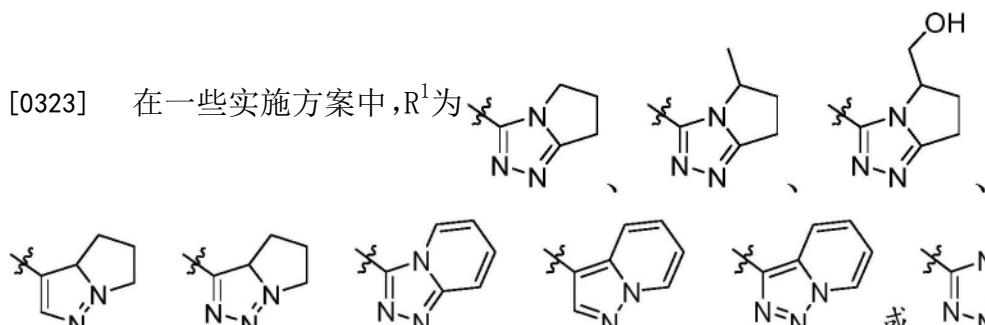
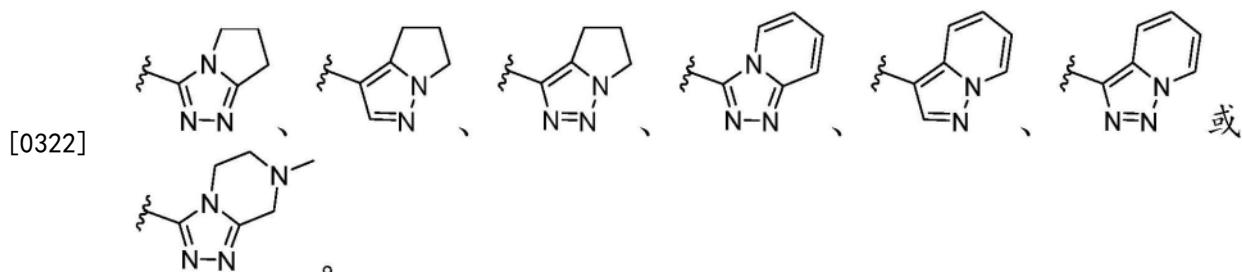
[0318] 在一些实施方案中,R<sup>1</sup>为



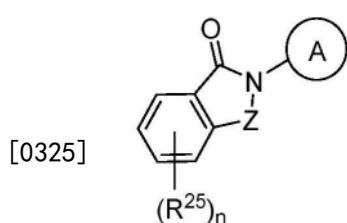


[0320] 一个R<sup>4</sup>和另一个R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>或R<sup>4</sup>与它们所连接的原子一起形成任选地含有一个或两个选自O、N和S的杂原子的5或6元环；其中所述5或6元环是饱和的、不饱和的或芳族的；并且其中所述5或6元环任选地被一个、两个或三个取代基取代，该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>。

[0321] 在一些实施方案中，R<sup>1</sup>为

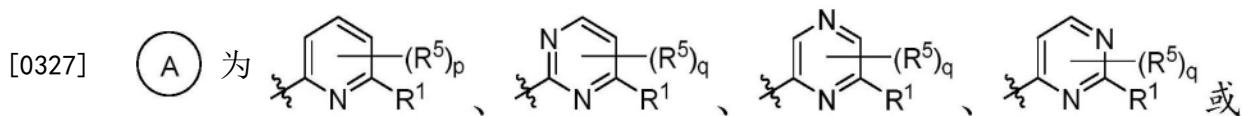


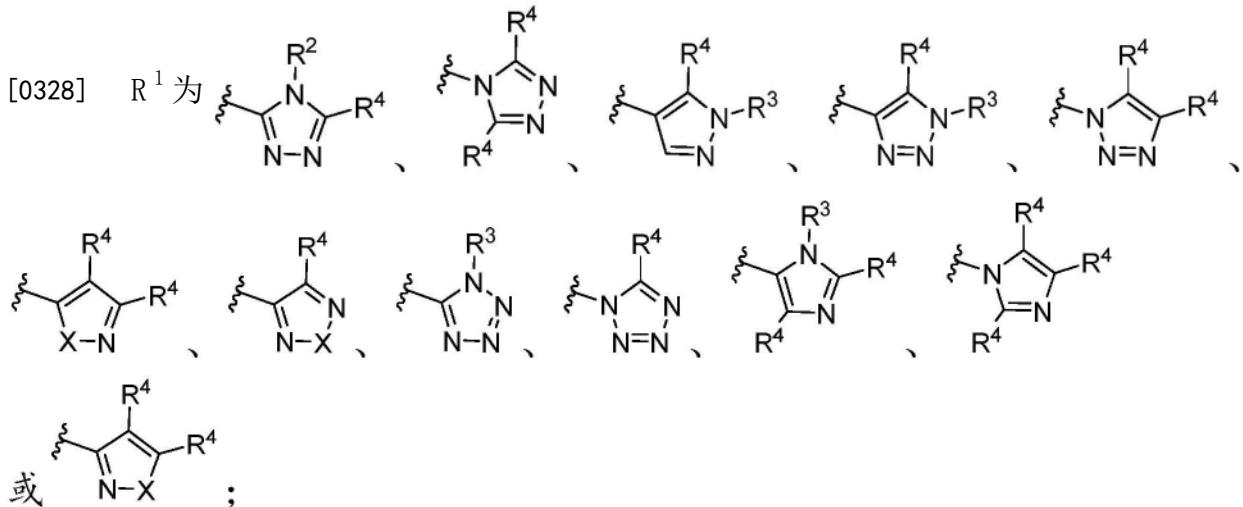
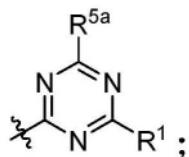
[0324] 在另一个方面，本文描述了式III化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物：



式 III；

[0326] 其中





[0329] Z为0、S、C(=O)、N(R<sup>8</sup>)或C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>;

[0330] X为0或S;

[0331] R<sup>2</sup>为C<sub>3-6</sub>环烷基;

[0332] R<sup>3</sup>选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基;

[0333] 每个R<sup>4</sup>独立地选自氢、卤代、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基;

[0334] 或者一个R<sup>4</sup>和另一个R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>或R<sup>4</sup>与它们所连接的原子一起形成任选地含有一个或两个选自O、N和S的杂原子的5或6元环;其中所述5或6元环是饱和的、不饱和的或芳族的;并且其中所述5或6元环任选地被一个、两个或三个取代基取代,该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>;

[0335] 每个R<sup>5</sup>独立地选自卤素和C<sub>1-6</sub>烷基;

[0336] R<sup>5a</sup>选自氢和C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基;

[0337] 每个R<sup>25</sup>独立地选自卤素、-CN、-OH、-OR<sup>6</sup>、-SR<sup>6</sup>、-S(=O)R<sup>7</sup>、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>7</sup>、-NHS(=O)R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>7</sup>、-C(=O)OR<sup>6</sup>、-OC(=O)R<sup>7</sup>、-C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>C(=O)R<sup>7</sup>、-NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基和稠合C<sub>5-9</sub>杂芳基-环烷基;其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基和稠合C<sub>5-9</sub>杂芳基-环烷基任选地被一个、两个或三个取代基取代,该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>;

[0338] 每个R<sup>6</sup>独立地选自氢、C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基、-C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基-0-C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基、-C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基-C<sub>2-9</sub>杂环、-C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基-C<sub>2-9</sub>杂芳基、C<sub>3-C<sub>8</sub></sub>环烷基、-C<sub>3-C<sub>8</sub></sub>环烷基-苯基和C<sub>2-9</sub>杂环,其中C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基、-C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基-0-C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基、-C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基-C<sub>2-9</sub>杂环、-C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>烷基-C<sub>2-9</sub>杂芳基、C<sub>3-C<sub>8</sub></sub>环烷基、-C<sub>3-C<sub>8</sub></sub>环烷基。

基-苯基和C<sub>2-9</sub>杂环任选地被一个、两个或三个取代基取代,该取代基选自卤代、-OR<sup>8</sup>、-SR<sup>8</sup>、-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>和-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>;或者同一杂原子上的两个R<sup>6</sup>与它们所连接的杂原子一起形成C<sub>2-9</sub>杂环或C<sub>2-9</sub>杂芳基,其中C<sub>2-9</sub>杂环或C<sub>2-9</sub>杂芳基任选地被一个、两个或三个取代基取代,该取代基选自卤代、-OR<sup>8</sup>、-SR<sup>8</sup>、-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>和-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>;

[0339] 每个R<sup>7</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基和C<sub>2-9</sub>杂环,其中C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基和C<sub>2-9</sub>杂环任选地被一个、两个或三个取代基取代,该取代基选自卤代、氧代、-OR<sup>8</sup>、-SR<sup>8</sup>、-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>和-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>;

[0340] 每个R<sup>8</sup>独立地选自氢和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0341] 每个R<sup>9</sup>独立地选自氢、卤素和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0342] 每个R<sup>13</sup>独立地选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基;或者同一杂原子上的两个R<sup>13</sup>与它们所连接的杂原子一起形成C<sub>2-9</sub>杂环;

[0343] 每个R<sup>14</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基;

[0344] n为0、1、2、3或4;

[0345] p为0、1、2或3;且

[0346] q为0、1或2。

[0347] 在一些实施方案中,R<sup>25</sup>选自C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基和稠合C<sub>5-9</sub>杂芳基-环烷基;其中C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基和稠合C<sub>5-9</sub>杂芳基-环烷基任选地被一个、两个或三个取代基取代,该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>。

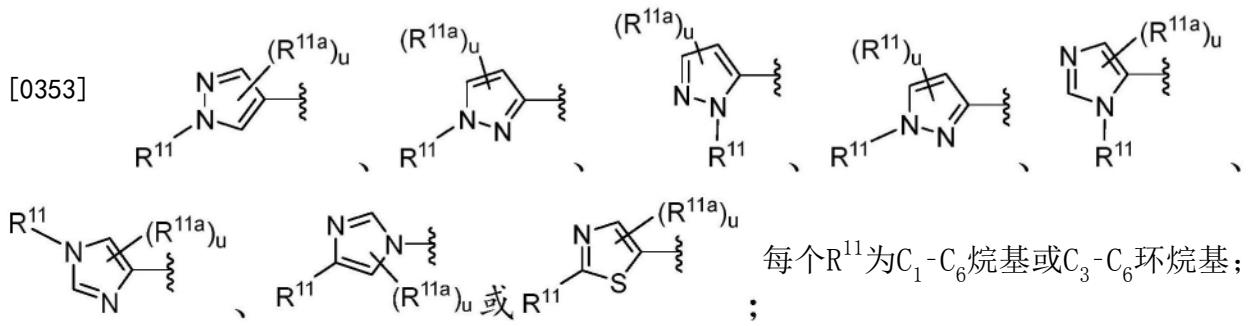
[0348] 在一些实施方案中,R<sup>25</sup>选自C<sub>2-9</sub>杂环和C<sub>1-9</sub>杂芳基;其中C<sub>2-9</sub>杂环和C<sub>1-9</sub>杂芳基任选地被一个、两个或三个取代基取代,该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>。

[0349] 在一些实施方案中,R<sup>25</sup>选自C<sub>2-9</sub>杂环和C<sub>1-9</sub>杂芳基;其中C<sub>2-9</sub>杂环和C<sub>1-9</sub>杂芳基任选地被一个或两个取代基取代,该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>。

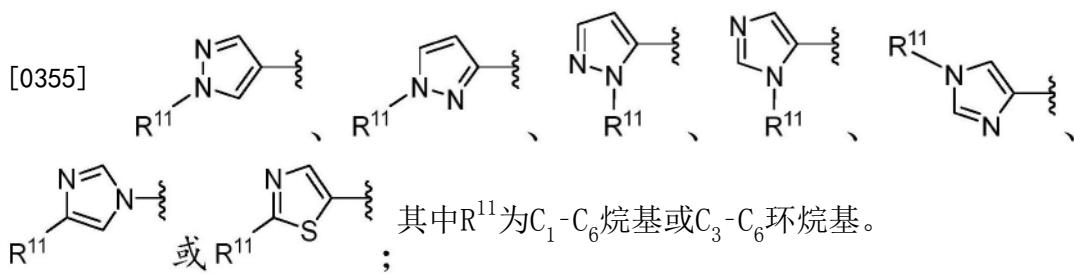
[0350] 在一些实施方案中,R<sup>25</sup>选自吡唑、咪唑、噻唑和吡啶;其中吡唑、咪唑、噻唑和吡啶任选地被一个或两个取代基取代,该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>。

[0351] 在一些实施方案中,R<sup>25</sup>选自吡唑、咪唑、噻唑和吡啶;其中吡唑、咪唑、噻唑和吡啶任选地被一个或两个取代基取代,该取代基选自卤代、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-8</sub>环烷基。

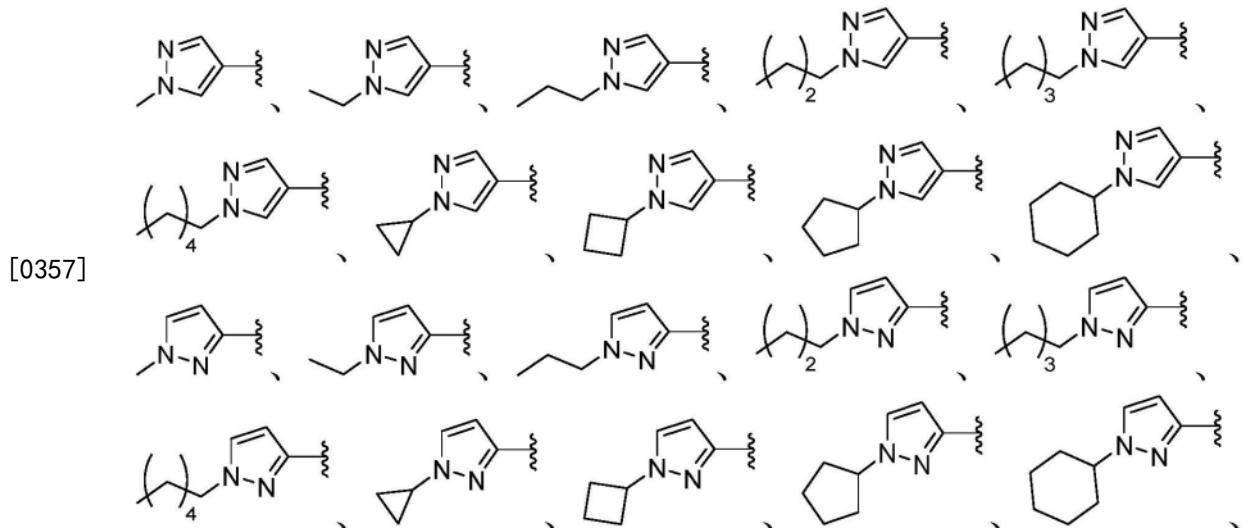
[0352] 在一些实施方案中,R<sup>25</sup>为

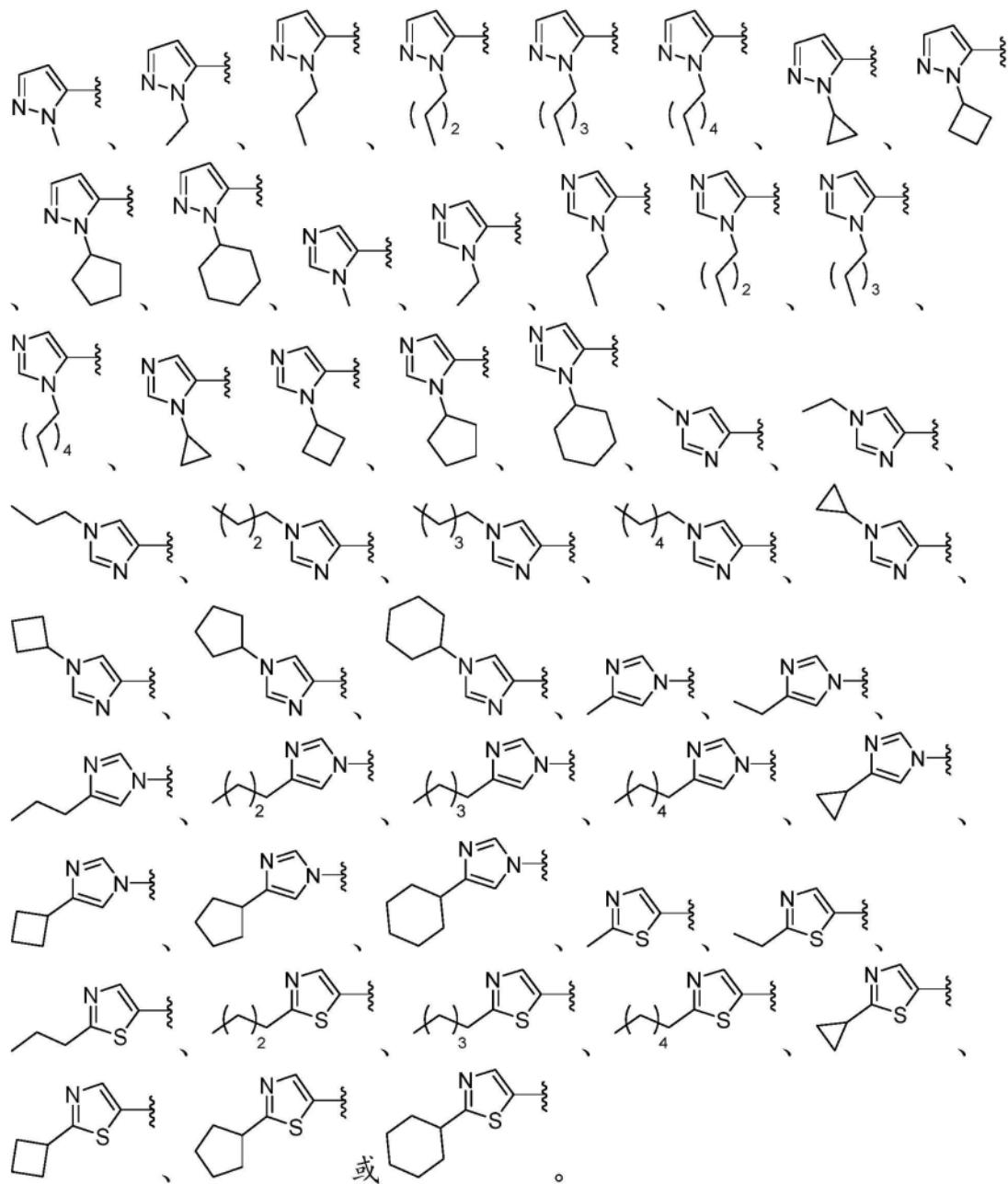


[0354] 在一些实施方案中,  $R^{25}$ 为



[0356] 在一些实施方案中,  $R^{25}$ 为





[0358] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  为

[0359] 其中  $R^{12}$  为卤代、 $C_1-C_6$  烷基或  $C_3-C_6$  环烷基; 且  $m$  为 1 或 2。

[0360] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  选自未取代的吡唑、未取代的咪唑、未取代的噻唑和未取代的吡啶。

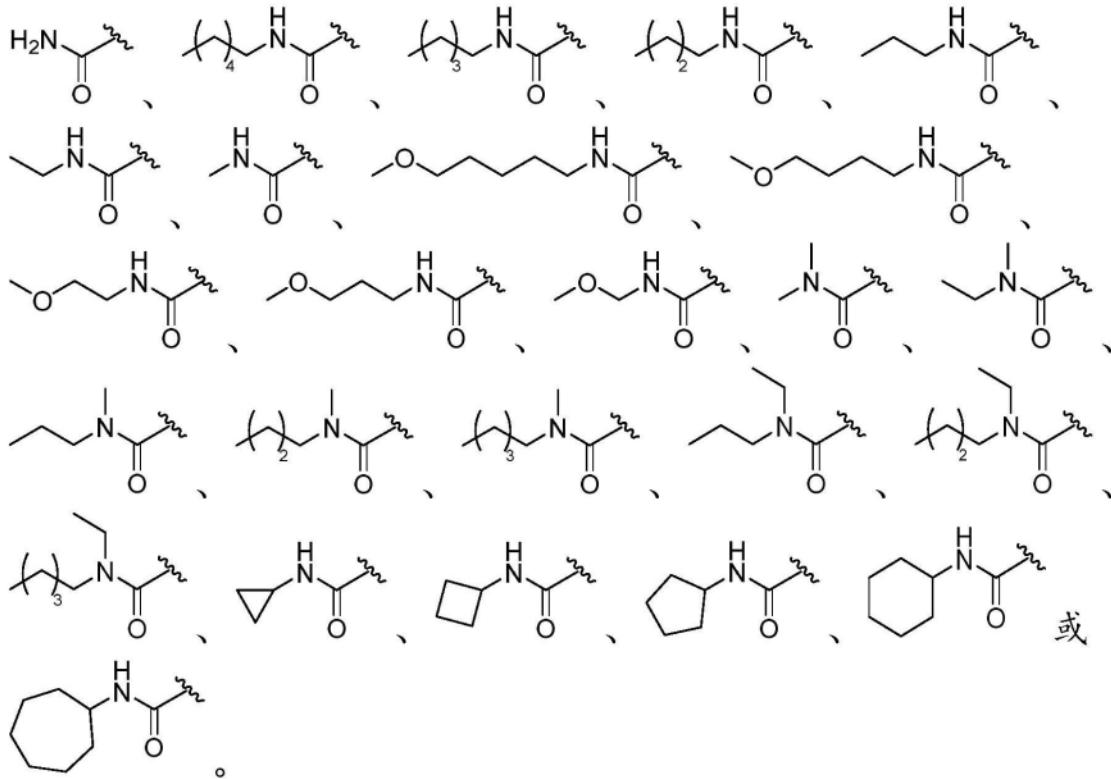
[0361] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  选自嘧啶、吡嗪和哒嗪; 其中嘧啶、吡嗪和哒嗪任选地被一个或两个取代基取代, 该取代基选自卤代、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{3-8}$  环烷基。

[0362] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  选自卤素、 $-OR^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、吡唑、咪唑、噻唑和吡啶; 其中吡唑、咪唑、噻唑和吡啶任选地被一个或两个取代基取代, 该取代基选自卤代、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{3-8}$  环烷基。

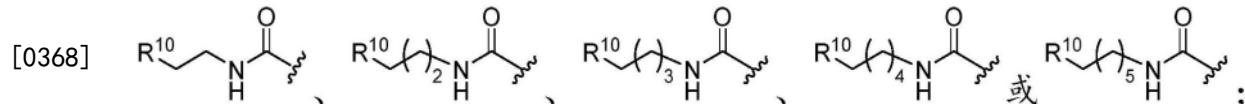
[0363] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  选自卤素、 $-OR^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基和未取代的吡啶。

[0364] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  为  $-C(=O)N(R^6)_2$  且每个  $R^6$  独立地选自氢、 $C_1-C_6$  烷基、 $-C_1-C_6$  烷基- $0-C_1-C_6$  烷基、 $-C_1-C_6$  烷基- $C_{2-9}$  杂环、 $-C_1-C_6$  烷基- $C_{2-9}$  杂芳基、 $C_3-C_8$  环烷基和  $C_{2-9}$  杂环。

[0365] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  为

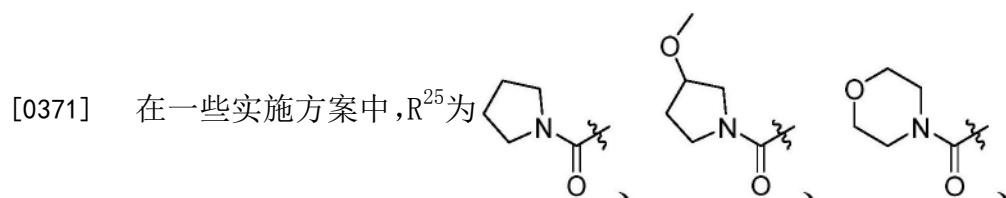


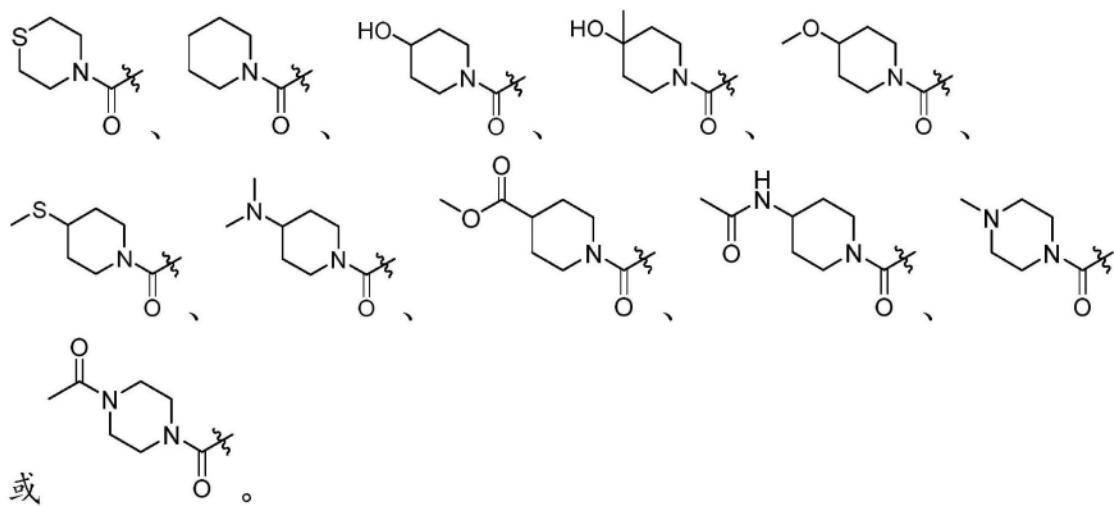
[0367] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  为



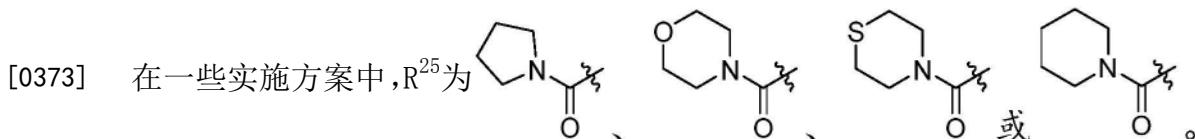
[0369] 其中R<sup>10</sup>为杂芳基。

[0370] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  为  $-C(=O)N(R^6)_2$ , 且同一杂原子上的两个  $R^6$  与它们所连接的杂原子一起形成  $C_{2-9}$  杂环或  $C_{2-9}$  杂芳基, 其中  $C_{2-9}$  杂环或  $C_{2-9}$  杂芳基任选地被一个、两个或三个取代基取代, 该取代基选自卤代、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-C_{1-6}$  烷基、 $-O-C_{1-6}$  烷基、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$  和  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$ 。





[0372] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  为  $-C(=O)N(R^6)_2$  且两个  $R^6$  与它们所连接的杂原子一起形成  $C_{2-9}$  杂环或  $C_{2-9}$  杂芳基。



[0374] 在一些实施方案中,  $R^{25}$  为  $-OR^6$  且  $R^6$  选自  $C_1-C_6$  烷基、 $-C_1-C_6$  烷基- $O-C_1-C_6$  烷基和  $-C_1-C_6$  烷基- $C_{2-9}$  杂环。

[0375] 在一些实施方案中,  $n$  为 0。在一些实施方案中,  $n$  为 1。在一些实施方案中,  $n$  为 2。

[0376] 在一些实施方案中,  $Z$  为  $C(R^9)_2$ 。在一些实施方案中,  $Z$  为  $C(R^9)_2$  且每个  $R^9$  为 H。

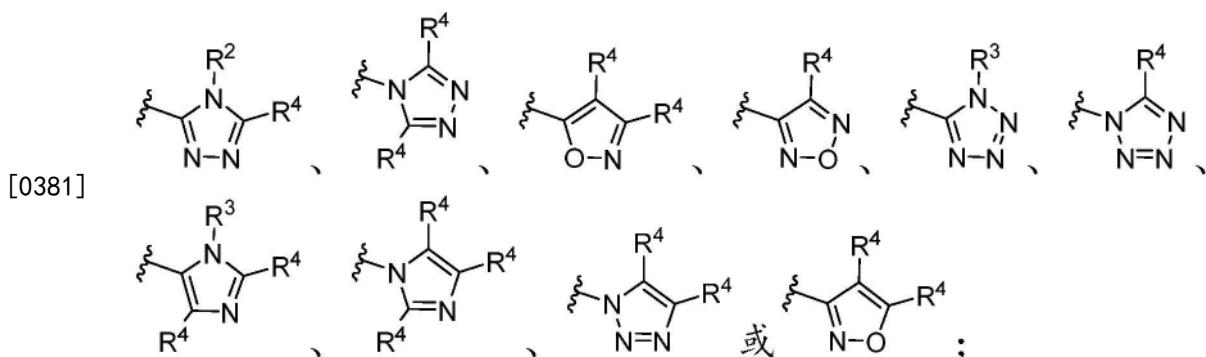
[0377] 在一些实施方案中,  $Z$  为  $N(R^8)$ 。在一些实施方案中,  $Z$  为  $N(R^8)$  且每个  $R^8$  为 H。在一些实施方案中,  $Z$  为  $N(R^8)$  且每个  $R^8$  为  $C_1-C_6$  烷基。

[0378] 在一些实施方案中, (A) 为 。在一些实施方案中,  $p$  为 0。

[0379] 在一些实施方案中, (A) 为 。在一些实施方案中, (A) 为 .

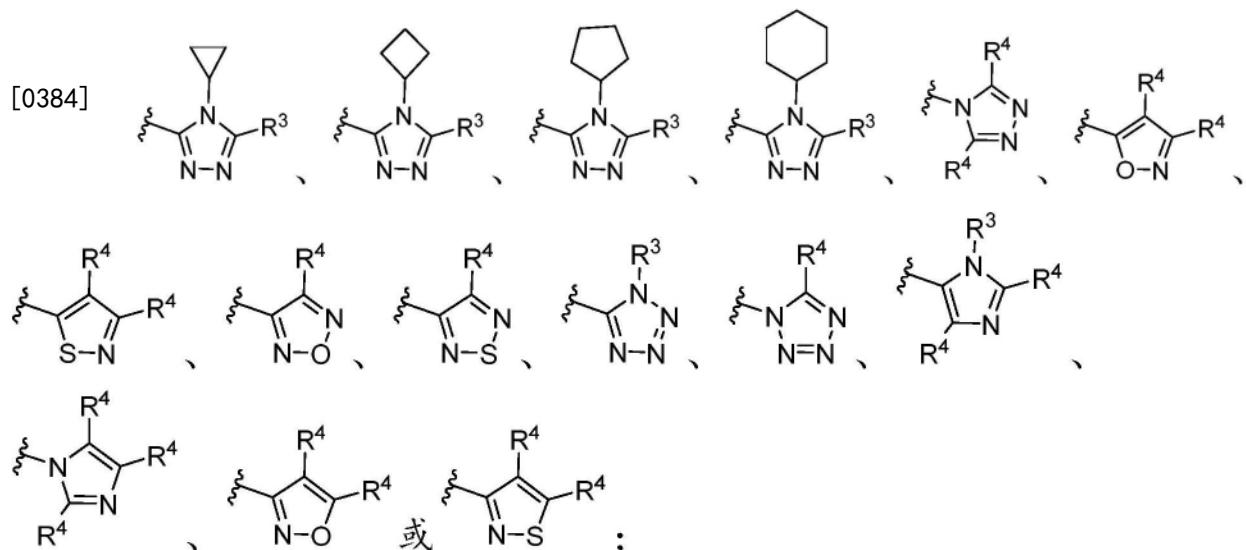
。在一些实施方案中,  $q$  为 0。

[0380] 在一些实施方案中,  $R^1$  为



[0382] 其中R<sup>2</sup>为C<sub>3-6</sub>环烷基;R<sup>3</sup>选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基;每个R<sup>4</sup>独立地选自氢、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基;或者一个R<sup>4</sup>和另一个R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>或R<sup>4</sup>与它们所连接的原子一起形成任选地含有一个或两个选自O、N和S的杂原子的5或6元环;其中所述5或6元环是饱和的、不饱和的或芳族的;并且其中所述5或6元环任选地被一个、两个或三个取代基取代,该取代基选自卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>。

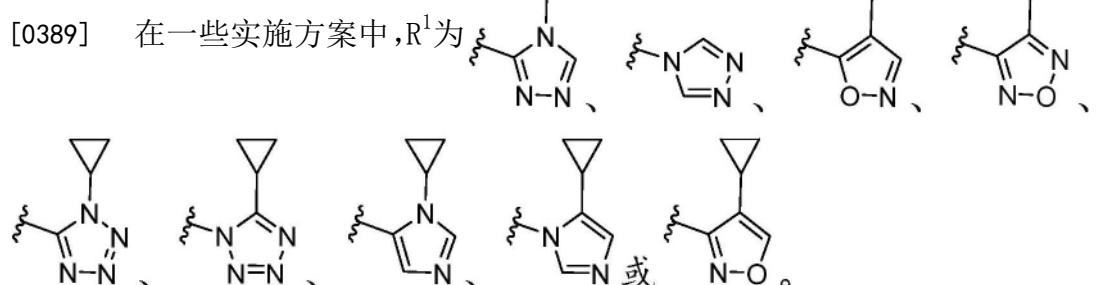
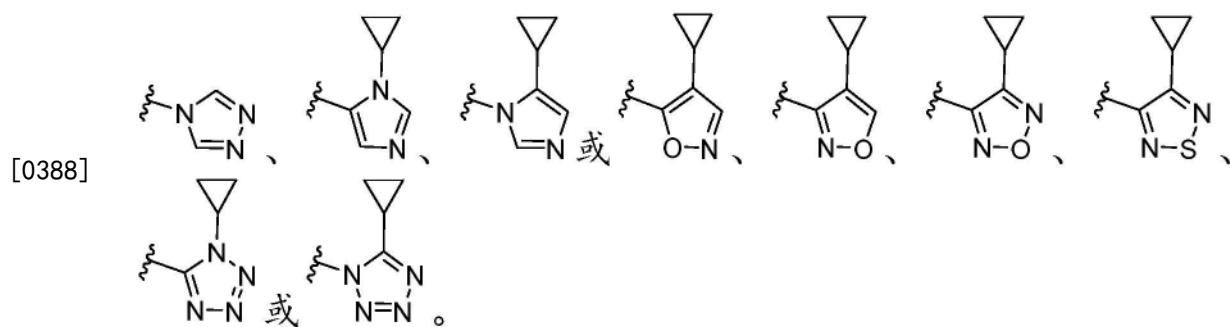
[0383] 在一些实施方案中,R<sup>1</sup>为

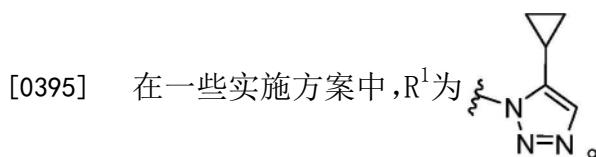
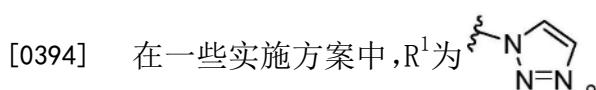
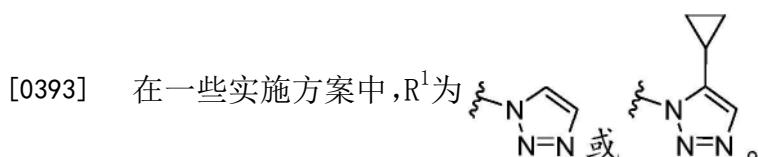
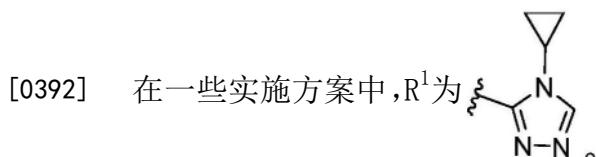
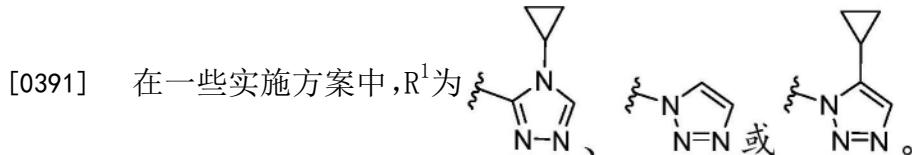
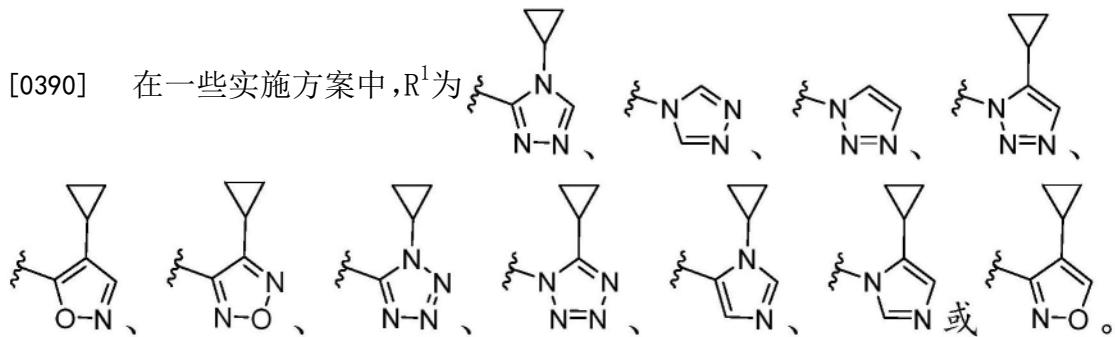


[0385] 其中R<sup>3</sup>选自C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基;且

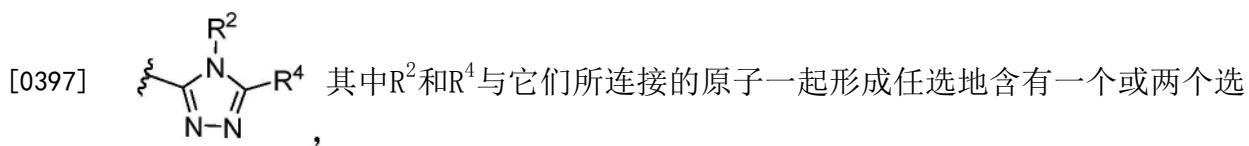
[0386] 每个R<sup>4</sup>独立地选自氢、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基。

[0387] 在一些实施方案中,R<sup>1</sup>为

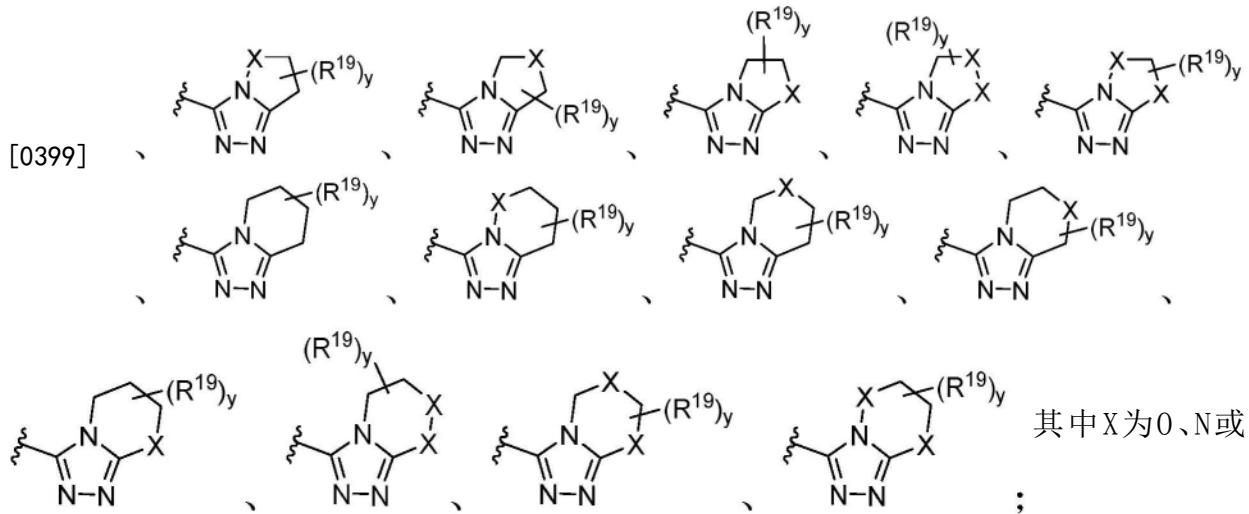




[0396] 在一些实施方案中,  $R^1$  为

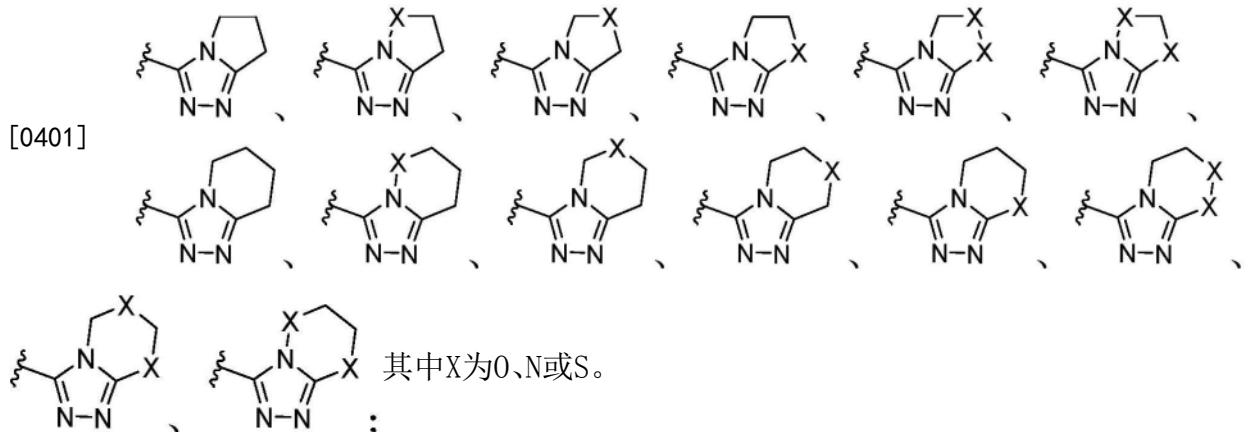


[0398] 在一些实施方案中,  $R^1$  为

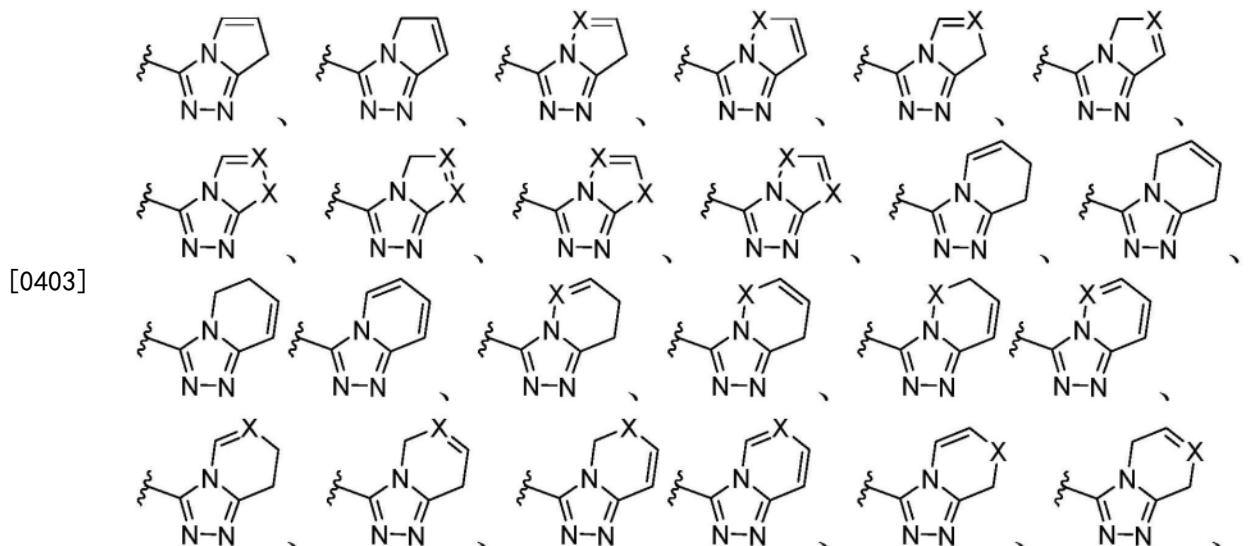


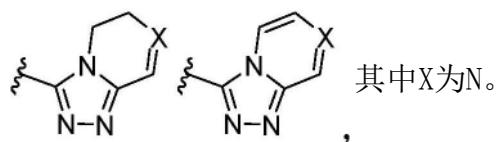
S; 每个R<sup>19</sup>独立地为卤代、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-OH、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-9</sub>杂芳基、-C(=O)R<sup>14</sup>、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>和-N(R<sup>13</sup>)S(=O)R<sup>13</sup>; 且y为0、1、2、3或4。

[0400] 在一些实施方案中,R<sup>1</sup>为

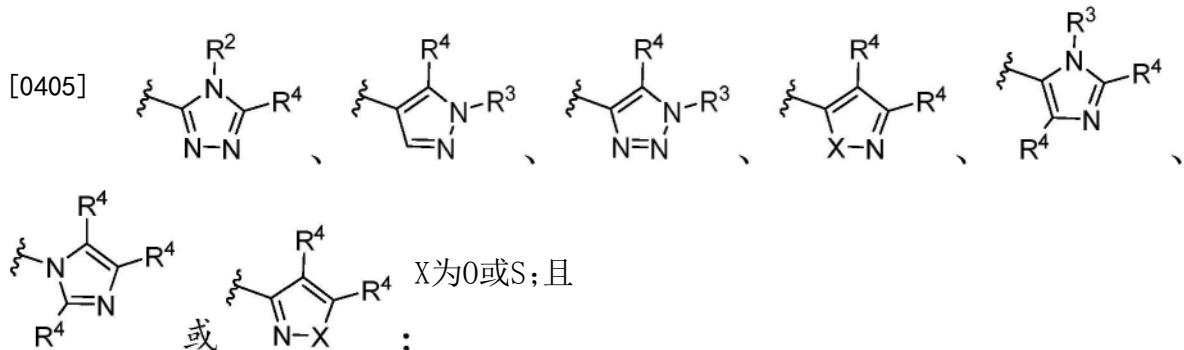


[0402] 在一些实施方案中,R<sup>1</sup>为



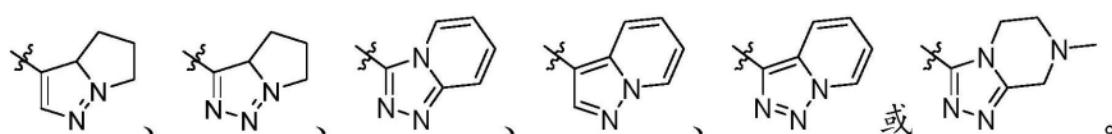
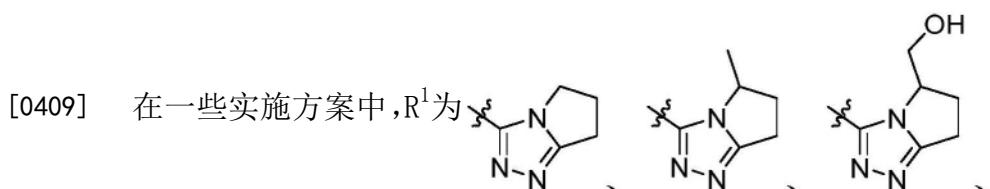
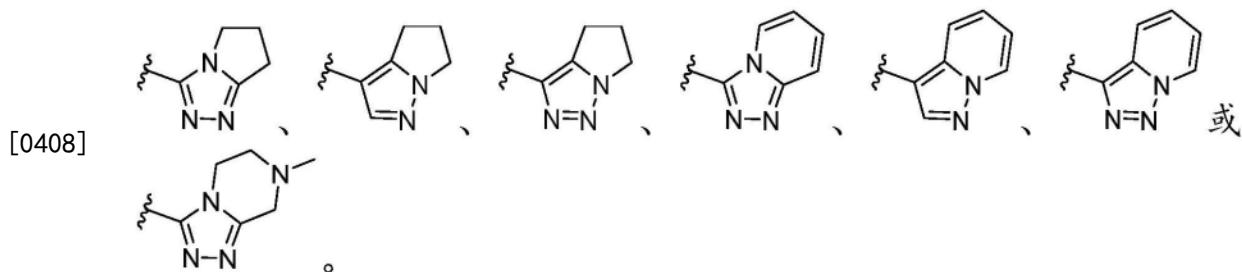


[0404] 在一些实施方案中,  $R^1$  为



[0406] 一个  $R^4$  和另一个  $R^2$ 、 $R^3$  或  $R^4$  与它们所连接的原子一起形成任选地含有一个或两个选自O、N和S的杂原子的5或6元环;其中所述5或6元环是饱和的、不饱和的或芳族的;并且其中所述5或6元环任选地被一个、两个或三个取代基取代,该取代基选自卤代、-CN、 $C_{1-6}$  烷基、- $C_{1-6}$  烷基-OH、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{2-9}$  杂环、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{1-9}$  杂芳基、-C(=O) $R^{14}$ 、-C(=O)OR<sup>13</sup>、-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>14</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup> 和 -N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>。

[0407] 在一些实施方案中,  $R^1$  为



[0410] 在一个方面,本文提出了药物组合物,其包含式I、式II或式III化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0411] 在一个方面,本文提出了治疗有需要的受试者中的非酒精性脂肪性肝炎的方法,其包括向该受试者施用治疗有效量的式I、式II或式III化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种治疗有需要的受试者中的非酒精性脂肪性肝炎的方法,其包括向该受试者施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一

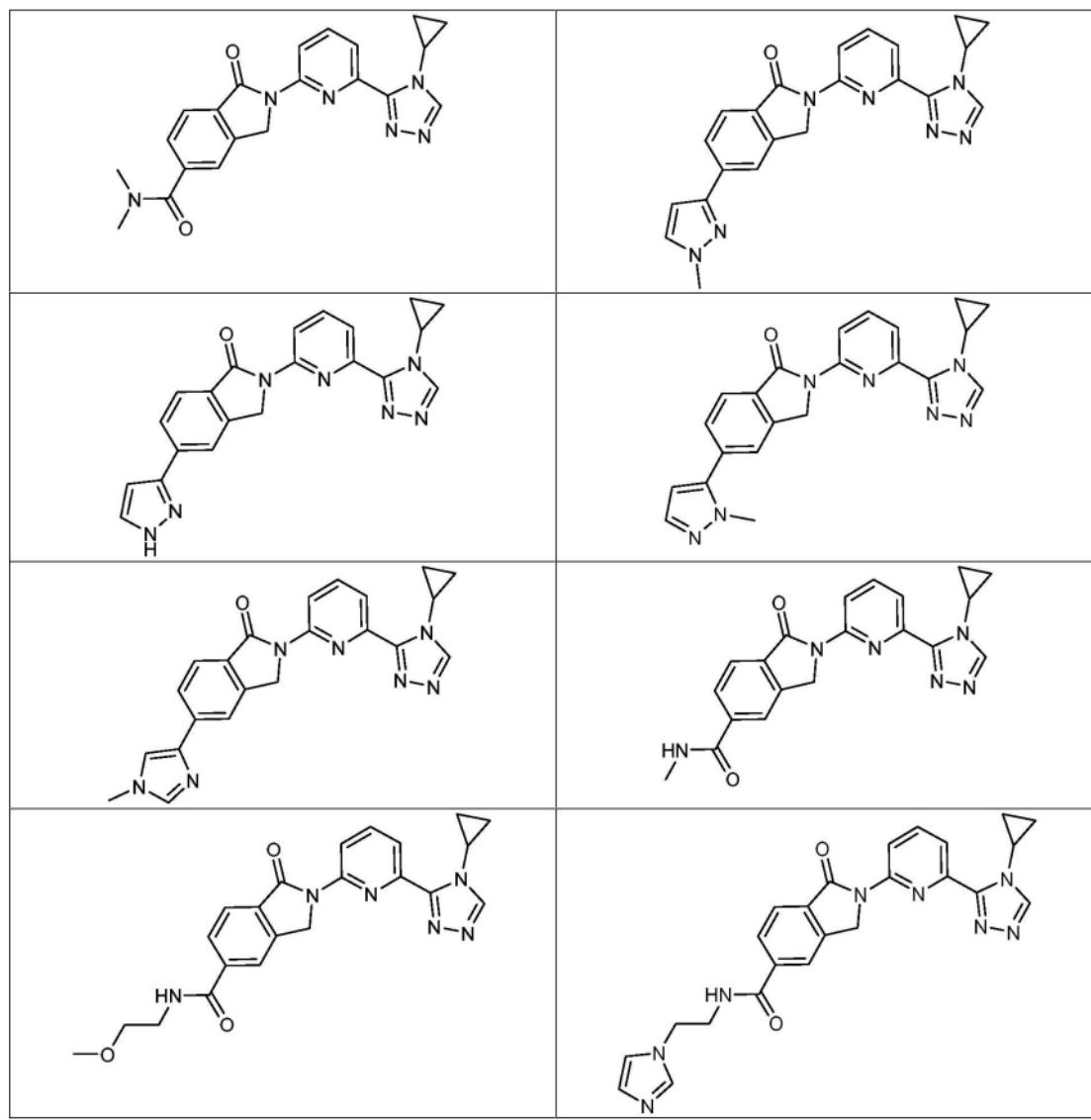
些实施方案中是一种治疗有需要的受试者中的非酒精性脂肪性肝炎的方法,其包括向该受试者施用治疗有效量的式II化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种治疗有需要的受试者中的非酒精性脂肪性肝炎的方法,其包括向该受试者施用治疗有效量的式III化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0412] 在一些实施方案中,本文公开的化合物是化合物1-89中任一种的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

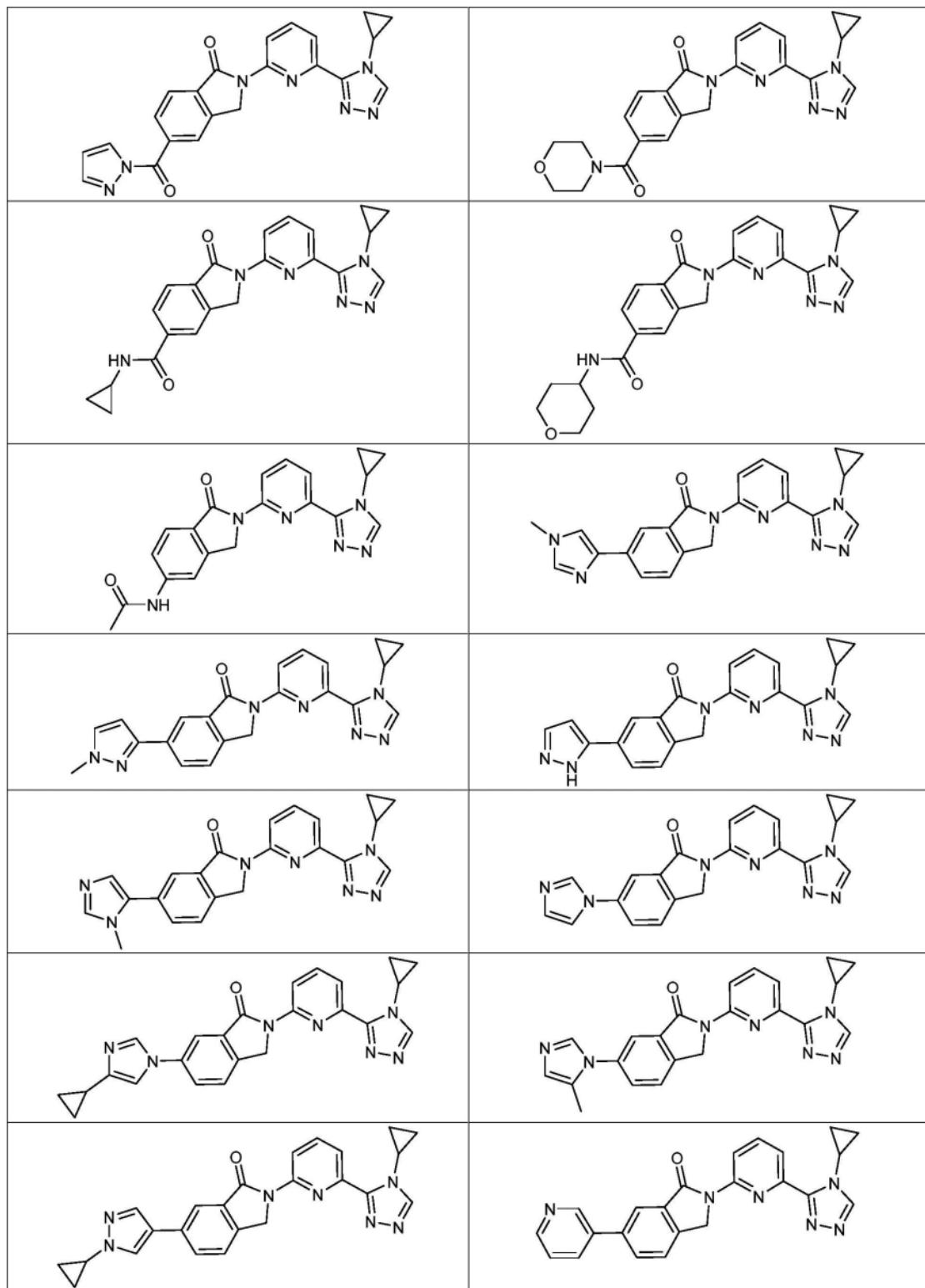
[0413] 在一个方面,本文所述化合物的结构选自表1。

[0414] 表1:

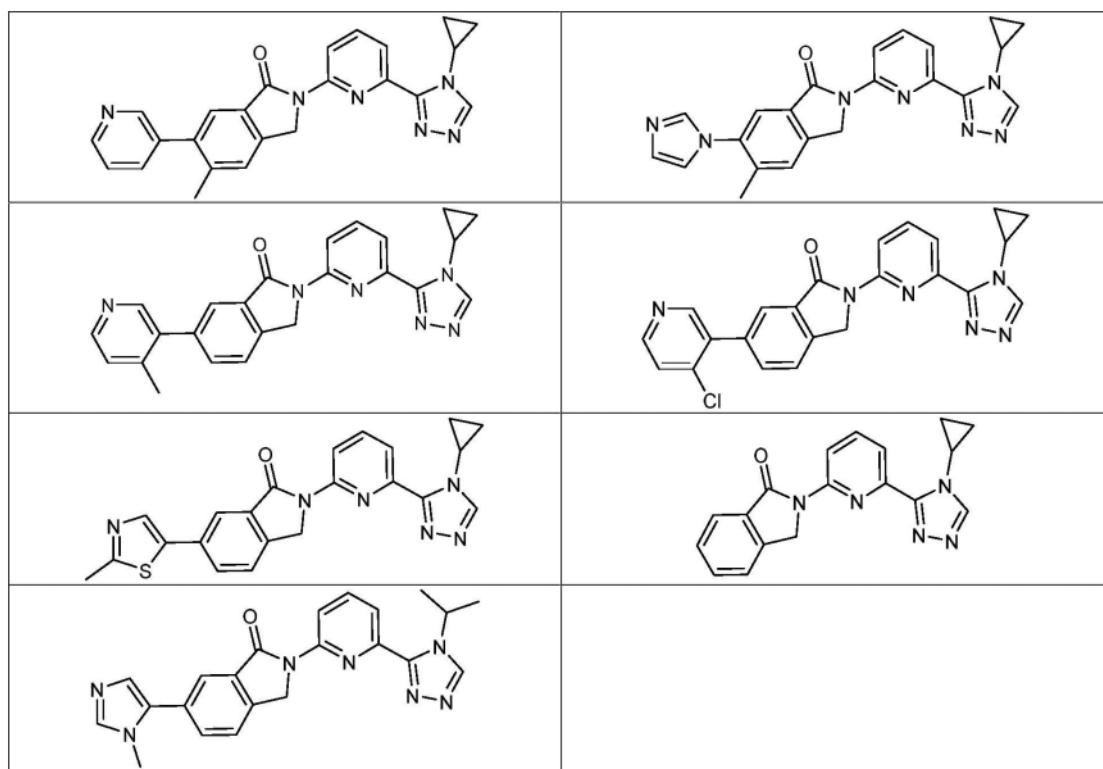
[0415]



[0416]



[0417]



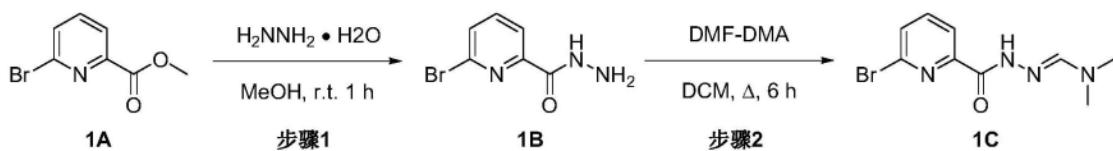
## [0418] 化合物的合成

[0419] 本文所述的化合物使用标准合成技术或使用本领域已知的方法结合本文描述的方法进行合成。另外，本文示出的溶剂、温度及其它反应条件可以变化。

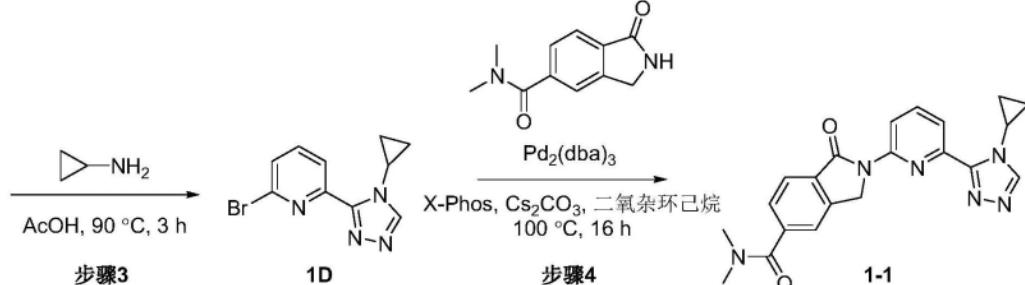
[0420] 用于合成本文所述化合物的起始材料是合成的或者从例如但不限于Sigma-Aldrich、Fluka、Acros Organics、Alfa Aesar等商业来源获得的。本文所述的化合物和具有不同取代基的其它相关化合物使用本文描述的或另外已知的技术和材料合成，包括在March, Advanced Organic Chemistry第4版, (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry第4版., A卷和B卷 (Plenum 2000, 2001) 以及Green和Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis第3版, (Wiley 1999) 中记载的那些技术和材料。制备化合物的一般方法可以利用适当的试剂和条件进行修改，以便引入在本文提供的通式中所见的各种部分。关于保护基的创建及其去除的适用技术的详细描述在Greene和Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley&Sons, New York, NY, 1999以及Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994中描述，它们通过引用其公开内容而并入本文。

[0421] 在一些实施方案中，按照方案1中所示的路线制备化合物，如化合物1。

[0422] 方案1：



[0423]



[0424] 在一些实施方案中,用合适的酰肼化试剂对酚类化合物如1A进行酰肼化,以提供酰肼酚类化合物,如1B。在一些实施方案中,合适的酰肼化剂是水合肼。在一些实施方案中,该酰肼酚类化合物,如1B,与适当的甲酰胺化合物偶联,以提供偶联的酰肼酚类化合物,如1C。在一些实施方案中,合适的甲酰胺化合物是二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛。在一些实施方案中,使偶联的酰肼酚类化合物,如1C,经受合适的反应条件,以提供多环化合物,如1D。在一些实施方案中,合适的反应条件包括用乙酸处理。在一些实施方案中,使多环化合物经受合适的反应条件,以提供化合物1。

[0425] 在一个方面,如实施例中所述合成本文所述的化合物。在整篇说明书中,基团及其取代基由本领域技术人员选择,以提供稳定的部分和化合物。

#### [0426] 化合物的其它形式

[0427] 在一个方面,本文所述的化合物具有一个或多个立构中心,并且各个立构中心独立地以R或S构型存在。本文所述的化合物包括所有非对映异构、对映异构和差向异构形式,及其适当的混合物。本文提供的化合物和方法包括所有顺式(cis)、反式(trans)、顺(syn)、反(anti)、entgegen(E)和zusammen(Z)异构体及其适当的混合物。在某些实施方案中,通过使化合物的外消旋混合物与旋光性拆分剂反应形成一对非对映异构体化合物/盐,分离非对映异构体并回收光学纯的对映异构体,从而将本文所述的化合物制备为其单独的立体异构体。在一些实施方案中,采用本文所述化合物的共价非对映构衍生物进行对映异构体的拆分。在另一个实施方案中,非对映异构体通过基于溶解度差异的分离/拆分技术来分离。在其它实施方案中,立体异构体的分离通过色谱法或通过形成非对映异构盐并通过重结晶或色谱法或其任何组合进行分离来进行。Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981。在一些实施方案中,立体异构体通过立体选择性合成获得。

[0428] 如本文所用的,“药学上可接受的”是指不消除化合物的生物学活性或性质并相对无毒的物质,如载体或稀释剂,即,该物质可施用于个体而不导致不期望的生物学效果或不以有害的方式与包含该化合物的组合物的任何组分相互作用。

[0429] 术语“药学上可接受的盐”是指对所施用的生物体不引起显著刺激,并且不消除化合物的生物活性和性质的化合物的制剂。在一些实施方案中,通过将本文所述的化合物与酸反应而获得药学上可接受的盐。也可以通过将本文所述的化合物与碱反应形成盐而获得药学上可接受的盐。

[0430] 本文所述的化合物可以作为药学上可接受的盐形成和/或使用。药学上可接受的盐的类型包括但不限于：(1) 酸加成盐，它是通过将化合物的游离碱形式与药学上可接受的酸反应而形成的，所述酸包括：无机酸，用以形成盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、偏磷酸盐等；或有机酸，用以形成盐，例如乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、环戊烷丙酸盐、羟基乙酸盐、丙酮酸盐、乳酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、三氟乙酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸盐、肉桂酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、1,2-乙二磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、2-萘磺酸盐、4-甲基双环-[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸盐、葡萄糖酸盐、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-羧酸)盐、3-苯基丙酸盐、三甲基乙酸盐、叔丁基乙酸盐、十二烷基硫酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、羟基萘甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、粘康酸盐、丁酸盐、苯乙酸盐、苯丁酸盐、丙戊酸盐等；(2) 当母体化合物中存在的酸性质子被置换成金属离子例如碱金属离子(例如锂盐、钠盐或钾盐)、碱土金属离子(例如镁盐或钙盐)或铝离子(例如铝盐)时形成的盐。在一些情况下，本文所述的化合物可以与有机碱配位以形成盐，例如但不限于乙醇胺盐、二乙醇胺盐、三乙醇胺盐、氨丁三醇盐、N-甲基葡萄糖胺盐、二环己胺盐或三(羟甲基)甲胺盐。在其它情况下，本文所述的化合物可以与氨基酸形成盐，例如但不限于精氨酸盐、赖氨酸盐等。用来与包含酸性质子的化合物形成盐的可接受的无机碱包括但不限于氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、氢氧化钠等。

[0431] 应当理解，得到的药学上可接受的盐包括其溶剂加成形式。溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂，并且可在与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等结晶的过程中形成。当溶剂是水时，形成水合物，或者当溶剂是醇时，形成醇化物。本文所述的化合物的溶剂化物可以在本文所述的过程期间方便地制备或形成。此外，本文提供的化合物可以以非溶剂化以及溶剂化形式存在。

#### [0432] 给药途径

[0433] 合适的给药途径包括但不限于口服、静脉内、直肠、气雾剂、肠胃外、经眼、经肺、经粘膜、透皮、经阴道、经耳、经鼻和局部给药。另外，仅举例而言，肠胃外递送包括肌肉内、皮下、静脉内、髓内注射，以及鞘内、直接心室内、腹膜内、淋巴内和鼻内注射。

[0434] 在某些实施方案中，如本文所述的化合物以局部而不是系统方式施用，例如，通过将化合物直接注射到器官中，通常在贮库型制品或持续释放制剂中。在具体的实施方案中，长效制剂通过植入(例如皮下或肌肉内)或通过肌肉内注射而施用。此外，在其它实施方案中，在靶向药物递送系统中，例如，在用器官特异性抗体包被的脂质体中递送药物。在这样的实施方案中，脂质体被靶向至器官并被器官选择性摄取。在另外一些其它的实施方案中，本文所述的化合物以快速释放制剂的形式、以延长释放制剂的形式或以中间程度(intermediate)释放制剂的形式提供。在另外一些其它实施方案中，局部施用本文所述的化合物。

#### [0435] 药物组合物/制剂

[0436] 在一些实施方案中，本文所述的化合物被配制成药物组合物。使用一种或多种有利于将活性化合物加工成可在医药上使用的制品的药学上可接受的非活性成分以常规方式配制药物组合物。合适的制剂取决于选定的给药途径。本文所述的药物组合物的概述可见于，例如，Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed

(Easton, Pa.: The Science and Practice of Pharmacy, 第十九版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. 和 Lachman, L. 编, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 以及 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第七版 (Lippincott Williams & Wilkins 1999), 这些文献通过引用其公开内容而并入本文。

[0437] 本文提供了包含式I、式II或式III化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的非活性成分的药物组合物。在一些实施方案中是一种药物组合物, 其包含式I化合物或其药学上可接受的盐, 以及至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中是一种药物组合物, 其包含式II化合物或其药学上可接受的盐, 以及至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中是一种药物组合物, 其包含式III化合物或其药学上可接受的盐, 以及至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中, 本文所述的化合物作为药物组合物施用, 在该药物组合物中, 式I、式II或式III化合物或其药学上可接受的盐与其它活性成分混合, 如同在联合治疗中一样。在其它实施方案中, 该药物组合物包含其它药用或医药剂、载体、佐剂、防腐剂、稳定剂、湿润剂或乳化剂、溶解促进剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲液。在另外一些其它实施方案中, 该药物组合物包含其它在治疗上有价值的物质。

[0438] 如本文使用的药物组合物是指式I、式II或式III化合物或其药学上可接受的盐与其它化学成分(即药学上可接受的非活性成分)如载体、赋形剂、粘合剂、填充剂、悬浮剂、调味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、润湿剂、增塑剂、稳定剂、渗透促进剂、湿润剂、消泡剂、抗氧化剂、防腐剂或其一种或多种组合的混合物。药物组合物有利于向哺乳动物施用该化合物。

[0439] 治疗有效量可以根据疾病的严重程度、受试者的年龄和相对健康状况、所用化合物的效力以及其它因素而广泛不同。所述化合物可以单独使用或作为混合物的组分与一种或多种治疗剂联合使用。

[0440] 本文所述的药物制剂通过合适的给药途径施用至受试者, 合适的给药途径包括但不限于口服、肠胃外(例如, 静脉内、皮下、肌肉内)、鼻内、颊部、局部、直肠或透皮给药途径。本文所述的药物制剂包括但不限于水性液体分散体、自乳化分散体、固溶体、脂质体分散体、气雾剂、固体剂型、粉末、立即释放制剂、控制释放制剂、速溶制剂、片剂、胶囊、丸剂、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲释放制剂、多颗粒制剂, 以及立即释放和控制释放混合型制剂。

[0441] 包含式I、式II或式III化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物以常规方式制备, 例如, 仅作为举例, 利用常规的混合、溶解、制粒、制锭、研磨、乳化、包封、包埋或压制工艺制备。

[0442] 所述药物组合物将包含至少一种式I、式II或式III化合物作为游离酸或游离碱形式或药学上可接受的盐形式的活性成分。另外, 本文所述的方法和药物组合物包括使用N-氧化物(如果合适的话)、结晶形式、无定形相, 以及这些化合物的具有相同类型活性的活性代谢物。在一些实施方案中, 本文所述的化合物以非溶剂化形式或与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等形成的溶剂化形式存在。本文所述的化合物的溶剂化形式也被认为在本文中

公开。

[0443] 包含式I、式II或式III化合物或其药学上可接受的盐的本文所述的药物组合物被配制为任意合适的剂型,包括但不限于水性口服分散体、液体、凝胶、糖浆、酏剂、浆剂、悬浮液、固体口服剂型、控制释放制剂、速熔制剂、泡腾制剂、冻干制剂、片剂、粉末、丸剂、糖锭剂、胶囊、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲释放制剂、多颗粒制剂,以及立即释放和控制释放混合型制剂。

[0444] 口服施用的药物制剂包括由明胶制成的推入配合式胶囊以及由明胶和增塑剂如甘油或山梨糖醇制成的密封软胶囊。推入配合式胶囊包含与诸如乳糖的填充剂、诸如淀粉的粘合剂和/或诸如滑石或硬脂酸镁的润滑剂以及可选的稳定剂混合的活性成分。在一些实施方案中,推入配合式胶囊除胶囊壳和活性成分以外不包含其它任何成分。在软胶囊中,活性化合物溶解或悬浮于合适的液体如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。在一些实施方案中,加入稳定剂。

[0445] 所有用于口服施用的制剂都处于适合该施用的剂量。

[0446] 在一个方面,通过混合式I、式II或式III化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种以下成分来制备固体口服剂型:抗氧化剂、调味剂和载体材料,如粘合剂、悬浮剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、润滑剂、湿润剂和稀释剂。

[0447] 在一些实施方案中,本文公开的固体剂型为片剂(包括混悬片剂、速熔片剂、咀嚼崩解片剂、快速崩解片剂、泡腾片剂或囊片)、丸剂、粉末、胶囊、固体分散体、固溶体、可生物降解剂型、控制释放制剂、脉冲释放剂型、多颗粒剂型、珠子、微丸、颗粒的形式。在其它实施方案中,该药物制剂为粉末形式。在另外一些其它实施方案中,该药物制剂为片剂形式。在其它实施方案中,该药物制剂为胶囊形式。

[0448] 在一些实施方案中,通过混合式I、式II或式III化合物或其药学上可接受的盐的颗粒和一种或多种药物赋形剂形成疏松掺混(bulk blend)组合物来制备固体剂型,例如片剂、泡腾片剂和胶囊。疏松掺混物容易细分成同等有效的单位剂型,如片剂、丸剂和胶囊。在一些实施方案中,单独的单位剂量包含膜包衣。这些制剂通过常规配制技术来制备。

[0449] 常规配制技术包括例如以下方法中的一种或组合:(1)干混,(2)直接压制,(3)碾磨,(4)干法或非水法制粒,(5)湿法制粒,或(6)融合。其它方法包括,例如,喷雾干燥法、锅包衣法、熔融制粒、制粒、流化床喷雾干燥法或包衣法(例如沃斯特(wurster)包衣法)、切向包衣法、顶喷法、压片法、挤出法等。

[0450] 在一些实施方案中,片剂将包含围绕最终的压制片剂的膜。在一些实施方案中,膜包衣可以提供式I、式II或式III化合物或其药学上可接受的盐从制剂中的延迟释放。在其它实施方案中,膜包衣有助于患者的依从性(例如,Opadry<sup>®</sup>包衣或糖包衣)。包含Opadry<sup>®</sup>的膜包衣通常占片剂重量的约1%至约3%。

[0451] 例如,可以通过将上述化合物的制剂的疏松掺混物置于胶囊内来制备胶囊。在一些实施方案中,将制剂(非水性悬浮液和溶液)置于软明胶胶囊中。在其它实施方案中,将制剂置于标准的明胶胶囊或非明胶胶囊如包含HPMC的胶囊中。在其它实施方案中,将制剂置于散布胶囊中,其中该胶囊整个吞服或者在食用食物前打开胶囊并将内容物散布在食物上。

[0452] 在各个实施方案中,将式I、式II或式III化合物或其药学上可接受的盐的颗粒与一种或多种赋形剂干混并压制或冲压成块,如片剂,其具有的硬度足以提供在口服施用后不到约30分钟、不到约35分钟、不到约40分钟、不到约45分钟、不到约50分钟、不到约55分钟或不到约60分钟内基本崩解从而将制剂释放到胃肠液中的药物组合物。

[0453] 在另外其它的实施方案中,还制备了泡腾粉末。已使用泡腾盐来将药物分散在水中以供口服施用。

[0454] 在一些实施方案中,配制药物固体口服剂型以提供活性化合物的控制释放。控制释放是指活性化合物依照所需的曲线在延长的一段时间内从其所掺入的剂型中释放。控制释放曲线包括,例如,持续释放、延长释放、脉冲释放和延迟释放曲线。与立即释放组合物相反,控制释放组合物允许根据预定的曲线,经延长的一段时间,将药剂递送至受试者。这样的释放速率可以在延长的一段时间内提供治疗有效水平的药剂,从而与常规快速释放剂型相比,提供较长的药理反应期,同时使副作用最小化。这样的较长反应期提供了相应的短效立即释放制剂所无法达到的多种固有益处。

[0455] 在一些实施方案中,将本文所述的固体剂型配制为肠溶包衣的延迟释放口服剂型,即,如本文所述的药物组合物的口服剂型,其利用肠溶衣实现在小肠或大肠中的释放。在一个方面,肠溶包衣剂型是压制或模制或挤出的片剂/制模(包衣或未包衣的),其包含活性成分和/或其它组合物成分的颗粒、粉末、微丸、珠子或颗粒,它们自身包衣或未包衣。在一个方面,肠溶包衣的口服剂型是包含微丸、珠子或颗粒的胶囊的形式。

[0456] 使用常规包衣技术如喷雾或锅包衣来施加包衣。包衣厚度必须足以确保口服剂型在到达肠道中的所需局部递送部位前保持完整。

[0457] 在其它实施方案中,使用脉冲剂型递送本文所述的制剂。脉冲剂型能够在控制的延迟时间后的预定时间点或在特定部位提供一个或多个立即释放脉冲。在一个实施方案中,脉冲剂型包括至少两组颗粒(即多颗粒),各组均包含本文所述的制剂。当被哺乳动物摄入时,第一组颗粒提供基本立即剂量的活性化合物。第一组颗粒可以是未包衣的或包含包衣和/或密封剂。在一方面,第二组颗粒包含经包衣的颗粒。第二组颗粒上的包衣提供了摄入后至第二剂量释放之前约2小时至约7小时的延迟。用于药物组合物的合适的包衣在本文中或在本领域中已有描述。

[0458] 在一些实施方案中,提供了包含式I、式II或式III化合物或其药学上可接受的盐的颗粒和至少一种分散剂或悬浮剂的药物制剂,其用于向受试者口服施用。该制剂可以是用于悬浮的粉末和/或颗粒,并且在与水混合时获得基本均匀的悬浮液。

[0459] 在一个方面,用于口服施用的液体制剂剂型为水性悬浮液的形式,其选自包括但不限于药学上可接受的水性口服分散体、乳剂、溶液、酏剂、凝胶和糖浆的组。参见,例如, Singh等人, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 第2版, 第754-757页(2002)。除了式I、式II或式III化合物的颗粒外,该液体剂型还包含添加剂,如:(a) 崩解剂;(b) 分散剂;(c) 湿润剂;(d) 至少一种防腐剂;(e) 粘度增强剂;(f) 至少一种甜味剂;以及(g) 至少一种调味剂。在一些实施方案中,水性分散体可进一步包含结晶抑制剂。

[0460] 包含式I、式II或式III化合物或其药学上可接受的盐的经颊制剂使用多种本领域已知的制剂来施用。例如,这类制剂包括但不限于美国专利4,229,447、4,596,795、4,755,386和5,739,136。另外,本文所述的经颊剂型可进一步包含可生物降解的(可水解的)聚合

物载体,该载体还用于将该剂型粘附至颊部粘膜。对于颊部或舌下给药,组合物可采取以常规方式配制的片剂、锭剂或凝胶剂的形式。

[0461] 在一些实施方案中,将式I、式II或式III化合物或其药学上可接受的盐制备为透皮剂型。在一个实施方案中,本文所述的透皮制剂包含至少三种组分:(1)式I、式II或式III化合物或其药学上可接受的盐的制剂;(2)渗透促进剂;以及(3)水性佐剂。在一些实施方案中,该透皮制剂包含另外的组分,诸如但不限于胶凝剂、乳膏和软膏基质等。在一些实施方案中,该透皮制剂进一步包含织造或非织造的背衬材料,以增强吸收并防止透皮制剂从皮肤上移除。在其它实施方案中,本文所述的透皮制剂可以保持饱和或过饱和状态,以促进向皮肤内的扩散。

[0462] 在一个方面,适合透皮施用本文所述化合物的制剂采用透皮递送装置和透皮递送贴片,并且可以是溶解和/或分散在聚合物或粘合剂中的亲脂性乳剂或缓冲的水溶液。在一个方面,这样的贴片被构造成用于连续、脉冲或按需递送药剂。更进一步地,本文所述化合物的透皮递送可以通过离子电渗贴片等手段来实现。在一个方面,透皮贴片提供了活性化合物的控制递送。在一方面中,透皮装置呈绷带形式,其包含背衬件、含有化合物及可选的载体的储器、可选的以受控和预定速率经较长一段时间将化合物递送至宿主皮肤的速率控制屏障,以及将该装置固定在皮肤上的构件(means)。

[0463] 在一个方面,将式I、式II或式III化合物或其药学上可接受的盐配制为适合肌肉内、皮下或静脉内注射的药物组合物。在一个方面,适用于肌肉内、皮下或静脉内注射的制剂包括生理上可接受的无菌水性或非水性溶液、分散体、悬浮液或乳液,以及用于重建成无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或媒介剂的实例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油、克列莫佛等)、植物油和有机酯,如油酸乙酯。在一些实施方案中,适合皮下注射的制剂含有添加剂,如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂。可注射药物形式的延长吸收可通过使用延迟吸收剂如单硬脂酸铝和明胶来实现。

[0464] 对于静脉内注射,将本文所述的化合物配制在水溶液中,优选生理学相容的缓冲液如汉克斯液、林格液或生理盐水缓冲液中。

[0465] 对于经粘膜给药,在制剂中使用适合于欲透过的屏障的渗透剂。此类渗透剂通常是本领域已知的。对于其它肠胃外注射,适合的制剂包括水性或非水性溶液,优选含有生理学上相容的缓冲液或赋形剂。此类赋形剂是已知的。

[0466] 肠胃外注射可以包括浓注或连续输注。用于注射的制剂可以以单位剂型存在,例如,在添加有防腐剂的安瓿或多剂量容器中。本文所述的药物组合物可以是适合于作为在油性或水性媒介物中的无菌悬浮液、溶液或乳液进行肠胃外注射的形式,并且可含有调配剂,如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。在一个方面,活性成分为粉末形式,以供在使用前用适当的媒介物如无菌无热原水重建。

[0467] 在某些实施方案中,可以采用药物化合物的递送系统,例如,脂质体和乳液。在某些实施方案中,本文提供的组合物还可以包含粘膜粘附性聚合物,其选自,例如,羧甲基纤维素、卡波姆(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯酰胺、聚卡波非、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、藻酸钠和葡聚糖。

[0468] 在一些实施方案中,本文所述的化合物可以局部施用,并且可以配制为多种可局部施用的组合物,如溶液、悬浮液、洗剂、凝胶、糊剂、药棒、香膏、乳膏或软膏。这样的药物化

合物可以包含增溶剂、稳定剂、张度增强剂、缓冲液和防腐剂。

[0469] 联合治疗

[0470] 在某些情况下,将至少一种式I、式II或式III化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种其它治疗剂联合施用是合适的。

[0471] 在一个实施方案中,施用辅助剂增强了一种本文所述化合物的治疗有效性(即,辅助剂本身可能具有极小的治疗益处,但当与另一种治疗剂联合时,对患者的总体治疗益处得到增强)。或者,在一些实施方案中,通过施用一种本文所述化合物和另一种也具有治疗益处的治疗剂(也包括治疗方案),患者获得的益处得到增加。

[0472] 在一个具体的实施方案中,式I、式II或式III化合物或其药学上可接受的盐与第二治疗剂共同施用,其中式I、式II或式III化合物或其药学上可接受的盐以及第二治疗剂调节所治疗的疾病、病症或状况的不同方面,由此提供比单独施用任一治疗剂更大的总体益处。

[0473] 在任何情况下,无论所治疗的疾病、症状或状况如何,患者所经历的总体益处可简单地是两种治疗剂的累加,或者患者可经历协同益处。

[0474] 在某些实施方案中,当本文公开的化合物与一种或多种另外的药剂如另外的治疗有效药物、辅助剂等联合施用时,在配制药物组合物中和/或在治疗方案中将使用不同治疗有效剂量的本文公开的化合物。联合治疗方案中使用的药物和其它药剂的治疗有效剂量可以通过与上文对于活性剂本身阐述的手段类似的一些手段来确定。此外,本文所述的预防/治疗方法包括采用节律给药,即提供更频繁的、更低的剂量,以使毒副作用最小化。在一些实施方案中,联合治疗方案包括这样的治疗方案:其中式I、式II或式III化合物或其药学上可接受的盐的施用在用第二药剂治疗之前、期间或之后开始,并且持续到用第二药剂治疗期间的任意时间或用第二药剂治疗结束后。还包括这样的治疗:其中式I、式II或式III化合物或其药学上可接受的盐和联合使用的第二药剂在治疗期期间同时或在不同时间和/或以逐渐减少或增加的间隔施用。联合治疗还包括在不同时间开始和停止的周期性治疗,以帮助对患者的临床处置。

[0475] 应当理解,可根据多种因素(例如受试者患有的疾病、病症或状况;受试者的年龄、体重、性别、饮食和医疗状况)来修改用于治疗、预防或改善所寻求缓解的状况的剂量方案。因此,在一些情况下,实际使用的剂量方案有所不同,并且在一些实施方案中偏离本文所述的剂量方案。

[0476] 对于本文所述的联合治疗,共同施用的化合物的剂量根据所用的联合药物的类型、所用的具体药物、所治疗的疾病或状况等而不同。在另外的实施方案中,当与一种或多种其它治疗剂共同施用时,本文提供的化合物与一种或多种其它治疗剂同时或相继施用。

[0477] 在联合治疗中,多种治疗剂(其中之一是一种本文所述的化合物)以任意次序施用或甚至同时施用。如果同时施用,仅作为举例,多种治疗剂以单一的统一形式提供,或者以多种形式提供(例如,作为单一丸剂或作为两种分开的丸剂)。

[0478] 式I、式II或式III化合物或其药学上可接受的盐以及联合疗法在疾病或状况发生之前、期间或之后施用,并且施用含有化合物的组合物的时机不同。因此,在一个实施方案中,本文所述的化合物用作预防药,并且连续地施用于倾向于发生状况或疾病的受试者,以便阻止该疾病或状况的发生。在另一个实施方案中,所述化合物和组合物在症状发作期间

或在症状发作之后尽可能快地施用于受试者。在具体的实施方案中，在检测到或怀疑疾病或状况发作之后，在可行的情况下尽可能快地施用本文所述的化合物，并持续对于治疗该疾病所必需的时长。在一些实施方案中，治疗所需的时长可以不同，并且调整治疗时长以适应每个受试者的具体需求。例如，在具体的实施方案中，本文所述的化合物或含有该化合物的制剂施用至少2周、约1个月到约5年。

[0479] 实施例

[0480] 本文公开的化合物通过在以下所示的反应方案中描述的方法来制备。本文提供的程序，与本领域普通有机合成化学家的知识相结合，在一些实施方案中用来制备如本文所公开和请求保护的整个范围的化合物。

[0481] 在制备这些化合物中使用的起始材料和试剂可从商业供应商获得，如Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.)、Bachem (Torrance, Calif.) 或Sigma (St. Louis, Mo.)，或通过本领域技术人员已知的方法按照在诸如以下的参考文献中阐述的程序制得：Fieser和Fieser的Reagents for Organic Synthesis, 第1-17卷 (John Wiley and Sons, 1991)；Rodd的Chemistry of Carbon Compounds, 第1-5卷和增补 (Elsevier Science Publishers, 1989)；Organic Reactions, 第1-40卷 (John Wiley and Sons, 1991), March的Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 第4版) 和Larock的Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)。这些方案仅仅说明在一些实施方案中用来合成本文公开的化合物的一些方法，并且可以对这些方案进行多种修改，并且对于参考本公开内容的本领域技术人员是提示性的。如果需要，可以使用包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱法等常规技术分离并纯化起始材料和中间体以及反应的最终产物。此类材料可以使用包括物理常数和波谱数据在内的常规手段来表征。质子核磁共振谱在Bruker 400MHz波谱仪上获得。波谱以ppm为单位给出，而耦合常数J值以赫兹(Hz)为单位报告。质谱分析在Agilent 6120质谱仪上适当地以ESI或APCI模式进行。

[0482] 本文所用的一些缩写如下：

[0483] DCM:二氯甲烷

[0484] DMAP:4-二甲基氨基吡啶

[0485] DMF:二甲基甲酰胺

[0486] DMF-DMA:N,N-二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛

[0487] EDCI:1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺

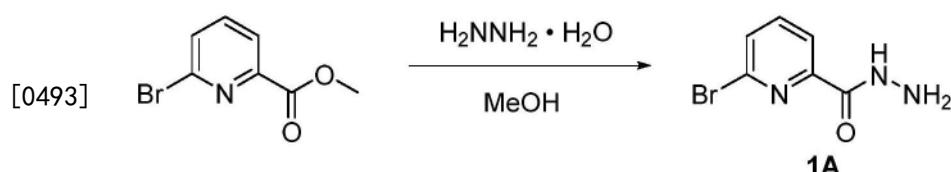
[0488] EtOAc:乙酸乙酯

[0489] EtOH:乙醇

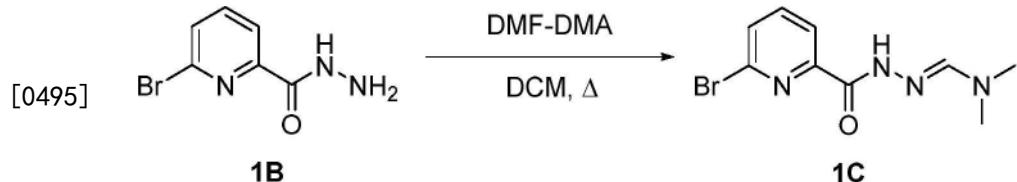
[0490] MeOH:甲醇

[0491] PE:石油醚

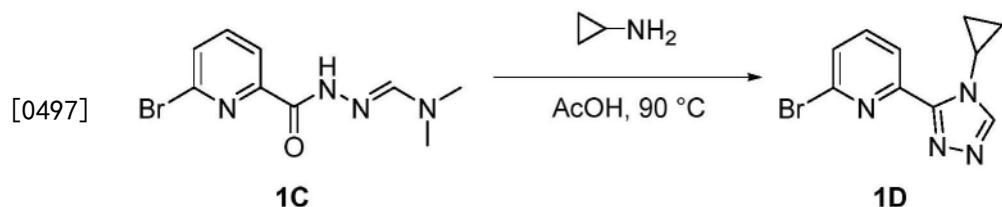
[0492] 实施例1:2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)异吲哚啉-1-酮(化合物1)的制备



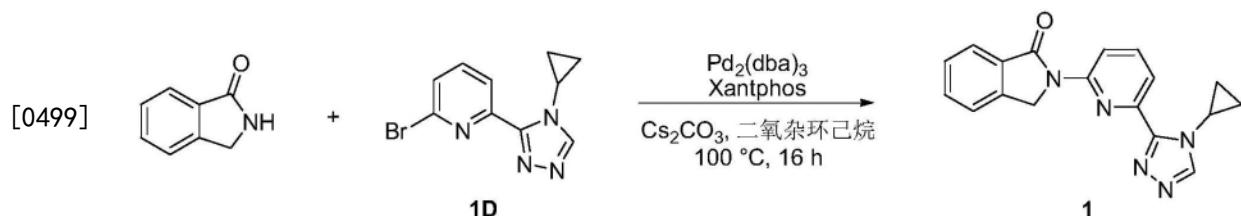
[0494] 在室温下将水合肼(1.16mg, 23.1mmol, 10当量)添加到6-溴吡啶甲酸甲酯(500mg, 2.31mmol, 1.0当量)的MeOH(15mL)溶液中, 然后将反应搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩, 得到所需的酰肼产物1A, 其无需进一步纯化即可使用:<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.84(s, 1H), 8.12(d, J=7.5Hz, 1H), 7.71(t, J=7.7Hz, 1H), 7.62(d, J=7.9Hz, 1H), 4.10(br s, 2H)。



[0496] 将1B(500mg, 2.31mmol, 1.0当量)和DMF-DMA(1.38g, 11.6mmol, 5.0当量)在DCM(10mL)中的溶液回流6小时。冷却后, 将反应混合物减压浓缩, 得到所需产物1C, 其无需进一步纯化即可用于后续步骤。

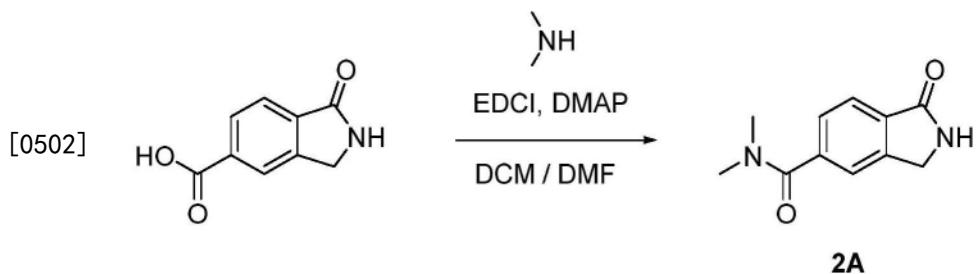


[0498] 在室温下, 将环丙胺(396mg, 6.93mmol, 3.0当量)添加到1C(630mg, 2.31mmol, 1.0当量)在冰醋酸(15ml)中的搅拌溶液中。在90℃下搅拌3小时后, 使反应混合物冷却至室温。减压除去溶剂, 并将残余物通过柱色谱法纯化(PE中的30%-100%EtOAc), 得到500mg1D(>85%纯度)。然后将部分纯化的物质直接用于下一步。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.29(s, 1H), 8.24(d, J=7.7Hz, 1H), 7.70(t, J=7.8Hz, 1H), 7.55(d, J=7.9Hz, 1H), 3.91-3.83(m, 1H), 1.20(q, J=6.9Hz, 2H), 0.93(q, J=6.6Hz, 2H)。

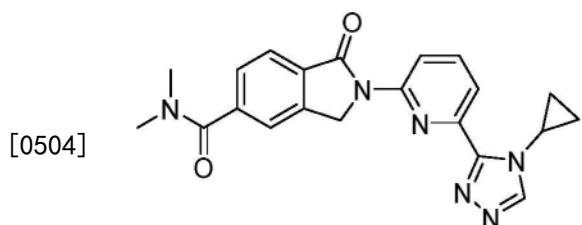


[0500] 在氮气氛下, 将异吲哚啉-1-酮(150mg, 1.13mmol)、1D(300mg, 1.13mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(31mg, 0.034mmol)、Xantphos(20mg, 0.034mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(443mg, 1.36mmol)在二氧杂环己烷(25mL)中的混合物加热至100℃保持16小时。使反应混合物冷却至室温, 过滤, 并将所得滤液减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(DCM中的1-5%MeOH), 得到呈灰白色固体的化合物1(270mg, 75%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.71(s, 1H), 8.64(d, J=8.4Hz, 1H), 8.07(t, J=8Hz, 1H), 7.88-7.83(m, 2H), 7.72(d, J=8.4Hz, 2H), 7.59-7.53(m, 1H), 5.18(s, 2H), 4.12-4.07(m, 1H), 1.14-1.09(m, 2H), 1.0-0.95(m, 2H); ESI m/z 318.1[M+1]<sup>+</sup>。

[0501] 实施例2:2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-N,N-二甲基-1-氧化异吲哚啉-5-甲酰胺(化合物2)的制备



[0503] 在氮气氛下,将1-氧代异吲哚啉-5-甲酸(200mg,1.13mmol,1.0当量)、二甲胺盐酸盐(138mg,1.69mmol,1.5当量)、EDCI(324mg,1.69mmol,1.5当量)、DMAP(276mg,2.26mmol,2.0当量)在DMF(20mL)和DCM(20mL)中的搅拌混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩,并通过硅胶色谱法纯化(PE中的30% - 100% EtOAc),得到2A(140mg,61%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) 87.91(d,J=7.8Hz,1H), 7.55(s,1H), 7.50(d,J=7.9Hz,1H), 6.68(s,1H), 4.49(s,2H), 3.06(d,J=65.0Hz,6H)。



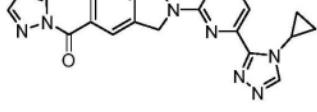
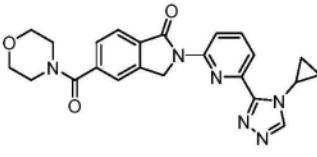
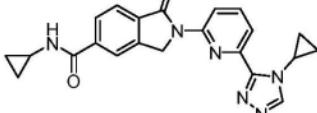
[0505] 按照针对化合物1的程序,用中间体2A代替异吲哚啉-1-酮,合成化合物2,以43%的产率得到产物:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) 88.76(d,J=8.1Hz,1H), 8.37(s,1H), 8.03-7.89(m,3H), 7.63(s,1H), 7.54(d,J=7.8Hz,1H), 5.11(s,2H), 4.02-3.91(m,1H), 3.07(d,J=59.0Hz,6H), 1.14(d,J=6.7Hz,2H), 0.98(d,J=2.8Hz,2H);ESI m/z 389.2[M+1]<sup>+</sup>。

[0506] 按照针对化合物2的程序,用适当的胺代替二甲胺,来合成表2中的化合物3-25。

[0507] 表2

化合物	名称	结构	表征	
3	2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-N-甲基-1-氧化异吲哚啉-5-甲酰胺		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.72 (s, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.08 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.14-4.09 (m, 1H), 2.83 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.02-0.96 (m, 2H); ESI m/z 375.1[M + 1] <sup>+</sup>	
[0508]	4	2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)-1-氧化异吲哚啉-5-甲酰胺		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.77 (s, 2H), 8.65 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11-8.07 (m, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.12 (br, 1H), 3.48 (s, 4H), 3.28 (s, 3H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 1.0 (s, 2H); ESI m/z 418.9[M + 1] <sup>+</sup>
	5	N-(2-(1H-咪唑-1-基)乙基)-2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-1-氧化异吲哚啉-5-甲酰胺		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.16 (s, 1H), 8.95-8.92 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.13-8.08 (m, 2H), 7.96-7.91 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.12-4.10 (m, 2H), 3.77-3.76 (m, 2H), 1.13-1.12 (m, 2H), 1.10 (s, 2H); ESI m/z 454.9 [M + 1] <sup>+</sup>

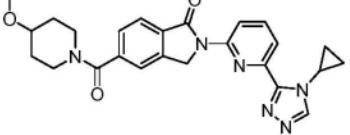
[0509]

6	2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-5-(1H-吡唑-1-羧基)异吲哚啉-1-酮		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.72 (s, 1H), 8.67-8.65 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.5 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.10 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.01 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.77-6.76 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.15-4.10 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.0-0.96 (m, 2H); ESI m/z 412.1 [M + 1] <sup>+</sup>
7	2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-5-(吗啉-4-羧基)异吲哚啉-1-酮		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.71 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.08 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 8 Hz, 2.4 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.66-3.58 (m, 8H), 1.14-1.09 (m, 2H), 1.0-0.96 (m, 2H); ESI m/z 431.1 [M + 1] <sup>+</sup>
8	N-环丙基-2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-1-氧化代异吲哚啉-5-甲酰胺		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.71 (s, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.13-4.08 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 1.15-1.10 (m, 2H), 1.01-0.97 (m, 2H), 0.75-0.70 (m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H); ESI m/z 400.2 [M + 1] <sup>+</sup>

			<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.71 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.13-4.03 (m, 2H), 3.90 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 3.43- 3.38 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.16-1.12 (m, 2H), 1.02-0.98 (m, 2H); ESI m/z 445.2 [M + 1] <sup>+</sup>
[0510]	9	2-(6-(4-环丙基- 4H-1,2,4-三唑- 3-基)吡啶-2- 基)-1-氧化-N- (四氢-2H-吡喃- 4-基)异吲哚啉- 5-甲酰胺	
[0510]	10	2-(6-(4-环丙基- 4H-1,2,4-三唑- 3-基)吡啶-2- 基)-5-(4-甲基哌 嗪-1-羧基)异吲 哚啉-1-酮	
	11	2-(6-(4-环丙基- 4H-1,2,4-三唑- 3-基)吡啶-2- 基)-5-(哌啶-1- 羧基)异吲哚啉- 1-酮	

[0511]

			<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.71 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.82 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 4.15-3.98 (m, 2H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.19-3.06 (m, 1H), 1.88-1.68 (m, 2H), 1.47-1.29 (m, 2H), 1.16-1.07 (m, 2H), 1.01-0.94 (m, 2H); ESI m/z 445.1 [M + 1] <sup>+</sup>
13	2-(6-(4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)-5-(4-hydroxy-4-methylpiperazin-1-yl)-4H-1,2,4-triazole-2-yl)propanoic acid		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.71 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.13-4.06 (m, 2H), 1.60-1.39 (m, 5H), 1.17 (s, 3H), 1.13-1.09 (m, 2H), 1.0-0.96 (m, 2H); ESI m/z 459.1 [M + 1] <sup>+</sup>

			<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.71 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.87 (m, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.96 (br, 1H), 3.48-3.44 (m, 2H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.17 (br, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.49 (s, 1H), 1.43 (s, 1H), 1.15-1.10 (m, 2H), 1.0-0.96 (m, 2H); ESI m/z 459.1 [M + 1] <sup>+</sup>
[0512]	14	2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-5-(4-甲氧基哌啶-1-羧基)异吲哚啉-1-酮	
	15	2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-5-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羧基)异吲哚啉-1-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.71 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.46 (br, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.39-2.33 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.86-1.83 (m, 1H), 1.71-1.68 (m, 1H), 1.39-1.32 (m, 2H), 1.14-1.09 (m, 2H), 1.0-0.95 (m, 2H); ESI m/z 472.2 [M + 1] <sup>+</sup>

[0513]

	16	5-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)-2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)异吲哚啉-1-酮		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.71 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.90 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.69-3.37 (m, 8H), 2.04 (br, 3H), 1.14-1.09 (m, 2H), 1.00-0.96 (m, 2H); ESI m/z 472.1 [M + 1] <sup>+</sup>
[0513]	17	N-(1-(2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-1-氧化异吲哚啉-5-羰基)哌啶-4-基)乙酰胺		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.71 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.91-7.86 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.33 (br, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.645-3.52 (m, 1H), 3.16-3.00 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.29-1.24 (m, 4H), 1.14-1.09 (m, 2H), 1.00-0.96 (m, 2H); ESI m/z 486.1 [M + 1] <sup>+</sup>
	18	2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-5-(吡咯烷-1-羰基)异吲哚啉-1-酮		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.72 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.50 (t, 6.4 Hz, 2H), 3.40-3.37 (m, 2H), 1.91-1.81 (m 4H), 1.12-1.07 (m 4H), 1.00-0.96 (m, 2H); ESI m/z 415.1[M + 1] <sup>+</sup>

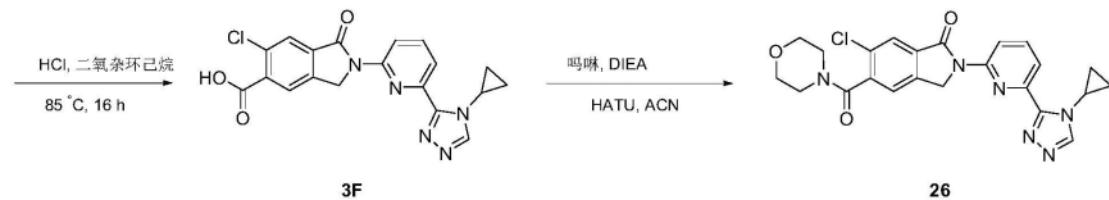
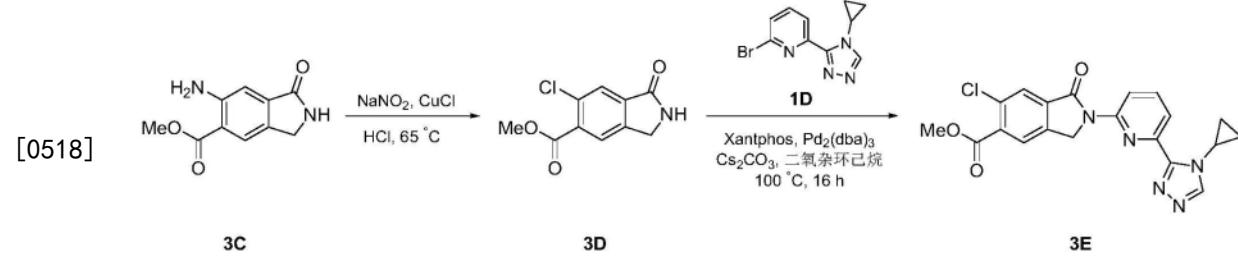
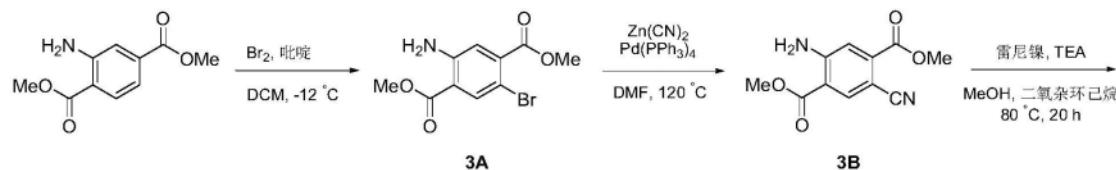
[0514]

19	5-(氮杂环丁烷-1-羰基)-2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)异吲哚啉-1-酮		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.74 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.0-7.91 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.30 (tt, <i>J</i> = 7.6 Hz, 4H), 3.97-3.91 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 1.16-1.11 (m, 2H), 0.98-0.94 (m, 2H); ESI m/z 401.1[M + 1] <sup>+</sup>
20	2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-5-(3-氧化哌嗪-1-羰基)异吲哚啉-1-酮		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.70 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.14-8.07 (m, 2H), 7.90 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.14-4.06 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.25 (s, 2H), 1.13-1.09 (m, 2H), 1.00-0.96 (m, 2H); ESI m/z 444.0 [M + 1] <sup>+</sup>
21	5-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)异吲哚啉-1-酮		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.75 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.0-7.92 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.48-4.41 (m, 2H), 4.26 (s, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.30 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 3.18 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.68 (s, 1H), 1.13 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 0.97 (s, 2H); ESI m/z 457.1[M + 1] <sup>+</sup>

22	(R)-2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-5-(3-甲氧基吡咯烷-1-羧基)异吲哚啉-1-酮		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.72 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.11-8.07 (m, 1H), 7.90-7.87 (m, 3H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.12-3.95 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.13 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 0.99 (s, 2H); ESI m/z 445.1 [M + 1] <sup>+</sup>
[0515]	23 甲基 1-(2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧基)哌啶-4-甲酸酯		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.78 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.02-7.93 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.11-2.82 (s, 3H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.11-1.73 (m, 4H), 1.22-1.16 (m, 2H), 1.01 (s, 2H); ESI m/z 487.1 [M + 1] <sup>+</sup>
	24 2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-5-(硫代吗啉-4-羧基)异吲哚啉-1-酮		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.70 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.97-3.85 (m, 2H), 3.61-3.50 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 4H), 1.14-1.09 (m, 2H), 1.00-0.96 (m, 2H); ESI m/z 447.0 [M + 1] <sup>+</sup>

[0516]	25	2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-5-(4-(甲基硫基)哌啶-1-羰基)异吲哚啉-1-酮		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.50 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01-7.94 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.48 (br, 1H), 3.94 (t, 6.8 Hz, 1H), 3.67 (br, 1H), 3.17 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.13-1.95 (m, 5H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.16-1.12 (m, 2H), 0.99-0.95 (m, 2H); ESI m/z 475.0[M + 1] <sup>+</sup>
--------	----	---	--	---

[0517] 实施例3:6-氯-2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-5-(吗啉-4-羰基)异吲哚啉-1-酮(化合物26)的制备



[0519] 在1小时内,将溴(7.43mL,0.14mol)逐滴添加到2-氨基对苯二酸二甲酯(25.0g,0.12mol)和吡啶(19mL,0.24mol)在二氯甲烷(500mL)中的-12℃悬浮液中。添加后,使反应混合物升温至环境温度并搅拌过夜。将混合物浓缩并将残余物从95%乙醇中重结晶,得到呈黄色固体的化合物3A(20g,58%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ 88.09(s,1H),7.05(s,1H),3.90(d,J=10.8Hz,6H),1.59(s,2H);ESI m/z 289.2,291.2[M+1]<sup>+</sup>。

[0520] 将3A(20.0g,69.4mmol)、氰化锌(II)(9.37g,83.3mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(4.0g,3.47mmol)的混合物悬浮在DMF(200mL)中,将反应混合物脱气并用氩气吹扫。将反应

混合物在120℃下加热1小时,然后真空浓缩。将残余物与热水(200mL)一起研磨,并通过过滤收集产物,得到呈黄色固体的中间体3B(11.2g,70%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ8.11(s,1H),7.63(s,2H),7.52(s,1H),3.88(s,3H),3.84(s,3H);ESI m/z 235.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0521] 将雷尼镍(1g)添加到3B(4g,17.1mmol)在MeOH(150mL)、TEA(20mL)和二氧杂环己烷(100mL)中的混合物中。将反应混合物在0.5MPa的H<sub>2</sub>下在80℃下搅拌20小时。将反应混合物过滤并将滤液在真空下浓缩。产物通过快速硅胶色谱法纯化(DCM中的1-2%MeOH),得到呈黄色固体的3C(2.9g,82%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ8.61(s,1H),7.87(s,1H),7.07(s,1H),6.78(s,2H),4.21(s,2H),3.82(s,3H);ESI m/z 207.3[M+H]<sup>+</sup>。

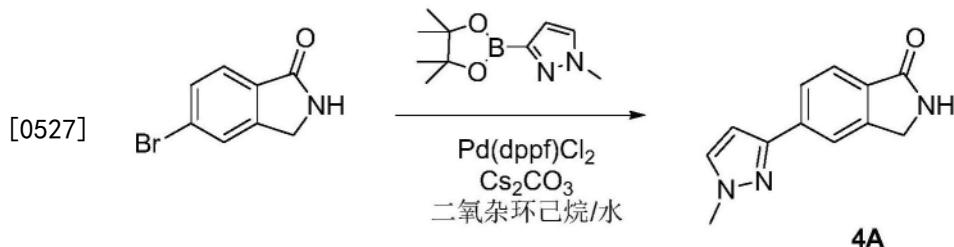
[0522] 在0℃下,将亚硝酸钠(1.94g,28.1mmol)的水(40mL)溶液添加至3C(2.9g,14.06mmol)在浓HCl(100mL)中的悬浮液中。在0℃下搅拌10分钟后,加入浓HCl(100mL)中的氯化铜(I)(2.88g,28.1mmol),并将反应混合物在65℃下搅拌1小时。使反应混合物冷却至室温,用水(100mL)稀释,并将混合物用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。合并的有机级分用盐水(20mL)洗涤,用硫酸钠干燥并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(DCM中的3%MeOH),得到呈黄色固体的3D(723mg,23%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ7.94(s,1H),7.89(s,1H),4.48(s,2H),3.98(s,3H);ESI m/z 226.0,228.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0523] 在氮气氛下,将3D(400mg,1.77mmol)、中间体1D(470mg,1.77mmol)、碳酸铯(1.15g,3.54mmol)、Xantphos(1.02g,0.09mmol)和Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(49mg,0.05mmol)在二氧杂环己烷(40mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。将该混合物减压浓缩,并通过硅胶色谱法纯化(DCM中的0.5%-1.5%MeOH),得到呈白色固体的3E(354mg,49%产率):ESI m/z 410.1,412.1[M+H]<sup>+</sup>。

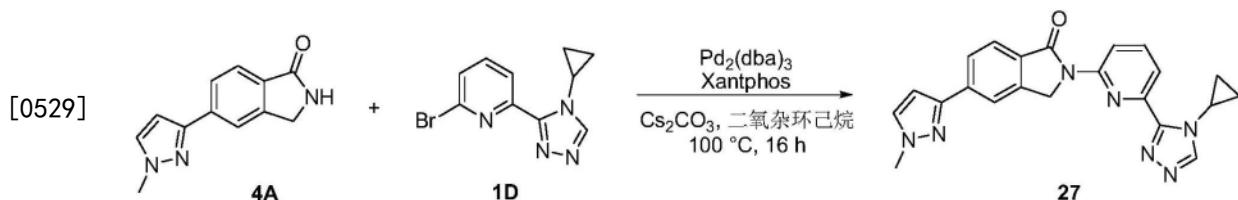
[0524] 将3E(150mg,0.37mmol)在HCl(6M,10mL)和二氧杂环己烷(10mL)中的悬浮液在85℃下搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩,得到呈黄色固体的甲酸酯3F(120mg,83%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ8.72(dd,J=7.6Hz,1.2Hz),8.25(s,1H),8.03-8.01(m,2H),7.97(s,1H),5.10(s,2H),3.94-3.88(m,1H),1.12(q,J=6.4Hz,2H),0.99-0.95(m,2H);ESI m/z 396.0,397.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0525] 将3F(60mg,0.15mmol)、吗啉(26mg,0.30mmol)、HATU(86mg,0.23mmol)和DIEA(1mL)在ACN(6mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物在真空下浓缩,并通过硅胶色谱法纯化(DCM中的1-2%MeOH),得到呈白色固体的化合物25(45mg,64%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ8.71(s,1H),8.61(d,J=8Hz,1H),8.10(t,J=8Hz,1H),7.96(s,1H),7.91(d,J=6.8Hz,1H),7.78(s,1H),5.25-5.15(m,2H),4.10-4.05(m,1H),3.68(s,4H),3.57-3.54(m,2H),3.19-3.16(m,2H),1.12-1.11(m,2H),0.99-0.98(m,2H);ESI m/z 465.0,466.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0526] 实施例4:6-氯-2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-5-(吗啉-4-羰基)异吲哚啉-1-酮(化合物27)的制备



[0528] 在氮气氛下,将化合物5-溴异吲哚啉-1-酮(200mg,0.94mmol,1.0当量)、1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(215mg,1.04mmol,1.1当量)、碳酸铯(922mg,2.83mmol,1.2当量)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(21mg,0.03mmol)在1,4-二氧杂环己烷(15mL)和水(2mL)中的混合物在100℃下搅拌16小时。冷却至室温后,将反应混合物过滤并将滤液减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(PE中的30%-100%EtOAc),得到4A(120mg,60%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ7.96(s,1H),7.89(d,J=0.8Hz,2H),7.43(d,J=2.2Hz,1H),6.62(d,J=2.3Hz,1H),6.36(s,1H),4.48(s,2H),3.99(s,3H)。



[0530] 在氮气氛下,将化合物4A(81mg,0.38mmol,1.0当量)、化合物1D(78mg,0.38mmol,1.0当量)、碳酸铯(148mg,0.46mmol,1.2当量)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(10mg,0.01mmol)、X-Phos(5mg,0.01mmol)在1,4-二氧杂环己烷(10mL)中的混合物在100℃下搅拌16小时。使反应混合物冷却至室温,过滤,并将所得滤液减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(DCM中的1%-5%MeOH),并将残余物在乙醚(20mL)中搅拌1小时。滤出固体,得到27(58mg,39%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ8.77(d,J=8.3Hz,1H),8.31(s,1H),8.05-7.86(m,5H),7.43(d,J=2.1Hz,1H),6.64(d,J=2.2Hz,1H),5.09(s,2H),3.99(s,4H),1.16(d,J=6.8Hz,2H),1.00(d,J=3.7Hz,2H);ESI m/z 398.1[M+1]<sup>+</sup>。

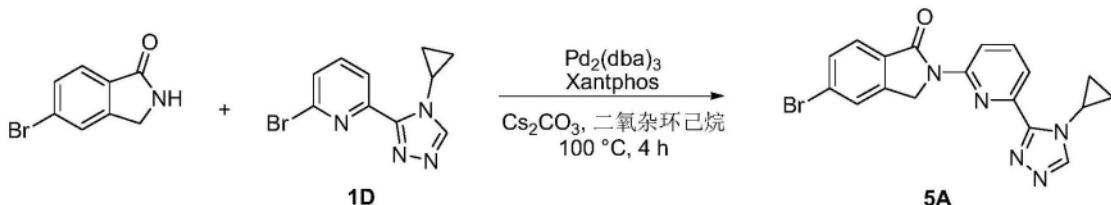
[0531] 按照针对化合物27的程序,用适当的硼酸酯代替1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑,合成表3中的化合物28-30。

[0532] 表3

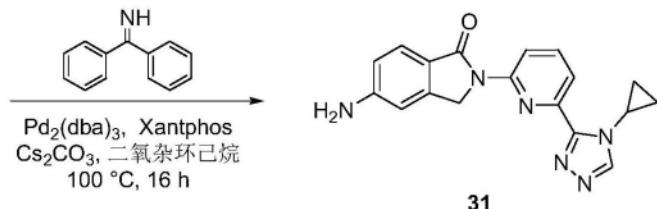
化合物	名称	结构	表征
[0533] 28	2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-5-(1H-吡唑-3-基)异吲哚啉-1-酮		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.12 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.18-7.87 (m, 6H), 6.88 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.13 (s, 1H), 1.14 (d, J = 6 Hz, 4H); ESI m/z 384.1 [M + 1] <sup>+</sup>

			<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.77 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, 0.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.95 (s, 4H), 1.16-1.11 (m, 2H), 0.99-0.95 (m, 2H); ESI m/z 398.2 [M + 1] <sup>+</sup>
[0534]	29	2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)异吲哚啉-1-酮	
[0534]	30	2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)异吲哚啉-1-酮	

[0535] 实施例5:5-氨基-2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)异吲哚啉-1-酮(化合物31)的制备



[0536]

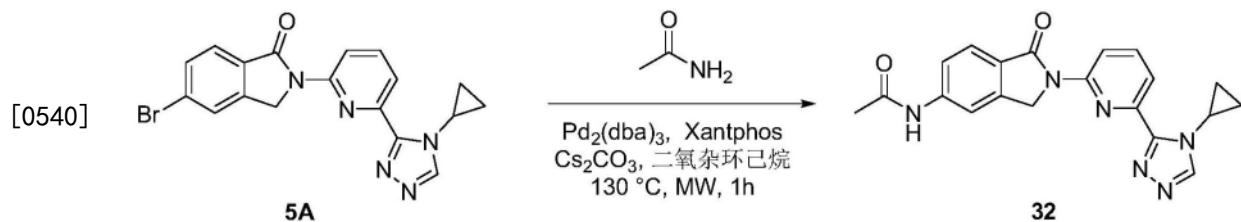


[0537] 将5-溴异吲哚啉-1-酮(636mg, 3.0mmol)、1D(800mg, 3.0mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(82mg, 0.09mmol)、Xantphos(52mg, 0.09mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.17g, 3.6mmol)在二氧杂环己烷(60mL)中的混合物加热至100°C保持4h。之后，将混合物冷却至室温并过滤。将滤液在真空下浓缩，并通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚中的1%-10%EtOAc)，得到呈黄色固体的5A(400mg, 34%)：<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 88.71(s, 1H), 8.61(d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.07(t, *J*=8.4Hz, 1H), 8.0(d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.89(d, *J*=8Hz, 1H), 7.76(d, *J*=3.2Hz, 2H), 5.17(s, 2H), 4.11-4.04(m,

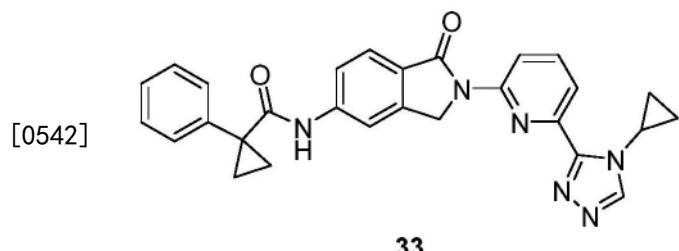
1H), 1.14-1.11(m, 2H), 1.0-0.95(m, 2H); ESI m/z 396.1, 398.1[M+1]<sup>+</sup>。

[0538] 将5A(400mg, 1.01mmol)、二苯甲亚胺(550mg, 3.03mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(28mg, 0.03mmol)、Xantphos(29mg, 0.05mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(987mg, 3.03mmol)在二氧杂环己烷(40mL)中的混合物加热至100℃保持16h。冷却至室温后,加入HCl(1.0M, 50mL),并将混合物在室温下搅拌4h。之后,将混合物用乙酸乙酯萃取。水相用碳酸氢钠饱和溶液中和,并用乙酸乙酯萃取。有机层用硫酸钠干燥,真空浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚中的2%-50% EtOAc),得到呈白色固体的化合物31(30mg, 9%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.72(s, 1H), 8.61(d, J=8.4Hz, 1H), 7.99(t, J=8Hz, 1H), 7.78(d, J=7.6Hz, 1H), 7.48(d, J=8.4Hz, 1H), 6.71-6.67(m, 2H), 4.97(s, 2H), 4.12-4.07(m, 1H), 1.12-1.07(m, 2H), 0.98-0.94(m, 2H); ESI m/z 333.2[M+1]<sup>+</sup>。

[0539] 实施例6:N-(2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)乙酰胺(化合物32)的制备



[0541] 将5A(100mg, 0.25mmol)、乙酰胺(45mg, 0.76mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(7mg, 0.0076mmol)、Xantphos(8mg, 0.013mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(100mg, 0.31mmol)在二氧杂环己烷(5mL)中的混合物在微波中加热至130℃保持1h。冷却后,将反应混合物减压浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化(DCM中的1%-5%MeOH),得到呈白色固体的化合物32(5mg, 5%):<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.37(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.63(d, J=8Hz, 1H), 8.72(s, 1H), 8.07-8.03(m, 1H), 7.85(d, J=6.8Hz, 1H), 7.77(d, J=8Hz, 1H), 7.53(d, J=8Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 4.13(br, 1H), 2.12(s, 3H), 1.12-1.11(m, 2H), 0.95(s, 2H); ESI m/z 375.2[M+1]<sup>+</sup>。

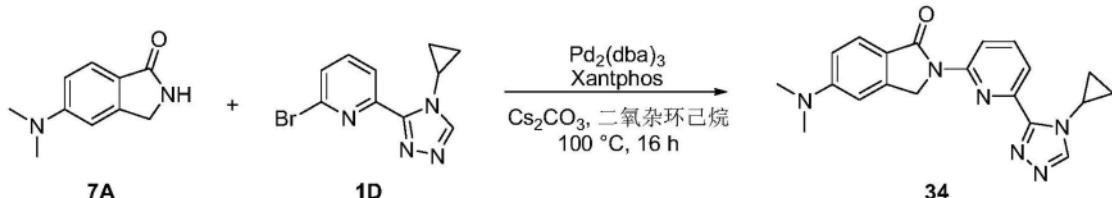


[0543] 按照针对化合物32的程序,用1-苯基环丙烷-1-甲酰胺代替乙酰胺,来制备N-(2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-1-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物33)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.49(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.61(d, J=8.4Hz, 1H), 8.08-8.02(m, 2H), 7.86(d, J=7.6Hz, 1H), 7.73(d, J=8.4Hz, 1H), 7.62(dd, J=7.6Hz, 6.8Hz, 1H), 7.43-7.36(m, 4H), 7.32-7.28(m, 1H), 5.11(s, 2H), 4.14-4.09(m, 1H), 1.50-1.48(m, 2H), 1.19-1.16(m, 2H), 1.14-1.09(m, 2H), 1.0-0.95(m, 2H); ESI m/z 477.1[M+1]<sup>+</sup>。

[0544] 实施例7:N-(2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)乙酰胺(化合物34)的制备

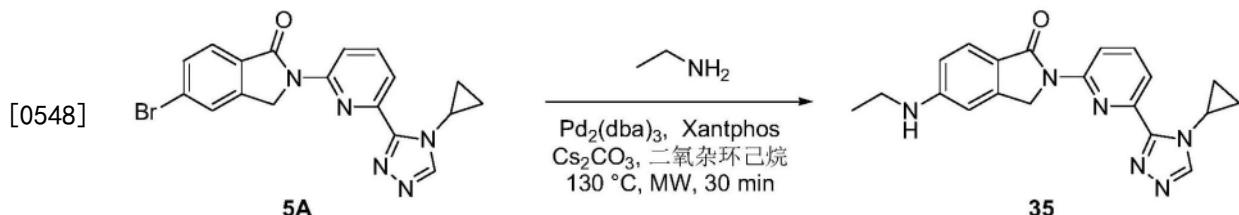


[0545]



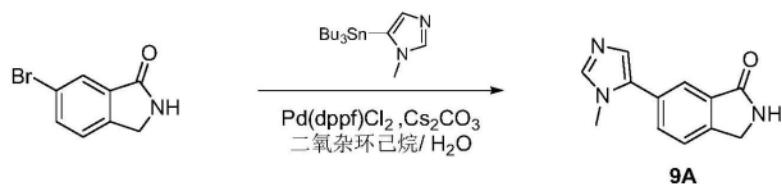
[0546] 将7A (250mg, 1.42mmol)、1D (376mg, 1.42mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (91mg, 0.099mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.39g, 4.26mmol) 和Xantphos (82mg, 0.142mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (30mL) 中的搅拌混合物加热至100℃过夜。使反应混合物冷却至室温并过滤。将得到的滤液减压浓缩，并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (DCM中的1%-5%MeOH)，得到呈白色固体的化合物34 (60mg, 12%产率)：<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 88.69 (s, 1H), 8.61 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.0 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.88 (s, 1H), 6.84 (dd,  $J=8.4\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 5.02 (s, 2H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.05 (s, 6H), 1.14-1.09 (m, 2H), 1.0-0.97 (m, 2H); ESI m/z 361.0 [ $\text{M}+1$ ]<sup>+</sup>。

[0547] 实施例8:2- (6- (4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 吡啶-2-基) -5- (乙基氨基) 异吲哚啉-1-酮 (化合物35) 的制备

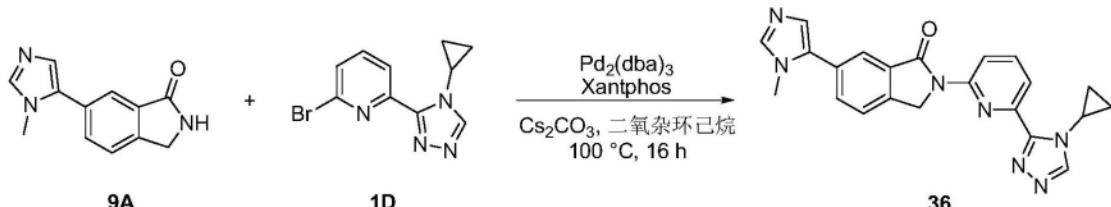


[0549] 将5A (400mg, 1.0mmol)、THF中的乙胺 (2.0M, 8mL)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (27mg, 0.03mmol)、Xantphos (29mg, 0.05mmol) 和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (391mg, 1.2mmol) 在二氧杂环己烷 (4mL) 中的混合物在微波中加热至130℃保持30min。冷却后，将反应混合物减压浓缩，并通过硅胶柱色谱法纯化 (DCM中的1%-10%MeOH)，得到呈白色固体的化合物35 (50mg, 14%)：<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 88.66 (dd,  $J=7.6\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (s, 1H), 7.84-7.71 (m, 2H), 7.63 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.19 (s, 1H), 6.58 (dd,  $J=8.4\text{Hz}, 2\text{Hz}$ , 1H), 6.52 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.21-3.15 (m, 2H), 1.24 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.08-1.03 (m, 2H), 0.90-0.86 (m, 2H); ESI m/z 361.1 [ $\text{M}+1$ ]<sup>+</sup>。

[0550] 实施例9:2- (6- (4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 吡啶-2-基) -6- (1-甲基-1H-咪唑-5-基) 异吲哚啉-1-酮 (化合物36) 的制备



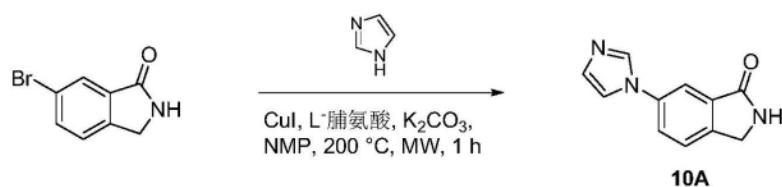
[0551]



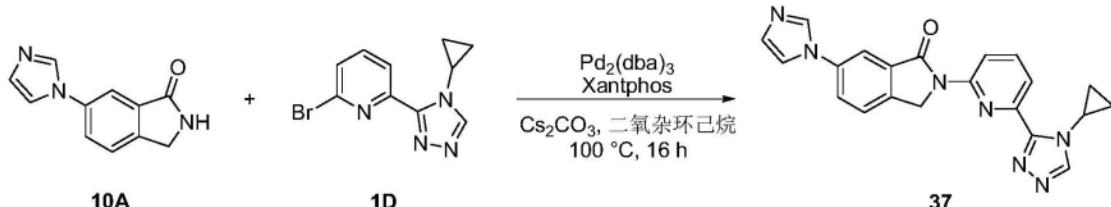
[0552] 将6-溴异吲哚啉-1-酮(287mg, 1.35mmol)、1-甲基-5-(三丁基锡烷基)-1H-咪唑(500mg, 1.35mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(33mg, 0.041mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.32g, 4.05mmol)在二氧杂环己烷(50mL)和水(8mL)中的混合物加热至100℃过夜。冷却后,将混合物在真空下浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化(DCM中的1%-3%MeOH),得到呈褐色固体的9A(220mg, 76%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ8.66(s, 1H), 7.76-7.15(m, 4H), 7.15(s, 1H), 4.43(s, 2H), 3.72(s, 3H); ESI m/z 214.1 [M+1]<sup>+</sup>。

[0553] 将9A(220mg, 1.03mmol)、1D(273mg, 1.03mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(28mg, 0.03mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(404mg, 1.24mmol)和Xantphos(18mg, 0.03mmol)在二氧杂环己烷(50mL)中的搅拌混合物加热至100℃过夜。使反应混合物冷却至室温并过滤。将得到的滤液减压浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(DCM中的1%-3%MeOH),得到呈淡黄色固体的化合物36(100mg, 24%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ8.73(s, 1H), 8.66(d, J=8.4Hz, 1H), 8.08(t, J=8Hz, 1H), 7.90-7.80(m, 5H), 7.24(s, 1H), 5.23(s, 2H), 4.14-4.08(m, 1H), 3.76(s, 3H), 1.16-1.11(m, 2H), 1.0-0.97(m, 2H); ESI m/z 398.2 [M+1]<sup>+</sup>。

[0554] 实施例10:2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-6-(1H-咪唑-1-基)异吲哚啉-1-酮(化合物37)的制备



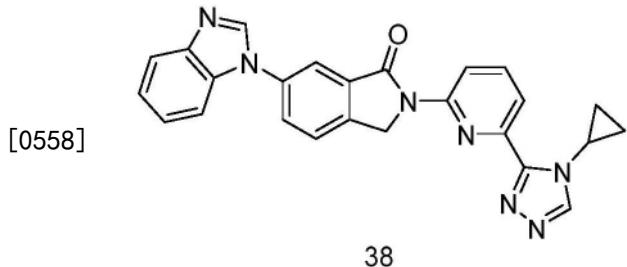
[0555]



[0556] 将6-溴异吲哚啉-1-酮(1.0g, 4.72mmol)、1H-咪唑(1.28g, 18.87mmol)、CuI(179mg, 0.94mmol)、L-脯氨酸(108mg, 0.94mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.30g, 9.44mmol)在NMP(6mL)中的混合物在微波中加热至200℃保持1h。将混合物倒入水中,并用EtOAc(3×100mL)萃取。有机

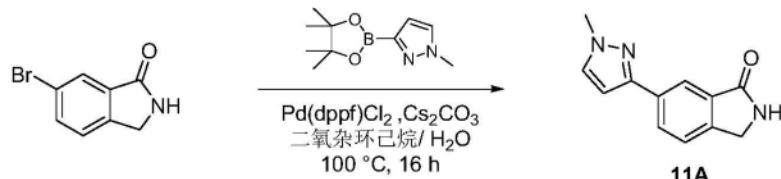
层用水洗涤，并用硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过硅胶柱纯化( DCM 中的 2% - 7% MeOH )，得到呈黄色固体的 10A (150mg, 16% 产率)：<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.75 (br, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.92-7.88 (m, 3H), 7.71 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.42 (s, 2H); ESI m/z 200.1 [M+1]<sup>+</sup>。

[0557] 按照针对化合物 36 的程序，用中间体 10A 替代 9A，合成化合物 37。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 89.76 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.64 (d, J=8Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (d, J=2Hz, 1H), 8.15-8.07 (m, 2H), 8.97 (d, J=8Hz, 1H), 7.90 (d, J=7.2Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.13-4.08 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.01-0.97 (m, 2H); ESI m/z 384.2 [M+1]<sup>+</sup>。

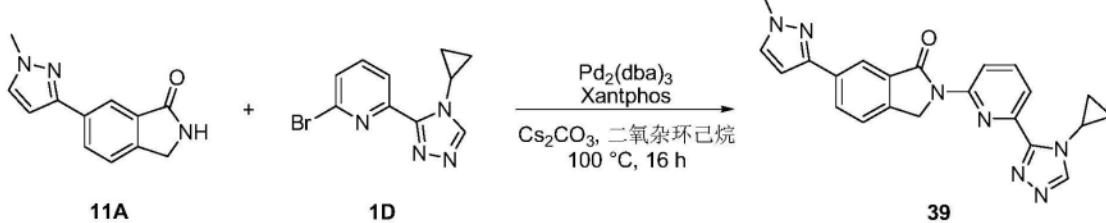


[0559] 按照针对化合物 37 的程序，用 1H- 苯并咪唑代替 1H- 咪唑，来制备 6-(1H- 苯并[d]咪唑-1-基)-2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)异吲哚啉-1-酮(化合物 38)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.72-8.66 (m, 3H), 8.13-8.05 (m, 3H), 7.98 (d, J=8Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.81 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.16-4.10 (m, 1H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.02-0.98 (m, 2H); ESI m/z 434.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0560] 实施例 11: 2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)异吲哚啉-1-酮(化合物 39)的制备



[0561]



[0562] 将 6- 溴异吲哚啉-1- 酮 (509mg, 2.4mmol)、1- 甲基-3-(4,4,5,5- 四甲基-1,3,2- 二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H- 吡唑 (500mg, 2.4mmol)、Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (59mg, 0.072mmol) 和 Cs<sub>2</sub> CO<sub>3</sub> (2.3g, 7.2mmol) 在二氧杂环己烷 (50mL) 和水 (8mL) 中的混合物加热至 100°C 过夜。之后，将混合物冷却至室温并过滤。将滤液减压浓缩，并通过硅胶柱色谱法纯化 (DCM 中的 1% - 3% MeOH)，得到呈黄色固体的 11A (390mg, 76% 产率)：<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.57 (s, 1H), 8.03-8.01 (m, 2H), 7.75 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.58 (d, J=8Hz, 1H), 8.79 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.90 (s, 3H); ESI m/z 214.1 [M+H]<sup>+</sup>。

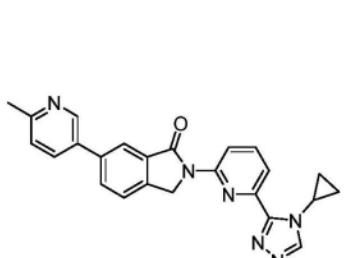
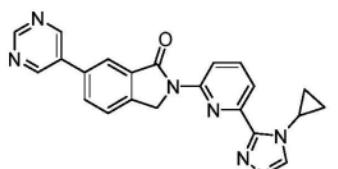
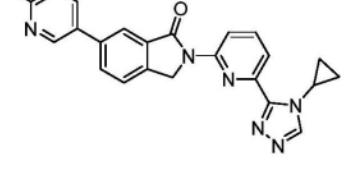
[0563] 按照针对化合物 36 的程序，用中间体 11A 替代 9A 来合成化合物 39。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 88.71 (s, 1H), 8.65 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.14 (d, J=8Hz, 1H), 8.07 (t, J

=8Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.76 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.71 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.85 (d, J=2Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.02-0.96 (m, 2H); ESI m/z 398.2 [M+1]<sup>+</sup>。

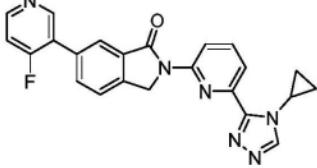
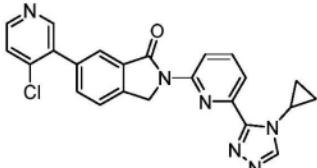
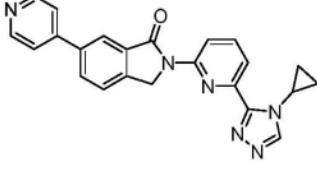
[0564] 按照针对化合物39的程序,用适当的硼酸酯代替1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑来合成表4中的化合物40-55。

[0565] 表4

化合物	名称	结构	表征	
40	2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-6-(吡啶-3-基)异吲哚啉-1-酮		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.0 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.63 (d, J=4 Hz, 1H), 8.22 (d, J=8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.12-8.08 (m, 2H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.15-4.09 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.01-0.96 (m, 2H); ESI m/z 395.2 [M + 1] <sup>+</sup>	
[0566]	41	2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-6-(4-甲基吡啶-3-基)异吲哚啉-1-酮		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.71 (s, 1H), 8.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.10-8.06 (m, 1H), 7.89 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.75 (dd, J=7.6 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J=5.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.14-4.09 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.00-0.96 (m, 2H); ESI m/z 409.2 [M + 1] <sup>+</sup>

	42	2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-6-(6-甲基吡啶-3-基)异吲哚啉-1-酮		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.18 (s, 1H), 8.81 (dd, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 8.42-8.39 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.00-7.92 (m, 3H), 7.75-7.68 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.01-3.96 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.23-1.18 (m, 2H), 1.04-1.0 (m, 2H); ESI m/z 409.1 [M + 1] <sup>+</sup>
[0567]	43	2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-6-(嘧啶-5-基)异吲哚啉-1-酮		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.27 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.78 (dd, <i>J</i> = 8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.98-3.93 (m, 1H), 1.18-1.13 (m, 2H), 1.0-0.96 (m, 2H); ESI m/z 396.1 [M + 1] <sup>+</sup>
	44	2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-6-(2-甲基嘧啶-5-基)异吲哚啉-1-酮		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.93 (s, 2H), 8.78 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01-7.93 (m, 2H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.98-3.93 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.18-1.13 (m, 2H), 1.0-0.96 (m, 2H); ESI m/z 410.1 [M + 1] <sup>+</sup>

45	2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)异吲哚啉-1-酮		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.78 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.0-7.87 (m, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.0-3.92 (m, 1H), 1.16-1.14 (m, 2H), 1.0-0.96 (m, 2H); ESI m/z 425.0 [M + 1] <sup>+</sup>
[0568]	46 2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-6-(6-环丙基吡啶-3-基)异吲哚啉-1-酮		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.78 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 7.6, 1H), 8.08 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 8.04-8.01 (m, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.11 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.0-0.96 (m, 6H); ESI m/z 435.1 [M + 1] <sup>+</sup>
	47 6-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)异吲哚啉-1-酮		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.0-7.98 (m, 2H), 7.91 (t, 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.97-3.94 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 1.21-1.05 (m, 6H), 0.98-0.94 (m, 2H); ESI m/z 424.1 [M + 1] <sup>+</sup>

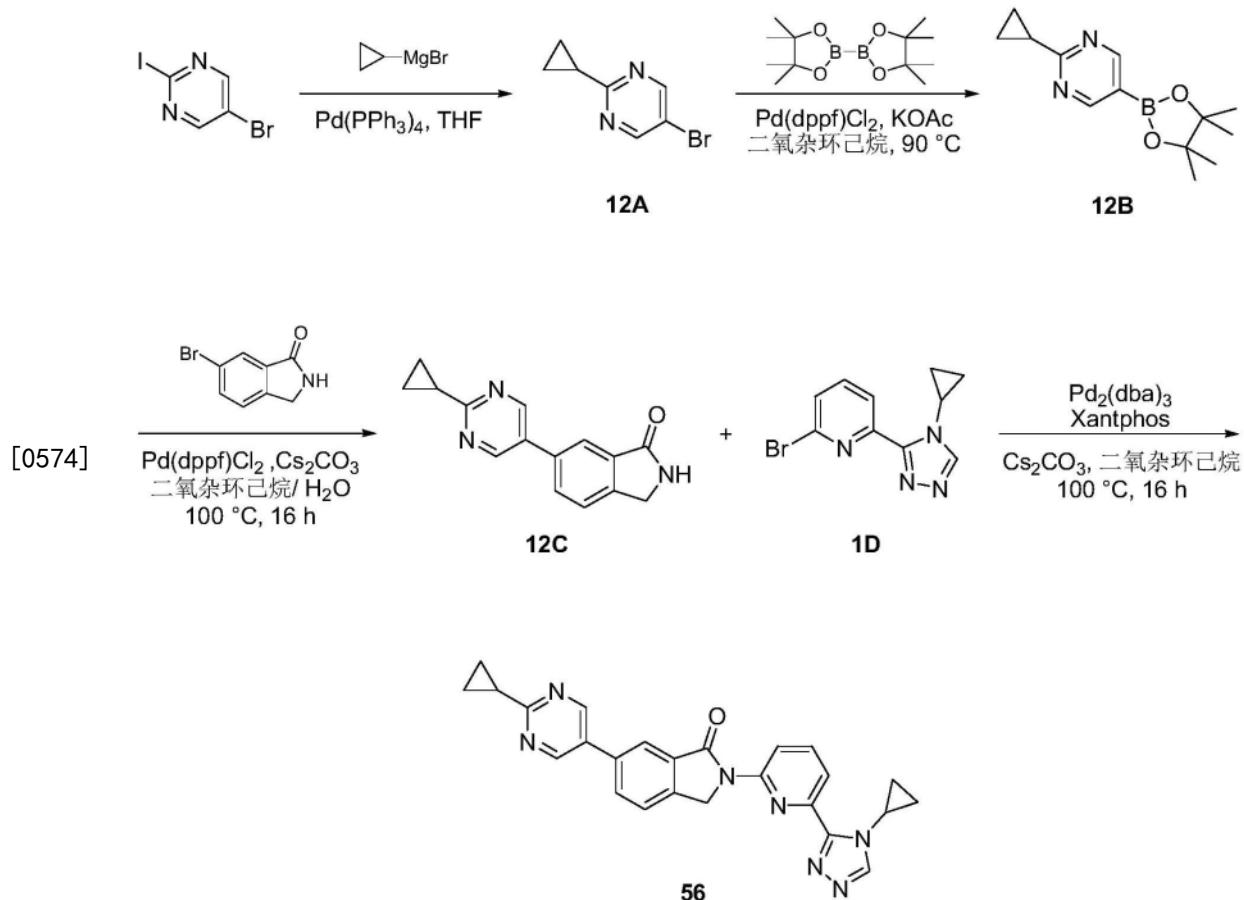
48	2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-6-(4-氟吡啶-3-基)异吲哚啉-1-酮		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.76 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 8.63-8.60 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.00-7.92 (m, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.99-3.93 (m, 1H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.00-0.95 (m, 2H); ESI m/z 413.0 [M + 1] <sup>+</sup>
[0569]	6-(4-氯吡啶-3-基)-2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)异吲哚啉-1-酮		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.77 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.0-7.94 (m, 2H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.98-3.95 (m, 1H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.01-0.93 (m, 2H); ESI m/z 429.0 [M + 1] <sup>+</sup>
50	2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-6-(吡啶-4-基)异吲哚啉-1-酮		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.79 (dd, <i>J</i> = 8 Hz, 0.8Hz, 1H), 8.73-8.72 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 8.01-7.91 (m, 3H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.59-7.58 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.99-3.93 (m, 1H), 1.18-1.23 (m, 2H), 1.0-0.98 (m, 2H); ESI m/z 395.0 [M + 1] <sup>+</sup>

51	2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-6-(2-甲基噻唑-5-基)异吲哚啉-1-酮		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00-7.90 (m, 3H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.98-3.92 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.14 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 0.99-0.95 (m, 2H); ESI m/z 415.0 [M + 1] <sup>+</sup>
[0570]	2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-6-(2-甲基吡啶-3-基)异吲哚啉-1-酮		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.71 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.50 (dd, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.09 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 7.6 Hz, 4.8 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.14-4.08 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.13 (q, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 0.98-0.96 (m, 2H); ESI m/z 409.1 [M + 1] <sup>+</sup>

[0571]	53  2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-6-(2-氟吡啶-3-基)异吲哚啉-1-酮		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.71 (s, 1H), 8.65 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 8.50 (dd, $J$ = 4.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.09 (t, $J$ = 8 Hz, 1H), 7.89 (d, $J$ = 7.2 Hz, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.75 (dd, $J$ = 8 Hz, 1.6 Hz 1H), 7.69 (dd, $J$ = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, $J$ = 7.6 Hz, 4.8 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.14-4.08 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.13 (dd, $J$ = 12.8 Hz, 7.2 Hz, 2H), 0.98-0.96 (m, 2H); ESI m/z 413.0 [M + 1] <sup>+</sup>
[0572]	54  2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-6-(5-甲基吡啶-3-基)异吲哚啉-1-酮		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8.78 (d, $J$ = 8 Hz, 1H), 8.71 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00-7.91 (m, 2H), 7.86 (dd, $J$ = 8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (d, $J$ = 8 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.00-3.94 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.15 (q, $J$ = 6.4 Hz, 1H), 1.00-0.95 (m, 2H); ESI m/z 409.1 [M + 1] <sup>+</sup>
[0573]	55  2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-6-(5-氟吡啶-3-基)异吲哚啉-1-酮		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8.79 (m, 1H), 8.53 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (d, $J$ = 0.8 Hz, 1H), 8.01-7.93 (m, 2H), 7.86 (dd, $J$ = 8 Hz, 1.6 Hz 1H), 7.70-7.66 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.99-3.93 (m, 1H), 7.15 (q, $J$ = 6.8 Hz, 2H), 1.00-0.96 (m, 2H); ESI m/z 413.0 [M + 1] <sup>+</sup>

[0573] 实施例12: 2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-6-(2-环丙基嘧

## 啶-5-基)异吲哚啉-1-酮(化合物56)的制备

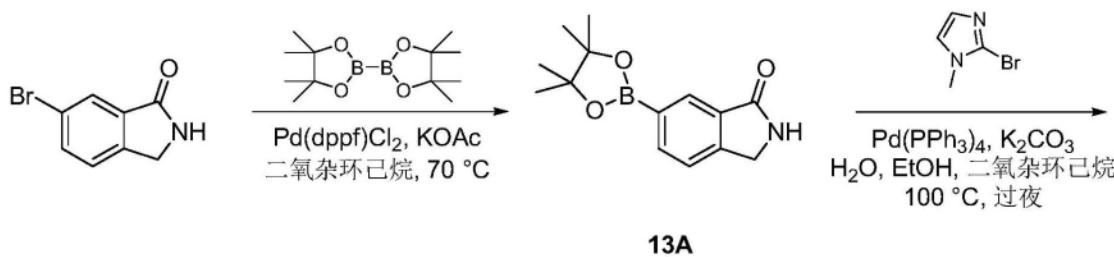


[0575] 将5-溴-2-碘-嘧啶(5.0g, 17.6mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.02g, 0.88mmol)悬浮在THF(80mL)中，并在氮气氛围下逐滴添加环丙基溴化镁(THF中1.0M, 35mL, 35mmol)。在70℃下搅拌2h后，将反应用水(20mL)稀释。该混合物用乙酸乙酯(100mL×3)萃取，合并的有机级分经硫酸钠干燥。减压除去溶剂，并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(1:50乙酸乙酯/石油醚)，得到12A(0.8g, 23%产率)：<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 88.53(s, 2H), 2.18-2.13(m, 1H), 1.06-1.04(m, 4H); ESI m/z 199.1, 201.1[M+1]<sup>+</sup>。

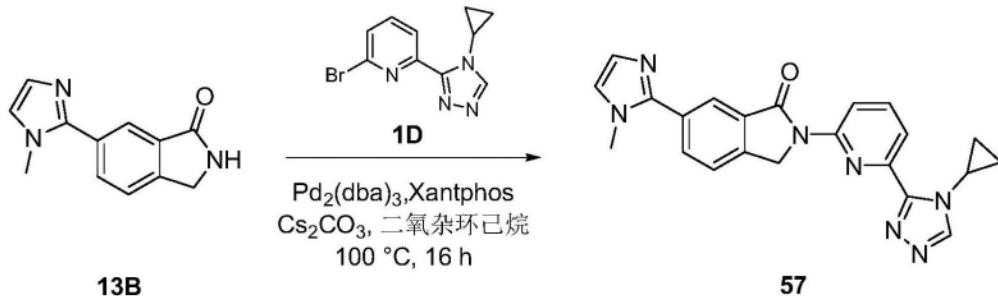
[0576] 将12A(0.8g, 4.02mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(147mg, 0.20mmol)、K0Ac(592mg, 6.03mmol)和双(频哪醇)二硼(1.16g, 4.82mmol)在二氧杂环己烷(20mL)中的混合物加热至90℃过夜。冷却后，将反应混合物浓缩并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(1/50至1/10乙酸乙酯/石油醚)，得到呈黄色固体的12B(0.38g, 39%产率)：ESI m/z 247.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0577] 按照针对化合物39的程序，用中间体12B代替1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑来合成化合物56。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 88.83(s, 2H), 8.77(d, J=8Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 8.12(s, 1H), 8.0-7.92(m, 1H), 7.80(dd, J=8Hz, 1.6Hz, 1H), 7.68(d, J=7.6Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 3.98-3.93(m, 1H), 1.23-1.19(m, 2H), 1.17-1.13(m, 4H), 0.99-0.95(m, 2H); ESI m/z 436.1[M+1]<sup>+</sup>。

[0578] 实施例13:2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-6-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)异吲哚啉-1-酮(化合物57)的制备



[0579]



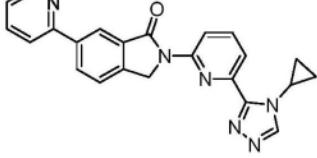
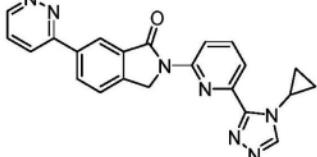
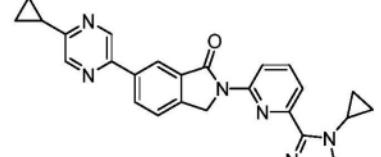
[0580] 在氮气氛下,将6-溴异吲哚啉-1-酮(2.0g,9.44mmol)、双(频哪醇)二硼(2.41g,9.7mmol)、K0Ac(1.86g,18.66mmol)和Pd(dppf)<sub>2</sub>C1<sub>2</sub>(0.39g,0.49mmol)在二氧杂环己烷(50mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物倒入水中,并用Et0Ac(100mL×3)萃取。合并的有机级分用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(1/10至1/5的石油醚中的Et0Ac),得到呈白色固体的化合物13A(600mg,25%产率)。ESI m/z 260.0 [M+1]<sup>+</sup>。

[0581] 在氮气氛下,将13A(321mg,1.98mmol)、2-溴-1-甲基-1H-咪唑(626mg,2.41mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (1.10g,7.92mmol)和Pd( $\text{PPh}_3$ )<sub>4</sub>(114mg,0.098mmol)在二氧杂环己烷(20mL)、乙醇(10mL)和水(10mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物倒入水中,并用EtOAc(100mL×3)萃取。合并的有机级分用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(DCM中的1%-2%MeOH),得到呈黄色固体的化合物13B(200mg,47%产率)。ESI m/z 214.0[M+1]<sup>+</sup>。

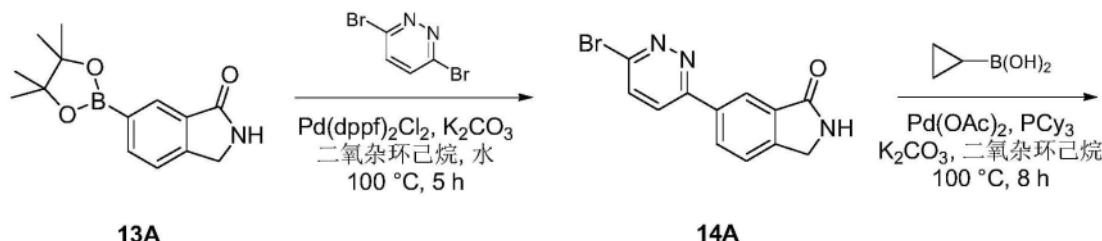
[0582] 在氮气氛下,将13B(200mg,0.82mmol)、中间体1D(212mg,0.82mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (834mg,2.56mmol)、Xantphos(30mg,0.041mmol)和Pd(dba)<sub>3</sub>(30mg,0.024mmol)在二氧杂环己烷(20mL)中的混合物在100°C下搅拌过夜。将反应混合物在真空下浓缩,并通过硅胶色谱法纯化(DCM中的1%-3%MeOH),得到呈白色固体的化合物57(60mg,19%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ8.77(d,J=8.4Hz,1H),8.25(s,1H),8.12(s,1H),8.08(d,J=8Hz,1H),8.01-7.92(m,2H),7.66(d,J=8Hz,1H),7.17(s,1H),7.03(s,1H),5.14(s,2H),3.99-3.93(m,1H),3.84(s,3H),1.15(q,J=6.8Hz,2H),0.99-0.95(m,2H);ESI m/z398.1[M+1]<sup>+</sup>。

[0583] 按照针对化合物57的程序,用适当的杂芳基卤代替2-溴-1-甲基-1H-咪唑来合成表5中的化合物58-60。

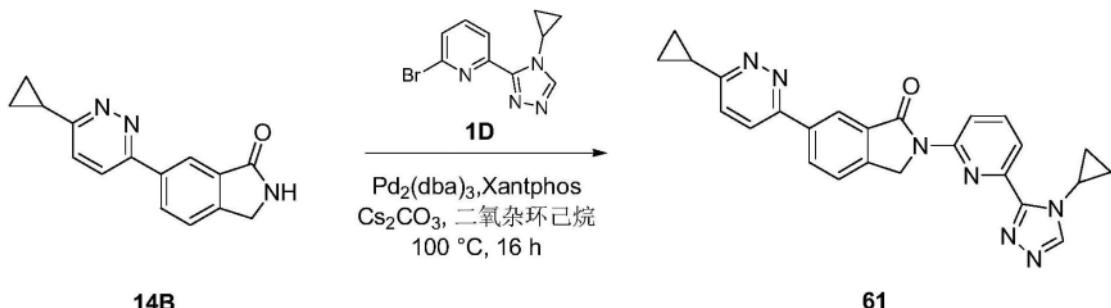
[0584] 表5

化合物	名称	结构	表征
58 [0585]	2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-6-(吡啶-2-基)异吲哚啉-1-酮		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.78 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.41 (dd, <i>J</i> = 8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.95-7.91 (m, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.0-3.94 (m, 1H), 1.18-1.13 (m, 2H), 1.0-1.95 (m, 2H); ESI m/z 395.0 [M + 1] <sup>+</sup>
59	2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-6-(哒嗪-3-基)异吲哚啉-1-酮		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.23 (dd, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.63 (dd, <i>J</i> = 8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02-7.93 (m, 3H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.01-3.94 (m, 1H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.01-0.95 (m, 2H); ESI m/z 396.0 [M + 1] <sup>+</sup>
60 [0586]	2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-6-(5-环丙基哒嗪-2-基)异吲哚啉-1-酮		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.90 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.99-3.93 (m, 1H), 2.14-2.11 (m, 1H), 1.17-1.08 (m, 6H), 0.99-0.95 (m, 2H); ESI m/z 436.1 [M + 1] <sup>+</sup>

[0587] 实施例14:2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-6-(6-环丙基哒嗪-3-基)异吲哚啉-1-酮(化合物61)的制备



[0588]

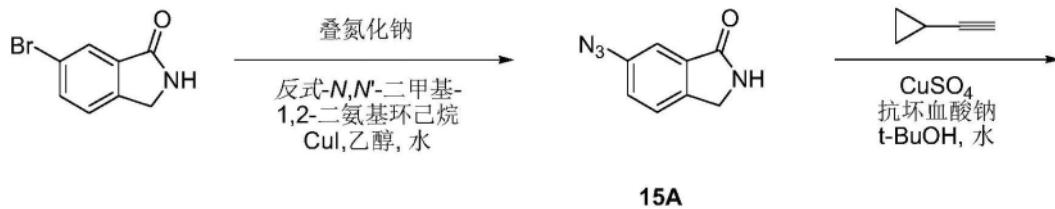


[0589] 在氮气氛围下,将13A (2.2g, 8.4mmol)、3,6-二溴哒嗪 (2g, 8.4mmol)、Pd (dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (307mg, 0.4mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.5g, 25mmol) 在二氧杂环己烷 (100mL) 和水 (10mL) 中的混合物加热至100°C保持5h。冷却后,将混合物倒入水中并用EtOAc (150mL×3) 萃取。合并的有机层用水和盐水洗涤,并用硫酸钠干燥。蒸发溶剂,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (DCM中的1% - 2% MeOH),得到呈灰白色固体的化合物14A (660mg, 28%产率)。ESI m/z 291.9, 289.9 [M+1]<sup>+</sup>。

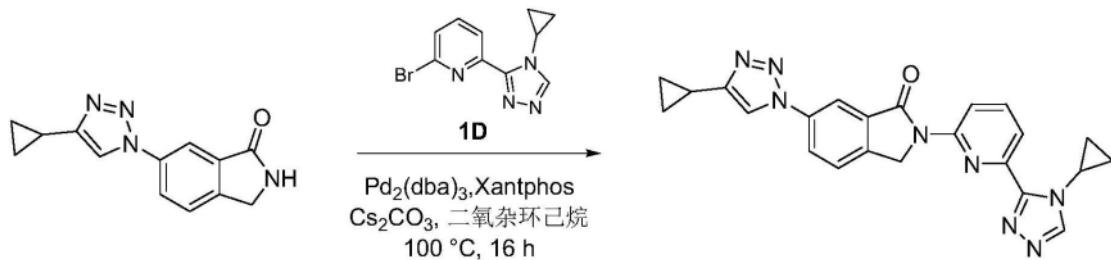
[0590] 在氮气下,将14A (370mg, 1.3mmol)、环丙基硼酸 (329mg, 3.8mmol)、二乙酸钯 (29mg, 0.10mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.1g, 7.7mmol) 和三环己基膦 (72mg, 0.3mmol) 在二氧杂环己烷 (17mL) 和水 (2mL) 中的混合物加热至100°C保持8小时。将反应混合物在真空下浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (DCM中的1% - 2% MeOH),得到呈白色固体的14B (125mg, 39%产率)。ESI m/z 252.1 [M+1]<sup>+</sup>。

[0591] 在氮气下,将14B (125mg, 0.5mmol)、1D (158mg, 0.6mmol)、Pd<sub>2</sub> (dba)<sub>3</sub> (23mg, 0.02mmol)、Xantphos (20mg, 0.03mmol) 和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (486mg, 1.5mmol) 在二氧杂环己烷 (25mL) 中的混合物加热至100°C过夜。将反应混合物在真空下浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (DCM中的1% - 2% MeOH),得到呈黄色固体的化合物61 (12mg, 5%产率): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.59 (dd, J=7.6Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01-7.92 (m, 2H), 7.84 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.69 (d, J=8Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.00-3.94 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.31-1.29 (m, 2H), 1.21-1.15 (m, 4H), 1.00-0.95 (m, 2H); ESI m/z 436.1 [M+1]<sup>+</sup>。

[0592] 实施例15:6-(4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)异吲哚啉-1-酮(化合物62)的制备



[0593]



15B

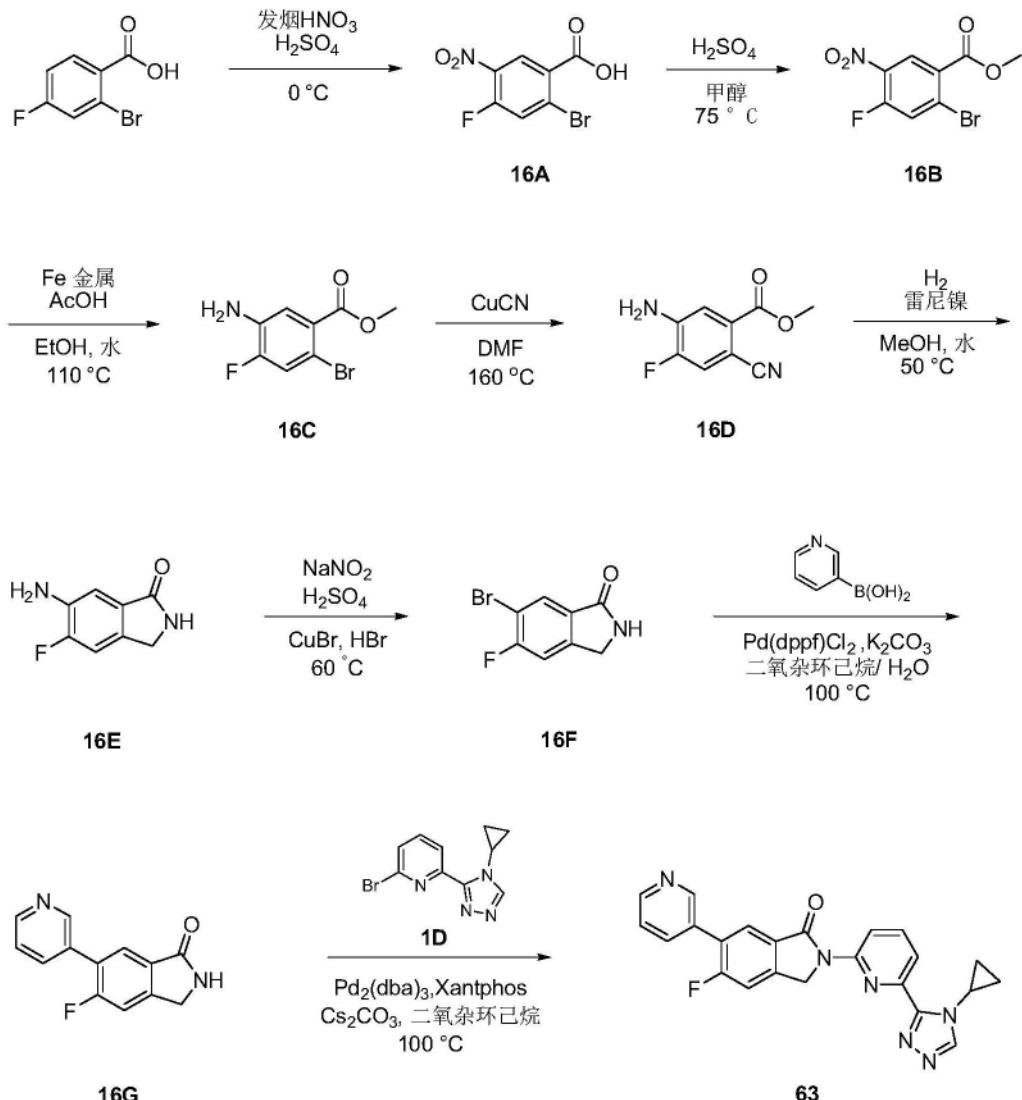
62

[0594] 在氮气下,将6-溴异吲哚啉-1-酮(5g,23.6mmol)、叠氮化钠(3.07g,47.2mmol)、抗坏血酸钠(234mg,1.18mmol)、CuI(450mg,2.36mmol)和反式-N,N'-二甲基-1,2-二氨基环己烷(504mg,3.54mmol)在乙醇(35mL)和水(15mL)中的混合物在回流下搅拌5.5h。使反应混合物冷却至室温,并用EtOAc(100mL×3)萃取。合并的有机级分用盐水洗涤,并用无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物通过硅胶色谱法纯化(石油醚中的10-50%EtOAc),得到呈灰白色固体的15A(1.2g,29%产率)。ESI m/z 175.0[M+1]<sup>+</sup>。

[0595] 将15A(100mg, 0.57mmol)、抗坏血酸钠(12mg, 0.06mmol)、乙炔基环丙烷(46mg, 0.69mmol)、CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O(11mg, 0.06mmol)在3mL t-BuOH/H<sub>2</sub>O的1:1溶液中的混合物在室温下搅拌过夜。将混合物在真空下浓缩，并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚中的1% - 50% EtOAc)，得到呈灰白色固体的15B(30mg, 22%产率)：<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.77 (br, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.13-8.08 (m, 2H), 7.77 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.06-2.0 (m, 1H), 1.0-0.95 (m, 2H), 0.83-0.80 (m, 2H); ESI m/z 241.0 [M+1]<sup>+</sup>。

[0596] 在氮气氛下,将15B(240mg,1.0mmol)、1D(265mg,1.0mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(28mg,0.03mmol)、Xantphos(29mg,0.05mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(276mg,2.0mmol)在二氧杂环己烷(45mL)中的混合物加热至100℃过夜。使混合物冷却至室温并过滤。减压浓缩滤液,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(DCM中的1%-5%MeOH),得到呈白色固体的化合物62(100mg,23%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ8.76(s,1H),8.72(s,1H),8.66(d,J=8.4Hz,1H),8.26-8.25(m,2H),8.11(t,J=8Hz,1H),7.93-7.90(m,2H),5.26(s,2H),4.14-4.08(m,1H),2.08-2.01(m,1H),1.18-1.13(m,2H),1.0-0.98(m,4H),0.85-0.82(m,2H);ESI m/z 425.1[M+1]<sup>+</sup>。

[0597] 实施例16:2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-5-氟-6-(吡啶-3-基)异吲哚啉-1-酮(化合物63)的制备



[0599] 在0℃下,将发烟硝酸(8mL)逐滴添加到2-溴-4-氟苯甲酸(20g,91.2mmol)在浓硫酸(68mL)中的混合物中。在室温下搅拌3h后,将混合物倒入冰水中并迅速搅拌1小时。通过过滤收集固体,用水洗涤并干燥,得到呈白色固体的化合物16A(17.59g,73%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ8.81(d,J=8Hz,1H),7.73(d,J=10Hz,1H)。

[0600] 将16A(11.5g,43.7mmol)在甲醇(230mL)和H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(1.7mL)中的混合物加热至75℃过夜。将反应混合物吸收在乙酸乙酯中，并用饱和碳酸氢钠洗涤。有机级分经无水硫酸钠干燥，浓缩，并通过柱色谱法纯化(1/30至1/5的石油醚中的EtOAc)，得到呈白色固体的化合物16B(3.5g,29%产率)：<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ88.63(d,J=7.6Hz,1H),7.67(d,J=10Hz,1H),3.98(s,3H)。

[0601] 将16B(10g,36.1mmol)和Fe(10.1g,180.5mmol)在乙酸(10mL)、EtOH(240mL)和水(60mL)中的混合物加热至110℃保持5h。冷却至室温后,将反应混合物过滤。将滤液倒入水中,并用EtOAc(3×300mL)萃取。合并的有机级分用水和盐水洗涤,并用硫酸钠干燥。在真空下除去溶剂,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(1/10至1/2的石油醚中的EtOAc),得到呈灰白色固体的16C(7.5g,84%产率):ESI m/z 248.0,250.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0602] 在氮气下,将16C(8.5g,34.4mmol)和CuCN(4.6g,51.6mmol)在DMF(120mL)中的混

合物加热至160℃保持1h。冷却至室温后,使混合物在EtOAc与水之间分配。有机层用水和盐水洗涤,并用乙酸钠干燥。蒸发溶剂,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(1/100至1/1的石油醚中的EtOAc),得到呈褐色固体的16D(4.0g,60%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ7.66(d,J=11.6,1H),7.45(d,J=8Hz,1H),6.53(s,2H),3.86(s,3H);ESI m/z 195.0[M+H]<sup>+</sup>。

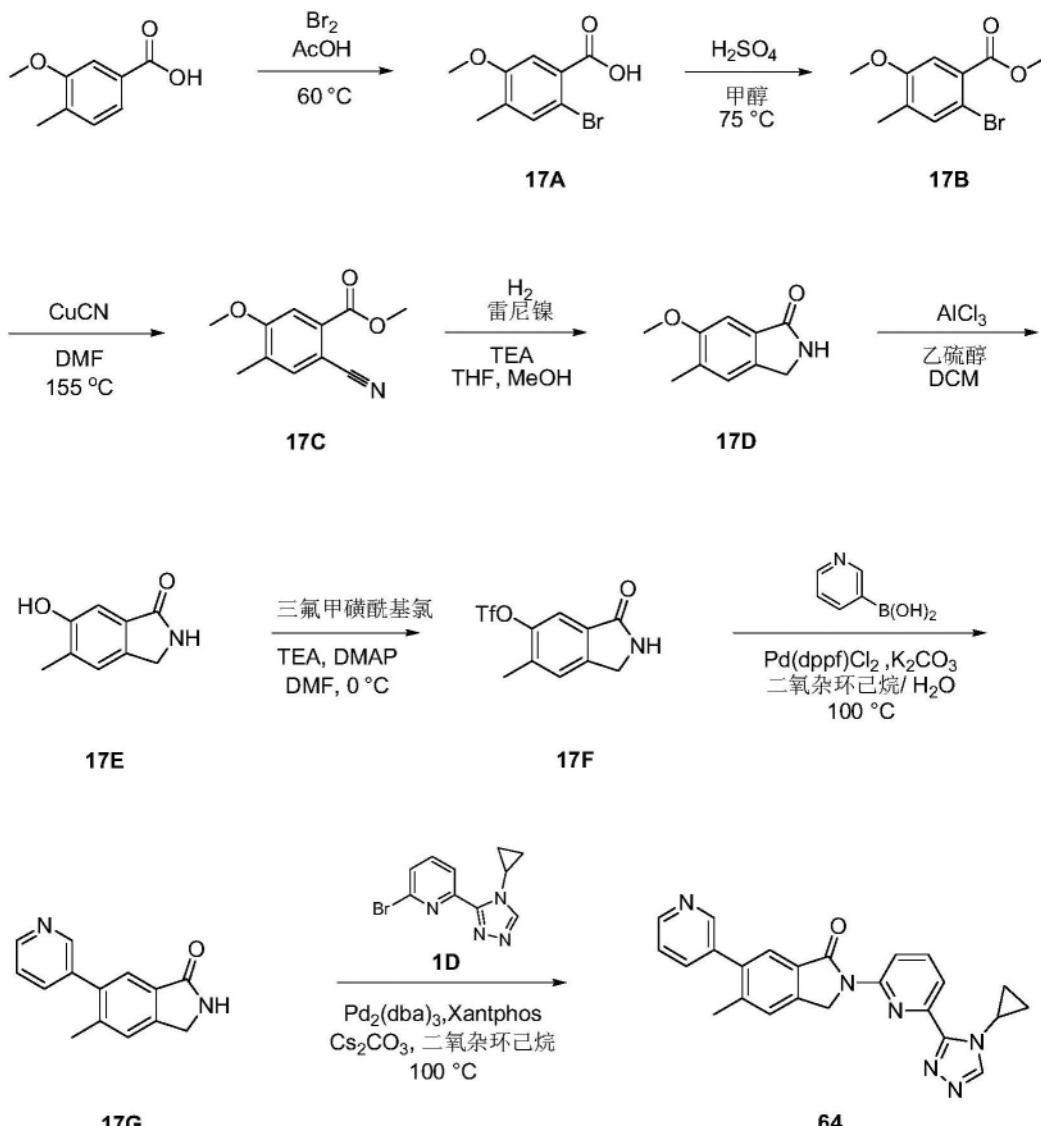
[0603] 将16D(2.0g,10.2mmol)和雷尼镍(1.0g)在水(15mL)和甲醇(70mL)中的混合物在1atm的H<sub>2</sub>下加热至50℃保持8h。过滤反应混合物,并将滤液倒入水中,并用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机级分用盐水洗涤,并用硫酸钠干燥。蒸发溶剂,并将残余物通过柱色谱法纯化(1/4至1/1的石油醚中的EtOAc),得到呈白色固体的化合物16E(1.1g,65%产率):ESI m/z 167.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0604] 在0℃下,将NaNO<sub>2</sub>(126mg,1.8mmol)的水(2mL)溶液逐滴添加至16E(200mg,1.2mmol)在水(8mL)和H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(3mL)中的混合物中。添加后,将混合物在0℃下搅拌1小时。然后将HBr(25mL)中的CuBr(516mg,3.6mmol)逐滴添加到反应混合物中。然后将反应加热至60℃保持5h。将得到的混合物倒入水中,并用EtOAc(3×50mL)萃取。合并的有机级分用水和盐水洗涤,并用硫酸钠干燥。减压浓缩溶剂,残余物通过柱色谱法纯化(DCM中的1%-2.5%MeOH),得到呈白色粉末的16F(130mg,47%产率):ESI m/z 231.9,229.9[M+H]<sup>+</sup>。

[0605] 在氮气下,将16F(260mg,1.1mmol)、吡啶-3-基硼酸(139mg,1.1mmol)、Pd(dppf)<sub>2</sub>C1(25mg,0.03mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(469mg,3.4mmol)在二氧杂环己烷(25mL)和水(2.5mL)中的混合物加热至100℃过夜。将得到的混合物减压浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化(DCM中的1%-2%MeOH),得到呈白色固体的化合物16G(110mg,43%产率):ESI m/z 229.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0606] 在氮气下,将16G(110mg,0.48mmol)、1D(153mg,0.6mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(22mg,0.02mmol)、Xantphos(20mg,0.03mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(471mg,1.4mmol)在二氧杂环己烷(20mL)中的混合物加热至100℃过夜。将反应混合物浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化(DCM中的1%-2%MeOH),得到呈白色固体的化合物63(35mg,18%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ8.85(s,1H),8.75(dd,J=8.4Hz,1.2Hz,1H),8.68(s,1H),8.25(s,1H),8.05(d,J=7.2Hz,1H),8.01-7.90(m,3H),7.45-7.38(m,2H),5.13(s,2H),3.97-3.91(s,1H),1.17-1.12(m,2H);ESI m/z 413.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0607] 实施例17:2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-5-甲基-6-(吡啶-3-基)异吲哚啉-1-酮(化合物64)的制备



[0609] 在室温下,将溴(23g, 144mmol)逐滴添加到3-甲氧基-4-甲基苯甲酸(20g, 120mmol)在乙酸(153mL)和水(153mL)中的悬浮液中。将反应混合物加热至60℃保持2小时。冷却至室温后,将反应混合物过滤并用冷水(400mL)漂洗,得到呈白色固体的产物17A(28g, 95%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.26(br, 1H), 7.48(s, 1H), 7.28(s, 1H), 3.82(s, 3H), 2.16(s, 3H); ESI m/z 268.9, 266.9[M+Na]<sup>+</sup>。

[0610] 将17A(30g, 122.4mmol)在甲醇(600mL)和H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(3mL)中的混合物加热至75℃过夜。将反应混合物吸收在乙酸乙酯中,并用饱和碳酸氢钠洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到呈白色固体的17B(20g, 59%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.52(d, 0.8Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 3.84(s, 3H), 3.82(s, 3H), 2.17(s, 3H); ESI m/z 282.9, 280.9[M+Na]<sup>+</sup>。

[0611] 在氮气下,将17B(9.6g, 37.1mmol)和CuCN(5g, 55.8mmol)在DMF(120mL)中的混合物加热到155℃保持2小时。冷却至室温后,使混合物在EtOAc与水之间分配。有机层用水和盐水洗涤,并用乙酸钠干燥。蒸发溶剂,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(1/100至1/1的石油醚中的EtOAc),得到呈灰白色固体的17C(6g, 67%产率):ESI m/z 206.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0612] 在55psi的氢气氛下,将17C(4.5g, 21.9mmol)、雷尼镍(1g)在Et<sub>3</sub>N(25mL)、THF

(45mL) 和甲醇(100mL) 中的混合物在室温下振摇过夜。将反应混合物过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(1/10至1/1的石油醚中的EtOAc), 得到呈灰白色固体的化合物17D(2.9g, 74%产率):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.39 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI m/z 178.0 [M+H]<sup>+</sup>。

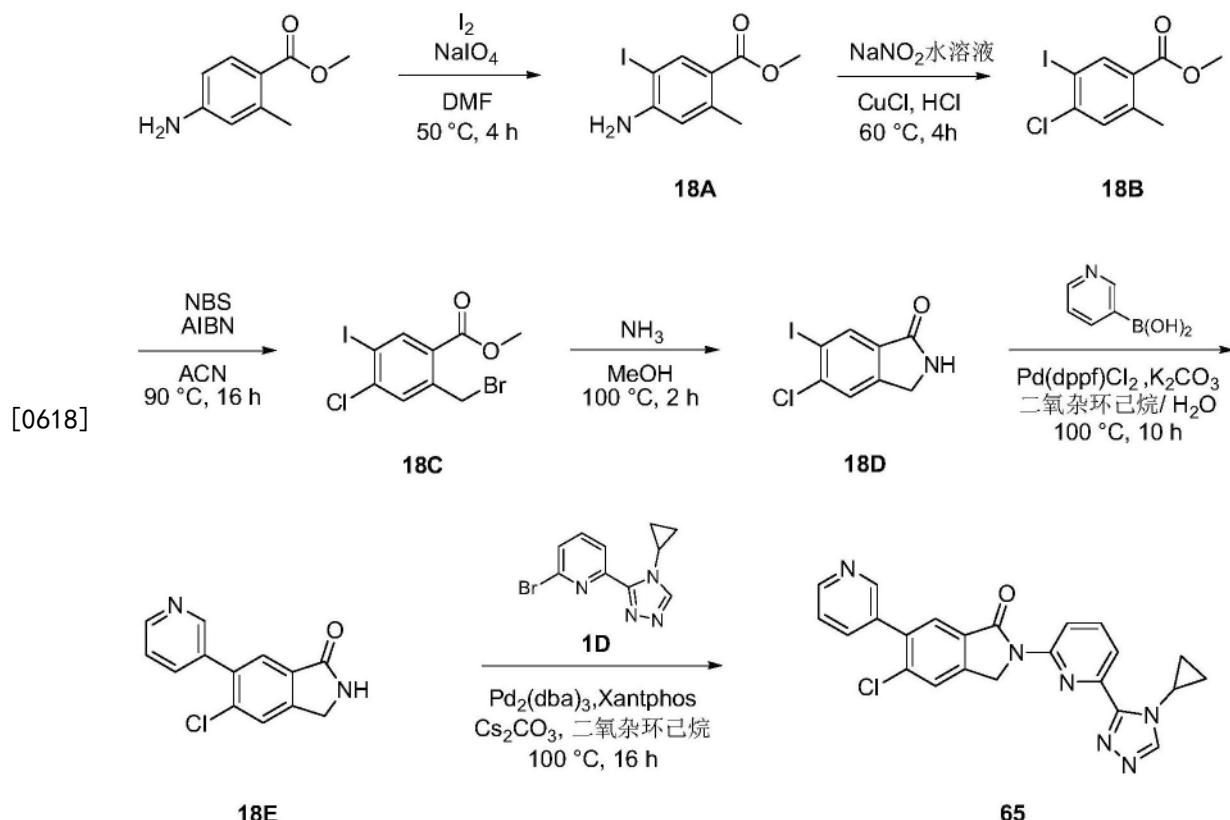
[0613] 在氮气下, 将17D(1.85g, 10.4mmol) 和AlCl<sub>3</sub>(4.2g, 31.3mmol) 在DCM(80mL) 中的混合物在室温下搅拌5min。加入乙硫醇(1.9g, 31.3mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌3h。将混合物倒入水中时形成沉淀物。通过过滤收集固体, 用水洗涤并真空干燥。产物通过柱色谱法进一步纯化(DCM中的2%-10%MeOH), 得到呈白色固体的17E(1.35g, 80%):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.70 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.19 (s, 3H); ESI m/z 164.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0614] 在0℃下, 经10min的时间, 将三氟甲磺酰氯(1.2g, 7.4mmol) 逐滴添加到17E(600mg, 3.7mmol)、三乙胺(2.2g, 22.1mmol) 和DMAP(449mg, 3.7mmol) 在DMF(20mL) 中的混合物中。使反应混合物升温至室温, 并在氮气氛下搅拌3小时。将所得混合物倒入水中, 并用EtOAc(100mL×3)萃取。有机级分用水和盐水洗涤, 并用硫酸钠干燥。在真空下除去溶剂, 并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(DCM中的1%-2%MeOH), 得到呈白色固体的17F(600mg, 55%):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.79 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.43 (s, 3H); ESI m/z 295.9 [M+H]<sup>+</sup>。

[0615] 在氮气下, 将17F(400mg, 1.4mmol)、吡啶-3-基硼酸(217mg, 1.8mmol)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mg, 0.06mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(562mg, 4.1mmol) 在二氧杂环己烷(35mL) 和水(5mL) 中的混合物加热至100℃过夜。将所得混合物减压浓缩, 并通过硅胶柱色谱法纯化(DCM中的1%-3%MeOH), 得到呈白色固体的化合物17G(210mg, 70%): ESI m/z 225.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0616] 在氮气下, 将17G(210mg, 0.9mmol)、1D(248mg, 0.9mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(43mg, 0.05mmol)、Xantphos(38mg, 0.07mmol) 和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(915mg, 2.8mmol) 在二氧杂环己烷(25mL) 中的混合物加热至100℃过夜。将反应混合物浓缩, 并通过硅胶柱色谱法纯化(DCM中的1%-3%MeOH), 得到呈白色固体的化合物64(95mg, 25%产率):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.71 (s, 1H), 8.64-8.62 (m, 3H), 8.07 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.89-7.86 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (dd, 7.6Hz, 4.8Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.14-4.08 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.15-1.10 (m, 2H), 1.01-0.97 (m, 2H); ESI m/z 409.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0617] 实施例18:5-氯-2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-6-(吡啶-3-基)异吲哚啉-1-酮(化合物65)的制备



[0619] 向4-氨基-2-甲基苯甲酸甲酯(15.0g, 85.86mmol)在DMF(80mL)中的混合物中加入高碘酸钠(7.36g, 34.42mmol)和碘(17.6.g, 68.84mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌3小时。将混合物倒入NaHSO<sub>3</sub>(2.6g)的水(200mL)溶液中。搅拌3h后,将混合物用DCM(300mL×3)萃取。有机层经硫酸钠干燥,减压浓缩,并通过硅胶色谱法纯化(石油醚中的2%-30% EtOAc),得到呈黄色固体的18A(16.15g, 65%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20(s, 1H), 6.47(s, 1H), 3.75(s, 3H), 2.42(s, 3H); ESI m/z 292.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0620] 在-5℃下,经20min的时间,将NaNO<sub>2</sub>(5.33g, 77.25mmol)的水(150mL)溶液逐滴添加至18A(15.0g, 51.53mmol)在浓HCl(150mL)中的溶液中。将反应混合物在-5℃下搅拌1小时,然后加入CuCl(7.72g, 0.078mmol)的浓HCl(150mL)溶液。将反应混合物在60℃下搅拌4小时。冷却后,将所得混合物用EtOAc(400mL×3)萃取。合并的有机级分用水和盐水洗涤,并用硫酸钠干燥。减压浓缩溶剂,并将残余物通过硅胶色谱法纯化(石油醚中的4%EtOAc),得到呈黄色油状物的18B(9.69g, 60%产率):ESI m/z 311, 313.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0621] 将18B(5.0g, 16.10mmol)、AIBN(530mg, 3.23mmol)和NBS(5.73g, 32.19mmol)在ACN(80mL)中的混合物在90℃下搅拌过夜。浓缩反应混合物,并将残余物通过硅胶色谱法纯化(石油醚中的1%EtOAc),得到呈黄色油状物的18C(4.43g, 71%产率):ESI m/z 391.2[M+H]<sup>+</sup>。

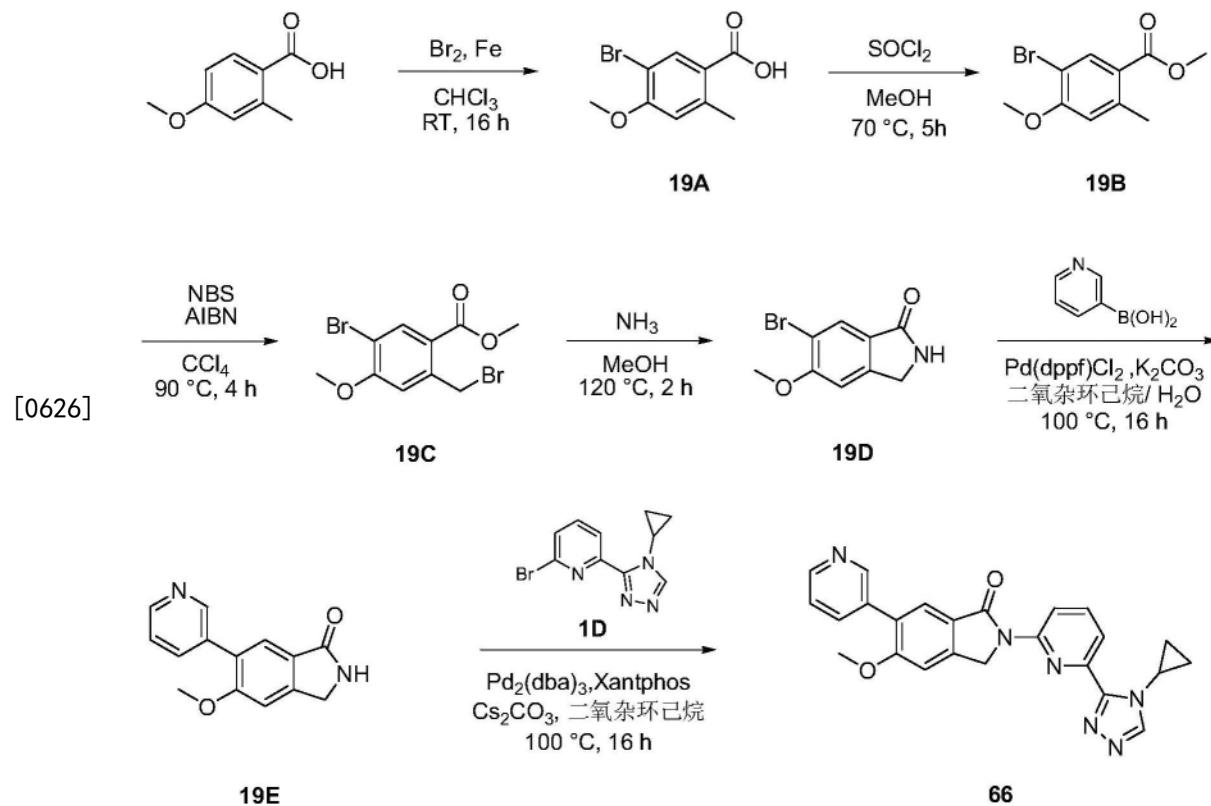
[0622] 将18C(5g, 12.84mmol)在NH<sub>3</sub>/MeOH(7.0M, 100mL)中的溶液在密封管中于100℃下搅拌2h。将该混合物减压浓缩并通过硅胶色谱法纯化(石油醚中的2%-50%EtOAc),得到呈灰白色固体的18D(3g, 80%产率):ESI m/z 293.8, 295.8[M+H]<sup>+</sup>。

[0623] 在氮气下,将18D(3.0g, 10.22mmol)、吡啶-3-基硼酸(1.5g, 12.27mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.24g, 30.66mmol)和Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.37g, 0.51mmol)在二氧杂环己烷(160mL)和H<sub>2</sub>O(40mL)中的混合物在90℃下搅拌10小时。将混合物倒入水中,并用EtOAc(100mL×3)萃取。

合并的有机级分用水和盐水洗涤，并用硫酸钠干燥。减压除去溶剂，并将残余物通过硅胶色谱法纯化（DCM中的1% - 2% MeOH），得到呈黄色固体的化合物18E（1.0g, 41%产率）：<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.71 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.67 (dd, J=7.6Hz, 1.2Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (tt, J=1.6Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.52 (s, 2H); ESI m/z 245.0, 247.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0624] 在氮气氛下，将18E (200mg, 0.82mmol)、1D (217mg, 0.82mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (533mg, 1.64mmol)、Xantphos (24mg, 0.041mmol) 和Pd (dba)<sub>3</sub> (22mg, 0.025mmol) 在二氧杂环己烷 (40mL) 中的混合物在90℃下搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩，并通过硅胶色谱法纯化（DCM中的1% - 2% MeOH），得到呈白色固体的化合物65 (70mg, 20%产率)：<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.72-8.62 (m, 4H), 8.10 (t, J=8.4Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97-7.90 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.12-4.07 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.02-0.98 (m, 2H); ESI m/z 429.0, 431.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0625] 实施例19: 2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-5-甲氧基-6-(吡啶-3-基)异吲哚啉-1-酮(化合物66)的制备



[0627] 在5℃下，将溴 (14.3g, 90.3mmol) 逐滴添加到4-甲氧基-2-甲基苯甲酸 (15g, 90.3mmol)、Fe (3.51g, 62.8mmol) 在氯仿 (90mL) 中的混合物中。使反应混合物升温至室温，并搅拌过夜。将反应混合物用氯仿 (600mL) 稀释，并用10%硫酸氢钠 (200mL×2) 和盐水洗涤。有机级分用硫酸钠干燥，并在减压下除去溶剂。残余物通过硅胶色谱法纯化（石油醚中的1% - 10% EtOAc），得到呈黄色固体的19A (4g, 18%产率)：ESI m/z 266.9, 268.9 [M+Na]<sup>+</sup>。

[0628] 将亚硫酰氯 (11.4mL) 缓慢加入到19A (4g, 16.3mmol) 的甲醇 (30mL) 溶液中。将混合物回流3h，然后冷却至室温。蒸发大部分溶剂后，将残余物用水稀释，并用EtOAc (100mL×3) 萃取。合并的有机级分经硫酸盐干燥并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化（石油醚中

的1%-5%EtOAc),得到呈白色固体的19B(3.0g,71%产率):ESI m/z258.9,260.9[M+H]<sup>+</sup>。

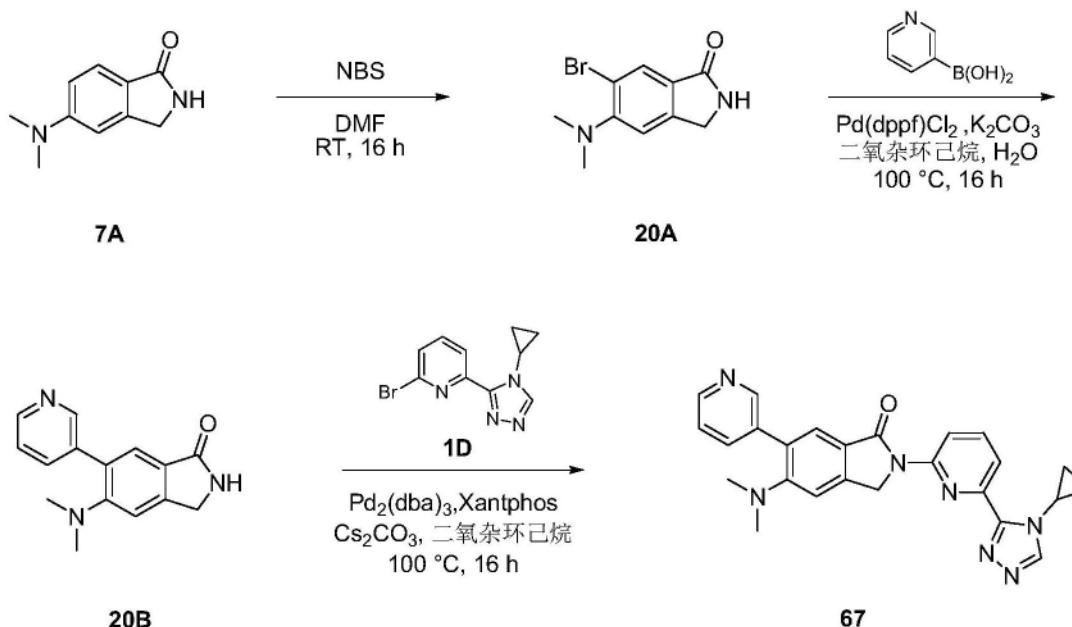
[0629] 将19B(2.8g,10.8mmol)、NBS(2.02g,11.3mmol)和AIBN(177mg,1.08mmol)在CCl<sub>4</sub>(50mL)中的混合物加热至90℃保持4h。此后,将混合物冷却至室温,并减压浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(石油醚中的1%-5%EtOAc),得到呈白色固体的19C(3.1g,86%产率):ESI m/z 338.8,340.8[M+H]<sup>+</sup>。

[0630] 将19C(2.8g,8.28mmol)在NH<sub>3</sub>/MeOH(7.0M,30mL)中的混合物在密封管中加热至120℃保持2h。之后,将混合物冷却至室温并减压浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(石油醚中的1%-50%EtOAc),得到呈黄色固体的19D(1.4g,65%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.47(s,1H),7.77(s,1H),7.33(s,1H),4.31(s,2H),3.92(s,3H);ESI m/z241.9,243.9[M+H]<sup>+</sup>。

[0631] 将19D(700mg,2.9mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(110mg,0.15mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.2g,8.7mmol)和3-吡啶基硼酸(355mg,2.9mmol)在二氧杂环己烷(40mL)和水(5mL)中的混合物加热至100℃过夜。将混合物倒入水中,并用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机级分用盐水洗涤,并用硫酸钠干燥。在真空下除去溶剂,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(DCM中的1%-2%MeOH),得到呈褐色固体的19E(270mg,38%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.69(s,1H),8.55(d,J=4Hz,1H),8.41(s,1H),7.91(d,J=7.6Hz,1H),7.55(s,1H),7.47-7.44(m,1H),7.35(s,1H),4.39(s,2H),3.86(s,3H);ESI m/z 241.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0632] 在氮气氛下,将19E(258mg,1.08mmol)、1D(285mg,1.08mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(31mg,0.03mmol)、Xantphos(32mg,0.05mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(420mg,1.29mmol)在二氧杂环己烷(45mL)中的混合物加热至100℃过夜。之后,将混合物冷却至室温并过滤。将滤液减压浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(DCM中的1%-5%MeOH),得到呈白色固体的化合物66(260mg,57%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.72(br,1H),8.71(s,1H),8.63(d,J=8.4Hz,1H),8.57(d,J=4Hz,1H),8.06(t,J=7.6Hz,1H),7.95(tt,J=1.6Hz,1H),7.87(d,J=7.6Hz,1H),7.73(s,1H),7.50-7.46(m,2H),5.19(s,2H),4.14-4.09(m,1H),3.92(s,3H),1.17-1.12(m,2H),1.03-0.99(m,2H);ESI m/z 425.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0633] 实施例20:2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-5-(二甲基氨基)-6-(吡啶-3-基)异吲哚啉-1-酮(化合物67)的制备



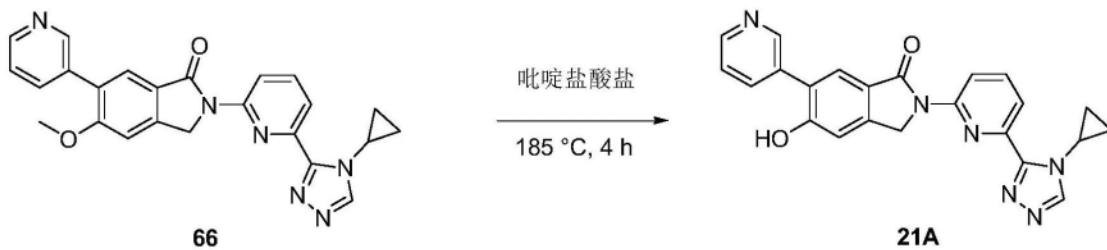
[0634]

[0635] 将7A(425mg, 2.41mmol)和NBS(429mg, 2.41mmol)在DMF(15mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将混合物倒入水中，并用EtOAc(3×80mL)萃取。合并的有机级分用水和盐水洗涤，并用硫酸钠干燥。在真空下浓缩溶剂，并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(DCM中的1%-2%MeOH)，得到呈黄色固体的20A(200mg, 33%产率)：<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.54(s, 1H), 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 7.23(d, J=8.4Hz, 1H), 4.24(s, 2H), 2.81(s, 6H); ESI m/z 254.9, 256.9 [M+H]<sup>+</sup>。

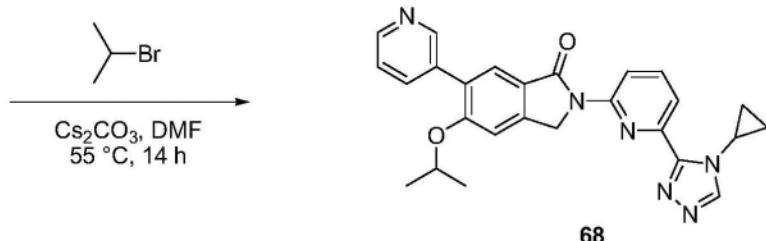
[0636] 在氮气气氛下，将20A(250mg, 1.0mmol)吡啶-3-基硼酸(181mg, 1.5mmol)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl(36mg, 0.05mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(406mg, 3.0mmol)在二氧杂环己烷(20mL)、甲醇(1mL)和水(1mL)中的混合物加热至100°C过夜。将反应混合物在真空下浓缩，并将残余物通过柱色谱法纯化(DCM中的1%-2%MeOH)，得到呈褐色固体的20B(160mg, 64%产率)：ESI m/z 254.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0637] 将20B(160mg, 0.6mmol)、1D(167mg, 0.6mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(29mg, 0.03mmol)、Xantphos(26mg, 0.04mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(617mg, 1.9mmol)在二氧杂环己烷(20mL)中的混合物加热至100°C过夜。将反应混合物在真空下浓缩，并将残余物通过柱色谱法纯化(DCM中的1%-2%MeOH)，得到呈黄色固体的化合物67(110mg, 40%产率)：<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.67(d, J=2.8Hz, 1H), 8.63-8.60(m, 2H), 8.56(d, J=8.4Hz, 1H), 8.01(t, J=8Hz, 1H), 7.95-7.92(m, 1H), 7.87(d, J=7.6Hz, 1H), 7.76(d, J=8.4Hz, 1H), 7.52(dd, J=7.6Hz, 2.4Hz, 1H), 7.22(d, J=8.4Hz, 1H), 4.86(s, 2H), 3.88-3.82(m, 1H), 2.62(s, 6H), 0.96-0.95(m, 2H), 0.77(q, J=6Hz, 2H); ESI m/z 438.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0638] 实施例21：2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-5-异丙氨基-6-(吡啶-3-基)异吲哚啉-1-酮(化合物68)的制备

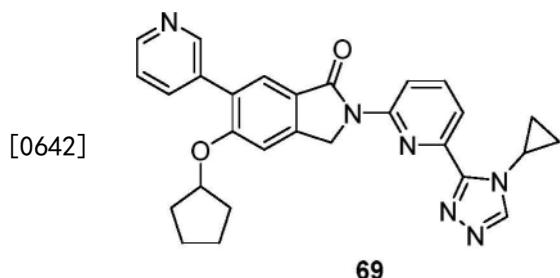


[0639]



[0640] 将化合物66(250mg, 0.59mmol)和吡啶盐酸盐的混合物在185°C下加热4h。冷却至室温后,将混合物溶解于水中,并用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机级分用盐水洗涤,并用硫酸钠干燥。在真空下浓缩溶剂,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(DCM中的1%-5%MeOH),得到呈黄色固体的21A(130mg,54%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ11.73(s,1H),9.19(s,1H),9.15(s,1H),8.94(d,J=5.2Hz,1H),8.89(d,J=5.2Hz,1H),8.85(d,J=8.4Hz,1H),8.68(d,J=8.4Hz,1H),7.99(s,1H),7.88(d,J=7.6Hz,1H),7.32(s,1H),7.20(s,1H),5.17(s,2H),4.21-4.14(m,1H),1.18-1.34(m,2H),1.05-1.01(m,2H);ESI m/z 411.0[M+H]<sup>+</sup>。

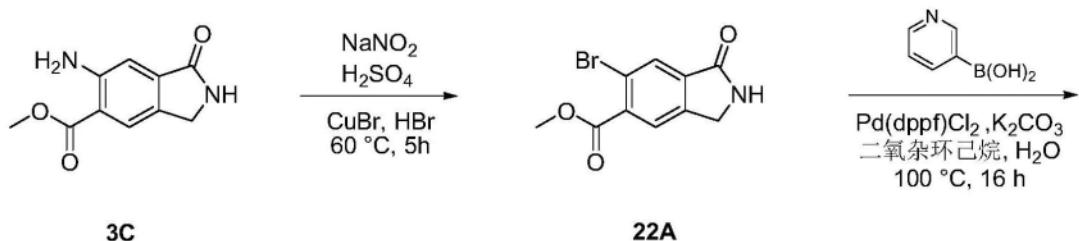
[0641] 将21A(100mg,0.24mmol)、2-溴丙烷(90mg,0.73mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(238mg,0.73mmol)在DMF(8mL)中的混合物在55°C下加热14h。将混合物倒入水中,并用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机级分用盐水洗涤,并用硫酸钠干燥。在真空下浓缩溶剂,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(DCM中的1%-5%MeOH),得到呈黄色固体的化合物68(25mg,23%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ8.82(s,1H),8.75(d,J=7.6Hz,1H),8.59(d,J=3.6Hz,1H),8.25(s,1H),7.96-7.87(m,4H),7.40-7.37(m,1H),7.10(s,1H),5.08(s,2H),4.74-4.68(m,1H),3.96-3.94(m,1H),1.36(d,J=5.6Hz,6H),1.17-1.12(m,2H),1.0-0.95(m,2H);ESI m/z 453.1[M+H]<sup>+</sup>。



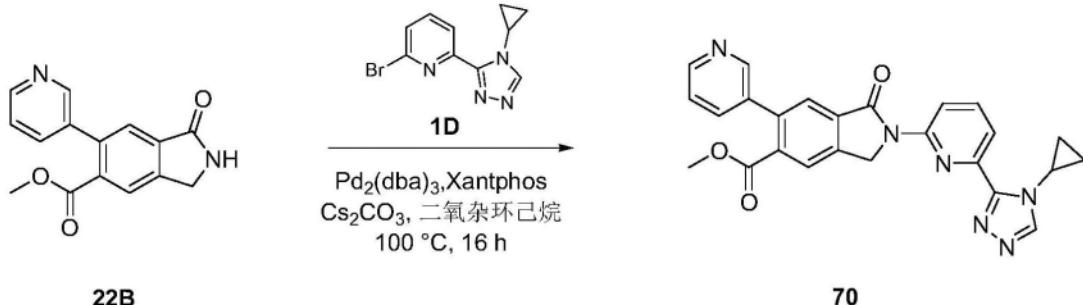
[0643] 按照针对化合物68的程序,用溴环戊烷代替2-溴丙烷来制备5-(环戊基氧基)-2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-6-(吡啶-3-基)异吲哚啉-1-酮(化合物69)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ8.79(s,1H),8.75(d,J=8Hz,1H),8.59(d,J=1.6Hz,1H),8.25(s,1H),7.95-7.15(m,4H),7.40-7.36(m,1H),7.09(s,1H),5.07(s,2H),4.91(br,1H),3.97-3.94(m,1H),1.95-1.89(m,4H),1.73-1.64(m,4H),1.17-1.14(m,2H),0.97-0.95(m,

2H) ; ESI m/z 479.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0644] 实施例22: 2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-5-异丙氧基-6-(吡啶-3-基)异吲哚啉-1-酮(化合物70)的制备



[0645]



[0646] 在0℃下,经10min的时间,将NaNO<sub>2</sub>(953mg,11mmol)的水(15mL)溶液逐滴添加到3C(1.5g,7.3mmol)在水(55mL)和H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(20mL)中的混合物中。在0℃下搅拌1小时后,将HBr(150mL)中的CuBr(3.1g,22mmol)逐滴添加到反应混合物中保持10min,然后将反应加热至60℃保持5h。冷却后,将反应混合物倒入水中,用NaHCO<sub>3</sub>中和,并用EtOAc(3×300mL)萃取。合并的有机级分用盐水洗涤,并用硫酸钠干燥。蒸发溶剂,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(DCM中的1%MeOH),得到呈黄色粉末的溴化物22A(400mg,18%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ7.98(s,1H),7.91(s,1H),4.48(s,2H),3.98(s,3H);ESI m/z 271.9,269.9[M+H]<sup>+</sup>。

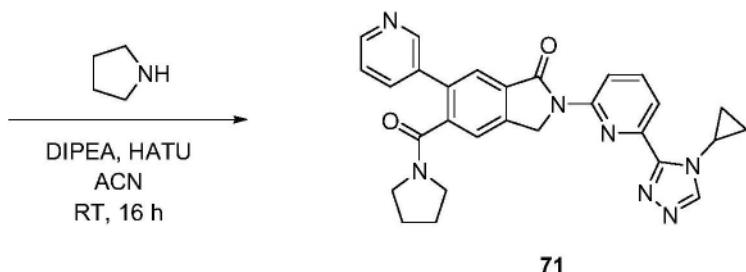
[0647] 将22A(300mg,1.1mmol)、吡啶-3-基硼酸(273mg,2.2mmol)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl(41mg,0.06mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(461mg,3.3mmol)在二氧杂环己烷(20mL)、甲醇(1mL)和水(1mL)中的混合物加热至100℃过夜。浓缩得到的混合物,并通过硅胶柱色谱法纯化(DCM中的1%-2%MeOH),得到呈粉红色固体的22B(200mg,67%产率):ESI m/z 269.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0648] 将22B(200mg,0.75mmol)、1D(198mg,0.75mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(34mg,0.04mmol)、Xantphos(30mg,0.05mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(729mg,2.2mmol)在二氧杂环己烷(20mL)中的混合物加热至100℃过夜。将混合物浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化(DCM中的1%-2%MeOH),得到呈黄色固体的化合物70(90mg,27%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ8.73(s,1H),8.65-8.58(m,3H),8.24(s,1H),8.10(t,J=7.6Hz,1H),7.93(d,J=7.6Hz,1H),7.86-7.83(m,2H),7.51(dd,J=7.6Hz,2.4Hz,1H),5.29(s,2H),4.15-4.09(m,2H),3.68(s,3H),1.15(q,J=6Hz,2H),1.01-0.97(m,2H);ESI m/z 453.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0649] 实施例23: 2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-6-(吡啶-3-基)-5-(吡咯烷-1-羰基)异吲哚啉-1-酮(化合物71)的制备



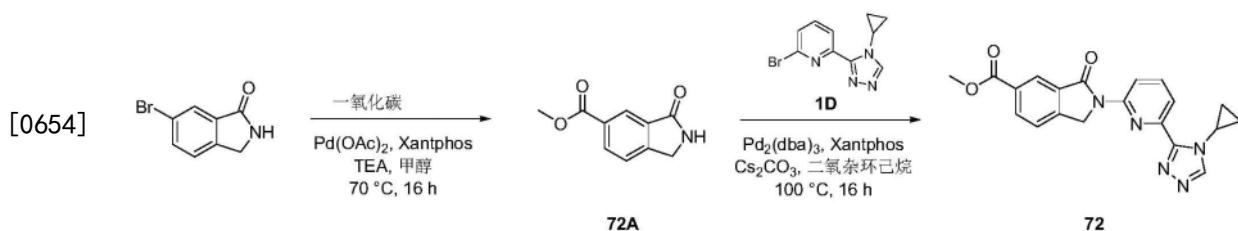
[0650]



[0651] 将化合物70(100mg, 0.2mmol)在6M HCl(8mL)和二氧杂环己烷(7mL)中的混合物加热至95℃过夜。将反应混合物减压浓缩,得到呈黄色固体的23A(90mg, 93%产率); ESI m/z 439.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0652] 将23A(90mg, 0.2mmol)、吡咯烷(44mg, 0.6mmol)、HATU(156mg, 0.4mmol)和DIEA(159mg, 1.2mmol)在ACN(10mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩,并通过柱色谱法纯化(DCM中的1%-2%MeOH),得到呈白色固体的化合物71(88mg, 87%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 88.72(s, 1H), 8.68-8.62(m, 3H), 8.10(t, J=8Hz, 1H), 7.93-7.89(m, 3H), 7.81(s, 1H), 7.50(dd, J=7.6Hz, 4.8Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 4.13-4.08(m, 1H), 3.30-3.27(m, 2H), 2.87(s, 2H), 1.68-1.62(m, 2H), 1.55-1.52(m, 2H), 1.16-1.11(m, 2H), 1.02-0.98(m, 2H); ESI m/z 492.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0653] 实施例24:2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-3-氧代异吲哚啉-5-甲酸甲酯(化合物72)的制备

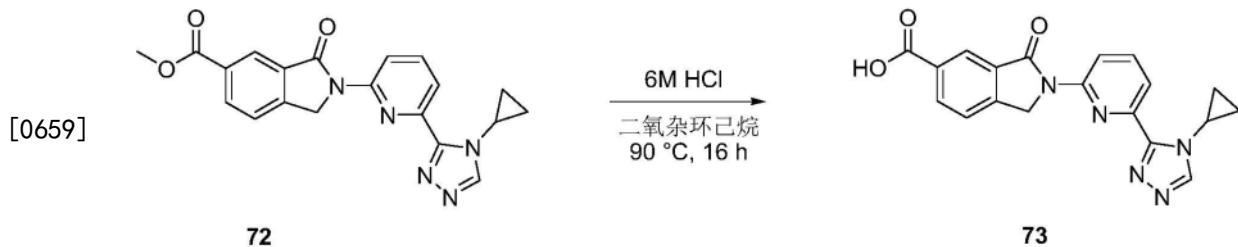


[0654] 将6-溴异吲哚啉-1-酮(5.0g, 23.58mmol)、Pd(AcO)<sub>2</sub>(528mg, 2.30mmol)、Xantphos(1.36g, 2.36mmol)和TEA(1.19g, 117.9mmol)在甲醇(100mL)中的混合物在1atm的CO(气体)下加热至70℃过夜。将反应混合物过滤,并在真空下浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(DCM中的1%-2%MeOH),得到呈白色固体的72A(500mg, 11%产率); ESI m/z 192.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0655] 在氮气气下,将72A(66mg, 0.35mmol)、1D(80mg, 0.30mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(28mg, 0.03mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(196mg, 0.60mmol)和Xantphos(20mg, 0.03mmol)在1,4-二氧杂环己烷(5mL)中的搅拌混合物加热至100℃过夜。使反应混合物冷却至室温并过滤。减压浓缩滤液,残余物通过硅胶柱色谱法纯化(DCM中的1%-2%MeOH),得到呈白色固体的化合物72(50mg,

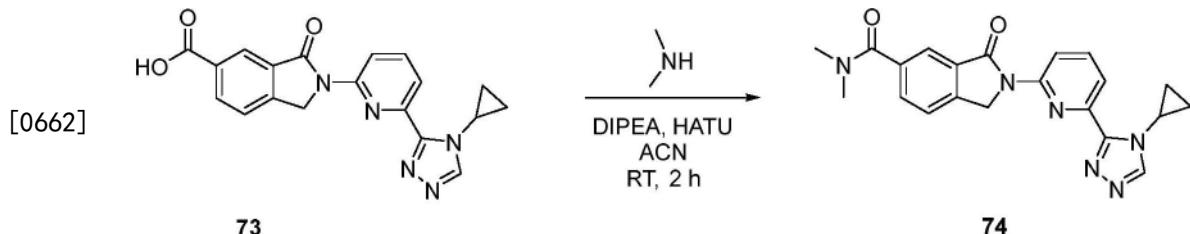
44%产率) :  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.76 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.26 (br, 1H), 8.01-7.92 (m, 2H), 7.64 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 5.14 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.96- [0657] 3.90 (m, 3H), 1.15-1.13 (m, 2H), 1.0-0.95 (m, 2H); ESI m/z 376.1 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0658] 实施例25:2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-3-氧代异吲哚啉-5-甲酸(化合物73)的制备



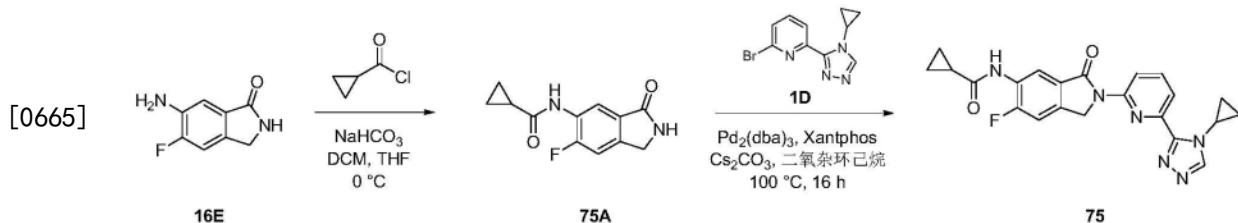
[0660] 将化合物72 (100mg, 0.26mmol) 在二氯杂环己烷 (5mL) 和HCl (6M, 5mL) 中的悬浮液加热至90°C过夜。浓缩溶剂, 加入水 (5mL) 导致形成沉淀物。通过过滤收集固体, 干燥, 得到呈白色固体的化合物73 (70mg, 73%产率) :  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.01 (s, 1H), 8.67 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.28-8.25 (m, 2H), 8.10 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.91 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.85 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 5.25 (s, 2H), 4.16-4.10 (m, 1H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.01-1.0 (m, 2H); ESI m/z 362.1 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0661] 实施例26:2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-N,N-二甲基-3-氧代异吲哚啉-5-甲酰胺(化合物74)的制备



[0663] 将化合物73 (80mg, 0.22mmol)、二甲胺盐酸盐 (36mg, 0.44mmol)、HATU (167mg, 0.44mg) 和三乙胺 (111mg, 1.10mmol) 在MeCN (6mL) 中的混合物在室温下搅拌2h。通过过滤收集固体, 用水洗涤并干燥, 得到呈白色固体的化合物74 (30mg, 35%产率) :  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.71 (s, 1H), 8.64 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.09 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.89 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 5.22 (s, 2H), 3.0 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 1.14-1.09 (m, 2H), 0.99-0.95 (m, 2H); ESI m/z 389.2 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0664] 实施例27:N-(2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-6-氟-3-氧代异吲哚啉-5-基)环丙烷甲酰胺(化合物75)的制备

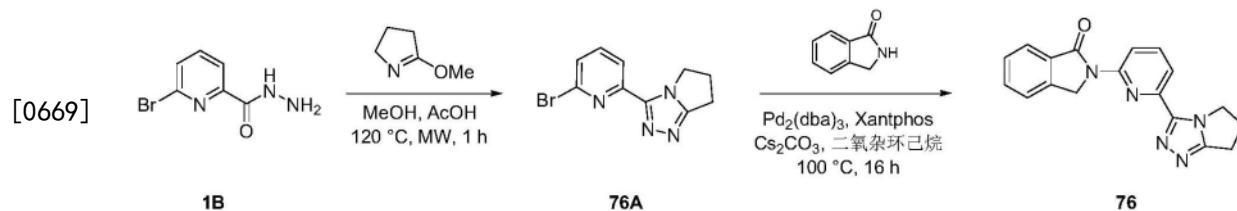


[0666] 在0°C下, 向16E (200mg, 1.2mmol) 和 $\text{NaHCO}_3$  (1.0g, 12.0mmol) 在DCM (15mL) 和THF (15mL) 中的混合物中分三批加入环丙烷甲酰氯 (377mg, 3.6mmol)。在室温下搅拌4h后, 将混

合物倒入水中并用EtOAc (50mL×3) 萃取。合并的有机级分用水和盐水洗涤，并用硫酸钠干燥。在真空中除去溶剂，并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (DCM中的1%-2%MeOH)，得到呈灰白色固体的75A (70mg, 25%产率) : ESI m/z 235.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0667] 将75A (70mg, 0.3mmol)、1D (79mg, 0.3mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (14mg, 0.015mmol)、Xantphos (12mg, 0.02mmol) 和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (195mg, 0.6mmol) 在二氧杂环己烷 (15mL) 中的混合物加热至100°C过夜。使反应混合物冷却至室温并过滤。减压浓缩滤液，并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (DCM中的1%-2%MeOH)，得到呈黄色粉末的化合物75 (20mg, 20%产率) : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.76 (dd, J=0.8Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01-7.92 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.75 (br, 2H), 3.36 (br, 2H), 1.71 (s, 4H), 1.31 (s, 2H), 1.16-1.10 (m, 2H), 0.98-0.94 (m, 2H); ESI m/z 429.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0668] 实施例28:2- (6- (6,7-二氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-基) 吡啶-2-基) 异吲哚啉-1-酮 (化合物76) 的制备

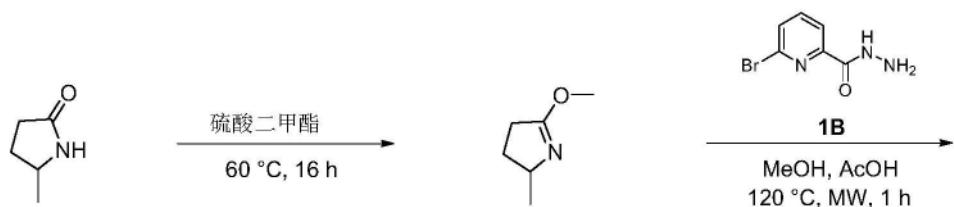


[0670] 将1B (2.1g, 10mmol)、5-甲氧基-3,4-二氢-2H-吡咯 (1.49g, 15mmol) 和乙酸 (5滴) 在甲醇 (12mL) 中的混合物用微波在100°C下加热2小时。将混合物浓缩，并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (EtOAc/石油醚, 1/4至4/1, v/v)，得到呈白色固体的76A (2g, 76%产率) : ESI m/z 266.9, 264.9 [M+H]<sup>+</sup>。

[0671] 将76A (500mg, 1.89mmol)、异吲哚啉-1-酮 (504mg, 3.79mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (52mg, 0.06mmol)、Xantphos (55mg, 0.10mmol) 和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.47g, 7.57mmol) 在二氧杂环己烷 (20mL) 中的混合物加热至100°C过夜。将反应混合物在真空中浓缩，并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (DCM中的1%-5%MeOH)，得到呈白色固体的化合物76 (50mg, 8%产率) : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 88.67 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.05 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.94 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.85 (t, J=8Hz, 1H), 7.66-7.51 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.51 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.05 (t, J=8Hz, 2H), 2.92-2.85 (m, 2H); ESI m/z 318.0 [M+H]<sup>+</sup>。

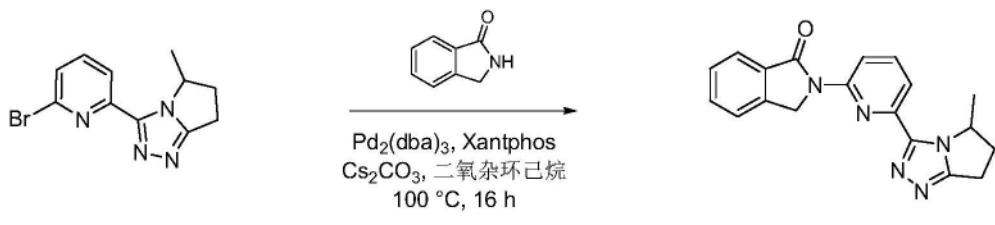
[0672] 按照针对化合物76的程序，用6-甲氧基-2,3,4,5-四氢吡啶代替5-甲氧基-3,4-二氢-2H-吡咯来制备2- (6- (5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑o[4,3-a]吡啶-3-基) 吡啶-2-基) 异吲哚啉-1-酮 (化合物77)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 88.55 (d, J=8Hz, 1H), 8.00 (t, J=8Hz, 1H), 7.90 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.83 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.53 (t, J=6Hz, 2H), 2.96-2.93 (m, 2H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 2H); ESI m/z 332.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0673] 实施例29:2- (6- (5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-基) 吡啶-2-基) 异吲哚啉-1-酮 (化合物78) 的制备



78A

[0674]



78B

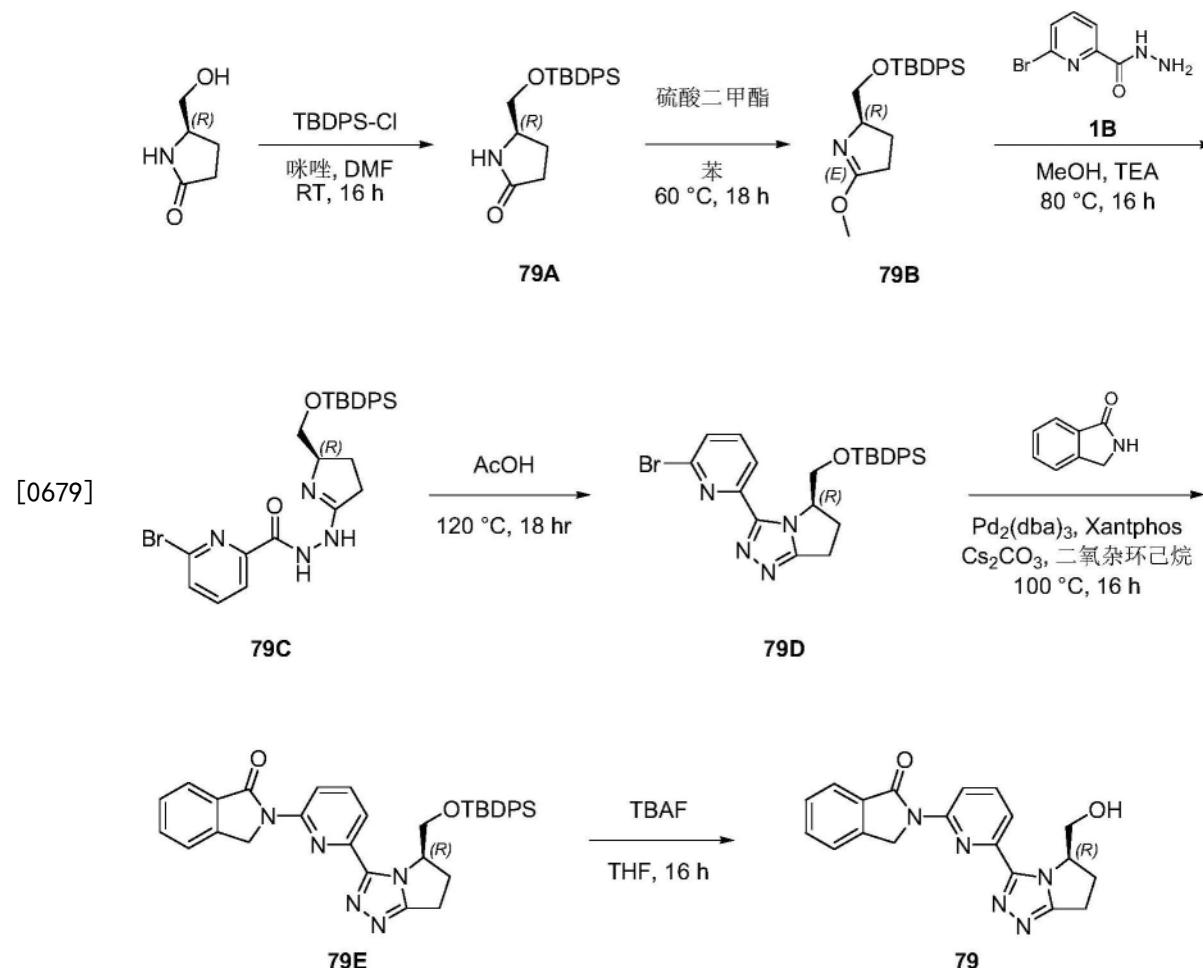
78

[0675] 将5-甲基吡咯烷-2-酮(3.0g,30.3mmol)和硫酸二甲酯(5.2g,31.8mmol)的混合物在60°C下加热16h。然后使反应混合物冷却，并加入到饱和碳酸钾水溶液(30mL)中。该混合物用乙醚萃取，有机层经硫酸钠干燥。蒸发溶剂，得到呈褐色油状物的78A(860mg,25%产率)。

[0676] 将78A(100mg,0.57mmol)和1B(1.09mg,5.1mmol)在甲醇(10mL)和乙酸(8滴)中的混合物用微波在120°C下加热2h。然后将混合物冷却并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚中的1%-50%EtOAc)，得到呈黄色油状物的78B(125mg,9%产率)：ESI m/z 279.0, 280.9 [M+H]<sup>+</sup>。

[0677] 将78B(125mg,0.45mmol)、异吲哚啉-1-酮(60mg,0.45mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(13mg,0.014mmol)、Xantphos(14mg,0.023mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(176mg,0.54mmol)在二氧杂环己烷(45mL)中的混合物加热至100°C过夜。之后，将混合物冷却至室温并过滤。将滤液减压浓缩，并通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚中的1%-50%EtOAc)，得到呈淡黄色固体的化合物78(50mg,34%产率)：<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.59(d,J=7.2Hz,1H), 8.02(d,J=7.2Hz,1H), 7.94(d,J=4.2Hz,1H), 7.85(d,J=5.6Hz,1H), 7.75(d,J=11.2Hz,2H), 7.58(s,1H), 5.29-5.08(m,3H), 3.04(br,2H), 2.91(d,J=4Hz,1H), 2.40(s,1H), 1.49(s,3H)；ESI m/z 332.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0678] 实施例30：(R)-2-(6-(5-(羟基甲基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-基)吡啶-2-基)异吲哚啉-1-酮(化合物79)的制备



[0680] 将叔丁基氯二苯基硅烷(25.8g, 93.83mmol)添加到(R)-5-(羟甲基)吡咯烷-2-酮(9g, 78.19mmol)和1H-咪唑(6.4g, 93.83mmol)在DMF(180mL)中的溶液中。在室温下搅拌过夜后, 将反应混合物倒入水中并用EtOAc萃取。有机层分用水和盐水洗涤, 并用硫酸钠干燥。在真空下浓缩溶剂, 并将残余物通过硅胶色谱法纯化(DCM中的1%-2%MeOH), 得到呈无色油状物的甲硅烷基醚79A(22g, 80%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 87.65-7.62(m, 4H), 7.46-7.37(m, 6H), 5.86(br, 1H), 3.84-3.77(m, 1H), 3.64-3.61(m, 1H), 3.53-3.49(m, 1H), 2.35-2.31(m, 2H), 2.18-2.11(m, 1H), 1.76-1.61(m, 2H), 1.05(s, 9H); ESI m/z 354.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0681] 将79A(22.0g, 62.27mmol)和硫酸二甲酯(7.85g, 7.93mmol)在苯(73mL)中的混合物加热至60°C保持18h。将混合物冷却至室温, 并将反应混合物与己烷(73mL)一起搅拌。除去上层, 然后将反应混合物与乙醚(140mL)一起搅拌。除去醚层后, 将残余的油用DCM(100mL)稀释, 并用NaOH水溶液(1M, 2×50mL)和盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到呈黄色油状物的79B(15g, 62%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 87.64-7.60(m, 5H), 7.50-7.44(m, 5H), 4.18(s, 2H), 3.76(t, J=4.4Hz, 2H), 3.59(s, 1H), 3.04(t, J=8.4Hz, 2H), 1.03(s, 3H), 1.00(s, 9H); ESI m/z 368.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0682] 将79B(12.3g, 33.3mmol)、1B(6.0g, 27.8mmol)和三乙胺(10mL)在甲醇(300mL)中的混合物在80°C下搅拌过夜。将混合物在真空下浓缩, 并通过硅胶色谱法纯化(DCM中的1%-3%MeOH), 得到呈黄色固体的79C(12g, 81%产率):ESI m/z 551.0, 553.0[M+H]<sup>+</sup>。

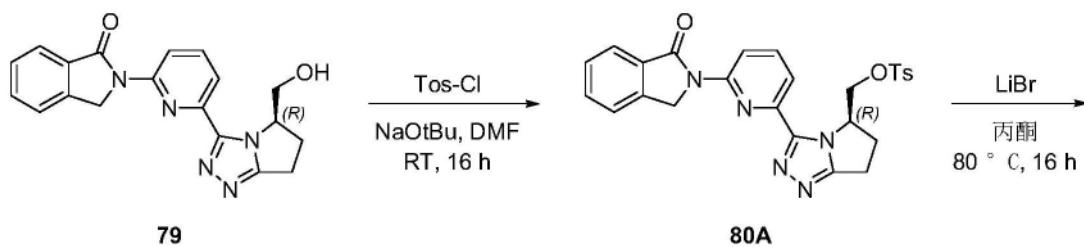
[0683] 将79C(9.0g, 16.3mmol)的AcOH(300mL)溶液在120°C下搅拌过夜。将混合物真空浓

缩并通过硅胶色谱法纯化 (DCM中的1% - 2% MeOH) ,得到呈黄色油状物的三唑79D (6.8g, 60%产率) :  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.46 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.20 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 7.14 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.03 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 4.15 (dd,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 3.84 (dd,  $J=2.6\text{Hz}$ , 1H), 2.96-2.86 (m, 2H); ESI m/z 533.0, 535.0 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ 。

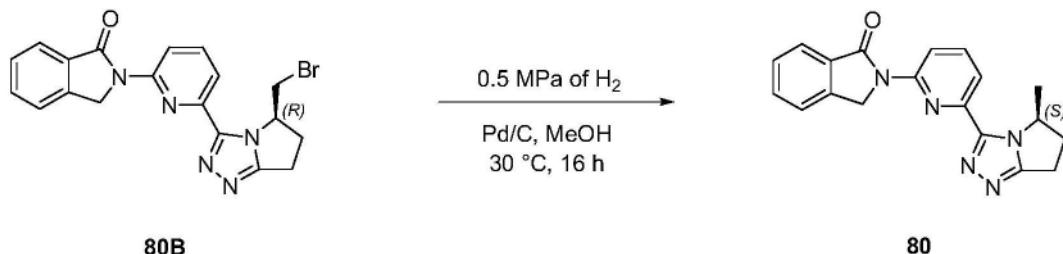
[0684] 将79D(4.6g,8.64mmol)、异吲哚啉-1-酮(1.15g,8.64mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (791mg,0.864mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (8.44g,25.92mmol)和Xantphos(700mg,1.21mmol)在1,4-二氧杂环己烷(150mL)中的搅拌混合物加热至100℃过夜。使反应混合物冷却至室温并过滤。将滤液减压浓缩，并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(DCM中的1%-5%MeOH)，得到呈白色固体的79E(2.6g,56%产率)： $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.54(d,J=8Hz,1H), 8.05(t,J=7.6Hz,1H), 7.99(d,J=6.8Hz,1H), 7.79(d,J=7.6Hz,1H), 7.66(t,J=7.2Hz,1H), 7.57-7.48(m,3H), 7.22(t,J=7.6Hz,1H), 7.13-7.04(m,4H), 5.19(d,J=7.2Hz,1H), 5.03(d,J=17.6Hz,1H), 4.56(d,J=17.6Hz,1H), 4.11(dd,J=10.4Hz,3Hz,1H), 3.95(d,J=9.2Hz,1H), 3.12-2.93(m,3H), 2.81-2.75(m,1H), 0.80(s,9H); ESI m/z 586.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0685] 在室温下,将TBAF(THF中1.0M,3mL,3.0mmol)逐滴添加到79E(600mg,1.02mmol)的THF(15mL)溶液中。在室温下搅拌过夜后,将混合物浓缩,并通过硅胶色谱法纯化(DCM中的1%-5%MeOH),得到呈白色固体的化合物79(260mg,73%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ 8.58(d,J=8.4Hz,1H),8.03(t,J=8Hz,1H),7.94(d,J=7.2Hz,1H),7.85(d,J=8.4Hz,1H),7.74(d,J=4Hz,2H),7.59-7.55(m,1H),5.21(d,J=17.6Hz,1H),5.07-5.02(m,3H),3.82-3.80(m,2H),3.82-2.80(m,3H),2.74-2.67(m,1H);ESI m/z 348.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0686] 实施例31: (S)-2-(6-(5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-基)吡啶-2-基)异吲哚啉-1-酮(化合物80)的制备



[0687]

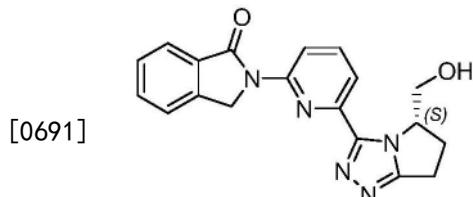


[0688] 在室温下,将叔丁醇钠(415mg,4.32mmol)分批加入化合物79(600mg,1.73mmol)的DMF(20mL)溶液中。30min后,加入4-甲苯磺酰氯(660mg,3.46mmol),并将反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物倒入水中,并用EtOAc(3×100mL)萃取。合并的有机级分用水和盐水洗涤,并用硫酸钠干燥。在真空中除去溶剂,并将残余物通过硅胶色谱法纯化(DCM中的3%

MeOH), 得到呈白色固体的80A(260mg, 30%产率):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.55 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.01 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.80-7.71 (m, 3H), 7.59 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.13 (d, J=8Hz, 2H), 5.27 (d, J=8Hz, 1H), 5.11 (d, J=17.6Hz, 1H), 4.79 (d, J=17.6Hz, 1H), 4.61-4.52 (m, 2H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.62-2.68 (m, 1H), 2.27 (s, 3H); ESI m/z 502.0 [M+H]<sup>+</sup>。

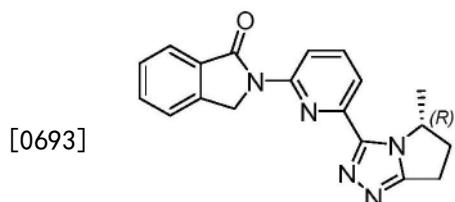
[0689] 将80A(200mg, 0.40mmol)和LiBr(695mg, 0.80mmol)在丙酮(50mL)中的混合物加热至80℃过夜。冷却后, 将反应混合物浓缩并通过硅胶色谱法纯化(DCM中的1%MeOH), 得到呈白色固体的溴化物80B(140mg, 85%产率):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 88.62 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.06 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.97 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.58 (t, J=7.2Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.29-5.13 (m, 2H), 4.14-4.04 (m, 2H), 3.16-3.04 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.71-2.64 (m, 1H); ESI m/z 409.9, 411.9 [M+H]<sup>+</sup>。

[0690] 将80B(100mg, 0.24mmol)和Pd/C(湿, 10%, 100mg)在三乙胺(10mL)和甲醇(30mL)中的混合物在0.5Mpa的H<sub>2</sub>下于30℃下搅拌过夜。将混合物过滤, 并将滤液在真空下浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(DCM中的3%MeOH), 得到呈白色固体的化合物80(40mg, 50%产率):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.70 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.11 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.96 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.89 (t, 8Hz, 1H), 7.66 (t, 7.2Hz, 7.2Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 5.15-5.04 (m, 3H), 3.11-3.03 (m, 3H), 2.51-2.44 (m, 1H), 1.55 (d, J=6.8Hz, 3H); ESI m/z 332.0 [M+H]<sup>+</sup>。



81

[0692] 按照针对化合物79的程序, 用(S)-5-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮代替(R)-5-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮来制备(S)-2-(6-(5-(羟基甲基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-基)吡啶-2-基)异吲哚啉-1-酮(化合物81)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.59 (d, J=8Hz, 1H), 8.03 (t, J=8Hz, 1H), 7.94 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.74 (d, J=4Hz, 2H), 7.59-7.55 (m, 1H), 5.21 (d, J=18Hz, 1H), 5.07-5.03 (m, 3H), 3.83-3.82 (m, 2H), 2.98-2.82 (m, 3H), 2.73-2.67 (m, 1H); ESI m/z 348.0 [M+H]<sup>+</sup>。

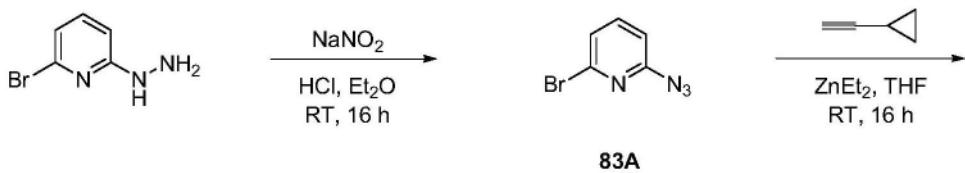


82

[0694] 按照针对化合物80的程序, 用化合物81代替化合物79来制备(R)-2-(6-(5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-基)吡啶-2-基)异吲哚啉-1-酮(化合物82)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 88.60 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.04 (t, J=8Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.58 (t, J=7.2Hz, 1H), 5.28 (d, J=17.6Hz, 1H), 5.12 (t, J=6.8Hz,

1H) , 5.11(d,  $J$ =17.6Hz, 1H) , 3.09-2.87(m, 3H) , 2.42-2.37(m, 1H) , 1.48(d,  $J$ =6.4Hz, 3H) ; ESI m/z 332.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0695] 实施例32:2-(6-(5-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)异吲哚啉-1-酮(化合物83)的制备



[0696]

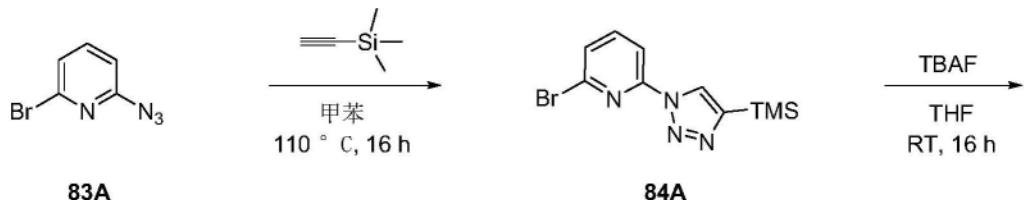


[0697] 将2-溴-6-肼基吡啶(10g,53.2mmol)、 $\text{NaNO}_2$ (4.1g,58.5mmol)在浓HCl(20mL)、 $\text{H}_2\text{O}$ (70mL)和醚(32mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物用醚萃取,有机级分用盐水洗涤,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚中的1%-5% EtOAc),得到呈黄色固体的83A(4.2g,40%产率): $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.76(t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.46(d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.01(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H); ESI m/z 199.9, 201.9 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]。

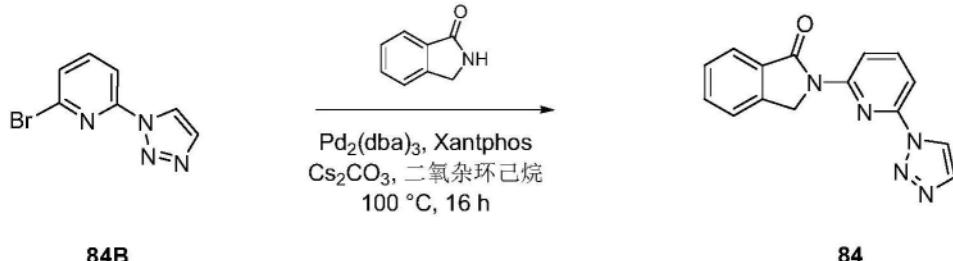
[0698] 在氮气下,将83A(500mg,2.51mmol)、THF中的ZnEt<sub>2</sub>(1.0M,3.8mL)、乙炔基环丙烷(200mg,3.02mmol)和1-甲基-1H-咪唑(21mg,0.25mmol)的混合物将在室温下搅拌过夜。将混合物倒入水中,并用EtOAc(100mL×3)萃取。合并的有机级分用水和盐水洗涤,并用硫酸钠干燥。在真空下除去溶剂,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚中的1%-10% EtOAc),得到呈黄色固体的83B(200mg,30%产率):<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 88.09(t,J=8Hz,1H),8.00(d,J=7.2Hz,1H),7.86(d,J=8Hz,1H),7.64(s,1H),2.40-2.33(m,1H),1.07-1.02(m,2H),0.81-0.77(m,2H);ESI m/z 265.0,267.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0699] 将83B (200mg, 0.8mmol)、异吲哚啉-1-酮 (107mg, 0.8mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (22mg, 0.024mmol)、Xantphos (23mg, 0.04mmol) 和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (313mg, 0.96mmol) 在二氧杂环己烷 (50mL) 中的混合物加热至100°C保持4h。冷却至室温后, 将反应混合物过滤。浓缩滤液, 并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (石油醚中的1% - 5% EtOAc), 得到呈灰白色固体的化合物83 (180mg, 31%产率): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.66 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.19 (t, J=8Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.62-2.56 (m, 1H). ESI m/z 318.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0700] 实施例33:2-(6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)异吲哚啉-1-酮(化合物84)的制备



[0701]

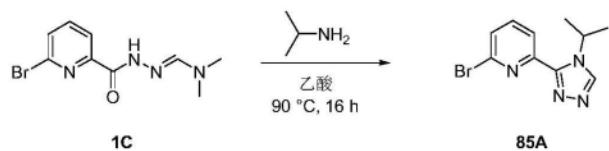


[0702] 将83A(600mg,3.02mmol)和乙炔基三甲基硅烷(890mg,9.06mmol)在甲苯(20mL)中的混合物在密封管中加热至110℃过夜。冷却后,将混合物在真空下浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚中的1%-5%EtOAc),得到呈白色固体的84A(600mg,58%产率): ESI m/z 298.9,296.9[M+H]<sup>+</sup>。

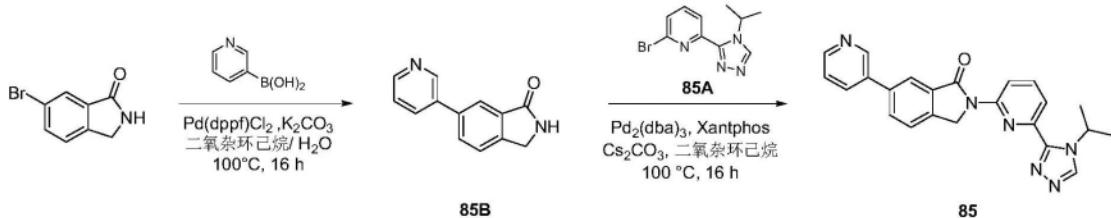
[0703] 将TBAF(THF中1.0M, 3.1mL, 3.03mmol)加入到84A(300mg, 1.01mmol)的THF(2mL)溶液中。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。合并的有机级分用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发。残余物通过快速色谱法纯化(石油醚中的10% - 30% EtOAc),得到呈白色固体的84B:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 88.83 (s, 1H), 8.15 (d, J=8Hz, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (d, J=8Hz, 1H); ESI m/z 224.9, 226.9 [M+H]<sup>+</sup>。

[0704] 将84B (225mg, 1.0mmol)、异吲哚啉-1-酮 (133.1mg, 1.0mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (28mg, 0.03mmol)、Xantphos (29mg, 0.05mmol) 和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (391mg, 1.2mmol) 在二氧杂环己烷 (45mL) 中的混合物加热至100℃过夜。冷却至室温后，将反应混合物过滤。在真空下浓缩滤液，并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (石油醚中的1%-30% EtOAc)，得到呈白色固体的化合物84 (170mg, 61% 产率)：<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 88.72 (dd, J=7.6Hz, 6.4Hz, 1H), 8.57 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.01-7.94 (m, 3H), 7.86 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 5.14 (s, 2H); ESI m/z 278.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0705] 实施例34:2-(6-(4-异丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-6-(吡啶-3-基)异𫫇唑啉-1-酮(化合物85)的制备



[0706]

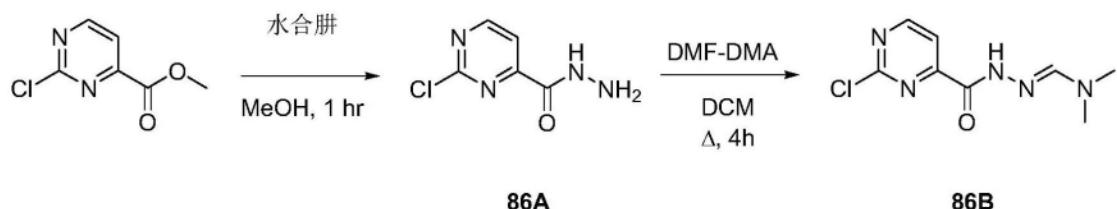


[0707] 将1C (2.1g, 7.75mmol)、丙-2-胺盐酸盐 (3.71g, 38.8mmol) 和 DIPEA (5.0g, 38.8mmol) 在乙腈 (32mL) 和乙酸 (8mL) 中的混合物加热至90℃过夜。冷却后, 将反应混合物在真空下浓缩, 并通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚中的1%-50% EtOAc), 得到呈白色固体的三唑85A (1.7g, 82%产率): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.92 (s, 1) , 8.15 (d, J=8Hz, 1H) , 7.96-7.92 (m, 1H) , 7.77 (d, J=8Hz, 1H) , 5.34-5.24 (m, 1H) , 1.48 (d, J=6.8Hz, 6H); ESI m/z 266.9, 268.9 [M+H]<sup>+</sup>。

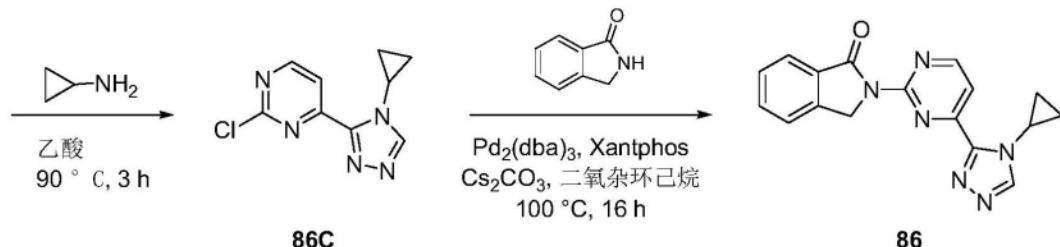
[0708] 将6-溴异吲哚啉-1-酮 (1.0g, 4.72mmol)、Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (104mg, 0.14mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.96g, 14.2mmol) 和3-吡啶基硼酸 (580mg, 4.72mmol) 在二氧杂环己烷 (45mL) 和水 (5mL) 中的混合物加热至100℃过夜。冷却后, 将混合物倒入水中, 并用EtOAc (3×100mL) 萃取。合并的有机级分用盐水洗涤, 并用硫酸钠干燥。蒸发溶剂, 并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚中的1%-50% EtOAc), 得到呈灰白色固体的85B (500mg, 50%产率): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.94 (d, J=2Hz, 1H) , 8.67 (s, 1H) , 8.60 (dd, J=4.8Hz, 1.2Hz, 1H) , 8.16-8.13 (m, 1H) , 7.96-7.94 (m, 2H) , 7.71 (d, J=8.8Hz, 1H) , 7.52-7.49 (m, 1H) , 4.44 (s, 2H); ESI m/z 211.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0709] 将85B (210mg, 1.0mmol)、85A (267mg, 1.0mmol)、Pd<sub>2</sub> (dba)<sub>3</sub> (28mg, 0.03mmol)、Xantphos (29mg, 0.05mmol) 和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (391mg, 1.2mmol) 在二氧杂环己烷 (45mL) 中的混合物加热至100℃过夜。冷却至室温后, 将反应过滤。将滤液减压浓缩, 并通过硅胶柱色谱法纯化(EtOAc中的1%-5% MeOH), 得到呈白色固体的化合物85 (220mg, 55%产率): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.0 (s, 1H) , 8.93 (s, 1H) , 8.66-8.61 (m, 2H) , 8.19 (d, J=8Hz, 1H) , 8.13 (s, 1H) , 8.10-8.06 (m, 2H) , 7.92 (d, J=7.6Hz, 1H) , 7.87 (d, J=8Hz, 1H) , 7.54-7.51 (m, 1H) , 5.57-5.51 (m, 1H) , 5.21 (s, 2H) , 1.59 (d, J=6.8Hz, 6H); ESI m/z 397.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0710] 实施例35:2-(4-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)嘧啶-2-基)异吲哚啉-1-酮(化合物86)的制备



[0711]



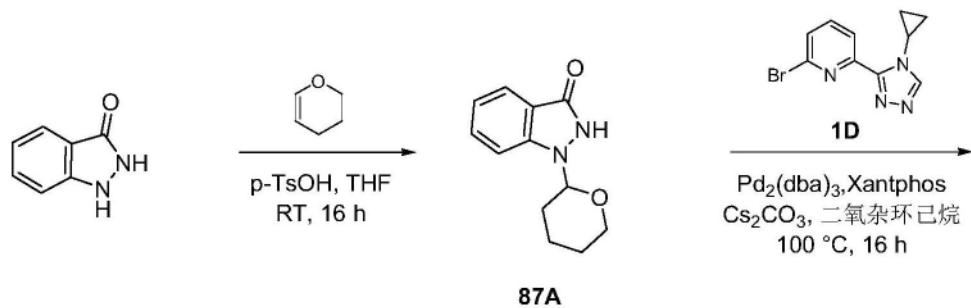
[0712] 将2-氯嘧啶-4-甲酸甲酯(2.8g, 16.2mmol)和水合肼(0.80g, 16.2mmol)在甲醇(50mL)中的混合物在0℃下搅拌1小时。通过过滤收集固体，并用己烷洗涤，得到呈黄色固体的86A(1.71g, 61%产率)：ESI m/z 173.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0713] 将86A(1.5g, 8.70mmol)和DMF-DMA(5.1g, 43.4mmol)在DCM(100mL)中的混合物加热至回流4小时。将混合物在真空下浓缩并与石油醚一起研磨，得到呈黄色固体的86B(1.9g, 96%产率)：ESI m/z 228.1[M+H]<sup>+</sup>。

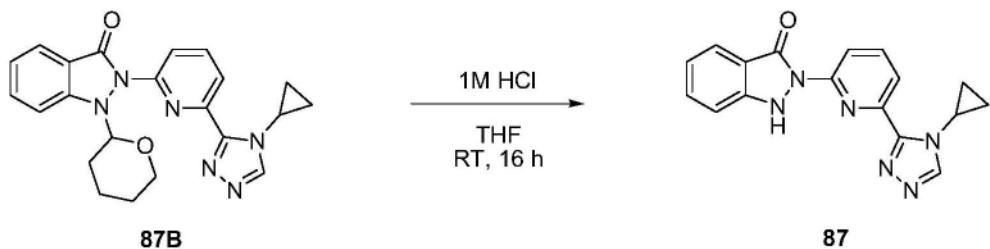
[0714] 将环丙胺(1.44g, 25.2mmol)添加到86B(1.9g, 8.40mmol)的乙酸(60mL)溶液中。将反应混合物在90℃下搅拌3小时。将该混合物减压浓缩，并通过硅胶色谱法纯化(DCM中的1%-3%MeOH)，得到呈黄色固体的86C(1.2g, 65%产率)：ESI m/z 222.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0715] 在氮气气氛下，将86C(150mg, 0.68mmol)、异吲哚啉-1-酮(90mg, 0.68mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(265mg, 0.82mmol)、Xantphos(19mg, 0.034mmol)和Pd(dba)<sub>3</sub>(18mg, 0.02mmol)在二氧杂环己烷(8mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物倒入水中，并用EtOAc(100mL×3)萃取。合并的有机级分经硫酸钠干燥，减压浓缩，并通过硅胶色谱法纯化(DCM中的1%-3%MeOH)，得到呈白色固体的化合物86(15mg, 7%产率)：<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.94(d, J=5.2Hz, 1H), 8.80(s, 1H), 7.91(d, J=4.8Hz, 1H), 7.84(d, J=8Hz, 1H), 7.74-7.72(m, 2H), 7.58-7.54(m, 1H), 5.18(s, 2H), 4.65-4.62(m, 1H), 1.14-1.11(m, 2H), 1.08-1.06(m, 2H)；ESI m/z 319.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0716] 实施例36:2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-四唑-3-酮(化合物87)的制备



[0717]

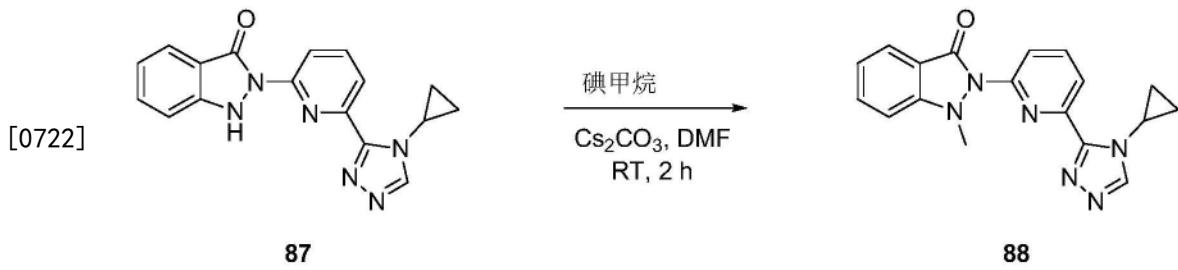


[0718] 将3,4-二氢-2H-吡喃(2.1g, 24.6mmol)、1H-吲唑-3(2H)-酮(3g, 22.4mmol)、甲苯4-磺酸(775mg, 4.5mmol)在THF(25mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将混合物在真空下浓缩，并通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚中的1%-5%EtOAc)，得到呈白色固体的87A(2g, 41%产率)： $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.79 (s, 1H), 7.62 (d, J=8Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 5.58 (dd, J=10Hz, 1Hz, 1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.55-1.48 (m, 2H); ESI m/z 219.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0719] 将87A (550mg, 2.52mmol)、1D (668mg, 2.52mmol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (74mg, 0.08mmol)、Xantphos (75mg, 0.13mmol) 和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (985mg, 3.0mmol) 在二氧杂环己烷 (50mL) 中的混合物加热至100℃过夜。冷却至室温后，将反应混合物过滤。将滤液减压浓缩，并通过柱色谱法纯化 (石油醚中的1% - 50% EtOAc)，得到呈黄色固体的87B (600mg, 60%产率) : ESI m/z 403.1 [M + H]<sup>+</sup>。

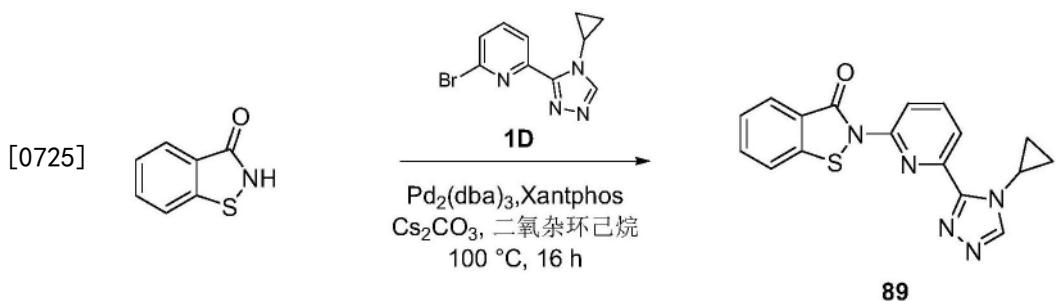
[0720] 将87B(600mg, 1.49mmol)和HCl(1.0M, 20mL)在THF(10mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将混合物倒入水中，并用EtOAc(100mL×3)萃取。合并的有机级分用水和盐水洗涤，并用硫酸钠干燥。在真空下除去溶剂，并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(DCM中的1%-5% MeOH)，得到呈白色固体的化合物87(230mg, 48%产率)： $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  12.69(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.13-8.09(m, 1H), 7.91(d,  $J$ =7.2Hz, 1H), 7.51(d,  $J$ =8.4Hz, 1H), 7.44-7.36(m, 3H), 7.06(t,  $J$ =7.2Hz, 1H), 2.85-2.79(m, 1H), 0.65-0.60(m, 2H), 0.15-0.10(m, 2H); ESI m/z 319.0 [M+H] $^+$ 。

[0721] 实施例37:2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-1-甲基-1,2-二氢-3H-吲唑-3-酮(化合物88)的制备



[0723] 向化合物87(100mg, 0.31mmol)和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (206mg, 0.63mmol)在DMF(10mL)中的混合物中加入碘甲烷(67mg, 0.47mmol)。在室温下搅拌2h后, 将混合物倒入水中并用EtOAc(50mL × 3)萃取, 将有机层用水和盐水洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法(MeOH/DCM=1/100至1/30, v/v)和制备型TLC(MeOH/DCM=1/15, v/v)纯化, 得到呈白色固体的产物(13mg, 13%产率):  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) δ 8.43(s, 1H), 8.11(t,  $J$ =8Hz, 1H), 7.91(d,  $J$ =7.6Hz, 1H), 7.64(d,  $J$ =8.8Hz, 1H), 7.45-7.38(m, 3H), 7.11-7.07(m, 1H), 3.97(s, 3H), 2.87-2.81(m, 1H), 0.66-0.62(m, 2H), 0.17-0.12(m, 2H); ESI m/z 333.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0724] 实施例38: 2-(6-(4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)苯并[d]异噻唑-3(2H)-酮(化合物89)的制备



[0726] 将苯并[d]异噻唑-3(2H)-酮(113mg, 0.75mmol)、1D(200mg, 0.75mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (34mg, 0.0375mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (733mg, 2.25mmol)和Xantphos(30mg, 0.0525mmol)在1,4-二氧杂环己烷(20mL)中的搅拌混合物加热至100°C过夜。使反应混合物冷却至室温并过滤。减压浓缩滤液, 并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(DCM中的1%-5%MeOH), 得到呈黄色固体的化合物89(20mg, 8%产率):  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 88.86(d,  $J$ =8.4Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 8.10(dd,  $J$ =7.6Hz, 3.2Hz, 1H), 7.97(t,  $J$ =8Hz, 1H), 7.68(t,  $J$ =7.6Hz, 1H), 7.57(d,  $J$ =8Hz, 1H), 7.44(t,  $J$ =7.6Hz, 1H), 4.16-4.11(m, 1H), 1.28-1.23(m, 2H), 0.96-0.92(m, 2H); ESI m/z 336.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0727] 实施例39: ASK1激酶测定

[0728] 按照Promega ASK1 Kinase Enzyme System(目录号V3881)进行ASK1酶测定。该试剂盒提供了进行测定所必需的方案、酶和所有试剂。

[0729] 首先, 在提供的测定缓冲液中稀释化合物、酶、底物和ATP。酶的终浓度为50nM, 底物(髓磷脂碱性蛋白)为1μg/ml, ATP为10μM。将化合物和酶在384孔白色固体底板(Greiner, 目录号784075)中预孵育10分钟。孵育后, 加入底物和ATP, 再孵育60分钟。60分钟后, 加入ADP-gloTM, 并将板再孵育40分钟。40分钟后, 加入激酶检测试剂, 并将板孵育45分钟。45分钟后, 使用发光读数(0.5秒/孔)在Perkin Elmer EnVision上读板。化合物的IC50数据在表6中示出。

[0730] 实施例40: 在人PBMC中LPS诱导的TNFα的抑制

[0731] 冷冻保存的人PBMC从A11Cells(目录号PB003F)获得。在使用补充有5%FBS(热灭活的)的RPMI培养基的解冻/稀释方案后,将100ul/孔的 $1 \times 10^6$ 个细胞/ml接种到96孔组织培养板(Corning)中。然后将细胞与在DMSO中稀释的测试化合物(最终DMSO浓度为0.3%)在湿润的5%CO<sub>2</sub>和95%空气中在37℃预孵育1小时。每种化合物在重复孔中以10个浓度测试。预孵育后,加入含5%FBS的RPMI培养基中的100ng/ml LPS(大肠杆菌;Sigma),在湿润的5%CO<sub>2</sub>和95%空气中在37℃下孵育6小时。每个板上的对照仅包括细胞和LPS,仅包括细胞和培养基(无LPS),以及仅包括培养基。孵育6小时后,将板离心,并将上清液转移至新板并冷冻以供后续TNFα分析。根据制造商的说明书(BD Sciences,BD OptEIA™目录号550610)通过ELISA分析人TNFα,并在SpectraMax M系列(Molecular Devices)酶标仪上于OD 450nm进行分析。使用XLFit4曲线拟合软件(IDBS)和4参数一站式S形剂量响应拟合来计算IC50。化合物的IC50数据在表6中示出。

[0732] 实施例41:MYLK/MLCK测定

[0733] 使用DiscoverX KdELECT平台确定化合物的MYLK解离常数(Kd)。MYLK激酶(登录号NP\_444254.3)用DNA标签标记,以供后续qPCR读取,而将已知活性位点结合配体(星形孢菌素)固定在固体支持体(珠子)上。将测试化合物制备为在100%DMSO中的111X储备液,并使用具有3个DMSO对照点的11点3倍化合物稀释系列确定Kd。然后将化合物直接稀释到该测定中,以使DMSO的最终浓度为0.9%。将测定板在室温下振荡孵育1小时以进行平衡。洗涤亲和珠(1x PBS,0.05%吐温20)以去除未结合的激酶并通过qPCR对固体支持体上捕获的MYLK进行定量。通过测量随测试化合物浓度变化的在固体支持体上捕获的MYLK的量来确定Kd。使用Levenberg-Marquardt算法,通过将剂量响应曲线拟合到Hill结合方程来计算Kd值。化合物的Kd数据在表6中示出。

[0734] 对于肌球蛋白轻链激酶(MLCK)IC50测定,使用Reaction Biology Corporation放射性激酶平台(目录号:MLCK)。在含有1uM钙调蛋白和30uM ATP(Km)的基础反应缓冲液(20mM Hepes(pH 7.5),10mM MgCl<sub>2</sub>,1mM EGTA,0.02%Brij35,0.02mg/ml BSA,0.1mM Na3VO<sub>4</sub>,2mM DTT,1%DMSO)中新鲜制备MLCK肽底物(KKLNRTLSFAEPG,20uM)。测试化合物以从60uM开始进行3倍系列稀释的10剂量IC50模式进行检测。对照化合物星形孢菌素以从20uM开始进行4倍系列稀释的10剂量IC50模式进行检测。在添加33P-ATP(比活性为10μCi/μl)之前,将化合物与肽底物和MLCK激酶(UniProtKB Q15746(MYLK\_HUMAN))一起孵育20分钟,以引发反应,产生<sup>33</sup>P-底物+ADP。在室温下孵育2小时后,将反应点样到P81离子交换纸上,并通过滤膜结合法检测激酶活性。使用Prism GraphPad软件获得IC50值和曲线拟合。化合物的IC50数据在表6中示出。

[0735] 实施例42:hERG QPatchHTX测定

[0736] hERG QPatchHTX测定在室温下进行。使用QPatch Assay Software 5.2(Sophion Bioscience)建立全细胞方案、电压方案和施加方案。稳定表达hERG钾通道的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞(Aviva Bioscience)在超过75%汇合的情况下进行培养。使用TrypLE收获细胞,并在室温下重悬于细胞外溶液中。

[0737] 将本文所述的测试化合物、商品化合物GS-4997和阳性对照阿米替林溶解于100%DMSO中以获得储备液,并进一步稀释至细胞外溶液中以达到用于测试的最终浓度。在测试之前,目视检查是否有沉淀。对于测试化合物和阿米替林(阳性)对照,细胞外溶液中的最终

DMSO浓度不超过0.30%。添加3次5 $\mu$ l媒介物,随后对基线期运行30次电压方案。然后,以3次重复来添加剂量递增的每种化合物(5 $\mu$ l\*3)。每种浓度的测试化合物的暴露时间不少于5分钟。整个过程的记录必须通过质量控制,否则就要放弃该孔并重新测试化合物,所有这些都由QPatch Assay Software自动设置。对于每种化合物,测试了两种浓度(10 $\mu$ M和30 $\mu$ M)。每个浓度最少重复两次。

[0738] 电压指令方案:从-80mV的保持电位开始,首先将电压逐步降低到-50mV持续80ms以进行漏减,然后逐步升高到+20mV持续4800ms以打开hERG通道。之后,将电压逐步降回-50mV持续5000ms,从而产生“反弹”或尾电流,对其进行测量并收集以供数据分析。最终,将电压逐步降回保持电位(-80mV,3100ms)。每15000毫秒重复一次该电压指令方案。该指令方案在测试(此处描述的媒介物对照和测试化合物)期间连续进行。

[0739] 化合物2和化合物27直到30 $\mu$ M对hERG电流都没有显著影响(图1)。相反,ASK1抑制剂GS-4997和阳性对照化合物均对hERG电流具有显著影响。化合物的活性数据在表6中示出。

[0740] 表6

[0741]

化合物	ASK1 激酶平均 IC <sub>50</sub>	TNF <sub>a</sub> 抑制 IC <sub>50</sub>	MYLK/MLCK 激酶 IC <sub>50</sub> 或 K <sub>d</sub>	在 10 μM 下的 hERG 抑制
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	+++			

[0742]

[0743]	73	+++			
	74	++			
	75	++			
	76	++			
	77	+			
	78	+++		+++	
	79	+++			
	80	++			
	81	+			
	82	+++			
	83	+++			
	84	++			
	85	+++			
	86	+			
	87	+			
	88	+			
	89	+			

[0744] 对于ASK1激酶测定:+++ =  $IC_{50} < 200nM$ ; ++ =  $IC_{50} 200nM - < 1\mu M$ ; + =  $IC_{50} 1-10\mu M$ 。

[0745] 对于TNF $\alpha$ 抑制测定:+++ =  $IC_{50} < 2\mu M$ ; ++ =  $IC_{50} 2-10\mu M$ ; + =  $IC_{50} > 10\mu M$ 。

[0746] 对于MYLK/MLCK激酶测定:+++ = Kd或 $IC_{50} < 1\mu M$ ; ++ = Kd或 $IC_{50} 1-10\mu M$ ; + = Kd或 $IC_{50} > 10\mu M$ .

[0747] 对于hERG抑制测定:+++>20%抑制; ++ = 10-20%抑制; + = <%10抑制。

[0748] 实施例43:ASK1抑制剂在人NASH中的临床试验

[0749] 患者选择/管理

[0750] 患者入选标准为:18-75岁,血清丙氨酸转氨酶(ALT)高于60U/L,超声证实为脂肪肝,活检一致的NASH而无肝硬化,血小板计数 $\geq 75,000/mm^3$ ,绝对嗜中性粒细胞计数 $\geq 1500/mm^3$ ,血红蛋白 $\geq 11.0g/dL$ ,使用Cockcroft-Gault方程计算的肌酐清除率 $\geq 70mL/min$ 。

[0751] 活检分析中用于NASH的组织学标准是:脂肪变性(>5%的肝细胞含有肝脂肪),肝细胞膨胀和小叶炎症,与纤维化程度无关。

[0752] 在筛选之前,要求患者体重稳定(在4%以内),并在研究过程中保持其现有饮食和身体活动水平。

[0753] 患者的排除标准是:其它任何原因的肝病(例如,病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、血色素沉着症等),肝细胞癌(HCC),男性每天饮酒量超过30g,女性每天饮酒量超过20g,或药物诱发的/继发性NASH。

[0754] 队列设计/药物施用

[0755] 该研究是随机化、双盲、平行组和带有安慰剂对照的。成功满足选择标准的患者根据可能会加剧肝损伤的共病状况(例如2型糖尿病)进行分层。分层后,将受试者随机分配至五个平行治疗组之一:安慰剂或4个递增剂量的任一本文所述式I、式II或式III的ASK-1抑制剂。抑制剂每天口服一次,持续4周。治疗完成后,对受试者进行4周的随访。

[0756] 药物功效的测量指标

[0757] 从治疗和随访期间每周采集的血液样品中测定血清ALT和AST(肝功能标志物)。正常水平的定义是男性为43U/L ALT和36U/L AST,女性为34U/L ALT和34U/L AST。

[0758] 使用ELISA从治疗期间第2周和第4周采集的血液样品中测定细胞角蛋白-18片段(由胱天蛋白酶-3切割和凋亡活性产生,肝损伤标志物)。

[0759] 通过使用经过验证的生物分析测定评估药物浓度,测定血浆中ASK-1抑制剂的浓度。药代动力学参数(例如( $C_{\max}$ )、 $C_{\max}$ 时间( $T_{\max}$ )、半衰期( $T_{1/2}$ )以及给药间期血浆浓度-时间曲线下面积( $AUC_{\text{tau}}$ ))的稳态分析在第2至4周进行。

[0760] 安全性分析

[0761] 安全性监测包括临床实验室检验、身体检查、生命体征测量、12导联心电图和不良事件(AE)记录。

[0762] 功效终点

[0763] 通过协方差分析(ANCOVA)模型评估ALT水平、AST水平和CK-18片段水平的绝对变化和相对于基线的变化百分比。

[0764] 使用标准非房室方法分析每名受试者的血浆浓度-时间数据,以计算药代动力学参数。ASK-1抑制剂的暴露/反应关系通过将 $C_{\max}$ 或 $AUC_{\text{tau}}$ 拟合到CK-18片段、AST或ALT水平的时间加权绝对变化来确定。

[0765] 本文所述的实施例和实施方案仅用于说明性目的,并且对本领域技术人员而言是提示性的各种修改或变化都将包含在本申请的精神和范围以及所附权利要求书的范围内。

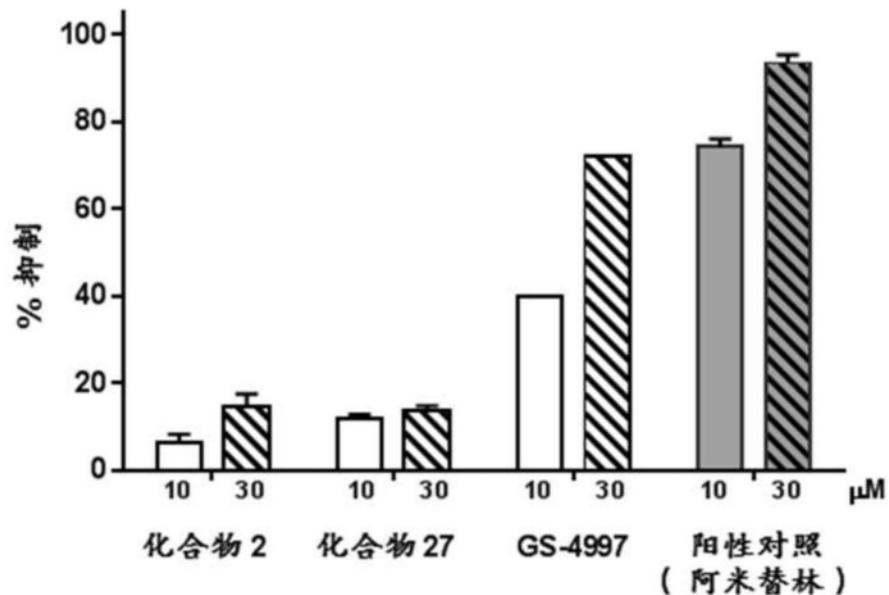


图1