



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109803971 B

(45) 授权公告日 2022.10.28

(21) 申请号 201780061258.4

(22) 申请日 2017.10.02

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 109803971 A

(43) 申请公布日 2019.05.24

(30) 优先权数据  
17157785.1 2017.02.24 EP  
62/403336 2016.10.03 US(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2019.04.02(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2017/074983 2017.10.02(87) PCT国际申请的公布数据  
W02018/065365 EN 2018.04.12(73) 专利权人 詹森药业有限公司  
地址 比利时·比尔斯·特恩豪特斯路30号(72) 发明人 吴同飞 D.布瑞梅 L.贝克  
A.博伊克斯 G.S.M.迪厄斯  
E.C.罗森 L.梅尔波尔 V.潘德  
M.C.B.C.普拉德 W.B.G.舍朋斯  
孙维梅 J.W.J.F.楚林  
M.维勒沃耶(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001

专利代理师 初明明 黄希贵

(51) Int.Cl.  
C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 519/00 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 37/00 (2006.01)(56) 对比文件  
WO 96/40686 A1, 1996.12.19  
WO 2015/200680 A2, 2015.12.30  
WO 2016/135582 A1, 2016.09.01  
WO 03/074083 A1, 2003.09.12  
WO 2017/032840 A1, 2017.03.02  
Pei-Pei Kung et al., Design,  
synthesis, and biological evaluation of  
novel human 5'-deoxy-5'-  
methylthioadenosine phosphorylase (MTAP)  
substrates.《Bioorganic & Medicinal  
Chemistry Letters》.2005, 第15卷(第2005期),  
第2829-2833页.孙佳颖等. 蛋白质精氨酸甲基化修饰在糖代  
谢调节中的作用.《中国生物化学与分子生物学  
报》.2011, 第27卷(第11期),

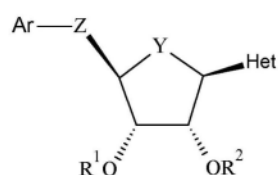
审查员 祝智慧

权利要求书5页 说明书135页

## (54) 发明名称

用作PRMT5抑制剂的单环和双环系统取代的  
卡巴核苷类似物

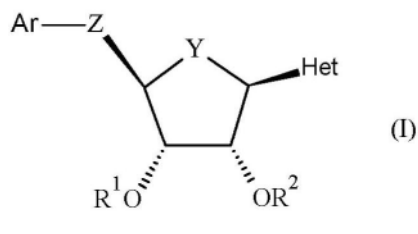
## (57) 摘要

本发明涉及具有式(I)的单环和双环系统取代  
的卡巴核苷类似物,

(I) 其中这些变量具有

在这些权利要求中所定义的含义。根据本发明的  
化合物可用作PRMT5抑制剂。本发明进一步涉及  
包含所述化合物作为活性成分的药物组合物以  
及所述化合物作为药剂的用途。

1. 一种具有式 (I) 的化合物



其中

$R^1$  表示氢；

$R^2$  表示氢；

Y 表示  $-CH_2-$ ；

Z 表示  $-CH_2-$ 、 $-CHR^{5i}-$ 、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 、 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 、 $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$  或  $-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ ；

$R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $R^{5g}$ 、 $R^{5h}$  和  $R^{5i}$  各自独立地表示氢或  $C_{1-4}$  烷基；

X 表示  $-O-$ ；

Ar 表示单环芳环或双环系统；

其中该单环芳环选自由以下组成的组：吡啶基、嘧啶基、吡唑基和咪唑基；

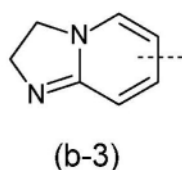
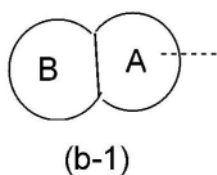
其中该双环系统是

(i) 9元双环芳环系统，由与5元环耦合的6元环组成，含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S和N的杂原子，所述9元双环芳环通过该5或6元环的环碳原子或该5元环的环氮原子附接到该分子的其余部分；或

(ii) 由两个耦合的6元环组成的10元双环芳环系统，其中任选地1或2个环碳原子被氮原子替换；条件是当该氮原子替换两个耦合的碳原子中的一个时，羰基基团存在于所述的双环芳环系统中；

条件是在Ar表示10元双环芳环系统的情况下，Z仅能表示  $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$  或  $-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ ；或

(iii) 耦合双环部分芳环系统，其通过芳环附接至连接基团Z，其中该耦合双环部分芳环系统选自 (b-1) 和 (b-3)



其中环A是吡啶基；

其中环B是含有一个或两个各自独立地选自O和N的杂原子的5至6元饱和杂环基；

Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤素、氧代、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$  烷基、 $-NHR^{10}$ 、 $-CF_3$ 、 $C_{3-6}$  环烷基和  $C_{1-4}$  烷基；并且

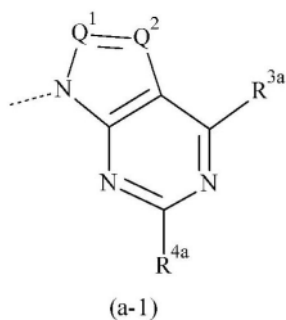
在可能的情况下，Ar在一个N-原子上任选地被一个  $C_{1-4}$  烷基取代；

$R^{10}$  表示  $-(C=O)-C_{1-4}$  烷基或  $R^{14}$ ；

$R^{14}$  表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的苯

基:卤素;

Het表示双环芳族杂环系统(a-1):



;

$R^{3a}$ 表示卤素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 或 $-O-C_{1-4}$ 烷基;

$R^{7a}$ 表示氢;

$R^{7b}$ 表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

$R^{4a}$ 表示氢;

$Q^1$ 表示 $CR^{6a}$ ;

$Q^2$ 表示 $CR^{6b}$ ;

$R^{6a}$ 和 $R^{6b}$ 表示氢或卤素;

或其药学上可接受的加成盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

Z表示 $-CH_2-$ 、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 或 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ ;

$R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $R^{5g}$ 和 $R^{5h}$ 各自独立地表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

Ar表示选自吡啶基和咪唑基的单环芳环; 或

9元双环芳环系统, 由与5元环稠合的6元环组成, 含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S和N的杂原子, 所述9元双环芳环通过该5或6元环的环碳原子或该5元环的环氮原子附接到该分子的其余部分;

Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代: 卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-NHR^{10}$ 、 $-CF_3$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基和 $C_{1-4}$ 烷基; 并且

在可能的情况下, Ar在一个N-原子上任选地被一个 $C_{1-4}$ 烷基取代。

3. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

$R^1$ 表示氢;  $R^2$ 表示氢;

Y表示 $-CH_2-$ ;

Z表示 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{5i}-$ 、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 、 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 、 $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 或 $-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ ;

$R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $R^{5g}$ 、 $R^{5h}$ 和 $R^{5i}$ 各自独立地表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

X表示 $-O-$ ;

Ar表示单环芳环或双环系统;

其中该单环芳环选自由以下组成的组: 吡啶基、嘧啶基、吡唑基和咪唑基;

其中该双环系统是

(i) 9元双环芳环系统, 由与5元环稠合的6元环组成, 含有一个、两个或三个各自独立地

选自O、S和N的杂原子,所述9元双环芳环通过该5或6元环的环碳原子或该5元环的环氮原子附接到该分子的其余部分;或

(ii) 由两个耦合的6元环组成的10元双环芳环系统,其中任选1或2个环碳原子被氮原子替换;条件是当该氮原子替换两个耦合的碳原子中的一个时,羰基基团存在于所述的双环芳环系统中;

条件是在Ar表示10元双环芳环系统的情况下,Z仅能表示 $-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ 或 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ ;或

(iii) 耦合双环部分芳环系统,其通过该芳环附接至连接基团Z,其中该耦合双环部分芳环系统选自(b-1)和(b-3),

其中环A是吡啶基;

其中环B是含有一个或两个各自独立地选自O和N的杂原子的5至6元饱和杂环基;

Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、氧代、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基和 $\text{C}_{1-4}$ 烷基;并且

在可能的情况下,Ar在一个N-原子上任选地被一个 $\text{C}_{1-4}$ 烷基取代;

Het表示双环芳族杂环系统(a-1);

$\text{R}^{3a}$ 表示卤素、 $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ 或 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基;

$\text{R}^{7a}$ 表示氢;

$\text{R}^{7b}$ 表示氢或 $\text{C}_{1-4}$ 烷基;

$\text{R}^{4a}$ 表示氢;

$\text{Q}^1$ 表示 $\text{CR}^{6a}$ ;

$\text{Q}^2$ 表示 $\text{CR}^{6b}$ ;

$\text{R}^{6a}$ 和 $\text{R}^{6b}$ 各自独立地表示氢或卤素。

4. 根据权利要求2所述的化合物,其中

$\text{R}^1$ 表示氢;

$\text{R}^2$ 表示氢;

Y表示 $-\text{CH}_2-$ ;

Z表示 $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ 、 $-\text{CR}^{5c}=\text{CR}^{5d}-$ 或 $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ ;

$\text{R}^{5a}$ 、 $\text{R}^{5b}$ 、 $\text{R}^{5c}$ 、 $\text{R}^{5d}$ 、 $\text{R}^{5e}$ 、 $\text{R}^{5f}$ 、 $\text{R}^{5g}$ 和 $\text{R}^{5h}$ 表示氢;

X表示 $-\text{O}-$ ;

Ar表示选自吡啶基和咪唑基的单环芳环;或

9元双环芳环系统,由与5元环耦合的6元环组成,含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S和N的杂原子,所述9元双环芳环通过该5或6元环的环碳原子附接到该分子的其余部分;

Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基和 $\text{C}_{1-4}$ 烷基;并且

在可能的情况下,Ar在一个N-原子上任选地被一个选自由以下组成的组的取代基取代: $\text{C}_{1-4}$ 烷基;

Het表示(a-1);

$\text{R}^{3a}$ 表示卤素、 $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ 或 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基;

$R^{7a}$ 表示氢；

$R^{7b}$ 表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基；

$R^{4a}$ 表示氢；

$Q^1$ 表示 $CR^{6a}$ ；

$Q^2$ 表示 $CR^{6b}$ ；

$R^{6a}$ 和 $R^{6b}$ 表示氢或卤素。

5. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其中

Ar表示选自吡啶基和咪唑基的单环芳环；

Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代: 卤素、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-NHR^{10}$ 、 $-CF_3$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基和 $C_{1-4}$ 烷基。

6. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其中

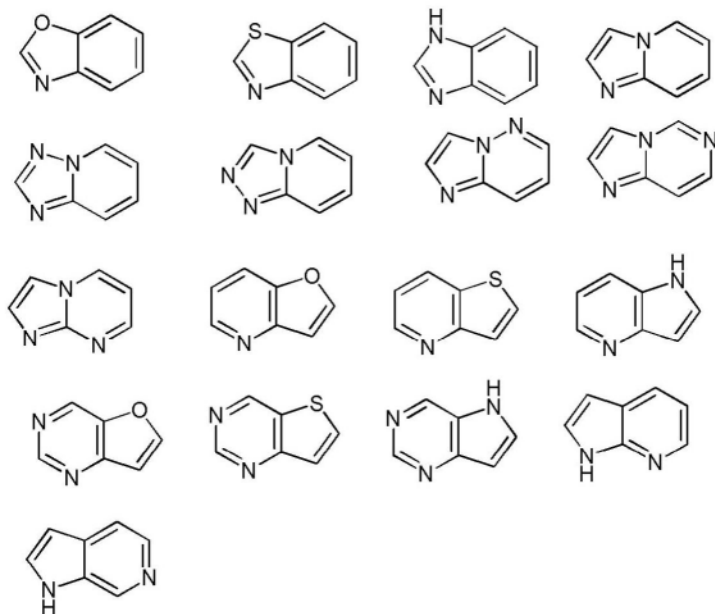
Ar表示9元双环芳环系统, 由与5元环稠合的6元环组成, 含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S和N的杂原子, 所述9元双环芳环通过该5或6元环的环碳原子或该5元环的环氮原子附接到该分子的其余部分；

Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代: 卤素、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-NHR^{10}$ 、 $-CF_3$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基和 $C_{1-4}$ 烷基；并且

在可能的情况下, Ar在一个N-原子上任选地被一个 $C_{1-4}$ 烷基取代。

7. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其中

Ar表示选自吡啶基和咪唑基的单环芳环；或选自由以下组成的组的9元双环芳环系统



所述9元双环芳环通过该5或6元环的环碳原子或该5元环的环氮原子附接到该分子的其余部分；

Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代: 卤素、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-NHR^{10}$ 、 $-CF_3$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基和 $C_{1-4}$ 烷基；并且

在可能的情况下, Ar在一个N-原子上任选地被一个 $C_{1-4}$ 烷基取代。

8. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

Ar表示选自由以下组成的组的单环芳环: 吡啶基、嘧啶基、吡唑基和咪唑基；

Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NHR}^{10}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基和 $\text{C}_{1-4}$ 烷基;并且

在可能的情况下,Ar在一个N-原子上任选地被一个 $\text{C}_{1-4}$ 烷基取代。

9. 根据权利要求1所述的化合物,其中Ar表示双环系统;

Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、氧代、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NHR}^{10}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基和 $\text{C}_{1-4}$ 烷基;并且

在可能的情况下,Ar在一个N-原子上任选地被一个 $\text{C}_{1-4}$ 烷基取代。

10. 根据权利要求1所述的化合物,其中

$\text{R}^{3a}$ 表示 $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ ;并且 $\text{R}^{7a}$ 和 $\text{R}^{7b}$ 表示氢。

11. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体以及作为活性成分的治疗有效量的根据权利要求1至10中任一项所述的化合物。

12. 根据权利要求1至10中任一项所述的化合物在制备药剂中的用途。

13. 根据权利要求1至10中任一项所述的化合物在制备药剂中的用途,所述药剂用于治疗或预防疾病或病症,该疾病或病症选自血液障碍、代谢障碍、自身免疫性障碍、癌症、炎性疾病、心血管疾病、神经退行性疾病、多器官衰竭、肾病、血小板聚集、精子活动力、移植排斥和肺损伤。

14. 根据权利要求13所述的用途,其中该疾病或病症是癌症。

15. 根据权利要求1至10中任一项所述的化合物在制备药剂中的用途,所述药剂用于治疗或预防疾病或病症,该疾病或病症选自胰腺炎和移植物排斥。

## 用作PRMT5抑制剂的单环和双环系统取代的卡巴核苷类似物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及用作PRMT5抑制剂的单环和双环系统取代的卡巴核苷类似物。本发明进一步涉及包含所述化合物作为活性成分的药物组合物以及所述化合物作为药剂的用途。

### 背景技术

[0002] PRMT5,也被描述为Hs17、Jbp1、Skb1、Capsuleen或Dart5,是负责精氨酸的单二甲基化作用 and 对称二甲基化作用的主要甲基转移酶之一。组蛋白和非组蛋白上的翻译后精氨酸甲基化对于各种生物过程似乎是至关重要的,比如基因组结构、转录、分化、剪接体功能、信号传导和细胞周期进程的调控、干细胞和T细胞命运[Stopa,N.等人,Cell Mol Life Sci[细胞与分子生命科学],2015.72(11):第2041-59页][Geoghegan,V.等人,Nat Commun[自然通讯],2015.6:第6758页]。后生动物的PRMT5与也称为Wdr77的甲基转移酶复合体蛋白50(MEP50)、雄激素受体辅激活因子p44和Valois形成功能性复合体。升高的PRMT5-MEP50蛋白质水平和细胞质累积二者均与癌症肿瘤发生有关,并在最近才与不良临床结果相关联[Shilo,K.等人,Diagn Pathol[诊断病理学],2013.8:第201页]。除综合性酶学研究之外,解决PRMT5-MEP50复合体的催化功能和支架功能的细胞拯救实验证实了蛋白质水平、定位和酶功能之间的致癌联系[Gu,Z.等人,Biochem J[生物化学杂志],2012.446(2):第235-41页][Di Lorenzo,A.等人,FEBS Lett[欧洲生化学会联合会快报],2011.585(13):p.2024-31][Chan-Penebre,E.等人,Nat Chem Biol[自然化学生物学],2015.11(6):第432-7页]。这种相关性使PRMT5成为针对癌症和其他疾病的必需小分子药物靶标[Stopa,N.等人,Cell Mol Life Sci[细胞与分子生命科学],2015.72(11):第2041-59页]。

[0003] PRMT5是II型PRMT亚家族的成员,该亚家族使用S-腺苷甲硫氨酸(SAM)在组蛋白和非组蛋白底物上产生对称二甲基化的精氨酸、和S-腺苷高半胱氨酸(SAH)。与SAH和组蛋白H4肽底物共结晶的人类异八聚体复合体(PRMT5)<sub>4</sub>(MEP50)<sub>4</sub>的晶体结构说明了甲基化和底物识别的机制[Antonyamy,S.等人,Proc Natl Acad Sci USA[美国国家科学院院刊],2012.109(44):第17960-5页]。PRMT5活性的调节通过大量不同的结合配偶体,翻译后修饰串流,miRNA和亚细胞定位发生。

[0004] Arg3上的组蛋白H2A和H4以及Arg8上的组蛋白H3的甲基化调节染色质组织,以特异性抑制参与分化、转化、细胞周期进展和肿瘤抑制的基因转录物[Karkhanis,V.等人,Trends Biochem Sci[生物化学科学趋势],2011.36(12):第633-41页]。此外,PRMT5介导的Arg3上组蛋白H4的甲基化可能募集DNA甲基转移酶DNMT3A以偶联组蛋白和DNA甲基化以进行长期基因沉默[Zhao,Q.等人,Nat Struct Mol Biol[天然-结构与分子生物学],2009.16(3):第304-11页]。

[0005] 非组蛋白甲基化可以在细胞质或细胞核中发生,这取决于PRMT5的细胞定位。核剪接体组装所需的Sm蛋白D1和D3的甲基化作为含有“甲基转移酶复合体”的PRMT5的一部分发生在细胞质中[Friesen,W.J.等人,Mol Cell Biol[分子与细胞生物学],2001.21(24):第8289-300页]。通过小鼠神经干细胞中的条件性PRMT5敲除提供了PRMT5参与剪接的进一步

证据。缺乏PRMT5的细胞显示内含子的选择性保留和具有弱5'供体位点的外显子的跳跃[Bezzi,M.等人,Genes Dev[基因与发育],2013.27(17):第1903-16页]。

[0006] 除了在剪接中的作用外,PRMT5通过直接甲基化关键信号结节如p53[Jansson,M.等人,Nat Cell Biol[自然细胞生物学],2008.10(12):第1431-9页]、EGFR[Hsu,J.M.等人,Nat Cell Biol[自然细胞生物学],2011.13(2):第174-81页]、CRAF[Andreu-Perez,P.等人,Sci Signal[科学信号],2011.4(190):第ra58页]、PI3K/AKT[Wei,T.Y.等人,Cell Signal[细胞信号],2014.26(12):第2940-50页]、NFκB[Wei,H.等人,Proc Natl Acad Sci US A[美国国家科学院院刊],2013.110(33):第13516-21页]影响参与细胞命运和体内平衡的关键途径。

[0007] 由于PRMT5是主要的sym-Arg甲基转移酶之一并且涉及多种细胞过程,因此增加的蛋白质表达似乎是其致肿瘤性的重要因素。有趣的是,PRMT5在套细胞淋巴瘤(MCL)中的翻译似乎受到miRNA的调节。尽管与正常B淋巴细胞相比,MCL细胞显示较少的mRNA和较慢的PRMT5转录率,但是PRMT5水平以及H3R8和H4R3的甲基化显著增加[Pal,S.等人,EMBO J[欧洲分子生物学杂志],2007.26(15):第3558-69页]。结合PRMT5的3'UTR区域的miRNA的重新表达降低了PRMT5蛋白质水平[Wang,L.等人,Mol Cell Biol[分子与细胞生物学],2008.28(20):第6262-77页]。引人注目的是,在人类prmt5基因中发现prmt5反义RNA,这支持了特定翻译调控的假设,而不是高mRNA表达水平[Stopa,N.等人,Cell Mol Life Sci[细胞与分子生命科学],2015.72(11):第2041-59页]。

[0008] 尽管PRMT5被认为是临床相关靶标,但是到目前为止只有非常少的选择性PRMT5抑制剂被公开。最近,一种在多种MCL异种移植模型中具有抗肿瘤活性的亚纳摩尔有效PRMT5抑制剂(EPZ015666),已被描述为适用于进一步验证PRMT5在癌症中的生物学和作用的首个化学探针[Chan-Penebre,E.等人,Nat Chem Biol[自然化学生物学],2015.11(6):第432-7页]。

[0009] PRMT5的特定小分子抑制剂的进一步开发可能导致新的癌症化学治疗方法。

[0010] WO 2016135582和US 20160244475描述了可用作抗癌剂的取代的核苷衍生物。

[0011] WO 2014100695 A1披露了可用于抑制PRMT5活性的化合物;还描述了使用这些化合物用于治疗PRMT5介导的障碍的方法。

[0012] WO 2014100730A1披露了含有二氢-或四氢异喹啉的PRMT5抑制剂及其用途。

[0013] Devkota,K.等人,ACS Med Chem Lett[ACS药物化学快报],2014.5:第293-297页描述了天然产物西奈芬净的一系列类似物的合成以及这些类似物抑制EHMT1和EHMT2的能力。

[0014] WO 2003070739披露了A1腺苷受体的部分和完全激动剂,它们的制备和它们的治疗用途。

[0015] WO 2012082436披露了作为组蛋白甲基转移酶调节剂的化合物和组合物,以及用于治疗受组蛋白甲基转移酶活性调节影响的疾病的化合物和组合物。

[0016] WO 2014100719披露了PRMT5抑制剂及其用途。

[0017] WO 03074083披露了选择性杀死甲硫腺苷磷酸化酶缺陷细胞的组合疗法。MTA的类似物在本文描述为抗毒剂。

[0018] Kung,P.-P.等人,Bioorg Med Chem Lett[生物有机和药物化学快报],2005.15:



第2829-2833页描述了人类5'-脱氧-5'-甲硫腺苷磷酸化酶 (MTAP) 底物的设计、合成和生物学评估。

[0019] WO 2012075500披露了组蛋白甲基转移酶的7-脱氮嘌呤调节剂。

[0020] WO 2014035140披露了用于调节组蛋白甲基转移酶活性的化合物和组合物。

[0021] WO 2015200680描述了PRMT5抑制剂及其用途。

[0022] WO 9640686描述了杂环取代的环戊烷化合物和使用这些化合物抑制腺苷激酶的方法。

[0023] WO 2017032840涉及可用作PRMT5抑制剂的6-6双环芳环取代的核苷类似物。

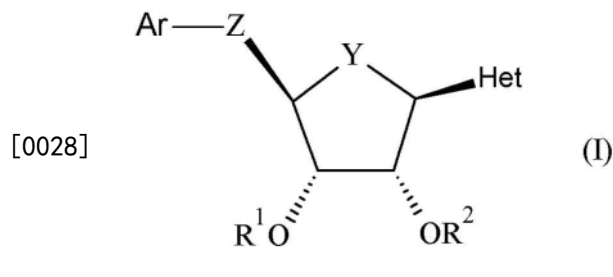
[0024] 因此,对PRMT5抑制剂存在强烈需求,由此开辟用于癌症,例如像套细胞淋巴瘤的治疗或预防的新途径。因此本发明的目的是提供该化合物。

[0025] 与现有技术中披露的化合物相比,本发明的化合物在结构上是不同的并且可以具有改进的性质,例如像改进的效力,或改进的药代动力学 (PK) 和口服生物利用度。

### 发明内容

[0026] 已经发现本发明的化合物可用作PRMT5抑制剂。根据本发明的化合物及其组合物可以用于治疗或预防,尤其用于治疗以下疾病,诸如血液障碍、代谢障碍、自身免疫性障碍、癌症、炎症性疾病、心血管疾病、神经退行性疾病、胰腺炎、多器官衰竭、肾病、血小板聚集、精子活动力、移植排斥、移植物排斥、肺损伤等。

[0027] 本发明涉及具有式 (I) 化合物:



[0029] 其中

[0030]  $R^1$ 表示氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;

[0031]  $R^2$ 表示氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;

[0032] Y表示 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$ ;

[0033] Z表示 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{5i}-$ 、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 、 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 或 $-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ ;

[0034]  $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $R^{5g}$ 、 $R^{5h}$ 和 $R^{5i}$ 各自独立地表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0035] X表示 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{11}-$ ;

[0036]  $R^{11}$ 表示氢、 $C_{1-4}$ 烷基或被一个选自由以下组成的组的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基: $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基和 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ ;

[0037] Ar表示单环芳环或双环系统;

[0038] 其中单环芳环选自由以下组成的组:吡啶基、嘧啶基、吡唑基和咪唑基;

[0039] 其中双环系统是

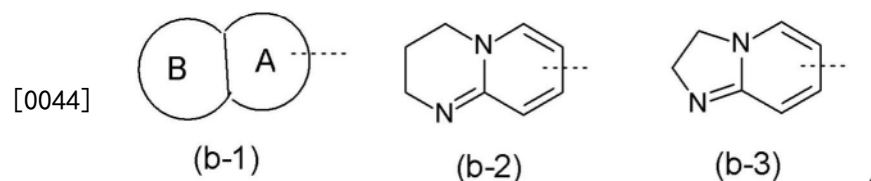
[0040] (i) 9元双环芳环系统,由与5元环稠合的6元环组成,含有一个、两个或三个各自独

立地选自O、S和N的杂原子,所述9元双环芳环通过5或6元环的环碳原子或5元环的环氮原子附接到分子的其余部分;或

[0041] (ii) 由两个稠合的6元环组成的10元双环芳环系统,其中任选地1或2个环碳原子被氮原子替换;条件是当氮原子替换两个稠合的碳原子中的一个时,羰基基团存在于所述的双环芳环系统中;

[0042] 条件是在Ar表示10元双环芳环系统的情况下,Z仅表示 $-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ 或 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ ;或

[0043] (iii) 稠合双环部分芳环系统,其与芳环附接到连接基团Z,其中稠合双环部分芳环系统选自(b-1)、(b-2)和(b-3)



[0045] 其中环A是选自由以下组成的组的单环芳环:吡啶基、嘧啶基、吡唑基和咪唑基;

[0046] 其中环B是 $\text{C}_{5-6}$ 环烷基或含有一个或两个各自独立地选自O、S和N的杂原子的5至6元饱和杂环基;

[0047] Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、氧代、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NH-C<sub>1-4</sub>烷基、-NHR<sup>10</sup>、氰基、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、-O-C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-4</sub>烷基和被一个C<sub>1-4</sub>烷氧基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;并且

[0048] 在可能的情况下,Ar在一个N-原子上任选地被一个选自由以下组成的组的取代基取代:C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>3-6</sub>环烷基;被一个、两个或三个卤素原子取代的C<sub>1-4</sub>烷基;和被一个、两个或三个卤素原子取代的C<sub>3-6</sub>环烷基;

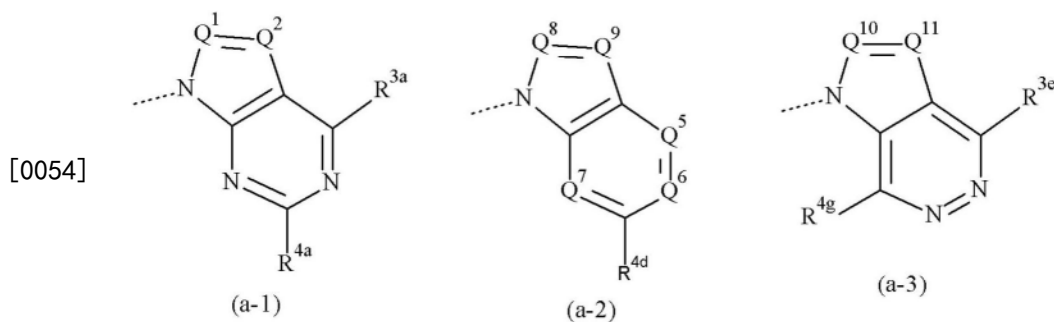
[0049] R<sup>10</sup>表示-(C=O)-C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>3-6</sub>环烷基;R<sup>13</sup>;R<sup>14</sup>;被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>3-6</sub>环烷基:卤素、-OH和-O-C<sub>1-4</sub>烷基;被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基:卤素、-OH和-O-C<sub>1-4</sub>烷基;或被一个选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基:C<sub>3-6</sub>环烷基、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>;

[0050] R<sup>13</sup>表示含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S、S(=O)<sub>p</sub>和N的杂原子的4至7元单环芳环;所述4至7元单环芳环任选地被一个或两个选自由以下组成的组的取代基取代:C<sub>1-4</sub>烷基;

[0051] p表示1或2;

[0052] R<sup>14</sup>表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的苯基:卤素;

[0053] Het表示选自由以下组成的组的双环芳族杂环系统:(a-1)、(a-2)和(a-3):



[0055]  $R^{3a}$ 、 $R^{3d}$ 和 $R^{3e}$ 各自独立地表示氢、卤素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-OH$ 或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；

[0056]  $R^{7a}$ 表示氢；

[0057]  $R^{7b}$ 表示氢、 $C_{3-6}$ 环烷基或 $C_{1-4}$ 烷基；

[0058]  $R^{4a}$ 、 $R^{4d}$ 、 $R^{4e}$ 、 $R^{4f}$ 和 $R^{4g}$ 各自独立地表示氢、卤素、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 或 $C_{1-4}$ 烷基；

[0059]  $R^{8a}$ 和 $R^{8b}$ 各自独立地表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基；

[0060]  $Q^1$ 表示N或 $CR^{6a}$ ；

[0061]  $Q^2$ 表示N或 $CR^{6b}$ ；

[0062]  $Q^8$ 表示N或 $CR^{6g}$ ；

[0063]  $Q^9$ 表示N或 $CR^{6h}$ ；

[0064]  $Q^{10}$ 表示N或 $CR^{6i}$ ；

[0065]  $Q^{11}$ 表示N或 $CR^{6j}$ ；

[0066]  $Q^5$ 表示 $CR^{3d}$ ； $Q^6$ 表示N；并且 $Q^7$ 表示 $CR^{4f}$ ；或

[0067]  $Q^5$ 表示 $CR^{3d}$ ； $Q^6$ 表示 $CR^{4e}$ ；并且 $Q^7$ 表示N；或

[0068]  $Q^5$ 表示N； $Q^6$ 表示 $CR^{4e}$ ；并且 $Q^7$ 表示 $CR^{4f}$ ；或

[0069]  $Q^5$ 表示N； $Q^6$ 表示 $CR^{4e}$ ；并且 $Q^7$ 表示N；或

[0070]  $Q^5$ 表示N； $Q^6$ 表示N；并且 $Q^7$ 表示 $CR^{4f}$ ；或

[0071]  $Q^5$ 表示N； $Q^6$ 表示N；并且 $Q^7$ 表示N；

[0072]  $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{6g}$ 、 $R^{6h}$ 、 $R^{6i}$ 和 $R^{6j}$ 各自独立地表示氢，卤素， $C_{1-4}$ 烷基， $-NR^{9a}R^{9b}$ 或被一个、两个或三个卤素原子取代的 $C_{1-4}$ 烷基；

[0073]  $R^{9a}$ 和 $R^{9b}$ 各自独立地表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基；

[0074] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0075] 本发明还涉及用于制备本发明的化合物和包含它们的药物组合物的方法。

[0076] 发现本发明的化合物本身可抑制PRMT5或可在体内代谢成(更)有活性的形式(前药)，因此可用于治疗或预防，尤其用于治疗以下疾病，诸如血液障碍、代谢障碍、自身免疫性障碍、癌症、炎症性疾病、心血管疾病、神经退行性疾病、胰腺炎、多器官衰竭、肾病、血小板聚集、精子活动力、移植排斥、移植物排斥、肺损伤等。

[0077] 鉴于上述的具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物的药理学，由此断定它们可以适于用作药剂。

[0078] 具体地，具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物可以适用于治疗或预防，尤其用于治疗上文或下文所提及的任一种疾病或病症，尤其是癌症。

[0079] 本发明还涉及具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物用于制

造用于抑制PRMT5的药剂的用途,该药剂用于治疗或预防上文或下文所提及的任一种疾病或病症,具体地癌症。

[0080] 现在将进一步描述本发明。在以下段落中,更加详细地定义本发明的不同方面。除非明确地指示相反,否则如此定义的每个方面可以与任何一个或多个其他方面组合。具体地,指示为优选或有利的任何特征可以与指示为优选或有利的任何一个或多个其他特征组合。

### 具体实施方式

[0081] 当描述本发明的化合物时,除非上下文以另外的方式规定,否则使用的术语旨在依据以下定义被理解。

[0082] 当任何变量在任何成分或在任何式(例如,式(I))中出现一次以上时,其在每次出现时的定义与其在其他每次出现时的定义无关。

[0083] 每当术语“取代”用于本发明时,除非另外指示或上下文中是明确的,意在指示在使用“取代”的表述中指示的原子或基团上的一个或多个氢(具体地是1至3个氢、优选地1或2个氢、更优选地1个氢)被来自所指示群组的选择项替换,条件是未超过正常的化合价,并且该取代导致了化学稳定的化合物(即足够稳健以承受从反应混合物分离至有用程度的纯度并且配制成治疗剂的化合物)。

[0084] 当一部分上存在两个或更多个取代基时,除非另外指示或上下文中是明确的,这些取代基可以替换同一原子上的氢,或者这些取代基可以替换该部分中不同原子上的氢原子。

[0085] 如本文所用,前缀“C<sub>x-y</sub>”(其中x和y是整数)是指给定基团中碳原子的数目。因此,C<sub>1-4</sub>烷基基团含有1至4个碳原子,C<sub>1-3</sub>烷基基团含有1至3个碳原子等。

[0086] 除非另外指示或上下文中是明确的,作为基团或基团的一部分的术语“卤素”对于氟、氯、溴、碘是通用的。

[0087] 作为基团或基团的一部分的术语“C<sub>1-4</sub>烷基”是指具有式C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>的烷基基团,其中n是1至4范围内的数值。C<sub>1-4</sub>烷基基团包含1至4个碳原子,优选地1至3个碳原子,更优选地1至2个碳原子。C<sub>1-4</sub>烷基基团可以是线性的或支链的,并且可以如本文指示的被取代。当本文在碳原子后面使用下标时,该下标是指命名的基团可以包含的碳原子的数目。

[0088] C<sub>1-4</sub>烷基包括具有1与4个之间的碳原子的所有线性的或支链的烷基基团,并且因此包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-甲基-乙基、丁基及其异构体(例如正丁基、异丁基和叔丁基)等。

[0089] 技术人员将认识到,作为基团或基团的一部分的术语“C<sub>1-4</sub>烷氧基”或“C<sub>1-4</sub>烷基氧基”指具有式-OR<sup>c</sup>的基团,其中R<sup>c</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基。合适的C<sub>1-4</sub>烷基氧基的非限制性实例包括甲基氧基(也称为甲氧基)、乙基氧基(也称为乙氧基)、丙基氧基、异丙基氧基、丁基氧基、异丁基氧基、仲丁基氧基以及叔丁基氧基。

[0090] 如本文作为基团或基团的一部分使用的术语“C<sub>2-4</sub>烯基”表示含有2至4个碳原子并且含有碳碳双键的直链或支链烃基,例如但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-丙烯-2-基等。

[0091] 如本文作为基团或基团的一部分使用的术语“C<sub>2-6</sub>烯基”表示含有2至6个碳原子并

且含有碳碳双键的直链或支链烃基,例如但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、1-丙烯-2-基、己烯基等。

[0092] 如本文作为基团或基团的一部分使用的术语‘C<sub>3-6</sub>环烷基’表示具有3至6个碳原子的环状饱和烃基,例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0093] 如本文作为基团或基团的一部分使用的术语‘C<sub>5-6</sub>环烷基’表示具有5至6个碳原子的环状饱和烃基,例如环戊基或环己基。

[0094] 术语“氧代”意指作为取代基附接的双键基团(=O)。

[0095] 在Z为-X-CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-的情况下,这意味着X被附接到Ar上。

[0096] 在Z为-CR<sup>5c</sup>=CR<sup>5d</sup>-的情况下,这意味着具有R<sup>5c</sup>取代基的碳原子被附接到Ar上。

[0097] 在Z为-CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-的情况下,这意味着具有R<sup>5e</sup>和R<sup>5g</sup>取代基的碳原子被附接到Ar上。

[0098] 在Z为-CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-X-的情况下,这意味着具有R<sup>5a</sup>和R<sup>5b</sup>取代基的碳原子被附接到Ar上。

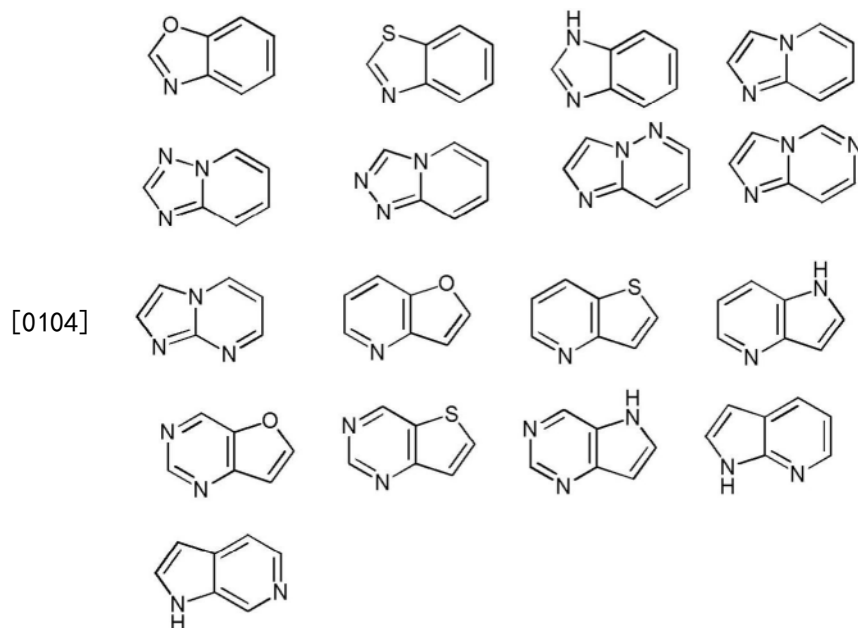
[0099] 技术人员将清楚的是,除非另外指明或上下文中是明确的,含有一个、两个或三个杂原子的4至7元单环芳环(见R<sup>13</sup>的定义)(非限制性实例是吡咯基、吡啶基、呋喃基等)上的取代基可以替换环碳原子上的任一氢原子,或在可能的情况下环氮原子上的任一氢原子(在此情况下,氮原子上的氢可以被取代基替换)。

[0100] 含有一个、两个或三个杂原子的4至7元单环芳环(见R<sup>13</sup>的定义)适当时可以通过任何可用的环碳或氮原子附接到具有式(I)的分子的其余部分,除非另有描述。

[0101] 技术人员将认识到,典型的4至7元单环芳环将是5或6元单环芳环,例如吡咯基、吡啶基、呋喃基等。

[0102] 在Ar表示咪唑基的情况下,其可以通过环碳或环氮原子附接到分子的其余部分。

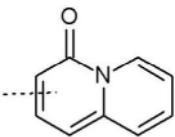
[0103] 作为由与5元环耦合的6元环组成的9元双环芳环系统的含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S和N的杂原子的Ar基团的非限制性实例是



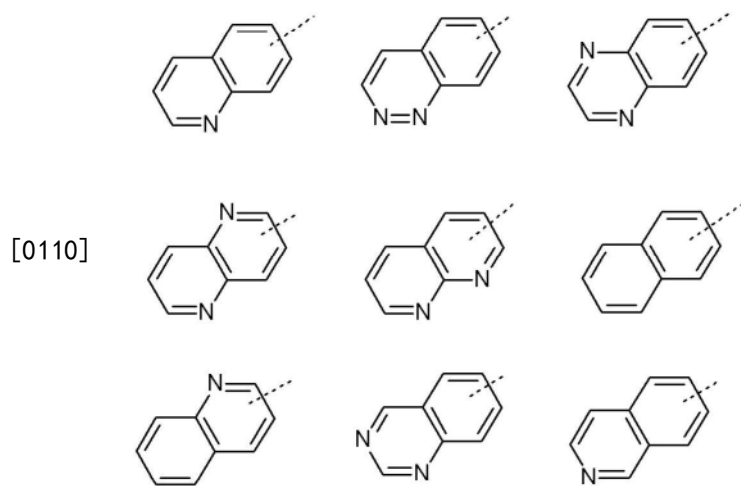
[0105] 所述9元双环芳环通过5或6元环的环碳原子或5元环的环氮原子附接到分子的其余部分;

[0106] 其各自根据任一实施例任选地被取代。

[0107] 在Ar表示由两个耦合的6元环组成的10元双环芳环系统的情况下,其中氮原子替换Ar基团中的两个耦合碳原子中的一个,羰基基团存在于以下所示结构示例的所述双环芳环系统中:

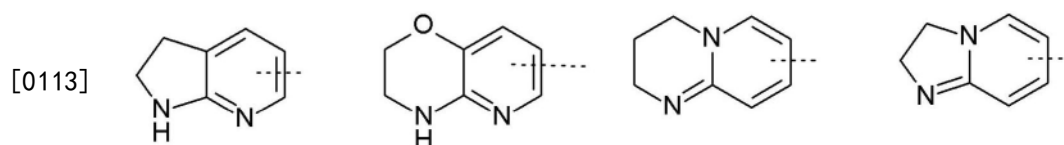
[0108]  其根据任一实施例任选地被取代。将清楚的是,本实例是非限制性的。

[0109] 如下示出作为由两个耦合的6元环组成的10元双环芳环系统的其他非限制性实例,其中任选地1或2个环碳原子被氮原子替换:



[0111] 其各自根据任一实施例任选地被取代。

[0112] 如下示出作为与芳环附接到连接基团Z的耦合双环部分芳环系统的Ar基团的非限制性实例:



[0114] 其各自根据任一实施例任选地被取代。

[0115] 每当取代基由化学结构表示时,“---”表示附接到具有式(I)的分子的其余部分的键。

[0116] 将清楚的是,从取代基画向环系统的线表明该键可以附接到任何合适的环原子上,除非另有说明或上下文中是明确的。

[0117] 如本文所用,术语“受试者”是指作为或已经作为治疗、观察或实验的对象的动物,优选地哺乳动物(例如猫、狗、灵长类动物或人类),更优选地人类。

[0118] 如本文所用,术语“治疗有效量”意指活性化合物或药物试剂引发组织系统(动物或人类)的生物或医药应答的量,该生物或医药应答正为研究者、兽医、医药医生或其他临床医生所寻求,包括所治疗的疾病或障碍的症状的减轻或逆转。

[0119] 术语“组合物”旨在涵盖包含指定量的指定成分的产品,以及任何直接或间接由指定量的指定成分的组合物产生的产品。

[0120] 如本文所用,术语“治疗”旨在是指其中可能减缓、中断、遏制或阻止疾病的进展的所有过程,但未必指示所有症状都全部消除。

[0121] 如本文所用,术语“本发明的化合物”意在包括具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0122] 一些具有式(I)的化合物也可以以其互变异构形式存在。术语“互变异构体”或“互变异构形式”指的是具有不同能量的结构异构体,这些异构体可经由低能量势垒相互转换。例如,质子互变异构体(也称作质子移变互变异构体)包括经由质子移变产生的相互转换,诸如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体包括由一些成键电子的重组产生的相互转换。

[0123] 尽管在以上式(I)中未明确指示,但是此类形式在它们可以存在的情况下旨在包括在本发明的范围内。

[0124] 如本文所用,具有仅显示为实线并且不显示为实楔形键或虚楔形键的键的任何化学式,或者另外表示为围绕一个或多个原子具有特殊构型(例如R,S)的化学式,考虑每种可能的立体异构体,或者两种或更多种立体异构体的混合物。在本文示出的这些结构中,在任何具体的手性原子的立体化学都未指明的情况下,那么所有的立体异构体都被认为是本发明的化合物并且包括在本发明的化合物中,或者作为一种纯立体异构体或者作为两种或更多种立体异构体的混合物。

[0125] 在上文和下文中,术语“具有式(I)的化合物”意在包括其立体异构体和其互变异构形式。然而,如前面的段落所提及的,在立体化学通过显示为实楔形键或虚楔形键的键,或者另外指示为具有特定构型(例如R,S)的键被指定的情况下,那么该立体异构体是所指定和定义的。将清楚的是,这也适用于具有式(I)的子组。

[0126] 由此得出,在可能的情况下,单一化合物可以呈立体异构和互变异构形式存在。

[0127] 在上文或下文中,术语“立体异构体”、“立体异构形式”或“立体化学异构形式”可互换使用。

[0128] 对映异构体是作为彼此的不可重叠镜像的立体异构体。对映异构体对的1:1混合物是外消旋体或外消旋混合物。

[0129] 阻转异构体(atropisomer)(或限制构型异构体(atropoisomer))是具有特定空间构型的立体异构体,该特定空间构型由大位阻所致的围绕单键受限制的旋转所产生。具有式(I)的化合物的所有阻转异构形式意欲包括在本发明的范围内。

[0130] 非对映体(或非对映异构体)是不为对映体的立体异构体,即它们不以镜像形式相关。如果化合物含有双键,则这些取代基可以呈E或Z构型。二价环状(部分地)饱和基团上的取代基可以具有顺式构型或反式构型;例如如果化合物含有二取代的环烷基基团,则这些取代基可以呈顺式构型或反式构型。因此,本发明包括对映异构体、阻转异构体、非对映体、外消旋体、E异构体、Z异构体、顺式异构体、反式异构体及其混合物,只要化学上可能即可。

[0131] 所有那些术语(即对映异构体、阻转异构体、非对映体、外消旋体、E异构体、Z异构体、顺式异构体、反式异构体及其混合物)的含义为技术人员所已知。

[0132] 绝对构型是根据卡恩-英戈尔德-普雷洛格(Cahn-Ingold-Prelog)系统指定的。不对称原子处的构型由R或S规定。绝对构型未知的已拆分的立体异构体可以根据它们旋转平面偏振光的方向而由(+)或(-)指定。例如,绝对构型未知的已拆分的对映异构体可以根据

它们旋转平面偏振光的方向而由(+)或(-)指定。

[0133] 当鉴别特定立体异构体时,这意指所述立体异构体基本上不含其他立体异构体,即与少于50%,优选地少于20%,更优选地少于10%,甚至更优选地少于5%,特别是少于2%并且最优选地少于1%的其他立体异构体相关。因此,当具有式(I)的化合物例如被规定为(R)时,这意指该化合物基本上不含(S)异构体;当具有式(I)的化合物例如被规定为E时,这意指该化合物基本上不含Z异构体;当具有式(I)的化合物例如被规定为顺式时,这意指该化合物基本上不含反式异构体。

[0134] 为了治疗用途,具有式(I)的化合物的盐及其溶剂化物是其中平衡离子是药学上可接受的那些。然而,药学上不可接受的酸和碱的盐也可以例如在药学上可接受的化合物的制备或纯化中发现用途。所有的盐,不论是药学上可接受的还是不可接受的,均被包括在本发明的范围内。

[0135] 药学上可接受的盐包括酸加成盐和碱加成盐。此类盐可以通过常规手段形成,例如通过使游离酸或游离碱形式与一个或多个当量的适当的酸或碱,任选地在溶剂中或在其中该盐不可溶的介质中进行反应,接着使用标准技术(例如,在真空中,通过冷冻干燥或通过过滤)去除所述溶剂或所述介质。盐还可以通过将以盐形式的本发明的化合物的反离子与另一种反离子进行交换来制备,例如使用合适的离子交换树脂。

[0136] 如在上文或下文提及的药学上可接受的加成盐意在包括具有式(I)的化合物及其溶剂化物能够形成的有治疗活性的无毒的酸加成盐和碱加成盐形式。

[0137] 适当的酸包括例如,无机酸,如氢卤酸(例如盐酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸、磷酸以及类似酸;或有机酸,例如像乙酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸(即乙二酸)、丙二酸、琥珀酸(即丁二酸)、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己氨磺酸、水杨酸、对氨基水杨酸、双羟萘酸以及类似酸。相反地,可以通过用适当的碱处理将所述盐形式转化为游离碱形式。

[0138] 还可以通过用适当的有机和无机碱处理将含有酸性质子的具有式(I)的化合物及其溶剂化物转化为它们的无毒金属或胺加成盐形式。

[0139] 适当的碱盐形式包括例如铵盐,碱金属及碱土金属盐例如锂、钠、钾、镁、钙盐等,与有机碱(例如伯、仲及叔脂族及芳族胺,诸如甲胺、乙胺、丙胺、异丙胺、四丁胺异构体、二甲胺、二乙胺、二乙醇胺、二丙胺、二异丙胺、二正丁胺、吡咯烷、哌啶、吗啉、三甲胺、三乙胺、三丙胺、奎宁环、吡啶、喹啉和异喹啉)的盐;苯卞生、N-甲基-D-葡萄糖胺、海巴明盐、以及与氨基酸(例如像精氨酸、赖氨酸等)的盐。相反地,可以通过用酸处理将该盐形式转化成游离酸形式。

[0140] 出于本发明的目的,前药也包括在本发明的范围内。

[0141] 本发明的相关化合物的术语“前药”包括任何化合物,其在口服或肠胃外施用(尤其是口服)后,在体内代谢以形成实验上可检测的量的化合物,并且是在预定的时间(例如在6与24小时之间的给药间隔(即每天一次至四次))之内。为了避免疑问,术语“肠胃外”施用包括除了口服外所有的施用形式,具体为静脉内(IV)、肌内(IM)和皮下(SC)注射。

[0142] 前药可以按以下方式通过修饰存在于该化合物上的官能团来制备,该方式使得当向哺乳动物受试者施用此类前药时,这些修饰在体内被切割。典型地,通过合成具有前药取代基的母体化合物来完成这些修饰。通常,前药包括本发明的化合物,其中在本发明的化



合物中的羟基、氨基、巯基、羧基或羰基基团被结合到在体内可以被切割的任何基团上以分别再生成游离的羟基、氨基、巯基、羧基或羰基基团；具体地其中在本发明的化合物中的羟基基团被结合到在体内可以被切割的任何基团（例如-C(=O)-C<sub>1-4</sub>烷基）上以再生成游离羟基。就本发明而言，具体的前药是具有式(I)的化合物或其子组，其中R<sup>1</sup>和/或R<sup>2</sup>表示-C(=O)-C<sub>1-4</sub>烷基。

[0143] 前药的实例包括但不限于，羟基官能团的酯和氨基甲酸酯、羧基官能团的酯基、N-酰基衍生物和N-曼尼希碱。有关前药的一般信息可以例如在Bundegaard, H. “Design of Prodrugs [前药的设计]” 第1-92页, Elsevier [爱思唯尔], New York-Oxford [纽约-牛津] (1985) 中找到。

[0144] 术语溶剂化物包括具有式(I)的化合物以及其药学上可接受的加成盐能够形成的水合物以及溶剂加成形式。这类形式的实例是例如水合物、醇化物等。

[0145] 如在以下描述的方法中制备的本发明的化合物可以合成为对映异构体的混合物形式，特别是对映异构体的外消旋混合物，这些对映异构体可以根据本领域中已知的拆分程序相互分离。一种分离具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物的对映异构形式的方式涉及使用手性固定相的液相层析。所述纯的立体化学异构形式还可以衍生自适当起始材料的相应的纯的立体化学异构形式，条件是反应立体特异性地发生。优选地，如果一种特定立体异构体是所希望的，所述化合物将通过制备的立体定向方法合成。这些方法将有利地使用对映异构体纯的起始材料。

[0146] 本发明还包括本发明的同位素标记的化合物，这些同位素标记的化合物与本文列举的那些相同，但是事实上一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然中通常发现（或自然中发现的最多的那一个）的原子质量或质量数的原子所替换。

[0147] 本文所指定的任何具体的原子或元素的所有同位素和同位素混合物都被认为是在本发明化合物的范围之内，不论是天然存在的或是合成产生的，不论具有天然丰度或呈同位素富集的形式。可以并入到本发明的化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素，诸如<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>N、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>32</sup>P、<sup>33</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F、<sup>36</sup>Cl、<sup>122</sup>I、<sup>123</sup>I、<sup>125</sup>I、<sup>131</sup>I、<sup>75</sup>Br、<sup>76</sup>Br、<sup>77</sup>Br和<sup>82</sup>Br。优选地，放射性同位素选自下组：<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C和<sup>18</sup>F。更优选地，放射性同位素是<sup>2</sup>H。具体地，氘化的化合物旨在包括在本发明的范围内。

[0148] 本发明的某些同位素标记的化合物（例如，用<sup>3</sup>H和<sup>14</sup>C标记的那些）用于底物组织分布测定。氘化（<sup>3</sup>H）和碳-14（<sup>14</sup>C）同位素是有用的，因为它们易于制备和检测。此外，用更重同位素（诸如氙）（即，<sup>2</sup>H）取代可以提供由于更大的代谢稳定性而产生的某些治疗优点（例如，增加的体内半衰期或降低的剂量需求）并且因此在一些环境下可以是优选的。正电子发射同位素（诸如<sup>15</sup>O、<sup>13</sup>N、<sup>11</sup>C和<sup>18</sup>F）可用于正电子发射断层术（PET）以检查底物受体占用率。

[0149] 在一个实施例中，本发明涉及具有式(I)的化合物，其中

[0150] R<sup>1</sup>表示氢或-C(=O)-C<sub>1-4</sub>烷基；

[0151] R<sup>2</sup>表示氢或-C(=O)-C<sub>1-4</sub>烷基；

[0152] Y表示-CH<sub>2</sub>-或-CF<sub>2</sub>-；

[0153] Z表示-CH<sub>2</sub>-、-CHR<sup>5i</sup>-、-X-CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-、-CR<sup>5c</sup>=CR<sup>5d</sup>-、-CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-、-CR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>-CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-或-CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-CR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>-CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-；

[0154] R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>5c</sup>、R<sup>5d</sup>、R<sup>5e</sup>、R<sup>5f</sup>、R<sup>5g</sup>、R<sup>5h</sup>和R<sup>5i</sup>各自独立地表示氢或C<sub>1-4</sub>烷基；

[0155] X表示-O-;

[0156]  $R^{11}$ 表示氢、 $C_{1-4}$ 烷基或被一个选自由以下组成的组的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基:-OH、-O- $C_{1-4}$ 烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH- $C_{1-4}$ 烷基和-N( $C_{1-4}$ 烷基)<sub>2</sub>;

[0157] Ar表示单环芳环或双环系统;

[0158] 其中单环芳环选自由以下组成的组:吡啶基、嘧啶基、吡唑基和咪唑基;

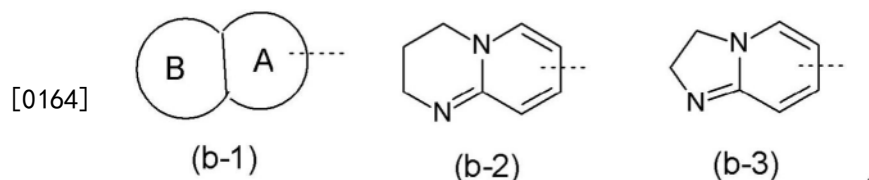
[0159] 其中双环系统是

[0160] (i) 9元双环芳环系统,由与5元环稠合的6元环组成,含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S和N的杂原子,所述9元双环芳环通过5或6元环的环碳原子或5元环的环氮原子附接到分子的其余部分;或

[0161] (ii) 由两个稠合的6元环组成的10元双环芳环系统,其中任选地1或2个环碳原子被氮原子替换;条件是当氮原子替换两个稠合的碳原子中的一个时,羰基基团存在于所述的双环芳环系统中;

[0162] 条件是在Ar表示10元双环芳环系统的情况下,Z仅表示- $CR^{5c}R^{5d}$ - $CR^{5e}R^{5g}$ - $CR^{5f}R^{5h}$ -或- $CR^{5a}R^{5b}$ - $CR^{5c}R^{5d}$ - $CR^{5e}R^{5g}$ - $CR^{5f}R^{5h}$ -;或

[0163] (iii) 稠合双环部分芳环系统,其与芳环附接到连接基团Z,其中稠合双环部分芳环系统选自(b-1)、(b-2)和(b-3)



[0165] 其中环A是选自由以下组成的组的单环芳环:吡啶基、嘧啶基、吡唑基和咪唑基;

[0166] 其中环B是 $C_{5-6}$ 环烷基或含有一个或两个各自独立地选自O、S和N的杂原子的5至6元饱和杂环基;

[0167] Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、氧代、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NH- $C_{1-4}$ 烷基、-NHR<sup>10</sup>、氰基、-CF<sub>3</sub>、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、-O- $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{1-4}$ 烷基和被一个 $C_{1-4}$ 烷氧基取代的 $C_{1-4}$ 烷基;并且

[0168] 在可能的情况下,Ar在一个N-原子上任选地被一个选自由以下组成的组的取代基取代: $C_{1-4}$ 烷基; $C_{3-6}$ 环烷基;被一个、两个或三个卤素原子取代的 $C_{1-4}$ 烷基;和被一个、两个或三个卤素原子取代的 $C_{3-6}$ 环烷基;

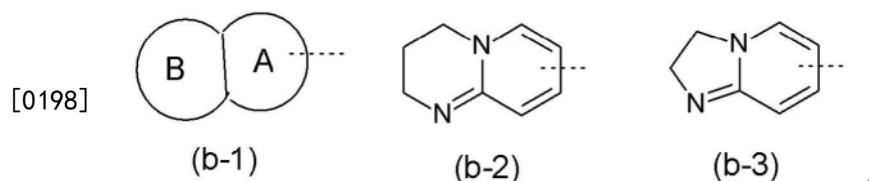
[0169]  $R^{10}$ 表示-(C=O)- $C_{1-4}$ 烷基; $C_{3-6}$ 环烷基; $R^{13}$ ; $R^{14}$ ;被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的 $C_{3-6}$ 环烷基:卤素、-OH和-O- $C_{1-4}$ 烷基;被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基:卤素、-OH和-O- $C_{1-4}$ 烷基;或被一个选自由以下组成的组的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基: $C_{3-6}$ 环烷基、 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ ;

[0170]  $R^{13}$ 表示含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S、S(=O)<sub>p</sub>和N的杂原子的4至7元单环芳环;所述4至7元单环芳环任选地被一个或两个选自由以下组成的组的取代基取代: $C_{1-4}$ 烷基;

[0171] p表示1或2;

[0172]  $R^{14}$ 表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的苯基:卤素;

- [0173] Het表示双环芳族杂环系统(a-1)；
- [0174]  $R^{3a}$ 表示卤素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；
- [0175]  $R^{7a}$ 表示氢；
- [0176]  $R^{7b}$ 表示氢、 $C_{3-6}$ 环烷基或 $C_{1-4}$ 烷基；
- [0177]  $R^{4a}$ 表示氢、卤素、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 或 $C_{1-4}$ 烷基；
- [0178]  $R^{8a}$ 和 $R^{8b}$ 各自独立地表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基；
- [0179]  $Q^1$ 表示 $CR^{6a}$ ；
- [0180]  $Q^2$ 表示 $CR^{6b}$ ；
- [0181]  $R^{6a}$ 和 $R^{6b}$ 各自独立地表示氢，卤素， $C_{1-4}$ 烷基， $-NR^{9a}R^{9b}$ 或被一个、两个或三个卤素原子取代的 $C_{1-4}$ 烷基；
- [0182]  $R^{9a}$ 和 $R^{9b}$ 各自独立地表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基；
- [0183] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
- [0184] 在一个实施例中，本发明涉及具有式(I)的化合物，其中
- [0185]  $R^1$ 表示氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；
- [0186]  $R^2$ 表示氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；
- [0187] Y表示 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$ ；
- [0188] Z表示 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{5i}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 、 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 、 $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 或 $-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ ；
- [0189]  $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $R^{5g}$ 、 $R^{5h}$ 和 $R^{5i}$ 各自独立地表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基；
- [0190]  $R^{11}$ 表示氢、 $C_{1-4}$ 烷基或被一个选自由以下组成的组的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基： $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基和 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ ；
- [0191] Ar表示单环芳环或双环系统；
- [0192] 其中单环芳环选自由以下组成的组：吡啶基、嘧啶基、吡唑基和咪唑基；
- [0193] 其中双环系统是
- [0194] (i) 9元双环芳环系统，由与5元环耦合的6元环组成，含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S和N的杂原子，所述9元双环芳环通过5或6元环的环碳原子或5元环的环氮原子附接到分子的其余部分；或
- [0195] (ii) 由两个耦合的6元环组成的10元双环芳环系统，其中任选地1或2个环碳原子被氮原子替换；条件是当氮原子替换两个耦合的碳原子中的一个时，羰基基团存在于所述的双环芳环系统中；
- [0196] 条件是在Ar表示10元双环芳环系统的情况下，Z仅表示 $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 或 $-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ ；或
- [0197] (iii) 耦合双环部分芳环系统，其与芳环附接到连接基团Z，其中耦合双环部分芳环系统选自(b-1)、(b-2)和(b-3)



- [0199] 其中环A是选自由以下组成的组的单环芳环：吡啶基、嘧啶基、吡唑基和咪唑基；

[0200] 其中环B是C<sub>5-6</sub>环烷基或含有一个或两个各自独立地选自O、S和N的杂原子的5至6元饱和杂环基；

[0201] Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤素、氧代、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NH-C<sub>1-4</sub>烷基、-NHR<sup>10</sup>、氰基、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、-O-C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-4</sub>烷基和被一个C<sub>1-4</sub>烷氧基取代的C<sub>1-4</sub>烷基；并且

[0202] 在可能的情况下，Ar在一个N-原子上任选地被一个选自由以下组成的组的取代基取代：C<sub>1-4</sub>烷基；C<sub>3-6</sub>环烷基；被一个、两个或三个卤素原子取代的C<sub>1-4</sub>烷基；和被一个、两个或三个卤素原子取代的C<sub>3-6</sub>环烷基；

[0203] R<sup>10</sup>表示-(C=O)-C<sub>1-4</sub>烷基；C<sub>3-6</sub>环烷基；R<sup>13</sup>；R<sup>14</sup>；被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>3-6</sub>环烷基：卤素、-OH和-O-C<sub>1-4</sub>烷基；被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基：卤素、-OH和-O-C<sub>1-4</sub>烷基；或被一个选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基：C<sub>3-6</sub>环烷基、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>；

[0204] R<sup>13</sup>表示含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S、S(=O)<sub>p</sub>和N的杂原子的4至7元单环芳环；所述4至7元单环芳环任选地被一个或两个选自由以下组成的组的取代基取代：C<sub>1-4</sub>烷基；

[0205] p表示1或2；

[0206] R<sup>14</sup>表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的苯基：卤素；

[0207] Het表示双环芳族杂环系统(a-1)；

[0208] R<sup>3a</sup>表示卤素、-NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>或-O-C<sub>1-4</sub>烷基；

[0209] R<sup>7a</sup>表示氢；

[0210] R<sup>7b</sup>表示氢、C<sub>3-6</sub>环烷基或C<sub>1-4</sub>烷基；

[0211] R<sup>4a</sup>表示氢、卤素、-NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>或C<sub>1-4</sub>烷基；

[0212] R<sup>8a</sup>和R<sup>8b</sup>各自独立地表示氢或C<sub>1-4</sub>烷基；

[0213] Q<sup>1</sup>表示CR<sup>6a</sup>；

[0214] Q<sup>2</sup>表示CR<sup>6b</sup>；

[0215] R<sup>6a</sup>和R<sup>6b</sup>各自独立地表示氢，卤素，C<sub>1-4</sub>烷基，-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>或被一个、两个或三个卤素原子取代的C<sub>1-4</sub>烷基；

[0216] R<sup>9a</sup>和R<sup>9b</sup>各自独立地表示氢或C<sub>1-4</sub>烷基；

[0217] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0218] 在一个实施例中，本发明涉及具有式(I)的化合物，其中

[0219] R<sup>1</sup>表示氢或-C(=O)-C<sub>1-4</sub>烷基；

[0220] R<sup>2</sup>表示氢或-C(=O)-C<sub>1-4</sub>烷基；

[0221] Y表示-CH<sub>2</sub>-或-CF<sub>2</sub>-；

[0222] Z表示-CH<sub>2</sub>-、-X-CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-、-CR<sup>5c</sup>=CR<sup>5d</sup>-、-CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-、-CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-X-或-C≡C-；

[0223] R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>5c</sup>、R<sup>5d</sup>、R<sup>5e</sup>、R<sup>5f</sup>、R<sup>5g</sup>和R<sup>5h</sup>各自独立地表示氢或C<sub>1-4</sub>烷基；

[0224] X表示-O-、-S-或-NR<sup>11</sup>-；

[0225] R<sup>11</sup>表示氢、C<sub>1-4</sub>烷基或被一个选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基：-OH、-O-C<sub>1-4</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH-C<sub>1-4</sub>烷基和-N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>；

[0226] Ar表示选自吡啶基和咪唑基的单环芳环；或

[0227] 9元双环芳环系统，由与5元环稠合的6元环组成，含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S和N的杂原子，所述9元双环芳环通过5或6元环的环碳原子或5元环的环氮原子附接到分子的其余部分；

[0228] Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NH-C<sub>1-4</sub>烷基、-NHR<sup>10</sup>、氰基、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、-O-C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-4</sub>烷基和被一个C<sub>1-4</sub>烷氧基取代的C<sub>1-4</sub>烷基；并且

[0229] 在可能的情况下，Ar在一个N-原子上任选地被一个选自由以下组成的组的取代基取代：C<sub>1-4</sub>烷基；C<sub>3-6</sub>环烷基；被一个、两个或三个卤素原子取代的C<sub>1-4</sub>烷基；和被一个、两个或三个卤素原子取代的C<sub>3-6</sub>环烷基；

[0230] R<sup>10</sup>表示-(C=O)-C<sub>1-4</sub>烷基；C<sub>3-6</sub>环烷基；R<sup>13</sup>；R<sup>14</sup>；被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>3-6</sub>环烷基：卤素、-OH和-O-C<sub>1-4</sub>烷基；被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基：卤素、-OH和-O-C<sub>1-4</sub>烷基；或被一个选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基：C<sub>3-6</sub>环烷基、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>；

[0231] R<sup>13</sup>表示含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S、S(=O)<sub>p</sub>和N的杂原子的4至7元单环芳环；所述4至7元单环芳环任选地被一个或两个选自由以下组成的组的取代基取代：C<sub>1-4</sub>烷基；

[0232] p表示1或2；

[0233] R<sup>14</sup>表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的苯基：卤素；

[0234] Het表示选自由以下组成的组的双环芳族杂环系统：(a-1)、(a-2)和(a-3)：

[0235] R<sup>3a</sup>、R<sup>3d</sup>和R<sup>3e</sup>各自独立地表示氢、卤素、-NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>3-6</sub>环烷基、-OH或-O-C<sub>1-4</sub>烷基；

[0236] R<sup>7a</sup>表示氢；

[0237] R<sup>7b</sup>表示氢、C<sub>3-6</sub>环烷基或C<sub>1-4</sub>烷基；

[0238] R<sup>4a</sup>、R<sup>4d</sup>、R<sup>4e</sup>、R<sup>4f</sup>和R<sup>4g</sup>各自独立地表示氢、卤素、-NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>或C<sub>1-4</sub>烷基；

[0239] R<sup>8a</sup>和R<sup>8b</sup>各自独立地表示氢或C<sub>1-4</sub>烷基；

[0240] Q<sup>1</sup>表示N或CR<sup>6a</sup>；

[0241] Q<sup>2</sup>表示N或CR<sup>6b</sup>；

[0242] Q<sup>8</sup>表示N或CR<sup>6g</sup>；

[0243] Q<sup>9</sup>表示N或CR<sup>6h</sup>；

[0244] Q<sup>10</sup>表示N或CR<sup>6i</sup>；

[0245] Q<sup>11</sup>表示N或CR<sup>6j</sup>；

[0246] Q<sup>5</sup>表示CR<sup>3d</sup>；Q<sup>6</sup>表示N；并且Q<sup>7</sup>表示CR<sup>4f</sup>；或

[0247] Q<sup>5</sup>表示CR<sup>3d</sup>；Q<sup>6</sup>表示CR<sup>4e</sup>；并且Q<sup>7</sup>表示N；或

[0248] Q<sup>5</sup>表示N；Q<sup>6</sup>表示CR<sup>4e</sup>；并且Q<sup>7</sup>表示CR<sup>4f</sup>；或

[0249] Q<sup>5</sup>表示N；Q<sup>6</sup>表示CR<sup>4e</sup>；并且Q<sup>7</sup>表示N；或

[0250] Q<sup>5</sup>表示N；Q<sup>6</sup>表示N；并且Q<sup>7</sup>表示CR<sup>4f</sup>；或

[0251] Q<sup>5</sup>表示N；Q<sup>6</sup>表示N；并且Q<sup>7</sup>表示N；

[0252]  $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{6g}$ 、 $R^{6h}$ 、 $R^{6i}$ 和 $R^{6j}$ 各自独立地表示氢,卤素, $C_{1-4}$ 烷基, $-NR^{9a}R^{9b}$ 或被一个、两个或三个卤素原子取代的 $C_{1-4}$ 烷基;

[0253]  $R^{9a}$ 和 $R^{9b}$ 各自独立地表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0254] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0255] 在一个实施例中,本发明涉及具有式(I)的化合物,其中

[0256]  $R^1$ 表示氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;

[0257]  $R^2$ 表示氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;

[0258] Y表示 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$ ;

[0259] Z表示 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{5i}-$ 、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 、 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 或 $-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ ;

[0260]  $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $R^{5g}$ 、 $R^{5h}$ 和 $R^{5i}$ 各自独立地表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0261] X表示 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{11}-$ ;

[0262]  $R^{11}$ 表示氢、 $C_{1-4}$ 烷基或被一个选自由以下组成的组的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基: $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基和 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ ;

[0263] Ar表示单环芳环或双环系统;

[0264] 其中单环芳环选自由以下组成的组:吡啶基、嘧啶基、吡唑基和咪唑基;

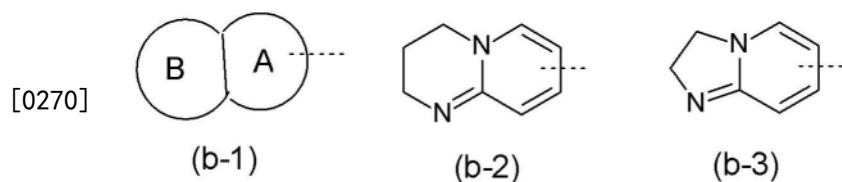
[0265] 其中双环系统是

[0266] (i) 9元双环芳环系统,由与5元环稠合的6元环组成,含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S和N的杂原子,所述9元双环芳环通过5或6元环的环碳原子或5元环的环氮原子附接到分子的其余部分;或

[0267] (ii) 由两个稠合的6元环组成的10元双环芳环系统,其中任选地1或2个环碳原子被氮原子替换;条件是当氮原子替换两个稠合的碳原子中的一个时,羰基基团存在于所述的双环芳环系统中;

[0268] 条件是在Ar表示10元双环芳环系统的情况下,Z仅表示 $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 或 $-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ ;或

[0269] (iii) 稠合双环部分芳环系统,其与芳环附接到连接基团Z,其中稠合双环部分芳环系统选自(b-1)、(b-2)和(b-3)



[0271] 其中环A是选自由以下组成的组的单环芳环:吡啶基、嘧啶基、吡唑基和咪唑基;

[0272] 其中环B是 $C_{5-6}$ 环烷基或含有一个或两个各自独立地选自O、S和N的杂原子的5至6元饱和杂环基;

[0273] Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、氧代、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-NHR^{10}$ 、氰基、 $-CF_3$ 、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{1-4}$ 烷基和被一个 $C_{1-4}$ 烷氧基取代的 $C_{1-4}$ 烷基;并且

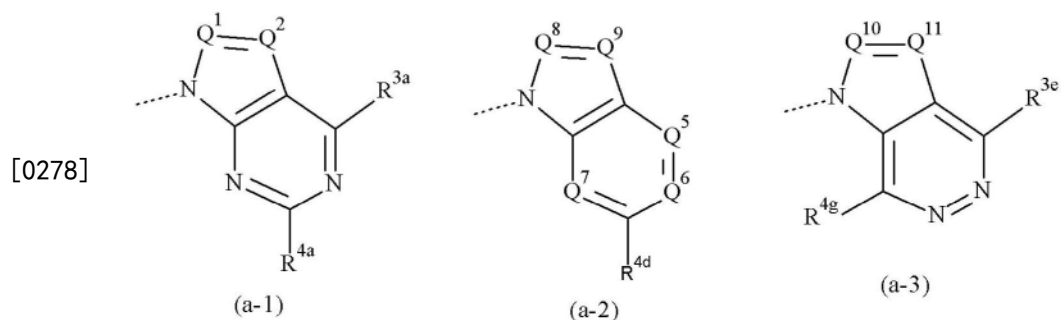
[0274] 在可能的情况下,Ar在一个N-原子上任选地被一个选自由以下组成的组的取代基取代: $C_{1-4}$ 烷基; $C_{3-6}$ 环烷基;被一个、两个或三个卤素原子取代的 $C_{1-4}$ 烷基;和被一个、两个或

三个卤素原子取代的C<sub>3-6</sub>环烷基；

[0275] R<sup>10</sup>表示-(C=O)-C<sub>1-4</sub>烷基；C<sub>3-6</sub>环烷基；R<sup>14</sup>；被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>3-6</sub>环烷基：卤素、-OH和-O-C<sub>1-4</sub>烷基；被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基：卤素、-OH和-O-C<sub>1-4</sub>烷基；或被一个选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基：C<sub>3-6</sub>环烷基和R<sup>14</sup>；

[0276] R<sup>14</sup>表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的苯基：卤素；

[0277] Het表示选自由以下组成的组的双环芳族杂环系统：(a-1)、(a-2)和(a-3)：



[0279] R<sup>3a</sup>、R<sup>3d</sup>和R<sup>3e</sup>各自独立地表示氢、卤素、-NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>3-6</sub>环烷基、-OH或-O-C<sub>1-4</sub>烷基；

[0280] R<sup>7a</sup>表示氢；

[0281] R<sup>7b</sup>表示氢、C<sub>3-6</sub>环烷基或C<sub>1-4</sub>烷基；

[0282] R<sup>4a</sup>、R<sup>4d</sup>、R<sup>4e</sup>、R<sup>4f</sup>和R<sup>4g</sup>各自独立地表示氢、卤素、-NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>或C<sub>1-4</sub>烷基；

[0283] R<sup>8a</sup>和R<sup>8b</sup>各自独立地表示氢或C<sub>1-4</sub>烷基；

[0284] Q<sup>1</sup>表示N或CR<sup>6a</sup>；

[0285] Q<sup>2</sup>表示N或CR<sup>6b</sup>；

[0286] Q<sup>8</sup>表示N或CR<sup>6g</sup>；

[0287] Q<sup>9</sup>表示N或CR<sup>6h</sup>；

[0288] Q<sup>10</sup>表示N或CR<sup>6i</sup>；

[0289] Q<sup>11</sup>表示N或CR<sup>6j</sup>；

[0290] Q<sup>5</sup>表示CR<sup>3d</sup>；Q<sup>6</sup>表示N；并且Q<sup>7</sup>表示CR<sup>4f</sup>；或

[0291] Q<sup>5</sup>表示CR<sup>3d</sup>；Q<sup>6</sup>表示CR<sup>4e</sup>；并且Q<sup>7</sup>表示N；或

[0292] Q<sup>5</sup>表示N；Q<sup>6</sup>表示CR<sup>4e</sup>；并且Q<sup>7</sup>表示CR<sup>4f</sup>；或

[0293] Q<sup>5</sup>表示N；Q<sup>6</sup>表示CR<sup>4e</sup>；并且Q<sup>7</sup>表示N；或

[0294] Q<sup>5</sup>表示N；Q<sup>6</sup>表示N；并且Q<sup>7</sup>表示CR<sup>4f</sup>；或

[0295] Q<sup>5</sup>表示N；Q<sup>6</sup>表示N；并且Q<sup>7</sup>表示N；

[0296] R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>6g</sup>、R<sup>6h</sup>、R<sup>6i</sup>和R<sup>6j</sup>各自独立地表示氢、卤素、C<sub>1-4</sub>烷基、-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>或被一个、两个或三个卤素原子取代的C<sub>1-4</sub>烷基；

[0297] R<sup>9a</sup>和R<sup>9b</sup>各自独立地表示氢或C<sub>1-4</sub>烷基；

[0298] 在一个实施例中，本发明涉及具有式(I)的化合物，其中

[0299] R<sup>1</sup>表示氢；R<sup>2</sup>表示氢；

[0300] Y表示-CH<sub>2</sub>-；

[0301] Z表示 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHR}^{5i}-$ 、 $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ 、 $-\text{CR}^{5c}=\text{CR}^{5d}-$ 、 $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ 、 $-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ 或 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ ;

[0302]  $\text{R}^{5a}$ 、 $\text{R}^{5b}$ 、 $\text{R}^{5c}$ 、 $\text{R}^{5d}$ 、 $\text{R}^{5e}$ 、 $\text{R}^{5f}$ 、 $\text{R}^{5g}$ 、 $\text{R}^{5h}$ 和 $\text{R}^{5i}$ 各自独立地表示氢或 $\text{C}_{1-4}$ 烷基;

[0303] X表示 $-\text{O}-$ ;

[0304] Ar表示单环芳环或双环系统;

[0305] 其中单环芳环选自由以下组成的组:吡啶基、嘧啶基、吡唑基和咪唑基;

[0306] 其中双环系统是

[0307] (i) 9元双环芳环系统,由与5元环耦合的6元环组成,含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S和N的杂原子,所述9元双环芳环通过5或6元环的环碳原子或5元环的环氮原子附接到分子的其余部分;或

[0308] (ii) 由两个耦合的6元环组成的10元双环芳环系统,其中1或2个环碳原子被氮原子替换;条件是当氮原子替换两个耦合的碳原子中的一个时,羰基基团存在于所述的双环芳环系统中;

[0309] 条件是在Ar表示10元双环芳环系统的情况下,Z仅表示 $-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ 或 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ ;或

[0310] (iii) 耦合双环部分芳环系统,其与芳环附接到连接基团Z,其中耦合双环部分芳环系统选自(b-1)和(b-3),

[0311] 其中环A是吡啶基;

[0312] 其中环B是含有一个或两个各自独立地选自O和N的杂原子的5至6元饱和杂环基;

[0313] Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、氧代、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基和 $\text{C}_{1-4}$ 烷基;并且

[0314] 在可能的情况下,Ar在一个N-原子上任选地被一个 $\text{C}_{1-4}$ 烷基取代;

[0315] Het表示双环芳族杂环系统(a-1);

[0316]  $\text{R}^{3a}$ 表示卤素、 $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ 或 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基;

[0317]  $\text{R}^{7a}$ 表示氢;

[0318]  $\text{R}^{7b}$ 表示氢或 $\text{C}_{1-4}$ 烷基;

[0319]  $\text{R}^{4a}$ 表示氢;

[0320]  $\text{Q}^1$ 表示 $\text{CR}^{6a}$ ;

[0321]  $\text{Q}^2$ 表示N或 $\text{CR}^{6b}$ ;

[0322]  $\text{R}^{6a}$ 和 $\text{R}^{6b}$ 各自独立地表示氢或卤素;

[0323] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0324] 在一个实施例中,本发明涉及具有式(I)的化合物,其中

[0325]  $\text{R}^1$ 表示氢; $\text{R}^2$ 表示氢;

[0326] Y表示 $-\text{CH}_2-$ ;

[0327] Z表示 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHR}^{5i}-$ 、 $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ 、 $-\text{CR}^{5c}=\text{CR}^{5d}-$ 、 $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ 、 $-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ 或 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ ;

[0328]  $\text{R}^{5a}$ 、 $\text{R}^{5b}$ 、 $\text{R}^{5c}$ 、 $\text{R}^{5d}$ 、 $\text{R}^{5e}$ 、 $\text{R}^{5f}$ 、 $\text{R}^{5g}$ 、 $\text{R}^{5h}$ 和 $\text{R}^{5i}$ 各自独立地表示氢或 $\text{C}_{1-4}$ 烷基;

[0329] X表示 $-\text{O}-$ ;

[0330] Ar表示单环芳环或双环系统;



- [0331] 其中单环芳环选自由以下组成的组：吡啶基、嘧啶基、吡唑基和咪唑基；
- [0332] 其中双环系统是
- [0333] (i) 9元双环芳环系统，由与5元环稠合的6元环组成，含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S和N的杂原子，所述9元双环芳环通过5或6元环的环碳原子或5元环的环氮原子附接到分子的其余部分；或
- [0334] (ii) 由两个稠合的6元环组成的10元双环芳环系统，其中1或2个环碳原子被氮原子替换；条件是当氮原子替换两个稠合的碳原子中的一个时，羰基基团存在于所述的双环芳环系统中；
- [0335] 条件是在Ar表示10元双环芳环系统的情况下，Z仅表示 $-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ 或 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ ；或
- [0336] (iii) 稠合双环部分芳环系统，其与芳环附接到连接基团Z，其中稠合双环部分芳环系统选自(b-1)和(b-3)，
- [0337] 其中环A是吡啶基；
- [0338] 其中环B是含有一个或两个各自独立地选自O和N的杂原子的5至6元饱和杂环基；
- [0339] Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤素、氧代、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基和 $\text{C}_{1-4}$ 烷基；并且
- [0340] 在可能的情况下，Ar在一个N-原子上任选地被一个 $\text{C}_{1-4}$ 烷基取代；
- [0341] Het表示双环芳族杂环系统(a-1)；
- [0342]  $\text{R}^{3a}$ 表示卤素、 $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ 或 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基；
- [0343]  $\text{R}^{7a}$ 表示氢；
- [0344]  $\text{R}^{7b}$ 表示氢或 $\text{C}_{1-4}$ 烷基；
- [0345]  $\text{R}^{4a}$ 表示氢；
- [0346]  $\text{Q}^1$ 表示 $\text{CR}^{6a}$ ；
- [0347]  $\text{Q}^2$ 表示 $\text{CR}^{6b}$ ；
- [0348]  $\text{R}^{6a}$ 和 $\text{R}^{6b}$ 各自独立地表示氢或卤素；
- [0349] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
- [0350] 在一个实施例中，本发明涉及具有式(I)的化合物，其中
- [0351]  $\text{R}^1$ 表示氢； $\text{R}^2$ 表示氢；
- [0352] Y表示 $-\text{CH}_2-$ ；
- [0353] Z表示 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHR}^{5i}-$ 、 $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ 、 $-\text{CR}^{5c}=\text{CR}^{5d}-$ 、 $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ 、 $-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ 或 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ ；
- [0354]  $\text{R}^{5a}$ 、 $\text{R}^{5b}$ 、 $\text{R}^{5c}$ 、 $\text{R}^{5d}$ 、 $\text{R}^{5e}$ 、 $\text{R}^{5f}$ 、 $\text{R}^{5g}$ 、 $\text{R}^{5h}$ 和 $\text{R}^{5i}$ 各自独立地表示氢或 $\text{C}_{1-4}$ 烷基；
- [0355] X表示 $-\text{O}-$ ；
- [0356] Ar表示单环芳环或双环系统；
- [0357] 其中单环芳环选自由以下组成的组：吡啶基、嘧啶基、吡唑基和咪唑基；
- [0358] 其中双环系统是
- [0359] (i) 9元双环芳环系统，由与5元环稠合的6元环组成，含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S和N的杂原子，所述9元双环芳环通过5或6元环的环碳原子或5元环的环氮原子附接到分子的其余部分；或

[0360] (ii) 由两个稠合的6元环组成的10元双环芳环系统,其中1或2个环碳原子被氮原子替换;条件是当氮原子替换两个稠合的碳原子中的一个时,羰基基团存在于所述的双环芳环系统中;

[0361] 条件是在Ar表示10元双环芳环系统的情况下,Z仅表示 $-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ 或 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ ;或

[0362] (iii) 稠合双环部分芳环系统,其与芳环附接到连接基团Z,其中稠合双环部分芳环系统选自(b-1)和(b-3),

[0363] 其中环A是吡啶基;

[0364] 其中环B是含有一个或两个各自独立地选自O和N的杂原子的5至6元饱和杂环基;

[0365] Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、氧代、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NHR}^{10}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基和 $\text{C}_{1-4}$ 烷基;并且

[0366] 在可能的情况下,Ar在一个N-原子上任选地被一个 $\text{C}_{1-4}$ 烷基取代;

[0367]  $\text{R}^{10}$ 表示 $-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 烷基;

[0368] Het表示双环芳族杂环系统(a-1);

[0369]  $\text{R}^{3a}$ 表示卤素、 $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ 或 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基;

[0370]  $\text{R}^{7a}$ 表示氢;

[0371]  $\text{R}^{7b}$ 表示氢或 $\text{C}_{1-4}$ 烷基;

[0372]  $\text{R}^{4a}$ 表示氢;

[0373]  $\text{Q}^1$ 表示 $\text{CR}^{6a}$ ;

[0374]  $\text{Q}^2$ 表示 $\text{CR}^{6b}$ ;

[0375]  $\text{R}^{6a}$ 和 $\text{R}^{6b}$ 各自独立地表示氢或卤素;

[0376] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0377] 在一个实施例中,本发明涉及具有式(I)的化合物,其中

[0378]  $\text{R}^1$ 表示氢或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 烷基;

[0379]  $\text{R}^2$ 表示氢或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 烷基;

[0380] Y表示 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CF}_2-$ ;

[0381] Z表示 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHR}^{5i}-$ 、 $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ 、 $-\text{CR}^{5c}=\text{CR}^{5d}-$ 、 $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ 、 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{X}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ 或 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ ;

[0382]  $\text{R}^{5a}$ 、 $\text{R}^{5b}$ 、 $\text{R}^{5c}$ 、 $\text{R}^{5d}$ 、 $\text{R}^{5e}$ 、 $\text{R}^{5f}$ 、 $\text{R}^{5g}$ 、 $\text{R}^{5h}$ 和 $\text{R}^{5i}$ 各自独立地表示氢或 $\text{C}_{1-4}$ 烷基;

[0383] X表示 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{NR}^{11}-$ ;

[0384]  $\text{R}^{11}$ 表示氢、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基或被一个选自由以下组成的组的取代基取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基: $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基和 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ ;

[0385] Ar表示选自由以下组成的组的单环芳环:吡啶基、嘧啶基、吡唑基和咪唑基;

[0386] Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、氧代、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NHR}^{10}$ 、氰基、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ 环烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基和被一个 $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基;并且

[0387] 在可能的情况下,Ar在一个N-原子上任选地被一个选自由以下组成的组的取代基取代: $\text{C}_{1-4}$ 烷基; $\text{C}_{3-6}$ 环烷基;被一个、两个或三个卤素原子取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基;和被一个、两个或

三个卤素原子取代的C<sub>3-6</sub>环烷基；

[0388] R<sup>10</sup>表示-(C=O)-C<sub>1-4</sub>烷基；C<sub>3-6</sub>环烷基；R<sup>14</sup>；被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>3-6</sub>环烷基；卤素、-OH和-O-C<sub>1-4</sub>烷基；被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基；卤素、-OH和-O-C<sub>1-4</sub>烷基；或被一个选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基；C<sub>3-6</sub>环烷基和R<sup>14</sup>；

[0389] R<sup>14</sup>表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的苯基；卤素；

[0390] Het表示选自由以下组成的组的双环芳族杂环系统：(a-1)、(a-2)和(a-3)：

[0391] R<sup>3a</sup>、R<sup>3d</sup>和R<sup>3e</sup>各自独立地表示氢、卤素、-NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>3-6</sub>环烷基、-OH或-O-C<sub>1-4</sub>烷基；

[0392] R<sup>7a</sup>表示氢；

[0393] R<sup>7b</sup>表示氢、C<sub>3-6</sub>环烷基或C<sub>1-4</sub>烷基；

[0394] R<sup>4a</sup>、R<sup>4d</sup>、R<sup>4e</sup>、R<sup>4f</sup>和R<sup>4g</sup>各自独立地表示氢、卤素、-NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>或C<sub>1-4</sub>烷基；

[0395] R<sup>8a</sup>和R<sup>8b</sup>各自独立地表示氢或C<sub>1-4</sub>烷基；

[0396] Q<sup>1</sup>表示N或CR<sup>6a</sup>；

[0397] Q<sup>2</sup>表示N或CR<sup>6b</sup>；

[0398] Q<sup>8</sup>表示N或CR<sup>6g</sup>；

[0399] Q<sup>9</sup>表示N或CR<sup>6h</sup>；

[0400] Q<sup>10</sup>表示N或CR<sup>6i</sup>；

[0401] Q<sup>11</sup>表示N或CR<sup>6j</sup>；

[0402] Q<sup>5</sup>表示CR<sup>3d</sup>；Q<sup>6</sup>表示N；并且Q<sup>7</sup>表示CR<sup>4f</sup>；或

[0403] Q<sup>5</sup>表示CR<sup>3d</sup>；Q<sup>6</sup>表示CR<sup>4e</sup>；并且Q<sup>7</sup>表示N；或

[0404] Q<sup>5</sup>表示N；Q<sup>6</sup>表示CR<sup>4e</sup>；并且Q<sup>7</sup>表示CR<sup>4f</sup>；或

[0405] Q<sup>5</sup>表示N；Q<sup>6</sup>表示CR<sup>4e</sup>；并且Q<sup>7</sup>表示N；或

[0406] Q<sup>5</sup>表示N；Q<sup>6</sup>表示N；并且Q<sup>7</sup>表示CR<sup>4f</sup>；或

[0407] Q<sup>5</sup>表示N；Q<sup>6</sup>表示N；并且Q<sup>7</sup>表示N；

[0408] R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>6g</sup>、R<sup>6h</sup>、R<sup>6i</sup>和R<sup>6j</sup>各自独立地表示氢，卤素，C<sub>1-4</sub>烷基，-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>或被一个、两个或三个卤素原子取代的C<sub>1-4</sub>烷基；

[0409] R<sup>9a</sup>和R<sup>9b</sup>各自独立地表示氢或C<sub>1-4</sub>烷基；

[0410] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0411] 在一个实施例中，本发明涉及具有式(I)的化合物，其中

[0412] R<sup>1</sup>表示氢或-C(=O)-C<sub>1-4</sub>烷基；

[0413] R<sup>2</sup>表示氢或-C(=O)-C<sub>1-4</sub>烷基；

[0414] Y表示-CH<sub>2</sub>-或-CF<sub>2</sub>-；

[0415] Z表示-CH<sub>2</sub>-、-CHR<sup>5i</sup>-、-X-CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-、-CR<sup>5c</sup>=CR<sup>5d</sup>-、-CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-、-CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-X-、-C≡C-、-CR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>-CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-或-CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-CR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>-CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-；

[0416] R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>5c</sup>、R<sup>5d</sup>、R<sup>5e</sup>、R<sup>5f</sup>、R<sup>5g</sup>、R<sup>5h</sup>和R<sup>5i</sup>各自独立地表示氢或C<sub>1-4</sub>烷基；

[0417] X表示-O-、-S-或-NR<sup>11</sup>-；

[0418] R<sup>11</sup>表示氢、C<sub>1-4</sub>烷基或被一个选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基：-OH、-

0-C<sub>1-4</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH-C<sub>1-4</sub>烷基和-N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>;

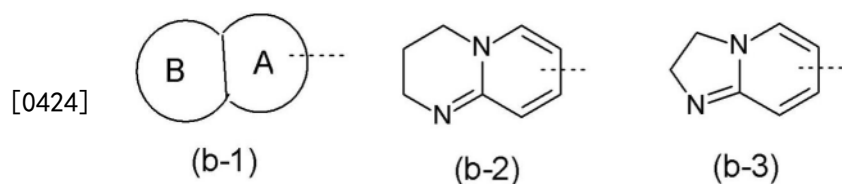
[0419] Ar表示双环系统;其中双环系统是

[0420] (i) 9元双环芳环系统,由与5元环耦合的6元环组成,含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S和N的杂原子,所述9元双环芳环通过5或6元环的环碳原子或5元环的环氮原子附接到分子的其余部分;或

[0421] (ii) 由两个耦合的6元环组成的10元双环芳环系统,其中任选地1或2个环碳原子被氮原子替换;条件是当氮原子替换两个耦合的碳原子中的一个时,羰基基团存在于所述的双环芳环系统中;

[0422] 条件是在Ar表示10元双环芳环系统的情况下,Z仅表示- $\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}$ - $\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}$ - $\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}$ -或- $\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}$ - $\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}$ - $\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}$ - $\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}$ -;或

[0423] (iii) 耦合双环部分芳环系统,其与芳环附接到连接基团Z,其中耦合双环部分芳环系统选自(b-1)、(b-2)和(b-3)



[0425] 其中环A是选自由以下组成的组的单环芳环:吡啶基、嘧啶基、吡唑基和咪唑基;

[0426] 其中环B是C<sub>5-6</sub>环烷基或含有一个或两个各自独立地选自O、S和N的杂原子的5至6元饱和杂环基;

[0427] Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、氧代、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NH-C<sub>1-4</sub>烷基、-NHR<sup>10</sup>、氰基、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、-O-C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-4</sub>烷基和被一个C<sub>1-4</sub>烷氧基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;并且

[0428] 在可能的情况下,Ar在一个N-原子上任选地被一个选自由以下组成的组的取代基取代:C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>3-6</sub>环烷基;被一个、两个或三个卤素原子取代的C<sub>1-4</sub>烷基;和被一个、两个或三个卤素原子取代的C<sub>3-6</sub>环烷基;

[0429] R<sup>10</sup>表示-(C=O)-C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>3-6</sub>环烷基;R<sup>14</sup>;被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>3-6</sub>环烷基:卤素、-OH和-O-C<sub>1-4</sub>烷基;被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基:卤素、-OH和-O-C<sub>1-4</sub>烷基;或被一个选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基:C<sub>3-6</sub>环烷基和R<sup>14</sup>;

[0430] R<sup>14</sup>表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的苯基:卤素;

[0431] Het表示选自由以下组成的组的双环芳族杂环系统:(a-1)、(a-2)和(a-3):

[0432] R<sup>3a</sup>、R<sup>3d</sup>和R<sup>3e</sup>各自独立地表示氢、卤素、-NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>3-6</sub>环烷基、-OH或-O-C<sub>1-4</sub>烷基;

[0433] R<sup>7a</sup>表示氢;

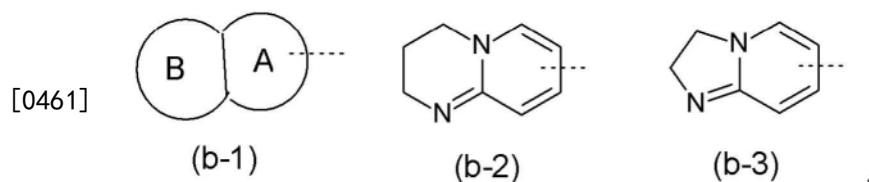
[0434] R<sup>7b</sup>表示氢、C<sub>3-6</sub>环烷基或C<sub>1-4</sub>烷基;

[0435] R<sup>4a</sup>、R<sup>4d</sup>、R<sup>4e</sup>、R<sup>4f</sup>和R<sup>4g</sup>各自独立地表示氢、卤素、-NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>或C<sub>1-4</sub>烷基;

[0436] R<sup>8a</sup>和R<sup>8b</sup>各自独立地表示氢或C<sub>1-4</sub>烷基;

[0437] Q<sup>1</sup>表示N或CR<sup>6a</sup>;

- [0438]  $Q^2$ 表示N或 $CR^{6b}$ ;
- [0439]  $Q^8$ 表示N或 $CR^{6g}$ ;
- [0440]  $Q^9$ 表示N或 $CR^{6h}$ ;
- [0441]  $Q^{10}$ 表示N或 $CR^{6i}$ ;
- [0442]  $Q^{11}$ 表示N或 $CR^{6j}$ ;
- [0443]  $Q^5$ 表示 $CR^{3d}$ ;  $Q^6$ 表示N; 并且 $Q^7$ 表示 $CR^{4f}$ ; 或
- [0444]  $Q^5$ 表示 $CR^{3d}$ ;  $Q^6$ 表示 $CR^{4e}$ ; 并且 $Q^7$ 表示N; 或
- [0445]  $Q^5$ 表示N;  $Q^6$ 表示 $CR^{4e}$ ; 并且 $Q^7$ 表示 $CR^{4f}$ ; 或
- [0446]  $Q^5$ 表示N;  $Q^6$ 表示 $CR^{4e}$ ; 并且 $Q^7$ 表示N; 或
- [0447]  $Q^5$ 表示N;  $Q^6$ 表示N; 并且 $Q^7$ 表示 $CR^{4f}$ ; 或
- [0448]  $Q^5$ 表示N;  $Q^6$ 表示N; 并且 $Q^7$ 表示N;
- [0449]  $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{6g}$ 、 $R^{6h}$ 、 $R^{6i}$ 和 $R^{6j}$ 各自独立地表示氢, 卤素,  $C_{1-4}$ 烷基,  $-NR^{9a}R^{9b}$ 或被一个、两个或三个卤素原子取代的 $C_{1-4}$ 烷基;
- [0450]  $R^{9a}$ 和 $R^{9b}$ 各自独立地表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基;
- [0451] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
- [0452] 在一个实施例中, 本发明涉及具有式(I)的化合物, 其中
- [0453]  $R^1$ 表示氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;
- [0454]  $R^2$ 表示氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;
- [0455] Y表示 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$ ;
- [0456] Z表示 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{5i}-$ 、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 、 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 或 $-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ ;
- [0457]  $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $R^{5g}$ 、 $R^{5h}$ 和 $R^{5i}$ 各自独立地表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基;
- [0458] X表示 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{11}-$ ;
- [0459]  $R^{11}$ 表示氢、 $C_{1-4}$ 烷基或被一个选自由以下组成的组的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基:  $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基和 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ ;
- [0460] Ar表示稠合双环部分芳环系统, 其与芳环附接到连接基团Z, 其中稠合双环部分芳环系统选自(b-1)、(b-2)和(b-3)



- [0462] 其中环A是选自由以下组成的组的单环芳环: 吡啶基、嘧啶基、吡唑基和咪唑基;
- [0463] 其中环B是 $C_{5-6}$ 环烷基或含有一个或两个各自独立地选自O、S和N的杂原子的5至6元饱和杂环基;
- [0464] Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代: 卤素、氧代、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-NHR^{10}$ 、氰基、 $-CF_3$ 、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{1-4}$ 烷基和被一个 $C_{1-4}$ 烷氧基取代的 $C_{1-4}$ 烷基; 并且
- [0465] 在可能的情况下, Ar在一个N-原子上任选地被一个选自由以下组成的组的取代基取代:  $C_{1-4}$ 烷基;  $C_{3-6}$ 环烷基; 被一个、两个或三个卤素原子取代的 $C_{1-4}$ 烷基; 和被一个、两个或

三个卤素原子取代的C<sub>3-6</sub>环烷基；

[0466] R<sup>10</sup>表示-(C=O)-C<sub>1-4</sub>烷基；C<sub>3-6</sub>环烷基；R<sup>14</sup>；被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>3-6</sub>环烷基；卤素、-OH和-O-C<sub>1-4</sub>烷基；被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基；卤素、-OH和-O-C<sub>1-4</sub>烷基；或被一个选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基；C<sub>3-6</sub>环烷基和R<sup>14</sup>；

[0467] R<sup>14</sup>表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的苯基；卤素；

[0468] Het表示选自由以下组成的组的双环芳族杂环系统：(a-1)、(a-2)和(a-3)：

[0469] R<sup>3a</sup>、R<sup>3d</sup>和R<sup>3e</sup>各自独立地表示氢、卤素、-NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>3-6</sub>环烷基、-OH或-O-C<sub>1-4</sub>烷基；

[0470] R<sup>7a</sup>表示氢；

[0471] R<sup>7b</sup>表示氢、C<sub>3-6</sub>环烷基或C<sub>1-4</sub>烷基；

[0472] R<sup>4a</sup>、R<sup>4d</sup>、R<sup>4e</sup>、R<sup>4f</sup>和R<sup>4g</sup>各自独立地表示氢、卤素、-NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>或C<sub>1-4</sub>烷基；

[0473] R<sup>8a</sup>和R<sup>8b</sup>各自独立地表示氢或C<sub>1-4</sub>烷基；

[0474] Q<sup>1</sup>表示N或CR<sup>6a</sup>；

[0475] Q<sup>2</sup>表示N或CR<sup>6b</sup>；

[0476] Q<sup>8</sup>表示N或CR<sup>6g</sup>；

[0477] Q<sup>9</sup>表示N或CR<sup>6h</sup>；

[0478] Q<sup>10</sup>表示N或CR<sup>6i</sup>；

[0479] Q<sup>11</sup>表示N或CR<sup>6j</sup>；

[0480] Q<sup>5</sup>表示CR<sup>3d</sup>；Q<sup>6</sup>表示N；并且Q<sup>7</sup>表示CR<sup>4f</sup>；或

[0481] Q<sup>5</sup>表示CR<sup>3d</sup>；Q<sup>6</sup>表示CR<sup>4e</sup>；并且Q<sup>7</sup>表示N；或

[0482] Q<sup>5</sup>表示N；Q<sup>6</sup>表示CR<sup>4e</sup>；并且Q<sup>7</sup>表示CR<sup>4f</sup>；或

[0483] Q<sup>5</sup>表示N；Q<sup>6</sup>表示CR<sup>4e</sup>；并且Q<sup>7</sup>表示N；或

[0484] Q<sup>5</sup>表示N；Q<sup>6</sup>表示N；并且Q<sup>7</sup>表示CR<sup>4f</sup>；或

[0485] Q<sup>5</sup>表示N；Q<sup>6</sup>表示N；并且Q<sup>7</sup>表示N；

[0486] R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>6g</sup>、R<sup>6h</sup>、R<sup>6i</sup>和R<sup>6j</sup>各自独立地表示氢，卤素，C<sub>1-4</sub>烷基，-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>或被一个、两个或三个卤素原子取代的C<sub>1-4</sub>烷基；

[0487] R<sup>9a</sup>和R<sup>9b</sup>各自独立地表示氢或C<sub>1-4</sub>烷基；

[0488] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0489] 在一个实施例中，本发明涉及具有式(I)的化合物，其中

[0490] R<sup>1</sup>表示氢或-C(=O)-C<sub>1-4</sub>烷基；

[0491] R<sup>2</sup>表示氢或-C(=O)-C<sub>1-4</sub>烷基；

[0492] Y表示-CH<sub>2</sub>-或-CF<sub>2</sub>-；

[0493] Z表示-CH<sub>2</sub>-、-CHR<sup>5i</sup>-、-X-CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-、-CR<sup>5c</sup>=CR<sup>5d</sup>-、-CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-、-CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-X-、-C≡C-、-CR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>-CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-或-CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-CR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>-CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-；

[0494] R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>5c</sup>、R<sup>5d</sup>、R<sup>5e</sup>、R<sup>5f</sup>、R<sup>5g</sup>、R<sup>5h</sup>和R<sup>5i</sup>各自独立地表示氢或C<sub>1-4</sub>烷基；

[0495] X表示-O-、-S-或-NR<sup>11</sup>-；

[0496] R<sup>11</sup>表示氢、C<sub>1-4</sub>烷基或被一个选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基：-OH、-

O-C<sub>1-4</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH-C<sub>1-4</sub>烷基和-N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>;

[0497] Ar表示9元双环芳环系统,由与5元环耦合的6元环组成,含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S和N的杂原子,所述9元双环芳环通过5或6元环的环碳原子或5元环的环氮原子附接到分子的其余部分;

[0498] Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、氧代、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NH-C<sub>1-4</sub>烷基、-NHR<sup>10</sup>、氰基、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、-O-C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-4</sub>烷基和被一个C<sub>1-4</sub>烷氧基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;并且

[0499] 在可能的情况下,Ar在一个N-原子上任选地被一个选自由以下组成的组的取代基取代:C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>3-6</sub>环烷基;被一个、两个或三个卤素原子取代的C<sub>1-4</sub>烷基;和被一个、两个或三个卤素原子取代的C<sub>3-6</sub>环烷基;

[0500] R<sup>10</sup>表示-(C=O)-C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>3-6</sub>环烷基;R<sup>14</sup>;被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>3-6</sub>环烷基:卤素、-OH和-O-C<sub>1-4</sub>烷基;被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基:卤素、-OH和-O-C<sub>1-4</sub>烷基;或被一个选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基:C<sub>3-6</sub>环烷基和R<sup>14</sup>;

[0501] R<sup>14</sup>表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的苯基:卤素;

[0502] Het表示选自由以下组成的组的双环芳族杂环系统:(a-1)、(a-2)和(a-3):

[0503] R<sup>3a</sup>、R<sup>3d</sup>和R<sup>3e</sup>各自独立地表示氢、卤素、-NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>3-6</sub>环烷基、-OH或-O-C<sub>1-4</sub>烷基;

[0504] R<sup>7a</sup>表示氢;

[0505] R<sup>7b</sup>表示氢、C<sub>3-6</sub>环烷基或C<sub>1-4</sub>烷基;

[0506] R<sup>4a</sup>、R<sup>4d</sup>、R<sup>4e</sup>、R<sup>4f</sup>和R<sup>4g</sup>各自独立地表示氢、卤素、-NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>或C<sub>1-4</sub>烷基;

[0507] R<sup>8a</sup>和R<sup>8b</sup>各自独立地表示氢或C<sub>1-4</sub>烷基;

[0508] Q<sup>1</sup>表示N或CR<sup>6a</sup>;

[0509] Q<sup>2</sup>表示N或CR<sup>6b</sup>;

[0510] Q<sup>8</sup>表示N或CR<sup>6g</sup>;

[0511] Q<sup>9</sup>表示N或CR<sup>6h</sup>;

[0512] Q<sup>10</sup>表示N或CR<sup>6i</sup>;

[0513] Q<sup>11</sup>表示N或CR<sup>6j</sup>;

[0514] Q<sup>5</sup>表示CR<sup>3d</sup>;Q<sup>6</sup>表示N;并且Q<sup>7</sup>表示CR<sup>4f</sup>;或

[0515] Q<sup>5</sup>表示CR<sup>3d</sup>;Q<sup>6</sup>表示CR<sup>4e</sup>;并且Q<sup>7</sup>表示N;或

[0516] Q<sup>5</sup>表示N;Q<sup>6</sup>表示CR<sup>4e</sup>;并且Q<sup>7</sup>表示CR<sup>4f</sup>;或

[0517] Q<sup>5</sup>表示N;Q<sup>6</sup>表示CR<sup>4e</sup>;并且Q<sup>7</sup>表示N;或

[0518] Q<sup>5</sup>表示N;Q<sup>6</sup>表示N;并且Q<sup>7</sup>表示CR<sup>4f</sup>;或

[0519] Q<sup>5</sup>表示N;Q<sup>6</sup>表示N;并且Q<sup>7</sup>表示N;

[0520] R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>6g</sup>、R<sup>6h</sup>、R<sup>6i</sup>和R<sup>6j</sup>各自独立地表示氢,卤素,C<sub>1-4</sub>烷基,-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>或被一个、两个或三个卤素原子取代的C<sub>1-4</sub>烷基;

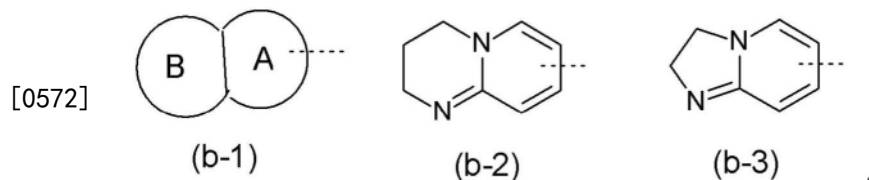
[0521] R<sup>9a</sup>和R<sup>9b</sup>各自独立地表示氢或C<sub>1-4</sub>烷基;

[0522] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

- [0523] 在一个实施例中,本发明涉及具有式(I)的化合物,其中
- [0524]  $R^1$ 表示氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;
- [0525]  $R^2$ 表示氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;
- [0526] Y表示 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$ ;
- [0527] Z表示 $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 或 $-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ ;
- [0528]  $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $R^{5g}$ 和 $R^{5h}$ 各自独立地表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基;
- [0529] X表示 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{11}-$ ;
- [0530]  $R^{11}$ 表示氢、 $C_{1-4}$ 烷基或被一个选自由以下组成的组的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基: $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基和 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ ;
- [0531] Ar表示由两个稠合的6元环组成的10元双环芳环系统,其中任选地1或2个环碳原子被氮原子替换;条件是当氮原子替换两个稠合的碳原子中的一个时,羰基基团存在于所述的双环芳环系统中;
- [0532] Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、氧代、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-NHR^{10}$ 、氰基、 $-CF_3$ 、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{1-4}$ 烷基和被一个 $C_{1-4}$ 烷氧基取代的 $C_{1-4}$ 烷基;并且
- [0533] 在可能的情况下,Ar在一个N-原子上任选地被一个选自由以下组成的组的取代基取代: $C_{1-4}$ 烷基; $C_{3-6}$ 环烷基;被一个、两个或三个卤素原子取代的 $C_{1-4}$ 烷基;和被一个、两个或三个卤素原子取代的 $C_{3-6}$ 环烷基;
- [0534]  $R^{10}$ 表示 $-(C=O)-C_{1-4}$ 烷基; $C_{3-6}$ 环烷基; $R^{14}$ ;被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的 $C_{3-6}$ 环烷基:卤素、 $-OH$ 和 $-O-C_{1-4}$ 烷基;被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基:卤素、 $-OH$ 和 $-O-C_{1-4}$ 烷基;或被一个选自由以下组成的组的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基: $C_{3-6}$ 环烷基和 $R^{14}$ ;
- [0535]  $R^{14}$ 表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的苯基:卤素;
- [0536] Het表示选自由以下组成的组的双环芳族杂环系统:(a-1)、(a-2)和(a-3):
- [0537]  $R^{3a}$ 、 $R^{3d}$ 和 $R^{3e}$ 各自独立地表示氢、卤素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-OH$ 或 $-O-C_{1-4}$ 烷基;
- [0538]  $R^{7a}$ 表示氢;
- [0539]  $R^{7b}$ 表示氢、 $C_{3-6}$ 环烷基或 $C_{1-4}$ 烷基;
- [0540]  $R^{4a}$ 、 $R^{4d}$ 、 $R^{4e}$ 、 $R^{4f}$ 和 $R^{4g}$ 各自独立地表示氢、卤素、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 或 $C_{1-4}$ 烷基;
- [0541]  $R^{8a}$ 和 $R^{8b}$ 各自独立地表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基;
- [0542]  $Q^1$ 表示N或 $CR^{6a}$ ;
- [0543]  $Q^2$ 表示N或 $CR^{6b}$ ;
- [0544]  $Q^8$ 表示N或 $CR^{6g}$ ;
- [0545]  $Q^9$ 表示N或 $CR^{6h}$ ;
- [0546]  $Q^{10}$ 表示N或 $CR^{6i}$ ;
- [0547]  $Q^{11}$ 表示N或 $CR^{6j}$ ;
- [0548]  $Q^5$ 表示 $CR^{3d}$ ;  $Q^6$ 表示N;并且 $Q^7$ 表示 $CR^{4f}$ ;或
- [0549]  $Q^5$ 表示 $CR^{3d}$ ;  $Q^6$ 表示 $CR^{4e}$ ;并且 $Q^7$ 表示N;或



- [0550]  $Q^5$ 表示N;  $Q^6$ 表示 $CR^{4e}$ ; 并且 $Q^7$ 表示 $CR^{4f}$ ; 或
- [0551]  $Q^5$ 表示N;  $Q^6$ 表示 $CR^{4e}$ ; 并且 $Q^7$ 表示N; 或
- [0552]  $Q^5$ 表示N;  $Q^6$ 表示N; 并且 $Q^7$ 表示 $CR^{4f}$ ; 或
- [0553]  $Q^5$ 表示N;  $Q^6$ 表示N; 并且 $Q^7$ 表示N;
- [0554]  $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{6g}$ 、 $R^{6h}$ 、 $R^{6i}$ 和 $R^{6j}$ 各自独立地表示氢, 卤素,  $C_{1-4}$ 烷基,  $-NR^{9a}R^{9b}$ 或被一个、两个或三个卤素原子取代的 $C_{1-4}$ 烷基;
- [0555]  $R^{9a}$ 和 $R^{9b}$ 各自独立地表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基;
- [0556] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
- [0557] 在一个实施例中, 本发明涉及具有式(I)的化合物, 其中
- [0558]  $R^1$ 表示氢;
- [0559]  $R^2$ 表示氢;
- [0560] Y表示 $-CH_2-$ ;
- [0561] Z表示 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{5i}-$ 、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 、 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 或 $-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ ;
- [0562]  $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $R^{5g}$ 、 $R^{5h}$ 和 $R^{5i}$ 各自独立地表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基;
- [0563] X表示 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{11}-$ ;
- [0564]  $R^{11}$ 表示氢、 $C_{1-4}$ 烷基或被一个选自由以下组成的组的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基:  $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基和 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ ;
- [0565] Ar表示单环芳环或双环系统;
- [0566] 其中单环芳环选自由以下组成的组: 吡啶基、嘧啶基、吡唑基和咪唑基;
- [0567] 其中双环系统是
- [0568] (i) 9元双环芳环系统, 由与5元环耦合的6元环组成, 含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S和N的杂原子, 所述9元双环芳环通过5或6元环的环碳原子或5元环的环氮原子附接到分子的其余部分; 或
- [0569] (ii) 由两个耦合的6元环组成的10元双环芳环系统, 其中任选地1或2个环碳原子被氮原子替换; 条件是当氮原子替换两个耦合的碳原子中的一个时, 羰基基团存在于所述的双环芳环系统中;
- [0570] 条件是在Ar表示10元双环芳环系统的情况下, Z仅表示 $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 或 $-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ ; 或
- [0571] (iii) 耦合双环部分芳环系统, 其与芳环附接到连接基团Z, 其中耦合双环部分芳环系统选自(b-1)、(b-2)和(b-3)



- [0573] 其中环A是选自由以下组成的组的单环芳环: 吡啶基、嘧啶基、吡唑基和咪唑基;
- [0574] 其中环B是 $C_{5-6}$ 环烷基或含有一个或两个各自独立地选自O、S和N的杂原子的5至6元饱和杂环基;
- [0575] Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成

的组的取代基取代:卤素、氧代、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NH-C<sub>1-4</sub>烷基、-NHR<sup>10</sup>、氰基、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、-O-C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-4</sub>烷基和被一个C<sub>1-4</sub>烷氧基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;并且

[0576] 在可能的情况下,Ar在一个N-原子上任选地被一个选自由以下组成的组的取代基取代:C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>3-6</sub>环烷基;被一个、两个或三个卤素原子取代的C<sub>1-4</sub>烷基;和被一个、两个或三个卤素原子取代的C<sub>3-6</sub>环烷基;

[0577] R<sup>10</sup>表示-(C=O)-C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>3-6</sub>环烷基;R<sup>13</sup>;R<sup>14</sup>;被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>3-6</sub>环烷基:卤素、-OH和-O-C<sub>1-4</sub>烷基;被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基:卤素、-OH和-O-C<sub>1-4</sub>烷基;或被一个选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基:C<sub>3-6</sub>环烷基、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>;

[0578] R<sup>13</sup>表示含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S、S(=O)<sub>p</sub>和N的杂原子的4至7元单环芳环;所述4至7元单环芳环任选地被一个或两个选自由以下组成的组的取代基取代:C<sub>1-4</sub>烷基;

[0579] p表示1或2;

[0580] R<sup>14</sup>表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的苯基:卤素;

[0581] Het表示双环芳族杂环系统(a-1);

[0582] R<sup>3a</sup>表示-NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>;

[0583] R<sup>7a</sup>表示氢;R<sup>7b</sup>表示氢;

[0584] R<sup>4a</sup>表示氢;

[0585] Q<sup>1</sup>表示CR<sup>6a</sup>;Q<sup>2</sup>表示CR<sup>6b</sup>;

[0586] R<sup>6a</sup>和R<sup>6b</sup>表示氢;

[0587] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0588] 在一个实施例中,本发明涉及具有式(I)的化合物,其中

[0589] R<sup>1</sup>表示氢或-C(=O)-C<sub>1-4</sub>烷基;

[0590] R<sup>2</sup>表示氢或-C(=O)-C<sub>1-4</sub>烷基;

[0591] Y表示-CH<sub>2</sub>-或-CF<sub>2</sub>-;

[0592] Z表示-CH<sub>2</sub>-、-X-CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-、-CR<sup>5c</sup>=CR<sup>5d</sup>-、-CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-、-CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-X-或-C≡C-;

[0593] R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>5c</sup>、R<sup>5d</sup>、R<sup>5e</sup>、R<sup>5f</sup>、R<sup>5g</sup>和R<sup>5h</sup>各自独立地表示氢或C<sub>1-4</sub>烷基;

[0594] X表示-O-、-S-或-NR<sup>11</sup>-;

[0595] R<sup>11</sup>表示氢、C<sub>1-4</sub>烷基或被一个选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基:-OH、-O-C<sub>1-4</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH-C<sub>1-4</sub>烷基和-N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>;

[0596] Ar表示选自吡啶基和咪唑基的单环芳环;

[0597] Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NH-C<sub>1-4</sub>烷基、-NHR<sup>10</sup>、氰基、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、-O-C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-4</sub>烷基和被一个C<sub>1-4</sub>烷氧基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;

[0598] R<sup>10</sup>表示-(C=O)-C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>3-6</sub>环烷基;R<sup>13</sup>;R<sup>14</sup>;被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>3-6</sub>环烷基:卤素、-OH和-O-C<sub>1-4</sub>烷基;被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基:卤素、-OH和-O-C<sub>1-4</sub>烷基;或被一个选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基:C<sub>3-6</sub>环烷基、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>;

[0599]  $R^{13}$ 表示含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S、S(=O)<sub>p</sub>和N的杂原子的4至7元单环芳环;所述4至7元单环芳环任选地被一个或两个选自由以下组成的组的取代基取代:  
 $C_{1-4}$ 烷基;

[0600] p表示1或2;

[0601]  $R^{14}$ 表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的苯基;卤素;

[0602] Het表示选自由以下组成的组的双环芳族杂环系统:(a-1)、(a-2)和(a-3):

[0603]  $R^{3a}$ 、 $R^{3d}$ 和 $R^{3e}$ 各自独立地表示氢、卤素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{3-6}$ 环烷基、-OH或- $O-C_{1-4}$ 烷基;

[0604]  $R^{7a}$ 表示氢;

[0605]  $R^{7b}$ 表示氢、 $C_{3-6}$ 环烷基或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0606]  $R^{4a}$ 、 $R^{4d}$ 、 $R^{4e}$ 、 $R^{4f}$ 和 $R^{4g}$ 各自独立地表示氢、卤素、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0607]  $R^{8a}$ 和 $R^{8b}$ 各自独立地表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0608]  $Q^1$ 表示N或 $CR^{6a}$ ;

[0609]  $Q^2$ 表示N或 $CR^{6b}$ ;

[0610]  $Q^8$ 表示N或 $CR^{6g}$ ;

[0611]  $Q^9$ 表示N或 $CR^{6h}$ ;

[0612]  $Q^{10}$ 表示N或 $CR^{6i}$ ;

[0613]  $Q^{11}$ 表示N或 $CR^{6j}$ ;

[0614]  $Q^5$ 表示 $CR^{3d}$ ;  $Q^6$ 表示N;并且 $Q^7$ 表示 $CR^{4f}$ ;或

[0615]  $Q^5$ 表示 $CR^{3d}$ ;  $Q^6$ 表示 $CR^{4e}$ ;并且 $Q^7$ 表示N;或

[0616]  $Q^5$ 表示N;  $Q^6$ 表示 $CR^{4e}$ ;并且 $Q^7$ 表示 $CR^{4f}$ ;或

[0617]  $Q^5$ 表示N;  $Q^6$ 表示 $CR^{4e}$ ;并且 $Q^7$ 表示N;或

[0618]  $Q^5$ 表示N;  $Q^6$ 表示N;并且 $Q^7$ 表示 $CR^{4f}$ ;或

[0619]  $Q^5$ 表示N;  $Q^6$ 表示N;并且 $Q^7$ 表示N;

[0620]  $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{6g}$ 、 $R^{6h}$ 、 $R^{6i}$ 和 $R^{6j}$ 各自独立地表示氢,卤素, $C_{1-4}$ 烷基, $-NR^{9a}R^{9b}$ 或被一个、两个或三个卤素原子取代的 $C_{1-4}$ 烷基;

[0621]  $R^{9a}$ 和 $R^{9b}$ 各自独立地表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0622] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0623] 在一个实施例中,本发明涉及具有式(I)的化合物,其中

[0624]  $R^1$ 表示氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;

[0625]  $R^2$ 表示氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;

[0626] Y表示 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$ ;

[0627] Z表示 $-CH_2-$ 、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 、 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ 或 $-C\equiv C-$ ;

[0628]  $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $R^{5g}$ 和 $R^{5h}$ 各自独立地表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0629] X表示 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{11}-$ ;

[0630]  $R^{11}$ 表示氢、 $C_{1-4}$ 烷基或被一个选自由以下组成的组的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基: $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基和 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ ;

[0631] Ar表示9元双环芳环系统,由与5元环耦合的6元环组成,含有一个、两个或三个各

自独立地选自O、S和N的杂原子,所述9元双环芳环通过5或6元环的环碳原子或5元环的环氮原子附接到分子的其余部分;

[0632] Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NH-C<sub>1-4</sub>烷基、-NHR<sup>10</sup>、氰基、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、-O-C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-4</sub>烷基和被一个C<sub>1-4</sub>烷氧基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;并且

[0633] 在可能的情况下,Ar在一个N-原子上任选地被一个选自由以下组成的组的取代基取代:C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>3-6</sub>环烷基;被一个、两个或三个卤素原子取代的C<sub>1-4</sub>烷基;和被一个、两个或三个卤素原子取代的C<sub>3-6</sub>环烷基;

[0634] R<sup>10</sup>表示-(C=O)-C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>3-6</sub>环烷基;R<sup>13</sup>;R<sup>14</sup>;被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>3-6</sub>环烷基:卤素、-OH和-O-C<sub>1-4</sub>烷基;被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基:卤素、-OH和-O-C<sub>1-4</sub>烷基;或被一个选自由以下组成的组的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基:C<sub>3-6</sub>环烷基、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>;

[0635] R<sup>13</sup>表示含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S、S(=O)<sub>p</sub>和N的杂原子的4至7元单环芳环;所述4至7元单环芳环任选地被一个或两个选自由以下组成的组的取代基取代:C<sub>1-4</sub>烷基;

[0636] p表示1或2;

[0637] R<sup>14</sup>表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的苯基:卤素;

[0638] Het表示选自由以下组成的组的双环芳族杂环系统:(a-1)、(a-2)和(a-3):

[0639] R<sup>3a</sup>、R<sup>3d</sup>和R<sup>3e</sup>各自独立地表示氢、卤素、-NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>3-6</sub>环烷基、-OH或-O-C<sub>1-4</sub>烷基;

[0640] R<sup>7a</sup>表示氢;

[0641] R<sup>7b</sup>表示氢、C<sub>3-6</sub>环烷基或C<sub>1-4</sub>烷基;

[0642] R<sup>4a</sup>、R<sup>4d</sup>、R<sup>4e</sup>、R<sup>4f</sup>和R<sup>4g</sup>各自独立地表示氢、卤素、-NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>或C<sub>1-4</sub>烷基;

[0643] R<sup>8a</sup>和R<sup>8b</sup>各自独立地表示氢或C<sub>1-4</sub>烷基;

[0644] Q<sup>1</sup>表示N或CR<sup>6a</sup>;

[0645] Q<sup>2</sup>表示N或CR<sup>6b</sup>;

[0646] Q<sup>8</sup>表示N或CR<sup>6g</sup>;

[0647] Q<sup>9</sup>表示N或CR<sup>6h</sup>;

[0648] Q<sup>10</sup>表示N或CR<sup>6i</sup>;

[0649] Q<sup>11</sup>表示N或CR<sup>6j</sup>;

[0650] Q<sup>5</sup>表示CR<sup>3d</sup>;Q<sup>6</sup>表示N;并且Q<sup>7</sup>表示CR<sup>4f</sup>;或

[0651] Q<sup>5</sup>表示CR<sup>3d</sup>;Q<sup>6</sup>表示CR<sup>4e</sup>;并且Q<sup>7</sup>表示N;或

[0652] Q<sup>5</sup>表示N;Q<sup>6</sup>表示CR<sup>4e</sup>;并且Q<sup>7</sup>表示CR<sup>4f</sup>;或

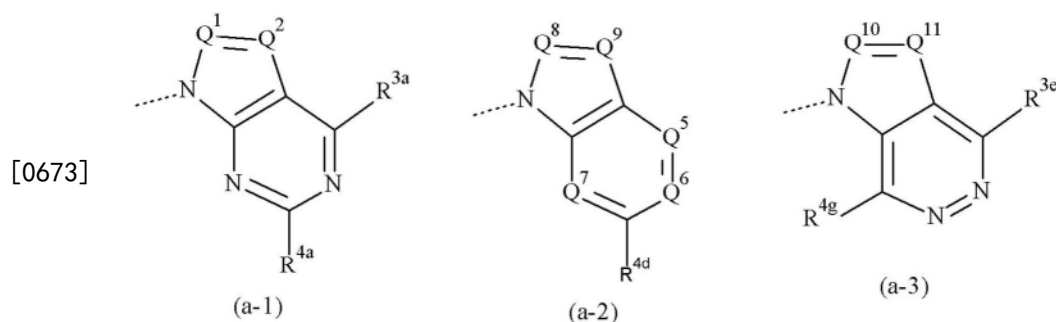
[0653] Q<sup>5</sup>表示N;Q<sup>6</sup>表示CR<sup>4e</sup>;并且Q<sup>7</sup>表示N;或

[0654] Q<sup>5</sup>表示N;Q<sup>6</sup>表示N;并且Q<sup>7</sup>表示CR<sup>4f</sup>;或

[0655] Q<sup>5</sup>表示N;Q<sup>6</sup>表示N;并且Q<sup>7</sup>表示N;

[0656] R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>6g</sup>、R<sup>6h</sup>、R<sup>6i</sup>和R<sup>6j</sup>各自独立地表示氢,卤素,C<sub>1-4</sub>烷基,-NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>或被一个、两个或三个卤素原子取代的C<sub>1-4</sub>烷基;

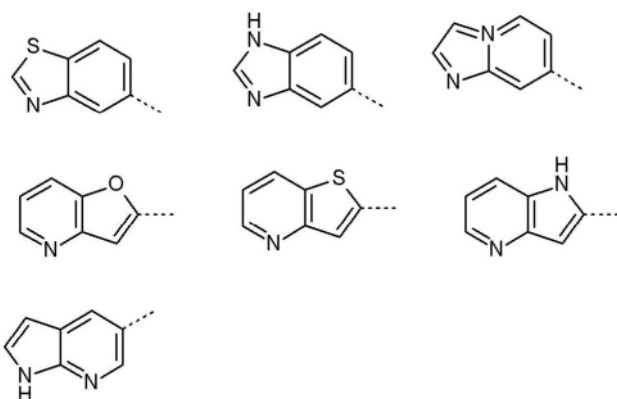
- [0657]  $R^{9a}$ 和 $R^{9b}$ 各自独立地表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基；
- [0658] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
- [0659] 在一个实施例中，本发明涉及具有式(I)的化合物，其中
- [0660]  $R^1$ 表示氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；
- [0661]  $R^2$ 表示氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；
- [0662] Y表示 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$ ；
- [0663] Z表示 $-CH_2-$ 、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 、 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ 或 $-C\equiv C-$ ；
- [0664]  $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 和 $R^{5h}$ 各自独立地表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基；
- [0665] X表示 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{11}-$ ；
- [0666]  $R^{11}$ 表示氢、 $C_{1-4}$ 烷基或被一个选自以下组成的组的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基： $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基和 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ ；
- [0667] Ar表示选自吡啶基和咪唑基的单环芳环；或
- [0668] 9元双环芳环系统，由与5元环稠合的6元环组成，含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S和N的杂原子，所述9元双环芳环通过5或6元环的环碳原子或5元环的环氮原子附接到分子的其余部分；
- [0669] Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自以下组成的组的取代基取代：卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-NHR^{10}$ 、氰基、 $-CF_3$ 、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{1-4}$ 烷基和被一个 $C_{1-4}$ 烷氧基取代的 $C_{1-4}$ 烷基；并且
- [0670] 在可能的情况下，Ar在一个N-原子上任选地被一个选自以下组成的组的取代基取代： $C_{1-4}$ 烷基； $C_{3-6}$ 环烷基；被一个、两个或三个卤素原子取代的 $C_{1-4}$ 烷基；和被一个、两个或三个卤素原子取代的 $C_{3-6}$ 环烷基；
- [0671]  $R^{10}$ 表示 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基； $C_{3-6}$ 环烷基；被一个、两个或三个各自独立地选自以下组成的组的取代基取代的 $C_{3-6}$ 环烷基：卤素、 $-OH$ 和 $-O-C_{1-4}$ 烷基；被一个、两个或三个各自独立地选自以下组成的组的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基：卤素、 $-OH$ 和 $-O-C_{1-4}$ 烷基；或被一个 $C_{3-6}$ 环烷基取代的 $C_{1-4}$ 烷基；
- [0672] Het表示选自以下组成的组的双环芳族杂环系统：(a-1)、(a-2)和(a-3)：



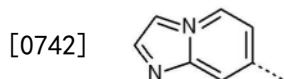
- [0674]  $R^{3a}$ 、 $R^{3d}$ 和 $R^{3e}$ 各自独立地表示氢、卤素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-OH$ 或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；
- [0675]  $R^{7a}$ 表示氢；
- [0676]  $R^{7b}$ 表示氢、 $C_{3-6}$ 环烷基或 $C_{1-4}$ 烷基；
- [0677]  $R^{4a}$ 、 $R^{4d}$ 、 $R^{4e}$ 、 $R^{4f}$ 和 $R^{4g}$ 各自独立地表示氢、卤素、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 或 $C_{1-4}$ 烷基；
- [0678]  $R^{8a}$ 和 $R^{8b}$ 各自独立地表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基；

- [0679]  $Q^1$ 表示 $CR^{6a}$ ;
- [0680]  $Q^2$ 表示 $CR^{6b}$ ;
- [0681]  $Q^8$ 表示 $CR^{6g}$ ;
- [0682]  $Q^9$ 表示 $CR^{6h}$ ;
- [0683]  $Q^{10}$ 表示 $CR^{6i}$ ;
- [0684]  $Q^{11}$ 表示 $CR^{6j}$ ;
- [0685]  $Q^5$ 表示 $CR^{3d}$ ;  $Q^6$ 表示N; 并且 $Q^7$ 表示 $CR^{4f}$ ; 或
- [0686]  $Q^5$ 表示 $CR^{3d}$ ;  $Q^6$ 表示 $CR^{4e}$ ; 并且 $Q^7$ 表示N; 或
- [0687]  $Q^5$ 表示N;  $Q^6$ 表示 $CR^{4e}$ ; 并且 $Q^7$ 表示 $CR^{4f}$ ; 或
- [0688]  $Q^5$ 表示N;  $Q^6$ 表示 $CR^{4e}$ ; 并且 $Q^7$ 表示N; 或
- [0689]  $Q^5$ 表示N;  $Q^6$ 表示N; 并且 $Q^7$ 表示 $CR^{4f}$ ; 或
- [0690]  $Q^5$ 表示N;  $Q^6$ 表示N; 并且 $Q^7$ 表示N;
- [0691]  $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{6g}$ 、 $R^{6h}$ 、 $R^{6i}$ 和 $R^{6j}$ 各自独立地表示氢, 卤素,  $C_{1-4}$ 烷基,  $-NR^{9a}R^{9b}$ 或被一个、两个或三个卤素原子取代的 $C_{1-4}$ 烷基;
- [0692]  $R^{9a}$ 和 $R^{9b}$ 各自独立地表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基;
- [0693] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
- [0694] 在一个实施例中, 本发明涉及具有式(I)的化合物, 其中
- [0695]  $R^1$ 表示氢;
- [0696]  $R^2$ 表示氢;
- [0697] Y表示 $-CH_2-$ ;
- [0698] Z表示 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 或 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ ;
- [0699]  $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $R^{5g}$ 和 $R^{5h}$ 表示氢;
- [0700] X表示 $-O-$ ;
- [0701] Ar表示选自吡啶基和咪唑基的单环芳环; 或
- [0702] 9元双环芳环系统, 由与5元环稠合的6元环组成, 含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S和N的杂原子, 所述9元双环芳环通过5或6元环的环碳原子附接到分子的其余部分;
- [0703] Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代: 卤素、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基和 $C_{1-4}$ 烷基; 并且
- [0704] 在可能的情况下, Ar在一个N-原子上任选地被一个选自由以下组成的组的取代基取代:  $C_{1-4}$ 烷基;
- [0705] Het表示(a-1);
- [0706]  $R^{3a}$ 表示卤素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 或 $-O-C_{1-4}$ 烷基;
- [0707]  $R^{7a}$ 表示氢;
- [0708]  $R^{7b}$ 表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基;
- [0709]  $R^{4a}$ 表示氢;
- [0710]  $Q^1$ 表示 $CR^{6a}$ ;
- [0711]  $Q^2$ 表示 $CR^{6b}$ ;
- [0712]  $R^{6a}$ 和 $R^{6b}$ 表示氢或卤素;

- [0713] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
- [0714] 在一个实施例中,本发明涉及具有式(I)的化合物,其中
- [0715]  $R^1$ 表示氢;
- [0716]  $R^2$ 表示氢;
- [0717] Y表示 $-\text{CH}_2-$ ;
- [0718] Z表示 $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ 、 $-\text{CR}^{5c}=\text{CR}^{5d}-$ 或 $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ ;
- [0719]  $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $R^{5g}$ 和 $R^{5h}$ 表示氢;
- [0720] X表示 $-\text{O}-$ ;
- [0721] Ar表示选自吡啶基和咪唑基的单环芳环;或
- [0722] 选自由以下组成的组的9元双环芳环系统



- [0723]
- [0724] Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基和 $\text{C}_{1-4}$ 烷基;并且
- [0725] 在可能的情况下,Ar在一个N-原子上任选地被一个选自由以下组成的组的取代基取代: $\text{C}_{1-4}$ 烷基;
- [0726] Het表示(a-1);
- [0727]  $R^{3a}$ 表示卤素、 $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ 或 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基;
- [0728]  $R^{7a}$ 表示氢;
- [0729]  $R^{7b}$ 表示氢或 $\text{C}_{1-4}$ 烷基;
- [0730]  $R^{4a}$ 表示氢;
- [0731]  $Q^1$ 表示 $\text{CR}^{6a}$ ;
- [0732]  $Q^2$ 表示 $\text{CR}^{6b}$ ;
- [0733]  $R^{6a}$ 和 $R^{6b}$ 表示氢或卤素;
- [0734] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
- [0735] 在一个实施例中,本发明涉及具有式(I)的化合物,其中
- [0736]  $R^1$ 表示氢;
- [0737]  $R^2$ 表示氢;
- [0738] Y表示 $-\text{CH}_2-$ ;
- [0739] Z表示 $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ ;
- [0740]  $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $R^{5g}$ 和 $R^{5h}$ 表示氢;
- [0741] Ar表示



[0743] Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基和 $\text{C}_{1-4}$ 烷基；

[0744] Het表示(a-1)；

[0745]  $\text{R}^{3a}$ 表示 $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ ；

[0746]  $\text{R}^{7a}$ 表示氢；

[0747]  $\text{R}^{7b}$ 表示氢；

[0748]  $\text{R}^{4a}$ 表示氢；

[0749]  $\text{Q}^1$ 表示 $\text{CR}^{6a}$ ；

[0750]  $\text{Q}^2$ 表示 $\text{CR}^{6b}$ ；

[0751]  $\text{R}^{6a}$ 和 $\text{R}^{6b}$ 表示氢；

[0752] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0753] 在一个实施例中，本发明涉及具有式(I)的化合物，其中

[0754]  $\text{R}^1$ 表示氢；

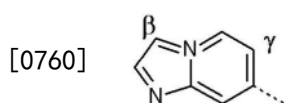
[0755]  $\text{R}^2$ 表示氢；

[0756] Y表示 $-\text{CH}_2-$ ；

[0757] Z表示 $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ ；

[0758]  $\text{R}^{5e}$ 、 $\text{R}^{5f}$ 、 $\text{R}^{5g}$ 和 $\text{R}^{5h}$ 表示氢；

[0759] Ar表示



[0761] 其中Ar在由 $\beta$ 表示的位置上被 $\text{C}_{1-4}$ 烷基取代；

[0762] 其中Ar在由 $\gamma$ 表示的位置上任选地被卤素取代；

[0763] Het表示(a-1)；

[0764]  $\text{R}^{3a}$ 表示 $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ ；

[0765]  $\text{R}^{7a}$ 表示氢；

[0766]  $\text{R}^{7b}$ 表示氢；

[0767]  $\text{R}^{4a}$ 表示氢；

[0768]  $\text{Q}^1$ 表示 $\text{CR}^{6a}$ ；

[0769]  $\text{Q}^2$ 表示 $\text{CR}^{6b}$ ；

[0770]  $\text{R}^{6a}$ 和 $\text{R}^{6b}$ 表示氢；

[0771] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0772] 在一个实施例中，本发明涉及具有式(I)的化合物，其中

[0773]  $\text{R}^1$ 表示氢； $\text{R}^2$ 表示氢；

[0774] Y表示 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CF}_2-$ ；

[0775] Z表示 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ 、 $-\text{CR}^{5c}=\text{CR}^{5d}-$ 、 $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ 、 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{X}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ；

[0776]  $\text{R}^{5a}$ 、 $\text{R}^{5b}$ 、 $\text{R}^{5c}$ 、 $\text{R}^{5d}$ 、 $\text{R}^{5e}$ 、 $\text{R}^{5f}$ 、 $\text{R}^{5g}$ 和 $\text{R}^{5h}$ 各自独立地表示氢或 $\text{C}_{1-4}$ 烷基；

[0777] X表示 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{NR}^{11}-$ ；



[0778]  $R^{11}$ 表示氢、 $C_{1-4}$ 烷基或被一个选自由以下组成的组的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基：-OH、-O- $C_{1-4}$ 烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH- $C_{1-4}$ 烷基和-N( $C_{1-4}$ 烷基)<sub>2</sub>；

[0779] Ar表示选自吡啶基和咪唑基的单环芳环；或

[0780] 9元双环芳环系统，由与5元环稠合的6元环组成，含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S和N的杂原子，所述9元双环芳环通过5或6元环的环碳原子或5元环的环氮原子附接到分子的其余部分；

[0781] Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NH- $C_{1-4}$ 烷基、-NHR<sup>10</sup>、氰基、-CF<sub>3</sub>、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、-O- $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{1-4}$ 烷基和被一个 $C_{1-4}$ 烷氧基取代的 $C_{1-4}$ 烷基；并且

[0782] 在可能的情况下，Ar在一个N-原子上任选地被一个选自由以下组成的组的取代基取代： $C_{1-4}$ 烷基； $C_{3-6}$ 环烷基；被一个、两个或三个卤素原子取代的 $C_{1-4}$ 烷基；和被一个、两个或三个卤素原子取代的 $C_{3-6}$ 环烷基；

[0783]  $R^{10}$ 表示-(C=O)- $C_{1-4}$ 烷基； $C_{3-6}$ 环烷基； $R^{13}$ 、 $R^{14}$ ；被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的 $C_{3-6}$ 环烷基：卤素、-OH和-O- $C_{1-4}$ 烷基；被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基：卤素、-OH和-O- $C_{1-4}$ 烷基；或被一个选自由以下组成的组的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基： $C_{3-6}$ 环烷基、 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ ；

[0784]  $R^{13}$ 表示含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S、S(=O)<sub>p</sub>和N的杂原子的4至7元单环芳环；所述4至7元单环芳环任选地被一个或两个选自由以下组成的组的取代基取代： $C_{1-4}$ 烷基；

[0785] p表示1或2；

[0786]  $R^{14}$ 表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的苯基：卤素；

[0787] Het表示选自由以下组成的组的双环芳族杂环系统：(a-1)、(a-2)和(a-3)；

[0788]  $R^{3a}$ 、 $R^{3d}$ 和 $R^{3e}$ 各自独立地表示氢、卤素、-NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{3-6}$ 环烷基、-OH或-O- $C_{1-4}$ 烷基；

[0789]  $R^{7a}$ 表示氢；

[0790]  $R^{7b}$ 表示氢、 $C_{3-6}$ 环烷基或 $C_{1-4}$ 烷基；

[0791]  $R^{4a}$ 、 $R^{4d}$ 、 $R^{4e}$ 、 $R^{4f}$ 和 $R^{4g}$ 各自独立地表示氢、卤素、-NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>或 $C_{1-4}$ 烷基；

[0792]  $R^{8a}$ 和 $R^{8b}$ 各自独立地表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基；

[0793]  $Q^1$ 表示N或CR<sup>6a</sup>；

[0794]  $Q^2$ 表示N或CR<sup>6b</sup>；

[0795]  $Q^8$ 表示N或CR<sup>6g</sup>；

[0796]  $Q^9$ 表示N或CR<sup>6h</sup>；

[0797]  $Q^{10}$ 表示N或CR<sup>6i</sup>；

[0798]  $Q^{11}$ 表示N或CR<sup>6j</sup>；

[0799]  $Q^5$ 表示CR<sup>3d</sup>； $Q^6$ 表示N；并且 $Q^7$ 表示CR<sup>4f</sup>；或

[0800]  $Q^5$ 表示CR<sup>3d</sup>； $Q^6$ 表示CR<sup>4e</sup>；并且 $Q^7$ 表示N；或

[0801]  $Q^5$ 表示N； $Q^6$ 表示CR<sup>4e</sup>；并且 $Q^7$ 表示CR<sup>4f</sup>；或

[0802]  $Q^5$ 表示N； $Q^6$ 表示CR<sup>4e</sup>；并且 $Q^7$ 表示N；或

- [0803]  $Q^5$ 表示N; $Q^6$ 表示N;并且 $Q^7$ 表示 $CR^{4f}$ ;或
- [0804]  $Q^5$ 表示N; $Q^6$ 表示N;并且 $Q^7$ 表示N;
- [0805]  $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{6g}$ 、 $R^{6h}$ 、 $R^{6i}$ 和 $R^{6j}$ 各自独立地表示氢,卤素, $C_{1-4}$ 烷基,  $-NR^{9a}R^{9b}$ 或被一个、两个或三个卤素原子取代的 $C_{1-4}$ 烷基;
- [0806]  $R^{9a}$ 和 $R^{9b}$ 各自独立地表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基;
- [0807] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
- [0808] 在一个实施例中,本发明涉及具有式(I)的化合物,其中
- [0809]  $R^1$ 表示氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;
- [0810]  $R^2$ 表示氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;
- [0811] Y表示 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$ ;
- [0812] Z表示 $-CH_2-$ 、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 、 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ 或 $-C\equiv C-$ ;
- [0813]  $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $R^{5g}$ 和 $R^{5h}$ 各自独立地表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基;
- [0814] X表示 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{11}-$ ;
- [0815]  $R^{11}$ 表示氢、 $C_{1-4}$ 烷基或被一个选自由以下组成的组的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基: $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基和 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ ;
- [0816] Ar表示选自吡啶基和咪唑基的单环芳环;或
- [0817] 9元双环芳环系统,由与5元环耦合的6元环组成,含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S和N的杂原子,所述9元双环芳环通过5或6元环的环碳原子或5元环的环氮原子附接到分子的其余部分;
- [0818] Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-NHR^{10}$ 、氰基、 $-CF_3$ 、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{1-4}$ 烷基和被一个 $C_{1-4}$ 烷氧基取代的 $C_{1-4}$ 烷基;并且
- [0819] 在可能的情况下,Ar在一个N-原子上任选地被一个选自由以下组成的组的取代基取代: $C_{1-4}$ 烷基; $C_{3-6}$ 环烷基;被一个、两个或三个卤素原子取代的 $C_{1-4}$ 烷基;和被一个、两个或三个卤素原子取代的 $C_{3-6}$ 环烷基;
- [0820]  $R^{10}$ 表示 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基; $C_{3-6}$ 环烷基; $R^{13}$ 、 $R^{14}$ ;被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的 $C_{3-6}$ 环烷基:卤素、 $-OH$ 和 $-O-C_{1-4}$ 烷基;被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基:卤素、 $-OH$ 和 $-O-C_{1-4}$ 烷基;或被一个选自由以下组成的组的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基: $C_{3-6}$ 环烷基、 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ ;
- [0821]  $R^{13}$ 表示含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S、 $S(=O)_p$ 和N的杂原子的4至7元单环芳环;所述4至7元单环芳环任选地被一个或两个选自由以下组成的组的取代基取代: $C_{1-4}$ 烷基;
- [0822] p表示1或2;
- [0823]  $R^{14}$ 表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的苯基:卤素;
- [0824] Het表示(a-1);
- [0825]  $R^{3a}$ 表示氢、卤素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-OH$ 或 $-O-C_{1-4}$ 烷基;
- [0826]  $R^{7a}$ 表示氢;
- [0827]  $R^{7b}$ 表示氢、 $C_{3-6}$ 环烷基或 $C_{1-4}$ 烷基;

- [0828]  $R^{4a}$ 表示氢、卤素、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 或 $C_{1-4}$ 烷基；
- [0829]  $R^{8a}$ 和 $R^{8b}$ 各自独立地表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基；
- [0830]  $Q^1$ 表示N或 $CR^{6a}$ ；
- [0831]  $Q^2$ 表示N或 $CR^{6b}$ ；
- [0832]  $R^{6a}$ 和 $R^{6b}$ 各自独立地表示氢，卤素， $C_{1-4}$ 烷基， $-NR^{9a}R^{9b}$ 或被一个、两个或三个卤素原子取代的 $C_{1-4}$ 烷基；
- [0833]  $R^{9a}$ 和 $R^{9b}$ 各自独立地表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基；
- [0834] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
- [0835] 本发明的另一个实施例涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组，其中以下限制中的一者或多者适用：
- [0836] (i)  $R^1$ 和 $R^2$ 表示氢；
- [0837] (ii) Y表示 $-CH_2-$ ；
- [0838] (iii) Z表示 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 或 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ ；
- [0839] (iv)  $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $R^{5g}$ 和 $R^{5h}$ 表示氢；
- [0840] (v) X表示 $-O-$ ；
- [0841] (vi) Ar表示选自吡啶基和咪唑基的单环芳环；或9元双环芳环系统，由与5元环稠合的6元环组成，含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S和N的杂原子，所述9元双环芳环通过5或6元环的环碳原子附接到分子的其余部分；
- [0842] Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤素、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基和 $C_{1-4}$ 烷基；并且
- [0843] 在可能的情况下，Ar在一个N-原子上任选地被一个选自由以下组成的组的取代基取代： $C_{1-4}$ 烷基；
- [0844] (vii) Het表示(a-1)；
- [0845] (viii)  $R^{3a}$ 表示卤素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；
- [0846] (ix)  $R^{7a}$ 表示氢； $R^{7b}$ 表示氢或 $C_{1-4}$ 烷基；
- [0847] (x)  $R^{4a}$ 表示氢；
- [0848] (xi)  $Q^1$ 表示 $CR^{6a}$ ； $Q^2$ 表示 $CR^{6b}$ ；
- [0849] (xii)  $R^{6a}$ 和 $R^{6b}$ 表示氢或卤素。
- [0850] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组，其中
- [0851]  $R^1$ 和 $R^2$ 表示氢；
- [0852] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组，其中
- [0853]  $R^1$ 表示 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基； $R^2$ 表示 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基。
- [0854] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组，其中Y表示 $-CH_2-$ 。
- [0855] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组，其中 $Q^1$ 和 $Q^2$ 中的最多一个表示N。

[0856] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 $Q^1$ 表示 $CR^{6a}$ ;并且 $Q^2$ 表示 $CR^{6b}$ ;具体地其中 $Q^1$ 表示CH;并且 $Q^2$ 表示CH。

[0857] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Het表示(a-1)。

[0858] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Het表示(a-1); $Q^1$ 表示 $CR^{6a}$ ;并且 $Q^2$ 表示 $CR^{6b}$ ;具体地其中 $Q^1$ 表示CH;并且 $Q^2$ 表示CH。

[0859] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[0860]  $Q^5$ 表示 $CR^{3d}$ ;  $Q^6$ 表示N;并且 $Q^7$ 表示 $CR^{4f}$ ;或

[0861]  $Q^5$ 表示 $CR^{3d}$ ;  $Q^6$ 表示 $CR^{4e}$ ;并且 $Q^7$ 表示N;或

[0862]  $Q^5$ 表示N;  $Q^6$ 表示 $CR^{4e}$ ;并且 $Q^7$ 表示 $CR^{4f}$ ;或

[0863]  $Q^5$ 表示N;  $Q^6$ 表示 $CR^{4e}$ ;并且 $Q^7$ 表示N。

[0864] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Het表示选自由以下组成的组的双环芳族杂环系统:(a-1)和(a-2)。

[0865] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Het表示具有式(a-1)的双环芳族杂环系统。

[0866] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[0867] Het表示具有式(a-1)的双环芳族杂环系统;

[0868]  $R^1$ 和 $R^2$ 表示氢;并且

[0869]  $R^{10}$ 表示-(C=O)- $C_{1-4}$ 烷基; $C_{3-6}$ 环烷基;被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的 $C_{3-6}$ 环烷基:卤素、-OH和-O- $C_{1-4}$ 烷基;被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基:卤素、-OH和-O- $C_{1-4}$ 烷基;或被一个 $C_{3-6}$ 环烷基取代的 $C_{1-4}$ 烷基。

[0870] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[0871]  $R^{10}$ 表示-(C=O)- $C_{1-4}$ 烷基; $C_{3-6}$ 环烷基;被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的 $C_{3-6}$ 环烷基:卤素、-OH和-O- $C_{1-4}$ 烷基;被一个、两个或三个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基:卤素、-OH和-O- $C_{1-4}$ 烷基;或被一个 $C_{3-6}$ 环烷基取代的 $C_{1-4}$ 烷基。

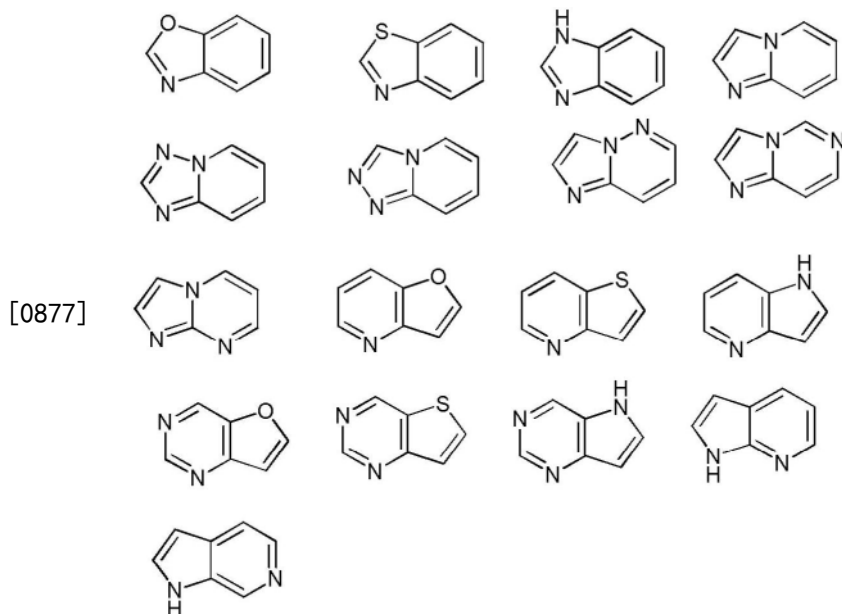
[0872] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[0873]  $R^{3a}$ 、 $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 表示氢、卤素、- $NR^{7a}R^{7b}$ 或-O- $C_{1-4}$ 烷基;具体地, $R^{3a}$ 、 $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 表示卤素、- $NR^{7a}R^{7b}$ 或-O- $C_{1-4}$ 烷基;

[0874]  $R^{4a}$ 、 $R^{4d}$ 、 $R^{4e}$ 、 $R^{4f}$ 和 $R^{4g}$ 表示氢。

[0875] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar表示如任何其他实施例中所定义的单环芳环,或Ar表示根据定义(i)或(ii)的双环系统。

[0876] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar表示选自吡啶基和咪唑基的单环芳环;或选自由以下组成的组的9元双环芳环系统

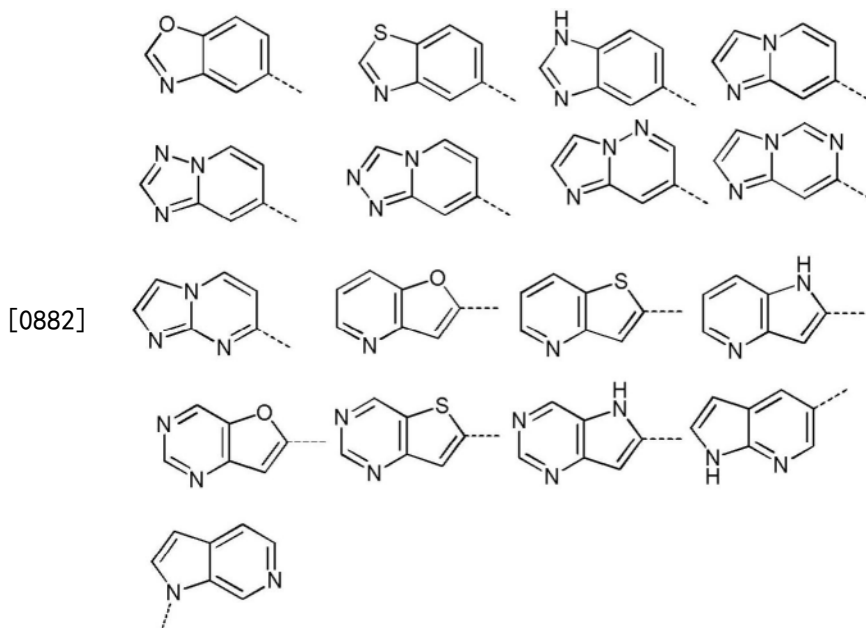


[0878] 所述9元双环芳环通过5或6元环的环碳原子或5元环的环氮原子附接到分子的其余部分;

[0879] 其中Ar任选地根据任何实施例被取代。

[0880] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

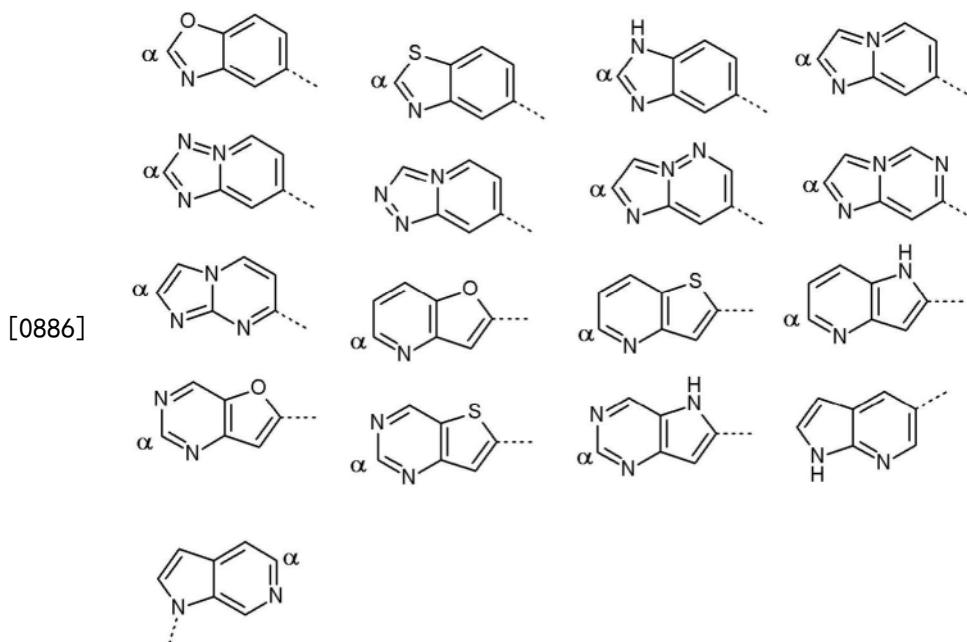
[0881] Ar表示选自2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-咪唑-4-基和1H-咪唑-5-基的单环芳环;或选自由以下组成的组的9元双环芳环系统



[0883] 其中Ar任选地根据任何实施例被取代。

[0884] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[0885] Ar表示选自2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-咪唑-4-基和1H-咪唑-5-基的单环芳环;或选自由以下组成的组的9元双环芳环系统



[0887] 其中Ar在由α (如果有的话) 指示的位置上被-NH<sub>2</sub>、-NH-C<sub>1-4</sub>烷基或-NHR<sup>10</sup>取代;并且其中Ar任选地被选自任何其他实施例中Ar上的取代基列表中的取代基取代。

[0888] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar表示选自吡啶基和咪唑基的单环芳环;具体地2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-咪唑-4-基或1H-咪唑-5-基;

[0889] 其中Ar任选地根据任何实施例被取代。

[0890] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合

物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar表示选自以下组成的组的单环芳环:吡啶基、嘧啶基、吡唑基和咪唑基;

[0891] 其中Ar任选地根据任何实施例被取代。

[0892] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[0893] Ar表示双环系统;

[0894] 其中Ar任选地根据任何实施例被取代。

[0895] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar表示

[0896] 9元双环芳环系统,由与5元环稠合的6元环组成,含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S和N的杂原子,所述9元双环芳环通过5或6元环的环碳原子或5元环的环氮原子附接到分子的其余部分;

[0897] 其中Ar任选地根据任何实施例被取代。

[0898] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar表示

[0899] 由两个稠合的6元环组成的10元双环芳环系统,其中任选地1或2个环碳原子被氮原子替换;条件是当氮原子替换两个稠合的碳原子中的一个时,羰基基团存在于所述的双环芳环系统中;

[0900] 条件是在Ar表示10元双环芳环系统的情况下,Z仅表示 $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 或 $-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ ;

[0901] 其中Ar任选地根据任何实施例被取代。

[0902] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar表示

[0903] 9元双环芳环系统,由与5元环稠合的6元环组成,含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S和N的杂原子,所述9元双环芳环通过5或6元环的环碳原子或5元环的环氮原子附接到分子的其余部分;或

[0904] 其中Ar表示由两个稠合的6元环组成的10元双环芳环系统,其中任选地1或2个环碳原子被氮原子替换;条件是当氮原子替换两个稠合的碳原子中的一个时,羰基基团存在于所述的双环芳环系统中;

[0905] 条件是在Ar表示10元双环芳环系统的情况下,Z仅表示 $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 或 $-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ ;

[0906] 其中Ar任选地根据任何实施例被取代。

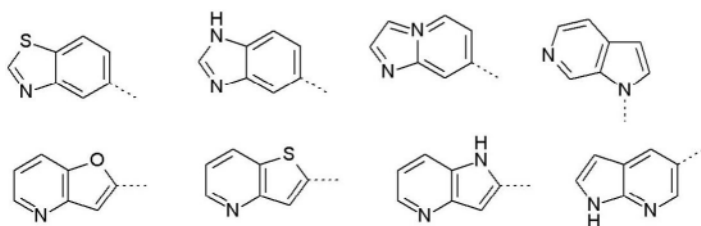
[0907] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar表示

[0908] 稠合双环部分芳环系统,其与芳环附接到连接基团Z,其中稠合双环部分芳环系统选自(b-1)、(b-2)和(b-3),其中环A是选自以下组成的组的单环芳环:吡啶基、嘧啶基、吡唑基和咪唑基;

[0909] 其中环B是C<sub>5-6</sub>环烷基或含有一个或两个各自独立地选自O、S和N的杂原子的5至6元饱和杂环基;

[0910] 其中Ar任选地根据任何实施例被取代。

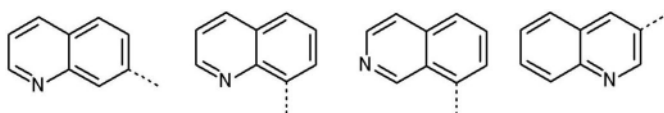
[0911] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar表示选自以下的9元双环芳环系统



[0912]

[0913] 其中Ar任选地根据任何实施例被取代。

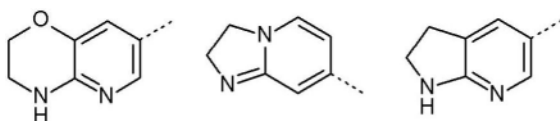
[0914] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar表示选自以下的10元双环芳环系统



[0915]

[0916] 其中Ar任选地根据任何实施例被取代。

[0917] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar表示选自以下的稠合双环部分芳环系统



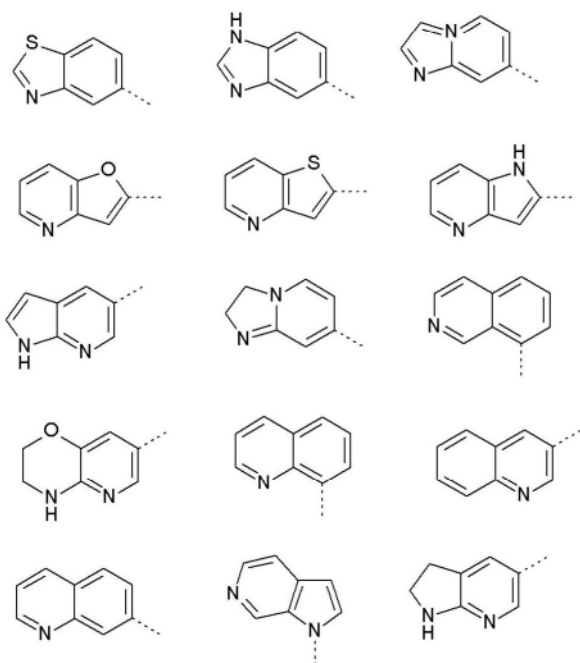
[0918]

[0919] 其中Ar任选地根据任何实施例被取代。

[0920] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar表示选自吡啶基、嘧啶基、吡唑基和咪唑基的单环芳环;或选自以下的双环系统



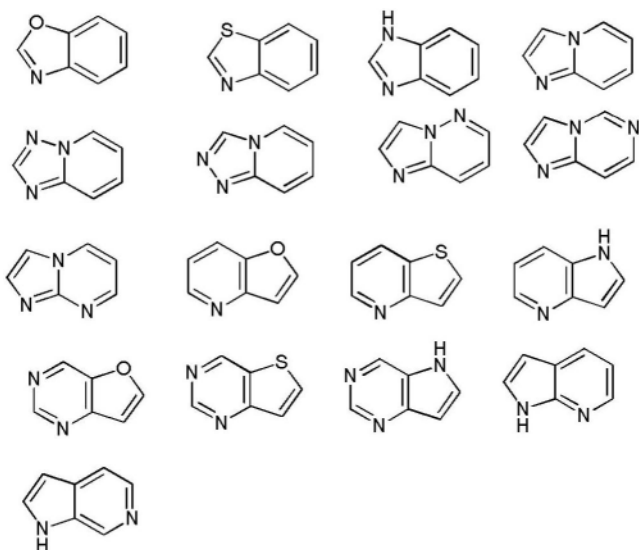
[0921]



[0922] 其中Ar任选地根据任何实施例被取代。

[0923] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar表示选自由以下组成的组的9元双环芳环系统

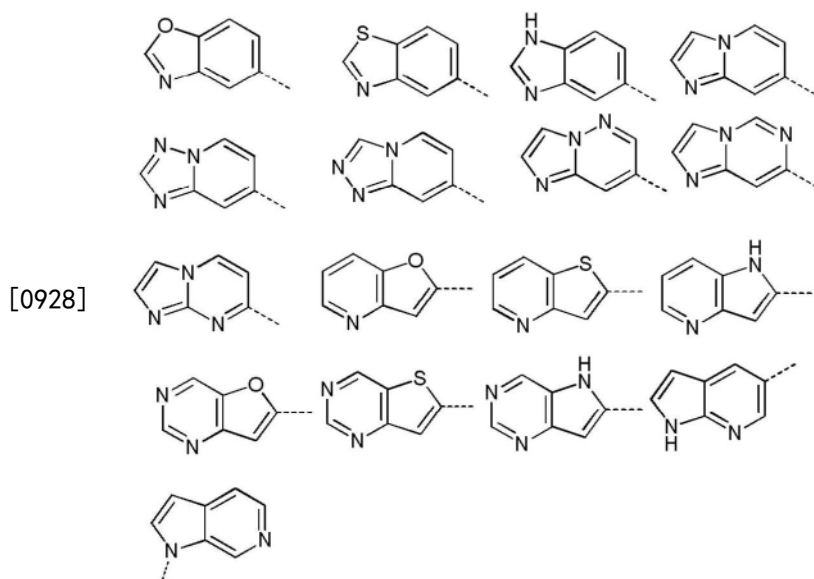
[0924]



[0925] 所述9元双环芳环通过5或6元环的环碳原子或5元环的环氮原子附接到分子的其余部分;

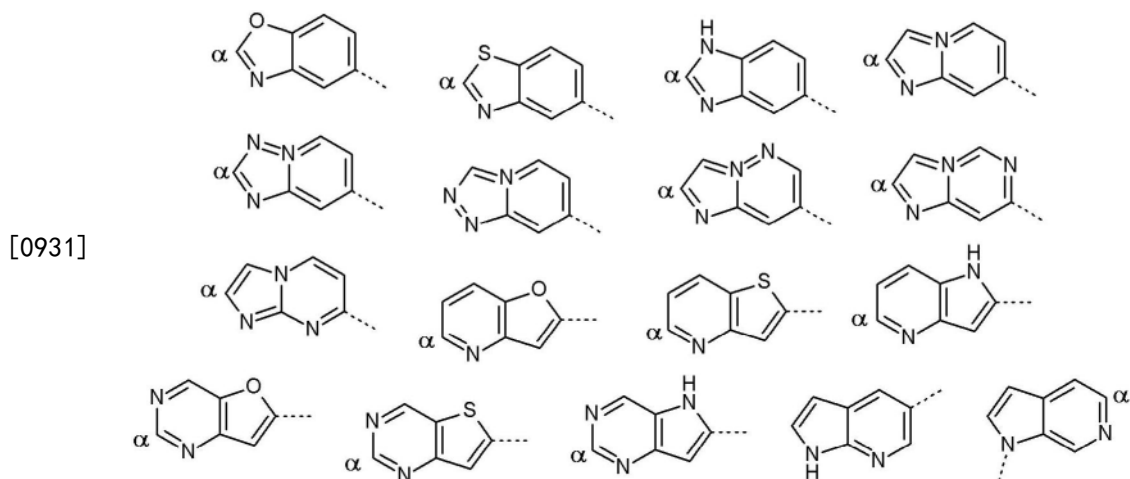
[0926] 其中Ar任选地根据任何实施例被取代。

[0927] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar表示选自由以下组成的组的9元双环芳环系统



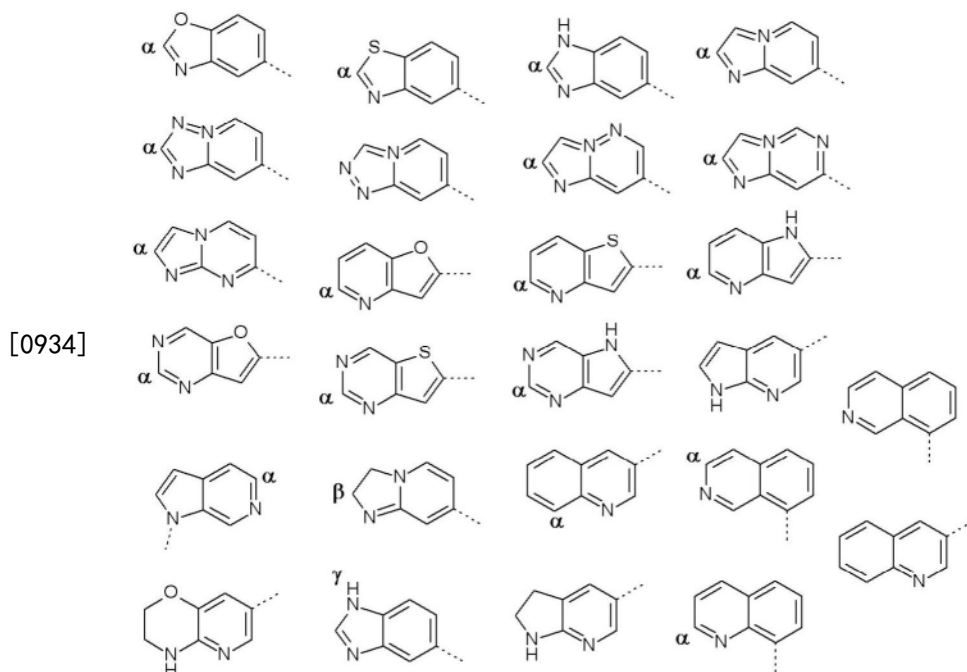
[0929] 其中Ar任选地根据任何实施例被取代。

[0930] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar表示选自由以下组成的组的9元双环芳环系统



[0932] 其中Ar在由α (如果有的话) 指示的位置上被-NH<sub>2</sub>、-NH-C<sub>1-4</sub>烷基或-NHR<sup>10</sup>取代;并且其中Ar任选地被选自任何其他实施例中Ar上的取代基列表中的取代基取代。

[0933] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar表示选自由以下组成的组的双环系统



[0935] 其中Ar在由 $\alpha$  (如果有的话) 指示的位置上被 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基或 $-\text{NHR}^{10}$ 取代;

[0936] 其中Ar在由 $\beta$  (如果有的话) 指示的位置上被氧代取代;

[0937] 其中Ar在由 $\gamma$  (如果有的话) 指示的位置上被 $\text{C}_{1-4}$ 烷基取代;

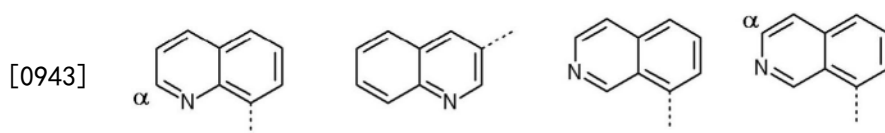
[0938] 并且其中Ar任选地被选自任何其他实施例中Ar上的取代基列表中的取代基取代。

[0939] 在一个实施例中, 本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组, 其中

[0940] Z表示 $-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ 或 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ ;

[0941]  $\text{R}^{5a}$ 、 $\text{R}^{5b}$ 、 $\text{R}^{5c}$ 、 $\text{R}^{5d}$ 、 $\text{R}^{5e}$ 、 $\text{R}^{5f}$ 、 $\text{R}^{5g}$ 、 $\text{R}^{5h}$ 和 $\text{R}^{5i}$ 表示氢;

[0942] Ar表示选自由以下组成的组的双环系统,



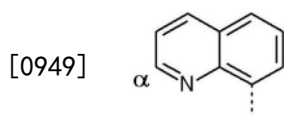
[0944] 其中Ar在由 $\alpha$  (如果有的话) 指示的位置上被 $-\text{NH}_2$ 取代。

[0945] 在一个实施例中, 本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组, 其中

[0946] Z表示 $-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ 或 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ ;

[0947]  $\text{R}^{5a}$ 、 $\text{R}^{5b}$ 、 $\text{R}^{5c}$ 、 $\text{R}^{5d}$ 、 $\text{R}^{5e}$ 、 $\text{R}^{5f}$ 、 $\text{R}^{5g}$ 、 $\text{R}^{5h}$ 和 $\text{R}^{5i}$ 表示氢;

[0948] Ar表示选自由以下组成的组的双环系统,



[0950] 其中Ar在由 $\alpha$ 指示的位置上被 $-\text{NH}_2$ 取代。

[0951] 在一个实施例中, 本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组, 其中Ar被一个选自由以下组成的组的取代基取代:  $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NHR}^{10}$ ; 并且其中Ar任选地被选自任何其他实施例中

Ar上的取代基列表中的另一个取代基取代。

[0952] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[0953] Ar表示选自吡啶基和咪唑基的单环芳环;

[0954] Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NH-C<sub>1-4</sub>烷基、-NHR<sup>10</sup>、氰基、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、-O-C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-4</sub>烷基和被一个C<sub>1-4</sub>烷氧基取代的C<sub>1-4</sub>烷基。

[0955] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[0956] Ar表示选自吡啶基和咪唑基的单环芳环;

[0957] 其中Ar任选地根据任何实施例被取代。

[0958] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[0959] Ar表示9元双环芳环系统,由与5元环稠合的6元环组成,含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S和N的杂原子,所述9元双环芳环通过5或6元环的环碳原子或5元环的环氮原子附接到分子的其余部分;

[0960] Ar在碳原子上任选地被总共一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NH-C<sub>1-4</sub>烷基、-NHR<sup>10</sup>、氰基、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、-O-C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>1-4</sub>烷基和被一个C<sub>1-4</sub>烷氧基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;并且

[0961] 在可能的情况下,Ar在一个N-原子上任选地被一个选自由以下组成的组的取代基取代:C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>3-6</sub>环烷基;被一个、两个或三个卤素原子取代的C<sub>1-4</sub>烷基;和被一个、两个或三个卤素原子取代的C<sub>3-6</sub>环烷基。

[0962] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[0963] Ar表示9元双环芳环系统,由与5元环稠合的6元环组成,含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S和N的杂原子,所述9元双环芳环通过5或6元环的环碳原子或5元环的环氮原子附接到分子的其余部分;

[0964] 其中Ar任选地根据任何实施例被取代。

[0965] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中R<sup>5b</sup>、R<sup>5g</sup>和R<sup>5h</sup>表示氢。

[0966] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Q<sup>1</sup>表示CR<sup>6a</sup>;并且Q<sup>2</sup>表示CR<sup>6b</sup>。

[0967] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[0968] R<sup>5b</sup>、R<sup>5g</sup>和R<sup>5h</sup>表示氢;

[0969] Y表示-CH<sub>2</sub>-;

[0970] Het表示(a-1);

[0971] Q<sup>1</sup>表示CR<sup>6a</sup>;并且Q<sup>2</sup>表示CR<sup>6b</sup>;具体地其中Q<sup>1</sup>表示CH;并且Q<sup>2</sup>表示CH。

[0972] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合

物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 $Q^2$ 表示 $CR^{6b}$ 。

[0973] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所述的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Y表示 $-CH_2-$ 。

[0974] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所述的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[0975] Z表示 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 或 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ ;

[0976]  $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $R^{5g}$ 和 $R^{5h}$ 表示氢;

[0977] X表示 $-O-$ 。

[0978] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所述的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[0979] Z表示 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 或 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 。

[0980] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所述的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Z表示 $-CH_2-$ 、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 、 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 或 $-C\equiv C-$ 。

[0981] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所述的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Z表示 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 、 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ 或 $-C\equiv C-$ 。

[0982] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所述的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Z表示 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 。

[0983] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所述的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Z表示 $-O-CH_2-$ 。

[0984] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所述的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[0985] Z表示 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ ;X表示 $-O-$ ;并且 $R^{5a}$ 和 $R^{5b}$ 表示氢。

[0986] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所述的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[0987] X表示 $-O-$ 或 $-NR^{11}-$ ;具体地X表示 $-O-$ 。

[0988] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所述的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[0989]  $R^{7a}$ 和 $R^{7b}$ 表示氢。

[0990] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所述的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Het表示(a-1); $R^{3a}$ 表示 $-NR^{7a}R^{7b}$ ;并且 $R^{7a}$ 和 $R^{7b}$ 表示氢。

[0991] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所述的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 $R^{3a}$ 、 $R^{3d}$ 和 $R^{3e}$ 不表示卤素。

[0992] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所述的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[0993]  $R^{3a}$ 、 $R^{3d}$ 和 $R^{3e}$ 表示 $-NR^{7a}R^{7b}$ ;

[0994]  $R^{7a}$ 表示氢;

[0995]  $R^{7b}$ 表示氢。

[0996] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 $R^{3a}$ 、 $R^{3d}$ 和 $R^{3e}$ 表示-NH<sub>2</sub>。

[0997] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[0998] Z表示-CH<sub>2</sub>-、-CHR<sup>5i</sup>-、-X-CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-、-CR<sup>5c</sup>=CR<sup>5d</sup>-、-CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-、-CR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>-CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-或-CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-CR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>-CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-;

[0999]  $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $R^{5g}$ 、 $R^{5h}$ 和 $R^{5i}$ 各自独立地表示氢或C<sub>1-4</sub>烷基;

[1000] X表示-O-;

[1001] Het表示双环芳族杂环系统(a-1);

[1002]  $R^{3a}$ 表示卤素、-NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>或-O-C<sub>1-4</sub>烷基;

[1003] Q<sup>1</sup>表示CR<sup>6a</sup>;

[1004] Q<sup>2</sup>表示CR<sup>6b</sup>。

[1005] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[1006] Z表示-X-CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-、-CR<sup>5c</sup>=CR<sup>5d</sup>-、-CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-、-CR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>-CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-或-CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-CR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>-CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-;

[1007]  $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $R^{5g}$ 和 $R^{5h}$ 各自独立地表示氢或C<sub>1-4</sub>烷基;

[1008] X表示-O-;

[1009] Het表示双环芳族杂环系统(a-1);

[1010]  $R^{3a}$ 表示-NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>;

[1011]  $R^{7a}$ 和 $R^{7b}$ 表示氢;

[1012] Q<sup>1</sup>表示CR<sup>6a</sup>;

[1013] Q<sup>2</sup>表示CR<sup>6b</sup>。

[1014] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[1015] Z表示-CH<sub>2</sub>-、-CHR<sup>5i</sup>-、-CR<sup>5c</sup>=CR<sup>5d</sup>-、-CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-、-CR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>-CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-或-CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-CR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>-CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-;

[1016]  $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $R^{5g}$ 、 $R^{5h}$ 和 $R^{5i}$ 各自独立地表示氢或C<sub>1-4</sub>烷基;

[1017] Het表示双环芳族杂环系统(a-1);

[1018]  $R^{3a}$ 表示卤素、-NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>或-O-C<sub>1-4</sub>烷基;

[1019] Q<sup>1</sup>表示CR<sup>6a</sup>;

[1020] Q<sup>2</sup>表示CR<sup>6b</sup>。

[1021] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[1022] Z表示-CR<sup>5c</sup>=CR<sup>5d</sup>-、-CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-、-CR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>-CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-或-CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-CR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>-CR<sup>5e</sup>R<sup>5g</sup>-CR<sup>5f</sup>R<sup>5h</sup>-;

[1023]  $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $R^{5g}$ 和 $R^{5h}$ 各自独立地表示氢或C<sub>1-4</sub>烷基;

[1024] Het表示双环芳族杂环系统(a-1);

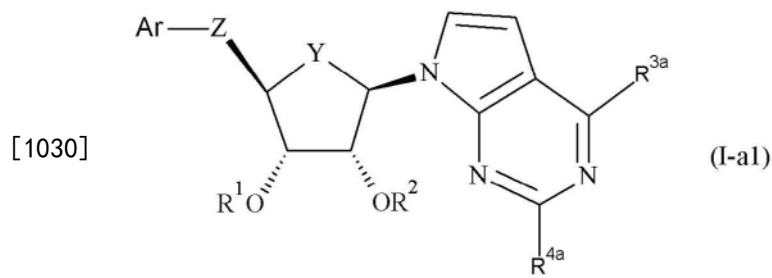
[1025]  $R^{3a}$ 表示 $-NR^{7a}R^{7b}$ ;

[1026]  $R^{7a}$ 和 $R^{7b}$ 表示氢;

[1027]  $Q^1$ 表示 $CR^{6a}$ ;

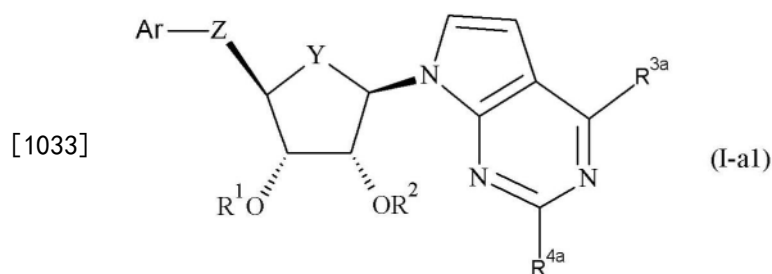
[1028]  $Q^2$ 表示 $CR^{6b}$ 。

[1029] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中具有式(I)的化合物限于具有式(I-a1)的化合物:



[1031] 将清楚的是,在具有式(I-a1)的结构中的所有变量可以如任何其他实施例中针对具有式(I)的化合物或其任何子组所定义的进行定义。

[1032] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中具有式(I)的化合物限于具有式(I-a1)的化合物:



[1034] 其中 $R^{3a}$ 表示 $-NH_2$ ;并且 $R^{4a}$ 表示氢。

[1035] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[1036] Z表示 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-CH_2CH_2-$ 。

[1037] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[1038] Z表示 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-CH_2CH_2-$ ;

[1039]  $R^{5b}$ 表示氢。

[1040] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[1041]  $R^{5b}$ 表示氢。

[1042] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[1043] Z表示 $-X-CR^{5a}R^{5d}-$ 或 $-CH_2CH_2-$ ;

[1044]  $R^{5a}$ 和 $R^{5b}$ 表示氢;

[1045] X表示-O-。

[1046] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[1047] Z表示-X-CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

[1048] R<sup>5a</sup>和R<sup>5b</sup>表示氢;

[1049] X表示-O-;

[1050] Het表示(a-1)。

[1051] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[1052] Z表示-X-CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>-或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

[1053] R<sup>5a</sup>和R<sup>5b</sup>表示氢;

[1054] X表示-O-;

[1055] Het表示(a-1);

[1056] R<sup>3a</sup>表示-NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>;

[1057] R<sup>7a</sup>表示氢;

[1058] R<sup>7b</sup>表示氢。

[1059] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中X表示-O-。

[1060] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[1061] Het表示(a-1);

[1062] R<sup>3a</sup>表示-NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>;

[1063] R<sup>7a</sup>表示氢;

[1064] R<sup>7b</sup>表示氢。

[1065] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[1066] R<sup>3a</sup>、R<sup>3d</sup>和R<sup>3e</sup>表示-NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>;

[1067] R<sup>7a</sup>表示氢;

[1068] R<sup>7b</sup>表示氢、C<sub>3-6</sub>环烷基或C<sub>1-4</sub>烷基。

[1069] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[1070] R<sup>3a</sup>、R<sup>3d</sup>和R<sup>3e</sup>表示-NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>;

[1071] R<sup>7a</sup>表示氢;

[1072] R<sup>7b</sup>表示氢。

[1073] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Y表示-CH<sub>2</sub>-;并且Z表示-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。

[1074] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中



- [1075]  $R^1$ 表示氢; $R^2$ 表示氢;
- [1076] Y表示 $-\text{CH}_2-$ ;
- [1077] Z表示 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHR}^{5i}-$ 、 $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ 、 $-\text{CR}^{5c}=\text{CR}^{5d}-$ 、 $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ 、 $-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ 或 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ ;
- [1078]  $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $R^{5g}$ 、 $R^{5h}$ 和 $R^{5i}$ 各自独立地表示氢或 $\text{C}_{1-4}$ 烷基;
- [1079] X表示 $-\text{O}-$ ;
- [1080] Het表示双环芳族杂环系统(a-1);
- [1081]  $R^{3a}$ 表示卤素、 $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ 或 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基;
- [1082]  $R^{7a}$ 表示氢;
- [1083]  $R^{7b}$ 表示氢或 $\text{C}_{1-4}$ 烷基;
- [1084]  $R^{4a}$ 表示氢;
- [1085]  $Q^1$ 表示 $\text{CR}^{6a}$ ;
- [1086]  $Q^2$ 表示N或 $\text{CR}^{6b}$ ;
- [1087]  $R^{6a}$ 和 $R^{6b}$ 各自独立地表示氢或卤素。
- [1088] 在一个实施例中,本发明涉及如在通用反应方案中所定义的具有式(I)的子组。
- [1089] 在一个实施例中,具有式(I)的化合物选自由以下组成的组:示例性化合物中的任一者,
- [1090] 及其游离碱,药学上可接受的加成盐以及溶剂化物。
- [1091] 以上指示的实施例的所有可能组合都视为包涵在本发明的范围内。
- [1092] 制备方法
- [1093] 在这一部分中,如在所有其他部分中,除非上下文另有说明,否则对式(I)的提及还包括如本文定义的所有其他的子组和其实例。
- [1094] 具有式(I)的化合物的一些典型实例的一般制备在下文以及在具体实例中进行了描述,并且通常由可商购的或通过本领域的普通技术人员常用的标准合成工艺制备的起始材料制备。以下方案仅意在表示本发明的实例并且决不意在限制本发明。
- [1095] 可替代地,还可以通过将如在下面的通用方案中所描述的类似反应试验方案与有机化学领域的普通技术人员常用的标准合成工艺组合来制备本发明的化合物。
- [1096] 技术人员将认识到,在方案中所描述的反应中,可能需要保护在终产物中所希望的反应性官能团,例如羟基、氨基或羧基基团,以避免它们参与所不希望的反应。可以根据标准实践使用常规保护基团。这在具体的实例中进行说明。
- [1097] 技术人员将认识到,在方案中所描述的反应中,在惰性气氛下进行反应或许是可取的或必要的,例如像在 $\text{N}_2$ 气氛下,例如当NaH被用于反应中时。
- [1098] 技术人员将清楚的是,可能需要在反应处理(指的是分离和纯化化学反应的一种或多种产物所必须的一系列操作,例如像淬灭、柱层析、萃取)前,冷却反应混合物。
- [1099] 技术人员将认识到,在搅拌下加热该反应混合物可增加反应产出。在一些反应中,可使用微波加热替换常规的加热以缩短整个反应时间。
- [1100] 技术人员将认识到在以下方案中示出的另一序列的化学反应也可能导致所希望的具有式(I)的化合物。
- [1101] 技术人员将认识到,下面的方案中示出的中间体和化合物可以根据本领域技术人

员熟知的方法被进一步官能化。

[1102] 技术人员将认识到,通过使用下面的方案中描述的相似合成方案可以制备更多的具有式(I)的化合物。

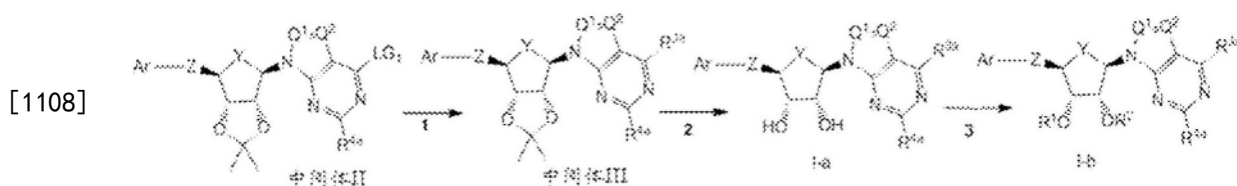
[1103] 在起始材料中的一种作为盐的形式可获得时,技术人员将认识到,需要首先用碱,例如像N,N-二-异丙基乙胺(DIPEA)处理该盐。

[1104] 所有变量都如以上提到的定义,除非另外指明或上下文中是明确的。

[1105] 本领域技术人员会理解,方案1至9中所描述的类似化学过程(其中Het被示为(a-1))也可以被用于制备具有式(I)的化合物,其中Het表示双环芳族杂环系统(a-2)或(a-3)。此外,此信息可以与有机化学领域的普通技术人员常用的标准合成方法组合以获得更多的具有式(I)的化合物,其中Het表示(a-2)或(a-3)。

[1106] 通常,具有式(I)的化合物可以根据方案1来制备:

[1107] 通用方案1



[1109] 在方案1中,“LG<sub>1</sub>”被定义为一种合适的离去基团,例如像卤素。方案1中的所有其他变量均根据本发明的范围进行定义。

[1110] 在方案1中,以下反应条件典型地适用:

[1111] 1:取决于R<sup>3a</sup>的定义,有不同反应条件组:

[1112] 1a:当R<sup>3a</sup>是卤素时,步骤1可以省去。

[1113] 1b:当R<sup>3a</sup>为NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>时,在具有式HNR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>的合适的胺和合适的溶剂例如像H<sub>2</sub>O、MeOH或EtOH存在下,在合适的温度例如像100°C-130°C之间下,通常在微波条件下或使用高压釜来加热。

[1114] 1c:当R<sup>3a</sup>为-O-C<sub>1-4</sub>烷基时,在合适的HO-C<sub>1-4</sub>烷基和合适的碱例如像NaH、叔丁醇钾(tBuOK)存在下,在合适的溶剂例如像四氢呋喃(THF)中,在合适的温度下。可替代地,在合适的HO-C<sub>1-4</sub>烷基作为溶剂和合适的酸例如像HCl存在下。

[1115] 1d:当R<sup>3a</sup>为氢时,在氢化条件下:H<sub>2</sub>-气体气氛,在催化剂例如像雷尼镍、Pd/C(例如5wt%或10wt%)或Pt/C(例如5wt%)存在下,在合适的溶剂例如像甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)或THF中。

[1116] 1e:当R<sup>3a</sup>为C<sub>1-4</sub>烷基时,在合适的硼酸或酯例如像甲基硼酸和合适的催化剂例如像1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁,以及合适的碱例如像K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>存在下,在合适的溶剂混合物例如像二噁烷/H<sub>2</sub>O,比率5:1中,在合适的温度例如像100°C下。

[1117] 2:在合适的酸例如像4M HCl的二噁烷或4M HCl的MeOH,以及合适的溶剂例如像MeOH存在下,在合适的温度例如像室温下;或可替代地,在合适的酸例如像在二氯甲烷(DCM)中的三氟乙酸(TFA)的存在下,在合适的温度下,或者在THF和水中的乙酸存在下,在合适的温度例如像室温下。

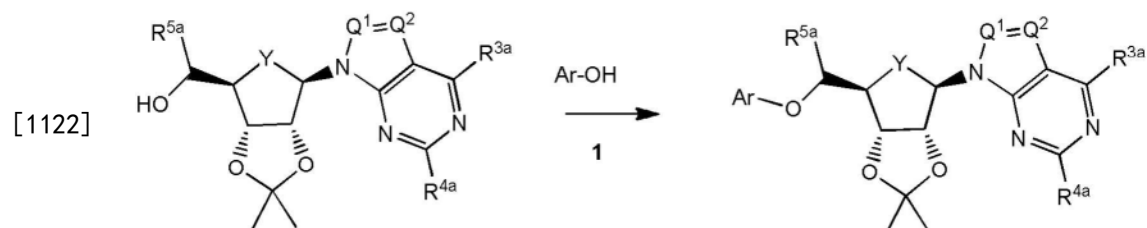
[1118] 3:在合适的具有式(C<sub>1-4</sub>烷基C=O)<sub>2</sub>O的酸酐和合适的溶剂例如吡啶存在下,在合适的温度下。当R<sup>3a</sup>为NH<sub>2</sub>时,(C<sub>1-4</sub>烷基C=O)<sub>2</sub>O可与NH<sub>2</sub>发生反应以获得N(C<sub>1-4</sub>烷基C=O)<sub>2</sub>中间

体。可以在一种合适的溶剂例如像MeOH中,在合适的温度例如像100℃-130℃下,在微波条件下或使用高压釜来加热将这种中间体转化为目标产物。该反应可受益于酸,例如HCl或C<sub>1-4</sub>烷基CO<sub>2</sub>H的存在。

[1119] 方案1中的起始材料是可商购的或可以通过对于本领域技术人员显而易见的标准手段或如以下通用方案所描述的方法制备。

[1120] 通用方案2a

[1121] 通常,具有式III的中间体(其中Z表示-O-CHR<sup>5d</sup>-)可以根据方案2a来制备。方案2a中的所有其他变量均根据本发明的范围进行定义。技术人员将认识到,当R<sup>3a</sup>为-NH<sub>2</sub>或-NHR<sup>7b</sup>时,需要合适的保护基团;



[1123] 在方案2a中,以下反应条件适用:

[1124] 1:三信反应:

[1125] 1a:在以PPh<sub>3</sub>-聚合物为载体的偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)或偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)或双(1,1-二甲基乙基)-偶氮二甲酸酯(DBAD)存在下,在合适的溶剂例如像无水THF中,在合适的温度例如像室温下。

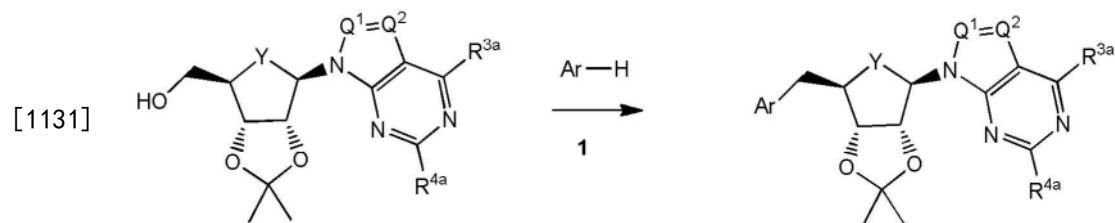
[1126] 1b:在三苯基膦(PPh<sub>3</sub>)、DIAD或DEAD存在下,在合适的溶剂例如像无水THF中,在合适的温度例如像室温下。

[1127] 1c:在氰基亚甲基三丁基膦(CMBP)或氰基亚甲基三甲基膦(CMMP)存在下,在合适的溶剂例如像无水甲苯中,在合适的温度例如像80℃下。

[1128] 方案2a中的起始材料是可商购的或可以通过对于本领域技术人员显而易见的标准手段或如以下通用方案所描述的方法制备。技术人员将认识到,当R<sup>5a</sup>为C<sub>1-4</sub>烷基时,不同异构体可以通过使用反相高效液相层析(RP-HPLC)或超临界流体层析(SFC)来彼此分开。

[1129] 通用方案2b

[1130] 通常,具有式III的中间体(其中Z表示-CHR<sup>5a</sup>-)可以根据方案2a来制备。方案2b中的所有其他变量均根据本发明的范围进行定义。技术人员将认识到,当R<sup>3a</sup>为-NH<sub>2</sub>或-NHR<sup>7b</sup>时,需要合适的保护基团;



[1132] 在方案2b中,以下反应条件适用:

[1133] 1:三信反应:

[1134] 1a:在以PPh<sub>3</sub>-聚合物为载体的偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)或偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)或双(1,1-二甲基乙基)-偶氮二甲酸酯(DBAD)存在下,在合适的溶剂例如像无水THF

中,在合适的温度例如室温下。

[1135] 1b:在三苯基膦( $\text{PPh}_3$ )、DIAD或DEAD存在下,在合适的溶剂例如像无水THF中,在合适的温度例如室温下。

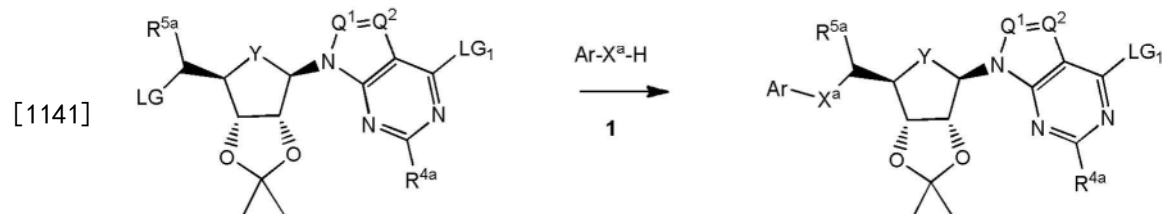
[1136] 1c:在氰基亚甲基三丁基膦(CMBP)或氰基亚甲基三甲基膦(CMMP)存在下,在合适的溶剂例如像无水甲苯中,在合适的温度例如像80℃下。

[1137] 方案2b中的起始材料是可商购的或可以通过对于本领域技术人员显而易见的标准手段或如以下通用方案所描述的方法制备。技术人员将认识到,当 $\text{R}^{5a}$ 为 $\text{C}_{1-4}$ 烷基时,不同异构体可以通过使用反相高效液相层析(RP-HPLC)或超临界流体层析(SFC)来彼此分开。

[1138] 技术人员将认识到,方案2b也可用于制备类似的中间体,其中Z表示 $-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ 。

[1139] 通用方案2c

[1140] 具有式II的中间体(其中Z表示 $-\text{X}^a-\text{CHR}^{5a}-$ )可以根据方案2c来制备。在方案2c中,‘ $\text{X}^a$ ’被定义为O或S;‘LG’被定义为一种离去基团,例如像卤素、甲磺酸(MsO)或甲苯磺酸盐(TosO),优选地TosO。‘ $\text{LG}_1$ ’被定义为一种离去基团,例如像卤素。方案2c中的所有其他变量均根据本发明的范围进行定义。



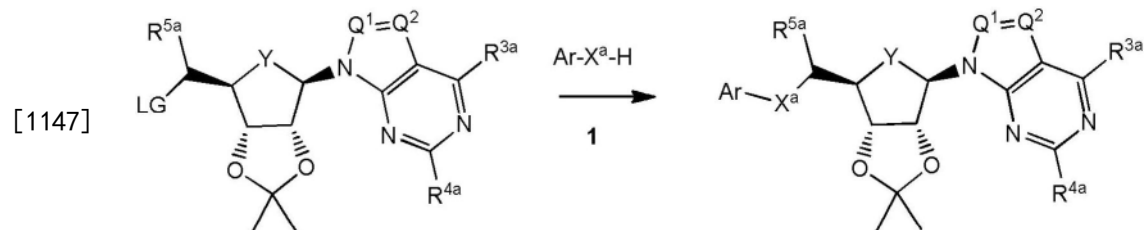
[1142] 在方案2c中,以下反应条件适用:

[1143] 1:在碱例如像 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、三乙胺( $\text{Et}_3\text{N}$ )或DIPEA存在下,在合适的溶剂例如 $\text{CH}_3\text{CN}$ 、DCM或N,N-二甲基乙酰胺(DMA)中。

[1144] 方案2c中的起始材料是可商购的或可以通过对于本领域技术人员显而易见的标准手段或如以下通用方案所描述的方法制备。技术人员将认识到,当 $\text{R}^{5a}$ 为 $\text{C}_{1-4}$ 烷基时,不同异构体可以通过使用反相高效液相层析(RP-HPLC)或超临界流体层析(SFC)来彼此分开。

[1145] 通用方案2d

[1146] 具有式III的中间体(其中Z表示 $-\text{X}^a-\text{CHR}^{5a}-$ )可以根据方案2d来制备。在方案2d中,‘ $\text{X}^a$ ’被定义为O或S。‘LG’被定义为一种离去基团,例如像卤素、MsO或TosO,优选地TosO。方案2d中的所有其他变量均根据本发明的范围进行定义。技术人员将认识到,当 $\text{R}^{3a}$ 为 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHR}^{7b}$ 时,需要合适的保护基团。



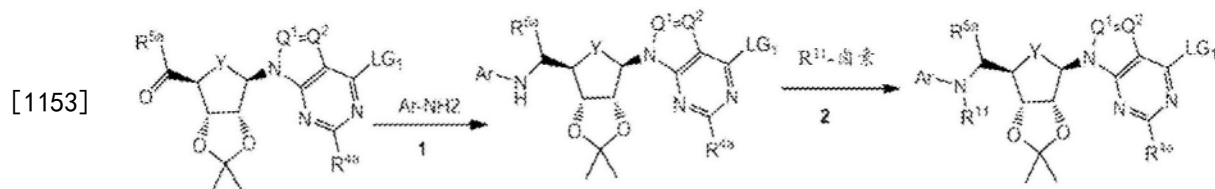
[1148] 在方案2d中,以下反应条件适用:

[1149] 1:在碱例如像 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Et}_3\text{N}$ 或DIPEA存在下,在合适的溶剂例如 $\text{CH}_3\text{CN}$ 、DCM或N,N-二甲基乙酰胺(DMA)中。

[1150] 方案2d中的起始材料是可商购的或可以通过对于本领域技术人员显而易见的标准手段或如以下通用方案所描述的方法制备。技术人员将认识到,当 $R^{5a}$ 为 $C_{1-4}$ 烷基时,不同异构体可以通过使用反相高效液相层析(RP-HPLC)或超临界流体层析(SFC)来彼此分开。

[1151] 通用方案3

[1152] 通常,中间体(其中Z表示 $-X-CHR^{5a}-$ ;并且其中X表示 $-NH-$ 或 $-NR^{11}-$ )可以根据方案3来制备。在方案3中,“ $LG_1$ ”被定义为一种离去基团,例如像卤素。方案3中的所有其他变量均根据本发明的范围进行定义。



[1154] 在方案3中,以下反应条件适用:

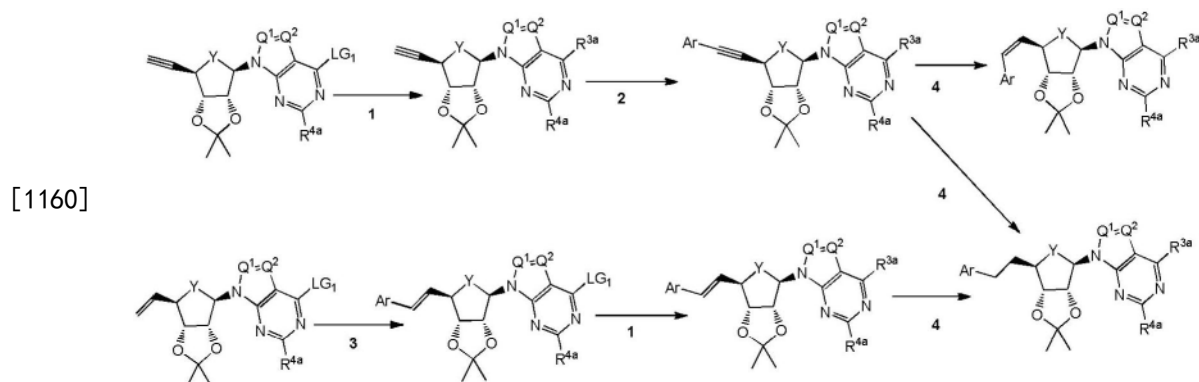
[1155] 1:在合适的还原剂例如像三乙酰氧基硼氢化钠( $NaBH(AcO)_3$ )以及合适的溶剂例如像DCM存在下,在合适的温度例如像室温下;或可替代地,在 $NaBH_3CN$ 以及合适的溶剂例如像MeOH存在下,在合适的温度(例如像在室温与 $50^\circ C$ 之间)下。

[1156] 2:在合适的碱例如像NaH以及合适的溶剂例如像无水THF、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、DMA存在下,在合适的温度(例如像在室温与 $50^\circ C$ 之间)下。

[1157] 方案3中的起始材料是可商购的或可以通过对于本领域技术人员显而易见的标准手段或如具体实验部分所述进行制备。技术人员将认识到,当 $R^{5a}$ 为 $C_{1-4}$ 烷基时,不同异构体可以通过使用反相高效液相层析(RP-HPLC)或超临界流体层析(SFC)来彼此分开。

[1158] 通用方案4

[1159] 通常,中间体(其中Z表示 $-C\equiv C-$ 、 $-CH=CH-$ 或 $-CH_2-CH_2-$ )可以根据方案4来制备。在方案4中,“ $LG_1$ ”被定义为一种离去基团,例如像卤素。方案4中的所有其他变量均根据本发明的范围进行定义。



[1161] 在方案4中,以下反应条件适用:

[1162] 1:在合适的胺,例如 $HNR'R''$ 或 $NaOR'$ 和合适的溶剂例如像 $H_2O$ 、MeOH或EtOH存在下,在合适的温度例如像 $100^\circ C$ - $130^\circ C$ 之间下,在微波条件下或使用高压釜来加热。

[1163] 2:在合适的Ar-溴化物或Ar-碘化物,合适的催化剂,例如双(三苯基膦)二氯化钯(II)和碘化亚铜(I)存在下,在合适的溶剂中,例如2-甲基四氢呋喃和合适的碱例如像三乙胺,在合适的温度例如像 $80^\circ C$ 下。

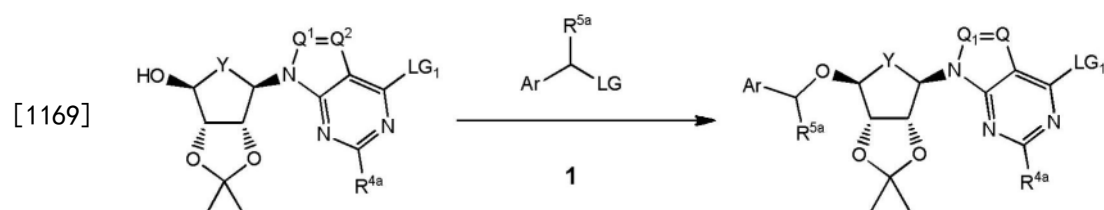
[1164] 3: 在合适的Ar-溴化物或Ar-碘化物, 合适的盐例如氯化四乙铵 ( $\text{Et}_4\text{NCl}$ ) 存在下, 在合适的溶剂例如DMF中, 以及合适的碱例如DIPEA和钯催化剂例如  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (乙酸钯(II)) 存在下, 在合适的温度例如  $100^\circ\text{C}$  下。

[1165] 4: 在  $\text{H}_2$ -气体气氛和催化剂例如  $\text{Pd}/\text{C}$  (例如5wt%或10wt%) 存在下, 在合适的溶剂例如MeOH中。

[1166] 方案4中的起始材料是可商购的或可以通过对于本领域技术人员显而易见的标准手段或如具体实验部分所述进行制备。

[1167] 通用方案5

[1168] 通常, 中间体 (其中Z表示  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ) 可以根据方案5来制备。在方案5中, 'LG<sub>1</sub>' 被定义为一种离去基团, 例如像卤素。方案5中的所有其他变量均根据本发明的范围进行定义。

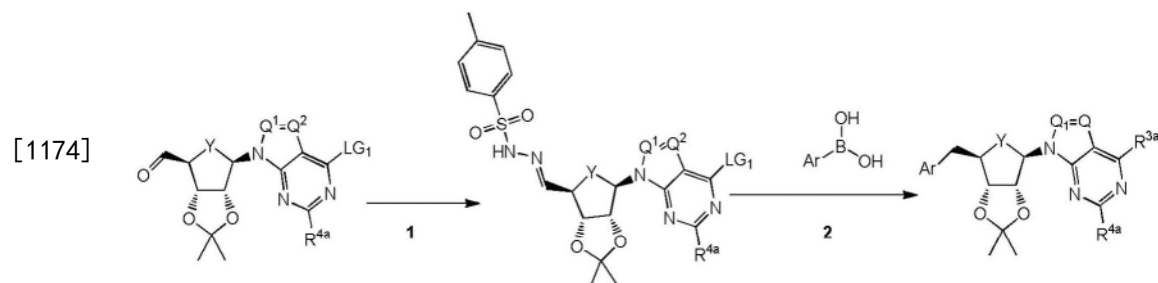


[1170] 在方案5中, 以下反应条件适用:

[1171] 1: 在碱例如  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Et}_3\text{N}$  或 DIPEA 存在下, 在合适的溶剂例如  $\text{CH}_3\text{CN}$ 、DCM 或 N,N-二甲基乙酰胺 (DMA) 中。

[1172] 通用方案6

[1173] 通常, 中间体 (其中Z表示  $-\text{CH}_2-$ ) 可以根据方案6来制备。在方案6中, 'LG<sub>1</sub>' 被定义为一种离去基团, 例如像卤素。方案6中的所有其他变量均根据本发明的范围进行定义。



[1175] 在方案6中, 以下反应条件适用:

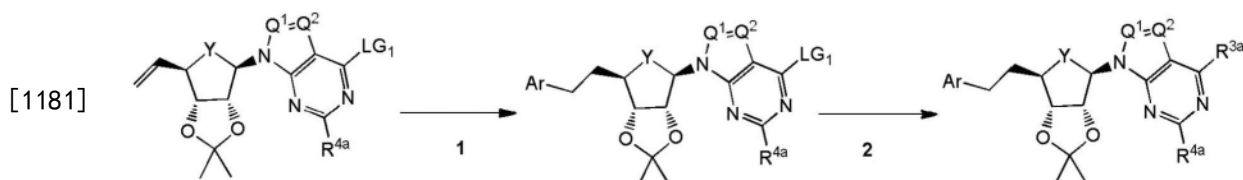
[1176] 1: 在甲苯磺酰基肼和合适的溶剂例如MeOH、EtOH或DCM存在下, 在合适的温度例如室温下。

[1177] 2: 在硼酸和合适的碱例如  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  以及合适的溶剂例如1,4-二噁烷存在下, 在合适的温度例如  $90^\circ\text{C}$  下。

[1178] 方案6中的起始材料是可商购的或可以通过对于本领域技术人员显而易见的标准手段或如具体实验部分所述进行制备。

[1179] 通用方案7

[1180] 通常, 中间体 (其中Z表示  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ) 可以根据方案7来制备。在方案7中, 'LG<sub>1</sub>' 被定义为一种离去基团, 例如像卤素。方案7中的所有其他变量均根据本发明的范围进行定义。



[1182] 在方案7中,以下反应条件典型地适用:

[1183] 1: 在第一个步骤中,在亚烷基前体和在THF中的0.5M 9-硼二环(3.3.1)壬烷(9-BBN)溶液存在下,在氮气气氛下,在室温和回流温度之间的温度下,反应时间在1至3小时之间。在第二个步骤中,在例如合适的Ar-溴化物或Ar-碘化物和合适的催化剂例如像1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯钯(II)存在下并且在合适的碱例如像磷酸三钾存在下,在合适的溶剂混合物例如像THF和水中,在50℃与回流温度之间的合适的温度下,合适的反应时间在1至3小时之间。

[1184] 2: 取决于R<sup>3a</sup>的定义,有不同反应条件组:

[1185] 2a: 当R<sup>3a</sup>是卤素时,步骤1可以省去。

[1186] 2b: 当R<sup>3a</sup>为NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>时,在具有式HNR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>的合适的胺和合适的溶剂例如像H<sub>2</sub>O、MeOH或EtOH存在下,在合适的温度例如像100℃-130℃之间下,通常在微波条件下或使用高压釜来加热。

[1187] 2c: 当R<sup>3a</sup>为-O-C<sub>1-4</sub>烷基时,在合适的HO-C<sub>1-4</sub>烷基和合适的碱例如像NaH、叔丁醇钾(tBuOK)存在下,在合适的溶剂例如像四氢呋喃(THF)中,在合适的温度下。可替代地,在合适的HO-C<sub>1-4</sub>烷基作为溶剂和合适的酸例如像HCl存在下。

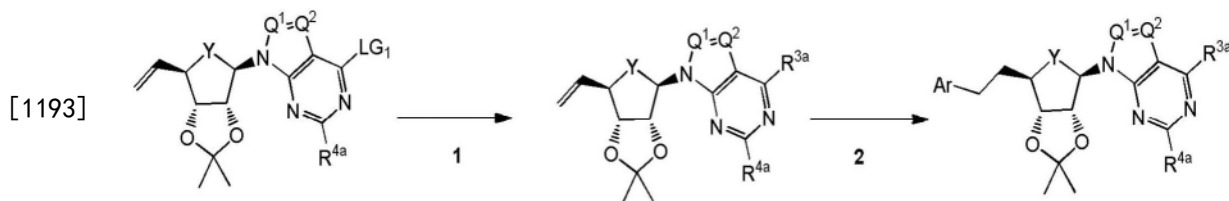
[1188] 2d: 当R<sup>3a</sup>为氢时,在氢化条件下:H<sub>2</sub>-气体气氛,在催化剂例如像雷尼镍、Pd/C(例如5wt%或10wt%)或Pt/C(例如5wt%)存在下,在合适的溶剂例如像甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)或THF中;

[1189] 2e: 当R<sup>3a</sup>为C<sub>1-4</sub>烷基时,在合适的硼酸或酯例如像甲基硼酸和合适的催化剂例如像1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁,以及合适的碱例如像K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>存在下,在合适的溶剂混合物例如像二噁烷/H<sub>2</sub>O,比率5:1中,在合适的温度例如像100℃下。

[1190] 方案7中的起始材料是可商购的或可以通过对于本领域技术人员显而易见的标准手段或如具体实验部分所述进行制备。

[1191] 通用方案8

[1192] 通常,中间体(其中Z表示-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)可以根据方案8来制备。在方案8中,'LG<sub>1</sub>'被定义为一种离去基团,例如像卤素。方案8中的所有其他变量均根据本发明的范围进行定义。



[1194] 在方案8中,以下反应条件典型地适用:

[1195] 1: 取决于R<sup>3a</sup>的定义,有不同反应条件组:

[1196] 1a: 当R<sup>3a</sup>是卤素时,步骤1可以省去。

[1197] 1b: 当R<sup>3a</sup>为NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>时,在具有式HNR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>的合适的胺和合适的溶剂例如像H<sub>2</sub>O、MeOH

或EtOH存在下,在合适的温度例如像100°C-130°C之间下,通常在微波条件下或使用高压釜来加热。

[1198] 1c:当R<sup>3a</sup>为-O-C<sub>1-4</sub>烷基时,在合适的HO-C<sub>1-4</sub>烷基和合适的碱例如像NaH、叔丁醇钾(tBuOK)存在下,在合适的溶剂例如像四氢呋喃(THF)中,在合适的温度下。可替代地,在合适的HO-C<sub>1-4</sub>烷基作为溶剂和合适的酸例如像HCl存在下。

[1199] 1d:当R<sup>3a</sup>为氢时,在氢化条件下:H<sub>2</sub>-气体气氛,在催化剂例如像雷尼镍、Pd/C(例如5wt%或10wt%)或Pt/C(例如5wt%)存在下,在合适的溶剂例如像甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)或THF中。

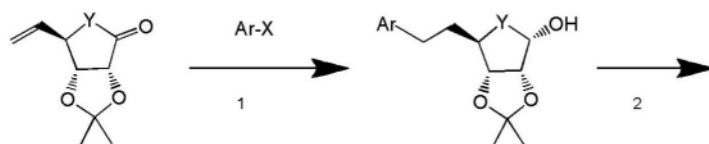
[1200] 1e:当R<sup>3a</sup>为C<sub>1-4</sub>烷基时,在合适的硼酸或酯例如像甲基硼酸和合适的催化剂例如像1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁,以及合适的碱例如像K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>存在下,在合适的溶剂混合物例如像二噁烷/H<sub>2</sub>O,比率5:1中,在合适的温度例如像100°C下。

[1201] 2:在第一个步骤中,在亚烷基前体和在THF中的0.5M 9-BBN溶液存在下,在氮气气氛下,在室温和回流温度之间的温度下,反应时间为1至3小时。在第二个步骤中,在合适的Ar-溴化物或Ar-碘化物和合适的催化剂例如像1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)存在下并且在合适的碱例如像磷酸三钾存在下,在合适的溶剂混合物例如像THF和水中,在50°C与回流温度之间的合适的温度下,合适的反应时间在1至3小时之间。

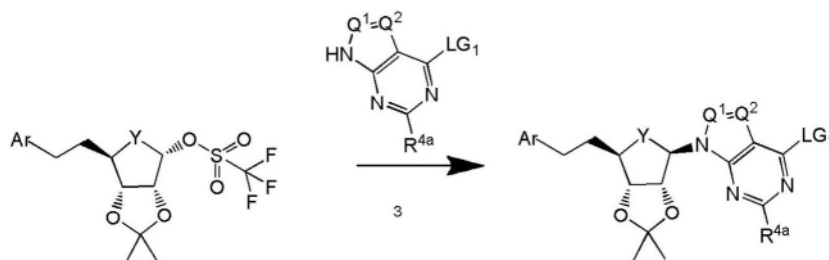
[1202] 方案8中的起始材料是可商购的或可以通过对于本领域技术人员显而易见的标准手段或如具体实验部分所述进行制备。

[1203] 通用方案9

[1204] 通常,如在方案9中所示的中间体(其中Z表示-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)可以根据方案9来制备。在方案9中,‘LG<sub>1</sub>’被定义为一种离去基团,例如像卤素。方案9中的所有其他变量均根据本发明的范围进行定义。



[1205]



[1206] 1:在第一个步骤中,在亚烷基前体和在THF中的0.5M 9-BBN溶液存在下,在氮气气氛下,在室温和回流温度之间的温度下,反应时间为1至3小时。在第二个步骤中,在例如合适的Ar-溴化物或Ar-碘化物(X分别为Br或I)和合适的催化剂例如像1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)存在下并且在合适的碱例如像磷酸三钾存在下,在合适的溶剂混合物例如像THF和水中,在50°C与回流温度之间的合适的温度下,合适的反应时间在1至3小时之间。

[1207] 2:在三氟甲磺酸酐和合适的碱例如像吡啶存在下,在合适的溶剂例如像DCM下,在



合适的温度例如像0℃下,在N<sub>2</sub>气体的惰性气氛下。

[1208] 3:在合适的碱例如像Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>存在下,在合适的溶剂例如像DMF中,在合适的温度例如像室温下,在N<sub>2</sub>气体的惰性气氛下。

[1209] 方案9中的起始材料是可商购的或可以通过对于本领域技术人员显而易见的标准手段或如具体实验部分所述进行制备。

[1210] 在所有这些制备中,反应产物可以从反应介质分离并且,必要时,进一步根据本领域普遍已知的方法进行纯化,例如像萃取、结晶、研磨和层析。

[1211] 具有式(I)的化合物的手性纯的形式形成了优选的化合物组。因此这些中间体的手性纯的形式和它们的盐形式在制备手性纯的具有式(I)的化合物中是特别有用的。这些中间体的对映异构混合物在制备具有相应构型的具有式(I)的化合物中也是有用的。

[1212] 药理

[1213] 已经发现本发明的化合物抑制PRMT5活性。

[1214] 具体地,本发明的化合物结合至PRMT5酶,并且与天然底物SAM(S-腺苷基-L-甲硫氨酸)相竞争,以抑制这种酶。

[1215] 因此预期本发明的化合物及其药物组合物可以用于治疗或预防,尤其用于治疗例如血液障碍、代谢障碍、自体免疫疾病、癌症、炎性疾病、心血管疾病、神经退行性疾病、胰腺炎、多器官衰竭、肾病、血小板聚集、精子活动力、移植排斥、移植物排斥、肺损伤等的疾病。

[1216] 具体地,根据本发明的化合物或其药物组合物可以用于治疗或预防,尤其用于治疗以下疾病,诸如变态反应、哮喘、造血系统癌、肺癌、前列腺癌、黑色素瘤、代谢障碍、糖尿病、肥胖症、血液障碍、镰状细胞贫血等。

[1217] 根据本发明的化合物或其药物组合物可以用于治疗或预防,尤其用于治疗以下疾病,诸如增生性病症,诸如自身免疫性疾病、癌症、良性赘生物或炎性疾病。

[1218] 根据本发明的化合物或其药物组合物可以用于治疗或预防,尤其用于治疗以下疾病,诸如代谢障碍,包括糖尿病、肥胖症;增生性障碍,包括癌症、造血系统癌、肺癌、前列腺癌、黑色素瘤或胰腺癌;血液障碍;血红蛋白病;镰状细胞贫血;β-地中海贫血、炎性疾病、以及自身免疫性疾病,例如风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、斯耶格伦氏综合征(Sjogren's syndrome)、腹泻、胃食管反流疾病等。

[1219] 在一些实施例中,PRMT5被所提供的化合物抑制可以用于治疗或预防,尤其用于治疗以下非限制性列表的癌症:乳腺癌、肺癌、食道癌、膀胱癌、造血系统癌、淋巴瘤、成神经管细胞瘤、直肠腺癌、结肠腺癌、胃癌、胰腺癌、肝癌、腺样囊性癌、肺腺癌、头颈部鳞状细胞癌、脑癌、肝细胞癌、肾细胞癌、黑色素瘤、少突神经胶质瘤、卵巢透明细胞癌以及卵巢浆液性囊腺癌。

[1220] 可以被治疗或预防,尤其是治疗的代谢障碍的实例包括但不限于糖尿病或肥胖症。

[1221] 可以被治疗或预防,尤其是治疗的血液障碍的实例包括但不限于血红蛋白病,诸如镰状细胞疾病或β-地中海贫血。

[1222] 可以被治疗或预防,尤其是治疗的癌症的实例包括但不限于听神经瘤、腺癌、肾上腺癌、肛门癌、血管肉瘤(例如,淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、血管肉瘤)、阑尾癌、良性单克隆免疫球蛋白病、胆管癌(例如,肝胆管型肝癌)、膀胱癌、乳腺癌(例如,乳腺腺癌、乳腺乳头

状癌、乳腺癌、乳腺髓样癌)、脑癌(例如,脑膜瘤;神经胶质瘤,例如星形细胞瘤、少突神经胶质瘤;成神经管细胞瘤)、支气管癌、类癌瘤、子宫颈癌(例如,子宫腺癌)、脊索瘤、绒毛膜癌、颅咽管瘤、结肠直肠癌(例如,结肠癌、直肠癌、结肠直肠腺癌)、上皮癌、室管膜瘤、内皮肉瘤(例如,卡波西肉瘤、多发性特发性出血性肉瘤)、子宫内膜癌(例如,子宫癌、子宫肉瘤)、食道癌(例如,食管腺癌、巴雷特氏腺癌(Barrett's adenocarcinoma))、尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma)、眼癌(例如,眼内黑色素瘤、成视网膜细胞瘤)、常见嗜酸性粒细胞增多症、胆囊癌、胃癌(例如,胃腺癌)、胃肠道基质肿瘤(GIST)、头颈部癌(例如,头颈部鳞状细胞癌、口腔癌(例如,口腔鳞状细胞癌(OSCC))、喉癌(例如,咽癌、喉癌、鼻咽癌、口咽癌))、造血系统癌症(例如,白血病诸如急性淋巴细胞性白血病(ALL)(例如,B细胞ALL、T细胞ALL)、急性髓细胞性白血病(AML)(例如,B细胞AML、T细胞AML)、慢性髓细胞性白血病(CML)(例如,B细胞CML、T细胞CML)、以及慢性淋巴细胞性白血病(CLL)(例如,B细胞CLL、T细胞CLL);淋巴瘤诸如何杰金淋巴瘤(HL)(例如,B细胞HL、T细胞HL)以及非何杰金淋巴瘤(NHL)(例如,B细胞NHL诸如弥漫性大细胞淋巴瘤(DLCL)(例如,弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL))、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤(CLL/SLL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区B细胞淋巴瘤(例如,粘膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤、淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区B细胞淋巴瘤)、原发性纵隔B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、淋巴浆细胞淋巴瘤(即,“沃尔丹斯特伦氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia)”)、免疫母细胞大细胞淋巴瘤、毛细胞白血病(HCL)、前体B成淋巴细胞性淋巴瘤以及原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤;以及T细胞NHL诸如前体T成淋巴细胞性淋巴瘤/白血病、外周T细胞淋巴瘤(PTCL)(例如,皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)(例如,蕁麻疹样霉菌病、西泽里综合征(Sezary syndrome))、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、结外自然杀伤T细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤);如上所述的一种或多种白血病/淋巴瘤的混合;以及多发性骨髓瘤(MM)、重链病(例如, $\alpha$ 链病、 $\gamma$ 链病、 $\mu$ 链病)、成血管细胞瘤、炎性肌纤维母细胞肿瘤、免疫细胞淀粉样变性、肾癌(例如,肾母细胞瘤,又称维尔姆斯氏肿瘤(Wilms'tumor)、肾细胞癌)、肺癌(例如,肝细胞癌(HCC)、恶性肝细胞癌)、肺癌(例如,支气管癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、鳞状肺癌(SLC)、肺腺癌、Lewis肺癌、肺神经内分泌肿瘤:典型类癌、非典型类癌、小细胞肺癌(SCLC)、以及大细胞神经内分泌癌)、平滑肌肉瘤(LMS)、肥大细胞增多症(例如,系统性肥大细胞增多症)、骨髓增生异常综合征(MDS)、间皮瘤、骨髓增生性障碍(MPD)(例如,真性红细胞增多症(PV)、特发性血小板增多症(ET)、原因不明的骨髓化生(AMM)又称骨髓纤维化(MF)、慢性特发性骨髓纤维化、慢性髓细胞性白血病(CML)、慢性嗜中性粒细胞白血病(CNL)、高嗜酸性粒细胞综合征(HES))、成神经细胞瘤、神经纤维瘤(例如,神经纤维瘤病(NF)1型或2型、神经鞘瘤病)、神经内分泌癌(例如,胃肠胰腺神经内分泌肿瘤(GEP-NET)、类癌肿瘤)、骨肉瘤、卵巢癌(例如,囊腺癌、卵巢胚胎癌、卵巢腺癌)、乳头状腺癌、胰腺癌(例如,胰腺腺癌、导管内乳头状粘液肿瘤(IPMN)、胰岛细胞瘤)、阴茎癌(例如,阴茎和阴囊的佩吉特氏病(Paget's disease))、松果体瘤、原神经外胚层肿瘤(PNT)、前列腺癌(例如,前列腺腺癌)、直肠癌、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、皮肤癌(例如,鳞状细胞癌(SCC)、角化棘皮瘤(KA)、黑色素瘤、基底细胞癌(BCC))、小肠癌(例如,阑尾癌)、软组织肉瘤(例如,恶性纤维组织细胞瘤(MFH)、脂肪肉瘤、恶性周围神经鞘瘤(MPNST)、软骨肉瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤)、皮脂腺癌、汗腺癌、滑膜瘤、睾丸癌(例如,精原细胞瘤、睾丸胚胎癌)、

甲状腺癌(例如,甲状腺乳头状癌、乳头状甲状腺癌(PTC)、甲状腺髓样癌)、尿道癌、阴道癌、以及外阴癌(例如,外阴的佩吉特氏病)。

[1223] 可以被治疗或预防尤其是治疗的神经退行性疾病的实例包括,但不限于运动神经元疾病、进行性核上性麻痹、皮质基底节变性、皮克氏病、阿耳茨海默病、AIDS相关的痴呆、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症、色素性视网膜炎、脊髓性肌萎缩症和小脑变性。

[1224] 可以被治疗或预防尤其是治疗的心血管疾病的实例包括,但不限于心脏肥大、再狭窄、动脉粥样硬化和肾小球性肾炎。

[1225] 可以被治疗或预防尤其是治疗的炎性疾病包括,但不限于与以下各项相关的炎症:痤疮、贫血(例如,再生障碍性贫血、溶血性自身免疫性贫血)、鼻炎、哮喘、动脉炎(例如,多动脉炎、颞动脉炎、结节性动脉周围炎、高安氏动脉炎(Takayasu's arteritis))、关节炎(例如,结晶性关节炎、骨关节炎、牛皮癣性关节炎、痛风性关节炎、反应性关节炎、类风湿性关节炎以及莱特氏关节炎(Reiter's arthritis))、上呼吸道疾病、强直性脊柱炎、淀粉样变性、肌萎缩性侧索硬化、自身免疫性疾病、过敏症或过敏反应、动脉粥样硬化、支气管炎、粘液囊炎、慢性前列腺炎、结膜炎、恰加斯病(Chagas disease)、慢性阻塞性肺病、憩室炎、皮炎(ceratomyositis)、糖尿病(例如,I型糖尿病、2型糖尿病)、皮肤病症(例如,牛皮癣、湿疹、过敏反应、烧伤、皮炎、瘙痒(发痒))、子宫内膜异位、格-巴二氏综合征、感染、局部缺血性心脏病、川崎氏病(Kawasaki disease)、肾小球肾炎、牙龈炎、超敏反应、头痛(例如,偏头痛、紧张性头痛)、肠梗阻(例如,术后肠梗阻和脓毒症期间的肠梗阻)、特发性血小板减少性紫癜、间质性膀胱炎(疼痛性膀胱综合征)、胃肠道障碍(例如,选自消化性溃疡、局限性肠炎、憩室炎、胃肠道出血、嗜酸性胃肠道障碍(例如,嗜酸性食道炎、嗜酸性胃炎、嗜酸性胃肠炎、嗜酸性结肠炎)、胃炎、腹泻、胃食管返流疾病(GORD或其同义词GERD)、炎性肠病(IBD)(例如,克罗恩氏病(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、胶原性结肠炎、淋巴细胞性结肠炎、局部缺血性结肠炎、改道性结肠炎(diversion colitis)、白塞氏综合征(Behcet's syndrome)、未确定型结肠炎)以及炎性肠综合征(IBS))、狼疮、硬斑病、重症肌无力、心肌缺血、多发性硬化、肾病综合征、寻常天疱疮、恶性贫血(pernicious anaemia)、消化性溃疡、多肌炎、原发性胆汁性肝硬变、与脑障碍相关的神经炎症(例如,帕金森氏病(Parkinson's disease)、亨廷顿舞蹈病(Huntington's disease)以及阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease))、前列腺炎、与颅放射性损伤相关的慢性炎症、盆腔炎性疾病、再灌注损伤、局限性肠炎、风湿热、系统性红斑狼疮、硬皮病、硬化症(scleroderma)、类肉瘤病、脊柱关节病、斯耶格伦氏综合征(Sjogren's syndrome)、甲状腺炎、移植排斥、腱炎、外伤或损伤(例如,冻疮、化学刺激物、毒素、疤痕、烧伤、身体受伤)、血管炎、白癜风以及韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)。

[1226] 具体地,该炎性疾病是一种急性炎性疾病(例如,由感染引起的炎症)。具体地,该炎性疾病是一种慢性炎性疾病(例如,由哮喘、关节炎和炎性肠病引起的病症)。这些化合物还可以在治疗与外伤和非炎性肌痛相关的炎症中是有用的。这些化合物还可以在治疗与癌症相关的炎症中是有用的。

[1227] 可以被治疗或预防,尤其是治疗的自身免疫性疾病包括但不限于关节炎(包括类风湿性关节炎、脊柱关节病、痛风性关节炎、退化性关节疾病诸如骨关节炎、系统性红斑狼疮、斯耶格伦氏综合征、强直性脊柱炎、未分化脊柱炎、白塞氏病、溶血性自身免疫性贫血、

肌萎缩性侧索硬化、淀粉样变性、多发性硬化、急性痛肩、牛皮癣性和青少年性关节炎)、哮喘、动脉粥样硬化、骨质疏松症、支气管炎、腱炎、粘液囊炎、皮肤病症(例如,牛皮癣、湿疹、湿疹过敏性反应、烧伤、皮炎、瘙痒(发痒))、遗尿、嗜酸性细胞性疾病、胃肠道障碍(例如,选自消化性溃疡、局限性肠炎、憩室炎、胃肠道出血、嗜酸性胃肠道障碍(例如,嗜酸性食道炎、嗜酸性胃炎、嗜酸性胃肠炎、嗜酸性结肠炎)、胃炎、腹泻、胃食管返流疾病(GORD或其同义词GERD)、炎性肠病(IBD)(例如,克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、胶原性结肠炎、淋巴细胞性结肠炎、局部缺血性结肠炎、改道性结肠炎、白塞氏综合征、未确定型结肠炎)和炎性肠综合征(IBS))以及通过胃动力促进剂改善的障碍(例如,肠梗阻、术后肠梗阻和脓毒症期间的肠梗阻;胃食管返流疾病(GORD或其同义词GERD);嗜酸性食道炎、胃轻瘫诸如糖尿病胃轻瘫;食物不耐症和食物过敏症以及其他机能性肠障碍,诸如非溃疡性消化不良(NUD)和非心源性胸痛(NCCP,包括肋-软骨炎))。

[1228] 在一个具体的实施例中,一种提供的化合物在体细胞重新编程中可以是有益的,如将体细胞重新编程成干细胞。在一个具体的实施例中,一种提供的化合物在生殖细胞发育中可以是有益的,并且因此设想在生殖技术和再生医学的领域中是有益的。

[1229] 其他可以被治疗或预防,尤其是治疗的疾病包括但不限于缺血性损伤相关性心肌梗塞、免疫性疾病、中风、心律失常、毒素诱发性或酒精相关性肝病、阿司匹林敏感的鼻窦炎、囊性纤维化、癌痛和血液病,例如慢性贫血和再生障碍性贫血。

[1230] 本发明的化合物还可以具有使肿瘤细胞对放疗和化疗敏感的治疗应用。

[1231] 因此本发明的化合物可以被用作“放射增敏剂”和/或“化疗增敏剂”,或者可以与另外的“放射增敏剂”和/或“化疗增敏剂”组合给予。

[1232] 如本文所用,术语“放射增敏剂”被定义为一种分子,优选低分子量的分子,其以治疗有效量向动物施用以提高细胞对电离辐射的敏感性和/或促进可用电离辐射治疗的疾病的治疗。

[1233] 如本文所用,术语“化学增敏剂”被定义为一种分子,优选低分子量的分子,其以治疗有效量向动物施用以增加细胞对化疗的敏感性和/或以促进可用化疗药物治疗的疾病的

治疗。

[1234] 放射增敏剂的作用模式的若干种机制已经在文献中提出,包括:低氧细胞放射增敏剂(例如,2-硝咪唑化合物以及苯并三嗪二氧化物化合物)在低氧下模拟氧或可替代地表现地像生物还原剂;非低氧细胞放射增敏剂(例如,卤化嘧啶)可以是DNA碱基的类似物并且优先地并入到癌症细胞的DNA中,并且因此促进放射诱导的DNA分子裂解和/或阻止正常的DNA修复机制;并且针对疾病治疗中的放射增敏剂,已经假设了各种其他潜在的作用机制。

[1235] 许多癌症治疗方案目前采用放射增敏剂结合x射线放射。x射线活化的放射增敏剂的实例包括但不限于以下:甲硝哒唑、甲氧甲基硝基咪唑乙醇、去甲基醚醇硝唑、哌莫硝唑、依他硝唑、硝唑吗啉、丝裂霉素C、RSU 1069、SR 4233、E09、RB 6145、烟酰胺、5-溴化脱氧尿嘧啶核苷(BUdR)、5-碘[代脱氧尿嘧啶核]苷(IUdR)、溴脱氧胞苷、氟脱氧尿嘧啶核苷(FudR)、羧基脲、顺铂和其治疗有效的类似物和衍生物。

[1236] 癌症的光动力疗法(PDT)采用可见光作为敏化剂的放射活化剂。光动力放射增敏剂的实例包括但不限于以下:血卟啉衍生物、光敏素、苯并卟啉衍生物、锡初卟啉、脱镁叶绿酸-a、细菌叶绿素-a、萘酞菁、酞菁、酞菁锌、及其治疗有效类似物和衍生物。

[1237] 放射增敏剂可以与治疗有效量的一种或多种其他化合物结合施用,这些化合物包括但不限于:促进放射增敏剂并入到靶细胞中的化合物;控制治疗剂、营养素和/或氧流向靶细胞的化合物;在有或没有另外的辐射下作用于肿瘤的化疗剂;或用于治疗癌症或其他疾病的其他治疗有效的化合物。

[1238] 化疗增敏剂可以与治疗有效量的一种或多种其他化合物结合施用,这些化合物包括但不限于:促进化疗增敏剂并入到靶细胞中的化合物;控制治疗剂、营养素和/或氧流向靶细胞的化合物;作用于肿瘤的化疗剂或用于治疗癌症或其他疾病的其他治疗有效的化合物。发现钙桔抗剂(例如维拉帕米)可用于与抗肿瘤剂组合,以在对公认化疗剂有抗性的肿瘤细胞中建立化学敏感性,并加强这类化合物在药物敏感性恶性肿瘤中的功效。

[1239] 本发明的化合物还可以降低癌症复发的风险。

[1240] 本发明涉及用作药剂的具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[1241] 本发明涉及用于抑制PRMT5活性的具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[1242] 本发明的化合物可以是“抗癌剂”,该术语还涵盖“抗肿瘤细胞生长剂”和“抗肿瘤剂”。

[1243] 本发明涉及用于治疗以上提及的疾病的具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[1244] 本发明涉及用于治疗或预防,尤其是治疗所述疾病的具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[1245] 本发明涉及用于治疗或预防,尤其是治疗PRMT5介导的疾病或病症的具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[1246] 本发明涉及用于制造药剂的具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[1247] 本发明涉及用于制造用于抑制PRMT5的药剂的具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[1248] 本发明涉及用于制造用于治疗或预防,尤其是治疗的任一种上文提及的疾病病症的药剂的具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[1249] 本发明涉及用于制造用于治疗任一种上文提及的疾病病症的药剂的具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[1250] 本发明涉及可以向哺乳动物,优选地人类施用以用于治疗或预防任一种上文提及的疾病的具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[1251] 鉴于具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物的用途,提供一种治疗患有任一种上文提及的疾病的温血动物(包括人类)的方法,或一种预防温血动物(包括人类)患有任一种上文提及的疾病的方法。

[1252] 所述方法包括向温血动物(包括人类)施用,即,全身施用或局部施用,优选地口服施用,有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物。

[1253] 在此类疾病的治疗中,普通技术人员可以从下文提供的测试结果确定有效治疗日用量。有效治疗日用量应是约0.005mg/kg至50mg/kg,具体是0.01mg/kg至50mg/kg体重,更

具体是从0.01mg/kg至25mg/kg体重,优选地约0.01mg/kg至约15mg/kg,更优选地约0.01mg/kg至约10mg/kg,甚至更优选地约0.01mg/kg至约1mg/kg,最优选地约0.05mg/kg至约1mg/kg体重。具体的有效治疗日用量可以是约0.01至1.00g,每日两次(BID),更具体地0.30至0.85g BID;甚至更具体地0.40g BID。达到治疗效果所需的根据本发明的化合物(文中也称为活性成分)的量当然可以根据情况不同而变化,例如特定的化合物、施用途径、接受者的年龄及状况以及被治疗的特定障碍或疾病。

[1254] 治疗方法还包括以每天一至四次摄入的方案施用活性成分。在这些治疗方法中,根据本发明的化合物优选地在施用之前进行配制。如本文以下所述的,合适的药物制剂通过已知程序使用熟知并且容易可得的成分来制备。

[1255] 可以适合于治疗或预防癌症或癌症相关的病症的本发明的化合物可以单独施用或与一种或多种另外的治疗剂组合施用。组合疗法包括施用包含具有式(I)的化合物、其药学上可接受的加成盐或溶剂化物以及一种或多种另外的治疗剂的单个药物剂量制剂,以及施用具有式(I)的化合物、其药学上可接受的加成盐或溶剂化物,以及在其自身单独的药物剂量制剂中的每种另外的治疗剂。例如,具有式(I)的化合物,其药学上可接受的加成盐或其溶剂化物和/或治疗剂可以以单一口服剂量组合物(例如片剂或胶囊)一起施用给患者,或者每种药剂可以以单独的口服剂量制剂施用。

[1256] 虽然活性成分可以单独施用,但优选地是其作为药物组合物给药。

[1257] 因此,本发明进一步提供一种药物组合物,和作为活性成分的治疗有效量的具有式(I)的化合物、其药学上可接受的加成盐或溶剂化物。

[1258] 因此,本发明进一步提供一种药物组合物,该药物组合物包含药学上可接受的载体和作为活性成分的治疗有效量的具有式(I)的化合物、其药学上可接受的加成盐或溶剂化物。

[1259] 该载体或稀释剂在与该组合物的其他成分相容的意义上必须是“可接受的”并且对于其接受者是无害的。

[1260] 为了便于施用,这些主题化合物可以被配制成用于施用目的的各种药物形式。根据本发明的化合物,尤其是具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组或组合可以被配制成用于施用目的的各种药物形式。作为适当的组合物,可以引用所有通常用于全身施用药物的组合物。

[1261] 为了制备本发明的药物组合物,将有效量的特定化合物作为活性成分与药学上可接受的载体以均匀掺合物组合,该载体可以采用多种形式,取决于施用所希望的制剂的形式。令人希望的是这些药物组合物处于特别适用于经口服、直肠、经皮、肠胃外注射或吸入施用的单一剂型。例如,在制备处于口服剂型的组合物中,可使用任何常见药物介质,在口服液体制剂(如悬浮液、糖浆剂、酏剂、乳液以及溶液)的情况下,例如像水、二醇类、油类、醇类等;或者在粉末、丸剂、胶囊和片剂的情况下,固体载体诸如淀粉、糖、高岭土、稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。因为其容易施用,所以片剂和胶囊表示最有利的口服单位剂型,在该情况下显然使用固体药物载体。对于肠胃外组合物来说,载体通常将包括至少大部分为无菌水,但也可以包括其他成分例如以辅助溶解性。例如可制备可注射溶液,其中该载体包括盐溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合物。包含具有式(I)的化合物、其药学上可接受的加成盐或溶剂化物的可注射溶液可以在油中配制以延长作用。用于此目的的适当

的油是例如花生油、芝麻油、棉籽油、玉米油、大豆油、长链脂肪酸的合成甘油酯以及这些与其他油的混合物。也可以制备可注射悬浮液,在该情况下可以采用适当的液体载体、助悬剂等。还包括固体形式制剂,这些固体形式制剂旨在使用之前不久被转化为液体形式制剂。在适用于经皮施用的组合物中,该载体可任选地包括渗透增强剂和/或合适的润湿剂,可任选地与小比例的具有任何性质的适合添加剂组合,这些添加剂并不在皮肤上引入显著的有害作用。所述添加剂可促进向皮肤施用和/或可有助于制备期望的组合物。这些组合物能够以不同方式施用,例如作为透皮贴剂、作为滴剂、作为软膏剂。具有式(I)的化合物的酸或碱加成盐因相对于相应碱或酸形式其水溶性增加所以更适合于制备水性组合物。

[1262] 为了便于施用和剂量的均一性,将上述药物组合物配制成单位剂型是尤其有利的。如本文使用的单位剂型是指适合作为单一剂量的物理离散单位,各单位含有预定量的活性成分,该预定量的活性成分经计算与所需药物载体相结合而产生所希望的治疗效果。这类单位剂型的实例是片剂(包括刻痕或包衣的片剂)、胶囊、丸剂、粉末包、糯米纸囊剂、栓剂、可注射溶液或悬浮液等,及其分离多倍剂。

[1263] 为了增强具有式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物在药物组合物中的可溶性和/或稳定性,有利的是可以采用 $\alpha$ -、 $\beta$ -或 $\gamma$ -环糊精或其衍生物,尤其是羟烷基取代的环糊精,例如2-羟丙基- $\beta$ -环糊精或磺丁基- $\beta$ -环糊精。共溶剂(例如醇类)也可以改进根据本发明的化合物在药物组合物中的可溶性和/或稳定性。

[1264] 取决于施用方式,药物组合物将优选地包含按重量计0.05%至99%,更优选地按重量计0.1%至70%,甚至更优选地按重量计0.1%至50%的具有式(I)的化合物、其药学上可接受的加成盐或溶剂化物,以及按重量计1%至99.95%,更优选地按重量计30%至99.9%,甚至更优选地按重量计50%至99.9%的药学上可接受的载体,所有的百分数均基于组合物的总重量。

[1265] 作为本发明的另一方面,设想了本发明的化合物与另一种抗癌剂的组合,尤其是用作药物,更确切地说用于治疗癌症或相关疾病。

[1266] 为了治疗以上病症,本发明的化合物可以有利地与基于抗体的免疫细胞再定向,例如T-细胞/中性粒细胞再定向组合使用。这一目标可以,例如通过使用双特异性单克隆抗体或T-细胞人工受体来实现。

[1267] 为了治疗以上病症,本发明的化合物可以有利地与一种或多种其他医药剂,更具体地说与其他抗癌剂或癌症疗法中的佐剂组合使用。抗癌剂或佐剂(疗法中的支持剂)的实例包括但不限于:

[1268] -铂配位化合物,例如顺铂(任选地与阿米福汀(amifostine)组合)、卡铂或奥沙利铂;

[1269] -紫杉烷化合物,例如紫杉醇、紫杉醇蛋白结合颗粒(Abraxane™)或多西他赛;

[1270] -拓扑异构酶I抑制剂,例如喜树碱化合物,例如伊立替康、SN-38、拓扑替康、盐酸拓扑替康;

[1271] -拓扑异构酶II抑制剂,例如抗肿瘤表鬼臼毒素或鬼臼毒素衍生物,例如依托泊苷、磷酸依托泊苷或替尼泊苷;

[1272] -抗肿瘤长春花生物碱,例如长春碱、长春新碱或长春瑞滨;

[1273] -抗肿瘤核苷衍生物,例如5-氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸、吉西他滨、盐酸吉西他滨、

卡培他滨、克拉屈滨、氟达拉滨、奈拉滨；

[1274] -烷基化剂，如氮芥或亚硝基脲，例如环磷酰胺、苯丁酸氮芥、卡莫司汀、噻替派、马法兰(美法仑)、洛莫司汀、六甲蜜胺、白消安、达卡巴嗪、雌莫司汀、异环磷酰胺(任选地与美司钠组合)、哌泊溴烷、丙卡巴肼、链佐星、替莫唑胺、尿嘧啶；

[1275] -抗肿瘤蒽环霉素衍生物，例如道诺霉素、多柔比星(任选地与右雷佐生组合)、阿霉素脂质体(doxil)、伊达比星、米托蒽醌、表柔比星、盐酸表柔比星、戊柔比星；

[1276] -靶向IGF-1受体的分子，例如鬼臼苦素；

[1277] -替曲卡星衍生物，例如替曲卡星A；

[1278] -糖皮质激素，例如强的松；

[1279] -抗体，例如曲妥珠单抗(HER2抗体)、利妥昔单抗(CD20抗体)、吉妥珠单抗、吉妥珠单抗奥唑米星、西妥昔单抗、帕妥珠单抗、贝伐单抗、阿仑单抗、艾库组单抗、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、诺非单抗、帕尼单抗、托西莫单抗、CNT0 328；

[1280] -雌激素受体拮抗剂或选择性雌激素受体调节剂或雌激素合成抑制剂，例如它莫西芬、氟维司群、托瑞米芬、屈洛昔芬、芙仕得(faslodex)、雷洛昔芬或来曲唑；

[1281] -芳香酶抑制剂，例如依西美坦、阿那曲唑、来曲唑、睾内酯和伏氯唑；

[1282] -分化剂，例如类视黄醇、维生素D或视黄酸，和视黄酸代谢阻断剂(RAMBA)，例如异维甲酸；

[1283] -DNA甲基转移酶抑制剂，例如氮胞苷或地西他滨；

[1284] -抗叶酸剂，例如培美曲塞二钠；

[1285] -抗生素，例如抗霉素D、博来霉素、丝裂霉素C、放线菌素、洋红霉素、道诺霉素、左旋咪唑、普卡霉素、光神霉素；

[1286] -抗代谢物，例如氟法拉滨、氨基喋呤、胞嘧啶阿拉伯糖苷或甲氨蝶呤、阿扎胞苷、阿糖胞苷、氟尿苷、喷司他汀、硫鸟嘌呤；

[1287] -细胞凋亡诱导剂和抗血管生成剂，例如Bcl-2抑制剂，例如YC 137、BH 312、ABT 737、棉子酚、HA 14-1、TW 37或癸酸；

[1288] -微管蛋白结合剂，例如康普瑞汀、秋水仙碱或诺考达唑；

[1289] -激酶抑制剂(例如EGFR(上皮生长因子受体)抑制剂、MTKI(多靶标激酶抑制剂)、mTOR抑制剂)，例如夫拉平度、甲磺酸伊马替尼、埃罗替尼、吉非替尼、达沙替尼、拉帕替尼、二甲苯磺酸拉帕替尼、索拉非尼、舒尼替尼、马来酸舒尼替尼、坦罗莫司；

[1290] -法呢基转移酶抑制剂，例如替吡法尼；

[1291] -组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂，例如丁酸钠、辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA)、缩肽(FR 901228)、NVP-LAQ824、R306465、JNJ-26481585、曲古霉素A、伏立诺他；

[1292] -泛素-蛋白酶体途径抑制剂，例如PS-341、MLN.41或硼替佐米；

[1293] -曲贝替定(Yondelis)；

[1294] -端粒酶抑制剂，例如端粒抑素；

[1295] -基质金属蛋白酶抑制剂，例如巴马司他、马立马司他、普林司他或美他司他。

[1296] -重组白细胞介素，例如阿地白介素、地尼白介素迪夫托斯、干扰素 $\alpha$ 2a、干扰素 $\alpha$ 2b、聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ 2b

[1297] -MAPK抑制剂



- [1298] -类视黄醇,例如阿利维A酸、贝沙罗汀、维甲酸
- [1299] -三氧化二砷
- [1300] -天冬酰胺酶
- [1301] -类固醇,例如丙酸屈他雄酮、乙酸甲地孕酮、诺龙(癸酸盐、苯丙酸盐)、地塞米松
- [1302] -促性腺激素释放激素激动剂或拮抗剂,例如阿巴瑞克、乙酸戈舍瑞林、乙酸组胺瑞林、乙酸亮丙立德
- [1303] -沙立度胺、来那度胺
- [1304] -巯嘌呤、米托坦、帕米膦酸盐、培加酶、培门冬酶、拉布立酶
- [1305] -BH3模拟物,例如ABT-737
- [1306] -MEK抑制剂,例如PD98059、AZD6244、CI-1040
- [1307] -集落刺激因子类似物,例如非格司亭、培非司亭、沙格司亭;红细胞生成素或其类似物(例如,达贝泊汀 $\alpha$ );白细胞介素11;奥普瑞白介素;唑来膦酸盐、唑来膦酸;芬太尼;双膦酸盐;帕利夫明
- [1308] -类固醇细胞色素P450 17 $\alpha$ -羟化酶-17,20-裂解酶抑制剂(CYP17),例如阿比特龙、乙酸阿比特龙
- [1309] -糖酵解抑制剂,诸如2-脱氧葡萄糖
- [1310] -mTOR抑制剂诸如雷帕霉素和雷帕霉素类似物(rapalog),以及mTOR激酶抑制剂
- [1311] -PI3K抑制剂和双重mTOR/PI3K抑制剂
- [1312] -自我吞噬抑制剂,诸如氯喹和羟化氯喹
- [1313] -重新活化对肿瘤的免疫反应的抗体,例如纳武单抗(nivolumab)(抗PD-1)、拉立珠单抗(lambrolizumab)(抗PD-1)、易普利单抗(ipilimumab)(抗CTLA4)和MPDL3280A(抗PD-L1)。
- [1314] 本发明进一步涉及如下产品,该产品含有根据本发明的化合物作为第一活性成分和一种或多种抗癌剂作为另一种活性成分,以组合制剂形式用于同时、分开或连续用于治疗患有癌症的患者。
- [1315] 一种或多种其他医药剂与根据本发明的化合物可以同时(例如以单独或整体组合物形式)或以任一顺序依序施用。在后一种情况下,两种或更多种化合物将在一个时间段内并且以足以确保实现有利或协同作用的量和方式施用。应了解,组合的每种组分的优选施用方法和顺序以及对应的剂量和方案将取决于所施用的具体其他医药剂和本发明的化合物、其施用途径、所治疗的具体肿瘤以及所治疗的具体宿主。最佳施用方法和顺序以及剂量和方案可以由本领域技术人员使用常规方法并且鉴于本文陈述的信息而容易地确定。
- [1316] 当以组合形式给药时,根据本发明的化合物与一种或多种其他抗癌剂的重量比可以由本领域的普通技术人员确定。如本领域技术人员所熟知的,所述比率以及精确的施用剂量和频率取决于所用的具体的根据本发明的化合物以及其他一种或多种抗癌剂、所治疗的具体病症、所治疗的病症的严重程度、具体患者的年龄、体重、性别、饮食、施用时间和一般身体状况、施用方式以及个体可以服用的其他药物。此外,显然该有效日用量可以降低或提高,这取决于所治疗的受试者的响应和/或取决于给出本发明化合物处方的医生的评估。本发明的具有式(I)的化合物与另一种抗癌剂的具体重量比可以在1/10至10/1,更尤其1/5至5/1,甚至更尤其1/3至3/1的范围内。

[1317] 每个疗程,铂配位化合物有利地以1至500mg/平方米( $\text{mg}/\text{m}^2$ )体表面积,例如50至400 $\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用,特别地对于顺铂,以约75 $\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用,并且对于卡铂,以约300 $\text{mg}/\text{m}^2$ 施用。

[1318] 每个疗程,紫杉烷化合物有利地以50至400 $\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面积,例如75至250 $\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用,特别地对于紫杉醇,约175至250 $\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用,并且对于多西他赛,约75至150 $\text{mg}/\text{m}^2$ 施用。

[1319] 每个疗程,喜树碱化合物有利地以0.1至400 $\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面积,例如1至300 $\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用,特别地对于伊立替康,约100至350 $\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用,并且对于拓扑替康,约1至2 $\text{mg}/\text{m}^2$ 施用。

[1320] 每个疗程,抗肿瘤鬼臼毒素衍生物有利地以30至300 $\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面积,例如50至250 $\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用,特别地对于依托泊苷,约35至100 $\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用,并且对于替尼泊苷,约50至250 $\text{mg}/\text{m}^2$ 施用。

[1321] 每个疗程,抗肿瘤长春花生物碱有利地以2至30 $\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面积的剂量施用,特别地对于长春碱,以约3至12 $\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用,对于长春新碱,以约1至2 $\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用,并且对于长春瑞滨,约10至30 $\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用。

[1322] 每个疗程,抗肿瘤核苷衍生物有利地以200至2500 $\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面积,例如700至1500 $\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用,特别地对于5-FU,以200至500 $\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用,对于吉西他滨,以约800至1200 $\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用,并且对于卡培他滨,以约1000至2500 $\text{mg}/\text{m}^2$ 施用。

[1323] 每个疗程,烷基化剂(如氮芥或亚硝基脲)有利地以100至500 $\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面积,例如120至200 $\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用,特别地对于环磷酰胺,以约100至500 $\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用,对于苯丁酸氮芥,以约0.1至0.2 $\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量施用,对于卡莫司汀,以约150至200 $\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用,并且对于洛莫司汀,以约100至150 $\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用。

[1324] 每个疗程,抗肿瘤蒽环霉素衍生物有利地以10至75 $\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面积,例如15至60 $\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用,特别地对于多柔比星,以约40至75 $\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用,对于道诺霉素,以约25至45 $\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用,并且对于黄胆素,以约10至15 $\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用。

[1325] 抗雌激素剂有利地以每天约1至100 $\text{mg}$ 的剂量施用,这取决于具体药剂和所治疗的病症。他莫西芬有利地以5至50 $\text{mg}$ ,优选地10至20 $\text{mg}$ 的剂量一天两次口服施用,使该疗法持续充足时间以实现并且维持治疗效果。托瑞米芬有利地以约60 $\text{mg}$ 的剂量一天一次口服施用,使该疗法持续充足时间以实现并且维持治疗效果。阿那曲唑有利地以约1 $\text{mg}$ 的剂量一天一次口服施用。屈洛昔芬有利地以约20-100 $\text{mg}$ 的剂量一天一次口服施用。雷洛昔芬有利地以约60 $\text{mg}$ 的剂量一天一次口服施用。依西美坦有利地以约25 $\text{mg}$ 的剂量一天一次口服施用。

[1326] 抗体有利地以约1至5 $\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面积的剂量给予施用,或如果不同,那么如本领域中已知。每个疗程,曲妥珠单抗有利地以每个疗程1至5 $\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面积,特别地2至4 $\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用。

[1327] 这些剂量可以每个疗程施用例如一次、两次或更多次,可以例如每7、14、21或28天重复该疗程。

[1328] 以下实例说明了本发明。如果针对一种化合物的立构中心没有指示特定的立体化学,这意指获得该化合物的呈R和S对映体的混合物。如果在一个结构中出现超过一个立构中心,没有指示特定的立体化学的每一个立构中心都以R和S的混合物获得。

[1329] 技术人员将认识到,典型地在柱纯化后,将所希望的级分进行收集并且将溶剂蒸发以获得所希望的化合物或中间体。

#### [1330] 实例

[1331] 下文中,术语“rt”、“r.t.”或“RT”意指室温;“Me”意指甲基;“MeOH”意指甲醇;“Et”意指乙基;“EtOH”意指乙醇;“NaH”意指氢化钠;“Boc”意指叔丁氧基羰基;“(Boc)<sub>2</sub>O”意指叔丁氧基羰基酐;“EtOAc”意指乙酸乙酯;“Et<sub>2</sub>O”意指二乙醚;“Et<sub>3</sub>N”意指三乙胺;“DCM”意指二氯甲烷;“q.s.”意指适量;“Int.”意指中间体;“MeCN”或“ACN”意指乙腈;“DMF”意指N,N-二甲基甲酰胺;“PdCl<sub>2</sub>(dppf)”意指[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II);“THF”意指四氢呋喃;“IPA”或“iPrOH”意指2-丙醇;“LC”意指液相层析;“LCMS”意指液相层析/质谱;“HPLC”意指高效液相层析;“TFA”意指三氟乙酸;“RP”意指反相;“Min”意指分钟;“h”意指小时;“v/v”意指体积比;“Celite<sup>®</sup>”意指硅藻土;“DMSO”意指二甲亚砜;“SFC”意指超临界流体层析;“DIPE”意指二异丙醚;“DIPEA”意指N,N-二异丙基乙胺;“PPh<sub>3</sub>”意指三苯基膦;“Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>”意指三(二苯亚甲基丙酮)二钯;“DIAD”意指偶氮二甲酸二异丙酯;“TBAF”意指四丁基氟化铵;“psi”意指磅力每平方英寸;“eq.”意指当量;“Pd(OAc)<sub>2</sub>”意指乙酸钯(II);“DMAP”意指4-(二甲氨基)吡啶;“t-BuOK”或“KOtBu”意指叔丁醇钾;“戴斯-马丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)”意指1,1,1-三乙氧基-1,1,2-二氢-1,2-苯碘酰基-3(1H)-酮;“TBDMSCl”意指叔丁基二甲基甲硅烷基氯;“Bn”意指苄基;“9-BBN”意指9-硼双环[3.3.1]壬烷;“Pd-118”意指二氯[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]钯(II);“Tf<sub>2</sub>O”意指三氟甲磺酐;“TBDMS”意指叔丁基二甲基甲硅烷基;“TMSCl”意指三甲基甲硅烷基氯;“BuLi”意指正丁基锂;“aq.”意指水性的;“NaOMe”意指甲醇钠;“tBuOH”意指叔丁醇;“n-BuOH”意指正丁醇;“NaHMDS”意指双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠;“Diazald<sup>®</sup>”意指N-甲基-N-(对甲苯基磺酰基)亚硝酸酰胺;“Ts”或“Tos”意指甲苯磺酰基(对甲苯磺酰基)。

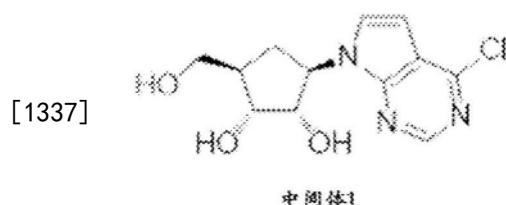
[1332] 含有双键的具有取代基的中间体和化合物(其可以处于E或Z构型)在下文实验部分中被示为一种具体构型。然而,除非由E或Z明确地指示,否则不确定这些中间体和化合物是以E或Z构型获得还是以两种构型的混合物获得。例如中间体86、90、91和139可能为E或Z构型,或者可能是其混合物。

[1333] 例如,化合物30、34、35、36和37以E构型获得并且被明确地指示为如同下文实验部分中的E。

#### [1334] A. 中间体的制备

##### [1335] 实例A1

##### [1336] 中间体1的制备

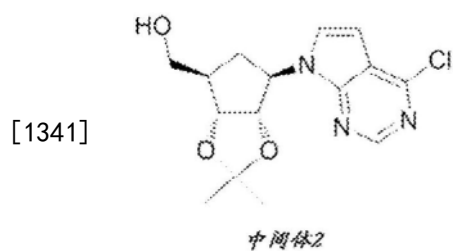


[1338] 在25℃下,在N<sub>2</sub>下,向4,6-二氯-5-(2,2-二乙氧基乙基)嘧啶(14.0g,52.8mmol)和(1R,2S,3R,5R)-3-氨基-5-(羟基甲基)环戊烷-1,2-二醇盐酸盐(10.7g,58.1mmol)在丙-2-醇/H<sub>2</sub>O(208mL,7:1)中的混合物一次性添加Et<sub>3</sub>N(13.4g,132mmol)。将混合物在90℃下搅拌

23小时。将混合物冷却至50℃,并且缓慢添加4M HCl (24mL, 106mmol)。然后将残余物在50℃下搅拌2小时。将该混合物冷却至25℃,并且缓慢添加NaHCO<sub>3</sub> (14g, 100mmol)。添加乙酸乙酯 (230mL), 随后添加半饱和的NaHCO<sub>3</sub>溶液 (适量)。将该有机层分离并且将该水相用乙酸乙酯 (230mL x 2) 萃取。将合并的有机相用无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中浓缩以得到作为黄色固体的中间体1 (17.4g, 定量产率, 分2步)。将粗产物不经进一步纯化而直接原样用于接下来的反应步骤中。

[1339] 实例A2

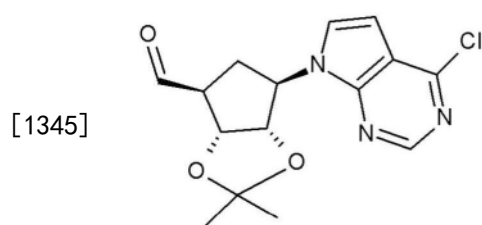
[1340] 中间体2的制备



[1342] 在25℃下, 在N<sub>2</sub>下, 向中间体1 (17.4g, 52.7mmol) 在丙酮 (250mL) 中的混合物一次性添加2,2-二甲氧基丙烷 (11.0g, 105mmol) 和TsOH·H<sub>2</sub>O (908mg, 5.27mmol)。将混合物在60℃下搅拌2小时。将混合物冷却至25℃, 并且将溶液在真空中部分浓缩, 通过缓慢添加饱和NaHCO<sub>3</sub> (100mL) 进行淬灭并且然后用乙酸乙酯 (100mL x 3) 萃取。将合并的有机相用饱和盐水 (100mL) 洗涤, 用无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶快速层析进行纯化 (梯度洗脱: 从1/0至2/1的DCM/乙酸乙酯) 以得到呈浅黄色胶的中间体2 (15.5g, 89% 产率)。

[1343] 实例A3

[1344] 中间体3的制备



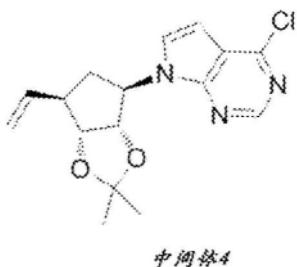
[1346] 中间体3

[1347] 在0℃下, 在N<sub>2</sub>下, 向中间体2 (2.85g, 8.8mmol) 在DCM (130mL) 中的混合物添加戴斯-马丁高碘烷 (4.85g, 11.4mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物用溶于饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液 (65mL) 中的Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (15g) 处理并再搅拌30min。将各层分离, 并将水相用DCM (50mL x 3) 萃取。将合并的有机相用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液 (65mL) 洗涤, 用无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中浓缩以得到粗制中间体3 (2.9g), 将其不经进一步纯化而直接用于接下来的反应步骤中。

[1348] 实例A4

[1349] 中间体4的制备

[1350]



[1351] 方法1

[1352] 在0℃下,在N<sub>2</sub>下,向甲基三苯基磷溴化物(4.87g,13.62mmol)在THF(500mL)中的混合物中滴加t-BuOK(11.4mL,1M THF,1.27g,11.35mmol)。将悬浮液变为亮黄色并在0℃下搅拌0.5h,并且然后升温至25℃,保持0.5h。将混合物冷却至-40℃。逐滴添加中间体3(1.46g,理论上为4.54mmol)在THF(130mL)中溶液,并且然后在-20℃下搅拌1h,之后,将混合物温热至25℃,保持2h。向混合物中添加饱和NH<sub>4</sub>Cl(300mL)并将混合物搅拌10min。将各层分离并且将该水相用DCM(300mL x 2)萃取。将合并的有机相用饱和盐水(500mL)洗涤,用无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶层析(ISCO®;80g SepaFlash®快速硅胶柱,梯度洗脱:0%至15%乙酸乙酯/石油醚)纯化。收集所希望的部分并将溶剂蒸发。获得呈灰白色固体的中间物4(530mg,36%产率)。

[1353] 方法2

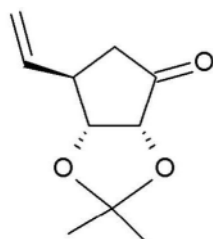
[1354] 在N<sub>2</sub>下,在30分钟内,向中间体3(10.0g,理论上为31.1mmol)在THF(100mL)中的溶液中滴加双(碘代)甲烷在THF中的溶液(180mL,0.31M,55.9mmol,根据Tetrahedron[四面体]2002,58,8255-8262中描述的方法制备),继续搅拌直至完全转化(约2小时)。将反应混合物通过缓慢添加饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭,在这段时间中可以观察到盐的形成。在萃取(EtOAc,2x200mL)之前,将该盐再次通过添加氨水溶液(25%)溶解。将合并的有机相用水性亚硫酸氢钠溶液和盐水洗涤,用无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶层析(洗脱液:二氯甲烷/EtOAc 95/5)进行纯化,以获得作为灰白色固体(6.9g,66%)的中间物4。

[1355] 方法3

[1356] 步骤1

[1357] 中间物5的制备

[1358]



[1359] 中间物5

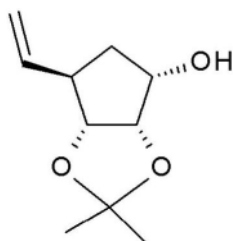
[1360] 在氮气气氛下,将乙酰丙酮双(亚乙基)铯(I)(0.837g,3.24mmol)和(R)-N,N-二甲基联萘并[2,1-D:1',2'-F][1,3,2]二氧磷杂环庚二烯-4-胺(2.91g,8.11mmol)溶于EtOH(625mL)中。将该混合物在室温下搅拌并且在氮气下冲洗15分钟。然后添加(-)-(3AR,6AR)-3A,6A-二氢-2,2-二甲基-4H-环戊-1,3-二氧杂环戊烯-4-酮(25g,162.16mmol)和乙烯三氟

硼酸钾 (45.73g, 324.33mmol) 并且接着将反应混合物搅拌并回流4小时。将该反应混合物 (悬浮液) 冷却至室温。将沉淀经 Celite® 垫过滤出并用乙醇洗涤。将滤液的溶剂蒸发。向残余物中添加1L庚烷。将所得悬浮液经 Celite® 垫过滤并用庚烷洗涤, 以获得深棕色的固体残余物。将滤液用300mL  $\text{NH}_4\text{OH}$  洗涤三次, 用盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并且将滤液的溶剂蒸发以得到中间体5 (16.18g, 51% 产率)。

[1361] 步骤2

[1362] 中间体6的制备

[1363]



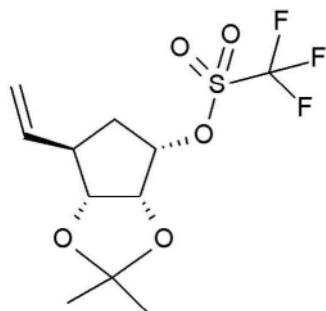
[1364] 中间体6

[1365] 在 $-78^\circ\text{C}$ 下, 在氮气气氛下, 将中间体5 (16.18g, 82.58mmol) 在THF (200mL) 中的溶液滴加到在THF中的氢化铝锂 (24.78mL, 1M, 24.78mmol) 在THF (400mL) 中的搅拌溶液中。在氮气气氛下将该反应混合物在 $-78^\circ\text{C}$ 搅拌30分钟。在 $-78^\circ\text{C}$ 下通过滴加丙酮 (6.1mL), 然后50mL水将反应淬灭。添加后, 将反应混合物温热至室温, 并且然后添加400mL EtOAc。将该混合物剧烈地振荡。将有机层分离, 用水洗涤三次, 用盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并且将滤液的溶剂蒸发。将残余物溶于乙酸乙酯中并如下进行纯化: 经  $\text{SiO}_2$  柱 (柱类型为 Grace Reveleris SRC, 80g, Si 40) 在 Armen Spot II 最终纯化系统上, 使用乙酸乙酯和庚烷作为洗脱液, 梯度从100%庚烷开始, 并且以50%庚烷和50%乙酸乙酯结束。合并含有产物的部分, 并蒸发溶剂, 获得中间体6 (10.77g, 71% 产率)。

[1366] 步骤3

[1367] 中间体7的制备

[1368]



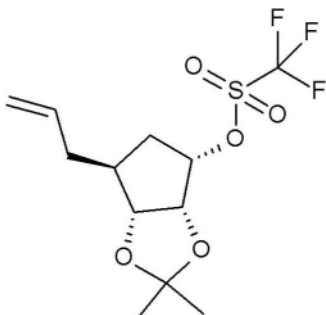
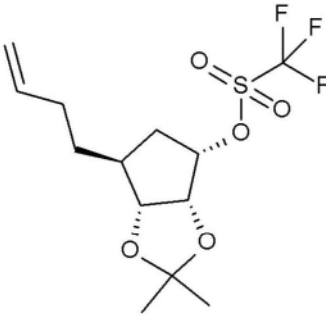
[1369] 中间体7

[1370] 在 $0^\circ\text{C}$ 下, 将  $\text{Tf}_2\text{O}$  (13.3mL, 80.9mmol) 在无水的 DCM (60mL) 中的溶液滴加到中间体6 (9.94g, 53.95mmol) 和无水吡啶 (85mL) 在无水的 DCM (140mL) 中的混合物中。将反应混合物搅拌30分钟并且然后添加75mL冷水。将各层分离并且将有机层用75mL水洗涤三次, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并将溶剂蒸发且与200mL甲苯共蒸发。将残余物溶于庚烷和乙酸乙酯中并如下进行纯化: 经  $\text{SiO}_2$  柱 (柱类型为 Grace Reveleris SRC, 40g, Si 40) 在 Armen Spot II 最终纯化系统上, 使用乙酸乙酯和庚烷作为洗脱液, 梯度从100%庚烷开始, 并且以50%庚烷和50%乙

酸乙酯结束。合并含有产物的部分,并蒸发溶剂,获得中间体7 (13.0g,67%产率)。

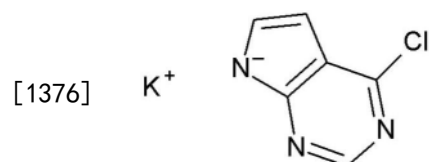
[1371] 下面的中间体通过与制备中间体7所使用的类似的反应方案,使用合适的起始材料制备(表22)。

[1372] 表22:

中间体	结构	起始材料
<b>97</b>		<b>中间体 96</b>
<b>116</b>		<b>中间体 115</b>

[1374] 步骤4

[1375] 中间体8的制备

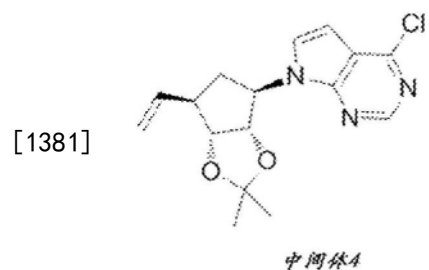


[1377] 中间体8

[1378] 将4-氯-7H-吡咯并[2,3-D]嘧啶(100g,651mmol)和KOtBu (73.07g,651mmol)在THF (1L)中的混合物在室温下搅拌45分钟直到获得透明溶液。蒸发溶剂。将该残余物在DIPE中研磨。将白色固体滤出并且在真空中在30℃下干燥,产生中间体8 (112.6g,90%产率)。

[1379] 步骤5

[1380] 中间体4的制备

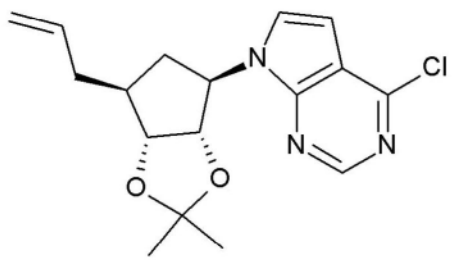
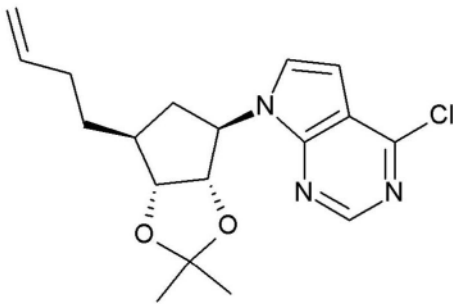


[1382] 在0℃下,将中间体7 (13g,41.1mmol)在DMF (50mL)中的溶液滴加到中间体8

(7.88g, 41.1mmol) 在 DMF (150mL) 中的搅拌溶液中。添加后, 将反应混合物温热至室温, 并且然后搅拌 18 小时。添加另外量的中间体 8 (1.57g, 8.22mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物倒入装有冰和水 (约 0.5L) 的烧杯中。将所得悬浮液搅拌 2 时, 并且然后过滤。将滤饼用水清洗三次并且然后在真空中在 50℃ 下干燥, 获得呈白色固体的中间体 4 (8.75g, 65% 产率)。

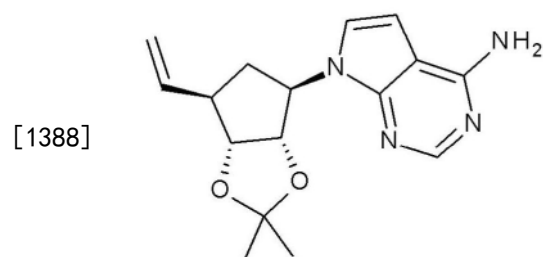
[1383] 下面的中间体通过与制备中间体 4 所使用的类似的反应方案, 使用合适的起始材料制备 (表 23)。

[1384] 表 23:

中间体	结构	起始材料
<b>98</b>		<b>中间体 97</b>
<b>117</b>		<b>中间体 116</b>

[1386] 实例 A5

[1387] 中间体 9 的制备



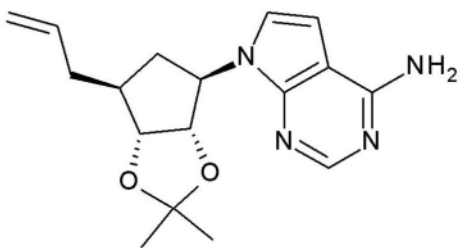
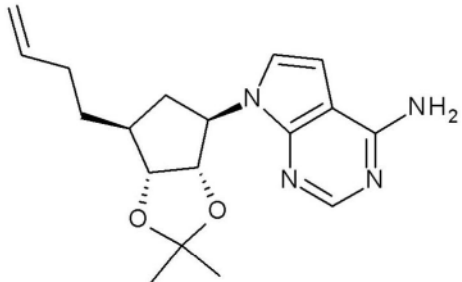
[1389] 中间体 9

[1390] 在 110℃ 下, 将中间体 4 (18.3g, 57.22mmol) 在氨水 (25%, 100ml) 和 THF (100ml) 的混合物中的溶液在密封的金属压力容器内加热, 直到完全转化 (约 16h)。允许反应混合物冷却至室温, 之后添加乙酸乙酯和盐水。将各层分离, 将该水层用乙酸乙酯萃取一次。将合并的有机相用盐水洗涤, 用无水  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并在真空中浓缩以给出呈浅黄色固体的中间体 9 (17.2g, 100%), 将其不经进一步纯化而用于接下来的反应步骤中。



[1391] 下面的中间体通过与制备中间体9所使用的类似的反应方案,使用合适的起始材料制备(表24)。

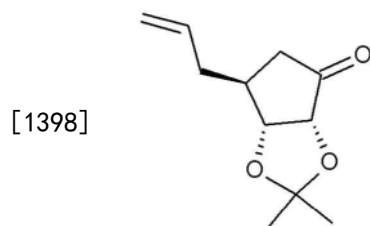
[1392] 表24:

中间体	结构	起始材料
<b>99</b>		<b>中间体 98</b>
<b>118</b>		<b>中间体 117</b>

[1395] 实例A31

[1396] 中间体96的制备

[1397] 步骤1



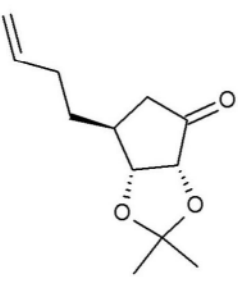
[1399] 中间体95

[1400] 将碘化亚铜(43.7g,228mmol)和氯化锂(9.68g,228mmol)在THF(320mL)中的溶液在室温下搅拌5分钟,然后在氮气气氛下冷却至-78℃。在20分钟内向溶液中滴加1M烯丙基溴化镁的Et<sub>2</sub>O(220mL,1M,220mmol)溶液。搅拌反应30分钟后,添加TMSCl(30mL,235mmol)和六甲基磷酰胺(42mL,241mmol),然后滴加在THF(110mL)中的(-)-(3AR,6AR)-3A,6A-二氢-2,2-二甲基-4H-环戊-1,3-二氧杂环戊烯-4-酮(12.8g,83.0mmol)。添加后,将反应混合物搅拌2小时,温热至0℃并用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(100mL)淬灭。添加EtOAc(1L)后,分离有机层,用水(200mL)和盐水(200mL)洗涤,然后经MgSO<sub>4</sub>干燥。将溶剂减压蒸发。将残余物如下进行纯化:经SiO<sub>2</sub>柱(柱类型为Grace Reveleris SRC,180g,Si 40)在Grace Reveleris X2纯化

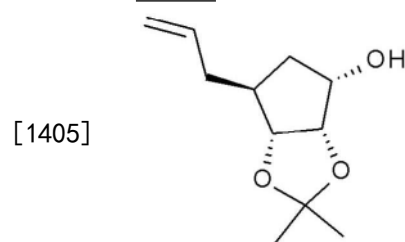
系统上,使用庚烷和乙酸乙酯作为洗脱液,梯度从100%庚烷开始,直至70%庚烷和30%乙酸乙酯。合并含有产物的部分,并蒸发溶剂,获得中间体95 (8.00g, 47%产率)。

[1401] 下面的中间体通过与制备中间体95所使用的类似的反应方案,使用合适的起始材料制备(表25)。

[1402] 表25:

中间体	结构	起始材料
<b>114</b>		(-)-(3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-3 <i>A</i> ,6 <i>A</i> -二氢-2,2-二甲基-4 <i>H</i> -环戊-1,3-二氧杂环戊烯-4-酮 和 3-丁烯基溴化镁

[1404] 步骤2

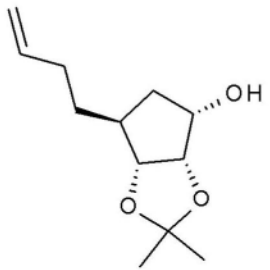


[1406] 中间体96

[1407] 在0℃下,在氮气气氛下,将中间体95 (8g, 39.5mmol) 的THF (40mL) 溶液滴加到2M在THF中的溴化锂 (5.931mL, 2M, 11.86mmol) 在THF (40mL) 中的搅拌溶液中。在添加后将反应混合物在室温下搅拌2小时。通过添加8mL水,然后添加15mL NaOH水溶液 (1N),再添加8mL水淬灭反应。滤出所得固体,并且滤液的溶剂用乙酸乙酯稀释。将有机层用水洗涤,用盐水洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并蒸发滤液的溶剂,获得中间体96 (7.41g, 92%产率)

[1408] 下面的中间体通过与制备中间体96所使用的类似的反应方案,使用合适的起始材料制备(表26)。

[1409] 表26:

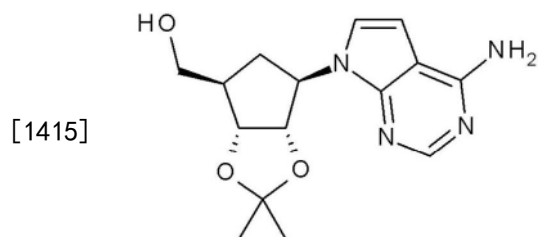
中间体	结构	起始材料
<b>115</b>		中间体 114

[1411] 实例A26

[1412] 中间体42的制备

[1413] 步骤1

[1414] 中间体39的制备

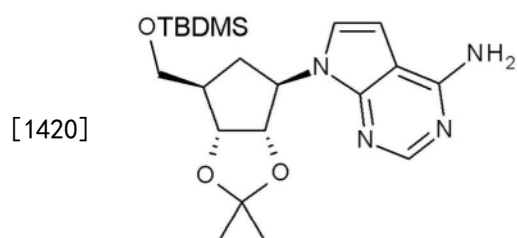


[1416] 中间体39

[1417] 将中间体2 (10g, 30.5mmol) 在THF (100ml) 和28% $\text{NH}_4\text{OH}$ 水溶液 (100ml) 的混合物中在120℃下在高压釜中搅拌2天。将挥发物真空蒸发。将水层用DCM/MeOH 90/10萃取多次。将合并的有机层减压浓缩。将粗产物再溶于最少量的MeOH中, 向其中添加甲苯。将所得溶液再次浓缩, 并将该过程重复两次, 直至得到呈固体产物的中间体39 (10.2g, 100%产率), 将其原样用于下一步骤。

[1418] 步骤2

[1419] 中间体40的制备

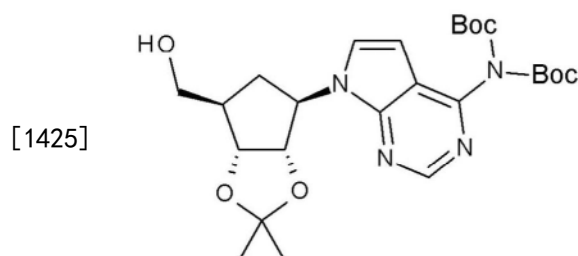


[1421] 中间体40

[1422] 将TBDMSCl (7.6g, 50.2mmol, 1.5当量) 在DMF (50mL) 中的溶液滴加到装有中间体39 (10.2g, 33.5mmol)、咪唑 (4.6g, 67.0mmol, 2.0当量) 和DMF (120mL) 的反应烧瓶中。将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。添加水, 并且用乙醚进行萃取。将这些合并的有机层用水洗涤, 经 $\text{MgSO}_4$ 干燥, 并且减压进行浓缩以给出中间体40 (10.4g, 74%产率)。

[1423] 步骤3

[1424] 中间体41的制备



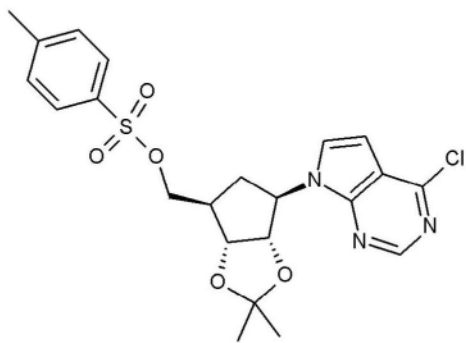
[1426] 中间体41

[1427] 将 $(\text{Boc})_2\text{O}$  (20.0g, 86.9mmol, 3.5当量) 在THF (40mL) 中的溶液滴加到装有中间体40 (10.4g, 24.8mmol)、DMAP (607mg, 5.0mmol, 0.2当量) 和THF (85mL) 的反应烧瓶中。将得到的反应混合物在室温下搅拌4h。接着, 滴加在THF中的TBAF (1M, 42.2mL, 42.2mmol, 1.7当量)。

量),并且继续搅拌直至观察到完全转化。将反应混合物倒入水中并用乙醚萃取一次。将有机层分离,用盐水洗涤,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,并且在真空中浓缩。将粗产物通过硅胶层析(庚烷在乙酸乙酯中的30%至0%梯度)纯化,以给出中间体41(12.1g,96%产率)。

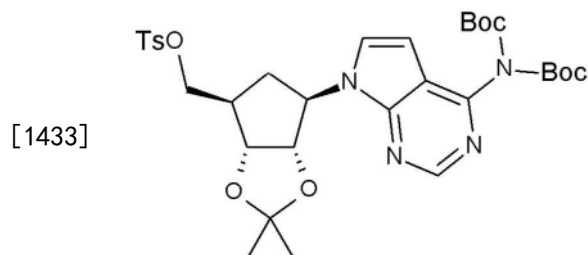
[1428] 下面的中间体通过与制备中间体41所使用的类似的反应方案,使用合适的起始材料制备(表27)。

[1429] 表27:

中间体	结构	起始材料
143		中间体 2

[1431] 步骤4

[1432] 中间体42的制备



[1434] 中间体42

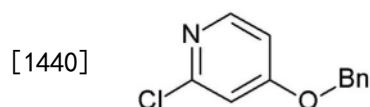
[1435] 在0℃下,将对甲苯磺酰氯(5.1g,26.7mmol)分批添加到中间体41(9.0g,17.8mmol)、 $\text{Et}_3\text{N}$ (4.5g,44.5mmol,2.5当量)和DMAP(218mg,1.8mmol,0.1当量)在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加水,将有机层分离并将水层用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,并且减压浓缩。将该粗产物通过硅胶层析(在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中的5%EtOH)纯化,以给出中间体42(10.6g,90%产率)。

[1436] 实例A6

[1437] 中间体13的制备

[1438] 步骤1

[1439] 中间体10的制备



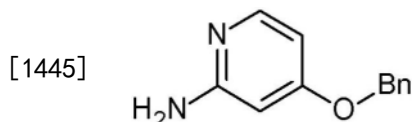
[1441] 中间体10

[1442] 在氮气气氛下,将苄醇(18.2g,168mmol,1.0当量)在DMF(100mL)中的溶液滴加到NaH(60%在矿物油中的分散体,6.5g,168mmol,1.0当量)在DMF(300mL)中的悬浮液中。将该

反应混合物在室温下另搅拌30分钟。滴加2,4-二氯吡啶(24.9g,168mmol,1.0当量)在DMF(100mL)中的溶液。将反应混合物搅拌2h,然后添加另外部分的NaH(60%在矿物油中的分散体,1.3g,33.6mmol,0.2当量)。继续搅拌直至完全转化。完全后,通过缓慢添加水淬灭反应混合物,并用乙醚萃取。将合并的有机相用MgSO<sub>4</sub>干燥并减压浓缩。将粗产物悬浮在庚烷中,过滤并在高真空中干燥,以给出中间体10(19.3g,52%产率)。

[1443] 步骤2

[1444] 中间体11的制备

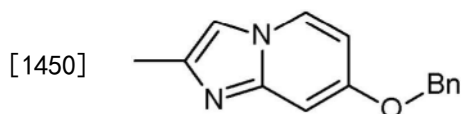


[1446] 中间体11

[1447] 在氮气气氛下,将LiHMDS(105.4mL,1M THF溶液,105.4mmol)添加到中间体10(19.3g,87.9mmol)、Pd2(dba)<sub>3</sub>(2.0g,2.2mmol,0.025当量)和2-二环己基膦基联苯(2.5g,5.2mmol,0.06当量)在无水THF(90mL)中的溶液中,将所得混合物在65℃下搅拌1h。然后使反应冷却至室温并添加1N HCl水溶液。剧烈搅拌5min后,将反应混合物用饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中和并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。将合并的有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥,并且减压浓缩。将粗产物悬浮在异丙醚中并在回流温度下搅拌15min,然后将其冷却至室温过夜。将沉淀物过滤出并在高真空中干燥以给出中间体11(14.7g,82%产率)。

[1448] 步骤3

[1449] 中间体12的制备

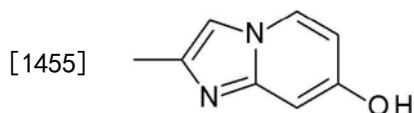


[1451] 中间体12

[1452] 将氯丙酮(1.75mL,22.0mmol,1.1当量)滴加到中间体11(4.0g,20.0mmol)在EtOH(20mL)中的溶液中。将反应混合物在回流温度下搅拌过夜。将减压浓缩反应混合物后得到的残余物溶于乙酸乙酯和水的混合物中。分离有机层,并且将水层进一步用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(+MeOH)萃取,将合并的有机相(乙酸乙酯和CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(+MeOH))减压浓缩。将粗产物通过硅胶层析(MeOH在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的1%至6%梯度)纯化,以给出中间体12(1.95g,42%产率)。

[1453] 步骤4

[1454] 中间体13的制备

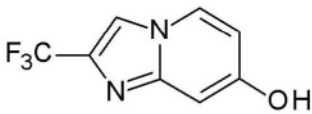


[1456] 中间体13

[1457] 将中间体12(2.2g,9.2mmol)在甲醇中的溶液在大气压下用Pd(10%碳,491mg,0.46mmol,0.05当量)作为催化剂氢化2h。将反应混合物经Celite<sup>®</sup>过滤,并且将滤液减压浓缩,以给出呈棕色固体的中间体13(1.4g,100%产率)。

[1458] 下面的中间体通过与制备中间体12和中间体13所使用的类似的反应方案,使用适当的起始材料制备(表1)。

[1459] 表1:

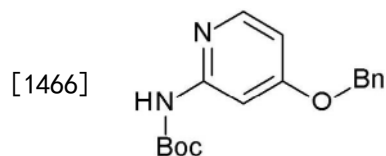
中间体	结构	起始材料
<b>14</b>		<b>中间体 11</b> 和 1-溴-3,3,3-三氟丙酮

[1462] 实例A7

[1463] 中间体18的制备

[1464] 步骤1

[1465] 中间体15的制备

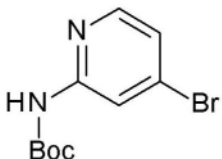
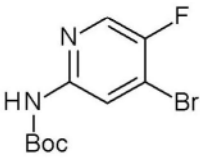


[1467] 中间体15

[1468] 将中间体11 (5.0g, 25.0mmol) 和 (Boc)<sub>2</sub>O (6.0g, 27.5mmol, 1.1当量) 在 tBuOH (55mL) 中的混合物在 50℃ 下搅拌 1h。将反应混合物冷却至室温并用乙醇稀释, 滤出沉淀并在高真空下干燥, 以给出中间体15 (6.0g, 80% 产率)。

[1469] 下面的中间体通过与制备中间体15所使用的类似的反应方案, 并且使用合适的起始材料制备 (表2)。

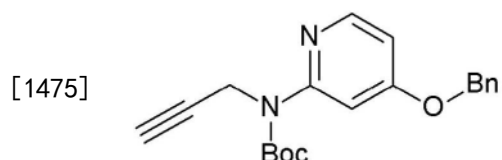
[1470] 表2:

中间体	结构	起始材料
<b>19</b>		2-氨基-4-溴吡啶
<b>22</b>		2-氨基-5-氟-4-溴吡啶

中间体	结构	起始材料
[1472] <b>25</b>		2-氨基-4-溴-5-氯吡啶

[1473] 步骤2

[1474] 中间体16的制备



[1476] 中间体16

[1477] 在室温下,在氮气气氛下,向中间体15 (6.0g, 20.0mmol) 在无水DMF (80mL) 中的溶液中分批添加NaH (1.1g, 60%在矿物油中的分散体, 30.0mmol, 1.4当量)。添加后,将反应混合物再搅拌10min。添加炔丙基溴 (3.1mL, 30.0mmol, 1.4当量) 并继续搅拌直至完全转化。通过添加水淬灭该反应并且用乙醚萃取。将合并的有机相用水洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥并减压浓缩。将粗产物通过硅胶层析 (MeOH在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的0%至1.5%梯度) 纯化,以给出中间体16 (4.9g, 72.5%产率)。

[1478] 下面的中间体通过与制备中间体16所使用的类似的反应方案,并且使用合适的起始材料制备(表3)。

[1479] 表3:

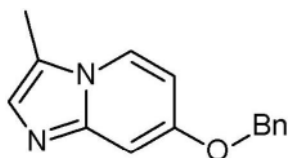
中间体	结构	起始材料
[1480] <b>20</b>		中间体 19

中间体	结构	起始材料
[1481] <b>23</b>		中间体 22
<b>26</b>		中间体 25

[1482] 步骤3

[1483] 中间体17的制备

[1484]



[1485] 中间体17

[1486] 将KOtBu (1.9g, 17.0mmol, 1.2当量) 添加中间体16 (4.8g, 14.2mmol) 在THF (145mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌直至完全转化 (通常约30min)。添加水并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用MgSO<sub>4</sub>干燥并减压浓缩。将产物通过硅胶层析 (MeOH在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的1%至4%梯度) 纯化, 以给出中间体17 (2.1g, 62%产率)。

[1487] 下面的中间体通过与制备中间体17所使用的类似的反应方案, 并且使用合适的起始材料制备 (表4)。

[1488] 表4:

中间体	结构	起始材料
21		中间体 20

[1489]

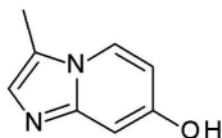
中间体	结构	起始材料
24		中间体 23
27		中间体 26

[1490]

[1491] 步骤4

[1492] 中间体18的制备

[1493]



[1494] 中间体18

[1495] 将中间体17 (2.1g, 8.8mmol) 在甲醇中的溶液在大气压下用Pd (10%碳, 470mg, 0.44mmol, 0.05当量) 作为催化剂氢化2h。将反应混合物用Celite<sup>®</sup>过滤, 将滤液减压浓缩, 以给出中间体18 (1.27g, 97%产率)。

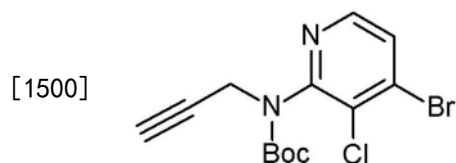
[1496] 实例A8



[1497] 中间体29的制备

[1498] 步骤1

[1499] 中间体28的制备

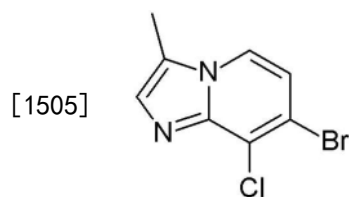


[1501] 中间体28

[1502] 在氮气下,向2-氨基-4-溴-3-氯吡啶(4.5g,21.7mmol)和(Boc)<sub>2</sub>O(5.9g,26.0mmol,1.2当量)在无水THF(165mL)中的冰冷混合物中滴加NaHMDS(27.1mL 2M THF溶液,54.2mmol,2.5当量)。使所得悬浮液温热至室温并搅拌直至完全转化(通常约1h)。添加无水DMF(165mL),然后添加烯丙基溴(3.4mL,30.4mmol,1.4当量)。将反应混合物搅拌过夜,添加水淬灭,用醚萃取。将合并的有机相用水洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥并减压浓缩,以给出粗产物。将产物通过硅胶层析(10%乙酸乙酯的庚烷溶液)纯化,以给出中间体28(6.4g,85%产率)。

[1503] 步骤2

[1504] 中间体29的制备



[1506] 中间体29

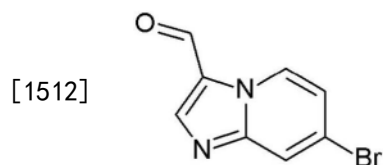
[1507] 将KOtBu(2.6g,23.1mmol,1.25当量)添加到中间体28(6.4g,18.5mmol)在THF(90mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌直至完全转化(通常约30min)。添加水并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用MgSO<sub>4</sub>干燥并减压浓缩。通过硅胶层析连续两次纯化后分离中间体29(565mg,12.5%产率)(第一次运行:MeOH在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的0%至1.5%梯度,第二次运行:50%乙酸乙酯在庚烷中)。

[1508] 实例A9

[1509] 中间体32的制备

[1510] 步骤1

[1511] 中间体30的制备



[1513] 中间体30

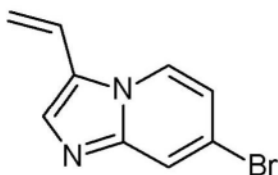
[1514] 将2-氨基-4-溴吡啶(10.0g,57.8mmol)和2-溴丙二醛(10.5g,69.4mmol,1.2当量)在EtOH(200mL)中的溶液在回流温度下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将粗产物悬浮在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中,滤出沉淀并在高真空下干燥,以给出中间体30(8.8g,67%产率),将

其原样用于下一步骤。

[1515] 步骤2

[1516] 中间体31的制备

[1517]



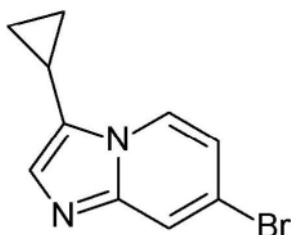
[1518] 中间体31

[1519] 将装有甲基三苯基溴化磷 (30g, 84.0mmol, 1.9当量) 和THF (450mL) 的反应烧瓶冷却至-78℃。向其中添加KOtBu在THF (1M, 111mL, 111mmol, 2.5当量) 中的溶液, 并将所得悬浮液在-78℃下搅拌30min。滴加中间体30 (10g, 44.4mmol) 在THF (50mL) 中的溶液, 将反应混合物在-78℃下搅拌2h, 然后将其温热至室温并另搅拌2h。使用饱和NH<sub>4</sub>Cl进行淬灭, 并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>进行萃取, 将合并的有机相用盐水洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并减压浓缩。将产物通过硅胶层析 (乙酸乙酯在石油醚中的5%至100%梯度) 纯化, 以给出呈白色固体的中间体31 (6.4g, 85%产率)。

[1520] 步骤3

[1521] 中间体32的制备

[1522]



[1523] 中间体32

[1524] 将中间体31 (1.1g, 4.5mmol) 溶于刚由Diazald® (20g, 93mmol, 20.0当量) 制备的醚重氮甲烷溶液 (400mL) 中。将反应混合物在冰浴中冷却, 并且添加Pd(OAc)<sub>2</sub> (100mg, 0.44mmol, 0.1当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。减压除去挥发物, 并且通过硅胶层析 (乙酸乙酯在石油醚中的5%至100%梯度) 分离所需产物。通过制备型反相HPLC柱类型进行最终纯化: Kromasil 150x 25mm, 10μm, 条件: A: 水 (0.05% 氢氧化铵 v/v); B: MeCN, 在开始时: A (61%) 和B (39%); 在结束时: A: (61%) 和B (39%), 梯度时间 (min) 8; 100%B保留时间 (min) 2; 流速 (ml/min) 30, 获得呈白色固体的中间体32 (160mg, 15%产率)。

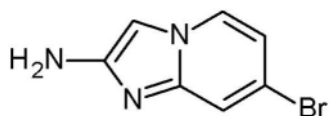
[1525] 实例A10

[1526] 中间体34的制备

[1527] 步骤1

[1528] 中间体33的制备

[1529]



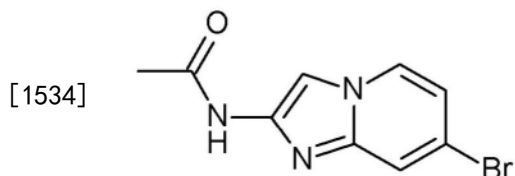
[1530] 中间体33

[1531] 将氨基甲酸、N-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-, 1,1-二甲基乙基酯 (740mg,

2.37mmol) 在甲醇盐酸 (15mL 4M溶液, 60mmol, 25当量) 中的溶液在室温下搅拌2h。减压浓缩反应混合物, 所得残余物用氨水碱化, 并用乙酸乙酯萃取, 将合并的有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并减压浓缩, 以给出呈白色固体的中间体33 (500mg, 99%产率)。

[1532] 步骤2

[1533] 中间体34的制备

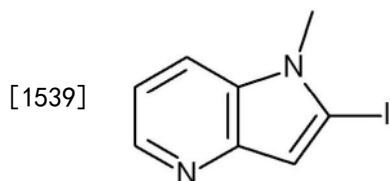


[1535] 中间体34

[1536] 在0℃下, 将乙酰氯 (201μL, 2.83mmol, 1.2当量) 添加到中间体33 (500mg, 2.36mmol) 和Et<sub>3</sub>N (492μL, 3.54mmol, 1.5当量) 在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的溶液中, 将得到的反应混合物在0℃下搅拌30min。添加水, 分离有机层, 并且将水层用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并减压浓缩, 以给出中间体34 (700mg, 97%产率)。

[1537] 实例A11

[1538] 中间体35的制备



[1540] 在0℃下, 在N<sub>2</sub>气氛下, 将在矿物油中的60%NaH (82mg, 2mmol) 分批添加到1H-吡咯并[3,2-b]吡啶, 2-碘- (500mg, 2mmol) 在DMF (20ml) 中的溶液中。将混合物搅拌0.5小时。然后在30分钟内将二甲基硫酸盐 (0.32g, 2.54mmol) 滴加到混合物中。然后将该混合物在室温下搅拌2小时。用水处理该混合物并且用乙酸乙酯进行萃取。将有机层过滤, 用盐水洗涤并且经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。将该有机相进行浓缩以得到呈黄色固体的中间体35 (400g, 57%产率)。

[1541] 下面的中间体通过与制备中间体35所使用的类似的反应方案, 使用合适的起始材料制备 (表5)。

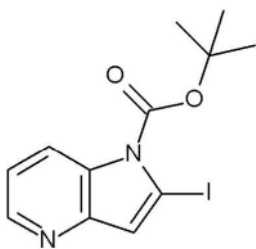
[1542] 表5:

中间体	结构	起始材料
[1543] 36		1H-吡咯并[3,2-b]吡啶, 6-溴-2-碘-

[1544] 实例A12

[1545] 中间体37的制备

[1546]



[1547] 在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下,在 $\text{N}_2$ 气氛下,将 $\text{BuLi}$  2.5M (22ml, 55mmol) 滴加到1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-羧酸、1,1-二甲基乙基酯 (10g, 45.8mmol) 在无水的THF (200ml) 中的溶液中。将混合物温热至 $-60^{\circ}\text{C}$ 并搅拌2小时。然后在 $-72^{\circ}\text{C}$ 下缓慢添加 $\text{I}_2$  (12.8g, 50.4mmol) 在THF中的溶液中。然后将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 淬灭并且用乙酸乙酯 (100mL x 3) 进行萃取。将有机层用 $\text{H}_2\text{O}$  (50mL x 3) 洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并且减压进行浓缩。将残余物通过柱层析 (洗脱液:石油醚/乙酸乙酯比率1/0至3/1) 进行纯化。将产物部分进行收集并且将该溶剂蒸发以得到呈黄色油状物的中间体37 (2mg, 11%产率)。

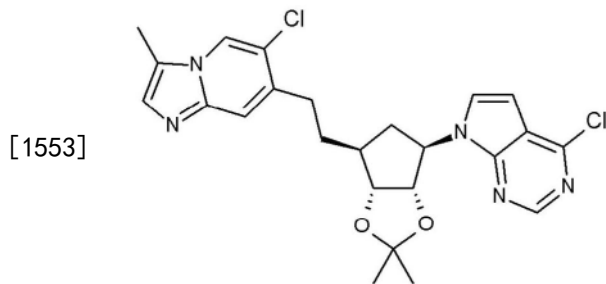
[1548] 下面的中间体通过与制备中间体37所使用的类似的反应方案,使用合适的起始材料制备 (表6)。

[1549] 表6:

中间体	结构	起始材料
[1550] 38		呋喃并[3,2-b]吡啶

[1551] 实例A13

[1552] 中间体45的制备



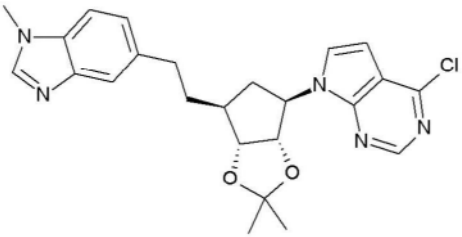
[1554] 中间体45

[1555] 将反应烧瓶中填充中间体4 (442mg, 1.39mmol), 然后添加9-BBN在THF中的溶液 (0.5M, 5.5mL, 2.8mmol, 2.0当量), 将反应混合物在氮气下在室温下搅拌2h。添加THF (5mL),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (1.5g, 6.9mmol, 5当量) 和 $\text{H}_2\text{O}$  (1.5mL) 并继续搅拌10min。此后,添加中间体27 (407mg, 1.9mmol, 1.1当量) 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (101mg, 0.14mmol, 0.1当量), 将所得反应混合物用氮气吹扫10min并在回流温度下搅拌直至完全转化 (通常约2h)。将反应混合物冷却至室温,用 $\text{EtOAc}$ 稀释,用水和盐水洗涤,用 $\text{MgSO}_4$ 干燥并减压浓缩。将粗产物通过硅胶层析 (在二氯甲烷中的3%甲醇) 纯化,以给出中间体45 (110mg, 16%产率)。

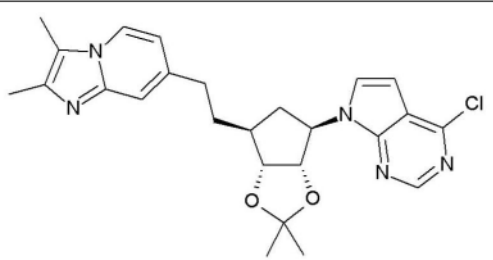
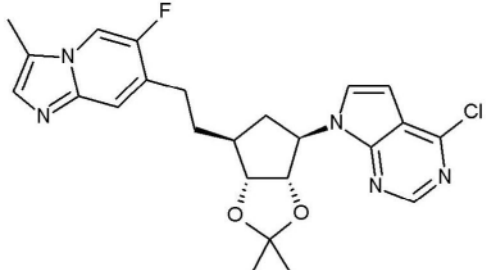
[1556] 下面的中间体通过与制备中间体45所使用的类似的反应方案,使用适当的起始材料制备 (表7)。

[1557] 表7:

[1558]

中间体	结构	起始材料
46		中间体 4 和 5-溴-1-甲基-1H-苯 并咪唑

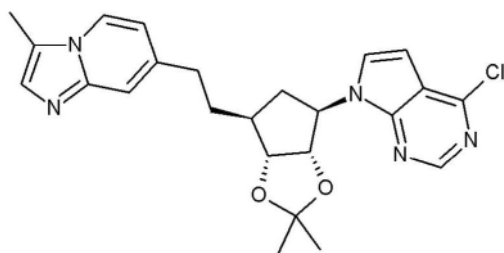
[1559]

中间体	结构	起始材料
47		中间体 4 和 7-溴-2,3-二甲基-咪 唑并[1,2-a]吡啶
48		中间体 4 和 中间体 24

[1560] 实例A14

[1561] 中间体50的制备

[1562]



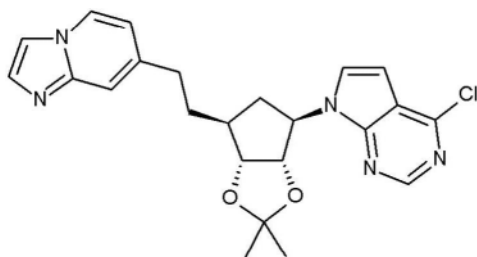
[1563] 中间体50

[1564] 将反应烧瓶中填充中间体4 (560mg, 1.75mmol), 然后添加9-BBN在THF中的溶液 (0.5M, 7.0mL, 3.5mmol, 2.0当量), 将反应混合物在氮气下在室温下搅拌2h。添加THF (5mL),  $K_3PO_4$  (1.9g, 8.8mmol, 5当量) 和  $H_2O$  (3mL) 并继续搅拌10min。此后, 添加中间体21 (407mg, 1.9mmol, 1.1当量) 和  $PdCl_2(dppf)$  (256mg, 0.35mmol, 0.2当量), 将所得反应混合物用氮气吹扫10min并在回流温度下搅拌直至完全转化 (通常约3h)。将反应混合物冷却至室温, 用  $EtOAc$  稀释, 用水和盐水洗涤, 用  $MgSO_4$  干燥并减压浓缩。将粗产物通过硅胶层析 (甲醇在二氯甲烷中的0%至3.5%梯度) 纯化, 以给出中间体50 (300mg, 38%产率)。

[1565] 实例A15

[1566] 中间体49的制备

[1567]



[1568] 中间体49

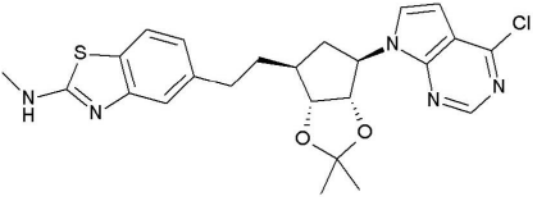
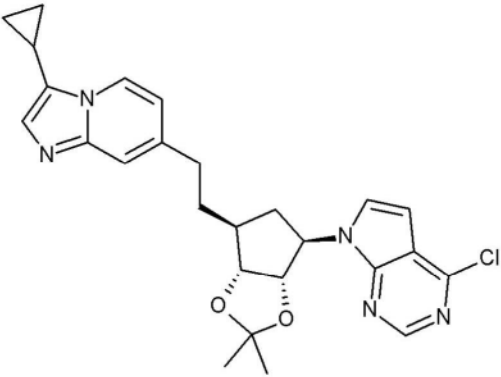
[1569] 将中间体4 (1000mg, 3.12mmol) 于在THF中的0.5M 9-BBN (31.3mL, 15.6mmol) 中的混合物在N<sub>2</sub>下回流1h。将混合物冷却至室温, 然后添加在H<sub>2</sub>O (10mL) 中的K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1990mg, 9.4mmol), 接着添加THF (100mL)、7-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶 (924mg, 4.7mmol) 和Pd-118 (204mg, 0.31mmol)。将所得混合物回流3h。将混合物浓缩。将残余物溶于EtOAc (30mL) 中, 用水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶层析柱 (洗脱液: EtOAc/MeOH比率10/1) 纯化。收集所需的部分并浓缩, 以给出呈固体的中间体49 (486mg, 35.5%产率)。

[1570] 下面的中间体通过与制备中间体49所使用的类似的反应方案, 使用适当的起始材料制备 (表8)。

[1571] 表8:

[1572]

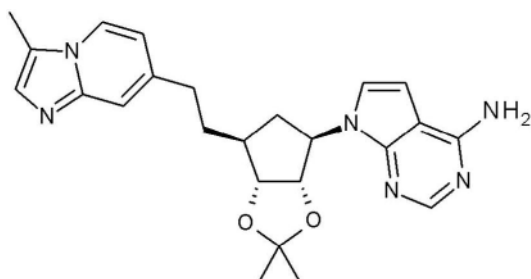
中间 体	结构	起始材料
<b>51</b>		中间体 4 和 2-氨基-5-溴苯并噻 唑

中间体	结构	起始材料
52		中间体 4 和 5-溴-N-甲基-2-苯并 噻唑胺
53		中间体 4 和 中间体 32

[1574] 实例A16

[1575] 中间体54的制备

[1576]



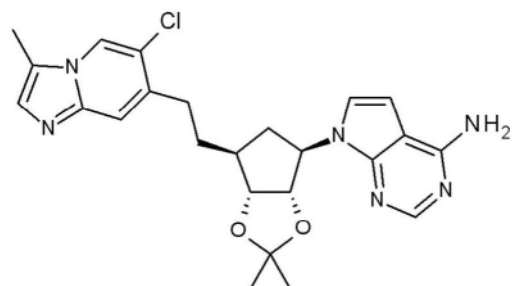
[1577] 中间体54

[1578] 将装有中间体50 (270mg, 0.60mmol), THF (30mL) 和25%氨水 (30ml) 的金属压力容器 (75mL) 在100℃下加热一天。减压浓缩反应混合物,以给出粗中间体54,将其原样用于后续步骤。

[1579] 实例A17

[1580] 中间体55的制备

[1581]

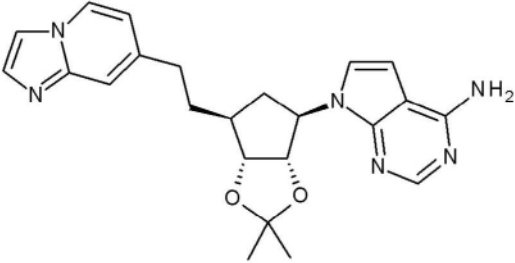
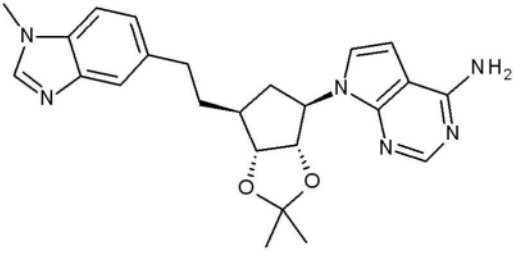
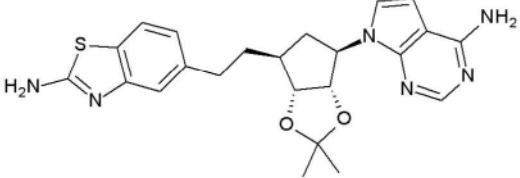


[1582] 中间体55

[1583] 将装有中间体45 (110mg, 0.23mmol)、THF (30mL) 和25%氨水 (30ml) 的金属压力容器 (75mL) 在100℃下加热两天。减压浓缩反应混合物, 以给出粗中间体55, 将其原样用于后续步骤。

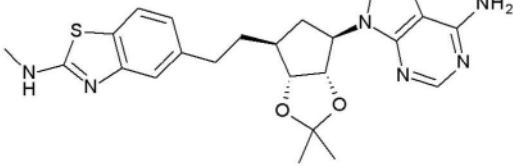
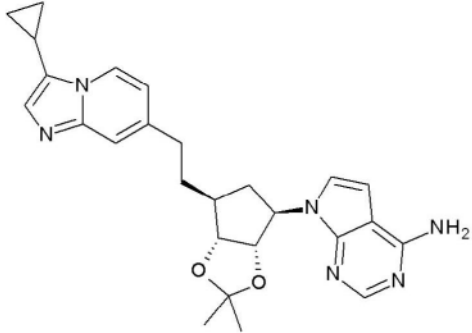
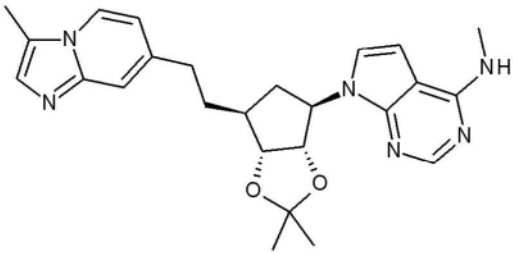
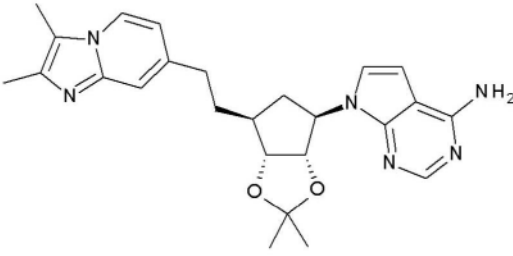
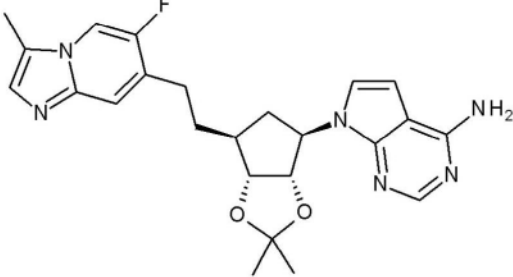
[1584] 下面的中间体通过与制备中间体54和中间体55所使用的类似的反应方案, 使用适当的起始材料制备 (表9)。

[1585] 表9:

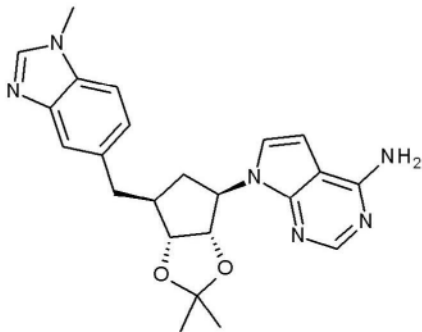
中间 体	结构	起始材料
56		中间体 49 $NH_4OH$
57		中间体 46 $NH_4OH$
58		中间体 51 $NH_4OH$

[1586]



中间体	结构	起始材料
60		中间体 52 $\text{NH}_4\text{OH}$
61		中间体 53 $\text{NH}_4\text{OH}$
62		中间体 50 甲胺
63		中间体 47 $\text{NH}_4\text{OH}$
64		中间体 48 $\text{NH}_4\text{OH}$

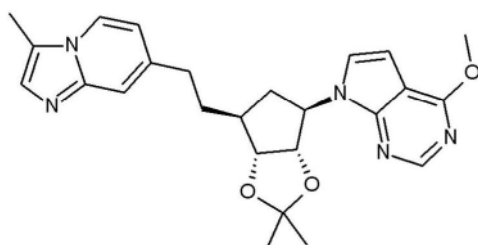
[1587]

中间体	结构	起始材料
141		中间体 140 $NH_4OH$

[1589] 实例A18

[1590] 中间体65的制备

[1591]



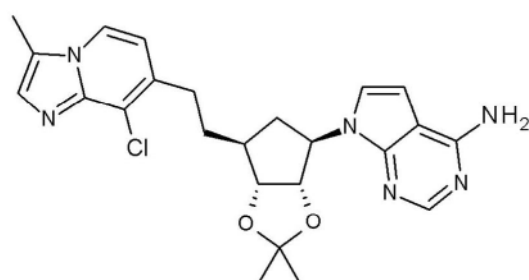
[1592] 中间体65

[1593] 将中间体50 (500mg, 1.1mmol) 和NaOMe (478mg, 8.85mmol) 在MeOH (15mL) 中的混合物在60℃下搅拌过夜。将混合物用水 (20mL) 稀释, 并用 $CH_2Cl_2$  (50mL x3) 萃取。将有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤并浓缩, 以给出粗中间体65 (510mg, 64% 产率), 将其不经进一步纯化用于下一步骤。

[1594] 实例A21

[1595] 中间体75的制备

[1596]



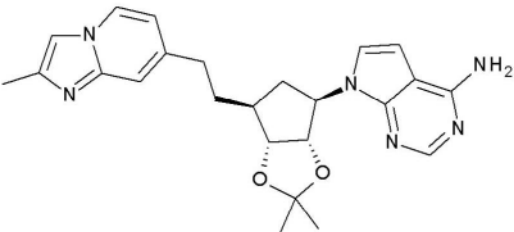
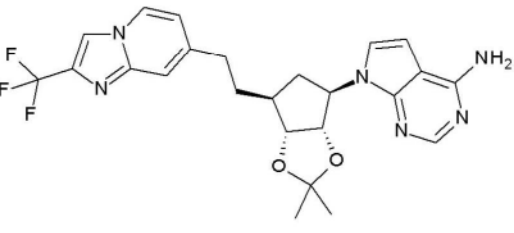
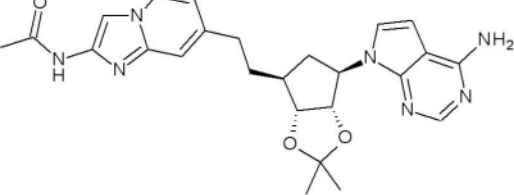
[1597] 中间体75

[1598] 将反应烧瓶中填充中间体9 (538mg, 1.79mmol), 然后添加9-BBN在THF中的溶液 (0.5M, 12.5mL, 6.2mmol, 3.5当量), 将反应混合物在氮气下在室温下搅拌2h。添加 $K_3PO_4$  (2.0g, 8.96mmol, 5当量) 和 $H_2O$  (2.5mL) 并继续搅拌10min。然后添加中间体29 (484mg, 1.97mmol, 1.1当量) 和 $PdCl_2(dppf)$  (131mg, 0.18mmol, 0.1当量), 将反应混合物用氮气吹扫10min并在回流温度下加热直至完成转化。将反应混合物冷却至室温并用EtOAc稀释, 将有机相用水和盐水洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥并减压浓缩。将粗产物通过硅胶层析 (在二氯甲烷中的

4% 甲醇) 纯化, 以给出中间体 75, 将其原样用于下一步骤。

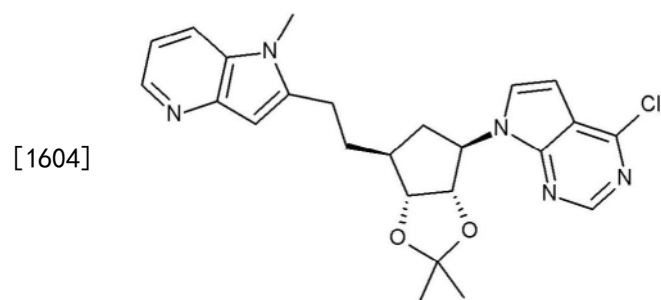
[1599] 下面的中间体通过与制备中间体 75 所使用的类似的反应方案, 并且使用适当的起始材料制备 (表 12)。

[1600] 表 12:

中间 体	结构	起始材料
76		中间体 9 和 7-溴-2-甲基甲基-咪 唑并[1,2-a]吡啶
77		中间体 9 和 7-溴-2-三氟甲基-咪 唑并[1,2-a]吡啶
87		中间体 9 和 中间体 34

[1602] 实例 A19

[1603] 中间体 66 的制备

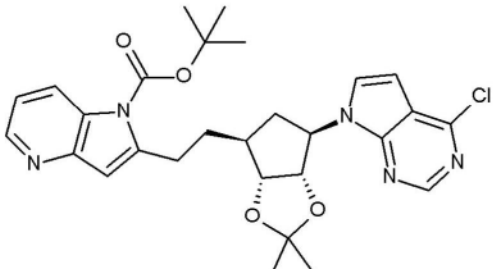


[1605] 将中间体 4 (300mg, 0.94mmol) 于在 THF 中的 0.5M 9-BBN (5.63mL, 2.81mmol) 中的混合物在 N<sub>2</sub> 下回流 1.5h。将混合物冷却至室温, 然后添加在 H<sub>2</sub>O (2mL) 中的 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (597mg, 2.81mmol), 然后添加 THF (20mL), 中间体 35 (290.5mg, 1.12mmol) 和 Pd-118 (795mg, 0.112mmol)。将所得混合物回流 3h。将残余物溶于 EtOAc (30mL) 中, 用盐水 (5×50mL) 洗涤。将有机相经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶层析柱 (洗脱液: EtOAc/石油醚比率 2/1) 纯化。收集所需的部分并浓缩, 以给出呈黄色油状物的中间体 66 (100mg, 产率 21.2%)。

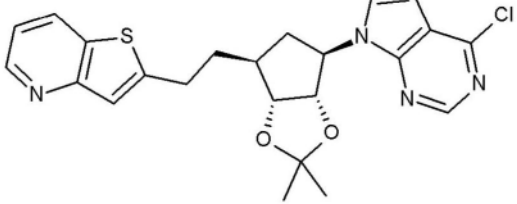
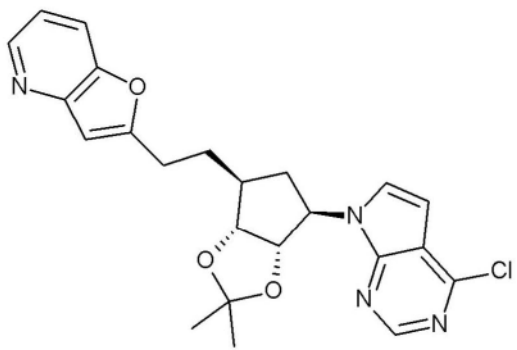
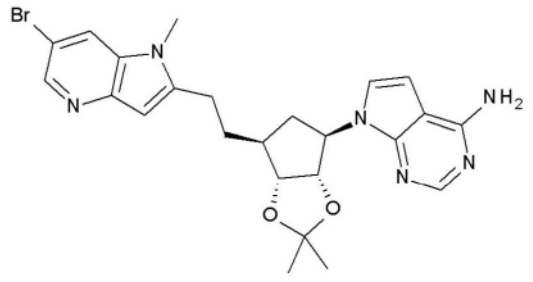
[1606] 下面的中间体通过与制备中间体66所使用的类似的反应方案,使用适当的起始材料制备(表10)。

[1607] 表10:

[1608]

中间体	结构	起始材料
67		中间体 4 中间体 37

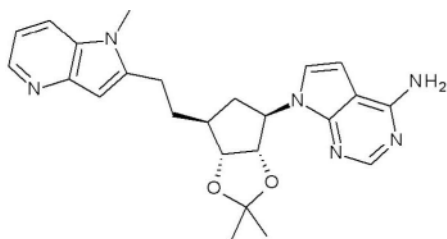
[1609]

中间体	结构	起始材料
68		中间体 4 2-碘代-噻吩并 [3,2-b]吡啶
69		中间体 4 中间体 38
70		中间体 9 中间体 36

[1610] 实例A20

[1611] 中间体71的制备

[1612]



[1613] 中间体71

[1614] 将中间体66 (100mg, 0.22mmol) 溶于 $\text{NH}_4\text{OH}$  28% (20ml) 和二噁烷 (8ml) 中。将该反应混合物在 $100^\circ\text{C}$ 下在密封管中搅拌12小时。将混合物浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯中, 用盐水洗涤并经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。将有机相进行浓缩以得到呈油状物的中间体71 (100mg, 99%产率)。

[1615] 下面的中间体通过与制备中间体71所使用的类似的反应方案, 使用适当的起始材料制备 (表11)。

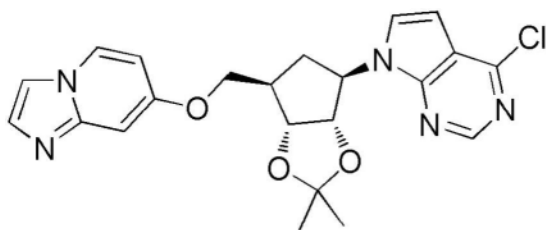
[1616] 表11:

中间体	结构	起始材料
72		<b>中间体 67</b> $\text{NH}_4\text{OH}$
73		<b>中间体 68</b> $\text{NH}_4\text{OH}$
74		<b>中间体 69</b> $\text{NH}_4\text{OH}$

[1618] 实例A22

[1619] 中间体78的制备

[1620]



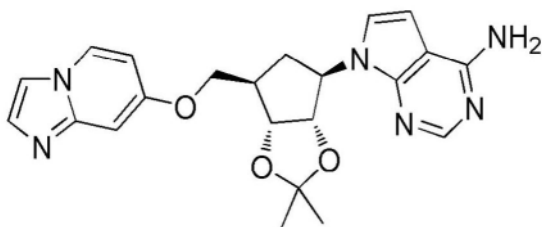
[1621] 中间体78

[1622] 向中间体1 (500mg, 1.54mmol, 1.0当量) 和咪唑并[1,2-a]吡啶-7-醇 (248.6mg, 1.85mmol, 1.2当量) 在THF (20mL) 中的溶液添加三丁基膦 (624.9mg, 3.1mmol, 2.0当量) 和 (NE)-N-(哌啶-1-羰基亚氨基)哌啶-1-甲酰胺 (779mg, 3.1mmol, 2.0当量)。将该混合物在15℃下搅拌15hr。去除溶剂。将残余物通过硅胶快速柱 (ISCO®; 12g SepaFlash® 硅胶快速柱, 洗脱液梯度为0%至3% MeOH/DCM, 在30mL/min下) 纯化, 并且获得呈浅黄色固体的中间体78 (240mg, 33.7%产率)。

[1623] 实例A23

[1624] 中间体79的制备

[1625]



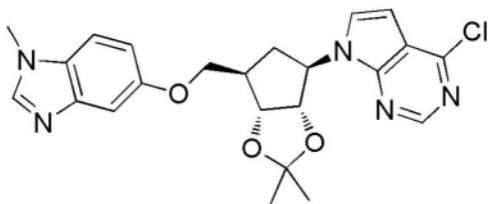
[1626] 中间体79

[1627] 将中间体78 (600mg, 1.36mmol, 1.0当量) 在THF (4mL)、IPA (4mL) 和NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O (8mL) 中的溶液在85℃下在密封管中搅拌48hr。减压除去溶剂。将残余物通过硅胶快速柱 (ISCO®; 40g SepaFlash® 硅胶快速柱, 洗脱液为0%至10% MeOH (NH<sub>3</sub>)/DCM梯度, 在40mL/min下) 纯化, 并且获得呈浅黄色固体的中间体79 (415mg, 69%产率)。

[1628] 实例A24

[1629] 中间体80的制备

[1630]



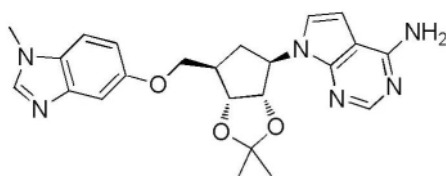
[1631] 中间体80

[1632] 向中间体1 (250mg, 772μmol, 1.0当量) 和1H-苯并咪唑-5-醇, 1-甲基- (149mg, 1.0mmol, 1.3当量) 在THF (10mL) 中的溶液添加PPh<sub>3</sub> (263mg, 1.0mmol, 1.30当量) 和DIAD (203mg, 1.0mmol, 1.3当量)。将该混合物在15℃下搅拌2hr。去除溶剂。将残余物通过硅胶快速柱纯化: 洗脱液: 梯度从0%到50% 乙酸乙酯/石油醚和第二次纯化洗脱液: 梯度从0%到5% MeOH/DCM, 并且得到呈无色固体的中间体80 (240mg, 61.6%产率)。

[1633] 实例A25

[1634] 中间体81的制备

[1635]

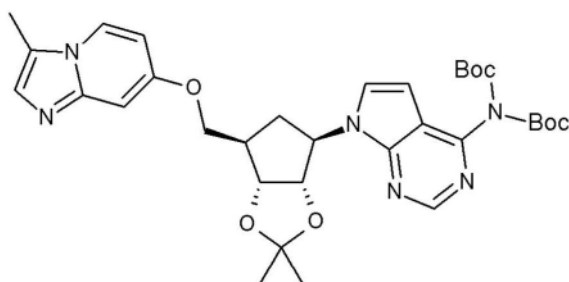


[1636] 向中间体80 (500mg, 1.1mmol, 1.0当量) 在THF (3mL) 中的溶液中添加IPA (3mL) 和  $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$  (6mL)。将混合物在85℃下在密封管中搅拌72hr。将溶剂减压去除。将残余物通过硅胶快速柱 (ISCO®; 12g SepaFlash® 硅胶快速柱, 洗脱液梯度从0%到7% MeOH/DCM, 在30mL/min下) 纯化, 并且其获得呈白色固体的中间体81 (370mg, 73.5% 产率)。

[1637] 实例A27

[1638] 中间体82的制备

[1639]



[1640] 中间体82

[1641] 将  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.48g, 4.55mmol, 3当量) 添加中间体42 (1.0g, 1.52mmol) 和中间体18 (292mg, 1.97mmol, 1.3当量) 在DMF (20mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌3天, 然后通过添加水使中间体82沉淀。通过离心分离沉淀并用水洗涤 (再悬浮在水中, 然后离心)。将湿产物原样用于下一步骤。

[1642] 下面的中间体通过与制备中间体82所使用的类似的反应方案, 使用适当的起始材料制备 (表18)。

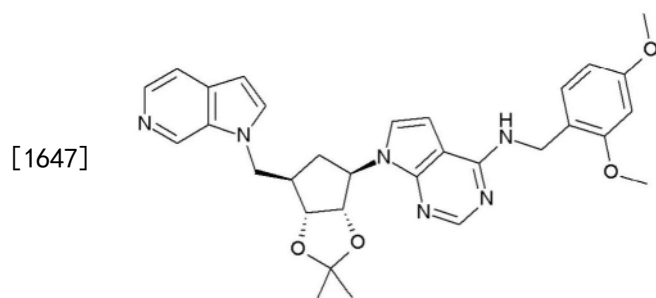
[1643] 表18:

中间体	结构	起始材料
<b>89</b>		<b>中间体 42</b> <b>中间体 13</b>
<b>144</b>		<b>中间体 143</b> <b>和 6-氯杂吡啶</b>

[1644]

[1645] 实例A33

[1646] 中间体145的制备

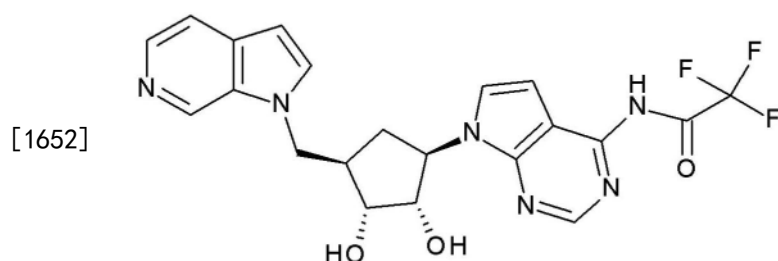


[1648] 将中间体144 (150mg, 0.29mmol)、2,4-二甲氧基苄胺盐酸盐 (387mg, 2.3mmol) 和 DIPEA (112mg, 0.87mmol) 在 n-BuOH (0.5mL) 中的溶液在 140℃ 下搅拌一天。将混合物倒入 H<sub>2</sub>O (5mL) 中并用 DCM (3mL x 3) 萃取。将有机层用盐水 (3mL) 洗涤, 并且用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 并减压蒸发, 以给出呈棕色油状物的粗产物。

[1649] 将粗产物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯比率 1:0 至石油醚/乙酸乙酯比率 1:9) 纯化。将这些纯部分进行收集并且将溶剂在真空下蒸发以给出呈棕色油状物的中间体 145 (135g, 78% 产率)。

[1650] 实例A34

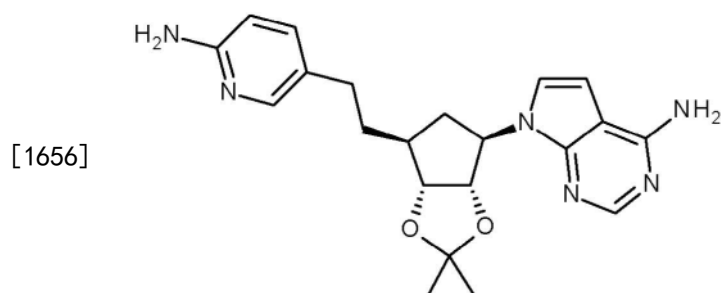
[1651] 中间体146的制备



[1653] 将中间体145 (135mg, 0.23mmol) 和 TFA (2mL) 在 80℃ 下搅拌 1.5 小时。真空下蒸发混合物, 以给出呈棕色油状物的粗制中间体 146 (100mg), 将其原样用于下一步骤。

[1654] 实例A28

[1655] 中间体83的制备



[1657] 中间体83

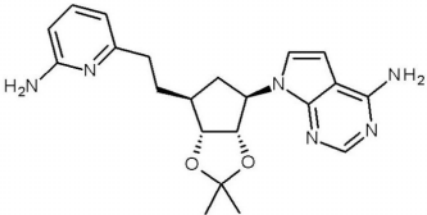
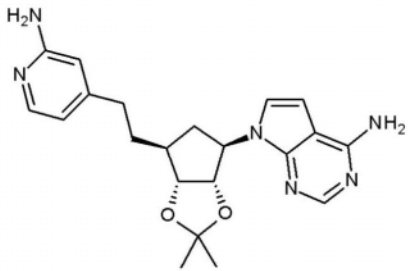
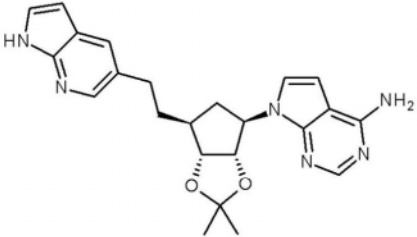
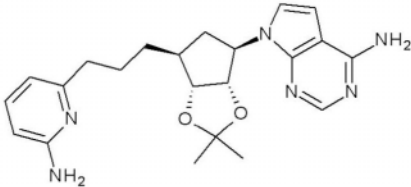
[1658] 将中间体9 (0.5g, 1.66mmol) 在 9-硼双环[3.3.1]壬烷 (20.0mL, 在 THF 中 0.5M, 10.0mmol) 的溶液中的混合物在室温下在氮气气氛下搅拌 2 小时, 以完全转化为 9-BBN 加合物。添加氮气冲洗的磷酸三钾 (2.83g, 13.3mmol) 在水 (5mL) 中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 并且然后添加氮气冲洗的 1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯 (219mg,



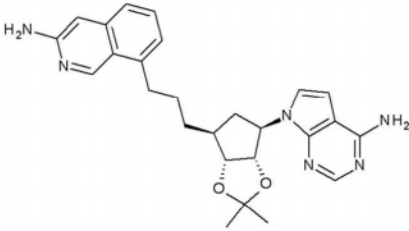
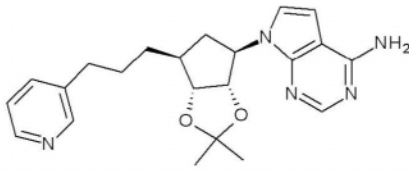
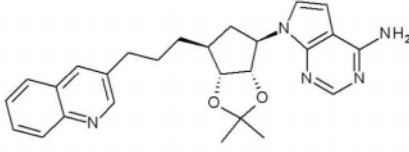
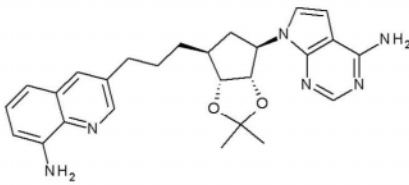
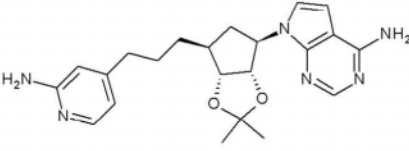
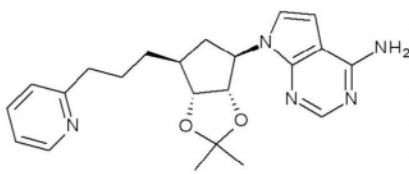
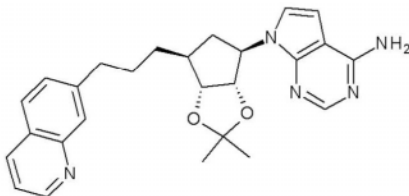
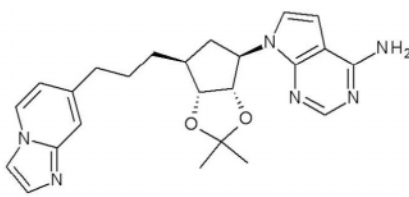
0.33mmol) 和 2-氨基-5-溴吡啶 (288mg, 1.66mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液。将所得混合物用氮气吹扫 15 分钟。在氮气气氛下将反应混合物在 70℃ 下搅拌 30 分钟。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 并且用稀  $\text{NH}_4\text{OH}$  洗涤两次, 并用水洗涤一次。分离有机层, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并蒸发滤液的溶剂。将残余物溶于二氯甲烷中并如下进行纯化: 经  $\text{SiO}_2$  柱 (柱类型为 Grace Reveleris SRC, 4g, Si 40) 在 Armen Spot II 最终纯化系统上, 使用二氯甲烷和甲醇作为洗脱液, 梯度从 100% 二氯甲烷开始, 并且以 10% 甲醇和 90% 二氯甲烷结束。合并含有产物的部分, 并蒸发溶剂, 获得中间体 83 (0.18g, 23% 产率)。

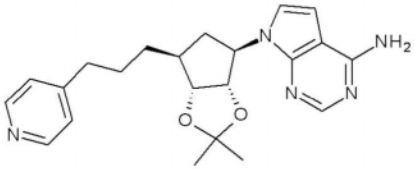
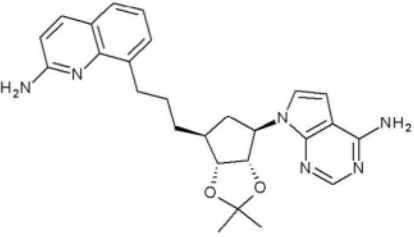
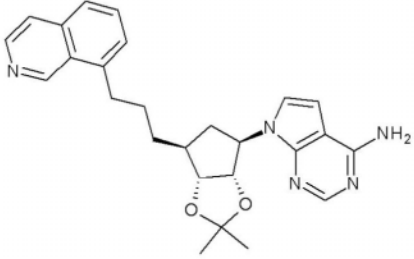
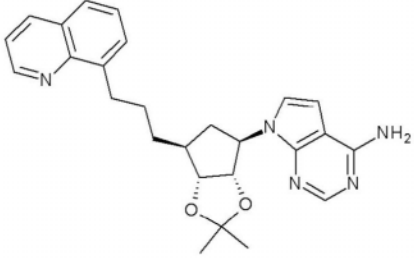
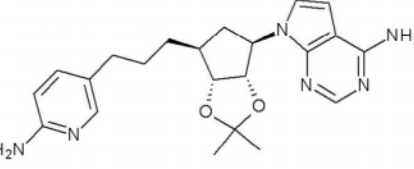
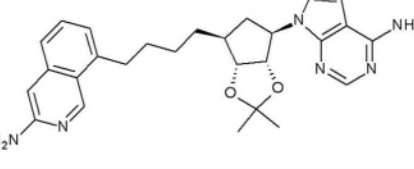
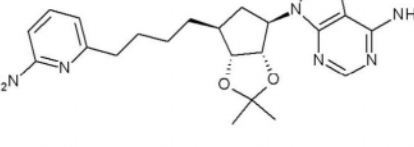
[1659] 下面的中间体通过与制备中间体 83 所使用的类似的反应方案, 使用适当的起始材料制备 (表 13)。

[1660] 表 13:

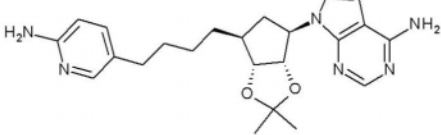
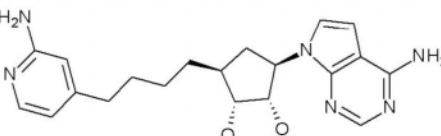
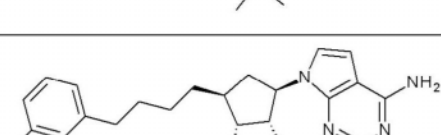
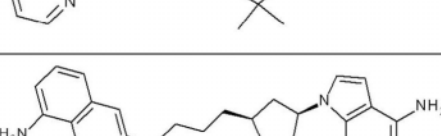
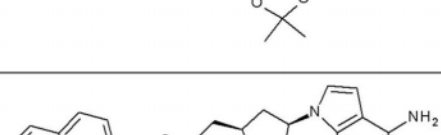
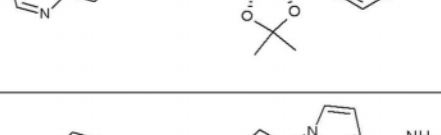

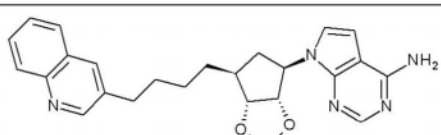
中间体	结构	起始材料
84		中间体9 和 2-氨基-6-溴吡啶
85		中间体9 和 2-氨基-4-溴吡啶
88		中间体9 和 5-溴-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶
100		中间体99 和 2-氨基-6-溴吡啶

[1662]

<b>101</b>		中间体99 和 8-溴异喹啉-3-胺
<b>102</b>		中间体99 和 3-溴吡啶
<b>103</b>		中间体99 和 3-溴喹啉
<b>104</b>		中间体99 和 3-溴喹啉-8-胺
<b>105</b>		中间体99 和 2-氨基-4-溴吡啶
<b>106</b>		中间体99 和 2-碘吡啶
<b>107</b>		中间体99 和 7-溴喹啉
<b>108</b>		中间体99 和 7-溴-咪唑并[1,2-a] 吡啶

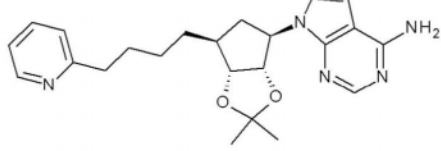
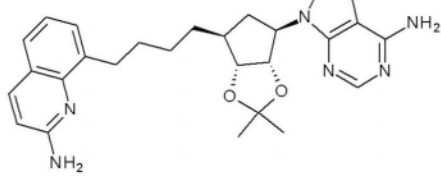
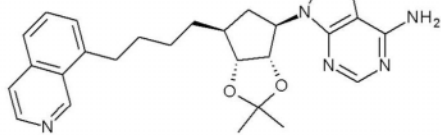
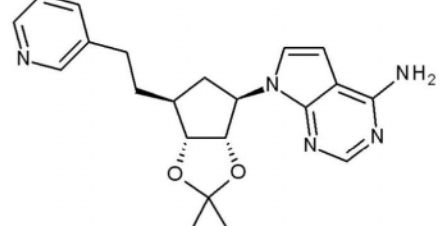
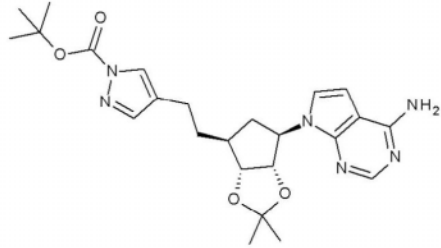
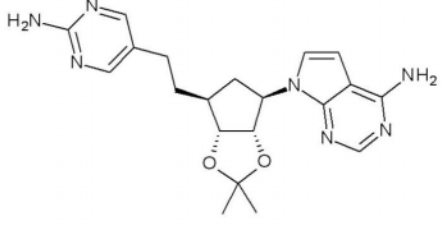
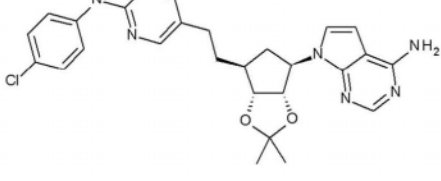
<b>109</b>		中间体99 和 4-碘吡啶
<b>110</b>		中间体99 和 8-溴喹啉-2-胺
<b>111</b>		中间体99 和 8-溴异喹啉
<b>112</b>		中间体99 和 8-溴喹啉
<b>113</b>		中间体99 和 2-氨基-5-溴吡啶
<b>119</b>		中间体118 和 8-溴异喹啉-3-胺
<b>120</b>		中间体118 和 2-氨基-6-溴吡啶

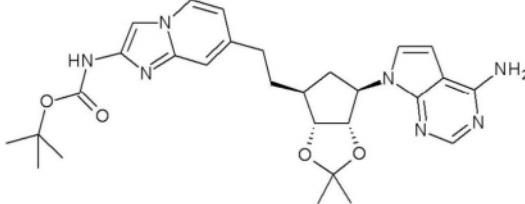
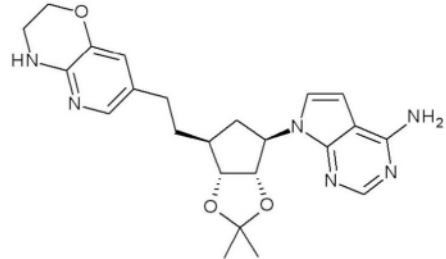
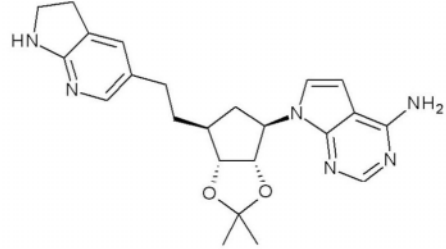
[1663]

<b>121</b>		中间体118 和 2-氨基-5-溴吡啶
<b>122</b>		中间体118 和 2-氨基-4-溴吡啶
<b>123</b>		中间体118 和 8-溴喹啉
<b>124</b>		中间体118 和 3-溴喹啉-8-胺
<b>125</b>		中间体118 和 7-溴喹啉
<b>126</b>		中间体118 和 7-溴-咪唑并[1,2-a] 吡啶
<b>127</b>		中间体118 和 3-溴喹啉
<b>128</b>		中间体118 和 4-碘吡啶

[1664]

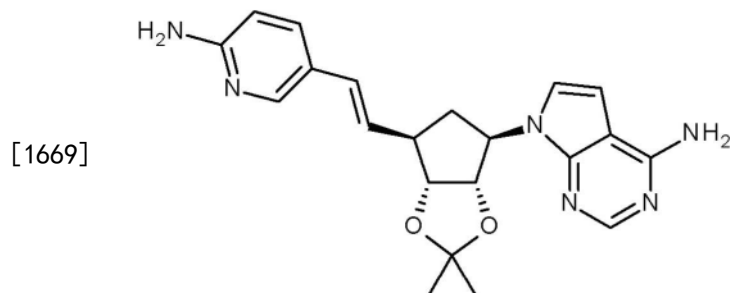
[1665]

<b>129</b>		中间体118 和 2-碘吡啶
<b>130</b>		中间体118 和 8-溴喹啉-2-胺
<b>131</b>		中间体118 和 8-溴异喹啉
<b>132</b>		中间体9 和 3-溴吡啶
<b>133</b>		中间体9 和 1H-吡唑-1-羧酸, 4-溴-, 1,1-二甲基乙基酯
<b>134</b>		中间体9 和 5-碘-2-氨基嘧啶
<b>135</b>		中间体9 和 2-嘧啶胺, N-(4-氯苯基)-5-碘

		中间体9 和 2-氨基甲酸, N-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-, 1,1-二甲基乙基酯
[1666]		中间体9 和 7-溴-3,4-二氢-2h-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪
		中间体9 和 5-溴-2,3-二氢-1h-吡咯并[2,3-b]吡啶

[1667] 实例A29

[1668] 中间体86的制备

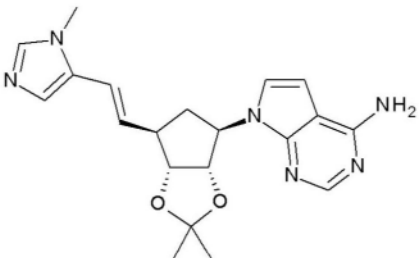
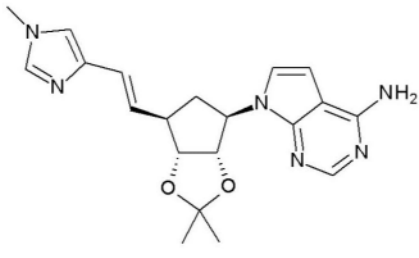
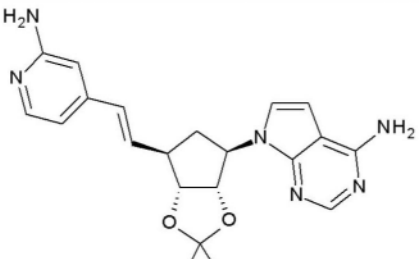


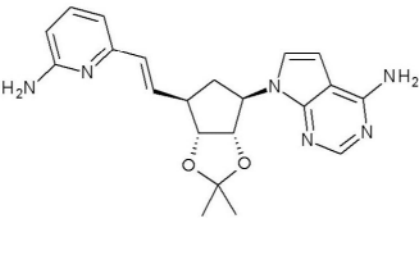
[1670] 中间体86

[1671] 将中间体9 (500mg, 1.66mmol)、四乙基氯化铵 (0.30g, 1.83mmol) 和2-氨基-5-溴吡啶 (0.33g, 1.91mmol) 在DMF (15mL) 中的混合物搅拌并用氮气冲洗15分钟。然后添加DIPEA (1.43mL, 8.32mmol) 和Pd(OAc)<sub>2</sub> (56.0mg, 0.25mmol)。将反应小瓶密封, 并且搅拌反应混合物并在100℃下加热3天。将反应混合物倒入水中, 并且用乙酸乙酯萃取产物三次。将合并的有机层用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并蒸发滤液的溶剂。将残余物溶于二氯甲烷中并如下进行纯化: 经SiO<sub>2</sub>柱(柱类型为Grace Reveleris SRC, 4g, Si 40)在Armen Spot II最终纯化系统上, 使用二氯甲烷和甲醇作为洗脱液, 梯度从100%二氯甲烷开始, 并且以10%甲醇和90%二氯甲烷结束。合并含有产物的部分, 并蒸发溶剂, 获得0.26g中间体86 (0.26g, 39%产率)。

[1672] 下面的中间体通过与制备中间体86所使用的类似的反应方案,使用适当的起始材料制备(表20)。

[1673] 表20:

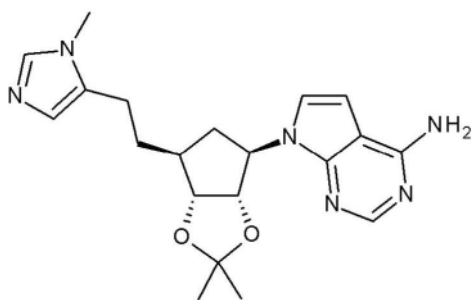
中间体	结构	起始材料
<b>90</b>		中间体9 和 5-溴-1-甲基-1h-咪唑
<b>91</b>		中间体9 和 4-碘-1-甲基-1h-咪唑
<b>92</b>		中间体9 和 2-氨基-4-溴吡啶

中间体	结构	起始材料
<b>93</b>		中间体9 和 2-氨基-6-溴吡啶

[1676] 实例A30

[1677] 中间体94的制备

[1678]



[1679] 中间体94

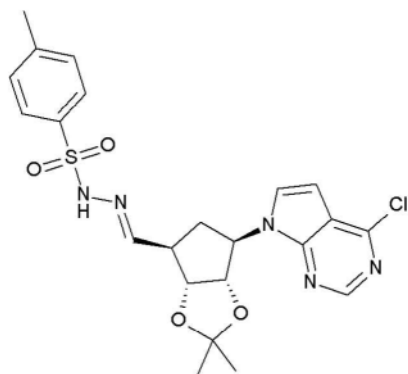
[1680] 将中间体90 (0.1g, 0.23mmol) 在THF (30ml) 中的混合物在室温下在氢气气氛下用Pd/C 10% (30mg) 和在dipe中的0.4%噻吩 (1mL) 氢化, 直至1当量氢被吸收。将催化剂通过硅藻土过滤去除。将滤液的合并溶剂蒸发。将残余物溶于二氯甲烷中并如下进行纯化: 经SiO<sub>2</sub>柱 (柱类型为Grace Reveleris SRC, 4g, Si 40) 在Grace Reveleris X<sub>2</sub>纯化系统上, 使用二氯甲烷和甲醇作为洗脱液, 梯度从100%二氯甲烷开始, 直至80%二氯甲烷和20%甲醇。合并含有产物的部分, 并蒸发溶剂, 获得中间体94 (66.4g, 44%产率)。

[1681] 实例A32

[1682] 步骤1

[1683] 中间体139的制备

[1684]



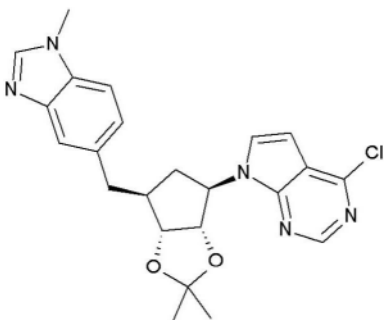
[1685] 将甲苯磺酰肼 (413mg, 2.2mmol) 添加中间体3 (1.3g, 2.2mmol) 在MEOH (50ml) 中的溶液中。将反应混合物在60℃下搅拌1小时。

[1686] 将该反应混合物浓缩至干燥。将残余物通过硅胶快速柱层析 (洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯从100/0到70/30) 纯化, 以给出呈亮黄色油状物的中间体139。

[1687] 步骤2

[1688] 中间体140的制备

[1689]



[1690] 在110℃下在N<sub>2</sub>下将硼酸, B- (1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基) - (389mg, 1.77mmol) 、中



中间体139 (1.3g, 2.12mmol) 和碳酸铯 (0.86g, 2.65mmol) 在二噁烷 (30ml) 中搅拌3小时。过滤反应混合物并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱层析 (洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯从 100/0 至 0/100) 进行纯化。收集所希望的部分并将溶剂蒸发。

[1691] 通过制备型高效液相层析再次纯化残余物。

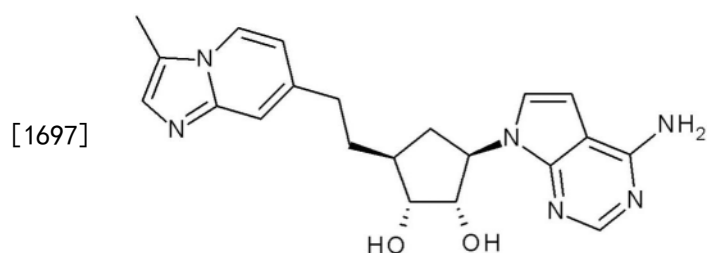
[1692] 柱类型: Gemini 150x25mm, 5 $\mu$ m, 条件: A: 水 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ); B: MeCN, 在开始时: A (51%) 和 B (49%); 在结束时: A: (36%) 和 B (64%), 梯度时间 (min) 9.5; 100% B 保留时间 (min) 2.5; 流速 (ml/min) 30

[1693] 将这些纯部分进行收集并且将该溶剂在真空下蒸发以给出中间体140 (100mg, 12% 产率)。

[1694] B. 最终化合物的制备

[1695] 实例B1

[1696] 化合物1的制备

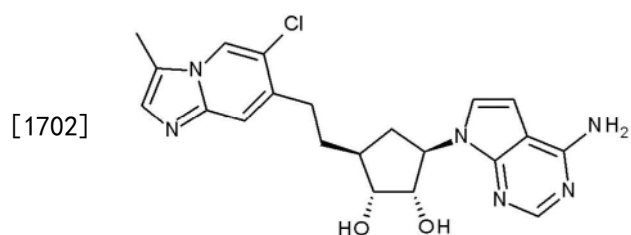


[1698] 化合物1

[1699] 将中间体54 (0.59mmol) 溶于EtOH (5mL) 中, 然后添加1M HCl水溶液 (3mL, 3.0mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌直至完全脱保护 (约3天), 然后通过添加 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (253mg) 将其碱化并减压浓缩。通过制备型反相HPLC对残余物进行纯化 (固定相: XBridge C18, 3.5 $\mu$ m, 4.6mmx100mm; 流动相: 0.25%  $\text{NH}_4\text{CO}_3$  水溶液, MeOH), 以给出中间体1 (110mg, 47% 产率)。

[1700] 实例B2

[1701] 化合物2的制备



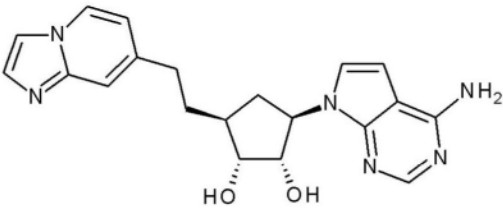
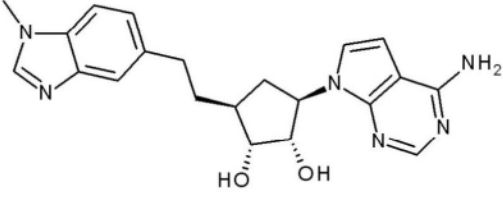
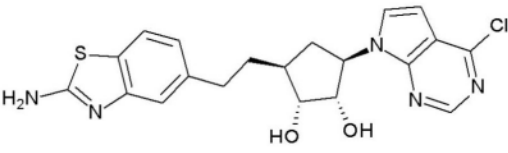
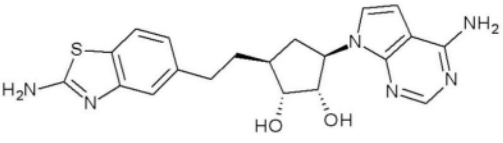
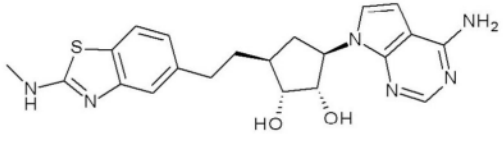
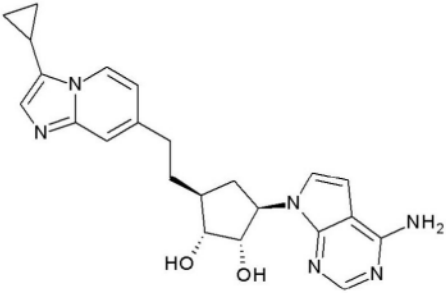
[1703] 化合物2

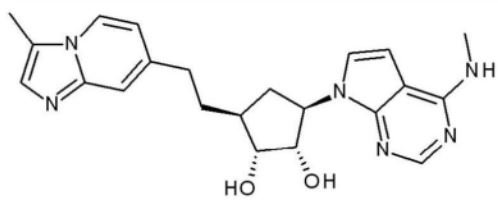
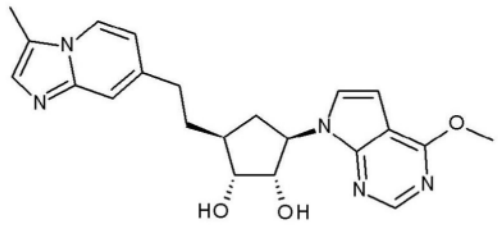
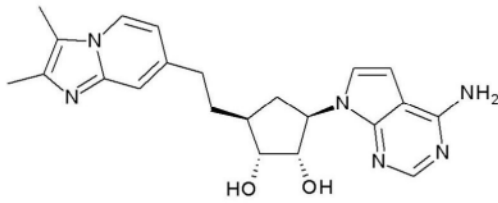
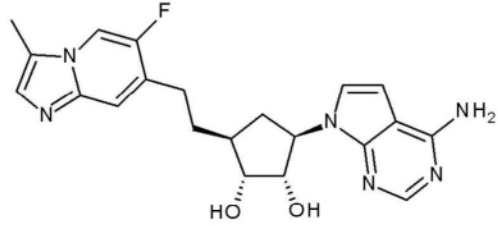
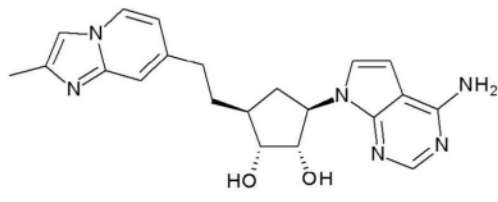
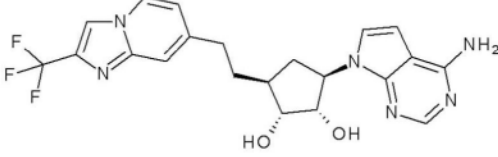
[1704] 将中间体55溶于EtOH (2mL) 中, 然后添加1M HCl水溶液 (9.86mL, 9.86mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌直至完全脱保护 (通常约2天), 然后通过添加氨水将其碱化并减压浓缩。通过制备型反相HPLC直接对残余物进行纯化 (固定相: XBridge C18, 3.5 $\mu$ m, 4.6mm x 100mm; 流动相: 0.25%  $\text{NH}_4\text{CO}_3$  水溶液, MeOH), 以给出化合物2 (82mg, 52% 产率)。

[1705] 下面的最终化合物通过与制备化合物1和化合物2所使用的类似的反应方案, 使用适当的起始材料制备 (表14)。

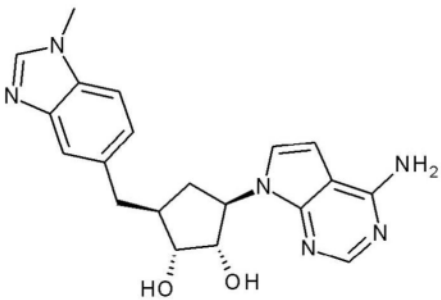
[1706] 表14:

[1707]

化合物	结构	起始材料
3		中间体 56
4		中间体 57
5		中间体 51
6		中间体 58
7		中间体 60
8		中间体 61

化合物	结构	起始材料
<b>9</b>		中间体 62
<b>10</b>		中间体 65
<b>11</b>		中间体 63
<b>12</b>		中间体 64
<b>22</b>		中间体 76
<b>23</b>		中间体 77

[1708]

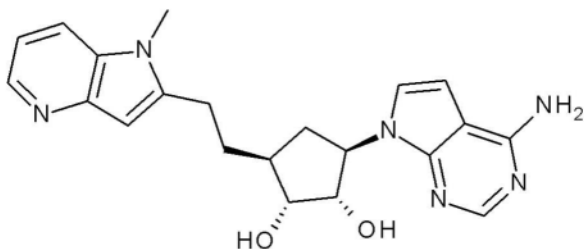
化合物	结构	起始材料
74		中间体 141

[1709]

[1710] 实例B3

[1711] 化合物16的制备

[1712]



[1713] 化合物16

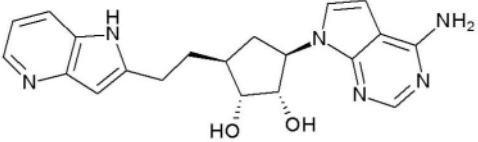
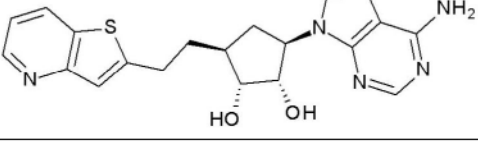
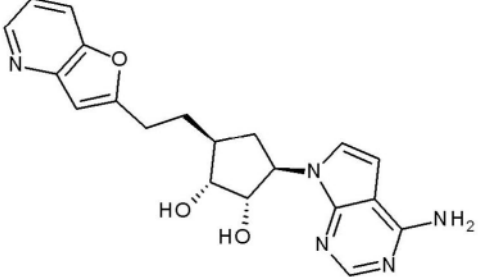
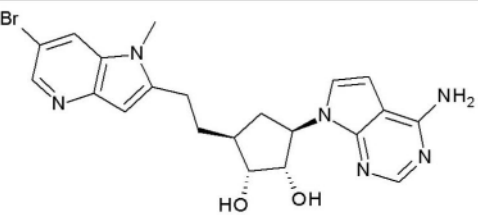
[1714] 将中间体71 (100mg, 0.23mmol) 于在MeOH中的4M HCl (10ml) 中的溶液在室温下搅拌1小时。然后将NH<sub>4</sub>OH添加到混合物中直至pH>7。将混合物浓缩。将该残余物通过制备型HPLC纯化: 柱类型: Waters Xbridge Prep OBD C18: 150x30mm, 5μm。条件: A: 水 (0.05% 氢氧化铵v/v); B: MeCN, 在开始时: A (87%) 和B (13%); 在结束时: A: (57%) 和B (43%)。梯度时间 (min) 10; 100%B 保留时间 (min) 3; 流速 (ml/min) 25, 以给出34mg呈白色固体的化合物16 (34mg, 37% 产率)。

[1715] 下面的最终化合物通过与制备化合物16所使用的类似的反应方案, 使用适当的起始材料制备 (表15)。

[1716] 表15:

化合物	结构	起始材料
[1717]		

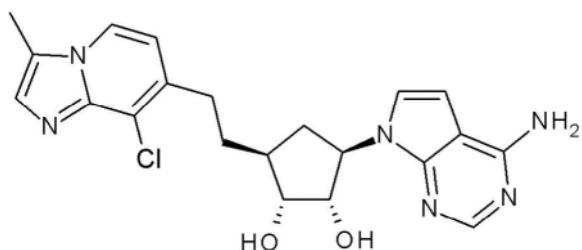
[1718]

化合物	结构	起始材料
<b>17</b>		中间体 72
<b>18</b>		中间体 73
<b>19</b>		中间体 74
<b>20</b>		中间体 70

[1719] 实例B4

[1720] 化合物21的制备

[1721]



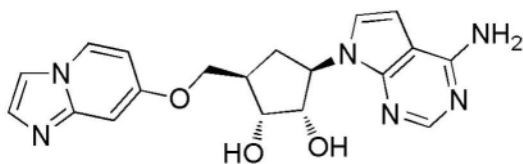
[1722] 化合物21

[1723] 将中间体75 (1.79mmol) 溶于EtOH (2mL) 中, 然后添加1M HCl水溶液 (9.86mL, 9.86mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌直至完全脱保护 (通常约2天), 然后通过添加氨水将其碱化并减压浓缩。通过制备型反相HPLC直接对残余物进行纯化 (固定相:XBridge C18, 3.5 $\mu$ m, 4.6mm x 100mm; 流动相: 0.25% NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>水溶液, MeOH), 以给出化合物21 (82mg, 52%产率)。

[1724] 实例B5

[1725] 化合物24的制备

[1726]



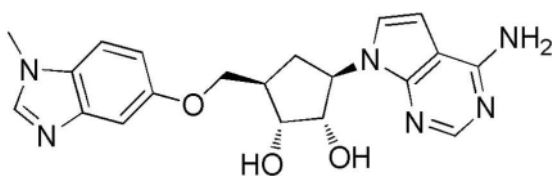
[1727] 化合物24

[1728] 将中间体79 (365mg, 1.0当量) 在MeOH (3mL) 和HCl/二噁烷 (3mL) 中的溶液在25℃下搅拌2hr。去除该溶剂。用NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O将残余物调节至pH=7, 并且然后用H<sub>2</sub>O (10mL x 2) 和CH<sub>3</sub>CN (10mL x 2) 洗涤, 以给出化合物24 (235mg, 67.6%产率)。

[1729] 实例B6

[1730] 化合物25的制备

[1731]



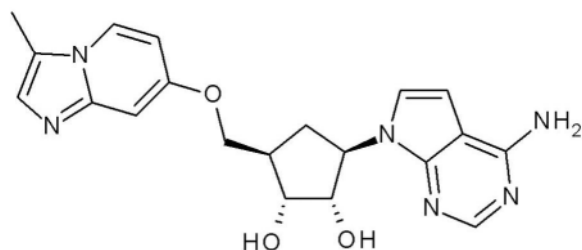
[1732] 化合物25

[1733] 向中间体81 (320mg, 736.5μmol, 1.0当量) 在MeOH (2.5mL) 中的溶液中添加HCl/二噁烷 (2.5mL)。将混合物在20℃下搅拌15hr。减压除去溶剂。用NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O将残余物调节至pH>7。将混合物从H<sub>2</sub>O (10mL) 中结晶。用CH<sub>3</sub>CN洗涤沉淀, 以给出呈白色固体的化合物25 (230mg, 75%产率)。

[1734] 实例B7

[1735] 化合物26的制备

[1736]

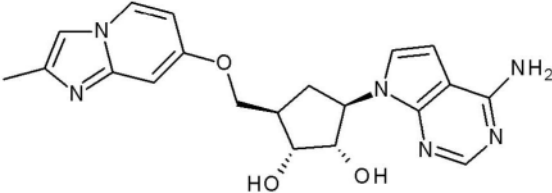


[1737] 化合物26

[1738] 将中间体82 (1.52mmol) 溶于EtOH (20mL) 中, 然后添加1M HCl水溶液 (15.2mL, 15.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌直至完全脱保护 (通常约3天), 然后通过添加氨水将其碱化, 并通过制备型反相HPLC直接进行纯化 (固定相: XBridge C18, 3.5μm, 4.6mm x 100mm; 流动相: 0.25% NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>水溶液, MeOH), 以给出化合物26 (135mg, 22.5%)。

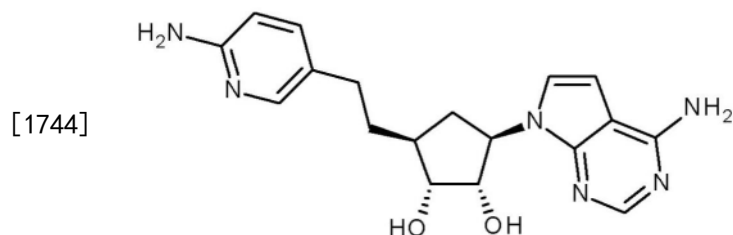
[1739] 下面的最终化合物通过与制备化合物26所使用的类似的反应方案, 使用适当的起始材料制备 (表19)。

[1740] 表19:

化合物	结构	起始材料
33		中间体 89

[1742] 实例B8

[1743] 化合物27的制备

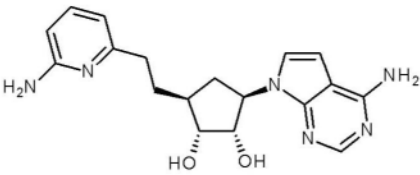
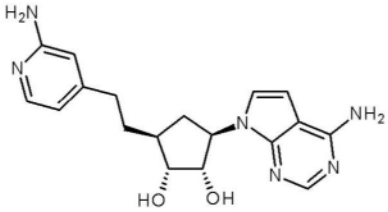
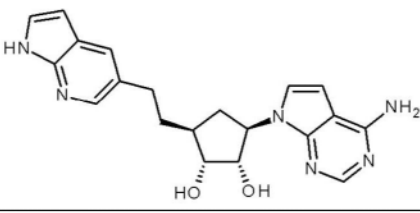
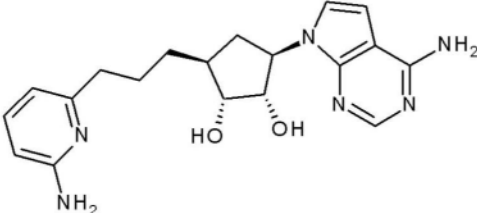
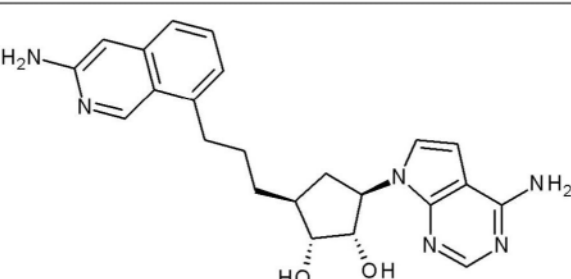
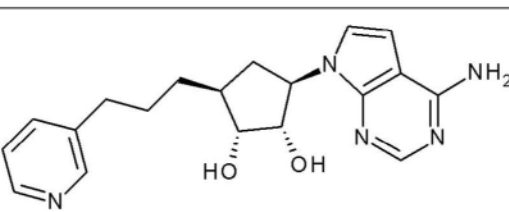


[1745] 化合物27

[1746] 在室温下,将HCl (3.92mL, 1M H<sub>2</sub>O, 3.92mmol) 滴加到中间体83 (0.18g, 0.392mmol) 在iPrOH (5mL) 中的搅拌溶液中。在添加后将反应混合物在室温下搅拌3小时。添加NH<sub>3</sub> (28% 在H<sub>2</sub>O中) (0.53mL; 7.85mmol)。蒸发溶剂。将残余物溶于30mL甲醇中并用制备型HPLC纯化 (固定相:RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x 150mm, 流动相:在水中的0.25%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>溶液, MeOH), 获得化合物27 (102mg, 73%产率)。

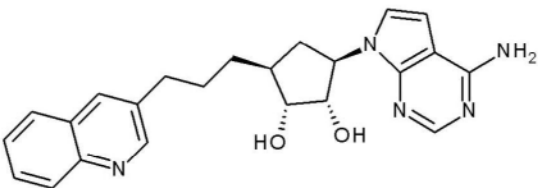
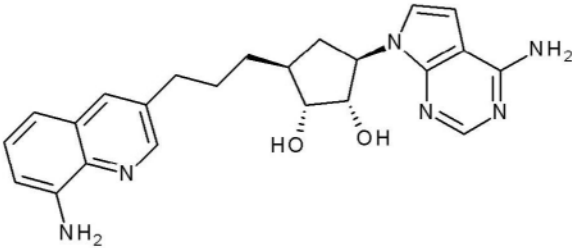
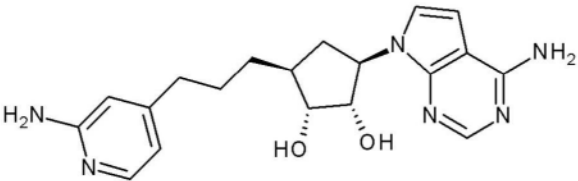
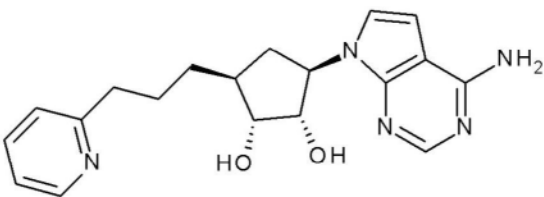
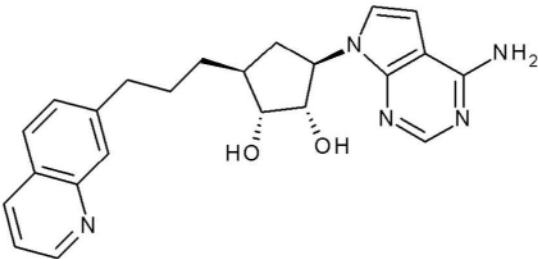
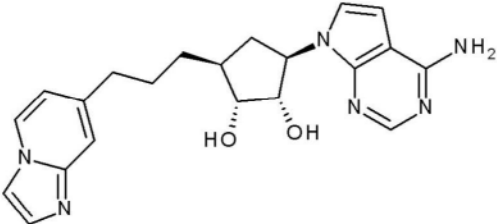
[1747] 下面的化合物通过与制备化合物27所使用的类似的反应方案,使用适当的起始材料制备 (表16)。

[1748] 表16:

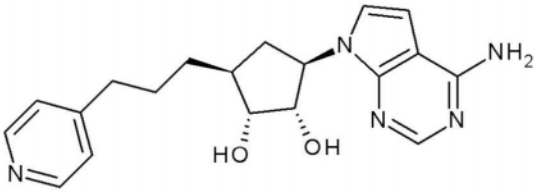
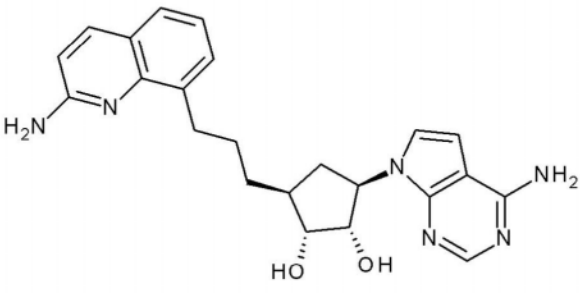
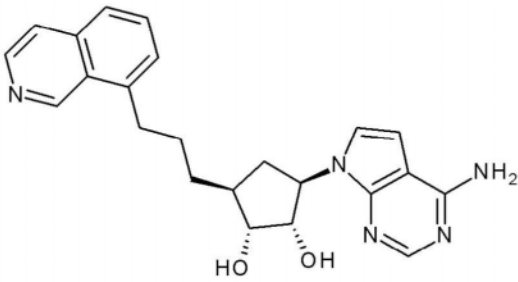
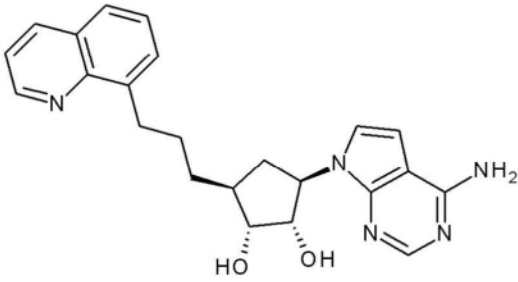
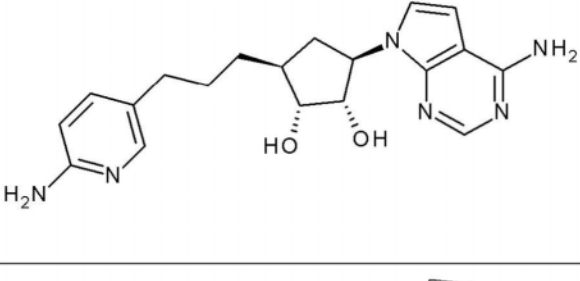
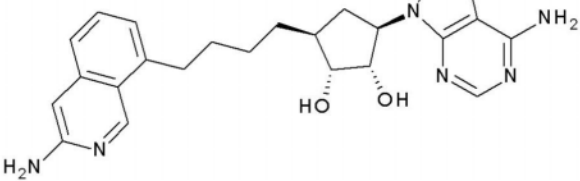
化合物	结构	起始材料
28		中间体84
29		中间体85
32		中间体88
40		中间体100
41		中间体101
42		中间体102

[1749]

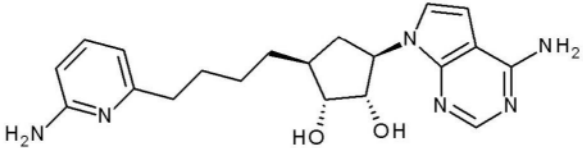
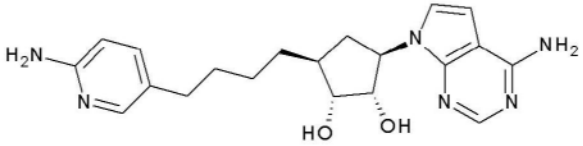
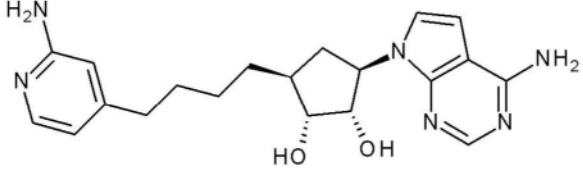
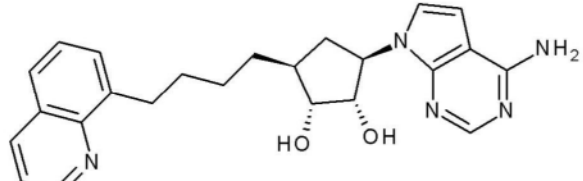
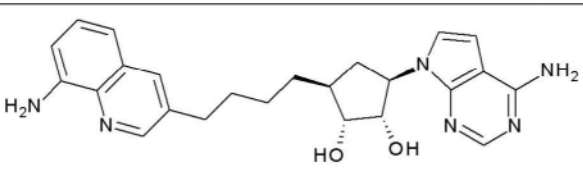
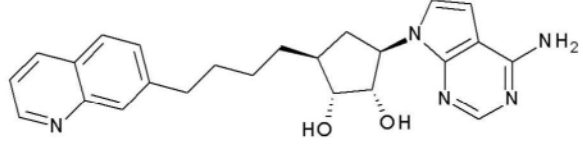
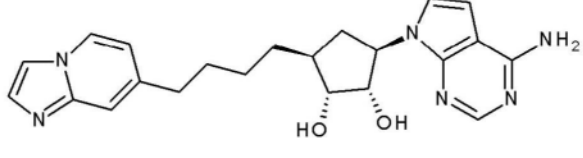
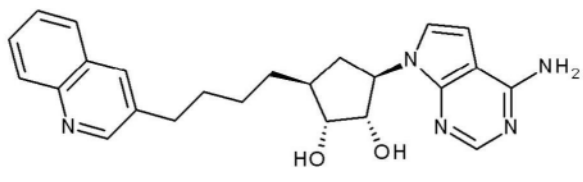


化合物	结构	起始材料
43		中间体103
44		中间体104
45		中间体105
46		中间体106
47		中间体107
48		中间体108

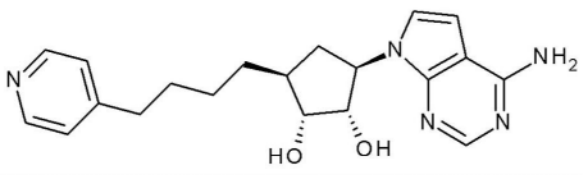
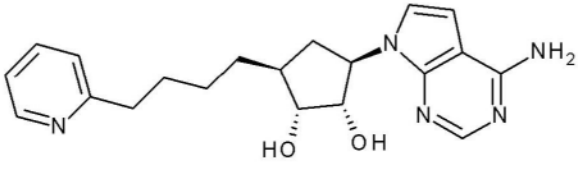
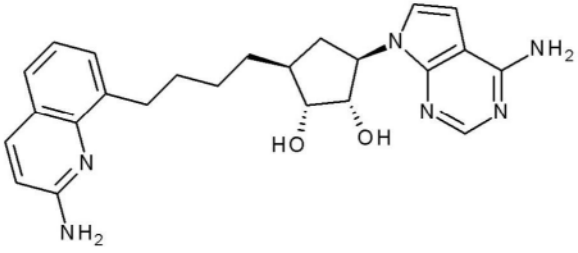
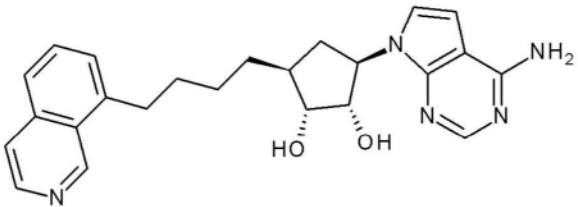
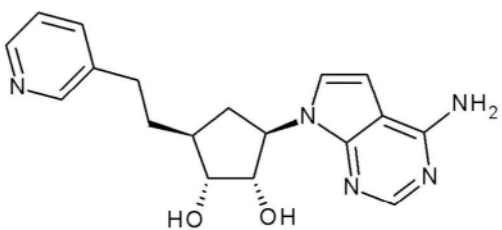
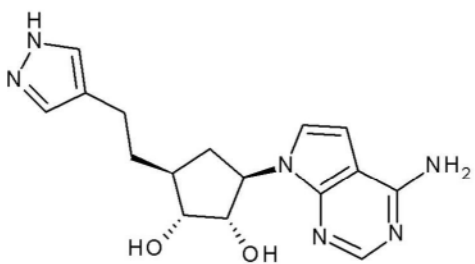
[1750]

化合物	结构	起始材料
49		中间体109
50		中间体110
51		中间体111
52		中间体112
53		中间体113
54		中间体119

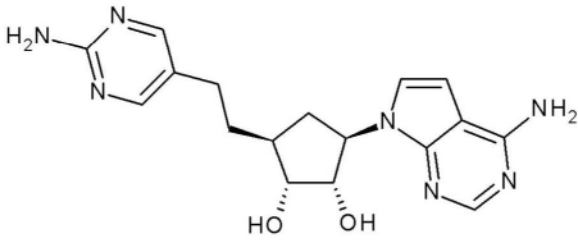
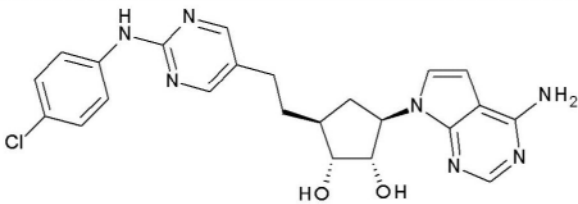
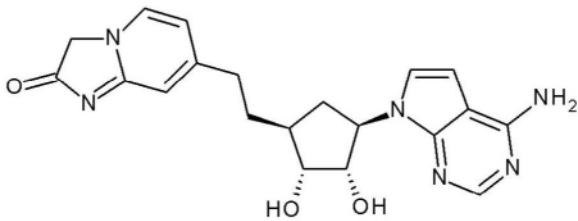
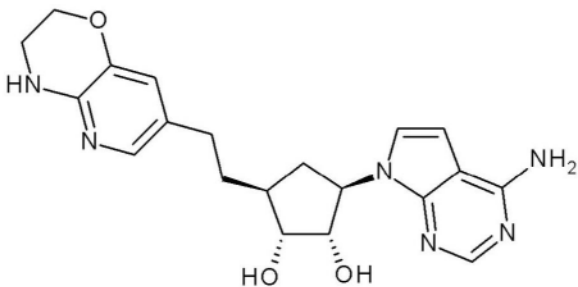
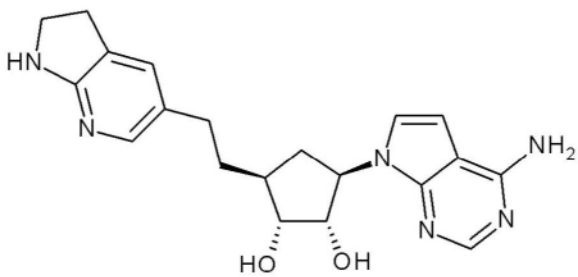
[1751]

化合物	结构	起始材料
55		中间体120
56		中间体121
57		中间体122
58		中间体123
59		中间体124
60		中间体125
61		中间体126
62		中间体127

[1752]

化合物	结构	起始材料
63		中间体128
64		中间体129
65		中间体130
66		中间体131
67		中间体132
68		中间体133

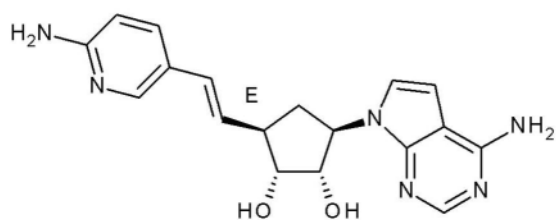
[1753]

化合物	结构	起始材料
<b>69</b>		中间体134
<b>70</b>		中间体135
<b>71</b>		中间体136
<b>72</b>		中间体137
<b>73</b>		中间体138

[1755] 实例B9

[1756] 化合物30的制备

[1757]



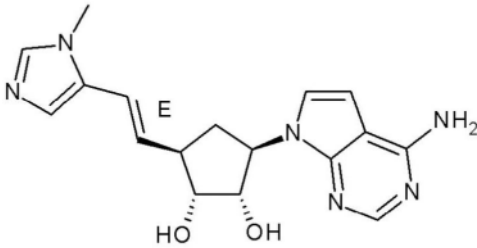
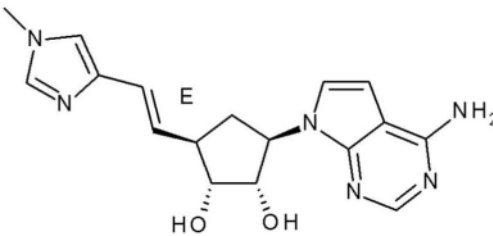
[1758] 化合物30

[1759] 在室温下,将HCl (6.62mL, 1M H<sub>2</sub>O, 6.6mmol) 滴加到中间体86 (0.26g, 0.66mmol) 在MeOH (8mL) 中的搅拌溶液中。在添加后将反应混合物在室温下搅拌3小时。添加NH<sub>3</sub> (28%在H<sub>2</sub>O中) (0.90mL; 13.2mmol)。蒸发溶剂。将残余物溶于30mL甲醇中并用制备型HPLC纯化(固定相:RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, 流动相:在水中的0.25%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>溶液, MeOH), 获得化合物30 (143mg, 57%产率)。

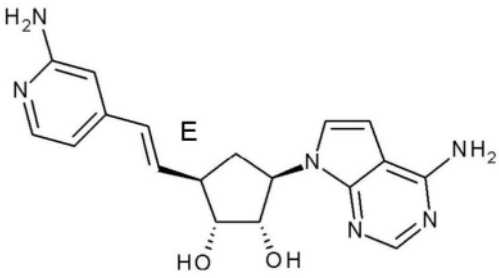
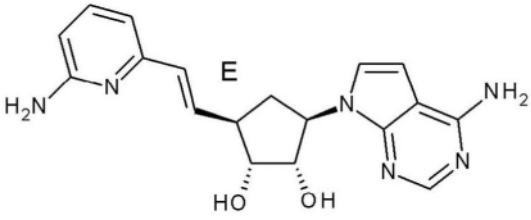
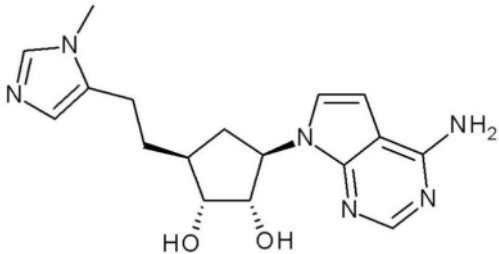
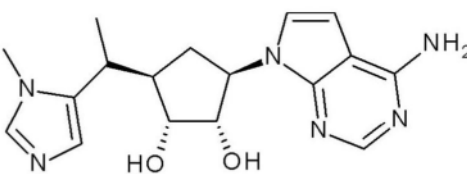
[1760] 下面的化合物通过与制备化合物30所使用的类似的反应方案,使用适当的起始材料制备(表21)。

[1761] 表21:

[1762]

化合物	结构	起始材料
34		中间体90
35		中间体91

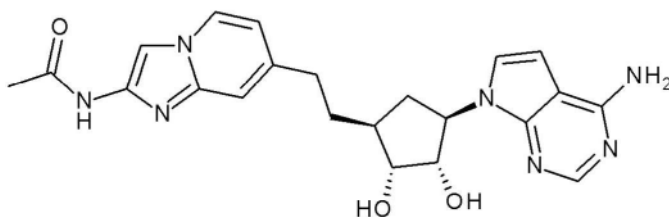
[1763]

化合物	结构	起始材料
<b>36</b>		中间体92
<b>37</b>		中间体93
<b>38</b>		中间体94
<b>39</b>		中间体94

[1764] 实例B10

[1765] 化合物31的制备

[1766]



[1767] 化合物31

[1768] 向中间体87 (400mg, 0.69mmol) 在MeOH (10ml) 中的溶液中添加TFA (5ml)。将混合物在室温下搅拌5小时。将溶剂在真空下浓缩。将残余物溶于水中, 用 $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 碱化至 $\text{pH} > 7$ 并用乙酸乙酯 (100mL x 2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并通过真空浓缩, 以给出呈棕色油状物的粗产物。将该粗产物通过制备型高效液相层析纯化:

[1769] 柱: Xtimate C18 150x25mm, 5 $\mu\text{m}$ [1770] 条件: A: 水 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) B: ACN

[1771] 开始时: A (92%) 和B (8%), 结束时: A (62%) 和B (38%)

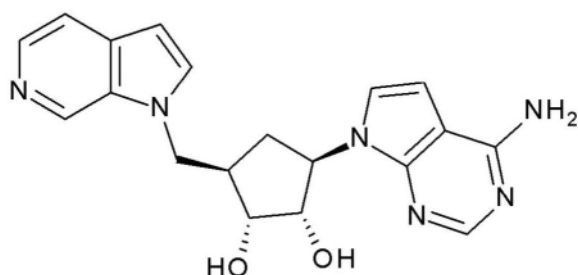
[1772] 梯度时间 (min) 14; 100%B保留时间 (min) 2.5; 流速 (ml/min) 25。将这些纯部分进

行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干,以给出呈白色固体的化合物31 (83mg, 27%产率)。

[1773] 实例B11

[1774] 化合物75的制备

[1775]



[1776] 化合物75

[1777] 将中间体146 (100mg, 0.22mmol) 和 $K_2CO_3$  (270mg) 添加到MeOH (4ml) 中并回流2小时。将混合物在真空下蒸发。将粗产物通过制备型HPLC纯化。柱:Xtimate C18 150x25mm x 5 $\mu$ m

[1778] 条件:A:水 (0.05%氢氧化铵v/v) B:MeCN,在开始时:A (90%) 和B (10%),在结束时:A (60%) 和B (40%)。梯度时间 (min) 10;100%B保留时间 (min) 2.5;流速 (ml/min) 25。

[1779] 将这些纯部分进行收集并且将溶剂在真空下蒸发。

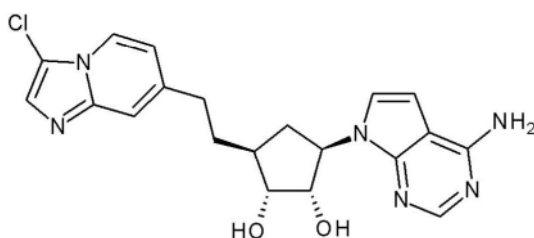
[1780] 将水层冻干,以给出呈白色固体的化合物75 (22.8mg, 28.6%产率)。

[1781] C. 最终化合物的转化

[1782] 实例C1

[1783] 化合物13的制备

[1784]



[1785] 化合物13

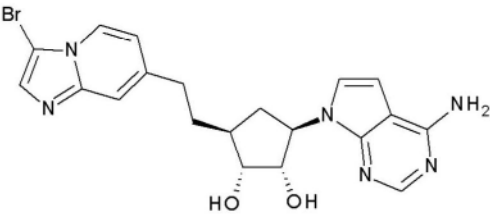
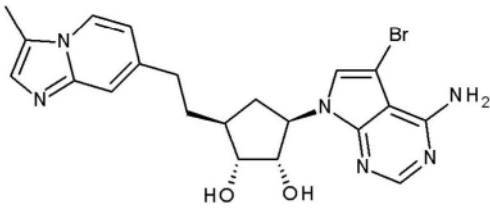
[1786] 将化合物3 (50mg, 0.13mmol) 在DMF (2mL) 中搅拌。添加N-氯代琥珀酰亚胺 (17.6mg, 0.13mmol)。将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物用DMF稀释至10mL,并原样用于RP纯化 (XBridge C18\_3.5 $\mu$ m (100x4.6mm),  $NH_4CO_3$  水溶液和MeOH), 获得化合物13 (27mg, 49.5%产率)。

[1787] 下面的最终化合物通过与制备化合物13所使用的类似的反应方案,使用适当的起始材料制备 (表17)。

[1788] 表17:



[1789]

化合物	结构	起始材料
<b>14</b>		化合物 3 和 N-溴代琥珀 酰亚胺
<b>15</b>		化合物 1 和 N-溴代琥珀 酰亚胺

[1790] 分析部分

[1791] NMR

[1792] 对于许多化合物,在以400MHz操作的Bruker Avance 400或在以400MHz操作的Varian 400MR光谱仪上记录<sup>1</sup>H NMR光谱。将甲醇-d<sub>4</sub>或DMSO-d<sub>6</sub> (氘化DMSO,二甲基-d<sub>6</sub>亚砜)用作溶剂。化学位移(δ)被报道为相对于四甲基硅烷(TMS) (用作内部标准)的百万分率(ppm)。

[1793]

	<sup>1</sup> H NMR (δ ppm)
化合物24	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.62 - 1.77 (m, 1 H), 2.34 (s, 1 H), 2.43 (s, 1 H), 3.95 (br s, 1 H), 4.14 - 4.36 (m, 3 H), 4.77 - 5.01 (m, 3 H), 6.61 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 6.92 (dd, <i>J</i> =7.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.13 (br s, 3 H), 7.33 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.56 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1 H)
化合物3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.39 - 1.56 (m, 1 H), 1.67 (m, <i>J</i> =13.2 Hz, 1 H), 1.78 - 2.00 (m, 2 H), 2.14 - 2.28 (m, 1 H), 2.58 - 2.74 (m, 2 H), 3.66 - 3.78 (m, 1 H), 4.12 - 4.24 (m, 1 H), 4.62 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1 H), 4.70 - 4.83 (m, 2 H), 6.52 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 6.78 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.8 Hz, 1 H), 6.88 (br s, 2 H), 7.23 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.43 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1 H)
化合物33	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.59 - 1.75 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.28 - 2.45 (m, 2 H), 3.94 (br q, <i>J</i> =4.0 Hz, 1 H), 4.08 (dd, <i>J</i> =9.2, 6.2 Hz, 1 H), 4.15 (dd, <i>J</i> =9.5, 6.2 Hz, 1 H), 4.23 - 4.35 (m, 1 H), 4.82 (br d, <i>J</i> =4.2 Hz, 1 H), 4.86 - 4.98 (m, 2 H), 6.55 (s, 2 H), 6.84 (br d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H), 6.90 (br s, 2 H), 7.29 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.28 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1 H)
化合物23	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.42 - 1.58 (m, 1 H), 1.71 (br s, 1 H), 1.78 - 2.01 (m, 2 H), 2.24 (m, <i>J</i> =12.3, 7.9, 7.9 Hz, 1 H), 2.68 - 2.80 (m, 2 H), 3.67 - 3.83 (m, 1 H), 4.15 - 4.26 (m, 1 H), 4.66 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1 H), 4.72 - 4.89 (m, 2 H), 6.54 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 6.92 (br s, 2 H), 7.00 (br dd, <i>J</i> =7.1, 1.3 Hz, 1 H), 7.25 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.51 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1 H)
化合物26	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.68 (ddd, <i>J</i> =12.5, 10.2, 8.1 Hz, 1 H), 2.28 - 2.46 (m, 2 H), 2.42 (d, <i>J</i> =0.7 Hz, 3 H), 3.95 (br s, 1 H), 4.14 (dd, <i>J</i> =9.7, 6.2 Hz, 1 H), 4.21 (dd, <i>J</i> =9.7, 6.2 Hz, 1 H), 4.26 - 4.35 (m, 1 H), 4.82 (br s, 1 H), 4.85 - 4.99 (m, 2 H), 6.57 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 6.78 (dd, <i>J</i> =7.5, 2.4 Hz, 1 H), 6.92 (br s, 2 H), 7.01 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.30 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.21 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1 H)
化合物1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.43 - 1.58 (m, 1 H), 1.62 - 1.76 (m, 1 H), 1.79 - 1.91 (m, 1 H), 1.91 - 2.01 (m, 1

[1794]

	<b><sup>1</sup>H NMR (δ ppm)</b>
	H), 2.24 (dt, <i>J</i> =12.6, 7.9 Hz, 1 H), 2.43 (d, <i>J</i> =0.7 Hz, 3 H), 2.57 - 2.79 (m, 2 H), 3.75 (q, <i>J</i> =5.1 Hz, 1 H), 4.13 - 4.25 (m, 1 H), 4.62 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 1 H), 4.71 - 4.90 (m, 2 H), 6.54 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 6.84 (dd, <i>J</i> =6.9, 1.7 Hz, 1 H), 6.89 (s, 2 H), 7.25 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 7.27 (d, <i>J</i> =0.7 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.16 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 H)
化合物11	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.43 - 1.56 (m, 1 H), 1.61 - 1.74 (m, 1 H), 1.78 - 1.99 (m, 2 H), 2.16 - 2.24 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 2.59 - 2.77 (m, 2 H), 3.75 (br t, <i>J</i> =5.1 Hz, 1 H), 4.20 (br t, <i>J</i> =6.7 Hz, 1 H), 4.61 (br s, 1 H), 4.69 - 4.85 (m, 2 H), 6.54 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 6.77 (dd, <i>J</i> =7.0, 1.5 Hz, 1 H), 6.89 (br s, 2 H), 7.21 (br s, 1 H), 7.24 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.06 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 H)
化合物8	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 0.64 - 0.74 (m, 2 H), 1.03 - 1.12 (m, 2 H), 1.60 - 1.74 (m, 1 H), 1.77 - 1.89 (m, 1 H), 1.89 - 2.00 (m, 1 H), 2.01 - 2.13 (m, 2 H), 2.37 - 2.49 (m, 1 H), 2.76 - 2.91 (m, 2 H), 3.92 (dd, <i>J</i> =6.2, 4.9 Hz, 1 H), 4.34 (dd, <i>J</i> =7.5, 6.2 Hz, 1 H), 6.61 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 6.96 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.8 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.24 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.37 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1 H)
化合物2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.45 - 1.60 (m, 1 H), 1.68 (br d, <i>J</i> =4.8 Hz, 1 H), 1.85 - 2.00 (m, 2 H), 2.23 - 2.35 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.79 (m, <i>J</i> =7.4, 7.4 Hz, 2 H), 3.77 (m, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 4.16 - 4.26 (m, 1 H), 4.66 (d, <i>J</i> =4.8 Hz, 1 H), 4.75 - 4.87 (m, 2 H), 6.54 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 6.89 (br s, 2 H), 7.25 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H)
化合物21	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.45 - 1.60 (m, 1 H), 1.62 - 1.76 (m, 1 H), 1.85 - 1.98 (m, 1 H), 2.26 - 2.36 (m, 1 H), 2.45 (d, <i>J</i> =0.7 Hz, 1 H), 2.84 (m, <i>J</i> =6.5, 6.5 Hz, 2 H), 3.77 (br s, 1 H), 4.21 (br s, 1 H), 4.66 (br s, 1 H), 4.73 - 4.85 (m, 2 H), 6.54 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 6.88 (br s, 2 H), 6.96 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 H), 7.25 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.21 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 H)
化合物12	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.45 - 1.58 (m, 1 H), 1.71 (m, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 H), 1.82 - 2.01 (m, 2 H), 2.22 - 2.32 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.69 - 2.81 (m, 2 H), 3.71 - 3.82 (m, 1 H), 4.15 - 4.24 (m, 1 H), 4.65 (br s, 1 H), 4.71 - 4.86 (m, 2 H), 6.54 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 6.89 (br s, 2 H), 7.25 (d, <i>J</i> =3.7 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.48 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1

[1795]

	<sup>1</sup> H NMR (δ ppm)
	H), 8.45 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 1 H)
化合物14	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.44 - 1.60 (m, 1 H), 1.63 - 1.79 (m, 1 H), 1.80 - 2.03 (m, 2 H), 2.25 (dt, <i>J</i> =12.6, 7.9 Hz, 1 H), 2.60 - 2.83 (m, 2 H), 3.76 (q, <i>J</i> =5.1 Hz, 1 H), 4.14 - 4.28 (m, 1 H), 4.62 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 1 H), 4.72 - 4.87 (m, 2 H), 6.54 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 6.89 (s, 2 H), 7.02 (dd, <i>J</i> =7.0, 1.5 Hz, 1 H), 7.25 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.26 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 H)
化合物13	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.43 - 1.60 (m, 1 H), 1.63 - 1.80 (m, 1 H), 1.85 (br s, 1 H), 1.93 (br dd, <i>J</i> =14.5, 6.4 Hz, 1 H), 2.25 (dt, <i>J</i> =12.6, 7.9 Hz, 1 H), 2.62 - 2.85 (m, 2 H), 3.76 (q, <i>J</i> =5.1 Hz, 1 H), 4.13 - 4.29 (m, 1 H), 4.62 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 1 H), 4.70 - 4.90 (m, 2 H), 6.54 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 6.89 (br s, 2 H), 7.03 (dd, <i>J</i> =7.0, 1.3 Hz, 1 H), 7.25 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.27 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H)
化合物15	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.45 - 1.57 (m, 1 H), 1.60 - 1.78 (m, 1 H), 1.78 - 2.02 (m, 2 H), 2.17 - 2.28 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.58 - 2.77 (m, 2 H), 3.73 (m, <i>J</i> =5.1 Hz, 1 H), 4.16 - 4.27 (m, 1 H), 4.63 (d, <i>J</i> =4.8 Hz, 1 H), 4.79 (d, <i>J</i> =6.3 Hz, 1 H), 4.81 - 4.92 (m, 1 H), 6.68 (br s, 2 H), 6.85 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.17 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 H)
化合物22	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.43 - 1.58 (m, 1 H), 1.61 - 1.76 (m, 1 H), 1.80 - 2.01 (m, 2 H), 2.23 (dt, <i>J</i> =12.6, 7.9 Hz, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.56 - 2.75 (m, 2 H), 3.75 (q, <i>J</i> =5.1 Hz, 1 H), 4.14 - 4.26 (m, 1 H), 4.61 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 1 H), 4.71 - 4.86 (m, 2 H), 6.54 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 6.72 (dd, <i>J</i> =7.0, 1.5 Hz, 1 H), 6.88 (s, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 7.24 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.33 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1 H)
化合物31	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.42 - 1.58 (m, 1 H), 1.62 - 1.76 (m, 1 H), 1.79 - 1.99 (m, 2 H), 2.05 (s, 3 H), 2.25 (dt, <i>J</i> =12.4, 7.6 Hz, 1 H), 2.57 - 2.79 (m, 2 H), 3.75 (q, <i>J</i> =5.0 Hz, 1 H), 4.11 - 4.28 (m, 1 H), 4.61 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 1 H), 4.71 - 4.87 (m, 2 H), 6.54 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 6.76 (dd, <i>J</i> =6.9, 1.7 Hz, 1 H), 6.89 (br s, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 7.25 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.41 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1 H), 10.58 (s, 1 H)
化合物61	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.30 - 1.46 (m, 4 H)

[1796]

	<b><sup>1</sup>H NMR (δ ppm)</b>
	1.56 - 1.70 (m, 3 H) 1.78 - 1.90 (m, 1 H) 2.17 (dt, <i>J</i> =12.5, 7.9 Hz, 1 H) 2.63 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2 H) 3.60 - 3.70 (m, 1 H) 4.13 - 4.21 (m, 1 H) 4.57 (br d, <i>J</i> =4.2 Hz, 1 H) 4.71 - 4.82 (m, 2 H) 6.53 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H) 6.77 (dd, <i>J</i> =6.9, 1.7 Hz, 1 H) 6.88 (br s, 2 H) 7.22 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1 H) 7.31 (br s, 1 H) 7.47 (d, <i>J</i> =1.1 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.42 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1 H)
化合物72	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.41 - 1.51 (m, 1 H) 1.52 - 1.62 (m, 1 H) 1.68 - 1.90 (m, 2 H) 2.20 (dt, <i>J</i> =12.7, 7.7 Hz, 1 H) 2.33 - 2.48 (m, 2 H) 3.34 - 3.39 (m, 2 H) 3.71 (t, <i>J</i> =5.0 Hz, 1 H) 4.04 - 4.13 (m, 2 H) 4.19 (br t, <i>J</i> =6.8 Hz, 1 H) 4.51 - 4.67 (m, 1 H) 4.78 (m, <i>J</i> =8.0, 8.0 Hz, 2 H) 6.39 (br s, 1 H) 6.54 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H) 6.83 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H) 6.88 (br s, 2 H) 7.24 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H) 7.42 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H)
化合物56	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.23 - 1.65 (m, 7 H) 1.75 - 1.87 (m, 1 H) 2.16 (dt, <i>J</i> =12.5, 7.9 Hz, 1 H) 2.38 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2 H) 3.65 (br t, <i>J</i> =5.4 Hz, 1 H) 4.12 - 4.22 (m, 1 H) 4.57 (br s, 1 H) 4.70 - 4.83 (m, 2 H) 5.59 (br s, 2 H) 6.38 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H) 6.54 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1 H) 6.88 (br s, 2 H) 7.16 - 7.27 (m, 2 H) 7.72 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H) 8.02 (s, 1 H)
化合物65	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.33 - 1.47 (m, 4 H) 1.57 - 1.76 (m, 3 H) 1.82 - 1.97 (m, 1 H) 2.17 (dt, <i>J</i> =12.6, 7.9 Hz, 1 H) 2.93 - 3.06 (m, 2 H) 3.68 (t, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H) 4.17 (dd, <i>J</i> =7.7, 5.9 Hz, 1 H) 4.55 - 4.83 (m, 3 H) 6.29 (br s, 2 H) 6.53 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H) 6.73 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H) 6.88 (br s, 2 H) 7.01 - 7.08 (m, 1 H) 7.22 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H) 7.32 (dd, <i>J</i> =6.9, 1.2 Hz, 1 H) 7.43 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.3 Hz, 1 H) 7.83 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H)
化合物53	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.28 - 1.46 (m, 2 H) 1.49 - 1.61 (m, 3 H) 1.79 - 1.90 (m, 1 H) 2.17 (dt, <i>J</i> =12.5, 7.8 Hz, 1 H) 2.40 (br t, <i>J</i> =6.9 Hz, 2 H) 3.65 (br t, <i>J</i> =5.1 Hz, 1 H) 4.14 (br t, <i>J</i> =6.8 Hz, 1 H) 4.57 (br s, 1 H) 4.68 - 4.85 (m, 2 H) 5.60 (br s, 2 H) 6.38 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H) 6.52 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H) 6.87 (br s, 2 H) 7.18 - 7.25 (m, 2 H) 7.73 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H) 8.02 (s, 1 H)

[1797] LCMS (液相层析/质谱)

[1798] 使用LC泵、二极管阵列 (DAD) 或UV检测器以及如在对应的方法中所指定的柱进行高效液相层析 (HPLC) 测量。如果必要的话, 包括另外的检测器 (参见以下方法表)。

[1799] 将来自柱的流带至配置有大气压离子源的质谱仪 (MS)。设置调谐参数 (例如扫描范围、停留时间等) 以便获得允许鉴定化合物的标称单一同位素分子量 (MW) 的离子在技术人员知识内。使用适当的软件进行数据采集。

[1800] 通过其实验保留时间 ( $R_t$ ) 和离子描述化合物。如果未在数据表中不同地指定,那么报道的分子离子对应于  $[M+H]^+$  (质子化的分子) 和/或  $[M-H]^-$  (去质子的分子)。在该化合物不是直接可电离的情况下,指定加合物类型 (即  $[M+NH_4]^+$ 、 $[M+HCOO]^-$  等)。对于具有多种同位素模式的分子 (Br、Cl) 来说,报道的值是针对最低同位素质量获得的值。获得的所有结果具有与使用的方法通常相关的实验不确定性。

[1801] 下文中,“SQD”意指单四极检测器,“MSD”质量选择性检测器,“RT”室温,“BEH”桥连乙基硅氧烷/二氧化硅杂合物,“DAD”二极管阵列检测器,“HSS”高强度二氧化硅,“Q-Tof”四极飞行时间质谱仪,“CLND”化学发光氮检测器,“ELSD”蒸发光扫描检测器,

[1802] 表:LCMS方法代码 (以 mL/min 表示流量;以  $^{\circ}\text{C}$  表示柱温度 (T);以分钟表示运行时间)。

方法 代码	仪器	柱	流动相	梯度	流量	运行 时间
					柱温 度	
[1803] 1	沃特世: Acquity <sup>®</sup> UPLC <sup>®</sup> -DAD 和 SQD	沃特世: HSS T3 (1.8 $\mu\text{m}$ , 2.1*100 mm)	A: 10 mM $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ 于 95% $\text{H}_2\text{O}$ + 5% $\text{CH}_3\text{CN}$ 中 B: $\text{CH}_3\text{CN}$	从 100% A 开始, 2.10 min 后至 5% A, 0.90 min 后至 0% A, 0.5 min 后至 5% A	0.7 ----- 55	3.5

[1804]

2	沃特世: Acquity® UPLC® -DAD 和 SQD	沃特世: BEH C18 (1.7 μm, 2.1*50 mm)	A: 10 mM CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 于 95% H <sub>2</sub> O + 5% CH <sub>3</sub> CN 中 B: CH <sub>3</sub> CN	从 95% A 开始, 1.3 min 后至 5% A, 保持 0.7 min。	0.8 ----- 55	2
3	沃特世: Acquity® UPLC® - DAD 和 SQD	沃特世: HSS T3 (1.8 μm, 2.1*100 mm)	A: 10 mM CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 于 95% H <sub>2</sub> O + 5% CH <sub>3</sub> CN 中 B: CH <sub>3</sub> CN	从 100% A 开始, 2.10 min 后至 5% A, 0.90 min 后至 0% A, 0.5 min 后至 5% A	0.7 ----- 55	3.5
4	沃特世: Acquity® UPLC® -DAD 和 SQD	沃特世: HSS T3 (1.8 μm, 2.1*100 mm)	A: 10mM CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 于 95% H <sub>2</sub> O + 5% CH <sub>3</sub> CN 中 B: CH <sub>3</sub> CN	从 100% A 开始, 2.10 min 后至 5% A, 0.90 min 后至 0% A, 0.5 min 后至 5% A	0.7 ----- 55	3.5
5	安捷伦: 1200-DA D 和 MSD611 0	Phenomene x: Luna-C18 (5 μm, 2 x 50 mm)	A: 在水中的 CF <sub>3</sub> COOH 0.1%, B: CF <sub>3</sub> COOH 0.05%在 CH <sub>3</sub> CN 中	100% A 持续 1min, 4 min 后至 40% A, 2.5 min 后至 15% A, 2 min 后回到 100% A。	0.8 ----- 50	10
6	安捷伦: 1100/120 0-DAD 和 MSD	沃特世: XBridge™ Shield RP18 (5 μm, 2.1 x 50 mm)	A: 在水中的 NH <sub>4</sub> OH 0.05%, B: CH <sub>3</sub> CN	100% A 持续 1min, 4 min 后至 40% A, 持续 2.5 min, 2 min 后回 到 100% A。	0.8 ----- 40	10.5

[1805] 表:Co.No.意指化合物编号;以min表示保留时间(Rt);n.d.意指未确定。

[1806]

化合 物编 号	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	LCMS 方法	化合 物编 号	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	LCMS 方法
25	3.33	395	6	3	3.365	379	6
24	3.19	381	6	4	3.558	393	6

[1807]

化合物编号	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	LCMS方法	化合物编号	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	LCMS方法
5	3.732	430	5	41	1.34	419	4
18	2.886	396	5	43	1.42	404	4
19	3.603	380	6	40	1.13	369	4
17	3.373	379	6	45	1.08	369	4
6	2.947	411	5	42	1.18	354	4
1	3.535	393	6	73	1.12	381	4
7	1.35	425	4	61	1.24	407	4
16	2.68	393	5	72	1.13	397	4
13	1.30	413	4	58	1.62	418	4
14	1.33	457	4	62	1.51	418	4
15	1.32	471	3	57	1.15	383	4
8	1.31	419	4	47	1.41	404	4
2	1.36	427	3	55	1.21	383	4
11	1.19	407	4	63	1.26	368	4
9	2.777	407	5	67	1.10	340	4
10	4.057	408	6	56	1.18	383	4
12	1.24	411	3	54	1.42	433	4
21	1.22	427	4	49	1.17	354	4
27	0.99	355	4	64	1.29	368	4
28	1.04	355	1	46	1.20	354	4
29	0.45	355	2	48	1.16	393	4
30	0.98	353	4	59	1.51	433	4
20	1.43	471	4	50	1.42	419	4
22	3.623	393	6	65	1.48	433	4
26	0.49	395	2	53	1.07	369	4
23	1.38	447	4	60	1.49	418	4
31	1.09	436	4	52	1.50	404	4
32	1.20	379	4	51	1.40	404	4
33	1.05	395	4	69	1.00	356	3
34	0.93	341	4	70	1.00	466	3
35	0.97	341	4	44	1.41	419	4
36	0.96	353	4	68	0.98	329	4
37	1.07	353	4	66	1.49	418	4
71	0.86	395	3	75	1.07	365	4
39	0.90	343	4	74	1.11	379	4
38	0.90	343	4				

[1808] 体外测定实验程序(测定1a和1b)

[1809] 试剂。从查尔斯河(阿根廷)(Charles River(Argenta))购买PRMT5-MEP50酶。该酶复合体产生于同时用两种杆状病毒感染的昆虫细胞(Sf9)中。一种病毒表达在N-端具有



Flag标签的全长人类PRMT5,第二种病毒表达在N-端具有His6-TEV切割的全长MEP50。使用以3xFLAG肽洗脱的抗-Flag (M2) 珠球对该蛋白质进行亲和纯化,随后用以0.5M咪唑洗脱的His-Select进行亲和纯化。然后将洗脱的蛋白质用含有20%甘油和3mM二硫苏糖醇 (DTT) 的tris-缓冲盐水 (TBS) (pH 8.0) 进行透析。

[1810] 从反应生物公司 (Reaction Biology Corporation, 目录号HMT-11-146.) 购买在大肠杆菌中表达的全长未标记的人类重组组蛋白H2A (残基1-130, Genbank 登录号NM\_021052, MW=14.1kDa)。用于使反应缓冲或停止反应的试剂是购买的,这些试剂包括Tris碱 (西格玛公司 (Sigma), 目录号T-1503), NaCl (西格玛公司, 目录号RGF-3270),  $MgCl_2$  (西格玛公司, 目录号M0250), DTT (英杰公司 (Invitrogen), 目录号15508-013) 以及甲酸 (卡尔-菲修 (Riedel deHaen) 公司, 目录号33015)

[1811] 高通量质谱仪测定PRMT5在蛋白质内的精氨酸残基的胍基上使用共-底物S-腺苷-L-甲硫氨酸 (AdoMet, SAM) 对末端氮原子的顺序甲基化进行催化,形成单-甲基 (MMA), 对称-二甲基精氨酸 (sDMA) 和S-腺苷-L-高半胱氨酸 (AdoHcy, SAH)。通过使用高通量质谱 (安捷伦 Rapidfire 300 系统偶联至Sciex 4000系列QTrap<sup>®</sup> 三级四极MS/MS) 跟踪产物SAH形成来测定酶活性。该反应缓冲液为20mM Tris-HCl, pH 8.5, 50mM NaCl, 5mM  $MgCl_2$  以及1mM DTT。使用1%的甲酸 (最终浓度) 终止该反应活性。

[1812] 抑制作用研究。使用在二甲基亚砜 (DMSO) 中1:2连续稀释的每种化合物制备的11点给药系列进行 $IC_{50}$ 研究,其中点12为DMSO对照。将化合物首先点样在板上,并且随后添加2  $\mu$ M SAM和0.6  $\mu$ M H2A (组蛋白H2A) 溶液混合物。添加相同体积的酶溶液以启动该酶促反应。该反应的最终浓度为1  $\mu$ M SAM, 0.3  $\mu$ M H2A和10nM酶 (测定1a) 或1.25nM酶 (测定1b)。将该反应在30℃进行孵育,当使用10nM酶时持续60分钟 (min),并且当使用1.25nM酶时持续120min。随后,通过添加甲酸将该反应淬灭以得到最终浓度为1%。在这些化合物的存在下将对SAH形成的抑制作用计算为相对于未受抑制的反应为抑制剂浓度函数的对照的百分比。数据拟合如下:

[1813]  $Y = \text{底部} + (\text{顶部} - \text{底部}) / (1 + 10^{((\log IC_{50} - X) * h)})$

[1814] 其中 $IC_{50}$ 是在50%抑制时的抑制剂浓度 (与X单位相同) 并且h是Hill斜率。Y是抑制百分比,X是化合物浓度的对数。底部和顶部是与Y具有同样单位的平台。

[1815] 实验程序PD测定 (测定2)

[1816] 试剂

[1817] 将A549细胞 (ATCC, 目录号CCL-185) 培养在杜氏改良培养基 (DMEM) (西格玛公司, 目录号D5796) 中,补充有10%的胎牛血清 (FCS) (HyClone<sup>™</sup>, 目录号SV30160.03), 100mM丙酮酸钠 (西格玛公司, 目录号S8636), 200mM L-谷氨酰胺 (西格玛公司, 目录号G7513) 以及50mg/mL庆大霉素 (Gibco, 目录号15750-037)。

[1818] 用于缓冲的试剂是可购买的:杜氏磷酸缓冲盐溶液 (DPBS), 不含Ca/Mg (西格玛公司, 目录号D8537), 磷酸缓冲盐溶液 (PBS) 10X (罗氏公司 (Roche), 目录号11666789001), 福尔马林溶液10% (西格玛公司, HT50-1-128-4L), 甲醇100% (西格玛公司, 目录号32213-2.5L), Triton X-100 (安可斯公司 (Acros), 目录号215680010), 牛血清白蛋白 (BSA) (西格玛公司, 目录号A2153), 亚历克萨荧光染料 (Alexa fluor) 488山羊抗兔抗体 (生物技术公司 (Life Technologies), 目录号A11034), HCS细胞罩深红染色剂 (CellMask Deep Red

Stain) (生物技术公司, 目录号H32721), 赫斯特染色剂 (Hoechst Stain) (生物技术公司, 目录号33258), 抗-二甲基-精氨酸, sym (SYM10) 抗体 (密理博公司 (Millipore), 07-412)。

[1819] 免疫组织化学程序

[1820] 将细胞以400个细胞/40μL/孔接种在384孔黑色微板 (μplate) 透明底部 (帕金-埃尔默公司) 中, 并在37℃, 5%CO<sub>2</sub>下孵育过夜。使用从10μM至1pM范围的九点给药系列方法对每一种化合物进行IC<sub>50</sub>研究。使用Labcyte POD 810 (Labcyte公司) 添加80nL这些化合物的各稀释液, 在细胞培养基中达到0.2%的最终DMSO浓度。在37℃和5%CO<sub>2</sub>孵育48h后, 在室温下将细胞固定在10%福尔马林溶液中15min以及冰冷甲醇中20min, 然后将其在DPBS中洗涤3次。随后, 将这些细胞在阻断缓冲液 (PBS+1%BSA和0.5%Triton X-100) 中阻断1h并且在4℃下用1/2000稀释于阻断缓冲液中的SYM10抗体孵育过夜。将这些细胞用洗涤缓冲液 (PBS+0.1%Triton X-100) 洗涤3次并且在室温下用1/200稀释于阻断缓冲液中的亚历克萨荧光染料488山羊抗-兔抗体孵育1h。随后, 将其用洗涤缓冲液洗涤3次并且在室温下用含有以1/5000稀释的赫斯特染色剂和以1/5000稀释的HCS细胞罩深红染色剂的PBS孵育30min。用PBS最后一次洗涤后, 将这些板使用Opera® 系统的10xW镜片 (帕金-埃尔默生物科学公司 (Perkin Elmer Life Sciences)) 成像, 该系统使用下列设置 (值以nm计):

	激光	过滤器相机	原发性二色视觉 (dichrome)	探测二色视觉
[1821]	488	540/75	405/488/561/635	510
	405	450/50	405/488/561/635	510
	635	690/50	405/488/561/635	510

[1822] 分析:

[1823] 在化合物 (作用%) 的存在下将核对称性精氨酸二甲基化的抑制作用计算为“中值核SYM10强度”/“中值细胞质SYM10强度”, 通过以下等式进行标准化:

$$[1824] \quad \text{标准值} = 100 - \frac{\text{原始值} - \text{低中值}}{\text{高中值} - \text{低中值}} * 100$$

[1825] 在以上等式中, 使用下列变量名称:

[1826]	标准值	标准化特征值
	原始值	原始特征值
	低中值	低对照孔的原始值的中值
	高中值	高对照孔的原始值的中值

[1827] 在以上等式中, 将下面对照用于标准化:

[1828] 低对照: 对称二甲基化精氨酸的最低水平 (在10μM处用参考化合物处理的细胞)。

[1829] 高对照: 对称二甲基化精氨酸的最高水平 (DMSO处理的细胞)。

[1830] 使用适当的软件计算IC<sub>50</sub>和pIC<sub>50</sub> (-log IC<sub>50</sub>) 值。

[1831] 下表中的pIC<sub>50</sub>值是平均值 (Co.No. 意指化合物编号; n.d. 表示未确定)。

[1832]

化合物 编号	pIC <sub>50</sub> 测定 1a	pIC <sub>50</sub> 测定 1b	pIC <sub>50</sub> 测定 2
25	6.9	n.d.	5.7
24	7.5	n.d.	5.8
3	8.7	n.d.	7.7
4	7.9	n.d.	7.5
5	7.9	n.d.	5.4
18	7.4	n.d.	6.9
19	5.9	n.d.	5.3
17	7.4	n.d.	6.0
6	8.7	n.d.	7.8
1	9.1	n.d.	8.9
7	8.2	n.d.	7.6
13	8.7	8.9	7.7
14	8.9	8.8	7.9
15	n.d.	9.0	8.2
8	n.d.	8.6	7.6
2	n.d.	9.8	8.2
11	n.d.	> 9.7	8.4
9	n.d.	8.4	7.2

化合物 编号	pIC <sub>50</sub> 测定 1a	pIC <sub>50</sub> 测定 1b	pIC <sub>50</sub> 测定 2
10	n.d.	8.0	6.7
12	n.d.	9.5	8.7
21	n.d.	8.4	7.8
27	n.d.	8.3	8.2
28	n.d.	6.8	6.2
29	n.d.	6.4	5.7
30	n.d.	7.2	6.3
20	n.d.	n.d.	n.d.
22	n.d.	n.d.	n.d.
16	n.d.	n.d.	n.d.
26	n.d.	n.d.	n.d.
23	n.d.	7.4	n.d.
31	n.d.	7.2	n.d.
32	n.d.	n.d.	n.d.
33	n.d.	8.3	n.d.
34	n.d.	n.d.	n.d.
35	n.d.	n.d.	n.d.
36	n.d.	5.7	n.d.

[1833]

化合物 编号	pIC <sub>50</sub> 测定 1a	pIC <sub>50</sub> 测定 1b	pIC <sub>50</sub> 测定 2
37	n.d.	6.1	n.d.
71	n.d.	7.0	n.d.
39	n.d.	5.7	n.d.
38	n.d.	6.1	n.d.
41	n.d.	6.4	n.d.
44	n.d.	5.8	n.d.
43	n.d.	6.6	n.d.
40	n.d.	7.1	n.d.
45	n.d.	6.3	n.d.
42	n.d.	6.5	n.d.
73	n.d.	7.6	n.d.
61	n.d.	8.1	n.d.
72	n.d.	7.9	n.d.
58	n.d.	< 5.6	n.d.
62	n.d.	6.1	n.d.
57	n.d.	7.1	n.d.
47	n.d.	5.8	n.d.
55	n.d.	9.4	n.d.
63	n.d.	5.7	n.d.
67	n.d.	6.3	n.d.
56	n.d.	8.1	n.d.
54	n.d.	7.0	n.d.
49	n.d.	< 5.6	n.d.
64	n.d.	7.0	n.d.
46	n.d.	< 5.6	n.d.
48	n.d.	7.5	n.d.
59	n.d.	5.7	n.d.
68	n.d.	5.9	n.d.
50	n.d.	7.5	n.d.
65	n.d.	8.0	n.d.
53	n.d.	8.7	n.d.
66	n.d.	7.4	n.d.
60	n.d.	6.6	n.d.
52	n.d.	< 5.6	n.d.
51	n.d.	6.5	n.d.
75	n.d.	6.6	n.d.
69	n.d.	5.7	n.d.
70	n.d.	6.3	n.d.

[1834] 组合物实例

[1835] 如在所有这些实例中使用的“活性成分”(a.i.)涉及具有式(I)的化合物,及其药

化合物 编号	pIC <sub>50</sub> 测定 1a	pIC <sub>50</sub> 测定 1b	pIC <sub>50</sub> 测定 2
74	n.d.	n.d.	n.d.

学上可接受的加成盐和溶剂化物；具体涉及这些示例性化合物中的任一种。

[1836] 用于本发明的制剂的配方的典型实例如下：

[1837] 1. 片剂

活性成分 5 至 50 mg

磷酸二钙 20 mg

乳糖 30 mg

[1838]

滑石 10 mg

硬脂酸镁 5 mg

马铃薯淀粉 补足到 200 mg

[1839] 2. 悬浮液

[1840] 制备一种用于口服的水性悬浮液，以使得每毫升含有1至5mg活性成分、50mg羧甲基纤维素钠、1mg苯甲酸钠、500mg山梨糖醇以及水（补足到1ml）。

[1841] 3. 注射剂

[1842] 通过在0.9%NaCl溶液中或在按体积计10%丙二醇的水溶液中搅拌1.5%（重量/体积）的活性成分来制备一种肠胃外组合物。

[1843] 4. 软膏

活性成分 5 至 1000 mg

硬脂醇 3 g

[1844] 羊毛脂 5 g

白凡士林 15 g

水 补足到 100 g

[1845] 在此实例中，可以将活性成分替换为相同量的根据本发明的任何化合物，尤其是相同量的任何示例性化合物。