



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119264073 A

(43) 申请公布日 2025. 01. 07

(21) 申请号 202411240964.3

A · 图图姆卡拉

(22) 申请日 2018.05.17

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 陈桢

(30) 优先权数据

62/507,698 2017.05.17 US

62/664,895 2018.04.30 US

(51) Int.Cl.

C07D 267/14 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 267/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

C07D 223/16 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201880047293.5 2018.05.17

(71) 申请人 戴纳立制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 J · 德 · 维森特 · 菲达尔戈

A · A · 埃斯特拉达 J · A · 冯

B · 福克斯 C · M · 弗朗西尼

C · R · H · 海尔 C · 胡

C · P · 莱斯利 M · 奥西波夫

E · 塞拉 Z · K · 斯威尼

权利要求书4页 说明书157页

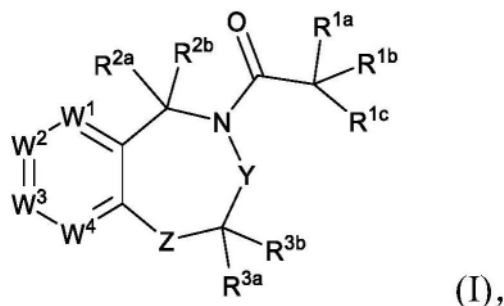
(54) 发明名称

激酶抑制剂及其用途

(57) 摘要

本公开一般涉及化合物和组合物、中间体、
它们的制备方法以及它们作为激酶抑制剂的用途。

1. 式I的化合物:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药、同位素类似物或异构体,其中

W^1 、 W^3 和 W^4 为 CR^7 ;

W^2 为N或 CR^7 ;

其前提是当 W^2 为 CR^7 时,则

a) W^4 为C-CN或

b) R^{1a} 不为氢且 R^{1b} 和 R^{1c} 一起形成经 $(R^5)_n$ 取代的哌啶基环且n为0-9; R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地为氢、卤素、-CN、-N₃、-NO₂、-OH、-SF₅、

-SCF₃、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈杂烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈烷氧基、C₁₋₈卤代烷氧基、4至12元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5至12元杂芳基、-N(R^{1d})₂、-C(O) R^{1e} 、-C(O)OR^{1d}、-C(O)N(R^{1d})₂、-NR^{1d}C(O) R^{1e} 、-NR^{1d}C(O)N(R^{1d})₂、-NR^{1d}C(O)OR^{1d}、-OC(O)N(R^{1d})₂、-OC(O)OR^{1d}、-SR^{1d}、-S(O) R^{1e} 、-S(O) R^{1e} 、

-S(O)₃ R^{1d} 、-S(O)N(R^{1d})₂、-S(O)₂N(R^{1d})₂、-NR^{1d}S(O) R^{1e} 、

-NR^{1d}S(O) R^{1e} 、-NR^{1d}S(O)N(R^{1d})₂或-NR^{1d}S(O)₂N(R^{1d})₂,其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自任选地且独立地取代有1至8个 R^5 且 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 中的至少一个不为氢;或

R^{1b} 和 R^{1c} 任选地一起形成C₃₋₁₀环烷基或4至12元杂环基,其各自任选地取代有1至8个 R^5 ;

或
 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 任选地一起形成C₅₋₁₀环烷基或6至8元杂环基,其各自任选地取代有1至8个 R^5 ;或

R^{1a} 不存在且 R^{1b} 和 R^{1c} 一起形成C₆₋₁₀芳基或5至12元杂芳基,其各自任选地取代有1至8个 R^5 ;

R^{1d} 各自独立地为氢、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基或4至12元杂环基,或

在相同原子上的两个 R^{1d} 任选地一起形成4至8元杂环基,其任选地经氧代、卤素或C₁₋₆烷基取代,其中所述烷基任选地取代有1至8个 R^5 ;

R^{1e} 各自独立地为C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基或4至12元杂环基;

R^{2a} 和 R^{2b} 独立地为氢、卤素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₂₋₈烯基或C₂₋₈炔基,或

R^{2a} 和 R^{2b} 任选地一起形成C₃₋₆环烷基或4至6元杂环基,其各自任选地取代有1至8个 R^6 ;

R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为氢、卤素、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₆环烷基或4至6元杂环基,其中所述环烷基和所述杂环基任选地取代有1至8个 R^6 ,或

R^{3a} 和 R^{3b} 任选地一起形成氧代、C₃₋₆环烷基或4至6元杂环基,其中所述环烷基和所述杂环基任选地取代有1至8个 R^6 ;

Y为O、C(O)、S、S(O)、S(O)₂、CR^{4a}R^{4b}或NR^{4c};

R^{4a} 和 R^{4b} 独立地为氢、卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或4至6元杂环基,其中所述环烷基和所述杂环基任选地取代有1至8个 R^6 ,或

R^{4a} 和 R^{4b} 任选地一起形成 C_{3-6} 环烷基或4至6元杂环基,其中所述环烷基和所述杂环基任选地取代有1至8个 R^6 ,或 R^{4a} 和 R^{1b} 任选地一起形成4至12元杂环基,其任选地取代有1至8个 R^6 ,或

R^{4a} 和 R^{3a} 任选地一起形成 C_{3-8} 环烷基或4至12元杂环基,其各自任选地取代有1至8个 R^6 ,或

R^{4c} 为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基; R^5 各自独立地为卤素、-CN、-OH、-SF₅、-SCF₃、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 烷氧基、4至12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、(4至12元杂环基) (C_{1-8} 杂烷基)、(C_{6-10} 芳基) (C_{1-8} 杂烷基)、(5至12元杂芳基) (C_{1-8} 杂烷基)、-N(R^{5a})₂、-C(O) R^{5b} 、-C(O)OR^{5a}、-C(O)N(R^{5a})₂、

-NR^{5a}C(O) R^{5b} 、-NR^{5a}C(O)N(R^{5a})₂、-NR^{5a}C(O)OR^{5a}、

-OC(O)N(R^{5a})₂、-OC(O)OR^{5a}、-SR^{5a}、-S(O) R^{5b} 、-S(O)₂ R^{5b} 、

-S(O)₃ R^{5a} 、-S(O)N(R^{5a})₂、-S(O)₂N(R^{5a})₂、-NR^{5a}S(O) R^{5b} 、

-NR^{5a}S(O)₂ R^{5b} 、-NR^{5a}S(O)N(R^{5a})₂或-NR^{5a}S(O)₂N(R^{5a})₂,其各自任选地取代有1至8个 R^{5c} ,或

或

两个 R^5 任选地一起形成氧代;

R^{5a} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基,和

R^{5b} 各自独立地为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4至12元杂环基或5至12元杂芳基;

R^{5c} 各自独立地为卤素、氰基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、(C_{1-8} 烷氧基) (C_{1-8} 烷氧基)、羟基、SR^{5d}、N(R^{5d})₂、N(R^{5d})₂ (C_{1-8} 烷氧基)、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基,或两个 R^{5c} 任选地一起形成氧代;

R^{5d} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基;

R^6 各自为卤素、-CN、-OH、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、4至12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、-N(R^{6a})₂、-C(O) R^{6b} 、-C(O)N(R^{6a})₂或-C(O)OR^{6a},或两个 R^6 一起形成氧代;

R^{6a} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基,或

在相同原子上的两个 R^{6a} 任选地一起形成4至6元杂环基;

R^{6b} 各自独立地为 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基;

R^7 各自独立地为氢、卤素、-CN、-N₃、-NO₂、-SF₅、-SCF₃、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、4至12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、-OR^{7a}、

-C(O) R^{7b} 、-N(R^{7a})₂、-C(O)OR^{7a}、-C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O) R^{7b} 、

-NR^{7a}C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O)OR^{7a}、-OC(O)N(R^{7a})₂、

-OC(O)OR^{7a}、-SR^{7a}、-S(O) R^{7b} 、-S(O)₂ R^{7b} 、-S(O)₃ R^{7a} 、

-S(O)N(R^{7a})₂、-S(O)₂N(R^{7a})₂、-NR^{7a}S(O) R^{7b} 、-NR^{7a}S(O)₂ R^{7b} 、

-NR^{7a}S(O)N(R^{7a})₂或-NR^{7a}S(O)₂N(R^{7a})₂,其各自任选地且独立地取代有1至8个 R^8 ;

R^{7a} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基,或

在相同原子上的两个 R^{7a} 任选地一起形成4至8元杂环基,其任选地经氧代、卤素或 C_{1-6} 烷

基取代,其中所述烷基任选地取代有1至8个 R^8 ;

R^{7b} 各自独立地为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基;

R^8 各自为卤素、-CN、-OH、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、4至12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、 $-N(R^{8a})_2$ 、 $-C(O)R^{8b}$ 或 $-C(O)OR^{8a}$,
或

两个 R^8 任选地一起形成氧代;

R^{8a} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基;

R^{8b} 各自独立地为 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基;

Z为 $C(R^9)_2$ 、 $C(O)$ 、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $S(O)NR^9$ 或 NR^9 ;

其条件为当Z为N时,则 R^{3a} 和 R^{3b} 不为氧代;

R^9 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、4至8元杂环基或 $-C(O)R^{9a}$;和

R^{9a} 为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基或4至12元杂环基,或 R^9 和 R^{3a} 任选地一起形成 C_{3-8} 环烷基或4至12元杂环基,其各自任选地取代有1至8个 R^6 。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中 W^2 为N。

3. 根据权利要求2所述的化合物,其中

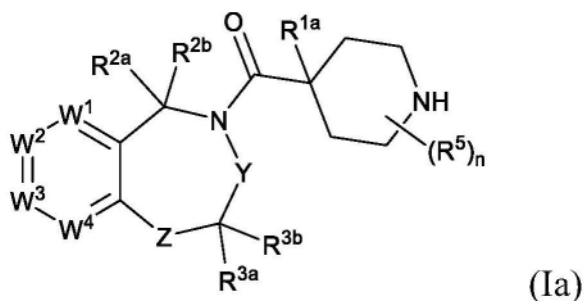
Z为O;

Y为 $CR^{4a}R^{4b}$;

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 和 R^{4b} 为H;和

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^5 、 R^7 和 R^8 如对式I所定义。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其具有式Ia:



其中

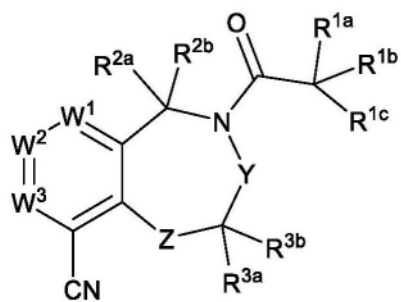
R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^5 、 R^7 、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、Y和Z如对式I所定义;和

n为0-9;

其前提是当 W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 为 CR^7 时,则 R^{1a} 不为氢。

5. 根据权利要求4所述的化合物,其中至少一个 R^5 连接至哌啶的氮原子。

6. 根据权利要求1所述的化合物,其具有式Ib:



(Ib),

其中R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、W¹、W²、W³、Y和Z如对式I所定义。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中W²为N且W¹、W³、W⁴为CR⁷。
8. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中W²为N且W³为CH。
9. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中W²为N且R⁷各自独立地为氢、卤素、氰基、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基或C₁₋₈烷氧基。
10. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中W²为CR⁷。

激酶抑制剂及其用途

本申请是申请号为201880047293.5的中国专利申请(申请日:2018年5月17日,发明名称:激酶抑制剂及其用途)的分案申请。

相关申请的交叉引用

本申请要求2017年5月17日提交的美国临时专利申请号62/507,698和2018年4月30日提交的美国临时专利申请号62/664,895的优先权,通过引用将其全部内容并入本文。

背景技术

尽管炎症可作为对有害刺激物(例如病原体入侵和组织损伤)作出反应的保护性机制,但慢性炎症是许多人类疾病(如神经退行性疾病、类风湿性关节炎、自身免疫性和炎性疾病以及癌症)的重要潜在因素。同样,激活细胞死亡途径(例如坏死和凋亡)对消除受感染或受损的细胞也是有用的,也是人类疾病(包括急性和慢性神经退行性疾病)的重要潜在机制。

受体-相互作用蛋白激酶1(UniProtKB Q13546)是炎症、细胞凋亡和坏死性凋亡的关键调节剂。受体-相互作用蛋白激酶1在调节由活化B细胞的核因子 κ -轻链增强子(NF- κ B)介导的炎性反应中起重要作用。最近的研究表明,它的激酶活性控制坏死性凋亡,这是坏死性细胞死亡的一种形式,传统上认为是被动的且不受调节,并且具有独特的形态特征。此外,受体-相互作用蛋白激酶1是促细胞凋亡复合物的一部分,表明其在调节细胞凋亡中的活性。

受体-相互作用蛋白激酶1经历错综复杂的调节机制,包括泛素化、去泛素化和磷酸化。这些调节事件共同决定细胞是否将存活并激活炎性反应,或通过细胞凋亡或坏死性凋亡而死亡。受体-相互作用蛋白激酶1信号传导的失调可导致过度炎症或细胞死亡,相反,研究表明,抑制受体相互作用蛋白激酶1可有效治疗涉及炎症或细胞死亡的疾病。

发明内容

在一个方面,本文提供可用作受体-相互作用蛋白激酶1的抑制剂的化合物。

在另一个方面,本文提供用于制备所述化合物及其中体的方法。

在一个相关的方面,本文提供包含如本文所描述的化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

在另一个方面,本文提供抑制受体-相互作用蛋白激酶1的方法。本文进一步提供治疗受体-相互作用蛋白激酶1-介导的疾病或病症的方法,其包括向有此需要的受试者给药治疗有效量的如本文所描述的化合物或药物组合物。本公开也提供所述化合物或其组合物在制备用于治疗由受体-相互作用蛋白激酶介导(或至少部分介导)的疾病、病症或病况的药物中的用途。

I. 定义

如本文所用的术语“烷基”其本身或作为另一个取代的一部分,是指直链或支链的、饱和的脂族基团,其具有标示的碳原子。烷基可包括任何数量的碳,例如C₁₋₂、C₁₋₃、C₁₋₄、

C_{1-5} 、 C_{1-6} 、 C_{1-7} 、 C_{1-8} 、 C_{1-9} 、 C_{1-10} 、 C_{2-3} 、 C_{2-4} 、 C_{2-5} 、 C_{2-6} 、 C_{3-4} 、 C_{3-5} 、 C_{3-6} 、 C_{4-5} 、 C_{4-6} 和 C_{5-6} 。例如, C_{1-6} 烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基等等。烷基也可指具有多至20个碳原子的烷基基团,例如但不限于庚基、辛基、壬基、癸基等等。烷基基团可为经取代的或未经取代的。除非另有指明,否则“经取代的烷基”基团可取代有一个或多个卤素、羟基、氨基、烷基氨基、酰氨基、酰基、硝基、氰基、和/或烷氧基基团。

如本文所用的术语“烷氧基”其本身或作为另一个取代的一部分,是指具有式-OR的基团,其中R为烷基。

如本文所用的术语“环烷基”其本身或作为另一个取代的一部分,是指饱和的或部分不饱和的、单环的、稠合双环或桥接多环集合,包含3至12个环原子或标示的碳原子。环烷基可包括任何数量的碳,例如 C_{3-6} 、 C_{4-6} 、 C_{5-6} 、 C_{3-8} 、 C_{4-8} 、 C_{5-8} 、 C_{6-8} 、 C_{3-9} 、 C_{3-10} 、 C_{3-11} 和 C_{3-12} 。饱和的单环的环烷基环包括,例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环辛基。饱和的双环的和多环的环烷基环包括,例如,降莰烷、[2.2.2]双环辛烷、十氢化萘和金刚烷。环烷基基团也可为部分不饱和的,在环中具有一个或多个双键或三键。代表性的部分不饱和的环烷基基团包括但不限于环丁烯、环戊烯、环己烯、环己二烯(1,3-和1,4-异构体)、环庚烯、环庚二烯、环辛烯、环辛二烯(1,3-、1,4-和1,5-异构体)、降冰片烯和降冰片二烯。当环烷基为饱和的单环的 C_{3-8} 环烷基时,示例性的基团包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。当环烷基为饱和的单环的 C_{3-6} 环烷基时,示例性的基团包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。环烷基基团可为经取代的或未经取代的。除非另有指明,否则“经取代的环烷基”基团可取代有一个或多个卤素、羟基、氨基、烷基氨基、酰氨基、酰基、硝基、氰基和/或烷氧基基团。术语“低级环烷基”是指具有3至7个碳的环烷基基团,其包括,例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

如本文所用的术语“杂烷基”其本身或作为另一个取代的一部分,是指任何适合长度的烷基基团,其具有1至3个杂原子,例如N、O和S,但前提是取代基的连接位于碳原子上。例如,杂烷基可包括醚、硫醚和烷基-胺。其它杂原子也可为有用的,包括但不限于B、Al、Si和P。杂原子可以被氧化形成部分,例如,但不限于-S(0)-和-S(0)₂⁻。杂烷基的杂原子部分可以替代烷基基团的氢以形成羟基、硫代或氨基基团。或者,杂原子部分可以插入两个碳原子之间。

如本文所用的术语“烯基”其本身或作为另一个取代的一部分,是指具有至少2个碳原子和至少一个双键的直链或支链的烃。烯基可包括任何数量的碳,例如 C_2 、 C_{2-3} 、 C_{2-4} 、 C_{2-5} 、 C_{2-6} 、 C_{2-7} 、 C_{2-8} 、 C_{2-9} 、 C_{2-10} 、 C_3 、 C_{3-4} 、 C_{3-5} 、 C_{3-6} 、 C_4 、 C_{4-5} 、 C_{4-6} 、 C_5 、 C_{5-6} 和 C_6 。烯基基团可具有任何适合的数目的双键,包括但不限于1、2、3、4、5个或更多。烯基基团的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、异丁烯基、丁二烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、异戊烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、1,3-己二烯基、1,4-己二烯基、1,5-己二烯基、2,4-己二烯基,或1,3,5-己三烯基。烯基基团可为经取代的或未经取代的。除非另有指明,否则“经取代的烯基”基团可取代有一个或多个卤素、羟基、氨基、烷基氨基、酰氨基、酰基、硝基、氰基、和/或烷氧基基团。

如本文所用的术语“炔基”其本身或作为另一个取代的一部分是指具有至少2个碳原子和至少一个三键的直链或支链的烃。炔基可包括任何数量的碳,例如 C_2 、 C_{2-3} 、 C_{2-4} 、 C_{2-5} 、 C_{2-6} 、 C_{2-7} 、 C_{2-8} 、 C_{2-9} 、 C_{2-10} 、 C_3 、 C_{3-4} 、 C_{3-5} 、 C_{3-6} 、 C_4 、 C_{4-5} 、 C_{4-6} 、 C_5 、 C_{5-6} 和 C_6 。炔基基团的实例包括但

不限于乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、异丁炔基、仲丁炔基、丁二炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、异戊炔基、1,3-戊二炔基、1,4-戊二炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、1,3-己二炔基、1,4-己二炔基、1,5-己二炔基、2,4-己二炔基,或1,3,5-己三炔基。炔基基团可为经取代的或未经取代的。除非另有指明,否则“经取代的炔基”基团可取代有一个或多个卤素、羟基、氨基、烷基氨基、酰氨基、酰基、硝基、氰基、和/或烷氧基基团。

如本文所用的术语“卤代”和“卤素”其本身或作为另一个取代的一部分,是指氟、氯、溴或碘原子。

如本文所用的术语“卤代烷基”其本身或作为另一个取代的一部分,是指其中一些或所有的氢原子被卤素原子替代的烷基基团。对于烷基基团,卤代烷基基团可具有任何适合的数目的碳原子,例如 C_{1-6} 。例如,卤代烷基包括三氟甲基、氟甲基等。在一些情况下,术语“全氟”可用于定义其中所有氢被氟替代的化合物或基团。例如,全氟甲基是指1,1,1-三氟甲基。

如本文所用的术语“芳基”其本身或作为另一个取代的一部分,是指具有任何适合数目的碳环原子和任何适合数目的环的芳族环体系。芳基基团可包括任何适合数目的碳环原子,例如 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} 、 C_{12} 、 C_{13} 、 C_{14} 、 C_{15} 或 C_{16} 以及 C_{6-10} 、 C_{6-12} 或 C_{6-14} 。芳基基团可为单环的、稠合以形成双环的(例如,苯并环己基)或三环的基团,或经键形成联芳基基团。代表性的芳基基团包括苯基、萘基和联苯基。其它芳基基团包括具有亚甲基连接基团的苄基。一些芳基基团具有6至12个环成员,例如苯基、萘基或联苯基。其它芳基基团具有6至10个环成员,例如苯基或萘基。一些其它芳基基团具有6个环成员,例如苯基。芳基基团可为经取代的或未经取代的。除非另有指明,否则“经取代的芳基”基团可取代有一个或多个卤素、羟基、氨基、烷基氨基、酰氨基、酰基、硝基、氰基、和/或烷氧基基团。

如本文所用的术语“杂芳基”其本身或作为另一个取代的一部分,是指单环的或稠合的双环的或三环的芳族的环集合,其含有5至16环原子,其中1至5个环原子为杂原子,例如N、O或S。额外杂原子也可作为有用的,包括但不限于B、Al、Si和P。所述杂原子可被氧化以形成部分,例如,但不限于 $-S(0)-$ 和 $-S(0)_2-$ 。杂芳基基团可包括任何数目的环原子,例如 C_{5-6} 、 C_{3-8} 、 C_{4-8} 、 C_{5-8} 、 C_{6-8} 、 C_{3-9} 、 C_{3-10} 、 C_{3-11} 或 C_{3-12} ,其中至少一个碳原子被杂原子替代。任何适合的数目的杂原子可包括在杂芳基基团中,例如1、2、3、4个;或5个,或1至2个、1至3个、1至4个、1至5个、2至3个、2至4个、2至5个、3至4个,或3至5个。例如,杂芳基基团可为 C_{5-8} 杂芳基,其中1至4个碳环原子被杂原子替代;或 C_{5-8} 杂芳基,其中1至3个碳环原子被杂原子替代;或 C_{5-6} 杂芳基,其中1至4个碳环原子被杂原子替代;或 C_{5-6} 杂芳基,其中1至3个碳环原子被杂原子替代。所述杂芳基基团可包括基团例如吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、三唑、四唑、吡嗪、嘧啶、哒嗪、三嗪(1,2,3-、1,2,4-和1,3,5-异构体)、噁吩、呋喃、噻唑、异噻唑、噁唑和异噁唑。所述杂芳基基团也可稠合至芳族环体系,例如苯基环,以形成成员,该成员包括但不限于苯并吡咯例如吲哚和异吲哚、苯并吡啶例如喹啉和异喹啉、苯并吡嗪(喹喔啉)、苯并嘧啶(喹唑啉)、苯并哒嗪例如酞嗪和噌啉、苯并噻吩和苯并呋喃。其它杂芳基基团包括由键连接的杂芳基环,例如联吡啶。杂芳基基团可为经取代的或未经取代的。除非另有指明,否则“经取代的杂芳基”基团可取代有一个或多个卤素、羟基、氨基、烷基氨基、酰氨基、酰基、硝基、氰基、和/或烷氧基基团。

所述杂芳基基团可通过环上的任何位置被连接。例如,吡咯包括1-、2-和3-吡咯,

吡啶包括2-、3-和4-吡啶,咪唑包括1-、2-、4-和5-咪唑,吡唑包括1-、3-、4-和5-吡唑,三唑包括1-、4-和5-三唑,四唑包括1-和5-四唑,嘧啶包括2-、4-、5-和6-嘧啶,哒嗪包括3-和4-哒嗪,1,2,3-三嗪包括4-和5-三嗪,1,2,4-三嗪包括3-、5-和6-三嗪,1,3,5-三嗪包括2-三嗪,噻吩包括2-和3-噻吩,呋喃包括2-和3-呋喃,噻唑包括2-、4-和5-噻唑,异噻唑包括3-、4-和5-异噻唑,噁唑包括2-、4-和5-噁唑,异噁唑包括3-、4-和5-异噁唑,吡啶包括1-、2-和3-吡啶,异吡啶包括1-和2-异吡啶,喹啉包括2-、3-和4-喹啉,异喹啉包括1-、3-和4-异喹啉,喹唑啉包括2-和4-喹唑啉,噌啉包括3-和4-噌啉,苯并噻吩包括2-和3-苯并噻吩,且苯并呋喃包括2-和3-苯并呋喃。

一些杂芳基基团包括具有5至10个环成员和1至3个包括N、O或S的环原子的那些,例如吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、三唑、吡嗪、嘧啶、哒嗪、三嗪(1,2,3-、1,2,4-和1,3,5-异构体)、噻吩、呋喃、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、吡啶、异吡啶、喹啉、异喹啉、喹啉、喹啉、喹啉、酞嗪、噌啉、苯并噻吩和苯并呋喃。其它杂芳基基团包括具有5至8个环成员和1至3个杂原子的那些,例如吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、三唑、吡嗪、嘧啶、哒嗪、三嗪(1,2,3-、1,2,4-和1,3,5-异构体)、噻吩、呋喃、噻唑、异噻唑、噁唑和异噁唑。一些其它杂芳基基团包括具有9至12个环成员和1至3个杂原子的那些,例如吡啶、异吡啶、喹啉、异喹啉、喹啉、喹啉、酞嗪、噌啉、苯并噻吩、苯并呋喃和联吡啶。其它杂芳基基团包括具有5至6个环成员和1至2个包括N、O或S的环原子的那些,例如吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、吡嗪、嘧啶、哒嗪、噻吩、呋喃、噻唑、异噻唑、噁唑和异噁唑。

一些杂芳基基团包括5至10个环成员以及只有氮杂原子,例如吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、三唑、吡嗪、嘧啶、哒嗪、三嗪(1,2,3-、1,2,4-和1,3,5-异构体)、吡啶、异吡啶、喹啉、异喹啉、喹啉、喹啉、酞嗪和噌啉。其它杂芳基基团包括5至10个环成员以及只有氧杂原子,例如呋喃和苯并呋喃。一些其它杂芳基基团包括5至10个环成员以及只有硫杂原子,例如噻吩和苯并噻吩。其它杂芳基基团包括5至10个环成员和至少两个杂原子,例如咪唑、吡唑、三唑、吡嗪、嘧啶、哒嗪、三嗪(1,2,3-、1,2,4-和1,3,5-异构体)、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、喹啉、喹啉、酞嗪和噌啉。

如本文所用术语“杂环基”其本身或作为另一个取代的一部分,是指具有3至12个环成员以及1至4个杂原子N、O和S的饱和的环体系。额外的杂原子也可为有用的,包括但不限于B、Al、Si和P。所述杂原子可被氧化以形成部分,例如,但不限于-S(O)-和-S(O)₂。杂环基基团可包括任何数目的环原子,例如,C₃₋₆、C₄₋₆、C₅₋₆、C₃₋₈、C₄₋₈、C₅₋₈、C₆₋₈、C₃₋₉、C₃₋₁₀、C₃₋₁₁,或C₃₋₁₂,其中至少一个碳原子被杂原子替代。任何适合的数目的碳环原子可被杂环基基团中的杂原子替代,例如1、2、3或4个,或1至2个、1至3个、1至4个、2至3个、2至4个、或3至4个。所述杂环基基团可包括基团例如氮杂环丙烷、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚烷、偶氮环辛烷(azocane)、奎宁环、吡唑烷、咪唑烷、哌嗪(1,2-、1,3-和1,4-异构体)、氧杂环丙烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃、环氧乙烷(四氢吡喃)、氧杂环庚烷、硫杂环丙烷、硫杂环丁烷、硫杂环戊烷(四氢噻吩)、硫代环己酮(thiane)(四氢噻喃)、噁唑烷、异噁唑烷、噻唑烷、异噻唑烷、二氧戊环、二硫戊环、吗啉、硫代吗啉、二噁烷或二噻烷。所述杂环基基团也可稠合至芳族的或非芳族环体系以形成成员,该成员包括但不限于吡啶。杂环基基团可为未经取代的或经取代的。除非另有指明,否则“经取代的杂环基”基团可取代有一个或多个卤素、羟基、氨基、氧代(=O)、烷基氨基、酰氨基、酰基、硝基、氰基和/或烷氧基。

所述杂环基基团可通过环上的任何位置被连接。例如,氮杂环丙烷可为1-或2-氮杂环丙烷,氮杂环丁烷可为1-或2-氮杂环丁烷,吡咯烷可为1-、2-或3-吡咯烷,哌啶可为1-、2-、3-或4-哌啶,吡唑烷可为1-、2-、3-、或4-吡唑烷,咪唑烷可为1-、2-、3-或4-咪唑烷,哌嗪可为1-、2-、3-或4-哌嗪,四氢呋喃可为1-或2-四氢呋喃,噁唑烷可为2-、3-、4-或5-噁唑烷,异噁唑烷可为2-、3-、4-或5-异噁唑烷,噻唑烷可为2-、3-、4-或5-噻唑烷,异噻唑烷可为2-、3-、4-或5-异噻唑烷,且吗啉可为2-、3-或4-吗啉。

当杂环基包括3至8个环成员和1至3个杂原子时,代表性的成员包括但不限于吡咯烷、哌啶、四氢呋喃、环氧乙烷、四氢噻吩、硫代环己酮、吡唑烷、咪唑烷、哌嗪、噁唑烷、异噁唑烷、噻唑烷、异噻唑烷、吗啉、硫代吗啉、二噁烷和二噻烷。杂环基也可形成具有5至6个环成员和1至2个杂原子的环,其代表性的成员包括但不限于吡咯烷、哌啶、四氢呋喃、四氢噻吩、吡唑烷、咪唑烷、哌嗪、噁唑烷、异噁唑烷、噻唑烷、异噻唑烷和吗啉。

如本文所用的术语“羰基”其本身或作为另一个取代的一部分,是指-C(O)-,即,与氧双键合以及键合至具有羰基的部分的两个其它基团的碳原子。

如本文所用的术语“氨基”是指部分-NR₂,其中各个R基团为H或烷基。氨基部分可被离子化以形成相应的铵阳离子。“二烷基氨基”是指其中各个R基团为烷基的氨基部分。

如本文所用的术语“羟基”是指部分-OH。

如本文所用的术语“氰基”是指与氮原子三键合的碳原子(即,部分-C≡N)。

如本文所用的术语“羧基”是指部分-C(O)OH。羧基部分可离子化形成相应的羧酸根阴离子。

如本文所用的术语“酰氨基”是指部分-NRC(O)R或-C(O)NR₂,其中各个R基团为H或烷基。

如本文所用的术语“硝基”是指部分-NO₂。

如本文所用的术语“氧代”是指与化合物双键连接的氧原子(即,=O)。

如本文所用的术语“药学上可接受的赋形剂”是指有助于将活性剂向受试者给药的物质。“药学上可接受的”意指赋形剂与制剂的其它成分相容并且对其接受者无害。可用于本公开的药学上的赋形剂包括但不限于粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、包衣、甜味剂、调味剂和色素。

如本文所用的术语“盐”是指本文公开的化合物的酸性或碱性盐。药学上可接受的盐的示例性实例为无机酸(盐酸、氢溴酸、磷酸等)盐、有机酸(乙酸、丙酸、谷氨酸、柠檬酸等)盐、季铵(碘甲烷、碘乙烷等)盐。应理解的是,所述药物上可接受的盐是无毒的。

本文所公开的酸性化合物的药学上可接受的盐是与碱形成的盐,即阳离子盐,例如碱金属盐和碱土金属盐,例如钠、锂、钾、钙、镁以及铵盐,例如铵、三甲基-铵、二乙基铵和三-(羟基甲基)-甲基-铵盐。

类似地,也可提供酸加成盐,例如无机酸、有机羧酸和有机磺酸,例如,盐酸、甲磺酸、马来酸的加成盐,碱性基团,例如吡啶基,构成结构的一部分。

可通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物来再生化合物的中性形式。化合物的母体形式与多种盐形式在某些物理性质上有所不同,例如在极性溶剂中的溶解度,但就本公开的目的而言,该盐等同于化合物的母体形式。

除盐形式外,本文描述为前药形式的化合物。本文所描述的化合物的前药是在生

理条件下易发生化学变化以提供本公开所述的化合物的那些化合物。另外,前药可通过化学或生化方法在离体环境中转化为本公开所述的化合物。例如,当将前药与适合的酶或化学试剂一起放入透皮贴剂储器中时,可将其缓慢转化为本公开所述的化合物。

本文给出的任何化合物或式也旨在表示该化合物的未标记形式以及同位素标记形式(即“同位素类似物”)。同位素标记的化合物具有本文给出的式所描述的结构,不同之处在于一个或多个原子被具有选定原子质量或质量数的原子替代。可掺入所公开的化合物的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素,分别例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。各种同位素标记的本公开的化合物,例如其中掺入了放射性同位素(例如 ^3H 、 ^{13}C 和 ^{14}C)的那些。此类同位素标记的化合物可用于代谢研究、反应动力学研究、检测或成像技术,例如正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT),包括药物或基质组织分布测定或用于患者的放射治疗。

本公开还包括本文所描述的化合物的“氘代类似物”,其中连接至碳原子的1至n个氢被氘替代,其中n是分子中的氢数。这种化合物表现出对新陈代谢的抗性增强,因此当给药至哺乳动物、特别是人类时,可用于增加任何化合物的半衰期。参见,例如,Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism,” Trends Pharmacol.Sci.5(12):524-527(1984)。通过本领域众所周知的方法,例如,通过采用一个或多个氢已被氘替代的起始原料,合成这类化合物。

氘标记或取代的本公开的治疗性化合物可具有改善的DMPK(药物代谢和药代动力学)特性,与分布、代谢和排泄(ADME)有关。用较重的同位素例如氘取代可能会因更高的代谢稳定性而提供某些治疗优势,例如,体内半衰期延长、剂量要求降低和/或治疗指数提高。 ^{18}F 、 ^3H 、 ^{11}C 标记的化合物可能对PET或SPECT或其它成像研究有用。通过用容易获得的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂,本公开的同位素标记的化合物及其前药通常可通过以下方案或实施例和制备中公开的方法制备。应当理解的是,在该背景下的氘在本文所描述的化合物中被视为取代基。

这种较重同位素特别是氘的浓度可通过同位素富集因子来定义。在本公开所述的化合物中,任何未特别指定为特定同位素的原子均表示该原子的任何稳定同位素。除非另有说明,否则当一个位置被特别指定为“H”或“氢”时,应理解为该位置在其自然丰度同位素组成中具有氢。因此,在本公开所述的化合物中,任何特别指定为氘(D)的原子均表示氘。

“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”是一种获得有益或所期望结果(包括临床结果)的方法。有益或所期望的临床结果可包括以下一项或多项:a)抑制疾病或病况(例如,减轻由疾病或病况引起的一种或多种症状,和/或减少疾病或病况的程度);b)减缓或阻止与疾病或病况相关的一种或多种临床症状的发展(例如,稳定疾病或病况,预防或延缓疾病或病况的恶化或进展,和/或预防或延缓疾病或病况的扩展(例如,新陈代谢));和/或c)缓解疾病,即引起临床症状的消退(例如,改善疾病状态、部分或全部缓解疾病或病况、增强另一种药物的作用、延缓疾病的进展、提高生活质量,和/或延长生存期)。

“预防(prevention)”或“预防(preventing)”意指对疾病或病况的任何治疗,其引起所述疾病或病况的临床症状不发展。在一些实施方案中,化合物可向处于危险中或有所述疾病或病况的家族史的受试者(包括人)给药。

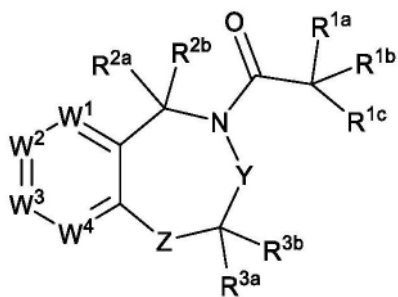
“受试者”是指动物,例如已经是或者将成为治疗、观察或实验的客体的哺乳动物

(包括人)。本文所描述的方法可在人类治疗和/或兽医应用中有用。在一些实施方案中,所述受试者为哺乳动物。在一个实施方案中,所述受试者为人。

术语“治疗有效量”或“有效量”的本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、前药或氘代类似物意指当向受试者给药时足以达到治疗效果的量,以提供治疗益处,例如改善症状或减缓疾病进展。例如,治疗有效量可为足以减轻本文所述的疾病或病况的症状的量。取决于受试者和所治疗的疾病或病况、受试者的体重和年龄、疾病或病况的严重程度以及给药方式,治疗有效量可变化,其可很容易地由本领域普通技术人员确定。

II. 激酶抑制剂

在一个方面,提供式A所述的化合物:



(A),

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药、同位素类似物或异构体,

其中

W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 独立地为N或CR⁷;

R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地为氢、卤素、-CN、-N₃、-NO₂、-OH、-SF₅、

-SCF₃、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈杂烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈烷氧基、C₁₋₈卤代烷氧基、4至12元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5至12-元杂芳基、-N(R^{1d})₂、-C(O)R^{1e}、

-C(O)OR^{1d}、-C(O)N(R^{1d})₂、-NR^{1d}C(O)R^{1e}、-NR^{1d}C(O)N(R^{1d})₂、

-NR^{1d}C(O)OR^{1d}、-OC(O)N(R^{1d})₂、-OC(O)OR^{1d}、-SR^{1d}、

-S(O)R^{1e}、-S(O)₂R^{1e}、-S(O)₃R^{1d}、-S(O)N(R^{1d})₂、-S(O)₂N(R^{1d})₂、

-NR^{1d}S(O)R^{1e}、-NR^{1d}S(O)₂R^{1e}、-NR^{1d}S(O)N(R^{1d})₂或

-NR^{1d}S(O)₂N(R^{1d})₂, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自任选地且独立地取代有一个或多个(例

如, 1至8个)R⁵且 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 中的至少一个不为氢;或

R^{1b} 和 R^{1c} 任选地一起形成C₃₋₁₀环烷基或4至12元杂环基, 其各自任选地取代有一个或多个(例如, 1至8个)R⁵;或

R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 任选地一起形成C₅₋₁₀环烷基或5至12元杂环基, 其各自任选地取代有一个或多个(例如, 1至8个)R⁵;或 R^{1a} 不存在且 R^{1b} 和 R^{1c} 一起形成C₆₋₁₀芳基或5至12元杂芳基或5至12元杂环基, 其各自任选地取代有一个或多个(例如, 1至8个)R⁵;R^{1d}各自独立地为氢、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基或4至12元杂环基, 或

在相同原子上的两个R^{1d}任选地一起形成4至8元杂环基, 其任选地经氧代、卤素或C₁₋₆烷基取代, 其中所述烷基任选地取代有一个或多个(例如, 1至8个)R⁵;

R^{1e}各自独立地为C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基或4至12元杂环基;

R^{2a}和R^{2b}独立地为氢、卤素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₂₋₈烯基或C₂₋₈炔基, 或

R^{2a} 和 R^{2b} 任选地一起形成 C_{3-6} 环烷基或4至6元杂环基,其各自任选地取代有一个或多个(例如,1至8个) R^6 ;

R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为氢、卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或4至6元杂环基,其中所述环烷基和所述杂环基任选地取代有一个或多个(例如,1至8个) R^6 ,或 R^{3a} 和 R^{3b} 任选地一起形成氧代、 C_{3-6} 环烷基或4至6元杂环基,其中所述环烷基和所述杂环基任选地取代有一个或多个(例如,1至8个) R^6 ;

Y为O、C(O)、S、S(O)、S(O)₂、 $CR^{4a}R^{4b}$ 或 NR^{4c} ;

R^{4a} 和 R^{4b} 独立地为氢、卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或4至6元杂环基,其中所述环烷基和所述杂环基任选地取代有一个或多个(例如,1至8个) R^6 ,或 R^{4a} 和 R^{4b} 任选地一起形成 C_{3-6} 环烷基或4至6元杂环基,其中所述环烷基和所述杂环基任选地取代有一个或多个(例如,1至8个) R^6 ,或

R^{4a} 和 R^{1b} 任选地一起形成4至12元杂环基,其任选地取代有一个或多个(例如,1至8个) R^6 ,或

R^{4a} 和 R^{3a} 任选地一起形成 C_{3-8} 环烷基或4至12元杂环基,其各自任选地取代有一个或多个(例如,1至8个) R^6 ,或

R^{4c} 为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基; R^5 各自独立地为卤素、-CN、-OH、-SF₅、-SCF₃、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、4至12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、(4至12元杂环基)(C_{1-8} 杂烷基)、(C_{6-10} 芳基)(C_{1-8} 杂烷基)、(5至12元杂芳基)(C_{1-8} 杂烷基)、-N(R^{5a})₂、

-C(O) R^{5b} 、-C(O)OR^{5a}、-C(O)N(R^{5a})₂、-NR^{5a}C(O) R^{5b} 、
-NR^{5a}C(O)N(R^{5a})₂、-NR^{5a}C(O)OR^{5a}、-OC(O)N(R^{5a})₂、
-OC(O)OR^{5a}、-SR^{5a}、-S(O) R^{5b} 、-S(O)₂ R^{5b} 、-S(O)₃ R^{5a} 、
-S(O)N(R^{5a})₂、-S(O)₂N(R^{5a})₂、-NR^{5a}S(O) R^{5b} 、-NR^{5a}S(O)₂ R^{5b} 、
-NR^{5a}S(O)N(R^{5a})₂,或-NR^{5a}S(O)₂N(R^{5a})₂,其各自任选地取代有一个或多个(例如,1至8个) R^{5c} ,或

-C(O) R^{5b} 、-C(O)OR^{5a}、-C(O)N(R^{5a})₂、-NR^{5a}C(O) R^{5b} 、

-NR^{5a}C(O)N(R^{5a})₂、-NR^{5a}C(O)OR^{5a}、-OC(O)N(R^{5a})₂、

-OC(O)OR^{5a}、-SR^{5a}、-S(O) R^{5b} 、-S(O)₂ R^{5b} 、-S(O)₃ R^{5a} 、

-S(O)N(R^{5a})₂、-S(O)₂N(R^{5a})₂、-NR^{5a}S(O) R^{5b} 、-NR^{5a}S(O)₂ R^{5b} 、

-NR^{5a}S(O)N(R^{5a})₂,或-NR^{5a}S(O)₂N(R^{5a})₂,其各自任选地取代有一个或多个(例如,1至8个) R^{5c} ,或

至8个) R^{5c} ,或

两个 R^5 任选地一起形成氧代;

R^{5a} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基,和

R^{5b} 各自独立地为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4至12元杂环基或5至12元杂芳基;

R^{5c} 各自独立地为卤素、氰基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、(C_{1-8} 烷氧基)(C_{1-8} 烷氧基)、羟基、SR^{5d}、N(R^{5d})₂、N(R^{5d})₂(C_{1-8} 烷氧基)、 C_{3-10} 环烷基和4至12元杂环基,或两个 R^{5c} 任选地一起形成氧代;

R^{5d} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基;

R^6 各自为卤素、-CN、-OH、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、4至12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、-N(R^{6a})₂、-C(O) R^{6b} 、-C(O)N(R^{6a})₂或-C(O)OR^{6a},或两个 R^6 一起形成氧代;

R^{6a} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基,或在相同原子上的两个 R^{6a} 任选地一起形成4至6元杂环基;

R^{6b} 各自独立地为 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基；

R^7 各自独立地为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $-SCF_3$ 、 C_{1-8} 烷

基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、4至12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、 $-OR^{7a}$ 、

$-C(O)R^{7b}$ 、 $-N(R^{7a})_2$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $-C(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-NR^{7a}C(O)R^{7b}$ 、

$-NR^{7a}C(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-NR^{7a}C(O)OR^{7a}$ 、 $-OC(O)N(R^{7a})_2$ 、

$-OC(O)OR^{7a}$ 、 $-SR^{7a}$ 、 $-S(O)R^{7b}$ 、 $-S(O)_2R^{7b}$ 、 $-S(O)_3R^{7a}$ 、

$-S(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{7a})_2$ 、 $-NR^{7a}S(O)R^{7b}$ 、 $-NR^{7a}S(O)_2R^{7b}$ 、

$-NR^{7a}S(O)N(R^{7a})_2$ ，或 $-NR^{7a}S(O)_2N(R^{7a})_2$ ，其各自任选地且独立地取代有一个或多个（例如，1至8个） R^8 ；

R^{7a} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基，或

在相同原子上的两个 R^{7a} 任选地一起形成4至8元杂环基，其任选地经氧代、卤素或 C_{1-6} 烷基取代，其中所述烷基任选地取代有一个或多个（例如，1至8个） R^8 ；

R^{7b} 各自独立地为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基；

R^8 各自为卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、4至12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、 $-N(R^{8a})_2$ 、 $-C(O)R^{8b}$ 或 $-C(O)OR^{8a}$ ，或

两个 R^8 任选地一起形成氧代；

R^{8a} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基；

R^{8b} 各自独立地为 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基；

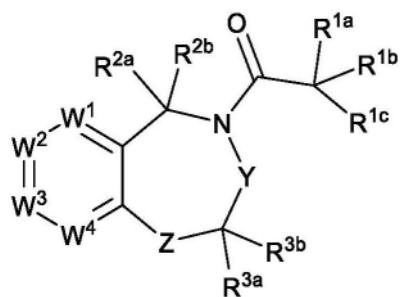
Z为 $C(R^9)_2$ 、 $C(O)$ 、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $S(O)NR^9$ 或 NR^9 ；

R^9 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、

C_{3-8} 环烷基、4至8元杂环基或 $-C(O)R^{9a}$ ；和

R^{9a} 为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基或4至12元杂环基，或 R^9 和 R^{3a} 任选地一起形成 C_{3-8} 环烷基或4至12元杂环基，其各自任选地取代有一个或多个（例如，1至8个） R^6 。

在一个方面，提供式B的化合物：



(B),

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药、同位素类似物或异构体，其中

W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 独立地为N或 CR^7 ；

R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SF_5$ 、

$-SCF_3$ 、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、4至12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、 $-N(R^{1d})_2$ 、 $-C(O)R^{1e}$ 、

$-C(O)OR^{1d}$ 、 $-C(O)N(R^{1d})_2$ 、 $-NR^{1d}C(O)R^{1e}$ 、 $-NR^{1d}C(O)N(R^{1d})_2$ 、

$-\text{NR}^{1d}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1d})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{SR}^{1d}$ 、

$-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1e}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1e}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1d})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{1d})_2$ 、

$-\text{NR}^{1d}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1e}$ 、 $-\text{NR}^{1d}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1e}$ 、 $-\text{NR}^{1d}\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1d})_2$ 或

$-\text{NR}^{1d}\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{1d})_2$, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自任选地且独立地取代有一个或多个(例如, 1至8个) R^5 且 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 中的至少一个不为氢; 或

R^{1b} 和 R^{1c} 任选地一起形成 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基, 其各自任选地取代有一个或多个(例如, 1至8个) R^5 ; 或

R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 任选地一起形成 C_{5-10} 环烷基, 其任选地取代有一个或多个(例如, 1至8个) R^5 ; 或

R^{1a} 不存在且 R^{1b} 和 R^{1c} 一起形成 C_{6-10} 芳基或5至12元杂芳基, 其各自任选地取代有一个或多个(例如, 1至8个) R^5 ;

R^{1d} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基, 或在相同原子上的两个 R^{1d} 任选地一起形成4至8元杂环基, 其任选地经氧代、卤素或 C_{1-6} 烷基取代, 其中所述烷基任选地取代有一个或多个(例如, 1至8个) R^5 ;

R^{1e} 各自独立地为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基;

R^{2a} 和 R^{2b} 独立地为氢、卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{2-8} 烯基或 C_{2-8} 炔基, 或

R^{2a} 和 R^{2b} 任选地一起形成 C_{3-6} 环烷基或4至6元杂环基, 其各自任选地取代有一个或多个(例如, 1至8个) R^6 ;

R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为氢、卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或4至6元杂环基, 其中所述环烷基和所述杂环基任选地取代有一个或多个(例如, 1至8个) R^6 , 或 R^{3a} 和 R^{3b} 任选地一起形成氧代、 C_{3-6} 环烷基或4至6元杂环基, 其中所述环烷基和所述杂环基任选地取代有一个或多个(例如, 1至8个) R^6 ;

Y为O、C(O)、S、S(O)、S(O)₂、 $\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 或 NR^{4c} ;

R^{4a} 和 R^{4b} 独立地为氢、卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或4至6元杂环基, 其中所述环烷基和所述杂环基任选地取代有一个或多个(例如, 1至8个) R^6 , 或 R^{4a} 和 R^{4b} 任选地一起形成 C_{3-6} 环烷基或4至6元杂环基, 其中所述环烷基和所述杂环基任选地取代有一个或多个(例如, 1至8个) R^6 , 或

R^{4a} 和 R^{1b} 任选地一起形成4至12元杂环基, 其任选地取代有一个或多个(例如, 1至8个) R^6 , 或

R^{4a} 和 R^{3a} 任选地一起形成 C_{3-8} 环烷基或4至12元杂环基, 其各自任选地取代有一个或多个(例如, 1至8个) R^6 , 或

R^{4c} 为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基; R^5 各自为卤素、CN、-OH、-SF₅、-SCF₃、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、4至12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、 $-\text{N}(\text{R}^{5a})_2$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{5a})_2$ 、 $-\text{NR}^{5a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、

$-\text{NR}^{5a}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{5a})_2$ 、 $-\text{NR}^{5a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{5a})_2$ 、

$-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{5a}$ 、 $-\text{SR}^{5a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^{5a}$ 、

$-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{5a})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{5a})_2$ 、 $-\text{NR}^{5a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $-\text{NR}^{5a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5b}$ 、

$-\text{NR}^{5a}\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{5a})_2$ 或 $-\text{NR}^{5a}\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{5a})_2$, 其各自任选地取代有一个或多个(例如, 1至

8个) R^{5c} ,或

两个 R^5 任选地一起形成氧代;

R^{5a} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基,和

R^{5b} 各自独立地为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基;

R^{5c} 各自独立地为卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基和4至12元杂环基,或

两个 R^{5c} 任选地一起形成氧代;

R^6 各自为卤素、-CN、-OH、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、4至12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、-N(R^{6a})₂、-C(O) R^{6b} 、-C(O)N(R^{6a})₂或-C(O)OR^{6a},或两个 R^6 一起形成氧代;

R^{6a} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基,或在相同原子上的两个 R^{6a} 任选地一起形成4至6元杂环基;

R^{6b} 各自独立地为 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基;

R^7 各自独立地为氢、卤素、-CN、-N₃、-NO₂、-SF₅、-SCF₃、 C_{1-8} 烷

基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、4至12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、-OR^{7a}、

-C(O) R^{7b} 、-N(R^{7a})₂、-C(O)OR^{7a}、-C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O) R^{7b} 、

-NR^{7a}C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O)OR^{7a}、-OC(O)N(R^{7a})₂、

-OC(O)OR^{7a}、-SR^{7a}、-S(O) R^{7b} 、-S(O)₂ R^{7b} 、-S(O)₃ R^{7a} 、

-S(O)N(R^{7a})₂、-S(O)₂N(R^{7a})₂、-NR^{7a}S(O) R^{7b} 、-NR^{7a}S(O)₂ R^{7b} 、

-NR^{7a}S(O)N(R^{7a})₂或-NR^{7a}S(O)₂N(R^{7a})₂,其各自任选地且独立地取代有一个或多个

(例如,1至8个) R^8 ;

R^{7a} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基,或

在相同原子上的两个 R^{7a} 任选地一起形成4至8元杂环基,其任选地经氧代、卤素或 C_{1-6} 烷基取代,其中所述烷基任选地取代有一个或多个(例如,1至8个) R^8 ;

R^{7b} 各自独立地为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基;

R^8 各自为卤素、-CN、-OH、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、4至12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、-N(R^{8a})₂、-C(O) R^{8b} 或-C(O)OR^{8a},或两个 R^8 任选地一起形成氧代;

R^{8a} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基;

R^{8b} 各自独立地为 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基;

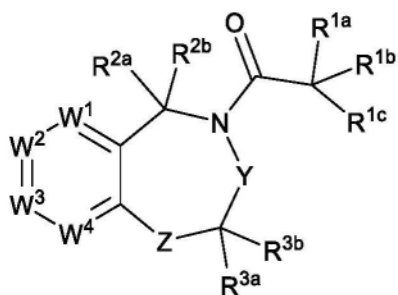
Z为C(R^9)₂、C(O)、O、S、S(O)、S(O)₂、S(O)NR⁹或NR⁹;

R^9 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、

C_{3-8} 环烷基、4至8元杂环基,或-C(O) R^{9a} ;和

R^{9a} 为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基或4至12元杂环基,或 R^9 和 R^{9a} 任选地一起形成 C_{3-8} 环烷基或4至12元杂环基,其各自任选地取代有一个或多个(例如,1至8个) R^6 。

在一个方面,提供式I的化合物:



(I),

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药、同位素类似物或异构体,其中

W^1 、 W^3 和 W^4 为 CR^7 ;

W^2 为N或 CR^7 ;

其前提是当 W^2 为 CR^7 时,则

a) W^4 为C-CN或

b) R^{1a} 不为氢,且 R^{1b} 和 R^{1c} 一起形成经 $(R^5)_n$ 取代的哌啶基环且n为0-9;

R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地为氢、卤素、-CN、-N₃、-NO₂、-OH、-SF₅、

-SCF₃、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈杂烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈烷氧基、C₁₋₈卤代烷氧基、4至12元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5至12元杂芳基、-N(R^{1d})₂、-C(O) R^{1e} 、

-C(O)OR^{1d}、-C(O)N(R^{1d})₂、-NR^{1d}C(O) R^{1e} 、-NR^{1d}C(O)N(R^{1d})₂、

-NR^{1d}C(O)OR^{1d}、-OC(O)N(R^{1d})₂、-OC(O)OR^{1d}、-SR^{1d}、

-S(O) R^{1e} 、-S(O)₂ R^{1e} 、-S(O)₃ R^{1d} 、-S(O)N(R^{1d})₂、-S(O)₂N(R^{1d})₂、

-NR^{1d}S(O) R^{1e} 、-NR^{1d}S(O)₂ R^{1e} 、-NR^{1d}S(O)N(R^{1d})₂或

-NR^{1d}S(O)₂N(R^{1d})₂,其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自任选地且独立地取代有1至8个 R^5 且 R^{1a} 、 R^{1b}

和 R^{1c} 中的至少一个不为氢;或 R^{1b} 和 R^{1c} 任选地一起形成C₃₋₁₀环烷基或4至12元杂环基,其各自任选地取代有1至8个 R^5 ;或

R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 任选地一起形成C₅₋₁₀环烷基或6至8元杂环基,其各自任选地取代有1至8个 R^5 ;或

R^{1a} 不存在且 R^{1b} 和 R^{1c} 一起形成C₆₋₁₀芳基或5至12元杂芳基,其各自任选地取代有1至8个 R^5 ;

R^{1d} 各自独立地为氢、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基或4至12元杂环基,或

在相同原子上的两个 R^{1d} 任选地一起形成4至8元杂环基,其任选地经氧代、卤素或C₁₋₆烷基取代,其中所述烷基任选地取代有1至8个 R^5 ;

R^{1e} 各自独立地为C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基或4至12元杂环基;

R^{2a} 和 R^{2b} 独立地为氢、卤素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₂₋₈烯基或C₂₋₈炔基,或

R^{2a} 和 R^{2b} 任选地一起形成C₃₋₆环烷基或4至6元杂环基,其各自任选地取代有1至8个

R^6 ;

R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为氢、卤素、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₆环烷基或4至6元杂环基,其中所述环烷基和所述杂环基任选地取代有1至8个 R^6 ,或

R^{3a} 和 R^{3b} 任选地一起形成氧代、C₃₋₆环烷基或4至6元杂环基,其中所述环烷基和所述杂环基任选地取代有1至8个 R^6 ;

Y为O、C(O)、S、S(O)、S(O)₂、CR^{4a}R^{4b}或NR^{4c};

R^{4a} 和 R^{4b} 独立地为氢、卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或4至6元杂环基,其中所述环烷基和所述杂环基任选地取代有1至8个 R^6 ,或

R^{4a} 和 R^{4b} 任选地一起形成 C_{3-6} 环烷基或4至6元杂环基,其中所述环烷基和所述杂环基任选地取代有1至8个 R^6 ,或

R^{4a} 和 R^{1b} 任选地一起形成4至12元杂环基,其任选地取代有1至8个

R^6 ,或

R^{4a} 和 R^{3a} 任选地一起形成 C_{3-8} 环烷基或4至12元杂环基,其各自任选地取代有1至8个 R^6 ,或

R^{4c} 为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基; R^5 各自独立地为卤素、-CN、-OH、-SF₅、-SCF₃、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯

基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 烷氧基、4至12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、(4至12元杂环基)-(C_{1-8} 杂烷基)、(C_{6-10} 芳基)(C_{1-8} 杂烷基)、(5至12元杂芳基)(C_{1-8} 杂烷基)、-N(R^{5a})₂、-C(O) R^{5b} 、-C(O)OR^{5a}、-C(O)N(R^{5a})₂、

-NR^{5a}C(O) R^{5b} 、-NR^{5a}C(O)N(R^{5a})₂、-NR^{5a}C(O)OR^{5a}、

-OC(O)N(R^{5a})₂、-OC(O)OR^{5a}、-SR^{5a}、-S(O) R^{5b} 、-S(O)₂ R^{5b} 、

-S(O)₃ R^{5a} 、-S(O)N(R^{5a})₂、-S(O)₂N(R^{5a})₂、-NR^{5a}S(O) R^{5b} 、

-NR^{5a}S(O)₂ R^{5b} 、-NR^{5a}S(O)N(R^{5a})₂或-NR^{5a}S(O)₂N(R^{5a})₂,其各自任选地取代有1至8个

R^{5c} ,或

两个 R^5 任选地一起形成氧代;

R^{5a} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基,和

R^{5b} 各自独立地为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4至12元杂环基或5至12元杂芳基;

R^{5c} 各自独立地为卤素、氰基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、(C_{1-8} 烷氧基)(C_{1-8} 烷氧基)、羟基、SR^{5d}、N(R^{5d})₂、N(R^{5d})₂(C_{1-8} 烷氧基)、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基,或两个 R^{5c} 任选地一起形成氧代;

R^{5d} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基;

R^6 各自为卤素、-CN、-OH、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、4至12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、-N(R^{6a})₂、-C(O) R^{6b} 、-C(O)N(R^{6a})₂或-C(O)OR^{6a},或两个 R^6 一起形成氧代;

R^{6a} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基,或在相同原子上的两个 R^{6a} 任选地一起形成4至6元杂环基;

R^{6b} 各自独立地为 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基;

R^7 各自独立地为氢、卤素、-CN、-N₃、-NO₂、-SF₅、-SCF₃、 C_{1-8} 烷

基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、4至12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、-OR^{7a}、

-C(O) R^{7b} 、-N(R^{7a})₂、-C(O)OR^{7a}、-C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O) R^{7b} 、

-NR^{7a}C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O)OR^{7a}、-OC(O)N(R^{7a})₂、

-OC(O)OR^{7a}、-SR^{7a}、-S(O) R^{7b} 、-S(O)₂ R^{7b} 、-S(O)₃ R^{7a} 、

-S(O)N(R^{7a})₂、-S(O)₂N(R^{7a})₂、-NR^{7a}S(O) R^{7b} 、-NR^{7a}S(O)₂ R^{7b} 、

$-\text{NR}^{7a}\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{7a})_2$ 或 $-\text{NR}^{7a}\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{7a})_2$,其各自任选地且独立地取代有1至8个 R^8 ;
 R^{7a} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基,或在相同原子上的两个 R^{7a} 任选地一起形成4至8元杂环基,其任选地经氧代、卤素或 C_{1-6} 烷基取代,其中所述烷基任选地取代有1至8个 R^8 ;

R^{7b} 各自独立地为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基;

R^8 各自为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、4至12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、 $-\text{N}(\text{R}^{8a})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{8b}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8a}$,或

两个 R^8 任选地一起形成氧代;

R^{8a} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基;

R^{8b} 各自独立地为 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基;

Z 为 $\text{C}(\text{R}^9)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^9$ 或 NR^9 ;

其条件为当 Z 为 N 时,则 R^{3a} 和 R^{3b} 不为氧代;

R^9 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、

C_{3-8} 环烷基、4至8元杂环基或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{9a}$;和

R^{9a} 为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基或4至12元杂环基,或

R^9 和 R^{3a} 任选地一起形成 C_{3-8} 环烷基或4至12元杂环基,其各自任选地取代有1至8个 R^6 。

在一些实施方案中,当 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 为氢且 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 的两个形成式A、式B或式I的化合物中的哌啶基或吡咯烷基时,所述哌啶基或吡咯烷基取代有至少一个 R^{1d} 基团。

在一些实施方案中,当 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 为氢时, R^{1a} 为未经取代的甲基, R^{1b} 为未经取代的甲基、氯甲基或未经取代的乙基,且 R^{1c} 为式A、式B和式I的化合物中的甲基,所述 R^{1c} 取代有1-3个 R^{1d} 。

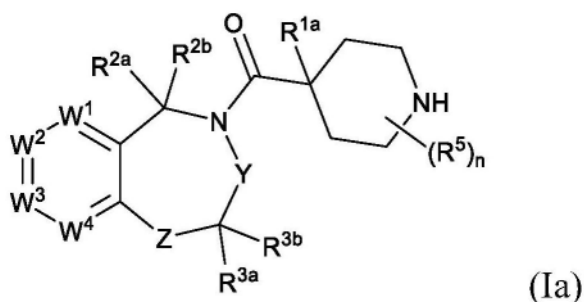
在一些实施方案中,当 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 为氢时, R^{1a} 为未经取代的氨基甲基或未经取代的2-氨基丙-2-基, R^{1b} 为未经取代的甲基或未经取代的乙基,且 R^{1c} 为式A、式B和式I的化合物中的甲基或乙基,所述 R^{1c} 取代有1-4个 R^{1d} 。

在一些实施方案中,当 R^{3a} 或 R^{3b} 为式A、式B和式I的化合物中的甲基时, R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 的至少两个为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂环基或5至12元杂芳基。

在一些实施方案中, W^2 为式A、式B和式I的化合物中的 N 。

在一些实施方案中, Z 为 O ; Y 为 $\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}$; R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 和 R^{4b} 为 H ; 且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^5 、 R^7 和 R^8 如对式I、式A或式B所定义。

在一些实施方案中,本文提供式Ia的化合物



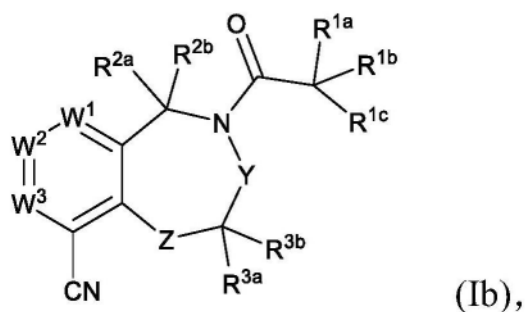
其中

R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^5 、 R^7 、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、Y和Z如对式I、式A或式B所定义；和
n为0-9；

其前提是当 W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 为 CR^7 时，则 R^{1a} 不为氢。

在一些实施方案中，本文提供式Ia的化合物，其中至少一个 R^5 为4至12元杂环基或5至12元杂芳基，其各自任选地取代有一个或多个（例如，1至8个） R^{5c} 。在一些实施方案中，至少一个 R^5 为5至12元杂芳基，其任选地取代有一个或多个（例如，1至8个） R^{5c} 。在一些实施方案中，至少一个 R^5 连接至所述哌啶氮。

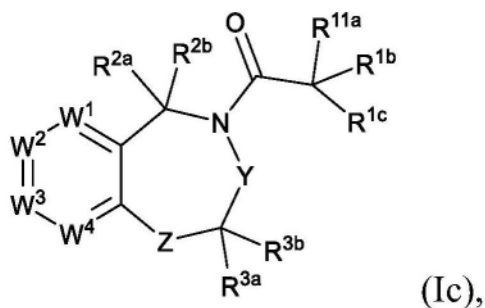
在一些实施方案中，本文提供式Ib的化合物



其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 W^1 、 W^2 、 W^3 、Y和Z如对式I、式A或式B所定义。

在一些实施方案中， W^2 为式I、式Ia和式Ib的化合物中的N，且 W^1 、 W^3 、 W^4 为 CR^7 。在一些实施方案中， W^2 为式I、式Ia和式Ib的化合物中的N，且 W^3 为CH。在一些实施方案中， W^2 为式I、式Ia和式Ib的化合物中的N，且 R^7 各自独立地为氢、卤素、氰基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基或 C_{1-8} 烷氧基。在一些实施方案中， W^2 为式I、式Ia和式Ib的化合物中的 CR^7 。

在一些实施方案中，本文提供式Ic的化合物，



其中

R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^6 、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、Y和Z如对式I、式A或式B所定义；
 R^{11a} 为卤代烷基；

R^{1b} 和 R^{1c} 独立地为-CN、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、

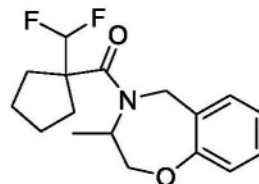
C_{1-8} 卤代烷基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、 $-C(O)R^{1e}$ 、 $-C(O)OR^{1d}$ 或 $-C(O)N(R^{1d})_2$,其中 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地取代有一个或多个(例如,1至8个) R^5 ;或

R^{1b} 和 R^{1c} 任选地一起形成 C_{3-10} 环烷基,其任选地取代有一个或多个(例如,1至8个) R^5 ;或

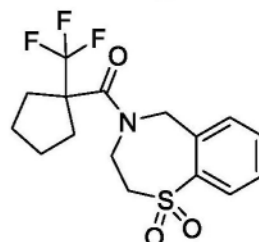
R^{1b} 和 R^{4a} 任选地一起形成4至12元杂环基,其任选地取代有一个或多个(例如,1至8个) R^6 ;和

其前提为所述化合物不为:

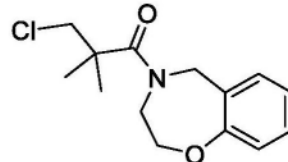
[1-(二氟甲基)环戊基](2,3-二氢-3-甲基-1,4-苯并氧杂氮杂草-4(5H)-基)-甲酮



(2,3-二氢-1,1-二氧化-1,4-苯并硫杂氮杂草-4(5H)-基)[1-(三氟甲基)环戊基]-甲酮

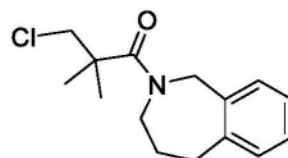


2-(氯甲基)-1-(2,3-二氢-1,4-苯并氧杂氮杂草-4(5H)-基)-2-甲基-1-丙酮



或

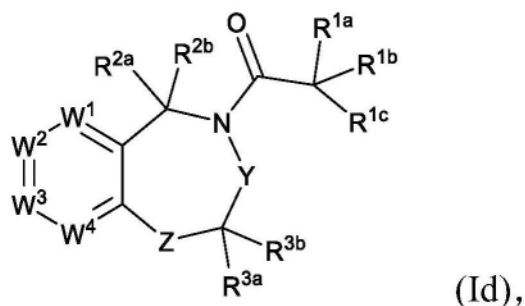
2-(氯甲基)-2-甲基-1-(1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂草-2-基)-1-丙酮



。

在一些实施方案中,本文提供式Ic的化合物,其中 W^1 、 W^2 、 W^3 或 W^4 的至少一个为氮。在一些实施方案中,本文提供式Ic的化合物,其中 R^{1a} 为二氟甲基。

在一些实施方案中,本文提供式Id的化合物



其中

R^{1a} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^6 、 W^1 、 W^2 、 W^3 、

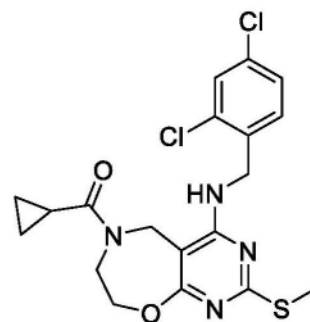
W^4 和 Z 如式I、式A或式B所定义;

W^1 、 W^2 、 W^3 或 W^4 的至少一个为氮(例如, W^1 、 W^3 和 W^4 为 CR^7 且 W^2 为N或 CR^7);

R^{1b} 和 R^{1c} 独立地为 $-CN$ 、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、

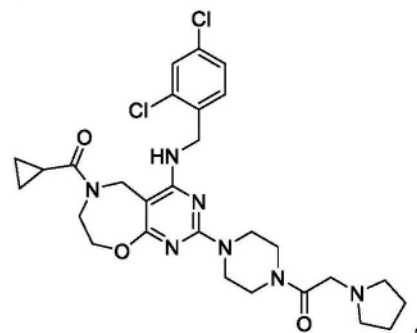
C_{1-8} 卤代烷基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、 $-C(O)R^{1e}$ 、
 $-C(O)OR^{1d}$ 或 $-C(O)N(R^{1d})_2$, 其中 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地取代有一个或多个 (例如, 1至8个)
 R^5 ; 或
 R^{1b} 和 R^{1c} 任选地一起形成 C_{3-10} 环烷基, 其任选地取代有一个或多个 (例如, 1至8个)
 R^5 ; 或
 R^{1b} 和 R^{4a} 任选地一起形成 4至12元杂环基, 其任选地取代有一个或多个 (例如, 1至8个)
 R^6 ; 或
 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 任选地一起形成 C_{5-10} 环烷基, 其任选地取代有一个或多个 (例如, 1至8个)
 R^5 ; 和
 其条件为所述化合物不为:

环丙基 [4-[(2,4-二氯-苯基)甲基]-氨基]-7,8-二氢-2-(甲基硫代)-嘧啶并
 [5,4-f][1,4]氧杂氮杂草-6(5H)-基]-甲酮



或

1-[4-[6-(环丙基-羰基)-4-[(2,4-二氯苯基)-甲基]氨基]-5,6,7,8-四氢嘧啶并
 [5,4-f][1,4]氧杂氮杂草-2-基]-1-哌嗪基]-2-(1-吡咯烷基)-乙酮

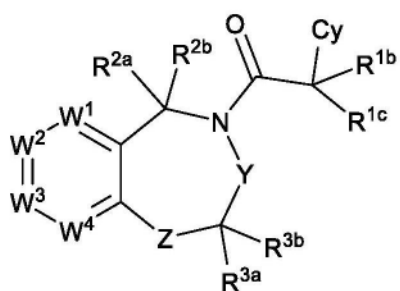


在一些实施方案中, 本文提供式Id的化合物, 其中 W^1 、 W^2 、 W^3 或 W^4 的两个或三个为 CR^7 , 其中 R^7 独立地为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、 $-OR^{7a}$ 、 $-C(O)R^{7b}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $-C(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{7a})_2$ 或 $-OC(O)OR^{7a}$, 其各自任选地且独立地取代有一个或多个 (例如, 1至8个) R^8 。

在一些实施方案中, 本文提供式Id的化合物, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 或 R^{1c} 之一为二氟甲基。

在一些实施方案中, 本文提供式Id的化合物, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 之一为环丙基。

在一些实施方案中, 本文提供式Ie的化合物



(Ie)

其中

R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^5 、 R^7 、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、Y和Z如对式I、式A或式B所定义；

Cy为 C_{3-8} 环烷基、4至12元杂环基或5至12元杂芳基，其中Cy任选地经1至6个独立地选自卤素、 C_{1-8} 烷基和卤代 C_{1-8} 烷基的取代基取代；

其前提是当 W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 为 CR^7 时，则Cy为环丙基， R^{1b} 或 R^{1c} 的至少一个为 C_{1-8} 烷基，其任选地取代有一个或多个（例如，1至8个） R^5 ，且至少一个 R^7 不为氢。

在一些实施方案中，本文提供式Ie的化合物，其中 W^1 、 W^2 、 W^3 或 W^4 的至少一个为氮。

在一些实施方案中，本文提供式Ie的化合物，其中Cy为 C_{3-8} 环烷基，其任选地取代有一个或多个（例如，1至8个） R^5 。

在一些实施方案中，本文提供式I、式A、式B、式Ia、式Ic、式Id或式Ie的化合物，其中 W^1 为N。在一些实施方案中，本文提供式I、式A、式B、式Ia、式Ic、式Id或式Ie的化合物，其中 W^2 为N。在一些实施方案中，本文提供式I、式A、式B、式Ia、式Ic、式Id或式Ie的化合物，其中 W^3 为N。在一些实施方案中，本文提供式I、式A、式B、式Ia、式Ic、式Id或式Ie的化合物，其中 W^3 和 W^4 为N且 W^1 和 W^2 为 CR^7 。在一些实施方案中，本文提供式I、式A、式B、式Ia、式Ic、式Id或式Ie的化合物，其中 W^4 为N且 W^1 、 W^2 和 W^3 为 CR^7 。

在一些实施方案中，本文提供式I的化合物，其中：

W^2 为N；

W^1 、 W^3 和 W^4 为 CR^7 ；

Z为O；

Y为 $CR^{4a}R^{4b}$ ；

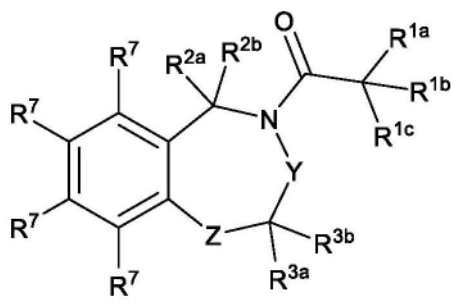
R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 和 R^{4b} 为H；和

R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 、 R^5 、 R^7 和 R^8 如前述所定义。

在一些实施方案中，本文提供式I、式A、式B、式Ia、式Ib、式Ic、式Id或式Ie的化合物，其中 R^7 各自独立地为氢、卤素、氰基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基或 C_{1-8} 烷氧基。在一些实施方案中，至少一个 R^7 为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基或杂芳基。在一些实施方案中，至少一个 R^7 为氯、氟、甲基、甲氧基、氰基、溴、三唑基。在一些实施方案中，两个 R^7 为7-氯、7-甲基、8-甲氧基、9-氟、6-氟、6-氟-9-氰基、7-氟-9-氰基、9-氰基、6-氰基、8-氰基、7-氟-、9-溴-7-氟-或9-三唑-2-基。

在一些实施方案中，至少一个 R^7 为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或氰基。在一些实施方案中，至少一个 R^7 为氯、氟、甲基、甲氧基、氰基或溴。在一些实施方案中，一个或两个 R^7 为7-氯、7-甲基、8-甲氧基、9-氟、6-氟、6-氟-9-氰基、7-氟-9-氰基、9-氰基、6-氰基、8-氰基、7-氟-或9-溴-7-氟-。

在一些实施方案中，本文提供式If所述的化合物：



(If),

其中

R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^8 、Y和Z如对式I、式A或式B所定义；

R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地为 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 杂烷基、

C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、 $-C(O)R^{1e}$ 或 $-C(O)N(R^{1d})_2$ ，其各自任选地且独立地取代有一个或多个（例如，1至8个） R^5 ；或

R^{1b} 和 R^{1c} 任选地一起形成 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基，其各自任选地且独立地取代有一个或多个（例如，1至8个） R^5 ；或

R^{1b} 和 R^{4a} 任选地一起形成4至12元杂环基，其任选地取代有一个或多个（例如，1至8个） R^6 ；或

R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 任选地一起形成 C_{5-10} 环烷基，其任选地取代有一个或多个（例如，1至8个） R^5 ；和

R^7 各自独立地为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $-SCF_3$ 、 C_{2-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、

C_{2-8} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、4至12元杂环基、5至

12元杂芳基、 $-C(O)R^{7b}$ 、 $-SR^{7a}$ 、 $-S(O)R^{7b}$ 、 $-S(O)_2R^{7b}$ 、

$-S(O)_3R^{7a}$ 、 $-S(O)N(R^{7a})_2$ 或 $-S(O)_2N(R^{7a})_2$ ，其各自任选地且独立地取代有一个或多个（例如，1至8个） R^8 ；

其前提是至少一个 R^7 不为氢。

在一些实施方案中，本文提供式If所述的化合物，其中 R^7 各自独立地为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $-SCF_3$ 、 C_{2-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、5至12元杂芳基、 $-C(O)R^{7b}$ 、 $-SR^{7a}$ 、 $-S(O)R^{7b}$ 、 $-S(O)_2R^{7b}$ 、 $-S(O)_3R^{7a}$ 、 $-S(O)N(R^{7a})_2$ 或 $-S(O)_2N(R^{7a})_2$ ，其各自任选地且独立地取代有一个或多个（例如，1至8个） R^8 。

在一些实施方案中，本文提供式If所述的化合物，其中至少一个 R^7 为卤素、氰基或5至12元杂芳基。

在一些实施方案中，本文提供式If所述的化合物，其中至少一个 R^7 为氯、氟、甲基、甲氧基、氰基、溴、三唑基。

在一些实施方案中，本文提供式If所述的化合物，其中一个或两个 R^7 为7-氯、7-甲基、8-甲氧基、9-氟、6-氟、6-氟-9-氰基、7-氟-9-氰基、9-氰基、6-氰基、8-氰基、7-氟-、9-溴-7-氟-或9-三唑-2-基。

在一些实施方案中，本文提供化合物，其中Z为 CH_2 。

在一些实施方案中，本文提供化合物，其中Z为O。

在一些实施方案中，本文提供化合物，其中Y为 $CR^{4a}R^{4b}$ 。

在一些实施方案中,本文提供式I、式A或式B所述的化合物,其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4至12元杂环基或5至12元杂芳基。

在一些实施方案中,本文提供式I、式A或式B所述的化合物,其中 R^{1a} 为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基和 C_{3-8} 环烷基,其中 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基和 C_{3-8} 环烷基任选地取代有卤素或-CN。

在一些实施方案中, R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 的至少一个为氯、氟、甲基、 $-CD_3$ 、乙基、二氟甲基、氰基甲基、环丙基、环丙基甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙基、1,1-二氟乙基、2-氟乙基、三氟甲氧基、1-氰基乙基、氟甲基、1-羟基环丙基、二氟甲基环-丙基、氰基环丙基、3,3-二氟环丁基、1,1,2,2,2-五氟乙基、1-甲基乙基、甲基硫烷基(sulfanyl)、甲氧基甲基、5-氟嘧啶-2-基硫烷基、氮杂环丁烷-3-基、吡咯烷-3-基、氰基或羟基。

在一些实施方案中, R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 的至少一个为氯、甲基、 $-CD_3$ 、乙基、二氟甲基、氰基甲基、环丙基、环丙基甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙基或1,1-二氟乙基。在一些实施方案中, R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 一起形成双环[1.1.1]戊烷、氮杂双环[4.1.0]庚烷、氮杂环庚烷-4基、1,4-氧杂环庚烷-7-基、四氢吡喃-2-基或3,6-二氢-2H-吡啶-4-基。在一些实施方案中, R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 一起形成双环[1.1.1]戊烷。

在一些实施方案中, R^{1b} 和 R^{1c} 一起形成4至12元杂环基,其各自任选地取代有一个或多个(例如,1至8个) R^5 。 R^{1b} 和 R^{1c} 一起形成4、5、6或7元杂环基,其含有氮环原子并任选地取代有1至8个 R^5 。在一些实施方案中,所述杂环基取代有1至4个 R^5 。在一些实施方案中,至少一个 R^5 为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、卤素、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、-OH或氰基。在一些实施方案中,至少一个 R^5 为甲基、乙基、氟、氯、二氟甲基、氟甲基、甲氧基、羟基、 C_{1-8} 卤代烷基、卤素、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基或氰基。

在一些实施方案中,至少一个 R^5 为4至12元杂环基或5至12元杂芳基,其各自任选地取代有1至8个 R^{5c} 。在一些实施方案中,至少一个 R^5 为5至12元杂芳基,其任选地取代有1至8个 R^{5c} 。例如, R^5 可为嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡嗪-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基、[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基、吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基、哒嗪-4-基、喹唑啉-2-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基、吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基、吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基、咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基、6,7-二氢-5H-环戊[d]嘧啶-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、甲氧基哒嗪-3-基、5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-基、嘌呤-2-基、喹唑啉-2-基、喹啉-2-基、异喹啉-3-基、喹啉-2-基和1,3,5-三嗪-2-基,或咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基,其各自可任选地取代有1至8个 R^{5c} 。在一些实施方案中, R^5 中的杂环基取代有1至3个 R^{5c} 。在一些实施方案中, R^{5c} 独立地为氟、甲氧基、二氟甲氧基、甲基、甲基氨基、环丙基氨基、2,2-二氟乙氧基、甲基硫烷基、二甲基氨基丙氧基、氯、2-甲氧基乙氧基、二甲基氨基乙氧基、氰基、三氟甲基、乙氧基、二氟甲基、环丙基以及氧代。

在一些实施方案中, R^{1b} 和 R^{1c} 一起形成2,2-二氟环丁基、3,3-二氟环丁基、(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-基、四氢吡喃-4-基、四氢吡喃-3-基、四氢呋喃-3-基、环丙基或环丁基。

一些实施方案提供如上所描述的化合物,其中 R^{1a} 为氢。在一些实施方案中, R^{1a} 为氯、氟、甲基、乙基、二氟甲基、氟甲基、氰基或羟基。

在一些实施方案中,本文提供式I、式A或式B所述的化合物,其中 R^{2a} 为氢且 R^{2b} 为

C₁₋₈烷基。

在一些实施方案中,本文提供式I、式A或式B所述的化合物,其中R^{2a}和R^{2b}为氢。

在一些实施方案中,本文提供式I、式A或式B所述的化合物,其中Z为O,R^{1b}和R^{1c}为C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基或C₃₋₈环烷基,其各自任选地取代有卤素和/或-CN。在一些实施方案中,Z为CH₂,R^{1b}和R^{1c}为C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基或C₃₋₈环烷基,其各自任选地取代有卤素和/或-CN。

在一些实施方案中,本文提供式I、式A或式B所述的化合物,其中Z为O;R^{2a}和R^{2b}为氢;且R^{1b}和R^{1c}为C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基或C₃₋₈环烷基,其各自任选地取代有卤素和/或-CN。在一些实施方案中,Z为CH₂;R^{2a}和R^{2b}为氢;且R^{1b}和R^{1c}为C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基或C₃₋₈环烷基,其各自任选地取代有卤素和/或-CN。

在一些实施方案中,本文提供式I、式A或式B所述的化合物,其中Z为O;R^{2a}为氢;R^{2b}为C₁₋₄烷基;且R^{1b}和R^{1c}为C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基或C₃₋₈环烷基,其各自任选地取代有卤素和/或-CN。在一些这类的实施方案中,R^{2b}为甲基。在一些实施方案中,Z为CH₂;R^{2a}为氢;R^{2b}为C₁₋₄烷基;且R^{1b}和R^{1c}为C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基或C₃₋₈环烷基,其各自任选地取代有卤素和/或-CN。在一些这类的实施方案中,R^{2b}为甲基。

在一些实施方案中,本文提供式I、式A或式B所述的化合物,其中R^{1b}和R^{1c}独立地选为C₁₋₈烷基。例如,R^{1b}和R^{1c}可独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、支链的戊基、正己基、支链的己基、正庚基、支链的庚基、正辛基或支链的辛基。在一些实施方案中,R^{1b}和R^{1c}独立地选为C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,R^{1b}和R^{1c}各自为甲基。

在一些实施方案中,本文提供式I、式A或式B所述的化合物,其中R^{1b}和R^{1c}独立地选为C₁₋₄烷基,且R^{1a}为C₁₋₄烷基、卤代-C₁₋₄烷基、氰基-C₁₋₄烷基或环丙基。在一些实施方案中,R^{1b}和R^{1c}独立地选为C₁₋₄烷基,且R^{1a}为甲基、乙基、二氟甲基、氰基甲基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟乙基或环丙基。

在一些实施方案中,本文提供式I、式A或式B所述的化合物,其中R^{1b}和R^{1c}各自为甲基,且R^{1a}为C₁₋₄烷基、卤代-C₁₋₄烷基、氰基-C₁₋₄烷基或环丙基。在一些实施方案中,R^{1b}和R^{1c}各自为甲基,且R^{1a}为甲基、乙基、二氟甲基、氰基甲基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟乙基或环丙基。

在一些实施方案中,本文提供式I、式A或式B所述的化合物,其中R^{1b}和R^{1c}为C₁₋₈卤代烷基或C₃₋₈环烷基。例如,R^{1b}和R^{1c}可独立地为氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氯乙基、2,2,2-三氟乙基、五氯乙基、五氟乙基、1,1,1,3,3,3-六氯丙基、1,1,1,3,3,3-六氟丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基。在一些实施方案中,R^{1b}和R^{1c}独立地为C₁₋₄卤代烷基或C₃₋₆环烷基。在一些实施方案中,R^{1b}和R^{1c}为三氟甲基或环丙基。

在一些实施方案中,本文提供式I、式A或式B所述的化合物,其中R^{1b}和R^{1c}独立地为C₁₋₄卤代烷基或C₃₋₆环烷基,且R^{1a}为氢。在一些实施方案中,R^{1b}和R^{1c}为三氟甲基或环丙基,且R^{1a}为氢。

在一些实施方案中,本文提供式I、式A或式B所述的化合物,其中Z为O或CH₂;R^{2a}和R^{2b}独立地为氢或C₁₋₄烷基;R^{1b}和R^{1c}独立地选为C₁₋₄烷基;且R^{1a}为C₁₋₄烷基、卤代-C₁₋₄烷基、氰基-C₁₋₄烷基或环丙基。在一些这类的实施方案中,Y为CR^{4a}R^{4b};且R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}和R^{4b}独立地为氢

或C₁₋₄烷基。

在一些实施方案中,本文提供式I、式A或式B所述的化合物,其中Z为O或CH₂;R^{2a}和R^{2b}独立地为氢或C₁₋₄烷基;R^{1b}和R^{1c}独立地选为C₁₋₄烷基;且R^{1a}为甲基、乙基、二氟甲基、氰基甲基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟乙基或环丙基。在一些这类的实施方案中,Y为CR^{4a}R^{4b};且R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}和R^{4b}独立地为氢或C₁₋₄烷基。

在一些实施方案中,本文提供式I、式A或式B所述的化合物,其中Z为O或CH₂;R^{2a}和R^{2b}独立地为氢或C₁₋₄烷基;R^{1b}和R^{1c}各自为甲基;且R^{1a}为C₁₋₄烷基、卤代-C₁₋₄烷基、氰基-C₁₋₄烷基或环丙基。在一些这类的实施方案中,Y为CR^{4a}R^{4b};且R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}和R^{4b}独立地为氢或C₁₋₄烷基。

在一些实施方案中,本文提供式I、式A或式B所述的化合物,其中Z为O或CH₂;R^{2a}和R^{2b}独立地为氢或C₁₋₄烷基;R^{1b}和R^{1c}各自为甲基;且R^{1a}为甲基、乙基、二氟甲基、氰基甲基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟乙基或环丙基。在一些这类的实施方案中,Y为CR^{4a}R^{4b};且R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}和R^{4b}独立地为氢或C₁₋₄烷基。

在一些实施方案中,本文提供式I、式A或式B所述的化合物,其中Z为O或CH₂;R^{2a}和R^{2b}独立地为氢或C₁₋₄烷基;R^{1b}和R^{1c}独立地为C₁₋₄卤代烷基或C₃₋₆环烷基;且R^{1a}为氢。在一些这类的实施方案中,Y为CR^{4a}R^{4b};且R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}和R^{4b}独立地为氢或C₁₋₄烷基。

在一些实施方案中,本文提供式I、式A或式B所述的化合物,其中Z为O或CH₂;R^{2a}和R^{2b}独立地为氢或C₁₋₄烷基;R^{1b}和R^{1c}为三氟甲基或环丙基;且R^{1a}为氢。在一些这类的实施方案中,Y为CR^{4a}R^{4b};且R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}和R^{4b}独立地为氢或C₁₋₄烷基。

在一些实施方案中,本文提供式I、式A或式B所述的化合物,其中R^{1b}和R^{1c}一起形成4至12元杂环基。

在一些实施方案中,本文提供式I、式A或式B所述的化合物,其中R^{1a}不存在,且其中R^{1b}和R^{1c}一起形成C₆₋₁₀芳基或5至12元杂芳基。

在一些实施方案中,本文提供式I、式A或式B所述的化合物,其中R^{4a}为氢或甲基。

在一些实施方案中,本文提供式I、式A或式B所述的化合物,其中Y为O。

在一些实施方案中,本文提供式I、式A或式B所述的化合物,其中R^{3a}和R^{3b}独立地为氢或甲基。

在一些实施方案中,本文提供式I、式A或式B所述的化合物,其中W¹、W²、W³和W⁴为CR⁷。

在一些实施方案中,本文提供式I、式A或式B所述的化合物,其中W²、W³和W⁴为CR⁷;其中W²、W³和W⁴中的至少一个R⁷为氢;且其中W¹为CR⁷,其中W¹中的R⁷为卤素、-CN、-N₃、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈杂烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₈卤代烷基、4至12元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5至12元杂芳基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-N(R^{7a})₂、-C(O)OR^{7a}、-C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O)R^{7b}、-NR^{7a}C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O)OR^{7a}、-OC(O)N(R^{7a})₂、-OC(O)OR^{7a}、-SR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}、-S(O)₃R^{7a}、-S(O)N(R^{7a})₂、-S(O)₂N(R^{7a})₂、-NR^{7a}S(O)R^{7b}、-NR^{7a}S(O)₂R^{7b}、-NR^{7a}S(O)N(R^{7a})₂,或-NR^{7a}S(O)₂N(R^{7a})₂,其各自任选地且独立地取代有一个或多个(例如,1至8个)R⁸。在一些这类的实施方案中,W¹中的R⁷为卤素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈卤代烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}或-S(O)₃R^{7a}。

在一些实施方案中,本文提供式I、式A或式B所述的化合物,其中W¹、W³和W⁴为CR⁷;

其中 W^1 、 W^3 和 W^4 中的至少一个 R^7 为氢；且其中 W^2 为 CR^7 ，其中 W^2 中的 R^7 为卤素、-CN、-N₃、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈杂烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₈卤代烷基、4至12元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5至12元杂芳基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-N(R^{7a})₂、-C(O)OR^{7a}、-C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O)R^{7b}、-NR^{7a}C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O)OR^{7a}、-OC(O)N(R^{7a})₂、-OC(O)OR^{7a}、-SR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}、-S(O)₃R^{7a}、-S(O)N(R^{7a})₂、-S(O)₂N(R^{7a})₂、-NR^{7a}S(O)R^{7b}、-NR^{7a}S(O)₂R^{7b}、-NR^{7a}S(O)N(R^{7a})₂或-NR^{7a}S(O)₂N(R^{7a})₂，其各自任选地且独立地取代有一个或多个（例如，1至8个）R⁸。在一些这类的实施方案中， W^2 中的 R^7 为卤素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈卤代烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}或-S(O)₃R^{7a}。

在一些实施方案中，本文提供式I、式A或式B所述的化合物，其中 W^1 、 W^2 和 W^4 为 CR^7 ；其中 W^1 、 W^2 和 W^4 中的至少一个 R^7 为氢；且其中 W^3 为 CR^7 ，其中 W^3 中的 R^7 为卤素、-CN、-N₃、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈杂烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₈卤代烷基、4至12元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5至12元杂芳基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-N(R^{7a})₂、-C(O)OR^{7a}、-C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O)R^{7b}、-NR^{7a}C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O)OR^{7a}、-OC(O)N(R^{7a})₂、-OC(O)OR^{7a}、-SR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}、-S(O)₃R^{7a}、-S(O)N(R^{7a})₂、-S(O)₂N(R^{7a})₂、-NR^{7a}S(O)R^{7b}、-NR^{7a}S(O)₂R^{7b}、-NR^{7a}S(O)N(R^{7a})₂或-NR^{7a}S(O)₂N(R^{7a})₂，其各自任选地且独立地取代有一个或多个（例如，1至8个）R⁸。在一些这类的实施方案中， W^3 中的 R^7 为卤素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈卤代烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}或-S(O)₃R^{7a}。

在一些实施方案中，本文提供式I、式A或式B所述的化合物，其中 W^1 、 W^2 和 W^3 为 CR^7 ；其中 W^1 、 W^2 和 W^3 中的至少一个 R^7 为氢；且其中 W^4 为 CR^7 ，其中 W^4 中的 R^7 为卤素、-CN、-N₃、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈杂烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₈卤代烷基、4至12元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5至12元杂芳基、-OR^{7a}、-C(O)R^{7b}、-N(R^{7a})₂、-C(O)OR^{7a}、-C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O)R^{7b}、-NR^{7a}C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O)OR^{7a}、-OC(O)N(R^{7a})₂、-OC(O)OR^{7a}、-SR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}、-S(O)₃R^{7a}、-S(O)N(R^{7a})₂、-S(O)₂N(R^{7a})₂、-NR^{7a}S(O)R^{7b}、-NR^{7a}S(O)₂R^{7b}、-NR^{7a}S(O)N(R^{7a})₂或-NR^{7a}S(O)₂N(R^{7a})₂，其各自任选地且独立地取代有一个或多个（例如，1至8个）R⁸。在一些这类的实施方案中， W^4 中的 R^7 为卤素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈卤代烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}或-S(O)₃R^{7a}。

在一些实施方案中，本文提供式I、式A或式B所述的化合物，其中 W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 为 CR^7 ；其中 W^2 、 W^3 和 W^4 中的 R^7 各自独立地为氢、卤素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈卤代烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}或-S(O)₃R^{7a}；且其中 W^1 中的 R^7 为卤素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈卤代烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}或-S(O)₃R^{7a}。

在一些实施方案中，本文提供式I、式A或式B所述的化合物，其中 W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 为 CR^7 ；其中 W^1 、 W^3 和 W^4 中的 R^7 各自独立地为氢、卤素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈卤代烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}或-S(O)₃R^{7a}；且其中 W^2 中的 R^7 为卤素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈卤代烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}或-S(O)₃R^{7a}。

在一些实施方案中，本文提供式I、式A或式B所述的化合物，其中 W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 为 CR^7 ；其中 W^1 、 W^2 和 W^4 中的 R^7 各自独立地为氢、卤素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈卤代烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}或-S(O)₃R^{7a}；且其中 W^3 中的 R^7 为卤素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈卤代烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}或-S(O)₃R^{7a}。

在一些实施方案中，本文提供式I、式A或式B所述的化合物，其中 W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 为

CR^7 ; 其中 W^1 、 W^2 和 W^3 中的 R^7 各自独立地为氢、卤素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈卤代烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}或-S(O)₃R^{7a}; 且其中 W^4 中的 R^7 为卤素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈卤代烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}或-S(O)₃R^{7a}。

在一些实施方案中, 本文提供式A或式B所述的化合物, 其中 W^1 为N且 W^2 、 W^3 和 W^4 为 CR^7 。在一些这类的实施方案中, W^2 、 W^3 和 W^4 中的 R^7 各自独立地为氢、卤素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈卤代烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}或-S(O)₃R^{7a}。

在一些实施方案中, 本文提供式I、式A或式B所述的化合物, 其中 W^2 为N且 W^1 、 W^3 和 W^4 为 CR^7 。在一些这类的实施方案中, W^1 、 W^3 和 W^4 中每个的 R^7 独立地为氢、卤素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈卤代烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}或-S(O)₃R^{7a}。

在一些实施方案中, 本文提供式A或式B所述的化合物, 其中 W^3 为N且 W^1 、 W^2 和 W^4 为 CR^7 。在一些这类的实施方案中, W^1 、 W^2 和 W^4 中每个的 R^7 独立地为氢、卤素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈卤代烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}或-S(O)₃R^{7a}。

在一些实施方案中, 本文提供式A或式B所述的化合物, 其中 W^1 、 W^2 和 W^3 为 CR^7 且 W^4 为N。在一些这类的实施方案中, W^1 、 W^2 和 W^3 中每个的 R^7 独立地为氢、卤素、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈卤代烷基、-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7a}、-S(O)R^{7b}、-S(O)₂R^{7b}或-S(O)₃R^{7a}。

在一些实施方案中, 本文提供式A或式B所述的化合物, 其中 W^4 为 CR^7 且 W^4 的 R^7 为CN或卤素。在一些这类的实施方案中, W^4 为C-CN。在一些这类的实施方案中, W^4 为C-CN, 且 W^2 为N。在一些实施方案中, W^4 为C-CN, W^2 为N, 且Z为O或S。在一些实施方案中, W^4 为C-X, 其中X为卤素; 且 W^2 为N。在一些实施方案中, W^4 为C-X, 其中X为卤素; W^2 为N; 且Z为O或S。在一些这类的实施方案中, Z为O。

在一些这类的实施方案中, W^4 为C-CN; 且 W^2 为CH或C-X, 其中X为卤素。在一些实施方案中, W^4 为C-CN, W^2 为CH或C-X, 其中X为卤素; 且Z为O或S。在一些实施方案中, W^4 为C-X, 其中X为卤素; 且 W^2 为CH或C-X, 其中X为卤素。在一些实施方案中, W^4 为C-X, 其中X为卤素; W^2 为CH或C-X, 其中X为卤素; 且Z为O或S。在一些这类的实施方案中, Z为O。

在一些实施方案中, 本文提供式A或式B所述的化合物, 其中 W^1 为N; R^{1a} 存在; 且 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 的至少两个不为氢。

在一些实施方案中, 本文提供式I的化合物, 其中 R^7 各自独立地为氢、卤素、氰基、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基或C₁₋₈烷氧基。

在一些实施方案中, 本文提供选自表1或实施例258-309的化合物, 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药、同位素类似物或异构体。

III. 化合物的合成

可使用本文公开的方法及其常规修饰来制备化合物, 鉴于本文公开和本领域众所周知的方法, 这将是明了的。除了本文的教导之外, 可以使用常规的和众所周知的合成方法。本文所述的典型化合物的合成可如下实施例所述进行。若可行, 则可从例如Sigma Aldrich或其它化学供应商处商业购买试剂。应当理解的是, 在给出典型的或优选的工艺条件(即反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)的情况下, 除非另有说明, 否则也可使用其它工艺条件。最佳反应条件可以随所使用的特定反应物或溶剂而变化, 但是这种条件可以由本领域技术人员通过常规优化程序来确定。

另外, 对于本领域技术人员显而易见的是, 可需要常规的保护基团以防止某些官

能团发生不希望的反应。用于各种官能团的适合的保护基团以及用于保护和去保护特定官能团的适合的条件在本领域中是众所周知的。例如,在Wuts, P.G.M., Greene, T.W., & Greene, T.W. (2006). *Greene's protective groups in organic synthesis*. Hoboken, N.J., Wiley-Interscience及其中引用的参考文献中描述了许多保护基团。

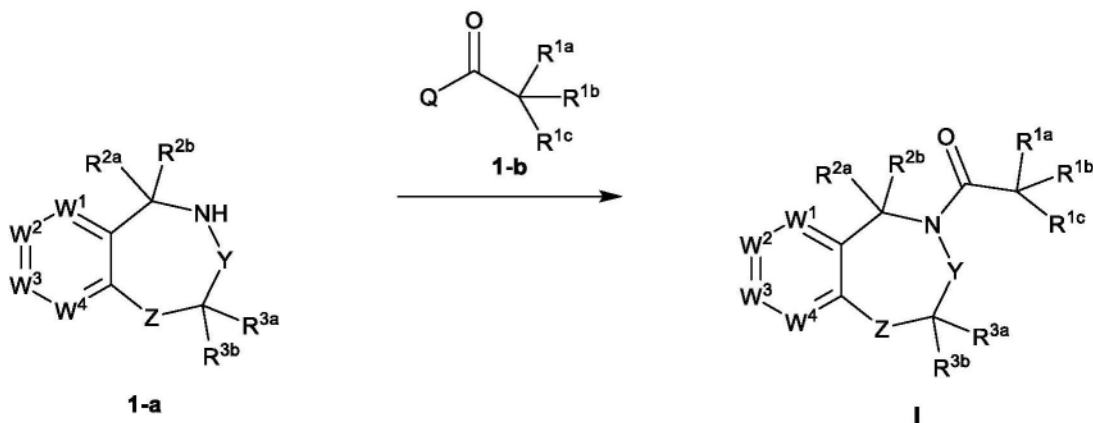
此外,本发明的化合物可含有一个或多个手性中心。因此,若需要,则可将这些化合物制备或分离为纯的立体异构体,即作为单独的对映异构体或非对映异构体或富集立体异构体的混合物。除非另有说明,否则所有这些立体异构体(和富集的混合物)都包括在本公开的范围。例如,可使用本领域熟知的旋光起始原料或立体选择性试剂制备纯的立体异构体(或富集的混合物)。或者,例如,可使用手性柱色谱法、手性拆分剂等分离此类化合物的外消旋混合物。

用于以下反应的起始原料通常是已知的化合物,或者可通过已知的方法或其明显的修饰来制备。例如,许多起始材料可从商业供应商处获得,例如Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance, California, USA)、Emka-Chemce或Sigma (St. Louis, Missouri, USA)。其它可通过标准参考书中所述的程序或其明显修改来制备,例如Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Volumes 1-5, and *Supplementals* (Elsevier Science Publishers, 1989) *organic Reactions*, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), *March's Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley, Sons, 5th Edition, 2001), 以及Larock's *Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989)。

术语“溶剂”、“惰性有机溶剂”或“惰性溶剂”是指在与结合描述的反应条件下呈惰性的溶剂(包括,例如,苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃(“THF”)、二甲基甲酰胺(“DMF”)、氯仿、亚甲基氯(或二氯甲烷)、乙醚、甲醇、吡啶等)。除非有相反的说明,否则在本公开的反应中使用的溶剂是惰性有机溶剂,并且反应在惰性气体、优选氮气下进行。

方案1示出了式I的化合物的合成,其中Q为羟基(即, -OH)或离去基团(例如,氯化物)且 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、Y、Z、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如本文所定义。

方案1



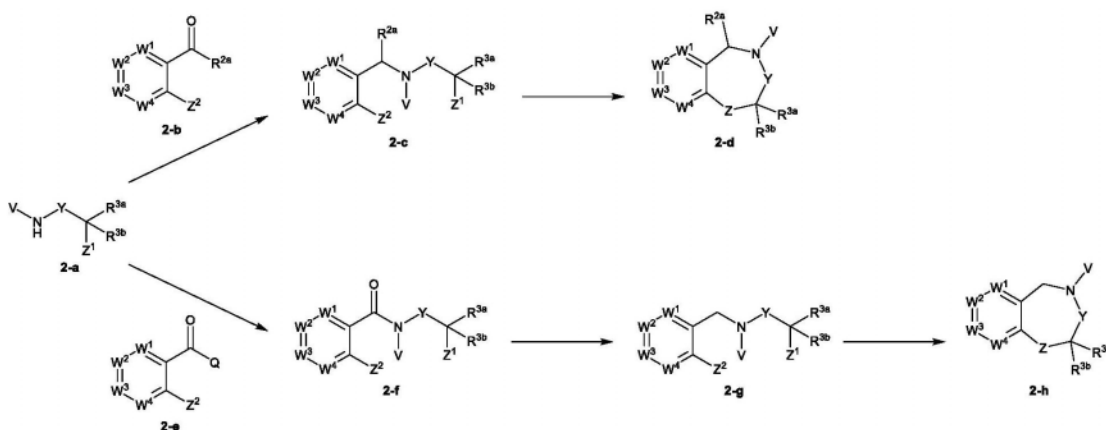
如在方案1中所示,在标准酰胺键形成的反应条件下,式I的化合物可通过将适当取代的胺1-a与化合物1-b接触来形成。当Q为羟基时,可使用活化剂来促进反应。适合的偶联剂(或活化剂)是本领域已知的,并且包括例如,碳二亚胺类(例如,N,N'-二环己基碳二亚

胺(DCC)、N,N'-二环戊基碳二亚胺、N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC)、N-叔丁基-N-甲基碳二亚胺(BMC)、N-叔丁基-N-乙基碳二亚胺(BEC)、1,3-双(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基甲基)碳二亚胺(BDDC),等)、磷盐(HOBt、PyBOP、HOAt,等)、铵/脲鎓盐(例如,四甲基铵盐、双吡咯烷铵盐(bispyrrolidino aminium salts)、双哌啶铵盐(bispiperidino aminium salts)、咪唑鎓脲鎓盐、嘧啶鎓脲鎓盐、衍生自N,N,N'-三甲基-N'-苯基脲的脲鎓盐、基于吗啉基的铵/脲鎓偶联试剂、铈酸脲鎓盐,等),或有机磷试剂(例如,次膦酸和磷酸衍生物),或有机硫试剂(例如,磺酸衍生物)、三嗪偶联试剂(例如,2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓氯化物、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓四氟硼酸盐,等等)、吡啶鎓偶联试剂(例如,Mukaiyama试剂、吡啶鎓四氟硼酸盐偶联试剂,等等)、聚合物-负载的试剂(例如,聚合物-结合的碳二亚胺、聚合物-结合的TBTU、聚合物-结合的2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪、聚合物-结合的HOBt、聚合物-结合的HOSu、聚合物-结合的IIDQ、聚合物-结合的EEDQ,等),等(参见,例如,El-Faham, et al. Chem. Rev., 2011, 111 (11): 6557-6602; Han, et al. Tetrahedron, 2004, 60: 2447-2467)。其中Q为-OH的羧酸也可转化为活化的衍生物,其中Q为离去基团;活化的衍生物包括但不限于酸酐(包括对称的、混合的或环酸酐)、活化的酯类(例如,对硝基苯基酯类、五氟苯基酯类、N-琥珀酰亚胺基酯类,等)、酰唑类(acylazoles)(例如,酰基咪唑,其使用羰基二咪唑制备,等)、酰基叠氮化物和酸性卤化物(例如,酸性氯化物)。

用于方案1的式1-a和1-b的化合物可以如本文提供的方案和实施例中所述或使用适合的起始材料从本领域已知的常规合成方法中获得。许多未经取代的和经取代的苯并氮杂草和苯并氧氮杂草起始材料是可商购的,可用于本文所描述的方法中。这类起始材料的实例包括但不限于:1,2,4,5-四氢-3,2-苯并氧氮杂草;2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草;2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并二氮杂草;2,3,4,5-四氢-1,4-苯并硫氮杂草;2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧氮杂草-9-甲腈;2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-6-甲腈;2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-9-甲腈;2-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草;3-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草;4-苄基-9-溴-6-氟-2,3-二氢-1,4-苯并氧氮杂草-5-酮;6-氟-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草;7-氯-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草;7-氟-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草;7-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草;8-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草;9-溴-7-氟-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草盐酸盐;9-氟-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草;及其盐(例如,盐酸盐等)。

在一些实施方案中,用于与化合物1-b酰化的双环胺如在方案2中总结的那样制备,其中Q为羟基(即,-OH)或离去基团(例如,氯化物);V为氢或胺保护基团;Z¹为第一反应性官能团;Z²为第二反应性官能团;且W¹、W²、W³、W⁴、Y、Z、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}和R^{3b}如本文所定义。

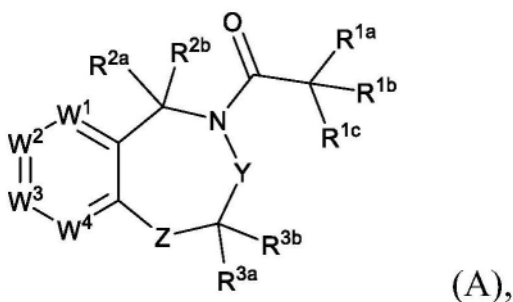
方案2



化合物2-a (例如, Y为 $CR^{4a}R^{4b}$ 的伯胺或仲胺, 或Y为O的羟胺) 可用于酮或醛2-b的还原胺化反应, 以提供胺2-c, 或化合物2-a可用于与化合物2-e酰化以提供酰胺2-f。通常用硼氢化钠、氰基硼氢化钠或其它适合的还原剂进行胺2-c形成的还原胺化。如方案1中所述, 可以用羧酸2-e (其中Q为OH) 或活化的羧酸衍生物2-e (其中Q为离去基团) 进行酰胺2-f形成的酰化步骤。然后, 在有或没有适合的催化剂 (例如乙酸锌、二乙基锌、三(五氟苯基) 硼等) 下, 例如可使用硼烷、氢化锂铝或硅烷试剂 (例如, 二乙基硅烷、1,1,3,3-四甲基二硅氧烷等) 等还原剂将酰胺2-f还原为胺2-g。

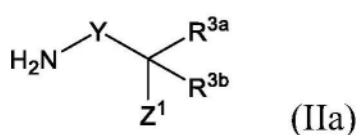
胺2-c和2-g包含互补的反应性基团 Z^1 和 Z^2 , 它们可在环化步骤中反应以提供双环胺2-d和2-h。例如, 醇 Z^1 基团可在碱 (例如氢化钠、二异丙基异丙基酰胺锂等) 存在下与卤化物 Z^2 基团 (例如氯) 反应。本领域技术人员将认识到, 可在环化步骤之前用适合的保护基团 (例如作为甲硅烷基醚, 如TBSO) 保护 Z^1 基团, 以防止不希望的反应。然后可以在与 Z^2 基团反应之前除去保护基团 (例如, 用酸如HCl)。类似地, 如方案1所示, 胺2-a可包含保护基V (例如苄氧基羰基) 以防止在酰化之前发生不希望的反应。保护基V可在被羧酸或其活化的衍生物酰化之前除去 (例如通过氢化)。通过使用本领域已知的常规合成方法 (例如, 通过卤化、还原、氧化、烯化、烷基化等), 在方案2中环化步骤之前或之后, 在 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、Y、 R^{3a} 和 R^{3b} 处安装所需的官能团。

在一些实施方案中, 提供用于制备式A所述的化合物或其盐的方法。

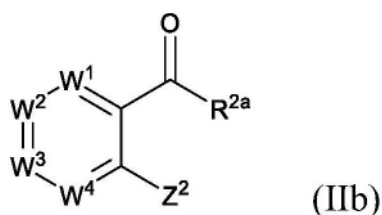


所述方法包括:

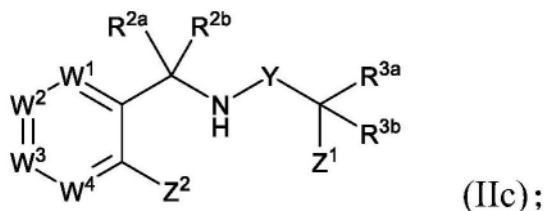
将式IIa所述的化合物



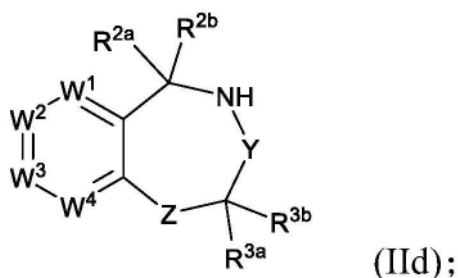
与式IIb所述的化合物,



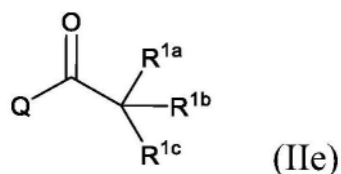
在足以形成式IIc所述的化合物的条件下接触



将式IIc所述的化合物转化为式IIId所述的化合物



和将式IIId所述的化合物与式IIe所述的化合物



在足以形成式A所述的化合物的条件下接触;

其中:

Z¹为任选地经保护的第一反应性基团;

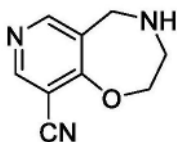
Z²为任选地经保护的第三反应性基团;

Q为-OH或离去基团;和

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、W¹、W²、W³、W⁴、Y和Z如上述所定义。

在一些实施方案中,Z¹为任选地经保护的醇。在一些实施方案中,Z²为卤素。在一些实施方案中,将式IIc所述的化合物转化为式IIId所述的化合物,包括将式IIc所述的化合物与碱(例如,氢化钠、二异丙基酰胺锂、叔丁醇钾、碳酸钾等)接触。本领域技术人员将理解的是,用于制备式A的化合物的方法也可用于制备式B和/或式I的化合物。

本文也提供用于合成激酶抑制剂的中间体,包括如上所述的式IIId的化合物。在一些实施方案中,提供式IIId的化合物,其中W²为N。在一些这类的实施方案中,W¹、W³和W⁴为CR⁷。在一些实施方案中,W²为N,W¹为CH,W³为CH,且W⁴为CR⁷。在一些实施方案中,提供式IIId的化合物,其中W²为N,W¹为CH,W³为CH,且W⁴为C(CN);在一些这类的实施方案中,Y为CH₂且Z为O。在一些实施方案中,式IIId所述的化合物为:



或其盐。在一些实施方案中,所述盐为盐酸盐。在一些实施方案中,所述盐为二盐酸盐。

IV. 药物组合物

本文提供的化合物通常以药物组合物的形式给药。因此,本文也提供含有一种或多种本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、前药或氘代类似物以及一种或多种药学上可接受的媒剂的药物组合物,所述媒剂选自载体、佐剂和赋形剂。适合的药学上可接受的媒剂可包括,例如,惰性固体稀释剂和填充剂、稀释剂(包括无菌水溶液和各种有机溶剂)、渗透促进剂、增溶剂和佐剂。这样的组合物以药学领域众所周知的方式制备。

本公开的药物组合物可特别配制成以固体或液体的形式给药,包括适用于以下途径的那些:口服给药,例如,灌剂(drench)(水溶液或非水溶液或悬浮液)、片剂,例如,旨在通过口腔、舌下和全身吸收,大丸剂、粉剂、颗粒剂、用于舌头的糊剂;肠胃外给药,例如,通过皮下、肌内、静脉内或硬膜外注射,例如无菌溶液或悬浮液或缓释制剂;局部施用,例如以乳膏、软膏或控释贴剂或喷雾形式施用于皮肤;阴道内或直肠内,例如以子宫托、乳膏或泡沫的形式;舌下;眼部;透皮;或鼻,肺以及至其它粘膜表面。

本文所用短语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内适合与人和动物组织接触使用的那些化合物、材料、组合物和/或剂型,其没有过度的毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症,且具有合理的收益/风险比率。

如本文所用的短语“药学上可接受的载体”意指药学上可接受的材料、组合物或媒剂,例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂或溶剂包封材料,涉及将所述主题化合物从身体的一个器官或部位转移或运送到身体的另一个器官或部位。每种载体在与制剂中的其它成分相容且对患者无害的意义上必须是“可接受的”。可用作药学上可接受的载体的物质的一些实例包括:糖,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;表面活性剂,例如聚山梨酯80(即,吐温80);粉状黄芪胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,例如可可脂和栓剂蜡;油,例如花生油、棉籽油、红花油、麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,例如丙二醇;多元醇,例如甘油、山梨糖醇、甘露醇和聚乙二醇;酯类,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热源水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;pH缓冲溶液;聚酯、聚碳酸酯和/或聚酸酐;以及其它在药物制剂中采用的无毒相容性的物质。此类制剂的实例包括但不限于DMSO、10mM DMSO、PBS中的8%羟基丙基- β -环糊精、丙二醇等。例如,在某些实施方案中,本公开所述的化合物可用作在PBS中的8%羟基丙基- β -环糊精中的4mM溶液,用于肠胃外给药。在其他某些实施方案中,本公开所述的化合物可以用作在0.5%的含有0.1%吐温80的CMC水溶液中的悬浮液。

如本文所述,本发明化合物的某些实施方案可包含碱性官能团,例如氨基或甲基氨基(NCH_3),因此能够与药学上可接受的酸形成药学上可接受的盐。在这方面,术语“药学上可接受的盐”是指本公开的化合物的相对无毒的无机和有机酸加成盐。这些盐可在给药

媒剂或剂型制造过程中原位制备,或通过使提纯后的游离碱形式的本公开的化合物与适合的有机或无机酸反应,并在随后的提纯中分离出所形成的盐。代表性的盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、乙酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘甲酸盐、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖醛酸盐和月桂基磺酸盐等。

所述主题化合物的药学上可接受的盐包括该化合物的常规无毒盐或季铵盐,例如,来自无毒有机或无机酸。例如,这种常规的无毒盐包括衍生自无机酸的盐,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等;以及由有机酸制备的盐,例如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、棕榈酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、异硫磺酸等。

在其它情况下,本公开所述的化合物可包含一个或多个酸性官能团,因此能够与药学上可接受的碱形成药学上可接受的盐。在这些情况下,术语“药学上可接受的盐”是指本公开的化合物的相对无毒的无机和有机碱加成盐。这些盐同样可在给药媒剂或剂型制造过程中制备,或通过将提纯后的游离酸形式的化合物与适合的碱(例如,药学上可原位接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐)、与氨或药学上可接受的有机伯、仲或叔胺分别反应来制备。代表性的碱金属或碱土金属盐包括锂、钠、钾、钙、镁和铝的盐等。用于形成碱加成盐的代表性的有机胺盐包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。

组合物中也可以存在润湿剂、乳化剂和润滑剂,例如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和香味剂、防腐剂和抗氧化剂。

药学上可接受的抗氧化剂的例子包括:水溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠等;油溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基苯甲醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 α -生育酚等;以及金属螯合剂,例如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸等。

本公开的制剂包括那些适合口服、鼻、局部(包括口腔和舌下)、直肠、阴道和/或肠胃外给药的制剂。所述制剂可方便地以单位剂型存在,并且可通过药学领域公知的任何方法制备。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主、特定的给药方式而变化。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量通常将是产生治疗作用的化合物的量。通常,该量为活性成分的约1%至约99%,优选约5%至约70%,最优选约10%至约30%。

在某些实施方案中,本公开的制剂包括下述的一种或多种:环糊精、脂质体、胶束形成剂,例如,胆汁酸和聚合物载体,例如,聚酯和聚酸酐;以及本公开的化合物。在某些实施方案中,上述制剂使得本公开的化合物为口服生物有效的。

制备这些制剂或组合物的方法包括使本公开的化合物与载体和任选的一种或多种辅助成分缔合的步骤。通常,通过将本公开的化合物与液体载体或细分的固体载体或两者均匀且紧密地缔合在一起,然后根据需要使产品成型来制备所述制剂。

本公开适合于口服给药的制剂可以是胶囊剂、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂(使用调味基底,通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶)、粉剂、颗粒剂或溶液剂或在水性或非水性液体中的悬浮剂,或作为水包油或油包水液体乳剂或作为酞剂或糖浆剂或糖果锭剂(使用惰性基

底,例如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶)和/或作为洗剂等,每种都包含预定量的本公开的化合物作为有效成分。本公开的化合物也可作为大丸剂、药糖剂或糊剂给药。

在本公开的用于口服给药的固体剂型(胶囊剂、片剂、丸剂、糖衣丸、粉剂、颗粒剂等)中,将有效成分与一种或多种药学上可接受的载体混合,例如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或以下任何一种:填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;粘合剂,例如,羧基甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;保湿剂,例如甘油;崩解剂,例如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;缓溶剂(solution retarding agent),例如链烷烃;吸收促进剂,例如季铵化合物;润湿剂,例如,十六醇、单硬脂酸甘油酯和非离子表面活性剂;吸收剂,例如高岭土和膨润土;润滑剂,如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物;以及着色剂。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,所述药物组合物还可包含缓冲剂。相似类型的固体组合物也可以用作软和硬壳明胶胶囊中的填充剂,其使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。

片剂可以通过压制或模制,任选地与一种或多种辅助成分制成。压制片剂可以使用粘合剂(例如,明胶或羟基丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如,淀粉乙醇酸钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂制备。模制片剂可以在适合的机器中制备,其中将粉状化合物的混合物用惰性液体稀释剂润湿。

本公开的药物组合物的片剂和其它固体剂型,例如糖衣丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂,可选择性地刻痕或制备有包衣和衣壳,例如肠溶衣和药物配制领域众所周知的其它包衣。例如,为了提供其中的活性成分的缓慢或控制释放,它们也可配制为使用不同比例的羟基丙基甲基纤维素(以提供所需的释放特性)、其它聚合物基质、脂质体和/或微球。它们可配制用于快速释放,例如,冷冻干燥。例如,它们可通过保留细菌的过滤器过滤或通过以无菌固体组合物的形式掺入灭菌剂进行灭菌,所述无菌固体组合物可在使用前立即溶于无菌水或一些其它无菌注射介质。这些组合物还可任选地包含遮光剂,并且可为它们仅或优先地在胃肠道的某些部分中任选地以延迟的方式释放活性成分的组合物。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。所述活性成分也可以为微囊化形式,如果适当,含有一种或多种上述赋形剂。

用于本公开所述化合物的口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液剂、悬浮液、糖浆剂和酏剂。除活性成分外,液体剂型还可包含本领域常用的惰性稀释剂,例如,水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂,例如,乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(尤其是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯及其混合物。

除惰性稀释剂外,口服组合物还可包括佐剂例如润湿剂、乳化和悬浮剂、甜味剂、调味剂、着色剂、香味剂和防腐剂。

除了活性化合物之外,悬浮液还可包含悬浮剂,例如,乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烷山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂-琼脂和黄芪胶及其混合物。

用于直肠或阴道给药的本公开的药物组合物的制剂可以作为栓剂存在,可通过将一种或多种本公开的化合物与一种或多种适合的无刺激性的赋形剂或载体混合来制备,该

赋形剂或载体包括：例如，可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸盐，其在室温下为固体，但在体温下为液体，因此会在直肠或阴道腔内融化并释放出活性化合物。

适用于阴道给药的本公开制剂也包括阴道栓、棉塞、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾制剂，其含有本领域已知的适当的载体。

用于本公开的化合物的局部或透皮给药的剂型包括粉剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、溶液剂、贴剂和吸入剂。所述活性化合物可在无菌条件下与药学上可接受的载体以及可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

除了本公开的活性化合物之外，软膏剂、糊剂、乳膏和凝胶还可包含赋形剂，例如动植物脂肪、油、蜡、链烷烃、淀粉、黄芪胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或其混合物。

除本公开的化合物外，粉剂和喷雾剂还可包含赋形剂，例如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷雾剂还可以包含常规推进剂，例如氯氟烃和挥发性未经取代的烃，例如丁烷和丙烷。

透皮贴剂具有附加的优势，可控制本公开化合物向身体的递送。将化合物溶解或分散在适当的介质中可以制成这种剂型。吸收促进剂也可用于增加化合物穿过皮肤的流通。提供速率控制膜或将化合物分散在聚合物基质或凝胶中可以控制这种流通的速率。

眼科制剂、眼药膏、粉末、溶液等也被认为在本公开的范围內。

适合于肠胃外给药的本公开的药物组合物包含一种或多种本公开的化合物与一种或多种药学上可接受的无菌等渗水溶液或非水溶液、分散液、悬浮液或乳液或无菌粉剂的组合，其可刚好在使用前重构成无菌注射溶液或分散液，其可包含糖、醇、抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质，或悬浮剂或增稠剂。

适合的可用于本公开的药物组合物中的水性和非水性载体的实例，包括水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇、聚乙二醇等）及其适合混合物、植物油，例如橄榄油和可注射的有机酯，例如油酸乙酯。例如，可以通过使用包衣材料（例如卵磷脂），通过在分散液的情况下保持所需的粒径以及通过使用表面活性剂来保持适当的流动性。

这些组合物还可包含佐剂例如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂。可通过加入各种抗菌和抗真菌剂，例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯基山梨酸等来确保防止微生物对所述主题化合物的作用。还可能包括等渗剂，例如糖、氯化钠等加入组合物中。另外，可通过包含延迟吸收的试剂例如单硬脂酸铝和明胶来延长可注射药物形式的吸收。

在某些情况下，为了延长药物的作用，需要减慢皮下或肌肉注射药物的吸收。这可以通过使用水溶性差的结晶或无定形物质的液体悬浮液来实现。然后，药物的吸收速率取决于其溶解速率，而溶解速率又取决于晶体的大小和晶体形式。或者，通过将药物溶解或悬浮在油性媒剂中来实现肠胃外给药形式药物的延迟吸收。

可注射的储存形式是通过在可生物降解的聚合物（例如聚丙交酯-聚乙交酯）中形成所述主题化合物的微胶囊化基质而制成的。根据药物与聚合物的比例和所用特定聚合物的性质，可控制药物的释放速率。其它可生物降解的聚合物的实例包括聚（原酸酯）和聚（酸酐）。还可通过将药物截留在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备储存的可注射制剂。

V. 治疗方法

在其它实施方案中,本文提供治疗受体-相互作用蛋白激酶1-介导的疾病或病症的方法。所述方法包括向有此需要的受试者给药治疗有效量的如本文所描述的化合物或药物组合物。在一些实施方案中,所述受体-相互作用蛋白激酶1-介导的疾病或病症为创伤、缺血、中风、心肌梗死、感染、高歇病、克拉伯病、败血症、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化、亨廷顿舞蹈病、人类免疫缺陷病毒伴发的痴呆、视网膜退行性疾病、青光眼、年龄相关性黄斑变性、类风湿性关节炎、银屑病、银屑病性关节炎或炎性肠病。

如本文所用,术语“创伤”是指由暴力、事故、骨折等引起的对身体的任何物理损害。术语“缺血”是指通常由于动脉血液供应阻塞而以低氧状态或血液供应不足导致组织缺氧为特征的心血管疾病。术语“中风”是指由脑中的血块或出血引起的心血管疾病,最常见的是由血块阻塞血管引起的脑中血流的中断引起的,并且在本公开的某些实施方案中,术语“中风”是指缺血性中风或出血性中风。术语“心肌梗塞”是指以血液供应受阻引起的局部坏死为特征的心血管疾病。

本文描述的方法可以应用于体内或离体的细胞群体。“体内”是指在活的个体内,例如在动物或人类内。在上下文中,本文所述的方法可以在个体中治疗性地使用。“离体”是指在活的个体之外。离体细胞群的例子包括体外细胞培养物和生物样品,其包括从个体获得的液体或组织样品。这样的样品可通过本领域众所周知的方法获得。示例性的生物流体样品包括血液、脑脊髓液、尿液和唾液。在该背景下,本文所描述的化合物和组合物可用于多种目的,包括治疗和实验目的。例如,对于给定的适应症、细胞类型、个体和其它参数,本文所描述的化合物和组合物可离体用于确定本发明化合物的最佳给药方案和/或剂量。从这种使用中收集的信息可用于实验目的或在临床中用于设置体内治疗方案。下文描述了本文所描述的化合物和组合物可适用的其它离体用途,或者对本领域技术人员而言将变得显而易见。可对所选择的化合物进一步表征,以检查人类或非人类受试者的安全性或耐受剂量。可使用本领域技术人员公知的方法检查这些性质。

用敲除动物模型和Necrostatin 1(一种受体-相互作用蛋白激酶1抑制剂)进行的实验已证明受体-相互作用蛋白激酶1抑制对保护组织免受炎性肠病(例如,溃疡性结肠炎和克罗恩氏病)、银屑病、视网膜脱离诱导的感光细胞坏死、视网膜色素变性、雨蛙素(cerulein)诱导的急性胰腺炎和败血症/全身性炎症反应综合征(SIRS)有效,以及缓解缺血性脑损伤、视网膜缺血/再灌注损伤、亨廷顿舞蹈病、肾脏缺血再灌注损伤、顺铂诱导的肾脏伤害、创伤性脑损伤、血液和实体器官恶性肿瘤、细菌感染和病毒感染(例如结核和流感)以及溶酶体贮积病有效。因此,本公开所述的受体-相互作用蛋白激酶1抑制剂对治疗由受体-相互作用蛋白激酶1介导的疾病和病况有效,包括但不限于炎性疾病或病症、坏死细胞疾病、神经退行性疾病、中枢神经系统(CNS)疾病、眼疾、感染和恶性肿瘤。在某些实施方案中,对患有任何规定的疾病或病况的患者,本文所描述的受体-相互作用蛋白激酶1抑制剂可抑制炎症、保护组织或细胞免受损伤或不希望的细胞死亡(例如坏死或凋亡)、改善症状并改善免疫应答或神经元功能。此外,该化合物可适合用于治疗免疫介导的疾病,例如但不限于过敏性疾病、自身免疫性疾病和预防移植排斥。

本文提供用于药物的化合物和组合物。在某些实施方案中,所述化合物和组合物用于治疗受体-相互作用蛋白激酶1-介导的疾病或病症中。本文也提供治疗受体-相互作用蛋白激酶1-介导的疾病或病症的方法,其包括向有此需要的受试者给药治疗有效量的本文

所描述的化合物或药物组合物。在某些实施方案中,所述疾病或病症为与A20 SNP相关的炎性疾病。

以下描述多种具体的疾病和病症。在某些实施方案中,所述疾病或病症为坏死性小肠结肠炎、结节状硬化症、低 α -脂蛋白血症、Wohlman综合征、炎性肠病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、银屑病、视网膜脱离、视网膜色素变性、黄斑变性、胰腺炎(例如,急性胰腺炎)、过敏性皮炎、类风湿性关节炎、脊柱关节炎、痛风、SoJIA、全身性红斑狼疮、干燥综合征、全身性硬皮病、抗磷脂综合征、血管炎、骨关节炎、非酒精性脂肪肝、酒精性脂肪肝、自身免疫性肝炎、自身免疫性肝胆疾病、原发性硬化性胆管炎、肾炎、腹腔疾病、自身免疫性ITP、移植排斥、实体器官缺血再灌注损伤、败血症、全身性炎症反应综合征、脑血管意外、心肌梗塞、亨廷顿舞蹈病、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、过敏性疾病、哮喘、过敏性皮炎、多发性硬化症、I型糖尿病、韦格纳氏肉芽肿病、肺结节病、白塞氏病、白细胞介素-1转化酶相关性发热综合征(interleukin-1converting enzyme associated fever syndrome)、慢性阻塞性肺病、肿瘤坏死因子受体相关的周期性综合征、牙周炎、细菌感染、葡萄球菌感染、分枝杆菌感染、视网膜色素变性、流行性感、移植排斥、烧伤或缺氧。在某些实施方案中,所述疾病或病症为创伤、缺血、中风、心肌梗死、感染、溶酶体贮积病、尼曼匹克病、高歇病、克拉伯病、败血症、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化(ALS/Lou Gehrig疾病)、亨廷顿舞蹈病、人类免疫缺陷病毒伴发的痴呆、脑病、视网膜退行性疾病、青光眼、年龄相关性黄斑变性、类风湿性关节炎、银屑病、银屑病性关节炎或炎性肠病。在某些实施方案中,所述疾病或病症为阿尔茨海默氏病、ALS、弗里德赖希共济失调症、亨廷顿舞蹈病、路易体疾病、帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病、多发性硬化症、糖尿病性神经病、聚谷氨酰胺(polyQ)疾病、中风、Fahr病、门克斯病(Menke's disease)、威尔逊氏病、脑缺血、溶酶体贮积病或朊病毒症。在某些实施方案中,所述疾病为ALS。在某些实施方案中,所述疾病为阿尔茨海默氏病。在某些实施方案中,所述疾病为溶酶体贮积病。在某些实施方案中,所述疾病为帕金森氏病。在某些实施方案中,所述病症为器官的缺血性疾病,包括但不限于脑、心脏、肾脏和肝脏。在一些不同的实施方案中,所述病症为眼部病症,例如视网膜退行性疾病、青光眼或年龄相关性黄斑变性。在一些不同的实施方案中,所述病症为中枢神经系统(CNS)病症。

在某些实施方案中,所述化合物和组合物对治疗银屑病有用。

在某些实施方案中,所述病症为肠的炎性疾病,例如克罗恩氏病或溃疡性结肠炎(两者通常一起被称为炎性肠病)。在某些实施方案中,所述哺乳动物是灵长类、犬科或猫科受试者。在某些实施方案中,所述哺乳动物为人类受试者。尽管不希望受到理论的束缚,据信,通过本公开所述的化合物对受体相互作用蛋白激酶1的抑制至少部分是其抗炎活性的原因。因此,本公开的实施方案也包括用于在体外或在有此需要的受试者中抑制受体相互作用蛋白激酶1的方法,所述方法包括将受体相互作用蛋白激酶1与本文公开的化合物接触。在这些实施方案的一些中,抑制受体相互作用蛋白激酶1有效地阻止(部分或完全)炎性介质(例如TNF和/或IL6)的释放。

在某些实施方案中,提供治疗类风湿性关节炎、全身性发作的幼年特发性关节炎(SoJIA)、脊柱关节炎、骨关节炎、银屑病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎或多发性硬化症的方法,其包括向有此需要的受试者给药治疗有效量的如本文所提供的化合物。在某些实施方案中,提供治疗自身免疫性肝炎、动脉粥样硬化、嗜中性皮肤病或由A20、NEMO和/或LUBAC突

变引起的罕见病的方法,包括向有此需要的受试者给药治疗有效量的如本文所提供的化合物。在某些实施方案中,所述化合物具有式I(或任何本文所描述的式或其互变异构体),其中A为三唑。在某些实施方案中,所述化合物具有式V或Va。在某些实施方案中,所述方法包括给药化合物42或其互变异构体。

炎性疾病或病症

本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂可用于治疗炎性疾病和病症。炎性疾病和病症通常在结缔组织中表现出高水平的炎症或这些组织的变性。

炎性疾病和病症的非限制性实例包括阿尔茨海默氏病、强直性脊柱炎、关节炎(包括骨关节炎、类风湿性关节炎(RA))、银屑病、哮喘、动脉粥样硬化、克罗恩氏病、结肠炎、皮炎、憩室炎、纤维肌痛、肝炎、肠道易激综合症(IRS)、炎性肠病(IRD)、全身性红斑狼疮(SLE)、肾炎、帕金森氏病和溃疡性结肠炎。在某些实施方案中,本公开所述的化合物和组合物对治疗自身免疫性病症有用,例如类风湿性关节炎、银屑病、银屑病性关节炎、脑炎、同种异体移植排斥、自身免疫性甲状腺病(例如格雷夫斯病和桥本甲状腺炎)、自身免疫性葡萄膜视网膜炎、巨细胞动脉炎、炎性肠病(包括克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、局限性肠炎、肉芽肿性肠炎、回肠末端炎、局限性回肠炎和末端回肠炎)、胰岛素依赖型糖尿病、多发性硬化症、恶性贫血、结节病、硬皮病和全身性红斑狼疮。在一个实施方案中,本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂对治疗自身免疫性脑炎有用。

在某些实施方案中,所述化合物和组合物对治疗类风湿性关节炎(RA)有用。在某些实施方案中,所述化合物和组合物对治疗溃疡性结肠炎有用。在某些实施方案中,所述化合物和组合物对治疗银屑病有用。

在某些实施方案中,所述病症为肠的炎性疾病,例如克罗恩氏病或溃疡性结肠炎(两者通常一起被称为炎性肠病)。在某些实施方案中,所述哺乳动物是灵长类、犬科或猫科受试者。在某些实施方案中,所述哺乳动物为人类受试者。尽管不希望受到理论的束缚,据信,通过本公开所述的化合物对受体相互作用蛋白激酶1的抑制至少部分是其抗炎活性的原因。因此,本公开的实施方案也包括用于在体外或在有此需要的受试者中抑制受体相互作用蛋白激酶1的方法,所述方法包括将受体相互作用蛋白激酶1与本文公开的化合物接触。在这些实施方案的一些中,抑制受体相互作用蛋白激酶1有效地阻止(部分或完全)炎性介质(例如TNF和/或IL6)的释放。

坏死性细胞疾病

本文所描述的化合物可用于治疗由细胞坏死引起或与其相关的疾病/病症。特别地,本公开提供预防或治疗哺乳动物中与细胞坏死相关的病症的方法,其包括向所述哺乳动物给药治疗有效量的本文所述的化合物或组合物的步骤。术语“坏死性细胞疾病”是指与细胞坏死相关的疾病或由其引起的疾病,例如创伤、缺血、中风、心肌梗死、感染、高歇病、克拉伯病、败血症、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化、亨廷顿舞蹈病、人类免疫缺陷病毒伴发的痴呆、视网膜退行性疾病、青光眼、年龄相关性黄斑变性、类风湿性关节炎、银屑病、银屑病性关节炎或炎性肠病。

所述坏死性细胞疾病可为急性疾病,例如创伤、缺血、中风、心肌梗死、炭疽致死毒素引起的感染性休克、败血症、LPS诱导的细胞死亡和导致免疫缺陷的HIV诱导的T-细胞死亡。在某些实施方案中,所述病症为器官的缺血性疾病,该器官包括但不限于脑、心脏、肾脏和

肝脏。

所述坏死性细胞疾病也包括慢性神经退行性疾病,例如帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化、阿尔茨海默氏病、传染性脑病、痴呆例如人类免疫缺陷病毒伴发的痴呆。

在一些不同的实施方案中,所述病症为眼部病症,例如视网膜退行性疾病、青光眼或年龄相关性黄斑变性。在一些不同的实施方案中,所述病症为中枢神经系统(CNS)病症。

神经退行性疾病和CNS疾病

本文所描述的受体-相互作用蛋白激酶1抑制剂也可用于治疗神经退行性疾病。神经退行性疾病可以影响身体的许多活动,例如平衡、运动、说话、呼吸和心脏功能。神经退行性疾病可为遗传性疾病,也可以是医学疾病引起的,例如酒精中毒、肿瘤、中风、毒素、化学物质和病毒。

神经退行性疾病的非限制性实例包括阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、弗里德赖希共济失调症、亨廷顿舞蹈病、路易体疾病、帕金森氏病和脊髓性肌肉萎缩症。在某些实施方案中,神经退行性疾病和CNS疾病包括尼曼匹克病、C1型(NPC1)、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、弗里德赖希共济失调症、亨廷顿舞蹈病、路易体疾病、帕金森氏病和脊髓性肌肉萎缩症。

在某些实施方案中,本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂可用于通过抑制引起神经元缺失的坏死性凋亡而治疗NPC1。在某些实施方案中,本公开所述的化合物和组合物对治疗阿尔茨海默氏病有用。在某些实施方案中,本公开所述的化合物和组合物对治疗帕金森氏病有用。在某些实施方案中,本公开所述的化合物和组合物对治疗肌萎缩性侧索硬化(ALS)有用。

更一般而言,本文所描述的受体-相互作用蛋白激酶1抑制剂可用于保持神经元活力,并促进中枢神经系统(CNS)内的轴突生长和神经功能。因此,通过保持神经元的活力和/或促进轴突再生和/或神经功能,该化合物可用于减少或甚至逆转与CNS疾病或病症相关的认知、运动和感觉功能的丧失。

本文所描述的受体-相互作用蛋白激酶1抑制剂可用于促进CNS神经元(例如CNS感觉神经元、运动神经元、皮质神经元、小脑神经元、海马神经元和中脑神经元)中轴突再生的方法中。本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂可用于在损伤CNS神经元后促进神经功能或保持活力的方法中。在另一个实施方案中,这些化合物可用于促进在CNS疾病或病症中退化的CNS神经元中轴突的再生。RIP受体-相互作用蛋白激酶1抑制剂可通过任何常规方式给药,例如局部给药至神经元或在重新植入之前离体应用。

因此,在一个方面,本公开提供在有此需要的受试者中治疗CNS病症的方法,其中CNS病症的症状是CNS神经元内的轴突变性或损伤。所述方法包括向所述受试者给药有效量的本文所描述的化合物或组合物,从而促进CNS神经元中受CNS病症影响的轴突的再生。给药后,可测量神经功能,例如,作为轴突再生的指示。还考虑到的是,在给药化合物或组合物之后,相对于给药之前的神经元功能,CNS神经元的神经元功能得以保持或改善。

CNS疾病或病症的非限制性实例包括脑损伤、脊髓损伤、痴呆、中风、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化(ALS/Lou Gehrig疾病)、帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病、多发性硬化症、糖尿病性神经病、聚谷氨酰胺(polyQ)疾病、中风、Fahr病、门克斯病、威尔逊氏病、脑缺血和

朊病毒症。

在示例性的实施方案中,所述CNS病症为脑损伤或脊髓损伤。

本文也提供在CNS中促进神经元存活和轴突再生的方法。以受损的或失败的轴突生长或轴突变性为特征的CNS病症可由CNS神经元损伤(例如,创伤、手术、神经压迫、神经挫伤、神经横断、神经毒性或对大脑或脊髓的其它物理损伤)或神经退行性CNS疾病导致,其中所述病症的症状是轴突变性(例如,阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化(ALS/Lou Gehrig疾病)、帕金森氏病、多发性硬化症、糖尿病性神经病、聚谷氨酰胺(polyQ)疾病、中风、Fahr病、门克斯病、威尔逊氏病、脑缺血、朊病毒症(例如,克罗伊茨费尔特-雅各布病)。在某些实施方案中,所述CNS病症为脑损伤(例如,创伤性脑损伤)或脊髓损伤(例如,慢性、急性或创伤性脊髓损伤)。在某些实施方案中,所述CNS病症影响受试者的基本生命功能,例如呼吸、心跳和血压,例如,脑干受伤或动脉瘤。

在某些实施方案中,所述CNS疾病或病症影响受试者的认知能力。在某些实施方案中,所述CNS疾病或病症影响受试者的行动和/或力量。在某些实施方案中,所述CNS疾病或病症影响受试者的协调。

在某些实施方案中,所述CNS病症影响受试者的认知能力,例如,对大脑皮层的脑损伤或神经退行性CNS病症,例如,阿尔茨海默氏病、额颞叶痴呆、路易体痴呆、皮质基底节变性、进行性核上性麻痹和朊病毒症。

在某些实施方案中,所述CNS病症影响受试者的行动和/或力量,例如对脑部或脊髓的损伤或神经退行性CNS病症,例如帕金森氏病、额颞叶痴呆、路易体痴呆、皮质基底节变性、进行性核上性麻痹、亨廷顿舞蹈病、多系统萎缩症、肌萎缩性侧索硬化和遗传性痉挛性轻瘫。

在某些实施方案中,所述CNS病症影响受试者的协调,例如对小脑的脑损伤或神经退行性CNS病症,例如脊髓小脑萎缩、弗里德赖希共济失调症和朊病毒症。

在各个前述的方法中,所述CNS病症包括但不限于脑损伤、脊髓损伤、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化(ALS/Lou Gehrig疾病)、帕金森氏病、多发性硬化症、糖尿病性神经病、聚谷氨酰胺(polyQ)疾病、中风、Fahr病、门克斯病、威尔逊氏病、脑缺血、朊病毒症(例如,克罗伊茨费尔特-雅各布病)、痴呆(例如,额颞叶痴呆、路易体痴呆)、皮质基底节变性、进行性核上性麻痹、多系统萎缩症、遗传性痉挛性截瘫和脊髓小脑萎缩。

神经退行性疾病的非限制性实例包括阿尔茨海默氏病、溶酶体贮积病、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、弗里德赖希共济失调症、亨廷顿舞蹈病、路易体疾病、帕金森氏病和脊髓性肌肉萎缩症。

在某些实施方案中,本公开所述的化合物和组合物治疗阿尔茨海默氏病有用。在某些实施方案中,本公开所述的化合物和组合物治疗帕金森氏病有用。在某些实施方案中,本公开所述的化合物和组合物治疗肌萎缩性侧索硬化(ALS)有用。在某些实施方案中,本公开所述的化合物和组合物治疗溶酶体贮积病有用。

在某些实施方案中,所述病症为脑部病症,例如,但不限于阿尔茨海默氏病、ALS、额颞叶痴呆、血管性痴呆、亨廷顿舞蹈病、帕金森氏病、路易体痴呆、进行性核上性麻痹、多发性硬化症、视神经脊髓炎、缺血性脑损伤(中风)、缺氧性脑损伤、创伤性脑损伤、脊髓损伤、败血症引发的脑损伤、CNS感染、CNS脓肿、多形性胶质母细胞瘤、癫痫、神经性疼痛、重度

抑郁、双相抑郁、精神分裂症、自闭症、尼曼匹克病、神经-白塞氏病。

在某些实施方案中,提供治疗CNS疾病或病症的方法,其包括向有此需要的受试者给药治疗有效量的如本文所提供的化合物。在某些实施方案中,所述疾病或病症为阿尔茨海默氏病或肌萎缩性侧索硬化(ALS)。在某些实施方案中,所述化合物具有式I(或任何本文所描述的式),其中A不为三唑。在某些实施方案中,所述化合物具有式VI。

眼部病况

本文所描述的受体-相互作用蛋白激酶1抑制剂也可用于治疗眼部病况,例如用于降低或阻止感光细胞或视网膜色素上皮细胞活力的损失。

在某些实施方案中,本公开提供保持具有眼部病况的受试者的眼睛的视觉功能的方法,其中眼部病况的症状为具有病况的眼睛的视网膜中感光细胞活力的损失。所述方法包括向所述受试者的眼部给药有效量的本文所述的化合物或组合物,从而保持置于眼睛的视网膜内的感光细胞的活力。给药后,相对于给药前的眼睛的视觉功能,眼睛的视觉功能(例如,视敏度)可被保持或改善。

眼部病况可为年龄相关性黄斑变性(AMD)、色素性视网膜炎(RP)、黄斑水肿、糖尿病视网膜病变、中心性网状脉络膜营养不良、BEST疾病、成人玻璃状疾病、模式性营养不良(pattern dystrophy)、近视性变性、中心性浆液性脉络膜视网膜病变、Stargardt病、锥体杆体营养不良、北卡罗来纳州营养不良(North Carolina dystrophy)、感染性视网膜炎、炎性视网膜炎、葡萄膜炎、毒性视网膜炎或光致毒性。AMD可为AMD的新生血管形式或干燥形式。视网膜脱离可以是孔源性、浆液性或牵引性视网膜脱离。在某些实施方案中,眼部病况可能是地图样萎缩、青光眼或另一种缺血性眼部疾病。

在某些实施方案中,本发明提供通过给药本发明的化合物来保持患有眼部病况的受试者的视网膜内的视网膜色素上皮(RPE)细胞的活力的方法。受治疗的受试者可具有患有病况的眼睛的视网膜中的视网膜色素上皮细胞的损失,且眼部病况可为年龄相关性黄斑变性(AMD)、BEST疾病、近视性变性、Stargardt病、葡萄膜炎、成年黄斑部营养不良(adult foveomacular dystrophy)、黄点状眼底、多发性一过性白点综合征、蛇形脉络膜病变、急性多灶性后路乳突上皮病(acute multifocal posterior placoid epitheliopathy)(AMPPE)或其它葡萄膜炎病症。在某些实施方案中,所述方法包括向所述受试者的眼部给药有效量的本文所述的化合物或组合物,从而保持视网膜色素上皮细胞的活力。

在另一个实施方案中提供的是保持置于受试者视网膜内的感光细胞活力的方法,所述受试者患有年龄相关性黄斑变性(AMD)、色素性视网膜炎(RP)、黄斑水肿、糖尿病视网膜病变、中心性网状脉络膜营养不良、BEST疾病、成人玻璃状疾病、模式性营养不良、近视性变性、中心性浆液性脉络膜视网膜病变、Stargardt病、锥体杆体营养不良、北卡罗来纳州营养不良、感染性视网膜炎、炎性视网膜炎、葡萄膜炎、毒性视网膜炎或光致毒性。因此,在某些实施方案中,所述方法包括向眼部给药有效量的本文所述的化合物或组合物,从而保持置于患有病况的受试者视网膜内的感光细胞的活力。

在另一个实施方案中提供的是在视网膜脱离后保持置于哺乳动物眼部视网膜内的感光细胞活力的方法。所述视网膜脱离可为孔源性视网膜脱离、牵引性视网膜脱离或浆液性视网膜脱离。在其它实施方案中,所述视网膜脱离可由视网膜撕裂、视网膜母细胞瘤、黑素瘤或其它癌症、糖尿病性视网膜病、葡萄膜炎、脉络膜新生血管、视网膜缺血、病理性近

视或创伤导致。在某些实施方案中,所述方法包括将本文所述的化合物或组合物给药至其中视网膜区域已脱离的眼部,所述化合物或组合物的量足以保持置于脱离的视网膜区域内的感光细胞的活力。

在另一个实施方案中提供的是保持受试者眼部的视觉功能的方法,所述受试者患有年龄相关性黄斑变性(AMD)、色素性视网膜炎(RP)、黄斑水肿、中心性网状脉络膜营养不良、视网膜脱离、糖尿病视网膜病变、BEST疾病、成人玻璃状疾病、模式性营养不良、近视性变性、中心性浆液性脉络膜视网膜病变、Stargardt病、锥体杆体营养不良、北卡罗来纳州营养不良、感染性视网膜炎、炎性视网膜炎、葡萄膜炎、毒性视网膜炎或光致毒性,其中眼部病况的症状为眼部的视网膜中感光细胞活力的损失,其中所述方法包括将本文所述的化合物或组合物给予所述受试者来治疗所述受试者。

在另一个方面,本公开提供保持患有眼部病况的受试者的眼部的视觉功能的方法,其中眼部病况的症状为眼部的视网膜中的感光细胞活力和/或RPE活力的损失,其中所述方法包括将本文所述的化合物或组合物给予所述受试者来治疗所述受试者。

在某些实施方案中,提供保持患有眼部病况的受试者的眼部的视觉功能的方法,其中眼部病况的症状为患有所述病况的眼部的视网膜中的视网膜神经节细胞活力的损失。所述方法包括向所述受试者的眼部给药有效量的化合物或组合物,从而保持置于眼部的视网膜内的视网膜神经节细胞的活力。给药化合物或组合物后,相对于给药前的眼部的视觉功能,眼部的视觉功能可被保持或改善。此外,在给药之后,保持的视网膜神经节细胞能够支持轴突再生。

与眼部病况相关的症状的非限制性实例包括眼部的视网膜中的视网膜神经节细胞活力的损失、青光眼、视神经损伤、视神经炎、视神经病、糖尿病视网膜病变、视网膜中央动脉阻塞和视网膜中央静脉阻塞。

本文所描述的化合物还可用于治疗视神经病,例如缺血性视神经病(例如,动脉或非动脉性前部缺血性神经病和后部缺血性视神经病)、压迫性视神经病、浸润性视神经病、创伤性视神经病、线粒体视神经病(例如,莱伯氏视神经病)、营养性视神经病、中毒性视神经病和遗传性视神经病(例如,莱伯氏视神经病、显性视神经萎缩、贝尔综合症)。

本文也公开保持受试者的眼部的视觉功能的方法,所述受试者患有青光眼、视神经损伤、视神经病、糖尿病视网膜病变、视网膜中央动脉阻塞或视网膜中央静脉阻塞。所述方法包括向所述受试者的眼部给药有效量的本文所述的化合物或组合物,从而保持置于眼部的视网膜内视网膜神经节细胞的活力和眼部的视觉功能。

在另一个方面,本文公开了保持置于哺乳动物眼部的视网膜内视网膜神经节细胞的活力的方法,该眼部受以下的影响,例如,青光眼、视神经损伤、视神经炎、视神经病、糖尿病视网膜病变、视网膜中央动脉阻塞和视网膜中央静脉阻塞。该方法包括以足以保持置于受影响的视网膜区域内的视网膜神经节细胞的活力的量向其中视网膜区域已受到影响的眼部给药本文所述的化合物或组合物。保持的视网膜神经节细胞能够支持轴突再生。

还公开了用于在患有眼部病况的受试者的眼部中促进轴突再生的方法,其中眼部病况的症状为患有该病况的眼部的视网膜中的视网膜神经节细胞活力的损失。所述方法包括向所述受试者的眼部给药有效量的本文所述的化合物或组合物,从而促进眼部的视网膜内的视网膜神经节细胞的轴突再生。

在每个前述实施方案中,应理解的是,本文所述的方法和组合物可用于在治疗包括但不限于以下潜在病症期间保持视网膜神经节细胞的活力和/或促进其轴突再生:青光眼、视神经损伤、视神经炎、视神经病、糖尿病视网膜病变、视网膜中央动脉阻塞和视网膜中央静脉阻塞。

组织损伤或损坏

本文所述化合物抑制炎症和细胞死亡的能力使其适合于减轻组织损伤或损坏。组织损伤或损坏可能是任何上述疾病或病况的结果。例如,所述化合物可用于改善缺血性或创伤性脑损伤后的脑组织损伤或损坏,或用于改善心肌梗塞后的心脏组织损伤或损坏,或用于改善与亨廷顿舞蹈病、阿尔茨海默氏病或帕金森氏病相关的脑组织损伤或损坏,或用于改善与非酒精性脂肪肝、酒精性脂肪肝、自身免疫性肝炎、自身免疫性肝胆疾病或原发性硬化性胆管炎相关的肝组织损伤或损坏,或用于改善与过量使用对乙酰氨基酚相关的肝组织损伤或损坏,或用于改善肾移植后或给药肾毒性药物或物质后的肾组织损伤或损坏。在某些实施方案中,例如,所述化合物可用于在肺损伤或损坏后改善脑组织损伤或损坏。

脑损伤或损坏的非限制性实例包括中风(例如,出血性和非出血性)、创伤性脑损伤(TBI)、脑出血、蛛网膜下腔出血、脑动脉畸形继发的颅内出血、脑梗死、围产期脑损伤、非创伤性脑损伤、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化、脑出血、脑感染、脑肿瘤、亚临床脑损伤、脊髓损伤、缺氧缺血性脑损伤、局灶性脑缺血、全脑缺血和缺氧性缺氧。

在一个实施方案中,本公开所述的化合物和组合物可用于治疗腹膜组织损伤。腹膜组织损伤的非限制性实例包括腹膜恶化、腹膜硬化和腹膜癌。例如,本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂可用于治疗由腹膜透析液(PDF)和PD相关的副作用引起的腹膜损伤。

肝损伤和疾病

在一个实施方案中,本公开所述的化合物和组合物可用于治疗肝损伤和疾病。肝损伤或损坏的非限制性实例不仅包括由于某种因素引起的损伤引起的肝实质细胞的变性或坏死,还包括由于对损伤的生物学反应引起的不良现象,例如活动、浸润、可扑弗氏细胞、白细胞等的活化、肝组织的纤维化等,这些反应可单独发生或组合发生。在某些实施方案中,本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂可通过抑制肝细胞受体相互作用蛋白激酶1活性-依赖性凋亡和肝癌用于治疗脂肪性肝炎和肝细胞癌。在一个实施方案中,本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂可用于治疗酒精性肝炎、自身免疫性肝炎、暴发性肝衰竭、急性胆汁淤积和肝损伤。

肾脏损伤与疾病

在一个实施方案中,本公开所述的化合物和组合物可用于治疗肾脏损伤与疾病。肾脏疾病的非限制性实例包括慢性肾脏疾病(CKD)(例如,肾小球疾病、肾小管间质疾病、阻塞、多囊肾疾病)、急性肾损伤(AKI)、糖尿病性肾病、纤维化、肾小球肾炎、局灶性肾小球硬化、免疫复合物肾病、结晶性肾病或狼疮性肾炎。肾脏疾病可由药物引起的肾损伤或肾移植排斥反应引起。肾脏疾病的特征可为肾病综合征或肾功能不全。在一个实施方案中,本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂可用于通过抑制肾脏疾病中的细胞死亡途径来治疗肾脏疾病(例如,AKI)。在一个实施方案中,本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂可用于通过抑制受体相互作用蛋白激酶3-MLKL介导的坏死性凋亡来治疗患有肾结石的患者,并预

防晶体诱导的细胞毒性和急性肾损伤。

皮肤疾病

在一个实施方案中,本公开所述的化合物和组合物可用于治疗真皮(或皮肤)疾病,包括但不限于,炎性皮肤病或嗜中性皮肤病。

恶性肿瘤

在一个实施方案中,本公开所述的化合物和组合物对治疗恶性肿瘤/癌症有用,例如癌瘤、肉瘤、黑色素瘤、淋巴瘤或白血病。通过本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂适当治疗的恶性肿瘤的非限制性实例包括肺癌(例如非小细胞肺癌、小细胞肺癌)、肝细胞癌、黑色素瘤、胰腺癌、泌尿癌、膀胱癌、结肠直肠癌、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肾癌、甲状腺癌、胆囊癌、腹膜癌、卵巢癌、宫颈癌、胃癌、子宫内膜癌、食道癌、头颈癌、神经内分泌癌、CNS癌、脑肿瘤(例如,神经胶质瘤、间变型少突胶质细胞瘤、成年胶质母细胞瘤和成年间变型星形细胞瘤)、骨癌、软组织肉瘤、视网膜母细胞瘤、神经母细胞瘤、腹腔积液、恶性胸膜积液、间皮瘤、威尔姆氏瘤、滋养层肿瘤、血管外皮细胞瘤、卡波西肉瘤、粘液样癌、圆形细胞癌、鳞状细胞癌、食道鳞状细胞癌、口腔癌、外阴癌、肾上腺皮质癌、产生ACTH的肿瘤、淋巴瘤和白血病。

感染性疾病

在一个实施方案中,本公开的化合物和组合物可用于治疗由病原体的存在引起的感染性疾病,所述病原体包括病原病毒、病原细菌、真菌、原生动物、多细胞寄生虫和称为朊病毒的异常蛋白。通过本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂适当治疗的感染性疾病的非限制性实例包括病毒感染性疾病和细菌感染性疾病。病毒感染性疾病没有特别限制,包括例如具有呼吸道感染性病毒的感染性疾病(例如,由于呼吸道感染性病毒引起的感染性疾病,例如流感病毒、鼻病毒、冠状病毒、副流感病毒、RS病毒、腺病毒、呼吸道肠道病毒等)、金黄葡萄球菌(MRSA)肺炎、粘质沙雷氏菌出血性肺炎、疱疹病毒引起的带状疱疹、轮状病毒引起的腹泻、病毒性肝炎、AIDS等。细菌感染性疾病没有特别限制,例如包括由蜡状芽孢杆菌、副溶血性弧菌、肠出血性大肠杆菌、金黄葡萄球菌、MRSA、沙门氏菌、肉毒杆菌、念珠菌等引起的感染性疾病。

骨疾病

在一个实施方案中,本公开所述的化合物和组合物可用于治疗可能由骨重塑病症引起的骨疾病,由此改变骨形成和骨吸收之间的平衡。骨重塑病症的非限制性例子包括骨质疏松症、佩吉特氏病、骨关节炎、类风湿性关节炎、软骨发育不全、骨软骨炎、甲状旁腺功能亢进症、成骨不全症、先天性低磷酸盐血症、纤维瘤样病变、骨纤维结构不良、多发性骨髓瘤、骨转换异常、溶骨性骨病和牙周病。通过本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂适当治疗的骨疾病的其它实例包括骨折、骨创伤或与创伤后骨手术有关的骨缺乏症、假体后关节手术、整形后骨外科手术、牙科手术、骨化学疗法或骨放射疗法。通过本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂适当治疗的影响骨或骨关节的疾病的其它实例包括转移性骨癌、风湿性疾病,例如类风湿性关节炎、骨关节炎和其它炎性关节炎。在一个实施方案中,本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂可用于通过抑制骨细胞坏死性凋亡和小梁退化来治疗绝经后骨质疏松症。

心血管疾病

在一个实施方案中,本公开所述的化合物和组合物可用于治疗可能与脆性斑块疾病(fragile plaque disorder)、闭塞性疾病和狭窄的心血管疾病有关的心血管疾病。非限制性心血管疾病包括冠状动脉疾病和外周动脉疾病,其包括动脉粥样硬化、动脉闭塞、动脉瘤形成、血栓形成、创伤后动脉瘤形成、再狭窄和术后移植物闭塞等。动脉粥样硬化被认为是由主要由巨噬细胞驱动的适应不良的炎症引起的。因此,本公开所述的化合物和组合物可用于通过抑制巨噬细胞坏死性凋亡来治疗动脉粥样硬化。

移植

在一个实施方案中,本公开所述的化合物和组合物对治疗移植患者有用。用本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂适当治疗的移植患者的非限制性实例包括实体和非实体器官和组织的移植患者,例如肝、心、肾、异体和自体骨髓移植。通常,免疫抑制疗法用于避免实体器官移植接受者的移植排斥。骨髓移植的接受者通常在移植前要接受广泛的照射和化学疗法。据信,死亡细胞中的受体相互作用蛋白激酶1和NF- κ B信号传导决定了CD8+T细胞的交叉致敏。因此,本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂可用于治疗移植患者并通过调节CD8+T细胞的交叉致敏避免移植排斥。

其它疾病和病况

适合通过本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂治疗的疾病和病症的额外的实例包括高歇病、器官衰竭、胰腺炎、过敏性皮炎、脊柱关节炎、痛风、全身性发作的幼年特发性关节炎(SoJIA)、全身性红斑狼疮(SLE)、干燥综合征、全身性硬皮病、抗磷脂综合征(APS)、血管炎、原发性硬化性胆管炎(PSC)、对乙酰氨基酚中毒、肾脏损害/损伤(肾炎、肾移植、手术、给药肾毒性药物(例如,顺铂)、急性肾损伤(AKI))、腹腔疾病、自身免疫性特发性血小板减少性紫癜(自身免疫性ITP)、脑血管意外(CVA、中风)、心肌梗塞(MI)、过敏性疾病(包括哮喘)、糖尿病、韦格纳氏肉芽肿病、肺结节病、白塞氏病、白细胞介素1转化酶(ICE/半胱天冬酶-1)相关的发热综合征、慢性阻塞性肺病(COPD)、肿瘤坏死因子受体相关的周期性综合征(TRAPS)、牙周炎、NEMO缺乏综合征(F- κ B必需调节基因(也称为IKK γ 或IKKG)缺乏综合征)、HOIL-1缺乏((也称为RBCK1)血红素氧化IRP2泛素连接酶-1缺乏)、线性泛素链组装复合物(LUBAC)缺乏综合征、血液和实体器官恶性肿瘤、细菌感染和病毒感染(例如,肺结核和流行性感冒)和溶酶体贮积病。

溶酶体贮积病的非限制性实例包括高歇病、GM2神经节苷脂贮积病、甘露糖苷病、天冬氨酸基葡萄糖胺尿、胆固醇酯贮积病、慢性己糖胺酶A缺乏症、胱氨酸病、Danon病、Fabry病、Farber病、岩藻糖代谢病、半乳糖唾液酸贮积症、GM1神经节苷脂贮积病、粘多糖症、婴儿游离唾液酸贮积病、少年己糖胺酶A缺乏症、克拉伯病、溶酶体酸脂肪酶缺乏症、异色性脑白质营养不良、粘多糖贮积症、多发性硫酸酯酶缺乏症、尼曼匹克病、神经元蜡样脂褐质沉积症、庞贝氏症、致密性成骨不全症、Sandhoff病、Schindler病、唾液酸贮积病、泰-萨克斯氏病和沃尔曼氏病。

在某些实施方案中,提供用于药物的化合物和组合物。在某些实施方案中,所述化合物和组合物用于治疗受体相互作用蛋白激酶1-介导的疾病或病症。本文也提供治疗受体相互作用蛋白激酶1-介导的疾病或病症的方法,包括向有此需要的受试者给药治疗有效量的本文所描述的化合物或药物组合物。

在另一个实施方案中,本公开提供抑制受体-相互作用蛋白激酶1的方法。所述方

法包括将所述受体-相互作用蛋白激酶1与有效量的如本文所描述的化合物接触。抑制所述受体-相互作用蛋白激酶1通常包括将所述受体-相互作用蛋白激酶1与足够降低所述受体-相互作用蛋白激酶1活性的化合物的量接触(与所述化合物不存在时的所述受体-相互作用蛋白激酶1活性相比)。例如,将所述受体-相互作用蛋白激酶1与化合物接触可导致约1%至约99%的受体-相互作用蛋白激酶1抑制(即,经抑制的酶的活性在与所述化合物不存在时的酶活性的99%至1%的范围内)。所述受体-相互作用蛋白激酶1抑制的水平范围可为约1%至约10%,或约10%至约20%,或约20%至约30%,或约30%至约40%,或约40%至约50%,或约50%至约60%,或约60%至约70%,或约70%至约80%,或约80%至约90%,或约90%至约99%。所述受体-相互作用蛋白激酶1抑制的水平范围可为约5%至约95%,或约10%至约90%,或约20%至约80%,或约30%至约70%,或约40%至约60%。在一些实施方案中,将所述受体-相互作用蛋白激酶1与如本文所描述的化合物接触将导致完全(即,100%)抑制。

给药

如本文所用的短语“肠胃外给药”和“肠胃外给药的”意指除肠内和局部给药以外的给药方式,通常通过注射,并且包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、气管内、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内和胸骨内注射和输注。

本文所用的短语“全身给药”、“全身性给药”、“外周给药”和“外周给药的”意指化合物、药物或其它物质的非直接进入中枢神经系统的给药,从而使它进入患者的全身,并且因此易受新陈代谢和其它类似过程的影响,例如皮下给药。

这些化合物可以通过任何适合的给药途径给予人类和其它动物以进行治疗,包括口服、经鼻,如通过喷雾、直肠、阴道内、肠胃外、脑池内和局部给药,如通过粉剂、软膏或滴剂,包括口腔和舌下。

不管选择的给药途径如何,可以以适合的水合形式使用的本公开所述的化合物和/或本公开所述的药物组合物通过本领域技术人员已知的常规方法配制成药学上可接受的剂型。

可改变本公开的药物组合物中的活性成分的实际剂量水平,以便获得对于特定患者、组合物和给药方式有效地实现期望的治疗反应的活性成分的量,而对病人无毒。

选择的剂量水平将取决于多种因素,包括所用的本公开的特定化合物或其酯、盐或酰胺的活性、给药途径、给药时间、所用特定化合物的排泄率或代谢率、治疗的持续时间、与所用特定化合物结合使用的其它药物、化合物和/或材料、所治疗患者的年龄、性别、体重、病况、一般健康状况和既往病史以及在医学领域众所周知的类似因素。可使用每日、每周或每月剂量(或其它时间间隔)。

具有本领域普通技术的医师或兽医可容易地确定并处方所需药物组合物的有效量。例如,医师或兽医可以以低于获得所需治疗效果所需水平的水平开始在药物组合物中使用的本公开所述的化合物的剂量,然后逐渐增加剂量直至获得所需效果。

通常,适合的本公开化合物的每日剂量将是有效产生治疗效果(例如,抑制坏死)的最低剂量的化合物的量。通常,该有效剂量将取决于上述因素。通常,当用于所示效果时,本公开所述的化合物对患者的剂量为每天每千克体重约0.0001至约100mg。优选地,每日剂

量将为每千克体重0.001至50mg的化合物,甚至更优选地为每千克体重0.01至10mg的化合物。

若需要,则活性化合物的有效每日剂量可在一整天内以适当的间隔分别任选地以单位剂型的形式分两个、三个、四个、五个、六个或更多个亚剂量给药。

在某些实施方案中,本公开涉及用于抑制细胞死亡的化合物,其中所述化合物由结构(I)表示。在某些实施方案中,本公开的化合物是细胞死亡的抑制剂。无论如何,本公开所述的化合物优选以小于约50微摩尔的浓度,更优选以小于约10微摩尔的浓度,最优选以小于1微摩尔的浓度发挥其抑制细胞死亡的作用。

可在中风的标准动物模型和例如由Hara,H.,et al.Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 1997.94(5):2007-12所描述的标准方案中测试本公开的化合物。

当将本公开所述的化合物作为药物给药至给人和动物时,它们可以本身或作为包含例如0.1%至99.5%(更优选0.5%至90%)活性成分的药物组合物与药学上可接受的载体组合的药物组合物给药。

可使用上述任何适合的方式每天一次、两次、三次或四次给药本发明所述的化合物或其组合物。同样地,用这些化合物的给药或治疗可以持续数天;例如,通常一个治疗周期将持续至少7天、14天或28天的治疗。治疗周期是众所周知的,并且经常在周期之间交替约1至28天,通常约7天或约14天的休息时间。在某些实施方案中,治疗周期也可连续的。

当口服给药时,人类受试者的每日总剂量可为1mg至1,000mg,约1,000-2,000mg/天,约10-500mg/天,约50-300mg/天,约75-200mg/天或约100-150mg/天。

每日剂量也可描述为本文所描述的化合物每剂量或每天给药的总量。化合物的每日剂量可为约1mg至4,000mg,约2,000至4,000mg/天,约1至2,000mg/天,约1至1,000mg/天,约10至500mg/天,约20至500mg/天,约50至300mg/天,约75至200mg/天或约15至150mg/天。

在某些实施方案中,所述方法包括向所述受试者给药约1至800mg的本文所述化合物的初始每日剂量,并以递增的方式增加剂量直至达到临床功效。可使用约5、10、25、50或100mg的增量来增加剂量。剂量可以每天、每隔一天、每周两次或每周一次增加。

在某些实施方案中,口服给药化合物或药物制剂。在某些实施方案中,静脉内给药化合物或药物制剂。替代的给药途径包括舌下、肌内和透皮给药。

本公开的制剂可以口服、胃肠外、局部或直肠给药。它们当然以适合每种给药途径的形式给予。例如,它们以片剂或胶囊剂形式通过注射、吸入、眼药水、软膏、栓剂等给药,通过注射、输注或吸入给药;通过洗剂或软膏局部给药;以及通过栓剂直肠给药。在某些实施方案中,所述给药为口服。

VI. 实施例

所使用的所有溶剂均可商购,且无需进一步纯化即可使用。反应通常使用无水溶剂在氮气的惰性气氛中进行。缩写:aq.(水性)、EtOAc(乙酸乙酯)、DCM(二氯甲烷)、TFA(三氟乙酸)、HATU(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸盐)、TEA(三乙胺)、DMF(二甲基甲酰胺)、THF(四氢呋喃)、MeTHF(2-甲基四氢呋喃)、PE(石油醚)、T3P(丙基磷酸酐)、AcOH(乙酸)、hex(己烷)、DIAD(偶氮二羧酸二异丙基酯)、IPA(异丙醇)、MTBE(甲基叔丁基醚)、MsCl(甲磺酰氯)、Boc₂O(二碳酸二-叔丁基酯)、DMP(Dess-Martin高价碘化物)、LDA(二异丙基酰胺锂)、DAST((二乙基氨基)硫三氟化物)、i-PrOH(异

丙醇)、TBAF(四丁基氟化铵)、DIEA(二异丙基乙胺)、EtOH(乙醇)、DMPU(1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮)、BAST(双(2-甲氧基乙基)氨基硫三氟化物)、XPhos(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基)、BINAP((2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-二萘基)、LHMDS(双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂)、Select F(Selectfluor,1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐))、DCE(1,2-二氯乙烷)、TMSF₃((三氟甲基)三甲基硅烷)、ACN(乙腈、甲基氰化物)、NaHMDS(六甲基二硅烷重氮钠)、NMI(N-甲基咪唑)、equiv.(当量)、M(摩尔的)、mM(毫摩尔的)、 μ M(微摩尔的)、h(小时)、min.(分钟)、mm(毫米)、mL(毫升)、 μ L(微米)、N(常规)、RT(室温)、mol(摩尔)、mmol(毫摩尔)、g(克)、mg(毫克)、sat.(饱和的)、v/v(体积/体积)、i.d.(内径)、psi(磅每平方英寸)、LC-MS(液相色谱质谱)、HPLC(高效液相色谱)、TLC(薄层色谱)、SFC(超临界流体色谱)。

NMR光谱.¹H核磁共振(NMR)光谱使用配备有运行频率为300MHz的BBFO 300MHz探针的Bruker Avance III或以下仪器之一进行:配备DUAL 400MHz S1探针的Bruker Avance 400仪器、配备6S1 400MHz 5mm ¹H-¹³CID探针的Bruker Avance 400仪器、具有nanobay配备5mm直接Broadband BBFO探针的Bruker Avance III 400仪器、配备Bruker 400BB0探针的Bruker Mercury Plus 400NMR光谱仪,所有仪器均在400MHz运行。所有氘代溶剂通常含有0.03%至0.05%v/v的四甲基硅氧烷,用作参考信号(对于¹H和¹³C均设置为 δ 0.00)。在某些情况下,除非另有说明,否则使用Bruker Avance 400仪器(在400兆赫兹(MHz)操作)在室温附近使用所述溶剂进行¹H核磁共振(NMR)光谱。在所有情况下,NMR数据均与所提出的结构一致。为表示主要峰,使用常规缩写以百万分之一来表示特征化学位移(δ):例如,s,单峰;d,双重峰;t,三重峰;q,四重峰;dd,双重峰的双重峰;ddd,双重峰的双重峰的双重峰,dt,三重峰的双重峰;br,宽;m,多重峰。化学位移以Hz(赫兹)表示。

色谱.使用硅胶F254(Merck)板或来自Mancheray-Nagel的Alugram®(硅胶60F254)进行薄层色谱(TLC)。使用自动快速色谱系统在硅胶上进行柱色谱,用典型溶剂如EtOAc/己烷或MeOH/DCM洗脱。使用C18柱进行反相HPLC,使用典型的溶剂(例如水和乙腈,其中含有甲酸、TFA或HCl作为添加剂)洗脱。

液相色谱-质谱方法A:在配备PDA检测器、并与以交替正负电喷雾电离模式运行的Waters单四极杆质谱仪耦合的UPLC/MS Acquity™系统上获取总离子流(TIC)和DAD UV色谱图以及与峰相关的MS和UV光谱。[LC/MS-ES(+/-):使用Acquity UPLC™ CSH,C18柱(50×2.1mm,1.7 μ m粒径),柱温40℃,流动相:A-水+0.1% HCOOH/B-CH₃CN+0.1% HCOOH,流速:1.0mL/min,运行时间=2.0min,梯度:t=0min 3%B,t=1.5min 99.9% B,t=1.9min 99.9% B,t=2.0min 3% B,停止时间2.0min进行分析。正ES 100-1000,负ES100-1000,UV检测DAD 210-350nm。

液相色谱-质谱方法B:在配备PDA检测器、并与以交替正负电喷雾电离模式运行的Waters单四极杆质谱仪耦合的UPLC/MS Acquity™系统上获取总离子流(TIC)和DAD UV色谱图以及与峰相关的MS和UV光谱。所使用的柱为Cortecs UPLC C18,1.6 μ m,2.1×50mm。应用线性梯度,在2min内起始为95% A(A:0.1%在水中的甲酸)且终止为95% B(B:0.1%在MeCN中的甲酸),总运行时间为2.5min。柱温为40℃,流速为0.8mL/min。

液相色谱-质谱方法C:LCMS分析在由UPLC 20-AD和LCMS2020MS检测器构成的SHIMADZU LCMS上进行。二极管阵列检测器在190-400nm扫描。质谱仪配备有以正或负模式

运行的电喷雾离子源 (ESI)。质谱仪在 m/z 90-900 之间扫描, 扫描时间为 0.5 至 1.0 s。所使用的柱为 Shim-pack XR-ODS, $2.2\mu\text{m}$, $3.0 \times 50\text{mm}$ 。应用线性梯度, 在 2.2 min 内, 起始为 95% A (A: 0.05% TFA 在水中) 且终止为 100% B (B: 0.05% TFA 在 MeCN 中), 总运行时间为 2.6 min。柱温为 40°C , 流速为 $1.0\text{mL}/\text{min}$ 。

液相色谱-质谱方法 D: LCMS 分析在由 UFLC 20-AD 和 LCMS2020MS 检测器构成的 SHIMADZU LCMS 上进行。二极管阵列检测器在 190-400 nm 扫描。质谱仪配备有以正或负模式运行的电喷雾离子源 (ESI)。质谱仪在 m/z 90-900 之间扫描, 扫描时间为 0.5 至 1.0 s。所使用的柱为 Kinetex EV0, $2.6\mu\text{m}$, $3.0 \times 50\text{mm}$ 。应用线性梯度, 在 2.7 min 内, 起始为 90% A (A: 0.05% NH_4HCO_3 在水中) 且终止为 95% B (B: MeCN), 总运行时间为 3.0 min。柱温为 40°C , 流速为 $1.3\text{mL}/\text{min}$ 。

液相色谱-质谱方法 E: LCMS 分析在由 UFLC 20-AD 和 LCMS2020MS 检测器构成的 SHIMADZU LCMS 上进行。二极管阵列检测器在 190-400 nm 扫描。质谱仪配备有以正或负模式运行的电喷雾离子源 (ESI)。质谱仪在 m/z 90-900 之间扫描, 扫描时间为 0.5 至 1.0 s。所使用的柱为 Ascentis Express C18, $2.7\mu\text{m}$, $2.1 \times 50\text{mm}$ 。应用线性梯度, 在 1.70 min 内, 起始为 90% A (A: 0.1% 甲酸在水中) 且终止为 100% B (B: 0.1% 甲酸在 MeCN 中), 总运行时间为 2.0 min。柱温为 45°C , 流速为 $1.0\text{mL}/\text{min}$ 。

液相色谱-质谱方法 F: LCMS 分析在由 UFLC 20-AD 和 LCMS2020MS 检测器构成的 SHIMADZU LCMS 上进行。二极管阵列检测器在 190-400 nm 扫描。质谱仪配备有以正或负模式运行的电喷雾离子源 (ESI)。质谱仪在 m/z 90-900 之间扫描, 扫描时间为 0.5 至 1.0 s。所使用的柱为 Agilent Poroshell HPH-C18, $2.7\mu\text{m}$, $3.0 \times 50\text{mm}$ 。应用线性梯度, 在 2.7 min 内, 起始为 95% A (A: 0.05% NH_4HCO_3 在水中) 且终止为 95% B (B: 0.05% NH_4HCO_3 在 MeCN 中), 总运行时间为 3 min。柱温为 45°C , 流速为 $1.5\text{mL}/\text{min}$ 。

液相色谱-质谱方法 G: LCMS 分析在由 UFLC 20-AD 和 LCMS2020MS 检测器构成的 SHIMADZU LCMS 上进行。二极管阵列检测器在 190-400 nm 扫描。质谱仪配备有以正或负模式运行的电喷雾离子源 (ESI)。质谱仪在 m/z 90-900 之间扫描, 扫描时间为 0.5 至 1.0 s。所使用的柱为 Agilent Poroshell HPH-C18, $2.7\mu\text{m}$, $3.0 \times 50\text{mm}$ 。应用线性梯度, 在 4.7 min 内, 起始为 95% A (A: 0.05% NH_4HCO_3 在水中) 且终止为 95% B (B: 0.05% NH_4HCO_3 在 MeCN 中), 总运行时间为 5.0 min。柱温为 40°C , 流速为 $1.5\text{mL}/\text{min}$ 。

液相色谱-质谱方法 H: LCMS 分析在由 UFLC 20-AD 和 LCMS2020MS 检测器构成的 SHIMADZU LCMS 上进行。二极管阵列检测器在 190-400 nm 扫描。质谱仪配备有以正或负模式运行的电喷雾离子源 (ESI)。质谱仪在 m/z 90-900 之间扫描, 扫描时间为 0.5 至 1.0 s。所使用的柱为 Agilent Poroshell HPH-C18, $2.7\mu\text{m}$, $3.0 \times 50\text{mm}$ 。应用线性梯度, 在 1.8 min 内, 起始为 95% A (A: 0.05% NH_4HCO_3 在水中) 且终止为 95% B (B: 0.05% NH_4HCO_3 在 MeCN 中), 总运行时间为 2.0 min。柱温为 40°C , 流速为 $1.5\text{mL}/\text{min}$ 。

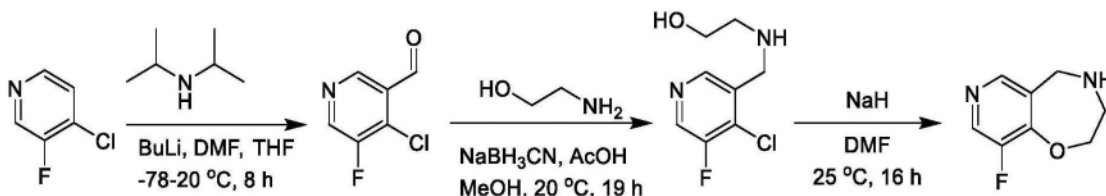
方法 A, T3P 偶合: 向含有胺 (1.0 当量) 和在溶剂 (0.1 M) 中的羧酸 (2.0 当量) 的烧瓶中添加 N-甲基咪唑 (2.0 当量), 然后添加 T3P 溶液 (2.0 当量, 50% 在 EtOAc 中)。在室温搅拌所得反应混合物 16 小时, 此时添加 1 M NaOH 溶液然后添加 EtOAc。分层, 且水层用 EtOAc 萃取 (3 \times)。合并的有机层在无水 MgSO_4 上干燥, 过滤并减压浓缩。粗反应混合物使用硅胶快速色谱或反相制备型 HPLC 提纯, 得到所需产物。

方法B, HATU偶合: 向含有胺(1.0当量)、羧酸(1.5当量)和HATU(2.0当量)的烧瓶中添加DMF(0.1M), 随后添加N,N-二异丙基乙胺(3-5当量)。所得反应混合物搅拌过夜并用盐水和EtOAc稀释。分层, 且水层用EtOAc萃取(3×)。合并的有机层用无水MgSO₄上干燥, 过滤并减压浓缩。粗反应混合物使用硅胶快速色谱或反相制备型HPLC提纯, 得到所需产物。

方法C, HATU偶合: 向含有胺(1.0当量)、羧酸(1.5当量)和HATU(2.0当量)的小瓶中添加TEA(5.0当量)和DMF(0.15M)。在室温搅拌所得反应混合物16小时, 此时添加水。反应混合物用EtOAc稀释。分层, 且水层用EtOAc萃取(3×)。合并的有机层用无水MgSO₄上干燥, 过滤并减压浓缩。粗反应混合物使用硅胶快速色谱或反相制备型HPLC提纯, 得到所需产物。

方法D: 当需要制备酰氯时, 使用SOCl₂或草酰氯的标准程序由相应的酸制备。在室温, 向酰氯(1.5当量)的THF(0.15M)溶液中加入三乙胺(5当量)和胺(1当量)的THF(0.15M)溶液。在室温搅拌所得反应混合物16小时, 此时将混合物用EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液稀释。分层并用硫酸钠干燥有机物, 过滤并减压浓缩。

方法E: 制备9-氟-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**

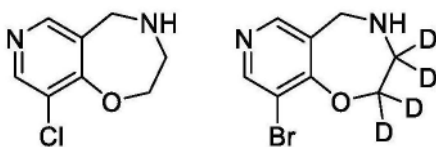


4-氯-5-氟-吡啶-3-甲醛: 在-30℃、在15分钟内, 向N-异丙基丙-2-胺(9.23g, 91.24mmol)的THF(100mL)溶液中添加正丁基锂(2.5M, 76.03mmol, 36.49mL), 并搅拌15分钟。在-78℃、在15分钟内, 逐滴添加4-氯-3-氟-吡啶(10g, 76.03mmol)的THF(20mL)溶液, 然后在-78℃搅拌6小时, 然后添加DMF(7.02mL, 91.24mmol)并缓慢温热至20℃。通过在0℃添加饱和NH₄Cl(300mL)淬灭反应混合物, 并用EtOAc(3×300mL)萃取。合并有机层, 用盐水洗涤(3×50mL), 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:EtOAc=100:1至4:1), 得到标题化合物(12g, 99%), 其为棕色油状物。

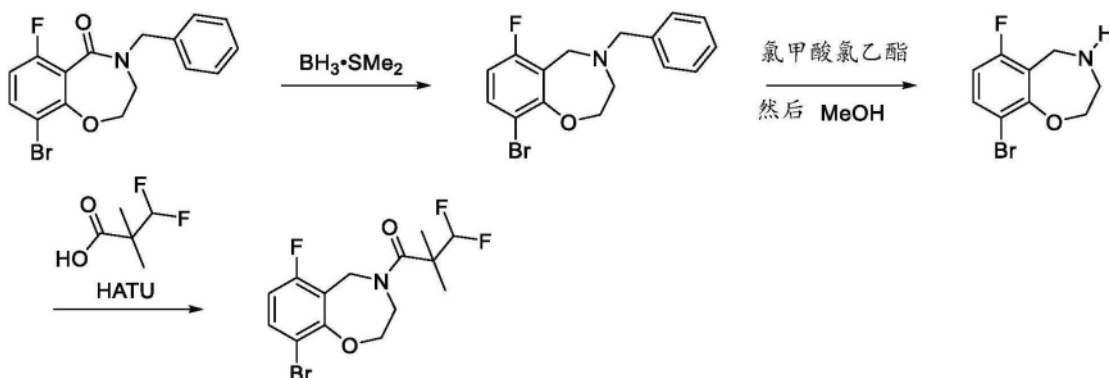
2-[(4-氯-5-氟-3-吡啶基)甲基氨基]乙醇: 向4-氯-5-氟-吡啶-3-甲醛(2g, 12.54mmol)在MeOH(20mL)中的混合物中添加AcOH(1.51g, 25.07mmol), 然后添加2-氨基乙醇(3.83g, 62.68mmol), 随后在25℃搅拌反应溶液3小时。添加NaBH₃CN(2.36g, 37.61mmol), 并在25℃搅拌16小时。通过在0℃添加水(50mL)淬灭反应混合物, 并用DCM:i-PrOH(v:v=10:1, 3×50mL)萃取。用盐水(50mL)洗涤合并的有机相, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到标题化合物(1.46g, 57%), 其为黄色油状物。

9-氟-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**: 向2-[(4-氯-5-氟-3-吡啶基)甲基氨基]乙醇(1.4g, 6.84mmol)的DMF(20mL)溶液中添加NaH(60%在矿物油中)(1.37g, 34.21mmol)并在25℃搅拌16小时。反应混合物用水稀释(30mL)。用DCM:i-PrOH(v:v=3:1, 3×30mL)萃取混合物, 用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到标题化合物(0.82g, 71%), 其为黄色油状物。

使用与上述类似的方法制备以下中间体。



方法F:制备1-(9-溴-6-氟-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂**草**-4-基)-3,3-二氟-2,2-二甲基-丙-1-酮

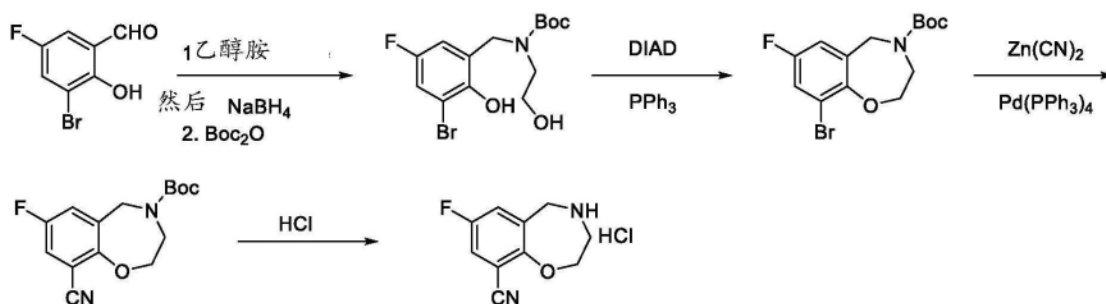


4-苄基-9-溴-6-氟-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧杂氮杂**草**。在室温,向4-苄基-9-溴-6-氟-2,3-二氢-1,4-苯并氧杂氮杂**草**-5-酮(1.0g,2.9mmol)的THF(11.0mL)溶液中添加 $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (5.7mL,11.4mmol)。在60℃加热所得反应混合物2小时,冷却至0℃并用NaOH溶液(25mL,1M)和MeOH(10mL)缓慢处理。所得混合物搅拌15分钟。添加EtOAc(50mL)。分层,且水层用EtOAc(3x 25mL)萃取。合并的有机层用无水 MgSO_4 干燥,过滤并减压浓缩。使用硅胶快速色谱提纯(0-30% EtOAc/己烷)粗反应混合物,得到所需产物,其为澄清油状物。

9-溴-6-氟-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧杂氮杂**草**。将4-苄基-9-溴-6-氟-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂**草**(430mg,1.28mmol)溶解于DCE(5.1mL)并在90℃用1-氯甲酸氯乙酯(0.28mL,2.56mmol)处理1小时。浓缩反应混合物,并将残余物溶于MeOH(10mL)并加热至80℃持续2小时。浓缩溶液并添加EtOAc(25mL)和NaOH溶液(25mL)。分层,且水层用EtOAc(3x 25mL)萃取。合并的有机层用无水 MgSO_4 干燥,过滤并减压浓缩。粗反应混合物无需提纯直接使用。

1-(9-溴-6-氟-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂**草**-4-基)-3,3-二氟-2,2-二甲基-丙-1-酮。使用一般程序B制备标题化合物,采用在DMF(1mL)中的9-溴-6-氟-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧杂氮杂**草**(74mg,0.3mmol)、HATU(171mg,0.45mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.16mL,0.9mmol)和3,3-二氟-2,2-二甲基-丙酸(62mg,0.45mmol)。采用柱色谱(0-40% EtOAc/hex)在combiflash上提纯,然后经反相HPLC提纯,得到所需产物,其为棕色固体。

方法G:制备7-氟-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧杂氮杂**草**-9-甲腈盐酸盐



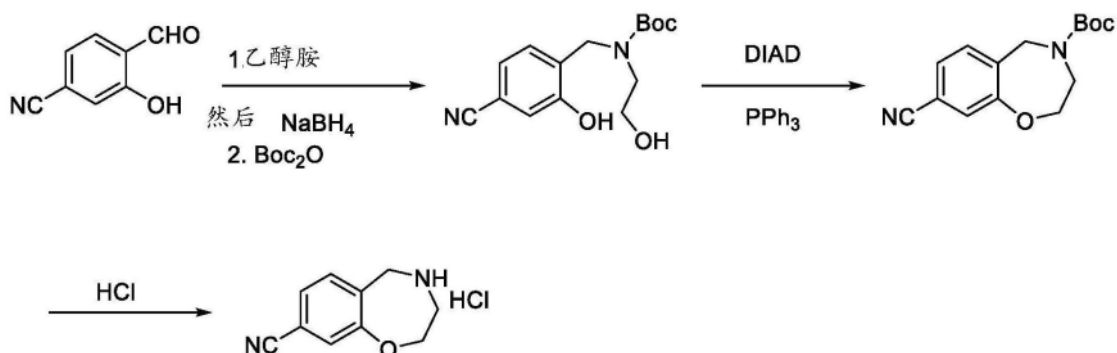
(3-溴-5-氟-2-羟基苄基)(2-羟基乙基)氨基甲酸叔丁基酯在室温,向3-溴-5-氟-2-羟基-苯甲醛(240mg, 1.1mmol)的THF (1.0mL)和乙醇(1.0mL)溶液中添加乙醇胺(80 μ L, 1.37mmol)。在室温搅拌反应混合物1小时并冷却至0 $^{\circ}$ C,添加NaBH₄(17mg, 0.44mmol),并将反应混合物温热至室温并搅拌4小时。添加水(5mL),并搅拌该两相混合物1小时。添加NH₄Cl溶液(10mL)和EtOAc(10mL),分层,且水层用EtOAc(3 \times 25mL)和DCM(3 \times 25mL)萃取。用无水MgSO₄干燥合并的有机层,过滤,并减压浓缩。将残余物悬浮于THF(4.0mL)和MeOH(1.0mL)并冷却至0 $^{\circ}$ C。添加NEt₃(152mg, 1.5mmol),随后添加Boc₂O(218mg, 1.0mmol),且将所得反应混合物搅拌过夜。浓缩反应混合物,并使用硅胶快速色谱提纯(25-75% EtOAc/己烷),得到所需产物,其为澄清油状物。

9-溴-7-氟-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂**草**-4-羧酸叔丁基酯。将N-[(3-溴-5-氟-2-羟基-苄基)甲基]-N-(2-羟基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(200mg, 0.55mmol)和PPh₃(144mg, 0.55mmol)溶于THF(2.0mL)并冷却至0 $^{\circ}$ C。逐滴添加DIAD(111mg, 0.55mmol),并将反应混合物搅拌过夜且温热至室温。浓缩反应混合物,并使用硅胶快速色谱提纯(0-30% EtOAc/己烷),得到所需产物,其为澄清油状物。

9-氰基-7-氟-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂**草**-4-羧酸叔丁基酯。向含有9-溴-7-氟-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂**草**-4-羧酸叔丁基酯(79mg, 0.23mmol)和Zn(CN)₂(26.8mg, 0.23mmol)的烧瓶中添加DMF(2.0mL)。用氩气将溶液脱气15分钟,并添加四(三苯基膦)钯(0)(26.4mg, 0.02mmol)。在100 $^{\circ}$ C加热反应混合物过夜,冷却至室温并用盐水(10mL)和EtOAc(10mL)稀释。分层,且水层用EtOAc(3 \times 10mL)萃取,合并的有机层用MgSO₄干燥,过滤,并减压浓缩。使用硅胶快速色谱提纯(0-50% EtOAc/己烷)粗反应混合物,得到所需产物,其为澄清油状物。

7-氟-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧杂氮杂**草**-9-甲腈盐酸盐。将9-氰基-7-氟-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂**草**-4-羧酸叔丁基酯(25mg, 0.09mmol)溶解于HCl溶液(2.0mL, 4M, 在1,4-二噁烷中)并在室温搅拌1小时。直接收集和使用所得沉淀物。

方法H:制备2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧杂氮杂**草**-8-甲腈盐酸盐



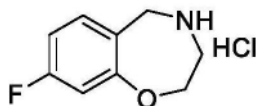
3-羟基-4-[(2-羟基乙基氨基)甲基]苄腈。在室温,在THF (2mL) 和乙醇 (2mL) 中搅拌乙醇胺 (0.13mL, 2.12mmol) 和4-甲酰基-3-羟基-苄腈 (250mg, 1.7mmol) 过夜。然后添加硼氢化钠 (64.3mg, 1.7mmol) 并在室温搅拌反应混合物1小时。浓缩反应混合物至干燥,且将所得残余物溶于EtOAc (25mL) 并用2x mL的水然后1x mL的饱和的盐水溶液洗涤。然后分离有机物并干燥 (MgSO₄), 然后浓缩至干燥。将粗品原样用于下一步骤中。LC-MS: $m/z = 193.01$ [M-Boc+H]⁺。

N-[(4-氰基-2-羟基-苯基)甲基]-N-(2-羟基乙基)氨基甲酸叔丁基酯。在0℃,向3-羟基-4-[(2-羟基乙基氨基)甲基]苄腈 (235mg, 1.22mmol) 的THF (2mL) 和甲醇 (2mL) 溶液中添加三乙胺 (0.26mL, 1.83mmol) 和碳酸二-叔丁基酯 (266.83mg, 1.22mmol)。反应混合物缓慢温热至室温并搅拌过夜。浓缩反应混合物,并使用硅胶色谱提纯 (0-60% EtOAc/己烷), 得到所需产物,其为无色油状物。

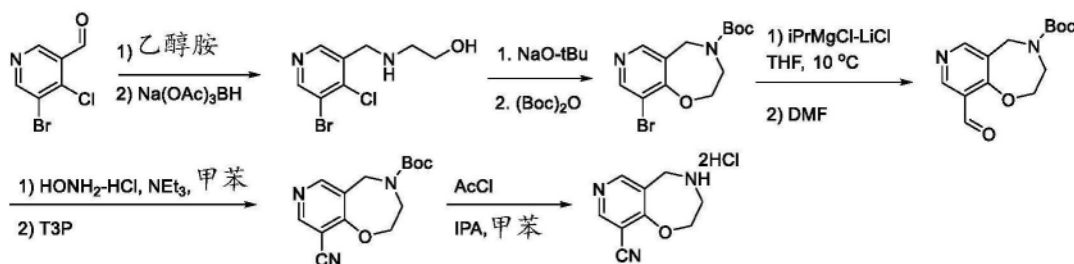
8-氰基-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂**草**-4-羧酸叔丁基酯。将N-[(4-氰基-2-羟基-苯基)甲基]-N-(2-羟基乙基)氨基甲酸叔丁基酯 (425mg, 1.45mmol) 和三苯基膦 (458mg, 1.74mmol) 溶于THF (10mL) 并冷却至0℃。逐滴添加DIAD (0.31mL, 1.6mmol) 并搅拌反应混合物过夜,并温热至室温。浓缩反应混合物,并使用硅胶快速色谱提纯 (0-30% 梯度,在乙酸乙酯/己烷中), 得到所需产物,其为澄清油状物。LC-MS: $m/z = 175.02$ [M-Boc+H]⁺。

2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧杂氮杂**草**-8-甲腈盐酸盐。将HCl在二噁烷 (2.55mL, 10.21mmol) 中的4M溶液添加至8-氰基-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂**草**-4-羧酸叔丁基酯 (280mg, 1.02mmol)。20分钟后,反应混合物用乙醚稀释,经过滤收集白色固体,得到所需产物。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.65-9.63 (m, 2H), 7.68-7.60 (m, 3H), 4.42 (s, 2H), 4.28 (dt, $J = 4.5, 2.3$ Hz, 2H), 3.52-3.49 (m, 2H)。LC-MS: $m/z = 175.02$ [M+H]⁺。

使用与上述类似的方法制备以下中间体。



方法I: 制备2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈二盐酸化物和4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈



2-[(5-溴-4-氯-3-吡啶基)甲基氨基]乙醇。将5-溴-4-氯-吡啶-3-甲醛(1当量)溶解于二氯乙烷(0.23M)。将AcOH与乙醇胺(2当量)一同添加,并搅拌混合物10分钟。添加三乙酰氧基硼氢化钠(3当量),并在室温搅拌混合物过夜。减压除去挥发物。用1N NaOH处理残余物直至pH碱性并用DCM萃取,用硫酸镁干燥并减压浓缩,得到所需物质,其为白色固体。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃): δ 8.70(s,1H),8.54(d,J=0.6Hz,1H),4.03(s,2H),3.75-3.70(m,2H),2.88-2.85(m,2H)。LCMS:m/z=266.87[M+H]⁺。

9-溴-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂~~草~~-4-羧酸叔丁基酯。在10℃,向叔丁醇钠(3.0当量)的MeTHF(2.25M)溶液中添加2-[(5-溴-4-氯-3-吡啶基)甲基氨基]乙醇(1.0当量)的MeTHF(0.38M)溶液,同时保持温度低于15℃。在10-15℃搅拌反应混合物1小时,然后用AcOH(2.0当量)的MeTHF(1.5M)溶液淬灭。添加(Boc)₂O(1.0当量)的MeTHF(0.38M)溶液。在10-15℃搅拌反应混合物3.5小时,然后用水稀释。分层,且水层用MeTHF萃取。合并的有机物用盐水洗涤,并真空浓缩,得到标题化合物。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃): δ 8.62-8.60(m,1H),8.31-8.29(m,1H),4.66-4.52(m,2H),4.39-4.32(m,2H),3.93-3.90(m,2H),1.43(dd,J=1.3,0.7Hz,9H)。LCMS:m/z=330.40[M+H]⁺。

9-甲酰基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂~~草~~-4-羧酸叔丁基酯。在0℃,在惰性气氛中向9-溴-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂~~草~~-4-羧酸叔丁基酯(1当量)的THF(0.75M)溶液中添加i-PrMgCl-LiCl 1.3M的THF(1.3当量)溶液,同时保持温度低于10℃。在20℃搅拌反应混合物1小时,冷却至10℃,并通过加液漏斗添加DMF(1.5当量)。在20℃搅拌反应混合物15分钟,然后真空浓缩。所得残余物在水和EtOAc 1:1v/v之间分配。分层并将有机溶液真空浓缩,得到标题化合物,其为黄色固体(95%产率)。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃): δ 10.47(s,1H),8.85(s,1H),8.56-8.49(m,1H),4.66-4.53(m,2H),4.41(br s,2H),3.91-3.89(m,2H),1.40(br s,9H)。LCMS:m/z=279[M+H]⁺。

9-氰基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂~~草~~-4-羧酸叔丁基酯。将9-甲酰基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂~~草~~-4-羧酸叔丁基酯(1当量)、羟基胺盐酸盐(1.1当量)和NEt₃(2当量)在甲苯(0.6M)中的混合物在90℃加热30分钟,然后冷却至50℃。添加T3P在EtOAc(2当量)中的50%溶液,将反应混合物在90℃加热30分钟,然后冷却至室温。将混合物添加至10%K₂CO₃并分层。有机层用10% K₂CO₃水溶液和5% KH₂PO₄水溶液洗涤,然后真空浓缩,得到标题化合物,其为黄色油状物(78%产率)。¹H-NMR(CDCl₃): δ 8.62(br s,1H),8.45(br s,1H),4.40-4.70(m,4H),3.84-3.91(m,2H),1.34-1.46(m,9H)ppm。LCMS:m/z=276.2[M+H]⁺。

2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂~~草~~-9-甲腈二盐酸化物。在10℃向9-

氰基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-4-羧酸叔丁基酯(1当量)的甲苯和IPA 1:1v/v (0.5M)溶液中添加乙酰氯(6当量)。在室温搅拌反应混合物3小时。LCMS指示反应未完全。添加额外的乙酰氯(3当量)并搅拌混合物过夜。通过真空过滤收集所得沉淀物,并用MTBE洗涤,得到为白色固体的标题化合物(87%产率)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ10.17 (br s, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 4.54-4.74 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.60 (s, 2H)。LCMS:m/z=176[M+H]⁺。

4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈。向3,3-二氟-2,2-二甲基-丙酸(1.3当量)的CH₃CN(1M)溶液中添加N-甲基咪唑(7当量),然后添加MsCl(1.3当量)。在55℃加热反应混合物90分钟。反应混合物冷却至20℃,并添加2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈二盐酸化物(1当量),并搅拌反应混合物45分钟。添加10%K₂CO₃水溶液和DCM(1:1v/v)并分层。有机层用10% K₂CO₃水溶液洗涤,然后真空浓缩。所得固体从IPA中结晶,得到标题化合物。

2-[(5-溴-4-氯-3-吡啶基)甲基氨基]乙醇。将5-溴-4-氯-吡啶-3-甲醛(600mg, 2.72mmol)溶解于二氯乙烷(12mL)。将AcOH与乙醇胺(332mg, 5.44mmol)一同添加并搅拌混合物10分钟。添加三乙酰氧基硼氢化钠(1730mg, 8.16mmol),并在室温搅拌混合物过夜。减压除去挥发物。用1N NaOH处理残余物直至pH碱性并用DCM(40mL)萃取,用硫酸镁干燥并减压浓缩,得到所需材料,其为白色固体。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.70 (s, 1H), 8.54 (d, J=0.6Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.75-3.70 (m, 2H), 2.88-2.85 (m, 2H)。LCMS(方法B):m/z[M+H]⁺=266.87, 268.76。

9-溴-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-4-羧酸叔丁基酯。向2-[(5-溴-4-氯-3-吡啶基)甲基氨基]乙醇(0.48g, 1.81mmol)的DMF溶液中添加NaH(0.36g, 9.04mmol)。在室温搅拌过夜后,在0℃用水小心处理反应。反应混合物用EtOAc(30mL)稀释。然后分离有机物并干燥(MgSO₄),然后浓缩至干燥,得到所需的环化的中间体(LCMS(方法B):m/z[M+H]⁺=228.95, 230.93)。然后将粗品溶于DMF(10mL),并在室温用二碳酸二-叔丁基酯(0.79g, 3.62mmol)处理。在室温搅拌反应混合物2小时。反应混合物随后用水(20mL)和EtOAc(20mL)稀释。然后分离有机物并干燥(MgSO₄),然后浓缩至干燥。粗品随后经快速柱色谱,用0-100% EtOAc/己烷洗脱提纯,得到所需产物,其为无色油状物。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.62-8.60 (m, 1H), 8.31-8.29 (m, 1H), 4.66-4.52 (m, 2H), 4.39-4.32 (m, 2H), 3.93-3.90 (m, 2H), 1.43 (dd, J=1.3, 0.7Hz, 9H)。LC-MS(方法B):m/z=330.40[M+H]⁺。

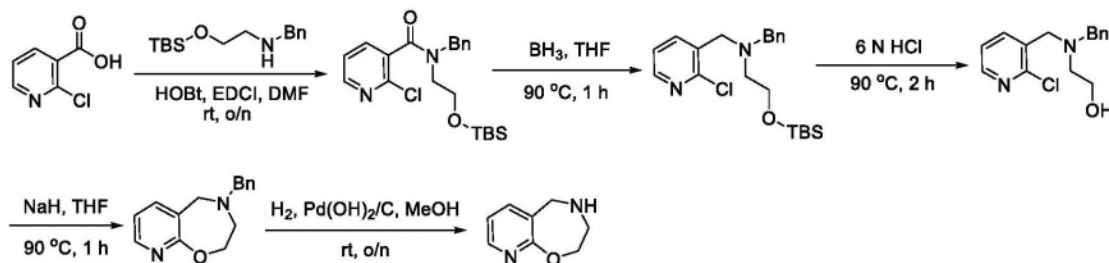
9-氰基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-4-羧酸叔丁基酯。向含有9-溴-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-4-羧酸叔丁基酯(230mg, 0.7mmol)和花青锌(zinc cyanine)(82mg, 0.7mmol)的烧瓶中添加DMF(5mL)。用氩气喷洒溶液15分钟,然后添加四(三苯基膦)钯(0)(242mg, 0.21mmol)。在100℃加热反应混合物过夜,冷却至室温并用水(10mL)和EtOAc(10mL)稀释。然后分离有机物并干燥(MgSO₄),然后浓缩至干燥。粗品随后经快速柱色谱,用0-100% EtOAc/己烷洗脱提纯,得到所需产物,其为无色油状物。LC-MS(方法B):m/z=276.48[M+H]⁺。

2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈盐酸盐。将10mL的4M HCl/

二噁烷(40mmol)添加至9-氰基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-羧酸叔丁基酯(120mg, 0.44mmol)中。20分钟后,用乙醚(10mL)稀释反应混合物,且经过滤收集固体,得到所需产物,其为橙色固体。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ10.04-10.03(m, 2H), 8.90(s, 1H), 8.74(s, 1H), 4.74-4.72(m, 2H), 4.55-4.54(m, 2H), 3.64-3.59(m, 2H)。LC-MS(方法B): m/z=176.37[M+H]⁺。

4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈.使用一般程序C,采用在DMF(1mL)中的2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈盐酸盐(35mg, 0.17mmol)、3,3-二氟-2,2-二甲基-丙酸(34mg, 0.248mmol)、TEA(0.230mL, 1.65mmol)和HATU(125mg, 0.33mmol)制备。采用反相HPLC提纯,得到所需产物,其为白色固体。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.67(s, 1H), 8.61(s, 1H), 6.11(t, J=56.5Hz, 1H), 4.80(s, 2H), 4.62-4.60(m, 2H), 4.13(t, J=5.0Hz, 2H), 1.39(t, J=1.3Hz, 6H)。LC-MS(方法B): m/z=296.29[M+H]⁺。

方法J:制备2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧杂氮杂草



N-苄基-N-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)-2-氯烟酰胺.向2-氯吡啶-3-羧酸(1.0g, 6.37mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的混合物中添加N-苄基-2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙胺(1.69g, 6.37mmol)、1-羟基苯并三唑(1.29g, 9.55mmol)和N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.83g, 9.55mmol)。在室温搅拌过夜后,通过加水(100mL)淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。残余物经柱色谱提纯(乙酸乙酯/石油醚, 1/2),得到标题化合物(2.2g, 85%),其为黄色油状物。LC-MS: m/z=405.00[M+H]⁺。

N-苄基-2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-N-((2-氯吡啶-3-基)甲基)乙胺.向N-苄基-N-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)-2-氯烟酰胺(1.4g, 3.46mmol)在四氢呋喃(30mL)中的混合物中添加硼烷的四氢呋喃(1M, 17.3mL)溶液。在90℃加热所得混合物,并在氮气中搅拌1小时。在冷却至室温后,通过缓慢加入甲醇(20mL)将反应混合物淬灭并真空浓缩,得到标题化合物(1.7g粗品),其为白色油状物。LC-MS: m/z=391.15[M+H]⁺。

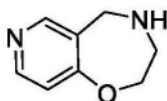
2-(苄基((2-氯吡啶-3-基)甲基)氨基)乙醇.将N-苄基-2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-N-((2-氯吡啶-3-基)甲基)乙胺(1.7g, 3.46mmol)添加至盐酸(6N, 15mL)中。在90℃加热所得混合物,并搅拌2小时。在冷却至室温后,用氢氧化钠水溶液(1M, 15mL)将反应混合物的pH值调节至8。所得混合物随后用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,并过滤。真空浓缩滤液,得到标题化合物(550mg, 57%, 两步产率),其为白色油状物。LC-MS: m/z=277.05[M+H]⁺。

4-苄基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧杂氮杂草.在0℃将氢化钠(96mg,

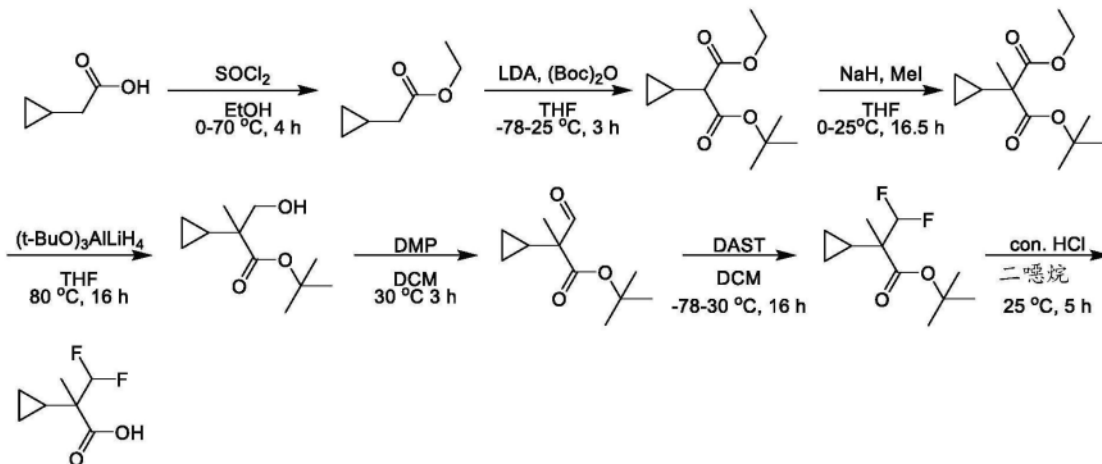
4.0mmol)添加至搅拌中的2-(苄基((2-氯吡啶-3-基)甲基)氨基)乙醇(550mg, 1.99mmol)在四氢呋喃(10mL)中的混合物中。然后将所得混合物加热至90℃并搅拌1小时。在冷却至室温后,通过添加水(20mL)淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(3x 15mL)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。残余物经制备型TLC提纯(乙酸乙酯),得到标题化合物(470mg, 98%),其为白色油状物。LC-MS: $m/z=241.2[M+H]^+$ 。

2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧杂氮杂 草 。将4-苄基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧杂氮杂 草 (200mg, 0.83mmol)在甲醇(5mL)中的混合物在氢氧化钡(20%, 120mg)的存在下、在氢气气氛中(2-3atm)氢化。在室温搅拌过夜后,反应混合物通过硅藻土过滤。真空浓缩滤液,得到标题化合物(110mg, 88%),其为白色油状物。LC-MS: $m/z=150.88[M+H]^+$ 。

使用与上述类似的方法制备以下中间体。



方法K:制备2-环丙基-3,3-二氟-2-甲基-丙酸:



2-环丙基乙酸乙酯:在0℃,向2-环丙基乙酸(10.00g, 99.88mmol)的EtOH(40mL)溶液中添加SOCl₂(17.82g, 149.83mmol)。在70℃搅拌反应溶液4小时,然后直接浓缩,得到所需产物(7g, 55%),其为无色油状物。

3-乙基2-环丙基丙二酸1-叔丁基酯:在-78℃、在N₂下,向LDA(2M, 43.89mL)的THF(10mL)溶液中添加THF(5mL)中的2-环丙基乙酸乙酯(4.50g, 35.11mmol)。在-78℃搅拌反应溶液30分钟,并在0℃搅拌30分钟。然后在-78℃逐滴添加Boc₂O(8.05g, 36.87mmol)。在25℃搅拌反应溶液2小时。在0℃用饱和NH₄Cl(30mL)淬灭反应混合物,然后用EtOAc(3×30mL)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:EtOAc=1:0至10:1),得到标题化合物(5.55g, 69%),其为无色油状物。

3-乙基2-环丙基-2-甲基丙二酸1-叔丁基酯:在0℃向搅拌中的3-乙基2-环丙基丙二酸1-叔丁基酯(5.55g, 24.31mmol)的THF(100mL)溶液缓慢添加NaH(1.46g, 36.47mmol, 60%纯度)。30分钟后添加MeI(6.90g, 48.62mmol)。在25℃搅拌混合物16小时。反应溶液用饱和NH₄Cl(50mL)淬灭,用EtOAc(3×50mL)萃取,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:EtOAc=50:1),得到标题化合物(3.6g, 61%),其为黄色油状物。

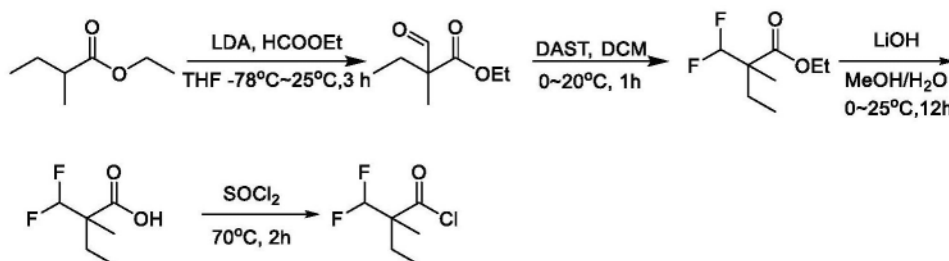
2-环丙基-3-羟基-2-甲基-丙酸叔丁基酯:将2-环丙基-2-甲基丙二酸1-叔丁基3-乙基酯(1.8g,7.43mmol)和三叔丁氧基氢化铝锂(1M,44.57mmol)在THF(30mL)中的混合物加热回流16小时。用饱和 NH_4Cl 溶液(200mL)淬灭反应,并用EtOAc($3\times 100\text{mL}$)萃取。用盐水(200mL)洗涤合并的有机层,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到所需化合物(1.3g,粗品),其为黄色油状物。

2-环丙基-2-甲基-3-氧代-丙酸叔丁基酯:向搅拌中的2-环丙基-3-羟基-2-甲基-丙酸叔丁基酯(1.3g,6.5mmol)的DCM(20mL)溶液添加DMP(3.30g,7.79mmol)。在 30°C 搅拌反应混合物3小时,然后用饱和 NaHCO_3 (30mL)淬灭。混合物用EtOAc($3\times 20\text{mL}$)萃取,且用盐水(20mL)洗涤合并的有机层,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:EtOAc=50:1至20:1),得到标题化合物(0.7g,55%),其为黄色固体。

2-环丙基-3,3-二氟-2-甲基-丙酸叔丁基酯:在 -78°C ,向搅拌中的2-环丙基-2-甲基-3-氧代-丙酸叔丁基酯(0.3g,1.51mmol)的DCM(10mL)溶液添加DAST(610mg,3.78mmol)。在 30°C 搅拌混合物16小时。用饱和 NaHCO_3 溶液(30mL)淬灭反应并用DCM($3\times 20\text{mL}$)萃取。用盐水(30mL)洗涤合并的有机物,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物(0.31g),其为黄色油状物。

2-环丙基-3,3-二氟-2-甲基-丙酸:向2-环丙基-3,3-二氟-2-甲基-丙酸叔丁基酯(0.15g,0.68mmol)的1,4-二噁烷(3mL)溶液中添加浓 HCl (1.5mL)。在 25°C 搅拌反应溶液5小时,用 H_2O (10mL)稀释(10mL),并用DCM($2\times 30\text{mL}$)萃取。用盐水(20mL)洗涤合并的有机层,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物(0.08g),其为深黄色油状物,其无需提纯直接使用。LCMS: $m/z=163.1[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

方法L:制备2-(二氟甲基)-2-甲基丁酰基氯化物



2-甲酰基-2-甲基-丁酸乙酯:在 -78°C 、在 N_2 下,向2-甲基丁酸乙酯(10g,76.81mmol)的THF(100mL)溶液中逐滴添加LDA(2M,46.09mL)。在 -78°C 搅拌混合物30分钟。然后在 -78°C 逐滴添加甲酸乙酯(6.83g,92.18mmol)。在 25°C 搅拌混合物2.5小时,倒入水(100mL)中,并用EtOAc($3\times 80\text{mL}$)萃取。用盐水(50mL)洗涤合并的有机层,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物(7g,58%),其为黄色油状物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 9.66(s,1H),4.15-4.21(m,2H),1.79-1.95(m,2H),1.22-1.24(m,6H),1.07-1.10(m,3H)。

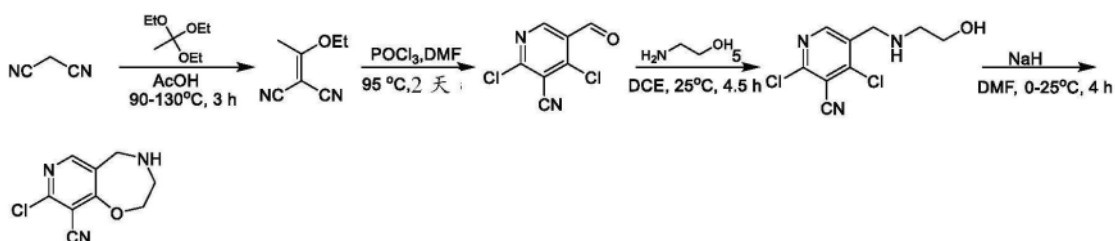
2-(二氟甲基)-2-甲基丁酸乙酯:在 0°C 向2-甲酰基-2-甲基-丁酸乙酯(0.5g,3.16mmol)的DCM(10mL)溶液中添加DAST(1.02g,6.32mmol)。反应混合物温热至 25°C ,并搅拌12小时。反应混合物用饱和 NaHCO_3 (15mL)淬灭并用EtOAc($3\times 10\text{mL}$)萃取。有机层用盐水(10mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物(350mg,61%),其为黄色油状物,其在下一步骤中无需提纯使用。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 6.00(t, $J=56.0\text{Hz}$,1H),4.23-4.12(m,2H),1.82-1.77(m,1H),1.62-1.58(m,1H),1.30-1.23(m,6H),0.92-0.88(t, $J=$

7.60Hz, 3H)。

2-(二氟甲基)-2-甲基丁酸:在0℃,向2-(二氟甲基)-2-甲基-丁酸乙酯(350mg, 1.94mmol)的MeOH(3mL)和H₂O(1mL)溶液中添加NaOH(233.07mg, 5.83mmol)。在25℃搅拌混合物12小时。减压除去溶剂并添加水(10mL)。水相用EtOAc(3×10mL)洗涤,并用2N HCl将水溶液调节至pH=4,用DCM:i-PrOH(3×10mL, v:v=3:1)萃取。用盐水(10mL)洗涤合并的有机层,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物(150mg, 51%),其为黄色油状物。粗产物在下一步骤中无需提纯使用。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ6.02(t, J=56Hz, 1H), 1.97-1.82(m, 1H), 1.69-1.64(m, 1H), 1.28(s, 3H), 1.00-0.96(t, J=7.60Hz, 3H)。

2-(二氟甲基)-2-甲基丁酰基氯化物:将2-(二氟甲基)-2-甲基-丁酸(100mg, 657.29μmol)的SOCl₂(4.37g, 36.76mmol)溶液在70℃搅拌2小时。减压浓缩反应混合物,得到标题化合物(110mg),其为黄色油状物。粗产物在下一步骤中无需提纯使用。

方法M:制备8-氯-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂~~草~~-9-甲腈



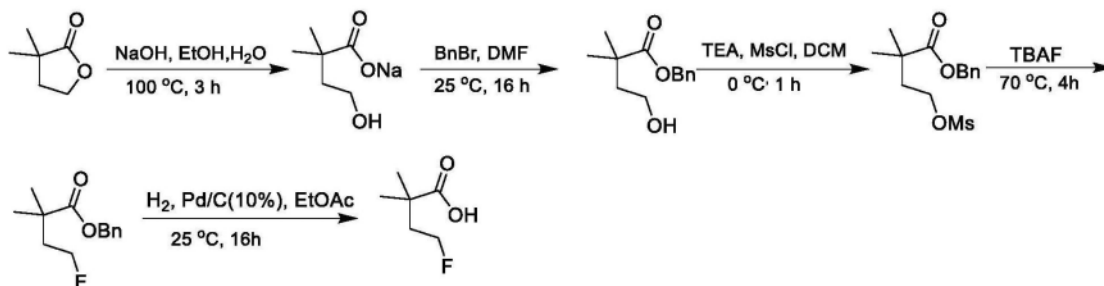
2-(1-乙氧基亚乙基)丙烷二腈:在20℃、在N₂下,将1,1,1-三乙氧基乙烷(134g, 826mmol)和AcOH(2.1g, 34.97mmol)依次添加至丙二腈(45.5g, 688.75mmol)中。搅拌混合物并温和地加热至90℃持续2小时,从而通过蒸馏除去乙醇。然后在130℃额外搅拌反应1小时,以确保反应完全。将反应混合物冷却至室温,并向所得固体添加己烷(200mL)。研磨固体,通过过滤收集且滤饼用EtOH(50mL)洗涤,得到标题化合物(87g, 93%),其为白色固体。

2,4-二氯-5-甲酰基-吡啶-3-甲腈:在95℃,向2-(1-乙氧基亚乙基)丙烷二腈(35g, 257.07mmol)的DMF(80g, 1.08mol)溶液中缓慢地逐滴添加POCl₃(165.6g, 1.08mol)。在95℃搅拌混合物2天。反应混合物用DCM(1L)稀释并搅拌1小时,然后将溶液缓慢地倒入H₂O(1L)中并继续搅拌1小时。反应混合物用DCM(3×600mL)萃取。合并有机层,用盐水洗涤(800mL),用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。所得残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:EtOAc=20:1至3:1),得到标题化合物(37g, 36%),其为黄色固体。

2,4-二氯-5-[(2-羟基乙基氨基)甲基]吡啶-3-甲腈:在25℃向2,4-二氯-5-甲酰基-吡啶-3-甲腈(5g, 24.87mmol)的DCE(50mL)溶液中添加AcOH(3g, 49.75mmol),然后搅拌溶液30分钟。在25℃添加2-氨基乙醇(1.7g, 27.36mmol),并在25℃搅拌2小时。然后分批添加NaBH(OAc)₃(15.8g, 74.62mmol)。在25℃搅拌反应溶液2小时。通过在0℃添加饱和NH₄Cl(10mL)淬灭反应混合物,然后水相用饱和NaHCO₃中和至pH=7并用EtOAc(3×20mL)萃取。合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。所得残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:EtOAc=1:1至DCM:MeOH=1:1),得到标题化合物(2.7g, 44%),其为黄色固体。LCMS:m/z=246.1 [M+H]⁺。

8-氯-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂~~草~~-9-甲腈:在0℃,向2,4-二氯-5-[(2-羟基乙基氨基)甲基]吡啶-3-甲腈(0.5g, 2.03mmol)的DMF(10mL)溶液中添加NaH

(60%, 在矿物油中) (163mg, 4.06mmol)。在25℃搅拌反应混合物4小时。通过在0℃添加饱和 NH_4Cl (20mL) 淬灭反应混合物, 然后用EtOAc (4×10mL) 萃取。合并的有机层用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯 (PE:EtOAc=1:1至EtOAc:MeOH=1:1), 得到标题化合物 (230mg, 54%), 其为黄色固体。LCMS: $m/z = 210.1.1 [M+H]^+$ 。方法N: 制备4-氟-2, 2-二甲基-丁酸



(4-羟基-2, 2-二甲基-丁酰基) 氧基钠: 向3, 3-二甲基四氢呋喃-2-酮 (0.7g, 6.13mmol) 的EtOH (6mL) 溶液中添加 H_2O (3mL) 和NaOH (245.31mg, 6.13mmol)。在100℃加热反应混合物, 并搅拌3小时。浓缩混合物, 得到标题化合物 (1.1g), 其为白色固体, 其在下一步骤中直接使用。

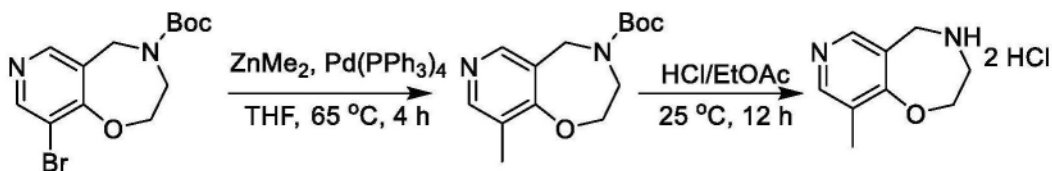
4-羟基-2, 2-二甲基-丁酸苄基酯: 在25℃向 (4-羟基-2, 2-二甲基-丁酰基) 氧基钠 (1.1g, 7.14mmol) 的DMF (10mL) 溶液中添加溴甲基苯 (1.28g, 7.49mmol)。在25℃搅拌溶液16小时, 然后在0℃用水 (20mL) 淬灭, 然后用EtOAc (3×20mL) 萃取。用盐水 (20mL) 洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经制备型TLC提纯 (SiO_2 , PE:EtOAc=3:1), 得到标题化合物 (254mg, 16%), 其为黄色油状物。

2, 2-二甲基-4-甲基磺酰基氧基-丁酸苄基酯: 在0℃、在 N_2 下, 向4-羟基-2, 2-二甲基-丁酸苄基酯 (0.09g, 405 μmol) 的DCM (1mL) 溶液中添加TEA (61.46mg, 607 μmol , 85 μL) 和MsCl (69.57mg, 607 μmol , 47 μL)。在0℃搅拌该混合物1小时。混合物用DCM (10mL) 稀释, 用水 (3mL) 和盐水 (3mL) 洗涤。有机层用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到标题化合物 (0.12g, 99%), 其为无色油状物, 其在下一步骤中直接使用。

4-氟-2, 2-二甲基-丁酸酯: 将2, 2-二甲基-4-甲基磺酰基氧基-丁酸苄基酯 (0.12g, 399 μmol) 的TBAF (1M, 在THF中, 4mL) 溶液在70℃加热并搅拌4小时。混合物用EtOAc (10mL) 稀释并用水 (3mL) 和盐水 (3mL) 洗涤。有机层用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。所得残余物经制备型TLC提纯 (SiO_2 , PE:EtOAc=20:1), 得到标题化合物 (0.07g, 78%), 其为无色油状物。

4-氟-2, 2-二甲基-丁酸: 在 N_2 下, 向4-氟-2, 2-二甲基-丁酸苄基酯 (0.07g, 312 μmol) 的EtOAc (2mL) 溶液中添加10% Pd/C (0.02g)。悬浮液在真空中脱气并用 H_2 吹洗3次。在 H_2 (50psi) 下、在25℃, 搅拌混合物16小时。过滤反应混合物并浓缩滤液, 得到标题化合物 (0.03g, 72%), 其为无色油状物, 其在下一步骤中无需提纯使用。

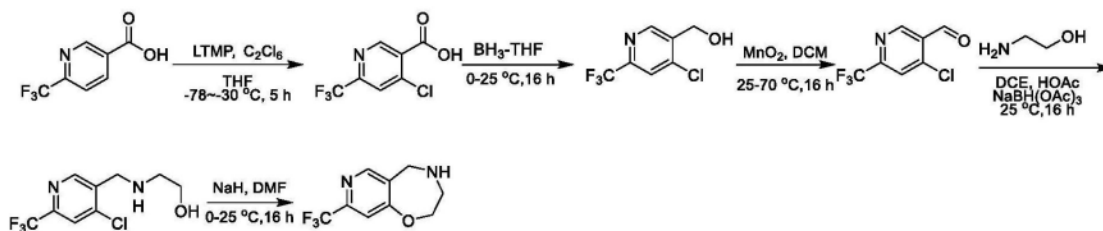
方法O: 制备9-甲基-2, 3, 4, 5-四氢吡啶并[3, 4-f][1, 4]氧杂氮杂**葎**二盐酸化物



9-甲基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-4-羧酸叔丁基酯:向9-溴-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-4-羧酸叔丁基酯(300mg, 911 μ mol)的THF(10mL)溶液中添加Pd(PPh₃)₄(105mg, 91 μ mol)和ZnMe₂(1M, 1.8mL),然后在N₂下、在65℃搅拌4小时。通过添加饱和NH₄Cl(10mL)淬灭反应混合物,并用EtOAc(3×10mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:EtOAc=3:1),得到标题化合物(233mg, 73%),其为黄色油状物。

9-甲基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**二盐酸化物:将9-甲基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-4-羧酸叔丁基酯(230mg, 765 μ mol)的HCl/EtOAc(3mL)溶液在25℃搅拌12小时。减压浓缩反应溶液,得到标题化合物(72%),其为棕色固体。

方法P:制备8-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**



4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-羧酸:在-78℃、在N₂下,向2,2,6,6-四甲基哌啶(33.26g, 235.47mmol, 39.98mL)在无水THF(700mL)中的混合物中逐滴添加正丁基锂(235.47mmol, 2.5M, 94.19mL)。在-78℃搅拌混合物30分钟。在-78℃,将混合物逐滴添加至6-(三氟甲基)吡啶-3-羧酸(15g, 78.49mmol)的THF(700mL)溶液中。在-78℃搅拌混合物1小时,然后添加至六氯乙烷(37.16g, 156.98mmol, 17.78mL)的THF(700mL)溶液中,并在-78℃搅拌3小时。反应混合物用饱和NH₄Cl(500mL)在-40℃淬灭并温热至25℃。混合物用水稀释(200mL)并用EtOAc(3×300mL)萃取。合并的有机物用盐水(200mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。将残余物在MTBE(100mL)中研磨,得到标题化合物(10g, 27%),其为黄色固体。LCMS:m/z=225.9[M+H]⁺。

4-氯-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲醇:在0℃、在N₂下,向4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-羧酸(5g, 22.17mmol)在THF(50mL)中的混合物中添加BH₃·THF(66.50mmol, 1M, 66.50mL)。在25℃搅拌混合物16小时。用MeOH(10mL)淬灭混合物并倒入水(100mL)中。混合物用EtOAc(3×30mL)萃取。合并的有机物用盐水(30mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:EtOAc=20:1至5:1),得到标题化合物(1.5g, 32%),其为无色油状物。LCMS:m/z=211.9[M+H]⁺。

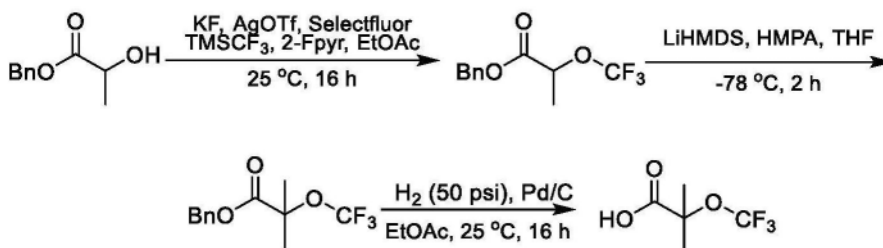
4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲醛:在25℃、在N₂下,向[4-氯-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲醇(700mg, 3.31mmol)在CHCl₃(20mL)中的混合物中添加MnO₂(1.44g, 16.54mmol)。在

70℃搅拌混合物16小时。过滤混合物并减压浓缩滤液,得到标题化合物(460mg,66%),其为黄色油状物。

2-[(4-氯-6- (三氟甲基) -3-吡啶基) 甲基氨基]乙醇:在25℃、在N₂下,向4-氯-6- (三氟甲基) 吡啶-3-甲醛(460mg,2.20mmol)和2-氨基乙醇(134mg,2.20mmol)在DCE(25mL)中的混合物中添加AcOH(264mg,4.39mmol)。在25℃搅拌混合物30分钟。然后添加NaBH(OAc)₃(1.40g,6.59mmol)并搅拌16小时。将混合物倒入水(20mL)中,并分离有机相。用饱和NaHCO₃将水相调节至pH=7并用DCM/i-PrOH(3×10mL,v:v=3:1)萃取。合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物(163mg,29%),其为无色油状物。

8- (三氟甲基) -2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂~~草~~:在0℃、在N₂下,向2-[(4-氯-6- (三氟甲基) -3-吡啶基) 甲基氨基]乙醇(163mg,640.13μmol)在DMF(3mL)中的混合物中添加NaH(64mg,1.60mmol,60%纯度)。在25℃搅拌混合物16小时。将混合物倒入冰水(10mL)中,并用DCM/i-PrOH(3×5mL,v:v=3:1)萃取。合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。所得残余物经制备型TLC提纯(SiO₂,EtOAc),得到标题化合物(34mg,24%),其为黄色油状物。LCMS:m/z=219.1[M+H]⁺。

方法Q:制备2-甲基-2- (三氟甲氧基) 丙酸

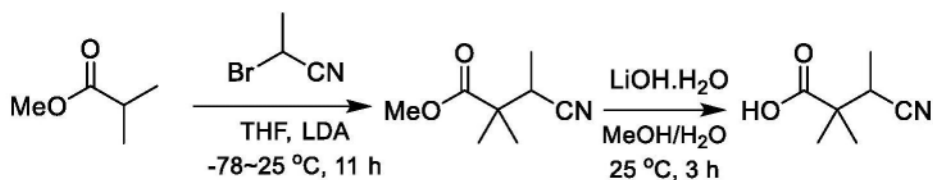


2- (三氟甲氧基) 丙酸苄基酯:在25℃、在N₂下,向AgOTf(12.83g,49.94mmol)、Selectfluor(8.85g,24.97mmol)和KF(3.87g,66.59mmol)在EtOAc(30mL)中的混合物中添加2-羟基丙酸苄基酯(3g,16.65mmol)。然后添加2-氟吡啶(4.85g,49.94mmol,4.29mL)和TMSCF₃(7.1g,49.94mmol)。在25℃搅拌混合物16小时。过滤反应混合物并浓缩滤液。粗产物经硅胶柱色谱提纯(PE:EtOAc=100:1至10:1),得到标题化合物(1.7g,41%),其为无色油状物。

2-甲基-2- (三氟甲氧基) 丙酸苄基酯:在-78℃、在N₂下,向LiHMDS(1M,12.09mL)在THF(5mL)中的混合物中添加HMPA(722mg,4.03mmol,708μL)和2- (三氟甲氧基) 丙酸苄基酯(1g,4.03mmol)。在-78℃搅拌混合物5分钟,然后添加MeI(572mg,4.03mmol)。将混合物保持在-78℃并搅拌2小时。用饱和NH₄Cl(50mL)淬灭混合物。水相用EtOAc(3×15mL)萃取。用盐水(10mL)洗涤合并的有机相,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:EtOAc=100:1至50:1),得到标题化合物(0.3g,28%),其为无色油状物。

2-甲基-2- (三氟甲氧基) 丙酸:在N₂下向2-甲基-2- (三氟甲氧基) 丙酸苄基酯(200mg,762.71μmol)的EtOAc(5mL)溶液中添加10% Pd/C(0.07g)。悬浮液在真空中脱气并用H₂吹洗3次。在H₂(50psi)下、在25℃搅拌混合物16小时。过滤混合物并减压浓缩滤液,得到标题化合物(0.12g,91%),其为无色油状物,其在下一步骤中直接使用。

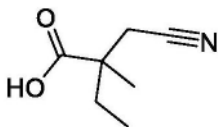
方法R:制备3-氰基-2,2-二甲基丁酸



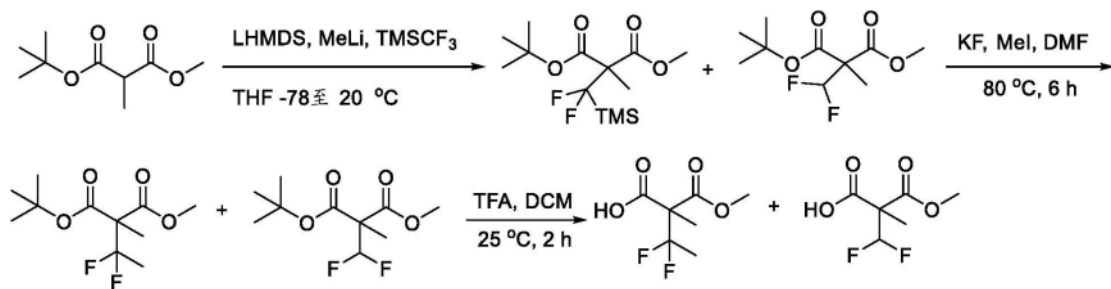
3-氰基-2,2-二甲基丁酸甲酯:在-78℃、在N₂下,向LDA (2M, 3.50mL) 的THF (15mL) 溶液中逐滴添加2-甲基丙酸甲酯 (0.65g, 6.36mmol)。搅拌混合物1小时,然后在-78℃逐滴添加2-溴丙腈 (1.02g, 7.64mmol)。在25℃搅拌所得混合物10小时。在0℃用HCl水溶液 (3mL, 1N) 淬灭反应混合物,然后用H₂O (10mL) 稀释并用EtOAc (2×15mL) 萃取。合并的有机物用盐水 (30mL) 洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物 (0.84g, 85%), 其为黄色油状物,其在下一步骤中无需提纯使用。

3-氰基-2,2-二甲基丁酸:向3-氰基-2,2-二甲基-丁酸甲酯 (400mg, 2.58mmol) 的MeOH (3mL) 和H₂O (1mL) 溶液中添加LiOH·H₂O (433mg, 10.31mmol)。在25℃搅拌混合物3小时。减压浓缩反应混合物以除去MeOH。残余物用水 (2mL) 稀释并用HCl水溶液 (2N) 调节至pH=4并用EtOAc (2×5mL) 萃取。合并的有机物用盐水 (10mL) 洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物 (270mg, 74%), 其为黄色油状物,其在下一步骤中直接使用。LCMS: m/z = 140.1 [M-H]⁻。

使用与上述类似的方法制备以下中间体。



方法S: 制备3,3-二氟-2-甲氧基羰基-2-甲基-丁酸和2-(二氟甲基)-3-甲氧基-2-甲基-3-氧代-丙酸



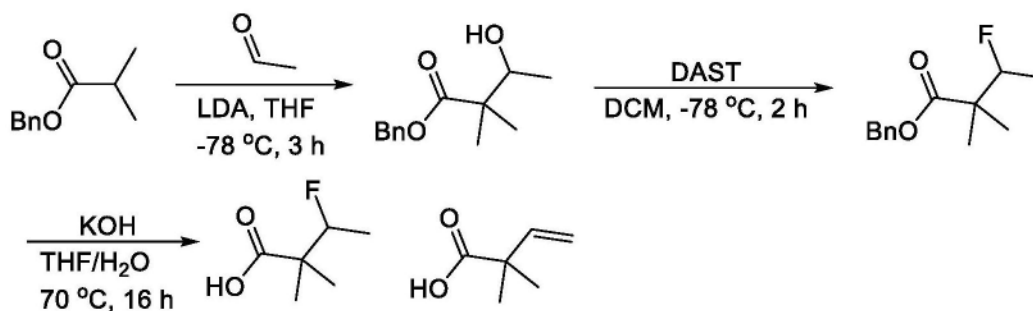
3-甲基2-(二氟(三甲基甲硅烷基)甲基)-2-甲基丙二酸1-叔丁酯和3-甲基2-(二氟甲基)-2-甲基丙二酸1-叔丁酯:在-78℃、在N₂下,向2-甲基丙二酸1-叔丁基3-甲酯 (20g, 106.26mmol) 的THF (200mL) 溶液中添加LiHMDS (1M, 在THF中, 106.26mL)。在-78℃搅拌混合物30分钟,然后添加MeLi (1M, 在THF中, 106.26mL)。搅拌混合物10分钟,然后添加TMSCF₃ (75.55g, 531.29mmol)。搅拌反应混合物16小时同时缓慢温热至20℃。用饱和NH₄Cl水溶液 (200mL) 将混合物缓慢淬灭。分离有机相且水相用MTBE (2×100mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (100mL) 洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物 (40g, 粗品), 其为无色液体。

2-(1,1-二氟乙基)-2-甲基丙二酸1-叔丁基3-甲酯和2-(二氟甲基)-2-甲基丙二酸1-叔丁基3-甲酯:将KF (1.68g, 28.99mmol) 真空干燥,并在25℃、在N₂下,添加至2-(二氟

(三甲基甲硅烷基)甲基)-2-甲基丙二酸1-叔丁基3-甲酯和2-(二氟甲基)-2-甲基丙二酸1-叔丁基3-甲酯(3g, 9.66mmol)以及MeI(4.12g, 28.99mmol, 1.80mL)在DMF(20mL)中的混合物中。然后加热混合物至80℃并搅拌6小时。这分4个相同进行。通过硅藻土垫过滤混合物,且滤饼用MTBE(3×20mL)洗涤。滤液倒入水(200mL)中。水相用MTBE(3×50mL)萃取。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到残余物。残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:MTBE=30:1至10:1),得到2-(1,1-二氟乙基)-2-甲基丙二酸1-叔丁基3-甲酯和2-(二氟甲基)-2-甲基丙二酸1-叔丁基3-甲酯的混合物(6.5g, 67%; 比率=2:3),其为无色液体。

3,3-二氟-2-甲氧基羰基-2-甲基-丁酸和2-(二氟甲基)-3-甲氧基-2-甲基-3-氧代-丙酸:在25℃、在N₂下,向2-(1,1-二氟乙基)-2-甲基丙二酸1-叔丁基3-甲酯和2-(二氟甲基)-2-甲基丙二酸1-叔丁基3-甲酯(2g, 7.93mmol)在DCM(20mL)中的混合物中添加TFA(20mL)。在25℃搅拌反应混合物2小时。减压浓缩反应混合物。残余物用水稀释(20mL)并用EtOAc(3×20mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到3,3-二氟-2-甲氧基羰基-2-甲基-丁酸和2-(二氟甲基)-3-甲氧基-2-甲基-3-氧代-丙酸的混合物(2.7g, 粗品; 比率=2:3),其为淡黄色油状物。残余物在下一步骤中无需提纯使用。

方法T:制备3-氟-2,2-二甲基-丁酸和2,2-二甲基丁-3-烯酸



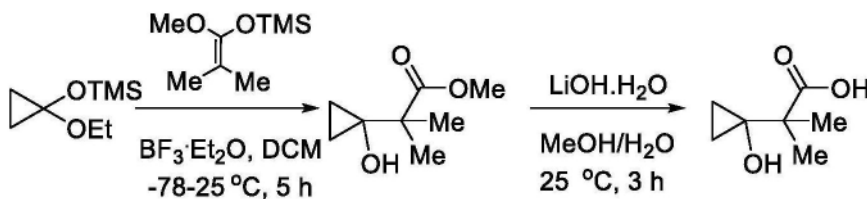
3-羟基-2,2-二甲基-丁酸苄基酯:在-78℃、在N₂下,向2-甲基丙酸苄基酯(10.0g, 56.11mmol)在THF(200mL)中的混合物中逐滴添加LDA(1M, 56.11mL)。在-78℃搅拌混合物1小时。然后在-78℃向混合物中逐滴添加乙醛(3.0g, 67.33mmol)同时搅拌,并在-78℃搅拌混合物2小时。在0℃用饱和的NH₄Cl(150mL)淬灭反应混合物,用水稀释(50mL)并用DCM(3×100mL)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱提纯(PE:EtOAc=1:0至20:1),得到标题化合物(4g, 32%),其为黄色油状物。

3-氟-2,2-二甲基-丁酸苄基酯:在-78℃、在N₂下,向3-羟基-2,2-二甲基-丁酸苄基酯(2.00g, 9.00mmol)在DCM(40mL)中的混合物中逐滴添加DAST(1.74g, 10.80mmol)。在-78℃搅拌混合物2小时。在0℃用饱和的NaHCO₃(40mL)淬灭反应混合物,用水稀释(40mL)并用DCM(3×20mL)萃取。用盐水(20mL)洗涤合并的有机层,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:EtOAc=100:1至20:1),得到标题化合物(500mg, 25%),其为黄色油状物。

3-氟-2,2-二甲基-丁酸和2,2-二甲基丁-3-烯酸:在20℃、在N₂下,向3-氟-2,2-二甲基-丁酸苄基酯(500mg, 2.23mmol)在THF(5mL)和H₂O(2mL)中的混合物中一次性添加KOH(375mg, 6.69mmol)。在20℃搅拌混合物10分钟,然后加热至70℃并搅拌16小时。反应混合物用水稀释(14mL)并用EtOAc(5mL)萃取。分离有机相。将水相调节至pH=4-5并用DCM/i-PrOH

(3×8mL, v:v=3/1) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到标题化合物的混合物 (250mg), 其为无色油状物。

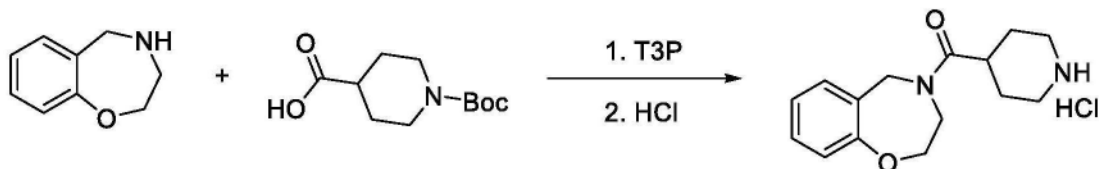
方法U: 制备2-(1-羟基环丙基)-2-甲基丙酸



2-(1-羟基环丙基)-2-甲基丙酸甲酯: 在-78℃向(1-乙氧基环丙氧基)-三甲基-硅烷 (5.0g, 28.68mmol) 和(1-甲氧基-2-甲基-丙-1-烯氧基)-三甲基-硅烷 (10.0g, 57.37mmol) 在DCM (50mL) 中的混合物中添加 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (6.5g, 45.89mmol)。将混合物在5小时内缓慢温热至25℃。用饱和 NaHCO_3 (20mL) 在0℃淬灭反应混合物, 然后用DCM (20mL) 稀释并用DCM (2×25mL) 萃取。合并的有机物用盐水 (2×30mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯 (PE:MTBE=20:1至3:1), 得到标题化合物 (3.0g, 66%), 其为黄色油状物。

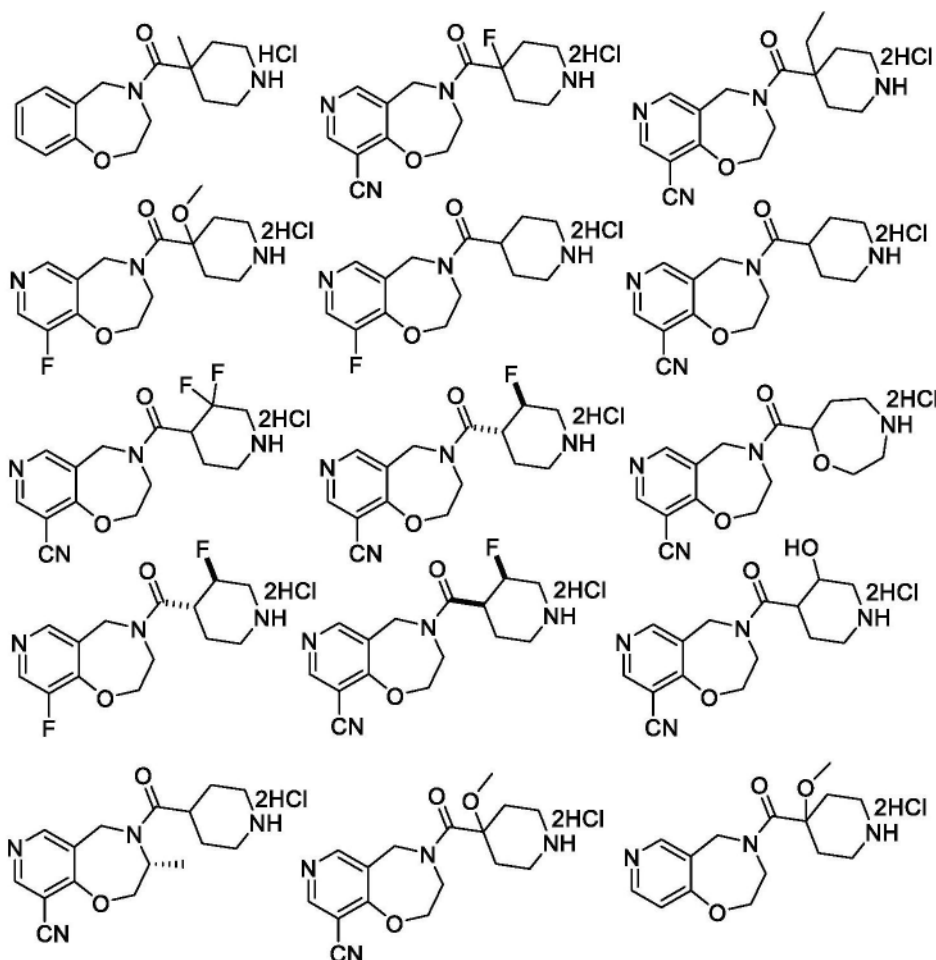
2-(1-羟基环丙基)-2-甲基丙酸: 向2-(1-羟基环丙基)-2-甲基-丙酸甲酯 (500mg, 3.16mmol) 的MeOH (3mL) 和 H_2O (1mL) 溶液中添加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (398mg, 9.48mmol)。在25℃搅拌混合物3小时。减压浓缩反应混合物以除去MeOH。残余物用 H_2O 稀释 (2mL) 并用EtOAc (2×3mL) 萃取。通过添加1N HCl将水相调节至pH=5并用EtOAc (2×3mL) 萃取。合并的有机物用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到标题化合物 (240mg, 42%), 其为黄色油状物。LCMS: $m/z = 143.1 [\text{M}-\text{H}]^-$ 。

方法V: 制备(2,3-二氢苯并[f][1,4]氧杂氮杂~~草~~-4(5H)-基)(1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮



使用一般程序A, 采用2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧杂氮杂~~草~~ (149mg, 1.0mmol)、1-叔丁氧基羰基哌啶-4-羧酸 (343mg, 1.5mmol)、N-甲基咪唑 (246mg, 3.0mmol) 和T3P (954mg, 1.5mmol) 的EtOAc (5mL) 溶液制备标题化合物。使用硅胶快速色谱提纯 (0-40% EtOAc/己烷), 得到所需Boc-保护的中间体, 其为白色泡沫。将该材料溶解于HCl溶液 (4mL, 4M在二噁烷中) 中。在室温搅拌溶液1小时并浓缩, 得到为盐酸盐的所需化合物。

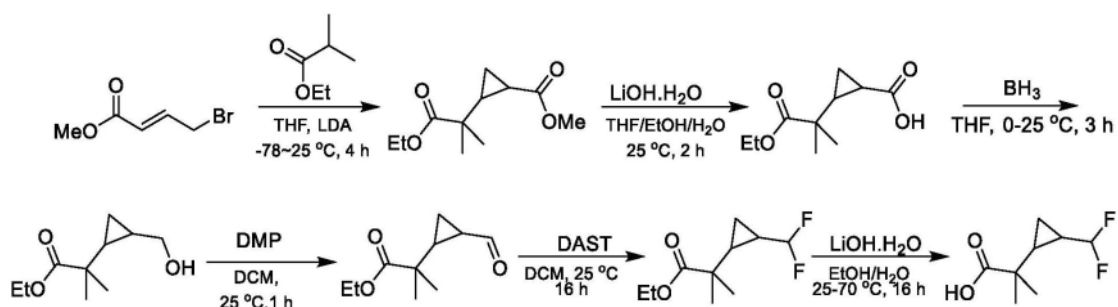
使用一般程序A、B或C然后用HCl去保护, 制备以下中间体。



方法W:亲核芳族取代:

在100℃加热胺(1当量)、杂芳基卤化物(2当量)和 Cs_2CO_3 (3当量)在DMF(0.2M)中的混合物直至反应完成。将反应混合物冷却至室温,并添加饱和 NH_4Cl 然后添加EtOAc。分层,且水层用EtOAc萃取3次。合并的有机物用 MgSO_4 干燥,过滤并减压浓缩。所得残余物经快速柱色谱或HPLC提纯。在一些情况下, DIPEA 、 K_2CO_3 或 NEt_3 作为碱使用,且乙腈、二噁烷或IPA作为溶剂使用。

方法X:制备2-(2-(二氟甲基)环丙基)-2-甲基-丙酸



2-(2-乙氧基-1,1-二甲基-2-氧代-乙基)环丙烷羧酸甲酯:在-78℃、在 N_2 下,向 $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (22.65g, 223.83mmol)的无水THF(200mL)溶液中逐滴添加 $n\text{-BuLi}$ (2.5M, 89.53mL)。反应混合物温热至0℃并搅拌30分钟。然后在-78℃、在 N_2 下,逐滴添加2-甲基丙酸乙酯(20g, 172.18mmol)的无水THF(50mL)溶液。搅拌混合物30分钟。然后逐滴添加(E)-4-溴丁-2-烯酸甲酯(30.82g, 172.18mmol)的THF(50mL)溶液。将混合物缓慢温热至25℃并搅拌3小时。用饱

和 NH_4Cl (200mL) 淬灭混合物。混合物用水稀释 (100mL), 并用 EtOAc ($3 \times 200\text{mL}$) 萃取。合并的有机物用盐水 (200mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到标题化合物 (30g, 81%), 其为黄色油状物。

2-(2-乙氧基-1,1-二甲基-2-氧代-乙基) 环丙烷羧酸: 在 25°C 向2-(2-乙氧基-1,1-二甲基-2-氧代-乙基) 环丙烷羧酸甲酯 (30g, 140.02mmol) 在 THF (100mL)、 EtOH (100mL) 和 H_2O (100mL) 中的混合物中一次性添加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (11.75g, 280.04mmol)。在 25°C 搅拌混合物2小时。减压浓缩反应混合物。残余物用水 (50mL) 稀释, 然后用 MTBE (25mL) 稀释。用 HCl 水溶液 (1N) 将有机相调节至 $\text{pH}=3 \sim 4$ 。水相用 EtOAc ($3 \times 30\text{mL}$) 萃取。合并的有机物用盐水 (100mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到标题化合物 (21g, 75%), 其为黄色油状物。

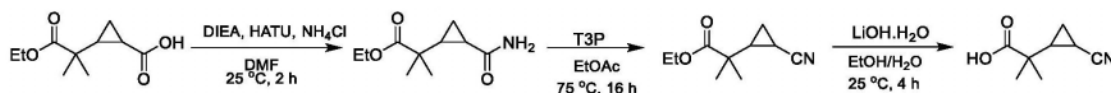
2-(2-(羟基甲基) 环丙基) -2-甲基-丙酸乙酯: 在 0°C 、在 N_2 下, 向2-(2-乙氧基-1,1-二甲基-2-氧代-乙基) 环丙烷羧酸 (10g, 49.94mmol) 的 THF (100mL) 溶液中逐滴添加 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1M, 149.83mL)。在 0°C 搅拌该混合物30分钟, 然后温热至 25°C 并搅拌3小时。用水 (100mL) 淬灭反应混合物并用 EtOAc ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取。合并的有机物用盐水 (5mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到标题化合物 (6g, 65%), 其为黄色油状物。

2-(2-甲酰基环丙基) -2-甲基-丙酸乙酯: 在 0°C 、在 N_2 下, 向2-(2-(羟基甲基) 环丙基) -2-甲基-丙酸乙酯 (0.5g, 2.68mmol) 的 DCM (40mL) 溶液中添加 DMP (1.37g, 3.22mmol)。在 25°C 搅拌反应混合物1小时。用饱和 NaHCO_3 (10mL)、 Na_2SO_3 水溶液 (10mL, 10%) 和盐水 (10mL) 洗涤混合物, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。所得残余物经硅胶柱色谱提纯 ($\text{PE}:\text{EtOAc}=100$ 至 $10:1$), 得到标题化合物 (0.25g, 51%), 其为无色油状物。

2-(2-(二氟甲基) 环丙基) -2-甲基-丙酸乙酯: 在 0°C 、在 N_2 下, 向2-(2-甲酰基环丙基) -2-甲基-丙酸乙酯 (150mg, 814.19mmol) 在 DCM (2mL) 中的混合物中逐滴添加 DAST (328mg, 2.04mmol)。在 0°C 搅拌该混合物30分钟, 然后温热至 25°C 并搅拌16小时。反应混合物缓慢倒入冰冷却的 NaHCO_3 溶液中, 然后用 EtOAc ($3 \times 10\text{mL}$) 萃取。合并的有机物用盐水 (5mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到标题化合物 (150mg, 89%), 其为黄色油状物。

2-(2-(二氟甲基) 环丙基) -2-甲基-丙酸: 在 25°C , 向2-(2-(二氟甲基) 环丙基) -2-甲基-丙酸乙酯 (150mg, 727.35 μmol) 在 EtOH (2mL) 和 H_2O (1mL) 中的混合物中一次性添加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (183.13mg, 4.36mmol)。在 25°C 搅拌混合物30分钟, 然后加热至 70°C 并搅拌16小时。将混合物冷却至 25°C 并减压浓缩。残余物用水稀释 (3mL) 并用 MTBE (5mL) 萃取。用 HCl 水溶液 (1N) 将水相调节至 $\text{pH}=3 \sim 4$, 并用 EtOAc ($3 \times 5\text{mL}$) 萃取。合并的有机物用盐水 (5mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到标题化合物 (70mg, 54%), 其为黄色油状物。

方法Y: 制备2-(2-氰基环丙基) -2-甲基-丙酸

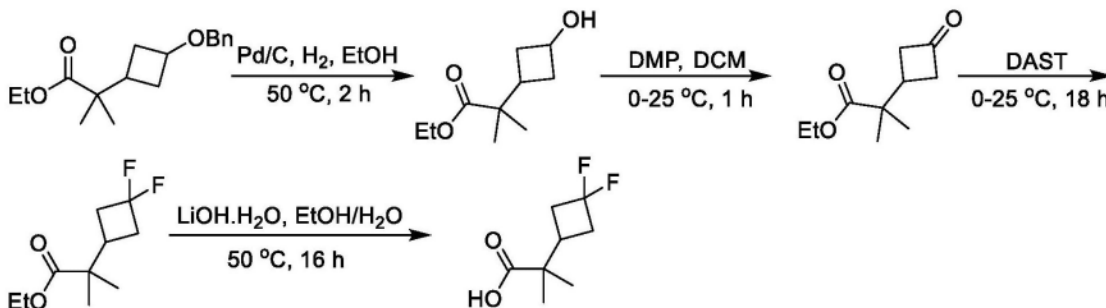


2-(2-氨基甲酰基环丙基) -2-甲基-丙酸乙酯: 在 25°C , 向2-(2-乙氧基-1,1-二甲基-2-氧代-乙基) 环丙烷羧酸 (280mg, 1.40mmol) 的 DMF (2mL) 溶液中添加 NH_4Cl (449mg, 8.39mmol, 293.33 μL) 和 DIEA (1.08g, 8.39mmol, 1.46mL) 并搅拌10分钟。在 25°C 添加 HATU (1.06g, 2.80mmol), 然后在 25°C 搅拌混合物2小时。在 0°C , 用水 (10mL) 淬灭反应混合物, 然后用 EtOAc ($3 \times 10\text{mL}$) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减

压浓缩,得到标题化合物(220mg,79%),其为淡黄色油状物。

2-(2-氰基环丙基)-2-甲基-丙酸乙酯:在25℃,向2-(2-氨基甲酰基环丙基)-2-甲基-丙酸乙酯(0.22g,1.10mmol)的EtOAc(2mL)溶液中添加T3P(3.51g,5.52mmol,3.28mL,50%,在EtOAc中),然后在75℃搅拌溶液16小时。在0℃,用水(10mL)淬灭反应混合物,然后用EtOAc(3×10mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。所得残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:EtOAc=100:1至5:1),得到标题化合物(220mg,55%),其为淡黄色油状物。LC-MS:m/z=182.2[M+H]⁺。

2-(2-氰基环丙基)-2-甲基-丙酸:在25℃,向2-(2-氰基环丙基)-2-甲基-丙酸乙酯(50mg,275.89μmol)的EtOH(2mL)和H₂O(2mL)溶液中添加LiOH·H₂O(46mg,1.10mmol),然后在25℃搅拌溶液4小时。反应混合物用EtOAc(3×10mL)洗涤。水层通过添加HCl(1M)调节至pH=4~5,然后用EtOAc(3×10mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物(40mg,95%),其为淡黄色油状物。方法Z:制备2-(3,3-二氟环丁基)-2-甲基-丙酸



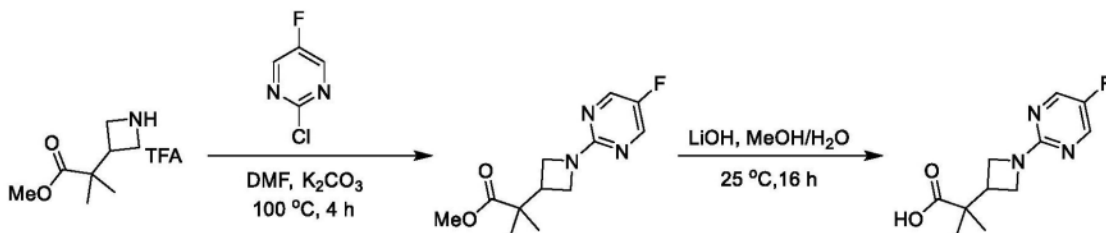
2-(3-羟基环丁基)-2-甲基-丙酸乙酯:在N₂下,向2-(3-苄基氧基环丁基)-2-甲基-丙酸乙酯(3.2g,11.58mmol)的EtOH(150mL)溶液中添加10% Pd/C(1g)。将悬浮液减压脱气并用H₂吹洗数次。在H₂(50psi)下,在50℃搅拌混合物2小时。过滤混合物并减压浓缩滤液,得到标题化合物(2g),其为黄色油状物,其在下一步骤中无需提纯使用。

2-甲基-2-(3-氧代环丁基)丙酸乙酯:在0℃、在N₂下,向2-(3-羟基环丁基)-2-甲基-丙酸乙酯(2g,10.74mmol)在DCM(20mL)中的混合物中添加DMP(5.47g,12.89mmol)。在25℃搅拌混合物1小时。混合物用DCM(60mL)稀释,并用饱和的NaHCO₃(30mL)、10% Na₂S₂O₃水溶液(30mL)、盐水(30mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:EtOAc=20:1至10:1),得到标题化合物(1g,51%),其为无色油状物。

2-(3,3-二氟环丁基)-2-甲基-丙酸乙酯:在0℃、在N₂下,向2-甲基-2-(3-氧代环丁基)丙酸乙酯(0.3g,1.63mmol)的DCM(3mL)溶液中添加DAST(787mg,4.89mmol)。在25℃搅拌反应混合物16小时。将混合物冷却至0℃并倒入冰-水(30mL)。用饱和的NaHCO₃将水相调节至pH=8,并用MTBE(3×20mL)萃取。用盐水(10mL)洗涤合并的有机相,用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。所得残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:MTBE=30:1至20:1),得到标题化合物(0.3g,89%),其为淡黄色油状物。

2-(3,3-二氟环丁基)-2-甲基-丙酸:在25℃、在N₂下,向2-(3,3-二氟环丁基)-2-甲基-丙酸乙酯(0.3g,1.45mmol)的EtOH(4mL)和H₂O(2mL)溶液中添加LiOH·H₂O(366mg,8.73mmol)。在50℃加热反应混合物16小时。减压浓缩混合物以除去EtOH。用水(5mL)稀释剩余的水相,并用MTBE(5mL)洗涤。用HCl水溶液(2N)将水相调节至pH=3-4,并用EtOAc(3×

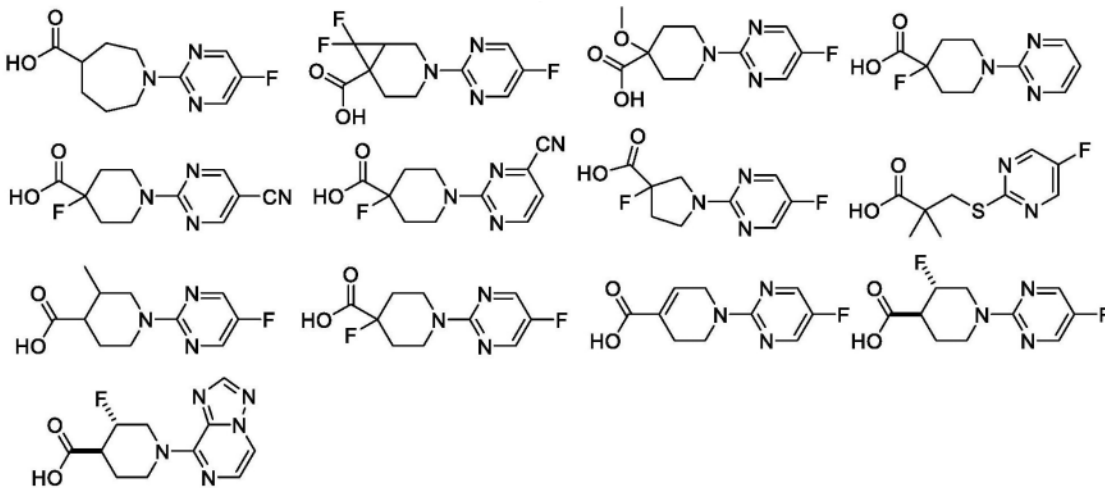
10mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到标题化合物 (0.17g, 66%), 其为淡黄色油状物, 其无需进一步提纯使用。方法AA: 制备2-[1-(5-氟嘧啶-2-基)氮杂环丁-3-基]-2-甲基-丙酸



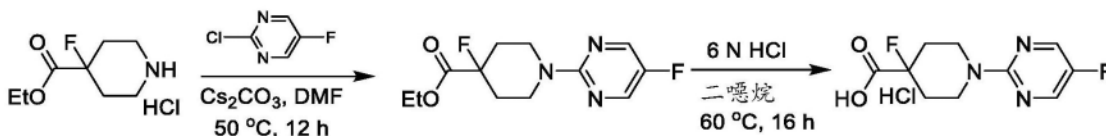
2-[1-(5-氟嘧啶-2-基)氮杂环丁-3-基]-2-甲基-丙酸甲酯: 在25°C、在 N_2 下, 向2-(氮杂环丁-3-基)-2-甲基-丙酸甲酯三氟乙酸 (0.2g, 737.37 μmol) 和2-氯-5-氟-嘧啶 (195mg, 1.47mmol) 在DMF (2mL) 中的混合物中添加 K_2CO_3 (407mg, 2.95mmol)。在100°C加热反应混合物4小时。反应混合物冷却至25°C并倒入冰-水 (60mL) 中。水相用EtOAc (3 \times 20mL) 萃取。用盐水 (10mL) 洗涤合并的有机相, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。所得残余物经制备型TLC提纯 (SiO_2 , PE:EtOAc=10:1), 得到标题化合物 (0.11g, 59%), 其为淡黄色油状物。

2-[1-(5-氟嘧啶-2-基)氮杂环丁-3-基]-2-甲基-丙酸: 在25°C、在 N_2 下, 向2-[1-(5-氟嘧啶-2-基)氮杂环丁-3-基]-2-甲基-丙酸甲酯 (0.11g, 434.32 μmol) 的MeOH (4mL) 和 H_2O (1mL) 溶液中添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (182mg, 4.34mmol)。在25°C搅拌反应混合物16小时。反应混合物冷却至0°C, 用HCl水溶液 (2N) 调节至pH=3-4, 并减压浓缩至干燥, 得到标题化合物 (0.103g), 其为黄色固体, 其在下一步骤中无需提纯使用。LC-MS: $m/z=240.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

使用与上述类似的方法制备以下中间体。在某些情况下, 第一步是使用TEA或DIPEA作为碱, EtOH作为溶剂, 并通过微波辐射加热进行。



方法AB: 制备4-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羧酸盐盐酸盐

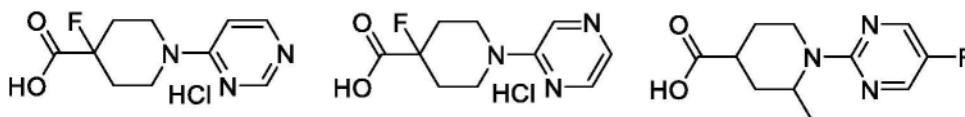


4-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯: 向4-氟哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐 (500mg, 2.36mmol) 的DMF (5mL) 溶液中添加 Cs_2CO_3 (1.54g, 4.72mmol) 和2-氯-5-氟-嘧啶 (313mg, 2.36mmol)。在50°C搅拌反应混合物12小时。反应混合物用 H_2O (5mL) 稀释, 并用

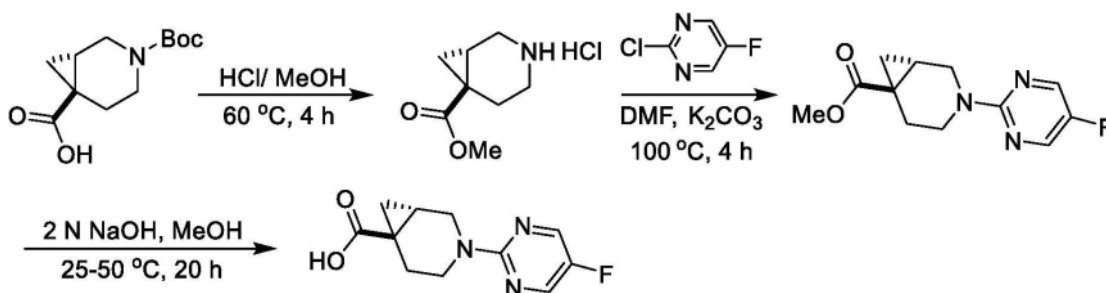
EtOAc (3×5mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。所得残余物经硅胶柱色谱提纯 (SiO₂, PE:EtOAc=10:1至0:1), 得到标题化合物 (370mg, 58%), 其为黄色油状物。LCMS: m/z=272.1 [M+H]⁺。

4-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羧酸盐: 向4-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯 (190mg, 700.43μmol) 的1,4-二噁烷 (2mL) 溶液中添加HCl (6M, 2mL)。在60℃搅拌反应混合物12小时, 然后减压浓缩, 得到标题化合物 (170mg, 90%), 其为白色固体。LCMS: m/z=244.1, [M+H]⁺。

使用与上述类似的方法制备以下中间体。



方法AC: 制备顺式-3-(5-氟嘧啶-2-基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-6-羧酸

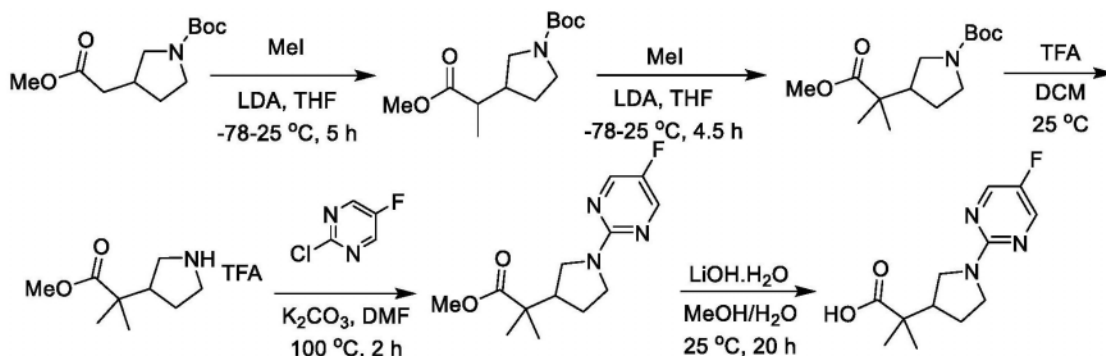


顺式-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-6-羧酸盐: 将顺式-3-叔丁氧基羰基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-6-羧酸 (100mg, 414.45μmol) 在HCl/MeOH (1mL, 4N) 中的混合物在60℃加热4小时。减压浓缩反应混合物, 得到标题化合物 (0.096g), 其为白色固体, 其在下一步骤中直接使用。

顺式-3-(5-氟嘧啶-2-基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-6-羧酸甲酯: 向顺式-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-6-羧酸甲酯盐酸盐 (0.09g, 469.59μmol) 和2-氯-5-氟-嘧啶 (124mg, 939.19μmol) 在DMF (4mL) 中的混合物中添加K₂CO₃ (259mg, 1.88mmol)。在100℃加热反应混合物4小时。将混合物冷却至25℃, 倒入水 (20mL) 中, 并用EtOAc (3×10mL) 萃取。用盐水 (10mL) 洗涤合并的有机相, 用Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。所得残余物经制备型TLC提纯 (SiO₂, PE:EtOAc=9:1), 得到标题化合物 (0.1g, 85%), 其为白色固体。LC-MS: m/z=252.1 [M+H]⁺。

顺式-3-(5-氟嘧啶-2-基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-6-羧酸: 在25℃、在N₂下, 向顺式-3-(5-氟嘧啶-2-基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-6-羧酸甲酯 (0.1g, 398.00μmol) 在MeOH (4mL) 中的混合物中添加NaOH (2N, 0.8mL)。在25℃搅拌反应混合物16小时, 然后在50℃搅拌4小时。将混合物冷却至25℃并减压浓缩。所得残余物用水 (10mL) 稀释。用KHSO₄水溶液 (1N) 将溶液调节至pH=3-4, 并用DCM (3×10mL) 萃取。用盐水 (10mL) 洗涤合并的有机相, 用Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到标题化合物 (0.09g, 95%), 其为白色固体, 其无需进一步提纯使用。

方法AD: 制备2-(1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基)-2-甲基丙酸



3-(2-(2-甲氧基-1-甲基-2-氧代-乙基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯和3-(2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-2-氧代-乙基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯:在-40℃、在N₂下,向DIPEA(645mg,6.37mmol,900μL)在THF(5mL)中的混合物中添加n-BuLi(2.5M,2.47mL)。在-40℃搅拌混合物1小时。将混合物冷却至-78℃,然后逐滴添加至3-(2-(2-甲氧基-2-氧代-乙基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(500mg,2.06mmol)的THF(5mL)溶液中。在-78℃搅拌反应混合物1小时。向混合物中添加MeI(1.75g,12.33mmol,768μL),且在-78℃搅拌反应混合物1小时,然后温热至25℃并搅拌2小时。反应混合物用H₂O(5mL)稀释,并用EtOAc(3×5mL)萃取。合并的有机物用盐水(10mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。所得残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:EtOAc=10:1至3:1),得到标题化合物的混合物(0.5g),其为黄色油状物。

3-(2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-2-氧代-乙基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯:在-40℃、在N₂下,向DIPEA(610mg,6.02mmol,851μL)在THF(5mL)中的混合物中添加n-BuLi(2.5M,2.33mL)。在-40℃搅拌混合物1小时。将混合物冷却至-78℃,然后添加至3-(2-(2-甲氧基-1-甲基-2-氧代-乙基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯和3-(2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-2-氧代-乙基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.50g,1.94mmol)的THF(5mL)溶液中。在-78℃搅拌混合物1小时。向混合物中添加MeI(1.65g,11.66mmol,726μL),且在-78℃搅拌反应混合物30分钟。然后将混合物温热至25℃并搅拌2小时。反应混合物用H₂O(5mL)稀释并用EtOAc(3×5mL)萃取。合并的有机物用盐水(10mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。所得残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:EtOAc=10:1至3:1),得到标题化合物(0.2g),其为黄色油状物。

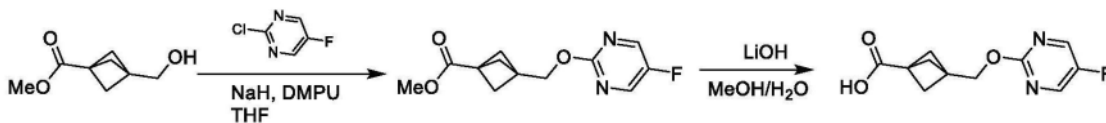
2-甲基-2-吡咯烷-3-基-丙酸甲酯三氟乙酸:向3-(2-(2-甲氧基-1,1-二甲基-2-氧代-乙基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.2g,737μmol)的DCM(6mL)溶液中添加TFA(1mL)。在25℃搅拌混合物4小时,然后减压浓缩,得到标题化合物(390mg),其为棕色固体。

2-(1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基)-2-甲基丙酸甲酯:向2-甲基-2-吡咯烷-3-基-丙酸甲酯三氟乙酸(390mg,684μmol)的DMF(5mL)溶液中添加K₂CO₃(380mg,2.73mmol)和2-氯-5-氟-嘧啶(181mg,1.37mmol,169μL)。在100℃搅拌混合物2小时。反应混合物用水稀释(5mL)并用EtOAc(3×5mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物经制备型TLC提纯(SiO₂,PE:EtOAc=5:1),得到标题化合物(140mg),其为黄色油状物。LCMS:m/z=268.1[M+H]⁺。

2-(1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基)-2-甲基丙酸:向2-(1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基)-2-甲基丙酸甲酯(140mg,524μmol)的MeOH(4mL)和H₂O(1mL)溶液中添加LiOH·H₂O(659mg,15.71mmol)。在25℃搅拌反应混合物20小时。减压浓缩反应混合物。所得残余物用H₂O稀释(3mL)并调节至pH=4。减压浓缩混合物得到标题化合物(132mg,99%),其

为白色固体。

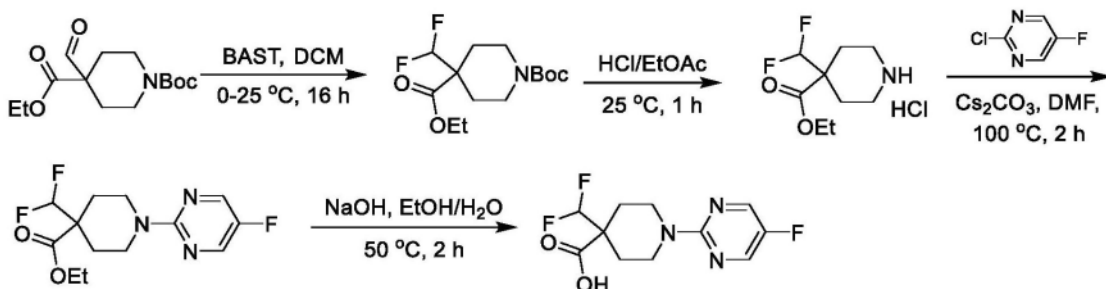
方法AE:制备3-(((5-氟嘧啶-2-基)氧基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸



3-(((5-氟嘧啶-2-基)氧基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯:在0℃在氮气中向1-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊烷-3-羧酸甲酯(300mg, 1.92mmol)和2-氯-5-氟-嘧啶(254.6mg, 1.92mmol)的THF(10mL)溶液中添加DMPU(984.8mg, 7.68mmol)、4Å分子筛和NaH(153.7mg, 3.84mmol, 60%在矿物油中)。在20℃搅拌反应混合物3小时。通过硅藻土垫过滤混合物,滤液通过在0℃添加饱和NH₄Cl(10mL)淬灭。用EtOAc(2×10mL)萃取水相混合物,且合并的有机层用盐水(2×10mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。所得残余物经制备型TLC提纯(SiO₂, 3:1PE/EtOAc),得到标题化合物(60mg, 13%),其为白色固体。LCMS:m/z=253.1[M+H]⁺。

3-(((5-氟嘧啶-2-基)氧基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸:向1-[(5-氟嘧啶-2-基)氧基甲基]双环[1.1.1]戊烷-3-羧酸甲酯(60mg, 0.237mmol)的MeOH(2mL)和H₂O(1mL)溶液中添加LiOH·H₂O(49.9mg, 1.19mmol)。在25℃搅拌混合物12小时。减压浓缩反应混合物以除去MeOH。残余物用H₂O(3mL)稀释并用HCl调节至pH=4,然后减压浓缩,得到标题化合物(60mg),其为白色固体。LCMS:m/z=239.1[M+H]⁺。

方法AF:制备4-(二氟甲基)-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羧酸



4-(二氟甲基)哌啶-1,4-二羧酸1-叔丁基4-乙酯:在0℃、在N₂下,向4-甲酰基哌啶-1,4-二羧酸1-叔丁基4-乙酯(1.2g, 4.21mmol)的DCM(24mL)溶液中添加BAST(2.05g, 9.25mmol, 2.03mL)。在25℃搅拌反应混合物16小时。将混合物倒入冰-水(50mL)中。用饱和NaHCO₃水溶液将水相调节至pH=7-8。分离有机相且水相用DCM(30mL)萃取。合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。所得残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:EtOAc=10:1),得到标题化合物(0.8g, 62%),其为无色油状物。

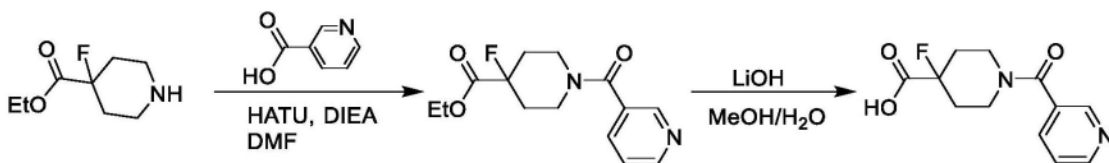
4-(二氟甲基)哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐:将4-(二氟甲基)哌啶-1,4-二羧酸1-叔丁基4-乙酯(0.6g, 1.95mmol)在HCl/EtOAc(4M, 10mL)中的混合物在25℃搅拌1小时。减压浓缩反应混合物,得到标题化合物(0.5g),其为无色油状物,其在下一步骤中直接使用。LC-MS:m/z=208.1[M+H]⁺。

4-(二氟甲基)-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯:在25℃、在N₂下,向4-(二氟甲基)哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐(0.5g, 2.05mmol)的DMF(10mL)溶液中添加Cs₂CO₃(2.67g, 8.21mmol)和2-氯-5-氟-嘧啶(543mg, 4.10mmol)。在100℃加热反应混合物2小时。将混合物

冷却至25℃并倒入冰-水(60mL)中。水相用EtOAc(3×20mL)萃取。用盐水(10mL)洗涤合并的有机相,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。所得残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:EtOAc=10:1),得到标题化合物(0.52g,84%),其为无色油状物。LC-MS: $m/z=304.1$ [M+H]⁺。

4-(二氟甲基)-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羧酸:在25℃、在N₂下,向4-(二氟甲基)-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯(0.28g,0.92mmol)在EtOH(4mL)和H₂O(2mL)中的混合物中添加NaOH(147.71mg,3.69mmol)。在50℃搅拌混合物2小时。将混合物冷却至25℃并用水稀释(30mL)。水相用MTBE(10mL)洗涤,且用2N KHSO₄水溶液将pH调节至3-4。水相用DCM(3×15mL)萃取并用盐水(10mL)洗涤合并的有机相,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物(0.24g,95%),其为白色固体,其直接用于下一步骤中。LC-MS: $m/z=276.3$ [M+H]⁺。

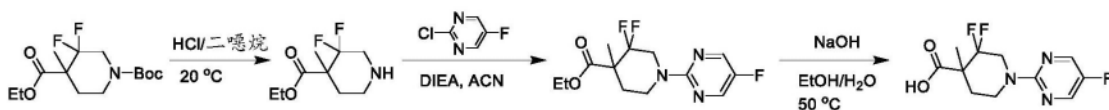
方法AG:制备4-氟-1-(吡啶-3-羰基)哌啶-4-羧酸



4-氟-1-(吡啶-3-羰基)哌啶-4-羧酸乙酯:向4-氟哌啶-4-羧酸乙酯(200mg,0.94mmol)和烟酸(151mg,1.23mmol)的DMF(10mL)溶液中添加DIEA(366mg,2.83mmol)和HATU(431mg,1.13mmol)。在20℃搅拌反应混合物2小时。反应混合物用H₂O(20mL)稀释并用EtOAc(3×20mL)萃取。合并的有机层用盐水(2×10mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。所得残余物经制备型TLC提纯(SiO₂,DCM:MeOH=20:1),得到标题化合物(200mg,76%)。LCMS: $m/z=281.2$ [M+H]⁺。

4-氟-1-(吡啶-3-羰基)哌啶-4-羧酸:向4-氟-1-(吡啶-3-羰基)哌啶-4-羧酸乙酯(45mg,0.16mmol)在MeOH(2mL)和H₂O(1mL)中的混合物中添加LiOH·H₂O(34mg,0.80mmol)。在20℃搅拌反应混合物12小时。反应混合物调节至pH=5并减压浓缩,得到标题化合物(38mg),其为黄色油状物,其在下一步骤中无需提纯使用。LCMS: $m/z=253.2$ [M+H]⁺。

方法AH:制备3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-哌啶-4-羧酸



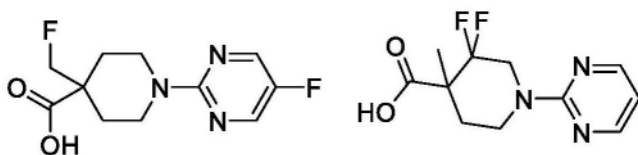
3,3-二氟-4-甲基哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐:将3,3-二氟-4-甲基-哌啶-1,4-二羧酸1-叔丁基4-乙酯(200mg,0.65mmol)的HCl/1,4-二噁烷(5mL,4N)溶液在20℃搅拌1小时。减压浓缩混合物,得到标题化合物(150mg),其为白色固体。

3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-哌啶-4-羧酸乙酯:在15℃向2-氯-5-氟-嘧啶(150mg,1.13mmol)和3,3-二氟-4-甲基-哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐(235mg,0.96mmol)在MeCN(5mL)中的混合物中一次性添加DIEA(146mg,1.13mmol)。在密封管中,在120℃加热混合物并搅拌16小时。减压浓缩混合物,且所得残余物经制备型TLC提纯(SiO₂,PE:EtOAc=5:1),得到标题化合物(60mg,18%),其为淡黄色油状物。LCMS: $m/z=304.1$ [M+H]⁺。

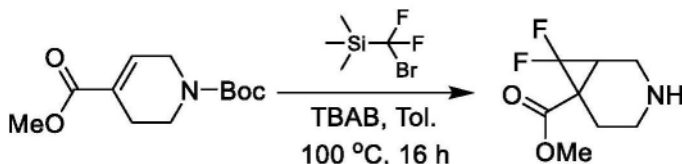
3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-哌啶-4-羧酸:向3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-哌啶-4-羧酸乙酯(60mg,198μmol)在EtOH(2mL)和H₂O(0.4mL)中的混合物中一次性添加NaOH(32mg,0.79mmol)。在50℃加热混合物4小时。减压浓缩混合物,且将所得残

余物溶解于水 (2mL) 中。通过添加HCl水溶液 (2N) 将水相调节至pH=3。水相用EtOAc (2×5mL) 萃取。合并的有机物用盐水 (5mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到标题化合物 (50mg, 92%), 其为淡黄色固体。

使用与上述类似的方法制备以下中间体。



方法AI: 制备7,7-二氟-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-6-羧酸甲酯

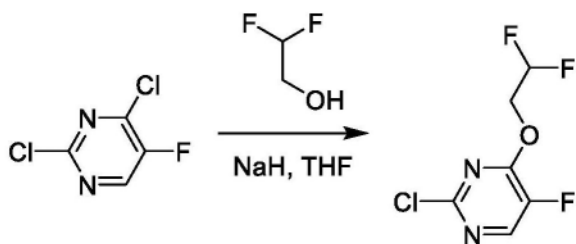


在N₂下, 向3,6-二氢-2H-吡啶-1,4-二羧酸1-叔丁基4-甲酯 (500mg, 2.07mmol) 的甲苯 (2.5mL) 溶液中添加四丁基溴化铵 (33mg, 0.10mmol), 然后在N₂下逐滴添加[溴(二氟)甲基]-三甲基-硅烷 (842mg, 4.14mmol)。在密封管中, 在110℃加热反应混合物并搅拌16小时。过滤残余物并减压浓缩, 得到标题化合物 (700mg), 其为棕色油状物, 其在下一步骤中无需提纯使用。LC-MS: m/z=192.1 [M+H]⁺。

方法AJ: 钯催化偶合:

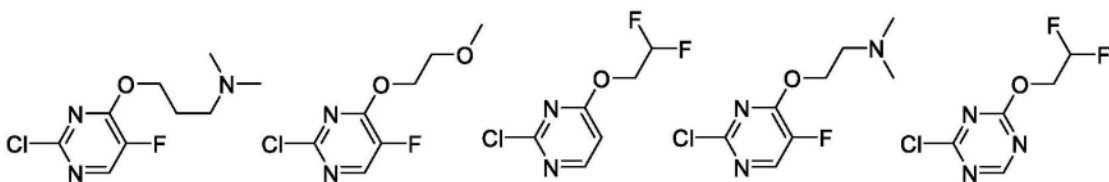
在微波辐射下, 将胺 (1当量)、卤芳基 (1当量)、XPhos (0.1当量)、Pd₂(dba)₃ (0.1当量) 和NaOt-Bu (4当量) 在1,4-二噁烷 (0.2M) 中的混合物在120℃加热120分钟。过滤反应混合物并减压浓缩滤液。所得残余物经色谱提纯。在一些情况下, 使用BINAP作为配体, 且溶剂为甲苯, 或使用THF中的RuPhos Pd G3作为溶剂。

方法AK: 制备2-氯-4-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-嘧啶

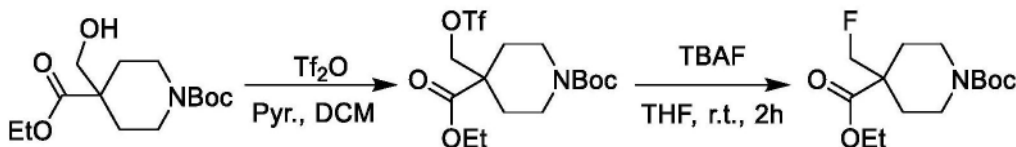


在0℃, 向2,4-二氯-5-氟-嘧啶 (1g, 5.99mmol) 和2,2-二氟乙醇 (540mg, 6.59mmol) 的THF (20mL) 溶液中分批添加NaH (287mg, 7.19mmol, 60%在矿物油中)。将混合物温热至15℃并搅拌1小时。用饱和NH₄Cl (20mL) 淬灭混合物并用EtOAc (2×10mL) 萃取。合并有机层, 用盐水 (20mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到标题化合物 (1.2g, 94%), 其为淡黄色固体。LCMS: m/z=213.0 [M+H]⁺。

使用与上述类似的方法制备以下中间体。



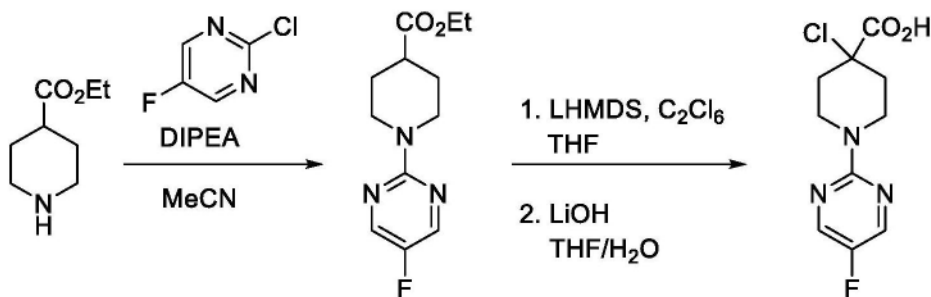
方法AL:制备4-(氟甲基)哌啶-1,4-二羧酸1-叔丁基4-乙酯



4-(三氟甲基磺酰基氧基甲基)哌啶-1,4-二羧酸叔丁基4-乙酯:在0℃,向4-(羟基甲基)哌啶-1,4-二羧酸1-叔丁基4-乙酯(300mg,1.04mmol)和吡啶(248mg,3.13mmol)的DCM(3mL)溶液中添加 Tf_2O (324mg,1.15mmol)。在20℃搅拌反应混合物2小时。将混合物倒入 H_2O (10mL)中,并用DCM($2 \times 5\text{mL}$)萃取。合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物(340mg,78%),其为黄色油状物。产物在下一步骤中无需提纯使用。

4-(氟甲基)哌啶-1,4-二羧酸1-叔丁基4-乙酯:向4-(三氟甲基磺酰基氧基甲基)哌啶-1,4-二羧酸1-叔丁基4-乙酯(300mg,0.72mmol)的THF(10mL)溶液中添加TBAF(1.07mmol,1M在THF中,1.07mL)。在20℃搅拌混合物1小时。减压浓缩反应混合物,且所得残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:EtOAc=10:1),得到标题化合物(180mg,87%),其为无色油状物。

方法AM:制备4-氯-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羧酸

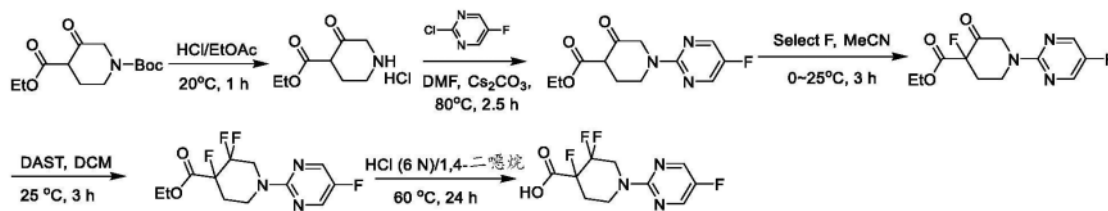


1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯:向干燥的、装有在MeCN(31.8mL)中的哌啶-4-羧酸乙酯(2.0g,12.72mmol)和2-氯-5-氟嘧啶(1.57mL,12.72mmol)的圆底烧瓶中添加DIPEA(6.65mL,38.17mmol)。回流搅拌反应混合物过夜,然后减压浓缩。粗反应混合物使用硅胶色谱提纯(0-10% EtOAc/己烷),得到所需产物,其为无色油状物。

4-氯-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯:在-78℃向1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯(426.0mg,1.68mmol)的THF(8.41mL)溶液中逐滴添加LHMDS(2.02mL,1M溶液在THF中)。在3小时内,将反应混合物从-78℃温热至0℃,此时将反应混合物冷却至-78℃,并添加六氯乙烷(478mg,2.02mmol)。将反应混合物从-78℃温热至室温过夜,此时用饱和 NH_4Cl 水溶液(20mL)和EtOAc(20mL)稀释反应混合物。分层,且水层用EtOAc($3 \times 20\text{mL}$)萃取。合并的有机层用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。粗反应混合物使用硅胶快速色谱提纯(0-25% EtOAc/己烷),得到所需产物,其为无色油状物。

4-氯-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羧酸:向4-氯-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯(81mg,0.282mmol)的THF(1mL)和水(1mL)溶液中添加氢氧化锂(67mg,2.82mmol)。在室温搅拌反应混合物过夜,然后用EtOAc(10mL)稀释。有机层用水($2 \times 10\text{mL}$)萃取。用1M HCl水溶液将水层酸化至pH=1,并用EtOAc($3 \times 10\text{mL}$)萃取。合并的有机层用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩,得到所需产物,其为白色固体,其直接使用无需进一步提纯。

方法AN:制备3,3,4-三氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羧酸



3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐:在20℃搅拌3-氧代哌啶-1,4-二羧酸1-叔丁基4-乙酯(2g,7.37mmol)的HCl/EtOAc(4M,20mL)溶液1小时。减压浓缩混合物得到标题化合物(1.4g,91%),其为白色固体。

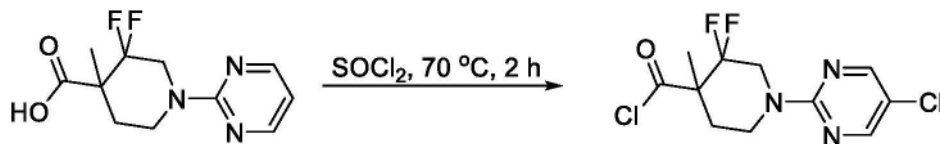
1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-氧代-哌啶-4-羧酸乙酯:在20℃、在N₂下,向3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐(200mg,1.17mmol)和2-氯-5-氟-嘧啶(310mg,2.34mmol)在DMF(5mL)中的混合物中添加Cs₂CO₃(1.14g,3.51mmol)。在80℃搅拌反应混合物2.5小时。将混合物倒入水(20mL)中,并用EtOAc(3×10mL)萃取。合并的有机相用盐水(3×10mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。所得残余物经柱色谱提纯(PE:EtOAc=20:1至10:1),得到标题化合物(330mg,15%),其为黄色油状物。LCMS:m/z=268.1[M+H]⁺。

4-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-氧代-哌啶-4-羧酸乙酯:在0℃、在N₂下,向1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-氧代-哌啶-4-羧酸乙酯(0.35g,1.31mmol)的CH₃CN(20mL)溶液中添加Selectfluor(464mg,1.31mmol)。在25℃搅拌反应混合物3小时。将混合物倒入冰-水(60mL)中,并添加饱和NaHCO₃(3mL)。水相用EtOAc(3×20mL)萃取,且合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物(0.37g),其为淡黄色油状物。LCMS:m/z=286.0[M+H]⁺。

3,3,4-三氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯:在25℃、在N₂下,向4-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-氧代-哌啶-4-羧酸乙酯(0.37g,1.30mmol)的DCM(5mL)溶液中添加DAST(418mg,2.59mmol)。在25℃搅拌反应混合物3小时。将混合物倒入冰-水(30mL)中。用饱和NaHCO₃将pH调节至7,并用EtOAc(3×20mL)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物(0.4g),其为淡黄色油状物。LCMS:m/z=308.1[M+H]⁺。

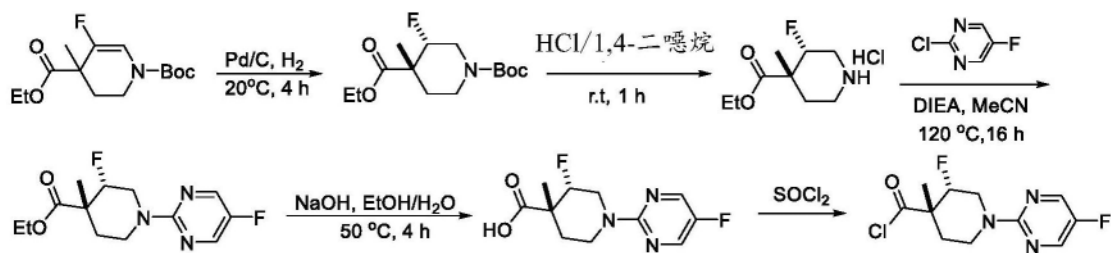
3,3,4-三氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羧酸盐:在25℃、在N₂下,向3,3,4-三氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯(0.2g,651μmol)的1,4-二噁烷(5mL)溶液中添加6N HCl(0.65mmol,10mL)。在60℃加热反应混合物并搅拌24小时。将混合物冷却至25℃并减压浓缩,得到标题化合物(0.18g,88%),其为红色固体。LCMS:m/z=280.2[M+H]⁺。

方法AO:制备1-(5-氯嘧啶-2-基)-3,3-二氟-4-甲基哌啶-4-羧基氯化物



将3,3-二氟-4-甲基-1-嘧啶-2-基-哌啶-4-羧酸(140mg,0.55mmol)的SOCl₂(6mL)溶液在70℃加热并搅拌2小时。减压浓缩反应混合物,得到标题化合物(75mg,44%),其为棕色油状物。

方法AP:制备3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-哌啶-4-羧基氯化物



3-氟-4-甲基-哌啶-1,4-二羧酸1-叔丁基4-乙酯:在 N_2 下向5-氟-4-甲基-2,3-二氢吡啶-1,4-二羧酸1-叔丁基4-乙酯(225mg, 0.78mmol)的EtOAc(3mL)溶液中添加10% Pd/C(100mg)。悬浮液在真空中脱气并用 H_2 吹扫数次。在20°C、在 H_2 (50psi)下,搅拌混合物2小时。反应混合物通过硅藻土垫过滤并减压浓缩滤液,得到标题化合物(220mg, 97%),其为黄色油状物。

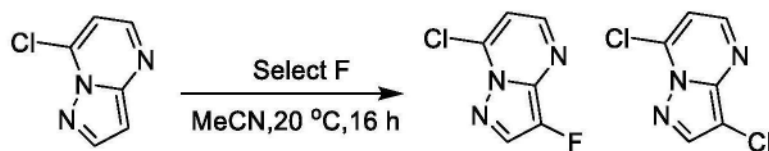
3-氟-4-甲基-哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐:将3-氟-4-甲基-哌啶-1,4-二羧酸1-叔丁基4-乙酯(380mg, 1.31mmol)的HCl/1,4-二噁烷(10mL)溶液在10°C搅拌2小时。减压浓缩反应溶液,得到标题化合物(280mg, 95%),其为白色固体。该固体在下一步骤中直接使用无需提纯。

3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-哌啶-4-羧酸乙酯:向3-氟-4-甲基-哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐(280mg, 1.24mmol)和2-氯-5-氟-嘧啶(329mg, 2.48mmol)的MeCN(10mL)溶液中添加DIEA(802mg, 6.20mmol, 1.08mL)。在密封管中,在120°C加热反应混合物16小时。然后减压浓缩反应溶液且所得残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:EtOAc=20:1至3:1),得到标题化合物(170mg, 48%),其为黄色固体。

3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-哌啶-4-羧酸:向3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-哌啶-4-羧酸乙酯(170mg, 0.59mmol)的 H_2O (2mL)和EtOH(10mL)溶液中添加NaOH(119mg, 2.98mmol),在50°C搅拌反应溶液12小时。减压浓缩反应混合物,且所得残余物用饱和 $KHSO_4$ 溶液调节至pH=3。水溶液用EtOAc(3×5mL)萃取且合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物(130mg, 85%),其为黄色固体。

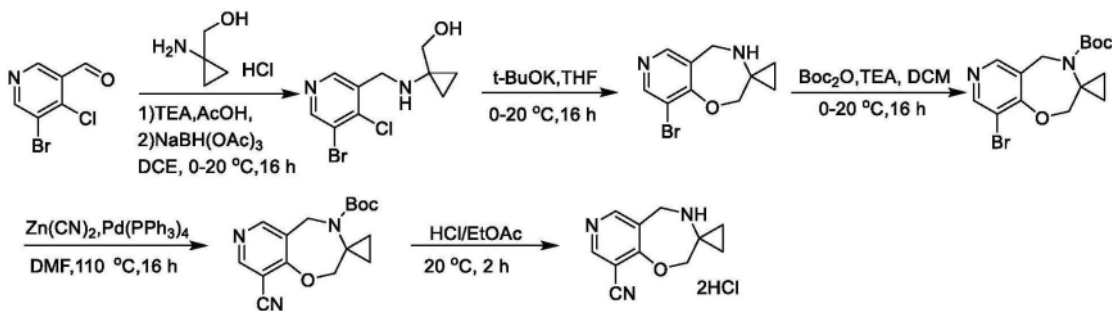
3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-哌啶-4-羧基氯化物:将3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-哌啶-4-羧酸(112mg, 0.44mmol)的 $SOCl_2$ (155mmol, 11mL)溶液在70°C加热2小时。减压浓缩反应混合物,得到标题化合物(120mg, 定量),其为黄色油状物。

方法AQ:制备7-氯-3-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶和3,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶



7-氯-3-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶和3,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶:在20°C、在 N_2 下,向7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶(200mg, 1.30mmol)在MeCN(5mL)中的混合物中添加Selectfluor(554mg, 1.56mmol)。在20°C搅拌混合物16小时。将混合物倒入水(10mL)并用EtOAc(3×3mL)萃取。合并的有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。残余物经制备型TLC提纯(SiO_2 , PE:EtOAc=3:1),得到7-氯-3-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶和3,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶(110mg, F:Cl=~5:2)的混合物,其为黄色固体。

方法AR:制备螺[4,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-3,1'-环丙烷]-9-甲腈



[1-[(5-溴-4-氯-3-吡啶基) 甲基氨基] 环丙基] 甲醇: 在0℃、在N₂下, 向5-溴-4-氯-吡啶-3-甲醛(3.5g, 15.88mmol) 和(1-氨基环丙基) 甲醇HCl盐(2.94g, 23.81mmol) 在DCE(150mL) 中的混合物中添加TEA(2.73g, 26.99mmol, 3.76mL)。在20℃搅拌混合物1小时, 然后添加AcOH(3.15g, 52.39mmol, 3mL) 并搅拌1小时。在0℃, 向混合物中添加NaBH(OAc)₃(10.09g, 47.63mmol), 并在20℃搅拌16小时。将混合物倒入饱和NaHCO₃(100mL) 中, 并用DCM:i-PrOH(3×30mL, v:v=3:1) 萃取。合并的有机相用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到标题化合物(4.68g), 其为黄色胶状物(gum)。LCMS:m/z=292.9[M+H]⁺。

9-溴螺[4,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-3,1'-环丙烷]: 在0℃、在N₂下, 向[1-[(5-溴-4-氯-3-吡啶基) 甲基氨基] 环丙基] 甲醇(4.6g, 15.78mmol) 在THF(300mL) 中的混合物中添加t-BuOK(5.49g, 48.91mmol)。在20℃搅拌混合物16小时。将混合物倒入水(100mL) 中, 并用DCM:i-PrOH(3×30mL, v:v=3:1) 萃取。合并的有机相用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到标题化合物(3.78g, 93%), 其为黄色油状物。LCMS:m/z=255.0[M+H]⁺。

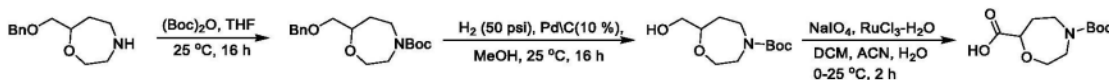
9-溴螺[2,5-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-3,1'-环丙烷]-4-羧酸叔丁酯: 在20℃、在N₂下, 向9-溴螺[4,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-3,1'-环丙烷](3.78g, 14.82mmol) 和TEA(3g, 29.63mmol, 4.12mL) 在DCM(50mL) 中的混合物中添加Boc₂O(4.85g, 22.23mmol, 5.11mL)。在20℃搅拌反应混合物16小时。将混合物倒入水(50mL) 中, 并用DCM(3×20mL) 萃取。合并的有机相用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。所得残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:EtOAc=3:1至1:1), 得到标题化合物(1.7g, 32%), 其为黄色固体。LCMS:m/z=355.0[M+H]⁺。

9-氰基螺[2,5-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-3,1'-环丙烷]-4-羧酸叔丁酯: 在20℃、在N₂下, 向9-溴螺[2,5-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-3,1'-环丙烷]-4-羧酸叔丁酯(1g, 2.82mmol) 和Zn(CN)₂(331mg, 2.82mmol, 179μL) 在DMF(15mL) 中的混合物中添加Pd(PPh₃)₄(325mg, 0.28mmol)。在110℃搅拌混合物16小时。过滤混合物并将滤液倒入水(50mL) 中, 并用EtOAc(3×15mL) 萃取。合并的有机相用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。所得残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:EtOAc=3:1至1:1), 得到标题化合物(670mg, 79%), 其为黄色油状物。

螺[4,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-3,1'-环丙烷]-9-甲腈二盐酸

化物:在20℃、在N₂下,将9-氰基螺[2,5-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-3,1'-环丙烷]-4-羧酸叔丁酯(670mg,2.22mmol)的HCl/EtOAc(60mmol,4M,15mL)溶液搅拌1小时,然后减压浓缩,得到标题化合物(600mg,98%),其为白色固体。

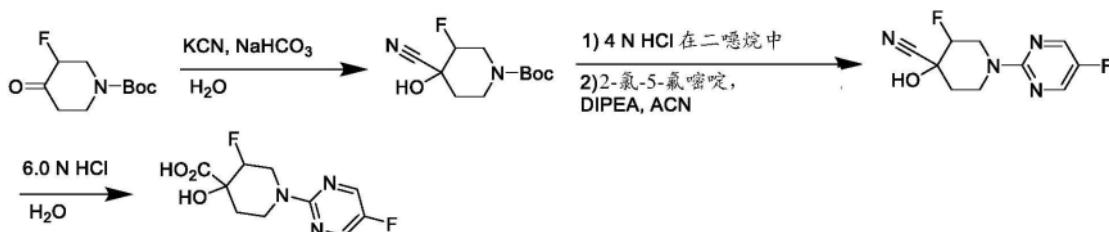
方法AS:制备4-叔丁氧基羰基-1,4-氧杂氮杂环庚烷-7-羧酸



7-(苄基氧基甲基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁酯:在25℃、在N₂下,向7-(苄基氧基甲基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷(3.2g,14.46mmol)的THF(50mL)溶液中添加Boc₂O(3.79g,17.35mmol,3.99mL)。在25℃搅拌混合物16小时。减压浓缩混合物。所得残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:EtOAc=10:1至5:1),得到标题化合物(4.2g,90%),其为无色油状物。

7-(羟基甲基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁酯:在N₂下,向7-(苄基氧基甲基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁酯(4.2g,13.07mmol)的MeOH(84mL)溶液中添加10% Pd/C(2g)。将悬浮液减压脱气并用H₂吹扫3次。在H₂(50psi)下、在25℃搅拌混合物16小时。反应混合物通过硅藻土垫过滤并减压浓缩滤液,得到标题化合物(2.9g,96%),其为无色油状物。

4-叔丁氧基羰基-1,4-氧杂氮杂环庚烷-7-羧酸:在0℃、在N₂下,向7-(羟基甲基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁酯(0.5g,2.16mmol)的DCM(4mL)、CH₃CN(4mL)和H₂O(8mL)溶液中添加NaIO₄(1.39g,6.49mmol,359μL)。添加RuCl₃·H₂O(10mg,43μmol),并在25℃搅拌混合物2小时。将混合物冷却至0℃,并添加饱和Na₂S₂O₃。用2N HCl将混合物调节至pH~4-5,并用EtOAc(3×30mL)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物(0.32g,60%),其为灰色油状物。方法AT:制备3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-羟基-哌啶-4-羧酸

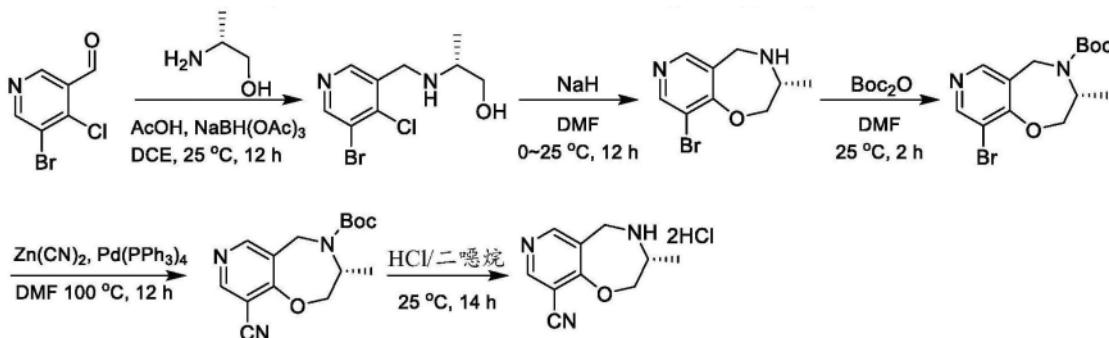


4-氰基-3-氟-4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯:在室温,将氰化钾(1.6g,25.3mmol)和NaHCO₃(3.9g,46.0mmol)的水(60mL)溶液逐滴添加至剧烈搅拌的3-氟-4-氧代-哌啶-1-羧酸叔丁酯(5.0g,23.0mmol)的乙醚(92mL)溶液中。搅拌反应混合物15小时,并分层。水层用CH₂Cl₂(3×100mL)萃取并干燥合并的有机层(MgSO₄),减压浓缩,得到标题化合物(4.9g,86%产率),其为无色固体。LCMS:m/z=245.3[M+H]⁺。

3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-羟基-哌啶-4-甲腈:将4-氰基-3-氟-4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.2g,9.01mmol)溶解于在二噁烷中的4.0N HCl(20mL,80mmol)中,并在室温搅拌混合物2小时。浓缩反应混合物至干燥。向所得残余物添加MeCN(10mL),然后添加2-氯-5-氟嘧啶(1.31g,9.91mmol)和三乙胺(3.77mL,27.0mmol)。在80℃加热混合物16小时,然后真空浓缩,得到黄色固体。经快速色谱提纯(0-20%甲醇在二氯甲烷中),得到标题化合物,其为无色固体(1.31g,61%产率)。LCMS:m/z=241.3[M+H]⁺。

3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-羟基-哌啶-4-羧酸:将3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-羟基-哌啶-4-甲腈(350mg, 1.46mmol)添加至水中的6.0N HCl(20mL, 120mmol)中,并在70℃加热混合物6小时。浓缩混合物至干燥,溶于水(50mL)中。使用碳酸氢钠水溶液将pH调节至4.0,并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。合并有机层并浓缩,得到标题化合物,其在下一步骤中直接使用。LC-MS: $m/z=260.3[M+H]^+$ 。

方法AU:制备(3R)-3-甲基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂 草 -9-甲腈



(2R)-2-[(5-溴-4-氯-3-吡啶基)甲基氨基]丙-1-醇:在25℃向5-溴-4-氯-吡啶-3-甲醛(5g, 22.68mmol)的DCE(100mL)溶液中添加(2R)-2-氨基丙-1-醇(3.41g, 45.36mmol, 3.54mL),然后添加AcOH(2.72g, 45.36mmol, 2.59mL),并搅拌混合物10分钟。添加NaBH(OAc)₃(14.42g, 68.04mmol,)并在25℃搅拌混合物12小时。反应混合物用水稀释(100mL),并搅拌20分钟。分层,且水层用*i*-PrOH/DCM(*v:v*=1:3, 3×50mL)的混合物萃取。用饱和NaHCO₃将水层调节至pH=7~8。水层用*i*-PrOH:DCM(*v:v*=1:3; 3×100mL)的混合物萃取。合并的有机层用盐水(2×100mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物(3.77g, 59%),其为黄色固体。

(3R)-9-溴-3-甲基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂 草 :在0℃、在N₂下,向(2R)-2-[(5-溴-4-氯-3-吡啶基)甲基氨基]丙-1-醇(3.4g, 12.16mmol,)的DMF(70mL)溶液中添加NaH(486mg, 12.16mmol, 60%在矿物油中),然后在25℃搅拌混合物12小时。在0℃,通过添加饱和NH₄Cl(50mL)淬灭反应混合物,然后用*i*-PrOH:DCM(*v:v*=1:3; 3×50mL)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物(27g, 82%),其为黄色油状物。LCMS: $m/z=243.1[M+H]^+$ 。

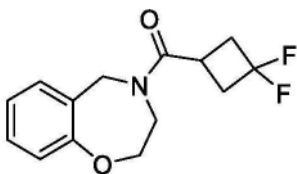
(3R)-9-溴-3-甲基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂 草 -4-羧酸叔丁酯:在25℃,向(3R)-9-溴-3-甲基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂 草 (27g, 9.44mmol,)的DMF(20mL)溶液中添加Boc₂O(4.12g, 18.88mmol, 4.34mL),并在25℃搅拌溶液2小时。在25℃用水(100mL)稀释反应混合物,且水相用EtOAc(3×100mL)萃取。合并的有机层用盐水(2×50mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。所得残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:EA=10:1至0:1),得到标题化合物(2.5g, 77%),其为黄色油状物。LCMS: $m/z=344.2[M+H]^+$ 。

(3R)-9-氰基-3-甲基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂 草 -4-羧酸叔丁酯:在25℃,向(3R)-9-溴-3-甲基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂 草 -4-羧

酸叔丁酯 (2.5g, 7.28mmol) 在DMF (50mL) 中的混合物中添加Pd (PPh₃)₄ (2.53g, 2.19mmol) 和 Zn (CN)₂ (855mg, 7.28mmol), 然后在100℃搅拌溶液12小时。将反应混合物倒入H₂O (50mL) 中。混合物用EtOAc (3×20mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。所得残余物经硅胶柱色谱提纯 (PE:EtOAc=30:1至0:1), 得到标题化合物 (2.19g, 83%), 其为黄色油状物。LCMS:m/z=290.0[M+H]⁺。

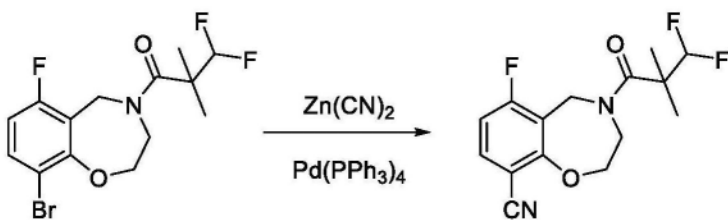
(3R)-3-甲基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂^草-9-甲腈二盐酸化物: 将(3R)-9-氰基-3-甲基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂^草-4-羧酸叔丁酯 (2.19g, 6.06mmol) 的HCl/1,4-二噁烷 (4M, 23.36mL) 溶液在25℃搅拌14小时。过滤反应混合物并用MTBE (50mL) 洗涤, 得到标题化合物 (1.2g, 76%), 其为白色固体。

实施例1: 制备 (3,3-二氟环丁基) (2,3-二氢苯并[f][1,4]氧杂氮杂^草-4(5H)-基) 甲酮



在0℃, 向2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧杂氮杂^草 (75mg, 0.5mmol) 在THF中 (2.0mL) 的溶液中添加ⁱPrMgBr溶液 (183μM, 3M/THF)。将溶液温热至室温, 并添加3,3-二氟环丁烷羧酸甲酯 (113mg, 0.75mmol), 且将所得反应混合物搅拌过夜。添加饱和NH₄Cl水溶液 (10mL), 然后添加EtOAc (10mL)。分层, 且水层用EtOAc (3x 10mL) 萃取。合并的有机层用无水MgSO₄干燥, 过滤并减压浓缩。粗反应混合物使用硅胶快速色谱提纯 (0-100% EtOAc/己烷), 得到所需产物, 其为澄清油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.39-7.02 (m, 4H), 4.68-4.51 (m, 2H), 4.13-3.79 (m, 4H), 3.25-2.83 (m, 3H), 2.81-2.61 (m, 2H)。LC-MS:m/z=268.0[M+H]⁺。

实施例2: 制备4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙酰基)-6-氟-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂^草-9-甲腈

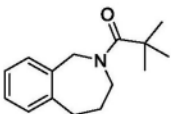
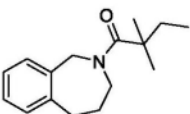
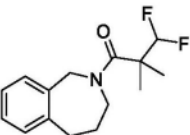


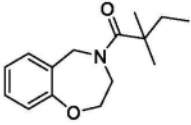
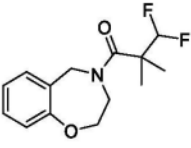
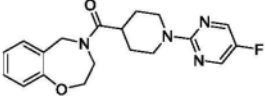
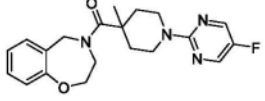
4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙酰基)-6-氟-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂^草-9-甲腈。向含有1-(9-溴-6-氟-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂^草-4-基)-3,3-二氟-2,2-二甲基-丙-1-酮 (43.0mg, 0.12mmol) 和Zn (CN)₂ (13.8mg, 0.12mmol) 的烧瓶中添加DMF (1.0mL)。用氩气将溶液脱气15分钟, 并添加四(三苯基膦)钯 (0) (27.0mg, 0.02mmol)。将反应混合物加热至100℃过夜, 冷却至室温并用盐水 (10mL) 和EtOAc (10mL) 稀释。分层, 且水层用EtOAc (3x 10mL) 萃取。合并的有机层用MgSO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。粗反应混合物使用反相HPLC提纯, 得到所需产物, 其为澄清油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.50 (dd, J=8.7, 6.0Hz, 1H), 6.90 (t, J=8.7Hz, 1H), 6.12 (t, J=56.5Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.48 (dd, J=5.6,

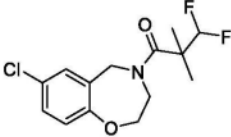
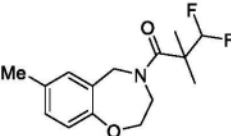
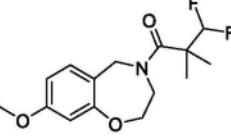
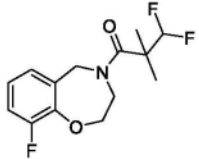
4.4Hz, 2H), 4.09 (t, J=5.0Hz, 2H), 1.37 (t, J=1.3Hz, 6H)。LC-MS: m/z=313.27 [M+H]⁺。

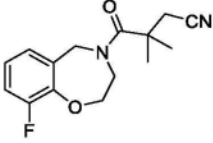
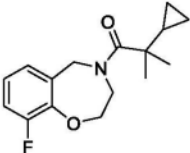
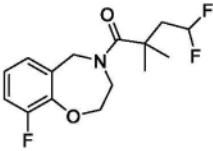
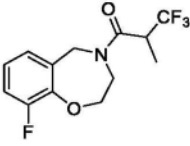
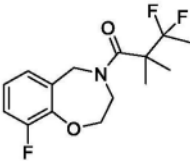
可根据本文所描述的方法制备表1的化合物。

表1

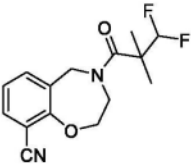
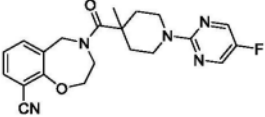
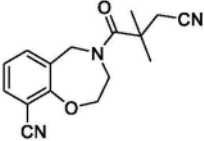
实施例	名称	结构	¹ H NMR	MS (M+H) ⁺	方法
3	2,2-二甲基-1-(1,3,4,5-四氢-2-苯并氮杂草-2-基)丙-1-酮		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.42 (dd, J = 4.8, 3.9 Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 3H), 4.58-4.52 (m, 2H), 3.96-3.91 (m, 2H), 3.02-2.99 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.27-1.25 (m, 9H)	232.5	D
4	2,2-二甲基-1-(1,3,4,5-四氢-2-苯并氮杂草-2-基)丁-1-酮		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.41 (dd, J = 5.5, 3.1 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 3H), 4.56 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.99 (dd, J = 7.1, 4.4 Hz, 2H), 1.85 (dt, J = 11.1, 5.6 Hz, 2H), 1.62 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 0.77 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	246.5	A
5	3,3-二氟-2,2-二甲基-1-(1,3,4,5-四氢-2-苯并氮杂草-2-基)丙-1-酮		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.41-7.39 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 3H), 6.16 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 0.3 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 0.6 Hz, 2H), 3.01 (dd, J = 7.1, 4.4 Hz, 2H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.35 (d, J = 2.7 Hz, 6H)	268.5	C

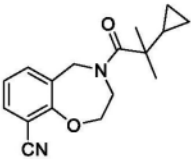
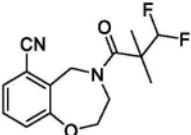
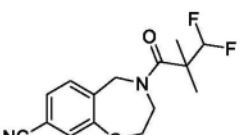
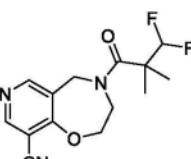
6	1-(3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂草-4-基)-2,2-二甲基-丁-1-酮		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.35 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.03 (qd, J = 7.4, 1.3 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.17-4.14 (m, 2H), 4.06-4.03 (m, 2H), 1.63 (dq, J = 11.9, 7.5 Hz, 2H), 1.24 (s, 6H), 0.80 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	248.5	A
7	1-(3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂草-4-基)-3,3-二氟-2,2-二甲基-丙-1-酮		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.33 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.15 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.19-4.17 (m, 2H), 4.01 (dd, J = 5.4, 3.6 Hz, 2H), 1.38 (d, J = 1.3 Hz, 6H)	270.5	C
8	3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂草-4-基-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-吡啶基]甲酮		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.22-8.18 (m, 2H), 7.38-7.19 (m, 2H), 7.12-7.02 (m, 2H), 4.75-4.63 (m, 4H), 4.20-3.93 (m, 4H), 3.01-2.66 (m, 3H), 1.85-1.66 (m, 4H)	357.9	W
9	3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂草-4-基-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-4-吡啶基]甲酮		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.18 (d, J = 0.6 Hz, 2H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.19-4.17 (m, 2H), 4.08-3.99 (m, 4H), 3.50-3.43 (m, 2H), 2.27-2.22 (m, 2H), 1.54 (ddd, J = 13.7, 9.7, 3.9 Hz, 2H), 1.33 (s, 3H)	371.7	W

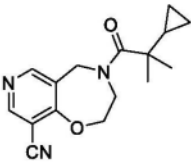
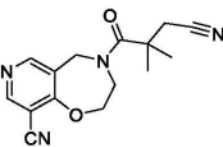
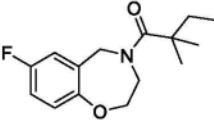
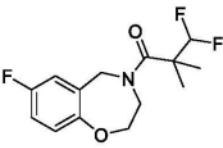
10	1-(7-氯-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧杂氮杂草-4(5H)-基)-3,3-二氟-2,2-二甲基丙-1-酮		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.13 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.17-4.15 (m, 2H), 4.01 (dd, J = 5.4, 3.6 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 1.3 Hz, 6H)	304.10	A
11	3,3-二氟-2,2-二甲基-1-(7-甲基-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧杂氮杂草-4(5H)-基)丙-1-酮		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.14-7.14 (m, 1H), 7.02 (ddd, J = 8.1, 2.2, 0.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.16 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.15-4.13 (m, 2H), 4.00 (dd, J = 5.4, 3.5 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.37 (t, J = 1.3 Hz, 6H)	284.5	A
12	3,3-二氟-1-(8-甲氧基-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂草-4-基)-2,2-二甲基-丙-1-酮		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.22-7.20 (m, 1H), 6.62-6.60 (m, 2H), 6.16 (t, J = 56.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.19-4.17 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 5.4, 3.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.37 (t, J = 1.3 Hz, 6H)	300.5	C
13	3,3-二氟-1-(9-氟-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧杂氮杂草-4(5H)-基)-2,2-二甲基-丙-1-酮		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.12-7.10 (m, 1H), 7.07-6.97 (m, 2H), 6.14 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.25 (dd, J = 5.3, 3.8 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 1.3 Hz, 6H)	288.1	A

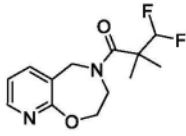
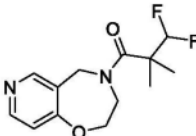
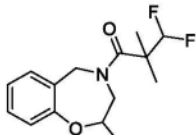
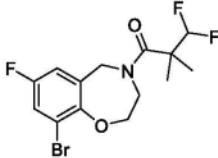
14	4-(9-氟-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂草-4-基)-3,3-二甲基-4-氧代-丁腈		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.11-6.98 (m, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.24 (dd, J = 5.3, 3.8 Hz, 2H), 4.08-4.05 (m, 2H), 2.02 (s, 2H), 1.48-1.46 (m, 6H)	277.4	C
15	2-环丙基-1-(9-氟-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂草-4-基)-2-甲基-丙-1-酮		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.16-7.14 (m, 1H), 7.04-6.95 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.24-4.21 (m, 4H), 1.09 (s, 6H), 0.98 (tt, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 0.58-0.53 (m, 2H), 0.44-0.40 (m, 2H)	278.5	C
16	4,4-二氟-1-(9-氟-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂草-4-基)-2,2-二甲基-丁-1-酮		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.13-7.11 (m, 1H), 7.06-6.97 (m, 2H), 6.00 (tt, J = 56.8, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.26-4.24 (m, 2H), 4.08 (dd, J = 5.4, 3.6 Hz, 2H), 2.15 (td, J = 16.9, 4.5 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 1.7 Hz, 6H)	302.5	C
17	3,3,3-三氟-1-(9-氟-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂草-4-基)-2-甲基-丙-1-酮			292.4	C
18	3,3-二氟-1-(9-氟-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂草-4-基)-2,2-二甲基-丁-1-酮		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.21-4.18 (m, 2H), 4.13 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 1.58 (t, J = 19.3 Hz, 3H), 1.43 (d, J = 0.7 Hz, 6H)	302.4	C

19	2,2-二环丙基-1-(9-氟-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂草-4-基)乙酮			290.4	C
20	3,3-二氟-1-(6-氟-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧杂氮杂草-4(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.16 (td, J = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 2H), 6.17 (t, J = 56.6 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.26 (dd, J = 5.4, 4.3 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 1.4 Hz, 6H)	288.5	A
21	3,3-二氟-2,2-二甲基-1-(3-甲基-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧杂氮杂草-4(5H)-基)丙-1-酮		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.20-7.15 (m, 2H), 7.00 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 6.32-6.04 (m, 1H), 4.86-4.40 (m, 3H), 4.15 (qd, J = 13.9, 7.1 Hz, 2H), 1.36-1.31 (m, 9H)	284.4	A
22	4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙酰基)-7-氟-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂草-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.33 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.3, 3.1 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 56.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.31 (dd, J = 5.3, 4.0 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 1.3 Hz, 6H)	313.1	B

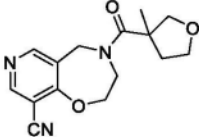
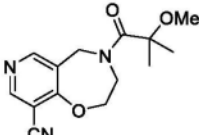
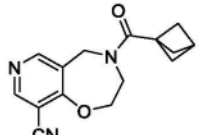
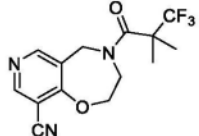
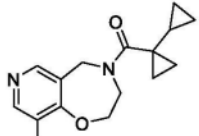
23	4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂草-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.33 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.88 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.15-4.13 (m, 2H), 3.86 (dd, J = 5.4, 3.9 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 1.3 Hz, 6H)	295.3	B
24	4-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂草-9-甲腈		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.18 (d, J = 0.5 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.35 (dd, J = 5.3, 4.0 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.02 (ddd, J = 13.6, 6.0, 3.9 Hz, 2H), 3.48 (ddd, J = 13.3, 9.6, 3.3 Hz, 2H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.55 (ddd, J = 13.7, 9.6, 4.0 Hz, 2H), 1.32 (s, 3H)	396.7	B
25	4-(3-氰基-2,2-二甲基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂草-9-甲腈		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.58 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.37 (dd, J = 5.4, 4.0 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 2.65 (s, 2H), 1.47 (s, 6H)	284.3	B

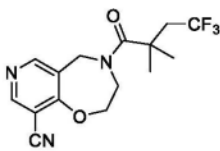
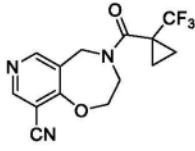
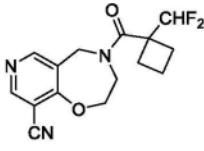
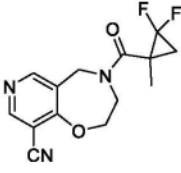
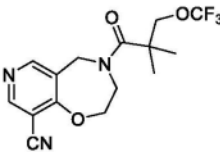
26	4-(2-环丙基-2-甲基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂草-9-甲腈		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.60 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.33-4.31 (m, 2H), 4.26 (dd, J = 5.6, 3.1 Hz, 2H), 1.08 (s, 6H), 0.96 (tt, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 0.59-0.54 (m, 2H), 0.43-0.39 (m, 2H)	285.4	B
27	4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂草-6-甲腈		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.35 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.10 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.25-4.23 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 6.5, 3.4 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 1.3 Hz, 6H)	295.5	B
28	4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂草-8-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.10 (t, J = 56.4 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.24-4.21 (m, 2H), 4.05 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 2.6 Hz, 6H)	295.3	C
29	4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 6.11 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.62-4.60 (m, 2H), 4.13 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 1.3 Hz, 6H)	296.3	I

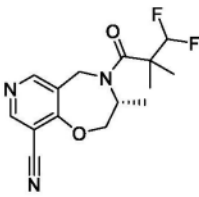
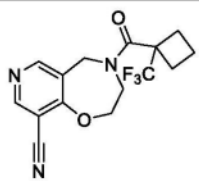
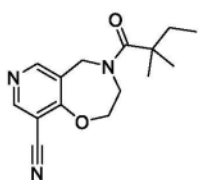
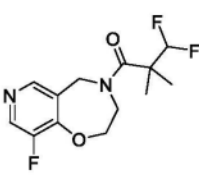
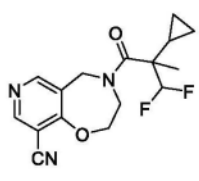
30	4-(2-环丙基-2-甲基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.73 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 4.85 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.71 (dd, J = 5.6, 4.7 Hz, 2H), 4.16-4.11 (m, 2H), 1.03 (s, 1H), 1.01-0.95 (m, 6H), 0.45-0.41 (m, 2H), 0.34 (dd, J = 6.0, 4.5 Hz, 2H)	286.5	C
31	4-(3-氰基-2,2-二甲基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.74 (s, 1H), 8.70 (d, J = 0.3 Hz, 1H), 4.89-4.85 (m, 2H), 4.73-4.71 (m, 2H), 4.06-4.03 (m, 2H), 2.68 (s, 2H), 1.33 (s, 6H)	285.2	C
32	1-(7-氟-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧杂氮杂草-4-基)-2,2-二甲基丁-1-酮		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.08 (dd, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 6.91-6.84 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.13-4.08 (m, 2H), 4.07-4.02 (m, 2H), 1.64 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.24 (s, 6H), 0.82 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	266.2	A
33	3,3-二氟-1-(7-氟-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧杂氮杂草-4-基)-2,2-二甲基丙-1-酮		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.06 (dd, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.93-6.86 (m, 1H), 6.13 (t, J = 57.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.16-4.11 (m, 2H), 4.05-3.98 (m, 2H), 1.37 (s, 6H)	288.2	A

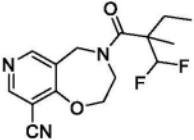
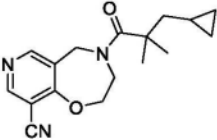
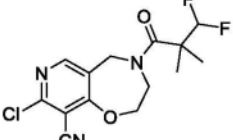
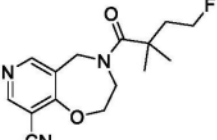
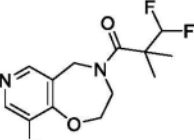
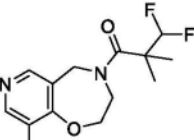
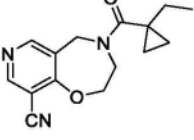
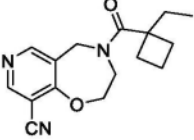
34	1-(2,3-二氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧杂氮杂草-4(5H)-基)-3,3-二氟-2,2-二甲基丙-1-酮		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.08 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 6.24 (t, J = 56.4 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.38 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 1.25 (s, 6H)	271.0	B
35	1-(2,3-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4(5H)-基)-3,3-二氟-2,2-二甲基丙-1-酮		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.41 (s, 1H), 8.26 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.24 (t, J = 56.7 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.50-4.41 (m, 2H), 4.00-3.93 (m, 2H), 1.25 (s, 6H)	271.1	B
36	3,3-二氟-2,2-二甲基-1-(2-甲基-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧杂氮杂草-4(5H)-基)丙-1-酮		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.32-7.29 (m, 1H), 7.23 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.15 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 14.6, 0.8 Hz, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 4.14 (dt, J = 14.4, 1.6 Hz, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 14.4, 9.5 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.40 (t, J = 1.3 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H).	284.2	A
37	1-(9-溴-7-氟-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂草-4-基)-3,3-二氟-2,2-二甲基丙-1-酮			365.97	B

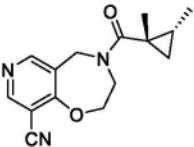
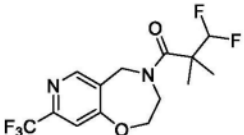
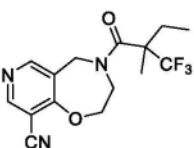
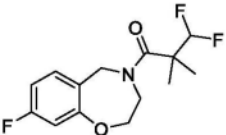
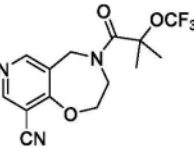
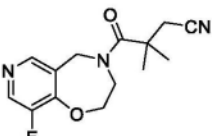
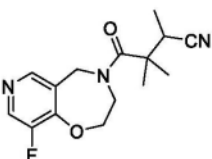
38	3,3-二氟-2,2-二甲基-1-(1,2,4,5-四氢-3,2-苯并氧杂氮杂草-2-基)丙-1-酮		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.35–7.15 (m, 4H), 6.25 (t, J = 57.2 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.22–4.16 (m, 2H), 3.27–3.21 (m, 2H), 1.35 (t, J = 1.3 Hz, 6H)	270.2	D
39	2-[1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-1,2,4,5-四氢-3,2-苯并氧杂氮杂草		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.20 (s, 2H), 7.35–7.30 (m, 1H), 7.27–7.15 (m, 3H), 4.95 (s, 2H), 4.69 (td, J = 3.0, 13.3 Hz, 2H), 4.24–4.18 (m, 2H), 3.27–3.22 (m, 2H), 3.03–2.91 (m, 3H), 1.87–1.69 (m, 4H)	357.3	B
40	4-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.66 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.19 (d, J = 0.5 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.59 (dd, J = 5.6, 4.4 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.03 (ddd, J = 13.7, 6.1, 3.9 Hz, 2H), 3.48 (ddd, J = 13.4, 9.7, 3.4 Hz, 2H), 2.25–2.19 (m, 2H), 1.59 (ddd, J = 13.7, 9.6, 3.9 Hz, 2H), 1.36 (s, 3H)	397.3	C
41	4-(4-甲基四氢吡喃-4-羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.69–8.66 (m, 2H), 4.82 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 4.65–4.61 (m, 2H), 4.18–4.15 (m, 2H), 3.78–3.73 (m, 2H), 3.62–3.56 (m, 2H), 2.16–2.10 (m, 2H), 1.63–1.57 (m, 2H), 1.35 (s, 3H)	302.2	C

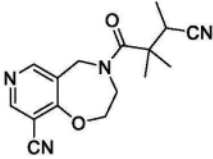
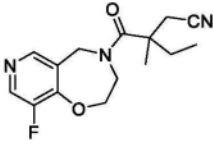
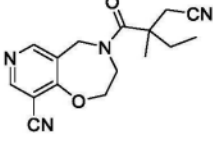
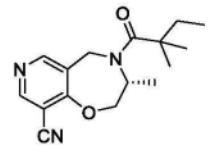
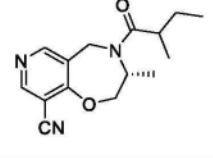
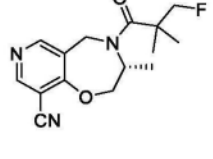
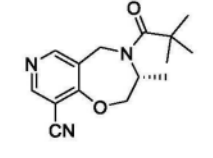
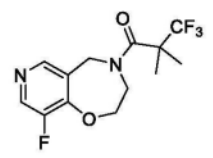
42	4-(3-甲基四氢呋喃-3-羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.64-4.61 (m, 2H), 4.10-4.04 (m, 3H), 3.97-3.88 (m, 2H), 3.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 1.91 (ddd, J = 12.3, 7.0, 5.2 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H)	288.4	C
43	4-(2-甲氧基-2-甲基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.68-8.54 (m, 2H), 5.27-5.19 (m, 1H), 4.83-4.75 (m, 1H), 4.64-4.48 (m, 3H), 4.13-4.05 (m, 1H), 3.26-2.96 (m, 3H), 1.59-1.46 (m, 6H)	276.5	C
44	4-(双环[1.1.1]戊烷-3-羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.68-8.53 (m, 2H), 4.94-4.75 (m, 2H), 4.60-4.53 (m, 2H), 4.15-4.02 (m, 2H), 2.54-2.52 (m, 1H), 2.19-2.16 (m, 6H)	270.5	C
45	4-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.57-4.55 (m, 2H), 4.17-4.14 (m, 2H), 1.53 (d, J = 0.6 Hz, 6H)	314.3	C
46	4-(1-环丙基环丙烷羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.76-8.72 (m, 1H), 8.70-8.63 (m, 1H), 5.15-4.78 (m, 2H), 4.27-4.11 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.55-3.39 (m, 2H), 1.20-1.12 (m, 1H), 0.67-0.60 (m, 2H), 0.59-0.54 (m, 2H), 0.37-0.31 (m, 2H), 0.15-0.04 (m, 2H)	284.2	C

47	4-(4,4,4-三氟-2,2-二甲基-丁酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.72 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.72 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.03-4.01 (m, 2H), 2.75-2.66 (m, 2H), 1.31-1.25 (m, 6H)	328.5	C
48	4-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.75 (s, 1H), 8.69-8.68 (m, 1H), 5.09-4.80 (m, 2H), 4.77-4.74 (m, 2H), 4.16-3.93 (m, 2H), 1.37-1.34 (m, 2H), 1.16-1.11 (m, 2H)	312.1	C
49	4-[1-(二氟甲基)环丁烷羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.76-8.74 (m, 1H), 8.66-8.64 (m, 1H), 6.52-6.23 (m, 1H), 4.81-4.73 (m, 3H), 4.69-4.66 (m, 1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.83-3.80 (m, 1H), 2.49-2.25 (m, 4H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H)	308.3	C
50	4-(2,2-二氟-1-甲基-环丙烷羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.78-8.72 (m, 1H), 8.68-8.63 (m, 1H), 4.95-4.68 (m, 4H), 4.03-3.86 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 1H), 1.38-1.33 (m, 3H)	294.3	C
51	4-[2,2-二甲基-3-(三氟甲氧基)丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.66 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.60 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 1.39-1.36 (m, 6H)	344.3	C

52	(3R)-4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 6.10 (dd, J = 57.3, 55.9 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.88-4.80 (m, 1H), 4.54 (dd, J = 13.3, 5.4 Hz, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.34 (dd, J = 13.3, 11.1 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 21.2 Hz, 9H)	310.4	D
53	4-[1-(三氟甲基)环丁烷羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz; CDCl ₃): δ 8.72-8.40 (m, 2H), 4.81-3.84 (m, 6H), 2.71-1.81 (m, 6H)	326.5	C
54	4-(2,2-二甲基丁酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		¹ H-NMR (400 MHz; CDCl ₃): δ 8.66 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.59 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 1.67 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.26 (s, 6H), 0.81 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	274.18	C
55	3,3-二氟-1-(9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-基)-2,2-二甲基-丙-1-酮		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.27-5.95 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.46-4.41 (m, 2H), 4.11-4.05 (m, 2H), 1.38 (s, 6H)	289.3	D
56	4-(2-环丙基-3,3-二氟-2-甲基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			322.2	C

57	4-(2-(二氟甲基)-2-甲基丁酰基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			310.3	D
58	4-(3-环丙基-2,2-二甲基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			300.4	D
59	8-氯-4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			330.3	D
60	4-(4-氟-2,2-二甲基-丁酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			292.3	C
61	1-(9-氯-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-基)-3,3-二氟-2,2-二甲基-丙-1-酮			305.2	C
62	3,3-二氟-2,2-二甲基-1-(9-甲基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-基)丙-1-酮			285.3	C
63	4-(1-乙基环丙烷羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			272.3	C
64	4-(1-乙基环丁烷羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			286.3	C

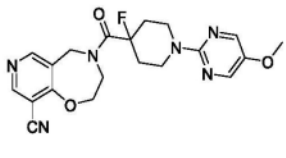
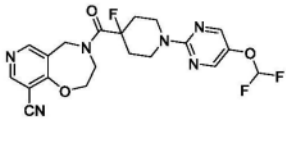
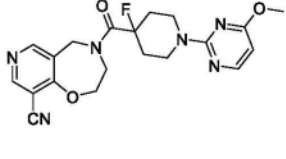
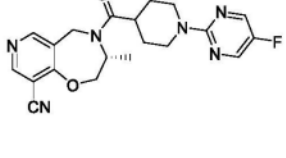
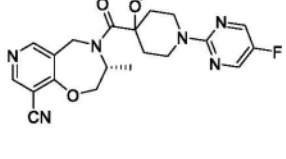
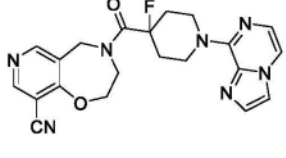
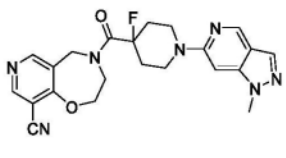
65	4-[(1S,2R)-1,2-二甲基环丙烷羧基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			272.3	C
66	3,3-二氟-2,2-二甲基-1-[8-(三氟甲基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-基]丙-1-酮			339.3	C
67	4-[2-甲基-2-(三氟甲基)丁酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			328.3	B
68	3,3-二氟-1-(8-氟-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂草-4-基)-2,2-二甲基丙-1-酮			288.3	C
69	4-[2-甲基-2-(三氟甲氧基)丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			330.3	C
70	4-(9-氟-2,3-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4(5H)-基)-3,3-二甲基-4-氧代丁腈			278.3	C
71	4-(9-氟-2,3-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4(5H)-基)-2,3,3-三甲基-4-氧代丁腈			292.3	C

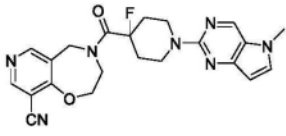
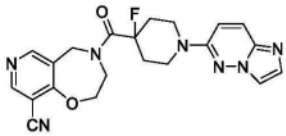
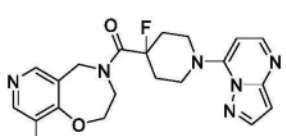
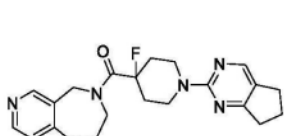
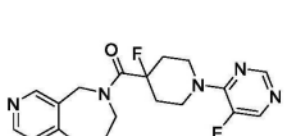
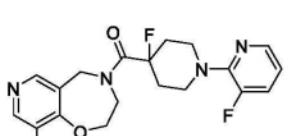
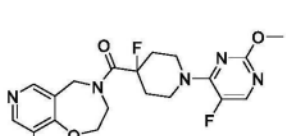
72	4-(3-氰基-2,2-二甲基丙酰基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			299.3	C
73	3-(9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-羰基)-3-甲基-戊腈			292.3	C
74	4-[2-(氰基甲基)-2-甲基-丁酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			299.3	C
75	(3R)-4-(2,2-二甲基丁酰基)-3-甲基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			288.3	C
76	(3R)-3-甲基-4-(2-甲基丁酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			274.3	C
77	(3R)-4-(3-氟-2,2-二甲基-丙酰基)-3-甲基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			292.3	D
78	(3R)-4-(2,2-二甲基丙酰基)-3-甲基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			274.1	D
79	3,3,3-三氟-1-(9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-基)-2,2-二甲基-丙-1-酮			307.1	B

80	1-(9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-基)-2,2-二甲基-丙-1-酮			253.3	D
81	4-(2-(1-羟基环丙基)-2-甲基丙酰基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			302.3	C
82	4-[2-(2-(二氟甲基)环丙基)-2-甲基-丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			335.4	C
83	4-[2-(2-氰基环丙基)-2-甲基-丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			311.3	C
84	4-[2-(3,3-二氟环丁基)-2-甲基-丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			336.2	C
85	4-[2-[1-(5-氟嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]-2-甲基-丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			397.4	C
86	(3R)-4-[4-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3-甲基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			415.4	B

87	4-(4-氟-1-吡嗪-2-基-哌啶-4-羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			383.4	B
88	4-(4-氟-1-嘧啶-4-基-哌啶-4-羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			383.4	B
89	4-(顺式-3-(5-氟嘧啶-2-基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-6-羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			395.4	C
90	4-[2-[1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基]-2-甲基-丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			411.4	C
91	4-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			397.4	C
92	4-[1-(5-氟嘧啶-2-基)氮杂环庚烷-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			397.4	C
93	4-(3-(((5-氟嘧啶-2-基)氧基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			396.3	C

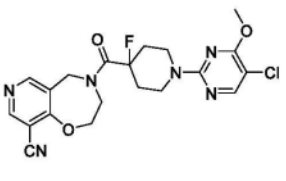
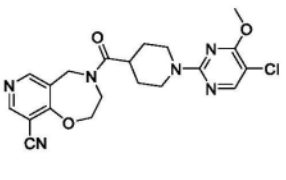
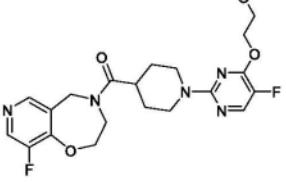
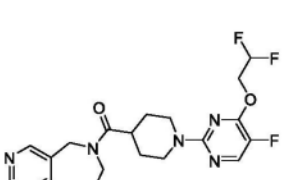
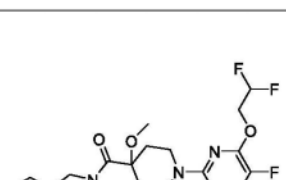

94	4-[4-(二氟甲基)-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			433.3	C
95	4-[4-氟-1-(吡啶-3-羰基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			410.3	B
96	4-[3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			433.3	D
97	4-(4-氟-1-喹唑啉-2-基-哌啶-4-羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			433.4	W
98	4-[4-乙基-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			411.4	W
99	4-[7,7-二氟-3-(5-氟嘧啶-2-基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-6-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			431.1	C
100	4-[1-(5-环丙基嘧啶-2-基)-4-氟-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			423.4	W

101	4-[4-氟-1-(5-甲氧基嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			413.4	W
102	4-[1-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]-4-氟-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			449.4	W
103	4-[4-氟-1-(4-甲氧基嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			413.3	W
104	(3R)-4-(1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			397.3	B
105	(3R)-4-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲氧基-哌啶-4-羰基]-3-甲基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			427.4	D
106	4-(4-氟-1-咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基-哌啶-4-羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			422.3	W
107	4-[4-氟-1-(1-甲基吡啶并[4,3-c]吡啶-6-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			436.4	AJ

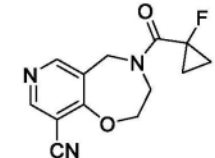
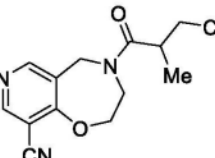
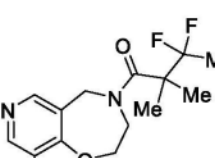
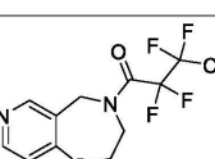
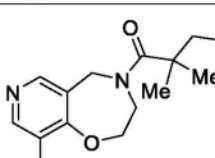
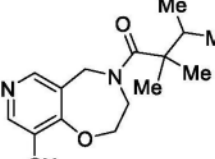
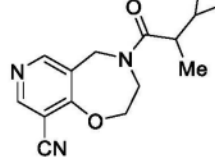
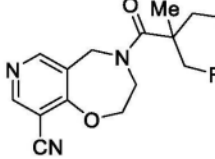
108	4-[4-氟-1-(5-甲基吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		436.2	AJ
109	4-(4-氟-1-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基-哌啶-4-羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		422.3	AJ
110	4-(4-氟-1-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)哌啶-4-羰基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		422.3	W
111	4-[1-(6,7-二氢-5H-环戊[d]嘧啶-2-基)-4-氟-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		423.4	W
112	4-(4-氟-1-(5-氟嘧啶-4-基)哌啶-4-羰基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		401.1	W
113	4-[4-氟-1-(3-氟-2-吡啶基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		400.3	AJ
114	4-[4-氟-1-(5-氟-2-甲氧基-嘧啶-4-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		431.3	W

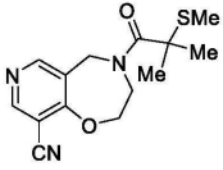
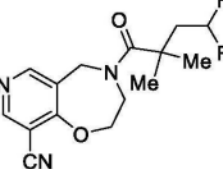
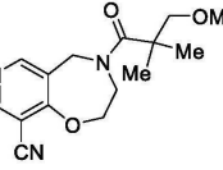
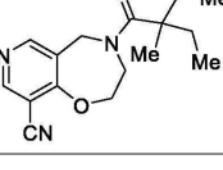
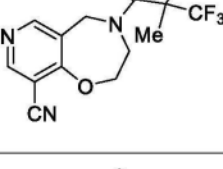
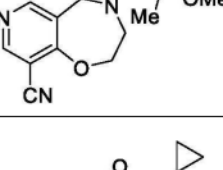
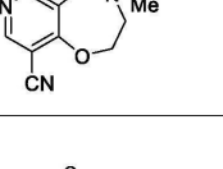
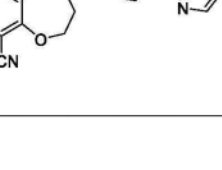
115	4-[4-氟-1-(6-甲氧基哒嗪-3-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			413.4	AJ
116	4-(4-氟-1-哒嗪-3-基-哌啶-4-羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			383.3	AJ
117	4-[1-(4-甲氧基嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			395.3	W
118	4-[1-(5-氟-4-甲氧基-嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			413.3	W
119	(3R)-4-(1-(4-甲氧基嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			409.4	W
120	(3R)-4-(1-(5-氟-4-甲氧基嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			427.3	W
121	(9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-基)-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲氧基-4-哌啶基]甲酮			406.3	W

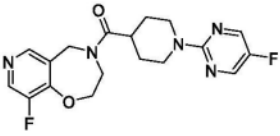
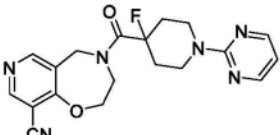
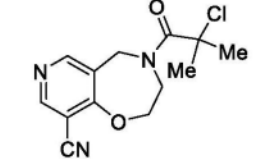
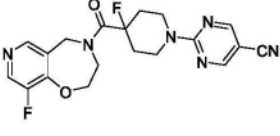
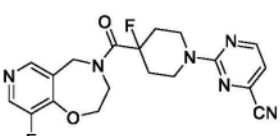
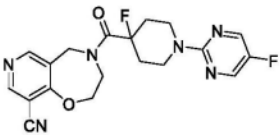
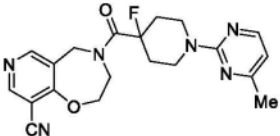
122	(9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-基)-[1-(5-氟-4-甲氧基-嘧啶-2-基)-4-甲氧基-4-吡啶基]甲酮			436.3	W
123	4-[4-氟-1-[5-氟-4-(甲基氨基)嘧啶-2-基]吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			430.4	W
124	4-[1-[4-(环丙基氨基)-5-氟-嘧啶-2-基]-4-氟-吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			456.4	W
125	4-[1-[4-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-嘧啶-2-基]-4-氟-吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			481.4	W
126	4-[4-氟-1-(5-氟-4-甲基硫烷基-嘧啶-2-基)吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			447.3	W
127	4-[1-[4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-5-氟-嘧啶-2-基]-4-氟-吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			502.5	W

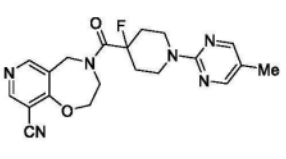
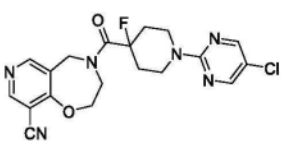
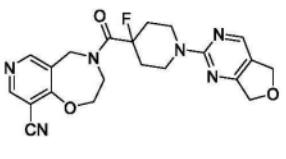
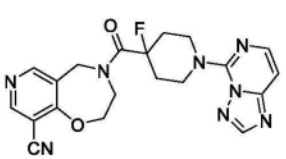
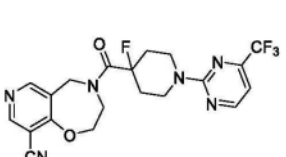
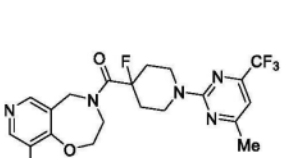
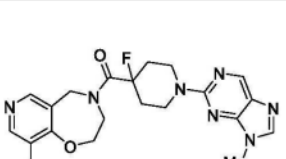
128	4-[1-(5-氯-4-甲氧基-嘧啶-2-基)-4-氟-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			447.3	W
129	4-[1-(5-氯-4-甲氧基-嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			429.3	W
130	(9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-基)-[1-[5-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)嘧啶-2-基]-4-哌啶基]甲酮			450.4	W
131	4-(1-(4-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			463.4	W
132	(1-(4-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟嘧啶-2-基)-4-甲氧基哌啶-4-基)(9-氟-2,3-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4(5H)-基)甲酮			486.4	W
133	4-[1-[4-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-2-基]哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			445.4	W

134	[1-[4-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-2-基]-4-甲氧基-4-哌啶基]-(9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-基)甲酮			468.4	W
135	(9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-基)-(4-甲氧基-1-嘧啶-2-基-4-哌啶基)甲酮			388.2	W
136	[1-[4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-5-氟-嘧啶-2-基]-4-甲氧基-4-哌啶基]-(9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-基)甲酮			493.3	W
137	4-(4-(氟甲基)-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羧基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			415.4	C
138	4-(3,3-二氟-1-甲基-环丁烷羧基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			308.5	C
139	4-[1-(二氟甲基)环丙烷羧基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			294.2	C

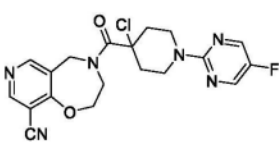
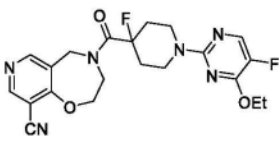
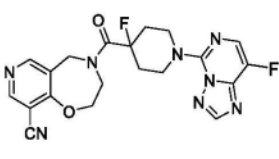
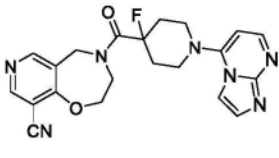
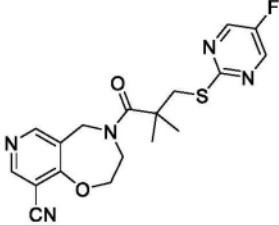
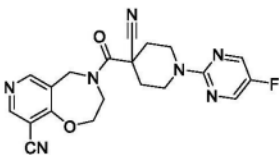
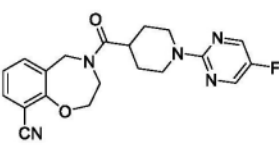
140	4-(1-氟环丙烷羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			262.5	C
141	4-(4,4,4-三氟-2-甲基-丁酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			314.6	C
142	4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丁酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			310.6	C
143	4-(2,2,3,3,4,4,4-七氟丁酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			372.5	C
144	4-(3-氟-2,2-二甲基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			278.6	C
145	4-(2,2,3-三甲基丁酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			288.6	C
146	4-(2-环丙基丙酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			272.5	C
147	4-[3-氟-2-(氟甲基)-2-甲基-丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			296.6	C

148	4-(2-甲基-2-甲基硫烷基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		292.6	C
149	4-(4,4-二氟-2,2-二甲基-丁酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		310.5	C
150	4-(3-甲氧基-2,2-二甲基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		290.5	C
151	4-(2-乙基-2-甲基-丁酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		288.6	C
152	4-[3,3,3-三氟-2-甲基-2-(三氟甲基)丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		368.2	C
153	4-(2-甲氧基-2-甲基-丁酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		290.7	C
154	4-(2-环丙基-2-甲氧基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		302.8	C
155	4-[1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		383.5	C

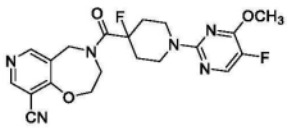
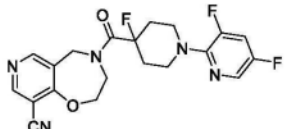
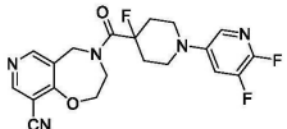
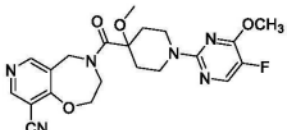
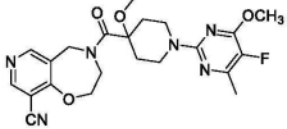
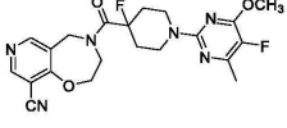
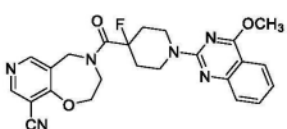
156	(9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-基)-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-哌啶基]甲酮			376.6	C
157	4-(4-氟-1-嘧啶-2-基-哌啶-4-羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			383.66	C
158	4-(2-氯-2-甲基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			280.19	C
159	2-[4-氟-4-(9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-羰基)-1-哌啶基]嘧啶-5-甲腈			401.64	C
160	2-[4-氟-4-(9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-羰基)-1-哌啶基]嘧啶-4-甲腈			401.69	C
161	4-[4-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			401.64	W
162	4-[4-氟-1-(4-甲基嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			397.69	W

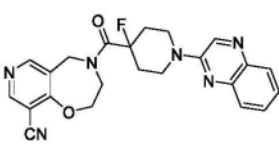
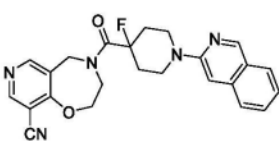
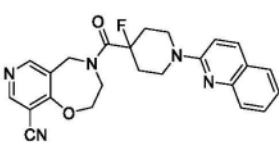
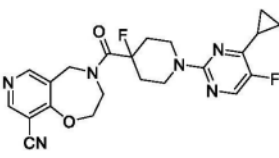
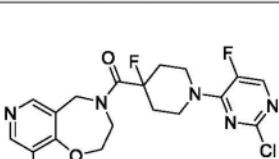
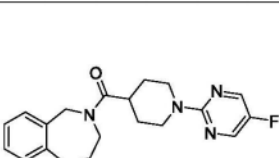
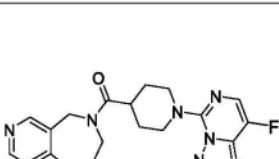
163	4-[4-氟-1-(5-甲基嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			397.69	W
164	4-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-氟-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			417.32	W
165	4-[1-(5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-氟-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			425.72	W
166	4-[4-氟-1-([1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			423.71	W
167	4-[4-氟-1-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			451.52	W
168	4-[4-氟-1-[4-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			465.64	W
169	4-[4-氟-1-(9-甲基嘌呤-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			437.70	W

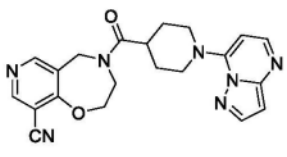
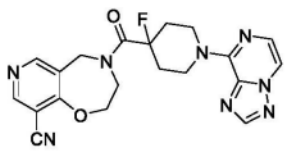
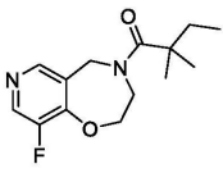
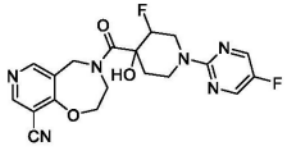
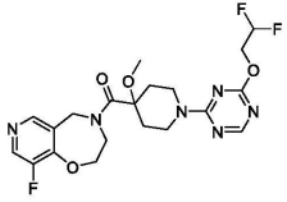
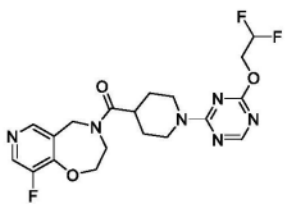
170	4-[4-氟-1-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			451.56	W
171	4-[4-氟-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			451.61	W
172	4-[4-氟-1-(2-甲氧基嘧啶-4-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			413.7	W
173	4-[4-氟-1-(5-甲基噁唑-4-羰基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			414.42	C
174	4-(9-氰基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-羰基)-4-氟-哌啶-1-羧酸异丁酯			405.76	D
175	4-(2,2-二甲基丙酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			260.56	D
176	4-[3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯烷-3-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			387.57	C

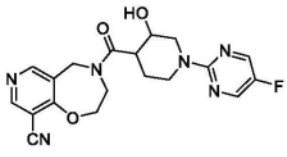
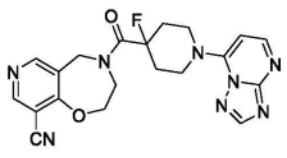
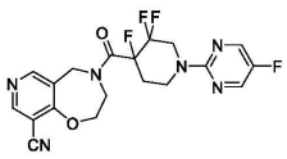
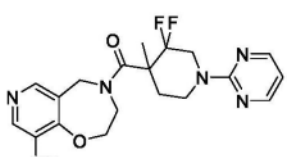
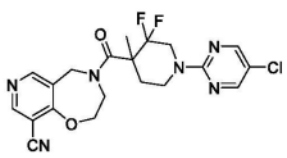
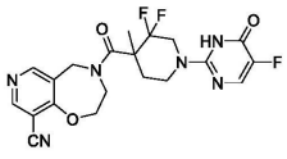
177	4-[4-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		417.23	C
178	4-[1-(4-乙氧基-5-氟-嘧啶-2-基)-4-氟-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		445.47	W
179	4-[4-氟-1-(8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			
180	4-(4-氟-1-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-基-哌啶-4-羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		422.7	W
181	4-[3-(5-氟嘧啶-2-基)硫烷基-2,2-二甲基-丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		388.4	C
182	4-[4-氟基-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		408.4	C
183	4-[1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-1,4-苯并氧杂氮杂草-9-甲腈		382.4	B

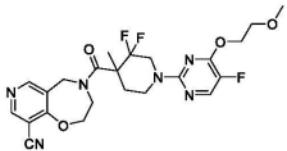
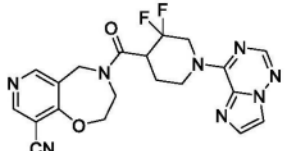
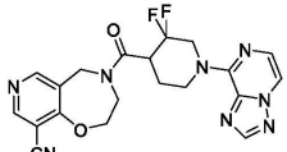
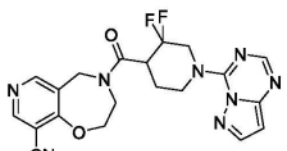
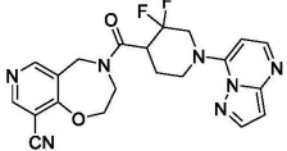
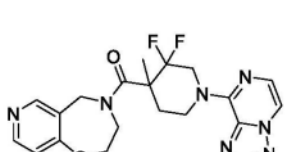
184	4-[4-氟-1-(5-氟-4-甲基-嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		414.4	W
185	4-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲氧基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		413.4	W
186	4-[1-(2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-4-氟-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		447.4	W
187	4-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		397.4	C
188	4-[4-氟-1-(5-氟-2-吡啶基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		400.4	W
189	4-[1-[5-(二氟甲基)嘧啶-2-基]-4-氟-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		433.4	W
190	4-[1-(5-氟-2-吡啶基)-4-甲氧基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈		412.4	W

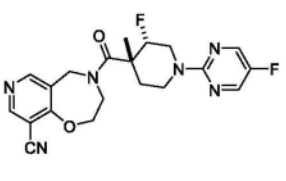
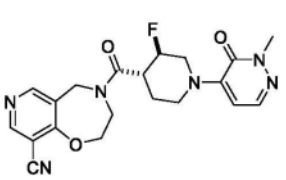
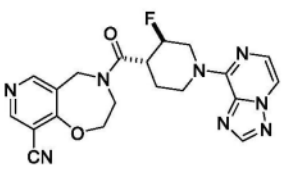
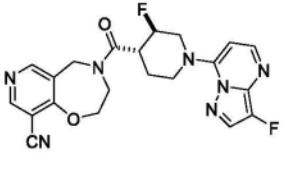
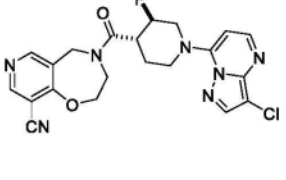
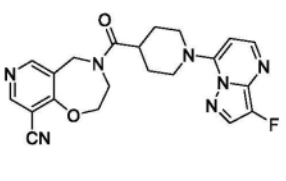
191	4-[4-氟-1-(5-氟-4-甲氧基-嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			431.4	W
192	4-[1-(3,5-二氟-2-吡啶基)-4-氟-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			418.4	W
193	4-[1-(5,6-二氟-3-吡啶基)-4-氟-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			418.4	AJ
194	4-[1-(5-氟-4-甲氧基-嘧啶-2-基)-4-甲氧基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			443.4	W
195	4-[1-(5-氟-4-甲氧基-6-甲基-嘧啶-2-基)-4-甲氧基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			457.4	W
196	4-[4-氟-1-(5-氟-4-甲氧基-6-甲基-嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			445.4	W
197	4-[4-氟-1-(4-甲氧基喹唑啉-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			463.4	AJ

198	4-(4-氟-1-喹啉-2-基-哌啶-4-羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			433.4	AJ
199	4-[4-氟-1-(3-异喹啉基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			432.4	AJ
200	4-[4-氟-1-(2-喹啉基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			432.4	AJ
201	4-[1-(4-环丙基-5-氟-嘧啶-2-基)-4-氟-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			441.4	W
202	4-[1-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)-4-氟-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			435.4	W
203	[1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-哌啶基]-(1,3,4,5-四氢-2-苯并氮杂草-2-基)甲酮			355.4	C
204	4-[1-(8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈				

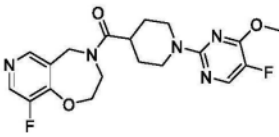
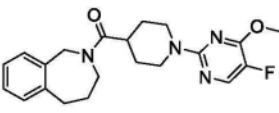
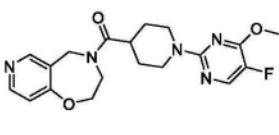
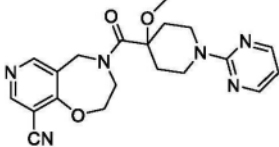
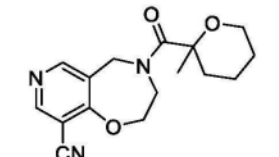
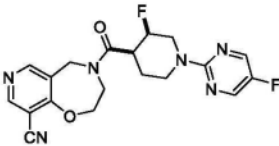
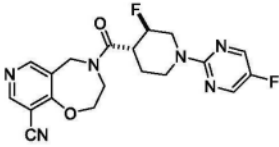
205	4-(1-吡唑并 [1,5-a]嘧啶-7-基 哌啶-4-羰基)-3,5- 二氢-2H-吡啶并 [3,4-f][1,4]氧杂 氮杂草-9-甲腈			404.4	W
206	4-[4-氟-1-([1,2,4] 三唑并[1,5-a]吡 嗪-8-基)哌啶-4- 羰基]-3,5-二氢 -2H-吡啶并 [3,4-f][1,4]氧杂 氮杂草-9-甲腈			423.1	W
207	1-(9-氟-3,5-二氢 -2H-吡啶并 [3,4-f][1,4]氧杂 氮杂草-4-基)-2,2- 二甲基-丁-1-酮			267.3	B
208	4-[3-氟-1-(5-氟嘧 啶-2-基)-4-羟基- 哌啶-4-羰基]-3,5- 二氢-2H-吡啶并 [3,4-f][1,4]氧杂 氮杂草-9-甲腈			417.4	B
209	[1-[4-(2,2-二氟乙 氧基)-1,3,5-三嗪 -2-基]-4-甲氧基 -4-哌啶基]-(9-氟 -3,5-二氢-2H-吡 啶并[3,4-f][1,4] 氧杂氮杂草-4- 基)甲酮			469.4	W
210	[1-[4-(2,2-二氟乙 氧基)-1,3,5-三嗪 -2-基]-4-哌啶 基]-(9-氟-3,5-二 氢-2H-吡啶并 [3,4-f][1,4]氧杂 氮杂草-4-基)甲 酮			439.4	W

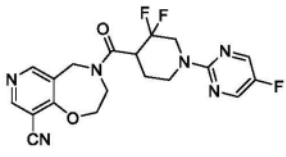
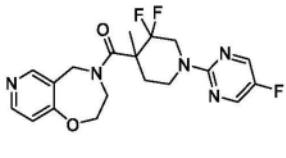
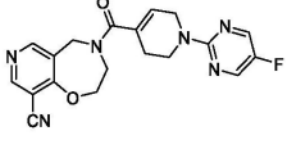
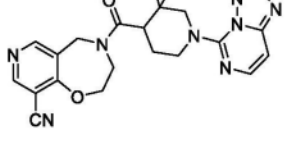
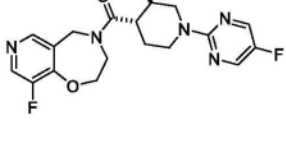
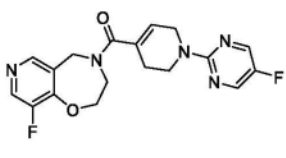
211	4-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-羟基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			399.4	W
212	4-[4-氟-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			423.2	W
213	4-[3,3,4-三氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			437.3	D
214	4-[3,3-二氟-4-甲基-1-嘧啶-2-基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			415.3	D
215	4-(1-(5-氯嘧啶-2-基)-3,3-二氟-4-甲基哌啶-4-羰基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			449.3	D
216	4-[3,3-二氟-1-(5-氟-6-氧代-1H-嘧啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			449.3	W

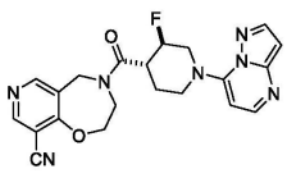
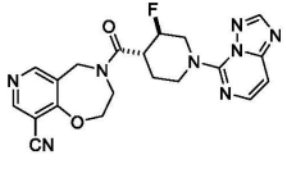
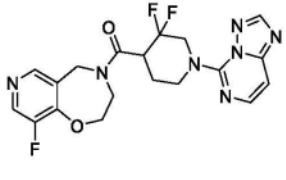
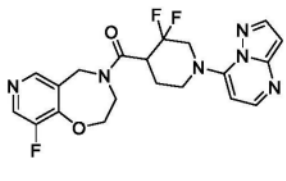
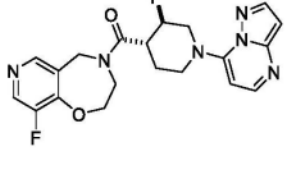
217	4-[3,3-二氟-1-[5-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)嘧啶-2-基]-4-甲基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			507.4	W
218	4-(3,3-二氟-1-咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基-哌啶-4-羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			441.4	W
219	4-[3,3-二氟-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			441.3	W
220	4-(3,3-二氟-1-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基-哌啶-4-羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			441.4	W
221	4-(3,3-二氟-1-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基-哌啶-4-羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			440.4	W
222	4-[3,3-二氟-4-甲基-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			455.1	W

223	4-[(3,4)-反式-3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			415.4	D
224	4-[(3,4)-反式-3-氟-1-(2-甲基-3-氧代-哒嗪-4-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			435.0 [M+Na] +	AJ
225	4-[(3,4)-反式-3-氟-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			423.1	W
226	4-[(3,4)-反式-3-氟-1-(3-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			440.1	W
227	4-[1-(3-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-(3,4)-反式-3-氟-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			456.1	W
228	4-[1-(3-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			422.1	W

229	4-[1-(3-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			438.2	W
230	4-[1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]螺[2,5-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-3,1'-环丙烷]-9-甲腈			409.1	D
231	4-[4-(5-氟嘧啶-2-基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-7-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			399.4	W
232	4-[4-氟-1-[4-甲氧基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			481.4	W
233	4-[1-(4-环丙基-5-氟-嘧啶-2-基)-4-甲氧基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			453.4	W
234	3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-基-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲氧基-4-哌啶基]甲酮			388.4	W
235	3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-基-[1-(5-氟-4-甲氧基-嘧啶-2-基)-4-甲氧基-4-哌啶基]甲酮			418.4	W

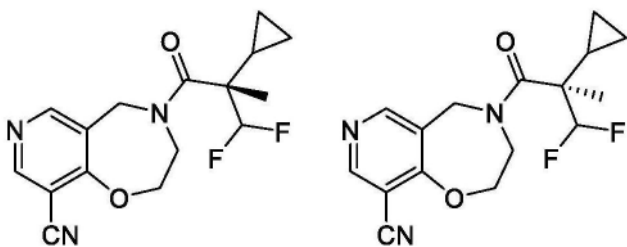
236	(9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-基)-[1-(5-氟-4-甲氧基-嘧啶-2-基)-4-哌啶基]甲酮			406.4	W
237	[1-(5-氟-4-甲氧基-嘧啶-2-基)-4-哌啶基]-(1,3,4,5-四氢-2-苯并氮杂草-2-基)甲酮			385.4	W
238	3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-基-[1-(5-氟-4-甲氧基-嘧啶-2-基)-4-哌啶基]甲酮			388.4	W
239	4-(4-甲氧基-1-嘧啶-2-基-哌啶-4-羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			395.4	W
240	4-(2-甲基四氢吡喃-2-羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			301.3	B
241	4-[(3,4)-顺式-3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			401.4	W
242	4-[(3,4)-反式-3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			401.4	B

243	4-[3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			419.4	W
244	[3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-4-哌啶基]-(3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-基)甲酮			407.4	B
245	4-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			381.4	B
246	4-[3,3-二氟-1-([1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			441.4	W
247	9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-基)-[(3,4)-反式-3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-哌啶基]甲酮			394.4	B
248	(9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-基)-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]甲酮			374.4	B

249	4-[(3,4)-反式-3-氟-1-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			422.4	W
250	4-[(3,4)-反式-3-氟-1-([1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈			423.4	W
251	[3,3-二氟-1-([1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-4-哌啶基]-(9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-基)甲酮			434.4	W
252	(3,3-二氟-1-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基-4-哌啶基)-(9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-基)甲酮			433.4	W
253	(9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-基)-[(3,4)-反式-3-氟-1-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基-4-哌啶基]甲酮			415.4	W

254	3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-基-[(3,4)-反式-3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-哌啶基]甲酮		376.4	B
255	(9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-基)-[(3,4)-反式-3-氟-1-([1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)-4-哌啶基]甲酮		416.4	W
256	(9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-基)-[(3,4)-反式-3-氟-1-(3-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-4-哌啶基]甲酮		433.4	W
257	(9-氟-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-4-基)-[(3,4)-反式-3-氟-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-4-哌啶基]甲酮		416.4	B

实施例258和259:制备4-[(2S)-2-环丙基-3,3-二氟-2-甲基-丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈和4-[(2R)-2-环丙基-3,3-二氟-2-甲基-丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈



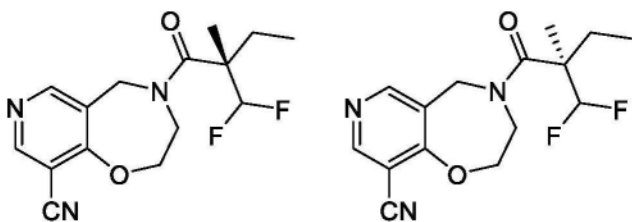
外消旋的4-(2-环丙基-3,3-二氟-2-甲基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂草-9-甲腈通过SFC在以下条件下被分离:仪器:Thar SFC80制备型SFC;柱:

Chiralpak AD-H 250×30mm i.d.5μm;流动相A:CO₂,流动相B:EtOH;梯度:B%=25%;流速:65g/min.;波长:220nm;柱温:40℃;系统背压:100bar;得到两种对映异构体。

4-(2-环丙基-3,3-二氟-2-甲基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(第一洗脱峰,实施例258),分离为淡黄色油状物。LCMS:m/z=322.3[M+H]⁺。

4-(2-环丙基-3,3-二氟-2-甲基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(第二洗脱峰,实施例259),分离为淡黄色油状物。LCMS:m/z=322.3[M+H]⁺。

实施例260和261:制备4-[(2S)-2-(二氟甲基)-2-甲基丁酰基]-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈和4-[(2R)-2-(二氟甲基)-2-甲基丁酰基]-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈

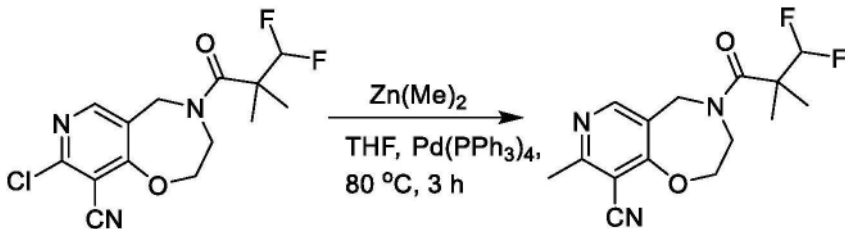


外消旋的4-(2-(二氟甲基)-2-甲基丁酰基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈通过SFC柱在以下条件下制备:仪器:Thar SFC80制备型SFC;柱:Chiralpak AD-H 250×30mm i.d.5μm;流动相A:CO₂,流动相B:EtOH;梯度:B%=35%;流速:65g/min.;波长:220nm;柱温:40℃;系统背压:100bar,得到两种对映异构体。

4-(2-(二氟甲基)-2-甲基丁酰基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(第一洗脱峰,实施例260),分离为黄色油状物。LCMS:m/z=310.3[M+H]⁺。

4-(2-(二氟甲基)-2-甲基丁酰基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(第二洗脱峰,实施例261),分离为黄色油状物。LCMS:m/z=310.3[M+H]⁺。

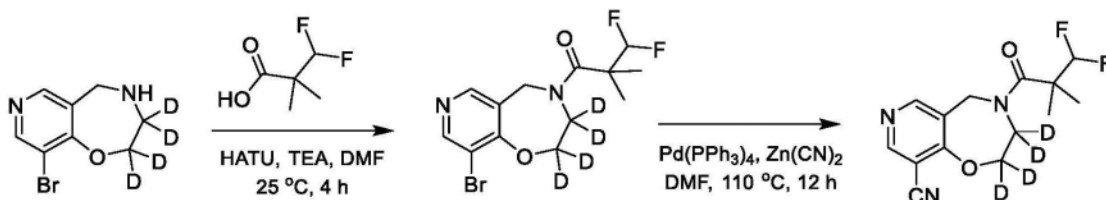
实施例262:制备4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙酰基)-8-甲基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈



向8-氯-4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(30mg,0.091mmol)在THF(3mL)中的混合物中添加Pd(PPh₃)₄(11mg,0.0091mmol),然后在N₂下添加Zn(Me)₂(1M,91μL),并在80℃搅拌反应混合物3小时。然后,反应混合物用水稀释(5mL)并用EtOAc(3×5mL)萃取。合并有机层,用盐水(5mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。所得残余物经制备型HPLC用以下条件提纯:制备型HPLC(柱:

Nano-micro Kromasil C18 100×30mm 5 μ m;流动相:[A-TFA/H₂O=0.075%v/v;B-ACN],梯度B%:在10分钟内15%-40%)。用饱和NaHCO₃溶液将含有所需产物的级分调节至pH=7,并用EtOAc (3×10mL) 萃取。合并的有机层用盐水(10mL) 洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到为白色固体的标题化合物。LCMS:m/z=310.3[M+H]⁺。

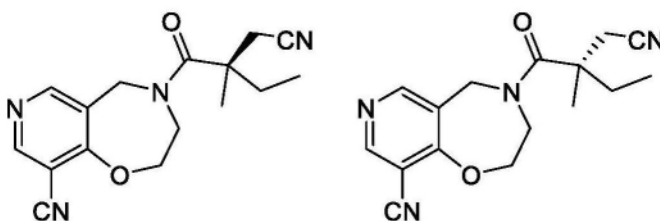
实施例263:制备2,2,3,3-四氘-4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙酰基)-5H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂⁹-9-甲腈



9-溴-2,2,3,3-四氘-4,5-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂⁹:使用方法C制备标题化合物,采用9-溴-2,2,3,3-四氘-4,5-二氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂⁹ (600mg, 2.57mmol) 和3,3-二氟-2,2-二甲基-丙酸 (391mg, 2.83mmol)。粗产物经硅胶柱色谱提纯(PE:EtOAc=5:1至1:1),得到标题化合物,其为黄色浆液。LCMS:m/z=352.9[M+H]⁺。

2,2,3,3-四氘-4-(3,3-二氟-2,2-二甲基-丙酰基)-5H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂⁹-9-甲腈:向1-(9-溴-2,2,3,3-四氘-5H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂⁹-4-基)-3,3-二氟-2,2-二甲基-丙-1-酮 (500mg, 1.42mmol) 的无水DMF (20mL) 溶液中添加Pd (PPh₃)₄ (491mg, 424.69 μ mol) 和Zn (CN)₂ (183mg, 1.56mmol)。将反应混合物加热至100℃并在N₂下搅拌12小时。反应混合物用EtOAc (20mL) 稀释,过滤并减压浓缩。滤液用水 (40mL) 和盐水 (40mL) 洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:EtOAc=5:1至1:1) 得到粗产物 (92% HPLC纯度)。粗产物进一步经制备型HPLC用以下条件提纯:柱:Xtimate C18 150×25mm 5 μ m;流动相:[水 (10mM NH₄HCO₃)-ACN];B%:在10.5分钟内20%-50%。洗脱液用EtOAc (3×10mL) 萃取。合并的有机物用盐水 (10mL) 洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到为白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.65 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 6.09 (t, J=56.0Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 1.38 (s, 6H)。LCMS:m/z=300.3[M+H]⁺。

实施例264和265:制备4-[(2S)-2-(氰基甲基)-2-甲基-丁酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂⁹-9-甲腈和4-[(2R)-2-(氰基甲基)-2-甲基-丁酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂⁹-9-甲腈



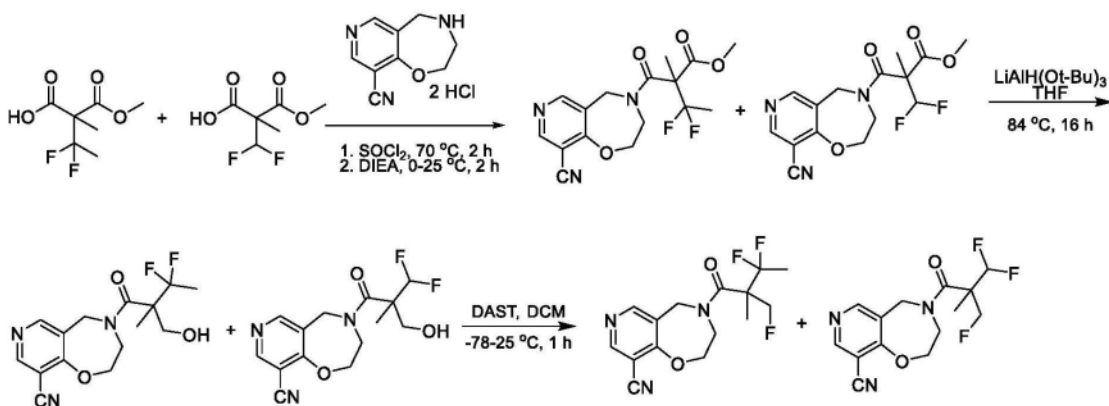
外消旋的4-[2-(氰基甲基)-2-甲基-丁酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂⁹-9-甲腈通过SFC在以下条件下分离:仪器:Thar SFC80制备型SFC;柱:Chiralpak AD-H 250×30mm i.d.5 μ m;流动相A:CO₂,流动相B:MeOH;梯度:B%=42%;流

速:70g/min.;波长:220nm;柱温:40℃;系统背压:100bar,得到两种对映异构体。

4-[2-(氰基甲基)-2-甲基-丁酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(第一洗脱峰,实施例264),分离为无色油状物。LCMS: $m/z=299.1$, $[M+H]^+$ 。

4-[2-(氰基甲基)-2-甲基-丁酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(第二洗脱峰,实施例265),分离为无色油状物。LCMS: $m/z=299.1$ $[M+H]^+$ 。

实施例266和267:制备4-[3,3-二氟-2-(氟甲基)-2-甲基-丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(实施例266)和4-[3,3-二氟-2-(氟甲基)-2-甲基-丁酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(实施例267)



2-(9-氰基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-4-羰基)-3,3-二氟-2-甲基-丁酸甲酯和2-(9-氰基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-4-羰基)-3,3-二氟-2-甲基-丙酸甲酯:使用方法D制备标题化合物,得到2-(9-氰基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-4-羰基)-3,3-二氟-2-甲基-丁酸甲酯和2-(9-氰基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-4-羰基)-3,3-二氟-2-甲基-丙酸甲酯的混合物(290mg,29%;比率=4:5),其为无色油状物。LC-MS: $m/z=340.3$ $[M+H]^+$; $m/z=354.3$ $[M+H]^+$ 。

4-[3,3-二氟-2-(羟基甲基)-2-甲基-丁酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈和4-[3,3-二氟-2-(羟基甲基)-2-甲基-丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈:在25℃、在N₂下,向2-(9-氰基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-4-羰基)-3,3-二氟-2-甲基-丁酸甲酯以及2-(9-氰基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-4-羰基)-3,3-二氟-2-甲基-丙酸甲酯(0.29g,0.82mmol)在THF(7mL)中的混合物中添加三-叔丁氧基氢化铝锂(4.1mmol,4.1mL,1M在THF中)的溶液。然后将混合物加热至84℃,并搅拌16小时。将混合物冷却至25℃,倒入冰-冷却的NH₄Cl水溶液(20mL)并通过硅藻土垫过滤。滤饼用EtOAc(3×10mL)洗涤。滤液用盐水(10mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。所得残余物经制备型TLC提纯(SiO₂,PE:EtOAc=1:3),得到标题化合物的混合物(100mg,38%;比率=1:1),其为无色油状物。LC-MS: $m/z=312.0$ $[M+H]^+$; $m/z=326.0$ $[M+H]^+$ 。

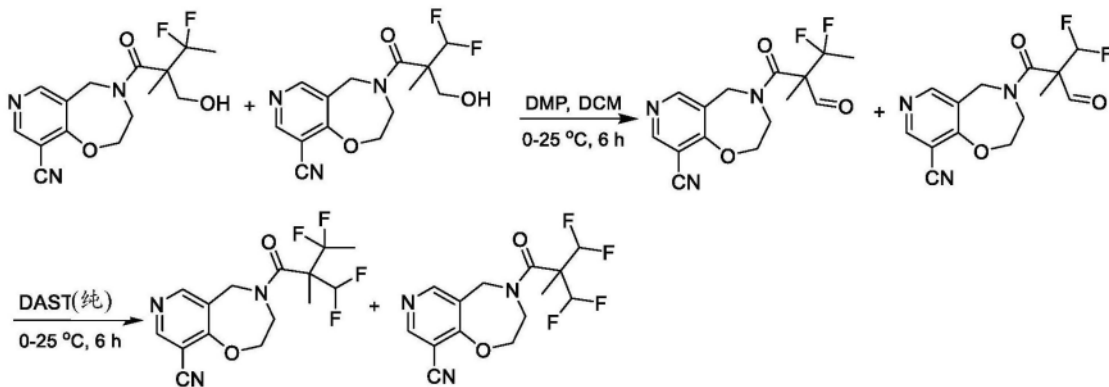
4-[3,3-二氟-2-(氟甲基)-2-甲基-丁酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]

氧杂氮杂**草**-9-甲腈和4-[3,3-二氟-2-(氟甲基)-2-甲基-丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈:在-78℃、在N₂下,向4-[3,3-二氟-2-(羟基甲基)-2-甲基-丁酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈和4-[3,3-二氟-2-(羟基甲基)-2-甲基-丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(80mg, 0.25mmol)在DCM(2mL)中的混合物中添加DAST(198mg, 1.23mmol)。允许混合物温热至25℃并搅拌1小时。混合物用DCM(20mL)稀释,并在0℃用饱和NaHCO₃调节至pH=8。分离有机相,用盐水(5mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。所得残余物经制备型HPLC用以下条件提纯:柱:Xtimate C18 150×25mm×5μm;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B%:25%-45%,在10.5min内。得到标题化合物。

4-[3,3-二氟-2-(氟甲基)-2-甲基-丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(HPLC中第一洗脱峰,实施例266)。分离为无色油状物。LCMS:m/z=314.3[M+H]⁺。

4-[3,3-二氟-2-(氟甲基)-2-甲基-丁酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(HPLC中第二洗脱峰,实施例267)。分离为淡黄色油状物。LCMS:m/z=328.3[M+H]⁺。

实施例268和269:制备4-[2-(二氟甲基)-3,3-二氟-2-甲基-丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(实施例268)和4-[2-(二氟甲基)-3,3-二氟-2-甲基-丁酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(实施例269)



4-(3,3-二氟-2-甲酰基-2-甲基-丁酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈和4-(3,3-二氟-2-甲酰基-2-甲基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈:在0℃、在N₂下,向4-[3,3-二氟-2-(羟基甲基)-2-甲基-丁酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈和4-[3,3-二氟-2-(羟基甲基)-2-甲基-丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(0.1g, 307.4 μmol)在DCM(3mL)中的混合物中添加DMP(143mg, 338.14 μmol)。在0℃搅拌该混合物3小时。在0℃,将额外的DMP(143mg, 338.14 μmol)添加至混合物中,并继续搅拌混合物3小时。将混合物添加至EtOAc(50mL)中,并用Na₂S₂O₃水溶液(10mL)、NaHCO₃水溶液(10mL)、盐水(10mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物经制备型TLC提纯(SiO₂, PE:EtOAc=3:

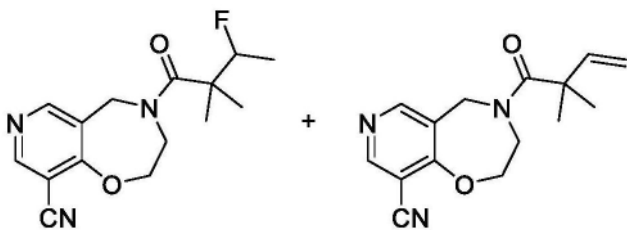
1), 得到标题化合物的混合物(0.07g, 71%), 其为无色油状物。LCMS: $m/z = 310.0 [M+H]^+$; $m/z = 324.0 [M+H]^+$ 。

4-[2-(二氟甲基)-3,3-二氟-2-甲基-丁酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈和4-[2-(二氟甲基)-3,3-二氟-2-甲基-丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈: 在0℃、在N₂下, 向4-(3,3-二氟-2-甲酰基-2-甲基-丁酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈和4-(3,3-二氟-2-甲酰基-2-甲基-丙酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(0.12g, 371.18μmol)的混合物中添加纯DAST(2mL)。在25℃搅拌混合物6小时。混合物用EtOAc(10mL)稀释, 然后在0℃缓慢倒入饱和NaHCO₃(50mL)中。水相用EtOAc(3×10mL)萃取。用盐水(10mL)洗涤合并的有机相, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经制备型HPLC用以下条件提纯: 柱: Waters Xbridge 150×25mm 5μm; 流动相: [水(10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 25%-35%, 在10min内。得到标题化合物。

4-[2-(二氟甲基)-3,3-二氟-2-甲基-丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(HPLC中第一洗脱峰, 实施例268), 分离为淡黄色固体。LCMS: $m/z = 332.3 [M+H]^+$ 。

4-[2-(二氟甲基)-3,3-二氟-2-甲基-丁酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(HPLC中第二洗脱峰, 实施例269), 分离为淡黄色固体。LCMS: $m/z = 346.3 [M+H]^+$ 。

实施例270和271: 制备4-(3-氟-2,2-二甲基-丁酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(实施例270)和4-(2,2-二甲基丁-3-烯酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(实施例271)



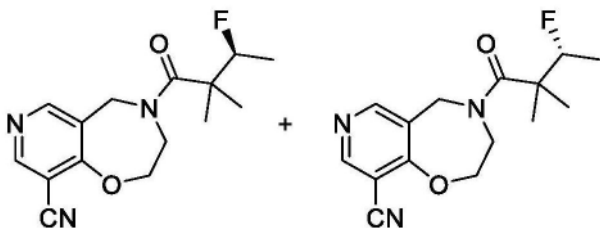
使用一般程序C制备标题化合物并经制备型TLC提纯(PE:EtOAc=1:1), 然后用SFC使用以下条件提纯: 仪器: Thar SFC80制备型SFC; 柱: Chiralcel OJ-H 250×30mm i.d. 5μm; 流动相A: CO₂, 流动相B: MeOH; 梯度: B%=20%; 流速: 48g/min.; 波长: 220nm; 柱温: 40℃; 系统背压: 100bar, 得到标题化合物。

4-(3-氟-2,2-二甲基-丁酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(第二洗脱峰, 实施例270), 分离为黄色油状物。LCMS: $m/z = 292.3, [M+H]^+$ 。

4-(2,2-二甲基丁-3-烯酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(第一洗脱峰, 实施例271), 分离为黄色油状物。LCMS: $m/z = 272.3 [M+H]^+$ 。

实施例272和273: 制备4-[(3S)-3-氟-2,2-二甲基-丁酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并

[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**葎**-9-甲腈和4-[(3R)-3-氟-2,2-二甲基-丁酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**葎**-9-甲腈

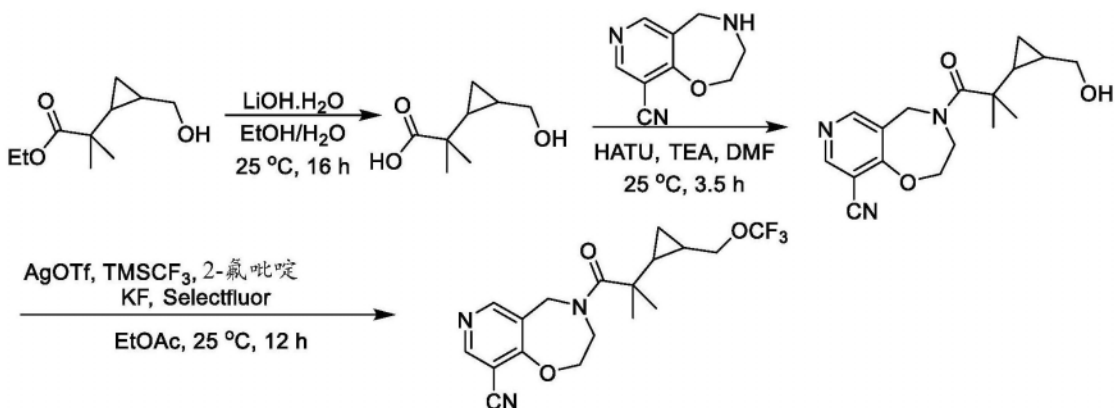


外消旋的4-(3-氟-2,2-二甲基-丁酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**葎**-9-甲腈通过SFC在以下条件下分离:仪器:Thar SFC80制备型SFC;柱:Chiralpak AD-H 250×30mm i.d.5μm;流动相A:CO₂,流动相B:MeOH(0.1% NH₃H₂O);梯度:B%=25%;流速:65g/min.;波长:220nm;柱温:40℃;系统背压:100bar;循环时间:4min.;注射量:每次注射3,得到纯的对映异构体。

4-(3-氟-2,2-二甲基-丁酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**葎**-9-甲腈(第一洗脱峰,实施例272),分离为黄色油状物。LCMS:m/z=292.3[M+H]⁺。

4-(3-氟-2,2-二甲基-丁酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**葎**-9-甲腈(第二洗脱峰,实施例273),分离为黄色油状物。LCMS:m/z=292.3[M+H]⁺。

实施例274:制备4-(2-甲基-2-(2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**葎**-9-甲腈



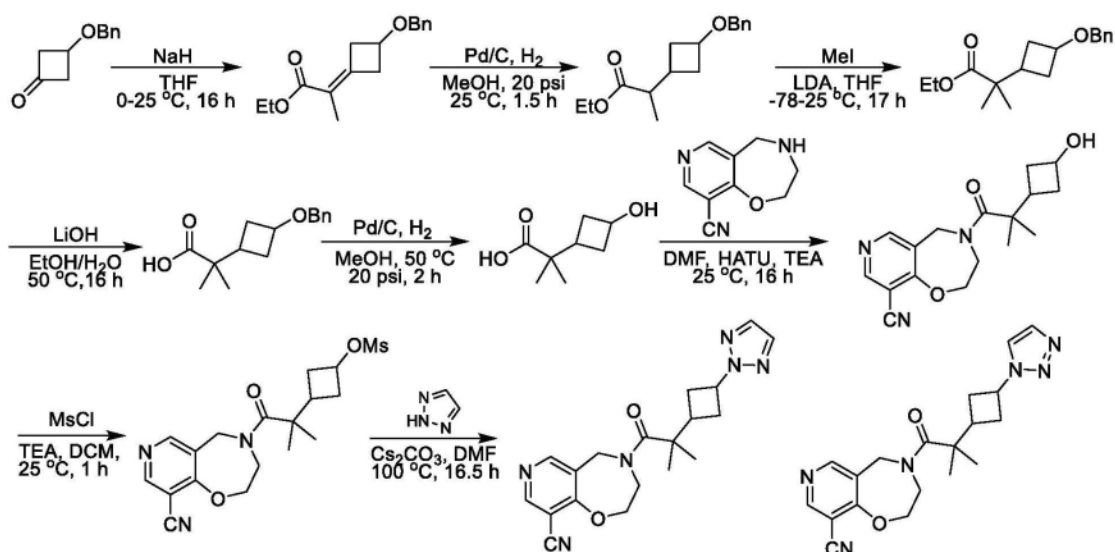
2-(2-(羟基甲基)环丙基)-2-甲基-丙酸:在25℃、在N₂下,向2-(2-(羟基甲基)环丙基)-2-甲基-丙酸乙酯(6.5g,34.90mmol)在EtOH(60mL)和H₂O(20mL)中的混合物中一次性添加LiOH·H₂O(8.8g,209.40mmol)。在25℃搅拌混合物16小时。反应混合物在MTBE(5mL)和水(2mL)之间分配。分离有机相并用HCl水溶液(2N)将水相调节至pH=3-4。混合物用EtOAc(3×50mL)萃取。合并的有机物用盐水(50mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物(1.5g,27%),其为黄色油状物。

4-(2-(2-(羟基甲基)环丙基)-2-甲基丙酰基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**葎**-9-甲腈:使用方法C制备,并经硅胶柱色谱提纯(MTBE:MeOH=1:0至30:1),得到标题化合物(0.7g,27%),其为白色固体。LCMS:m/z=316.2[M+H]⁺。

4-(2-甲基-2-(2-((三氟甲氧基)甲基)环丙基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,

4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈:在N₂下,向装有搅拌子并盖上锡纸的反应烧瓶中添加AgOTf (733mg, 2.85mmol)、Selectfluor (506mg, 1.43mmol)、KF (221mg, 3.81mmol) 和4-(2-(2-(羟基甲基)环丙基)-2-甲基丙酰基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈 (0.3g, 0.95mmol)。在25℃,在水浴中,依次逐滴添加EtOAc (5mL)、2-氟吡啶 (277mg, 2.85mmol) 和TMSF₃ (406mg, 2.85mmol),同时保持内部温度低于30℃。在25℃搅拌反应混合物12小时。反应混合物通过硅胶塞过滤,并用MeOH洗涤。浓缩滤液且所得残余物经制备型HPLC用以下条件提纯:柱:Xtimate C18 150×25mm 5μm;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%:35%-65%, 10.5min,得到标题化合物。LCMS:m/z=384.2[M+H]⁺。

实施例275和276:制备4-[2-甲基-2-[3-(三唑-2-基)环丁基]丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(实施例275)和4-[2-甲基-2-[3-(三唑-1-基)环丁基]丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(实施例276)



2-(3-苄基氧基环亚丁基)丙酸乙酯:在0℃、在N₂下,向NaH (2.7g, 68.10mmol, 60%在矿物油中) 在无水THF (100mL) 中的混合物中逐滴添加2-二乙氧基磷酰基丙酸乙酯 (20.3g, 85.12mmol)。在0℃搅拌该混合物1小时。在0℃,在搅拌中向混合物逐滴添加3-苄基氧基环丁酮 (10.0g, 56.75mmol),然后温热至25℃并搅拌16小时。在0℃,用饱和NH₄Cl水溶液 (40mL) 淬灭反应混合物,用水稀释 (20mL) 并用EtOAc (3×50mL) 萃取。合并的有机物用盐水 (50mL) 洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。所得残余物经硅胶柱色谱提纯 (PE: EtOAc=1:0至30:1),得到标题化合物 (14g, 95%),其为黄色油状物。LCMS:m/z=261.1[M+H]⁺。

2-(3-苄基氧基环丁基)丙酸乙酯:在N₂下,向2-(3-苄基氧基环亚丁基)丙酸乙酯 (5.0g, 19.21mmol) 的MeOH (400mL) 溶液中添加10% Pd/C (1.0g)。将悬浮液减压脱气并用H₂吹扫数次。在H₂ (20psi) 下、在25℃,搅拌混合物1.5小时。过滤混合物并减压浓缩滤液,得到标题化合物 (5.0g, 99%),其为无色油状物。LCMS:m/z=263.1[M+H]⁺。

2-(3-苄基氧基环丁基)-2-甲基-丙酸乙酯:在-78℃、在N₂下,向LDA (2M, 14.29mL) 在THF (100mL) 中的混合物中逐滴添加2-(3-苄基氧基环丁基)丙酸乙酯 (5.0g, 19.06mmol)。在-78℃搅拌混合物1小时。逐滴添加MeI (4.1g, 28.59mmol),并将混合物温热至25℃,搅拌

16小时。在0℃用饱和的NH₄Cl (100mL) 淬灭反应混合物并用EtOAc (3×50mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (40mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。粗产物经硅胶柱色谱提纯 (PE:EtOAc=1:0至30:1), 得到标题化合物 (3.7g, 70%), 其为白色固体。LCMS: m/z = 277.2 [M+H]⁺。

2- (3-苄基氧基环丁基) -2-甲基-丙酸: 在25℃、在N₂下, 向2- (3-苄基氧基环丁基) -2-甲基-丙酸乙酯 (1.2g, 4.34mmol) 的EtOH (12mL) 和H₂O (4mL) 溶液中一次性添加LiOH·H₂O (1.1g, 26.05mmol)。在50℃加热混合物并搅拌16小时。减压浓缩混合物, 并将所得残余物用水稀释 (10mL) 并用MTBE (5mL) 萃取。用1N HCl将水相调节至pH=3~4, 并用EtOAc (3×15mL) 萃取。合并的有机物用盐水洗涤 (15mL), 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到标题化合物 (620mg, 58%), 其为无色油状物。LCMS: m/z = 247.1 [M-H]⁺。

2- (3-羟基环丁基) -2-甲基-丙酸: 在N₂下, 向2- (3-苄基氧基环丁基) -2-甲基-丙酸 (620mg, 2.50mmol) 的MeOH (20mL) 溶液中添加10% Pd/C (200mg)。将悬浮液减压脱气并用H₂吹扫数次。在H₂ (20psi) 下、在50℃, 搅拌混合物2小时。过滤混合物并减压浓缩滤液, 得到标题化合物 (350mg, 88%), 其为无色油状物。LCMS: m/z = 157.1 [M-H]⁺。

4- [2- (3-羟基环丁基) -2-甲基-丙酰基] -3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈: 使用方法C制备并经硅胶柱色谱提纯 (DCM:MeOH=1:0至30:1), 得到标题化合物 (280mg, 70%), 其为白色固体。LCMS: m/z = 316.2 [M+H]⁺。

甲烷磺酸[3- [2- (9-氰基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-4-基) -1,1-二甲基-2-氧代-乙基]环丁基]酯: 在0℃、在N₂下, 向4- [2- (3-羟基环丁基) -2-甲基-丙酰基] -3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈 (270mg, 856.15μmol) 和TEA (260mg, 2.57mmol) 在DCM (1mL) 中的混合物中逐滴添加MsCl (108mg, 941.76μmol)。在0℃搅拌反应混合物30分钟。然后温热至25℃并搅拌1小时。反应混合物用水稀释 (3mL) 并用DCM萃取 (3×3mL)。合并的有机物用盐水 (2mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到标题化合物 (300mg, 89%), 其为黄色油状物。LCMS: m/z = 394.2 [M+H]⁺。

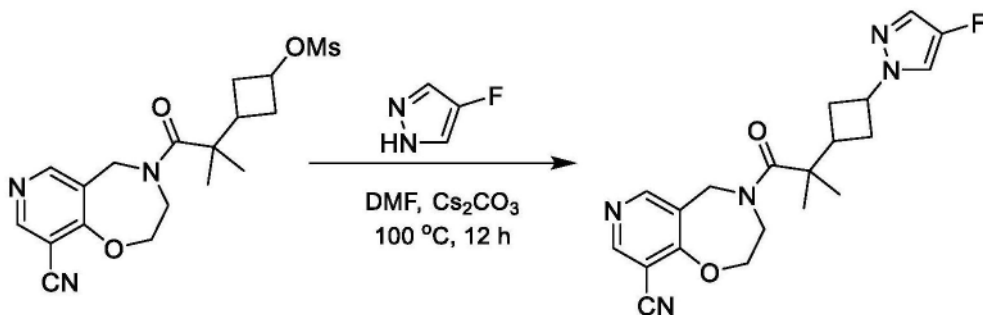
4- [2-甲基-2- [3- (三唑-2-基) 环丁基] 丙酰基] -3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈和4- [2-甲基-2- [3- (三唑-1-基) 环丁基] 丙酰基] -3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈: 在25℃、在N₂下, 向2H-三唑 (70.21mg, 1.02mmol) 和甲烷磺酸[3- [2- (9-氰基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-4-基) -1,1-二甲基-2-氧代-乙基]环丁基]酯 (200mg, 508.32μmol) 在DMF (2mL) 中的混合物中一次性添加Cs₂CO₃ (497mg, 1.52mmol)。在25℃搅拌混合物30分钟, 然后加热至100℃并搅拌16小时。反应混合物用水稀释 (5mL) 并用EtOAc (3×3mL) 萃取。合并的有机物用盐水 (2mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经制备型HPLC用以下条件提纯: 柱: Xtimate C18 150×25mm 5μm; 流动相: [水 (10mM NH₄HCO₃) -ACN]; B%: 24%-44%, 10.5min。得到标题化合物。

4- [2-甲基-2- [3- (三唑-2-基) 环丁基] 丙酰基] -3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈 (第二洗脱峰, 实施例275), 分离为白色固体分离。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 5.12-4.99 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.60-4.50 (m, 2H), 4.20-4.09 (m, 2H), 3.23-3.12 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.52-2.42 (m, 2H), 1.31

(s, 6H)。LCMS: $m/z = 367.2 [M+H]^+$ 。

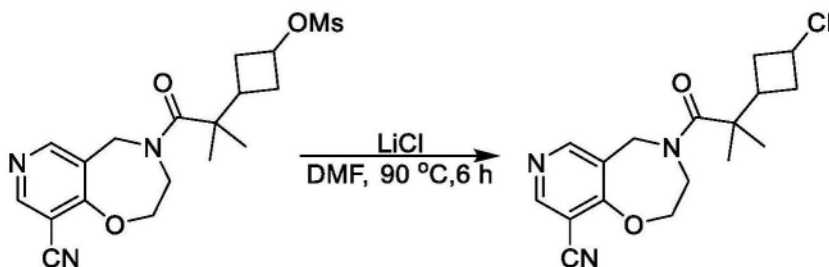
4-[2-甲基-2-[3-(三唑-1-基)环丁基]丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(第一洗脱峰, 实施例276), 分离为白色固体分离。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 5.02-4.98 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.61-4.49 (m, 2H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.69-2.46 (m, 4H), 1.31 (s, 6H)。LCMS: $m/z = 367.2 [M+H]^+$ 。

实施例277: 制备4-[2-[3-(4-氟吡唑-1-基)环丁基]-2-甲基-丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈



4-[2-[3-(4-氟吡唑-1-基)环丁基]-2-甲基-丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈: 在25℃, 向甲烷磺酸[3-[2-(9-氰基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-4-基)-1,1-二甲基-2-氧代-乙基]环丁基]酯(200mg, 0.51mmol)和4-氟-1H-吡唑(88mg, 1.02mmol)的DMF(2mL)溶液中添加 Cs_2CO_3 (331mg, 1.02mmol), 然后在100℃搅拌溶液12小时。反应混合物在DCM/*i*-PrOH($v:v = 3:1$, 3×10 mL)和水(5mL)之间分配。分离有机相, 用盐水(5mL)洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经制备型HPLC用以下条件提纯: 柱: Xtimate C18 150×25mm 5 μ m; 流动相: [水(10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-50%, 在10.5min内, 得到标题化合物, 其为淡黄色油状物。LCMS: $m/z = 384.4 [M+H]^+$ 。

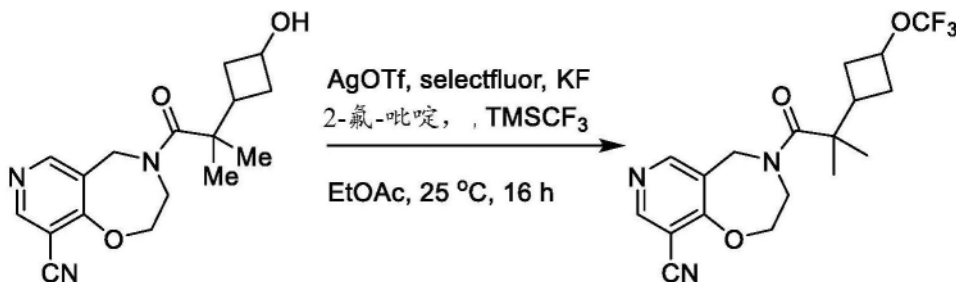
实施例278: 制备4-[2-(3-氯环丁基)-2-甲基-丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈



在25℃、在 N_2 下, 向甲烷磺酸[3-[2-(9-氰基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-4-基)-1,1-二甲基-2-氧代-乙基]环丁基]酯(60mg, 0.15mmol)的DMF(1mL)溶液中一次性添加LiCl(13mg, 0.31mmol)。在90℃加热混合物6小时。反应混合物用水(2mL)稀释, 并用EtOAc(3×3 mL)萃取。合并的有机物用盐水(2mL)洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经制备型HPLC用以下条件提纯: 柱: Xtimate C18 150×25mm 5 μ m; 流动相:

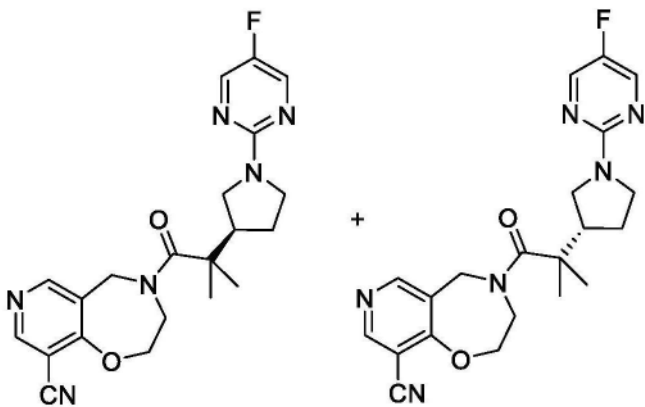
[水(10mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 28% - 58%, 在10.5min内, 得到为白色固体的标题化合物。LCMS: $m/z = 334.1 [\text{M} + \text{H}]^+$ 。

实施例279: 制备4-[2-甲基-2-[3-(三氟甲氧基)环丁基]丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈



4-[2-甲基-2-[3-(三氟甲氧基)环丁基]丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈: 在 N_2 下, 向AgOTf (433mg, 1.68mmol)、Selectfluor (298mg, 0.84mmol) 和KF (130.43mg, 2.25mmol) 在EtOAc (20mL) 中的混合物中添加4-[2-(3-羟基环丁基)-2-甲基-丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈 (177mg, 0.56mmol)、2-氟吡啶 (163mg, 1.68mmol) 和三甲基(三氟甲基)硅烷 (239mg, 1.68mmol)。在20 °C 搅拌反应混合物16小时。过滤反应混合物并减压浓缩。所得残余物经制备型HPLC用以下条件提纯: 柱: Xtimate C18 150×25mm 5 μm ; 流动相: [水(10mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 38% - 58%, 在10.5min内, 得到为无色油状物的标题化合物。LCMS: $m/z = 384.3 [\text{M} + \text{H}]^+$ 。

实施例280和281: 制备4-[2-[(3S)-1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基]-2-甲基-丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈和4-[2-[(3R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基]-2-甲基-丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈



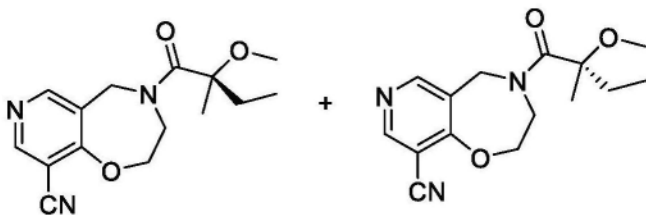
外消旋的4-[2-(1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基)-2-甲基丙酰基]-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈通过SFC在以下条件下分离: 仪器: Thar SFC80 制备型SFC; 柱: Chiralpak AY-H 250×30mm i.d. 5 μm ; 流动相A: CO_2 , 流动相B: EtOH (0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$); 梯度: B% = 35%; 流速: 62g/min.; 波长: 220nm; 柱温: 40 °C; 系统背压: 100bar, 得到标题化合物, 其为纯的对映异构体。

4-[2-[(1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基)-2-甲基-丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶

并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(第一洗脱峰,实施例280),分离为白色固体。LCMS: $m/z=411.4[M+H]^+$ 。

4-[2-(1-(5-氟嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基)-2-甲基-丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(第二洗脱峰,实施例281),分离为白色固体。LCMS: $m/z=411.4[M+H]^+$ 。

实施例282和283:制备4-[(2S)-2-甲氧基-2-甲基-丁酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈和4-[(2R)-2-甲氧基-2-甲基-丁酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈

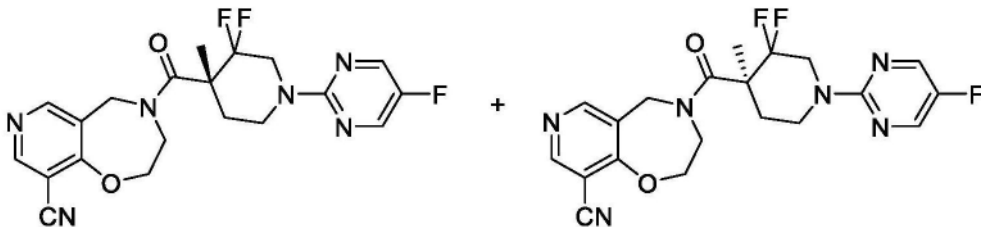


外消旋的4-(2-甲氧基-2-甲基-丁酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈通过SFC在以下条件下分离:仪器:Thar SFC80制备型SFC;柱:Chiralpak AD-H 250×30mm i.d.5 μ m;流动相A:CO₂;流动相B:EtOH(0.1% NH₃H₂O);梯度:B%=25%;流速:67g/min.;波长:220nm;柱温:40℃;系统背压:100bar;循环时间:2.5min。得到标题化合物,其为纯的对映异构体。

4-(2-甲氧基-2-甲基-丁酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(第一洗脱峰,实施例282)。LCMS: $m/z=290.7[M+H]^+$ 。

4-(-2-甲氧基-2-甲基-丁酰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(第二洗脱峰,实施例283)。LCMS: $m/z=290.7[M+H]^+$ 。

实施例284和285:制备4-[(4R)-3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈和4-[(4S)-3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈



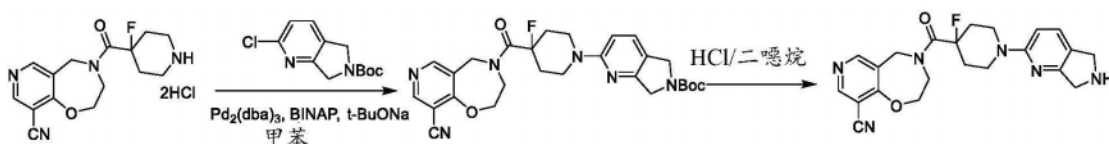
外消旋的4-[3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈通过SFC在以下条件下分离:柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm,5 μ m);流动相A:CO₂,流动相B:[0.1% NH₃H₂O IPA];B%:45%-45%,在4min内,得到纯的对映异构体。

4-[3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并

[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(第一洗脱峰,实施例284),分离为无色油状物。LCMS: $m/z=433.3[M+H]^+$ 。

4-[3,3-二氟-1-(5-氟吡啶-2-基)-4-甲基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(第二洗脱峰,实施例285),分离为无色油状物。LCMS: $m/z=433.3[M+H]^+$ 。

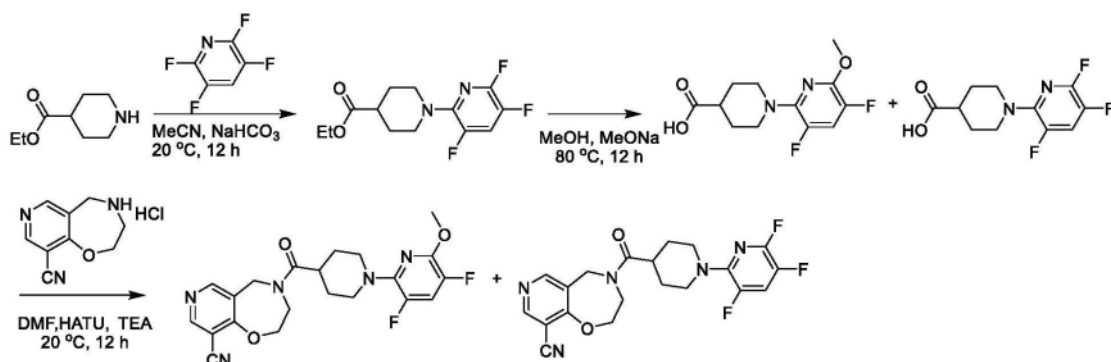
实施例286:制备4-[1-(6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-4-氟-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈



2-[4-(9-氰基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-4-羰基)-4-氟-1-哌啶基]-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-6-羧酸叔丁酯:在15℃,向4-(4-氟哌啶-4-羰基)-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈二盐酸化物(100mg,0.265mmol)和2-氯-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-6-羧酸叔丁酯(101mg,0.398mmol)在甲苯(2mL)中的混合物中一次性添加 $Pd_2(dba)_3$ (24mg,0.026mmol)、BINAP(33mg,0.053mmol)和2-甲基丙-2-醇钠(153mg,1.59mmol)。在 N_2 下,在110℃加热混合物并搅拌2小时。混合物用水稀释(5mL)并用EtOAc(2×3mL)萃取。合并的有机物用盐水(10mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物(50mg,36%),其为棕色油状物。LCMS: $m/z=523.3[M+H]^+$ 。

4-[1-(6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-4-氟-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈:在15℃,将2-[4-(9-氰基-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-4-羰基)-4-氟-1-哌啶基]-5,7-二氢吡咯并[3,4-b]吡啶-6-羧酸叔丁酯(50mg,0.96mmol)的HCl/1,4-二噁烷(10mL,4M)溶液搅拌1小时。混合物用水稀释(10mL)并减压浓缩以除去1,4-二噁烷。水相用EtOAc(2×5mL)洗涤且将pH调节至9并用DCM:i-PrOH(5×5mL,v:v=3:1)萃取。合并的有机物用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。残余物经制备型HPLC用以下条件提纯:柱:Xtimate C18 150×25mm×5 μm ;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3);流动相B:ACN;B%:15%-45%,在10.5min内,得到为无色油状物的标题化合物。LCMS: $m/z=423.4[M+H]^+$ 。

实施例287和288:制备4-[1-(3,5-二氟-6-甲氧基-2-吡啶基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(实施例287)和4-[1-(3,5,6-三氟-2-吡啶基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(实施例288)



1-(3,5,6-三氟-2-吡啶基)哌啶-4-羧酸乙酯:向2,3,5,6-四氟吡啶(961mg, 6.36mmol)的MeCN(20mL)溶液中添加NaHCO₃(267mg, 3.18mmol)和哌啶-4-羧酸乙酯(0.5g, 3.18mmol)。在20℃搅拌反应混合物12小时,然后减压浓缩。所得残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:EtOAc=20:1至3:1),得到标题化合物(0.3g, 33%),其为无色油状物。LCMS: $m/z=289.1[M+H]^+$ 。

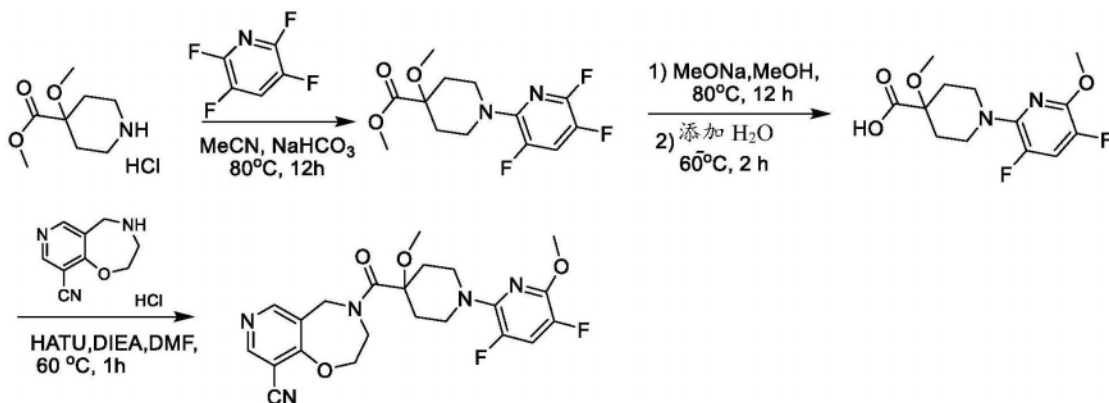
1-(3,5,6-三氟-2-吡啶基)哌啶-4-羧酸和1-(3,5-二氟-6-甲氧基-2-吡啶基)哌啶-4-羧酸:向1-(3,5,6-三氟-2-吡啶基)哌啶-4-羧酸乙酯(150mg, 0.52mmol)的MeOH(5mL)溶液中添加MeONa(281mg, 5.20mmol)。在80℃加热反应溶液12小时,然后减压浓缩。所得残余物溶于水,并用HCl调节至pH4。水溶液用EtOAc(3×10mL)萃取,且合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物的混合物(130mg, 96%),其为白色固体,其直接用于下一步骤中。LCMS: $m/z=261.1, 273.1[M+H]^+$ 。

4-[1-(3,5-二氟-6-甲氧基-2-吡啶基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂 䈔 -9-甲腈和4-[1-(3,5,6-三氟-2-吡啶基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂 䈔 -9-甲腈:向1-(3,5-二氟-6-甲氧基-2-吡啶基)哌啶-4-羧酸、1-(3,5,6-三氟-2-吡啶基)哌啶-4-羧酸(120mg, 0.44mmol)和2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂 䈔 -9-甲腈二盐酸化物(109mg, 0.44mmol)的DMF(5mL)溶液中添加TEA(178mg, 1.76mmol, 245 μ L)和HATU(201mg, 0.53mmol)。在20℃搅拌反应混合物12小时,用水稀释(10mL)并用EtOAc(3×10mL)萃取。合并有机层,用盐水洗涤(3×5mL),用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。所得残余物经制备型HPLC用以下条件提纯:柱:Nano-micro Kromasil C18 100×30mm 5 μ m;流动相A:水(0.1%TFA),流动相B:ACN;B%:40%-50%,在10min内,得到标题化合物。

4-[1-(3,5-二氟-6-甲氧基-2-吡啶基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂 䈔 -9-甲腈(第二洗脱峰,实施例287),获得为白色固体。LCMS: $m/z=430.4[M+H]^+$ 。

4-[1-(3,5,6-三氟-2-吡啶基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂 䈔 -9-甲腈(第一洗脱峰,实施例288),获得为白色固体。LCMS: $m/z=418.3[M+H]^+$ 。

实施例289:制备4-[1-(3,5-二氟-6-甲氧基-2-吡啶基)-4-甲氧基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂 䈔 -9-甲腈

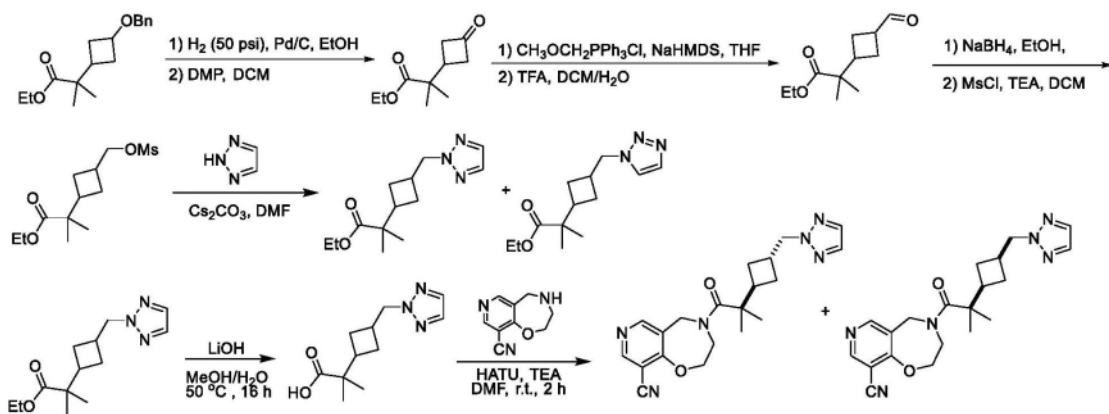


4-甲氧基-1-(3,5,6-三氟吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸甲酯.向4-甲氧基哌啶-4-羧酸甲酯盐酸盐(200mg,0.95mmol)和2,3,5,6-四氟吡啶(288mg,1.91mmol)的MeCN(5mL)溶液中添加 NaHCO_3 (240mg,2.86mmol)。在80℃搅拌混合物12小时。过滤反应混合物并浓缩滤液,得到标题化合物(287mg,99%),其为黄色油状物,其在下一步骤中无需提纯使用。LCMS: $m/z=305.1[M+H]^+$ 。

1-(3,5-二氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-甲氧基哌啶-4-羧酸.向4-甲氧基-1-(3,5,6-三氟-2-吡啶基)哌啶-4-羧酸甲酯(280mg,0.92mmol)的MeOH(10mL)溶液中添加NaOMe(249mg,4.60mmol)。在80℃搅拌混合物12小时,然后用 H_2O (4mL)稀释。在60℃搅拌混合物2小时。减压浓缩反应混合物以除去MeOH。残余物用 H_2O (4mL)稀释并用1N HCl调节至pH=4,减压浓缩混合物得到标题化合物(300mg),其为白色固体,其在下一步骤中无需提纯使用。LCMS: $m/z=303.1[M+H]^+$ 。

4-(1-(3,5-二氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-甲氧基哌啶-4-羧基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂 草-9-甲腈 .向2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂 草-9-甲腈 盐酸盐(50mg,0.24mmol)和1-(3,5-二氟-6-甲氧基-2-吡啶基)-4-甲氧基哌啶-4-羧酸(143mg,0.24mmol)的DMF(2mL)溶液中添加DIEA(122mg,0.94mmol)和HATU(108mg,0.28mmol)。在60℃搅拌混合物1小时。用 H_2O (1mL)淬灭反应混合物并用EtOAc萃取。有机物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。所得残余物经制备型HPLC用以下条件提纯:柱:Xtimate C18 150×25mm×5 μm ;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3),流动相B:ACN;B%:43%-63%,在10.5min内),得到为白色固体的标题化合物。LCMS: $m/z=460.4[M+H]^+$ 。

实施例290和291:制备反式-4-[2-甲基-2-[3-(三唑-2-基甲基)环丁基]丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂 草-9-甲腈 (实施例290)和顺式-4-[2-甲基-2-[3-(三唑-2-基甲基)环丁基]丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂 草-9-甲腈 (实施例291)



2-(3-羟基环丁基)-2-甲基-丙酸乙酯:在 N_2 下向2-(3-苄基氧基环丁基)-2-甲基-丙酸乙酯(9g, 32.57mmol)的EtOH(200mL)溶液中添加10% Pd/C(3g)。悬浮液在真空中脱气并用 H_2 吹扫3次。在 H_2 (50psi)下、在50℃,搅拌混合物16小时。反应混合物通过硅藻土垫过滤并减压浓缩滤液,得到标题化合物(6.3g),其为无色油状物,其在下一步骤中无需提纯使用。

2-甲基-2-(3-氧代环丁基)丙酸乙酯:在0℃、在 N_2 下,向2-(3-羟基环丁基)-2-甲基-丙酸乙酯(6.3g, 33.83mmol)的DCM(150mL)溶液中添加DMP(17.22g, 40.59mmol)。反应混合物温热至25℃并搅拌1小时。混合物用DCM(50mL)稀释并用10% $Na_2S_2O_3$ 水溶液(2×50mL)、饱和 $NaHCO_3$ (2×50mL)和盐水(50mL)洗涤。有机层用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。所得残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:EtOAc=30:1至15:1),得到标题化合物(4.5g, 72%),其为无色油状物。

2-[3-(甲氧基亚甲基)环丁基]-2-甲基-丙酸乙酯:在-40℃、在 N_2 下,向甲氧基甲基(三苯基)氯化磷(13.4g, 39.08mmol)在THF(80mL)中的混合物中添加NaHMDS(36.64mmol, 36.6mL, 1M在THF中)。在0℃搅拌该混合物30分钟。然后冷却至-40℃,并添加2-甲基-2-(3-氧代环丁基)丙酸乙酯(4.5g, 24.43mmol)的THF(20mL)溶液。在25℃搅拌反应混合物16小时,然后倒入饱和 NH_4Cl (100mL)中。水相用MTBE(3×30mL)萃取。用盐水(50mL)洗涤合并的有机物,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。所得残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:EtOAc=50:1至20:1),得到标题化合物(4.3g, 83%),其为无色油状物。

2-(3-甲酰基环丁基)-2-甲基-丙酸乙酯:在25℃、在 N_2 下,向2-[3-(甲氧基亚甲基)环丁基]-2-甲基-丙酸乙酯(4.3g, 20.26mmol)的DCM(80mL)溶液中添加TFA(3mL)和 H_2O (9mL)。在25℃搅拌混合物3小时并分层。水相用DCM(10mL)萃取。合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。所得残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:EtOAc=30:1至20:1),得到标题化合物(3g, 75%),其为分离为无色油状物的顺式和反式异构体的1:1混合物。

2-[3-(羟基甲基)环丁基]-2-甲基-丙酸乙酯:在0℃、在 N_2 下,向2-(3-甲酰基环丁基)-2-甲基-丙酸乙酯(3g, 15.13mmol)的EtOH(30mL)溶液中添加 $NaBH_4$ (859mg, 22.70mmol)。在0℃搅拌该混合物1小时,并在0℃通过添加水(50mL)淬灭。减压浓缩溶液以除去EtOH。用EtOAc(3×15mL)萃取剩余的水相。用盐水(10mL)洗涤合并的有机相,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。所得残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:EtOAc=7:1),得到标题化合物(2.2g, 73%),其为分离为无色油状物的顺式和反式异构体的1:1混合物。

2-甲基-2-[3-(甲基磺酰基氧基甲基)环丁基]丙酸乙酯:在0℃、在N₂下,向2-[3-(羟基甲基)环丁基]-2-甲基-丙酸乙酯(1.1g,5.49mmol)的DCM(20mL)溶液中添加TEA(834mg,8.24mmol,1.15mL)和MsCl(755mg,6.59mmol)。在0℃搅拌反应混合物1小时,并随后用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物(1.4g,92%),其为分离为无色油状物的顺式和反式异构体的1:1混合物。残余物在下一步骤中无需提纯使用。

2-甲基-2-[3-(三唑-2-基甲基)环丁基]丙酸乙酯和2-甲基-2-[3-(三唑-1-基甲基)环丁基]丙酸乙酯:在25℃、在N₂下,向2-甲基-2-[3-(甲基磺酰基氧基甲基)环丁基]丙酸乙酯(1.4g,5.03mmol)和2H-三唑(521mg,7.54mmol)在DMF(28mL)中的混合物中添加Cs₂CO₃(3.28g,10.06mmol)。加热混合物至70℃并搅拌16小时。将混合物冷却至25℃并倒入冰-水(140mL)中。水相用EtOAc(3×40mL)萃取。合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。所得残余物经硅胶柱色谱提纯(PE:EtOAc=20:1至1:1),得到第一洗脱产物2-甲基-2-[3-(三唑-2-基甲基)环丁基]丙酸乙酯(0.7g,55%),其为分离为无色油状物的顺式和反式异构体的1:1混合物,以及第二洗脱产物2-甲基-2-[3-(三唑-1-基甲基)环丁基]丙酸乙酯(0.5g,40%),其为分离为无色油状物的顺式和反式异构体的1:1混合物。

2-甲基-2-[3-(三唑-2-基甲基)环丁基]丙酸:在25℃,向2-甲基-2-[3-(三唑-2-基甲基)环丁基]丙酸乙酯(250mg,1mmol)在H₂O(2mL)和EtOH(4mL)中的混合物中添加LiOH·H₂O(167mg,3.98mmol)。在50℃加热混合物16小时。将混合物添加至水(40mL)中。水相用MTBE(10mL)洗涤,用稀释的HCl将pH调节至3-4,并用EtOAc(3×20mL)萃取。用盐水(10mL)洗涤合并的有机相,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物(0.19g,86%),其为无色油状物,其在下一步骤中无需提纯使用。LC-MS:m/z=224.1[M+H]⁺。

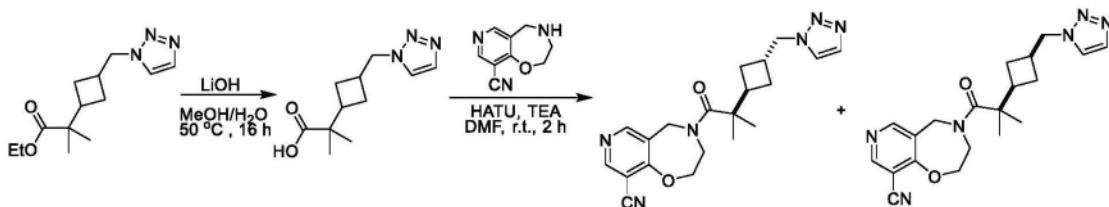
反式-4-[2-甲基-2-[3-(三唑-2-基甲基)环丁基]丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈和顺式-4-[2-甲基-2-[3-(三唑-2-基甲基)环丁基]丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈:在0℃、在N₂下,向2-甲基-2-[3-(三唑-2-基甲基)环丁基]丙酸(190mg,0.85mmol)和2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈二盐酸化物(422mg,1.70mmol)在DMF(10mL)中的混合物中添加TEA(430mg,4.25mmol)和HATU(388mg,1.02mmol)。在25℃搅拌反应混合物2小时。将混合物倒入水(60mL)中。水相用EtOAc(3×20mL)萃取。合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。所得残余物经硅胶柱色谱提纯(MTBE:MeOH=50:1至30:1),得到顺式和反式异构体的混合物,其为无色浆液。通过SPC用以下条件提纯:(柱:DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm×30mm,5μm);流动相:[0.1% NH₃H₂O IPA];B%:35%-35%,在3min内),得到两种异构体。

反式-4-[2-甲基-2-[3-(三唑-2-基甲基)环丁基]丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(第一洗脱峰,实施例290),分离为白色固体。LCMS:m/z=381.2[M+H]⁺。

顺式-4-[2-甲基-2-[3-(三唑-2-基甲基)环丁基]丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(第二洗脱峰,实施例291),分离为白色固体。LCMS:m/z=

381.4[M+H]⁺。

实施例292和293:制备反式-4-[2-甲基-2-[3-(三唑-1-基甲基)环丁基]丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(实施例292)和顺式-4-[2-甲基-2-[3-(三唑-1-基甲基)环丁基]丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(实施例293)



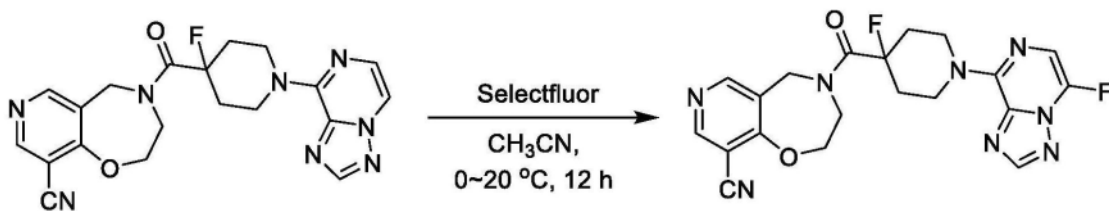
2-甲基-2-[3-(三唑-1-基甲基)环丁基]丙酸:在25℃、在N₂下,向2-甲基-2-[3-(三唑-1-基甲基)环丁基]丙酸乙酯(250mg,1mmol)在H₂O(2mL)和EtOH(4mL)中的混合物中添加LiOH·H₂O(167mg,3.98mmol)。在50℃加热反应混合物16小时。将混合物添加至水(40mL)中并用MTBE(10mL)洗涤。用稀释的HCl将水相调节至pH=3-4,并用EtOAc(3×20mL)萃取。用盐水(10mL)洗涤合并的有机相,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物(0.18g,81%),其为分离为无色油状物的顺式和反式异构体的混合物,其在下一步骤中无需提纯使用。LC-MS:m/z=224.2[M+H]⁺。

反式-4-[2-甲基-2-[3-(三唑-1-基甲基)环丁基]丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈和顺式-4-[2-甲基-2-[3-(三唑-1-基甲基)环丁基]丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈:在0℃、在N₂下,向2-甲基-2-[3-(三唑-1-基甲基)环丁基]丙酸(180mg,0.81mmol)和2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈二盐酸化物(400mg,1.61mmol)在DMF(10mL)中的混合物中添加TEA(408mg,4.03mmol)和HATU(368mg,0.97mmol)。在25℃搅拌混合物2小时。将混合物倒入水(60mL)。水相用EtOAc(3×20mL)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(MTBE:MeOH=10:1至5:1),得到顺式和反式异构体的混合物,其为无色油状物。通过SPC用以下条件提纯:(柱:DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm×30mm,5μm);流动相:[0.1%NH₃H₂O IPA];B%:40%-40%,在3min内),得到两种异构体。

反式-4-[2-甲基-2-[3-(三唑-1-基甲基)环丁基]丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(第一洗脱峰,实施例292),分离为白色固体。LCMS:m/z=381.2[M+H]⁺。

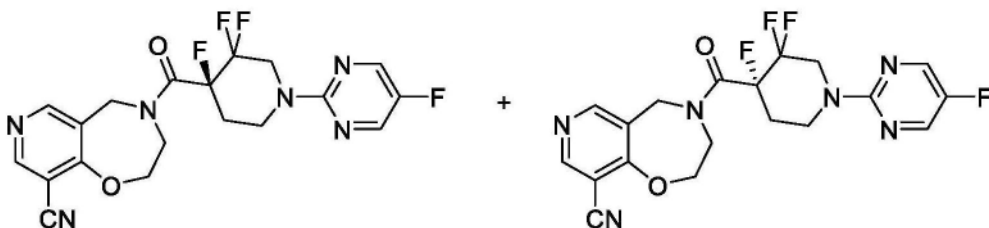
顺式-4-[2-甲基-2-[3-(三唑-1-基甲基)环丁基]丙酰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(第二洗脱峰,实施例293),其为白色固体。LCMS:m/z=381.4[M+H]⁺。

实施例294:制备4-[4-氟-1-(5-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈



在-30℃,向4-[4-氟-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂 草 -9-甲腈(45mg,0.11mmol)的MeCN(5mL)溶液中添加Selectfluor(34mg,95.88 μmol)。在20℃搅拌反应溶液12小时,然后减压浓缩。所得残余物经制备型TLC提纯(DCM:MeOH=10:1),得到标题化合物,其为无色浆液。LCMS: $m/z=441.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例295和296:制备4-[(4S)-3,3,4-三氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂 草 -9-甲腈和4-[(4R)-3,3,4-三氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂 草 -9-甲腈

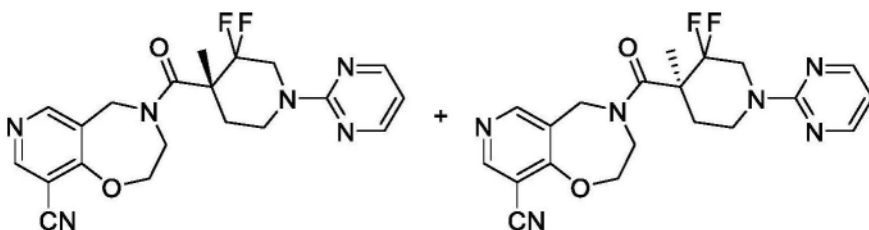


外消旋的4-[3,3,4-三氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂 草 -9-甲腈通过SFC在以下条件下分离:柱:DAICEL CHIRALPAK IC (250mm \times 30mm 5 μm);流动相:[0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH];B%:29%-29%,在5.76min.内)得到两种对映异构体。

4-[3,3,4-三氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂 草 -9-甲腈(第一洗脱峰,实施例295),分离为无色胶状物。LCMS: $m/z=437.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

4-[3,3,4-三氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂 草 -9-甲腈(第二洗脱峰,实施例296),分离为白色固体分离。LCMS: $m/z=437.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例297和298:制备4-[(4R)-3,3-二氟-4-甲基-1-嘧啶-2-基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂 草 -9-甲腈和4-[(4S)-3,3-二氟-4-甲基-1-嘧啶-2-基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂 草 -9-甲腈

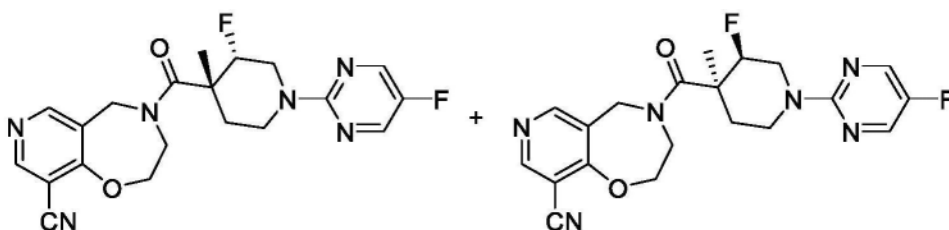


外消旋的4-[3,3-二氟-4-甲基-1-嘧啶-2-基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈经SFC提纯(柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm,5μm);流动相:[0.1% NH₃H₂O EtOH];B%:24%-24%,在12min内)得到两种对映异构体。

4-[3,3-二氟-4-甲基-1-嘧啶-2-基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(第一洗脱峰,实施例297),分离为白色固体。LCMS:m/z=415.3[M+H]⁺。

4-[3,3-二氟-4-甲基-1-嘧啶-2-基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(第二洗脱峰,实施例298),分离为白色固体。LCMS:m/z=415.4[M+H]⁺。

实施例299和300:制备4-[(3S,4R)-3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈和4-[(3R,4S)-3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈

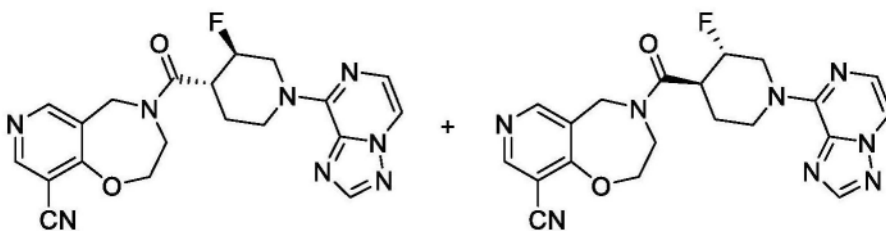


外消旋的4-[3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈通过SFC在以下条件下分离:柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm,5μm);流动相:[0.1%NH₃H₂O IPA];B%:28%-28%,在13.5min内,得到两种对映异构体。

4-[3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(第一洗脱峰,实施例299),分离为白色固体。LCMS:m/z=415.4[M+H]⁺。

4-[3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-4-甲基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(第二洗脱峰,实施例300),分离为白色固体。LCMS:m/z=415.4[M+H]⁺。

实施例301和302:制备4-[(3R,4R)-3-氟-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈和4-[(3S,4S)-3-氟-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈

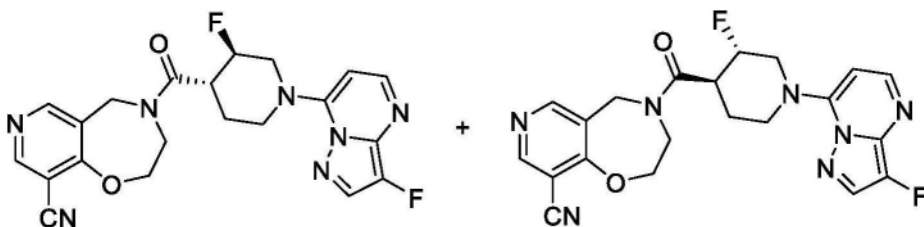


[0001] 外消旋的4-[3-氟-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂^草-9-甲腈通过SFC在以下条件下分离:柱:DAICEL CHIRALPAK AS-H(250mm×30mm,5 μ m);流动相:[0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA];B%:35%-35%,在5min内,得到两种对映异构体。

4-[3-氟-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂^草-9-甲腈(第一洗脱峰,实施例301),其获得为无色油状物。LCMS: $m/z=423.3[M+H]^+$ 。

4-[3-氟-1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂^草-9-甲腈(第二洗脱峰,实施例302),其获得为无色油状物。LCMS: $m/z=423.1[M+H]^+$ 。

实施例303和304:制备4-[(3R,4R)-3-氟-1-(3-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂^草-9-甲腈和4-[(3S,4S)-3-氟-1-(3-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂^草-9-甲腈



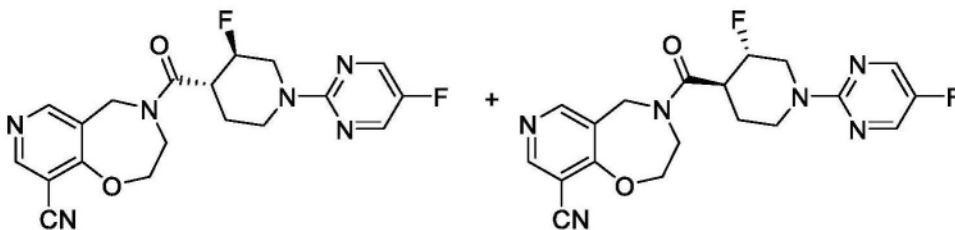
外消旋的4-[3-氟-1-(3-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂^草-9-甲腈通过SFC在以下条件下分离:柱:DAICEL CHIRALCEL OJ(250mm×30mm,10 μ m);流动相:[0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MeOH];B%:40%-40%,在4.5min内,得到两种对映异构体。

4-[3-氟-1-(3-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂^草-9-甲腈(第一洗脱峰,实施例303),其获得为白色固体。LCMS: $m/z=440.2[M+H]^+$ 。

4-[3-氟-1-(3-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂^草-9-甲腈(第二洗脱峰,实施例304),其获得为白色固体。LCMS: $m/z=440.1[M+H]^+$ 。

实施例305和306:制备4-[(3R,4R)-3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂^草-9-甲腈和4-[(3S,4S)-3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-

基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈

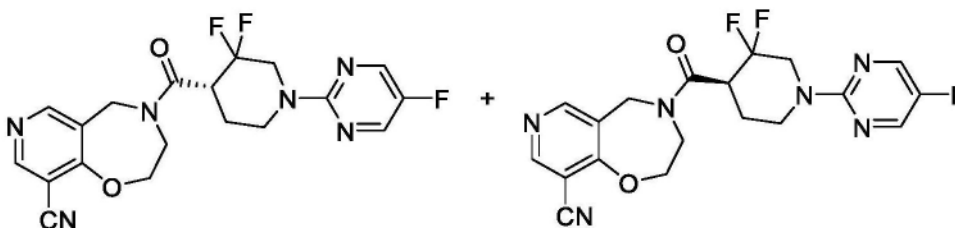


外消旋的4-[3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈通过SFC在以下条件下分离:柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm×30mm,5 μ m);流动相:IPA;B%:24%-24%,在12min内)得到两种对映异构体。

4-[3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(第一洗脱峰,实施例305),其获得为白色固体。LCMS: $m/z=401.4[M+H]^+$ 。

4-[3-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(第二洗脱峰,实施例306),其获得白色固体。LCMS: $m/z=401.4[M+H]^+$ 。

实施例307和308:制备4-[(4R)-3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈和4-[(4S)-3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈

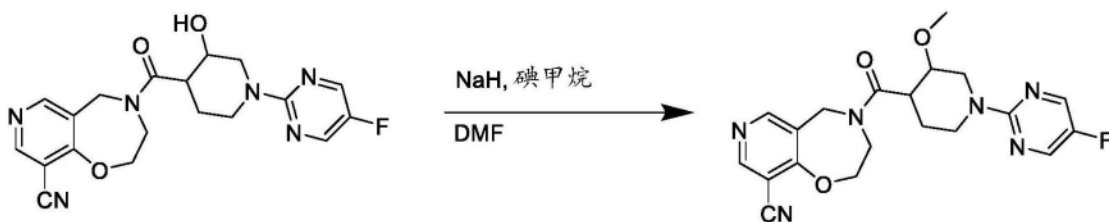


外消旋的4-[3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈通过SFC在以下条件下分离:(柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm,5 μ m);流动相:IPA;B%:24%-24%,在12min内)得到两种对映异构体。

4-[3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(第一洗脱峰,实施例307),其获得为白色固体。LCMS: $m/z=419.3[M+H]^+$ 。

4-[3,3-二氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈(第二洗脱峰,实施例308),其获得为白色固体。LCMS: $m/z=419.4[M+H]^+$ 。

实施例309:制备4-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂**草**-9-甲腈



向4-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-羟基-哌啶-4-羰基]-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,4-f][1,4]氧杂氮杂萘-9-甲腈(50.0mg,0.130mmol)的DMF(5mL)溶液中添加氢化钠(7.5mg,0.19mmol)。在室温搅拌混合物30分钟,然后添加碘甲烷(21.4mg,0.15mmol)。在室温搅拌混合物2小时。反应混合物用水稀释(25mL),然后用乙酸乙酯(30mL x 2)萃取。合并有机层并真空浓缩。所得残余物使用反相HPLC提纯,得到为无色油状物的标题产物。LCMS: $m/z=413.4[M+H]^+$ 。

实施例310:评估受体-相互作用蛋白激酶1抑制

荧光偏振结合(FP结合)测定(Berger S.B.et al.(2015)Cell Death Discovery, 1:15009;Maki J.L.et al.(2012)Anal Biochem.,427(2):164-174)在聚苯乙烯低容量384孔黑色板中进行,在室温使用10nM GST-hRIPK1(8-327)酶和5nM荧光标记配体(14-(2-{[3-(2-{[4-(氰基甲基)苯基]氨基}-6-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-4-嘧啶基]氨基)丙基]氨基}-2-氧代乙基)-16,16,18,18-四甲基-6,7,7a,8a,9,10,16,18-八氢苯并[2'',3'']吡啶并[8'',7'':5',6']吡喃并[3',2':3,4]吡啶并[1,2-a]吡啶-5-鎓-2-磺酸盐,终体积为10.1 μ l/孔。

在试验中将测试化合物在DMSO中以100倍最终浓度连续稀释(最终为1%DMSO)。在384-孔板的每个孔中分配0.1 μ L化合物溶液(或DMSO作为对照),然后在测定缓冲液(50mM HEPES pH 7.5,10mM NaCl,50mM MgCl₂,0.02% CHAPS,0.5mM DTT和0.01% Pluronic F127)中以最终浓度的两倍分配5 μ L GST-hRIPK1(8-327)。对于阴性对照,仅用测定缓冲液代替酶添加。

在测定缓冲液中加入终浓度两倍的5 μ L荧光标记配体后,将板在室温孵育30分钟。最后,使用Envision(PerkinElmer)读板器、使用滤光片,以激发 $\lambda=531$ nm FP和发射 $\lambda=595$ nm FP(S&P-pol),将结合测量为FP值。通过杆状病毒表达产生GST-hRIPK1(8-327)酶。

测试化合物抑制表示为内部测定对照的抑制百分比。对于浓度响应曲线,使用Excel的XL-拟合(IDBS)拟合归一化数据并确定IC₅₀。将IC₅₀值取平均值以确定至少两次独立实验的平均值。结果示于表2中(RIPK1 IC₅₀值:+++ = 0.1nM<IC₅₀<100nM; ++ = 100nM<IC₅₀<1 μ M; + = 1 μ M<IC₅₀)。

表2A

实施例	RIPK1 IC ₅₀	实施例	RIPK1 IC ₅₀	实施例	RIPK1 IC ₅₀
1	+	34	+	67	+++
2	+++	35	++	68	++
3	++	36	+	69	+++
4	++	37	++	70	++
5	++	38	+	71	+
6	+++	39	++	72	++
7	+++	40	+++	73	++
8	+++	41	++	74	+++
9	+++	42	++	75	+++
10	++	43	++	76	++
11	++	44	+	77	+++
12	++	45	+++	78	+++
13	+++	46	++	79	++
14	+++	47	+++	80	++
15	+++	48	++	81	+
16	+++	49	+++	82	++
17	+	50	++	83	+
18	+++	51	+++	84	+++
19	+	52	+++	85	++
20	+++	53	++	86	+++
21	+++	54	+++	87	++
22	+++	55	++	88	++
23	+++	56	+++	89	+++
24	+++	57	+++	90	+++
25	+++	58	++	91	++
26	+++	59	++	92	++
27	+	60	++	93	++
28	++	61	++	94	++
29	+++	62	+	95	+
30	+++	63	++	96	+++
31	++	64	++	97	+++
32	+++	65	++	98	++
33	+++	66	+	99	++

表2B

实施例	RIPK1 IC ₅₀	实施例	RIPK1 IC ₅₀	实施例	RIPK1 IC ₅₀
100	++	133	++	166	++
101	++	134	++	167	++
102	++	135	+++	168	++
103	+++	136	+	169	++
104	+++	137	++	170	++
105	+++	138	++	171	++
106	++	139	+	172	++
107	++	140	+	173	++
108	++	141	++	174	+
109	++	142	+++	175	+++
110	+++	143	+	176	+
111	++	144	+++	177	+++
112	++	145	+++	178	+++
113	++	146	++	180	++
114	+++	147	+++	181	+
115	++	148	+++	182	++
116	++	149	++	183	+++
117	+++	150	++	184	+++
118	+++	151	+++	185	+++
119	+++	152	++	186	+
120	+++	153	+++	187	+++
121	+++	154	++	188	+++
122	+++	155	+++	189	++
123	++	156	+++	190	++
124	+++	157	+++	191	+++
125	+++	158	+++	192	+++
126	+++	159	++	193	+
127	++	160	++	194	+++
128	+++	161	+++	195	+
129	+++	162	++	196	++
130	+++	163	++	197	++
131	+++	164	+++	198	++
132	+++	165	++	199	+++

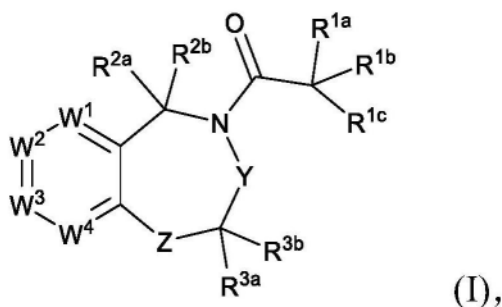
表2C

实施例	RIPK1 IC ₅₀	实施例	RIPK1 IC ₅₀	实施例	RIPK1 IC ₅₀
200	+++	249	+++	272	+++
201	+++	250	++	273	++
202	+++	251	++	274	+
203	++	252	++	275	++
205	++	253	+++	276	+
206	+++	254	++	277	++
207	++	255	++	278	+++
208	++	256	+++	279	+++
209	++	257	++	280	+
210	++	258	+++	281	+++
211	++	259	++	282	++
212	++	260	+++	283	++
215	+++	261	+++	284	+++
216	++	262	++	285	++
217	+++	263	+++	286	+
218	++	264	+++	287	+++
219	++	265	+++	288	+++
220	++	244	+++	289	+++
221	++	245	++	290	++
222	+++	246	++	291	++
224	+	247	+++	292	+
225	+++	248	++	293	+
226	+++	249	+++	294	+++
227	+++	250	++	295	++
228	+++	251	++	296	+++
229	+++	252	++	297	+++
230	++	253	+++	298	+
231	+	254	++	299	+++
232	++	255	++	300	+++
233	+++	256	+++	301	++
234	+++	257	++	302	+++
235	+++	258	+++	303	++
236	+++	259	++	304	+++
237	+++	260	+++	305	++
238	+++	261	+++	306	+++
239	+++	262	++	307	++
240	++	263	+++	308	+++
241	++	264	+++	309	++
242	+++	265	+++		
243	++	266	++		
244	+++	267	++		
245	++	268	++		
246	++	269	++		
247	+++	270	+++		
248	++	271	+++		

应当理解,本文描述实施例和实施方案仅出于说明性目的,并且本领域技术人员将建议鉴于其的各种修改或改变,且将涵盖在本申请的精神和范围内以及所附权利要求的范围之内。

综上所述,本发明包括但不限于以下项:

1. 式I的化合物:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药、同位素类似物或异构体,其中
 W^1 、 W^3 和 W^4 为 CR^7 ;

W^2 为N或 CR^7 ;

其前提是当 W^2 为 CR^7 时,则

a) W^4 为C-CN或

b) R^{1a} 不为氢且 R^{1b} 和 R^{1c} 一起形成经 $(R^5)_n$ 取代的哌啶基环且n为0-9;

R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地为氢、卤素、-CN、-N₃、-NO₂、-OH、-SF₅、

-SCF₃、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈杂烷基、C₃₋₈环烷基、

C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈烷氧基、C₁₋₈卤代烷氧基、4至12元杂环基、

C₆₋₁₀芳基、5至12元杂芳基、-N(R^{1d})₂、-C(O)R^{1e}、-C(O)OR^{1d}、

-C(O)N(R^{1d})₂、-NR^{1d}C(O)R^{1e}、-NR^{1d}C(O)N(R^{1d})₂、-NR^{1d}C(O)OR^{1d}

、-OC(O)N(R^{1d})₂、-OC(O)OR^{1d}、-SR^{1d}、-S(O)R^{1e}、-S(O)₂R^{1e}、

-S(O)₃R^{1d}、-S(O)N(R^{1d})₂、-S(O)₂N(R^{1d})₂、-NR^{1d}S(O)R^{1e}、

-NR^{1d}S(O)₂R^{1e}、-NR^{1d}S(O)N(R^{1d})₂或-NR^{1d}S(O)₂N(R^{1d})₂,其中 R^{1a} 、

R^{1b} 和 R^{1c} 各自任选地且独立地取代有1至8个 R^5 且 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 中的至少一个不为氢;

或

R^{1b} 和 R^{1c} 任选地一起形成C₃₋₁₀环烷基或4至12元杂环基,其各自任选地取代有1至8个 R^5 ;或

R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 任选地一起形成C₅₋₁₀环烷基或6至8元杂环基,其各自任选地取代有1至8个 R^5 ;或

R^{1a} 不存在且 R^{1b} 和 R^{1c} 一起形成C₆₋₁₀芳基或5至12元杂芳基,其各自任选地取代有1至8个 R^5 ;

R^{1d} 各自独立地为氢、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基或4至12元杂环基,或

在相同原子上的两个 R^{1d} 任选地一起形成4至8元杂环基,其任选地经氧代、卤素或C₁₋₆烷基取代,其中所述烷基任选地取代有1至8个 R^5 ;

R^{1e} 各自独立地为C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基或4至12元杂环基;

R^{2a} 和 R^{2b} 独立地为氢、卤素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₂₋₈烯基或C₂₋₈炔基,或

R^{2a} 和 R^{2b} 任选地一起形成C₃₋₆环烷基或4至6元杂环基,其各自任选地取代有1至8个

R^6 ;

R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为氢、卤素、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₆环烷基或4至6元杂环基,其中所述环烷基和所述杂环基任选地取代有1至8个 R^6 ,或

R^{3a} 和 R^{3b} 任选地一起形成氧代、 C_{3-6} 环烷基或4至6元杂环基,其中所述环烷基和所述杂环基任选地取代有1至8个 R^6 ;

Y为O、C(O)、S、S(O)、S(O)₂、CR^{4a}R^{4b}或NR^{4c};

R^{4a} 和 R^{4b} 独立地为氢、卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或4至6元杂环基,其中所述环烷基和所述杂环基任选地取代有1至8个 R^6 ,或

R^{4a} 和 R^{4b} 任选地一起形成 C_{3-6} 环烷基或4至6元杂环基,其中所述环烷基和所述杂环基任选地取代有1至8个 R^6 ,或

R^{4a} 和 R^{1b} 任选地一起形成4至12元杂环基,其任选地取代有1至8个

R^6 ,或

R^{4a} 和 R^{3a} 任选地一起形成 C_{3-8} 环烷基或4至12元杂环基,其各自任选地取代有1至8个 R^6 ,或

R^{4c} 为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基; R^5 各自独立地为卤素、-CN、-OH、-SF₅、-SCF₃、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 烷氧基、4至12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、(4至12元杂环基)(C_{1-8} 杂烷基)、(C_{6-10} 芳基)(C_{1-8} 杂烷基)、(5至12元杂芳基)(C_{1-8} 杂烷基)、-N(R^{5a})₂、-C(O) R^{5b} 、-C(O)OR^{5a}、-C(O)N(R^{5a})₂、-NR^{5a}C(O) R^{5b} 、-NR^{5a}C(O)N(R^{5a})₂、-NR^{5a}C(O)OR^{5a}、-OC(O)N(R^{5a})₂、-OC(O)OR^{5a}、-SR^{5a}、-S(O) R^{5b} 、-S(O)₂ R^{5b} 、-S(O)₃ R^{5a} 、-S(O)N(R^{5a})₂、-S(O)₂N(R^{5a})₂、-NR^{5a}S(O) R^{5b} 、-NR^{5a}S(O)₂ R^{5b} 、-NR^{5a}S(O)N(R^{5a})₂或-NR^{5a}S(O)₂N(R^{5a})₂,其各自任选地取代有1至8个

R^{5c} ,或

两个 R^5 任选地一起形成氧代;

R^{5a} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基,和

R^{5b} 各自独立地为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4至12元杂环基或5至12元杂芳基;

R^{5c} 各自独立地为卤素、氰基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、(C_{1-8} 烷氧基)(C_{1-8} 烷氧基)、羟基、SR^{5d}、N(R^{5d})₂、N(R^{5d})₂(C_{1-8} 烷氧基)、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基,或两个 R^{5c} 任选地一起形成氧代;

R^{5d} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基;

R^6 各自为卤素、-CN、-OH、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、4至12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、-N(R^{6a})₂、-C(O) R^{6b} 、-C(O)N(R^{6a})₂或-C(O)OR^{6a},或两个 R^6 一起形成氧代;

R^{6a} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基,或在相同原子上的两个 R^{6a} 任选地一起形成4至6元杂环基;

R^{6b} 各自独立地为 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基;

R^7 各自独立地为氢、卤素、-CN、-N₃、-NO₂、-SF₅、-SCF₃、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、4至12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、-OR^{7a}、-C(O) R^{7b} 、-N(R^{7a})₂、-C(O)OR^{7a}、-C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O) R^{7b} 、-NR^{7a}C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O)OR^{7a}、-OC(O)N(R^{7a})₂、-OC(O)OR^{7a}、-SR^{7a}、-S(O) R^{7b} 、-S(O)₂ R^{7b} 、-S(O)₃ R^{7a} 、

$-S(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{7a})_2$ 、 $-NR^{7a}S(O)R^{7b}$ 、 $-NR^{7a}S(O)_2R^{7b}$ 、

$-NR^{7a}S(O)N(R^{7a})_2$ 或 $-NR^{7a}S(O)_2N(R^{7a})_2$,其各自任选地且独立地取代有1至8个 R^8 ;

R^{7a} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基,或在相同原子上的两个 R^{7a} 任选地一起形成4至8元杂环基,其任选地经氧代、卤素或 C_{1-6} 烷基取代,其中所述烷基任选地取代有1至8个 R^8 ;

R^{7b} 各自独立地为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基;

R^8 各自为卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、4至12元杂环基、

C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、 $-N(R^{8a})_2$ 、 $-C(O)R^{8b}$ 或 $-C(O)OR^{8a}$,或两个 R^8 任选地一起形成氧代;

R^{8a} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基;

R^{8b} 各自独立地为 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基;

Z为 $C(R^9)_2$ 、 $C(O)$ 、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $S(O)NR^9$ 或 NR^9 ;

其条件为当Z为N时,则 R^{3a} 和 R^{3b} 不为氧代;

R^9 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、4至8元杂环基或 $-C(O)R^{9a}$;和

R^{9a} 为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基或4至12元杂环基,或 R^9 和 R^{9a} 任选地一起形成 C_{3-8} 环烷基或4至12元杂环基,其各自任选地取代有1至8个 R^6 。

2.根据项1所述的化合物,其中 W^2 为N。

3.根据项2所述的化合物,其中

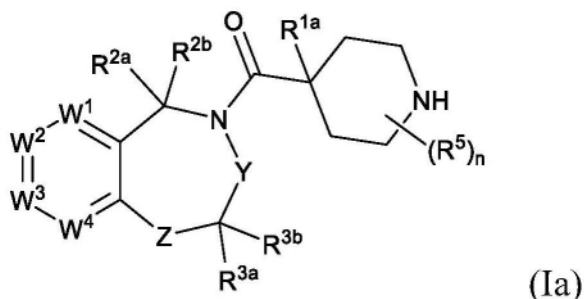
Z为O;

Y为 $CR^{4a}R^{4b}$;

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 和 R^{4b} 为H;和

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^5 、 R^7 和 R^8 如对式I所定义。

4.根据项1所述的化合物,其具有式Ia:



其中

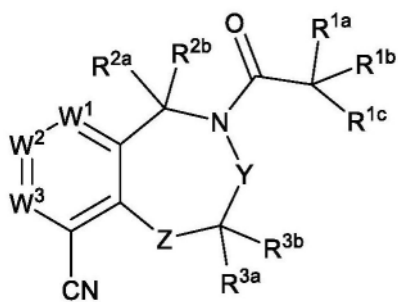
R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^5 、 R^7 、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、Y和Z如对式I所定义;和

n为0-9;

其前提是当 W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 为 CR^7 时,则 R^{1a} 不为氢。

5.根据项4所述的化合物,其中至少一个 R^5 连接至哌啶的氮原子。

6.根据项1所述的化合物,其具有式Ib:



(Ib),

其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 W^1 、 W^2 、 W^3 、Y和Z如对式I所定义。

7. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中 W^2 为N且 W^1 、 W^3 、 W^4 为 CR^7 。

8. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中 W^2 为N且 W^3 为CH。

9. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中 W^2 为N且 R^7 各自独立地为氢、卤素、氰基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基或 C_{1-8} 烷氧基。

10. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中 W^2 为 CR^7 。

11. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中 R^7 各自独立地为氢、卤素、氰基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基或 C_{1-8} 烷氧基。

12. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中至少一个 R^7 为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或氰基。

13. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中至少一个 R^7 为氯、氟、甲基、甲氧基、氰基或溴。

14. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中一个或两个 R^7 为7-氯、7-甲基、8-甲氧基、9-氟、6-氟、6-氟-9-氰基、7-氟-9-氰基、9-氰基、6-氰基、8-氰基、7-氟-或9-溴-7-氟-。

15. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中 W^1 为CH、CF或CCN。

16. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中 W^2 为CH、CCl、CF或 CCH_3 。

17. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中 W^3 为CH、 $COCH_3$ 、CCN、CF、CCl或 CCF_3 。

18. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中 W^4 为CH、CCN、CF、Br、Cl、CCl或 CCF_3 。

19. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中Z为 CH_2 。

20. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中Z为O。

21. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中Y为 $CR^{4a}R^{4b}$ 。

22. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中Y为O。

23. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中 R^{1a} 为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基或 C_{3-8} 环烷基,其各自任选地取代有卤素和-CN。

24. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基或 C_{3-8} 环烷基,其各自任选地取代有卤素和-CN。

25. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 的至少一个为氯、甲基、- CD_3 、乙基、二氟甲基、氰基甲基、环丙基、环丙基甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙基、1,1-二氟乙基、2-氟乙基、三氟甲氧基、1-氰基乙基、氟甲基、1-羟基环丙基、二氟甲基环丙基、氰基环丙基、3,3-二氟环丁基、1,1,2,2,2-五氟乙基、1-甲基乙基、甲基硫烷基、甲氧基甲基、5-氟嘧啶-2-基硫烷基、氮杂环丁烷-3-基、吡咯烷-3-基、氰基或羟

基。

26. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中 R^{1b} 和 R^{1c} 一起形成4至12元杂环基,其任选地取代有1至8个 R^5 。

27. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中 R^{1b} 和 R^{1c} 一起形成4、5、6或7元杂环基,其含有氮环原子并任选地取代有1至8个 R^5 。

28. 根据项26或项27所述的化合物,其中所述杂环基取代有1至4个 R^5 。

29. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中至少一个 R^5 为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、卤素、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、-OH或氰基。

30. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中至少一个 R^5 为甲基、乙基、氟、氯、二氟甲基、氟甲基、甲氧基、羟基、 C_{1-8} 卤代烷基、卤素、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基或氰基。

31. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中至少一个 R^5 为4至12元杂环基或5至12元杂芳基,其各自任选地取代有1至8个 R^{5c} 。

32. 根据项31所述的化合物,其中至少一个 R^5 为5至12元杂芳基,其任选地取代有1至8个 R^{5c} 。

33. 根据项32所述的化合物,其中所述5至12元杂芳基选自嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡嗪-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基、[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基、吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基、哒嗪-4-基、喹唑啉-2-基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基、吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基、吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基、咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基、吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基、6,7-二氢-5H-环戊[d]嘧啶-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、甲氧基哒嗪-3-基、5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-基、嘌呤-2-基、喹唑啉-2-基、喹啉-2-基、异喹啉-3-基、喹啉-2-基以及1,3,5-三嗪-2-基和咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基,其各自任选地取代有1至8个 R^{5c} 。

34. 根据项32或33所述的化合物,其中所述杂环基取代有1至3个 R^{5c} 。

35. 根据项34所述的化合物,其中 R^{5c} 独立地为氟、甲氧基、二氟甲氧基、甲基、甲基氨基、环丙基氨基、2,2-二氟乙氧基、甲基硫烷基、二甲基氨基丙氧基、氯、2-甲氧基乙氧基、二甲基氨基乙氧基、氰基、三氟甲基、乙氧基、二氟甲基、环丙基以及氧代。

36. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中 R^{1b} 和 R^{1c} 一起形成2,2-二氟环丁基、3,3-二氟环丁基、(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-基、四氢吡喃-4-基、四氢吡喃-3-基、四氢呋喃-3-基、环丙基或环丁基。

37. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中 R^{1a} 为氢。

38. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中 R^{1a} 为氯、氟、甲基、乙基、二氟甲基、氟甲基、氰基或羟基。

39. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 一起形成双环[1.1.1]戊烷、氮杂双环[4.1.0]庚烷、氮杂环庚烷-4基、1,4-氧杂环庚烷-7-基、四氢吡喃-2-基或3,6-二氢-2H-吡啶-4-基。

40. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中 R^{2a} 为氢且 R^{2b} 为 C_{1-8} 烷基。

41. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中 R^{2a} 和 R^{2b} 为氢。

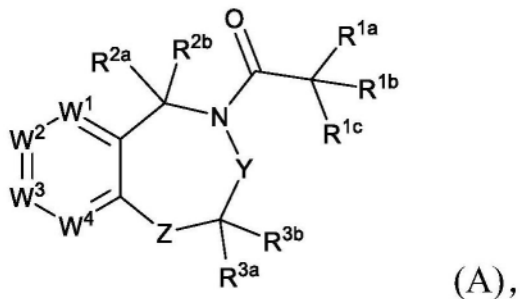
42. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中 R^{4a} 为氢或甲基。

43. 根据前述项中任一项所述的化合物,其中 R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为氢或甲基。

44. 选自表1或实施例258-309的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药、同位素类似物或异构体。

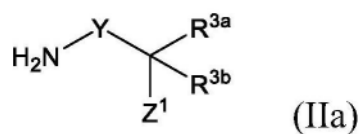
45. 一种药物组合物, 其包含根据项1-44中任一项所述的化合物, 以及药学上可接受的赋形剂。

46. 一种用于制备式A的化合物或其盐的方法:

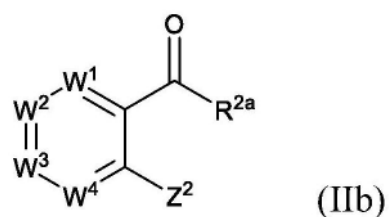


所述方法包括:

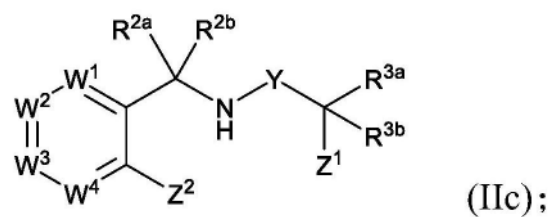
将式IIa的化合物



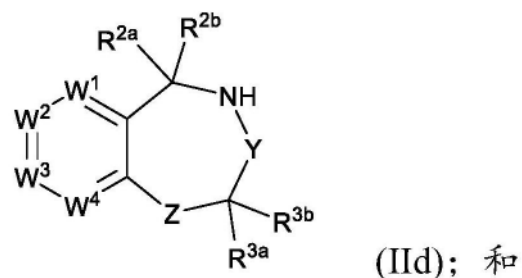
与式IIb的化合物,



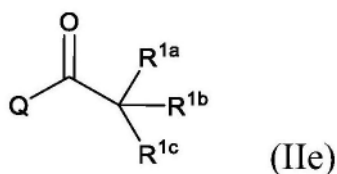
在足以形成式IIc的化合物的条件下接触



将式IIc的化合物转化为式IIId的化合物



将式IIId的化合物与式IIe的化合物



在足以形成式A所述的化合物的条件下接触；

其中：

Z^1 为任选地经保护的第一反应性基团；

Z^2 为任选地经保护的第三反应性基团；

Q为-OH或离去基团；和

W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 独立地为N或 CR^7 ；

R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地为氢、卤素、-CN、-N₃、-NO₂、-OH、-SF₅、

-SCF₃、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈杂烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈烷氧基、C₁₋₈卤代烷氧基、4至12元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5至12-元杂芳基、-N(R^{1d})₂、-C(O)R^{1e}、

-C(O)OR^{1d}、-C(O)N(R^{1d})₂、-NR^{1d}C(O)R^{1e}、-NR^{1d}C(O)N(R^{1d})₂、

-NR^{1d}C(O)OR^{1d}、-OC(O)N(R^{1d})₂、-OC(O)OR^{1d}、-SR^{1d}、

-S(O)R^{1e}、-S(O)₂R^{1e}、-S(O)₃R^{1d}、-S(O)N(R^{1d})₂、-S(O)₂N(R^{1d})₂、

-NR^{1d}S(O)R^{1e}、-NR^{1d}S(O)₂R^{1e}、-NR^{1d}S(O)N(R^{1d})₂或

-NR^{1d}S(O)₂N(R^{1d})₂，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自任选地且独立地取代有1至8个R⁵且 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 中的至少一个不为氢；或 R^{1b} 和 R^{1c} 任选地一起形成C₃₋₁₀环烷基或4至12元杂环基，其各自任选地取代有1至8个R⁵；或

R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 任选地一起形成C₅₋₁₀环烷基或5至12元杂环基，其各自任选地取代有1至8个R⁵；或

R^{1a} 不存在且 R^{1b} 和 R^{1c} 一起形成C₆₋₁₀芳基或5至12元杂芳基或5至12元杂环基，其各自任选地取代有1至8个R⁵；

R^{1d} 各自独立地为氢、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基或4至12元杂环基，或

在相同原子上的两个 R^{1d} 任选地一起形成4至8元杂环基，其任选地经氧代、卤素或C₁₋₆烷基取代，其中所述烷基任选地取代有1至8个R⁵；

R^{1e} 各自独立地为C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基或4至12元杂环基；

R^{2a} 和 R^{2b} 独立地为氢、卤素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₂₋₈烯基或C₂₋₈炔基，或

R^{2a} 和 R^{2b} 任选地一起形成C₃₋₆环烷基或4至6元杂环基，其各自任选地取代有1至8个R⁶；

R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为氢、卤素、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₆环烷基或4至6元杂环基，其中所述环烷基和所述杂环基任选地取代有1至8个R⁶，或

R^{3a} 和 R^{3b} 任选地一起形成氧代、C₃₋₆环烷基或4至6元杂环基，其中所述环烷基和所述杂环基任选地取代有1至8个R⁶；

Y为O、C(O)、S、S(O)、S(O)₂、 $CR^{4a}R^{4b}$ 或 NR^{4c} ；

R^{4a} 和 R^{4b} 独立地为氢、卤素、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₆环烷基或4至6元杂环基，其中所述环烷基和所述杂环基任选地取代有1至8个R⁶，或

R^{4a} 和 R^{4b} 任选地一起形成C₃₋₆环烷基或4至6元杂环基，其中所述环烷基和所述杂环

基任选地取代有1至8个 R^6 ,或

R^{4a} 和 R^{1b} 任选地一起形成4至12元杂环基,其任选地取代有1至8个

R^6 ,或

R^{4a} 和 R^{3a} 任选地一起形成 C_{3-8} 环烷基或4至12元杂环基,其各自任选地取代有1至8个 R^6 ,或

R^{4c} 为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基; R^5 各自独立地为卤素、-CN、-OH、-SF₅、-SCF₃、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、4至12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、(4至12元杂环基) (C_{1-8} 杂烷基)、(C_{6-10} 芳基) (C_{1-8} 杂烷基)、(5至12元杂芳基) (C_{1-8} 杂烷基)、-N(R^{5a})₂、

-C(O) R^{5b} 、-C(O)OR^{5a}、-C(O)N(R^{5a})₂、-NR^{5a}C(O) R^{5b} 、

-NR^{5a}C(O)N(R^{5a})₂、-NR^{5a}C(O)OR^{5a}、-OC(O)N(R^{5a})₂、

-OC(O)OR^{5a}、-SR^{5a}、-S(O) R^{5b} 、-S(O)₂ R^{5b} 、-S(O)₃ R^{5a} 、

-S(O)N(R^{5a})₂、-S(O)₂N(R^{5a})₂、-NR^{5a}S(O) R^{5b} 、-NR^{5a}S(O)₂ R^{5b} 、

-NR^{5a}S(O)N(R^{5a})₂或-NR^{5a}S(O)₂N(R^{5a})₂,其各自任选地取代有1至8个 R^{5c} ,或

两个 R^5 任选地一起形成氧代;

R^{5a} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基,和

R^{5b} 各自独立地为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、4至12元杂环基或5至12元杂芳基;

R^{5c} 各自独立地为卤素、氰基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、(C_{1-8} 烷氧基) (C_{1-8} 烷氧基)、羟基、SR^{5d}、N(R^{5d})₂、N(R^{5d})₂ (C_{1-8} 烷氧基)、 C_{3-10} 环烷基和4至12元杂环基,或两个 R^{5c} 任选地一起形成氧代;

R^{5d} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基;

R^6 各自为卤素、-CN、-OH、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、4至12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、-N(R^{6a})₂、-C(O) R^{6b} 、-C(O)N(R^{6a})₂或-C(O)OR^{6a},或两个 R^6 一起形成氧代;

R^{6a} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基,或在相同原子上的两个 R^{6a} 任选地一起形成4至6元杂环基;

R^{6b} 各自独立地为 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基;

R^7 各自独立地为氢、卤素、-CN、-N₃、-NO₂、-SF₅、-SCF₃、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、4至12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、-OR^{7a}、

-C(O) R^{7b} 、-N(R^{7a})₂、-C(O)OR^{7a}、-C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O) R^{7b} 、

-NR^{7a}C(O)N(R^{7a})₂、-NR^{7a}C(O)OR^{7a}、-OC(O)N(R^{7a})₂、

-OC(O)OR^{7a}、-SR^{7a}、-S(O) R^{7b} 、-S(O)₂ R^{7b} 、-S(O)₃ R^{7a} 、

-S(O)N(R^{7a})₂、-S(O)₂N(R^{7a})₂、-NR^{7a}S(O) R^{7b} 、-NR^{7a}S(O)₂ R^{7b} 、

-NR^{7a}S(O)N(R^{7a})₂或-NR^{7a}S(O)₂N(R^{7a})₂,其各自任选地且独立地取代有1至8个 R^8 ;

R^{7a} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基,或

在相同原子上的两个 R^{7a} 任选地一起形成4至8元杂环基,其任选地经氧代、卤素或 C_{1-6} 烷基取代,其中所述烷基任选地取代有1至8个 R^8 ;

R^{7b} 各自独立地为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基；

R^8 各自为卤素、-CN、-OH、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、4至12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、 $-N(R^{8a})_2$ 、 $-C(O)R^{8b}$ 或 $-C(O)OR^{8a}$ ，或

两个 R^8 任选地一起形成氧代；

R^{8a} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基；

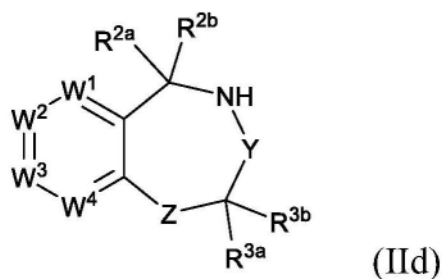
R^{8b} 各自独立地为 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基；

Z为 $C(R^9)_2$ 、 $C(O)$ 、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $S(O)NR^9$ 或 NR^9 ；

R^9 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、4至8元杂环基或 $-C(O)R^{9a}$ ；和

R^{9a} 为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基或4至12元杂环基，或 R^9 和 R^{9a} 任选地一起形成 C_{3-8} 环烷基或4至12元杂环基，其各自任选地取代有1至8个 R^6 。

47. 式IIId的化合物，



或其盐，其中

W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 独立地为N或 CR^7 ；

R^{2a} 和 R^{2b} 独立地为氢、卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{2-8} 烯基或 C_{2-8} 炔基，或

R^{2a} 和 R^{2b} 任选地一起形成 C_{3-6} 环烷基或4至6元杂环基，其各自任选地取代有1至8个 R^6 ；

R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为氢、卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或4至6元杂环基，其中所述环烷基和所述杂环基任选地取代有1至8个 R^6 ，或

R^{3a} 和 R^{3b} 任选地一起形成氧代、 C_{3-6} 环烷基或4至6元杂环基，其中所述环烷基和所述杂环基任选地取代有1至8个 R^6 ；

Y为O、 $C(O)$ 、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $CR^{4a}R^{4b}$ 或 NR^{4c} ；

R^{4a} 和 R^{4b} 独立地为氢、卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或4至6元杂环基，其中所述环烷基和所述杂环基任选地取代有1至8个 R^6 ，或

R^{4a} 和 R^{4b} 任选地一起形成 C_{3-6} 环烷基或4至6元杂环基，其中所述环烷基和所述杂环基任选地取代有1至8个 R^6 ，或

R^{4a} 和 R^{1b} 任选地一起形成4至12元杂环基，其任选地取代有1至8个

R^6 ，或

R^{4a} 和 R^{3a} 任选地一起形成 C_{3-8} 环烷基或4至12元杂环基，其各自任选地取代有1至8个 R^6 ，或

R^{4c} 为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基； R^6 各自为卤素、-CN、-OH、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、4至12元杂环基、 C_{6-10} 芳

基、5至12元杂芳基、 $-N(R^{6a})_2$ 、 $-C(O)R^{6b}$ 、 $-C(O)N(R^{6a})_2$ 或 $-C(O)OR^{6a}$,或两个 R^6 一起形成氧代;

R^{6a} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基,或在相同原子上的两个 R^{6a} 任选地一起形成4至6元杂环基;

R^{6b} 各自独立地为 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基;

R^7 各自独立地为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $-SCF_3$ 、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、4至12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、 $-OR^{7a}$ 、 $-C(O)R^{7b}$ 、 $-N(R^{7a})_2$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $-C(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-NR^{7a}C(O)R^{7b}$ 、 $-NR^{7a}C(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-NR^{7a}C(O)OR^{7a}$ 、 $-OC(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-OC(O)OR^{7a}$ 、 $-SR^{7a}$ 、 $-S(O)R^{7b}$ 、 $-S(O)_2R^{7b}$ 、 $-S(O)_3R^{7a}$ 、 $-S(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{7a})_2$ 、 $-NR^{7a}S(O)R^{7b}$ 、 $-NR^{7a}S(O)_2R^{7b}$ 、 $-NR^{7a}S(O)N(R^{7a})_2$ 或 $-NR^{7a}S(O)_2N(R^{7a})_2$,其各自任选地且独立地取代有1至8个 R^8 ;

R^{7a} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基,或在相同原子上的两个 R^{7a} 任选地一起形成4至8元杂环基,其任选地经氧代、卤素或 C_{1-6} 烷基取代,其中所述烷基任选地取代有1至8个 R^8 ;

R^{7b} 各自独立地为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基或4至12元杂环基;

R^8 各自为卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、4至12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5至12元杂芳基、 $-N(R^{8a})_2$ 、 $-C(O)R^{8b}$ 或 $-C(O)OR^{8a}$,或

两个 R^8 任选地一起形成氧代;

R^{8a} 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基;

R^{8b} 各自独立地为 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 卤代烷基;

Z 为 $C(R^9)_2$ 、 $C(O)$ 、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $S(O)NR^9$ 或 NR^9 ;

R^9 各自独立地为氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、4至8元杂环基或 $-C(O)R^{9a}$;和

R^{9a} 为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基或4至12元杂环基,或

R^9 和 R^{9a} 任选地一起形成 C_{3-8} 环烷基或4至12元杂环基,其各自任选地取代有1至8个 R^6 。

48.一种抑制受体-相互作用蛋白激酶1的方法,所述方法包括将所述受体-相互作用蛋白激酶1与有效量的根据项1-44中任一项的化合物接触。

49.一种治疗受体-相互作用蛋白激酶1-介导的疾病或病症的方法,其包括向有此需要的受试者给药治疗有效量的根据项1-44中任一项所述的化合物或根据项45所述的药物组合物。

50.根据项49所述的方法,其中所述受体-相互作用蛋白激酶1-介导的疾病或病症为坏死性小肠结肠炎、结节状硬化症、低 α -脂蛋白血症、Wohlman综合征、炎性肠病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、银屑病、视网膜脱离、视网膜色素变性、黄斑变性、胰腺炎(例如,急性胰腺炎)、过敏性皮炎、类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、脊柱关节炎、痛风、SoJIA、全身性红斑狼疮、干燥综合征、全身性硬皮病、抗磷脂综合征、血管炎、骨关节炎、非酒精性脂肪肝、酒精性脂肪肝、自身免疫性肝炎、自身免疫性肝胆疾病、原发性硬化性胆管炎、肾炎、腹腔疾病、自身免疫性ITP、移植排斥、缺血、实体器官缺血再灌注损伤、脑缺血、败血症、全身

性炎症反应综合征、脑血管意外、心肌梗塞、亨廷顿舞蹈病、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、过敏性疾病、哮喘、过敏性皮炎、多发性硬化症、I型糖尿病、韦格纳氏肉芽肿病、肺结节病、白塞氏病、白细胞介素-1转化酶相关性发热综合征、慢性阻塞性肺病、肿瘤坏死因子受体相关的周期性综合征、牙周炎、感染、细菌感染、葡萄球菌感染、分枝杆菌感染、流行性感冒、移植排斥、烧伤、缺氧、创伤、中风、心肌梗死、溶酶体贮积病、尼曼匹克病、高歇病、克拉伯病、肌萎缩性侧索硬化(ALS/LouGehrig疾病)、人类免疫缺陷病毒伴发的痴呆、脑病、视网膜退行性疾病、青光眼、年龄相关性黄斑变性、弗里德赖希共济失调症、路易体疾病、糖尿病性神经病、聚谷氨酰胺(polyQ)疾病、Fahr病、门克斯病、威尔逊氏病、朊病毒症、动脉粥样硬化、格林巴利综合征、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病、重度抑郁症、双相障碍、谵妄、术后认知障碍、自闭症、精神分裂症或化脓性汗腺炎。