



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105026395 B

(45)授权公告日 2018.07.20

(21)申请号 201480013346.3

(22)申请日 2014.03.12

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105026395 A

(43)申请公布日 2015.11.04

(30)优先权数据
13159240.4 2013.03.14 EP
13170005.6 2013.05.31 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.09.09

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2014/054794 2014.03.12

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/140075 EN 2014.09.18

(73)专利权人 勃林格殷格翰国际有限公司
地址 德国殷格翰

(72)发明人 R·安德斯凯维茨 M·格劳尔特
M·格伦德尔 P·W·黑贝尔

T·奥斯特 A·波奇 S·彼得斯
F·宾德 V·文顿亚克

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 张平元

(51)Int.Cl.
C07D 471/08(2006.01)
A61K 31/439(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)
A61P 27/00(2006.01)
A61P 15/00(2006.01)
A61P 37/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 31/00(2006.01)

(56)对比文件
WO 2009/047829 A1,2009.04.16,
WO 2013/041497 A1,2013.03.28,

审查员 于治萍

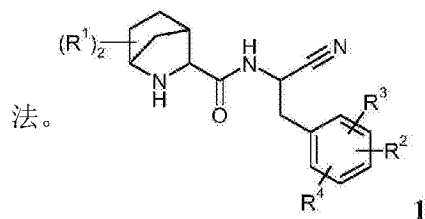
权利要求书3页 说明书286页

(54)发明名称

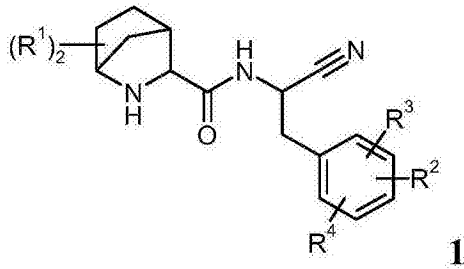
取代的氮杂双环酰胺类组织蛋白酶C抑制剂
及其药物组合物和制药用途

(57)摘要

本发明涉及式1的2-氮杂-双环[2.2.1]庚烷-3-甲酸(苄基-氰基-甲基)-酰胺及其作为组织蛋白酶C抑制剂的用途,含有其的药物组合物,及使用其作为治疗和/或预防与二肽基肽酶I活性相关的疾病(例如呼吸系统疾病)的药物的方



1. 一种式1化合物

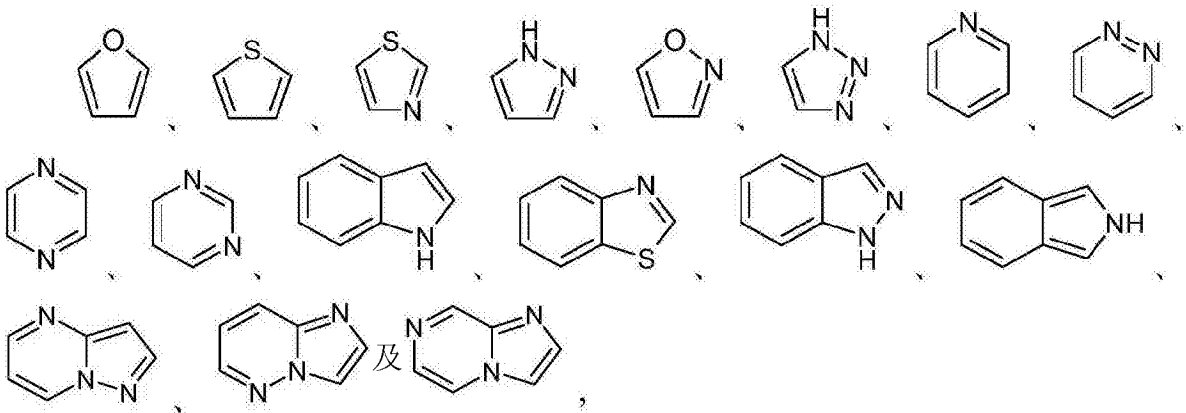


其中

R^1 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基-、卤素、HO-、 C_{1-6} 烷基-O-、 H_2N -、 C_{1-6} 烷基-HN-、 $(C_{1-6}$ 烷基) $_2N$ - 及 C_{1-6} 烷基-C(O)HN-;

或两个 R^1 一起形成 C_{1-4} 亚烷基;

R^2 为 $R^{2\cdot g}$ 且 $R^{2\cdot g}$ 选自



其中该环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2\cdot 1}$ 取代; 其中该环的可能可用的氮原子任选且彼此独立地经 $R^{2\cdot 2}$ 取代; 及

$R^{2\cdot 1}$ 为 $R^{2\cdot 1\cdot a}$ 且 $R^{2\cdot 1\cdot a}$ 选自卤素、NC-、O=、HO-、H-A-、H-A- C_{1-4} 亚烷基-、 $R^{2\cdot 1\cdot 1}$ -A-、 C_{1-4} 烷基-A-、 C_{3-6} 环烷基-A-、 C_{1-4} 卤烷基-A-、 $R^{2\cdot 1\cdot 1}$ - C_{1-4} 亚烷基-A-、 C_{1-4} 烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-、 C_{3-6} 环烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-、 C_{1-4} 卤烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-、 $R^{2\cdot 1\cdot 1}$ - C_{1-4} 亚烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-、 $R^{2\cdot 1\cdot 1}$ -A- C_{1-4} 亚烷基-、HO- C_{1-4} 亚烷基-A-、HO- C_{1-4} 亚烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-、 C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 亚烷基-A- 及 C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 亚烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-; 及

$R^{2\cdot 1\cdot 1}$ 为 $R^{2\cdot 1\cdot 1\cdot a}$ 且 $R^{2\cdot 1\cdot 1\cdot a}$ 选自:

芳基-, 其单独使用或与其他基团组合使用时表示芳香碳环单环基团, 其含有 6 个碳原子, 且可进一步与另一个 5-或 6 元碳环基团 (其为芳香的、饱和的或不饱和的) 稠合;

C_{5-10} 杂芳基-, 其含有一个、两个、三个或四个独立选自 S、S(O)、S(O) $_2$ 、O 及 N 的杂原子, 其中该环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2\cdot 1\cdot 1\cdot 1}$ 取代; 其中该环的氮原子任选且彼此独立地经一个 $R^{2\cdot 1\cdot 1\cdot 2}$ 取代; 及

C_{5-10} 杂环基-, 其含有一个、两个、三个或四个独立选自 S、S(O)、S(O) $_2$ 、O 及 N 的杂原子且该环为完全或部分饱和, 其中该环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2\cdot 1\cdot 1\cdot 1}$ 取代; 其中该环的氮原子任选且彼此独立地经一个 $R^{2\cdot 1\cdot 1\cdot 2}$ 取代; 及

$R^{2\cdot 1\cdot 1\cdot 1}$ 独立地选自卤素、HO-、 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-O-、 C_{1-4} 卤烷基-、 C_{1-4} 卤烷基-O- 及 C_{3-6} 环烷基-; 及

$R^{2.1.1.2}$ 独立地选自 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 卤烷基-； C_{3-6} 环烷基-、 C_{1-4} 烷基- O - C_{1-4} 烷基-、 $H(O)C$ -、 C_{1-4} 烷基- $(O)C$ -、四氢呋喃基甲基-及四氢吡喃基甲基；及

$R^{2.2}$ 为 $R^{2.2.a}$ 且 $R^{2.2.a}$ 独立地选自 $H-A-C_{1-4}$ 亚烷基-、 C_{3-6} 环烷基-、 C_{1-4} 烷基- $A-C_{1-4}$ 亚烷基-、 C_{3-6} 环烷基- $A-C_{1-4}$ 亚烷基-、 C_{1-4} 卤烷基- $A-C_{1-4}$ 亚烷基-、 $R^{2.1.1}-A-C_{1-4}$ 亚烷基-、 C_{1-4} 烷基- $S(O)_2$ -及 C_{1-4} 烷基- $C(O)-$ ； R^3 为 H 或 F ；

R^4 独立地选自 F 、 Cl 、苯基- H_2C-O -、 HO -、 C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 卤烷基-、 C_{3-8} 环烷基-、 C_{1-6} 烷基- O -、 C_{1-6} 卤烷基- O -、 C_{1-6} 烷基- HN -、 $(C_{1-6}烷基)_2-N$ -、 C_{1-6} 烷基- $HN-C_{1-4}$ 亚烷基-及 $(C_{1-6}烷基)_2-N-C_{1-4}$ 亚烷基-；

A 为键或独立地选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)S(O)_2-$ 、 $-S(O)(=NR^5)-N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)(NR^5=)S(O)-$ 、 $-S(=NR^5)_2-N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)(NR^5=)_2S-$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(=NR^5)-$ 、 $-S(O)(=NR^5)-$ 、 $-S(=NR^5)_2-$ 、 $-(R^5)(O)S=N-$ 、 $-(R^5N=)(O)S-$ 及 $-N=(O)(R^5)S-$ ；

R^5 独立地选自 H 、 C_{1-6} 烷基-及 $NC-$ ；

或其盐。

2. 如权利要求1的式1化合物，其中 R^1 为 $R^{1.a}$ 且 $R^{1.a}$ 独立地选自 H 、 C_{1-4} 烷基-、 F 及 $HO-$ 。

3. 如权利要求1的式1化合物，其中 R^4 为 $R^{4.a}$ 且 $R^{4.a}$ 为 F 、 Cl 、苯基- H_2C-O -、 $HO-$ 、 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 卤烷基-、 C_{3-6} 环烷基-、 C_{1-4} 烷基- O -及 C_{1-4} 卤烷基- O -。

4. 如权利要求2的式1化合物，其中 R^4 为 $R^{4.a}$ 且 $R^{4.a}$ 为 F 、 Cl 、苯基- H_2C-O -、 $HO-$ 、 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 卤烷基-、 C_{3-6} 环烷基-、 C_{1-4} 烷基- O -及 C_{1-4} 卤烷基- O -。

5. 如权利要求1的式1化合物，其中 R^4 为 $R^{4.b}$ 且 $R^{4.b}$ 为 F 。

6. 如权利要求2的式1化合物，其中 R^4 为 $R^{4.b}$ 且 $R^{4.b}$ 为 F 。

7. 如权利要求1的式1化合物，其中 A 为 A^a 且 A^a 为键或独立地选自 $-O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-(R^5)(O)S=N-$ 、 $-(R^5N=)(O)S-$ 、 $-N=(O)(R^5)S-$ 且 R^5 为 $R^{5.a}$ 且 $R^{5.a}$ 独立地选自 H 、 C_{1-4} 烷基-及 $NC-$ 。

8. 如权利要求2的式1化合物，其中 A 为 A^a 且 A^a 为键或独立地选自 $-O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-(R^5)(O)S=N-$ 、 $-(R^5N=)(O)S-$ 、 $-N=(O)(R^5)S-$ 且 R^5 为 $R^{5.a}$ 且 $R^{5.a}$ 独立地选自 H 、 C_{1-4} 烷基-及 $NC-$ 。

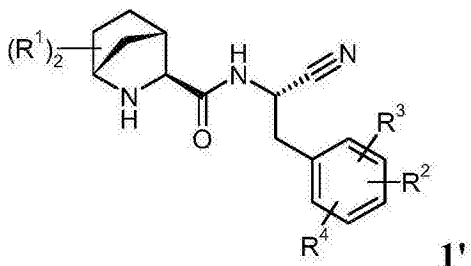
9. 如权利要求3的式1化合物，其中 A 为 A^a 且 A^a 为键或独立地选自 $-O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-(R^5)(O)S=N-$ 、 $-(R^5N=)(O)S-$ 、 $-N=(O)(R^5)S-$ 且 R^5 为 $R^{5.a}$ 且 $R^{5.a}$ 独立地选自 H 、 C_{1-4} 烷基-及 $NC-$ 。

10. 如权利要求4的式1化合物，其中 A 为 A^a 且 A^a 为键或独立地选自 $-O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-(R^5)(O)S=N-$ 、 $-(R^5N=)(O)S-$ 、 $-N=(O)(R^5)S-$ 且 R^5 为 $R^{5.a}$ 且 $R^{5.a}$ 独立地选自 H 、 C_{1-4} 烷基-及 $NC-$ 。

11. 如权利要求5的式1化合物，其中 A 为 A^a 且 A^a 为键或独立地选自 $-O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-(R^5)(O)S=N-$ 、 $-(R^5N=)(O)S-$ 、 $-N=(O)(R^5)S-$ 且 R^5 为 $R^{5.a}$ 且 $R^{5.a}$ 独立地选自 H 、 C_{1-4} 烷基-及 $NC-$ 。

12. 如权利要求6的式1化合物，其中 A 为 A^a 且 A^a 为键或独立地选自 $-O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-(R^5)(O)S=N-$ 、 $-(R^5N=)(O)S-$ 、 $-N=(O)(R^5)S-$ 且 R^5 为 $R^{5.a}$ 且 $R^{5.a}$ 独立地选自 H 、 C_{1-4} 烷基-及 $NC-$ 。

13. 一种式1'化合物,



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 具有如权利要求1至12中任一项的含义。

14. 如权利要求1至12中任一项的式1化合物或如权利要求13的式1'化合物在制备用于治疗以下疾病的药物中的用途:哮喘及过敏性疾病、胃肠炎性疾病、嗜酸性粒细胞疾病(eosinophilic diseases)、慢性阻塞性肺病、病原微生物感染、类风湿性关节炎及动脉粥样硬化。

15. 一种药物组合物,其特征在于含有一或多种如权利要求1至12中任一项的式1化合物或如权利要求13的式1'化合物或其药学活性盐。

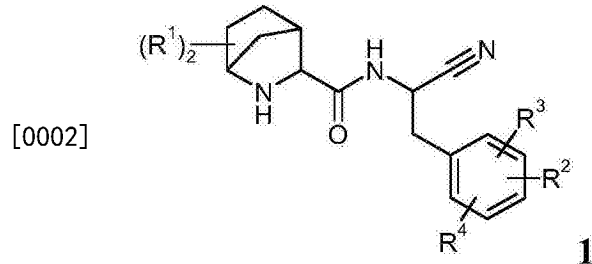
16. 如权利要求1至12中任一项的式1化合物或如权利要求13的式1'化合物在制备用于治疗或预防疾病的药物中的用途,所述疾病为DPPI活性抑制剂具有治疗益处的疾病。

17. 一种药物组合物,其除如权利要求1至12中任一项的式1化合物或如权利要求13的式1'化合物以外亦包含选自以下的药学活性化合物: β 模拟剂、抗胆碱能药物、皮质类固醇、PDE4-抑制剂、LTD4-拮抗剂、EGFR-抑制剂、CRTH2抑制剂、5-L0-抑制剂、组胺受体拮抗剂、CCR9拮抗剂及SYK-抑制剂、NE-抑制剂、MMP9抑制剂、MMP12抑制剂,以及两种或三种活性物质的组合。

取代的氮杂双环酰胺类组织蛋白酶C抑制剂及其药物组合物和制药用途

发明领域

[0001] 本发明涉及式1的经取代的2-氮杂-双环[2.2.1]庚烷-3-甲酸(苄基-氰基-甲基)-酰胺



[0003] 及其用作组织蛋白酶C抑制剂的用途,涉及包含其的药物组合物,以及将其用作治疗和/或预防与二肽基肽酶I活性相关的疾病(例如呼吸系统疾病)的药物的方法。

[0004] 背景信息

[0005] ●W02004110988公开了将肽基脒抑制剂用作二肽基肽酶I (DPPI) 抑制剂以治疗一系列疾病。

[0006] ●W02009074829和W02010142985也公开了将肽基脒抑制剂用作二肽基肽酶I (DPPI) 抑制剂以治疗哮喘、COPD或过敏性鼻炎。

[0007] 发明简述

[0008] 二肽基-氨基肽酶I (DPPI或组织蛋白酶C;EC3.4.141) 是一种能够从蛋白底物的氨基末端除去二肽的溶酶体半胱氨酸蛋白酶。DPPI首先由Gutman和 Fruton于1948年发现(J.Biol.Chem 174:851-858,1948)。人类酶的cDNA已于1995年被描述(Paris等人;FEBS Lett 369:326-330,1995)。将DPPI蛋白加工成为成熟的具有蛋白水解活性的酶,该酶由重链、轻链和与活性酶保持连接的前肽所组成(Wolters等人;J.Biol.Chem.273:15514-15520,1998)。尽管其他半胱氨酸组织蛋白酶(例如B、H、K、L和S)是单体,但DPPI是一种200-kD的四聚体,其具有4个相同的亚单位,各由3个不同的多肽链组成。DPPI在构成上高水平地表达于肺、肾、肝和脾的诸多组织中(Kominami等人; Biol.Chem.Hoppe Seyler 373:367-373,1992)。与其在造血干细胞对丝氨酸蛋白酶的活化作用相一致地,DPPI也相对较高地表达于中性粒细胞、细胞毒性淋巴细胞、自然杀灭细胞、肺泡巨噬细胞和肥大细胞中。来自DPPI缺乏小鼠的最近数据的表明,除了作为溶酶体蛋白降解中的重要酶之外,DPPI还在以下细胞的颗粒丝氨酸蛋白酶活化中起到关键酶的作用:细胞毒性T淋巴细胞和自然杀灭细胞(粒酶A和B;Pham等人;Proc.Nat.Acad.Sci 96:8627-8632, 1999)、肥大细胞(糜蛋白酶和纤溶酶;Wolter等人;J Biol.Chem.276: 18551-18556,2001),以及中性粒细胞(组织蛋白酶G,弹性蛋白酶和蛋白酶水解酶3;Adkison等人;J Clin.Invest.109:363.371, 2002)。一旦被活化,这些蛋白酶能够降解多种细胞外基质成分,进而导致组织损伤以及慢性炎症。

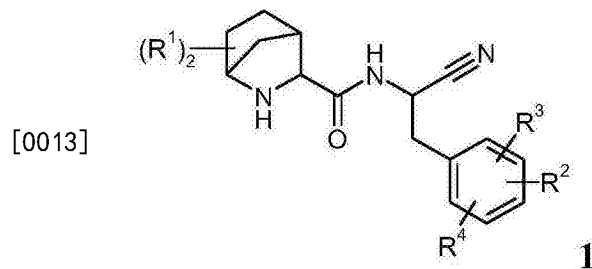
[0009] 因此,组织蛋白酶C抑制剂可潜在地用于治疗以下疾病的疗法中:中性粒细胞支配

的炎症疾病例如慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、肺气肿、哮喘、多发性硬化和囊性纤维化 (Guay 等人; Curr. Topics Med. Chem. 10:708-716, 2010; Laine 和 Busch-Petersen; Expert Opin. Ther. Patents 20:497-506, 2010)。类风湿性关节炎是另一种慢性炎症性疾病, 其中 DPPI 似乎起到一定作用。中性粒细胞集中于关节炎位点并释放组织蛋白酶G、弹性蛋白酶和蛋白酶3, 据信其为引起与类风湿性关节炎相关的软骨损坏的蛋白酶。事实上, DPPI 缺乏小鼠受到保护以免遭由单克隆抗体针对II型胶原产生被动迁移所引起的急性关节炎 (Adkison 等人; J Clin. Invest. 109:363.371, 2002)。

[0010] 鉴于DPPI在活化一些促炎性丝氨酸蛋白酶中的作用, 似乎需要制备抑制其活性并因此抑制下游丝氨酸蛋白酶活性的化合物。令人惊奇地发现, 本发明的双环化合物具有强的组织蛋白酶C活性, 相对于其他组织蛋白酶 (例如组织蛋白酶K) 具有高度选择性, 并且一般具有所需要的药动学性质。

[0011] 发明详述

[0012] 一种式1化合物



[0014] 其中

[0015] R^1 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基-、卤素、HO-、 C_{1-6} 烷基-O-、 H_2N -、 C_{1-6} 烷基-HN- 及 $(C_{1-6}$ 烷基) $_2N$ -、 C_{1-6} 烷基-C(O)HN-;

[0016] 或两个 R^1 一起形成 C_{1-4} 亚烷基;

[0017] R^2 选自

[0018] • $R^{2.1}$;

[0019] • 芳基-; 其任选经一个、两个或三个独立选自 $R^{2.1}$ 的残基取代; 任选经一个 $R^{2.3}$ 取代;

[0020] • C_{5-10} 杂芳基-; 其含有一个、两个、三个或四个独立选自 S、S(O)、S(O) $_2$ 、O 及 N 的杂原子, 其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1}$ 取代; 其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.2}$ 取代; 其中环的碳原子任选经一个 $R^{2.3}$ 取代; 环的氮原子任选经一个 $R^{2.4}$ 取代; 及

[0021] • C_{5-10} 杂环基-; 其含有一个、两个、三个或四个独立选自 S、S(O)、S(O) $_2$ 、O 及 N 的杂原子, 其中环为完全或部分饱和的, 其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个或四个 $R^{2.1}$ 取代; 其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.2}$ 取代; 其中环的碳原子任选经一个 $R^{2.3}$ 或一个 $R^{2.5}$ 取代; 环的氮原子任选经一个 $R^{2.4}$ 取代, 或

[0022] • R^2 及 R^4 与苯环的两个相邻碳原子一起形成含有一个、两个或三个独立选自 S、S(O)、S(O) $_2$ 、O 及 N 的杂原子的 5 元或 6 元芳基或杂芳基, 其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1}$ 取代; 其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.2}$ 取代;

[0023] $R^{2.1}$ 独立地选自H、卤素、NC-、O=、HO-、H-A-、H-A-C₁₋₆亚烷基-、 $R^{2.1.1}$ -A-、C₁₋₆烷基-A-、C₃₋₈环烷基-A-、C₁₋₆卤烷基-A-、 $R^{2.1.1}$ -C₁₋₆亚烷基-A-、C₁₋₆烷基-A-C₁₋₆亚烷基-、C₃₋₈环烷基-A-C₁₋₆亚烷基-、C₁₋₆卤烷基-A-C₁₋₆亚烷基-、 $R^{2.1.1}$ -C₁₋₆亚烷基-A-C₁₋₆亚烷基-、 $R^{2.1.1}$ -A-C₁₋₆亚烷基-、HO-C₁₋₆亚烷基-A-、HO-C₁₋₆亚烷基-A-C₁₋₆亚烷基-、C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆亚烷基-A-及C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆亚烷基-A-C₁₋₆亚烷基-;

[0024] $R^{2.1.1}$ 独立地选自

[0025] • 芳基-;其任选彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1.1.1}$ 取代;

[0026] • C₅₋₁₀杂芳基-;其含有一个、两个、三个或四个独立选自S、S(O)、S(O)₂、O及N的杂原子,其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1.1.1}$ 取代;其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1.1.2}$ 取代;

[0027] • C₅₋₁₀杂环基-;其含有一个、两个、三个或四个独立选自S、S(O)、S(O)₂、O及N的杂原子,其中环为完全或部分饱和的,其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个或四个 $R^{2.1.1.1}$ 取代;其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1.1.2}$ 取代;

[0028] $R^{2.1.1.1}$ 独立地选自卤素、HO-、O=、C₁₋₆烷基-、C₁₋₆烷基-O-、C₁₋₆卤烷基-、C₁₋₆卤烷基-O-及C₃₋₈环烷基-;

[0029] $R^{2.1.1.2}$ 独立地选自O=、C₁₋₆烷基-、C₁₋₆卤烷基-;C₃₋₈环烷基-、C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基-、H(O)C-、C₁₋₆烷基-(O)C-、四氢吡喃基甲基-及四氢吡喃基甲基-;

[0030] $R^{2.2}$ 独立地选自H-A-C₁₋₆亚烷基-、C₃₋₈环烷基-、C₁₋₆烷基-A-C₁₋₆亚烷基-、C₃₋₈环烷基-A-C₁₋₆亚烷基-、C₁₋₆卤烷基-A-C₁₋₆亚烷基-、 $R^{2.1.1}$ -A-C₁₋₆亚烷基-、C₁₋₆烷基-S(O)₂-、C₁₋₆烷基-C(O)-及 $R^{2.1.1}$ -A-;

[0031] $R^{2.3}$ 与 R^4 一起选自-O-、-S-、-N(R^{2.3.1})-、-C(O)N(R^{2.3.1})-、-N(R^{2.3.1})C(O)-、-S(O)₂N(R^{2.3.1})-、-N(R^{2.3.1})S(O)₂-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-S(O)-、-S(O)₂-、 $R^{2.3}$ 、 $R^{2.3}$ -C(R^{2.3.2})=C(R^{2.3.2})-、-C=N-、-N=C-、-C(R^{2.3.2})₂-O-、-O-C(R^{2.3.2})₂-、-C(R^{2.3.2})₂N(R^{2.3.1})-、-N(R^{2.3.1})C(R^{2.3.2})₂-及C₁₋₄亚烷基-;

[0032] $R^{2.3.1}$ 独立地选自H、C₁₋₆烷基-、C₁₋₆卤烷基-;C₃₋₈环烷基-、HO-C₁₋₄亚烷基-、(C₁₋₄烷基)-O-C₁₋₄亚烷基-、H₂N-C₁₋₄亚烷基-、(C₁₋₄烷基)HN-C₁₋₄亚烷基-及(C₁₋₄烷基)₂N-C₁₋₄亚烷基-;

[0033] $R^{2.3.2}$ 独立地选自H、C₁₋₆烷基-、C₁₋₆卤烷基-;C₃₋₈环烷基-、HO-C₁₋₄亚烷基-、(C₁₋₄烷基)-O-C₁₋₄亚烷基-、H₂N-C₁₋₄亚烷基-、(C₁₋₄烷基)HN-C₁₋₄亚烷基-及(C₁₋₄烷基)₂N-C₁₋₄亚烷基-;

[0034] $R^{2.4}$ 与 R^4 一起选自-N(R^{2.4.1})-、-C(O)N(R^{2.4.1})-、-N(R^{2.4.1})C(O)-、-S(O)₂N(R^{2.4.1})-、-N(R^{2.4.1})S(O)₂-、-C(O)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(R^{2.4.2})=C(R^{2.4.2})-、-C=N-、-N=C-、-C(R^{2.4.2})₂N(R^{2.4.1})-、-N(R^{2.4.1})C(R^{2.4.2})₂-及C₁₋₄亚烷基-;且

[0035] $R^{2.4.1}$ 独立地选自H、C₁₋₆烷基-、C₁₋₆卤烷基-;C₃₋₈环烷基-、HO-C₁₋₄亚烷基-、(C₁₋₄烷基)-O-C₁₋₄亚烷基-、H₂N-C₁₋₄亚烷基-、(C₁₋₄烷基)HN-C₁₋₄亚烷基-、(C₁₋₄烷基)₂N-C₁₋₄亚烷基-;

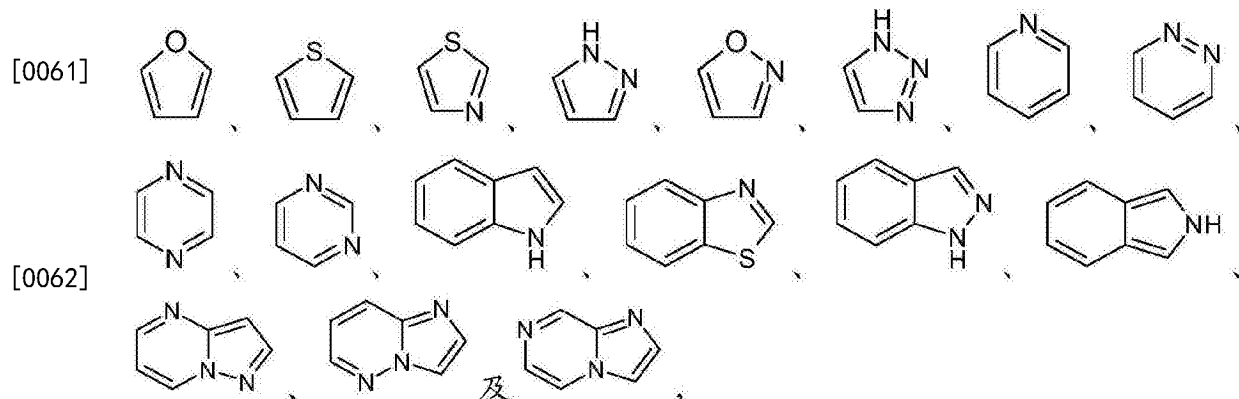
[0036] $R^{2.4.2}$ 独立地选自H、C₁₋₆烷基-、C₁₋₆卤烷基-;C₃₋₈环烷基-、HO-C₁₋₄亚烷基-、(C₁₋₄烷基)-O-C₁₋₄亚烷基-、H₂N-C₁₋₄亚烷基-、(C₁₋₄烷基)HN-C₁₋₄亚烷基-及(C₁₋₄烷基)₂N-C₁₋₄亚烷基-;

- [0037] $R^{2.5}$ 与 R^4 一起选自 $-C(R^{2.5.1})=$ 、 $=C(R^{2.5.1})-$ 及 $-N=$ ；且
- [0038] $R^{2.5.1}$ 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 卤烷基-、 C_{3-8} 环烷基-、 $HO-C_{1-4}$ 亚烷基-、 $(C_{1-4}$ 烷基)- $O-C_{1-4}$ 亚烷基-、 H_2N-C_{1-4} 亚烷基-、 $(C_{1-4}$ 烷基)HN- C_{1-4} 亚烷基- 及 $(C_{1-4}$ 烷基) $_2N-C_{1-4}$ 亚烷基-；
- [0039] R^3 为H或F；
- [0040] R^4 独立地选自F、Cl、苯基- H_2C-O- 、 $HO-$ 、 C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 卤烷基-、 C_{3-8} 环烷基-、 C_{1-6} 烷基- $O-$ 、 C_{1-6} 卤烷基- $O-$ 、 C_{1-6} 烷基-HN-、 $(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ -HN-、 C_{1-6} 烷基-HN- C_{1-4} 亚烷基-及 $(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ -HN- C_{1-4} 亚烷基-；
- [0041] A为键或独立地选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)S(O)_2-$ 、 $-S(O)(=NR^5)-N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)(NR^5)=S(O)-$ 、 $-S(=NR^5)_2-N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)(NR^5)=_2S-$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(=NR^5)-$ 、 $-S(O)(=NR^5)-$ 、 $-S(=NR^5)_2-$ 、 $-(R^5)(O)S=N-$ 、 $-(R^5N=)(O)S-$ 及 $-N=(O)(R^5)S-$ ；
- [0042] R^5 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基-及NC-；
- [0043] 或其盐。
- [0044] 优选实施方式
- [0045] 优选的上文式1化合物中， R^1 为 $R^{1.a}$ 且 $R^{1.a}$ 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基-、F 及 $HO-$ 。
- [0046] 优选的上文式1化合物中， R^1 为 $R^{1.b}$ 且 $R^{1.b}$ 为H。
- [0047] 优选的上文式1化合物中， R^1 为 $R^{1.c}$ 且两个 $R^{1.c}$ 一起形成 $-CH_2-$ 。
- [0048] 优选的上文式1化合物中， R^2 为 $R^{2.a}$ 且 $R^{2.a}$ 为 $R^{2.1}$ 。
- [0049] 优选的上文式1化合物中， R^2 为 $R^{2.b}$ 且 $R^{2.b}$ 为 $R^{2.1.a}$ 。
- [0050] 优选的上文式1化合物中， R^2 为 $R^{2.c}$ 且 $R^{2.c}$ 为芳基-；其任选经一个、两个或三个独立选自 $R^{2.1}$ 的残基取代；任选经一个 $R^{2.3}$ 取代。
- [0051] 优选的上文式1化合物中， R^2 为 $R^{2.d}$ 且 $R^{2.d}$ 为苯基；其任选经一个、两个或三个独立选自 $R^{2.1}$ 的残基取代；任选经一个 $R^{2.3}$ 取代。
- [0052] 优选的上文式1化合物中， R^2 为 $R^{2.d}$ 且 $R^{2.d}$ 为苯基；其任选经一个、两个或三个独立选自 $R^{2.1}$ 的残基取代，且
- [0053] $R^{2.1}$ 为 $R^{2.1.a}$ 且 $R^{2.1.a}$ 选自H、卤素、NC-、 $O=$ 、 $HO-$ 、 $H-A-$ 、 $H-A-C_{1-4}$ 亚烷基-、 $R^{2.1.1}-A-$ 、 C_{1-4} 烷基-A-、 C_{3-6} 环烷基-A-、 C_{1-4} 卤烷基-A-、 $R^{2.1.1}-C_{1-4}$ 亚烷基-A-、 C_{1-4} 烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-、 C_{3-6} 环烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-、 C_{1-4} 卤烷基 -A- C_{1-4} 亚烷基-、 $R^{2.1.1}-C_{1-4}$ 亚烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-、 $R^{2.1.1}-A-C_{1-4}$ 亚烷基-、 $HO-C_{1-4}$ 亚烷基-A-、 $HO-C_{1-4}$ 亚烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-、 C_{1-4} 烷基- $O-C_{1-4}$ 亚烷基-A-及 C_{1-4} 烷基- $O-C_{1-4}$ 亚烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-；且
- [0054] $R^{2.1.1}$ 为 $R^{2.1.1.a}$ 且 $R^{2.1.1.a}$ 选自
- [0055] • 芳基-，其任选彼此独立地经一个、两个或三个独立选自 $R^{2.1.1.1}$ 的残基取代；
- [0056] • C_{5-10} 杂芳基-，其含有一个、两个、三个或四个独立选自S、S(O)、S(O) $_2$ 、O及N的杂原子，其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1.1.1}$ 取代；其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1.1.2}$ 取代；
- [0057] • C_{5-10} 杂环基-，其含有一个、两个、三个或四个独立选自S、S(O)、S(O) $_2$ 、O及N的杂原子，且环为完全或部分饱和的，其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1.1.1}$ 取代；其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1.1.2}$ 取代；且

[0058] $R^{2.1.1.1}$ 独立地选自卤素、HO-、O=、 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-O-、 C_{1-4} 卤烷基-、 C_{1-4} 卤烷基-O-及 C_{3-6} 环烷基-；且

[0059] $R^{2.1.1.2}$ 独立地选自O=、 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 卤烷基-； C_{3-6} 环烷基-、 C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基-、H(O)C-、 C_{1-4} 烷基-(O)C-、四氢呋喃基甲基-及四氢吡喃基甲基。

[0060] 优选的上文式1化合物中， R^2 为 $R^{2.g}$ 且 $R^{2.g}$ 选自



[0063] 其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1}$ 取代；其中环的可能可用的氮原子任选且彼此独立地经 $R^{2.2}$ 取代；且

[0064] $R^{2.1}$ 为 $R^{2.1.a}$ 且 $R^{2.1.a}$ 选自H、卤素、NC-、O=、HO-、H-A-、H-A- C_{1-4} 亚烷基-、 $R^{2.1.1}$ -A-、 C_{1-4} 烷基-A-、 C_{3-6} 环烷基-A-、 C_{1-4} 卤烷基-A-、 $R^{2.1.1}$ - C_{1-4} 亚烷基-A-、 C_{1-4} 烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-、 C_{3-6} 环烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-、 C_{1-4} 卤烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-、 $R^{2.1.1}$ - C_{1-4} 亚烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-、 $R^{2.1.1}$ -A- C_{1-4} 亚烷基-、HO- C_{1-4} 亚烷基-A-、HO- C_{1-4} 亚烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-、 C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 亚烷基-A-及 C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 亚烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-；且

[0065] $R^{2.1.1}$ 为 $R^{2.1.1.a}$ 且 $R^{2.1.1.a}$ 选自

[0066] • 芳基-，其任选彼此独立地经一个、两个或三个独立选自 $R^{2.1.1.1}$ 的残基取代；

[0067] • C_{5-10} 杂芳基-，其含有一个、两个、三个或四个独立选自S、S(O)、S(O)₂、O及N的杂原子，其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1.1.1}$ 取代；其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1.1.2}$ 取代；及

[0068] • C_{5-10} 杂环基-，其含有一个、两个、三个或四个独立选自S、S(O)、S(O)₂、O及N的杂原子且环为完全或部分饱和的，其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1.1.1}$ 取代；其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1.1.2}$ 取代；且

[0069] $R^{2.1.1.1}$ 独立地选自卤素、HO-、O=、 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-O-、 C_{1-4} 卤烷基-、 C_{1-4} 卤烷基-O-及 C_{3-6} 环烷基-；且

[0070] $R^{2.1.1.2}$ 独立地选自O=、 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 卤烷基-； C_{3-6} 环烷基-、 C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基-、H(O)C-、 C_{1-4} 烷基-(O)C-、四氢呋喃基甲基-及四氢吡喃基甲基；且

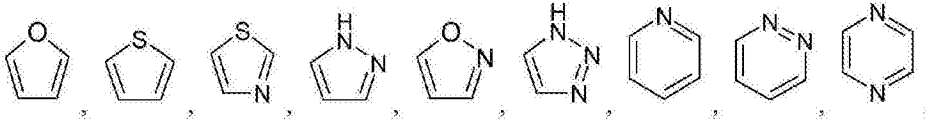
[0071] $R^{2.2}$ 为 $R^{2.2.a}$ 且 $R^{2.2.a}$ 独立地选自H-A- C_{1-4} 亚烷基-、 C_{3-6} 环烷基-、 C_{1-4} 烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-、 C_{3-6} 环烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-、 C_{1-4} 卤烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-、 $R^{2.1.1}$ -A- C_{1-4} 亚烷基-、 C_{1-4} 烷基-S(O)₂-及 C_{1-4} 烷基-C(O)-、 $R^{2.1.1}$ -A-。

[0072] 优选的上文式1化合物中， R^2 为 $R^{2.e}$ 且 $R^{2.e}$ 为 $C_{5或6}$ 杂芳基-，其含有一个、两个、三个或四个独立选自S、S(O)、S(O)₂、O及N的杂原子，其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1}$ 取代；其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.2}$ 取代；其中环

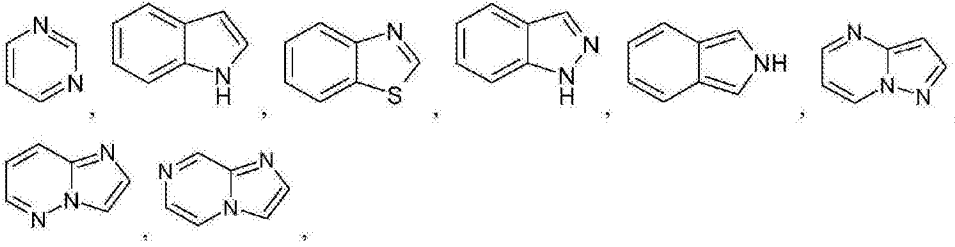
的碳原子任选经一个 $R^{2.3}$ 取代;环的氮原子任选经一个 $R^{2.4}$ 取代。

[0073] 优选的上文式1化合物中, R^2 为 $R^{2.f}$ 且 $R^{2.f}$ 为双环 C_{7-10} 杂芳基-,其各自含有一个、两个、三个或四个独立选自S、S(O)、S(O)₂、O及N的杂原子,其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1}$ 取代;其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.2}$ 取代;其中环的碳原子任选经一个 $R^{2.3}$ 取代;环的氮原子任选经一个 $R^{2.4}$ 取代。

[0074] 优选的上文式1化合物中, R^2 为 $R^{2.g}$ 且 $R^{2.g}$ 选自



[0075]

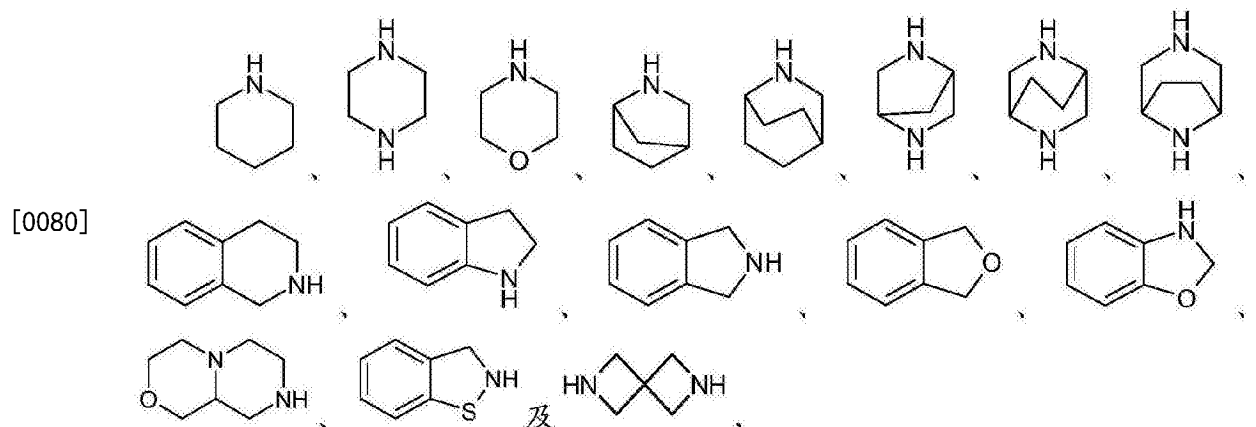


[0076] 其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1}$ 取代;其中环的可能可用的氮原子任选且彼此独立地经 $R^{2.2}$ 取代;其中环的碳原子任选经一个 $R^{2.3}$ 取代;环的氮原子任选经一个 $R^{2.4}$ 取代。

[0077] 优选的上文式1化合物中, R^2 为 $R^{2.h}$ 且 $R^{2.h}$ 选自吡唑、噁吩及咪喃,其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1}$ 取代;其中环的可能可用的氮原子任选且彼此独立地经 $R^{2.2}$ 取代;其中环的碳原子任选经一个 $R^{2.3}$ 取代;环的氮原子任选经一个 $R^{2.4}$ 取代。

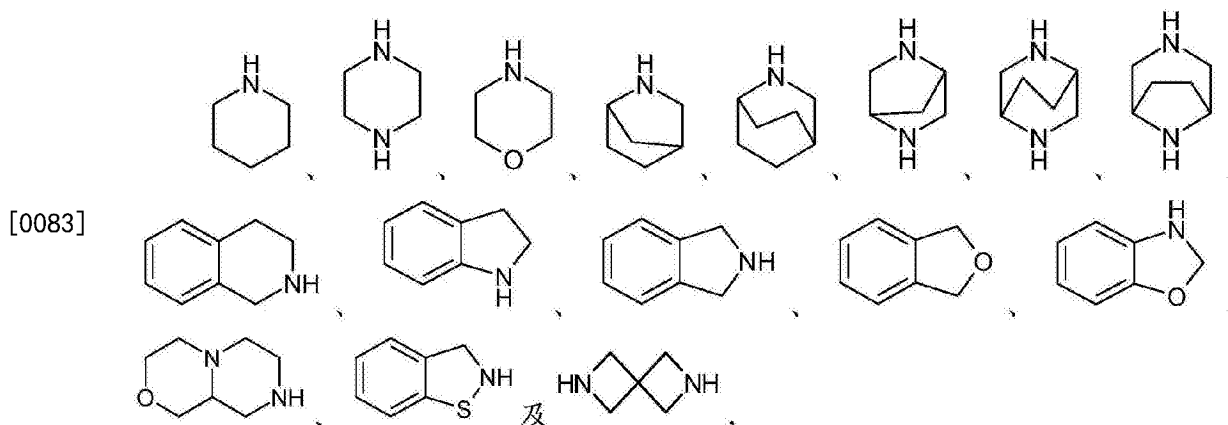
[0078] 优选的上文式1化合物中, R^2 为 $R^{2.i}$ 且 $R^{2.i}$ 选自 C_6 杂环基-及 C_{7-10} 杂环基-,其各自含有一个、两个、三个或四个独立选自S、O及N的杂原子且环为完全或部分饱和的,其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1}$ 取代;其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.2}$ 取代;其中环的碳原子任选经一个 $R^{2.3}$ 或一个 $R^{2.5}$ 取代;环的氮原子任选经一个 $R^{2.4}$ 取代。

[0079] 优选的上文式1化合物中, R^2 为 $R^{2.j}$ 且 $R^{2.j}$ 选自



[0081] 其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1}$ 取代;其中环的可能可用的氮原子任选且彼此独立地经 $R^{2.2}$ 取代;其中环的碳原子任选经一个 $R^{2.3}$ 或一个 $R^{2.5}$ 取代;环的氮原子任选经一个 $R^{2.4}$ 取代。

[0082] 优选的上文式1化合物中, R^2 为 $R^{2 \cdot j}$ 且 $R^{2 \cdot j}$ 选自



[0084] 其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2 \cdot 1}$ 取代;其中环的可能可用的氮原子任选且彼此独立地经 $R^{2 \cdot 2}$ 取代;且

[0085] $R^{2 \cdot 1}$ 为 $R^{2 \cdot 1 \cdot a}$ 且 $R^{2 \cdot 1 \cdot a}$ 选自H、卤素、NC-、O=、HO-、H-A-、H-A-C₁₋₄亚烷基-、 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1}$ -A-、C₁₋₄烷基-A-、C₃₋₆环烷基-A-、C₁₋₄卤烷基-A-、 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1}$ -C₁₋₄亚烷基-A-、C₁₋₄烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、C₃₋₆环烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、C₁₋₄卤烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1}$ -C₁₋₄亚烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1}$ -A-C₁₋₄亚烷基-、HO-C₁₋₄亚烷基-A-、HO-C₁₋₄亚烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄亚烷基-A-及C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄亚烷基-A-C₁₋₄亚烷基-;且

[0086] $R^{2 \cdot 1 \cdot 1}$ 为 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot a}$ 且 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot a}$ 选自

[0087] • 芳基-,其任选彼此独立地经一个、两个或三个独立选自 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1}$ 的残基取代;

[0088] • C₅₋₁₀杂芳基-,其含有一个、两个、三个或四个独立选自S、S(O)、S(O)₂、O及N的杂原子,其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1}$ 取代;其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2}$ 取代;及

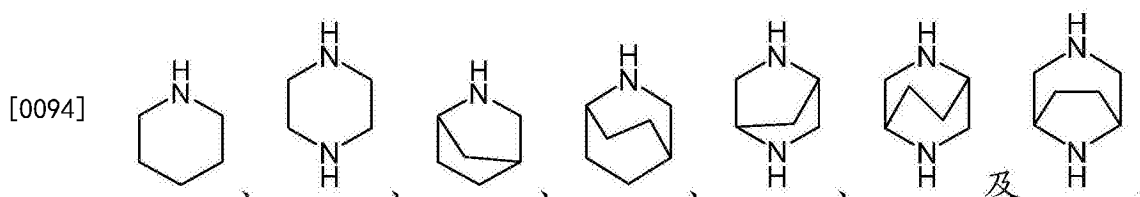
[0089] • C₅₋₁₀杂环基-,其含有一个、两个、三个或四个独立选自S、S(O)、S(O)₂、O及N的杂原子且环为完全或部分饱和的,其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1}$ 取代;其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2}$ 取代;且

[0090] $R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1}$ 独立地选自卤素、HO-、O=、C₁₋₄烷基-、C₁₋₄烷基-O-、C₁₋₄卤烷基-、C₁₋₄卤烷基-O-及C₃₋₆环烷基-;且

[0091] $R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2}$ 独立地选自O=、C₁₋₄烷基-、C₁₋₄卤烷基-;C₃₋₆环烷基-、C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基-、H(O)C-、C₁₋₄烷基-(O)C-、四氢呋喃基甲基-及四氢吡喃基甲基-;且

[0092] $R^{2 \cdot 2}$ 为 $R^{2 \cdot 2 \cdot a}$ 且 $R^{2 \cdot 2 \cdot a}$ 独立地选自H-A-C₁₋₄亚烷基-、C₃₋₆环烷基-、C₁₋₄烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、C₃₋₆环烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、C₁₋₄卤烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1}$ -A-C₁₋₄亚烷基-、C₁₋₄烷基-S(O)₂-及C₁₋₄烷基-C(O)-、 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1}$ -A-。

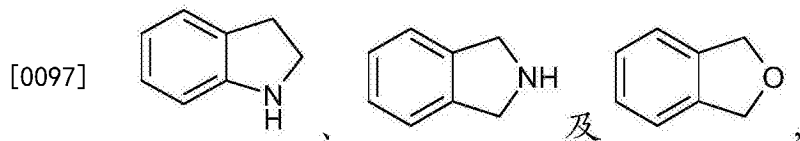
[0093] 优选的上文式1化合物中, R^2 为 $R^{2 \cdot k}$ 且 $R^{2 \cdot k}$ 选自



[0095] 其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2 \cdot 1}$ 取代;其中环的可能可

用的氮原子任选且彼此独立地经 $R^{2.2}$ 取代；其中环的碳原子任选经一个 $R^{2.3}$ 或一个 $R^{2.5}$ 取代；环的氮原子任选经一个 $R^{2.4}$ 取代。

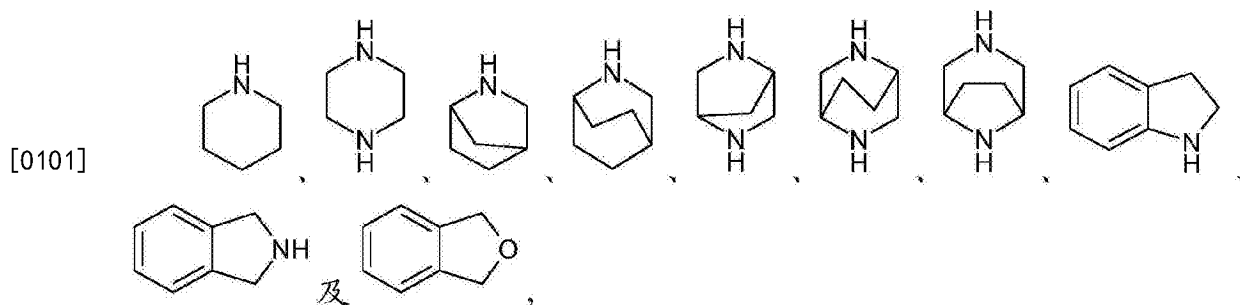
[0096] 优选的上文式1化合物中, R^2 为 $R^{2.1}$ 且 $R^{2.1}$ 选自



[0098] 其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个、三个或四个 $R^{2.1}$ 取代；其中环的可能可用的氮原子任选且彼此独立地经 $R^{2.2}$ 取代；其中环的碳原子任选经一个 $R^{2.3}$ 或一个 $R^{2.5}$ 取代；环的氮原子任选经一个 $R^{2.4}$ 取代。

[0099] 优选的上文式1化合物中, R^2 为 $R^{2.m}$ 且 $R^{2.m}$ 与 R^4 及苯环的两个相邻碳原子一起形成含有一个、两个或三个独立选自S、S(O)、S(O)₂、O及N的杂原子的5或6元芳基或杂芳基,优选为吡唑、环烷(naphtene),其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1}$ 取代,其中环的可能可用的氮原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.2}$ 取代。

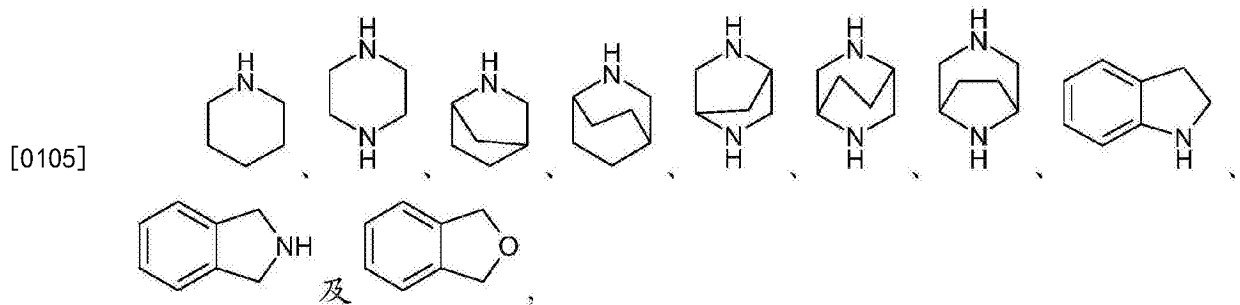
[0100] 优选的上文式1化合物中, R^2 为 $R^{2.n}$ 且 $R^{2.n}$ 选自芳基-、吡唑、噻吩及呋喃;其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个、三个或四个 $R^{2.1}$ 取代;其中环的可能可用的氮原子任选且彼此独立地经 $R^{2.2}$ 取代;其中环的碳原子任选经一个 $R^{2.3}$ 取代;环的氮原子任选经一个 $R^{2.4}$ 取代;或 $R^{2.n}$ 选自



[0102] 其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个、三个或四个 $R^{2.1}$ 取代;其中环的可能可用的氮原子任选且彼此独立地经 $R^{2.2}$ 取代;其中环的碳原子任选经一个 $R^{2.3}$ 或一个 $R^{2.5}$ 取代;环的氮原子任选经一个 $R^{2.4}$ 取代。

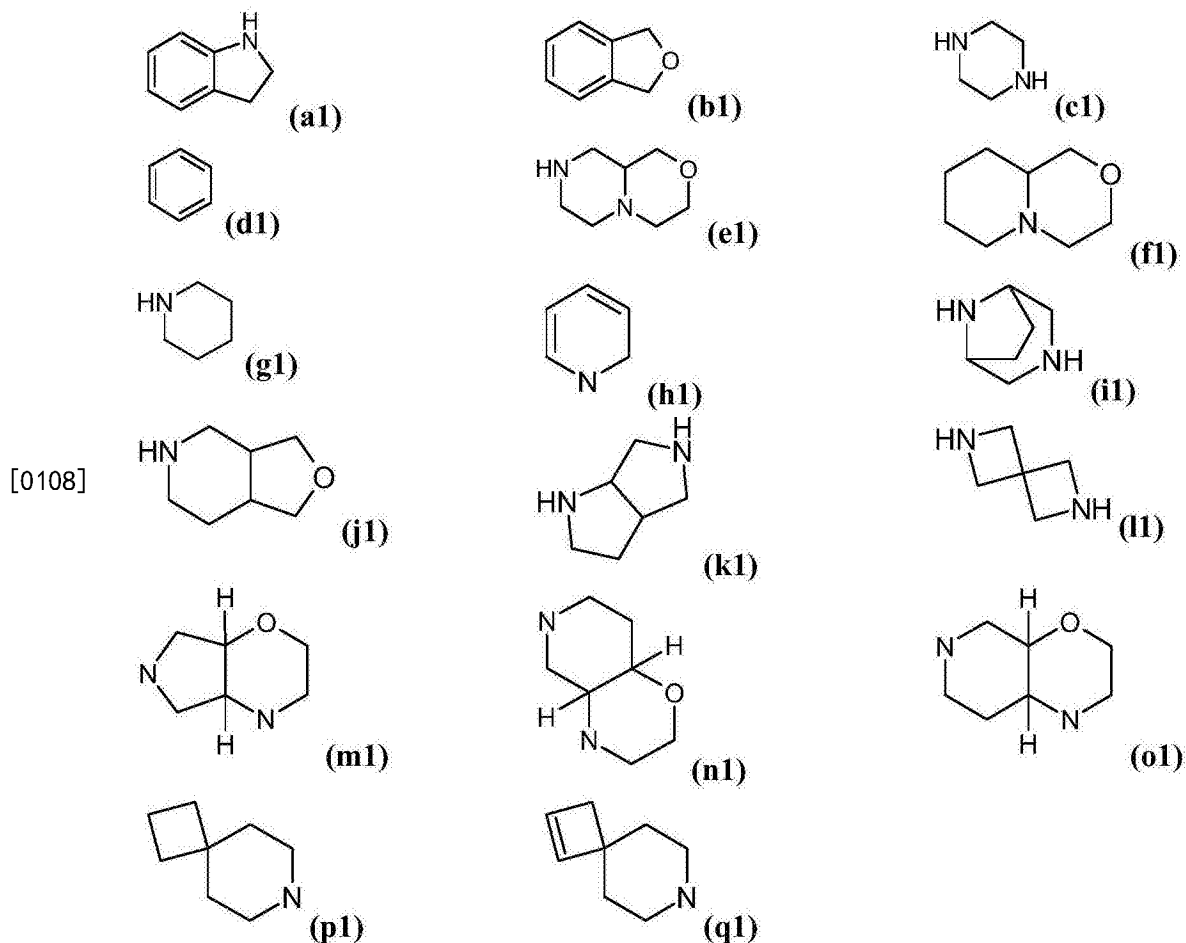
[0103] 优选的上文式1化合物中, R^2 为 $R^{2.o}$ 且 $R^{2.o}$ 选自芳基-、吡唑、噻吩及呋喃;其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个、三个或四个 $R^{2.1}$ 取代;其中环的可能可用的氮原子任选且彼此独立地经 $R^{2.2}$ 取代;其中环的碳原子任选经一个 $R^{2.3}$ 取代;环的氮原子任选经一个 $R^{2.4}$ 取代。

[0104] 优选的上文式1化合物中, R^2 为 $R^{2.p}$ 且 $R^{2.p}$ 选自



[0106] 其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个、三个或四个 $R^{2.1}$ 取代；其中环的可能可用的氮原子任选且彼此独立地经 $R^{2.2}$ 取代；其中环的碳原子任选经一个 $R^{2.3}$ 或一个 $R^{2.5}$ 取代；环的氮原子任选经一个 $R^{2.4}$ 取代。

[0107] 优选的上文式1化合物中， R^2 为 $R^{2.q}$ 且 $R^{2.q}$ 选自取代基(a1)至(q1)



[0109] 其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个、三个或四个 $R^{2.1}$ 取代；其中环的可能可用的氮原子任选且彼此独立地经 $R^{2.2}$ 取代；

[0110] 尤其优选的 $R^{2.q}$ 为取代基(a1)或(c1)，其中

[0111] 环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个、三个或四个 $R^{2.1}$ 取代；其中环的可能可用的氮原子任选且彼此独立地经 $R^{2.2}$ 取代。

[0112] 尤其优选的 $R^{2.q}$ 表示选自基团(a1)至(q1)的取代基，其中环的碳原子任选且彼此独立地经选自=O、Me、MeSO₂-、Me-哌嗪基-SO₂-、吗啉基、-CN及F的基团取代，且环的可能可用的氮原子任选且彼此独立地经Me₂N-CH₂-CH₂-、F₂CH-CH₂-、-CH₃及四氢呋喃基取代。

[0113] 优选的上文式1化合物中， R^2 为 $R^{2.s}$ 且 $R^{2.s}$ 为苯基- $R^{2.3}$ ，其中苯环任选经一个或两个残基 $R^{2.1}$ 取代，其中

[0114] $R^{2.1}$ 为 $R^{2.1.a}$ 且 $R^{2.1.a}$ 选自H、卤素、NC-、O=、HO-、H-A-、H-A-C₁₋₄亚烷基-、 $R^{2.1.1}$ -A-、C₁₋₄烷基-A-、C₃₋₆环烷基-A-、C₁₋₄卤烷基-A-、 $R^{2.1.1}$ -C₁₋₄亚烷基-A-、C₁₋₄烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、C₃₋₆环烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、C₁₋₄卤烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、 $R^{2.1.1}$ -C₁₋₄亚烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、 $R^{2.1.1}$ -A-C₁₋₄亚烷基-、HO-C₁₋₄亚烷基-A-、HO-C₁₋₄亚烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄亚烷基-A-及C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄亚烷基-A-C₁₋₄亚烷基-；且

[0115] $R^{2.1.1}$ 为 $R^{2.1.1.a}$ 且 $R^{2.1.1.a}$ 选自

[0116] • 芳基-, 其任选彼此独立地经一个、两个或三个独立选自 $R^{2.1.1.1}$ 的残基取代;

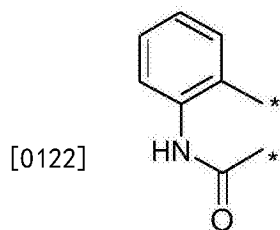
[0117] • C_{5-10} 杂芳基-, 其含有一个、两个、三个或四个独立选自S、S(O)、S(O)₂、O及N的杂原子, 其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1.1.1}$ 取代; 其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1.1.2}$ 取代;

[0118] • C_{5-10} 杂环基-, 其含有一个、两个、三个或四个独立选自S、S(O)、S(O)₂、O及N的杂原子, 且环为完全或部分饱和的, 其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1.1.1}$ 取代; 其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1.1.2}$ 取代; 且

[0119] $R^{2.1.1.1}$ 独立地选自卤素、HO-、O=、 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-O-、 C_{1-4} 卤烷基-、 C_{1-4} 卤烷基-O-及 C_{3-6} 环烷基-; 且

[0120] $R^{2.1.1.2}$ 独立地选自O=、 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 卤烷基-; C_{3-6} 环烷基-、 C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基-、H(O)C-、 C_{1-4} 烷基-(O)C-、四氢呋喃基甲基-及四氢吡喃基甲基;

[0121] 且 $R^{2.s}$ 与 R^4 一起表示基团 (r1),



(r1)

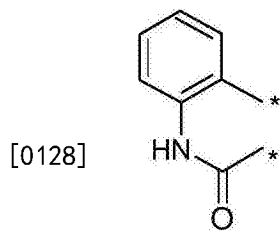
[0123] 其中N原子任选经 $R^{2.2}$ 取代, 其中

[0124] $R^{2.2}$ 独立地选自H-A- C_{1-6} 亚烷基-、 C_{3-8} 环烷基-、 C_{1-6} 烷基-A- C_{1-6} 亚烷基-、 C_{3-8} 环烷基-A- C_{1-6} 亚烷基-、 C_{1-6} 卤烷基-A- C_{1-6} 亚烷基-、 $R^{2.1.1}$ -A- C_{1-6} 亚烷基-、 C_{1-6} 烷基-S(O)₂-、 C_{1-6} 烷基-C(O)-及 $R^{2.1.1}$ -A-。

[0125] 尤其优选的上文式1化合物中, R^2 为 $R^{2.s}$ 且 $R^{2.s}$ 为苯基- $R^{2.3}$,

[0126] 其中苯环任选经一个或两个独立选自F及-CN的残基取代,

[0127] 且 $R^{2.s}$ 与 R^4 一起表示基团 (r1), 其中N原子任选经-CH₃取代,



(r1)。

[0129] 尤其优选的上文式1化合物中,

[0130] R^1 为H,

[0131] R^3 为H或F, 优选为F,

[0132] 且

[0133] R^2 为 $R^{2.s}$ 且 $R^{2.s}$ 为苯基- $R^{2.3}$,

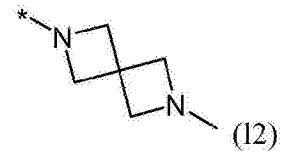
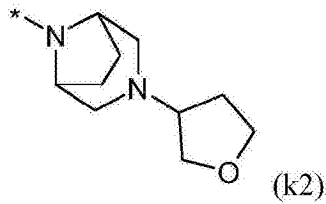
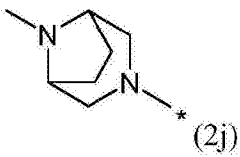
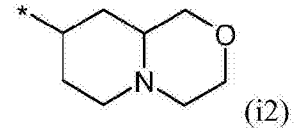
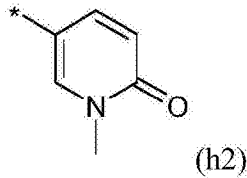
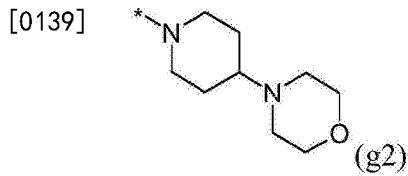
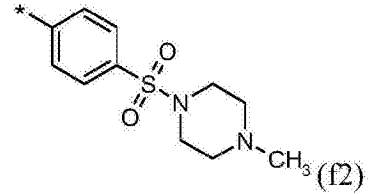
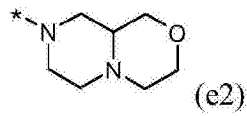
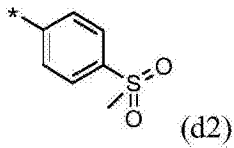
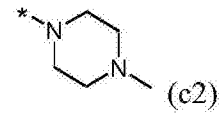
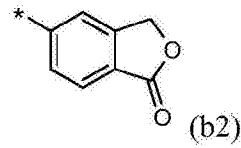
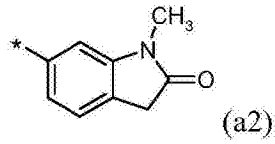
[0134] 其中苯环任选经一个或两个独立选自F及-CN的残基取代，

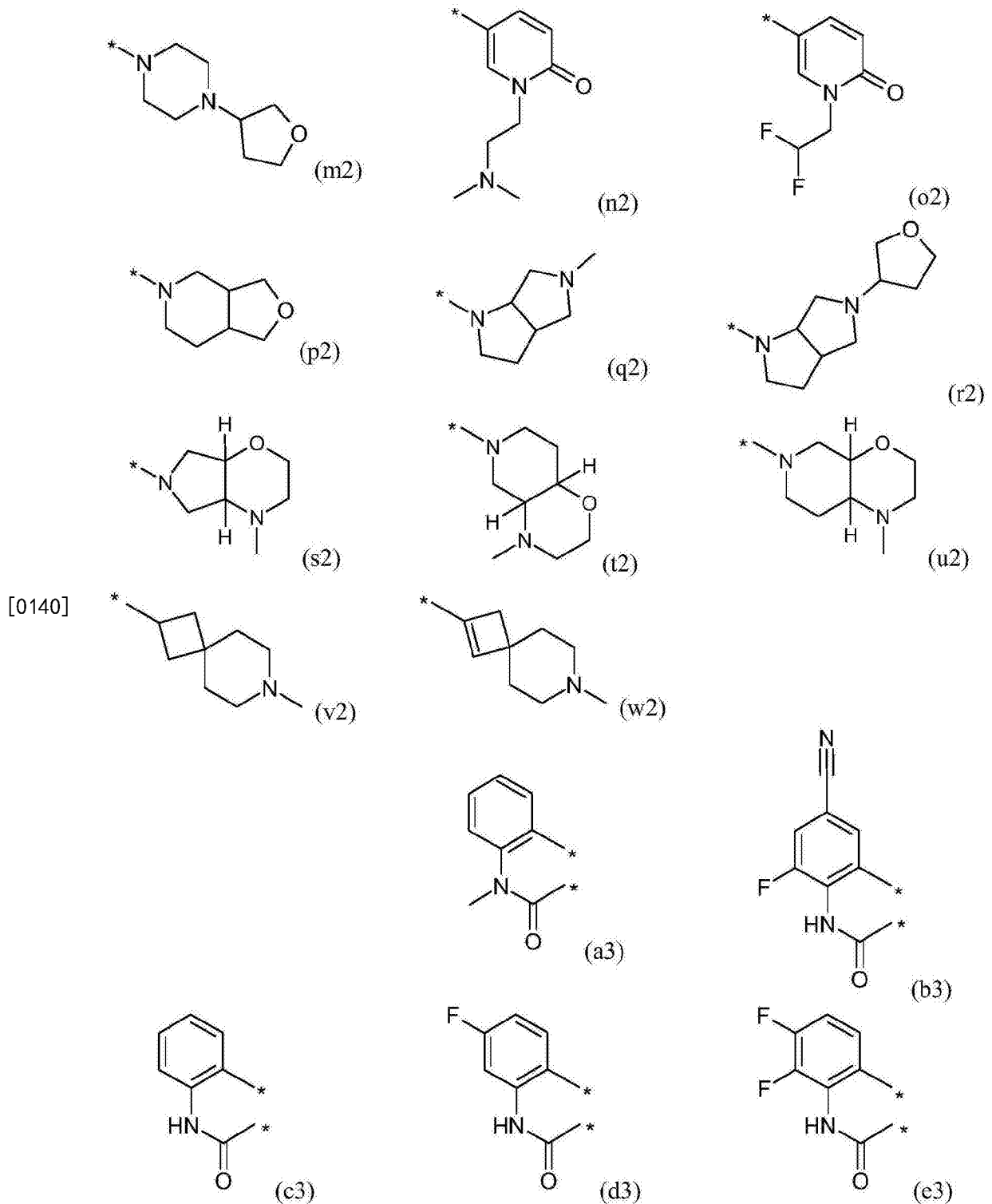
[0135] 且 $R^{2\cdot s}$ 与 R^4 一起表示基团(r1)，其中N原子任选经-CH₃取代。

[0136] 尤其优选的上文式1化合物中， $R^{2\cdot s}$ 与 R^4 一起表示基团(r1)，其任选在苯环的间位及对位经如上所述取代。

[0137] 优选的上文式1化合物中， R^2 为 $R^{2\cdot r}$ 且 $R^{2\cdot r}$ 选自取代基(a2)至(w2)，或

[0138] R^2 与 R^4 一起表示选自(a3)至(e3)的基团。





[0141] 尤其优选的 $R^{2,r}$ 为取代基(a2)或(c2)。

[0142] 尤其优选的 R^2 为经取代的苯基- $R^{2,3}$,其中 R^2 与 R^4 一起表示选自(a3)、(b3)、(c3)、(d3)及(e3)的基团。

[0143] 优选的上文式1化合物中, $R^{2,1}$ 为 $R^{2,1,a}$ 且 $R^{2,1,a}$ 选自H、卤素、NC-、O=、HO-、H-A-、H-A- C_{1-4} 亚烷基-、 $R^{2,1,1}$ -A-、 C_{1-4} 烷基-A-、 C_{3-6} 环烷基-A-、 C_{1-4} 卤烷基-A-、 $R^{2,1,1}$ - C_{1-4} 亚烷基-A-、 C_{1-4} 烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-、 C_{3-6} 环烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-、 C_{1-4} 卤烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-、 $R^{2,1,1}$ - C_{1-4} 亚烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-、 $R^{2,1,1}$ -A- C_{1-4} 亚烷基-、HO- C_{1-4} 亚烷基-A-、HO- C_{1-4} 亚烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-

基-、C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄亚烷基-A-及C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄亚烷基-A-C₁₋₄亚烷基-。

[0144] 优选的上文式1化合物中, R^{2.1.1}为R^{2.1.1.a}且R^{2.1.1.a}选自

[0145] • 芳基-, 其任选彼此独立地经一个、两个或三个独立选自R^{2.1.1.1}的残基取代;

[0146] • C₅₋₁₀杂芳基-, 其含有一个、两个、三个或四个独立选自S、S(O)、S(O)₂、O及N的杂原子, 其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个R^{2.1.1.1}取代; 其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个R^{2.1.1.2}取代,

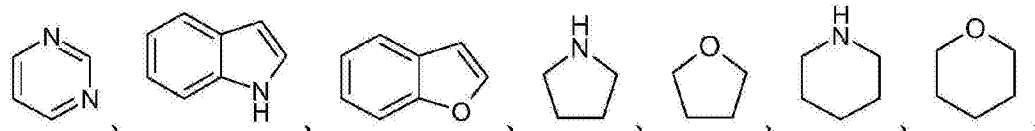
[0147] • 及

[0148] • C₅₋₁₀杂环基-, 其含有一个、两个、三个或四个独立选自S、S(O)、S(O)₂、O及N的杂原子且环为完全或部分饱和的, 其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个R^{2.1.1.1}取代; 其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个R^{2.1.1.2}取代; 且

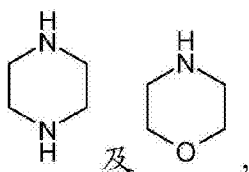
[0149] R^{2.1.1.1}独立地选自卤素、HO-、O=、C₁₋₄烷基-、C₁₋₄烷基-O-、C₁₋₄卤烷基-、C₁₋₄卤烷基-O-及C₃₋₆环烷基-; 且

[0150] R^{2.1.1.2}独立地选自O=、C₁₋₄烷基-、C₁₋₄卤烷基-; C₃₋₆环烷基-、C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基-、H(O)C-、C₁₋₄烷基-(O)C-、四氢呋喃基甲基-及四氢吡喃基甲基。

[0151] 优选的上文式1化合物中, R^{2.1.1}为R^{2.1.1.b}且R^{2.1.1.b}为苯基或选自



[0152]

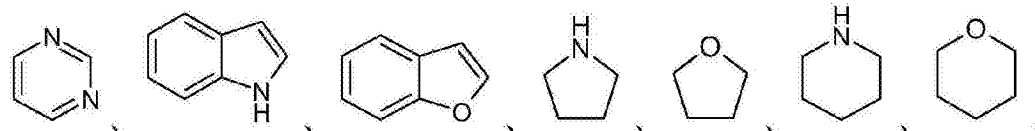


[0153] 其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个R^{2.1.1.1}取代, 其中环的可能可用的氮原子任选且彼此独立地经R^{2.1.1.2}取代; 且

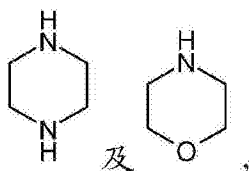
[0154] R^{2.1.1.1}独立地选自卤素、HO-、O=、C₁₋₄烷基-、C₁₋₄烷基-O-、C₁₋₄卤烷基-、C₁₋₄卤烷基-O-及C₃₋₆环烷基-; 且

[0155] R^{2.1.1.2}独立地选自O=、C₁₋₄烷基-、C₁₋₄卤烷基-; C₃₋₆环烷基-、C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基-、H(O)C-、C₁₋₄烷基-(O)C-、四氢呋喃基甲基-及四氢吡喃基甲基。

[0156] 优选的上文式1化合物中, R^{2.1.1}为R^{2.1.1.c}且R^{2.1.1.c}为苯基或选自



[0157]



[0158] 其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个R^{2.1.1.1}取代, 其中环的可能可用的氮原子任选且彼此独立地经R^{2.1.1.2}取代; 且

[0159] R^{2.1.1.1}独立地选自F、Cl、Me、MeO-及环丙基-; 且

- [0160] $R^{2.1.1.2}$ 独立地选自Me、四氢呋喃基甲基-及四氢吡喃基甲基-。
- [0161] 优选的上文式1化合物中, $R^{2.1.2}$ 为 $R^{2.1.2.a}$ 且 $R^{2.1.2.a}$ 选自H、NC-、 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 卤烷基-、 C_{3-6} 环烷基-、HO- C_{1-4} 亚烷基-及(C_{1-4} 烷基)-O- C_{1-4} 亚烷基-;
- [0162] 优选的上文式1化合物中, $R^{2.1.2}$ 为 $R^{2.1.2.b}$ 且 $R^{2.1.2.b}$ 选自H、 C_{1-4} 烷基-及 C_{3-6} 环烷基-;
- [0163] 优选的上文式1化合物中, $R^{2.2}$ 为 $R^{2.2.a}$ 且 $R^{2.2.a}$ 独立地选自H-A- C_{1-4} 亚烷基-、 C_{3-6} 环烷基-、 C_{1-4} 烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-、 C_{3-6} 环烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-、 C_{1-4} 卤烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-、 $R^{2.1.1}$ -A- C_{1-4} 亚烷基-、 C_{1-4} 烷基-S(O)₂-及 C_{1-4} 烷基-C(O)-、 $R^{2.1.1}$ -A-;
- [0164] 优选的上文式1化合物中, $R^{2.2}$ 为 $R^{2.2.b}$ 且 $R^{2.2.b}$ 与 R^4 一起选自-C(O)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C($R^{2.1.2}$)=C($R^{2.1.2}$)-及- C_{1-4} 亚烷基-;
- [0165] 优选的上文式1化合物中, $R^{2.3}$ 与 R^4 一起形成基团 $R^{2.3.a}$ 且 $R^{2.3.a}$ 选自-O-、-S-、-N($R^{2.3.1}$)-、-C(O)N($R^{2.3.1}$)-、-N($R^{2.3.1}$)C(O)-、-S(O)₂N($R^{2.3.1}$)-、-N($R^{2.3.1}$)S(O)₂-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C($R^{2.3.2}$)=C($R^{2.3.2}$)-、-C=N-、-N=C-、-C($R^{2.3.2}$)₂O-、-O-C($R^{2.3.2}$)₂-、-C($R^{2.3.2}$)₂N($R^{2.3.1}$)-、-N($R^{2.3.1}$)C($R^{2.3.2}$)₂-及- C_{1-4} 亚烷基-;且
- [0166] $R^{2.3.1}$ 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 卤烷基-、 C_{3-6} 环烷基-、HO- C_{1-4} 亚烷基-、(C_{1-4} 烷基)-O- C_{1-4} 亚烷基-、 H_2N - C_{1-4} 亚烷基-、(C_{1-4} 烷基)HN- C_{1-4} 亚烷基- 及 (C_{1-4} 烷基)₂N- C_{1-4} 亚烷基-;
- [0167] $R^{2.3.2}$ 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 卤烷基-、 C_{3-6} 环烷基-、HO- C_{1-4} 亚烷基-、(C_{1-4} 烷基)-O- C_{1-4} 亚烷基-、 H_2N - C_{1-4} 亚烷基-、(C_{1-4} 烷基)HN- C_{1-4} 亚烷基- 及 (C_{1-4} 烷基)₂N- C_{1-4} 亚烷基-。
- [0168] 优选的上文式1化合物中, $R^{2.4}$ 与 R^4 一起形成基团 $R^{2.4.a}$ 且 $R^{2.4.a}$ 选自 -N($R^{2.4.1}$)-、-C(O)N($R^{2.4.1}$)-、-N($R^{2.4.1}$)C(O)-、-S(O)₂N($R^{2.4.1}$)-、-N($R^{2.4.1}$)S(O)₂-、-C(O)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C($R^{2.4.2}$)=C($R^{2.4.2}$)-、-C=N-、-N=C-、-C($R^{2.4.2}$)₂N($R^{2.4.1}$)-、-N($R^{2.4.1}$)C($R^{2.4.2}$)₂-及- C_{1-4} 亚烷基-;且
- [0169] $R^{2.4.1}$ 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 卤烷基-、 C_{3-6} 环烷基-、HO- C_{1-4} 亚烷基-、(C_{1-4} 烷基)-O- C_{1-4} 亚烷基-、 H_2N - C_{1-4} 亚烷基-、(C_{1-4} 烷基)HN- C_{1-4} 亚烷基- 及 (C_{1-4} 烷基)₂N- C_{1-4} 亚烷基-;
- [0170] $R^{2.4.2}$ 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 卤烷基-、 C_{3-6} 环烷基-、HO- C_{1-4} 亚烷基-、(C_{1-4} 烷基)-O- C_{1-4} 亚烷基-、 H_2N - C_{1-4} 亚烷基-、(C_{1-4} 烷基)HN- C_{1-4} 亚烷基-、(C_{1-4} 烷基)₂N- C_{1-4} 亚烷基-。
- [0171] 优选的上文式1化合物中, $R^{2.5}$ 与 R^4 一起形成基团 $R^{2.5.a}$ 且 $R^{2.5.a}$ 选自 -C($R^{2.5.1}$)=、=C($R^{2.5.1}$)-及-N=;且
- [0172] $R^{2.5.1}$ 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 卤烷基-、 C_{3-6} 环烷基-、HO- C_{1-4} 亚烷基-、(C_{1-4} 烷基)-O- C_{1-4} 亚烷基-、 H_2N - C_{1-4} 亚烷基-、(C_{1-4} 烷基)HN- C_{1-4} 亚烷基- 及 (C_{1-4} 烷基)₂N- C_{1-4} 亚烷基-。
- [0173] 优选的上文式1化合物中, R^2 为 $R^{2.m}$ 且 $R^{2.m}$ 及 R^4 与苯环的两个相邻碳原子一起形成含有一个、两个或三个独立选自S、S(O)、S(O)₂、O及N的杂原子的5或6元芳基或杂芳基,其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1}$ 取代,其中环的可能可用的氮原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.2}$ 取代;且

[0174] $R^{2.1}$ 为 $R^{2.1.a}$ 且 $R^{2.1.a}$ 选自H、卤素、NC-、O=、HO-、H-A-、H-A-C₁₋₄亚烷基-、 $R^{2.1.1}$ -A-、C₁₋₄烷基-A-、C₃₋₆环烷基-A-、C₁₋₄卤烷基-A-、 $R^{2.1.1}$ -C₁₋₄亚烷基-A-、C₁₋₄烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、C₃₋₆环烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、C₁₋₄卤烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、 $R^{2.1.1}$ -C₁₋₄亚烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、 $R^{2.1.1}$ -A-C₁₋₄亚烷基-、HO-C₁₋₄亚烷基-A-、HO-C₁₋₄亚烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄亚烷基-A-及C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄亚烷基-A-C₁₋₄亚烷基-；且

[0175] $R^{2.1.1}$ 为 $R^{2.1.1.a}$ 且 $R^{2.1.1.a}$ 选自

[0176] • 芳基-，其任选彼此独立地经一个、两个或三个独立选自 $R^{2.1.1.1}$ 的残基取代；

[0177] • C₅₋₁₀杂芳基-，其含有一个、两个、三个或四个独立选自S、S(O)、S(O)₂、O及N的杂原子，其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1.1.1}$ 取代；其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1.1.2}$ 取代；

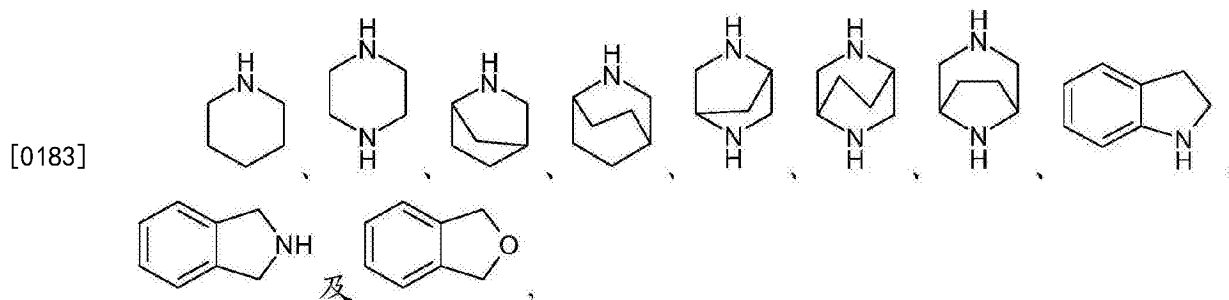
[0178] • C₅₋₁₀杂环基-，其含有一个、两个、三个或四个独立选自S、S(O)、S(O)₂、O及N的杂原子且环为完全或部分饱和的，其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1.1.1}$ 取代；其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1.1.2}$ 取代；且

[0179] $R^{2.1.1.1}$ 独立地选自卤素、HO-、O=、C₁₋₄烷基-、C₁₋₄烷基-O-、C₁₋₄卤烷基-、C₁₋₄卤烷基-O-及C₃₋₆环烷基-；且

[0180] $R^{2.1.1.2}$ 独立地选自O=、C₁₋₄烷基-、C₁₋₄卤烷基-、C₃₋₆环烷基-、C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基-、H(O)C-、C₁₋₄烷基-(O)C-、四氢呋喃基甲基-及四氢吡喃基甲基；且

[0181] $R^{2.2}$ 为 $R^{2.2.a}$ 且 $R^{2.2.a}$ 独立地选自H-A-C₁₋₄亚烷基-、C₃₋₆环烷基-、C₁₋₄烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、C₃₋₆环烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、C₁₋₄卤烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、 $R^{2.1.1}$ -A-C₁₋₄亚烷基-、C₁₋₄烷基-S(O)₂-及C₁₋₄烷基-C(O)-、 $R^{2.1.1}$ -A-。

[0182] 优选的上文式1化合物中， R^2 为 $R^{2.n}$ 且 $R^{2.n}$ 选自芳基-、吡啶、噁吩及呋喃；其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个、三个或四个 $R^{2.1}$ 取代；其中环的可能可用的氮原子任选且彼此独立地经 $R^{2.2}$ 取代；其中环的碳原子任选经一个 $R^{2.3}$ 取代；环的氮原子任选经一个 $R^{2.4}$ 取代；或 $R^{2.n}$ 选自



[0184] 其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个、三个或四个 $R^{2.1}$ 取代；其中环的可能可用的氮原子任选且彼此独立地经 $R^{2.2}$ 取代；其中环的碳原子任选经一个 $R^{2.3}$ 或一个 $R^{2.5}$ 取代；环的氮原子任选经一个 $R^{2.4}$ 取代；且

[0185] $R^{2.1}$ 为 $R^{2.1.a}$ 且 $R^{2.1.a}$ 选自H、卤素、NC-、O=、HO-、H-A-、H-A-C₁₋₄亚烷基-、 $R^{2.1.1}$ -A-、C₁₋₄烷基-A-、C₃₋₆环烷基-A-、C₁₋₄卤烷基-A-、 $R^{2.1.1}$ -C₁₋₄亚烷基-A-、C₁₋₄烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、C₃₋₆环烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、C₁₋₄卤烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、 $R^{2.1.1}$ -C₁₋₄亚烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、 $R^{2.1.1}$ -A-C₁₋₄亚烷基-、HO-C₁₋₄亚烷基-A-、HO-C₁₋₄亚烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄亚烷基-A-及C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄亚烷基-A-C₁₋₄亚烷基-；且

[0186] $R^{2.1.1}$ 为 $R^{2.1.1.a}$ 且 $R^{2.1.1.a}$ 选自

[0187] • 芳基-, 其任选彼此独立地经一个、两个或三个独立选自 $R^{2.1.1.1}$ 的残基取代;

[0188] • C_{5-10} 杂芳基-, 其含有一个、两个、三个或四个独立选自S、S(O)、S(O)₂、O及N的杂原子, 其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1.1.1}$ 取代; 其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1.1.2}$ 取代; 及

[0189] • C_{5-10} 杂环基-, 其含有一个、两个、三个或四个独立选自S、S(O)、S(O)₂、O及N的杂原子且环为完全或部分饱和的, 其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1.1.1}$ 取代; 其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1.1.2}$ 取代; 且

[0190] $R^{2.1.1.1}$ 独立地选自卤素、HO-、O=、 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-O-、 C_{1-4} 卤烷基-、 C_{1-4} 卤烷基-O-及 C_{3-6} 环烷基-; 且

[0191] $R^{2.1.1.2}$ 独立地选自O=、 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 卤烷基-; C_{3-6} 环烷基-、 C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基-、H(O)C-、 C_{1-4} 烷基-(O)C-、四氢呋喃基甲基-及四氢吡喃基甲基; 且

[0192] $R^{2.2}$ 为 $R^{2.2.a}$ 且 $R^{2.2.a}$ 独立地选自H-A- C_{1-4} 亚烷基-、 C_{3-6} 环烷基-、 C_{1-4} 烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-、 C_{3-6} 环烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-、 C_{1-4} 卤烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-、 $R^{2.1.1}$ -A- C_{1-4} 亚烷基-、 C_{1-4} 烷基-S(O)₂-及 C_{1-4} 烷基-C(O)-、 $R^{2.1.1}$ -A-; 且

[0193] $R^{2.3}$ 与 R^4 一起形成基团 $R^{2.3.a}$ 且 $R^{2.3.a}$ 选自-O-、-S-、-N($R^{2.3.1}$)-、-C(O)N($R^{2.3.1}$)-、-N($R^{2.3.1}$)C(O)-、-S(O)₂N($R^{2.3.1}$)-、-N($R^{2.3.1}$)S(O)₂-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C($R^{2.3.2}$)=C($R^{2.3.2}$)-、-C=N-、-N=C-、-C($R^{2.3.2}$)₂-O-、-O-C($R^{2.3.2}$)₂-、-C($R^{2.3.2}$)₂N($R^{2.3.1}$)-、-N($R^{2.3.1}$)C($R^{2.3.2}$)₂-及 C_{1-4} 亚烷基-; 且

[0194] $R^{2.3.1}$ 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 卤烷基-、 C_{3-6} 环烷基-、HO- C_{1-4} 亚烷基-、(C_{1-4} 烷基)-O- C_{1-4} 亚烷基-、 H_2N - C_{1-4} 亚烷基-、(C_{1-4} 烷基)HN- C_{1-4} 亚烷基- 及 (C_{1-4} 烷基)₂N- C_{1-4} 亚烷基-;

[0195] $R^{2.3.2}$ 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 卤烷基-、 C_{3-6} 环烷基-、HO- C_{1-4} 亚烷基-、(C_{1-4} 烷基)-O- C_{1-4} 亚烷基-、 H_2N - C_{1-4} 亚烷基-、(C_{1-4} 烷基)HN- C_{1-4} 亚烷基- 及 (C_{1-4} 烷基)₂N- C_{1-4} 亚烷基-; 且

[0196] $R^{2.4}$ 与 R^4 一起形成基团 $R^{2.4.a}$ 且 $R^{2.4.a}$ 选自-N($R^{2.4.1}$)-、-C(O)N($R^{2.4.1}$)-、-N($R^{2.4.1}$)C(O)-、-S(O)₂N($R^{2.4.1}$)-、-N($R^{2.4.1}$)S(O)₂-、-C(O)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C($R^{2.4.2}$)=C($R^{2.4.2}$)-、-C=N-、-N=C-、-C($R^{2.4.2}$)₂N($R^{2.4.1}$)-、-N($R^{2.4.1}$)C($R^{2.4.2}$)₂-及 C_{1-4} 亚烷基-; 且

[0197] $R^{2.4.1}$ 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 卤烷基-、 C_{3-6} 环烷基-、HO- C_{1-4} 亚烷基-、(C_{1-4} 烷基)-O- C_{1-4} 亚烷基-、 H_2N - C_{1-4} 亚烷基-、(C_{1-4} 烷基)HN- C_{1-4} 亚烷基- 及 (C_{1-4} 烷基)₂N- C_{1-4} 亚烷基-;

[0198] $R^{2.4.2}$ 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 卤烷基-、 C_{3-6} 环烷基-、HO- C_{1-4} 亚烷基-、(C_{1-4} 烷基)-O- C_{1-4} 亚烷基-、 H_2N - C_{1-4} 亚烷基-、(C_{1-4} 烷基)HN- C_{1-4} 亚烷基- 及 (C_{1-4} 烷基)₂N- C_{1-4} 亚烷基-; 且

[0199] $R^{2.5}$ 与 R^4 一起形成基团 $R^{2.5.a}$ 且 $R^{2.5.a}$ 选自-C($R^{2.5.1}$)=、=C($R^{2.5.1}$)-及-N=; 且

[0200] $R^{2.5.1}$ 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 卤烷基-、 C_{3-6} 环烷基-、HO- C_{1-4} 亚烷基-、(C_{1-4} 烷基)-O- C_{1-4} 亚烷基-、 H_2N - C_{1-4} 亚烷基-、(C_{1-4} 烷基)HN- C_{1-4} 亚烷基- 及 (C_{1-4} 烷基)₂N- C_{1-4} 亚烷基-。

[0201] 优选的上文式1化合物中,

- [0202] R^1 为 $R^{1.b}$ 且 $R^{1.b}$ 为H;或两个 R^1 一起形成 $-CH_2-$;
- [0203] R^2 选自
- [0204] • $R^{2.1}$;
- [0205] • 苯基-;其任选经一个或两个独立选自 $R^{2.1}$ 的残基取代;任选经一个 $R^{2.3}$ 取代;
- [0206] • C_5 杂芳基-;其含有独立选自S、O及N的两者或三者,其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个 $R^{2.1}$ 取代;其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个 $R^{2.2}$ 取代;
- [0207] • 含有一个或两个氮原子的单环 C_6 杂环基,其中环为完全或部分饱和的,其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个 $R^{2.1}$ 取代;其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个 $R^{2.2}$ 取代;及
- [0208] • 双环 C_9 或 10 杂环基-;其含有一个、两个、三个或四个独立选自S(O)₂、O及N的杂原子,其中环为完全或部分饱和的,其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1}$ 取代;其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个 $R^{2.2}$ 取代;
- [0209] $R^{2.1}$ 独立地选自卤素、NC-、O=、H-A-、H-A- C_{1-4} 亚烷基-、 $R^{2.1.1}$ -A-、 C_{1-4} 烷基-A-、 C_{3-6} 环烷基-A-、 $R^{2.1.1}$ - C_{1-4} 亚烷基-A-、 C_{1-4} 烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-及 HO- C_{1-4} 亚烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-;
- [0210] $R^{2.1.1}$ 独立地选自
- [0211] • 苯基-;及
- [0212] • C_{5} 或 6 杂环基-;其含有一个或两个独立选自O及N的杂原子,其中环为完全或部分饱和的,其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个 C_{1-4} 烷基-取代;
- [0213] $R^{2.2}$ 独立地选自H-A- C_{1-4} 亚烷基-、 C_{3-6} 环烷基-、 C_{1-4} 烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-、 $R^{2.1.1}$ -A- C_{1-4} 亚烷基-及 C_{1-4} 烷基-C(O)-;
- [0214] $R^{2.3}$ 与 R^4 一起选自-N($R^{2.3.1}$)-、-C(O)N($R^{2.3.2}$)-及-N($R^{2.3.1}$)C(O)-的基团;
- [0215] $R^{2.3.1}$ 独立地选自H及 H_3C- ;
- [0216] R^3 为H或F;
- [0217] R^4 为 $R^{4.b}$ 且 $R^{4.b}$ 为F;
- [0218] A为键或独立地选自-O-、-C(O)N(R^5)-、-N(R^5)C(O)-、-S(O)₂N(R^5)-、-N(R^5)S(O)₂-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-S(O)₂-及-N=(O)(R^5)S-;
- [0219] R^5 独立地选自H及 C_{1-4} 烷基-;
- [0220] 或其盐。
- [0221] 优选的上文式1化合物中, R^2 选自:
- [0222] 表1: R^2 -本发明的实施方式(Ex),关于 R^2 、 $R^{2.1}$ 、 $R^{2.1.1}$ 、 $R^{2.2}$ 、 $R^{2.3}$ 、 $R^{2.4}$ 及 $R^{2.5}$ (若存在):
- [0223]

E#	R^2	$R^{2.1}$	$R^{2.1.1}$	$R^{2.2}$	$R^{2.3-5}$
1	$R^{2.a}$	$R^{2.1}$	$R^{2.1.1.a}$		-
2	$R^{2.a}$	$R^{2.1}$	$R^{2.1.1.b}$		-
3	$R^{2.a}$	$R^{2.1}$	$R^{2.1.1.c}$		-
4	$R^{2.b}$	$R^{2.1.a}$	$R^{2.1.1.a}$		-
5	$R^{2.b}$	$R^{2.1.a}$	$R^{2.1.1.b}$		-
6	$R^{2.b}$	$R^{2.1.a}$	$R^{2.1.1.c}$		-
7	$R^{2.c}$	$R^{2.1.a}$	$R^{2.1.1.a}$	-	-

8	R ^{2.c}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.b}	—	—
9	R ^{2.c}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.c}	—	—
10	R ^{2.c}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.c}	—	R ^{2.3.a}
11	R ^{2.c}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.c}	—	R ^{2.4.a}
12	R ^{2.c}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.c}	—	R ^{2.5.a}
13	R ^{2.d}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.a}	—	—
14	R ^{2.d}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.b}	—	—
15	R ^{2.d}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.c}	—	—
16	R ^{2.d}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.c}	—	R ^{2.3.a}
17	R ^{2.d}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.c}	—	R ^{2.4.a}
18	R ^{2.d}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.c}	—	R ^{2.5.a}
19	R ^{2.e}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.a}	R ^{2.2.a}	—

[0224]

E#	R ²	R ^{2.1}	R ^{2.1.1}	R ^{2.2}	R ^{2.3-5}
20	R ^{2.e}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.b}	R ^{2.2.a}	—
21	R ^{2.e}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.c}	R ^{2.2.a}	—
22	R ^{2.f}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.a}	R ^{2.2.a}	—
23	R ^{2.f}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.b}	R ^{2.2.a}	—
24	R ^{2.f}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.c}	R ^{2.2.a}	—
25	R ^{2.g}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.a}	R ^{2.2.a}	—
26	R ^{2.g}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.b}	R ^{2.2.a}	—
27	R ^{2.g}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.c}	R ^{2.2.a}	—
28	R ^{2.h}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.a}	R ^{2.2.a}	—
29	R ^{2.h}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.b}	R ^{2.2.a}	—
30	R ^{2.h}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.c}	R ^{2.2.a}	—
31	R ^{2.e}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.c}	—	R ^{2.3.a}
32	R ^{2.e}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.c}	—	R ^{2.4.a}
33	R ^{2.e}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.c}	—	R ^{2.5.a}
34	R ^{2.g}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.c}	—	R ^{2.3.a}
35	R ^{2.g}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.c}	—	R ^{2.4.a}
36	R ^{2.g}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.c}	—	R ^{2.5.a}
37	R ^{2.h}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.c}	—	R ^{2.3.a}
38	R ^{2.h}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.c}	—	R ^{2.4.a}
39	R ^{2.h}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.c}	—	R ^{2.5.a}
40	R ^{2.i}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.a}	R ^{2.2.a}	—
41	R ^{2.i}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.b}	R ^{2.2.a}	—
42	R ^{2.i}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.c}	R ^{2.2.a}	—
43	R ^{2.j}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.a}	R ^{2.2.a}	—
44	R ^{2.j}	R ^{2.1.a}	R ^{2.1.1.b}	R ^{2.2.a}	—

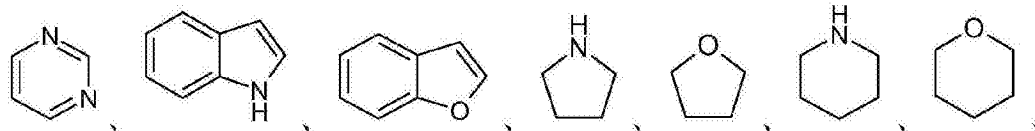
45	$R^{2.j}$	$R^{2.1.a}$	$R^{2.1.1.c}$	$R^{2.2.a}$	—
46	$R^{2.k}$	$R^{2.1.a}$	$R^{2.1.1.a}$	$R^{2.2.a}$	—
47	$R^{2.k}$	$R^{2.1.a}$	$R^{2.1.1.b}$	$R^{2.2.a}$	—
48	$R^{2.k}$	$R^{2.1.a}$	$R^{2.1.1.c}$	$R^{2.2.a}$	—
49	$R^{2.1}$	$R^{2.1.a}$	$R^{2.1.1.a}$	$R^{2.2.a}$	—
50	$R^{2.1}$	$R^{2.1.a}$	$R^{2.1.1.b}$	$R^{2.2.a}$	—
51	$R^{2.1}$	$R^{2.1.a}$	$R^{2.1.1.c}$	$R^{2.2.a}$	—

[0225] 为更好地理解“表1:R²-本发明实施方式”的实施例(E#) 21,亦可读作基团R²,其中

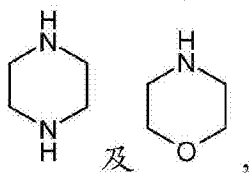
[0226] R²为R^{2.e}且R^{2.e}为含有一个、两个、三个或四个独立选自S、S(O)、S(O)₂、O及N的杂原子的C₅或6杂芳基-,其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个R^{2.1}取代;其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个R^{2.2}取代;且

[0227] R^{2.1}为R^{2.1.a}且R^{2.1.a}选自H、卤素、NC-、O=、HO-、H-A-、H-A-C₁₋₄亚烷基-、R^{2.1.1}-A-、C₁₋₄烷基-A-、C₃₋₆环烷基-A-、C₁₋₄卤烷基-A-、R^{2.1.1}-C₁₋₄亚烷基-A-、C₁₋₄烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、C₃₋₆环烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、C₁₋₄卤烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、R^{2.1.1}-C₁₋₄亚烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、R^{2.1.1}-A-C₁₋₄亚烷基-、HO-C₁₋₄亚烷基-A-、HO-C₁₋₄亚烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄亚烷基-A-及C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄亚烷基-A-C₁₋₄亚烷基-;且

[0228] R^{2.1.1}为R^{2.1.1.c}且R^{2.1.1.c}为苯基或选自



[0229]



[0230] 其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个R^{2.1.1.1}取代,其中环的可能可用的氮原子任选且彼此独立地经R^{2.1.1.2}取代;且

[0231] R^{2.1.1.1}独立地选自F、Cl、Me、MeO-及环丙基-;且

[0232] R^{2.1.1.2}独立地选自Me、四氢呋喃基甲基-及四氢吡喃基甲基-;且

[0233] R^{2.2}为R^{2.2.a}且R^{2.2.a}独立地选自H-A-C₁₋₄亚烷基-、C₃₋₆环烷基-、C₁₋₄烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、C₃₋₆环烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、C₁₋₄卤烷基-A-C₁₋₄亚烷基-、R^{2.1.1}-A-C₁₋₄亚烷基-、C₁₋₄烷基-S(O)₂-、C₁₋₄烷基-C(O)-、R^{2.1.1}-A-。

[0234] 优选的上文式1化合物中,R³为R^{3.a}且R^{3.a}为H。

[0235] 优选的上文式1化合物中,R³为R^{3.b}且R^{3.b}为F。

[0236] 优选的上文式1化合物中,R⁴为R^{4.a}且R^{4.a}选自F、Cl、苯基-H₂C-O-、HO-、C₁₋₄烷基-、C₁₋₄卤烷基-、C₃₋₆环烷基-、C₁₋₄烷基-O-及C₁₋₄卤烷基-O-。

[0237] 优选的上文式1化合物中,R⁴为R^{4.b}且R^{4.b}为F;优选为邻位。

[0238] 优选的上文式1化合物中,A为A^a且A^a为键或独立地选自-O-、-C(O)N(R⁵)-、-N(R⁵)C(O)-、-S(O)₂N(R⁵)-、-N(R⁵)S(O)₂-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-S(O)₂-、-(R⁵)(O)S=N-、-(R⁵N=)(O)S-及-N=(O)(R⁵)S-且R⁵为R^{5.a}且R^{5.a}独立地选自H、C₁₋₄烷基-及NC-。

[0239] 优选为式1化合物,其中

[0240] R^1 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基-、卤素、HO-、 C_{1-4} 烷基-O-、 H_2N- 、 C_{1-6} 烷基-HN-、(C_{1-6} 烷基) $_2N-$ 及 C_{1-6} 烷基-C(O)HN-;

[0241] 或两个 R^1 一起形成 C_{1-4} 亚烷基;

[0242] R^2 选自“表1: R^2 -本发明实施方式”的实施例;优选为实施例(E#)7-51,优选选自7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18或19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51的基团之一;

[0243] R^3 为H或F;

[0244] R^4 独立地选自F、Cl、苯基- H_2C-O- 、HO-、 C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 卤烷基-、 C_{3-8} 环烷基-、 C_{1-6} 烷基-O-、 C_{1-6} 卤烷基-O-、 C_{1-6} 烷基-HN-、(C_{1-6} 烷基) $_2$ -HN-、 C_{1-6} 烷基-HN- C_{1-4} 亚烷基-及(C_{1-6} 烷基) $_2$ -HN- C_{1-4} 亚烷基-;

[0245] A为键或独立地选自-O-、-S-、-N(R^5)-、-C(O)N(R^5)-、-N(R^5)C(O)-、-S(O) $_2$ N(R^5)-、-N(R^5)S(O) $_2$ -、-S(O)(=NR 5)-N(R^5)-、-N(R^5)(NR 5 =)、S(O)-、-S(=NR 5) $_2$ -N(R^5)-、-N(R^5)(NR 5 =) $_2$ S-、-C(R^5)=C(R^5)-、-C \equiv C-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-S(O)-、S(O) $_2$ -、-S(=NR 5)-、-S(O)(=NR 5)-、-S(=NR 5) $_2$ -、-(R^5)(O)S=N-、-(R^5 N=)(O)S-及-N=(O)(R^5)S-;

[0246] R^5 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基-及NC-;

[0247] 或其盐。

[0248] 优选为式1化合物,其中

[0249] R^1 为 $R^{1\cdot a}$ 且 $R^{1\cdot a}$ 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基-、F及HO-;

[0250] 或两个 R^1 一起形成 C_{1-4} 亚烷基;

[0251] R^2 选自“表1: R^2 -本发明实施方式”的实施例;优选为实施例(E#)7-51,优选选自7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18或19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51的基团之一;

[0252] R^3 为H或F;

[0253] R^4 为 $R^{4\cdot a}$ 且 $R^{4\cdot a}$ 为F、Cl、苯基- H_2C-O- 、HO-、 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 卤烷基-、 C_{3-6} 环烷基-、 C_{1-4} 烷基-O-及 C_{1-4} 卤烷基-O-;

[0254] A为键或独立地选自-O-、-S-、-N(R^5)-、-C(O)N(R^5)-、-N(R^5)C(O)-、-S(O) $_2$ N(R^5)-、-N(R^5)S(O) $_2$ -、-S(O)(=NR 5)-N(R^5)-、-N(R^5)(NR 5 =)S(O)-、-S(=NR 5) $_2$ -N(R^5)-、-N(R^5)(NR 5 =) $_2$ S-、-C(R^5)=C(R^5)-、-C \equiv C-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-S(O)-、S(O) $_2$ -、-S(=NR 5)-、-S(O)(=NR 5)-、-S(=NR 5) $_2$ -、-(R^5)(O)S=N-、-(R^5 N=)(O)S-及-N=(O)(R^5)S-;

[0255] R^5 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基-及NC-;

[0256] 或其盐。

[0257] 优选为式1化合物,其中

[0258] R^1 为 $R^{1\cdot a}$ 且 $R^{1\cdot a}$ 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基-、F及HO-;

[0259] 或两个 R^1 一起形成 C_{1-4} 亚烷基;

[0260] R^2 选自“表1: R^2 -本发明实施方式”的实施例;优选为实施例(E#)7-51,优选选自13、14、15、16、17、18或25、26、27、28、29、30、34、35、36、37、38、39或43、44、45、46、47及48的基团之一;

[0261] R^3 为H或F;

- [0262] R^4 为 $R^{4\cdot a}$ 且 $R^{4\cdot a}$ 选自F、Cl、苯基-H₂C-O-、HO-、C₁₋₄烷基-、C₁₋₄卤烷基-、C₃₋₆环烷基-、C₁₋₄烷基-O-及C₁₋₄卤烷基-O-;
- [0263] A为 A^a 且 A^a 为键或独立地选自-O-、-C(O)N(R⁵)-、-N(R⁵)C(O)-、-S(O)₂N(R⁵)-、-N(R⁵)S(O)₂-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、S(O)₂-、-(R⁵)O=S=N-、-(R⁵N=)O-S-及-N=(O)(R⁵)S-;
- [0264] R^5 为 $R^{5\cdot a}$ 且 $R^{5\cdot a}$ 独立地选自H、C₁₋₄烷基-及NC-;
- [0265] 或其盐。
- [0266] 优选为式1化合物,其中
- [0267] R^1 为 $R^{1\cdot b}$ 且 $R^{1\cdot b}$ 为H;或两个 R^1 一起形成-CH₂-;
- [0268] R^2 选自“表1: R^2 -本发明实施方式”的实施例;优选为实施例(E#)7-51,优选选自13、14、15、16、17、18或25、26、27、28、29、30、34、35、36、37、38、39或43、44、45、46、47及48的基团之一;
- [0269] R^3 为H或F;
- [0270] R^4 为 $R^{4\cdot b}$ 且 $R^{4\cdot b}$ 为F;
- [0271] A为 A^a 且 A^a 为键或独立地选自-O-、-C(O)N(R⁵)-、-N(R⁵)C(O)-、-S(O)₂N(R⁵)-、-N(R⁵)S(O)₂-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、S(O)₂-、-(R⁵)O=S=N-、-(R⁵N=)O-S-及-N=(O)(R⁵)S-;
- [0272] R^5 为 $R^{5\cdot a}$ 且 $R^{5\cdot a}$ 独立地选自H、C₁₋₄烷基-及NC-;
- [0273] 或其盐。
- [0274] 优选为式1化合物,其中
- [0275] R^1 为 $R^{1\cdot b}$ 且 $R^{1\cdot b}$ 为H;或两个 R^1 一起形成-CH₂-;
- [0276] R^2 选自“表1: R^2 -本发明实施方式”的实施例;优选为实施例(E#)7-51,优选选自13、14、15、16、17、18或25、26、27、28、29、30、34、35、36、37、38、39或43、44、45、46、47及48的基团之一;
- [0277] R^3 为H或F;
- [0278] R^4 为 $R^{4\cdot b}$ 且 $R^{4\cdot b}$ 为F;
- [0279] A为 A^a 且 A^a 为键或独立地选自-O-、-C(O)N(R⁵)-、-N(R⁵)C(O)-、-S(O)₂N(R⁵)-、-N(R⁵)S(O)₂-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、S(O)₂-、-(R⁵)O=S=N-、-(R⁵N=)O-S-及-N=(O)(R⁵)S-;
- [0280] R^5 为 $R^{5\cdot a}$ 且 $R^{5\cdot a}$ 独立地选自H、C₁₋₄烷基-及NC-;
- [0281] 或其盐。
- [0282] 优选为式1化合物,其中
- [0283] R^1 为 $R^{1\cdot b}$ 且 $R^{1\cdot b}$ 为H;或两个 R^1 一起形成-CH₂-;
- [0284] R^2 选自
- [0285] • $R^{2\cdot 1}$;
- [0286] • 苯基-;其任选经一个或两个独立选自 $R^{2\cdot 1}$ 的残基取代;任选经一个 $R^{2\cdot 3}$ 取代;
- [0287] • C₅杂芳基-;其含有独立选自S、O及N的两者或三者,其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个 $R^{2\cdot 1}$ 取代;其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个 $R^{2\cdot 2}$ 取代;
- [0288] • 含有一个或两个氮原子的单环C₆杂环基,其中环为完全或部分饱和的,其中环

的碳原子任选且彼此独立地经一个 $R^{2.1}$ 取代;其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个 $R^{2.2}$ 取代;及

[0289] • 双环 $C_{9或10}$ 杂环基-;其含有一个、两个、三个或四个独立选自 $S(O)_2$ 、O及N的杂原子,其中环为完全或部分饱和的,其中环的碳原子任选且彼此独立地经一个、两个或三个 $R^{2.1}$ 取代;其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个 $R^{2.2}$ 取代;

[0290] $R^{2.1}$ 独立地选自卤素、 $NC-$ 、 $O=$ 、 $H-A-$ 、 $H-A-C_{1-4}$ 亚烷基-、 $R^{2.1.1}-A-$ 、 C_{1-4} 烷基-A-、 C_{3-6} 环烷基-A-、 $R^{2.1.1}-C_{1-4}$ 亚烷基-A-、 C_{1-4} 烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-、 $HO-C_{1-4}$ 亚烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-;优选为 F 、 $NC-$ 、 $O=$ 、 $H-A-$ 、 $H-A-CH_2-$ 、 $R^{2.1.1}-A-$ 、 H_3C-A- 、 H_3C-CH_2-A- 、环丙基-A-、 $R^{2.1.1}-CH_2-CH_2-A-$ 、 $R^{2.1.1}-CH_2-A-$ 、 $H_3C-A-CH_2-CH_2-$ 及 $HO-C_4$ 亚烷基-A- CH_2- ;

[0291] $R^{2.1.1}$ 独立地选自

[0292] • 苯基-;及

[0293] • $C_{5或6}$ 杂环基-;其含有一个或两个独立选自O及N的杂原子,其中环为完全或部分饱和的,其中环的氮原子任选且彼此独立地经一个 C_{1-4} 烷基-取代;优选经 H_3C- 取代;

[0294] $R^{2.2}$ 独立地选自 $H-A-C_{1-4}$ 亚烷基-、 C_{3-6} 环烷基-、 C_{1-4} 烷基-A- C_{1-4} 亚烷基-、 $R^{2.1.1}-A-C_{1-4}$ 亚烷基-、 C_{1-4} 烷基-C(O)-;优选为 $H-A-CH_2-$ 、 $H-A-CH_2-CH_2-$ 、环丙基-、 $H_3C-A-CH_2-CH_2-$ 、 $R^{2.1.1}-A-CH_2-$ 及 $H_3C-C(O)-$;

[0295] $R^{2.3}$ 与 R^4 一起选自 $-N(R^{2.3.1})-$ 、 $-C(O)N(R^{2.3.2})-$ 或 $-N(R^{2.3.1})C(O)-$ 的基团;

[0296] $R^{2.3.1}$ 独立地选自H及 H_3C- ;

[0297] R^3 为H或F;

[0298] R^4 为 $R^{4.b}$ 且 $R^{4.b}$ 为F;

[0299] A为键或独立地选自 $-O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 及 $-N=(O)(R^5)S-$;

[0300] R^5 独立地选自H或 C_{1-4} 烷基-;

[0301] 或其盐。

[0302] 优选的上文式I化合物中,

[0303] R^3 为 $R^{3.a}$ 且 $R^{3.a}$ 为H,且

[0304] R^4 为 $R^{4.b}$ 且 $R^{4.b}$ 为F;

[0305] 尤其优选的上文式I化合物中,

[0306] R^3 为H,

[0307] R^4 为F,且

[0308] R^2 为 $R^{2.q}$ 且 $R^{2.q}$ 选自取代基(a1)至(q1)。

[0309] 尤其优选的上文式I化合物中,

[0310] R^3 为F,且

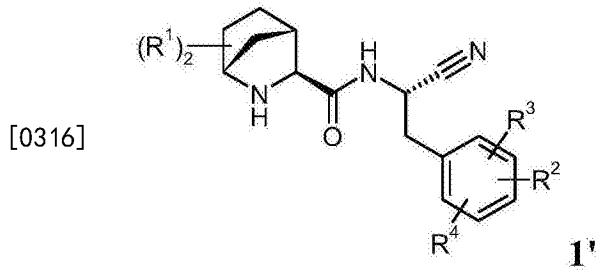
[0311] R^2 与 R^4 一起表示选自(r1)至(t1)的基团。

[0312] (a1)至(q1)或(r1)至(t1)优选独立地经选自 $=O$ 、 Me 、 $MeSO_2-$ 、 $Me-$ 哌嗪基- SO_2- 、吗啉基、咪唑基、 $Me_2N-CH_2-CH_2-$ 、 F_2CH-CH_2- 、 $-CN$ 及F的取代基取代。

[0313] 优选为式I化合物,其中所述化合物选自实施例2、3、6、16、43、155、193、249、250、254、283、284、322、323、324、325、326、328、329、330、331、333、342、343、351、352、353、354、355、356、357、358及359组成的组。

[0314] 尤其优选为式I化合物,其中所述化合物选自实施例322、323、324、325 及326组成的组。

[0315] 优选为上文式1化合物,其为式1'的对映异构纯形式



[0317] 其中R¹、R²、R³及R⁴具有上文提及的含义。

[0318] 所用术语及定义

[0319] 在本文中未给出具体定义的术语,应给出定义,该定义由本领域技术人员根据本文公开内容以及上下文给出。然而在本说明书中,除非给出了相反的定义,那么以下术语具有指定的含义,并且遵循以下常规。

[0320] 在下文定义的基团、自由基或部分中,碳原子的数量通常在基团前面指定,例如C₁₋₆-烷基是指具有1-6个碳原子的烷基基团或自由基。

[0321] 通常在例如HO、H₂N、OS、O₂S、NC(氰基)、HOOC、F₃C等单一基团中,本领域技术人员可根据该基团本身的自由价态了解到基团连接至分子的位点。对于含有两个或更多亚单位的组合基团,最后命名的亚单位是基团连接位点,例如取代基“芳基-C₁₋₄-烷基-”是指连接至C₁₋₄-烷基基团的芳基基团,该C₁₋₃-烷基基团连接至母核或该取代基所连接的基团。

[0322] 或者,“*”指示化学实体中的结合位点,即连接点。

[0323] 若本发明化合物以化学名称和化学式表示,一旦两者出现任何偏差应以化学式为准。亚化学式中可使用星号来标明连接至所定义的母核分子的键。

[0324] 下列多种术语可反复用于定义化学式或基团且在各状况下彼此独立地具有一种上文给定的含义。

[0325] 如本文所用的术语“经取代”是指指定原子上的任意一或多个氢被指定的组中的一个选项替代,其限制条件为不超过指定原子的正常价数,且该取代产生稳定化合物。

[0326] 本文所用的术语“预防”、“防治”、“预防性治疗”或“防治性治疗”应理解为同义词,指降低发展上文所提及的症状的风险,特别是在对所述症状具有高风险或有相应病史的患者中,例如对发展以下病症具有高风险的患者:代谢紊乱,例如糖尿病或肥胖或本文提到的其他病症。因此本文所用的术语“预防疾病”是指在疾病的临床发作之前对于有发展此疾病的风险的患者进行管理和照护。预防的目的是防止疾病、症状或障碍的发展,且包括给予活性化合物以预防或延迟症状或并发症的发作,并且预防或延迟相关疾病、症状或障碍的发展。所述预防性处理的成功在统计学上反映是:在对此症状有风险的患者人群中,与未接受预防性治疗的相应患者人群相比发病率出现下降。

[0327] 术语“治疗”或“疗法”是指治疗性处理已发展出所述症状之一或多种显性、急性或慢性形式的患者,其包括对症治疗(以减轻具体适应症的症状)或对因治疗(以逆转或部分逆转该症状,或者尽可能地延迟该适应症的进展),治疗视症状及严重程度而定。因此,本文所用的术语“治疗疾病”是指管理和照护已发展该疾病、症状或障碍的患者。治疗的目的

是对抗所述疾病、症状或障碍。治疗包括给予活性化合物以消除或控制所述疾病、症状或障碍,并缓解与该疾病、症状或障碍有关的症状或并发症。

[0328] 除非特别指出,则本文全文以及随附的权利要求书中给定的化学式或名称应涵盖互变异构体和所有立体、光学和几何异构体(例如对映异构体、非对映异构体、E/Z异构体等)及其外消旋体,以及单独的对映异构体不同比例的混合物、非对映异构体的混合物,或此类异构体和对映异构体存在的任何前述形式的混合物,以及其盐(包括其药学上可接受的盐)及其溶剂合物,例如水合物,包括化合物的溶剂合物或化合物的盐的溶剂合物。

[0329] 如本文所用的术语“前药”是指(i)药物的非活性形式,其在体内代谢过程将其转化为适用或活性形式之后发挥其作用;或(ii)尽管自身无活性但产生药理学活性代谢物的物质(即非活性前体)。

[0330] 术语“前药”或“前药衍生物”是指母化合物或活性药物物质的共价连接衍生物、载体或前体,其在经历至少某种生物转化后展现其药理学作用。所述前药具有代谢可裂解或以其他方式转化的基团,且例如通过在血液中水解,或在硫醚基团的情况下经由氧化作用活化,从而在活体内快速转化以产生母化合物。最常见的前药包括母化合物的酯及酰胺类似物。前药经调配而达成化学稳定性改良、患者接受性及顺应性改良、生物利用度改良、作用持续时间延长、器官选择性改良、调配性(例如水溶性增加)改良和/或副作用(例如毒性)减少的目的。一般而言,前药自身具有弱生物活性或无生物活性且在常规条件下为稳定的。前药可易于使用本领域中已知的方法由母化合物来制备,例如在A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen及H. Bundgaard(编), Gordon&Breach, 1991, 尤其第5章:“Design and Applications of Prodrugs”; Design of Prodrugs, H. Bundgaard(编), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K.B. Sloan(编), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder等人(编), 第42卷, Academic Press, 1985, 尤其第309-396页; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 第5版, M. Wolff(编), John Wiley&Sons, 1995, 尤其第1卷及第172-178页及第949-982页; Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi及V. Stella(编), Am. Chem. Soc., 1975; Bioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche(编), Elsevier, 1987中所述的那些方法,其各自以全文引用的方式并入本文中。

[0331] 如本文所用的术语“药学上可接受的前药”是指本发明化合物的前药在合理医学判断的范畴内适于与人类及低等动物的组织接触使用而无不当毒性、刺激、过敏反应及其类似作用,与合理利益/风险比相称,且有效用于其预定用途,且可能时呈两性离子形式。

[0332] 本文中词组“药学上可接受”用于指代化合物、原料、组合物和/或剂型,其在合理的医学判断范围内适用于与人类和动物组织接触而无过度的毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症,并且具有合理的收益/风险比。

[0333] 本文中所述的“药学上可接受的盐”是指所公开化合物的衍生物,其中母体化合物通过制成其酸盐或其碱盐而被修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性基团例如胺的无机酸盐或有机酸盐;酸性基团例如羧酸的碱金属盐或有机盐等等。例如,此类盐包括由以下所形成的盐:氨、L-精氨酸、甜菜碱、苯乙苄胺、苄星青霉素、氢氧化钙、胆碱、丹醇、二乙醇胺(2,2'-亚氨基双(乙醇))、二乙胺、2-(二乙基氨基)-乙醇、2-氨基乙醇、乙二胺、N-乙基葡萄糖胺、海巴明、1H-咪唑、赖氨酸、氢氧化镁、4-(2-羟基乙基)-吗啉、哌嗪、氢氧化钾、

1-(2-羟乙基)-吡咯烷、氢氧化钠、三乙醇胺(2,2',2"-次氨基三(乙醇))、氨基丁三醇、氢氧化锌、乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、2,5-二羟基苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、(+)-樟脑酸、(+)-樟脑-10-磺酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、癸酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、乙二胺四乙酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、D-葡庚糖酸、D-葡萄糖酸、D-葡萄糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧代-戊二酸、甘油磷酸、甘氨酸、乙醇酸、己酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、异丁酸、DL-乳酸、乳糖酸、月桂酸、赖氨酸、马来酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、DL-扁桃酸、甲磺酸、半乳糖二酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、硝酸、辛酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸(扑酸)、磷酸、丙酸、(-)-L-焦谷氨酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、丹宁酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸和十一碳烯酸。其他药学上可接受的盐可与阳离子形成,例如铝、钙、锂、镁、钾、钠、锌等(也参见Pharmaceutical salts, Berge, S.M. 等人, J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19)。

[0334] 本发明的药学上可接受的盐可通过常规化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,此类盐可通过将这些化合物的游离酸或游离碱与足量的适当碱或酸在水或有机稀释剂中反应而制备,所述有机稀释剂例如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈,或其混合物。

[0335] 除上述之外的其它酸的盐,例如可用于纯化或分离本发明化合物的盐(例如三氟乙酸盐),也构成本发明的一部分。

[0336] 术语卤素一般表示氟、氯、溴及碘。

[0337] 术语“C_{1-n}烷基”(其中n选自2、3、4、5或6的整数)单独或与另一基团组合表示具有1至n个C原子的非环状、饱和、支链或直链烷基。例如,术语C₁₋₅烷基涵盖基团H₃C-、H₃C-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-C(CH₃)₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-、H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)-及H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-

[0338] 术语“C_{1-n}亚烷基”(其中n选自2、3、4、5或6的整数,优选为4或6)单独或与另一基团组合表示含有1至n个碳原子的非环状、直链或支链二价烷基。例如,术语C₁₋₄亚烷基包括-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-C(CH₃)₂-、-CH(CH₂CH₃)-、-CH(CH₃)-CH₂-、-CH₂-CH(CH₃)-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-、-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、-CH₂-C(CH₃)₂-、-C(CH₃)₂-CH₂-、-CH(CH₃)-CH(CH₃)-、-CH₂-CH(CH₂CH₃)-、-CH(CH₂CH₃)-CH₂-、-CH(CH₂CH₂CH₃)-、-CH(CH(CH₃))₂-及-C(CH₃)(CH₂CH₃)-

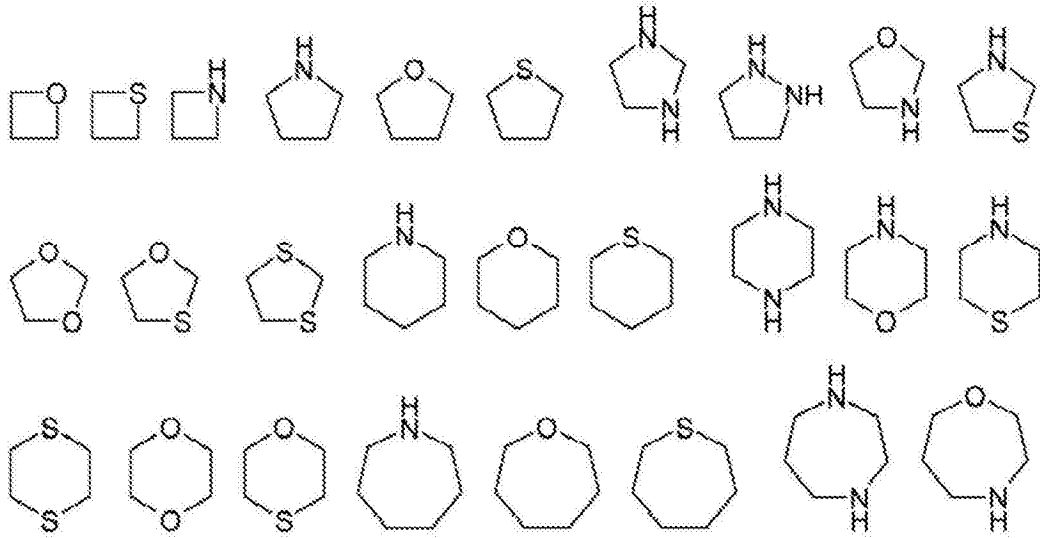
[0339] 术语“C_{3-n}环烷基”(其中n选自4、5、6、7或8的整数,优选为4、5或6)单独或与另一基团组合表示具有3至8个C原子的环状、饱和、非支链烷基。例如,术语C₃₋₈环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基。

[0340] 加在“烷基”、“亚烷基”或“环烷基”(饱和或不饱和)处的术语“卤基”为该烷基或环烷基中之一或多个氢原子经选自氟、氯或溴的卤素原子,优选被氟及氯,尤其优选被氟替代。实施例包括:H₂FC-、HF₂C-、F₃C-

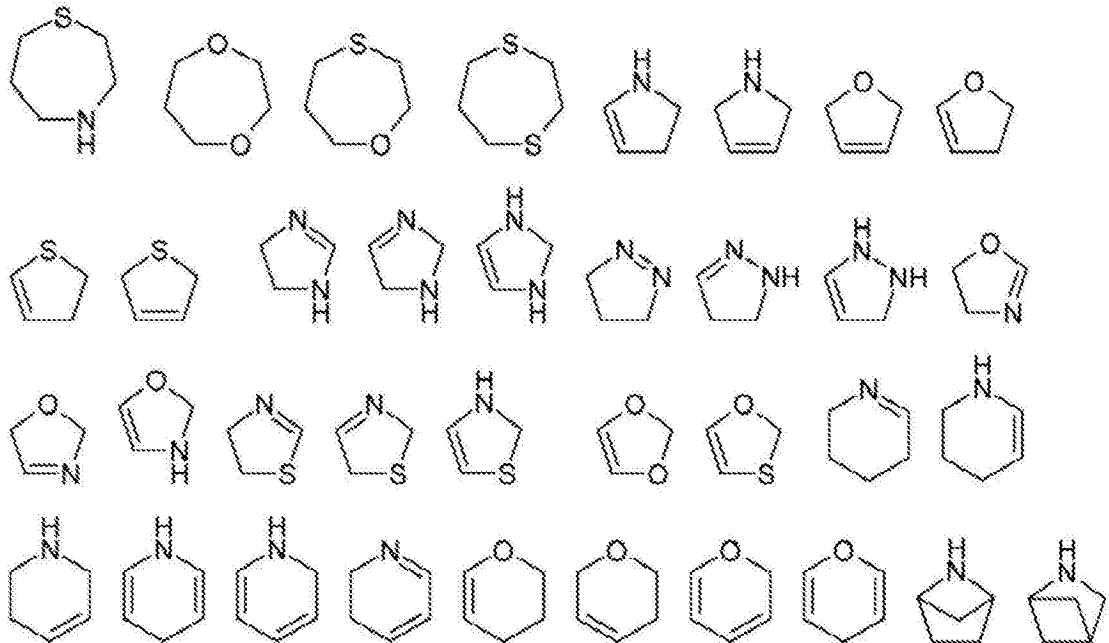
[0341] 本文中所述的术语“芳基”单独使用或与其他基团组合使用时表示芳香碳环单环基团,其含有6个碳原子,且可进一步与另一个5-或6元碳环基团(其可为芳香的、饱和的或

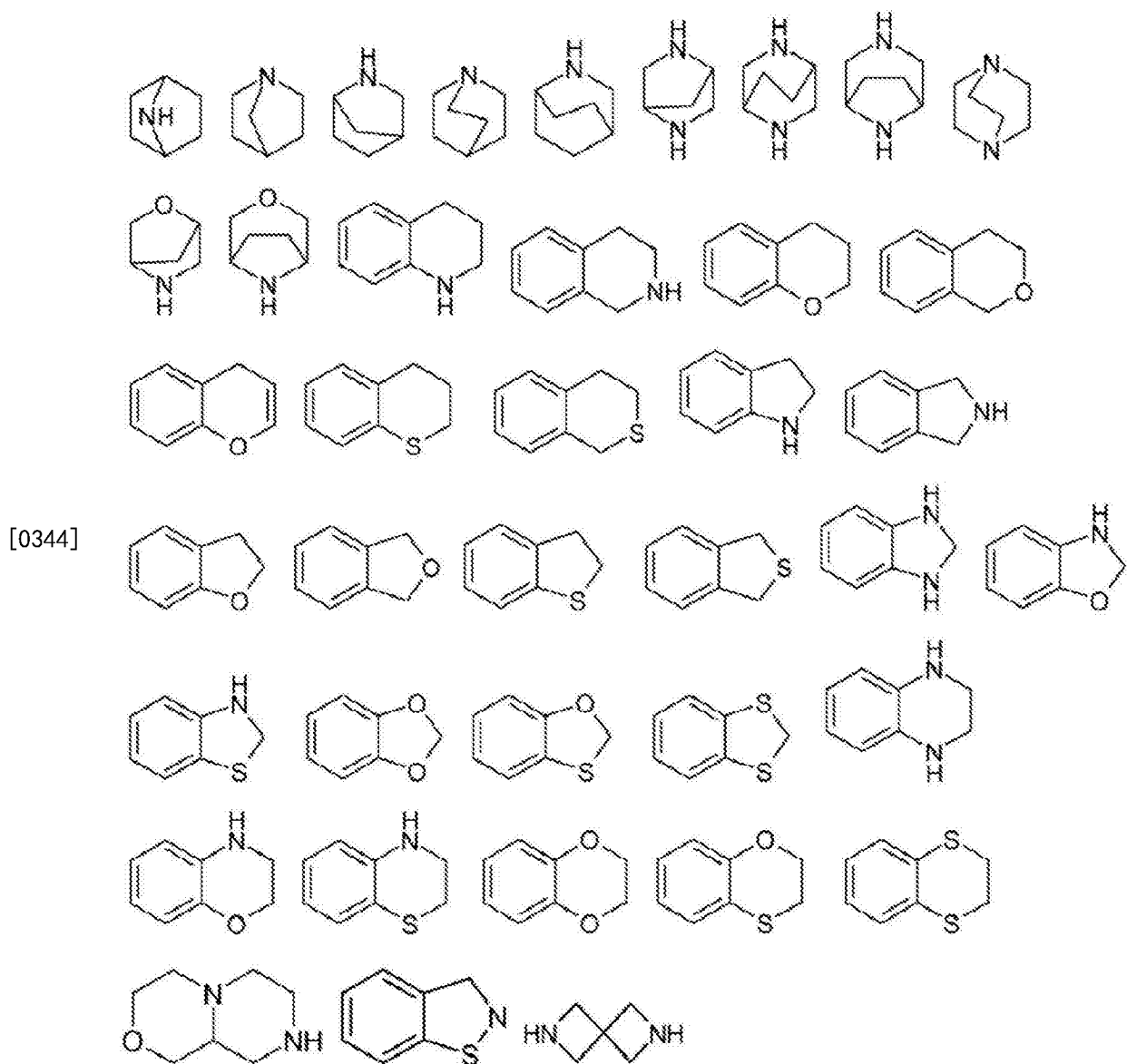
不饱和的)稠合。芳基包括但不限于苯基、茛满基、茛基、萘基、蒽基、菲基、四氢萘基和二氢萘基。

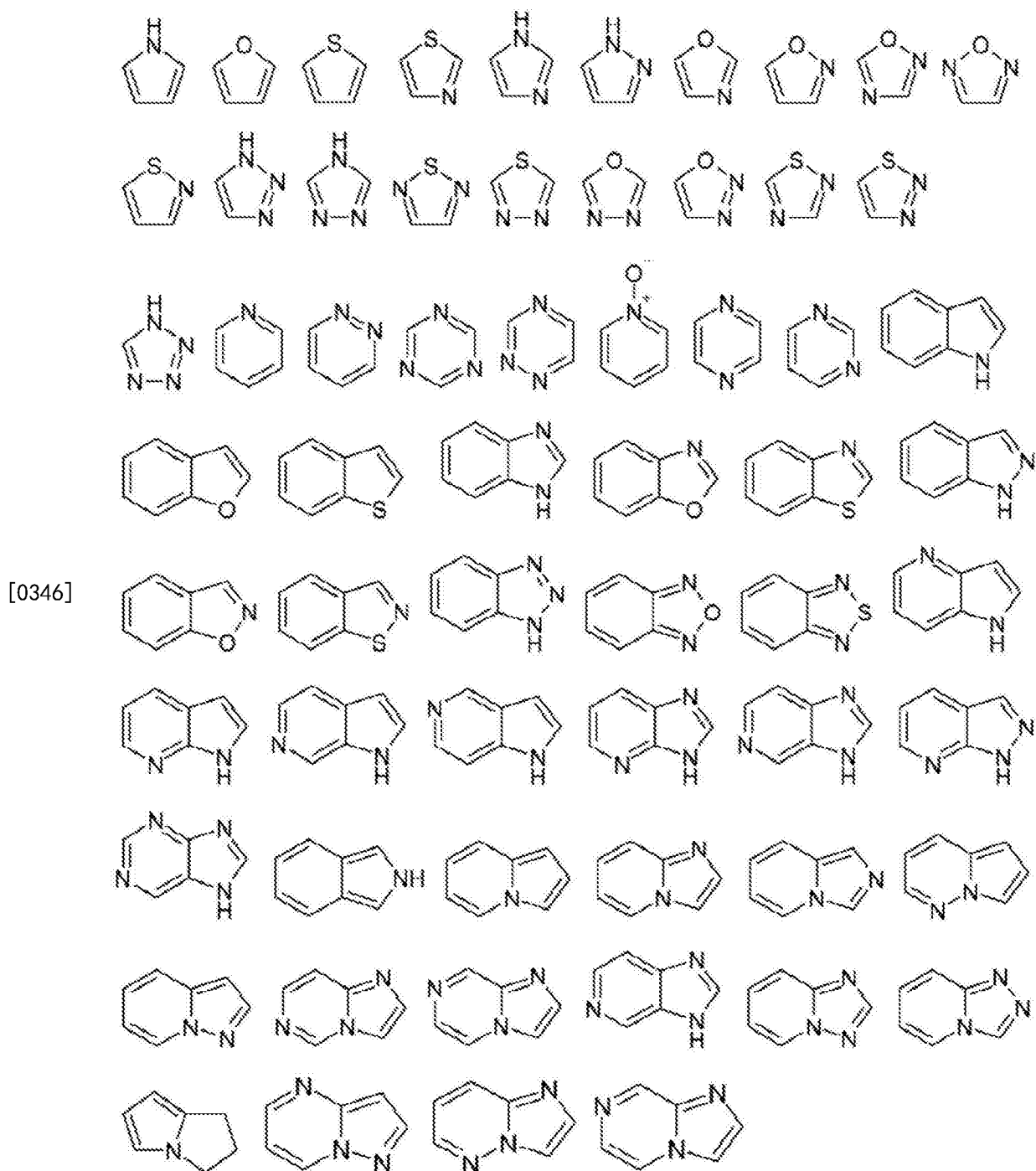
[0342] 术语“C₅₋₁₀杂环基”是指包括含有一或多个独立选自N、O或S(O)_r(其中 r=0、1或2)的杂原子、由5至10个环原子组成的芳族环系统的饱和或不饱和单环或多环系统,其中所述杂原子均非芳族环的部分。术语“杂环基”欲包括所有可能的异构形式。因此,术语“杂环基”包括以下例示性结构,其并未描绘成每一种形式均经由共价(单或双)键连接至任意原子的基团,只要维持适当价数即可:



[0343]

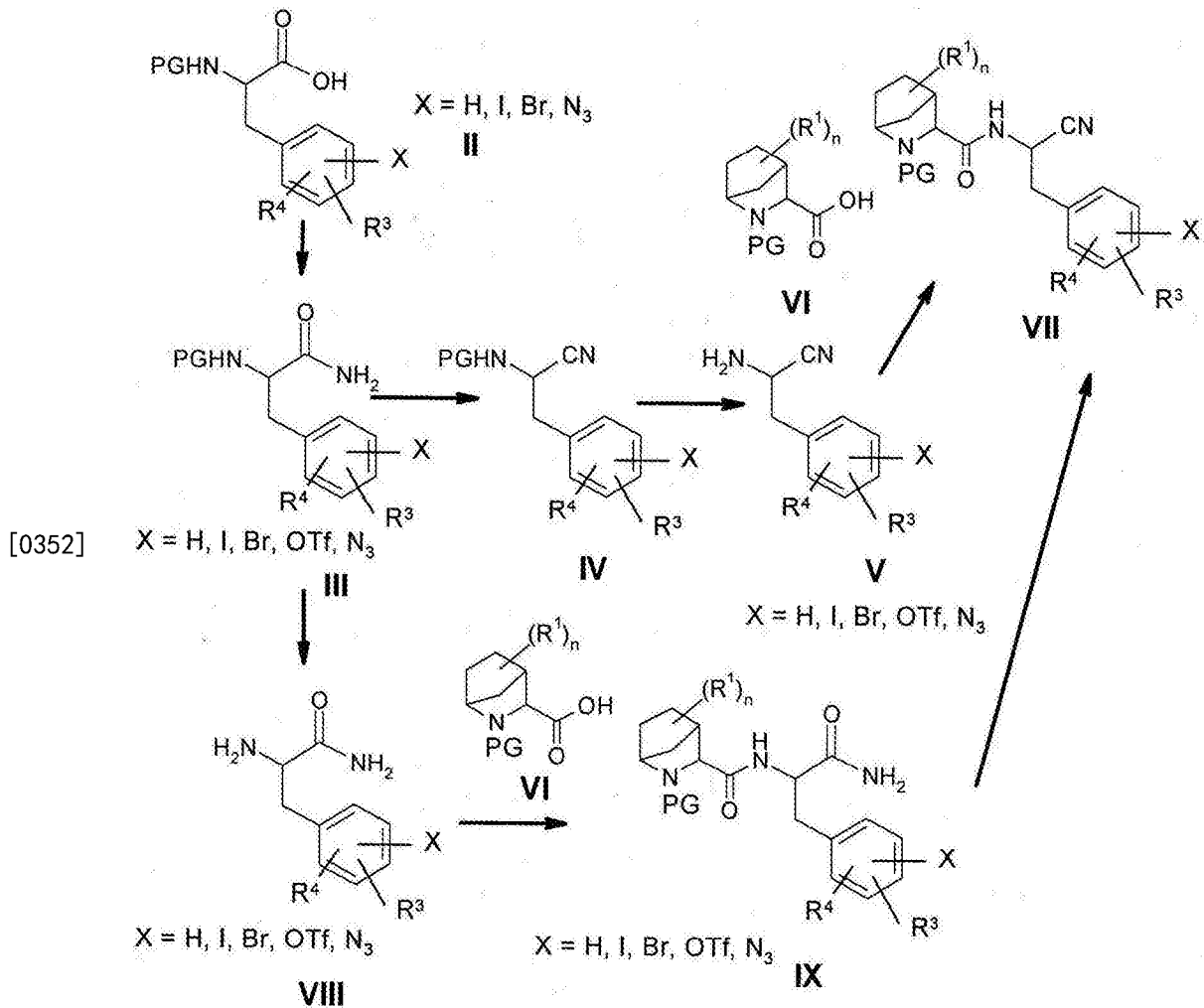






行修改。下文的方法中所用的起始原料和中间体为市售的，或本领域技术人员由市售的原料容易制备的。

[0351] 通过反应式1概述的方法可制备式V、式VII和式IX化合物：



反应式 1

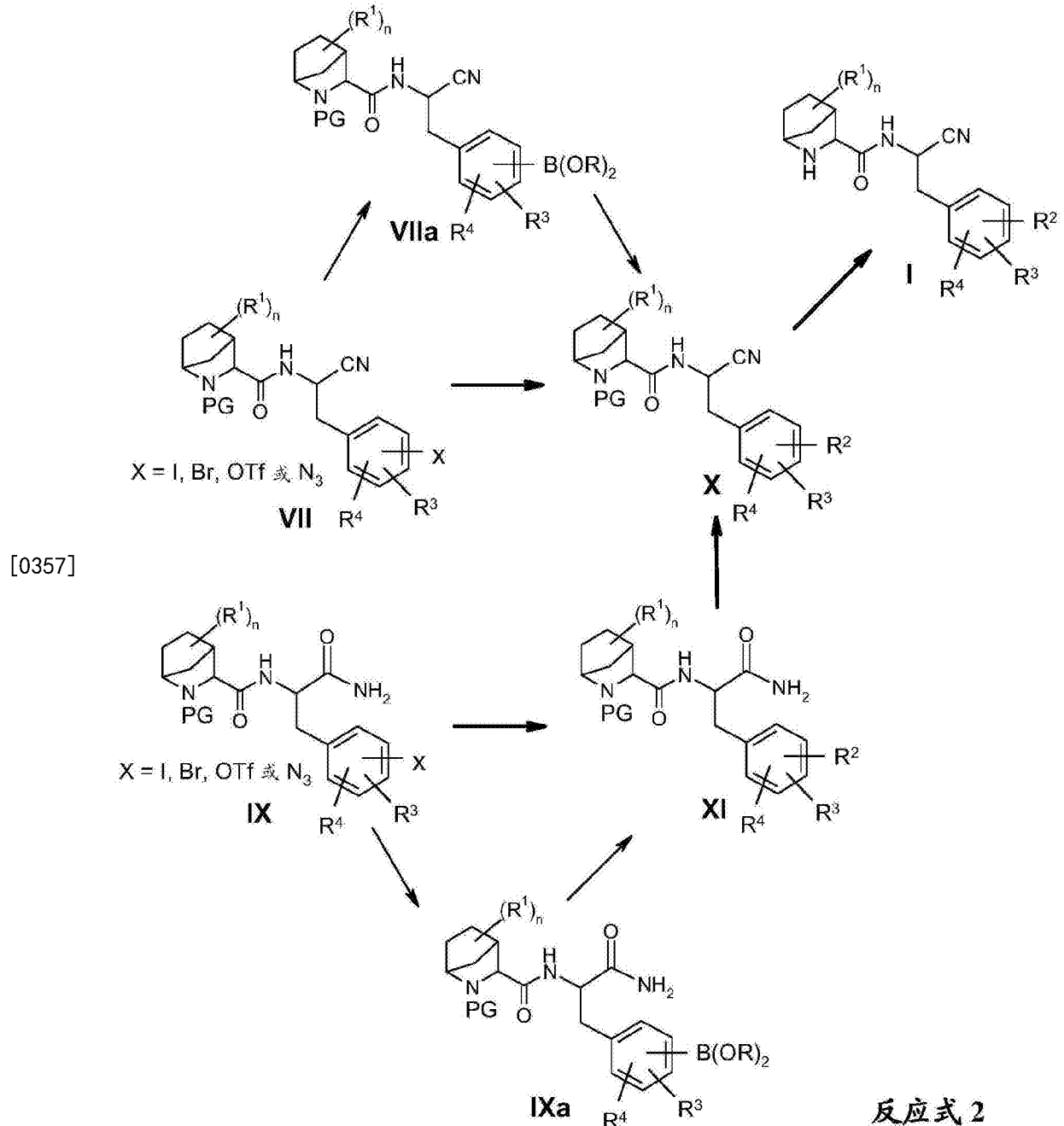
[0353] 如反应式1所示，式II化合物（其中PG表示保护基，例如叔丁氧基羰基）可与氨水溶液反应，该反应使用形成酰胺的标准文献操作来进行，例如在碱（例如N-甲基-吗啉或N-乙基-吗啉）和活化剂（例如O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐（HATU）或O-(苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸盐（TBTU））的存在下进行。该反应可方便地在适当的溶剂例如N,N-二甲基甲酰胺中进行。本领域已知的标准肽的偶合反应（参见例如M. Bodanszky, 1984, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag）可用于这些合成当中。

[0354] 例如在式III或式IX化合物中，酰胺脱水形成式IV或VII相应的腈，该过程可通过使用脱水剂例如（甲氧基羰基氨基磺酰基）三乙基氢氧化铵、在适当的溶剂例如二氯甲烷（DCM）中进行。

[0355] 使用形成酰胺的标准文献操作，例如在碱（例如N,N-二异丙基乙胺（DIPEA））和活化剂（例如HATU或TBTU）的存在下，将式VI的酸与式V或VIII的胺在适当的溶剂中进行反

应,得到式VII或IX化合物。本领域已知的标准肽的偶合反应(参见例如M.Bodanszky,1984, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag)可用于这些合成当中。

[0356] 官能团的保护和去保护描述于‘Protective Groups in Organic Synthesis’, T. W. Greene和P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience中。例如对于叔丁氧基羰基的去保护而言,可使用酸(例如甲酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸或HCl)在适当的溶剂(例如水、DCM或二噁烷)中进行。另一种使叔丁氧基羰基去保护的方法为在如乙腈、DMF或DCM的适当溶剂中与碘化钠组合与三甲基碘硅烷或三甲基氯硅烷反应。



[0358] 在反应式1及反应式2中所述的反应序列期间,可将羟基(X=OH)转化为三氟甲磺酰基(X=OTf)。尤其在例如DCM的适当无水溶剂中,在例如三乙胺、吗啉、哌啶、DIPEA的有机碱存在下,将X=OH的化合物IX通过与N,N-双-(三氟甲磺酰基)苯胺或三氟甲磺酰氯或酸酐反应而转化成适当三氟甲磺酸酯(X=OTf)。

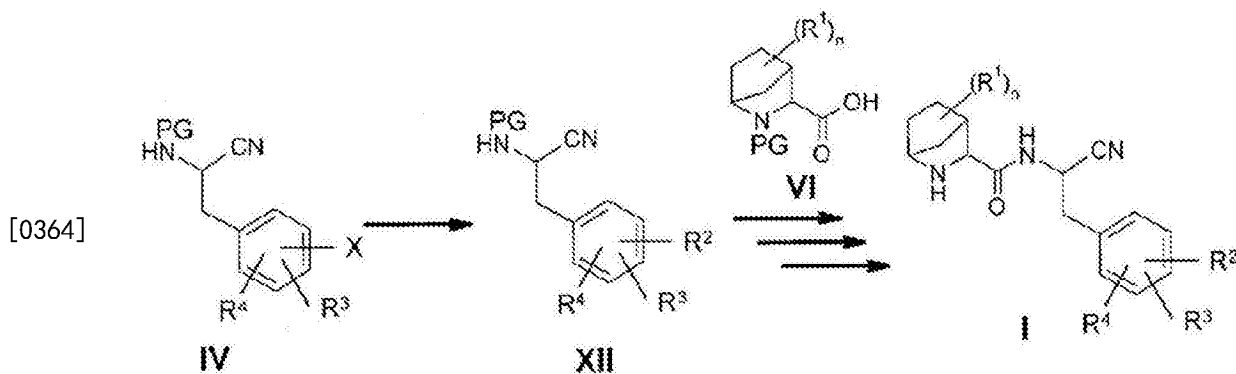
[0359] 如反应式2所示,将式VII或IX化合物(其中X为I、Br、Cl或OTf)进行(过渡)金属催化反应,得到式X或XI化合物。例如在适当的溶剂(例如乙腈)中,在适当的催化剂(例如1,1-双(二-叔丁基膦)二茂铁二氯化钡)和适当的碱(例如 K_2CO_3)的存在下,将所述式VII或IX化合物与硼酸或相应的硼酸酯反应,得到式X或XI化合物。或者,将式VII或IX(其中X为I、Br、Cl或OTf)在适当的催化剂(例如双-(三苯基膦基)-氯化钡)的存在下,在适当的溶剂(例如二甲基甲酰胺(DMF))中,且需要时在添加剂(例如四乙基氯化铵)的存在下与三丁基(乙烯基)锡试剂反应,得到式X或XI化合物。此外,式VII或IX化合物(其中X是I或Br)可与胺反应,所述反应在适当的催化剂(例如Cu(I)I)、适当的碱(例如碳酸铯)和适当的启动剂(例如L-脯氨酸)的存在下进行,得到式X或XI化合物。

[0360] 以逆向方式可将式VII或IX的化合物(X:I、Br、Cl、OTf)转化为相应硼酸衍生物VIIa或IXa,其中R可独立地为H或低碳数烷基且残基R可形成环。举例而言,VII或IX可在例如1,1-双(二-叔丁基膦)二茂铁二氯化钡的适合催化剂及例如乙酸钾或碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯或磷酸钠、磷酸钾或磷酸铯的适合碱存在下,在例如二噁烷、二甲基甲酰胺(DMF)或二氯甲烷(DCM)的适合溶剂中与双-频哪醇合-二硼反应以分别产生硼酸酯VIIa或IXa。所述硼酸酯可类似于上文与适当芳族卤化物反应以产生式X或XI的所需偶合产物。

[0361] 此外,如反应式2所示,式VII或IX化合物(其中X是 N_3)与炔烃反应,所述反应在适当的催化剂(例如五水合硫酸铜(II))和适当的还原剂(例如L-抗坏血酸)的存在下、在适当的溶剂(例如二甲基亚砜(DMSO)/水)中进行,得到式X或XI化合物。

[0362] 式X、XI和I化合物通过本领域已知的和下文实施例所示的方法进行的进一步修饰,可用于制备本发明的其他化合物。

[0363] 式XI的酰胺脱水生成式X相应的腈,该过程可使用脱水剂(例如(甲氧基羰基氨基磺酰基)三乙基氢氧化铵),在适当的溶剂(例如DCM)中进行。

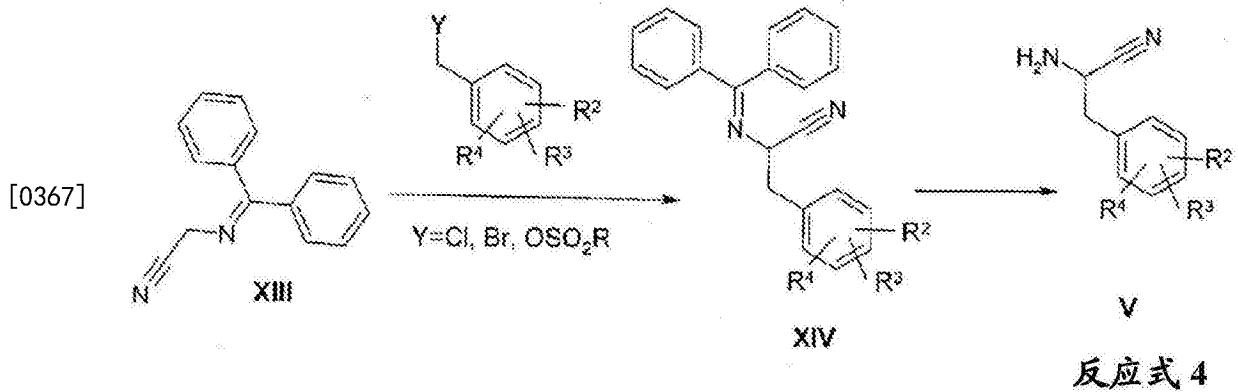


反应式 3

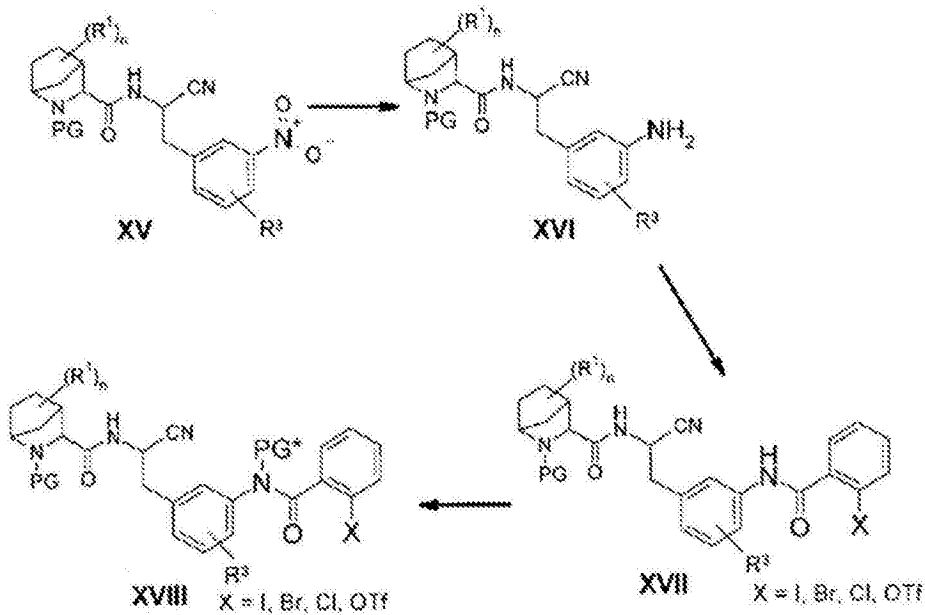
[0365] 如反应式3所示,将式V化合物(其中X为I、Br、Cl或OTf)进行(过渡)金属催化的反应,得到式XII化合物。例如在适当的溶剂(例如乙腈)中,在适当的催化剂(例如1,1-双(二-叔丁基膦)二茂铁二氯化钡)和适当的碱(例如 K_2CO_3)的存在下与硼酸或相应的硼酸酯反应得到式XII化合物。

[0366] 式VI的酸使用形成酰胺的标准文献操作进行反应,例如在碱(例如(DIPEA))和活化剂(例如HATU或TBTU)的存在下与式XII的胺在适当的溶剂中进行反应。本领域已知的标准肽的偶合反应(参见例如M.Bodanszky,1984, The Practice of Peptide Synthesis,

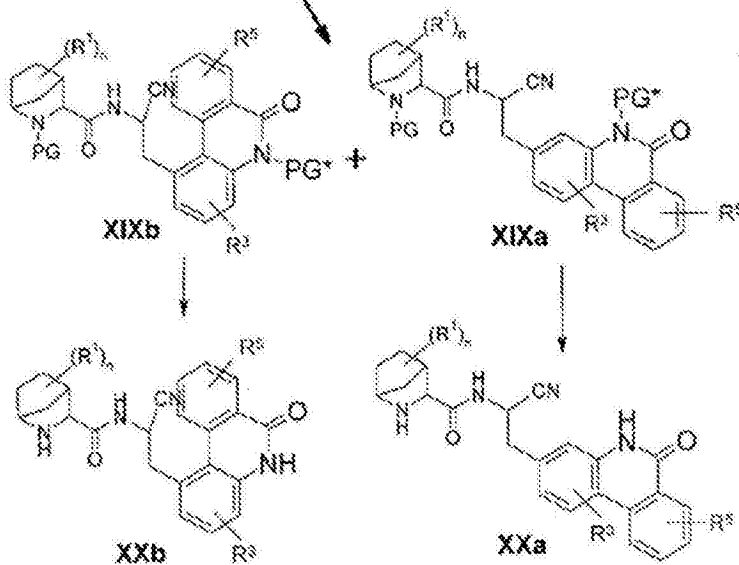
Springer-Verlag) 可用于这些合成当中。官能团的去保护描述于 ‘Protective Groups in Organic Synthesis’, T.W.Greene和P.G. M.Wuts, Wiley-Interscience中。例如对于叔丁氧基羰基的去保护而言, 可使用酸(例如甲酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸或HCl) 在适当的溶剂(例如水、DCM 或二噁烷) 中对粗制的酰胺偶合产物进行所述去保护, 得到式I化合物。另一种使叔丁氧基去保护的方法为在如乙腈、DMF或DCM的适当溶剂中与碘化钠组合与三甲基碘硅烷或三甲基氯硅烷反应。



[0368] 如反应式4中所示, 式的XIII氨基腈衍生物可经由烷基化为式XIV化合物、继而使氨基去保护而转化为式V的经取代氨基腈。在烷基化步骤期间, 在适当溶剂中使用适合碱, 使用具有适当离去基(如Cl、Br或磺酸酯基)的苄基化剂XV。尤其适用的为例如由Naidu等人, W02011/46873所述在使用苄基三甲基氯化铵的相转移条件下, 在水及DCM中使用氢氧化钠作为碱。保护基在酸性条件下移除, 例如在二噁烷中的HCl水溶液。氨基腈V如反应式 1中所述经进一步处理。



[0369]



反应式 5

[0370] 如反应式5中所示,式XV的硝基化合物可在胺基仍稳定的条件下通过催化性氢化作用经还原为式XVI的苯胺。更适用的为在如水、甲醇、乙醇、乙腈或乙酸乙酯的适合溶剂中的如的连二亚硫酸钠、 SnCl_2 或铁的试剂。

[0371] 使用用以形成酰胺的标准文献程序,例如在例如N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA)的碱及例如HATU或TBTU的活化剂存在下,使2-卤基-苯甲酸(尤其为2-碘-苯甲酸)与式XVI的胺在适合溶剂中反应,提供式XVII化合物。所述合成中可采用本领域中已知的标准肽偶合反应(参见例如M.Bodanszky,1984, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag)。

[0372] 例如“Protective Groups in Organic Synthesis”, T.W.Greene及P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience中所提及,如式XVII中的苯甲酰氨基团可由酸不稳定基团保护,尤其由烷氧基甲基或硅烷基烷氧基甲基保护。尤其有用的是在如DMF、THF或二噁烷的惰性溶剂

中由例如NaH的强碱移除酰胺质子之后使用2-三甲基硅烷基乙氧基甲基氯作为烷化剂。产物为式XVIII化合物。

[0373] 如式XVIII化合物的环化可藉助于如Pd(PPh₃)₄(四(三苯基膦)钯(0))的钯催化剂及如乙酸钾或碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯或磷酸钠、磷酸钾或磷酸铯的碱(尤其碳酸钠),在例如DMF的适合溶剂中,优选在高温下进行。此导致形成式XIXa及XIXb的化合物,其可以分离或以混合物形式进一步加工。

[0374] 如XIXa或XIXb的化合物或其混合物可在酸性介质中去保护。官能基的去保护描述于“Protective Groups in Organic Synthesis”,T.W.Greene及P.G.M. Wuts,Wiley-Interscience中。举例而言,可使用例如甲酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸或HCl的酸于例如水、DCM或二噁烷的适合溶剂中且可在粗酰胺偶合产物上进行以提供式XXa及XXb的化合物。另一种首先使叔丁氧羰基去保护的方法为与三甲基碘硅烷或三甲基氯硅烷合并碘化钠在如乙腈、DMF或DCM的适当溶剂中反应。然后三甲基硅烷基甲氧基甲基可在如上文提及的酸性介质中移除,尤其再使用甲酸移除,产生式XXa及XXb的化合物。

[0375] 合成实施例

[0376] 以下为可由通用合成反应式、实施例及本领域中的已知方法制得的本发明的代表性化合物。起始物质及中间体为市售的且购自以下目录: AATPHARM、ABCR、ACROS、ACTIVATE、ALDRICH、ALFA、ALLICHEM、ANICHEM、ANISYN、ANISYN Inc.、APAC、APOLLO、APOLLO-INTER、ARKPHARM、ARKPHARMINC、ASIBAPHARMATECH、ATOMOLE、BACHEM、BEPHARM、BIOFOCUS、BIOGENE、BORON-MOL、BOROPHARM、CHEMBRIDGE、CHEMCOLLECT、CHEMFUTURE、CHEMGENX、CHEMIMPEX、CHESS、COMBI-BLOCKS、COMBI-PHOS、DLCHIRAL、EGA、E-MERCK、EMKA-CHEMIE、ENAMINE、EPSILON、FLROCHEM、FLUKA、FOCUS、FRONTIER、ISOCHEM、JW PHARMLAB、KINGSTONCHEM、LANCASTER、MANCHESTER、MANCHESTER ORGANICS、MAYBRIDGE、MAYBR-INT、MERCACHEM、MERCK、MILESTONE、MOLBRIDGE、NETCHEM、OAKWOOD、PHARMABRIDGE、PLATTE、RIEDEL DE HAEN、SMALL-MOL、SPECS、SPECTRA GROUP LIMITED、INC、SYNCHEM OHG、SYNCHEM-INC、SYNCOM、TCI、VIJAYA PHARMA、WAKO、WUXIAPPTec,或根据文献或如下文在“起始物质/离析物(educt)的合成”中所述来合成。

[0377] 下文中化合物的“液相色谱-质谱法(LCMS)”保留时间及所观测的m/z数据由以下方法之一来获得:

[0378] LC-MS方法001_CA07

[0379]	装置描述		具有 DAD 及 MSD 的 Waters Acquity		
	管柱		Waters Sunfire C18		
	管柱尺寸		2.1×50mm		
	粒度		2.5 μm		
	梯度/溶剂 时间[min]	% Sol [H ₂ O 0.1% TFA]	% Sol [乙腈 0.08% TFA]	流速[ml/min]	温度[°C]
0.0	95.0	5.0	1.5	60.0	
0.75	0.0	100.0	1.5	60.0	
0.85	0.0	100.0	1.5	60.0	

[0380] LC-MS方法002_CA03

[0381]	装置描述		具有 DAD 及 MSD 的 Agilent 1100		
	管柱		Waters Sunfire C18		
	管柱尺寸		3.0×30mm		
	粒度		2.5 μm		
[0382]	梯度/溶剂 时间[min]	% Sol [H ₂ O 0.1% TFA]	% Sol [乙腈]	流速[ml/min]	温度[°C]
	0.0	99.0	1.0	2.0	60.0
	0.9	0.0	100.0	2.0	60.0
	1.1	0.0	100.0	2.0	60.0

[0383] LC-MS方法002_CA07

[0384]	装置描述		具有 3100 MS 的 Waters Acquity		
	管柱		Waters XBridge BEH C18		
	管柱尺寸		3.0×30mm		
	粒度		1.7 μm		
	梯度/溶剂 时间[min]	% Sol [H ₂ O 0.1% NH ₄ OH]	% Sol [乙腈]	流速[ml/min]	温度[°C]
	0.0	95.0	5.0	1.5	60.0
	0.7	0.1	99.9	1.5	60.0
	0.8	0.1	99.9	1.5	60.0
	0.81	95.0	5.0	1.5	60.0
1.1	95.0	5.0	1.5	60.0	

[0385] LC-MS方法003_CA04

[0386]	装置描述		具有 DAD 及 MSD 的 Agilent 1100		
	管柱		Waters XBridge C18		
	管柱尺寸		3.0×30mm		
	粒度		2.5 μm		
	梯度/溶剂 时间[min]	% Sol [H ₂ O 0.1% NH ₄ OH]	% Sol [乙腈]	流速[ml/min]	温度[°C]
0.0	98.0	2.0	2.0	60.0	
1.2	0.0	100.0	2.0	60.0	
1.4	0.0	100.0	2.0	60.0	

[0387] LC-MS方法004_CA01

[0388]	装置描述		具有 DAD、Waters 自动取样器及 MSD 的 Agilent 1100		
	管柱		Waters Sunfire C18		
	管柱尺寸		4.6×30mm		
	粒度		3.5 μm		
	梯度/溶剂 时间[min]	% Sol [H ₂ O 0.1% TFA]	% Sol [乙腈]	流速[ml/min]	温度[°C]
0.0	98.0	2.0	2.5	60.0	
1.5	0.0	100.0	2.5	60.0	
1.8	0.0	100.0	2.5	60.0	

[0389] LC-MS方法004_CA05

[0390]	装置描述		具有 DAD 及 MSD、CTC 自动取样器的 Waters Acquity		
	管柱		Waters XBridge C18		
	管柱尺寸		3.0×30mm		
	粒度		2.5 μm		
	梯度/溶剂 时间[min]	% Sol [H ₂ O 0.1% NH ₄ OH]	% Sol [乙腈]	流速[ml/min]	温度[°C]
0.0	98.0	2.0	2.0	60.0	
1.2	0.0	100.0	2.0	60.0	
1.4	0.0	100.0	2.0	60.0	

[0391] LC-MS方法004_CA07

[0392]	装置描述		具有 3100 MS 的 Waters Acquity		
	管柱		YMC Triart C18		
	管柱尺寸		2.0×30 mm		
	粒度		1.9 μm		
	梯度/溶剂 时间[min]	% Sol [H ₂ O 0.1% NH ₄ OH]	% Sol [乙腈]	流速[ml/min]	温度[°C]
0.0	95.0	5.0	1.5	60.0	
[0393]	0.75	0.1	99.9	1.5	60.0
	0.8	0.1	99.9	1.5	60.0
	0.81	95.0	5.0	1.5	60.0
	1.1	95.0	5.0	1.5	60.0
[0394]	LC-MS方法005_CA01				
[0395]	装置描述		具有 DAD、Waters 自动取样器及 MS-检测器的 Agilent 1100		
	管柱		Waters Sunfire C18		
	管柱尺寸		3.0×30mm		
	粒度		2.5 μm		
	梯度/溶剂 时间[min]	% Sol [H ₂ O 0.1% TFA]	% Sol [乙腈]	流速[ml/min]	温度[°C]
0.0	98.0	2.0	2.0	60.0	
1.2	0.0	100.0	2.0	60.0	
1.4	0.0	100.0	2.0	60.0	
[0396]	LC-MS方法V001_003				

[0397]	装置描述		具有 DAD 及 MSD 的 Waters Alliance		
	管柱		Waters XBridge C18		
	管柱尺寸		4.6×30 mm		
	粒度		3.5 μm		
	梯度/溶剂	% Sol	% Sol [甲醇]	流速[ml/min]	温度[°C]
	时间[min]	[H ₂ O,0.1%TFA]			
	0.0	95	5	4	60
0.20	95	5	4	60	
1.5	0	100	4	60	
1.75	0	100	4	60	

[0398] LC-MS方法V001_007

[0399]	装置描述		具有 DAD 及 MSD 的 Waters Alliance		
	管柱		Waters XBridge C18		
	管柱尺寸		4.6×30 mm		
[0400]	粒度		3.5 μm		
	梯度/溶剂	% Sol	% Sol [甲醇]	流速[ml/min]	温度[°C]
	时间[min]	[H ₂ O,0.1%TFA]			
	0.0	95	5	4	60
	1.6	0	100	4	60
	1.85	0	100	4	60
	1.9	95	5	4	60

[0401] LC-MS方法V003_003

[0402]	装置描述		具有 DAD 及 MSD 的 Waters Alliance		
	管柱		Waters XBridge C18		
	管柱尺寸		4.6×30 mm		
	粒度		3.5 μm		
	梯度/溶剂	% Sol [H ₂ O、0.1%	% Sol [甲醇]	流速[ml/min]	温度[°C]
	时间[min]	NH ₃]			
	0.0	95	5	4	60
	0.2	95	5	4	60
	1.5	0	100	4	60
1.75	0	100	4	60	

[0403] LC-MS方法V011_S01

装置描述		具有 DAD 及 MSD 的 Waters Alliance			
管柱		Waters XBridge C18			
管柱尺寸		4.6×30 mm			
粒度		3.5 μm			
[0404]	溶剂梯度 时间	% Sol [H ₂ O, 0.1% NH ₃]	% Sol [乙腈]	流速[ml/min]	温度[°C]
	[min]				
	0.0	97	3	5	60
	0.2	97	3	5	60
	1.6	0	100	5	60
	1.7	0	100	5	60

[0405] LC-MS方法V012_S01

装置描述		具有 DAD 及 MSD 的 Waters Alliance			
管柱		Waters XBridge C18			
管柱尺寸		4.6×30 mm			
粒度		3.5 μm			
[0406]	溶剂梯度 时间	% Sol [H ₂ O, 0.1% TFA]	% Sol [乙腈]	流速[ml/min]	温度[°C]
	[min]				
	0.0	97	3	5	60
	0.2	97	3	5	60
	1.6	0	100	5	60
	1.7	0	100	5	60

[0407] LC-MS方法V018_S01

装置描述		具有 DAD 及 MSD 的 Waters Alliance			
管柱		Waters Sunfire C18			
管柱尺寸		4.6×30 mm			
粒度		3.5 μm			
[0408]	溶剂梯度 时间	% Sol [H ₂ O, 0.1% TFA]	% Sol [乙腈]	流速[ml/min]	温度[°C]
	[min]				
	0.0	97	3	5	60
	0.2	97	3	5	60
	1.6	0	100	5	60
	1.7	0	100	5	60

[0409] LC-MS方法W018_S01

装置描述		具有 DAD 及 MSD 的 Waters 1525		
管柱		Waters Sunfire C18		
管柱尺寸		4.6×30 mm		
粒度		2.5 μm		
溶剂梯度时间 [min]	% Sol [H ₂ O,0.1%TFA]	% Sol [乙腈]	流速[ml/min]	温度[°C]
0.0	97	3	4	60

[0410]

0.15	97	3	3	60
2.15	0	100	3	60
2.20	0	100	4.5	60
2.40	0	100	4.5	60

[0411]

[0412] LC-MS方法X001_002

装置描述		具有 DAD 及 MSD 的 Waters Acquity		
管柱		Waters XBridge BEH C18		
管柱尺寸		2.1×30 mm		
粒度		1.7 μm		
梯度/溶剂 时间[min]	% Sol [H ₂ O,0.10%TFA]	% Sol [甲醇]	流速[ml/min]	温度[°C]
0.0	99	1	1.3	60
0.05	99	1	1.3	60
1.05	0	100	1.3	60
1.2	0	100	1.3	60

[0413]

[0414] LC-MS方法X001_004

[0415]	装置描述		具有 DAD 及 MSD 的 Waters Acquity		
	管柱		Waters XBridge C18		
	管柱尺寸		2.1×20 mm		
	粒度		2.5 μm		
	梯度/溶剂 时间[min]	% Sol [H ₂ O,0.10%TFA]	% Sol [甲醇]	流速[ml/min]	温度[°C]
	0.0	95	5	1.4	60
	0.05	95	5	1.4	60
1.00	0	100	1.4	60	
1.1	0	100	1.4	60	

[0416] LC-MS方法X002_002

[0417]	装置描述		具有 DAD 及 MSD 的 Waters Acquity		
	管柱		Waters Sunfire C18		
	管柱尺寸		2.1×30 mm		

[0418]	装置描述		具有 DAD 及 MSD 的 Waters Acquity		
	粒度		2.5 μm		
	梯度/溶剂 时间[min]	% Sol [H ₂ O,0.10%TFA]	% Sol [甲醇]	流速[ml/min]	温度[°C]
	0.00	99	1	1.2	60
	0.15	99	1	1.2	60
	1.10	0	100	1.2	60
	1.25	0	100	1.2	60

[0419] LC-MS方法X011_S02

[0420]	装置描述		具有 DAD 及 MSD 的 Waters Acquity		
	管柱		Waters XBridge BEH C18		
	管柱尺寸		2.1×30 mm		
	粒度		1.7 μm		
	溶剂梯度	% Sol	% Sol [乙腈]	流速[ml/min]	温度[°C]
	时间[min]	[H ₂ O,0.1%NH ₃]			
	0.00	99	1	1.3	60
	0.02	99	1	1.3	60
	1.00	0	100	1.3	60
	1.10	0	100	1.3	60

[0421] LC-MS方法X011_S03

[0422]	装置描述		具有 DAD 及 MSD 的 Waters Acquity		
	管柱		Waters Xbridge BEH C18		
	管柱尺寸		2.1×30 mm		
	粒度		1.7 μm		
	溶剂梯度	% Sol	% Sol [乙腈]	流速[ml/min]	温度[°C]
	时间[min]	[H ₂ O,0.1%NH ₃]			
	0.00	95	5	1.3	60
	0.02	95	5	1.3	60
	1.00	0	100	1.3	60
	1.10	0	100	1.3	60

[0423] LC-MS方法X012_S01

[0424]	装置描述		具有 DAD 及 MSD 的 Waters Acquity		
	管柱		Waters XBridge BEH C18		
	管柱尺寸		2.1×30 mm		
	粒度		1.7 μm		
	溶剂梯度	% Sol	% Sol [乙腈]	流速[ml/min]	温度[°C]
	时间[min]	[H ₂ O,0.1%TFA]			
	0.0	99	1	1.6	60
	0.02	99	1	1.6	60
	1.00	0	100	1.6	60
	1.10	0	100	1.6	60

[0425] LC-MS方法X012_S02

[0426]	装置描述		具有 DAD 及 MSD 的 Waters Acquity		
	管柱		Waters XBridge BEH C18		
	管柱尺寸		2.1×30 mm		
	粒度		1.7 μm		
	溶剂梯度 时间[min]	% Sol [H ₂ O,0.1% TFA]	% Sol [乙腈]	流速[ml/min]	温度[°C]
	0.0	99	1	1.3	60
	0.02	99	1	1.3	60
1.00	0	100	1.3	60	
1.10	0	100	1.3	60	

[0427] LC-MS方法X016_S01

[0428]	装置描述		具有 DAD 及 MSD 的 Waters Acquity		
	管柱		Waters XBridge BEH Phenyl		
	管柱尺寸		2.1×30 mm		
	粒度		1.7 μm		
	溶剂梯度 时间[min]	% Sol [H ₂ O,0.1%TFA]	% Sol [乙腈]	流速[ml/min]	温度[°C]
	0.0	99	1	1.6	60
	0.02	99	1	1.6	60
1.00	0	100	1.6	60	
1.10	0	100	1.6	60	

[0430] LC-MS方法X018_S01

[0431]	装置描述		具有 DAD 及 MSD 的 Waters Acquity		
	管柱		Waters Sunfire C18		
	管柱尺寸		2.1×30 mm		
	粒度		2.5 μm		
	梯度/溶剂 时间[min]	% Sol [H ₂ O,0.1%TFA]	% Sol [乙腈]	流速[ml/min]	温度[°C]
	0.0	99	1	1.5	60
	0.02	99	1	1.5	60
1.00	0	100	1.5	60	
1.10	0	100	1.5	60	

[0432] LC-MS方法X018_S02

装置描述		具有 DAD 及 MSD 的 Waters Acquity			
管柱		Waters Sunfire C18			
管柱尺寸		2.1×30 mm			
粒度		2.5 μm			
[0433]	梯度/溶剂	% Sol	% Sol [乙腈]	流速[ml/min]	温度[°C]
	时间[min]	[H ₂ O,0.1%TFA]			
	0.0	99	1	1.3	60
	0.02	99	1	1.3	60
	1.00	0	100	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60	

[0434] LC-MS方法Z001_002

装置描述		具有 DAD 及 MSD 的 Agilent 1200			
管柱		Waters XBridge C18			
管柱尺寸		3×30 mm			
粒度		2.5 μm			
[0436]	梯度/溶剂	% Sol	% Sol [甲醇]	流速[ml/min]	温度[°C]
	时间[min]	[H ₂ O,0.1%TFA]			
	0.0	95	5	2.2	60
	0.05	95	5	2.2	60
	1.40	0	100	2.2	60
1.80	0	100	2.2	60	

[0437] LC-MS方法Z011_S03

装置描述		具有 DAD 及 MSD 的 Agilent 1200			
管柱		Waters XBridge C18			
管柱尺寸		3×30 mm			
粒度		2.5 μm			
[0438]	梯度/溶剂	% Sol	% Sol [乙腈]	流速[ml/min]	温度[°C]
	时间[min]	[H ₂ O,0.1%NH ₃]			
	0.00	97	3	2.2	60
	0.20	97	3	2.2	60
	1.20	0	100	2.2	60
	1.25	0	100	3	60
	1.40	0	100	3	60

[0439] LC-MS方法Z011_U03

装置描述		具有 DAD 及 MSD 的 Agilent 1200			
管柱		Waters XBridge C18			
管柱尺寸		3×30 mm			
粒度		2.5 μm			
[0440]	梯度/溶剂	% Sol	% Sol [乙腈]	流速[ml/min]	温度[°C]
	时间[min]	[H ₂ O,0.1%NH ₃]			
	0.00	50	50	2.2	60
	0.20	50	50	2.2	60
	1.20	0	100	2.2	60
	1.25	0	100	3	60
	1.40	0	100	3	60

[0441] LC-MS方法Z012_S04

[0442]	装置描述		具有 DAD 及 MSD 的 Agilent 1200		
	管柱		Waters XBridge C18		
	管柱尺寸		3×30 mm		
	粒度		2.5 μm		
	梯度/溶剂 时间[min]	% Sol [H ₂ O,0.1%NH ₃]	% Sol [乙腈]	流速[ml/min]	温度[°C]
	0.00	97	3	2.2	60
	0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60	
1.25	0	100	3	60	
1.40	0	100	3	60	

[0443] LC-MS方法Z018_S04

[0444]	装置描述		具有 DAD 及 MSD 的 Agilent 1200		
	管柱		Waters Sunfire C18		
	管柱尺寸		3×30 mm		
	粒度		2.5 μm		
	溶剂梯度时间 [min]	% Sol [H ₂ O,0.1%TFA]	% Sol [乙腈]	流速[ml/min]	温度[°C]
	0.00	97	3	2.2	60
	0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60	
1.25	0	100	3	60	
1.40	0	100	3	60	

[0445] LC-MS方法Z020_S01

[0446]	装置描述		具有 DAD 及 MSD 的 Agilent 1200		
	管柱		Waters Sunfire C18		
	管柱尺寸		3×30 mm		
	粒度		2.5 μm		

溶剂梯度时间 [min]	% Sol [H ₂ O,0.1%FA]	% Sol [乙腈]	流速[ml/min]	温度[°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

[0448] LC-MS方法V001_007

装置描述	具有 DA-及 MS-检测器的 Waters Alliance			
管柱	XBridge C18			
管柱尺寸	4.6×30 mm			
粒度	3.5 μm			
溶剂梯度 时间 [min]	% Sol [H ₂ O,0.1%FA]	% Sol [甲醇]	流速[ml/min]	温度[°C]
0.0	95	5	4.0	60
1.6	0	100	4.0	60
1.85	0	100	4.0	60
1.9	95	5	4.0	60

[0450] LC-MS方法I_ADH_15_MEOH_DEA.M

装置描述	具有 DAD 的 Agilent 1260 SFC				
管柱	Daicel Chiralpak AD-H				
管柱尺寸	4.6×250 mm				
粒度	5 μm				
溶剂梯度 时间 [min]	% Sol [scCO ₂]	% Sol [甲醇, 0.2% 二乙胺]	流速[ml/min]	温度[°C]	反压[巴]
0.00	85	15	4	40	150
10.00	85	15	4	40	150

[0452] LC-MS方法I_OJH_10_IPROP_DEA.M

装置描述	具有 DAD 的 Agilent 1260 SFC				
管柱	Daicel Chiralcel OJ-H				

[0454]	管柱尺寸		4.6×250 mm			
	粒度		5 μm			
	溶剂梯度 时间	% Sol	% Sol [异丙醇,	流速[ml/min]	温度[°C]	反压[巴]
	[min]	[scCO ₂]	0.2% 二乙胺]			
	0.00	90	10	4	40	150
	10.00	90	10	4	40	150

[0455] LC-MS方法I_IC_20_MEOH_NH3.M

[0456]	装置描述		具有 DAD 及 MSD 的 Agilent 1260 SFC			
	管柱		Daicel Chiralpak IC			
	管柱尺寸		4.6×250 mm			
	粒度		5 μm			
	溶剂梯度 时	% Sol	% Sol	流速[ml/min]	温度[°C]	反压[巴]
	间[min]	[scCO ₂]	[20mM NH ₃ 于 甲醇中]			
	0.00	80	20	4	40	150
	10.00	80	20	4	40	150

[0457] LC-MS方法I_ADH_40_MEOH_DEA.M

[0458]	装置描述		具有 DAD 的 Agilent 1260 SFC			
	管柱		Daicel Chiralpak AD-H			
	管柱尺寸		4.6×250 mm			
	粒度		5 μm			
	溶剂梯度 时	% Sol	% Sol	流速[ml/min]	温度[°C]	反压[巴]
	间[min]	[scCO ₂]	[甲醇, 0.2%二 乙胺]			
	0.00	60	40	4	40	150
	10.00	60	40	4	40	150

[0459] LC-MS方法I_ASH_30_10MIN_SS4P.M

[0460]	装置描述		具有 DAD 的 Berger SFC Analytix			
	管柱		Daicel Chiralpak AS-H			
	管柱尺寸		4.6×250 mm			

粒度		5 μm			
溶剂梯度 时	% Sol	% Sol	流速[ml/min]	温度[$^{\circ}\text{C}$]	反压[巴]
间[min]	[scCO ₂]	[乙醇, 0.2%二乙胺]			
0.00	70	30	4	40	120
10.00	70	30	4	40	120

[0462] LC-MS方法I_OJH_10_MEOH_DEA.M

装置描述		具有 DAD 的 Agilent 1260 SFC			
管柱		Daicel Chiralcel OJ-H			
管柱尺寸		4.6×250 mm			
粒度		5 μm			
溶剂梯度 时	% Sol	% Sol	流速[ml/min]	温度[$^{\circ}\text{C}$]	反压[巴]
间[min]	[scCO ₂]	[甲醇, 0.2%二乙胺]			
0.00	90	10	4	40	150
10.00	90	10	4	40	150

[0464] 立体异构体混合物可在制备规模上由以下手性SFC方法之一来分离。2×描述在一列内转换的两个管柱。

[0465] 方法:手性SFC A

[0466] 管柱:2×Daicel Chiralpak AD-H 5 μm 20×250mm

[0467] 洗脱剂:85%scCO₂、15%甲醇、0.2%二乙胺

[0468] 流速:55mL/min

[0469] 温度:40 $^{\circ}\text{C}$

[0470] 反压:120巴

[0471] 波长:254nm

[0472] 浓度:52mg/ml甲醇溶液

[0473] 注射体积:300 μl

[0474] 装置描述:Thar MultiGram II

[0475] 方法:手性SFC B

[0476] 管柱:2x Chiralcel OJ-H 5 μm ,20×250mm

[0477] 洗脱剂:90%scCO₂、10%异丙醇、0.2%二乙胺

[0478] 流速:60mL/min

[0479] 温度:40 $^{\circ}\text{C}$

[0480] 反压:150巴

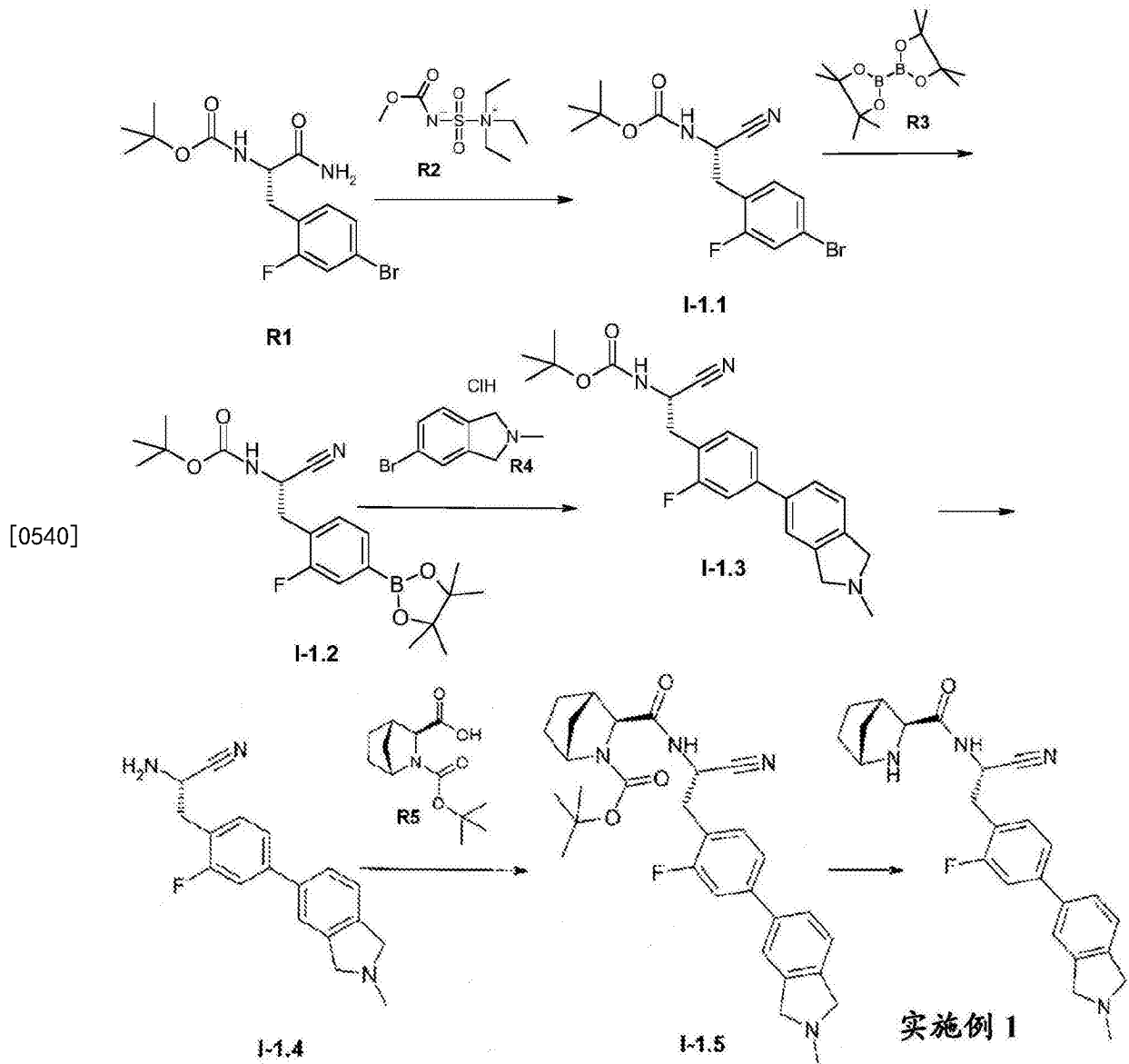
[0481] 波长:254nm

[0482] 浓度:50mg/ml甲醇溶液

[0483] 注射体积:200 μl

- [0484] 装置描述:Jasco Rockclaw 150
[0485] 方法:手性SFC C
[0486] 管柱:2×Daicel Chiralpak AD-H 5 μ m,10×250mm
[0487] 洗脱剂:85%scCO₂、15%甲醇、0.2%二乙胺
[0488] 流速:10mL/min
[0489] 温度:40℃
[0490] 反压:120巴
[0491] 波长:254nm
[0492] 浓度:15mg/ml甲醇溶液
[0493] 注射体积:100 μ l
[0494] 装置描述:Thar MiniGram
[0495] 方法:手性SFC D
[0496] 管柱:1×Daicel Chiralpak AD-H,5 μ m,20×250mm
[0497] 洗脱剂:60%scCO₂、40%甲醇、0.2%二乙胺
[0498] 流速:60mL/min
[0499] 温度:40℃
[0500] 反压:120巴
[0501] 波长:254nm
[0502] 浓度:50mg/ml甲醇溶液
[0503] 注射体积:400 μ l
[0504] 装置描述:Thar MultiGram II
[0505] 方法:手性SFC E
[0506] 管柱:2×Daicel Chiralpak AS-H 5 μ m,20×250mm
[0507] 洗脱剂:70%CO₂、30%乙醇、0.2%二乙胺
[0508] 流速:55mL/min
[0509] 温度:40℃
[0510] 反压:120巴
[0511] 波长:254nm
[0512] 浓度:100mg/ml甲醇溶液
[0513] 注射体积:200 μ l
[0514] 装置描述:Thar MultiGram II
[0515] 方法:手性SFC F
[0516] 管柱:Daicel Chiralpak IC 5 μ m,20×250mm
[0517] 洗脱剂:85%scCO₂、15%乙醇
[0518] 流速:60mL/min
[0519] 温度:40℃
[0520] 反压:150巴
[0521] 波长:254nm
[0522] 浓度:35mg/ml甲醇溶液

- [0523] 注射体积:500 μ l
- [0524] 装置描述:Sepiatec Prep SFC 100
- [0525] 方法:手性SFC G
- [0526] 管柱:Chiralpak AY-10 μ m,50 \times 300mm
- [0527] 洗脱剂:A代表CO₂且B代表乙醇:正庚烷=1:1
- [0528] 梯度:B 10%
- [0529] 流速:170mL/min
- [0530] 温度:38 $^{\circ}$ C
- [0531] 反压:100巴
- [0532] 波长:220nm
- [0533] 浓度:300mg/ml乙醇溶液
- [0534] 注射体积:每次注射4mL
- [0535] 循环时间:3.5min
- [0536] 装置描述:Thar 200制备型SFC
- [0537] 合成方法:
- [0538] 方法A
- [0539] 合成(1S,2S,4R)-N-[(1S)-1-氰基-2-[2-氟-4-(2-甲基异吲哚啉-5-基)苯基]乙基]-3-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺(实施例1)



[0541] 步骤1:合成中间体I-1.1

[0542] 使R1 (20.0g, 55mmol) 悬浮于DCM (400mL) 中且添加R2 (26.4g, 111 mmol) 溶解于DCM中的溶液。使反应混合物在氩气氛围下搅拌12h。以水洗涤反应混合物。经MgSO₄干燥有机层、过滤且浓缩。将残余物溶解于DCM中、通过快速色谱(使用溶剂混合物环己烷/乙酸乙酯=70/30)过滤且浓缩以产生 I-1.1。产率97%, m/z 287/343 [M+H]⁺, 保留时间1.29min, LC-MS方法 X012_S01。

[0543] 以类似方式由适当中间体来合成如表2中所示的以下中间体:

[0544] 表2

[0545]

中间体	离析物	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间(min)	LC-MS 方法
I-1.1.1	R1.1		391	1.29	V012_S01

[0546] 步骤2:合成中间体I-1.2

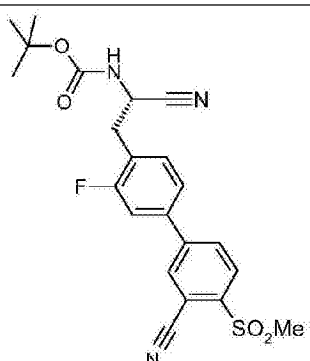
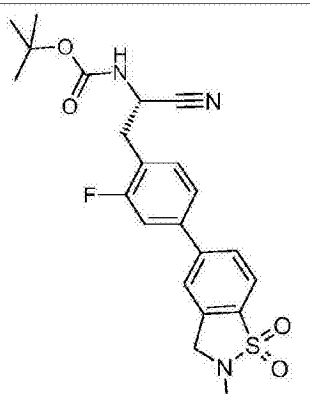
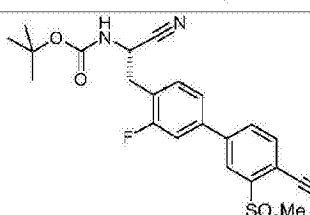
[0547] 向无水二噁烷 (60mL) 中的I-1.1 (5.80g, 17mmol) 中添加R3 (5.20g, 20 mmol) 及乙酸钾 (4.98g, 51mmol)。以氩气吹扫混合物, 向混合物中添加 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$) (1.38g, 1.7mmol) 且加热至 80℃ 保持2h。添加DCM且过滤混合物。以水稀释滤液且以DCM萃取。经 MgSO_4 干燥有机层、过滤且浓缩。通过快速色谱 (环己烷/乙酸乙酯=8/2) 纯化残余物且浓缩。产率97%, m/z 291/335/391 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 保留时间 1.36min, LC-MS 方法V012_S01。

[0548] 步骤3:合成中间体I-1.3

[0549] 将I-1.2 (1.22g, 5mmol) 及R4 (2.30g, 5.9mmol) 溶解于乙腈 (25mL) 中。添加 Na_2CO_3 -溶液 (2mol/L, 4.9mL) 及 1,1'-双(二-叔丁基膦基) 二茂铁-二氯化钯 (319mg, 0.49mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌1h。将粗混合物以乙酸乙酯萃取、以半饱和盐水洗涤。经 MgSO_4 干燥有机层、过滤且浓缩且通过反相HPLC纯化残余物。产率59%, $m/z = 396$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 保留时间 0.96min, LC-MS方法V012_S01。

[0550] 以类似方式由适当中间体来合成如表3中所示的以下中间体:

[0551] 表3

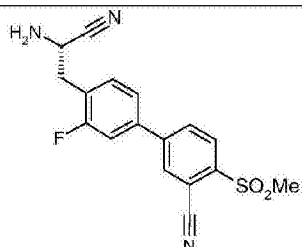
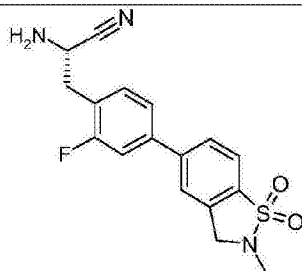
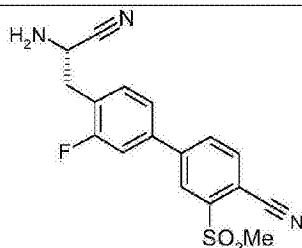
中间体	高桥物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时 间(min)	LC-MS方 法
I-1.3.1	I-1.1.1, 与 硼酸酯 R7.3 直接 偶合		444	1.21	V018_S01
[0552] I-1.3.2	I-1.2		446	1.18	V012_S01
I-1.3.3	I-1.1, 与 硼酸酯 R7.1 直接 偶合		444	1.14	V011_S01

[0553] 步骤4:合成中间体I-1.4

[0554] 将I-1.3 (1.15g, 2.91mmol) 溶解于乙腈中。添加1.39g单水合对甲苯磺酸且搅拌48h。滤除沉淀物、溶解于乙酸乙酯中且以饱和NaHCO₃-溶液洗涤。经MgSO₄干燥有机层、过滤且浓缩。产率78%。m/z 296 [M+H]⁺, 保留时间 1.03min, LC-MS方法V011_S01。

[0555] 以类似方式由适当中间体来合成如表4中所示的以下中间体:

[0556] 表4

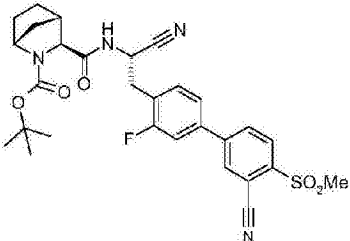
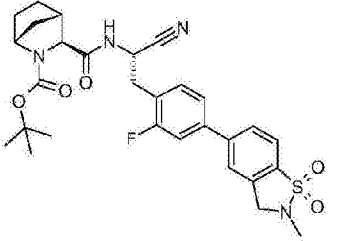
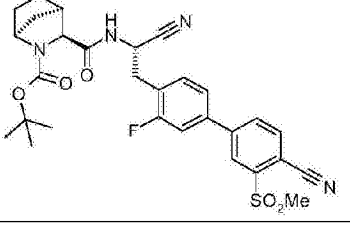
中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时 间(min)	LC-MS方 法
I-1.4.1	I-1.3.1		344	0.76	V018_S01
[0557] I-1.4.2	I-1.3.2		346	0.96	V011_S01
I-1.4.3	I-1.3.3		344	0.77	V018_S01

[0558] 步骤5:合成中间体I-1.5

[0559] 向DMF (1.5mL) 中的R5 (购自Aldrich或类似于Tararov等人, Tetrahedron Asymmetry 13 (2002), 25-28合成) (98mg, 0.4mmol) 中添加二异丙基乙胺 (0.18 mL, 1.0mmol) 及HATU (154mg, 0.4mmol) 且将反应混合物搅拌15min。随后添加中间体I-1.4 (100mg, 0.3mmol) 且将混合物搅拌12h。添加DCM且以饱和Na₂CO₃溶液洗涤混合物。经MgSO₄干燥有机层、过滤且浓缩残余物。随后通过反相HPLC纯化残余物。产率68%, m/z 419/463/518 [M+H]⁺, 保留时间1.29min, LC-MS方法V011_S01。

[0560] 以类似方式由适当中间体来合成如表5中所示的以下中间体:

[0561] 表5

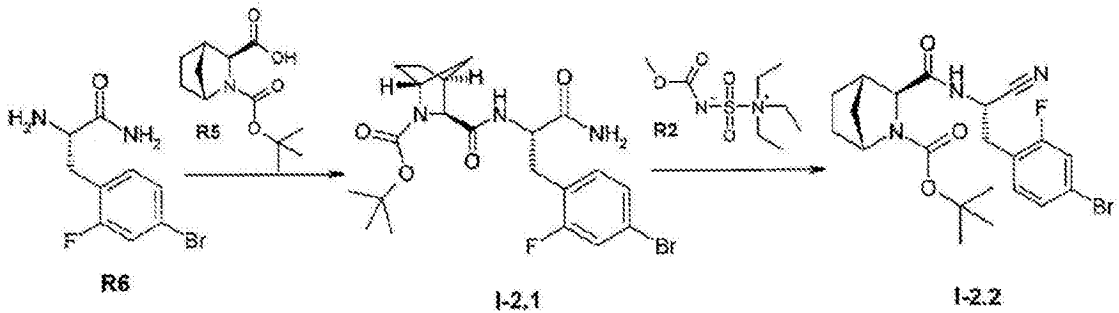
中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-1.5.1	I-1.4.1		567	1.24	V018_S01
I-1.5.2	I-1.4.2		569	1.24	V011_S01
I-1.5.3	I-1.4.3		567	1.14	V011_S01

[0563] 步骤6:合成实施例1

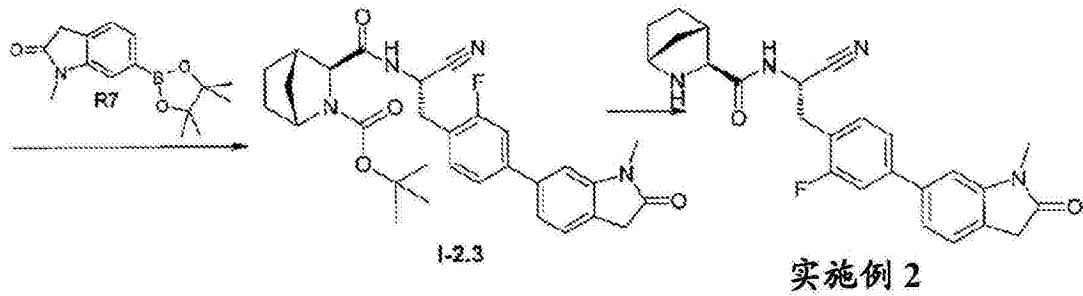
[0564] 向乙腈中的I-1.5 (120mg, 0.23mmol) 中添加单水合对甲苯磺酸 (110mg, 0.58mmol) 且搅拌3天。通过反相HPLC纯化反应溶液。产率47%, m/z 419 [M+H]⁺, 保留时间1.16min, LC-MS方法V011_S01。

[0565] 方法A1

[0566] 合成(1S, 2S, 4R)-N-[(1S)-1-氰基-2-[2-氟-4-(1-甲基-2-氧代基-吡啶-6-基)苯基]乙基]-3-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺(实施例2)



[0567]



[0568] 步骤1:合成中间体I-2.1

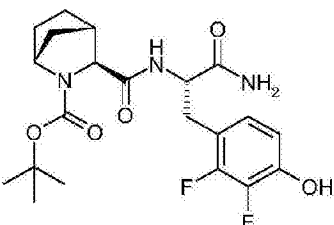
[0569] 向DCM (300mL) 中的R5 (7.59g, 31mmol) 中添加二异丙基乙胺 (4.8mL, 28mmol) 及 HATU (11.5g, 30mmol) 且搅拌25min。随后添加R6 (10.4g, 28 mmol) 及二异丙基乙胺 (7.2mL, 42mmol) 且搅拌3h。蒸发溶剂、溶解于乙酸乙酯中且以水、0.5M HCl及NaHCO₃水溶液 (10%) 洗涤。经MgSO₄干燥有机层、过滤且浓缩。通过快速色谱 (使用溶剂混合物DCM/甲醇=95/5) 纯化残余物。产率>95%, m/z 484[M+H]⁺, 保留时间1.18min, LC-MS方法V011_S01。

[0570] 以类似方式由适当中间体来合成如表6中所示的以下中间体:

[0571] 表6

[0572]

中间体	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间(min)	LC-MS 方法
I-2.1.1		496	0.95	Z018_S04
I-2.1.2		484/486	0.71	X018_S02

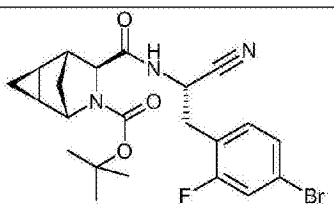
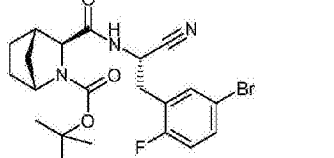
中间体	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间(min)	LC-MS 方法
[0573] I-2.1.3		440	0.55	Z011_S03

[0574] 步骤2:合成中间体I-2.2

[0575] 向DCM(130mL)中的I-2.1(12.7g, 26mmol)中添加R2(12.5g, 52mmol)。将反应混合物搅拌12h。蒸发溶剂、溶解于乙酸乙酯中且以水、0.1M HCl 及NaHCO₃水溶液(5%)洗涤。经MgSO₄干燥有机层且浓缩。使残余物自DCM 及乙腈再结晶。产率64%, m/z 466 [M+H]⁺, 保留时间1.30min, LC-MS方法V011_S01。

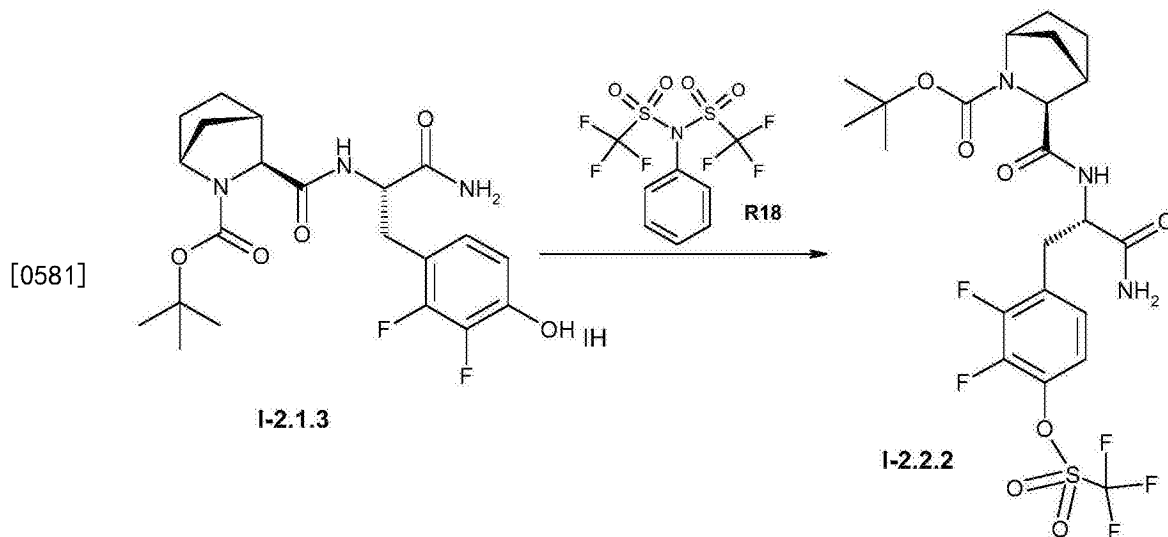
[0576] 以类似方式由适当中间体来合成如表7中所示的以下中间体:

[0577] 表7

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间(min)	LC-MS 方法
[0578] I-2.2.1	I-2.1.1		478	1.03	Z018_S04
I-2.2.3	I-2.1.2		466/468	1.27	V011_S01

[0579] 合成中间体I-2.2.2

[0580] 合成(1S, 2S, 4R)-2-[[(1S)-2-氨基-1-[[2,3-二氟-4-三氟甲基磺酰基氧基]苯基]甲基]-2-氧代基-乙基]氨基甲酰基]-3-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯



[0582] 将酚I-2.1.3转化为相应三氟甲磺酸酯I-2.2.2:将I.2.1.3(200mg,0.46 mmol)溶解于无水DCM(1.5mL)中。添加三乙胺(95 μ L,0.69mmol)且使反应混合物冷却至0 $^{\circ}$ C。随后添加R18(179mg,0.50mmol)且将混合物在0 $^{\circ}$ C下搅拌90分钟且在室温下再搅拌12h。浓缩混合物且通过反相HPLC纯化残余物。产率85%,m/z 472[M+H-BOC]+,保留时间0.97min,LC-MS方法Z011_S03。

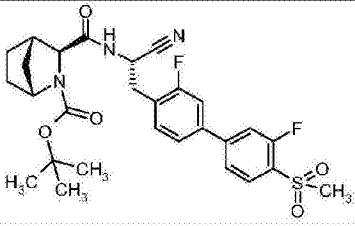
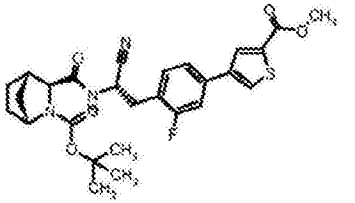
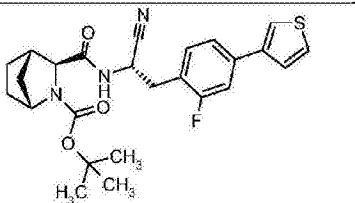
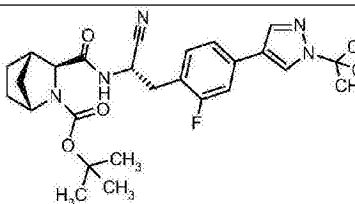
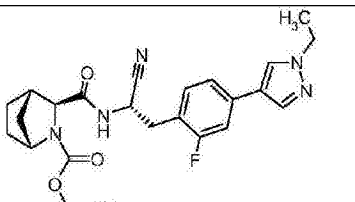
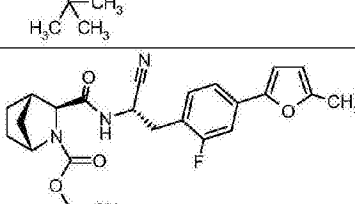
[0583] 步骤3:合成中间体I-2.3

[0584] 向乙腈(100mL)中的I-2.2(5.00g,10mmol)中添加R7(3.07g,11mmol)。以氩气吹扫混合物,添加1,1-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钨(0.70g,1.1 mmol)及碳酸钠水溶液(2mol/L,1.07mL)且将混合物加热至70 $^{\circ}$ C保持3.5h。向反应混合物中添加乙酸乙酯及水。以NaHCO₃水溶液(5%)及水洗涤有机层。经MgSO₄干燥有机层且浓缩。通过快速色谱纯化残余物(环己烷/乙酸乙酯=1/1)。产率41%,m/z 533[M+H]+,保留时间1.25min,LC-MS方法V011_S01。

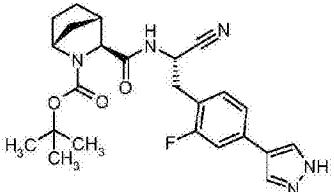
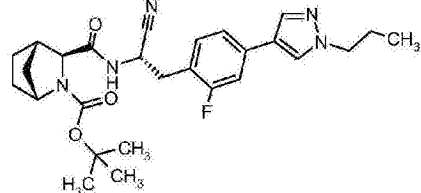
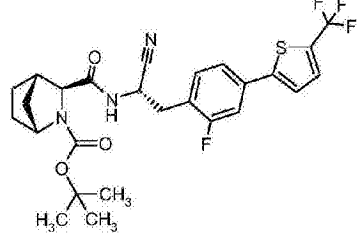
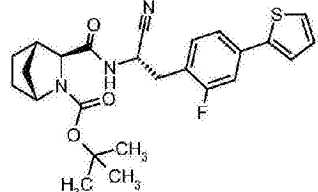
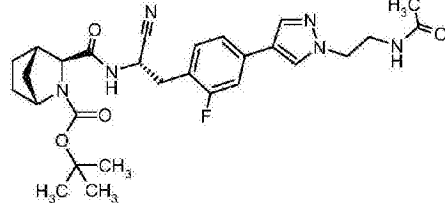
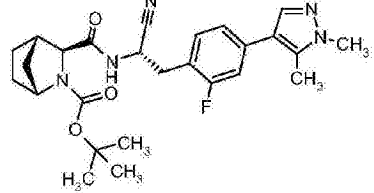
[0585] 以类似方式由适当中间体来合成如8表中所示的以下中间体(在与膦基相邻的碳处(R,S)=1:1的立体异构体混合物):

[0586] 表8

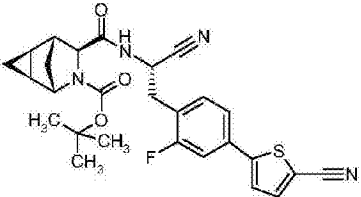
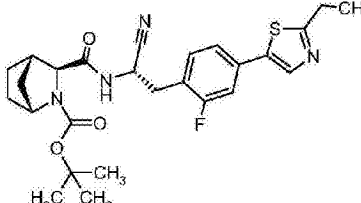
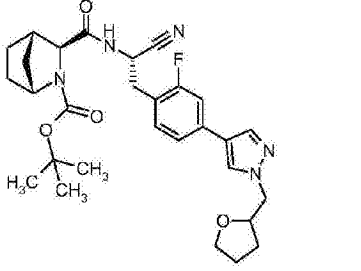
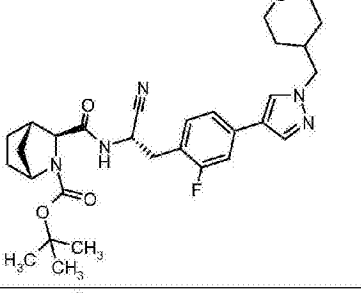
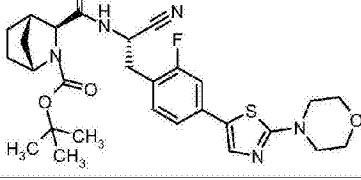
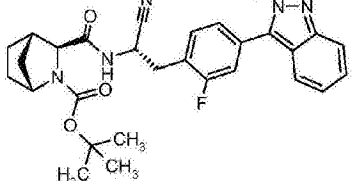
[0587]

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-2.3.1	I-2.2		560	0.76	X018_S01
I-2.3.2	I-2.2		528	0.88	004_CA01
I-2.3.3	I-2.2		470	0.90	004_CA05
I-2.3.4	I-2.2		510	0.87	004_CA05
I-2.3.5	I-2.2		482	0.77	004_CA05
I-2.3.6	I-2.2		468	0.92	004_CA05

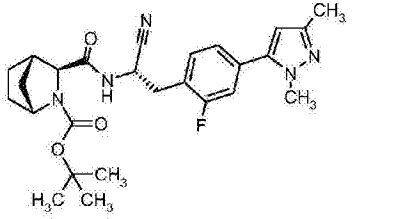
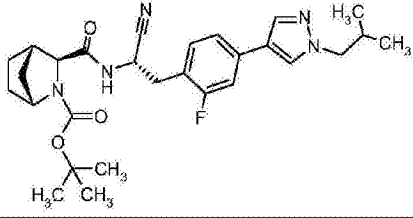
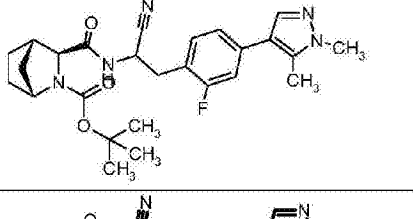
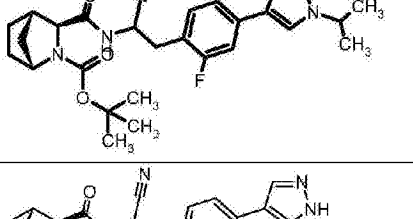
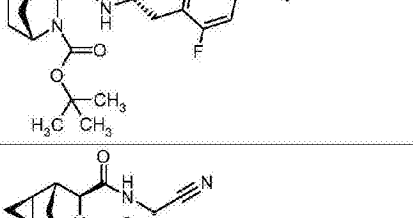
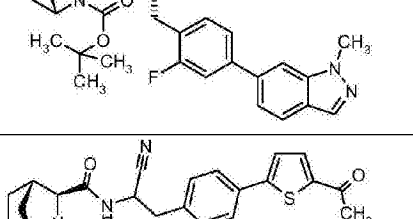
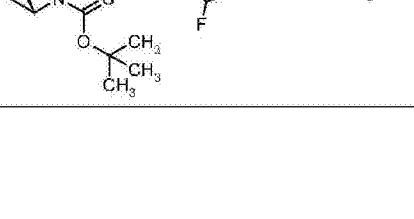
[0588]

中间体	离子物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-2.3.7	I-2.2		454	0.82	Z011_S03
I-2.3.8	I-2.2		496	0.82	004_CA05
I-2.3.9	I-2.2		538	1.00	004_CA05
I-2.3.10	I-2.2		470	0.91	004_CA05
I-2.3.11	I-2.2		539	0.66	004_CA05
I-2.3.12	I-2.2		482	0.75	004_CA05

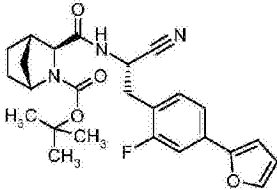
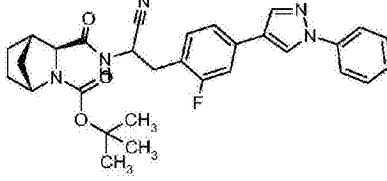
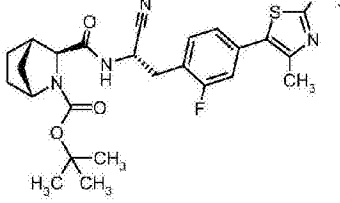
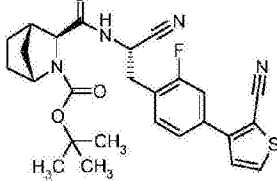
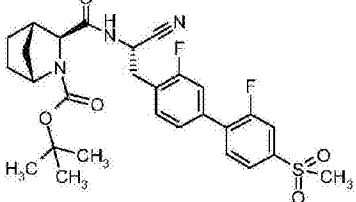
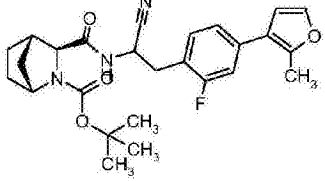
[0589]

中间体	解析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-2.3.13	I-2.2.1		407	1.03	Z018_S04
I-2.3.14	I-2.2		499	0.86	004_CA05
I-2.3.15	I-2.2		438 [M+H-BOC] ⁺	0.94	X018_S04
I-2.3.16	I-2.2		552	0.77	004_CA05
I-2.3.17	I-2.2		556	0.91	X018_S04
I-2.3.18	I-2.2		518	0.89	004_CA05

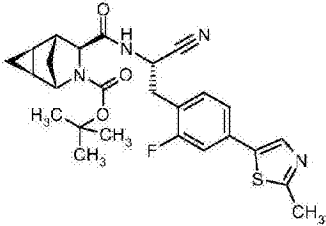
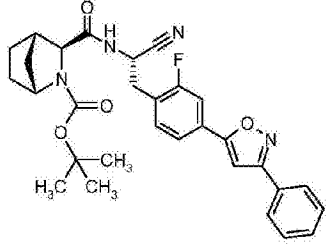
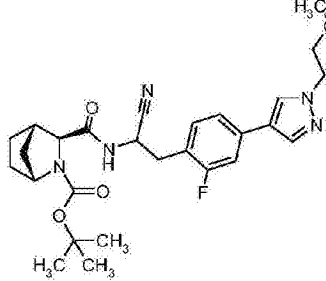
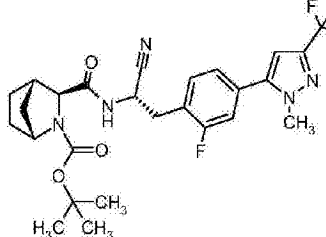
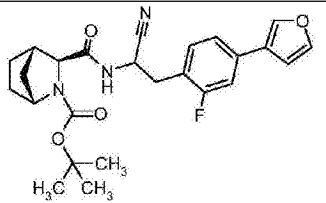
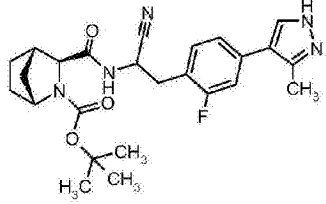
[0590]

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-2.3.19	I-2.2		482	0.77	004_CA05
I-2.3.20	I-2.2		510	0.86	004_CA05
I-2.3.21	I-2.2		482	0.75	004_CA01
I-2.3.22	I-2.2		496	0.82	004_CA01
I-2.3.23	I-2.2		554	0.68	004_CA05
I-2.3.24	I-2.2.1		530	1.02	Z018_S04
I-2.3.25	I-2.2		512	0.83	004_CA01

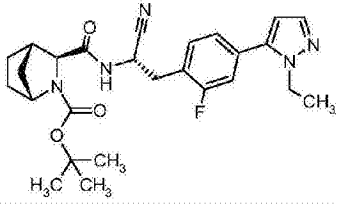
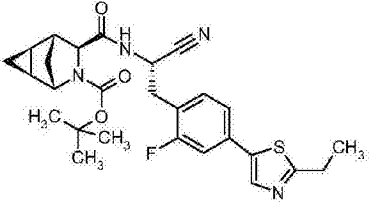
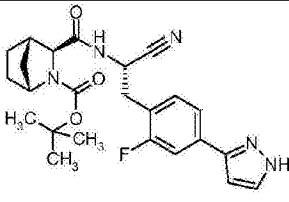
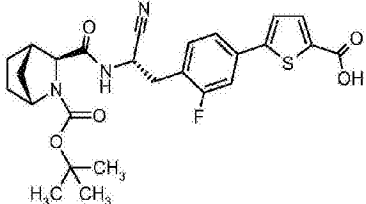
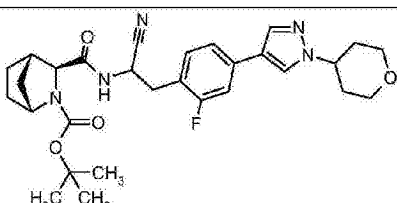
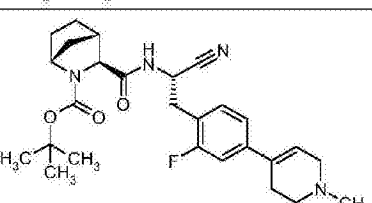
[0591]

中间体	离子物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-2.3.26	I-2.2		354	1.02	Z018_S04
I-2.3.27	I-2.2		530	0.91	004_CA01
I-2.3.28	I-2.2		499	0.82	004_CA05
I-2.3.29	I-2.2		395 [M+H-BOC] ⁺	1.02	Z018_S04
I-2.3.30	I-2.2		560	0.76	X018_S01
I-2.3.31	I-2.2		468	0.9	004_CA01

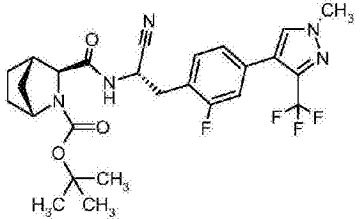
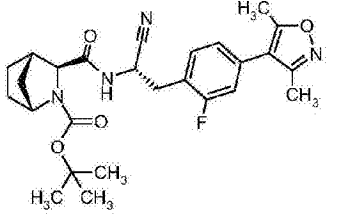
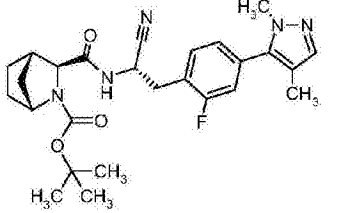
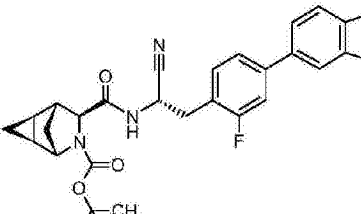
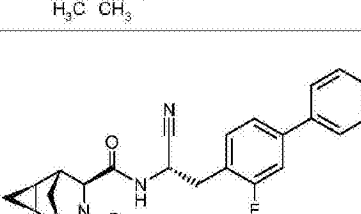
[0592]

中间体	离子物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-2.3.32	I-2.2.1		397	0.97	Z018_S04
I-2.3.33	I-2.2		431	1.07	Z018_S04
I-2.3.34	I-2.2		512	0.75	004_CA01
I-2.3.35	I-2.2		536	0.89	004_CA05
I-2.3.36	I-2.2		454	0.85	004_CA01
I-2.3.37	I-2.2		468	0.69	004_CA01

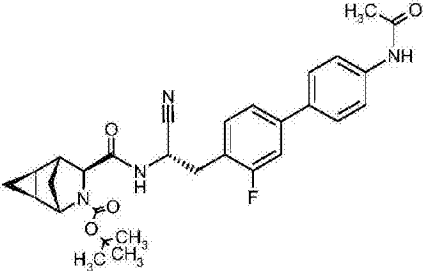
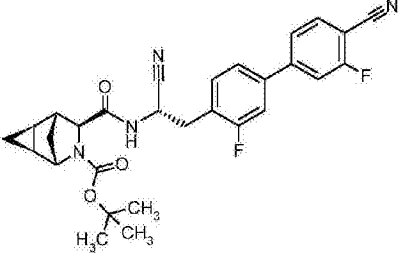
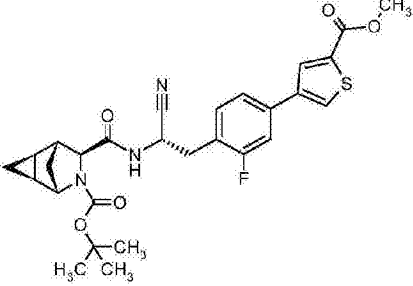
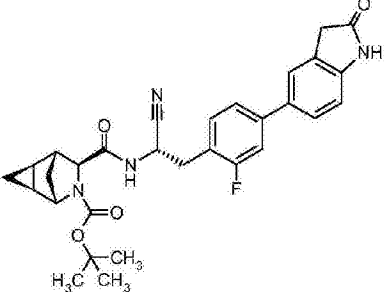
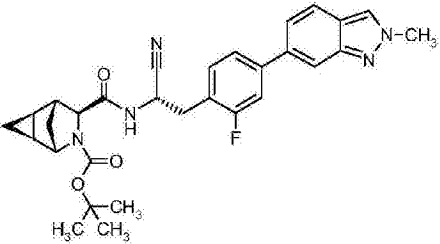
[0593]

中间体	离子物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-2.3.38	I-2.2		482	0.78	004_CA01
I-2.3.39	I-2.2.1		411	1.01	Z018_S04
I-2.3.40	I-2.2		354	0.87	Z018_S04
I-2.3.41	I-2.2		514	0.44	004_CA05
I-2.3.42	I-2.2		538	0.76	004_CA01
I-2.3.43	I-2.2		483	0.93	V012_S01

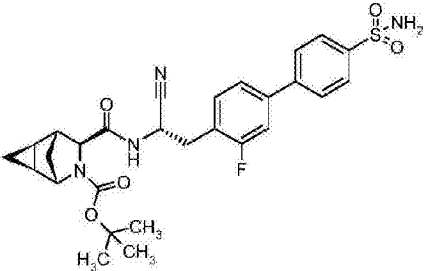
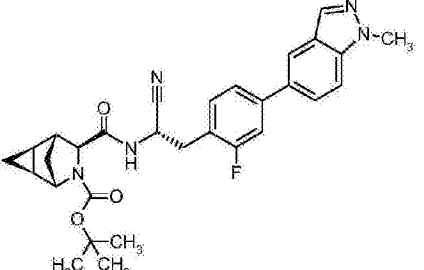
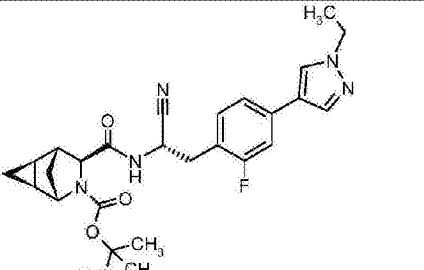
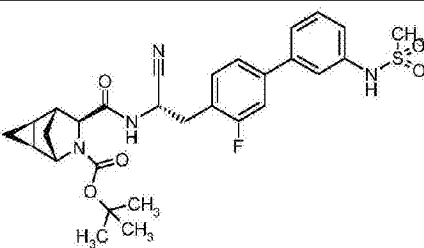
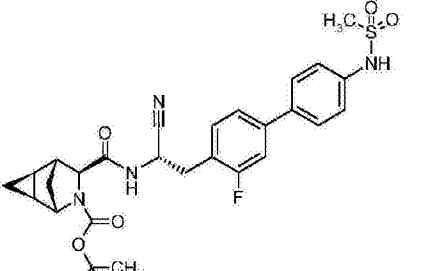
[0594]

中间体	离子物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-2.3.44	I-2.2		536	0.85	004_CA05
I-2.3.45	I-2.2		483	0.81	004_CA05
I-2.3.46	I-2.2		482	0.77	004_CA05
I-2.3.47	I-2.2.1		547	0.83	004_CA05
I-2.3.48	I-2.2.1		519	0.71	004_CA05

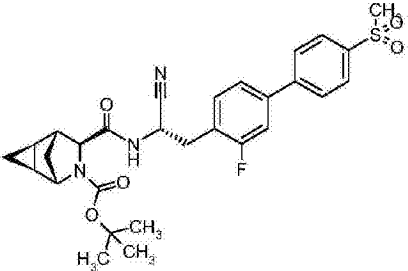
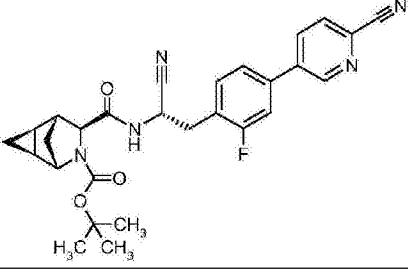
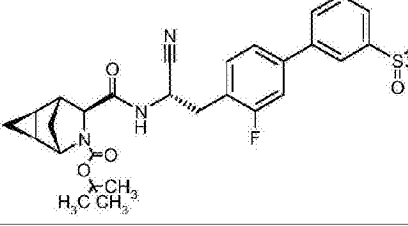
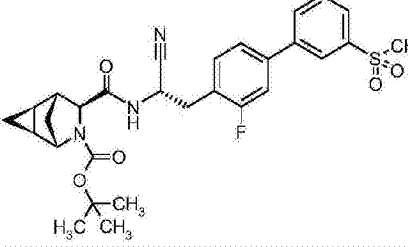
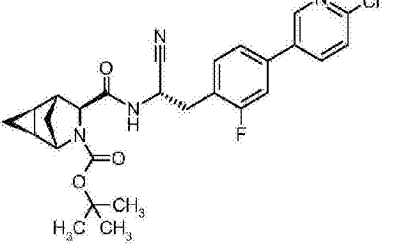
[0595]

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-2.3.49	I-2.2.1		533	0.77	004_CA05
I-2.3.50	I-2.2.1		519	0.89	004_CA05
I-2.3.51	I-2.2.1		540	0.9	004_CA05
I-2.3.52	I-2.2.1		531	0.74	004_CA05
I-2.3.53	I-2.2.1		530	0.81	004_CA05

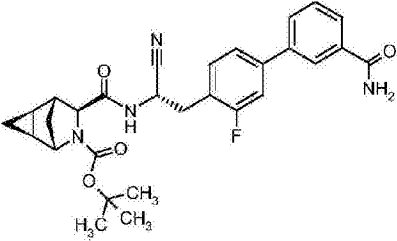
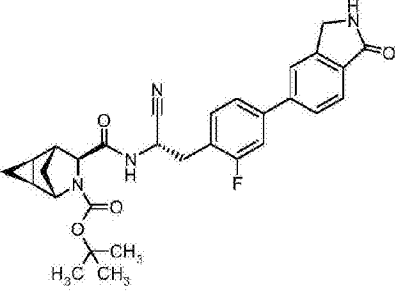
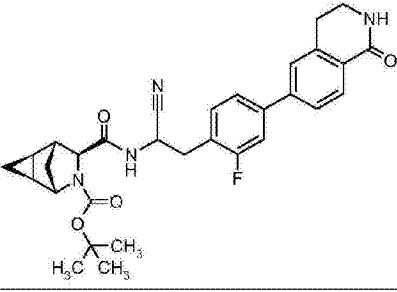
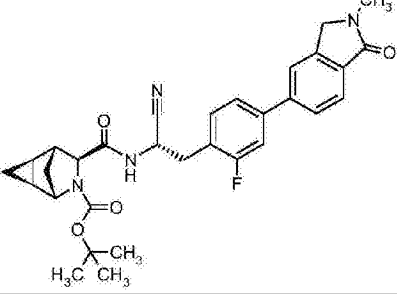
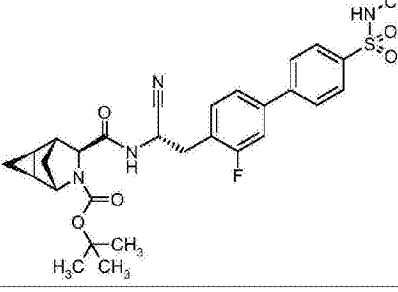
[0596]

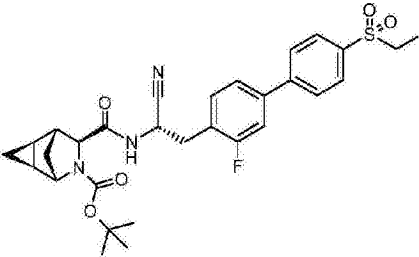
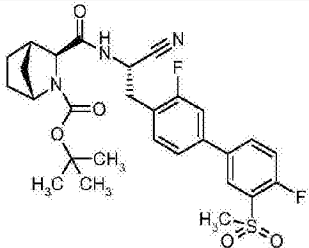
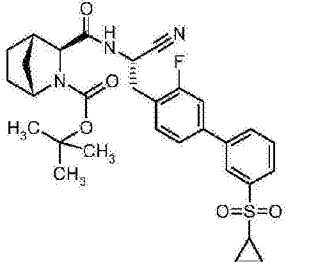
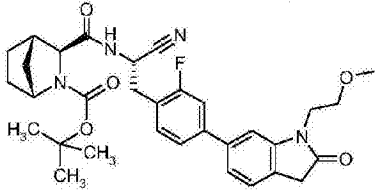
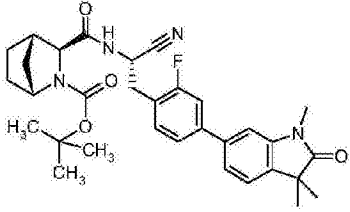
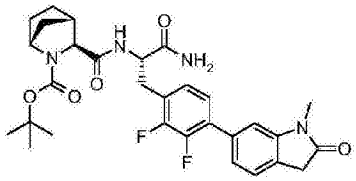
中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-2.3.54	I-2.2.1		555	0.72	004_CA05
I-2.3.55	I-2.2.1		530	0.85	004_CA05
I-2.3.56	I-2.2.1		494	0.79	004_CA05
I-2.3.57	I-2.2.1		569	0.71	004_CA05
I-2.3.58	I-2.2.1		569	0.66	004_CA05

[0597]

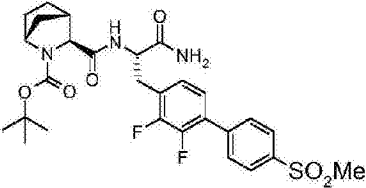
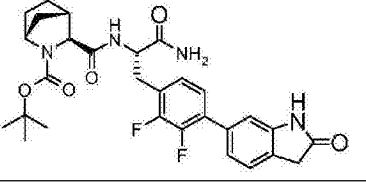
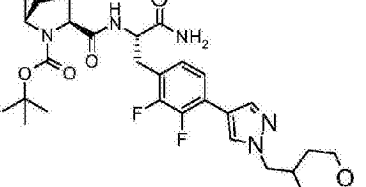
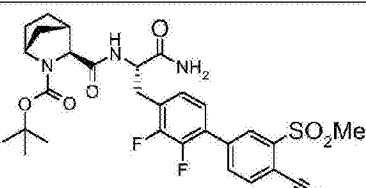
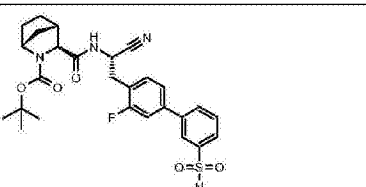
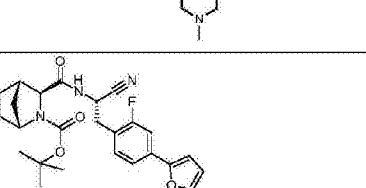
中间体	离子物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-2.3.59	I-2.2.1		554	0.79	004_CA05
I-2.3.60	I-2.2.1		502	0.81	004_CA05
I-2.3.61	I-2.2.1		555	0.74	004_CA05
I-2.3.62	I-2.2.1		554	0.79	004_CA05
I-2.3.63	I-2.2.1		511	0.87	004_CA05

[0598]

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-2.3.64	I-2.2.1		519	0.73	004_CA05
I-2.3.65	I-2.2.1		531	0.71	004_CA05
I-2.3.66	I-2.2.1		545	0.74	004_CA05
I-2.3.67	I-2.2.1		545	0.76	004_CA05
I-2.3.68	I-2.2.1		569	0.79	004_CA05

中间体	离子物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-2.3.69	I-2.2.1		568	0.82	004_CA05
I-2.3.70	I-2.2		460 [M+H-BOC] ⁺	0.97	X018_S04
[0599] I-2.3.71	I-2.2		468 [M+H-BOC] ⁺	1.00	X018_S04
I-2.3.72	I-2.2		577	未检测	未检测
I-2.3.73	I-2.2		561	未检测	未检测
I-2.3.74	I-2.2.2		469	0.89	Z018_S04

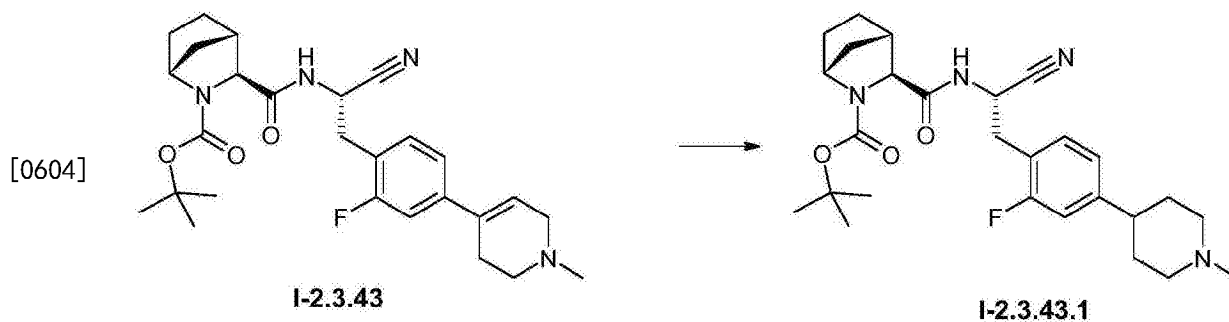
[0600]

中间体	离子物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-2.3.75	I-2.2.2		578	0.88	Z018_S04
I-2.3.76	I-2.2.2		455 (M+H-BOC) ⁺	0.85	Z018_S04
I-2.3.77	I-2.2.2		488 (M+H-BOC)	0.89	Z018_S04
I-2.3.78	I-2.2.2		503 (M+H-BOC) ⁺	0.89	Z018_S04
I-2.3.79	I-2.2		626	0.54	X012_S01
I-2.3.80	I-2.2		398 (M+H-BOC) ⁺	0.89	Z018_S04

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-2.3.81	I-2.2		398 [M+H-BOC] ⁺	0.89	未检测
I-2.3.82	I-2.2		508	0.94	Z018_S04
I-2.3.83	I-2.2		未检测	未检测	未检测

[0602] 在合成中间体I-2.3.17及I-2.3.29期间,将溴化物(I-2.2)转化为相应二氧杂硼杂环戊烷化合物。类似于合成中间体I-1.3(方法A)来进行与芳族溴化物的偶合。

[0603] 在移除BOC基团之前经由氢化作用进一步处理中间体I-2.3.43(步骤4)



[0605] 向甲醇(10mL)中的I-2.3.43(90mg,0.19mmol)中添加Pd/C(10%,20 mg)。将反应混合物在氢气(50psi)下搅拌3h。随后过滤混合物且浓缩。粗产物继续进行步骤4。产率>95%

[0606] 类似地制备如9表中所示的以下中间体。

[0607] 表9

[0608]

中间体	离析物	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时 间(min)	LC-MS 方法
I-2.3.43.2	I-3.2.78		517	0.47	X012_S02
I-2.3.43.3	I-2.3.83		561	未检测	未检测

[0609] 类似于方法A1的步骤2将中间体I-2.3.74-78及I-2.3.43.2转化为相应腈以产生下表10中的化合物。

[0610] 表10

[0611]

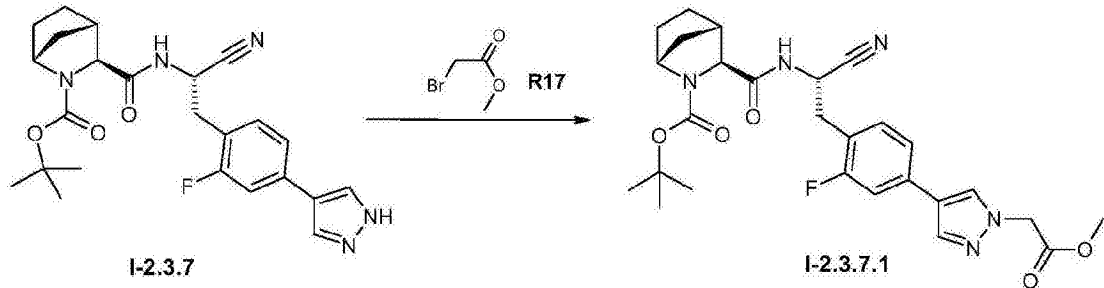
中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留 时间 (min)	LC-MS 方法
I-2.3.74.1	I-2.3.74		451 [M+H-BOC] +	0.98	Z018_S0 1
I-2.3.75.1	I-2.3.75		460 (M+H ⁺)-BO C	0.96	Z018_S0 4
I-2.3.76.1	I-2.3.76		437 (M+H-BOC) +	0.93	Z018_S0 4

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-2.3.77.1	I-2.3.77		470 (M+H-BOC) +	0.96	Z018_S04
I-2.3.78.1	I-2.3.78		485 (M+H-BOC) +	0.96	Z018_S04
I-2.3.43.2.1	I-2.3.43.2		499	0.54	X012_S02

[0612]

[0613] 在移除BOC基团之前,将中间体I-2.3.7与适当卤化物或酸氯化物合并(步骤4中)

[0614]

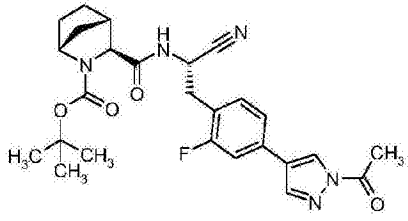
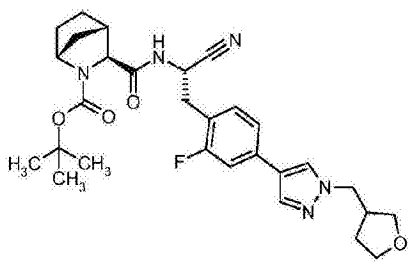
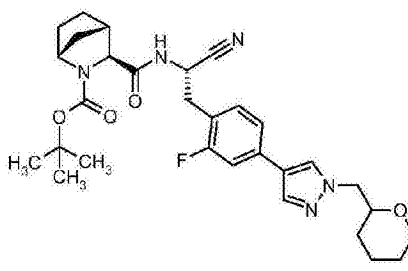
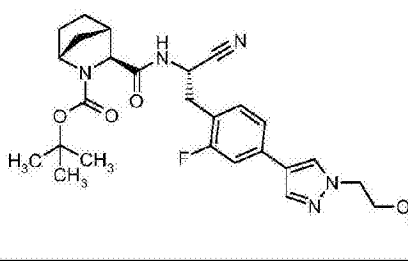
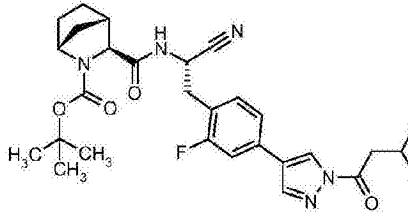


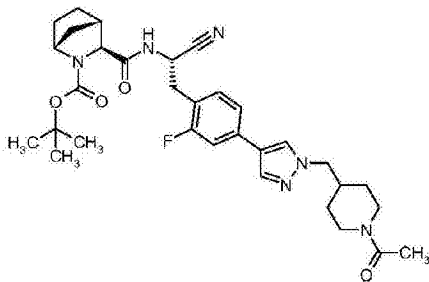
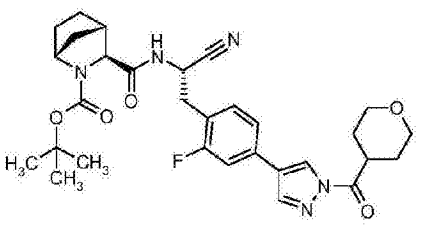
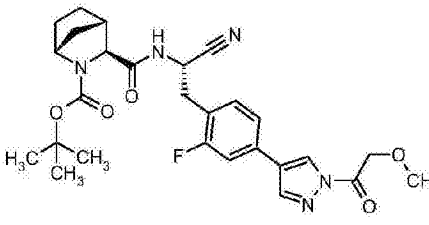
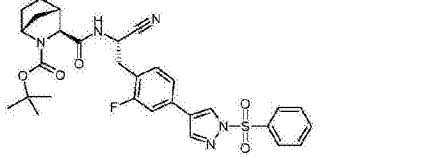
[0615] 向DMF (1.5mL) 中的I-2.3.7 (45mg, 0.10mmol) 及R17 (19 μ L, 0.20mmol) 中添加碳酸钾 (42mg, 0.30mmol)。将反应混合物加热至80 $^{\circ}$ C保持12h。通过反相HPLC直接纯化混合物。产率65%, m/z 526 [M+H]⁺, 保留时间0.71min, LC-MS方法X018_S01。

[0616] 以类似方式由适当中间体来合成如表11中所示的以下中间体:

[0617] 表11

[0618]

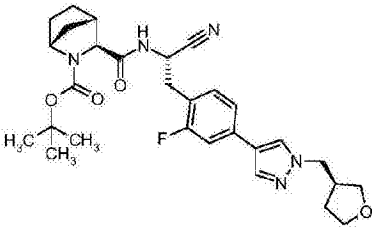
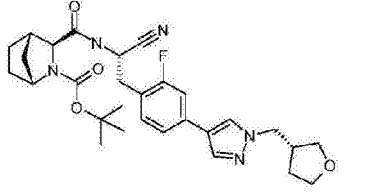
中间体	离子 物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留 时间 (min)	LC-MS 方法
I-2.3.7.3	I-2.3.7		496	0.77	X018_S01
I-2.3.7.4	I-2.3.7		538	0.72	X018_S01
I-2.3.7.5	I-2.3.7		552	0.79	X018_S01
I-2.3.7.6	I-2.3.7		512	0.72	X018_S01
I-2.3.7.7	I-2.3.7		438 [M+H-BOC] ⁺	1.11	X018_S01

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-2.3.7.8	I-2.3.7		593	0.69	X018_S01
I-2.3.7.9	I-2.3.7		566	0.79	X018_S01
I-2.3.7.10	I-2.3.7		526	0.75	X018_S01
I-2.3.7.11	I-2.3.7		494(M+H-BOC) ⁺	1.03	Z018_S04

[0620] 对于I-2.3.7.11而言的反应条件不同:使用吡啶及二氯甲烷代替碳酸钾及 DMF。

[0621] 根据方法手性SFC B分离中间体I-2.3.7.4以产生如表11.1中所示的以下中间体

[0622] 表11.1

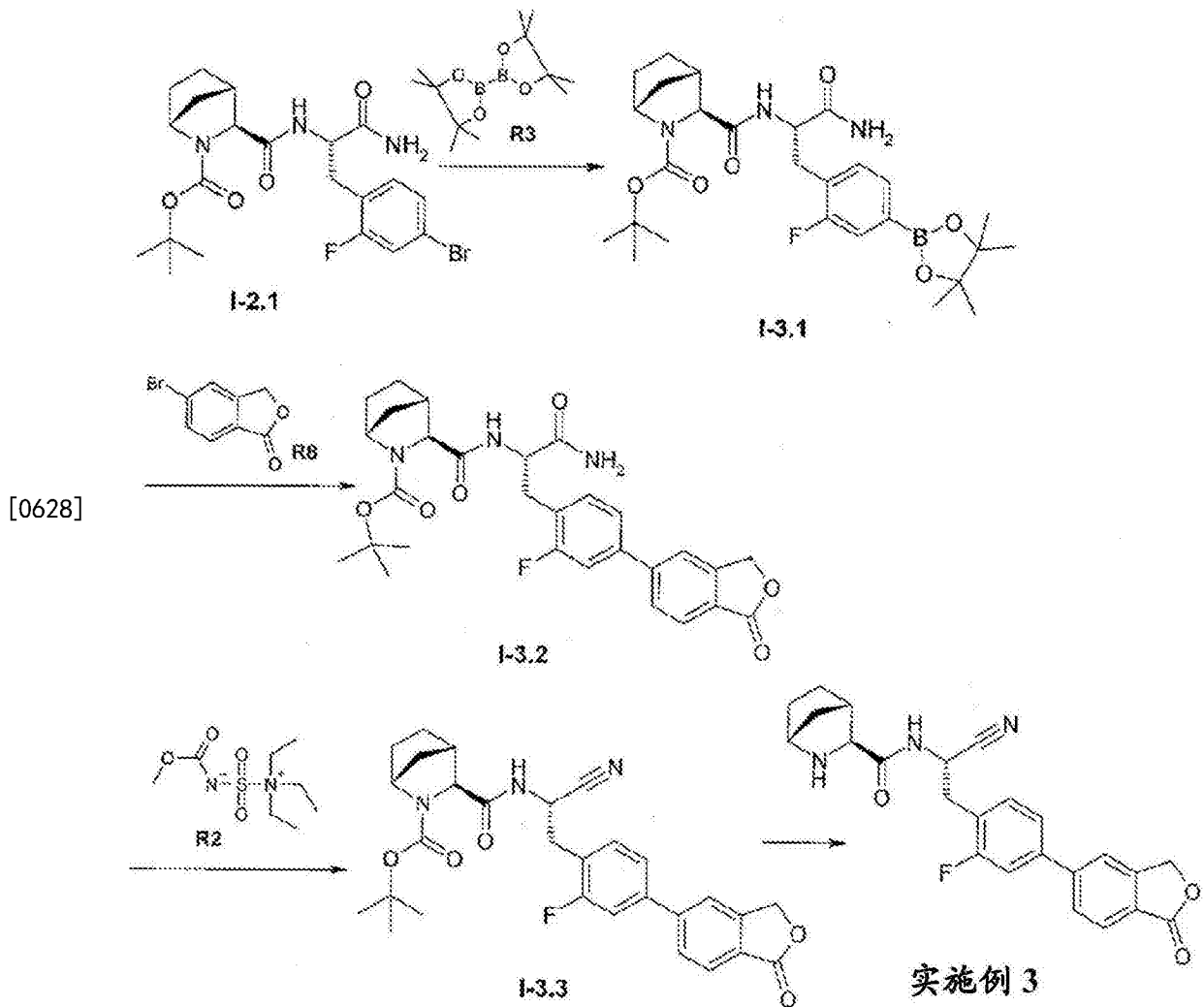
中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时 间(min)	LC-MS 方法
[0623] I-2.3.7.4.1	I-2.3.7.4		未检测	3.90	I_OJH_10_IP ROP_DEA.M
I-2.3.7.4.2	I-2.3.7.4		未检测	3.4	I_OJH_10_IP ROP_DEA.M

[0624] 步骤4:合成实施例2

[0625] 向乙腈(50mL)中的I-2.3(2.35g,4.4mmol)中添加碘化钠(1.98g,13mmol)及氯三甲基硅烷(1.44g,13mmol)。将混合物搅拌1h、随后添加甲醇、再搅拌30min且随后浓缩。通过反相HPLC纯化残余物。产率47%,m/z 433[M+H]⁺,保留时间0.59min,LC-MS方法X011_S01。

[0626] 方法A2.1

[0627] 合成(1S,2S,4R)-N-[(1S)-1-氰基-2-[2-氟-4-(1-氧代基-3H-异苯并咪唑-5-基)苯基]乙基]-3-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺(实施例3)



[0629] 步骤1:合成中间体I-3.1

[0630] 向二噁烷 (5mL) 中的 I-2.1 (1.00g, 2.1mmol) 中添加 R3 (0.58g, 2.3mmol)。以氩气吹扫混合物。添加呈与二氯甲烷 (34mg, 0.04mmol) 及乙酸钾 (0.39g, 3.9mmol) 的络合物形式的 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钾 (II)。将混合物加热至 100℃ 保持 12h。向反应混合物中添加水, 将其以乙醚萃取。以盐水洗涤有机层、经 MgSO₄ 干燥、过滤且浓缩。产率 74%, m/z 532 [M+H]⁺

[0631] 以类似方式由适当中间体来合成如表 12a 中所示的以下中间体:

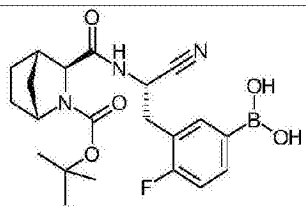
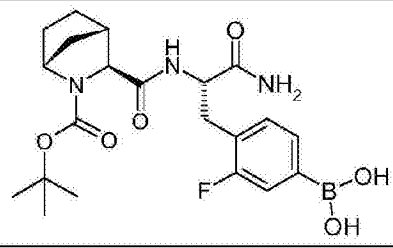
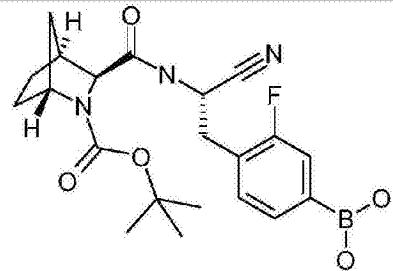
[0632] 表 12a

中间体	离子物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时 间(min)	LC-MS 方法
I-3.1.1	(1RS)-I-2.2		514	0.90	V011_S01
I-3.1.2	I-2.2		432	1.05	V018_S01
I-3.1.3	I-2.2		514	0.95	Z011_S03
I-3.1.5	I.2.1		450 (硼酸, (Boronaci d))	0.67	V011_S01

[0634] 在合成中间体I-3.1.2、I-3.1.4及I-3.1.5期间,使用5,5,5',5'-四甲基-[2,2']联[[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷基]代替R3。

[0635] 在合成中间体I-3.1、I-3.1.2及I-3.1.4期间,亦如表12b中所示分离相应硼酸。硼酸酯或硼酸均用于后续步骤。

[0636] 表12b

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留 时间 (min)	LC-MS 方法
I-3.1.4	I-2.2.3		432	0.88	V011_S01
[0637] I-3.1.6	I-2.1		449	0.42	X016_S01
I-3.1.7	I.2.2		432	0.56	X018_S01

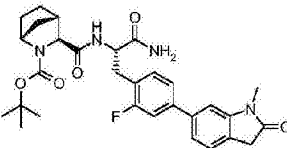
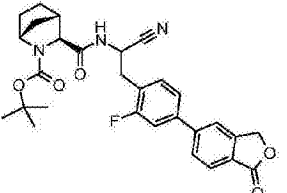
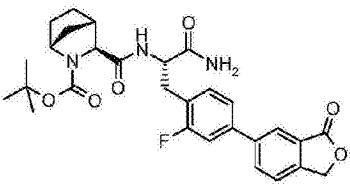
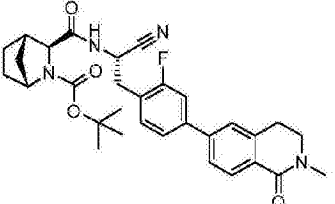
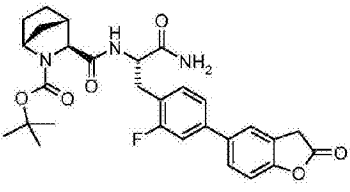
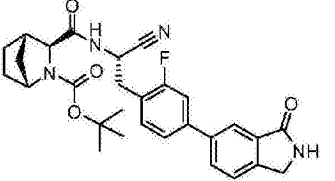
[0638] 步骤2:合成中间体I-3.2

[0639] 向乙腈(4mL)中的I-3.1(295mg,0.66mmol,呈硼酸形式(I-3.1.6))中添加Na₂CO₃-水溶液(2M,663μL)。以氩气吹扫混合物,添加R8(154mg,0.72mmol)及呈与二氯甲烷的络合物形式的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(80 mg,0.10mmol)。将反应在70℃下搅拌4h。添加乙酸乙酯且过滤混合物。以水及Na₂CO₃水溶液(10%)洗涤滤液。经MgSO₄干燥有机层且浓缩。通过快速色谱(DCM/甲醇=97/3)纯化残余物。产率53%。

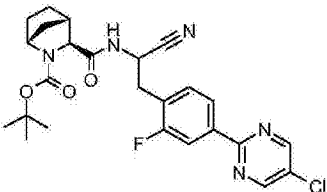
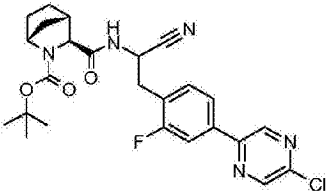
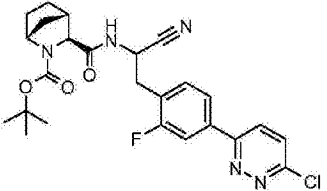
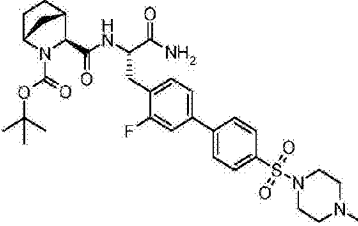
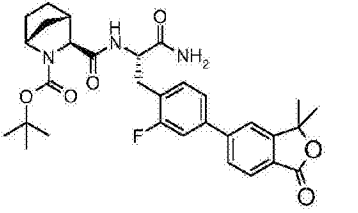
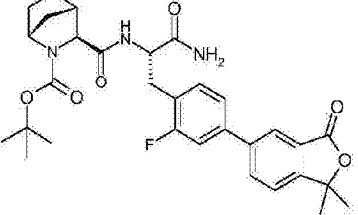
[0640] 以类似方式由适当中间体来合成如表13中所示的以下中间体(在与腈基相邻的碳处(R,S)=1:1的立体异构体混合物):

[0641] 表13

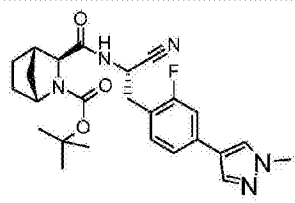
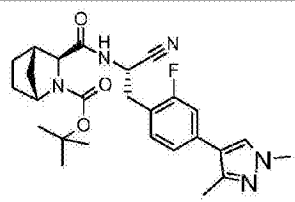
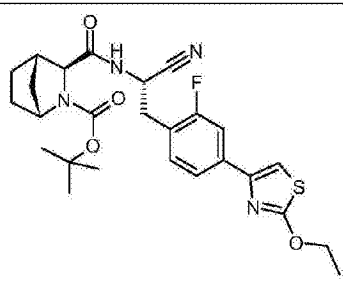
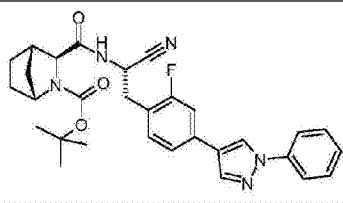
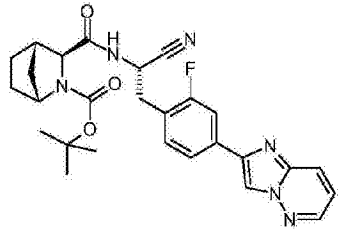
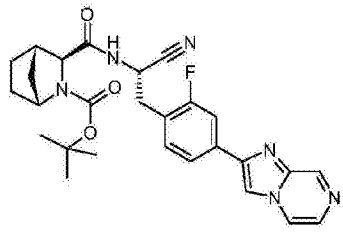
[0642]

中间体	高析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-3.2.1	I-3.1		551	1.08	V011_S01
I-3.2.2	I-3.1.1		520	1.21	V011_S01
I-3.2.5	I-3.1		未检测	未检测	未检测
I-3.2.6	(1S)-I-3.1.1		447/491/547	1.18	V011_S01
I-3.2.8	I-3.1		未检测	未检测	未检测
I-3.2.10	(1S)-I-3.1.1		519	1.11	V011_S01

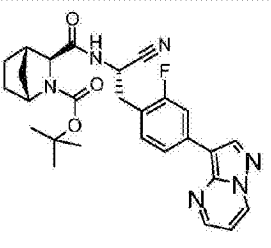
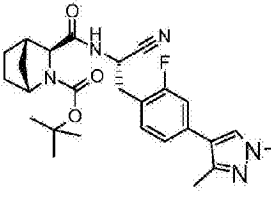
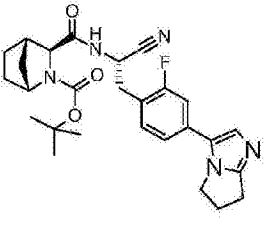
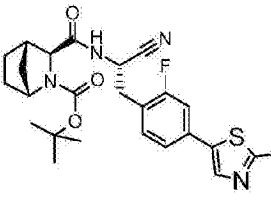
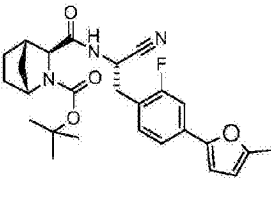
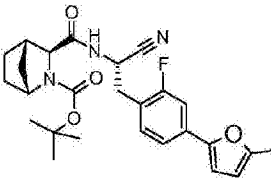
[0643]

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-3.2.11	I-3.1.1		未检测	未检测	未检测
I-3.2.12	I-3.1.1		未检测	未检测	未检测
I-3.2.13	I-3.1.1		未检测	未检测	未检测
I-3.2.15	I-3.1		未检测	未检测	未检测
I-3.2.16	I-3.1		未检测	未检测	未检测
I-3.2.17	I-3.1		未检测	未检测	未检测

[0644]

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-3.2.36	I-3.1.3		368 (M+H-BOC) ⁺	0.73	004_CA05
I-3.2.37	I-3.1.3		382 (M+H-BOC) ⁺	0.75	004_CA05
I-3.2.38	I-3.1.3		415 (M+H-BOC) ⁺	0.95	004_CA05
I-3.2.39	I-3.1.3		430(M+H-BOC) ⁺	0.91	004_CA05
I-3.2.40	I-3.1.3		405 (M+H-BOC) ⁺	0.74	004_CA05
I-3.2.41	I-3.1.3		405 (M+H-BOC) ⁺	0.67	004_CA05

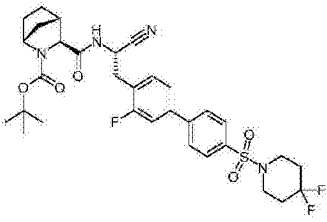
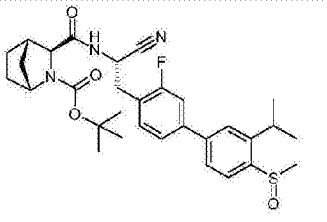
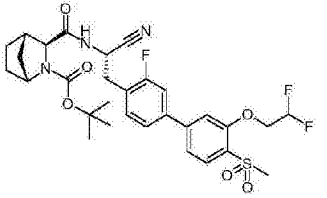
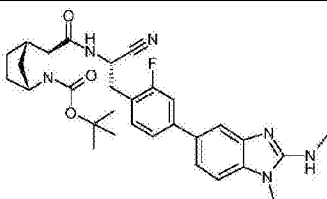
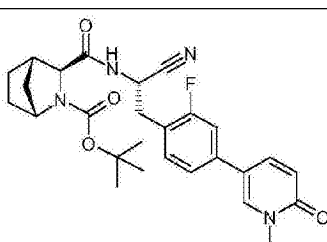
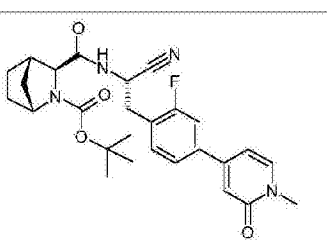
[0645]

中间体	拆分物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-3.2.42	I-3.1.3		405 (M+H-BOC) ⁺	0.77	004_CA05
I-3.2.43	I-3.1.3		382 (M+H-BOC) ⁺	0.72	004_CA05
I-3.2.44	I-3.1.3		394 (M+H-BOC) ⁺	0.70	004_CA05
I-3.2.45	I-3.1.3		411 (M+H-BOC) ⁺	0.88	004_CA05
I-3.2.46	I-3.1.3		397 (M+H-BOC) ⁺	0.68	004_CA05
I-3.2.47	I-3.1.3		379 (M+H-BOC) ⁺	0.85	004_CA05

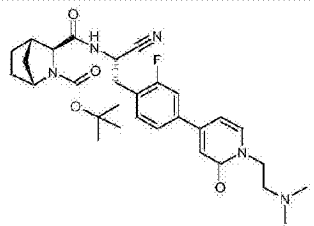
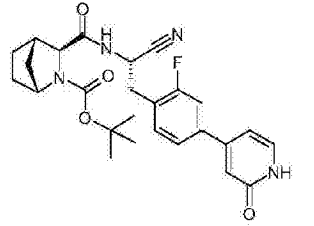
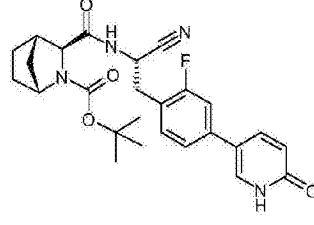
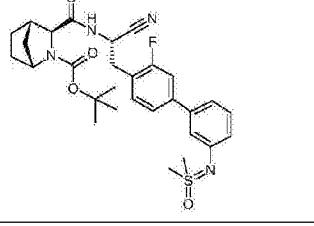
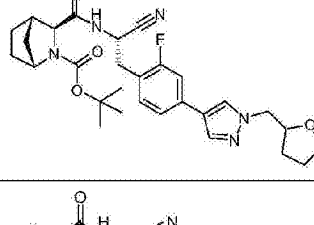
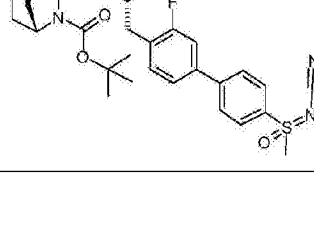
[0646]

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-3.2.48	I-3.1.3		442 (M+H-BOC) ⁺	0.92	004_CA05
I-3.2.49	I-3.1.3		442 (M+H-BOC) ⁺	0.94	004_CA05
I-3.2.50	I-3.1.3		412 (M+H-BOC) ⁺	0.84	004_CA05
I-3.2.51	I-3.1.3		611	未检测	未检测
I-3.2.52	I-3.1.3		613	1.24	V012_S01
I-3.2.53	I-3.1.3		466 (M+H-BOC) ⁺	0.91	Z018_S04

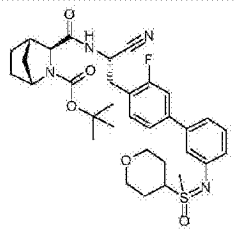
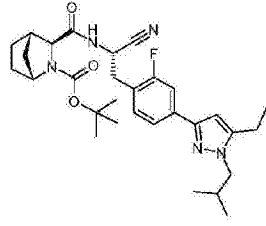
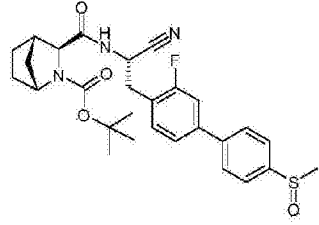
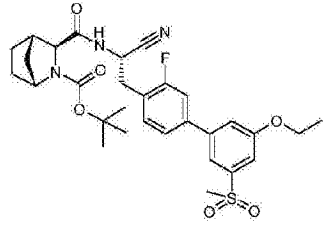
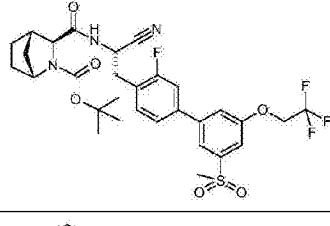
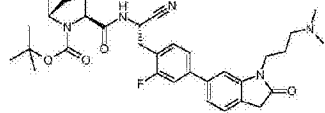
[0647]

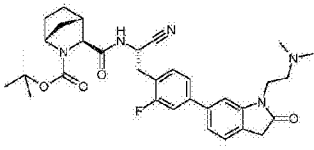
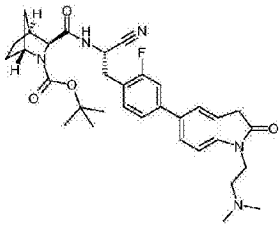
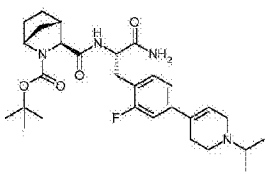
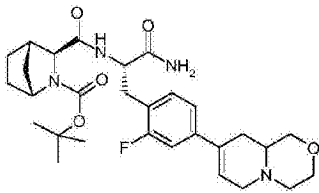
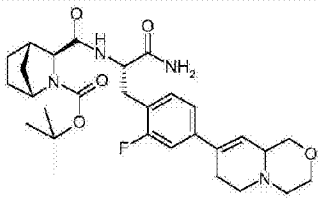
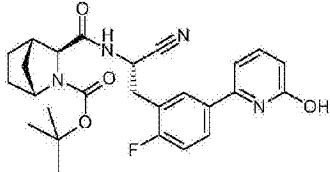
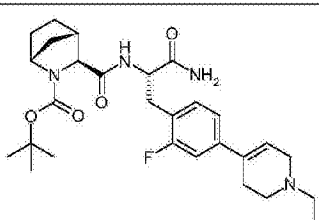
中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-3.2.54	I-3.1.3		647	未检测	未检测
I-3.2.55	I-3.1.2		568	1.23	V011_S01
I-3.2.56	I-3.1.2		622	1.24	V011_S01
I-3.2.57	I-3.1.2		547	0.76	X011_S03
I-3.2.58	I-3.1.2		494	0.57	X011_S03
I-3.2.59	I-3.1.2		494	0.56	X011_S03

[0648]

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-3.2.60	I-3.1.2		552	0.58	X011_S03
I-3.2.61	I-3.1.2		380(M+H-BOC) ⁺	0.52	X011_S03
I-3.2.62	I-3.1.2		380(M+H-BOC) ⁺	0.52	X011_S03
I-3.2.63	I-3.1.3		455(M+H-BOC) ⁺	0.93	Z018_S04
I-3.2.64	I-3.1.3		538	0.94	Z018_S04
I-3.2.65	I-3.1.3		466(M+H-BOC) ⁺	0.91	Z018_S04

[0649]

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-3.2.66	I-3.1.3		525(M+H-BOC) ⁺	0.93	Z011_S03
I-3.2.67	I-3.1.7		538	0.83	X018_S01
I-3.2.68	I-3.1.7		526	1.11	V011_S01
I-3.2.69	I-3.1.7		586	1.29	V011_S01
I-3.2.70	I-3.1.7		640	1.31	V011_S01
I-3.2.71	I-3.1.7		604	未检测	未检测

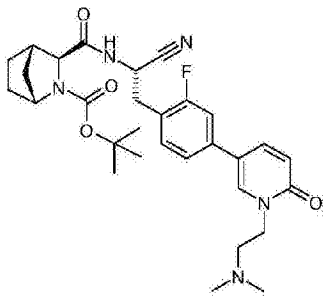
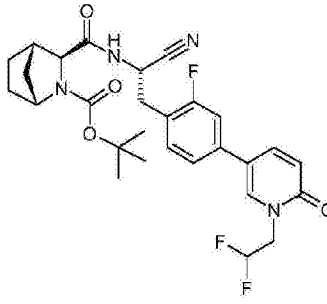
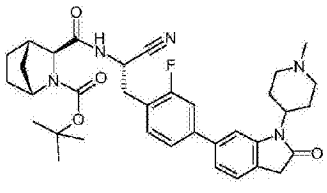
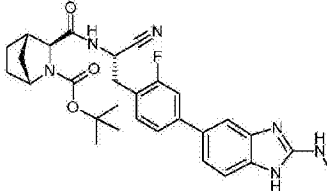
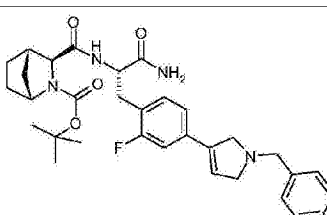
中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-3.2.72	I-3.1.7		未检测	未检测	未检测
I-3.2.73	I-3.1.7		590	1.03	Z011_S03
I-3.2.74	I-3.1		529	0.48	X012_S02
I-3.2.75	I-3.1		543	1.04	V011_S01
I-3.2.76	I-3.1		543	1.02	V011_S01
I-3.2.77	I-3.1.4		未检测	未检测	未检测
I-3.2.78	I-3.1		未检测	未检测	未检测

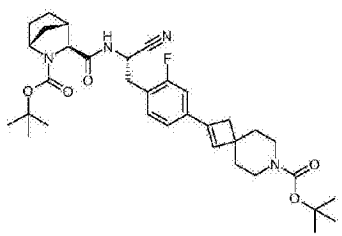
[0650]

[0651]

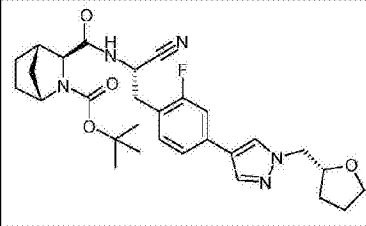
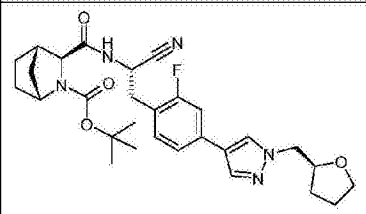
中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-3.2.79	I-3.1.7		539	1.18	V011_S01
I-3.2.80	I-3.1.7		546 (M+H-Boc-t-Bu)	1.106	Z020_S01
I-3.2.81	I-3.1.6		557	1.05	V011_S01
I-3.2.82	I-3.1.6		577	0.50	X018_S02
I-3.2.83	I-3.1.1		644	0.53	X012_S01
I-3.2.84	I-3.1.7		640	0.53	X12_S01

[0652]

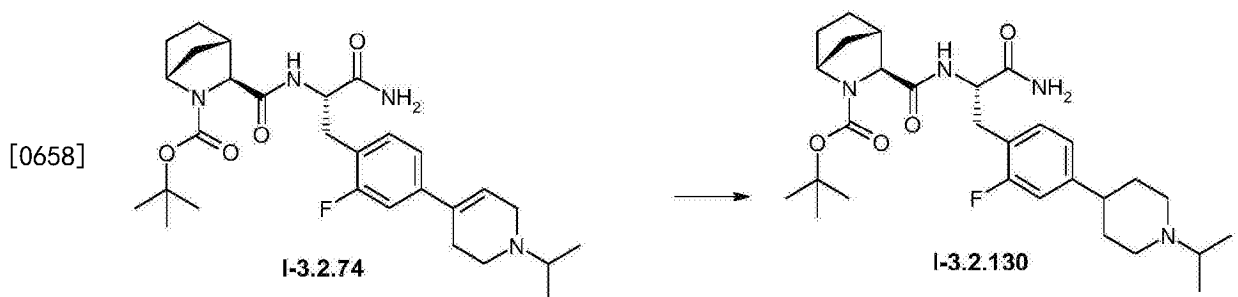
中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-3.2.85	I-3.1.7		551	0.59	X011_S03
I-3.2.86	I-3.1.7		544	0.60	X012_S02
I-3.2.87	I-3.1.7		未检测	未检测	未检测
I-3.2.88	I-3.1.2		533	1.08	V011_S01
I-3.2.90	I-3.1.6		563	1.29	V011_S01

中间体	高析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
[0653] I-3.2.91	I-3.1.7		未检测	未检测	未检测

[0654] 根据方法手性SFC A来分离中间体I-3.2.64以产生如表13.1中所示的以下中间体
[0655] 表13.1

中间体	高析物	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
[0656] I-3.2.64.1	I-3.2.64		未检测	3.828	I_ADH_15_MEOH_DEA.M
I-3.2.64.2	I-3.2.64		未检测	4.631	I_ADH_15_MEOH_DEA.M

[0657] 在移除BOC基团之前,经由氢化作用进一步处理中间体I-3.2.74、I-3.2.75、I-3.2.81、I-3.2.82、I-3.2.89、I-3.2.90、I-3.2.113 (步骤4)

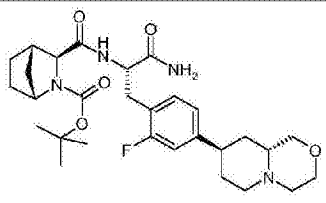
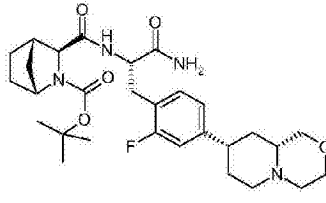
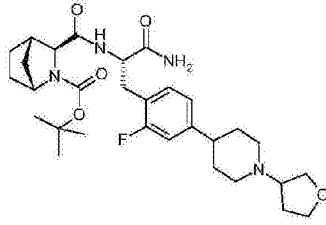
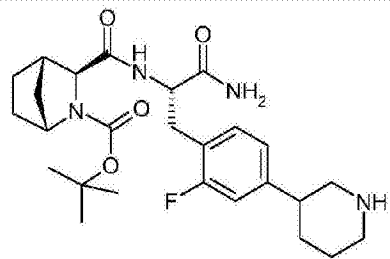


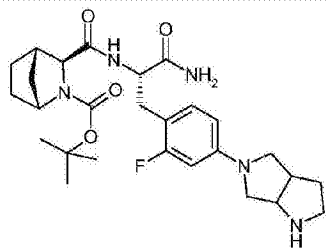
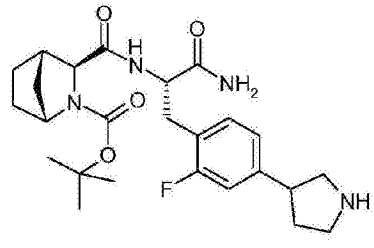
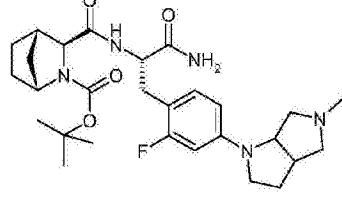
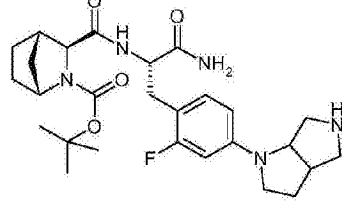
[0659] 向甲醇(10mL)中的I-3.2.74(210mg,0.33mmol)中添加Pd/C(10%,90mg)。将反应混合物在氢气(50psi)下在50℃下搅拌6h。随后过滤混合物且浓缩。粗产物继续进行步骤4。产率85%,m/z 531 [M+H]⁺,保留时间0.48min,LC-MS 方法X012_S02。

[0660] 类似地制备如表17中所示的以下中间体。

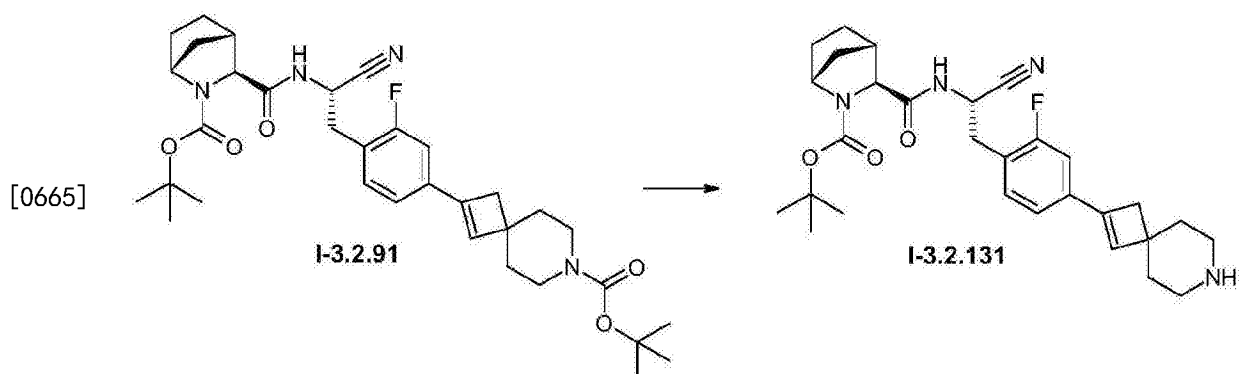
[0661] 表17

[0662]

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留 时间 (min)	LC-MS 方法
I-3.2.122	I-3.2.75		545	0.98	V011_S01
I-3.2.123	I-3.2.75		545	1.03	V011_S01
I-3.2.124	I-3.2.81		559	0.62	X011_S03
I-3.2.125	I-3.2.82		489	0.44	X018_S02

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留 时间 (min)	LC-MS 方法
I-3.2.126	I-3.2.89		516	1.02	V011_S01
[0663] I-3.2.127	I-3.2.90		475	0.41	X018_S02
I-3.2.128	I-3.2.113		530	1.12	V011_S01
I-3.2.129	I-3.2.113		530	1.00	V011_S01

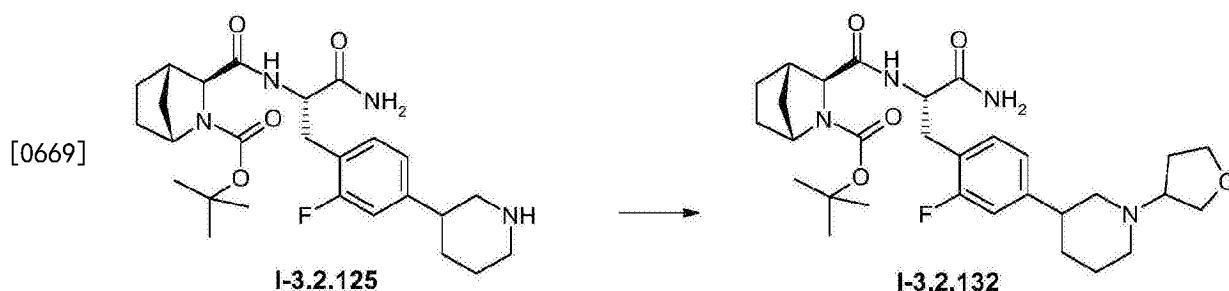
[0664] 由以下方式进一步处理中间体I-3.2.91:



[0666] 向ACN (3mL) 中的I-3.2.91 (200mg, 0.28mmol) 中添加单水合对甲苯磺酸 (79.67mg, 0.42mmol) 且在室温下搅拌2.5h。以TEA稀释反应混合物、过滤且通过反相HPLC纯化。

[0667] 产率68%

[0668] 在移除BOC基团之前, 经由还原性胺化作用进一步处理中间体I-3.2.125、I-3.2.126、I-3.2.129及I-3.2.131 (步骤4)



[0670] 向二氯甲烷中的I-3.2.125 (130mg, 0.266mmol) 中添加3-氧代基四氢呋喃 (27.49mg, 0.319mmol) 及冰醋酸 (15.22 μ L, 0.266mmol) 且在室温下搅拌45 min。添加三乙酰氧基硼氢化钠 (83.1mg, 0.372mmol) 且将反应混合物在室温下搅拌过夜。

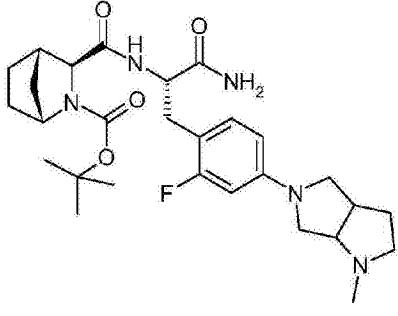
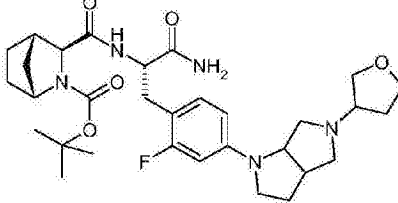
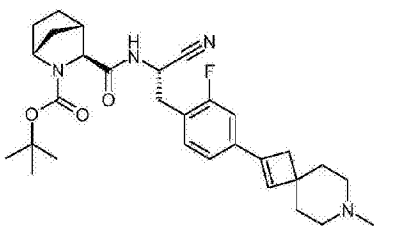
[0671] 以二氯甲烷及饱和NaHCO₃稀释反应混合物。将有机层分离、干燥且浓缩。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0672] 产率99%, m/z 559 [M+H]⁺, 保留时间0.44min, LC-MS方法X018_S02。

[0673] 类似地制备如表18中所示的以下中间体。

[0674] 表18

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时 间(min)	LC-MS 方法
[0675] I-3.2.133	I-3.2.126		586	0.50	X012_S02

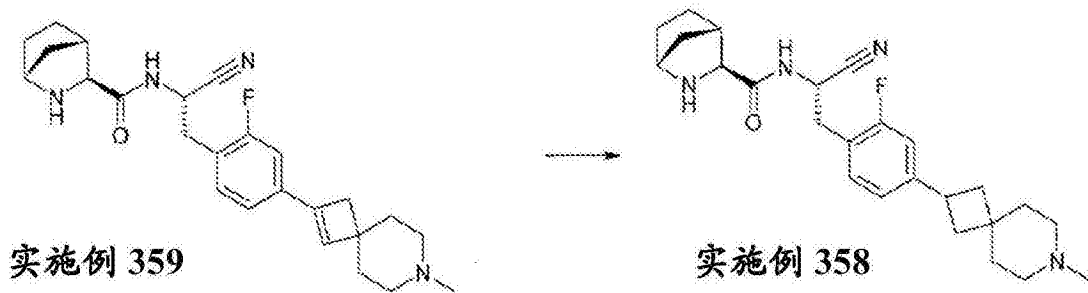
中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时 间(min)	LC-MS 方法
I-3.2.134	I-3.2.126		530	1.14	V011_S01
I-3.2.135	I-3.2.129		586	1.09	V011_S01
I-3.2.136	I-3.2.131		未检测	未检测	未检测

[0676]

[0677] I-3.2.133及I-3.2.135的反应时间在室温下为30min,且I-3.2.134的反应时间在室温下为2h且I-3.2.136的反应时间在室温下为1h。

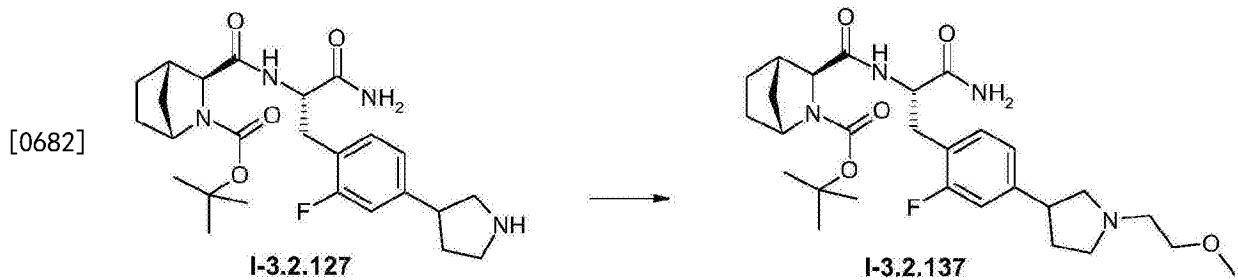
[0678] 使中间体I-3.2.136去保护(参见实施例359)且经由氢化作用进一步处理以产生实施例358:

[0679]



[0680] 向甲醇(3mL)中的实施例359(20mg,0.047mmol)中添加Pd/C(10%,5 mg)。将反应混合物在室温下在氢气(50psi)下搅拌10min。随后过滤混合物且浓缩。通过反相HPLC纯化粗产物以产生实施例358。产率35%,m/z 425 [M+H]⁺,保留时间0.715min,LC-MS方法Z012_S04。

[0681] 在移除BOC基团之前经由烷基化进一步处理中间体I-3.2.127(步骤4)



[0683] 向DMF (2mL) 中的I-3.2.127 (71mg, 0.15mmol) 中添加2-溴乙基甲基醚 (29.53 μ L, 0.31mmol) 及碳酸钾 (41.36, 0.266mmol) 且在室温下搅拌过夜。以二氯甲烷及水稀释反应混合物。将有机层分离、干燥且浓缩。通过反相HPLC 纯化粗产物。

[0684] 产率40%, m/z 533 [M+H]⁺, 保留时间1.05min, LC-MS方法V011_S01。

[0685] 步骤3: 合成中间体I-3.3

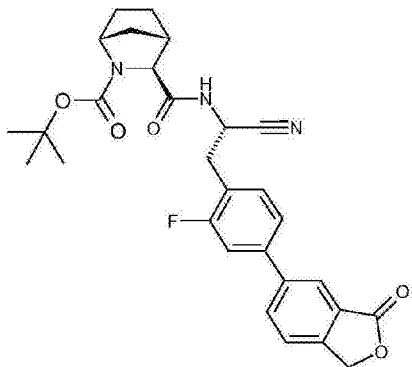
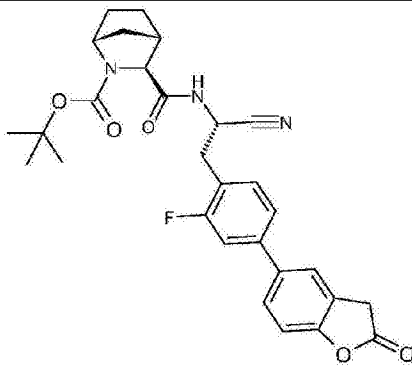
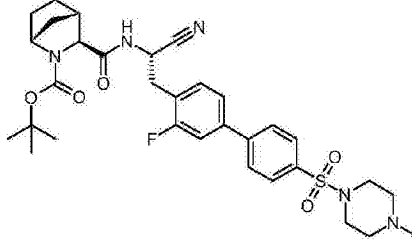
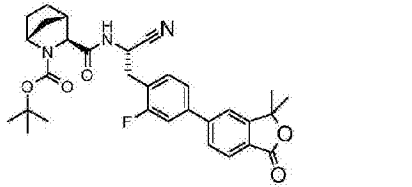
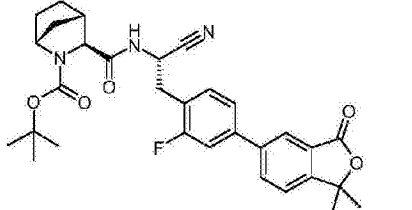
[0686] 向DCM (12mL) 中的I-3.2 (187mg, 0.35mmol) 中添加R2 (182mg, 0.77 mmol)。将反应混合物搅拌12h、浓缩、溶解于乙酸乙酯中且以0.1M HCl及水萃取。经MgSO₄干燥有机层且浓缩。产率86%。

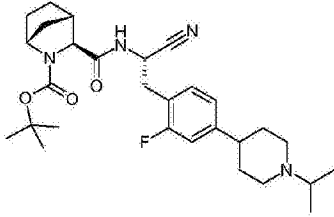
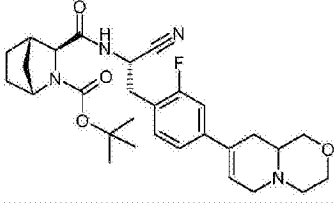
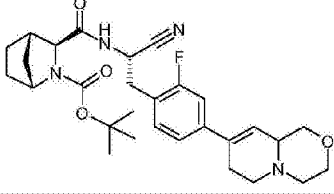
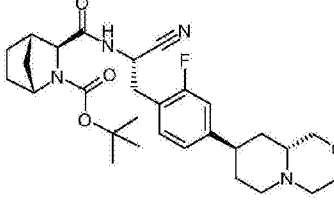
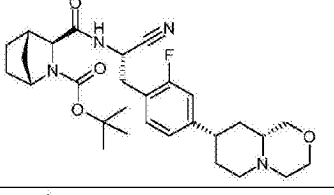
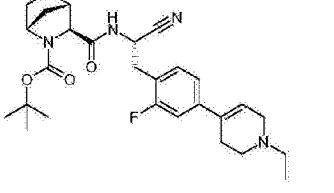
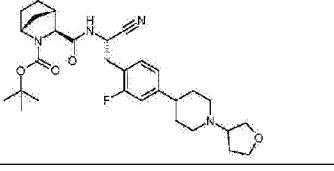
[0687] 以类似方式由适当中间体来合成如表19中所示的以下中间体:

[0688] 表19

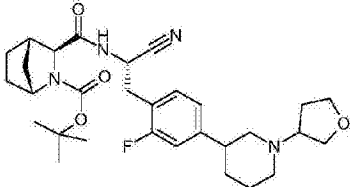
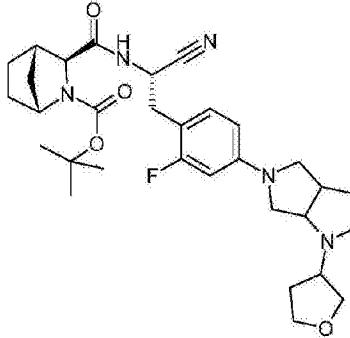
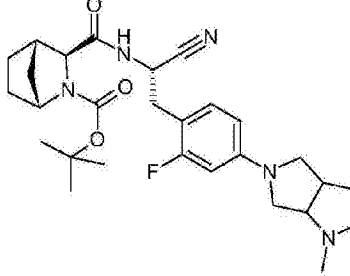
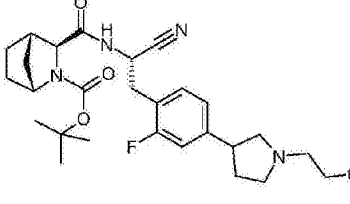
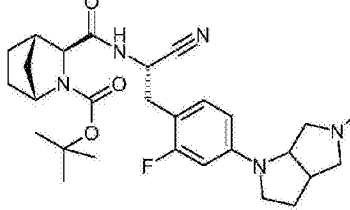
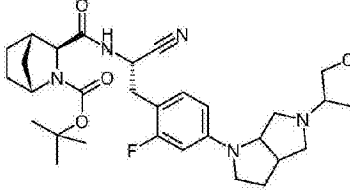
中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时 间(min)	LC-MS 方法
[0689] I-3.3.1	I-3.2.1		533	1.21	V011_S01

[0690]

中间体	高析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时 间(min)	LC-MS 方法
I-3.3.3	I-3.2.5		未检测	未检测	未检测
I-3.3.4	I-3.2.8		未检测	未检测	未检测
I-3.3.5	I-3.2.15		626	未检测	未检测
I-3.3.6	I-3.2.16		未检测	未检测	未检测
I-3.3.7	I-3.2.17		未检测	未检测	未检测

中间体	高桥物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时 间(min)	LC-MS 方法
I-3.3.8	I-3.2.130		513	0.55	X012_S02
I-3.3.9	I-3.2.75		525	1.17	V011_S01
I-3.3.10	I-3.2.76		525	1.15	V011_S01
I-3.3.11	I-3.2.122		527	1.15	V011_S01
I-3.3.12	I-3.2.123		527	1.12	V011_S01
I-3.3.13	I-3.2.78		496	0.54	X012_S02
I-3.3.14	I-3.2.124		541	0.71	X011-S03

[0691]

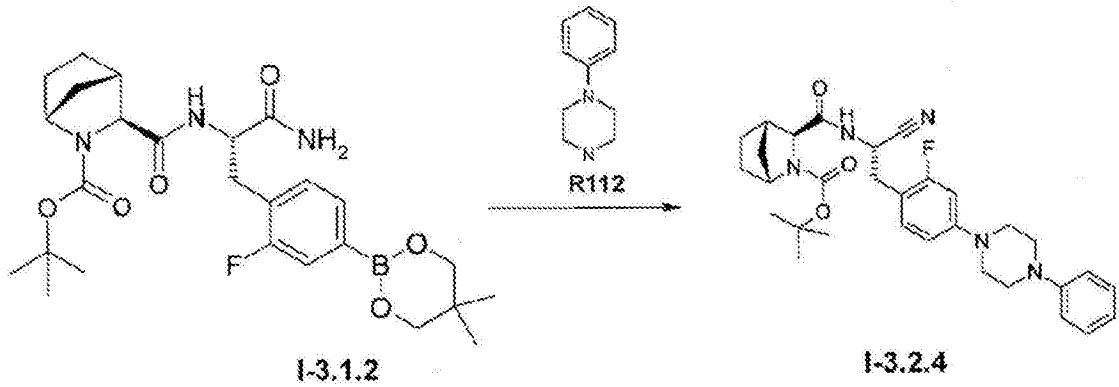
中间体	高析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时 间(min)	LC-MS 方法
I-3.3.15	I-3.2.132		541	0.49	X018_S02
I-3.3.16	I-3.2.133		568	1.22	V011_S01
[0692] I-3.3.17	I-3.2.134		512	1.26	V011_S01
I-3.3.18	I-3.2.137		515	1.17	V011_S01
I-3.3.19	I-3.2.128		512	1.25	V011_S01
I-3.3.20	I-3.2.135		568	1.23	V011_S01

[0693] 步骤4:合成实施例3

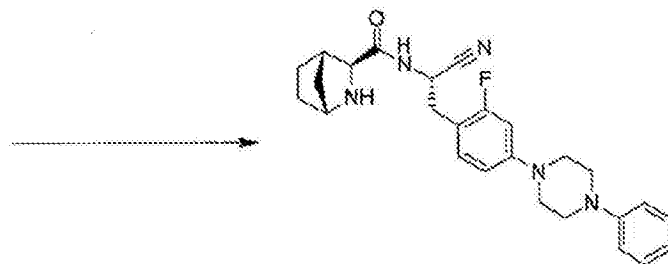
[0694] 向乙腈中的I-3.3 (155mg, 0.30mmol) 中添加碘化钠 (134mg, 0.89mmol) 及氯三甲基硅烷 (114μL, 0.89mmol)。将混合物搅拌2h, 随后添加甲醇、再搅拌30min且随后浓缩。通过反相HPLC纯化残余物。产率62%, m/z 420 [M+H]⁺, 保留时间0.41min, LC-MS方法X016_S01。

[0695] 方法A2.2

[0696] 合成 (1S,2S,4R)-N-[(1S)-1-氰基-2-[2-氟-4-(4-苯基哌嗪-1-基)苯基]乙基]-3-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺(实施例32)



[0697]



[0698] 步骤1:合成中间体I-3.2.4

[0699] 向DCM(6mL)中的I-3.1.2(150mg,0.30mmol)中添加三乙胺(85 μ L,0.61 mmol)、R112(55.22mg,0.34mmol)及乙酸铜(II)(85mg,0.47mmol)。将混合物在室温下搅拌72h。添加于甲醇中的7M铵溶液、浓缩混合物。将残余物溶解于乙腈中且过滤。通过反相HPLC纯化产物。产率54%,m/z 548[M+H]⁺,保留时间1.37min,LC-MS方法V011_S01。

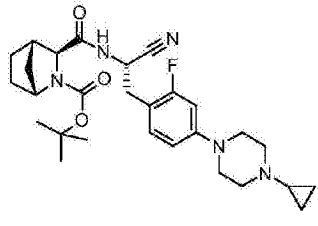
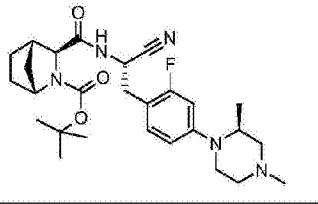
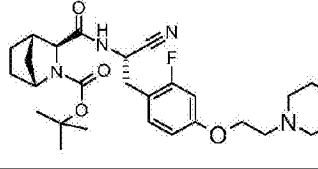
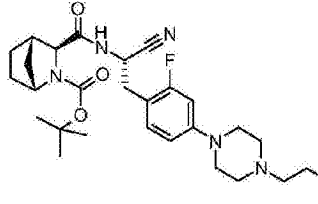
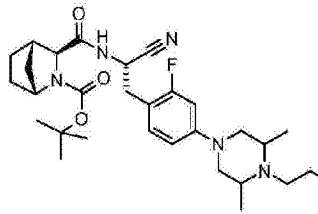
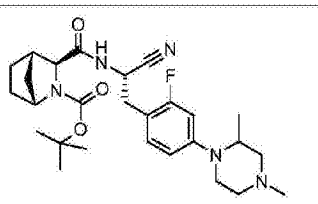
[0700] 以类似方式由适当中间体来合成如表14中所示的以下中间体

[0701] 表14

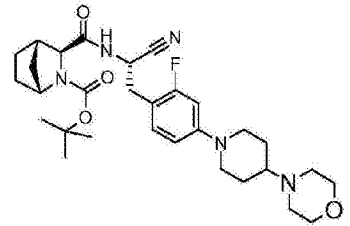
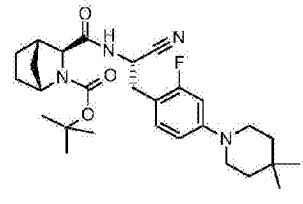
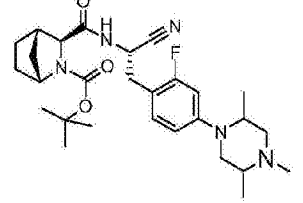
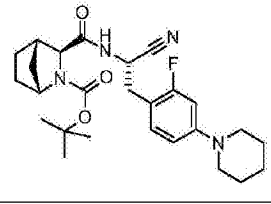
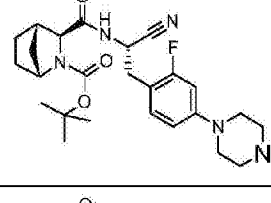
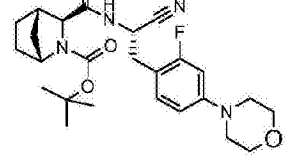
[0702]

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时 间(min)	LC-MS 方法
I-3.2.7	I-3.1.2		528	1.10	V011_S01
I-3.2.9	I-3.1.2		550	1.11	V011_S01
I-3.2.14	I-3.1.2		556	1.20	V011_S01
I-3.2.19	I-3.1.2		544	1.22	V011_S01
I-3.2.20	I-3.1.2		354 (M+H- BOC) ⁺	1.20	V011_S01
I-3.2.22	I-3.1.2		530	1.13	V011_S01

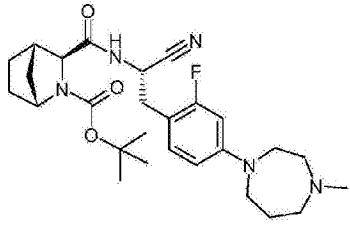
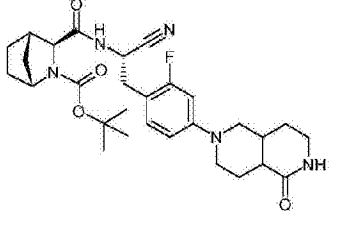
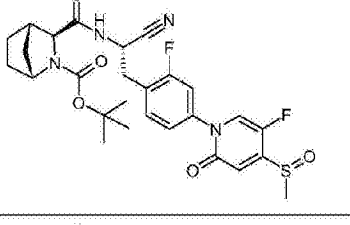
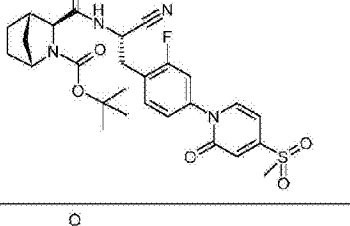
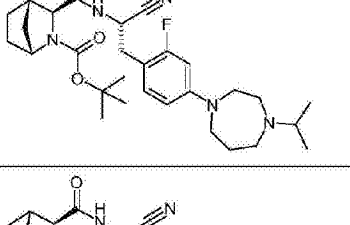
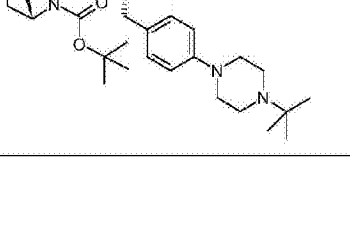
[0703]

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时 间(min)	LC-MS 方法
I-3.2.24	I-3.1.2		512	1.28	V011_S01
I-3.2.25	I-3.1.2		500	1.21	V011_S01
I-3.2.26 (与 I-3.2.27 一起 形成)	I-3.1.2		516	1.02	V011_S01
I-3.2.27 (与 I-3.2.26 一起 形成)	I-3.1.2		516	1.02	V011_S01
I-3.2.28	I-3.1.2		558	1.25	V011_S01
I-3.2.29	I-3.1.2		500	1.21	V011_S01

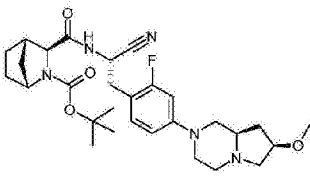
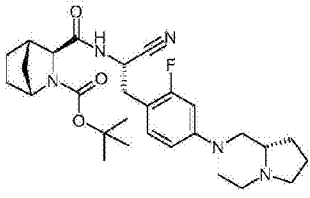
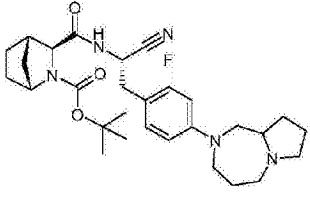
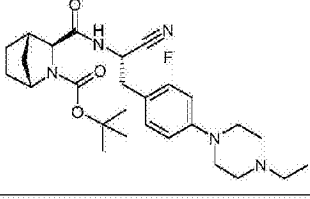
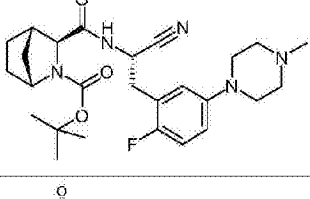
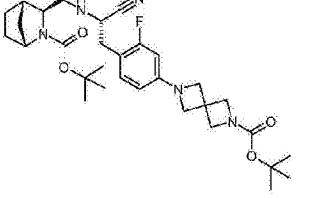
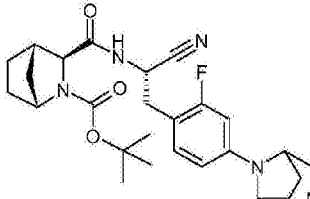
[0704]

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时 间(min)	LC-MS 方法
I-3.2.30	I-3.1.2		556	1.13	V011_S01
I-3.2.31	I-3.1.2		499	1.49	V011_S01
I-3.2.32	I-3.1.2		514	1.21	V011_S01
I-3.2.33	I-3.1.2		471	1.39	V011_S01
I-3.2.34	I-3.1.2		472	1.36	V011_S01
I-3.2.35	I-3.1.2		473	1.17	V011_S011

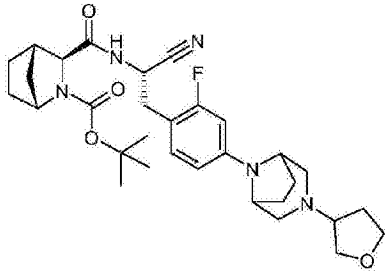
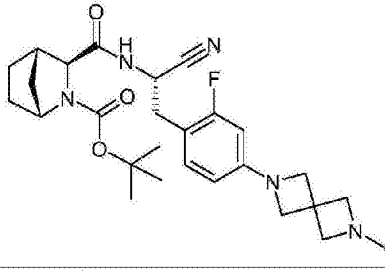
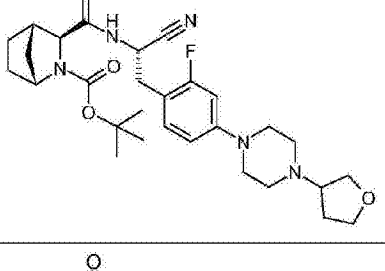
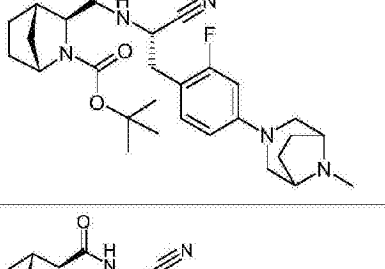
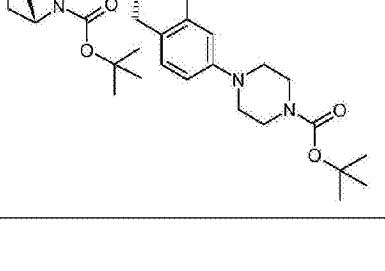
[0705]

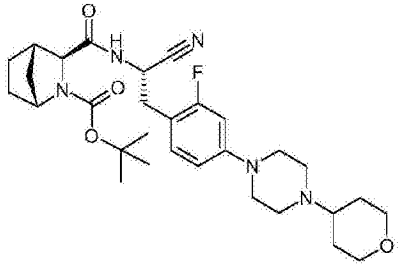
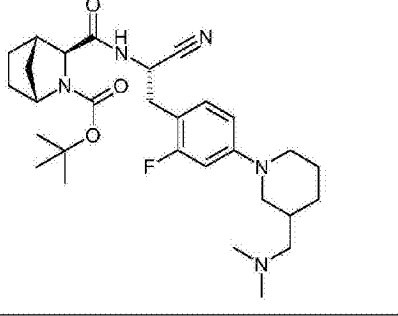
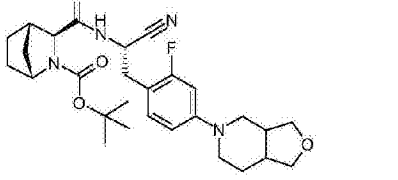
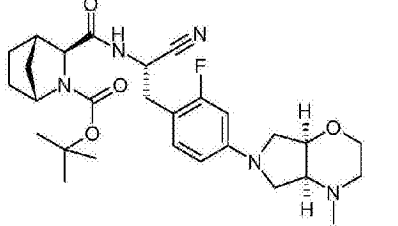
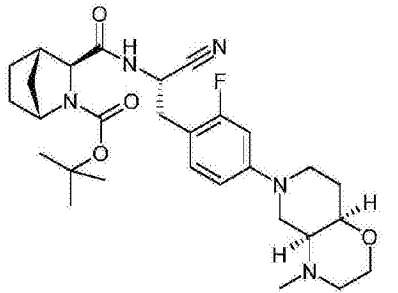
中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时 间(min)	LC-MS 方法
I-3.2.92	I-3.1.2		未检测	0.67	X011_S03
I-3.2.93	I-3.1.2		540	1.09	V011_S01
I-3.2.94	I-3.1.2		561	1.07	V011_S01
I-3.2.95	I-3.1.2		559	1.08	V011_S01
I-3.2.96	I-3.1.2		528	0.78	X011_S03
I-3.2.97	I-3.1.2		528	0.77	X011_S03

[0706]

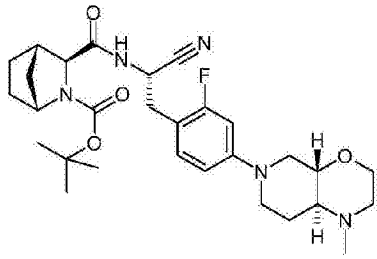
中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时 间(min)	LC-MS 方法
I-3.2.98	I-3.1.7		542	1.26	V011_S01
I-3.2.99	I-3.1.7		512	1.26	V011_S01
I-3.2.100	I-3.1.7		526	0.72	X011_S03
I-3.2.101	I-3.1.7		500	1.24	V011_S01
I-3.2.102	I-3.1.4		486	1.13	V011_S01
I-3.2.103	I-3.1.2		584	1.36	V011_S01
I-3.2.104	I-3.1.7		512	1.31	V011_S01

[0707]

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时 间(min)	LC-MS 方法
I-3.2.105	I-3.1.7		568	0.75	X011_S03
I-3.2.106	I-3.1.7		498	1.20	V011_S01
I-3.2.107	I-3.1.7		542	1.13	V011_S01
I-3.2.108	I-3.1.7		512	1.29	V011_S01
I-3.2.109	I-3.1.2		572	1.36	V011_S01

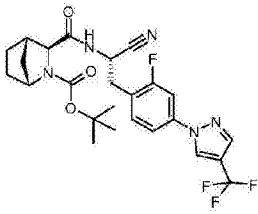
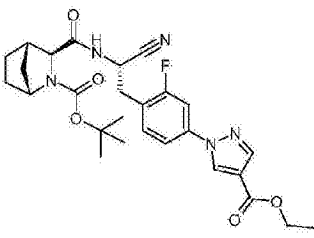
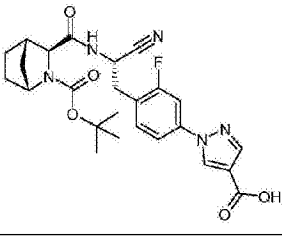
中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时 间(min)	LC-MS 方法
I-3.2.110	I-3.1.2		556	0.65	X011_S03
I-3.2.111	I-3.1.1		528	0.79	X011_S03
I-3.2.112	I-3.1.7		513	0.69	X011_S03
I-3.2.114	I-3.1.7		未检测	未检测	未检测
I-3.2.115	I-3.1.7		542	0.99	Z011_S03

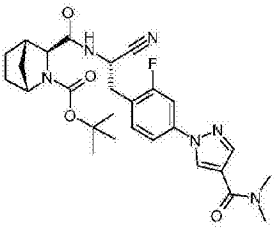
[0708]

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时 间(min)	LC-MS 方法
[0709] I-3.2.116	I-3.1.7		542	1.017	Z011_S03

[0710] 对于合成中间体I-3.2.117及I-3.2.118而言,向离析物I-3.1.2及MeOH 中的适当胺中添加0.14当量氧化亚铜(I) (如表15中所示)。

[0711] 表15

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方 法
I-3.2.117	I-3.1.2		422(M+H-BO C) ⁺	1.32	V011_S01
[0712] I-3.2.118	I-3.1.2		526	1.28	V011_S01
I-3.2.119	I-3.2.118		498	1.84	I_OJH_10_ MEOH_DE A.M

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方 法
[0713] I-3.2.120	I-3.2.119		525	1.10.	V011_S01

[0714] 由以下方式继续进行I-3.2.119的合成:将I-3.2.118 (785mg, 1.49mmol) 溶解于

THF中。添加水溶液形式的LiOH(1.5当量)且在室温下搅拌9h。以1 M HCl将产物混合物酸化至pH 5且由HPLC-MS纯化。产率:61%。

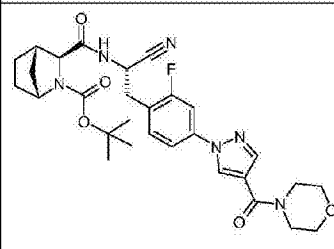
[0715] 由以下方式继续进行用以合成中间体I-3.2.120的酰胺偶合:

[0716] 将I-3.2.119(40mg,0.08mmol)、HATU(33.6mg,0.088mmol)及DIPEA(55.3μL,0.322mmol)溶解于DMF中。将混合物在室温下搅拌15min。添加二甲胺(120.6μL,0.241mmol)且将反应混合物在室温下搅拌1.5h。通过HPLC-MS分离产物混合物。

[0717] 合并级份且冷冻干燥。产率:85%。

[0718] 以类似方式由适当中间体来合成如表16中所示的以下中间体

[0719] 表16

中间体	高析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时 间(min)	LC-MS方法
[0720] I-3.2.121	I-3.2.119		567	1.10	V011_S01

[0721] 用于I-3.2.94及I-3.2.95的反应条件不同:使用吡啶代替TEA。

[0722] 反应条件为80℃过夜。

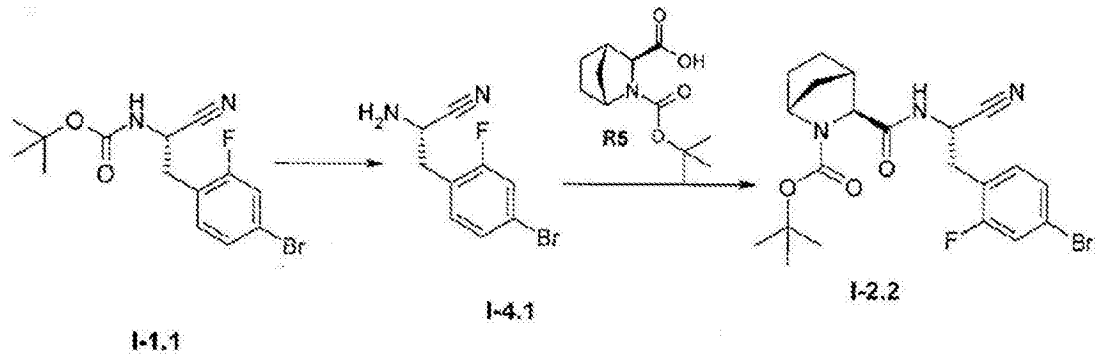
[0723] 用于I-3.2.111的反应条件不同:向反应中添加2当量N-甲基吗啉N-氧化物。

[0724] 步骤2:合成实施例32

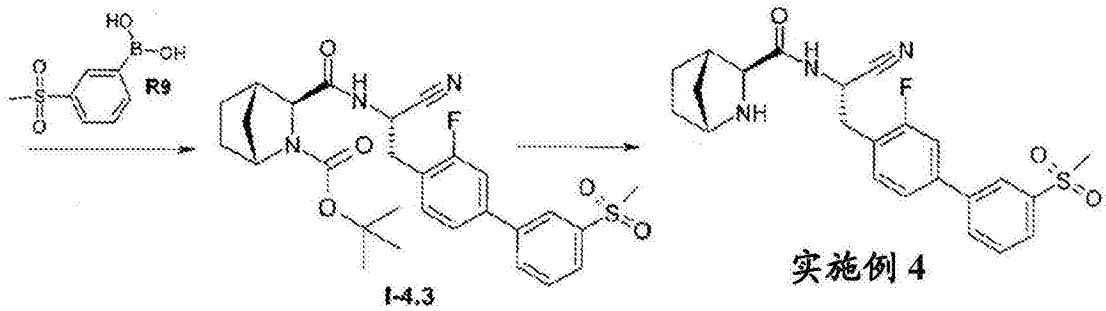
[0725] 向乙腈中的I-3.2.4(82mg,0.15mmol)中添加单水合对甲苯磺酸(95mg,0.50mmol)且在室温下搅拌过夜。以铵溶液碱化反应混合物。添加0.5mL水及1mL ACN。滤除沉淀物、以ACN洗涤且干燥。以碳酸氢钠水溶液湿磨粗产物、通过抽吸过滤且干燥。产率31%,m/z 448[M+H]⁺,保留时间1.28min,LC-MS方法V011_S01。

[0726] 方法A3

[0727] 合成(1S,2S,4R)-N-[(1S)-1-氰基-2-[2-氟-4-(3-甲基磺酰基苯基)苯基]乙基]-3-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺(实施例4)



[0728]

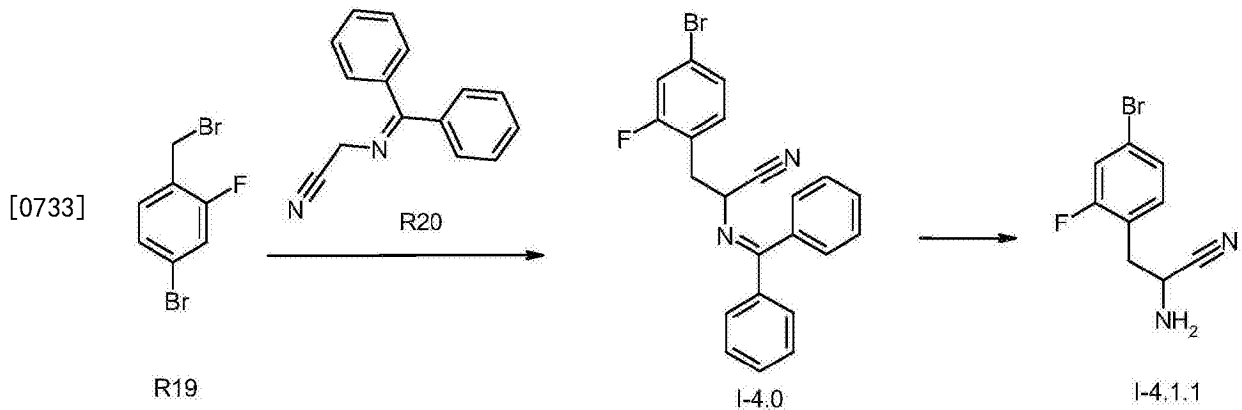


[0729] 步骤1:合成中间体I-4.1

[0730] 向乙腈(250mL)中的I-1.1(5.00g,14mmol)中添加单水合对甲苯磺酸(3.05g,16mmol)且将混合物搅拌3天。滤除沉淀物且以乙腈洗涤溶液。将残余物与NaHCO₃水溶液(2%)一起搅拌且以乙酸乙酯萃取。经MgSO₄干燥有机层且浓缩。产率78%,m/z 243/245[M+H]⁺,保留时间0.76min,LC-MS 方法V018_S01。

[0731] 其他中间体属于以下描述

[0732] 合成2-氨基-3-(4-溴-2-氟-苯基)丙腈



[0734] 步骤1.1:合成中间体I-4.0(与合成中间体I-7.1相比)

[0735] 向DCM(130mL)中的R19(28.1g,104mmol)及R20(21.0g,95mmol)中添加苄基三甲基氯化铵(1.77g,9.5mmol)。在强烈搅拌下添加水(8mL)及NaOH水溶液(19mol/L,9mL)(放热反应)。将反应混合物搅拌12h。添加水且以DCM萃取产物。经MgSO₄干燥有机层且浓缩。粗产物用于步骤2中。产率>95%,保留时间1.56min,LC-MS方法V003_003。

[0736] 以类似方式由适当中间体来合成如表20中所示的以下中间体(在与腈基相邻的碳处(R,S)=1:1的立体异构体混合物):

[0737] 表20

[0738]

中间体	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间(min)	LC-MS 方法
I-4.0.1		未检测	未检测	未检测
I-4.0.2		425/427	1.51	V011_S01

[0739]

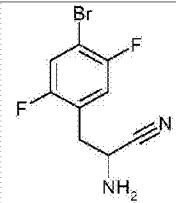
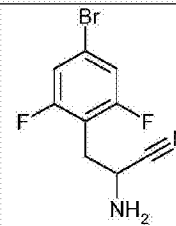
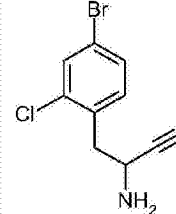
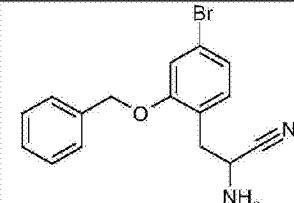
中间体	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间(min)	LC-MS 方法
I-4.0.3		未检测	未检测	未检测
I-4.0.4		495/497	0.96	X018_S01

[0740] 步骤1.2:合成中间体I-4.1.1(与合成中间体I-7.2相比)

[0741] 向二噁烷(400mL)中的I-4.0(40.8g,100mmol)中添加二噁烷中的氯化氢溶液(4mol/L,27.5mL,9.5mmol)。将反应混合物搅拌12h。添加盐酸水溶液(1mol/L,100mL)且将混合物再搅拌2h。浓缩反应、将残余物与乙腈一起搅拌且滤除沉淀物。产率49%,m/z 243[M+H]⁺,保留时间0.42min,LC-MS 方法X001_004。

[0742] 以类似方式由适当中间体来合成如表21中所示的以下中间体(在与腈基相邻的碳处(R,S)=1:1的立体异构体混合物):

[0743] 表21

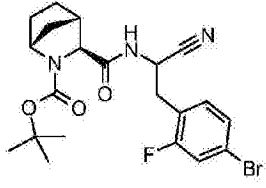
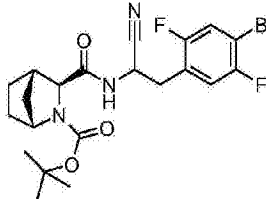
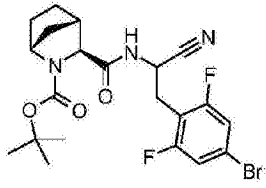
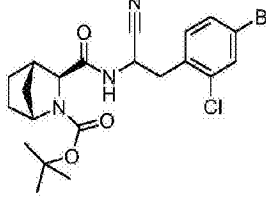
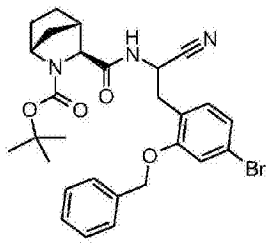
中间体	离析物	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间(min)	LC-MS 方法
[0744] I-4.1.1.1	I-4.0.1		261	0.35	Z001_002
I-4.1.1.2	I-4.0.2		261/263	0.34	V012_S01
[0745] I-4.1.1.3	I-4.0.3		259	0.39	X001_004
I-4.1.1.4	I-4.0.4		331/333	0.48	V018_S01

[0746] 步骤2:合成中间体I-2.2

[0747] 向无水DCM (150mL) 中的R5 (2.82g, 11mmol) 中添加二异丙基乙胺 (5.8 mL, 33mmol) 及HATU (5.1g, 13mmol) 且将混合物搅拌30min。随后添加 I-4.1 (2.75g, 11mmol) 于DCM (50mL) 中的溶液且搅拌12h。以水、K₂CO₃ 水溶液 (5%) 及1M HCl洗涤混合物。经MgSO₄干燥有机层且浓缩。产率68%，m/z 466/468[M+H]⁺，保留时间1.25min, LC-MS方法V011_S01。

[0748] 以类似方式由适当中间体来合成如表22中所示的以下中间体：(在与胺基相邻的碳处 (R,S) = 1:1的立体异构体混合物)

[0749] 表22

中间体	离析物	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间(min)	LC-MS 方法
[0750] I-4.2.1	I-4.1.1		466	0.78	X001_004
I-4.2.2	I-4.1.1.1		484	1.29	V011_S01
[0751] I-4.2.3	I-4.1.1.2		484/486	1.29	V011_S01
I-4.2.4	I-4.1.1.3		未检测	未检测	未检测
I-4.2.5	I-4.1.1.4		554	1.42	V011_S01

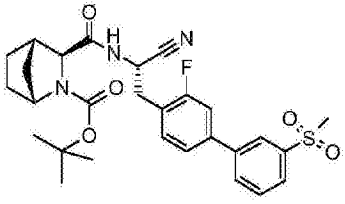
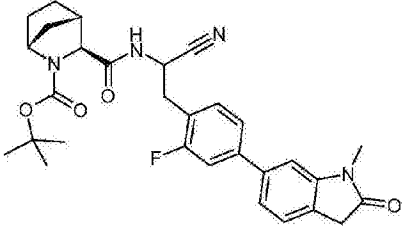
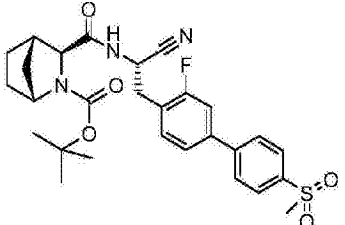
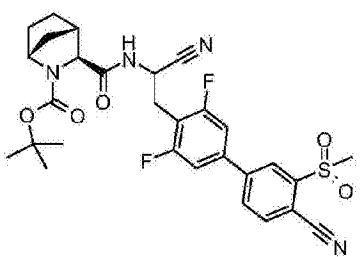
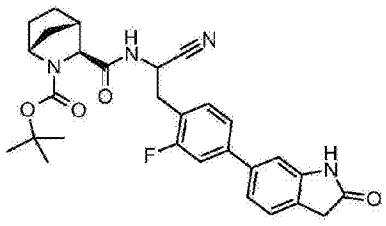
[0752] 步骤3:合成中间体I-4.3

[0753] 向乙腈(7.5mL)中的I-2.2(300mg,0.64mmol)中添加R9(142mg,0.71 mmol)。以氩气吹扫混合物,添加1,1-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钨(42 mg,0.10mmol)及碳酸钠水溶液(2mol/L,0.64mL)且加热至70℃保持2.5h。向反应混合物中添加乙酸乙酯及水。以NaHCO₃水溶液(5%)及水洗滌有机层。经MgSO₄干燥有机层且浓缩。产率:初级产物>95%,m/z 442[M+H]⁺,保留时间0.93min,LC-MS方法Z018_S04。

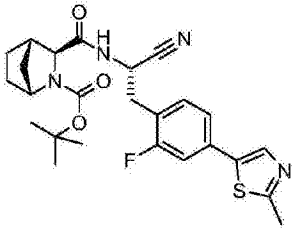
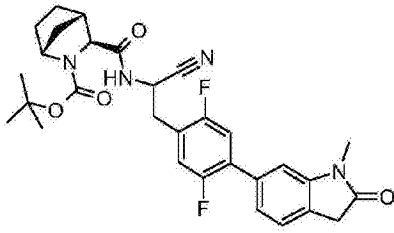
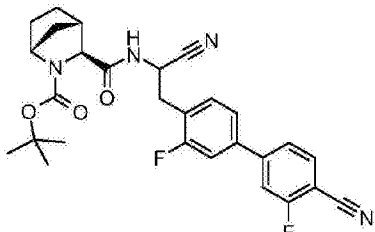
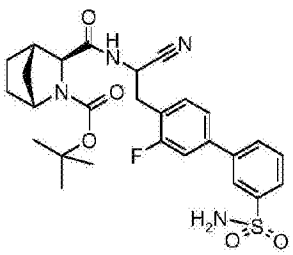
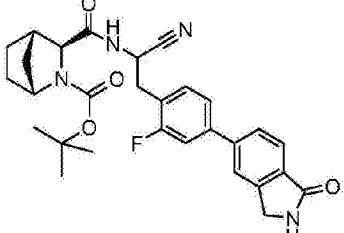
[0754] 以类似方式由适当中间体来合成如表23中所示的以下中间体(在与腈基相邻的碳处(R,S)=1:1的立体异构体混合物):

[0755] 表23

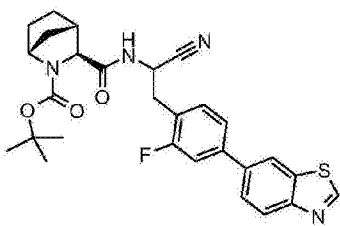
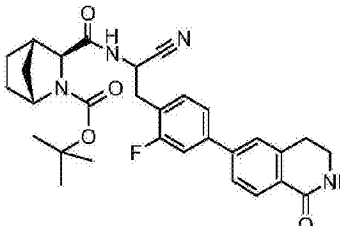
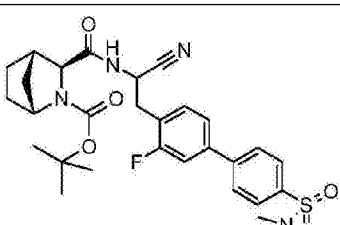
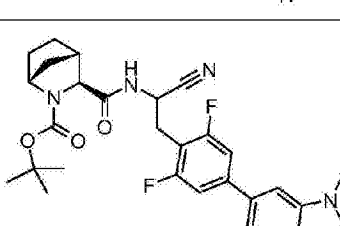
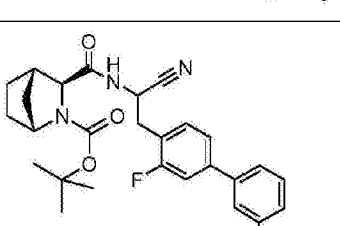
[0756]

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-4.3.1	I-4.2.1		567	1.19	V011_S01
I-4.3.2	I-4.2.1		533	0.75	X001_004
I-4.3.3	I-2.2		442	0.92	Z018_S04
I-4.3.4	I-4.2.3		585	1.20	V011_S01
I-4.3.5	I-4.2.1		519	0.62	Z001_002

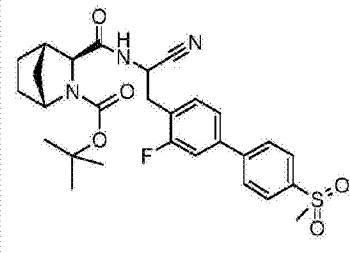
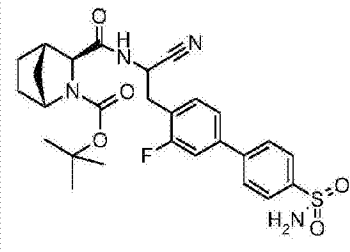
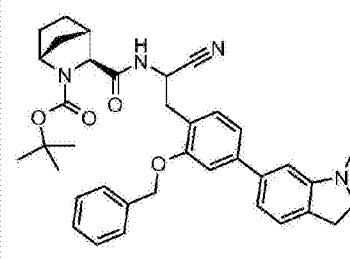
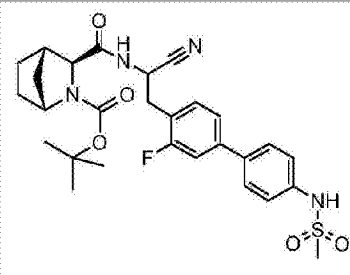
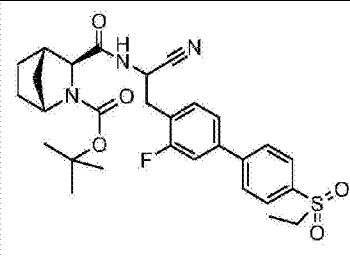
[0757]

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-4.3.6	I-2.2		429	0.95	Z018_S04
I-4.3.8	I-4.2.2		551	1.22	V011_S01
I-4.3.9	I-4.2.1		未检测	1.39	V003_003
I-4.3.10	I-4.2.1		543	0.57	001_CA07
I-4.3.11	I-4.2.1		518	0.55	001_CA07

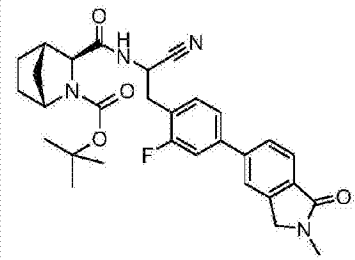
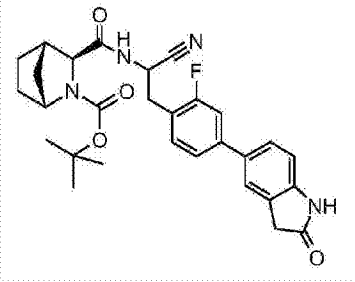
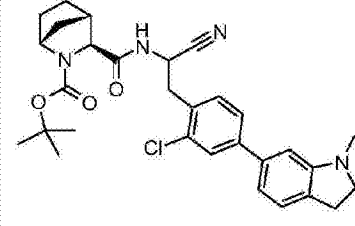
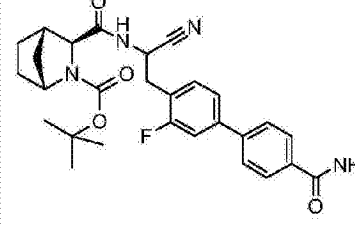
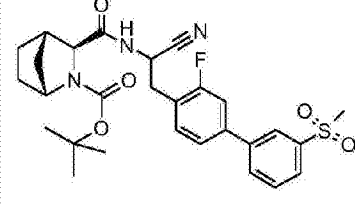
[0758]

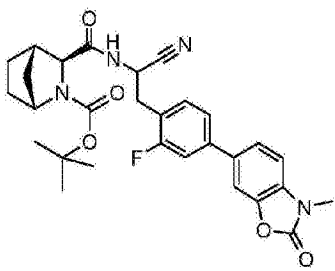
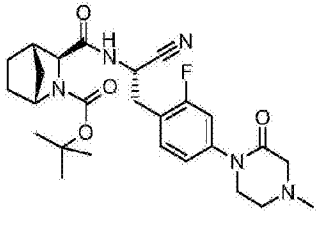
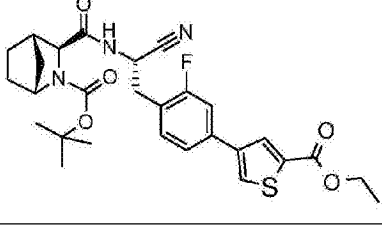
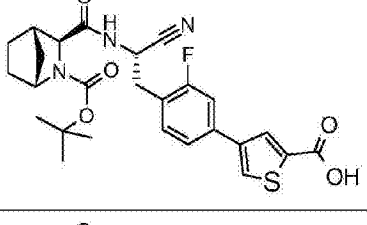
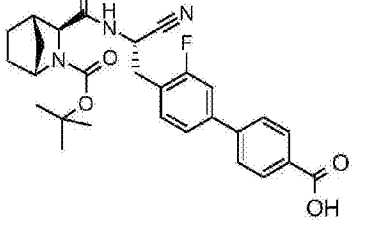
中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-4.3.12	I-4.2.1		未检测	未检测	未检测
I-4.3.13	I-4.2.1		532	0.57	001_CA07
I-4.3.14	I-4.2.1		556	0.60	001_CA07
I-4.3.15	I-4.2.3		551	1.21	V011_S01
I-4.3.16	I-4.2.1		506	0.56	001_CA07

[0759]

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-4.3.17	I-4.2.1		541	0.60	001_CA07
I-4.3.18	I-4.2.1		542	0.56	001_CA07
I-4.3.19	I-4.2.5		621	1.33	V011_S01
I-4.3.20	I-4.2.1		556	0.60	001_CA07
I-4.3.21	I-4.2.1		556	0.62	001_CA07

[0760]

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-4.3.22	I-4.2.1		532	0.58	001_CA07
I-4.3.23	I-4.2.1		未检测	1.22	Z018_S04
I-4.3.24	I-4.2.4		未检测	未检测	未检测
I-4.3.25	I-4.2.1		506	0.55	001_CA07
I-4.3.26	I-4.2.1		未检测	未检测	未检测

中间体	起始物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-4.3.27	I-4.2.1		534	0.63	001_CA07
I-4.3.28	I-2.2		500	0.98	V011_S01
I-4.3.29	I-2.2		442 (M+H-BOC) ⁺	1.09	Z018_S04
I-4.3.30	I-4.3.29		414 (M+H-BOC) ⁺	0.60	Z011_S03
I-4.3.31	I-2.2		408 (M+H-BOC) ⁺	0.93	Z018_S04

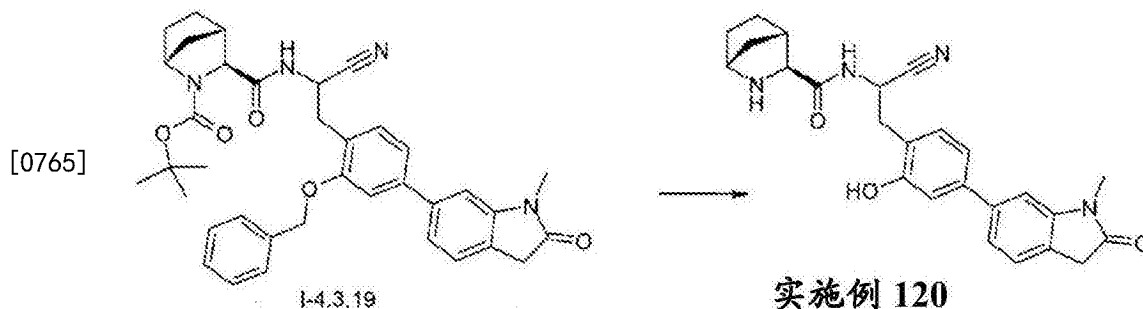
[0761]

[0762] 用于I-4.3.28的反应条件不同:在氩气氛下,将I-2.2(250mg,0.54mmol)、碳酸钾(150mg,1.07mmol)、碘化亚铜(I)(10mg,0.05mmol)、N,N'-二甲基乙二胺(25 μ L,0.23mmol)及二噁烷(10mL)中的4-甲基-哌嗪-2-酮(75mg,0.66 mmol)加热至80 $^{\circ}$ C保持8天。过滤反应混合物且浓缩溶液。通过反相HPLC 纯化残余物。产率30%,m/z 500 [M+H]⁺,保留时间0.98min,LC-MS方法 V011_S01。

[0763] 由以下方式继续进行合成I-4.3.30:将I-4.3.29(509mg,0.94mmol)溶解于二噁烷中。将水溶液形式的LiOH(1.5当量)逐滴添加至溶液中且在室温下搅拌8h。以DCM将产物混合物萃取2次。以水将有机层萃取两次。将水相以1M HCl酸化至pH 4,在真空下移除溶剂以

产生粗产物,通过HPLC-MS 将其纯化 (Gilson,质量流速120mL/min,10 μ M,200g Xbridge RP18,ACN/ 水/NH₃)。产率:44%。

[0764] 额外以BBr₃处理中间体I-4.3.19以产生实施例120:



[0766] 在-5℃下搅拌DCM (50mL) 中的I-4.3.19 (600mg,0.97mmol)。随后逐滴添加三溴化硼溶液 (1mol/L于DCM中,2.90mL)。将反应混合物在0℃下搅拌90min且随后在室温下再搅拌12h。将混合物再次冷却至-5℃且以浓氨溶液淬灭。浓缩混合物且通过反相HPLC纯化。产率5%,m/z 429[M+H]⁺,保留时间0.81min,LC-MS方法V018_S04。

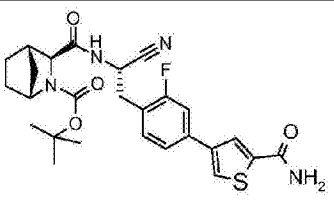
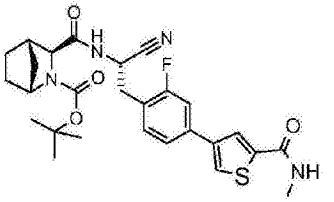
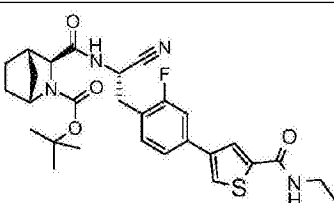
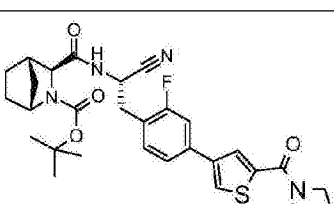
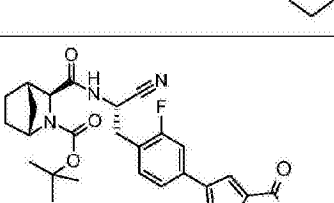
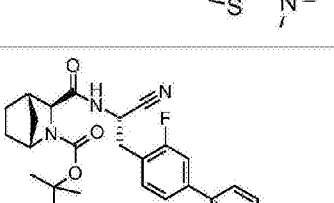
[0767] 额外步骤:酰胺偶合以产生I-4.3.32

[0768] 由以下方式继续进行用以合成中间体I-4.3.32的酰胺偶合:将I-4.3.30 (35 mg, 0.068mmol)、TBTU (45mg,0.14mmol) 及N-甲基吗啉 (75 μ L,0.68mmol) 溶解于DMF中。将混合物在室温下搅拌5min。添加二噁烷中的0.5M氨 (2mL, 1mmol) 且将反应混合物在室温下搅拌12h。通过HPLC-MS (Waters,30 \times 100 mm,10 μ M,sunfire RP18,ACN/水/TFA) 分离产物混合物。合并级份且冷冻 -干燥。产率:59%。

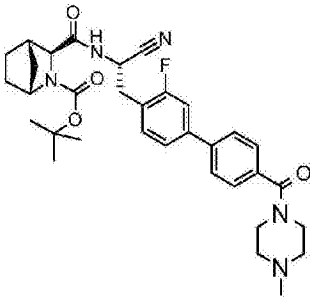
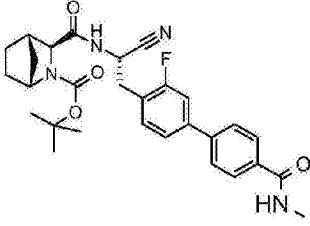
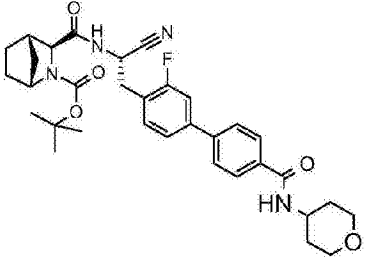
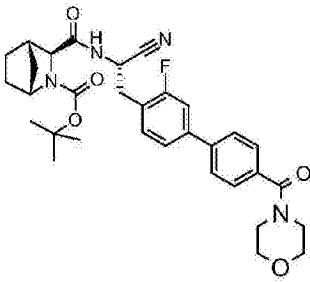
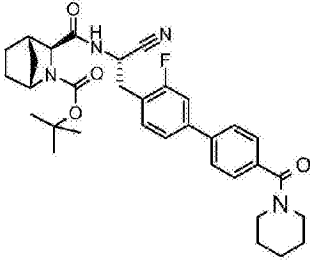
[0769] 以类似方式由适当中间体来合成如表24.1中所示的以下酰胺中间体:

[0770] 表24.1

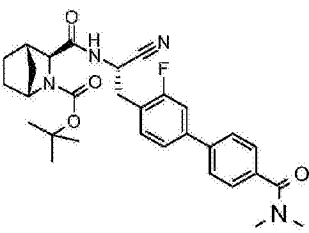
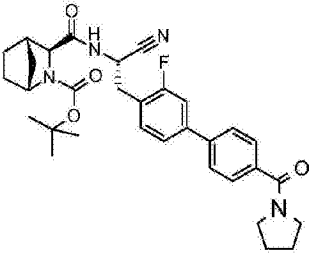
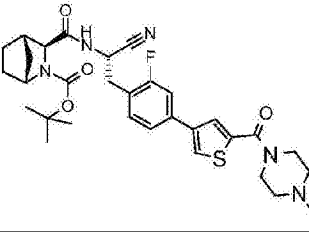
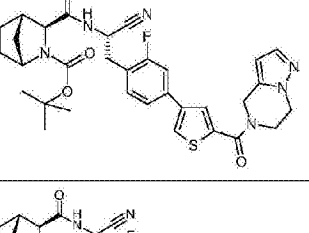
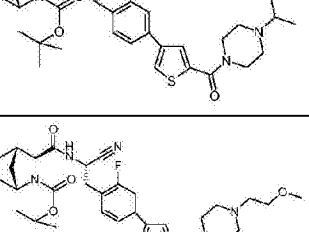
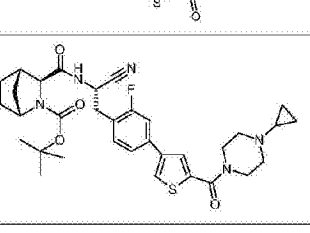

[0771]

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-4.3.32	I-4.3.30		413 (M+H-BOC) ⁺	0.89	Z018_S04
I-4.3.33	I-4.3.30		427 (M+H-BOC) ⁺	0.92	Z018_S04
I-4.3.34	I-4.3.30		455 (M+H-BOC) ⁺	1.00	Z018_S04
I-4.3.35	I-4.3.30		467 (M+H-BOC) ⁺	0.99	Z018_S04
I-4.3.36	I-4.3.30		441 (M+H-BOC) ⁺	0.95	Z018_S04
I-4.3.37	I-4.3.31		435 (M+H-BOC) ⁺	0.95	Z018_S04

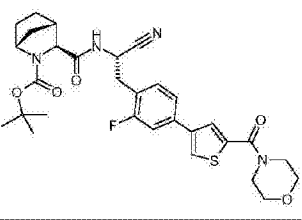
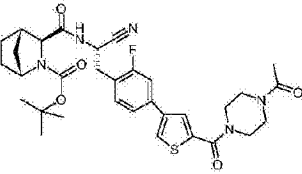
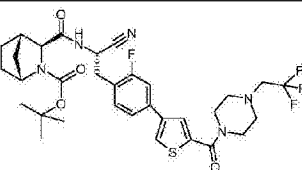
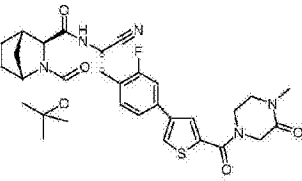
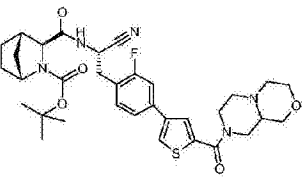
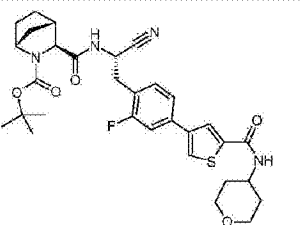
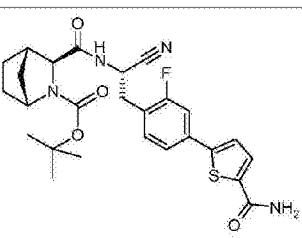
[0772]

I-4.3.38	I-4.3.31		490 (M+H-BOC)+	0.75	Z018_S04
I-4.3.39	I-4.3.31		421 (M+H-BOC)+	0.91	Z018_S04
I-4.3.40	I-4.3.31		491 (M+H-BOC)+	0.94	Z018_S04
I-4.3.41	I-4.3.31		477 (M+H-BOC)+	0.93	Z018_S04
I-4.3.42	I-4.3.31		475 (M+H-BOC)+	1.02	Z018_S04

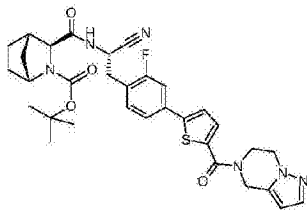
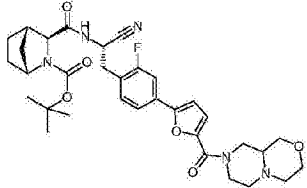
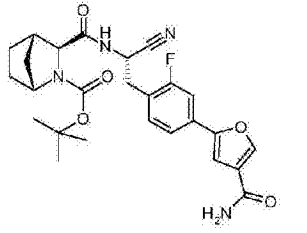
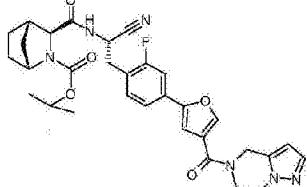
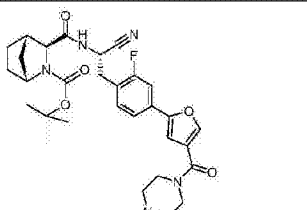
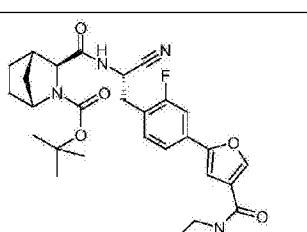
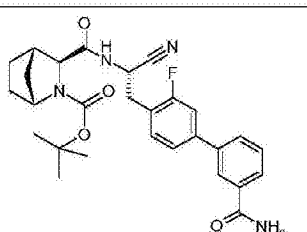
[0773]

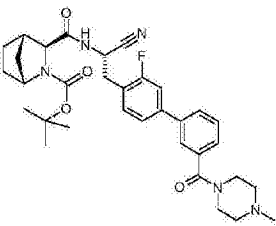
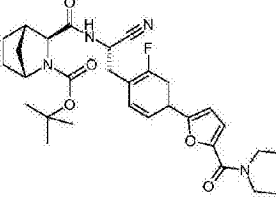
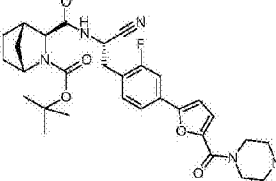
I-4.3.43	I-4.3.31		435 (M+H-BOC)+	0.94	Z018_S04
I-4.3.44	I-4.3.31		461 (M+H-BOC)+	0.97	Z018_S04
I-4.3.45	I-4.3.30		496 (M+H-BOC)+	0.89	Z011_S03
I-4.3.46	I-4.3.30		519 (M+H-BOC)+	0.90	Z018_S04
I-4.3.47	I-4.3.30		524 (M+H-BOC)+	0.97	Z011_S03
I-4.3.48	I-4.3.30		540 (M+H-BOC)+	0.91	Z011_S03
I-4.3.49	I-4.3.30		422 (M+H-BOC)+	0.98	Z011_S03

[0774]

I-4.3.50	I-4.3.30		483 (M+H-BOC)+	0.90	Z011_S03
I-4.3.51	I-4.3.30		424(M+H-BOC)+	0.86	Z011_S03
I-4.3.52	I-4.3.30		564(M+H-BOC)+	0.98	Z018_S04
I-4.3.53	I-4.3.30		510 (M+H-BOC)+	0.85	Z011_S03
I-4.3.54	I-4.3.30		583 (M+H-BOC)+	0.89	Z011_S03
I-4.3.55	I-4.3.30		497 (M+H-BOC)+	0.91	Z011_S03
I-4.3.56	I-2.3.41		413 (M+H-BOC)+	0.84	Z011_S03

[0775]

I-4.3.57	I-2.3.41		519(M+H-BOC)+	0.94	Z018_S04
I-4.3.58	I-2.3.80		522(M+H-BOC)+	0.87	Z018_S04
I-4.3.59	I-2.3.81		397(M+H-BOC)+	0.86	Z018_S04
I-4.3.60	I-2.3.81		503(M+H-BOC)+	0.88	Z011_S03
I-4.3.61	I-2.3.81		480(M+H-BOC)+	0.74	Z018_S04
I-4.3.62	I-2.3.81		425(M+H-BOC)+	0.91	Z018_S04
I-4.3.63	I-2.3.82		407 (M+H-BOC)+	1.02	Z018_S04

I-4.3.64	I-2.3.82		490 (M+H-BOC)+	0.76 Z018_S04
[0776] I-4.3.65	I-2.3.80		467 (M+H-BOC)+	0.91 Z018_S04
I-4.3.66	I-2.3.80		480(M+H-BOC)+	0.73 Z018_S04

[0777] 用于I-4.3.63的反应条件不同:将I-2.3.82(100mg,0.197mmol)、HATU(82.4mg,0.217mmol)及DIPEA(68μL,2当量)溶解于DMF中。将混合物在室温下搅拌30min。添加氯化铵(63.2mg,1.182mmol)及DIPEA(204μL,6当量),且将反应混合物在室温下搅拌3h。通过HPLC-MS(Waters,30×100mm,10μM,xBridge RP18,ACN/水/TFA)分离产物混合物。合并级份且冷冻-干燥。产率:27%。

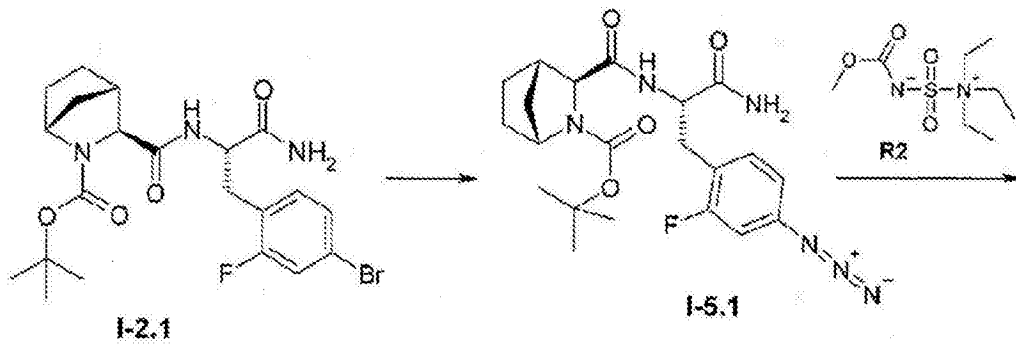
[0778] 用于I-4.3.65及I-4.3.66的反应条件不同:使用DCM代替DMF作为溶剂。

[0779] 步骤4:合成实施例4

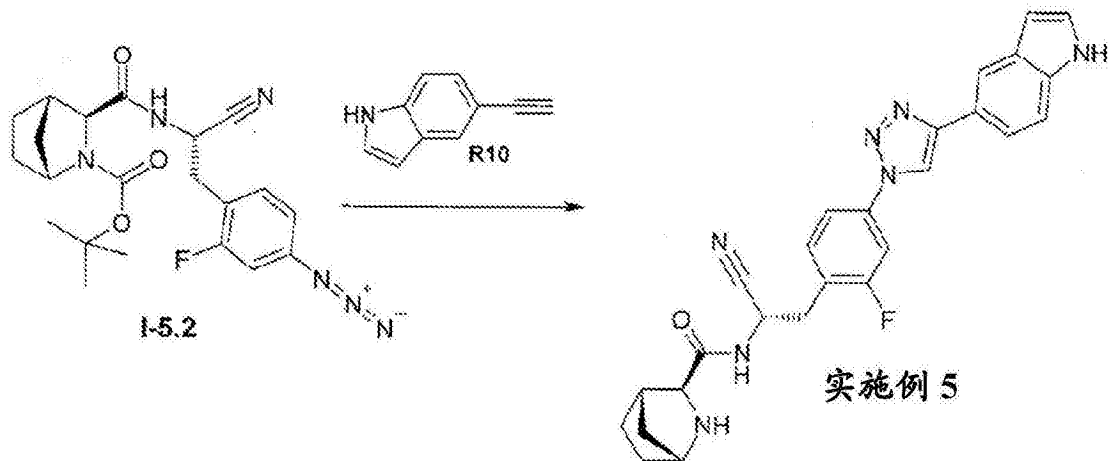
[0780] 将甲酸中的I-4.3(348mg,0.64mmol)在40℃下搅拌10min。以DMF稀释反应溶液且通过反相HPLC直接纯化。产率86%,m/z 442[M+H]+,保留时间0.65min,LC-MS方法Z018_S04。

[0781] 方法A4

[0782] 合成(1S,2S,4R)-N-[(1S)-1-氰基-2-[2-氟-4-[4-(1H-吡啶-5-基)三唑-1-基]苯基]乙基]-3-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺(实施例5)



[0783]



[0784] 步骤1:合成中间体I-5.1

[0785] 将I-2.1 (2.26g, 4.7mmol)、叠氮化钠 (0.61g, 9.3mmol)、反-(1R, 2R)-N,N'-双甲基-1,2-环己烷二胺 (147 μ L, 0.93mmol)、碘化亚铜(I) (89mg, 0.47mmol) 及L-抗坏血酸钠盐 (92mg, 0.47mmol) 溶解于乙醇/水=7/3 (60mL) 中。将混合物加热至100 $^{\circ}$ C保持1.5h。向反应混合物中添加水及DCM。以水及盐水洗涤有机层、经MgSO₄干燥且浓缩。通过反相HPLC纯化残余物。产率85%，m/z 447 [M+H]⁺，保留时间0.91min, LC-MS方法Z018_S04。

[0786] 步骤2:合成中间体I-5.2

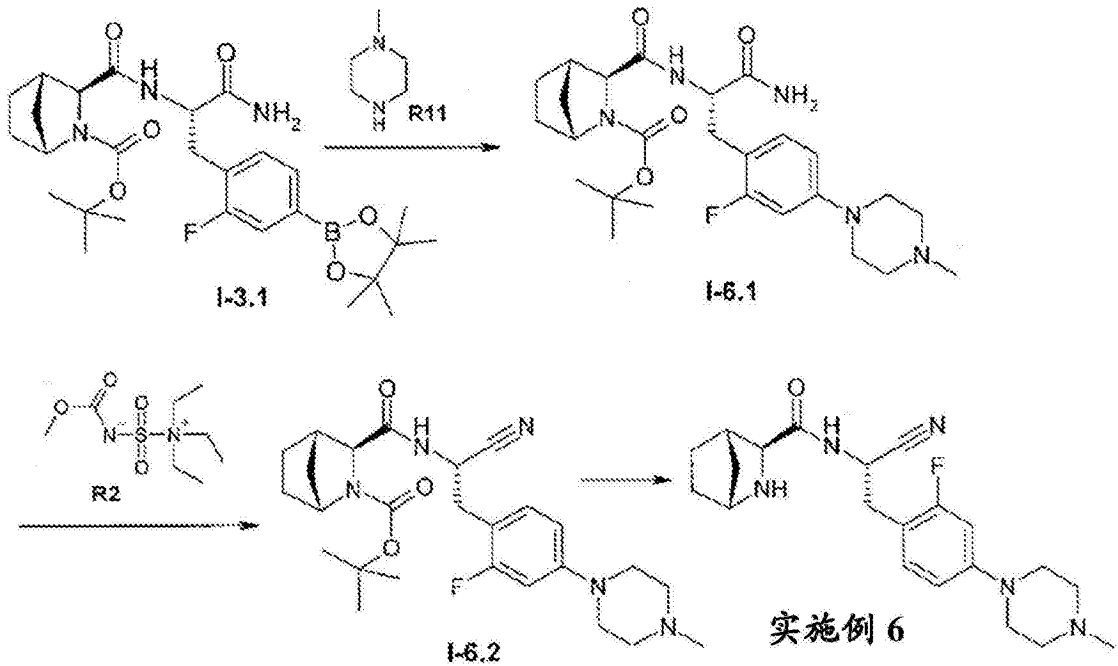
[0787] 向无水DCM (30mL) 中的I-5.1 (1.76g, 3.9mmol) 中添加R2 (2.35g, 9.9 mmol)。将反应混合物搅拌11h。以0.5M HCl及水萃取反应混合物。以半饱和Na₂CO₃溶液、水及盐水萃取有机层。通过反相HPLC纯化残余物。产率 54%，m/z 329 [M+H]⁺，保留时间0.96min, LC-MS方法Z018_S04。

[0788] 步骤3:合成实施例5

[0789] 向DMSO (1.3mL) 中的R10 (28mg, 0.20mmol) 中添加I-5.2 (43mg, 0.10 mmol)。随后添加五水合硫酸铜(II) (2.2mg, 0.01mmol)、L-抗坏血酸钠盐 (11 mg, 0.05mmol) 及100 μ L水。将反应混合物搅拌12h。以DMF稀释反应混合物且通过反相HPLC直接纯化。将所得物质溶解于甲酸中、在40 $^{\circ}$ C下搅拌 10min且再次通过反相HPLC纯化反应混合物。产率34%，m/z 470 [M+H]⁺，保留时间0.70min, LC-MS方法Z018_S04。

[0790] 方法A5

[0791] 合成(1S, 2S, 4R)-N-[(1S)-1-氰基-2-[2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]-3-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺(实施例6)



[0792]

[0793] 步骤1:合成中间体I-6.1

[0794] 向DCM(4mL)中的I-3.1(90mg,0.20mmol)中添加三乙胺(60 μ L,0.43 mmol)、R11(23 μ L,0.21mmol)及乙酸铜(II)(55mg,0.30mmol)。将混合物搅拌12h。添加于甲醇中的7M铵溶液、浓缩混合物。将残余物溶解于乙腈中且过滤。通过反相HPLC纯化产物。产率32%,m/z 504[M+H]⁺,保留时间1.00min,LC-MS方法V011_S01。

[0795] 以类似方式由适当中间体来合成如表24.2中所示的以下中间体:

[0796] 表24.2

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间(min)	LC-MS 方法
I-3.2.89	I-3.1.5		606	1.40	V011_S01
I-3.2.113	I-3.1.5		606	1.37	V011_S01

[0798] 步骤2:合成中间体I-6.2

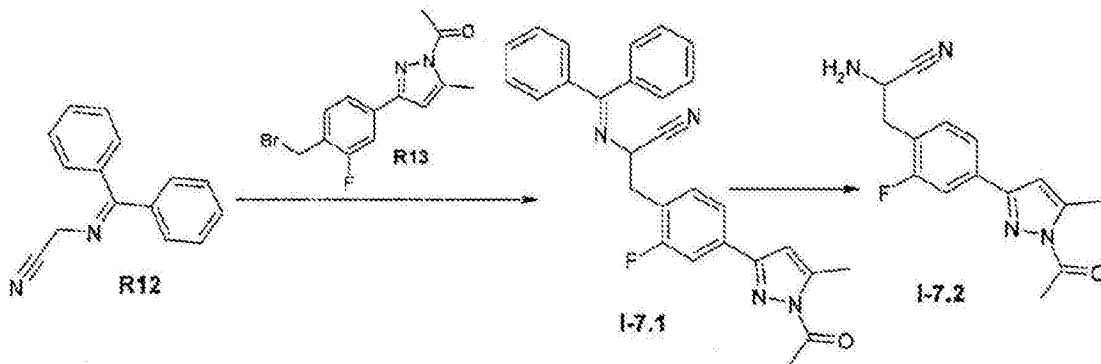
[0799] 向DCM(1mL)中的I-6.1(40mg,0.08mmol)中添加R2(35mg,0.15 mmol)。将反应混合物搅拌12h。浓缩反应混合物且通过反相HPLC纯化残余物。产率67%,m/z 486[M+H]⁺,保留时间1.12min,LC-MS方法V011_S01。

[0800] 步骤3:合成实施例6

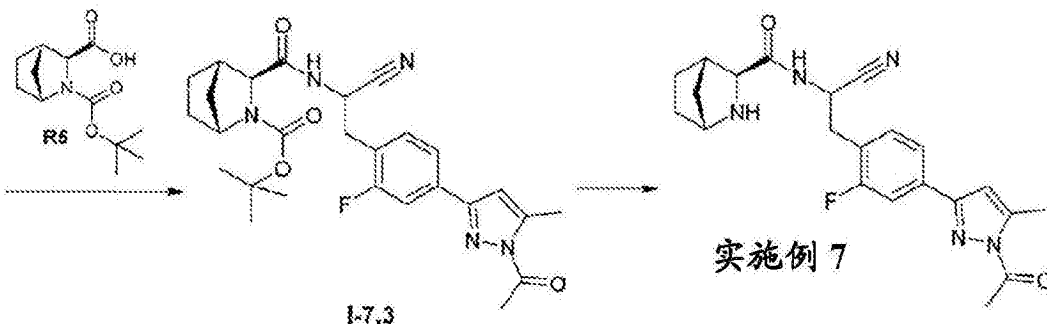
[0801] 向乙腈中的I-6.2 (25mg, 0.05mmol) 中添加单水合对甲苯磺酸 (35mg, 0.18mmol) 且搅拌12h。通过反相HPLC纯化产物。产率86%, m/z 386 [M+H]⁺, 保留时间0.98min, LC-MS方法V011_S01。

[0802] 方法B

[0803] 合成(1S, 2S, 4R)-N-[2-[4-(1-乙酰基-5-甲基-吡唑-3-基)-2-氟-苯基]-1-氰基-乙基]-3-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺(实施例7)



[0804]



[0805] 步骤1: 合成中间体I-7.1

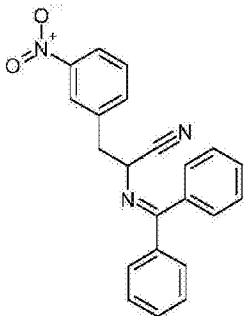
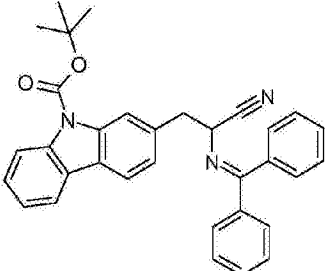
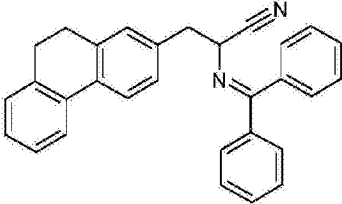
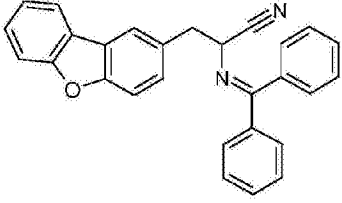
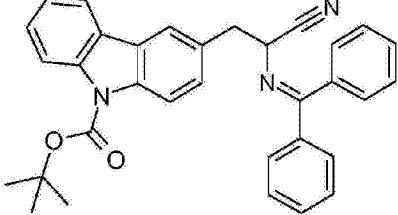
[0806] 将R12 (340mg, 1.54mmol)、R13 (480mg, 1.54mmol)、苄基三甲基氯化铵 (29mg, 0.15mmol) 及DCM (10mL) 放在一起。在搅拌下添加水 (250μL) 及氢氧化钠溶液 (19mol/L, 146μL)。将反应混合物搅拌1h。添加半饱和盐水及DCM。浓缩有机层且通过反相HPLC纯化。产率22%。m/z 451 [M+H]⁺, 保留时间1.48min, LC-MS方法V011_S01。

[0807] 以类似方式由适当中间体来合成如表25中所示的以下中间体(在与腈基相邻的碳处(R,S)=1:1的立体异构体混合物):

[0808] 表25

中间体	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间(min)	LC-MS 方法
[0809] I-7.1.1		447/449	0.78	X012_S01

[0810]

中间体	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间(min)	LC-MS 方法
I-7.1.2		356	0.75	X012_S01
I-7.1.3		500	0.95	X012_S01
I-7.1.4		413	0.90	X012_S01
I-7.1.5		401	0.86	X012_S01
I-7.1.6		500	0.95	X012_S01

中间体	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间(min)	LC-MS 方法
[0811] I-7.1.7		466	0.82	X011_S02

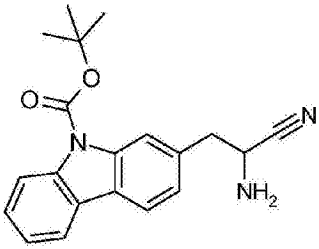
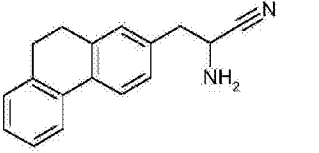
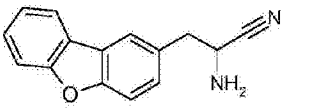
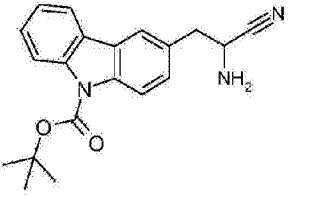
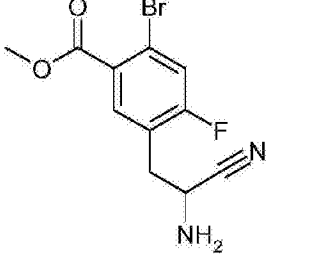
[0812] 步骤2:合成中间体I-7.2

[0813] 向二噁烷(6mL)中的I-7.1(155mg,0.34mmol)中添加HCl水溶液(1mol/L,361μL)。将反应混合物搅拌1h。添加135μL HCl水溶液(1M)且再搅拌30min。通过反相HPLC纯化产物。产率>95%。m/z 287[M+H]⁺,保留时间1.01min,LC-MS方法V011_S01。

[0814] 以类似方式由适当中间体来合成如表26中所示的以下中间体(在与腈基相邻的碳处(R,S)=1:1的立体异构体混合物):

[0815] 表26

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间(min)	LC-MS 方法
[0816] I-7.2.1	I-7.1.1		284/286	0.48	X012_S01
I-7.2.2	I-7.1.2		未检测	未检测	未检测

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间(min)	LC-MS 方法
I-7.2.3	I-7.1.3		336	0.56	X012_S01
I-7.2.4	I-7.1.4		249	0.47	X012_S01
I-7.2.5	I-7.1.5		227	0.43	X012_S01
I-7.2.6	I-7.1.6		336	0.55	X012_S01
I-7.2.7	I-7.1.7		318/320 (M+H ₂ O)	0.48	X011_S02

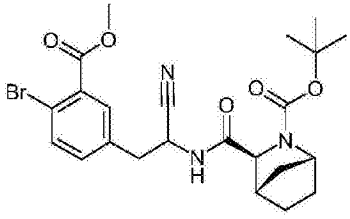
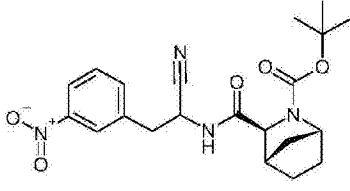
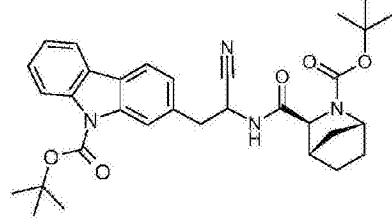
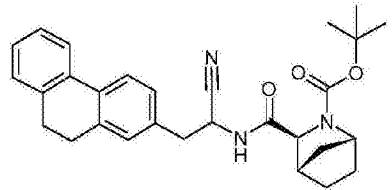
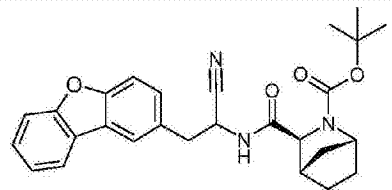
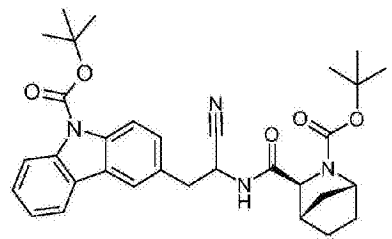
[0818] 步骤3:合成中间体I-7.3

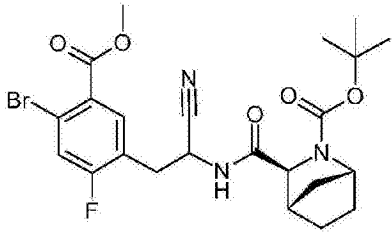
[0819] 向DMF (1.5mL) 中的R5 (50mg, 0.21mmol) 中添加HATU (87mg, 0.23 mmol) 及二异丙基乙胺 (143μL, 0.83mmol) 且将反应混合物搅拌15min。随后添加中间体I-7.2 (87mg, 0.22mmol) 且将混合物搅拌12h。通过反相HPLC 纯化反应溶液。产率81%, m/z 510/454/410 [M+H]⁺, 保留时间1.28min, LC-MS 方法V011_S01。

[0820] 以类似方式由适当中间体来合成如表27中所示的以下中间体 (在与腈基相邻的碳处 (R,S) = 1:1 的立体异构体混合物) :

[0821] 表27

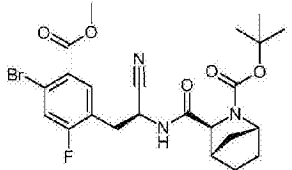
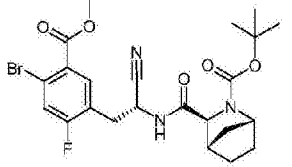
[0822]

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留 时间 (min)	LC-MS 方法
I-7.3.1	I-7.2.1		506/508	0.66	X012_S01
I-7.3.2	I-7.2.2		415	0.61	X012_S01
I-7.3.3	I-7.2.3		559	0.84	X012_S01
I-7.3.4	I-7.2.4		472	0.78	X012_S01
I-7.3.5	I-7.2.5		460	0.74	X012_S01
I-7.3.6	I-7.2.6		559	0.84	X012_S01

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留 时间 (min)	LC-MS 方法
[0823] I-7.3.7	I-7.2.7		524/526	0.71	X011_S02

[0824] 根据方法“手性SFC F”来分离中间体I-7.3.7以产生表28的以下化合物

[0825] 表28

中间体	离析物	结构	m/z [M+H] ⁺	保留 时间 (min)	SFC 方法
[0826] I-7.3.8	I-7.3.7		未检测	2.432	I_IC_20_MEOH_NH3.M
I-7.3.9	I-7.3.7		未检测	1.946	I_IC_20_MEOH_NH3.M

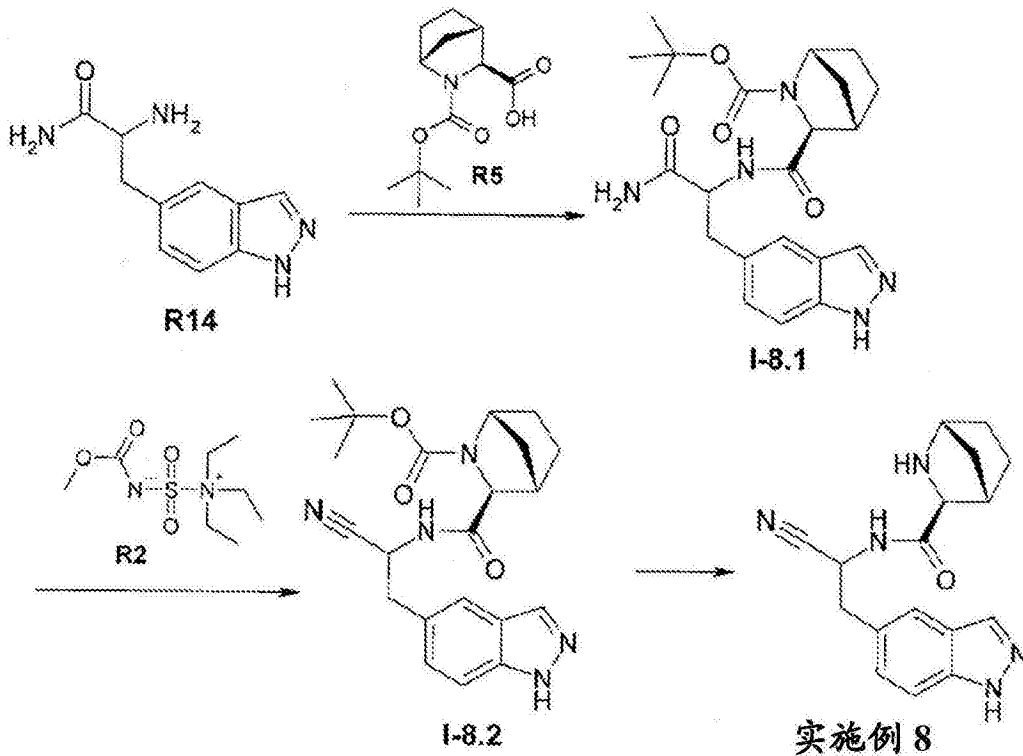
[0827] 步骤4:合成实施例7

[0828] 向乙腈(1mL)中的I-7.3(40mg,0.08mmol)中添加碘化钠(14mg,0.09 mmol)及氯三甲基硅烷(12μL,0.09mmol)。将混合物搅拌20min。通过反相 HPLC纯化产物。产率39%,m/z 410[M+H]⁺,保留时间0.96min,LC-MS 方法V018_S01

[0829] 对于实施例58而言,在压力容器中将I-7.3在甲酸中在50℃下搅拌10min。

[0830] 方法C

[0831] 合成(1S,2S,4R)-N-[1-氰基-2-(1H-吡唑-5-基)乙基]-3-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺(实施例8)



[0833] 步骤1:合成中间体I-8.1

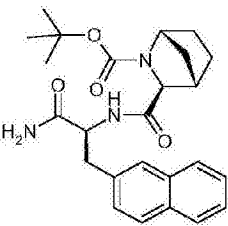
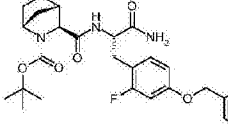
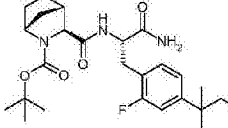
[0834] 向DMF (3mL) 中的R5 (102mg, 0.42mmol) 中添加二异丙基乙胺 (296 μ L, 1.70mmol) 及 TBTU (136mg, 0.23mmol) 且将反应混合物搅拌15min。随后添加R14 (135mg, 0.42mmol) 且将混合物再搅拌1h。向反应混合物中添加水且以乙酸乙酯萃取。以盐水洗涤有机层、经Na₂SO₄干燥且浓缩。产率70%。

[0835] 以类似方式由适当中间体来合成如表29中所示的以下中间体 (在与酰氨基相邻的碳处 (R,S) = 1:1 的立体异构体混合物) :

[0836] 表29

中间体	离析物	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-8.1.1	R14.1		428	0.91	V011_S01

[0837]

[0838]	I-8.1.2	R14.2		437	0.64	X012_S01
	I-8.1.3	R47		512	1.26	V011_S01
	I-8.1.4	R49		517	1.09	V011_S01

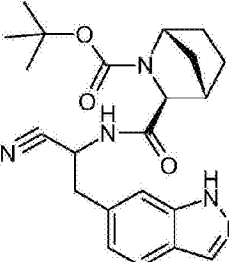
[0839] 用于I-8.1.3及I-8.1.4的反应条件不同：使用HATU代替TBTU。

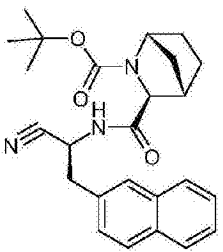
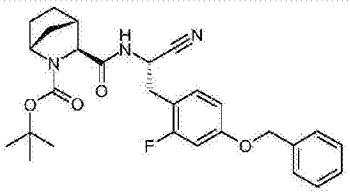
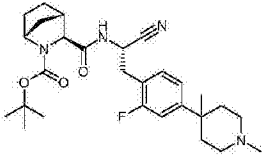
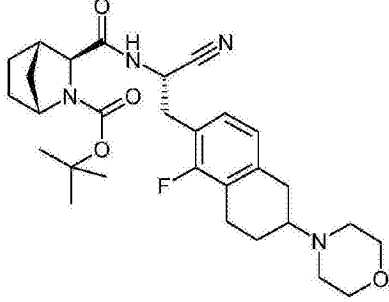
[0840] 步骤2：合成中间体I-8.2

[0841] 向DCM (1mL) 中的I-8.1 (126mg, 0.29mmol) 中添加R2 (155mg, 0.65 mmol)。将反应混合物搅拌12h且随后浓缩。产率100%，m/z 310/354/410 [M+H]⁺，保留时间1.02min，LC-MS方法V012_S01。

[0842] 以类似方式由适当中间体来合成如表30中所示的以下中间体（在与脒基相邻的碳处 (R,S) = 1:1的立体异构体混合物）：

[0843] 表30

中间体	离析物	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间(min)	LC-MS 方法
[0844] I-8.2.1	I-8.1.1		未检测	未检测	未检测

I-8.2.2	I-8.1.2		420	0.70	X012_S01
I-8.2.3	I-8.1.3		494	1.37	V011_S01
I-8.2.4	I-8.1.4		499	1.22	V011_S01
I-8.2.5	I-24.3.2		527	0.66	X011_S03

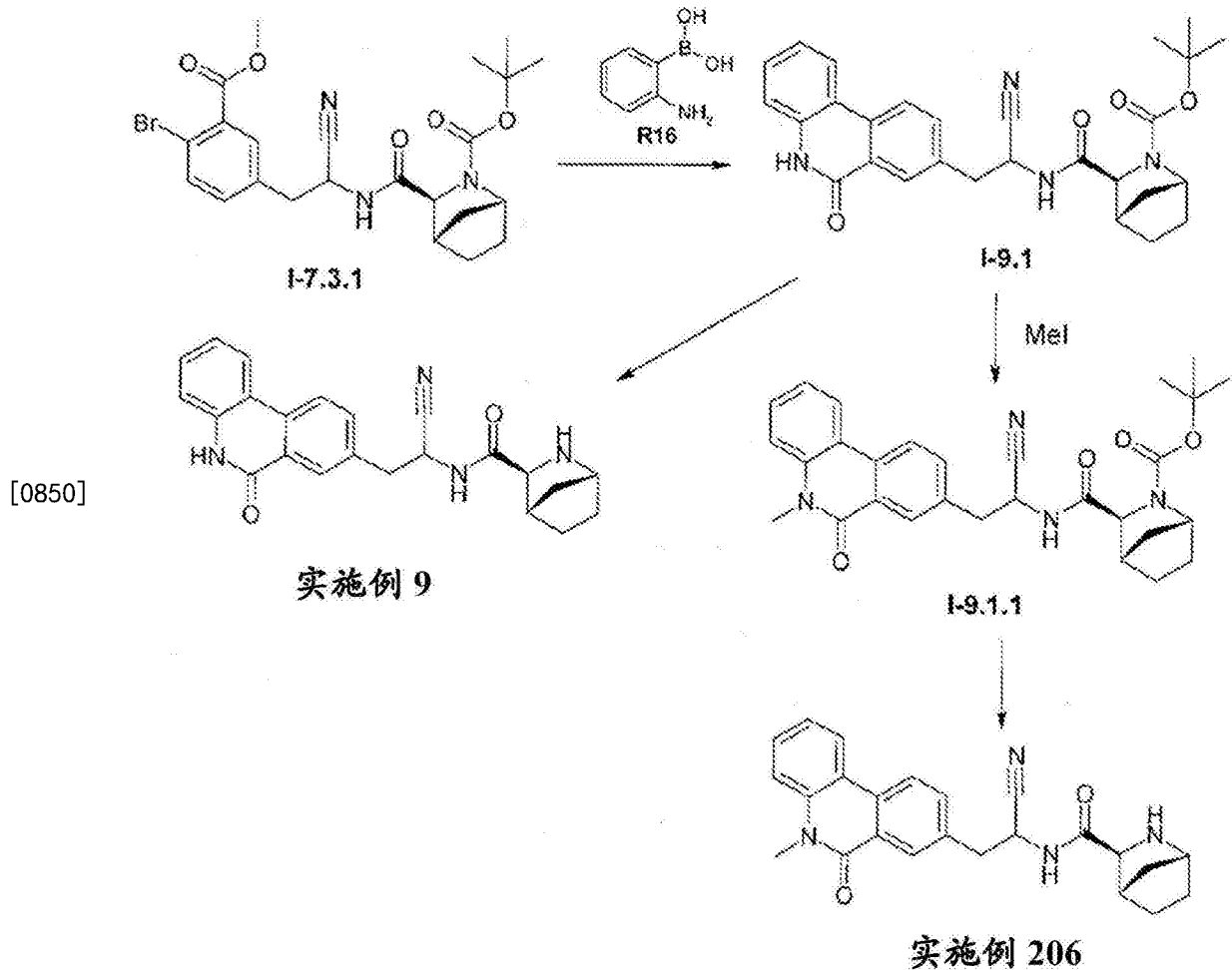
[0845]

[0846] 步骤3:合成实施例8

[0847] 向乙腈(7mL)中的I-8.1(120mg,0.29mmol)中添加碘化钠(132mg,0.88mmol)及氯三甲基硅烷(106 μ L,0.88mmol)。将混合物搅拌12h,随后添加甲醇(7mL)、搅拌1h且随后浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯中、以水及盐水洗涤、经Na₂SO₄干燥且浓缩。通过反相HPLC纯化产物。产率19%,m/z 310 [M+H]⁺,保留时间0.86min,LC-MS方法V011_S01。

[0848] 方法D

[0849] 合成(1S,2S,4R)-N-[1-氰基-2-(6-氧代基-5H-菲啶-8-基)乙基]-3-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺(实施例9)



[0851] 步骤1:合成中间体I-9.1

[0852] 以氩气吹扫乙腈(5mL)中的I-7.3.1(200mg,0.39mmol)及R16(65mg,0.47mmol)。添加1,1-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钨(26mg,0.04mmol)及碳酸钠水溶液(2mol/L,395 μ L)且加热至70 $^{\circ}$ C保持3h。向反应混合物中添加DCM及水。经MgSO₄干燥有机层且浓缩。通过反相HPLC纯化产物。产率50%,m/z 487[M+H]⁺,保留时间0.60min,LC-MS方法X012_S01。

[0853] 步骤2:合成实施例9

[0854] 向乙腈(5mL)中的I-9.4(115mg,0.24mmol)中添加碘化钠(106mg,0.71mmol)及氯三甲基硅烷(90 μ L,0.71mmol)。将混合物搅拌90min。通过反相HPLC纯化产物。产率32%,m/z 387[M+H]⁺,保留时间0.39min,LC-MS方法X012_S01。

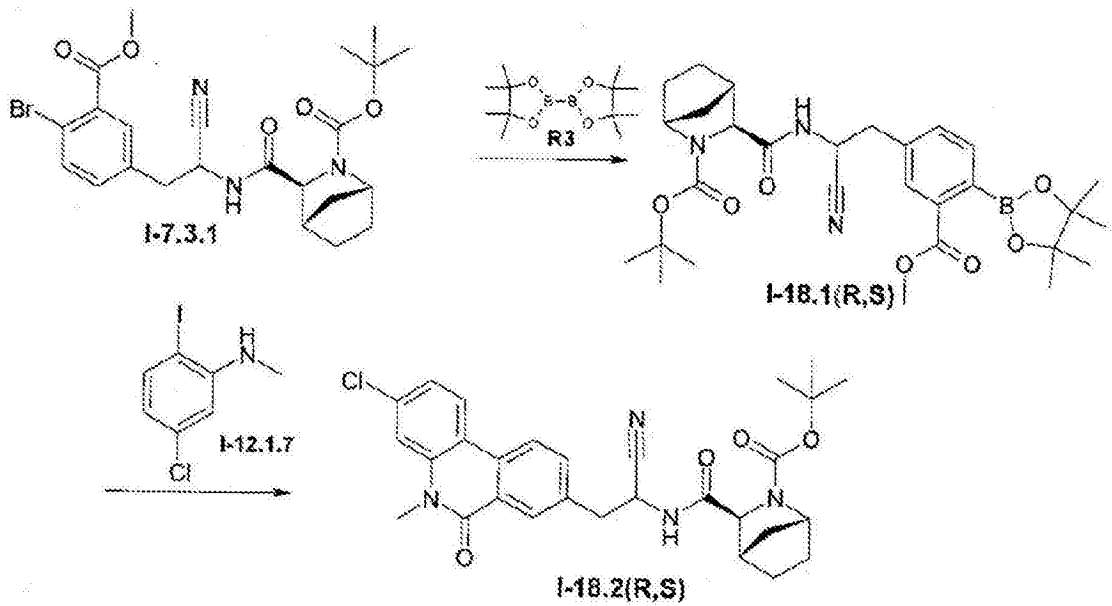
[0855] 合成中间体I-9.1.1

[0856] 将I-9.1(100mg,0.2mmol)及MeI(14.2 μ L,0.23mmol)溶解于2mL DMF中,且添加NaH(9.04mg,0.23mmol,呈在石蜡油中60%悬浮液的形式)。在室温下搅拌12h之后,以甲醇稀释混合物、过滤且通过HPLC纯化。将产物级份冷冻-干燥以产生42mg(41%)I-9.1.1。m/z 501[M+H]⁺,保留时间0.65min,LC-MS方法X012_S01。

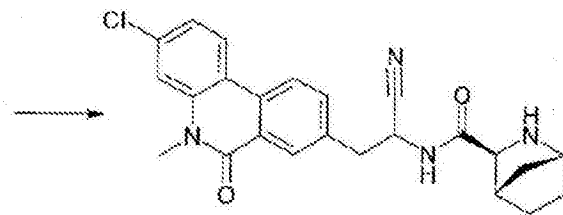
[0857] 类似于合成实施例9来对实施例206进行Boc去保护。

[0858] 方法D1

[0859] 合成(1S,2S,4R)-N-[2-(3-氯-5-甲基-6-氧代基-菲啶-8-基)-1-氰基-乙基]-3-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺(实施例305)



[0860]



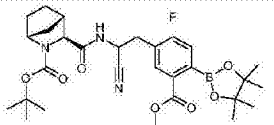
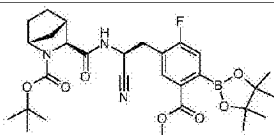
实施例 305

[0861] 步骤1:合成中间体I-18.1

[0862] 向无水二噁烷(50ml)中的I-7.3.1(4.0g,7.9mmol)中添加R3(2.93g,11.5 mmol)及乙酸钾(2.27g,23.2mmol)。以氩气吹扫混合物,向混合物中添加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷络合物($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$)(0.66g,0.81 mmol)且加热至70°C过夜。以DCM及水稀释反应混合物。分离有机层、干燥且浓缩。通过反相HPLC纯化残余物。产率71%, m/z 554[M+H]⁺,保留时间0.74min,LC-MS方法X011_S03。

[0863] 以类似方式由适当中间体来合成如表31中所示的以下中间体(在与腈基相邻的碳处(R,S)=1:1的立体异构体混合物):

[0864] 表31

中间体	离析物	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间(min)	LC-MS 方法
[0865] I-18.1.1	I-7.3.7		572	0.72	X011_S02
I-18.1.2	I-7.3.8		572	0.74	X012_S01

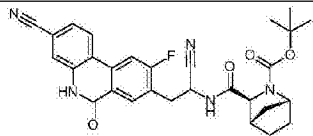
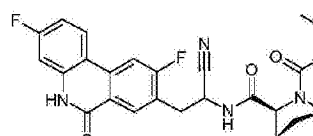
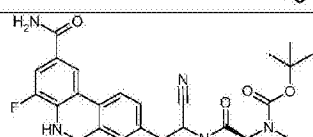
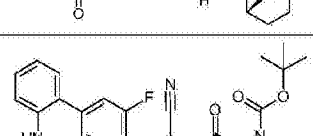
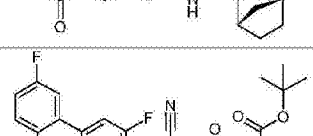
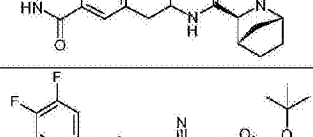
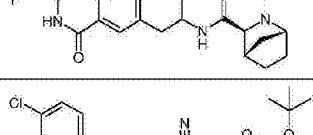
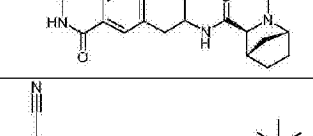
[0866] 步骤2:合成中间体I-18.2

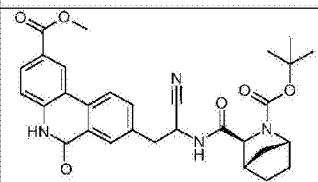
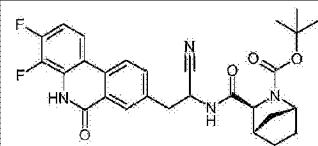
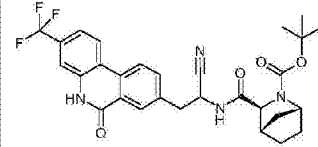
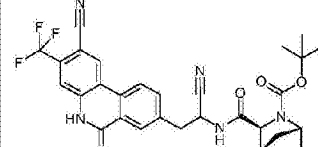
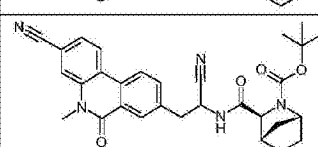
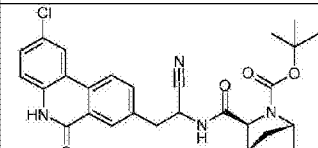
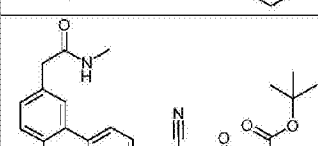
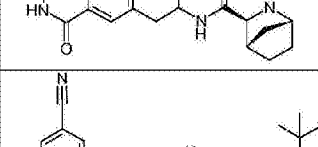
[0867] 向无水ACN (5mL) 中的I-18.1 (150mg, 0.27mmol) 中添加(5-氯-2-碘苯基) 甲胺 (72.498mg, 0.27mmol) 且以氩气吹扫。添加1,1双(二-叔丁基膦基) 二茂铁二氯化钨 (17.66mg, 0.027mmol) 及碳酸钠的水溶液 (2mol/L, 0.271mL, 0.54 mmol), 再次以氩气吹扫且加热至70℃保持6h。以DCM及水稀释反应混合物。分离有机层、干燥且浓缩。粗残余物不经进一步纯化用于下一步骤。产率93%, m/z 536 [M+H]⁺, 保留时间0.71min, LC-MS方法X012_S01。

[0868] 以类似方式由适当中间体来合成如表32中所示的以下中间体(在与腈基相邻的碳处(R,S)=1:1的立体异构体混合物):

[0869] 表32

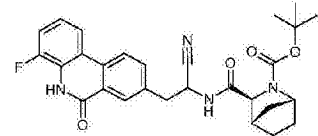
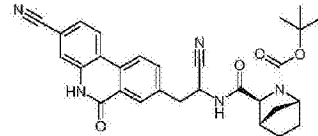
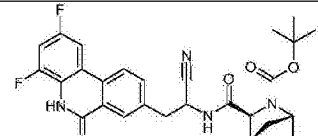
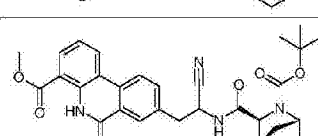
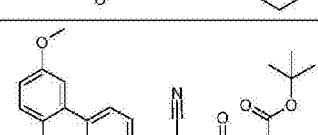
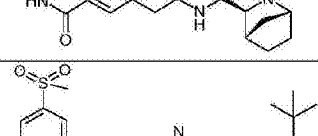
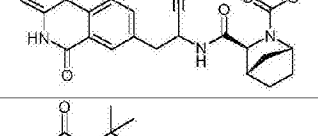
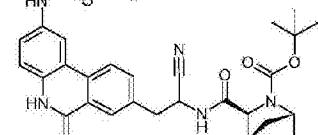
[0870]

中间体	离析物	结构	m/z [M+H] ⁺	保留 时间 (min)	LC-MS 方法
I-18.2.1	I-18.1.1		530	0.62	X011_S03
I-18.2.2	I-18.1.1		523	0.66	X011_S02
I-18.2.3	I-18.1		548	0.48	X011_S03
I-18.2.4	I-18.1.1		505	0.65	X011_S02
I-18.2.5	I-18.1.1		523	0.66	X011_S02
I-18.2.6	I-18.1		541	0.69	X012_S02
I-18.2.7	I-18.1		522	0.65	X012_S01
I-18.2.8	I-18.1		512	0.57	X012_S01

中间体	离析物	结构	m/z [M+H] ⁺	保留 时间 (min)	LC-MS 方法
I-18.2.9	I-18.1		545	0.61	X011_S03
I-18.2.10	I-18.1		523	0.68	X012_S02
I-18.2.11	I-18.1		555	0.69	X011_S03
I-18.2.12	I-18.1		580	0.60	X011_S03
I-18.2.13	I-18.1		526	0.64	X012_S01
I-18.2.14	I-18.1		521	0.67	X011_S03
I-18.2.15	I-18.1		558	0.50	X012_S01
I-18.2.16	I-18.1		530	0.54	X011_S03

[0871]

[0872]

中间体	离析物	结构	m/z [M+H] ⁺	保留 时间 (min)	LC-MS 方法
I-18.2.17	I-18.1		505	0.61	X012_S01
I-18.2.18	I-18.1		512	0.45	X012_S01
I-18.2.19	I-18.1		523	0.62	X012_S01
I-18.2.20	I-18.1		545	0.61	X011_S03
I-18.2.21	I-18.1		517	0.61	X011_S03
I-18.2.22	I-18.1		565	0.53	X012_S01
I-18.2.23	I-18.1		602	0.66	X012_S01
I-18.2.24	I-18.1.2		505	0.61	X012_S01

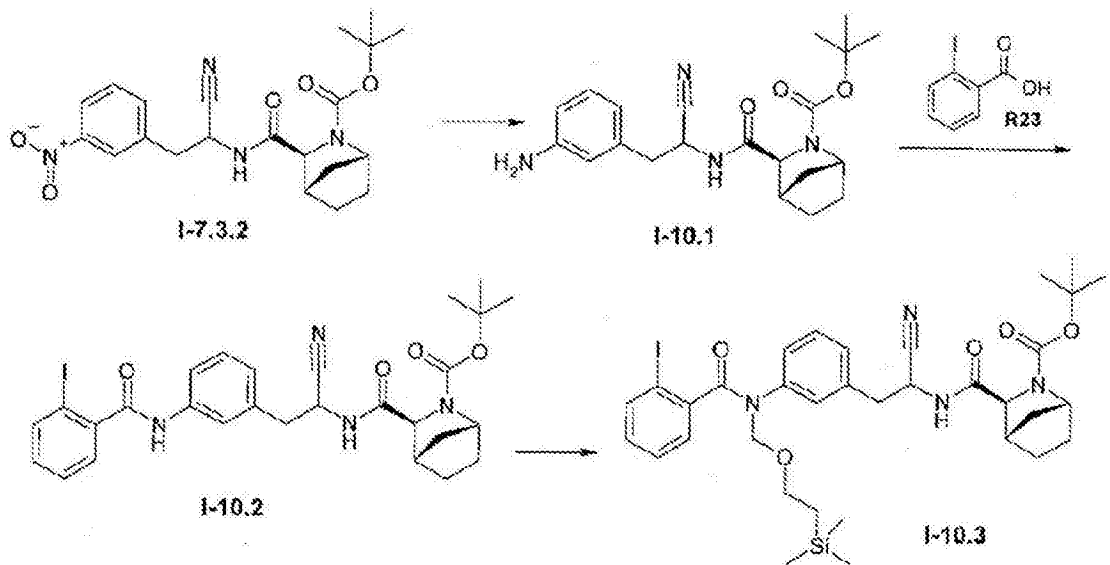
中间体	离析物	结构	m/z [M+H] ⁺	保留 时间 (min)	LC-MS 方法
I-18.2.25	I-18.1.2		523	0.63	X012_S01
I-18.2.26	I-18.1.2		541	0.64	X012_S01
[0873] I-18.2.27	I-18.1.2		548	0.60	X012_S01
I-18.2.28	I-18.1.2		519	0.67	X012_S01
I-18.2.29	I-18.1		570	0.59	X012_S01

[0874] 步骤3:合成实施例305

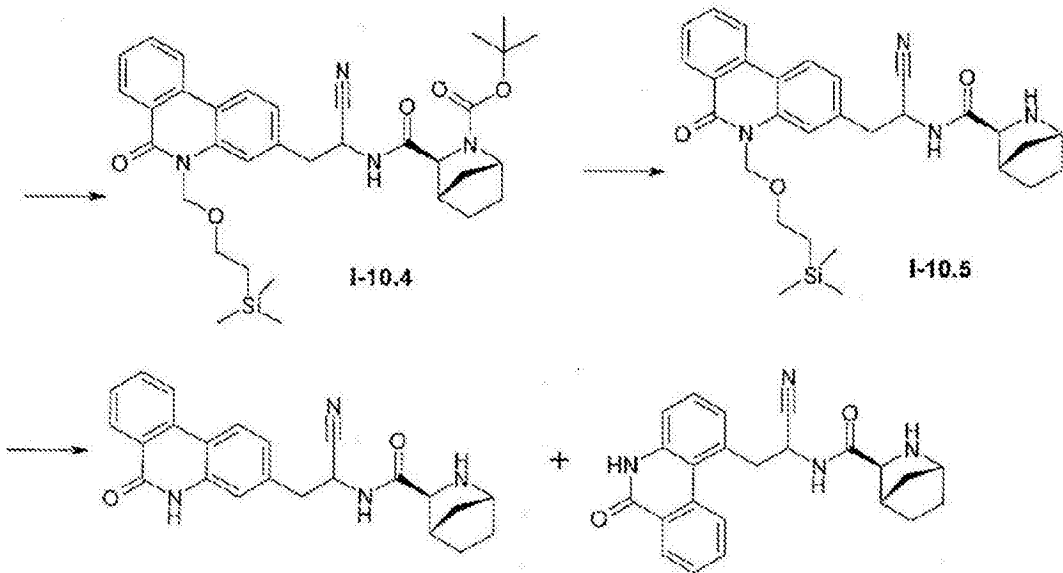
[0875] 向THF (3mL) 中的I-18.2 (270mg, 0.25mmol) 中添加甲磺酸 (81.87μL, 1.26mmol) 且将反应混合物在室温下搅拌过夜。浓缩反应混合物且通过反相 HPLC纯化残余物。产率14%, m/z 435 [M+H]⁺, 保留时间0.48min, LC-MS 方法X012_S01。

[0876] 方法E

[0877] 合成 (1S, 2S, 4R) -N-[1-氰基-2-(6-氧代基-5H-菲啶-3-基) 乙基]-3-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺及 (1S, 2S, 4R) -N-[1-氰基-2-(6-氧代基-5H-菲啶-1-基) 乙基]-3-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺 (实施例123及128)



[0878]

**实施例 123****实施例 128**

[0879] 步骤1:合成中间体I-10.1

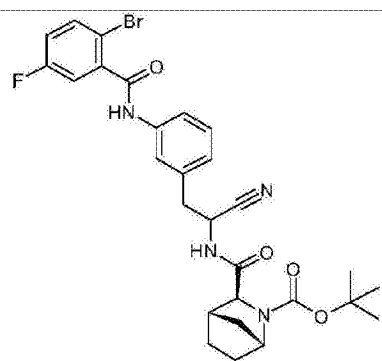
[0880] 向乙酸乙酯(100mL)中的I-7.3.2(6.0g,14.5mmol)中添加二水合氯化锡(II)(16.3g,72.4mmol)。将反应混合物搅拌12h。以碳酸钾及氢氧化钠水溶液使混合物呈碱性。分离有机层、经MgSO₄干燥且浓缩。通过反相HPLC纯化残余物。产率32%,m/z 385[M+H]⁺,保留时间0.42min,LC-MS方法 X012_S01。

[0881] 步骤2:合成中间体I-10.2

[0882] 向DCM(20mL)中的R23(0.70g,2.81mmol)中添加二异丙基乙胺(1.20 mL,7.02mmol)及HATU(1.09g,2.81mmol)且将反应混合物搅拌7min。随后添加中间体I-10.1(0.90g,2.34mmol)且将混合物再搅拌12h。浓缩混合物且通过快速色谱(环己烷/乙酸乙酯=70/30)纯化残余物。产率90%,m/z615 [M+H]⁺,保留时间0.66min,LC-MS方法X012_S01。

[0883] 以类似方式由适当中间体来合成如表33中所示的以下中间体(在与腈基相邻的碳处(R,S)=1:1的立体异构体混合物):

[0884] 表33

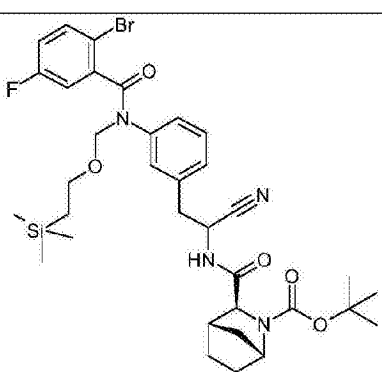
中间体	离析物	结构	m/z [M+H] ⁺	保留 时间 (min)	LC-MS 方法
[0885] I-10.2.1	I-10.1		585/587	0.67	X012_S01

[0886] 步骤3:合成中间体I-10.3

[0887] 向DMF (20mL) 中的I-10.2 (800mg, 1.30mmol) 中添加氢氧化钠 (58mg, 1.43mmol) 且将反应混合物搅拌10min。随后添加2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯 (0.25mL, 1.43mmol) 且将混合物再搅拌2h。向混合物中添加水及DCM 且浓缩有机层。通过反相HPLC纯化残余物。产率26%, m/z745 [M+H]⁺, 保留时间0.85min, LC-MS方法X012_S01。

[0888] 以类似方式由适当中间体来合成如表34中所示的以下中间体:

[0889] 表34

中间体	离析物	结构	m/z [M+H] ⁺	保留 时间 (min)	LC-MS 方法
[0890] I-10.3.1	I-10.2.1		715/717	0.84	X012_S01

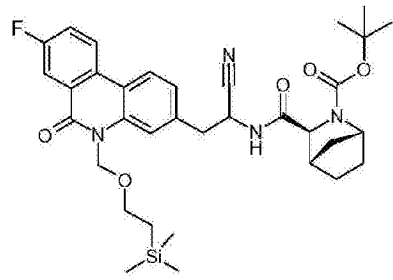
[0891] 步骤4:合成中间体I-10.4

[0892] 向无水DMF (10mL) 中的I-10.3 (200mg, 0.27mmol) 中添加四(三苯基膦)钯 (16mg, 0.01mmol) 及碳酸钠 (58mg, 0.55mmol)。将反应混合物加热至150 °C保持5h。向混合物中添加水及乙酸乙酯。经MgSO₄干燥有机层且浓缩。通过反相HPLC纯化残余物。产率34%, m/z 617 [M+H]⁺, 保留时间0.84min, LC-MS方法X012_S01。

[0893] 在此环环化期间, 获得两种异构体; 但首先可能在最后步骤通过反相 HPLC将其分离(参见步骤6)。

[0894] 以类似方式由适当中间体来合成如表35中所示的以下中间体:

[0895] 表35

中间体	高桥物	结构	m/z [M+H] ⁺	保留 时间 (min)	LC-MS 方 法
[0896] I-10.4.1	I-10.3.1		635	0.86	X012_S01

[0897] 步骤5:合成中间体I-10.5

[0898] 向乙腈(5mL)中的I-10.4(57mg,0.09mmol)中添加碘化钠(42mg,0.28mmol)及氯三甲基硅烷(35 μ L,0.28mmol)。将混合物搅拌90min。随后添加甲醇(5mL)且将混合物再搅拌15min。浓缩混合物且向残余物中添加DCM及水。分离有机层、经MgSO₄干燥且再次浓缩。粗产物继续进行步骤6。产率 >95%,m/z 517[M+H]⁺,保留时间0.62min,LC-MS方法X012_S01。

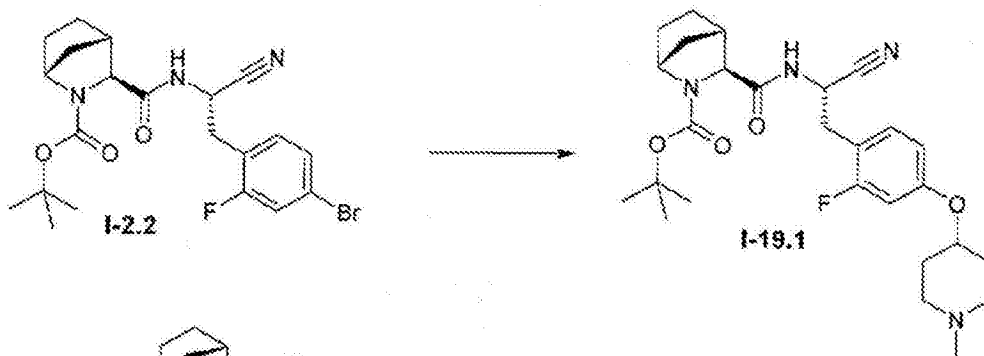
[0899] 步骤6:合成实施例123及128

[0900] 将I-10.5(48mg,0.09mmol)在甲酸中搅拌48h。通过反相HPLC纯化混合物。可能分离两种异构体:

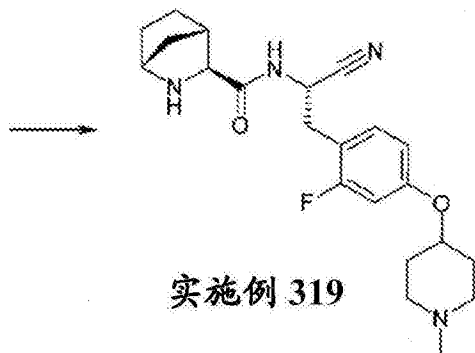
[0901] 异构体1=实施例123:产率3%,m/z 387[M+H]⁺,保留时间0.38min,LC-MS方法X012_S01,异构体2=实施例128:产率6%,m/z 387[M+H]⁺,保留时间0.35min,LC-MS方法X012_S01。

[0902] 方法W

[0903] 合成(1S,2S,4R)-N-[(1S)-1-氰基-2-[2-氟-4-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]苯基]乙基]-3-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺(实施例319)



[0904]



[0905] 步骤1:合成中间体I-19.1

[0906] 以氩气吹扫无水甲苯中的I-2.2 (300mg, 0.64mmol)。添加4-羟基-1-甲基哌啶 (148.18mg, 1.29mmol)、烯丙基氯化钾二聚体 (5.88mg, 0.016mmol)、2-(二叔丁基膦基)-3-甲氧基-6-甲基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯 (18.09mg, 0.039mmol)、碳酸铯 (314.4mg, 0.965mmol) 及分子筛 (4A) 且再次以氩气吹扫。将反应混合物在90°C下搅拌21h。此后,经硅藻土垫过滤、以乙酸乙酯洗涤且浓缩。通过反相HPLC纯化粗残余物且冷冻干燥。产率16%。

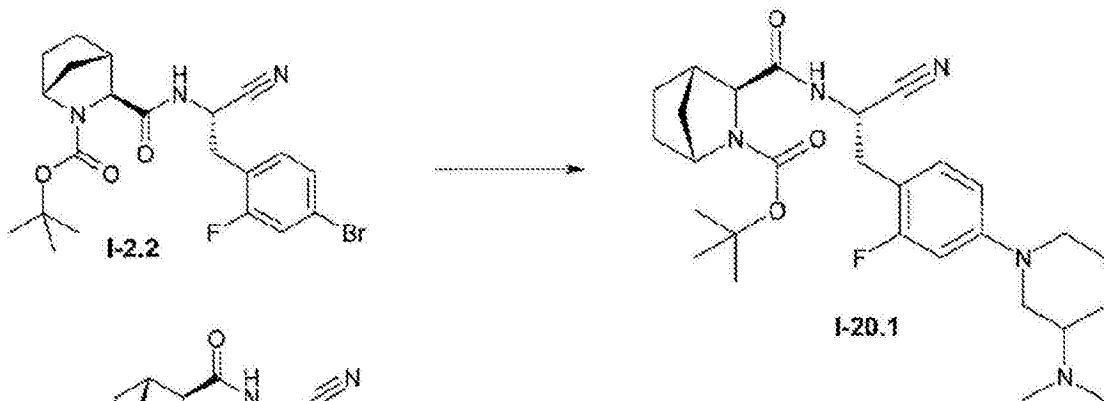
[0907] 步骤2:合成实施例319

[0908] (参见方法A2,步骤4)

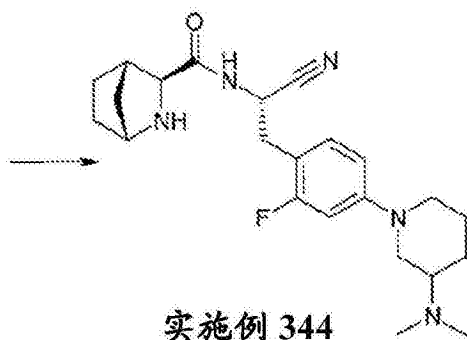
[0909] 向乙腈 (6mL) 中的I-19.1 (50mg, 0.1mmol) 中添加碘化钠 (45mg, 0.3mmol) 及氯三甲基硅烷 (38.1 μ L, 0.3mmol)。将混合物搅拌2h、随后添加甲醇、再搅拌30min且随后浓缩。通过反相HPLC纯化残余物。产率34%, m/z 401 [M+H]⁺, 保留时间0.31min, LC-MS方法X012_S02。

[0910] 方法W1

[0911] 合成 (1S, 2S, 4R) -N-[(1S) -1-氰基-2-[4-[3-(二甲氨基)-1-哌啶基]-2-氟-苯基]乙基]-3-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺 (实施例344)



[0912]



实施例 344

[0913] 步骤1:合成中间体I-20.1

[0914] 向无水二噁烷 (8mL) 中的I-2.2 (300mg, 0.64mmol) 中添加3-二甲氨基-哌啶 (164.96mg, 1.29mmol) 及碳酸铯 (846.87mg, 2.57mmol)。以氩气吹扫混合物,且添加氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基)苯基]钾(II) (95.05mg, 0.13mmol) 且在90°C下搅拌2h。过滤反应混合物且浓缩。以二氯甲烷及水稀释残余物。分离有机层、干燥且浓缩。通过反相HPLC 纯化粗产物。产率12%。

[0915] 步骤2:合成实施例344

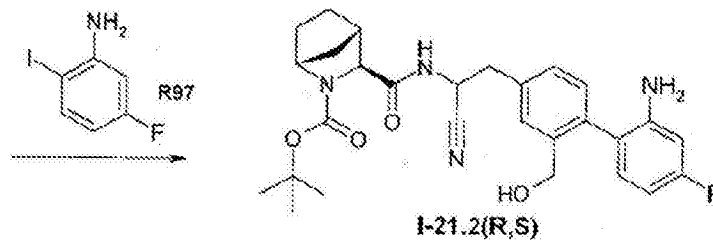
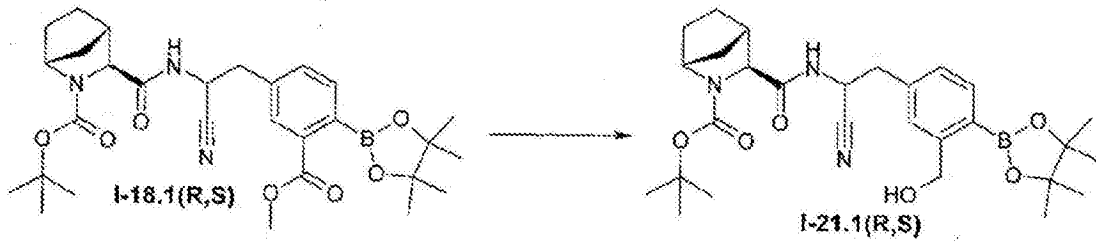
[0916] (参见方法A5,步骤3)

[0917] 向乙腈 (8mL) 中的I-20.1 (53mg, 0.1mmol) 中添加单水合对甲苯磺酸 (68.70mg, 0.36mmol) 且在室温下搅拌6h。浓缩混合物、以甲醇稀释且通过反相HPLC纯化。产率28%, m/

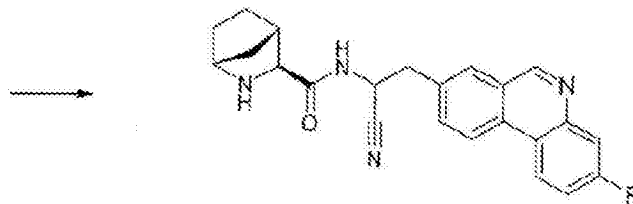
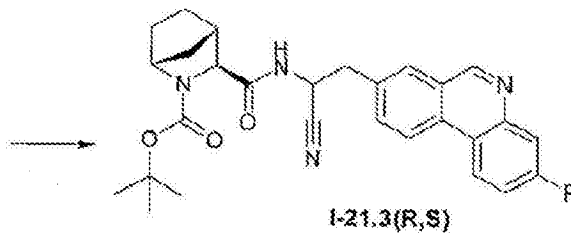
z 414[M+H]⁺,保留时间0.74min,LC-MS 方法004_CA05。

[0918] 方法Z

[0919] 合成 (1S,2S,4R)-N-[1-氰基-2-(3-氟菲啶-8-基)乙基]-3-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺 (实施例315)



[0920]



实施例 315

[0921] 步骤1:合成中间体I-21.1

[0922] 在氩气氛下向无水THF (1mL) 中的I_{18.1} (1.5g, 2.7mmol) 中添加硼氢化锂 (59mg, 2.7mmol)。将混合物加热至50℃过夜。将反应混合物以水小心稀释且以乙酸乙酯萃取。分离有机层、干燥且浓缩。经硅胶垫 (环己烷/乙酸乙酯1:2) 过滤粗残余物。产率37%。

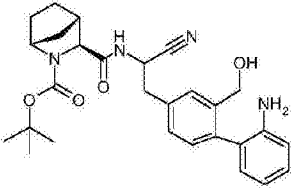
[0923] 步骤2:合成中间体I-21.2

[0924] 向无水ACN (5mL) 中的I-21.1 (260mg, 0.495mmol) 中添加5-氟-2-碘-苯胺 (117.28mg, 0.495mmol)、1,1双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钨 (36.21mg, 0.049mmol) 及碳

酸钠的水溶液 (2mol/L, 0.742mL, 1.48mmol) 且以氩气吹扫且加热至80℃保持1h。以DCM及水稀释反应混合物。分离有机层、干燥且浓缩。通过反相HPLC纯化粗残余物。产率41%, m/z 509 [M+H]⁺, 保留时间0.66min, LC-MS方法X011_S03。

[0925] 以类似方式由适当中间体来合成如表36中所示的以下中间体 (在与腈基相邻的碳处 (R,S) = 1:1 的立体异构体混合物):

[0926] 表36

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时 间(min)	LC-MS 方法
[0927] I-21.2.1	I-21.1		491	0.63	X011_S03

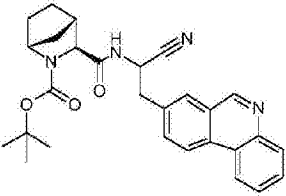
[0928] 步骤3: 合成中间体I-21.3

[0929] 在冷却下向DCM中的I-21.2 (103mg, 0.2mmol) 中添加氧化锰(IV) (153.65mg, 8.73mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜且在50℃下搅拌1 h。添加另一份氧化锰(IV) (50mg, 2.84mmol) 且在50℃下再搅拌2h。经纤维素垫过滤反应混合物且在真空中浓缩。通过反相HPLC纯化残余物。

[0930] 产率27%。

[0931] 以类似方式由适当中间体来合成如表37中所示的以下中间体 (在与腈基相邻的碳处 (R,S) = 1:1 的立体异构体混合物):

[0932] 表37

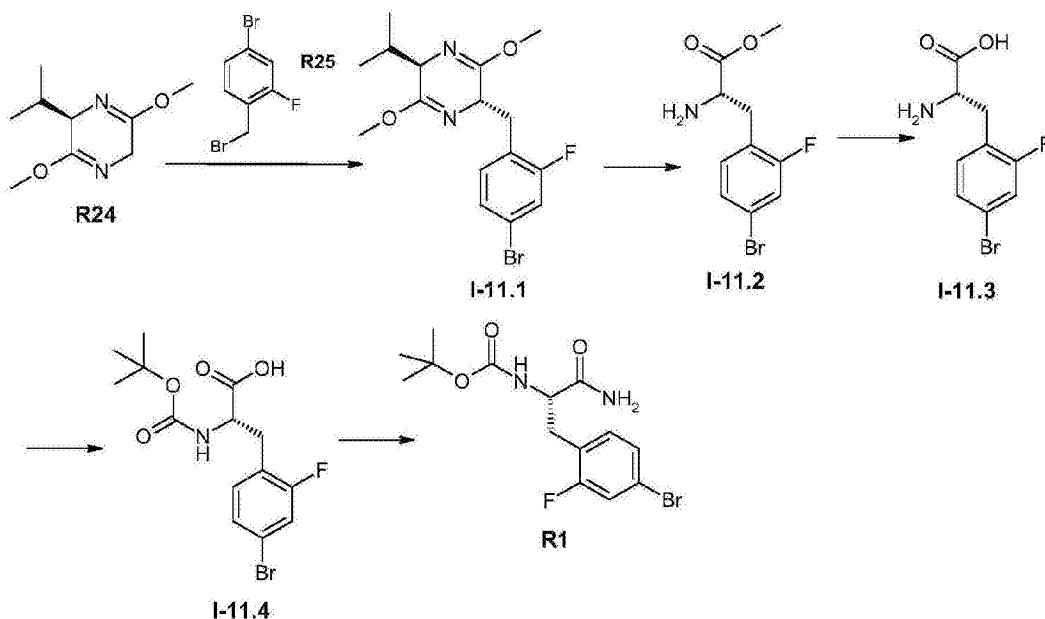
中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时 间(min)	LC-MS 方法
[0933] I-21.3.1	I-21.2.1		未检测	未检测	未检测

[0934] 步骤4: 合成实施例315

[0935] 向乙腈中的I-21.3 (26.4mg, 0.054mmol) 中添加单水合对甲苯磺酸 (35.98 mg, 0.189mmol) 且搅拌5h。通过反相HPLC纯化反应溶液。产率60%, m/z 389 [M+H]⁺, 保留时间0.37min, LC-MS方法X12_S01。

[0936] 合成起始物质/离析物

[0937] 合成N-[(1S)-2-氨基-1-[(4-溴-2-氟-苯基)甲基]-2-氧代基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(R1)



[0938]

[0939] 步骤1:合成中间体I-11.1

[0940] 将四氢呋喃(无水)(600mL)中的R24(212g,1151mmol)冷却至 -78°C 。在保持温度低于 -78°C 下,随后逐滴添加正丁基锂(2.5M于己烷中,552mL,1381 mmol)。30min之后,逐滴添加于四氢呋喃(无水)(120mL)中的R25(324g,1209mmol)。将反应混合物在 -78°C 下搅拌1h。将混合物以饱和 NH_4Cl 溶液淬灭且以乙酸乙酯萃取三次。以盐水洗涤有机层、经 Na_2SO_4 干燥且在真空中蒸发。通过快速色谱(庚烷/乙酸乙酯=80/20)纯化残余物。产率60%。

[0941] 步骤2:合成中间体I-11.2

[0942] 向乙腈(600mL)中的I-11.1(104g,265mmol)中添加0.2M HCl水溶液(2788mL,558mmol)。

[0943] 将混合物在室温下搅拌12h。以乙醚萃取混合物且以饱和 NaHCO_3 -溶液将含水层的pH调节至约8。随后以乙酸乙酯将其萃取三次。以盐水洗涤有机层、经 Na_2SO_4 干燥且浓缩。产率80%。

[0944] 步骤3:合成中间体I-11.3

[0945] 在 60°C 下将I-11.2(62.4g,211mmol)在3M HCl水溶液(3mol/L,1000mL)中搅拌16h。冷却混合物且以6M NaOH水溶液将pH调整至约7。随后过滤反应混合物、以水洗涤三次且在 40°C 真空烘箱中干燥12h。产率74%。

[0946] 步骤4:合成中间体I-11.4

[0947] 向1,4-二噁烷(2.2L)中的I-11.3(151g,546mmol)中添加2M碳酸钠水溶液(301mL)及焦碳酸二叔丁酯(138g,147mL)。将混合物搅拌4h。随后添加水且以柠檬酸将pH调整至约4-5。将混合物以乙酸乙酯萃取三次。以盐水洗涤有机层、经 Na_2SO_4 干燥且浓缩。将残余物在庚烷中搅拌15min且滤除产物。产率87%。

[0948] 步骤5:合成R1

[0949] 向无水DMF(1200mL)中的I-11.4(181g,476mmol)中添加N-甲基吗啉(72g,713mmol)及TBTU(153g,476mmol)且将反应混合物搅拌30min。随后将反应混合物冷却至 0°C 且添加35%氯化铵水溶液(47mL,856mmol)且将混合物在室温下搅拌12h。添加水且滤除所形成的产物且以水洗涤三次。将产物在 40°C 真空烘箱中干燥72h。产率64%。

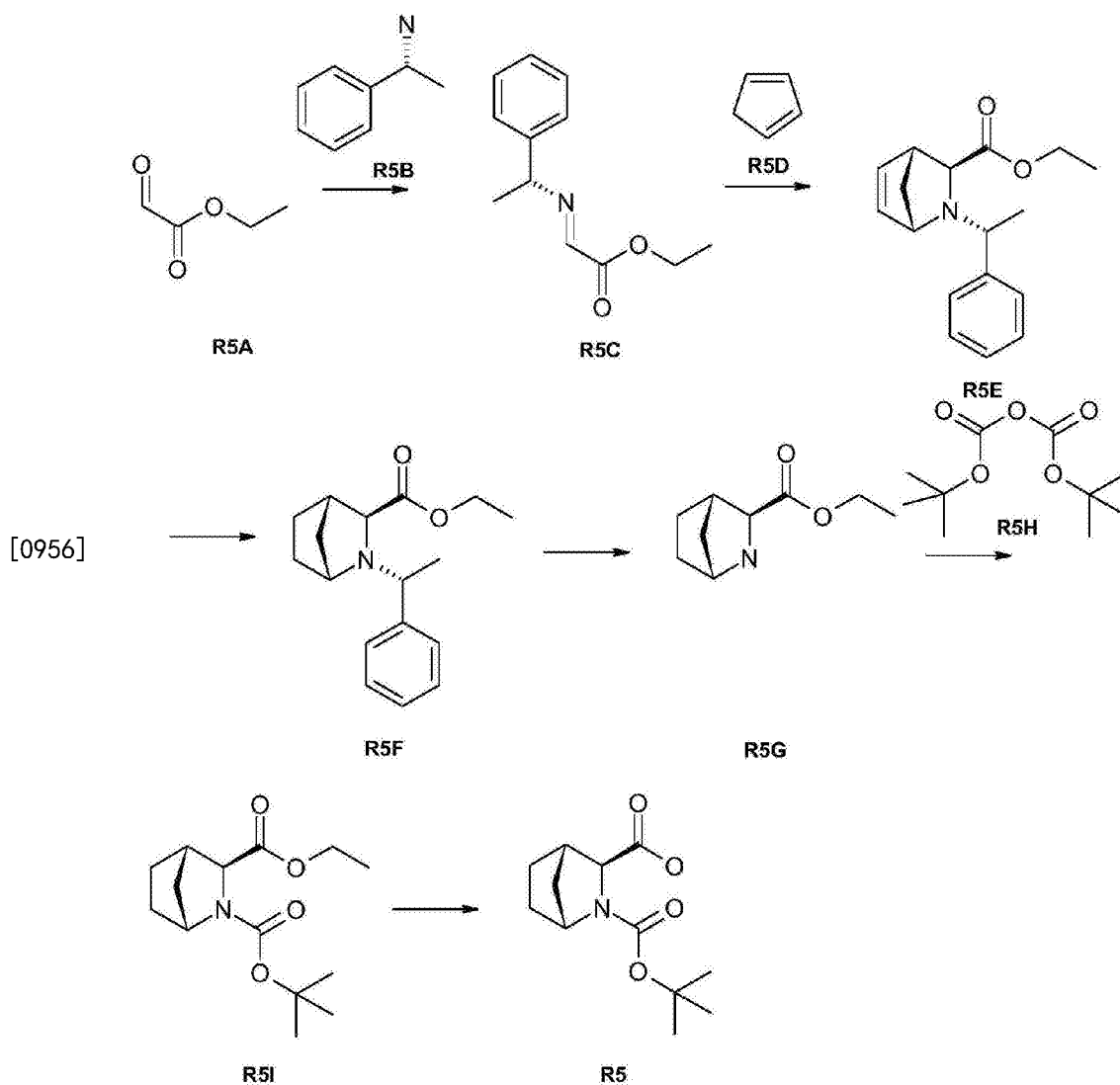
[0950] 以类似方式由适当中间体来合成如表38中所示的以下中间体:

[0951] 表38

中间体	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间(min)	LC-MS 方法
[0952] R1.1		409	1.05	V011_S01
[0953] R1.2		217 [M+H-BOC] ⁺	0.69	Z018_S04

[0954] 合成(1S,2S,4R)-3-[(叔丁氧基)羰基]-3-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯(R5)

[0955] 化合物为市售的或可类似于Tararov等人, *Tetrahedron Asymmetry* 13 (2002), 25-28来合成。



[0957] 步骤1:合成R5C

[0958] 将由市售的甲苯溶液新鲜蒸馏(在50毫巴、55℃)的R5A(44.9g,0.44mol)在乙醚(300ml)中的溶液在-10℃下冷却,继而逐滴添加R5B(53g,440mmol),保持温度低于0℃。在完成添加之后,添加MgSO₄·H₂O(91g,660mmol),且将所得混合物在室温搅拌过夜。过滤混合物,在真空中浓缩溶液相,且在减压下蒸馏残余物以产生R5C(47g,m/z 206[M+H]⁺,保留时间1.29min,LC-MS方法V003_003)。产物不经进一步纯化即使用。

[0959] 步骤2:将R5C(47g;229mmol)及R5D(30g;458mmol)(自二环戊二烯新鲜蒸馏)于DMF(150ml)及120μl水中的溶液冷却至0℃,之后逐滴添加TFA(18ml;234mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,随后添加至40g NaHCO₃于1200ml水中的溶液中且以乙醚萃取。分离有机层,相继以NaHCO₃水溶液及水洗,经MgSO₄干燥且在真空中浓缩。通过二氧化硅柱色谱(环己烷/乙酸乙酯=9:1)处理残余物以产生R5E(产率52%,m/z 272[M+H]⁺,保留时间0.42min,LC-MS方法X001_004)

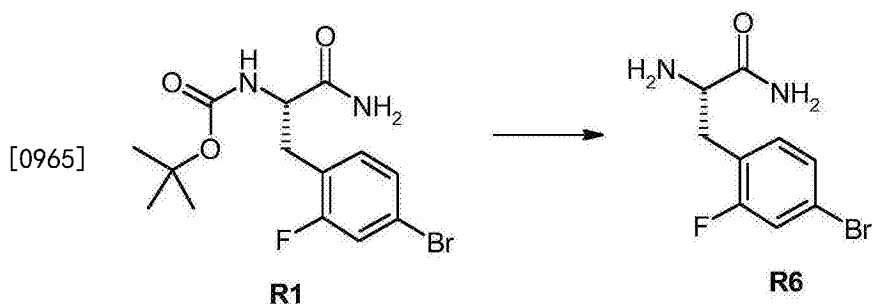
[0960] 步骤3:向R5E(24.8g,91mmol)于乙醇(250ml)中的溶液中添加阮尼镍(Raney-nickel,2.5g)且在50psi在氢气氛下在室温反应。滤除催化剂,在真空中浓缩溶液,且通过硅胶色谱(环己烷/乙酸乙酯9:1)处理残余物。在有机溶剂蒸发之后,将所获得的产物再溶解于乙醚中且以HCl于二氯甲烷中的溶液研磨,在真空中浓缩,再溶解于200ml乙醇中且在真空中浓缩以产生R5F:(产率78%,m/z 274[M+H]⁺,保留时间0.42min,LC-MS方法X001_004)。

[0961] 步骤4:向R5F(22g,71mmol)于乙醇(250ml)中的溶液中添加10%Pd/C(2.5g)且在15巴在氢气氛下在室温反应。滤除催化剂,在真空中浓缩溶液。以二异丙基醚洗残余物以产生R5G。(产率98%,m/z 170[M+H]⁺,保留时间0.48min,LC-MS方法V001_007)。

[0962] 步骤5:向R5G于三乙胺(24.6ml)、THF(150ml)及水(2ml)中的溶液中添加R5I(15.9g;73mmol)且将所得混合物在室温搅拌40小时,随后在真空中浓缩。向残余物中添加乙酸乙酯,相继以水、1N酸性酸及水萃取,之后有机层经MgSO₄干燥且在真空中浓缩以产生R5I。(产率95%,m/z 270[M+H]⁺,保留时间1.33min,LC-MS方法V003_003)。

[0963] 步骤6:将R5I(16.9g;63mmol)于丙酮(152ml)、水(50ml)及氢氧化锂(3g,126mmol)中的混合物在室温下搅拌过夜。添加水(100ml),在真空中减小体积,之后冷却至0℃,继而添加1N HCl水溶液以酸化至2-3的pH,继而即刻以乙酸乙酯萃取。以水洗涤有机层、干燥(MgSO₄)且浓缩。向残余物中添加二氯甲烷(100ml)及环己烷(100ml),体积在真空中减小一半且使混合物处于15℃。滤除沉淀物、以环己烷洗涤以产生R5(产率66%,m/z 242[M+H]⁺)。

[0964] 合成(2S)-2-氨基-3-(4-溴-2-氟-苯基)丙酰胺(R6)

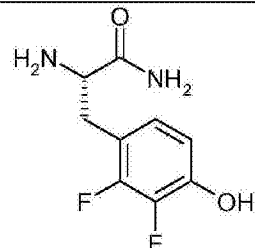


[0966] 向DCM(70mL)中的R1(10.0g,27.7mmol)中添加TFA(25mL,162.0 mmol)且将反应混

合物搅拌12h。随后浓缩反应混合物、将残余物溶解于DCM 中且添加二异丙基醚。通过抽吸过滤产物沉淀物且以二异丙基醚洗涤。产率 >95%, m/z 261 [M+H]⁺, 保留时间0.67min, LC-MS方法V018_S01。

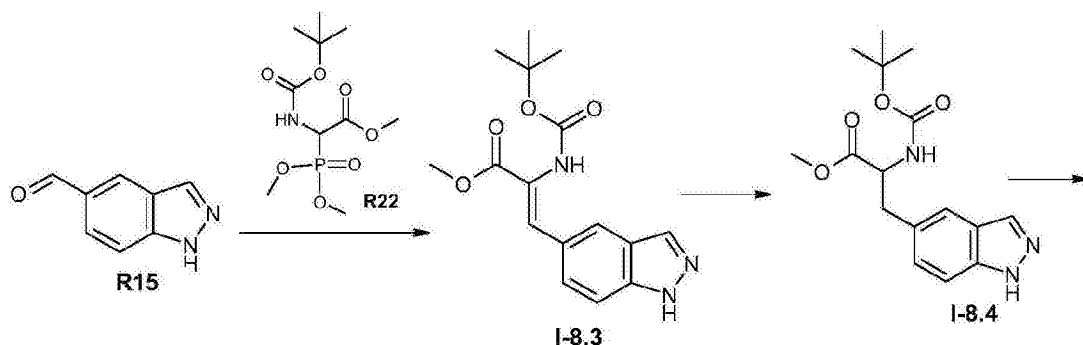
[0967] 以类似方式由适当中间体来合成如表38.1中所示的以下中间体:

[0968] 表38.1

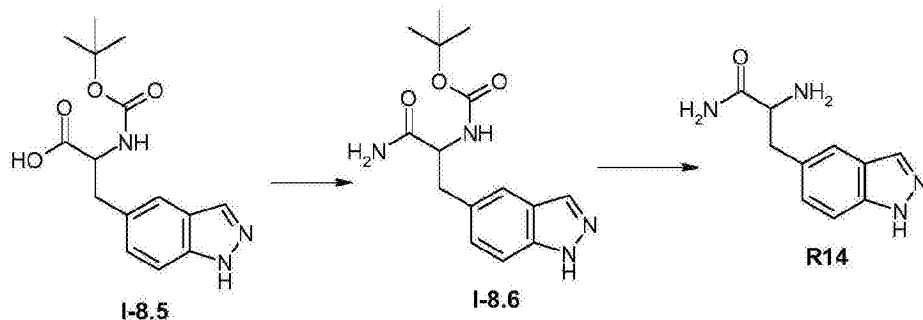
中间体	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间(min)	LC-MS 方法
[0969] R6.1		217	0.08	Z011_S03

[0970] 对于R6.1而言,反应时间为2h。在浓缩反应混合物之后,将粗残余物冷冻-干燥且不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0971] 合成2-氨基-3-(1H-吡唑-5-基)丙酰胺 (R14)



[0972]

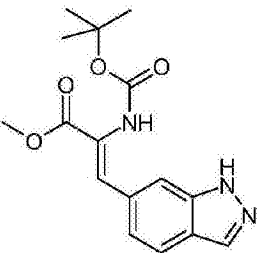


[0973] 步骤1:合成中间体I-8.3

[0974] 将THF (5mL) 中的1,1,3,3-四甲基胍 (0.44mL, 3.51mmol) 冷却至-70℃。将离析物R22 (1.00g, 3.36mmol) 溶解于5mL THF中并将其加入。将混合物搅拌5min, 之后逐滴添加亦溶解于5mL THF中的R15 (0.49g, 3.36mmol)。移除冷却且将混合物加温至室温。将反应混合物加热至80℃保持12h。由于有离析物剩余, 添加两次四甲基胍及R22且将混合物在80℃下再搅拌4h。浓缩反应混合物。向残余物中添加乙酸乙酯及水。添加1M硫酸且分离有机层、经MgSO₄干燥且浓缩。产率87%, m/z 318 [M+H]⁺, 保留时间0.97min, LC-MS方法V011_S01。

[0975] 以类似方式由适当中间体来合成如表39中所示的以下中间体:

[0976] 表39

中间体	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间(min)	LC-MS 方法
[0977] I-8.3.1		318	1.00	V012_S01

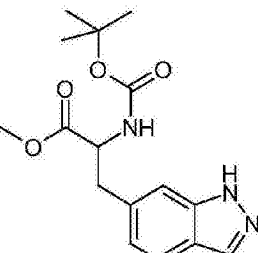
[0978] 步骤2:合成中间体I-8.4

[0979] 向甲醇(30mL)中的I-8.3(925mg,2.91mmol)中添加Pd/C(10%,130mg)。将反应混合物在氢气(3巴)下搅拌16h。随后过滤混合物且浓缩滤液。以乙醚湿磨残余物且通过抽吸过滤产物。

[0980] 产率88%,m/z 320 [M+H]⁺,保留时间0.99min,LC-MS方法V011_S01。

[0981] 以类似方式由适当中间体来合成如表40中所示的以下中间体:

[0982] 表40

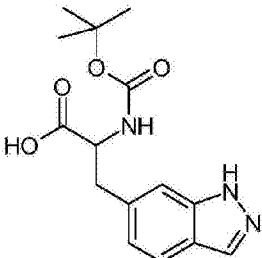
中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间(min)	LC-MS 方法
[0983] I-8.4.1	I-8.3.1		320	0.96	V011_S01

[0984] 步骤3:合成中间体I-8.5

[0985] 向甲醇(15mL)中的I-8.4(820mg,2.57mmol)中添加氢氧化钠溶液(2.5 mL,1mol/L)。将反应混合物加热至40℃保持2h。使混合物部分浓缩且添加1M HCl以中和。通过抽吸过滤沉淀、溶解于甲醇中且快速浓缩。产率65%,m/z 306 [M+H]⁺,保留时间0.57min,LC-MS方法V011_S01。

[0986] 以类似方式由适当中间体来合成如表41中所示的以下中间体:

[0987] 表41

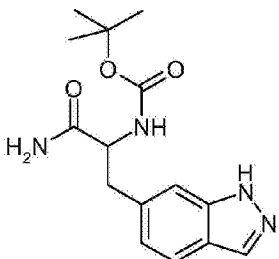
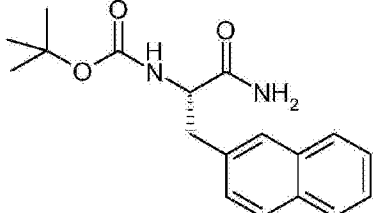
中间体	离析物	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
[0988] I-8.5.1	I-8.4.1		306	0.55	V011_S01

[0989] 步骤4:合成中间体I-8.6

[0990] 向DMF (5mL) 中的I-8.5 (400mg, 1.31mmol) 中添加二异丙基乙胺 (502 μL, 2.88mmol) 及TBTU (421mg, 1.31mmol) 且将反应混合物搅拌15min。随后添加30%氨水溶液 (545μL, 9.61mmol) 且将混合物再搅拌12h。向反应混合物中添加水且以乙酸乙酯萃取。以盐水及饱和NaHCO₃溶液洗涤有机层、经MgSO₄干燥且浓缩。产率55%, m/z 305 [M+H]⁺, 保留时间0.75min, LC-MS 方法V011_S01。

[0991] 以类似方式由适当中间体来合成如表42中所示的以下中间体:

[0992] 表42

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
[0993] I-8.6.1	I-8.5.1		327 [M+Na] ⁺	0.77	V011_S01
I-8.6.2	市售		315	未检测	未检测

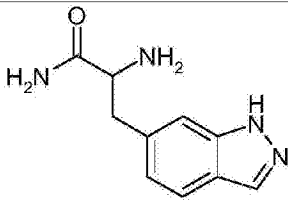
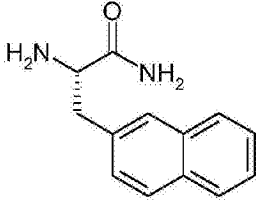
[0994] 对于I-8.6.2而言,使用N-甲基吗啉代替二异丙基乙胺(类似于合成R1)

[0995] 步骤5:合成R14

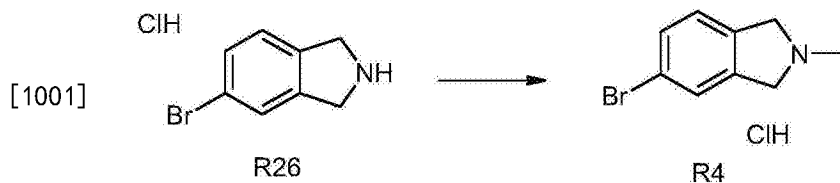
[0996] 向DCM (3mL) 中的I-8.6 (130mg, 0.43mmol) 中添加TFA (358μL, 0.47 mmol) 且将反应混合物加热至30°C保持12h。随后浓缩反应混合物。产率>95%。

[0997] 以类似方式由适当中间体来合成如表43中所示的以下中间体:

[0998] 表43

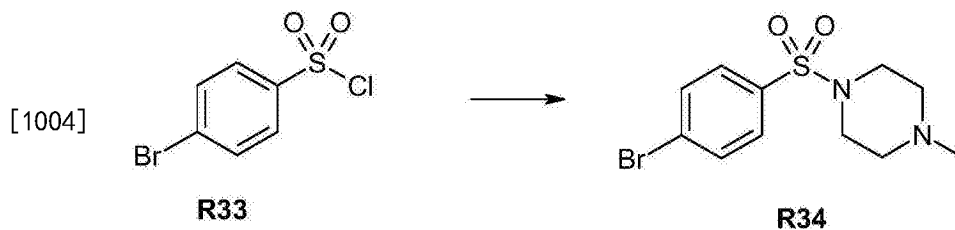
中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
[0999] R14.1	I-8.6.1		227 [M+Na] ⁺	0.53	V011_S01
R14.2	I-8.6.2		214	0.31	X012_S01

[1000] 合成5-溴-2-甲基-异吲哚啉(R4)



[1002] 以乙酸将R26 (1.85g, 7.9mmol) 于甲醇 (100mL) 及水 (10mL) 中的混合物的pH调整至约5。随后添加37%福尔马林 (formalin) 溶液 (1.28mL, 15.8mmol) 且将混合物搅拌15min。添加氰基硼氢化钠 (0.74g, 11.8mmol) 且将反应混合物再搅拌12h。浓缩混合物且向残余物中添加乙酸乙酯及1M NaOH水溶液。以NaCl溶液洗涤有机层、经MgSO₄干燥且浓缩。将残余物溶解于乙醚中且逐滴添加醚HCl。滤除所得沉淀物。产率62%, m/z 212/214 [M+H]⁺, 保留时间0.65min, LC-MS方法V012_S01。

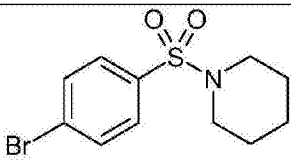
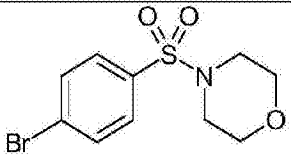
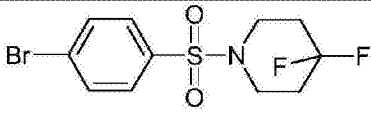
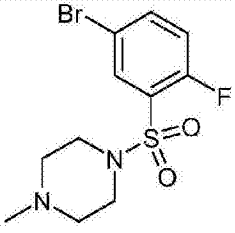
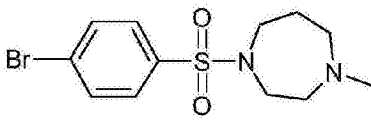
[1003] 合成1-(4-溴-苯磺酰基)-N-甲基-哌嗪(R34)



[1005] 将R33 (800mg, 3.1mmol) 溶解于DCM中、添加N-甲基-哌嗪 (313mg, 3.1mmol) 且搅拌12h。在搅拌下添加2mL 1N HCl之后, 分离各相。经MgSO₄干燥有机相且在过滤之后在真空中蒸发。产率: 84%, m/z 319 (M+H)⁺。

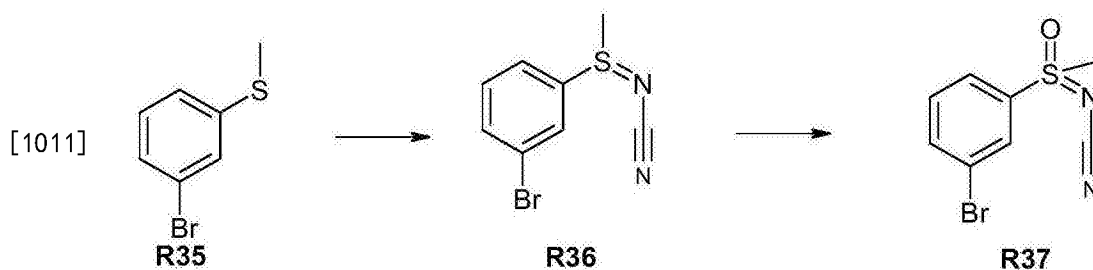
[1006] 以类似方式由适当中间体来合成如表44中所示的以下中间体:

[1007] 表44

中间体	离桥物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
R34.1	R33		304	n.d.	n.d.
R34.2	R33		306	n.d.	n.d.
[1008] R34.3	R33		340	0.64	X012_S01
R34.4			337/339	0.36	X012_S01
R34.5	R33		333/335	0.36	X012_S01

[1009] 对于R34.4及R34.5而言,向反应混合物中额外添加2当量的DIPEA。

[1010] 合成试剂R37

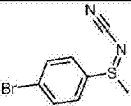


[1012] 步骤1:合成R36

[1013] 将R35 (200 μ L, 1.448mmol) 溶解于10mL甲醇中。添加氰胺 (79.112mg, 1.882mmol)、叔丁醇钾 (194.9mg, 1.737mmol) 及N-溴琥珀酰亚胺 (386.282mg, 2.171mmol) 且在室温下搅拌1h。通过制备型HPLC (Waters 30 \times 100mm, 10 μ m, sunfire RP18, 乙腈/水/TFA) 纯化产物。合并含有产物的级份且冻干。产率87%, m/z 244 [M+H]⁺, 保留时间0.62min, LC-MS方法 Z018_S04。

[1014] 类似地制备如表45中所示的以下试剂:

[1015] 表45

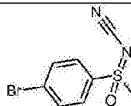
中间体	离析物	结构	m/z [M+H] ⁺	保留 时间 (min)	LC-MS 方 法
[1016] R36.1	市售		243	0.64	Z018_S04

[1017] 步骤2:合成R37

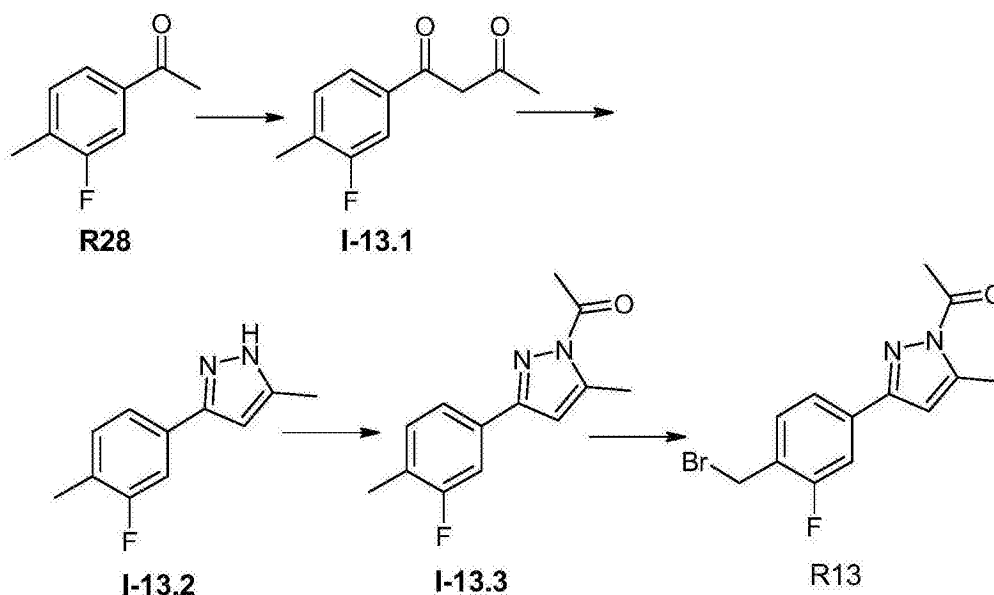
[1018] 将R36 (335mg, 1.378mmol) 溶解于3mL乙醇中。在0℃下添加碳酸钾 (571.315mg, 4.134mmol) 及3-氯过苯甲酸 (356.696mg, 2.067mmol) 且将混合物在室温下搅拌2h。在真空中蒸发溶剂且将残余物溶解于DMF中。通过制备型HPLC (Waters 30×100mm, 10μm, sunfire RP18, 乙腈/水/TFA) 纯化产物。合并含有产物的级份且冻干。产率71%, m/z 260 [M+H]⁺, 保留时间 0.68min, LC-MS方法Z018_S04。

[1019] 类似地制备如表46中所示的以下试剂:

[1020] 表46

中间体	离析物	中间体的结构	m/z [M+H] ⁺	保留 时间 (min)	LC-MS 方 法
[1021] R37.1	R36.1		259	0.67	Z011_S03

[1022] 合成1-[3-[4-(溴甲基)-3-氟-苯基]-5-甲基-吡唑-1-基]乙酮 (R13)



[1024] 步骤1:合成中间体I-13.1

[1025] 向无水THF (300mL) 中的叔丁基化钾 (7.4g, 65.6mmol) 中添加冠醚18-6 (12.2g, 46.0mmol)。将混合物冷却至0℃且添加R28 (5.0g, 32.9mmol) 且在室温下搅拌15min。随后添加乙酸甲酯 (5.2mL 65.7mmol) 且将反应混合物再搅拌1h。浓缩混合物且经由快速色谱 (环己烷/乙酸乙酯=95:5) 纯化残余物。产率79%, m/z 195 [M+H]⁺, 保留时间0.66min, LC-MS方

法V011_S01。

[1026] 步骤2:合成中间体I-13.2

[1027] 向I-13.1 (5.1g, 26.1mmol) 中添加于THF中的1M肼溶液 (78.2mL, 78.2 mmol) 且将反应混合物加热至80℃保持12h。浓缩反应混合物且经由快速色谱 (环己烷/乙酸乙酯=70:30) 纯化残余物。产率90%, m/z 191 [M+H]⁺, 保留时间1.01min, LC-MS方法V011_S01。

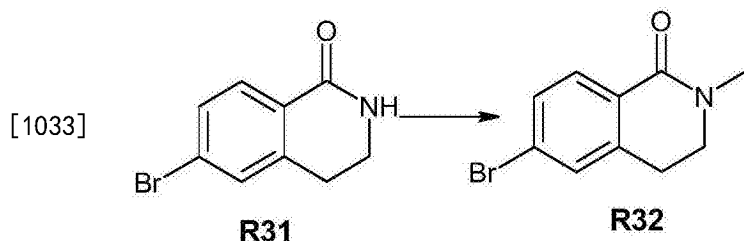
[1028] 步骤3:合成中间体I-13.3

[1029] 将I-13.2 (1.00g, 5.3mmol) 与乙酸酐 (5.00mL, 53.0mmol) 搅拌12h。向反应混合物中添加水及甲醇、通过抽吸过滤沉淀物且在真空中干燥。产率87%, m/z 233 [M+H]⁺, 保留时间1.31min, LC-MS方法V011_S01。

[1030] 步骤4:合成R13

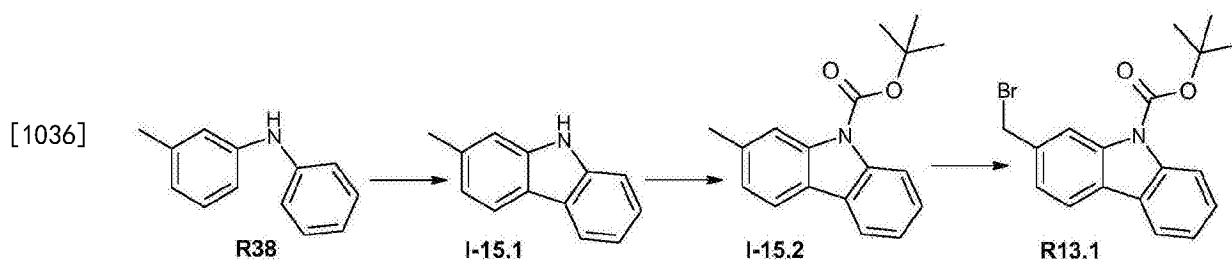
[1031] 向DCM (25mL) 中的I-13.3 (0.95g, 4.1mmol) 中添加N-溴琥珀酰亚胺 (0.80g, 4.5mmol) 及2,2'-偶氮双(异丁腈) (50mg)。使反应混合物在Hg灯照射下回流12h。浓缩混合物且经由快速色谱 (环己烷/DCM=75:25) 纯化残余物。产率39%, m/z 311 [M+H]⁺, 保留时间1.43min, LC-MS方法V018_S01。

[1032] 合成6-溴-2-甲基-3,4-二氢异喹啉-1-酮 (R32)



[1034] 将DMF (3mL) 中的R31 (500mg, 2.2mmol) 冷却至0℃。在氩气氛下添加NaH (60%, 121mg, 3.0mmol) 且搅拌20min。随后添加碘代甲烷 (0.275mL, 4.4mmol) 且将混合物在0℃下再搅拌1h。向反应混合物中添加冰水且通过抽吸过滤沉淀物且在50℃下在真空烘箱中干燥12h。产率73%, m/z 240/242 [M+H]⁺, 保留时间0.89min, LC-MS方法V012_S01。

[1035] 合成2-(溴甲基)-9H-吡唑-9-甲酸叔丁酯 (R13.1, 其用于合成I-7.1.3)



[1037] 步骤1:合成中间体I-15.1

[1038] 在110℃下将3-甲基-二苯基胺R38 (1.0g, 5.5mmol)、K₂CO₃ (75mg, 0.55 mmol) 及乙酸钡 (37mg, 0.16mmol) 于2,2-二甲基-1-丙醇 (5mL) 中搅拌14h。向反应混合物中添加水且以二氯甲烷萃取。在真空中浓缩经合并的有机层、以甲醇/二氯甲烷湿磨残余物且在真空中干燥且直接用于下一步骤。产率29%, m/z 182 [M+H]⁺, 保留时间0.67min, LC-MS方法X012_S01。

[1039] 步骤2:合成中间体I-15.2

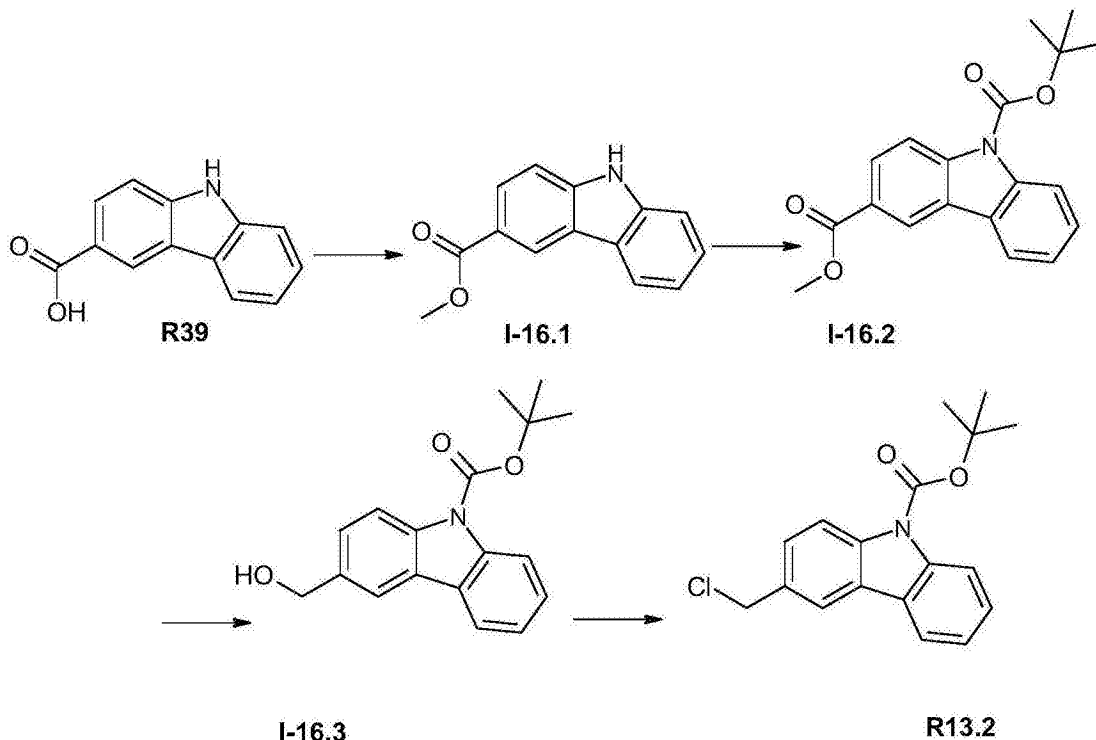
[1040] 在室温下,将I-15.1 (285mg, 1.6mmol)、焦碳酸二叔丁酯 (412mg, 1.9 mmol) 及DMAP

(50mg, 0.41mmol) 在二氯甲烷 (10ml) 中搅拌16小时。以水萃取反应混合物、分离有机层且在真空中浓缩且直接用于下一步骤。产率86%， m/z 282 [M+H]⁺，保留时间0.89min, LC-MS方法X012_S01。

[1041] 步骤3: 合成中间体R13.1

[1042] 将四氯甲烷 (5mL) 中的I-15.2 (380mg, 1.4mmol)、N-溴琥珀酰亚胺 (289 mg, 1.6mmol)、AIBN (20mg, 0.12mmol) 经16h加热至回流。向反应混合物中添加水及二氯甲烷、分离有机层且浓缩。以甲醇湿磨残余物且直接用于下一步骤。产率41%， m/z 360 [M+H]⁺，保留时间0.67min, LC-MS方法 V011_S01。

[1043] 合成3-(氯甲基)-9H-吡啶-9-甲酸叔丁酯 (R13.2, 用于合成I-7.1.6)



[1044]

[1045] 步骤1: 合成中间体I-16.1

[1046] 将甲醇 (20mL) 中的9H-吡啶-3-甲酸R39 (500mg, 2.4mmol) 冷却至0℃。在此温度下向搅拌混合物中逐滴添加亚硫酸氯 (206mL, 2.8mmol)。随后将混合物在室温下搅拌16小时。过滤所形成的沉淀物且在真空中干燥且直接用于下一步骤。产率53%， m/z 226 [M+H]⁺，保留时间0.59min, LC-MS方法 X012_S01。

[1047] 步骤2: 合成中间体I-16.2

[1048] 在室温下，将二氯甲烷 (10ml) 中的I-16.1 (280mg, 1.2mmol)、焦碳酸二叔丁酯 (326mg, 1.5mmol) 及DMAP (50mg, 0.41mmol) 搅拌16小时。以水萃取反应混合物、分离有机层且在真空中浓缩且直接用于下一步骤。产率99%， m/z 326 [M+H]⁺，保留时间0.84min, LC-MS方法X012_S01。

[1049] 步骤3: 合成中间体I-16.3

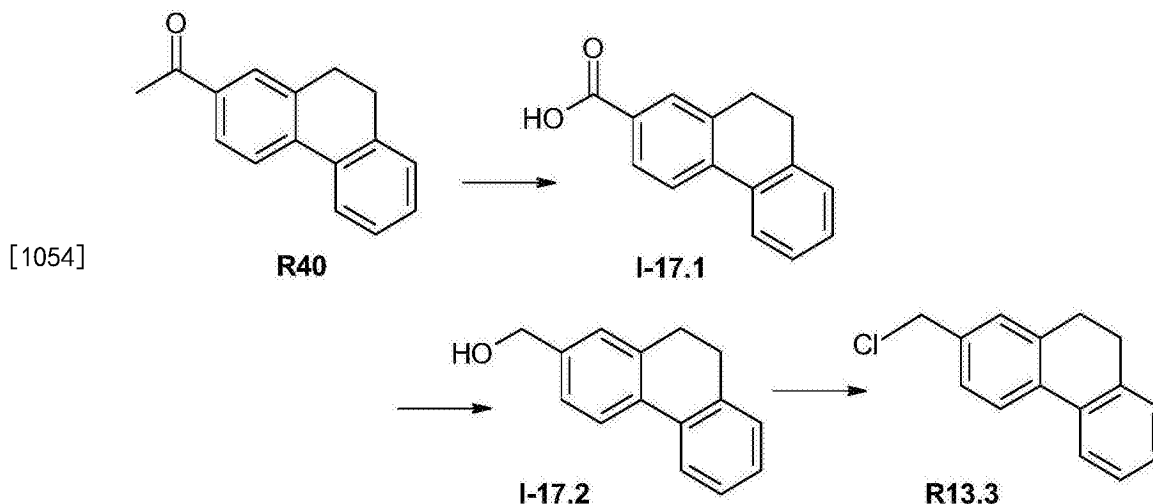
[1050] 将I-16.2 (400mg, 1.2mmol) 及硼氢化物-四氢吡喃加合物 (1.2ml 1M于 THF中, 1.2mmol) 溶解于THF (5ml) 中。在50℃下以小份重复添加LiBH₄，直至HPLC展示反应完成。向反应混合物中添加水及二氯甲烷、分离有机层、浓缩且经由HPLC纯化。产率40%， m/z 280

[M-H₂O+H]⁺,保留时间0.70min, LC-MS方法X012_S01。

[1051] 步骤4:合成中间体R13.2

[1052] 将I-16.3 (145mg, 0.5mmol) 及DIPEA (171μL, 1.0mmol) 溶解于二氯甲烷 (10ml) 中且冷却至-10℃。逐滴添加于二氯甲烷 (1ml) 中的甲磺酰氯 (46μL, 0.6mmol)。完成添加之后, 将混合物在室温下搅拌16h。向反应混合物中添加水、分离有机层、在真空中浓缩以产生R13.2, 其直接用于下一步骤。产率73%, 保留时间0.87min, LC-MS方法X012_S01。

[1053] 合成2-(氯甲基)-9,10-二氢菲 (R13.3, 其用于合成I-7.1.4)



[1055] 步骤1:合成中间体I-17.1

[1056] 在0℃下向溴 (924.7μL, 18mmol) 及KOH (3.3g, 58.5mmol) 于水 (20ml) 中的溶液中添加2-乙酰基-9,10-二氢-菲R40 (1.0g, 4.5mmol)。完成添加之后, 将反应混合物加热至55℃保持16小时。将混合物冷却至室温、以二氯甲烷萃取。分离含水相、以1M HCl水溶液酸化且滤除沉淀产物且在50℃下在真空中干燥。产率92%, m/z 225 [M+H]⁺, 保留时间0.62min, LC-MS方法 X012_S01。

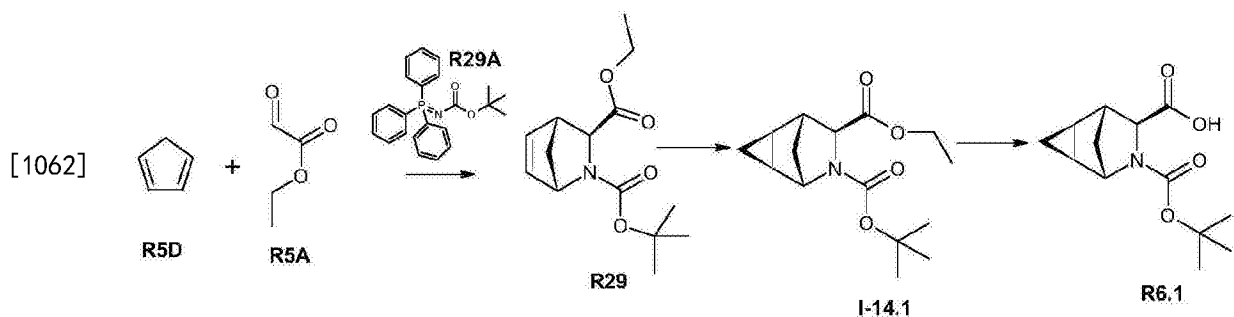
[1057] 步骤2:合成中间体I-17.2

[1058] 将I-17.1 (930mg, 4.2mmol) 溶解于THF (10ml) 中, 小份添加CDI (874mg, 5.4mmol) 且将混合物在50℃下搅拌1h。将混合物缓慢添加至冰水中的硼氢化钠 (470mg, 12.4mmol) 中, 以使得温度保持低于10℃。将混合物在室温下搅拌16小时且以二氯甲烷/水萃取。分离有机层且在真空中浓缩, 经由HPLC 纯化剩余粗产物。产率53%, m/z 210 [M]⁺, 193 [M-H₂O]⁺, 保留时间0.61min, LC-MS方法X012_S01。

[1059] 步骤3:合成中间体R13.3

[1060] 将I-17.2 (460mg, 2.2mmol) 、DIPEA (766μL, 4.4mmol) 溶解于二氯甲烷 (10ml) 中且冷却至-10℃。逐滴添加于二氯甲烷 (1ml) 中的甲磺酰氯 (207μL, 2.6mmol)。完成添加之后, 将混合物在室温下搅拌16h。向反应混合物中添加水、分离有机层、在真空中浓缩且经由HPLC纯化剩余粗产物。产率67%, m/z 228 [M]⁺, 保留时间0.79min, LC-MS方法X012_S01。

[1061] 合成6-氮杂-三环[3.2.1.0*2,4*]辛烷-6,7-二甲酸6-叔丁酯 (R6.2)



[1063] 步骤1:合成中间体R29.2

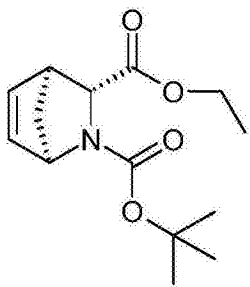
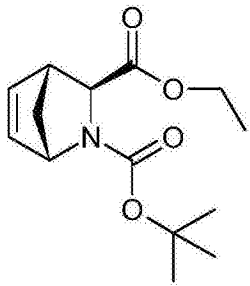
[1064] 使二环戊-1,3-二烯在42℃及1013毫巴下裂解且蒸馏以产生环戊-1,3-二烯。

[1065] 2-氧代基乙酸乙酯亦由市售甲苯溶液新鲜蒸馏。假定浓度为50%。

[1066] 向甲苯(100mL)中的N-boc-亚氨基-(三苯基)膦(11.32g,30.00mmol)中添加2-氧代基乙酸乙酯(15mL,60.00mmol)及环戊-1,3-二烯(5mL,60.00mmol)且在室温下搅拌过夜。浓缩反应混合物且经硅胶(环己烷/乙酸乙酯7:3)纯化粗残余物。产率16%

[1067] 可使用方法“手性SFC G”,经由制备型手性色谱自R29.1与R29.2的此混合物(表46.1)来获得R29.2。

[1068] 表46.1

中间体	中间体的结构
R29.1	
R29.2	

[1070] 步骤2:合成中间体I-14.1

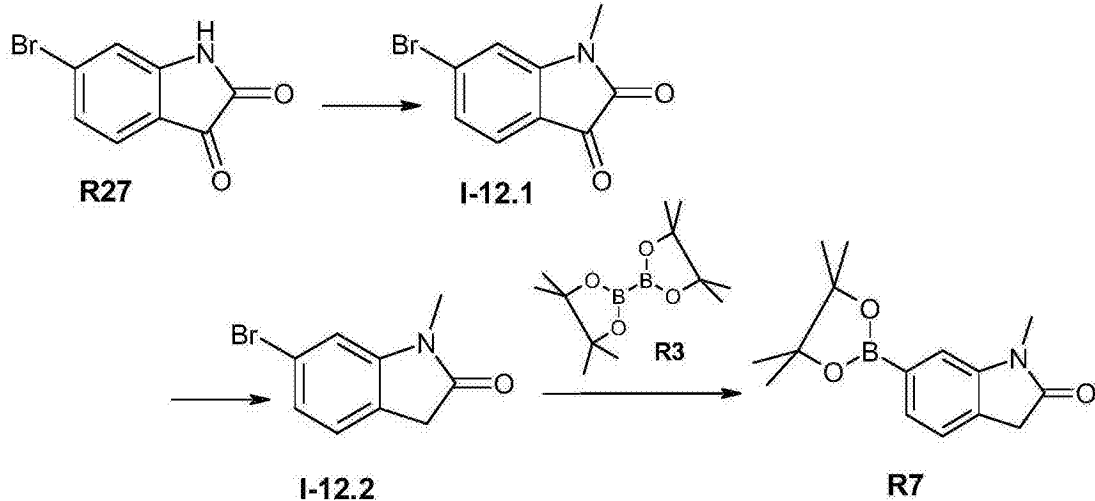
[1071] 向乙醚(100mL)中的R29.2(5.00g,18.7mmol)中添加乙酸钡(II)(0.42g,1.87mmol)。在搅拌下添加二偶氮甲烷于乙醚(62mmol)中的溶液。将反应混合物搅拌12h。为破坏剩余二偶氮甲烷,添加硅胶及3mL乙酸。随后将混合物再搅拌1h且过滤。浓缩溶液且以DCM、水及盐水萃取。产率98%,m/z 226 [M+H-叔丁基]+,保留时间0.64min,LC-MS方法X012_S01。

[1072] 步骤3:合成R6.2

[1073] 向二噁烷(60mL)中的I-14.1(5.40g,19.2mmol)中添加4M NaOH水溶液(20mL,

80mmol)。将反应混合物加热至50℃保持3h。将混合物以DCM萃取两次,随后以2M HCl中和水层且以DCM萃取三次。经MgSO₄干燥经合并的有机层且浓缩。将残余物溶解于乙醚中且蒸发,产物结晶。产率88%, m/z 198 [M+H-叔丁基]⁺, 保留时间0.48min, LC-MS方法X012_S01。

[1074] 合成1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢-吲哚-2-酮 (R7)



[1076] 步骤1:合成中间体I-12.1

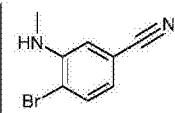
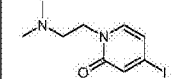
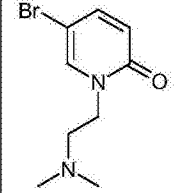
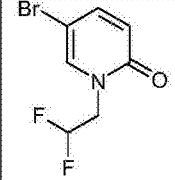
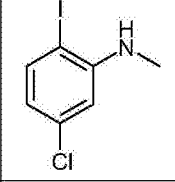
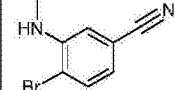
[1077] 向乙腈(750mL)中的R27(25.0g,111mmol)中添加MeI(15mL,241 mmol)及K₂CO₃(60.0g,434mmol)且将反应混合物在60℃下搅拌2h。过滤反应混合物且浓缩。向残余物中添加水及乙酸乙酯。将有机层以水萃取两次、经MgSO₄干燥且浓缩。产率56%, m/z 240/242 [M+H]⁺, 保留时间0.48min, LC-MS方法X001_004。

[1078] 以类似方式由适当中间体来合成如表47中所示的以下中间体:

[1079] 表47

中间体	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间(min)	LC-MS 方法
I-12.1.1		311/313	0.362	Z020_S01
I-12.1.2		未检测	未检测	未检测

[1080]

	I-12.1.3		211/213	0.55	X012_S01
	I-12.1.4		未检测	未检测	未检测
	I-12.1.5		245	0.21	X012_S01
[1081]	I-12.1.6		未检测	未检测	未检测
	I-12.1.7		268	0.71	X012_S01
	I-12.1.8		211/213	0.55	X012_S01

[1082] 对于I-12.1.1、I-12.1.2、I-12.1.3、I-12.1.5、I-12.1.7及I-12.1.8而言,使用氢氧化钠及DMF代替碳酸钾及ACN。

[1083] 对于I-12.1.3、I-12.1.7及I-12.1.8而言,反应温度为室温。

[1084] 对于I-12.1.4而言,使用DMF。

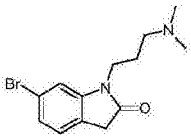
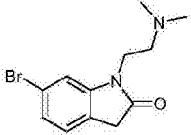
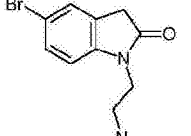
[1085] 对于I-12.1.6而言,反应条件不同:在室温下使用1,1-二氟-2-三氟甲磺酰基-乙烷在作为溶剂的三乙胺中作为烷基化试剂。

[1086] 步骤2:合成中间体I-12.2

[1087] 将I-12.1 (15.0g, 63mmol) 及水合肼 (30mL, 618mmol) 加热至125℃保持72h。向冷却反应混合物中添加DCM且以水及1M HCl萃取。经MgSO₄干燥有机层且浓缩。将结晶残余物溶解于DCM中、添加甲醇且在真空中移除DCM。通过抽吸过滤结晶产物且以冷甲醇洗涤。产率63%, m/z 226/228 [M+H]⁺, 保留时间1.16min, LC-MS方法V001_003。

[1088] 以类似方式由适当中间体来合成如表48中所示的以下中间体:

[1089] 表48

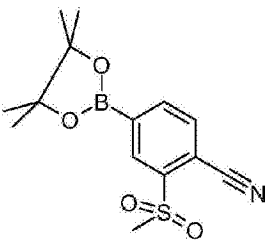
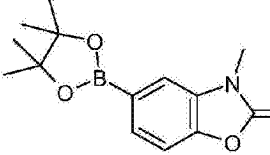
中间体	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间(min)	LC-MS 方法
I-12.2.1		未检测	未检测	未检测
[1090] I-12.2.2		283/285	0.832	未检测
I-12.2.3		未检测	未检测	未检测

[1091] 步骤3:合成中间体R7

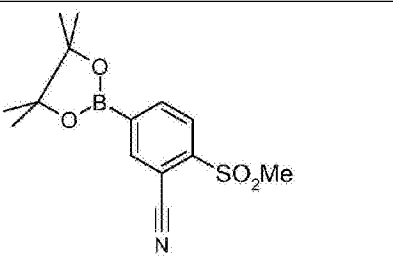
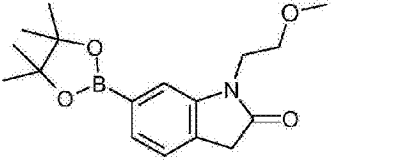
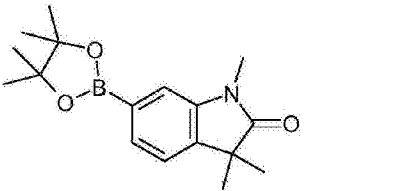
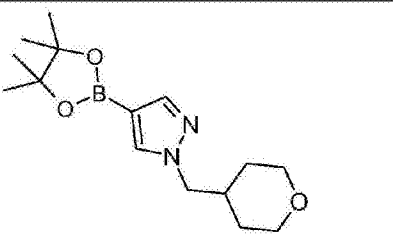
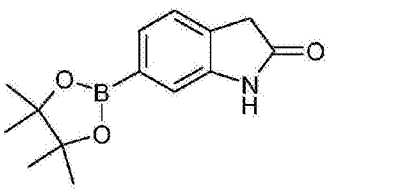
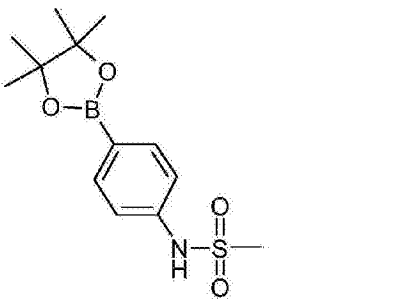
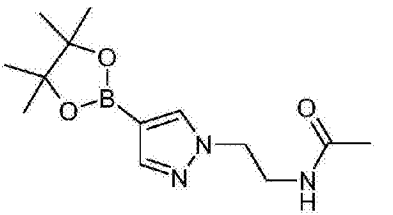
[1092] 向无水二噁烷 (400mL) 中的 I-12.2 (32.0g, 142mmol) 中添加 R3 (54.4g, 241mmol) 及乙酸钾 (41.6g, 424mmol)。以氩气吹扫混合物, 添加呈与二氯甲烷 (11.2g, 14mmol) 络合物形式的 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钾 (II) 且将混合物加热至 90℃ 保持 2h。以乙酸乙酯及水稀释反应混合物、以水洗涤有机层、经 MgSO₄ 干燥且浓缩。经由快速色谱 (环己烷/EA=70:30) 纯化残余物。产率 72%, m/z 274 [M+H]⁺, 保留时间 0.67min, LC-MS 方法 V011_S01。

[1093] 以类似方式由适当中间体来合成如表 49 中所示的以下中间体:

[1094] 表 49

中间体	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
[1095] R7.1		325 [M+NH ₄] ⁺	0.30	X018_S01
R7.2		276 [M+H] ⁺	0.94	X002_002

[1096]

R7.3		未检测	未检测	未检测
R7.4		318	0.92	Z018_S04
R7.5		302	未检测	未检测
R7.6		294	0.85	Z018_S04
R7.7		260	0.65	X001_004
R7.8		未检测	未检测	未检测
R7.9		280	0.63	X001_002

[1097] 合成硼酸酯R7.6:

[1098] 将2g (10.3mmol) 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑及2.9mL (20.6mmol) 4-(碘甲基)-四氢-2H-哌喃溶解于200mL DMF中且添加4.274g (30.9mmol) K₂CO₃。将混合物在80℃下震荡5h。冷却至室温之后,过滤混合物、将滤液在真空

中浓缩至约60mL。使用HPLC-MS (Gilson, 质量流速120mL/min, 10 μ m, 200g Sunfire RP18, ACN/水/TFA) 分离产物。合并产物级份且冷冻-干燥以产生115mg产物 (3.8%) R7.6。

[1099] 合成硼酸酯R7.8

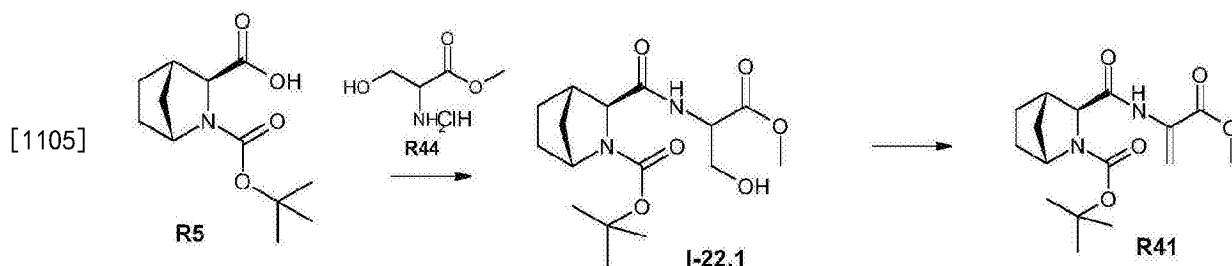
[1100] 以冰浴冷却4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺 (1g, 4.56mmol) 及吡啶 (10mL)。将甲磺酰氯 (0.933mL, 12.01mmol) 溶解于二氯甲烷 (10mL) 中且缓慢逐滴添加。使反应混合物达到室温且浓缩。以二氯甲烷及水稀释残余物。分离有机层、干燥且浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用。产率:>95%

[1101] 合成硼酸酯R7.9

[1102] 在氮气氛下,向氢化钠 (50%) (0.218g, 4.54mmol) 及DMF (3mL) 中添加 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶 (0.5g, 2.5mmol) 且在室温下搅拌30min。添加N-(2-氯乙基)乙酰胺 (0.775mL, 7.52mmol) 且在 90 $^{\circ}$ C下搅拌过夜。由于无反应,故添加N-(2-氯乙基)乙酰胺 (0.26mL) 及碘化亚铜(I) (25mg, 0.13mmol) 且在90 $^{\circ}$ C下搅拌24h。以甲醇稀释反应混合物、经硅藻滤筒过滤且浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用。产率:100%

[1103] 所有其他硼酸衍生物R9及R16及炔烃R10均为购买的或由文献已知的程序来制备。

[1104] 合成 (1S,2S,4R)-2-(1-甲氧羰基乙烯基氨基甲酰基)-3-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯 (R41)



[1106] 步骤1:合成中间体I-22.1

[1107] 向DMF (5mL) 中的R5 (500mg, 2.07mmol) 中添加HATU (866.72mg, 2.28mmol) 及DIPEA (1.43mL, 8.29mmol) 且在室温下搅拌15min。向反应混合物中添加2-氨基-3-羟基-丙酸甲酯盐酸盐 (354.64mg, 2.28mmol) 且在室温下搅拌4h。以ACN及水稀释反应混合物且通过反相HPLC纯化。

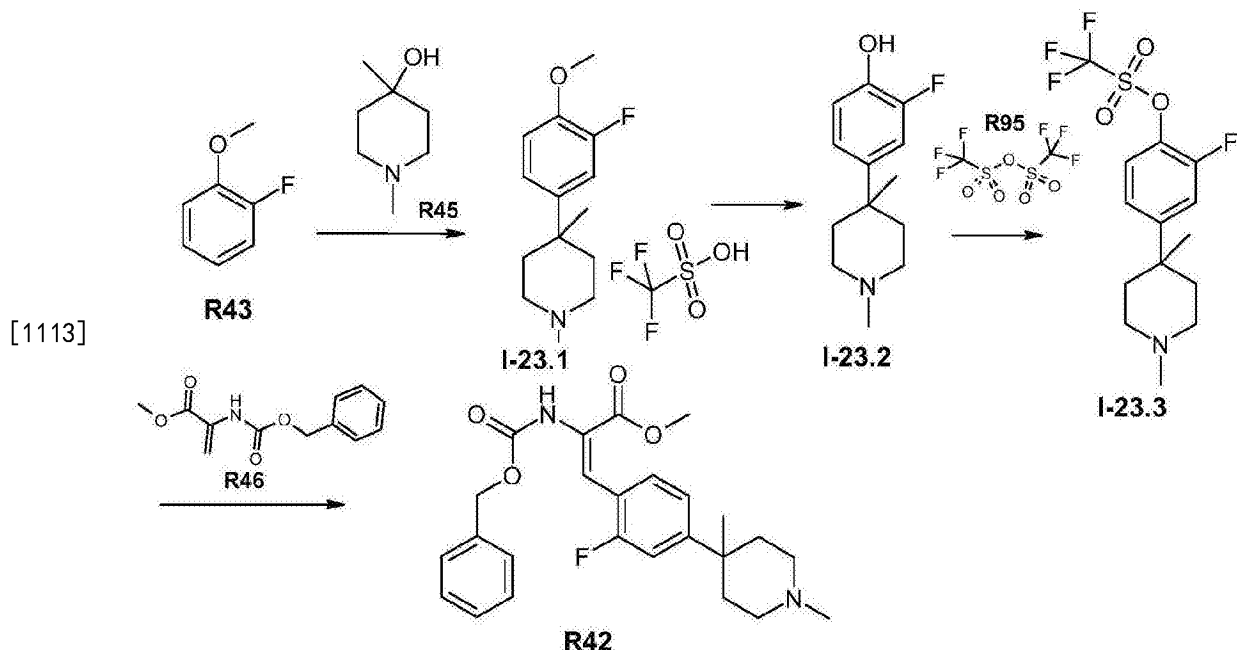
[1108] 产率79%, m/z 343 [M+H]⁺, 保留时间0.44min, LC-MS方法X011_S03。

[1109] 步骤2:合成R41

[1110] 将I-22.1 (100mg, 0.29mmol) 溶解于二氯甲烷 (2mL) 中且冷却至0 $^{\circ}$ C。添加4-二甲基氨基吡啶 (1.78mg, 0.015mmol)、TEA (65.13 μ L, 0.47mmol) 及甲磺酰氯 (29.59 μ L, 0.38mmol) 且在室温下搅拌3h。以碳酸钠溶液稀释反应混合物。分离有机层、干燥且浓缩。通过反相HPLC纯化粗残余物。

[1111] 产率27%, m/z 324 [M+H]⁺, 保留时间0.63min, LC-MS方法X011_S03。

[1112] 合成 (E)-2-(苄氧羰基氨基)-3-[4-(1,4-二甲基-4-哌啶基)-2-氟-苯基]丙-2-烯酸甲酯 (R42)



[1114] 步骤1:合成中间体I-23.1

[1115] 在冰浴冷却下,向1-氟-2-甲氧基-苯 (25mL, 222.79mmol) 及1,4-二甲基哌啶-4-醇 (7g, 54.18mmol) 中添加三氟甲磺酸 (50mL, 565.04mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜、倾入冰水中且以PE萃取。向含水相中添加固体碳酸钠且以乙酸乙酯萃取。干燥有机层且浓缩。以二异丙基醚湿磨粗产物且滤除沉淀物。产率82%, m/z 238 [M+H]⁺, 保留时间0.39min, LC-MS方法 X018_S02。

[1116] 步骤2:合成中间体I-23.2

[1117] 向二氯甲烷 (150mL) 中的I-23.1 (16.9g, 43.63mmol) 中添加在二氯甲烷 (44 mL, 44mmol) 中1M的三溴化硼且在室温下搅拌过夜。以二氯甲烷及10% K₂CO₃-溶液稀释反应混合物。滤除所得沉淀物。以二氯甲烷反复萃取含水层、滤除在室温下静置后形成的沉淀物且以二氯甲烷洗涤。浓缩二氯甲烷相且通过反相HPLC纯化且冷冻干燥。将经分离的沉淀物与相应HPLC级份合并以产生所需产物。

[1118] 产率18%, m/z 224 [M+H]⁺, 保留时间0.61min, LC-MS方法V011_S01。

[1119] 步骤3:合成中间体I-23.3

[1120] 向无水二氯甲烷 (40mL) 中的I-23.2 (1.4g, 6.27mmol) 中添加三乙胺 (1.8 mL, 12.985mmol) 且冷却至-20℃。逐滴添加三氟甲磺酸酐 (1.1mL, 6.538mmol) 且在-10℃下搅拌30min。以二氯甲烷稀释反应混合物、以K₂CO₃-溶液及盐水洗涤。干燥有机层且浓缩。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。产率 98%, m/z 356 [M+H]⁺, 保留时间1.30min, LC-MS方法V011_S01。

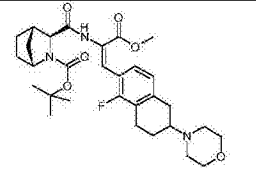
[1121] 步骤4:合成R42

[1122] 以氩气吹扫2-苄氧羰基氨基-丙烯酸甲酯 (2.274g, 9.67mmol)、双(二亚苄基丙酮)钯(0) (295mg, 0.32mmol)、(2-联苯基)二-叔丁基膦 (345mg, 1.156 mmol) 及氯化锂 (710mg, 16.73mmol)。将I-23.3 (2.29g, 6.44mmol) 溶解于 DMF (15mL) 中且添加三乙胺且在80℃下搅拌过夜。浓缩反应混合物、随后以二氯甲烷稀释且以5% K₂CO₃-溶液洗涤。干燥有机层且浓缩。通过反相 HPLC纯化粗产物。

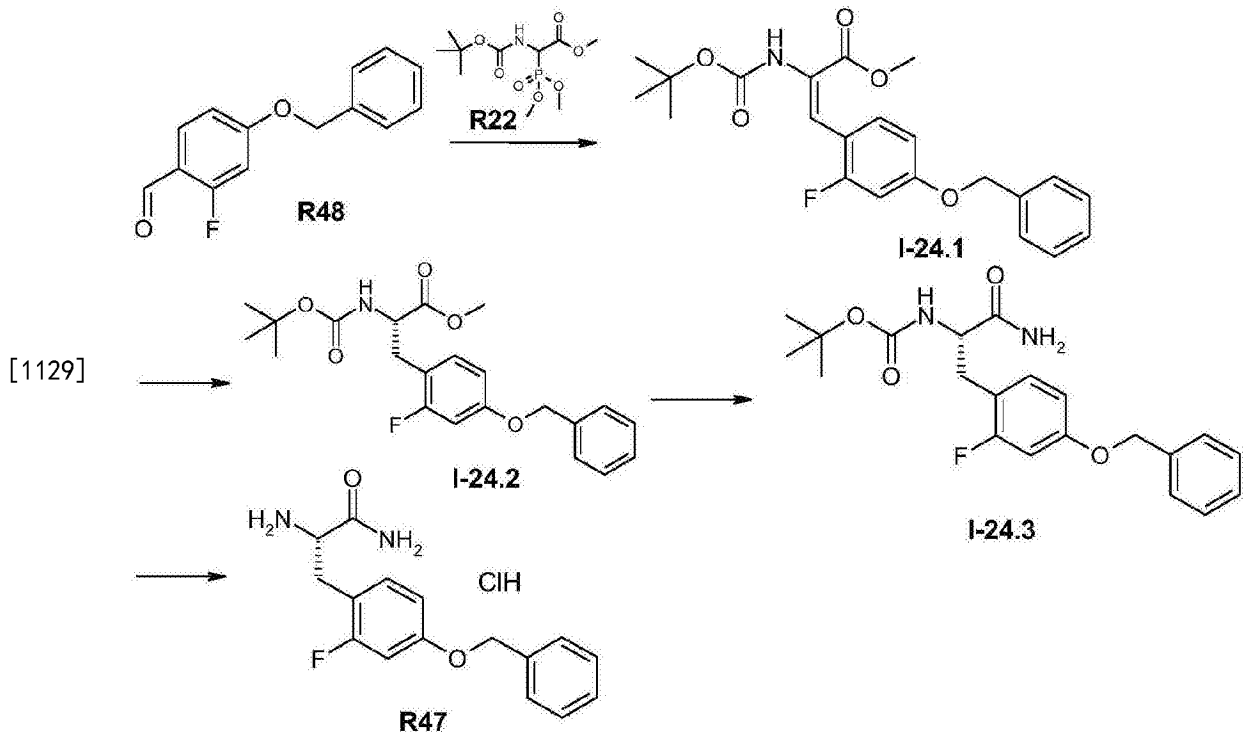
[1123] 产率33%, m/z 441 [M+H]⁺, 保留时间1.23min, LC-MS方法V011_S01。

[1124] 以类似方式由适当中间体R41及R91来合成如表50中所示的以下中间体:

[1125] 表50

[1126]	中间体	结构	m/z	保留时	LC-MS 方法
			[M+H] ⁺	间	
				(min)	
[1127]	R42.1		558	0.47	X018_S01

[1128] 合成 (2S)-2-氨基-3-(4-苄氧基-2-氟-苯基)丙酰胺盐酸盐 (R47)



[1130] 步骤1: 合成中间体I-24.1

[1131] 将Me-THF (50mL) 中的R22 (22.58g, 75.97mmol) 冷却至-10℃, 添加1,1,3,3-四甲基胍 (9.55mL, 75.97mmol) 且搅拌30min。逐滴添加溶解于100mL Me-THF中的4-苄氧基-2-氟-苯甲醛 (15.9g, 69.06mmol) 且在-10℃至0℃下搅拌3h。移除冷却且使混合物温至室温。

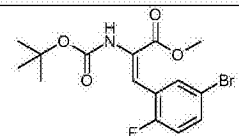
[1132] 以300mL Me-THF稀释反应混合物且以水萃取。以活性炭处理有机层、经MgSO₄干燥且浓缩。

[1133] 以环己烷使粗产物再结晶且滤除。

[1134] 产率97%, m/z 402 [M+H]⁺, 保留时间0.80min, LC-MS方法X018_S01。

[1135] 以类似方式由适当中间体来合成如表50.1中所示的以下中间体:

[1136] 表50.1

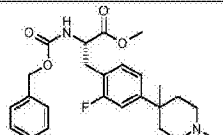
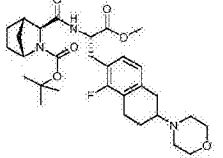
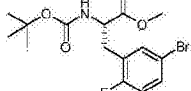
中间体	结构	m/z [M+H] ⁺	保留 时间 (min)	LC-MS 方法
[1137] I-24.1.1		374/376	0.77	X018_S02

[1138] 步骤2:合成中间体I-24.2

[1139] 在氢气 (50psi) 下在室温下,将甲醇 (60mL) 中的I-24.1 (2.8g,6.98mmol) 及三氟甲磺酸 (+)-1,2-双((2s,5s)-2,5-二乙基磷基)苯(环辛二烯)铑(I) (250mg, 0.346mmol) 搅拌2h.随后过滤混合物且浓缩滤液.产率100%,m/z 404 [M+H]⁺,保留时间1.40min,LC-MS方法V001_S01。

[1140] 以类似方式由适当中间体来合成如表51中所示的以下中间体:

[1141] 表51

中间体	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
[1142] I-24.2.1		443	1.24	V011_S01
I-24.2.2		560	0.68	X011_S03
I-24.2.3		376	未检测	未检测

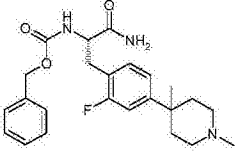
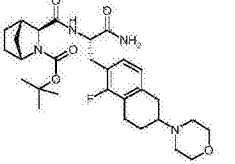
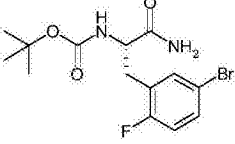
[1143] 步骤3:合成中间体I-24.3

[1144] 将I-24.2 (2.95g,6.95mmol) 溶解于无水甲醇 (15mL) 中。添加氯化钙 (812 mg, 7.32mmol) 及于甲醇中的氨 (7N溶液,15mL,10.5mmol) 且在室温下搅拌过夜。以水 (45mL) 稀释反应混合物且滤除沉淀物且以水洗涤。

[1145] 产率90%,m/z 389[M+H]⁺,保留时间0.65min,LC-MS方法X011_S03。

[1146] 以类似方式由适当中间体来合成如表52中所示的以下中间体:

[1147] 表52

中间体	结构	m/z [M+H] ⁺	保留 时间 (min)	LC-MS 方法
I-24.3.1		428	1.05	V011_S01
I-24.3.2		545	0.57	X011_S03
I-24.3.3		361/363	0.64	X018_S02

[1148]

[1149] 通过反相HPLC纯化中间体I-24.3.1。

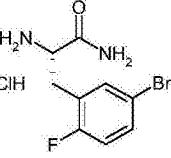
[1150] 步骤4:合成R47

[1151] 向二氯甲烷(20mL)中的I-24.3(2.42g,6.23mmol)中添加二噁烷中的HCl(4mol/L溶液,7.79mL,31.15mmol)且在室温下搅拌3h。以TBME稀释反应混合物且滤除沉淀物且以TBME洗涤。

[1152] 产率95%,m/z 289[M+H]⁺,保留时间0.50min,LC-MS方法X011_S03。

[1153] 以类似方式由适当中间体来合成如表52.1中所示的以下中间体:

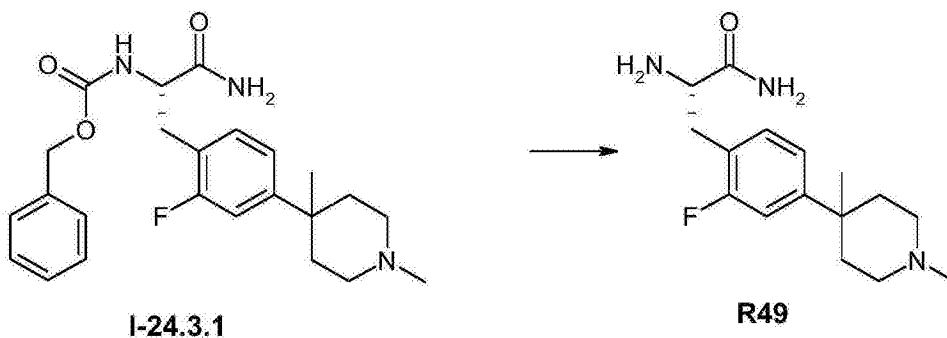
[1154] 表52.1

中间体	结构	m/z [M+H] ⁺	保留 时间 (min)	LC-MS 方法
R47.1		261/263	0.31	X018_S02

[1155]

[1156] 合成(2S)-2-氨基-3-[4-(1,4-二甲基-4-哌啶基)-2-氟-苯基]丙酰胺R49

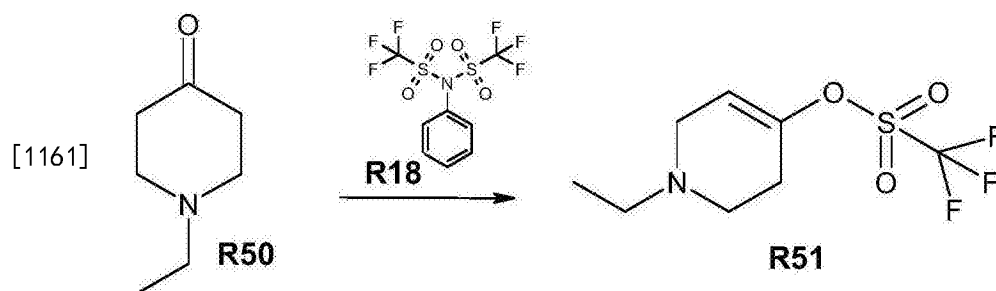
[1157]



[1158] 在氢气 (50psi) 下在室温下, 将甲醇 (60mL) 中的 I-24.3.1 (625mg, 1.46 mmol) 及 Pd/C 10% (150mg) 搅拌 3.5h。过滤反应混合物且浓缩。

[1159] 产率 99%, m/z 294 [M+H]⁺, 保留时间 0.80min, LC-MS 方法 V011_S01。

[1160] 合成 (1-乙基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基) 三氟甲磺酸酯 (R51)



[1162] 在氩气氛下进行反应。

[1163] 将无水 THF (25mL) 中的二异丙胺 (5.289mL, 38mmol) 冷却至 -50°C。逐滴添加己烷中的正丁基锂 2.5M (13.786mL, 34.47mmol) 且搅拌 45min, 随后使溶液温至 0°C 且再次冷却至 -50°C。逐滴添加溶解于 30mL THF 中的 1-乙基-4-哌啶酮 (4g, 31.45mmol) 且搅拌 30min。逐滴添加溶解于 30mL THF 中的 R18 (11.797g, 33.02mmol)。移除冷却且将反应混合物搅拌 2h。

[1164] 以 50mL 甲苯稀释反应混合物。以 1N 氢氧化钠、半饱和盐水洗涤有机层、干燥且浓缩。经硅胶纯化残余物。

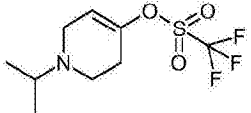
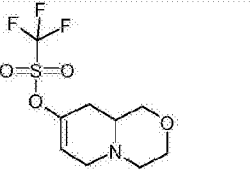
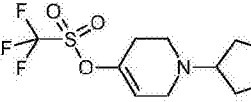
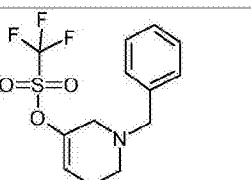
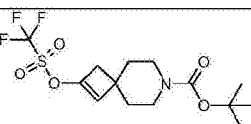
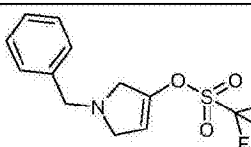
[1165] 产率 15%, m/z 260 [M+H]⁺, 保留时间 0.30min, LC-MS 方法 X012_S01。

[1166] 以类似方式由适当中间体来合成如表 53 中所示的以下中间体:

[1167] 表 53

中间体	结构	m/z	保留时	LC-MS 方法
[1168]		[M+H] ⁺	间(min)	

[1169]

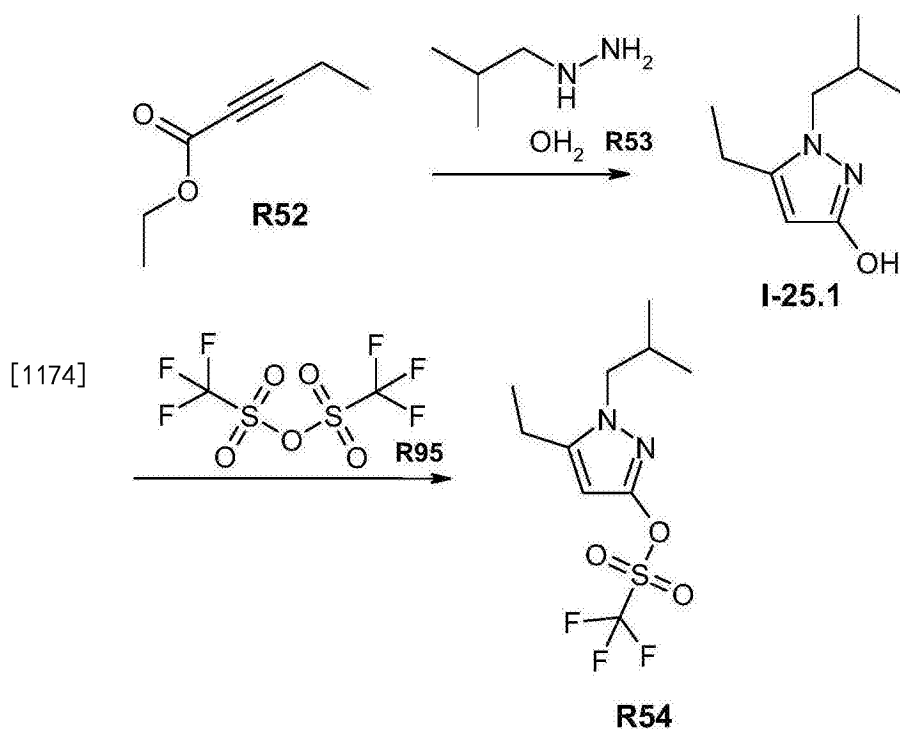
R51.1		274	未检测	未检测
R51.2		未检测	未检测	未检测
R51.3		未检测	未检测	未检测
R51.4		322	1.41	V011-S01
R51.5		316	1.23	Z012_S04
R51.6		308	1.38	V11_S01

[1170] 对于中间体R51.2、R51.3、R51.4及R51.6而言，反应条件不同：使用双（三甲基硅烷基）氨基锂且在-78℃下进行反应。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1171] 经硅胶纯化中间体R51.4。

[1172] 对于中间体R51.5而言，反应条件不同：使用双（三甲基硅烷基）氨基锂且在-50℃下进行反应。经硅胶纯化粗产物。

[1173] 合成（5-乙基-1-异丁基-吡唑-3-基）三氟甲磺酸酯（R54）



[1175] 步骤1:合成中间体I-25.1

[1176] 将戊-2-炔酸乙酯 (300 μ L, 2mmol)、异丁基水合肼 (240 μ L, 2mmol)、甲醇 (1mL) 及水 (1mL) 在140 $^{\circ}$ C下在微波中一起搅拌15min。

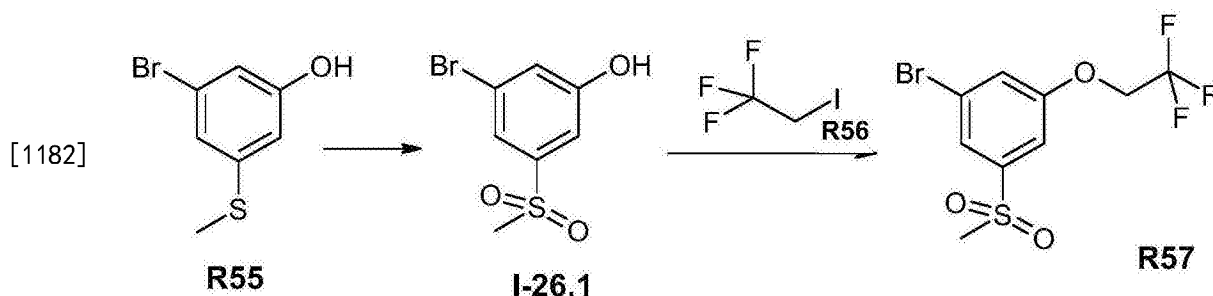
[1177] 粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1178] 步骤2:合成R54

[1179] 将中间体I-25.1 (380mg, 2mmol) 溶解于无水二氯甲烷 (10mL) 中, 添加 DIPEA (1.2mL, 6.94mmol) 且冷却至0 $^{\circ}$ C。逐滴添加溶解于二氯甲烷中的三氟甲基磺酰基三氟甲磺酸酯 (375 μ L, 2.26mmol) 且搅拌45min。添加另一份三氟甲基磺酰基三氟甲磺酸酯 (188 μ L, 1.13mmol) 且搅拌30min。以NaHCO₃- 溶液 (5%) 萃取反应混合物。分离有机层、干燥且浓缩。经硅胶纯化残余物。

[1180] 产率21%, m/z 301 [M+H]⁺, 保留时间0.86min, LC-MS方法X018_S02。

[1181] 合成1-溴-3-甲基磺酰基-5-(2,2,2-三氟乙氧基) 苯 (R57)



[1183] 步骤1:合成中间体I-26.1

[1184] 将3-溴-5-甲基硫基-苯酚 (5g, 22.82mmol) 溶解于二氯甲烷 (100mL) 中且冷却至0 $^{\circ}$ C。添加3-氯过苯甲酸 (10.23g, 45.64mmol) 且在室温下搅拌过夜。以二氯甲烷及水稀释反应混合物。分离有机层、干燥且浓缩。通过反相HPLC 纯化粗产物且冷冻干燥。

[1185] 产率55%, m/z 251/253 [M+H]⁺, 保留时间0.47min, LC-MS方法 X018_S01。

[1186] 步骤2:合成R57

[1187] 向DMF中的I-26.1 (150mg, 0.597mmol) 及碳酸钾 (206.41mg, 1.49mmol) 中添加1, 1, 1-三氟-2-碘-乙烷 (147.196 μ L, 1.493mmol) 且在85 $^{\circ}$ C下经3天搅拌。以水稀释反应混合物、滤除沉淀物、以水洗涤且干燥。产率52%, m/z 350/352 [M+H]⁺, 保留时间1.16min, LC-MS方法V011_S01。

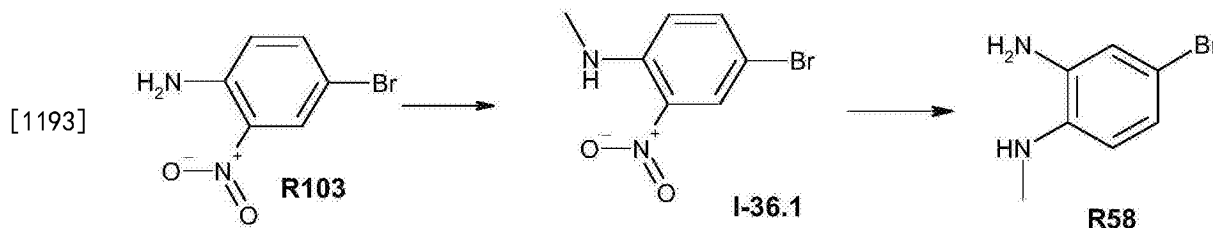
[1188] 以类似方式由适当中间体来合成如表54中所示的以下中间体:

[1189] 表54

中间体	结构	m/z	保留时间	LC-MS 方	elab
		[M+H] ⁺	(min)	法	
R57.1		332/334 [M+NH ₄] ⁺	1.01	V011_S01	LG1SLA00459
R57.2		296/298 [M+NH ₄] ⁺	1.11	V011_S01	LG1SLA00495

[1191] 通过反相HPLC纯化上表中的两种中间体。

[1192] 合成4-溴-N1-甲基-苯-1,2-二胺 (R58)



[1194] 步骤1:合成中间体I-36.1

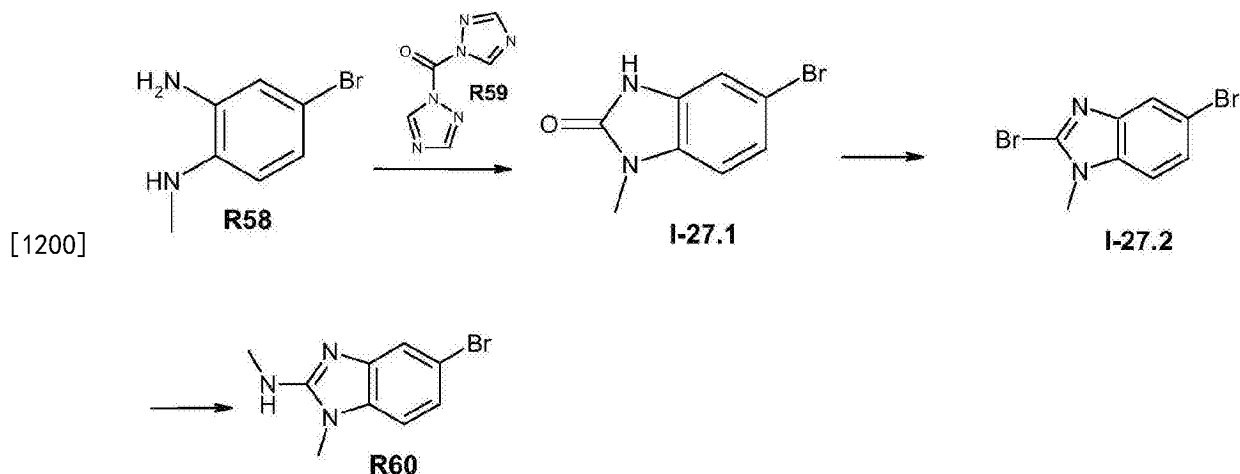
[1195] 向DMF (200mL) 中的4-溴-2-硝基-苯胺 (10g, 46.08mmol) 中添加碳酸钾 (15g, 108.53mmol) 且逐份添加甲胺盐酸盐 (3.11g, 46.08mmol) 且在室温下搅拌过夜。过滤反应混合物且浓缩。以DIPE湿磨粗产物、滤除且干燥。产率86%

[1196] 步骤2:合成R58

[1197] 向乙酸乙酯中的I-36.1 (5.27g, 22.81mmol) 中添加钯碳 (550mg) 且在氢气 (5巴) 下在室温下搅拌4h。经硅藻土垫过滤反应混合物且浓缩。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1198] 产率96%

[1199] 合成5-溴-N,1-二甲基-苯并咪唑-2-胺 (R60)



[1201] 步骤1:合成中间体I-27.1

[1202] 将THF (70mL) 中的4-溴-N,N'-二甲基苯-1,2-二胺 (4.42g, 21.98mmol)、N,N'-羰基二-(1,2,3-三唑) (4.178g, 24.18mmol) 及TEA (9.184mL, 65.95mmol) 在室温下搅拌30min, 随后在回流下加热过夜。浓缩反应混合物、以水湿磨、滤除且干燥。以DIPE再次湿磨残余物且滤除。

[1203] 产率88%

[1204] 步骤2:合成中间体I-27.2

[1205] 将I-27.1 (4.41g, 19.42mmol) 及磷酰溴 (27.84g, 97.11mmol) 在100℃下搅拌3h。以冰水稀释反应混合物。滤除沉淀物且以DIPE湿磨。

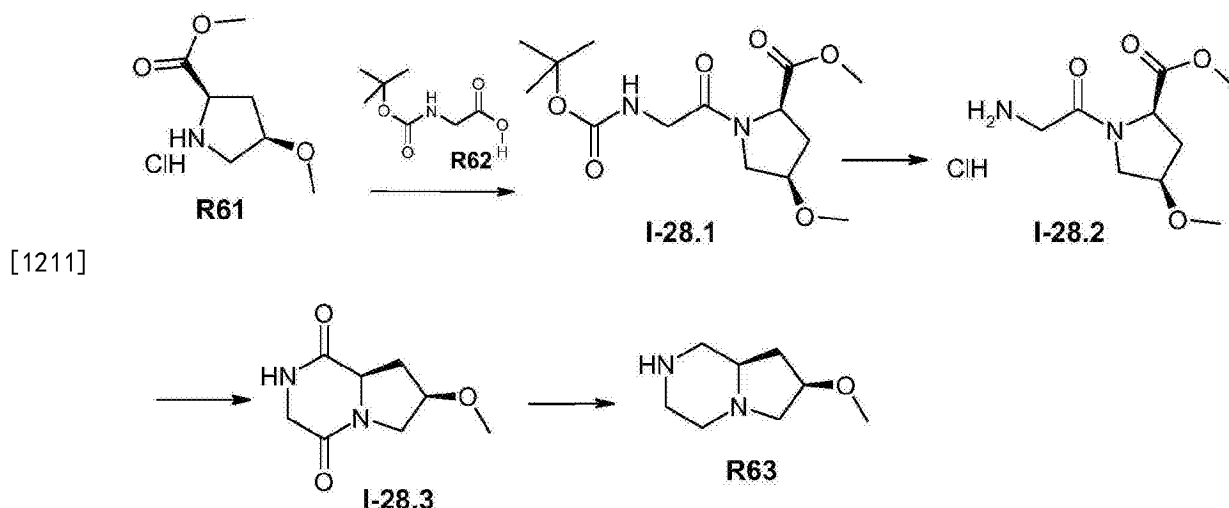
[1206] 产率89%

[1207] 步骤3:合成R60

[1208] 将I-27.2 (200mg, 0.69mmol) 及甲醇中的甲胺 (2mol/L, 2mL, 4mmol) 在80℃下搅拌16h。通过反相HPLC纯化反应混合物。

[1209] 产率63%, m/z 240/242 [M+H]⁺, 保留时间0.48min, LC-MS方法 X011_S03。

[1210] 合成 (7R, 8aR) -7-甲氧基-1,2,3,4,6,7,8,8a-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪 (R63)



[1212] 步骤1:合成中间体I-28.1

[1213] 向DMF (15mL) 中的2-(叔丁氧羰基氨基) 乙酸 (1.5g, 8.56mmol) 及HATU (3.58g, 9.42mmol) 中添加DIPEA (5.89mL, 34.25mmol) 且搅拌15min。添加 (2R, 4R) -4-甲氧基吡咯烷-

2-甲酸甲酯盐酸盐 (1.675g, 8.56mmol) 且在室温下搅拌过夜。以二氯甲烷及NaHCO₃-溶液稀释反应混合物。分离有机层且以盐水洗涤、干燥且浓缩。粗残余物通过反相HPLC纯化。

[1214] 产率74%, m/z 317 [M+H]⁺, 保留时间0.47min, LC-MS方法X018_S01。

[1215] 步骤2: 合成中间体I-28.2

[1216] 将I-28.1 (2g, 6.32mmol)、二噁烷中的盐酸 (4mol/L, 10mL, 40mmol) 及二噁烷 (30mL) 在室温下搅拌过夜。反应混合物直接用于下一步骤。

[1217] 步骤3: 合成中间体I-28.3

[1218] 向前一步骤的反应混合物中添加TEA, 直至达到8的pH值。滤除沉淀物且使母液浓缩以分离所需产物。

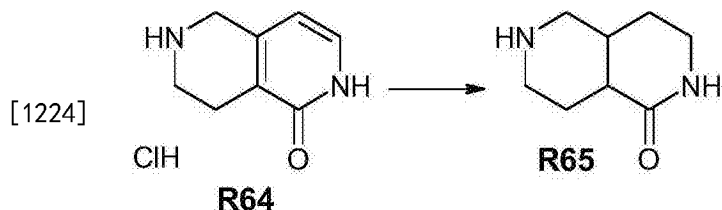
[1219] 产率97%, m/z 185 [M+H]⁺, 保留时间0.18min, LC-MS方法V011_S01。

[1220] 步骤4: 合成R63

[1221] 向THF (8mL) 中的于THF中的氢化锂铝 (1mol/L, 12.215mL, 12.215mmol) 中逐滴添加I-28.3 (900mg, 4.886mmol) 于THF (4mL) 中的溶液且在室温下搅拌1.5h。在冷却下将反应混合物倾入氢氧化钠水溶液 (1mol/L) 中且以THF (30mL) 稀释。滤除沉淀物且使母液浓缩。以甲醇稀释残余物且在50℃下搅拌几分钟。滤除沉淀物且使母液浓缩以产生粗产物, 将其经氨基相硅胶纯化。

[1222] 产率36%

[1223] 合成3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢-2H-2,6-萘啶-1-酮 (R65)

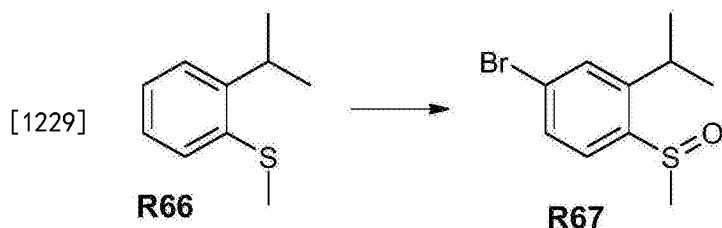


[1225] 将5,6,7,8-四氢-2H-2,6-萘啶-1-酮盐酸盐 (250mg, 1.339mmol)、氧化铂 (100 mg) 及冰醋酸 (10mL) 在氢气 (5巴) 下在室温下搅拌24h。

[1226] 滤除反应混合物且浓缩。经氨基相硅胶纯化粗产物。

[1227] 产率71%。

[1228] 合成4-溴-2-异丙基-1-甲基亚磺酰基-苯 (R67)

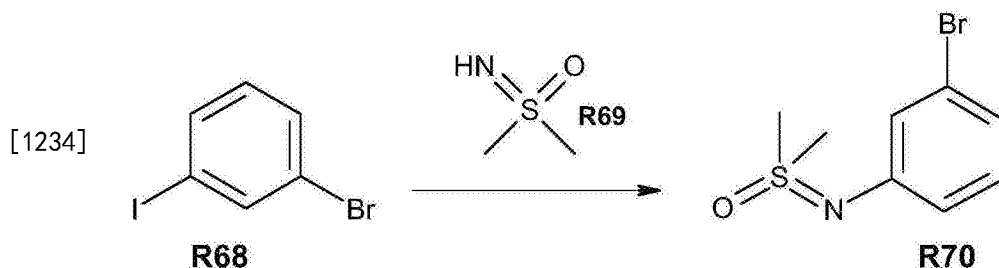


[1230] 将1-异丙基-2-甲基硫基-苯 (400mg, 2.41mmol) 溶解于二氯甲烷 (4mL) 中且冷却至0℃。添加溴 (123.21μL, 2.41mmol) 且在室温下搅拌3天。

[1231] 浓缩反应混合物且通过反相HPLC纯化。

[1232] 产率53%, m/z 261/263 [M+H]⁺, 保留时间1.06min, LC-MS方法V011_S01。

[1233] 合成 (3-溴苯基) 亚氨基-二甲基-氧代基-硫烷 (R70)



[1235] 以氩气吹扫1-溴-3-碘-苯 (250 μ L, 1.96mmol)、(甲磺亚胺酰基) 甲烷 (219.188mg, 2.353mmol)、碳酸铯 (894.466mg, 2.745mmol) 及二噁烷 (12mL)。添加 (5-二苯基膦基-9,9-二甲基-氧杂蒽-4-基)-二苯基-膦 (85.098, 0.147mmol) 及三(二亚苄基丙酮) 二钯 (0) (44.89mg, 0.049mmol), 再次以氩气吹扫且在105 °C下搅拌3h。

[1236] 经硅藻土垫过滤反应混合物。浓缩滤液且通过反相HPLC纯化。

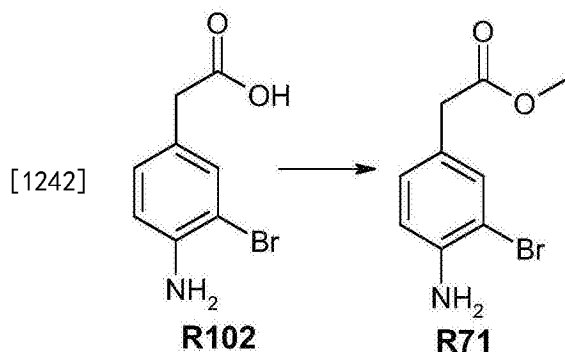
[1237] 产率94%, m/z 249 [M+H]⁺, 保留时间0.74min, LC-MS方法Z018_S04。

[1238] 以类似方式由适当中间体来合成如表55中所示的以下中间体:

[1239] 表55

中间体	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间(min)	LC-MS方法	elab
[1240] R70.1		318	0.83	Z018_S04	CCCYUJ00250

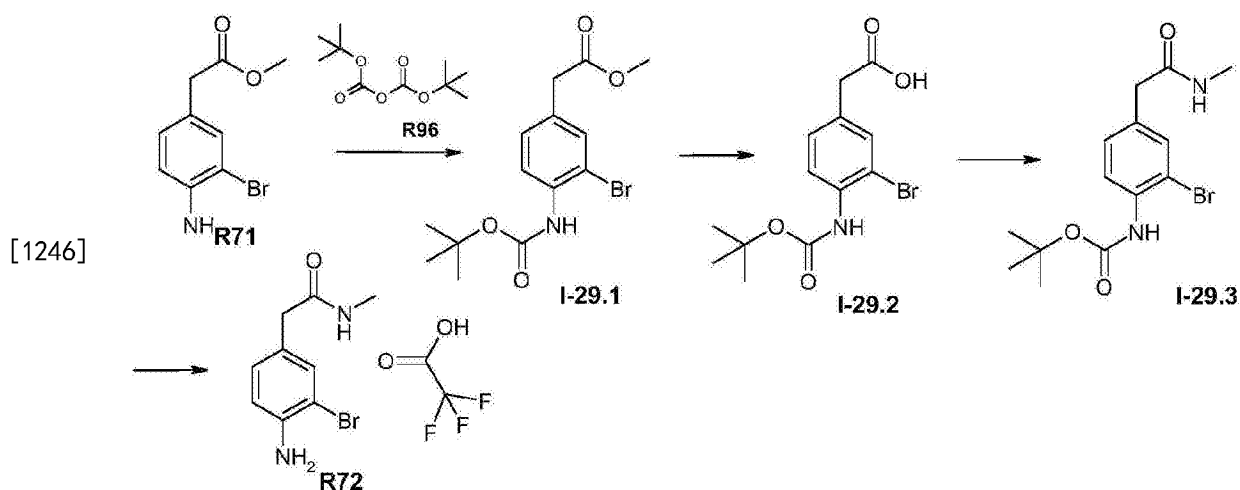
[1241] 合成2-(4-氨基-3-溴-苯基)-N-甲基-乙酰胺 (R71)



[1243] 在-5°C下经30min时间向甲醇 (50mL) 与二氯甲烷 (100mL) 中的2-(4-氨基-3-溴-苯基) 乙酸 (5g, 21.73mmol) 中逐滴添加乙醚中的三甲基硅烷基二偶氮甲烷 (2mol/L溶液, 31.51mL, 63.03mmol)。使反应混合物温至室温且浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用。

[1244] 产率95%, m/z 244/246 [M+H]⁺, 保留时间0.48min, LC-MS方法 X011_S03。

[1245] 合成2-(4-氨基-3-溴-苯基)-N-甲基-乙酰胺; 2,2,2-三氟乙酸 (R72)



[1247] 步骤1:合成中间体I-29.1

[1248] 将4-氨基-3-溴苯基乙酸甲酯(22g, 81.12mmol)、焦碳酸二叔丁酯(20.13g, 92.22mmol)、4-二甲氨基吡啶(991.02mg, 8.11mmol)及二氯甲烷(300mL)一起在室温下搅拌过夜。以KHSO₄-溶液(10%)、NaHCO₃-溶液及盐水萃取反应混合物。分离有机层、干燥且浓缩。经硅胶纯化残余物。

[1249] 产率8%, m/z 344/346 [M+H]⁺, 保留时间1.34min, LC-MS方法V011_S01。

[1250] 步骤2:合成中间体I-29.2

[1251] 向二噁烷(50mL)中的I-29.1(4g, 11.62mmol)中添加氢氧化锂(400mg, 13.95mmol)于水(5mL)中的溶液且在室温下搅拌过夜。通过抽吸过滤沉淀物且干燥。

[1252] 产率91%, m/z 274/276 [M+H-异丁烯]⁺, 保留时间0.29min, LC-MS方法X011_S03。

[1253] 步骤3:合成中间体I-29.3

[1254] 向DMF(2mL)中的I-29.2(150mg, 0.45mmol)中添加TBTU(175.04mg, 0.55mmol)且在7min之后添加THF中的甲胺(2mol/L溶液, 0.9mL, 1.82 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜且通过反相HPLC纯化。

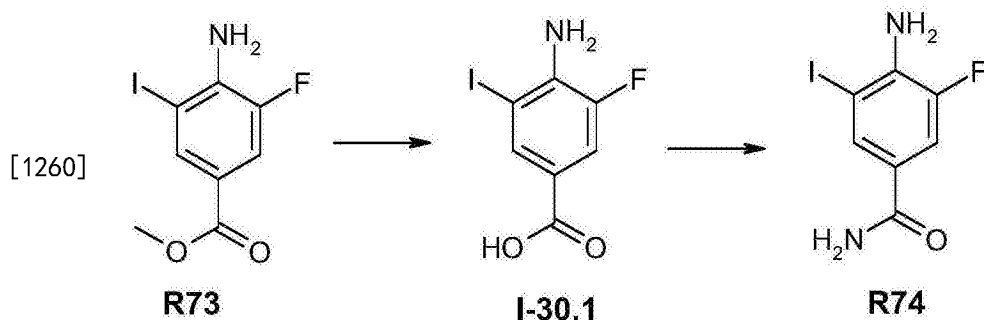
[1255] 产率35%, m/z未检测[M+H]⁺, 保留时间0.55min, LC-MS方法X011_S03。

[1256] 步骤4:合成R72

[1257] 向二氯甲烷(2mL)中的I-29.3(97mg, 0.28mmol)中添加三氟乙酸(0.5 mL)且在室温下搅拌1h。浓缩反应混合物。

[1258] 产率99%, m/z 243/245 [M+H]⁺, 保留时间0.26min, LC-MS方法 X012_S01。

[1259] 合成4-氨基-3-氟-5-碘-苄酰胺(R74)



[1261] 步骤1:合成中间体I-30.1

[1262] 将2-氟-6-碘-4-(甲氧羰基)苯胺(30g,0.1mol)、乙醇(300mL)及NaOH 20%(30mL)一起在回流下搅拌2h。以水稀释反应混合物且以KHSO₄溶液(1 mol/L)酸化。滤除沉淀物且以乙醇再结晶。

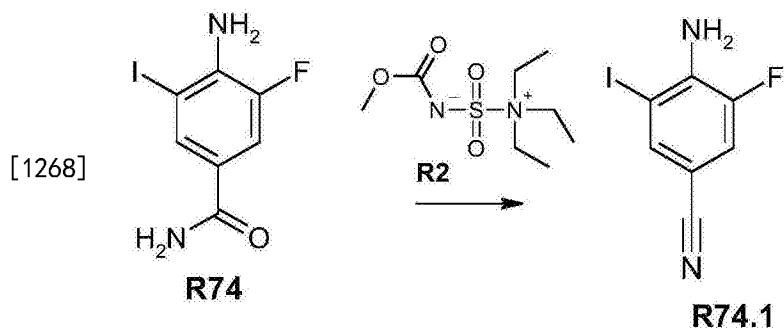
[1263] 产率86%

[1264] 步骤2:合成R74

[1265] 向DMF(200mL)中的I-30.1(26g,0.092mol)中添加1,1'-羰基二咪唑(17.8 g, 0.11mol)及碳酸铵(48g,0.5mol)且在50℃下搅拌30min。浓缩反应混合物且以水稀释残余物。滤除沉淀物且以乙醇再结晶。

[1266] 产率83%

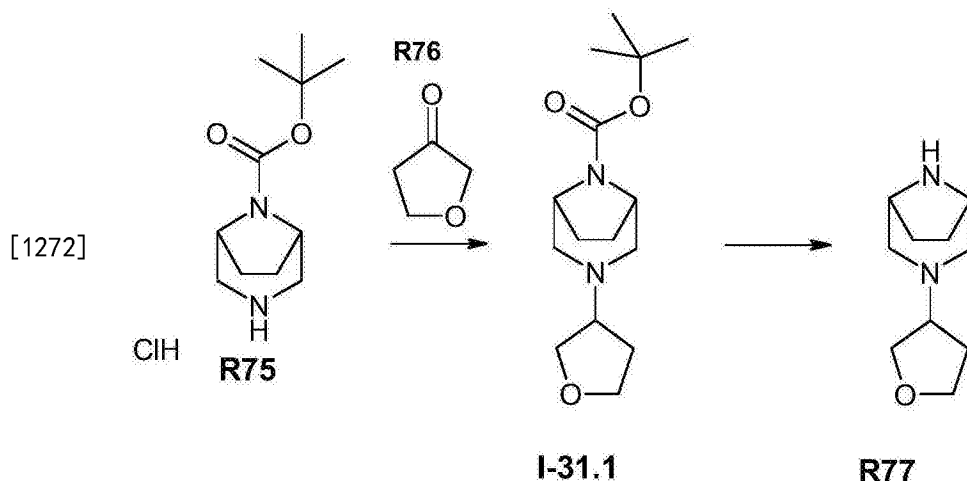
[1267] 合成4-氨基-3-氟-5-碘-苯甲腈(R74.1)



[1269] 向二氯甲烷(50mL)中的R74(2g,7.14mmol)中添加R2(3.4g,14.28 mmol)且在室温下搅拌过夜。以水萃取反应混合物。分离有机层、干燥且浓缩。经硅胶垫(洗脱剂(乙酸乙酯/环己烷3:7))过滤粗残余物。

[1270] 产率53%,m/z 263[M+H]⁺,保留时间0.47min,LC-MS方法X012_S01。

[1271] 合成3-四氢呋喃-3-基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷(R77)



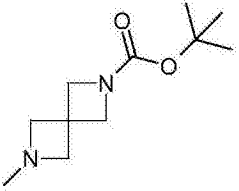
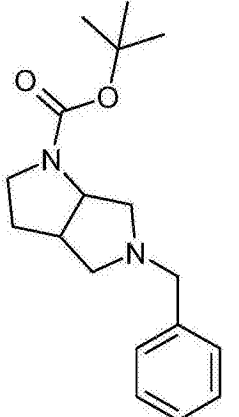
[1273] 步骤1:合成中间体I-31.1

[1274] 向THF(5mL)中的3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯盐酸盐(300 mg, 1.21mmol)中添加四氢呋喃-3-酮(114.21mg,1.33mmol)及三乙酰氧基硼氢化钠(349.78mg, 1.57mmol)且在室温下搅拌0.5h。添加乙酸钠(148.40mg, 1.81mmol)且在室温下搅拌过夜。将反应混合物以碳酸氢钠水溶液稀释且以乙酸乙酯萃取。分离有机层、干燥且浓缩。通过反相HPLC纯化粗残余物。

[1275] 产率61%, m/z 283 [M+H]⁺, 保留时间0.61min, LC-MS方法V011_S01。

[1276] 以类似方式由适当中间体来合成如表56中所示的以下中间体:

[1277] 表56

中间体	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
I-31.1.1		213	未检测	未检测
[1278] I-31.1.2		303	1.34	V11_S01

[1279] 对于I-31.1.1而言, 使用氰基硼氢化钠及甲醇代替三乙酰氧基硼氢化钠及 THF。

[1280] 步骤2: 合成R77

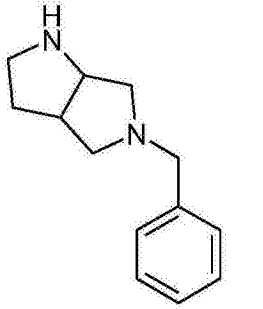
[1281] 将I-31.1 (206mg, 0.73mmol) 及乙醚中的盐酸 (1mol/L溶液, 5mL) 在室温下搅拌3h。浓缩反应混合物、在二氯甲烷/甲醇7/3中稀释且经氨基相硅胶过滤。

[1282] 产率99%, m/z 183 [M+H]⁺, 保留时间0.28min, LC-MS方法V011_S01。

[1283] 以类似方式由适当中间体来合成如表56.1中所示的以下中间体:

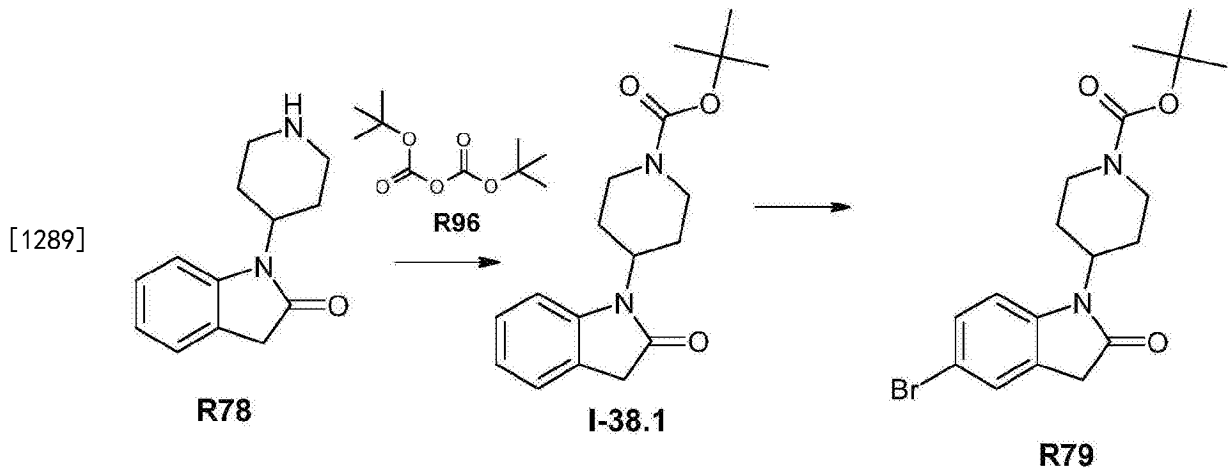
[1284] 表56.1

中间体	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
[1285] R77.1		未检测	未检测	未检测

[1286]		203	0.91	V11_S01
--------	---	-----	------	---------

[1287] 对于R77.1而言,使用单水合对甲苯磺酸用于去保护。

[1288] 合成4-(5-溴-2-氧代基-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (R79)



[1290] 步骤1:合成中间体I-38.1

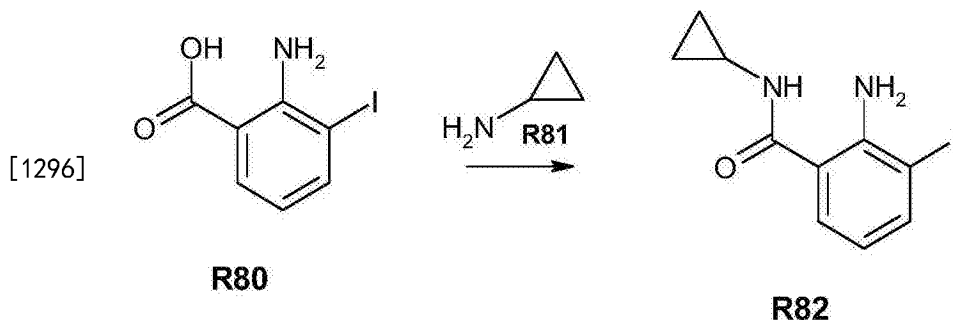
[1291] 向二氯甲烷 (5mL) 中的1,3-二氢-1-(哌啶-4-基)-(2H)-吡啶-2-酮 (200mg, 0.93mmol) 中添加TEA (0.129mL, 0.93mmol) 及焦碳酸二叔丁酯 (201.82mg, 0.93mmol)。将反应混合物搅拌10min、以水及碳酸氢钠溶液稀释且以二氯甲烷萃取。干燥有机层且浓缩。

[1292] 产率>95%, m/z 261 [M+H-叔丁基]⁺, 保留时间1.055min, LC-MS方法 Z020_S01。

[1293] 步骤2:合成R79

[1294] 将ACN中的4-(2-氧代基吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (100mg, 0.32 mmol) 冷却至-10℃、添加N-溴琥珀酰亚胺 (56.47mg, 0.32mmol) 且在-10℃下搅拌2h。以二氯甲烷及水稀释反应混合物。分离有机层、干燥且浓缩。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。产率99%, m/z 395 [M+H]⁺, 保留时间 1.126min, LC-MS方法Z020_S01。

[1295] 合成2-氨基-N-环丙基-3-碘-苯酰胺 (R82)



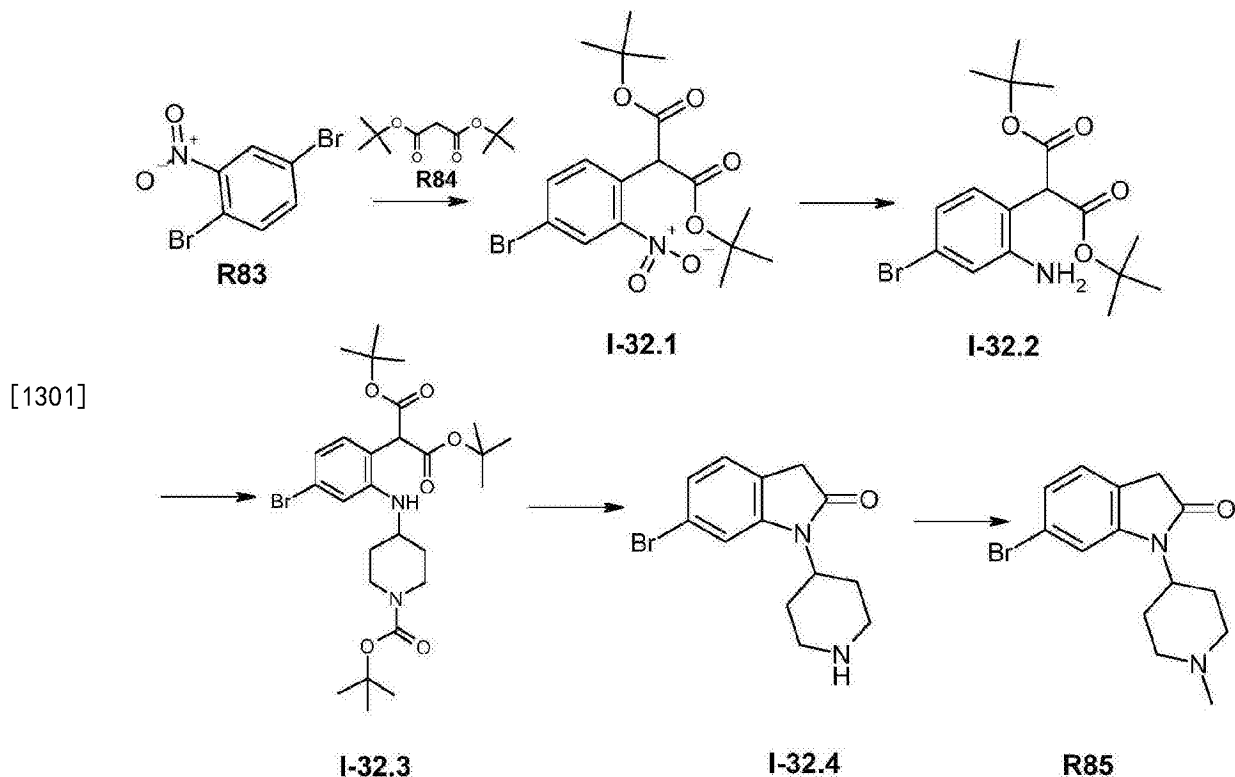
[1297] 合成R82

[1298] 向DMF (1mL) 中的2-氨基-3-碘-苯甲酸 (200mg, 0.76mmol) 中添加TBTU (244.15mg,

0.76mmol) 及DIPEA (245.69 μ L, 1.52mmol) 且在室温下搅拌7min。添加环丙胺 (52.69 μ L, 0.76mmol) 且在室温下搅拌过夜。以水稀释反应混合物且滤除沉淀物并干燥。

[1299] 产率89%, m/z 303 [M+H]⁺, 保留时间0.49min, LC-MS方法X012_S01。

[1300] 合成6-溴-1-(1-甲基-4-哌啶基) 吲哚啉-2-酮 (R85)



[1302] 步骤1: 合成中间体I-32.1

[1303] 在氮气氛围下, 向DMSO (30mL) 中的氢化钠 (60%, 1.536g, 38.4mmol) 中逐滴添加丙二酸二叔丁酯 (8.61mL, 38.4mmol)。将反应混合物在100 $^{\circ}$ C下搅拌1h、冷却至10 $^{\circ}$ C且逐滴添加2,5-二溴硝基苯 (4.93g, 17.55mmol) 于 DMSO (25mL) 中的溶液。添加之后, 将反应混合物在100 $^{\circ}$ C下再搅拌1h。

[1304] 将反应混合物倾入氯化铵溶液中且以硫酸氢钠将pH调整至pH 7。添加水及乙酸乙酯/环己烷1/1的混合物。以此混合物萃取含水层。分离有机层、以盐水洗涤、干燥且浓缩。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1305] 产率45%, m/z 414/416 [M+H]⁺, 保留时间1.215min, LC-MS方法 Z011_S03。

[1306] 步骤2: 合成中间体I-32.2

[1307] 向乙醇中的I-32.1 (1g, 2.4mmol) 中添加钯碳 (50mg) 且在氢气 (50psi) 下在室温下搅拌67h。过滤反应混合物且浓缩。通过反相HPLC纯化粗残余物。

[1308] 产率34%, m/z 274/276 [M+H]⁺, 保留时间1.156min, LC-MS方法 Z011_S03。

[1309] 步骤3: 合成中间体I-32.3

[1310] 向二氯甲烷 (2mL) 中的I-32.2 (316.66mg, 0.81mmol) 及冰醋酸 (73.88mL, 1.22mmol) 中添加Boc-4-哌啶酮 (210.41mg, 1.06mmol)、异丙醇钛 (IV) (346.17 mg, 1.22mmol) 及三乙酰氧基硼氢化钠 (258.14mg, 1.22mmol) 且在50 $^{\circ}$ C下搅拌3h且在室温下搅拌3天。以二氯甲烷及水稀释反应混合物。分离有机层且浓缩。通过反相HPLC纯化粗产物。

[1311] 产率27%, m/z 569/571 [M+H]⁺, 保留时间1.049min, LC-MS方法 Z011_U03。

[1312] 步骤4: 合成中间体I-32.4

[1313] 向甲苯(1mL)中的I-32.3(125.3mg, 0.2mmol)中添加4-乙基-苯磺酸(163.9 mg, 0.9mmol)且在140℃下通过微波辐射搅拌。浓缩反应混合物且以氢氧化钠1mol/L及二氯甲烷稀释并再次浓缩。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1314] 产率92%, m/z 295/7 [M+H]⁺, 保留时间0.867min, LC-MS方法Z011_S03。

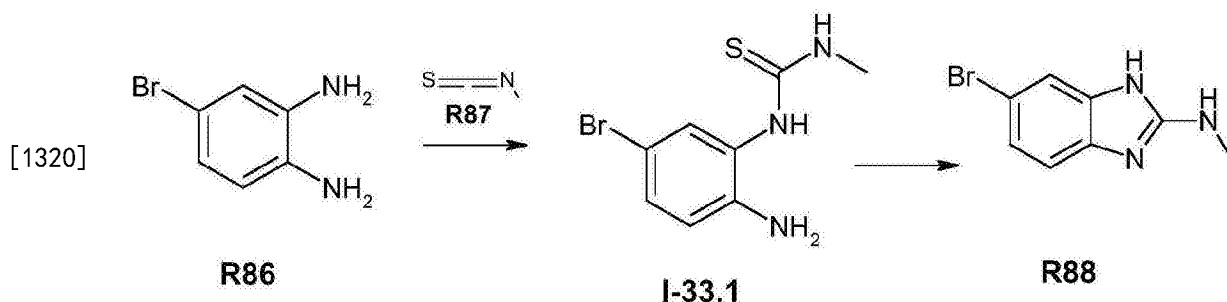
[1315] 步骤5: 合成R85

[1316] 向甲醇(1mL)中的I-32.4(60mg, 0.20mmol)中添加水中的甲醛(37%) (75.67μL, 1.02mmol)及冰醋酸(17.44μL, 0.31mmol)、在室温下搅拌75min, 此后添加三乙酰氧基硼氢化钠(107.70mg, 0.51mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。

[1317] 以氢氧化钠1mol/L及二氯甲烷稀释反应混合物。分离有机层、以盐水洗涤、干燥且浓缩。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1318] 产率52%, m/z 309/311 [M+H]⁺, 保留时间0.912min, LC-MS方法 Z011_S03。

[1319] 合成6-溴-N-甲基-1H-苯并咪唑-2-胺(R88)



[1321] 步骤1: 合成中间体I-33.1

[1322] 向二氯甲烷(10mL)中的4-溴苯-1,2-二胺(0.5g, 3mmol)及DIPEA(0.55 mL, 3mmol)中添加甲基亚氨基(硫酮基)甲烷(0.2g, 3mmol)且在50℃下搅拌 4h且在室温下搅拌过夜。以乙酸水溶液(1%)、碳酸钠水溶液(10%)及盐水萃取反应混合物。分离有机层、干燥且浓缩。经硅胶纯化残余物。

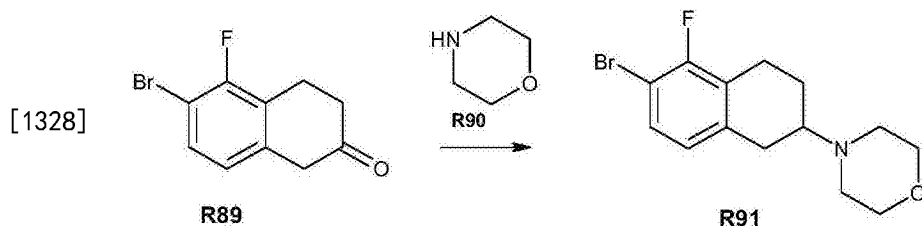
[1323] 产率69%, m/z 260/262 [M+H]⁺, 保留时间0.45min, LC-MS方法 X018_S02。

[1324] 步骤2: 合成R88

[1325] 向ACN(2.5mL)中的I-33.1(130mg, 0.50mmol)中添加六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基-三(二甲氨基)磷(BOP试剂)(330mg, 0.50mmol)及DBU(150μL, 1.00mmol)且在室温下搅拌0.5h。通过反相HPLC纯化反应混合物。

[1326] 产率51%

[1327] 合成4-(6-溴-5-氟-四氢萘-2-基)吗啉(R91)



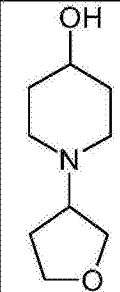
[1329] 向二氯甲烷中的6-溴-5-氟-四氢萘-2-酮(1g, 4.11mmol)及吗啉(0.36mL,

4.11mmol) 中添加冰醋酸 (0.52mL, 9.05mmol)。以冰浴冷却反应混合物且添加三乙酰氧基硼氢化钠 (1.74g, 8.23mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加吗啉 (0.2mL) 且在室温下再搅拌过夜。以碳酸钾溶液 (20%) 碱化反应混合物且搅拌 15min。分离有机层且以二氯甲烷将含水层洗涤两次。干燥有机层且浓缩。通过反相 HPLC 纯化粗产物

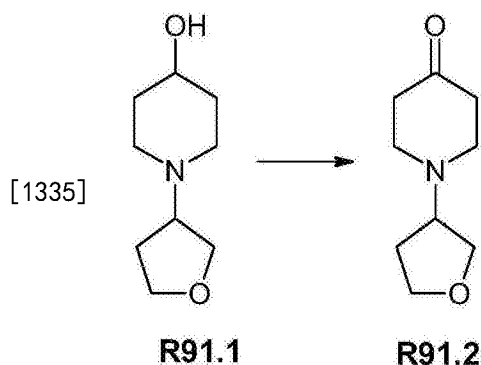
[1330] 产率 57%, m/z 314/316 [M+H]⁺, 保留时间 0.68min, LC-MS 方法 X011_S03。

[1331] 以类似方式由适当中间体来合成如表 57 中所示的以下中间体:

[1332] 表 57

中间体	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
[1333] R91.1		172	未检测	未检测

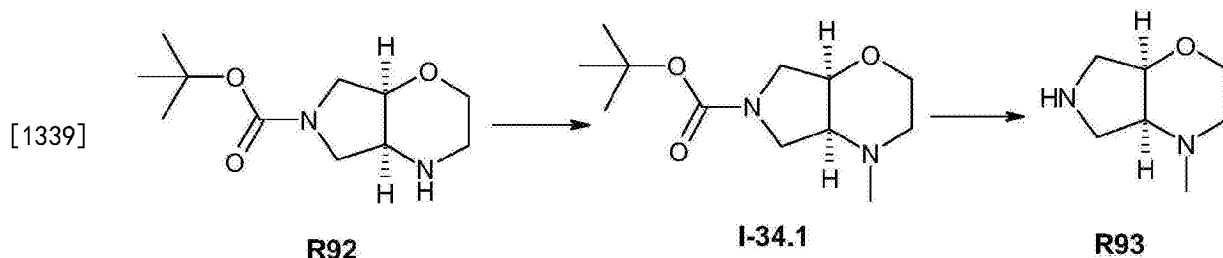
[1334] 合成 1-(4-氧-1,2,3,6-四氢吡啶-3-基)吡咯啉 (R91.2)



[1336] 向二氯甲烷 (5mL) 中的 R91.11-(4-氧-1,2,3,6-四氢吡啶-3-基)吡咯啉 (200mg, 1.17 mmol) 中添加戴斯-马丁高碘烷 (dess-martin periodine) (595mg, 1.40mmol) 且在室温下搅拌 5h。经 ALOX/N 过滤反应混合物且以环己烷/乙酸乙酯 1:3 洗涤。浓缩滤液。

[1337] 产率 51%

[1338] 合成 (4a*S*, 7a*R*)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢吡咯并[3,4-*b*][1,4]𧄂嗪 (R93)



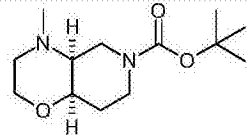
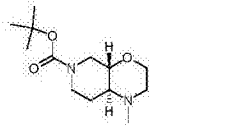
[1340] 步骤 1: 合成中间体 I-34.1

[1341] 向甲醇 (3mL) 中的 (4a*S*, 7a*R*)-3,4,4a,5,7,7a-六氢-2*H*-吡咯并[3,4-*b*][1,4]𧄂嗪-6-甲酸叔丁酯 (200mg, 0.88mmol) 中添加水中的甲醛 (37%) (26.44mg, 0.33 mmol) 及冰醋

酸(79.71mg, 1.31mmol)、在室温下搅拌75min,此后添加三乙酰氧基硼氢化钠(464.19mg, 2.19mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。添加另一份水中的甲醛(37%)(26.44mg, 0.33mmol)且在50℃温水浴中搅拌 10min、添加三乙酰氧基硼氢化钠(464.19mg, 2.19mmol)且在室温下搅拌1.5 h。以碳酸氢钠水溶液及水稀释反应混合物且以乙酸乙酯萃取。以碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤有机层、干燥且浓缩。产率79%。

[1342] 以类似方式由适当中间体来合成如表58中所示的以下中间体:

[1343] 表58

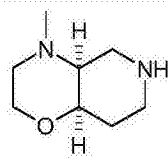
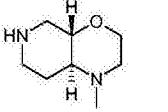
中间体	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间(min)	LC-MS 方法
[1344] I-34.1.1		未检测	未检测	未检测
I-34.1.2		未检测	未检测	未检测

[1345] 步骤2:合成R93

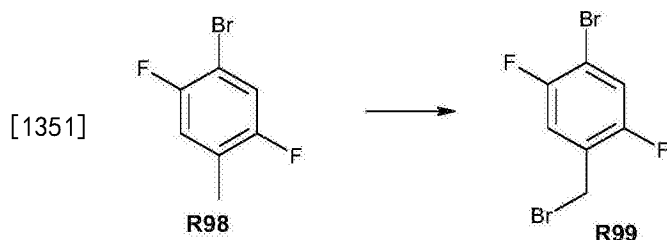
[1346] 向二氯甲烷(3mL)中的I-34.1(167mg, 0.69mmol)中添加单水合对甲苯磺酸(655.48mg, 3.45mmol)且在室温下搅拌过夜。以氢氧化钠1mol/L萃取反应混合物。分离有机层、干燥且浓缩。由于产率较小,以氯化钠使含水层饱和且以二氯甲烷萃取。浓缩含水层且再次以二氯甲烷萃取。合并所有有机层、干燥且浓缩。产率76%

[1347] 以类似方式由适当中间体来合成如表59中所示的以下中间体:

[1348] 表59

中间体	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间(min)	LC-MS 方法
[1349] R93.1		未检测	未检测	未检测
R93.2		未检测	未检测	未检测

[1350] 合成1-溴-4-(溴甲基)-2,5-二氟-苯(R99)



[1352] 将四氯甲烷中的R98(31.4g, 15.17mmol)、N-溴琥珀酰亚胺(32.4g, 1.6 mmol)、

AIBN (4.98g, 30.34mmol) 在90℃下加热过夜。将反应混合物冷却至室温且浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯中且以水萃取。经MgSO₄干燥有机层、过滤且浓缩。通过高真空蒸馏(沸点95℃-98℃, 油浴温度为140℃)纯化粗产物。

[1353] 产率67%

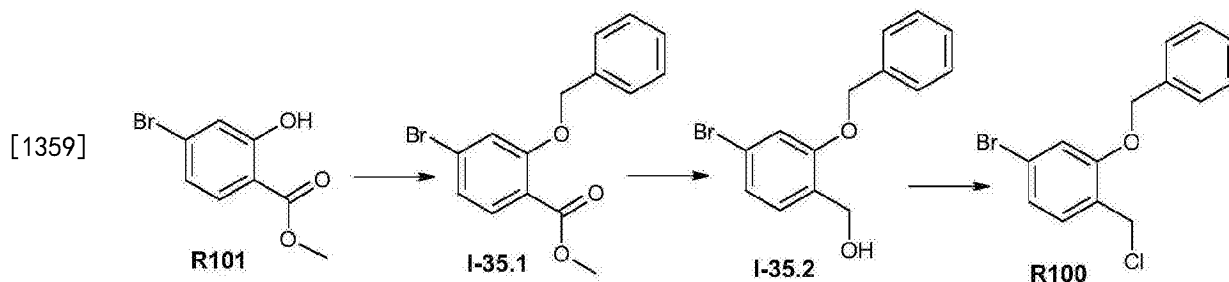
[1354] 以类似方式由适当中间体来合成如表60中所示的以下中间体:

[1355] 表60

中间体	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间(min)	LC-MS 方法
[1356] R99.1		未检测	0.65	X012_S01

[1357] 对于R99.1而言, 反应温度为80℃。为进行处理, 使反应混合物冷却至室温且滤除沉淀物。以盐酸水溶液(1mol/L)及氢氧化钠水溶液(1mol/L)萃取母液、干燥且浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用。

[1358] 合成2-苄氧基-4-溴-1-(氯甲基)苯(R100)



[1360] 步骤1: 合成中间体I-35.1

[1361] 向乙腈(50mL)中的4-溴-2-羟基-苯甲酸甲酯(4.3g, 18.61mmol)中添加溴甲基苯(2.23mL, 19.54mmol)及碳酸钾(3.86g, 27.92mmol)且在回流下搅拌4 h。使反应混合物冷却至室温、以水稀释且以乙酸乙酯萃取。分离有机层、经 MgSO₄干燥且浓缩。经硅胶(洗脱剂: 环己烷/乙酸乙酯95:5)纯化粗残余物。产率75%

[1362] 步骤2: 合成中间体I-35.2

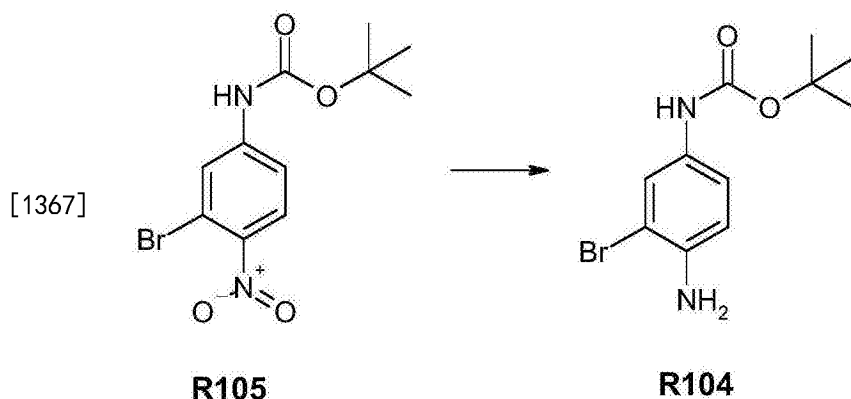
[1363] 将I-35.1(4.5g, 14.01mmol)溶解于THF(50mL)中且在5℃至10℃之间逐滴添加氢化锂铝于THF中的溶液(8.41mL, 8.41mmol)。将反应混合物在冷却下搅拌1h且在室温下搅拌1.5h。此后, 使混合物冷却且以30mL盐酸水溶液(1mol/L)水解、以水稀释且以乙酸乙酯萃取。以水洗涤有机层、经 MgSO₄干燥且浓缩。粗残余物不经进一步纯化即用于下一步骤。产率94%

[1364] 步骤3: 合成R100

[1365] 向二氯甲烷(40mL)中的I-35.2(3.85g, 13.13mmol)中添加三乙胺(2.21 mL, 15.76mmol)且冷却至0℃至-2℃。逐滴添加溶解于二氯甲烷(3mL)中的甲磺酰氯(1.12mL, 14.45mmol)。将反应混合物在2℃至5℃下搅拌1h且在室温下搅拌过夜。浓缩反应混合物、以二氯甲烷及水稀释。以1mol/L盐酸、水洗涤有机层、经MgSO₄干燥且浓缩。粗残余物不经进一

步纯化即用于下一步骤。产率74%

[1366] 合成N-(4-氨基-3-溴-苯基)氨基甲酸叔丁酯(R104)



[1368] 向乙酸乙酯(20mL)中的N-(3-溴-4-硝基-苯基)氨基甲酸叔丁酯(1g, 3.15 mmol)中添加二水合氯化锡(II)(3.56g, 15.77mmol)且在室温下搅拌过夜。以碳酸钾/氢氧化钠碱性反应混合物。分离有机层、干燥且浓缩。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

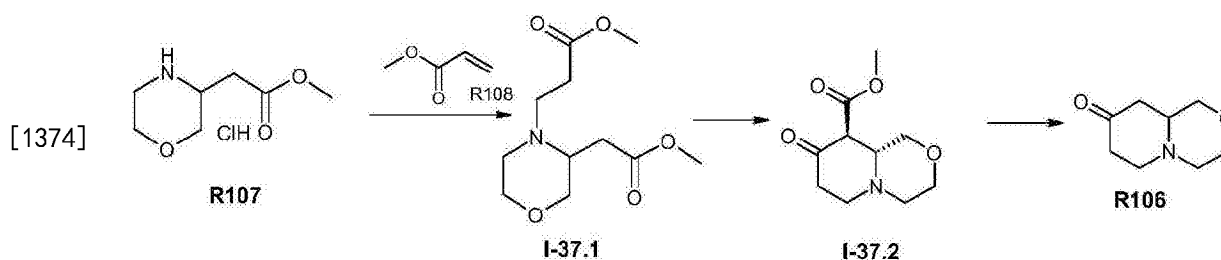
[1369] 产率83%, m/z 287/289[M+H]⁺, 保留时间0.58min, LC-MS方法X011_S03。

[1370] 以类似方式由适当中间体来合成如表61中所示的以下中间体:

[1371] 表61

中间体	结构	m/z [M+H] ⁺	保留时间 (min)	LC-MS 方法
[1372] R104.1		197/199	0.45	X012_S01

[1373] 合成3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡啶并[2,1-c][1,4]咪唑-8-酮(R106)



[1375] 步骤1: 合成中间体I-37.1

[1376] 向甲醇(25mL)中的2-吗啉-3-基乙酸甲酯盐酸盐(1g, 5.11mmol)中添加 TEA(0.785mL, 5.63mmol)及丙烯酸甲酯(0.465mL, 5.16mmol)且在室温下搅拌过夜。再次添加丙烯酸甲酯(0.465mL, 5.16mmol)且在室温下搅拌3天。浓缩反应混合物且经硅胶(洗脱剂: 乙酸乙酯)纯化粗产物。

[1377] 产率93%, m/z 246[M+H]⁺, 保留时间0.77min, LC-MS方法V011_S01。

[1378] 步骤2: 合成中间体I-37.2

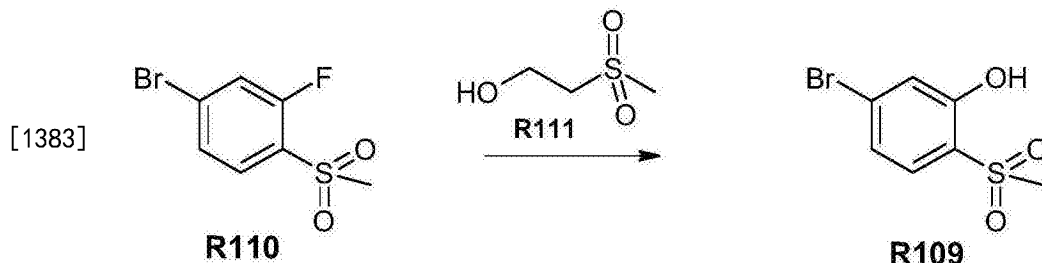
[1379] 在氩气氛下, 将I-37.1(1.09g, 4.44mmol)溶解于THF(40mL)中且冷却至-70℃。逐滴添加1mol/L双(三甲基硅烷基)氨基锂(9mL, 9mmol)且在-70℃下搅拌4h。以1mol/L盐酸

(15mL) 淬灭反应混合物。此后,添加固体碳酸钠(1g)。以乙酸乙酯萃取含水层。合并有机层、干燥且浓缩。经硅胶(洗脱剂:乙酸乙酯)纯化粗产物。产率68%

[1380] 步骤3:合成R106

[1381] 将I-37.2(0.63g, 2.96mmol)及4mol/L盐酸(15mL)在100℃下搅拌过夜。以水稀释反应混合物且冷冻-干燥。经氨基相硅胶(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇)过滤粗产物。产率82%

[1382] 合成5-溴-2-甲基磺酰基-苯酚(R109)



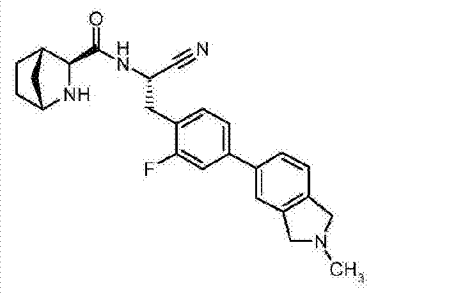
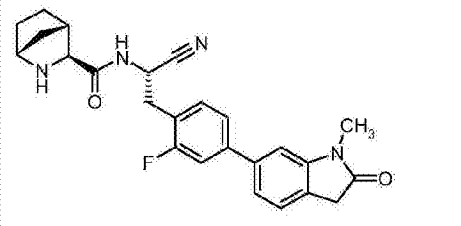
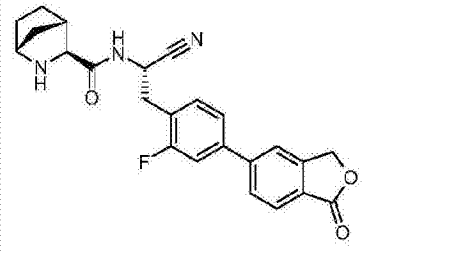
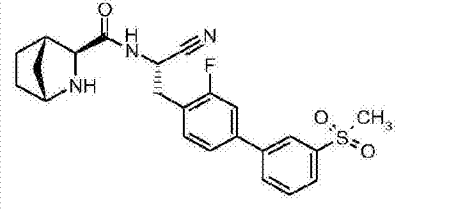
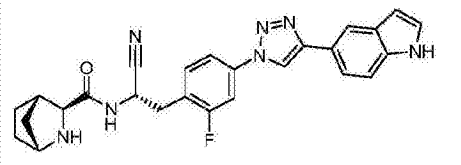
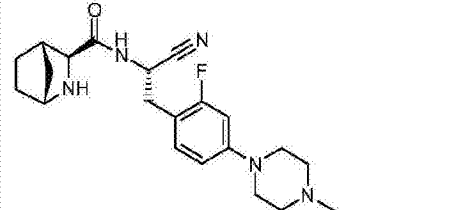
[1384] 向DMF(15mL)中的4-溴-2-氟-1-甲基磺酰基-苯(2g, 7.9mmol)中添加2-甲磺酰基-乙醇(1.47g, 11.85mmol)。在0℃下逐份添加氢化钠(948.16mg, 23.71mmol)。使反应混合物达到室温且逐滴添加至经冷却的盐酸水溶液中。以乙酸乙酯萃取含水层。经MgSO₄干燥有机层、过滤且浓缩。通过反相HPLC 纯化粗残余物。产率86%, m/z 251/253[M+H]⁺, 保留时间0.42min, LC-MS 方法X018_S01。

实施例

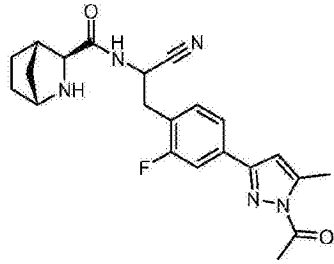
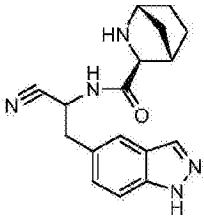
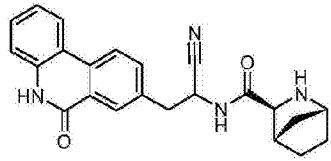
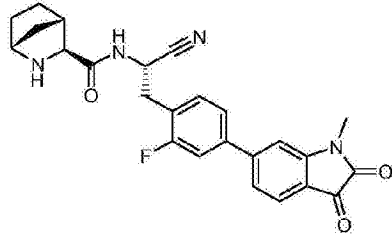
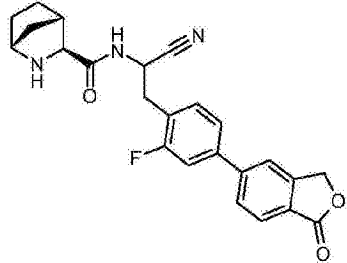
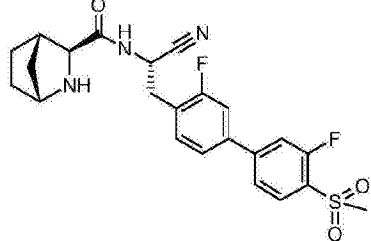
[1385] (rt=保留时间) 去保护方法:TSA(甲苯磺酸,参考实施例1)、SI(三甲基硅烷基碘化物,参考实施例2或3)、FA(甲酸,参考实施例4或7)、TFA(三氟乙酸)。指定与腈基相邻的碳原子处的立体化学:立体键是指S-异构体、非-立体键是指立体异构体的1:1混合物。

[1386] 表62

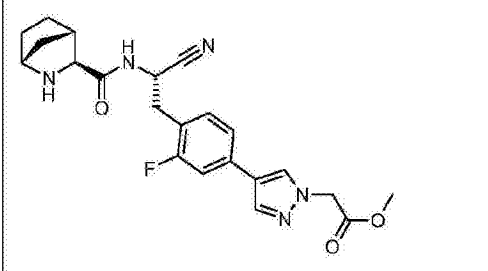
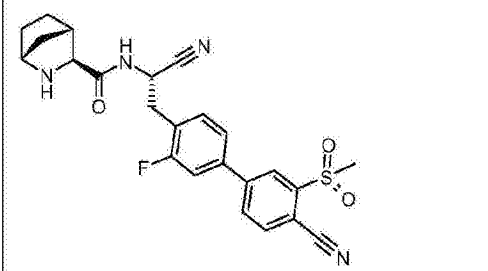
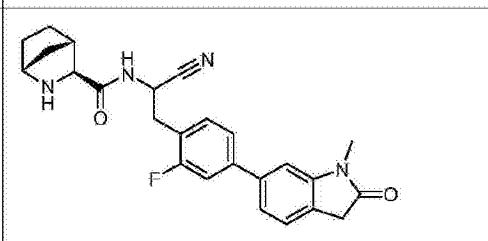
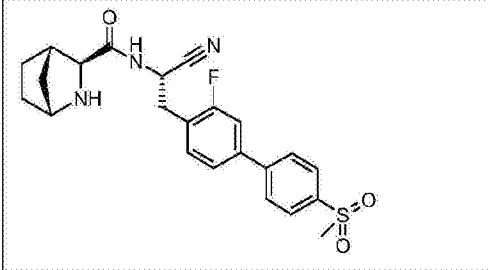
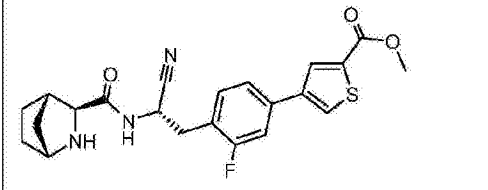
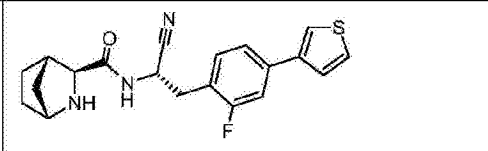
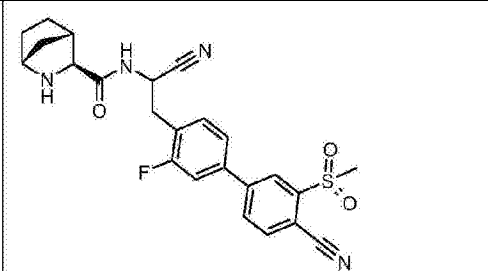
[1387]

实施例	结构	离析物	合成/去保护方法	产率 [%]
1		I-1.5	A/TSA	47
2		I-2.3	A1/SI	44
3		I-3.3	A2.1/SI	62
4		I-4.3	A3/FA	86
5		I-5.2	A4/FA	34
6		I-6.2	A5/TSA	86

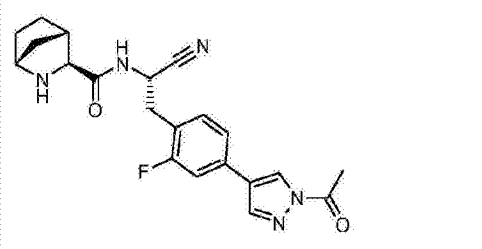
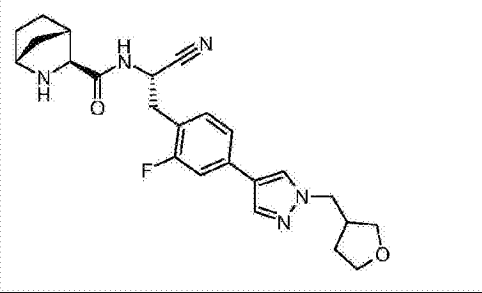
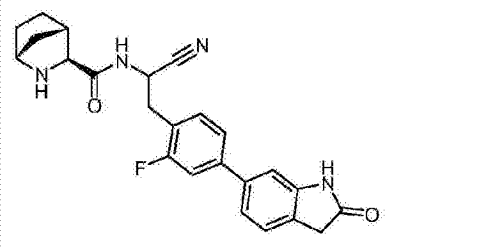
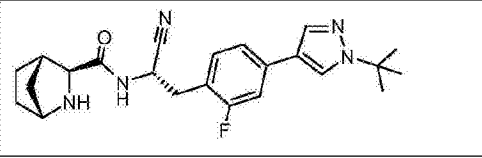
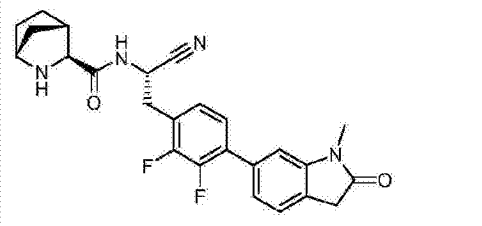
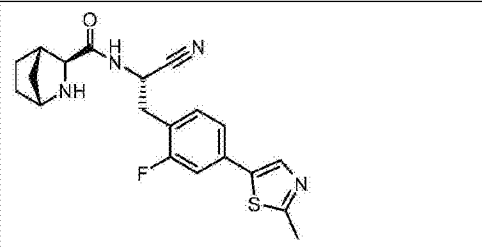
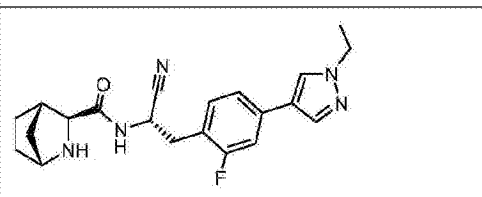
[1388]

7		I-7.3	B/FA	39
8		I-8.2	C/SI	19
9		I-9.1	D/SI	32
10		I-3.3.1	A2.1/SI	25
11		I-3.2.2	A2.1/SI	17
12		I-2.3.1	A1/FA	36

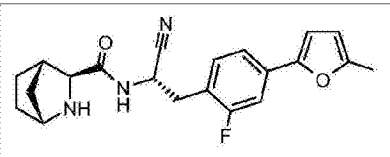
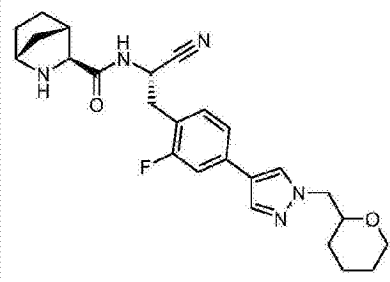
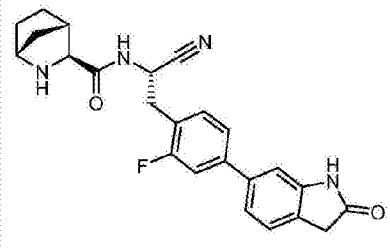
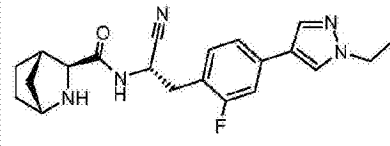
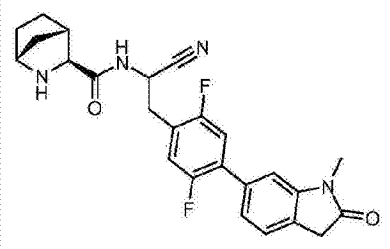
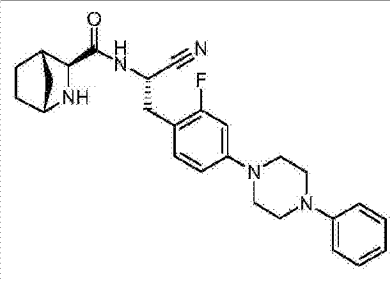
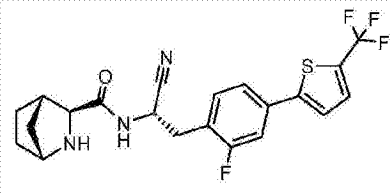
[1389]

13		I-2.3.7.1	A1/FA	56
14		I-4.3.1	A3/SI	43
15		I-4.3.2	A3/SI	21
16		I-4.3.3	A3/TSA	93
17		I-2.3.2	A1/TSA	16
18		I-2.3.3	A1/TSA	36
19		I-4.3.1	A3/SI	59

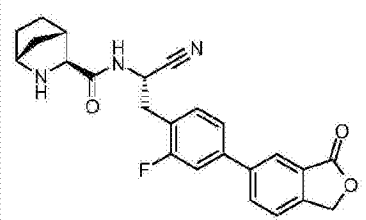
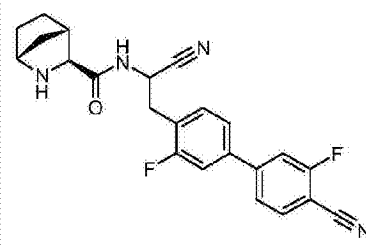
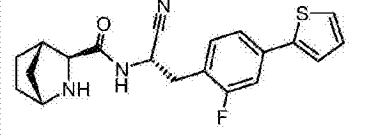
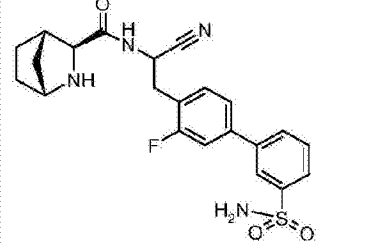
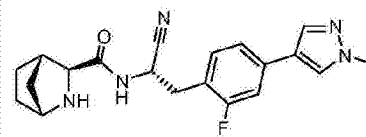
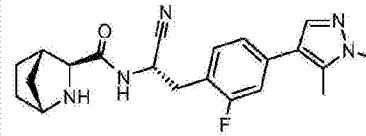
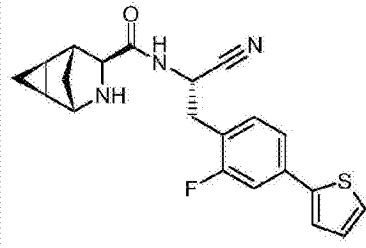
[1390]

20		I-2.3.7.3	A1/TSA	22
21		I-2.3.7.4	A1/FA	49
22		I-4.3.5	A3/SI	70
23		I-2.3.4	A1/TSA	37
24		I-2.3.74.1	A1/TFA	45
25		I-4.3.6	A3/TSA	45
26		I-2.3.5	A1/TSA	49

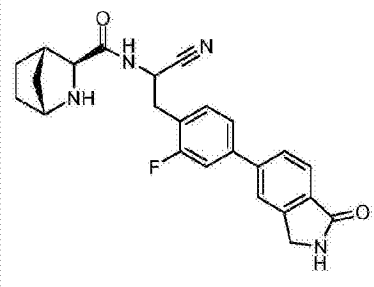
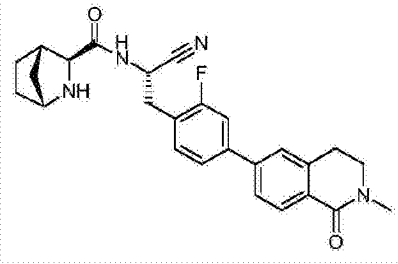
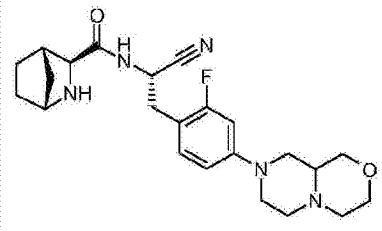
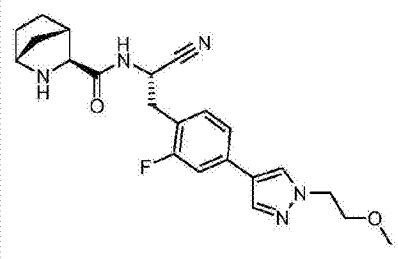
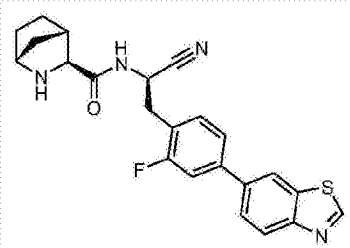
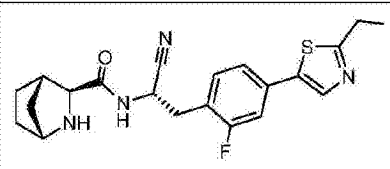
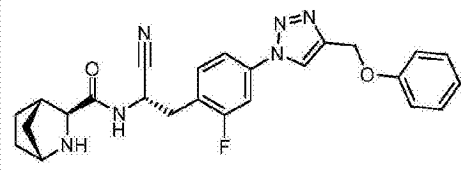
[1391]

27		I-2.3.6	A1/TSA	38
28		I-2.3.7.5	A1/FA	75
29		I-4.3.7	A3/SI	40
30		I-2.3.8	A1/TSA	46
31		I-4.3.8	A3/SI	39
32		I-3.2.4	A2.2/TSA	31
33		I-2.3.9	A1/TSA	16

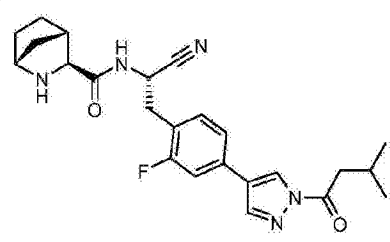
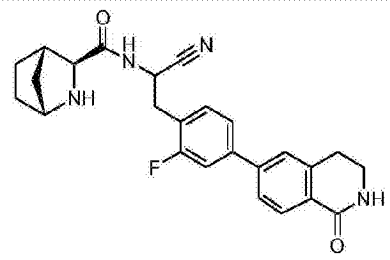
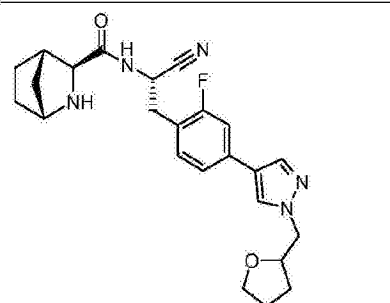
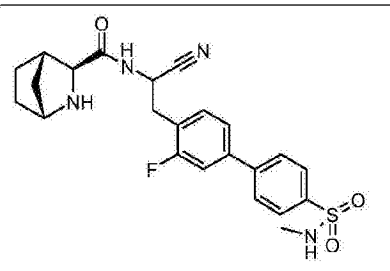
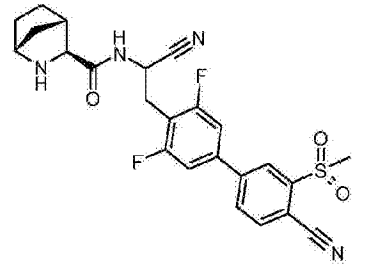
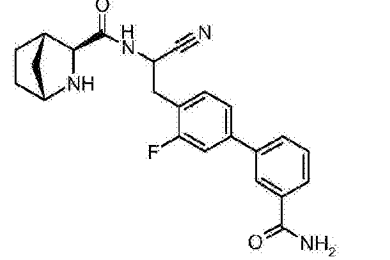
[1392]

34		I-3.3.3	A2.1/SI	32
35		I-4.3.9	A3/SI	77
36		I-2.3.10	A1/TSA	39
37		I-4.3.10	A3/FA	98
38		I-2.3.11	A1/TSA	6
39		I-2.3.12	A1/TSA	30
40		I-2.3.13	A1/TSA	49

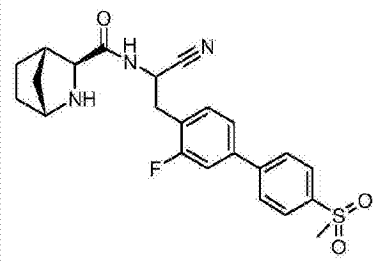
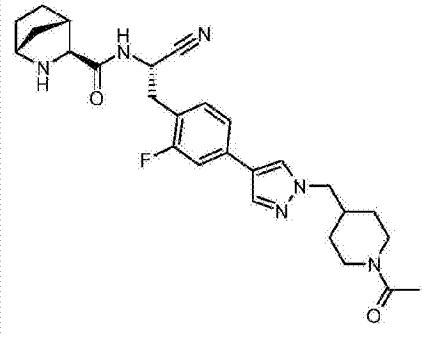
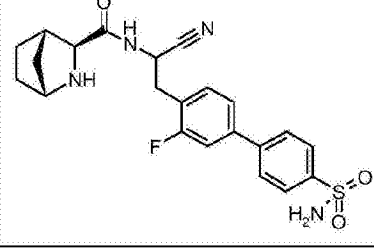
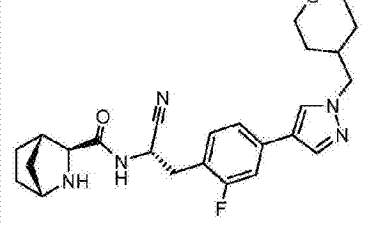
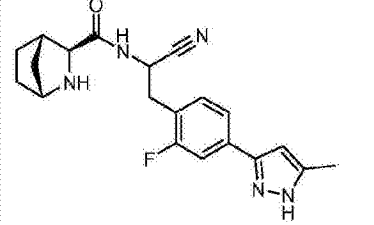
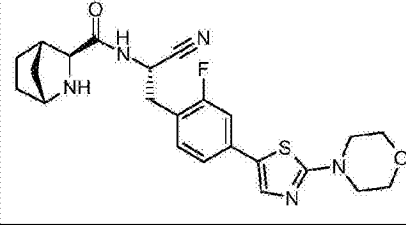
[1393]

41		I-4.3.11	A3/FA	>95
42		I-3.2.6	A2.1/TSA	75
43		I-3.2.7	A2.2/TSA	84
44		I-2.3.7.6	A1/FA	64
45		I-4.3.12	A3/SI	58
46		I-2.3.14	A1/TSA	12
47		I-5.2	A4/TSA	57

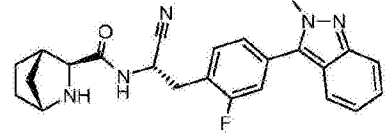
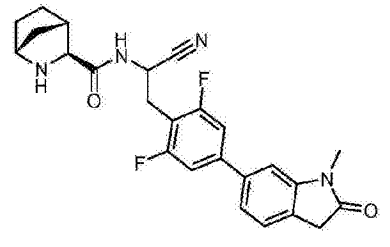
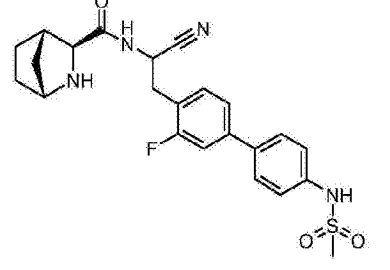
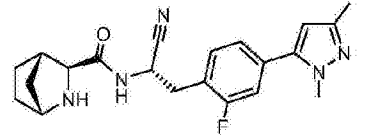
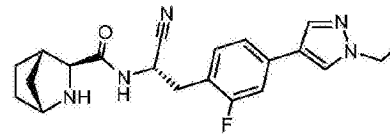
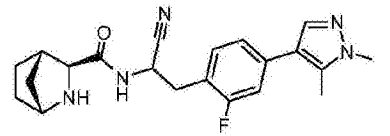
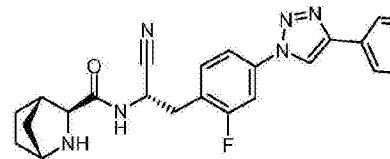
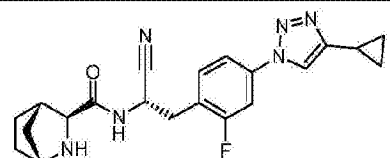
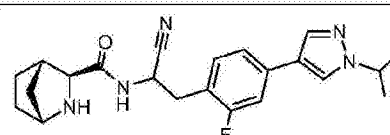
[1394]

48		I-2.3.7.7	A1/FA	20
49		I-4.3.13	A3/FA	93
50		I-2.3.15	A1/TFA	31
51		I-4.3.14	A3/FA	76
52		I-4.3.4	A3/SI	33
53		I-4.3.16	A3/FA	85

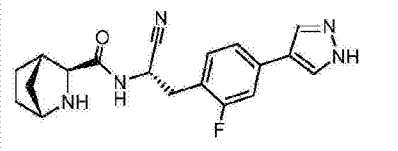
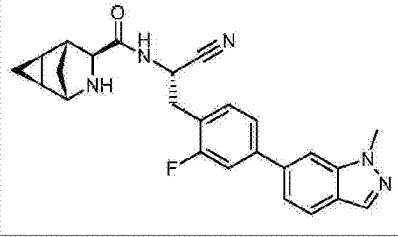
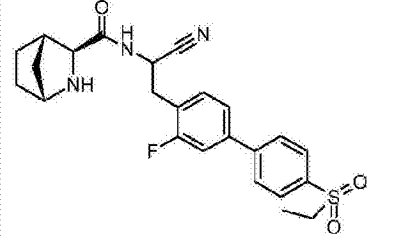
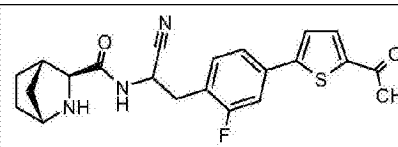
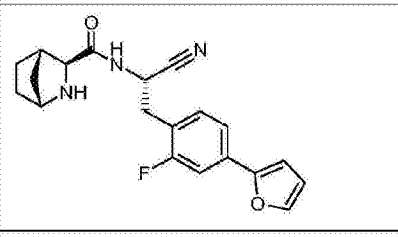
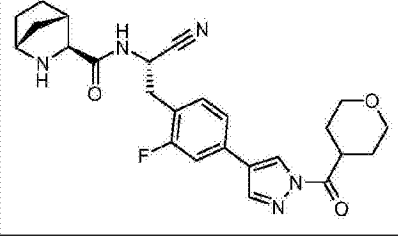
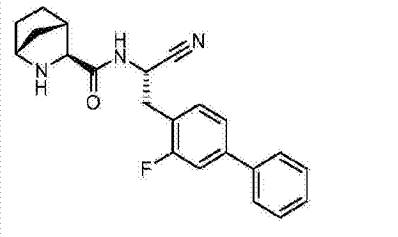
[1395]

54		I-4.3.17	A3/FA	96
55		I-2.3.7.8	A1/FA	71
56		I-4.3.18	A3/FA	67
57		I-2.3.16	A1/TSA	38
58		I-7.3	B/FA	90
59		I-2.3.17	A1/FA	37

[1396]

60		I-2.3.18	A1/TSA	33
61		I-4.3.15	A3/SI	47
62		I-4.3.20	A3/FA	91
63		I-2.3.19	A1/TSA	19
64		I-2.3.20	A1/TSA	48
65		I-2.3.21	A1/TSA	6
66		I-5.2	A4/TSA	23
67		I-5.2	A4/TSA	53
68		I-2.3.22	A1/TSA	17

[1397]

69		I-2.3.23	A1/TSA	19
70		I-2.3.24	A1/TSA	58
71		I-4.3.21	A3/FA	>95
72		I-2.3.25	A1/TSA	13
73		I-2.3.26	A1/TSA	53
74		I-2.3.7.9	A1/TSA	41
75		I-3.3.4	A2.1/SI	4

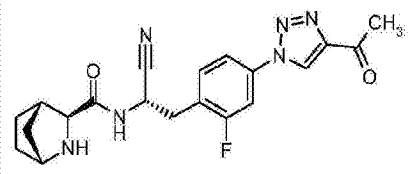
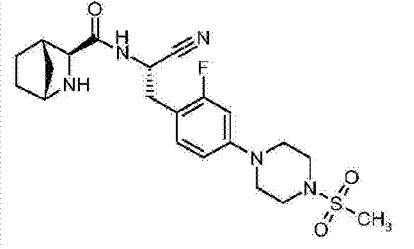
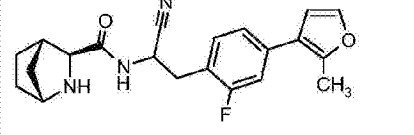
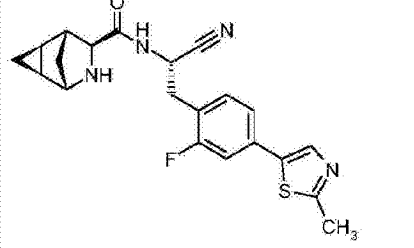
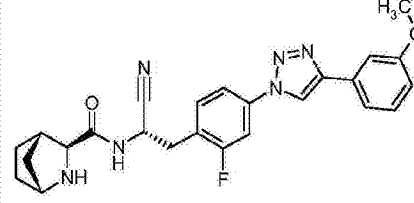
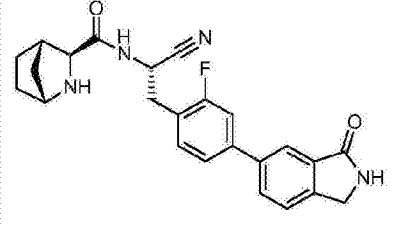
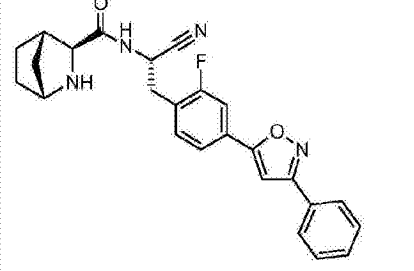
[1398]

76		I-4.3.22	A3/FA	89
77		I-5.2	A4/TSA	40
78		I-2.3.27	A1/TSA	7
79		I-4.3.23	A3/FA	80
80		I-2.3.28	A1/TSA	24
81		I-4.3.24	A3/SI	31
82		I-5.2	A4/TSA	44

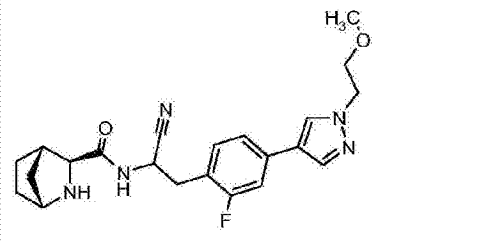
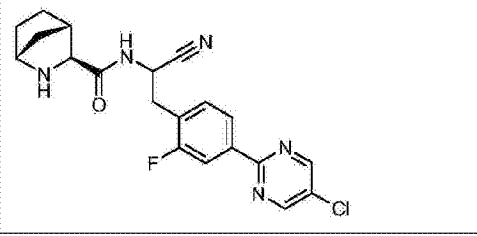
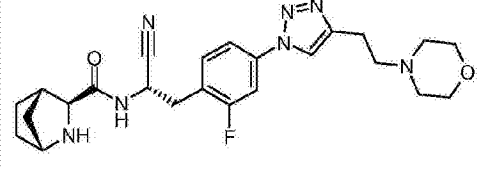
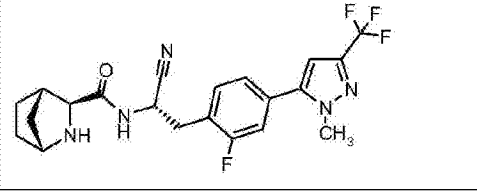
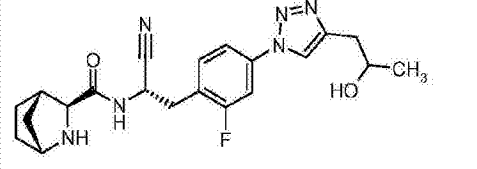
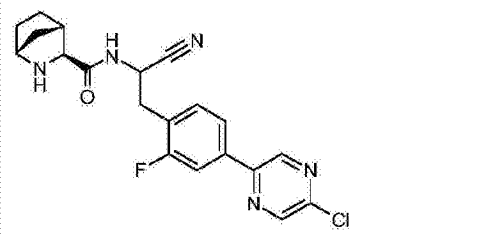
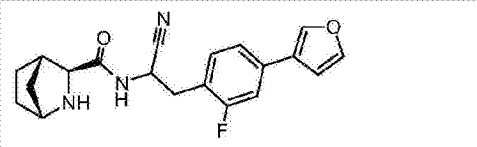
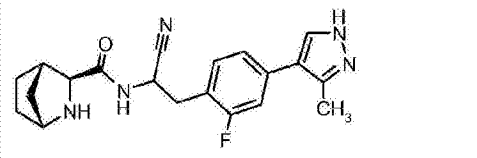
[1399]

83		I-4.3.25	A3/FA	>95
84		I-5.2	A4/TSA	46
85		I-2.3.29	A1/FA	60
86		I-2.3.30	A1/FA	63
87		I-2.3.7.10	A1/TSA	8
88		I-4.3.26	A3/FA	52
89		I-5.2	A4/TSA	48

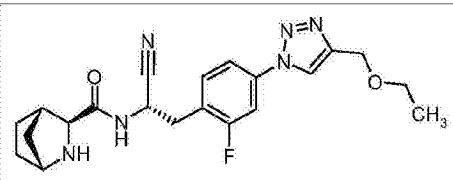
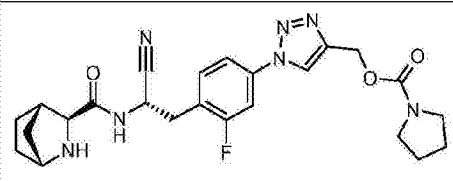
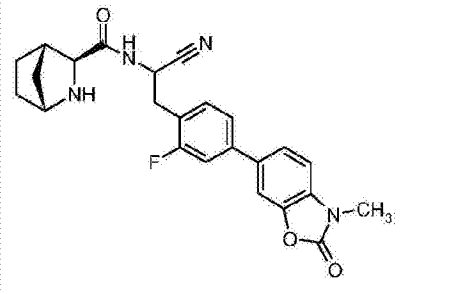
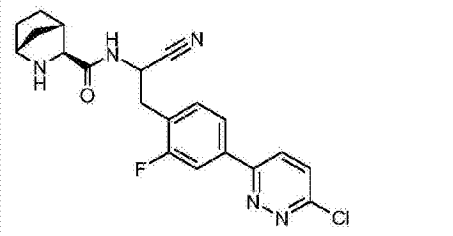
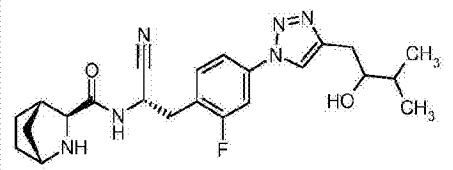
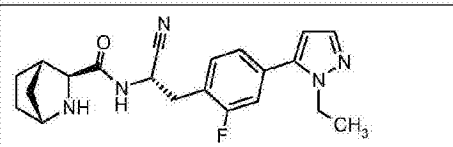
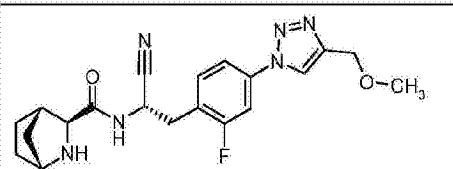
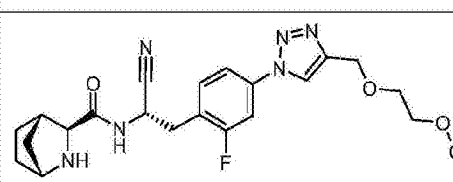
[1400]

90		I-5.2	A4/TSA	77
91		I-3.2.9	A2.2/TSA	92
92		I-2.3.31	A1/TSA	14
93		I-2.3.32	A1/TSA	54
94		I-5.2	A4/TSA	80
95		I-3.2.10	A2.1/TSA	53
96		I-2.3.33	A1/FA	87

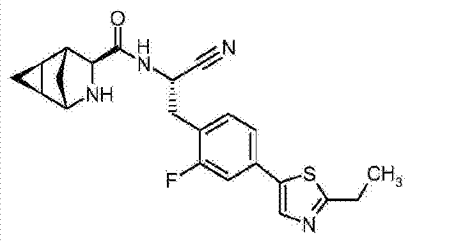
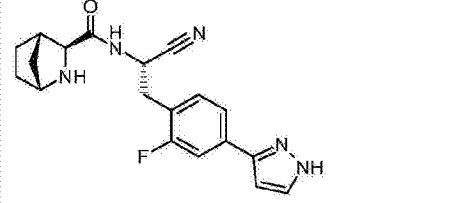
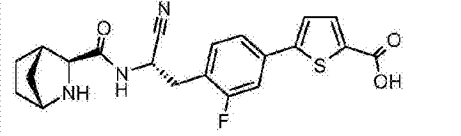
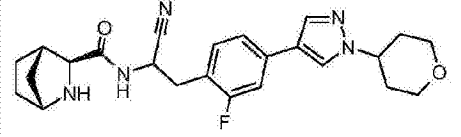
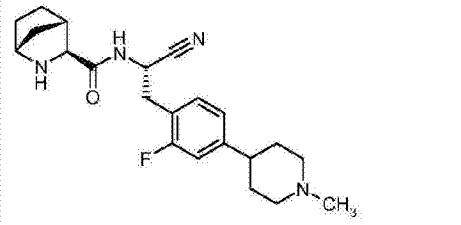
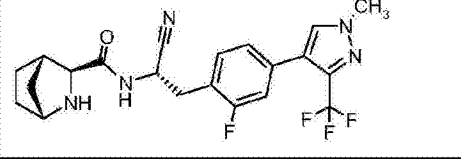
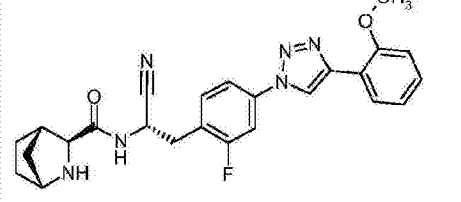
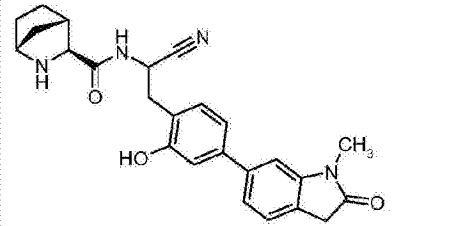
[1401]

97		I-2.3.34	A1/TSA	22
98		I-3.2.11	A2.1/SI	83
99		I-5.2	A4/TSA	34
100		I-2.3.35	A1/TSA	16
101		I-5.2	A4/TSA	48
102		I-3.2.12	A2.1/SI	29
103		I-2.3.36	A1/TSA	17
104		I-2.3.37	A1/TSA	8

[1402]

105		I-5.2	A4/TSA/TS A	26
106		I-5.2	A4/TSA	30
107		I-4.3.27	A3/FA	80
108		I-3.2.13	A2.1/SI	42
109		I-5.2	A4/TSA	41
110		I-2.3.38	A1/TSA	21
111		I-5.2	A4/TSA	84
112		I-5.2	A4/TSA	22

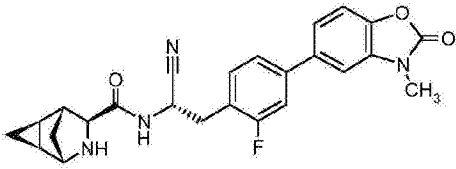
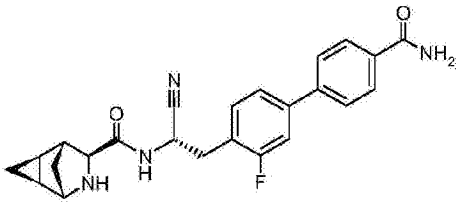
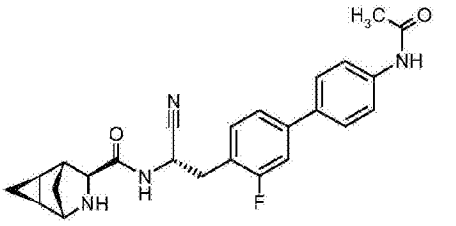
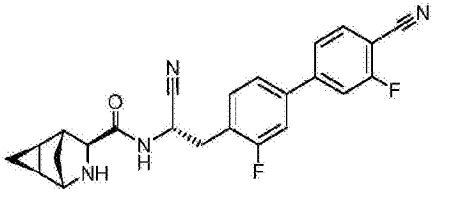
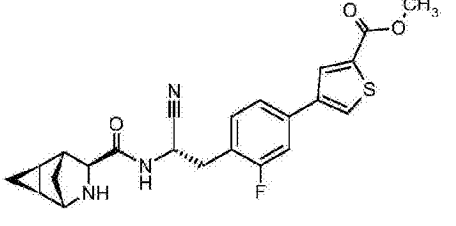
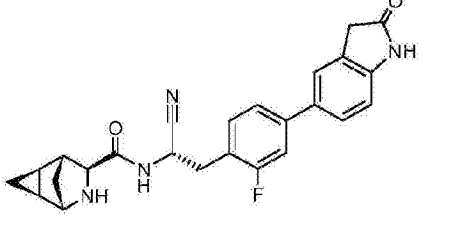
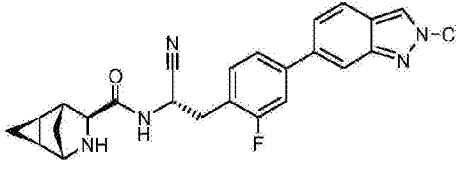
[1403]

113		I-2.3.39	A1/TSA	45
114		I-2.3.40	A1/TSA	53
115		I-2.3.41	A1/TSA	30
116		I-2.3.42	A1/TSA	8
117		I-2.3.43.1	A1/SI	57
118		I-2.3.44	A1/TSA	40
119		I-5.2	A4/TSA	37
120		I-4.3.19	A3/SI	5

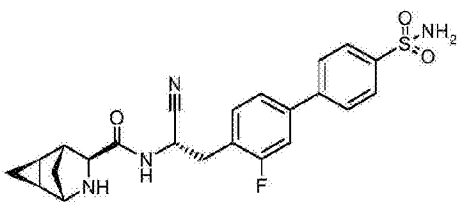
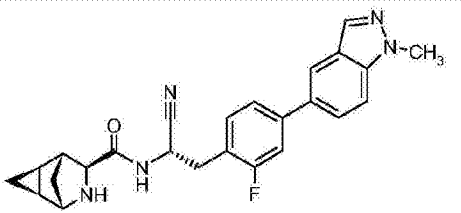
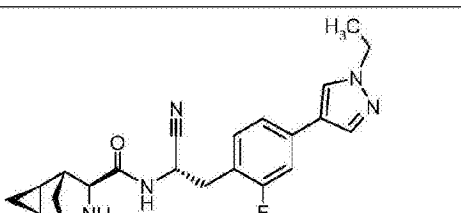
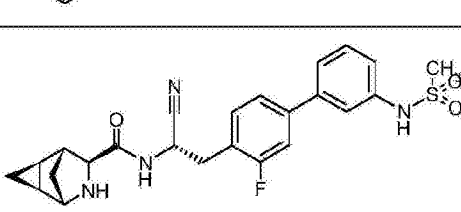
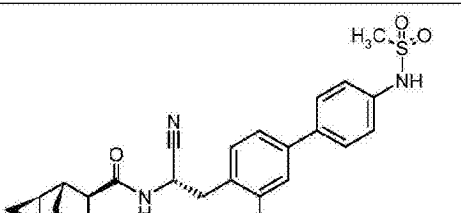
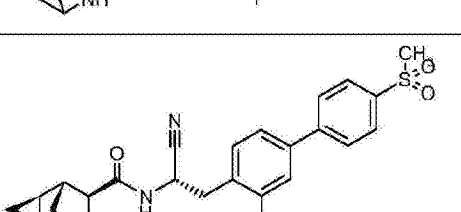
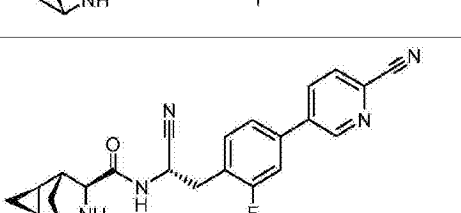
[1404]

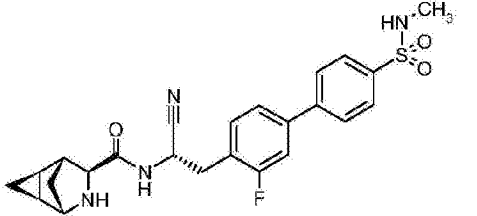
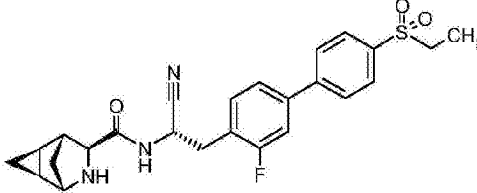
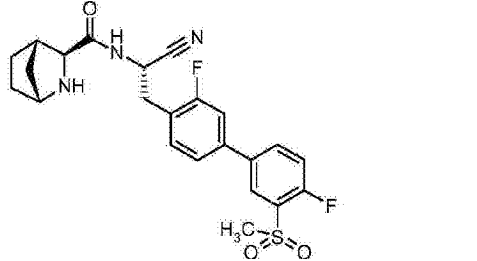
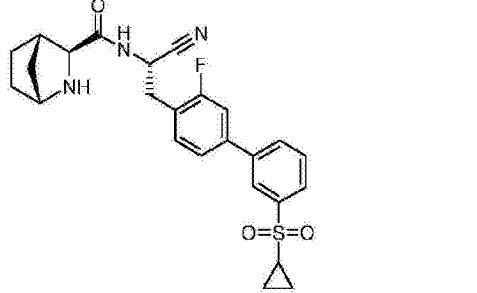
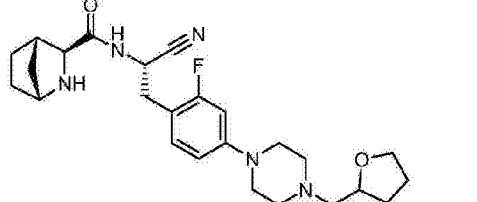
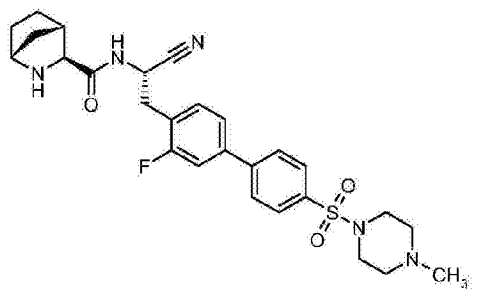
121		I-2.3.45	A1/TSA	41
122		I-4.3.19	A3/SI	27
123		I-10.5	E/FA	10
124		I-5.2	A4/TSA	36
125		I-4.3.28	A3/TSA	79
126		I-2.3.46	A1/TSA	7
127		I-8.2.1	C/SI	36
128		I-10.5	E/FA	5

[1405]

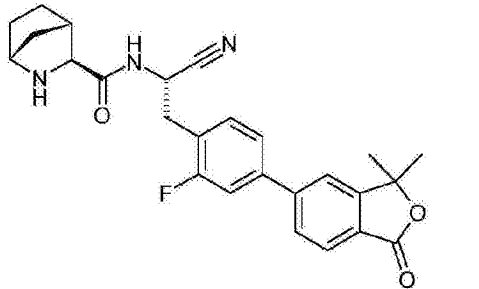
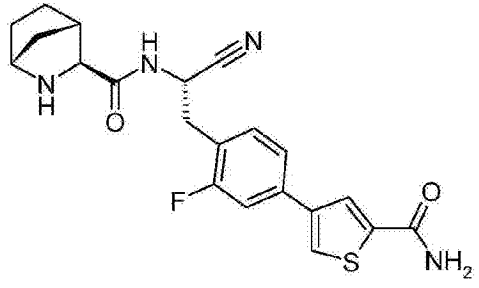
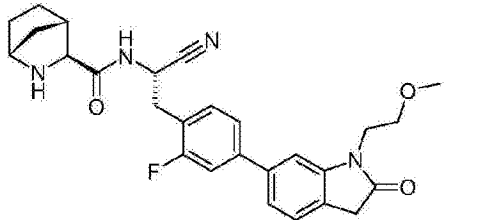
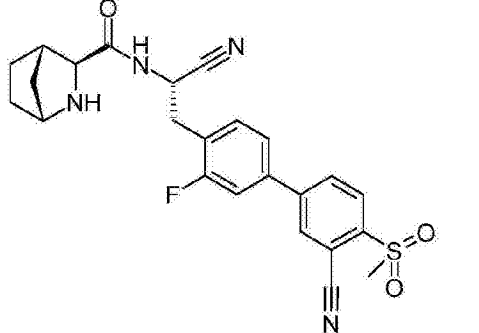
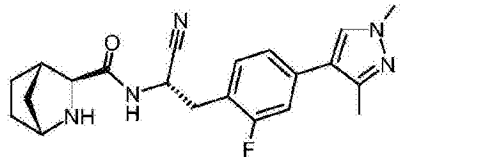
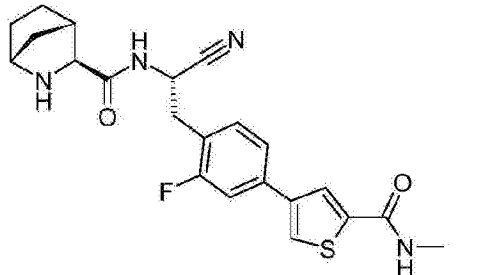
129		I-2.3.47	A1/TSA	21
130		I-2.3.48	A1/TSA	33
131		I-2.3.49	A1/TSA	28
132		I-2.3.50	A1/TSA	36
133		I-2.3.51	A1/TSA	28
134		I-2.3.52	A1/TSA	8
135		I-2.3.53	A1/TSA	25

[1406]

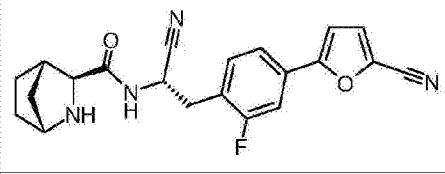
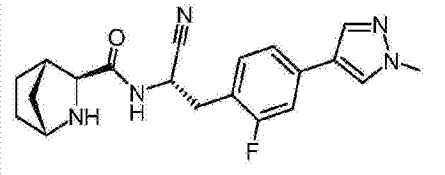
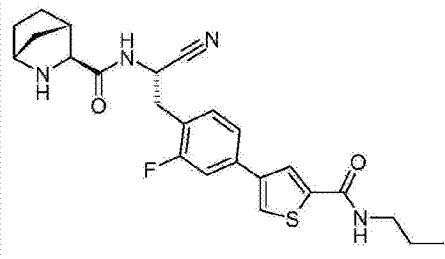
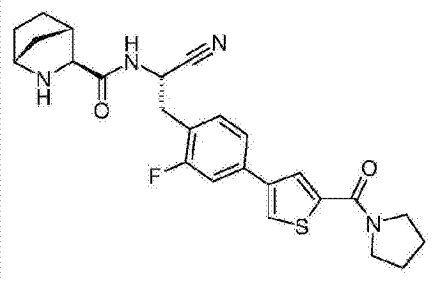
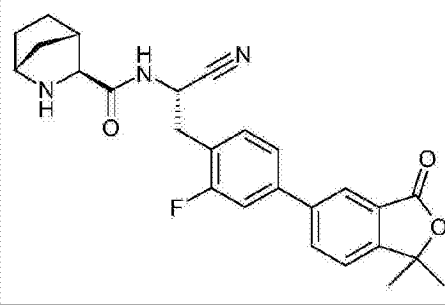
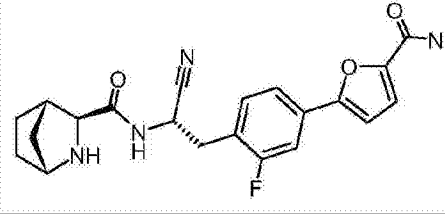
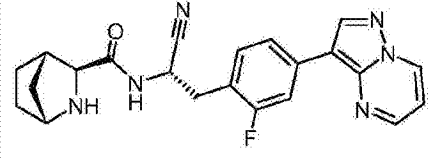
136		I-2.3.54	A1/TSA	33
137		I-2.3.55	A1/TSA	25
138		I-2.3.56	A1/TSA	41
139		I-2.3.57	A1/TSA	26
140		I-2.3.58	A1/TSA	16
141		I-2.3.59	A1/TSA	28
142		I-2.3.60	A1/TSA	24

150		I-2.3.68	A1/TSA	33
151		I-2.3.69	A1/TSA	25
152		I-2.3.70	A1/FA	68
[1408] 153		I-2.3.71	A1/FA	73
154		I-3.2.14	A2.2/TSA	59
155		I-3.3.5	A2.1/SI	62

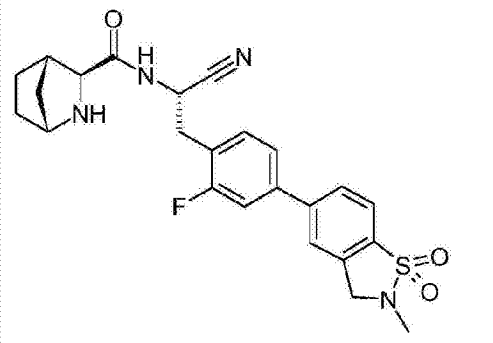
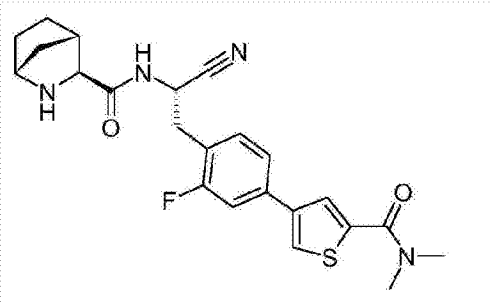
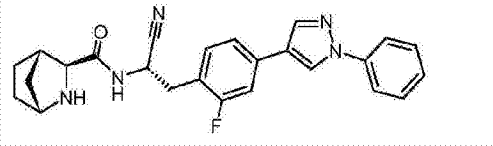
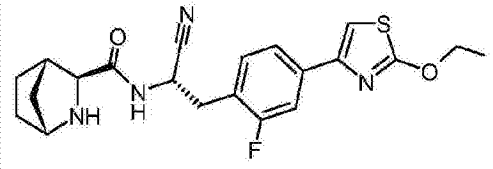
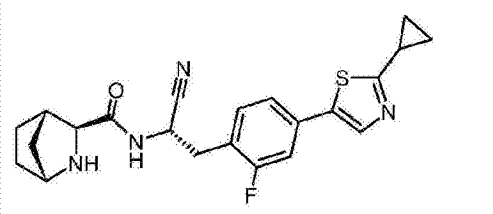
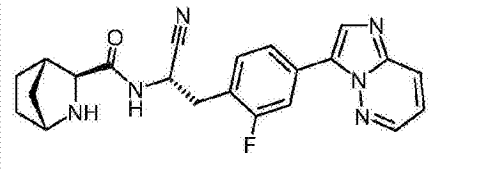
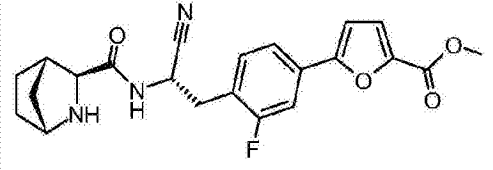
[1409]

156		I-3.3.6	A2.1/SI	25
157		I-4.3.32	A3/FA	36
158		I-2.3.72	A1/SI	57
159		I-1.5.1	A/TSA	65
160		I-3.2.37	A2.1/TSA	34
161		I-4.3.33	A3/FA	75

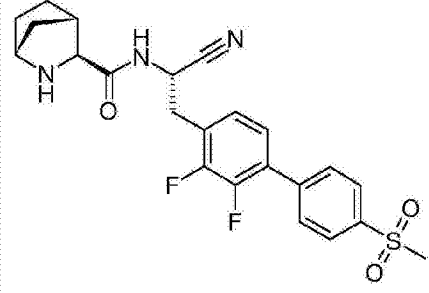
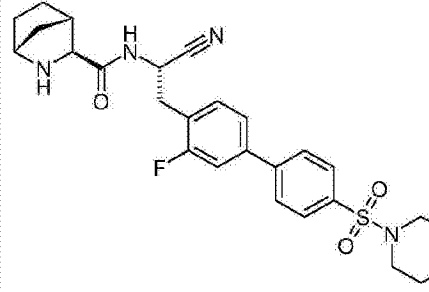
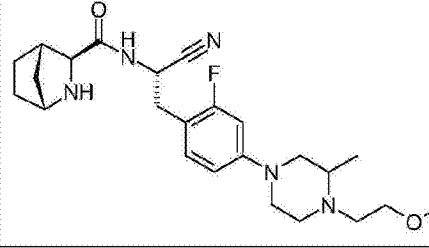
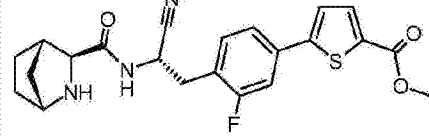
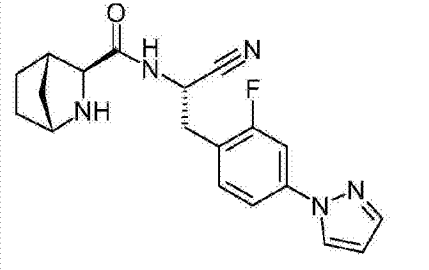
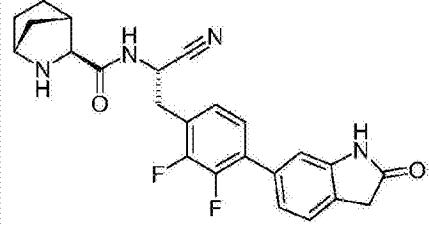
[1410]

162		I-3.2.47	A2.1/TSA	52
163		I-3.2.36	A2.1/TSA	40
164		I-4.3.34	A3/FA	78
165		I-4.3.35	A3/FA	90
166		I-3.3.7	A2.1/SI	33
167		I-3.2.46	A2.1/TSA	49
168		I-3.2.42	A2.1/TSA	37

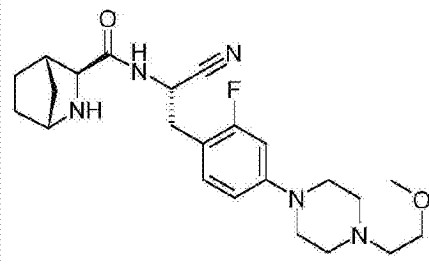
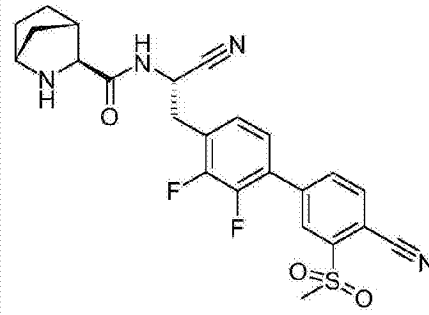
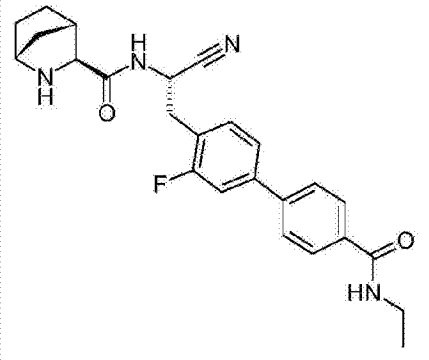
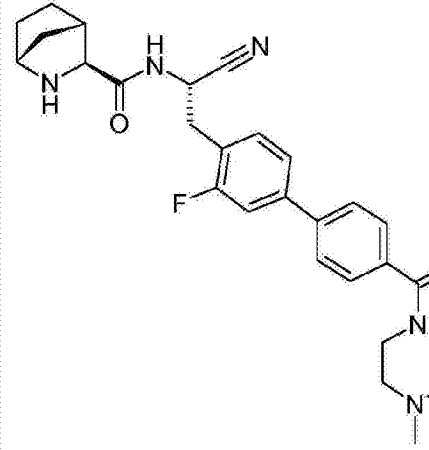
[1411]

169		I-1.5.2	A/TSA	79
170		I-4.3.36	A3/FA	77
171		I-3.2.39	A2.1/TSA	37
172		I-3.2.38	A2.1/TSA	36
173		I-3.2.45	A2.1/TSA	34
174		I-3.2.40	A2.1/TSA	33
175		I-3.2.50	A2.1/TSA	44

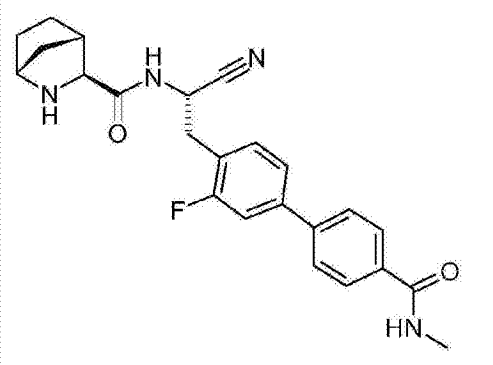
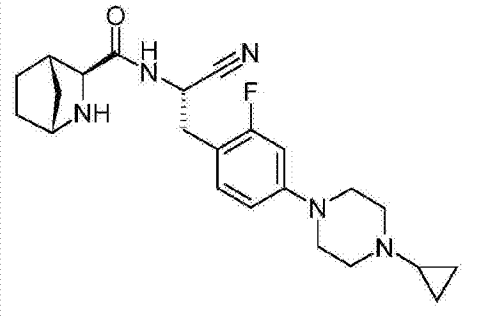
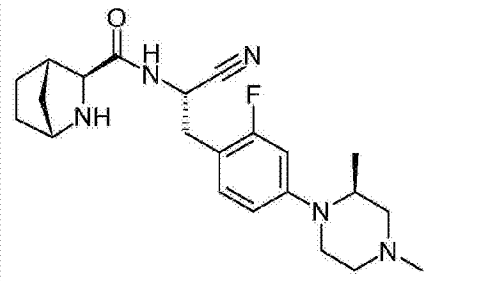
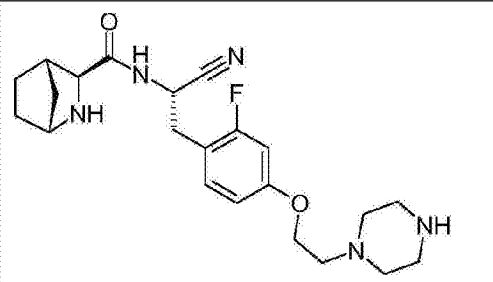
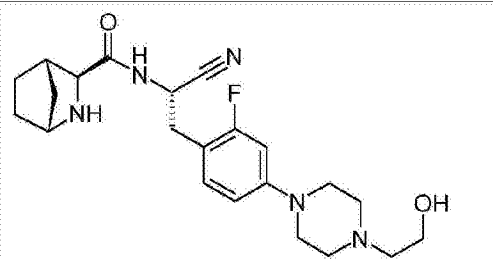
[1412]

176		I-2.3.75.1	A1/FA	53
177		I-3.2.51	A2.1/SI	59
178		I-3.2.19	A2.2/TSA	81
179		I-3.2.49	A2.1/TSA	35
180		I-3.2.20	A2.2/TSA	56
181		I-2.3.76.1	A1/FA	31

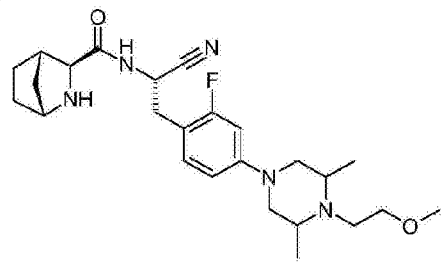
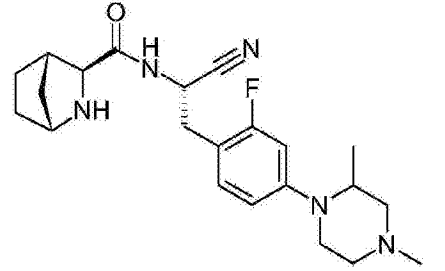
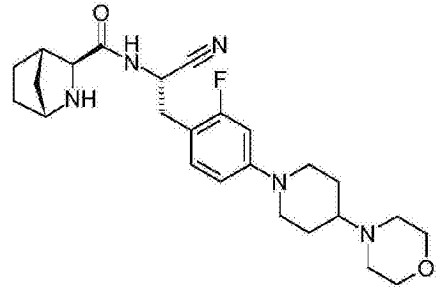
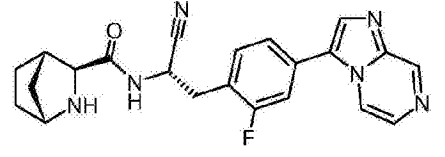
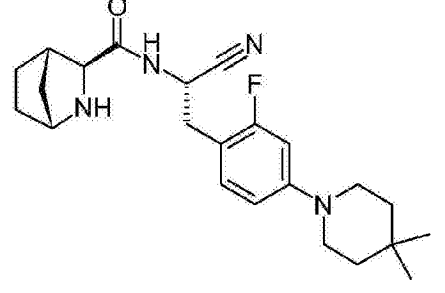
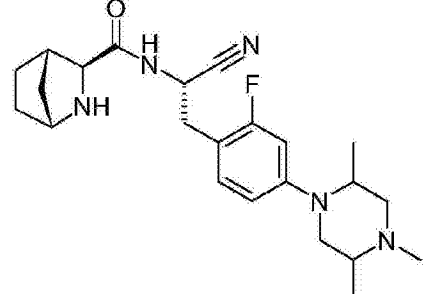
[1413]

182		I-3.2.22	A2.2/TSA	31
183		I-2.3.78.1	A1/FA	36
184		I-4.3.37	A3/TFA	51
185		I-4.3.38	A3/TFA	28

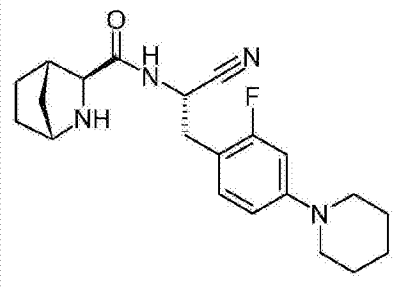
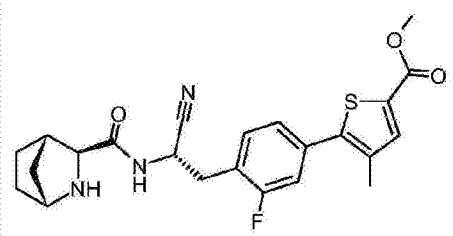
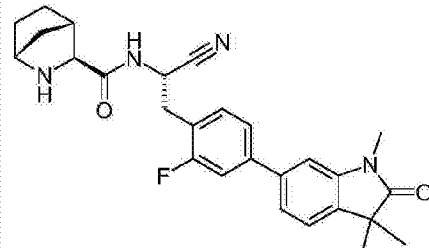
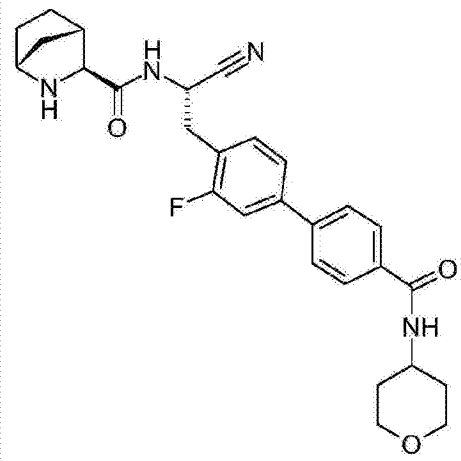
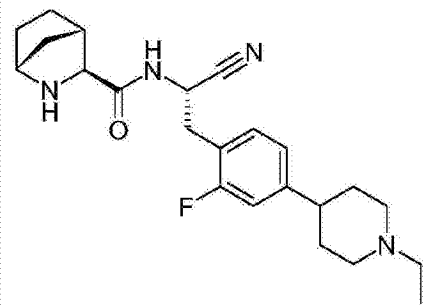
[1414]

186		I-4.3.39	A3/TFA	40
187		I-3.2.24	A2.2/SI	17
188		I-3.2.25	A2.2/TSA	85
189		I-3.2.26	A2.2/TSA	13
190		I-3.2.27	A2.2/TSA	19

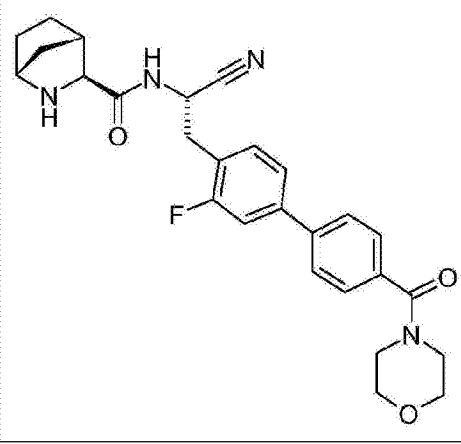
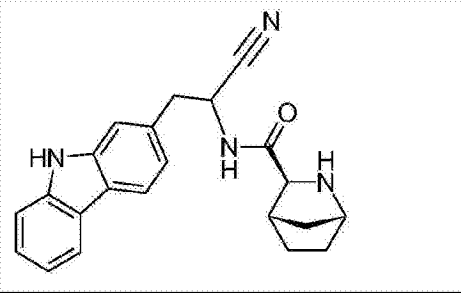
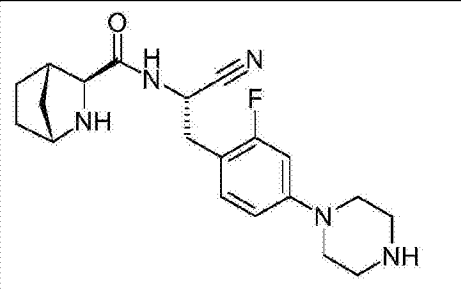
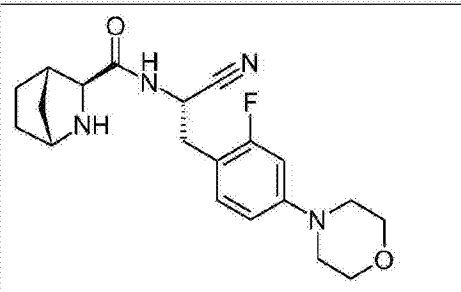
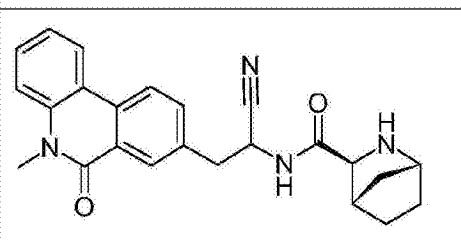
[1415]

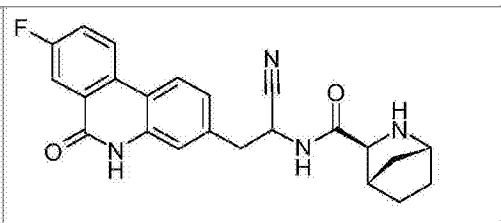
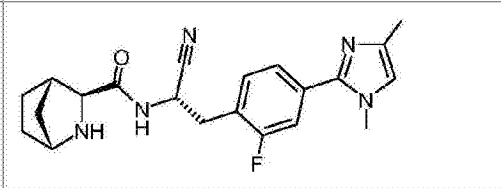
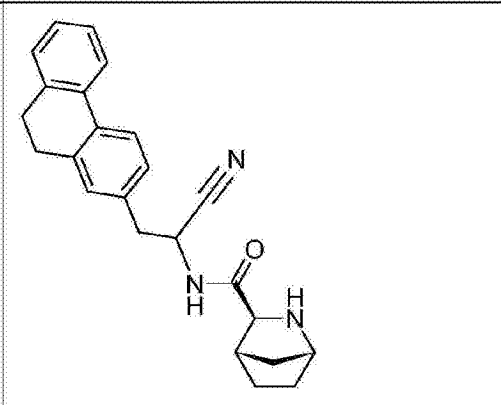
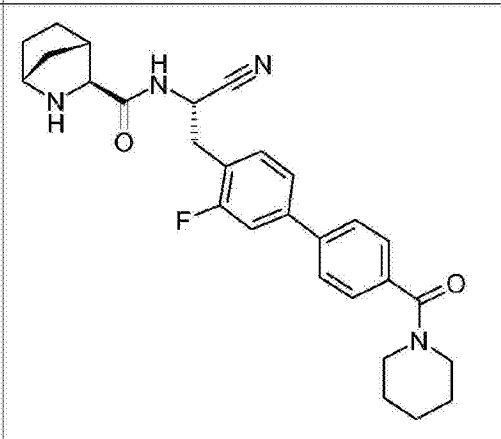
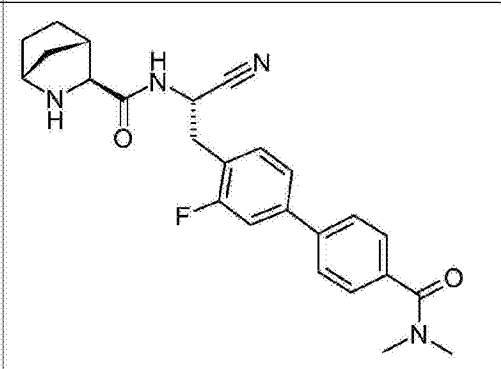
191		I-3.2.28	A2.2/TSA	84
192		I-3.2.29	A2.2/TSA	75
193		I-3.2.30	A2.2/TSA	42
194		I-3.2.41	A2.1/TSA	33
195		I-3.2.31	A2.2/TSA	86
196		I-3.2.32	A2.2/TSA	18

[1416]

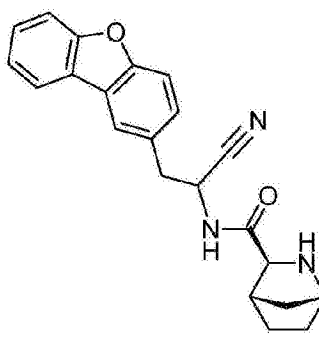
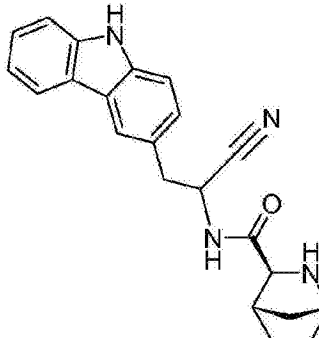
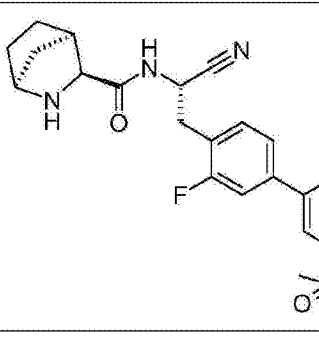
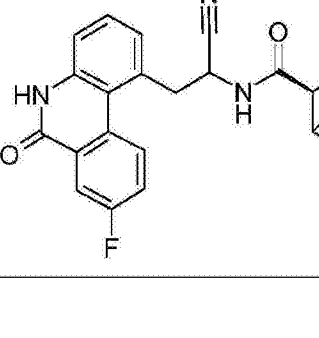
197		I-3.2.33	A2.2/TSA	68
198		I-3.2.48	A2.1/TSA	32
199		I-2.3.73	A1/SI	56
200		I-4.3.40	A3/TFA	51
201		I-2.3.43.2. 1	A2/SI	65

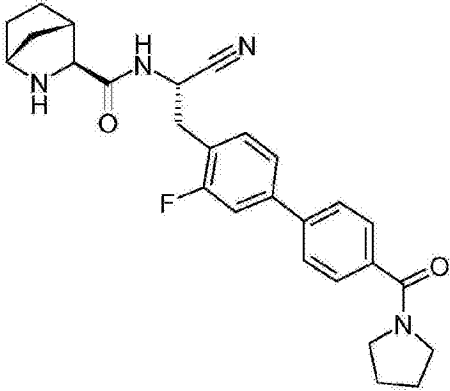
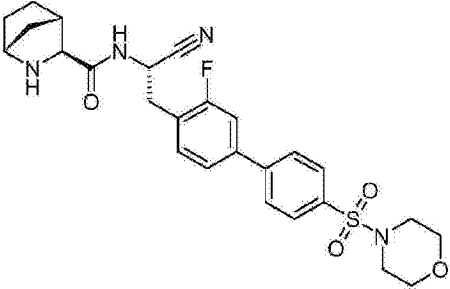
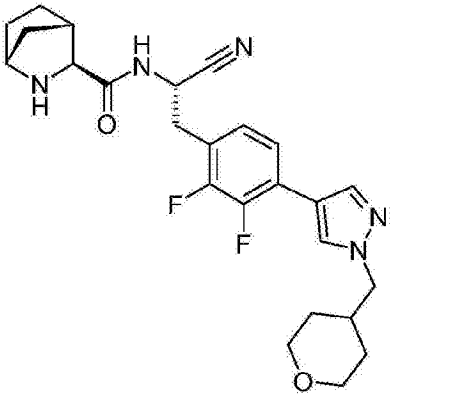
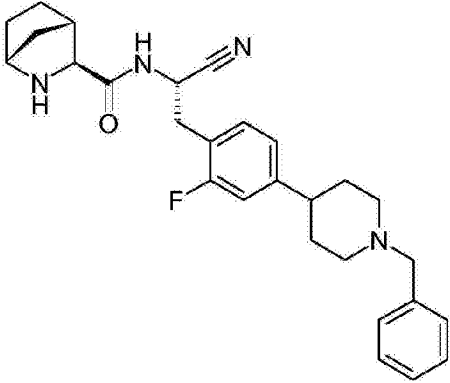
[1417]

202		I-4.3.41	A3/TFA	52
203		I-7.3.3	B/SI	56
204		I-3.2.34	A2.2/TSA	90
205		I-3.2.35	A2.2/TSA	76
206		I-9.1.1	D/SI	39

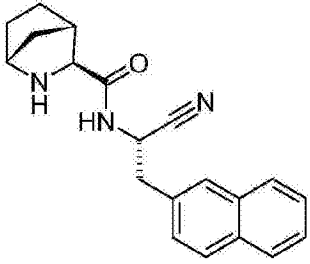
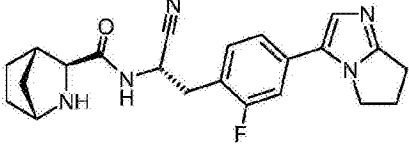
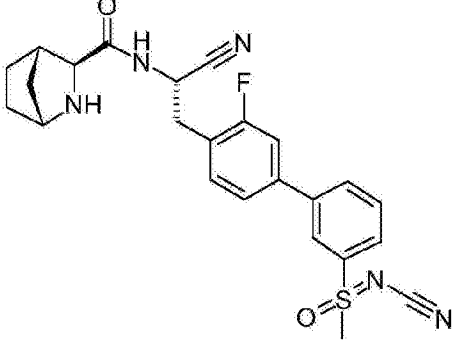
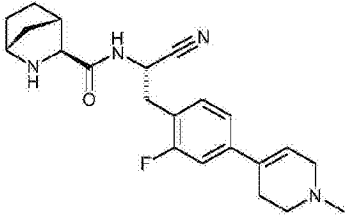
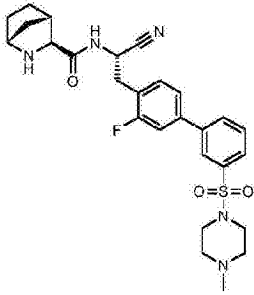
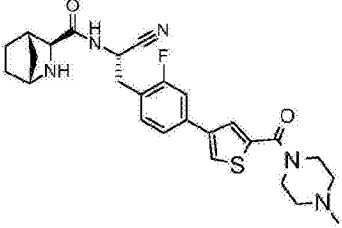
207		I-10.4.1	E/TFA	28	
208		I-3.2.43	A2.1/TSA	22	
209		I-7.3.4	B/SI	55	
[1418]	210		I-4.3.42	A3/TFA	46
211		I-4.3.43	A3/TFA	48	

[1419]

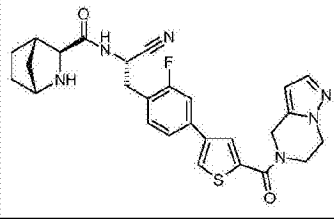
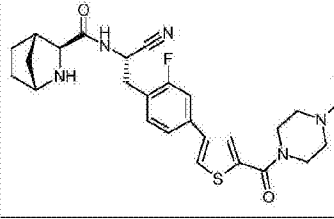
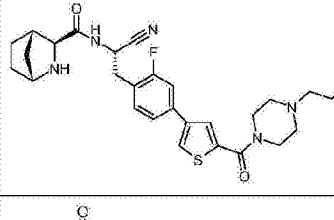
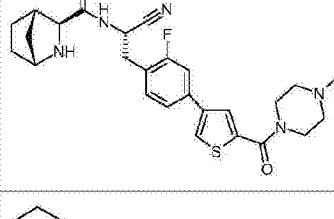
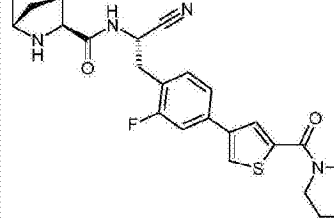
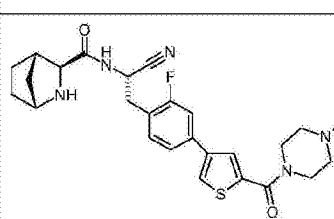
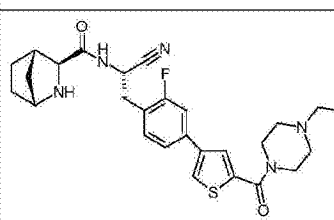
212		I-7.3.5	B/SI	54
213		I-7.3.6	B/SI	65
214		I-1.5.3	A/TSA	72
215		I-10.4.1	E/TFA	23

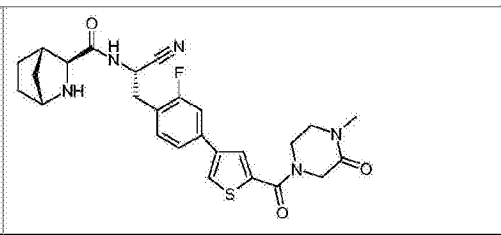
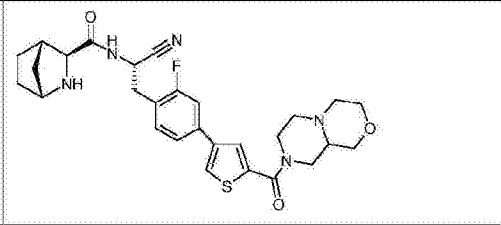
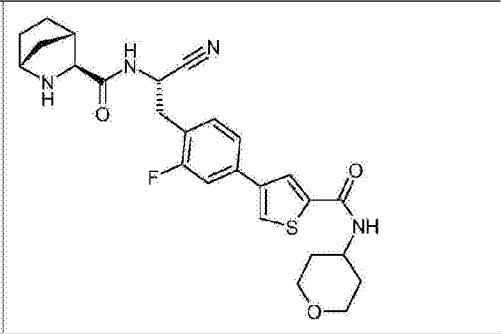
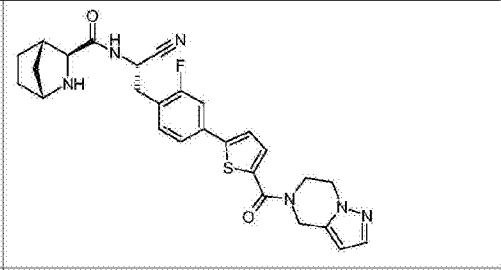
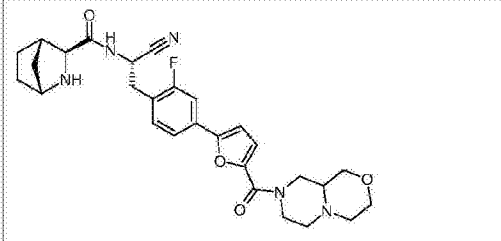
216		I-4.3.44	A3/TFA	38
217		I-3.2.52	A2.1/SI	64
[1420] 218		I-2.3.77.1	A1/FA	24
219		I-2.3.43.3	A1/SI	41

[1421]

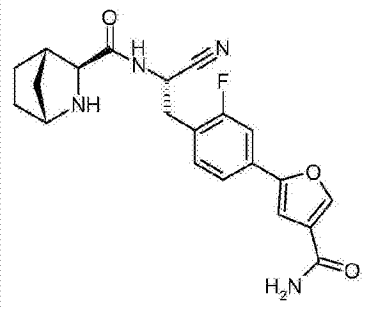
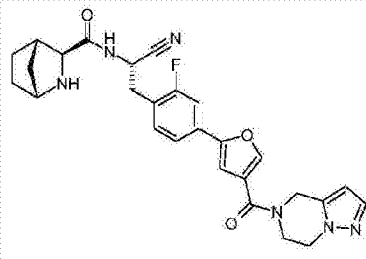
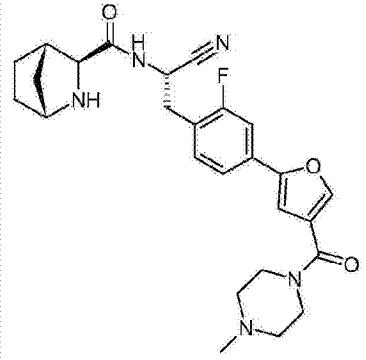
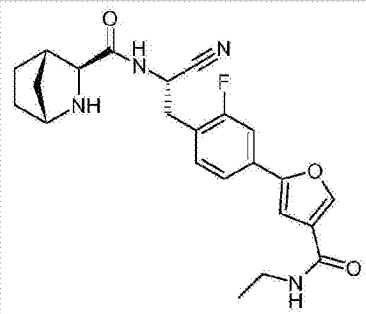
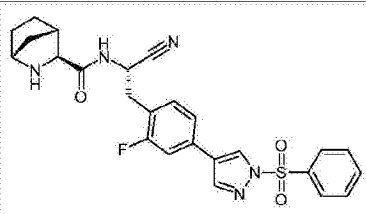
220		I-8.2.2	C/SI	69
221		I-3.2.44	A2.1/TSA	17
222		I-3.2.53	A2.1/FA	59
223		I-2.3.43	A1/SI	60
224		I-2.3.79	A1/SI	47
225		I-4.3.45	A3/FA	15

[1422]

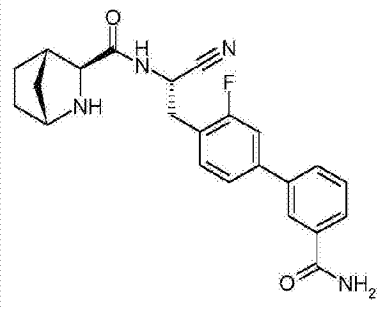
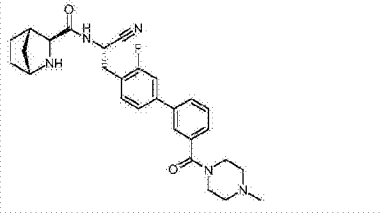
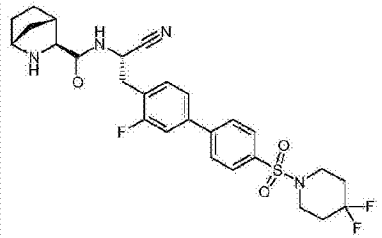
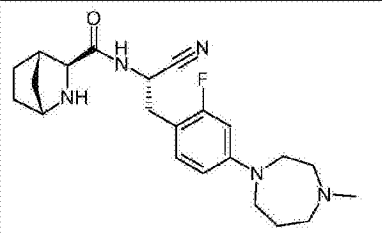
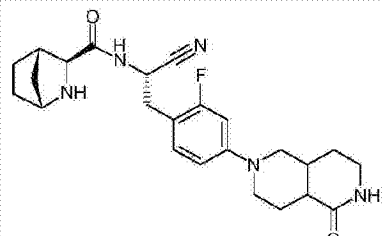
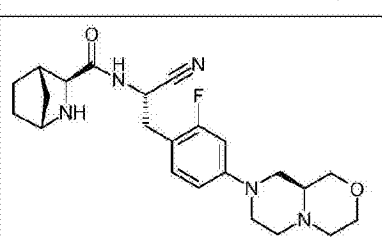
226		I-4.3.46	A3/FA	53
227		I-4.3.47	A3/FA	28
228		I-4.3.48	A3/FA	37
229		I-4.3.49	A3/FA	14
230		I-4.3.50	A3/FA	47
231		I-4.3.51	A3/FA	30
232		I-4.3.52	A3/FA	60

233		I-4.3.53	A3/FA	37
234		I-4.3.54	A3/FA	71
235		I-4.3.55	A3/FA	38
[1423]	236	I-4.3.56	A1/FA	41
237		I-4.3.57	A1/TSA	67
238		I-4.3.58	A1/FA	42

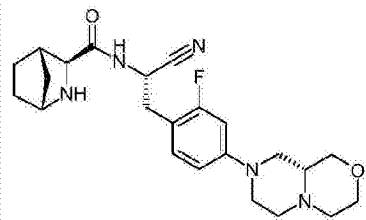
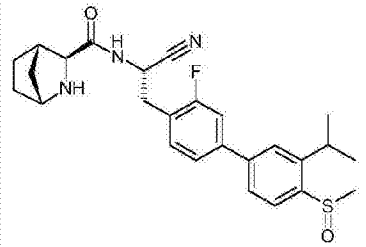
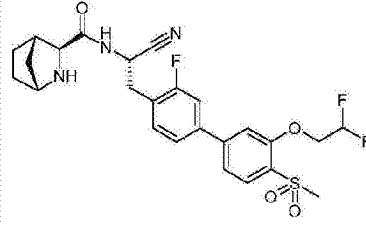
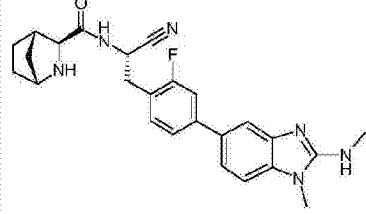
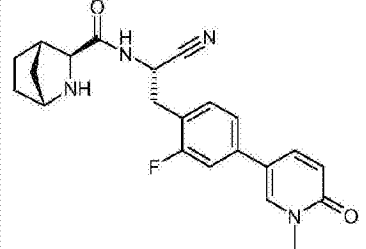
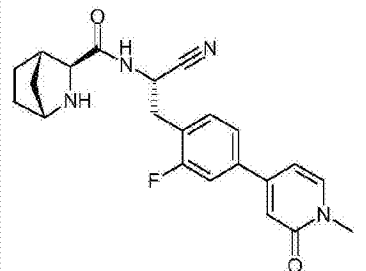
[1424]

239		I-4.3.59	A1/FA	53
240		I-4.3.60	A1/FA	33
241		I-4.3.61	A1/FA	41
242		I-4.3.62	A1/FA	52
243		I-2.3.7.11	A1/FA	62

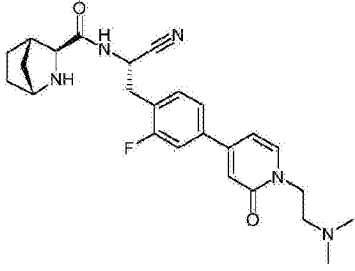
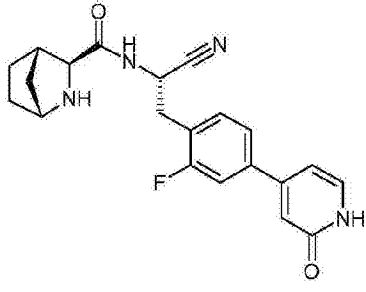
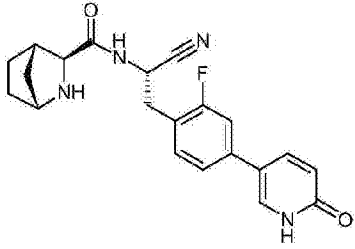
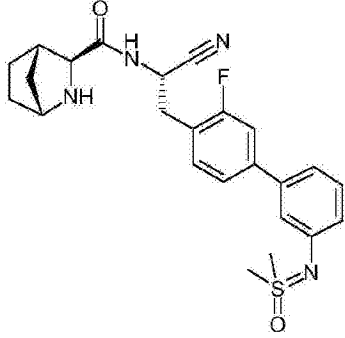
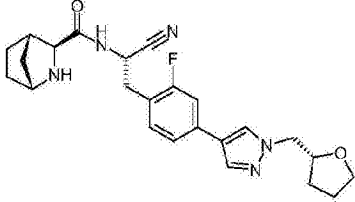
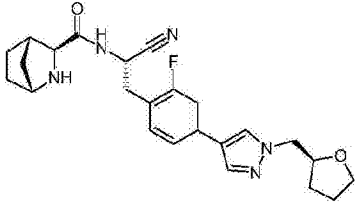
[1425]

244		I-4.3.63	A1/FA	43
245		I-4.3.64	A1/FA	42
246		I-3.2.54	A2.1/SI	63
247		I-3.2.92	A2.2/TSA	20
248		I-3.2.93	A2.2/TSA	78
249		I-3.2.7	A2.2/TSA	6

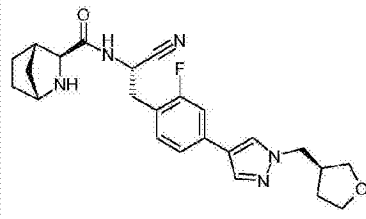
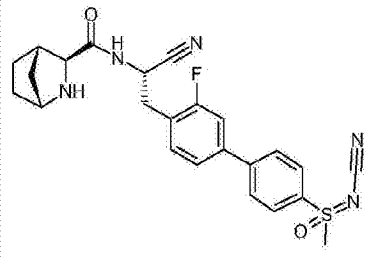
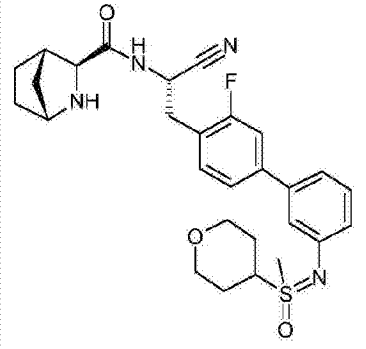
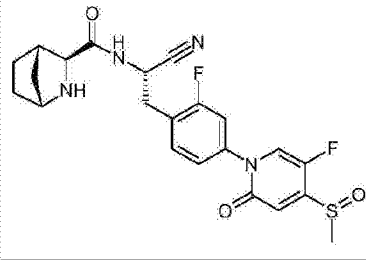
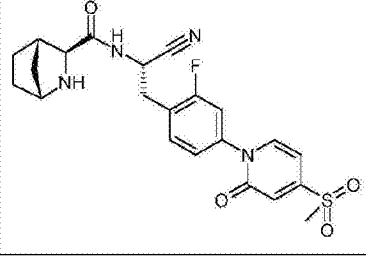
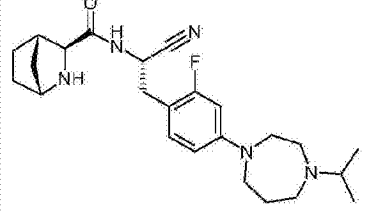
[1426]

250		I-3.2.7	A2.2/TSA	7
251		I-3.2.55	A2.1/TSA	65
252		I-3.2.56	A2.1/TSA	82
253		I-3.2.57	A2.1/TSA	73
254		I-3.2.58	A2.1/TSA	53
255		I-3.2.59	A2.1/TSA	58

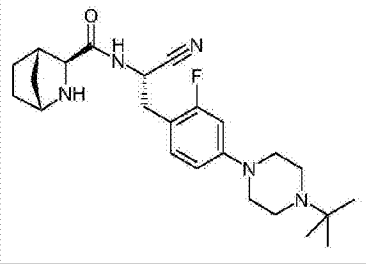
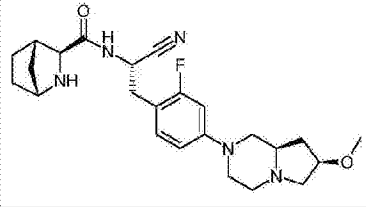
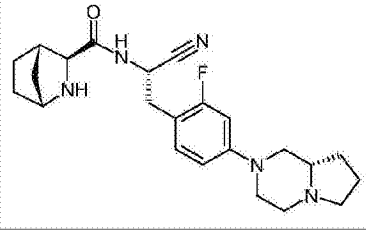
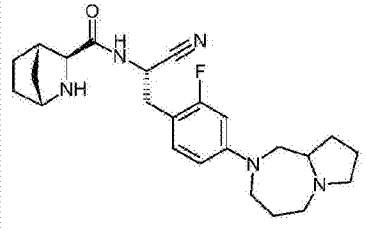
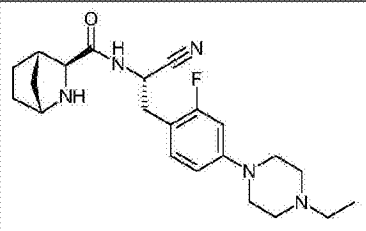
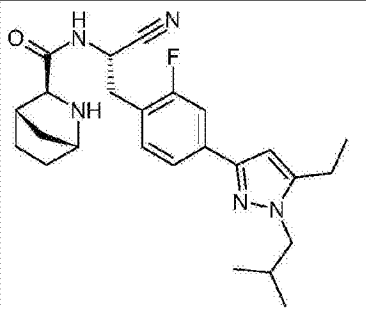
[1427]

256		I-3.2.60	A2.1/TSA	52
257		I-3.2.61	A2.1/TSA	41
258		I-3.2.62	A2.1/TSA	19
259		I-3.2.63	A2.1/FA	19
260		I-3.2.64.1	A2.1/FA	91
261		I-3.2.64.2	A2.1/FA	79

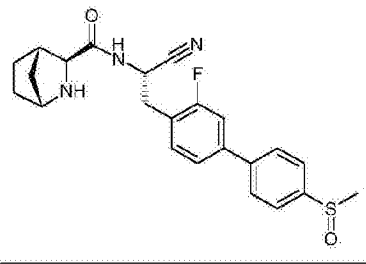
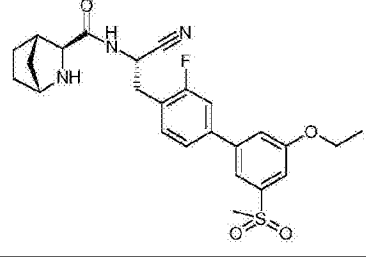
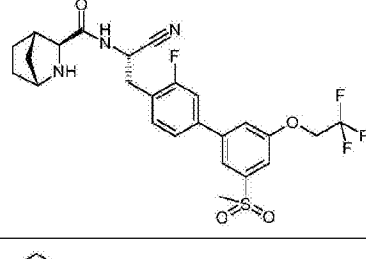
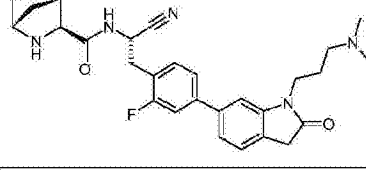
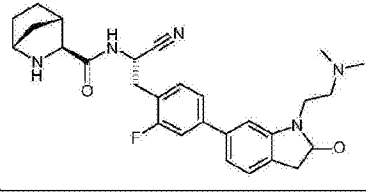
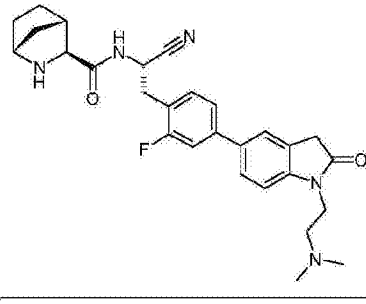
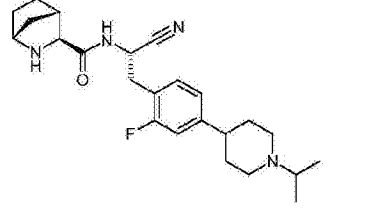
[1428]

262		I-2.3.7.4.1	A1/FA	53
263		I-3.2.65	A2.1/FA	52
264		I-3.2.66	A2.1/FA	23
265		I-3.2.94	A2.2/TSA	14
266		I-3.2.95	A2.2/TSA	8
267		I-3.2.96	A2.2/TSA	41

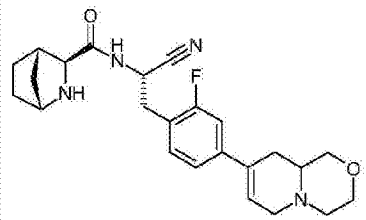
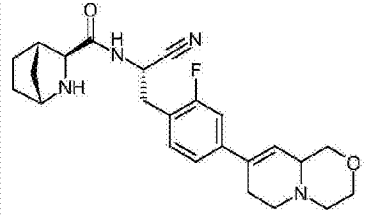
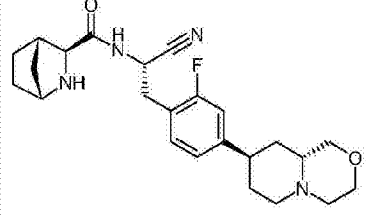
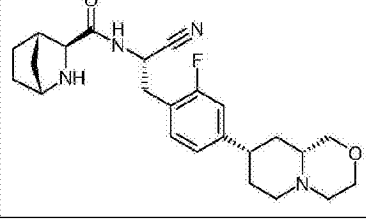
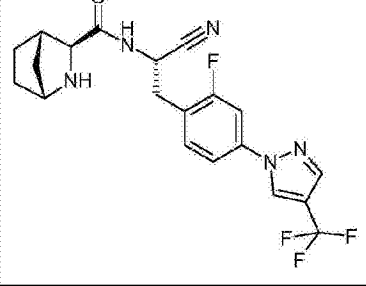
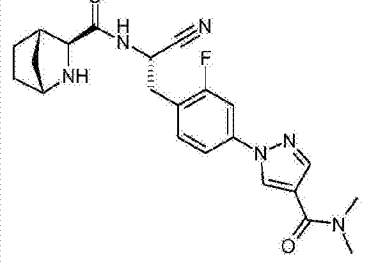
[1429]

268		I-3.2.97	A2.2/TSA	80
269		I-3.2.98	A2.2/TSA	27
270		I-3.2.99	A2.2/TSA	81
271		I-3.2.100	A2.2/TSA	17
272		I-3.2.101	A2.2/TSA	27
273		I-3.2.67	A2.1/TSA	7

[1430]

274		I-3.2.68	A2.1/TSA	73
275		I-3.2.69	A2.1/TSA	71
276		I-3.2.70	A2.1/TSA	72
277		I-3.2.71	A2.1/TSA	2
278		I-3.2.72	A2.1/TSA	13
279		I-3.2.73	A2.1/TSA	28
280		I-3.3.8	A2.1/SI	90

[1431]

281		I-3.3.9	A2.1/TSA	83
282		I-3.3.10	A2.1/TSA	42
283		I-3.3.11	A2.1/TSA	91
284		I-3.3.12	A2.1/TSA	80
285		I-3.2.117	A2.2/TSA	81
286		I-3.2.120	A2.2/TSA	80

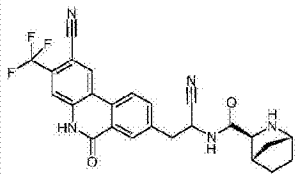
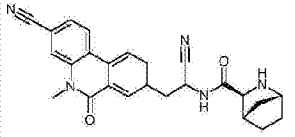
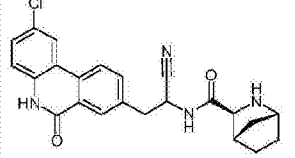
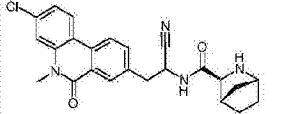
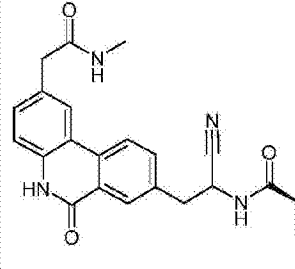
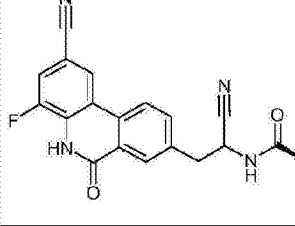
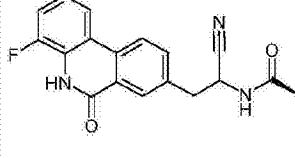
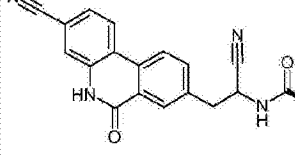
[1432]

287		I-3.2.121	A2.2/TSA	77
288		I-4.3.65	A3/FA	68
289		I-4.3.66	A3/FA	66
290		I-8.2.3	C/TSA	93
291		I-18.2.3	D1/MSA	18
292		I-18.2.1	D1/SI	11
293		I-18.2.2	D1/SI	24

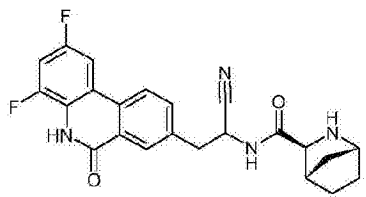
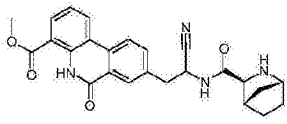
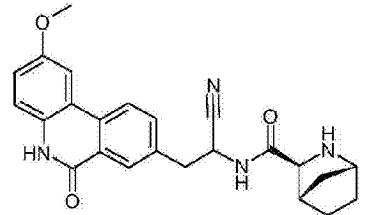
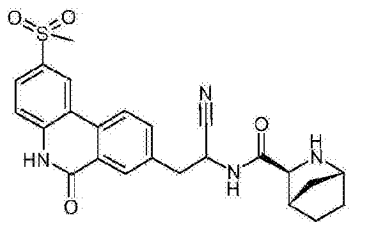
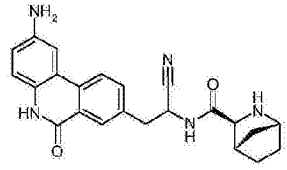
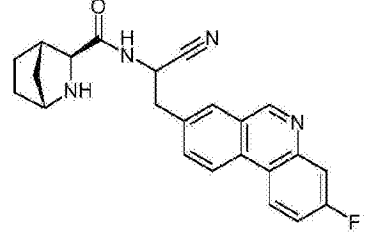
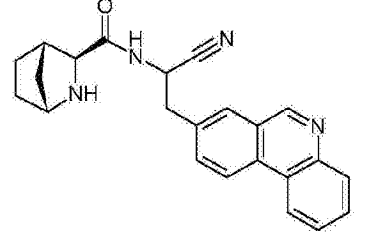
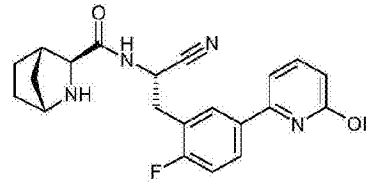
[1433]

294		I-18.2.4	D1/SI	20
295		I-18.2.5	D1/SI	13
296		I-18.2.6	D1/TSA	7
297		I-18.2.7	D1/SI	43
298		I-18.2.8	D1/SI	71
299		I-18.2.9	D1/SI	55
300		I-18.2.10	D1/TSA	24
301		I-18.2.11	D1/SI	27

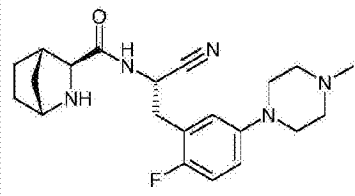
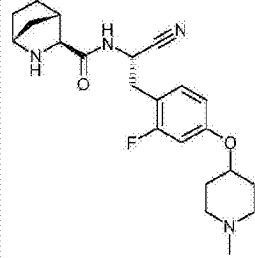
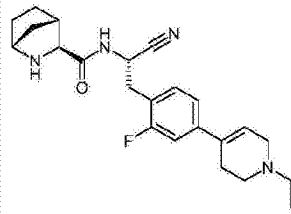
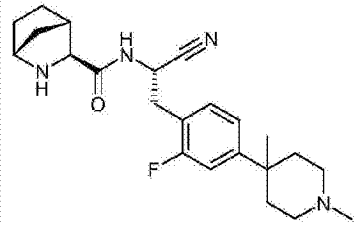
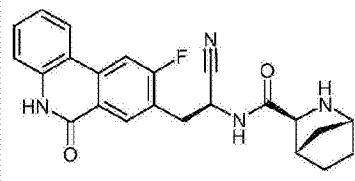
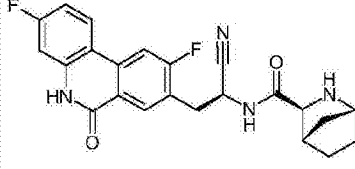
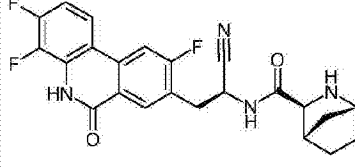
[1434]

302		I-18.2.12	D1/SI	58
303		I-18.2.13	D1/TSA	29
304		I-18.2.14	D1/SI	32
305		I-18.2	D1/MSA	14
306		I-18.2.15	D1/MSA	29
307		I-18.2.16	D1/SI	36
308		I-18.2.17	D1/SI	37
309		I-18.2.18	D1/MSA	11

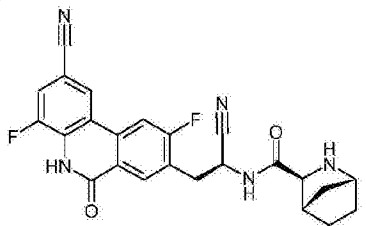
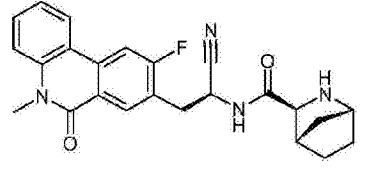
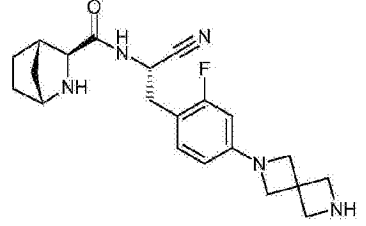
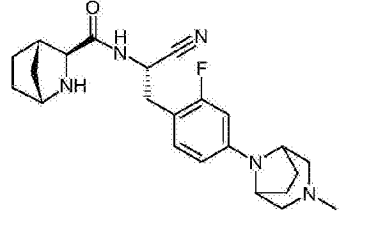
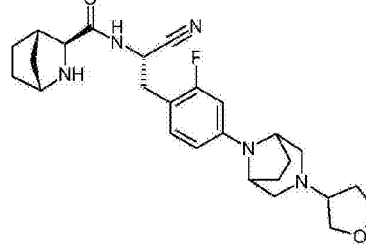
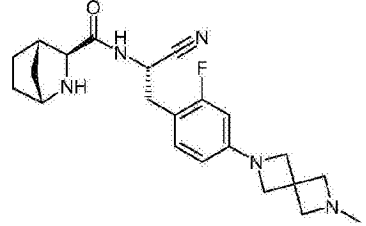
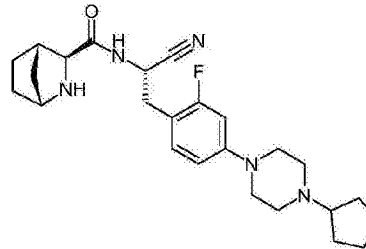
[1435]

310		I-18.2.19	D1/SI	63
311		I-18.2.20	D1/SI	13
312		I-18.2.21	D1/SI	28
313		I-18.2.22	D1/SI	7
314		I-18.2.23	D1/MSA	25
315		I-21.3	Z/TSA	60
316		I-21.3.1	Z/TSA	51
317		I-3.2.77	A2.1/TSA	47

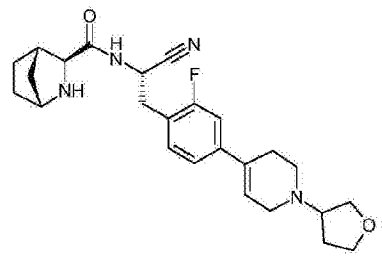
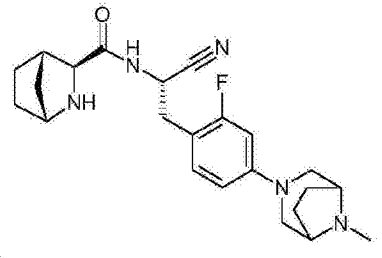
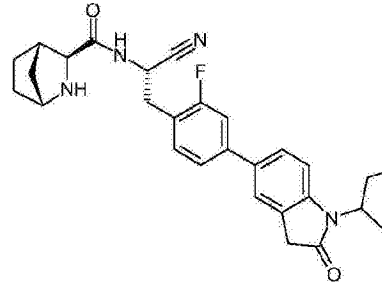
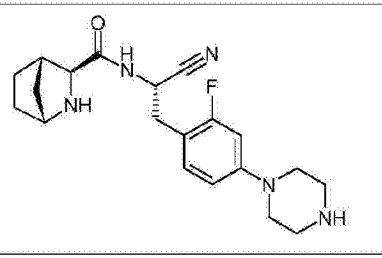
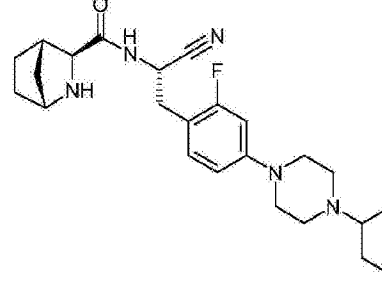
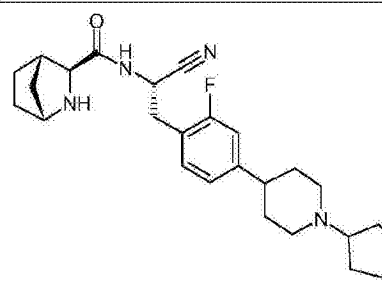
[1436]

318		I-3.2.102	A2.2/TSA	83
319		I-19.1	W/SI	34
320		I-3.3.13	A2.1/SI	74
321		I-8.2.4	C/TSA	91
322		I-18.2.24	D1/TSA	30
323		I-18.2.25	D1/TSA	32
324		I-18.2.26	D1/TSA	36

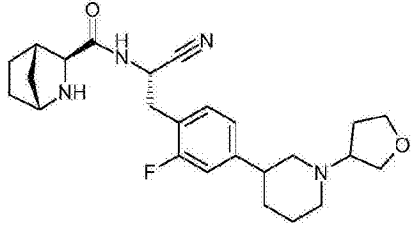
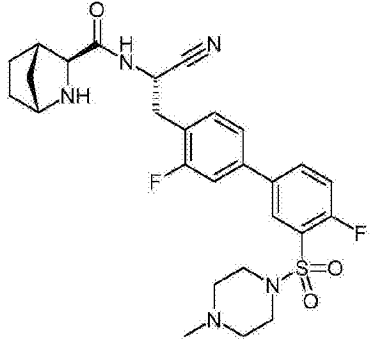
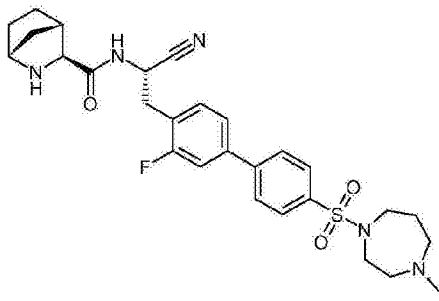
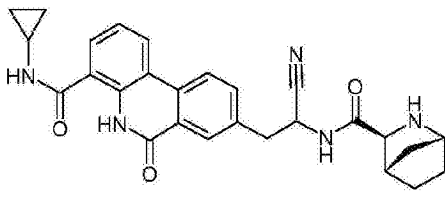
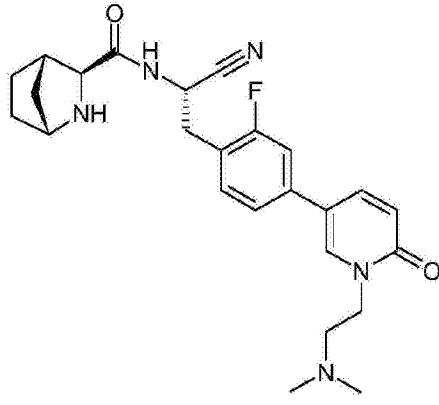
[1437]

325		I-18.2.27	D1/TSA	9
326		I-18.2.28	D1/TSA	30
327		I-3.2.103	A2.2/TSA	62
328		I-3.2.104	A2.2/TSA	86
329		I-3.2.105	A2.2/TSA	62
330		I-3.2.106	A2.2/TSA	59
331		I-3.2.107	A2.2/TSA	70

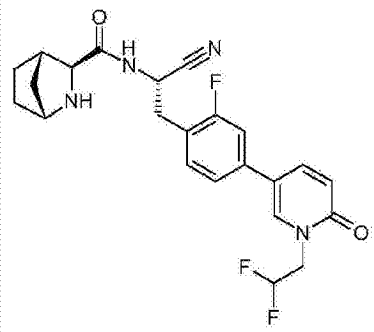
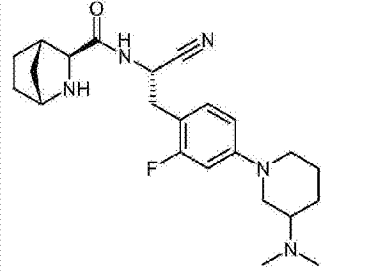
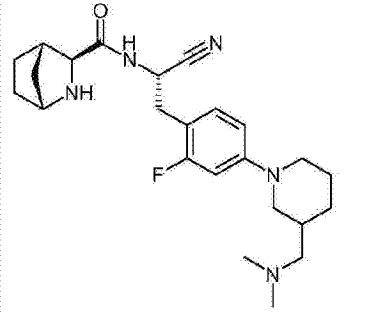
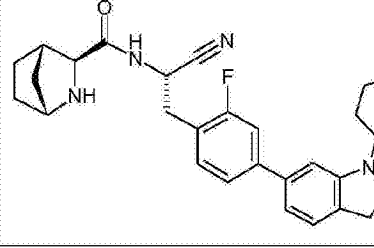
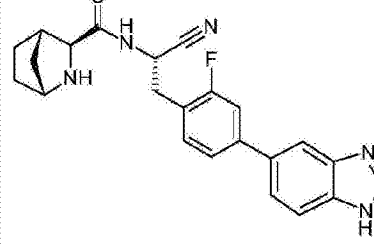
[1438]

332		I-3.2.79	A2.1/TSA	64
333		I-3.2.108	A2.2/TSA	33
334		I-3.2.80	A2.1/TSA	11
335		I-3.2.109	A2.2/TSA	90
336		I-3.2.110	A2.2/TSA	72
337		I-3.3.14	A2.1/TSA	86

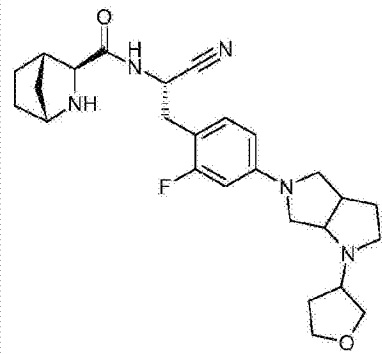
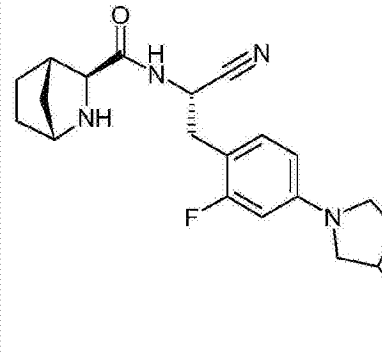
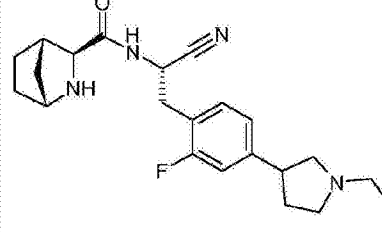
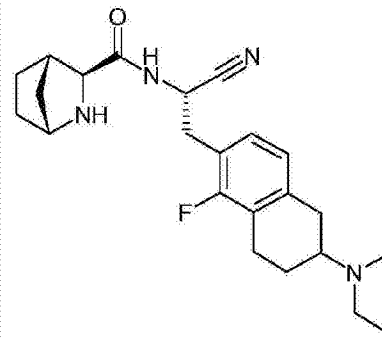
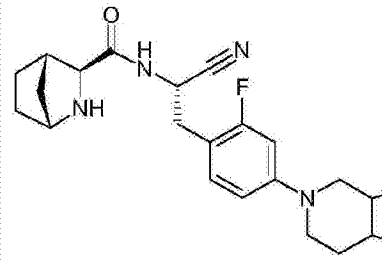
[1439]

338		I-3.3.15	A2.1/TSA	48
339		I-3.2.83	A2.1/TSA	54
340		I-3.2.84	A2.1/TSA	42
341		I-18.2.29	D1/TSA	17
342		I-3.2.85	A2.1/TSA	68

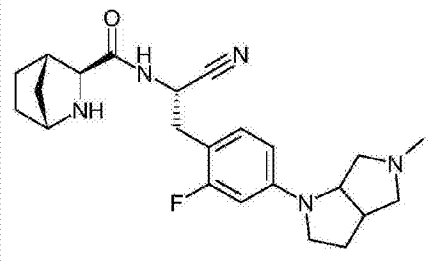
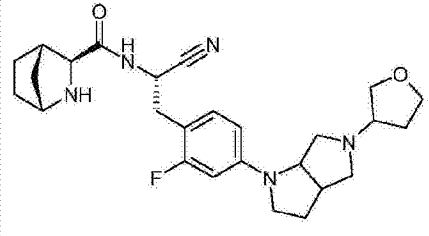
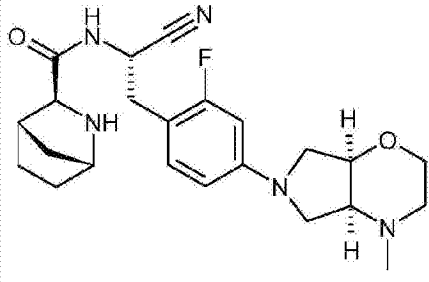
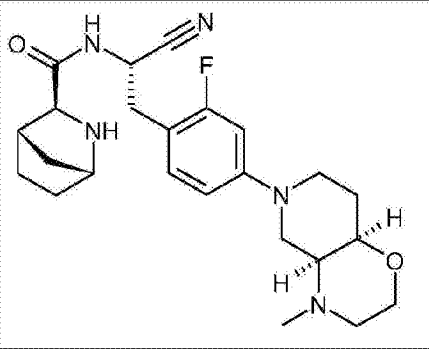
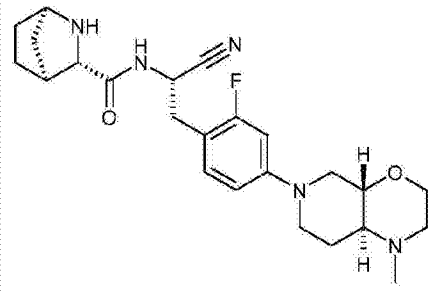
[1440]

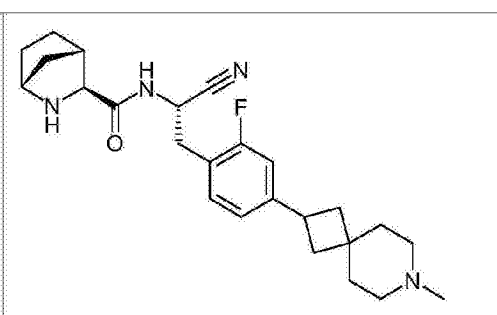
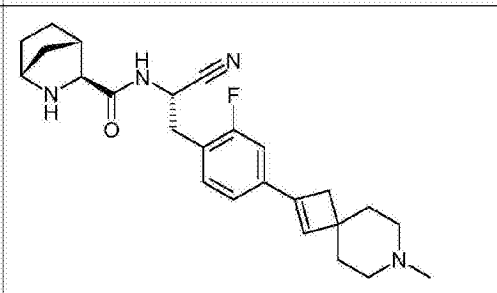
343		I-3.2.86	A2.1/TSA	35
344		I-20.1	W1/TSA	28
345		I-3.2.111	A2.2/TSA	2
346		I-3.2.87	A2.1/TSA	14
347		I-3.2.88	A2.1/TSA	18

[1441]

348		I-3.3.16	A2.1/TSA	76
349		I-3.3.17	A2.1/TSA	73
350		I-3.3.18	A2.1/TSA	65
351		I-8.2.5	C/TSA	44
352		I-3.2.112	A2.2/TSA	78

[1442]

353		I-3.3.19	A2.1/TSA	78
354		I-3.3.20	A2.1/TSA	62
355		I-3.2.114	A2.2/TSA	88
356		I-3.2.115	A2.2/TSA	>95
357		I-3.2.116	A2.2/TSA	80

358		实施例 359	A2.1	35
359		I-3.2.136	A2.1/TSA	61

[1444] 实施例的分析数据

[1445] 表63

[1446]

实施例	m/z [M+ H] ⁺	保留时间 [分钟]	LC-MS-方法
1	419	1.16	V011_S01
2	433	0.59	X011_S01
3	420	0.41	X016_S01
4	442	0.65	Z018_S04
5	470	0.70	Z018_S04
6	386	0.98	V011_S01
7	410	0.96	V018_S01
8	310	0.86	V011_S01
9	387	0.39	X012_S01
10	447	0.42	X012_S01
11	420	0.41	X012_S01
12	460	0.67	Z018_S04
13	426	0.63	Z018_S04
14	467	0.86	V018_S01
15	433	1.04	V001_007
16	442	0.65	Z018_S04
17	428	0.81	004_CA01
18	370	0.80	004_CA01
19	467	0.86	V018_S01
20	396	0.66	Z018_S04
21	438	0.64	Z018_S04
22	419	0.41	Z001_002

实施例	m/z [M+ H] ⁺	保留时间 [分钟]	LC-MS-方法
23	410	0.78	004_CA01
24	451	0.69	Z018_S04
25	385	0.64	Z018_S04
26	382	0.68	004_CA01
27	368	0.82	004_CA01
28	452	0.70	Z018_S04
29	419	0.41	Z001_002
30	396	0.73	004_CA01
31	451	1.12	V011_S01
32	448	1.28	V011_S01
33	438	0.93	004_CA01
34	420	1.06	V011_S01
35	407	1.10	V001_007
36	370	0.80	004_CA01
37	443	0.62	Z018_S04
38	439	0.60	004_CA01
39	382	0.64	004_CA01
40	407	0.72	Z018_S04
41	419	0.61	Z018_S04
42	447	1.09	V011_S01
43	428	0.95	V011_S01
44	412	0.63	Z018_S04

[1447]

实施例	m/z [M+ H] ⁺	rt [min]	LC-MS-方法
45	421	0.90	V012_S01
46	399	0.73	004_CA01
47	461	0.72	Z018_S04
48	438	0.60	X018_S01
49	433	1.13	W018_S01
50	438	0.66	Z018_S04
51	457	0.64	Z018_S04
52	n.d.	n.d.	n.d.
53	407	0.61	Z018_S04
54	442	0.63	Z018_S04
55	493	0.64	Z018_S04
56	443	0.60	Z018_S04
57	452	0.69	004_CA01
58	368	0.79	V018_S01
59	456	0.43	X018_S01
60	418	0.80	004_CA01
61	451	0.88	V018_S01
62	457	0.64	Z018_S04
63	382	0.64	004_CA01
64	410	0.78	004_CA01
65	382	0.64	004_CA05
66	463	0.79	Z011_S03
67	395	0.82	Z011_S03
68	396	0.73	004_CA01
69	354	0.54	004_CA01
70	430	0.72	Z018_S04
71	456	0.67	Z018_S04
72	412	0.76	004_CA01
73	354	0.70	Z018_S04
74	466	0.70	Z018_S04
75	364	0.50	X012_S01
76	433	0.65	Z018_S04
77	491	0.86	Z011_S03

实施例	m/z [M+ H] ⁺	rt [min]	LC-MS-方法
78	430	0.85	004_CA01
79	419	0.62	Z018_S04
80	399	0.62	004_CA01
81	449	0.90	V012_S01
82	441	0.63	Z018_S04
83	407	1.09	W018_S01
84	471	0.92	Z011_S03
85	395	0.50	X018_S01
86	460	0.67	Z018_S04
87	426	0.66	Z018_S04
88	442	0.64	Z018_S04
89	427	0.75	Z011_S03
90	397	0.60	Z018_S04
91	450	0.98	V011_S01
92	368	0.81	004_CA01
93	397	0.65	Z018_S04
94	461	0.90	Z011_S03
95	419	0.82	V012_S01
96	431	0.78	Z018_S04
97	412	0.65	004_CA01
98	400	0.94	V012_S01
99	468	0.73	Z011_S03
100	436	0.82	004_CA01
101	413	0.70	Z011_S03
102	400	0.92	V012_S01
103	354	0.76	004_CA01
104	368	0.79	004_CA05
105	413	0.79	Z011_S03
106	482	0.81	Z011_S03
107	435	1.25	W018_S01
108	400	0.82	V012_S01
109	441	0.80	Z011_S03
110	382	0.67	004_CA01

[1448]

实施例	m/z [M+ H] ⁺	保留时间 [分钟]	LC-MS-方法
111	399	0.58	Z018_S04
112	443	0.75	Z011_S03
113	411	0.70	Z018_S04
114	354	0.59	Z018_S04
115	414	0.68	004_CA01
116	438	0.68	004_CA01
117	385	0.65	V012_S01
118	436	0.77	004_CA01
119	461	0.93	Z011_S03
120	431	0.81	V018_S01
121	383	0.71	004_CA01
122	521	0.97	V018_S01
123	387	0.38	X012_S01
124	427	0.83	Z011_S03
125	400	0.83	V011_S01
126	382	0.66	004_CA01
127	310	0.92	V011_S01
128	387	0.35	X012_S01
129	447	0.76	004_CA01
130	419	0.64	004_CA01
131	433	0.71	004_CA01
132	419	0.84	004_CA01
133	440	0.83	004_CA01
134	431	0.67	004_CA01
135	430	0.74	004_CA01
136	455	0.67	004_CA01
137	430	0.78	004_CA01
138	394	0.70	004_CA01
139	469	0.74	004_CA01
140	469	0.73	004_CA01
141	454	0.72	004_CA01
142	402	0.73	004_CA01
143	455	0.68	004_CA01

实施例	m/z [M+ H] ⁺	保留时间 [分钟]	LC-MS-方法
144	454	0.73	004_CA01
145	411	0.78	004_CA01
146	419	0.66	004_CA01
147	431	0.64	004_CA01
148	445	0.68	004_CA01
149	445	0.69	004_CA01
150	469	0.73	004_CA01
151	468	0.76	004_CA01
152	460	0.67	Z018_S04
153	468	0.70	Z018_S04
154	456	1.08	V011_S01
155	526	0.80	V012_S01
156	448	0.47	X012_S01
157	413	0.61	Z018_S04
158	477	0.87	V012_S01
159	467	0.85	V018_S01
160	382	0.64	004_CA05
161	427	0.64	Z018_S04
162	379	0.76	004_CA05
163	368	0.61	004_CA05
164	455	0.71	Z018_S04
165	467	0.70	Z018_S04
166	448	0.48	X12_S01
167	397	0.56	004_CA05
168	405	0.66	004_CA05
169	469	1.02	V011_S01
170	441	0.67	Z018_S04
171	430	0.83	004_CA05
172	415	0.87	004_CA05
173	411	0.78	004_CA05
174	405	0.63	004_CA05
175	412	0.74	004_CA05

[1449]

实施例	m/z [M+ H] ⁺	保留时间 [分钟]	LC-MS-方法
176	460	0.67	Z18_S04
177	511	1.05	V012_S01
178	444	1.10	V011_S01
179	442	0.86	004_CA05
180	354	0.36	X018_S01
181	437	0.65	Z018_S04
182	430	0.26	X018_S01
183	485	0.67	Z018_S04
184	435	0.67	Z018_S04
185	490	0.55	Z018_S04
186	421	0.63	Z018_S04
187	412	0.26	X018_S01
188	400	1.10	V011_S01
189	416	0.88	V011_S01
190	416	0.89	V011_S01
191	458	1.14	V011_S01
192	400	1.10	V011_S01
193	456	1.00	V011_S01
194	405	0.55	004_CA05
195	399	1.42	V011_S01
196	414	0.65	V018_S01
197	371	1.28	V011_S01
198	442	0.84	004_CA05
199	461	1.24	V012_S01

实施例	m/z [M+ H] ⁺	保留时间 [分钟]	LC-MS-方法
200	491	0.67	Z018_S04
201	399	0.32	X012_S02
202	477	0.66	Z018_S04
203	359	0.46	X12_S01
204	372	0.93	V011_S01
205	373	1.05	V011_S01
206	401	0.43	X12_S01
207	405	0.41	X12_S01
208	382	0.60	004_CA05
209	372	0.52	X12_S01
210	475	0.74	Z018_S04
211	435	0.67	Z018_S04
212	360	0.48	X12_S01
213	359	0.43	X12_S01
214	467	1.02	V011_S01
215	405	0.37	X12_S01
216	461	0.70	Z018_S04
217	513	0.92	V012_S01
218	470	0.69	Z018_S04
219	461	0.82	V012_S01
220	320	0.39	001_CA07
221	394	0.59	004_CA05
222	466	0.65	Z018_S04

实施例	m/z [M+H] ⁺	保留时间 [分钟]	LC-MS-方法
223	383	0.31	X012_S02
224	526	0.36	X012_S01
225	496	0.54	Z018_S04
226	519	1.17	Z018_S04
227	524	0.56	Z018_S04

[1450]

实施 例	m/z [M+H] ⁺	保留时间 [分钟]	LC-MS- 方法	实施 例	m/z [M+H] ⁺	保留时间 [分钟]	LC-MS- 方法
228	540	0.83	Z011_S03	260	438	0.66	Z018_504
229	522	0.9	Z011_S03	261	438	0.65	Z018_504
230	483	0.8	Z011_S03	262	438	0.65	Z018_504
231	524	0.77	Z011_S03	263	466	0.65	Z018_504
232	564	1.31	Z018_S04	264	525	1.19	Z018_504
233	510	0.76	Z011_S03	265	461	0.59	003_CA04
234	538	0.95	Z018_S04	266	459	0.6	003_CA04
235	497	0.82	Z011_S03	267	428	0.61	004_CA07
236	413	0.60	Z018_S04	268	427	0.59	004_CA07
237	519	0.68	Z018_S04	269	442	0.78	003_CA04
238	522	0.66	Z018_S04	270	412	0.82	003_CA04
239	397	0.37	Z018_S04	271	426	0.65	n.d.
240	503	0.64	Z018_S04	272	400	1.13	V011_S01
241	480	0.53	Z018_S04	273	438	0.73	X011_S03
242	425	0.64	Z018_S04	274	426	0.47	002_CA07
243	494	0.74	Z018_S04	275	486	0.56	002_CA07
244	407	0.73	Z018_S04	276	540	0.58	002_CA07
245	490	0.56	Z018_S04	277	504	0.57	Z020_S01
246	547	1.05	V012_S01	278	490	0.54	n.d.
247	400	0.58	X011_S03	279	490	0.53	Z020_S01
248	440	0.97	V011_S01	280	413	0.35	X012_S02
249	428	0.97	V011_S01	281	425	1.03	V011_S01
250	428	0.97	V011_S01	282	425	1.02	V011_S01
251	468	1.14	V011_S01	283	427	0.49	004_CA07
252	522	0.61	X011_S02	284	427	0.46	004_CA07
253	447	0.67	X011_S03	285	422	1.26	V011_S01
254	395	0.56	004_CA05	286	425	0.58	004_CA05
255	395	0.55	004_CA05	287	467	0.57	004_CA05
256	452	0.60	004_CA05	288	467	0.64	Z018_504
257	381	0.5	004_CA05	289	480	0.53	Z018_504
258	381	0.50	004_CA05	290	394	1.28	V011_S01
259	455	0.64	n.d.	291	448	0.64	Z011_S03

[1451]

实施 例	m/z [M+H] ⁺	保留时间 [分钟]	LC-MS- 方法	实施 例	m/z [M+H] ⁺	保留时间 [分钟]	LC-MS- 方法
292	430	0.51	005_CA01	324	441	0.56	005_CA01
293	423	0.37	001_CA07	325	448	0.53	005_CA01
294	405	0.36	001_CA07	326	419	0.83	003_CA04
295	423	0.37	001_CA07	327	384	0.46	002_CA07
296	441	0.49	X012_S02_	328	412	0.74	004_CA05
297	421	0.39	001_CA07	329	468	0.66	X011_S03
298	412	0.37	X012_S01_	330	398	0.8	003_CA04
299	445	0.48	002_CA03	331	442	0.72	003_CA04
300	423	0.41	X012_S01_	332	439	0.62	X011_S03
301	455	0.47	X012_S01_	333	412	1.15	V011_S01
302	480	0.53	002_CA03	334	502	0.54	Z020_S01
303	426	0.47	X012_S02_	335	372	0.93	V011_S01
304	421	0.51	002_CA03	336	456	0.67	004_CA05
305	435	0.48	X012_S01_	337	441	0.63	X011_S03
306	458	0.48	004_CA05	338	441	0.29	X018_S02
307	430	0.56	004_CA05	339	544	0.35	X012_S01
308	405	0.35	001_CA07	340	540	0.83	003_CA04
309	412	0.60	004_CA05	341	470	0.40	X012_S01_
310	423	0.73	003_CA04	342	452	0.47	004_CA07
311	445	0.52	002_CA03	343	445	0.48	004_CA07
312	417	0.62	004_CA05	344	414	0.74	004_CA05
313	465	0.33	X012_S01_	345	428	0.30	X012_S01
314	402	0.26	X012_S01_	346	516	0.98	Z011_S03
315	389	0.37	X012_S01	347	433	0.96	V011_S01
316	371	0.31	X012_S01	348	468	1.09	V011_S01
317	381	0.61	003_CA04	349	412	1.14	V011_S01
318	386	0.99	V011_S01	350	415	0.79	003_CA04
319	401	0.31	X012_S02	351	427	0.57	X011_S03
320	397	0.34	X012_S02	352	413	1.11	V011_S01
321	399	1.10	V011_S01	353	412	0.78	004_CA05
322	405	0.75	003_CA04	354	468	0.81	003_CA04
323	423	0.55	005_CA01	355	428	0.90	Z011_S03

[1452]

实施 例	m/z [M+H] ⁺	保留时间 [分钟]	LC-MS- 方法
356	442	0.91	Z011_S03
357	442	0.93	Z011_S03
358	425	0.71	Z012_S04
359	423	1.05	Z011_S03

[1453] 可检测代表立体异构体混合物的实施例且经由分析型及制备型手性色谱拆分为单一立体异构体。表64中给出此方法的实施例代表。

[1454] 表64

[1455] 缩写“Dist.实施例”是指给定实施例的劣对映体(distomer)。

实施 例	分析 SFC 数据					制备型 SFC 方 法
	方法	立体异构体 1 (实施例编号)	保留时 间[分钟]	立体异构体 2 (实施例编号)	保留时 间[分 钟]	
[1456] 15	I_ASH_30_10MIN_SS4P.M	2	3.94	Dist.-2	5.67	手性 SFC E
22	I_ADH_40_MEOH_DEA.M	29	3.60	Dist.-29	5.76	手性 SFC D
43	I_ADH_15_MEOH_DEA.M	249	7.43	250	8.72	手性 SFC C

[1457] 表65

[1458] 缩写清单

ACN	乙腈
AIBN	2,2'-偶氮双(异丁腈)
[1459] ALOX	氧化铝
aq.	含水
BOC	叔丁氧羰基-

d	天
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
DIPE	二异丙醚
DMAP	4-二甲氨基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
EA	乙酸乙酯
FA	甲酸
h	小时
HATU	邻-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐
LiOH	氢氧化锂
MeOH	甲醇
MSA	甲磺酸
MeTHF	甲基四氢呋喃
NaH	氢化钠
PE	石油醚
RT、r.t.	室温，例如 15-25°C
rt	保留时间
SI	三甲基硅烷基碘化物
TBME	叔丁基甲基醚
TBTU	邻-(1H-苯并-1,2,3-三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓四氟硼酸盐
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TSA	甲苯磺酸

[1460]

[1461] 药理学数据

[1462] 通过以下更加详细的实施例以例示的方式对本发明的原则进行阐释，本发明的其他特征和优势对于本领域技术人员而言将变得更加明显。

[1463] 对人类DPPI (组织蛋白酶C) 的抑制：

[1464] 材料:微孔板 (Optiplate-384F) 购自PerkinElmer (产品编号6007270)。底物Gly-Arg-AMC得自Biotrend (产品编号808756Custom peptide)。牛血清白蛋白 (BSA; 产品编号A3059) 和二硫苏糖醇 (DTT; 产品编号D0632) 得自Sigma。TagZyme缓冲液得自Riedel-de-Haen (产品编号04269), NaCl得自Merck (产品编号1.06404.1000), 且吗啉代乙磺酸 (MES) 得自Serva (产品编号29834)。DPPI抑制剂Gly-Phe-DMK购自MP Biomedicals (产品编号03DK00625)。重组人类DPPI购自Prozymex。所有其他材料均为市售可得的最高等级。

[1465] 使用下述缓冲液: MES缓冲液: 25mM MES, 50mM NaCl, 5mM DTT, 调节至pH 6.0, 含有0.1% BSA; TAGZyme缓冲液: 20mM NaH_2PO_4 , 150mM NaCl, 用HCl调节至pH 6.0。

[1466] 分析条件: 将重组人类DPPI稀释于TAGZyme缓冲液中至1U/ml (分别为38.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$), 然后通过以1:2的比例与巯乙胺水溶液 (2mM) 混合并在室温培养5min而活化。

[1467] 将5 μL 测试化合物 (最终浓度0.1nM至100 μM) 在重蒸馏水中的溶液 (含有4% DMSO, 最终DMSO浓度1%) 与10 μL 的DPPI在MES缓冲液中的溶液 (最终浓度0.0125ng/ μL) 混合并培养10min。然后加入5 μL 在MES缓冲液中的底物溶液 (最终浓度50 μM)。然后将所述微孔板在室温培养30min。然后, 加入10 μL 在MES-缓冲液中的Gly-Phe-DMK溶液 (最终浓度1 μM) 使该反应停止。使用Molecular Devices SpectraMax M5荧光读取器 (Ex 360nm, Em 460 nm) 或Envision荧光读取器 (Ex 355nm, Em 460nm) 测定孔中的荧光。

[1468] 各分析微孔板均含有载剂对照孔 (1% DMSO的重蒸馏水溶液+0.075% BSA) 作为非抑制酶活性的参照 (100%对照; 高数值), 且含有抑制剂孔 (Gly-Phe-DMK的重蒸馏水溶液+1% DMSO+0.075% BSA, 最终浓度1 μM) 作为背景荧光的对照 (0%对照; 低数值)。

[1469] 在减去背景荧光之后, 通过下述公式计算测试化合物的存在下的荧光相对于载剂对照存在下的荧光的百分比, 从而分析数据:

[1470] $(\text{RFU}(\text{样品}) - \text{RFU}(\text{背景})) * 100 / (\text{RFU}(\text{对照}) - \text{RFU}(\text{背景}))$

[1471] 使用这些计算数据分别得到抑制DPPI的 IC_{50} 值。

[1472] 表66

[1473]

实施例	DPPI 抑制的 IC50 [μ M]
1	0,0086
2	0,0020
3	0,0007
4	0,0014
5	0,0040
6	0,0107
7	0,0019
8	0,6794
9	0,0096
10	0,0015
11	0,0017
12	0,0019
13	0,0019
14	0,0020
15	0,0020
16	0,0026

实施例	DPPI 抑制的 IC50 [μ M]
17	0,0026
18	0,0027
19	0,0028
20	0,0031
21	0,0031
22	0,0033
23	0,0037
24	0,0037
25	0,0039
26	0,0040
27	0,0040
28	0,0041
29	0,0042
30	0,0042
31	0,0043
32	0,0045

[1474]

实施例	DPPI 抑制的 IC50 [μ M]
33	0.0045
34	0.0046
35	0.0046
36	0.0047
37	0.0047
38	0.0048
39	0.0051
40	0.0051
41	0.0053
42	0.0053
43	0.0056
44	0.0059
45	0.0063
46	0.0069
47	0.0072
48	0.0072
49	0.0073
50	0.0074
51	0.0075
52	0.0076
53	0.0079
54	0.0082
55	0.0082
56	0.0083
57	0.0083
58	0.0084
59	0.0085
60	0.0087
61	0.0087
62	0.0091
63	0.0093
64	0.0093

实施例	DPPI 抑制的 IC50 [μ M]
65	0.0094
66	0.0094
67	0.0096
68	0.0097
69	0.0099
70	0.0102
71	0.0108
72	0.0108
73	0.0112
74	0.0114
75	0.0114
76	0.0117
77	0.0119
78	0.0120
79	0.0120
80	0.0124
81	0.0131
82	0.0131
83	0.0133
84	0.0137
85	0.0140
86	0.0141
87	0.0142
88	0.0152
89	0.0156
90	0.0160
91	0.0170
92	0.0177
93	0.0183
94	0.0187
95	0.0192
96	0.0198

[1475]

实施例	DPPI 抑制的 IC ₅₀ [μ M]
97	0.0199
98	0.0203
99	0.0211
100	0.0223
101	0.0239
102	0.0248
103	0.0249
104	0.0249
105	0.0250
106	0.0259
107	0.0259
108	0.0264
109	0.0269
110	0.0286
111	0.0318
112	0.0333
113	0.0364
114	0.0367
115	0.0378
116	0.0391
117	0.0396
118	0.0443
119	0.0512
120	0.0556
121	0.1565
122	0.1817
123	0.1866
124	0.1869
125	0.2060
126	0.2751
127	0.8597
128	2.3930

实施例	DPPI 抑制的 IC ₅₀ [μ M]
129	0.0827
130	0.0435
131	0.1387
132	0.0189
133	0.0161
134	0.0178
135	0.2857
136	0.0102
137	0.0597
138	0.0145
139	0.0117
140	0.0215
141	0.0366
142	0.0631
143	0.0067
144	0.0263
145	0.0538
146	0.0305
147	0.0062
148	0.0304
149	0.0387
150	0.0386
151	0.0369
152	0.0021
153	0.0038
154	0.0135
155	0.0008
156	0.0006
157	0.0009
158	0.0015
159	0.0016
160	0.0017

[1476]

实施例	DPPI 抑制的 IC50 [μ M]
161	0.0019
162	0.002
163	0.0021
164	0.0023
165	0.0027
166	0.0033
167	0.0034
168	0.0037
169	0.0041
170	0.0042
171	0.005
172	0.0052
173	0.0055
174	0.0056
175	0.0063
176	0.0066
177	0.0074
178	0.0074
179	0.0075
180	0.0077
181	0.0086
182	0.0088
183	0.0088
184	0.0088
185	0.009
186	0.0096
187	0.0098
188	0.0098
189	0.0104
190	0.0109
191	0.0112

实施例	DPPI 抑制的 IC50 [μ M]
192	0.0113
193	0.0123
194	0.0133
195	0.0147
196	0.0151
197	0.0156
198	0.0158
199	0.016
200	0.0165
201	0.0201
202	0.0229
203	0.0233
204	0.0245
205	0.0259
206	0.0263
207	0.0291
208	0.0298
209	0.0458
210	0.0494
211	0.0611
212	0.2955
213	0.619
214	0.8148
215	0.8819
216	
217	0.0037
218	0.0189
219	0.0374
220	0.253
221	0.0037
222	0.0022

[1477]

实施例	DPPI 抑制的 IC50 [μ M]
223	0.0059
224	0.0012
225	0.0008
226	0.0009
227	0.0010
228	0.0016
229	0.0017
230	0.0018
231	0.0022
232	0.0022
233	0.0022
234	0.0038
235	0.0047
236	0.0016
237	0.0046
238	0.0143
239	0.0034
240	0.0061
241	0.0068
242	0.0109
243	0.0048
244	0.0037
245	0.0059
246	0.0059
247	0.0084
248	0.0180
249	0.0063
250	0.0042
251	0.0115
252	0.0038
253	0.0110

实施例	DPPI 抑制的 IC50 [μ M]
254	0.0020
255	0.0109
256	0.0263
257	0.0399
258	0.0079
259	0.0060
260	0.0035
261	0.0042
262	0.0064
263	0.0118
264	0.0170
265	0.0627
266	0.0437
267	0.0105
268	0.0111
269	0.0094
270	0.0063
271	0.0059
272	0.0068
273	0.0289
274	0.0065
275	0.0330
276	0.0141
277	0.0030
278	0.0010
279	0.0055
280	0.0212
281	0.0033
282	0.0037
283	0.0097
284	0.0138

[1478]

实施例	DPPI 抑制的 IC50 [μ M]
285	0.0093
286	0.0389
287	0.0397
288	0.0023
289	0.0025
290	0.0206
291	0.0059
292	0.0009
293	0.0013
294	0.0016
295	0.0021
296	0.0029
297	0.0032
298	0.0032
299	0.0032
300	0.0038
301	0.0045
302	0.0047
303	0.0050
304	0.0060
305	0.0069
306	0.0070
307	0.0072
308	0.0083
309	0.0091
310	0.0094
311	0.0099
312	0.0110
313	0.0136
314	0.0140
315	0.0135

实施例	DPPI 抑制的 IC50 [μ M]
316	0.0424
317	0.0520
318	0.2120
319	0.0175
320	0.0096
321	0.0568
322	0.0008
323	0.0008
324	0.0010
325	0.0013
326	0.0019
327	0.0034
328	0.0042
329	0.0070
330	0.0078
331	0.0093
332	0.0129
333	0.0153
334	0.0220
335	0.0245
336	0.0245
337	0.0282
338	0.0443
339	0.0013
340	0.0018
341	0.0076
342	0.0013
343	0.0045
344	0.0100
345	0.0184
346	0.0010

[1479]

实施例	DPPI 抑制的 IC50 [μ M]
347	0.0085
348	0.0176
349	0.0206
350	0.0386
351	0.0828
352	0.0173
353	0.0065
354	0.0068

实施例	DPPI 抑制的 IC50 [μ M]
355	0.0224
356	0.0200
357	0.0338
358	0.0220
359	0.0088
WO09074829; 实施例 56	0.0441

[1480] 测定在以测试化合物培育后U937细胞溶质溶胞物制剂中的嗜中性粒细胞弹性蛋白酶活性

[1481] 材料:

[1482] Optiplate 384F购自PerkinElmer (产品编号#6007270)。24孔Nunclon细胞培养盘(编号142475)及96孔盘(编号267245)购自Nunc。二甲亚砜(DMSO)购自Sigma(产品编号D8418)。Nonidet-P40(NP40)购自USBiological(产品编号 N3500)

[1483] 对于嗜中性粒细胞弹性蛋白酶具特异性的底物购自Bachem (MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC;产品编号I-1270)。

[1484] 人类嗜中性粒细胞弹性蛋白酶购自Calbiochem(产品编号324681)

[1485] 缓冲液:

[1486] Tris-缓冲液(100mM Tris;1M NaCl;pH 7.5)

[1487] Tris-缓冲液+HSA0.1%;来自Calbiochem的人类血清白蛋白(目录号 126658)

[1488] 丝氨酸-蛋白酶缓冲液(20mM Tris;100mM NaCl;pH 7.5)+0.1%HSA

[1489] 丝氨酸蛋白酶溶解缓冲液:20mM Tris-HCL;100mM NaCl pH 7.5;+0.2% Nonidet-P40;

[1490] PBS:来自Gibco的磷酸盐缓冲盐水,不含Ca及Mg

[1491] 细胞培养物:

[1492] 来自ECACC的U937(目录号85011440),在37°C及5%CO₂下培养于悬浮液中。

[1493] 细胞密度:0.2-1Mio.细胞/毫升。

[1494] 培养基:来自Gibco的具有10%FCS的RPMI1640GlutaMAX(编号 61870)

[1495] 细胞接种及处理:

[1496] 将含化合物的100%DMSO在具有10%DMSO的培养基(-FCS)中稀释且根据实验计划进一步稀释。

[1497] 将20 μ l化合物溶液转移至24孔盘的各孔中且每孔以2ml(每ml含有 1×10^5 个细胞)的细胞悬浮液稀释(DMSO的最终浓度=0.1%)。化合物稀释因子=100。

[1498] 针对DMSO 0.1%对照物,以3个孔一式三份测试化合物(至多7种浓度),在不改变培养基的情况下于37°C、5%CO₂及95%相对湿度下培育48小时。

[1499] 细胞收集及细胞溶胞物:

[1500] 将细胞悬浮液转移至2.2ml Eppendorf杯中。通过离心(400×g;5min; RT)自培养基分离细胞;丢弃上清液。再悬浮于1ml PBS中;离心(400×g;5 min;RT);用PBS洗涤细胞两次。向细胞颗粒中添加100μl丝氨酸溶解缓冲液(冰冷);使颗粒再悬浮且储存于冰上保持15分钟。通过在4℃下以15000×g 离心10min来移除碎片。将80-100μl溶胞物上清液转移至96孔盘中且立即储存于-80℃下。

[1501] 嗜中性粒细胞弹性蛋白酶活性分析法:

[1502] 将冷冻溶胞物在37℃下解冻10分钟且储存于冰上。通过Bradford蛋白分析法测定蛋白含量。在丝氨酸蛋白酶缓冲液+HAS中将溶胞物稀释至0.2-0.5 mg/ml蛋白。

[1503] 标准:将NE(在Tris-缓冲液中100μg/ml储备溶液;储存在-80℃下)在 Tris-缓冲液+HSA中稀释至750ng/ml,且以1:2进一步连续稀释以用于标准曲线。

[1504] 将缓冲液、空白、标准及溶胞物样品转移至384孔盘中。

[1505] 移液计划

[1506] 空白:5μl Tris-缓冲液+10μl Tris-缓冲液+HSA+5μl底物

[1507] 标准:5μl Tris-缓冲液+10μl NE(不同浓度)+5μl底物

[1508] 溶胞物:5μl Tris-缓冲液+10μl溶胞物+5μl底物

[1509] 以分子装置Spectramax M5荧光读取器测定经30分钟的荧光增加(Ex360nm/Em 460nm)。动态减少(Vmax单位/秒);4vmax点。使用标准曲线及Spectramax软件计算嗜中性粒细胞弹性蛋白酶的量(ng/ml)。使用excel公式函数将结果内插为ng/mg溶胞物蛋白。相对于经DMSO处理的对照物样品计算经化合物处理的溶胞物样品中的抑制百分比(100-(化合物-样品*100)/对照物-样品)。测试化合物将产生0%与100%之间嗜中性粒细胞弹性蛋白酶抑制作用的值。使用Graphpad Prism计算IC50;非线性拟合(log(抑制剂)相对于反应的可变斜率)。将IC50值内插为使嗜中性粒细胞弹性蛋白酶活性减少50%(相对于经DMSO处理的对照物)测试化合物的浓度。

[1510] 表67

[1511]

实施例	U937 细胞中 NE 活性降低的 IC50 [μ M]
1	0.0023
2	0.0062
3	0.0029
4	0.0064
6	0.0024
11	0.0087
16	0.0145
29	0.0088
42	0.0083
43	0.0092
154	0.0046
155	0.0005
156	0.0023
158	0.0088
169	0.0091
177	0.0092
178	0.0036
182	0.0081
185	0.0039

[1512] 注:NE表示嗜中性粒细胞弹性蛋白酶 (Neutrophil Elastase)

[1513]

实施例	U937 细胞中 NE 活性降低的 IC50 [μM]
187	0.0073
188	0.0044
191	0.0033
192	0.0041
193	0.0065
196	0.0053
217	0.0075
223	0.0030
224	0.0010
225	0.0028
226	0.0018
227	0.0009
228	0.0046
229	0.0029
232	0.0052
234	0.0069
237	0.0096
241	0.0053
245	0.0038
247	0.0080
249	0.0165
250	0.0115
253	0.0055
254	0.0305
267	0.0027
268	0.0007
269	0.0055
270	0.0014
271	0.0017
272	0.0024
277	0.0036
278	0.0010

[1514]

实施例	U937 细胞中 NE 活性降低的 IC ₅₀ [μM]
279	0.0019
281	0.0019
282	0.0034
283	0.0045
284	0.0053
289	0.0039
293	0.0046
294	0.0078
295	0.0086
300	0.0089
303	0.0083
319	0.0093
320	0.0037
322	0.0021
323	0.0014
324	0.0013
325	0.0047
326	0.0019
328	0.0012
329	0.0025
330	0.0377
331	0.0050
332	0.0058
333	0.0047
339	0.0006
340	0.0008
342	0.0247
343	0.0169
344	0.0041
345	0.0069
346	0.0068

实施例	U937 细胞中 NE 活性降低的 IC ₅₀ [μM]
348	0.0020
349	0.0028
358	0.0037
359	0.0029
WC09074829; 实施例 56	0.1067

[1516] 对人类组织蛋白酶K的抑制

[1517] 材料:微孔板 (Optiplate-384F购自PerkinElmer (产品编号6007270)。底物 Z-Gly-Pro-Arg-AMC得自Biomol (产品编号P-142)。L-半胱氨酸 (产品编号 168149) 得自Sigma。乙酸钠得自Merck (产品编号6268.0250), EDTA得自Fluka (产品编号03680)。抑制剂 E-64购自Sigma (产品编号E3132)。重组人类组织蛋白酶K酶原购自Biomol (产品编号SE-367)。所有其他材料均为市售可得的最高等级。

[1518] 使用下述缓冲液:活化缓冲液:32.5mM乙酸钠,用HCl调节至pH 3.5;分析缓冲液:150mM乙酸钠,4mM EDTA,20mM L-半胱氨酸,用HCl调节至pH 5.5。

[1519] 分析条件:为了活化所述酶原,将5μl组织蛋白酶原K与1μl活化缓冲液混合,并在室温培养30min。

[1520] 将5μL测试化合物 (最终浓度0.1nM至100μM) 在重蒸馏水中的溶液 (含有4%DMSO, 最终DMSO浓度1%) 与组织蛋白酶K在分析缓冲液中的溶液 (最终浓度2ng/μL) 混合并培养10min。然后加入5μL在分析缓冲液中的底物溶液 (最终浓度12.5μM)。然后在室温培养该板60min。然后,加入10μL在分析缓冲液中的E64溶液 (最终浓度1μM) 使该反应停止。使用Molecular Devices SpectraMax M5荧光读取器 (Ex 360nm, Em 460nm) 测定孔中的荧光。

[1521] 各分析微孔板均含有载剂对照孔 (1%DMSO的重蒸馏水溶液) 作为非抑制酶活性的参照 (100%对照;高数值), 且含有抑制剂孔 (E64的重蒸馏水溶液+ 1%DMSO, 最终浓度1μM) 作为背景荧光的对照 (0%对照;低数值)。在减去背景荧光之后,通过下述公式计算测试化合物存在下的荧光相对于载剂对照存在下的荧光的百分比,从而分析数据:

[1522] $(RFU(\text{样品}) - RFU(\text{背景})) * 100 / (RFU(\text{对照}) - RFU(\text{背景}))$ 使用这些计算数据分别得到抑制组织蛋白酶K的IC₅₀值。

[1523] 表68

[1524]

实施例	组织蛋白酶 K 抑制的 IC50 [μM]
2	2.8
3	2.1
4	2.6
5	2.6
6	2.5
7	8.0
10	2.7
11	2.6
12	2.1
13	3.4
14	2.7
15	3.2
16	2.1
17	6.1
18	3.0
19	5.4
20	2.9
21	4.9
22	3.2

实施例	组织蛋白酶 K 抑制的 IC ₅₀ [μM]
23	3.8
24	13.3
25	6.3
26	3.6
27	3.2
28	2.7
29	1.4
30	3.1
31	7.3
32	3.9
33	4.8
34	2.5
35	4.4
36	3.0
37	5.1
38	2.9
39	7.8
40	7.8
41	4.7
42	2.9
43	2.2
44	4.0
45	4.4
46	4.0
47	3.4
48	3.3
49	6.5
50	3.6
51	4.9
52	17.0
53	4.1

[1525]

[1526]

实施例	组织蛋白酶 K 抑制的 IC50 [μ M]
54	4.5
55	3.9
56	4.0
57	2.3
58	11.1
59	2.5
60	12.3
61	10.9
62	3.9
63	6.2
64	4.2
65	11.7
66	4.8
67	4.6
68	7.3
69	2.4
70	12.0
71	4.8
72	7.3
73	3.1
74	2.5
75	5.3
76	5.3
77	5.3
78	6.7
79	3.5
80	4.1
81	4.5
82	5.4
83	5.1
84	4.9

[1527]

实施例	组织蛋白酶 K 抑制的 IC50 [μ M]
85	3.0
86	6.8
88	8.8
89	5.4
90	3.5
91	2.5
92	8.2
93	6.9
94	4.9
95	3.6
96	5.5
97	7.9
98	8.4
99	2.9
100	8.2
101	6.5
102	4.3
103	5.9
104	10.3
105	5.2
106	5.3
107	4.7
108	9.4
109	4.5
110	9.8
111	4.3
112	5.6
113	8.3
114	6.8
115	2.3
116	7.7

[1528]

实施例	组织蛋白酶 K 抑制的 IC50 [μ M]
117	2.7
118	3.9
119	4.5
121	5.2
130	10.2
132	12.2
133	19.4
134	6.7
136	6.2
138	6.4
139	4.8
140	8.4
141	8.8
143	5.1
144	11.1
145	7.4
146	9.6
147	9.7
148	14.6
149	7.6
150	9.3
151	4.8
152	6.1
153	4.4
154	4.6
155	1.0
156	7.8
157	7.4
158	9.4
159	3.3
161	10.7

[1529]

实施例	组织蛋白酶 K 抑制的 IC50 [μ M]
167	6.3
169	5.2
176	13.9
181	9.7
182	3.5
185	1.7
186	3.5
190	3.7
193	2.2
199	11.7
200	3.3
201	2.5
203	8.4
218	26.0
222	1.7
228	2.0
229	1.6
230	5.9
231	2.4
233	3.0
234	2.9
235	3.0
236	1.7
237	1.9
238	9.3
239	2.0
240	9.4
241	2.5
242	2.5
244	2.0
245	1.2

[1530]

实施例	组织蛋白酶 K 抑制的 IC50 [μ M]
247	4.5
249	3.6
250	3.1
252	3.3
253	5.7
254	4.5
259	3.7
260	3.9
261	3.8
262	2.8
263	2.1
267	4.7
268	3.8
269	1.7
270	6.1
274	3.5
276	5.5
278	1.2
281	1.9
282	1.8
283	3.6
285	8.7
288	2.2
293	2.7
294	2.2
295	4.7
296	>30.0
297	12.4
298	17.6
300	23.1
301	19.5

实施例	组织蛋白酶 K 抑制的 IC50 [μ M]
303	22.2
315	>30.0
319	4.5
322	1.1
323	0.9
324	0.8
325	2.3
326	1.1
328	7.7
330	6.6
[1531] 331	1.5
332	6.2
333	2.4
343	5.3
344	6.2
345	9.2
346	4.0
348	4.3
349	5.0
358	9.6
359	6.3
WO09074829; 实施例 56	0.4

[1532] 以人类肝微粒体测定代谢稳定性

[1533] 在37°C下以汇集的人类肝微粒体分析测试化合物的代谢性降解。每个时间点100 μ l的最终培育体积含有TRIS缓冲液pH 7.6 (0.1M)、氯化镁 (5mM)、微粒体蛋白 (1mg/ml) 及最终浓度为1 μ M的测试化合物。在37°C下短暂预培育时期之后,通过添加还原形式的 β -烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH, 1 mM) 引发反应且通过在不同时间点后将等分试样转移至乙腈中终止。另外,在无NADPH的培育中监控非NADPH依赖型降解,在最后时间点终止。在非NADPH依赖型培育后的剩余测试化合物[%]由参数c (对照) (代谢稳定性) 反映。将淬灭的培育物通过离心 (10,000g, 5min) 沉淀。通过LC-MS/MS分析等分试样上清液中母化合物的量。

[1534] 由浓度-时间曲线的半对数曲线的斜率测定半衰期 ($t_{1/2}$ IN VITRO)。通过考虑培育中蛋白的量来计算固有清除率 (CL_{INTRINSIC}) :

[1535] $CL_{INTRINSIC} [\mu l/min/mg \text{ 蛋白}] = (\ln 2 / (\text{半衰期} [\text{min}] * \text{蛋白含量} [\text{mg/ml}])) * 1,$

000。

[1536] 选定化合物在上文所述代谢稳定性分析中的半衰期 ($t_{1/2}$ IN VITRO) 值列于下表中。

[1537] 表69

[1538]

实施例	人肝微粒体培育 中的体外稳定性 $t_{1/2}$ [min]
2	>125
3	57
4	>130
5	92
6	>130
9	>120
10	>130
12	>130
14	>130
15	130
16	>130
19	>130
21	>130
22	>130
24	110
28	>130
29	>130
31	90

实施例	人肝微粒体培育 中的体外稳定性 t _{1/2} [min]
33	>130
35	>130
40	>130
41	>130
42	>130
43	>130
44	>130
47	84
49	>130
50	>130
52	>130
53	>130
54	>130
55	>130
57	95
58	>130
62	>130
67	89
71	>120
76	84
77	>130
78	130
82	>130
83	>130
86	>130
88	>130
89	>130
90	>130
91	>130
95	>130
96	82

[1539]

[1540]

实施例	人肝微粒体培育 中的体外稳定性 t1/2 [min]
97	>130
98	>130
99	>130
100	>130
102	>130
105	>130
106	>130
108	>130
109	>130
110	>130
111	>130
112	>130
114	>130
116	>130
117	>130
125	>130
132	>130
136	>130
139	>130
143	>130
147	>130
152	>130
153	110
154	>130
155	62
156	95
157	>130
158	>130
159	>130
162	>130
166	94

[1541]

实施例	人肝微粒体培育 中的体外稳定性 t1/2 [min]
167	>130
169	>130
171	83
176	>130
178	>130
180	>120
181	>130
182	>130
183	>130
184	>130
185	>130
188	97
189	>130
190	>130
191	91
192	>130
193	>130
194	85
196	>130
199	88
200	>130
201	>130
204	>130
205	>130
218	>130
221	>130
222	>130
223	>130
230	>130
231	>130
233	>130

[1542]

实施例	人肝微粒体培育 中的体外稳定性 t1/2 [min]
235	>130
236	>130
238	110
239	>130
240	110
241	84
242	>130
244	92
245	>130
247	>130
248	>130
249	>130
250	>130
252	130
253	>130
254	>130
255	>130
258	>130
259	>130
260	>130
261	>130
262	>120
263	>130
266	>130
267	>130
268	>130
269	>130
270	>130
271	130
272	>130
274	>125

[1543]

实施例	人肝微粒体培育 中的体外稳定性 t _{1/2} [min]
276	130
277	>130
278	>130
281	>130
282	>130
283	>130
284	58
285	>130
288	>130
289	110
291	>130
292	94
293	>130
294	>130
295	>130
296	>130
298	105
300	>130
301	100
303	>130
305	91
306	>130
307	>130
308	>130
310	>130
313	>130
314	>130
315	92
319	>130
320	>130
321	>130

实施例	人肝微粒体培育 中的体外稳定性 t1/2 [min]
322	>130
323	>130
324	>130
325	>130
327	>130
328	>130
330	>130
331	>120
332	100
333	>130
335	>130
341	>130
342	>130
343	>130
344	110
345	>130
346	>130
347	>130
348	130
349	>130
358	>130
359	>130
WO09074829; 实施例 56	120

[1545] 组合

[1546] 所述通式I化合物可单独使用或与本发明式I其他活性物质组合使用。通式I化合物也可任选与其他药理学活性物质组合。这些物质包括β2-肾上腺素受体-激动剂(短效和长效),抗胆碱能药物(短效和长效),抗炎甾体(口服和局部皮质类固醇),色甘酸,甲基黄嘌呤,解离的糖皮质激素模拟物,PDE3 抑制剂,PDE4-抑制剂,PDE7-抑制剂,LTD4拮抗剂,EGFR-抑制剂,多巴胺激动剂,PAF拮抗剂,脂氧素A4衍生物,FPRL1调节剂,LTB4-受体(BLT1, BLT2)拮抗剂,组胺H1受体拮抗剂,组胺H4受体拮抗剂,组胺H1/H3-二重受体拮抗剂,PI3-激酶抑制剂,非受体酪氨酸激酶抑制剂例如LYN, LCK, SYK, ZAP-70, FYN, BTK或ITK, MAP激酶抑制剂例如p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3或SAP, NF-κB信号传导途径抑制剂例如IKK2激酶抑制剂, iNOS抑制剂, MRP4抑制剂, 白细胞三烯生物合成抑制剂例如5-脂氧合酶(5-L0)抑

制剂, cPLA2抑制剂, 白细胞三烯A4水解酶抑制剂或FLAP抑制剂, 非甾体抗炎药 (NSAIDs), CRTH2拮抗剂, DP1-受体调节剂, 促凝血素受体拮抗剂, CCR3拮抗剂, CCR4拮抗剂, CCR1拮抗剂, CCR5拮抗剂, CCR6拮抗剂, CCR7拮抗剂, CCR8拮抗剂, CCR9拮抗剂, CCR30拮抗剂, CXCR3拮抗剂, CXCR4拮抗剂, CXCR2拮抗剂, CXCR1拮抗剂, CXCR5拮抗剂, CXCR6拮抗剂, CX3CR3拮抗剂, 神经激肽 (NK1, NK2) 拮抗剂, 鞘氨醇-1-磷酸受体调节剂, 鞘氨醇-1-磷酸裂解酶抑制剂, 腺苷受体调节剂例如A2a-激动剂, 嘌呤能受体调节剂例如P2X7抑制剂, 组蛋白去乙酰基酶 (HDAC) 活化剂, 缓激肽 (BK1, BK2) 拮抗剂, TACE抑制剂, PPAR γ 调节剂, Rho-激酶抑制剂, 白介素1- β 转化酶 (ICE) 抑制剂, Toll样受体 (TLR) 调节剂, HMG-CoA还原酶抑制剂, VLA-4拮抗剂, ICAM-1抑制剂, SHIP激动剂, GABA_A受体拮抗剂, ENaC-抑制剂, Prostatein-抑制剂, Matriptase-抑制剂, 黑皮质素受体 (MC1R, MC2R, MC3R, MC4R, MC5R) 调节剂, CGRP拮抗剂, 内皮素拮抗剂, TNF α 拮抗剂, 抗TNF抗体, 抗GM-CSF抗体, 抗CD46抗体, 抗IL-1抗体, 抗IL-2抗体, 抗IL-4抗体, 抗IL-5抗体, 抗IL-13抗体, 抗IL-4/IL-13抗体, 抗TSLP抗体, 抗OX40抗体, 粘液调节剂, 免疫治疗剂, 对抗气道肿胀的化合物, 止咳化合物, VEGF抑制剂, NE-抑制剂, MMP9抑制剂, MMP12抑制剂, 以及两种或三种活性物质的组合。

[1547] 优选 β 模拟剂, 抗胆碱能药物, 皮质类固醇, PDE4-抑制剂, LTD4-拮抗剂, EGFR-抑制剂, CRTH2抑制剂, 5-LO-抑制剂, 组胺受体拮抗剂和SYK-抑制剂, NE-抑制剂, MMP9抑制剂, MMP12抑制剂, 以及两种或三种活性物质的组合, 即:

[1548] ● β 模拟剂与皮质类固醇, PDE4-抑制剂, CRTH2-抑制剂或LTD4-拮抗剂,

[1549] ●抗胆碱能药物与 β 模拟剂, 皮质类固醇, PDE4-抑制剂, CRTH2-抑制剂或LTD4-拮抗剂,

[1550] ●皮质类固醇与PDE4-抑制剂, CRTH2-抑制剂或LTD4-拮抗剂

[1551] ●PDE4-抑制剂与CRTH2-抑制剂或LTD4-拮抗剂

[1552] ●CRTH2-抑制剂与LTD4-拮抗剂。

[1553] 适应症

[1554] 本发明化合物及其药学上可接受的盐具有作为药物的活性, 特别是作为二肽基肽酶I抑制剂的活性, 且因此用于以下治疗:

[1555] 1. 呼吸道: 气道阻塞性疾病, 包括: 哮喘, 包括间歇性和持续性的、各种严重度的支气管哮喘, 过敏性哮喘, 内源性哮喘, 外源性哮喘, 运动诱发的哮喘, 药物诱发的哮喘 (包括阿司匹林和NSAID诱发的哮喘) 和粉尘诱发的哮喘, 和其他气道高反应性原因导致的哮喘; 慢性阻塞性肺疾病 (COPD); 支气管炎, 包括感染性和嗜酸细胞性支气管炎; 肺气肿; α 1-抗胰蛋白酶缺乏症, 支气管扩张; 囊性纤维化; 结节病; 农民肺及相关疾病; 过敏性肺炎; 肺纤维化, 包括隐源性纤维化肺泡炎、特发性间质性肺炎、抗肿瘤治疗引起的纤维化, 以及慢性感染, 包括肺结核和曲霉病及其它真菌感染; 肺移植的并发症; 肺脉管系统的血管炎和血栓性疾病, 多血管炎 (polyangiitis) (韦格纳肉芽肿病, Wegener Granulomatosis) 以及肺动脉高压; 镇咳活性, 包括治疗与气道炎症和分泌症状相关的慢性咳嗽, 以及医源性咳嗽; 急性和慢性鼻炎, 包括药物性鼻炎和血管收缩鼻炎; 常年性和季节性过敏性鼻炎, 包括神经性鼻炎 (花粉症); 鼻息肉病, 急性病毒感染, 包括普通感冒和由呼吸道合胞病毒、流行性感、冠状病毒 (包括SARS) 和腺病毒引起的感染;

[1556] 2. 皮肤: 牛皮癣, 特应性皮炎, 接触性皮炎或其它湿疹性皮肤病, 以及迟发型超敏

反应;植物性和光照性皮炎;脂溢性皮炎,疱疹样皮炎,扁平苔癣,萎缩性硬化性苔藓,坏疽性脓皮,皮肤结节病,盘状红斑狼疮,天疱疮,类天疱疮,大疱性表皮松解,荨麻疹,血管性水肿,血管炎,中毒性红斑,皮肤嗜酸粒细胞增多,斑秃,男性型脱发,Sweet综合征,Weber-Christian综合征,多形性红斑,蜂窝组织炎,包括传染性和非传染性蜂窝组织炎,脂膜炎,皮肤淋巴瘤,非黑素瘤皮肤癌和其它发育不良性损伤;药物诱发的疾病,包括固定性药疹;

[1557] 3.眼:睑炎;结膜炎,包括常年性和春季过敏性结膜炎;虹膜炎;前和后葡萄膜炎;脉络膜炎;影响视网膜的自身免疫病、退行性或炎性疾病;眼炎,包括交感性眼炎;结节病;感染,包括病毒、真菌和细菌感染;

[1558] 4.泌尿生殖系统:肾炎,包括间质性和肾小球性肾炎;肾病综合征;膀胱炎,包括急性和慢性(间质性)膀胱炎和Hunner氏溃疡;急性和慢性尿道炎,前列腺炎,附睾炎,卵巢炎和输卵管炎;外阴-阴道炎;Peyronie氏病;勃起功能障碍(男性和女性);

[1559] 5.同种异体移植物排斥:例如肾、心脏、肝、肺、骨髓、皮肤或角膜移植后或在输血后的急性和慢性排斥;或慢性移植物抗宿主病;

[1560] 6.其它自身免疫性和变态反应性疾病,包括类风湿性关节炎,肠易激综合征,全身性红斑狼疮,多发性硬化症,桥本甲状腺炎,格雷夫斯病,Addison氏病,糖尿病,特发性血小板减少性紫癜,嗜酸性筋膜炎,高IgE综合征,抗磷脂综合征和Sazary综合征;

[1561] 7.肿瘤:治疗一般癌症,包括前列腺癌、乳腺癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、肠癌和结肠癌、胃癌、皮肤癌和脑肿瘤,以及影响骨髓(包括白血病)和淋巴增生系统的恶性肿瘤,例如霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤;包括转移性疾病和肿瘤复发及瘤外综合征的预防和治疗;和,

[1562] 8.感染性疾病:病毒性疾病,例如生殖器疣、寻常疣、跖疣、乙型肝炎、丙型肝炎、单纯疱疹病毒、传染性软疣、天花、人类免疫缺陷病毒(HIV)、人乳头状瘤病毒(HPV)、巨细胞病毒(CMV)、水痘-带状疱疹病毒(VZV)、鼻病毒、腺病毒、冠状病毒、流感、副流感;细菌性疾病,如结核病和鸟分枝杆菌、麻风病;其他感染性疾病,如真菌性疾病,衣原体、念珠菌、曲霉、隐球菌性脑膜炎、卡氏肺孢子虫、隐孢子虫病、组织胞浆菌病、弓形体病、锥虫感染和利什曼病。

[1563] 9.疼痛:有关组织蛋白酶C缺陷小鼠的最近的文献资料指出组织蛋白酶 C对疼痛感具有调节作用。因此,组织蛋白酶C抑制剂还可以用于各种形式的慢性疼痛的临床情况当中,例如用于炎性疼痛或神经性疼痛当中。

[1564] 对于上述疾病和症状的治疗,本发明化合物的治疗有效剂量范围通常是每次给药约0.01mg至约100mg/kg体重;优选每次给药约0.1mg至约20 mg/kg体重。例如对于给药一位70kg的人而言,本发明化合物的剂量范围为每次给药约0.7mg至约7000mg,优选每次给药约7.0mg至约1400mg。为了确定优化的给药水平和模式,可能需要一定程度的途径剂量优化。活性成分每天可给予1-6次。

[1565] 当然,实际的药理学有效量或治疗剂量取决于本领域技术人员已知的因素,例如患者的年龄和体重、给药途径和疾病严重程度。在任何情况下,活性成分将以允许药理学活性成分根据患者特定条件递送的剂量和方式来给予。