(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118871439 A
(43)申请公布日 2024.10.29

(21)申请号 202380026751.8

(22)申请日 2023.01.28

(66)本国优先权数据
PCT/CN2022/074739 2022.01.28 CN
PCT/CN2022/140318 2022.12.20 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.09.10

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2023/073579 2023.01.28

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/143520 EN 2023.08.03

(71)申请人 英矽智能科技知识产权有限公司
地址 中国香港中环

(72)发明人 程鑫 刘颖涛 秦泺恒 任峰 余华星

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 王玉桂 武晶晶

(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)
A61P 31/12(2006.01)
A61P 31/14(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书6页 说明书101页

(54)发明名称

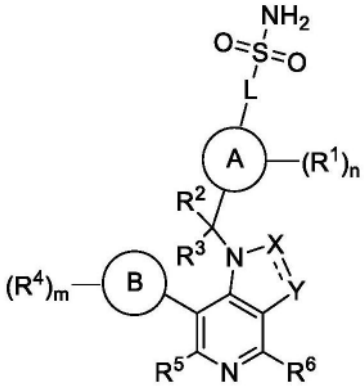
外核苷酸焦磷酸酶-磷酸二酯酶(ENPP1)抑制剂及其用途

(57)摘要

本文描述了ENPP1抑制剂和包含所述抑制剂的药物组合物。主题化合物和组合物可用于治疗与ENPP1相关联的疾病或病症。

CN 118871439 A

1.一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐：



式(I)，

其中：

环A是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

L是键、-NH-或-O-；

每个R^1独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

或相同原子上的两个R^1在一起形成氧代；

n是0至6；

R^2是氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基；

R^3是氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基；

═══是单键或双键；其中：

当═══是双键时，X是N或CR^X且Y是N或CR^Y；

当---是单键时，X是C(=O)且Y是NR^{Y1}或$C(R^{Y2})_2$；

R^X是氢、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基；其中所述烷基、环烷基和杂环烷基任选地被一个或多个R取代；

R^Y是氢、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基；其中所述烷基、环烷基和杂环烷基任选地被一个或多个R取代；

R^{Y1}是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基；其中所述烷基、环烷基和杂环烷基任选地被一个或多个R取代；

每个R^{Y2}独立地是氢、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基；其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地且任选地被一个或多个R取代；

环B是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

每个R^4独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-

SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

或相同原子上的两个R^4在一起形成氧代;

m是0至4;

R^5是氢、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

R^6是氢、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

每个R^a独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(杂芳基),其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代;

或两个R^a与其所连接的原子在一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基;

每个R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(杂芳基),其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代;

或两个R^b其所连接的原子在一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基;

R^c和R^d各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(杂芳基),其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代;

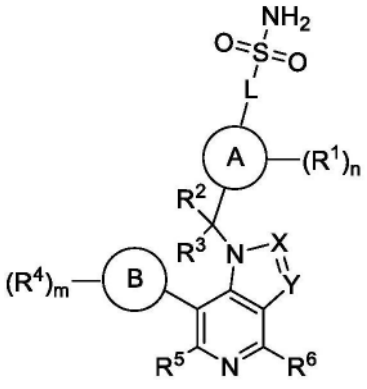
或R^c和R^d与其所连接的原子在一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基;且

每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-OCH_3、-$S(=O)CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-$S(=O)_2N(CH_3)_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(=O)CH_3$、-C(=O)OH、-$C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基;

或相同原子上的两个R形成氧代。

2.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-OCH_3、-$S(=O)CH_3$、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-$S(=O)_2N(CH_3)_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(=O)CH_3$、-C(=O)OH、-$C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基;或相同原子上的两个R形成氧代。

3.如权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式(Ia):



式(Ia)。

4.如权利要求1至3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X是N且Y是N。

5.如权利要求1至3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X是CR^X且Y是N。

6.如权利要求1至3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X是N且Y是CR^Y。

7.如权利要求1至3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X是CR^X且Y是CR^Y。

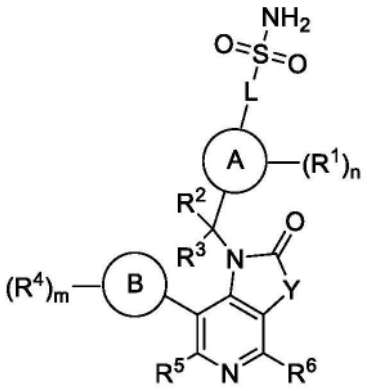
8.如权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^X是氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或环烷基。

9.如权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^X是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或环烷基。

10.如权利要求1至9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^Y是氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或环烷基。

11.如权利要求1至10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^Y是氢或C_1-C_6烷基。

12.如权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式(Ib):



式(Ib)。

13.如权利要求12所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y是NR^{Y1}。

14.如权利要求12所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y是$C(R^{Y2})_2$。

15.如权利要求1、2、12或13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{Y1}是氢、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

16.如权利要求1、2、12或14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R^{Y2}独立地是氢、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

17.如权利要求1至16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A是环烷基或杂环烷基。

18.如权利要求1至17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A是环烷基。

19.如权利要求1至17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A是杂环烷基。

20.如权利要求1至16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A是芳基或杂芳基。

21.如权利要求1至16或20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A是芳基。

22.如权利要求1至16或20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A是杂芳基。

23.如权利要求1至16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A是苯基或吡啶基。

24.如权利要求1至23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中L是键。

25.如权利要求1至23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中L是-NH-。

26.如权利要求1至23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中L是-O-。

27.如权利要求1至26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R^1独立地是卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

28.如权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R^1独立地是卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

29.如权利要求1至28中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R^1独立地是卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

30.如权利要求1至29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中n是0至2。

31.如权利要求1至30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中n是0或1。

32.如权利要求1至30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中n是1或2。

33.如权利要求1至32中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2是氢、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

34.如权利要求1至33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2是氢或C_1-C_6烷基。

35.如权利要求1至34中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2是氢。

36.如权利要求1至35中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^3是氢、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

37.如权利要求1至36中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^3是氢或C_1-C_6烷基。

38.如权利要求1至37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^3是氢。

39.如权利要求1至38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环B是环烷基或杂环烷基。

40.如权利要求1至39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环B是环烷基。

41.如权利要求1至39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环B是杂环烷基。

42.如权利要求1至38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环B是芳基或杂芳基。

43.如权利要求1至38或42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环B是芳基。

44.如权利要求43所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环B是苯基。

45.如权利要求1至38或42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环B是杂芳基。

46.如权利要求45所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环B是含有1至3个氮和0至1个氧的5-或6元杂芳基。

47.如权利要求1至46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R^4独立地是卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

48.如权利要求1至47中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R^4独立地是卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

49.如权利要求1至48中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R^4独立地是卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

50.如权利要求1至49中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R^4独立地是C_1-C_6烷基。

51.如权利要求1至50中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中m是0至2。

52.如权利要求1至51中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中m是0或1。

53.如权利要求1至52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^5是氢、卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

54.如权利要求1至53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^5是氢、-CN、$-OR^a$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

55.如权利要求1至54中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^5是$-OR^a$或C_1-C_6烷基。

56.如权利要求1至55中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^5是C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基。

57.如权利要求1至56中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^6是氢、卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

58.如权利要求1至57中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^6是氢、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

59.如权利要求1至58中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^6是氢或C_1-

C_6烷基。

60.如权利要求1至59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^X、R^Y、R^{Y1}、R^{Y2}、R^a、R^b、R^c和R^d基团中的一者或多者包含的氘的百分比高于氘的天然丰度。

61.一种选自表1的化合物或其药学上可接受的盐。

62.一种药物组合物,其包含治疗有效量的如权利要求1至61中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

63.一种治疗对象的癌症的方法,所述方法包括向所述对象施用如权利要求1至61中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求62所述的药物组合物。

64.如权利要求63所述的方法,其中所述癌症是实体瘤。

65.如权利要求64所述的方法,其中所述实体瘤是乳腺癌、肺癌、卵巢癌、头颈癌、黑素瘤、胰腺癌、肝癌、胃癌、结肠直肠癌或肉瘤。

66.如权利要求64所述的方法,其中所述癌症是恶性血液病。

67.如权利要求66所述的方法,其中所述恶性血液病是白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。

68.如权利要求66所述的方法,其中所述恶性血液病是B细胞恶性病。

69.如权利要求66所述的方法,其中所述恶性血液病是多发性骨髓瘤。

70.如权利要求63至69中任一项所述的方法,其中所述癌症是复发性或难治性癌症。

71.如权利要求63至70中任一项所述的方法,其中所述癌症是转移性癌症。

72.一种治疗有需要对象的感染的方法,其包括施用如权利要求1至61中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求62所述的药物组合物。

73.如权利要求72所述的方法,其中所述感染是病毒感染。

74.如权利要求73所述的方法,其中所述病毒感染是由于DNA病毒所致。

75.如权利要求73或74所述的方法,其中所述病毒感染是由于疱疹病毒所致。

76.如权利要求75所述的方法,其中所述疱疹病毒选自单纯疱疹病毒1(HSV-1)、单纯疱疹病毒2(HSV-2)、水痘-带状疱疹病毒(VZV)、艾伯斯坦-巴尔病毒(EBV)、人类巨大细胞病毒(HCMV)、人类疱疹病毒6A(HHV-6A)、人类疱疹病毒6B(HHV-6B)、人类疱疹病毒7(HHV-7)以及卡波西氏肉瘤相关疱疹病毒(KSHV)。

77.如权利要求75或76所述的方法,其中所述疱疹病毒是单纯疱疹病毒1(HSV-1)。

78.如权利要求73或74所述的方法,其中所述病毒感染是由于逆转录病毒所致。

79.如权利要求78所述的方法,其中所述逆转录病毒是人类免疫缺陷病毒(HIV)。

80.如权利要求73或74所述的方法,其中所述病毒感染是由于肝炎病毒所致。

81.如权利要求80所述的方法,其中所述肝炎病毒为乙型肝炎病毒(HBV)或丁型肝炎病毒(HDV)。

82.如权利要求73或74所述的方法,其中所述病毒感染是由于痘苗病毒(VACV)、腺病毒或人类乳头瘤病毒(HPV)所致。

83.如权利要求82所述的方法,其中所述病毒感染是由于RNA病毒所致。

84.如权利要求73或74所述的方法,其中所述病毒感染是由于登革热病毒、黄热病病毒、埃博拉病毒、马尔堡病毒、委内瑞拉脑炎病毒或寨卡病毒所致。

外核苷酸焦磷酸酶-磷酸二酯酶(ENPP1)抑制剂及其用途

[0001] 交叉引用

[0002] 该专利申请要求2022年1月28日提交的国际申请第PCT/CN2022/074739号和2022年12月20日提交的国际申请第PCT/CN2022/140318号的权益;它们以其全文引用的方式并入本文中。

背景技术

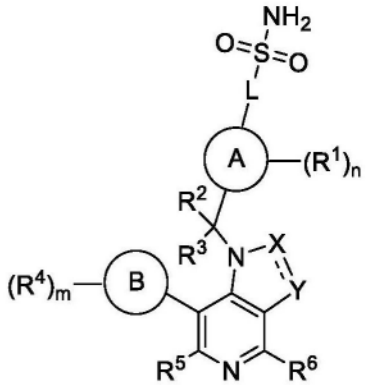
[0003] 外核苷酸焦磷酸酶-磷酸二酯酶1(ENPP1)酶存在于宽广范围的组织和细胞类型(诸如淋巴细胞、巨噬细胞、肝脏、脑、心脏、肾脏、血管平滑肌细胞以及软骨细胞)中。ENPP1水解ATP以及其他核苷三磷酸且释放AMP或其他核苷单磷酸以及焦磷酸盐(PPi)。该酶也可水解其他核苷单磷酸酯。ENPP1已经识别为经培养细胞、组织提取物以及血液中的优势2'-3'-cGAMP水解酶。来自于ENPP1敲除小鼠的组织和血液缺乏2'-3'-cGAMP水解酶活性。ENPP1水平升高与钙化性主动脉瓣疾病(CAVD)以及焦磷酸钙二水合物(CPPD)疾病相关联,其是一种由于关节及周围组织中的CPPD晶体沉积引起的炎性疾病。ENPP1表达在某些肝细胞癌、神经胶质母细胞瘤、黑素瘤、睾丸癌、胰腺癌、甲状腺癌或乳腺癌中上调且与对化学疗法的抗性相关联。ENPP1上调和ENPP1的变异体也与胰岛素抗性以及2型糖尿病相关联,且据报导,ENPP1的酶活性是抑制胰岛素受体信号传导所必需。

[0004] 环状GMP-AMP合成酶(cGAS)是一种模式识别受体,其响应于衍生自病毒、细菌、受损线粒体或癌细胞的DNA的存在而从ATP和GTP合成内源信使分子cGAMP。然后,该cGAMP分子结合至干扰素基因(STING)蛋白的刺激因子,其启动活化先天免疫的信号传导反应且导致产生I型干扰素、抗病毒以及免疫刺激细胞因子。该cGAS酶、cGAMP信使和STING也参与对抗RNA病毒的宿主防御以及肿瘤发展的免疫控制。ENPP1已识别为天然水解cGAMP的酶且因此抵消抵对抗感染媒介物(infectious agents)、受损细胞和癌细胞的先天免疫反应。不可水解的cGAMP类似物在诱导功能性免疫反应上的功效高于天然可水解的cGAMP的功效。已证实病毒感染通过ENPP1过度表达而促进且通过ENPP1的沉默而减弱。

[0005] 因此,cGAMP水解的抑制剂可用于增加免疫反应抵抗癌细胞以及肿瘤且抵抗RNA或DNA病毒或细菌的感染的有效性。ENPP1和cGAMP的抑制剂或核苷三磷酸水解也可用于治疗与核苷酸酶水平升高、核苷三磷酸减低、cGAMP降低或核苷单磷酸酯含量降低相关联的炎性疾病或与核苷或核苷单磷酸水平升高相关联的疾病。出于这些原因,ENPP1是一种用于治疗疾病诸如癌症和病毒感染的吸引人的治疗靶标。

发明内容

[0006] 本文公开了一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐:

[0007] 

式(I),

[0008] 其中:

[0009] 环A是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0010] L是键、-NH-或-O-;

[0011] 每个R^1独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0012] 或相同原子上的两个R^1在一起形成氧代;

[0013] n是0至6;

[0014] R^2是氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基;

[0015] R^3是氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基;

[0016] ---是单键或双键;其中:

[0017] 当---是双键时,X是N或CR^X且Y是N或CR^Y;

[0018] 当---是单键时,X是C(=O)且Y是NR^{Y1}或$C(R^{Y2})_2$;

[0019] R^X是氢、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中该烷基、环烷基和杂环烷基任选地被一个或多个R取代;

[0020] R^Y是氢、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中该烷基、环烷基和杂环烷基任选地被一个或多个R取代;

[0021] R^{Y1}是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中该烷基、环烷基和杂环烷基任选地被一个或多个R取代;

[0022] 每个R^{Y2}独立地是氢、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地且任选地被一个或多个R取代;

[0023] 环B是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0024] 每个R^4独立地是卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、$-SR^a$、-S(=O)R^a、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0025] 或相同原子上的两个R^4在一起形成氧代;

[0026] m是0至4;

[0027] R^5是氢、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0028] R^6是氢、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0029] 每个R^a独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(杂芳基),其中该烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代;

[0030] 或两个R^a与其所连接的原子在一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基;

[0031] 每个R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(杂芳基),其中该烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代;

[0032] 或两个R^b其所连接的原子在一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基;

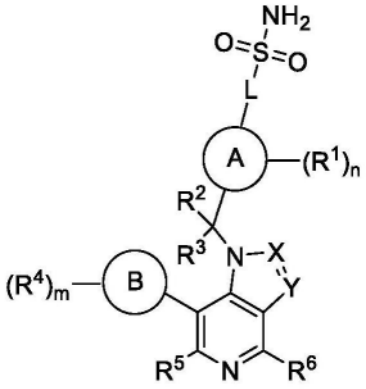
[0033] R^c和R^d各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(杂芳基),其中该烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代;

[0034] 或R^c和R^d与其所连接的原子在一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基;且

[0035] 每个R独立地是卤素、-CN、-OH、$-OCH_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)_2N(CH_3)_2$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-C(=O)CH_3$、-C(=O)OH、$-C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基;

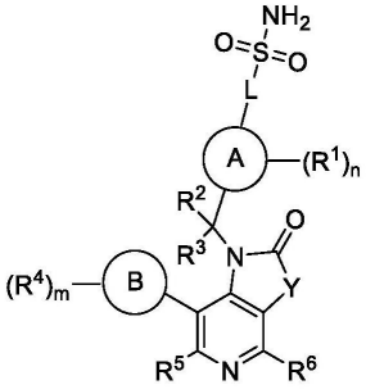
[0036] 或相同原子上的两个R形成氧代。

[0037] 在式(I)化合物的一些实施方案中,该化合物具有式(Ia):

[0038] 

式(Ia)。

[0039] 在式(I)化合物的一些实施方案中,该化合物具有式(Ib):

[0040] 

式(Ib)。

[0041] 本文还公开了一种治疗对象的癌症的方法,该方法包括向对象施用本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物。在一些实施方案中,该癌症是实体瘤。在一些实施方案中,该实体瘤是乳腺癌、肺癌、卵巢癌、头颈癌、黑素瘤、胰腺癌、肝癌、胃癌、结肠直肠癌或肉瘤。在一些实施方案中,该癌症是恶性血液病。在一些实施方案中,该恶性血液病是白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。在一些实施方案中,该恶性血液病是B细胞恶性病。在一些实施方案中,该恶性血液病是多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,该癌症是复发性或难治性癌症。在一些实施方案中,该癌症是转移性癌症。

[0042] 本文还公开了一种治疗有需要对象的感染的方法,其包括施用本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物。在一些实施方案中,该感染是病毒感染。在一些实施方案中,该病毒感染是由于DNA病毒所致。在一些实施方案中,该病毒感染是由于疱疹病毒所致。在一些实施方案中,该疱疹病毒选自单纯疱疹病毒1(HSV-1)、单纯疱疹病毒2(HSV-2)、水痘-带状疱疹病毒(VZV)、艾伯斯坦-巴尔病毒(Epstein-Barr virus)(EBV)、人类巨大细胞病毒(HCMV)、人类疱疹病毒6A(HHV-6A)、人类疱疹病毒6B(HHV-6B)、人类疱疹病毒7(HHV-7)以及卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)相关疱疹病毒(KSHV)。在一些实施方案中,该疱疹病毒是单纯疱疹病毒1(HSV-1)。在一些实施方案中,该病毒感染是由于逆转录病毒所致。在一些实施方案中,该逆转录病毒是人类免疫缺陷病毒(HIV)。在一些实施方案中,该逆转录病毒是HIV-1、HIV-2或人类嗜T淋巴细胞病毒(human T-lymphotropic virus)(HTLV)。在一些实施方案中,该病毒感染是由于肝炎病毒所致。在一些实施方案中,

该肝炎病毒是乙型肝炎病毒(HBV)或丁型肝炎病毒(HDV)。在一些实施方案中,该病毒感染是由于痘苗病毒(VACV)、腺病毒或人类乳头瘤病毒(HPV)所致。在一些实施方案中,该病毒感染是由于RNA病毒所致。在一些实施方案中,该病毒感染是由于登革热病毒(dengue fever virus)、黄热病病毒(yellow fever virus)、埃博拉(Ebola)病毒、马尔堡(Marburg)病毒、委内瑞拉(Venezuelan)脑炎病毒或寨卡(zika)病毒所致。

[0043] 援引并入

[0044] 本说明书中所提及的所有出版物、专利和专利申请均以引用的方式并入本文中,其引用程度如同将每个单独的出版物、专利或专利申请特别地且单独地指示为以引用的方式并入。

具体实施方式

[0045] 在以下描述中,阐述某些具体细节以便透彻理解各个实施方案。然而,本领域技术人员应理解,可在没有这些细节的情况下实践本发明。在其他情况下,未详细显示或描述熟知的结构以避免不必要地模糊对实施方案的描述。除非上下文另有要求,否则在说明书和下文权利要求书中,应将措辞“包括(comprise)”及其变化形式(例如“包括(comprises)”和“包括(comprising)”)按开放性涵盖性意义来理解,即理解为“包括但不限于”。另外,本文所提供的标题仅为方便起见,并不诠释所要求保护发明的范围或含义。

[0046] 本说明书通篇中对“一些实施方案”或“实施方案”的提及意指结合该实施方案所描述的特定特征、结构或特性包含于至少一个实施方案中。因此,遍及本说明书的各个地方出现的短语“在一个实施方案中”或“在实施方案中”未必全部是指相同的实施方案。另外,特定特征、结构或特性可以以任何适合方式组合于一个或多个实施方案中。同样,除非上下文另外明确指明,否则如本说明书和随附权利要求书中所用的单数形式“一个(a)”、“一种(an)”和“该”包含复数含义。还应注意,除非上下文另外明确指出,否则术语“或”通常以其包含“和/或”的含义来使用。

[0047] 除非另有指示,否则本文所用的下文术语具有以下含义:

[0048] “氧代”是指=O。

[0049] “羧基”是指-COOH。

[0050] “氰基”是指-CN。

[0051] “烷基”是指具有一至约十个碳原子、更优选地一至六个碳原子的直链或支链饱和烃单价基团。实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基和己基以及更长烷基(例如庚基、辛基等)。每当在本文中出现时,诸如“C_1-C_6烷基”或“C_{1-6}烷基”等数值范围意指,该烷基可由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成,但本定义亦涵盖出现未指定数值范围的术语“烷基”。在一些实施方案中,烷基是C_{1-10}烷基。在一些实施方案中,烷基是C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,烷基是C_{1-5}烷基。在一些实施方案中,烷基是C_{1-4}烷基。在一些实施方案中,烷基是C_{1-3}烷基。除非在本说明书中另有明确说明,否则烷基可任选地被(例如)以下基团取

代:氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,烷基任选地被以下基团取代:氧代、卤素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2。在一些实施方案中,烷基任选地被以下基团取代:卤素、-CN、-OH或-OMe。在一些实施方案中,烷基任选地被卤素取代。

[0052] "烯基"是指具有一个或多个碳-碳双键并且具有二至约十个碳原子、更优选地二至约六个碳原子的直链或支链烃单价基团。该基团可围绕双键呈顺式或反式构型,并且应理解为包含两种异构体。实例包括但不限于乙烯基(-CH=CH_2)、1-丙烯基(-CH_2CH=CH_2)、异丙烯基[-C(CH_3)=CH_2]、丁烯基、1,3-丁二烯基等。每当在本文中出现时,诸如"C_2-C_6烯基"或"C_{2-6}烯基"等数值范围意指,该烯基可由2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成,但本定义亦涵盖出现未指定数值范围的术语"烯基"。除非在本说明书中另有明确说明,否则烯基可任选地被(例如)以下基团取代:氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,烯基任选地被以下基团取代:氧代、卤素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2。在一些实施方案中,烯基任选地被以下基团取代:卤素、-CN、-OH或-OMe。在一些实施方案中,烯基任选地被卤素取代。

[0053] "炔基"是指具有一个或多个碳-碳三键并且具有二至约十个碳原子、更优选地二至约六个碳原子的直链或支链烃单价基团。实例包括但不限于乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基等。每当在本文中出现时,诸如"C_2-C_6炔基"或"C_{2-6}炔基"等数值范围意指,该炔基可由2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成,但本定义亦涵盖出现未指定数值范围的术语"炔基"。除非在本说明书中另有明确说明,否则炔基可任选地被(例如)以下基团取代:氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,炔基任选地被以下基团取代:氧代、卤素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2。在一些实施方案中,炔基任选地被以下基团取代:卤素、-CN、-OH或-OMe。在一些实施方案中,炔基任选地被卤素取代。

[0054] "亚烷基"是指直链或支链二价烃链。除非在本说明书中另有明确说明,否则亚烷基可任选地被(例如)以下基团取代:氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,亚烷基任选地被以下基团取代:氧代、卤素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2。在一些实施方案中,亚烷基任选地被以下基团取代:卤素、-CN、-OH或-OMe。在一些实施方案中,亚烷基任选地被卤素取代。

[0055] "烷氧基"是指式-OR_a基团,其中R_a是所定义烷基。除非在本说明书中另有明确说明,否则烷氧基可任选地被(例如)以下基团取代:氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,烷氧基任选地被以下基团取代:卤素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2。在一些实施方案中,烷氧基任选地被以下基团取代:卤素、-CN、-OH或-OMe。在一些实施方案中,烷氧基任选地被卤素取代。

[0056] "芳基"是指衍生自包括6至30个碳原子和至少一个芳香族环的烃环系统的基团。芳基可为单环、双环、三环或四环环系统,其可包含稠合(在与环烷基或杂环烷基环稠合时,芳基通过芳香族环原子键合)或桥接环系统。在一些实施方案中,芳基是6至10元芳基。在一

些实施方案中,芳基是6元芳基(苯基)。芳基包括但不限于衍生自以下基团的烃环系统的芳基:亚蒽基、亚萘基、亚菲基、蒽、甘菊环、苯、 、萤蒽、芴、不对称引达省(as-indacene)、对称引达省(s-indacene)、茚满、茚、萘、非那烯、菲、七曜烯(pleiadene)、苊和苯并菲。除非在本说明书中另有明确说明,否则芳基可任选地被(例如)以下基团取代:卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,芳基任选地被以下基团取代:卤素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2。在一些实施方案中,芳基任选地被以下基团取代:卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe。在一些实施方案中,芳基任选地被卤素取代。

[0057] “环烷基”是指部分或完全饱和的单环或多环碳环,其可包含稠合(在与芳基或杂芳基环稠合时,环烷基通过非芳香族环原子键合)、螺或桥接环系统。在一些实施方案中,环烷基是完全饱和的。代表性环烷基包括但不限于具有三至十五个碳原子(C_3-C_{15}完全饱和的环烷基或C_3-C_{15}环烯基)、三至十个碳原子(C_3-C_{10}完全饱和的环烷基或C_3-C_{10}环烯基)、三至八个碳原子(C_3-C_8完全饱和的环烷基或C_3-C_8环烯基)、三至六个碳原子(C_3-C_6完全饱和的环烷基或C_3-C_6环烯基)、三至五个碳原子(C_3-C_5完全饱和的环烷基或C_3-C_5环烯基)或三至四个碳原子(C_3-C_4完全饱和的环烷基或C_3-C_4环烯基)的环烷基。在一些实施方案中,环烷基是3至10元完全饱和的环烷基或3至10元环烯基。在一些实施方案中,环烷基是3至6元完全饱和的环烷基或3至6元环烯基。在一些实施方案中,环烷基是5至6元完全饱和的环烷基或5至6元环烯基。单环环烷基包含(例如)环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环环烷基包含(例如)金刚烷基、降冰片基、十氢萘基、双环[3.3.0]辛烷、双环[4.3.0]壬烷、顺式-十氢萘、反式-十氢萘、双环[2.1.1]己烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷和双环[3.3.2]癸烷以及7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚基。部分饱和的环烷基包含(例如)环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。除非在本说明书中另有明确说明,否则环烷基任选地被(例如)以下基团取代:氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,环烷基任选地被以下基团取代:氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2。在一些实施方案中,环烷基任选地被以下基团取代:氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe。在一些实施方案中,环烷基任选地被卤素取代。

[0058] “卤基”或“卤素”是指溴、氯、氟或碘。在一些实施方案中,卤素是氟或氯。在一些实施方案中,卤素是氟。

[0059] “卤代烷基”是指由一个或多个如上文所定义的卤基取代的如上文所定义的烷基,例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。

[0060] “羟基烷基”是指由一个或多个羟基取代的如上文所定义的烷基。在一些实施方案中,烷基被一个羟基取代。在一些实施方案中,烷基被一个、两个或三个羟基取代。羟基烷基包含(例如)羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基或羟戊基。在一些实施方案中,羟基烷基是羟甲基。

[0061] “氨基烷基”是指由一个或多个胺取代的如上文所定义的烷基。在一些实施方案中,烷基被一个胺取代。在一些实施方案中,烷基被一个、两个或三个胺取代。氨基烷基包含(例如)氨基甲基、氨基乙基、氨基丙基、氨基丁基或氨基戊基。在一些实施方案中,氨基烷基

是氨基甲基。

[0062] “杂烷基”是指烷基的一个或多个骨架原子选自除碳外的原子(例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫、磷或其组合)的烷基。杂烷基在杂烷基的碳原子处连接至分子的其余部分。在一方面,杂烷基是C_1-C_6杂烷基(其中杂烷基包括1至6个碳原子和一个或多个除碳外的原子(例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫、磷或其组合)),其中杂烷基在杂烷基的碳原子处连接至分子的其余部分。这样的杂烷基的实例是(例如)-CH_2OCH_3、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$、-$CH(CH_3)OCH_3$、-CH_2NHCH_3、-$CH_2N(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2NHCH_3$或-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$。除非另外特定陈述于说明书中,否则杂烷基任选地被(例如)以下基团取代:氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,杂烷基任选地被以下基团取代:氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2。在一些实施方案中,杂烷基任选地被以下基团取代:氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe。在一些实施方案中,杂烷基任选地被卤素取代。

[0063] “杂环烷基”是指包括2至23个碳原子和1至8个选自氮、氧、磷、硅和硫的杂原子的3至24元部分或完全饱和的环基团。在一些实施方案中,杂环烷基是完全饱和的。在一些实施方案中,杂环烷基包括一至三个选自以下的杂原子:氮、氧和硫。在一些实施方案中,杂环烷基包括一至三个选自以下的杂原子:氮和氧。在一些实施方案中,杂环烷基包括一至三个氮。在一些实施方案中,杂环烷基包括一或两个氮。在一些实施方案中,杂环烷基包括一个氮。在一些实施方案中,杂环烷基包括一个氮和一个氧。除非另外特定陈述于说明书中,否则杂环烷基可为单环、双环、三环或四环环系统,其可包含稠合(在与芳基或杂芳基环稠合时,杂环烷基通过非芳香族环原子键合)、螺或桥接环系统;并且杂环烷基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化;氮原子可任选地被季铵化。代表性杂环烷基包括但不限于具有二至十五个碳原子(C_2-C_{15}完全饱和的杂环烷基或C_2-C_{15}杂环烯基)、二至十个碳原子(C_2-C_{10}完全饱和的杂环烷基或C_2-C_{10}杂环烯基)、二至八个碳原子(C_2-C_8完全饱和的杂环烷基或C_2-C_8杂环烯基)、二至七个碳原子(C_2-C_7完全饱和的杂环烷基或C_2-C_7杂环烯基)、二至六个碳原子(C_2-C_6完全饱和的杂环烷基或C_2-C_6杂环烯基)、二至五个碳原子(C_2-C_5完全饱和的杂环烷基或C_2-C_5杂环烯基)或二至四个碳原子(例如,C_2-C_4完全饱和的杂环烷基或C_2-C_4杂环烯基)的杂环烷基。这样的杂环烷基的实例包括但不限于氮丙啶基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫吗啉基、硫代吗啉基、1-氧代-硫吗啉基、1,1-二氧代-硫吗啉基、1,3-二氢异苯并呋喃-1-基、3-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基、甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基和2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基。术语杂环烷基还包含碳水化合物的所有环形式,包括但不限于单糖、二糖和寡醣。在一些实施方案中,杂环烷基在环中具有2至10个碳。应理解,在提及杂环烷基中的碳原子数时,杂环烷基中的碳原子数与构成杂环烷基的原子(包含杂原子,即杂环烷基环的骨架原子)的总数并不相同。在一些实施方案中,杂环烷基是3至8元的完全饱和的杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基是3至7元的完全饱和的杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基是3至6元的完全饱和的杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基是4至6元的完全饱和的杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基是5至6元

的完全饱和的杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基是3至8元杂环烯基。在一些实施方案中,杂环烷基是3至7元杂环烯基。在一些实施方案中,杂环烷基是3至6元杂环烯基。在一些实施方案中,杂环烷基是4至6元杂环烯基。在一些实施方案中,杂环烷基是5至6元杂环烯基。除非在本说明书中另有明确说明,否则杂环烷基可任选地如下文所述被(例如)以下基团取代:氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,杂环烷基任选地被以下基团取代:氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2。在一些实施方案中,杂环烷基任选地被以下基团取代:卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe。在一些实施方案中,杂环烷基任选地被卤素取代。

[0064] “杂芳基”是指包括一至十三个碳原子、一至六个选自氮、氧、磷和硫的杂原子和至少一个芳香族环的5至14元环系统基团。在一些实施方案中,杂芳基包括一至三个选自以下的杂原子:氮、氧和硫。在一些实施方案中,杂芳基包括一至三个选自以下的杂原子:氮和氧。在一些实施方案中,杂芳基包括一至三个氮。在一些实施方案中,杂芳基包括一或两个氮。在一些实施方案中,杂芳基包括一个氮。杂芳基可为单环、双环、三环或四环环系统,其可包含稠合(在与环烷基或杂环烷基环稠合时,杂芳基通过芳香族环原子键合)或桥接环系统;并且杂芳基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化;氮原子可任选地被季铵化。在一些实施方案中,杂芳基是5至10元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是5至6元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是6元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是5元杂芳基。实例包括但不限于氮杂环庚三烯基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothienyl/benzothiophenyl)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、噌啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、异吲哚基、吲哚啉基、异吲哚啉基、异喹啉基、吲嗪基、异噁唑基、萘啶基、噁二唑基、2-氧代氮杂环庚三烯基、噁唑基、环氧乙烷基、1-氧化吡啶基、1-氧化嘧啶基、1-氧化吡嗪基、1-氧化哒嗪基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、奎宁环基、异喹啉基、四氢喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基和噻吩基(thiophenyl)(即噻吩基(thienyl))。除非在本说明书中另有明确说明,否则杂芳基可任选地被(例如)以下基团取代:卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等。在一些实施方案中,杂芳基任选地被以下基团取代:卤素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2。在一些实施方案中,杂芳基任选地被以下基团取代:卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe。在一些实施方案中,杂芳基任选地被卤素取代。

[0065] 术语“任选的”或“任选地”意指随后所描述的事件或情况可发生或可不发生,并且该描述包含其中所述事件或情况发生的情形及其不发生的情形。举例而言,“任选地被取代的烷基”意指如上文所定义的“烷基”或“被取代的烷基”。另外,任选地被取代的基团可为未取代(例如-CH_2CH_3)、完全取代(例如-CF_2CF_3)、单取代(例如-CH_2CH_2F)或以完全取代与单取

代之间的任何程度取代(例如-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、-CF_2CH_3、-$CFHCHF_2$等)。本领域技术人员应理解,对于任何含有一个或多个取代基的基团而言,所述基团并不意欲引入任何在空间上不实际和/或在合成上不可行的取代或取代模式。因此,所描述的任何取代基通常应理解为具有约1,000道尔顿,更通常高达约500道尔顿的最大分子量。

[0066] 术语"一个或多个"在提及任选的取代基时意指所述主题基团任选地被一个、两个、三个、四个或更多个取代基取代。在一些实施方案中,主题基团任选地被一个、两个、三个取代基或四个取代基取代。在一些实施方案中,主题基团任选地被一个、两个或三个取代基取代。在一些实施方案中,主题基团任选地被一个或两个取代基取代。在一些实施方案中,主题基团任选地被一个取代基取代。在一些实施方案中,主题基团任选地被两个取代基取代。

[0067] "有效量"或"治疗有效量"是指作为单一剂量或作为剂量系列的一部分施用于哺乳动物对象的化合物有效产生期望治疗效应的量。

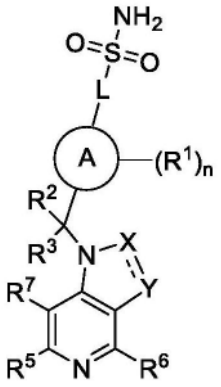
[0068] 个体(例如哺乳动物,例如人类)或细胞的"治疗"是用于试图改变个体或细胞中的天然过程的任何类型的干预。在一些实施方案中,治疗包括在开始病理学事件或与病原体接触后施用药物组合物并且包括稳定病况(举例而言,病况不恶化)或缓解病况。

[0069] 如本文所用,"与ENPP1相关的疾病或病症"或或者"ENPP 1介导的疾病或病症"意指其中已知或疑似ENPP1或其突变体发挥作用的任何疾病或其他有害病况。

[0070] 化合物

[0071] 本文描述了可用于治疗与ENPP1相关联的疾病或病症的化合物或其药学上可接受的盐。

[0072] 本文公开了一种式(A)化合物或其药学上可接受的盐:

[0073] 

式(A),

[0074] 其中:

[0075] 环A是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0076] L是键、-NH-或-O-;

[0077] 每个R^1独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0078] 或相同原子上的两个R^1在一起形成氧代；

[0079] n是0至6；

[0080] R^2是氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基；

[0081] R^3是氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基；

[0082] ---是单键或双键；其中：

[0083] 当---是双键时，X是N或CR^X且Y是N或CR^Y；

[0084] 当---是单键时，X是C(=O)且Y是NR^{Y1}或$C(R^{Y2})_2$；

[0085] R^X是氢、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基；其中该烷基、环烷基和杂环烷基任选地被一个或多个R取代；

[0086] R^Y是氢、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基；其中该烷基、环烷基和杂环烷基任选地被一个或多个R取代；

[0087] R^{Y1}是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基；其中该烷基、环烷基和杂环烷基任选地被一个或多个R取代；

[0088] 每个R^{Y2}独立地是氢、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基；其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地且任选地被一个或多个R取代；

[0089] R^7是氢、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中该烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基被一个或多个R^8取代；

[0090] 每个R^8独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0091] 或相同原子上的两个R^8在一起形成氧代；

[0092] R^5是氢、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0093] R^6是氢、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0094] 每个R^a独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂

烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(杂芳基),其中该烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代;

[0095] 或两个R^a与其所连接的原子在一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基;

[0096] 每个R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(杂芳基),其中该烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代;

[0097] 或两个R^b其所连接的原子在一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基;

[0098] R^c和R^d各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(杂芳基),其中该烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代;

[0099] 或R^c和R^d与其所连接的原子在一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基;且

[0100] 每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-OCH_3、-S(=O)CH_3、-$S(=O)_2CH_3$、-$S(=O)_2NH_2$、-$S(=O)_2NHCH_3$、-$S(=O)_2N(CH_3)_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-C(=O)CH_3、-C(=O)OH、-C(=O)OCH_3、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基;

[0101] 或相同原子上的两个R形成氧代。

[0102] 在式(A)化合物的一些实施方案中,R^7是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中该烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基被一个或多个R^8取代。

[0103] 在式(A)化合物的一些实施方案中,R^7是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中该烷基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基被一个或多个R^8取代。

[0104] 在式(A)化合物的一些实施方案中,R^7是C_1-C_6烷基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中该烷基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基被一个或多个R^8取代。

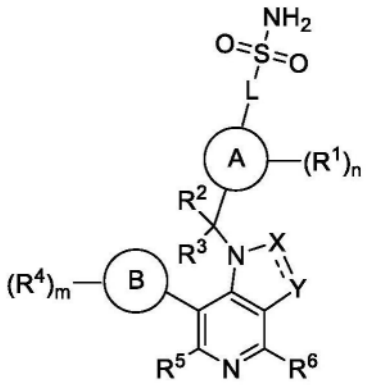
[0105] 在式(A)化合物的一些实施方案中,R^7是C_1-C_6烷基或C_2-C_6炔基;其中该烷基和炔基被一个或多个R^8取代。

[0106] 在式(A)化合物的一些实施方案中,R^7是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中该环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基被一个或多个R^8取代。

[0107] 在式(A)化合物的一些实施方案中,R^7是芳基或杂芳基;其中该芳基和杂芳基被一个或多个R^8取代。

[0108] 在式(A)化合物的一些实施方案中,R^7被一个或多个R^8取代的芳基。

[0109] 本文公开了一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐:

[0110] 

式(I),

[0111] 其中:

[0112] 环A是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0113] L是键、-NH-或-O-;

[0114] 每个R^1独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0115] 或相同原子上的两个R^1在一起形成氧代;

[0116] n是0至6;

[0117] R^2是氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基;

[0118] R^3是氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基;

[0119] ---是单键或双键;其中:

[0120] 当---是双键时,X是N或CR^X且Y是N或CR^Y;

[0121] 当---是单键时,X是C(=O)且Y是NR^{Y1}或$C(R^{Y2})_2$;

[0122] R^X是氢、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中该烷基、环烷基和杂环烷基任选地被一个或多个R取代;

[0123] R^Y是氢、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中该烷基、环烷基和杂环烷基任选地被一个或多个R取代;

[0124] R^{Y1}是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中该烷基、环烷基和杂环烷基任选地被一个或多个R取代;

[0125] 每个R^{Y2}独立地是氢、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地且任选地被一个或多个R取代;

[0126] 环B是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0127] 每个R^4独立地是卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、-SH、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0128] 或相同原子上的两个R^4在一起形成氧代;

[0129] m是0至4;

[0130] R^5是氢、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0131] R^6是氢、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0132] 每个R^a独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(杂芳基),其中该烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代;

[0133] 或两个R^a与其所连接的原子在一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基;

[0134] 每个R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_{1-6}烷基(杂芳基),其中该烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代;

[0135] 或两个R^b其所连接的原子在一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基;

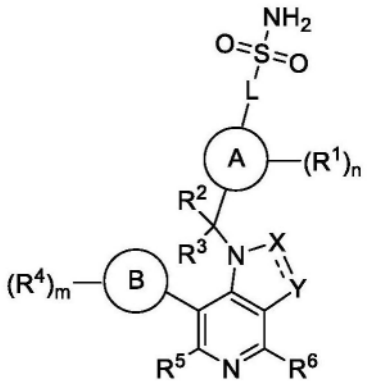
[0136] R^c和R^d各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(杂芳基),其中该烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代;

[0137] 或R^c和R^d与其所连接的原子在一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基;且

[0138] 每个R独立地是卤素、-CN、-OH、$-OCH_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)_2N(CH_3)_2$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-C(=O)CH_3$、-C(=O)OH、$-C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基;

[0139] 或相同原子上的两个R形成氧代。

[0140] 本文公开了一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐:

[0141] 

式(I),

[0142] 其中:

[0143] 环A是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0144] L是键、-NH-或-O-;

[0145] 每个R^1独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0146] 或相同原子上的两个R^1在一起形成氧代;

[0147] n是0至6;

[0148] R^2是氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基;

[0149] R^3是氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基;

[0150] ---是单键或双键;其中:

[0151] 当---是双键时,X是N或CR^X且Y是N或CR^Y;

[0152] 当---是单键时,X是C(=O)且Y是NR^{Y1}或$C(R^{Y2})_2$;

[0153] R^X是氢、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中该烷基、环烷基和杂环烷基任选地被一个或多个R取代;

[0154] R^Y是氢、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中该烷基、环烷基和杂环烷基任选地被一个或多个R取代;

[0155] R^{Y1}是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中该烷基、环烷基和杂环烷基任选地被一个或多个R取代;

[0156] 每个R^{Y2}独立地是氢、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地且任选地被一个或多个R取代;

[0157] 环B是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0158] 每个R^4独立地是卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、-SH、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0159] 或相同原子上的两个R^4在一起形成氧代;

[0160] m是0至4;

[0161] R^5是氢、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0162] R^6是氢、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0163] 每个R^a独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(杂芳基),其中该烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代;

[0164] 或两个R^a与其所连接的原子在一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基;

[0165] 每个R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(杂芳基),其中该烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代;

[0166] 或两个R^b其所连接的原子在一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基;

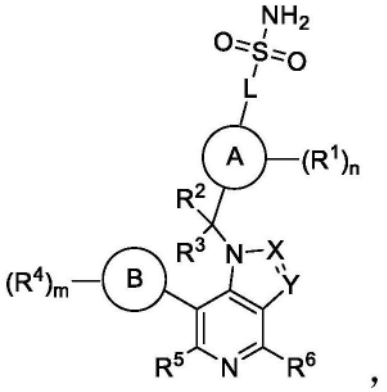
[0167] R^c和R^d各自独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)或C_1-C_6烷基(杂芳基),其中该烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代;

[0168] 或R^c和R^d与其所连接的原子在一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基;且

[0169] 每个R独立地是卤素、-CN、-OH、$-OCH_3$、$-S(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHCH_3$、$-S(=O)_2N(CH_3)_2$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-C(=O)CH_3$、-C(=O)OH、$-C(=O)OCH_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6杂烷基;

[0170] 或相同原子上的两个R形成氧代。

[0171] 在式(I)化合物的一些实施方案中,该化合物具有式(Ia):

[0172] 

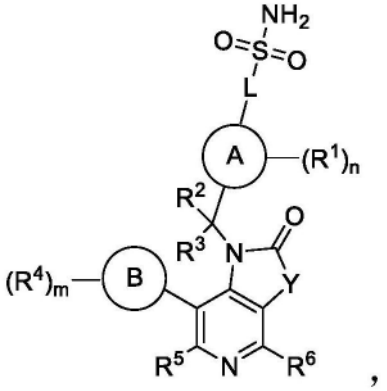
式(Ia)。

[0173] 在式(A)、(I)或(Ia)的化合物的一些实施方案中,X是N且Y是N。在式(A)、(I)或(Ia)的化合物的一些实施方案中,X是CR^X且Y是N。在式(A)、(I)或(Ia)的化合物的一些实施方案中,X是C(C_1-C_3烷基)且Y是N。在式(A)、(I)或(Ia)的化合物的一些实施方案中,X是N且Y是CR^Y。在式(A)、(I)或(Ia)的化合物的一些实施方案中,X是CR^X且Y是CR^Y。

[0174] 在式(A)、(I)或(Ia)的化合物的一些实施方案中,R^X是氢、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(A)、(I)或(Ia)的化合物的一些实施方案中,R^X是氢、卤素或C_1-C_6烷基。在式(A)、(I)或(Ia)的化合物的一些实施方案中,R^X是氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或环烷基。在式(A)、(I)或(Ia)的化合物的一些实施方案中,R^X是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或环烷基。在式(A)、(I)或(Ia)的化合物的一些实施方案中,R^X是甲基。在式(A)、(I)或(Ia)的化合物的一些实施方案中,R^X是CD_3。在式(A)、(I)或(Ia)的化合物的一些实施方案中,R^X是环丙基。在式(A)、(I)或(Ia)的化合物的一些实施方案中,R^X是卤素。

[0175] 在式(A)、(I)或(Ia)的化合物的一些实施方案中,R^Y是氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或环烷基。在式(A)、(I)或(Ia)的化合物的一些实施方案中,R^Y是氢、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(A)、(I)或(Ia)的化合物的一些实施方案中,R^Y是氢或C_1-C_6烷基。在式(A)、(I)或(Ia)的化合物的一些实施方案中,R^Y是氢。在式(A)、(I)或(Ia)的化合物的一些实施方案中,R^Y是C_1-C_6烷基。

[0176] 在式(I)化合物的一些实施方案中,该化合物具有式(Ib):

[0177] 

式(Ib)。

[0178] 在式(A)、(I)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,Y是NR^{Y1}。在式(A)、(I)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,Y是$C(R^{Y2})_2$。

[0179] 在式(A)、(I)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,R^{Y1}是氢、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(A)、(I)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,R^{Y1}是C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(A)、(I)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,R^{Y1}是C_1-C_3烷基或C_1-C_3卤代烷基。

[0180] 在式(A)、(I)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,每个R^{Y2}独立地是氢、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(A)、(I)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,每个R^{Y2}独立地是氢或C_1-C_6烷基。

[0181] 在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环A是环烷基或杂环烷基。

[0182] 在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环A是环烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环A是3-至12元环烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环A是5-或6元环烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环A是3-至7元单环环烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环A是5-至12元双环环烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环A是7-至12元双环环烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环A是9-至12元双环环烷基。

[0183] 在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环A是杂环烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环A是包含1至3个选自N、O或S的杂原子的3-至12元杂环烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环A是5-或6元杂环烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环A是包含1至3个选自N、O或S的杂原子的3-至7元单环杂环烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环A是包含1至3个选自N、O或S的杂原子的5-至12元双环杂环烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环A是包含1至3个选自N、O或S的杂原子的7-至12元双环杂环烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环A是包含1至3个选自N、O或S的杂原子的9-至12元双环杂环烷基。

[0184] 在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环A是芳基或杂芳基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环A是芳基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环A是苯基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环A是杂芳基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环A是6元单环杂芳基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环A是吡啶基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环A是哒嗪基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环A是嘧啶基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环A是吡嗪基。

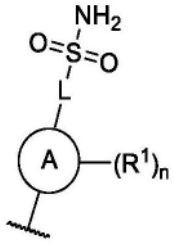
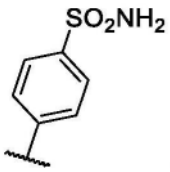
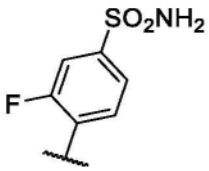
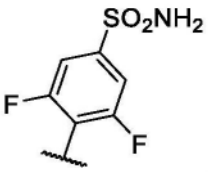
[0185] 在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环A是螺双环。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环A是稠合双环。

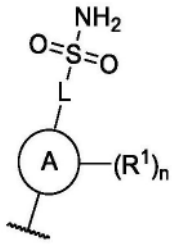
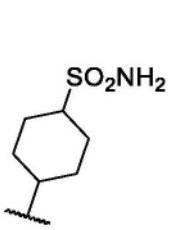
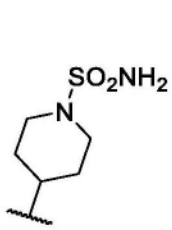
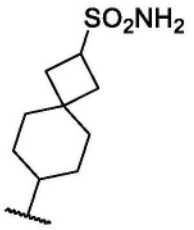
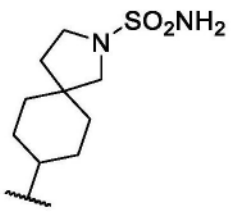
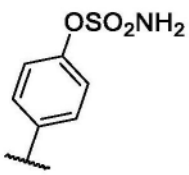
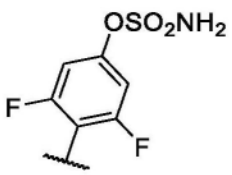
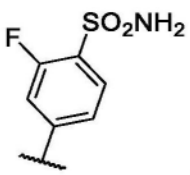
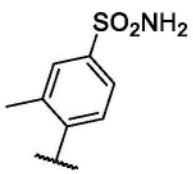
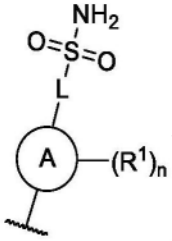
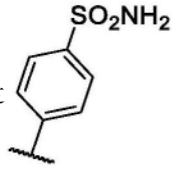
[0186] 在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,L是键。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,L是-NH-。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,L是-O-。

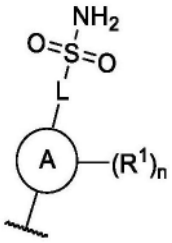
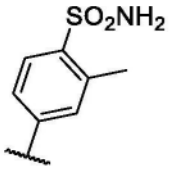
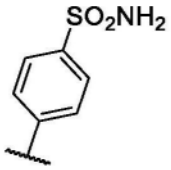
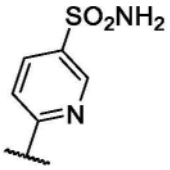
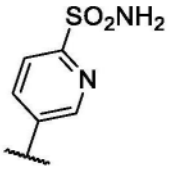
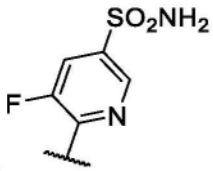
[0187] 在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-

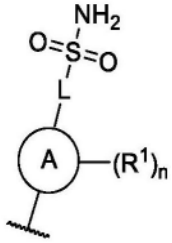
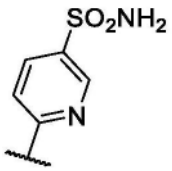
NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地是卤素。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,R^1是F。

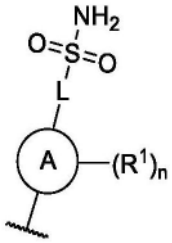
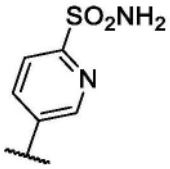
[0188] 在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,n是0至2。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,n是0或1。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,n是1或2。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,n是0。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,n是1。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,n是2。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,n是3。

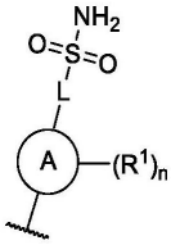
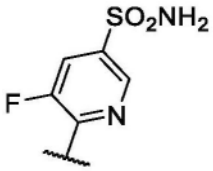
[0189] 在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,  是  、  或  。

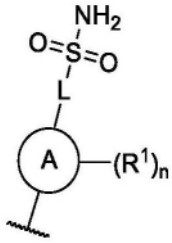
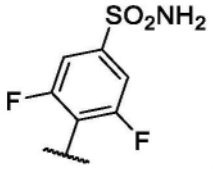
[0190] 在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,  是  、  、  、  、  、  、  或  在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,  是  。

[0191] 在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，  是  、  、  、  或  。

[0192] 在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，  是  。

在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，  是  。

在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，  是  。

在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，  是  。

[0193] 在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，R^2是氢、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，R^2是氢或C_1-C_6烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，R^2是氢。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，R^2是C_1-C_6烷基。

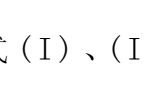
[0194] 在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,R^3是氢、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,R^3是氢或C_1-C_6烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,R^3是氢。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,R^3是C_1-C_6烷基。

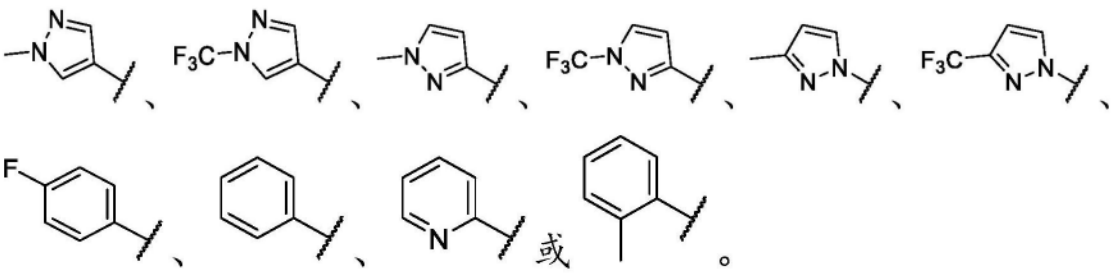
[0195] 在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环B是环烷基或杂环烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环B是环烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环B是5-或6元环烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环B是杂环烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环B是5-或6元杂环烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环B是完全饱和环。在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环B是部分饱和环。

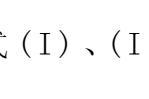
[0196] 在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环B是芳基或杂芳基。在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环B是芳基。在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环B是苯基。在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环B是杂芳基。在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环B是5-或6元杂芳基。环B是5元杂芳基。环B是6元杂芳基。在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环B是含有1至3个氮和0至1个氧的杂芳基。在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环B是含有2至4个氮的杂芳基。在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,环B是含有1或2个氮的杂芳基。

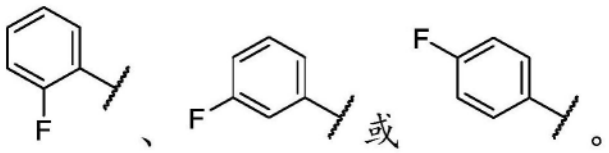
[0197] 在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,每个R^4独立地是卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,每个R^4独立地是卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,每个R^4独立地是卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,每个R^4独立地是C_1-C_6烷基。

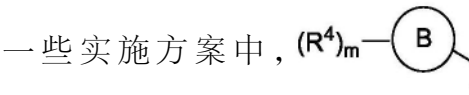
[0198] 在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,其中m是0至2。在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,m是0或1。在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,m是0。在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,m是1。在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,m是2。在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,m是3。

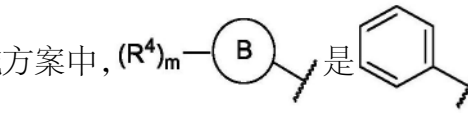
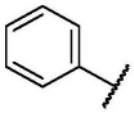
[0199] 在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,  是



[0200] 在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中,  是



[0201] 在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，  是

[0202] 在式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，  是  。

[0203] 在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，R^5是氢、卤素、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，R^5是氢、-CN、-OR^a、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，R^5是氢、-CN、-OR^a或C_1-C_6烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，R^5是氢、卤素、-OR^a或C_1-C_6烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，R^5是-OR^a或C_1-C_6烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，R^5是C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，R^5是C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，R^5是-OR^a。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，R^5是C_1-C_6烷氧基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，R^5是OCH_3。在一些实施方案中，该OCH_3是OCD_3。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，R^5是C_1-C_3烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，R^5是甲基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，R^5是-CN。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，R^5是-O-C_1-C_3烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，R^5是-OMe。

[0204] 在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，R^6是氢、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，R^6是氢、卤素、-CN、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，R^6是氢、-CN或C_1-C_6烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，R^6是氢或C_1-C_6烷基。在式(A)、(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的一些实施方案中，R^6是氢。

[0205] 在本文所公开的化合物的一些实施方案中，每个R^a独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6烷基(芳基)、或C_1-C_6烷基(杂芳基)；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代。在本文所公开的化合物的一些实施方案，每个R^a独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、或环烷基、杂环烷基；其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地被一个或多个R取代。在本文所公开的化合物的一些实施方案中，每个R^a独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环

烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、或环烷基、杂环烷基。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地是C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地是C_1-C_6烷基。

[0206] 在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)、或C_1-C_6亚烷基(杂芳基);其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、或环烷基、杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地被一个或多个R取代。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、或环烷基、杂环烷基。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地是氢或C_1-C_6烷基。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b是氢。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地是C_1-C_6烷基。

[0207] 在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基);其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、或环烷基、杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地被一个或多个R取代。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)、或C_1-C_6烷基(杂芳基)。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、或环烷基、杂环烷基。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^c和R^d独立地是氢或C_1-C_6烷基。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^c和R^d是氢。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^c和R^d独立地是C_1-C_6烷基。

[0208] 在本文所公开的化合物的一些实施方案中,R^c和R^d与其所连接的原子在一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基。

[0209] 在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-OC_1-C_6烷基、-NH_2、-NHC_1-C_6烷基、-$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、-NHC(=O)OC_1-C_6烷基、-C(=O)C_1-C_6烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_1-C_6烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、-C(=O)NHC_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-OC_1-C_6烷基、-NH_2、-NHC_1-C_6烷基、-$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、-NHC(=O)OC_1-

C_6烷基、-C(=O)C_1-C_6烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_1-C_6烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(=O)NHC_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-OC_1-C_6烷基、-NH_2、-C(=O)C_1-C_6烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_1-C_6烷基、-C(=O)NH_2、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-OC_1-C_6烷基、-NH_2、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

[0210] 在本文所公开的化合物的一些实施方案中,R、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^X、R^Y、R^{Y1}、R^{Y2}、R^a、R^b、R^c和R^d基团中的一者或多者以高于氘的天然丰度的百分比包含氘。

[0211] 在本文所公开的化合物的一些实施方案中,在以下基团R、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^X、R^Y、R^{Y1}、R^{Y2}、R^a、R^b、R^c和R^d中的一者或多者中,一个或多个^{1}H被一个或多个氘置换。

[0212] 在本文所公开的化合物的一些实施方案中,R、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^X、R^Y、R^{Y1}、R^{Y2}、R^a、R^b、R^c和R^d中的各者中的氘丰度按摩尔计独立地是至少1%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或100%。

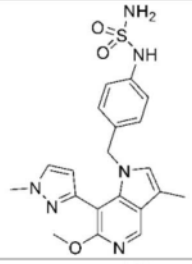
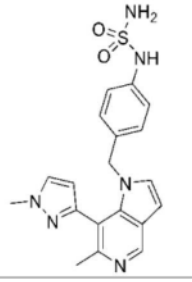
[0213] 在本文所公开的化合物的一些实施方案中,环A或环B的一个或多个^{1}H被一个或多个氘置换。

[0214] 本文中涵盖上文针对于各种变量所述的基团的任何组合。在整篇说明书中,由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定部分及化合物。

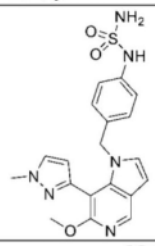
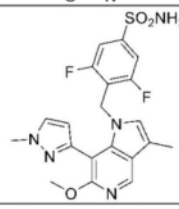
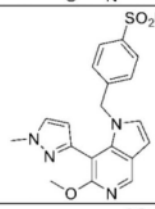
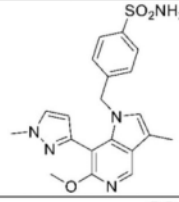
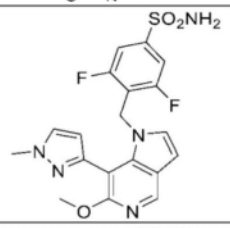
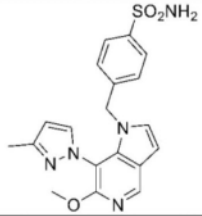
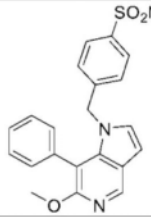
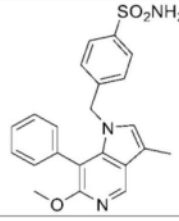
[0215] 在一些实施方案中,本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐是表1中的化合物中的一者。

[0216] 表1

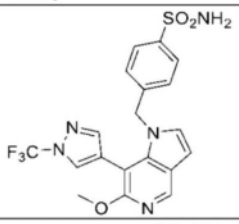
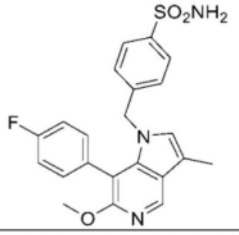
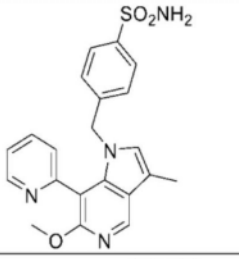
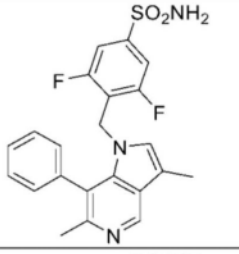
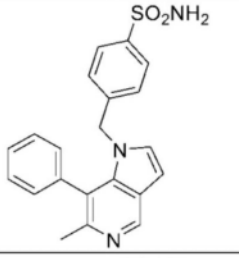
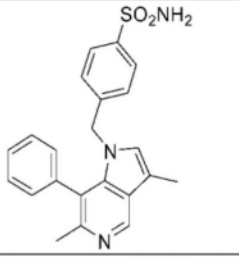
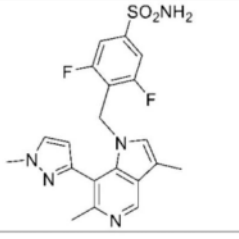
[0217]

实施例	结构
1	
2	

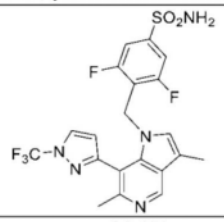
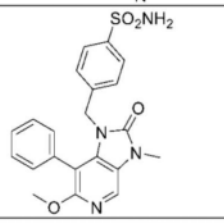
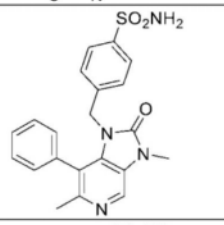
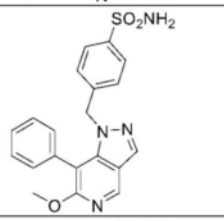
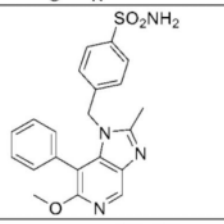
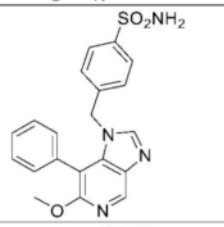
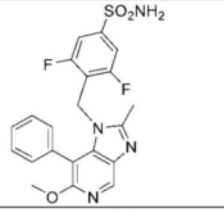
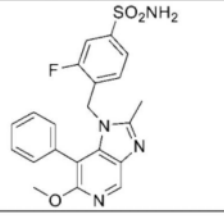
[0218]

实施例	结构
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

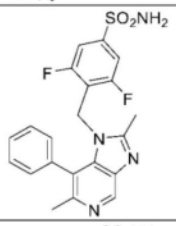
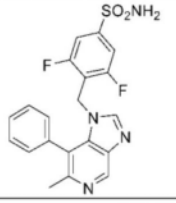
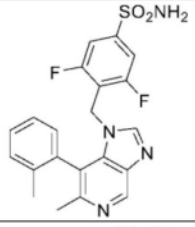
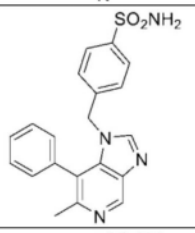
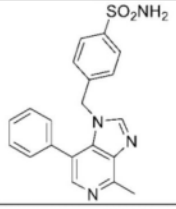
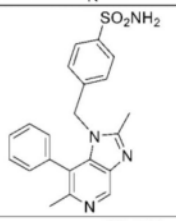
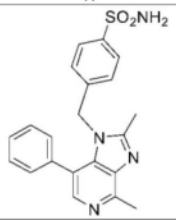
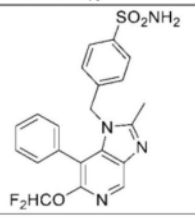
[0219]

实施例	结构
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	

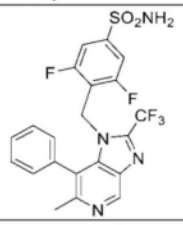
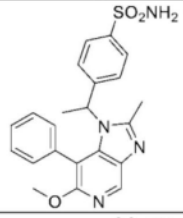
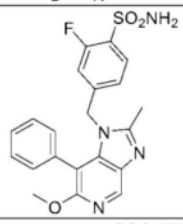
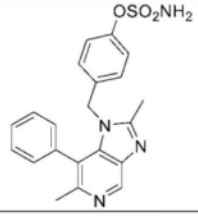
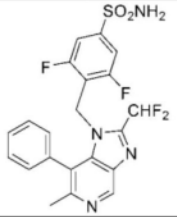
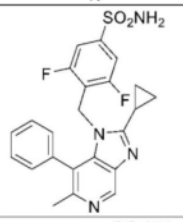
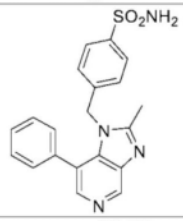
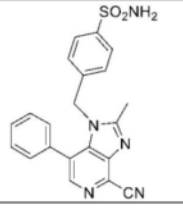
[0220]

实施例	结构
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

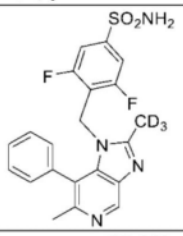
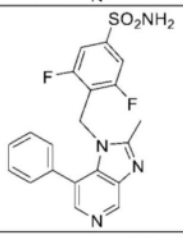
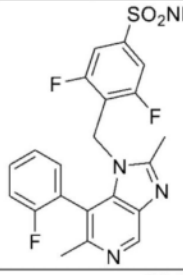
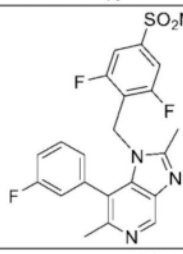
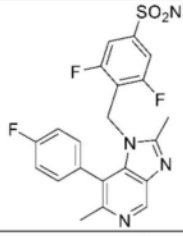
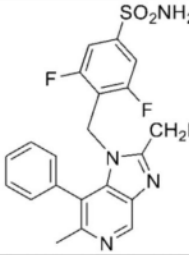
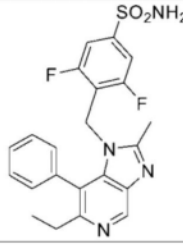
[0221]

实施例	结构
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

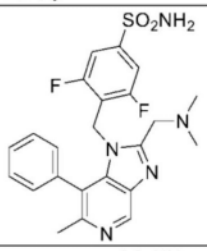
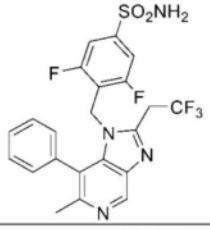
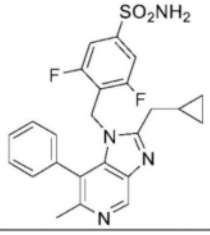
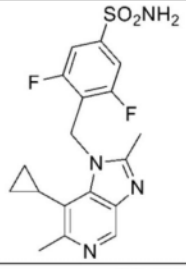
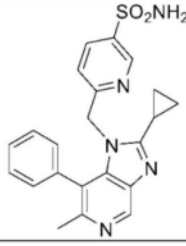
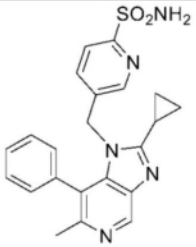
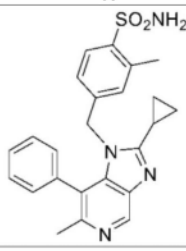
[0222]

实施例	结构
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	

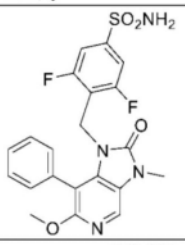
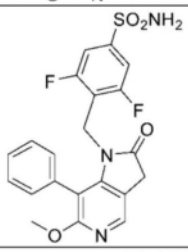
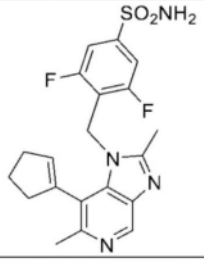
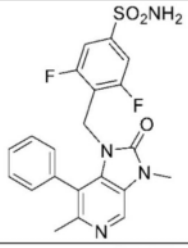
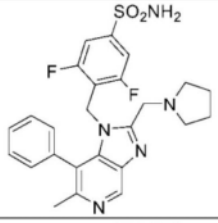
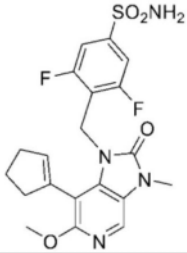
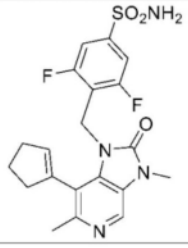
[0223]

实施例	结构
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	

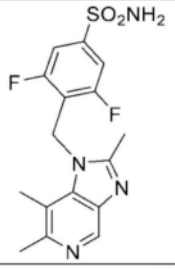
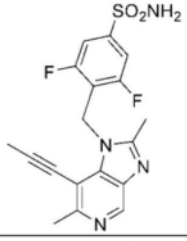
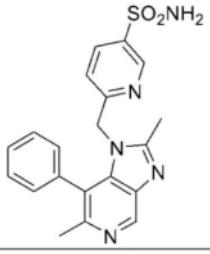
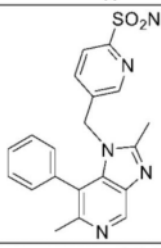
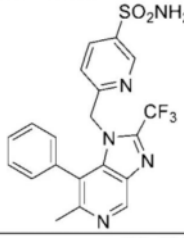
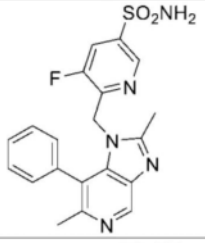
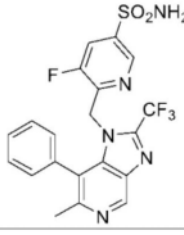
[0224]

实施例	结构
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	

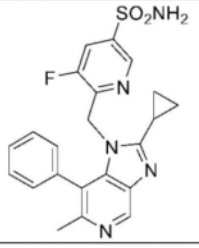
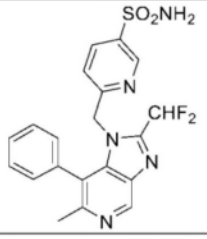
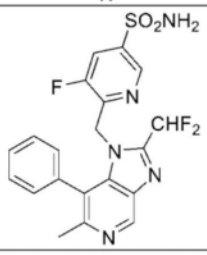
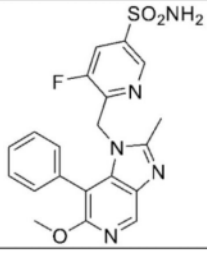
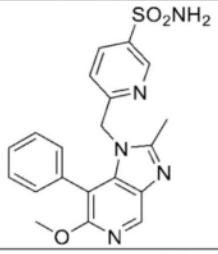
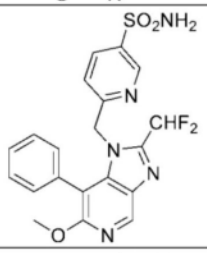
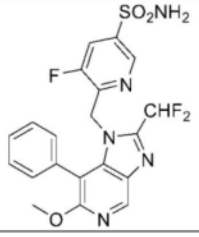
[0225]

实施例	结构
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	

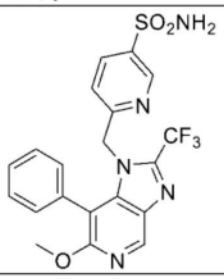
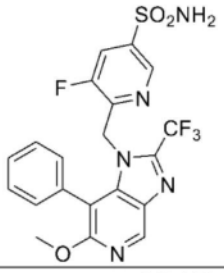
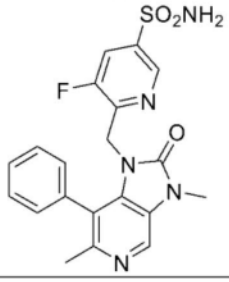
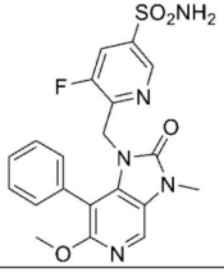
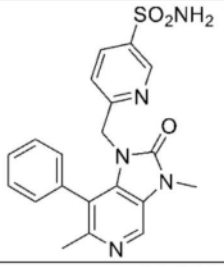
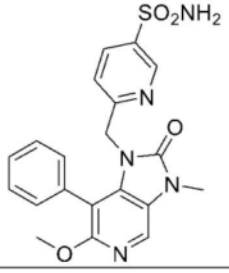
[0226]

实施例	结构
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	

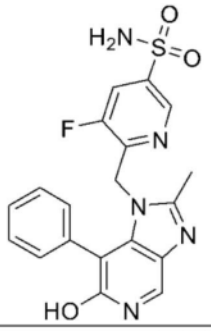
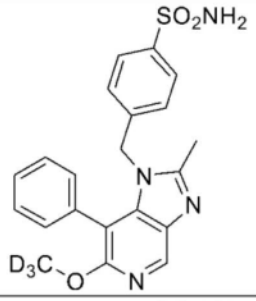
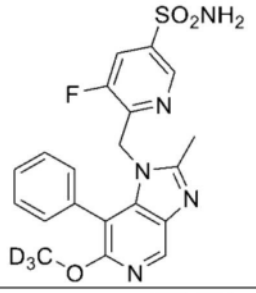
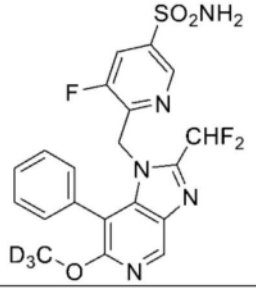
[0227]

实施例	结构
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	

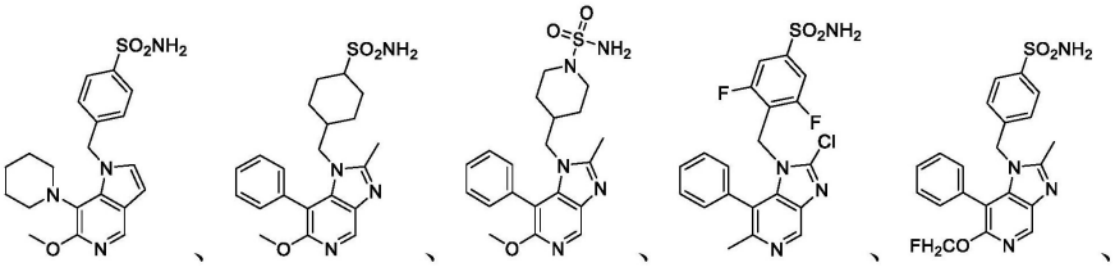
[0228]

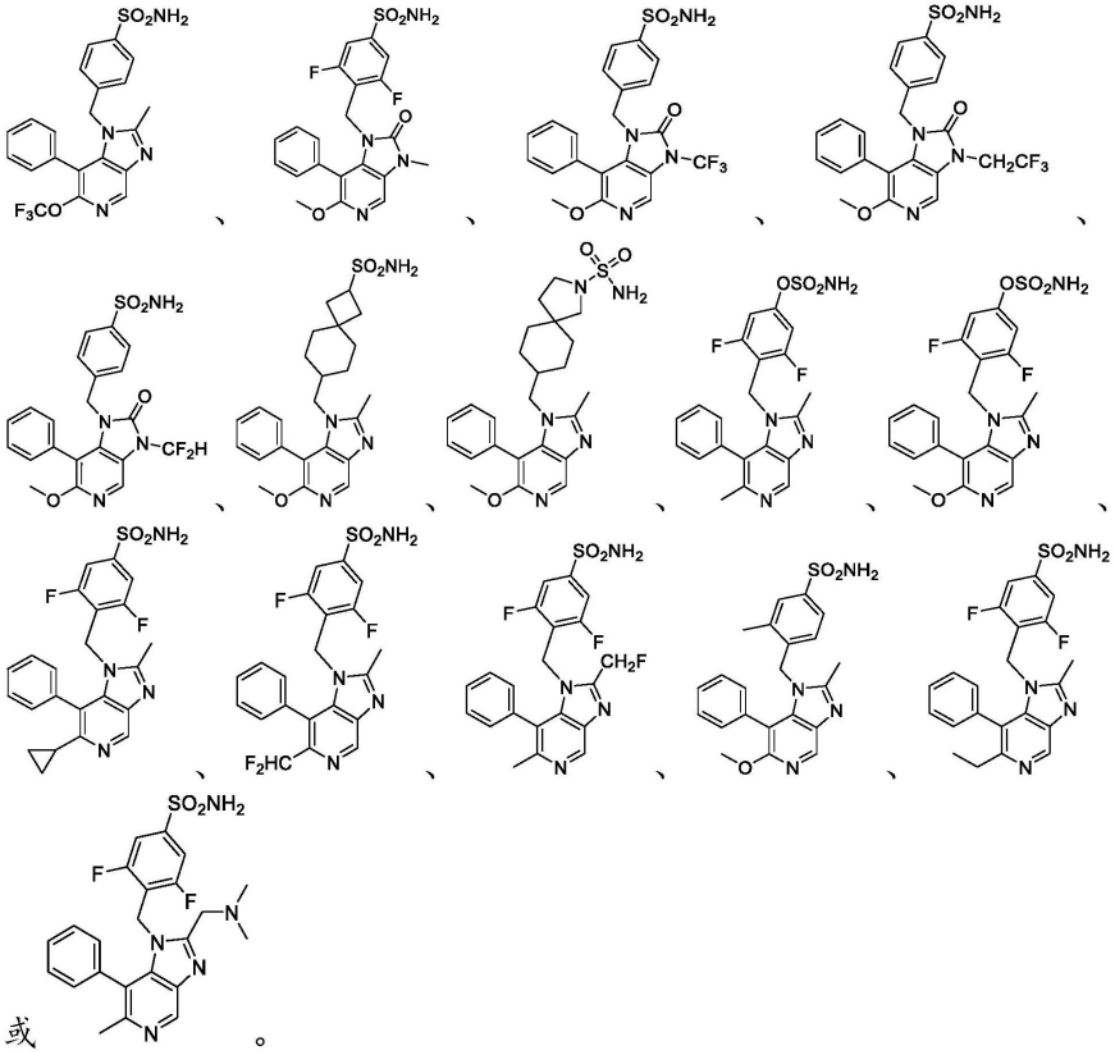
实施例	结构
77	
78	
79	
80	
81	
82	

[0229]

实施例	结构
83	
84	
85	
86	

[0230] 在一些实施方案中,本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐是以下化合物中的一者:

[0231] 

[0232] 

[0233] 本文所公开的化合物的其他形式

[0234] 异构体/立体异构体

[0235] 在一些实施方案中,本文所描述的化合物以几何异构体形式存在。在一些实施方案中,本文所描述的化合物拥有一个或多个双键。本文所呈现的化合物包含所有顺式(cis)、反式(trans)、顺式(syn)、反式(anti)、异侧(entgegen,E)和同侧(zusammen,Z)异构体及其相应混合物。在一些情况下,本文所描述的化合物具有一个或多个手性中心并且每个中心以R构型或S构型存在。本文所描述的化合物包含所有非对映异构体、对映异构体和差向异构体形式及其相应混合物。在本文所提供的化合物和方法的其他实施方案中,自单一制备步骤、组合或互变产生的对映异构体和/或非对映异构体的混合物可用于本文所描述的应用。在一些实施方案中,通过使本文所描述的化合物的外消旋混合物与光学活性拆分试剂反应以形成一对非对映异构体化合物、分离所述非对映异构体并回收光学纯对映异构体来将该化合物制成其个别立体异构体。在一些实施方案中,可解离复合物是优选的。在一些实施方案中,非对映异构体具有不同物理性质(例如熔点、沸点、溶解性、反应性等)并且通过利用这些差异性来分离。在一些实施方案中,非对映异构体通过手性层析或优选通过基于溶解性差异的分离/拆分技术来分离。在一些实施方案中,随后通过将不引起外消旋作用的任何实践方式与拆分试剂一起回收光学纯对映异构体。

[0236] 经标记的化合物

[0237] 在一些实施方案中,本文所描述的化合物以其同位素标记形式存在。在一些实施方案中,本文所公开的方法包括通过施用这些经同位素标记的化合物治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本文所公开的方法包括通过施用呈药物组合物的这些经同位素标记的化合物治疗疾病的方法。因此,在一些实施方案中,本文所公开的化合物包含经同位素标记的化合物,其中除了一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界中通常发现的原子质量或质量数的原子置换外,所述化合物与在本文中所列举的那些相同。可并入本文所公开化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,例如分别为^{2}H(D)、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F和^{36}Cl。含有上文所提及的同位素和/或其他原子的其他同位素的本文所描述的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体在本公开范围内。某些经同位素标记的化合物(例如那些并入诸如^{3}H和^{14}C等放射性同位素的化合物)可用于药物和/或基质组织分布分析中。含氚(即^{3}H)和碳-14(即^{14}C)同位素因其易于制备和可检测性而特别优选。

[0238] 在一些实施方案中,本文所公开的每个取代基中的氘丰度按摩尔数计独立地为至少1%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或100%。在一些实施方案中,本文所公开的一个或多个取代基包含的氘百分比高于天然氘丰度。在一些实施方案中,在本文所公开的一个或多个取代基中,一个或多个^{1}H被一个或多个氘替代。

[0239] 在一些实施方案中,本文所描述的化合物通过其他方式进行标记,包括但不限于使用发色团或萤光部分、生物发光标记或化学发光标记。

[0240] 药学上可接受的盐

[0241] 在一些实施方案中,本文所描述的化合物以其药学上可接受的盐形式存在。在一些实施方案中,本文所公开的方法包括通过施用这些药学上可接受的盐治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本文所公开的方法包括通过施用呈药物组合物的这些药学上可接受的盐治疗疾病的方法。

[0242] 在一些实施方案中,本文所描述的化合物具有酸性或碱性基团并且因此与许多无机或有机碱以及无机和有机酸中的任一者反应以形成药学上可接受的盐。在一些实施方案中,这些盐是在本文所公开化合物或其溶剂化物或立体异构体的最终分离和纯化期间原位制备,或通过使纯化的化合物以其游离形式与适宜酸或碱单独反应并分离由此形成的盐来制备。

[0243] 药学上可接受的盐的实例包括那些通过本文所描述的化合物与矿物酸、有机酸或无机碱的反应制得的盐,这样的盐包括乙酸盐、丙烯酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、天门冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、己酸盐、辛酸盐、氯苯甲酸盐、氯化物、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、癸酸盐、二葡萄糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸盐、羟基乙酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、己炔-1,6-二酸盐、羟基苯甲酸盐、γ-羟基丁酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、碘化物、异丁酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、杏仁酸盐、偏磷酸盐、甲磺酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、磷酸一氢盐、1-萘磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、棕榈酸盐、果胶酸

盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、焦硫酸盐、焦磷酸盐、丙炔酸盐、邻苯二甲酸盐、苯基乙酸盐、苯基丁酸盐、丙磺酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一酸盐和二甲苯磺酸盐。

[0244] 另外,本文所描述的化合物可制备为通过使化合物的游离碱形式与药学上可接受的无机或有机酸进行反应所形成的药学上可接受的盐,该无机或有机酸包括但不限于无机酸,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸等;和有机酸,例如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、羟乙酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、对甲苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、芳基磺酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羟基乙烷磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麸胺酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸和粘康酸。在一些实施方案中,其他酸(例如草酸)尽管自身并非药学上可接受,但仍用于在获得本文所公开的化合物、其溶剂化物或立体异构体及其药学上可接受的酸加成盐时制备可用作中间体的盐。

[0245] 在一些实施方案中,本文所描述的包括游离酸基团的那些化合物与药学上可接受的金属阳离子的适宜碱(例如氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐、硫酸盐)、与氨或与药学上可接受的有机伯、仲、叔或季胺进行反应。代表性盐包括碱金属盐或碱土金属盐,如锂、钠、钾、钙和镁以及铝盐等。碱的说明性实例包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化胆碱、碳酸钠、$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$等。

[0246] 可用于形成碱加成盐的代表性有机胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。应理解,本文所描述的化合物还包括其所含任何碱性含氮基团的季铵化。在一些实施方案中,通过该季铵化获得水或油溶性或可分散产物。

[0247] 溶剂化物

[0248] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以溶剂化物存在。在一些实施方案中,本公开提供了通过施用呈此类溶剂化物的形式的化合物治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本公开提供了通过施用包含呈此类溶剂化物的形式的化合物的组合物治疗疾病的方法。溶剂化物含有化学计量或非化学计量量的溶剂,且在一些实施方案中,是在用药学上可接受的溶剂结晶的过程期间形成。

[0249] 互变异构体

[0250] 在一些情况下,化合物以互变异构体形式存在。本文所描述的化合物在本文所述式内包含所有可能的互变异构体。互变异构体是可通过氢原子迁移互相转化并且伴有单键与相邻双键的转变的化合物。在可能发生互变异构化的键合排列中,将存在互变异构体的化学平衡。涵盖本文所公开化合物的所有互变异构体形式。互变异构体的确切比率取决于若干因素,包括温度、溶剂和pH。

[0251] 治疗方法

[0252] 本文公开了治疗有需要对象的至少部分地受ENPP1调节的疾病的方法,其包括向对象施用治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0253] 本文公开了治疗对象中的癌症的方法,该方法包括向对象施用治疗有效量的本文

所公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0254] 本文公开了抑制有需要对象中的ENPP1的方法,该方法包括向对象施用一定量的化合物或其药学上可接受的盐。本文公开通过水解cGAMP和/或产生免疫抑制腺苷调节有需要对象的STING路径的方法,该方法包括向对象施用一定量的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,该对象患有癌症。

[0255] 在一些实施方案中,该癌症是实体瘤。在一些实施方案中,该实体瘤是乳腺癌、肺癌、卵巢癌、头颈癌、黑素瘤、胰腺癌、肝癌、胃癌、结肠直肠癌或肉瘤。

[0256] 在一些实施方案中,该癌症是恶性血液病。在一些实施方案中,该恶性血液病是白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。在一些实施方案中,该恶性血液病是B细胞恶性病。在一些实施方案中,该恶性血液病是多发性骨髓瘤。

[0257] 在一些实施方案中,该癌症是复发性或难治性癌症。在一些实施方案中,该癌症是转移性癌症。

[0258] 在一些实施方案中,该癌症是肝细胞癌、神经胶质母细胞瘤、黑素瘤、睾丸癌、胰腺癌、甲状腺癌或乳腺癌。在一些实施方案中,该癌症是基底细胞癌、胆道癌、骨癌、脑癌(例如多形性神经胶质母细胞瘤、胶质瘤、神经管胚细胞瘤、原始神经外胚层肿瘤(PNET)、听神经瘤、胶质瘤、脑膜瘤、垂体腺瘤、许旺氏瘤(schwannoma)、CNS淋巴瘤、原始神经外胚层肿瘤、颅咽管瘤、脊索瘤、神经管胚细胞瘤、脑神经母细胞瘤、中枢神经细胞瘤(central neurocytoma)、松果体细胞瘤、松果体母细胞瘤、非典型畸胎类横纹肌样瘤、软骨肉瘤、软骨瘤、脉络丛癌(choroid plexus carcinoma)、脉络丛乳头瘤、颅咽管瘤、胚胎发育不良性神经上皮瘤、神经节细胞瘤(gangliocytoma)、胚细胞瘤(germinoma)、血管母细胞瘤、血管外皮细胞瘤、转移性脑肿瘤、室管膜瘤、星形细胞瘤(astrocytoma)、寡树突神经胶质瘤、寡树突细胞瘤、幼年型纤维性星状细胞瘤、室管膜下巨细胞星状瘤、神经节胶质细胞瘤(ganglioglioma)、室管膜下室管膜瘤(subependymoma)、多形性黄色瘤形星形细胞瘤(pleomorphic xanthoastrocytom)、退行性星细胞瘤(anaplastic astrocytoma)、多形性神经胶质母细胞瘤、脑干胶质瘤、寡树突神经胶质瘤、室管膜瘤、寡树突细胞瘤、小脑星状细胞瘤(cerebellar astrocytoma)、婴儿促结缔组织增殖性星形细胞瘤(desmoplastic infantile astrocytoma)、室管膜下巨细胞星状瘤、弥漫性星形细胞瘤、混合型胶质瘤、视神胶质瘤、大脑胶质瘤病、多焦点神经胶质性肿瘤、多中心多型性神经胶质母细胞瘤、副神经节瘤、神经节胶质细胞瘤)、乳腺癌、头颈癌、呼吸系统的癌症、泌尿系统的癌症、绒毛膜癌、结肠癌、结缔组织癌、子宫内膜癌、食道癌、眼癌、胃癌、胃肠道癌、泌尿生殖道癌、血液癌(例如急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、毛细胞白血病、慢性骨髓单核球性白血病(CMML)、幼年型骨髓单核球白血病(JMML)、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin lymphoma)、多发性骨髓瘤、孤立性骨髓瘤(solitary myeloma)、局部骨髓瘤、髓外骨髓瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、B细胞非霍奇金氏淋巴瘤和大B细胞淋巴瘤)、上皮内赘瘤、肾癌、喉头癌、肺癌、淋巴系统癌症、黑素瘤、骨髓瘤、神经母细胞瘤、口腔癌症(例如唇、舌、口和咽)、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、横纹肌肉瘤、肉瘤、皮肤癌、胃癌、睾丸癌或子宫癌。

[0259] 本文公开了治疗有需要对象的感染的方法,其包括施用治疗有效量的本文所公开

的化合物。在一些实施方案中,该感染是病毒感染。在一些实施方案中,该病毒感染是由于DNA病毒所致。在一些实施方案中,该病毒感染是由于疱疹病毒所致。在一些实施方案中,该疱疹病毒选自单纯疱疹病毒1(HSV-1)、单纯疱疹病毒2(HSV-2)、水痘-带状疱疹病毒(VZV)、艾伯斯坦-巴尔病毒(EBV)、人类巨大细胞病毒(HCMV)、人类疱疹病毒6A(HHV-6A)、人类疱疹病毒6B(HHV-6B)、人类疱疹病毒7(HHV-7)和卡波西氏肉瘤相关疱疹病毒(KSHV)。在一些实施方案中,该疱疹病毒是单纯疱疹病毒1(HSV-1)。在一些实施方案中,该病毒感染是由于逆转录病毒所致。在一些实施方案中,该逆转录病毒是人类免疫缺陷病毒(HIV)。在一些实施方案中,该逆转录病毒是HIV-1、HIV-2或人类嗜T淋巴细胞病毒(HTLV)。在一些实施方案中,该病毒感染是由于肝炎病毒所致。在一些实施方案中,该肝炎病毒是乙型肝炎病毒(HBV)或丁型肝炎病毒(HDV)。在一些实施方案中,该病毒感染是由于痘苗病毒(VACV)、腺病毒或人类乳头瘤病毒(HPV)所致。在一些实施方案中,该病毒感染是由于RNA病毒所致。在一些实施方案中,该病毒感染是由于登革热病毒、黄热病病毒、埃博拉病毒、马尔堡病毒、委内瑞拉脑炎病毒或寨卡病毒所致。

[0260] 给药

[0261] 在某些实施方案中,施用含有本文所描述的化合物的组合物以用于预防性和/或治疗性治疗。在某些治疗性应用中,以足以治愈或至少部分阻止疾病或病况的至少一种症状的量向已患有该疾病或病况的患者施用所述组合物。对于此应用有效的量取决于疾病或病况的严重程度和病程、先前疗法、患者的健康状况、体重和对药物的反应以及治疗医师的判断。任选地通过包括但不限于剂量递增和/或剂量范围临床试验在内的方法来确定治疗有效量。

[0262] 在预防性应用中,将含有本文所描述的化合物的组合物施用于易感染特定疾病、病症或病况或其他处于特定疾病、病症或病况的风险下的患者。这样的量定义为“预防有效量或剂量”。在此应用中,精确量也取决于患者的健康状况、体重等。在用于患者中时,此应用的有效量将取决于疾病、病症或病况的严重程度和病程、先前疗法、患者的健康状况和对药物的反应和治疗医师的判断。在一方面,预防性治疗包括向哺乳动物(其先前经历正在治疗疾病的至少一种症状或其风险因子并且当前处于缓解中)施用包括本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物以防止疾病或病况的症状复发。

[0263] 在患者病况未改善的某些实施方案中,根据医生的判断长期(即延长时间段,包括贯穿患者生命持续期间)施用化合物以改善或以其他方式控制或限制患者疾病或病况的症状。

[0264] 在患者状态有所改善的某些实施方案中,将所施用药物的剂量暂时减小或暂时中止一定时间段(即“药物假期”)。在具体实施方案中,药物假期的长度介于2天与1年之间,包括(仅举例而言)2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天或多于28天。药物假期期间的剂量减少为(仅举例而言)10%-100%,包括(仅举例而言)10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%和100%。

[0265] 在患者病况发生改善后,若需要则立即施用维持剂量。随后,在具体实施方案中,根据症状变化将施用剂量或施用频率或二者降低至保持疾病、病症或病况改善的水平。然而,在某些实施方案中,在出现任何症状复发后,患者需要长期间歇或每日治疗。

[0266] 对应于这样的量的给定药剂的量根据诸如以下等因素而变化:特定化合物、疾病病况及其严重程度、需要治疗的对象或宿主的属性(例如体重、性别),但可根据病例的特定情况来确定,包括(例如)正在施用的具体药剂、施用途径、正在治疗的病况和正在治疗的对象或宿主。

[0267] 然而,一般而言,用于成人治疗的剂量通常在0.01mg/天-5000mg/天的范围内。在一方面,用于成人治疗的剂量为约1mg/天至约1000mg/天。在一个实施方案中,期望剂量方便地以单一剂量或同时或以适当间隔施用的分开剂量(例如每天两个、三个、四个或更多个子剂量)来呈现。

[0268] 在一个实施方案中,适用于本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐的日剂量为约0.01mg/kg/体重至约50mg/kg/体重。在一些实施方案中,根据关于个体治疗方案的多个变量,日剂量或剂型中的活性量比本文所指定的范围低或高。在各个实施方案中,日剂量和单位剂量根据多个变量而变化,所述变量包括但不限于所用化合物的活性、所治疗的疾病或病况、施用方式、个别对象的要求、正在治疗的疾病或病况的严重程度和医师的判断。

[0269] 通过在细胞培养或实验动物中的标准医药程序测定所述治疗方案的毒性和治疗功效,包括但不限于测定LD_{10}和ED_{90}。毒性与治疗效应间的剂量比是治疗指数,并且将其表示为LD_{50}与ED_{50}的比率。在某些实施方案中,将自细胞培养分析和动物研究获得的数据用于配制用于哺乳动物(包括人类)中的治疗有效的日剂量范围和/或治疗有效的单位剂量量。在一些实施方案中,本文所描述的化合物的日剂量量在包含具有最小毒性的ED_{50}的循环浓度范围内。在某些实施方案中,根据所采用的剂型和所使用的施用途径,日剂量范围和/或单位剂量量在此范围内变化。

[0270] 在任何上文所提及的方面中是其他实施方案,其中将有效量的本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐:(a)全身性施用于哺乳动物;和/或(b)经口施用于哺乳动物;和/或(c)经静脉内施用于哺乳动物;和/或(d)通过注射施用于哺乳动物;和/或(e)局部施用于哺乳动物;和/或(f)非全身性或局部施用于哺乳动物。

[0271] 在任何上文所提及的方面中是包括有效量化合物的单一施用的其他实施方案,包括(i)将化合物每天施用一次或(ii)在一天内向哺乳动物施用化合物多次的其他实施方案。

[0272] 在任何上述提及的方面中是包括多次施用有效量化合物的其他实施方案,包括以下其他实施方案:(i)连续或间歇地施用化合物:以单一剂量形式;(ii)多次施用之间的时间是每6小时;(iii)每8小时向哺乳动物施用化合物;(iv)每12小时向对象施用化合物;(v)每24小时向对象施用化合物。在其他或替代实施方案中,该方法包括药物假期,其中暂时中断施用化合物或暂时减小正在施用化合物的剂量;在药物假期结束时,重新开始给药化合物。在一个实施方案中,药物假期的长度自2天至1年不等。

[0273] 施用途径

[0274] 适宜的施用途径包括但不限于经口、静脉内、经直肠、气溶胶、非经肠、经眼、经肺、经粘膜、经皮、经阴道、经耳、经鼻和局部施用。另外,仅举例而言,非经肠递送包括肌内、皮下、静脉内、髓内注射以及鞘内、直接心室内、腹膜内、淋巴管内和鼻内注射。

[0275] 在某些实施方案中,如本文所描述的化合物是以局部而非全身方式经由(例如)将化合物直接注射至器官中、经常以储库制剂或持续释放制剂形式施用。在具体实施方案中,

长效制剂通过植入(例如经皮下或肌内)或通过肌内注射来施用。另外,在其他实施方案中,药物以靶向药物递送系统(例如以涂覆有器官特异性抗体的脂质体)进行递送。在此类实施方案中,脂质体靶向器官并由器官选择性吸收。在其他实施方案中,如本文所描述的化合物是以快速释放制剂形式、以延长释放制剂形式或以中等释放制剂形式提供。在其他实施方案中,局部施用本文所描述的化合物。

[0276] 药物组合物/制剂

[0277] 根据标准医药实践,将本文所描述的化合物单独或与药学上可接受的载剂、赋形剂或稀释剂组合以药物组合物形式施用于有需要的对象。在一个实施方案中,可将本发明化合物施用于动物。可经口或非经肠(包括静脉内、肌内、腹膜内、皮下、经直肠和局部施用途径)施用化合物。

[0278] 在另一方面,本文提供药物组合物,其包含本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂。药物组合物以常规方式使用一种或多种药学上可接受并且有利于将活性化合物处理成可用于医药的制剂的赋形剂进行配制。适宜的制剂取决于所选的施用途径。关于本文所描述的药物组合物的概述可参见(例如)Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第19版(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover,John E.,Remington'sPharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975;Liberman,H.A.和Lachman,L.编著,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;和Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第7版(Lippincott Williams&Wilkins1999),其公开内容以引用方式并入本文中。

[0279] 在一些实施方案中,药学上可接受的赋形剂选自载剂、粘合剂、填充剂、悬浮剂、矫味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、湿润剂、增塑剂、稳定剂、渗透增强剂、润湿剂、消泡剂、抗氧化剂、防腐剂及其任何组合。

[0280] 本文所描述的药物组合物通过适当的施用途径施用于对象,包括但不限于经口、非经肠(例如静脉内、皮下、肌内)、鼻内、经颊、局部、直肠或经皮施用途径。本文所描述的药物制剂包括但不限于水性液体分散体、液体、凝胶、糖浆、酏剂、浆液、悬浮液、自乳化分散体、固体溶液、脂质体分散体、气溶胶、固体口服剂型、粉剂、立即释放制剂、受控释放制剂、速溶制剂、片剂、胶囊、丸剂、粉剂、糖衣锭、泡腾制剂、冻干制剂、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲式释放制剂、多微粒制剂和立即释放与受控释放混合制剂。

[0281] 包含本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物以常规方式制造,例如(仅举例而言)通过常规混合、溶解、制粒、制糖衣、磨细、乳化、包封、包埋或压缩过程制造。

[0282] 通过以下来获得用于口服应用的药物组合物:混合一种或多种固体赋形剂与本文所描述的一种或多种化合物,任选地研磨所得混合物,并在根据需要添加适宜辅助剂之后处理颗粒混合物以获得片剂或糖衣锭核心。适宜的赋形剂包括(例如)填充剂,例如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇;纤维素制剂,例如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或其他赋形剂(例如聚乙烯基吡咯烷酮(PVP或聚维酮)或磷酸钙)。若需要,添加崩解剂,例如交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯基吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐(例如海藻酸钠)。在一些实施方案

中,将染料或颜料添加至片剂或糖衣锭包衣中以用于鉴定或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0283] 经口施用的药物组合物包含由明胶制得的推入配合式(push-fit)胶囊以及由明胶和增塑剂(例如甘油或山梨醇)制得的软密封胶囊。推入配合式胶囊含有活性成分与填充剂(例如乳糖)、粘合剂(例如淀粉)和/或润滑剂(例如滑石粉或硬脂酸镁)和任选地稳定剂的混合物。在软胶囊中,将活性化合物溶解或悬浮于适宜液体(例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇)中。在一些实施方案中,添加稳定剂。

[0284] 将用于非经肠应用的药物组合物配制为输注液或注射液。在一些实施方案中,适于注射或输注的药物组合物包含含有本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐的无菌水溶液或分散体或无菌粉末。在一些实施方案中,药物组合物包括液体载剂。在一些实施方案中,液体载剂是溶剂或液体分散介质,其包括(例如)水、盐水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等)、植物油、无毒甘油酯及其任何组合。在一些实施方案中,药物组合物还包括防腐剂以防止微生物的生长。

[0285] 组合

[0286] 本文公开了使用本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐与另外治疗剂的组合治疗与ENPP1相关联的疾病或病症的方法。

[0287] 在一些实施方案中,该另外治疗剂是与本文所公开的化合物同时施用。在一些实施方案中,该另外治疗剂和该本文所公开的化合物是按顺序施用。在一些实施方案中,该另外治疗剂与本文所公开的化合物相比以较少频率施用。在一些实施方案中,该另外治疗剂与本文所公开的化合物相比较以较大频率施用。在一些实施方案中,该另外治疗剂在本文所公开的化合物的施用前施用。在一些实施方案中,该另外治疗剂在本文所公开的化合物的施用后施用。

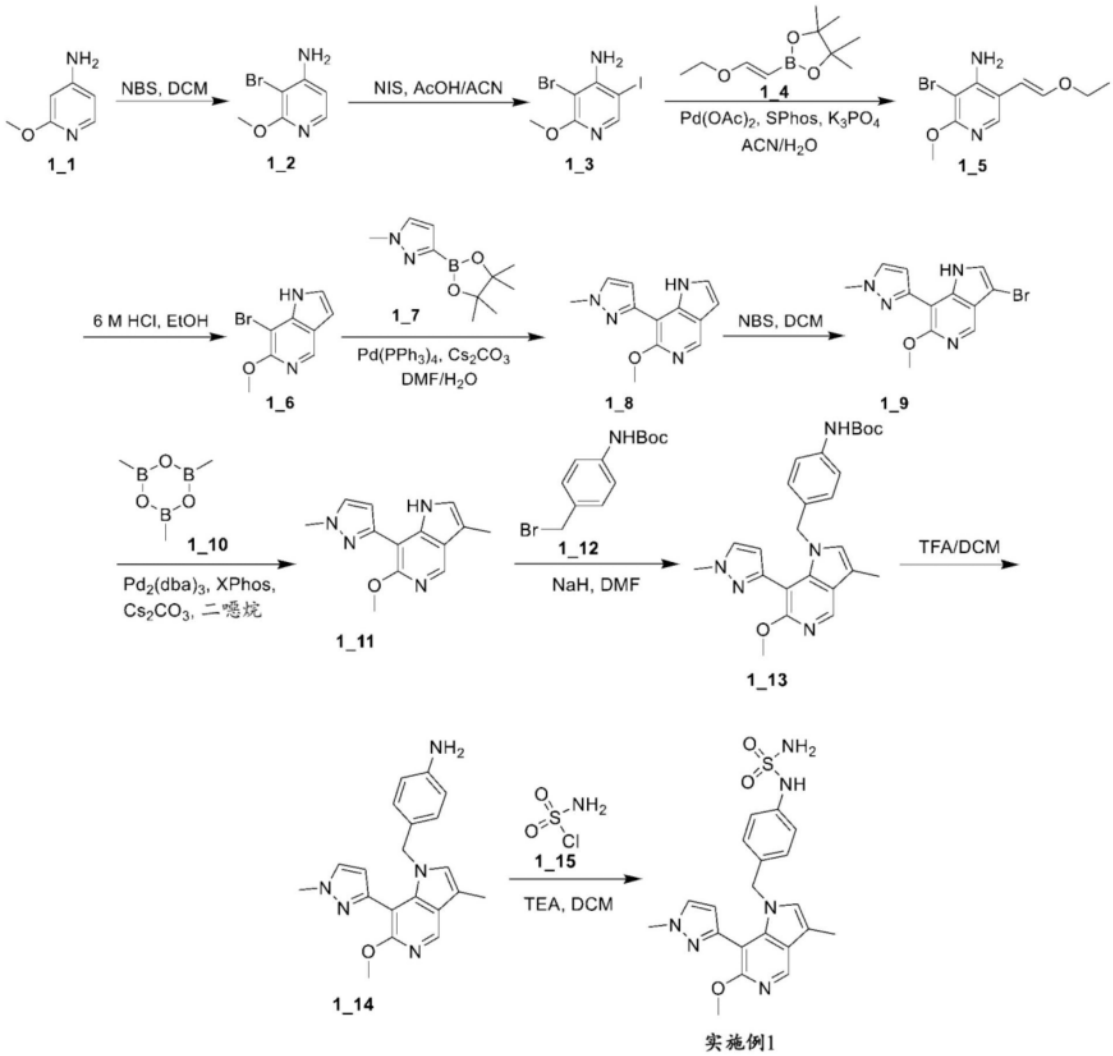
[0288] 在一些实施方案中,该另外治疗剂是抗癌剂。

[0289] 在一些实施方案中,该另外治疗剂是ALK抑制剂:例如克唑替尼(crizotinib)、NVP-TAE684、色瑞替尼(ceritinib)、阿雷替尼(alectinib)、布利替尼(brigatinib)、恩曲替尼(entrecinib)或劳拉替尼(lorlatinib);雄激素受体抑制剂:例如恩杂鲁胺(enzalutamide)、阿帕鲁酰胺(apalutamide)、乙酸阿比特龙(abiraterone acetate)、奥特尼尔(orteronel)、加勒特龙(galeterone)、西维诺尼(seviteronel)、比卡鲁胺(bicalutamide)或氟他胺(flutamide);抗肿瘤剂:例如奥沙利铂(oxaliplatin)、卡铂(carboplatin)或顺铂;芳香酶抑制剂:依西美坦(exemestane)、来曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole)、氟维司群(fulvestrant)或他莫昔芬(tamoxifen);BCL-2抑制剂:例如维奈托克(venetoclax);BCR-ABL抑制剂:例如伊马替尼(imatinib)、伊马替尼(inilotinib)、尼洛替尼(nilotinib)、达沙替尼(dasatinib)、博舒替尼(bosutinib)、帕纳替尼(ponatinib)、巴氟替尼(bafetinib)、达鲁舍替(danusertib)、塞卡替尼(saracatinib)或PF03814735;BRAF抑制剂:例如维罗非尼(vemurafenib)或达拉菲尼(dabrafenib);CD20抗体:例如利妥昔单抗(rituximab)、托西莫单抗(tositumomab)或奥法木单抗(ofatumumab);CDK4/6抑制剂:例如阿瓦西地(alvocidib)、帕布昔利布(palbociclib)、瑞博西尼(ribociclib)、曲拉西利(trilaciclib)或阿贝西尼(abemaciclib);CTLA-4抑制剂:例如曲美木单抗(tremelimumab)或易普利单抗

(ipilimumab);DNA合成抑制剂:例如卡培他滨(capecitabine)、吉西他滨(gemcitabine)、奈拉滨(nelarabine)或羟基脲;表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂:例如吉非替尼(gefitinib)、奥斯替尼(osimertinib)、西妥昔单抗(cetuximab)或帕尼单抗(panitumumab);ERK抑制剂:例如优立替尼(ulixertinib)、MK 8353或LY 3214996;KRAS抑制剂:例如AMG-510、MRTX849或ARS-3248;FGFR抑制剂:例如英菲格拉替尼(infigratinib)、多韦替尼(dovitinib)、厄达替尼(erdafitinib)、TAS-120、培米替尼(pemigatinib)、BLU-554或AZD4547;FLT3抑制剂:例如舒尼替尼(sunitinib)、米哚妥林(midostaurin)、坦度替尼(tanutinib)、索拉非尼(sorafenib)、乐替尼(lestaurtinib)、奎扎替尼(quizartinib)或克雷拉尼(crenolanib);热休克蛋白(HSP)抑制剂:例如坦螺旋霉素(tanespimycin);刺猬(Hedgehog)拮抗剂:例如维莫德吉(vismodegib);HER2受体抑制剂:例如曲妥珠单抗(trastuzumab)、皮妥珠单抗(pertuzumab)、来那替尼(neratinib)、拉帕替尼(lapatinib)或拉帕替尼;组蛋白去乙酰酶抑制剂(HDI):例如伏立诺他(vorinostat);免疫调节剂:例如阿夫土珠单抗(afutuzumab)、来那度胺(lenalidomide)、沙利度胺(thalidomide)或泊马度胺(pomalidomide);CD40抑制剂:例如达西珠单抗(dacetuzumab);MEK抑制剂:例如曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib)、比尼替尼(binimetinib)或司美替尼(selumetinib);MET抑制剂:例如克唑替尼(crizotinib)或卡博替尼(cabozantinib);mTOR抑制剂:例如替西罗莫司(temsirolimus)、利达慕斯(ridaforolimus)、依维莫司(everolimus)或西罗莫司(sirolimus);PD1抑制剂:例如纳武单抗(nivolumab)或帕姆单抗(pembrolizumab);PDL1抑制剂:例如MSB0010718C;YW243.55.S70、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0010718C或MDX-1105;PI3K抑制剂:例如皮克里斯(pictilisib)、达克里斯(dactolisib)、阿培里斯(alpelisib)、布帕里斯(buparlisib)、塔西利昔(taselisib)、艾代拉里斯(idelalisib)、度维里斯(duvelisib)或厄布利塞(umbralisib);PIK3CA抑制剂;促细胞凋亡受体促效剂(PARAs):例如杜拉乐明(dulanermin);蛋白酶体抑制剂:例如硼替佐米(bortezomib);SHP2抑制剂;或酪胺酸激酶抑制剂:例如厄洛替尼(erlotinib)、利尼伐尼(linifanib)、舒尼替尼(sunitinib)或帕唑帕尼(pazopanib)。

[0290] 实施例

[0291] 实施例1:N-(4-((6-甲氧基-3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基)磺酰胺的合成



[0292] 步骤1:用于制备3-溴-2-甲氧基吡啶-4-胺的一般程序

[0293] 在0℃下,将NBS(7.17g,40.3mmol)添加至化合物1_1(5g,40.3mmol)在DCM(100mL)中的溶液。在室温下搅拌该混合物2小时。在减压下移除溶剂后,通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈黄色固体的对应化合物1_2(7g,85.9%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=203.0。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ7.60(d,J=5.6Hz,1H),6.37(d,J=5.6Hz,1H),6.20(s,2H),3.81(s,3H)。

[0294] 步骤2:用于制备3-溴-5-碘-2-甲氧基吡啶-4-胺(化合物1_3)的一般程序

[0295] 在0℃下,将NIS(8.60g,38.2mmol)添加至化合物1_2(7g,34.7mmol)在MeCN/AcOH(70mL/7mL)中的溶液。在室温下搅拌该混合物16小时。在减压下移除溶剂后,用水(100mL)稀释所获得的残余物。以DCM(100mL x 2)萃取水相。通过盐水(100mL)洗涤经合并的有机相,经无水硫酸钠干燥,过滤,且在真空中浓缩以提供呈黄色固体的对应化合物1_3(10.3g,90%产率)。粗产物可直接用于下一步骤。LCMS:$[M+H]^+$=328.8。

[0296] 步骤3:用于制备(E)-3-溴-5-(2-乙氧基乙烯基)-2-甲氧基吡啶-4-胺(化合物1_5)的一般程序

[0297] 在110℃下,在N_2气氛下搅拌化合物1_3(10g,30.5mmol)、化合物1_4(6.65g,33.6mmol)、K_3PO_4(19.40g,91.5mmol)、SPhos(1.3g,3.1mmol)和Pd(OAc)$_2$(697.5mg,

3.1mmol)在MeCN/H_2O(80mL/20mL)中的混合物10小时。在减压下移除溶剂后,通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈黄色固体的对应化合物1_5(3.5g,42%产率)。LCMS:[M+H]$^+$=273.0。步骤4:用于制备7-溴-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(化合物1_6)的一般程序

[0298] 将浓盐酸(20mL)添加至化合物1_5(3.5g,12.9mmol)在EtOH(20mL)中的溶液。在80℃下搅拌该混合物16小时。在减压下移除溶剂以提供呈棕色固体的对应化合物1_6(2g,69.0%产率)。粗产物可直接用于下一步骤。

[0299] LCMS:[M+H]$^+$=227.0。

[0300] 步骤5:用于制备6-甲氧基-7-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(化合物1_8)的一般程序

[0301] 在90℃下,在N_2气氛下搅拌化合物1_6(2g,8.85mmol)、化合物1_7(2.75g,13.2mmol)、Cs_2CO_3(8.66g,26.55mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(1.03g,0.89mmol)在DMF(20mL)和H_2O(5mL)中的混合物16小时。在减压下浓缩所得混合物后,通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈紫色固体的对应化合物1_8(500mg,25.0%产率)。LCMS:[M+H]$^+$=229.1。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ11.04(s,1H),8.39(s,1H),7.80(d,J=2.4Hz,1H),7.38-7.30(m,1H),6.90(d,J=2.4Hz,1H),6.55-6.49(m,1H),4.00(s,6H)。

[0302] 步骤6:用于制备3-溴-6-甲氧基-7-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(化合物1_9)的一般程序

[0303] 在0℃下,将NBS(312mg,1.75mmol)添加至化合物1_8(500mg,2.19mmol)在DCM(10mL)中的溶液。在0℃下搅拌反应混合物2秒。在减压下移除溶剂后,通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈黄色固体的对应化合物1_9(180mg,26.9%产率)。LCMS:[M+H]$^+$=307.0。

[0304] 步骤7:用于制备6-甲氧基-3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(化合物1_11)的一般程序

[0305] 在110℃下,在N_2气氛下搅拌化合物1_9(180mg,0.59mmol)、化合物1_10(0.5mL)、Cs_2CO_3(577mg,1.77mmol)、XPhos(87mg,0.18mmol)和$Pd_2(dba)_3$(55mg,0.06mmol)在二噁烷(10mL)中的混合物16小时。在减压下移除溶剂后,通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈黄色固体的对应化合物1_11(120mg)。LCMS:[M+H]$^+$=243.1。

[0306] 步骤8:用于制备(4-((6-甲氧基-3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(化合物1_13)的一般程序

[0307] 在0℃下,将NaH(59mg,1.47mmol,60%在油中)添加至化合物1_11(120mg,0.49mmol)在DMF(5mL)中的溶液。在该温度下在N_2气氛下搅拌反应混合物0.5小时。然后,添加化合物1_12(211mg,0.74mmol)。在室温下搅拌该反应混合物2小时。然后,用水(30mL)稀释该反应混合物。以乙酸乙酯(50mL x 2)萃取水相。通过盐水(30mL)洗涤经合并的有机相,经无水硫酸钠干燥,过滤,且在真空中浓缩。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈黄色固体的对应化合物1_13(80mg)。LCMS:[M+H]$^+$=448.3。

[0308] 步骤9:用于制备4-((6-甲氧基-3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯胺(化合物1_14)的一般程序

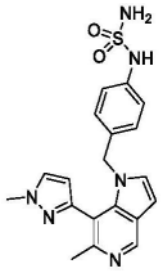
[0309] 在室温下搅拌化合物1_13(80mg,0.18mmol)在DCM(5mL)和TFA(1mL)中的溶液2小

时。在减压下移除溶剂后,通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到呈白色固体的对应化合物1_14(40mg,64.5%产率)。LCMS:[M+H]$^+$=348.2。

[0310] 步骤10:用于制备N-(4-((6-甲氧基-3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基)磺酰胺的一般程序

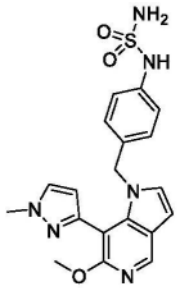
[0311] 将化合物1_15(28mg,0.24mmol)和TEA(36mg,0.36mmol)添加至化合物1_14(40mg,0.12mmol)在DCM(5mL)中的溶液。在室温下搅拌该反应2小时。在减压下移除溶剂后,通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以提供实施例1(1.5mg,2.9%产率)。LCMS:[M+H]$^+$=427。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ9.36(s,1H),8.37(s,1H),7.69(d,J=2.0Hz,1H),7.02-6.96(m,3H),6.93(d,J=8.4Hz,2H),6.65(d,J=8.4Hz,2H),6.20(d,J=2.0Hz,1H),4.83(s,2H),3.86(s,3H),3.78(s,3H),2.25(s,3H)。

[0312] 实施例2:N-(4-((6-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基)磺酰胺的合成

[0313] 

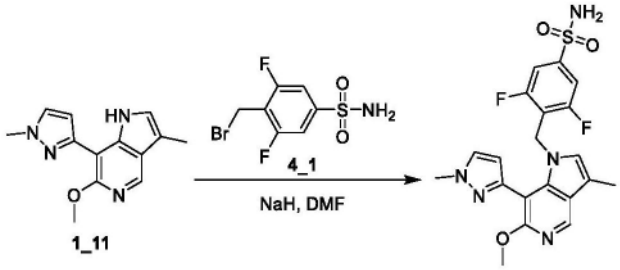
[0314] 如实施例1中所述来合成标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$=397.1。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ9.39(s,1H),8.71(s,1H),7.77(d,J=2.0Hz,1H),7.31(d,J=3.2Hz,1H),7.01(s,2H),6.96(d,J=8.4Hz,2H),6.67-6.61(m,3H),6.21(d,J=2.0Hz,1H),4.83(s,2H),3.86(s,3H),2.28(s,3H)。

[0315] 实施例3:N-(4-((6-甲氧基-7-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基)磺酰胺的合成

[0316] 

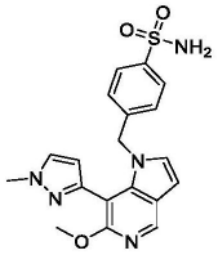
[0317] 如实施例1中所述来合成标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$=413.1。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.44(s,1H),7.69(d,J=2.0Hz,1H),7.28(d,J=3.2Hz,1H),6.93(d,J=8.4Hz,2H),6.65-6.55(m,3H),6.18(d,J=2.0Hz,1H),6.05(s,1H),4.94(s,2H),3.87(s,3H),3.77(s,3H)。

[0318] 实施例4:3,5-二氟-4-((6-甲氧基-3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0319] 

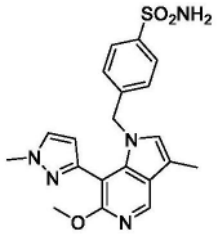
[0320] 在0℃下,将NaH(44mg,1.11mmol,60%在油中)添加至化合物1_11(90mg,0.37mmol)在DMF(5mL)中的溶液。在0℃下在N_2气氛下搅拌该混合物0.5小时。然后,添加化合物4_1(116mg,0.41mmol)。在室温下搅拌反应混合物2小时。在用水(30mL)稀释该反应混合物后,以乙酸乙酯(50mL x 2)萃取水相。通过盐水(10mL)洗涤经合并的有机相,经无水硫酸钠干燥,过滤,且在真空中浓缩。通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到实施例4(17mg,10.3%)。LCMS:$[M+H]^+$=448.1。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.38(s,1H),7.61(d,J=2.4Hz,1H),7.58(s,2H),7.31(d,J=7.2Hz,2H),6.90(s,1H),6.11(d,J=2.4Hz,1H),5.13(s,2H),3.81(s,3H),3.77(s,3H),2.25(s,3H)。

[0321] 实施例5:4-((6-甲氧基-7-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0322] 

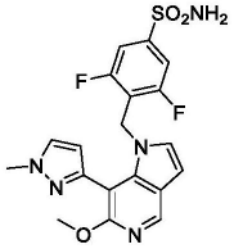
[0323] 如实施例4中所述来合成标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$=398.1。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.48(s,1H),7.62-7.56(m,3H),7.36(d,J=3.2Hz,1H),7.24(s,2H),6.72(d,J=8.4Hz,2H),6.64(d,J=3.2Hz,1H),6.04(d,J=2.0Hz,1H),5.16(s,2H),3.80(s,3H),3.76(s,3H)。

[0324] 实施例6:4-((6-甲氧基-3-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0325] 

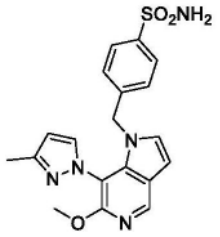
[0326] 如实施例4中所述来合成标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$=412.1。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.41(s,1H),7.62-7.54(m,3H),7.23(s,2H),7.07(s,1H),6.76(d,J=8.4Hz,2H),6.05(d,J=2.0Hz,1H),5.05(s,2H),3.79(s,3H),3.77(s,3H),2.29(s,3H)。

[0327] 实施例7:3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0328] 

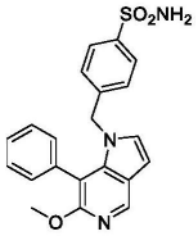
[0329] 如实施例4中所述来合成标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$=434.2。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.45(s,1H),7.60(d,J=2.0Hz,1H),7.57(s,2H),7.29(d,J=7.2Hz,2H),7.21(d,J=3.2Hz,1H),6.58(d,J=3.2Hz,1H),6.08(d,J=2.0Hz,1H),5.26(s,2H),3.81(s,3H),3.77(s,3H)。

[0330] 实施例8:4-((6-甲氧基-7-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0331] 

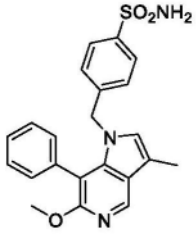
[0332] 如实施例4中所述来合成标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$=398.1。^{1}H NMR:(400MHz,CD_3OD)δ8.53(s,1H),7.71(d,J=6.8Hz,2H),7.26(s,1H),7.22(s,1H),6.83(d,J=7.6Hz,2H),6.73(s,1H),6.12(s,1H),4.83(s,2H),3.88(s,3H),2.23(s,3H)。

[0333] 实施例9:4-((6-甲氧基-7-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0334] 

[0335] 如实施例4中所述来合成标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$=394.1。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.51(s,1H),7.56(d,J=8.4Hz,2H),7.34-7.27(m,2H),7.29-7.19(m,4H),7.09-7.04(m,2H),6.67(d,J=3.6Hz,1H),6.56(d,J=8.0Hz,2H),4.88(s,2H),3.74(s,3H)。

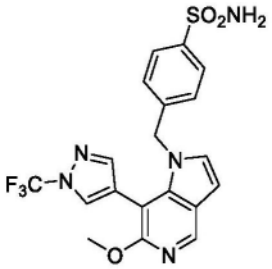
[0336] 实施例10:4-((6-甲氧基-3-甲基-7-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0337] 

[0338] 如实施例4中所述来合成标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$=408.1。^{1}H NMR:(400MHz,CD_3OD)δ8.56(s,1H),7.64(d,J=8.8Hz,2H),7.40-7.30(m,1H),7.30-7.23(m,2H),7.16(s,

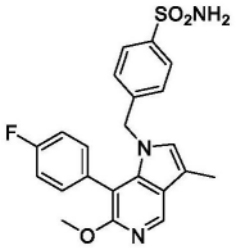
1H),7.10-7.04(m,2H),6.560(d,J＝8.0Hz,2H),4.94(s,2H),3.86(s,3H)。

[0339] 实施例11:4-((6-甲氧基-7-(1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0340] 

[0341] 如实施例4中所述来合成标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$＝452.1。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.54(s,1H),8.16(s,1H),7.69(s,1H),7.60(d,J＝8.4Hz,2H),7.44(d,J＝3.2Hz,1H),7.26(s,2H),6.69(d,J＝3.2Hz,1H),6.62(d,J＝8.4Hz,2H),5.16(s,2H),3.77(s,3H)。

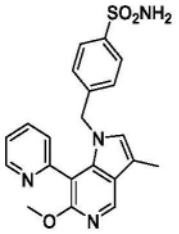
[0342] 实施例12:4-((6-甲氧基-7-(1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0343] 

[0344] 如实施例4中所述来合成标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$＝426.1。

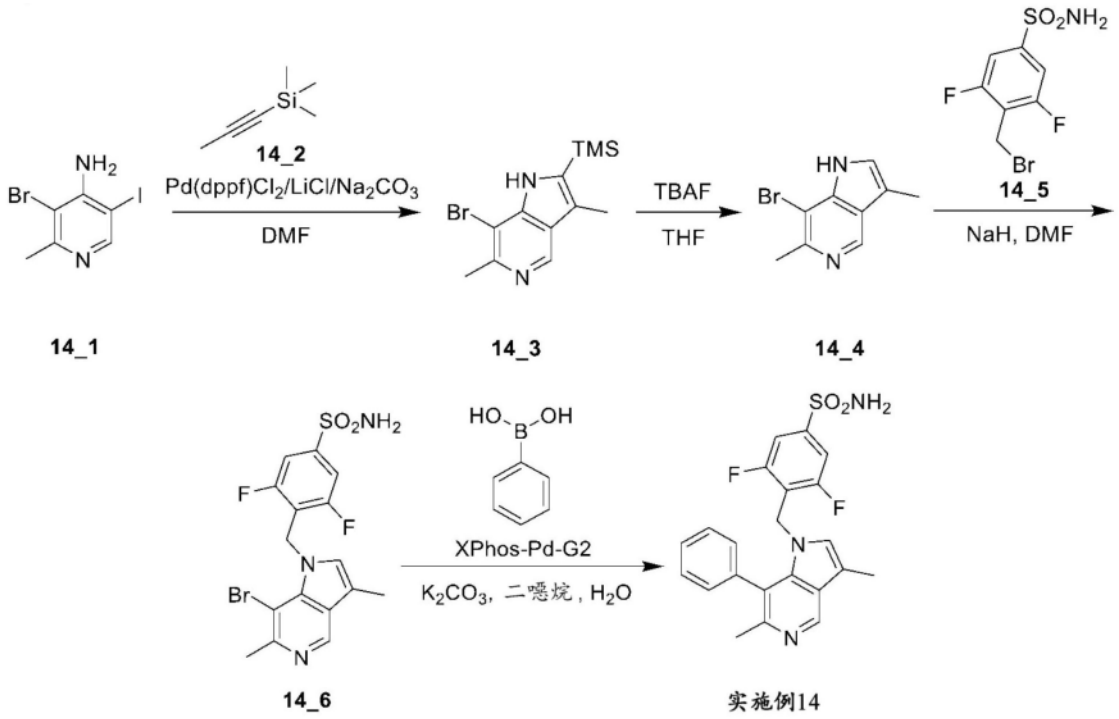
[0345] ^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.45(s,1H),7.57(d,J＝8.0Hz,2H),7.27(s,2H),7.09-6.97(m,5H),6.60(d,J＝8.0Hz,2H),4.84(s,2H),3.74(s,3H),2.31(s,3H)。

[0346] 实施例13:4-((6-甲氧基-3-甲基-7-(吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0347] 

[0348] 如实施例4中所述来合成标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$＝409.2。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.56(d,J＝4.0Hz,1H),8.49(s,1H),7.57-7.47(m,3H),7.32-7.20(m,3H),7.10(s,1H),7.03(d,J＝8.0Hz,1H),6.55(d,J＝8.4Hz,2H),4.89(s,2H),3.76(s,3H),2.32(s,3H)。

[0349] 实施例14:4-[(3,6-二甲基-7-苯基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基]-3,5-二氟苯-1-磺酰胺的合成

[0350] 

14_1 14_3 14_4 14_6 实施例14

[0351] 步骤1:用于制备7-溴-3,6-二甲基-2-(三甲基甲硅烷基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(化合物14_3)的一般程序

[0352] 将LiCl(652.26mg,15.4mmol)、Na_2CO_3(1.6g,15.4mmol)、Pd(dppf)Cl_2(1.12g,15.4mmol)和化合物14_2(5.2g,46.2mmol)添加至化合物14_1(4.8g,15.4mmol)在DMF(50mL)中的溶液。在100℃下在N_2气氛下搅拌该反应混合物过夜。在减压下浓缩溶剂后,通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈黄色固体的对应化合物14_3(2.7g,59.0%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=299.0。

[0353] 步骤2:用于制备7-溴-3,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(化合物14_4)的一般程序

[0354] 将TBAF(7.1g,27.4mmol)添加至化合物14_3(2.7g,9.1mmol)在THF(30mL)中的溶液。在室温下搅拌反应混合物16小时。在减压下浓缩溶剂后,通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈白色固体的对应化合物14_4(1.2g,58.7%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=226.9。

[0355] 步骤3:用于制备4-(((3-溴-2-甲氧基-5-硝基吡啶-4-基)氨基)甲基)苯磺酰胺(化合物14_6)的一般程序

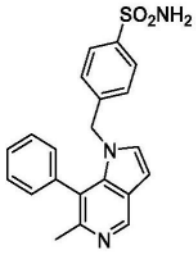
[0356] 在0℃下,将NaH(240.0mg,10.0mmol,60%在油中)添加至化合物14_4(750.0mg,3.3mmol)在DMF(8mL)中的溶液。在0℃下搅拌该混合物30分钟。然后,添加化合物14_5(953.3mg,3.3mmol),且在室温下搅拌该反应混合物30分钟。在通过水(10mL)淬灭该反应混合物后,以乙酸乙酯(3×25mL)萃取水层。用饱和NaCl溶液(3×50mL)洗涤经合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈黄色固体的对应化合物14_6(330mg,23.0%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=429.9。

[0357] 步骤4:用于制备4-[(3,6-二甲基-7-苯基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基]-3,5-二氟苯-1-磺酰胺的一般程序

[0358] 将K_2CO_3(212.0mg,1.5mmol)、XPhos-Pd-G2(40.2mg,0.05mmol)和苯基硼酸(124.7mg,1.0mmol)添加至化合物14_6(220.0mg,0.5mmol)在二噁烷(5mL)和H_2O(0.5mL)中

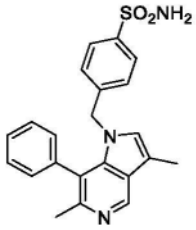
的溶液。在100℃下在N_2气氛下搅拌该反应混合物16小时。在减压下浓缩溶剂后,通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到实施例14(22.7mg,10.4%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=428.1。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.68(s,1H),7.61(s,2H),7.43-7.38(m,3H),7.35(d,J=7.2Hz,2H),7.23(s,2H),6.88(s,1H),4.78(s,2H),2.27(s,3H),2.19(s,3H)。

[0359] 实施例15:4-((6-甲基-7-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0360] 

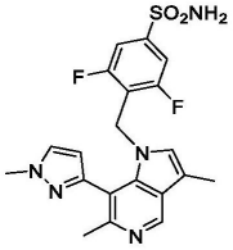
[0361] 如实施例14中所述来合成标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$=378.1。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.77(s,1H),7.58(d,J=8.4Hz,2H),7.37(d,J=3.2Hz,2H),7.32-7.25(m,4H),7.07-7.02(m,2H),6.73(d,J=3.2Hz,1H),6.56(d,J=8.0Hz,2H),4.87(s,2H),2.16(s,3H)。

[0362] 实施例16:4-((3,6-二甲基-7-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0363] 

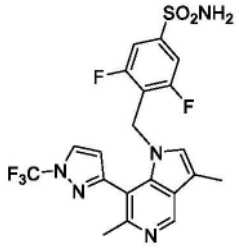
[0364] 如实施例14中所述来合成标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$=392.1。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.72(s,1H),7.58(d,J=8.4Hz,2H),7.36(t,J=7.2Hz,1H),7.28(s,4H),7.09-7.03(m,3H),6.60(d,J=8.4Hz,2H),4.77(s,2H),2.33(s,3H),2.16(s,3H)。

[0365] 实施例17:4-((3,6-二甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺的合成

[0366] 

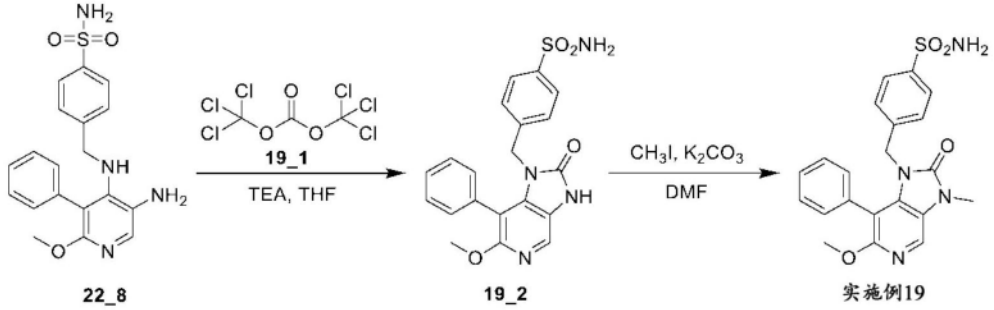
[0367] 如实施例14中所述来合成标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$=432.2。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.66(s,1H),7.72(d,J=2.0Hz,1H),7.59(s,2H),7.35(d,J=7.0Hz,2H),6.94(s,1H),6.18(d,J=2.1Hz,1H),5.02(s,2H),3.81(s,3H),2.27(s,6H)。

[0368] 实施例18:4-((3,6-二甲基-7-(1-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺的合成

[0369] 

[0370] 如实施例14中所述来合成标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$=486.1。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.74(s,1H),8.56(s,1H),7.54(s,2H),7.36(d,J=6.8Hz,2H),7.00(s,1H),6.69(s,1H),5.01(s,2H),2.29(s,6H)。

[0371] 实施例19:4-[(6-甲氧基-3-甲基-2-氧代-7-苯基咪唑并[5,4-c]吡啶-1-基)甲基]苯-1-磺酰胺的合成

[0372] 

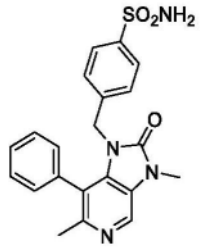
[0373] 步骤1:用于制备4-{[(5-氨基-2-甲氧基-3-苯基吡啶-4-基)氨基]甲基}苯-1-磺酰胺(化合物19_2)的一般程序

[0374] 将TEA(126.3mg,1.25mmol)和化合物19_1(145.0mg,0.83mmol)添加至化合物22_8(160.0mg,0.42mmol)在THF(3mL)中的溶液。在0℃下搅拌反应混合物1小时。在减压下浓缩溶剂后,通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈黄色固体的对应化合物19_2(120mg,70.3%产率)。LCMS:[M+H]$^+$=411.0。

[0375] 步骤2:用于制备4-[(6-甲氧基-3-甲基-2-氧代-7-苯基咪唑并[5,4-c]吡啶-1-基)甲基]苯-1-磺酰胺的一般程序

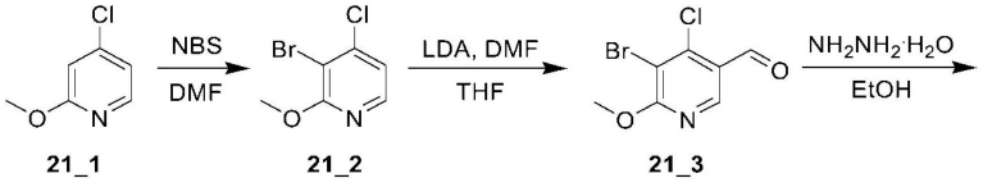
[0376] 将K_2CO_3(80.8mg,0.59mmol)和碘甲烷(30.43mg,0.214mmol)添加至化合物19_2(80.0mg,0.20mmol)在DMF(2mL)中的溶液。在室温下搅拌该反应混合物6小时。在减压下浓缩溶剂后,通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到实施例19(15.74mg,19.0%产率)。LCMS:[M+H]$^+$=425.1。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.02(s,1H),7.54(d,J=8.4Hz,2H),7.33-7.25(m,3H),7.21(t,J=7.6Hz,2H),7.01(d,J=7.2Hz,2H),6.68(d,J=8.4Hz,2H),4.63(s,2H),3.69(s,3H),3.43(s,3H)。

[0377] 实施例20:4-((3,6-二甲基-2-氧代-7-苯基-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

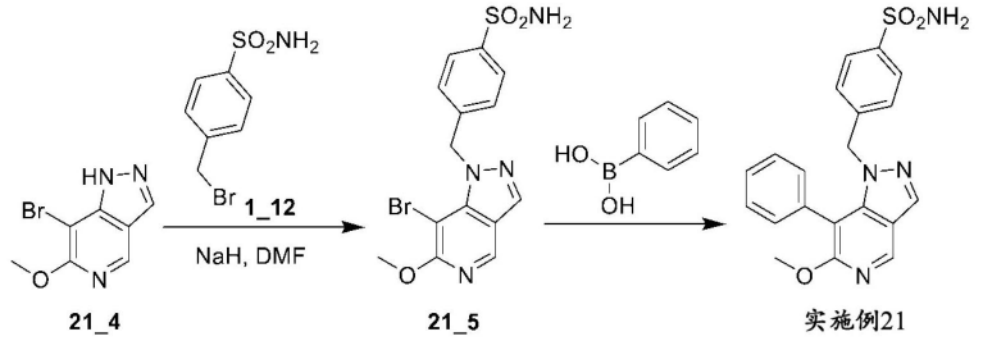
[0378] 

[0379] 如实施例19中所述来合成标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$=409.2。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.36(s,1H),7.56(d,J=8.4Hz,2H),7.25(d,J=7.6Hz,5H),7.01(d,J=7.2Hz,2H),6.70(d,J=8.4Hz,2H),4.58(s,2H),3.47(s,3H),2.09(s,3H)。

[0380] 实施例21:4-((6-甲氧基-7-苯基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成



[0381]



[0382] 步骤1:用于制备3-溴-4-氯-2-甲氧基吡啶(化合物21_2)的一般程序

[0383] 将N-溴琥珀酰亚胺(6.2g,34.83mmol)添加至化合物21_1(5.0g,34.83mmol)在DMF(20mL)中的溶液。在90℃下搅拌反应混合物16小时。在用水(30mL)淬灭该反应后,以乙酸乙酯(30mL x 3)萃取所得水性溶液。用饱和NaCl(30mL x 2)洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥,然后在真空中浓缩。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈白色固体的对应化合物21_2(2.4g,31.0%产率)。^1H NMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ8.27(s,1H),6.88(s,1H),3.91(s,3H)。

[0384] 步骤2:用于制备5-溴-4-氯-6-甲氧基烟醛(化合物21_3)的一般程序

[0385] 在N_2气氛下,将二异丙基氨基锂的正己烷溶液(2M,3.4mL,6.8mmol)缓慢添加至-78℃的化合物21_2(1.0g,4.5mmol)在无水THF(20mL)中的溶液且在-78℃下搅拌该混合物1小时。添加无水DMF(1mL)且继续搅拌30分钟。使该混合物缓慢升温至室温且通过饱和NH_4Cl水性溶液(30mL)淬灭。然后,以乙酸乙酯(30mL x 3)萃取该混合物。将有机相组合在一起,用水(30mL x 1)和盐水(30mL x 1)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,然后在减压下浓缩。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈白色固体的对应化合物21_3(0.32g,产率28.4%)。^1H NMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ10.39(s,1H),8.46(s,1H),4.06(s,3H)。

[0386] 步骤3:用于制备7-溴-6-甲氧基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(化合物21_4)的一般程序

[0387] 将肼单水合物(350mg,7.0mmol,98%)添加至经搅拌的化合物21_3(350mg,1.40mmol)在EtOH(5mL)中的溶液。在70℃下在密封管中搅拌所得混合物过夜。添加水以稀释该混合物且然后以乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。用盐水(20mL x 1)洗涤经合并的有机相,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈白色固体的对应化合物21_4(130mg,40.8%)。LCMS:$[M+H]^+$=227.9。

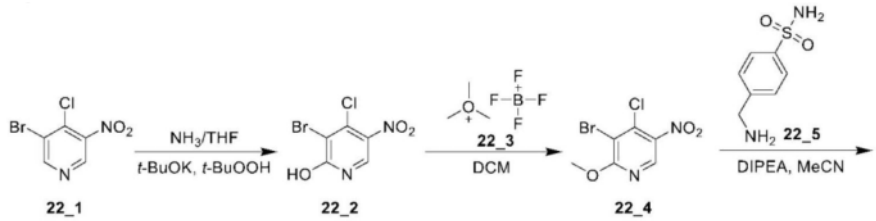
[0388] 步骤4:用于制备4-((7-溴-6-甲氧基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺(化合物21_4)的一般程序

[0389] 将NaH(35mg,0.86mmol,60%在油中)添加至化合物21_4(130mg,0.57mmol)在DMF(5mL)中的溶液且在0℃下在N_2气氛下搅拌该混合物0.5小时。将化合物1_12(171mg,0.68mmol)添加至该反应混合物,在室温下将其搅拌2小时。在该反应完成后,用水(30mL)稀释该反应混合物。以乙酸乙酯(20mL x 2)萃取水相。通过盐水(20mL)洗涤经合并的有机相,经无水硫酸钠干燥,过滤,且在真空中浓缩。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈白色固体的对应化合物21_4(60mg,26.5%)。LCMS:$[M+H]^+$=396.9。

[0390] 步骤5:用于制备4-((6-甲氧基-7-苯基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的一般程序

[0391] 将K_2CO_3(21.8mg,0.30mmol)、XPhos-Pd-G2(40.2mg,0.05mmol)和苯基硼酸(36.6mg,0.30mmol)添加至化合物21_5(60.0mg,0.15mmol)在二噁烷(5mL)和H_2O(0.5mL)中的溶液。在100℃下在N_2气氛下搅拌该反应混合物6小时。在减压下浓缩溶剂后,通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到实施例21(8.66mg,14.5%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=395.2。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.36(s,1H),7.71(s,1H),7.57(d,J=8.4Hz,2H),7.48-7.36(m,3H),7.34-7.18(m,4H),6.66(d,J=8.4Hz,2H),5.31(s,2H),4.07(s,3H)。

[0392] 实施例22:4-((6-甲氧基-2-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0393] 

[0394] 步骤1:用于制备3-溴-4-氯-5-硝基吡啶-2-醇(化合物22_2)的一般程序

[0395] 使THF(50mL)冷却至-78℃且将无水NH_3(20mL)浓缩至THF中。添加叔丁醇钾(3.1g,27.5mmol)且允许该混合物升温至-35℃。使在THF(20mL)中的化合物22_1(2.6g,11mmol)冷却至0℃且历时5分钟添加t-BuOOH的溶液(5M在癸烷中,2.2mL,11mmol)。然后历时0.5小时将该溶液滴加至KOt-Bu溶液,然后在-35℃下搅拌1小时且然后用10mL饱和NH_4Cl溶液小心淬灭。使该混合物升温至室温且搅拌过夜。然后,浓缩有机物且用NH_4Cl溶液使该残余物变为酸性并过滤。用冷H_2O洗涤该固体且干燥以得到呈暗棕色固体的标题化合物22_2(2.5g,92%)。LCMS:$[M-H]^-$=250.9。

[0396] 步骤2:用于制备3-溴-4-氯-2-甲氧基-5-硝基吡啶(化合物22_4)的一般程序

[0397] 将化合物22_3(1.02g,6.89mmol)添加至化合物22_2(872mg,3.45mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液。在55℃下在N_2气氛下搅拌该混合物16小时。在减压下浓缩溶剂后,通过

快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈黄色固体的对应化合物22_4(400mg,43.5%产率)。^{1}H NMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ8.97(s,1H),4.08(s,3H)。

[0398] 步骤3:用于制备4-(((3-溴-2-甲氧基-5-硝基吡啶-4-基)氨基)甲基)苯磺酰胺(化合物22_6)的一般程序

[0399] 将化合物22_5(334mg,1.49mmol)和DIPEA(773mg,5.99mmol)添加至化合物22_4(400mg,1.49mmol)在乙腈(5mL)中的溶液。在60℃下搅拌该混合物2小时。在减压下浓缩溶剂后,通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈黄色固体的对应化合物22_6(288mg,46%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=416.8,5。步骤4:用于制备4-(((2-甲氧基-5-硝基-3-苯基吡啶-4-基)氨基)甲基)苯磺酰胺(化合物22_7)的一般程序

[0400] 将苯基硼酸(168mg,1.38mmol)、XPhos-Pd-G2(54mg,0.068mmol)和K_2CO_3(286mg,2.07mmol)添加至化合物22_6(288g,0.69mmol)在二噁烷-H_2O(5mL)中的溶液。在100℃下在N_2气氛下搅拌该混合物16小时。在减压下浓缩溶剂后,通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈绿色固体的对应化合物22_7(228g,79.6%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=415.0,5。

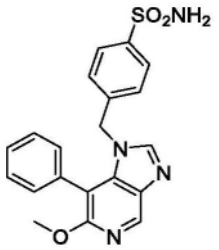
[0401] 步骤5:用于制备4-(((5-氨基-2-甲氧基-3-苯基吡啶-4-基)氨基)甲基)苯磺酰胺(化合物22_8)的一般程序

[0402] 将雷尼镍(Raney-Ni)(50mg)和肼单水合物(138mg,2.76mmol,98%)添加至化合物22_7(228mg,0.55mmol)在乙醇(5mL)中的溶液。在室温下搅拌该混合物1小时。过滤该混合物,且在真空下浓缩滤液以得到淡黄色固体。通过快速硅胶层析纯化所获得的固体以提供对应化合物22_8(100mg,47.3%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=385.1。

[0403] 步骤6:用于制备4-((6-甲氧基-2-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的一般程序

[0404] 将原乙酸三乙酯(422mg,2.6mmol)和Py-HCl(30mg,0.26mmol)添加至化合物22_8(100mg,0.26mmol)在乙醇(3mL)中的溶液。在80℃下搅拌该反应混合物2小时。在减压下浓缩溶剂且通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到实施例22(73mg,68.6%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=409.1。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.52(s,1H),7.60(d,J=8.4Hz,2H),7.35-7.27(m,3H),7.22(t,J=7.6Hz,2H),7.07(d,J=6.8Hz,2H),6.66(d,J=8.4Hz,2H),4.93(s,2H),3.76(s,3H),2.37(s,3H)。

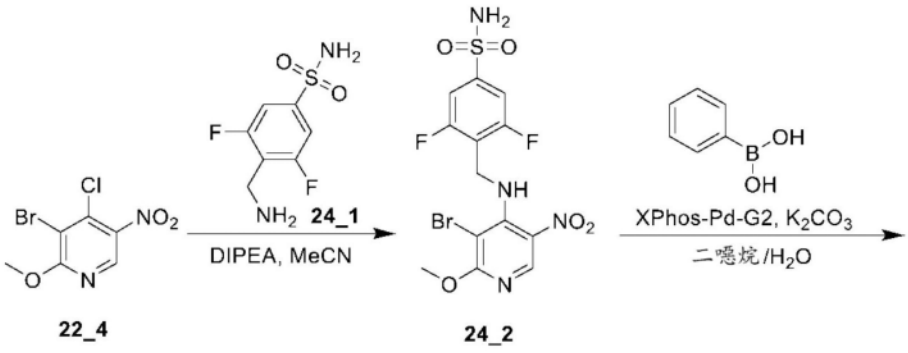
[0405] 实施例23:4-((6-甲氧基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0406] 

[0407] 如实施例22中所述来合成标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$=395.1。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.64(s,1H),8.37(s,1H),7.53(d,J=8.2Hz,2H),7.35-7.25(m,5H),7.06(d,J=7.3Hz,2H),6.53(d,J=8.2Hz,2H),5.07(s,2H),3.77(s,3H)。

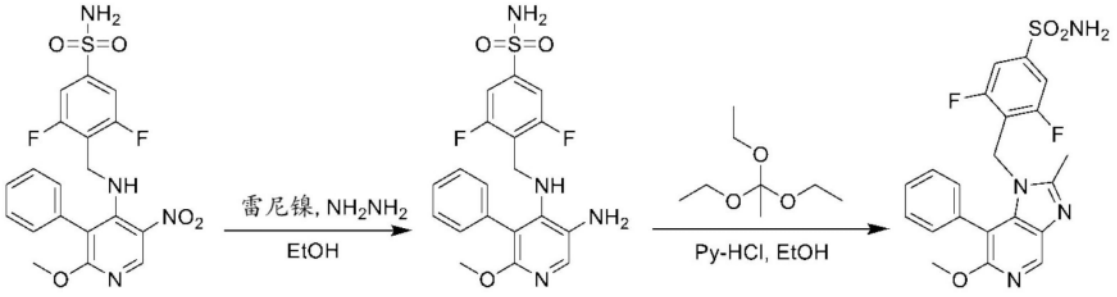
[0408] 实施例24:3,5-二氟-4-((6-甲氧基-2-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-

基)甲基)苯磺酰胺的合成



22_4 24_2

[0409]



24_3 24_4 实施例24

[0410] 步骤1:用于制备4-(((3-溴-2-甲氧基-5-硝基吡啶-4-基)氨基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺(化合物24_3)的一般程序

[0411] 将化合物24_1(107mg,0.48mmol)和DIPEA(248mg,1.93mmol)添加至化合物22-4(128mg,0.48mmol)在乙腈(3mL)中的溶液。在60℃下搅拌该混合物2小时。在减压下浓缩溶剂,且通过快速硅胶层析纯化该残余物以提供呈黄色固体的对应化合物24_2(98mg,45.3%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=452.8。

[0412] 步骤2:用于制备3,5-二氟-4-(((2-甲氧基-5-硝基-3-苯基吡啶-4-基)氨基)甲基)苯磺酰胺(化合物24_3)的一般程序

[0413] 将苯基硼酸(53mg,0.44mmol)、XPhos-Pd-G2(17mg,0.02mmol)和K_2CO_3(90mg,0.065mmol)添加至化合物24_2(98mg,0.22mmol)在二噁烷-H_2O(3mL)中的溶液。在100℃下在N_2气氛下搅拌该混合物16小时。在减压下浓缩溶剂,且通过快速硅胶层析纯化该残余物以提供呈黄色固体的对应化合物24_3(89mg,91.3%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=450.9。

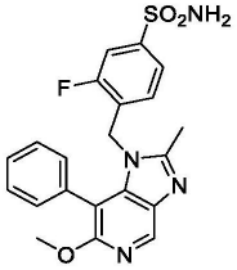
[0414] 步骤3:用于制备4-(((5-氨基-2-甲氧基-3-苯基吡啶-4-基)氨基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺(化合物24_4)的一般程序

[0415] 将雷尼镍(50mg)和肼单水合物(49mg,0.98mmol)添加至化合物24_3(89mg,0.19mmol)在乙醇(2mL)中的溶液。在室温下搅拌该混合物1小时。过滤该混合物且在真空下浓缩滤液以得到淡黄色固体,其通过快速硅胶层析纯化以得到呈黄色固体的对应化合物24_4(28mg,33.7%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=420.9。步骤4:用于制备3,5-二氟-4-((6-甲氧基-2-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的一般程序

[0416] 将原乙酸三乙酯(108mg,0.66mmol)和Py-HCl(1mg,0.006mmol)添加至化合物24_4(28mg,0.06mmol)在乙腈(2mL)中的溶液。在80℃下搅拌该反应3小时。在减压下浓缩该反应混合物且通过制备型HPLC纯化该残余物以得到对应实施例24(20mg,66.6%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=416.1。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.46(s,1H),7.61(s,2H),7.35-7.29(m,1H),

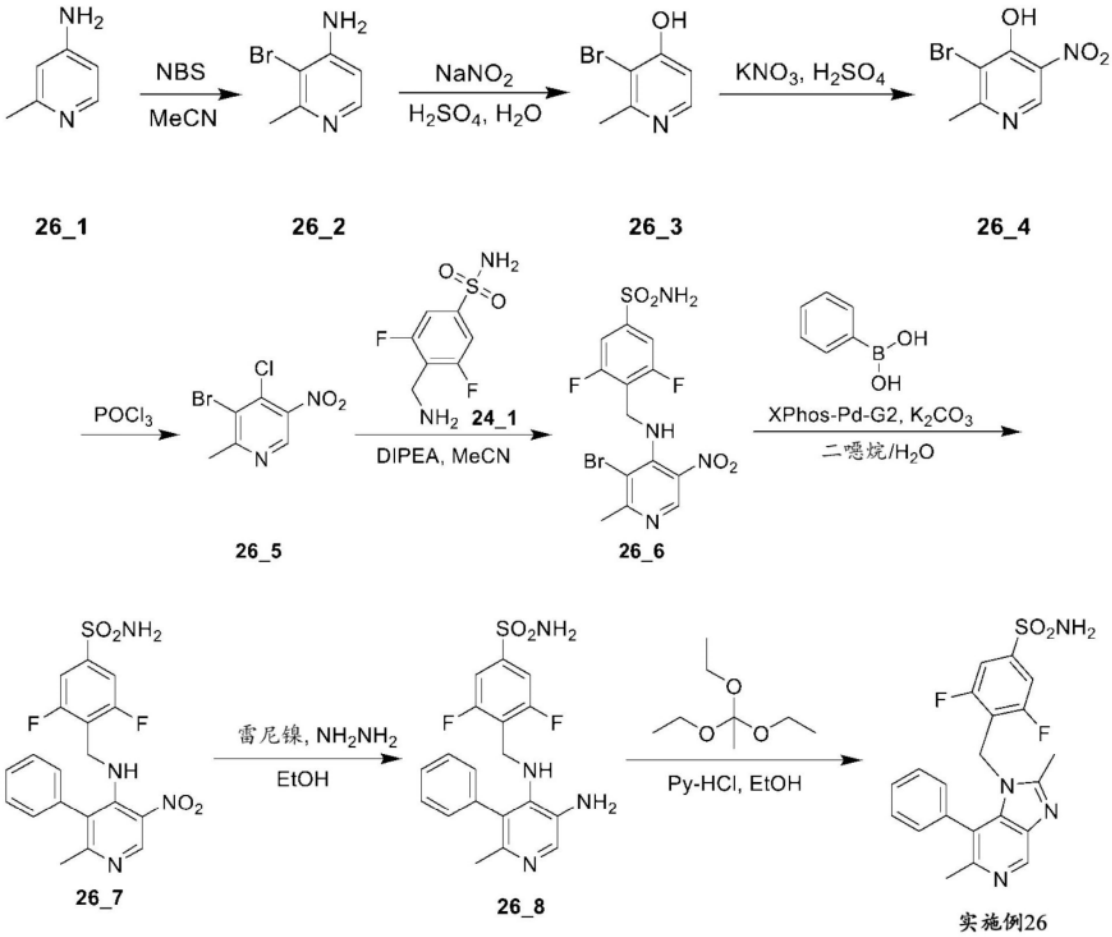
7.28-7.17(m,4H),7.02(d,J＝7.2Hz,2H),5.12(s,2H),3.74(s,3H),2.48(s,3H)。

[0417] 实施例25:4-((3,6-二甲基-2-氧代-7-苯基-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0418] 

[0419] 如实施例24中所述来合成标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$＝427.1。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.53(s,1H),7.52-7.42(m,3H),7.37(d,J＝9.6Hz,1H),7.30(t,J＝7.6Hz,1H),7.17(t,J＝7.6Hz,2H),6.94(d,J＝7.2Hz,2H),6.42(t,J＝7.6Hz,1H),4.97(s,2H),3.75(s,3H),2.44(s,3H)。

[0420] 实施例26:4-((2,6-二甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺的合成

[0421] 

[0422] 步骤1:用于制备3-溴-2-甲基吡啶-4-胺(化合物26_2)的一般程序在-50℃下,将NBS(37g,207.8mmol)添加至化合物26_1(7.6g,70.4mmol)在乙腈(80mL)中的溶液。在-50℃下搅拌该混合物3小时。在减压下浓缩溶剂且通过快速硅胶层析纯化残余物以提供呈白色固体的对应化合物26_2(7.4g,56%产率)。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ7.82(d,J＝5.6Hz,

1H),6.51(d,J=5.6Hz,1H),6.15(s,2H),2.42(s,3H)。

[0423] 步骤2:用于制备3-溴-2-甲基吡啶-4-醇(化合物26_3)的一般程序在0℃下,将$NaNO_2$(5.5g,79.6mmol)添加至化合物26_2(7.4g,39.8mmol)在H_2O(60mL)和H_2SO_4(30mL)中的溶液。在室温下搅拌该混合物3小时。在100℃下加热6小时后,在减压下移除溶剂且通过快速硅胶层析纯化残余物以提供呈白色固体的对应化合物26_3(3.8g,51%产率)。

[0424] 步骤3:用于制备3-溴-2-甲基-5-硝基吡啶-4-醇(化合物26_4)的一般程序

[0425] 将KNO_3(4.02g,40.6mmol)添加至化合物26_3(3.8g,20.3mmol)在H_2SO_4(20mL)中的溶液。在80℃下搅拌该混合物16小时。在使该反应混合物冷却至0℃后,小心添加氢氧化铵以调整pH至约5至6。标题化合物沉淀出且通过过滤收集。然后,在真空中在50℃下干燥所获得的固体以得到呈浅黄色固体的化合物26_4(2.65g,48.3%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=232.9。

[0426] 步骤4:用于制备3-溴-4-氯-2-甲基-5-硝基吡啶(化合物26_5)的一般程序

[0427] 在0℃下,将N,N-二甲基苯胺(1.38g,11.4mmol)添加至化合物26_4(2.65g,11.4mmol)在$POCl_3$(20mL)中的溶液。在100℃下搅拌该反应混合物1小时。在真空中移除溶剂以得到粗产物,其通过快速硅胶层析纯化以得到呈黄色固体的化合物26_5(1.46g,51.1%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=251.0。

[0428] 步骤5:用于制备4-(((3-溴-2-甲基-5-硝基吡啶-4-基)氨基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺(化合物26_6)的一般程序

[0429] 将化合物24_2(1.30g,5.84mmol)和DIPEA(2.63g,11.68mmol)添加至化合物26_5(1.46g,5.84mmol)在乙腈(12mL)中的溶液。在60℃下搅拌该反应混合物2小时。在减压下浓缩溶剂且通过快速硅胶层析纯化该残余物以提供呈白色固体的对应化合物26_6(624mg,24.7%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=437.0。步骤6:用于制备3,5-二氟-4-(((2-甲基-5-硝基-3-苯基吡啶-4-基)氨基)甲基)苯磺酰胺(化合物26_7)的一般程序

[0430] 将苯基硼酸(349mg,2.86mmol)、XPhos-Pd-G2(60mg,0.14mmol)、$Pd_2(dba)_3$(131mg,0.14mmol)和K_2CO_3(624mg,4.29mmol)添加至化合物26_6(624mg,1.43mmol)在二噁烷-H_2O(10mL/1mL)中的溶液。在100℃下在N_2气氛下搅拌该反应混合物16小时。在减压下移除溶剂,且通过快速硅胶层析纯化该残余物以提供呈白色固体的对应化合物26_9(372mg,0.16mmol,42.7%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=435.3。

[0431] 步骤7:用于制备4-(((5-氨基-2-甲基-3-苯基吡啶-4-基)氨基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺(化合物26_8)的一般程序

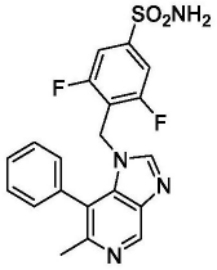
[0432] 将雷尼镍(100mg,1.6mmol)和肼单水合物(214mg,4.25mmol)添加至化合物26_7(372mg,0.85mmol)在乙醇(5mL)中的溶液。在室温下搅拌该反应混合物10分钟。过滤该混合物且在真空中浓缩滤液以得到淡黄色固体,其通过快速硅胶层析纯化以提供呈白色固体的对应化合物26_8(173mg,50%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=404.9。

[0433] 步骤8:用于制备4-((2,6-二甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺的一般程序

[0434] 将化合物24_7(693mg,4.3mmol)和Py-HCl(49mg,0.43mmol)添加至化合物26_8(173mg,0.43mmol)在乙醇(3mL)中的溶液。在80℃下搅拌该反应混合物2小时。在减压下移除溶剂且通过制备型HPLC纯化该残余物以得到对应实施例26(40mg,0.12mmol,21.8%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=429.1。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.73(s,1H),7.62(s,2H),7.40-7.30

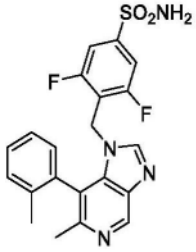
(m,1H),7.33-7.21(m,4H),7.07-7.02(m,2H),5.09(s,2H),2.49(s,3H),2.16(s,3H)。

[0435] 实施例27:3,5-二氟-4-((6-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0436] 

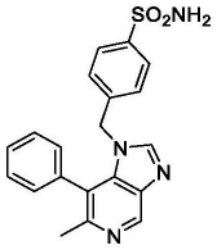
[0437] 如实施例26中所述来合成标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$=415.1。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.87(s,1H),8.30(s,1H),7.63(s,2H),7.38(t,J=7.4Hz,1H),7.32(t,J=7.3Hz,2H),7.25(d,J=7.4Hz,2H),7.11(d,J=7.0Hz,2H),5.17(s,2H),2.20(s,3H)。

[0438] 实施例28:3,5-二氟-4-((6-甲基-7-(邻-甲苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0439] 

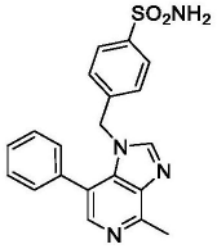
[0440] 如实施例26中所述来合成标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$=429.1。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.87(s,1H),8.31(s,1H),7.65(s,2H),7.36-7.22(m,3H),7.22-7.11(m,2H),7.03(d,J=6.8Hz,1H),5.16-5.06(m,2H),2.12(s,3H),1.69(s,3H)。

[0441] 实施例29:4-((6-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0442] 

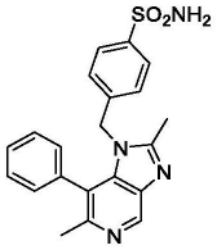
[0443] 如实施例26中所述来合成标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$=379.1。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.90(s,1H),8.42(s,1H),7.56(d,J=8.4Hz,2H),7.38(t,J=7.6Hz,1H),7.33-7.23(m,4H),7.12-6.98(m,2H),6.55(d,J=8.4Hz,2H),5.04(s,2H),2.21(s,3H)。

[0444] 实施例30:4-((4-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0445] 

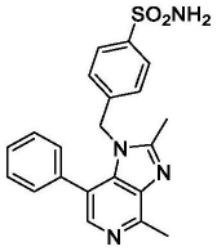
[0446] 如实施例26中所述来合成标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$=379.1。^{1}H NMR:(400MHz,CD_3OD)δ8.49(s,1H),7.95(s,1H),7.58(d,J=8.4Hz,2H),7.42(t,J=7.4Hz,1H),7.34(t,J=7.4Hz,2H),7.20-7.07(m,2H),6.52(d,J=8.5Hz,2H),5.36(s,2H),2.89(s,3H)。

[0447] 实施例31:4-((2,6-二甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0448] 

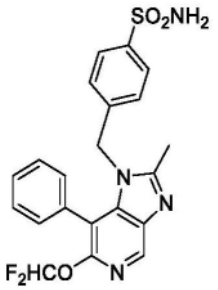
[0449] 如实施例26中所述来合成标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$=393.1。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.79(s,1H),7.62(d,J=8.4Hz,2H),7.38-7.25(m,5H),7.08(d,J=7.2Hz,2H),6.66(d,J=8.4Hz,2H),4.90(s,2H),2.38(s,3H),2.19(s,3H)。

[0450] 实施例32:4-((2,4-二甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0451] 

[0452] 如实施例26中所述来合成标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$=393.1。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ7.89(s,1H),7.58(d,J=8.3Hz,2H),7.38(t,J=7.4Hz,1H),7.29(t,J=7.4Hz,4H),7.17(d,J=7.1Hz,2H),6.64(d,J=8.2Hz,2H),5.16(s,2H),2.75(s,3H),2.48(s,3H)。

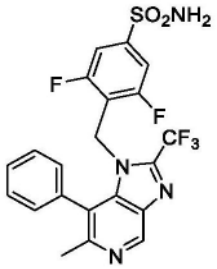
[0453] 实施例33:4-((6-(二氟甲氧基)-2-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0454] 

[0455] 如实施例22中所述来合成标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$=445.1。^{1}H NMR:(400MHz,

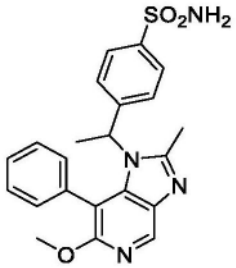
DMSO-d_6)δ8.61(s,1H),7.81-7.44(t,J=72.0Hz,1H),7.60(d,J=8.3Hz,2H),7.36(d,J=7.5Hz,1H),7.32(s,2H),7.27(t,J=7.6Hz,2H),7.12(d,J=7.2Hz,2H),6.67(d,J=8.3Hz,2H),5.00(s,2H),2.43(s,3H)。

[0456] 实施例34:3,5-二氟-4-((6-甲基-7-苯基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0457] 

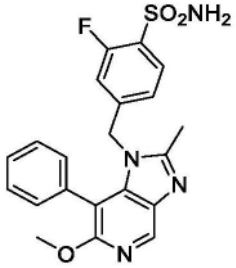
[0458] 如实施例26中所述来合成标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$=483.1。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ9.12(s,1H),7.65(s,2H),7.40(t,J=7.5Hz,1H),7.32-7.26(m,4H),7.10(d,J=7.3Hz,2H),5.29(s,2H),2.23(s,3H)。

[0459] 实施例35:4-(1-(6-甲氧基-2-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)乙基)苯磺酰胺的合成

[0460] 

[0461] 如实施例22中所述来合成标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$=423.4。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.48(s,1H),7.70(d,J=8.0Hz,2H),7.50-7.29(m,7H),7.10(d,J=8.0Hz,2H),5.16-5.04(m,1H),3.77(s,3H),1.97(s,3H),1.56(d,J=6.8Hz,3H)。

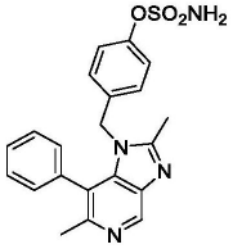
[0462] 实施例36:2-氟-4-((6-甲氧基-2-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0463] 

[0464] 如实施例24中所述来合成标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$=427.2。

[0465] ^{1}H NMR:(400MHz,CD_3OD)δ8.47(s,1H),7.62(t,J=8.0Hz,1H),7.31(t,J=7.2Hz,1H),7.21(t,J=7.6Hz,2H),6.99(d,J=6.8Hz,2H),6.37-6.30(m,2H),5.03(s,2H),3.80(s,3H),2.49(s,3H)。

[0466] 实施例37:氨基磺酸4-((6-甲氧基-2-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯酯的合成

[0467] 

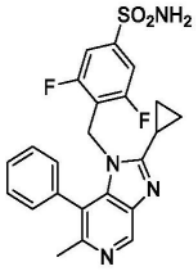
[0468] 如实施例26中所述来合成标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$=409.0。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.79(s,1H),7.96(s,2H),7.40-7.25(m,3H),7.13-7.05(m,4H),6.54(d,J=8.7Hz,2H),4.84(s,2H),2.40(s,3H),2.20(s,3H)。

[0469] 实施例38:4-((2-(二氟甲基)-6-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺的合成

[0470]

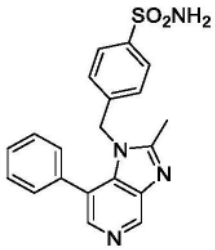
[0471] 如实施例26中所述来合成标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$=465.1。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ9.03(s,1H),7.64(s,2H),7.48(t,J=51.6Hz,1H),7.37(t,J=7.6Hz,1H),7.31-7.20(m,4H),7.09(d,J=7.6Hz,2H),5.27(s,2H),2.21(s,3H)。

[0472] 实施例39:4-((2-环丙基-6-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺的合成

[0473] 

[0474] 如实施例26中所述来合成标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$=455.1。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.70(s,1H),7.63(s,2H),7.40-7.24(m,5H),7.09(d,J=7.6Hz,2H),5.22(s,2H),2.22-7.24(m,1H),2.16(s,3H),1.04-0.91(m,4H)。

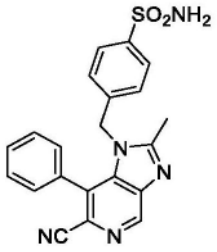
[0475] 实施例40:4-((2-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0476] 

[0477] 如实施例22中所述来合成标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$=379.1。^{1}H NMR:(400MHz,

DMSO-d_6)δ8.91(s,1H),8.05(s,1H),7.57(d,J＝8.4Hz,2H),7.40(t,J＝7.4Hz,1H),7.32(t,J＝7.5Hz,2H),7.21(d,J＝6.9Hz,2H),7.12(bs,2H),6.64(d,J＝8.3Hz,2H),5.17(s,2H),2.49(s,3H)。

[0478] 实施例41:4-((6-氰基-2-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0479] 

[0480] 如实施例22中所述来合成标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$＝404.1。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.23(s,1H),7.56(d,J＝8.4Hz,2H),7.44(t,J＝7.5Hz,1H),7.36-7.30(m,4H),7.24(d,J＝7.0Hz,2H),6.68(d,J＝8.4Hz,2H),5.23(s,2H),2.60(s,3H)。

[0481] 实施例42:3,5-二氟-4-((6-甲基-2-(甲基-d3)-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0482]

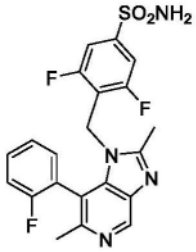
[0483] 如实施例26中所述来合成标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$＝432.1。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.73(s,1H),7.63(s,2H),7.38(t,J＝7.4Hz,1H),7.34-7.19(m,4H),7.04(d,J＝7.2Hz,2H),5.09(s,2H),2.15(s,3H)。

[0484] 实施例43:3,5-二氟-4-((2-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0485]

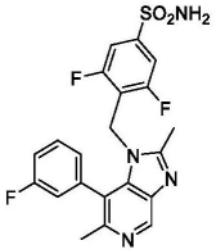
[0486] 如实施例26中所述来合成标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$＝415.1。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.86(s,1H),7.99(s,1H),7.61(s,2H),7.40(t,J＝7.4Hz,1H),7.34(t,J＝7.2Hz,2H),7.22-7.12(m,4H),5.36(s,2H),2.59(s,3H)。

[0487] 实施例44:3,5-二氟-4-((7-(2-氟苯基)-2,6-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0488] 

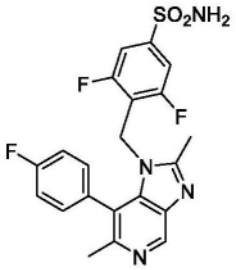
[0489] 如实施例26中所述来合成标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$=447.2。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.77(s,1H),7.64(s,2H),7.49-7.42(m,1H),7.26-7.16(m,4H),7.10(t,J=9.1Hz,1H),5.23-5.12(m,2H),2.55(s,3H),2.15(s,3H)。

[0490] 实施例45:3,5-二氟-4-((7-(3-氟苯基)-2,6-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0491] 

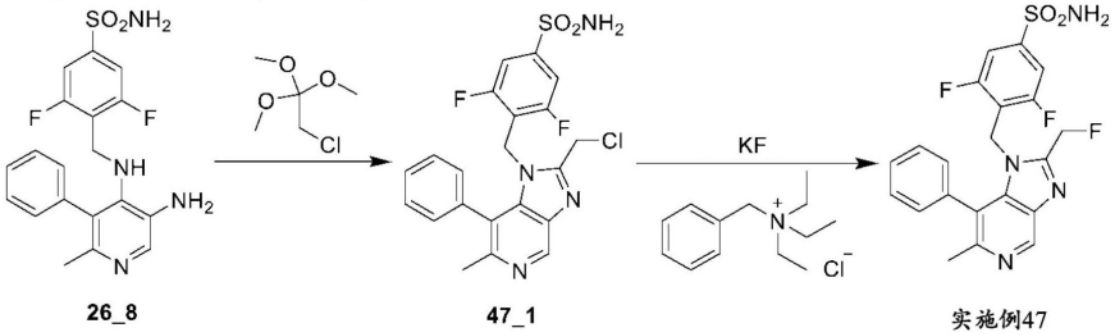
[0492] 如实施例26中所述来合成标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$=447.2。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.75(s,1H),7.61(s,2H),7.32-7.18(m,4H),7.07-6.98(m,1H),6.82-6.77(m,1H),5.23-5.06(m,2H),2.52(s,3H),2.17(s,3H)。

[0493] 实施例46:3,5-二氟-4-((7-(4-氟苯基)-2,6-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0494] 

[0495] 如实施例26中所述来合成标题化合物。LCMS:[M+H]$^+$=447.2。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.73(s,1H),7.63(s,2H),7.27(d,J=8.0Hz,2H),7.16-7.02(m,4H),5.13(s,2H),2.51(s,3H),2.14(s,3H)。

[0496] 实施例47:3,5-二氟-4-((2-(氟甲基)-6-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0497] 

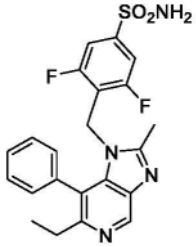
[0498] 步骤1:用于制备4-((2-(氯甲基)-6-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺(化合物47_1)的一般程序

[0499] 将2-氯-1,1,1-三甲氧基乙烷(1mL)和对-甲苯磺酸单水合物(47.03mg,0.247mmol)添加至化合物26_8(200mg,0.495mmol)在EtOH(1mL)中的溶液。在120℃下利用微波辐射照射该反应混合物1小时。在室温下通过逐滴H_2O淬灭该反应。以乙酸乙酯(15mL x 3)萃取水层。用盐水洗涤经合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速硅胶层析纯化该残余物以提供呈白色固体的对应化合物47_1(129mg,56.35%)。LCMS:$[M+H]^+$=463.1。

[0500] 步骤2:用于制备3,5-二氟-4-((2-(氟甲基)-6-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的一般程序

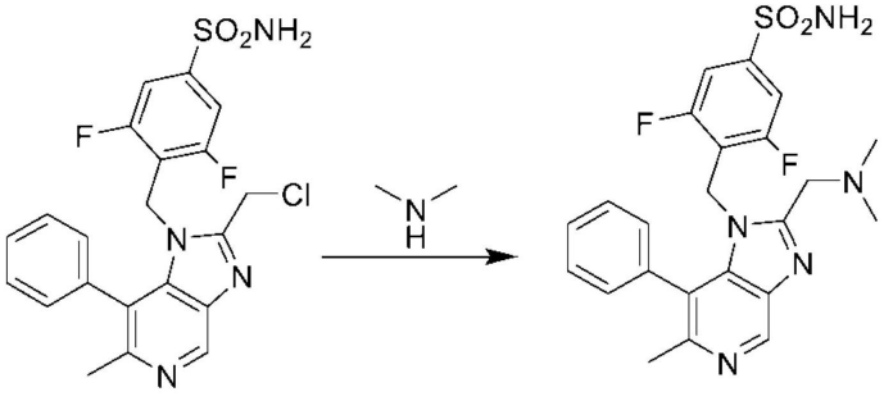
[0501] 将氯化苄基三乙基铵(2.71mg,0.012mmol)和KF(20.71mg,0.356mmol)添加至化合物47_1(55mg,0.119mmol)在DMSO(1mL)中的溶液。在70℃下搅拌该反应混合物16小时。在减压下浓缩该反应混合物且通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到对应实施例47(2.1mg,3.96%)。LCMS:$[M+H]^+$=447.1。^1H NMR:(400MHz,CD_3OD)δ8.88(s,1H),7.42(t,J=7.2Hz,1H),7.33(t,J=7.7Hz,2H),7.26(d,J=7.6Hz,2H),7.11(d,J=7.3Hz,2H),5.69(d,J=47.2Hz,2H),5.30(s,2H),2.28(s,3H)。

[0502] 实施例48:4-((6-乙基-2-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺的合成

[0503] 

[0504] 如实施例26中所述来合成标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$=443.2。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.79(s,1H),7.65(s,2H),7.41-7.33(m,1H),7.30-7.22(m,4H),7.05(d,J=7.2Hz,2H),5.07(s,2H),2.51(s,3H),2.40(q,J=7.6Hz,2H),1.02(t,J=7.6Hz,3H)。

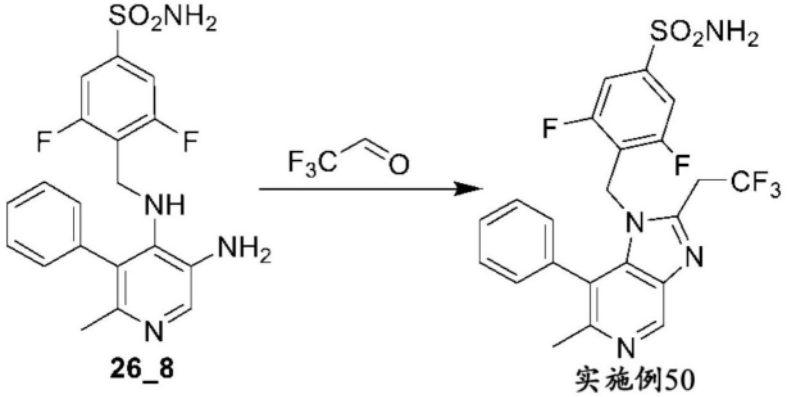
[0505] 实施例49:4-((6-乙基-2-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺的合成

[0506] 

47_1 实施例49

[0507] 将DIPEA(0.043mL,0.26mmol)添加至化合物47_1(60mg,0.13mmol)在二甲胺/THF(3mL,2M,6.0mmol)中的溶液。在60℃下搅拌反应混合物1小时。在减压下浓缩该反应混合物且通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到对应实施例49(38mg,64.1%)。LCMS:$[M+H]^+$=472.1。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.81(s,1H),7.35(t,J=7.3Hz,1H),7.28(t,J=7.3Hz,2H),7.15-7.05(m,4H),6.25(brs,2H),5.18(s,2H),3.62(s,2H),2.18(s,3H),2.11(s,6H)。

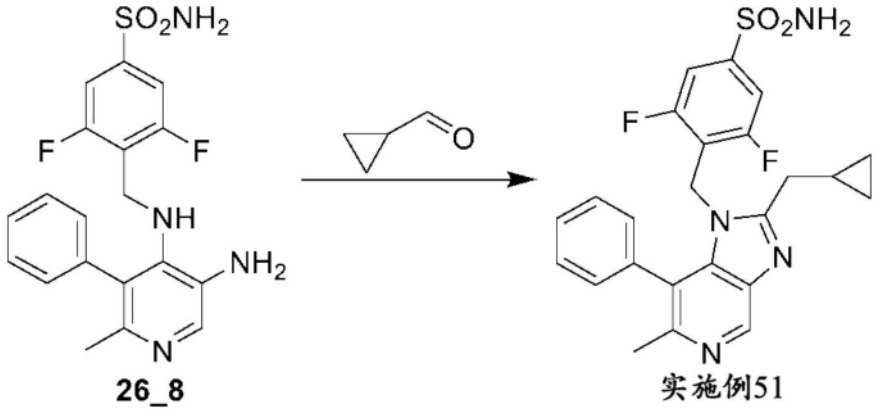
[0508] 实施例50:3,5-二氟-4-((6-甲基-7-苯基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0509] 

26_8 实施例50

[0510] 将2,2,2-三氟乙醛(121mg,1.235mmol)添加至化合物26_8(100mg,0.247mmol)在EtOH(5mL)中的溶液。在70℃下搅拌该反应混合物16小时。在减压下移除溶剂且通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到对应实施例50(0.87mg,0.71%)。LCMS:$[M+H]^+$=497.2。

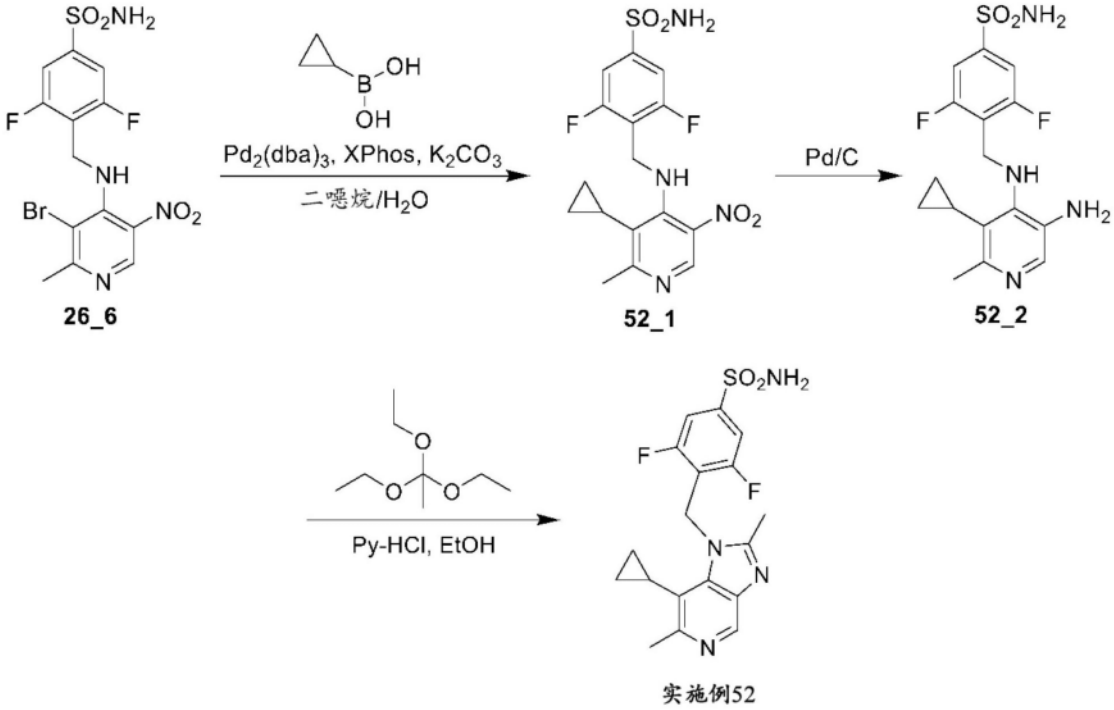
[0511] 实施例51:4-((2-(环丙基甲基)-6-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺的合成

[0512] 

26_8 实施例51

[0513] 将环丙烷甲醛(86mg,1.235mmol)添加至化合物26_8(100mg,0.247mmol)在EtOH/AcOH(5mL/1mL)中的溶液。在70℃下搅拌该反应混合物16小时。在减压下移除溶剂且通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到对应实施例51(40mg,34.53%)。LCMS:$[M+H]^+$=469.2。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.80(s,1H),7.62(s,2H),7.36(t,J=7.4Hz,1H),7.31-7.18(m,4H),7.03(d,J=7.0Hz,2H),5.11(s,2H),2.78(d,J=6.8Hz,2H),2.16(s,3H),1.25-1.08(m,1H),0.57-0.36(m,2H),0.21-0.16(m,2H)。

[0514] 实施例52:4-((7-环丙基-2,6-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺的合成

[0515] 

26_6 52_1 52_2

实施例52

[0516] 步骤1:用于制备4-(((3-环丙基-2-甲基-5-硝基吡啶-4-基)氨基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺(化合物52_1)的一般程序

[0517] 将环丙基硼酸(295mg,3.43mmol)、XPhos(57mg,0.12mmol)、$Pd_2(dba)_3$(55mg,0.06mmol)和K_2CO_3(474mg,3.43mmol)添加至化合物26_6(500mg,1.14mmol)在二噁烷/H_2O(10mL/1mL)中的溶液。在100℃下在N_2气氛下搅拌该反应混合物16小时。在减压下移除溶剂,且通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈白色固体的对应化合物52_1(100mg,22.0%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=399.1。

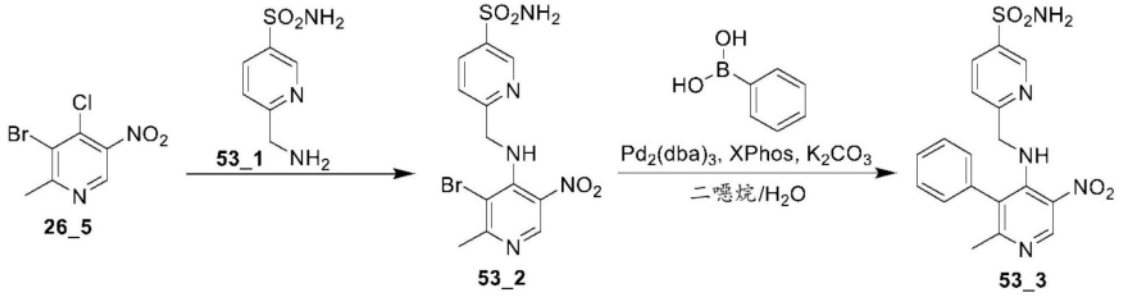
[0518] 步骤2:用于制备4-(((5-氨基-3-环丙基-2-甲基吡啶-4-基)氨基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺(化合物52_2)的一般程序

[0519] 将Pd/C(20mg,10重量%)添加至化合物52_1(100mg,0.25mmol)在甲醇(5mL)中的溶液。在室温下在H_2气氛下搅拌该反应16小时。过滤该混合物且用MeOH(15mL x 3)洗涤滤饼。在减压下浓缩该滤液。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈淡黄色固体的对应化合物52_2(75mg,81.1%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=369.1。

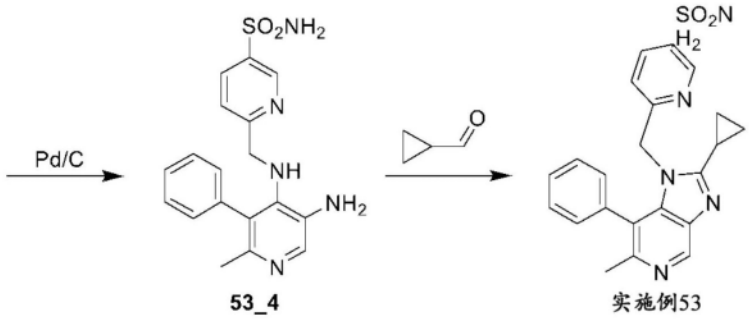
[0520] 步骤3:用于制备4-((7-环丙基-2,6-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺的一般程序

[0521] 将1,1,1-三乙氧基乙烷(330mg,2.04mmol)和Py-HCl(12mg,0.10mmol)添加至化合物52_2(75mg,0.20mmol)在乙醇(3mL)中的溶液。在80℃下搅拌该反应混合物2小时。在减压下移除溶剂且通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到对应实施例52(20mg,25.0%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=393.1。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.53(s,1H),7.62(s,2H),7.50(d,J=7.5Hz,2H),6.08(s,2H),2.60(s,3H),2.42(s,3H),1.95-1.86(m,1H),1.18-1.12(m,2H),0.71-0.64(m,2H)。

[0522] 实施例53:6-((2-环丙基-6-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)吡啶-3-磺酰胺的合成



[0523]



[0524] 步骤1:用于制备6-(((3-溴-2-甲基-5-硝基吡啶-4-基)氨基)甲基)吡啶-3-磺酰胺(化合物53_2)的一般程序

[0525] 将化合物53_1(447mg,2.39mmol)和DIPEA(770mg,5.97mmol)添加至化合物26_5(500mg,1.99mmol)在乙腈(12mL)中的溶液。在60℃下搅拌该反应混合物2小时。在减压下移除溶剂,且通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物,以提供呈黄色固体的对应化合物53_2(530mg,66.3%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=402.0。

[0526] 步骤2:用于制备6-(((2-甲基-5-硝基-3-苯基吡啶-4-基)氨基)甲基)吡啶-3-磺酰胺(化合物53_3)的一般程序

[0527] 将苯基硼酸(241mg,1.98mmol)、XPhos(67mg,0.14mmol)、$Pd_2(dba)_3$(65mg,

0.07mmol)和K_2CO_3(546mg,3.96mmol)添加至化合物53_2(530mg,1.32mmol)在二噁烷/H_2O(10mL/1mL)中的溶液。在100℃下在N_2气氛下搅拌该反应混合物16小时。在减压下移除溶剂,且通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈黄色固体的对应化合物53_3(430mg,81.7%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=400.1。

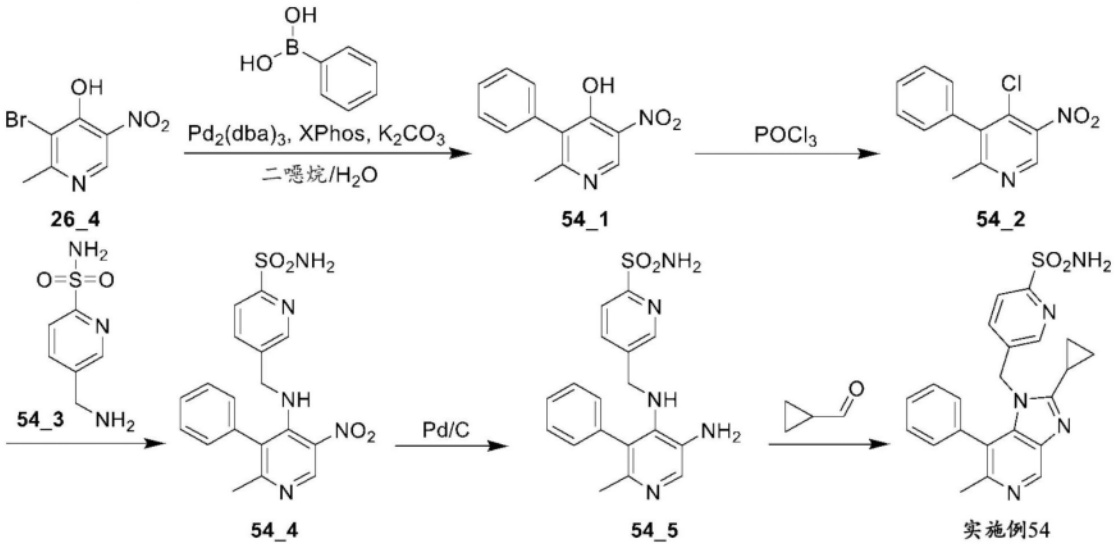
[0528] 步骤3:用于制备6-(((5-氨基-2-甲基-3-苯基吡啶-4-基)氨基)甲基)吡啶-3-磺酰胺(化合物53_4)的一般程序

[0529] 将Pd/C(20mg,10重量%)添加至化合物53_3(100mg,0.25mmol)在甲醇(5mL)中的溶液。在室温下在H_2气氛下搅拌该反应溶液16小时。过滤该溶液且用MeOH(15mL x 3)洗涤滤饼。在减压下浓缩该滤液。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈淡黄色固体的对应化合物53_4(60mg,64.9%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=370.1。

[0530] 步骤4:用于制备6-((2-环丙基-6-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)吡啶-3-磺酰胺的一般程序

[0531] 将环丙烷甲醛(56mg,0.80mmol)和AcOH(0.05mL)添加至化合物53_4(60mg,0.16mmol)在乙醇(3mL)中的溶液。在70℃下搅拌该反应混合物12小时。在减压下移除溶剂且通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到对应实施例53(21mg,32.9%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=420.2。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.73(s,1H),8.68(d,J=2.0Hz,1H),8.02-7.94(m,1H),7.59(s,2H),7.34(t,J=7.4Hz,1H),7.23(t,J=7.6Hz,2H),6.98(d,J=7.2Hz,2H),6.70(d,J=8.3Hz,1H),5.15(s,2H),2.16(s,3H),2.07-1.98(m,1H),1.05-0.97(m,2H),0.96-0.89(m,2H)。

[0532] 实施例54:5-((2-环丙基-6-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)吡啶-2-磺酰胺的合成

[0533] 

[0534] 步骤1:用于制备2-甲基-5-硝基-3-苯基吡啶-4-醇(化合物54_1)的一般程序

[0535] 将苯基硼酸(523mg,4.29mmol)、XPhos(105mg,0.22mmol)、$Pd_2(dba)_3$(101mg,0.11mmol)和K_2CO_3(890mg,6.45mmol)添加至化合物26_4(500mg,2.15mmol)在二噁烷/H_2O(10mL/1mL)中的溶液。在100℃下在N_2气氛下搅拌该反应混合物16小时。在减压下移除溶剂,且通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈白色固体的对应化合物54_1(154mg,31.2%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=231.1。

[0536] 步骤2:用于制备4-氯-2-甲基-5-硝基-3-苯基吡啶(化合物54_2)的一般程序

[0537] 在0℃下,将N,N-二甲基苯胺(81mg,0.67mmol)添加至化合物54_1(154mg,0.67mmol)在$POCl_3$(5mL)中的溶液。在100℃下搅拌该反应混合物1小时。在真空中移除溶剂以得到粗产物,其通过快速硅胶层析纯化以得到呈白色固体的化合物54_2(60mg,36.1%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=249.1。

[0538] 步骤3:用于制备5-(((2-甲基-5-硝基-3-苯基吡啶-4-基)氨基)甲基)吡啶-2-磺酰胺(化合物54_4)的一般程序

[0539] 将化合物54_3(54mg,0.29mmol)和DIPEA(155mg,1.20mmol)添加至化合物54_2(60mg,0.24mmol)在乙腈(5mL)中的溶液。在60℃下搅拌该反应混合物2小时。在减压下移除溶剂,且通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物,以提供呈黄色固体的对应化合物54_4(40mg,41.5%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=400.1。

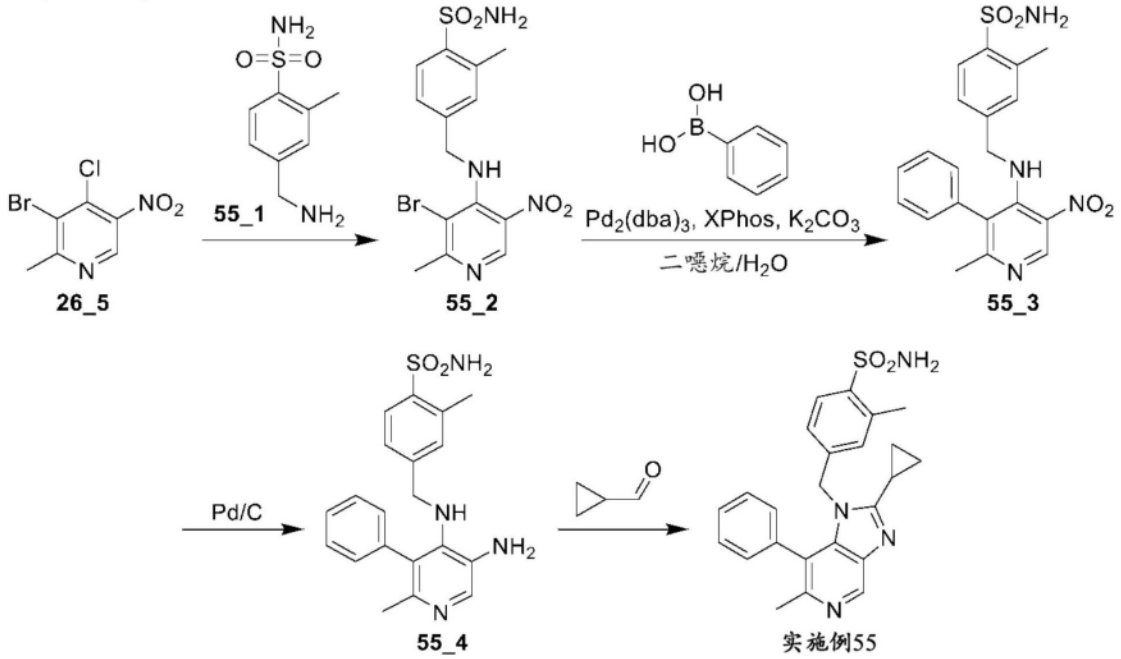
[0540] 步骤4:用于制备5-(((5-氨基-2-甲基-3-苯基吡啶-4-基)氨基)甲基)吡啶-2-磺酰胺(化合物54_5)的一般程序

[0541] 将Pd/C(20mg,10重量%)添加至化合物54_4(40mg,0.10mmol)在甲醇(5mL)中的溶液。在室温下在H_2气氛下搅拌该反应混合物16小时。过滤该反应且用MeOH(15mL x 3)洗涤滤饼。在减压下浓缩该滤液。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈淡黄色固体的对应化合物54_5(20mg,54.1%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=370.1。

[0542] 步骤4:用于制备5-((2-环丙基-6-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)吡啶-2-磺酰胺的一般程序

[0543] 将环丙烷甲醛(19mg,0.27mmol)和AcOH(0.5mL)添加至化合物54_5(20mg,0.054mmol)在乙醇(3mL)中的溶液。在70℃下搅拌该反应混合物16小时。在减压下移除溶剂且通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到对应实施例54(6mg,26.4%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=420.2。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.75(s,1H),7.87(s,1H),7.72(d,J=8.1Hz,1H),7.43(s,2H),7.37(t,J=7.1Hz,1H),7.27(t,J=7.3Hz,2H),7.11-7.05(m,3H),5.14(s,2H),2.18(s,3H),2.11 -1.04(m,1H),1.10-1.03(m,2H),0.98-0.92(m,2H)。

[0544] 实施例55:4-((2-环丙基-6-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基苯磺酰胺的合成

[0545] 

[0546] 步骤1:用于制备4-(((3-溴-2-甲基-5-硝基吡啶-4-基)氨基)甲基)-2-甲基苯磺酰胺(化合物55_2)的一般程序

[0547] 将化合物55_1(382mg,1.92mmol)和DIPEA(615mg,4.77mmol)添加至化合物26_5(400mg,1.59mmol)在乙腈(10mL)中的溶液。在60℃下搅拌该反应混合物2小时。在减压下移除溶剂,且通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈黄色固体的对应化合物55_2(480mg,72.7%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=415.0。

[0548] 步骤2:用于制备2-甲基-4-(((2-甲基-5-硝基-3-苯基吡啶-4-基)氨基)甲基)苯磺酰胺(化合物55_3)的一般程序

[0549] 将苯基硼酸(211mg,1.73mmol)、XPhos(55mg,0.12mmol)、$Pd_2(dba)_3$(55mg,0.06mmol)和K_2CO_3(480mg,3.48mmol)添加至化合物55_2(480mg,1.16mmol)在二噁烷/H_2O(10mL/1mL)中的溶液。在100℃下在N_2气氛下搅拌该反应混合物16小时。在减压下移除溶剂,且通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈黄色固体的对应化合物55_3(380mg,79.7%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=413.1。

[0550] 步骤3:用于制备4-(((5-氨基-2-甲基-3-苯基吡啶-4-基)氨基)甲基)-2-甲基苯磺酰胺(化合物55_4)的一般程序

[0551] 将Pd/C(20mg,10重量%)添加至化合物55_3(100mg,0.24mmol)在甲醇(5mL)中的溶液。在室温下在H_2气氛下搅拌该反应溶液16小时。过滤该反应溶液且用MeOH(15mL x 3)洗涤滤饼。在减压下浓缩该滤液。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈淡黄色固体的对应化合物55_4(80mg,86.3%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=383.1。

[0552] 步骤4:用于制备4-((2-环丙基-6-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基苯磺酰胺的一般程序

[0553] 将环丙烷甲醛(73mg,1.05mmol)和AcOH(1.0mL)添加至化合物55_4(80mg,0.21mmol)在乙醇(5mL)中的溶液。在70℃下搅拌该反应混合物16小时。在减压下移除溶剂且通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到对应实施例55(32mg,35.4%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=433.2。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.73(s,1H),7.63(d,J=8.1Hz,1H),7.43-7.22

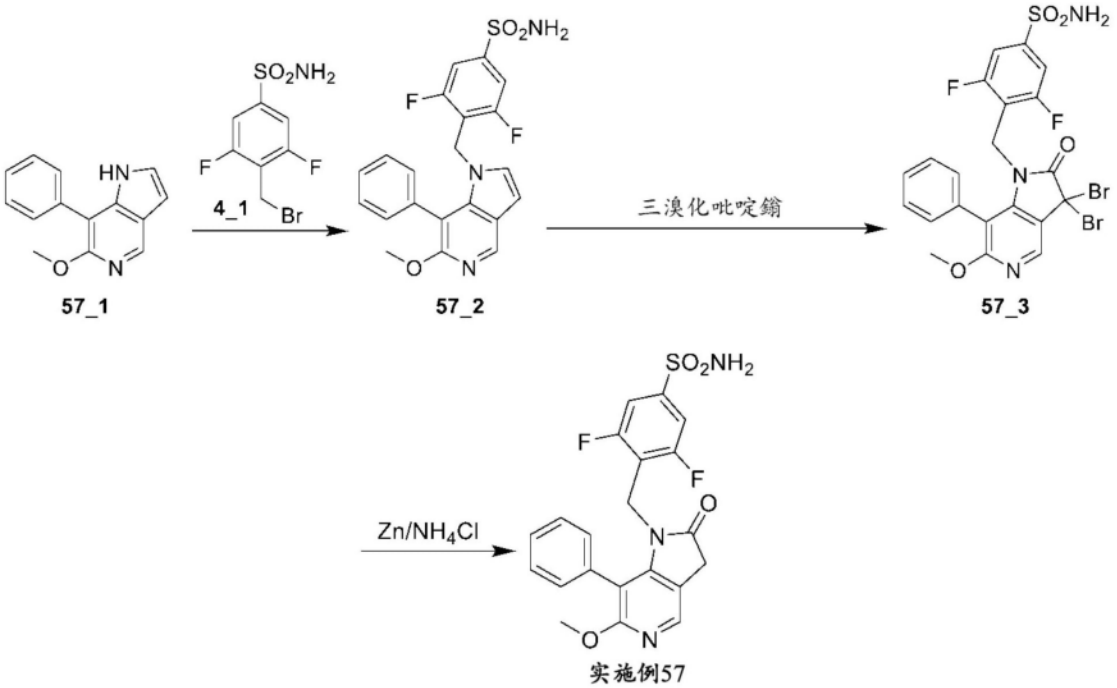
(m,5H),7.07(d,J＝7.1Hz,2H),6.47(s,1H),6.42(d,J＝8.2Hz,1H),5.02(s,2H),2.44(s,3H),2.17(s,3H),2.04-1.96(m,1H),1.08-1.00(m,2H),0.98-0.92(m,2H)。

[0554] 实施例56:3,5-二氟-4-((6-甲氧基-3-甲基-2-氧代-7-苯基-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0555]

[0556] 如实施例19中所述来合成标题化合物。LCMS:$[M+H]^+$＝461.2。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.00(s,1H),7.59(s,2H),7.36-7.18(m,5H),7.07(d,J＝6.9Hz,2H),4.74(s,2H),3.70(s,3H),3.39(s,3H)。

[0557] 实施例57:3,5-二氟-4-((6-甲氧基-2-氧代-7-苯基-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0558] 

[0559] 步骤1:用于制备3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-苯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺(化合物57_2)的一般程序

[0560] 在0℃下,将NaH(44mg,1.11mmol,60％在油中)添加至化合物57_1(350mg,1.56mmol)在DMF(5mL)中的溶液。在0℃下在N_2气氛下搅拌该混合物0.5小时。然后,添加化合物4_1(536mg,1.87mmol)。在室温下搅拌反应混合物2小时。在用水(20mL)稀释该反应混合物后,以乙酸乙酯(20mL x 2)萃取水相。通过盐水洗涤经合并的有机相,经无水硫酸钠干燥,过滤,且在真空中浓缩。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈淡黄色固体的对应化合物57_2(260mg,38.8％产率)。LCMS:$[M+H]^+$＝430.1。

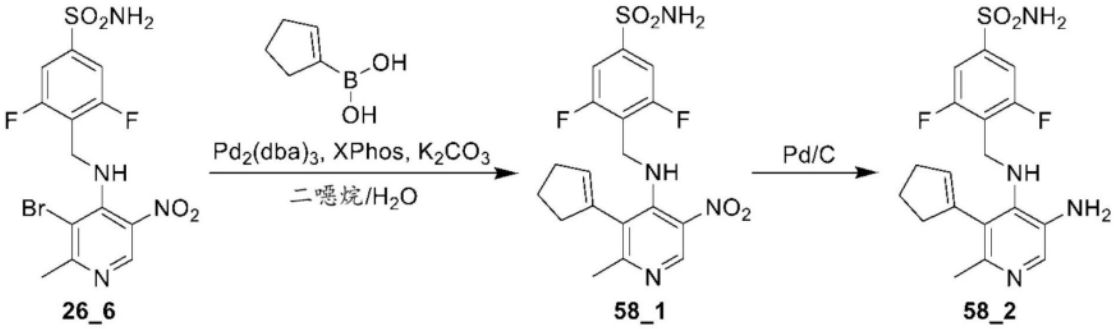
[0561] 步骤2:用于制备4-((3,3-二溴-6-甲氧基-2-氧代-7-苯基-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺(化合物57_3)的一般程序

[0562] 在0℃下,将三溴化吡啶鎓(586mg,1.83mmol)逐份添加至化合物57_2(260mg,0.61mmol)在i-BuOH(10mL)中的溶液。在室温下搅拌该反应混合物6小时,然后用H_2O(100mL)淬灭。搅拌该混合物10分钟且以乙酸乙酯(20mL x 2)萃取。分离经合并的有机层且用盐水(20mL x 2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,且在真空中浓缩。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈淡黄色固体的对应化合物57_3(120mg,32.9%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=602.1。

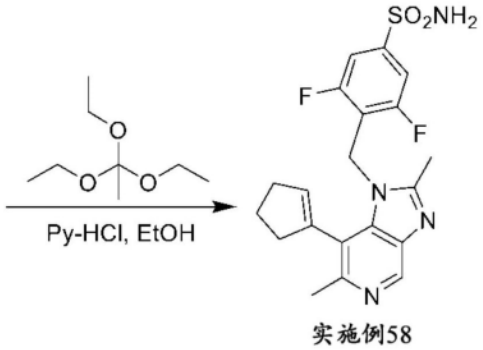
[0563] 步骤3:用于制备3,5-二氟-4-((6-甲氧基-2-氧代-7-苯基-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的一般程序

[0564] 将Zn粉(130mg,2.0mmol)和氯化铵(212mg,2.0mmol)添加至化合物57_3(120mg,0.20mmol)在THF(10mL)中的溶液。在60℃下搅拌该混合物16小时。过滤该混合物且在真空中浓缩滤液。通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到对应实施例57(46mg,51.9%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=446.2。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ7.98(s,1H),7.53(s,2H),7.36-7.16(m,5H),7.03(d,J=7.7Hz,2H),4.54(s,2H),3.69(s,2H),3.69(s,3H)。

[0565] 实施例58:4-((7-(环戊-1-烯-1-基)-2,6-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺的合成



[0566]



[0567] 步骤1:用于制备4-(((3-(环戊-1-烯-1-基)-2-甲基-5-硝基吡啶-4-基)氨基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺(化合物58_1)的一般程序

[0568] 将环戊-1-烯-1-基硼酸(384mg,3.43mmol)、XPhos(57mg,0.12mmol)、$Pd_2(dba)_3$(55mg,0.06mmol)和K_2CO_3(474mg,3.43mmol)添加至化合物26_6(500mg,1.14mmol)在二噁烷/H_2O(10mL/1mL)中的溶液。在100℃下,在N_2气氛下搅拌该反应混合物16小时。在减压下移除溶剂,且通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈黄色固体的对应化合物58_1(130mg,26.8%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=425.1。

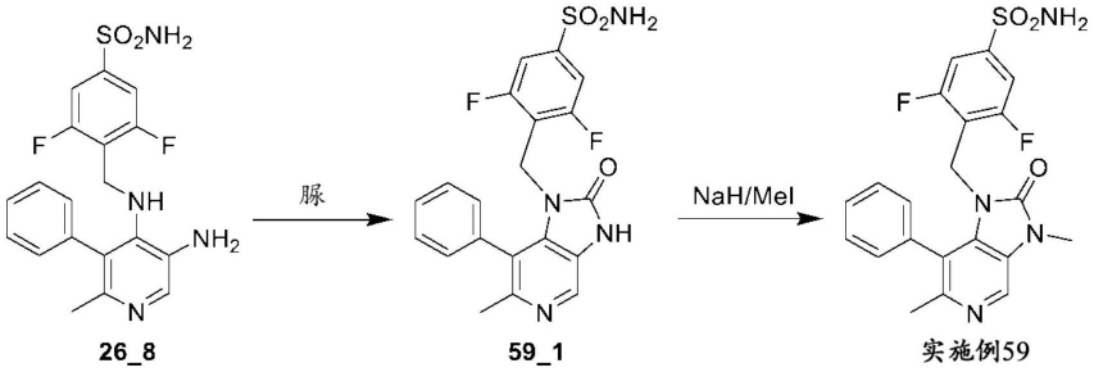
[0569] 步骤2:用于制备4-(((5-氨基-3-(环戊-1-烯-1-基)-2-甲基吡啶-4-基)氨基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺(化合物58_2)的一般程序

[0570] 将Pd/C(20mg,10重量%)添加至化合物58_1(130mg,0.31mmol)在甲醇(5mL)中的溶液。在室温下在H_2气氛下搅拌该反应16小时。过滤该反应溶液且用MeOH(15mL x 3)洗涤滤饼。在减压下浓缩该滤液。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈淡黄色固体的对应化合物58_2(80mg,66.2%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=395.2。

[0571] 步骤3:用于制备4-((7-(环戊-1-烯-1-基)-2,6-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺的一般程序

[0572] 将1,1,1-三乙氧基乙烷(330mg,2.04mmol)和Py-HCl(12mg,0.10mmol)添加至化合物58_2(80mg,0.20mmol)在乙醇(3mL)中的溶液。在80℃下搅拌该反应混合物2小时。在减压下移除溶剂且通过制备型HPLC纯化该残余物以得到对应实施例58(15mg,17.6%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=419.2。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.62(s,1H),7.64(s,2H),7.48(d,J=7.8Hz,2H),5.75-5.41(m,3H),2.60-2.59(m,2H),2.48(s,3H),2.37(s,3H),2.18-1.80(m,4H)。

[0573] 实施例59:4-((3,6-二甲基-2-氧代-7-苯基-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺的合成

[0574] 

26_8 59_1 实施例59

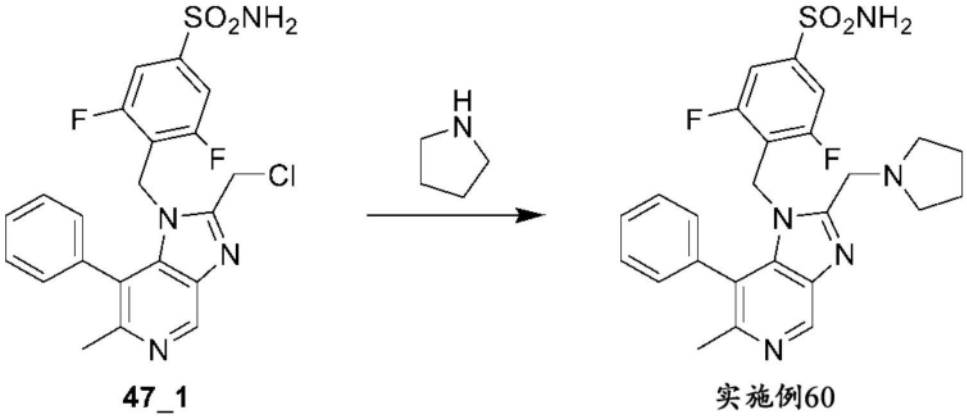
[0575] 步骤1:用于制备3,5-二氟-4-((6-甲基-2-氧代-7-苯基-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺(化合物59_1)的一般程序

[0576] 将3颈圆底烧瓶内的化合物26_8(200mg,0.49mmol)和脲(588mg,9.8mmol)的混合物加热至150℃且在该温度下搅拌3小时。然后,用水(10mL)稀释该反应混合物,且在室温下搅拌1小时。过滤去沉淀且干燥滤饼以得到呈黄色固体的粗产物化合物59_1(70mg,32.9%产率)。该粗产物无需进一步纯化即用于下一步骤。LCMS:$[M+H]^+$=431.1。

[0577] 步骤2:用于制备4-((3,6-二甲基-2-氧代-7-苯基-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺的一般程序

[0578] 在冰浴下,将NaH(13mg,0.32mmol,60%在油中)添加至化合物59_1(70mg,0.16mmol)在DMF(5mL)中的溶液。在该温度下搅拌该混合物30分钟。添加碘甲烷(50mg,0.35mmol)。在室温下搅拌该反应混合物2小时。用水(10mL)淬灭该反应混合物。以乙酸乙酯(10mL x 2)萃取水相。通过盐水(10mL)洗涤经合并的有机相,经无水硫酸钠干燥,过滤,且在真空中浓缩。通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到对应实施例59(18mg,24.9%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=445.2。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.34(s,1H),7.61(s,2H),7.40-7.23(m,5H),7.09(d,J=7.2Hz,2H),4.67(s,2H),3.42(s,3H),2.10(s,3H)。

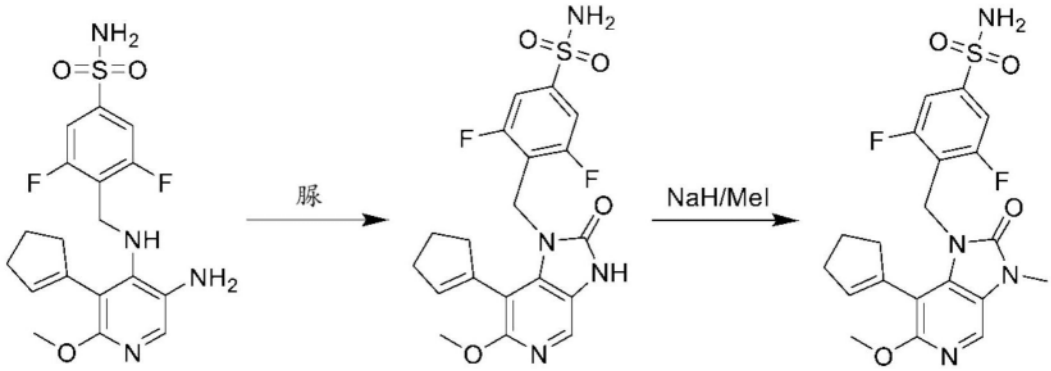
[0579] 实施例60:3,5-二氟-4-((6-甲基-7-苯基-2-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0580] 

47_1 实施例60

[0581] 将吡咯烷(46mg,0.65mmol)添加至化合物47_1(60mg,0.13mmol)在THF(3mL)中的溶液。在60℃下搅拌该反应1小时。在减压下移除溶剂且通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到对应实施例60(30mg,46.5%)。LCMS:$[M+H]^+$=498.3。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.81(s,1H),7.59(s,2H),7.37-7.20(m,5H),7.11(d,J=7.7Hz,2H),5.19(s,2H),3.83(s,2H),2.40-2.34(m,4H),2.19(s,3H),1.51-1.45(m,4H)。

[0582] 实施例61:4-((7-(环戊-1-烯-1-基)-6-甲氧基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺的合成

[0583] 

61_1 61_2 实施例61

[0584] 步骤1:用于制备4-((7-(环戊-1-烯-1-基)-6-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺(化合物61_2)的一般程序

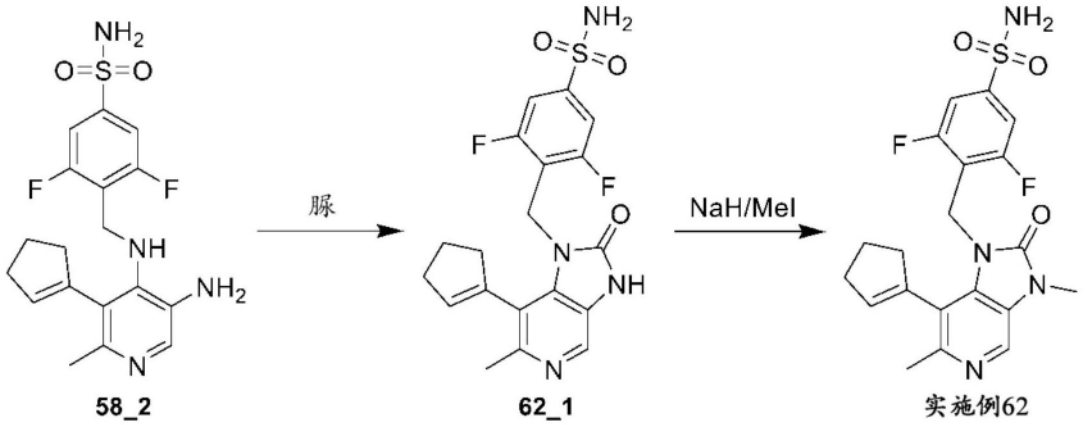
[0585] 在160℃下搅拌3颈圆底烧瓶内的化合物61_1(75.0mg,0.183mmol)和脲(109.8mg,1.827mmol)的混合物1小时。然后,用水(10mL)稀释该反应混合物且在室温下搅拌1小时。过滤沉淀且干燥滤饼以得到呈黄色固体的粗产物化合物61_2(40.0mg,50.2%产率)。该粗产物无需进一步纯化即用于下一步骤。LCMS:$[M+H]^+$=437.1。

[0586] 步骤2:用于制备4-((7-(环戊-1-烯-1-基)-6-甲氧基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺的一般程序

[0587] 在冰浴下,将NaH(8mg,0.18mmol,60%在油中)添加至化合物61_2(40.0mg,0.092mmol)在DMF(5mL)中的溶液。在该温度下,将反应混合物搅拌30分钟。添加碘甲烷(39mg,0.28mmol)。在室温下搅拌该反应混合物2小时。然后,用水(10mL)淬灭该反应混合物。以乙酸乙酯(10mL x 2)萃取水相。通过盐水(10mL)洗涤经合并的有机相,经无水硫酸钠干燥,过滤,且在真空中浓缩。通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到对应实施例61(2mg,4.8%产率)LCMS:$[M+H]^+$=451.2。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ7.89(s,1H),7.63(s,

2H),7.45(d,J＝7.2Hz,2H),5.64(s,1H),5.22(s,2H),3.78(s,3H),2.51(s,3H),2.50-2.34(m,4H),1.86-1.72(m,2H)。

[0588] 实施例62:4-((7-(环戊-1-烯-1-基)-3,6-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺的合成

[0589] 

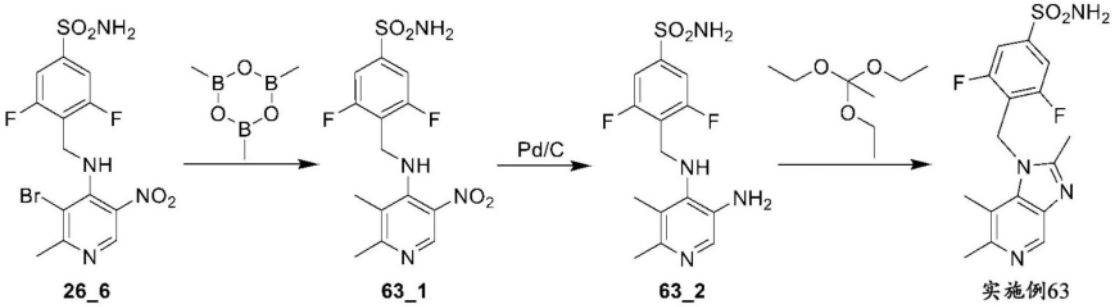
[0590] 步骤1:用于制备4-((7-(环戊-1-烯-1-基)-6-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺(化合物62_1)的一般程序

[0591] 在160℃下搅拌3颈圆底烧瓶内的化合物58_2(80mg,0.20mmol)和脲(2.4g,40mmol)的混合物1小时。然后,用水(10mL)稀释该反应混合物且在室温下搅拌1小时。过滤沉淀且干燥滤饼以得到呈黄色固体的粗产物化合物62_1(30mg,35.2%产率)。该粗产物无需进一步纯化即用于下一步骤。LCMS:$[M+H]^+$＝421.1。

[0592] 步骤2:用于制备4-((7-(环戊-1-烯-1-基)-3,6-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺的一般程序

[0593] 在冰浴下,将NaH(6mg,0.14mmol,60%在油中)添加至化合物62_1(30mg,0.071mmol)在DMF(5mL)中的溶液。在该温度下将反应混合物搅拌30分钟。然后,添加碘甲烷(20mg,0.14mmol)。在室温下搅拌该反应混合物2小时。然后,用水(10mL)淬灭该反应混合物。以乙酸乙酯(10mL x 2)萃取水相。通过盐水(10mL)洗涤经合并的有机相,经无水硫酸钠干燥,过滤,且在真空中浓缩。通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到对应实施例62(8mg,25.8%产率)。LCMS:$[M+H]^+$＝435.2。^{1}HNMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.22(s,1H),7.61(s,2H),7.45(d,J＝5.6Hz,2H),5.55(s,1H),5.27-5.07(m,2H),3.36(s,3H),2.70-2.64(m,2H),2.38-2.26(m,1H),2.32(s,3H),2.21-1.71(m,3H)。

[0594] 实施例63:3,5-二氟-4-((2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0595] 

[0596] 步骤1:用于制备4-(((2,3-二甲基-5-硝基吡啶-4-基)氨基)甲基)-3,5-二氟苯磺

酰胺(化合物63_1)的一般程序

[0597] 将2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷(432mg,3.43mmol)、XPhos(57mg,0.12mmol)、$Pd_2(dba)_3$(55mg,0.06mmol)和K_2CO_3(474mg,3.43mmol)添加至化合物26_6(500mg,1.14mmol)在二噁烷/H_2O(10mL/1mL)中的溶液。在100℃下在N_2气氛下搅拌该反应混合物16小时。在减压下移除溶剂。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈黄色固体的对应化合物63_1(180mg,42.3%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=373.1。

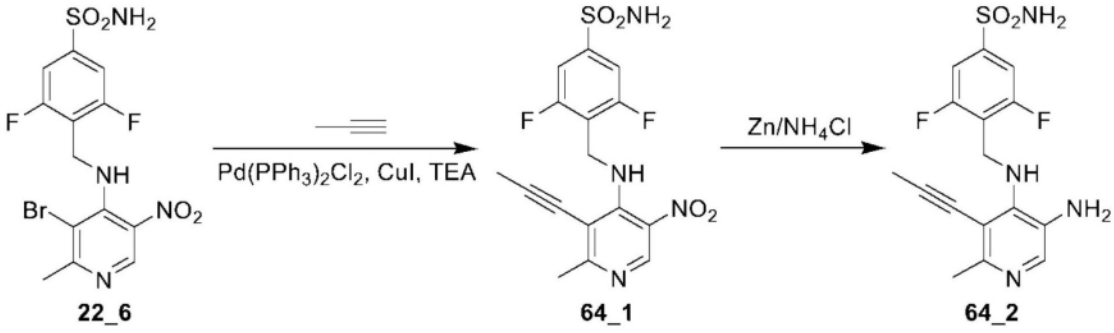
[0598] 步骤2:用于制备4-(((5-氨基-2,3-二甲基吡啶-4-基)氨基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺(化合物63_2)的一般程序

[0599] 将Pd/C(30mg,10重量%)添加至化合物63_1(180mg,0.48mmol)在甲醇(5mL)中的溶液。在室温下在H_2气氛下搅拌该反应16小时。过滤该反应溶液且用MeOH(15mL x 3)洗涤滤饼。在减压下浓缩该滤液。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈淡黄色固体的对应化合物63_2(90mg,54.4%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=343.1。

[0600] 步骤3:用于制备3,5-二氟-4-((2,6,7-三甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的一般程序

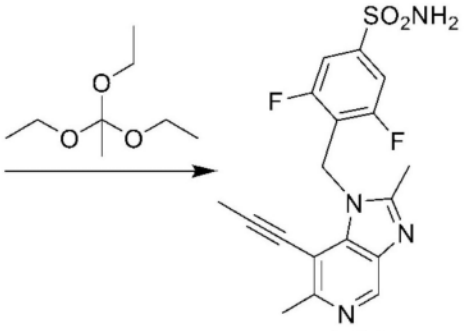
[0601] 将1,1,1-三乙氧基乙烷(426mg,2.63mmol)和Py-HCl(12mg,0.10mmol)添加至化合物63_2(90mg,0.26mmol)在乙醇(3mL)中的溶液。在80℃下搅拌该反应混合物2小时。在减压下移除溶剂。通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到对应实施例63(13mg,13.5%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=367.2。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.50(s,1H),7.62(s,2H),7.52(d,J=7.2Hz,2H),5.80(s,2H),2.51(s,3H),2.47(s,3H),2.39(s,3H)。

[0602] 实施例64:4-((2,6-二甲基-7-(丙-1-炔-1-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺的合成



22_6 64_1 64_2

[0603]



实施例64

[0604] 步骤1:用于制备3,5-二氟-4-(((2-甲基-5-硝基-3-(丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)氨基)甲基)苯磺酰胺(化合物64_1)的一般程序

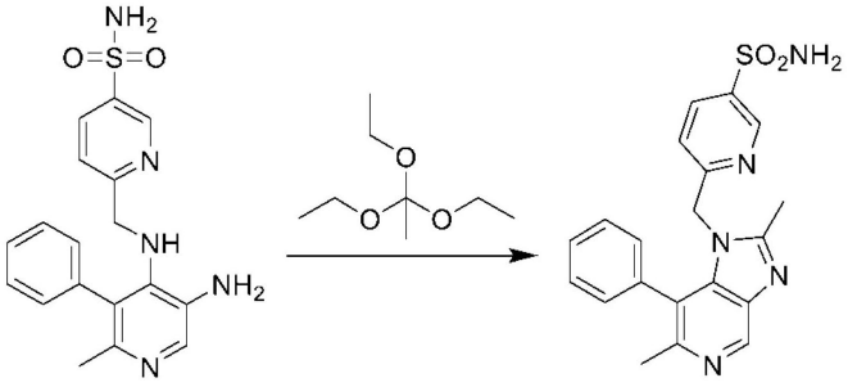
[0605] 将丙-1-炔(5.7mL,1M在DMF中,5.70mmol)、CuI(108mg,0.57mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(106mg,0.23mmol)、TBAI(85mg,0.23mmol)和TEA(345mg,3.43mmol)添加至化合物26_6(500mg,1.14mmol)在DMF(10mL)中的溶液。在110℃下在N_2气氛下搅拌该反应混合物16小时。然后,用水(20mL)稀释该反应混合物。以乙酸乙酯(20mL x 2)萃取水相。通过盐水(20mL)洗涤经合并的有机相,经无水硫酸钠干燥,过滤,且在真空中浓缩。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈黄色固体的对应化合物64_1(40mg,8.8%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=397.1。步骤2:用于制备4-(((5-氨基-2-甲基-3-(丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)氨基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺(化合物64_2)的一般程序

[0606] 将Zn粉(33mg,0.50mmol)和NH_4Cl(53mg,1.0mmol)添加至化合物64_1(40mg,0.10mmol)在乙醇(5mL)中的溶液。在80℃下搅拌该反应混合物6小时。过滤该反应混合物且用MeOH(15mL x 3)洗涤滤饼。在减压下浓缩该滤液。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈淡黄色固体的对应化合物64_2(25mg,67.6%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=367.1。

[0607] 步骤3:用于制备4-((2,6-二甲基-7-(丙-1-炔-1-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-3,5-二氟苯磺酰胺的一般程序

[0608] 将1,1,1-三乙氧基乙烷(111mg,0.68mmol)和Py-HCl(6mg,0.05mmol)添加至化合物64_2(25mg,0.068mmol)在乙醇(3mL)中的溶液。在80℃下搅拌该反应混合物2小时。在减压下移除溶剂。通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到对应实施例64(10mg,37.5%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=391.2。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ9.06(s,1H),7.67(s,2H),7.55(d,J=7.8Hz,2H),6.03(s,2H),2.70(s,3H),2.60(s,3H),2.12(s,3H)。

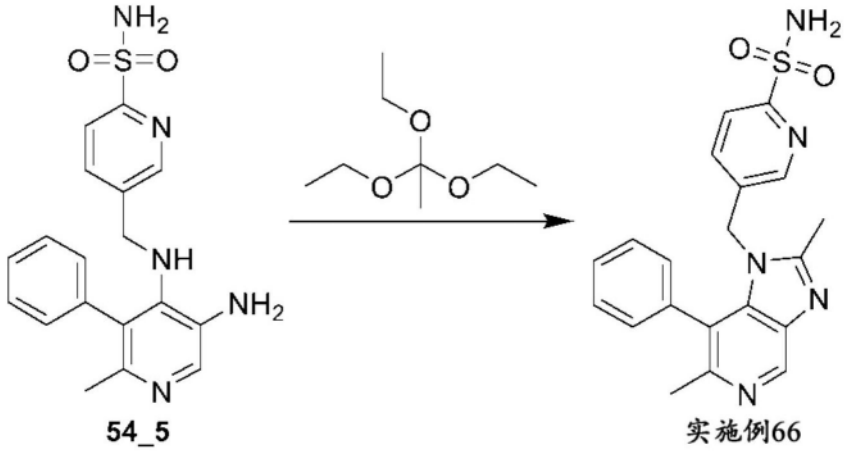
[0609] 实施例65:6-((2,6-二甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)吡啶-3-磺酰胺的合成

[0610] 

53_4 实施例65

[0611] 将1,1,1-三乙氧基乙烷(145mg,0.89mmol)和吡啶盐酸盐(4.45mg,0.039mmol)添加至化合物53_4(33mg,0.089mmol)在EtOH(1mL)中的溶液。在80℃下搅拌该反应混合物2小时。在减压下移除溶剂。通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到对应实施例65(12mg,34.1%)。LCMS:$[M+H]^+$=394.2。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.77(s,1H),8.66(d,J=1.8Hz,1H),7.97(dd,J=8.2,2.3Hz,1H),7.58(s,2H),7.35(t,J=7.4Hz,1H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),6.96(d,J=7.0Hz,2H),6.65(d,J=8.3Hz,1H),5.01(s,2H),2.43(s,3H),2.16(s,3H)。

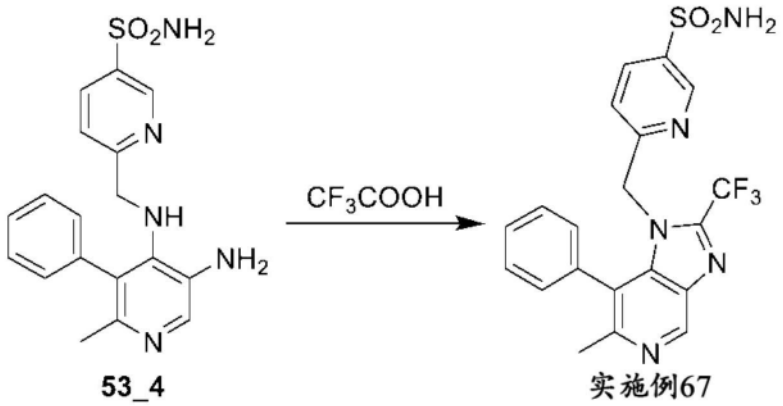
[0612] 实施例66:5-((2,6-二甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)吡啶-2-磺酰胺的合成

[0613] 

54_5 实施例66

[0614] 将原乙酸三乙酯(52.7mg,0.325mmol)和Py-HCl(1.3mg,0.011mmol)添加至化合物54_5(40mg,0.11mmol)在EtOH(3mL)中的溶液。在80℃下搅拌该反应混合物1小时。在减压下浓缩该反应混合物。通过制备型HPLC纯化该残余物以得到对应实施例66(10.0mg,23.5%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=394.2。^{1}HNMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.79(s,1H),7.80(d,J=1.6Hz,1H),7.69(d,J=7.2Hz,1H),7.39-7.33(m,1H),7.30-7.23(m,2H),7.18(s,2H),7.08-6.99(m,3H),4.99(s,2H),2.44(s,3H),2.19(s,3H)。

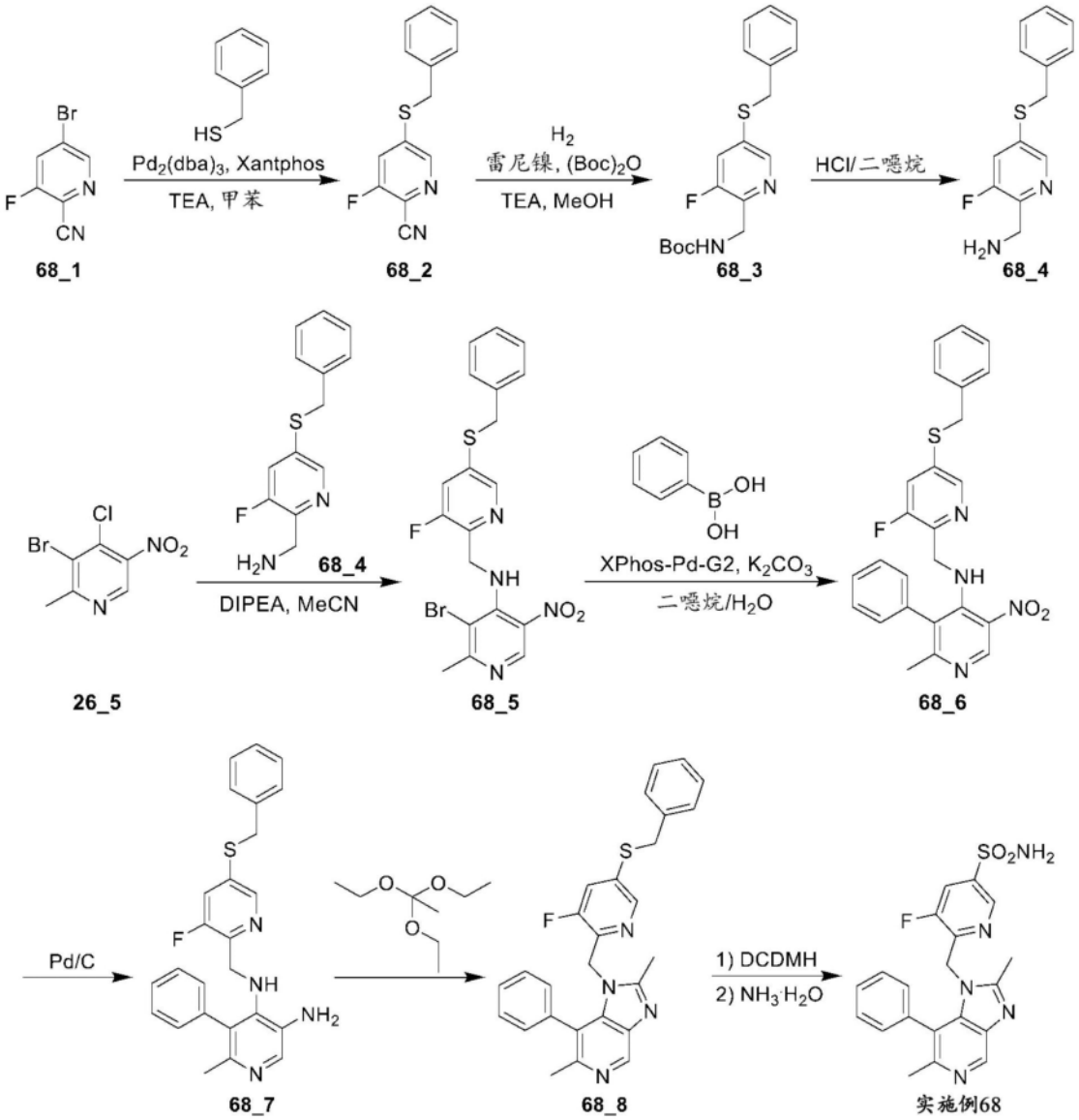
[0615] 实施例67:6-((6-甲基-7-苯基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)吡啶-3-磺酰胺的合成

[0616] 

53_4 实施例67

[0617] 在100℃下搅拌化合物53_4(100mg,0.27mmol)在三氟乙酸(5mL)中的混合物3小时。在减压下移除溶剂。通过制备型HPLC纯化该残余物以得到对应实施例67(5.0mg,4.1%)。LCMS:$[M+H]^+$=448.1。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ9.13(s,1H),8.61(s,1H),7.96(d,J=8.4Hz,1H),7.58(s,2H),7.34(t,J=7.7Hz,1H),7.22(t,J=7.3Hz,2H),6.98(d,J=6.8Hz,2H),6.85(d,J=8.2Hz,1H),5.22(s,2H),2.22(s,3H)。

[0618] 实施例68:6-((2,6-二甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-5-氟吡啶-3-磺酰胺的合成

[0619] 

[0620] 步骤1:用于制备5-(苄基硫代)-3-氟吡啶甲腈(化合物68_2)的一般程序

[0621] 将苯基甲烷硫醇(6.2g,49.8mmol)、Xantphos(1.73g,2.99mmol)、$Pd_2(dba)_3$(1.40g,1.50mmol)和TEA(25.2g,249mmol)添加至化合物68_1(10g,49.8mmol)在甲苯(100mL)中的溶液。在100℃下在N_2气氛下搅拌该反应混合物16小时。在减压下移除溶剂。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈黄色固体的对应化合物68_2(10.1g,83.1%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=245.0。

[0622] 步骤2:用于制备((5-(苄基硫代)-3-氟吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(化合物68_3)的一般程序

[0623] 将雷尼镍(1g,16mmol)、$(Boc)_2O$(18g,82.6mmol)和TEA(12.5g,123.9mmol)添加至化合物68_2(10g,41.3mmol)在甲醇(80mL)中的溶液。在室温下在H_2(4Mpa)下搅拌该反应16小时。用硅藻土过滤该反应混合物且用MeOH(50mL x 3)洗涤滤饼。在减压下浓缩该滤液。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈白色固体的对应化合物68_3(6.2g,43.5%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=349.1。

[0624] 步骤3:用于制备((5-(苄基硫代)-3-氟吡啶-2-基)甲胺(化合物68_4)的一般程序

[0625] 将HCl/二噁烷(4M,10mL)添加至化合物68_3(6.2g,17.8mmol)在DCM(20mL)中的溶液。在室温下搅拌该反应3小时。在减压下移除溶剂以提供呈白色固体的对应化合物68_4(4.1g,92.8%产率)。该粗产物无需进一步纯化即用于下一步骤。LCMS:$[M+H]^+$=249.1。

[0626] 步骤4:用于制备N-((5-(苄基硫代)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-3-溴-2-甲基-5-硝基吡啶-4-胺(化合物68_5)的一般程序

[0627] 将化合物68_4(186mg,0.75mmol)和DIPEA(290mg,0.22mmol)添加至化合物26_5(200mg,0.75mmol)在乙腈(10mL)中的溶液。在60℃下搅拌该反应混合物4小时。在减压下移除溶剂。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈黄色固体的对应化合物68_5(260mg,72.5%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=463.0。

[0628] 步骤5:用于制备N-((5-(苄基硫代)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基-5-硝基-3-苯基吡啶-4-胺(化合物68_6)的一般程序

[0629] 将苯基硼酸(79mg,0.65mmol)、XPhos-Pd-G2(33mg,0.043mmol)和K_2CO_3(178mg,1.29mmol)添加至化合物68_5(200mg,0.43mmol)在二噁烷/H_2O(10mL/1mL)中的溶液。在100℃下在N_2气氛下搅拌该反应混合物16小时。在减压下浓缩溶剂,通过快速硅胶层析纯化该残余物以提供呈黄色固体的对应化合物68_6(160mg,80.5%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=461.1。

[0630] 步骤6:用于制备N^4-((5-(苄基硫代)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-5-苯基吡啶-3,4-二胺(化合物68_7)的一般程序

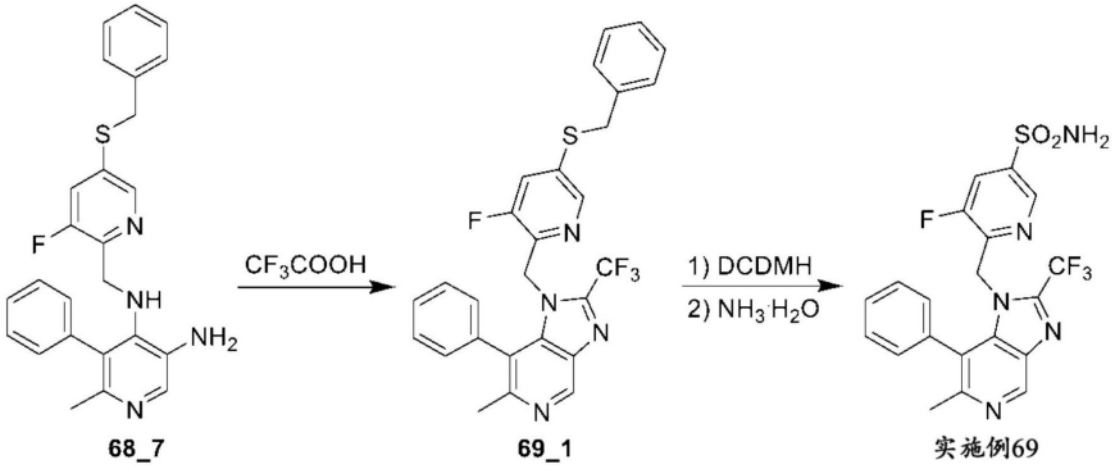
[0631] 将DCM(5mL)和Pd/C(30mg,10重量%)添加至化合物68_6(160mg,0.35mmol)在MeOH(5mL)中的溶液。在室温下在H_2气氛下搅拌该反应16小时。过滤该反应且用MeOH(5mL x3)洗涤滤饼。在减压下浓缩该滤液。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈淡黄色固体的对应化合物68_7(150mg,89.6%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=431.1。

[0632] 步骤7:用于制备1-((5-(苄基硫代)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2,6-二甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(化合物68_8)的一般程序

[0633] 将原乙酸三乙酯(565mg,3.48mmol)和Py-HCl(4mg,0.035mmol)添加至化合物68_7(150mg,0.35mmol)在EtOH(5mL)中的溶液。在100℃下搅拌该反应混合物1小时。在减压下浓缩溶剂。通过快速硅胶层析纯化该残余物以提供呈黄色固体的对应化合物68_8(140mg,88.4%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=455.2。步骤8:用于制备6-((2,6-二甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-5-氟吡啶-3-磺酰胺的一般程序

[0634] 将1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲/MeCN(153mg/2mL,0.78mmol)的溶液滴加至0℃的化合物68_8(140mg,0.31mmol)在乙腈(10mL)/AcOH(0.3mL)/H_2O(0.2mL)中的溶液。在0℃下搅拌该反应混合物30分钟。用水(10mL)稀释该混合物且以DCM(20mL x 2)萃取。经合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将该残余物溶解于乙腈(5mL)且在0℃下添加氢氧化铵(0.5mL)。在0℃下搅拌该反应30分钟。在减压下浓缩该反应混合物。通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到对应实施例68(30mg,23.4%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=412.1。^{1}HNMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.74(s,1H),8.50(s,1H),7.81(dd,J=9.1,1.7Hz,1H),7.71(s,2H),7.35(t,J=7.5Hz,1H),7.22(t,J=7.6Hz,2H),6.86(d,J=7.1Hz,2H),5.13(s,2H),2.46(s,3H),2.14(s,3H)。

[0635] 实施例69:5-氟-6-((6-甲基-7-苯基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)吡啶-3-磺酰胺的合成

[0636] 

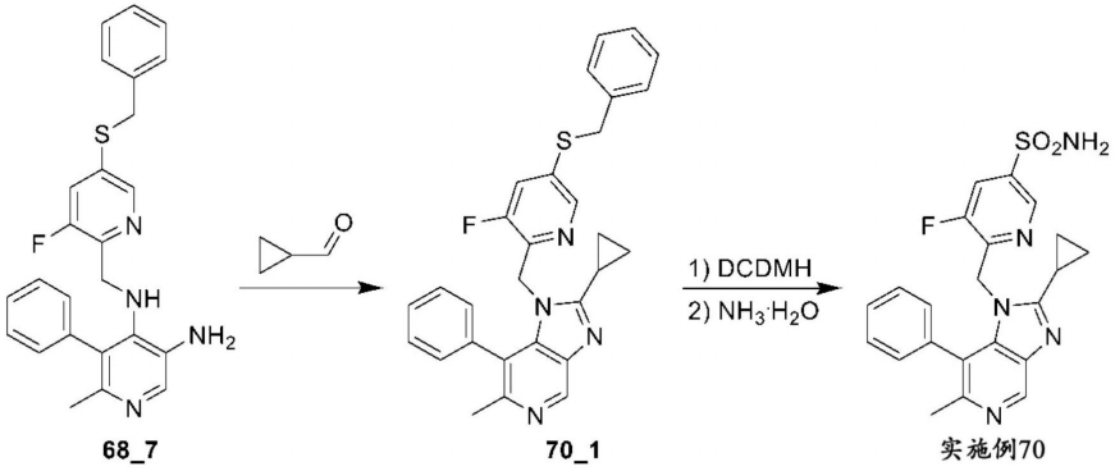
[0637] 步骤1:用于制备1-((5-(苄基硫代)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-7-苯基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(化合物69_1)的一般程序

[0638] 至化合物68_7(150mg,0.35mmol)在三氟乙酸(5mL)中的溶液。在100℃下搅拌该反应混合物3小时。在减压下浓缩溶剂。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈黄色固体的对应化合物69_1(120mg,67.7%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=509.1。

[0639] 步骤2:用于制备5-氟-6-((6-甲基-7-苯基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)吡啶-3-磺酰胺的一般程序

[0640] 将1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲/乙腈(118mg/2mL,0.60mmol)的溶液滴加至0℃的化合物69_1(120mg,0.24mmol)在乙腈(10mL)/AcOH(0.3mL)/H_2O(0.2mL)中的溶液。在0℃下搅拌该反应混合物30分钟。用水(10mL)稀释该混合物且以DCM(20mL x 2)萃取。经合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将该残余物溶解于乙腈(5mL)中且在0℃下添加氢氧化铵(0.5mL)。在减压下浓缩该反应混合物。通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到对应实施例69(20mg,18.2%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=466.2。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ9.12(s,1H),8.49(s,1H),7.88-7.80(m,1H),7.70(s,2H),7.38(t,J=7.4Hz,1H),7.24(t,J=7.7Hz,2H),6.93(s,2H),5.34(s,2H),2.20(s,3H)。

[0641] 实施例70:6-((2-环丙基-6-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-5-氟吡啶-3-磺酰胺的合成

[0642] 

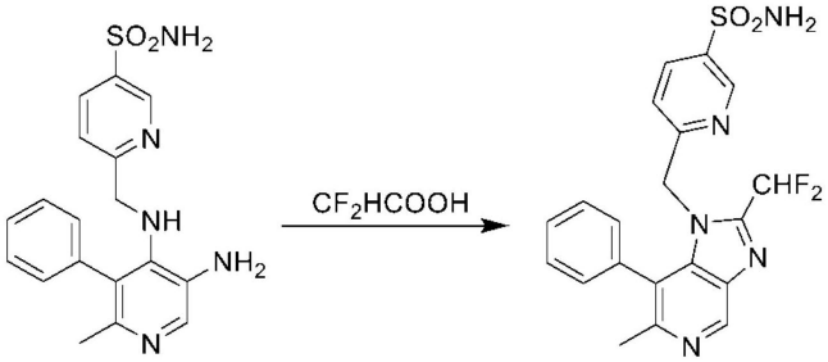
[0643] 步骤1:用于制备1-((5-(苄基硫代)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-环丙基-6-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(化合物70_1)的一般程序

[0644] 将环丙烷甲醛(123mg,1.75mmol)和AcOH(0.1mL)添加至化合物68_7(150mg,0.35mmol)在乙醇(3mL)中的溶液。在70℃下搅拌该反应混合物12小时。在减压下移除溶剂。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以得到呈白色固体的对应化合物70_1(80mg,47.8%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=481.2。

[0645] 步骤2:用于制备6-((2-环丙基-6-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-5-氟吡啶-3-磺酰胺的一般程序

[0646] 将1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲/乙腈(84mg/2mL,0.43mmol)的溶液滴加至0℃的化合物70_1(80mg,0.17mmol)在乙腈(10mL)/AcOH(0.3mL)/H_2O(0.2mL)中的溶液。在0℃下搅拌反应混合物30分钟。用水淬灭该反应混合物且以DCM(20mL x2)萃取水层。在减压下浓缩有机层。将该残余物溶解于乙腈(5mL)中。将该混合物冷却至0℃,且添加氢氧化铵(0.5mL)。在0℃下搅拌该反应混合物3分钟。在减压下移除溶剂且通过制备型HPLC纯化该残余物以得到对应实施例70(12mg,16.5%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=438.2。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.70(s,1H),8.51(s,1H),7.86-7.77(m,1H),7.60(s,2H),7.34(t,J=7.5Hz,1H),7.22(t,J=7.6Hz,2H),6.89(d,J=7.2Hz,2H),5.29(s,2H),2.15-2.07(m,1H),2.13(s,3H),1.07-0.90(m,4H)。

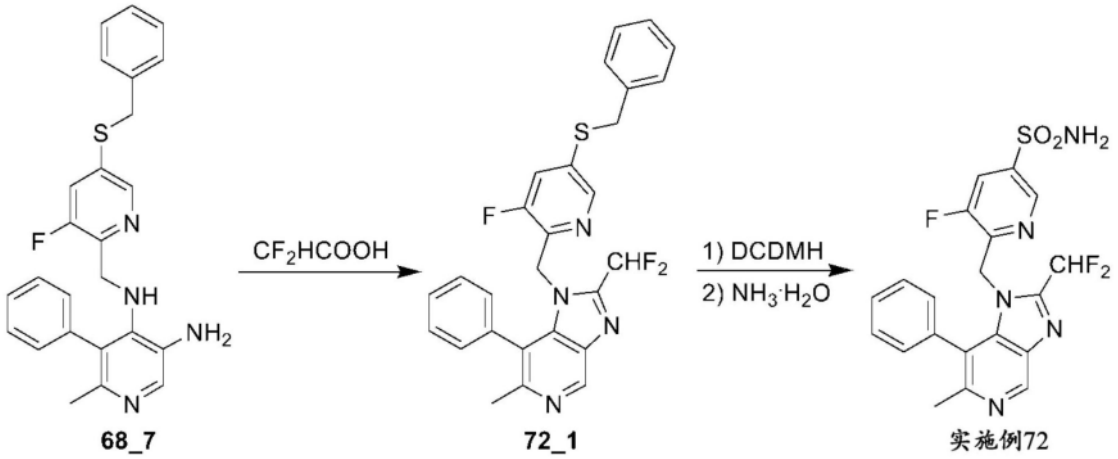
[0647] 实施例71:6-((2-环丙基-6-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)吡啶-3-磺酰胺的合成

[0648] 

53_4 实施例71

[0649] 在100℃下搅拌化合物53_4(80mg,0.22mmol)在二氟乙酸(5mL)中的溶液3小时。在减压下移除溶剂。通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以提供对应化合物71(10mg,11.0%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=430.1。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ9.04(s,1H),8.61(d,J=1.8Hz,1H),7.95(dd,J=8.3,2.3Hz,1H),7.58(s,2H),7.41(t,J=51.6Hz,1H),7.33(t,J=7.6Hz,1H),7.21(t,J=7.7Hz,2H),6.96(d,J=7.0Hz,2H),6.72(d,J=8.1Hz,1H),5.21(s,2H),2.21(s,3H)。

[0650] 实施例72:6-((2-(二氟甲基)-6-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-5-氟吡啶-3-磺酰胺的合成

[0651] 

68_7 72_1 实施例72

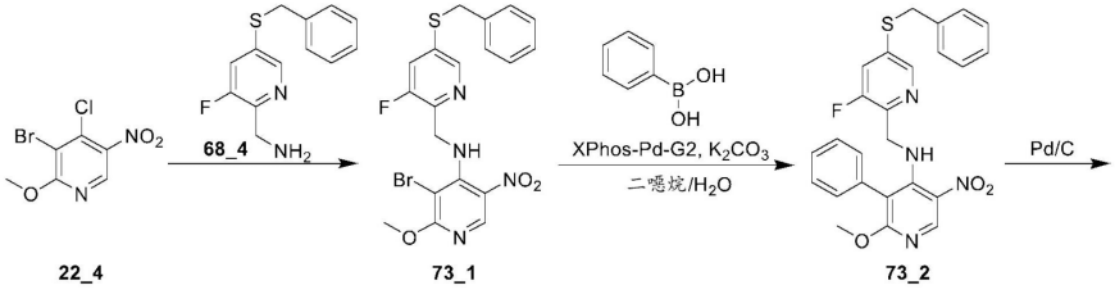
[0652] 步骤1:用于制备1-((5-(苄基硫代)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-(二氟甲基)-6-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(化合物72_1)的一般程序

[0653] 在100℃下搅拌化合物68_7(150mg,0.35mmol)在二氟乙酸(5mL)中的溶液3小时。在减压下移除溶剂。通过快速硅胶层析纯化该残余物以得到呈白色固体的对应化合物72_1(60mg,35.1%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=491.1。

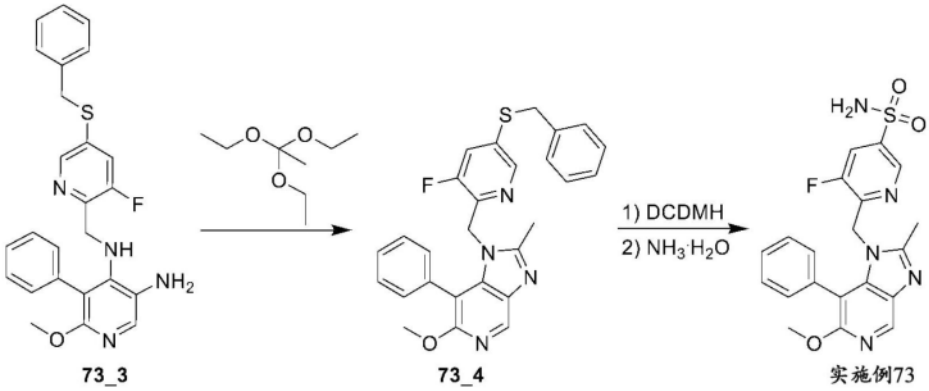
[0654] 步骤2:用于制备6-((2-(二氟甲基)-6-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-5-氟吡啶-3-磺酰胺的一般程序

[0655] 将1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲/乙腈(59mg/2mL,0.30mmol)的溶液添加至0℃的化合物72_1(60mg,0.12mmol)在乙腈(10mL)/AcOH(0.3mL)/H_2O(0.2mL)中的溶液。在0℃下搅拌反应混合物30分钟。用水淬灭该反应混合物且以DCM(20mL x2)萃取水层。在减压下浓缩经合并的有机层。将该残余物溶解于乙腈(5mL)中且使该溶液冷却至0℃。添加氢氧化铵(0.5mL)且在0℃下搅拌该反应混合物3分钟。在减压下浓缩该反应混合物。通过制备型HPLC纯化该残余物以得到对应实施例72(8mg,14.6%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=448.1。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ9.03(s,1H),8.48(s,1H),7.82(d,J=8.8Hz,1H),7.71(s,2H),7.39(t,J=51.6Hz,1H),7.36(t,J=7.4Hz,1H),7.23(t,J=7.6Hz,2H),6.92(d,J=7.0Hz,2H),5.31(s,2H),2.19(s,3H)。

[0656] 实施例73:5-氟-6-((6-甲氧基-2-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)吡啶-3-磺酰胺的合成



[0657]



[0658] 步骤1:用于制备N-((5-(苄基硫代)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-3-溴-2-甲氧基-5-硝基吡啶-4-胺(化合物73_1)的一般程序

[0659] 将化合物68_4(464mg,1.87mmol)和DIPEA(724mg,5.61mmol)添加至化合物22_4(500mg,1.87mmol)在乙腈(10mL)中的溶液。在60℃下搅拌该反应混合物4小时。在减压下移除溶剂。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈黄色固体的对应化合物73_1(620mg,69.2%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=479.0。

[0660] 步骤2:用于制备N-((5-(苄基硫代)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲氧基-5-硝基-3-苯基吡啶-4-胺(化合物73_2)的一般程序

[0661] 将苯基硼酸(237mg,1.94mmol)、XPhos-Pd-G2(103mg,0.13mmol)和K_2CO_3(534mg,3.87mmol)添加至化合物73_1(620mg,1.29mmol)在二噁烷/H_2O(10mL/1mL)中的溶液。在100℃下在N_2气氛下搅拌该反应混合物16小时。在减压下移除溶剂。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈黄色固体的对应化合物73_2(540mg,87.6%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=477.1。

[0662] 步骤3:用于制备N^4-((5-(苄基硫代)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-甲氧基-5-苯基吡啶-3,4-二胺(化合物73_3)的一般程序

[0663] 将Pd/C(100mg,10%wt)添加至化合物73_2(540mg,1.13mmol)在MeOH(6mL)/DCM(6mL)中的溶液。在室温下在H_2气氛下搅拌该反应混合物16小时。过滤该反应溶液且用MeOH(10mL x 3)洗涤滤饼。在减压下浓缩该滤液。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈淡黄色固体的对应化合物73_3(450mg,88.9%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=447.1。

[0664] 步骤4:用于制备1-((5-(苄基硫代)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-甲氧基-2-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(化合物73_4)的一般程序

[0665] 将原乙酸三乙酯(1.63g,10.1mmol)和Py-HCl(12mg,0.10mmol)添加至化合物73_3(450mg,1.01mmol)在EtOH(10mL)中的溶液。在100℃下搅拌该反应混合物1小时。在减压下移除溶剂。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈黄色固体的对应化合物73_4

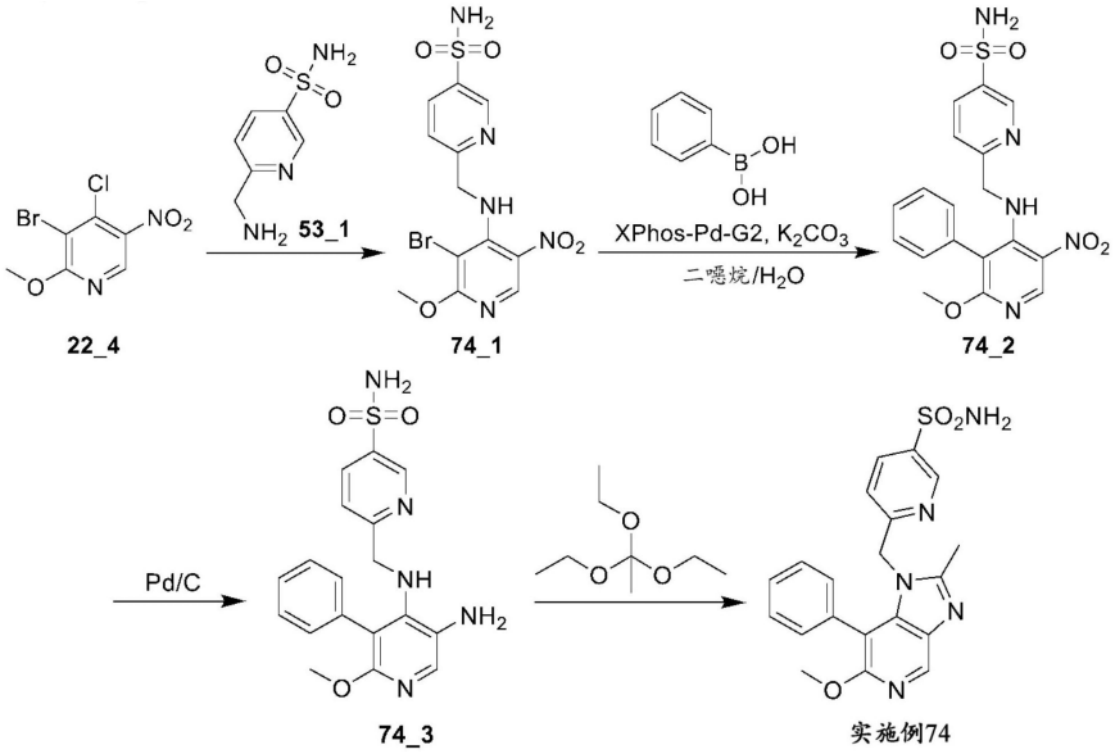
(420mg,88.6%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=471.2。

[0666] 步骤5:用于制备5-氟-6-((6-甲氧基-2-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)吡啶-3-磺酰胺的一般程序

[0667] 将1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲/乙腈(438mg/3mL,0.30mmol)的溶液滴加至0℃的化合物73_4(420mg,0.89mmol)在乙腈(10mL)/AcOH(0.3mL)/H_2O(0.2mL)中的溶液。在0℃下搅拌该混合物30分钟。用水淬灭该反应混合物且以DCM(10mL x 3)萃取水层。在减压下浓缩经合并的有机层。将该残余物溶解于乙腈(5mL)中且使该溶液冷却至0℃。滴加氢氧化铵(3mL)且在0℃下搅拌该反应溶液3分钟。在减压下浓缩该反应混合物。通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到对应实施例73(180mg,47.2%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=428.3。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.48(s,1H),8.47(s,1H),7.77(d,J=9.2Hz,1H),7.70(s,2H),7.29(t,J=7.2Hz,1H),7.17(t,J=7.6Hz,2H),6.85(d,J=7.6Hz,2H),5.15(s,2H),3.73(s,3H),2.44(s,3H)。

[0668] 实施例74:6-((6-甲氧基-2-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)吡啶-3-磺酰胺的合成

[0669]



[0670] 步骤1:用于制备4-(((3-溴-2-甲氧基-5-硝基吡啶-4-基)氨基)甲基)苯磺酰胺(化合物74_1)的一般程序

[0671] 将化合物53_1(350mg,1.87mmol)和DIPEA(724mg,5.61mmol)添加至化合物22_4(500mg,1.87mmol)在乙腈(10mL)中的溶液。在60℃下搅拌反应混合物2小时。在减压下移除溶剂后,通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈黄色固体的对应化合物74_1(620mg,79.3%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=418.0。

[0672] 步骤4:用于制备6-(((2-甲氧基-5-硝基-3-苯基吡啶-4-基)氨基)甲基)吡啶-3-磺酰胺(化合物74_2)的一般程序

[0673] 将苯基硼酸(271mg,2.22mmol)、XPhos-Pd-G2(118mg,0.15mmol)和K_2CO_3(613mg,

4.44mmol)添加至化合物74_1(620mg,1.48mmol)在二噁烷/H_2O(10mL/1mL)中的溶液。在100℃下在N_2气氛下搅拌该混合物16小时。在减压下移除溶剂后,通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈黄色固体的对应化合物74_2(520mg,84.4%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=416.1。

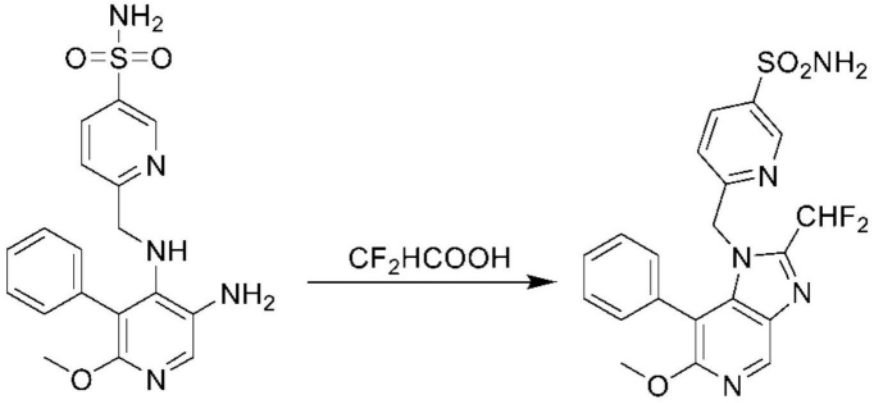
[0674] 步骤5:用于制备6-(((5-氨基-2-甲氧基-3-苯基吡啶-4-基)氨基)甲基)吡啶-3-磺酰胺(化合物74_3)的一般程序

[0675] 将Pd/C(100mg,10重量%)添加至化合物74_2(520mg,1.25mmol)在MeOH(6mL)/DCM(6mL)中的溶液。在室温下在H_2气氛下搅拌该反应混合物16小时。过滤该反应溶液且用MeOH(10mL x 3)洗涤滤饼。在减压下浓缩该滤液。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈淡黄色固体的对应化合物74_3(440mg,91.3%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=386.1。

[0676] 步骤3:用于制备6-((6-甲氧基-2-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)吡啶-3-磺酰胺的一般程序

[0677] 将1,1,1-三乙氧基乙烷(421mg,2.59mmol)和吡啶盐酸盐(3mg,0.026mmol)添加至化合物74_3(100mg,0.26mmol)在EtOH(5mL)中的溶液。在80℃下搅拌该反应混合物1小时。在减压下移除溶剂。通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到对应实施例74(15mg,14.1%)。LCMS:$[M+H]^+$=410.2。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.65(d,J=1.8Hz,1H),8.49(s,1H),7.94(dd,J=8.3,2.3Hz,1H),7.56(s,2H),7.29(t,J=7.4Hz,1H),7.19(t,J=7.5Hz,2H),6.96(d,J=6.9Hz,2H),6.63(d,J=8.4Hz,1H),5.03(s,2H),3.74(s,3H),2.41(s,3H)。

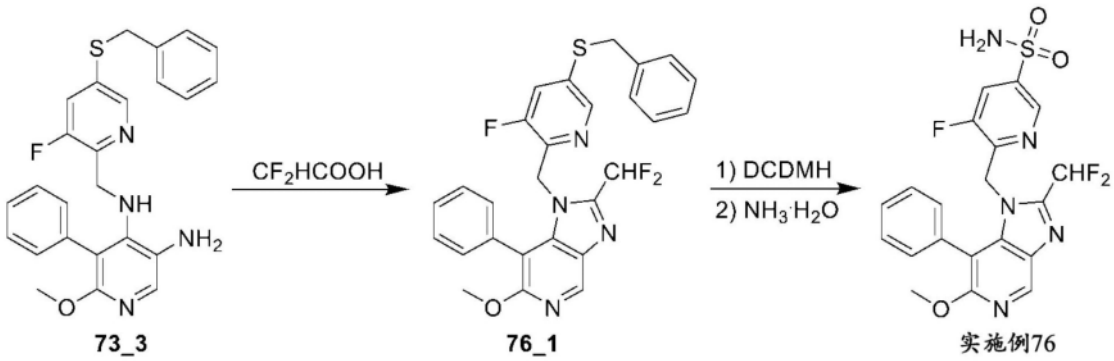
[0678] 实施例75:6-((2-(二氟甲基)-6-甲氧基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)吡啶-3-磺酰胺的合成

[0679] 

74_3 实施例75

[0680] 在100℃下搅拌化合物74_3(80mg,0.21mmol)在三氟乙酸(5mL)中的溶液3小时。在减压下移除溶剂。通过制备型HP LC纯化所获得的残余物以得到对应实施例75(12mg,13.0%)。LCMS:[M+H]=446.2。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.81(s,1H),8.59(d,J=2.4Hz,1H),7.99-7.88(m,1H),7.56(s,2H),7.38(t,J=51.6Hz,1H),7.28(t,J=7.6Hz,1H),7.17(t,J=7.6Hz,2H),6.95(d,J=7.2Hz,2H),6.68(d,J=8.3Hz,1H),5.22(s,2H),3.79(s,3H)。

[0681] 实施例76:6-((2-(二氟甲基)-6-甲氧基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-5-氟吡啶-3-磺酰胺的合成

[0682] 

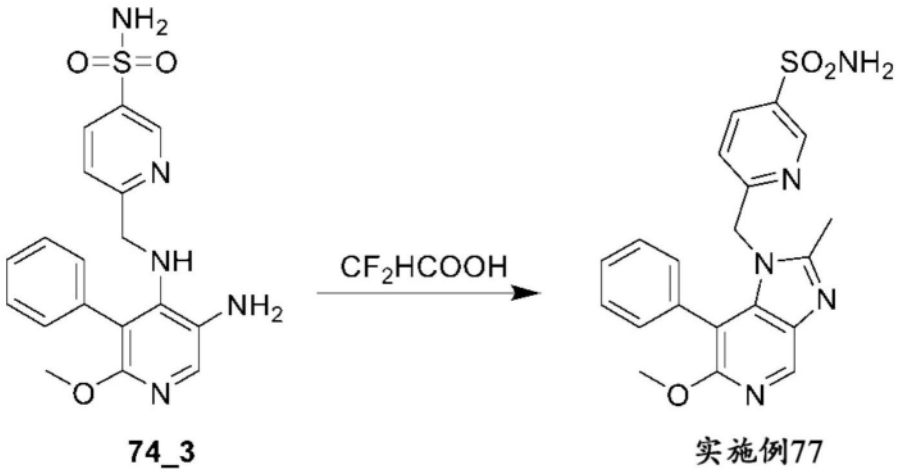
[0683] 步骤1:用于制备1-((5-(苄基硫代)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-(二氟甲基)-6-甲氧基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(化合物76_1)的一般程序

[0684] 在100℃下搅拌化合物73_3(100mg,0.22mmol)在2,2-二氟乙酸(3mL)中的溶液3小时。在减压下移除溶剂。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈淡黄色固体的对应化合物76_1(73mg,64.3%)。LCMS:$[M+H]^+$=507.0。

[0685] 步骤2:用于制备6-((2-(二氟甲基)-6-甲氧基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-5-氟吡啶-3-磺酰胺的一般程序

[0686] 将1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲/乙腈(69mg/1mL,0.30mmol)的溶液滴加至0℃的化合物76_1(73mg,0.14mmol)在乙腈(5mL)/AcOH(0.3mL)/H_2O(0.2mL)中的溶液。在0℃下搅拌该混合物30分钟。用水淬灭该反应混合物且以DCM(10mL x 3)萃取水层。在减压下浓缩经合并的有机层。将所获得的残余物溶解于乙腈(5mL)中且使该溶液冷却至0℃。滴加氢氧化铵(0.5mL)且在0℃下搅拌该反应溶液3分钟。在减压下浓缩该反应混合物。通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到对应实施例76(10mg,15.0%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=416.1。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.80(s,1H),8.46(s,1H),7.77(dd,J=9.1,1.7Hz,1H),7.72(s,2H),7.37(t,J=51.6Hz,1H),7.29(t,J=7.6Hz,1H),7.18(t,J=7.5Hz,2H),6.91(d,J=6.8Hz,2H),5.33(s,2H),3.78(s,3H)。

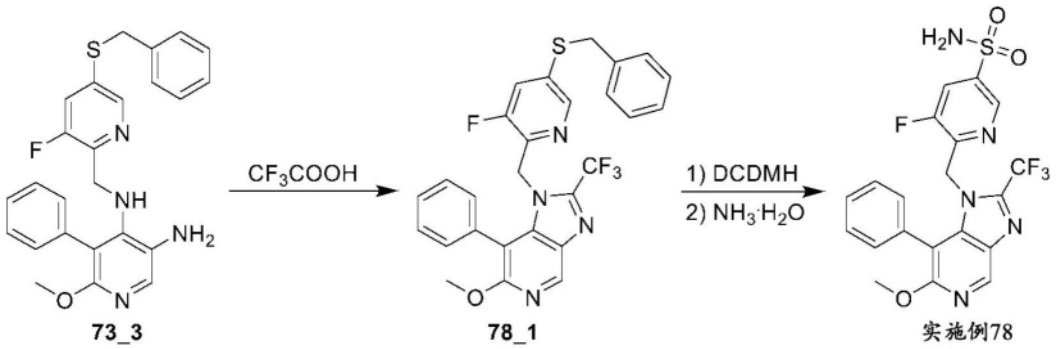
[0687] 实施例77:6-((6-甲氧基-2-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)吡啶-3-磺酰胺的合成

[0688] 

[0689] 在100℃下搅拌化合物74_3(80mg,0.21mmol)在三氟乙酸(5mL)中的溶液3小时。在减压下移除溶剂。通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到对应实施例77(13mg,15.3%)。LCMS:$[M+H]^+$=464.2。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.90(s,1H),8.60(d,J=1.9Hz,

1H),7.93(dd,J=8.2,2.2Hz,1H),7.56(s,2H),7.29(t,J=7.5Hz,1H),7.17(t,J=7.5Hz,2H),6.97(d,J=6.3Hz,2H),6.80(d,J=8.4Hz,1H),5.24(s,2H),3.80(s,3H)。

[0690] 实施例78:5-氟-6-((6-甲氧基-7-苯基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)吡啶-3-磺酰胺的合成

[0691] 

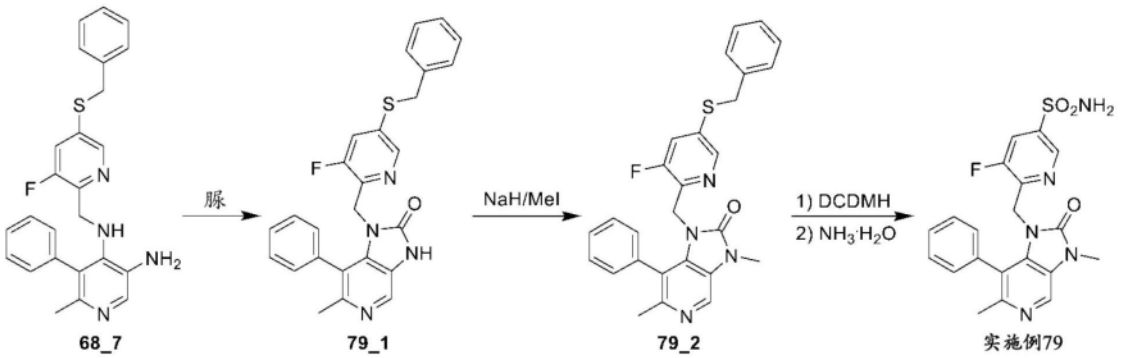
[0692] 步骤1:用于制备1-((5-(苄基硫代)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-甲氧基-7-苯基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(化合物78_1)的一般程序

[0693] 在100℃下搅拌化合物73_3(100mg,0.22mmol)在三氟乙酸(3mL)中的溶液3小时。在减压下移除溶剂。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈淡黄色固体的对应化合物78_1(80mg,68.1%)。LCMS:$[M+H]^+$=525.1。

[0694] 步骤2:用于制备5-氟-6-((6-甲氧基-7-苯基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)吡啶-3-磺酰胺的一般程序

[0695] 将1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲/乙腈(74mg/1mL,0.38mmol)的溶液滴加至0℃的化合物78_1(80mg,0.15mmol)在乙腈(5mL)/AcOH(0.3mL)/H_2O(0.2mL)中的溶液。在0℃下搅拌该混合物30分钟。用水淬灭该反应混合物且以DCM(10mL x 3)萃取水层。在减压下浓缩有机层。将该残余物溶解于乙腈(5mL)中且使该溶液冷却至0℃。添加氢氧化铵(0.5mL)且在0℃下搅拌该反应混合物3分钟。在减压下浓缩该反应混合物且通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到对应实施例78(18mg,24.5%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=482.2。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.89(s,1H),8.47(s,1H),7.80-7.63(m,3H),7.32-7.28(m,1H),7.24-7.14(m,2H),6.91(s,2H),5.35(s,2H),3.79(s,3H)。

[0696] 实施例79:6-((3,6-二甲基-2-氧代-7-苯基-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-5-氟吡啶-3-磺酰胺的合成



[0697] 步骤1:用于制备1-((5-(苄基硫代)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-甲基-7-苯基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(化合物79_1)的一般程序

[0698] 在150℃下搅拌化合物68_7(200mg,0.46mmol)在脲(552mg,9.2mmol)中的混合物3

小时。然后,用水(10mL)稀释该反应混合物且在室温下再搅拌1小时。过滤沉淀且干燥滤饼以得到呈黄色固体的粗产物化合物79_1(100mg,47.2%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=457.1。

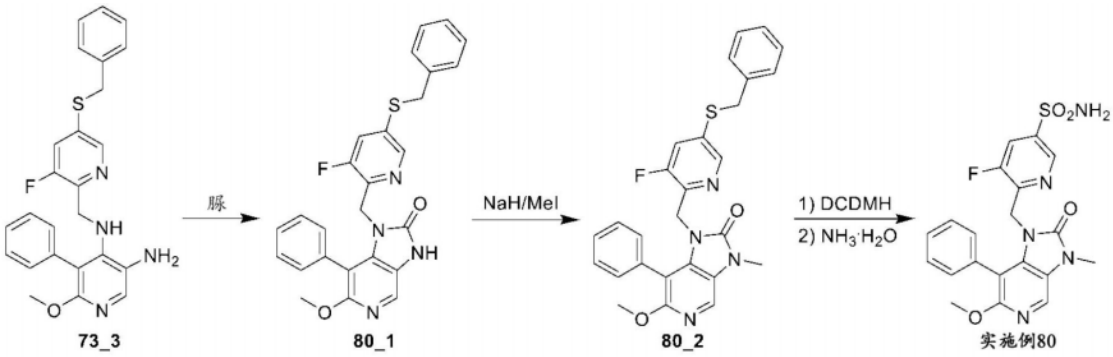
[0699] 步骤2:用于制备1-((5-(苄基硫代)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-3,6-二甲基-7-苯基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(化合物79_2)的一般程序

[0700] 在冰浴下将NaH(18mg,0.44mmol,60%在油中)添加至化合物79_1(100mg,0.22mmol)在DMF(5mL)中的溶液。在该温度下搅拌该混合物30分钟且添加碘甲烷(62mg,0.44mmol)。在室温下搅拌该反应混合物2小时。然后,用水(10mL)稀释该反应混合物。以乙酸乙酯(10mL x 2)萃取水相。通过盐水(10mL)洗涤经合并的有机相,经无水硫酸钠干燥,过滤,且在真空中浓缩。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以得到呈白色固体的对应化合物79_2(60mg,58.2%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=471.2。

[0701] 步骤3:用于制备6-((3,6-二甲基-2-氧代-7-苯基-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-5-氟吡啶-3-磺酰胺的一般程序

[0702] 将1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲/乙腈(64mg/1mL,0.33mmol)的溶液滴加至0℃的化合物79_2(60mg,0.13mmol)在乙腈(5mL)/AcOH(0.3mL)/H_2O(0.2mL)中的溶液。在0℃下搅拌该混合物30分钟。用水淬灭该反应混合物且以DCM(10mL x 3)萃取水层。在减压下浓缩有机层。将该残余物溶解于乙腈(5mL)中且使该溶液冷却至0℃。添加氢氧化铵(0.5mL)且在0℃下搅拌该反应溶液3分钟。在减压下浓缩该反应混合物,通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到对应实施例79(8mg,14.7%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=428.2。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.52(s,1H),8.35(s,1H),7.79-7.64(m,3H),7.30(t,J=7.4Hz,1H),7.18(t,J=7.6Hz,2H),6.86(d,J=7.5Hz,2H),4.80(s,2H),3.48(s,3H),2.06(s,3H)。

[0703] 实施例80:5-氟-6-((6-甲氧基-3-甲基-2-氧代-7-苯基-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)吡啶-3-磺酰胺的合成



[0704] 步骤1:用于制备1-((5-(苄基硫代)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-甲氧基-7-苯基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(化合物80_1)的一般程序

[0705] 在150℃下搅拌化合物73_3(200mg,0.45mmol)在脲(552mg,9.2mmol)中的混合物3小时。然后,用水(10mL)稀释该反应混合物且在室温下搅拌1小时。过滤除去沉淀且干燥滤饼以得到呈黄色固体的粗产物化合物80_1(90mg,42.5%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=473.1。

[0706] 步骤2:用于制备1-((5-(苄基硫代)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-甲氧基-3-甲基-7-苯基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(化合物80_2)的一般程序

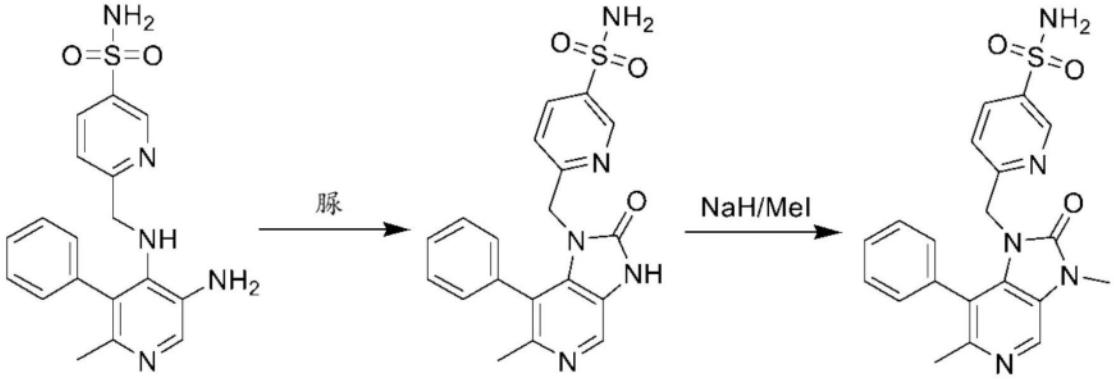
[0707] 在冰浴下,将NaH(15mg,0.38mmol,60%在油中)添加至化合物80_1(90mg,0.19mmol)在DMF(5mL)中的溶液。在该温度下搅拌该混合物30分钟且添加碘甲烷(62mg,

0.44mmol)。在室温下搅拌该反应混合物2小时。然后,用水(10mL)稀释该反应混合物。以乙酸乙酯(10mL x 2)萃取水相。通过盐水(10mL)洗涤经合并的有机相,经无水硫酸钠干燥,过滤,且在真空中浓缩。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以得到呈白色固体的对应化合物80_2(55mg,59.4%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=487.2。

[0708] 步骤3:用于制备5-氟-6-((6-甲氧基-3-甲基-2-氧代-7-苯基-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)吡啶-3-磺酰胺的一般程序将1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲/乙腈(43mg/1mL,0.22mmol)的溶液滴加至0℃的化合物80_2(55mg,0.11mmol)在乙腈(5mL)/AcOH(0.3mL)/H_2O(0.2mL)中的溶液。在0℃下搅拌该混合物30分钟。用水淬灭该反应混合物且以DCM萃取水层。在减压下浓缩经合并的有机层。将该残余物溶解于乙腈(5mL)中且使该混合物冷却至0℃。添加氢氧化铵(0.5mL)且在0℃下搅拌该反应溶液3分钟。在减压下浓缩该反应混合物。通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到对应实施例80(9mg,18.0%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=444.2。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.49(s,1H),8.01(s,1H),7.78-7.68(m,3H),7.24(t,J=7.4Hz,1H),7.13(t,J=7.6Hz,2H),6.84(d,J=7.1Hz,2H),4.86(s,2H),3.68(s,3H),3.44(s,3H)。

[0709] 实施例81:6-((3,6-二甲基-2-氧代-7-苯基-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)吡啶-3-磺酰胺的合成

[0710]



53_4 81_1 实施例81

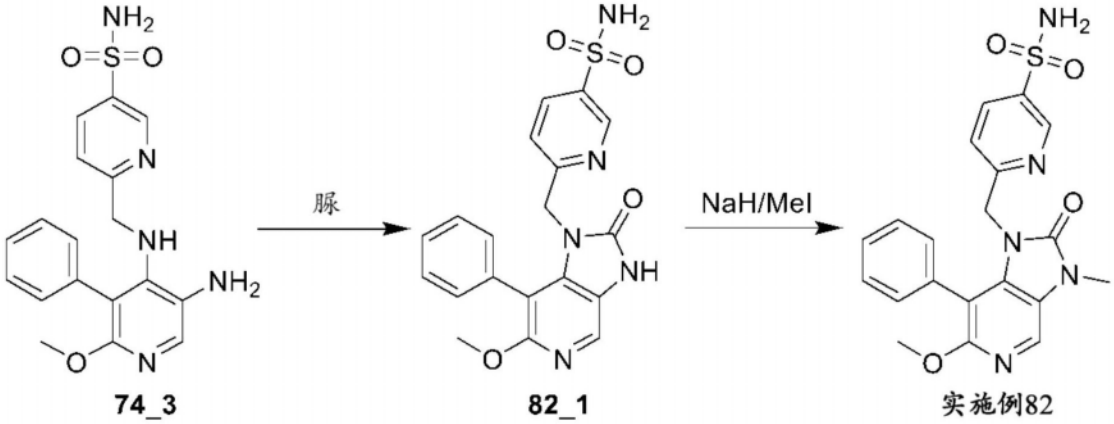
[0711] 步骤1:用于制备6-((6-甲基-2-氧代-7-苯基-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)吡啶-3-磺酰胺(化合物81_1)的一般程序在150℃下搅拌化合物53_4(200mg,0.54mmol)在脲(648mg,10.8mmol)中的混合物3小时。然后,用水(10mL)稀释该反应混合物且在室温下搅拌1小时。过滤除去沉淀且干燥滤饼以得到呈黄色固体的粗产物化合物81_1(80mg,37.4%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=396.1。

[0712] 步骤2:用于制备6-((3,6-二甲基-2-氧代-7-苯基-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)吡啶-3-磺酰胺的一般程序

[0713] 在冰浴下,将NaH(16mg,0.40mmol,60%在油中)添加至化合物81_1(80mg,0.20mmol)在DMF(5mL)中的溶液。在该温度下搅拌该混合物30分钟且添加碘甲烷(62mg,0.44mmol)。在室温下搅拌该反应混合物2小时。然后,用水(10mL)稀释该反应混合物。以乙酸乙酯(10mL x 2)萃取水相。通过盐水(10mL)洗涤经合并的有机相,经无水硫酸钠干燥,过滤,且在真空中浓缩。通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到对应实施例81(9mg,10.9%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=410.2。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.63(d,J=2.1Hz,1H),8.36(s,1H),7.92(dd,J=8.3,2.3Hz,1H),7.54(s,2H),7.28(t,J=7.5Hz,1H),7.17(t,J=

7.5Hz,2H),6.91(d,J＝7.0Hz,2H),6.85(d,J＝8.2Hz,1H),4.67(s,2H),3.47(s,3H),2.08(s,3H)。

[0714] 实施例82:6-((6-甲氧基-3-甲基-2-氧代-7-苯基-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)吡啶-3-磺酰胺的合成



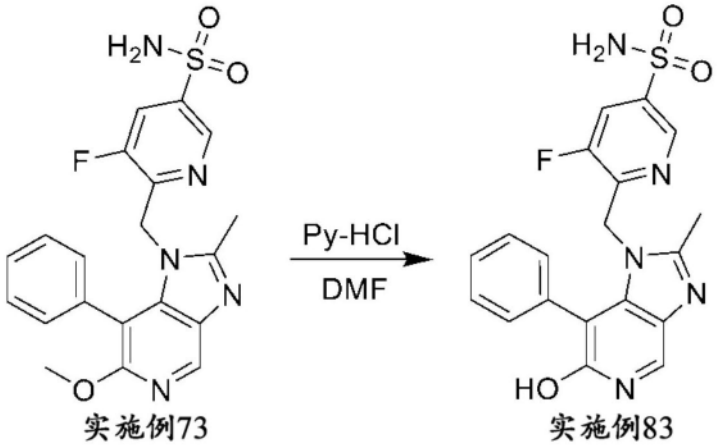
[0715] 步骤1:用于制备6-((6-甲氧基-2-氧代-7-苯基-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)吡啶-3-磺酰胺(化合物82_1)的一般程序

[0716] 在150℃下搅拌化合物74_3(200mg,0.52mmol)在脲(624mg,10.4mmol)中的混合物3小时。然后,用水(10mL)稀释该反应混合物且在室温下搅拌1小时。过滤除去沉淀且干燥滤饼以得到呈黄色固体的粗产物化合物82_1(110mg,51.4%产率)。LCMS:$[M+H]^+$＝4121。

[0717] 步骤2:用于制备6-((6-甲氧基-3-甲基-2-氧代-7-苯基-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)吡啶-3-磺酰胺的一般程序

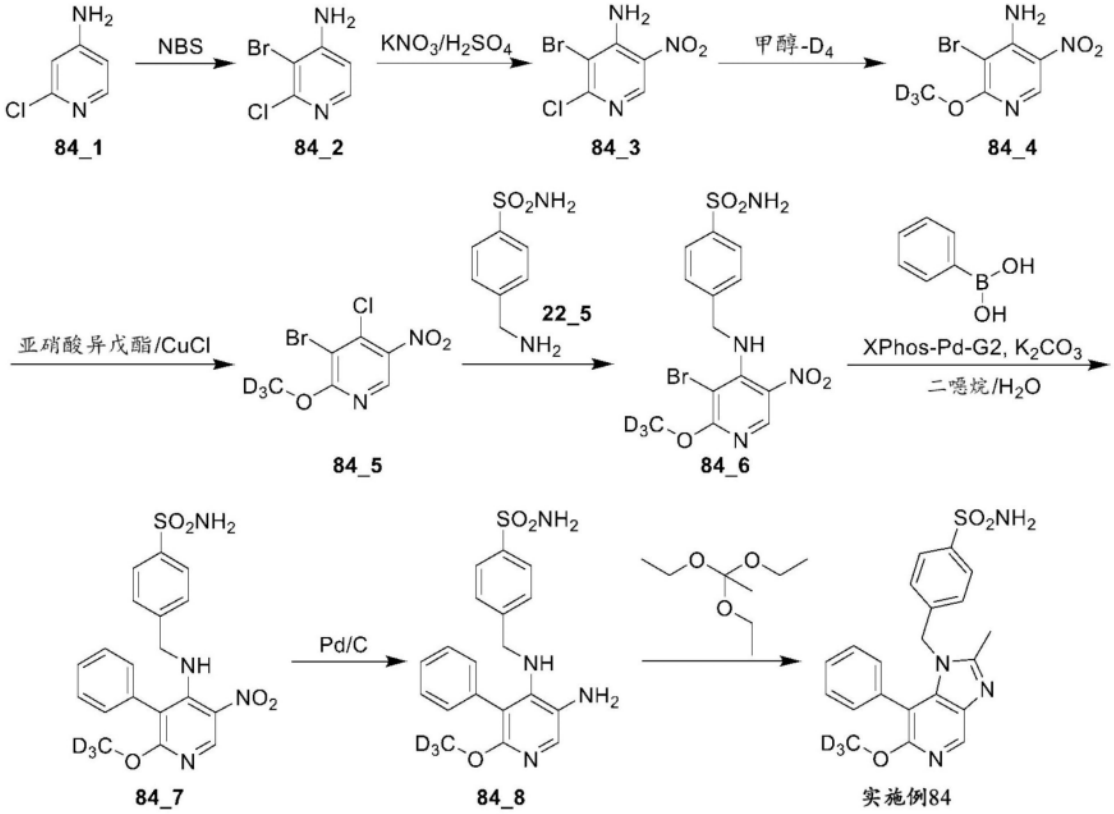
[0718] 在冰浴下,将NaH(22mg,0.54mmol,60%在油中)添加至化合物82_1(110mg,0.27mmol)在DMF(5mL)中的溶液,在该温度下搅拌该混合物30分钟且添加碘甲烷(77mg,0.54mmol)。在室温下搅拌该反应混合物2小时。然后,用水(10mL)稀释该反应混合物。以乙酸乙酯(10mL x 2)萃取水相。通过盐水(10mL)洗涤经合并的有机相,经无水硫酸钠干燥,过滤,且在真空中浓缩。通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到对应实施例82(23mg,20.2%产率)。LCMS:$[M+H]^+$＝426.2。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.61(d,J＝1.9Hz,1H),8.02(s,1H),7.89(dd,J＝8.2,2.2Hz,1H),7.56(s,2H),7.24(t,J＝7.4Hz,1H),7.13(t,J＝7.5Hz,2H),6.89(d,J＝7.1Hz,2H),6.80(d,J＝8.3Hz,1H),4.73(s,2H),3.69(s,3H),3.51(s,3H)。

[0719] 实施例83:5-氟-6-((6-羟基-2-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)吡啶-3-磺酰胺的合成

[0720] 

[0721] 将吡啶盐酸盐(257mg,3.50mmol)添加至实施例73(150mg,0.35mmol)在DMF(5mL)中的溶液。在100℃下搅拌该反应混合物16小时。在减压下移除溶剂。通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到对应实施例83(75mg,51.7%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=414.2。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ11.49(brs,1H),8.54(s,1H),7.85(s,1H),7.76(dd,J=9.1,1.6Hz,1H),7.72(s,2H),7.23(t,J=7.4Hz,1H),7.13(t,J=7.6Hz,2H),6.80(d,J=7.1Hz,2H),5.04(s,2H),2.35(s,3H)。

[0722] 实施例84:4-((6-(甲氧基-d3)-2-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[0723] 

[0724] 步骤1:用于制备3-溴-2-氯吡啶-4-胺(化合物84_2)的一般程序将NBS(29g,163mmol)添加至化合物84_1(20g,156mmol)在乙腈(120mL)中的溶液。在室温下搅拌该反应混合物2小时。然后,用水(80mL)稀释该反应混合物。以乙酸乙酯(80mL x 3)萃取水相。通过盐水(80mL)洗涤经合并的有机相,经无水硫酸钠干燥,过滤,且在真空中浓缩。通过快速硅

胶层析纯化所获得的残余物以得到呈白色固体的对应化合物84_2(21g,65.1%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=207.0。

[0725] 步骤2:用于制备3-溴-2-氯-5-硝基吡啶-4-胺(化合物84_3)的一般程序

[0726] 在N_2下搅拌化合物84_2(21g,101mmol)在H_2SO_4(100mL)中的溶液5分钟。然后,在0℃下逐份添加KNO_3(20.4g,202mmol)。在室温下搅拌该反应混合物16小时。然后,用水(300mL)稀释该反应混合物且搅拌2小时。过滤该混合物。用水(50mL x3)洗涤滤饼且干燥以得到呈白色固体的化合物84_3(18g,70.4%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=252.0。

[0727] 步骤3:用于制备3-溴-2-(甲氧基-d3)-5-硝基吡啶-4-胺(化合物84_4)的一般程序

[0728] 将K_2CO_3(29.4g,213mmol)添加至化合物84_3(18g,71mol)在甲醇-D4(80mL)中的溶液。在60℃下在N_2气氛下搅拌该反应混合物4小时。在减压下移除溶剂。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈白色固体的对应化合物84_4(10.5g,59.4%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=251.1。

[0729] 步骤4:用于制备3-溴-4-氯-2-(甲氧基-d3)-5-硝基吡啶(化合物84_5)的一般程序

[0730] 将亚硝酸异戊酯(7g,60mmol)和CuCl(6g,600mol)添加至化合物84_4(5g,20mmol)在MeCN(50mL)中的溶液。在60℃下在N_2气氛下搅拌该反应混合物4小时。用水(20mL)稀释该反应混合物且以乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。通过盐水(30mL)洗涤经合并的有机相,经无水硫酸钠干燥,过滤,且在真空中浓缩。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈白色固体的对应化合物84_5(3g,59.4%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=270.0。步骤5:用于制备6-(((3-溴-2-(甲氧基-d3)-5-硝基吡啶-4-基)氨基)甲基)吡啶-3-磺酰胺(化合物84_6)的一般程序

[0731] 将化合物22_5(1.38g,7.4mmol)和DIPEA(2.9g,22.2mmol)添加至化合物84_5(2g,7.4mmol)在乙腈(20mL)中的溶液。在60℃下搅拌该反应混合物4小时。在减压下移除溶剂。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈黄色固体的对应化合物84_6(2.6g,83.5%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=421.0。步骤6:用于制备4-(((2-(甲氧基-d3)-5-硝基-3-苯基吡啶-4-基)氨基)甲基)苯磺酰胺(化合物84_7)的一般程序

[0732] 将苯基硼酸(86mg,0.71mmol)、XPhos-Pd-G2(37mg,0.047mmol)和K_2CO_3(195mg,1.41mmol)添加至化合物84_6(200mg,0.47mmol)在二噁烷/H_2O(10mL/1mL)中的溶液。在100℃下在N_2气氛下搅拌该混合物16小时。在减压下移除溶剂。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈黄色固体的对应化合物84_7(160mg,80.7%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=418.1。步骤7:用于制备4-(((5-氨基-2-(甲氧基-d3)-3-苯基吡啶-4-基)氨基)甲基)苯磺酰胺(化合物84_8)的一般程序

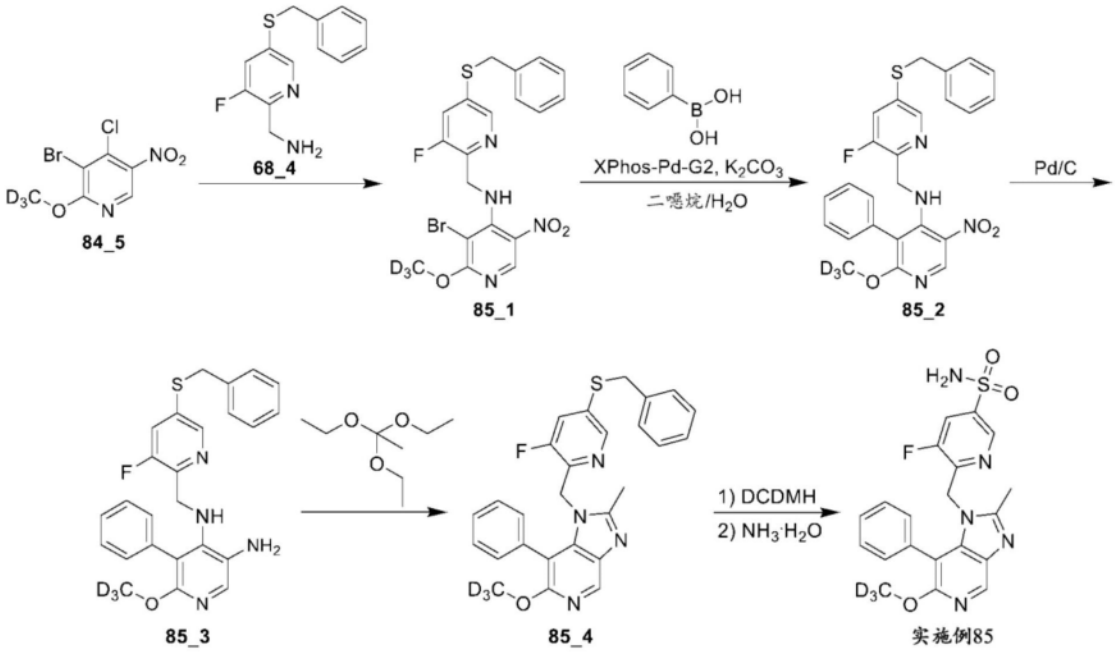
[0733] 将Pd/C(30mg,10重量%)添加至化合物84_7(160mg,0.38mmol)在MeOH(3mL)/DCM(3mL)中的溶液。在室温下在H_2气氛下搅拌该反应溶液16小时。过滤该反应混合物且用MeOH(5mL x 3)洗涤滤饼。在减压下浓缩该滤液。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈淡黄色固体的对应化合物84_8(110mg,74.1%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=388.1。

[0734] 步骤8:用于制备4-((6-(甲氧基-d3)-2-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯磺酰胺的一般程序

[0735] 将原乙酸三乙酯(461mg,2.8mmol)和Py-HCl(3mg,0.028mmol)添加至化合物84_8(110mg,0.28mmol)在EtOH(5mL)中的溶液。在100℃下搅拌该反应1小时。在减压下浓缩溶剂。通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以提供对应实施例84(23mg,19.7%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=412.2。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.52(s,1H),7.60(d,J=8.4Hz,2H),7.34-7.27(m,3H),7.22(t,J=7.5Hz,2H),7.07(d,J=7.0Hz,2H),6.66(d,J=8.3Hz,2H),4.93(s,2H),2.37(s,3H)。

[0736] 实施例85:5-氟-6-((6-(甲氧基-d3)-2-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)吡啶-3-磺酰胺的合成

[0737]



[0738] 步骤1:用于制备N-((5-(苄基硫代)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-3-溴-2-(甲氧基-d3)-5-硝基吡啶-4-胺(化合物85_1)的一般程序

[0739] 将化合物68_4(918mg,3.7mmol)和DIPEA(1.5g,11.1mmol)添加至化合物83_5(1g,3.7mmol)在乙腈(10mL)中的溶液。在60℃下搅拌该反应混合物4小时。在减压下移除溶剂。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈黄色固体的对应化合物85_1(1.3g,72.9%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=482.0。

[0740] 步骤2:用于制备N-((5-(苄基硫代)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-(甲氧基-d3)-5-硝基-3-苯基吡啶-4-胺(化合物85_2)的一般程序

[0741] 将苯基硼酸(190mg,1.55mmol)、XPhos-Pd-G2(86mg,0.11mmol)和K_2CO_3(431mg,3.12mmol)添加至化合物85_1(500mg,1.04mmol)在二噁烷/H_2O(10mL/1mL)中的溶液。在100℃下在N_2气氛下搅拌该混合物16小时。在减压下移除溶剂。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈黄色固体的对应化合物85_2(420mg,84.5%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=480.1。

[0742] 步骤3:用于制备N4-((5-(苄基硫代)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-(甲氧基-d3)-5-苯基吡啶-3,4-二胺(化合物85_3)的一般程序

[0743] 将Pd/C(100mg,10重量%)添加至化合物85_2(420mg,0.88mmol)在MeOH(8mL)/DCM(8mL)中的溶液。在室温下在H_2气氛下搅拌该反应16小时。过滤该反应溶液且用MeOH(15mL

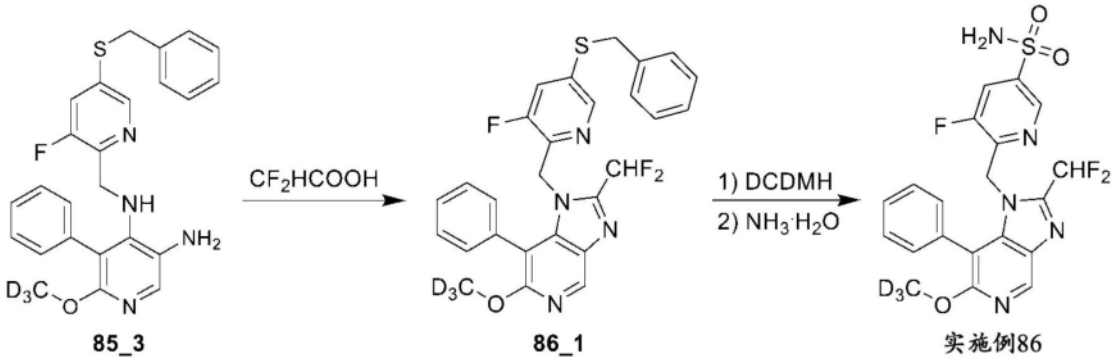
x 3)洗涤滤饼。在减压下浓缩该滤液。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈淡黄色固体的对应化合物85_3(320mg,81.3%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=450.1。

[0744] 步骤4:用于制备1-((5-(苄基硫代)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-(甲氧基-d3)-2-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(化合物85_4)的一般程序

[0745] 将原乙酸三乙酯(577mg,3.56mmol)和Py-HCl(4mg,0.036mmol)添加至化合物85_3(160mg,0.36mmol)在EtOH(5mL)中的溶液。在100℃下搅拌该反应1小时。在减压下移除溶剂。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以提供呈黄色固体的对应化合物85_4(130mg,77.1%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=474.1。步骤5:用于制备5-氟-6-((6-(甲氧基-d3)-2-甲基-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)吡啶-3-磺酰胺的一般程序

[0746] 将1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲/乙腈(133mg/2mL,0.68mmol)的溶液滴加至0℃的化合物85_4(130mg,0.27mmol)在乙腈(5mL)/AcOH(0.3mL)/H_2O(0.2mL)中的溶液。在0℃下搅拌该混合物30分钟。用水淬灭该反应混合物且以DCM(10mL x 3)萃取水层。在减压下浓缩经合并的有机层。将该残余物溶解于乙腈(5mL)中且使该混合物冷却至0℃。添加氢氧化铵(0.5mL)且在0℃下搅拌该反应混合物3分钟。在减压下浓缩该反应混合物。通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到对应实施例85(40mg,33.9%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=431.3。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.49(s,1H),8.47(s,1H),7.77(dd,J=9.2,2.0Hz,1H),7.71(s,2H),7.29(t,J=7.6Hz,1H),7.17(t,J=7.6Hz,2H),6.85(d,J=7.6Hz,2H),5.16(s,2H),2.44(s,3H)。

[0747] 实施例86:6-((2-(二氟甲基)-6-(甲氧基-d3)-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-5-氟吡啶-3-磺酰胺的合成



[0748] 步骤1:用于制备1-((5-(苄基硫代)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-(二氟甲基)-6-(甲氧基-d3)-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(化合物86_1)的一般程序

[0749] 在100℃下搅拌化合物85_3(160mg,0.36mmol)在三氟乙酸(5mL)中的溶液3小时。在减压下移除溶剂。通过快速硅胶层析纯化所获得的残余物以得到呈黄色固体的对应化合物86_1(80mg,44.1%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=510.2。

[0750] 步骤2:用于制备6-((2-(二氟甲基)-6-(甲氧基-d3)-7-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)-5-氟吡啶-3-磺酰胺的一般程序

[0751] 将1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲在乙腈(79mg/2mL,0.40mmol)中的溶液滴加至0℃的化合物86_1(80mg,0.16mmol)在乙腈(5mL)/AcOH(0.3mL)/H_2O(0.2mL)中的溶液。在0℃下搅拌该混合物30分钟。用水淬灭该反应混合物且以DCM(10mL x 3)萃取水层。在减压下浓缩经合并的有机层。将该残余物溶解于乙腈(5mL)中且使该混合物冷却至0℃。添加氢氧化

铵(0.5mL)且在0℃下搅拌该反应混合物3分钟。在减压下浓缩该反应混合物。通过制备型HPLC纯化所获得的残余物以得到对应实施例86(17mg,23.2%产率)。LCMS:$[M+H]^+$=467.3。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ8.79(s,1H),8.46(s,1H),7.77(dd,J=9.2,1.6Hz,1H),7.37(t,J=51.6Hz,1H),7.29(t,J=7.6Hz,1H),7.18(t,J=7.6Hz,2H),7.00(brs,2H),6.91(d,J=7.2Hz,2H),5.33(s,2H)。

[0752] 实施例A:酶促测定

[0753] ATP-Glo测定:

[0754] 1.于DMSO中手动稀释化合物以用于11点3倍稀释。然后,通过ECHO将0.02μL化合物转移至384测定板。

[0755] 2.添加2μL指定浓度的ENPP1至384测定板。离心1000RPM 1分钟。

[0756] 3.添加2μL指定浓度的ATP至测定板。离心1000RPM 1分钟。

[0757] 4.在25℃下温育60分钟。

[0758] 5.添加4μL AMP-Glo试剂至测定板。

[0759] 6.离心1000RPM 1分钟,在25℃下培养1小时。

[0760] 7.添加8μL激酶检测试剂至测定板。

[0761] 8.离心1000RPM 1分钟,在25℃下培养1小时。最终测定反应混合物含有50mM Tris pH 8.8、250mM NaCl和0.1% BSA的缓冲液。

[0762] 9.在Envision上读取US LUM作为RLU。

[0763] 10.使用公式分析原始数据(V.数据分析)。

[0764] cGAMP-Glo测定:

[0765] 1.于DMSO中手动稀释化合物以用于11点3倍稀释。然后,通过ECHO将0.02μL化合物转移至384测定板。

[0766] 2.添加2μL指定浓度的ENPP1至384测定板,离心1000RPM 1分钟。

[0767] 3.添加2μL指定浓度的2'3'-cGAMP至测定板,离心1000RPM 1分钟。

[0768] 4.在25℃下温育60分钟。

[0769] 5.添加4μL AMP-Glo试剂至测定板。

[0770] 6.离心1000RPM 1分钟,在25℃下培养1小时。

[0771] 7.添加8μL激酶检测试剂至测定板。

[0772] 8.离心1000RPM 1分钟,在25℃下培养1小时。最终测定反应混合物含有50mM Tris pH 8.8、250mM NaCl和0.1% BSA的缓冲液。

[0773] 9.在Envision上读取US LUM作为RLU。

[0774] 10.使用公式分析原始数据(V.数据分析)。

[0775] 该数据显示于表2中。

[0776] 表2

[0777]

实施方案	2',3'-cGAMP AMP-Glo IC_{50} (nM)	ATP AMP-Glo IC_{50} (nM)
1	C	D
2	D	E
3	D	E
4	A	B
5	B	C
6	B	B
7	B	B
8	C	C
9	A	A
10	A	A
11	D	D
12	C	C
13	B	B
14	A	A
15	A	A
16	A	A
17	B	B
18	C	D
19	A	A
20	A	A
21	B	C
22	A	A
23	A	A
24	A	A
25	A	A
26	A	A
27	A	A
28	C	C
29	A	A
30	A	A
31	A	A
32	A	A
33	A	A
34	A	A
35	B	B
36	A	A
37	A	A
38	A	A
39	A	A
40	A	A
41	A	A
42	A	A
43	A	A
44	A	A

[0778]

45	A	A
46	A	A
47	A	A
48	A	A
49	A	A
50	A	A
51	A	A
52	A	A
53	A	A
54	A	A
55	A	A
56	A	A
57	A	A
58	A	A
59	A	A
60	A	A
61	A	A
62	A	A
63	A	A
64	A	A
65	A	A
66	A	A
67	A	A
68	A	A
69	A	A
70	A	A
71	A	A
72	A	A
73	A	A
74	A	A
75	A	A
76	A	A
77	A	A
78	A	A
79	A	A
80	A	A
81	A	A
82	A	A
84	A	A
85	A	A
86	A	A

[0779] IC_{50}(nM):0<A≤1;1<B≤10;10<C≤100;100<D≤1000;1000<E