(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115996912 A
(43)申请公布日 2023.04.21

(21)申请号 202180045961.2
(22)申请日 2021.05.03
(30)优先权数据
63/019,853 2020.05.04 US
63/093,709 2020.10.19 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.12.27
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/030496 2021.05.03
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/225969 EN 2021.11.11
(71)申请人 沃拉斯查疗法公司
地址 美国纽约
(72)发明人 D·A·柯根 S·贝蒂戈莱 M·苏 P·尼奇波罗维奇 L·凡布鲁克伦 R·福尔默
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
C07D 215/233(2006.01)

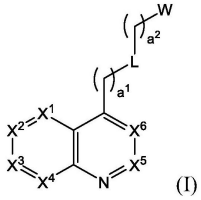
权利要求书9页 说明书215页

(54)发明名称

ENPP1的亚氨基硫烷酮抑制剂

(57)摘要

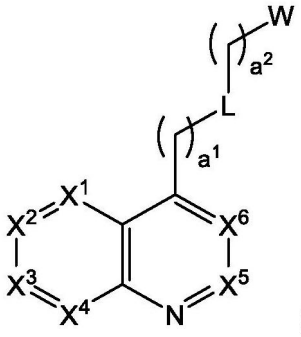
本公开总体上涉及外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶1(ENPP1)的抑制剂、其组合物以及使用所述化合物及其组合物的方法。更具体地,本公开涉及式(I)的ENPP1的基于亚砜亚胺的抑制剂及其用于治疗由ENPP1介导的疾病的方法。



(I)

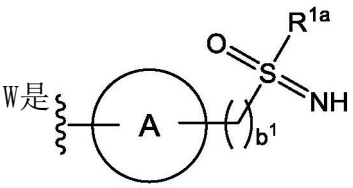
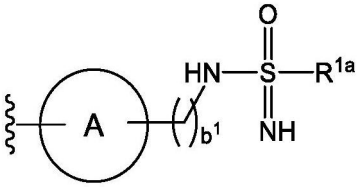
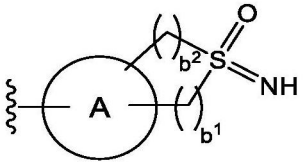
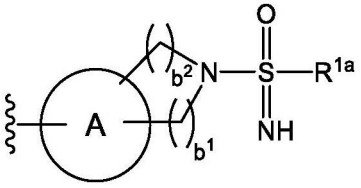
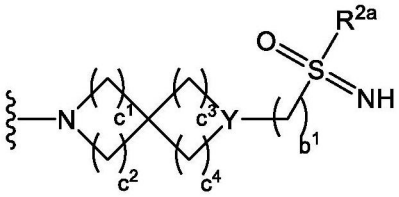
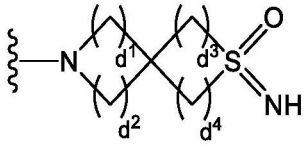
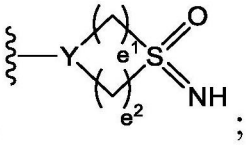
CN 115996912 A

1.一种式(I)化合物



(I)，

或其药学上可接受的盐，其中：

W是  、  、  、  、  、  、  或；

环A是芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基，其各自被取代或未被取代；

R^{1a}和R^{2a}各自独立地是氢、任选取代的C_{1-6}烷基、任选取代的C_{3-6}环烷基、任选取代的3-6元杂环烷基或任选取代的C_{1-6}卤代烷基；

Y是-N-或-CH-；

X^1是-CR^{1b}-或-N-；

X^2是-CR^{2b}-或-N-；

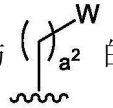
X^3是-CR^{3b}-或-N-；

X^4是-CR^{4b}-或-N-；

X^5是-CR^{5b}-或-N-；

X^6是-CR^{6b}-或-N-；

R^{1b}-R^{6b}各自独立地是氢、卤素、羟基、任选地被一个或多个卤基取代基取代的C_{1-4}烷氧基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、硝基、-$NR^{1c}R^{2c}$、-NHC(O)R^{3c}或-C(O)$NR^{4c}R^{5c}$；

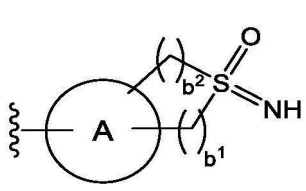
L是键、-O-、-C(O)-、-NR^{6c}-或-OCR^{7c}-*，其中*表示与  的连接点；

R^{1c}-R^{7c}各自独立地是氢或C_{1-3}烷基；

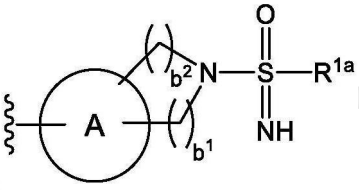
a^1、a^2、b^1和c^4各自独立地是0、1、2或3;并且

b^2、c^1-c^3、d^1-d^4、e^1和e^2各自独立地是1、2或3。

2.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中当W是

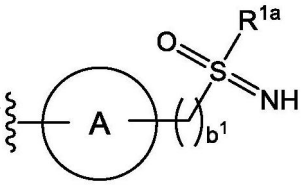


或



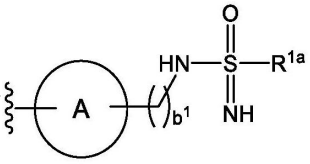
时,W包含稠环结构。

3.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中W是



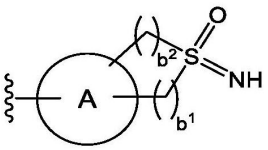
。

4.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中W是



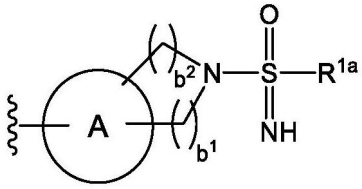
。

5.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W是



。

6.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W是



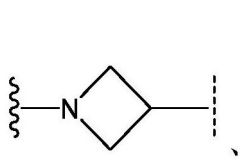
。

7.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是芳基。

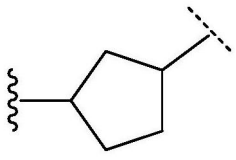
8.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是杂芳基。

9.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是杂环烷基。

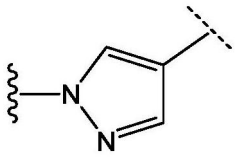
10.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是



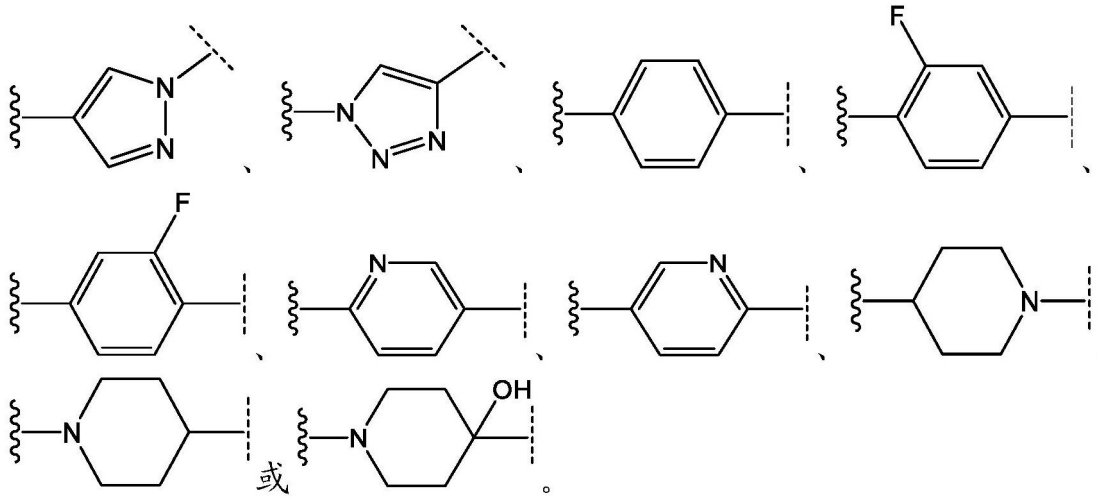
、



、

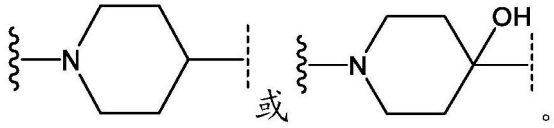


、



11.如权利要求10所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是  。

12.如权利要求10所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是

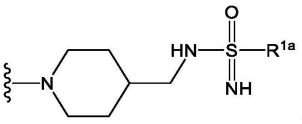


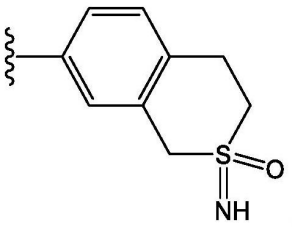
13.如权利要求1-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{1a}是C_{1-6}烷基或C_{3-6}环烷基。

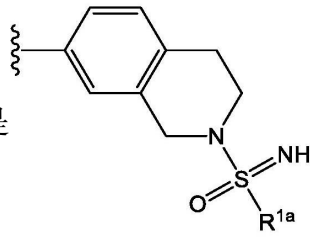
14.如权利要求13所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{1a}是甲基或环丙基。

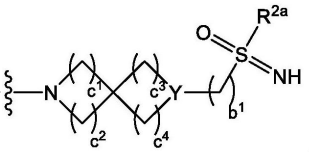
15.如权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中b^1是0。

16.如权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中b^1是1。

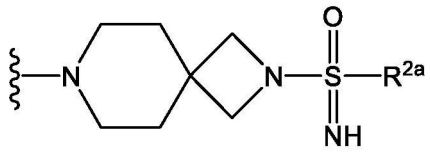
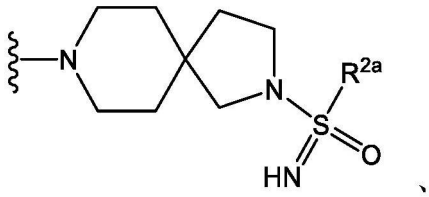
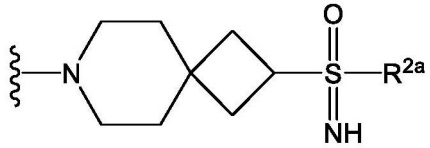
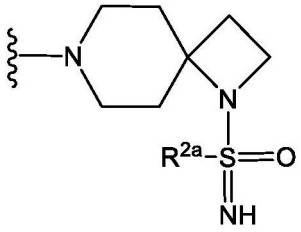
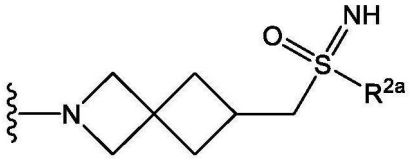
17.如权利要求4所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中W是  。

18.如权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中W是  。

19.如权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中W是  。

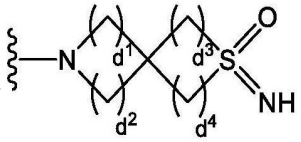
20.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中W是  。

21.如权利要求20所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中W是

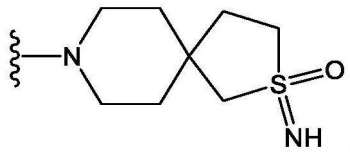
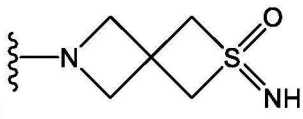
 、  、  、  或  。

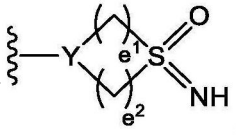
22.如权利要求20或21所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^{2a}是C_{1-6}烷基。

23.如权利要求22所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^{2a}是甲基。

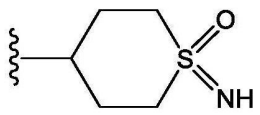
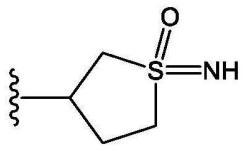
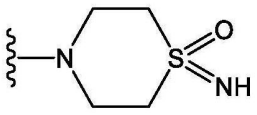
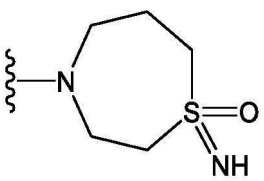
24.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中W是  。

25.如权利要求24所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中W是

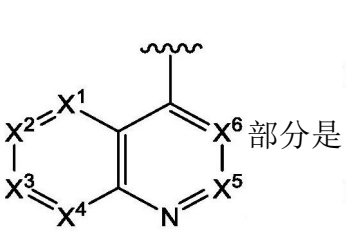
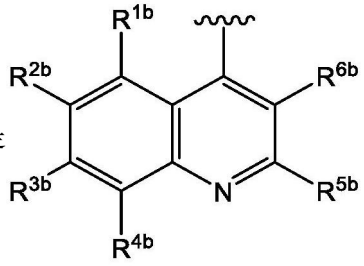
 或  。

26.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中W是  。

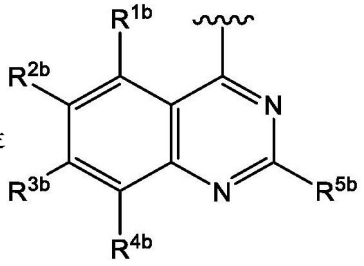
27.如权利要求26所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中W是

 、  、  或  。

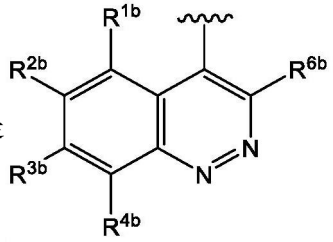
28.如权利要求1-27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中式(I)的

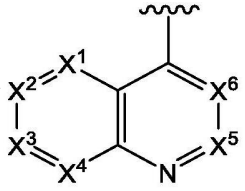
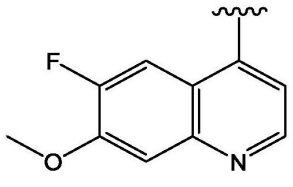
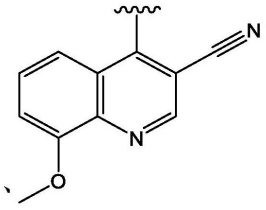
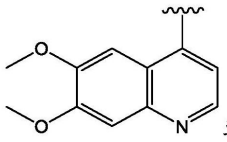
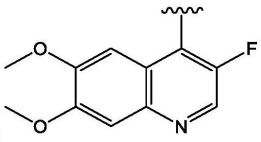

部分是

。

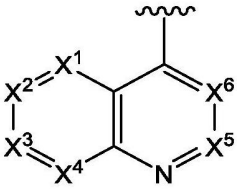
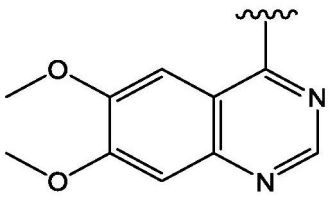
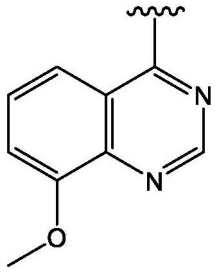
29.如权利要求1-27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中式(I)的

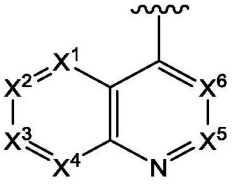
部分是

。

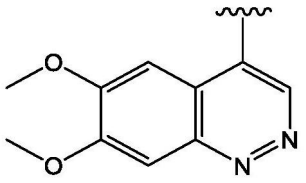
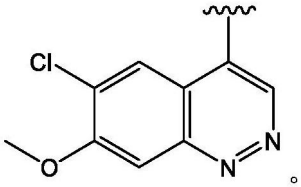
30.如权利要求1-27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中式(I)的

部分是

。

31.如权利要求28所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中式(I)的

部分是

、

、

或

。

32.如权利要求29所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中式(I)的

部分是

或

。

33.如权利要求30所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中式(I)的 

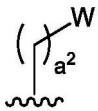
部分是  或  。

34.如权利要求1-33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。

35.如权利要求1-33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-。

36.如权利要求1-33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中L是-C(O)-。

37.如权利要求1-33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中L是-NR^{6c}-。

38.如权利要求1-33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中L是-OCR^{7c}-*,其中*表示与  的连接点。

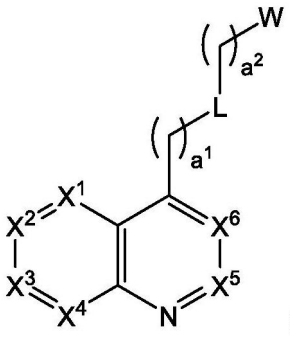
39.如权利要求1-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中a^1是0。

40.如权利要求1-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中a^1是1。

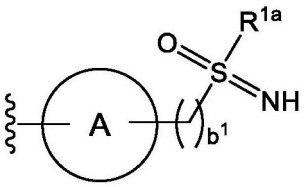
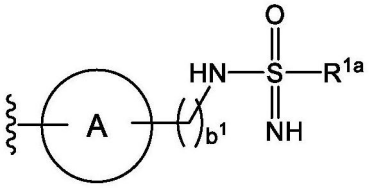
41.如权利要求1-40中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中a^2是0。

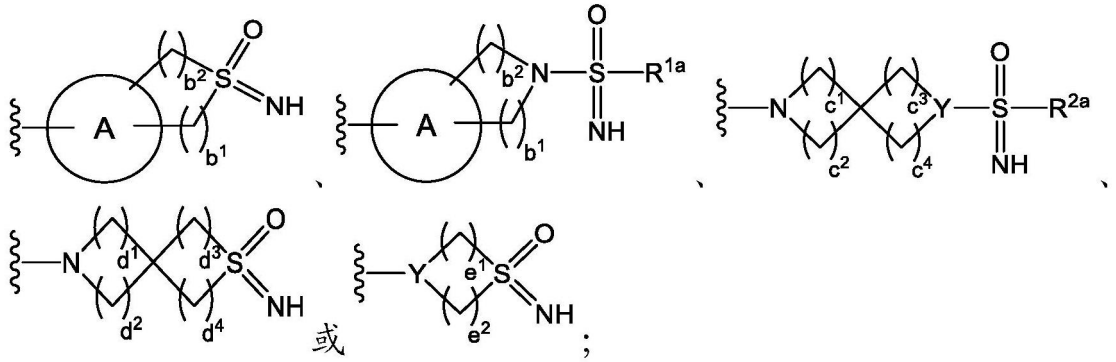
42.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自由表1的化合物组成的组。

43.一种式(I-1)化合物:

 (I-1),

或其药学上可接受的盐,其中:

W是  、  、



环A是芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基，其各自被取代或未被取代；

R^{1a}和R^{2a}各自独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基或C_{1-6}卤代烷基；

Y是-N-或-CH-；

X^1是-CR^{1b}-或-N-；

X^2是-CR^{2b}-或-N-；

X^3是-CR^{3b}-或-N-；

X^4是-CR^{4b}-或-N-；

X^5是-CR^{5b}-或-N-；

X^6是-CR^{6b}-或-N-；

R^{1b}-R^{6b}各自独立地是氢、卤素、羟基、任选地被一个或多个卤基取代基取代的C_{1-4}烷氧基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、硝基、-$NR^{1c}R^{2c}$、-NHC(O)R^{3c}或-C(O)$NR^{4c}R^{5c}$；

L是键、-O-、-C(O)-或-NR^{6c}-；

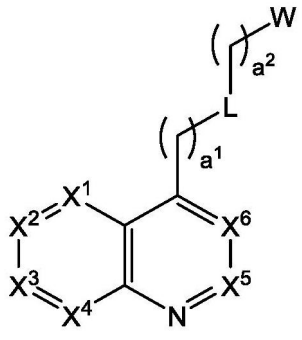
R^{1c}-R^{6c}各自独立地是氢或C_{1-3}烷基；

a^1、a^2和b^1各自独立地是0、1或2；并且

b^2、c^1-c^4、d^1-d^4、e^1和e^2各自独立地是1、2或3。

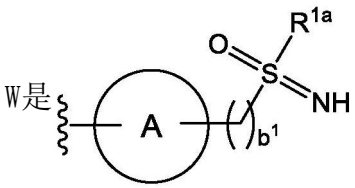
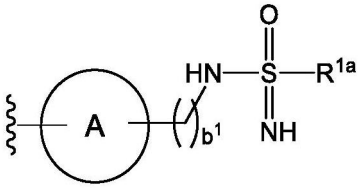
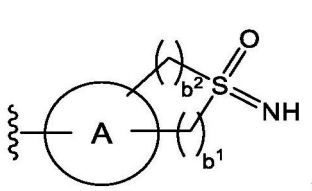
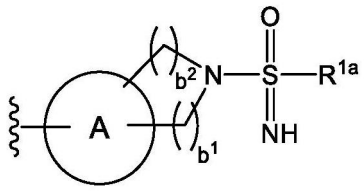
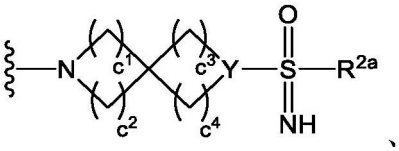
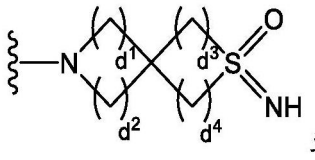
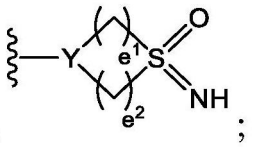
44.如权利要求43所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自由表1的化合物1、2-37、38-44、45-52、53、54、55、56-60、61-75、76-80、81-94、95-103和104-113组成的组。

45.一种式(I-2)化合物：



(I-2)，

或其药学上可接受的盐，其中：

W是  、  、  、  、  、  或  ；

环A是芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基，其各自被取代或未被取代；

R^{1a}和R^{2a}各自独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基或C_{1-6}卤代烷基，其中所述C_{1-6}烷基任选地被羟基、C_{1-3}烷氧基或C_{3-6}环烷基取代；

Y是-N-或-CH-；

X^1是-CR^{1b}-或-N-；

X^2是-CR^{2b}-或-N-；

X^3是-CR^{3b}-或-N-；

X^4是-CR^{4b}-或-N-；

X^5是-CR^{5b}-或-N-；

X^6是-CR^{6b}-或-N-；

R^{1b}-R^{6b}各自独立地是氢、卤素、羟基、任选地被一个或多个卤基取代基取代的C_{1-4}烷氧基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、硝基、-$NR^{1c}R^{2c}$、-NHC(O)R^{3c}或-C(O)$NR^{4c}R^{5c}$；

L是键、-O-、-C(O)-或-NR^{6c}-；

R^{1c}-R^{6c}各自独立地是氢或C_{1-3}烷基；

a^1、a^2和b^1各自独立地是0、1、2或3；并且

b^2、c^1-c^4、d^1-d^4、e^1和e^2各自独立地是1、2或3。

46.如权利要求45所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自由表1的化合物1-165组成的组。

47.一种药物组合物，其包含如权利要求1-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载剂或赋形剂。

48.一种抑制ENPP1的方法，其包括使细胞与有效量的如权利要求1-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐接触。

49.一种治疗有需要的受试者的癌症的方法，其包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

50.一种治疗有需要的受试者的细菌和/或病毒感染的方法，其包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

51.一种治疗有需要的受试者的胰岛素抗性的方法，其包括向所述受试者施用治疗有

效量的如权利要求1-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

52.一种治疗有需要的受试者的II型糖尿病的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

53.一种治疗有需要的受试者的软骨钙质沉着病的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

54.一种治疗有需要的受试者的骨关节炎的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

55.一种治疗有需要的受试者的软组织钙化病症的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

56.如权利要求55所述的方法,其中所述软组织钙化病症是心脏损伤后的心脏钙化。

57.一种治疗有需要的受试者的焦磷酸钙沉积病症的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

58.一种治疗有需要的受试者的低磷酸酯酶症的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

ENPP1的亚氨基硫烷酮抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年5月4日提交的美国临时申请号63/019,853和2020年10月19日提交的美国临时申请号63/093,709的优先权和权益,所述申请的完整公开内容以引用的方式整体并入本文。

技术领域

[0003] 本公开总体上涉及外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶1(ENPP1)的抑制剂、其组合物以及使用所述化合物及其组合物的方法。更具体地,本公开涉及ENPP1的基于亚砜亚胺的抑制剂及其用于治疗由ENPP1介导的疾病的方法。

背景技术

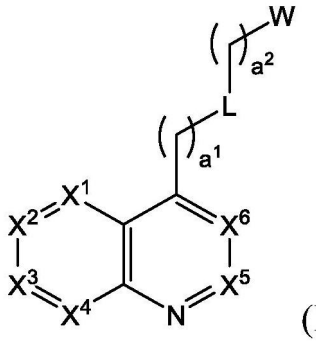
[0004] 在某些人类疾病中,磷酸化核苷酸的维持可能失调,导致预后不良、严重并发症甚至死亡。外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶1(ENPP1),也称为ARHR2、COLED、M6S1、NPP1、NPPS、PC-1、PCA1和PDNP1,是水解磷酸化核苷酸的酶,所述磷酸化核苷酸包括三磷酸腺苷(ATP)和2',3'-环单磷酸腺苷-单磷酸胍(cGAMP)。在一些情况下,ENPP1会消耗底物,从而阻止其使疾病消退的作用。水解产物的伴随性增加也可能具有有害作用。因此,ENNP1酶活性的抑制剂将对某些人类疾病具有有益作用。

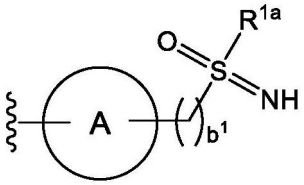
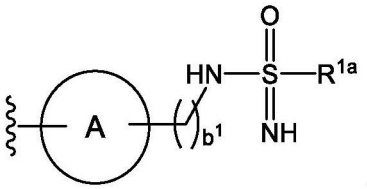
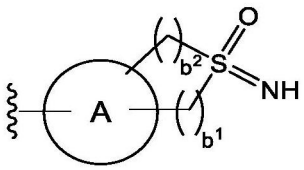
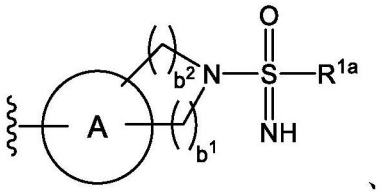
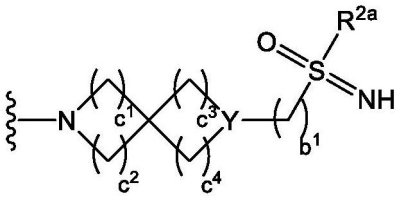
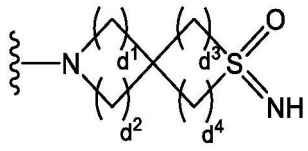
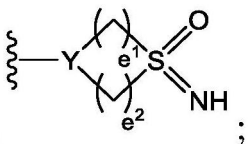
[0005] 检测胞质液中的异常DNA的细胞会生成cGAMP,其是经由STING通路的免疫反应的活化剂。ATP经由嘌呤能受体信号传导来活化免疫细胞。ENPP1可被表达为降解cGAMP和ATP并逃避免疫反应的机制。ENPP1的这种表达已在预后特别差的癌症中得到鉴定。因此,ENPP1抑制可能是癌症的有效治疗方法,尤其是在ENPP1表达高或胞质DNA水平升高的情况下。单磷酸腺苷(AMP)也是ATP和cGAMP水解的产物。腺苷由AMP通过诸如CD73的酶产生,并且所述腺苷通过腺苷受体通路进一步压制免疫反应并支持肿瘤存活。

[0006] ENPP1还涉及细菌或病毒感染、胰岛素抗性和II型糖尿病、软骨钙质沉着病和骨关节炎、焦磷酸钙沉积病症(CPPD)、低磷酸酯酶症和软组织钙化病症(诸如心脏损伤后的心脏钙化)。因此,ENPP1抑制可用于治疗这些病症中的任一种。

发明内容

[0007] 本公开提供了式(I)化合物、其组合物和使用所述化合物及其组合物治疗与ENPP1相关的疾病或疾患的方法。在一个方面中,提供了一种式(I)化合物:

[0008]  (I)，

[0009] 或其药学上可接受的盐，其中W是  、  、  、  、  、  或  ；

[0010] 环A是芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基，其各自被取代或未被取代；

[0011] R^{1a}和R^{2a}各自独立地是氢、任选取代的C_{1-6}烷基、任选取代的C_{3-6}环烷基、任选取代的3-6元杂环烷基或任选取代的C_{1-6}卤代烷基；

[0012] Y是-N-或-CH-；

[0013] X^1是-CR^{1b}-或-N-；

[0014] X^2是-CR^{2b}-或-N-；

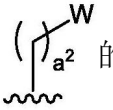
[0015] X^3是-CR^{3b}-或-N-；

[0016] X^4是-CR^{4b}-或-N-；

[0017] X^5是-CR^{5b}-或-N-；

[0018] X^6是-CR^{6b}-或-N-；

[0019] R^{1b}-R^{6b}各自独立地是氢、卤素、羟基、任选地被一个或多个卤基取代基取代的C_{1-4}烷氧基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、硝基、-$NR^{1c}R^{2c}$、-NHC(O)R^{3c}或-C(O)$NR^{4c}R^{5c}$；

[0020] L是键、-O-、-C(O)-、-NR^{6c}-或-OCR^{7c}-*，其中*表示与  的连接点；

[0021] R^{1c}-R^{7c}各自独立地是氢或C_{1-3}烷基；

[0022] a^1、a^2、b^1和c^4各自独立地是0、1、2或3；并且

[0023] b^2、c^1-c^3、d^1-d^4、e^1和e^2各自独立地是1、2或3。

[0024] 在另一个方面中，提供了药物组合物，其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载剂或赋形剂。

[0025] 在另一个方面中，提供了一种抑制ENPP1的方法，其包括使细胞与有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0026] 在另一个方面中，提供了一种治疗有需要的受试者的癌症、细菌和/或病毒感染、胰岛素抗性、II型糖尿病、软骨钙质沉着病、骨关节炎、软组织钙化病症、焦磷酸钙沉积病症或低磷酸酯酶症的方法，其包括向所述受试者施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

具体实施方式

[0027] 呈现以下描述以使本领域普通技术人员制造和使用各个实施方案。特定装置、技术和应用的描述仅作为实例提供。本领域普通技术人员将清楚本文所述的实例的各种修改，并且本文所定义的一般原则可在并不脱离各个实施方案的精神和范围的情况下应用于其他实例和应用。因此，各个实施方案不意图限于本文所述和所示的实例，而是要符合与权利要求一致的范围。

[0028] 如在本说明书中所用，以下词语和短语通常意图具有如下阐述的含义，除非在使用其的上下文中另外指出。

[0029] 在整个本申请中，除非上下文另外指出，否则对式(I)化合物的提及包括本文所定义的式(I)的所有子组，诸如式(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)，包括本文所定义和/或所述的所有子结构、子属类、偏好、实施方案、实例和特定化合物。在一些实施方案中，对式(I)化合物及其子组(诸如式(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig))的提及包括其离子形式、同质多形体、假同质多形体、非晶质形式、溶剂化物、共晶体、螯合物、异构体、互变异构体、氧化物(例如，N氧化物、S氧化物)、酯、前药、同位素和/或受保护形式。在一些实施方案中，对式(I)化合物及其子组(诸如式(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig))的提及包括其同质多形体、溶剂化物、共晶体、异构体、互变异构体和/或氧化物。在一些实施方案中，对式(I)化合物及其子组(诸如式(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig))的提及包括其同质多形体、溶剂化物和/或共晶体。在一些实施方案中，对式(I)化合物及其子组(诸如式(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig))的提及包括其异构体、互变异构体和/或氧化物。在一些实施方案中，对式(I)化合物及其子组(诸如式(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig))的提及包括其溶剂化物。

[0030] “烷基”涵盖具有指定数目的碳原子的直链和支链碳链，所述数目例如1至20个碳

原子或1至8个碳原子或1至6个碳原子。例如，C_{1-6}烷基涵盖具有1至6个碳原子的直链和支链烷基。当命名具有特定数目的碳的烷基残基时，预期涵盖具有所述数目的碳的所有支链和直链形式；因此，例如，“丙基”包括正丙基和异丙基；并且“丁基”包括正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、3-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基和3-甲基戊基。

[0031] 当给出值范围时(例如，C_{1-6}烷基)，包括所述范围内的每个值以及所有中间范围。例如，“C_{1-6}烷基”包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_{1-6}、C_{2-6}、C_{3-6}、C_{4-6}、C_{5-6}、C_{1-5}、C_{2-5}、C_{3-5}、C_{4-5}、C_{1-4}、C_{2-4}、C_{3-4}、C_{1-3}、C_{2-3}和C_{1-2}烷基。

[0032] “烯基”是指具有指定数目的碳原子(例如，2至8或2至6个碳原子)和至少一个碳-碳双键的不饱和支链或直链烷基。所述基团可围绕双键呈顺式或反式构型(Z或E构型)。烯基包括但不限于乙烯基、丙烯基(例如，丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基(烯丙基)、丙-2-烯-2-基)和丁烯基(例如，丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基)。

[0033] “炔基”是指具有指定数目的碳原子(例如，2至8或2至6个碳原子)和至少一个碳-碳三键的不饱和支链或直链烷基。炔基包括但不限于乙炔基、丙炔基(例如，丙-1-炔-1-基、丙-2-炔-1-基)和丁炔基(例如，丁-1-炔-1-基、丁-1-炔-3-基、丁-3-炔-1-基)。

[0034] “环烷基”表示具有指定数目的碳原子的非芳族完全饱和碳环，所述数目例如3至10或3至8或3至6个环碳原子。环烷基可以是单环或多环(例如，双环、三环)的。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基，以及桥环和笼形环基团(例如，降莰烷、双环[2.2.2]辛烷)。另外，多环环烷基的一个环可以是芳族的，条件在于所述多环环烷基经由非芳族碳结合至母体结构。例如，1,2,3,4-四氢萘-1-基(其中所述部分经由非芳族碳原子结合至母体结构)是环烷基，而1,2,3,4-四氢萘-5-基(其中所述部分经由芳族碳原子结合至母体结构)不被视为环烷基。下文描述了由与芳环稠合的环烷基组成的多环环烷基的实例。

[0035] “环烯基”表示含有指定数目的碳原子(例如，3至10或3至8或3至6个环碳原子)和至少一个碳-碳双键的非芳族碳环。环烯基可以是单环或多环(例如，双环、三环)的。环烯基的实例包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯基和环己烯基，以及桥环和笼形环基团(例如，双环[2.2.2]辛烯)。另外，多环环烯基的一个环可以是芳族的，条件在于所述多环环烯基经由非芳族碳原子结合至母体结构。例如，茚-1-基(其中所述部分经由非芳族碳原子结合至母体结构)被视为环烯基，而茚-4-基(其中所述部分经由芳族碳原子结合至母体结构)不被视为环烯基。下文描述了由与芳环稠合的环烯基组成的多环环烯基的实例。

[0036] “芳基”表示具有指定数目的碳原子的芳族碳环，所述数目例如6至12或6至10个碳原子。芳基可以是单环或多环(例如，双环、三环)的。在一些情况下，多环芳基的两个环均为芳族环(例如，萘基)。在其他情况下，多环芳基可包括与芳环稠合的非芳族环，条件在于多环芳基经由芳环中的原子结合至母体结构。因此，1,2,3,4-四氢萘-5-基(其中所述部分经由芳族碳原子结合至母体结构)被视为芳基，而1,2,3,4-四氢萘-1-基(其中所述部分经由非芳族碳原子结合至母体结构)不被视为芳基。类似地，1,2,3,4-四氢喹啉-8-基(其中所述部分经由芳族碳原子结合至母体结构)被视为芳基，而1,2,3,4-四氢喹啉-1-基(其中所述部分经由非芳族氮原子结合至母体结构)不被视为芳基。然而，术语“芳基”不涵盖如本文所定义的“杂芳基”或与“杂芳基”或与其重叠，无论其连接点如何(例如，喹啉-5-基和喹啉-2-

基二者都是杂芳基)。在一些情况下,芳基是苯基或萘基。在某些情况下,芳基是苯基。下文描述了包含与非芳族环稠合的芳族碳环的芳基的其他实例。

[0037] “杂芳基”表示含有指定数目的原子的芳族环(例如,5至12或5至10元杂芳基),所述原子由一个或多个选自N、O和S的杂原子(例如,1、2、3或4个杂原子)构成并且其余环原子是碳。杂芳基不含有相邻S和O原子。在一些实施方案中,杂芳基中S和O原子的总数不超过2。在一些实施方案中,杂芳基中S和O原子的总数不超过1。除非另外指定,否则杂芳基在化合价允许的情况下,可以通过碳或氮原子结合至母体结构。例如,“吡啶基”包括2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基,并且“吡咯基”包括1-吡咯基、2-吡咯基和3-吡咯基。

[0038] 在一些情况下,杂芳基式单环的。实例包括吡咯、吡唑、咪唑、三唑(例如,1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,2,4-三唑)、四唑、呋喃、异噁唑、噁唑、噁二唑(例如,1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑)、噻吩、异噻唑、噻唑、噻二唑(例如,1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、1,3,4-噻二唑)、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪(例如,1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪)和四嗪。

[0039] 在一些情况下,多环杂芳基的两个环都是芳族环。实例包括吲哚、异吲哚、吲唑、苯并咪唑、苯并三唑、苯并呋喃、苯并噁唑、苯并异噁唑、苯并噁二唑、苯并噻吩、苯并噻唑、苯并异噻唑、苯并噻二唑、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、3H-咪唑并[4,5-c]吡啶、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶、1H-吡唑并[4,3-c]吡啶、1H-咪唑并[4,5-c]吡啶、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶、呋喃并[2,3-b]吡啶、噁唑并[5,4-b]吡啶、异噁唑并[5,4-b]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[5,4-b]吡啶、呋喃并[3,2-b]吡啶、噁唑并[4,5-b]吡啶、异噁唑并[4,5-b]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[4,5-b]吡啶、呋喃并[2,3-c]吡啶、噁唑并[5,4-c]吡啶、异噁唑并[5,4-c]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[5,4-c]吡啶、呋喃并[3,2-c]吡啶、噁唑并[4,5-c]吡啶、异噁唑并[4,5-c]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[4,5-c]吡啶、噻吩并[2,3-b]吡啶、噻唑并[5,4-b]吡啶、异噻唑并[5,4-b]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[5,4-b]吡啶、噻吩并[3,2-b]吡啶、噻唑并[4,5-b]吡啶、异噻唑并[4,5-b]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[4,5-b]吡啶、噻吩并[2,3-c]吡啶、噻唑并[5,4-c]吡啶、异噻唑并[5,4-c]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[4,5-c]吡啶、噻吩并[3,2-c]吡啶、噻唑并[4,5-c]吡啶、异噻唑并[4,5-c]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[4,5-c]吡啶、噻吩并[2,3-b]吡啶、噻唑并[5,4-b]吡啶、异噻唑并[5,4-b]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[5,4-b]吡啶、噻吩并[3,2-b]吡啶、噻唑并[4,5-b]吡啶、异噻唑并[4,5-b]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[4,5-b]吡啶、噻吩并[2,3-c]吡啶、噻唑并[5,4-c]吡啶、异噻唑并[5,4-c]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[4,5-c]吡啶、噻吩并[3,2-c]吡啶、噻唑并[4,5-c]吡啶、异噻唑并[4,5-c]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[4,5-c]吡啶、喹啉、异喹啉、噌啉、喹唑啉、喹喔啉、酞嗪、萘啶(例如,1,8-萘啶、1,7-萘啶、1,6-萘啶、1,5-萘啶、2,7-萘啶、2,6-萘啶)、咪唑并[1,2-a]吡啶、1H-吡唑并[3,4-d]噻唑、1H-吡唑并[4,3-d]噻唑和咪唑并[2,1-b]噻唑。

[0040] 在其他情况下,多环杂芳基可包括与杂芳基环稠合的非芳族环(例如,环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基),条件在于多环杂芳基经由芳族环中的原子结合至母体结构。例如,4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基(其中所述部分经由芳族碳原子结合至母体结构)被视为杂芳基,而4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-5-基(其中所述部分经由非芳族碳原子结合至母体结构)不被视为杂芳基。下文描述了由与非芳族环稠合的杂芳基环组成的多环杂芳基的实例。

[0041] “杂环烷基”表示具有指定数目的原子的非芳族完全饱和环(例如,3至10或3至7元杂环烷基),所述原子由一个或多个选自N、O和S的杂原子(例如,1、2、3或4个杂原子)构成并

且其余环原子是碳。杂环烷基可以是单环或多环(例如,双环、三环)的。杂环烷基的实例包括环氧乙烷基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和硫吗啉基。实例包括硫吗啉S-氧化物和硫吗啉S,S-二氧化物。另外,多环杂环烷基的一个环可以是芳族环(例如,芳基或杂芳基),条件在于所述多环杂环烷基经由非芳族碳原子或氮原子结合至母体结构。例如,1,2,3,4-四氢喹啉-1-基(其中所述部分经由非芳族氮原子结合至母体结构)被视为杂环烷基,而1,2,3,4-四氢喹啉-8-基(其中所述部分经由芳族碳原子结合至母体结构)不被视为杂环烷基。下文描述了由与芳环稠合的杂环烷基组成的多环杂环烷基的实例。

[0042] “杂环烯基”表示具有指定数目的原子和至少一个双键的非芳族环(例如,3至10或3至7元杂环烷基),所述原子由一个或多个选自N、O和S的杂原子(例如1、2、3或4个杂原子)组成并且其余环原子是碳,所述双键通过从对应的杂环烷基的相邻碳原子、相邻氮原子或相邻碳原子和氮原子移除一个氢分子而得到。杂环烯基可以是单环或多环(例如,双环、三环)的。杂环烯基的实例包括二氢呋喃基(例如,2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢呋喃基)、二氢噻吩基(例如,2,3-二氢噻吩基、2,5-二氢噻吩基)、二氢吡咯基(例如,2,3-二氢-1H-吡咯基、2,5-二氢-1H-吡咯基)、二氢咪唑基(例如,2,3-二氢-1H-咪唑基、4,5-二氢-1H-咪唑基)、吡喃基、二氢吡喃基(例如,3,4-二氢-2H-吡喃基、3,6-二氢-2H-吡喃基)、四氢吡啶基(例如,1,2,3,4-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基)和二氢吡啶(例如,1,2-二氢吡啶、1,4-二氢吡啶)。另外,多环杂环烯基的一个环可以是芳族环(例如,芳基或杂芳基),条件在于所述多环杂环烯基经由非芳族碳原子或氮原子结合至母体结构。例如,1,2-二氢喹啉-1-基(其中所述部分经由非芳族氮原子结合至母体结构)被视为杂环烯基,而1,2-二氢喹啉-8-基(其中所述部分经由芳族碳原子结合至母体结构)不被视为杂环烯基。下文描述了由与芳环稠合的杂环烯基组成的多环杂环烯基的实例。

[0043] 由与非芳族环(例如,环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基)稠合的芳族环(例如,芳基或杂芳基)组成的多环的实例包括茚基、2,3-二氢-1H-茚基、1,2,3,4-四氢萘基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、四氢喹啉基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己二烯基、吲哚啉基、异吲哚啉基、2,3-二氢-1H-吲唑基、2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑基、2,3-二氢苯并呋喃基、1,3-二氢异苯并呋喃基、1,3-二氢苯并[c]异噁唑基、2,3-二氢苯并[d]异噁唑基、2,3-二氢苯并[d]噁唑基、2,3-二氢苯并[b]噻吩基、1,3-二氢苯并[c]噻吩基、1,3-二氢苯并[c]异噻唑基、2,3-二氢苯并[d]异噻唑基、2,3-二氢苯并[d]噻唑基、5,6-二氢-4H-环戊[d]噻唑基、4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑基、5,6-二氢-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑基、4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶基、吲哚啉-2-酮、吲哚啉-3-酮、异吲哚啉-1-酮、1,2-二氢吲唑-3-酮、1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮、苯并呋喃-2(3H)-酮、苯并呋喃-3(2H)-酮、异苯并呋喃-1(3H)-酮、苯并[c]异噁唑-3(1H)-酮、苯并[d]异噁唑-3(2H)-酮、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮、苯并[b]噻吩-2(3H)-酮、苯并[b]噻吩-3(2H)-酮、苯并[c]噻吩-1(3H)-酮、苯并[c]异噻唑-3(1H)-酮、苯并[d]异噻唑-3(2H)-酮、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮、4,5-二氢吡咯并[3,4-d]噻唑-6-酮、1,2-二氢吡唑并[3,4-d]噻唑-3-酮、喹啉-4(3H)-酮、喹唑啉-4(3H)-酮、喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、喹喔啉-2(1H)-酮、喹喔啉-2,3(1H,4H)-二酮、噌啉-4(3H)-酮、吡啶-2(1H)-酮、嘧啶-2(1H)-酮、嘧啶4(3H)-酮、哒嗪-3(2H)-酮、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2(3H)-酮、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2(3H)-酮、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2(3H)-酮、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-

酮、1,2-二氢吡唑并[3,4-d]噻唑-3-酮和4,5-二氢吡咯并[3,4-d]噻唑-6-酮。如本文中所讨论,每个环是否被视为芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基是由所述部分结合至母体结构所通过的原子来确定的。

[0044] “卤素”或“卤基”是指氟基、氯基、溴基或碘基。

[0045] 除非另外指定,否则本文所公开和/或描述的化合物包括所有可能的对映体、非对映体、内消旋异构体和其他立体异构形式,包括外消旋混合物、光学纯形式及其中间混合物。对映体、非对映体、内消旋异构体和其他立体异构形式可使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分。除非另有说明,否则当本文所公开和/或描述的化合物含有烯烃双键或其他几何不对称中心时,预期所述化合物包括E和Z异构体。当本文描述的化合物含有能够互变异构的部分时,除非另有说明,否则预期所述化合物包括所有可能的互变异构体。

[0046] “保护基”具有在有机合成中通常与之相关的含义,即选择性阻断多功能化合物中的一个或多个反应位点的基团,从而可在另一个未受保护的反应位点上选择性进行化学反应,并且在完成选择性反应后,所述基团可容易地被去除。多种保护基公开于例如T.H.Greene和P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第三版,John Wiley&Sons,New York(1999)。例如,“羟基保护形式”含有至少一个被羟基保护基保护的羟基。同样,胺和其他反应性基团可类似地受到保护。

[0047] 术语“药学上可接受的盐”是指本文中已知无毒且在药物文献中常用的任何化合物的盐。在一些实施方案中,化合物的药学上可接受的盐保持本文描述的化合物的生物效能,并且并非生物学上或其他方面不期望的。药学上可接受的盐的实例可在Berge等人,Pharmaceutical Salts,J.Pharmaceutical Sciences,1977年1月,66(1),1-19中找到。药学上可接受的酸加成盐可使用无机酸和有机酸形成。可衍生出盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸。可衍生出盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、草酸、苹果酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、2-羟乙基磺酸、对甲苯磺酸、硬脂酸和水杨酸。药学上可接受的碱加成盐可使用无机碱和有机碱形成。可衍生出盐的无机碱包括例如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰和铝。可衍生出盐的有机碱包括例如伯胺、仲胺和叔胺;取代的胺,包括天然存在的取代的胺;环胺;和碱性离子交换树脂。有机碱的实例包括异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。在一些实施方案中,药学上可接受的碱加成盐选自铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。

[0048] 如果获得酸加成盐形式的本文所述的化合物,则可通过碱化所述酸盐的溶液来获得游离碱。相反,如果化合物是游离碱,则可根据用于从碱化合物制备酸加成盐的常规程序,通过将游离碱溶解于合适有机溶剂中并用酸处理溶液来制备加成盐,尤其药学上可接受的加成盐(参见例如Berge等人,Pharmaceutical Salts,J.Pharmaceutical Sciences,1977年1月,66(1),1-19)。本领域技术人员将认识到可用于制备药学上可接受的加成盐的各种合成方法。

[0049] 通过溶剂和化合物的相互作用来形成“溶剂化物”。合适的溶剂包括例如水和醇(例如,乙醇)。溶剂化物包括具有任一化合物与水的比的水合物,诸如一水合物、二水合物和半水合物。

[0050] 术语“取代的”意指指定基团或部分携带一个或多个取代基，包括但不限于诸如烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基羰基、羰基烷氧基、酰基氨基、氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、芳氧基、氰基、叠氮基、卤基、羟基、硝基、羧基、硫醇、硫代烷基、烷基、烯基、炔基、杂环烷基、杂环烯基、芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代等。术语“未取代的”意指指定基团不携带取代基。在使用术语“取代的”描述结构系统时，取代意指发生在系统上的任何化合价允许的位置。当基团或部分携带多于一个取代基时，应理解的是，所述取代基可彼此相同或不同。在一些实施方案中，取代的基团或部分携带一至五个取代基。在一些实施方案中，取代的基团或部分携带一个取代基。在一些实施方案中，取代的基团或部分携带两个取代基。在一些实施方案中，取代的基团或部分携带三个取代基。在一些实施方案中，取代的基团或部分携带四个取代基。在一些实施方案中，取代的基团或部分携带五个取代基。

[0051] “任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情形可能发生或可能不发生，并且所述描述包括所述事件或情形发生的情况和所述事件或情形不发生的情况。例如，“任选取代的烷基”涵盖本文所定义的“烷基”和“取代的烷基”。对于含有一个或多个取代基的任何基团，本领域技术人员将理解，此类基团不意图引入在空间上不切实际、合成上不可行和/或本质上不稳定的任何取代或取代模式。还应理解，在基团或部分任选地被取代时，本公开包括其中基团或部分被取代的实施方案和其中基团或部分未被取代的实施方案。

[0052] 本文所公开和/或描述的化合物可以是富集的同位素形式，例如，含量富集的^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C和/或^{14}C。在一个实施方案中，所述化合物含有至少一个氘原子。此类氘化形式可例如通过美国专利号5,846,514和6,334,997中描述的方法制备。此类氘化化合物可提高本文所公开和/或描述的化合物的功效并增加所述化合物的作用持续时间。氘取代的化合物可使用各种方法进行合成，所述方法诸如在以下文献中描述的那些方法:Dean,D.,Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development,Curr.Pharm.Des.,2000;6(10);Kabalka,G.等人,The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates,Tetrahedron,1989,45(21),6601-21;和Evans,E.,Synthesis of radiolabeled compounds,J.Radioanal.Chem.,1981,64(1-2),9-32。

[0053] 术语“药学上可接受的载剂”或“药学上可接受的赋形剂”包括任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。此类介质和剂用于药物活性物质的用途是本领域众所周知的。除非任何常规介质或剂与活性成分不相容，否则考虑将其用于药物组合物中。补充活性成分也可以掺入药物组合物中。

[0054] 术语“患者”、“个体”和“受试者”是指动物，诸如哺乳动物、鸟类或鱼类。在一些实施方案中，患者或受试者是哺乳动物。哺乳动物包括例如小鼠、大鼠、狗、猫、猪、绵羊、马、牛和人。在一些实施方案中，患者、个体或受试者是人，例如已经或将成为治疗、观察或实验的对象的人。本文所述的化合物、组合物和方法可用于人类疗法和兽医应用。

[0055] 术语“治疗有效量”或“有效量”是指本文所公开和/或描述的化合物当向需要此治疗的患者施用时足以实现如本文所定义的治疗的量。化合物的治疗有效量可以是足以治疗响应于ENPP1调节(例如，抑制)的疾病的量。治疗有效量将根据例如所治疗的受试者和疾病状况、受试者的体重和年龄、疾病状况的严重性、特定化合物、要遵循的给药方案、施用时

间、施用方式而改变，所有所述因素均可由本领域普通技术人员容易地确定。治疗有效量可在实验上例如通过测定化学实体的血液浓度来判定，或者在理论上通过计算生物利用度来判定。

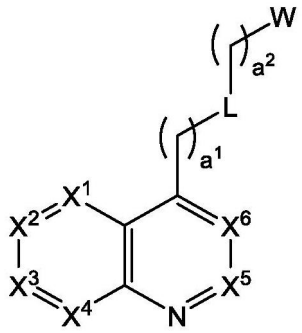
[0056] “治疗”(和诸如“治疗(treat/treated/treating)”的相关术语)包括以下一种或多种：抑制疾病或病症；减慢或阻止疾病或病症的临床症状的发展；和/或减轻疾病或病症(即引起临床症状缓解或消退)。所述术语涵盖疾患或病症的全部或部分减轻和疾病或病症的临床症状的全部或部分减轻。因此，本文所描述和/或公开的化合物可预防现有疾病或病症恶化、辅助管理所述疾病或病症或减轻或消除所述疾病或病症。

[0057] 应理解本文描述为“包含”的实施方案包括“由实施方案组成”和/或“基本上由实施方案组成”。

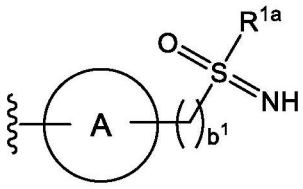
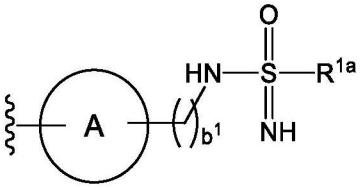
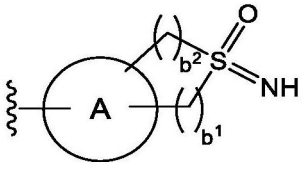
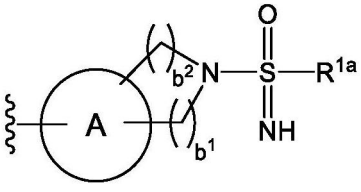
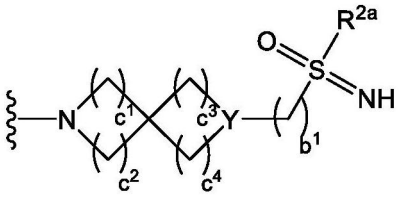
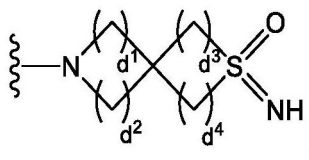
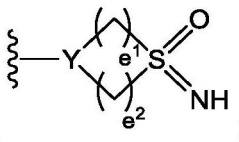
[0058] 化合物

[0059] 本文详细描述了化合物及其盐(诸如药学上可接受的盐)，包括在发明内容和所附权利要求中。还提供了本文所述的所有化合物的用途以及制备此类化合物的方法，所述化合物包括任何和所有立体异构体，包括几何异构体(顺式/反式)、E/Z异构体、对映体、非对映体和它们任何比率的混合物，包括本文所述的化合物的外消旋混合物、盐和溶剂化物。本文所述的任何化合物也可称为药物。

[0060] 在一个方面中，提供了式(I)化合物：

[0061] 
(I)，

[0062] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0063] W是  、  、  、  、  、  或  ；

[0064] 环A是芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基，其各自被取代或未被取代；

[0065] R^{1a}和R^{2a}各自独立地是氢、任选取代的C_{1-6}烷基、任选取代的C_{3-6}环烷基、任选取代的3-6元杂环烷基或任选取代的C_{1-6}卤代烷基；

[0066] Y是-N-或-CH-；

[0067] X^1是-CR^{1b}-或-N-；

[0068] X^2是-CR^{2b}-或-N-；

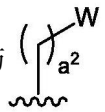
[0069] X^3是-CR^{3b}-或-N-；

[0070] X^4是-CR^{4b}-或-N-；

[0071] X^5是-CR^{5b}-或-N-；

[0072] X^6是-CR^{6b}-或-N-；

[0073] R^{1b}-R^{6b}各自独立地是氢、卤素、羟基、任选地被一个或多个卤基取代基取代的C_{1-4}烷氧基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、硝基、-$NR^{1c}R^{2c}$、-NHC(O)R^{3c}或-C(O)$NR^{4c}R^{5c}$；

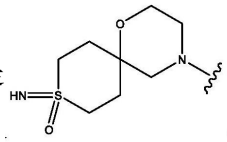
[0074] L是键、-O-、-C(O)-、-NR^{6c}-或-OCR^{7c}-*，其中*表示与 

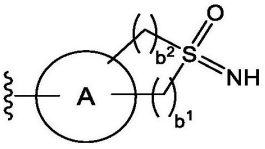
的连接点；

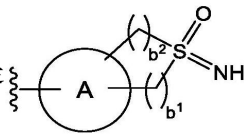
[0075] R^{1c}-R^{7c}各自独立地是氢或C_{1-3}烷基；

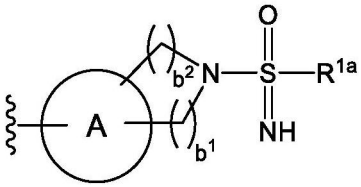
[0076] a^1、a^2、b^1和c^4各自独立地是0、1、2或3；并且

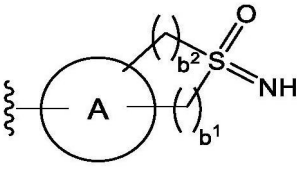
[0077] b^2、c^1-c^3、d^1-d^4、e^1和e^2各自独立地是1、2或3。

[0078] 在式(I)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，所述化合物不是(9-亚氨基-9-氧桥基-1-氧杂-9λ⁶-硫杂-4-氮杂螺[5.5]十一烷-4-基)(2-甲基喹啉-4-基)甲酮。在一些实施方案中，W不是 

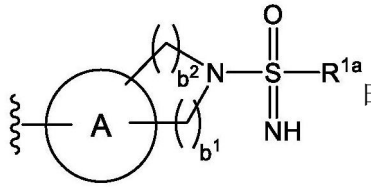
。在一些实施方案中，当W是 

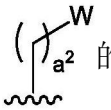
时，W包含稠环结构，其中两个或更多个环共享一个键。在一些实施方案中，当W是 

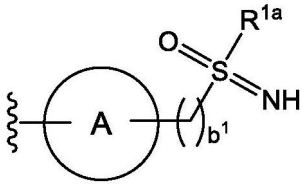
时，A不是杂环烷基。在一些实施方案中，当W是 

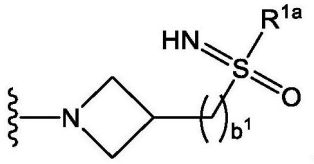
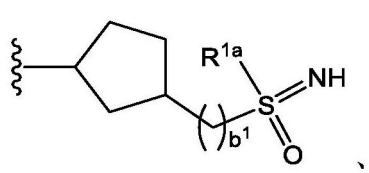
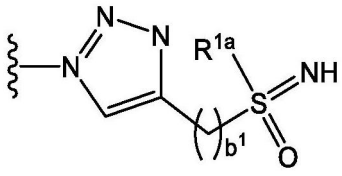
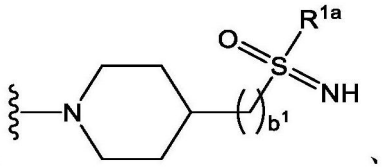
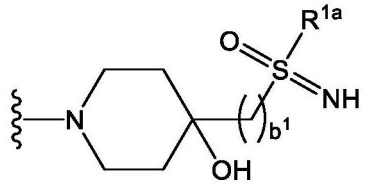
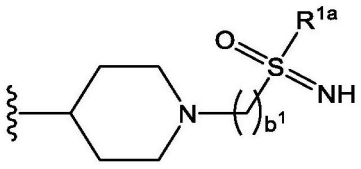
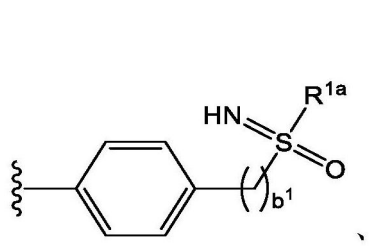
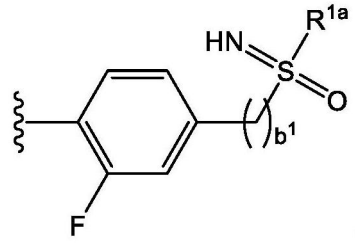
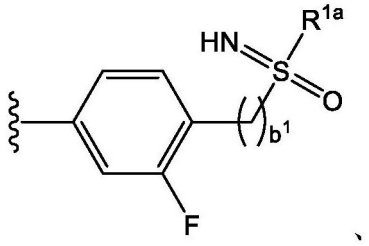
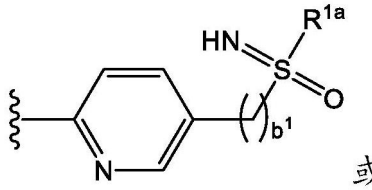
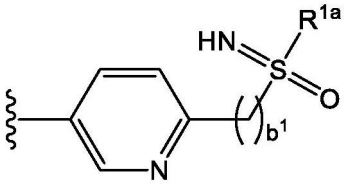
时，W包含稠环结构，其中两个或更多个环共享一个键。在一些实施方案中，当W是 

或

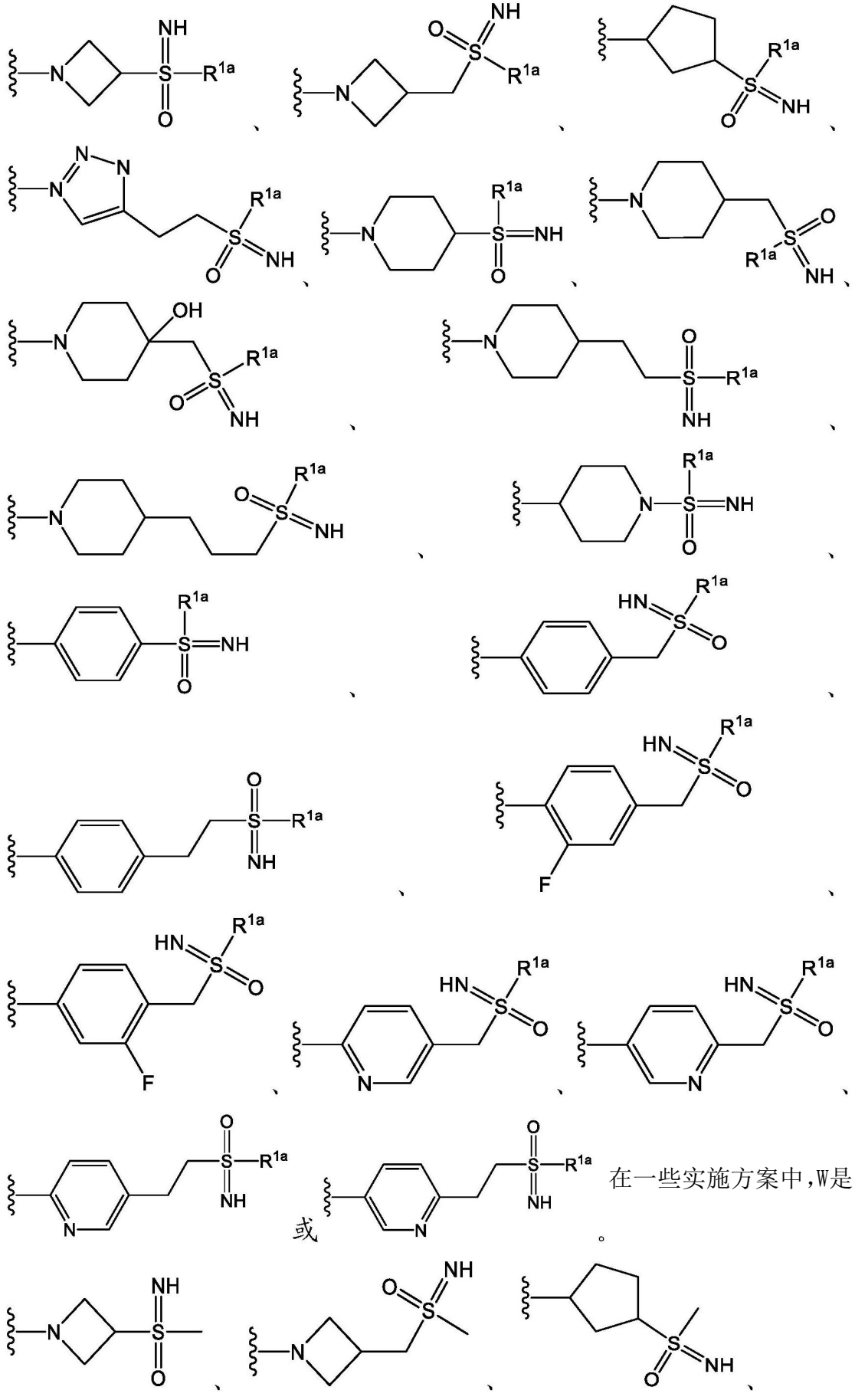

时，W包含稠环结构。

[0079] 在一些实施方案中，R^{1b}-R^{6b}不是吗啉基或吡唑基。在一些实施方案中，R^{1b}-R^{6b}不是杂环烷基或杂芳基。在一些实施方案中，L不是-C(O)N(CH_3)-*，其中*表示与  的连接点。

[0080] 在式(I)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，W是  ，中环A、b^1和R^{1a}如针对式(I)或其任何变体或实施方案所定义。在一些实施方案中，W是

 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、

或
 。

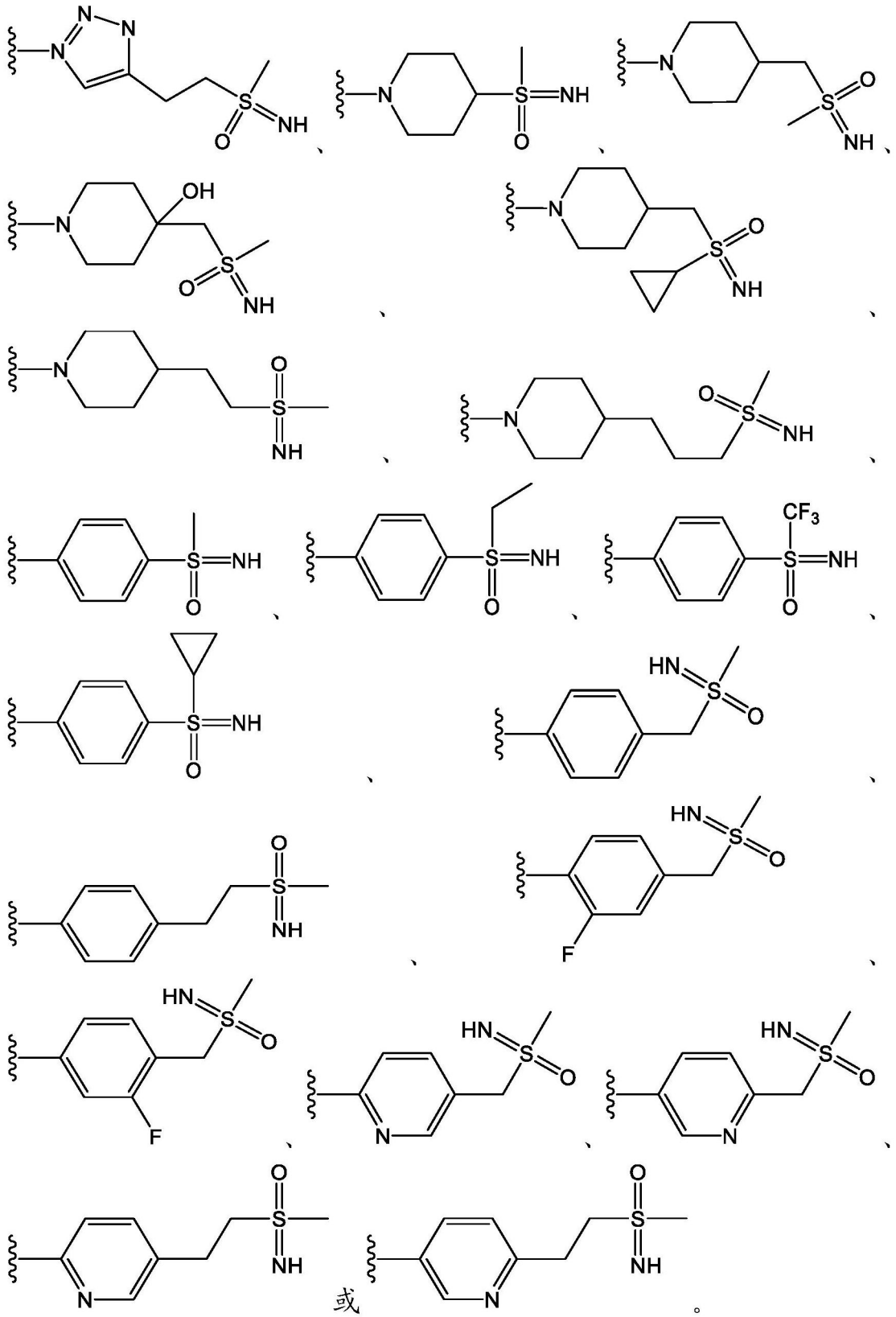
在一些此类实施方案中，b^1是0。在一些此类实施方案中，b^1是1。在一些此类实施方案中，b^1是2。在一些实施方案中，b^1是3。在一些实施方案中，W是

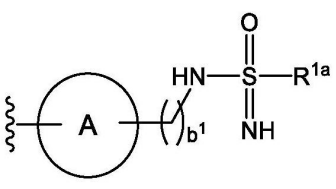


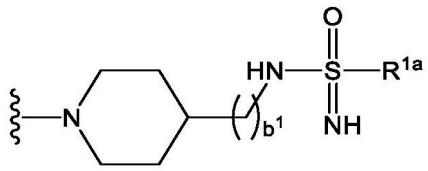
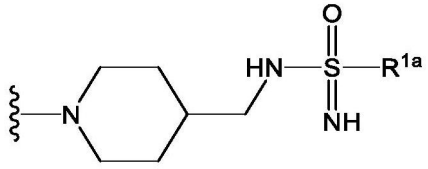
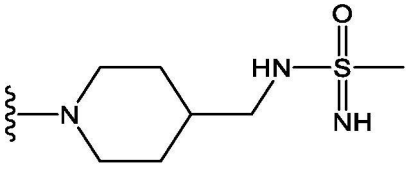
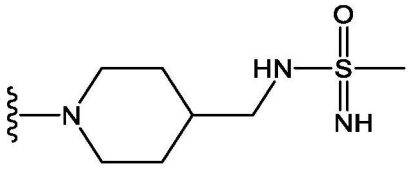
在一些实施方案中,W是

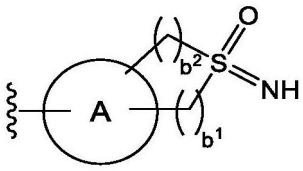
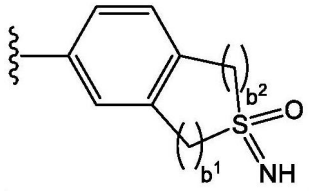
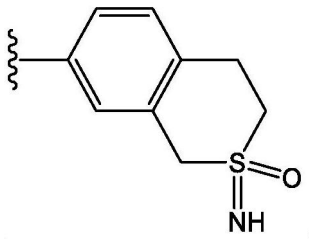
或

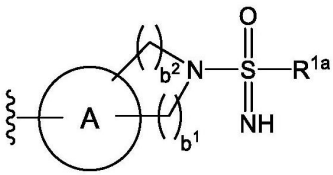
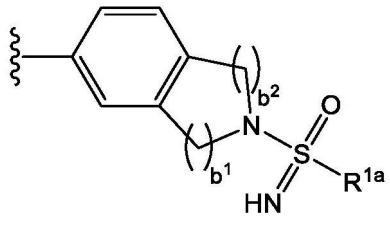
。

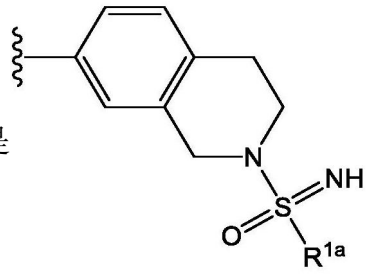
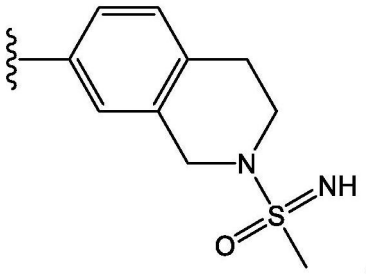


[0081] 在式(I)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,W是  ,

其中环A、b^1和R^{1a}如针对式(I)或其任何变体或实施方案所定义。在一些实施方案中，W是  在一些此类实施方案中，b^1是0。在一些此类实施方案中，b^1是1。在一些此类实施方案中，b^1是2。在一些实施方案中，b^1是3。在一些实施方案中，W是  。在一些实施方案中，W是  。在一些实施方案中，W是  。

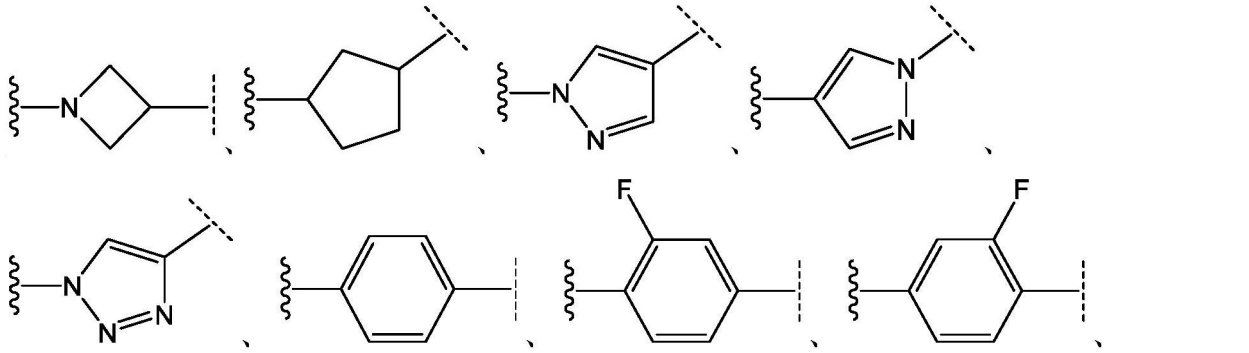
[0082] 在式(I)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，W是  ，其中环A、b^1和b^2如针对式(I)或其任何变体或实施方案所定义。在一些实施方案中，W是  在一些此类实施方案中，b^1是1，并且b^2是2。在一些实施方案中，W是  。

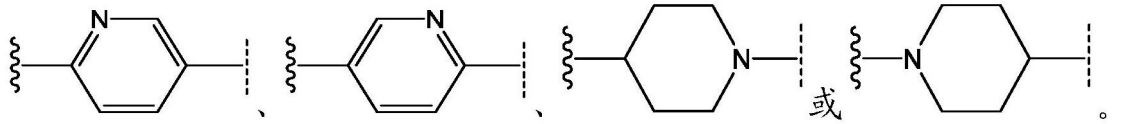
[0083] 在式(I)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，W是  ，其中环A、b^1、b^2和R^{1a}如针对式(I)或其任何变体或实施方案所定义。在一些实施方案中，W是  在一些此类实施方案中，b^1是1，并且b^2是2。在一些实施方案

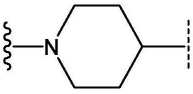
中,W是  。 在一些实施方案中,W是  。

[0084] 在式(I)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,环A是芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基,其各自被取代或未被取代。在一些实施方案中,环A是C_{6-14}芳基、4至14元杂芳基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至18元杂环烷基或3至18元杂环烯基,其各自被取代或未被取代。在一些实施方案中,环A是4至14元杂芳基、3至18元杂环烷基或3至18元杂环烯基,其各自被取代或未被取代,其中所述4至14元杂芳基、3至18元杂环烷基或3至18元杂环烯基含有一、二、三、四、五或六个杂原子。在一些实施方案中,每个杂原子独立地选自氮、氧和硫。

[0085] 在一些实施方案中,环A是芳基(例如,苯基)。在一些实施方案中,环A是被卤基(例如,氟基)取代的苯基。在一些实施方案中,环A是杂芳基。在一些实施方案中,环A是吡啶基(例如,2-吡啶基或3-吡啶基)。在一些实施方案中,环A是环烷基(例如,环戊基)。在一些实施方案中,环A是杂环烷基(例如,哌啶基)。在一些实施方案中,环A是

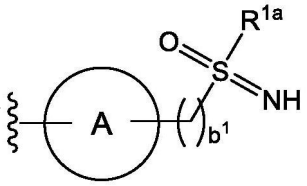
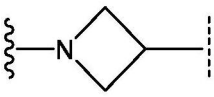
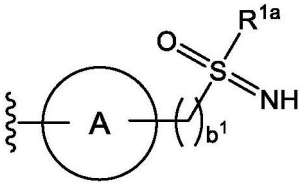
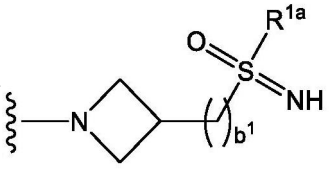


[0086]  。

[0087] 在一些实施方案中,环A是  。在一些实施方案中,环A是  。

[0088] 在一些实施方案中,环A被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自卤基、羟基、C_{3-10}环烷基或C_{1-6}烷基的取代基取代。在一些实施方案中,环A是被卤基取代的C_{6-14}芳基。在一些实施方案中,环A是被氟基取代的苯基。在一些实施方案中,环A是被溴基取代的苯基。在一些实施方案中,环A是被羟基取代的3至18元杂环烷基。在一些实施方案中,环A是被羟基取代的哌啶基。在一些实施方案中,环A是被C_{3-10}环烷基取代的3至18元杂环烷基。在一些实施方案中,环A是被C_{3-10}环烷基取代的哌啶基。

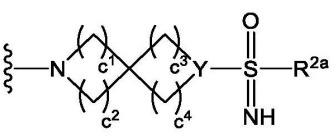
[0089] 应理解,当本文所描绘的部分键合至分子其余部分的多于一个位置时,所述部分的方向可通过示出区分符号(诸如波浪线〰和点线------)表示此类键相对于分子其余部

分的位置来表示。例如，当W是  其中环A是  ，这表示氮杂环丁烷环中用波浪线〰示出的键对应于  部分中用波浪线〰示出的键，从而提供部分  。

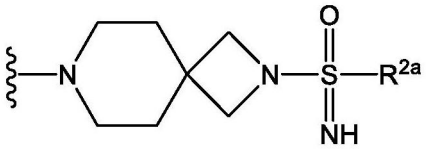
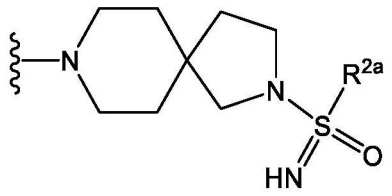
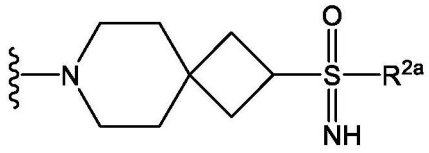
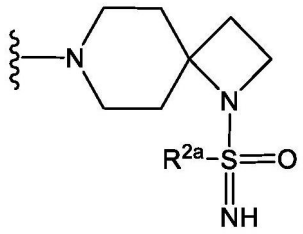
[0090] 在式(I)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，R^{1a}是C_{1-6}烷基，其中所述C_{1-6}烷基任选地被卤基、羟基、C_{1-3}烷氧基或C_{3-6}环烷基取代。在式(I)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，R^{1a}是C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{1a}是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。在一些实施方案中，R^{1a}是甲基。在一些实施方案中，R^{1a}是被羟基取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{1a}是被羟基取代的甲基、被羟基取代的乙基、被羟基取代的正丙基、被羟基取代的异丙基、被羟基取代的正丁基、被羟基取代的异丁基、被羟基取代的仲丁基或被羟基取代叔丁基。在一些实施方案中，R^{1a}是被C_{1-3}烷氧基取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{1a}是被C_{1-3}烷氧基取代的甲基、被C_{1-3}烷氧基取代的乙基、被C_{1-3}烷氧基取代的正丙基、被C_{1-3}烷氧基取代的异丙基、被C_{1-3}烷氧基取代的正丁基、被C_{1-3}烷氧基取代的异丁基、被C_{1-3}烷氧基取代的仲丁基或被C_{1-3}烷氧基取代的叔丁基。在一些实施方案中，R^{1a}是被甲氧基取代的甲基或被甲氧基取代的乙基。在一些实施方案中，R^{1a}是被C_{3-6}环烷基取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{1a}是被C_{3-6}环烷基取代的甲基、被C_{3-6}环烷基取代的乙基、被C_{3-6}环烷基取代的正丙基、被C_{3-6}环烷基取代的异丙基、被C_{3-6}环烷基取代的正丁基、被C_{3-6}环烷基取代的异丁基、被C_{3-6}环烷基取代的仲丁基或被C_{3-6}环烷基取代的叔丁基。在一些实施方案中，R^{1a}是被环丙基取代的甲基。

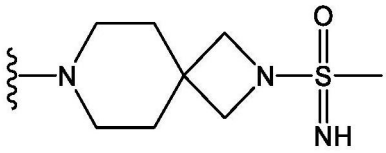
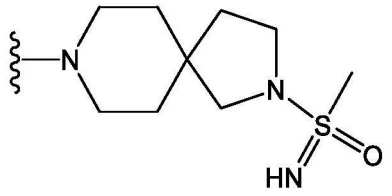
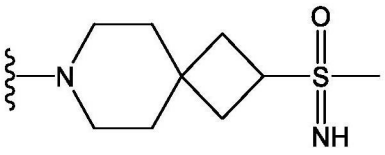
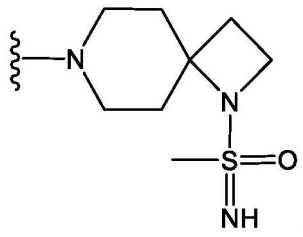
[0091] 在一些实施方案中，R^{1a}和R^{2a}是氢、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基或C_{1-6}卤代烷基。在一些实施方案中，R^{1a}和R^{2a}任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个各自独立地选自卤基、羟基、C_{1-3}烷氧基、C_{3-6}环烷基和酰基的取代基取代。在一些实施方案中，酰基是-C(O)R^{1a1}，其中R^{1a1}是H或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{1a}和R^{2a}任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个各自独立地选自氟基、氯基、甲氧基、乙氧基、环丙基和-C(O)CH_3的取代基取代。

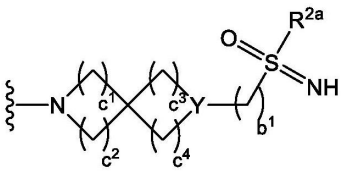
[0092] 在式(I)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，b^1是0、1或2。在一些实施方案中，b^1是0。在一些实施方案中，b^1是1。在一些实施方案中，b^1是2。在一些实施方案中，b^1是3。

[0093] 在式(I)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，W是  ，

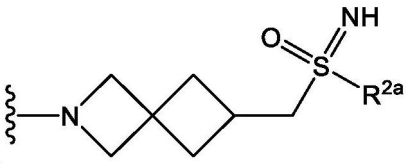
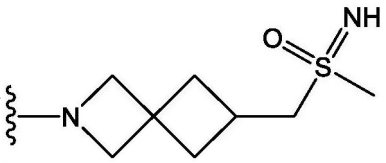
其中c^1-c^4、Y和R^{2a}如针对式(I)或其任何变体或实施方案所定义。在一些实施方案中，Y是-N-。在一些实施方案中，Y是-CH-。在一些实施方案中，c^1是2并且c^2是2。在一些实施方案中，c^3是1并且c^4是1。在一些实施方案中，c^3是2并且c^4是1。在一些实施方案中，c^1是2，c^2是2，c^3是1，并且c^4是1。在一些实施方案中，c^1是2，c^2是2，c^3是2，并且c^4是1。在一些实施方案中，c^4是0。在一些实施方案中，c^1是2，c^2是2，c^3是1，并且c^4是0。

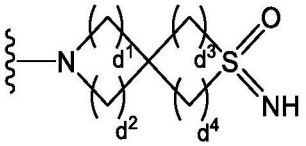
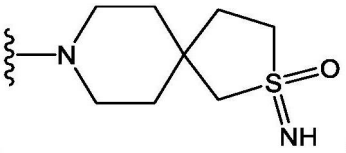
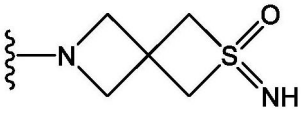
[0094] 在一些实施方案中，W是  、  、  或  。在一些实施方案中，R^{2a}是氢、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基或C_{1-6}卤代烷基。在一些实施方案中，R^{2a}是甲基。在一些实施方案中，R^{2a}是任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个选自卤基、羟基、C_{1-3}烷氧基、C_{3-6}环烷基和-C(O)R^{1a1}的基团取代，其中R^{1a1}是H或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{2a}是任选地被羟基取代的C_{1-6}烷基。

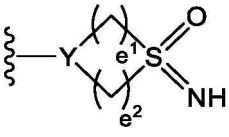
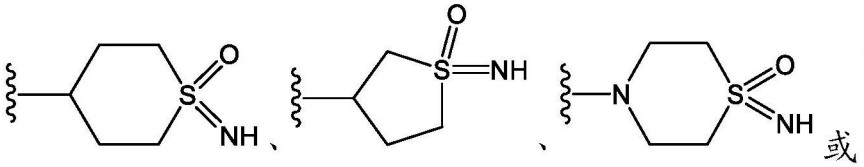
[0095] 在一些实施方案中，W是  、  、  或  。

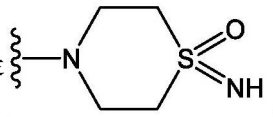
[0096] 在式(I)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，W是  ，

其中c^1-c^4、Y、b^1和R^{2a}如针对式(I)或其任何变体或实施方案所定义。在一些实施方案中，Y是-N-。在一些实施方案中，Y是-CH-。在一些实施方案中，c^1是2并且c^2是2。在一些实施方案中，c^3是1并且c^4是1。在一些实施方案中，c^3是2并且c^4是1。在一些实施方案中，c^1是2，c^2是2，c^3是1，并且c^4是1。在一些实施方案中，c^1是2，c^2是2，c^3是2，并且c^4是1。在一些实施方案中，c^1是1并且c^2是1。在一些实施方案中，c^1是1，c^2是1，c^3是1，并且c^4是1。

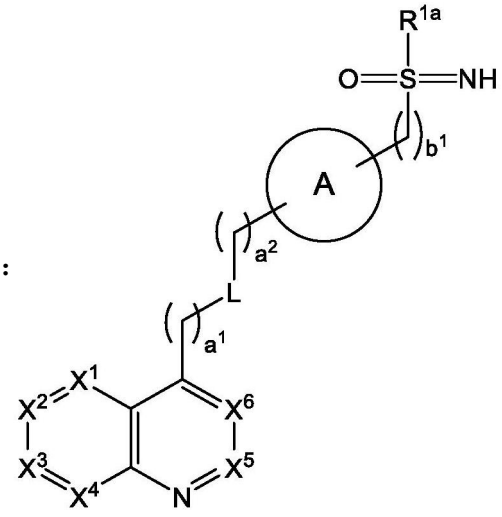
[0097] 在一些实施方案中，W是  在一些实施方案中，R^{2a}是氢、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基或C_{1-6}卤代烷基。在一些实施方案中，R^{2a}是甲基。在一些实施方案中，R^{2a}任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个选自卤基、羟基、C_{1-3}烷氧基、C_{3-6}环烷基和-C(O)R^{1a1}的基团取代，其中R^{1a1}是H或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{2a}是任选地被羟基取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，W是  。

[0098] 在式(I)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，W是  ，其中d^1-d^4如针对式(I)或其任何变体或实施方案所定义。在一些实施方案中，d^1是2并且d^2是2。在一些实施方案中，d^1是1并且d^2是1。在一些实施方案中，d^3是2并且d^4是1。在一些实施方案中，d^3是1并且d^4是1。在一些实施方案中，d^1是2，d^2是2，d^3是2，并且d^4是1。在一些实施方案中，d^1是1，d^2是1，d^3是1，并且d^4是1。在一些实施方案中，W是  或  。

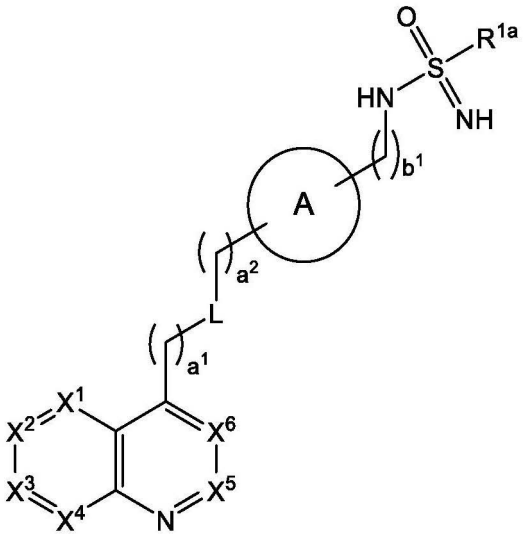
[0099] 在式(I)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，W是  ，其中Y、e^1和e^2如针对式(I)或其任何变体或实施方案所定义。在一些实施方案中，Y是-N-。在一些实施方案中，Y是-CH-。在一些实施方案中，e^1是2并且e^2是2。在一些实施方案中，e^1是1并且e^2是2。在一些实施方案中，e^1是3并且e^2是2。在一些实施方案中，W是  在一些

实施方案中,W是  。

[0100] 在另一个方面中,式(I)化合物是式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)或(Ig)化合物:

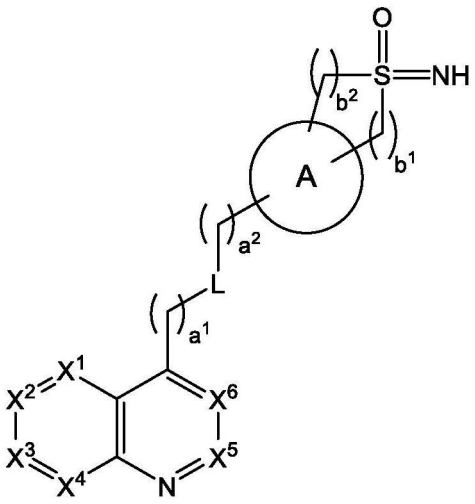


(Ia)、

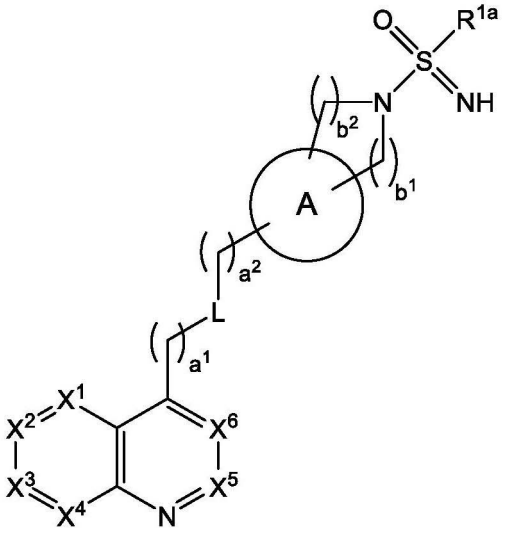


(Ib) 、

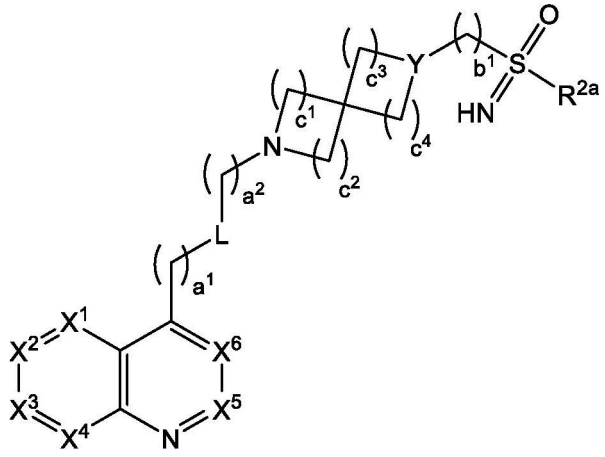
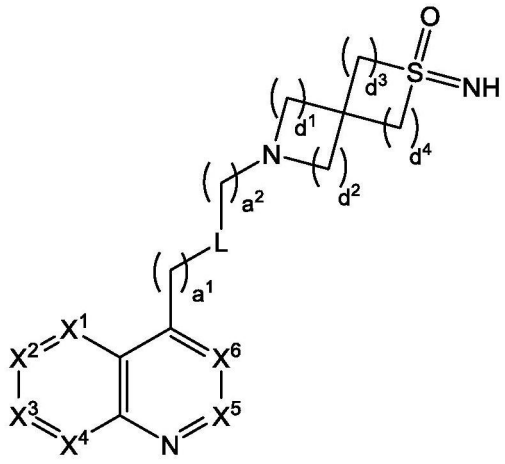
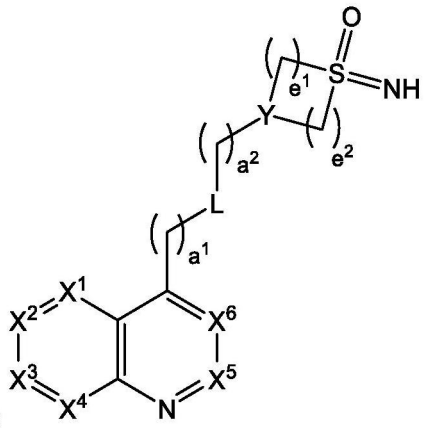
[0101]



(Ic) 、



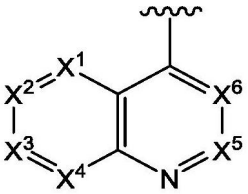
(Id) 、

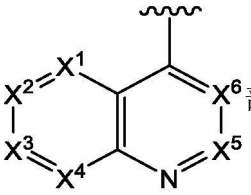
[0102]  (Ie)、  (If)或  (Ig)，

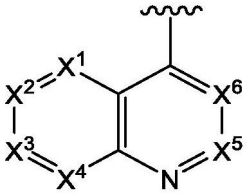
[0103] 或其药学上可接受的盐，其中环A、R^{1a}、R^{2a}、Y、X^1-X^6、R^{1b}-R^{6b}、L、R^{1c}-R^{6c}、a^1、a^2、b^1、b^2、c^1-c^4、d^1-d^4、e^1和e^2如针对式(I)或其任何变体或实施方案所定义。

[0104] 在式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X^1是-CR^{1b}-。在一些实施方案中，X^1是-N-。在一些实施方案中，X^2是-CR^{2b}-。在一些实施方案中，X^2是-N-。在一些实施方案中，X^3是-CR^{3b}-。在一些实施方案中，X^3是-N-。在一些实施方案中，X^4是-CR^{4b}-。在一些实施方案中，X^4是-N-。在一些实施方案中，X^5是-CR^{5b}-。在一些实施方案中，X^5是-N-。在一些实施方案中，X^6是-CR^{6b}-。在一些实施方案中，X^6是-N-。在一些实施方案中，X^1是-CR^{1b}-，X^2是-CR^{2b}-，X^3是-CR^{3b}-，X^4是-CR^{4b}-，X^5是-CR^{5b}-，并且X^6是-CR^{6b}-。在一些实施方案中，X^1是-N-，X^2是-CR^{2b}-，X^3是-CR^{3b}-，X^4是-CR^{4b}-，X^5是-CR^{5b}-，并且X^6是-CR^{6b}-。在一些实施方案中，X^1是-CR^{1b}-，X^2是-N-，X^3是-CR^{3b}-，X^4是-CR^{4b}-，X^5是-CR^{5b}-，并且X^6是-CR^{6b}-。在一些实施方案中，X^1是-CR^{1b}-，X^2是-CR^{3b}-，X^3是-N-，X^4是-CR^{4b}-，X^5是-CR^{5b}-，并且X^6是-CR^{6b}-。在一些实施方案中，X^1是-CR^{1b}-，X^2是-CR^{2b}-，X^3是-CR^{3b}-，X^4是-N-，X^5是-CR^{5b}-，并且X^6是-CR^{6b}-。在一些实施方案中，X^1是-CR^{1b}-，X^2是-CR^{2b}-，X^3是-CR^{3b}-，X^4是-CR^{4b}-，X^5是-N-，并且X^6是-CR^{6b}-。在一些实施方案中，X^1是-CR^{1b}-，X^2是-CR^{2b}-，X^3是-CR^{3b}-，X^4是-CR^{4b}-，X^5是-CR^{5b}-，并且X^6是-N-。

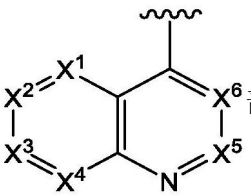
[0105] 在式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，

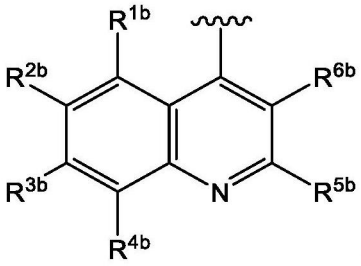

部分是喹啉-4-基、1,5-萘啶基-4-基、1,6-萘啶基-4-基、1,7-萘啶-4-基、1,8-萘啶-4-基、噌啉-4-基或喹唑啉-4-基，其各自被取代或未被取代。在一些实施方案中，

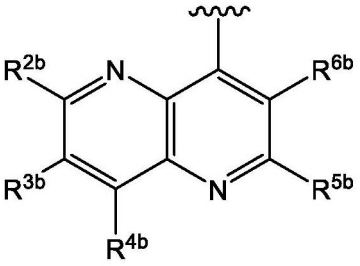

部分是6,7-二甲氧基喹啉-4-基。在一些实施方案中，

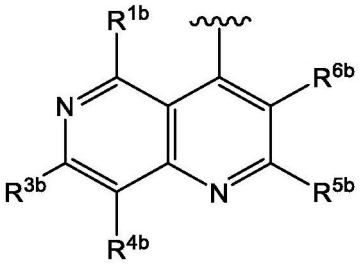

部分是7-甲氧基喹啉-4-基。

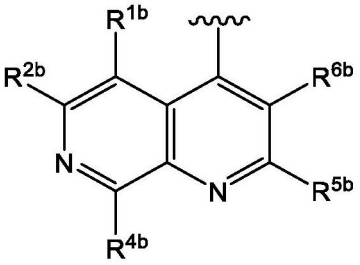
[0106] 在式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，

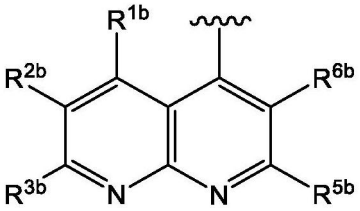

部分是

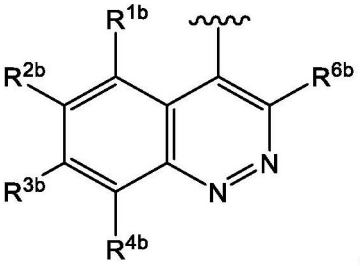

、

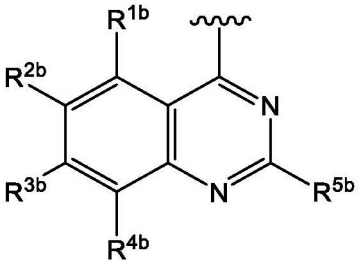

、


、


、

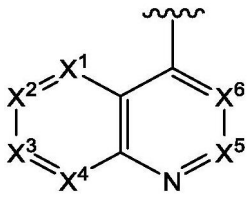
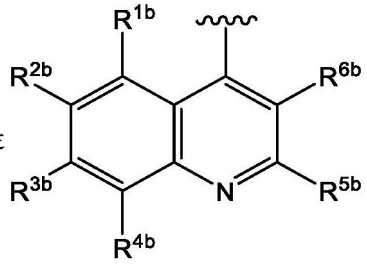

、


、

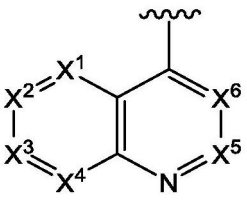

或

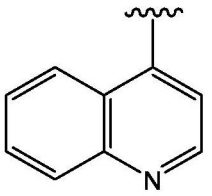
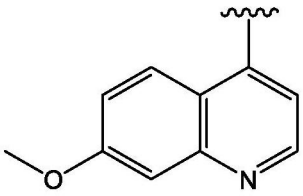
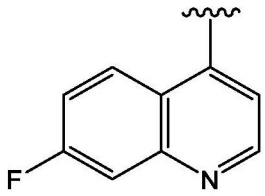
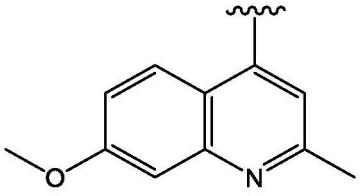
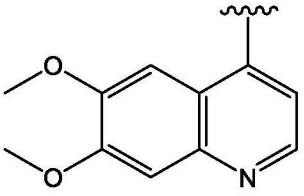
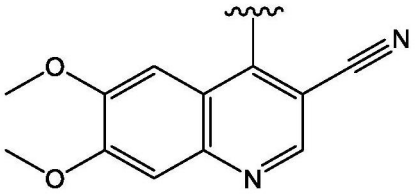
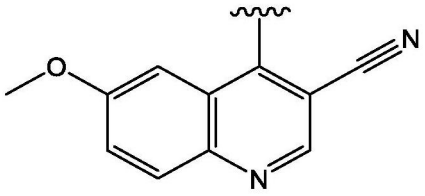
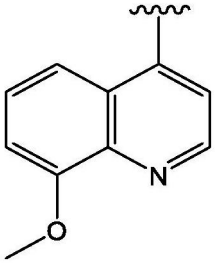
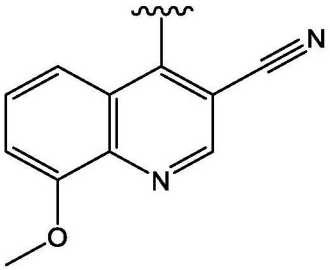
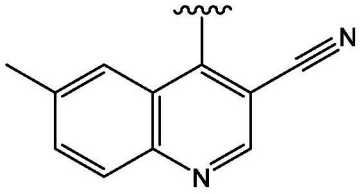
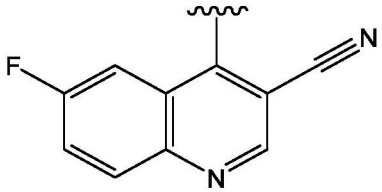
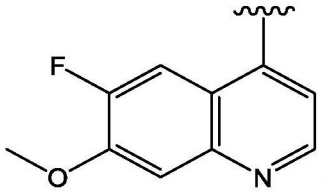
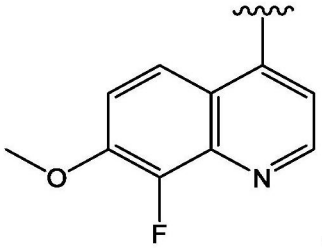
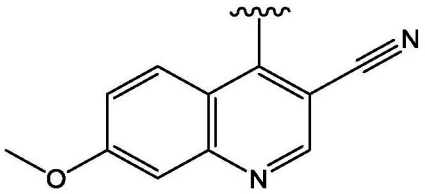
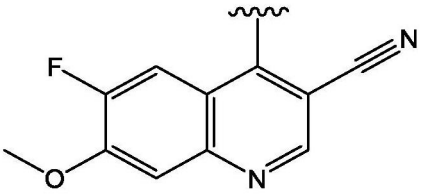
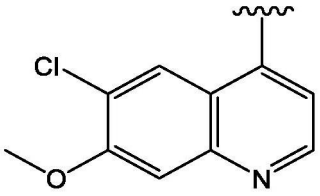
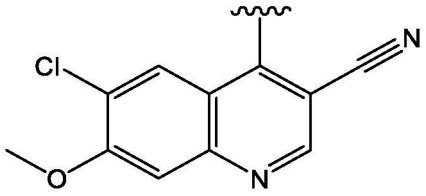
在一些实施方案中，式(I)的

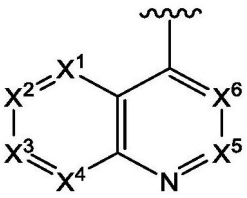
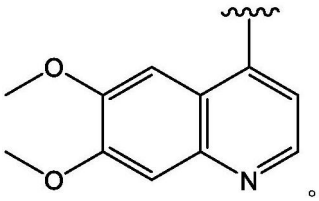
。

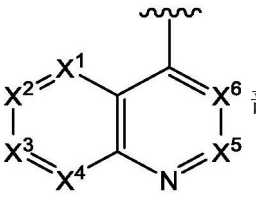

部分是

。

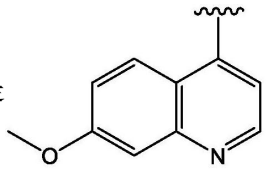
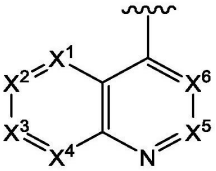
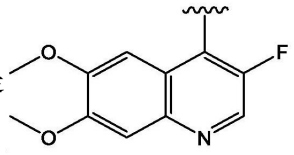
[0107] 在式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X^2是R^{2b}并且X^3是R^{3b}，其中R^{2b}和R^{3b}是甲氧基。在一些实施方案中，X^1是R^{1b}，X^2是R^{2b}，X^3是R^{3b}，并且X^4是R^{4b}，其中R^{2b}和R^{3b}是甲氧基，并且R^{1b}和R^{4b}是氢。在一些实施方案中，X^1是R^{1b}，X^2是R^{2b}，X^3是R^{3b}，并且X^4是R^{4b}，其中R^{3b}是甲氧基，并且R^{1b}、R^{2b}和R^{4b}是氢。

[0108] 在式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， 
部分是

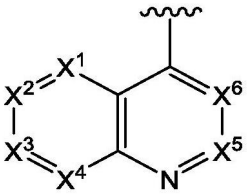
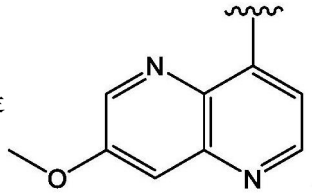
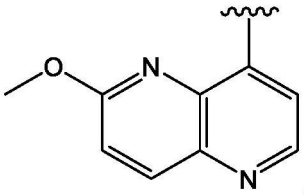
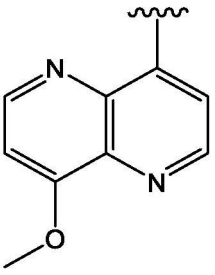

、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
或 
。

在一些实施方案中，  部分是  。

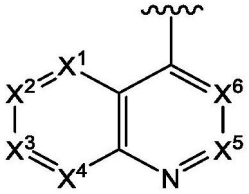
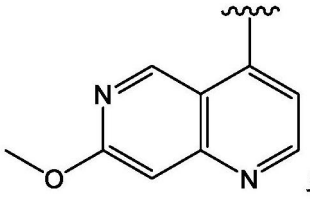
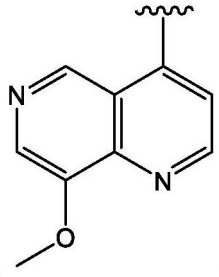
在一些实施方案中，  部

分是  。在一些实施方案中，  部分是  。

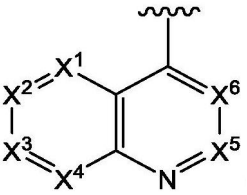
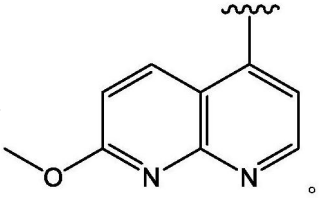
[0109] 在式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，

 部分是  、  或  。

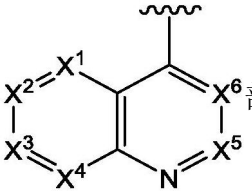
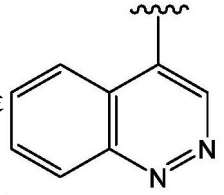
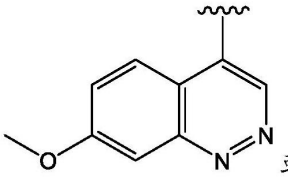
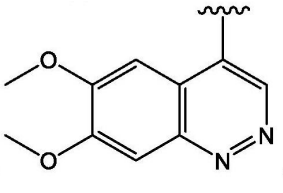
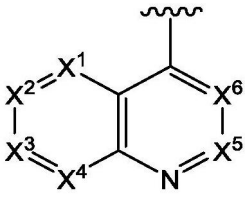
[0110] 在式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，

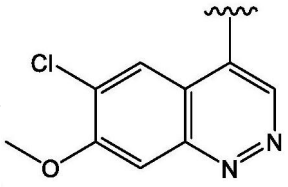
式(I)的  部分是  或  。

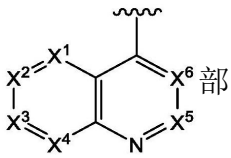
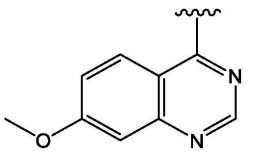
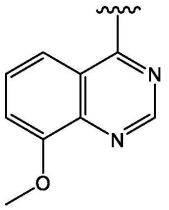
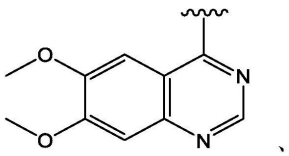
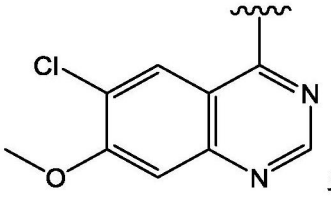
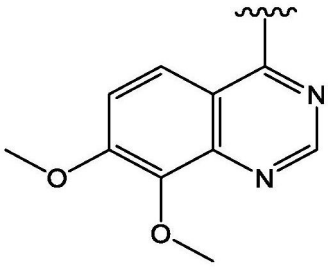
[0111] 在式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，

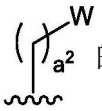
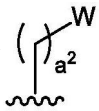
 部分是  。

[0112] 在式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，

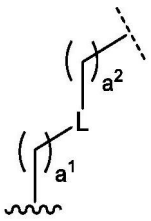
式(I)的  部分是  、  或  。在一些实施方案中，式(I)的 

部分是  。

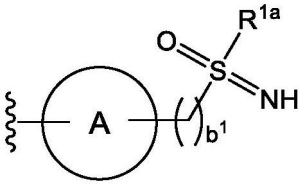
[0113] 在式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，式(I)的  部分是  、  、  、  或  。

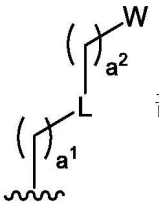
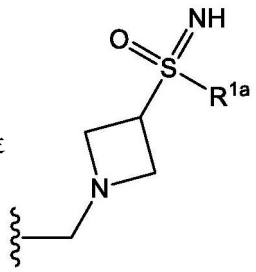
[0114] 在式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)或(Ig)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，L是键、-O-、C(O)-、-NR^{6c}-或-OCR^{7c}-*，其中R^{6c}如针对式(I)或其任何变体或实施方案所定义，并且其中*表示与  的连接点。在一些实施方案中，L是键。在一些实施方案中，L是-O-。在一些实施方案中，L是-C(O)-。在一些实施方案中，L是-NR^{6c}-。在一些实施方案中，L是-NH-。在一些实施方案中，L是-N(CH_3)-。在一些实施方案中，L是-OCR^{7c}-*，其中*表示与  的连接点。在一些实施方案中，L是-OC(CH_3)-*。

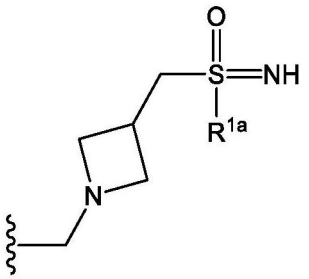
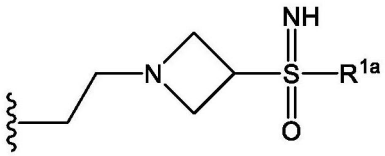
[0115] 在式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)或(Ig)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，a^1和a^2各自独立地是0、1或2。在一些实施方案中，a^1是0。在一些实施方案中，a^1是1。在一些实施方案中，a^1是2。在一些实施方案中，a^2是0。在一些实施方案中，a^2是1。在一些实施方案中，a^2是2。在一些实施方案中，a^1是0，并且a^2是0。在一些实施方案中，a^1是0，并且a^2是1。在一些实施方案中，a^1是0，并且a^2是2。在一些实施方案中，a^1是1，并且a^2是0。在一些实施方案中，a^1是2，并且a^2是0。

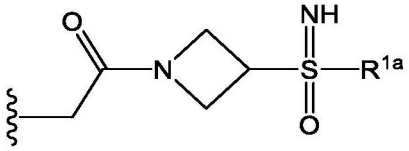
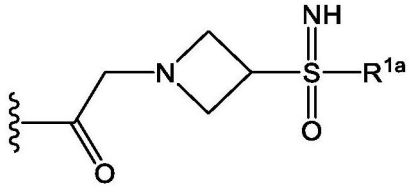
[0116] 在式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)或(Ig)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，  部分是键、-CH_2-、-CH_2CH_2-、-

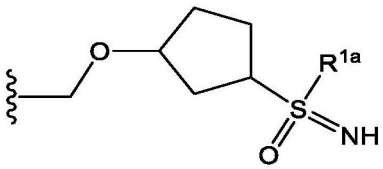
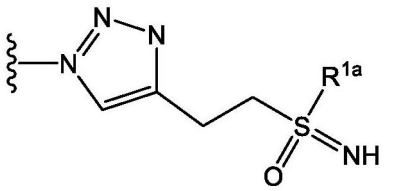
O-、-OCH_2-、-CH_2O-、-CH_2OCH_2-、-C(O)-、-C(O)CH_2-、-CH_2C(O)-、-NH-、-$NHCH_2$-或-CH_2NH-，其中每个列出部分的左侧键合至分子其余部分由波浪线〰表示的一侧上，并且每个列出部分的右侧键合至分子其余部分由------点线表示的一侧上。

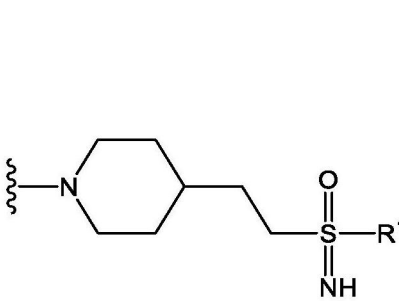
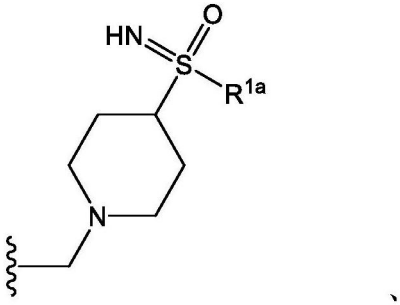
[0117] 在式(I)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，W是  ，

且式(I)的  部分是  、

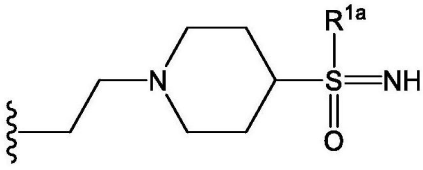
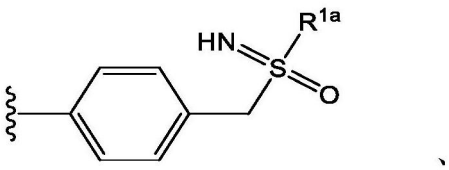
 、  、

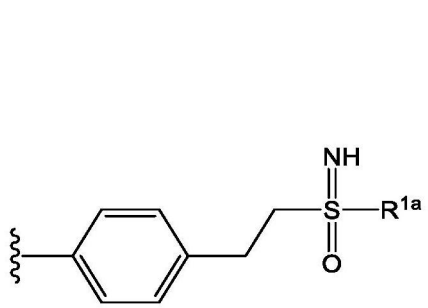
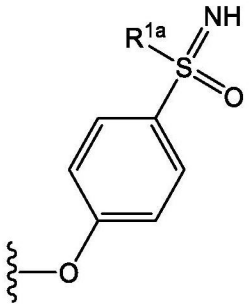
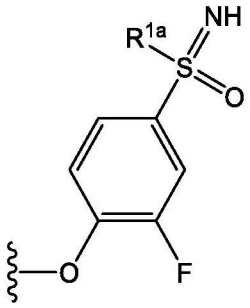
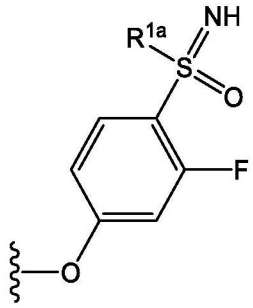
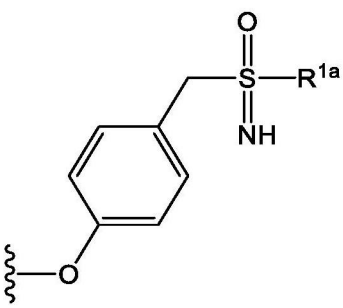
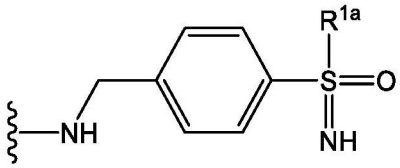
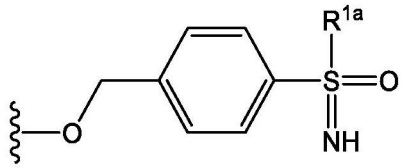
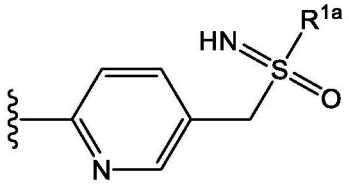
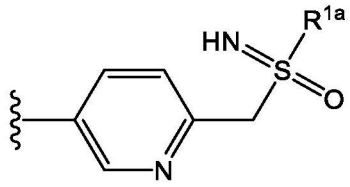
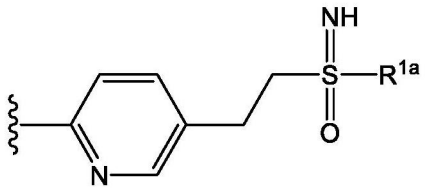
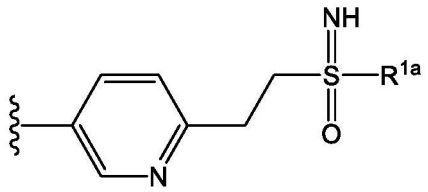
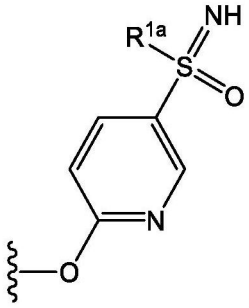
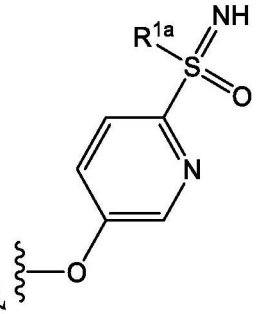
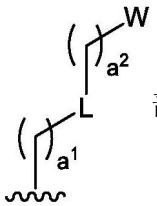
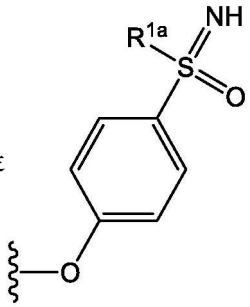
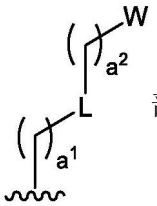
 、  、

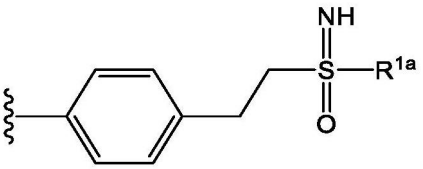
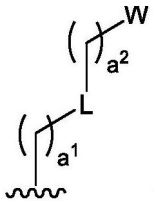
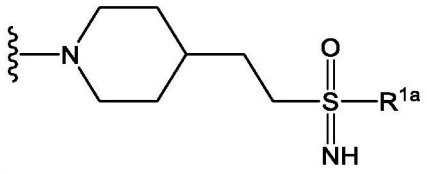
 、  、

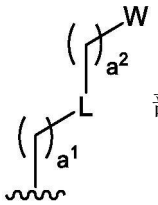
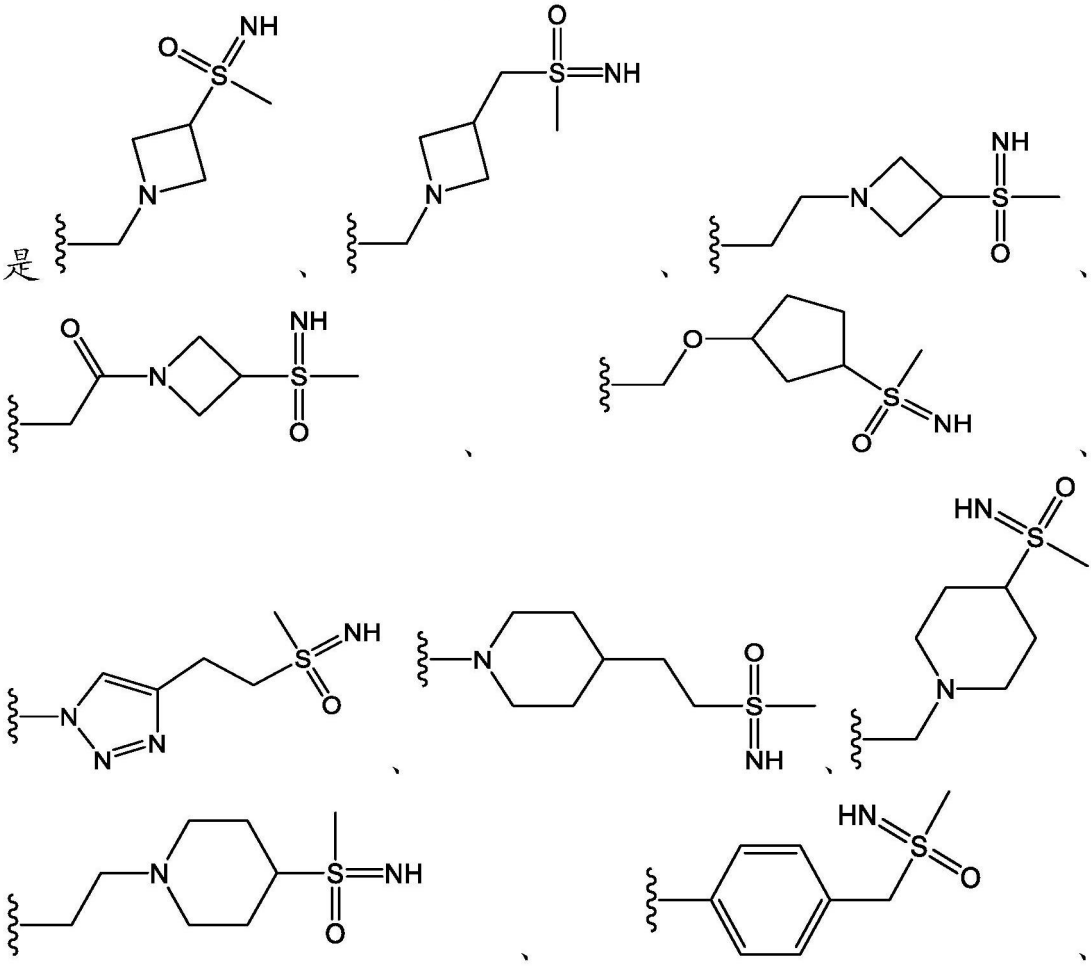
 、  、

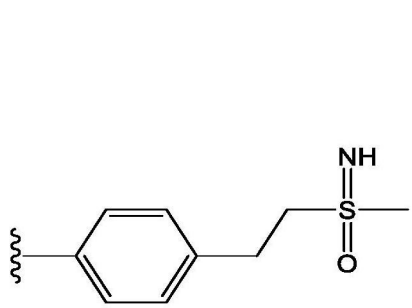
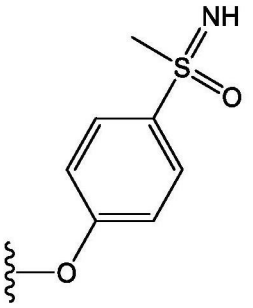
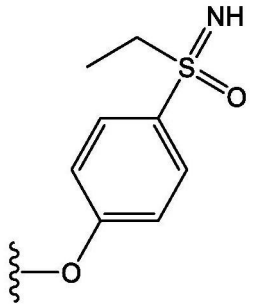
、、

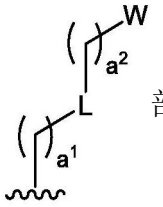
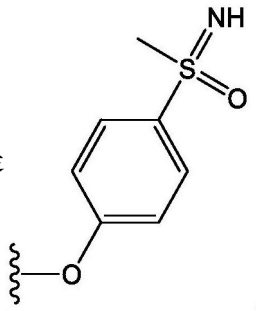
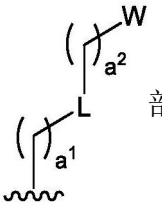
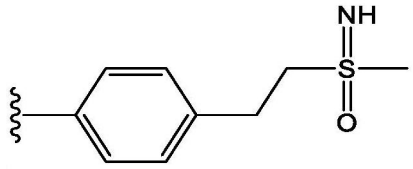
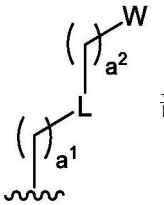
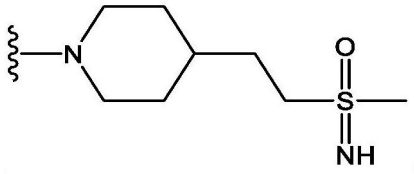
 、  、

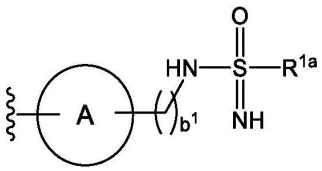
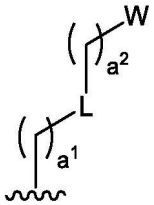
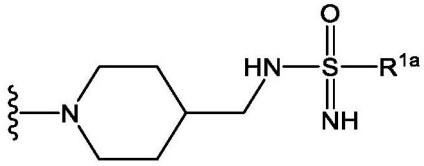
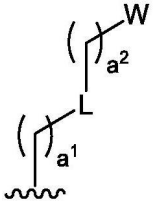
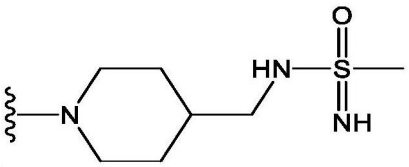

、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
， 
、 
、 

在一些实施方案中，式(I)的  部分是  。在一些实施方案中，式(I)的  部分是、或。

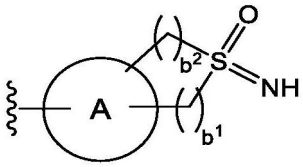
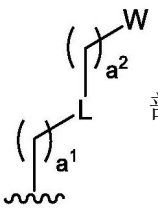
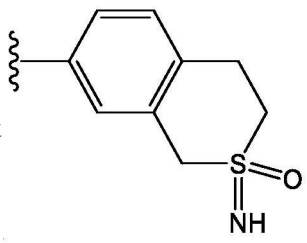
分是  在一些实施方案中,式(I)的  部分是  。

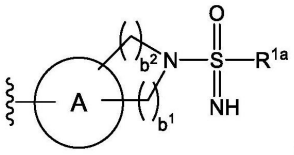
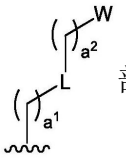
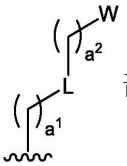
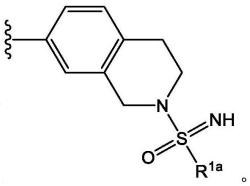
[0118] 在一些实施方案中,式(I)的  部分或其药学上可接受的盐是 

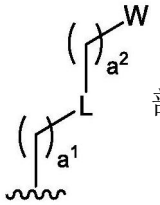
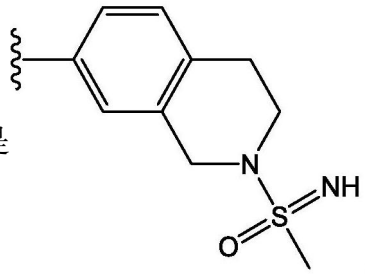

、

、

、

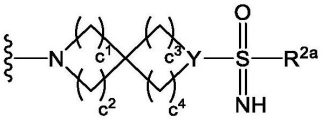
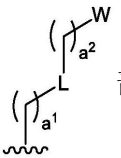
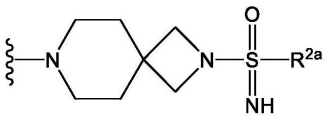
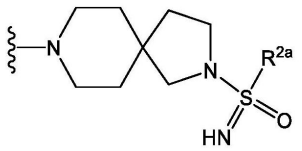
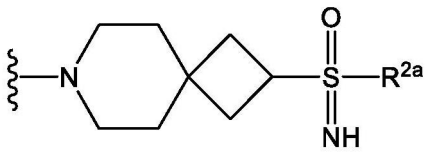
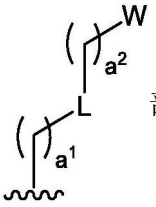
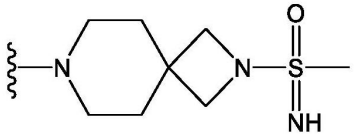
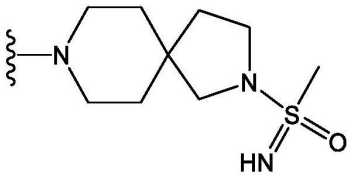
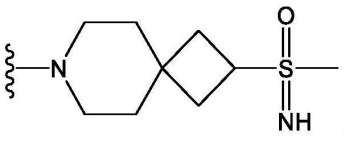
中,式(I)的  部分是  。在一些实施方案中,式(I)的  部分是  。在一些实施方案中,式(I)的  部分是  。

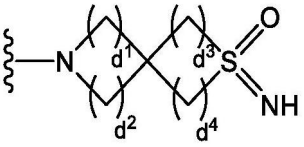
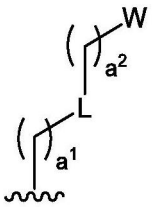
[0119] 在式(I)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,W是  ,并且式(I)的  部分是  。在一些实施方案中,式(I)的  部分是  。

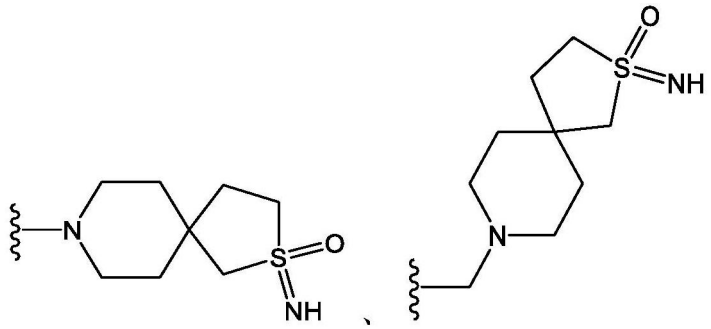
[0120] 在式(I)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,W是  ,并且式(I)的  部分是  。

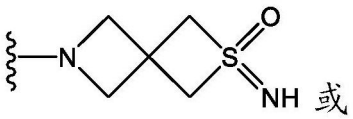
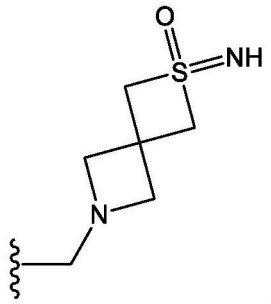
[0121] 在式(I)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,W是  并且式(I)的  部分是。在一些实施方案中,式(I)的  部分是  。

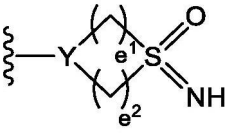
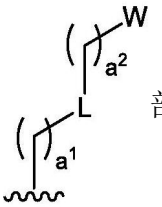
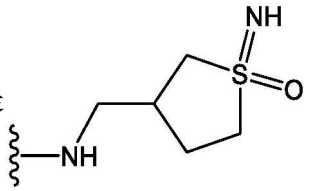
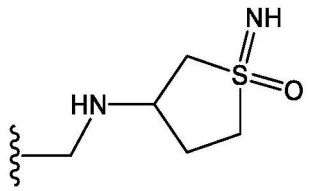
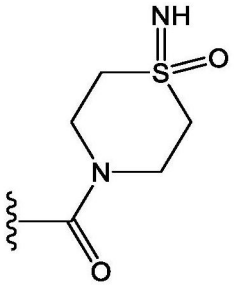
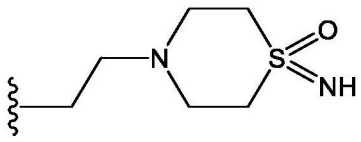
在一些实施方案中,式(I)的  部分是  。

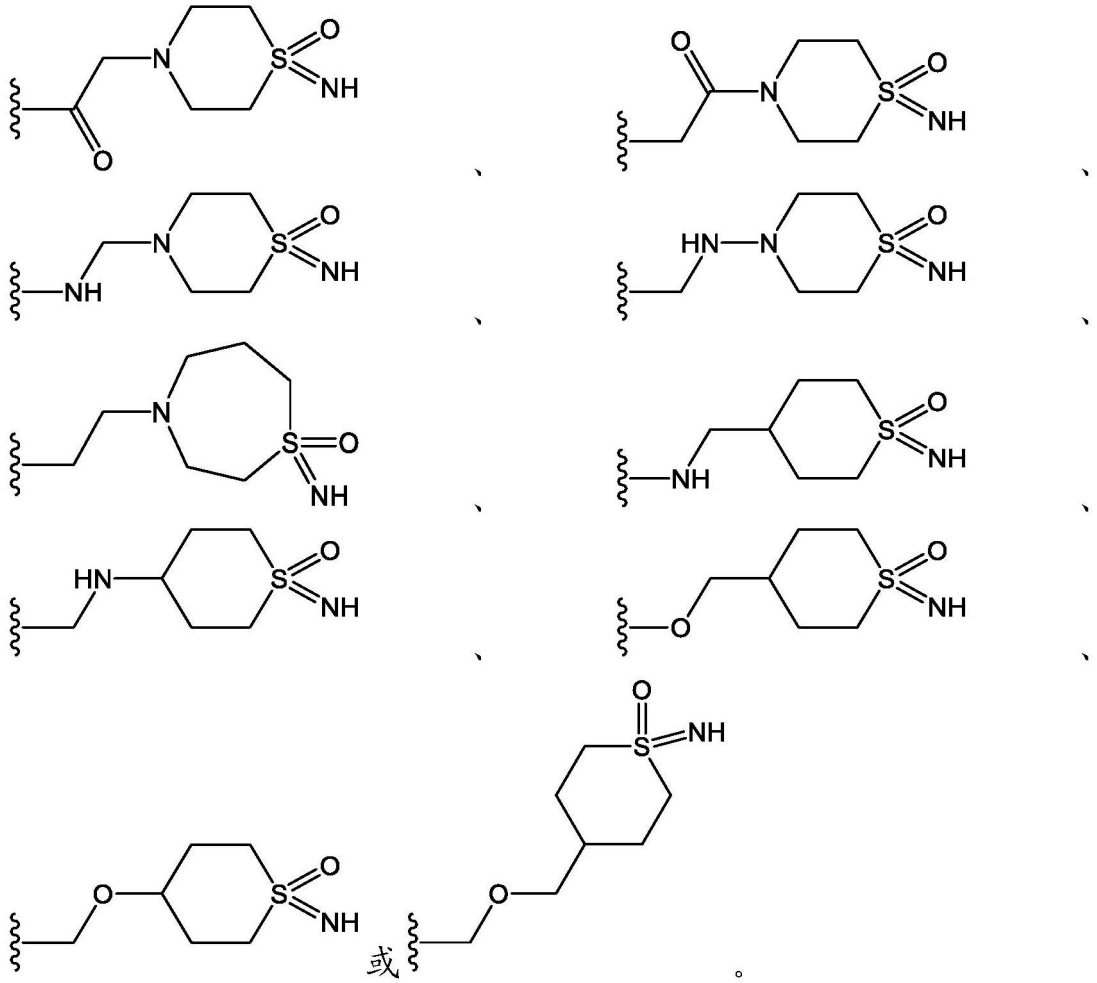
[0122] 在式(I)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,W是  ,并且式(I)的  部分是  、  或  。在一些实施方案中,式(I)的  部分是  、  或  。

[0123] 在式(I)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,W是  ,并且式(I)的  部分是


、

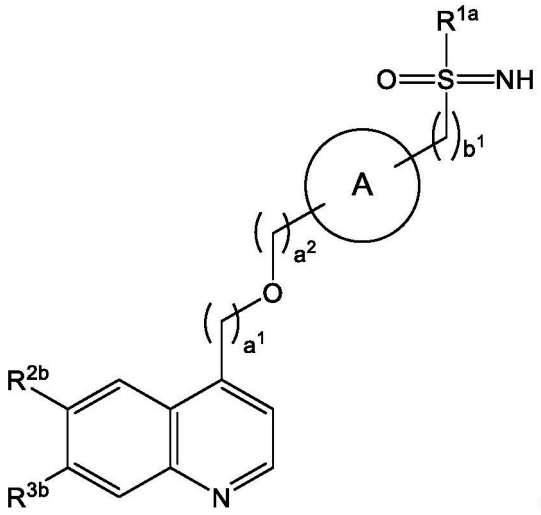
、

或

。

[0124] 在式(I)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,W是  并且式(I)的  部分是 
、

、

、

、



[0125] 在一个方面中,提供了式(Ia-1)化合物:

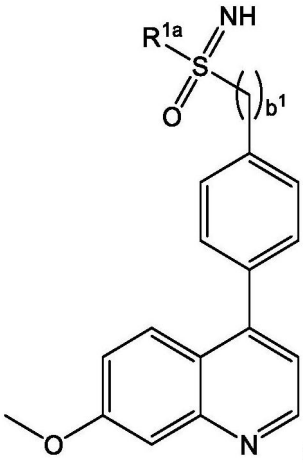
[0126]



(Ia-1),

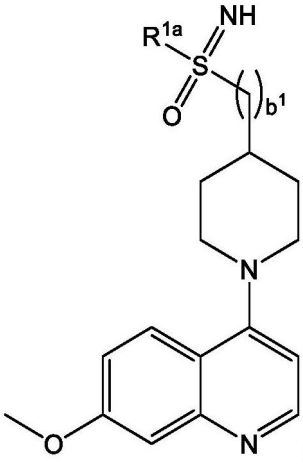
[0127] 或其药学上可接受的盐,其中R^{2b}、R^{3b}、a^1、a^2、环A、b^1和R^{1a}如针对式(I)或其任何变体或实施方案所定义。

[0128] 在一个方面中,提供了式(Ia-2)化合物:

[0129] 
(Ia-2),

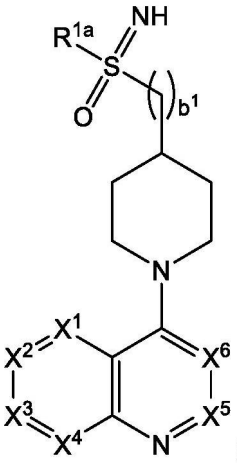
[0130] 或其药学上可接受的盐,其中R^{1a}和b^1如针对式(I)或其任何变体或实施方案所定义。

[0131] 在一个方面中,提供了式(Ia-3)化合物:

[0132] 
(Ia-3),

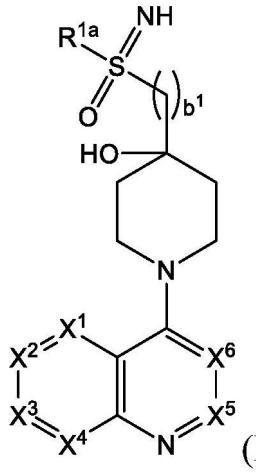
[0133] 或其药学上可接受的盐,其中R^{1a}和b^1如针对式(I)或其任何变体或实施方案所定义。

[0134] 在一个方面中,提供了式(Ia-4)化合物:

[0135] 
(Ia-4),

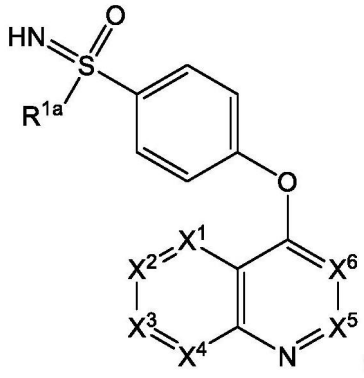
[0136] 或其药学上可接受的盐,其中R^{1a}、b^1、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5和X^6如针对式(I)或其任何变体或实施方案所定义。

[0137] 在一个方面中，提供了式(Ia-5)化合物：

[0138] 
(Ia-5)，

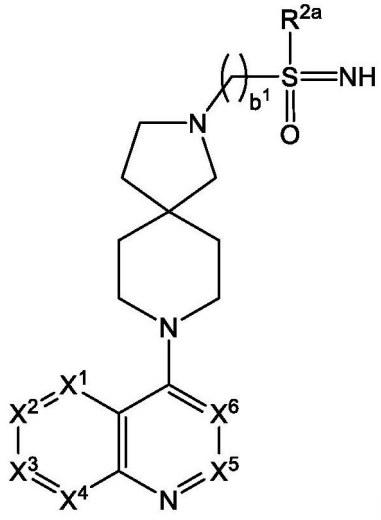
[0139] 或其药学上可接受的盐，其中R^{1a}、b^1、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5和X^6如针对式(I)或其任何变体或实施方案所定义。

[0140] 在一个方面中，提供了式(Ia-6)化合物：

[0141] 
(Ia-6)，

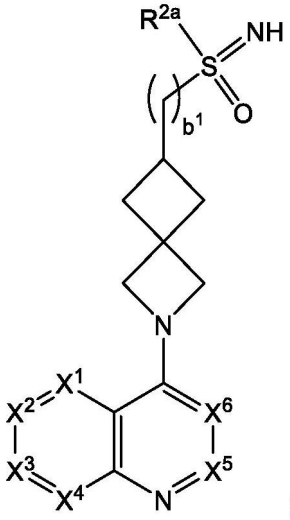
[0142] 或其药学上可接受的盐，其中R^{1a}、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5和X^6如针对式(I)或其任何变体或实施方案所定义。

[0143] 在一个方面中，提供了式(Ie-1)化合物：

[0144] 
(Ie-1)，

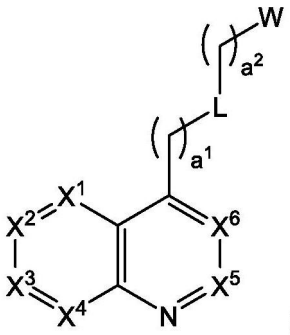
[0145] 或其药学上可接受的盐，其中R^{2a}、b^1、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5和X^6如针对式(I)或其任何变体或实施方案所定义。

[0146] 在一个方面中,提供了式(Ie-2)化合物:

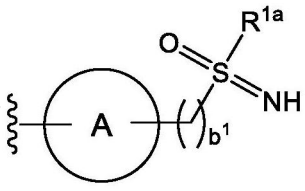
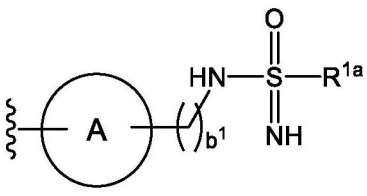
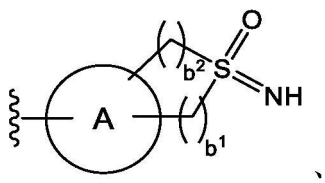
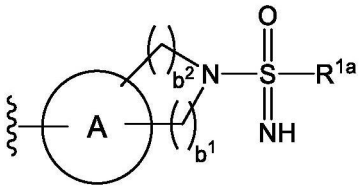
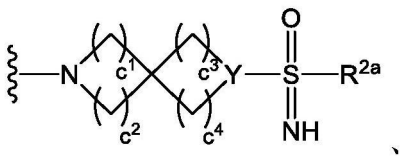
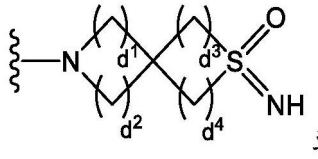
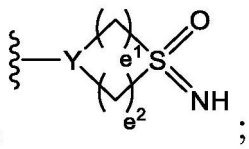
[0147] 
(Ie-2),

[0148] 或其药学上可接受的盐,其中R^{2a}、b^1、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5和X^6如针对式(I)或其任何变体或实施方案所定义。

[0149] 在另一个方面中,式(I)化合物是式(I-1)化合物:

[0150] 
(I-1),

[0151] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0152] W是  、  、  、  、  、  或  ;

[0153] 环A是芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基,其各自被取代或未被取代;

[0154] R^{1a}和R^{2a}各自独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基或C_{1-6}卤代烷基；

[0155] Y是-N-或-CH-；

[0156] X^1是-CR^{1b}-或-N-；

[0157] X^2是-CR^{2b}-或-N-；

[0158] X^3是-CR^{3b}-或-N-；

[0159] X^4是-CR^{4b}-或-N-；

[0160] X^5是-CR^{5b}-或-N-；

[0161] X^6是-CR^{6b}-或-N-；

[0162] R^{1b}-R^{6b}各自独立地是氢、卤素、羟基、任选地被一个或多个卤基取代基取代的C_{1-4}烷氧基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、硝基、-$NR^{1c}R^{2c}$、-NHC(O)R^{3c}或-C(O)$NR^{4c}R^{5c}$；

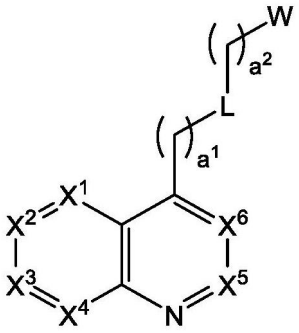
[0163] L是键、-O-、-C(O)-或-NR^{6c}-；

[0164] R^{1c}-R^{6c}各自独立地是氢或C_{1-3}烷基；

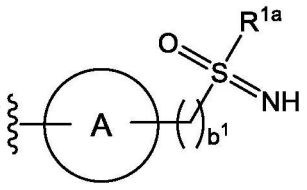
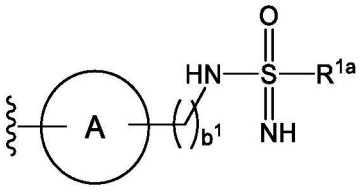
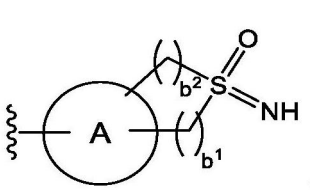
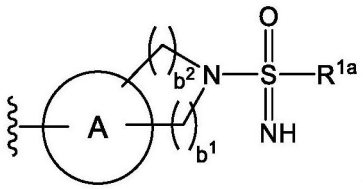
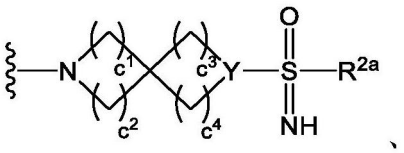
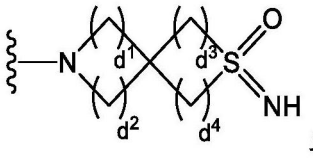
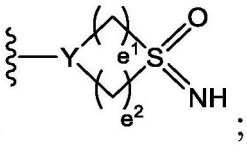
[0165] a^1、a^2和b^1各自独立地是0、1或2；并且

[0166] b^2、c^1-c^4、d^1-d^4、e^1和e^2各自独立地是1、2或3。

[0167] 在另一个方面中，式(I)化合物是式(I-2)化合物：

[0168] 
(I-2)，

[0169] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0170] W是  、  、  、  、  、 
或  ；

[0171] 环A是芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基，其各自被取代或未被取代；

[0172] R^{1a}和R^{2a}各自独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基或C_{1-6}卤代烷基，其

中所述C_{1-6}烷基任选地被羟基、C_{1-3}烷氧基或C_{3-6}环烷基取代；

[0173] Y是-N-或-CH-；

[0174] X^1是-CR^{1b}-或-N-；

[0175] X^2是-CR^{2b}-或-N-；

[0176] X^3是-CR^{3b}-或-N-；

[0177] X^4是-CR^{4b}-或-N-；

[0178] X^5是-CR^{5b}-或-N-；

[0179] X^6是-CR^{6b}-或-N-；

[0180] R^{1b}-R^{6b}各自独立地是氢、卤素、羟基、任选地被一个或多个卤基取代基取代的C_{1-4}烷氧基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、硝基、-$NR^{1c}R^{2c}$、-NHC(O)R^{3c}或-C(O)$NR^{4c}R^{5c}$；

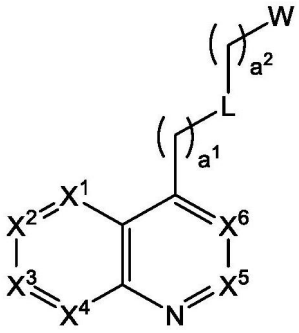
[0181] L是键、-O-、-C(O)-或-NR^{6c}-；

[0182] R^{1c}-R^{6c}各自独立地是氢或C_{1-3}烷基；

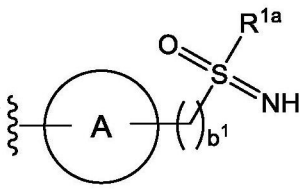
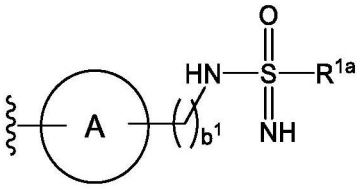
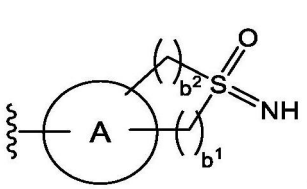
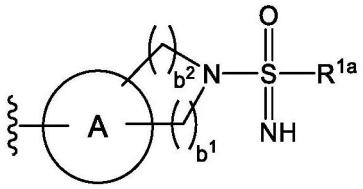
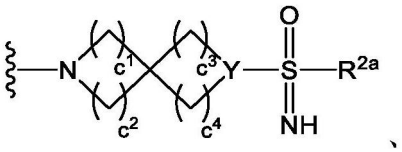
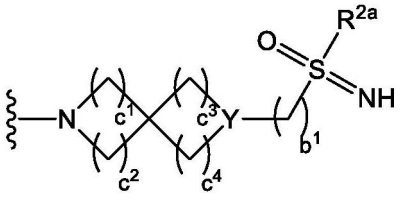
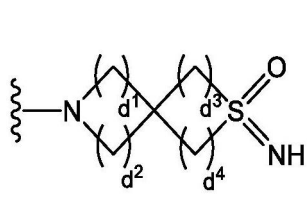
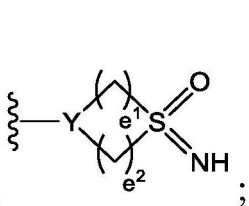
[0183] a^1、a^2和b^1各自独立地是0、1、2或3；并且

[0184] b^2、c^1-c^4、d^1-d^4、e^1和e^2各自独立地是1、2或3。

[0185] 在一个方面中，提供了式(I-3)化合物：

[0186] 
(I-3)，

[0187] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0188] W是  、  、  、  、  、  、  或  ；

[0189] 环A是芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基，其各自被取代或未被取代；

[0190] R^{1a}和R^{2a}各自独立地是氢、任选取代的C_{1-6}烷基、任选取代的C_{3-6}环烷基、任选取代的3-6元杂环烷基或任选取代的C_{1-6}卤代烷基；

[0191] Y是-N-或-CH-；

[0192] X^1是-CR^{1b}-或-N-；

[0193] X^2是-CR^{2b}-或-N-；

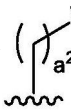
[0194] X^3是-CR^{3b}-或-N-；

[0195] X^4是-CR^{4b}-或-N-；

[0196] X^5是-CR^{5b}-或-N-；

[0197] X^6是-CR^{6b}-或-N-；

[0198] R^{1b}-R^{6b}各自独立地是氢、卤素、羟基、任选地被一个或多个卤基取代基取代的C_{1-4}烷氧基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、硝基、-$NR^{1c}R^{2c}$、-NHC(O)R^{3c}或-C(O)$NR^{4c}R^{5c}$；

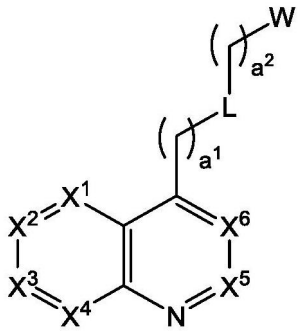
[0199] L是-OCR^{7c}-*，其中*表示与  的连接点；

[0200] R^{1c}-R^{5c}和R^{7c}各自独立地是氢或C_{1-3}烷基；

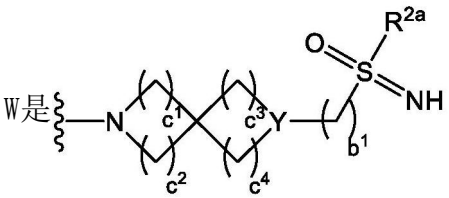
[0201] a^1、a^2、b^1和c^4各自独立地是0、1、2或3；并且

[0202] b^2、c^1-c^3、d^1-d^4、e^1和e^2各自独立地是1、2或3。

[0203] 在一个方面中，提供了式(I-4)化合物：

[0204]  (I-4),

[0205] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0206] W是  ；

[0207] R^{2a}是氢、任选取代的C_{1-6}烷基、任选取代的C_{3-6}环烷基、任选取代的3-6元杂环烷基或任选取代的C_{1-6}卤代烷基；

[0208] Y是-N-或-CH-；

[0209] X^1是-CR^{1b}-或-N-；

[0210] X^2是-CR^{2b}-或-N-；

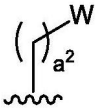
[0211] X^3是-CR^{3b}-或-N-；

[0212] X^4是-CR^{4b}-或-N-；

[0213] X^5是-CR^{5b}-或-N-；

[0214] X^6是-CR^{6b}-或-N-；

[0215] R^{1b}-R^{6b}各自独立地是氢、卤素、羟基、任选地被一个或多个卤基取代基取代的C_{1-4}烷氧基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、硝基、-$NR^{1c}R^{2c}$、-NHC(O)R^{3c}或-C(O)$NR^{4c}R^{5c}$；

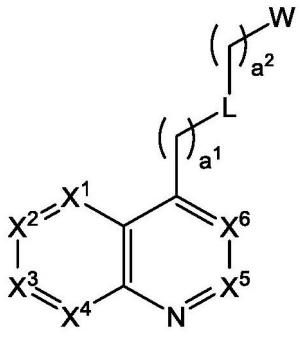
[0216] L是键、-O-、-C(O)-、-NR^{6c}-或-OCR^{7c}-*，其中*表示与  的连接点；

[0217] R^{1c}-R^{7c}各自独立地是氢或C_{1-3}烷基；

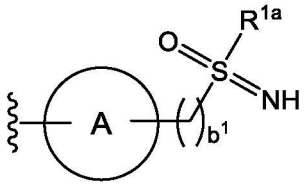
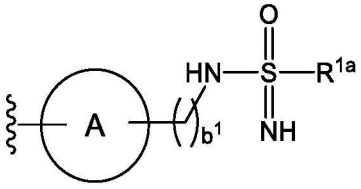
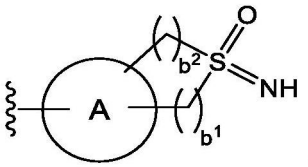
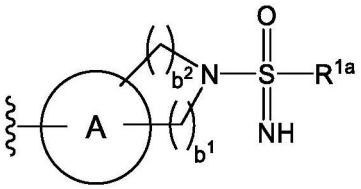
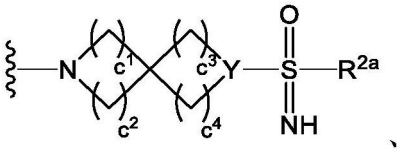
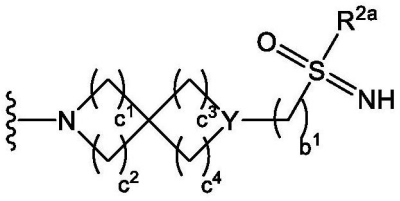
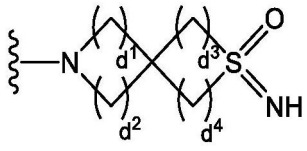
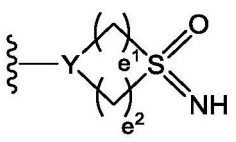
[0218] a^1、a^2、b^1和c^4各自独立地是0、1、2或3；并且

[0219] c^1-c^3各自独立地是1、2或3。

[0220] 在一个方面中，提供了式(I-5)化合物：

[0221]  (I-5)，

[0222] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0223] W是  、  、  、  、  、  、  、  或 ；

[0224] 环A是芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基，其各自被取代或未被取代；

[0225] R^{1a}和R^{2a}各自独立地是被卤基取代的C_{1-6}烷基或经酰基取代的3-6元杂环烷基；

[0226] Y是-N-或-CH-；

[0227] X^1是-CR^{1b}-或-N-；

[0228] X^2是-CR^{2b}-或-N-；

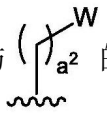
[0229] X^3是-CR^{3b}-或-N-；

[0230] X^4是-CR^{4b}-或-N-；

[0231] X^5是-CR^{5b}-或-N-；

[0232] X^6是-CR^{6b}-或-N-；

[0233] R^{1b}-R^{6b}各自独立地是氢、卤素、羟基、任选地被一个或多个卤基取代基取代的C_{1-4}烷氧基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、硝基、-$NR^{1c}R^{2c}$、-$NHC(O)R^{3c}$或-$C(O)NR^{4c}R^{5c}$；

[0234] L是键、-O-、-C(O)-、-NR^{6c}-或-OCR^{7c}-*，其中*表示与  的连接点；

[0235] R^{1c}-R^{7c}各自独立地是氢或C_{1-3}烷基；

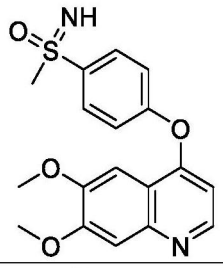
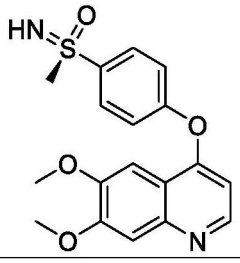
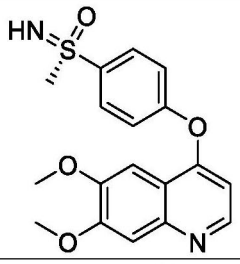
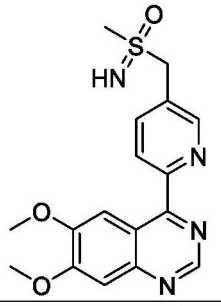
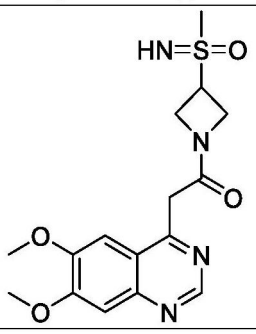
[0236] a^1、a^2、b^1和c^4各自独立地是0、1、2或3；并且

[0237] b^2、c^1-c^3、d^1-d^4、e^1和e^2各自独立地是1、2或3。

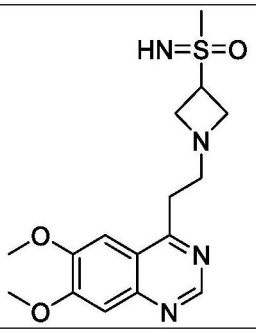
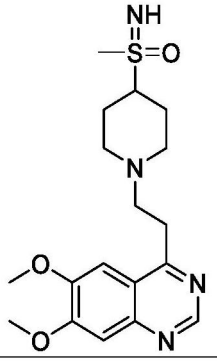
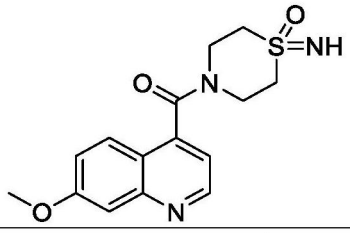
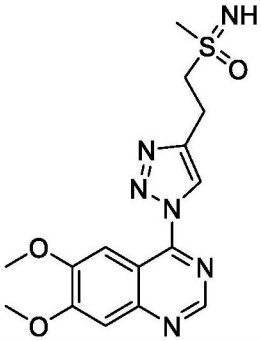
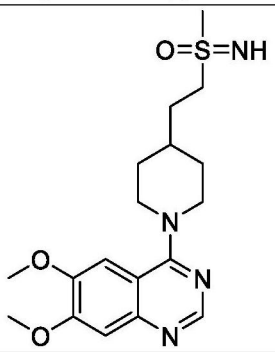
[0238] 在一些实施方案中，本文提供了表1中描述的化合物及其盐。

[0239] 表1.

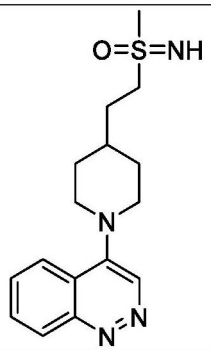
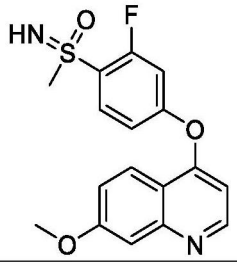
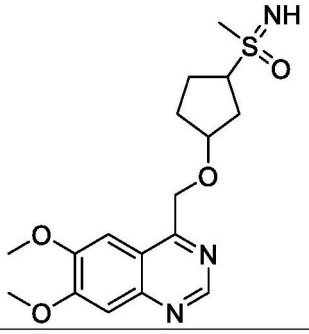
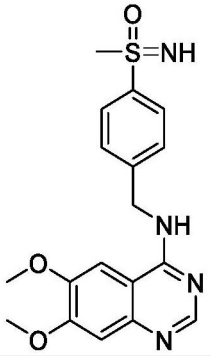
[0240]

化合物编号	结构	名称
1		(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)(亚氨基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
1R		(R)-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)(亚氨基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
1S		(S)-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)(亚氨基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
2		((6-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)吡啶-3-基)甲基)(亚氨基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
3		(1-(2-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)乙酰基)氮杂环丁-3-基)(亚氨基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

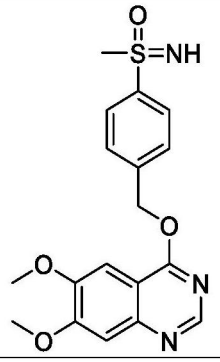
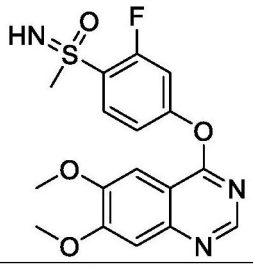
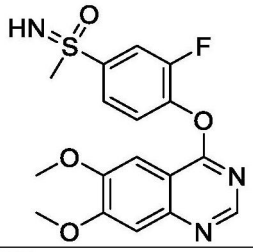
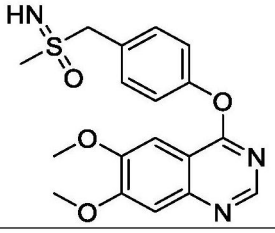
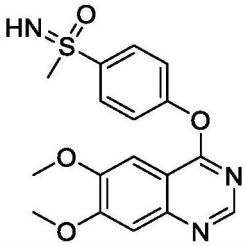
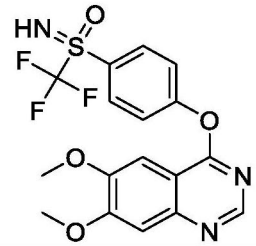
[0241]

4		(1-(2-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)乙基)氮杂环丁-3-基)(亚氨基)(甲基)-λ^6-硫烷酮
5		(1-(2-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)乙基)哌啶-4-基)(亚氨基)(甲基)-λ^6-硫烷酮
6		(1-亚氨基-1-氧桥基-1λ^6-硫吗啉代)(7-甲氧基喹啉-4-基)甲酮
7		(2-(1-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙基)(亚氨基)(甲基)-λ^6-硫烷酮
8		(2-(1-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)乙基)(亚氨基)(甲基)-λ^6-硫烷酮

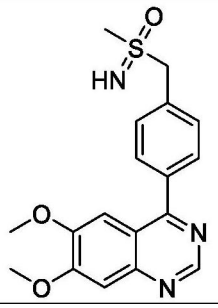
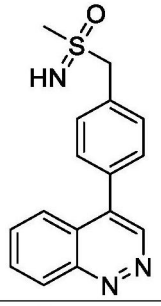
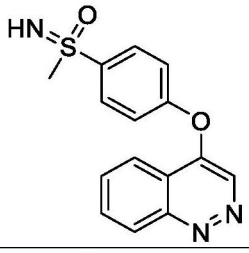
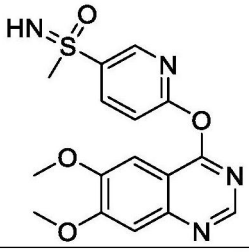
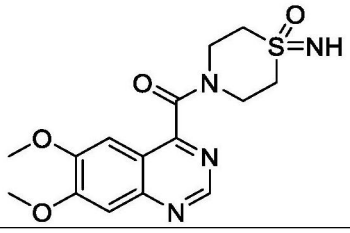
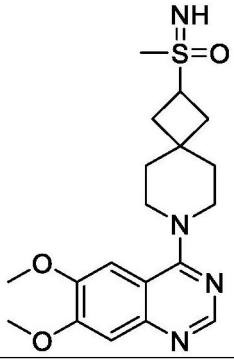
[0242]

9		(2-(1-(噌啉-4-基)哌啶-4-基)乙基)(亚氨基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
10		(2-氟-4-((7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)(亚氨基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
11		(3-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)甲氧基)环戊基)(亚氨基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
12		(3-氟-4-((7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)(亚氨基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
13		(4-(((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)甲基)苯基)(亚氨基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

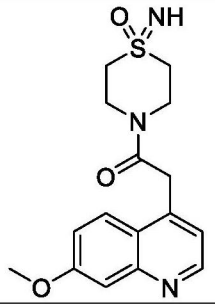
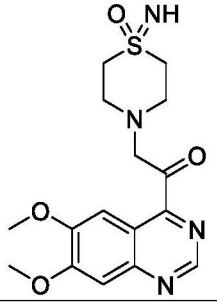
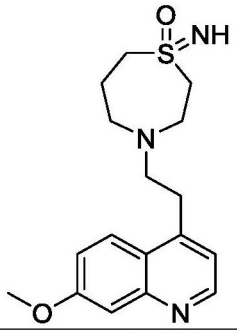
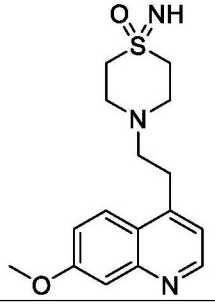
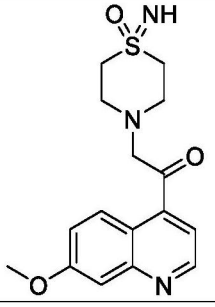
[0243]

14		(4-(((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)甲基)苯基)(亚氨基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
15		(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-2-氟苯基)(亚氨基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
16		(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)(亚氨基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
17		(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)苄基)(亚氨基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
18		(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)苯基)(亚氨基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
19		(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)苯基)(亚氨基)(三氟甲基)-λ⁶-硫烷酮

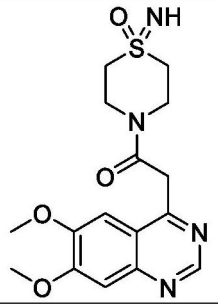
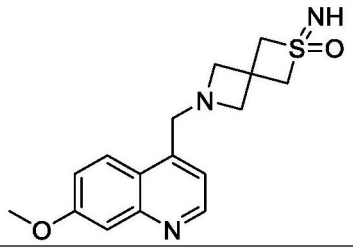
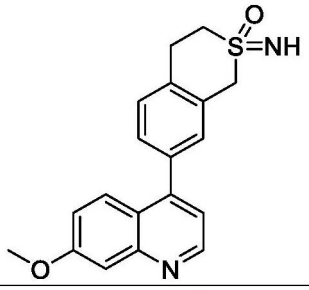
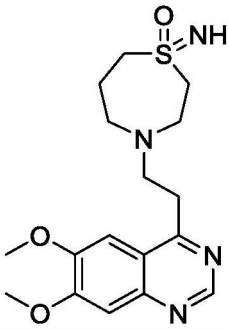
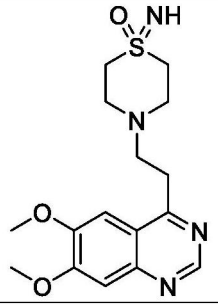
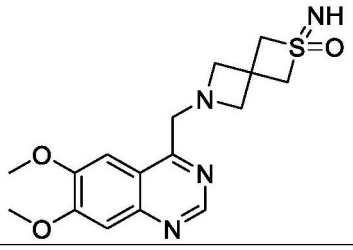
[0244]

20		(4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)苄基)(亚氨基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
21		(4-(噌啉-4-基)苄基)(亚氨基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
22		(4-(噌啉-4-基氧基)苯基)(亚氨基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
23		(6-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)吡啶-3-基)(亚氨基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
24		(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)(1-亚氨基-1-氧桥基-1λ⁶-硫吗啉代)甲酮
25		(7-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)(亚氨基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

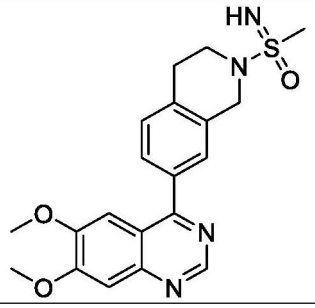
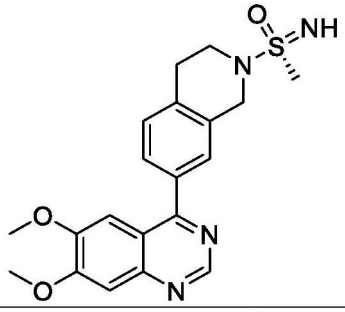
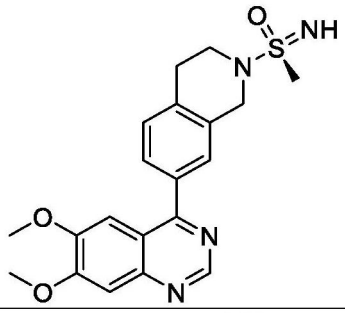
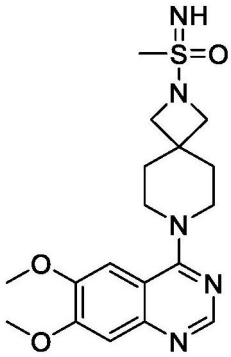
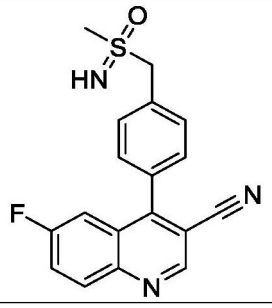
[0245]

26		1-(1-亚氨基-1-氧桥基-1λ⁶-硫吗啉代)-2-(7-甲氧基喹啉-4-基)乙-1-酮
27		1-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-2-(1-亚氨基-1-氧桥基-1λ⁶-硫吗啉代)乙-1-酮
28		1-亚氨基-4-(2-(7-(甲氧基喹啉-4-基)乙基)-1l6,4-硫氮杂草1-氧化物
29		1-亚氨基-4-(2-(7-甲氧基喹啉-4-基)乙基)-1λ⁶-硫吗啉 1-氧化物
30		2-(1-亚氨基-1-氧桥基-1λ⁶-硫吗啉代)-1-(7-甲氧基喹啉-4-基)乙-1-酮

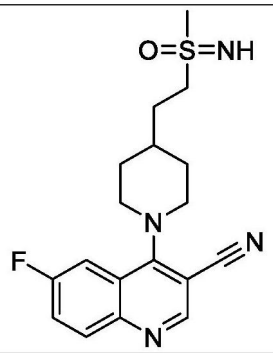
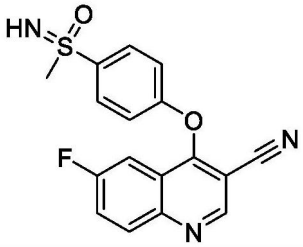
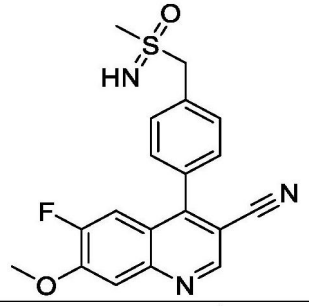
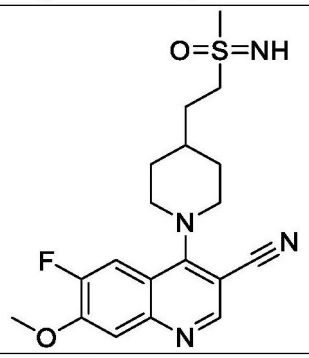
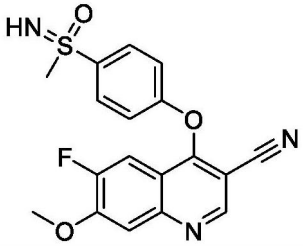
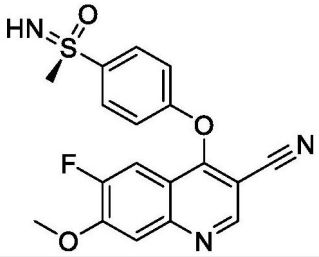
[0246]

31		2-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-1-(1-亚氨基-1-氧桥基-1λ⁶-硫吗啉代)乙-1-酮
32		2-亚氨基-6-((7-甲氧基喹啉-4-基)甲基)-2λ⁶-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷 2 氧化物
33		2-亚氨基-7-(7-甲氧基喹啉-4-基)-2l4-异硫色原烷 2-氧化物
34		4-(2-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)乙基)-1-亚氨基-1l6,4-硫氮杂萆1-氧化物
35		4-(2-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)乙基)-1-亚氨基-1λ⁶-硫吗啉 1-氧化物
36		6-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)甲基)-2-亚氨基-2λ⁶-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷 2-氧化物

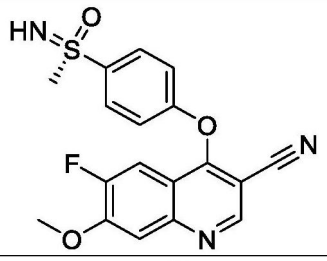
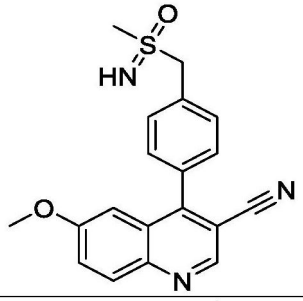
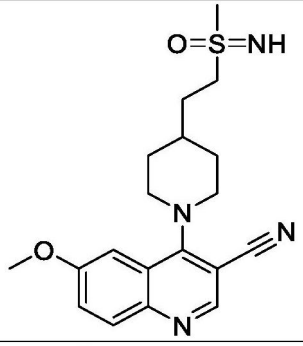
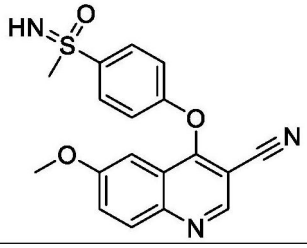
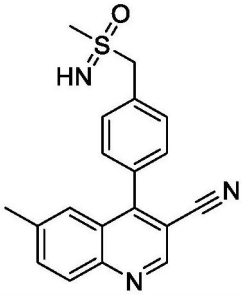
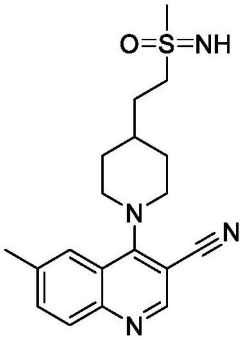
[0247]

37		6,7-二甲氧基-4-(2-(S-甲基磺酰亚氨基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)喹唑啉
37S		(S)-6,7-二甲氧基-4-(2-(S-甲基磺酰亚氨基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)喹唑啉
37R		(R)-6,7-二甲氧基-4-(2-(S-甲基磺酰亚胺基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)喹唑啉
38		6,7-二甲氧基-4-(2-(S-甲基磺酰亚胺基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)喹唑啉
39		6-氟-4-(4-((S-甲基磺酰亚胺基)甲基)苯基)喹啉-3-腈

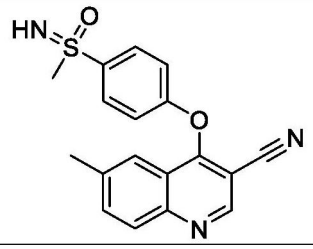
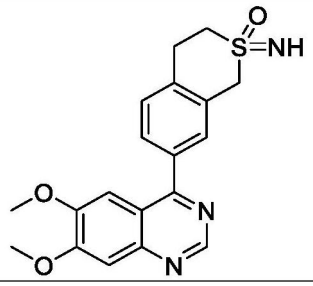
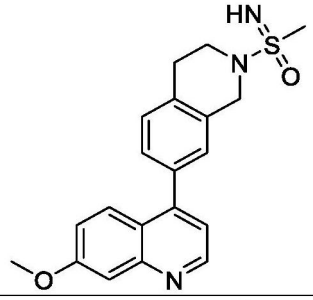
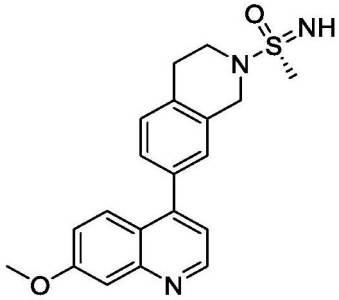
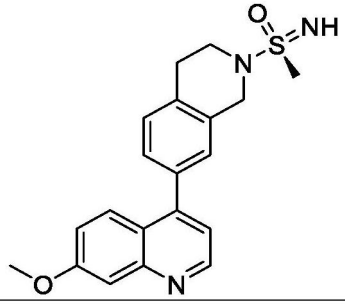
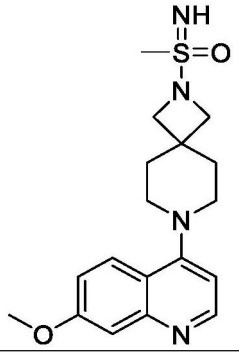
[0248]

40		6-氟-4-(4-(2-(S-甲基磺酰亚胺基)乙基)哌啶-1-基)喹啉-3-腈
41		6-氟-4-(4-(S-甲基磺酰亚胺基)苯氧基)喹啉-3-腈
42		6-氟-7-甲氧基-4-(4-((S-甲基磺酰亚胺基)甲基)苯基)喹啉-3-腈
43		6-氟-7-甲氧基-4-(4-(2-(S-甲基磺酰亚胺基)乙基)哌啶-1-基)喹啉-3-腈
44		6-氟-7-甲氧基-4-(4-(S-甲基磺酰亚胺基)苯氧基)喹啉-3-腈
44R		(R)-6-氟-7-甲氧基-4-(4-(S-甲基磺酰亚胺基)苯氧基)喹啉-3-腈

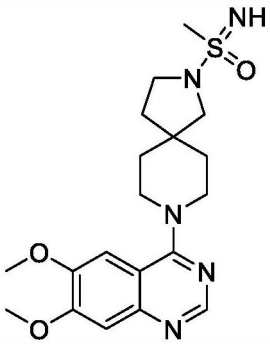
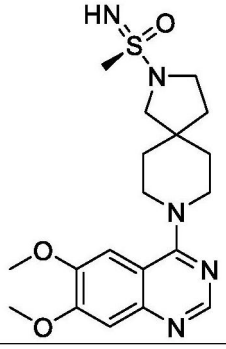
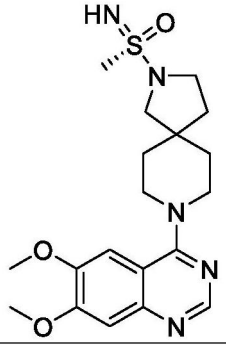
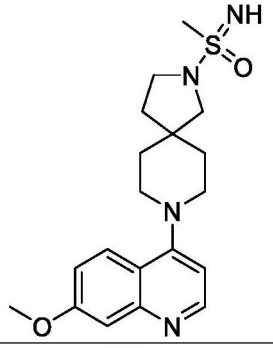
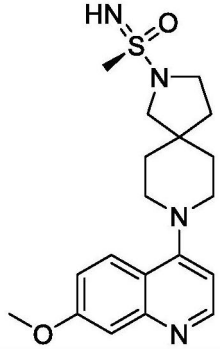
[0249]

44S		(S)-6-氟-7-甲氧基-4-(4-(S-甲基磺酰亚胺基)苯氧基)喹啉-3-腈
45		6-甲氧基-4-(4-((S-甲基磺酰亚胺基)甲基)苯基)喹啉-3-腈
46		6-甲氧基-4-(4-(2-(S-甲基磺酰亚胺基)乙基)哌啶-1-基)喹啉-3-腈
47		6-甲氧基-4-(4-(S-甲基磺酰亚胺基)苯氧基)喹啉-3-腈
48		6-甲基-4-(4-((S-甲基磺酰亚胺基)甲基)苯基)喹啉-3-腈
49		6-甲基-4-(4-(2-(S-甲基磺酰亚胺基)乙基)哌啶-1-基)喹啉-3-腈

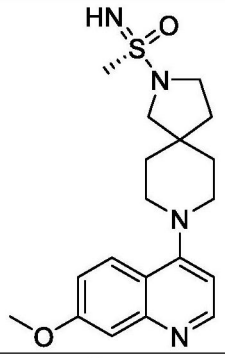
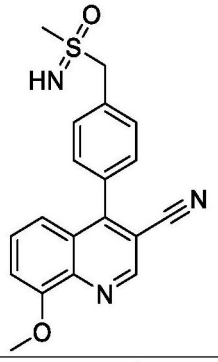
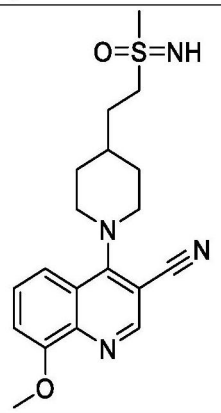
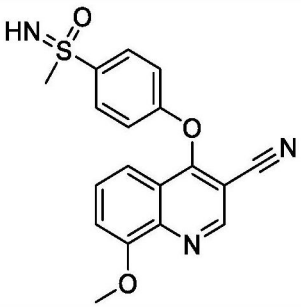
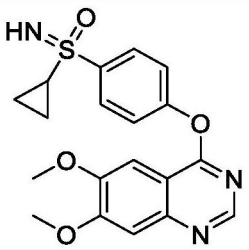
[0250]

50		6-甲基-4-(4-(S-甲基磺酰亚胺基)苯氧基)喹啉-3-腈
51		7-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-2-亚氨基-2l4-异硫色原烷 2-氧化物
52		7-甲氧基-4-(2-(S-甲基磺酰亚胺基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)喹啉
52S		(S)-7-甲氧基-4-(2-(S-甲基磺酰亚胺基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)喹啉
52R		(R)-7-甲氧基-4-(2-(S-甲基磺酰亚胺基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)喹啉
53		7-甲氧基-4-(2-(S-甲基磺酰亚胺基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)喹啉

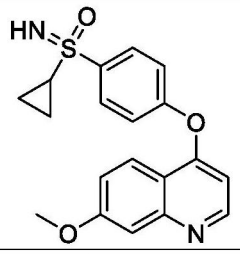
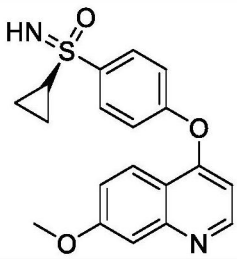
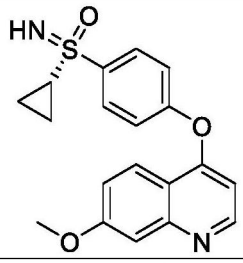
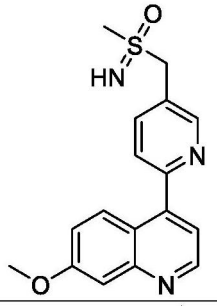
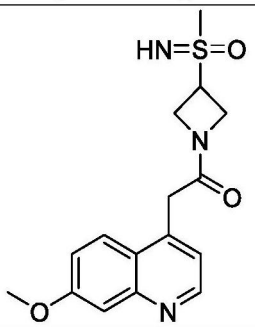
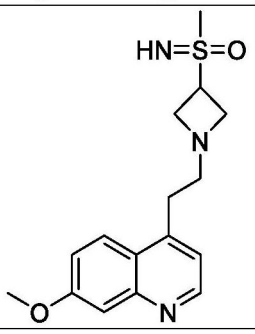
[0251]

54		8-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-2-(S-甲基磺酰亚胺基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷
54S		(S)-8-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-2-(S-甲基磺酰亚胺基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷
54R		(R)-8-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-2-(S-甲基磺酰亚胺基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷
55		8-(7-甲氧基喹啉-4-基)-2-(S-甲基磺酰亚胺基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷
55S		(S)-8-(7-甲氧基喹啉-4-基)-2-(S-甲基磺酰亚胺基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷

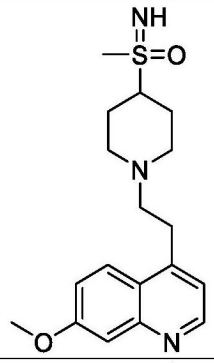
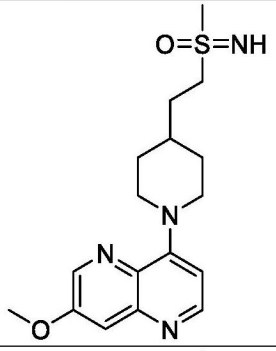
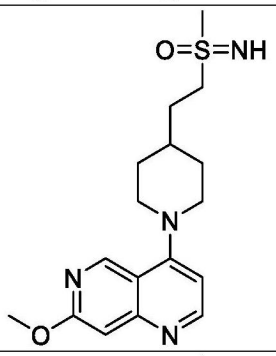
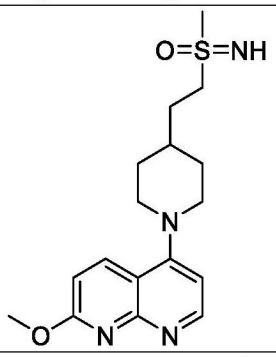
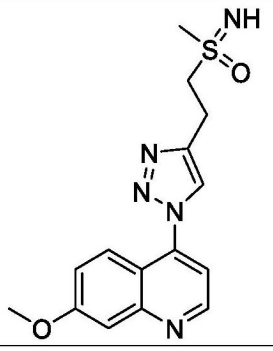
[0252]

55R		(R)-8-(7-甲氧基喹啉-4-基)-2-(S-甲基磺酰亚胺基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷
56		8-甲氧基-4-(4-((S-甲基磺酰亚胺基)甲基)苯基)喹啉-3-腈
57		8-甲氧基-4-(4-(2-(S-甲基磺酰亚胺基)乙基)哌啶-1-基)喹啉-3-腈
58		8-甲氧基-4-(4-(S-甲基磺酰亚胺基)苯氧基)喹啉-3-腈
59		环丙基(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)苯基)(亚氨基)-λ^6-硫烷酮

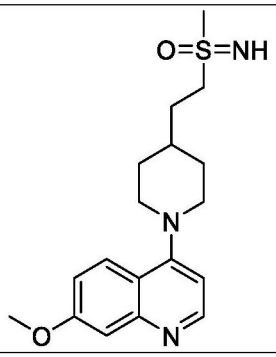
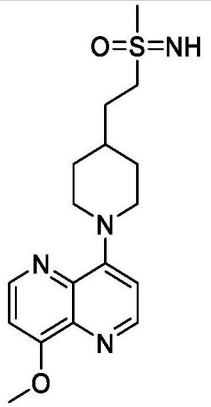
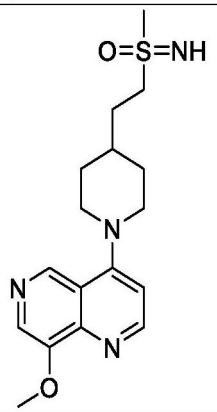
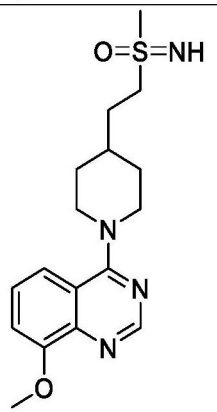
[0253]

60		环丙基(亚氨基)(4-((7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-λ⁶-硫烷酮
60R		(R)-环丙基(亚氨基)(4-((7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-λ⁶-硫烷酮
60S		(S)-环丙基(亚氨基)(4-((7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-λ⁶-硫烷酮
61		亚氨基((6-(7-甲氧基喹啉-4-基)吡啶-3-基)甲基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
62		亚氨基(1-(2-(7-甲氧基喹啉-4-基)乙酰基)氮杂环丁-3-基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
63		亚氨基(1-(2-(7-甲氧基喹啉-4-基)乙基)氮杂环丁-3-基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

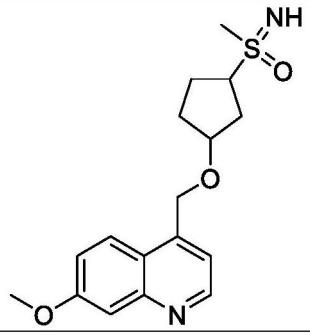
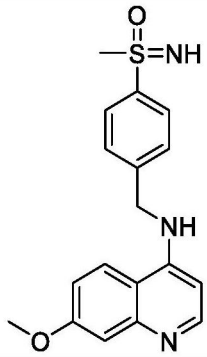
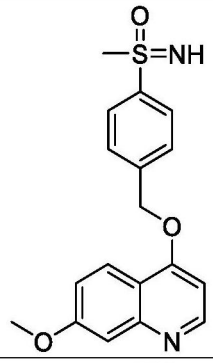
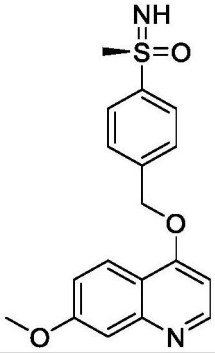
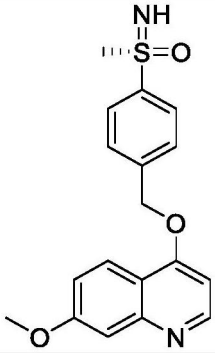
[0254]

64		亚氨基(1-(2-(7-甲氧基喹啉-4-基)乙基)哌啶-4-基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
65		亚氨基(2-(1-(7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)哌啶-4-基)乙基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
66		亚氨基(2-(1-(7-甲氧基-1,6-萘啶-4-基)哌啶-4-基)乙基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
67		亚氨基(2-(1-(7-甲氧基-1,8-萘啶-4-基)哌啶-4-基)乙基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
68		亚氨基(2-(1-(7-甲氧基喹啉-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

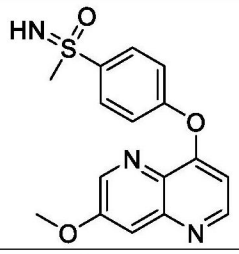
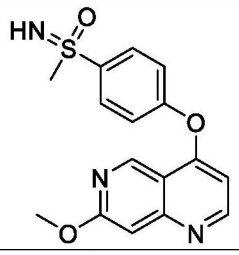
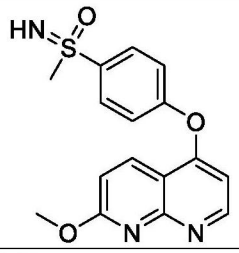
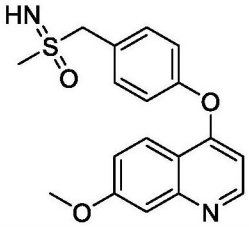
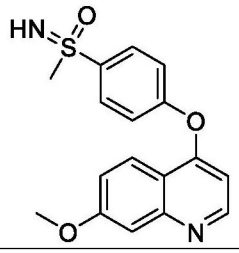
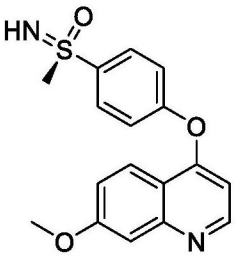
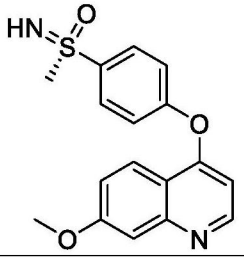
[0255]

69		亚氨基(2-(1-(7-甲氧基喹啉-4-基)哌啶-4-基)乙基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
70		亚氨基(2-(1-(8-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)哌啶-4-基)乙基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
71		亚氨基(2-(1-(8-甲氧基-1,6-萘啶-4-基)哌啶-4-基)乙基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
72		亚氨基(2-(1-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)乙基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

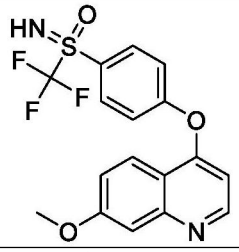
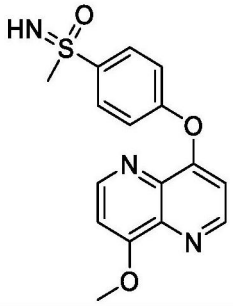
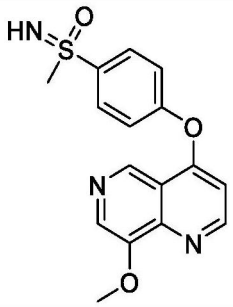
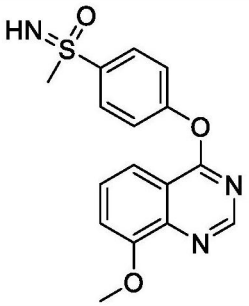
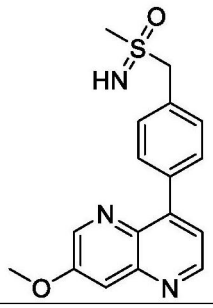
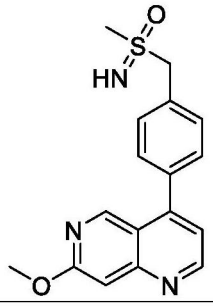
[0256]

73		亚氨基(3-((7-甲氧基喹啉-4-基)甲氧基)环戊基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
74		亚氨基(4-(((7-甲氧基喹啉-4-基)氨基)甲基)苯基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
75		亚氨基(4-(((7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)甲基)苯基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
75R		(R)-亚氨基(4-(((7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)甲基)苯基)(甲基)-l6-硫烷酮
75S		(S)-亚氨基(4-(((7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)甲基)苯基)(甲基)-l6-硫烷酮

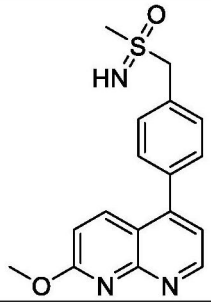
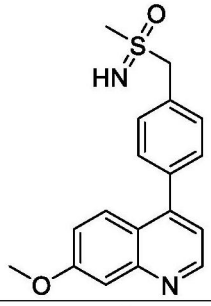
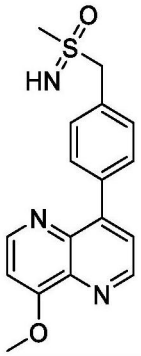
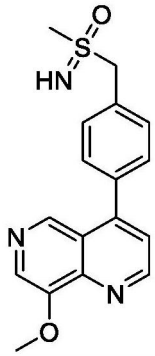
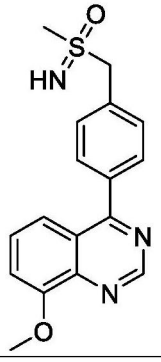
[0257]

76		亚氨基(4-((7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基)苯基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
77		亚氨基(4-((7-甲氧基-1,6-萘啶-4-基)氧基)苯基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
78		亚氨基(4-((7-甲氧基-1,8-萘啶-4-基)氧基)苯基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
79		亚氨基(4-((7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苄基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
80		亚氨基(4-((7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
80R		(R)-亚氨基(4-((7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
80S		(S)-亚氨基(4-((7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

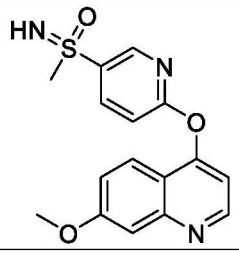
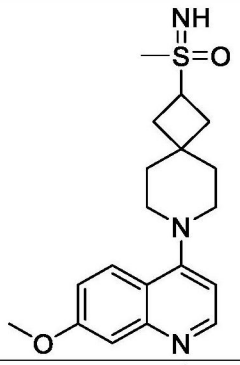
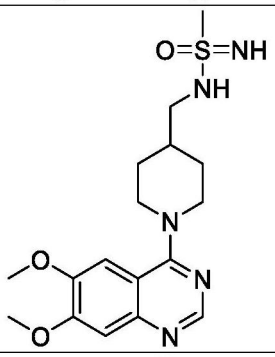
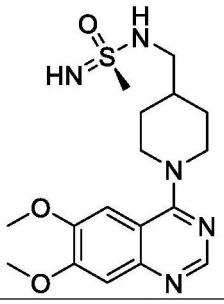
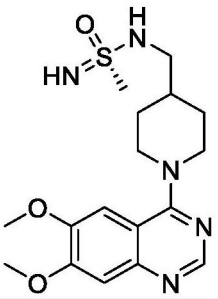
[0258]

81		亚氨基(4-((7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)(三氟甲基)-λ⁶-硫烷酮
82		亚氨基(4-((8-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基)苯基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
83		亚氨基(4-((8-甲氧基-1,6-萘啶-4-基)氧基)苯基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
84		亚氨基(4-((8-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)苯基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
85		亚氨基(4-(7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)苄基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
86		亚氨基(4-(7-甲氧基-1,6-萘啶-4-基)苄基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

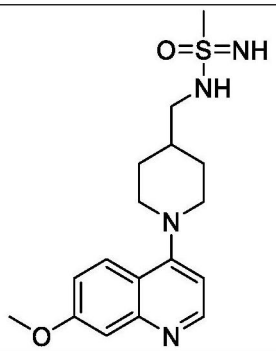
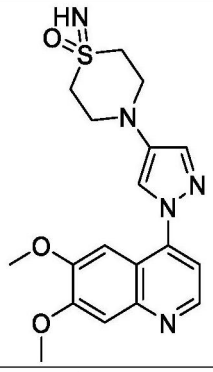
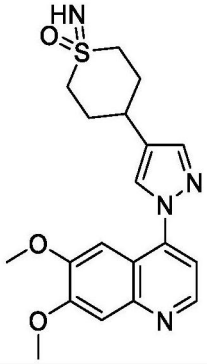
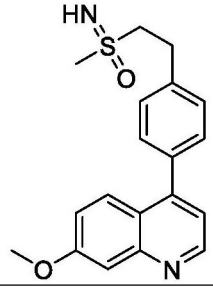
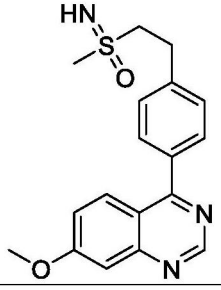
[0259]

87		亚氨基(4-(7-甲氧基-1,8-萘啶-4-基)苄基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
88		亚氨基(4-(7-甲氧基喹啉-4-基)苄基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
89		亚氨基(4-(8-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)苄基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
90		亚氨基(4-(8-甲氧基-1,6-萘啶-4-基)苄基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
91		亚氨基(4-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)苄基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

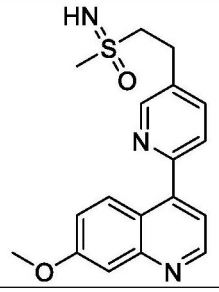
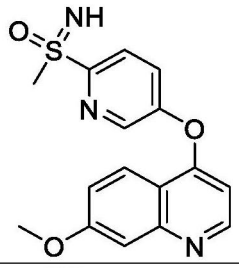
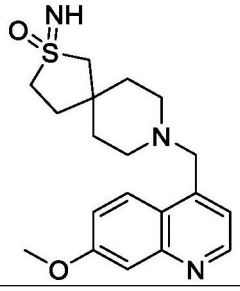
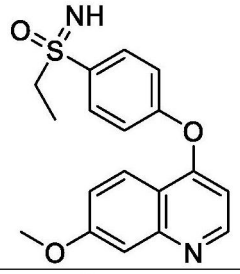
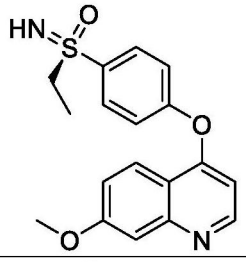
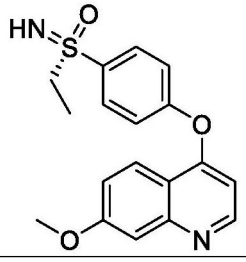
[0260]

92		亚氨基(6-((7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-3-基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
93		亚氨基(7-(7-甲氧基喹啉-4-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
94		N-((1-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)甲基)甲磺酰亚胺酰胺
94S		(S)-N-((1-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)甲基)甲磺酰亚胺酰胺
94R		(R)-N-((1-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)甲基)甲磺酰亚胺酰胺

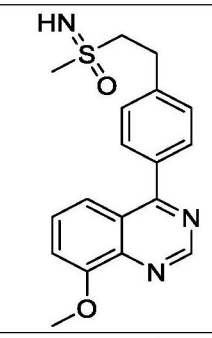
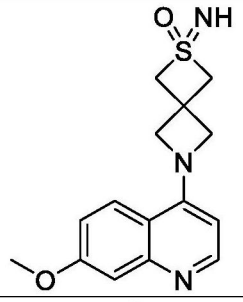
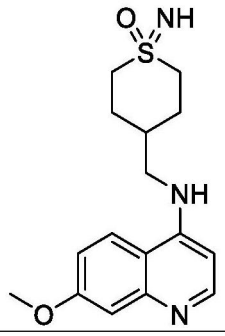
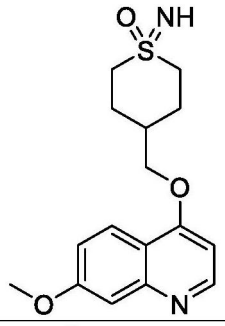
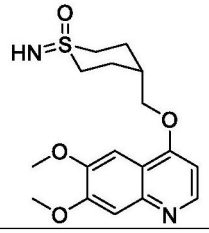
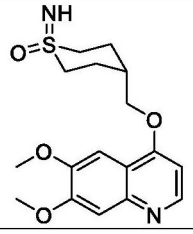
[0261]

95		N-((1-(7-甲氧基喹啉-4-基)哌啶-4-基)甲基)甲磺酰亚胺酰胺
96		4-(1-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1-亚氨基-1λ⁶-硫吗啉 1-氧化物
97		4-(1-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1-亚氨基六氢-1λ⁶-噻喃 1-氧化物
98		亚氨基(4-(7-甲氧基喹啉-4-基)苯乙基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
99		(4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)苯乙基)(亚氨基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

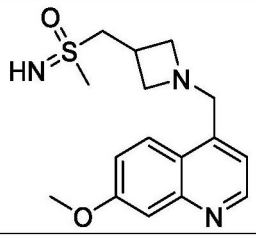
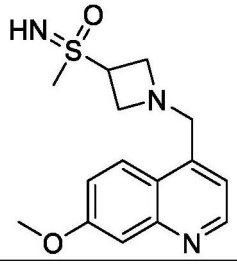
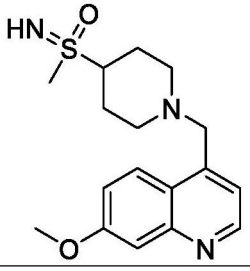
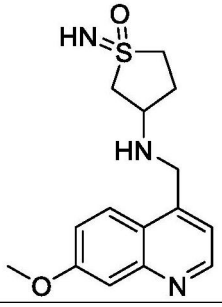
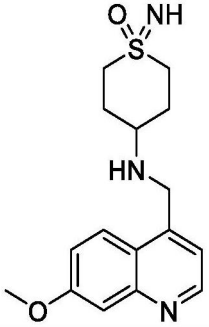
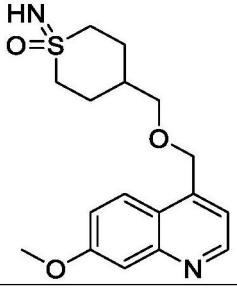
[0262]

100		亚氨基(2-(6-(7-甲氧基喹啉-4-基)吡啶-3-基)乙基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
101		亚氨基(5-((7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
102		2-亚氨基-8-((7-甲氧基喹啉-4-基)甲基)-2λ⁶-硫杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷2氧化物
103		乙基(亚氨基)(4-((7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-λ⁶-硫烷酮
103R		(R)-乙基(亚氨基)(4-((7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-λ⁶-硫烷酮
103S		(S)-乙基(亚氨基)(4-((7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-λ⁶-硫烷酮

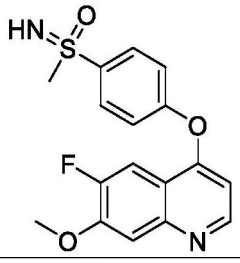
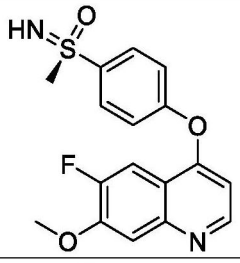
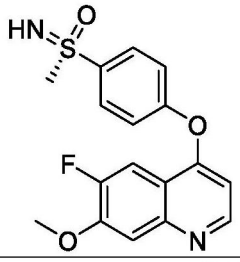
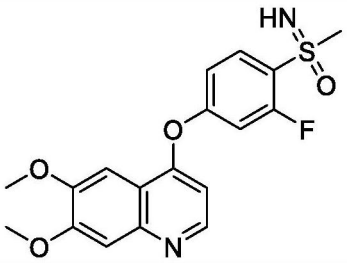
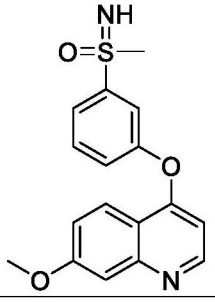
[0263]

104		亚氨基(4-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)苯乙基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
105		2-亚氨基-6-(7-甲氧基喹啉-4-基)-2λ⁶-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷 2-氧化物
106		1-亚氨基-4-(((7-甲氧基喹啉-4-基)氨基)甲基)六氢-1λ⁶-噻喃 1-氧化物
107		1-亚氨基-4-(((7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)甲基)六氢-1λ⁶-噻喃 1-氧化物
107rr		(1r,4r)-4-(((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)甲基)-1-亚氨基六氢-1λ⁶-噻喃 1-氧化物
107ss		(1s,4s)-4-(((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)甲基)-1-亚氨基六氢-1λ⁶-噻喃 1-氧化物

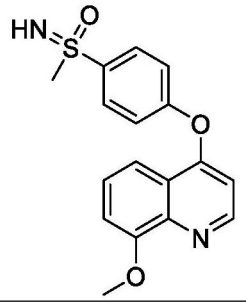
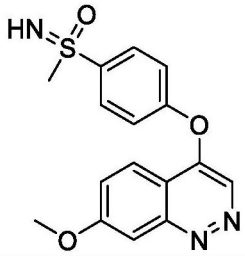
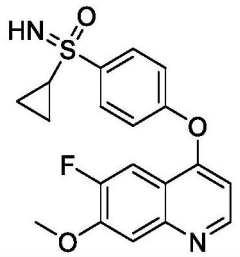
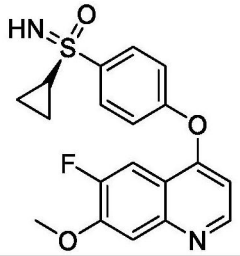
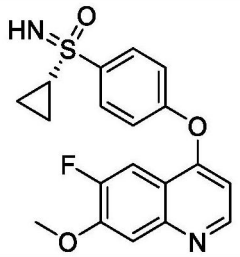
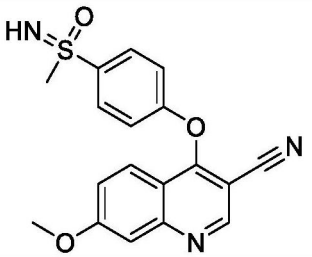
[0264]

108		亚氨基((1-((7-甲氧基喹啉-4-基)甲基)氮杂环丁-3-基)甲基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
109		亚氨基(1-((7-甲氧基喹啉-4-基)甲基)氮杂环丁-3-基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
110		亚氨基(1-((7-甲氧基喹啉-4-基)甲基)哌啶-4-基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮
111		1-亚氨基-3-(((7-甲氧基喹啉-4-基)甲基)氨基)四氢-1H-1λ⁶-噻吩 1-氧化物
112		1-亚氨基-4-(((7-甲氧基喹啉-4-基)甲基)氨基)六氢-1λ⁶-噻喃 1-氧化物
113		1-亚氨基-4-(((7-甲氧基喹啉-4-基)甲氧基)甲基)六氢-1λ⁶-噻喃 1-氧化物

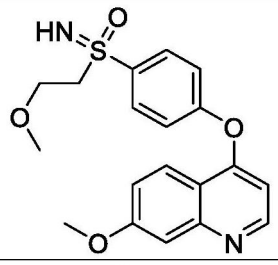
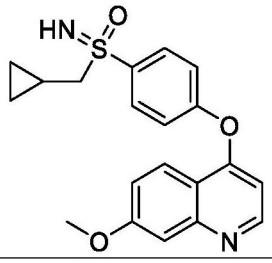
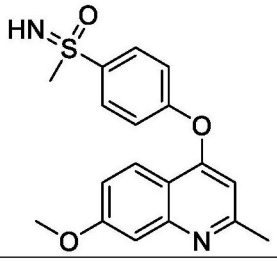
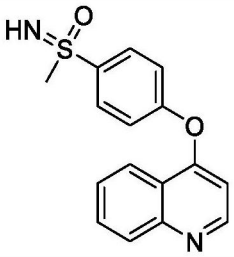
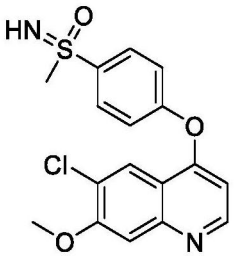
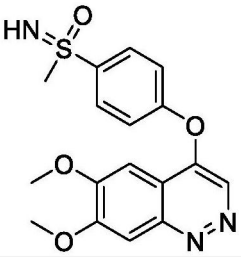
[0265]

114		{4-[(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]苯基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
114R		(R)-{4-[(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]苯基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
114S		(S)-{4-[(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]苯基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
115		{4-[(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基]-2-氟苯基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
116		{4-[(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基]-3-氟苯基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
117		亚氨基({3-[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]苯基})甲基-λ⁶-硫烷酮

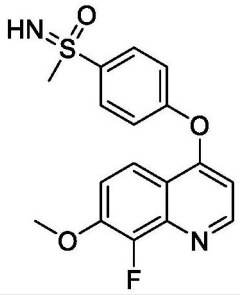
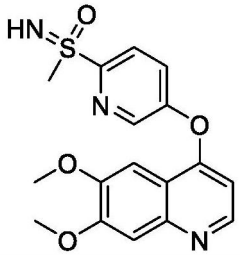
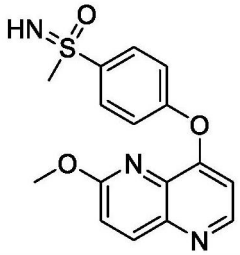
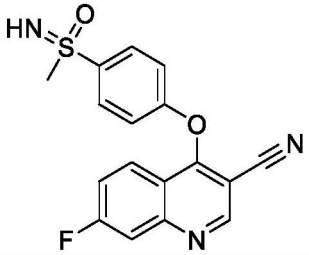
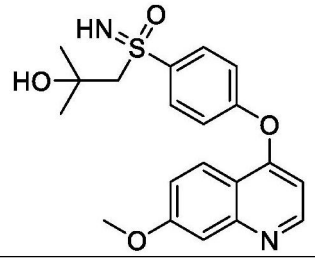
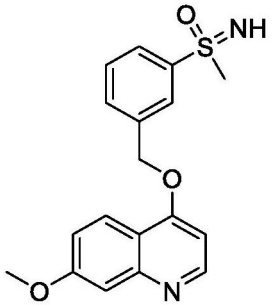
[0266]

118		亚氨基({4-[(8-甲氧基喹啉-4-基)氧基]苯基})甲基-λ⁶-硫烷酮
119		亚氨基({4-[(7-甲氧基噌啉-4-基)氧基]苯基})甲基-λ⁶-硫烷酮
120		[环丙基({4-[(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]苯基})亚氨基-λ⁶-硫烷基]酮
120R		(R)-[环丙基({4-[(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]苯基})亚氨基-λ6-硫烷基]酮
120S		(S)-[环丙基({4-[(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]苯基})亚氨基-λ6-硫烷基]酮
121		4-{4-[亚氨基(甲基)氧代-λ⁶-硫烷基]苯氧基}-7-甲氧基喹啉-3-腈

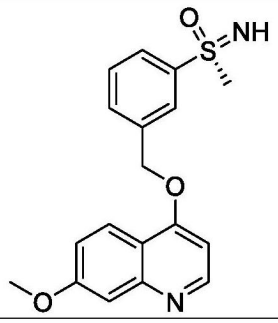
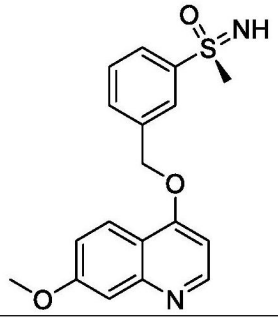
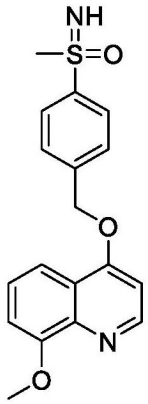
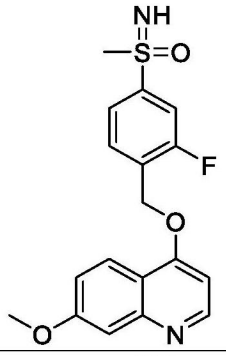
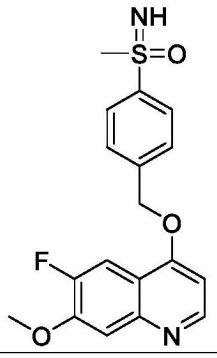
[0267]

122		亚氨基(2-甲氧基乙基){4-[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]苯基}-λ⁶-硫烷酮
123		(环丙基甲基)(亚氨基){4-[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]苯基}-λ⁶-硫烷酮
124		亚氨基({4-[(7-甲氧基-2-甲基喹啉-4-基)氧基]苯基})甲基-λ⁶-硫烷酮
125		亚氨基(甲基)[4-(喹啉-4-基氧基)苯基]-λ⁶-硫烷酮
126		{4-[(6-氯-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]苯基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
127		{4-[(6,7-二甲氧基噌啉-4-基)氧基]苯基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮

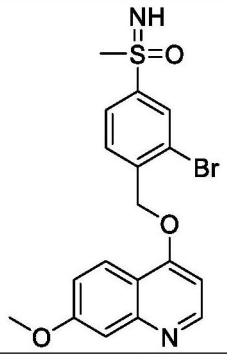
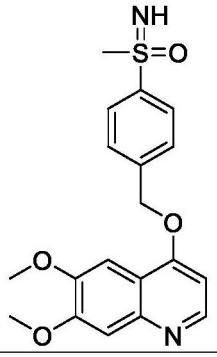
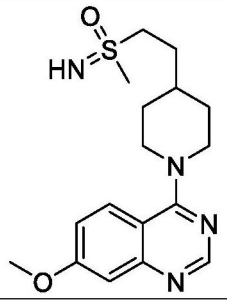
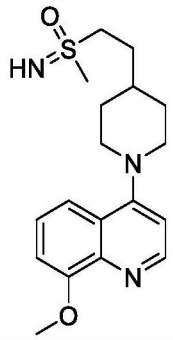
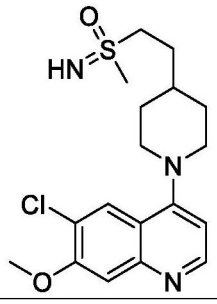
[0268]

128		{4-[(8-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]苯基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
129		{5-[(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基]吡啶-2-基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
130		亚氨基({4-[(6-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基]苯基})甲基-λ⁶-硫烷酮
131		7-氟-4-{4-[亚氨基(甲基)氧代-λ⁶-硫烷基]苯氧基}喹啉-3-腈
132		(2-羟基-2-甲基丙基)(亚氨基){4-[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]苯基}-λ⁶-硫烷酮
133		亚氨基(3-{[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]甲基}苯基)甲基-λ⁶-硫烷酮

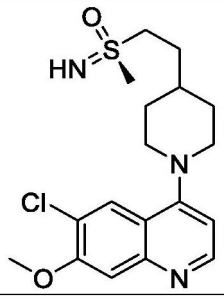
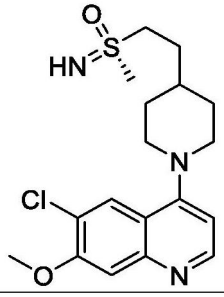
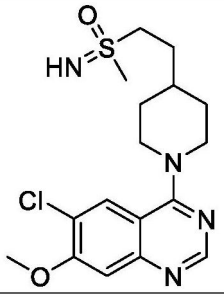
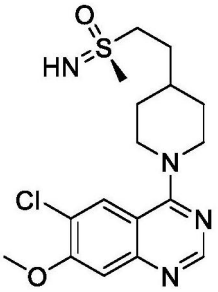
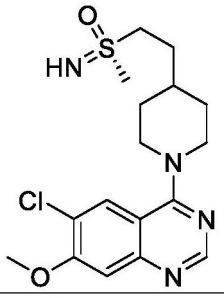
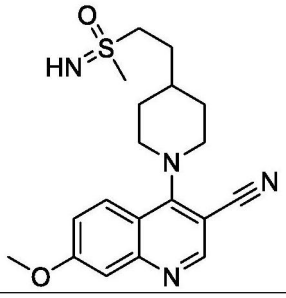
[0269]

133R		(R)-亚氨基(3-{[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]甲基}苯基)甲基-λ6-硫烷酮
133S		(S)-亚氨基(3-{[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]甲基}苯基)甲基-λ6-硫烷酮
134		亚氨基(4-{[(8-甲氧基喹啉-4-基)氧基]甲基}苯基)甲基-λ^6-硫烷酮
135		(3-氟-4-{[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]甲基}苯基)(亚氨基)甲基-λ^6-硫烷酮
136		(4-{[(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]甲基}苯基)(亚氨基)甲基-λ^6-硫烷酮

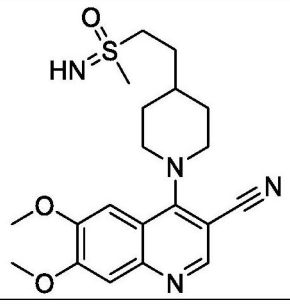
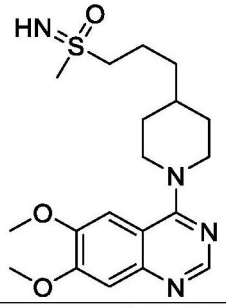
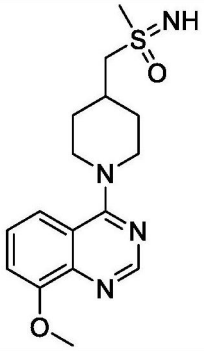
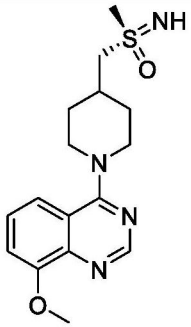
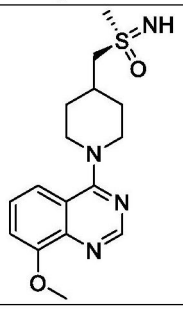
[0270]

137		(3-溴-4-{[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]甲基}苯基)(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
138		(4-{[(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基]甲基}苯基)(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
139		亚氨基({2-[1-(7-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基]乙基})甲基-λ⁶-硫烷酮
140		亚氨基({2-[1-(8-甲氧基喹啉-4-基)哌啶-4-基]乙基})甲基-λ⁶-硫烷酮
141		{2-[1-(6-氯-7-甲氧基喹啉-4-基)哌啶-4-基]乙基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮

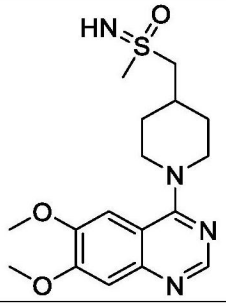
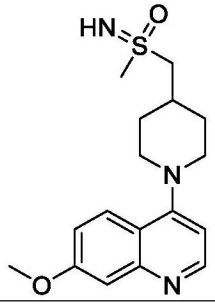
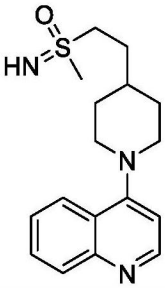
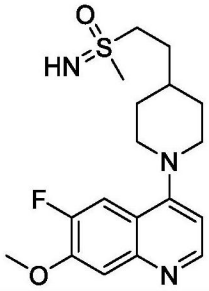
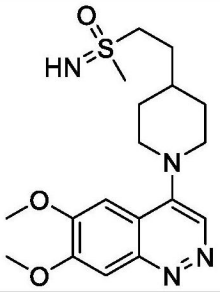
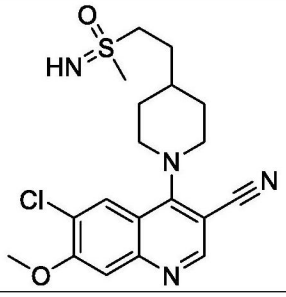
[0271]

141R		(R)-{2-[1-(6-氯-7-甲氧基喹啉-4-基)哌啶-4-基]乙基}(亚氨基)甲基-λ6-硫烷酮
141S		(S)-{2-[1-(6-氯-7-甲氧基喹啉-4-基)哌啶-4-基]乙基}(亚氨基)甲基-λ6-硫烷酮
142		{2-[1-(6-氯-7-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基]乙基}(亚氨基)甲基-λ^6-硫烷酮
142R		(R)-{2-[1-(6-氯-7-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基]乙基}(亚氨基)甲基-λ6-硫烷酮
142S		(S)-{2-[1-(6-氯-7-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基]乙基}(亚氨基)甲基-λ6-硫烷酮
143		4-(4-{2-[亚氨基(甲基)氧代-λ6-硫烷基]乙基}哌啶-1-基)-7-甲氧基喹啉-3-腈

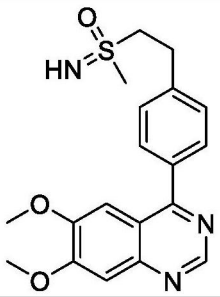
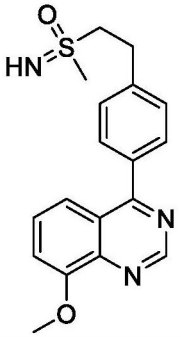
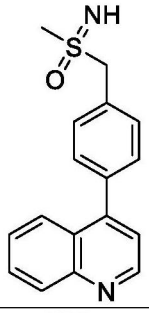
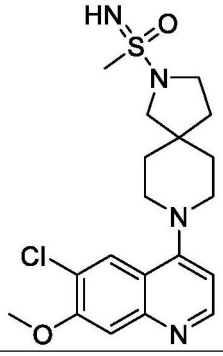
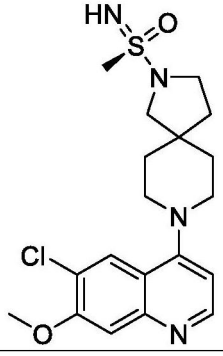
[0272]

144		4-(4-{2-[亚氨基(甲基)氧代-λ6-硫烷基]乙基}哌啶-1-基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-腈
145		{3-[1-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基]丙基}(亚氨基)甲基-λ^6-硫烷酮
146		亚氨基({[1-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基]甲基})甲基-λ^6-硫烷酮
146R		(R)-亚氨基({[1-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基]甲基})甲基-λ^6-硫烷酮
146S		(S)-亚氨基({[1-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基]甲基})甲基-λ^6-硫烷酮

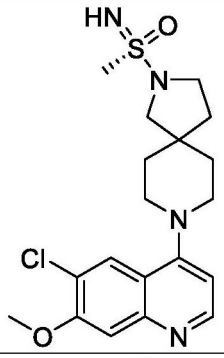
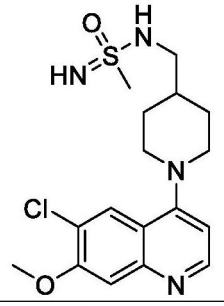
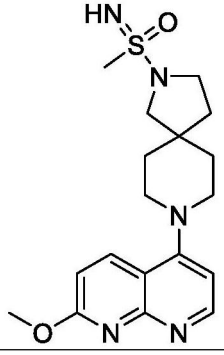
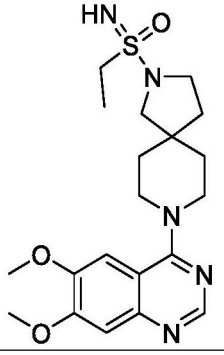
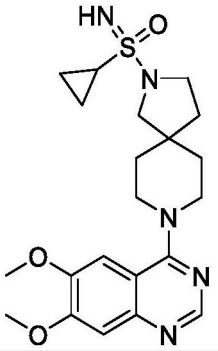
[0273]

147		{[1-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基]甲基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
148		亚氨基({[1-(7-甲氧基喹啉-4-基)哌啶-4-基]甲基})甲基-λ⁶-硫烷酮
149		亚氨基(甲基){2-[1-(喹啉-4-基)哌啶-4-基]乙基}-λ⁶-硫烷酮
150		{2-[1-(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)哌啶-4-基]乙基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
151		{2-[1-(6,7-二甲氧基-4-基)哌啶-4-基]乙基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
152		6-氯-4-(4-{2-[亚氨基(甲基)氧代-λ6-硫烷基]乙基}哌啶-1-基)-7-甲氧基喹啉-3-腈

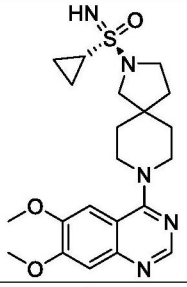
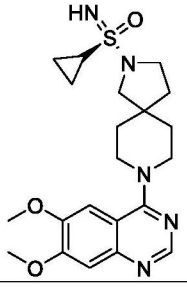
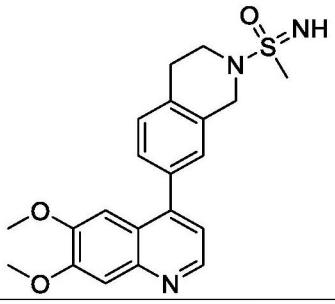
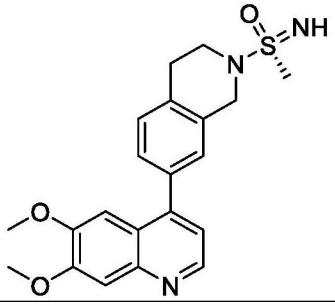
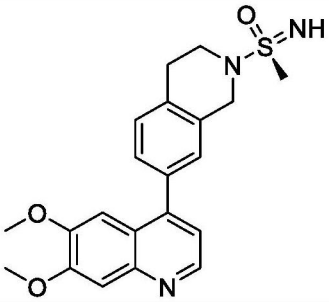
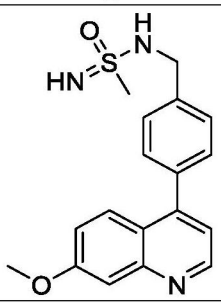
[0274]

153		{2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)苯基]乙基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
154		亚氨基({2-[4-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)苯基]乙基})甲基-λ⁶-硫烷酮
155		亚氨基(甲基){[4-(喹啉-4-基)苯基]甲基}-λ⁶-硫烷酮
156		[8-(6-氯-7-甲氧基喹啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
156S		(S)-[8-(6-氯-7-甲氧基喹啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ6-硫烷酮

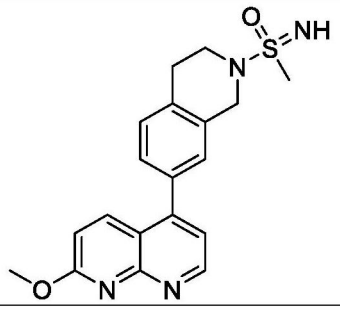
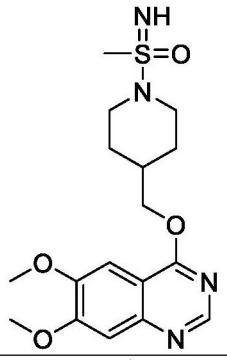
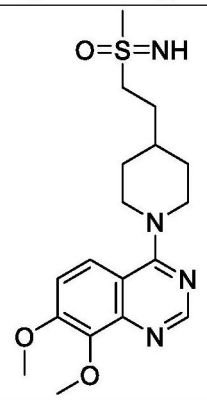
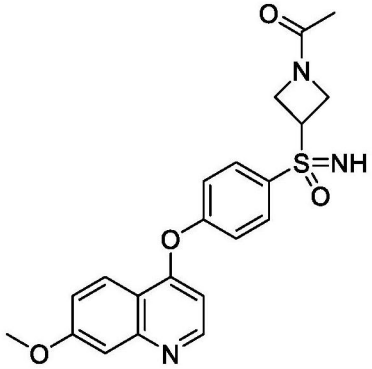
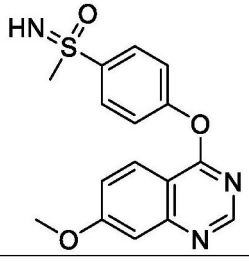
[0275]

156R		(R)-[8-(6-氯-7-甲氧基喹啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ6-硫烷酮
157		N-{[1-(6-氯-7-甲氧基喹啉-4-基)哌啶-4-基]甲基}甲磺酰亚胺酰胺
158		亚氨基[8-(7-甲氧基-1,8-萘啶-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基]甲基-λ^6-硫烷酮
159		[8-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](乙基)亚氨基-λ^6-硫烷酮
160		{环丙基[8-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基]亚氨基-λ^6-硫烷基}酮

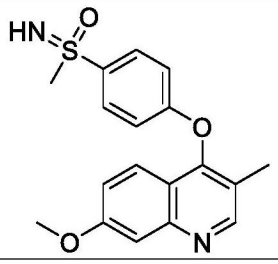
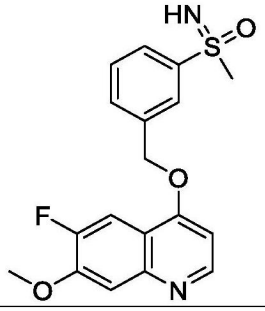
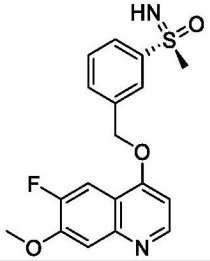
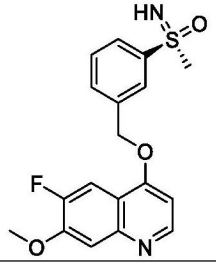
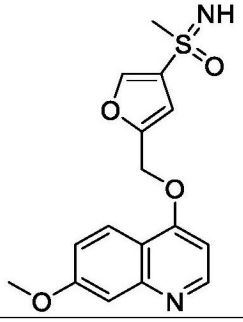
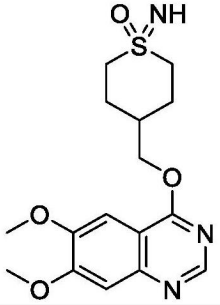
[0276]

160R		(R)-{环丙基[8-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基]亚氨基-λ^6-硫烷基}酮
160S		(S)-{环丙基[8-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基]亚氨基-λ^6-硫烷基}酮
161		[7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基](亚氨基)甲基-λ^6-硫烷酮
161S		(S)-[7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基](亚氨基)甲基-λ6-硫烷酮
161R		(R)-[7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基](亚氨基)甲基-λ^6-硫烷酮
162		N-{[4-(7-甲氧基喹啉-4-基)苯基]甲基}甲磺酰亚胺酰胺

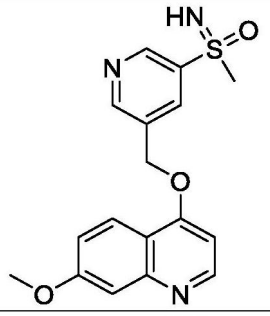
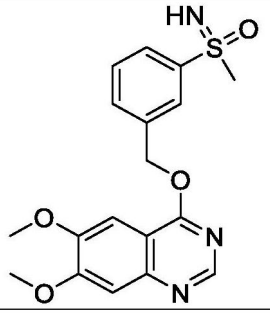
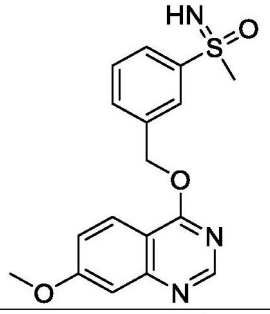
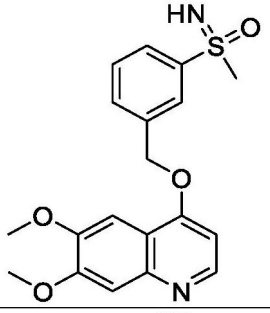
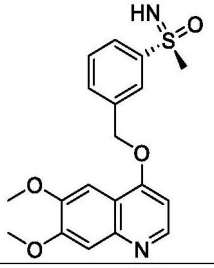
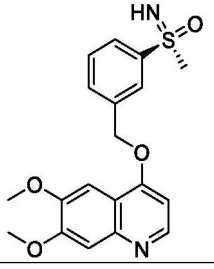
[0277]

163		亚氨基[7-(7-甲氧基-1,8-萘啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]甲基-λ⁶-硫烷酮
164		(4-{[(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基]甲基}哌啶-1-基)(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
165		(2-(1-(7,8-二甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)乙基)(亚氨基)(甲基)-l6-硫烷酮
166		1-[3-({4-[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]苯基}亚氨基-λ⁶-硫烷基)氮杂环丁-1-基]乙-1-酮
167		亚氨基({4-[(7-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基]苯基})甲基-λ⁶-硫烷酮

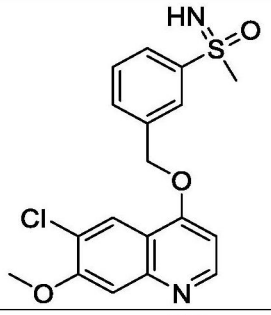
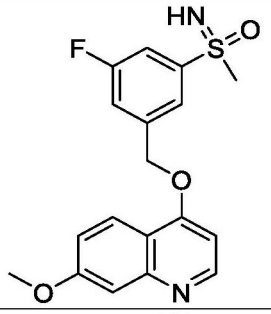
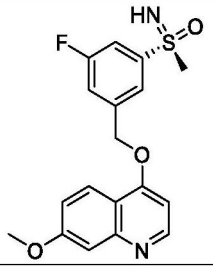
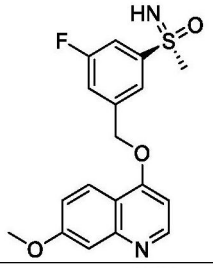
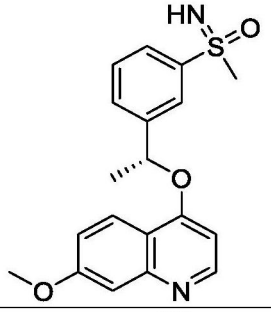
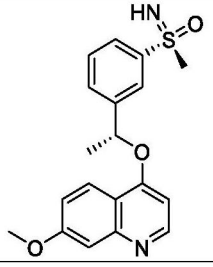
[0278]

168		亚氨基({4-[(7-甲氧基-3-甲基喹啉-4-基)氧基]苯基})甲基-λ⁶-硫烷酮
169		(3-{[(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]甲基}苯基)(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
169R		(R)-(3-{[(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]甲基}苯基)(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
169S		(S)-(3-{[(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]甲基}苯基)(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
170		亚氨基(5-{[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]甲基}呋喃-3-基)甲基-λ⁶-硫烷酮
171		4-{[(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基]甲基}-1-亚氨基-1λ⁶-四氢噻喃-1-酮

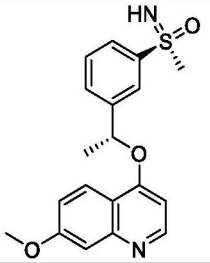
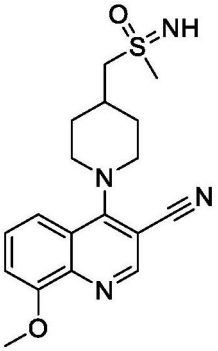
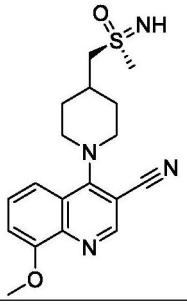
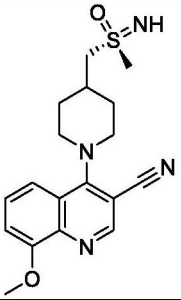
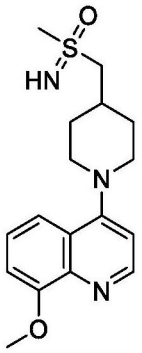
[0279]

172		亚氨基(5-{[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]甲基}吡啶-3-基)甲基-λ⁶-硫烷酮
173		(3-{[(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基]甲基}苯基)(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
174		亚氨基(3-{[(7-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基]甲基}苯基)甲基-λ⁶-硫烷酮
175		(3-{[(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基]甲基}苯基)(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
175R		(R)-(3-{[(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基]甲基}苯基)(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
175S		(S)-(3-{[(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基]甲基}苯基)(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮

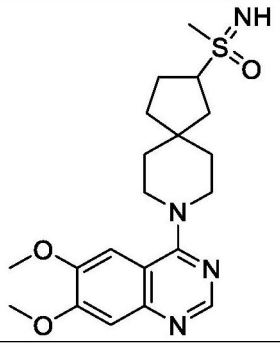
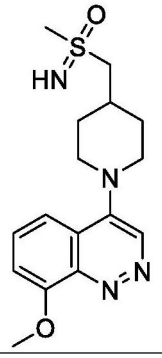
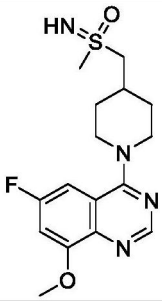
[0280]

176		(3-{[(6-氯-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]甲基}苯基)(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
177		(3-氟-5-{[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]甲基}苯基)(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
177R		(R)-(3-氟-5-{[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]甲基}苯基)(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
177S		(S)-(3-氟-5-{[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]甲基}苯基)(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
178		亚氨基({3-[(1R)-1-[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]乙基]苯基})甲基-λ⁶-硫烷酮
178R		(R)-亚氨基({3-[(1R)-1-[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]乙基]苯基})甲基-λ⁶-硫烷酮

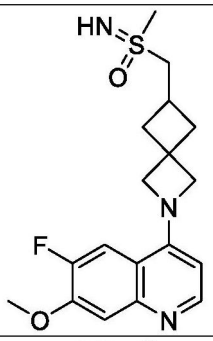
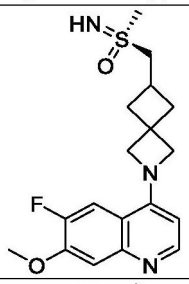
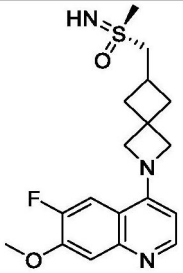
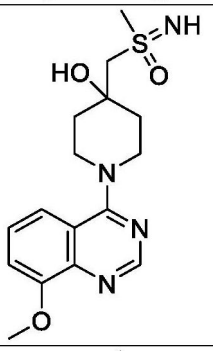
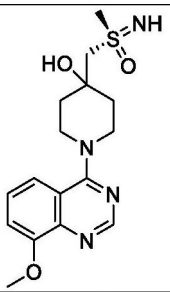
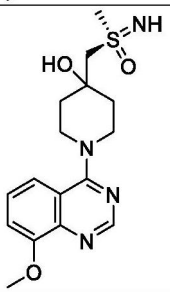
[0281]

178S		(S)-亚氨基({3-[(1R)-1-[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]乙基]苯基})甲基-λ^6-硫烷酮
179		4-(4-{[亚氨基(甲基)氧代-λ^6-硫烷基]甲基}哌啶-1-基)-8-甲氧基喹啉-3-腈
179R		(R)-4-(4-{[亚氨基(甲基)氧代-λ^6-硫烷基]甲基}哌啶-1-基)-8-甲氧基喹啉-3-腈
179S		(S)-4-(4-{[亚氨基(甲基)氧代-λ^6-硫烷基]甲基}哌啶-1-基)-8-甲氧基喹啉-3-腈
180		亚氨基({[1-(8-甲氧基喹啉-4-基)哌啶-4-基]甲基})甲基-λ^6-硫烷酮

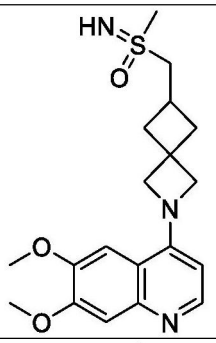
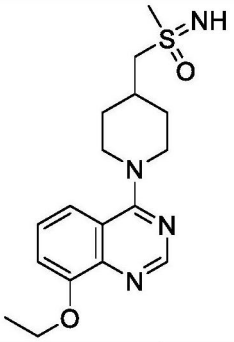
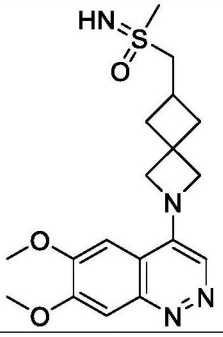
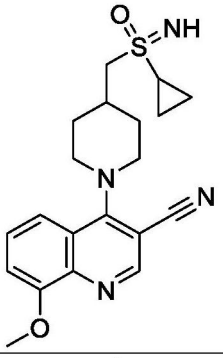
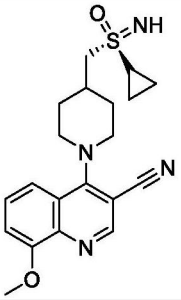
[0282]

181		[8-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
182		亚氨基({[1-(8-甲氧基噌啉-4-基)哌啶-4-基]甲基})甲基-λ⁶-硫烷酮
183		{[1-(6-氟-8-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基]甲基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
183R		(R)-{[1-(6-氟-8-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基]甲基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
183S		(S)-{[1-(6-氟-8-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基]甲基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮

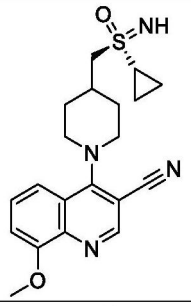
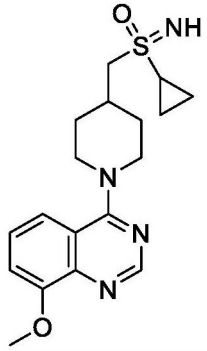
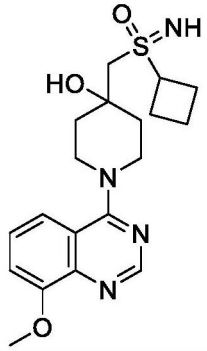
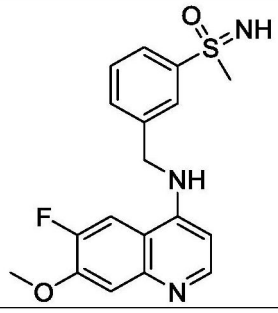
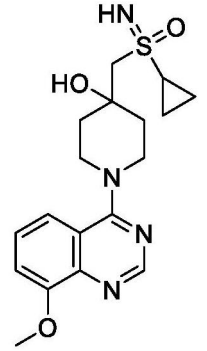
[0283]

184		{[2-(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]甲基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
184R		(R)-{[2-(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]甲基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
184S		(S)-{[2-(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]甲基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
185		{[4-羟基-1-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基]甲基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
185R		(R)-{[4-羟基-1-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基]甲基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
185S		(S)-{[4-羟基-1-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基]甲基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮

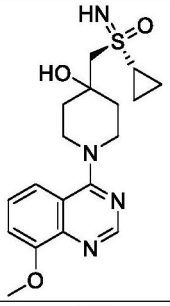
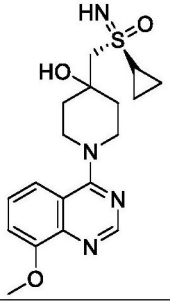
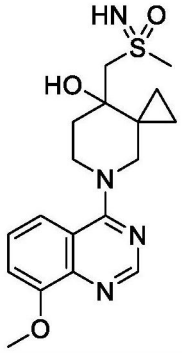
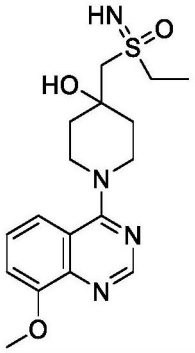
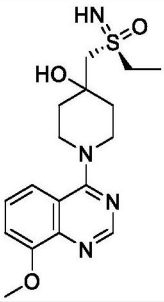
[0284]

186		{[2-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]甲基}(亚氨基)甲基-λ^6-硫烷酮
187		{[1-(8-乙氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基]甲基}(亚氨基)甲基-λ^6-硫烷酮
188		{[2-(6,7-二甲氧基噌啉-4-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]甲基}(亚氨基)甲基-λ^6-硫烷酮
189		4-(4-{[环丙基(亚氨基)氧代-λ^6-硫烷基]甲基}哌啶-1-基)-8-甲氧基喹啉-3-腈
189R		(R)-4-(4-{[环丙基(亚氨基)氧代-λ^6-硫烷基]甲基}哌啶-1-基)-8-甲氧基喹啉-3-腈

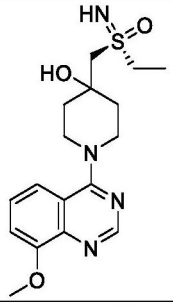
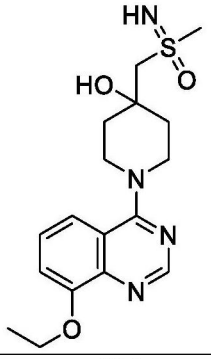
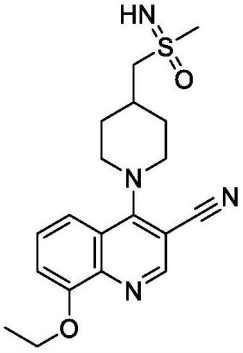
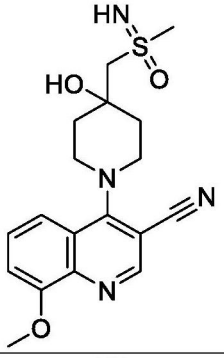
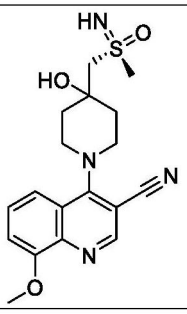
[0285]

189S		(S)-4-(4-{[环丙基(亚氨基)氧代-λ⁶-硫烷基]甲基}哌啶-1-基)-8-甲氧基喹啉-3-腈
190		环丙基(亚氨基){[1-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基]甲基}-λ⁶-硫烷酮
191		环丁基({[4-羟基-1-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基]甲基})亚氨基-λ⁶-硫烷酮
192		(3-{[(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)氨基]甲基}苯基)(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
193		环丙基({[4-羟基-1-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基]甲基})亚氨基-λ⁶-硫烷酮

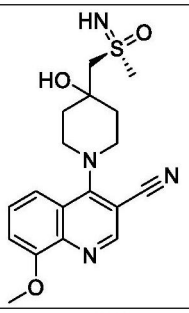
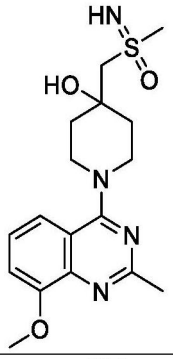
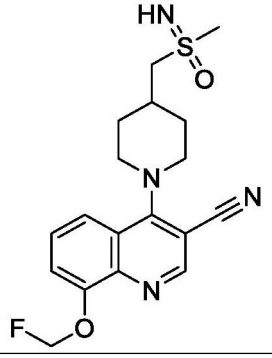
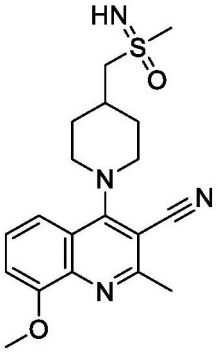
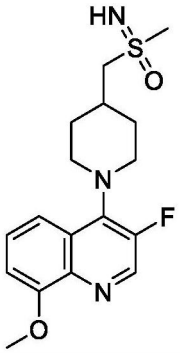
[0286]

193R		(R)-环丙基({[4-羟基-1-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基]甲基})亚氨基-λ⁶-硫烷酮
194S		(S)-环丙基({[4-羟基-1-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基]甲基})亚氨基-λ⁶-硫烷酮
194		{[8-羟基-5-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)-5-氮杂螺[2.5]辛-8-基]甲基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
195		乙基({[4-羟基-1-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基]甲基})亚氨基-λ⁶-硫烷酮
195R		(R)-乙基({[4-羟基-1-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基]甲基})亚氨基-λ⁶-硫烷酮

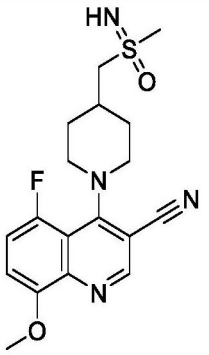
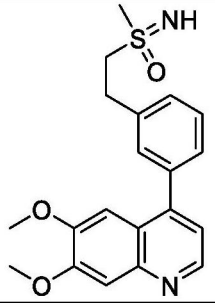
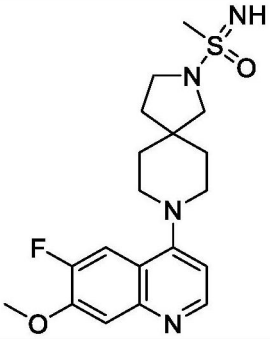
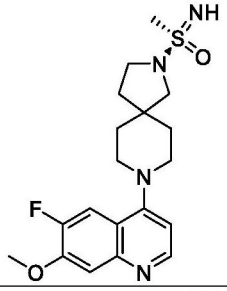
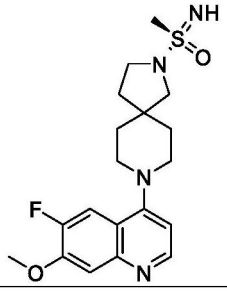
[0287]

195S		(S)-乙基({[4-羟基-1-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基]甲基})亚氨基-λ⁶-硫烷酮
196		{[1-(8-乙氧基喹唑啉-4-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
197		8-乙氧基-4-(4-{[亚氨基(甲基)氧代-λ⁶-硫烷基]甲基}哌啶-1-基)喹啉-3-腈
198		4-(4-羟基-4-{[亚氨基(甲基)氧代-λ⁶-硫烷基]甲基}哌啶-1-基)-8-甲氧基喹啉-3-腈
198R		(R)-4-(4-羟基-4-{[亚氨基(甲基)氧代-λ⁶-硫烷基]甲基}哌啶-1-基)-8-甲氧基喹啉-3-腈

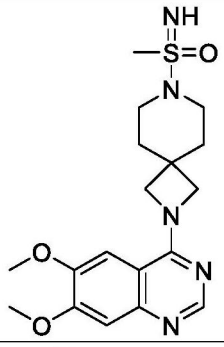
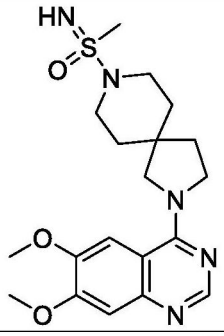
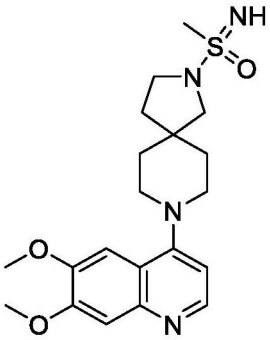
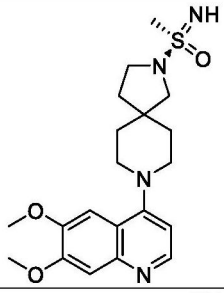
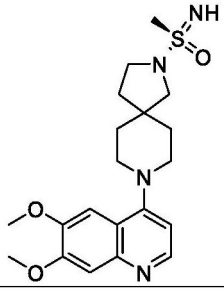
[0288]

198S		(S)-4-(4-羟基-4-{[亚氨基(甲基)氧代-λ⁶-硫烷基]甲基}哌啶-1-基)-8-甲氧基喹啉-3-腈
199		{[4-羟基-1-(8-甲氧基-2-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基]甲基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
200		8-(氟甲氧基)-4-(4-{[亚氨基(甲基)氧代-λ⁶-硫烷基]甲基}哌啶-1-基)喹啉-3-腈
201		4-(4-{[亚氨基(甲基)氧代-λ⁶-硫烷基]甲基}哌啶-1-基)-8-甲氧基-2-甲基喹啉-3-腈
202		{[1-(3-氟-8-甲氧基喹啉-4-基)哌啶-4-基]甲基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮

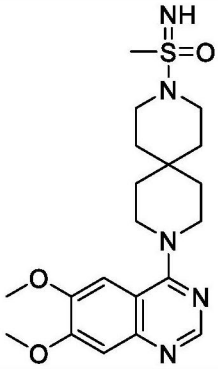
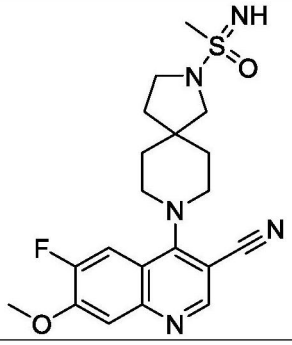
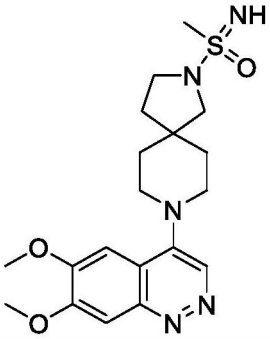
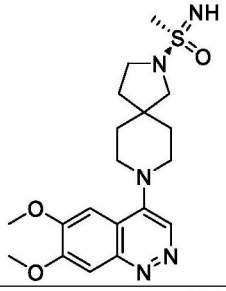
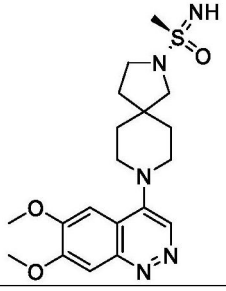
[0289]

203		5-氟-4-(4-{[亚氨基(甲基)氧代-λ⁶-硫烷基]甲基}哌啶-1-基)-8-甲氧基喹啉-3-腈
204		{2-[3-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)苯基]乙基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
205		[8-(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
205R		(R)-[8-(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
205S		(S)-[8-(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮

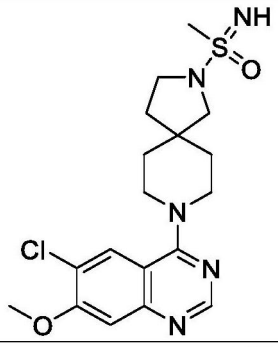
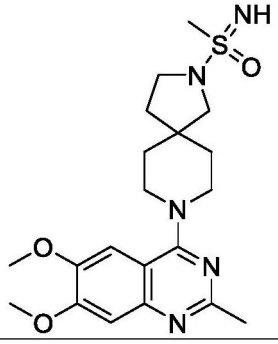
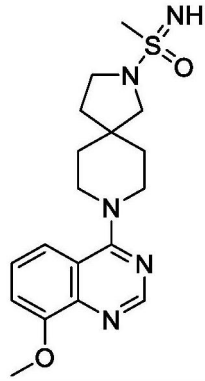
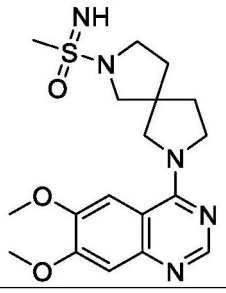
[0290]

206		[2-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基](亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
207		[2-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基](亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
208		[8-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
208R		(R)-[8-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
208S		(S)-[8-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮

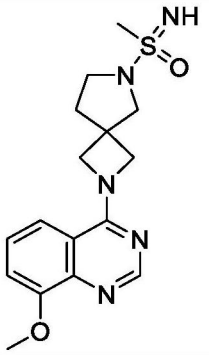
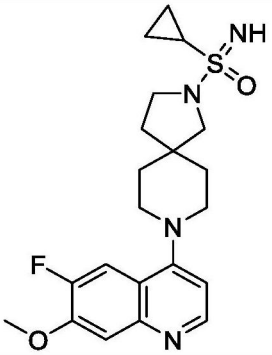
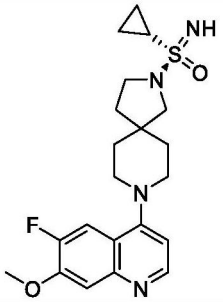
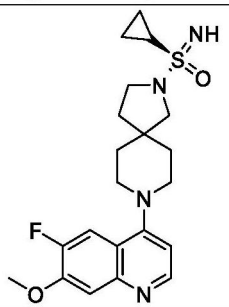
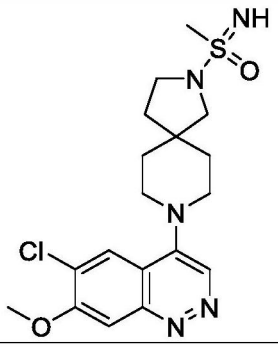
[0291]

209		[9-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基](亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
210		6-氟-4-{2-[亚氨基(甲基)氧代-λ⁶-硫烷基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基}-7-甲氧基喹啉-3-腈
211		[8-(6,7-二甲氧基噌啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
211R		(R)-[8-(6,7-二甲氧基噌啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
211S		(S)-[8-(6,7-二甲氧基噌啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮

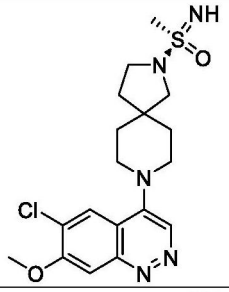
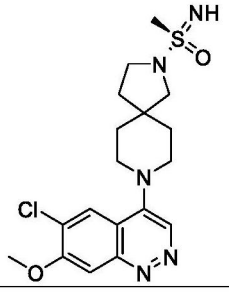
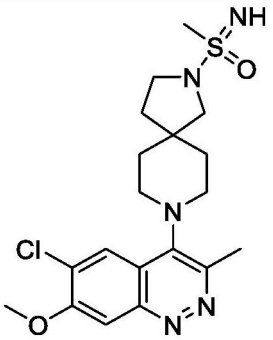
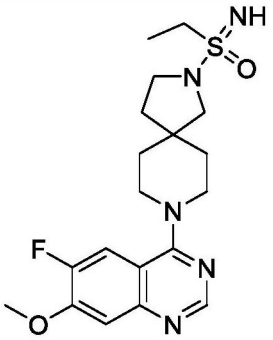
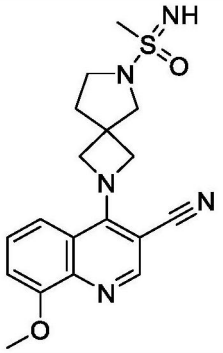
[0292]

212		[8-(6-氯-7-甲氧基喹唑啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
213		[8-(6,7-二甲氧基-2-甲基喹唑啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
214		亚氨基[7-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)-1,7-二氮杂螺[3.5]壬-1-基]甲基-λ⁶-硫烷酮
215		亚氨基[8-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基]甲基-λ⁶-硫烷酮
216		[7-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基](亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮

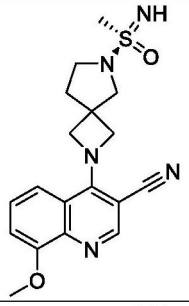
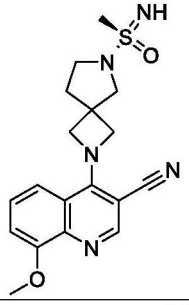
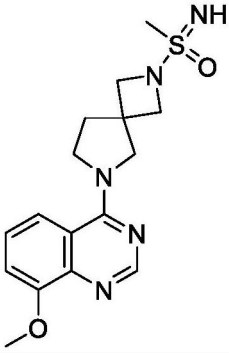
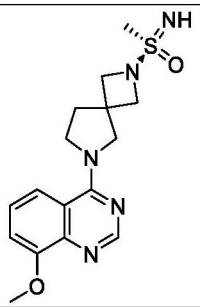
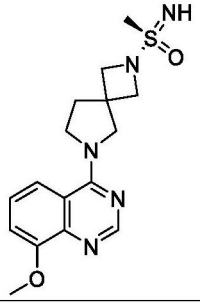
[0293]

217		亚氨基[2-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基]甲基-λ⁶-硫烷酮
218		{环丙基[8-(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基]亚氨基-λ⁶-硫烷基}酮
218R		(R)-{环丙基[8-(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基]亚氨基-λ⁶-硫烷基}酮
218S		(S)-{环丙基[8-(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基]亚氨基-λ⁶-硫烷基}酮
219		[8-(6-氯-7-甲氧基噌啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮

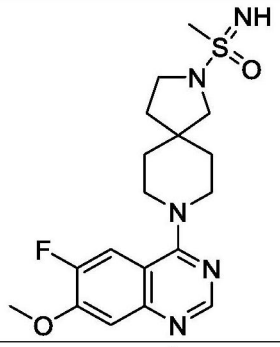
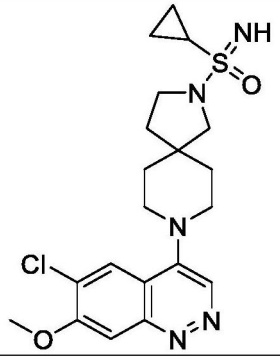
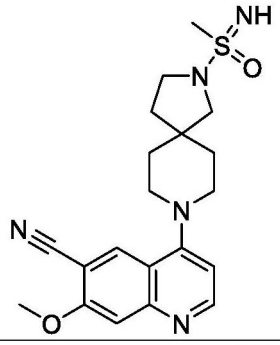
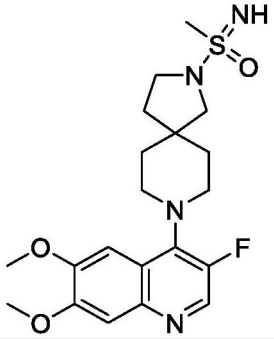
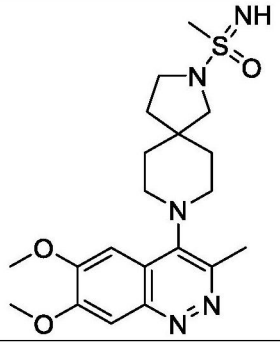
[0294]

219R		(R)-[8-(6-氯-7-甲氧基噌啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
219S		(S)-[8-(6-氯-7-甲氧基噌啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
220		[8-(6-氯-7-甲氧基-3-甲基噌啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
221		乙基[8-(6-氟-7-甲氧基喹唑啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基]亚氨基-λ⁶-硫烷酮
222		4-{6-[亚氨基(甲基)氧代-λ⁶-硫烷基]-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基}-8-甲氧基喹啉-3-腈

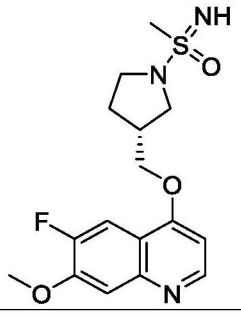
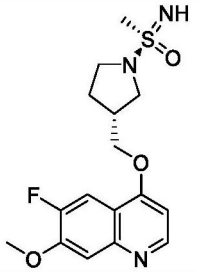
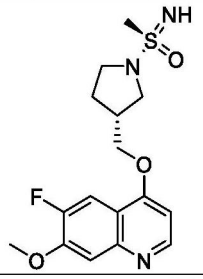
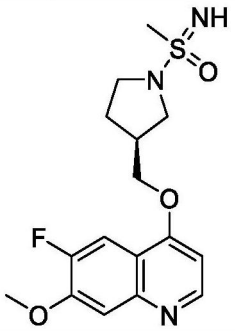
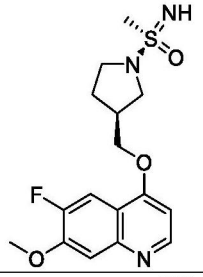
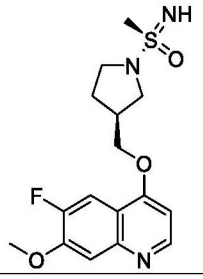
[0295]

222R		(R)-4-{6-[亚氨基(甲基)氧代-λ⁶-硫烷基]-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基}-8-甲氧基喹啉-3-腈
222S		(S)-4-{6-[亚氨基(甲基)氧代-λ⁶-硫烷基]-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基}-8-甲氧基喹啉-3-腈
223		亚氨基[6-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基]甲基-λ⁶-硫烷酮
223R		(R)-亚氨基[6-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基]甲基-λ⁶-硫烷酮
223S		(S)-亚氨基[6-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基]甲基-λ⁶-硫烷酮

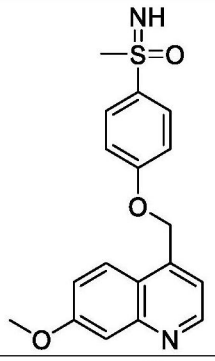
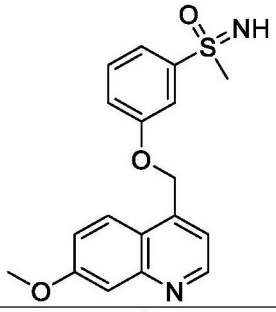
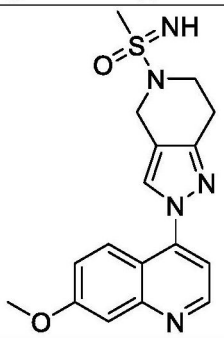
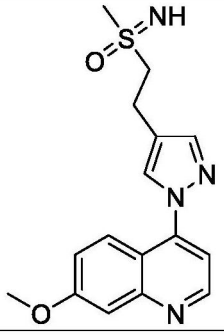
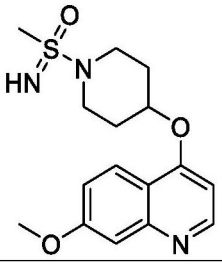
[0296]

224		[8-(6-氟-7-甲氧基喹唑啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
225		{[8-(6-氯-7-甲氧基噌啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](环丙基)亚氨基-λ⁶-硫烷基}酮
226		4-{2-[亚氨基(甲基)氧代-λ⁶-硫烷基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基}-7-甲氧基喹啉-6-腈
227		[8-(3-氟-6,7-二甲氧基喹啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
228		[8-(6,7-二甲氧基-3-甲基噌啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮

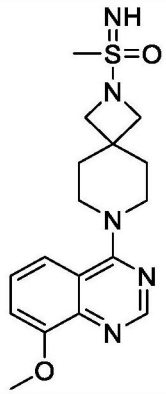
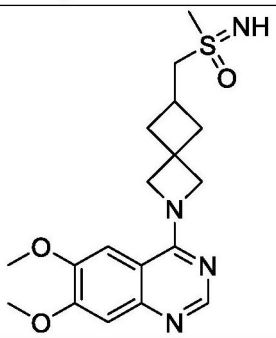
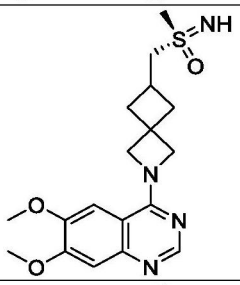
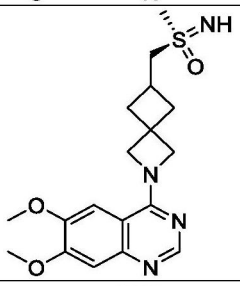
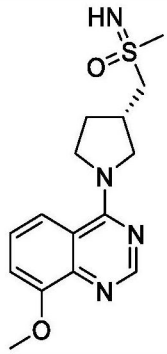
[0297]

229		[(3R)-3-{[(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]甲基}吡咯烷-1-基](亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
229R		(R)-[(3R)-3-{[(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]甲基}吡咯烷-1-基](亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
229S		(S)-[(3R)-3-{[(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]甲基}吡咯烷-1-基](亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
230		[(3S)-3-{[(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]甲基}吡咯烷-1-基](亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
230R		(R)-[(3S)-3-{[(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]甲基}吡咯烷-1-基](亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
230S		(S)-[(3S)-3-{[(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]甲基}吡咯烷-1-基](亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮

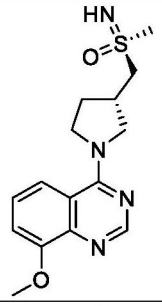
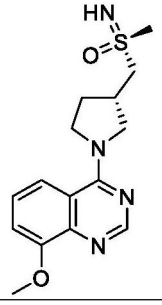
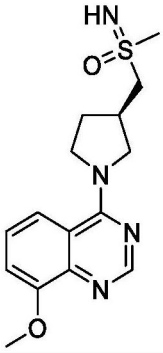
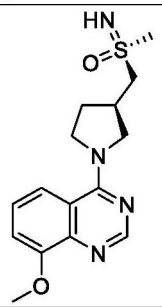
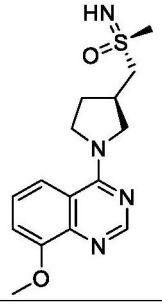
[0298]

231		亚氨基({4-[(7-甲氧基喹啉-4-基)甲氧基]苯基})甲基-λ⁶-硫烷酮
232		亚氨基({3-[(7-甲氧基喹啉-4-基)甲氧基]苯基})甲基-λ⁶-硫烷酮
233		亚氨基[2-(7-甲氧基喹啉-4-基)-2H,4H,5H,6H,7H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]甲基-λ⁶-硫烷酮
234		亚氨基({2-[1-(7-甲氧基喹啉-4-基)-1H-吡唑-4-基]乙基})甲基-λ⁶-硫烷酮
235		亚氨基({4-[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]哌啶-1-基})甲基-λ⁶-硫烷酮

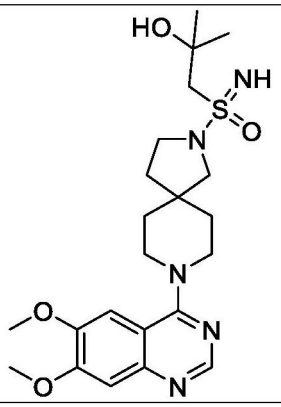
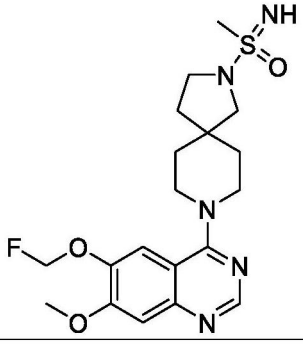
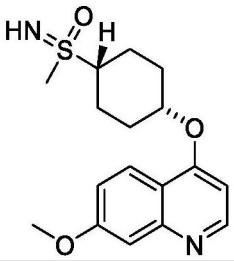
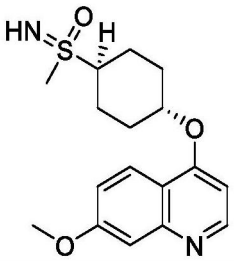
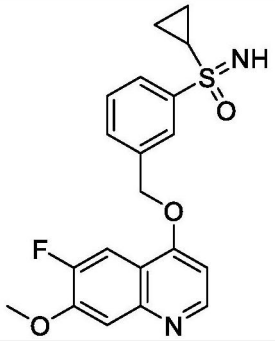
[0299]

236		亚氨基[7-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基]甲基-λ⁶-硫烷酮
237		{[2-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]甲基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
237R		(R)-{[2-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]甲基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
237S		(S)-{[2-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]甲基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
238		亚氨基({[(3S)-1-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基]甲基})甲基-λ⁶-硫烷酮

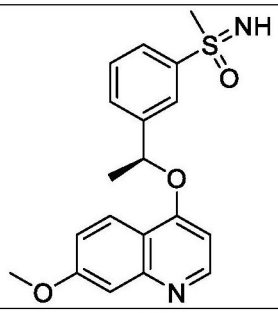
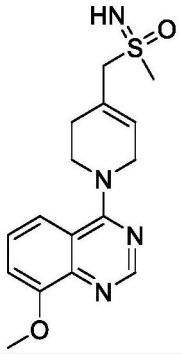
[0300]

238R		(R)-亚氨基({[(3S)-1-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基]甲基})甲基-λ⁶-硫烷酮
238S		(S)-亚氨基({[(3S)-1-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基]甲基})甲基-λ⁶-硫烷酮
239		亚氨基({[(3R)-1-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基]甲基})甲基-λ⁶-硫烷酮
239R		(R)-亚氨基({[(3R)-1-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基]甲基})甲基-λ⁶-硫烷酮
239S		(S)-亚氨基({[(3R)-1-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基]甲基})甲基-λ⁶-硫烷酮

[0301]

240		[8-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](2-羟基-2-甲基丙基)亚氨基-λ⁶-硫烷酮
241		{8-[6-(氟甲氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基}(亚氨基)甲基-λ⁶-硫烷酮
242		亚氨基(甲基)[(1s,4s)-4-[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]环己基]-λ⁶-硫烷酮
243		亚氨基(甲基)[(1r,4r)-4-[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]环己基]-λ⁶-硫烷酮
244		[环丙基(3-{[(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]甲基}苯基)亚氨基-λ⁶-硫烷基]酮

[0302]

245		亚氨基({3-[(1S)-1-[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]乙基]苯基})甲基-λ⁶-硫烷酮
246		亚氨基({[1-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲基})甲基-λ⁶-硫烷酮

[0303] 在一些变体中，本文所述的化合物中的任一种，诸如式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)化合物或其任何变体或表1的化合物可被氘化(例如，氢原子被氘原子替换)。在这些变体的一些变体中，化合物在单个位点被氘化。在其他变体中，化合物在多个位点被氘化。可由氘化起始原料以与相应未氘化化合物的制备类似的方式制备氘化化合物。也可使用本领域已知的其他方法用氘原子替换氢原子。

[0304] 预期本文所给出的任何式，诸如式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)表示具有由结构式所描绘的结构以及某些变体或形式的化合物。具体而言，本文所给出的任何式的化合物可具有不对称中心，并且因此以不同对映体或非对映体形式存在。通式化合物的所有光学异构体和立体异构体和它们任何比率的混合物均被认是处于所述通式的范围内。因此，预期本文所给出的任何式表示外消旋物、一种或多种对映体形式、一种或多种非对映体形式、一种或多种阻转异构体形式和它们任何比率的混合物。此外，某些结构可以几何异构体(即顺式和反式异构体)、互变异构体或阻转异构体形式存在。另外，预期本文所给出的任何式还指此类化合物的水合物、溶剂化物、非晶质形式和同质多形体形式及其混合物中的任一种，即使未明确列出此类形式。在一些实施方案中，溶剂是水并且溶剂化物是水合物。

[0305] 在本文表格和其他各处描绘了本文详述的化合物的代表性实例，包括中间体和最终化合物。应当理解，在一个方面中，所述化合物中的任一种均可用于本文详述的方法中，包括在适当情况下可分离并向个体施用的中间化合物。

[0306] 即使并未描绘盐，本文所描绘的化合物也可以盐形式存在，并且应当理解，本文所提供的组合物和方法包括在此处描绘的化合物的所有盐和溶剂化物，以及化合物的非盐和非溶剂化物形式，如本领域技术人员众所周知的。在一些实施方案中，本文所提供的化合物的盐是药学上可接受的盐。

[0307] 在一个变体中，本文中化合物是制备用于向个体施用的合成化合物。在另一个变体中，提供了含有基本上纯形式的化合物的组合物。在另一个变体中，提供了包含本文详述的化合物和药学上可接受的载剂的药物组合物。在另一个变体中，提供了施用化合物的方法。纯化形式、药物组合物和施用化合物的方法适用于本文详述的任何化合物或其形式。

[0308] 本文所提供的W、环A、a^1、a^2、b^1、b^2、c^1、c^2、c^3、c^4、d^1、d^2、d^3、d^4、e^1、e^2、Y、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、R^{1a}、R^{2a}、R^{1a1}、R^{1b}、R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、R^{6b}、R^{1c}、R^{2c}、R^{3c}、R^{4c}、R^{5c}、R^{6c}、R^{7c}或L中的任一变体或实施方案可与W、环A、a^1、a^2、b^1、b^2、c^1、c^2、c^3、c^4、d^1、d^2、d^3、d^4、e^1、e^2、Y、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、R^{1a}、R^{2a}、R^{1a1}、R^{1b}、R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、R^{6b}、R^{1c}、R^{2c}、R^{3c}、R^{4c}、R^{5c}、R^{6c}、R^{7c}、或L中的每一个其他变体或实施方案组合，如同每个组合已单独且具体地描述。

[0309] 如本文所用，当任何变量在化学式中出现多于一次时，其在每次出现时的定义独立于其在其他每次出现时的定义。

[0310] 式(I)包括其所有子式。例如，式(I)包括式(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)化合物。

[0311] 本文所提供的化合物名称(包括表1)由ChemDraw Professional19.1提供。本领域技术人员应理解，可使用各种公认命名系统和符号来命名或鉴定化合物。举例而言，化合物可用通用名称、系统名称或非系统名称来命名或鉴定。化学领域中公认的命名系统和符号包括例如化学文摘社(Chemical Abstract Service，CAS)、ChemBioDraw Ultra和国际纯粹与应用化学联合会(International Union of Pure and Applied Chemistry，IUPAC)。

[0312] 组合物

[0313] 还提供了包括本文所公开和/或描述的化合物和一种或多种其他药剂(medicinal agent)、药物剂(pharmaceutical agent)、佐剂、载剂、赋形剂等的组合物，诸如药物组合物。合适的药剂和药物剂包括本文所述的那些。在一些实施方案中，药物组合物包括药学上可接受的赋形剂或佐剂和至少一种如本文所述的化学实体。药学上可接受的赋形剂的实例包括但不限于甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石粉、纤维素、羧甲基纤维素钠、葡萄糖、明胶、蔗糖和碳酸镁。在一些实施方案中，提供了含有一种或多种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的组合物，诸如药物组合物。

[0314] 在一些实施方案中，提供了药学上可接受的组合物，其包含式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐。在一些方面中，组合物可含有可用于制备本文所述的化合物的合成中间体。本文所述的组合物可含有任何其他合适的活性剂或非活性剂。

[0315] 本文所述的任何组合物可以是无菌的或含有无菌组分。可通过本领域已知的方法实现灭菌。本文所述的组合物中的任一种可含有一种或多种基本上纯的化合物。

[0316] 还提供了包装的药物组合物，其包含本文所述的药物组合物和对使用所述组合物治疗罹患本文所述的疾病或疾患的患者的说明书。

[0317] 使用方法

[0318] 如本文所述，本公开的化合物是ENPP1酶活性抑制剂。在一个方面中，本文的化合物和药物组合物可用于抑制ENPP1。在另一个方面中，本文的化合物和药物组合物可用于治

疗或预防个体的疾病或疾患。

[0319] 可通过本领域已知的方法来确定和测量本文所述的化合物针对ENPP1的抑制活性,所述方法包括但不限于抑制对2',3'-cGAMP(环鸟苷单磷酸-腺苷单磷酸)的ENPP1水解(Mardjuki,R.等人(2020),Journal of Biological Chemistry,295(15),4881-4892)、抑制对pNP-TMP(对硝基苯基胸苷5'-单磷酸酯)的ENPP1水解或抑制对pNP-AMP(对硝基苯基腺苷5'-单磷酸酯)的ENPP1水解(Lee,S.等人(2017),Frontiers in Pharmacology 8,54)。

[0320] 在一个方面中,本文提供了一种抑制ENPP1的方法,其包括使细胞与有效量的本文所述的化合物或药物组合物接触。在一些实施方案中,本文提供了抑制ENPP1的方法,所述方法包括使细胞与有效量的式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)、或(Ig)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐接触。在一些实施方案中,本文提供了抑制ENPP1的方法,所述方法包括使细胞与有效量的药物组合物接触,所述药物组合物包含式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐。在前述实施方案的一个变体中,细胞在体外接触。在前述实施方案的其他变体中,细胞在体内接触。

[0321] 在另一个方面中,本文的化合物和药物组合物可用于治疗或预防个体的疾病或疾患,包括施用有效量的如本文所述的化合物或药物组合物。当以预防性方式使用时,本文所公开和/或描述的化合物可预防疾病或病症在具有处于发展出所述疾病或病症的风险下的个体中发展,或减轻可能发展出的疾病或病症的程度。

[0322] 在一些实施方案中,本文提供了治疗或预防个体的疾病或疾患的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的如本文所述的化合物或药物组合物。在一些实施方案中,本文提供了治疗或预防个体的疾病或疾患的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本文提供了治疗或预防个体的疾病或疾患的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐。

[0323] 在一些实施方案中,所述疾病或疾患由ENPP1介导。在一些实施方案中,所述疾病或疾患是癌症。在一些实施方案中,所述疾病或疾患是细菌或病毒感染。在某些实施方案中,所述疾病或疾患是细菌感染。在某些其他实施方案中,所述疾病或疾患是病毒感染。在一些实施方案中,所述疾病或疾患是胰岛素抗性。在一些实施方案中,所述疾病或疾患是II型糖尿病。在一些实施方案中,所述疾病或疾患是软骨钙质沉着病。在一些实施方案中,所述疾病或疾患是骨关节炎。在一些实施方案中,所述疾病或疾患是软组织钙化病症。在某些实施方案中,所述疾病或疾患是心脏损伤后的心脏钙化。在一些实施方案中,所述疾病或疾患是焦磷酸钙沉积病症(CPPD)。在一些实施方案中,所述疾病或疾患是低磷酸酯酶症(HPP)。

[0324] 在一些实施方案中，提供了治疗或预防个体的癌症的方法，所述方法包括向有需要的个体施用式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，提供了治疗或预防有需要的受试者的癌症的方法，其包括向所述受试者施用治疗有效量的至少一种本文所述的化学实体。本文还提供了式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗受试者的疾病的药剂中的用途。

[0325] 在一些实施方案中，本文提供了治疗癌症的方法，所述方法包括向有需要的个体施用式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐。本文还提供了式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗癌症的药剂中的用途。

[0326] 在一些实施方案中，提供了治疗个体的细菌和/或病毒感染的方法，所述方法包括向有需要的个体施用式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐。本文还提供了式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗细菌和/或病毒感染的药剂中的用途。

[0327] 在一些实施方案中，提供了治疗或预防个体的胰岛素抗性的方法，所述方法包括向有需要的个体施用式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐。本文还提供了式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗胰岛素抗性的药剂中的用途。

[0328] 在一些实施方案中，提供了治疗II型糖尿病的方法，所述方法包括向有需要的个体施用式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐。本文还提供了式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗II型糖尿病的药剂中的用途。

[0329] 在一些实施方案中，提供了治疗或预防个体的软骨钙质沉着病的方法，所述方法包括向有需要的个体施用式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐。本文还提供了式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-

4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗软骨钙质沉着病的药剂中的用途。

[0330] 在一些实施方案中,提供了治疗或预防个体的骨关节炎的方法,所述方法包括向有需要的个体施用式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐。本文还提供了式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗骨关节炎的药剂中的用途。

[0331] 在一些实施方案中,提供了治疗或预防个体的软组织钙化病症的方法,所述方法包括向有需要的个体施用式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,软组织钙化病症是心脏损伤后的心脏钙化。本文还提供了式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗软组织钙化病症的药剂中的用途。在某些实施方案中,软组织钙化病症是心脏损伤后的心脏钙化。

[0332] 在一些实施方案中,提供了治疗或预防个体的焦磷酸钙沉积病症(CPPD)的方法,所述方法包括向有需要的个体施用式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐。本文还提供了式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗焦磷酸钙沉积病症(CPPD)的药剂中的用途。

[0333] 在一些实施方案中,提供了治疗或预防个体的低磷酸酯酶症(HPP)的方法,所述方法包括向有需要的个体施用式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐。本文还提供了式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗低磷酸酯酶症(HPP)的药剂中的用途。

[0334] 剂量

[0335] 本文所公开和/或描述的化合物和组合物以治疗有效剂量,例如足以提供对疾病状态的治疗的剂量来施用。尽管尚未针对本文所述的化学实体进行人剂量水平优化,但一般而言,日剂量范围为约0.01至100mg/kg体重;在一些实施方案中,为约0.05至10.0mg/kg体重,并且在一些实施方案中,为约0.10至1.4mg/kg体重。因此,在一些实施方案中,对于向70kg人施用,剂量范围将为每天约0.7至7000mg;在一些实施方案中,为每天约3.5至700.0mg,并且在一些实施方案中,为每天约7至100.0mg。所施用的化学实体的量将取决于

例如正治疗的受试者和疾病状态、病情的严重性、施用的方式和时间表和处方医师的判断。例如，用于经口施用的示例性剂量范围为每天约5mg至约500mg，并且用于静脉内施用的示例性剂量范围为每天约5mg至约500mg，其各自取决于化合物药物动力学。

[0336] 本文所公开和/或描述的化合物和组合物的施用可经由任何可接受的治疗剂施用方式，包括但不限于经口、舌下、皮下、胃肠外、静脉内、鼻内、局部、经皮、腹膜内、肌内、肺内、阴道、直肠或眼内施用。在一些实施方案中，化合物或组合物经口或静脉内施用。在一些实施方案中，本文所公开和/或描述的化合物或组合物经口施用。

[0337] 药学上可接受的组合物包括固体、半固体、液体和气溶胶剂型，诸如片剂、胶囊、粉末、液体、混悬液、栓剂和气溶胶形式。本文所公开和/或描述的化合物还可以延长时间的缓释或控释剂型(例如控制/持续释放丸剂、长效注射剂、渗透泵或透皮(包括电转运)贴剂形式)和/或预定速率的脉冲施用来施用。在一些实施方案中，以适用于单次施用精确剂量的单位剂型提供组合物。

[0338] 本文所公开和/或描述的化合物可单独施用或与一种或多种常规药物载剂或赋形剂(例如甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石粉、纤维素、交联羧甲基纤维素钠、葡萄糖、明胶、蔗糖、碳酸镁)组合施用。必要时，药物组合物还可含有少量无毒辅助物质，诸如润湿剂、乳化剂、增溶剂、pH缓冲剂等(例如，乙酸钠、柠檬酸钠、环糊精衍生物、山梨醇单月桂酸酯、乙酸三乙醇胺、油酸三乙醇胺)。通常，根据预期施用方式，药物组合物将含有按本文所公开和/或描述的化合物的重量计约0.005％至95％或约0.5％至50％。制备此类剂型的实际方法是已知的，或对于本领域技术人员来说将是显而易见的；例如参见Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Company,Easton,Pennsylvania。

[0339] 在一些实施方案中，组合物将采取丸剂或片剂形式，并且因此所述组合物可连同本文所公开和/或描述的化合物一起含有稀释剂(例如乳糖、蔗糖、磷酸二钙)、润滑剂(例如硬脂酸镁)和/或粘合剂(例如淀粉、阿拉伯树胶、聚乙烯吡咯烷、明胶、纤维素、纤维素衍生物)中的一种或多种。其他固体剂型包括封装在明胶胶囊中的粉末、丸粒、溶液或混悬液(例如在碳酸丙烯酯、植物油或三酸甘油酯中)。

[0340] 液体可药物施用的组合物可例如通过使本文所公开和/或描述的化合物和任选的药物添加剂溶解、分散或悬浮等在载剂(例如水、盐水、右旋糖水溶液、甘油、二醇、乙醇等)中来制备，以形成溶液或混悬液。注射剂可以常规形式制备，可制备为液体溶液或混悬液、乳剂或适用于在注射前溶解或悬浮在液体中的固体形式。此类胃肠外组合物中所含化合物的百分比取决于例如化合物的物理性质、化合物的活性和受试者的需要。然而，可采用活性成分于溶液中的0.01％至10％百分比，并且如果所述组合物是固体，则所述百分比可以更高，随后将其稀释至另一浓度。在一些实施方案中，所述组合物将在溶液中包含约0.2％至约2％本文所公开和/或描述的化合物。

[0341] 本文所公开和/或描述的化合物的药物组合物也可单独或与惰性载剂诸如乳糖组合以用于喷雾器的气雾剂或溶液形式或以用于吹入的微细粉末形式向呼吸道施用。在此情况下，药物组合物的颗粒的直径可小于50微米，或者在一些实施方案中，小于10微米。

[0342] 另外，药物组合物可包含本文所公开和/或描述的化合物和一种或多种其他药剂、药物剂、佐剂等。合适的药剂和药物剂包括本文所述的那些。

[0343] 药盒

[0344] 还提供了含有本文所提供的化合物或药物组合物中的任一种的制品和药盒。所述制品可包含具有标签的容器。合适的容器包括例如瓶、小瓶和试管。容器可由多种材料形成，所述材料诸如玻璃或塑料。容器可容纳本文所提供的药物组合物。容器上的标签可指示所述药物组合物用于预防、治疗或压制本文所述的疾患，并且还可指示体内或体外使用说明。

[0345] 在一个方面中，本文提供了含有本文所述的化合物或组合物和使用说明书的药盒。所述药盒可含有用于治疗有需要的个体中的本文所述的任何疾病或疾患的说明书。药盒可另外含有可用于施用化合物或组合物的任何材料或设备，诸如小瓶、注射器或IV袋。药盒还可含有无菌包装。

[0346] 组合

[0347] 本文所描述和/或公开的化合物和组合物可单独施用或与可用于治疗上述病症的其他疗法和/或治疗剂组合施用。

[0348] 本文所描述和/或公开的化合物和组合物可与一种或多种其他疗法组合以治疗本文所述的疾病或疾患，包括但不限于癌症、细菌和/或病毒感染、胰岛素抗性、II型糖尿病、软骨钙质沉着病、骨关节炎、焦磷酸钙沉积病症(CPPD)、低磷酸酯酶症和软组织钙化病症(诸如心脏损伤后的心脏钙化)。

[0349] 一般合成方法

[0350] 式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)化合物现在将通过参考以下用于其一般制备的说明性合成方案和随后的具体实例来描述。技术人员将认识到，为了获得本文中的各种化合物，可适当地选择起始材料，使得最终所需取代基将通过反应方案在适当时进行保护或未保护的情况下携带以产生所需产物。或者，可能有必要或希望采用合适的基团代替最终所需取代基，所述基团可通过反应方案携带并在适当时用所需取代基替换。另外，本领域技术人员将认识到，保护基可用于保护某些官能团(氨基、羧基或侧链基团)免受反应条件影响，并且在适当时在标准条件下将此类基团去除。除非另有说明，否则变量如上文参考式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)所定义。

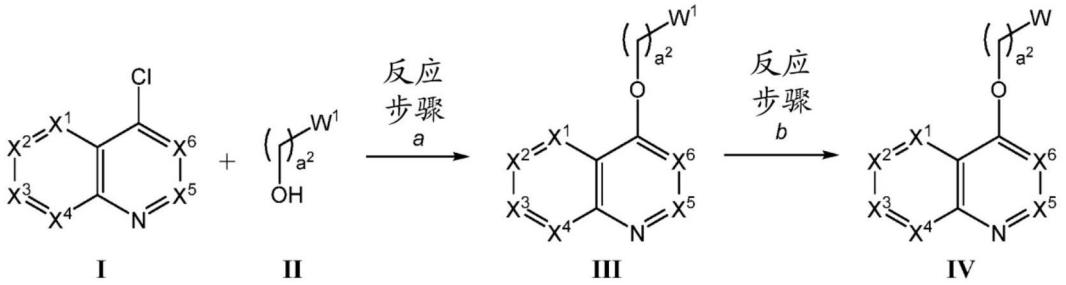
[0351] 当需要获得化合物的特定对映体时，可使用任何合适的常规程序分离或拆分对映体，从对应的对映体混合物中完成此需要。因此，例如，非对映体衍生物可通过使对映体例如外消旋物和适当的手性化合物的混合物发生反应来产生。然后可通过任何常规手段，例如通过结晶来分离非对映体，并回收所需对映体。在另一种拆分过程中，可使用手性高效液相色谱分离外消旋物。或者，如果需要，可通过在所描述的过程之一中使用适当手性中间体来获得特定对映体。

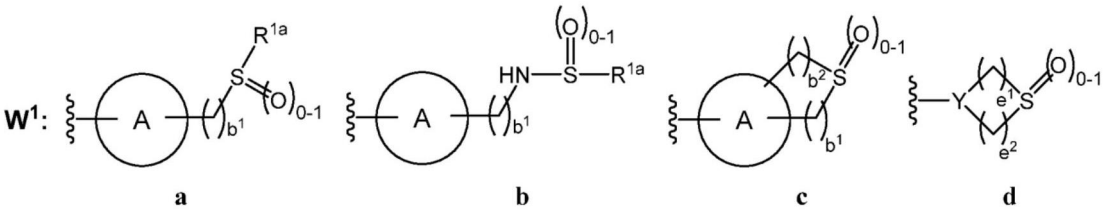
[0352] 在需要获得化合物的特定异构体或以其他方式纯化反应产物时，也可以将色谱法、重结晶法和其他常规分离程序用于中间体或最终产物。

[0353] 在以下示例性方法中描述了制备本文所述化合物的一般方法。本文所提供的方案中可变基团如针对式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)、(Ia-6)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-2)、(If)或(Ig)或其任何变体所定义。本文所述的其他化合物可通过类似方法制备。

[0354] 在一些实施方案中，本文所提供的化合物可根据方案1、方案2、方案3和/或方案4来合成。

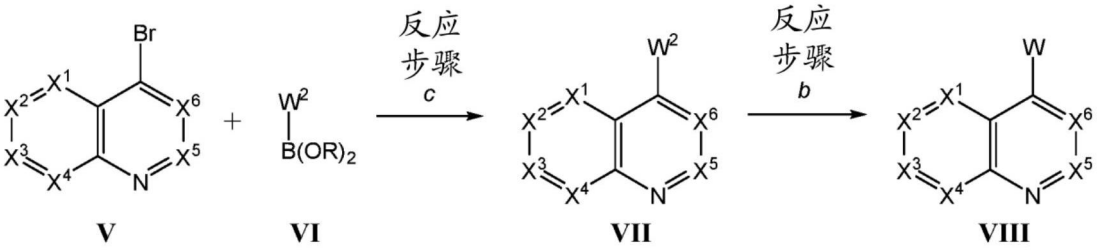
[0355] 方案1.

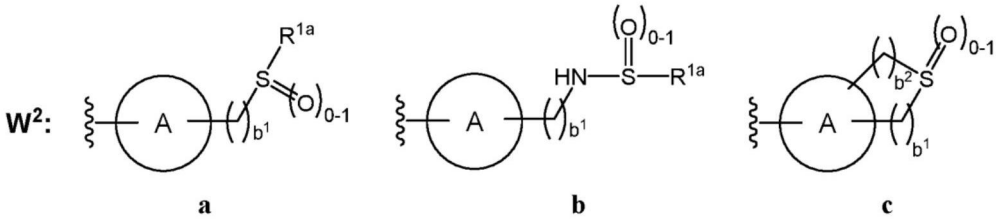
[0356] 



[0357] 方案1概述了合成通式IV化合物的示例性路线，其中基团W^1具有结构a、b、c或d。通式III化合物由通式I杂芳基氯和通式II醇或苯酚经由乌尔曼型偶联(Ullman-type coupling)或S_NAr反应在加热下，以纯混合物形式或在合适溶剂诸如异丙醇中制备(反应步骤a)。然后在氨源诸如乙酸铵的存在下，用例如$PhI(OAc)_2$氧化通式III化合物，以提供通式IV化合物(反应步骤b)。

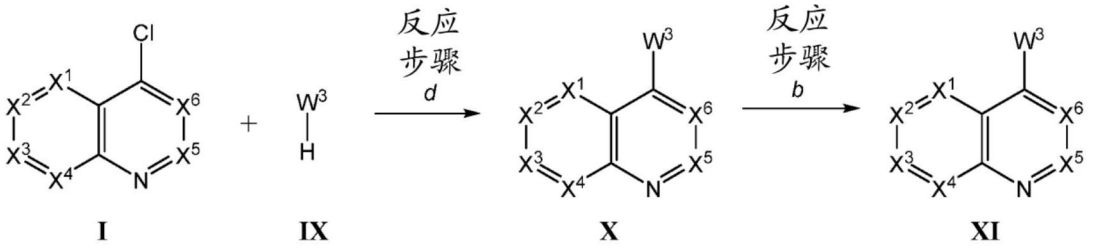
[0358] 方案2.

[0359] 



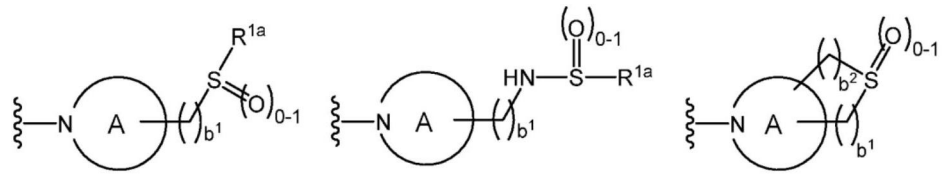
[0360] 方案2总结了制备通式VIII化合物的示例性路线，其中A是芳基或杂芳基环或双环。通过在钯催化剂(诸如$Pd(PPh_3)_4$或$Pd(dppf)Cl_2$)和碱(诸如Na_2PO_4、Na_2CO_3或$CsCO_3$)存在下在加热(例如80℃与120℃之间)下使通式V溴化杂芳基与通式VI硼酸或硼酸酯(其中基团W^2是a、b或c)交叉偶联(反应步骤c)，以得到通式VII化合物。可经由用于制备通式III的方案1中描述的条件由通式VII化合物制备通式VIII亚砜亚胺(反应步骤b)。

[0361] 方案3.



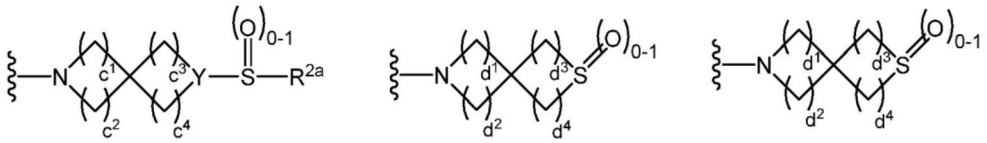
I IX X XI

W3:

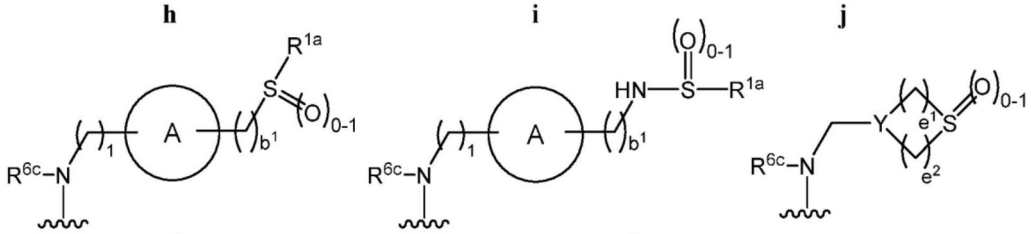


e f g

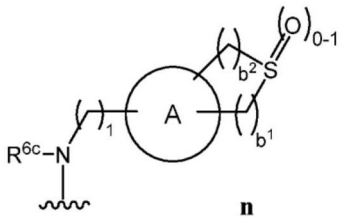
[0362]



h i j



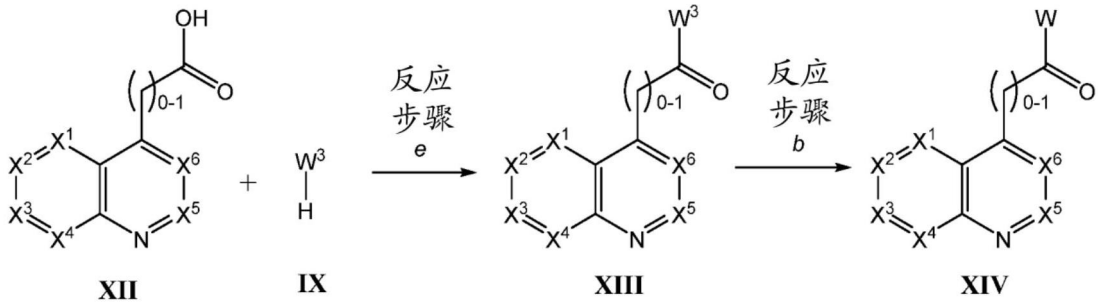
k l m

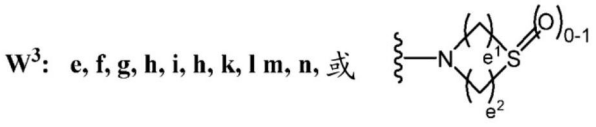


n

[0363] 可如方案3中所述制备通式XI化合物。使用合适的碱诸如K_2CO_3、Et_3N或iPr_2NEt在极性溶剂诸如DMF中使通式I杂芳基氯与通式IX胺在S_NAr条件下反应(反应步骤d),所述条件包括加热(例如在80℃与100℃之间),以得到通式X化合物。可经由用于制备III的方案1中描述的条件由通式X化合物制备通式XI亚砜亚胺(反应步骤b)。在这个路线中可采用多种胺。例如,通式IX胺(其中W^3是e-n)将提供其相应亚砜亚胺XIV。

[0364] 方案4.

[0365] 



o

[0366] 可经由中间体通式XIII由通式XII羧酸与通式IX胺(其中W^3是e-o)制备通式XIV酰胺。可使用各种标准缩合反应(反应步骤e)。例如,碳二亚胺试剂诸如DCC或EDC可与酰基转移试剂诸如HOBt、HOAt或DMAP一起使用。脲盐(诸如HATU或TBTU)也可与碱(诸如iPr_2NEt)一起使用。可经由用于制备III的方案1中描述的条件由通式XIII中间化合物制备通式XIV亚砜亚胺(反应步骤b)。

[0367] 缩写:

[0368] dppf:1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁

[0369] de:非对映体过量(%主要非对映体-%次要非对映体)

[0370] DAST:三氟化二乙氨基硫

[0371] DCC:二环已基碳二亚胺

[0372] DMF-DMA:二甲基甲酰胺二甲基缩醛

[0373] EDC:1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺

[0374] ee:对映体过量(%主要对映体-%次要对映体)

[0375] HOBt:羟基苯并三唑

[0376] HOAt:1-羟基-7-氮杂苯并三唑

[0377] DIAD:偶氮二羧酸二异丙酯

[0378] DMAP:4-(二甲基氨基)吡啶

[0379] HATU:(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐

[0380] TBDMS:叔丁基-二甲基甲硅烷基

[0381] T-buxphos-Pd-G3:[(2-二叔丁基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯基)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯基)]甲磺酸钯(II)

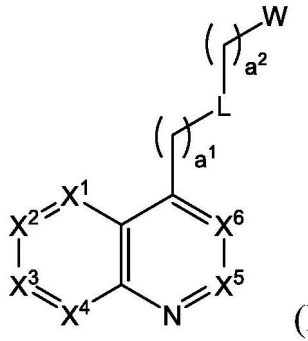
[0382] TBTU:2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基四氟硼酸铵

[0383] TFA:三氟乙酸

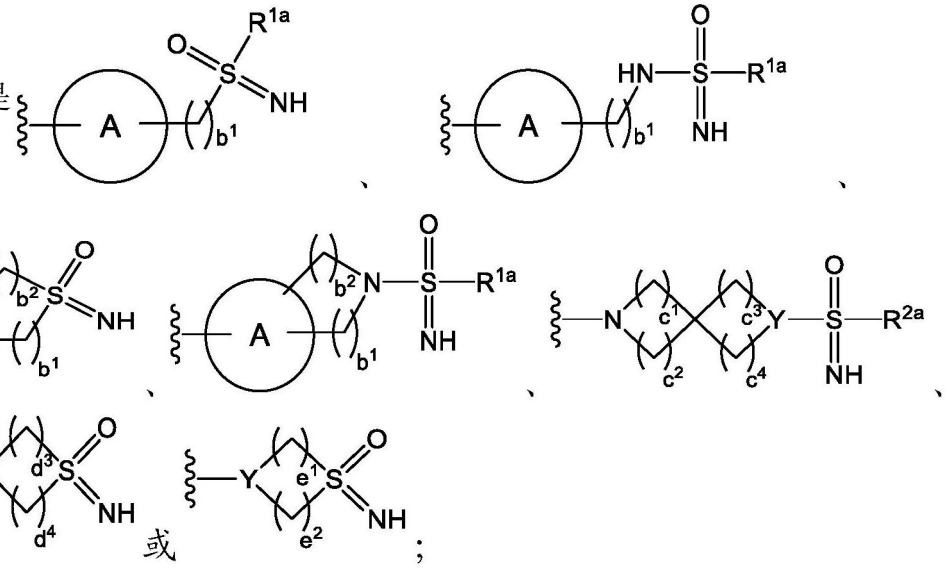
[0384] Xantphos:4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨

[0385] 列举的实施方案

[0386] 1.一种式(I)化合物

[0387] 
(I),

[0388] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0389] W是 
；

[0390] 环A是芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基，其各自被取代或未被取代；

[0391] R^{1a}和R^{2a}各自独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基或C_{1-6}卤代烷基，其中所述C_{1-6}烷基任选地被羟基、C_{1-3}烷氧基或C_{3-6}环烷基取代；

[0392] Y是-N-或-CH-；

[0393] X^1是-CR^{1b}-或-N-；

[0394] X^2是-CR^{2b}-或-N-；

[0395] X^3是-CR^{3b}-或-N-；

[0396] X^4是-CR^{4b}-或-N-；

[0397] X^5是-CR^{5b}-或-N-；

[0398] X^6是-CR^{6b}-或-N-；

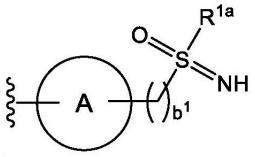
[0399] R^{1b}-R^{6b}各自独立地是氢、卤素、羟基、任选地被一个或多个卤基取代基取代的C_{1-4}烷氧基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、硝基、-$NR^{1c}R^{2c}$、-$NHC(O)R^{3c}$或-$C(O)NR^{4c}R^{5c}$；

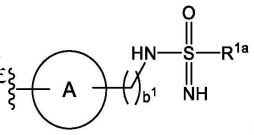
[0400] L是键、-O-、-C(O)-或-NR^{6c}-；

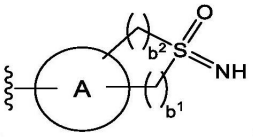
[0401] R^{1c}-R^{6c}各自独立地是氢或C_{1-3}烷基；

[0402] a^1、a^2和b^1各自独立地是0、1、2或3；并且

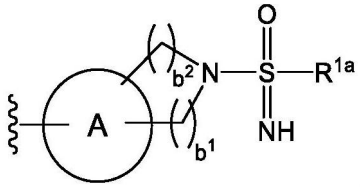
[0403] b^2、c^1-c^4、d^1-d^4、e^1和e^2各自独立地是1、2或3。

[0404] 2.如实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中W是  。

[0405] 3.如实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中W是  。

[0406] 4.如实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中W是  。

[0407] 5.如实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中W是

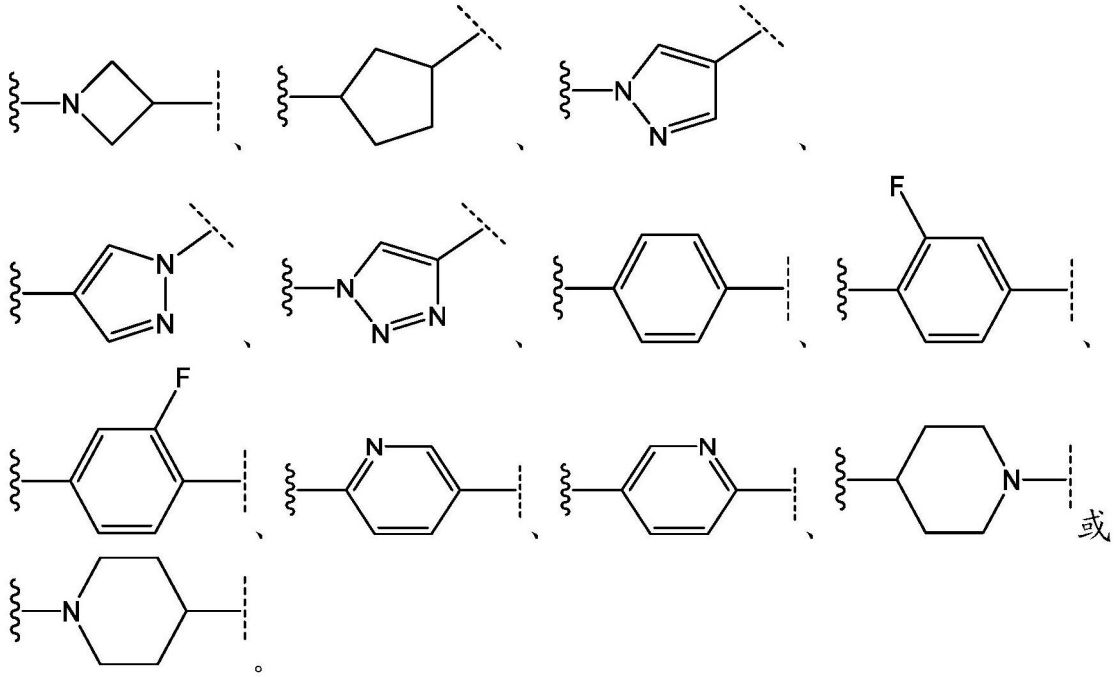
[0408]  。

[0409] 6.如实施方案2-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是芳基。

[0410] 7.如实施方案2-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是杂芳基。

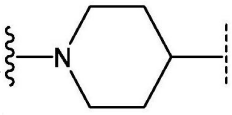
[0411] 8.如实施方案2-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是杂环烷基。

[0412] 9.如实施方案2-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是



。

[0413] 10.如实施方案3所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是  。

[0414] 11.如实施方案5所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是  。

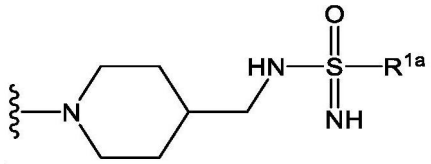
[0415] 12.如实施方案2-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{1a}是C_{1-6}烷基。

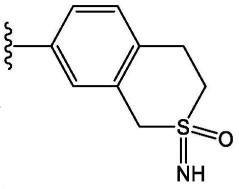
[0416] 13.如实施方案12所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{1a}是甲基。

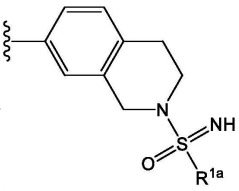
[0417] 14.如实施方案2-13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中b^1是0。

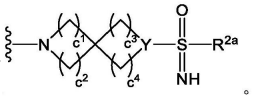
[0418] 15.如实施方案2-13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中b^1是2。

[0419] 16.如实施方案3所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中W是

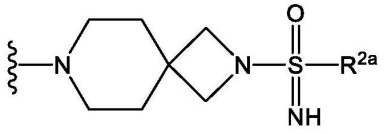
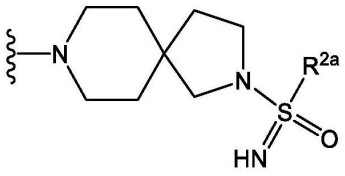
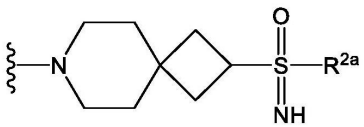
 。

[0420] 17.如实施方案4所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中W是  。

[0421] 18.如实施方案5所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中W是  。

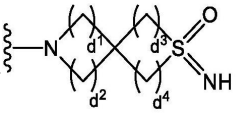
[0422] 19.如实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中W是  。

[0423] 20.如实施方案19所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中W是

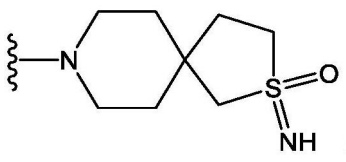
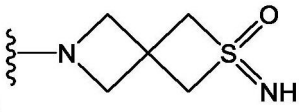
 、  或  。

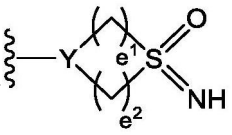
[0424] 21.如实施方案19或20所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{2a}是C_{1-6}烷基。

[0425] 22.如实施方案15所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{2a}是甲基。

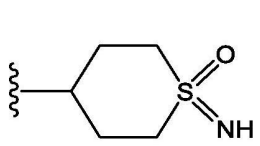
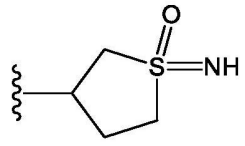
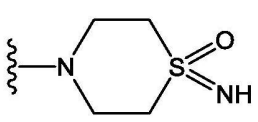
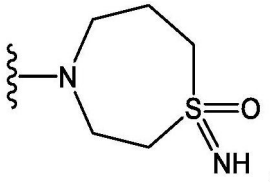
[0426] 23.如实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中W是  。

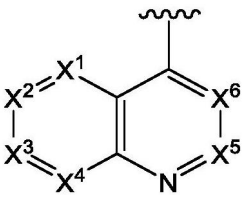
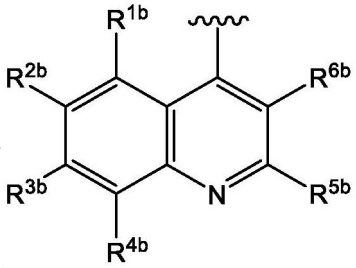
[0427] 24.如实施方案23所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中W是

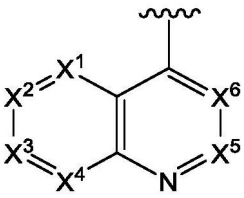
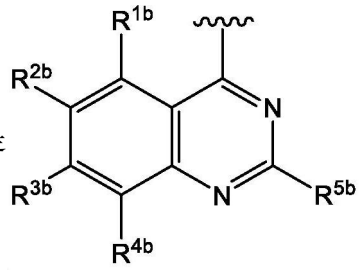
 或  。

[0428] 25.如实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中W是  。

[0429] 26.如实施方案25所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中W是

 、  、  或  。

[0430] 27.如实施方案1-26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中式(I)的  部分是  。

[0431] 28.如实施方案1-24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中式(I)的  部分是  。

[0432] 29.如实施方案27或28所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^{2b}和R^{3b}是甲氧基，并且R^{1b}和R^{4b}是氢。

[0433] 30.如实施方案27或28所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^{3b}是甲氧基，并且R^{1b}、R^{2b}和R^{4b}是氢。

[0434] 31.如实施方案1-30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。

[0435] 32.如实施方案1-30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-。

[0436] 33.如实施方案1-30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中L是-C(O)-。

[0437] 34.如实施方案1-30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中L是-NR^{6c}-。

[0438] 35.如实施方案1-30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-。

[0439] 36.如实施方案1-35中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中a^1是0。

[0440] 37.如实施方案1-35中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中a^1是1。

[0441] 38.如实施方案1-37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中a^2是0。

[0442] 39.如实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自由表

1的化合物组成的组。

[0443] 40.一种药物组合物,其包含如实施方案1-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载剂或赋形剂。

[0444] 41.一种抑制ENPP1的方法,其包括使细胞与有效量的如实施方案1-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0445] 42.一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的如实施方案1-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0446] 43.一种治疗有需要的受试者的细菌和/或病毒感染的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的如实施方案1-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0447] 44.一种治疗有需要的受试者的胰岛素抗性的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的如实施方案1-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0448] 45.一种治疗有需要的受试者的II型糖尿病的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的如实施方案1-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0449] 46.一种治疗有需要的受试者的软骨钙质沉着病的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的如实施方案1-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0450] 47.一种治疗有需要的受试者的骨关节炎的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的如实施方案1-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0451] 48.一种治疗有需要的受试者的软组织钙化病症的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的如实施方案1-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0452] 49.如实施方案48所述的方法,其中所述软组织钙化病症是心脏损伤后的心脏钙化。

[0453] 50.一种治疗有需要的受试者的焦磷酸钙沉积病症的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的如实施方案1-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0454] 51.一种治疗有需要的受试者的低磷酸酯酶症的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的如实施方案1-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0455] 在以下实施例部分中提供了特定的非限制性实施例。

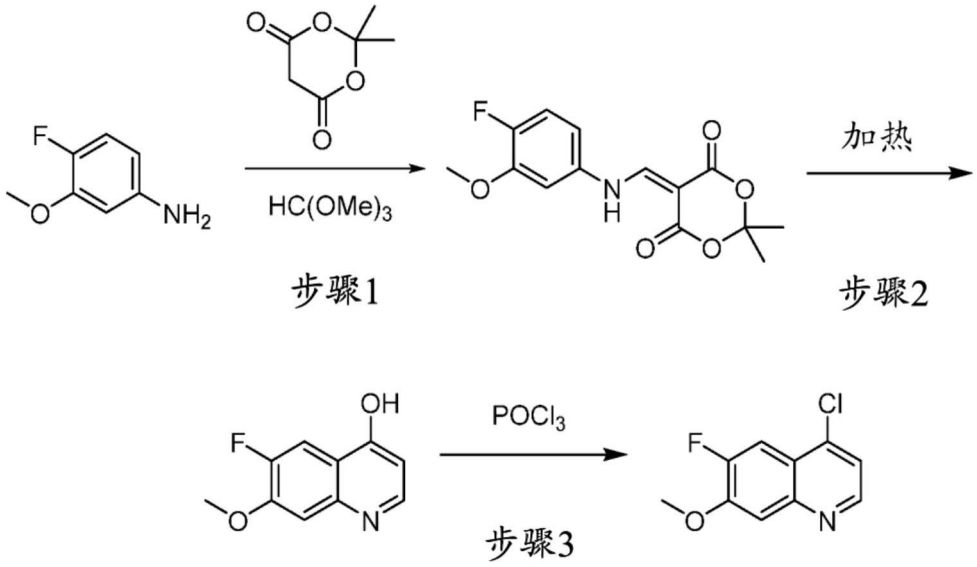
[0456] 实施例

[0457] 提供以下实施例以说明但不限制本文所提供的组合物、用途和方法。使用上文所述一般方法制备化合物。

[0458] 中间体的合成

[0459] 中间体4-氯-6-氟-7-甲氧基-喹啉的合成

[0460]



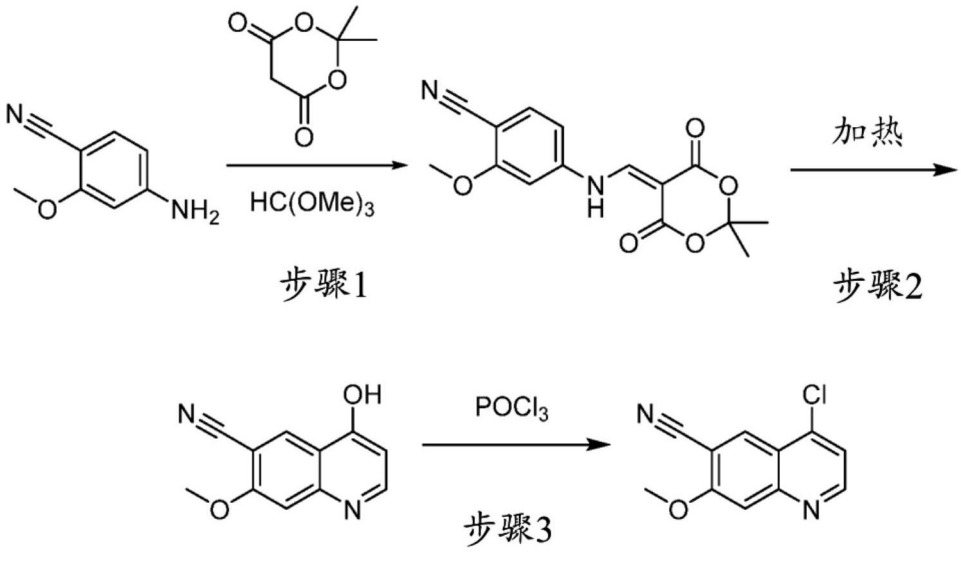
[0461] 步骤1:将4-氟-3-甲氧基苯胺(10g,71mmol)、2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(13g,92mmol)、三甲氧基甲烷(11g,99mmol)和MeCN(150mL)的混合物脱气并用N_2吹扫,并且然后在N_2气氛下在80℃下搅拌16h。将混合物浓缩,并且在25℃下将残余物用石油醚研磨30min。将混合物过滤并干燥,以提供5-[(4-氟-3-甲氧基-苯胺基)亚甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(16g)。

[0462] 步骤2:将5-[(4-氟-3-甲氧基-苯胺基)亚甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(16g,53mmol)和Dowtherm®A(80mL)的混合物脱气并用N_2吹扫,并且然后将混合物在220℃下在N_2气氛下搅拌3h。将混合物用石油醚在25℃下研磨30min,并且将固体混合物过滤并干燥,以得到6-氟-7-甲氧基-喹啉-4-醇(10g)。

[0463] 步骤3:向6-氟-7-甲氧基-喹啉-4-醇(9.2g,48mmol)和iPr_2Net(20mL,115mmol)在MeCN(100mL)中的混合物中添加$POCl_3$(60mL,644mmol)。然后将混合物脱气并用N_2吹扫,并在80℃下在N_2气氛下搅拌12小时。将反应混合物冷却并浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯(200ml)中,并用饱和$NaHCO_3$水溶液(200ml)洗涤。将有机相用盐水(150mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,以提供4-氯-6-氟-7-甲氧基-喹啉(9.8g)。

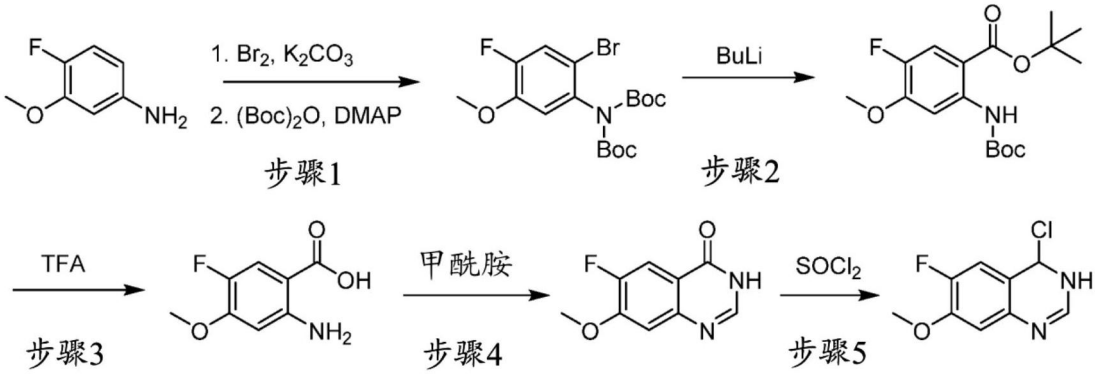
[0464] 4-氯-7-甲氧基-喹啉-6-腈的合成

[0465]



[0466] 以针对中间体4-氯-6-氟-7-甲氧基-喹啉的合成所描述的方式，分三步由4-氨基-2-甲氧基-苯甲腈制备4-氯-7-甲氧基-喹啉-6-腈。

[0467] 中间体4-氯-6-氟-7-甲氧基喹唑啉盐酸盐的合成

[0468] 

[0469] 步骤1：向-15℃的4-氟-3-甲氧基苯胺(15g，110mmol)、CH_2Cl_2(240mL)和K_2CO_3(15g，110mmol)的混合物中缓慢添加Br_2(5.5mL，110mmol)。搅拌1h后，将混合物用H_2O(150mL)稀释并用CH_2Cl_2(100mL x 2)萃取。将有机相合并，用盐水(50mL)萃取，经Na_2SO_4干燥，过滤，浓缩，并且在20℃下用CH_2Cl_2(40mL)和己烷(50mL)研磨30min，以提供2-溴-4-氟-5-甲氧基苯胺(19g)。

[0470] 向2-溴-4-氟-5-甲氧基苯胺(24g，110mmol)、THF(250mL)的混合物中添加$(Boc)_2O$(57g，260mmol)，并且将DMAP(2.7g，22mmol)在20℃下搅拌12h。将混合物浓缩，用H_2O(100mL)稀释，并且用EtOAc(80mL x 2)萃取。将萃取物合并，用盐水(50mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤，浓缩，并且通过色谱法(在石油醚中的10％-50％EtOAc)纯化，以提供N-(2-溴-4-氟-5-甲氧基-苯基)-N-叔丁氧基羰基氨基甲酸叔丁酯(41g)。

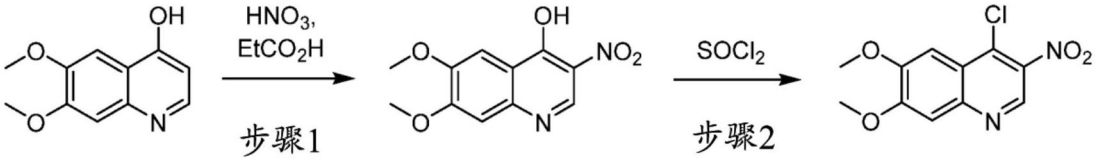
[0471] 步骤2：向-78℃的N-(2-溴-4-氟-5-甲氧基-苯基)-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯(20g，48mmol)和THF(150mL)的混合物中添加n-BuLi(己烷中的2.5M，29mL)，并且将混合物在-78℃下搅拌1h。在0℃下添加饱和NH_4Cl水溶液(5.0mL)，然后添加H_2O(100mL)。将混合物用EtOAc(70mL x 2)萃取，并且将萃取物合并，用盐水(40mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤，浓缩，并且通过二氧化硅色谱法(石油醚中的10％-50％EtOAc)纯化，以提供2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氟-4-甲氧基苯甲酸叔丁酯(16g)。

[0472] 步骤3：向2-(叔丁氧基羰基氨基)-5-氟-4-甲氧基-苯甲酸叔丁酯(9.0g，26mmol)和CH_2Cl_2(50mL)的混合物中添加TFA(21mL，280mmol)。将混合物在20℃下搅拌2h，浓缩，用H_2O(40mL)稀释，并用EtOAc(30mL x 2)萃取。将合并的萃取物用盐水(20mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤，浓缩，并通过二氧化硅色谱法(石油醚中的10％-100％EtOAc)纯化，以提供2-氨基-5-氟-4-甲氧基苯甲酸(3.1g)。

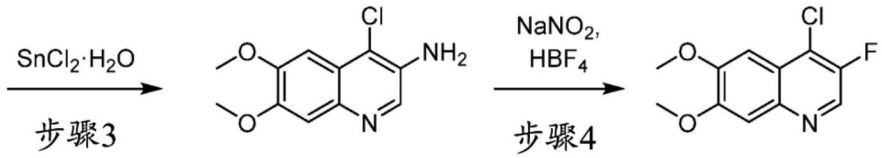
[0473] 步骤4：将2-氨基-5-氟-4-甲氧基-苯甲酸(1.0g，5.4mmol)和甲酰胺(9.1mL，230mmol)的混合物在160℃下搅拌5h。将混合物与H_2O(20mL)合并。过滤得到沉淀物，并且在20℃下用MeOH(8.0mL)研磨30min，以得到6-氟-7-甲氧基喹唑啉-4-醇(0.42g)。

[0474] 步骤5：将6-氟-7-甲氧基-喹唑啉-4-醇(0.40g，2.1mmol)于$SOCl_2$(8.0mL)和DMF(15mg)中的混合物在80℃下搅拌12h。将混合物浓缩，以提供4-氯-6-氟-7-甲氧基喹唑啉盐酸盐(0.55g)。

[0475] 中间体4-氯-3-氟-6,7-二甲氧基喹啉的合成



[0476]



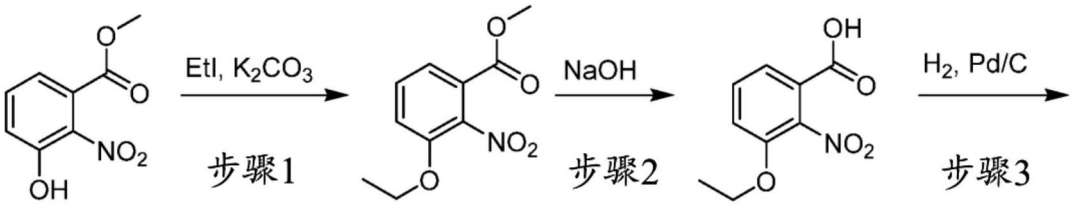
[0477] 步骤1:在20℃下将发烟硝酸(98%,7.5mL,210mmol)缓慢添加到6,7-二甲氧基喹啉-4-醇(20g,97mmol)和丙酸(450mL)的搅拌混合物中。将混合物在100℃下搅拌6h,然后冷却至0℃,并将所得沉淀物过滤并用已烷洗涤。在20℃下将固体用1:5MeOH/MTBE的混合物(300mL)研磨30min,以得到6,7-二甲氧基-3-硝基喹啉-4-醇(22g)。

[0478] 步骤2:将6,7-二甲氧基-3-硝基喹啉-4-醇(11g,44mmol)、$SOCl_2$(100mL)和DMF(0.32g,4.4mmol)的混合物在90℃下搅拌12h,然后浓缩,以提供4-氯-6,7-二甲氧基-3-硝基喹啉盐酸盐(13g)。

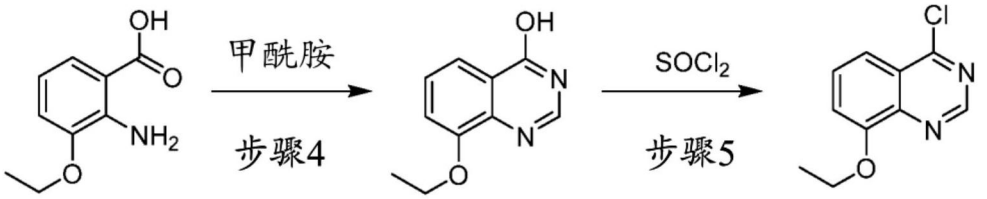
[0479] 步骤3:将$SnCl_2 \cdot 2H_2O$(67g,300mmol)添加到4-氯-6,7-二甲氧基-3-硝基喹啉盐酸盐(13g,43mmol)、AcOH(29mL)和EtOH(230mL)的混合物中。将混合物在80℃下搅拌12h,然后浓缩,并且与CH_2Cl_2(400mL)和NaOH(4M,80mL)合并。通过硅藻土过滤混合物,并且将其浓缩,以提供4-氯-6,7-二甲氧基-喹啉-3-胺(10g)。

[0480] 步骤4:向0℃的4-氯-6,7-二甲氧基-喹啉-3-胺(5.0g,21mmol)和THF(50mL)的混合物中逐滴添加HBF_4(40%,9.8mL,63mmol)。将混合物搅拌30min,并在0℃下逐滴添加H_2O(6.3mL)中的$NaNO_2$(1.6g,23mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌30min,然后将其过滤并将滤液在170℃下搅拌1h。将反应物浓缩并通过二氧化硅色谱法(CH_2Cl_2中的0-50%MeOH)纯化,以得到4-氯-3-氟-6,7-二甲氧基喹啉(0.24g)。

[0481] 中间体4-氯-8-乙氧基喹唑啉的合成



[0482]



[0483] 步骤1:将3-羟基-2-硝基-苯甲酸甲酯(15g,76mmol)、碘乙烷(24g,152mmol)、K_2CO_3(21g,152mmol)和DMF(75mL)的脱气混合物在20℃下在N_2气氛下搅拌12h。将混合物倒入到水(150mL)中,并用EtOAc(2x80mL)萃取。将萃取物用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩,以提供3-乙氧基-2-硝基苯甲酸甲酯(17g)。

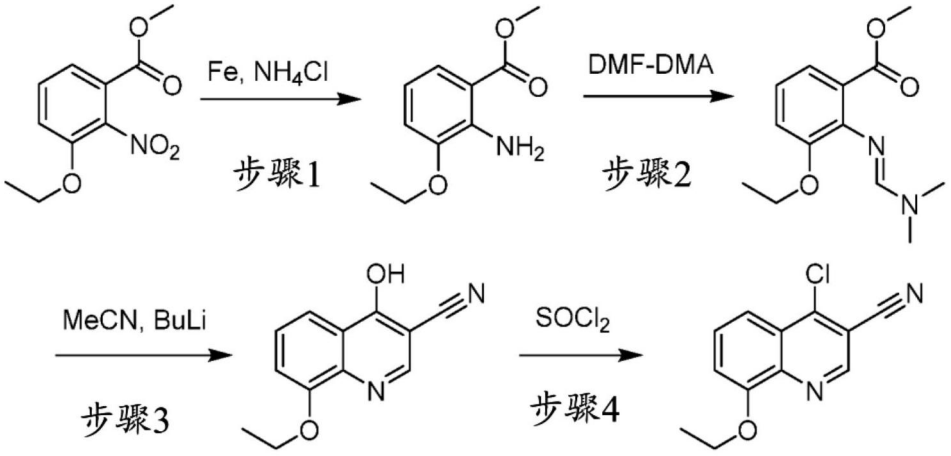
[0484] 步骤2:将3-乙氧基-2-硝基苯甲酸甲酯(6.0g,27mmol)、NaOH(3.2g,80mmol)、H_2O(30mL)和THF(30mL)的脱气混合物在70℃下搅拌1h,然后浓缩以去除THF。将混合物用EtOAc(30mL)萃取,然后将水相用HCl(4N)酸化至pH 2并用EtOAc(2x50mL)萃取。将萃取物用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并浓缩,以提供3-乙氧基-2-硝基-苯甲酸(5.0g)。

[0485] 步骤3:在H_2(15psi)下在20℃下将3-乙氧基-2-硝基苯甲酸(5.0g,24mmol)、MeOH(50mL)和10%Pd/C(2.0g,4.7mmol)的脱气混合物搅拌12h。将混合物过滤并且将滤液浓缩,以提供化合物2-氨基-3-乙氧基-苯甲酸(2.8g)。

[0486] 步骤4:将2-氨基-3-乙氧基-苯甲酸(2.8g,15mmol)和甲酰胺(2.8g,62mmol)的混合物在165℃下搅拌4h。将反应物倒入到水(30mL)中,并且将所得沉淀物过滤,用水(10mL x 2)洗涤,并干燥,以提供8-乙氧基喹唑啉-4-醇(1.5g)。

[0487] 步骤5:将8-乙氧基喹唑啉-4-醇(0.29g,1.5mmol)、$SOCl_2$(5mL,69mmol)和DMF(11mg,150μmol)的混合物在80℃下搅拌12h。将混合物浓缩,以提供化合物4-氯-8-乙氧基喹唑啉(0.29g)。

[0488] 中间体4-氯-8-乙氧基喹啉-3-腈的合成

[0489] 

[0490] 步骤1:向3-乙氧基-2-硝基苯甲酸甲酯(7.5g,33mmol)在EtOH(50mL)中的混合物中添加Fe(19g,0.33mol)和NH_4Cl(14g,0.27mol)。将混合物在70℃下搅拌12h,然后过滤并将滤液浓缩。将残余物与水(50mL)合并,并且用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并且通过二氧化硅色谱法(石油醚中的9%-17%EtOAc)纯化,以提供2-氨基-3-乙氧基-苯甲酸甲酯(6.0g)。

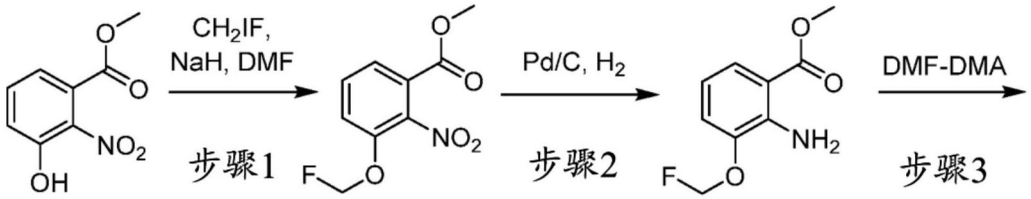
[0491] 步骤2:将2-氨基-3-乙氧基-苯甲酸甲酯(5.0g,26mmol)和DMF-DMA(3.4mL,26mmol)的脱气混合物在110℃下在N_2气氛下搅拌12h。将混合物浓缩,以提供2-[(E)-二甲基氨基亚甲基氨基]-3-乙氧基-苯甲酸甲酯(4.5g)。

[0492] 步骤3:在-70℃下向CH_3CN(1.7mL,32mmol)和THF(25mL)的混合物中添加BuLi(2.5M,13)。搅拌0.5h后,添加2-[(E)-二甲基氨基亚甲基氨基]-3-乙氧基-苯甲酸甲酯(4.0g,16mmol)在THF(30mL)中的溶液,并将混合物在-70℃下搅拌1.5h。添加HOAc(3.7mL,64mmol),并且将混合物倒入到水(30mL)中,并将所得混合物用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩,以提供8-乙氧基-4-羟基-喹啉-3-腈(2.1g)。

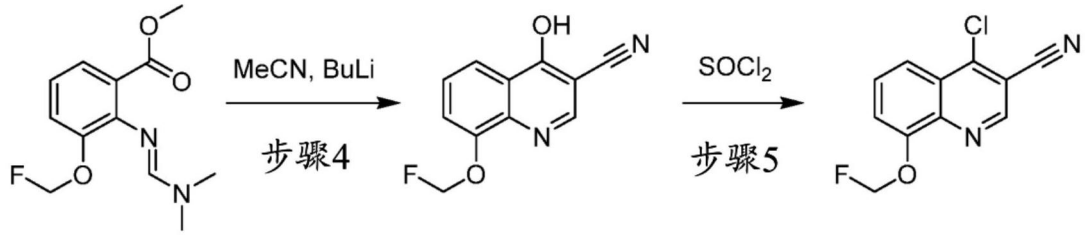
[0493] 步骤4:将8-乙氧基-4-羟基喹啉-3-腈(0.25g,1.2mmol)、$SOCl_2$(5mL,69mmol)和

DMF(20μL,0.26mmol)的脱气混合物在90℃下在N_2气氛下搅拌2h。将混合物浓缩,以提供4-氯-8-乙氧基喹啉-3-腈(0.40g)。

[0494] 中间体4-氯-8-(氟甲氧基)喹啉-3-腈的合成



[0495]

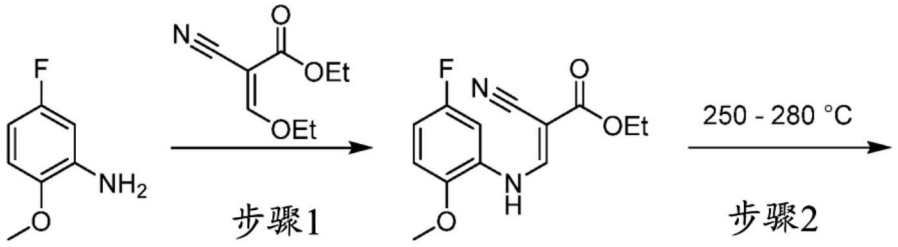


[0496] 步骤1:向3-羟基-2-硝基-苯甲酸甲酯(3.0g,15mmol)和DMF(30mL)的混合物中添加65%NaH(1.4g,38mmol),将其在0℃下搅拌0.5h。在25℃下添加氟(碘)甲烷(2.9g,18mmol),并且将混合物搅拌12h。缓慢添加饱和NH_4Cl水溶液(20ml),并且将混合物过滤,浓缩,并与EtOAc(50mL)合并,并用H_2O(30ml x3)洗涤。将萃取物合并,用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩,以提供3-(氟甲氧基)-2-硝基-苯甲酸甲酯(3.3g)。

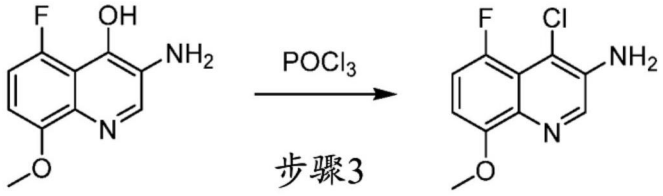
[0497] 步骤2:在N_2气氛下将Pd/C(1.0g、10%)添加到3-(氟甲氧基)-2-硝基-苯甲酸甲酯(4.9g,21mmol)和EtOH(50mL)中。将悬浮液脱气,然后在H_2(15psi)下在20℃下搅拌8h。将混合物过滤并将滤液浓缩,以提供2-氨基-3-(氟甲氧基)苯甲酸甲酯(3.50g)。

[0498] 以中间体4-氯-8-乙氧基喹啉-3-腈的合成的步骤2-4中所描述的方式,由2-氨基-3-(氟甲氧基)苯甲酸酯运行步骤3-5,以提供4-氯-8-(氟甲氧基)喹啉-3-腈。

[0499] 中间体4-氯-5-氟-8-甲氧基喹啉-3-腈的合成



[0500]



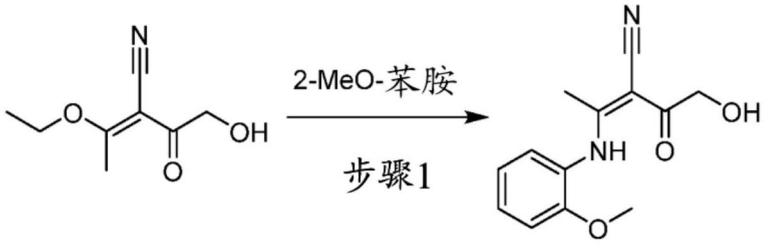
[0501] 步骤1:在150℃下将5-氟-2-甲氧基苯胺(4.0g,28mmol)和(Z)-2-氰基-3-乙氧基-丙-2-烯酸乙酯(4.8g,28mmol)的混合物搅拌2h。将所得固体冷却,并且在20℃下用石油醚

(15mL)研磨30min,以得到(E)-2-氰基-3-((5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)丙烯酸乙酯(7.0g)。

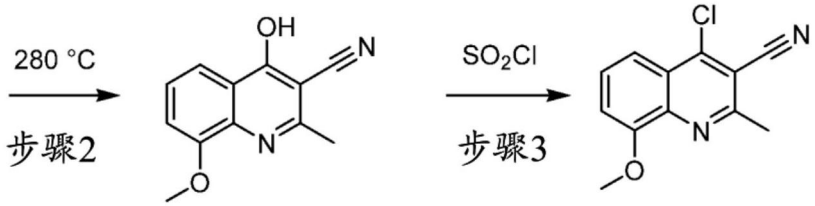
[0502] 步骤2:将(E)-2-氰基-3-((5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)丙烯酸乙酯(1.0g,3.8mmol)和Ph_2O(10mL)的混合物在250℃下搅拌6h,然后在280℃下搅拌6h。将混合物冷却,并且将所得沉淀物与石油醚(30mL)在80℃下搅拌15min,并冷却至40℃。将悬浮液过滤,并且将滤饼用石油醚(5mL x 3)洗涤,以得到5-氟-4-羟基-8-甲氧基喹啉-3-腈(0.58mg)。

[0503] 步骤3:将5-氟-4-羟基-8-甲氧基喹啉-3-腈(0.50g,2.3mmol)和$POCl_3$(3.0mL,32mmol)的混合物在120℃下搅拌12h。将混合物浓缩,并且添加饱和$NaHCO_3$(5mL)以将其pH调节至8。通过过滤分离固体,并且将滤饼用水(0.5mL x 3)和石油醚(3mL)洗涤。在70℃下将此固体用MTBE(8mL)研磨15min,并且冷却至20℃,过滤,用MTBE(0.5mL x 3)和石油醚(3mL)洗涤,以得到4-氯-5-氟-8-甲氧基喹啉-3-腈(0.47g)。

[0504] 中间体4-氯-8-甲氧基-2-甲基喹啉-3-腈的合成



[0505]

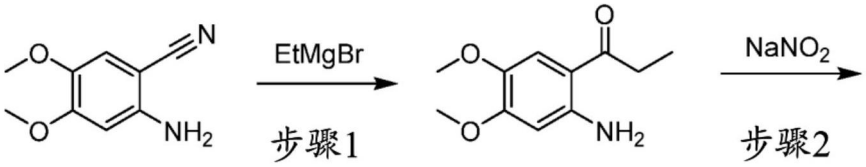


[0506] 步骤1:将(E)-2-氰基-3-乙氧基-丁-2-烯酸乙酯(6.3g,34mmol)、2-甲氧基苯胺(3.9mL,34mmol)和EtOH(50mL)的脱气混合物在90℃下在N_2气氛下搅拌4h。将混合物浓缩,并通过二氧化硅色谱法(石油醚中的0-25%EtOAc)纯化,以提供(Z)-2-氰基-3-(2-甲氧基苯氨基)丁-2-烯酸乙酯(2.7g)。

[0507] 步骤2:将(Z)-2-氰基-3-(2-甲氧基苯氨基)丁-2-烯酸乙酯(2.5g,9.0mmol)和DOWTHERM®A(50mL)在280℃下搅拌10h。在20℃下将混合物用石油醚研磨30min,以提供4-羟基-8-甲氧基-2-甲基-喹啉-3-腈(1.3g)。

[0508] 步骤3:将4-羟基-8-甲氧基-2-甲基-喹啉-3-腈(0.85g,3mmol)、DMF(4.3μL,55μmol)和$SOCl_2$(10mL)的脱气混合物在20℃下在N_2气氛下搅拌12h。将混合物浓缩,并且通过二氧化硅色谱法(石油醚中的0-100%EtOAc)纯化,以提供4-氯-8-甲氧基-2-甲基喹啉-3-腈(0.40g)。

[0509] 中间体4-氯-6,7-二甲氧基-3-甲基噌啉的合成



[0510]



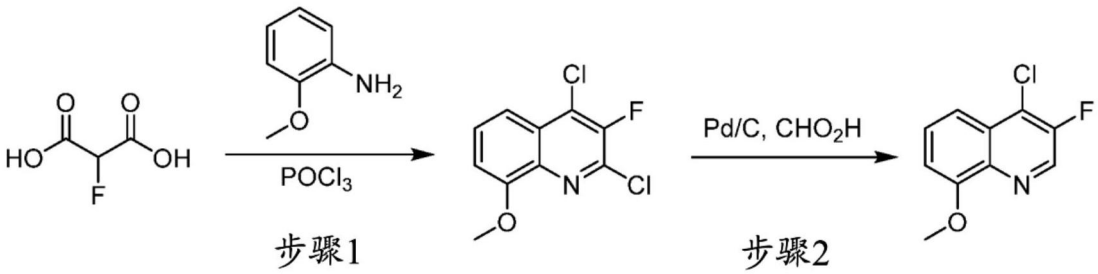
[0511] 步骤1:在0℃下向2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲腈(7.0g,39mmol)和THF(70mL)的混合物中缓慢添加EtMgCl(2M,79mL)。将混合物在50℃下搅拌2h,添加HCl水溶液(2N,80mL),并且通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液将pH调节至9。将所得混合物用EtOAc(2x100mL)萃取,将萃取物合并,用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并且通过二氧化硅色谱法(石油醚中的5%-100%EtOAc)纯化,以提供1-(2-氨基-4,5-二甲氧基-苯基)丙烷-1-酮(4.3g)。

[0512] 步骤2:在10min内在-5℃下向1-(2-氨基-4,5-二甲氧基-苯基)丙-1-酮(3.3g,16mmol)、浓HCl(53mL)和H_2O(6.6mL)的混合物中缓慢添加H_2O(6.6mL)中的$NaNO_2$(1.1g,16mmol)。将混合物在-5℃下搅拌1h,然后在60℃下搅拌4h。通过过滤分离固体,并且用H_2O(20.0mL x 3)洗涤并干燥,以提供粗制6,7-二甲氧基-3-甲基-噌啉-4-醇(4.4g)。

[0513] 步骤3:将粗制6,7-二甲氧基-3-甲基-噌啉-4-醇(4.3g,≤20mmol)、$SOCl_2$(30mL)和DMF(0.15mL,2.0mmol)的混合物在80℃下在N_2气氛下搅拌2h。将混合物浓缩并通过制备型HPLC(15%-45%MeCN的水溶液、10mM NH_4CO_3)纯化,以提供4-氯-6,7-二甲氧基-3-甲基噌啉(1.5g)。

[0514] 中间体4-氯-3-氟-8-甲氧基喹啉的合成

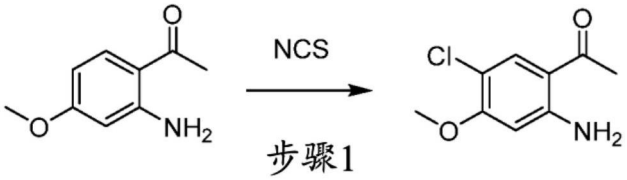
[0515]



[0516] 步骤1:向$POCl_3$(60mL)中添加2-氟丙二酸(1g,8.2mmol),并且将混合物加热至回流30min,然后冷却至60℃,并且缓慢添加2-甲氧基苯胺(1.0g,8.2mmol)。将混合物加热至140℃达15h,浓缩,并且添加冰水(5g)。搅拌0.5h后,添加氨,直至pH达到10。通过过滤收集所得沉淀物,并且通过二氧化硅色谱法(石油醚中的0-50%EtOAc)纯化,以提供2,4-二氯-3-氟-8-甲氧基-喹啉(0.38g)。

[0517] 步骤2:在90℃下将2,4-二氯-3-氟-8-甲氧基喹啉(0.38g,1.54mmol)、H_2O(2.5mL)、二噁烷(5mL)、10%Pd/C(0.2g)、Et_3N(3.9mL,28mmol)和甲酸(0.23μL,6.2mmol)的混合物搅拌16h。过滤混合物,并且浓缩滤液,并通过二氧化硅色谱法(石油醚中的0-50%EtOAc)纯化,以提供4-氯-3-氟-8-甲氧基喹啉(0.12g)。

[0518] 中间体4,6-二氯-7-甲氧基噌啉盐酸盐的合成



[0519]

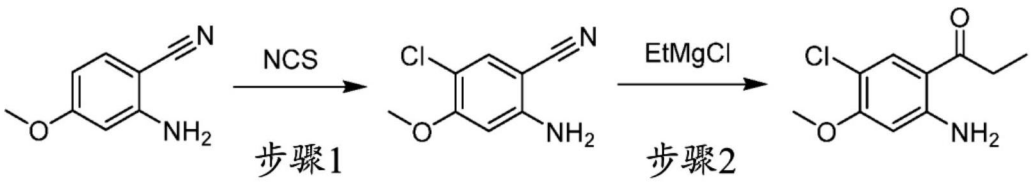


[0520] 步骤1:向1-(2-氨基-4-甲氧基-苯基)乙酮(3.5g,21mmol)和THF(60mL)的混合物中添加NCS(3.1g,23mmol)。将混合物在60℃下搅拌2h,倒入H_2O(60mL)中,并且用EtOAc(2x40mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并且在20℃下用CH_2Cl_2/石油醚(5mL)研磨10min,以提供化合物1-(2-氨基-5-氯-4-甲氧基-苯基)乙酮(2.8g)。

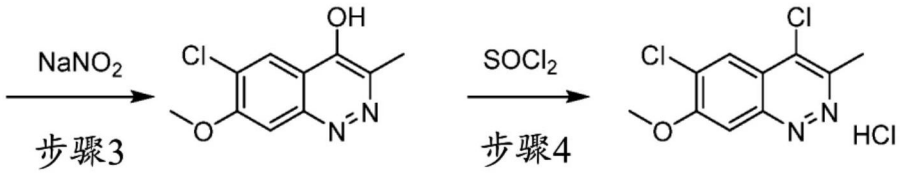
[0521] 步骤2:在-5℃下将$NaNO_2$(0.97g,14mmol)在H_2O(7.5mL)中的溶液缓慢添加至12N HCl(60mL)中的1-(2-氨基-5-氯-4-甲氧基-苯基)乙酮(2.8g,14mmol)中。将混合物搅拌1h,然后在60℃下搅拌4h。过滤所得沉淀物,并将其用水(20mLx2)洗涤,以提供6-氯-7-甲氧基-噌啉-4-醇盐酸盐(1.8g)。

[0522] 步骤3:在90℃下将6-氯-7-甲氧基-噌啉-4-醇盐酸盐(1.8g,8.5mmol)、DMF(62mg,0.85mmol)和$SOCl_2$(49g,410mmol)的脱气混合物搅拌2h。将混合物浓缩,提供化合物4,6-二氯-7-甲氧基噌啉盐酸盐(2.2g)。

[0523] 中间体4,6-二氯-7-甲氧基-3-甲基噌啉盐酸盐的合成



[0524]



[0525] 步骤1:将2-氨基-4-甲氧基-苯甲腈(10g,67mmol)、NCS(9.9g,74mmol)和THF(150mL)的脱气混合物在60℃下在N_2气氛下搅拌12h。将混合物倒入到饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)中,用EtOAc(2x100mL)萃取。将萃取物用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过二氧化硅色谱法(石油醚中的5%-25%EtOAc)纯化,以提供2-氨基-5-氯-4-甲氧基-苯甲腈(7.2g)。

[0526] 步骤2:向2-氨基-5-氯-4-甲氧基-苯甲腈(4.7g,26mmol)和THF(20mL)的混合物中添加EtMgCl(THF中的2M,52mL)。将混合物在50℃下搅拌12h,并且缓慢添加50mL 2M HCl。添加饱和$NaHCO_3$水溶液,以将pH调节至9,并且将所得混合物用EtOAc(2x80mL)萃取。将萃取物

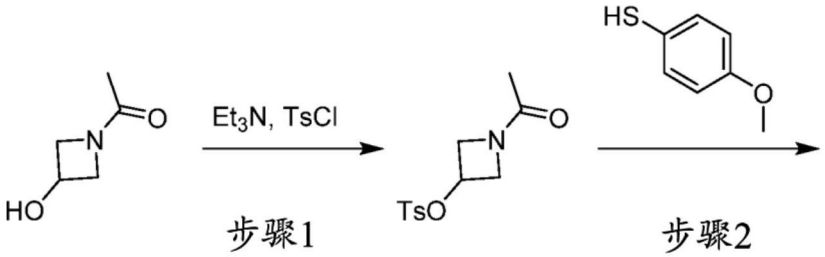
用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并且通过二氧化硅色谱法(石油醚中的5%-17% EtOAc)纯化,以提供1-(2-氨基-5-氯-4-甲氧基-苯基)丙-1-酮(3.2g)。

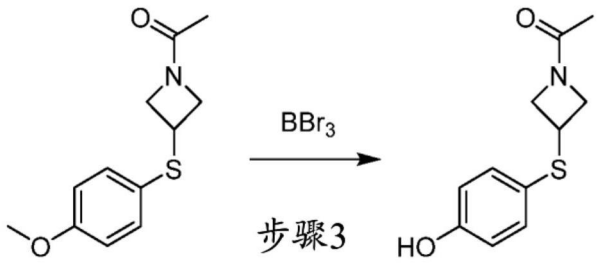
[0527] 步骤3:在-5℃下将$NaNO_2$(1.0g,15mmol)在10mL H_2O中的溶液缓慢添加到1-(2-氨基-5-氯-4-甲氧基-苯基)丙-1-酮(3.2g,15mmol)、H_2O(6mL)和浓HCl(45mL)的混合物中。添加后,将混合物搅拌1h,并且然后在50℃下搅拌3h。过滤所得沉淀物,并且用水(50mL x 2)洗涤,以提供6-氯-7-甲氧基-3-甲基-噌啉-4-醇(2.5g)。

[0528] 步骤4:在80℃下将6-氯-7-甲氧基-3-甲基-噌啉-4-醇(2.5g,11mmol)、$SOCl_2$(25mL,0.35mol)、DMF(40mg,0.55mol)的混合物搅拌2h,然后浓缩,以提供4,6-二氯-7-甲氧基-3-甲基噌啉盐酸盐(3.2g)。

[0529] 中间体1-(3-((4-羟苯基)硫基)氮杂环丁-1-基)乙-1-酮的合成

[0530]



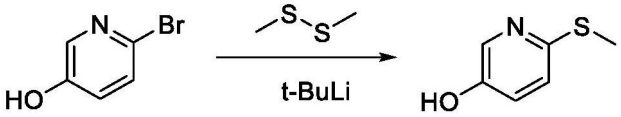


[0531] 步骤1:向0℃的1-(3-羟基氮杂环丁-1-基)乙酮(2.0g,17mmol)、CH_2Cl_2(20mL)的混合物中添加Et_3N(7.3mL,52mmol)和甲苯磺酰氯(5.0g,26mmol)。将混合物在20℃下搅拌2h,然后倒入水(30.0mL)中,并且用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(10.0mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩并通过二氧化硅色谱法(0-100%EtOAc/石油醚)纯化,以提供(1-乙酰氮杂环丁-3-基)4-甲基苯磺酸盐(4.35g)。

[0532] 步骤2:将(1-乙酰氮杂环丁-3-基)4-甲基苯磺酸盐(2.0g,7.4mmol)、DMSO(20mL)、Cs_2CO_3(4.8g,15mmol)和4-甲氧基苯硫醇(1.8mL,15)的脱气混合物在60℃下在N_2气氛下搅拌12h。将混合物倒入水(30.0mL)中,并且用EtOAc(30.0mL x 2)萃取。将合并的萃取物用盐水(20.0mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并通过二氧化硅色谱法(0-100%EtOAc/石油醚)纯化,以提供1-[3-(4-甲氧基苯基)硫烷基氮杂环丁-1-基]乙酮(1.5g)。

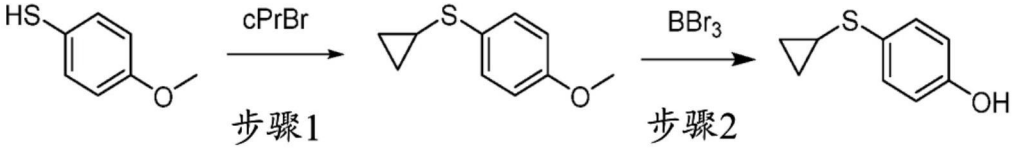
[0533] 步骤3:向-78℃的1-[3-(4-甲氧基苯基)硫烷基氮杂环丁-1-基]乙酮(1.4g,6.0mmol)和CH_2Cl_2(20mL)的脱气混合物中添加BBr_3(2.9mL,30mmol)。将混合物在25℃下在N_2气氛下搅拌12h,缓慢添加MeOH(5.0mL),并且将所得混合物浓缩,与水(10mL)合并,并且用EtOAc(10.0mL x 2)萃取。将合并的萃取物用$NaHCO_3$水溶液(10mL x2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以提供1-(3-((4-羟基苯基)硫基)氮杂环丁-1-基)乙烷-1-酮(1.4g,78%纯度)。

[0534] 中间体6-(甲硫基)吡啶-3-醇的合成

[0535] 

[0536] 在-78℃下,将t-BuLi溶液(1.9M,3.2mL,6.0mmol)逐滴添加到2-溴-5-羟基吡啶(0.35g,2.0mmoL)和10mL THF中。将混合物在-78℃下搅拌10min,并且缓慢添加二甲基二硫化物(0.36mL,4.0mmol)。将所得混合物搅拌15min,然后温热至室温并搅拌2h。添加饱和NH_4Cl水溶液和2M HCl,直到pH达到3。分离各相,并且将水相用EtOAc(3x)萃取。将初始有机相与EtOAc萃取物合并,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以提供6-(甲硫基)吡啶-3-醇(0.22g,1.5mmol)。

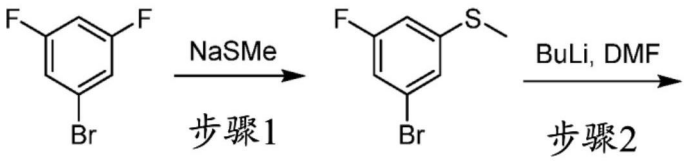
[0537] 中间体4-(环丙硫基)苯酚的合成

[0538] 

[0539] 步骤1:将4-甲氧基苯硫醇(0.37g,2.6mmol)、K_2CO_3(0.54g,3.9mmol)、DMF(5mL)和环丙基溴(0.27mL,3.4mmol)的混合物在Ar气氛下加热至120℃,过夜。冷却后,添加冷水和EtOAc。分离有机相,并且用冷水(4x)和盐水洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,然后通过硅胶色谱法(庚烷中的1%-25%EtOAc)纯化,以获得0.38g环丙基(4-甲氧基苯基)硫烷。

[0540] 步骤2:在5℃下向环丙基(4-甲氧基苯基)硫烷(0.36g,2.0mmol)和CH_2Cl_2(50mL)的混合物中添加BBr_3(CH_2Cl_2中的1M,11mL,11mmol)。在室温下搅拌2天后,添加另外的BBr_3(CH_2Cl_2中的1M,11mL,11mmol),并且将混合物搅拌过夜。添加饱和NaHCO3水溶液(15mL),接着添加水,并且将混合物用CH_2Cl_2萃取(3x)。将合并的萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以提供0.33g 4-(环丙基硫基)苯酚。

[0541] 中间体(3-氟-5-(甲硫基)苯基)甲醇的合成



[0542]

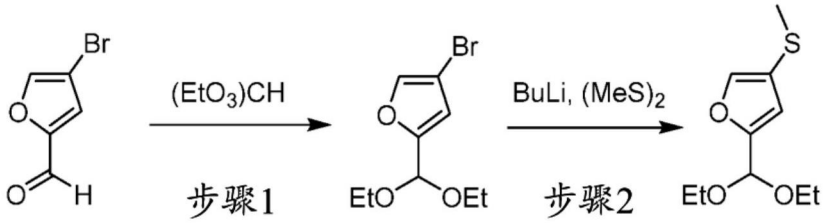


[0543] 步骤1:将1-溴-3,5-二氟苯(3.0mL,26mmol)、DMF(30mL)和93%NaSMe(1.8mL,26mmol)的混合物在20℃下搅拌12h。将混合物倒入NH_4Cl饱和水溶液(50mL)中并用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的萃取物用盐水(20mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并通过二氧化硅色谱法(0～20%EtOAc/石油醚)纯化,以提供1-溴-3-氟-5-甲基硫烷基苯(2.8g)。

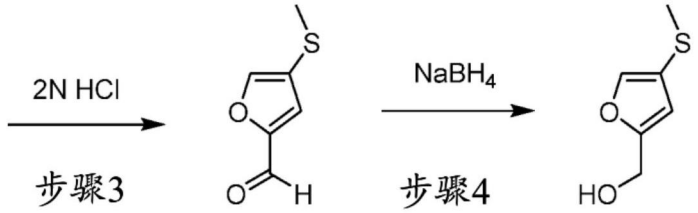
[0544] 步骤2:在-78℃下将BuLi(1.6M,5.4mL)添加到THF(10mL)中的1-溴-3-氟-5-甲基硫烷基苯(1.9g,8.6mmol)中,并且将混合物在-78℃下搅拌15min。添加DMF(0.79mL,10mmol),并且将混合物在-78℃下搅拌0.5h。在-78℃下添加饱和NH_4Cl水溶液(10mL),并且然后将混合物在25℃下搅拌30min,并用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的萃取物用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并通过二氧化硅色谱法(0-35%EtOAc/石油醚)纯化,以提供3-氟-5-甲基硫烷基-苯甲醛(0.79g)。

[0545] 步骤3:在0℃下将LiAlH4(0.25g,6.5mmol)添加到THF(20mL)中的3-氟-5-甲基硫烷基-苯甲醛(0.74g,4.4mmol)中。将混合物在20℃下搅拌2h,并且然后依次缓慢添加0.25mL的H_2O、NaOH水溶液(15%,0.25mL)和另外0.25mL的H_2O。将混合物在20℃下搅拌10min,然后用EtOAc(10mL x 2)萃取。将合并的萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并通过二氧化硅色谱法(0-70%EtOAc/石油醚)纯化,以提供(3-氟-5-(甲硫基)苯基)甲醇(0.47g)。

[0546] 中间体(4-(甲硫基)呋喃-2-基)甲醇的合成



[0547]



[0548] 步骤1:在90℃下将4-溴呋喃-2-甲醛(5.0g,29mmol)、EtOH(9mL)、原甲酸乙酯(6.6g,45mmol)和NH_4Cl(1.5g,29mmol)的混合物搅拌12h。将混合物浓缩,与20mL H_2O合并,并且用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的萃取物用饱和$NaHCO_3$(10mL)和盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并且通过二氧化硅色谱法(石油醚中的5%-10%EtOAc)纯化,以提供4-溴-2-(二乙氧基甲基)呋喃(6.4g,26mmol)。

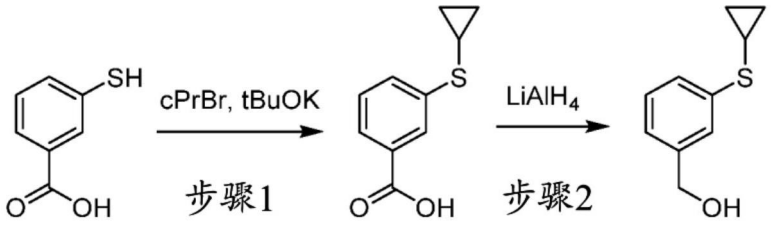
[0549] 步骤2:在-70℃下将n-BuLi(2.5M,3.8mL,9.5mmol)溶液缓慢添加到4-溴-2-(二乙氧基甲基)呋喃(2.0g,8.0mmol)和THF(20mL)的搅拌混合物中。将混合物在-70℃下搅拌0.5h,并且添加THF(2mL)中的(甲基二硫烷基)甲烷(0.91g,9.6mmol)。将混合物倒入饱和NH_4Cl(30mL)中,并且用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以提供2-(二乙氧基甲基)-4-甲基硫烷基呋喃(1.7g),其不经进一步纯化即使用。

[0550] 步骤3:在20℃下将2-(二乙氧基甲基)-4-甲基硫烷基呋喃(1.7g,7.9mmol)、THF(20mL)和2M HCl(20mL,40mmol)的混合物搅拌0.5h,然后倒入水(30mL)中,并且用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩,以提供4-甲基硫烷基呋喃-2-甲醛(1.1g),其不经纯化即使用。

[0551] 步骤4:向4-甲基硫烷基呋喃-2-甲醛(1.1g,7.7mmol)和MeOH(10mL)的混合物中添

加$NaBH_4$(590mg,15mmol)。将混合物在25℃下搅拌1h,然后浓缩,与H_2O(30mL)合并,并且用EtOAc(2x30mL)萃取。将萃取物合并,用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并通过二氧化硅色谱法(石油醚中的10%-100%EtOAc)纯化,以提供(4-(甲硫基)呋喃-2-基)甲醇(0.7g)。

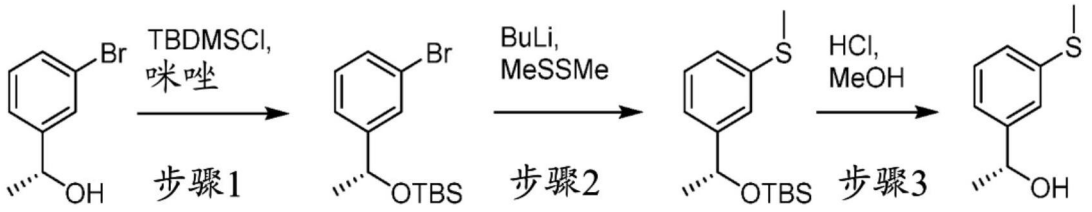
[0552] 中间体(3-环丙基硫烷基苯基)甲醇的合成

[0553] 

[0554] 步骤1:在80℃下将3-硫烷基苯甲酸(2.0g,13mmol)、DMSO(20mL)、t-BuOK(3.6g,32mmol)和溴环丙烷(1.6mL,20mmol)的混合物搅拌24h。添加HCl水溶液(1M)以使pH达到2-3,并且将混合物用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的萃取物用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩,以提供3-环丙基硫烷基苯甲酸(2.4g)。

[0555] 步骤2:在0℃下向$LiAlH_4$(0.86g,23mmol)和THF(10mL)中缓慢添加THF(20mL)中的3-环丙基硫烷基苯甲酸(2.2g,11mmol)。将混合物在20℃下搅拌12h,并且缓慢添加H_2O(1mL),接着添加15%NaOH(1mL)和H_2O(3mL)。过滤混合物,并且将滤液浓缩,用EtOAc(20mL)稀释,用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并通过二氧化硅色谱法(石油醚中的33%-50%EtOAc)纯化,以提供(3-环丙基硫烷基苯基)甲醇(2.0g)。

[0556] 中间体(R)-1-(3-(甲硫基)苯基)乙-1-醇的合成

[0557] 

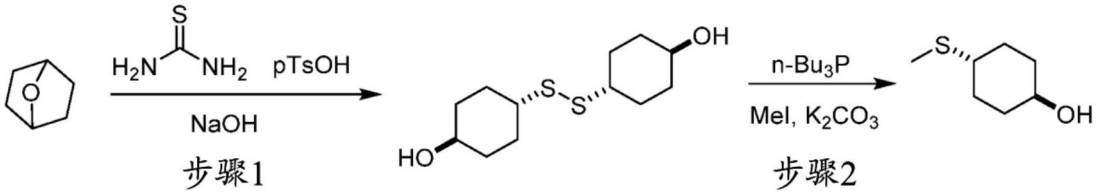
[0558] 步骤1:将(1R)-1-(3-溴苯基)乙醇(5.0g,25mmol)、TBDMSCl(4.5g,30mmol)、咪唑(2.4g,35mmol)和DMF(50mL)的脱气混合物在20℃下在N_2气氛下搅拌16h。将反应物倒入水(60mL)中,并用EtOAc(2x60mL)萃取。将有机相用盐水(60mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并且通过二氧化硅色谱法(石油醚中的10%-20%EtOAc)纯化,以提供[(1R)-1-(3-溴苯基)乙氧基]-叔丁基-二甲基硅烷(7g)。

[0559] 步骤2:在-78℃下将BuLi(2.5M,13mL)溶液缓慢添加到THF(50mL)中的[(1R)-1-(3-溴苯基)乙氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷(7.0g,22mmol)中。添加后,将混合物搅拌30min,并且在-78℃下缓慢添加1,2-二甲基二硫醚(2.2mL,24mmol)。将所得混合物在20℃下搅拌2h,倒入饱和NH_4Cl水溶液(50mL)中,并用EtOAc(50mLx2)萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩,以提供叔丁基-二甲基-[(1R)-1-(3-甲基硫烷基苯基)乙氧基]硅烷(6.5g)。

[0560] 步骤3:将叔丁基-二甲基-[(1R)-1-(3-甲基硫烷基苯基)乙氧基]硅烷(6.5g,23mmol)、EtOH(50mL)和HCl(2M,50mL)的混合物在20℃下搅拌2h。将混合物浓缩,并且用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过二氧

化硅色谱法(石油醚中的10%-25%EtOAc)纯化,以提供(R)-1-(3-(甲硫基)苯基)乙烷-1-醇(2.7g)。

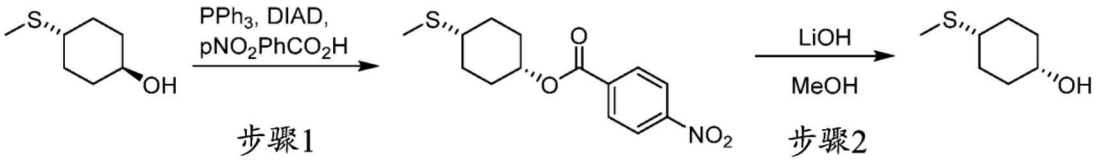
[0561] 中间体(1r,4r)-4-(甲硫基)环己-1-醇的合成

[0562] 

[0563] 步骤1:在90℃下将7-氧杂双环[2.2.1]庚烷(1.0g,10mmol)、硫脲(1.2g,15mmol)、p-TsOH(2.9g,17mmol)、EtOH(10mL)的脱气混合物搅拌12h。添加NaOH(1.3g,33mmol)和H_2O(3mL),并且将混合物在90℃下搅拌2h,然后浓缩,与H_2O(20mL)合并,并用EtOAc(2x20mL)萃取。将萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并通过二氧化硅色谱法(石油醚中的20%-50%EtOAc)纯化,以提供4-[(4-羟基环己基)二硫烷基]环己醇(0.5g)。

[0564] 步骤2:向4-[(4-羟基环己基)二硫烷基]环己醇(0.4g,1.5mmol)、THF(8mL)和H_2O(0.2mL)的混合物中添加Bu_3P(0.34g,1.7mmol)。向溶液中添加MeI(0.86g,6.1mmol)和K_2CO_3(1.3g,9.1mmol)。将混合物在25℃下搅拌12h,倒入H_2O(30mL)中,并且将所得混合物用EtOAc(2x30mL)萃取,用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过二氧化硅色谱法(石油醚中的20%-50%EtOAc)纯化,以得到(1r,4r)-4-(甲硫基)环己-1-醇(0.22g)。

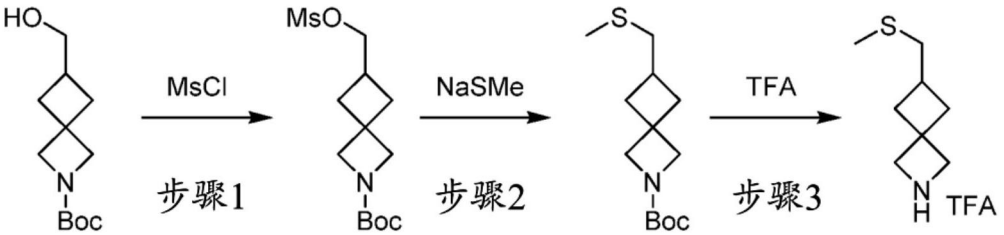
[0565] 中间体(1r,4s)-4-(甲硫基)环己-1-醇的合成

[0566] 

[0567] 步骤1:向(1r,4r)-4-(甲硫基)环己-1-醇(0.70g,4.8mmol)、4-硝基苯甲酸(1.2g,7.2mmol)、PPh_3(2.5g,9.6mmol)和THF(30mL)的混合物中添加DIAD(1.9g,9.6mmol)。将混合物在20℃下搅拌12h,倒入H_2O(30mL)中,并且用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并且通过二氧化硅色谱法(石油醚中的5%-17%EtOAc)纯化,以提供(1s,4s)-4-(甲硫基)环己基4-硝基苯甲酸酯(1.1g)。

[0568] 步骤2:将(1s,4s)-4-(甲硫基)4-硝基苯甲酸环己酯(0.90g,3.0mmol)在THF(9.0mL)、H_2O(3.0mL)和LiOH·H_2O(0.64g,15mmol)中的混合物在20℃下搅拌2h。将混合物倒入水(30mL)中,并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并且通过二氧化硅色谱法(石油醚中的10%-50%EtOAc)纯化,以提供(1r,4s)-4-(甲硫基)环己醇(0.50g)。

[0569] 中间体6-((甲硫基)甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷三氟乙酸酯的合成

[0570] 

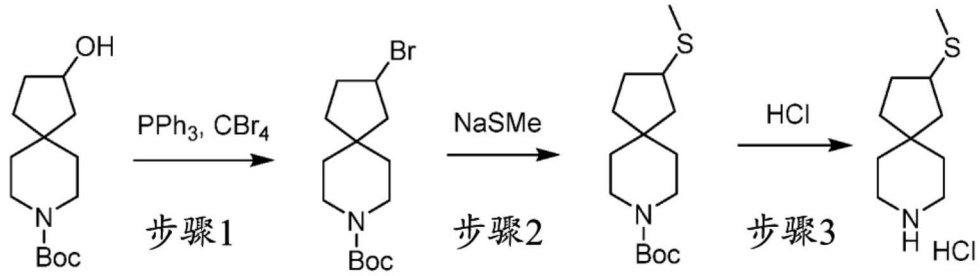
[0571] 步骤1:在0℃下向6-(羟甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(6.0g,26mmol)

和CH_2Cl_2(30mL)的混合物中缓慢添加Et_3N(5.3g,53mmol)和MsCl(3.6g,32mmol)。将混合物在20℃下搅拌2h,倒入饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)中,并且用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩,以提供6-(甲基磺酰基氧基甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(12g)。

[0572] 步骤2:向6-(甲基磺酰基氧基甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(5.0g,16mmol)在EtOH(50mL)中的混合物中添加20%NaSMe水溶液(10mL,33mmol)。将混合物在25℃下搅拌2h,然后浓缩,并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并且通过二氧化硅色谱法(石油醚中的17%-50%EtOAc)纯化,以提供6-(甲基硫烷基甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(3.6g)。

[0573] 步骤3:将TFA(14mL,190mmol)添加到6-(甲基硫烷基甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(3.6g,14mmol)和CH_2Cl_2(20mL)的混合物中。将混合物在20℃下搅拌12h,并浓缩,以提供6-((甲硫基)甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷三氟乙酸酯(6.8g)。

[0574] 中间体2-(甲硫基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷盐酸盐的合成

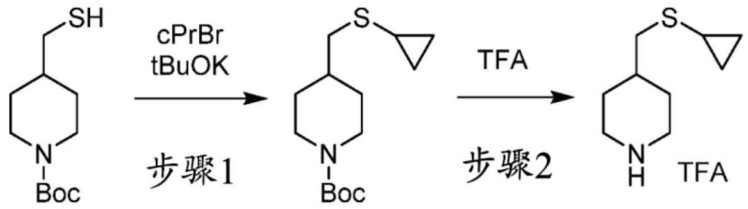
[0575] 

[0576] 步骤1:向0℃的3-羟基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯(4.0g,16mmol)、CBr_4(7.8g,24mmol)和CH_2Cl_2(50mL)的混合物中添加PPh_3(6.2g,24mmol)。将混合物在25℃下搅拌12h,浓缩,并且通过二氧化硅色谱法(石油醚中的10%-20%EtOAc)纯化,以得到3-溴-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯(3.0g)。

[0577] 步骤2:向3-溴-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯(3.0g,9.4mmol)和EtOH(20mL)的混合物中添加H_2O中的20%甲硫醇钠(4.9g,14mmol)。将混合物在25℃下搅拌2h,浓缩至小体积,倒入H_2O(30mL)中,并用EtOAc(2x30mL)萃取。将有机相用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩,以提供3-甲基硫烷基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯(2.6g)。

[0578] 步骤3:向3-甲基硫烷基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯添加(0.26mg,0.91mmol)和EtOAc(5.0mL)的混合物中添加HCl/EtOAc(4M,5.0mL)。将混合物在25℃下搅拌2h并浓缩,以提供2-(甲硫基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷盐酸盐(200mg)。

[0579] 中间体4-(环丙基硫烷基甲基)哌啶三氟乙酸酯的合成

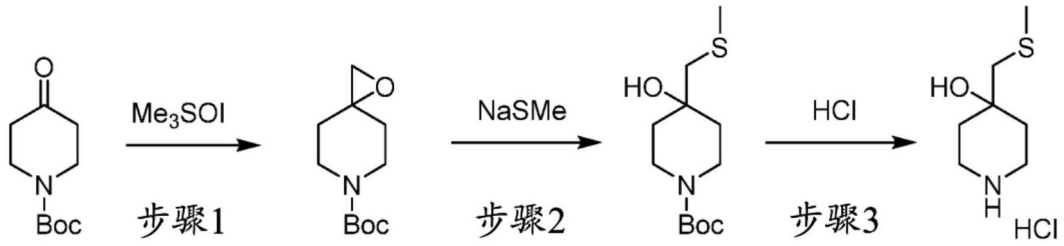
[0580] 

[0581] 步骤1:将4-(硫烷基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.0g,4.3mmol)、DMSO(15mL)、t-BuOK(1M,4.8mL)和溴环丙烷(0.58g,4.8mmol)的混合物在15℃下搅拌12h。添加EtOAc(10mL),并且将混合物用H_2O(5mL x 3)和盐水(5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并且通

过二氧化硅色谱法(石油醚中的0-50%EtOAc)纯化,以提供4-(环丙基硫烷基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.55g)。

[0582] 步骤2:向4-(环丙基硫烷基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.45g,1.7mmol)和CH_2Cl_2(4.5mL)的混合物中添加TFA(2.3g,20mmol)。将混合物在15℃搅拌2h,然后浓缩,与甲苯(10mL)合并,并且然后再次浓缩,以提供4-(环丙基硫烷基甲基)哌啶三氟乙酸酯(0.45g)。

[0583] 中间体4-((甲硫基)甲基)哌啶-4-醇的合成

[0584] 

[0585] 步骤1:在20℃下向60%NaH(0.40g,10mmol)和DMSO(10mL)的混合物中添加三甲基碘化亚砜(2.2g,10mmol)。添加后,将混合物搅拌2h,并且缓慢添加DMSO(10mL)中的4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.0g,10mmol)。将所得混合物在55℃下搅拌2h,用H_2O稀释并用MTBE(30mL x 2)萃取。将合并的萃取物用盐水(20mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且浓缩,以提供1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-羧酸叔丁酯(2.2g)。

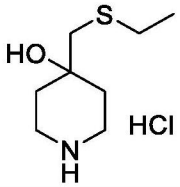
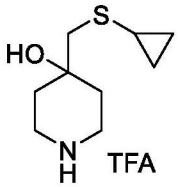
[0586] 步骤2:向1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-羧酸叔丁酯(1.5g,7.0mmol)和EtOH(10mL)的混合物中添加20%NaSMe的水溶液(3.4mL,11mmol)。将混合物在20℃下搅拌2h,浓缩,用H_2O(30mL)稀释,并用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的萃取物用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩,以提供4-羟基-4-(甲基硫烷基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.8g)。

[0587] 步骤3:向4-羟基-4-(甲基硫烷基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.8g,6.9mmol)在EtOAc(8.0mL)中的混合物中添加EtOAc中的4M HCl(4M,13mL)。将混合物在20℃下搅拌2h并浓缩,以提供4-(甲基硫烷基甲基)哌啶-4-醇盐酸盐(1.3g)。

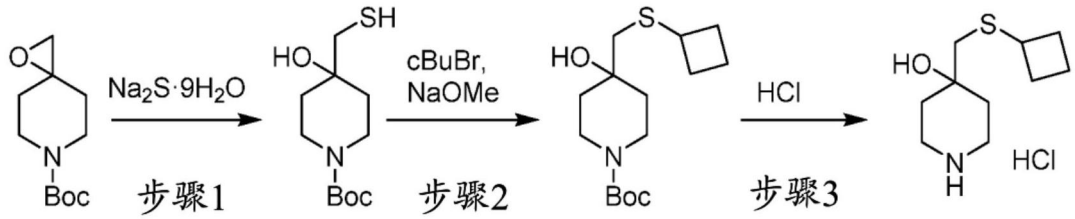
[0588] 表2中的中间体通过使用所示试剂经由合成中间体4-((甲硫基甲基)甲基)哌啶-4-醇中描述的路线制备。

[0589] 表2

[0590]

中间体名称	结构	硫醇和碱 (步骤 2)	酸(步骤 3)
4-((乙硫基)甲基)哌啶-4-醇		乙硫醇、Cs_2CO_3	HCl/EtOAc
4-((环丙硫基)甲基)哌啶-4-醇		环丙硫醇、NaH	TFA

[0591] 中间体4-((环丁硫基)甲基)哌啶-4-醇盐酸盐的合成

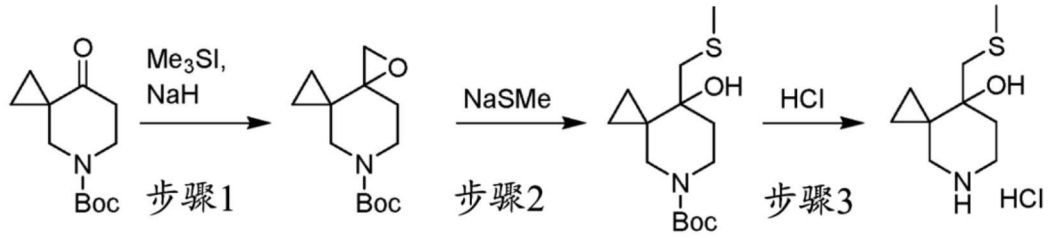
[0592] 

[0593] 步骤1:在N_2下在0℃下将硫化钠九水合物(5.6g,23mmol)、MeOH(125mL)、TsOH水合物(7.1g,38mmol)的混合物搅拌15min。然后添加MeOH(10mL)中的1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-羧酸叔丁酯(2.0g,9.4mmol),并且将混合物在N_2下在0℃下搅拌1h,然后在20℃下搅拌1h。在0℃下缓慢添加饱和$NaHCO_3$水溶液(40mL),接着添加盐水(40mL)。将混合物用EtOAc(50mL x 3)萃取,并且将萃取物合并,用盐水(40mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并且通过二氧化硅色谱法(石油醚中的0-40%EtOAc)纯化,以提供4-羟基-4-(巯基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.53g)。

[0594] 步骤2:将4-羟基-4-(巯基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.2g,4.9mmol)、溴环丁烷(0.60g,4.4mmol)、DMF(20mL)和NaOMe(0.32g,5.9mmol)的混合物在50℃下在N_2气氛下搅拌5h。在0℃下逐滴添加饱和NH_4Cl水溶液(40mL),接着添加盐水(40mL)。将混合物用EtOAc(50mL x 3)萃取,并且将合并的萃取物用水(40mL x 3)和盐水(40mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并且通过二氧化硅色谱法(石油醚中的0-30%EtOAc)纯化,以提供4-((环丁硫基)甲基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.80g)。

[0595] 步骤3:向4-((环丁基硫基)甲基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.40g,1.3mmol)和MeOH(6mL)的混合物中添加HCl/MeOH(4M,6.9mL)。将混合物在20℃下搅拌5h,浓缩,以得到4-((环丁硫基)甲基)哌啶-4-醇盐酸盐(0.28g)。

[0596] 中间体8-((甲硫基)甲基)-5-氮杂螺[2.5]辛-8-醇盐酸盐的合成

[0597] 

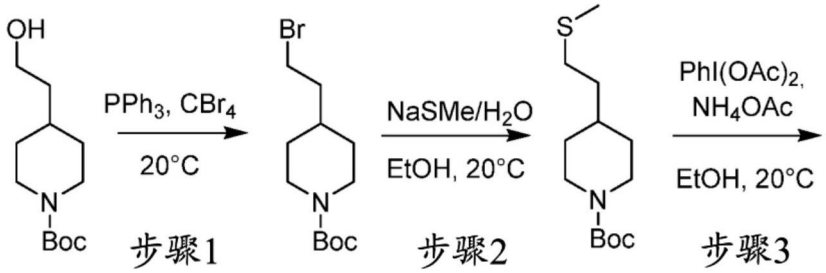
[0598] 步骤1:将三甲基碘化亚砜(2.5g,12mmol)、DMSO(25mL)和60%NaH(0.60g,15mmol)的混合物在30℃下搅拌30min,并且逐滴添加DMSO(5mL)中的8-氧代-5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-羧酸叔丁酯(0.90g,4.0mmol),并且将混合物在20℃下搅拌12h。添加饱和NH_4Cl水溶液(5mL)和水(50mL)。将混合物用EtOAc(2x50mL)萃取,并且将萃取物合并,用水(40mL x 3)、盐水(40mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并且通过二氧化硅色谱法(石油醚中的0-40%EtOAc)纯化,以提供5-氧杂-9-氮杂二螺[2.0.24.43]癸烷-9-羧酸叔丁酯(0.50g)。

[0599] 步骤2:将5-氧杂-9-氮杂二螺[2.0.24.43]癸烷-9-羧酸叔丁酯(0.50g,2.1mmol)、EtOH(20mL)、NaSMe(0.33g,4.5mmol)的混合物在20℃下搅拌5h。添加水(10mL),并且将混合物用EtOAc(2x20mL)萃取,将萃取物合并,用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并且通过二氧化硅色谱法(石油醚中的0-40%EtOAc)纯化,以提供8-羟基-8-((甲硫基)甲基)-5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-羧酸叔丁酯(0.50g)。

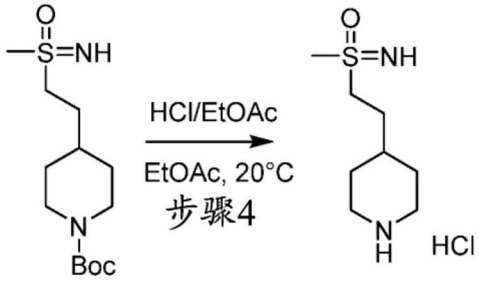
[0600] 步骤3:在3h内搅拌0℃的8-羟基-8-((甲硫基)甲基)-5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-羧酸

叔丁酯(0.50g,1.7mmol)、MeOH(5mL)和HCl(MeOH中的4M,5mL)的混合物,同时将其温热至20℃。将混合物浓缩,以提供8-((甲硫基)甲基)-5-氮杂螺[2.5]辛-8-醇盐酸盐(0.39g)。

[0601] 中间体亚氨基(甲基)(2-(哌啶-4-基)乙基)-λ^6-硫烷酮盐酸盐的合成



[0602]



[0603] 步骤1:将PPh_3(8.6g,32.8mmol)和CBr_4(10.9g,32.9mmol)分批添加到4-(2-羟乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(5.0g,21.8mmol)在CH_2Cl_2(50mL)中的溶液中。在20℃下搅拌20h后,将混合物用盐水(20mLx3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,通过硅胶色谱法(0-80%EtOAc/石油醚)纯化,以得到4-(2-溴乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(6.0g)。

[0604] 步骤2:在20℃下向4-(2-溴乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.0g,3.4mmol)在EtOH(15mL)中的溶液中逐滴添加NaSMe(1.65g,4.7mmol,20%的水溶液),并且将混合物在20℃下搅拌12h,浓缩,并溶解在30mL的EtOAc中。将溶液用盐水(10mLx3)洗涤并浓缩,并通过硅胶色谱法(0-30%EtOAc/石油醚)纯化,以得到4-(2-(甲硫基)乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(730mg)。

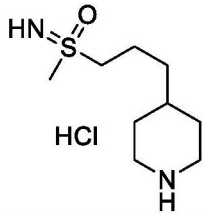
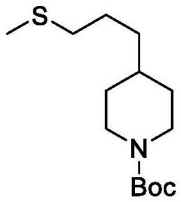
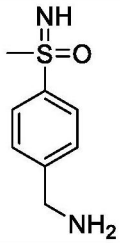
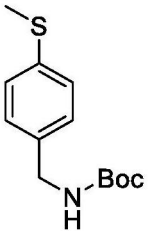
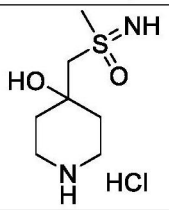
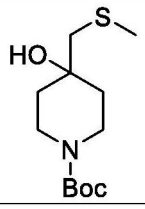
[0605] 步骤3:在20℃下向4-(2-(甲硫基)乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(300mg,1.2mmol)在EtOH(12mL)中的溶液中添加$PhI(OAc)_2$(1.5g,4.7mmol)和NH_4OAc(270mg,3.5mmol)。将混合物在20℃下搅拌12h,然后浓缩,并且通过硅胶色谱法(石油醚中0-100%的EtOAc中的33%EtOH)纯化,以得到4-(2-(甲基磺酰亚胺基)乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(310mg)。

[0606] 步骤4:在20℃下向4-(2-(S-甲基磺酰亚胺基)乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(310mg,1.1mmol)在EtOAc(1.5mL)中的溶液中添加HCl/EtOAc(4M,1.24mL)。将混合物在20℃下搅拌2h,然后浓缩,以得到作为盐酸盐的4-(2-(甲基磺酰亚胺基)乙基)哌啶(260mg),其不经纯化即使用。

[0607] 表3中的中间体通过使用所示硫醇经由针对合成中间体亚氨基(甲基)(2-(哌啶-4-基)乙基)-λ^6-硫烷酮盐酸盐所描述的路线来制备。

[0608] 表3

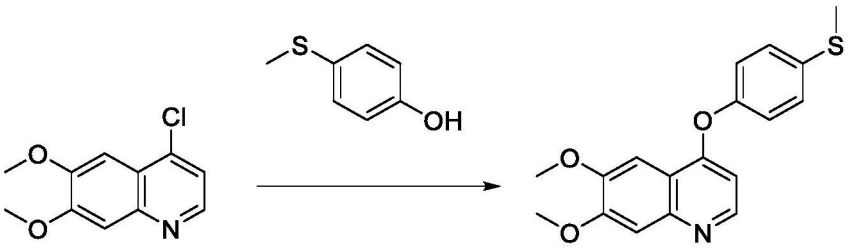
[0609]

化合物名称	结构	硫醇
亚氨基(甲基)(3-(哌啶-4-基)丙基)-λ⁶-硫烷酮		
(4-(氨基甲基)苯基)(亚氨基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮		
((4-羟基哌啶-4-基)甲基)(亚氨基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮		

[0610] 合成实施例S-1

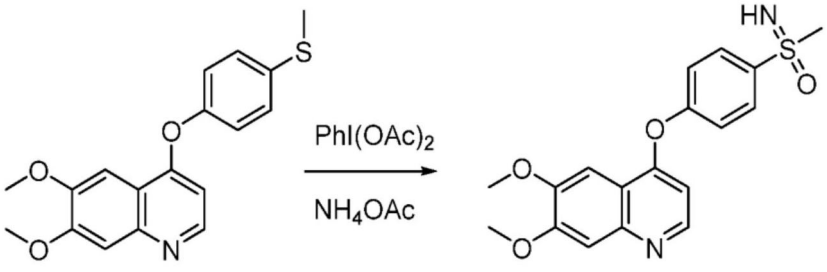
[0611] (4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)(亚氨基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮(化合物1)的合成

[0612] 步骤1:6,7-二甲氧基-4-(4-(甲硫基)苯氧基)喹啉的合成

[0613] 

[0614] 将4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(500mg,2.24mmol)和4-(甲基硫烷基)苯酚(942mg,3当量,6.72mmol)的混合物在170℃下加热1小时。将残余物用饱和Na_2CO_3(50mL)/MeOH(15mL)稀释,并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(0-50%EtOAc/石油醚)进行纯化,提供6,7-二甲氧基-4-(4-(甲硫基)苯氧基)喹啉(400mg,1.15mmol)。

[0615] 步骤2:(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)(亚氨基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮的合成

[0616] 

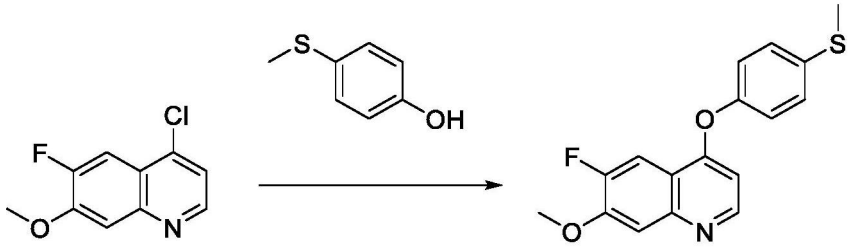
化合物1

[0617] 向6,7-二甲氧基-4-(4-(甲硫基)苯氧基)喹啉(106mg,0.31mmol)在EtOH(2mL)中的溶液中添加NH_4OAc(94.0mg,1.2mmol)和$PhI(OAc)_2$(295mg,3当量,916μmol)。将混合物在20℃下搅拌12h。将混合物倒入H_2O(50mL)中,并用EtOAc(20mL x 3)萃取。将有机相用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过制备型HPLC(MeCN的水溶液中的15%-35%[10mM NH_4HCO_3])纯化,得到(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)(亚氨基)(甲基)-λ^6-硫烷酮(化合物1)(60mg)。ESI m/z:359.1(M+H)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ:8.56(d,J=5.1Hz,1H),8.02(d,J=8.6Hz,2H),7.45-7.40(m,4H),6.69(d,J=5.1Hz,1H),4.28(s,1H),3.95(s,3H),3.90(s,3H),3.10(s,3H)。

[0618] 合成实施例S-2

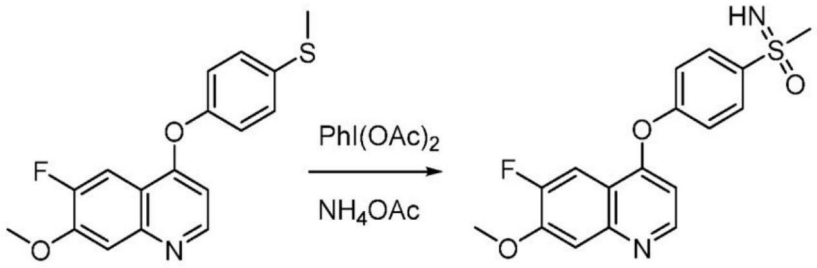
[0619] {4-[(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]苯基}(亚氨基)甲基-λ^6-硫烷酮(化合物114)的合成

[0620] 步骤1:6-氟-7-甲氧基-4-(4-(甲硫基)苯氧基)喹啉的合成

[0621] 

[0622] 将4-氯-6-氟-7-甲氧基-喹啉(2.0g,9.5mmol)和4-甲基硫烷基苯酚(2.7g,19mmol)的混合物脱气并用N_2吹扫,并且然后将混合物在170℃下在N_2气氛下搅拌2小时。将混合物与EtOAc(80mL)合并,并用NaOH(1N,30mLx4)洗涤。将有机相用盐水(20mLx2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以提供6-氟-7-甲氧基-4-(4-甲基硫烷基苯氧基)喹啉(2.0g)。

[0623] 步骤2:{4-[(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]苯基}(亚氨基)甲基-λ^6-硫烷酮的合成

[0624] 

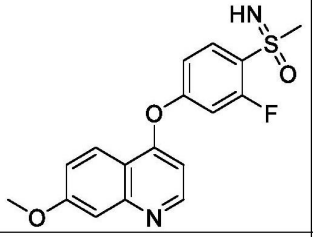
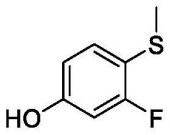
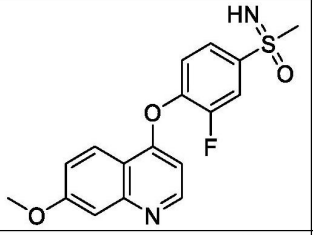
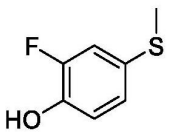
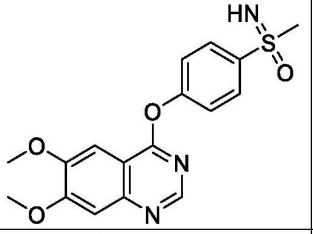
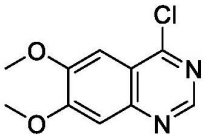
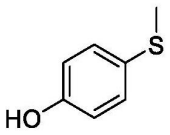
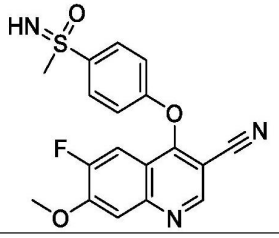
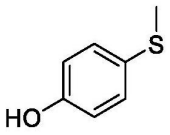
化合物114

[0625] 将6-氟-7-甲氧基-4-(4-甲基硫烷基苯氧基)喹啉(1.2g,3.8mmol)、$PhI(OAc)_2$(3.7g,11mmol)、NH_4OAc(1.2g,15mmol)和EtOH(20mL)的混合物脱气并用N_2吹扫,并且将混合物在N_2气氛下在25℃下搅拌2小时。将混合物浓缩,并且首先通过二氧化硅色谱法纯化并且然后通过制备型HPLC(管柱:Welch Xtimate C18 250*70mm#10um;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:18%-48%,25min)纯化,以得到{4-[(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]苯基}(亚氨基)甲基-λ^6-硫烷酮(化合物114)(0.42g)。

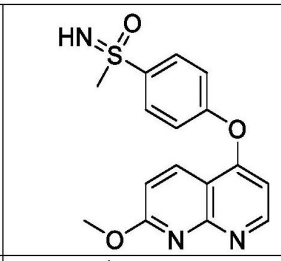
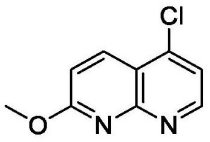
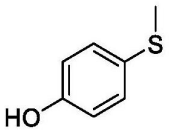
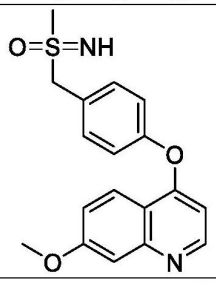
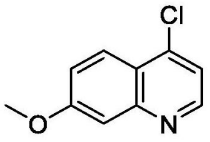
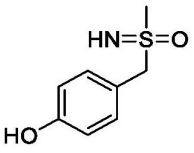
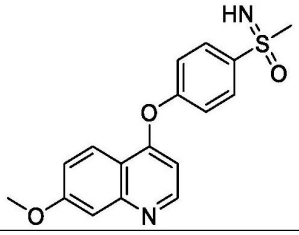
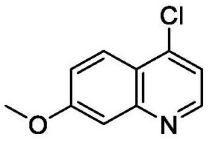
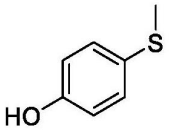
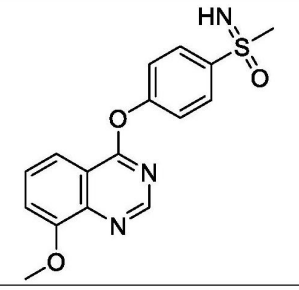
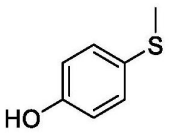
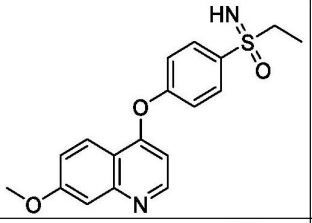
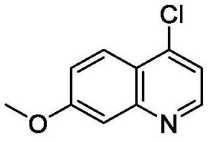
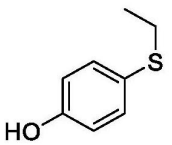
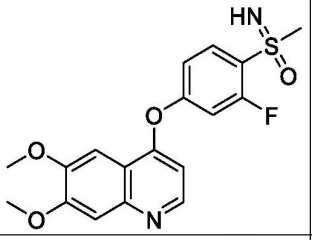
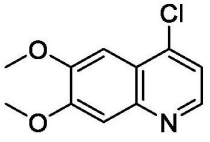
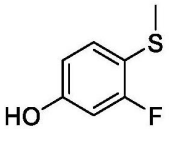
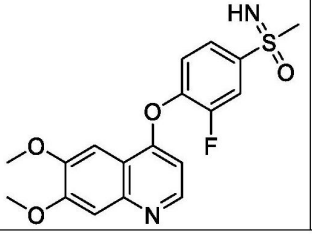
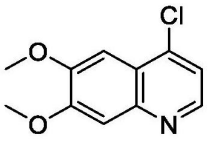
[0626] 以与实施例S-1中的化合物1和实施例S-2中的化合物114类似的方式,由表4中所指示的芳基氯和苯酚衍生物制备化合物10、12、18、44、78-80、84、103、115-128和166-167。

[0627] 表4

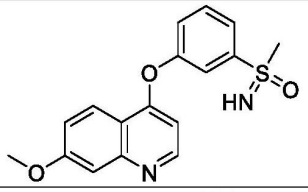
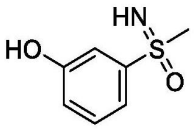
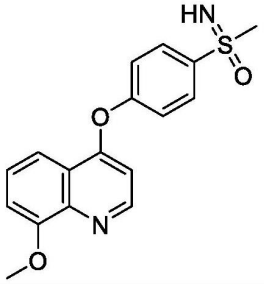
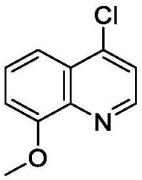
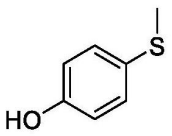
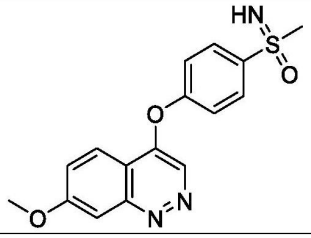
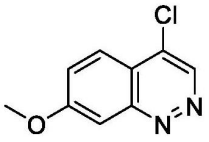
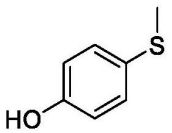
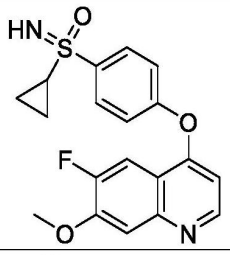
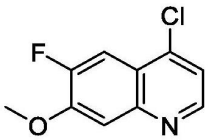
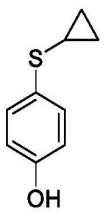
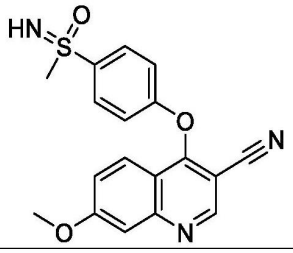
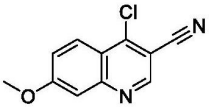
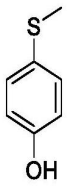
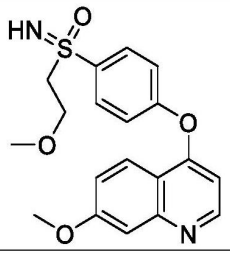
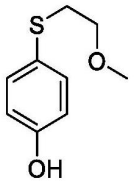
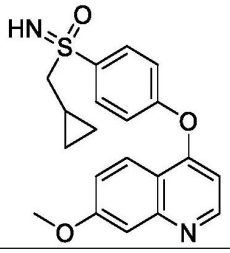
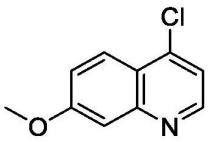
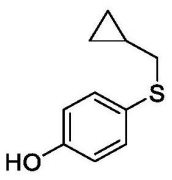
[0628]

化合物	结构	芳基氯	醇	MS (m/z)
10				347.0 (M+H)
12				347.1 (M+H)
18				360.0 (M+H)
44				372.1 (M+H)

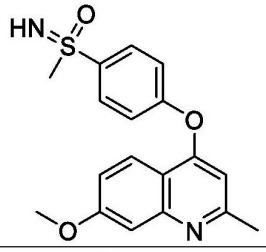
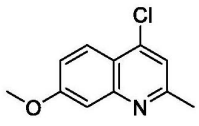
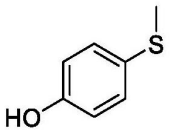
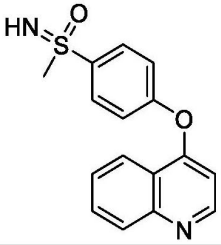
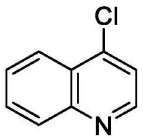
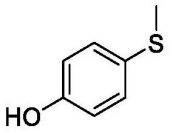
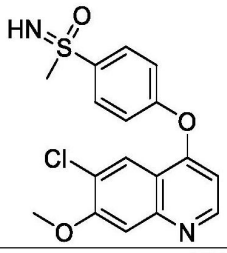
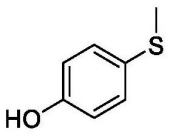
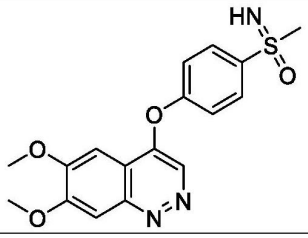
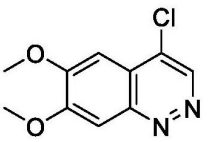
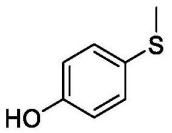
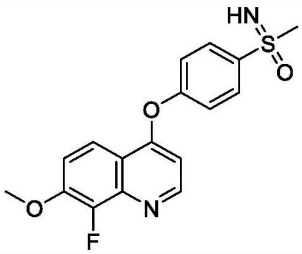
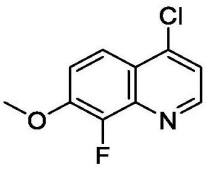
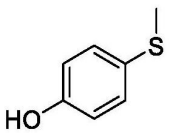
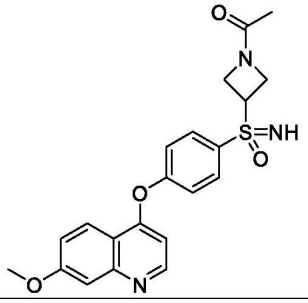
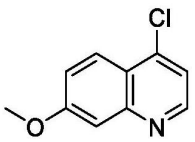
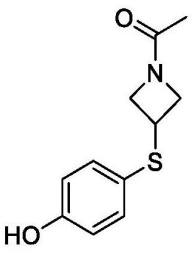
[0629]

78				330.0 (M+H)
79				343.0 (M+H)
80				329.0 (M+H)
84				330.0 (M+H)
103				343.0 (M+H)
115				377.0 (M+H)
116				377.1 (M+H)

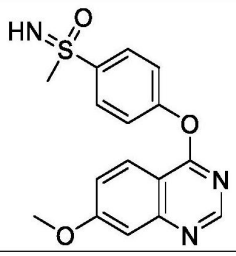
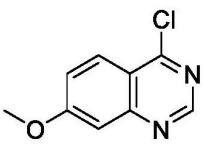
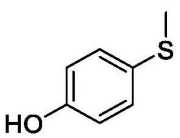
[0630]

117				329.1 (M+H)
118				329.0 (M+H)
119				330.0 (M+H)
120				373.0 (M+H)
121				354.1 (M+H)
122				373.1 (M+H)
123				369.0 (M+H)

[0631]

124				343.0 (M+H)
125				299.0 (M+H)
126				362.9 (M+H)
127				360.0 (M+H)
128				347.0 (M+H)
166				412.1 (M+H)

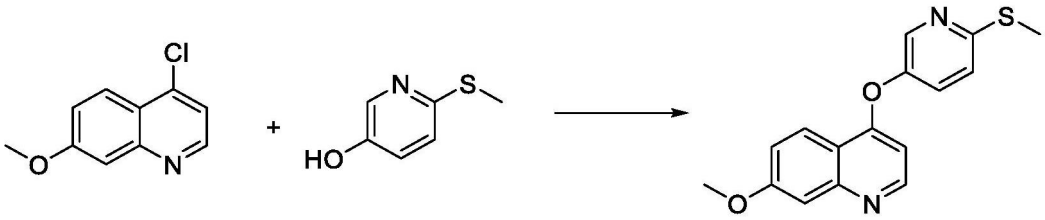
[0632]

167				330.0 (M+H)

[0633] 合成实施例S-3

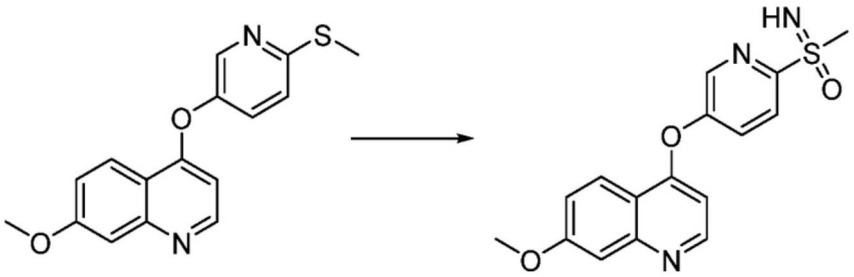
[0634] 亚氨基({5-[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]吡啶-2-基})甲基-λ^6-硫烷酮(化合物101)的合成

[0635] 步骤1:7-甲氧基-4-((6-(甲硫基)吡啶-3-基)氧基)喹啉的合成

[0636] 

[0637] 将4-氯-7-甲氧基喹啉(50mg,0.26mmol)、6-(甲硫基)吡啶-3-醇(44mg,0.31mmol)、Cs_2CO_3(0.13g,0.39mmol)和2mL DMSO的混合物在100℃下搅拌3h。通过反相HPLC(水(10mM NH_4HCO_3)中的5%-100%MeCN)直接纯化混合物,以提供7-甲氧基-4-((6-(甲硫基)吡啶-3-基)氧基)喹啉(60mg,0.20mmol)。

[0638] 步骤2:亚氨基({5-[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]吡啶-2-基})甲基-λ^6-硫烷酮的合成

[0639] 

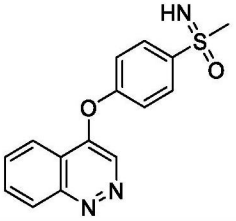
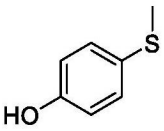
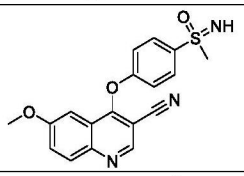
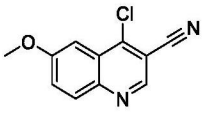
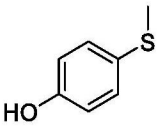
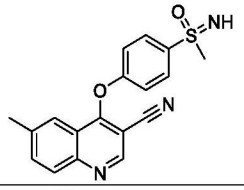
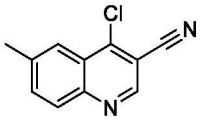
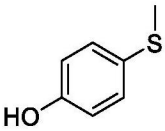
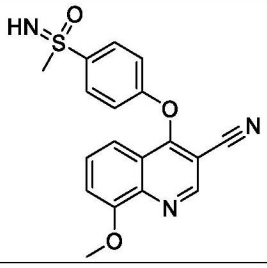
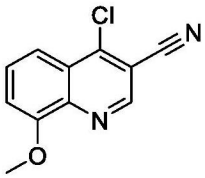
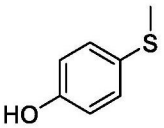
化合物101

[0640] 将氨基甲酸铵(24mg,0.30mmol)和$PhI(OAc)_2$(140mg,0.42mmol)添加到7-甲氧基-4-((6-(甲硫基)吡啶-3-基)氧基)喹啉(60mg,0.20mmol)和2mL甲醇的混合物中。将混合物搅拌1h,并且通过反相HPLC(水(10mM NH_4HCO_3)中的5%-98%MeCN)直接纯化混合物,以提供亚氨基({5-[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]吡啶-2-基})甲基-λ^6-硫烷酮(化合物101)(38mg,0.12mmol)。ESI MS m/z:330.1(M+H)。

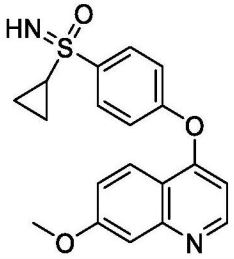
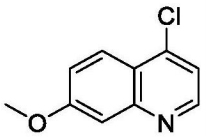
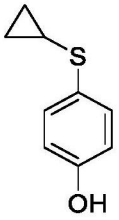
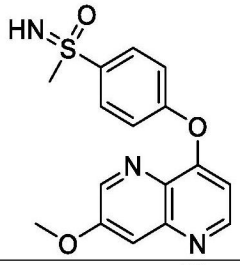
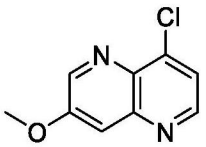
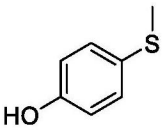
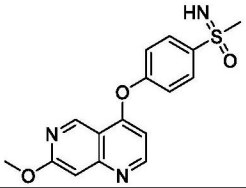
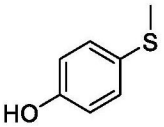
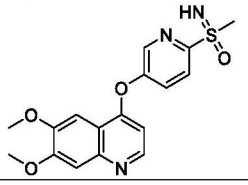
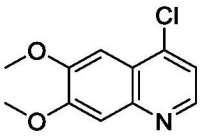
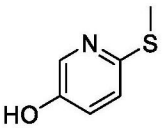
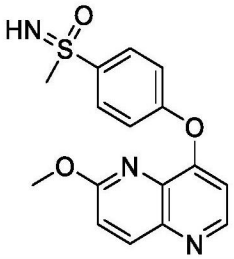
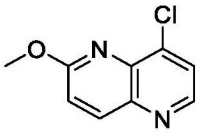
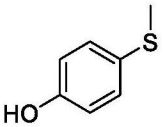
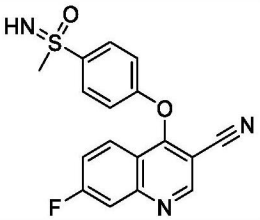
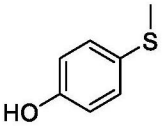
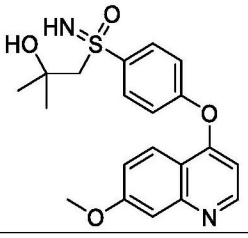
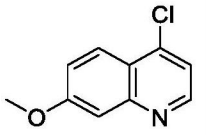
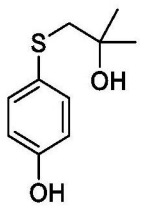
[0641] 以合成实施例S-3的步骤1和2的方式,由表5中所指示的芳基氯、苯酚衍生物和碱制备化合物22、47、50、58、60、76、77、129-132和168。

[0642] 表5

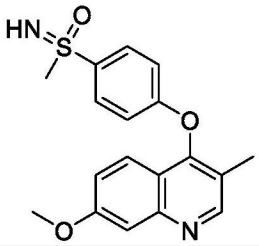
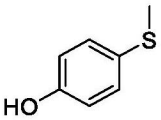
[0643]

化合物	结构	氯化合物	醇	碱	MS (m/z)
22				$CsCO_3$	300.1 (M+H)
47				K_2CO_3	354.1 (M+H)
50				K_2CO_3	338.1 (M+H)
58				K_2CO_3	354.1 (M+H)

[0644]

化合物	结构	氯化合物	醇	碱	MS (m/z)
60				$CsCO_3$	355.0 (M+H)
76				$CsCO_3$	330.1 (M+H)
77				$CsCO_3$	330.1 (M+H)
129				$CsCO_3$	360.1 (M+H)
130				$CsCO_3$	330.1 (M+H)
131				$CsCO_3$	342.1 (M+H)
132				$CsCO_3$	387.0 (M+H)

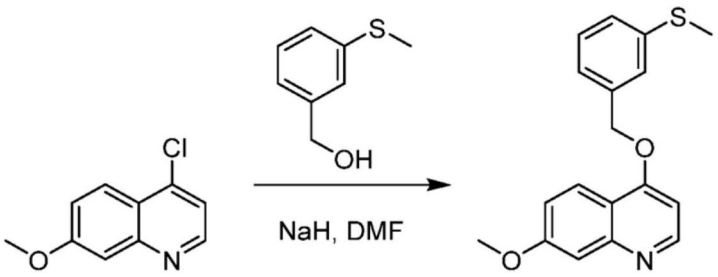
[0645]

化合物	结构	氯化合物	醇	碱	MS (m/z)
168				$CsCO_3$	343.1 (M+H)

[0646] 合成实施例S-4

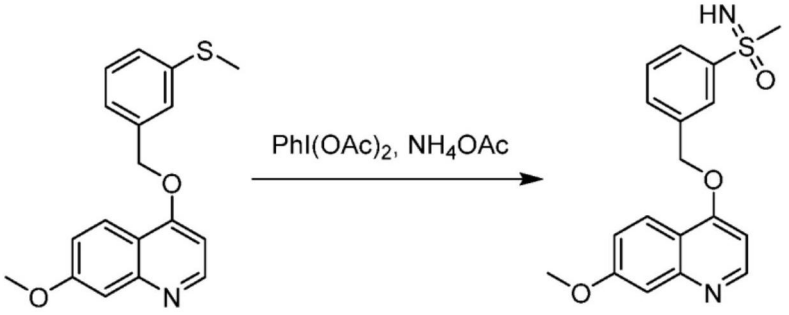
[0647] 亚氨基(3-{[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]甲基}苯基)甲基-λ^6-硫烷酮(化合物133)的合成

[0648] 步骤1:7-甲氧基-4-((3-(甲硫基)苄基)氧基)喹啉的合成

[0649] 

[0650] 向(3-甲基硫烷基苯基)甲醇(0.80g,5.2mmol)和DMF(10mL)的混合物中添加NaH(0.26g,6.5mmol,矿物油中的60%)。将混合物在0℃下搅拌30min,并且逐滴添加DMF(5mL)中的4-氯-7-甲氧基-喹啉(0.50g,2.6mmol)。将混合物在20℃下搅拌12h,添加水(5mL),并用EtOAc(20mL x 2)萃取混合物。将合并的萃取物用盐水(10mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,并且通过硅胶色谱法(0-100%乙酸乙酯/石油醚梯度)纯化,以提供7-甲氧基-4-[(3-甲基硫烷基苯基)甲氧基]喹啉(0.44g)。

[0651] 步骤2:亚氨基(3-{[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]甲基}苯基)甲基-λ^6-硫烷酮的合成

[0652] 

化合物133

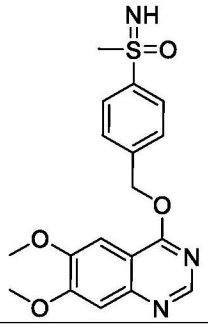
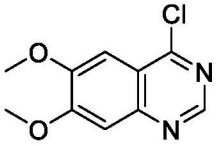
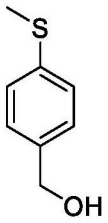
[0653] 向7-甲氧基-4-[(3-甲基硫烷基苯基)甲氧基]喹啉(0.39g,1.3mmol)在EtOH(1mL)中的混合物中添加$PhI(OAc)_2$(1.2g,3.8mmol)和NH_4OAc(0.40mg,5.0mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌2小时。将反应混合物浓缩,并且通过制备型HPLC(Kromasil C18(250x50mmx10um);流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:15%-45%)纯化,以提供亚氨基(3-{[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]甲基}苯基)甲基-λ^6-硫烷酮(化合物133)(101mg)。ESI m/z:343.0(M+

H)。

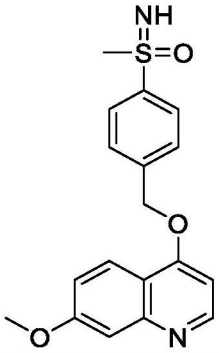
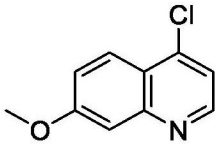
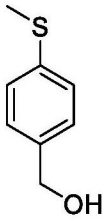
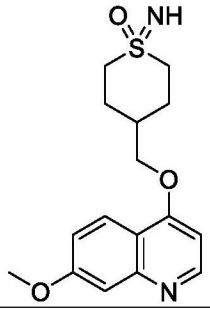
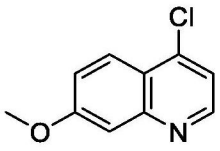
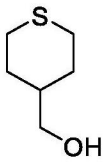
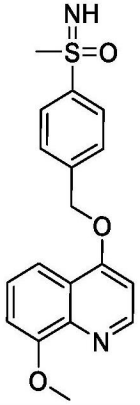
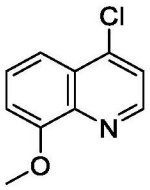
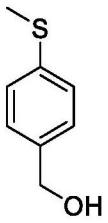
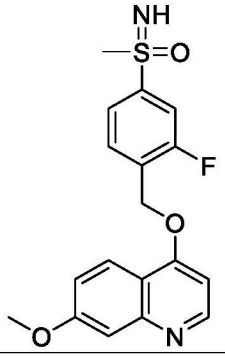
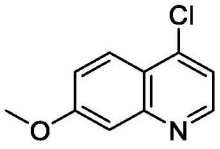
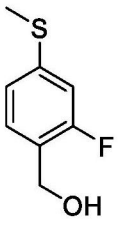
[0654] 以合成实施例S-4中所描述的方式，由表6中所指示的芳基氯、醇和碱制备化合物14、75、134-138和169-178。

[0655] 表6

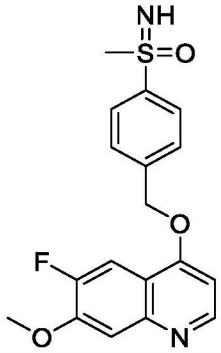
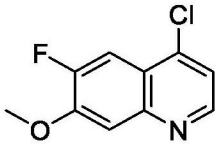
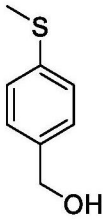
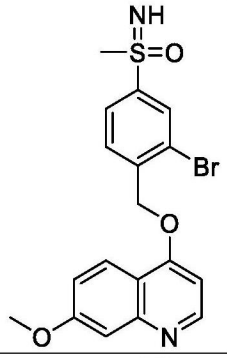
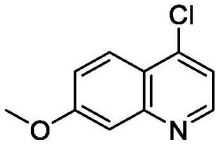
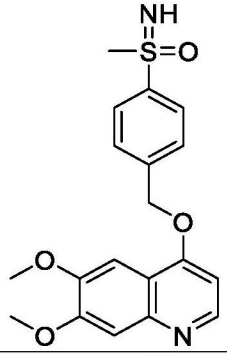
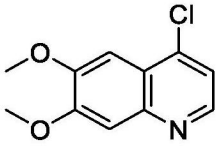
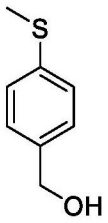
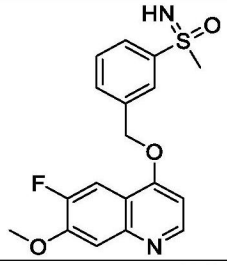
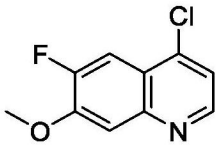
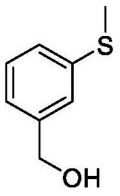
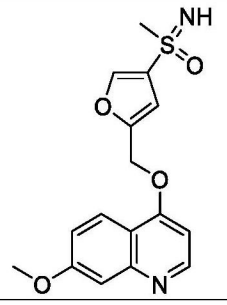
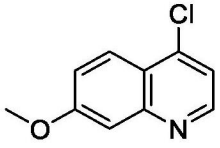
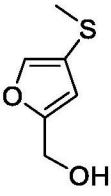
[0656]

化合物	结构	氯化合物	醇	溶剂	MS (m/z)
14				NaH/DMF	374.1 (M+H)

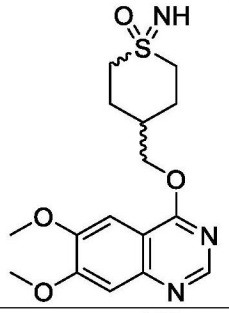
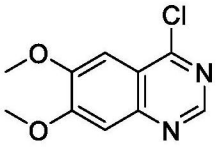
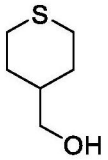
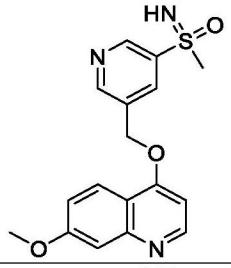
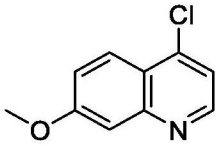
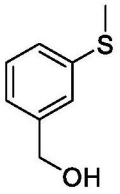
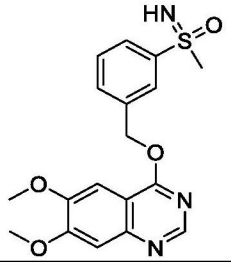
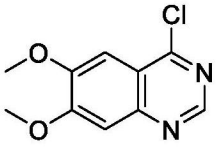
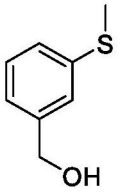
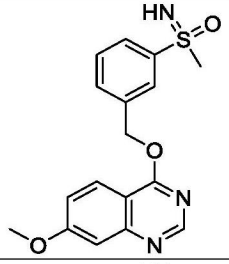
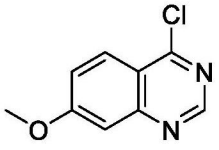
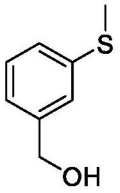
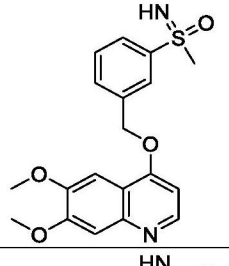
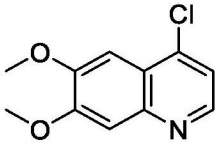
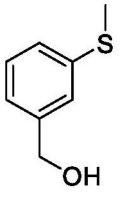
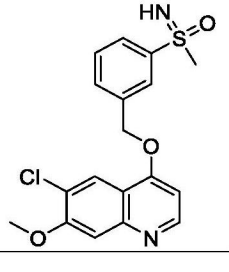
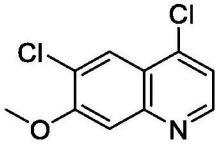
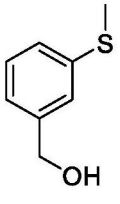
[0657]

化合物	结构	氯化合物	醇	溶剂	MS (m/z)
75				EtOH	343.1 (M+H)
107				NaH/ CH_2Cl_2	321.2 (M+H)
134				EtOH	343.0 (M+H)
135				NaH/DMF	361.0 (M+H)

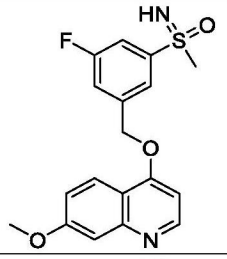
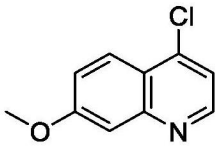
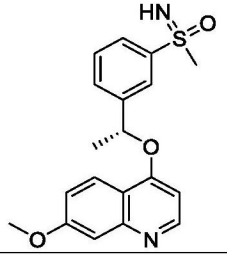
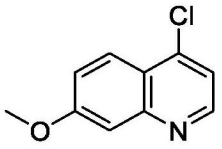
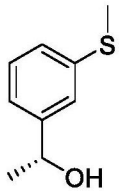
[0658]

化合物	结构	氯化合物	醇	溶剂	MS (m/z)
136				NaH/DMF	361.0 (M+H)
137				NaH/DMF	422.9 (M+H)
138				NaH/DMF	373.0 (M+H)
169				NaH/DMF	361.1 (M+H)
170				NaH/DMF	333.0 (M+H)

[0659]

化合物	结构	氯化合物	醇	溶剂	MS (m/z)
171				NaH/DMF	352.2 (M+H)
172				NaH/DMF	344.1 (M+H)
173				NaH/DMF	374.0 (M+H)
174				NaH/DMF	344.1 (M+H)
175				NaH/DMF	373.1 (M+H)
176				NaH/DMF	377.0 (M+H)

[0660]

化合物	结构	氯化合物	醇	溶剂	MS (m/z)
177				NaH/DMF	361.1 (M+H)
178				NaH/DMF	357.2 (M+H)

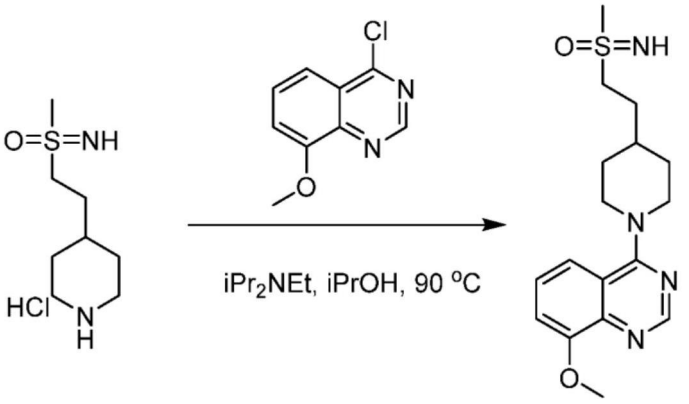
[0661] 非对映体4-[(1-亚氨基-1-氧桥基-3,4,5,6-四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基]-7-甲氧基-喹啉(化合物107)的分离

[0662] 通过反相HPLC(Phenomenex Gemini-$_{NX}$ 150x30mm,5um;H_2O(0.1%TFA)中的15%-45%MeCN)分离非对映体4-[(1-亚氨基-1-氧桥基-3,4,5,6-四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基]-7-甲氧基-喹啉(化合物107),以提供作为TFA盐的化合物107a(第一洗脱)和化合物107b(第二洗脱)。

[0663] 合成实施例S-5

[0664] 亚氨基({2-[1-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基]乙基})甲基-λ^6-硫烷酮

[0665] (化合物72)的合成

[0666] 

化合物72

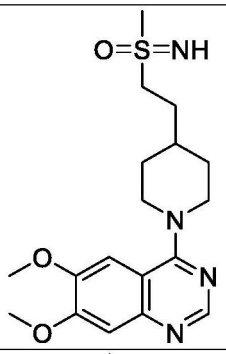
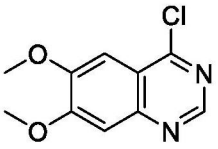
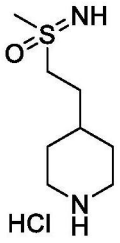
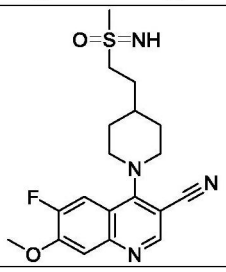
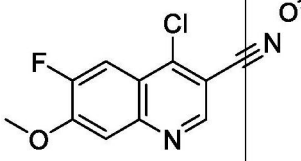
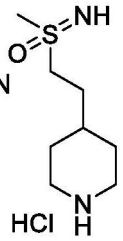
[0667] 向亚氨基-甲基-氧代-[2-(4-哌啶基)乙基]-λ6-硫烷HCl(130mg,573umol)和4-氯-8-甲氧基-喹唑啉(113mg,0.58mmol)在iPrOH(9mL)中的混合物中添加$iPrNEt_2$(363.6mg,2.81mmol)。将混合物在90℃下搅拌12h,然后浓缩并通过制备型HPLC(管柱:Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:8%-38%,8min)纯化,以得到亚氨基({2-[1-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基]乙基})甲基-λ^6-硫烷酮(化合物72)(26.3mg)。ESI MS m/z:349.1(M+H)。

[0668] 在表7中所指示的条件下以合成实施例S-5的方式由芳基氯和胺制备化合物8、43、

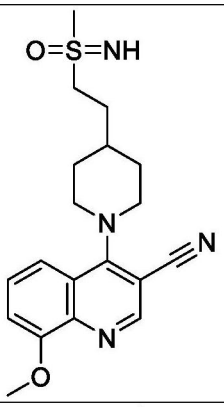
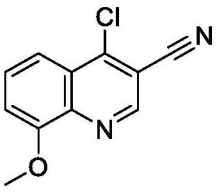
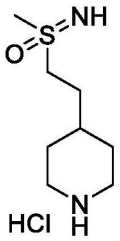
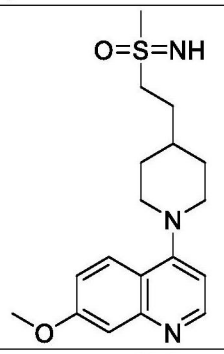
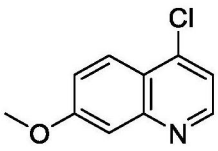
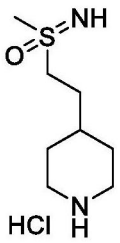
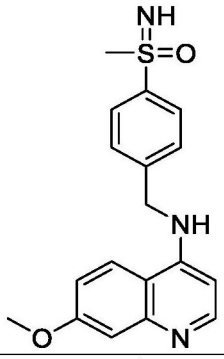
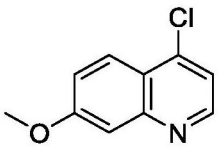
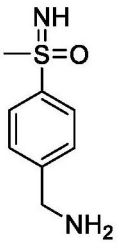
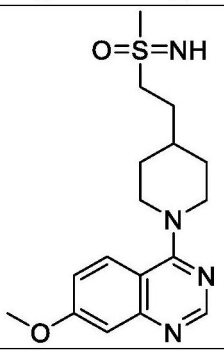
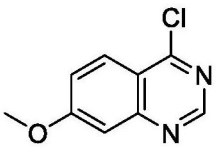
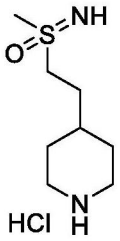
57、69、74、139-152、165和196-203。

[0669] 表7

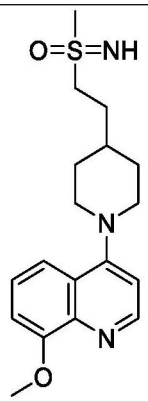
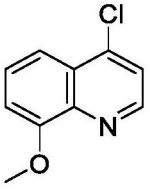
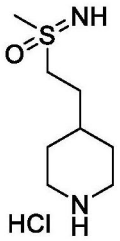
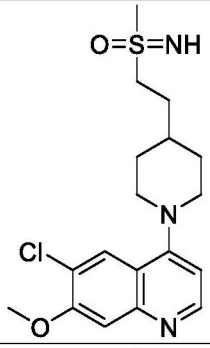
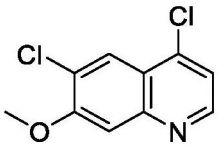
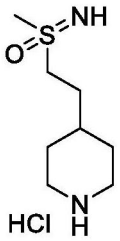
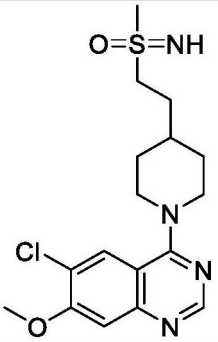
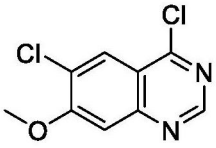
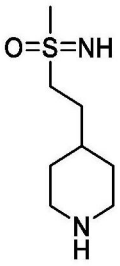
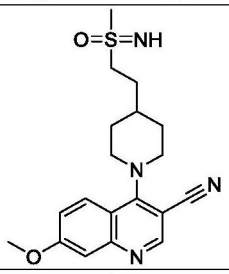
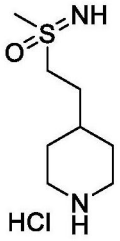
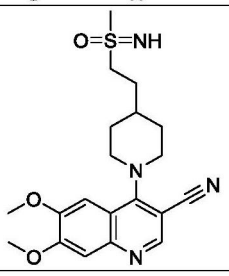
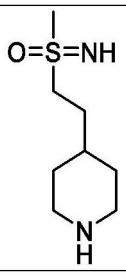
[0670]

化合物	结构	氯化合物	胺	条件	MS (m/z)
8				iPrOH	379.1 (M+H)
43				iPr_2NEt, nBuOH 120°C μW	391.1 (M+H)

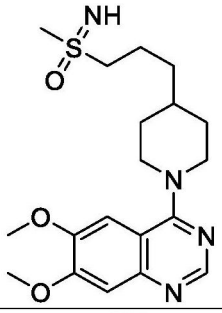
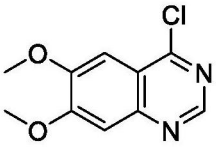
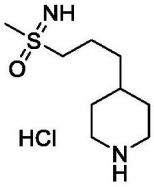
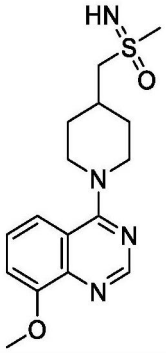
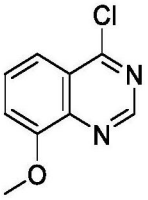
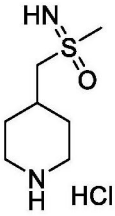
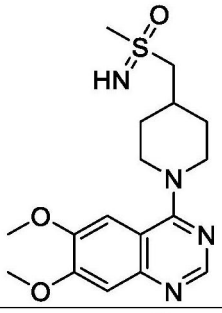
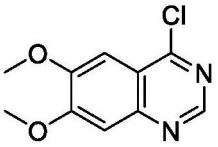
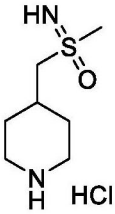
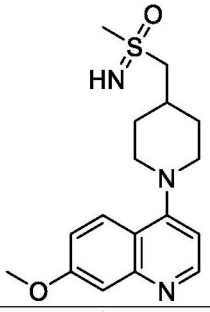
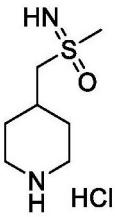
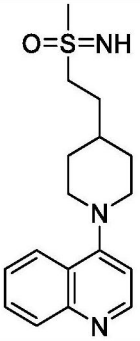
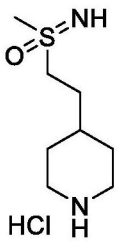
[0671]

化合物	结构	氯化合物	胺	条件	MS (m/z)
57				iPrOH	373.1 (M+H)
69				nBuOH	348.1 (M+H)
74				iPr_2NEt, nBuOH 140℃	342.0 (M+H)
139				iPrOH	349.2 (M+H)

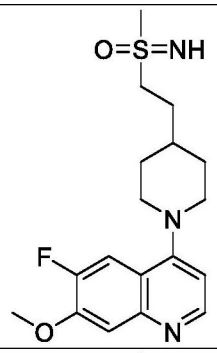
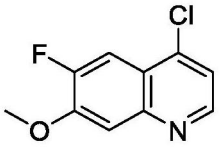
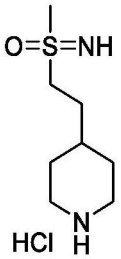
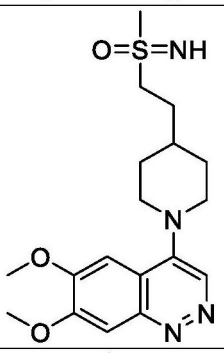
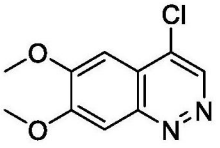
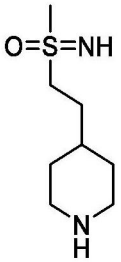
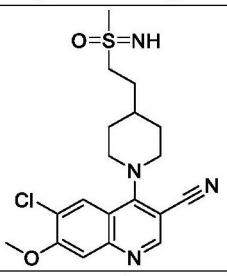
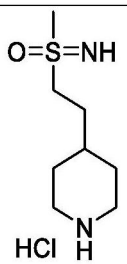
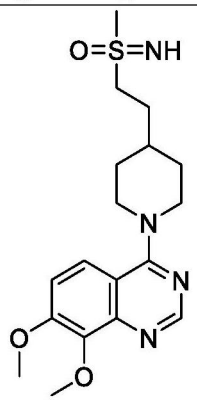
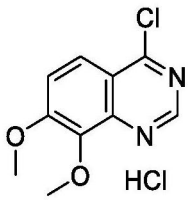
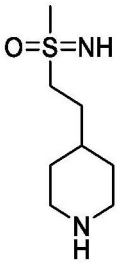
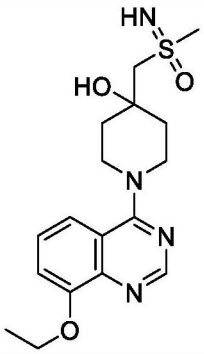
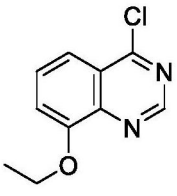
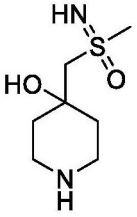
[0672]

化合物	结构	氯化合物	胺	条件	MS (m/z)
140				nBuOH	348.1 (M+H)
141				nBuOH	382.1 (M+H)
142				iPrOH	383.0 (M+H)
143				$CsCO_3$, DMF	373.1 (M+H)
144				iPrOH	403.1 (M+H)

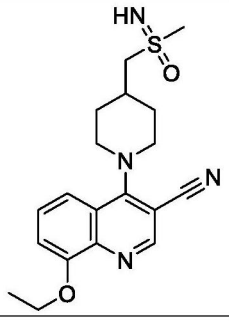
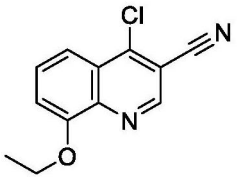
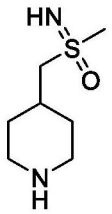
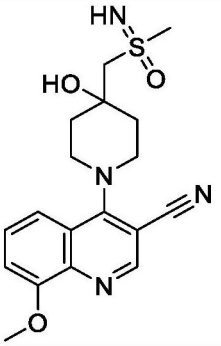
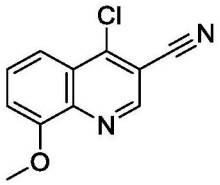
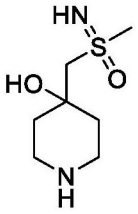
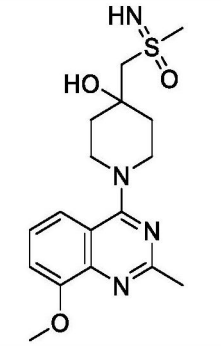
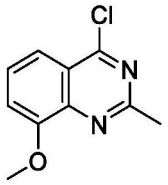
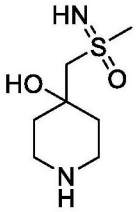
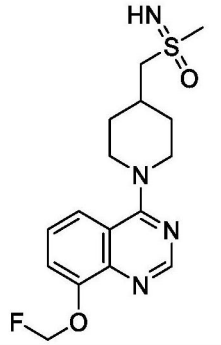
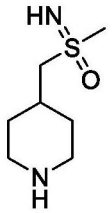
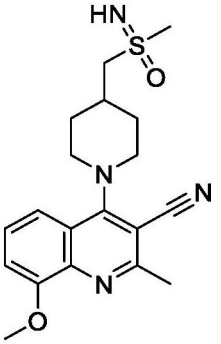
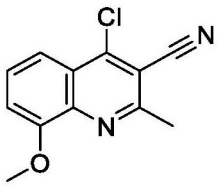
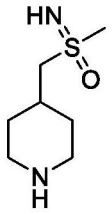
[0673]

化合物	结构	氯化合物	胺	条件	MS (m/z)
145				iPrOH	393.0 (M+H)
146				iPrOH	335.0 (M+H)
147				iPrOH	365.10 (M+H)
148				nBuOH	334.10 (M+H)
149				iPr_2NEt, nBuOH 120°C μW	318.1 (M+H)

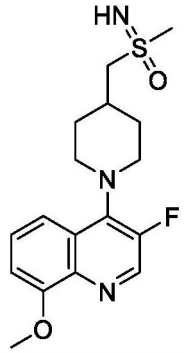
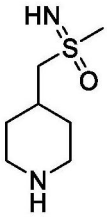
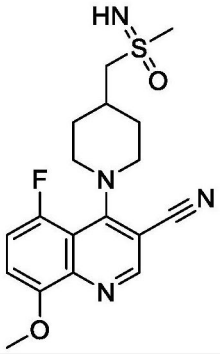
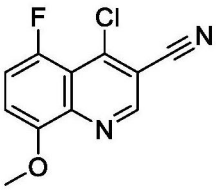
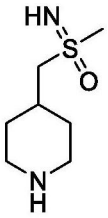
[0674]

化合物	结构	氯化合物	胺	条件	MS (m/z)
150				iPr_2NEt, nBuOH 120°C μW	366.1 (M+H)
151				iPr_2NEt, nBuOH 120°C	379.1 (M+H)
152				iPr_2NEt, iPrOH 90°C μW	407.0 (M+H)
165				iPrOH	379.1 (M+H)
196				iPr_2NEt, iPrOH 80°C	365.0 (M+H)

[0675]

化合物	结构	氯化合物	胺	条件	MS (m/z)
197				iPr_2NEt, iPrOH 90°C	373.2 (M+H)
198				iPr_2NEt, iPrOH 90°C	375.2 (M+H)
199				iPr_2NEt, iPrOH 20°C	365.1 (M+H)
200				iPr_2NEt, iPrOH 90°C	377.1 (M+H)
201				iPr_2NEt, iPrOH 90°C	373.1 (M+H)

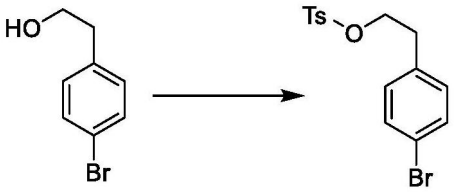
[0676]

化合物	结构	氯化合物	胺	条件	MS (m/z)
202				iPr_2NEt, nBuOH 140℃	352.1 (M+H)
203				iPr_2NEt, nBuOH 140℃	377.1 (M+H)

[0677] 合成实施例S-6

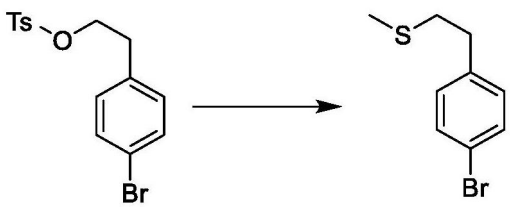
[0678] {2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)苯基]乙基}(亚氨基)甲基-λ^6-硫烷酮(化合物153)的合成

[0679] 步骤1:4-甲基苯磺酸4-溴苯乙酯的合成

[0680] 

[0681] 在0℃下,向2-(4-溴苯基)乙醇(1.4mL,10mmol)和20mL CH_2Cl_2的混合物中添加吡啶(2.4mL,30mmol)和甲苯磺酰氯(2.3g,12mmol)。将混合物在20℃下搅拌12h,倒入30mL水中,并用CH_2Cl_2(30.0mL x 2)萃取。将萃取物用饱和$NaHCO_3$水溶液(20.0mL x 2)和盐水(20.0mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,并且通过硅胶色谱法(0-52%EtOAc/石油醚)纯化,以得到化合物4-甲基苯磺酸2-(4-溴苯基)乙酯(2.4g)。

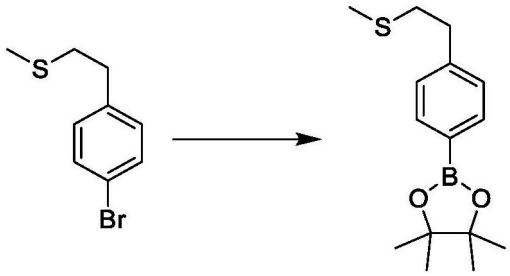
[0682] 步骤2:(4-溴苯乙基)(甲基)硫烷的合成

[0683] 

[0684] 向4-甲基苯磺酸2-(4-溴苯基)乙酯(0.5g,1.4mmol)、NMP(1.5mL)和THF(2.5mL)的混合物中添加NaSMe(20%,0.67mL,2.11mmol)。将混合物在20℃下搅拌12h,浓缩,用Na_2CO_3水溶液(20mL)稀释并用EtOAc(10.0mL x 2)萃取。将萃取物用盐水(10.0mL x 2)洗涤,经

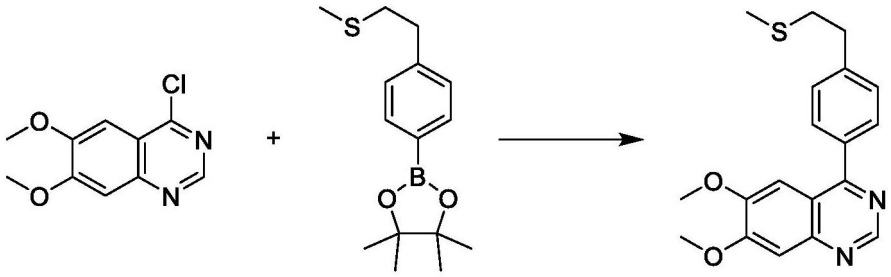
Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(0-100％EtOAc/石油醚)进行纯化，得到(4-溴苯乙基)(甲基)硫烷(0.3g)。

[0685] 步骤3:4,4,5,5-四甲基-2-(4-(2-(甲硫基)乙基)苯基)-1,3,2-二氧硼戊环的合成

[0686] 

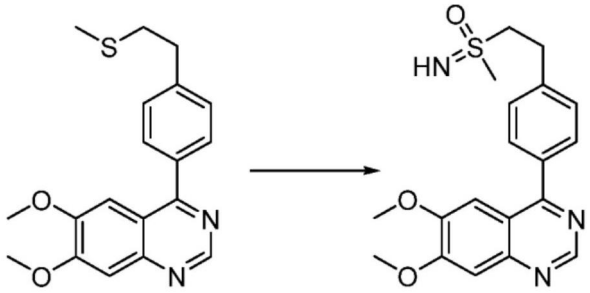
[0687] 向1-溴-4-(2-甲基硫烷基乙基)苯(0.25g,1.1mmol)和二噁烷(10.0mL)的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2(88mg,0.11mmol)、KOAc(0.21g,2.2mmol)和双(频哪醇合)二硼(0.33mg,1.3mmol)。将混合物脱气并用N_2吹扫3次，然后在80℃下在N_2气氛下搅拌3小时。将混合物倒入水(10.0mL)中，并且用EtOAc(10.0mL x 2)萃取。将萃取物用盐水(10.0mL x 2)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤，浓缩，并且通过硅胶色谱法(0-35％EtOAc/石油醚)纯化，以得到4,4,5,5-四甲基-2-(4-(2-(甲硫基)乙基)苯基)-1,3,2-二氧硼戊环(0.22g,70％纯度)。

[0688] 步骤4:6,7-二甲氧基-4-(4-(2-(甲硫基)乙基)苯基)喹唑啉的合成

[0689] 

[0690] 向4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉(0.15g,0.668mmol)、二噁烷(8.0mL)和H_2O(1.6mL)的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2(55mg,67μmol)、K_2CO_3(190mg,1.3mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(4-(2-(甲硫基)乙基)苯基)-1,3,2-二氧硼戊环(180mg,0.65mmol)。将混合物脱气并用N_2吹扫三次并在80℃下在N_2气氛下搅拌12h。将混合物倒入水(10.0mL)中，并用EtOAc(10.0mL x 2)萃取。将合并的萃取物用盐水(10.0mL x 2)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩，以得到粗产物6,7-二甲氧基-4-(4-(2-(甲硫基)乙基)苯基)喹唑啉(0.3g,50％纯度)。

[0691] 步骤5:{2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)苯基]乙基}(亚氨基)甲基-λ^6-硫烷酮的合成

[0692] 

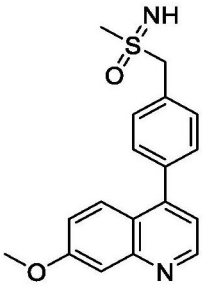
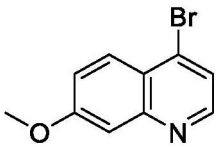
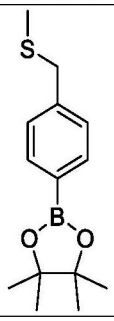
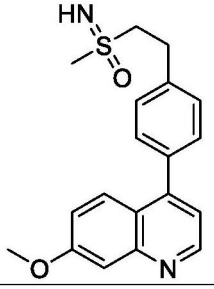
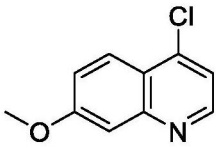
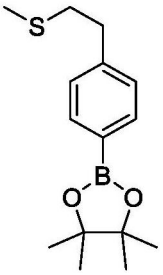
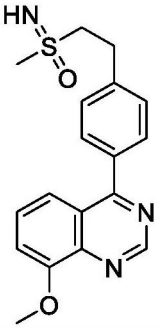
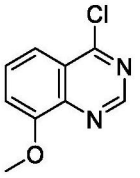
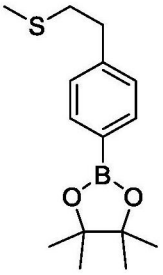
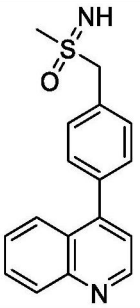
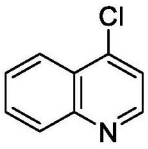
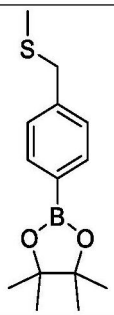
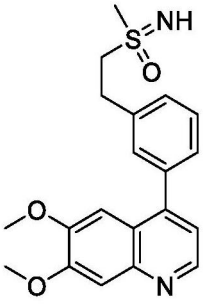
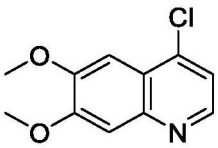
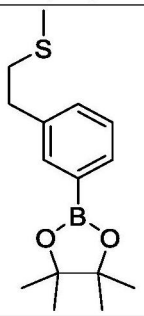
化合物153

[0693] 以针对S-1所描述的方式，由6,7-二甲氧基-4-(4-(2-(甲硫基)乙基)苯基)喹唑啉制备{2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)苯基]乙基}(亚氨基)甲基-λ^6-硫烷酮(化合物153)。ESI MS m/z:372.1(M+H)。

[0694] 以合成实施例S-6中的步骤4和5的方式由表8中所指示的芳基卤和硼酸酯制备化合物88、98、154-155和204。

[0695] 表8

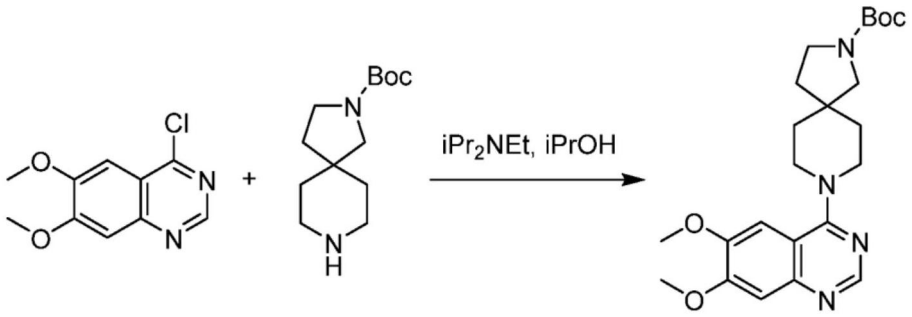
[0696]

化合物	结构	芳基卤	硼酸酯	MS (m/z)
88				327.2 (M+H)
98				341.1 (M+H)
154				342.1 (M+H)
155				297.1 (M+H)
204				371.2 (M+H)

[0697] 合成实施例S-7

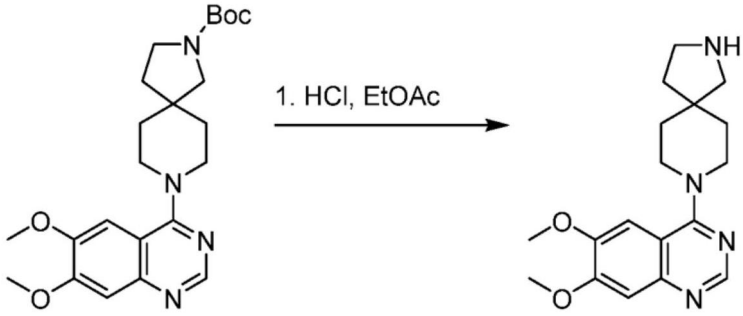
[0698] [8-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ^6-硫烷酮(化合物54)的合成

[0699] 步骤1:8-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁酯的合成

[0700] 

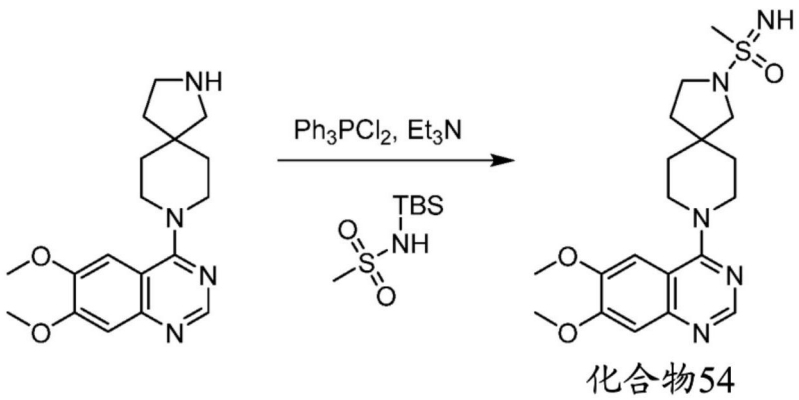
[0701] 向2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁酯(1.0g,4.2mmol)和iPr_2NEt(3.0mL,17mmol)和iPrOH(20mL)的混合物中添加4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉(0.90g,4.0mmol)并且将混合物在90℃下搅拌4h。将反应混合物浓缩,并且在25℃下用MTBE/iPrOH/H_2O(3/1/1,25mL)研磨15min。过滤悬浮液,以得到化合物8-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁酯(2.0g)。

[0702] 步骤2:6,7-二甲氧基-4-(2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)喹唑啉的合成

[0703] 

[0704] 向8-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁酯(2.0g,4.7mmol)和THF(10mL)的混合物中逐滴添加HCl/EtOAc(4M,6mL,24mmol),并且将混合物在25℃下搅拌8h。添加HCl/MeOH(4M,6mL,24mmol),并且将混合物在25℃下再搅拌12h。将反应混合物浓缩,并将残余物溶解在水(25mL)中。添加固体$NaHCO_3$(约200mg),以将其pH调节至8,并添加NaCl(约150mg),直至其达到饱和点。将混合物用CH_2Cl_2/iPrOH(3/1,30mL x 7)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物冻干,以得到化合物6,7-二甲氧基-4-(2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)喹唑啉(1.2g)。

[0705] 步骤3:[8-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ^6-硫烷酮的合成

[0706] 

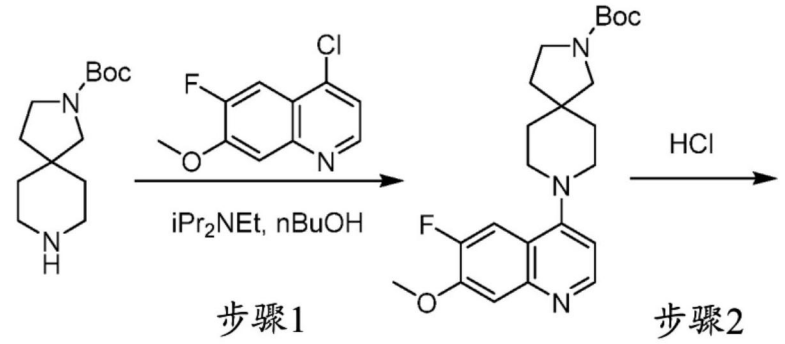
化合物54

[0707] 在0℃下N_2向PPh_3Cl_2(0.36M,21mL)和$CHCl_3$(21mL)的混合物中添加Et_3N(1.3mL,

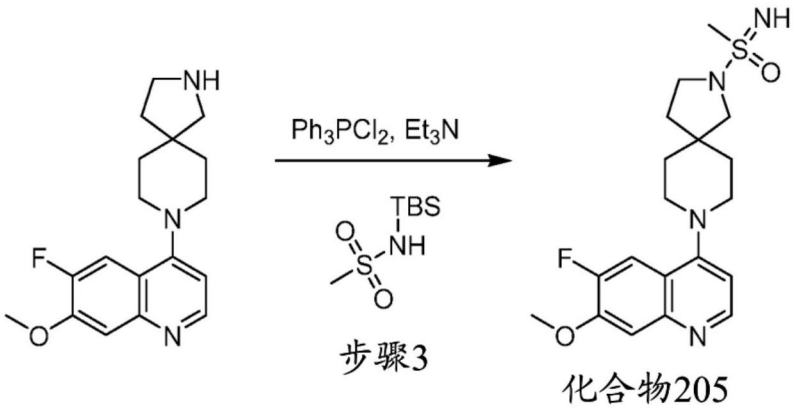
9.0mmol)，并且将混合物在0℃下搅拌15min。添加N-[叔丁基(二甲基)硅基]甲磺酰胺(0.67g,3.2mmol)，并且将混合物在0℃下搅拌15min，然后在0℃下在N_2下添加至6,7-二甲氧基-4-(2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)喹唑啉(0.70g,2.1mmol)、Et_3N(1.4mL,10mmol)和$CHCl_3$(21mL)的混合物中。将混合物在25℃下搅拌5h，然后浓缩，并且通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Luna C18 200*40mm*10um;流动相:[水(0.2%FA)-ACN];B%:1%-30%,8min)纯化，以提供作为甲酸盐的[8-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ^{6}-硫烷酮(化合物54)(0.50g)。ESI MS m/z:406.1(M+H)。

[0708] 合成实施例S-8

[0709] [8-(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ^{6}-硫烷酮(化合物205)的合成



[0710]



[0711] 步骤1:将4-氯-6-氟-7-甲氧基-喹啉(75g,0.35mol)、2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁酯(85g,0.35mol)、iPr_2 NEt(0.19L,1.1mol)、n-BuOH(0.75L)的脱气混合物在140℃下在N_2气氛下搅拌12h。将混合物浓缩并倒入H_2O(3L)中，并用EtOAc(2x1.5L)萃取。将合并的萃取物用盐水(500mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，并浓缩，以提供8-(6-氟-7-甲氧基-4-喹啉基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁酯(295g)。

[0712] 步骤2:将EtOAc中的4M HCl(0.75L)缓慢添加到搅拌的8-(6-氟-7-甲氧基-4-喹啉基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁酯(150g,0.36mol)和EtOAc(0.4L)并且将混合物在20℃下搅拌12h。将混合物浓缩，然后与1L MeOH混合，并且添加AmberLyst-21，直至pH为9。将混合物过滤，浓缩并在20℃下用石油醚/EtOAc(1:1,1L)研磨0.5h，以得到化合物8-(6-氟-7-甲氧基-4-喹啉基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷(120g)。

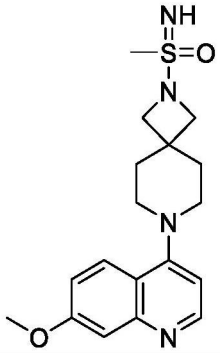
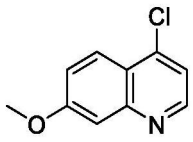
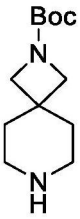
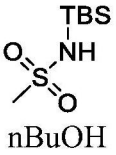
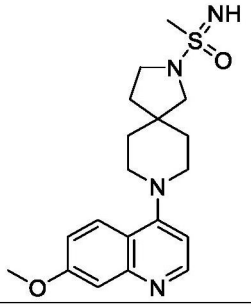
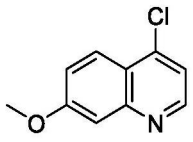
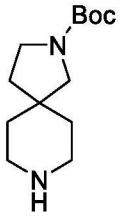
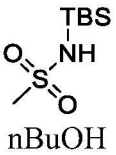
[0713] 步骤3:将Ph_3PCl_2(0.36M,0.53L)和Et_3N(29g,0.29mol)的混合物在0℃下搅拌0.25h。在0℃下添加N-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]甲磺酰胺(40g,190mmol)，并且将其搅拌

0.25h。在0℃下将所述溶液逐滴添加到8-(6-氟-7-甲氧基-4-喹啉基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷(30g,95mmol)、Et_3N(19g,190mmol)和$CHCl_3$(0.3L)的混合物中并将其在20℃下搅拌12h。将混合物浓缩,并且添加EtOAc(2.5L),接着添加HCl水溶液(1N,1L)。用饱和$NaHCO_3$将水相调节至pH 8。过滤沉淀物,并且用水(0.5L x 2)洗涤滤饼。将所收集的固体干燥,以提供[8-(6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ^6-硫烷酮(化合物205)(120g)。ESI MS m/z:393.2(M+H)。

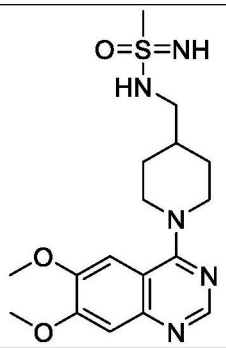
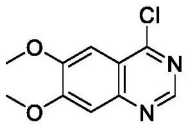
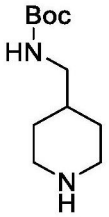
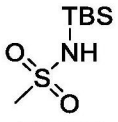
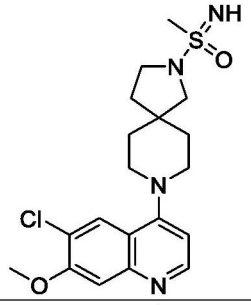
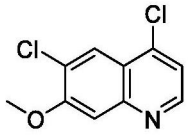
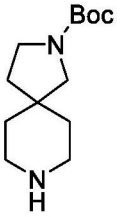
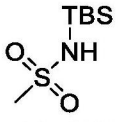
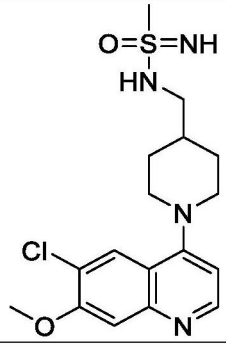
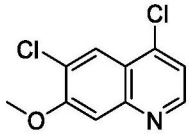
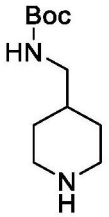
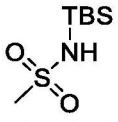
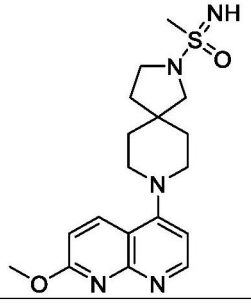
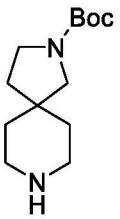
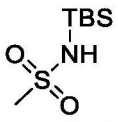
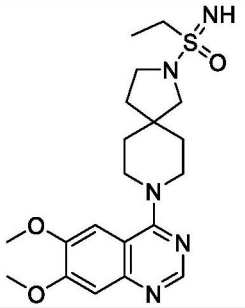
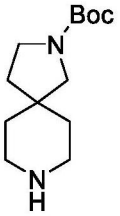
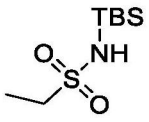
[0714] 在表9中所指示的条件下以合成实施例S-7和S-8的方式由芳基卤和胺制备化合物53、55、94、156-160和206-226。

[0715] 表9

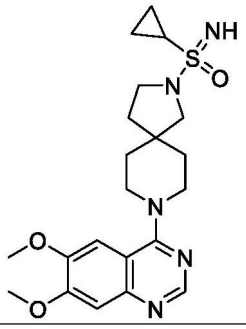
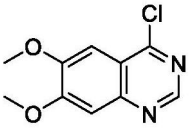
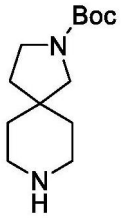
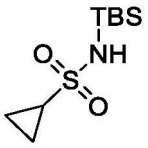
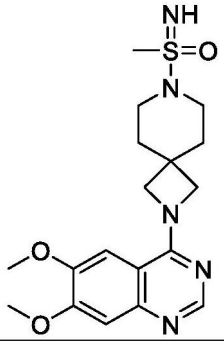
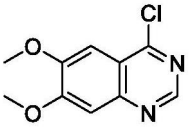
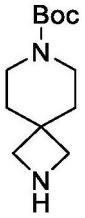
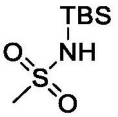
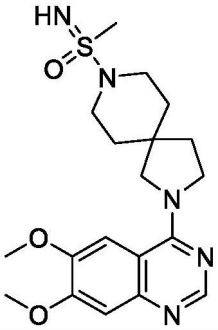
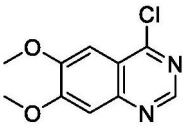
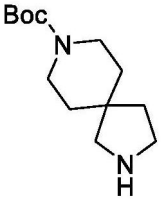
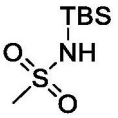
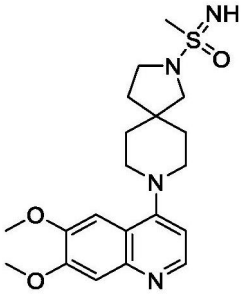
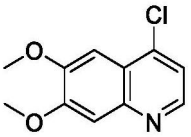
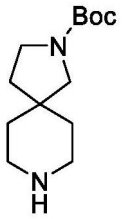
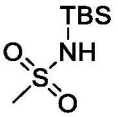
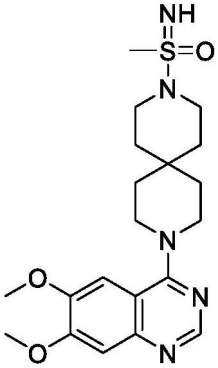
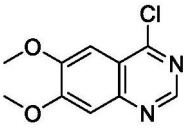
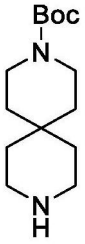
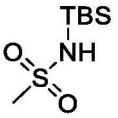
[0716]

化合物	结构	芳基卤	胺	条件	MS (m/z)
53				 nBuOH	361.0 (M+H)
55				 nBuOH	375.1 (M+H)

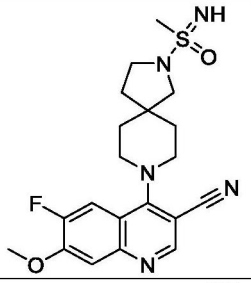
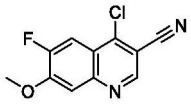
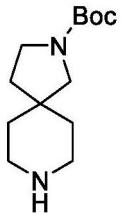
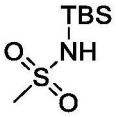
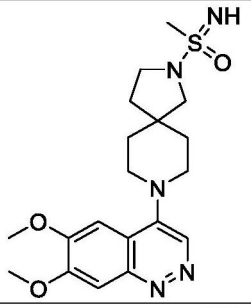
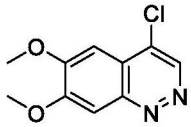
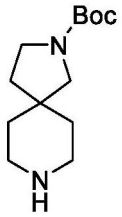
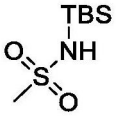
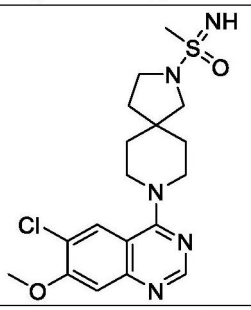
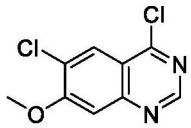
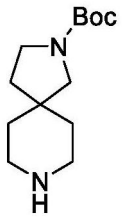
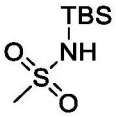
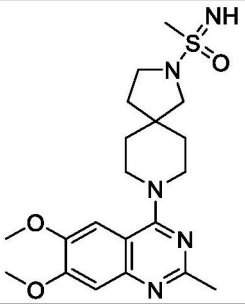
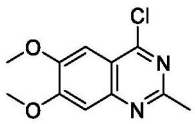
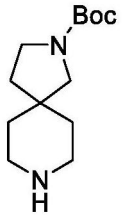
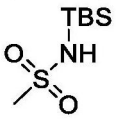
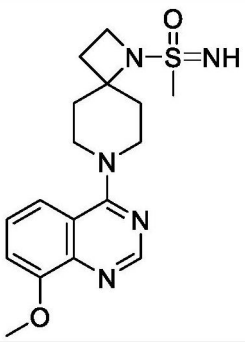
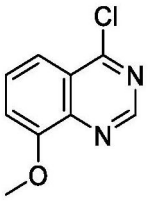
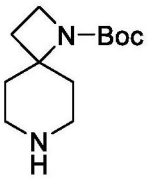
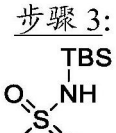
[0717]

化合物	结构	芳基卤	胺	条件	MS (m/z)
94				 iPrOH	380.1 (M+H)
156				 nBuOH	409.0 (M+H)
157				 nBuOH	383.0 (M+H)
158				 nBuOH	376.1 (M+H)
159					420.1 (M+H)

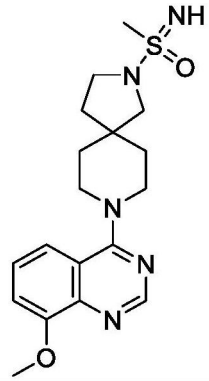
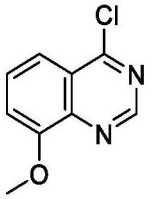
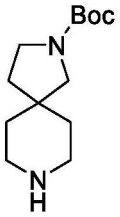
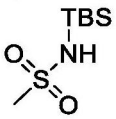
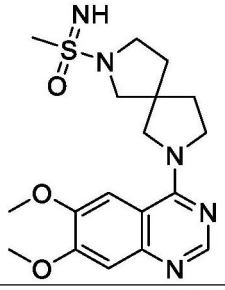
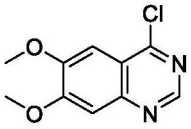
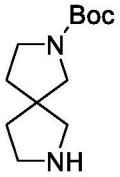
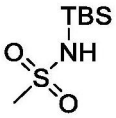
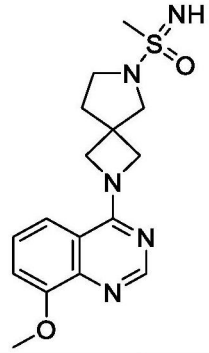
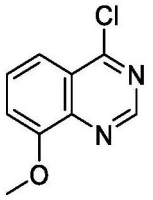
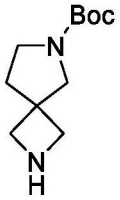
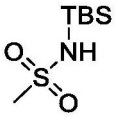
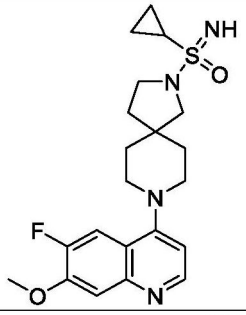
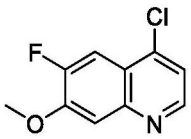
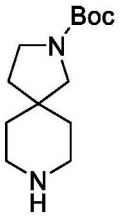
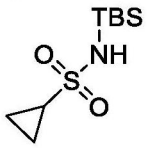
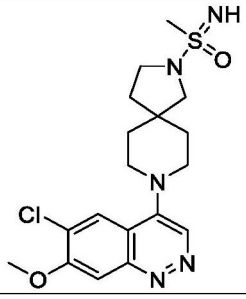
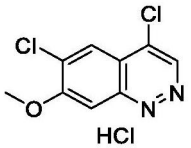
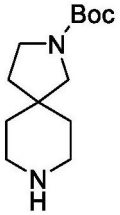
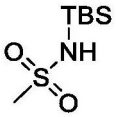
[0718]

化合物	结构	芳基卤	胺	条件	MS (m/z)
160					432.1 (M+H)
206				步骤 3:  ; $CHCl_3$	392.2 (M+H)
207				步骤 3:  ; $CHCl_3$	406.2 (M+H)
208				步骤 1: 140°C, nBuOH 步骤 3:  ; $CHCl_3$	405.1 (M+H)
209				步骤 3:  ; $CHCl_3$	420.1 (M+H)

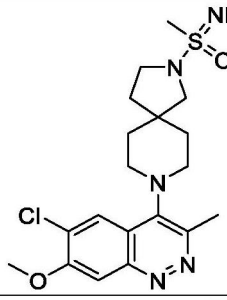
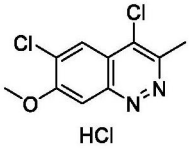
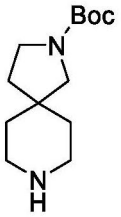
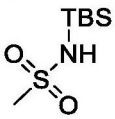
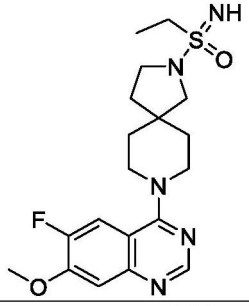
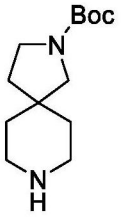
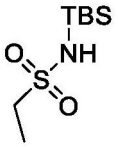
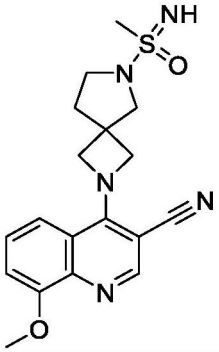
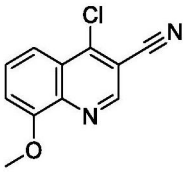
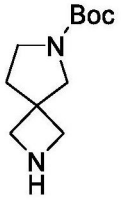
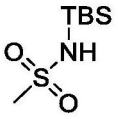
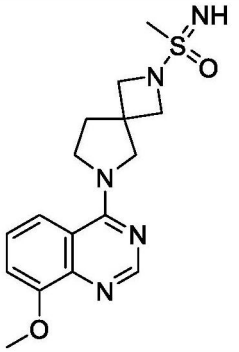
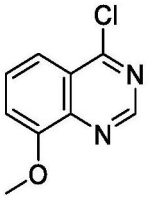
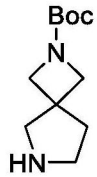
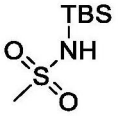
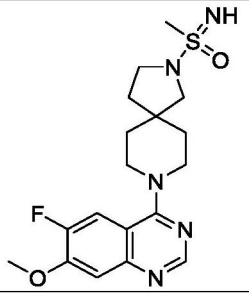
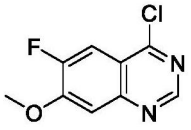
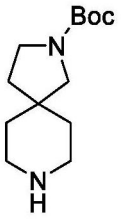
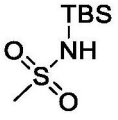
[0719]

化合物	结构	芳基卤	胺	条件	MS (m/z)
210				步骤 3:  ; $CHCl_3$	418.1 (M+H)
211				步骤 3:  ; $CHCl_3$	406.1 (M+H)
212				步骤 3:  ; $CHCl_3$	410.2 (M+H)
213				步骤 3:  ; $CHCl_3$	420.1 (M+H)
214				步骤 3:  ; $CHCl_3$	362.2 (M+H)

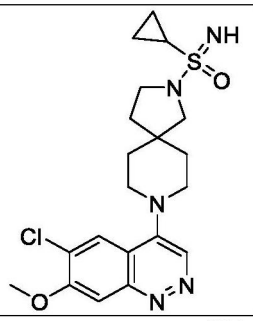
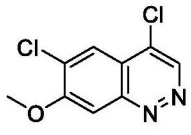
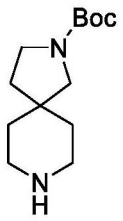
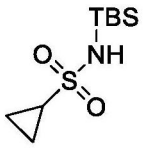
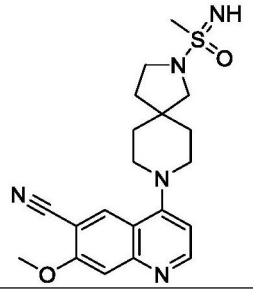
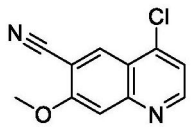
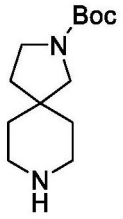
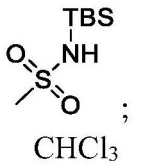
[0720]

化合物	结构	芳基卤	胺	条件	MS (m/z)
215				步骤 3:  ; $CHCl_3$	376.1 (M+H)
216				步骤 3:  ; $CHCl_3$	392.2 (M+H)
217				步骤 3:  ; $CHCl_3$	348.2 (M+H)
218				步骤 3:  $CHCl_3$	419.2 (M+H)
219				步骤 3:  ; $CHCl_3$	410.0 (M+H)

[0721]

化合物	结构	芳基卤	胺	条件	MS (m/z)
220				步骤 3:  ; $CHCl_3$	424.0 (M+H)
221				步骤 3:  ; $CHCl_3$	408.3 (M+H)
222				步骤 3:  ; $CHCl_3$	372.1 (M+H)
223				步骤 3:  ; $CHCl_3$	348.2 (M+H)
224				步骤 3:  ; $CHCl_3$	394.1 (M+H)

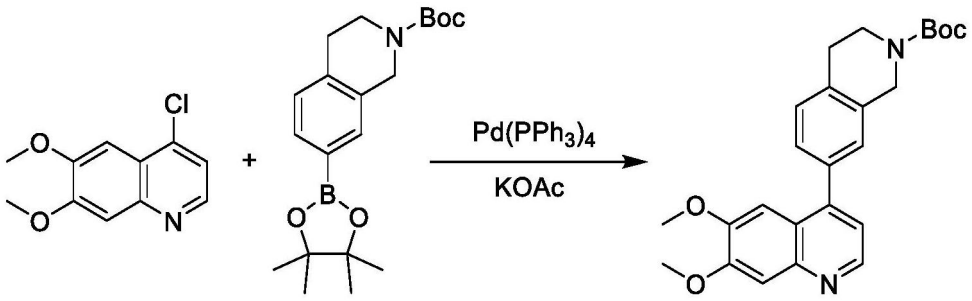
[0722]

化合物	结构	芳基卤	胺	条件	MS (m/z)
225				步骤3:  $CHCl_3$	436.1 (M+H)
226				步骤3:  ; $CHCl_3$	400.1 (M+H)

[0723] 合成实施例S-9

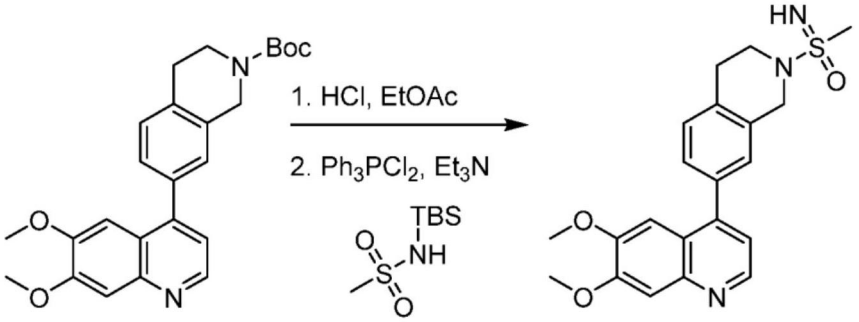
[0724] [7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基](亚氨基)甲基-λ^6-硫烷酮(化合物161)的合成

[0725] 步骤1:7-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯的合成

[0726] 

[0727] 将4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(1.1g,4.6mmol)、7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁酯(2.0g,5.6mmol)、KOAc(0.91g,9.3mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(0.27g,0.23mmol)、二噁烷(10mL)和H_2O(2mL)的混合物脱气并用N_2吹扫,并且然后在110℃下在N_2气氛下搅拌12小时。将残余物用水(50mL)稀释,并且用EtOAc(50mLx2)萃取。将合并的萃取物用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,并且通过二氧化硅色谱法(石油醚/EtOAc,9-100%)纯化,以提供7-(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁酯(1.1g)。

[0728] 步骤2:[7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基](亚氨基)甲基-λ^6-硫烷酮的合成

[0729] 

化合物161

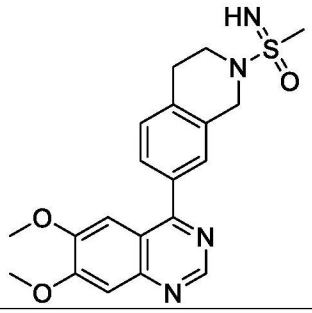
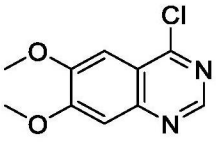
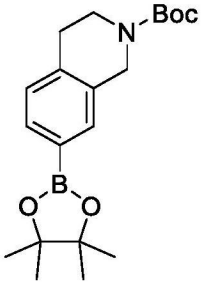
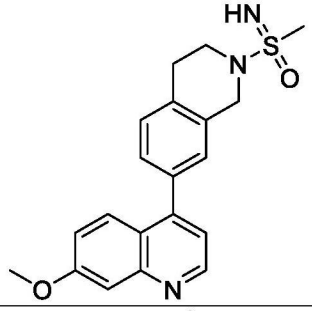
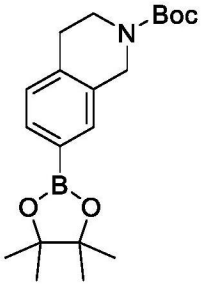
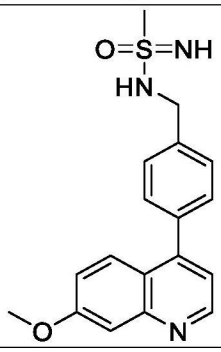
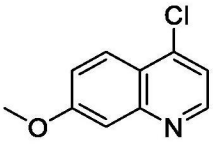
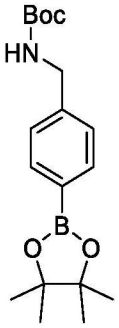
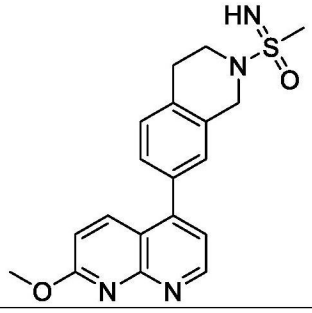
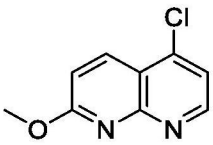
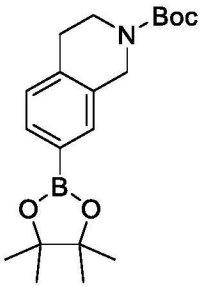
[0730] 向7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁酯(1.1g,3.1mmol)和EtOAc(5mL)的混合物中添加EtOAc中的4M HCl(12.7mL)。将混合物在20℃下搅拌2h,然后浓缩,并添加30mL饱和NaHCO3水溶液。用EtOAc(20mL x2)萃取混合物,并且将萃取物合并并用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥洗涤,过滤并浓缩,以提供6,7-二甲氧基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)喹啉(0.54g)。

[0731] 在0℃下向Ph_3PCl_2(0.36M,6.5mL)和$CHCl_3$(3mL)的混合物中逐滴添加Et_3N(0.33mL,2.3mmol)。将混合物在此温度下搅拌15min,并添加N-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]甲磺酰胺(0.49g,2.3mmol),并且将混合物在0℃下搅拌15min。在0℃下添加6,7-二甲氧基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)喹啉(0.5g,1.6mmol)和Et_3N(1.1mL,7.8mmol)。将所得混合物在20℃下搅拌1.5h,然后浓缩并通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Luna C18 200*40mm*10um;流动相:[水(0.2%FA)-ACN];B%:1%-40%,8min)纯化,以提供[7-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基](亚氨基)甲基-λ^6-硫烷酮(化合物161)(71mg)。ESI MS m/z=398.1(M+H)。

[0732] 以合成实施例S-9中所描述的方式,由表10中所指示的芳基卤和硼酸酯制备化合物37、52和162-163。

[0733] 表10

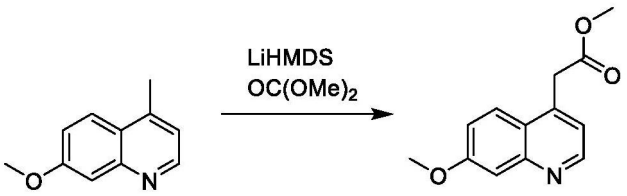
[0734]

化合物	结构	芳基卤	硼酸酯	MS (m/z)
37				399.0 (M+H)
52				368.1 (M+H)
162				342.0 (M+H)
163				369.1 (M+H)

[0735] 合成实施例S-10

[0736] 1-亚氨基-4-[2-(7-甲氧基喹啉-4-基)乙酰基]-1λ⁶-硫吗啉-1-酮(化合物26)的合成

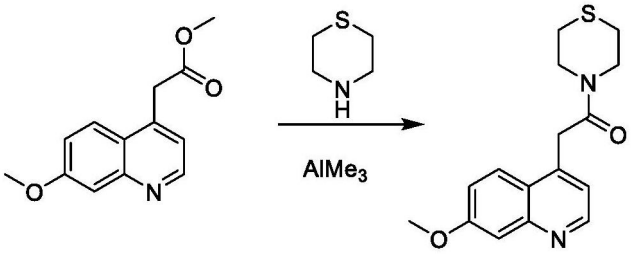
[0737] 步骤1. 2-(7-甲氧基喹啉-4-基)乙酸甲酯的合成

[0738] 

[0739] 在0℃下向7-甲氧基-4-甲基喹啉(0.52g,3.0mmol)、碳酸二甲酯(0.33mL,3.9mmol)和THF(6.0mL)的搅拌混合物中添加THF中的1M LiHMDS(12mL,12mmol)。将混合物

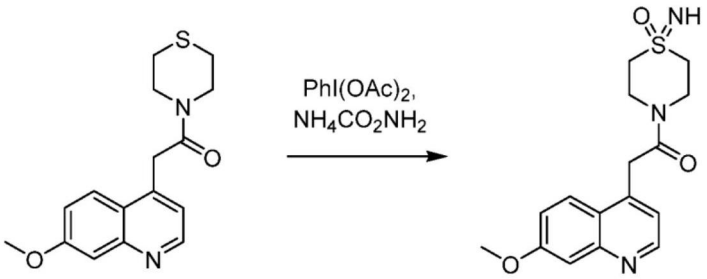
温热至环境温度，并且搅拌1h。添加饱和NH_4Cl水溶液(10mL)，并且将混合物搅拌过夜。添加水，并且将混合物用CH_2Cl_2萃取。将萃取物经Na_2SO_4干燥，过滤，浓缩并通过二氧化硅色谱法(庚烷中的10%-70%EtOAc)纯化，以提供0.66g的2-(7-甲氧基喹啉-4-基)乙酸甲酯。

[0740] 步骤2. 2-(7-甲氧基喹啉-4-基)-1-硫吗啉代乙-1-酮的合成

[0741] 

[0742] 将三甲基铝(甲苯中的2M;0.12mL,0.24mmol)添加到硫吗啉(0.023mL,0.24mmol)和甲苯(3.0mL)的搅拌混合物中。搅拌30min后，添加2-(7-甲氧基喹啉-4-基)乙酸甲酯(0.046g,0.20mmol)。将混合物在80℃下加热18h，冷却至环境温度，并添加10滴1N HCl水溶液。然后添加水，用饱和$NaHCO_3$水溶液将pH调节至约4，并且用CH_2Cl_2萃取混合物。将萃取物经Na_2SO_4干燥，过滤，浓缩，并且通过反相制备型HPLC(水、0.1%NH_4HCO_3中的5%-50%MeCN)纯化，以提供54mg的2-(7-甲氧基喹啉-4-基)-1-硫吗啉代乙-1-酮。

[0743] 步骤3. 1-亚氨基-4-[2-(7-甲氧基喹啉-4-基)乙酰基]-1λ^6-硫吗啉-1-酮的合成

[0744] 

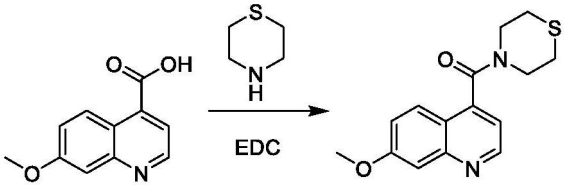
化合物26

[0745] 将2-(7-甲氧基喹啉-4-基)-1-硫吗啉代乙-1-酮(54mg,0.18mmol)、甲醇(3.5mL)、氨基甲酸铵(20mg,0.26mmol)和$PhI(OAc)_2$(0.11g,0.35mmol)的混合物搅拌3小时。添加另外的氨基甲酸铵(10mg,0.13mmol)和$PhI(OAc)_2$(56mg,0.18mmol)，并且将混合物搅拌1h。浓缩后，通过二氧化硅色谱法(CH_2Cl_2中的0-3%MeOH)纯化混合物，以提供18mg的1-亚氨基-4-[2-(7-甲氧基喹啉-4-基)乙酰基]-1λ^6-硫吗啉-1-酮(化合物26)。ESI MS m/z:334.1(M+H)。

[0746] 合成实施例S-11

[0747] 1-亚氨基-4-(7-甲氧基喹啉-4-羰基)-1λ^6-硫吗啉-1-酮(化合物6)的合成

[0748] 步骤1:(7-甲氧基喹啉-4-基)(硫吗啉代)甲酮的合成

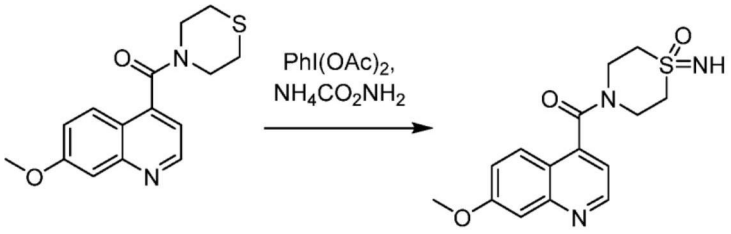
[0749] 

[0750] 向7-甲氧基喹啉-4-羧酸(41mg,0.20mmol)、EDC(42mg,0.22mmol)、氰基(羟基氨基)乙酸乙酯(2.8mg,0.020mmol)和DMF(3.0mL)的搅拌混合物中添加硫吗啉(25mg,

0.24mmol)。搅拌3h后,通过反相制备型HPLC(ReproSil管柱(5-40);水、0.1%NH_4HCO_3中的5%-40%MeCN)直接纯化混合物,提供52mg的(7-甲氧基喹啉-4-基)(硫吗啉代)甲酮。

[0751] 步骤2:1-亚氨基-4-(7-甲氧基喹啉-4-羰基)-1λ^6-硫吗啉-1-酮的合成

[0752]



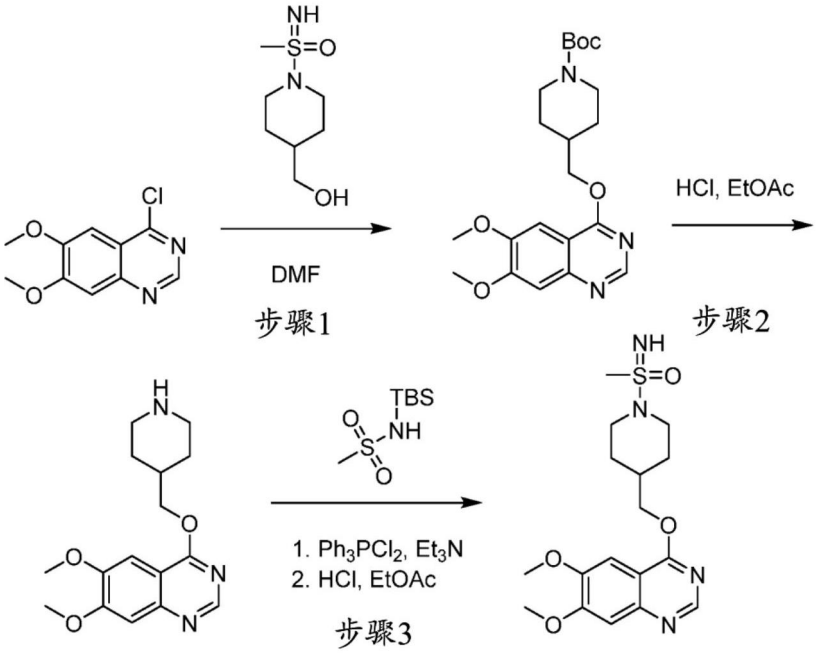
化合物6

[0753] 以针对化合物26的合成(合成实施例S-10)中的步骤3所描述的方式,由(7-甲氧基喹啉-4-基)(硫吗啉代)甲酮制备1-亚氨基-4-(7-甲氧基喹啉-4-羰基)-1λ^6-硫吗啉-1-酮(化合物6)。ESI MS m/z:320.1(M+H)。

[0754] 合成实施例S-12

[0755] (4-{[(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基]甲基}哌啶-1-基)(亚氨基)甲基-λ^6-硫烷酮(化合物164)的合成

[0756]



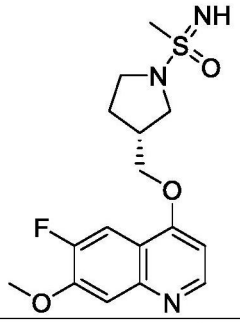
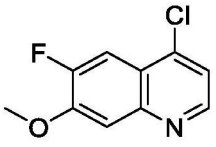
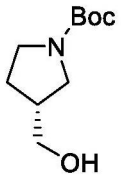
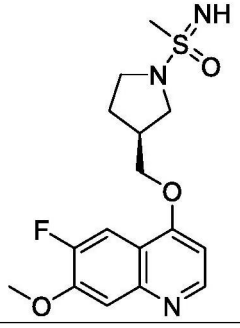
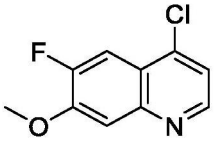
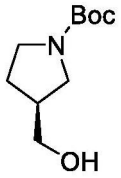
化合物164

[0757] 分三步制备(4-{[(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基]甲基}哌啶-1-基)(亚氨基)甲基-λ^6-硫烷酮。在步骤1中,以针对化合物133的合成(合成实施例S-4)中的步骤1所描述的方式,由4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉制备4-(((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯,除了使用DMF代替EtOH作为溶剂。以与化合物54的合成(合成实施例S-7)的步骤2和3相同的方式,分两步由4-(((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯制备(4-{[(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基]甲基}哌啶-1-基)(亚氨基)甲基-λ^6-硫烷酮(化合物164)。ESI MS m/z:381.1(M+H)。

[0758] 以合成实施例S-12中所描述的方式,由表11中所指示的芳基卤和醇制备化合物229-230。

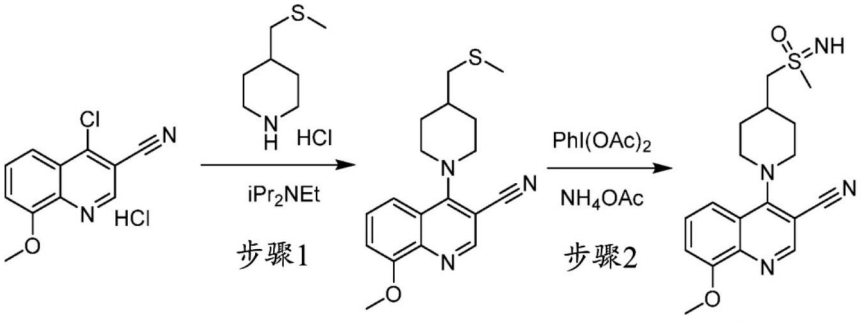
[0759] 表11

[0760]

化合物	结构	芳基卤	醇	MS (m/z)
229				354.1 (M+H)
230				354.1 (M+H)

[0761] 合成实施例S-13

[0762] 4-(4-{[亚氨基(甲基)氧代-λ^6-硫烷基]甲基}哌啶-1-基)-8-甲氧基喹啉-3-腈(化合物179)的合成

[0763] 

化合物179

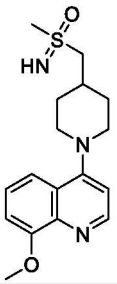
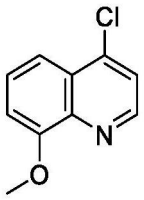
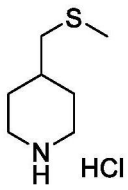
[0764] 步骤1:向4-氯-8-甲氧基-喹啉-3-腈盐酸盐(4.1g,16mmol)和iPrOH(80mL)的混合物中添加iPr_2NEt(14mL,80mmol)和4-(甲基硫烷基甲基)哌啶盐酸盐(2.9g,16mmol)。将混合物在90℃下搅拌4h,冷却,浓缩,并用H_2O(20mL)研磨30min并用MTBE(20mL)研磨30分钟,以提供8-甲氧基-4-[4-(甲基硫烷基甲基)-1-哌啶基]喹啉-3-腈(5.4g)。

[0765] 步骤2:8-甲氧基-4-[4-(甲基硫烷基甲基)-1-哌啶基]喹啉-3-腈(5.9g,18mmol)、EtOH(50mL)、$PhI(OAc)_2$(17g,54mmol)和NH_4OAc(5.6g,72mmol)的混合物。将混合物在20℃下搅拌2h,浓缩并用H_2O(30mL)研磨30min,并且通过制备型HPLC(2%-25%MeCN/水(0.23%甲酸))纯化,以得到8-甲氧基-4-[4-[(甲基磺酰亚胺基)甲基]-1-哌啶基]喹啉-3-腈(2.7g)。ESI MS m/z:359.1(M+H)。

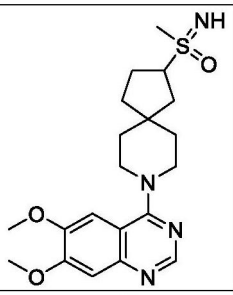
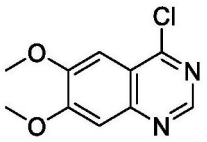
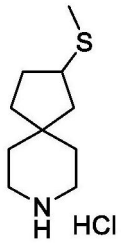
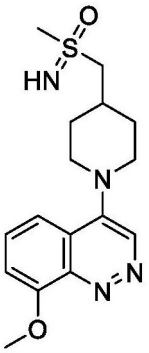
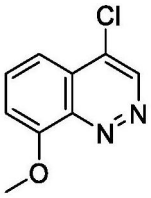
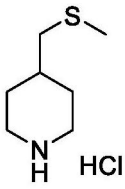
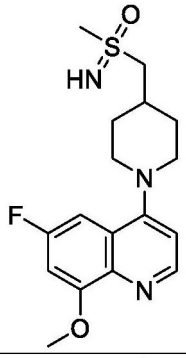
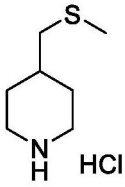
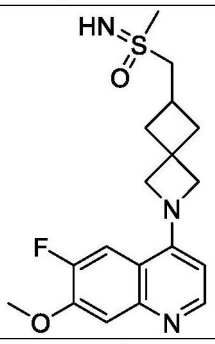
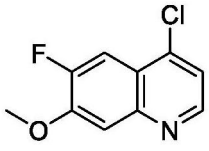
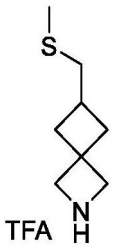
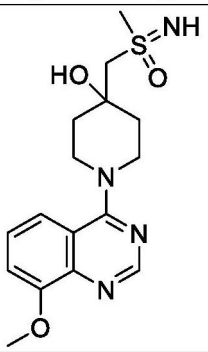
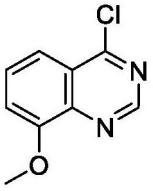
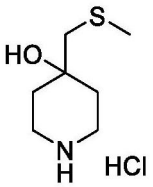
[0766] 在表12中所指示的条件下,以合成实施例S-13中所描述的方式,由芳基氯和胺制备化合物180-195。

[0767] 表12

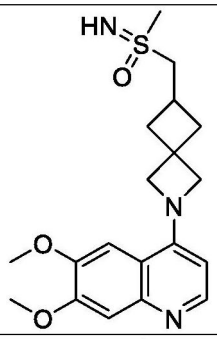
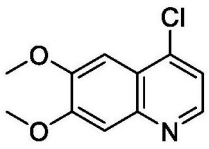
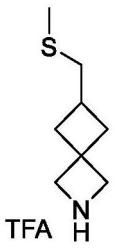
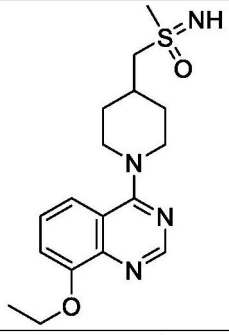
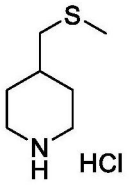
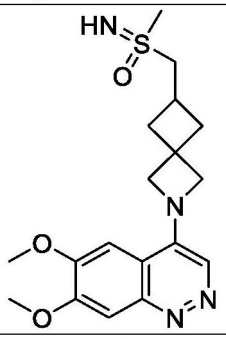
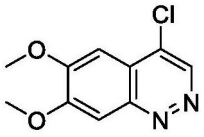
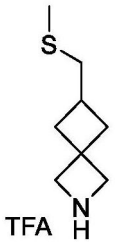
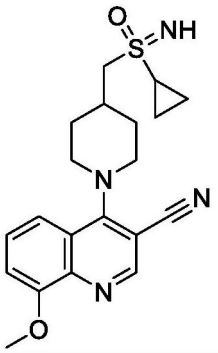
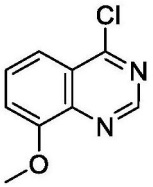
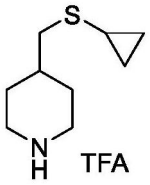
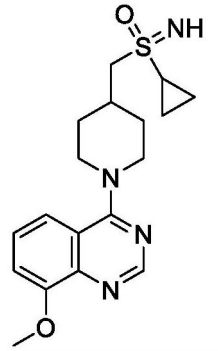
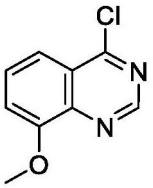
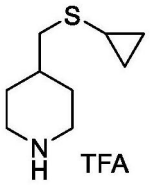
[0768]

化合物	结构	氯化合物	胺	条件	MS (m/z)
180				iPr_2NEt, nBuOH 140°C	334.1 (M+H)

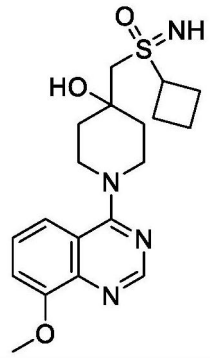
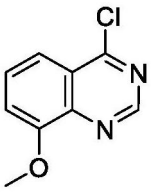
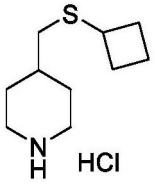
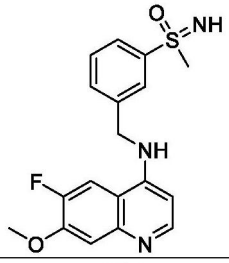
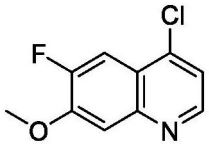
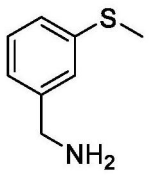
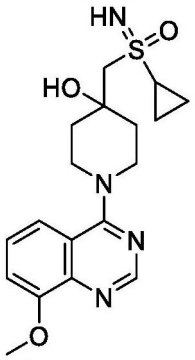
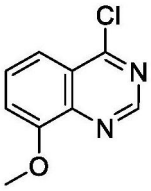
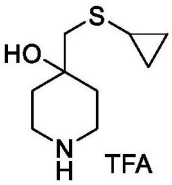
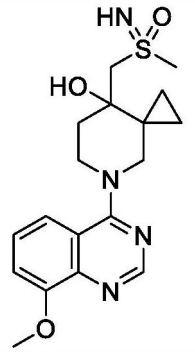
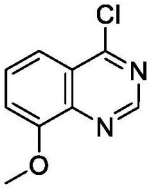
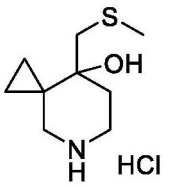
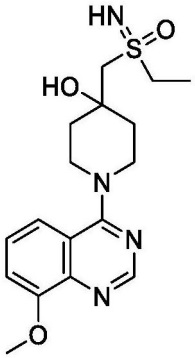
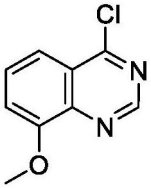
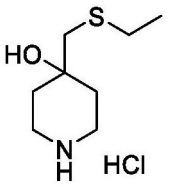
[0769]

化合物	结构	氯化合物	胺	条件	MS (m/z)
181				iPr_2NEt, nBuOH 90°C	405.1 (M+H)
182				Cs_2CO_3, DMSO, 80°C	335.1 (M+H)
183				iPr_2NEt, nBuOH 20°C	353.2 (M+H)
184				iPr_2NEt, nBuOH 140°C	364.2 (M+H)
185				iPr_2NEt, iPrOH 20°C	351.2 (M+H)

[0770]

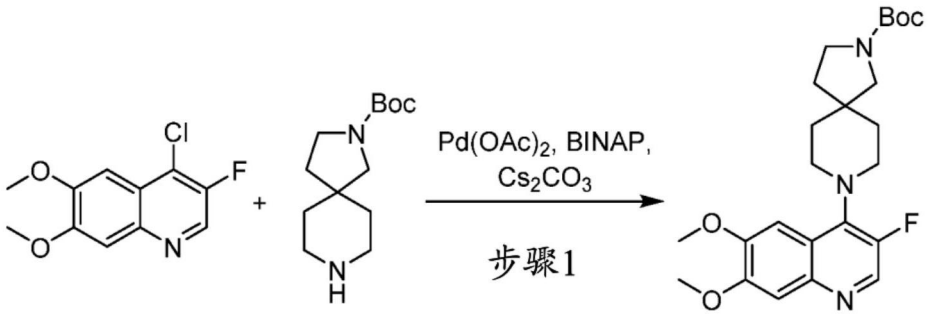
化合物	结构	氯化合物	胺	条件	MS (m/z)
186				iPr_2NEt, nBuOH 140°C	376.1 (M+H)
187				iPr_2NEt, iPrOH 15°C	349.1 (M+H)
188				iPr_2NEt, iPrOH 120°C	377.2 (M+H)
189				iPr_2NEt, iPrOH 120°C	385.1 (M+H)
190				iPr_2NEt, iPrOH 90°C	361.2 (M+H)

[0771]

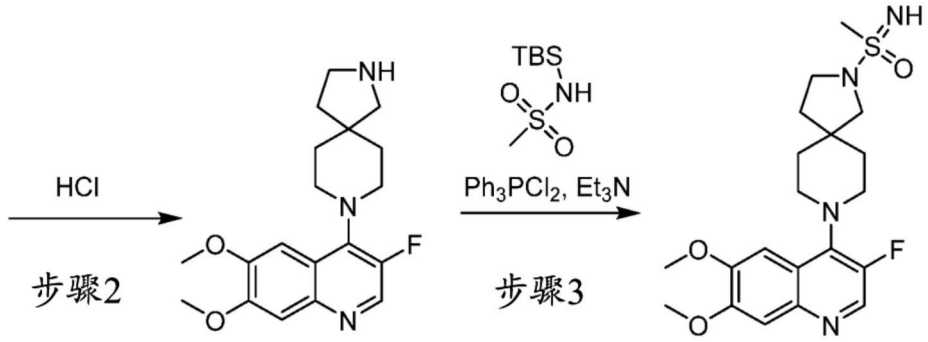
化合物	结构	氯化合物	胺	条件	MS (m/z)
191				iPr_2NEt, iPrOH 40°C	391.1 (M+H)
192				iPr_2NEt, nBuOH, 160°C	360.1 (M+H)
193				iPr_2NEt, iPrOH 40°C	377.2 (M+H)
194				iPr_2NEt, iPrOH, 20°C	377.1 (M+H)
195				iPr_2NEt, iPrOH, 20°C	365.1 (M+H)

[0772] 合成实施例S-14

[0773] [8-(3-氟-6,7-二甲氧基喹啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ^6-硫烷酮(化合物227)的合成



[0774]



化合物227

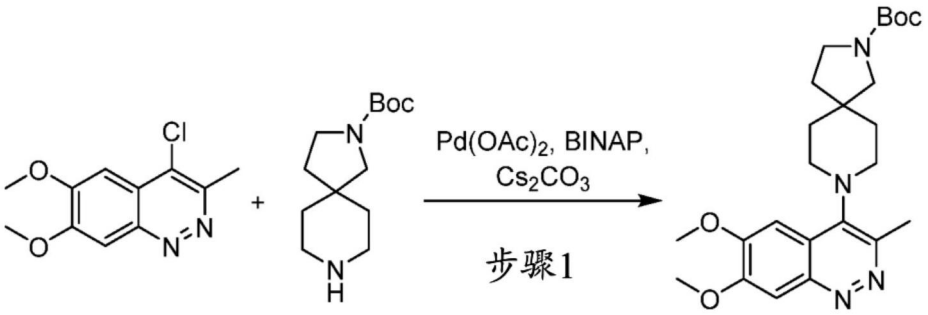
[0775] 步骤1:将4-氯-3-氟-6,7-二甲氧基喹啉(0.21g,0.85mmol)、二噁烷(1.0mL)、Cs_2CO_3(0.57g,1.7mmol)、Pd(OAc)$_2$(19mg)、[1-(2-联苯基磷烷基-1-萘基)-2-萘基]-联苯基-磷烷(54mg,87μmol)和2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁酯盐酸盐(0.24g,0.85mmol)的混合物在140℃下在N_2气氛下搅拌12h。将混合物浓缩,与H_2O(10mL)合并,并用EtOAc(10mL x 2)萃取。将萃取物合并,用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并且通过二氧化硅色谱法(石油醚中的10%-100%EtOAc)纯化,以提供8-(3-氟-6,7-二甲氧基喹啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁酯盐酸盐(0.36g)。

[0776] 步骤2:将8-(3-氟-6,7-二甲氧基-4-喹啉基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁酯(0.36g,0.81mmol)、EtOAc(7.0mL)和HCl/EtOAc(4M,3.6mL)的混合物在20℃下搅拌2h,然后浓缩,以提供3-氟-6,7-二甲氧基-4-(2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)喹啉(0.30g)。

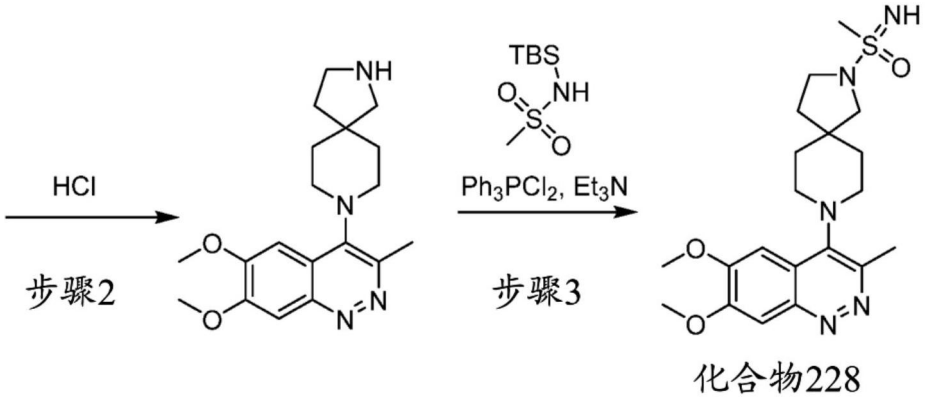
[0777] 步骤3:将Ph_3PCl_2($CHCl_3$中的0.36M,3.6mL)、$CHCl_3$(8.0mL)和Et_3N(0.27mg,2.6mmol)的混合物在0℃下搅拌0.5h。在0℃下添加8-(3-氟-6,7-二甲氧基-4-喹啉基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷盐酸盐(0.25mg,0.66mmol),并且将其搅拌0.5h。在20℃下添加N-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]甲磺酰胺(0.27g,1.3mmol)和Et_3N(0.27g,2.6mmol)。搅拌1h后,将混合物浓缩,并添加1M HCl(5.0mL)以调节pH至3,并且添加H_2O(5.0mL)。用EtOAc(15mL)萃取混合物,并用饱和$NaHCO_3$(5.0mL)将水相的pH调节至pH 7。通过制备型HPLC(H2O(0.2%甲酸)中的1%-30%MeCN)直接纯化所述溶液,以提供3-氟-6,7-二甲氧基-4-(2-(S-甲基磺酰亚胺基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)喹啉(化合物227)(69mg)。ESI MS m/z:423.2(M+H)。

[0778] 合成实施例S-15

[0779] [8-(6,7-二甲氧基-3-甲基噌啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ^6-硫烷酮(化合物228)的合成



[0780]



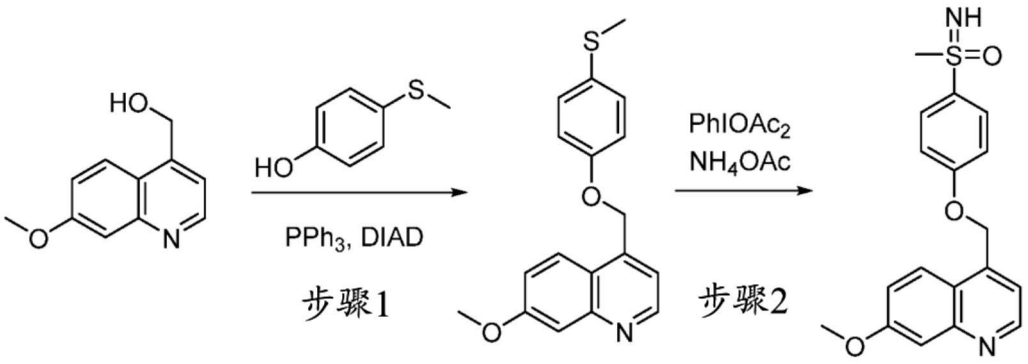
化合物228

[0781] 以与合成实施例S-14中的化合物227相同的方式，用4-氯-6,7-二甲氧基-3-甲基-噌啉代替步骤1中的4-氯-3-氟-6,7-二甲氧基-喹啉来制备化合物228。ESI MS m/z:420.3(M+H)。

[0782] 合成实施例S-16

[0783] 亚氨基({4-[(7-甲氧基喹啉-4-基)甲氧基]苯基})甲基-λ^6-硫烷酮(化合物231)的合成

[0784]



化合物231

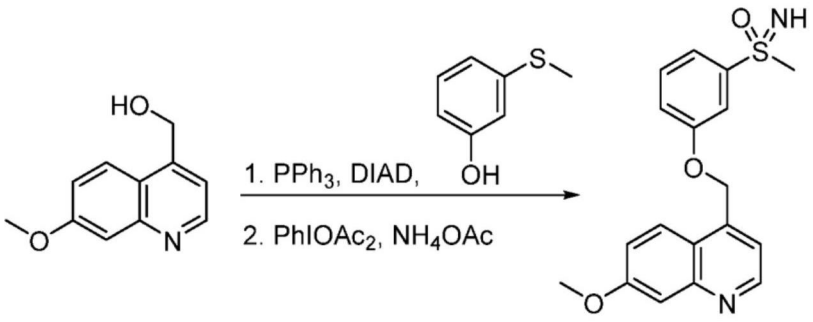
[0785] 步骤1:向0℃的(7-甲氧基-4-喹啉基)甲醇(50mg,0.26mmol)和4-甲基硫烷基苯酚(44mg,0.31mmol)和THF(2.0mL)的混合物中添加PPh_3(140mg、0.53mmol),然后逐滴添加THF(0.5mL)中的DIAD(110mg,0.52mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌12h,添加H_2O(5mL),并且将混合物用15mL EtOAc萃取,并且将萃取物用10mL盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并且通过硅胶色谱法(己烷中的10%-100%EtOAc)纯化,以提供7-甲氧基-4-[(4-甲基硫烷基苯氧基)甲基]喹啉(40mg)。

[0786] 步骤2:将7-甲氧基-4-[(4-甲基硫烷基苯氧基)甲基]喹啉(40mg,0.13mmol)、EtOH

(1.00mL)、$PhIOAc_2$(124mg,0.41mmol)和NH_4OAc(39mg,0.51mmol)的混合物在25℃下搅拌2h。将反应混合物浓缩并通过制备型HPLC(20%-40%MeCN的水溶液,0.1%)纯化,以提供亚氨基({4-[(7-甲氧基喹啉-4-基)甲氧基]苯基})甲基-λ^6-硫烷酮(化合物231)(2.3mg)。ESI MS m/z:343.0(M+H)。

[0787] 合成实施例S-17

[0788] 亚氨基({3-[(7-甲氧基喹啉-4-基)甲氧基]苯基})甲基-λ^6-硫烷酮(化合物232)的合成

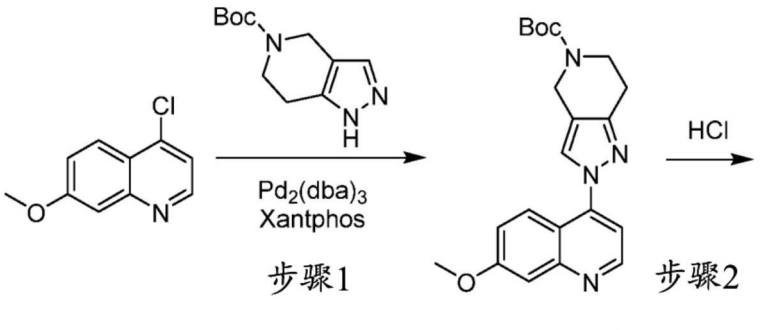
[0789] 

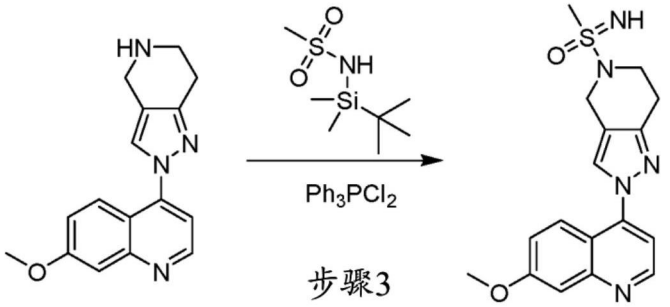
化合物232

[0790] 以合成实施例S-16中所描述的方式,分两步由(7-甲氧基-4-喹啉基)甲醇和4-甲基硫烷基苯酚制备亚氨基({3-[(7-甲氧基喹啉-4-基)甲氧基]苯基})甲基-λ^6-硫烷酮(化合物232)。ESI MS m/z:343.0(M+H)。

[0791] 合成实施例S-18

[0792] 亚氨基[2-(7-甲氧基喹啉-4-基)-2H,4H,5H,6H,7H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]甲基-λ^6-硫烷酮(化合物233)的合成

[0793] 



化合物233

[0794] 步骤1:将4-氯-7-甲氧基喹啉(0.5g,2.6mmol)、1,4,6,7-四氢吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(0.63g,2.8mmol)、Xantphos(0.3g,0.52mmol)、K_3PO_4(1.1g,5.2mmol)、$Pd_2(dba)_3$(0.24g,0.26mmol)和二噁烷(10ml)的混合物在140℃下在微波反应器中加热2h。将

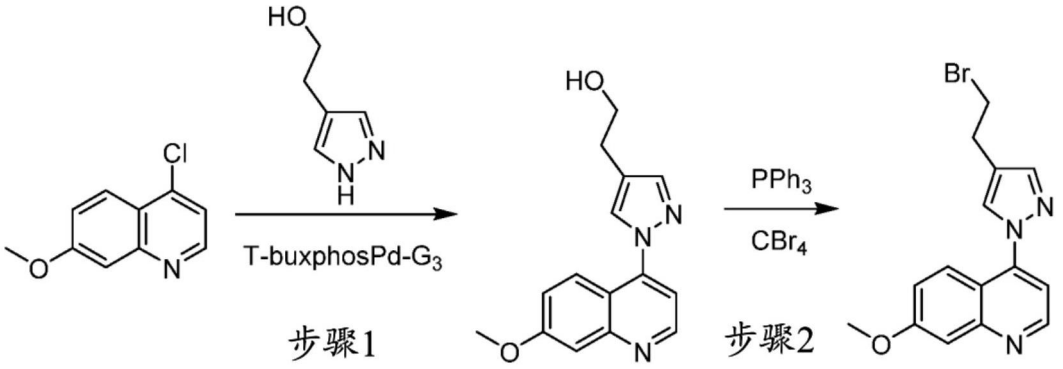
混合物倒入H_2O(20mL)中,用EtOAc(20.0mL x 2)萃取。将合并的萃取物用盐水(20mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并且通过二氧化硅色谱法(石油醚中的0-100%EtOAc)纯化,以提供2-(7-甲氧基-4-喹啉基)-6,7-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(1.3g,85%纯度)。

[0795] 步骤2:向2-(7-甲氧基-4-喹啉基)-6,7-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(1.5g,3.9mmol)和EtOAc(2.0mL)的混合物中添加HCl/EtOAc(4M,7.4mL),并且将所述混合物在25℃下搅拌2h。将混合物浓缩,与MeOH(20mL)合并添加amberlyst-21(2.0g)。过滤混合物并浓缩,以提供7-甲氧基-4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[4,3-c]吡啶-2-基)喹啉(1.0g)。

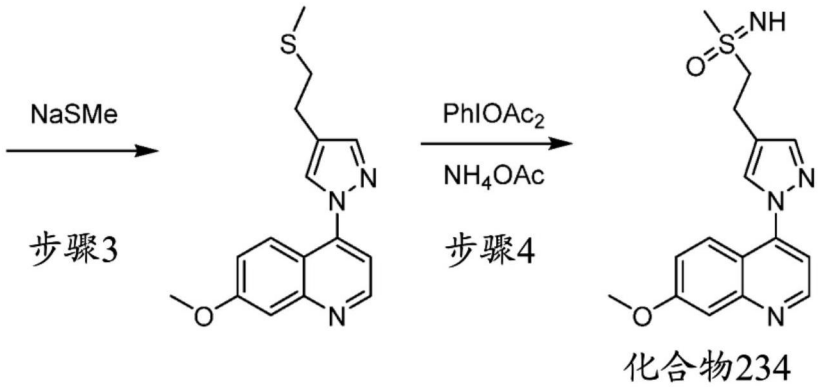
[0796] 步骤3:向$CHCl_3$(2.0mL)中的Ph_3PCl_2(0.36M,5.0mL)中添加Et_3N(0.37mL,2.7mmol),并且将混合物在0℃下搅拌10min。添加N-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]甲磺酰胺(0.37g,1.8mmol)并且将所述混合物在0℃下搅拌20min,然后在0℃下添加$CHCl_3$(3mL)中的7-甲氧基-4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[4,3-c]吡啶-2-基)喹啉(0.5g,1.8mmol)和Et_3N(0.75mL,5.4mmol)。将混合物在25℃下搅拌90min,并浓缩。将残余物与MeOH(1.0mL)合并,并添加1M HCl水溶液(40.0mL,40mmol)。将混合物在20℃下搅拌10min,将混合物浓缩并通过反相HPLC(1-40%MeCN/水(0.2%甲酸)]纯化,以提供亚氨基[2-(7-甲氧基喹啉-4-基)-2H,4H,5H,6H,7H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]甲基-λ^6-硫烷酮(化合物233)(89mg)。ESI MS m/z:358.1(M+H)。

[0797] 合成实施例S-19

[0798] 亚氨基({2-[1-(7-甲氧基喹啉-4-基)-1H-吡唑-4-基]乙基})甲基-λ^6-硫烷酮(化合物234)的合成



[0799]



[0800] 步骤1:将2-(1H-吡唑-4-基)乙醇(0.64g,5.7mmol)、4-氯-7-甲氧基喹啉(1.0g,5.2mmol)、tBuONa(1.5g,16mmol)、T-buxphosPh-G_3(0.41g,0.52mmol)和THF(10mL)的混合

物用鼓泡N_2脱气，然后在110℃下在N_2气氛下搅拌12h。将混合物倒入H_2O(10mL)中，并用EtOAc(10.0mL x 2)萃取。将合并的萃取物用盐水(10mL x 2)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤，浓缩，并且通过二氧化硅色谱法(0-100％EtOAc/石油醚)纯化，以提供2-[1-(7-甲氧基-4-喹啉基)吡唑-4-基]乙醇(0.27g)。

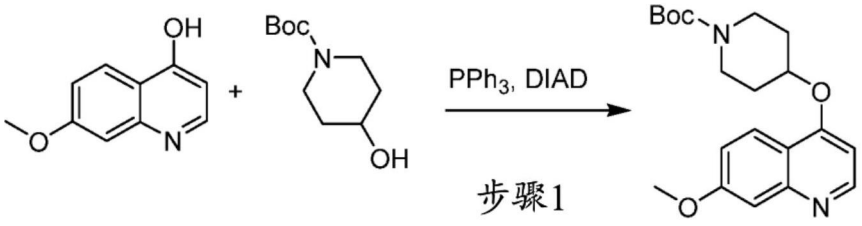
[0801] 步骤2：向0℃的2-[1-(7-甲氧基-4-喹啉基)吡唑-4-基]乙醇(0.22g，0.82mmol)和CH_2Cl_2(5.0mL)的混合物中添加PPh_3(0.32g，1.2mmol)和CBr_4(0.41g，1.2mmol)。将混合物在20℃下搅拌12h，然后浓缩，倒入水(10mL)中，并用EtOAc(10.0mL x 2)萃取。将合并的萃取物用盐水(10.0mL x 2)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤，并浓缩，以提供4-[4-(2-溴乙基)吡唑-1-基]-7-甲氧基-喹啉(0.27g)，其不经纯化即使用。

[0802] 步骤3：将4-[4-(2-溴乙基)吡唑-1-基]-7-甲氧基-喹啉(0.25g，0.75mmol)、EtOH(5mL)、NaSMe水溶液(20％，0.48mL，1.5mmol)的混合物在20℃下在N_2下搅拌12h。将混合物倒入H_2O(10mL)中，并用EtOAc(10mL x 2)萃取。将合并的萃取物用盐水(10mL x 2)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤，浓缩，并且通过制备型TLC(SiO_2，10:1:1CH_2Cl_2/MeOH/EtOAc，然后4:1:1石油醚/EtOAc/THF)纯化，以提供7-甲氧基-4-[4-(2-甲基硫烷基乙基)吡唑-1-基]喹啉(0.12g)。

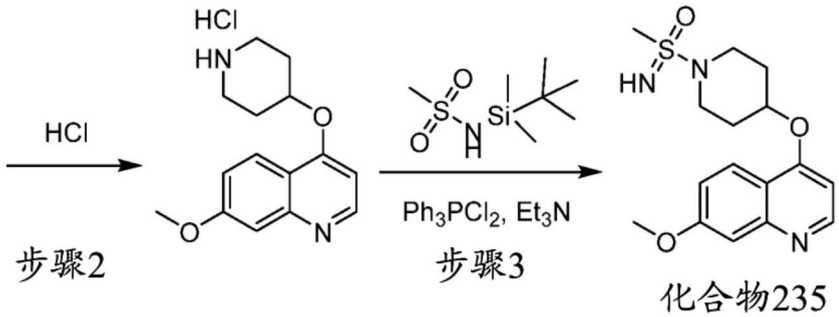
[0803] 步骤4：将7-甲氧基-4-[4-(2-甲基硫烷基乙基)吡唑-1-基]喹啉其(0.10g，0.33mmol)、EtOH(2mL)，$PhI(OAc)_2$(0.32g，1.0mmol)和NH_4OAc(0.10g，1.3mmol)的混合物在20℃下搅拌1h。将混合物浓缩并通过制备型TLC(SiO_2，10:1CH_2Cl_2/MeOH)纯化，以提供7-甲氧基-4-(4-(2-(S-甲基磺酰亚胺基)乙基)-1H-吡唑-1-基)喹啉(化合物234)(15mg)。ESI MS m/z:331.2(M+H)

[0804] 合成实施例S-20

[0805] 亚氨基({4-[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]哌啶-1-基})甲基-λ^6-硫烷酮(化合物235)的合成



[0806]



[0807] 步骤1：向7-甲氧基喹啉-4-醇(1.0g，5.7mmol)和4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.2g，5.7mmol)在THF(25mL)中的混合物中添加PPh_3(3.0g，11mmol)，接着在0℃下逐滴添加THF(5mL)中的DIAD(2.2mL，11mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌12h，然后浓缩，与H_2O

(20mL)合并,并用EtOAc(20.00mL x 2)萃取。将合并的萃取物用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并且通过二氧化硅色谱法(10%-100%石油醚/EtOAc)纯化,以提供4-[(7-甲氧基-4-喹啉基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.2g)。

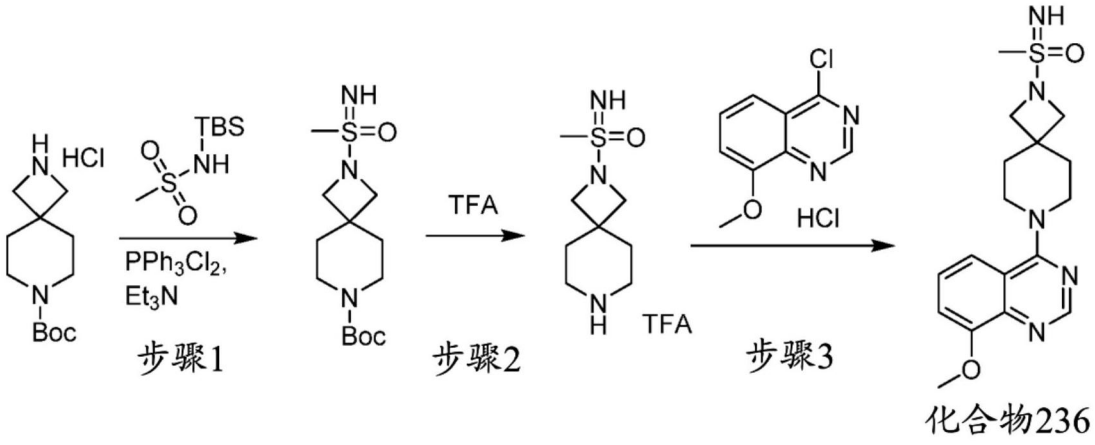
[0808] 步骤2:将4-[(7-甲氧基-4-喹啉基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.0g,5.6mmol)、EtOAc(3mL)和EtOAc中的4M HCl(30mL,120mmol)的混合物在25℃下搅拌2h。将混合物浓缩,以提供7-甲氧基-4-(4-哌啶基氧基)喹啉盐酸盐(1.9g)。

[0809] 步骤3:在0℃下向Ph_3PCl_2(0.36M,27mL,9.7mmol)在$CHCl_3$(10mL)中的混合物中添加Et_3N(1.4mL,9.6mmol)。将混合物搅拌15min,然后添加N-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]甲磺酰胺(2.0g,9.7mmol),并在0℃下搅拌15min。在0℃下添加7-甲氧基-4-(4-哌啶基氧基)喹啉(1.0g,3.9mmol)和Et_3N(1.35mL,9.7mmol),并且将所得混合物在20℃下搅拌1.5h。将混合物浓缩,以得到叔丁基-[[[4-[(7-甲氧基-4-喹啉基)氧基]-1-哌啶基]-甲基-氧代-λ^6-亚硫烷基]氨基]-二甲基-硅烷(1.8g,粗制物),将其一部分(1.60g,3.5mmol)与MeOH(10.00mL)和HCl水溶液(1M,8.0mL,8mmol)合并。将混合物在25℃下搅拌30min,并且添加饱和$NaHCO_3$水溶液(15mL)。将混合物用EtOAc(20mL)萃取,并且将萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并且通过反相HPLC(H_2O(0.2%甲酸)中的10%-30%MeCN)纯化,以得到亚氨基({4-[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]哌啶-1-基})甲基-λ^6-硫烷酮(化合物235)(310mg)。ESI MS m/z:336.0(M+H)。

[0810] 合成实施例S-21

[0811] 亚氨基[7-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基]甲基-λ^6-

[0812] 硫烷酮(化合物236)的合成

[0813] 

[0814] 步骤1:在氮气下向0℃的PPh_3OCl_2(0.36M,26mL)和$CHCl_3$(26mL)的混合物中添加Et_3N(1.7mL,12mmol),并且将混合物在0℃下搅拌15min。添加N-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]甲磺酰胺(0.9g,4.3mmol),并且将混合物在0℃下搅拌15min。在0℃下将此混合物添加到2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯盐酸盐(0.75g,2.9mmol)和Et_3N(1.7mL,12mmol)在$CHCl_3$(25mL)中的溶液中,并且将混合物在0℃下搅拌0.5小时,并且然后在25℃下搅拌1.5小时。将反应混合物浓缩并通过硅胶色谱法((1:1EtOAc/石油醚)中的0-90%THF)纯化,以提供2-(S-甲基磺酰亚胺基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(0.54g)。

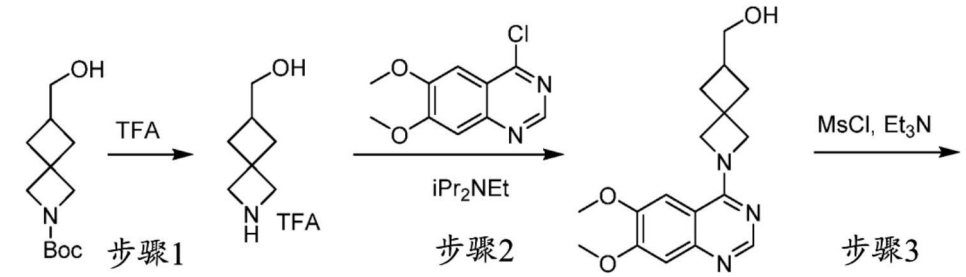
[0815] 步骤2:在0℃下向2-(S-甲基磺酰亚胺基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(0.49g,1.6mmol)在CH_2Cl_2(20mL)中的混合物中添加TFA(1mL,14mmol)。将混合物在25℃

下搅拌4h,然后浓缩,以得到2-(S-甲基磺酰亚胺基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷三氟乙酸酯(0.58mg)。

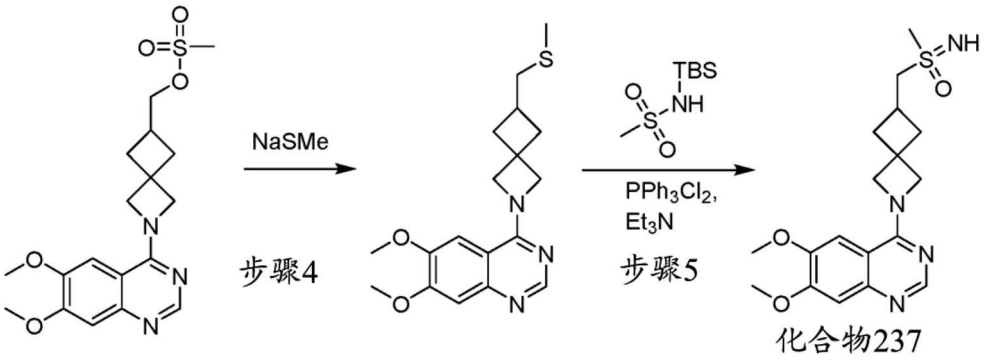
[0816] 步骤3:向2-(S-甲基磺酰亚胺基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷三氟乙酸酯(0.33g,1.0mmol)和4-氯-8-甲氧基-喹唑啉盐酸盐(0.2g,0.86mmol)在异丙醇(10mL)中的混合物中添加iPr_2NEt(1.3mL,7.6mmol)并且将混合物在20℃下搅拌12h。将混合物浓缩并通过反相HPLC(H_2O(10mM NH_4HCO_3)中的15%-35%MeCN)纯化,以得到亚氨基[7-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基]甲基-λ^6-硫烷酮(化合物236)(145mg)。ESI MS m/z:362.2(M+H)。

[0817] 合成实施例S-22

[0818] [8-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ^6-硫烷酮(化合物237)的合成



[0819]



[0820] 步骤1和2:将6-(羟甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(0.90g,3.9mmol)、CH_2Cl_2(15mL)和TFA(4.5mL,61mmol)的混合物在25℃下搅拌2h,然后浓缩。将所得残余物、iPrOH(25mL)、iPr_2NEt(6.1mL,35mmol)和4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉(1.6g,7.0mmol)一起在80℃下搅拌2h。将混合物浓缩并通过反相HPLC(碱性条件)纯化,以提供两批[2-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]甲醇(110mg,92%纯度)(110mg,92%纯度;500mg,42%纯度)。

[0821] 步骤2:将[2-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]甲醇(0.41g,1.3mmol)、CH_2Cl_2(10mL)、Et_3N(0.40g,3.9mmol)和MsCl(0.30g,2.6mmol)的混合物在25℃下搅拌12h,然后浓缩并与H_2O(15mL)合并,并用EtOAc(15mL x 2)萃取。将合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到[2-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]甲基甲磺酸酯(130mg)。

[0822] 步骤4:将[2-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]甲基甲磺酸酯(0.11g,1.0当量)、EtOH(5mL)和20%NaSMe水溶液(0.15mL)的混合物在25℃下搅拌2h,然

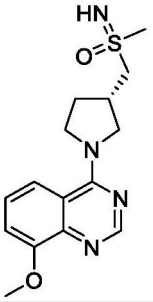
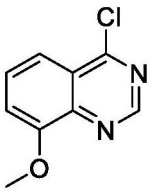
后浓缩，用H_2O(10mL)稀释，并用EtOAc(10mL x 2)萃取。将合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤，并浓缩，以提供6,7-二甲氧基-4-[6-(甲基硫烷基甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基]喹唑啉(100mg)。

[0823] 步骤5:将6,7-二甲氧基-4-[6-(甲基硫烷基甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基]喹唑啉(90mg,0.26mmol)在EtOH(5mL)中的混合物中添加DIB(251mg,0.78mmol)和NH_4OAc(80mg,1.0mmol)，在20℃下搅拌2h，然后浓缩并通过制备型HPLC(H_2O(10mM NH_4HCO_3)中的1%-30% MeCN)纯化，以提供8-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基](亚氨基)甲基-λ^6-硫烷酮(化合物237)(24mg)。ESI MS m/z:377.2(M+H)。

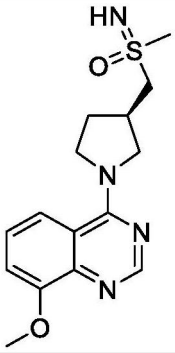
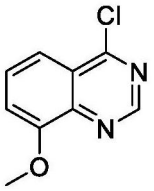
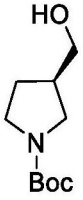
[0824] 在表13中所指示的条件下，以合成实施例S-22中所描述的方式，由芳基卤和醇制备化合物238-239。

[0825] 表13

[0826]

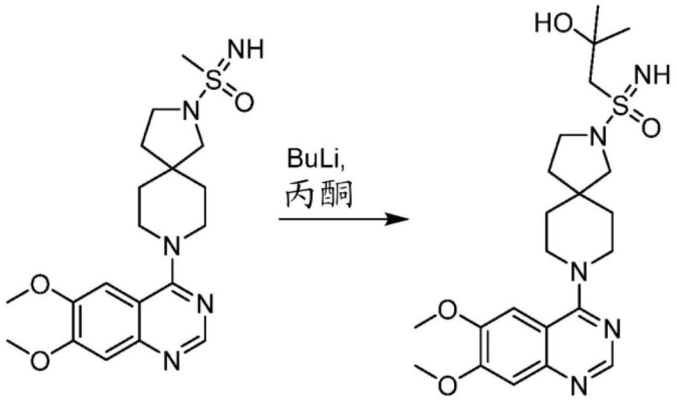
化合物	结构	芳基卤	醇	MS (m/z)
238				321.0 (M+H)

[0827]

化合物	结构	芳基卤	醇	MS (m/z)
239				321.1 (M+H)

[0828] 合成实施例S-23

[0829] [8-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基](2-羟基-2-甲基丙基)亚氨基-λ^6-硫烷酮(化合物240)的合成

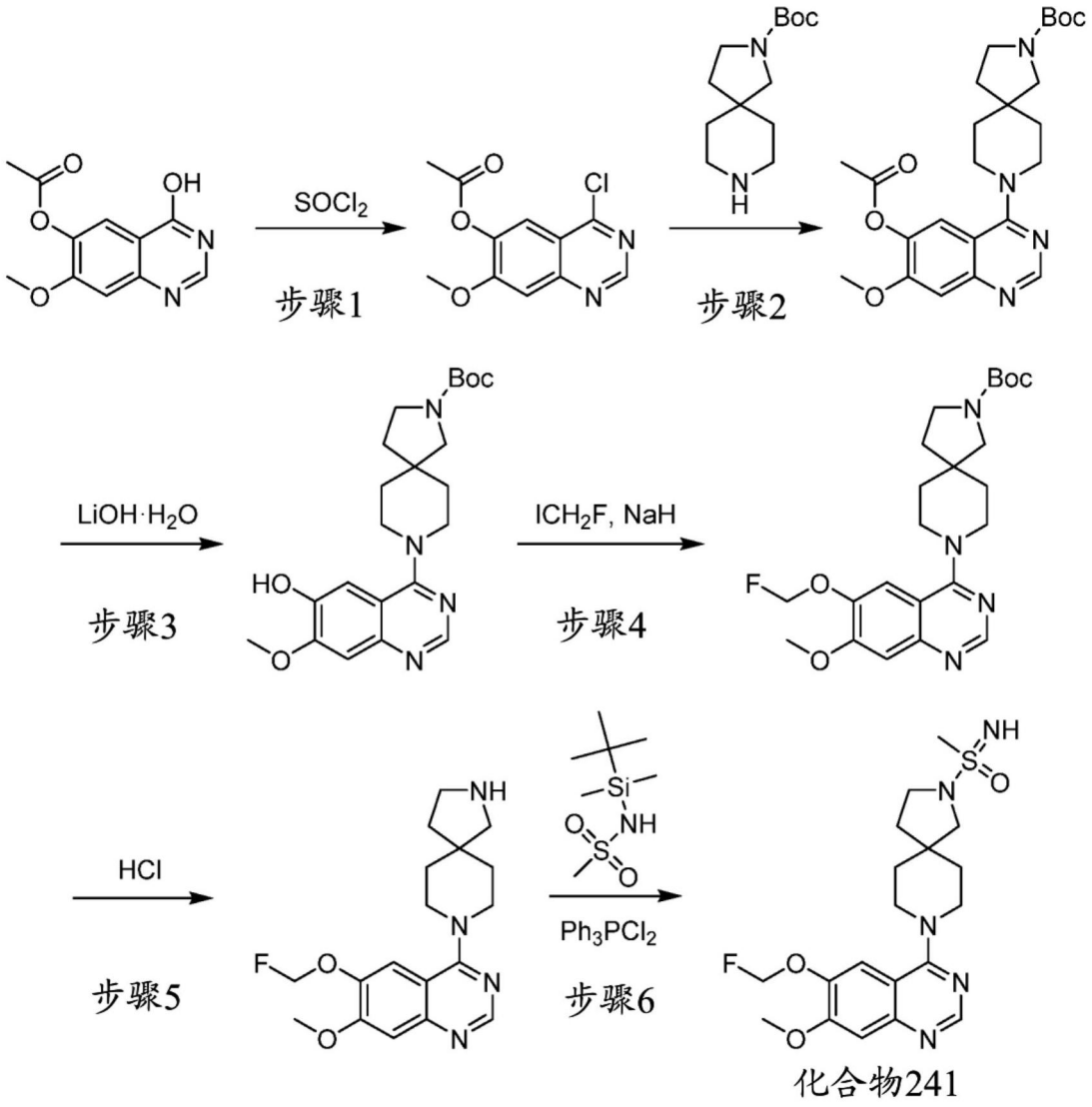
[0830] 

化合物240

[0831] 将BuLi(2.5M,2.0mL)的溶液缓慢添加到-78℃的6,7-二甲氧基-4-(2-(S-甲基磺酰亚胺基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)喹唑啉(0.04g,0.99mmol)和THF(5mL)的搅拌混合物中。搅拌30min后,在-78℃下缓慢添加丙酮(0.29mL,4.0mmol)。将反应混合物温热至25℃,搅拌1h,浓缩,并且通过制备型HPLC(20%-40%MeCN/H_2O(10mM NH_4HCO_3))纯化,以提供1-[[8-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基]磺酰亚胺基]-2-甲基-丙-2-醇(化合物240)(8.5mg)。ESI MS m/z:464.3(M+H)。

[0832] 合成实施例S-24

[0833] {8-[6-(氟甲氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基}(亚氨基)甲基-λ^6-硫烷酮(化合物241)的合成

[0834] 

[0835] 步骤1:将(4-羟基-7-甲氧基-喹唑啉-6-基)乙酸酯(5.0g,21mmol)、$SOCl_2$(50mL,690mmol)和DMF(0.5mL)的脱气混合物在85℃下在N_2气氛下搅拌12h。将反应物浓缩,以提供(4-氯-7-甲氧基-喹唑啉-6-基)乙酸酯(5.1g)。

[0836] 步骤2:将(4-氯-7-甲氧基-喹唑啉-6-基)乙酸酯(2.4g,9.5mmol)、2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁酯(1.9g,7.9mmol)、Et_3N(6.6mL,47mmol)和$CHCl_3$(30mL)的脱气混合物在20℃下在N_2气氛下搅拌12h。将粗产物与石油醚和乙酸乙酯(7:1)的混合物一起在20℃下搅拌30min。过滤掉固体,并且将滤液浓缩,并且通过二氧化硅色谱法(1:0:0:0至0:20:4:1石油醚/EtOAc:CH_2Cl_2:MeOH)纯化,以提供8-(6-乙酰氧基-7-甲氧基-喹唑啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁酯(2.6g)。

[0837] 步骤3:将8-(6-乙酰氧基-7-甲氧基-喹唑啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁酯(2.3g,5.1mmol)、LiOH·H_2O(0.65g,15mmol)、MeOH(94mL)和H_2O(47mL)的脱气混合物在20℃下在N_2气氛下搅拌12h。将混合物浓缩并用EtOAc(25mL x10)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到8-(6-羟基-7-甲氧基-喹唑啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁酯(1.7g)。

[0838] 步骤4:将0℃的8-(6-羟基-7-甲氧基-喹唑啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-

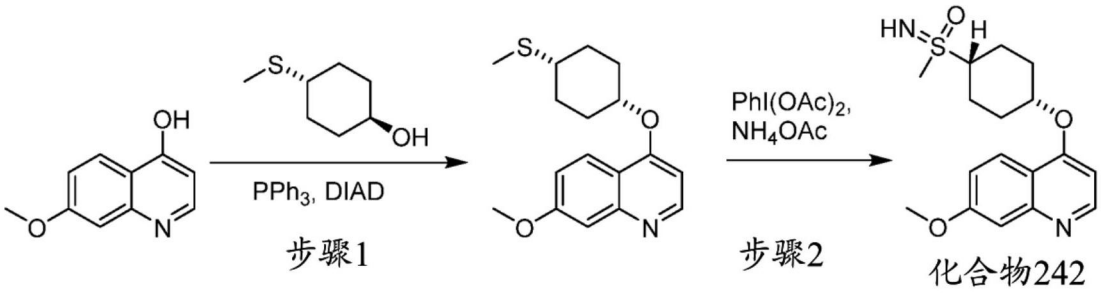
羧酸叔丁酯(1.6g,3.9mmol)、DMF(20mL)和60%NaH(0.44g,11mmol)的混合物搅拌0.5h。添加氟碘甲烷(0.69g,4.3mmol),并且将混合物在20℃下搅拌12h。添加饱和NH_4Cl水溶液(20ml),然后将混合物过滤,并且将滤液浓缩并通过二氧化硅色谱法(石油醚中的0-100%EtOAc)纯化,以提供8-[6-(氟甲氧基)-7-甲氧基-喹唑啉-4-基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁酯(1.37g)。

[0839] 步骤5:将8-[6-(氟甲氧基)-7-甲氧基-喹唑啉-4-基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁酯(1.3g,2.8mmol)、EtOAc(6mL)和HCl(EtOAc中的6M,15mL)的混合物在20℃下搅拌12h。将混合物浓缩,以提供4-(2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(氟甲氧基)-7-甲氧基-喹唑啉盐酸盐(1.0g)。

[0840] 步骤6:在0℃下将N-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]甲磺酰胺(1.1g,5.2mmol)添加到Ph_3PCl_2($CHCl_3$中的0.36M,14mL)中。搅拌0.5h后,添加4-(2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-(氟甲氧基)-7-甲氧基-喹唑啉(0.60g,1.7mmol)、CH3Cl(5mL)、Et3N(1.5mL,10mmol)的混合物,并且将混合物在20℃下搅拌12h。将混合物浓缩并通过制备型HPLC(H_2O(0.2%甲酸)中的1%-20%MeCN)纯化,以提供{8-[6-(氟甲氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基}(亚氨基)甲基-λ^6-硫烷酮(化合物241)(75mg)。ESI MS m/z:424.1(M+H)。

[0841] 合成实施例S-25

[0842] 亚氨基(甲基)[(1s,4s)-4-[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]环己基]-λ^6-硫烷酮(化合物242)的合成

[0843] 

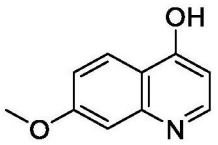
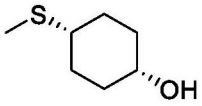
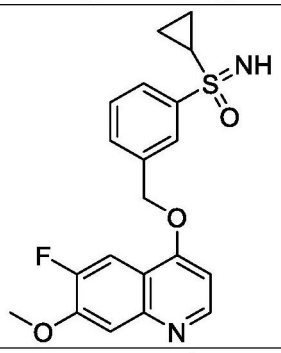
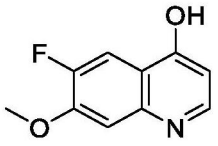
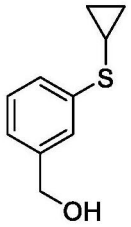
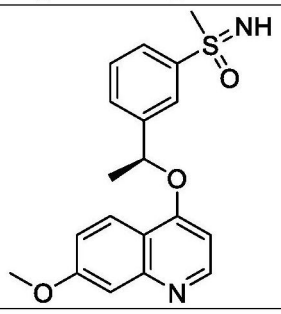
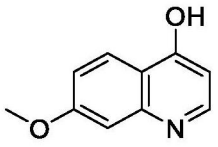
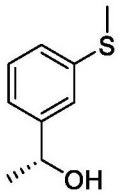
[0844] 步骤1:向(1r,4r)-4-(甲硫基)环己-1-醇(0.17g,1.2mmol)、7-甲氧基喹啉-4-醇(0.24g,1.4mmol)、PPh_3(0.61g,2.3)、THF(7mL)的混合物中添加DIAD(470mg,2.32mmol,2.0当量)。将混合物在20℃下搅拌12h,浓缩,并且通过二氧化硅色谱法(石油醚中的50%-100%EtOAc)纯化,以提供7-甲氧基-4-(4-甲基硫烷基环己氧基)喹啉(0.15g)。

[0845] 步骤2:7-甲氧基-4-(4-甲基硫烷基环己氧基)喹啉(0.15mg,0.49mmol)、EtOH(3mL)、$PhI(OAc)_2$(0.48mg,1.5mmol)和NH_4OAc(0.15mg、2.0mmol)的混合物。将混合物在20℃下搅拌1小时。将反应混合物浓缩并通过制备型HPLC(1%-30%MeCN/水(0.2%甲酸)纯化,以提供亚氨基(甲基)[(1s,4s)-4-[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]环己基]-λ^6-硫烷酮(化合物242)(36mg)。ESI MS m/z:335.1。

[0846] 由通过合成实施例S-25中描述的程序指示的芳基氢氧化物和醇制备表14中的化合物243-245。

[0847] 表14

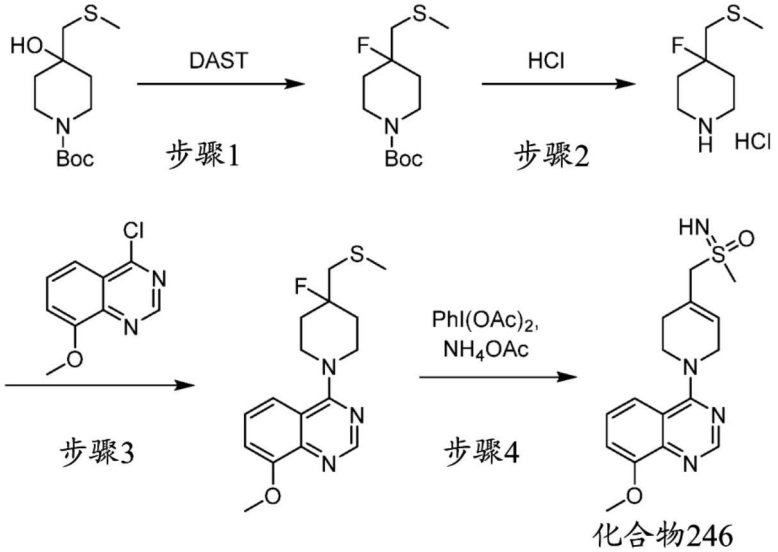
[0848]

化合物	结构	芳基氢氧化物	醇	MS (m/z)
243				335.0 (M+H)
244				387.2 (M+H)
245				357.1 (M+H)

[0849] 合成实施例S-26

[0850] 亚氨基({[1-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲基})甲基-λ^6-硫烷酮(化合物246)的合成

[0851]



[0852] 步骤1:在-70℃下将DAST(1.2g,7.6mmol)和CH_2Cl_2(10mL)的混合物缓慢添加到4-羟基-4-(甲基硫烷基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.0g,7.6mmol)和CH_2Cl_2(5.0mL)的搅拌混合物中。在-70℃下搅拌0.5h后,将所得混合物在20℃下搅拌12h,然后倒入水(20mL)中,并

用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并且通过二氧化硅色谱法(石油醚中的0-50%EtOAc)纯化,以提供4-氟-4-(甲基硫烷基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.0g)。

[0853] 步骤2:将4-氟-4-(甲基硫烷基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.25g,0.95mmol)和HCl/EtOAc(6M,5.0mL)的混合物在20℃下在N_2气氛下搅拌2h。将混合物浓缩,以提供4-氟-4-(甲基硫烷基甲基)哌啶盐酸盐(0.20g)。

[0854] 步骤3:向4-氟-4-(甲基硫烷基甲基)哌啶盐酸盐(0.25g,1.2mmol)和iPrOH(5.0mL)的混合物中添加iPr_2NEt(0.81g,6.2mmol)和4-氯-8-甲氧基-喹唑啉(0.29g,1.2mmol),并且将所得混合物在20℃下搅拌2h,然后浓缩,与水(30mL)合并,并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,以提供4-[4-氟-4-(甲基硫烷基甲基)-1-哌啶基]-8-甲氧基-喹唑啉(0.47g)。

[0855] 步骤4:将EtOH(5.0mL)中的4-[4-氟-4-(甲基硫烷基甲基)-1-哌啶基]-8-甲氧基-喹唑啉(0.47g,1.4mmol)、$PhI(OAc)_2$(1.4g,4.3mmol)和NH_4OAc(0.45g,5.7mmol)的混合物搅拌2h。将混合物浓缩并通过制备型HPLC(H_2O、0.2%甲酸中的1%-25%MeCN)纯化,以提供亚氨基({[1-(8-甲氧基喹唑啉-4-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲基})甲基-λ^6-硫烷酮(化合物246)(20mg)。ESI MS m/z:333.1(M+H)。

[0856] 表15描述了特定实施例的手性分离条件,其中超临界CO_2是非极性共溶剂。

[0857] 表15:SFC分离条件

[0858]

化合物	条件(管柱和极性共溶剂体系)	第一	ee%	第二	ee%
1	Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm*30 mm，10 μm) 55% [MeOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**1S**	>99	**1R**	>99
44	Chiralpak(250x30 mm，5 μm) 40% [EtOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**44a**	>99	**44b**	>99
54	Chiralpak AS (250x30 mm，10 μm) 40% [EtOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**54a**	>99	**54b**	99
55	Chiralpak IC (250x30 mm，10 μm) 57% [MeOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**55a**	99	**55b**	98
60	Chiralpak IC (250x20 mm，5 μm) 50% [MeOH 中的 20 mM NH_3]	**60a**	>99	**60b**	99
75	Chiralpak AS-3 (50×4.6 mm，3μm) 35% [EtOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**75a**	>99	**75b**	99
80	Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm*50mm，10 μm) 55% [MeOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**80a**	>99	**80b**	99
103	Chiralpak OD (250x30 mm，10 μm) 50% (iPrOH 中的 0.1% NH_3/H_2O)	**103a**	>99	**103b**	>99
114	Chiralcel OD (250x30 mm，10 μm); 43% [0.1% NH_3/H_2O iPrOH]	**114a**	>99	**114b**	>99
133	Chiralpak AS (250x30 mm，10 μm) 45% [iPrOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**133a**	>99	**133b**	95
141	Chiralpak IC (250x30 mm，10 μm) 60% [iPrOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**141a**	98	**141b**	99
146	Chiralpak AD (250x30 mm，10 μm); 60% [MeOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**146a**	>99	**146b**	>99
160	Regis (S,S) Whelk-O1 (250x30 mm，5 μm) 62.5% [EtOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**160a**	>99	**160b**	98.5
161	Regis (S,S) Whelk-O1 (250x30 mm，5 μm) 45% [MeOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**161a**	83	**161b**	90
169	Chiralpak AS (250x30 mm，10 μm) 45% [iPrOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**169a**	>99	**169b**	>99
175	Chiralpak AS (250x30 mm，10 μm) 52% [iPrOH 中的 0.1%]	**175a**	>99	**175b**	>99
177	Chiralpak AD (250x30 mm，10 μm); 55% [EtOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**177a**	>99	**177b**	99.0
178	Chiralpak AD (250x30 mm，10 μm); 50% [MeOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**178a**	>99	**178b**	98
179	Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm*50mm，10 μm) 60% [MeOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**179a**	>99	**179b**	>99
183	Chiralpak AD (250x30 mm，10 μm); 65% [EtOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**183a**	>99	**183b**	>99

[0859]

化合物	条件(管柱和极性共溶剂体系)	第一	ee%	第二	ee%
184	Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm*50mm，10 μm) 60% [MeOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**184a**	>99	**184b**	97
185	Chiralpak AD (250x30 mm，10 μm); 60% [EtOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**185a**	>99	**185b**	>99
189	Chiralpak AD (250x30 mm，10 μm); 35% EtOH	**189a**	>99	**189b**	98.9
193	Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm*50 mm，10 μm) 60% EtOH	**193a**	>99	**193b**	98.6
195	Chiralpak AD (250x30 mm，10 μm); 63% [EtOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**195a**	>99	**195b**	98.7
198	Chiralpak AD (250x30 mm，10 μm); 46% [MeOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**198a**	99	**198b**	98
205	Chiralpak AS (250x30 mm，10 μm) 25% [iPrOH 中的 0.1%]	**205a**	>99	**205b**	>99
208	Chiralpak AD (250x30 mm，10 μm); 46% [EtOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**208a**	>99	**208b**	97.9
211	Chiralpak AS (250x30 mm，10 μm) 40% [MeOH 中的 0.1%]	**211a**	>99	**211b**	>99
218	Regis (S,S) Whelk-O1 (250x30 mm，5 μm) 50% [EtOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**218a**	>99	**218b**	>99
219	Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm*50mm，10 μm) 50% [EtOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**219a**	>99	**219b**	95.4
222	Chiralpak AS (250x30 mm，10 μm) 35% [EtOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**222a**	>99	**222b**	96.9
223	Chiralpak IG (250x30 mm，10 μm)；60% [EtOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**223a**	>99	**223b**	>99
229	Chiralpak AD (250x30 mm，10 μm); 42% [iPrOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**229a**	>99 (de)	**229b**	>99 (de)
230	Chiralpak IG (250x30 mm，10 μm)；50% [MeOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**230a**	>99	**230b**	>99
237	Chiralpak AD (250x30 mm，10 μm); 55% [EtOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**237a**	>99	**237a**	>99
238	Chiralpak AD (250x30 mm，10 μm); 60% [MeOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**238a**	>99	**238b**	>99
239	Chiralpak IG (250x30 mm，10 μm)；60% [MeOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**239a**	>99	**239b**	97.3

[0860] 表16:实施例在400MHz下的^1H NMR数据

[0861]

化合物	溶剂	δ ppm
1	DMSO-d^6	8.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 4H), 6.69 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.10 (s, 3H)
6	DMSO-d^6	8.88 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 33.4, 9.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 28.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 4.55 – 4.14 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.07 – 3.70 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.28 (d, J = 19.1 Hz, 2H), 3.18 – 2.92 (m, 1H), 2.91 – 2.73 (m, 1H)。
8	$CDCl_3$	8.67 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.20 (br d, 13.2 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.22-3.13 (m, 2H), 3.12-3.03 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.62 (br s, 1H), 2.00-1.86 (m, 4H), 1.77 (br s, 1H), 1.59-1.48 (m, 2H)
10	$CDCl_3$	8.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07-7.98 (m, 2H), 7.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 6.73 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.02 (br s, 1H)
12	DMSO-d^6	8.68 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.13 Hz, 1H), 8.01 (br d, J = 10.13 Hz, 1H), 7.87 (br d, J = 8.38 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8.07 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 9.13, 2.13Hz, 1H), 6.63 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 4.45 (br s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.17 (s, 3H)
18	DMSO-d^6	8.56 (s, 1 H), 7.99 - 8.06 (m, 2 H), 7.51 - 7.57 (m, 3 H), 7.39 (s, 1 H), 4.28 (s, 1 H), 3.97 (d, J = 6.62 Hz, 6 H), 3.12 (s, 3 H)
22	DMSO-d^6	8.91 (s, 1H), 8.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.10 – 8.02 (m, 3H), 7.96 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 3.13 (s, 3H)
26	DMSO-d^6	δ 8.72 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.36 – 4.23 (m, 2H), 4.13 – 4.03 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 1H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 3.67 – 3.56 (m, 1H), 3.28 – 3.07 (m, 2H), 3.06 – 2.91 (m, 2H)。
43	$CDCl_3$	8.67 (s, 1H), 7.58 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.79 (br d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.55-3.40 (m, 2H), 3.24-3.13 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.05-1.93 (m, 4H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.67-1.52 (m, 2H)
44	DMSO-d^6	9.15 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H), 4.25 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.07 (s, 3H)
47	DMSO-d^6	9.06 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 9.3, 2.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.08 (s, 3H)。
50	DMSO-d^6	9.16 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.99 – 7.92 (sym. m, 2H), 7.89 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.35 – 7.26 (sym. m, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)

[0862]

化合物	溶剂	δ ppm
53	DMSO-d^6	8.60 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.89 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.17-7.19 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.54 - 3.63 (m, 4 H), 3.09 (m, 3 H), 2.89 (s, 4 H), 1.95 – 1.98 (m, 4 H)
54	DMSO-d^6	8.51 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.91 (m, 6H), 3.67-3.52 (m, 5H), 3.33-3.22 (m, 3H), 3.17-3.07 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 4H)。
55	DMSO-d^6	8.59 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.26 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.63 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 9.26, 2.63 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.35-3.24 (m, 2H), 3.19-3.06(m, 6H), 2.80 (s, 3H), 1.87-1.72 (m, 6H)
57	DMSO-d^6	8.56 (s, 1H), 7.60-7.62 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.90-3.93 (m, 2H), 3.45-3.51 (m, 2H), 3.27-3.29 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.92-1.97 (m, 4 H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.59-1.61 (m, 1H))
58	DMSO-d^6	9.17 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.68 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.07 (s, 3H)
60	DMSO-d^6	8.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.02 – 7.95 (m, 2H), 7.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.75 – 2.65 (m, 1H), 1.17 – 1.09 (m, 1H), 1.03 – 0.87 (m, 3H)
69	$CDCl_3$	7.38 (d, J =2.4 Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 6.73 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.61 (br d, J =12.4 Hz, 2H), 3.24-3.13 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.88-2.75 (m, 2H), 2.63 (br s, 1H), 2.04-1.82 (m, 4H), 1.65-1.58 (br s, 3H)
72	$CDCl_3$	8.78 (s, 1H), 7.47-7.33 (m, 2H), 7.11 (d, J =7.2 Hz, 1H), 4.35 (br d, J =13.2 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.21-3.05 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.62 (br s, 1H), 1.98-1.85 (m, 4H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.57-1.46 (m, 2H)
74	DMSO-d^6	9.97-10.00 (brs, 1H), 8.62 (d, J = 5.6 Hz,, 1H), 8.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33-7.37 (m, 2H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.83-4.86 (m, 2H), 4.21 (brs, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.02 (s, 3H)
75	DMSO-d^6	8.69 (d, J=5.25 Hz, 1 H) 8.14 (d, J=9.13 Hz, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.36 (d, J=2.50 Hz, 1 H) 7.24 (dd, J=9.07, 2.56 Hz, 1 H) 7.02 (d, J=5.38 Hz, 1 H) 5.52 (s, 2 H) 3.93 (s, 3 H) 3.10 (s, 3 H).
76	DMSO-d^6	8.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.01 – 7.94 (m, 2H), 7.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.07 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.09 (s, 3H).
77	DMSO-d^6	9.42 (s, 1H), 8.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.11 – 8.04 (m, 2H), 7.60 – 7.52 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.33 (br, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.13 (s, 3H)

[0863]

化合物	溶剂	δ ppm
79	DMSO-d^6	2.81 (s, 3 H) 3.67 (s, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 4.43 (d, J=3.31 Hz, 2 H) 6.53 (d, J=5.29 Hz, 1 H) 7.26 - 7.32 (m, 3 H) 7.41 (d, J=2.43 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 8.18 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 8.62 (d, J=5.07 Hz, 1 H)
80	DMSO-d^6	8.69 (d, J = 5.07 Hz, 1 H), 8.10 (d, J =9.04 Hz, 1 H), 7.98 - 8.04 (m, 2 H), 7.37 - 7.49 (m, 3 H), 7.29 (dd, J = 9.15, 2.54 Hz, 1 H), 6.69 (d, J =5.29 Hz, 1 H), 4.25 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H)
84	DMSO-d^6	8.71 (s, 1 H) 8.03 - 8.09 (m, 2 H) 7.91 (dd, J=8.25, 1.00 Hz, 1 H) 7.73 (t, J=8.13 Hz, 1 H) 7.57 - 7.64 (m, 1 H) 7.57 - 7.65 (m, 1 H) 7.53 (dd, J=7.88, 0.75 Hz, 1 H) 4.30 (s, 1 H) 4.01 (s, 3 H) 3.14 - 3.15 (m, 1 H) 3.15 (d, J=0.75 Hz, 2 H)
88	DMSO-d^6	8.86 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.48 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 4.57 – 4.42 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.73 (s, 1H), 2.86 (s, 3H)
98	DMSO-d^6	8.84 (d, J=4.52 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.52-7.43(m, 5H), 7.30-7.21(m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.76 (s, 1H), 3.46-3.39(m, 2H), 3.17-3.09 (m, 2H), 2.95 (s, 3H)
101	DMSO-d^6	8.75 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.9, 4.1 Hz, 2H), 7.96 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.20 (s, 3H)
103	DMSO-d^6	8.71 (d, J =5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J =9.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J =8.8 Hz, 2H), 7.50-7.39 (m, 3H), 7.32-7.24 (m, 1H), 6.71 (d, J =5.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.22-3.10 (m, 2H), 1.18-1.03 (m, 3H)
107a	DMSO-d^6	9.05 (br d, *J*=6.36 Hz, 1 H) 8.22 - 8.32 (m, 1 H) 7.30 - 7.63 (m, 3 H) 4.42 (br d, *J*=6.14 Hz, 2 H) 3.99 (s, 3 H) 3.75 (br s, 3 H) 3.16 (br s, 1 H) 2.36 (br d, *J*=14.69 Hz, 2 H) 2.24 - 2.48 (m, 1 H) 1.90 (br d, *J*=12.93 Hz, 2 H)
107b	丙酮-d^6	8.94 - 9.08 (m, 1 H) 8.32 - 8.43 (m, 1 H) 8.00 (d, *J*=2.19 Hz, 1 H) 7.40 - 7.52 (m, 2 H) 4.64 - 4.70 (m, 2 H) 4.04 (br d, *J*=3.29 Hz, 3 H) 3.56 - 3.81 (m, 4 H) 3.24 - 3.35 (m, 1 H) 2.50 - 2.71 (m, 3 H) 2.13 - 2.28 (m, 2 H)
114	DMSO-d^6	8.70 (d, J=5.26 Hz, 1 H) 8.02 - 8.04 (m, 2 H) 7.94 (d, J=11.84 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=8.11 Hz, 1 H) 7.43 - 7.46 (m, 2 H) 6.75 (d, J=5.26 Hz, 1 H) 4.29 (br s, 1 H) 4.03 (s, 3 H) 3.11 (s, 3 H)
115	$CDCl_3$	8.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06-7.99 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.07 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.02 (br s, 1H)
116	DMSO-d^6	8.54 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 2.1, 10.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.62 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.94 (d, J = 9.7 Hz, 6H), 3.16 (s, 3H)

[0864]

化合物	溶剂	δ ppm
125	DMSO-d^6	3.12 (s, 3 H) 4.28 (s, 1 H) 6.86 (d, J=5.04 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=8.55 Hz, 2 H) 7.68 (s, 1 H) 7.86 (br d, J=1.32 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=8.77 Hz, 2 H) 8.08 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 8.24 (d, J=8.11 Hz, 1 H) 8.79 (d, J=5.04 Hz, 1 H)
126	DMSO-d^6	8.73 (d, J=5.13 Hz, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 8.01 - 8.07 (m, 2 H) 7.62 (s, 1 H) 7.44 - 7.50 (m, 2 H) 6.72 (d, J=5.25 Hz, 1 H) 4.29 (s, 1 H) 4.25 - 4.32 (m, 1 H) 4.05 (s, 2 H) 4.01 - 4.08 (m, 1 H) 3.12 (s, 2 H) 3.08 - 3.15 (m, 1 H) 2.50 (dt, J=3.63, 1.81 Hz, 74 H)
127	DMSO-d^6	8.71 (s, 1 H) 8.05 (d, J=8.76 Hz, 2 H) 7.81 (s, 1 H) 7.48 (d, J=8.76 Hz, 2 H) 7.39 (s, 1 H) 4.28 (s, 1 H) 4.06 (s, 3 H) 3.98 (s, 3 H) 3.12 (s, 3 H)
128	DMSO-d^6	3.12 (d, J=0.75 Hz, 3 H) 4.04 (s, 3 H) 4.29 (s, 1 H) 6.75 (d, J=5.00 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=8.76 Hz, 2 H) 7.70 (br d, J=1.38 Hz, 1 H) 8.02 - 8.08 (m, 3 H) 8.76 (d, J=5.00 Hz, 1 H)
129	DMSO-d^6	8.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.19 (s, 3H)
130	DMSO-d^6	8.76 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.98 – 7.88 (m, 2H), 7.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.0, 1.3 Hz, 3H), 4.22 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.07 (s, 3H).
131	DMSO-d^6	9.32 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 8.03 (td, J = 8.1, 5.4 Hz, 1H), 7.96 – 7.88 (sym. m, 2H), 7.57 (ddd, J = 11.8, 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.29 – 7.21 (sym. m, 2H), 4.25 (s, 1H), 3.08 (s, 3H).
133	DMSO-d^6	3.10 (s, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 4.30 (s, 1 H) 5.48 (s, 2 H) 7.01 (d, J=5.48 Hz, 1 H) 7.21 (dd, J=9.21, 2.41 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=2.19 Hz, 1 H) 7.64 - 7.71 (m, 1 H) 7.84 (d, J=7.45 Hz, 1 H) 7.94 (br d, J=7.89 Hz, 1 H) 8.06 - 8.14 (m, 2 H) 8.67 (d, J=5.26 Hz, 1 H)
134	DMSO-d^6	8.68 (d, J=5.02 Hz, 1 H), 7.99 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 7.67 - 7.84 (m, 3 H), 7.49 (t, J=8.09 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=7.53 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=5.27 Hz, 1 H), 5.50 (s, 2 H), 4.24 (s, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H)
139	$CDCl_3$	8.67 (s, 1H),7.75 (d, J =9.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J =2.8 Hz, 1H), 7.08-7.03 (s, 1H), 4.32 (br d, J =13.2Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.21-3.06 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.61 (br s, 1H), 1.98-1.85 (m, 4H), 1.85-1.71 (m, 1H), 1.26 (s, 2H)
140	$CDCl_3$	8.74 (d, J =4.8 Hz, 1H), 7.58-7.49 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.01 (d, J =7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.62 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 3.23-3.13 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.86-2.74 (m, 2H), 2.63 (br s, 1H), 2.02-1.85 (m, 4H), 1.66-1.56 (m, 3H)
146	DMSO-d^6	8.59 (s, 1H), 7.45 (d, J = 4.4 Hz, H), 7.27-7.29 (m, 1H), 4.19-4.22 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.10-3.18 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.29-2.30 (m, 1 H), 2.02-2.09 (m, 2H), 1.51-1.57 (m, 2H)

[0865]

化合物	溶剂	δ ppm
149	$CDCl_3$	8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 6.96 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.62 (br s, 1H), 3.52-3.44 (m, 2H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.67-1.46 (m, 3H)
151	DMSO-d^6	8.78 (s, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 7.05 (s, 1 H) 3.99 (s, 3 H) 3.98 (s, 3 H) 3.57 - 3.69 (m, 3 H) 3.08 - 3.18 (m, 2 H) 2.86 - 2.96 (m, 5 H) 1.89 (br d, J=11.13 Hz, 2 H) 1.72 - 1.83 (m, 2 H) 1.64 (ddd, J=10.63, 7.07, 3.69 Hz, 1 H) 1.44 - 1.58 (m, 2 H)
153	DMSO-d^6	9.12 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.19 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.12-5.99 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.45-3.41 (m, 2H), 3.15 (br dd, J = 9.23, 3.48 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H).
154	DMSO-d^6	9.29 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.16 Hz, 2H)， 7.63 (quin, J = 7.81 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.03 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 6.53 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.76 (s, 1H), 3.48-3.40(m, 2H), 3.20-3.11 (m, 2H), 2.95 (s, 3H)
155	$CDCl_3$	7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.34 (s, 12H).
160	DMSO-d^6	8.52 (d, J=1.75 Hz, 1 H) 7.10 - 7.24 (m, 2 H) 3.92 (dd, J=7.13, 1.64 Hz, 6 H) 3.50 - 3.71 (m, 5 H) 3.15 - 3.25 (m, 2 H) 2.57 (br s, 1 H) 1.68 - 1.89 (m, 6 H) 0.84 - 1.01 (m, 4 H)
161	DMSO-d^6	8.71 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.36 - 7.44 (m, 3 H), 7.25 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 4.40 - 4.52 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.77 (s, 4 H), 3.43 - 3.58 (m, 2 H), 3.01 (br t, J = 5.6 Hz, 2 H), 2.84 (s, 3 H)
162	DMSO-d^6	2.88 (s, 3 H) 3.93 (s, 3 H) 4.24 (s, 2 H) 7.24 (dd, J=9.26, 2.75 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=4.50 Hz, 1 H) 7.45 - 7.51 (m, 3 H) 7.53 - 7.59 (m, 2 H) 7.76 (d, J=9.26 Hz, 1 H) 8.84 (d, J=4.50 Hz, 1 H)
165	DMSO-d^6	1.41 (q, J=11.21 Hz, 2 H) 1.74 - 2.02 (m, 5 H) 3.56 (br d, J=12.67 Hz, 4 H) 3.69 (s, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 3.97 (br t, J=7.84 Hz, 2 H) 4.05 (s, 3 H) 4.73 (br s, 2 H) 7.53 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 8.63 (s, 1 H)
166	DMSO-d^6	8.72 (d, J = 5.26 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.21 Hz, 1H), 8.05-7.98(m, 2H), 7.48-7.42(m, 3H), 7.33-7.26(m, 1H), 6.74 (d, J = 5.04 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 3.51 Hz, 1H), 4.34-4.23(m, 3H), 4.01-3.92 (m, 5H), 1.74 (s, 3H)
167	DMSO-d^6	8.69 (s, 1 H) 8.30 (d, J=8.94 Hz, 1 H) 8.02 - 8.08 (m, 2 H) 7.56 - 7.62 (m, 2 H) 7.43 (s, 1 H) 7.42 (d, J=8.58 Hz, 2 H) 4.32 (s, 1 H) 4.00 (s, 3 H) 3.15 (s, 3 H)
168	DMSO-d^6	8.86 (s, 1H), 7.83-7.93 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17-7.28 (m, 1H), 6.97-7.06 (m, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)
169	DMSO-d^6	8.67 (d, J=5.25 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 7.93 (d, J=7.88 Hz, 1 H) 7.79 - 7.87 (m, 2 H) 7.64 - 7.70 (m, 1 H) 7.54 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.07 (d, J=5.25 Hz, 1 H) 5.49 (s, 2 H) 4.29 (s, 1 H) 3.99 (s, 3 H) 3.09 (s, 3 H)

[0866]

化合物	溶剂	δ ppm
170	DMSO-d^6	8.70 (d, J=5.38 Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.00 (d, J=9.13 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=2.50 Hz, 1 H) 7.19 (dd, J=9.13, 2.50 Hz, 1 H) 7.11 (d, J=5.38 Hz, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.07 - 7.09 (m, 1 H) 5.41 (s, 2 H) 4.45 (s, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 3.13 - 3.20 (m, 3 H)
171	DMSO-d^6	25°C: 8.60 (s, 1 H) 7.30 (br d, J=9.21 Hz, 2 H) 4.29 - 4.49 (m, 2 H) 3.92 (br d, J=12.28 Hz, 6 H) 3.66 (s, 1 H) 3.42 (br s, 1 H) 2.94 - 3.17 (m, 4 H) 2.05 - 2.25 (m, 3 H) 1.68 - 1.89 (m, 2 H) 80°C: 8.60 (s, 1 H) 7.22 - 7.41 (m, 2 H) 4.47 (br dd, J=10.58, 6.39 Hz, 2 H) 3.94 (d, J=13.01 Hz, 6 H) 3.45 (br s, 1 H) 3.25 (br s, 1 H) 2.96 - 3.09 (m, 4 H) 2.04 - 2.28 (m, 3 H) 1.88 (q, J=12.57 Hz, 2 H)
172	DMSO-d^6	9.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, J =9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.60 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.20 (s, 3H).
173	DMSO-d^6	8.66 (s, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 7.91 (d, J=7.88 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=7.75 Hz, 1 H) 7.65 (t, J=7.69 Hz, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 5.74 (s, 2 H) 4.27 (s, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 3.08 (s, 3 H)
174	DMSO-d^6	8.79 (s, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 7.93 (br d, J=7.75 Hz, 1 H) 7.83 (br d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.59 - 7.74 (m, 3 H) 7.44 (d, J=7.75 Hz, 1 H) 5.74 (s, 2 H) 4.27 (s, 1 H) 3.97 (s, 3 H) 3.08 (s, 3 H)
175	DMSO-d^6	8.54 (d, J=5.25 Hz, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 7.92 (br d, J=7.50 Hz, 1 H) 7.82 (br d, J=7.75 Hz, 1 H) 7.64 - 7.70 (m, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.32 - 7.35 (m, 1 H) 6.99 (d, J=5.38 Hz, 1 H) 5.50 (s, 2 H) 4.29 (s, 1 H) 3.91 (d, J=7.13 Hz, 6 H) 3.09 (s, 3 H)
176	DMSO-d^6	8.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.09-8.18 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64-7.73 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.10 (s, 3H)
177	MeOD	8.61 (d, J = 5.50 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 9.26 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.67 (br d, J = 9.01 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.50 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 9.19, 2.56 Hz, 1H), 6.98(d, J = 5.50 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.96 (s, 3 H), 3.20 (s, 3H)
178	DMSO-d^6	8.54 (dd, J=5.38, 2.13 Hz, 1 H) 8.20 (dd, J=9.13, 1.63 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=7.75 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=8.00 Hz, 1 H) 7.78 (t, J=6.57 Hz, 1 H) 7.60 (td, J=7.75, 2.75 Hz, 1 H) 7.20 - 7.33 (m, 2 H) 6.81 (t, J=5.69 Hz, 1 H) 5.98 (quin, J=5.78 Hz, 1 H) 4.23 (s, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 3.00 - 3.08 (m, 3 H) 1.68 - 1.76 (m, 3 H)
179	DMSO-d^6	8.69 (s, 1 H) 7.54 - 7.62 (m, 2 H) 7.27 - 7.37 (m, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 3.71 - 3.86 (m, 3H) 3.40 - 3.54 (m, 2 H) 3.17 (d, J=6.25 Hz, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 2.26 - 2.40 (m, 1 H) 2.00 - 2.20 (m, 2 H) 1.56 - 1.73 (m, 2 H)

[0867]

化合物	溶剂	δ ppm
180	DMSO-d^6	8.49 (d, J=7.00 Hz, 1 H) 7.61 - 7.65 (m, 2 H) 7.53 (dd, J=5.00, 4.00 Hz, 1 H) 7.24 (d, J=7.00 Hz, 1 H) 4.17 (br d, J=13.13 Hz, 2 H) 4.09 (s, 3 H) 4.04 (br d, J=6.25 Hz, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 3.48 (br t, J=11.82 Hz, 2 H) 2.60 - 2.70 (m, 1 H) 2.10 (br t, J=14.63 Hz, 2 H) 1.64 - 1.77 (m, 2 H)
181	DMSO-d^6	8.51 (s, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 7.07 - 7.16 (m, 1 H) 3.86 - 3.99 (m, 6 H) 3.46 - 3.75 (m, 6 H) 2.79 - 2.91 (m, 3 H) 1.94 - 2.10 (m, 3 H) 1.56 - 1.86 (m, 7 H)
182	DMSO-d^6	8.96 (s, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.66 (br d, J = 12.28 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 6.36 Hz, 2H), 3.04-2.97(m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.29-2.18(m, 1H), 2.15-2.00(m, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H)
183	DMSO-d^6	8.58 (s, 1 H) 7.26 (dd, J=11.07, 2.52 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=9.76, 2.52 Hz, 1 H) 4.13 (br d, J=13.37 Hz, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 3.72 (s, 1 H) 3.05 - 3.20 (m, 4 H) 2.95 (s, 3 H) 2.21 - 2.36 (m, 1 H) 1.93 - 2.10 (m, 2 H) 1.42 - 1.59 (m, 2 H)
184	DMSO-d^6	8.39 (d, J=5.25 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=13.26 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=8.76 Hz, 1 H) 6.25 (d, J=5.38 Hz, 1 H) 4.44 (s, 2 H) 4.29 (s, 2 H) 4.02 (s, 3 H) 3.43 - 3.68 (m, 1 H) 3.25 (dd, J=7.00, 2.00 Hz, 2 H) 2.91 (s, 3 H) 2.74 (br t, J=7.88 Hz, 1 H) 2.46 - 2.54 (m, 2 H) 2.08 - 2.31 (m, 2 H)
185	DMSO-d^6	8.58 (s, 1 H), 7.42 - 7.48 (m, 2 H), 7.26-7.27 (m, 1 H), 5.69 (br s, 1 H), 4.00 (m, 3H), 3.96 (s, 3 H), 3.55 (m, 3H), 3.26-3.30 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 1.95 - 0.97 (m, 2 H), 1.88 - 1.89 (m, 2 H)
186	DMSO-d^6	8.22 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 6.14 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 4.36 (s, 2 H), 4.18 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.54 (s, 1 H), 3.17 (br d, J = 4.2 Hz, 2 H), 2.82 (s, 3 H), 2.61 - 2.72 (m, 2 H), 2.07 - 2.18 (m, 2 H)
187	DMSO-d^6	8.59 (s, 1H), 7.46-7.39(m, 2H), 7.25 (dd, J = 5.94, 3.06 Hz, 1H), 4.23-4.13(m, 4H), 3.71 (s, 1H), 3.19-3.07 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.29 (br s, 1H), 2.10-1.95(m, 2H), 1.52 (br d, J = 12.13 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.00 Hz, 3 H)
188	DMSO-d^6	8.16 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.94 (d, J = 4.65 Hz, 7H), 3.55 (s, 1H), 3.19 (dd, J = 7.03, 2.63 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.68 (q, J = 8.07 Hz, 2H), 2.21-2.10 (m, 2H)
189	DMSO-d^6	8.67 (s, 1H), 7.53-7.56 (m, 2H), 7.29-7.32 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.77-3.80 (m, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.41-3.44 (m, 2H), 3.12 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.66-2.67 (m, 1H), 2.32-2.37 (m, 1 H), 2.06-2.15 (m, 2H), 1.63-1.66 (m, 2H), 1.05-1.14 (m, 1H), 0.89-0.94 (m, 2H), 0.82-0.87 (m, 1H)
190	DMSO-d^6	8.58 (s, 1 H) 7.45 (d, J=4.50 Hz, 2 H) 7.24 - 7.30 (m, 1 H) 4.20 (br d, J=12.88 Hz, 2 H) 3.92 (s, 3 H) 3.50 (s, 1 H) 3.15 (br t, J=12.51 Hz, 2 H) 3.00 - 3.09 (m, 2 H) 2.58 - 2.69 (m, 1 H) 2.34 (br d, J=10.63 Hz, 1 H) 1.97 - 2.12 (m, 2 H) 1.54 (q, J=11.67 Hz, 2 H) 1.01 - 1.09 (m, 1 H) 0.81 - 0.94 (m, 3 H)

[0868]

化合物	溶剂	δ ppm
191	DMSO-d^6	8.57 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.39-7.50 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 1H), 3.97-4.20 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.44-3.53 (m, 1H), 3.02-3.17 (m, 2H), 2.33-2.47 (m, 3H), 2.12-2.30 (m, 3H), 1.97-2.07(m, 2H), 1.76-1.90(m, 2H), 1.59-1.68(m, 2H)
192	DMSO-d^6	8.24 (d, J=5.25 Hz, 1 H) 8.13 (d, J=13.38 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=8.38 Hz, 2 H) 7.79 (br t, J=6.00 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.38 Hz, 2 H) 7.36 (d, J=8.76 Hz, 1 H) 6.24 (d, J=5.38 Hz, 1 H) 4.62 (d, J=5.88 Hz, 2 H) 4.14 (s, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 3.03 (s, 3 H)
193	DMSO-d^6	8.58 (s, 1H), 7.50-7.40(m, 2H), 7.27 (dd, J = 7.32, 1.44 Hz, 1H), 5.93 (br s, 1H), 4.06-3.95 (m, 3H), 3.92 (s, 3 H), 3.55-3.43 (m, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.30 (br s, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.06-1.99(m, 2H), 1.95-1.79(m, 2 H), 1.11-1.03(m, 1H), 0.98-0.82(m, 3 H)
194	DMSO-d^6	8.67 (s, 1H), 7.56-7.72 (m, 3H), 6.07 (br s, 1H), 4.70 (br s, 1H), 4.42-4.55 (m, 1H), 3.89-4.23 (m, 7H), 3.59 (br s, 3H), 2.54-2.60 (m, 1H), 2.05-2.18 (m, 1H), 0.91 (br s, 1H), 0.82 (br s, 1H), 0.53 (br s, 1H), 0.35 (br s, 1H)
195	DMSO-d^6	8.50 - 8.64 (m, 1 H) 7.41 - 7.55 (m, 2 H) 7.22 - 7.35 (m, 1 H) 5.76 - 5.90 (m, 1 H) 3.97 - 4.02 (m, 2 H) 3.96 (br d, J=3.50 Hz, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 3.42 - 3.55 (m, 2 H) 3.19 - 3.31 (m, 2 H) 3.15 - 3.18 (m, 1 H) 3.11 (qd, J=7.34, 2.00 Hz, 2 H) 1.79 - 2.09 (m, 4 H) 1.19 - 1.30 (m, 3 H)
196	DMSO-d^6	8.59 (s, 1 H) 7.40 - 7.49 (m, 2 H) 7.26 (dd, J=7.44, 1.06 Hz, 1 H) 5.66 (br s, 1 H) 4.18 (q, J=7.00 Hz, 2 H) 4.00 (br s, 2 H) 3.96 (br s, 1 H) 3.46 - 3.58 (m, 2 H) 3.40 - 3.45 (m, 1 H) 3.27 (s, 1 H) 3.03 (s, 3 H) 1.93 - 2.01 (m, 2 H) 1.84 - 1.93 (m, 2 H) 1.43 (t, J=6.94 Hz, 3 H)
197	DMSO-d^6	8.69 (s, 1 H) 7.48 - 7.64 (m, 2 H) 7.29 (dd, J=5.69, 3.31 Hz, 1 H) 4.20 (q, J=6.92 Hz, 2 H) 3.79 (br s, 1 H) 3.75 (br d, J=6.88 Hz, 2 H) 3.44 (br t, J=12.51 Hz, 2 H) 3.32 (s, 43 H) 3.29 (s, 1 H) 3.15 (d, J=6.25 Hz, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 2.02 - 2.17 (m, 2 H) 1.57 - 1.72 (m, 2 H) 1.44 (t, J=6.94 Hz, 3 H)
198	DMSO-d^6	1.99 (br s, 2 H), 2.03 - 2.12 (m, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 3.36 (s, 1 H), 3.42 - 3.50 (m, 1 H), 3.54 - 3.63 (m, 2 H), 3.65 - 3.77 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.02 (s, 1 H), 5.72 (s, 1 H), 7.30 (t, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.52 - 7.59 (m, 2 H), 8.68 (s, 1 H)
199	DMSO-d^6	8.15 (s, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 1 H) 7.32 - 7.39 (m, 1 H) 7.21 (d, J=7.25 Hz, 1 H) 3.95 (br s, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 3.41 - 3.50 (m, 2 H) 3.39 (s, 1 H) 3.26 (s, 2 H) 3.02 (s, 3 H) 2.52 (br s, 3 H) 1.82 - 2.00 (m, 4 H)
200	DMSO-d^6	8.74 (s, 1 H) 7.78 (br d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.52 - 7.66 (m, 2 H) 6.10 (s, 1 H) 5.96 (s, 1 H) 3.82 (br d, J=12.76 Hz, 2 H) 3.77 (s, 1 H) 3.48 (br t, J=12.38 Hz, 2 H) 3.15 (br d, J=6.13 Hz, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 2.01 - 2.19 (m, 2 H) 1.64 (q, J=10.84 Hz, 2 H)

[0869]

化合物	溶剂	δ ppm
201	DMSO-d^6	7.46 - 7.55 (m, 2 H) 7.24 - 7.29 (m, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 3.68 - 3.79 (m, 3 H) 3.45 (br t, J=12.38 Hz, 2 H) 3.15 (d, J=6.38 Hz, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 2.68 (s, 3 H) 2.29 (br d, J=3.50 Hz, 1 H) 2.00 - 2.16 (m, 2 H) 1.63 (q, J=11.34 Hz, 2 H)
202	DMSO-d^6	7.70 (d, J = 14 Hz, 1H), 7.25-7.26 (m, 2H), 7.02-7.04 (m, 1H), 4.22-4.25 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.17-3.24 (dm, 2H), 3.02-3.07 (m, 5H), 2.32 (m, 1 H), 2.02-2.13 (m, 2H), 1.54-1.62 (m, 2H)
203	DMSO-d^6	8.63 (s, 1H), 7.19-7.35 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.65-3.81 (m, 3H), 3.38-3.44 (m, 2H), 3.10 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.19-2.34 (m, 1H), 1.94-2.12 (m, 2H), 1.50-1.59 (m, 2H)
204	DMSO-d^6	8.70 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 2 H), 7.41 - 7.47 (m, 3 H), 7.26 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.69 (s, 1 H), 3.42 (dd, J = 9.6, 6.8 Hz, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 3.08 - 3.16 (m, 2 H), 2.89 (s, 3 H), 2.49 (dt, J = 3.6, 1.6 Hz, 2 H)
205	DMSO-d^6	8.55 - 8.61 (m, 1 H) 7.55 - 7.61 (m, 1 H) 7.45 - 7.51 (m, 1 H) 6.87 - 6.95 (m, 1 H) 3.94 - 3.98 (m, 3 H) 3.59 - 3.67 (m, 1 H) 3.21 - 3.30 (m, 2 H) 2.99 - 3.17 (m, 6 H) 2.75 - 2.81 (m, 3 H) 1.70 - 1.86 (m, 6 H)
206	DMSO-d^6	8.33 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.23 (br s, 4H), 3.89 (d, J = 2.38 Hz, 6H), 3.55 (br s, 1H), 3.21-3.08 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 1.87 (br t, J = 5.21 Hz, 4 H)
207	DMSO-d^6	8.32 (s, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 4.02 (br t, J=6.88 Hz, 2 H) 3.90 (d, J=1.50 Hz, 6 H) 3.70 (s, 2 H) 3.08 - 3.20 (m, 4 H) 2.75 (s, 3 H) 1.90 (br t, J=6.88 Hz, 2 H) 1.59 - 1.73 (m, 4 H)
208	丙酮-d^6	8.50 (d, J=5.04 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 7.28 - 7.43 (m, 2 H) 6.90 (d, J=5.04 Hz, 1 H) 3.96 (d, J=1.75 Hz, 6 H) 3.33 - 3.46 (m, 2 H) 3.10 - 3.32 (m, 6 H) 2.82 (s, 3 H) 1.86 - 2.00 (m, 6 H)
209	DMSO-d^6	8.50 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.89-3.91 (s, 6H), 3.61 (m, 4H), 3.09-3.16 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 1.60-1.65 (m, 8H)
210	DMSO-d^6	8.70 (s, 1 H) 7.76 (d, J=12.63 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 4.03 (s, 3 H) 3.66 (d, J=1.25 Hz, 1 H) 3.53 - 3.63 (m, 4 H) 3.27 - 3.33 (m, 2 H) 3.15 - 3.22 (m, 2 H) 2.82 (d, J=1.38 Hz, 3 H) 1.76 - 1.92 (m, 6 H)
211	DMSO-d^6	8.68 - 8.87 (m, 1 H) 7.54 - 7.64 (m, 1 H) 7.02 - 7.09 (m, 1 H) 3.90 - 4.05 (m, 6 H) 3.31 - 3.34 (m, 2 H) 3.28 (br s, 2 H) 3.09 - 3.21 (m, 4 H) 2.75 - 2.85 (m, 3 H) 1.69 - 1.91 (m, 6 H)
212	MeOD	8.50 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.81-3.84 (m, 4H), 3.41-3.44 (m, 2H), 3.26-3.80 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.95-1.99 (m, 2H), 1.80-1.87 (m, 4H)

[0870]

化合物	溶剂	δ ppm
213	DMSO-d^6	8.15 (s, 1 H), 8.12 - 8.18 (m, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 3.57 (br d, J = 4.0 Hz, 4 H), 3.23 - 3.29 (m, 2 H), 3.09 - 3.16 (m, 2 H), 2.80 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 1.85 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.68 - 1.80 (m, 4 H)
214	DMSO-d^6	8.60 (s, 1 H) 7.42 - 7.53 (m, 2 H) 7.28 (dd, J=6.25, 2.74 Hz, 1 H) 4.15 - 4.28 (m, 2 H) 3.92 (s, 3 H) 3.76 (t, J=7.34 Hz, 2 H) 3.50 - 3.54 (m, 1 H) 2.99 - 3.12 (m, 2 H) 2.86 (s, 3 H) 1.98 - 2.28 (m, 6 H)
215	DMSO-d^6	8.58 (s, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 7.42 - 7.49 (m, 2 H) 7.27 (dd, J=7.02, 1.97 Hz, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 3.63 - 3.71 (m, 4 H) 3.28 (br d, J=7.02 Hz, 2 H) 3.08 - 3.18 (m, 2 H) 2.80 (s, 3 H) 1.65 - 1.87 (m, 6 H)
216	DMSO-d^6	8.32 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 3.94 - 4.09 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.78 - 3.87 (m, 2 H), 3.76 (s, 1 H), 3.28 - 3.38 (m, 2 H), 3.17 - 3.27 (m, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 1.86 - 2.08 (m, 4 H)
217	DMSO-d^6	8.46 - 8.53 (m, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.50 - 7.56 (m, 1 H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.50 (br s, 4 H), 3.90 - 3.98 (m, 4 H), 3.42 - 3.53 (m, 2 H), 3.28 (br d, J = 5.6 Hz, 2 H), 2.83 (s, 3 H), 2.20 (t, J = 6.8 Hz, 2 H)
218	DMSO-d^6	8.62 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.77 (br s, 3 H), 3.61 - 3.71 (m, 3 H), 3.45 - 3.51 (m, 2 H), 3.38 - 3.45 (m, 1 H), 2.52 - 2.54 (m, 1 H), 2.03 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.78 - 1.92 (m, 4 H), 1.38 - 1.47 (m, 1 H), 1.32 - 1.37 (m, 2 H), 1.23 - 1.32 (m, 1 H)
219	DMSO-d^6	8.91 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 4.08 (s, 3 H) 3.60 - 3.65 (m, 1 H) 3.35 - 3.43 (m, 4 H) 3.25 - 3.31 (m, 2 H) 3.15 (d, J=4.13 Hz, 2 H) 2.81 (d, J=1.50 Hz, 3 H) 1.74 - 1.92 (m, 6 H)
220	DMSO-d^6	8.13 - 8.20 (m, 1 H) 7.75 - 7.86 (m, 1 H) 4.06 (s, 3 H) 3.62 - 3.67 (m, 1 H) 3.30 (br d, J=7.25 Hz, 6 H) 3.16 - 3.24 (m, 2 H) 2.78 - 2.86 (m, 6 H) 1.89 (t, J=7.00 Hz, 2 H) 1.70 - 1.83 (m, 4 H)
221	DMSO-d^6	1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.73 - 1.89 (m, 4 H), 1.96 - 2.06 (m, 2 H), 3.40 - 3.49 (m, 2 H), 3.60 (br t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.79 - 3.88 (m, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 4.06 - 4.19 (m, 4 H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 12.2 Hz, 1 H), 8.82 (s, 1 H)
222	DMSO-d^6	2.21 (br t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 3.23 - 3.29 (m, 2 H), 3.47 (br d, J = 9.2 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 4.68 - 4.83 (m, 4 H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H)
223	DMSO-d^6	8.43 (s, 1 H) 7.78 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 7.39 (t, J=8.19 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=7.88 Hz, 1 H) 4.02 (s, 2 H) 3.71 (d, J=8.13 Hz, 2 H) 3.57 (br s, 1 H) 2.89 (s, 3 H) 2.18 (br t, J=6.69 Hz, 2 H)

[0871]

化合物	溶剂	δ ppm
224	DMSO-d^6	1.62 - 1.77 (m, 4 H), 1.82 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.80 (s, 3 H), 3.06 - 3.15 (m, 2 H), 3.21 - 3.34 (m, 2 H), 3.56 - 3.70 (m, 4 H), 3.99 (s, 3 H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H)
225	DMSO-d^6	8.74 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 4.09-4.20 (m, 7H), 3.73-3.83 (m, 2H), 3.58-3.65 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 1H), 2.20 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.95-2.11 (m, 4H), 1.34-1.62 (m, 4H)
226	DMSO-d^6	8.71 (d, J=5.13 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 6.96 (d, J=5.25 Hz, 1 H) 4.03 (s, 3 H) 3.63 (s, 1 H) 3.19 - 3.30 (m, 4 H) 3.14 (br d, J=4.50 Hz, 2 H) 2.81 (d, J=1.38 Hz, 3 H) 1.75 - 1.89 (m, 6 H)
227	DMSO-d^6	1.71 - 1.82 (m, 4 H), 1.83 - 1.89 (m, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 3.11 - 3.19 (m, 2 H), 3.27 - 3.46 (m, 6 H), 3.65 (br s, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 7.26 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.54 (d, J = 4.4 Hz, 1 H)
228	DMSO-d^6	7.58 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.97 (d, J = 1.50 Hz, 6H), 3.62 (s, 1H), 3.31-3.16(m, 8H), 2.80 (d, J = 9.63 Hz, 6H), 1.89 (br t, J = 7.00 Hz, 2H), 1.83-1.68(m, 4H)
229	DMSO-d^6	9.12 (d, J=6.6 Hz, 1 H) 8.22 (t, J=10.6 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.51 (br d, J=6.6 Hz, 1 H) 4.49 - 4.66 (m, 2 H) 4.07 (s, 3 H) 3.82 - 3.91 (m, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 3.49 - 3.65 (m, 2 H) 3.36 - 3.48 (m, 1H) 2.99 (dt, J=14.1, 7.1 Hz, 1 H) 2.21 - 2.35 (m, 1 H) 1.90 - 2.05 (m, 1H)
229a	DMSO-d^6	8.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.14-4.28 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.66 (br s, 1H), 3.46-3.56 (m, 1H), 3.20-3.31 (m, 2H), 3.02-3.14 (m, 1H), 2.74-2.88 (m, 4H), 2.07-2.19 (m, 1H), 1.78-1.86 (m, 1H).
229b	DMSO-d^6	8.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.14-4.30 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.65 (s, 1H), 3.48-3.57 (m, 1H), 3.34-3.39 (m, 1H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.05-3.12 (m, 1H), 2.74-2.86 (m, 4H), 2.06-2.19 (m, 1H), 1.72-1.86 (m, 1H)
230	DMSO-d^6	8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 12.0, 4.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.17-4.30 (m, 2H), 4.10 br s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.48-3.59 (m, 1H), 3.28-3.41 (m, 2H), 3.21-3.28 (m, 1H), 3.14-3.20 (m, 3H), 3.05-3.13 (m, 1H), 2.77-2.85 (m, 4H), 2.09-2.19 (m, 1H), 1.79-1.82 (m, 1H)
231	DMSO-d^6	8.82 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.84 - 7.89 (m, 2 H), 7.49 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.27 - 7.35 (m, 3 H), 5.72 (s, 2 H), 4.08 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H)

[0872]

化合物	溶剂	δ ppm
232	DMSO-d^6	8.84 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.51 - 7.58 (m, 3 H), 7.46 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 1 H), 5.72 (s, 2 H), 4.22 (s, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.25 - 3.30 (m, 1 H), 3.06 - 3.10 (m, 3 H), 2.99 - 3.05 (m, 1 H), 2.52 - 2.56 (m, 1 H), 1.23 (s, 1 H)
233	DMSO-d^6	8.88 (d, J = 4.88 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 9.38 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.49 (d, J = 2.50 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 4.75 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 9.38, 2.63 Hz, 1H), 4.38(s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.78 (br s, 1H), 3.66-3.49(m, 2H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.85 (s, 3H)
234	DMSO-d^6	8.85 (d, J = 5.04 Hz, 1H), 8.29-8.22 (m, 1H), 8.21-8.15 (m, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.50-7.43(m, 2H), 7.36-7.29 (m, 1H), 4.03-3.97(m, 3H), 3.61-3.52 (m, 2H), 3.22-3.14(m, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.95-1.86(m, 1H)
235	DMSO-d^6	8.64 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.09 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 4.89 (dt, J = 6.8, 3.2 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H) 3.33 - 3.46 (m, 2 H) 3.18 - 3.31 (m, 2 H) 2.80 (s, 3 H) 2.03 - 2.14 (m, 2 H) 1.90 (br d, J=7.00 Hz, 2 H)
236	DMSO-d^6	8.59 (s, 1H), 7.40-7.49 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.51-3.65 (m, 9H), 2.88 (s, 3H), 1.68-2.02 (m, 4H)
237	DMSO-d^6	8.33 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 4.57 (br s, 2 H), 4.39 (br s, 2 H), 3.90 (s, 6 H), 3.55 (s, 1 H), 3.19 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 2.65 - 2.74 (m, 1 H), 2.43 - 2.49 (m, 2 H), 2.15 (q, J = 10.8 Hz, 2 H)
238	DMSO-d^6	8.43 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.06-4.18 (m, 1H), 3.80-3.97 (m, 5H), 3.65-3.77 (m, 1H), 3.24-3.41 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.72-2.86 (m, 1H), 2.21-2.32 (m, 1H), 1.71-1.88 (m, 1H)
238a	DMSO-d^6	8.43 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.08-4.17 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 5H), 3.78 (s, 1H), 3.67-3.76 (m, 1H), 3.32-3.39 (m, 1H), 3.14-3.29 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.73-2.85 (m, 1H), 2.19-2.32 (m, 1H), 1.72-1.88 (m, 1H)
238b	DMSO-d^6	8.43 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.08-4.12 (m, 1H), 3.83-3.95 (s, 4H), 3.61-3.82 (m, 2H), 3.24-3.33 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.73-2.84 (m, 1H), 2.18-2.32 (m, 1H), 1.74-1.89 (m, 1H)
239	DMSO-d^6	8.43 (s, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 7.76 (d, J=8.63 Hz, 1 H) 7.37 (t, J=8.25 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=7.75 Hz, 1 H) 4.07 - 4.14 (m, 1 H) 3.89 (s, 6 H) 3.65 - 3.75 (m, 2 H) 3.22 - 3.38 (m, 2 H) 2.96 (s, 3 H) 2.73 - 2.84 (m, 1 H) 2.19 - 2.31 (m, 1 H) 1.72 - 1.89 (m, 1 H)

[0873]

化合物	溶剂	δ ppm
240	DMSO-d^6	8.52 (s, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 5.74 (br s, 1H) 4.18 (br s, 1 H) 3.92 (d, J=7.00 Hz, 6 H) 3.67 - 3.69 (m, 1 H) 3.61 (br s, 2 H) 3.37 - 3.46 (m, 4 H) 3.36 - 3.39 (m, 3 H) 2.98 - 3.22 (m, 2 H) 1.85 (br t, J=7.07 Hz, 2 H) 1.74 (br s, 4 H) 1.36 (s, 3 H) 1.23 (s, 3 H)
241	DMSO-d^6	8.52 (s, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 5.93 (s, 1 H) 5.79 (s, 1 H) 4.02 (s, 3 H) 3.71 - 3.87 (m, 4 H) 3.41 - 3.51 (m, 2 H) 3.25 - 3.31 (m, 2 H) 2.95 (s, 3 H) 1.99 (t, J=7.13 Hz, 2 H) 1.80 - 1.93 (m, 4 H)
242	DMSO-d^6	8.61 (d, J=5.29 Hz, 1 H) 8.12 - 8.14 (m, 1 H) 8.06 - 8.11 (m, 1 H) 7.25 - 7.30 (m, 1 H) 7.14 - 7.21 (m, 1 H) 6.89 - 6.95 (m, 1 H) 4.94 - 5.01 (m, 1 H) 3.87 - 3.90 (m, 3 H) 3.03 - 3.08 (m, 1 H) 2.81 - 2.85 (m, 3 H) 2.15 - 2.24 (m, 2 H) 1.97 (br d, J=9.04 Hz, 2 H) 1.61 - 1.94 (m, 5 H)
243	DMSO-d^6	8.58 - 8.69 (m, 1 H) 8.13 - 8.19 (m, 1 H) 7.98 - 8.07 (m, 1 H) 7.27 - 7.35 (m, 1 H) 7.14 - 7.23 (m, 1 H) 6.98 - 7.06 (m, 1 H) 4.61 - 4.76 (m, 1 H) 3.87 - 3.95 (m, 3 H) 3.05 (tt, J=11.80, 3.33 Hz, 1 H) 2.84 - 2.91 (m, 3 H) 2.18 - 2.37 (m, 4 H) 1.52 - 1.81 (m, 4 H)
244	DMSO-d^6	8.64 (d, J=5.26 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 7.75 - 7.91 (m, 3 H) 7.63 (t, J=7.78 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=8.33 Hz, 1 H) 7.04 (d, J=5.26 Hz, 1 H) 5.47 (s, 2 H) 4.26 (s, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 2.59 - 2.69 (m, 1 H) 1.04 - 1.12 (m, 1 H) 0.79 - 0.99 (m, 3 H)
245	DMSO-d^6	8.54 (dd, J=5.32, 2.06 Hz, 1 H) 8.20 (dd, J=9.13, 1.38 Hz, 1 H) 8.07 (br d, J=7.50 Hz, 1 H) 7.86 (br d, J=7.88 Hz, 1 H) 7.78 (br t, J=6.44 Hz, 1 H) 7.60 (td, J=7.72, 2.69 Hz, 1 H) 7.19 - 7.33 (m, 2 H) 7.19 - 7.33 (m, 1 H) 6.81 (t, J=5.57 Hz, 1 H) 5.93 - 6.04 (m, 1 H) 4.22 (br s, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 3.04 (d, J=3.88 Hz, 3 H) 1.72 (d, J=6.25 Hz, 3 H)
246	DMSO-d^6	8.57 (s, 1 H) 7.39 - 7.55 (m, 2 H) 7.28 (d, J=7.02 Hz, 1 H) 5.92 (br s, 1 H) 4.27 (br s, 2 H) 3.92 (s, 3 H) 3.85 (br d, J=8.99 Hz, 1 H) 3.83 - 3.90 (m, 1 H) 3.77 - 3.82 (m, 1 H) 3.77 - 3.82 (m, 1 H) 3.74 (br s, 1 H) 2.88 (s, 3 H) 2.57 (br s, 2 H)

[0874] 生物学实施例B-1

[0875] 抑制ENPP1水解2',3'-cGAMP

[0876] 测定1:将测试化合物以3x稀释方案铺板在384孔板中。向50nL在DMSO中的测试化合物中添加2.5μL在测定缓冲液(Tris-HCl pH8.0(50mM)、NaCl(150mM)和0.01%Triton X-100的水溶液)中的ENPP-1ECD(最终浓度2.5nM)。在被保留以定义最大抑制(max)的对照孔中省略了酶。保留对照孔以定义无抑制(min),并且使用DMSO代替化合物溶液。将板离心30s,并且将混合物孵育30min。添加2.5μL在测定缓冲液中的2,3-cGAMP(最终浓度:24μM;K_M=24μM),并且将板离心并孵育30min。添加AMP-Glo™试剂I(Promega Corp.;5μL),将板离心1min并孵育60min。向每个孔中添加AMP检测溶液(100μL),将板离心并孵育60min。用Envision读板仪测量发光,并且将每个孔的抑制%计算为:(([max-min]-[测试-min])/[max-min]。IC_{50}值经由四参数可变斜率模型由浓度对抑制%数据计算并经由Cheng/

Prusoff方程(K_I＝IC_{50}/(1+[底物]/K_M)转换为K_I值。已知的ENPP1抑制剂在测定1中具有以下IC_{50}值：

[0877] 8-(3-氰基-6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-磺酰胺，2.9nM;4-[(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基]苯-1-磺酰胺,190nM;

[0878] N-{4-[(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基]苯基}氨基磺酰胺,490nM;

[0879] 7-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-磺酰胺,11nM;

[0880] N-{[4-(7-甲氧基喹啉-4-基)苯基]甲基}氨基磺酰胺,29nM;

[0881] N-{2-[1-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基]乙基}氨基磺酰胺,31nM。

[0882] 化合物1的K_I为5.1nM。化合物1的IC_{50}为17nM。化合物8的IC_{50}为6.9nM。化合物80的IC_{50}为1.4nM。化合物161的IC_{50}为1.3nM。其他结果总结于表17和表18中。

[0883] 测定2:与测定1中的条件相比，此测定具有更大动态范围，并且通过降低测定中的酶浓度来确保体系处于稳定状态条件下。这允许区分非常有效的化合物，并且允许将IC_{50}数据转换为K_I。

[0884] 将测试化合物以3x稀释方案铺板在384孔板中。向50nL在DMSO中的测试化合物中添加2.5μL在测定缓冲液(Tris-HCl pH 8.0(50mM)、NaCl(150mM)和0.01％Triton X-100的水溶液)中的ENPP-1ECD(0.25nM最终ENPP-1浓度)。在被保留以定义最大抑制(max)的对照孔中省略了酶。保留对照孔以定义无抑制(min)，并且使用DMSO代替化合物溶液。将板离心30s，并且将混合物孵育30min。添加2.5μL在测定缓冲液中的2,3-cGAMP(最终浓度:24μM;K_M＝24μM)，并且将板离心并孵育30min。添加AMP-Glo™试剂I(Promega Corp.;5μL)，将板离心1min并孵育60min。向每个孔中添加AMP检测溶液(10μL)，将板离心并孵育60min。用Envision读板仪测量发光，并且将每个孔的抑制％计算为:(([max-min]-[测试-min])/[max-min]。IC_{50}值经由四参数可变斜率模型由浓度对抑制％数据计算并经由Cheng/Prusoff方程(K_I＝(IC_{50}+[E]/2)/(1+[底物]/K_M)转换是K_I值。已知的ENPP1抑制剂在测定2中具有以下K_I：

[0885] 8-(3-氰基-6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-磺酰胺，0.47nM;

[0886] 4-[(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基]苯-1-磺酰胺,32nM;

[0887] N-{4-[(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基]苯基}氨基磺酰胺,70nM;

[0888] N-{[4-(7-甲氧基喹啉-4-基)苯基]甲基}氨基磺酰胺,4.9nM;

[0889] N-{2-[1-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基]乙基}氨基磺酰胺,2.3nM

[0890] 结果总结于表17和表18中。

[0891] 生物学实施例B-2

[0892] 抑制MDA-MB-231细胞上ENPP1水解AMP对硝基苯酯(测定3)

[0893] ENPP1通常在人转移性乳腺癌细胞系MDA-MB-231上表达。在MDA-MB-231细胞培养物上清液中，ENPP1选择性催化AMP对硝基苯酯(pNP-AMP)(ATP的同电子排列体)的水解。在pH 7.4和37℃下，对MDA-MB-231的pNP-AMP水解的抑制是膜结合ENPP1在疾病相关表达水平下的生理学相关活性的良好模型。

[0894] MDA-MB-231细胞使用TypLE Express Enzyme消化收获并悬浮在100μL Leibovitz氏L-15培养基、20％FBS中，将细胞以4.5x104个细胞/孔接种到96孔测定板中。将细胞在37

℃和1％CO_2下孵育24h。在单独的稀释板上，以不含FBS的无酚红1640培养基制备2x最高剂量的化合物，并且然后在相同培养基中1:3连续稀释。小心吸出L15培养基的细胞培养基，将细胞用PBS洗涤一次，并且将50μL/孔的测试化合物或DMSO空白添加到测定板中。添加底物混合物(50μL;在不含FBS的无酚红1640培养基中的0.5mM pNP-AMP)，pNP-AMP最终浓度为0.25mM。将所述体系在37℃下孵育3h。通过在Envision读板仪上405nM处的吸光度测量对硝基苯酚的释放，并且然后将每个孔的抑制％计算为：(([max-min]-[测试-min])/[max-min]。IC_{50}值经由四参数可变斜率模型由浓度对抑制％数据计算并经由Cheng/Prusoff方程($K_{I,表观}=IC_{50}/(1+[底物]/K_M)$)转换为表观$K_I$($K_{I,表观}$)值。已知的ENPP1抑制剂在测定3中具有以下表观K_I：

[0895] 8-(3-氰基-6-氟-7-甲氧基喹啉-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-磺酰胺，24nM；

[0896] 4-[(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基]苯-1-磺酰胺,380nM；

[0897] N-{4-[(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基]苯基}氨基磺酰胺,920nM；

[0898] 7-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-磺酰胺,23nM；

[0899] N-{[4-(7-甲氧基喹啉-4-基)苯基]甲基}氨基磺酰胺,330nM；

[0900] N-{2-[1-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基]乙基}氨基磺酰胺,120nM

[0901] 测定1和测定2的结果总结于下表17中。表17图例：测定1IC_{50}值，A:>1000nM;B:≤1000但>10nM;C:≤10nM;测定2K_I值，D:>300nM;E:≤300但>3nM;F:≤3nM。

[0902] 下表18中提供了测定1、测定2和测定3的结果的更详细且扩充的总结。

[0903] 表17

[0904]

化合物	测定1 (IC_{50})	测定2 (K_I)
1	B	E
1R	A	D
1S	B	F
6	A	--
8	C	F
10	B	F
12	B	E
14	B	E
18	B	E
22	A	D
26	A	--
37	C	F
37a	--	E
37b	--	F
43	C	F
44	B	F
44a	B	F
44b	A	D
47	B	--
50	A	--
52	B	E
52a	--	E
52b	--	E
53	B	E
54	C	F
54a	C	F
54b	C	F
55	C	F
55a	C	F
55b	B	E
57	B	E
58	B	--
60	C	F
60a	C	F
60b	B	E
69	B	E
72	B	E
74	B	F
75	C	F
75a	C	F
75b	A	E
76	A	--
77	B	--
78	--	E
79	B	E
80	C	F
80a	C	F
80b	B	E
84	A	E
88	B	--
94	C	F
94a	--	F
94b	--	E
98	B	E
101	B	E
103	C	F
103a	A	D
103b	C	F
114	C	F
114a	C	F
114b	B	E
115	B	E
116	B	E
117	B	E
118	B	E
119	B	E
120	C	F
120a	C	F
120b	B	E
121	--	E
122	--	F
123	--	F
124	--	F
125	B	--
126	B	E
127	B	E
128	B	--

[0905]

化合物	测定1 (IC_{50})	测定2 (K_I)
129	B	E
130	A	--
131	A	--
132	--	F
133	C	F
133a	C	F
133b	A	E
134	A	--
135	C	F
136	C	F
137	B	E
138	B	E
139	B	F
140	B	E
141	C	F
141a	--	F
141b	--	E
142	C	F
142a	--	E
142b	--	F
143	--	F
144	--	F
145	--	E
146	--	F
147	--	E
148	--	E
149	A	D
150	C	F
151	C	F
152	C	F
153	B	E
154	A	--
155	A	--
156	--	F
156a	--	F
156b	--	F
157	--	F
158	--	F
159	--	F
160	--	F
161	C	F
161a	--	F
161b	--	F
162	B	E
163	--	E
164	--	E
165	A	D

[0906] 表18

[0907]

化合物	测定1 (IC_{50})	测定2 (K_I)	测定3 ($K_{I,表观}$)
1	17	3.5	61
1R	3200	330	--
1S	13	0.87	45
6	>30000	--	--
8	4.1	0.69	27
10	23	2.8	--
12	30	8.6	190
14	110	15	--
18	180	24	--
22	1200	310	--
26	8800	--	--
37	2.9	0.41	28
37a	--	21	--
37b	--	0.28	21
43	3.9	0.49	29
44	15	1.6	110
44a	11	1	110
44b	1900	350	--
47	180	--	--
50	2600	--	--
52	35	6.3	280
52a	--	110	--
52b	--	3.5	--
53	44	4.6	160

[0908]

化合物	测定1 (IC_{50})	测定2 (K_I)	测定3 ($K_{I,表观}$)
54	0.71	0.014	0.88
54a	0.34	0.0075	0.32
54b	7.6	1.3	130
55	2	0.14	25
55a	0.76	0.09	8.7
55b	45	7.3	--
57	31	5.3	120
58	51	--	--
60	2.8	0.34	23
60a	1.3	0.099	11
60b	520	93	--
69	55	10	--
72	120	18	430
74	11	1.7	--
75	4.4	0.49	31
75a	3	0.38	22
75b	--	98	--
76	23000	--	--
77	57	--	--
78	--	150	--
79	740	220	--
80	6.2	1.1	29
80a	2.2	0.26	13
80b	180	13	--
84	1300	210	--
88	920	--	--
94	6.6	1.3	83
94a	--	0.78	46
94b	--	9	--
98	140	25	--
101	40	5.4	300
103	9	1.3	49
103a	1600	450	--
103b	2.2	0.31	30
107	--	80	--
107a	--	27	--
107b	--	74	--
114	2.8	0.27	19
114a	0.94	0.088	6.3

化合物	测定1 (IC_{50})	测定2 (K_I)	测定3 ($K_{I,表观}$)
114b	77	>25	--
115	85	13	--
116	220	25	--
117	180	94	--
118	160	36	--
119	66	17	--
120	1.1	0.12	6.2
120a	0.46	0.05	6.5
120b	37	4.8	--
121	--	4.2	250
122	--	1.6	--
123	--	1.5	60
124	--	0.73	30
125	340	110	--
126	39	11	--
127	30	5	380
128	310	--	--
129	260	39	--
130	8100	--	--
131	>30000	--	--
132	--	1.1	45
133	1.4	0.12	13
133a	0.5	0.055	4.1
133b	>100	49	--
134	1100	--	--
135	7.8	1.4	110
136	2	0.32	29
137	200	38	--
138	37	4.6	140
139	15	2.4	--
140	880	180	--
141	2.1	0.25	16
141a	--	0.26	28
141b	--	31	--
142	6.3	1.2	86
142a	--	25	--
142b	--	0.8	52
143	--	1	180
144	--	0.28	19

[0909]

化合物	测定1 (IC_{50})	测定2 (K_I)	测定3 ($K_{I,表观}$)	化合物	测定1 (IC_{50})	测定2 (K_I)	测定3 ($K_{I,表观}$)
145	--	8.7	--	174	--	5.2	240
146	--	0.36	15	175	--	0.037	3.5
146a	--	0.12	4.5	175a	--	0.011	0.53
146b	--	66	--	175b	--	4.1	--
147	--	9.9	--	176	--	0.094	7.2
148	--	56	--	177	--	0.03	1.5
149	1400	410	--	177a	--	20	--
150	8.6	1.3	62	177b	--	0.0085	0.48
151	6.2	0.57	59	178	--	2.6	--
152	2.4	0.41	26	178a	--	--	--
153	54	12	--	178b	--	34	--
154	1800	--	--	179	--	0.048	3.3
155	14000	--	--	179a	--	9.1	--
156	--	0.03	4.1	179b	--	0.014	0.63
156a	--	0.016	1.7	180	--	16	--
156b	--	2.9	--	181	--	0.16	28
157	--	2.7	--	182	--	3.1	--
158	--	0.44	--	183	--	5.2	--
159	--	0.025	3.6	183a	--	2.9	--
160	--	0.021	0.45	183b	--	>150	--
160a	--	0.007	0.22	184	--	0.13	5.5
160b	--	1.7	--	184a	--	0.1	1.7
161	1.3	0.051	3.7	184b	--	2.5	58
161a	--	0.015	5.2	185	--	0.028	0.45
161b	--	0.64	--	185a	--	0.013	0.32
162	40	6.9	--	185b	--	2.8	--
163	--	21	--	186	--	0.38	17
164	--	97	--	187	--	0.19	4.4
165	>30000	1400	--	188	--	0.074	6.5
166	--	3.1	230	189	--	0.033	0.45
167	--	7.9	--	189a	--	8.8	--
168	--	0.84	40	189b	--	0.0075	0.31
169	--	0.051	1.5	190	--	0.19	7.3
169a	--	15	>190	191	--	0.34	15
169b	--	0.018	1.5	192	--	0.58	--
170	--	0.7	25	193	--	0.023	0.62
171	--	49	--	193a	--	54	--
172	--	11	--	193b	--	0.012	0.36
173	--	0.17	9.2	194	--	40	--

[0910]

化合物	测定1 (IC_{50})	测定2 (K_I)	测定3 ($K_{I,表观}$)
195	--	0.2	--
195a	--	0.052	--
195b	--	7.7	--
196	--	0.091	2.3
197	--	0.04	2.3
198	--	0.014	0.2
198a	--	0.0025	0.086
198b	--	1.2	--
199	--	0.43	8.8
200	--	0.019	0.41
201	--	0.69	12
202	--	370	--
203	--	1.7	--
204	--	28	--
205	--	0.032	2.2
205a	--	5	--
205b	--	0.0057	0.12
206	--	17	--
207	--	0.037	3.3
208	--	0.021	0.21
208a	--	1.1	55
208b	--	0.0078	0.16
209	--	17	--
210	--	0.024	2.5
211	--	0.022	0.97
211a	--	0.023	2.2
211b	--	0.5	--
212	--	0.047	4.4
213	--	0.058	2.8
214	--	110	--
215	--	3.8	--
216	--	5.5	--
217	--	0.29	8
218	--	0.022	0.69
218a	--	0.0078	0.29
218b	--	1.5	--
219	--	0.091	--
219a	--	0.071	1.2
219b	--	2	--

化合物	测定1 (IC_{50})	测定2 (K_I)	测定3 ($K_{I,表观}$)
220	--	0.25	11
221	--	0.12	4.6
222	--	0.07	1.1
222a	--	0.034	1.2
222b	--	1.3	--
223	--	0.11	3.2
223a	--	0.047	3.1
223b	--	19	460
224	--	0.019	1.1
225	--	0.096	6.8
226	--	1.2	43
227	--	0.018	0.51
228	--	0.25	8.7
229a	--	39	--
229b	--	0.37	3.6
230a	--	11	--
230b	--	0.38	6.6
231	--	1.2	56
232	--	3.3	--
233	--	>500	--
234	--	>500	--
235	--	8	--
236	--	86	>580
237	--	0.028	1.2
237a	--	2.4	--
237b	--	0.005	0.17
238a	--	66	260
238b	--	13	--
239	--	0.81	15
239a	--	0.43	5.4
239b	--	83	--
240	--	0.069	5.4
241	--	0.031	1.2
242	--	>500	--
243	--	4.3	--
244	--	0.018	0.55
245	--	0.23	5.7
246	--	19	--

[0911] 生物学实施例B-3

[0912] ENPP1抑制剂对小鼠肿瘤生长模型的影响评估

[0913] 将EMT6细胞(ATCC,CRL-2755™)以单层培养物形式在体外在37℃、空气中的5%CO_2气氛下维持在Waymouth氏培养基中,所述培养基中补充有15%热灭活胎牛血清、100U/mL青霉素和100μg/mL链霉素。通过胰蛋白酶-EDTA处理每周两次对肿瘤细胞进行常规传代培养。收获生长至约70%-80%汇合的细胞,并计数以进行肿瘤接种。向每只小鼠右侧腹皮下接种悬浮在0.1mL基础培养基中的$2x10^5$个EMT6细胞用于肿瘤发展,其中每个处理组接种n=10只小鼠。一旦原发性肿瘤大小达到平均50mm^3,即可基于肿瘤大小,使用Excel进行的区组随机化来对动物进行随机化。然后每天通过管饲法向动物给药一次(10mL/kg)媒介物对照

(0.5%甲基纤维素和1%Tween-80的水溶液)或测试化合物在媒介物中的悬浮液。向小鼠连续给药,例如每天一次或每天两次,直到个别肿瘤达到大小为1,500mm^{3}的实验终点,在此之后对动物实施安乐死并收获肿瘤用于下游分析。

[0914] 尽管本文所述的化合物、用途和方法的前述书面描述使本领域技术人员能够制备并使用本文所述的化合物、用途和方法,但本领域技术人员将理解并了解,存在本文中的具体实施方案、方法和实施例的变体、组合和等同物。因此,本文所提供的化合物、用途和方法不应局限于上述实施方案、方法或实施例,而应涵盖本文所提供的化合物、用途和方法的范围和精神内的所有实施方案和方法。

[0915] 本文所公开的所有参考文献均以引用的方式整体并入。