



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108290872 B

(45) 授权公告日 2020.10.02

(21) 申请号 201680071146.2

(22) 申请日 2016.12.21

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 108290872 A

(43) 申请公布日 2018.07.17

(30) 优先权数据  
1522768.9 2015.12.23 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2018.06.05

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/GB2016/054022 2016.12.21

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02017/109488 EN 2017.06.29

(73) 专利权人 特殊治疗有限公司  
地址 英国剑桥郡

(72) 发明人 M·I·肯普 M·D·伍德罗

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所  
有限公司 11038

代理人 袁志明

(51) Int.Cl.  
C07D 403/12 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01)  
C07D 413/12 (2006.01)  
C07D 417/12 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01)  
C07D 207/10 (2006.01)  
A61K 31/40 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件  
W0 2013058691 A1, 2013.04.25  
W0 2015054555 A1, 2015.04.16  
George A. Patani等. "Bioisosterism: A  
Rational Approach in Drug Design".《Chem.  
Rev.》.1996, 第96卷3147-3176页.

审查员 康蕾

权利要求书3页 说明书41页 附图1页

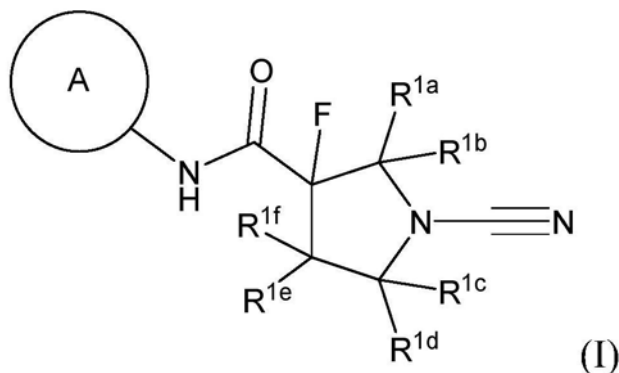
### (54) 发明名称

作为DUBs抑制剂的氰基吡咯烷衍生物

### (57) 摘要

本发明涉及新化合物和用于制备去泛素化酶 (DUB) 抑制剂的方法。特别地, 本发明涉及抑制 Cezanne 1 和泛素C-末端水解酶30或泛素特异性肽酶30 (USP30) 的方法。本发明还涉及DUB抑制剂在治疗癌症中的用途。本发明的化合物包括具有式 (I) 的化合物: 或其药学上可接受的盐, 其中  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 、 $R^{1f}$  和A如本申请中所定义。

1. 具有式 (I) 的化合物:



其互变异构体,或所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐,其中:

R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、R<sup>1d</sup>、R<sup>1e</sup>和R<sup>1f</sup>各自表示氢;

A是5至10元的杂芳基或芳基环;

其中环A任选被一至四个-Q<sup>1</sup>(R<sup>2</sup>)<sub>n</sub>取代,其中每次出现的-Q<sup>1</sup>(R<sup>2</sup>)<sub>n</sub>相同或不同,其中:

n是0或1;

当n是0时,Q<sup>1</sup>是卤素或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,该C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基任选地被一个或多个氟取代;

当n是1时,Q<sup>1</sup>是共价键、氧原子或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基;

R<sup>2</sup>表示5至10元的杂芳基或芳基环,其未被取代或被一至四个取代基取代,所述的取代基选自卤素、氰基、CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基和Q<sup>2</sup>-R<sup>6</sup>;

Q<sup>2</sup>表示共价键;以及

R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>各自独立地表示氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或5元杂芳基环。

2. 根据权利要求1的化合物,其中A的环是5或6元杂芳基环或苯基。

3. 根据权利要求2的化合物,其中A的环选自噻唑基、咪唑基、异噻唑基、吡唑基和苯基。

4. 根据权利要求1的化合物,其中A的环是9或10元双环杂芳基或芳基环。

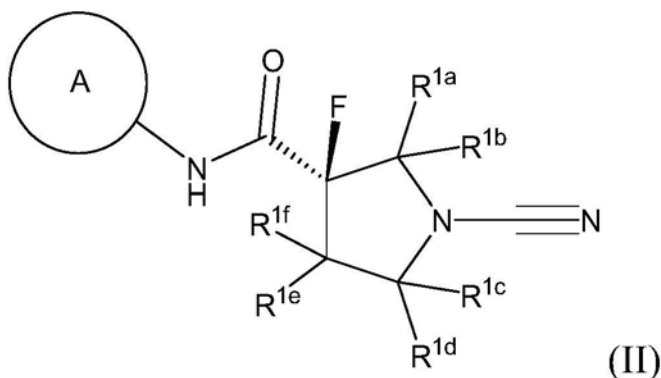
5. 根据权利要求4的化合物,其中A的环选自苯并噻唑基、咪唑并吡啶基和喹啉基。

6. 根据权利要求1的化合物,其中R<sup>2</sup>表示任选被取代的环,该环选自吡唑基、噻唑基、苯基和呋唑基。

7. 根据权利要求1的化合物,其中R<sup>2</sup>被取代基单取代,该取代基选自氰基、CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基和咪唑基,其中R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>是氢或甲基。

8. 根据权利要求1的化合物,其中当n是1时,Q<sup>1</sup>是共价键。

9. 根据权利要求1至8任一项的化合物,它具有式 (II):



其互变异构体,或所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐,其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 、 $R^{1f}$ 和A如权利要求1至8任一项中所定义。

10. 根据权利要求1的化合物,它选自由如下各项组成的组:

N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺;  
1-氰基-3-氟-N-(4-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺;  
N-(苯并[d]噻唑-6-基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺;  
1-氰基-3-氟-N-(噻啉-3-基)吡咯烷-3-甲酰胺;  
1-氰基-3-氟-N-(噻啉-6-基)吡咯烷-3-甲酰胺;  
1-氰基-3-氟-N-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苯基)吡咯烷-3-甲酰胺;  
1-氰基-3-氟-N-(3-苯氧基苯基)吡咯烷-3-甲酰胺;  
1-氰基-3-氟-N-(5-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺;  
(R)-1-氰基-3-氟-N-(5-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺;  
1-氰基-3-氟-N-(5-苯基异噻唑-3-基)吡咯烷-3-甲酰胺;  
1-氰基-3-氟-N-(1-苯基-1H-咪唑-4-基)吡咯烷-3-甲酰胺;  
(S)-1-氰基-3-氟-N-(1-苯基-1H-吡唑-4-基)吡咯烷-3-甲酰胺;  
(R)-1-氰基-3-氟-N-(1-苯基-1H-吡唑-4-基)吡咯烷-3-甲酰胺;  
(R)-1-氰基-N-(1-(4-氰基苯基)-1H-咪唑-4-基)-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺;  
(R)-N-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺;  
N-(6-(1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺;  
1-氰基-3-氟-N-(6-苯基苯并[d]噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺;  
N-(5-(1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺;  
(R)-N-(5-(1H-吡唑-7-基)噻唑-2-基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺;  
1-氰基-3-氟-N-(3-苯基异噻唑-5-基)吡咯烷-3-甲酰胺;  
(R)-1-氰基-3-氟-N-(3-苯基异噻唑-5-基)吡咯烷-3-甲酰胺;  
N-(5-(3-氨基甲酰基苯基)噻唑-2-基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺;  
1-氰基-3-氟-N-(5-(3-(甲基氨基甲酰基)苯基)噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺;  
(R)-1-氰基-3-氟-N-(5-(3-(甲基氨基甲酰基)苯基)噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺;  
N-(5-(3-(1H-咪唑-1-基)苯基)噻唑-2-基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺;  
N-(3-(3-(1H-咪唑-1-基)苯基)异噻唑-5-基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺;  
(R)-N-(3-(3-(1H-咪唑-1-基)苯基)异噻唑-5-基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺;  
N-(6-(1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺;以及  
1-氰基-3-氟-N-(6-(3-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺;

其互变异构体,或所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐。

11. 根据权利要求1至10任一项的化合物、其互变异构体或所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐在制备用于治疗牵涉线粒体功能障碍的病症的药物中的用途。

12. 根据权利要求11的用途,其中所述牵涉线粒体功能障碍的病症选自神经变性疾病、多发性硬化、线粒体脑病乳酸酸中毒和中风样发作综合征、Leber氏遗传性视神经病、癌症、

神经病、共济失调、视网膜炎色点-母体遗传性急性坏死性脑病、Danon病、糖尿病、糖尿病肾病、代谢紊乱、心力衰竭、导致心肌梗死的缺血性心脏病、精神病、多发性硫酸酯酶缺乏症、黏脂质累积病II、黏脂质累积病III、黏脂质累积病IV、GM1-神经节苷脂贮积病、神经元蜡样脂-脂褐质沉积病、阿尔佩斯病、Barth综合征、 $\beta$ -氧化缺陷、肉碱缺乏病、肌酸缺乏综合征、辅酶Q10缺乏、复合物I缺乏、复合物II缺乏、复合物III缺乏、复合物IV缺乏、复合物V缺乏、COX缺乏、慢性进行性外侧面肌麻痹综合征、CPT I缺乏、CPT II缺乏、戊二酸尿症II型、卡-赛综合征、乳酸酸中毒、长链酰基CoA脱氢酶缺乏、利氏病或综合征、致命性婴儿心肌病、勒夫特病、中链酰基CoA脱氢酶缺乏、肌阵挛型癫痫和蓬毛样红纤维素综合征、线粒体退行性共济失调综合征、线粒体DNA消耗综合征、肌肉神经胃肠紊乱和脑病、Pearson综合征、丙酮酸脱氢酶缺乏、丙酮酸羧化酶缺乏、POLG突变、中/短链3-羟基酰基-CoA脱氢酶缺乏、极长链酰基-CoA脱氢酶缺乏以及认知功能和肌肉强度中的年龄依赖性衰减。

13. 根据权利要求12的用途,其中所述的神经变性疾病选自帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、亨廷顿病、局部缺血、中风、路易体痴呆和额颞叶痴呆。

14. 根据权利要求1至10任一项的化合物、其互变异构体或所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

15. 根据权利要求14的用途,其中所述的癌症选自乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、肾癌、胃癌、结肠癌、睾丸癌、头颈癌、胰腺癌、脑癌、黑素瘤、骨癌、白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤和结肠直肠癌。

16. 根据权利要求15的用途,其中所述的肺癌是非小细胞肺癌。

17. 药物组合物,它包含根据权利要求1至10任一项的化合物、其互变异构体或所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

## 作为DUBs抑制剂的氨基吡咯烷衍生物

[0001] 本发明涉及新化合物和用于制备去泛素化酶 (DUBs) 的抑制剂的方法。特别地, 本发明涉及Cezanne 1的抑制。本发明还涉及DUB抑制剂在治疗癌症中的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 在本说明书中对明显在先公开的文件列出或讨论不应必然视为承认该文件是现有技术的一部分或者是公知常识。

[0004] 泛素是由76个氨基酸组成的小蛋白, 其对于细胞中蛋白质功能的调节是重要的。泛素化和去泛素化是酶促介导的过程, 通过该过程泛素通共价结合或从靶蛋白上裂解。这些过程牵涉许多细胞功能的调节, 包括细胞周期进程、细胞凋亡、细胞表面受体修饰、DNA转录和DNA修复的调节。因此, 泛素系统牵涉许多疾病状态的发病机制, 所述疾病状态包括炎症、病毒感染、代谢功能障碍、CNS紊乱和肿瘤发生。

[0005] 泛素分子通过去泛素化酶 (DUB) 从蛋白质中切割下来, 其中人类细胞中有大约95个DUB, 根据序列同源性将其分成亚族。卵巢肿瘤 (OTU) 家族由至少14个活性DUB组成, 且其特征存在于OTU结构域和倾向于以连接特异性方式切割泛素链。Cezanne 1, 也被称为OTUD7B, 是843个氨基酸的蛋白质, 由于其与OTU家族成员A20的相似性而被鉴定出来, OTU家族成员A20已经在生化上表现出对K11泛素链连接的强烈偏好。

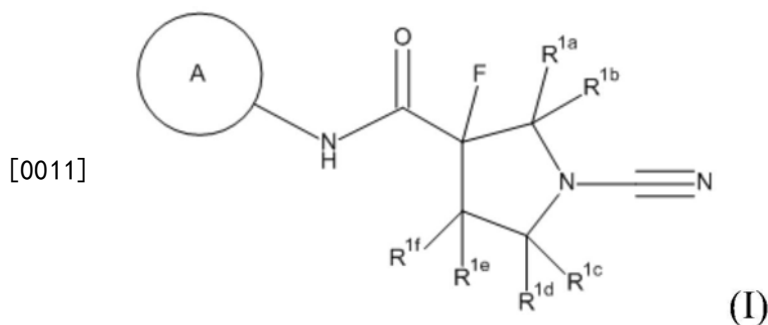
[0006] 已显示Cezanne 1作为经典和非经典NF- $\kappa$ B途径的负调节剂起作用。已经表明, Cezanne 1通过经抑制性成分TRAF3 (TNF受体相关因子3) 的去泛素化加工RIP1蛋白和非正则途径上的K63链对正则途径产生作用。还证实通过调节HIF 1 $\alpha$  (缺氧诱导因子1 $\alpha$ ) 蛋白水平在缺氧中起作用。Cezanne 1 siRNA在缺氧条件下降低了HIF 1 $\alpha$ 蛋白水平, 并相应地降低了HIF 1 $\alpha$ 靶基因的表达。敲除Cezanne 1导致缺氧后更高水平的细胞凋亡。由于HIF 1 $\alpha$ 具有致癌特性且Cezanne 1在缺氧中具有促生存作用, 因此Cezanne 1被认为是药理学干预的良好靶标。

[0007] 已显示Cezanne 1通过拮抗EGFR (表皮生长因子受体) 摄入和降解而在细胞增殖、迁移和侵袭中起作用。Cezanne 1和Cezanne 2在基因筛选中被鉴定以找到用于EGFR的DUB酶。Cezanne 1过度表达导致更高水平的磷酸化EGFR、更低水平的泛素化EGFR和EGFR稳定化。在MDA-MB-231乳腺癌细胞中, 击倒Cezanne 1导致侵入和迁移减少。Pareja等人对癌症基因组图谱的分析显示, Cezanne 1在乳腺癌中超表达, 而在乳腺肿瘤的三分之一中可见该基因的扩增。Cezanne 1表达的水平与不良预后相关。

[0008] 虽然在文献中已经公开了一些DUB抑制剂, 但是仍然持续需要用于治疗癌症和观察到DUB活性的其它适应症的抑制DUB例如Cezanne 1和USP30的化合物和药物组合物。

[0009] 发明概述

[0010] 根据本发明的第一方面, 提供式 (I) 的化合物



[0012] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0013]  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 各自独立地表示氢或任选被取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基,或 $R^{1a}$ 连接至 $R^{1b}$ 形成任选被取代的环烷基环,或 $R^{1d}$ 连接至 $R^{1c}$ 或 $R^{1e}$ 形成任选被取代的环烷基环;

[0014]  $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 各自独立地表示氢、氟、氰基、羟基、氨基、任选被取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基、任选被取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基或任选被取代的5或6元芳基或杂芳基环,或 $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 一起形成任选被取代的环烷基环,或 $R^{1e}$ 连接至 $R^{1d}$ 形成任选被取代的环烷基环;

[0015] A是任选被取代的5-10元杂芳基或芳基环。

[0016] A可以表示被一个或多个 $Q^1-(R^2)_n$ 取代的5-10元杂芳基或芳基环,其中:

[0017] n是0或1;

[0018]  $Q^1$ 表示卤素、氰基、氧代、硝基、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3COR^4$ 、 $-NR^3CONR^4R^5$ 、 $-COR^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^3SO_2R^4$ 、 $-NR^3SO_2NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)OR^4$ 、任选被取代的 $-C_1$ - $C_6$ 烷基、任选被取代的 $-C_1$ - $C_6$ 烷氧基、任选被取代的 $-C_2$ - $C_6$ 烯基、任选被取代的 $-C_2$ - $C_6$ 炔基、共价键、氧原子、硫原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CONR^3-$ 、 $-NR^3-$ 、 $-NR^3CO-$ 、 $-NR^3CONR^4-$ 、 $-SO_2NR^3-$ 、 $-NR^3SO_2-$ 、 $-NR^3SO_2NR^4-$ 、 $-NR^3C(O)O-$ 、 $-NR^3C(O)OR^4-$ 、任选被取代的 $C_1$ - $C_6$ 亚烷基或任选被取代的 $-C_2$ - $C_6$ 亚烯基;

[0019]  $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 各自独立地表示氢、任选被取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基或任选被取代的 $C_1$ - $C_6$ 亚烷基。

[0020] 当n是1时, $R^2$ 表示任选被取代的3-10元杂环基、杂芳基、芳基或环烷基环。(当n是0时, $Q_1$ 存在且 $R^2$ 不存在)。

[0021]  $R^2$ 可以任选地被一个或多个取代基取代,所述的取代基选自卤素、氰基、氧代、硝基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-NR^6COR^7$ 、 $-NR^6CONR^7R^8$ 、 $-COR^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 $-NR^6SO_2NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、任选被取代的 $-C_1$ - $C_6$ 烷基、任选被取代的 $-C_1$ - $C_6$ 烷氧基、任选被取代的 $-C_2$ - $C_6$ 烯基、任选被取代的 $-C_2$ - $C_6$ 炔基、 $-Q^2-R^6$ 、 $-Q^2-NR^6CONR^7R^8$ 、 $-Q^2-NR^6R^7$ 、 $-Q^2-COR^6$ 、 $-Q^2-NR^6COR^7$ 、 $-Q^2-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-Q^2-SO_2R^6$ 、 $-Q^2-CONR^6R^7$ 、 $-Q^2-CO_2R^6$ 、 $-Q^2-SO_2NR^6R^7$ 、 $-Q^2-NR^6SO_2R^7$ 和 $-Q^2-NR^6SO_2NR^7R^8$ ;其中

[0022]  $Q^2$ 表示共价键、氧原子、硫原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、任选被取代的 $C_1$ - $C_6$ 亚烷基或任选被取代的 $C_2$ - $C_6$ 亚烯基;以及

[0023]  $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 各自独立地表示氢、任选被取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基、任选被取代的杂环基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的芳基或任选被取代的环烷基。

[0024] 在一个方面,本发明还涉及包含本发明化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0025] 在另一个方面,本发明的化合物可用于治疗癌症。

[0026] 附图简述

[0027] 图1提供从哺乳动物细胞纯化的Cezanne 1的图像。通过SDS-PAGE分离了FLAG-纯化的蛋白质或所示浓度的BSA并且用Imperial (Pierce Biotechnology) 将它们染色。

[0028] 图2是显示使用荧光偏振测定法测定的Cezanne 1的蛋白水解活性的示意图。将所示不同体积的纯化的Cezanne 1与经由异肽键连接至泛素的TAMRA标记的肽一起温育。

[0029] 发明详述

[0030] 下面的定义和解释用于包括说明书和权利要求书在内的整个本文件中使用的术语。对如本申请中所述的化合物(例如式(I)化合物)的提及包括对式(I)和式(II)的提及, 包括其任意子式的实施方案, 例如式(IA)。

[0031] 当式(I)化合物的任意基团被称为任选被取代时, 该基团可以是被取代的或未被取代的。取代可以被特定取代基的一个或多个取代, 所述取代基可以相同或不同。将会理解的是, 选择取代基的数量和性质以避免任意空间上不合需求的组合。

[0032] 在本说明书的上下文中, 除非另有说明, 否则烷基、亚烷基、烷氧基、烯基、亚烯基或炔基取代基(或连接基)基团或取代基中的烷基、烯基部分可以是直链或支链的。烷基、亚烷基、烯基和亚烯基链还可以包括居间的杂原子, 例如氧。

[0033]  $C_x-C_y$ 烷基是指具有 $x-y$ 个碳原子的饱和脂族烃基, 其可以是直链或支链的。例如 $C_1-C_6$ 烷基包含1至6个碳原子且包括 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 和 $C_6$ 。“支链”是指至少有一个碳分支点存在于基团上。例如, 叔丁基和异丙基都是支链基团。 $C_1-C_6$ 烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基和正己基。 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 、 $R^{1f}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Q^1$ 的定义内和 $R^2$ 的取代基的定义内的 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_4$ 烷基和 $C_1-C_3$ 烷基可以未被取代或被本申请中定义的取代基的一个或多个取代。因此, 取代的 $C_1-C_6$ 烷基的实例包括 $CF_3$ 、 $CH_2CF_3$ 、 $CH_2CN$ 、 $CH_2OH$ 和 $CH_2CH_2OH$ 。

[0034]  $C_x-C_y$ 亚烷基基团或部分可以是直链或支链的, 并且是指如上所定义的 $C_x-C_y$ 烷基中少一个氢原子的二价烃基。 $C_1-C_6$ 亚烷基可以包括居间的杂原子, 例如氧, 因此包括亚烷氧基。本申请中使用的亚烷氧基还扩展至特指氧原子或非特指氧原子(例如单个氧原子)位于亚烷基链内的实施方案, 例如 $CH_2CH_2OCH_2$ 或 $CH_2OCH_2$ 。 $C_1-C_6$ 亚烷基的实例包括亚甲基、亚甲氧基、亚乙基、亚乙氧基、亚正丙基、亚正丙氧基、亚正丁基、亚正丁氧基、甲基亚甲基和二甲基亚甲基。除非另有描述, 否则 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $Q^1$ 和 $Q^2$ 的定义内的 $C_1-C_6$ 亚烷基、 $C_1-C_4$ 亚烷基和 $C_1-C_3$ 亚烷基可以是未取代的或被本申请中定义的取代基的一个或多个取代。

[0035]  $C_2-C_6$ 烯基是指包含至少两个碳原子和至少一个双键的直链或支链烃基, 且包括 $C_2-C_4$ 烯基。烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1-己烯基、2-甲基-1-丙烯基、1,2-丁二烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基和1-己二烯基。除非另有说明, 否则 $Q^1$ 的定义内和 $R^2$ 的取代基的定义内的 $C_2-C_6$ 烯基和 $C_2-C_4$ 烯基可以是未取代的或被本申请中定义的取代基的一个或多个取代。

[0036]  $C_2-C_6$ 亚烯基是指如上所定义的 $C_2-C_6$ 烯基中少一个氢原子的直链或支链烃链基团。 $C_2-C_6$ 亚烯基的实例包括亚乙烯基、亚丙烯基和亚丁烯基。除非另有描述, 否则对 $Q^1$ 和 $Q^2$

的取代基的定义内的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>亚烯基和C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>亚烯基可以是未取代的或被本申请中定义的取代基的一个或多个取代。

[0037] C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基是指包含至少两个碳原子和至少一个三键的直链或支链炔链基团。烯基的实例包括乙炔基、丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基和1-己炔基。除非具体说明,否则Q<sup>1</sup>的定义内和R<sup>2</sup>的取代基的定义内的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基可以是未取代的或被本申请中定义的取代基的一个或多个取代。

[0038] C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基是指根据上述C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>烷基定义具有-O-C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>烷基的基团或基团部分。C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基包含1-6个碳原子且包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>和C<sub>6</sub>。C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、戊氧基和己氧基。本申请中使用的烷氧基还扩展至特指氧原子或非特指氧原子(例如单个氧原子)位于烷基链内的实施方案,例如CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>或CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>。因此,烷氧基可以通过碳连接至分子的其余部分,例如-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>,或者,烷氧基通过氧连接至分子的其余部分,例如-OC<sub>1-6</sub>烷基。在某些情况中,烷氧基通过氧连接至分子的其余部分,但该烷氧基包含另一个氧原子,例如-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>。除非另有具体说明,否则R<sup>1e</sup>、R<sup>1f</sup>、Q<sup>1</sup>的定义内和R<sup>2</sup>的取代基的定义内的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基和C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基可以是未取代的或被本申请中定义的取代基的一个或多个取代。因此取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基的实例包括OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>和CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

[0039] 术语“卤素”或“卤代”是指氯、溴、氟或碘原子,特别是氯或氟原子。

[0040] 术语“氧代”是指=O。

[0041] 为了避免疑问,将会理解的是,本申请中公开和R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、R<sup>1d</sup>、R<sup>1e</sup>、R<sup>1f</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、环A的定义内和R<sup>2</sup>的取代基的定义内的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基环不包括任何不稳定的环结构,或在杂芳基和杂环系统的情况下不包括任何O-O、O-S或S-S键。所述的环系统可以是单环或双环。双环系统包括桥接、稠合和螺环系。如果存在,则取代基可以连接到任意适合环原子,该环原子可以是碳原子或者在杂芳基和杂环系的情况下可以是杂原子。在苯环上的取代还可以包括在碳取代位置上的环原子的变化。例如,苯环上的取代可以包括从碳取代为氮的位置上的环原子的变化,得到吡啶环。

[0042] “环烷基”是指单环饱和或部分不饱和的非芳族环,其中所有的环原子均为碳,且具有所示的环原子数。例如,C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基是指包含3-10个碳原子的单环或双环烃环。C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基的实例为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基和十氢萘基。双环环烷基包括桥接环系,例如双环庚烷和双环辛烷。除非另有具体说明,否则R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、R<sup>1d</sup>、R<sup>1e</sup>、R<sup>1f</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>的定义内和R<sup>2</sup>的取代基的定义内的环烷基可以是未取代的或被本申请中定义的取代基的一个或多个取代。

[0043] “芳基”基团/部分是指包含至少一个芳族基团并且具有5-10个碳原子环成员的任何单环或双环烃基。芳基的实例包括苯基和萘基。双环可以为稠合芳族环,其中两个环均为芳族的,例如萘基。优选的芳基是苯基和萘基,更优选苯基。除非另有具体说明,否则R<sup>1e</sup>、R<sup>1f</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、环A的定义内和R<sup>2</sup>的取代基的定义内的芳基可以是未取代的或被本申请中定义的取代基的一个或多个取代。

[0044] 本申请中使用的“杂芳基”是指本领域技术人员已知的稳定组合中的多不饱和单环或双环5-10元芳族部分,其包含至少一个且至多5个杂原子,特别是1、2或3个杂原子,所述杂原子选自N、O和S,且其余环原子为碳原子。杂芳基氮和硫原子任选地被氧化,且氮原子



任选地被季铵化。杂芳基环可以是单一芳族环或稠合双环,其中双环环系可以是芳族的,或稠合环之一为芳族的,而另一个至少是部分饱和的。在一个实例中,双环杂芳基是整个稠合环系是芳族的基团。环之一为芳族的且另一个为至少部分饱和的稠合环的实例包括四氢吡啶并吡嗪基、四氢喹啉基和四氢异喹啉基。在这类情况中,双环与所述基团的连接是相对于氰基吡咯烷核心的取代基,例如环A通过酰胺基团的连接来自双环的芳族环。双环杂芳基在稠合环的任一环上可以具有至少一个杂原子。例如,具有稠合至部分饱和环的芳族环的双环可以在芳族环或部分饱和环上包含至少一个杂原子。双环可以经由包含杂原子的环或仅包含碳的环连接至所述的基团(是取代基)。杂芳基与所述基团(它是取代基)的连接点可以经由碳原子或杂原子(例如氮)。杂芳基环的实例包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、𫏓唑基、𫏓𫏓基、异𫏓唑基、𫏓二唑基、四唑基、噻二唑基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、蔡啶基、蝶啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、三嗪基、二氢吡啶基、二氢吡咯并吡啶基、二氢𫏓唑基、异二氢𫏓唑基、喹喔啉基、苯并吗啉基、四氢吡啶并吡嗪基、四氢喹啉基和四氢异喹啉基。除非另有具体说明,否则R<sup>1e</sup>、R<sup>1f</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、环A的定义内和R<sup>2</sup>的取代基的定义内的杂芳基可以是未取代的或被本申请中定义的取代基的一个或多个取代。

[0045] 除非另有描述,否则本申请中所使用的“杂环基”或“杂环”在描述环时是指单环饱和或部分不饱和的非芳族环或者双环饱和或部分不饱和的环,其中双环环系是非芳族的,单环或双环具有例如3-10个成员,其中环的至少一个成员且至多5个成员,特别是1、2或3个成员是选自N、O和S的杂原子,且其余环原子为碳原子,以本领域技术人员已知的稳定组合。例如,R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>可以一起形成结合了胺氮的杂环。杂环氮和硫原子任选地被氧化,且氮原子任选地被季铵化。如本申请中所使用的,杂环可以是与另一个环系稠合的环,形成双环,即杂环碳的一个或两个与另一个环系共有。在杂环基是双环的情况下,第二个环可以是芳族的,例如稠合的苯基、吡啶基、吡唑基等。双环杂环基可以在稠合环的任一环上具有至少一个杂原子。杂环基可以通过碳或杂原子连接至分子的其余部分,并且在杂环基是双环的情况下,连接可以经由包含杂原子的环或稠合环。在杂环基是双环的情况下,其中第二个环是芳族的,双环基团与所述基团的连接是相对于氰基吡咯烷的取代基,来自非芳族的环。杂环基的实例包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂庚环基、二氮杂庚环基、二氢呋喃基(例如2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢呋喃基)、二氧戊环基、吗啉基、噁唑烷基、噁嗪基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、哌嗪基、四氢呋喃基、硫代吗啉基、二氢吡喃基(例如3,4-二氢吡喃基、3,6-二氢吡喃基)、高哌嗪基、二噁烷基、六氢嘧啶基、吡唑啉基、吡唑烷基、4H-喹啉基、奎宁环基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、噻唑烷基、苯并吡喃基、四氢喹啉基、苯并吗啉基和四氢异喹啉基。除非另有具体说明,否则R<sup>2</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>的定义内和R<sup>2</sup>的取代基的定义内的杂环基可以是未取代的或被本申请中定义的取代基的一个或多个取代。取代的杂环基环的实例包括,例如4,5-二氢-1H-马来酰亚氨基、四亚甲基亚砷和乙内酰脲基。

[0046] 适用于任意基团的“任选被取代的”是指,如果期望,则该基团可以被一个或多个取代基取代(例如1、2、3或4个取代基),它们可以相同或不同。

[0047] “被取代的”和“任选被取代的”C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(包括C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基)

和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基(包括C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基和C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基)和C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基(包括C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基)和C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基(包括C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基),例如R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、R<sup>1d</sup>、R<sup>1e</sup>、R<sup>1f</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Q<sup>1</sup>的定义内和R<sup>2</sup>的取代基的定义内,以及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(包括C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基)和C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>亚烯基,例如在R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、Q<sup>1</sup>和Q<sup>2</sup>的定义内,的适合取代基的实例包括卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和SF<sub>5</sub>(硝基的已知模拟物),特别是卤素(优选氟或氯)、羟基和氰基。

[0048] 例如在R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、R<sup>1d</sup>、R<sup>1e</sup>、R<sup>1f</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、环A的定义内和R<sup>2</sup>的取代基的定义内,“被取代的”和“任选被取代的”环(即环烷基、杂环基、芳基和杂芳基环)的适合取代基的实例包括卤素、氰基、氧代、硝基、氨基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基、芳基、杂芳基、杂环基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-3烷基氨基、C<sub>2</sub>-6烯基氨基、二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>酰氨基、二-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>酰氨基、羧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧羰基、羧酰氨基、氨基甲酰基、一-C<sub>1</sub>-3氨基甲酰基、二-C<sub>1</sub>-3氨基甲酰基或上述基团中烃基部分自身被卤素例如氟、羟基、氰基、氨基、硝基或SF<sub>5</sub>(已知的硝基模拟物)取代的任意基团。在包含氧原子的基团,例如羟基和烷氧基中,氧原子可以被硫替代,形成基团例如巯基(SH)和硫-烷基(S-烷基)。因此,任选的取代基包括基团例如S-甲基。在硫-烷基中,硫原子可以进一步被氧化成亚砷或砷,因此任选的取代基包括基团例如S(O)-烷基和S(O)<sub>2</sub>-烷基。

[0049] “被取代的”和“任选被取代的”环的适合取代基的实例尤其包括氟、氯、氧代、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基、杂环基、环烷基、杂芳基或芳基,其中烷基或烷氧基任选地被一个或多个(例如1、2或3个)取代基取代,所述的取代基选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和SF<sub>5</sub>。

[0050] 因此取代基包括,例如Br、Cl、F、CN、Me、Et、Pr、Bu、i-Bu、OMe、OEt、OPr、C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、C(O)NHCH<sub>3</sub>、环丙基、苯基等。在芳基的情况中,取代可以是来自芳基环上的相邻碳原子的环形式,例如环缩醛,例如O-CH<sub>2</sub>-O。

[0051] 术语“治疗”包括预防且意指改善、缓解症状、暂时或永久消除症状的原因或防止或减缓所称障碍或状态的症状的出现。本发明的化合物可用于治疗人类和非人类动物。

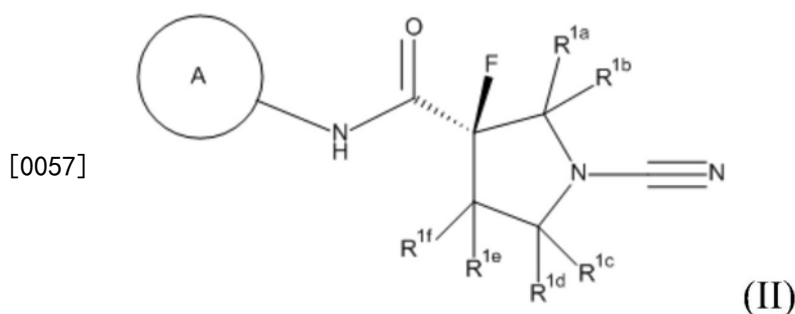
[0052] 化合物的剂量是有效预防所述障碍的症状发生或治疗患者所患障碍的一些症状的量。“有效量”或“治疗有效量”或“有效剂量”是指足以引起所期望的药理效应或治疗效果从而导致有效预防或治疗所述障碍的量。障碍的预防表现为在医学上显著程度上延迟该障碍的症状发作。障碍的治疗表现为与该障碍相关症状的减少或该障碍的症状复发的改善。

[0053] 本发明化合物的药学上可接受的盐包括但不限于加成盐(例如磷酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硼酸盐、乙酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、甲磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐和氢卤酸盐);衍生自有机碱(例如锂、钾和钠)的盐、氨基酸(例如甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、半胱氨酸、甲硫氨酸和脯氨酸)的盐、无机碱(例如三乙胺、氢氧化物、胆碱、硫胺和N,N'-二乙酰基乙二胺)的盐。其它药学上可接受的盐包括铵盐、取代的铵盐和铝盐。另外药学上可接受的盐包括本发明化合物的季铵盐。

[0054] 用于生产盐的一般方法是本领域技术人员众所周知的。这类盐可以通过常规方法形成,例如通过游离酸或游离碱形式的化合物与一个或多个当量的适当酸或碱、任选地在溶剂中或在盐不溶的介质中反应,然后使用标准技术(例如在真空中、通过冷冻干燥或通过过滤)除去所述溶剂或所述介质。也可以通过与具有另一种抗衡离子的盐形式的化合物的抗衡离子交换,例如使用适合的离子交换树脂来制备盐。

[0055] 当本发明的化合物以不同的对映体形式和/或非对映异构体形式存在时,本发明涉及制备为异构体混合物或外消旋体的这些化合物,无论是以光学纯的形式存在,还是与其它异构体的混合物形式存在。对映体仅在以等量沿其相反方向旋转平面偏振光的能力方面不同,分别表示为(+)/(S)或(-)/(R)形式。单个对映体或异构体可以通过本领域已知的方法制备,例如产物或中间体的光学拆分(例如手性色谱分离,例如手性HPLC或不对称合成方法)。类似地,如果本发明化合物作为可替代的互变异构形式存在,例如酮/烯醇、酰胺/亚氨酸,则本发明涉及分离的单独互变体以及所有比例的互变体的混合物。

[0056] 本申请中包括的是根据式(II)的化合物:



[0058] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0059]  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 各自独立地表示氢或任选被取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基,或 $R^{1a}$ 连接至 $R^{1b}$ 形成任选被取代的环烷基环,或 $R^{1d}$ 连接至 $R^{1c}$ 或 $R^{1e}$ 形成任选被取代的环烷基环;

[0060]  $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 各自独立地表示氢、氟、氰基、羟基、氨基、任选被取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基、任选被取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基或任选被取代的5或6元环,或 $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 一起形成任选被取代的环烷基环,或 $R^{1e}$ 连接至 $R^{1d}$ 形成任选被取代的环烷基环;

[0061] A是任选被取代的5-10元杂芳基或芳基环。

[0062] 同位素

[0063] 本申请中所述的化合物可以包含一个或多个同位素取代,并且对特定元素的提及包括其范围内该元素的所有同位素。例如,对氢的提及包括其范围内的 $^1H$ 、 $^2H$ (D)和 $^3H$ (T)。类似地,对碳和氧的提及分别包括其范围内的 $^{12}C$ 、 $^{13}C$ 和 $^{14}C$ 和 $^{16}O$ 和 $^{18}O$ 。同位素的实例包括 $^2H$ 、 $^3H$ 、 $^{11}C$ 、 $^{13}C$ 、 $^{14}C$ 、 $^{36}Cl$ 、 $^{18}F$ 、 $^{123}I$ 、 $^{125}I$ 、 $^{13}N$ 、 $^{15}N$ 、 $^{15}O$ 、 $^{17}O$ 、 $^{18}O$ 、 $^{32}P$ 和 $^{35}S$ 。

[0064] 以类似的方式,对特定官能团的提及也包括其范围内的同位素的变化形式,除非上下文另有说明。例如,对烷基例如乙基的提及也涵盖其中基团上氢原子的一个或多个为氘或氚同位素形式的变化形式,例如,作为在其中所有五个氢原子为氘同位素形式的乙基(一种全氘代乙基)。

[0065] 同位素可以是放射性的或非放射性的。在一个实施方案中,化合物不含放射性同位素。这类化合物优选用于治疗用途。然而,在另一个实施方案中,化合物可以包含一种或多种放射性同位素。包含这类放射性同位素的化合物在诊断环境中可能是有用的。

[0066] 某些同位素标记的式(I)化合物,例如掺入放射性同位素的那些可用于药物和/或底物组织分布研究。鉴于其容易并入和便于检测的方式,放射性同位素即 $^3H$ 和 $^{14}C$ 对于此目的特别有用。用较重的同位素(即 $^2H$ )取代可以提供由更大的代谢稳定性例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求导致的某些治疗优点,因此在某些情况下可能是优选的。用正电子发射同位素(例如 $^{11}C$ 、 $^{18}F$ 、 $^{15}O$ 和 $^{13}N$ )进行取代可用于正电子发射解剖结构(PET)研究,用于检

查受体占有率。式(I)的同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与所附实施例和制备中描述的方法类似的方法、使用适合的同位素标记的试剂替代以前使用的非标记试剂来制备。

[0067] 结晶和无定形形式

[0068] 式(I)的化合物可以以结晶或无定形形式存在,并且一些晶型可以以多晶型存在,其包括在本发明的范围内。式(I)化合物的多晶型可以使用许多常规分析技术进行表征和区分,它包括但不限于红外光谱、拉曼光谱、X射线粉末衍射、差示扫描量热法、热重分析和固态核磁共振。

[0069] 因此,在进一步的实施方案中,本发明提供结晶形式的根据任何所述实施方案的化合物。该化合物可以是50%至100%结晶,更具体地为至少50%结晶或至少60%结晶或至少70%结晶或至少80%结晶或至少90%结晶或至少95%结晶或至少98%结晶或至少99%结晶或至少99.5%结晶或至少99.9%结晶,例如100%结晶。该化合物也可以是无定形形式。

[0070] 本申请中所述的本发明涉及无论何种情况下所制备的任何所公开的化合物的所有晶型、溶剂合物和水合物。本申请中所公开的任何化合物具有酸或碱性中心例如甲酸酯或氨基的范围内,且然后所述化合物的所有盐形式均包括在本申请中。在药物用途的情况下,盐应视为药学上可接受的盐。

[0071] 本发明涉及化合物及其盐的任何溶剂合物。优选的溶剂合物是通过将无毒的药学上可接受的溶剂(以下称为溶剂化溶剂)分子掺入本发明化合物的固态结构(例如晶体结构)形成的溶剂合物。这类溶剂的实例包括水、醇(例如乙醇、异丙醇和丁醇)和二甲亚砜。溶剂合物可以通过用溶剂或包含溶剂化溶剂的溶剂混合物重结晶本发明化合物来制备。在任何给定情况下是否形成溶剂合物都可以通过使用众所周知的和标准技术例如热重分析(TGE)、差示扫描量热法(DSC)和X-射线晶体学对化合物的晶体进行分析来确定。

[0072] 溶剂合物可以是化学计量的或非化学计量的溶剂合物。特定的溶剂合物可以是水合物,且水合物的实例包括半水合物、一水合物和二水合物。关于溶剂合物的更详细讨论以及用于制备和表征它们的方法,参见Bryn等人,Solid-State Chemistry of Drugs,第2版,由SSCI, Inc of West Lafayette, IN出版,USA,1999,ISBN 0-967-06710-3。

[0073] 本发明涉及如本申请中所定义的化合物的药学功能衍生物,包括具有或提供与本发明任何相关化合物相同的生物功能和/或活性的酯衍生物和/或衍生物。因此,出于本发明的目的,该术语还包括本申请中所定义的化合物的前药。

[0074] 相关化合物的术语“前药”包括在口服或肠胃外施用之后,在体内代谢以实验可检测到的用量并在预定时间内(例如在给药间隔为6-24小时(即每天1-4次)形成所述化合物的任何化合物。

[0075] 化合物的前药可以通过以这样的方式修饰化合物上存在的官能团来制备,即当将这种前体药物施用于哺乳动物受试者时,修饰物被裂解。修饰典型地通过用前药取代基合成母体化合物来实现。前药包括化合物,其中化合物中的羟基、氨基、巯基、羧基或羰基分别键合到可在体内裂解以再生游离羟基、氨基、巯基、羧基或羰基的任何基团。

[0076] 前药的实例包括但不限于羟基官能团的酯和氨基甲酸酯、羧基官能团的酯基、N-酰基衍生物和N-曼尼期(Mannich)碱。关于前药的一般信息可以在例如Bundegaard, H.

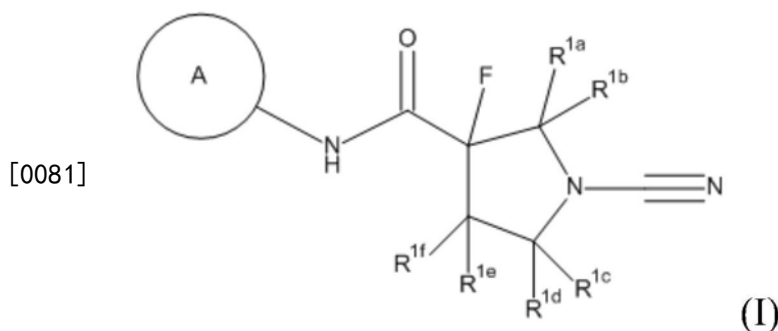
“Design of Prodrugs” p.1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985) 中找到。

[0077] 本发明的化合物可以在体内代谢。式 (I) 化合物的代谢物也在本发明的范围内。术语“代谢物”是指在细胞或生物体, 优选哺乳动物中衍生自本发明的任何化合物的所有分子。优选地, 该术语涉及不同于在生理条件下存在于任何这样的细胞或生物体中的任何分子的分子。

[0078] 本申请中所定义的治疗可以作为唯一疗法应用或除本发明的化合物外还可以包括常规手术或放疗或化疗。此外, 式 (I) 的化合物还可以与现有治疗剂组合使用, 用于治疗与癌症相关的病症, 包括小分子治疗剂或基于抗体的治疗剂。

[0079] 本申请中所述的化合物的特征在于带有连接至氰基吡咯烷环的同一位置的酰胺基团和氟的氰基吡咯烷核, 其中酰胺基团可以被任选被取代的芳基或杂芳基环取代。

[0080] 本发明的第一个方面提供式 (I) 的化合物



[0082] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0083]  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$  和  $R^{1d}$  各自独立地表示氢或任选被取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基, 或  $R^{1a}$  连接至  $R^{1b}$  形成任选被取代的  $C_3$ - $C_6$  环烷基环, 或  $R^{1d}$  连接至  $R^{1c}$  或  $R^{1e}$  形成任选被取代的  $C_3$ - $C_6$  环烷基环;

[0084]  $R^{1e}$  和  $R^{1f}$  各自独立地表示氢、氟、氰基、羟基、氨基、任选被取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、任选被取代的  $C_1$ - $C_6$  烷氧基或任选被取代的 5 或 6 元杂芳基或芳基环, 或  $R^{1e}$  和  $R^{1f}$  一起形成任选被取代的  $C_3$ - $C_6$  环烷基环, 或  $R^{1e}$  连接至  $R^{1d}$  形成任选被取代的  $C_3$ - $C_6$  环烷基环;

[0085] A 是任选被取代的单环或双环 5-10 元杂芳基或芳基环。

[0086]  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$  可以各自独立地表示氢或任选被取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基。特别地,  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$  可以各自独立地表示氢或  $C_1$ - $C_3$  烷基 (例如甲基或乙基)。  $R^{1a}$  可以为氢或  $C_1$ - $C_3$  烷基, 且  $R^{1b}$  可以为氢。  $R^{1c}$  可以为氢或  $C_1$ - $C_3$  烷基, 且  $R^{1d}$  可以为氢。所述的烷基可以未被取代或被一个或多个取代基取代, 所述的取代基选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和  $SF_5$ 。特别地,  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$  各自表示氢。

[0087]  $R^{1a}$  可以表示氢。  $R^{1a}$  可以表示  $C_1$ - $C_6$  烷基。  $R^{1a}$  可以表示  $C_1$ - $C_3$  烷基, 例如甲基或乙基。当  $R^{1a}$  表示  $C_1$ - $C_6$  烷基时,  $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$  和  $R^{1f}$  可以各自表示氢。所述的烷基可以未被取代或被一个或多个取代基取代, 所述的取代基选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和  $SF_5$ , 特别是氟。

[0088]  $R^{1b}$  可以表示氢。  $R^{1b}$  可以表示  $C_1$ - $C_6$  烷基。  $R^{1b}$  可以表示  $C_1$ - $C_3$  烷基, 例如甲基或乙基。当  $R^{1b}$  表示  $C_1$ - $C_6$  烷基时,  $R^{1a}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$  和  $R^{1f}$  可以各自表示氢。所述的烷基可以未被取代或被一个或多个取代基取代, 所述的取代基选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和  $SF_5$ , 特别是氟。

[0089]  $R^{1c}$  可以表示氢。  $R^{1c}$  可以表示  $C_1$ - $C_6$  烷基。  $R^{1c}$  可以表示  $C_1$ - $C_3$  烷基, 例如甲基或乙基。

当 $R^{1c}$ 表示 $C_1$ - $C_6$ 烷基时, $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 可以各自表示氢。所述的烷基可以未被取代或被一个或多个取代基取代,所述的取代基选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和 $SF_5$ ,特别是氟。

[0090]  $R^{1d}$ 可以表示氢。 $R^{1d}$ 可以表示 $C_1$ - $C_6$ 烷基。 $R^{1d}$ 可以表示 $C_1$ - $C_3$ 烷基,例如甲基或乙基。当 $R^{1d}$ 表示 $C_1$ - $C_6$ 烷基时, $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 可以各自表示氢。所述的烷基可以未被取代或被一个或多个取代基取代,所述的取代基选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和 $SF_5$ ,特别是氟。

[0091] 或者, $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 可以一起形成环烷基环。此外或可替代地, $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 可以一起形成环烷基环。所述的环烷基环可以包含3、4、5或6个原子,特别是3或4个原子。当 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 一起形成 $C_3$ - $C_6$ 环烷基环时, $R^{1a}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 可以为氢。当 $R^{1d}$ 和 $R^{1e}$ 一起形成环烷基环时, $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1f}$ 可以各自为氢。

[0092]  $R^{1e}$ 可以表示氢、氟、氰基、羟基、氨基、任选被取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基、任选被取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基或任选被取代的5或6元杂芳基或芳基环。所述的烷基和烷氧基可以被一个或多个取代基取代,所述的取代基选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和 $SF_5$ 。所述的杂芳基或芳基环可以未被取代或被卤素、氰基、氧代、硝基、氨基、羟基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基取代。特别地, $R^{1e}$ 可以表示氢、氟、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基。 $R^{1e}$ 可以表示氟。 $R^{1e}$ 可以表示甲基。 $R^{1e}$ 可以表示甲氧基。 $R^{1e}$ 可以表示 $CF_3$ 。 $R^{1e}$ 可以表示 $OCF_3$ 。当 $R^{1e}$ 表示氟、氰基、羟基、氨基、任选被取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基、任选被取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基或任选被取代的5或6元杂芳基或芳基环时, $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 和 $R^{1f}$ 可以各自表示氢。或者, $R^{1e}$ 表示氢。

[0093]  $R^{1f}$ 可以表示氢、氟、氰基、羟基、氨基、任选被取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基、任选被取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基,或任选被取代的5或6元杂芳基或芳基环。所述的烷基和烷氧基可以被一个或多个取代基取代,所述的取代基选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和 $SF_5$ 。所述的杂芳基或芳基环可以未被取代或被卤素、氰基、氧代、硝基、氨基、羟基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基取代。特别地, $R^{1f}$ 可以表示氢、氟、未被取代或被取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基或未被取代或被取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基。 $R^{1f}$ 可以表示氟。 $R^{1f}$ 可以表示甲基。 $R^{1f}$ 可以表示甲氧基。 $R^{1f}$ 可以表示 $CF_3$ 。 $R^{1f}$ 可以表示 $OCF_3$ 。当 $R^{1f}$ 表示氟、氰基、羟基、氨基、任选被取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基或任选被取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基或任选被取代的5或6元杂芳基或芳基环时, $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 和 $R^{1e}$ 可以各自表示氢。或者, $R^{1f}$ 表示氢。

[0094] 或者, $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 可以一起形成环烷基环。或者, $R^{1e}$ 和 $R^{1d}$ 可以一起形成环烷基环。环烷基环可以包含3、4、5或6个原子,特别是3或4个原子。当 $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 一起形成 $C_3$ - $C_6$ 环烷基环时, $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 可以为氢。当 $R^{1e}$ 和 $R^{1d}$ 一起形成环烷基环时, $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1f}$ 可以各自为氢。

[0095]  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 的定义内的环烷基环可以未被取代或被一个或多个取代基取代,所述的取代基选自卤素、氰基、氧代、硝基、氨基、羟基、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基、 $C_1$ -3烷基氨基、 $C_2$ -6烯基氨基、 $C_1$ - $C_3$ 酰氨基、羧基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧羰基、羧酰氨基、氨基甲酰基,其中任意烃基部分自身可以被一个或多个卤素,特别是氟取代。特别地,环烷基环可以未被取代或被一个或两个取代基取代,所述的取代基选自卤素、氰基、氧代、硝基、氨基、羟基、 $C_1$ - $C_3$ 烷基和 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基,其中烷基和烷氧基可以被一个或多个卤素,特别是氟取代。

[0096]  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 之一可以不是氢,且其余各自是氢。

[0097]  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 中的两个可以不是氢,且其余各自是氢。

[0098]  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 中的三个可以不是氢,且其余各自是氢。

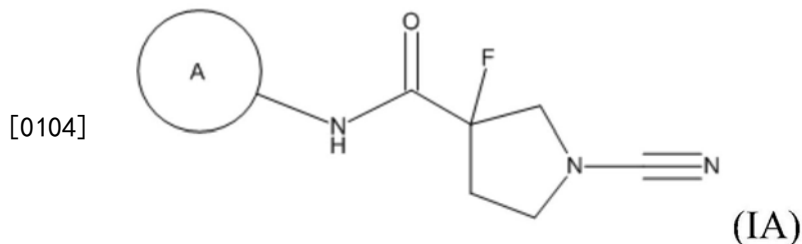
[0099]  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 中的四个可以不是氢,且其余各自是氢。

[0100]  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 中的五个可以不是氢,且其余各自是氢。

[0101]  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 中的六个可以不是氢,且其余各自是氢。

[0102] 当 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 中的1、2、3、4、5或6个不是氢时,其余的R基团表示上述定义的基团。特别地, $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 中的1、2、3或4个可以不是氢,且其余各自表示氢。更具体地, $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 中的1或2个可以不是氢,且其余各自表示氢。

[0103] 化合物可以是 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 各自为氢的形式。在这类情况中,上述化合物具有式 (IA) :



[0105] 或其药学上可接受的盐,其中A是任选被取代的5-10元杂芳基或芳基环。

[0106] 环A的杂芳基或芳基环可以根据本申请中发现的杂芳基和芳基环的定义来定义,并且可以是单环或双环。当环是双环时,第二个环可以是芳族的,或者可以是部分饱和的,因此并不是5-10元环中的每个原子都需要在芳基系统中,5-10个原子内必须存在至少一个芳基或杂芳基环,并且连接至酰胺氮上的正是该环。

[0107] A表示5-10元(例如5、6、7、8、9或10元)单环或稠合双环杂芳基或芳基环,其可以任选地被一个或多个(例如1、2、3或4个) $-Q^1-(R^2)_n$ 取代,特别地被1个或2个 $-Q^1-(R^2)_n$ 取代。

[0108] 特别地,A可以表示5或6元杂芳基或芳基环,其可以任选地被一个或多个(例如1、2、3或4个) $-Q^1-(R^2)_n$ 取代。

[0109] 或者,A可以表示9或10元双环杂芳基或芳基环,其可以任选地被一个或多个(例如1、2、3或4个) $-Q^1-(R^2)_n$ 取代。

[0110] 当A是杂芳基环时,该环可以是单环或双环并且包含一个或多个(例如1、2或3个)杂原子,其独立地选自氮、氧和硫。特别地,杂芳基环可以包含至少一个氮原子,例如1、2或3个氮原子,优选1或2个氮原子。含氮的杂芳基环的实例包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、**噁**唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、𫏓唑基、𫏓𫏓基、异𫏓唑基、二氢𫏓唑基、𫏓𫏓基、咪唑基、𫏓𫏓基、异噻唑基、异**噁**唑基、**噁**二唑基、四唑基、噻二唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、萘啶基、蝶啶基、吡嗪基、4H-喹啉基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、异二氢𫏓唑基、三嗪基、二氢吡啶基、喹啉基、苯并咪唑基、二氢吡咯并吡啶基、四氢吡啶并吡嗪基、四氢喹啉基和四氢异喹啉基。

[0111] 例如,含氮的杂芳基环的实例包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、**噁**唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、𫏓唑基、𫏓𫏓基、异𫏓唑基、二氢𫏓唑基、𫏓𫏓基、咪唑基、𫏓𫏓基、异噻唑基、异**噁**唑基、**噁**二唑基、四唑基、噻二唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、萘啶基、蝶啶基、吡嗪基、4H-喹啉基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、异二氢𫏓唑基、三嗪基、二氢吡啶基、喹啉基、苯并咪唑基、二氢吡咯并吡啶基、四氢吡啶并吡嗪基、四氢喹啉基和四氢异喹啉基。

咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、异二氢吡啶基、三嗪基、二氢吡啶基、喹啉基和苯并吗啉基。

[0112] 任选被取代的5-10元杂芳基或芳基环可以选自吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、呋喃基、吡咯基、**噁**唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、异吡啶基、嘧啶基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基、异**噁**唑基、**噁**二唑基、四唑基、噻二唑基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、萘啶基、蝶啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、三嗪基、二氢吡啶基、二氢吡咯并吡啶基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、喹啉基、苯并吗啉基、四氢吡啶并吡嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯基、萘基(naphthyl)和萘基(naphthalenyl)。

[0113] 例如,任选被取代的5-10元杂芳基或芳基环可以选自吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、呋喃基、吡咯基、**噁**唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、异吡啶基、嘧啶基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基、异**噁**唑基、**噁**二唑基、四唑基、噻二唑基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、萘啶基、蝶啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、三嗪基、二氢吡啶基、喹啉基、苯并吗啉基、苯基、萘基(naphthyl)和萘基(naphthalenyl)。

[0114] 在其中环A是稠合双环的情况中,其中环之一是芳族的,而另一个至少是部分饱和的,双环的芳族环经由酰胺连接至氰基吡咯烷环。

[0115] 特别地,环A选自噻唑基、咪唑基、异**噁**唑基、吡唑基、苯基、苯并噻唑基、咪唑并吡啶基和喹啉基。

[0116] 在本申请中所述的所有情况中,环A可以未被取代或被一个或多个 $-Q^1-(R^2)_n$ 取代,其中每次出现的 $-Q^1-(R^2)_n$ 相同或不同,且其中:

[0117]  $n$ 是0或1;

[0118]  $Q^1$ 表示卤素、氰基、氧代、硝基、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3COR^4$ 、 $-NR^3CONR^4R^5$ 、 $-COR^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^3SO_2R^4$ 、 $-NR^3SO_2NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)OR^4$ 、任选被取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、任选被取代的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、任选被取代的 $-C_2-C_6$ 烯基、任选被取代的 $-C_2-C_6$ 炔基、共价键、氧原子、硫原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CONR^3-$ 、 $-NR^3-$ 、 $-NR^3CO-$ 、 $-NR^3CONR^4-$ 、 $-SO_2NR^3-$ 、 $-NR^3SO_2-$ 、 $-NR^3SO_2NR^4-$ 、 $-NR^3C(O)O-$ 、 $-NR^3C(O)OR^4-$ 、任选被取代的 $C_1-C_6$ 亚烷基或任选被取代的 $-C_2-C_6$ 亚烯基;

[0119]  $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 各自独立地表示氢、任选被取代的 $C_1-C_6$ 烷基或任选被取代的 $C_1-C_6$ 亚烷基。

[0120] 当 $n$ 是1时, $R^2$ 表示任选被取代的3-10元杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环(当 $n$ 是0时, $Q^1$ 存在,且 $R^2$ 不存在)。

[0121] 环A可以未被取代或被1、2、3或4个 $-Q^1-(R^2)_n$ 取代。

[0122] 特别地,环A可以未被取代或被1或2个 $-Q^1-(R^2)_n$ 取代。每次出现的 $-Q^1-(R^2)_n$ 可以相同或不同。或者,环A可以未被取代或被1个 $-Q^1-(R^2)_n$ 取代。 $Q^1$ 、 $R^2$ 和 $n$ 如本申请中所定义。

[0123] 在本申请中所述的所有情况中, $Q^1$ 可以选自卤素(例如氟、氯或溴)、氰基、氧代、硝基、 $-OR^3$ (例如羟基)、 $-SR^3$ (例如巯基)、 $-NR^3R^4$ (例如氨基或N,N-二甲基氨基)、 $-CONR^3R^4$ (例



如酰氨基)、 $-\text{NR}^3\text{COR}^4$  (N-乙酰基)、 $-\text{NR}^3\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{COR}^3$  (例如乙酰基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$  (例如甲氧羰基或乙氧羰基)、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$  (例如甲基磺酰基)、 $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$  (例如二甲基氨基磺酰基)、 $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、任选被取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基 (例如丙基、异丁基或叔丁基)、任选被取代的 $\text{C}_1-\text{C}_2$ 烷基 (例如甲基或乙基)、任选被取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷氧基、任选被取代的 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 烯基、任选被取代的 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 炔基、共价键、氧原子、硫原子、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CONR}^3-$ 、 $-\text{NR}^3-$  (例如甲基氨基)、 $-\text{NR}^3\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^3-$ 、 $-\text{NR}^3\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NR}^4-$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^4-$ 、任选被取代的 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 亚烷基 (例如亚甲基或亚乙基) 或任选被取代的 $-\text{C}_2-\text{C}_4$ 亚烯基 (例如乙烯基)。

[0124] 当 $n$ 是0时, 环A可以被一个或多个 (例如1、2、3或4个)  $\text{Q}^1$ 取代基取代, 所述的取代基独立地选自卤素 (例如氟、氯或溴)、氰基、氧代、硝基、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷氧基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 烯基或 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 炔基, 其中烷基、烷氧基、烯基或炔基可以未被取代或被一个或多个取代基取代, 所述的取代基选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和 $\text{SF}_5$ , 且其中 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 和 $\text{R}^5$ 如上述所定义。

[0125] 特别地, 当 $n$ 是0时,  $\text{Q}^1$ 可以表示卤素 (例如氟或氯)、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1-\text{C}_3$ 烷基, 其任选地被一个或多个氟取代, 例如 $\text{CF}_3$ 。

[0126] 在具体的实例中,  $n$ 是0, 且环A表示5或6元杂芳基或芳基环, 其可以任选地被一个或多个 (例如1、2、3或4个)  $\text{Q}^1$ 取代基取代, 所述的取代基独立地选自卤素 (例如氟或氯)、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1-\text{C}_3$ 烷基, 其任选地被一个或多个氟取代, 例如 $\text{CF}_3$ 。

[0127] 或者,  $n$ 是0, 且环A表示9或10元杂芳基或芳基环, 其可以任选地被一个或多个 (例如1、2、3或4个)  $\text{Q}^1$ 取代基取代, 所述的取代基独立地选自卤素 (例如氟或氯)、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1-\text{C}_3$ 烷基, 其任选地被一个或多个氟取代, 例如 $\text{CF}_3$ 。

[0128] 当 $n$ 是1时,  $\text{Q}^1$ 是共价键或连接基, 该连接基选自共价键、氧原子、硫原子、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CONR}^3-$ 、 $-\text{NR}^3-$ 、 $-\text{NR}^3\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^3-$ 、 $-\text{NR}^3\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NR}^4-$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^4-$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 亚烷基或 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 亚烯基, 其中亚烷基或亚烯基任选地被一个或多个取代基取代, 所述的取代基选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和 $\text{SF}_5$ 。

[0129] 特别地, 当 $n$ 是1时,  $\text{Q}^1$ 是共价键、氧原子、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 亚烷基或 $\text{C}_1-\text{C}_3$ 亚烷基, 其中亚烷基任选地被一个或多个取代基取代, 所述的取代基选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和 $\text{SF}_5$ 。

[0130] 优选的是, 环A被另一个环直接取代或通过连接基取代, 即环A被至少一个 $-\text{Q}^1-(\text{R}^2)_n$ 取代, 其中 $n$ 是1。当环A是单环时, 优选被另一个环取代。

[0131] 在本申请中所述的所有情况中,  $\text{R}^2$ 表示3-10元杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环。 $\text{R}^2$ 可以选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、十氢萘基、苯基、萘基、蒽基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、嘌呤基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、噻二唑基、四唑基、噻二唑基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、萘啶基、蝶啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、异二氢吡啶基、三嗪基、二氢吡啶基、二氢吡

咯并吡啶基、喹啉基、苯并吗啉基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂庚环基、二氮杂庚环基、二氢呋喃基(例如2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢呋喃基)、二氧戊环基、吗啉基、噁唑烷基、噁嗪基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、哌嗪基、四氢呋喃基、硫吗啉基、二氢吡喃基(例如3,4-二氢吡喃基、3,6-二氢吡喃基)、高哌嗪基、二噁烷基、六氢嘧啶基、吡唑啉基、吡唑烷基、4H-喹啉基、奎宁环基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢吡啶并吡嗪基、噻唑烷基、苯并吡喃基、四氢喹啉基、苯并吗啉基和四氢异喹啉基。

[0132] 例如,  $R^2$  可以选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、十氢萘基、苯基、萘基、萘基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、异吡啶基、二氢吡啶基、嘌呤基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、四唑基、噻二唑基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、萘啶基、蝶啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、异二氢吡啶基、三嗪基、二氢吡啶基、喹啉基、苯并吗啉基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂庚环基、二氮杂庚环基、二氢呋喃基(例如2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢呋喃基)、二氧戊环基、吗啉基、噁唑烷基、噁嗪基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、哌嗪基、四氢呋喃基、硫吗啉基、二氢吡喃基(例如3,4-二氢吡喃基、3,6-二氢吡喃基)、高哌嗪基、二噁烷基、六氢嘧啶基、吡唑啉基、吡唑烷基、4H-喹啉基、奎宁环基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、噻唑烷基、苯并吡喃基、四氢喹啉基、苯并吗啉基和四氢异喹啉基。

[0133]  $R^2$  可以表示任选被取代的5或6元杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环。

[0134] 或者,  $R^2$  可以表示任选被取代的9或10元杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环。

[0135] 特别地,  $R^2$  选自取代或未取代的苯基、吡唑基、吡啶基、咪唑基和噻唑基。更具体地,  $R^2$  是苯基。

[0136] 在本申请中所述的所有情况中,  $R^2$  可以任选地被一个或多个取代基取代, 所述的取代基选自卤素、氰基、氧代、硝基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-NR^6COR^7$ 、 $-NR^6CONR^7R^8$ 、 $-COR^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 $-NR^6SO_2NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、任选被取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、任选被取代的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、任选被取代的 $-C_2-C_6$ 烯基、任选被取代的 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-Q^2-R^6$ 、 $-Q^2-NR^6CONR^7R^8$ 、 $-Q^2-NR^6R^7$ 、 $-Q^2-COR^6$ 、 $-Q^2-NR^6COR^7$ 、 $-Q^2-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-Q^2-SO_2R^6$ 、 $-Q^2-CONR^6R^7$ 、 $-Q^2-CO_2R^6$ 、 $-Q^2-SO_2NR^6R^7$ 、 $-Q^2-NR^6SO_2R^7$ 和 $-Q^2-NR^6SO_2NR^7R^8$ , 其中烷基、烷氧基、烯基或炔基任选地被一个或多个取代基取代, 所述的取代基选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和 $SF_5$ ; 其中

[0137]  $Q^2$  表示共价键、氧原子、硫原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、任选被取代的 $C_1-C_6$ 亚烷基或任选被取代的 $C_2-C_6$ 亚烯基; 且

[0138]  $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 各自独立地表示氢、任选被取代的 $C_1-C_6$ 烷基、任选被取代的杂环基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的芳基或任选被取代的环烷基。

[0139]  $R^2$  可以被一个或多个(例如1、2、3或4个), 特别是一个或两个取代基取代, 所述的取代基独立地选自卤素、氰基、氧代、硝基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-NR^6COR^7$ 、 $-NR^6CONR^7R^8$ 、 $-COR^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 $-NR^6SO_2NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、任选被取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、任选被取代的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、任选被取代的 $-C_2-C_6$ 烯基、任选被取代的 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-Q^2-R^6$ 、 $-Q^2-NR^6CONR^7R^8$ 、 $-Q^2-NR^6R^7$ 、 $-Q^2-COR^6$ 、 $-Q^2-NR^6COR^7$ 、 $-Q^2-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-Q^2-$

$\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $\text{Q}^2\text{-CONR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{-Q}^2\text{-CO}_2\text{R}^6$ 、 $\text{-Q}^2\text{-SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{-Q}^2\text{-NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 和 $\text{-Q}^2\text{-NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ ,其中 $\text{Q}^2$ 表示共价键、氧原子、硫原子、 $\text{-SO-}$ 、 $\text{-SO}_2\text{-}$ 、 $\text{-CO-}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 环烷基或任选被取代的 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 亚烯基,且其中 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 各自独立地表示氢或任选被取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基,其中任意烷基、烷氧基、烯基、炔基、亚烷基或亚烯基任选地被一个或多个(例如1、2、3或4个)取代基取代,所述的取代基选自卤素、羟基、巯基、氰基、氨基、硝基和 $\text{SF}_5$ 。

[0140] 特别地, $\text{R}^2$ 可以被一个或多个取代基取代,所述的取代基选自氰基、 $\text{C(O)NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基(例如丙基、异丁基或叔丁基)或 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基(例如甲基或乙基)和3-10元杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环,其中 $\text{R}^6$ 和 $\text{R}^7$ 各自独立地表示氢或任选被取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。所述烷基可以任选地被一个或多个氟取代。

[0141] 更具体地, $\text{R}^2$ 可以被取代基单取代,所述的取代基选自氰基、 $\text{C(O)NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基,特别是甲基和咪唑基,其中 $\text{R}^6$ 和 $\text{R}^7$ 各自独立地表示氢或甲基。

[0142] 此外或可替代地, $\text{R}^2$ 可以任选地被另一个任选被取代的3-10元杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环直接或通过连接基取代。所述的连接基可以是氧原子、羰基或任选被取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 亚烷基。所述的连接基可以是氧、 $\text{-CO-}$ 或亚烷基链,例如亚甲基。3-10元环可以未被取代或被一个或多个(例如1、2、3或4个),特别是1或2个取代基取代,所述的取代基选自卤素(例如氟或氯)、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基(例如丙基、异丁基或叔丁基)或 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基(例如甲基或乙基),其中烷基可以任选地被一个或多个氟取代。特别地,3-10元环可以未被取代。

[0143] 特别地, $\text{R}^2$ 可以未被取代、被单取代或二取代。更具体地, $\text{R}^2$ 未被取代或单取代。

[0144] 在某些情况中, $\text{R}^2$ 表示3-10元杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环,其选自杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环,它们选自环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、十氢萘基、苯基、萘基、萘基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、四唑基、吡唑基、吡唑基、异吡唑基、二氢吡唑基、嘌呤基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、四唑基、噻二唑基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、萘啶基、蝶啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、异二氢吡唑基、三嗪基、二氢吡啶基、二氢吡咯并吡啶基、喹啉基、苯并吗啉基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂庚环基、二氮杂庚环基、二氢呋喃基(例如2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢呋喃基)、二氧戊环基、吗啉基、噁唑烷基、噁唑基、二氢吡唑基、异二氢吡唑基、哌嗪基、四氢呋喃基、硫吗啉基、二氢吡喃基(例如3,4-二氢吡喃基、3,6-二氢吡喃基)、高哌嗪基、二噻烷基、六氢嘧啶基、吡唑烷基、4H-喹啉基、奎宁环基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢吡啶并吡嗪基、噻唑烷基、苯并吡喃基、四氢喹啉基、苯并吗啉基和四氢异喹啉基,它们未被取代或被一个或多个(例如1、2或3个)取代基取代,所述的取代基选自卤素(例如氟或氯)、氰基、氧代、硝基、 $\text{-OR}^6$ 、 $\text{-SR}^6$ 、 $\text{-NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{-CONR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{-NR}^6\text{COR}^7$ 、 $\text{-NR}^6\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{-COR}^6$ 、 $\text{-C(O)OR}^6$ 、 $\text{-SO}_2\text{R}^6$ 、 $\text{-SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{-NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{-NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{-NR}^6\text{C(O)OR}^7$ 、任选被取代的 $\text{-C}_1\text{-C}_6$ 烷基、任选被取代的 $\text{-C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、任选被取代的 $\text{-C}_2\text{-C}_6$ 烯基、任选被取代的 $\text{-C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{-Q}^2\text{-R}^6$ 、 $\text{-Q}^2\text{-NR}^6\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{-Q}^2\text{-NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{-Q}^2\text{-COR}^6$ 、 $\text{-Q}^2\text{-NR}^6\text{COR}^7$ 、 $\text{-Q}^2\text{-NR}^6\text{C(O)OR}^7$ 、 $\text{-Q}^2\text{-SO}_2\text{R}^6$ 、 $\text{-Q}^2\text{-CONR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{-Q}^2\text{-CO}_2\text{R}^6$ 、 $\text{-Q}^2\text{-SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{-Q}^2\text{-NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 和 $\text{-Q}^2\text{-NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ ,其中烷基、烷氧基、烯基或炔基任选地被一个或多个取代基取代,所述的取代基选自卤素、羟基、巯基、氰基、氨基、硝基和 $\text{SF}_5$ ,其中 $\text{Q}^2$ 表示共价键、氧原子、硫原子、 $\text{-SO-}$ 、 $\text{-SO}_2\text{-}$ 、 $\text{-CO-}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 亚烷基或任选被取代的 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 亚烯基,且 $\text{R}^6$ 、

$R^7$ 、 $R^8$ 各自独立地表示氢、任选被取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基、任选被取代的杂环基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的芳基或任选被取代的环烷基。

[0145]  $R^2$ 可以表示环,其选自苯基、吡啶基、吡啶基、咪唑基和噻唑基,其中该环未被取代或被一个或多个,特别是一个或两个取代基取代,所述的取代基选自卤素(例如氟或氯)、氰基、氧代、硝基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-NR^6COR^7$ 、 $-NR^6CONR^7R^8$ 、 $-COR^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 $-NR^6SO_2NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、任选被取代的 $-C_1$ - $C_6$ 烷基、任选被取代的 $-C_1$ - $C_6$ 烷氧基、任选被取代的 $-C_2$ - $C_6$ 烯基、任选被取代的 $-C_2$ - $C_6$ 炔基、 $-Q^2-R^6$ 、 $-Q^2-NR^6CONR^7R^8$ 、 $-Q^2-NR^6R^7$ 、 $-Q^2-COR^6$ 、 $-Q^2-NR^6COR^7$ 、 $-Q^2-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-Q^2-SO_2R^6$ 、 $-Q^2-CONR^6R^7$ 、 $-Q^2-CO_2R^6$ 、 $-Q^2-SO_2NR^6R^7$ 、 $-Q^2-NR^6SO_2R^7$ 和 $-Q^2-NR^6SO_2NR^7R^8$ ,其中烷基、烷氧基、烯基或炔基任选地被一个或多个取代基取代,所述的取代基选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和 $SF_5$ ,其中 $Q^2$ 表示共价键、氧原子、硫原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $C_1$ - $C_6$ 亚烷基或任选被取代的 $C_2$ - $C_6$ 亚烯基,且 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 各自独立地表示氢、任选被取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基、任选被取代的杂环基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的芳基或任选被取代的环烷基。

[0146]  $R^2$ 可以表示环,其选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、十氢萘基、苯基、萘基、萘基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、四唑基、吡啶基、吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、嘌呤基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、异噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、四唑基、噻二唑基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、萘啶基、蝶啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、咪唑并吡啶基、吡啶并吡啶基、噻唑并吡啶基、异二氢吡啶基、三嗪基、二氢吡啶基、喹啉基、苯并吗啉基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂庚环基、二氮杂庚环基、二氢呋喃基(例如2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢呋喃基)、二氧戊环基、吗啉基、噁唑烷基、噁唑基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、哌嗪基、四氢呋喃基、硫吗啉基、二氢吡喃基(例如3,4-二氢吡喃基、3,6-二氢吡喃基)、高哌嗪基、二噁烷基、六氢嘧啶基、吡啶基、吡啶基、4H-喹啉基、奎宁环基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、噻唑烷基、苯并吡喃基、四氢喹啉基、苯并吗啉基和四氢异喹啉基,其中该环未被取代或被氰基、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $-C_1$ - $C_4$ 烷基(例如丙基、异丁基或叔丁基)或 $C_1$ - $C_2$ 烷基(例如甲基或乙基)和3-10元杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环取代,其中 $R^6$ 和 $R^7$ 各自独立地表示氢或任选被取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基。所述烷基可以任选地被一个或多个氟取代。

[0147] 特别地, $R^2$ 可以选自苯基、吡啶基、吡啶基、咪唑基和噻唑基,其中该环未被取代或被一个或多个(例如1、2或3个)取代基取代,所述的取代基选自氰基、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $-C_1$ - $C_6$ 烷基和3-10元杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环,其中 $R^6$ 和 $R^7$ 各自独立地表示氢或任选被取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基。

[0148] 本发明还涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0149]  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 各自独立地表示氢或 $C_1$ - $C_3$ 烷基,其可以任选地被一个或多个氟取代

[0150]  $R^{1e}$ 和 $R^{1f}$ 独立地表示氢、氟、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基,其中烷基或烷氧基可以任选地被一个或多个氟取代;

[0151] A表示5-10元单环或双环杂芳基或芳基环,其可以未被取代或被 $-Q^1-(R^2)_n$ 的1、2或3个取代;

[0152] n是0或1；

[0153]  $Q^1$ 、 $R^2$ 和n如本申请中所定义。

[0154] 特别地， $Q^1$ 选自卤素（例如氟、氯或溴）、氰基、氧代、硝基、 $-OR^3$ （例如羟基）、 $-SR^3$ （例如硫氢基）、 $-NR^3R^4$ （例如氨基或N,N-二甲基氨基）、 $-CONR^3R^4$ （例如酰氨基）、 $-NR^3COR^4$ （N-乙酰基）、 $-NR^3CONR^4R^5$ 、 $-COR^3$ （例如乙酰基）、 $-C(O)OR^3$ （例如甲氧羰基或乙氧羰基）、 $-SO_2R^3$ （例如甲基磺酰基）、 $-SO_2NR^3R^4$ （例如二甲基氨基磺酰基）、 $-NR^3SO_2R^4$ 、 $NR^3SO_2NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)OR^4$ 、任选被取代的 $-C_1-C_4$ 烷基（例如丙基、异丁基或叔丁基）、任选被取代的 $C_1-C_2$ 烷基（例如甲基或乙基）、任选被取代的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、任选被取代的 $-C_2-C_6$ 烯基、任选被取代的 $-C_2-C_6$ 炔基、共价键、氧原子、硫原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CONR^3-$ 、 $-NR^3-$ （例如甲基氨基）、 $-NR^3CO-$ 、 $-NR^3CONR^4-$ 、 $-SO_2NR^3-$ 、 $-NR^3SO_2-$ 、 $-NR^3SO_2NR^4-$ 、 $-NR^3C(O)O-$ 、 $-NR^3C(O)OR^4-$ 、任选被取代的 $C_1-C_4$ 亚烷基（例如亚甲基或亚乙基）或任选被取代的 $-C_2-C_4$ 亚烯基（例如乙烯基），且 $R^2$ 是5或6元杂芳基、杂环基或芳基环，其任选地被一个或多个取代基取代，所述的取代基独立地选自卤素、氰基、氧代、硝基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-NR^6COR^7$ 、 $-NR^6CONR^7R^8$ 、 $-COR^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 $NR^6SO_2NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、任选被取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、任选被取代的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、任选被取代的 $-C_2-C_6$ 烯基、任选被取代的 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-Q^2-R^6$ 、 $-Q^2-NR^6CONR^7R^8$ 、 $-Q^2-NR^6R^7$ 、 $-Q^2-COR^6$ 、 $-Q^2-NR^6COR^7$ 、 $-Q^2-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-Q^2-SO_2R^6$ 、 $Q^2-CONR^6R^7$ 、 $-Q^2-CO_2R^6$ 、 $-Q^2-SO_2NR^6R^7$ 、 $-Q^2-NR^6SO_2R^7$ 和 $-Q^2-NR^6SO_2NR^7R^8$ ，其中 $Q^2$ 表示共价键、氧原子、硫原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $C_1-C_6$ 亚烷基或任选被取代的 $C_2-C_6$ 亚烯基，且其中 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 各自独立地表示氢或任选被取代的 $C_1-C_6$ 烷基，其中任意的烷基、烷氧基、烯基、炔基、亚烷基或亚烯基任选地被一个或多个（例如1、2、3或4个）取代基取代，所述的取代基选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和 $SF_5$ 。

[0155] 本发明还涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

[0156]  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 各自是氢；

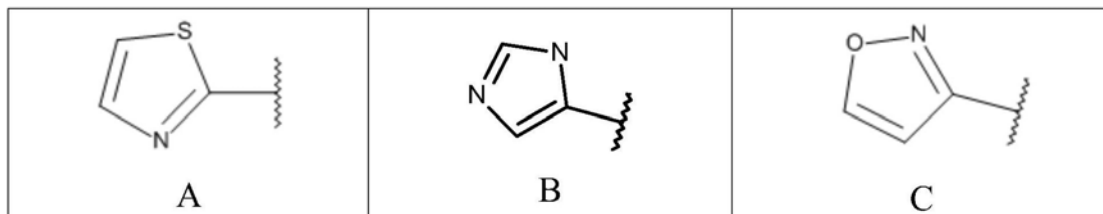
[0157] A表示5-10元单环或双环杂芳基或芳基环，其未被取代或被一个或两个 $-Q^1-(R^2)_n$ 取代； $-Q^1-(R^2)_n$ 每次出现时相同或不同，其中：

[0158]  $Q^1$ 表示卤素（例如氟或氯）、 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_1-C_3$ 烷基，其任选地被一个或多个氟、共价键、氧原子、 $C_1-C_6$ 亚烷基或 $C_1-C_3$ 亚烷基取代，其中亚烷基任选地被一个或多个取代基取代，所述的取代基选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和 $SF_5$ ；

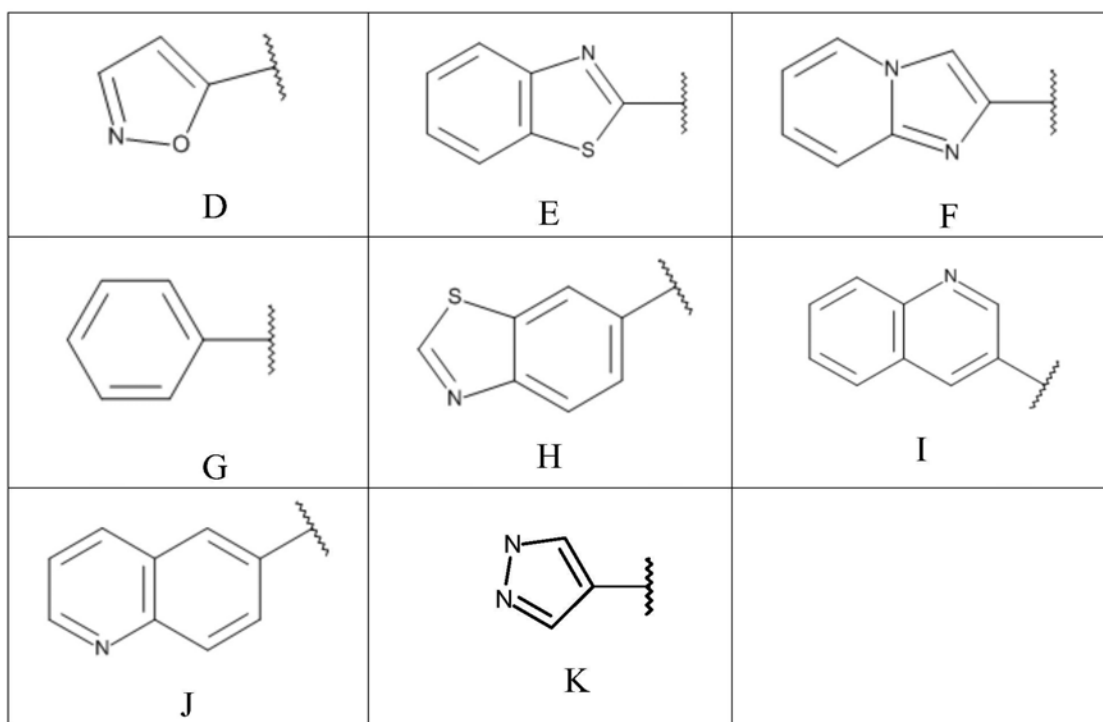
[0159]  $R^2$ 表示5-10元杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环，特别地， $R^2$ 表示苯基、吡唑基、呋唑基、咪唑基和噻唑基。


[0160] A表示的杂芳基和芳基环的实例包括如下所示的那些：

[0161]



[0162]



[0163] 其中  表示与分子其余部分即与酰胺氮的连接点,且其中环A任选地被一个或多个-Q<sup>1</sup>-(R<sup>2</sup>)<sub>n</sub>取代。连接至环氮原子的氢原子未显示。本领域技术人员可以理解,氮原子适合于取代,且当未被取代时,如果适合,则氮原子可以键合至氢原子完全其化合价。

[0164] 式(I)的新化合物的实例包括:

[0165] N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺

[0166] 1-氰基-3-氟-N-(4-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺

[0167] N-(苯并[d]噻唑-6-基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺

[0168] 1-氰基-3-氟-N-(喹啉-3-基)吡咯烷-3-甲酰胺

[0169] 1-氰基-3-氟-N-(喹啉-6-基)吡咯烷-3-甲酰胺

[0170] 1-氰基-3-氟-N-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苯基)吡咯烷-3-甲酰胺

[0171] 1-氰基-3-氟-N-(3-苯氧基苯基)吡咯烷-3-甲酰胺

[0172] 1-氰基-3-氟-N-(5-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺

[0173] (R)-1-氰基-3-氟-N-(5-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺

[0174] 1-氰基-3-氟-N-(5-苯基异噻唑-3-基)吡咯烷-3-甲酰胺

[0175] 1-氰基-3-氟-N-(1-苯基-1H-咪唑-4-基)吡咯烷-3-甲酰胺

[0176] (S)-1-氰基-3-氟-N-(1-苯基-1H-吡唑-4-基)吡咯烷-3-甲酰胺

[0177] (R)-1-氰基-3-氟-N-(1-苯基-1H-吡唑-4-基)吡咯烷-3-甲酰胺

[0178] (R)-1-氰基-N-(1-(4-氰基苯基)-1H-咪唑-4-基)-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺

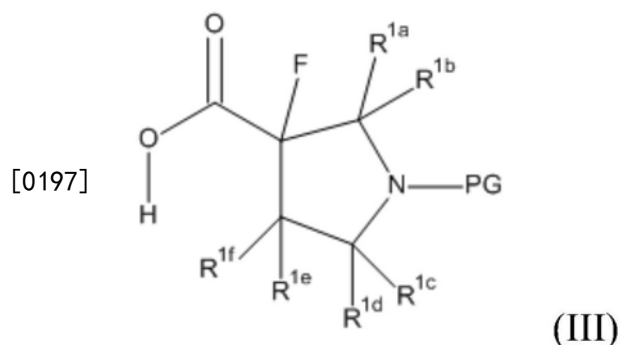
[0179] (R)-N-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺

[0180] N-(6-(1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺

[0181] 1-氰基-3-氟-N-(6-苯基苯并[d]噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺

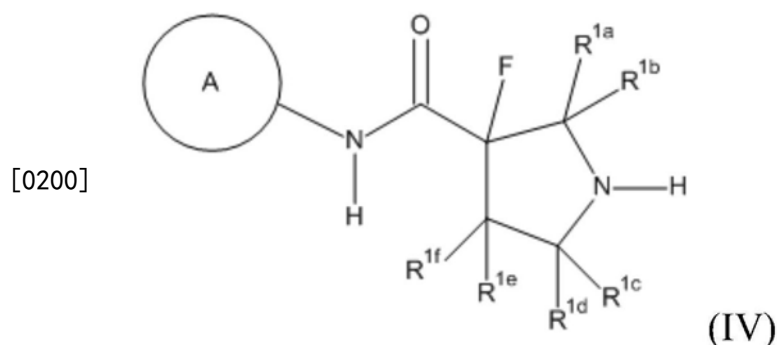
[0182] N-(5-(1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺

- [0183] (R)-N-(5-(1H-咪唑-7-基)噻唑-2-基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺
- [0184] 1-氰基-3-氟-N-(3-苯基异噻唑-5-基)吡咯烷-3-甲酰胺
- [0185] (R)-1-氰基-3-氟-N-(3-苯基异噻唑-5-基)吡咯烷-3-甲酰胺
- [0186] N-(5-(3-氨基甲酰基苯基)噻唑-2-基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺
- [0187] 1-氰基-3-氟-N-(5-(3-(甲基氨基甲酰基)苯基)噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺
- [0188] (R)-1-氰基-3-氟-N-(5-(3-(甲基氨基甲酰基)苯基)噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺
- [0189] N-(5-(3-(1H-咪唑-1-基)苯基)噻唑-2-基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺
- [0190] N-(3-(3-(1H-咪唑-1-基)苯基)异噻唑-5-基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺
- [0191] (R)-N-(3-(3-(1H-咪唑-1-基)苯基)异噻唑-5-基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺
- [0192] N-(6-(1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺
- [0193] 1-氰基-3-氟-N-(6-(3-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺
- [0194] 或它们的药学上可接受的盐。
- [0195] 应当注意,上文所列出的化合物各自表示本发明特定和独立的方面。
- [0196] 本发明的另一个方面提供用于制备式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐的方法,它包括使式 (III) 的酸与化合物A-NH<sub>2</sub>反应形成酰胺的步骤:



[0198] 其中R<sup>1a</sup>-R<sup>1f</sup>如本申请中其它部分所定义,且PG是胺保护基。该保护基可以是,但不限于BOC。本领域技术人员清楚的是,可以合并或调整这类保护性化学基团。在使A-NH<sub>2</sub>偶联形成酰胺后,可以除去保护基,得到式 (IV) 的游离胺,然后可以用溴化氰处理形成式 (I) 的化合物。

[0199] 本发明的另一个方面提供用于制备式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐的方法,它包括使式 (IV) 的酸与溴化氰反应形成N-CN化合物的步骤:



[0201] 其中R<sup>1a</sup>-R<sup>1f</sup>和A如本申请中另外部分所定义。

[0202] 本发明的另一个方面提供包含本发明化合物的药物组合物。

[0203] 本发明的药物组合物包含本发明的任意化合物与任意药学上可接受的载体、助剂或媒介物。

[0204] 药学上可接受的载体的实例是本领域技术人员已知的,并且包括但不限于防腐剂,填充剂,崩解剂,润湿剂,乳化剂,悬浮剂,甜味剂,矫味剂,芳香剂,抗菌剂,抗真菌剂,润滑剂和分散剂,这取决于施用方式的性质和剂型。组合物可以是例如片剂,胶囊,粉剂,颗粒剂,酏剂,锭剂,栓剂,糖浆剂和包括悬液和溶液的液体制剂的形式。在本发明的上下文中,术语“药物组合物”是指包含活性剂并且另外包含一种或多种药学上可接受的载体的组合物。组合物还可以包含选自例如稀释剂,助剂,赋形剂,媒介物,防腐剂,填充剂,崩解剂,润湿剂,乳化剂,悬浮剂,甜味剂,矫味剂,芳香剂,抗菌剂,抗真菌剂,润滑剂和分散剂的组分,这取决于施用方式的性质和剂型。

[0205] 本发明的化合物可以用于治疗涉及DUB抑制,特别是Cezanne 1和USP30抑制的障碍和疾病。

[0206] 本发明的另一个方面提供用于疗法中的式(I)的化合物或其药物组合物。特别地,本发明的化合物具有治疗癌症且更具体地治疗与DUB活性相关的癌症的用途。本发明的化合物可以对任意DUB酶有用,包括,但不限于Cezanne 1和USP30。

[0207] 本申请中所述的化合物可以用于制备用于治疗与DUB活性相关的癌症的药剂。

[0208] 本发明的另一个方面提供治疗或预防与Cezanne 1或USP30活性相关的癌症的方法,该方法包括对患有与Cezanne 1或USP30活性相关的癌症的个体施用药学上有效量的本发明的化合物或其药物组合物。

[0209] 本申请中公开的化合物或组合物可用于治疗癌症。对“癌症”或“肿瘤”的提及包括但不限于乳腺癌,卵巢癌,前列腺癌,肺癌,肾癌,胃癌,结肠癌,睾丸癌,头颈癌,胰腺癌,脑癌,黑素瘤,骨癌或其它组织器官的癌症和血细胞的癌症,例如淋巴瘤和白血病。特定的癌症包括淋巴瘤,多发性骨髓瘤,结肠直肠癌和非小细胞肺癌。

[0210] 本申请中公开的化合物或组合物可以用于治疗与Cezanne 1活性相关的另外疾病。

[0211] 如本申请中所述的本发明化合物或其药物组合物可以与一种或多种另外的药剂组合。所述的化合物可以与一种或多种另外的抗肿瘤治疗剂组合,例如化疗药物或其它调节蛋白的抑制剂。在一个实施方案中,所述一种或多种抗肿瘤治疗剂选自PARP(聚ADP核糖聚合酶)抑制剂,BRCA2抑制剂和ATM抑制剂。在另一个实施方案中,PARP(聚ADP核糖聚合酶)抑制剂是抑制性RNA(RNAi)分子(PARPi)。在另一个实施方案中,PARP抑制剂可以选自Iniparib(BSI 201),奥拉帕利(AZD-2281),Rucaparib(AG014699,PF-01367338)和Veliparib(ABT-888),MK-4827,CEP-9722,E7016(GPI-21016),LT-673,MP-124,NMS-P118中的一种或多种。在另一个实施方案中,抗肿瘤剂是化疗药。化疗药可以选自奥拉帕利,丝裂霉素C,顺铂,卡铂,奥沙利铂,电离辐射(IR),喜树碱,伊立替康,托泊替康,替莫唑胺,紫杉烷,5-氟嘧啶,吉西他滨和多柔比星。

[0212] 如上所述,本发明的化合物可以用于治疗与USP30抑制相关的障碍和疾病。本发明的化合物因此可以用于治疗具有涉及线粒体功能障碍的要素的障碍或疾病。



[0213] 线粒体功能障碍是由线粒体的缺陷引起的,线粒体是除红血细胞外的身体的每个细胞中存在的特化区室。当线粒体失效时,细胞和细胞损伤中产生的能量越来越少,甚至细胞死亡也随之消失。如果整个身体都重复这个过程,则发生这个过程的受试者的生命就会受到严重影响。线粒体的疾病最常出现在对能量要求很高的器官中,例如大脑,心脏,肝脏,骨骼肌,肾脏和内分泌和呼吸系统。

[0214] 涉及线粒体功能障碍的病症可以选自涉及线粒体自噬缺陷的病症,涉及线粒体DNA突变的病症,涉及线粒体氧化应激的病症,涉及线粒体膜电位缺陷、线粒体生物发生的病症,涉及线粒体形状或形态缺陷的病症,以及涉及溶酶体贮积缺陷的病症。

[0215] 特别地,涉及线粒体功能障碍的病症可以选自神经变性疾病;多发性硬化(MS);线粒体肌病、脑病、乳酸酸中毒和中风样发作(MELAS)综合征;Leber氏遗传性视神经病(LHON);癌症;神经病,共济失调、视网膜炎色点-母体遗传性急性坏死性脑病(NARP-MILS);Danon病;糖尿病;糖尿病肾病;代谢紊乱;心力衰竭;导致心肌梗死的缺血性心脏病;精神病,例如精神分裂症;多发性硫酸酯酶缺乏症(MSD);黏脂质累积病II(ML II);黏脂质累积病III(ML III);黏脂质累积病IV(ML IV);GM1-神经节苷脂贮积病(GM1);神经元蜡样脂-脂褐质沉积病(NCL1);阿尔佩斯病;Barth综合征; $\beta$ -氧化缺陷;肉碱-酰基-肉碱缺乏病;肉碱缺乏病;肌酸缺乏综合征;辅酶Q10缺乏;复合物I缺乏;复合物II缺乏;复合物III缺乏;复合物IV缺乏;复合物V缺乏;COX缺乏;慢性进行性外侧眼肌麻痹综合征(CPEO);CPT I缺乏;CPT II缺乏;戊二酸尿症II型;基-塞二氏综合征;乳酸酸中毒;长链酰基CoA脱氢酶缺乏(LCHAD);利氏病或综合征;致命性婴儿心肌病(LIC);勒夫特病;戊二酸尿症II型;中链酰基CoA脱氢酶缺乏(MCAD);肌阵挛型癫痫和蓬毛样红纤维素(MERRF)综合征;线粒体细胞病;线粒体退行性共济失调综合征;线粒体DNA消耗综合征;肌肉神经胃肠紊乱和脑病;Pearson综合征;丙酮酸脱氢酶缺乏;丙酮酸羧化酶缺乏;POLG突变;中/短链3-羟基酰基-CoA脱氢酶(M/SCHAD)缺乏;极长链酰基-CoA脱氢酶(VLCAD)缺乏;以及认知功能和肌肉强度中的年龄依赖性衰减。

[0216] 牵涉线粒体功能障碍的病症可以是CNS障碍,例如神经变性疾病。神经变性疾病包括但不限于帕金森病,阿尔茨海默病,肌萎缩性侧索硬化(ALS),亨廷顿病,局部缺血,中风,路易体(Lewy)痴呆和额颞叶痴呆。

[0217] 在一个实施方案中,涉及线粒体功能障碍的病症是CNS障碍。

#### [0218] 剂型

[0219] 为了治疗线粒体功能障碍,本发明的药物组合物可以通过口服、肠胃外或粘膜途径施用而设计,并且组合物的选择或具体形式取决于施用途径。因此,对于口服施用,组合物可以是例如片剂,锭剂,糖锭剂,薄膜,粉末,酏剂,糖浆,液体制剂包括分散液,悬浮液,乳剂,溶液或喷雾剂的液体制剂,扁囊剂,颗粒剂,胶囊的形式。为了施用于粘膜,组合物可以是喷雾剂,吸入剂,分散液,悬浮液,乳剂,溶液,凝胶,贴剂,薄膜,软膏,霜剂,洗剂,栓剂等的形式。对于肠胃外施用,组合物为的液体制剂如溶液、分散液、乳剂或悬浮液的形式,包括脂质体组合物。

[0220] 本发明用于肠胃外施用的制剂包括无菌水、水-有机或有机溶液、混悬液和乳剂。

[0221] 可以根据药物制剂领域公知的技术制备这类剂型。当为喷雾剂或吸入剂时,可以通过鼻部施用药物组合物。用于该目的适合制剂是本领域技术人员公知的。

[0222] 本发明的药物组合物还可以为用于直肠施用的栓剂形式。配制它们,使得药物组合物在室温下为固体并且在体温下为液体,以允许释放活性化合物。

[0223] 剂量可以根据患者的要求,待治疗病症的严重程度和所使用的化合物的不同而变化。针对特定情况的适当剂量确定在本领域技术人员的职权范围内。通常,以较小的剂量开始治疗,其量小于化合物的最佳剂量。此后,剂量以小增量增加,直至达到在这种情况下下的最佳效果。

[0224] 当然,化合物的有效剂量的量级会随被治疗的病症的严重程度的性质和特定化合物及其施用途径变化。适当剂量的选择在本领域普通技术人员的能力范围内,没有过度负担。每日剂量范围为约每千克体重的人和非人类动物约10 $\mu$ g至约100mg,并且通常每剂量每千克体重约10 $\mu$ g至30mg。可以每天1-3次给予上述剂量。

#### [0225] 合成方法

[0226] 本发明的化合物可以通过多种多样的途径制备。得到本发明的某些化合物的示例性路线如下所示。本发明的代表性化合物可以根据下面描述的通用合成方法合成,并且在下面的方案中更具体地举例说明。由于方案是一个示例,所以本发明不应被解释为受所表达的化学反应和条件限制。方案中使用的各种原料的制备完全在本领域技术人员的技能范围内。本领域技术人员应当理解,在适当的情况下,方案中的各个转化可以以不同的顺序完成。以下方案描述了可以制备本发明的中间体和目标化合物的通用合成方法。可以使用根据通用方案制备的中间体和本领域技术人员已知的其它物质、化合物和试剂来合成其它代表性的化合物及其立体异构体、外消旋混合物、非对映异构体和对映体。所有这类化合物、立体异构体、外消旋混合物、非对映异构体及其对映体旨在包括在本发明的范围内。

[0227] 通过液相色谱法-质谱法(LCMS)和/或<sup>1</sup>HNMR表征全部化合物。

#### [0228] 合成方案

[0229] 缩写:

[0230]	BOC	叔丁氧羰基
[0231]	br	宽峰(NMR信号)
[0232]	d	双峰(NMR信号)
[0233]	DCM	二氯甲烷
[0234]	DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
[0235]	DIPEA	二异丙基乙胺
[0236]	DMAP	4-甲基氨基吡啶
[0237]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0238]	DMSO	二甲亚砜
[0239]	dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
[0240]	ES	电喷雾
[0241]	EtOAc	乙酸乙酯
[0242]	h	小时
[0243]	HATU	1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐
[0244]	HBTU	2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸盐

---

[0245]	HPLC	高效液相色谱法
[0246]	LCMS	液相色谱法-质谱法
[0247]	m	多重峰 (NMR信号)
[0248]	MeCN	乙腈
[0249]	MeOH	甲醇
[0250]	Prep	制备型
[0251]	rt	室温
[0252]	s	单峰 (NMR信号)
[0253]	t	三重峰 (NMR信号)
[0254]	TEA	三乙胺
[0255]	TFA	三氟乙酸
[0256]	THF	四氢呋喃
[0257]	TLC	薄层色谱法
[0258]	LCMS方法	

方法 A		
柱	XBridge ShieldRP18, 50*2.1mm 5μm 或等效柱	
流动相	(A) 0.05% 氨水 (B) 乙腈	
流速	0.8 mL/min	
梯度	时间	%B
	0.0	15
	0.4	15
	3.4	100
	4.0	100
	4.01	15

[0259]

方法 B		
柱	Agilent TC-C18, 50×2.1mm, 5μm	
流动相	(A) 0.04% TFA 水溶液 (B) 乙腈中的 0.02% TFA	
流速	0.8 mL/min	
梯度	时间	%B
	0	0
	0.4	1
	3.4	100
	4	100
温度	50°C	

方法 C		
柱	BEH C18, 50x2.1mm, 1.7 $\mu$ m 或等效柱	
流动相	(A) 5mM 乙酸铵 + 0.1%甲酸水溶液 (B) 乙腈中的 0.1%甲酸	
流速	0.55 mL/min	
梯度	时间	%B
	0.01	5
	0.40	5
	0.80	35
	1.20	55
	2.50	100
	3.30	100
	3.31	5
	4.00	5

[0260]

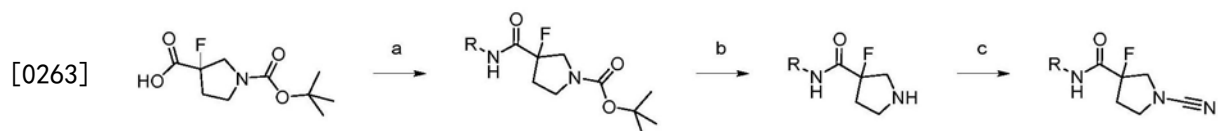
方法 D		
柱	BEH C18, 50x2.1mm, 1.7 $\mu$ m 或等效柱	
流动相	(A) 5mM 乙酸铵 + 0.1%甲酸水溶液 (B) 乙腈中的 0.1%甲酸	
流速	0.45 mL/min	
梯度	时间	%B
	0.01	2
	0.50	2
	5.00	90
	6.00	95
	7.00	95
	7.01	2
	8.00	2

方法 E		
柱	X-bridge C18, 50x4.6mm, 3.5 $\mu$ m 或等效柱	
流动相	(A) 0.1%氨水 (B) 乙腈中的 0.1%氨	
流速	1.0 mL/min	
梯度	时间	%B
	0.01	5
	5.00	90
	5.80	95
	7.20	95
	7.21	5
	10.00	5

[0261]

方法 F		
柱	X-Bridge C18, 50x4.6mm, 3.5 $\mu$ m 或等效柱	
流动相	(A) 0.1%氨水 (B) 乙腈中的 0.1%氨	
流速	1 mL/min	
梯度	时间	%B
	0.01	0
	0.10	0
	2.50	90
	2.80	95
	3.60	95
	3.61	0
	5.00	0

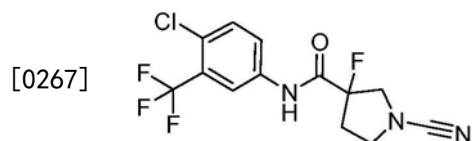
[0262] 通用方案1



[0264] 试剂和条件:a) HATU或HBTU, DIPEA, DCM或THF, 0℃, 然后在rt b) 4M HCl的EtOAc或TFA, EtOAc或DCM, 0℃, 然后在rt c) 溴化氰, NaHCO<sub>3</sub>或K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, EtOH或THF, 0℃, 然后在rt

[0265] 实施例1N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺

[0266] (根据通用方案1制备)

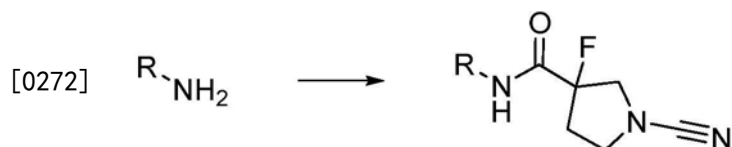


[0268] 步骤a. 向1-(叔丁氧羰基)-3-氟吡咯烷-3-甲酸(根据W02013020062A1制备)(0.2mmol)在DCM(1mL)中的溶液中加入HATU(0.2mmol)。将该反应混合物在0℃搅拌20min。用4-氯-3-(三氟甲基)苯胺(0.2mmol)和DIPEA(0.6mmol)处理该反应混合物,在rt搅拌16h。减压浓缩所得到的混合物。通过制备型TLC(石油醚/EtOAc=1:2)纯化所得到的残余物,得到3-((4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-3-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。LCMS:方法A, MS:ES+411.7。

[0269] 步骤b. 向3-((4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-3-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯在EtOAc(1mL)中的溶液中加入HCl/EtOAc(4M, 1mL)。将该反应混合物在rt搅拌2h。减压浓缩所得到的混合物。残余物N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺未经进一步纯化被直接用于下一步。LCMS:方法A, MS:ES+311.6。

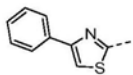
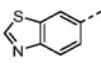
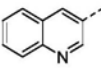
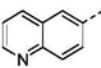
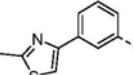
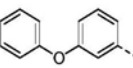
[0270] 步骤c. 向N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺在EtOH(2mL)中的溶液中加入溴化氰(0.2mmol)和NaHCO<sub>3</sub>(0.6mmol)。将该反应混合物在rt搅拌16h。减压浓缩所得到的混合物。通过制备型反相HPLC纯化粗产物(A:0.078%CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub>的水溶液, B:MeCN),得到(2.0mg, 0.0059mmol)。LCMS:方法A, 2.50min, MS:ES+336.0。

[0271] 使用与对实施例1所述的类似的方法合成了表1中的化合物。



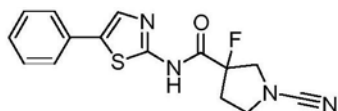
[0273] 表1

[0274]

实施例	R	名称	LCMS 方法	LCMS RT (min)	MS ES+
2		1-氟基-3-氟-N-(4-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺	B	2.58	317.4
3		N-(苯并[d]噻唑-6-基)-1-氟基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺	B	2.30	291.3
4		1-氟基-3-氟-N-(喹啉-3-基)吡咯烷-3-甲酰胺	B	2.20	285.3
5		1-氟基-3-氟-N-(喹啉-6-基)吡咯烷-3-甲酰胺	B	1.59	285.3
6		1-氟基-3-氟-N-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苯基)吡咯烷-3-甲酰胺	B	2.39	331.4
7		1-氟基-3-氟-N-(3-苯氧基苯基)吡咯烷-3-甲酰胺	B	2.43	326.3

[0275] 实施例8 1-氟基-3-氟-N-(5-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺(根据通用方案1制备)

[0276]



[0277] 步骤a. 向1-(叔丁氧羰基)-3-氟吡咯烷-3-甲酸(0.15g, 0.64mmol)在THF(10ml)中的溶液中加入HBTU(0.48g, 1.28mmol)和DIPEA(0.25g, 1.93mmol),在rt搅拌30min。用5-苯基噻唑-2-胺(0.1g, 0.58mmol)处理该反应混合物,搅拌18h。将所得到的反应混合物倾入NaHCO<sub>3</sub>溶液(50ml),用EtOAc(2x15ml)萃取。用盐水(2x50ml)洗涤合并的有机相,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,减压浓缩,得到3-氟-3-((5-苯基噻唑-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.25g, 0.64mmol)。该物质未经进一步纯化被直接用于下一步。LCMS:方法C, 2.38min, MS: ES+336.2(M-56)。

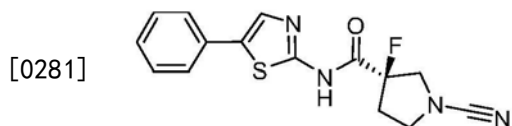
[0278] 步骤b. 在0℃向3-氟-3-((5-苯基噻唑-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.25g, 0.64mmol)在DCM(10ml)中的溶液中加入TFA(1ml)。将该反应混合物在rt搅拌1h。减压浓缩所得到的反应混合物,得到残余物,将其与乙醚/正戊烷(20ml)一起研磨,蒸发至得到3-氟-N-(5-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺TFA盐(0.42g, 定量) LCMS:方法C, 1.59min, MS: ES+292.18。

[0279] 步骤c. 在0℃向3-氟-N-(5-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺TFA盐(0.42g, 1.03mmol)在THF(10ml)中的溶液中加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.58g, 4.13mmol)和溴化氰(0.16g,



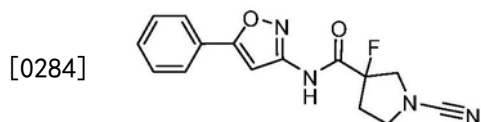
1.55mmol)。将该反应混合物在rt搅拌30min。将所得到的混合物倾入水(50ml),用EtOAc(2x15ml)萃取。用盐水洗涤合并的有机相,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,减压浓缩。通过柱色谱法纯化所得到的残余物(35%EtOAc的己烷溶液),得到1-氰基-3-氟-N-(5-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺(0.05g,0.16mmol),LCMS:方法D,3.95min,MS:ES+317.2;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.81(s,1H),7.99(s,1H),7.65(d,J=7.2Hz,2H),7.44(t,J=8Hz,2H),7.33(t,J=7.2Hz,1H),3.85-4.0(m,2H),3.73-3.77(m,1H),3.57-3.64(m,1H),2.42-2.50(m,2H)。

[0280] 实施例9(R)-1-氰基-3-氟-N-(5-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺



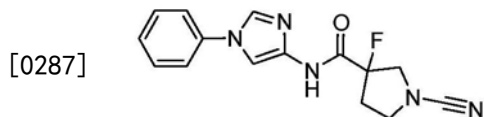
[0282] 通过实施例8的手性制备型HPLC,分离标题化合物,得到了期望的对映体。LCMS:方法E,2.54min,MS:ES+317.0;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.81(s,1H),7.97(s,1H),7.64(d,J=8.4Hz,2H),7.43(t,J=7.6Hz,2H),7.33(t,J=7.6Hz,1H),3.84-3.99(m,2H),3.72-3.77(m,1H),3.57-3.64(m,1H),2.55-2.67(m,1H),2.39-2.46(m,1H)。

[0283] 实施例10 1-氰基-3-氟-N-(5-苯基异噁唑-3-基)吡咯烷-3-甲酰胺



[0285] 采用与对实施例8所述的类似的方法合成了标题化合物。LCMS:方法D,3.97min,MS:ES+301.5;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 11.57(s,1H),7.90-7.92(m,2H),7.52-7.57(m,3H),7.36(s,1H),3.94(d,J=1.6Hz,1H),3.87(s,1H),3.72-3.78(m,1H),3.57-3.61(m,1H),2.54-2.57(m,1H),2.41-2.45(m,1H)。

[0286] 实施例11 1-氰基-3-氟-N-(1-苯基-1H-咪唑-4-基)吡咯烷-3-甲酰胺



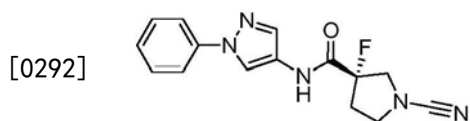
[0288] 步骤a.在rt向4-硝基咪唑(5g,44.2mmol)在MeOH(40ml)中的溶液中加入苯基硼酸(8.77g,71.66mmol),用CuCl<sub>2</sub>(0.71g,5.3mmol)和NaOH(1.76g,44.2mmol)处理。将该反应混合物在80℃搅拌16h,同时整个反应时间持续缓慢地用O<sub>2</sub>气吹扫。将所得到的反应混合物冷却至rt,除去O<sub>2</sub>气吹扫。然后减压浓缩该反应混合物。将获得的粗物质倾入水(500ml),用EtOAc(3x150ml)萃取。用NaHCO<sub>3</sub>溶液(200ml)洗涤合并的有机相,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,减压浓缩,得到4-硝基-1-苯基-1H-咪唑(1.5g,7.93mmol),LCMS:方法C,1.76min,MS:ES+191.09。

[0289] 步骤b.在rt向4-硝基-1-苯基-1H-咪唑(0.17g,0.89mmol)在THF(5ml)中的溶液中加入10%Pd/C(0.1g)。在rt用H<sub>2</sub>气将该反应混合物吹扫2h。通过硅藻土hyflow小心过滤所得到的反应混合物,减压浓缩,得到1-苯基-1H-咪唑-4-胺,LCMS:方法C,2.86min,MS:ES+159.93。该物质未经进一步纯化被直接用于下一步。

[0290] 步骤c-e.使用对实施例8步骤a-c所述的类似的方法由上述中间体合成了标题化

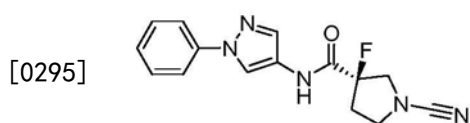
合物。LCMS:MethodD,3.29min,MS:ES+300.3;<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.89 (s,1H), 8.19 (s,1H), 7.79 (s,1H), 7.65 (d,J=7.6Hz,2H), 7.52 (t,J=8.4Hz,2H), 7.37 (t,J=7.6Hz,1H), 3.94-3.90 (m,1H), 3.71-3.87 (m,2H), 3.55-3.62 (m,1H), 2.38-2.50 (m,2H)。

[0291] 实施例12 (S)-1-氰基-3-氟-N-(1-苯基-1H-吡唑-4-基)吡咯烷-3-甲酰胺



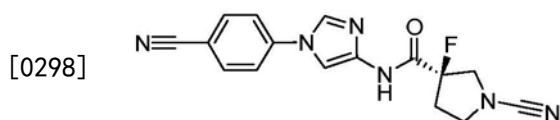
[0293] 根据实施例8的方法合成了标题化合物,通过手性制备型HPLC分离,得到了期望的对映体。LCMS:方法D,3.87min,MS:ES+300.0;<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.81 (s,1H), 8.62 (s,1H), 7.90 (s,1H), 7.81 (d,J=7.6Hz,2H), 7.49 (t,J=8.4Hz,2H), 7.31 (t,J=7.6Hz,1H), 3.94-3.90 (m,1H), 3.71-3.87 (m,2H), 3.55-3.62 (m,1H), 2.38-2.50 (m,2H)。

[0294] 实施例13 (R)-1-氰基-3-氟-N-(1-苯基-1H-吡唑-4-基)吡咯烷-3-甲酰胺



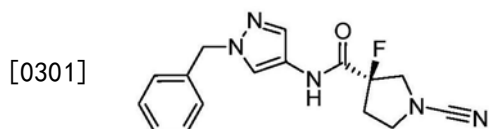
[0296] 根据实施例8的方法合成了标题化合物,通过手性制备型HPLC分离,得到了期望的对映体。LCMS:方法D,3.87min,MS:ES+300.0;<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.81 (s,1H), 8.62 (s,1H), 7.90 (s,1H), 7.80 (d,J=7.6Hz,2H), 7.50 (t,J=8.4Hz,2H), 7.31 (t,J=7.6Hz,1H), 3.94-3.90 (m,1H), 3.71-3.87 (m,2H), 3.55-3.62 (m,1H), 2.38-2.50 (m,2H)。

[0297] 实施例14 (R)-1-氰基-N-(1-(4-氰基苯基)-1H-咪唑-4-基)-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺



[0299] 采用与对实施例11所述的类似的方法合成了标题化合物,通过手性制备型HPLC分离单一一对映体。LCMS:方法D,3.32min,MS:ES+325.5;<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.98 (s,1H), 8.40 (d,J=1.6Hz,1H), 8.00-8.02 (m,2H), 7.91-7.94 (m,3H), 3.91 (s,1H), 3.83 (s,1H), 3.71-3.74 (m,1H), 3.58-3.62 (m,1H), 2.57-2.59 (m,1H), 2.42-2.45 (m,1H)。

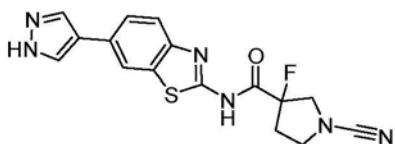
[0300] 实施例15 (R)-N-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺



[0302] 根据实施例8合成了标题化合物,通过手性制备型HPLC分离,得到了期望的对映体。LCMS:方法F,5.48min,MS:ES+314.1;<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.59 (s,1H), 8.06 (s,1H), 7.60 (s,1H), 7.36-7.20 (m,5H), 5.30 (s,2H), 3.86-3.55 (m,4H), 2.57-2.33 (m,2H)。

[0303] 实施例16 N-(6-(1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺

[0304]

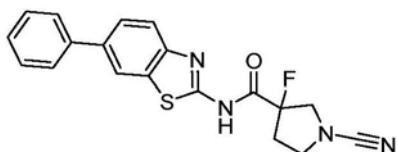


[0305] 步骤a. 在rt在微波试管中向搅拌的2-氨基-6-溴苯并噻唑 (0.3g, 1.31mmol) 和吡唑-4-硼酸频哪醇酯 (0.63g, 3.27mmol) 在DMF:水 (10:3, 13ml) 中的溶液中加入CsF (0.63g, 4.19mmol)。在rt将该反应混合物脱气15min。在rt将Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.14g, 0.20mmol) 加到该反应混合物中。将该反应混合物在140℃在微波中加热1h。将所得到的反应混合物在rt冷却, 倾入水:EtOAc (1:1, 60ml) 溶液, 通过硅藻土床过滤。分离有机相, 用EtOAc (30ml) 和10% MeOH的DCM溶液 (2x30ml) 再萃取水相。分离合并的有机相, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 减压浓缩。通过急骤色谱法纯化所得到的残余物 (0-10% EtOAc的己烷溶液, 5% MeOH的DCM溶液), 得到6-(1H-吡唑-4-基) 苯并[d]噻唑-2-胺 (0.22g, 1.018mmol)。LCMS: 方法C, 1.473min, MS: ES+ 217.11; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 12.86 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.43-7.47 (m, 3H), 7.29 (d, J=8.4Hz, 1H)。

[0306] 步骤b-d. 使用对实施例8步骤a-c所述的类似的方法由上述中间体合成了标题化合物。LCMS: 方法D, 3.26min, MS: ES+357.5; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.96 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (br, s, 2H), 7.73 (s, 2H), 3.86-4.02 (m, 2H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.58-3.64 (m, 1H), 2.46-2.48 (m, 2H)。

[0307] 实施例17 1-氰基-3-氟-N-(6-苯基苯并[d]噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺

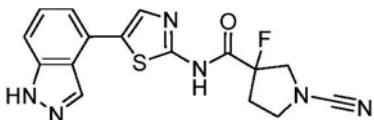
[0308]



[0309] 采用与对实施例16所述的类似的方法, 使用苯基硼酸合成了标题化合物。LCMS: 方法F, 5.96min, MS: ES+367.1; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.98 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74-7.80 (m, 3H), 7.49 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.38 (t, J=7.2Hz, 1H), 3.91-4.03 (m, 2H), 3.74-3.79 (m, 1H), 3.59-3.65 (m, 1H), 2.59-2.62 (m, 2H)。

[0310] 实施例18 N-(5-(1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺

[0311]



[0312] 步骤a. 在rt向4-溴吡唑 (1.0g, 5.07mmol) 在DCM (20ml) 中的溶液中加入TEA (0.85ml, 6.1mmol) 和DMAP (0.062g, 0.50mmol)。在rt将Boc酸酐 (1.28ml, 5.58mmol) 滴加到该反应混合物中。将该反应混合物在rt搅拌2.5h。将所得到的反应混合物倾入水 (30ml), 用DCM (2x30ml) 萃取。用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机相, 过滤, 减压浓缩。通过急骤色谱法纯化所得到的残余物 (15-20% EtOAc的己烷溶液), 得到4-溴-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (1.5g, 5.06mmol)。LCMS: 方法C, 2.601min, MS: ES+297.19; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.47 (dd, J=0.8Hz, 7.6Hz, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 1.74 (s, 9H)。

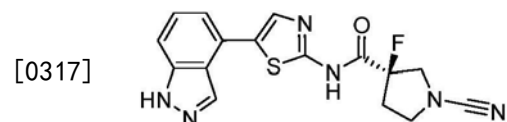
[0313] 步骤b. 在rt向搅拌的4-溴-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (0.3g, 1.01mmol) 和(4-甲氧基

苄基) (5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.67g, 1.515mmol) 在甲苯:水 (9:1, 10ml) 中的溶液中加入  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.21g, 2.02mmol)。在rt将该反应混合物脱气20min。在rt将  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0.074g, 0.101mmol) 加到该反应混合物中。将该反应混合物在105℃加热1h。将所得到的反应混合物在rt冷却, 倾入水 (20ml), 用  $\text{EtOAc}$  (2x20ml) 萃取。分离合并的有机相, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 减压浓缩。通过急骤色谱法纯化所得到的残余物 (7-20%  $\text{EtOAc}$  的己烷溶液), 得到4-(2-((叔丁氧羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)噻唑-5-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (0.44g, 0.819mmol)。LCMS: 方法C, 3.27min, MS: ES+537.53。

[0314] 步骤c. 将4-(2-((叔丁氧羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)噻唑-5-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (0.42g, 0.78mmol) 在TFA (10ml) 中的溶液加热至85℃ 3h。将该反应混合物在rt冷却, 真空蒸馏出过量的TFA。将所得到的反应混合物倾入水:  $\text{EtOAc}$  的溶液 (1:1, 40ml), 用固体  $\text{NaHCO}_3$  碱化。分离有机层, 再用  $\text{EtOAc}$  (2x20ml) 萃取水层。分离合并的有机相, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过量, 减压浓缩。通过使用DCM (5ml) 溶剂研磨纯化所得到的残余物, 得到5-(1H-吡唑-4-基)噻唑-2-胺 (0.11g, mmol)。LCMS: 方法C, 1.41min, MS: ES+217.11;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 13.22 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.38 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.07 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H)。

[0315] 步骤d-f. 使用对实施例8步骤a-c所述的类似的方法由上述中间体合成了标题化合物。LCMS: 方法E, 2.26min, MS: ES+357.0;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 13.37 (s, 1H), 12.88 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.55 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.41 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 3.96-4.02 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.74-3.79 (m, 1H), 3.59-3.66 (m, 1H), 2.56-2.62 (m, 2H)。

[0316] 实施例19 (R)-N-(5-(1H-吡唑-7-基)噻唑-2-基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺



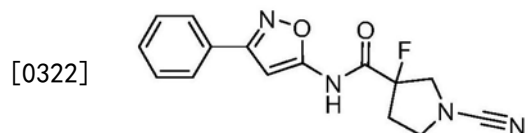
[0318] 步骤a. 在rt向搅拌的1H-吡唑-7-硼酸 (0.50g, 3.09mmol) 和 (5-溴噻唑-2-基)(4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯 (0.74g, 1.85mmol) 在甲苯:水 (9:1, 20ml) 中的溶液中加入  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.654g, 6.17mmol)。在rt将该反应混合物脱气30min。然后用  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0.22g, 0.308mmol) 处理。将该反应混合物在110℃加热2h。将所得到的反应混合物冷却至rt, 倾入水 (30ml), 用  $\text{EtOAc}$  (2x30ml) 萃取。分离合并的有机相, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 减压浓缩。通过急骤色谱法纯化所得到的残余物 (22%  $\text{EtOAc}$  的己烷溶液), 得到 (5-(1H-吡唑-7-基)噻唑-2-基)(4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯 (0.575g, 1.32mmol)。LCMS: 方法C, 2.67min, MS: ES+437.5;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 13.26 (s, 1H), 8.21-8.23 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.18 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.92 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 5.24 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)。

[0319] 步骤b. 将 (5-(1H-吡唑-7-基)噻唑-2-基)(4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯 (0.57g, 1.30mmol) 在TFA (11.5ml) 中的溶液加热至80℃ 5h。将所得到的反应混合物冷却至rt, 倾入水:  $\text{EtOAc}$  的溶液 (1:1, 60ml), 用固体  $\text{NaHCO}_3$  碱化。分离有机层, 再用  $\text{EtOAc}$  (30ml) 萃取水层。分离合并的有机相, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 减压浓缩。通过使用乙醚 (2x10ml) 溶剂研

磨纯化所得到的残余物,得到5-(1H-吡唑-7-基)噻唑-2-胺(0.274g,1.27mmol)。LCMS:方法C,1.61min,MS:ES+217.14;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm:13.11(s,1H),8.16(s,1H),7.62-7.65(m,2H),7.27(s,2H),7.21(d,J=7.2Hz,1H),7.11(t,J=7.2Hz,1H)。

[0320] 步骤c-e.使用对实施例8步骤a-c所述的类似的方法由上述中间体合成了标题化合物。LCMS:方法D,3.56min,MS:ES+357.3;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 13.87(br,s,1H),13.25(s,1H),8.22(s,1H),8.09(s,1H),7.75(d,J=7.6Hz,1H),7.46(s,1H),7.16-7.20(m,1H),3.98-4.01(m,1H),3.85-3.93(m,1H),3.73-3.77(m,1H),3.57-3.64(m,1H),2.56-2.59(m,2H)。

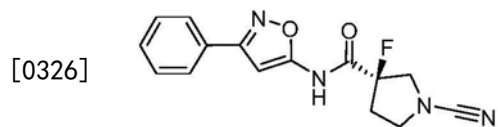
[0321] 实施例20 1-氰基-3-氟-N-(3-苯基异噻唑-5-基)吡咯烷-3-甲酰胺



[0323] 步骤a.在0℃向3-苯基异噻唑-5-胺(0.137g,0.85mmol)(CAS No:4369-55-5,得自TCI India)和1-(叔丁氧羰基)-3-氟吡咯烷-3-甲酸(0.2g,0.8536mmol)在DCM(10ml)中的溶液中加入吡啶(0.8ml,9.44mmol)。在0℃将磷酰氯(0.8ml,8.536mmol)滴加到该反应混合物中。将该反应混合物在rt搅拌30min。将所得到的反应混合物倾入10%柠檬酸溶液(100ml),用DCM(3x50ml)萃取。采集体合并的有机相,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,减压浓缩,得到3-氟-3-((3-苯基异噻唑-5-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.33g,定量)。LCMS:方法C,2.52min,MS:ES-374.6。

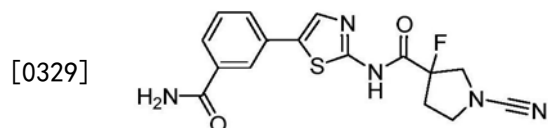
[0324] 步骤b-c.使用对实施例8步骤b-c所述的类似的方法由上述中间体合成了标题化合物。LCMS:方法E,2.42min,MS:ES+300.9;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.28(s,1H),7.86-7.89(m,2H),7.51(t,J=3.2Hz,3H),6.88(s,1H),3.84-3.97(m,2H),3.73-3.78(m,1H),3.58-3.65(m,1H),2.33-2.47(m,2H)。

[0325] 实施例21 (R)-1-氰基-3-氟-N-(3-苯基异噻唑-5-基)吡咯烷-3-甲酰胺



[0327] 通过实施例20的手性制备型HPLC,分离标题化合物,得到了期望的对映体。LCMS:方法E,2.36min,MS:ES+300.9;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.28(s,1H),7.86-7.88(m,2H),7.50-7.54(m,3H),6.86(s,1H),3.86-3.97(m,2H),3.72-3.78(m,1H),3.57-3.64(m,1H),2.53-2.67(m,1H),2.38-2.47(m,1H)。

[0328] 实施例22N-(5-(3-氨基甲酰基苯基)噻唑-2-基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺



[0330] 步骤a.在rt向噻唑-2-胺(5g,49.9mmol)在甲苯(150ml)中的溶液中加入2,4-二甲氧基苯甲醛(9.13g,54.9mmol)和乙酸(0.1ml)。将该反应混合物在130℃加热20h。真空浓缩该反应混合物以除去甲苯。用乙醇(75ml)和DCM(75ml)稀释所得到的残余物。在0℃将NaBH<sub>4</sub>(3.02g,79.84mmol)加到该反应混合物中。将该反应混合物在rt搅拌20h。将所得到的反应

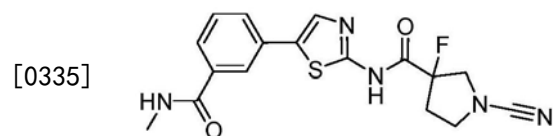
混合物倾入水(300ml),用DCM(3x150ml)萃取。用盐水溶液(150ml)洗涤合并的有机相,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,减压浓缩。通过急骤色谱法纯化所得到的残余物(30%EtOAc的己烷溶液),得到N-(2,4-二甲氧基苄基)噻唑-2-胺(7g,28mmol)。MS:ES+251.32。

[0331] 步骤b.在rt向N-(2,4-二甲氧基苄基)噻唑-2-胺(0.75g,2.99mmol)在DMA(15ml)中的溶液中加入3-溴苯甲酰胺(0.66g,3.29mmol)和乙酸钾(0.74g,7.49mmol)。在 $\text{N}_2$ 气氛中将该反应混合物脱气15min。将四(三苯膦)钯(0)(0.173g,0.14mmol)加到该反应混合物中,在160℃在微波中加热4h。将所得到的反应混合物倾入水(200ml),用乙酸乙酯(3x100ml)萃取。用盐水溶液(100ml)洗涤合并的有机相,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,减压浓缩。将残余物与乙醚(20ml)一起研磨,真空干燥,得到3-(2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)噻唑-5-基)苯甲酰胺(0.66g,1.78mmol)。MS:ES+370.15。

[0332] 步骤c.在rt向3-(2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)噻唑-5-基)苯甲酰胺(0.66g,1.78mmol)在DCM(20ml)中的溶液中加入TFA(10ml)。将该反应混合物在rt搅拌4h。减压浓缩所得到的反应混合物。用乙酸乙酯(100ml)稀释所得到的残余物,用 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(3x100ml)、盐水(100ml)洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,减压浓缩,得到3-(2-氨基噻唑-5-基)苯甲酰胺(0.2g,0.91mmol)。MS:ES+220.19。

[0333] 步骤b-d.使用对实施例8步骤a-c所述的类似的方法由上述中间体合成了标题化合物。LCMS:方法E,2.06min,MS:ES+359.9; $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 12.84(s,1H),8.11-8.13(m,2H),8.05(s,1H),7.80-7.82(m,2H),7.49-7.53(m,2H),3.89-4.00(m,2H),3.73-3.77(m,1H),3.58-3.64(m,1H),2.45-2.50(m,2H)。

[0334] 实施例23 1-氰基-3-氟-N-(5-(3-(甲基氨基甲酰基)苄基)噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺



[0336] 步骤a.将2-氨基-5-溴噻唑氢溴酸盐(30.0g,116.35mmol)和TEA(24.1ml,174.53mmol)在THF(350ml)中的混悬液在rt搅拌6h。通过过滤除去所得到的沉淀,减压浓缩滤液,得到2-氨基-5-溴噻唑(17g,94.97mmol)。该物质未经进一步纯化立即被用于下一步。

[0337] 步骤b.在rt向2-氨基-5-溴噻唑(13g,72.62mmol)和DMAP(0.44g,3.63mmol)在THF(130ml)中的溶液中加入(Boc) $_2$ O(15.83g,72.62mmol)。将该反应混合物在rt搅拌6h。减压除去过量的THF,通过柱色谱法纯化所得到的残余物(0-5%EtOAc的己烷溶液),得到(5-溴噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(14.5g,52.16mmol)。LCMS:方法C,2.28min,MS:ES+279.08; $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 11.75(s,1H),7.44(s,1H),1.48(s,9H)。

[0338] 步骤c.在0℃冷却(5-溴噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g,3.60mmol)、三苯膦(2.07g,7.91mmol)和对-甲氧基苄醇(0.99g,7.19mmol)在THF(10ml)的混合物。在0℃将DIAD(1.54ml,7.91mmol)滴加到该反应混合物中。将该反应混合物在0℃搅拌10min,然后在rt搅拌2h。减压浓缩所得到的反应混合物,通过柱色谱法纯化(0-5%EtOAc的己烷溶液),得到(5-溴噻唑-2-基)(4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯(1.1g,2.76mmol)。LCMS:方法C,3.02min,MS:ES-56343.1; $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 7.57(s,1H),7.22(d,J=8.4Hz,2H),6.89(d,J=8.4Hz,2H),5.13(s,2H),3.74(s,3H),1.50(s,9H)。

[0339] 步骤d. 在-78℃冷却(5-溴噻唑-2-基)(4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯(1.05g, 2.638mmol)在干THF(15ml)中的溶液,在-78℃将2.4M n-BuLi的己烷溶液(1.07ml, 2.638mmol)滴加到该反应混合物中。将该反应混合物在-78℃搅拌20min。将4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(0.46ml, 3.120mmol)加到该反应混合物中,再搅拌30min。将所得到的反应混合物温热至0℃,通过添加饱和氯化铵溶液(100ml)猝灭。用EtOAc(2x100ml)萃取所得到的混合物。用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机相,过滤,减压浓缩,得到(4-甲氧基苄基)(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.3g, 定量收率)。该物质未经任何纯化被直接用于下一步。

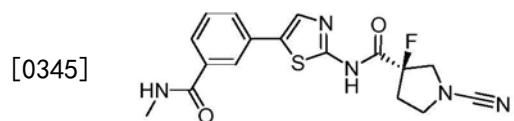
[0340] 步骤e. 在0℃将3-溴苯甲酸(2.0g, 9.95mmol)在THF(40ml)中的溶液加到HATU(5.60g, 14.92mmol)和DIPEA(3.40ml, 19.90mmol)。将该反应混合物在rt搅拌30min。在rt将甲胺(2M的THF溶液)(9.90ml, 19.90mmol)加到该反应混合物中,搅拌18h。将所得到的反应混合物与通过相同方法制备的同一量级的另一批合并,倾入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(100ml)。用EtOAc(2x100ml)萃取所得到的混合物。用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机相,过滤,减压浓缩。通过急骤色谱法纯化所得到的残余物(2-3%甲醇的DCM溶液),得到3-溴-N-甲基苯甲酰胺(4.13g, 19.29mmol)。LCMS:方法C, 1.766min, MS:ES+214.14。

[0341] 步骤f. 在rt用氮气将3-溴-N-甲基苯甲酰胺(0.40g, 1.87mmol)、(4-甲氧基苄基)(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.84g, 1.87mmol)和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.40g, 3.74mmol)在甲苯:水(9:1)(15ml)中的混悬液脱气20min。在rt将Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.14g, 0.186mmol)加到该反应混合物中。将该反应混合物在105℃加热2h。将所得到的反应混合物冷却至rt,倾入水(60ml),用EtOAc(2x50ml)萃取。用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机相,过滤,减压浓缩。通过急骤色谱法纯化所得到的残余物(60%EtOAc的己烷溶液),得到(4-甲氧基苄基)(5-(3-(甲基氨基甲酰基)苯基)噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.36g, 0.79mmol)。LCMS:方法C, 2.66min, MS:ES+454.55。

[0342] 步骤g. 将(4-甲氧基苄基)(5-(3-(甲基氨基甲酰基)苯基)噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.34g, 0.750mmol)在TFA(6.8ml)中的溶液在75℃加热6h。减压浓缩所得到的反应混合物,向所得到的残余物中加入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(50ml)。用EtOAc(3x50ml)萃取所得到的混合物。用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机相,过滤,减压浓缩。将所得到的残余物与正己烷(2x5ml)一起研磨,得到3-(2-氨基噻唑-5-基)-N-甲基苯甲酰胺(0.20g, 定量)。该物质未经进一步纯化被用于下一步。LCMS:方法C, 1.38min, MS:ES+234.25。

[0343] 步骤h-j. 使用对实施例8步骤a-c所述的类似的方法由上述中间体合成了标题化合物。LCMS:方法D, 3.27min, MS:ES+374.5; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.82(br s, 1H), 8.60-8.59(m, 1H), 8.06-8.05(m, 2H), 7.82-7.79(m, 2H), 7.52(t, J=7.6, 1H), 3.89-4.00(m, 2H), 3.73-3.78(m, 1H), 3.58-3.64(m, 1H), 2.81(d, J=4.4, 3H), 2.45-2.52(m, 2H)。

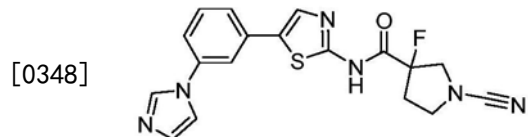
[0344] 实施例24(R)-1-氰基-3-氟-N-(5-(3-(甲基氨基甲酰基)苯基)噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺



[0346] 通过实施例23的手性制备型HPLC,分离标题化合物,得到了期望的对映体。LCMS:

方法D, 3.27min, MS: ES+374.5;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 12.84 (br s, 1H), 8.59–8.60 (m, 1H), 8.06–8.05 (m, 2H), 7.80–7.70 (m, 2H), 7.52 (t,  $J=7.6$ , 1H), 3.89–4.00 (m, 2H), 3.73–3.78 (m, 1H), 3.58–3.64 (m, 1H), 2.81 (d,  $J=4.4$ , 3H), 2.45–2.52 (m, 2H)。

[0347] 实施例25N-(5-(3-(1H-咪唑-1-基)苯基)噻唑-2-基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺



[0349] 步骤a. 向1,3-二溴苯(2.0g, 8.48mmol)在DMSO(7.8ml)中的混悬液中加入1H-咪唑(0.58g, 8.48mmol)和 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (2.34g, 16.96mmol)。在rt用氮气将该反应混合物脱气10min。在rt加入CuI(0.002g), 将该反应混合物在160℃在微波中加热1h。将所得到的反应混合物倾入水(20ml), 用EtOAc(5x10ml)萃取。采集合并的有机相, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到1-(3-溴苯基)-1H-咪唑(1.0g, 4.48mmol)。LCMS: 方法C, 1.53min, MS: ES+223.1。

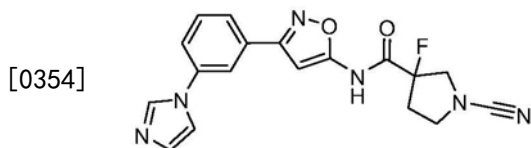
[0350] 步骤b. 在rt用氮气将1-(3-溴苯基)-1H-咪唑(0.25g, 1.12mmol)和(4-甲氧基苄基)(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.00g, 2.24mmol)在甲苯中的溶液脱气15min。在rt向该反应混合物中加入 $\text{NH}_4\text{OH}$ (0.08g, 2.24mmol)和Pd(dppf) $\text{Cl}_2$ (0.08g, 0.11mmol)。将所得到的反应混合物在rt搅拌2h, 然后在80℃加热2h。将所得到的反应混合物冷却至rt, 倾入水(100ml), 用EtOAc(2x100ml)萃取。用盐水溶液(75ml)洗涤合并的有机相, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤, 减压浓缩。通过急骤色谱法纯化所得到的残余物(12.6%EtOAc的己烷溶液), 得到(5-(3-(1H-咪唑-1-基)苯基)噻唑-2-基)(4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯(0.40g, 0.86mmol)。LCMS: 方法C, 2.37min, MS: ES+463.3;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 8.38 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86–7.90 (m, 2H), 7.53–7.60 (m, 3H), 7.27 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.13 (s, 1H), 6.90 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 5.21 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)。

[0351] 步骤c. 将(5-(3-(1H-咪唑-1-基)苯基)噻唑-2-基)(4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯(0.40g, 0.86mmol)在TFA(8ml)中的溶液在80℃加热3h。减压浓缩所得到的反应混合物, 将饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(100ml)加到所得到的残余物中。用EtOAc(2x100ml)萃取所得到的混合物。用盐水溶液(75ml)洗涤合并的有机相, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤, 减压浓缩。将所得到的残余物与乙醚(20ml)一起研磨, 得到5-(3-(1H-咪唑-1-基)苯基)噻唑-2-胺(0.15g, 0.62mmol)。LCMS: 方法F, 5, 2.56min, MS: ES+242.89;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 8.33 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.41–7.49 (m, 2H), 7.24–7.34 (m, 3H), 7.11 (s, 1H)。

[0352] 步骤d-f. 使用对实施例8步骤a-c所述的类似的方法由上述中间体合成了标题化合物。LCMS: 方法E, 2.37min, MS: ES+382.9,  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 12.90 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.97 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.89 (s, 1H), 7.54–7.63 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 3.89–4.00 (m, 2H), 3.73–3.78 (m, 1H), 3.58–3.64 (m, 1H), 2.43–2.50 (m, 2H)。

[0353] 实施例26N-(3-(3-(1H-咪唑-1-基)苯基)异噻唑-5-基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺



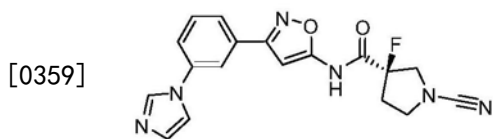


[0355] 步骤a. 在 $-78^{\circ}\text{C}$ 向乙腈(0.78ml, 14.851mmol)在干THF(20ml)中的溶液中加入n-BuLi(1.6M的正己烷溶液)(12.38ml, 19.80mmol)。90min后, 在 $-78^{\circ}\text{C}$ 向该反应混合物中加入3-(1H-咪唑-1-基)苯甲酸甲酯(CAS编号335255-85-1)(1.0g, 4.95mmol)在干THF(5ml)中的溶液, 将该反应混合物在 $-78^{\circ}\text{C}$ 搅拌2h。通过添加 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液(7-8ml)使所得到的反应混合物猝灭, 减压浓缩反应混合物。通过急骤色谱法纯化所得到的残余物(2-4%MeOH的DCM溶液), 得到3-(3-(1H-咪唑-1-基)苯基)-3-氧代丙腈(0.8g, 3.79mmol)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.44(s, 1H), 8.16(t,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.00-8.03(m, 1H), 7.89-7.92(m, 2H), 7.72(t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.19(s, 1H), 4.85(s, 2H)。

[0356] 步骤b. 在rt向3-(3-(1H-咪唑-1-基)苯基)-3-氧代丙腈(0.8g, 3.79mmol)在乙醇(25ml)中的溶液中加入羟基胺盐酸盐(0.52g, 7.58mmol)和NaOAc(0.62g, 7.58mmol)。将所得到的反应混合物回流加热4h。将所得到的反应混合物冷却至rt, 倾入水(50ml), 用EtOAc(3x20ml)猝灭。用盐水溶液(2x30ml)洗涤合并的有机相, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到3-(3-(1H-咪唑-1-基)苯基)异噁唑-5-胺(0.8g, 3.538mmol)。LCMS: 方法C, 1.34min, MS: ES+227.35;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.36(s, 1H), 7.94(t,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.86(t,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.71-7.74(m, 2H), 7.58(t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.13(s, 1H), 6.87(s, 2H), 5.58(s, 1H)。

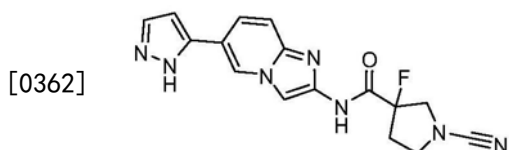
[0357] 步骤c-e. 使用对实施例8步骤a-c所述的类似的方法由上述中间体合成了标题化合物。LCMS: 方法E, 2.18min, MS: ES+367.0;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 12.33(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.15(t,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7.93(s, 1H), 7.88(d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.80-7.83(m, 1H), 7.65(t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.16(s, 1H), 7.14(s, 1H), 3.95(s, 1H), 3.88(s, 1H), 3.74-3.79(m, 1H), 3.59-3.65(m, 1H), 2.44-2.54(m, 2H)。

[0358] 实施例27(R)-N-(3-(3-(1H-咪唑-1-基)苯基)异噁唑-5-基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺



[0360] 通过实施例26的手性制备型HPLC, 分离标题化合物, 得到了期望的对映体。LCMS: 方法E, 2.18min, MS: ES+367.0;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 12.33(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.15(t,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7.93(s, 1H), 7.88(d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.80-7.83(m, 1H), 7.65(t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.16(s, 1H), 7.14(s, 1H), 3.95(s, 1H), 3.88(s, 1H), 3.74-3.79(m, 1H), 3.59-3.65(m, 1H), 2.44-2.54(m, 2H)。

[0361] 实施例28N-(6-(1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1-氰基-3-氟吡咯烷-3-甲酰胺

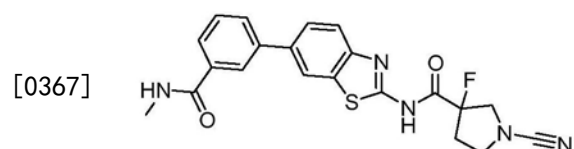


[0363] 步骤a.按照与对实施例8步骤a所述的类似的方法,使用6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-胺和3-氟-3-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯,得到了3-((6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)氨基甲酰基)-3-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。

[0364] 步骤b.按照与对实施例21步骤a所述的类似的方法,使用3-((6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)氨基甲酰基)-3-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和(1H-吡唑-5-基)硼酸,得到了3-((6-(1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)氨基甲酰基)-3-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。

[0365] 步骤c-d.使用对实施例8步骤b-c所述的类似的方法由上述中间体合成了标题化合物。LCMS:方法D,2.86min,MS:ES+340.5;<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.98(s,1H), 11.13(s,1H), 9.05(s,1H), 8.21(s,1H), 7.84(s,1H), 7.75(d,J=9.2Hz,1H), 7.50(d,J=9.2Hz,1H), 6.72(s,1H), 3.87-4.05(m,1H), 3.81(s,1H), 3.72-3.78(m,1H), 3.57-3.63(m,1H), 2.57-2.61(m,1H), 2.38-2.45(m,1H)。

[0366] 实施例29 1-氰基-3-氟-N-(6-(3-(甲基氨基甲酰基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)吡咯烷-3-甲酰胺



[0368] 采用与对实施例28所述的类似的方法,使用6-溴苯并[d]噻唑-2-胺和3-氟-3-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯合成了标题化合物。LCMS:方法D,3.64min,MS:ES+424.6;<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.95(br,s,1H), 8.55-8.61(m,1H), 8.38(s,1H), 8.19(s,1H), 7.82-7.89(m,4H), 7.57(t,J=9.6,1H), 4.00-4.03(m,1H), 3.85-3.95(m,2H), 3.74-3.78(m,1H), 3.58-3.65(m,1H), 3.42-3.46(m,1H), 2.83(d,J=4.4Hz,3H)。

[0369] 本发明化合物的生物活性

[0370] 缩写:

[0371] TAMRA 羧基四甲基罗丹明

[0372] PCR 聚合酶链反应

[0373] PBS 磷酸缓冲盐水

[0374] EDTA 乙二胺四乙酸

[0375] Tris 2-氨基-2-(羟基甲基)-1,3-丙二醇

[0376] NP-40 Nonidet P-40,辛基苯氧基聚乙氧基乙醇

[0377] BSA 牛血清白蛋白

[0378] DMSO 二甲亚砜

[0379] 体外Cezanne 1抑制试验

[0380] Cezanne 1的表达和纯化

[0381] PCR扩增Cezanne 1构建体并将其克隆到具有N-端FLAG标记的pFLAG-CMV-6c载体(Sigma-Aldrich)中。根据制造商的说明,使用TransIT-LT1转染试剂(Mirus),用FLAG-Cezanne 1转染HEK293T细胞。转染后48小时收获细胞。将细胞用PBS洗涤一次,并在裂解缓冲液(50mM Tris,pH 7.5,150mM NaCl,3mM EDTA,0.5%NP40,10%甘油,5mMβ-巯基乙醇,蛋白酶抑制剂(完全小型,Roche)和磷酸酶抑制剂(PhosSTOP mini,Roche)中刮取。将裂解物在冰上温育30min,并在4℃以4000rpm离心10分钟,将可溶性上清液加到在低盐缓冲液

(20mM Tris, pH 7.5, 150mM NaCl, 0.5mM EDTA, 5mM  $\beta$ -巯基乙醇) 中平衡的FLAG亲和树脂 (EZview Red ANTI-FLAG M2亲和凝胶, Sigma-Aldrich) 中, 并在4℃下温育3小时, 使其旋转。将树脂以2000rpm旋转2min, 并且除去上清液。将树脂用低盐缓冲液洗涤2次, 并且用高盐缓冲液 (20mM Tris, pH 7.5, 500mM NaCl, 0.5mM EDTA, 5mM  $\beta$ -巯基乙醇, 蛋白酶抑制剂 (完全小型, Roche) 和磷酸酶抑制剂 (PhosSTOP小型, Roche) 洗涤一次, 为了洗脱结合的Cezanne 1, 将洗脱缓冲液 (10mM Tris, pH 7.5, 150mM NaCl, 0.5mM EDTA, 10% 甘油, 0.5% NP40, 5mM  $\beta$ -巯基乙醇, 0.15mg/ml 3X FLAG肽 (Sigma-Aldrich)) 加到树脂中, 并在4℃下温育2.5小时, 同时旋转。将树脂以4000rpm离心30秒, 取出含有纯化的FLAG-Cezanne 1的上清液并在-80℃下储存。

[0382] Cezanne 1生化动力学测定法

[0383] 反应在黑色384孔板 (小体积, Greiner 784076) 中以21 $\mu$ l的最终反应体积一式两份进行。在反应缓冲液 (40mM Tris, pH 7.5, 0.005% Tween 20, 0.5mg/ml BSA, 5mM  $\beta$ -巯基乙醇) 中稀释Cezanne 1至0、0.001、0.050、0.01和0.05微升/孔的相当浓度。针对最佳温度, pH, 还原剂, 盐, 温育时间和洗涤剂将缓冲液最佳化。通过加入50nM经由异肽键与泛素连接的TAMRA标记的肽作为荧光偏振底物来启动反应。将反应物在室温下温育并每隔2min读取1次, 持续120min。用Pherastar Plus (BMG Labtech) 进行读取。 $\lambda$ 激发540nm;  $\lambda$ 发射590nm。

[0384] Cezanne 1生化IC<sub>50</sub>测定法

[0385] 在96孔聚丙烯V形底板 (Greiner#651201) 中的50%DMSO中以终浓度的21倍 (2100 $\mu$ M, 终浓度100 $\mu$ M) 制备了稀释板。典型的8点稀释系列为100、30、10、3、1、0.3、0.1、0.03 $\mu$ M终浓度。在黑色384孔板 (小体积, Greiner 784076) 中以21 $\mu$ l的最终反应体积一式两份进行反应。将1 $\mu$ l的50%DMSO或稀释的化合物加入平板中。在反应缓冲液 (40mM Tris, pH 7.5, 0.005%吐温20, 0.5mg/ml BSA, 5mM  $\beta$ -巯基乙醇) 中稀释Cezanne 1至0.005微升/孔的相当浓度, 并且将10 $\mu$ l稀释的Cezanne 1添加到化合物中。将酶和化合物在室温下温育30min。通过加入50nM经由异肽键与泛素连接的TAMRA标记的肽作为荧光偏振底物来启动反应。在加入底物后和在室温下温育2小时后立即读取反应物。用Pherastar Plus (BMG Labtech) 进行读取。 $\lambda$ 激发540nm;  $\lambda$ 发射590nm。

[0386] Cezanne 1生化IC<sub>50</sub>测定法中示例性化合物的活性

[0387] 范围:

[0388]  $A < 0.1 \mu\text{M}$ ;

[0389]  $0.1 < B < 1 \mu\text{M}$ ;

[0390]  $1 < C < 10 \mu\text{M}$

[0391]

实施例	IC50 范围
1	C
2	C
3	B
4	C
5	C
6	C
7	C
8	B
9	B
10	B
11	C
12	C
13	A
14	C
15	C
16	C
17	C
18	B
19	B
20	B

[0392]

21	B
22	B
23	B
24	B
25	B
26	B
27	B
28	B
29	C

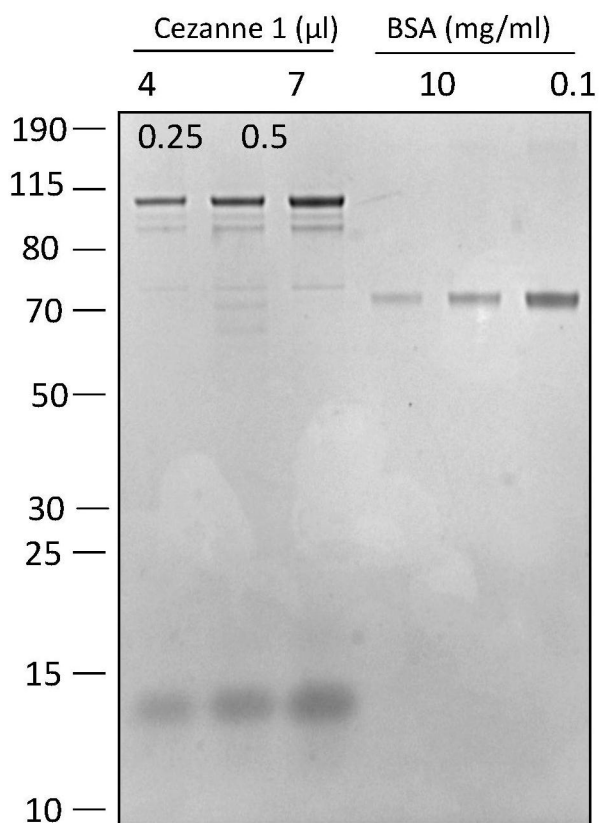


图1:来自哺乳动物细胞的FLAG—Cezanne 1的表达和纯化

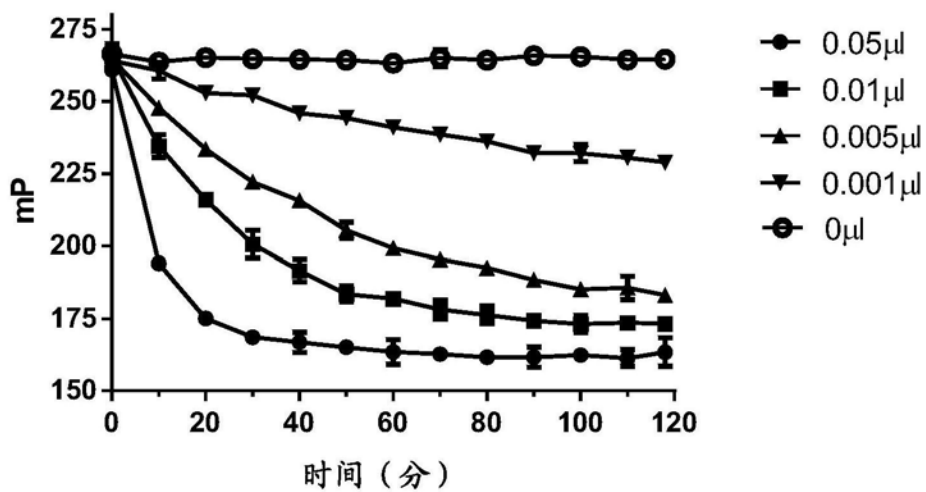


图2:使用异肽连接的底物高通量筛选化合物的Cezanne 1动力学测定法