(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114466849 B
(45)授权公告日 2024.07.12

(21)申请号 202080056962.2
(22)申请日 2020.07.10
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114466849 A
(43)申请公布日 2022.05.10
(30)优先权数据
19185997.4 2019.07.12 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.02.11
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/069630 2020.07.10
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/009068 EN 2021.01.21
(73)专利权人 欣尼克免疫有限公司
地址 荷兰阿姆斯特丹
(72)发明人 巴斯蒂安·埃弗斯
保罗·E·布伦南
(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021
专利代理师 关旭颖
(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)
C07D 498/04(2006.01)
C07D 513/04(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61P 31/00(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61K 31/4184(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)
A61K 31/55(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 31/454(2006.01)
A61K 31/429(2006.01)
A61K 31/5386(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/541(2006.01)
A61K 31/427(2006.01)
A61K 31/424(2006.01)

(56)对比文件
CN 105408335 A,2016.03.16

审查员 王雪粉

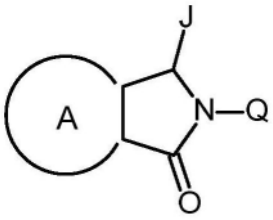
权利要求书14页 说明书379页
序列表（电子公布）

(54)发明名称

作为ISOQC和/或QC酶的抑制剂的N-取代的-3,4-(稠合5-环)-5-苯基-吡咯烷-2-酮化合物

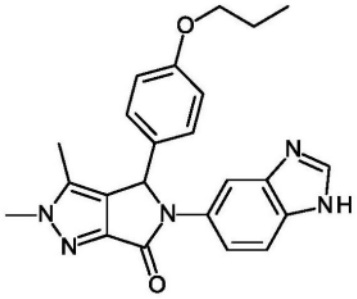
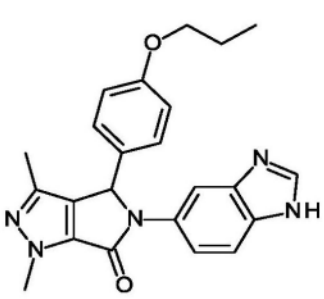
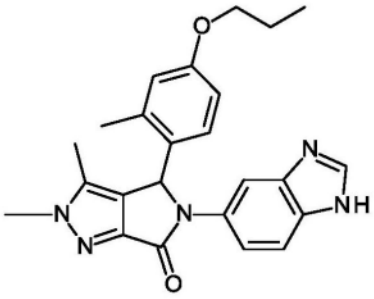
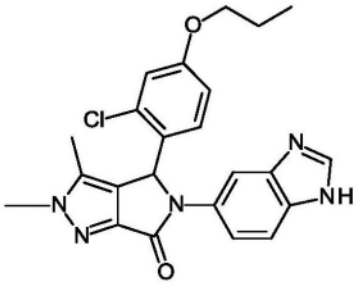
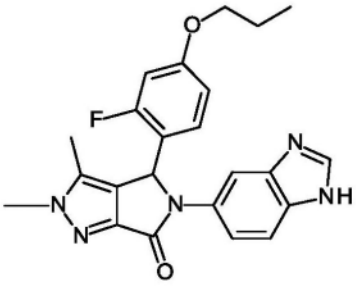
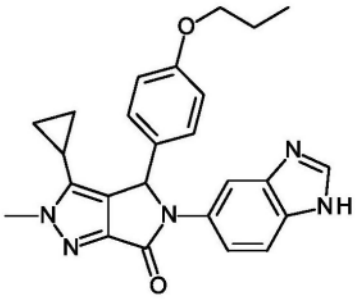
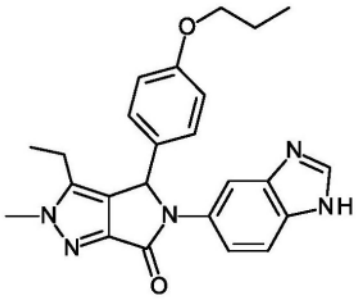
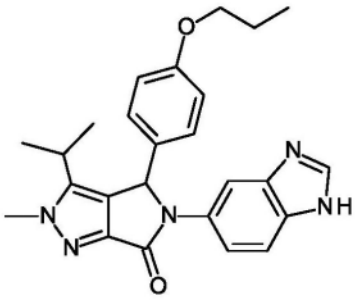
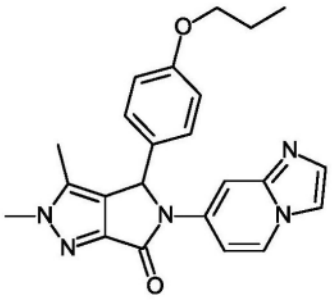
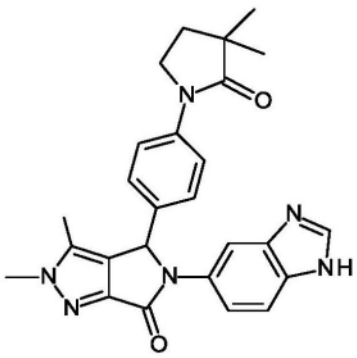
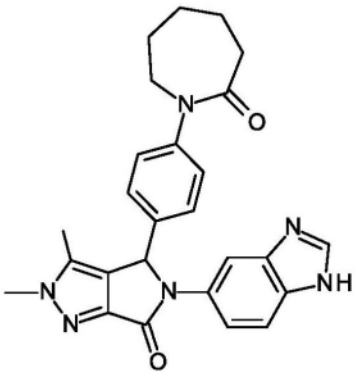
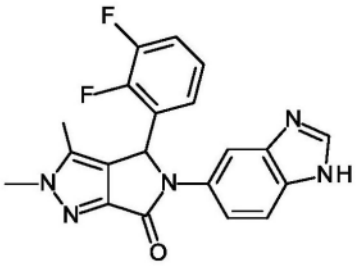
(57)摘要

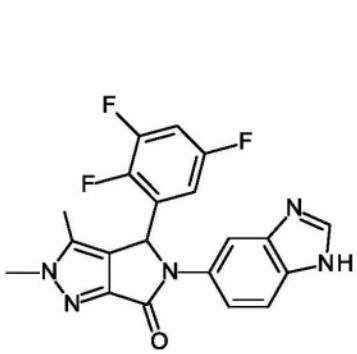
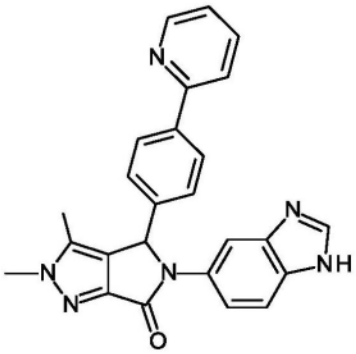
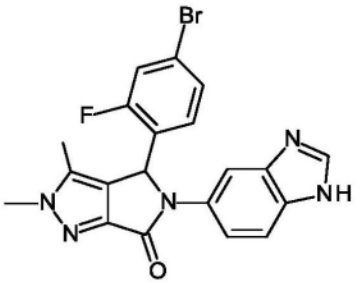
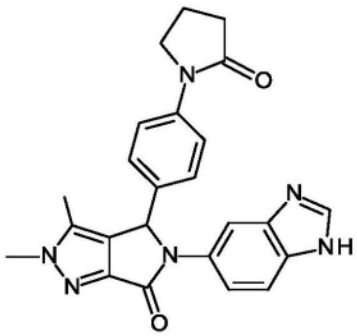
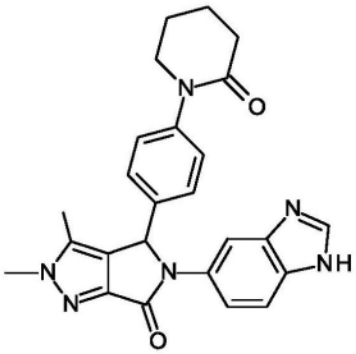
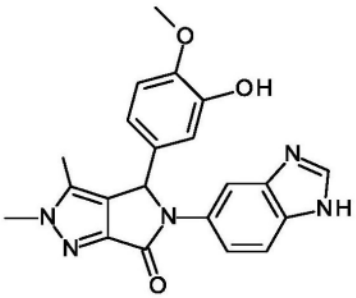
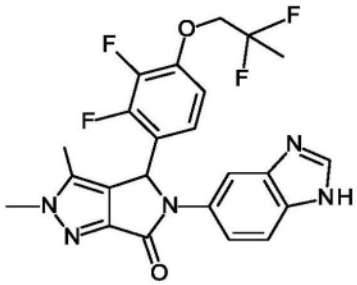
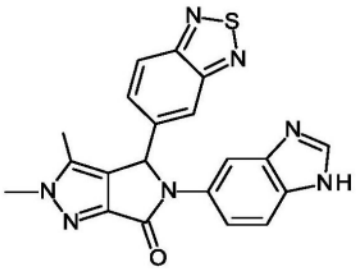
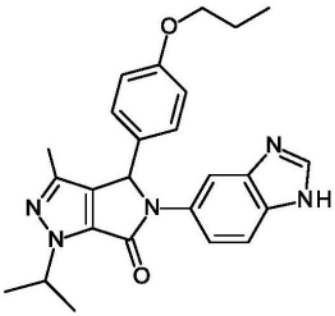
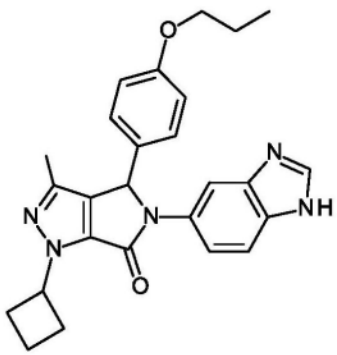
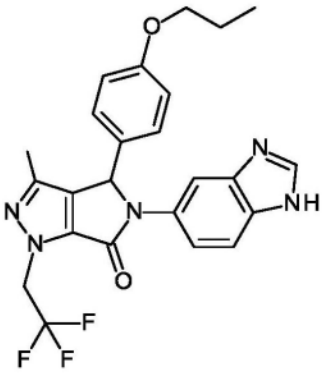
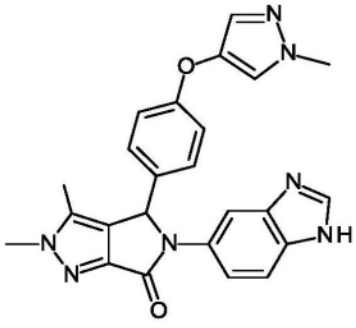
本发明总体上涉及治疗性化合物的领域。更具体地,本发明涉及某些N-取代的-3,4-(稠合5-环)-5-苯基-吡咯烷-2-酮化合物(本文也称为“FRPPO化合物”),所述化合物尤其抑制谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶样(isoQC)酶和/或谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶(QC)酶(例如,抑制或降低或阻断isoQC和/或QC酶的活性或功能)。本发明还涉及包含这样的化合物的药物组合物,以及这样的化合物和组合物在体外和体内抑制isoQC和/或QC酶的用途、治疗通过抑制isoQC和/或QC酶而改善的病症的用途、治疗癌症、动脉粥样硬化、纤维化疾病、传染病、阿尔茨海默病等的用途。

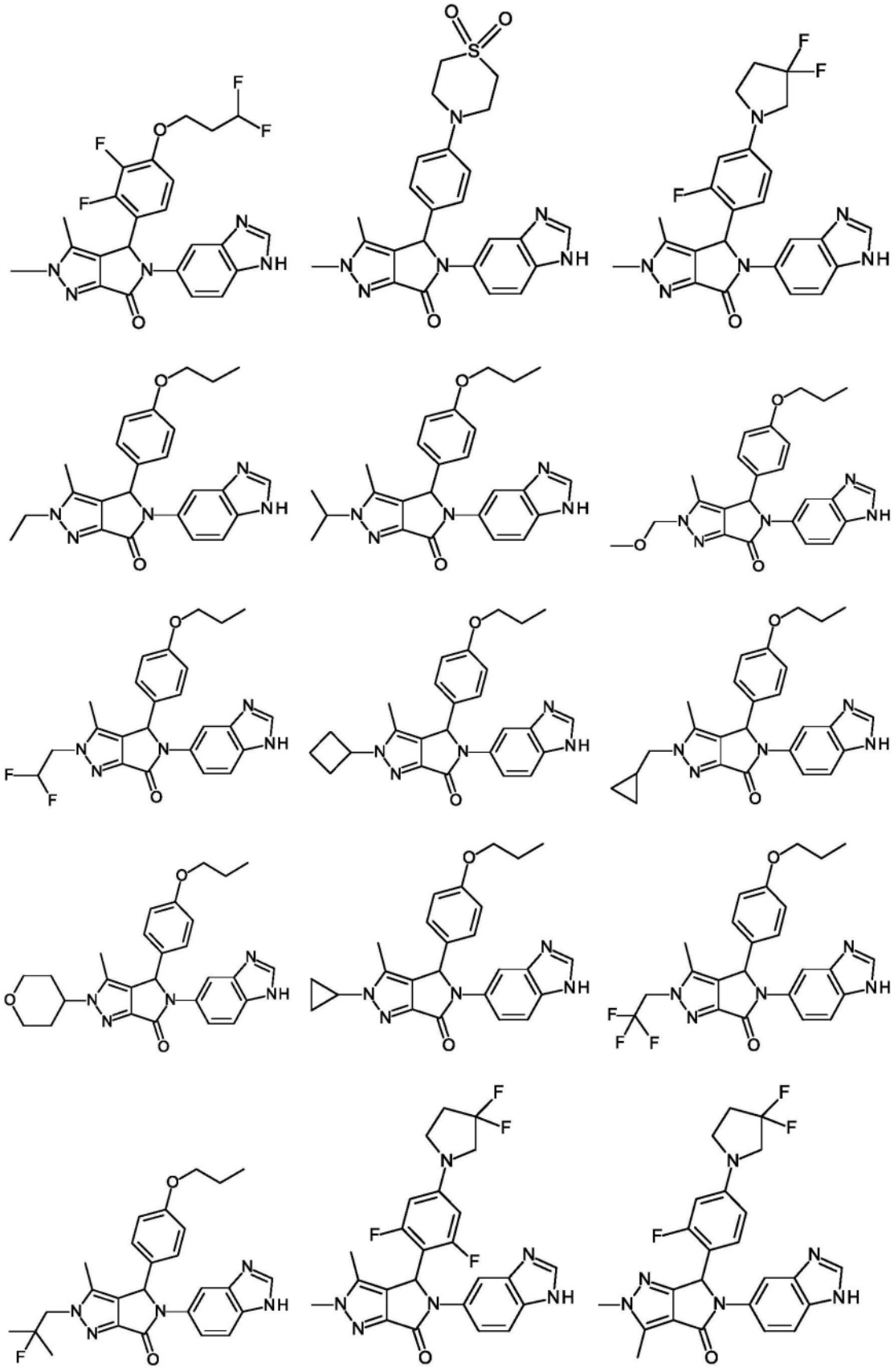


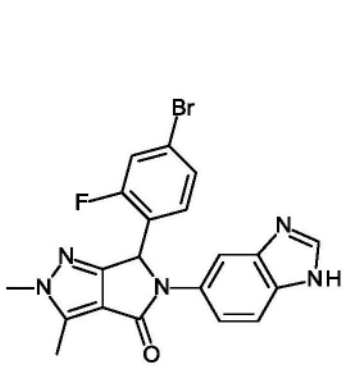
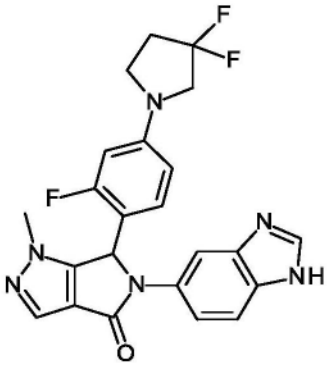
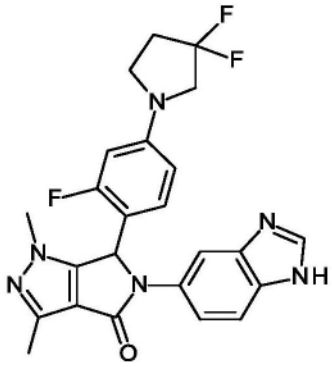
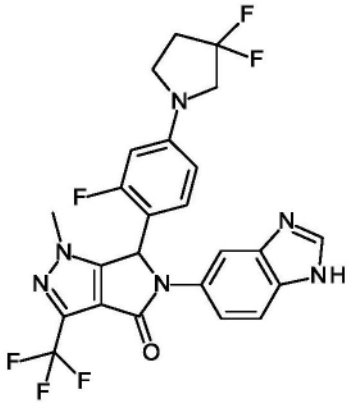
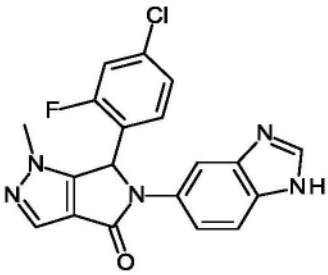
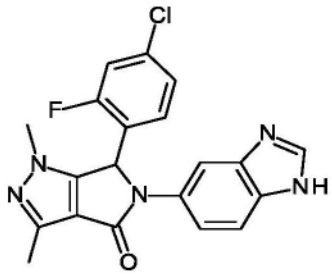
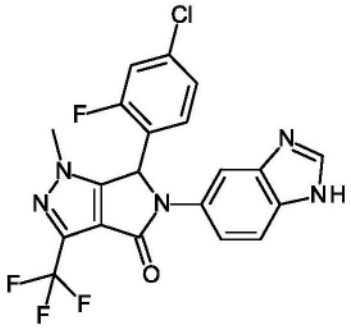
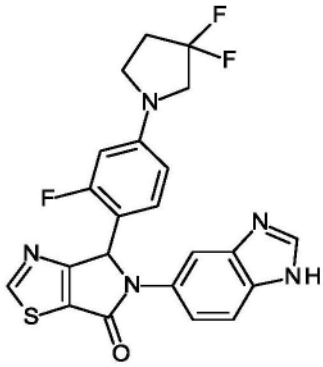
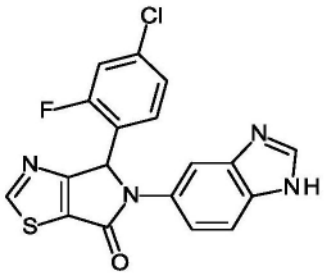
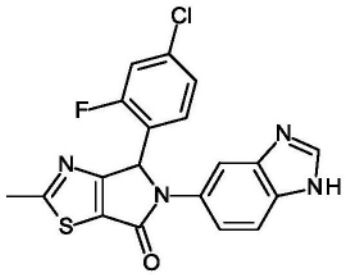
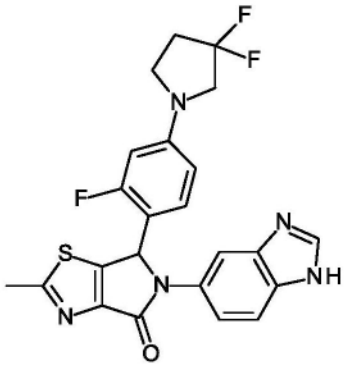
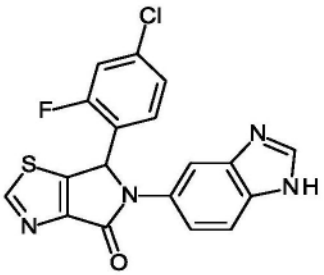
CN 114466849 B

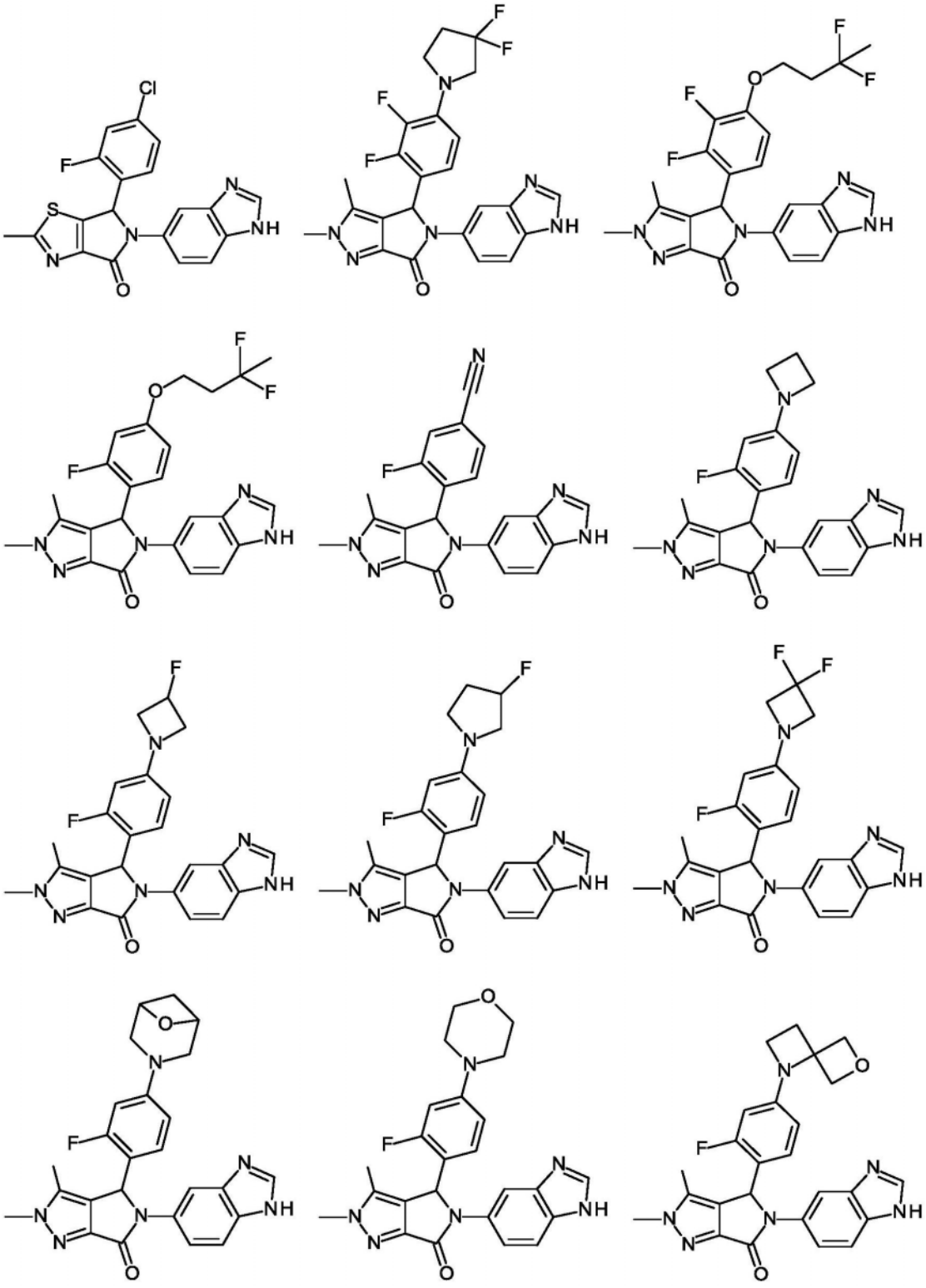
1.一种化合物,其是下式中的一个的化合物,或者其药用盐:

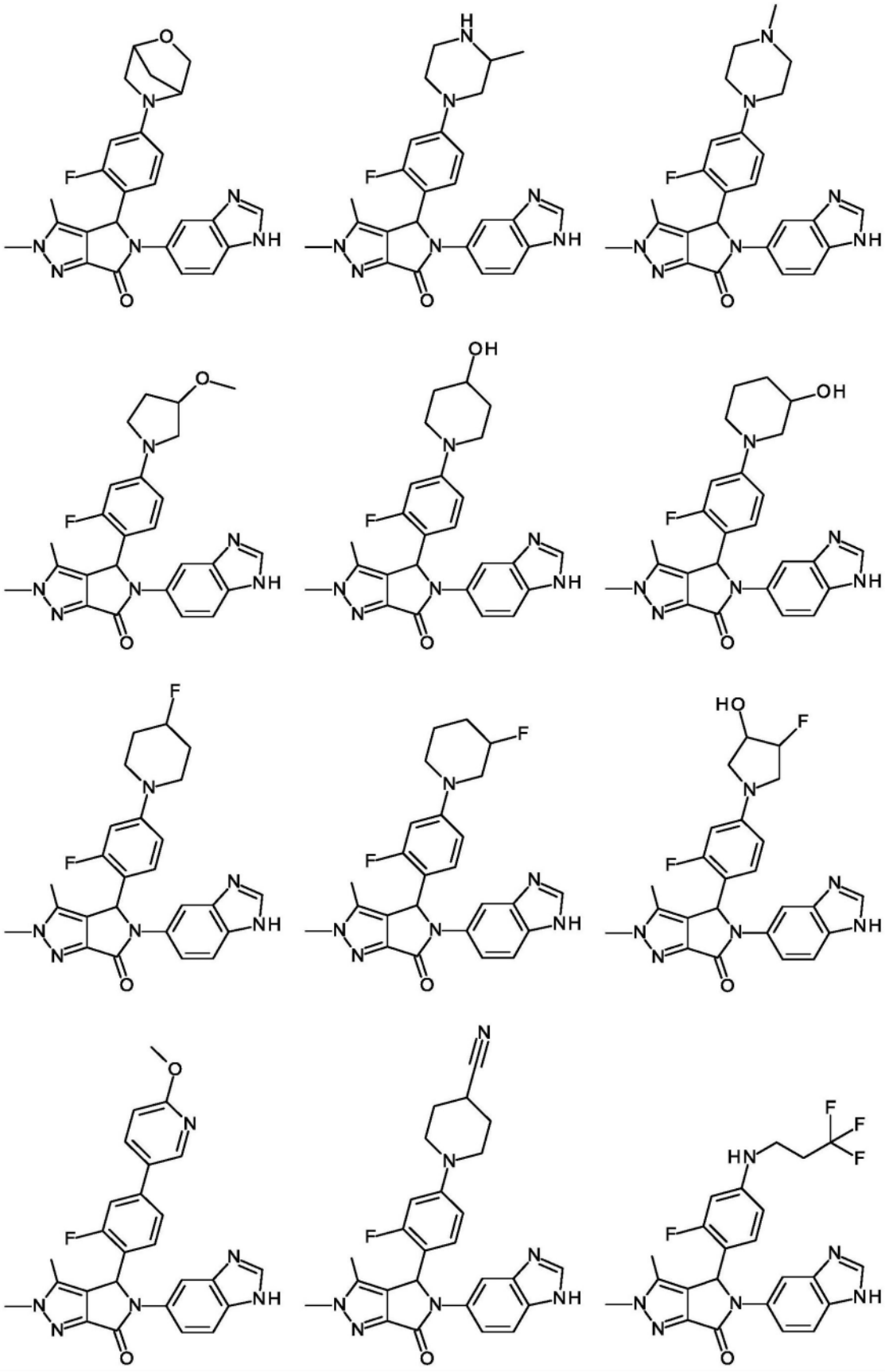













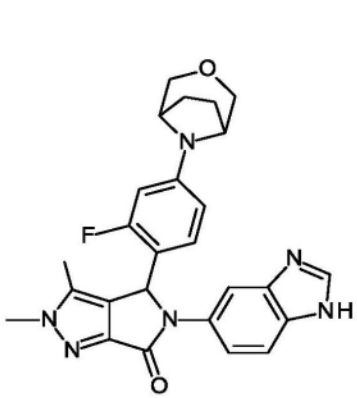
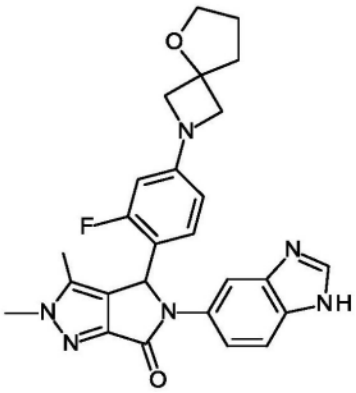
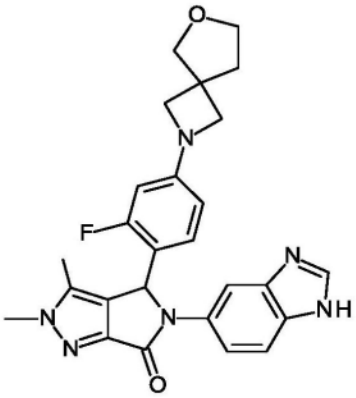
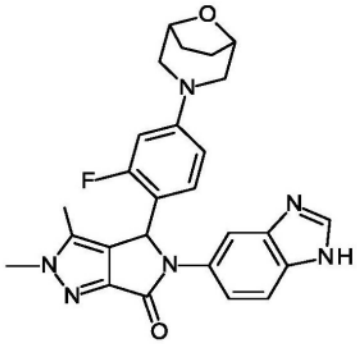
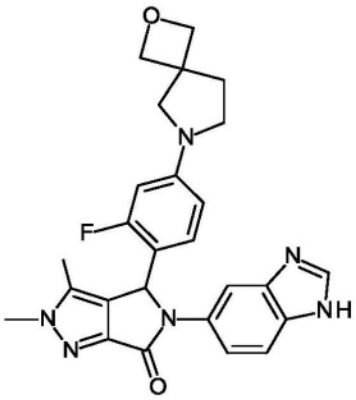
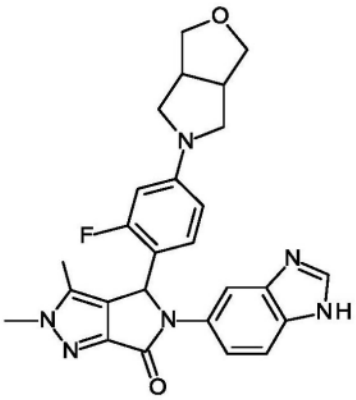
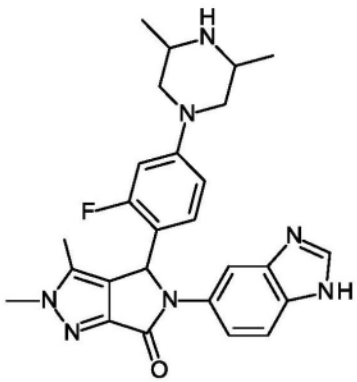
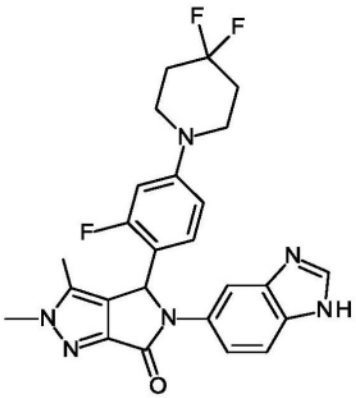
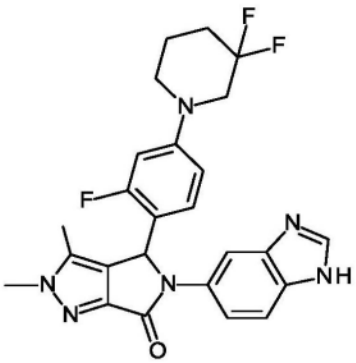
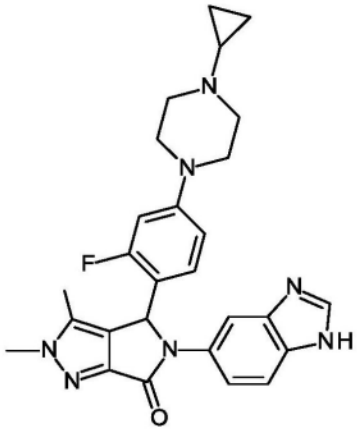
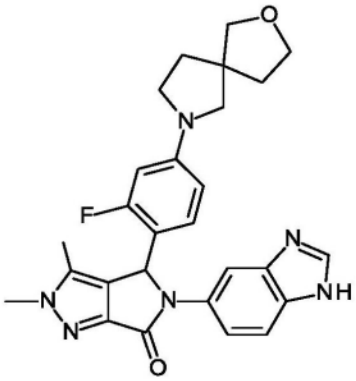
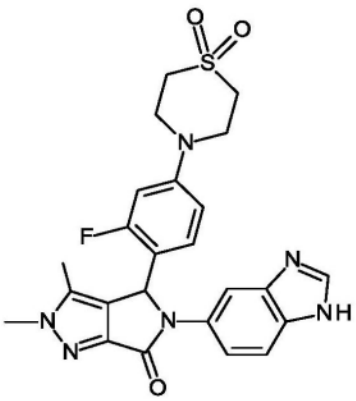













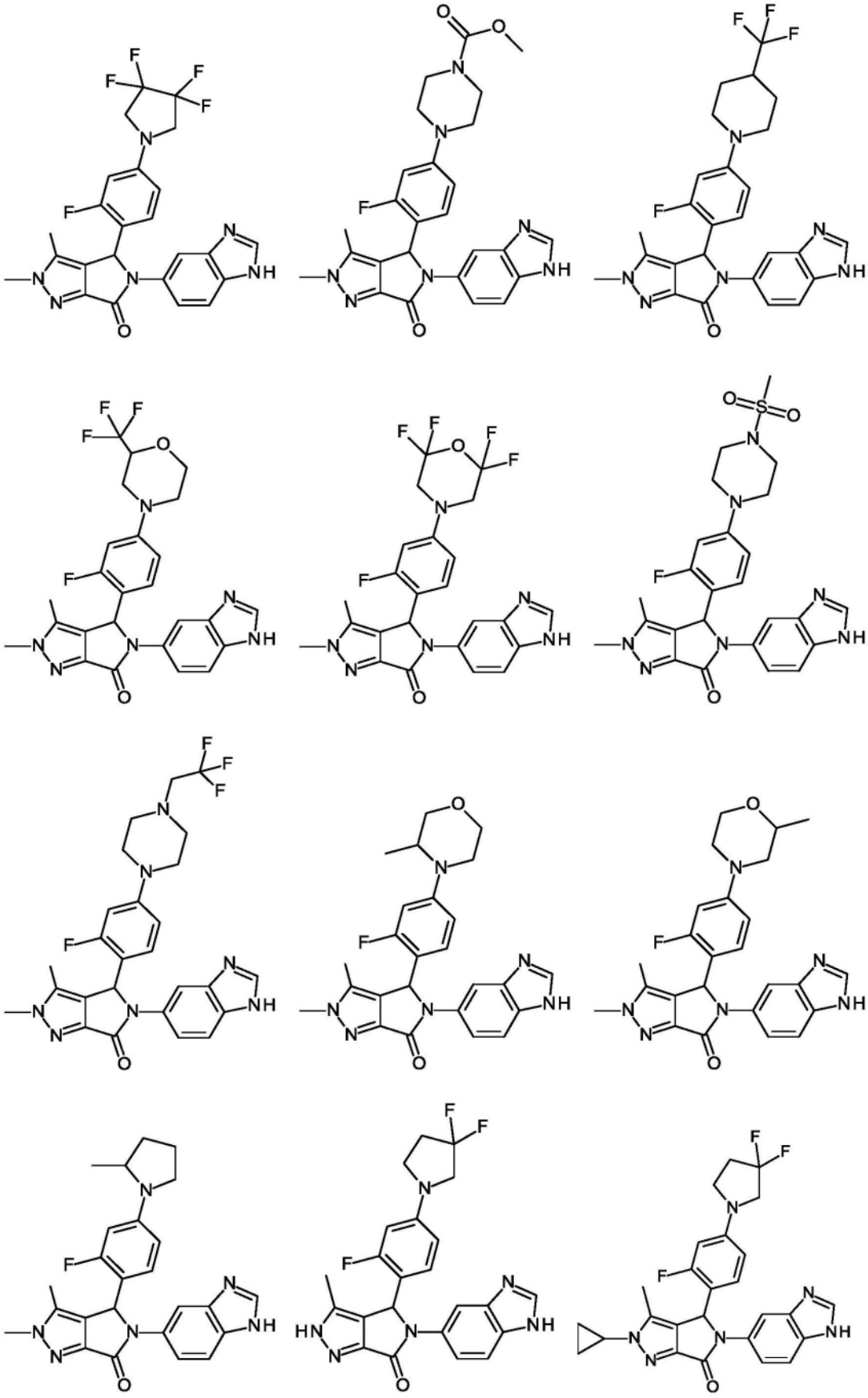


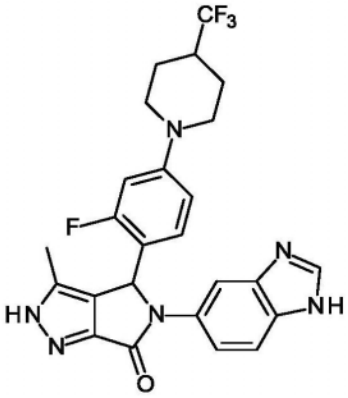
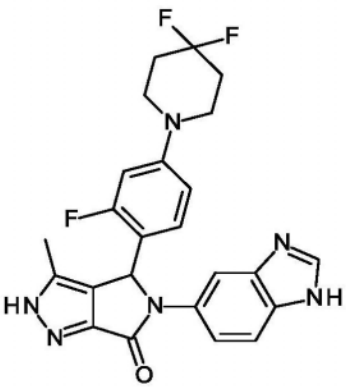
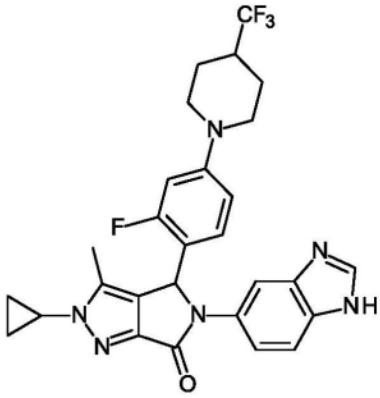
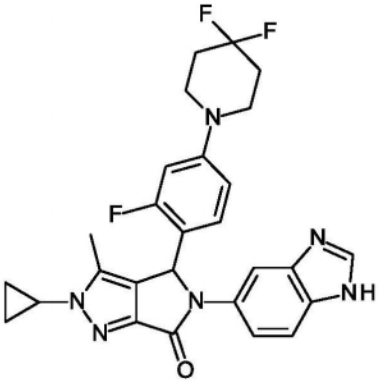
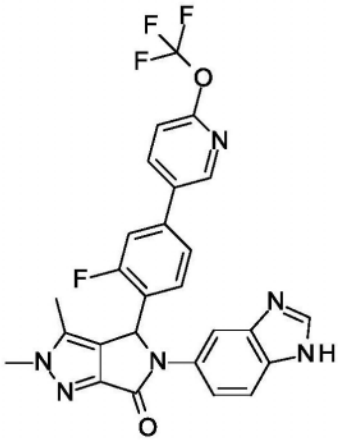
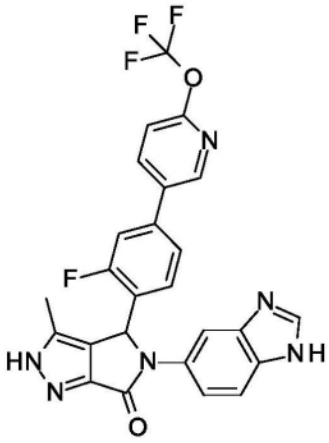
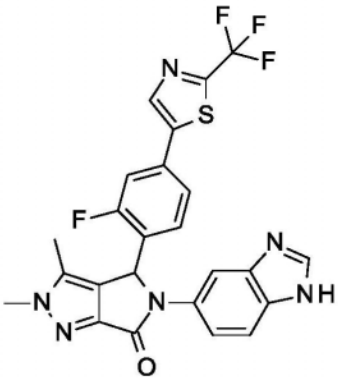
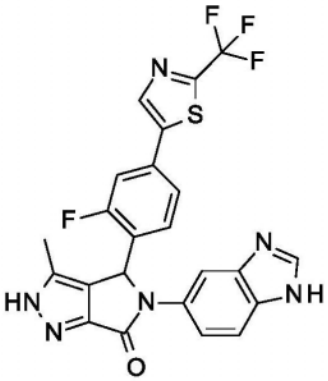
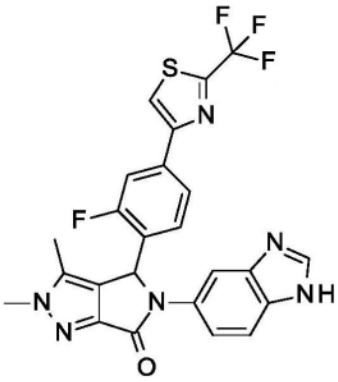
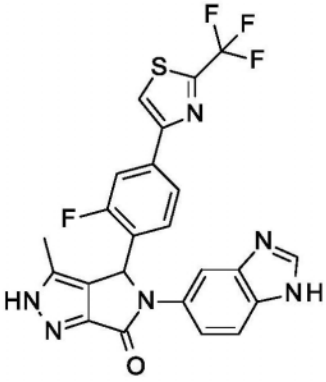
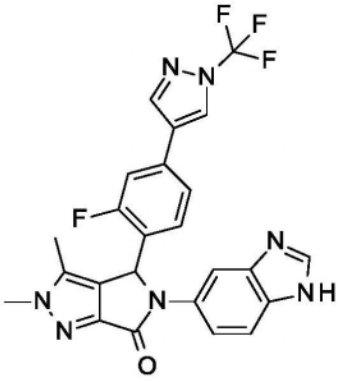
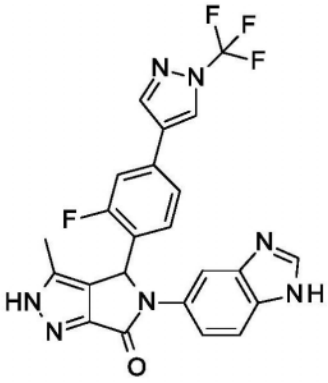













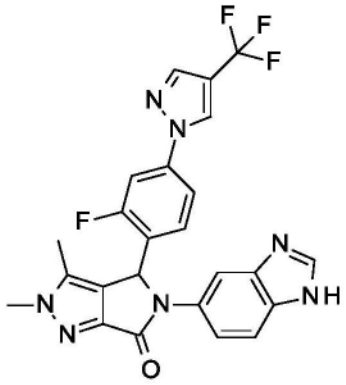
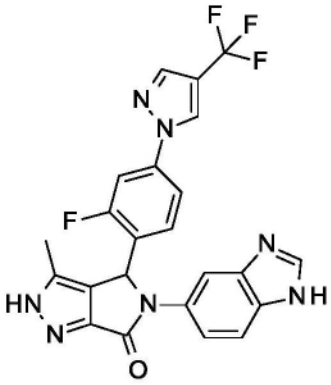
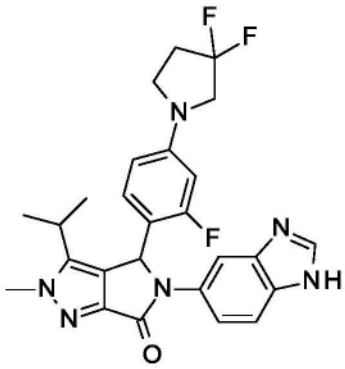
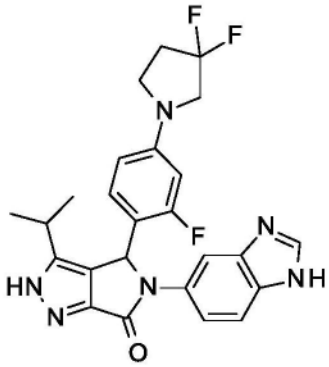
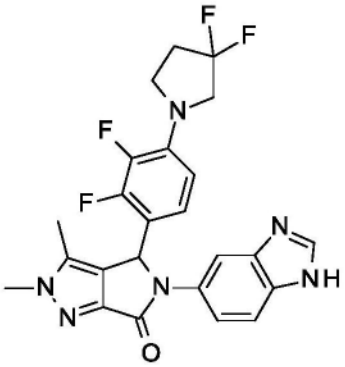
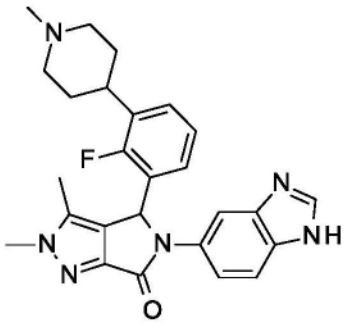
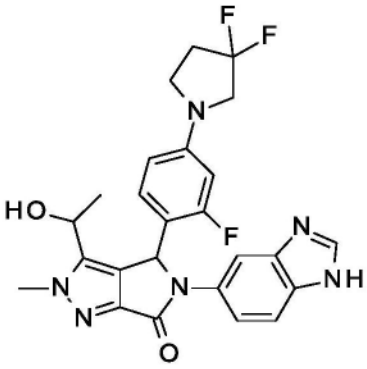
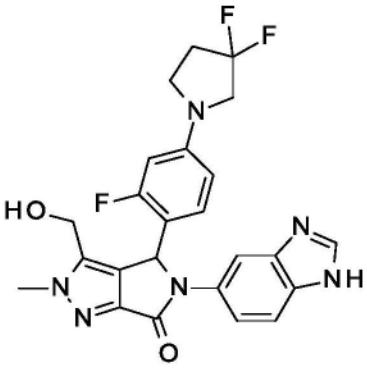
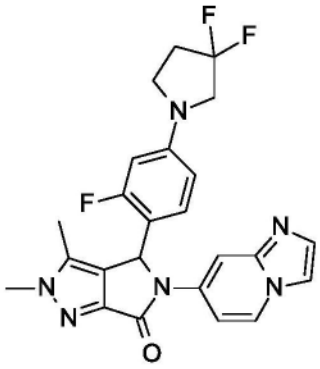
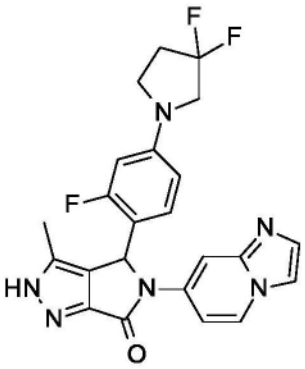
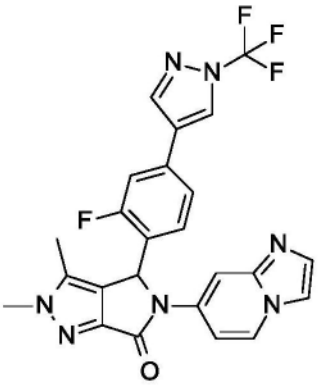
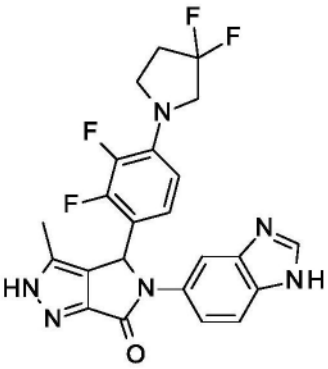


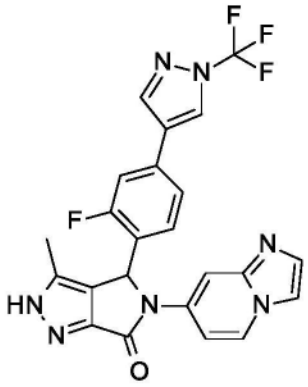
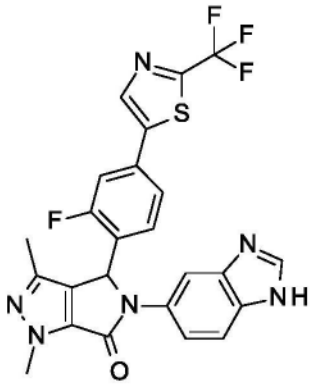
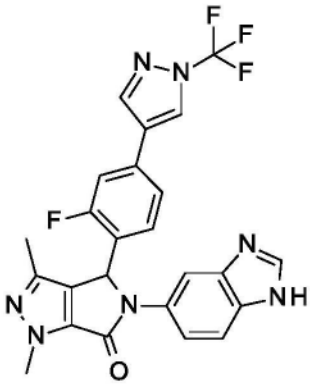
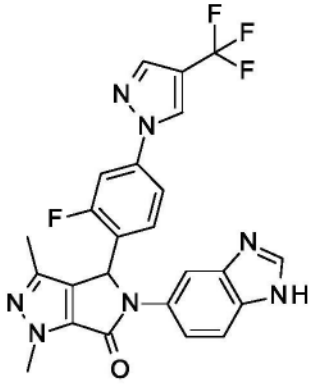
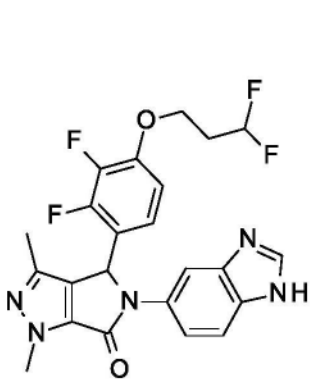
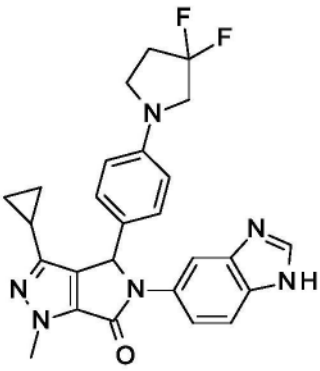
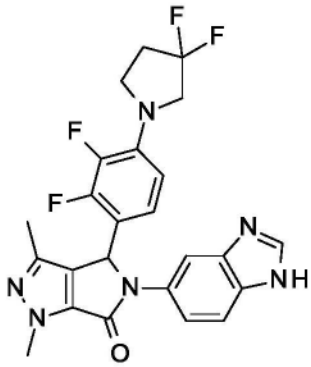
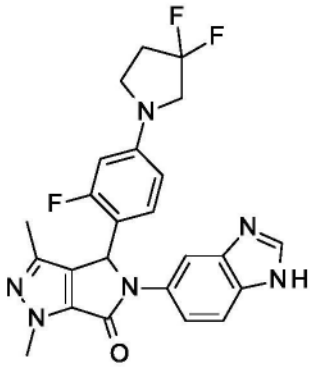
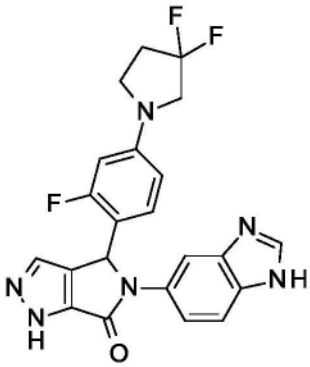
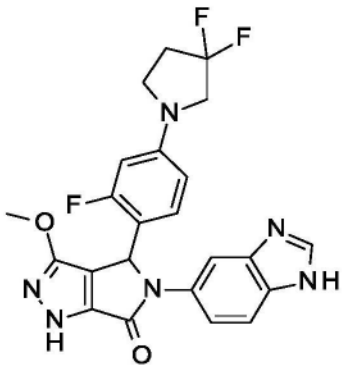
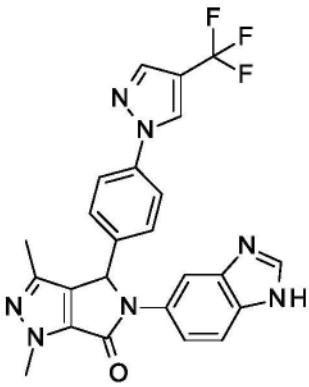
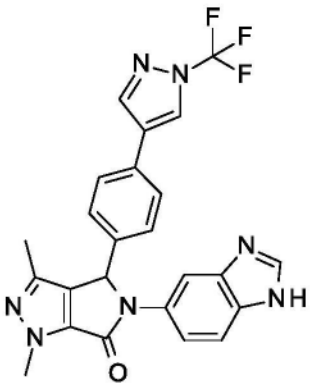


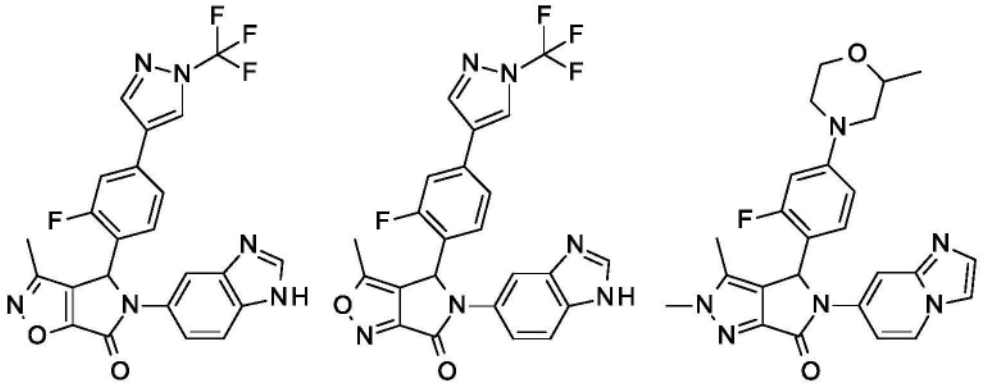













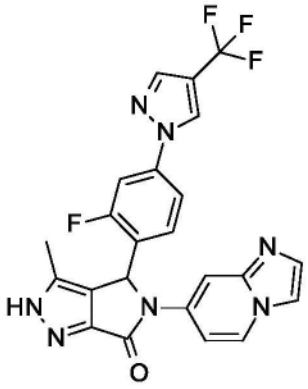






。

2.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1所述的化合物,以及药用载体或稀释剂。

3.一种制备药物组合物的方法,所述方法包括混合根据权利要求1所述的化合物以及药用载体或稀释剂的步骤。

4.根据权利要求1所述的化合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗通过抑制谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶样酶和/或谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶而改善的人体或动物体的病症。

5.根据权利要求4所述的化合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗选自以下各项的病症:

增殖性疾病;

动脉粥样硬化;

纤维化疾病;

传染病;

阿尔茨海默病;

非酒精性脂肪性肝炎;

化脓性关节炎;

慢性阻塞性肺病;

哮喘;

过敏;

镰状细胞性贫血;

亨廷顿病;

缺血;

再灌注损伤;或

着色性干皮病。

6.根据权利要求5所述的用途,其中所述病症是寄生虫感染。

7.根据权利要求5所述的用途,其中所述病症是疟疾。

8.根据权利要求5所述的用途,其中所述病症是癌症。

9.根据权利要求5所述的用途,其中所述病症选自白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、肺癌、腺癌、纵隔癌、腹膜癌、间皮瘤、胃肠癌、妇科癌症、泌尿生殖系统癌症、肝癌、肾癌、食道癌、鼻咽癌、皮肤癌、鳞癌、黑素瘤、角化棘皮瘤、骨癌、神经系统癌症、脑癌或肉瘤。

10.根据权利要求5所述的用途,其中所述病症选自急性髓性白血病、慢性髓性白血病或急性成淋巴细胞性白血病。

11.根据权利要求5所述的用途,其中所述病症是急性前髓细胞性白血病。

12.根据权利要求5所述的用途,其中所述病症是T-细胞急性成淋巴细胞性白血病。

13.根据权利要求5所述的用途,其中所述病症选自B-细胞淋巴瘤、T-细胞淋巴瘤、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤或伯克特淋巴瘤。

14.根据权利要求5所述的用途,其中所述病症选自胃癌或肠癌。

15.根据权利要求5所述的用途,其中所述病症选自小细胞肺癌、非小细胞肺癌、胃部癌、小肠癌、大肠癌、结肠癌、结肠腺癌、结肠腺瘤、直肠癌、结直肠癌、平滑肌肉瘤、乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌、前列腺癌、睾丸癌、精原细胞瘤、畸胎癌、膀胱癌、尿路上皮癌、胆道癌、胰腺癌、头颈部鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、恶性黑素瘤、骨性肉瘤、横纹肌肉瘤、纤维肉瘤、甲状腺癌、肾上腺癌、星形细胞瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤、神经鞘瘤或胶质母细胞瘤。

16.根据权利要求5所述的用途,其中所述病症是甲状腺滤泡癌。

17.根据权利要求5所述的用途,其中所述病症是外分泌胰腺癌。

18.根据权利要求5所述的用途,其中所述病症选自硬皮病、肝硬化、肾纤维化、肺纤维化、膀胱纤维化、心脏纤维化、胰腺纤维化或骨髓纤维化。

19.根据权利要求5所述的用途,其中所述病症是特发性肺纤维化。

20.根据权利要求5所述的用途,其中所述病症选自由病毒、细菌或原生动物引起的传染病。

21.根据权利要求5所述的用途,其中所述病症选自由选自以下各项的病原体引起的传染病:慢病毒、人类嗜T-淋巴细胞病毒、嗜肝DNA病毒、乙型肝炎病毒、疱疹病毒、人乳头瘤病毒、拉克罗斯病毒、耶尔森氏菌属、弗朗西斯菌属、螺旋杆菌属、巴斯德氏菌属、弧菌属、军团菌属、李斯特菌属、支原体属、分枝杆菌属、立克次氏体属、疟原虫属、锥虫属、贾第虫属、弓形体属和利什曼原虫属。

22.根据权利要求5所述的用途,其中所述病症选自由选自以下各项的病原体引起的传染病:鼠疫耶尔森氏菌、假结核耶尔森氏菌、小肠结肠炎耶尔森氏菌、幽门螺旋杆菌、霍乱弧菌、副溶血性弧菌、嗜肺军团菌、单核细胞增多性李斯特菌、人型支原体、肺炎支原体、结核分枝杆菌、麻风分枝杆菌、立克氏立克次氏体和伤寒立克次氏体。

23.根据权利要求5所述的用途,其中所述病症选自肾缺血或再灌注损伤;心肌缺血或再灌注损伤;肝缺血或再灌注损伤;或脑缺血或再灌注损伤。

24.一种试剂盒,所述试剂盒包括(a)根据权利要求1所述的化合物;和(b)用于在治疗人体或动物体的病症的方法中使用的说明书。

25.根据权利要求24所述的试剂盒,其中所述化合物作为药物组合物提供并且在合适的容器中和/或带有合适的包装。

作为ISOQC和/或QC酶的抑制剂的N-取代的-3,4-(稠合5-环)-5-苯基-吡咯烷-2-酮化合物

技术领域

[0001] 本发明总体上涉及治疗性化合物的领域。更具体地,本发明涉及某些N-取代的-3,4-(稠合5-环)-5-苯基-吡咯烷-2-酮化合物(在本文中也称为“FRPPO化合物”),所述化合物尤其抑制谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶样(isoQC)酶和/或谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶(QC)酶(例如,抑制或降低或阻断isoQC和/或QC酶的活性或功能)。本发明还涉及包含这样的化合物的药物组合物,以及这样的化合物和组合物在体外和在体内抑制isoQC和/或QC酶的用途、治疗通过抑制isoQC和/或QC酶而改善的病症的用途、治疗癌症、动脉粥样硬化、纤维化疾病、传染病、阿尔茨海默病等的用途。

背景技术

[0002] 为了更充分地描述本发明所涉及的现有技术,本文引用了出版物。将这些参考文献中的每一个都通过引用以其整体并入本公开中,其程度与每个单独的参考文献被具体和单独地指明通过引用并入的程度相同。

[0003] 在整个本说明书中,包括所附的权利要求,除非上下文另有要求,否则用语“包括(comprise)”以及诸如“包含(comprises)”和“包括(comprising)”的变体将被理解为暗示包含所陈述的整数或步骤或者整数或步骤的组,但是不排除任何其他整数或步骤或者整数或步骤的组。

[0004] 必须注意的是,如在说明书和所附权利要求中使用的,除非上下文另有明确规定,否则单数形式“一个(a)”、“一种(an)”和“所述(the)”包括复数指代。因此,例如,对“药物载体”的提及包括两种或更多种这样的载体的混合物等。

[0005] 范围在本文中经常被表示为从“约”一个特定值和/或到“约”另一个特定值。当表示这样的范围时,另一个实施方案包括从一个特定值和/或到另一个特定值。类似地,当值表示为近似值时,通过使用先行词“约”,将理解该特定值形成另一个实施方案。

[0006] 本公开包括对理解本发明可能有用的信息。这并不是承认本文提供的任何信息是现有技术或与当前要求保护的发明相关,或者任何具体或隐含提及的出版物是现有技术。

[0007] 癌症

[0008] 癌症是世界范围内死亡的一个主要原因。多年来已经开发了若干种治疗和/或治愈癌症的疗法,这包括例如化学疗法、放射、手术和癌症免疫疗法。

[0009] 癌症免疫疗法代表了一类被设计成增强人体的天然免疫防御能力以对抗癌症的癌症治疗。总体而言,癌症免疫疗法的目的是促进免疫系统(包括先天免疫系统)特异性地检测和破坏癌细胞(例如,经由吞噬作用)同时保持健康细胞不受影响的能力。

[0010] 然而,癌细胞能够以许多方式逃避免疫监视,例如,通过表达所谓的“抗-吞噬”或“不要吃我”信号来逃避例如巨噬细胞或嗜中性粒细胞的吞噬作用。这样的信号的一个突出实例是“分化簇47”和“信号调节蛋白α”蛋白之间的相互作用。

[0011] CD47-SIRPα信号转导轴

[0012] 如本文所使用的,术语“分化簇47”(缩写为“CD47”)是指由CD47基因编码的50kDa跨膜蛋白(受体)(Ensembl参考:人类中的ENSG00000196776)。CD47也称为整合素相关蛋白(IAP)。如由CD47mRNA表达和CD47免疫组织化学染色研究所揭示的,CD47由体内的许多细胞表达(参见,例如,Wiersma等人,2015;Lindberg等人,1993)。CD47涉及一系列细胞过程,包括细胞凋亡、增殖、粘附和迁移以及血管生成和免疫反应。CD47与多种配体结合或相互作用,其中信号调节蛋白α(SIRPα)被认为是CD47的主要配体。

[0013] 如本文所使用的,术语“信号调节蛋白α”(缩写为“SIRPα”或“SIRPa”,也称为CD172a或SHPS-1)是指来自SIRP家族的调节性跨膜糖蛋白,其由SIRPα基因(Ensembl参考:人类中的ENSG00000198053)编码。SIRPα是多种细胞类型的抑制性跨膜受体,包括骨髓细胞(例如,巨噬细胞、单核细胞、嗜中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、树突细胞)、神经元和衍生自诱导多能干细胞的(体外)心肌细胞(参见,例如,Matozaki等人,2009;Dubois等人,2011)。

[0014] CD47和SIRPα之间的相互作用在两个细胞之间介导或传递“抗-吞噬”或“不要吃我”信号,其最终抑制吞噬作用和其他细胞毒性作用。当CD47与SIRPα相互作用或结合时,在细胞(即,表达CD47的细胞和表达SIRPα的细胞)中启动一系列信号转导事件。具体而言,CD47-SIRPα相互作用引起SIRPα细胞质免疫受体酪氨酸基抑制基序(ITIM)基序的酪氨酸磷酸化,这进而导致Src同源2结构域酪氨酸磷酸酶1(SHP-1)和Src同源2结构域酪氨酸磷酸酶2(SHP-2)的同时募集。SHP-1和SHP-2是细胞质蛋白酪氨酸磷酸酶,它们介导信号转导事件,从而通过例如去磷酸化肌球蛋白-IIA而引起吞噬作用的抑制(参见,例如,Wiersma等人,2015)。

[0015] 因为它触发了导致吞噬作用抑制的一系列信号转导事件,所以CD47与SIRPα的结合或相互作用通常被称为“不要吃我信号”或“抗-吞噬信号”。重要的是,CD47与SIRPα的结合还可以通过其他机制如抗体依赖性细胞毒性(ADCC)来抑制CD47表达细胞的死亡。总之,可以利用阻断靶细胞和免疫细胞之间的CD47-SIRPα相互作用来增强CD47表达细胞的死亡。

[0016] 已报道的是,癌细胞在其细胞表面上调CD47的表达,这导致与在正常细胞中发现的CD47水平相比更高的CD47水平(参见,例如,Majeti等人,2009;Chao等人,2012)。因此,癌细胞可以逃避通过免疫系统的破坏或逃避免疫监视,例如,通过逃避免疫细胞如吞噬细胞(例如,巨噬细胞、嗜中性粒细胞)的吞噬作用。还发现,与在正常/健康细胞中发现的CD47水平相比,在除了癌症外的病况诸如例如动脉粥样硬化、纤维化疾病、由病原体(例如病毒)引起的传染病等中的病变细胞上调CD47在其细胞表面的表达,以逃避吞噬细胞的吞噬作用。因此,CD47-SIRPα相互作用的抑制也可以在这些和其他有待发现的疾病领域中进行治疗性开发。然而,同样在其中CD47未被特异性上调的病况中,通过将平衡向靶细胞的吞噬作用移动,CD47-SIRPα相互作用的阻断可能在治疗上是有益的。

[0017] 在癌症的情况下,干扰CD47-SIRPα相互作用的多种方法已主要靶向CD47。例如,目前正在开发或在临床试验中测试旨在干扰或阻断CD47-SIRPα相互作用的多种抗-CD47抗体和重组SIRPα蛋白,无论是否与免疫调节肽序列融合。虽然很有希望,但是这样的策略有重要的缺陷。例如,与小分子抑制剂相比,已知抗体和大的多肽具有不佳的组织渗透性,尤其是进入实体瘤中。此外,由于CD47广泛分布于整个身体(包括健康组织),因此能够与目标细胞结合的可用分子库是有限的。这被称为抗原汇效应。与使用抗-CD47抗体相关的其他缺点

包括缺乏口服生物利用度以及不期望的副作用,如发展贫血(可能作为红细胞的剂量依赖性损失的结果而发生)以及血凝(红细胞结块)和血小板减少症(缺乏血小板)。不依赖大生物分子(例如抗体或重组蛋白)的备选治疗策略可以产生改善的功效、更少的毒副作用和增加的易用性。

[0018] CD47的N-端谷氨酰胺部分的焦谷氨酰化:isoQC和QC

[0019] 最近,已经证实SIRPα与CD47的结合取决于CD47的N-端谷氨酰胺部分的焦谷氨酰化。焦谷氨酰化是一种翻译后修饰,其中谷氨酰胺或谷氨酸氨基酸被转化为焦谷氨酸部分。人类基因组含有编码两种催化这种N-端焦谷氨酰化反应的酶的两个基因,即编码谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶样(isoQC)蛋白质/酶的谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶样(QPCTL)基因和编码谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶(QC)蛋白质/酶的谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶(QPCT)基因。虽然isoQC位于高尔基体(Golgi apparatus)中并且QC被分泌,但是在底物偏好和酶特性方面存在重叠。

[0020] 在SIRPα和CD47之间的相互作用的情况下,这种相互作用显示主要取决于isoQC蛋白(由谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶样(QPCTL)基因编码)的谷氨酰胺酰基环化酶活性。因此,已表明isoQC的化学抑制或QPCTL的遗传消耗减少了SIRPα与CD47的结合。此外,体外抗体调理细胞的吞噬作用增高和体内调理肿瘤细胞的清除率增高被证明是阻断isoQC活性或产生的效果(参见,例如,Logtenberg等人,2019)。由于在酶特性和底物偏好方面的重叠,所以有可能的是,在某些情况下,QC蛋白的谷氨酰胺酰基环化酶活性也可能在SIRPα和CD47之间的相互作用中发挥作用,并且因此在CD47-SIRPα信号转导轴中发挥作用。

[0021] 因此,降低或阻断或抑制被称为谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶样(isoQC)的酶和/或被称为谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶(QC)的酶的活性与CD47和SIRPα之间的相互作用或结合的降低或抑制或阻断相关。CD47和SIRPα之间的这种相互作用或结合的减少导致CD47-SIRPα信号转导轴的降低或抑制或阻断。

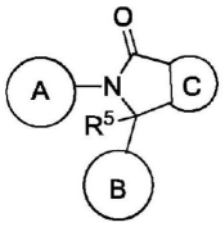
[0022] 因此,熟练的“抗-吞噬信号”或“不要吃我信号”通过细胞(例如,处于涉及CD47-SIRPα信号转导轴的疾病或病况中的细胞,如癌细胞)的产生可以通过干扰负责CD47焦谷氨酰化的一种或多种酶(包括isoQC和可能在某些条件下的QC)而被阻断。

[0023] 除了CD47之外,QC和isoQC焦谷氨酰化其他蛋白质。例如,已知与阿尔茨海默病有关的淀粉样β蛋白被QC焦谷氨酰化,并且已知C-C基序趋化因子配体2(CCL2)蛋白被isoQC焦谷氨酰化。然而,由于在酶特性和底物偏好方面的大量重叠,所以不能排除在焦谷氨酰化这些靶标中在QC和isoQC之间存在一定量的功能重叠。

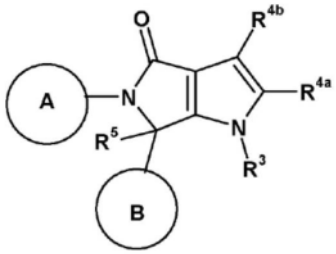
[0024] 本发明人已经鉴定了一类小分子化合物,其抑制谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶样(isoQC)酶和/或谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶(QC)酶(例如,抑制或降低或阻断isoQC和/或QC酶的活性或功能),并且与已知的抑制剂相比,可以提供例如改善的效力和/或改善的选择性。

[0025] 一些已知的化合物

[0026] Blank等人(2014a)、Blank等人(2014b)、Blank等人(2014c)和Blank等人(2014d)中的每一个将下式的某些化合物描述为用于癌症治疗的布罗莫结构域和末端外基序(bromodomain and extra-treminal motif,BET)抑制剂。

[0027] 

[0028] Blank等人(2015)将下式的某些化合物描述为用于癌症治疗的布罗莫结构域和末端外基序(BET)抑制剂。

[0029] 

发明内容

[0030] 本发明的一个方面涉及如本文所述的某些N-取代的-3,4-(稠合5-环)-5-苯基-吡咯烷-2-酮化合物(在本文中称为FRPPO化合物)。

[0031] 本发明的另一个方面涉及一种组合物(例如,药物组合物),所述组合物包含如本文所述的FRPPO化合物,以及药用载体或稀释剂。

[0032] 本发明的另一个方面涉及一种制备组合物(例如,药物组合物)的方法,所述方法包括混合如本文所述的FRPPO化合物以及药用载体或稀释剂的步骤。

[0033] 本发明的另一个方面涉及一种在体外或在体内抑制谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶样(isoQC)酶和/或谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶(QC)酶(例如,抑制或降低或阻断isoQC和/或QC酶的活性或功能)的方法,所述方法包括使isoQC和/或QC酶与有效量的如本文所述的FRPPO化合物接触。

[0034] 本发明的另一个方面涉及一种在体外或在体内抑制细胞中的谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶样(isoQC)酶和/或谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶(QC)酶(例如,抑制或降低或阻断isoQC和/或QC酶的活性或功能)的方法,所述方法包括使细胞与有效量的如本文所述的FRPPO化合物接触。

[0035] 本发明的另一个方面涉及如本文所述的FRPPO化合物,其用于在通过疗法来治疗人体或动物体的方法中使用,例如,其用于在治疗如本文所述的病症(例如,疾病)的方法中使用。

[0036] 本发明的另一个方面涉及如本文所述的FRPPO化合物在通过疗法来治疗人体或动物体的方法中的用途,例如,在治疗如本文所述的病症(例如,疾病)的方法中的用途。

[0037] 本发明的另一个方面涉及如本文所述的FRPPO化合物在制备药物中的用途,所述药物例如用于在治疗方法中使用,例如,用于在治疗如本文所述的病症(例如,疾病)的方法中使用。

[0038] 本发明的另一个方面涉及一种治疗方法,例如,一种治疗如本文所述的病症(例如,疾病)的方法,所述方法包括向有治疗需要的受试者施用治疗有效量的如本文所述的

FRPP0化合物,优选以药物组合物的形式。

[0039] 在一个实施方案中,病症是通过抑制谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶样(isoQC)酶和/或谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶(QC)酶(例如,通过抑制或降低或阻断isoQC和/或QC酶的活性或功能)而改善的病症。

[0040] 在一个实施方案中,病症例如是如本文所述的癌症、动脉粥样硬化、纤维化疾病、传染病、阿尔茨海默病等。

[0041] 本发明的另一个方面涉及一种试剂盒,所述试剂盒包括(a)如本文所述的FRPP0化合物,优选作为组合物(例如,药物组合物)提供并且在合适容器中和/或带有合适的包装;和(b)用于例如在治疗如本文所述的病症(例如,疾病)的方法中使用的说明书,例如关于如何施用化合物的书面说明书。

[0042] 本发明的另一个方面涉及一种通过如本文所述的合成方法或者包括如本文所述的合成方法的方法可获得的FRPP0化合物。

[0043] 本发明的另一个方面涉及一种通过如本文所述的合成方法或者包括如本文所述的合成方法的方法获得的FRPP0化合物。

[0044] 本发明的另一个方面涉及如本文所述的新型中间体,其适合用于在如本文所述的合成方法中使用。

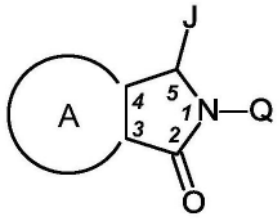
[0045] 本发明的另一个方面涉及这样的如本文所述的新型中间体在本文所述的合成方法中的用途。

[0046] 如本领域技术人员将理解的,本发明的一个方面的特征和优选实施方案也将涉及本发明的其他方面。

具体实施方式

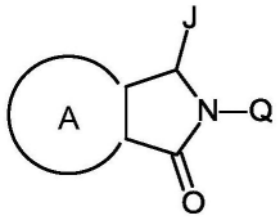
[0047] 化合物

[0048] 本发明的一个方面涉及以下通式的化合物,其中环A、-J和-Q如本文中所定义(为了方便,在本文中统称为“N-取代的-3,4-(稠合5-环)-5-苯基-吡咯烷-2-酮化合物”或“FRPP0化合物”):

[0049] 

[0050] 化合物的一些实施方案包括以下:

[0051] (1)一种下式的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物:

[0052] 

[0053] 其中环A是5元杂芳环,所述5元杂芳环具有:

[0054] 正好1个环杂原子,其中该环杂原子是N;或

[0055] 正好2个环杂原子,其中各个环杂原子是N;或

[0056] 正好2个环杂原子,其中一个环杂原子是N并且另一个环杂原子是O;或

[0057] 正好2个环杂原子,其中一个环杂原子是N并且另一个环杂原子是S;或

[0058] 正好3个环杂原子,其中各个环杂原子是N;

[0059] 并且其中,在环A中:

[0060] 为N的非桥接环原子可以任选地被基团-R^{ANN}取代;

[0061] 为C的非桥接环原子可以任选地被基团-R^{ACC}取代;

[0062] 其中-R^{ACC}独立地选自或者如果存在两个以上则各个-R^{ACC}独立地选自:

[0063] -R^{T},

[0064] -R^{TX},

[0065] -F、-Cl、-Br、-I,

[0066] -OH、-OR^{TT}、-OR^{TX},

[0067] -L^{TT}-OH、-L^{TT}-OR^{TT}、-L^{TT}-OR^{TX},

[0068] -NH_2、-NHR^{TT}、-NR^{TT}_2、-NHR^{TX},

[0069] -L^{TT}-NH_2、-L^{TT}-NHR^{TT}、-L^{TT}-NR^{TT}_2,

[0070] -C(=O)R^{TT},

[0071] -C(=O)OH、-C(=O)OR^{TT}、-OC(=O)R^{TT},

[0072] -C(=O)NH_2、-C(=O)NHR^{TT}、-C(=O)NR^{TT}_2,

[0073] -NHC(=O)R^{TT}、-NR^{TN}C(=O)R^{TT},

[0074] -NHC(=O)NH_2、-NHC(=O)NHR^{TT}、-NHC(=O)NR^{TT}_2,

[0075] -NR^{TN}C(=O)NH_2、-NR^{TN}C(=O)NHR^{TT}、-NR^{TN}C(=O)NR^{TT}_2,

[0076] -NHC(=O)OR^{TT}、-NR^{TN}C(=O)OR^{TT},

[0077] -OC(=O)NH_2、-OC(=O)NHR^{TT}、-OC(=O)NR^{TT}_2,

[0078] -S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2NHR^{TT}$、-S(=O)$_2NR^{TT}_2$,

[0079] -NHS(=O)$_2R^{TT}$、-NR^{TN}S(=O)$_2R^{TT}$,

[0080] -S(=O)(=NH)-NH_2、-S(=O)(=NH)-NHR^{TT}、-S(=O)(=NH)-NR^{TT}_2,

[0081] -S(=O)(=NR^{TT})-NH_2、-S(=O)(=NR^{TT})-NHR^{TT}、-S(=O)(=NR^{TT})-NR^{TT}_2,

[0082] -N=S(=O)(R^{TT})-NH_2、-N=S(=O)(R^{TT})-NHR^{TT}、-N=S(=O)(R^{TT})-NR^{TT}_2,

[0083] -NH-S(=O)(=NH)-R^{TT}、-NH-S(=O)(=NR^{TT})-R^{TT},

[0084] -NR^{TN}-S(=O)(=NH)-R^{TT}、-NR^{TN}-S(=O)(=NR^{TT})-R^{TT},

[0085] -S(=O)R^{TT}、-S(=O)$_2R^{TT}$,

[0086] -SH、-SR^{TT}、-SR^{TX},

[0087] -CN和-NO_2;

[0088] 其中-R^{ANN}独立地选自或者如果存在两个以上则各个-R^{ANN}独立地选自:

[0089] -R^{T},

[0090] -R^{TX},

[0091] -L^{TT}-OH、-L^{TT}-OR^{TT}、-L^{TT}-OR^{TX},

[0092] -L^{TT}-NH_2、-L^{TT}-NHR^{TT}、-L^{TT}-NR^{TT}_2,

[0093] -C(=O)R^{TT},

[0094] -C(=O)OR^{TT},

[0095] -C(=O)NH_2、-C(=O)NHR^{TT}、-C(=O)NR^{TT}_2,

[0096] -S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2$NHR^{TT}、-S(=O)$_2$NR^{TT}_2,

[0097] -S(=O)R^{TT}和-S(=O)$_2R^{TT}$;

[0098] 其中:

[0099] 各个-R^T独立地选自:

[0100] -R^{T1}、-R^{T2}、-R^{T3}、-R^{T4}、-R^{T5},

[0101] -L^T-R^{T2}、-L^T-R^{T3}、-L^T-R^{T4}和-L^T-R^{T5};

[0102] 各个-R^{TT}独立地选自:

[0103] -R^{T1}、-R^{T2}、-R^{T3}、-R^{T4}、-R^{T5},

[0104] -L^T-R^{T2}、-L^T-R^{T3}、-L^T-R^{T4}和-L^T-R^{T5};

[0105] 各个-R^{TX}独立地是直链或支链的饱和C_{1-4}氟烷基;

[0106] 各个-R^{TN}独立地是直链或支链的饱和C_{1-4}烷基;

[0107] 各个-L^{TT}-独立地是直链或支链的饱和C_{1-4}亚烷基;

[0108] 其中:

[0109] 各个-R^{T1}独立地是直链或支链的饱和C_{1-6}烷基;

[0110] 各个-R^{T2}是饱和C_{3-6}环烷基;

[0111] 各个-R^{T3}是非芳族C_{4-9}杂环基;

[0112] 各个-R^{T4}独立地是苯基或萘基;

[0113] 各个-R^{T5}是C_{5-12}杂芳基;

[0114] 各个-L^T-独立地是直链或支链的饱和C_{1-4}亚烷基;

[0115] 其中各个-R^{T2}、-R^{T3}、-R^{T4}和-R^{T5}任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:

[0116] -R^{TTT}、-R^{TTTX},

[0117] -F、-Cl、-Br、-I,

[0118] -OH、-OR^{TTT}、-OR^{TTTX},

[0119] -NH_2、-NHR^{TTT}、-NHR^{TTTX}、-NR^{TTT}_2,

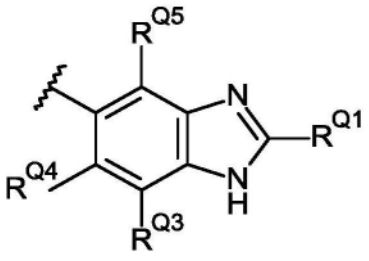
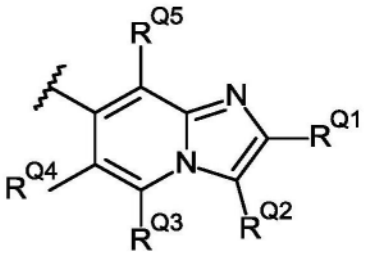
[0120] -C(=O)R^{TTT}、-C(=O)OH和-C(=O)OR^{TTT};

[0121] 其中:

[0122] 各个-R^{TTT}独立地选自直链或支链的饱和C_{1-4}烷基、饱和C_{3-6}环烷基、苯基和苄基;

[0123] 各个-R^{TTTX}独立地是直链或支链的饱和C_{1-4}氟烷基;

[0124] 并且其中-Q独立地选自:

[0125] 
和

;

[0126] 其中：

[0127] 各个-R^{Q1}独立地是-H或-R^{QQ1}；

[0128] -R^{Q2}独立地是-H或-R^{QQ2}；

[0129] 各个-R^{Q3}独立地是-H或-R^{QQ3}；

[0130] 各个-R^{Q4}独立地是-H或-R^{QQ4}；

[0131] 各个-R^{Q5}独立地是-H或-R^{QQ5}；并且

[0132] 各个-R^{QQ1}、-R^{QQ2}、-R^{QQ3}、-R^{QQ4}和-R^{QQ5}独立地是-R^{Q}；其中各个-R^{Q}独立地选自：

[0133] -R^{QQ}，

[0134] -R^{QX}，

[0135] -F、-Cl、-Br、-I，

[0136] -OH、-OR^{QQ}、-OR^{QX}，

[0137] -NH_2、-NHR^{QQ}、-NHR^{QX}、-NR^{QQ}_2，和

[0138] -CN；

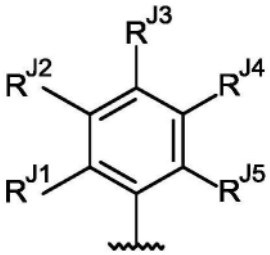
[0139] 其中：

[0140] 各个-R^{QQ}独立地是-R^{QQQ1}或-R^{QQQ2}；

[0141] 各个-R^{QQQ1}独立地是直链或支链的饱和C_{1-4}烷基；

[0142] 各个-R^{QQQ2}是饱和C_{3-6}环烷基；

[0143] 各个-R^{QX}独立地是直链或支链的饱和C_{1-4}氟烷基；并且其中-J是以下基团：

[0144] 

[0145] 其中：

[0146] -R^{J1}独立地是-H或-R^{JJ1}；

[0147] -R^{J2}独立地是-H或-R^{JJ2}；

[0148] -R^{J3}独立地是-H或-R^{JJ3}；

[0149] -R^{J4}独立地是-H或-R^{JJ4}；并且

[0150] -R^{J5}独立地是-H或-R^{JJ5}；

[0151] 其中：

[0152] -R^{JJ1}、-R^{JJ2}、-R^{JJ3}-R^{JJ4}和-R^{JJ5}中的每一个独立地是-R^{J}；其中各个-R^{J}独立地选自：

[0153] -R^{P}，

[0154] -R^{PX}，

[0155] -F、-Cl、-Br、-I，

[0156] -OH、-OR^{PP}、-OR^{PX}，

[0157] -L^{PP}-OH、-L^{PP}-OR^{PP}、-L^{PP}-OR^{PX}，

[0158] -NH_2、-NHR^{PP}、-NR^{PP}_2、-NHR^{PX}，

[0159] -L^{PP}-NH_2、-L^{PP}-NHR^{PP}、-L^{PP}-NR^{PP}_2，

[0160] $-C(=O)R^{PP}$,

[0161] $-C(=O)OH$、$-C(=O)OR^{PP}$、$-OC(=O)R^{PP}$,

[0162] $-C(=O)NH_2$、$-C(=O)NHR^{PP}$、$-C(=O)NR^{PP}{}_2$,

[0163] $-NHC(=O)R^{PP}$、$-NR^{PN}C(=O)R^{PP}$,

[0164] $-NHC(=O)NH_2$、$-NHC(=O)NHR^{PP}$、$-NHC(=O)NR^{PP}{}_2$,

[0165] $-NR^{PN}C(=O)NH_2$、$-NR^{PN}C(=O)NHR^{PP}$、$-NR^{PN}C(=O)NR^{PP}{}_2$,

[0166] $-NHC(=O)OR^{PP}$、$-NR^{PN}C(=O)OR^{PP}$,

[0167] $-OC(=O)NH_2$、$-OC(=O)NHR^{PP}$、$-OC(=O)NR^{PP}{}_2$,

[0168] $-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHR^{PP}$、$-S(=O)_2NR^{PP}{}_2$,

[0169] $-NHS(=O)_2R^{PP}$、$-NR^{PN}S(=O)_2R^{PP}$,

[0170] $-S(=O)(=NH)-NH_2$、$-S(=O)(=NH)-NHR^{PP}$、$-S(=O)(=NH)-NR^{PP}{}_2$,

[0171] $-S(=O)(=NR^{PP})-NH_2$、$-S(=O)(=NR^{PP})-NHR^{PP}$、$-S(=O)(=NR^{PP})-NR^{PP}{}_2$,

[0172] $-N=S(=O)(R^{PP})-NH_2$、$-N=S(=O)(R^{PP})-NHR^{PP}$、$-N=S(=O)(R^{PP})-NR^{PP}{}_2$,

[0173] $-NH-S(=O)(=NH)-R^{PP}$、$-NH-S(=O)(=NR^{PP})-R^{PP}$,

[0174] $-NR^{PN}-S(=O)(=NH)-R^{PP}$、$-NR^{PN}-S(=O)(=NR^{PP})-R^{PP}$,

[0175] $-S(=O)R^{PP}$、$-S(=O)_2R^{PP}$,

[0176] $-SH$、$-SR^{PP}$、$-SR^{PX}$,

[0177] $-CN$和$-NO_2$;

[0178] 其中:

[0179] 各个$-R^{P}$独立地选自:

[0180] $-R^{P1}$、$-R^{P2}$、$-R^{P3}$、$-R^{P4}$、$-R^{P5}$,

[0181] $-L^{P}-R^{P2}$、$-L^{P}-R^{P3}$、$-L^{P}-R^{P4}$和$-L^{P}-R^{P5}$;

[0182] 各个$-R^{PP}$独立地选自:

[0183] $-R^{P1}$、$-R^{P2}$、$-R^{P3}$、$-R^{P4}$、$-R^{P5}$,

[0184] $-L^{P}-R^{P2}$、$-L^{P}-R^{P3}$、$-L^{P}-R^{P4}$和$-L^{P}-R^{P5}$;

[0185] 各个$-R^{PX}$独立地是直链或支链的饱和C_{1-4}氟烷基;

[0186] 各个$-R^{PN}$独立地是直链或支链的饱和C_{1-4}烷基;

[0187] 各个$-L^{PP}-$独立地是直链或支链的饱和C_{1-4}亚烷基;

[0188] 其中:

[0189] 各个$-R^{P1}$独立地是直链或支链的饱和C_{1-6}烷基;

[0190] 各个$-R^{P2}$是饱和C_{3-6}环烷基;

[0191] 各个$-R^{P3}$是非芳族C_{4-9}杂环基;

[0192] 各个$-R^{P4}$独立地是苯基或萘基;

[0193] 各个$-R^{P5}$是C_{5-12}杂芳基;

[0194] 各个$-L^{P}-$独立地是直链或支链的饱和C_{1-4}亚烷基;

[0195] 其中各个$-R^{P2}$、$-R^{P3}$、$-R^{P4}$和$-R^{P5}$任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:

[0196] $-R^{PPP}$、$-R^{PPPX}$,

[0197] $-F$、$-Cl$、$-Br$、$-I$,

[0198] -OH、-OR^{PPP}、-OR^{PPPX}，

[0199] -NH_2、-NHR^{PPP}、-NHR^{PPPX}、-NR^{PPP}_2，

[0200] -C(=O)R^{PPP}、-C(=O)OH和-C(=O)OR^{PPP}、

[0201] -$S(=O)_2R^{PPP}$；以及

[0202] -CN；

[0203] 并且其中，额外地，各个-R^{P2}和-R^{P3}任选地被=O(例如，一个或两个=O)取代；

[0204] 其中：

[0205] 各个-R^{PPP}独立地选自直链或支链的饱和C_{1-4}烷基、饱和C_{3-6}环烷基、苯基和苄基；

[0206] 各个-R^{PPPX}独立地是直链或支链的饱和C_{1-4}氟烷基；

[0207] 并且额外地：

[0208] -R^{JJ1}和-R^{JJ2}如果存在则连同它们所连接的原子一起可以形成稠合5元或6元环(即，与它们所连接的苯环稠合)；或

[0209] -R^{JJ2}和-R^{JJ3}如果存在则连同它们所连接的原子一起可以形成稠合5元或6元环(即，与它们所连接的苯环稠合)。

[0210] 为了避免疑义，不意图基团-Q和-J除了经由它们所连接的环原子外发生连接。例如，不意图-Q和-J一起形成稠合环结构。

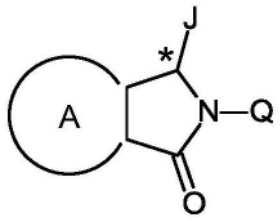
[0211] 为了避免疑义，不意图环A和基团-J除了经由它们所连接的环原子外发生连接。例如，不意图环A和-J一起形成稠合环结构。

[0212] 为了避免疑义，不意图环A和基团-Q除了经由它们所连接的环原子外发生连接。例如，不意图环A和-Q一起形成稠合环结构。

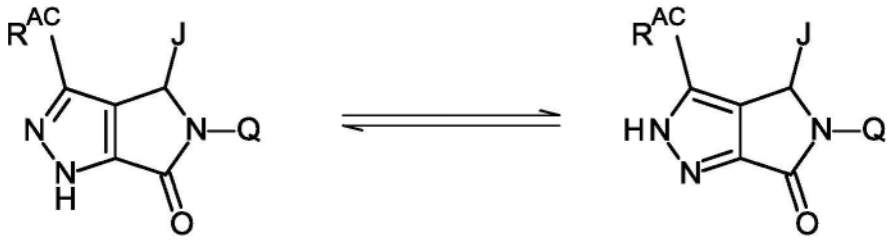
[0213] 为了避免疑义，当Q是苯并咪唑或取代的苯并咪唑时，不意图在1-位处的N环原子被取代；相反，意图在1-位的N环原子是未取代的。

[0214] 除非另有说明，否则在显示或描述具有一个或多个手性中心的化合物且两种或更多种立体异构体是可能的情况下，所有这样的立体异构体均单独(例如，如与一种或多种其他立体异构体分离的)和作为混合物(例如，作为两种或更多种立体异构体的等摩尔或非等摩尔混合物)被公开和涵盖。例如，除非另有说明，否则在化合物具有一个手性中心的情况下，(R)和(S)对映异构体中的每一个均单独(例如，如与另一种对映异构体分离的)和作为混合物(例如，作为两种对映异构体的等摩尔或非等摩尔混合物)被公开和涵盖。

[0215] 要说明的是，这些化合物具有至少一个手性中心，具体而言，-J所连接的环碳原子，其在下式中用星号(*)标记。除非另有说明，否则在该位置处的碳原子可以是(R)或(S)构型。

[0216] 

[0217] 要说明的是，取决于环A及其上的任何取代基的特性，环A可能易发生互变异构。例如，下式的化合物彼此是互变异构体：

[0218] 

[0219] 除非另有说明,否则在显示或描述易发生互变异构的化合物且两种互变异构体是可能的情况下,两种互变异构体均单独(例如,如与另一种互变异构体分离的)和作为混合物(例如,作为两种互变异构体的等摩尔或非等摩尔混合物)被公开和涵盖。

[0220] 关于在基团-Q上的取代基-R^Q使用的短语"在碳上"意指各个-R^Q如果存在则连接至基团-Q的非桥接的芳族环碳原子。

[0221] 术语"饱和的直链或支链C_{1-3}烷基"意指-CH_3(甲基)、-CH_2CH_3(乙基)、-$CH_2CH_2CH_3$(正丙基)和-$CH(CH_3)_2$(异丙基)。

[0222] 术语"饱和的直链或支链C_{1-4}烷基"额外地包括-$CH_2CH_2CH_2CH_3$(正丁基)、-$CH_2CH(CH_3)_2$(异丁基)、-$CH(CH_3)CH_2CH_3$(仲丁基)和-$C(CH_3)_3$(叔丁基)。

[0223] 术语"饱和的直链或支链C_{1-6}烷基"额外地包括,例如,-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$(正戊基)、-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$(异戊基)、-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$(正己基)、-$CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$(异己基)等。

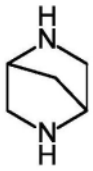
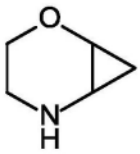
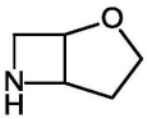
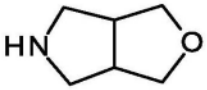
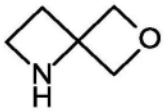
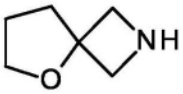
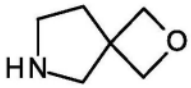
[0224] 术语"饱和的直链或支链C_{1-4}氟烷基"意指被一个或多个氟基团取代的饱和的直链或支链C_{1-4}烷基,并且包括,例如,-CF_3、-CHF_2、-CH_2CF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-$CH(CH_3)CF_3$、-$CH_2C(CH_3)_2F$、-$CH_2CF_2CH_3$、-$CH_2CH_2CF_2CH_3$、-$CH_2CH_2CHF_2$、-$CH_2CH_2CF_3$等。

[0225] 术语"饱和C_{3-6}环烷基"意指环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0226] 术语"直链或支链的饱和C_{1-4}亚烷基"意指二齿的饱和直链或支链C_{1-4}烷基,并且包括,例如,-CH_2-、-CH_2CH_2-、-$CH_2CH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-、-$CH(CH_3)$-、-$CH_2CH(CH_3)$-等。

[0227] 术语"非芳族C_{4-9}杂环基"意指具有5至7个环原子的非芳族环状基团,其中环原子中的正好1个、正好2个或正好3个是环杂原子,其中各个环杂原子选自O、N和S(其中环S原子可以任选地为氧化的形式,例如,S(=O)或$S(=O)_2$)。这样的基团可以是单环的或多环的,例如,桥接的或螺环的。实例包括,例如,非芳族单环C_{4-7}杂环基,如氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噁烷基、二噁烷基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1,4-噻嗪烷1,1-二氧化物、氮杂环庚基、氧氮杂环庚基和二氮杂环庚基;非芳族的桥接C_{7-9}杂环基,如衍生自以下所示化合物的那些;以及非芳族的螺C_{7-9}杂环基,如衍生自以下所示的化合物的那些。

[0228]

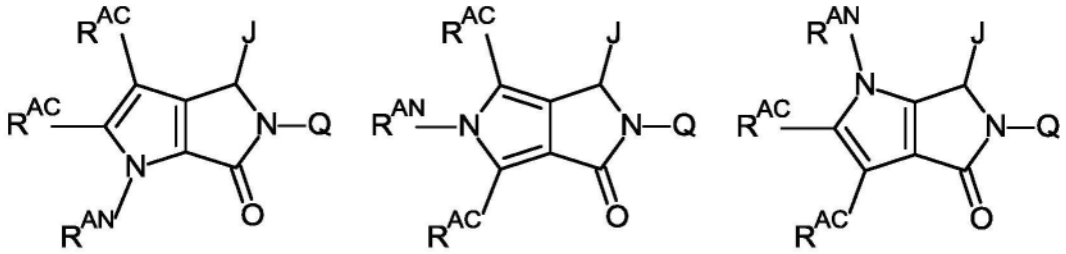
 2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷	 6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷	 2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷
 5-氧杂-2-氮杂二环[4.1.0]庚烷	 8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷	 3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷
 4-氧杂-7-氮杂二环[3.2.0]庚烷	 3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯	
 6-氧杂-3-氮杂螺[3.3]庚烷	 8-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷	 7-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷
 2-氧杂-7-氮杂螺[3.4]辛烷	 8-氧杂-3-氮杂螺[4.4]壬烷	

[0229] 术语“C_{5-12}杂芳基”意指具有5至12个环原子的芳族基团,其中芳族环原子中的正好1个、正好2个或正好3个是环杂原子,其中各个环杂原子选自O、N和S。这样的基团可以是单环或多环的,例如稠合的。实例包括,例如,C_{5-6}杂芳基,如呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基;和C_{9-12}杂芳基,如吲哚基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、喹唑啉基和酞嗪基。

[0230] 环A:N_1

[0231] (2)根据(1)的化合物,其中环A是具有正好1个环杂原子的5元杂芳环,其中该环杂原子是N。

[0232] (3)根据(1)的化合物,其是下式中的一个的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物:

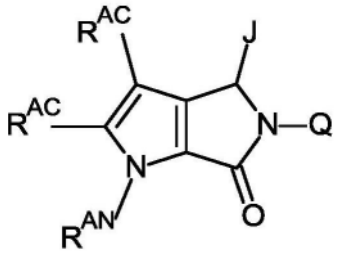
[0233] 

[0234] 其中：

[0235] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}；并且

[0236] 各个-R^{AN}独立地是-H或-R^{ANN}。

[0237] (4)根据(1)的化合物，其是下式的化合物，或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

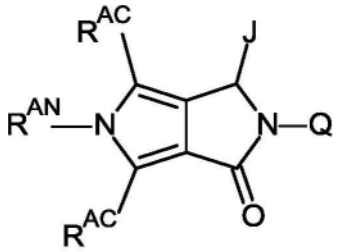
[0238] 

[0239] 其中：

[0240] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}；并且

[0241] -R^{AN}独立地是-H或-R^{ANN}。

[0242] (5)根据(1)的化合物，其是下式的化合物，或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

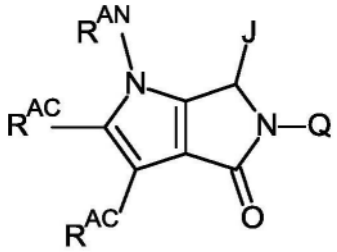
[0243] 

[0244] 其中：

[0245] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}；并且

[0246] -R^{AN}独立地是-H或-R^{ANN}。

[0247] (6)根据(1)的化合物，其是下式的化合物，或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0248] 

[0249] 其中：

[0250] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}；并且

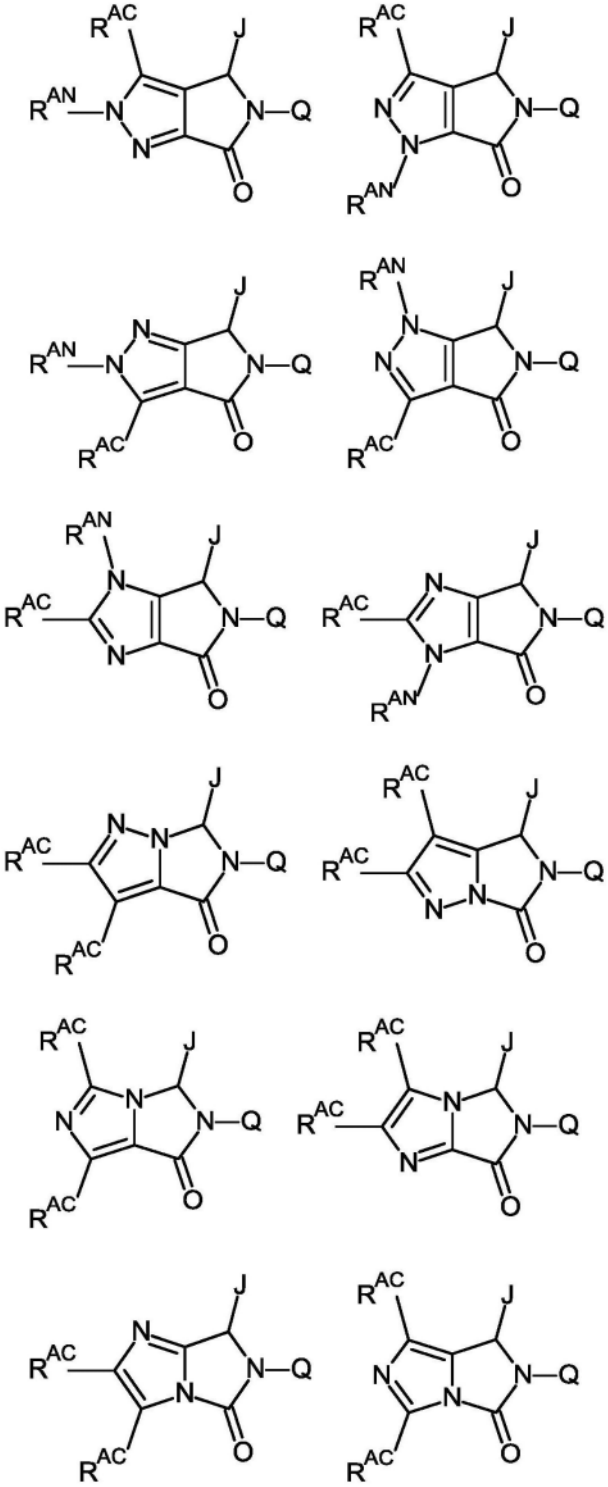
[0251] -R^{AN}独立地是-H或-R^{ANN}。

[0252] 环A：N_2

[0253] (7)根据(1)的化合物,其中环A是具有正好2个环杂原子的5元杂芳环,其中各个环杂原子是N。

[0254] (8)根据(1)的化合物,其是下式中的一个的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物:

[0255]

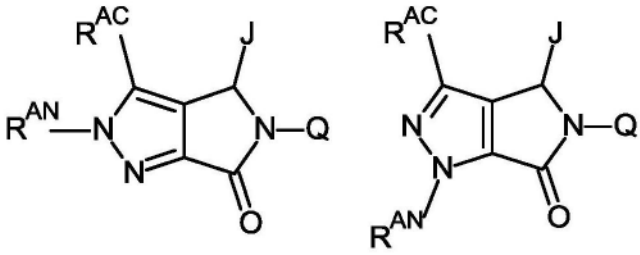


[0256] 其中:

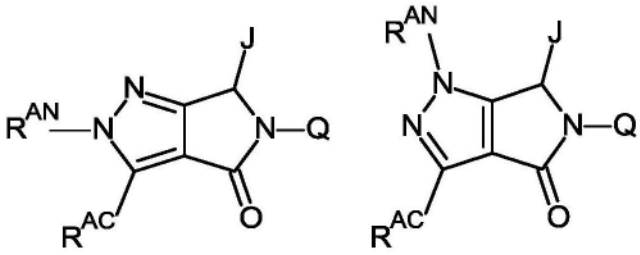
[0257] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC};并且

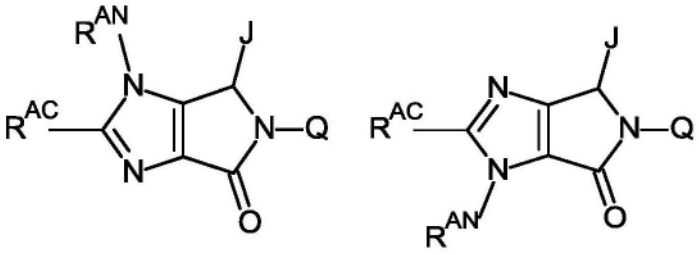
[0258] 各个-R^{AN}独立地是-H或-R^{ANN}。

[0259] (9)根据(1)的化合物,其是下式中的一个的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物:



[0260]





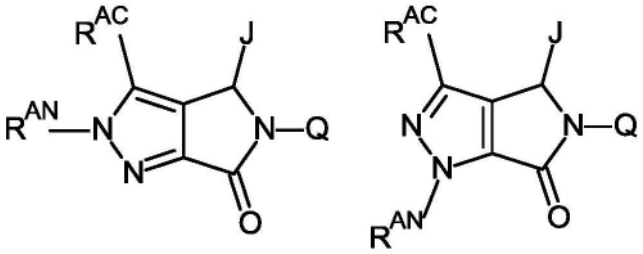
[0261] 其中:

[0262] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC};并且

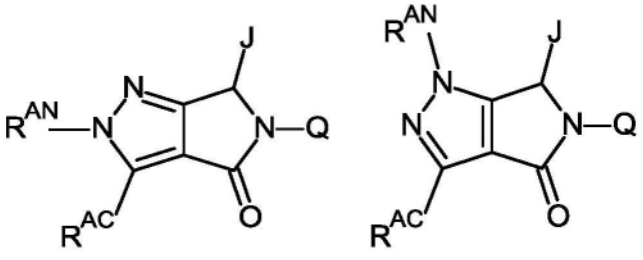
[0263] 各个-R^{AN}独立地是-H或-R^{ANN}。

[0264] (10)根据(1)的化合物,其是下式中的一个的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物:

[0265]



[0266]

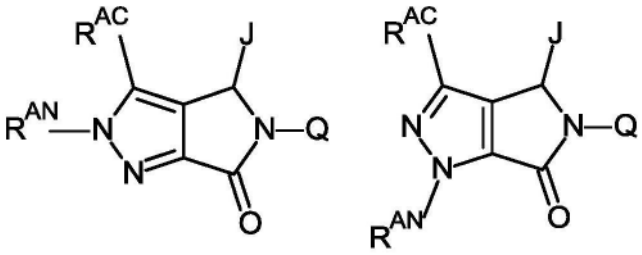


[0267] 其中:

[0268] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC};并且

[0269] 各个-R^{AN}独立地是-H或-R^{ANN}。

[0270] (11)根据(1)的化合物,其是下式中的一个的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物:

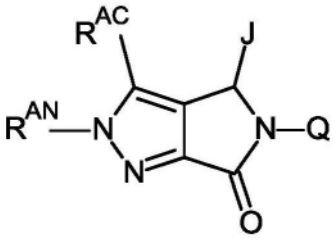
[0271] 

[0272] 其中:

[0273] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC};并且

[0274] 各个-R^{AN}独立地是-H或-R^{ANN}。

[0275] (12)根据(1)的化合物,其是下式的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物:

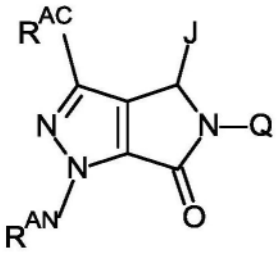
[0276] 

[0277] 其中:

[0278] -R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC};并且

[0279] -R^{AN}独立地是-H或-R^{ANN}。

[0280] (13)根据(1)的化合物,其是下式的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物:

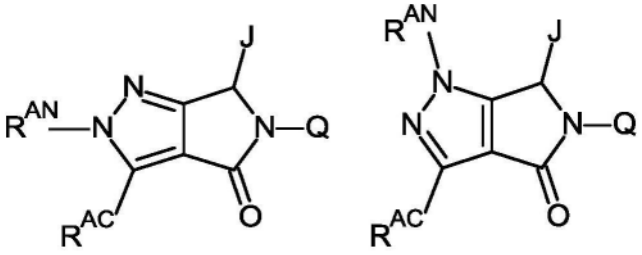
[0281] 

[0282] 其中:

[0283] -R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC};并且

[0284] -R^{AN}独立地是-H或-R^{ANN}。

[0285] (14)根据(1)的化合物,其是下式中的一个的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物:

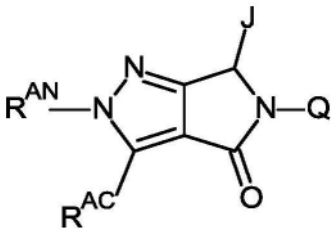
[0286] 

[0287] 其中:

[0288] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC};并且

[0289] 各个-R^{AN}独立地是-H或-R^{ANN}。

[0290] (15)根据(1)的化合物,其是下式的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物:

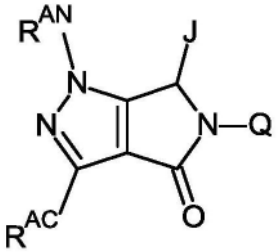
[0291] 

[0292] 其中:

[0293] -R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC};并且

[0294] -R^{AN}独立地是-H或-R^{ANN}。

[0295] (16)根据(1)的化合物,其是下式的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物:

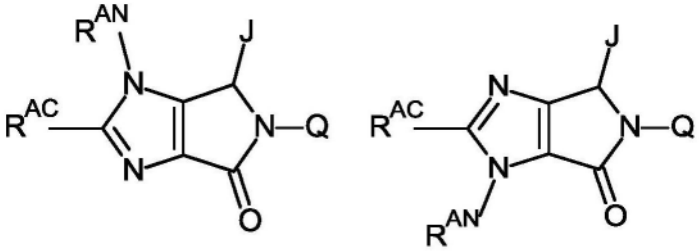
[0296] 

[0297] 其中:

[0298] -R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC};并且

[0299] -R^{AN}独立地是-H或-R^{ANN}。

[0300] (17)根据(1)的化合物,其是下式中的一个的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物:

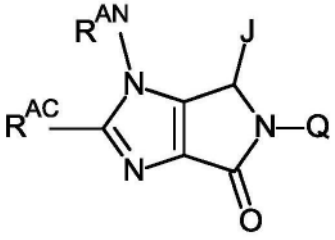
[0301] 

[0302] 其中:

[0303] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC};并且

[0304] 各个-R^{AN}独立地是-H或-R^{ANN}。

[0305] (18)根据(1)的化合物,其是下式的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物:

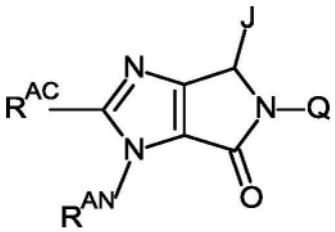
[0306] 

[0307] 其中:

[0308] -R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC};并且

[0309] -R^{AN}独立地是-H或-R^{ANN}。

[0310] (19)根据(1)的化合物,其是下式的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物:

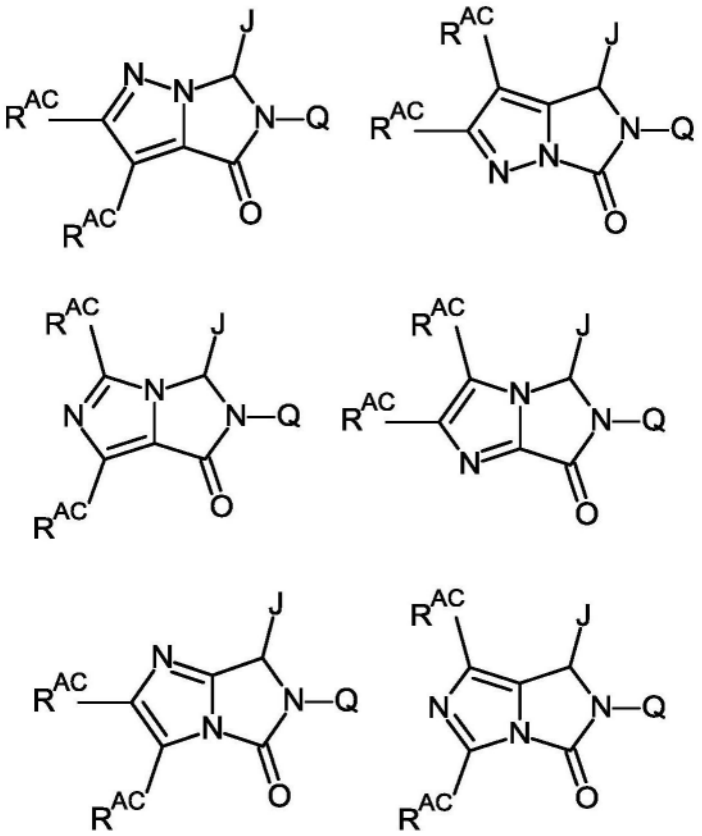
[0311] 

[0312] 其中:

[0313] -R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC};并且

[0314] -R^{AN}独立地是-H或-R^{ANN}。

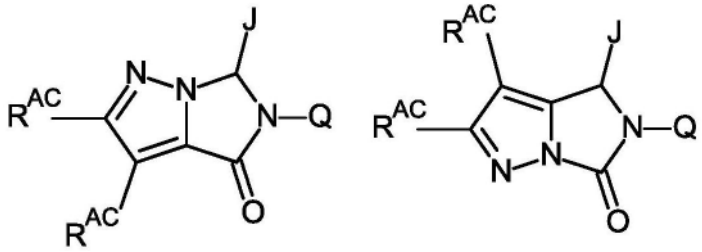
[0315] (20)根据(1)的化合物,其是下式中的一个的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物:

[0316] 

[0317] 其中:

[0318] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

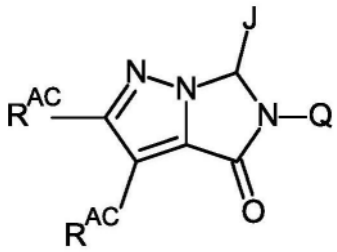
[0319] (21)根据(1)的化合物,其是下式中的一个的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物:

[0320] 

[0321] 其中：

[0322] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

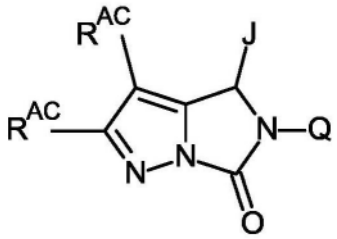
[0323] (22)根据(1)的化合物，其是下式的化合物，或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0324] 

[0325] 其中：

[0326] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

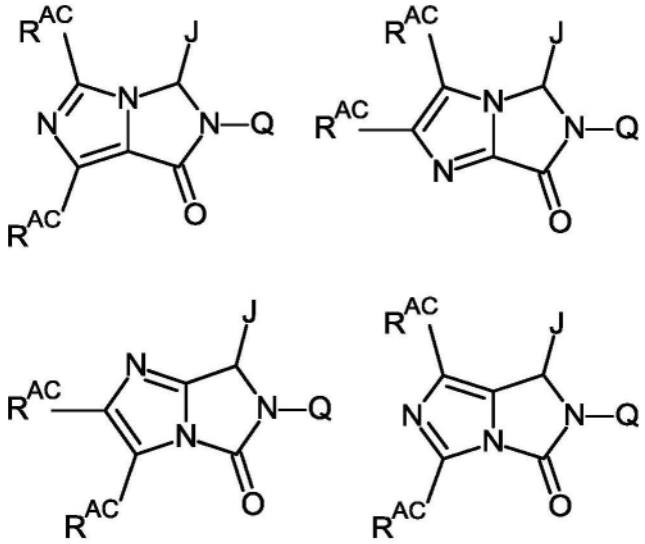
[0327] (23)根据(1)的化合物，其是下式的化合物，或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0328] 

[0329] 其中：

[0330] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

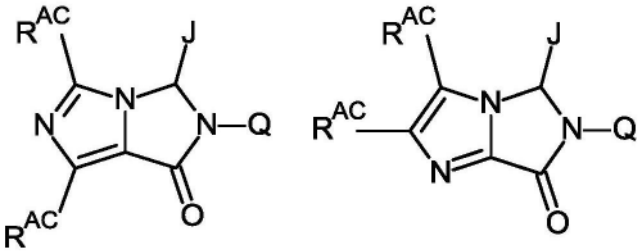
[0331] (24)根据(1)的化合物，其是下式中的一个的化合物，或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0332] 

[0333] 其中：

[0334] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

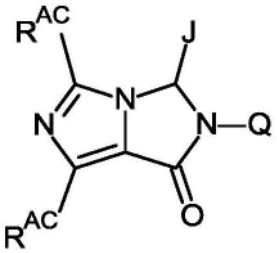
[0335] (25)根据(1)的化合物，其是下式中的一个的化合物，或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0336] 

[0337] 其中：

[0338] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

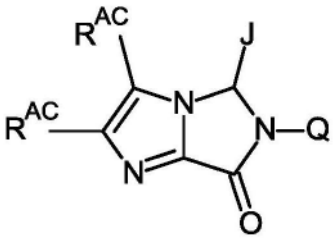
[0339] (26)根据(1)的化合物，其是下式的化合物，或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0340] 

[0341] 其中：

[0342] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

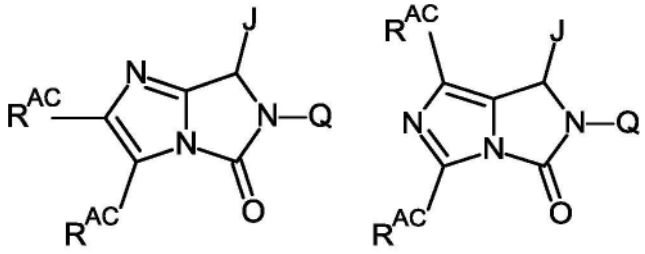
[0343] (27)根据(1)的化合物，其是下式的化合物，或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0344] 

[0345] 其中：

[0346] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

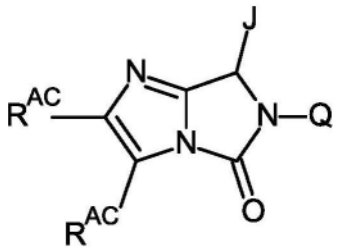
[0347] (28)根据(1)的化合物，其是下式中的一个的化合物，或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0348] 

[0349] 其中：

[0350] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

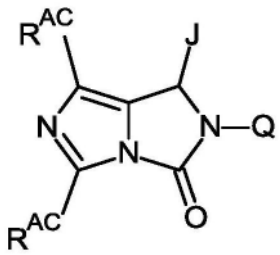
[0351] (29)根据(1)的化合物，其是下式的化合物，或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0352] 

[0353] 其中：

[0354] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

[0355] (30)根据(1)的化合物，其是下式的化合物，或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0356] 

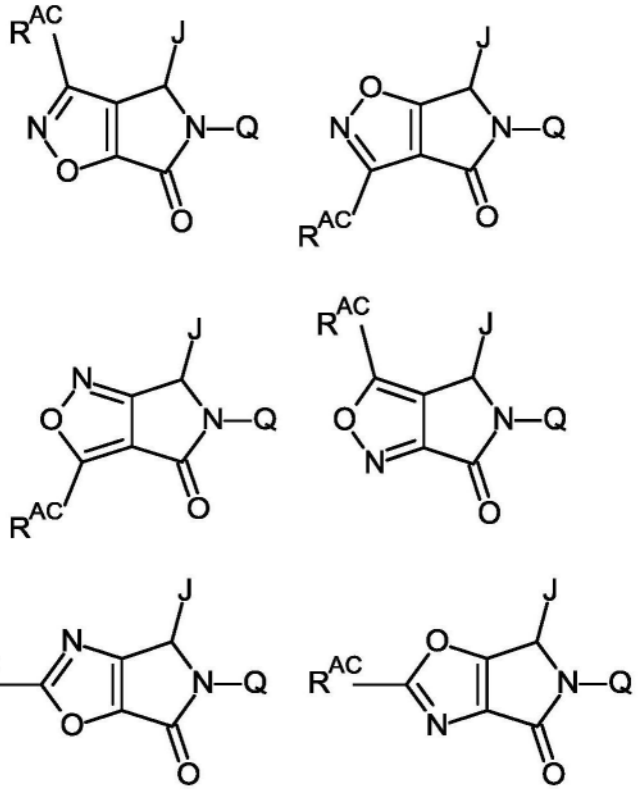
[0357] 其中：

[0358] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

[0359] 环A:NO

[0360] (31)根据(1)的化合物，其中环A是具有正好2个环杂原子的5元杂芳环，其中一个环杂原子是N并且另一个环杂原子是O。

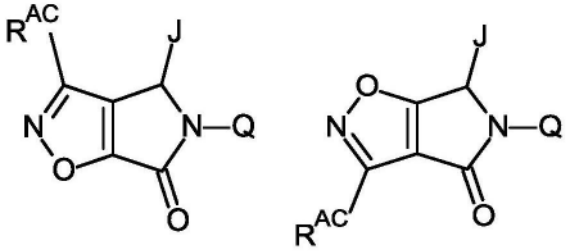
[0361] (32)根据(1)的化合物，其是下式中的一个的化合物，或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0362] 

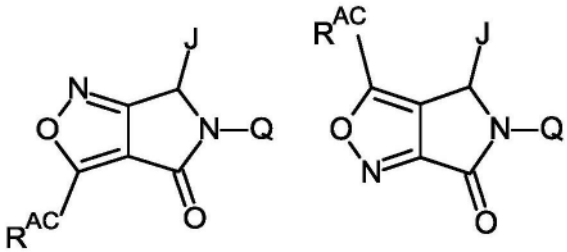
[0363] 其中：

[0364] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

[0365] (33)根据(1)的化合物,其是下式中的一个的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物:



[0366]

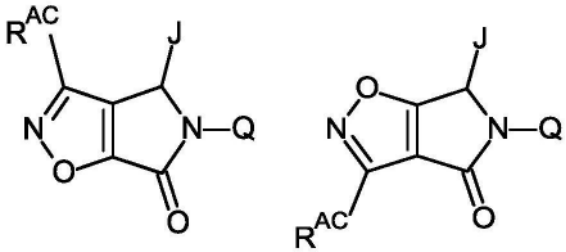


[0367] 其中:

[0368] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

[0369] (34)根据(1)的化合物,其是下式中的一个的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物:

[0370]

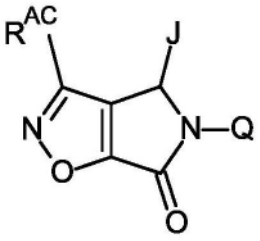


[0371] 其中:

[0372] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

[0373] (35)根据(1)的化合物,其是下式的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物:

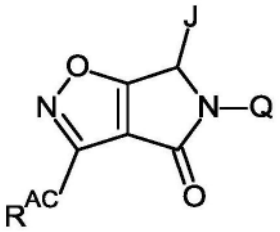
[0374]



[0375] 其中:

[0376] -R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

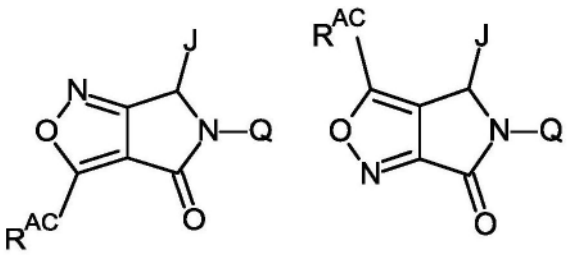
[0377] (36)根据(1)的化合物,其是下式的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物:

[0378] 

[0379] 其中：

[0380] -R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

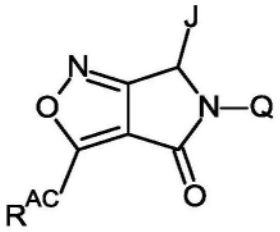
[0381] (37)根据(1)的化合物，其是下式中的一个的化合物，或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0382] 

[0383] 其中：

[0384] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

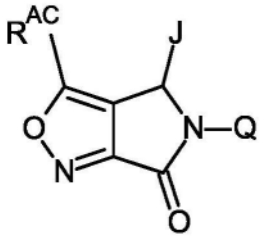
[0385] (38)根据(1)的化合物，其是下式的化合物，或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0386] 

[0387] 其中：

[0388] -R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

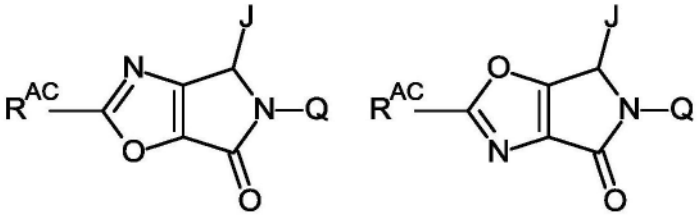
[0389] (39)根据(1)的化合物，其是下式的化合物，或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0390] 

[0391] 其中：

[0392] -R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

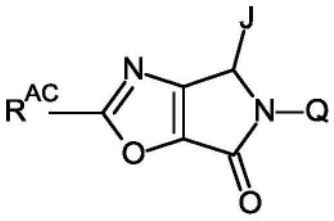
[0393] (40)根据(1)的化合物，其是下式中的一个的化合物，或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0394] 

[0395] 其中：

[0396] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

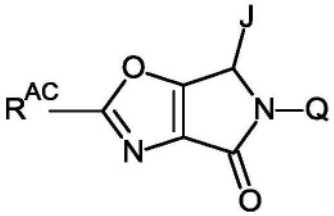
[0397] (41)根据(1)的化合物，其是下式的化合物，或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0398] 

[0399] 其中：

[0400] -R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

[0401] (42)根据(1)的化合物，其是下式的化合物，或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0402] 

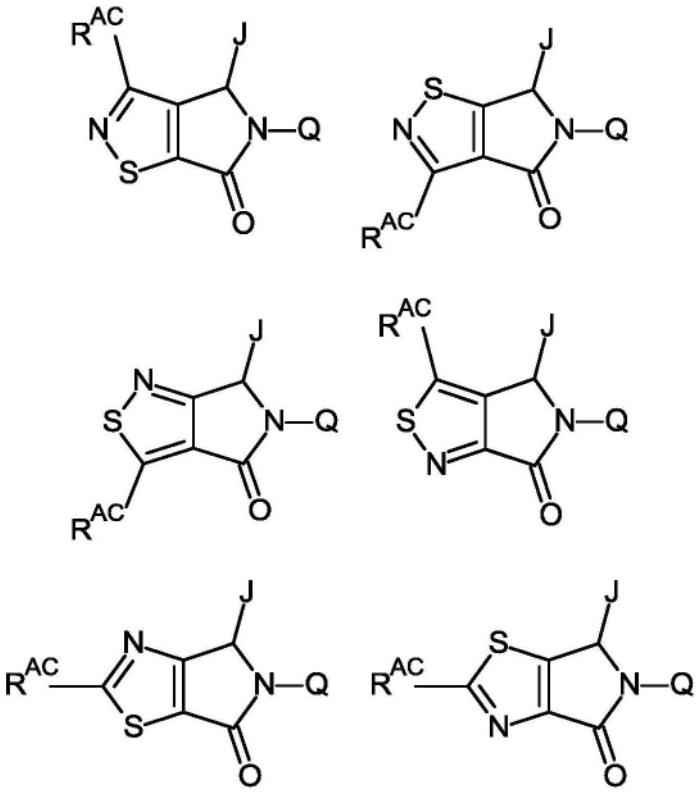
[0403] 其中：

[0404] -R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

[0405] 环A:NS

[0406] (43)根据(1)的化合物，其中环A是具有正好2个环杂原子的5元杂芳环，其中一个环杂原子是N并且另一个环杂原子是S。

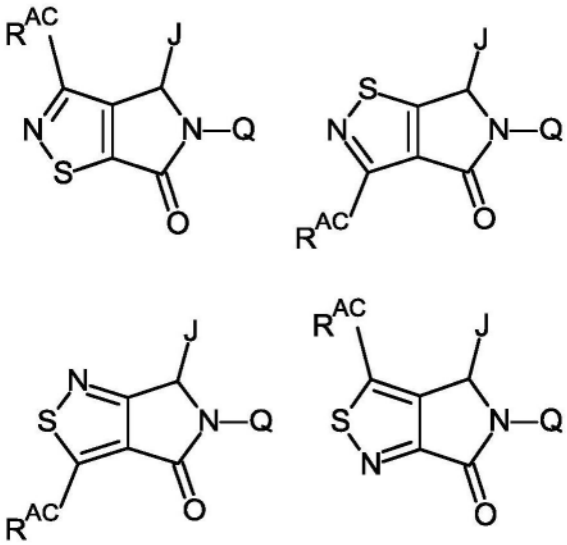
[0407] (44)根据(1)的化合物，其是下式中的一个的化合物，或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0408] 

[0409] 其中：

[0410] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

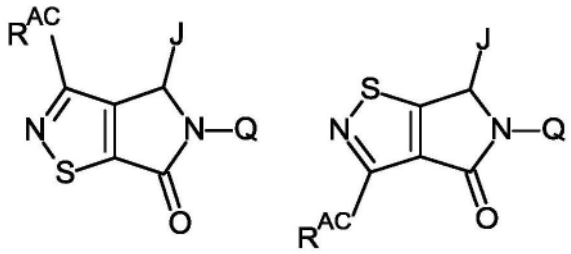
[0411] (45)根据(1)的化合物，其是下式中的一个的化合物，或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0412] 

[0413] 其中：

[0414] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

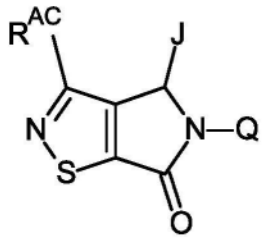
[0415] (46)根据(1)的化合物，其是下式中的一个的化合物，或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0416] 

[0417] 其中：

[0418] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

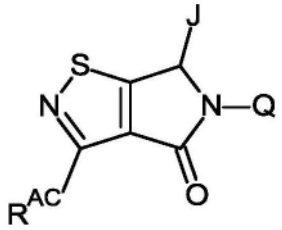
[0419] (47)根据(1)的化合物，其是下式的化合物，或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0420] 

[0421] 其中：

[0422] -R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

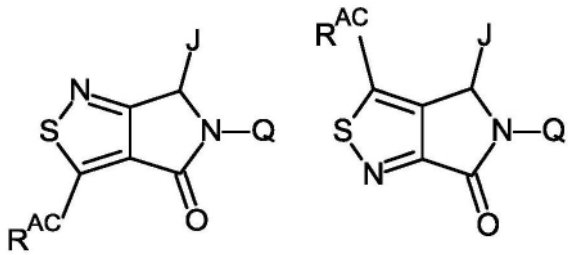
[0423] (48)根据(1)的化合物，其是下式的化合物，或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0424] 

[0425] 其中：

[0426] -R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

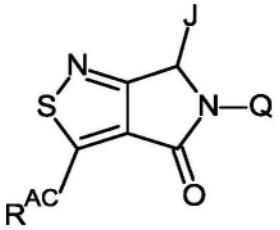
[0427] (49)根据(1)的化合物，其是下式中的一个的化合物，或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0428] 

[0429] 其中：

[0430] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

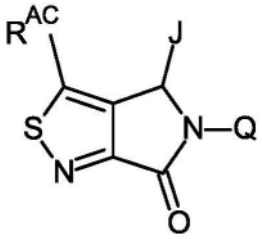
[0431] (50)根据(1)的化合物，其是下式的化合物，或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0432] 

[0433] 其中：

[0434] -R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

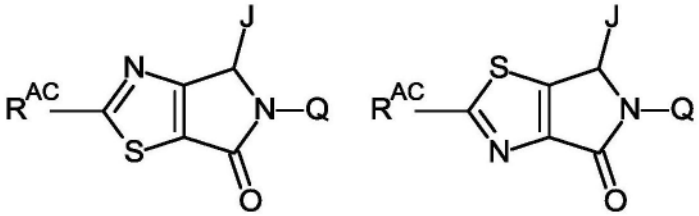
[0435] (51)根据(1)的化合物,其是下式的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0436] 

[0437] 其中：

[0438] -R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

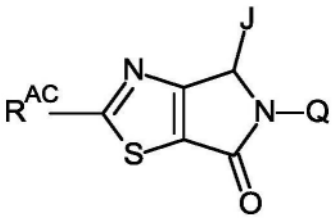
[0439] (52)根据(1)的化合物,其是下式中的一个的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0440] 

[0441] 其中：

[0442] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

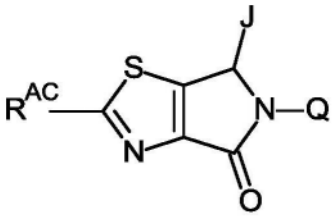
[0443] (53)根据(1)的化合物,其是下式的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0444] 

[0445] 其中：

[0446] -R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

[0447] (54)根据(1)的化合物,其是下式的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0448] 

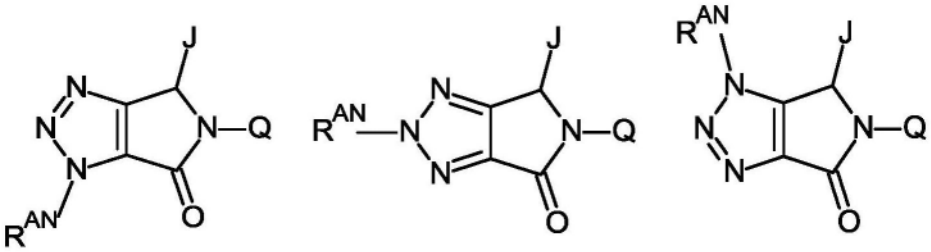
[0449] 其中：

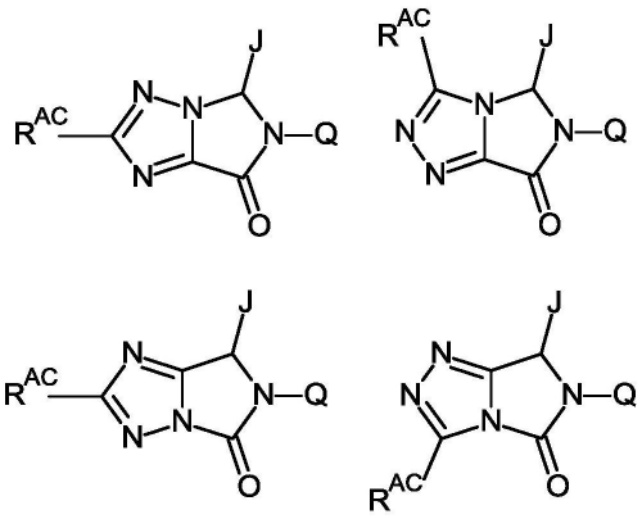
[0450] -R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

[0451] 环A:N_3

[0452] (55)根据(1)的化合物,其中环A是具有正好3个环杂原子的5元杂芳环,其中各个环杂原子是N。

[0453] (56)根据(1)的化合物,其是下式中的一个的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物:

[0454] 

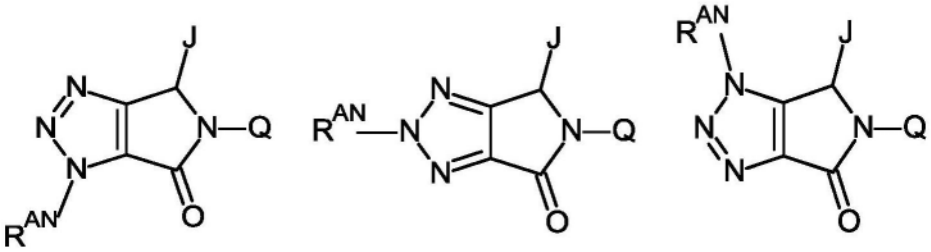
[0455] 

[0456] 其中:

[0457] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC};并且

[0458] 各个-R^{AN}独立地是-H或-R^{ANN}。

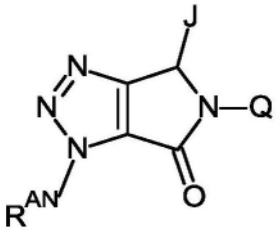
[0459] (57)根据(1)的化合物,其是下式中的一个的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物:

[0460] 

[0461] 其中:

[0462] 各个-R^{AN}独立地是-H或-R^{ANN}。

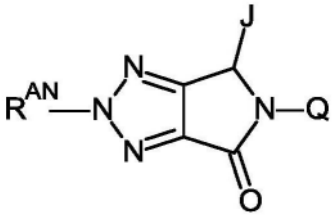
[0463] (58)根据(1)的化合物,其是下式的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物:

[0464] 

[0465] 其中：

[0466] $-R^{AN}$独立地是-H或$-R^{ANN}$。

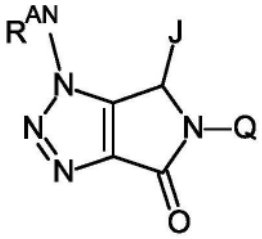
[0467] (59)根据(1)的化合物，其是下式的化合物，或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0468] 

[0469] 其中：

[0470] $-R^{AN}$独立地是-H或$-R^{ANN}$。

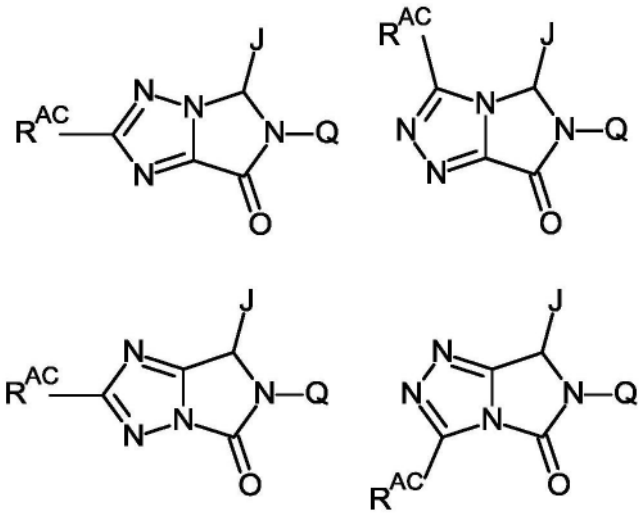
[0471] (60)根据(1)的化合物，其是下式的化合物，或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0472] 

[0473] 其中：

[0474] $-R^{AN}$独立地是-H或$-R^{ANN}$。

[0475] (61)根据(1)的化合物，其是下式中的一个的化合物，或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

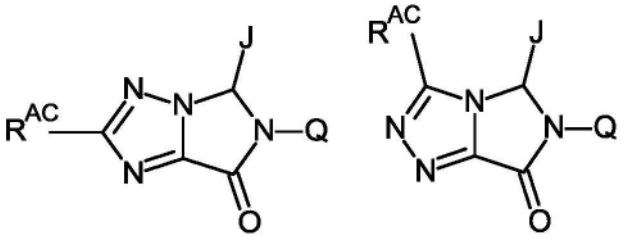
[0476] 

[0477] 其中：

[0478] 各个$-R^{AC}$独立地是-H或$-R^{ACC}$；并且

[0479] 各个-R^{AN}独立地是-H或-R^{ANN}。

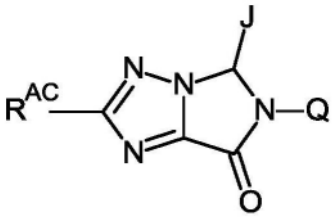
[0480] (62)根据(1)的化合物,其是下式中的一个的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物:

[0481] 

[0482] 其中:

[0483] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

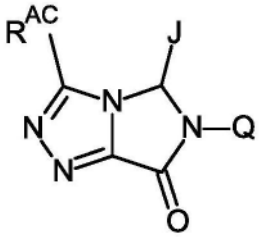
[0484] (63)根据(1)的化合物,其是下式的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物:

[0485] 

[0486] 其中:

[0487] -R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

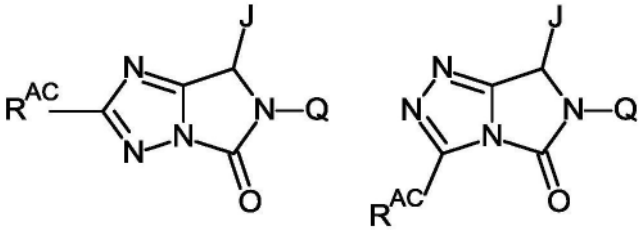
[0488] (64)根据(1)的化合物,其是下式的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物:

[0489] 

[0490] 其中:

[0491] -R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

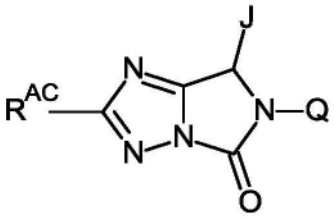
[0492] (65)根据(1)的化合物,其是下式中的一个的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物:

[0493] 

[0494] 其中:

[0495] 各个-R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

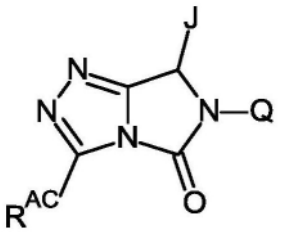
[0496] (66)根据(1)的化合物,其是下式的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物:

[0497] 

[0498] 其中：

[0499] -R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

[0500] (67)根据(1)的化合物，其是下式的化合物，或者其药用盐、水合物或溶剂化物：

[0501] 

[0502] 其中：

[0503] -R^{AC}独立地是-H或-R^{ACC}。

[0504] 取代基-R^{AC}

[0505] (68)根据(1)至(67)中任一项的化合物，其中-R^{AC}如果存在则是H或者如果存在两个以上则各个-R^{AC}是H。

[0506] (69)根据(1)至(67)中任一项的化合物，其中-R^{AC}如果存在则是-R^{ACC}或者如果存在两个以上则各个-R^{AC}是-R^{ACC}。

[0507] 取代基-R^{AN}

[0508] (70)根据(1)至(69)中任一项的化合物，其中-R^{AN}如果存在则是H或者如果存在两个以上则各个-R^{AN}是H。

[0509] (71)根据(1)至(69)中任一项的化合物，其中-R^{AN}如果存在则是-R^{ANN}或者如果存在两个以上则各个-R^{AN}是-R^{ANN}。

[0510] 取代基-R^{ACC}

[0511] (72)根据(1)至(71)中任一项的化合物，其中-R^{ACC}如果存在则独立地选自或者如果存在两个以上则各个-R^{ACC}独立地选自：

[0512] -R^{T}，

[0513] -R^{TX}，

[0514] -F、-Cl，

[0515] -OR^{TT}、-OR^{TX}，

[0516] -L^{TT}-OR^{TT}、-L^{TT}-OR^{TX}，

[0517] -NHR^{TT}、-NR^{TT}_2，

[0518] -L^{TT}-NR^{TT}_2，

[0519] -C(=O)R^{TT}，

[0520] -$S(=O)_2R^{TT}$，

[0521] -SR^{TT}、-SR^{TX}，和

[0522] -CN。

[0523] (73)根据(1)至(71)中任一项的化合物,其中-R^{ACC}如果存在则独立地选自或者如果存在两个以上则各个-R^{ACC}独立地选自:

[0524] -R^{T},

[0525] -R^{TX},

[0526] -F、-Cl,

[0527] -OR^{TT}、-OR^{TX},

[0528] -L^{TT}-OR^{TT}、-L^{TT}-OR^{TX},

[0529] -NHR^{TT}、-NR^{TT}_2,

[0530] -C(=O)R^{TT},和

[0531] -CN。

[0532] (74)根据(1)至(71)中任一项的化合物,其中-R^{ACC}如果存在则独立地选自或者如果存在两个以上则各个-R^{ACC}独立地选自:

[0533] -R^{T},

[0534] -R^{TX},

[0535] -F、-Cl,

[0536] -OR^{TT}、-OR^{TX},

[0537] -NHR^{TT}、-NR^{TT}_2,和

[0538] -CN。

[0539] (75)根据(1)至(71)中任一项的化合物,其中-R^{ACC}如果存在则独立地选自或者如果存在两个以上则各个-R^{ACC}独立地选自:-R^{T}和-R^{TX}。

[0540] (76)根据(1)至(71)中任一项的化合物,其中-R^{ACC}如果存在则是-R^{T}或者如果存在两个以上则各个-R^{ACC}是-R^{T}。

[0541] 取代基-R^{ANN}

[0542] (77)根据(1)至(76)中任一项的化合物,其中-R^{ANN}如果存在则独立地选自或者如果存在两个以上则各个-R^{ANN}独立地选自:

[0543] -R^{T},

[0544] -R^{TX},

[0545] -L^{TT}-OH、-L^{TT}-OR^{TT}、-L^{TT}-OR^{TX},

[0546] -L^{TT}-NR^{TT}_2,

[0547] -C(=O)R^{TT},

[0548] -C(=O)OR^{TT},

[0549] -C(=O)NHR^{TT}、-C(=O)NR^{TT}_2,

[0550] -S(=O)$_2NHR^{TT}$、-S(=O)$_2NR^{TT}_2$,和

[0551] -S(=O)$_2R^{TT}$。

[0552] (78)根据(1)至(76)中任一项的化合物,其中-R^{ANN}如果存在则独立地选自或者如果存在两个以上则各个-R^{ANN}独立地选自:

[0553] -R^{T},

[0554] -R^{TX},

[0555] -L^{TT}-OR^{TT}和-L^{TT}-OR^{TX}。

[0556] (79)根据(1)至(76)中任一项的化合物,其中-R^{ANN}如果存在则独立地选自或者如果存在两个以上则各个-R^{ANN}独立地选自:-R^{T}和-R^{TX}。

[0557] (80)根据(1)至(76)中任一项的化合物,其中-R^{ANN}如果存在则是-R^{T}或者如果存在两个以上则各个-R^{ANN}是-R^{T}。

[0558] 基团-R^{T}

[0559] (81)根据(1)至(80)中任一项的化合物,其中各个-R^{T}如果存在则独立地选自:

[0560] -R^{T1}、-R^{T2}、-R^{T4}、-L^{T}-R^{T2}和-L^{T}-R^{T4}。

[0561] (82)根据(1)至(80)中任一项的化合物,其中各个-R^{T}如果存在则独立地选自:

[0562] -R^{T1}、-R^{T2}和-L^{T}-R^{T2}。

[0563] (83)根据(1)至(80)中任一项的化合物,其中各个-R^{T}如果存在则是-R^{T1}。

[0564] 基团-R^{TT}

[0565] (84)根据(1)至(83)中任一项的化合物,其中各个-R^{TT}如果存在则独立地选自:

[0566] -R^{T1}、-R^{T2}、-R^{T4}、-L^{T}-R^{T2}和-L^{T}-R^{T4}。

[0567] (85)根据(1)至(83)中任一项的化合物,其中各个-R^{TT}如果存在则独立地选自:

[0568] -R^{T1}、-R^{T2}和-L^{T}-R^{T2}。

[0569] (86)根据(1)至(83)中任一项的化合物,其中各个-R^{TT}如果存在则独立地选自:-R^{T1}和-R^{T2}。

[0570] (87)根据(1)至(83)中任一项的化合物,其中各个-R^{TT}如果存在则是-R^{T1}。

[0571] 基团-R^{TX}

[0572] (88)根据(1)至(87)中任一项的化合物,其中各个-R^{TX}如果存在则独立地选自:-CF_3、-CHF_2、-CH_2CF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-$CH(CH_3)CF_3$、-$CH_2C(CH_3)_2F$、-$CH_2CF_2CH_3$、-$CH_2CH_2CF_2CH_3$、-$CH_2CH_2CHF_2$和-$CH_2CH_2CF_3$。

[0573] (89)根据(1)至(87)中任一项的化合物,其中各个-R^{TX}如果存在则独立地选自:-CF_3、-CHF_2、-CH_2CF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-$CH(CH_3)CF_3$和-$CH_2C(CH_3)_2F$。

[0574] (90)根据(1)至(87)中任一项的化合物,其中各个-R^{TX}如果存在则是-CF_3。

[0575] 基团-R^{TN}

[0576] (91)根据(1)至(90)中任一项的化合物,其中各个-R^{TN}如果存在则独立地是直链或支链的饱和C_{1-3}烷基。

[0577] (92)根据(1)至(90)中任一项的化合物,其中各个-R^{TN}如果存在则是-Me。

[0578] 基团-L^{TT}-

[0579] (93)根据(1)至(92)中任一项的化合物,其中各个-L^{TT}-如果存在则独立地选自:-CH_2-、-CH_2CH_2-、-$CH(CH_3)$-和-$CH_2CH_2CH_2$-。

[0580] (94)根据(1)至(92)中任一项的化合物,其中各个-L^{TT}-如果存在则独立地选自:-CH_2-和-CH_2CH_2-。

[0581] (95)根据(1)至(92)中任一项的化合物,其中各个-L^{TT}-如果存在则是-CH_2-。

[0582] 基团-R^{T1}

[0583] (96)根据(1)至(95)中任一项的化合物,其中各个-R^{T1}如果存在则独立地是直链或支链的饱和C_{1-4}烷基。

[0584] (97)根据(1)至(95)中任一项的化合物,其中各个-R^{T1}如果存在则独立地是直链或

支链的饱和C_{1-3}烷基。

[0585] (98)根据(1)至(95)中任一项的化合物,其中各个-R^{T1}如果存在则是-Me。

[0586] 基团-R^{T2}

[0587] (99)根据(1)至(98)中任一项的化合物,其中各个-R^{T2}如果存在则独立地选自:环丙基和环丁基。

[0588] 基团-R^{T3}

[0589] (100)根据(1)至(99)中任一项的化合物,其中各个-R^{T3}如果存在则独立地选自:非芳族的单环C_{4-7}杂环基;非芳族的桥接C_{7-9}杂环基;和非芳族的螺C_{7-9}杂环基。

[0590] (101)根据(1)至(99)中任一项的化合物,其中各个-R^{T3}如果存在则独立地选自:氧杂环丁基;四氢呋喃基;四氢吡喃基;噁烷基;二噁烷基;氮杂环丁基;吡咯烷基;哌啶基;哌嗪基;吗啉基;硫代吗啉基、1,4-噻嗪烷1,1-二氧化物;氮杂环庚基;氧氮杂环庚基;二氮杂环庚基;2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷;2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷;5-氧杂-2-氮杂二环[4.1.0]庚烷;8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷;3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷;4-氧杂-7-氮杂二环[3.2.0]庚烷;3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯;6-氧杂-3-氮杂螺[3.3]庚烷;8-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷;7-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷;2-氧杂-7-氮杂螺[3.4]辛烷;和8-氧杂-3-氮杂螺[4.4]壬烷。

[0591] (102)根据(1)至(99)中任一项的化合物,其中各个-R^{T3}如果存在则是非芳族的单环C_{4-7}杂环基。

[0592] (103)根据(1)至(99)中任一项的化合物,其中各个-R^{T3}如果存在则独立地选自:氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噁烷基、二噁烷基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1,4-噻嗪烷1,1-二氧化物、氮杂环庚基、氧氮杂环庚基和二氮杂环庚基。

[0593] (104)根据(1)至(99)中任一项的化合物,其中各个-R^{T3}如果存在则独立地选自:氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环庚基和二氮杂环庚基。

[0594] (105)根据(1)至(99)中任一项的化合物,其中各个-R^{T3}如果存在则独立地选自:氮杂环丁烷子基、吡咯烷子基、哌啶子基、哌嗪子基、吗啉子基、硫代吗啉子基、氮杂环庚烷子基和二氮杂环庚烷子基。

[0595] (106)根据(1)至(99)中任一项的化合物,其中各个-R^{T3}如果存在则独立地选自:非芳族的桥接C_{7-9}杂环基或非芳族的螺C_{7-9}杂环基。

[0596] (107)根据(1)至(99)中任一项的化合物,其中各个-R^{T3}如果存在则独立地选自:2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷;2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷;5-氧杂-2-氮杂二环[4.1.0]庚烷;8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷;3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷;4-氧杂-7-氮杂二环[3.2.0]庚烷;3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯;6-氧杂-3-氮杂螺[3.3]庚烷;8-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷;7-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷;2-氧杂-7-氮杂螺[3.4]辛烷;和8-氧杂-3-氮杂螺[4.4]壬烷。

[0597] (108)根据(1)至(99)中任一项的化合物,其中各个-R^{T3}如果存在则独立地选自N-连接的:2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷;2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷;5-氧杂-2-氮杂二环[4.1.0]庚烷;8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷;3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷;4-氧杂-7-氮杂二环[3.2.0]庚烷;3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-

呋喃并[3,4-c]吡咯;6-氧杂-3-氮杂螺[3.3]庚烷;8-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷;7-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷;2-氧杂-7-氮杂螺[3.4]辛烷;和8-氧杂-3-氮杂螺[4.4]壬烷。

[0598] 基团-R^{T4}

[0599] (109)根据(1)至(108)中任一项的化合物,其中各个-R^{T4}如果存在则是苯基。

[0600] 基团-R^{T5}

[0601] (110)根据(1)至(109)中任一项的化合物,其中各个-R^{T5}如果存在则独立地选自:C_{5-6}杂芳基或C_{9-12}杂芳基。

[0602] (111)根据(1)至(109)中任一项的化合物,其中各个-R^{T5}如果存在则独立地选自:呋喃基;噻吩基;吡咯基;咪唑基;噁唑基;异噁唑基;噻唑基;异噻唑基;吡唑基;三唑基;噁二唑基;噻二唑基;吡啶基;哒嗪基;嘧啶基;吡嗪基;吲哚基;苯并咪唑基;吲唑基;苯并呋喃基;苯并噻吩基;苯并噁唑基;苯并噻唑基;苯并异噁唑基;苯并异噻唑基;喹啉基;异喹啉基;噌啉基;喹喔啉基;喹唑啉基;和酞嗪基。

[0603] (112)根据(1)至(109)中任一项的化合物,其中各个-R^{T5}如果存在则是C_{5-6}杂芳基。

[0604] (113)根据(1)至(109)中任一项的化合物,其中各个-R^{T5}如果存在则独立地选自:呋喃基;噻吩基;吡咯基;咪唑基;噁唑基;异噁唑基;噻唑基;异噻唑基;吡唑基;三唑基;噁二唑基;噻二唑基;吡啶基;哒嗪基;嘧啶基;和吡嗪基。

[0605] (114)根据(1)至(109)中任一项的化合物,其中各个-R^{T5}如果存在则独立地选自:呋喃基;吡咯基;咪唑基;噁唑基;异噁唑基;吡唑基;三唑基;吡啶基;哒嗪基;嘧啶基;和吡嗪基。

[0606] (115)根据(1)至(109)中任一项的化合物,其中各个-R^{T5}如果存在则独立地选自:呋喃基;吡咯基;咪唑基;吡唑基;吡啶基;哒嗪基;嘧啶基;和吡嗪基。

[0607] (116)根据(1)至(109)中任一项的化合物,其中各个-R^{T5}如果存在则是C_{9-12}杂芳基。

[0608] (117)根据(1)至(109)中任一项的化合物,其中各个-R^{T5}如果存在则独立地选自:吲哚基;苯并咪唑基;吲唑基;苯并呋喃基;苯并噻吩基;苯并噁唑基;苯并噻唑基;苯并异噁唑基;苯并异噻唑基;喹啉基;异喹啉基;噌啉基;喹喔啉基;喹唑啉基;和酞嗪基。

[0609] 基团-L^{T}-

[0610] (118)根据(1)至(117)中任一项的化合物,其中各个-L^{T}-如果存在则独立地选自:-CH_2-、-CH_2CH_2-、-$CH(CH_3)$-和-$CH_2CH_2CH_2$-。

[0611] (119)根据(1)至(117)中任一项的化合物,其中各个-L^{T}-如果存在则独立地选自:-CH_2-和-CH_2CH_2-。

[0612] (120)根据(1)至(117)中任一项的化合物,其中各个-L^{T}-如果存在则是-CH_2-。

[0613] 基团-R^{T2}、-R^{T3}、-R^{T4}和-R^{T5}上的取代基

[0614] (121)根据(1)至(120)中任一项的化合物,其中各个-R^{T2}、-R^{T3}、-R^{T4}和-R^{T5}如果存在则任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:

[0615] -R^{TTT}、-R^{TTTX},

[0616] -F,

[0617] -OH、-OR^{TTT}和-OR^{TTTX}。

[0618] 基团-R^{TTT}

[0619] (122)根据(1)至(121)中任一项的化合物,其中各个-R^{TTT}如果存在则独立地选自直链或支链的饱和C_{1-4}烷基、苯基和苄基;

[0620] (123)根据(1)至(121)中任一项的化合物,其中各个-R^{TTT}如果存在则独立地是直链或支链的饱和C_{1-4}烷基。

[0621] (124)根据(1)至(121)中任一项的化合物,其中各个-R^{TTT}如果存在则独立地是直链或支链的饱和C_{1-3}烷基。

[0622] (125)根据(1)至(121)中任一项的化合物,其中各个-R^{TTT}如果存在则是-Me。

[0623] 基团-R^{TTTX}

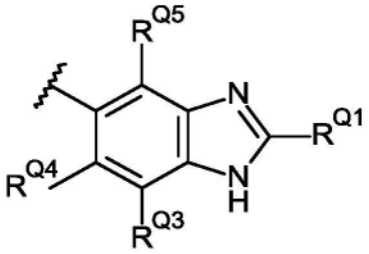
[0624] (126)根据(1)至(125)中任一项的化合物,其中各个-R^{TTTX}如果存在则独立地选自:-CF_3、-CHF_2、-CH_2CF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-$CH(CH_3)CF_3$、-$CH_2C(CH_3)_2F$、-$CH_2CF_2CH_3$、-$CH_2CH_2CF_2CH_3$、-$CH_2CH_2CHF_2$和-$CH_2CH_2CF_3$。

[0625] (127)根据(1)至(125)中任一项的化合物,其中各个-R^{TTTX}如果存在则独立地选自:-CF_3、-CHF_2、-CH_2CF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-$CH(CH_3)CF_3$和-$CH_2C(CH_3)_2F$。

[0626] (128)根据(1)至(125)中任一项的化合物,其中各个-R^{TTTX}如果存在则是-CF_3。

[0627] 基团-Q

[0628] (129)根据(1)至(128)中任一项的化合物,其中-Q是:

[0629] 

[0630] 其中:

[0631] -R^{Q1}独立地是-H或-R^{QQ1};

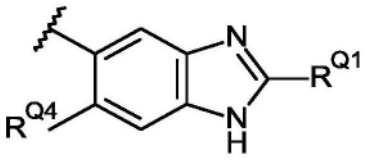
[0632] -R^{Q3}独立地是-H或-R^{QQ3};

[0633] -R^{Q4}独立地是-H或-R^{QQ4};

[0634] -R^{Q5}独立地是-H或-R^{QQ5};并且

[0635] -R^{QQ1}、-R^{QQ3}、-R^{QQ4}和-R^{QQ5}中的每一个独立地是-R^{Q}。

[0636] (130)根据(1)至(128)中任一项的化合物,其中-Q是:

[0637] 

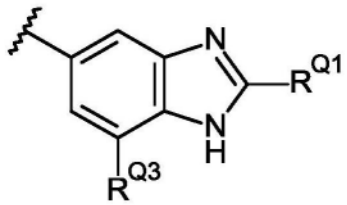
[0638] 其中:

[0639] -R^{Q1}独立地是-H或-R^{QQ1};

[0640] -R^{Q4}独立地是-H或-R^{QQ4};并且

[0641] -R^{QQ1}和-R^{QQ4}中的每一个独立地是-R^{Q}。

[0642] (131)根据(1)至(128)中任一项的化合物,其中-Q是:

[0643] 

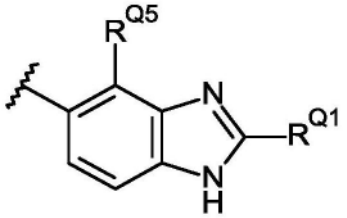
[0644] 其中：

[0645] -R^{Q1}独立地是-H或-R^{QQ1}；

[0646] -R^{Q3}独立地是-H或-R^{QQ3}；并且

[0647] -R^{QQ1}和-R^{QQ3}中的每一个独立地是-R^{Q}。

[0648] (132)根据(1)至(128)中任一项的化合物，其中-Q是：

[0649] 

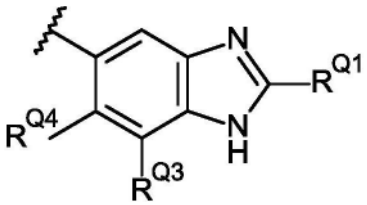
[0650] 其中：

[0651] -R^{Q1}独立地是-H或-R^{QQ1}；

[0652] -R^{Q5}独立地是-H或-R^{QQ5}；并且

[0653] -R^{QQ1}和-R^{QQ5}中的每一个独立地是-R^{Q}。

[0654] (133)根据(1)至(128)中任一项的化合物，其中-Q是：

[0655] 

[0656] 其中：

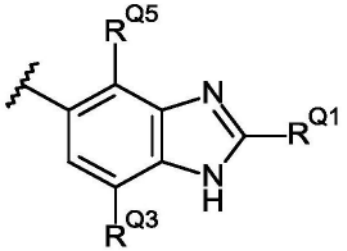
[0657] -R^{Q1}独立地是-H或-R^{QQ1}；

[0658] -R^{Q3}独立地是-H或-R^{QQ3}；

[0659] -R^{Q4}独立地是-H或-R^{QQ4}；并且

[0660] -R^{QQ1}、-R^{QQ3}和-R^{QQ4}中的每一个独立地是-R^{Q}。

[0661] (134)根据(1)至(128)中任一项的化合物，其中-Q是：

[0662] 

[0663] 其中：

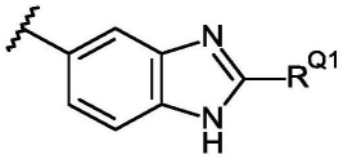
[0664] -R^{Q1}独立地是-H或-R^{QQ1}；

[0665] -R^{Q3}独立地是-H或-R^{QQ3}；

[0666] $-R^{Q5}$独立地是-H或$-R^{QQ5}$;并且

[0667] $-R^{QQ1}$、$-R^{QQ3}$和$-R^{QQ5}$中的每一个独立地是$-R^{Q}$。

[0668] (135)根据(1)至(128)中任一项的化合物,其中-Q是:

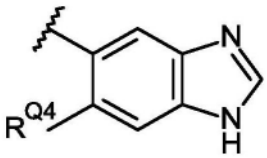
[0669] 

[0670] 其中:

[0671] $-R^{Q1}$独立地是-H或$-R^{QQ1}$;并且

[0672] $-R^{QQ1}$独立地是$-R^{Q}$。

[0673] (136)根据(1)至(128)中任一项的化合物,其中-Q是:

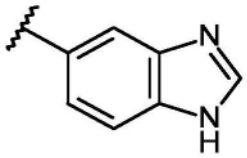
[0674] 

[0675] 其中:

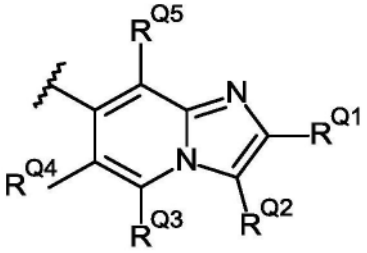
[0676] $-R^{Q4}$独立地是-H或$-R^{QQ4}$;并且

[0677] $-R^{QQ4}$独立地是$-R^{Q}$。

[0678] (137)根据(1)至(128)中任一项的化合物,其中-Q是:

[0679] 

[0680] (138)根据(1)至(128)中任一项的化合物,其中-Q是:

[0681] 

[0682] 其中:

[0683] $-R^{Q1}$独立地是-H或$-R^{QQ1}$;

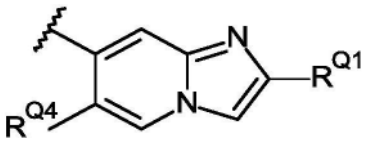
[0684] $-R^{Q2}$独立地是-H或$-R^{QQ2}$;

[0685] $-R^{Q3}$独立地是-H或$-R^{QQ3}$;

[0686] $-R^{Q4}$独立地是-H或$-R^{QQ4}$;

[0687] $-R^{Q5}$独立地是-H或$-R^{QQ5}$;并且

[0688] $-R^{QQ1}$、$-R^{QQ2}$、$-R^{QQ3}$、$-R^{QQ4}$和$-R^{QQ5}$中的每一个独立地是$-R^{Q}$。(139)根据(1)至(128)中任一项的化合物,其中-Q是:

[0689] 

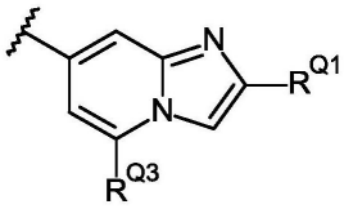
[0690] 其中：

[0691] $-R^{Q1}$独立地是-H或$-R^{QQ1}$；

[0692] $-R^{Q4}$独立地是-H或$-R^{QQ4}$；并且

[0693] $-R^{QQ1}$和$-R^{QQ4}$中的每一个独立地是$-R^{Q}$。

[0694] (140)根据(1)至(128)中任一项的化合物，其中-Q是：

[0695] 

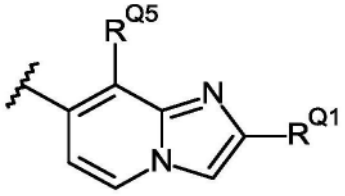
[0696] 其中：

[0697] $-R^{Q1}$独立地是-H或$-R^{QQ1}$；并且

[0698] $-R^{Q3}$独立地是-H或$-R^{QQ3}$；

[0699] $-R^{QQ1}$和$-R^{QQ3}$中的每一个独立地是$-R^{Q}$。

[0700] (141)根据(1)至(128)中任一项的化合物，其中-Q是：

[0701] 

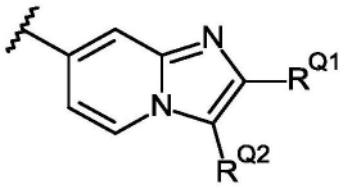
[0702] 其中：

[0703] $-R^{Q1}$独立地是-H或$-R^{QQ1}$；

[0704] $-R^{Q5}$独立地是-H或$-R^{QQ5}$；并且

[0705] $-R^{QQ1}$和$-R^{QQ5}$中的每一个独立地是$-R^{Q}$。

[0706] (142)根据(1)至(128)中任一项的化合物，其中-Q是：

[0707] 

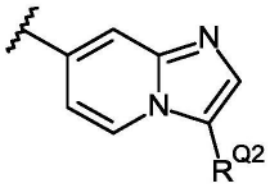
[0708] 其中：

[0709] $-R^{Q1}$独立地是-H或$-R^{QQ1}$；

[0710] $-R^{Q2}$独立地是-H或$-R^{QQ2}$；并且

[0711] $-R^{QQ1}$和$-R^{QQ2}$中的每一个独立地是$-R^{Q}$。

[0712] (143)根据(1)至(128)中任一项的化合物，其中-Q是：

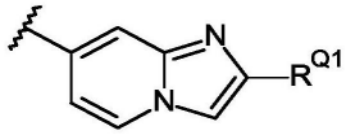
[0713] 

[0714] 其中：

[0715] $-R^{Q2}$独立地是-H或$-R^{QQ2}$；并且

[0716] $-R^{QQ2}$独立地是$-R^{Q}$。

[0717] (144)根据(1)至(128)中任一项的化合物，其中-Q是：

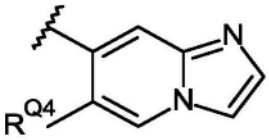
[0718] 

[0719] 其中：

[0720] $-R^{Q1}$独立地是-H或$-R^{QQ1}$；并且

[0721] $-R^{QQ1}$独立地是$-R^{Q}$。

[0722] (145)根据(1)至(128)中任一项的化合物，其中-Q是：

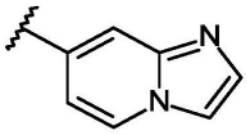
[0723] 

[0724] 其中：

[0725] $-R^{Q4}$独立地是-H或$-R^{QQ4}$；并且

[0726] $-R^{QQ4}$独立地是$-R^{Q}$。

[0727] (146)根据(1)至(128)中任一项的化合物，其中-Q是：

[0728] 

[0729] 取代基$-R^{Q}$

[0730] (147)根据(1)至(146)中任一项的化合物，其中各个$-R^{Q}$如果存在则独立地选自：

[0731] $-R^{QQ}$，

[0732] $-R^{QX}$，

[0733] -F、-Cl、-Br、-I，

[0734] $-OR^{QQ}$、$-OR^{QX}$，

[0735] $-NH_2$，和

[0736] -CN。

[0737] (148)根据(1)至(146)中任一项的化合物，其中各个$-R^{Q}$如果存在则独立地选自：

[0738] $-R^{QQ}$，

[0739] -F、-Cl，

[0740] -OH、$-OR^{QQ}$，

[0741] $-NH_2$。

[0742] (149)根据(1)至(146)中任一项的化合物,其中各个-R^{Q}如果存在则独立地选自:

[0743] -F、-Cl,

[0744] -OR^{QQ},和

[0745] -NH_2。

[0746] (150)根据(1)至(146)中任一项的化合物,其中各个-R^{Q}如果存在则是-R^{QQ}。

[0747] 基团-R^{QQ}

[0748] (151)根据(1)至(150)中任一项的化合物,其中各个-R^{QQ}如果存在则独立地是-R^{QQQ1}。

[0749] (152)根据(1)至(150)中任一项的化合物,其中各个-R^{QQ}如果存在则独立地是-R^{QQQ2}。

[0750] 基团-R^{QQQ1}

[0751] (153)根据(1)至(152)中任一项的化合物,其中各个-R^{QQQ1}如果存在则独立地是直链或支链的饱和C_{1-3}烷基。

[0752] (154)根据(1)至(152)中任一项的化合物,其中各个-R^{QQQ1}如果存在则是-Me。

[0753] 基团-R^{QQQ2}

[0754] (155)根据(1)至(154)中任一项的化合物,其中各个-R^{QQQ2}如果存在则独立地选自:环丙基和环丁基。

[0755] 基团-R^{QX}

[0756] (156)根据(1)至(155)中任一项的化合物,其中各个-R^{QX}如果存在则独立地选自:-CF_3、-CHF_2、-CH_2CF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-$CH(CH_3)CF_3$、-$CH_2C(CH_3)_2F$、-$CH_2CF_2CH_3$、-$CH_2CH_2CF_2CH_3$、-$CH_2CH_2CHF_2$和-$CH_2CH_2CF_3$。

[0757] (157)根据(1)至(155)中任一项的化合物,其中各个-R^{QX}如果存在则独立地选自:-CF_3、-CHF_2、-CH_2CF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-$CH(CH_3)CF_3$和-$CH_2C(CH_3)_2F$。

[0758] (158)根据(1)至(155)中任一项的化合物,其中各个-R^{QX}如果存在则是-CF_3。

[0759] 基团-J上的取代基的位置

[0760] (159)根据(1)至(158)中任一项的化合物,其中:

[0761] -R^{J1}是-H;并且

[0762] -R^{J5}是-H。

[0763] (160)根据(1)至(158)中任一项的化合物,其中:

[0764] -R^{J2}是-H;并且

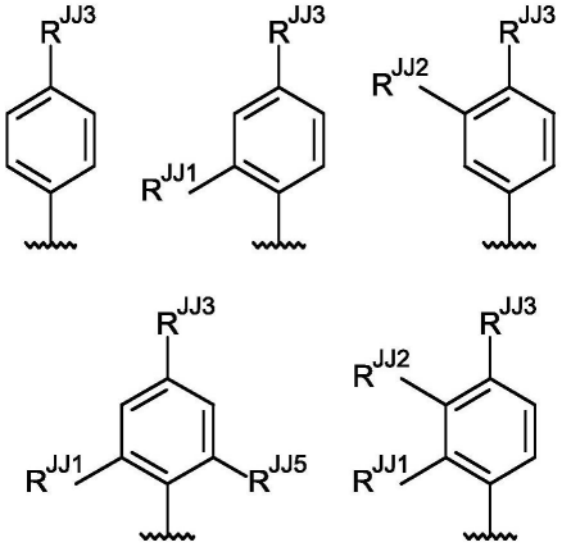
[0765] -R^{J4}是-H。

[0766] (161)根据(1)至(158)中任一项的化合物,其中:

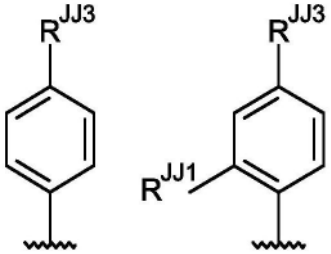
[0767] -R^{J4}是-H;并且

[0768] -R^{J5}是-H。

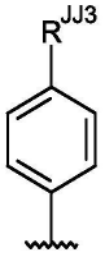
[0769] (162)根据(1)至(158)中任一项的化合物,其中-J独立地选自以下基团:

[0770] 

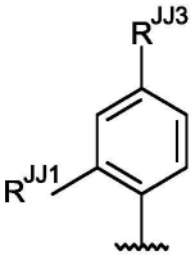
[0771] (163)根据(1)至(158)中任一项的化合物,其中-J独立地选自以下基团:

[0772] 

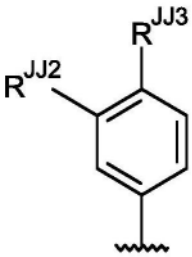
[0773] (164)根据(1)至(158)中任一项的化合物,其中-J是以下基团:

[0774] 

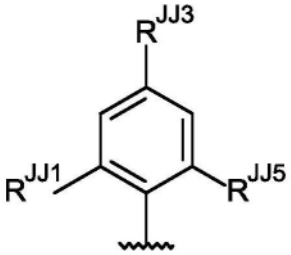
[0775] (165)根据(1)至(158)中任一项的化合物,其中-J是以下基团:

[0776] 

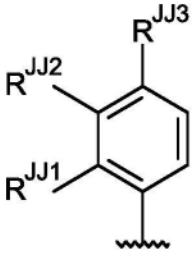
[0777] (166)根据(1)至(158)中任一项的化合物,其中-J是以下基团:

[0778] 

[0779] (167)根据(1)至(158)中任一项的化合物,其中-J是以下基团:

[0780] 

[0781] (168)根据(1)至(158)中任一项的化合物,其中-J是以下基团:

[0782] 

[0783] 取代基-R^J

[0784] (169)根据(1)至(168)中任一项的化合物,其中各个-R^J如果存在则独立地选自:

[0785] -R^P,

[0786] -R^{PX},

[0787] -F、-Cl、-Br、-I,

[0788] -OH、-OR^{PP}、-OR^{PX},

[0789] -L^{PP}-OH、-L^{PP}-OR^{PP}、-L^{PP}-OR^{PX},

[0790] -NH_2、-NHR^{PP}、-$NR^{PP}{}_2$、-NHR^{PX},

[0791] -L^{PP}-NH_2、-L^{PP}-NHR^{PP}、-L^{PP}-$NR^{PP}{}_2$,

[0792] -C(=O)R^{PP},

[0793] -C(=O)OH、-C(=O)OR^{PP}、-OC(=O)R^{PP},

[0794] -C(=O)NH_2、-C(=O)NHR^{PP}、-C(=O)$NR^{PP}{}_2$,

[0795] -NHC(=O)R^{PP}、-NR^{PN}C(=O)R^{PP},

[0796] -S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2NHR^{PP}$、-S(=O)$_2NR^{PP}{}_2$,

[0797] -NHS(=O)$_2R^{PP}$、-NR^{PN}S(=O)$_2R^{PP}$,

[0798] -S(=O)R^{PP}、-S(=O)$_2R^{PP}$,

[0799] -SH、-SR^{PP}、-SR^{PX},

[0800] -CN和-NO_2。

[0801] (170)根据(1)至(168)中任一项的化合物,其中各个-R^J如果存在则独立地选自:

[0802] -R^P,

[0803] -R^{PX},

[0804] -F、-Cl、-Br,

[0805] -OH、-OR^{PP}、-OR^{PX},

[0806] -NH_2、-NHR^{PP}、-$NR^{PP}{}_2$、-NHR^{PX},

[0807] -C(=O)NH_2、-C(=O)NHR^{PP}、-C(=O)$NR^{PP}{}_2$,

[0808] -NHC(=O)R^{PP},

[0809] $-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHR^{PP}$、$-S(=O)_2NR^{PP}{}_2$，

[0810] $-NHS(=O)_2R^{PP}$，

[0811] $-S(=O)_2R^{PP}$，

[0812] $-SR^{PP}$、$-SR^{PX}$，

[0813] -CN。

[0814] 基团-R^{JJ1}

[0815] (171)根据(1)至(170)中任一项的化合物，其中-R^{JJ1}如果存在则独立地选自：

[0816] $-R^{P}$，

[0817] $-R^{PX}$，

[0818] -F、-Cl、-Br，

[0819] -OH、$-OR^{PP}$、$-OR^{PX}$，

[0820] $-NHR^{PP}$、$-NR^{PP}{}_2$，

[0821] $-SR^{PP}$、$-SR^{PX}$，和

[0822] -CN。

[0823] (172)根据(1)至(170)中任一项的化合物，其中-R^{JJ1}如果存在则独立地选自：

[0824] $-R^{P}$，

[0825] $-R^{PX}$，

[0826] -F、-Cl、-Br，

[0827] -OH、$-OR^{PP}$和$-OR^{PX}$。

[0828] (173)根据(1)至(170)中任一项的化合物，其中-R^{JJ1}如果存在则独立地选自：

[0829] $-R^{P}$，

[0830] -F、-Cl，

[0831] -OH和$-OR^{PP}$。

[0832] (174)根据(1)至(170)中任一项的化合物，其中-R^{JJ1}如果存在则独立地选自：$-R^{P}$、-F和-Cl。

[0833] (175)根据(1)至(170)中任一项的化合物，其中-R^{JJ1}如果存在则独立地是-F。

[0834] 基团-R^{JJ5}

[0835] (176)根据(1)至(175)中任一项的化合物，其中-R^{JJ5}如果存在则独立地选自：

[0836] $-R^{P}$，

[0837] $-R^{PX}$，

[0838] -F、-Cl、-Br，

[0839] -OH、$-OR^{PP}$、$-OR^{PX}$，

[0840] $-NHR^{PP}$、$-NR^{PP}{}_2$，

[0841] $-SR^{PP}$、$-SR^{PX}$，和

[0842] -CN。

[0843] (177)根据(1)至(175)中任一项的化合物，其中-R^{JJ5}如果存在则独立地选自：

[0844] $-R^{P}$，

[0845] $-R^{PX}$，

[0846] -F、-Cl、-Br，

[0847] -OH、-OR^{PP}和-OR^{PX}。

[0848] (178)根据(1)至(175)中任一项的化合物,其中-R^{JJ5}如果存在则独立地选自:

[0849] -R^{P},

[0850] -F、-Cl,

[0851] -OH和-OR^{PP}。

[0852] 基团-R^{JJ2}

[0853] (179)根据(1)至(178)中任一项的化合物,其中-R^{JJ2}如果存在则独立地选自:

[0854] -R^{P},

[0855] -R^{PX},

[0856] -F、-Cl、-Br,

[0857] -OH、-OR^{PP}、-OR^{PX},

[0858] -NHR^{PP}、-NR^{PP}_2,

[0859] -SR^{PP}、-SR^{PX},和

[0860] -CN。

[0861] (180)根据(1)至(178)中任一项的化合物,其中-R^{JJ2}如果存在则独立地选自:

[0862] -R^{P},

[0863] -R^{PX},

[0864] -F、-Cl、-Br,

[0865] -OH、-OR^{PP}和-OR^{PX}。

[0866] (181)根据(1)至(178)中任一项的化合物,其中-R^{JJ2}如果存在则独立地选自:

[0867] -R^{P},

[0868] -F、-Cl,

[0869] -OH和-OR^{PP}。

[0870] (182)根据(1)至(178)中任一项的化合物,其中-R^{JJ2}如果存在则独立地选自:-R^{P}、-F和-Cl。

[0871] (183)根据(1)至(178)中任一项的化合物,其中-R^{JJ2}如果存在则独立地是-F。

[0872] 基团-R^{JJ4}

[0873] (184)根据(1)至(183)中任一项的化合物,其中-R^{JJ4}如果存在则独立地选自:

[0874] -R^{P},

[0875] -R^{PX},

[0876] -F、-Cl、-Br,

[0877] -OH、-OR^{PP}、-OR^{PX},

[0878] -NHR^{PP}、-NR^{PP}_2;和

[0879] -CN。

[0880] (185)根据(1)至(183)中任一项的化合物,其中-R^{JJ4}如果存在则独立地选自:

[0881] -R^{P},

[0882] -R^{PX},

[0883] -F、-Cl、-Br,

[0884] -OH、-OR^{PP}和-OR^{PX}。

[0885] (186)根据(1)至(183)中任一项的化合物,其中-R^{JJ4}如果存在则独立地选自:

[0886] -R^{P},

[0887] -F、-Cl,

[0888] -OH和-OR^{PP}。

[0889] 基团-R^{JJ3}

[0890] (187)根据(1)至(186)中任一项的化合物,其中-R^{JJ3}如果存在则独立地选自:

[0891] -R^{P},

[0892] -R^{PX},

[0893] -F、-Cl、-Br,

[0894] -OH、-OR^{PP}、-OR^{PX},

[0895] -NH_2、-NHR^{PP}、-$NR^{PP}{}_2$、-NHR^{PX},

[0896] -C(=O)NH_2、-C(=O)NHR^{PP}、-C(=O)$NR^{PP}{}_2$,

[0897] -NHC(=O)R^{PP},

[0898] -S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2NHR^{PP}$、-S(=O)2NRPP2,

[0899] -NHS(=O)$_2R^{PP}$,

[0900] -S(=O)$_2R^{PP}$,

[0901] -SR^{PP}、-SR^{PX},

[0902] -CN。

[0903] (188)根据(1)至(186)中任一项的化合物,其中-R^{JJ3}如果存在则独立地选自:

[0904] -R^{P},

[0905] -R^{PX},

[0906] -OH、-OR^{PP}、-OR^{PX},

[0907] -NH_2、-NHR^{PP}、-$NR^{PP}{}_2$、-NHR^{PX},

[0908] -C(=O)NH_2、-C(=O)NHR^{PP},

[0909] -NHC(=O)R^{PP},

[0910] -S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2NHR^{PP}$,

[0911] -NHS(=O)$_2R^{PP}$,

[0912] -S(=O)$_2R^{PP}$,

[0913] -SR^{PP}和-SR^{PX}。

[0914] (189)根据(1)至(186)中任一项的化合物,其中-R^{JJ3}如果存在则独立地选自:

[0915] -R^{P},

[0916] -R^{PX},

[0917] -OR^{PP}、-OR^{PX},

[0918] -NH_2、-NHR^{PP}、-$NR^{PP}{}_2$、-NHR^{PX},

[0919] -S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2NHR^{PP}$,

[0920] -NHS(=O)$_2R^{PP}$,

[0921] -S(=O)$_2R^{PP}$,

[0922] -SR^{PP}和-SR^{PX}。

[0923] (190)根据(1)至(186)中任一项的化合物,其中-R^{JJ3}如果存在则独立地选自:-

R^P、$-OR^{PP}$、$-OR^{PX}$、$-NH_2$、$-NHR^{PP}$和$-NR^{PP}_2$。

[0924] (191)根据(1)至(186)中任一项的化合物,其中$-R^{JJ3}$如果存在则独立地选自:$-R^P$、$-OR^{PP}$和$-OR^{PX}$。

[0925] (192)根据(1)至(186)中任一项的化合物,其中$-R^{JJ3}$如果存在则是$-R^P$。

[0926] (193)根据(1)至(186)中任一项的化合物,其中$-R^{JJ3}$如果存在则独立地选自:$-OR^{PP}$和$-OR^{PX}$。

[0927] (194)根据(1)至(186)中任一项的化合物,其中$-R^{JJ3}$如果存在则是$-OR^{PP}$。

[0928] (195)根据(1)至(186)中任一项的化合物,其中$-R^{JJ3}$如果存在则是$-OR^{PX}$。

[0929] (196)根据(1)至(186)中任一项的化合物,其中$-R^{JJ3}$如果存在则独立地选自:$-NH_2$、$-NHR^{PP}$和$-NR^{PP}_2$。

[0930] (197)根据(1)至(186)中任一项的化合物,其中$-R^{JJ3}$如果存在则独立地选自:$-NHR^{PP}$和$-NR^{PP}_2$。

[0931] 基团$-R^P$

[0932] (198)根据(1)至(197)中任一项的化合物,其中各个$-R^P$如果存在则独立地选自:

[0933] $-R^{P1}$、$-R^{P2}$、$-R^{P3}$、$-R^{P4}$和$-R^{P5}$。

[0934] (199)根据(1)至(197)中任一项的化合物,其中各个$-R^P$如果存在则独立地选自:

[0935] $-R^{P1}$、$-R^{P2}$、$-R^{P3}$和$-R^{P5}$。

[0936] (200)根据(1)至(197)中任一项的化合物,其中各个$-R^P$如果存在则独立地选自:

[0937] $-R^{P1}$、$-R^{P3}$和$-R^{P5}$。

[0938] (201)根据(1)至(197)中任一项的化合物,其中各个$-R^P$如果存在则是$-R^{P1}$。

[0939] (202)根据(1)至(197)中任一项的化合物,其中各个$-R^P$如果存在则是$-R^{P3}$。

[0940] (203)根据(1)至(197)中任一项的化合物,其中各个$-R^P$如果存在则是$-R^{P5}$。

[0941] 基团$-R^{PP}$

[0942] (204)根据(1)至(203)中任一项的化合物,其中各个$-R^{PP}$如果存在则独立地选自:

[0943] $-R^{P1}$、$-R^{P2}$、$-R^{P4}$、$-L^P-R^{P2}$和$-L^P-R^{P4}$。

[0944] (205)根据(1)至(203)中任一项的化合物,其中各个$-R^{PP}$如果存在则独立地选自:

[0945] $-R^{P1}$、$-R^{P2}$和$-L^P-R^{P2}$。

[0946] (206)根据(1)至(203)中任一项的化合物,其中各个$-R^{PP}$如果存在则是$-R^{P1}$。

[0947] 基团$-R^{PX}$

[0948] (207)根据(1)至(206)中任一项的化合物,其中各个$-R^{PX}$如果存在则独立地选自:$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CHF_2$、$-CH(CH_3)CF_3$、$-CH_2C(CH_3)_2F$、$-CH_2CF_2CH_3$、$-CH_2CH_2CF_2CH_3$、$-CH_2CH_2CHF_2$和$-CH_2CH_2CF_3$。

[0949] (208)根据(1)至(206)中任一项的化合物,其中各个$-R^{PX}$如果存在则独立地选自:$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CHF_2$、$-CH(CH_3)CF_3$和$-CH_2C(CH_3)_2F$。

[0950] (209)根据(1)至(206)中任一项的化合物,其中各个$-R^{PX}$如果存在则是$-CF_3$。

[0951] 基团$-R^{PN}$

[0952] (210)根据(1)至(209)中任一项的化合物,其中各个$-R^{PN}$如果存在则独立地是直链或支链的饱和C_{1-3}烷基。

[0953] (211)根据(1)至(209)中任一项的化合物,其中各个$-R^{PN}$如果存在则是-Me。

[0954] 基团-L^{PP}-

[0955] (212)根据(1)至(211)中任一项的化合物,其中各个-L^{PP}-如果存在则独立地选自:-CH_2-、-CH_2CH_2-、-CH(CH_3)-和-$CH_2CH_2CH_2$-。

[0956] (213)根据(1)至(211)中任一项的化合物,其中各个-L^{PP}-如果存在则独立地选自:-CH_2-和-CH_2CH_2-。

[0957] (214)根据(1)至(211)中任一项的化合物,其中各个-L^{PP}-如果存在则是-CH_2-。

[0958] 基团-R^{P1}

[0959] (215)根据(1)至(214)中任一项的化合物,其中各个-R^{P1}如果存在则独立地是直链或支链的饱和C_{1-4}烷基。

[0960] (216)根据(1)至(214)中任一项的化合物,其中各个-R^{P1}如果存在则独立地是直链或支链的饱和C_{1-3}烷基。

[0961] (217)根据(1)至(214)中任一项的化合物,其中各个-R^{P1}如果存在则是-Me。

[0962] 基团-R^{P2}

[0963] (218)根据(1)至(217)中任一项的化合物,其中各个-R^{P2}如果存在则独立地选自:环丙基和环丁基。

[0964] 基团-R^{P3}

[0965] (219)根据(1)至(218)中任一项的化合物,其中各个-R^{P3}如果存在则独立地选自:非芳族的单环C_{4-7}杂环基;非芳族的桥接C_{7-9}杂环基;和非芳族的螺C_{7-9}杂环基。

[0966] (220)根据(1)至(218)中任一项的化合物,其中各个-R^{P3}如果存在则独立地选自:氧杂环丁基;四氢呋喃基;四氢吡喃基;噁烷基;二噁烷基;氮杂环丁基;吡咯烷基;哌啶基;哌嗪基;吗啉基;硫代吗啉基、1,4-噻嗪烷1,1-二氧化物;氮杂环庚基;氧氮杂环庚基;二氮杂环庚基;2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷;2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷;5-氧杂-2-氮杂二环[4.1.0]庚烷;8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷;3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷;4-氧杂-7-氮杂二环[3.2.0]庚烷;3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯;6-氧杂-3-氮杂螺[3.3]庚烷;8-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷;7-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷;2-氧杂-7-氮杂螺[3.4]辛烷;和8-氧杂-3-氮杂螺[4.4]壬烷。

[0967] (221)根据(1)至(218)中任一项的化合物,其中各个-R^{P3}如果存在则是非芳族的单环C_{4-7}杂环基。

[0968] (222)根据(1)至(218)中任一项的化合物,其中各个-R^{P3}如果存在则独立地选自:氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噁烷基、二噁烷基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1,4-噻嗪烷1,1-二氧化物、氮杂环庚基、氧氮杂环庚基和二氮杂环庚基。

[0969] (223)根据(1)至(218)中任一项的化合物,其中各个-R^{P3}如果存在则独立地选自:氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环庚基和二氮杂环庚基。

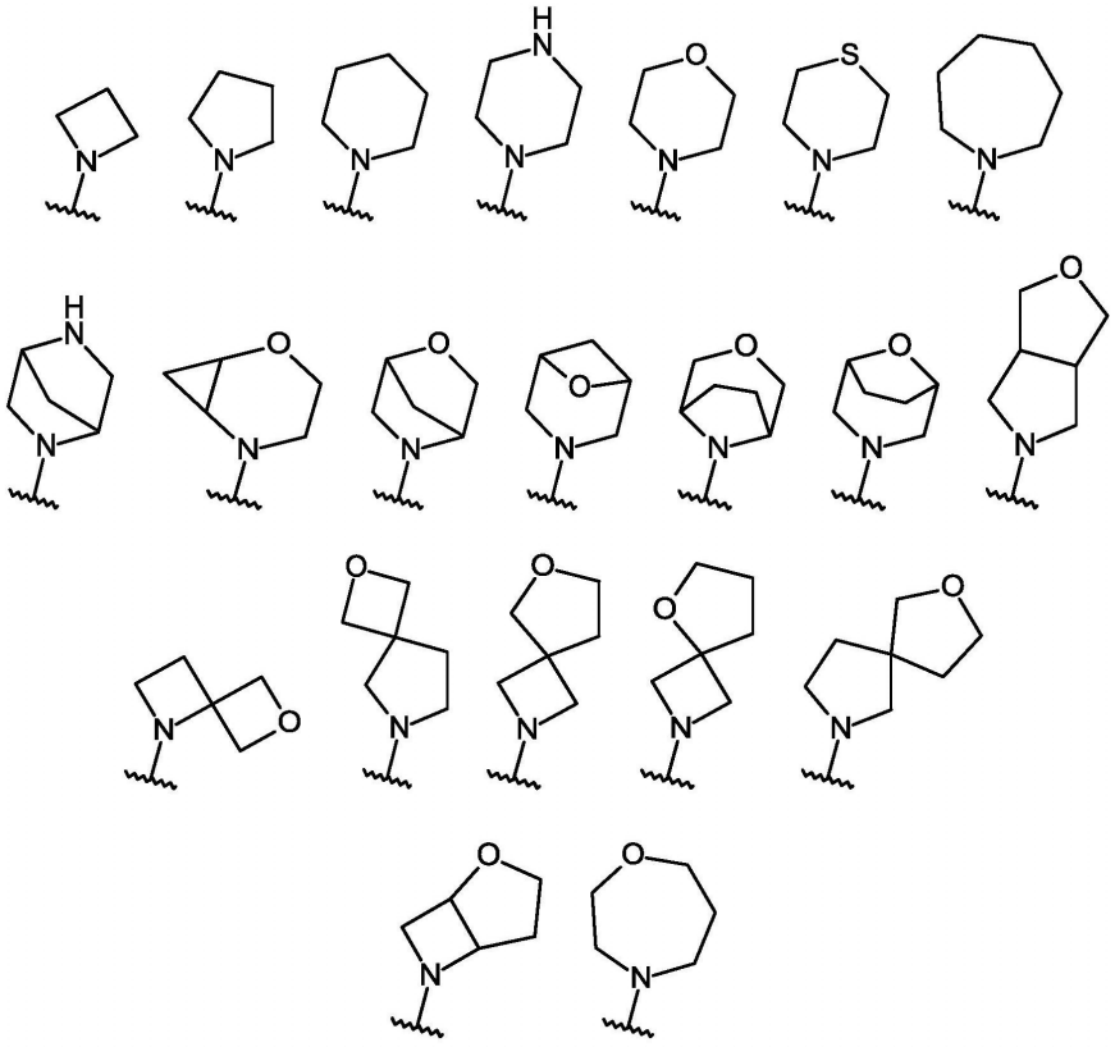
[0970] (224)根据(1)至(218)中任一项的化合物,其中各个-R^{P3}如果存在则独立地选自:氮杂环丁烷子基、吡咯烷子基、哌啶子基、哌嗪子基、吗啉子基、硫代吗啉子基、氮杂环庚烷子基和二氮杂环庚烷子基。

[0971] (225)根据(1)至(218)中任一项的化合物,其中各个-R^{P3}如果存在则独立地选自:非芳族的桥接C_{7-9}杂环基和非芳族的螺C_{7-9}杂环基。

[0972] (226)根据(1)至(218)中任一项的化合物,其中各个-R^{P3}如果存在则独立地选自:2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷;2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷;5-氧杂-2-氮杂二环[4.1.0]庚烷;8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷;3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷;4-氧杂-7-氮杂二环[3.2.0]庚烷;3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯;6-氧杂-3-氮杂螺[3.3]庚烷;8-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷;7-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷;2-氧杂-7-氮杂螺[3.4]辛烷;和8-氧杂-3-氮杂螺[4.4]壬烷。

[0973] (227)根据(1)至(218)中任一项的化合物,其中各个-R^{P3}如果存在则独立地选自N-连接的:2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷;2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷;5-氧杂-2-氮杂二环[4.1.0]庚烷;8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷;3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷;4-氧杂-7-氮杂二环[3.2.0]庚烷;3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯;6-氧杂-3-氮杂螺[3.3]庚烷;8-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷;7-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷;2-氧杂-7-氮杂螺[3.4]辛烷;和8-氧杂-3-氮杂螺[4.4]壬烷。

[0974] (228)根据(1)至(218)中任一项的化合物,其中各个-R^{P3}如果存在则独立地选自以下各项,并且任选地被一个或多个如本文所述的基团取代:

[0975] 

[0976] 基团-R^{P4}

[0977] (229)根据(1)至(228)中任一项的化合物,其中各个-R^{P4}如果存在则是苯基。

[0978] 基团-R^{P5}

[0979] (230)根据(1)至(229)中任一项的化合物,其中各个-R^{P5}如果存在则独立地选自:C_{5-6}杂芳基和C_{9-12}杂芳基。

[0980] (231)根据(1)至(229)中任一项的化合物,其中各个-R^{P5}如果存在则独立地选自:呋喃基;噻吩基;吡咯基;咪唑基;噁唑基;异噁唑基;噻唑基;异噻唑基;吡唑基;三唑基;噁二唑基;噻二唑基;吡啶基;哒嗪基;嘧啶基;吡嗪基;吲哚基;苯并咪唑基;吲唑基;苯并呋喃基;苯并噻吩基;苯并噁唑基;苯并噻唑基;苯并异噁唑基;苯并异噻唑基;喹啉基;异喹啉基;噌啉基;喹喔啉基;喹唑啉基;和酞嗪基。

[0981] (232)根据(1)至(229)中任一项的化合物,其中各个-R^{P5}如果存在则是C_{5-6}杂芳基。

[0982] (233)根据(1)至(229)中任一项的化合物,其中各个-R^{P5}如果存在则独立地选自:呋喃基;噻吩基;吡咯基;咪唑基;噁唑基;异噁唑基;噻唑基;异噻唑基;吡唑基;三唑基;噁二唑基;噻二唑基;吡啶基;哒嗪基;嘧啶基;和吡嗪基。

[0983] (234)根据(1)至(229)中任一项的化合物,其中各个-R^{P5}如果存在则独立地选自:呋喃基;吡咯基;咪唑基;噁唑基;异噁唑基;吡唑基;三唑基;吡啶基;哒嗪基;嘧啶基;和吡嗪基。

[0984] (235)根据(1)至(229)中任一项的化合物,其中各个-R^{P5}如果存在则独立地选自:呋喃基;吡咯基;咪唑基;吡唑基;吡啶基;哒嗪基;嘧啶基;和吡嗪基。

[0985] (236)根据(1)至(229)中任一项的化合物,其中各个-R^{P5}如果存在则是C_5杂芳基。

[0986] (237)根据(1)至(229)中任一项的化合物,其中各个-R^{P5}如果存在则独立地选自:呋喃基;噻吩基;吡咯基;咪唑基;噁唑基;异噁唑基;噻唑基;异噻唑基;吡唑基;三唑基;噁二唑基;噻二唑基;和四唑基。

[0987] (238)根据(1)至(229)中任一项的化合物,其中各个-R^{P5}如果存在则独立地选自:咪唑基;噁唑基;异噁唑基;噻唑基;异噻唑基;和吡唑基。

[0988] (239)根据(1)至(229)中任一项的化合物,其中各个-R^{P5}如果存在则是噻唑基;例如,噻唑-2-基;噻唑-4-基;或噻唑-5-基。

[0989] (240)根据(1)至(229)中任一项的化合物,其中各个-R^{P5}如果存在则独立地选自:噻唑-4-基;和噻唑-5-基。

[0990] (241)根据(1)至(229)中任一项的化合物,其中各个-R^{P5}如果存在则是吡唑基;例如,吡唑-1-基;吡唑-3-基;吡唑-4-基;或吡唑-5-基。

[0991] (242)根据(1)至(229)中任一项的化合物,其中各个-R^{P5}如果存在则独立地选自:吡唑-1-基;和吡唑-4-基。

[0992] (243)根据(1)至(229)中任一项的化合物,其中各个-R^{P5}如果存在则是C_{9-12}杂芳基。

[0993] (244)根据(1)至(229)中任一项的化合物,其中各个-R^{P5}如果存在则独立地选自:吲哚基;苯并咪唑基;吲唑基;苯并呋喃基;苯并噻吩基;苯并噁唑基;苯并噻唑基;苯并异噁唑基;苯并异噻唑基;喹啉基;异喹啉基;噌啉基;喹喔啉基;喹唑啉基;和酞嗪基。

[0994] 基团-L^P-

[0995] (245)根据(1)至(244)中任一项的化合物,其中各个-L^P-如果存在则独立地选自:-CH_2-、-CH_2CH_2-、-$CH(CH_3)$-和-$CH_2CH_2CH_2$-。

[0996] (246)根据(1)至(244)中任一项的化合物,其中各个-L^P-如果存在则独立地选

自:-CH_2-和-CH_2CH_2-。

[0997] (247)根据(1)至(244)中任一项的化合物,其中各个-L^P-如果存在则是-CH_2-。

[0998] 基团-R^{P2}、-R^{P3}、-R^{P4}和-R^{P5}上的取代基

[0999] (248)根据(1)至(247)中任一项的化合物,其中各个-R^{P2}、-R^{P3}、-R^{P4}和-R^{P5}如果存在则任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:

[1000] -R^{PPP}、-R^{PPPX},

[1001] -F,

[1002] -OH、-OR^{PPP}和-OR^{PPPX};

[1003] 并且其中,额外地,各个-R^{P2}和-R^{P3}任选地被=O(例如,一个或两个=O)取代。

[1004] (249)根据(1)至(247)中任一项的化合物,其中各个-R^{P3}如果存在则任选地被一个或多个独立地选自以下各项的基团取代:-R^{PPP}、-R^{PPPX}、-F和=O。

[1005] 基团-R^{PPP}

[1006] (250)根据(1)至(249)中任一项的化合物,各个-R^{PPP}独立地选自直链或支链的饱和C_{1-4}烷基、饱和C_{3-6}环烷基、苯基和苄基。

[1007] (251)根据(1)至(249)中任一项的化合物,其中各个-R^{PPP}如果存在则独立地是直链或支链的饱和C_{1-4}烷基。

[1008] (252)根据(1)至(249)中任一项的化合物,其中各个-R^{PPP}如果存在则独立地是直链或支链的饱和C_{1-3}烷基。

[1009] (253)根据(1)至(249)中任一项的化合物,其中各个-R^{PPP}如果存在则是-Me。

[1010] 基团-R^{PPPX}

[1011] (254)根据(1)至(253)中任一项的化合物,其中各个-R^{PPPX}如果存在则独立地选自:-CF_3、-CHF_2、-CH_2CF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-$CH(CH_3)CF_3$、-$CH_2C(CH_3)_2F$、-$CH_2CF_2CH_3$、-$CH_2CH_2CF_2CH_3$、-$CH_2CH_2CHF_2$和-$CH_2CH_2CF_3$。

[1012] (255)根据(1)至(253)中任一项的化合物,其中各个-R^{PPPX}如果存在则独立地选自:-CF_3、-CHF_2、-CH_2CF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-$CH(CH_3)CF_3$和-$CH_2C(CH_3)_2F$。

[1013] (256)根据(1)至(253)中任一项的化合物,其中各个-R^{PPPX}如果存在则是-CF_3。

[1014] -J上的取代基的一些优选组合

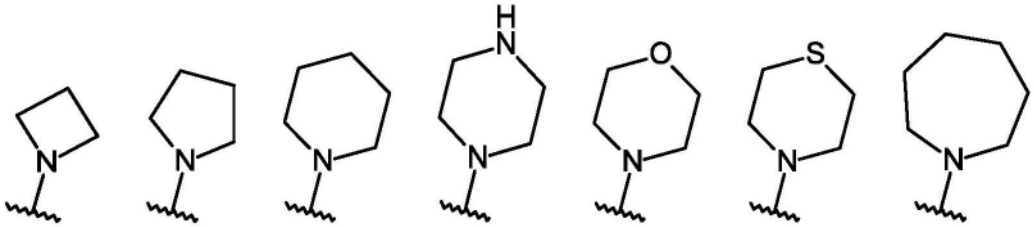
[1015] (257)根据(1)至(186)中任一项的化合物,其中-R^{J3}是-R^{JJ3};并且-R^{JJ3}是-R^P;并且该-R^P是-R^{P3}。

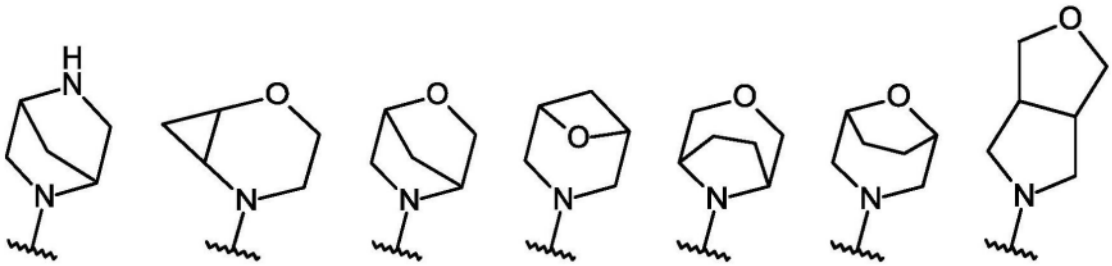
[1016] (258)根据(1)至(186)中任一项的化合物,其中-R^{J3}是-R^{JJ3};并且-R^{JJ3}是-R^P;并且该-R^P是-R^{P3};并且:

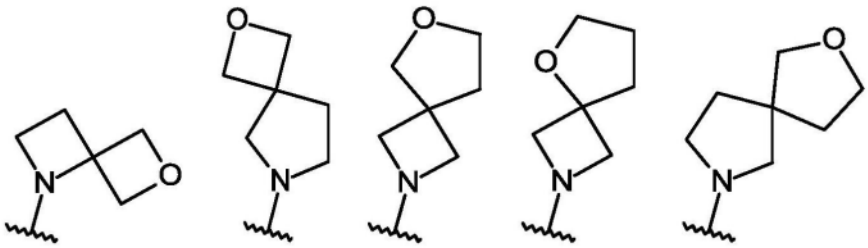
[1017] -R^{P3}独立地选自:氮杂环丁烷子基、吡咯烷子基、哌啶子基、哌嗪子基、吗啉子基、硫代吗啉子基、氮杂环庚烷子基和二氮杂环庚烷子基;或

[1018] -R^{P3}独立地选自:选自N-连接的:2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷;6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷;2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷;5-氧杂-2-氮杂二环[4.1.0]庚烷;8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷;3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷;4-氧杂-7-氮杂二环[3.2.0]庚烷;3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯;6-氧杂-3-氮杂螺[3.3]庚烷;8-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷;7-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷;2-氧杂-7-氮杂螺[3.4]辛烷;和8-氧杂-3-氮杂螺[4.4]壬烷。

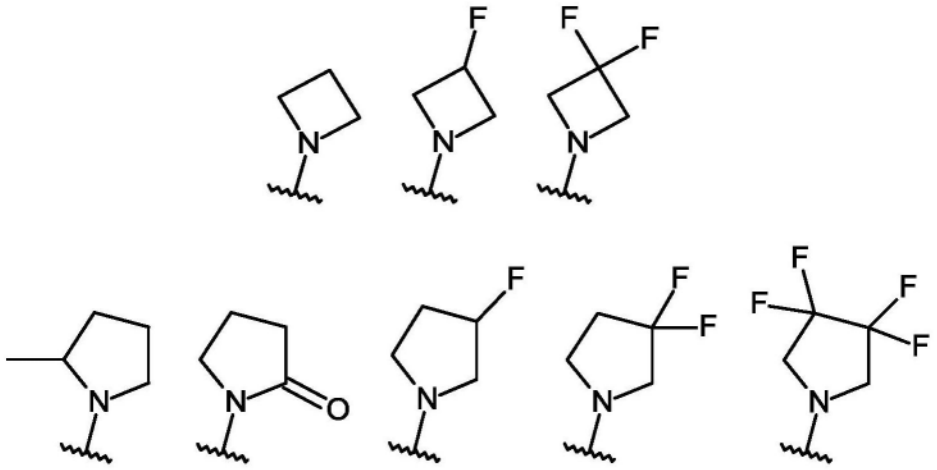
[1019] (259)根据(1)至(186)中任一项的化合物,其中-R^{J3}是-R^{JJ3};并且-R^{JJ3}是-R^{P};并且该-R^{P}是-R^{P3};并且-R^{P3}独立地选自以下各项,(并且任选地被一个或多个如本文所述的基团取代):

[1020] 

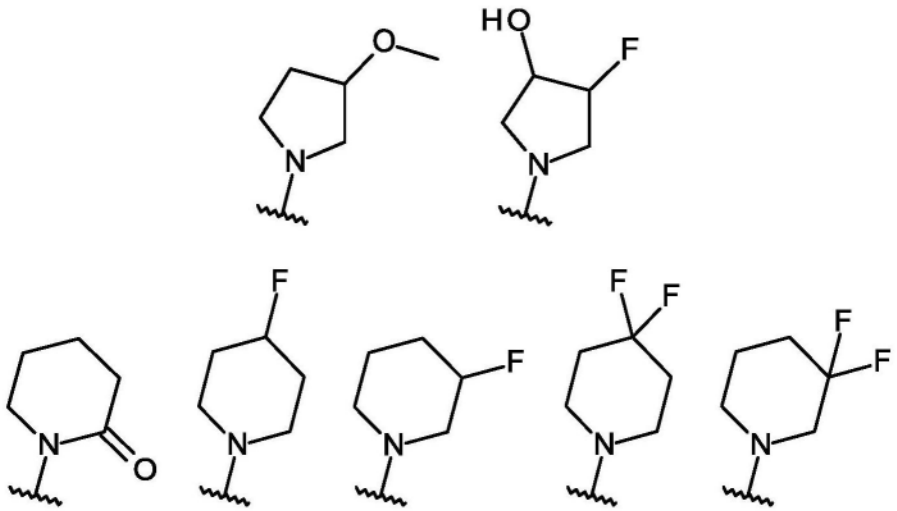
[1021] 



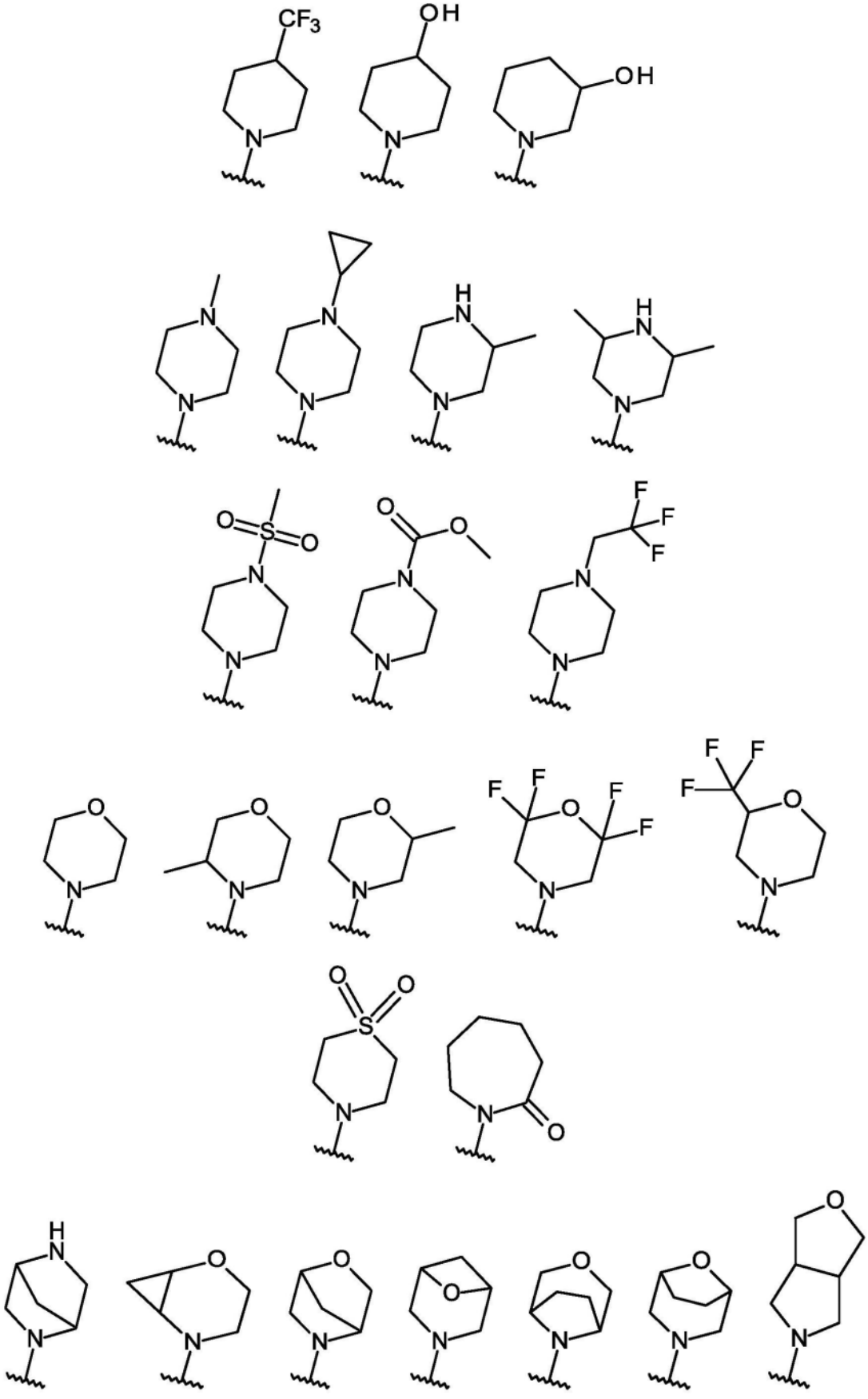
[1022] (260)根据(1)至(186)中任一项的化合物,其中-R^{J3}是-R^{JJ3};并且-R^{JJ3}是-R^{P};并且该-R^{P}是-R^{P3};并且-R^{P3}独立地选自以下各项:

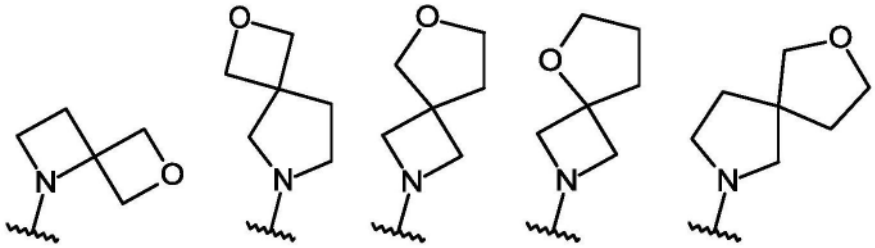


[1023]



[1024]



[1025] 

[1026] (261)根据(1)至(186)中任一项的化合物,其中-R^{J3}是-R^{JJ3};并且-R^{JJ3}是-R^{P};并且该-R^{P}是-R^{P5}。

[1027] (262)根据(1)至(186)中任一项的化合物,其中-R^{J3}是-R^{JJ3};并且-R^{JJ3}是-R^{P};并且该-R^{P}是-R^{P5};并且:

[1028] -R^{P5}是C_5杂芳基。

[1029] (263)根据(1)至(186)中任一项的化合物,其中-R^{J3}是-R^{JJ3};并且-R^{JJ3}是-R^{P};并且该-R^{P}是-R^{P5};并且:

[1030] -R^{P5}独立地选自:呋喃基;噻吩基;吡咯基;咪唑基;噁唑基;异噁唑基;噻唑基;异噻唑基;吡唑基;三唑基;噁二唑基;噻二唑基;和四唑基。

[1031] (264)根据(1)至(186)中任一项的化合物,其中-R^{J3}是-R^{JJ3};并且-R^{JJ3}是-R^{P};并且该-R^{P}是-R^{P5};并且:

[1032] -R^{P5}独立地选自:咪唑基;噁唑基;异噁唑基;噻唑基;异噻唑基;和吡唑基。

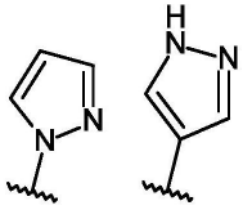
[1033] (265)根据(1)至(186)中任一项的化合物,其中-R^{J3}是-R^{JJ3};并且-R^{JJ3}是-R^{P};并且该-R^{P}是-R^{P5};并且:

[1034] -R^{P5}是噻唑基;例如,噻唑-2-基;噻唑-4-基;或噻唑-5-基。

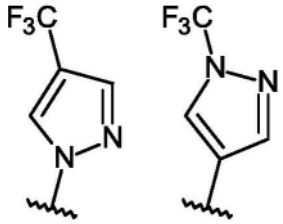
[1035] (266)根据(1)至(186)中任一项的化合物,其中-R^{J3}是-R^{JJ3};并且-R^{JJ3}是-R^{P};并且该-R^{P}是-R^{P5};并且:

[1036] -R^{P5}是吡唑基;例如,吡唑-1-基;吡唑-3-基;吡唑-4-基;或吡唑-5-基。

[1037] (267)根据(1)至(186)中任一项的化合物,其中-R^{J3}是-R^{JJ3};并且-R^{JJ3}是-R^{P};并且该-R^{P}是-R^{P5};并且-R^{P5}独立地选自以下各项(并且任选地被一个或多个如本文所述的基团取代):

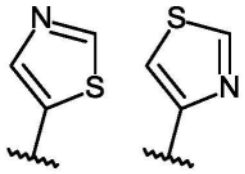
[1038] 

[1039] (268)根据(1)至(186)中任一项的化合物,其中-R^{J3}是-R^{JJ3};并且-R^{JJ3}是-R^{P};并且该-R^{P}是-R^{P5};并且-R^{P5}独立地选自以下各项:

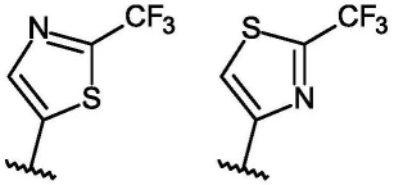
[1040] 

[1041] (269)根据(1)至(186)中任一项的化合物,其中-R^{J3}是-R^{JJ3};并且-R^{JJ3}是-R^{P};并且

该-R^P是-R^{P5};并且-R^{P5}独立地选自以下各项(并且任选地被一个或多个如本文所述的基团取代):

[1042] 

[1043] (270)根据(1)至(186)中任一项的化合物,其中-R^{J3}是-R^{JJ3};并且-R^{JJ3}是-R^P;并且该-R^P是-R^{P5};并且-R^{P5}独立地选自以下各项:

[1044] 

[1045] (271)根据(1)至(186)中任一项的化合物,其中-R^{J3}是-R^{JJ3};并且-R^{JJ3}是-OR^{PP};并且该-R^{PP}是-R^{P1}。

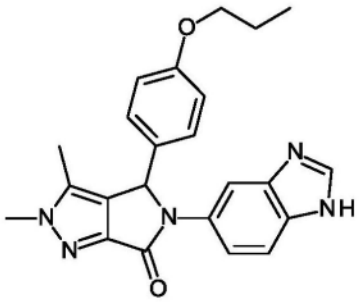
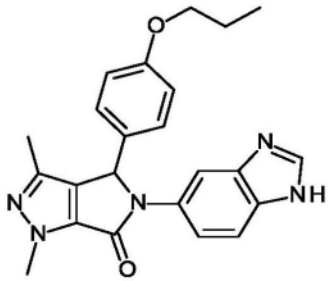
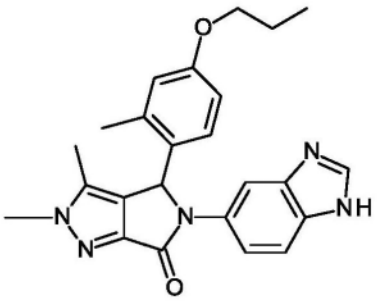
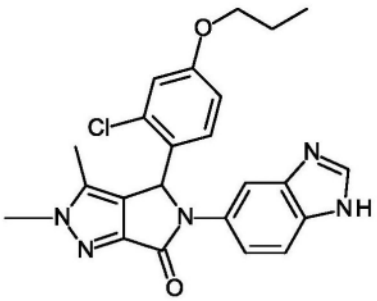
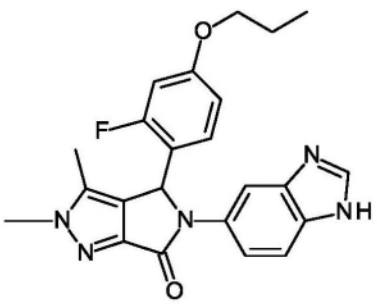
[1046] (272)根据(1)至(186)中任一项的化合物,其中-R^{J3}是-R^{JJ3};并且-R^{JJ3}是-OR^{PX}。

[1047] (273)根据(1)至(186)中任一项的化合物,其中-R^{J3}是-R^{JJ3};并且-R^{JJ3}是-NHR^{PP}和-NR^{PP}_2;并且那些-R^{PP}基团是-R^{P1}或-R^{P2}。

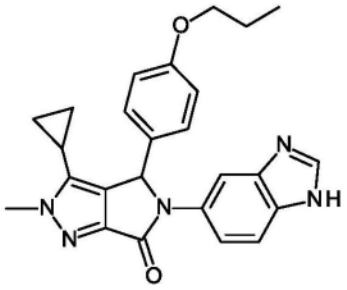
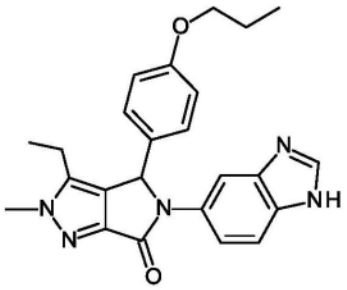
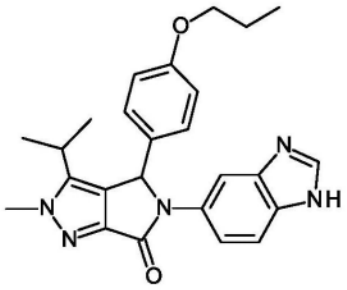
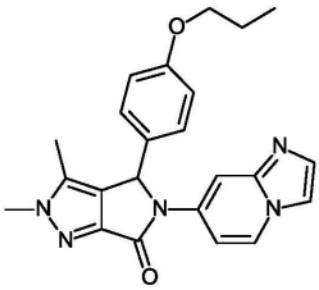
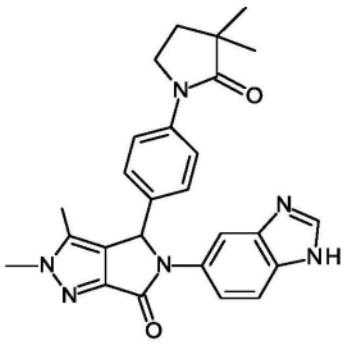
[1048] 一些优选的化合物

[1049] (274)根据(1)的化合物,其是下式中的一个的化合物,或者其药用盐、水合物或溶剂化物:

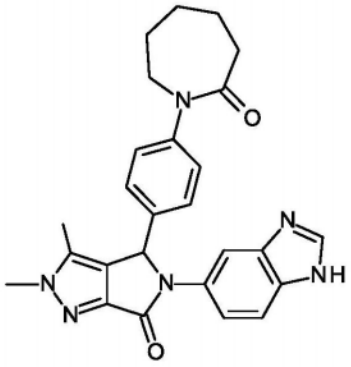
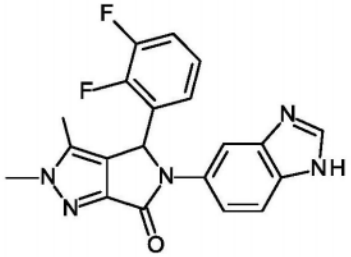
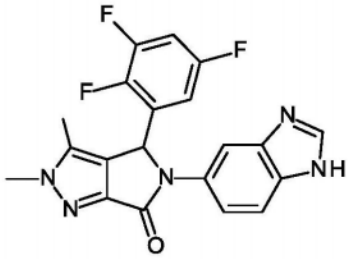
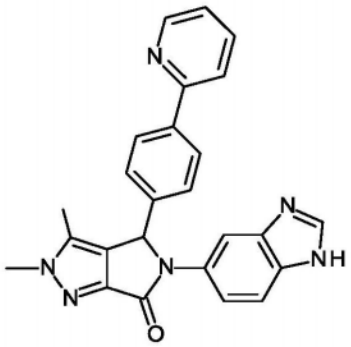
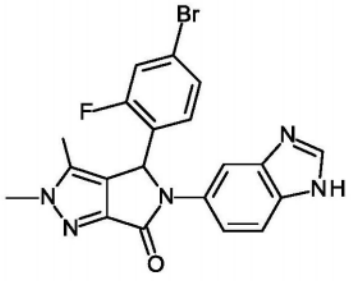
[1050]

代号	化学结构
FRPPO-001	
FRPPO-002	
FRPPO-003	
FRPPO-004	
FRPPO-005	

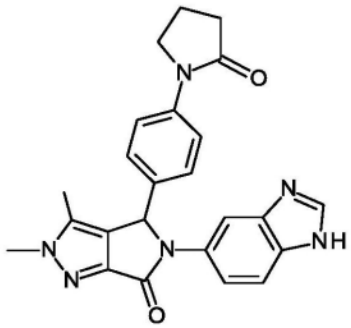
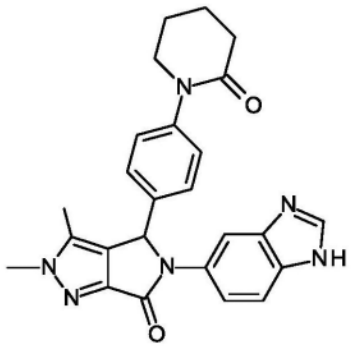
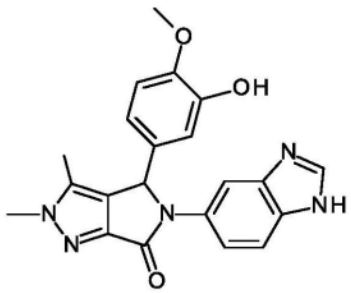
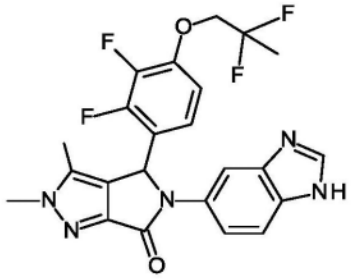
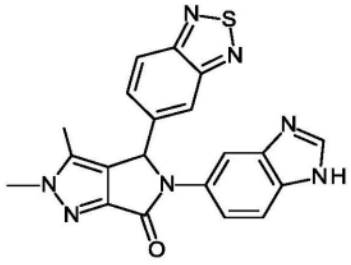
[1051]

代号	化学结构
FRPPO-006	
FRPPO-007	
FRPPO-008	
FRPPO-009	
FRPPO-010	

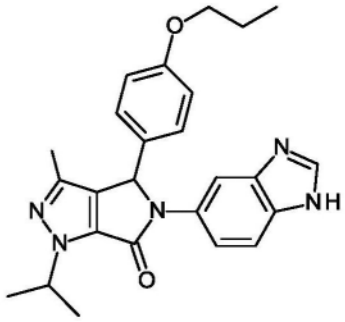
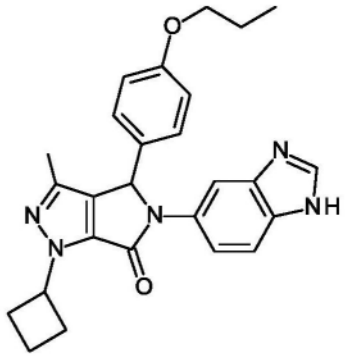
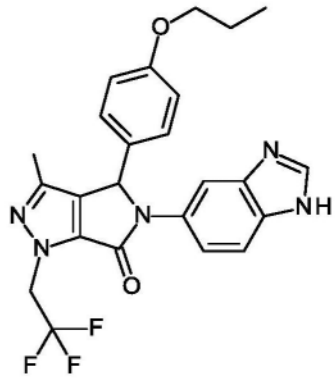
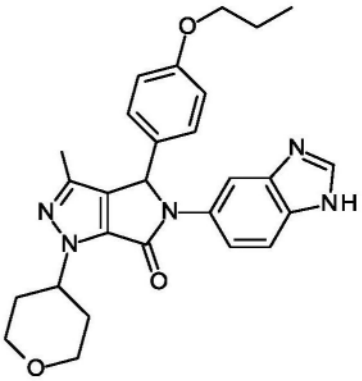
[1052]

代号	化学结构
FRPPO-011	
FRPPO-012	
FRPPO-013	
FRPPO-014	
FRPPO-015	

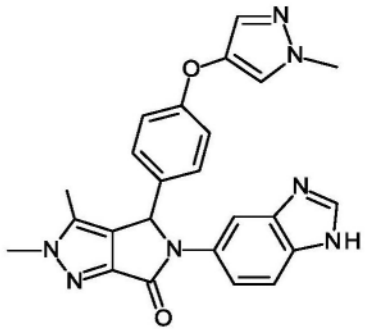
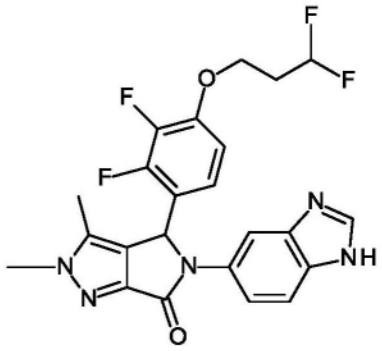
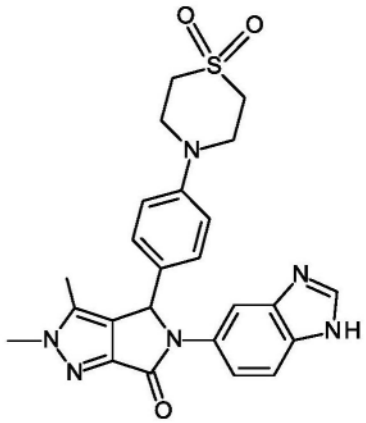
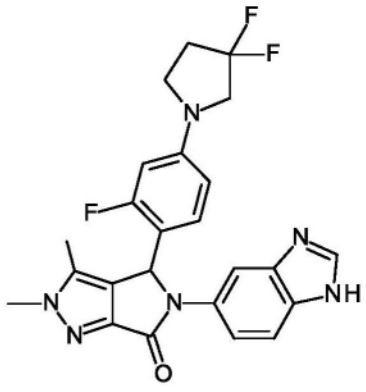
[1053]

代号	化学结构
FRPPO-016	
FRPPO-017	
FRPPO-018	
FRPPO-019	
FRPPO-020	

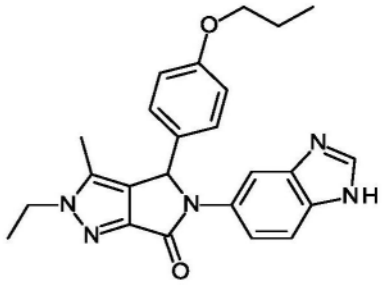
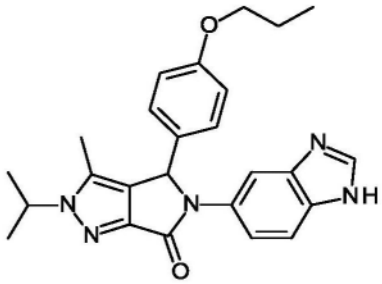
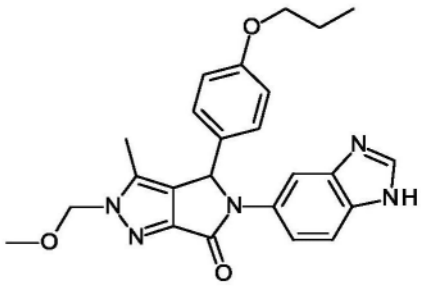
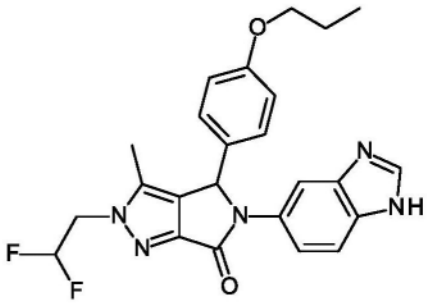
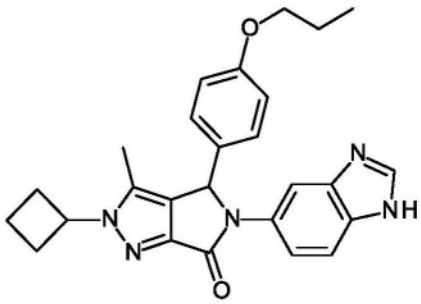
[1054]

代号	化学结构
FRPPO-021	
FRPPO-022	
FRPPO-023	
FRPPO-024	

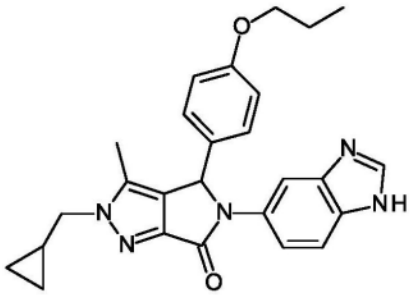
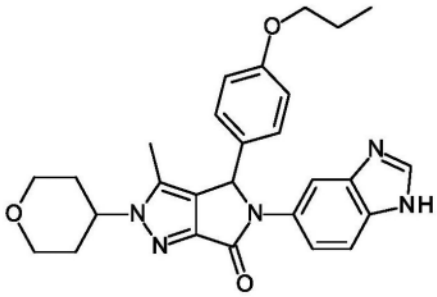
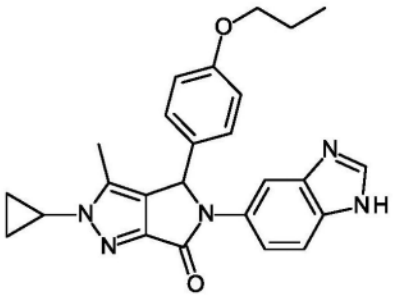
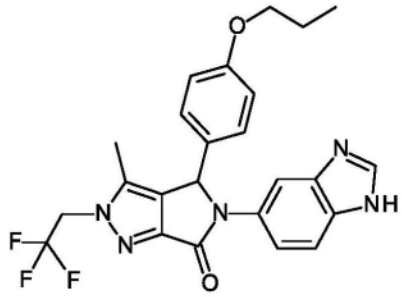
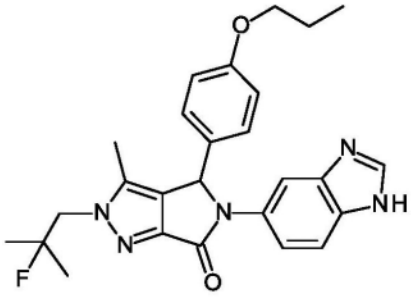
[1055]

代号	化学结构
FRPPO-025	
FRPPO-026	
FRPPO-027	
FRPPO-028	

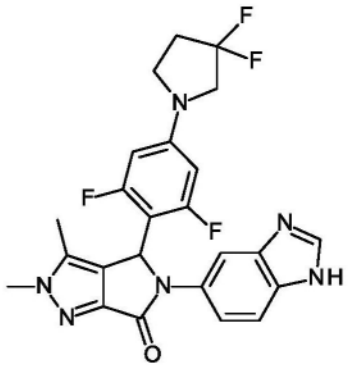
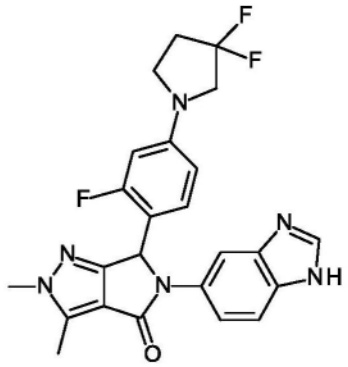
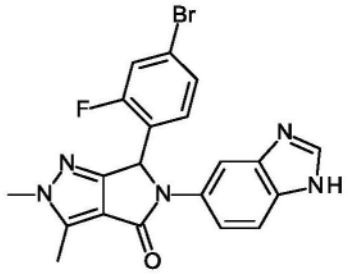
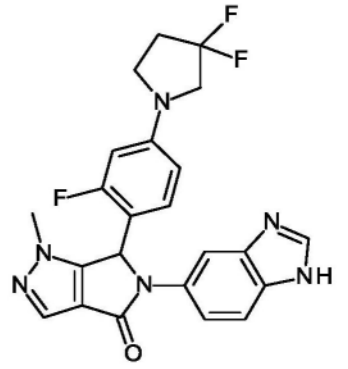
[1056]

代号	化学结构
FRPPO-029	
FRPPO-030	
FRPPO-031	
FRPPO-032	
FRPPO-033	

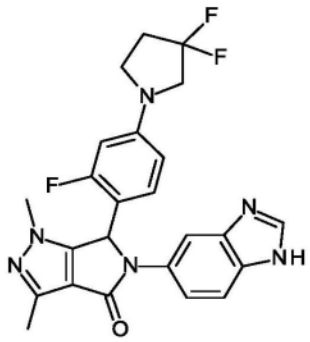
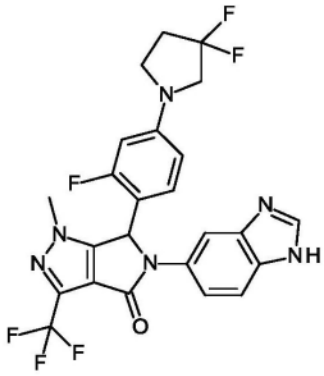
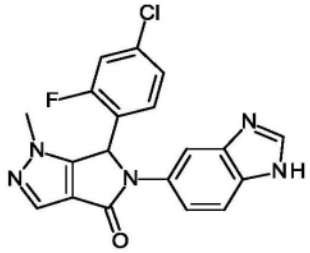
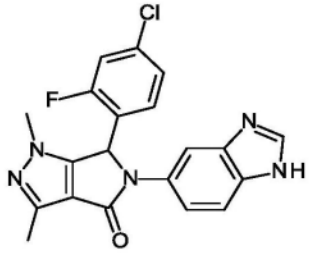
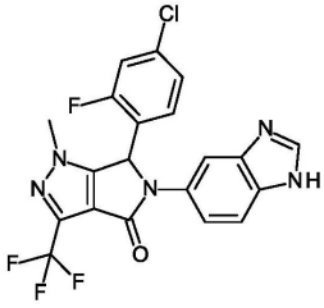
[1057]

代号	化学结构
FRPPO-034	
FRPPO-035	
FRPPO-036	
FRPPO-037	
FRPPO-038	

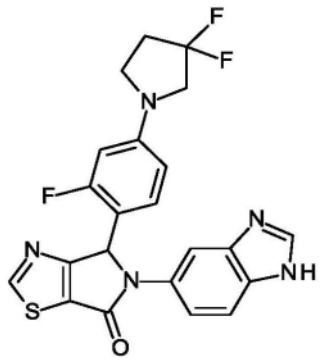
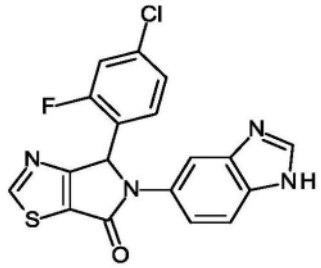
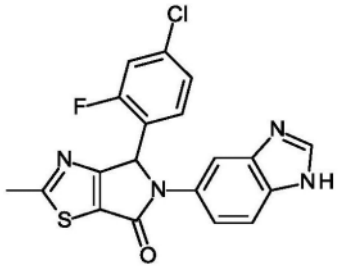
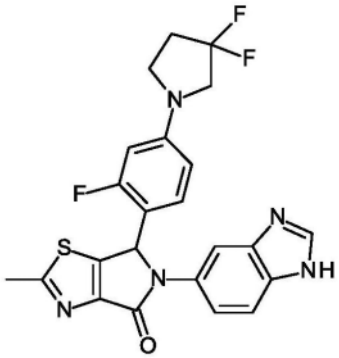
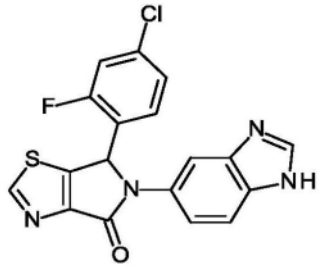
[1058]

代号	化学结构
FRPPO-039	
FRPPO-046	
FRPPO-047	
FRPPO-048	

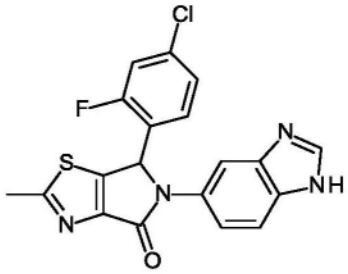
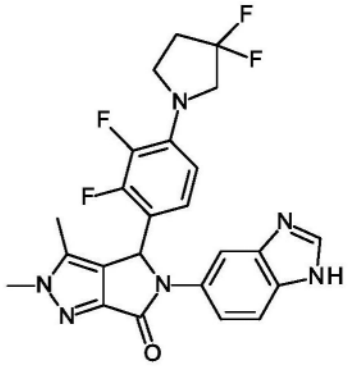
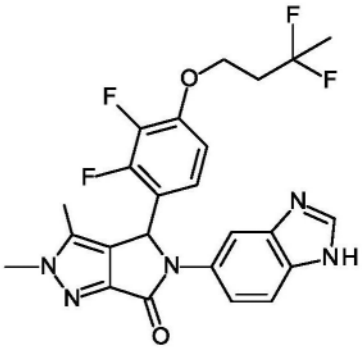
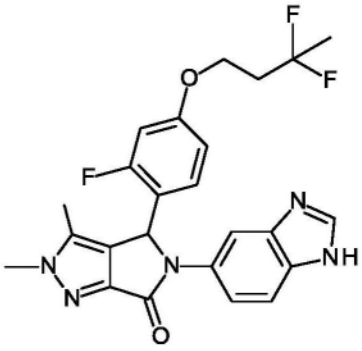
[1059]

代号	化学结构
FRPPO-049	
FRPPO-050	
FRPPO-051	
FRPPO-052	
FRPPO-053	

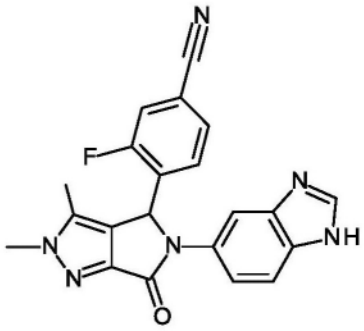
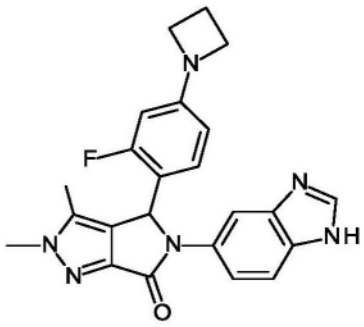
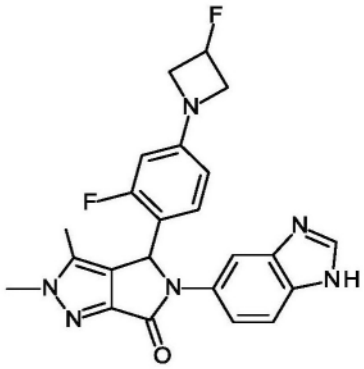
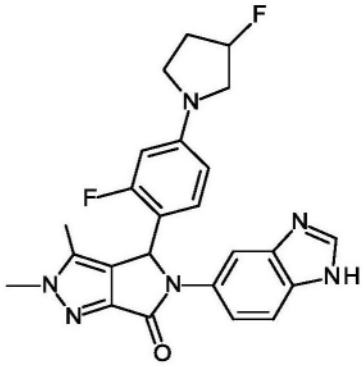
[1060]

代号	化学结构
FRPPO-054	
FRPPO-057	
FRPPO-058	
FRPPO-061	
FRPPO-063	

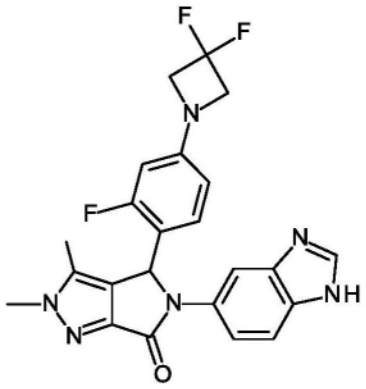
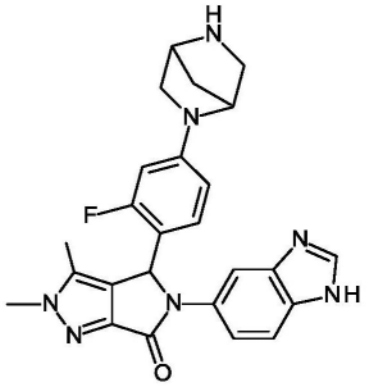
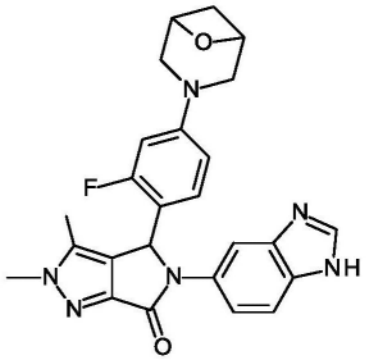
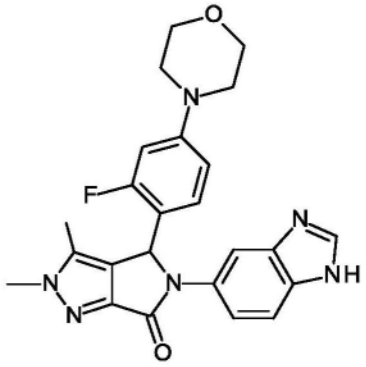
[1061]

代号	化学结构
FRPPO-064	
FRPPO-066	
FRPPO-067	
FRPPO-068	

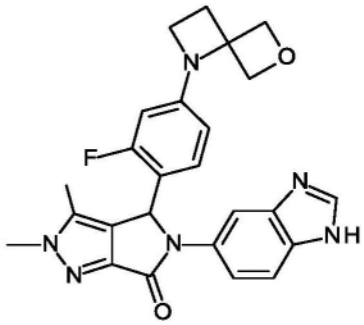
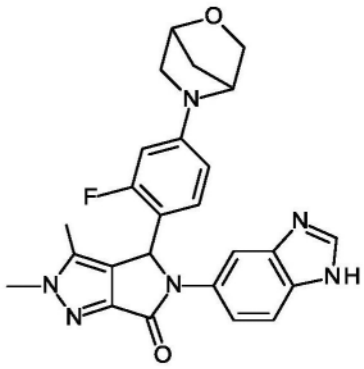
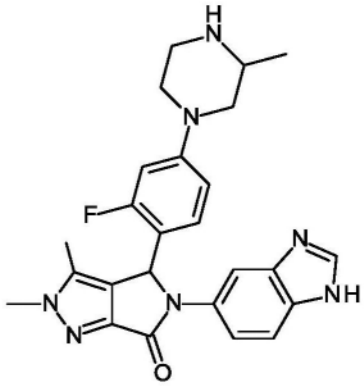
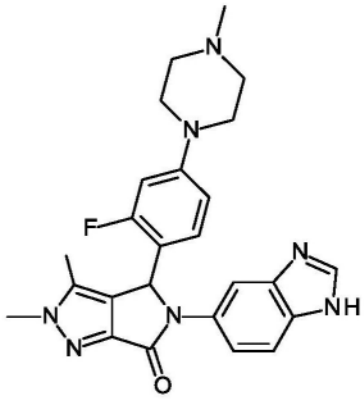
[1062]

代号	化学结构
FRPPO-069	
FRPPO-070	
FRPPO-072	
FRPPO-073	

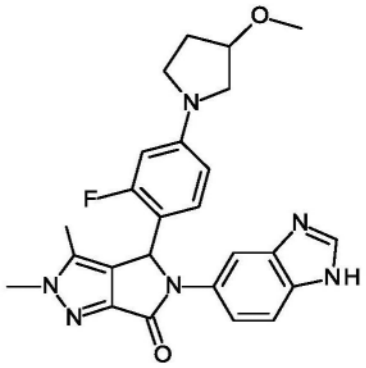
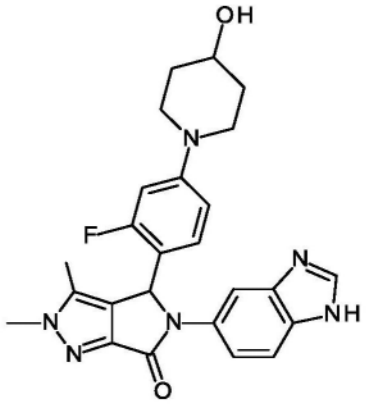
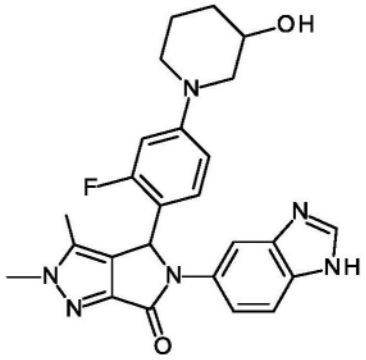
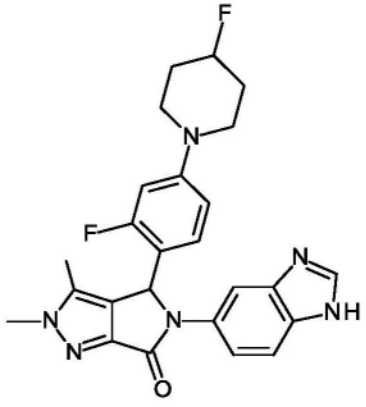
[1063]

代号	化学结构
FRPPO-074	
FRPPO-076	
FRPPO-077	
FRPPO-078	

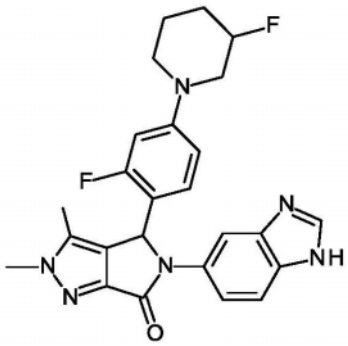
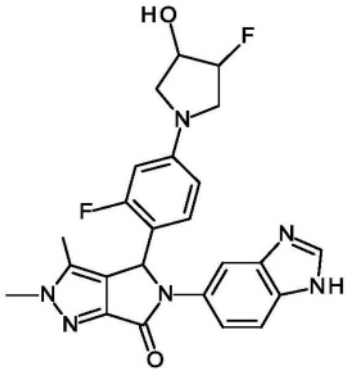
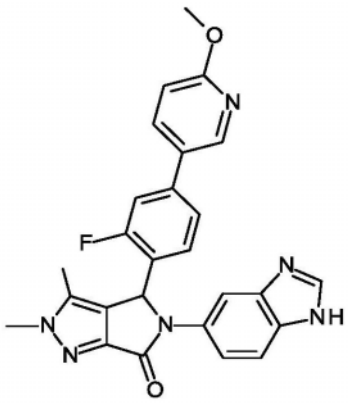
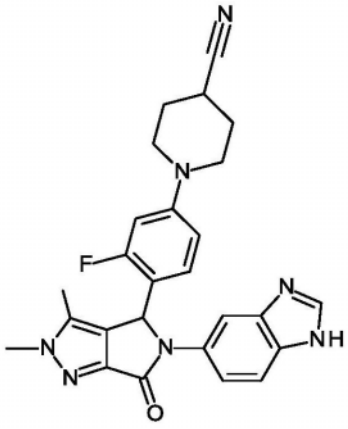
[1064]

代号	化学结构
FRPPO-079	
FRPPO-081	
FRPPO-082	
FRPPO-083	

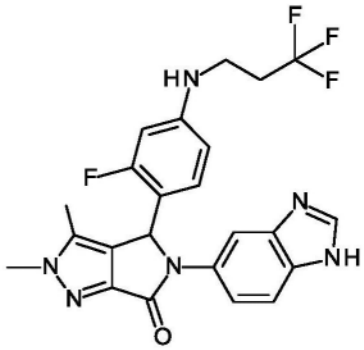
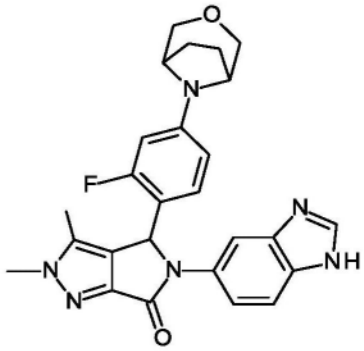
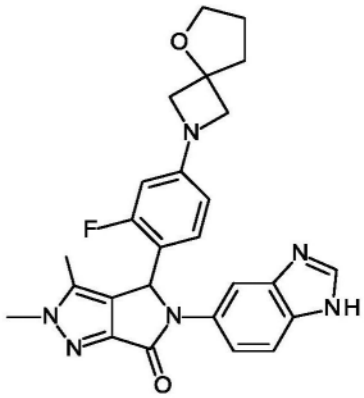
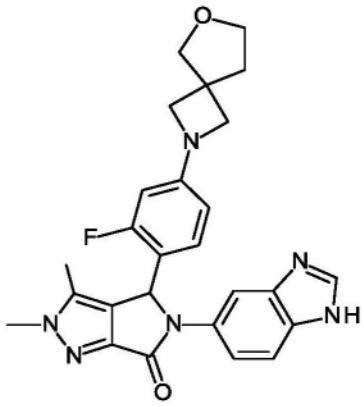
[1065]

代号	化学结构
FRPPO-084	
FRPPO-085	
FRPPO-086	
FRPPO-087	

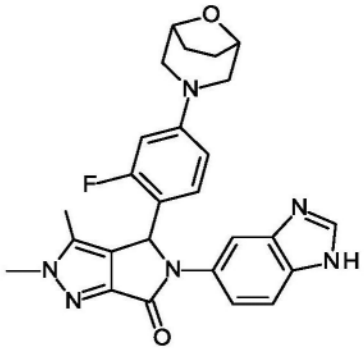
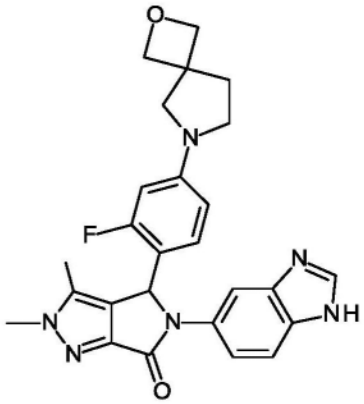
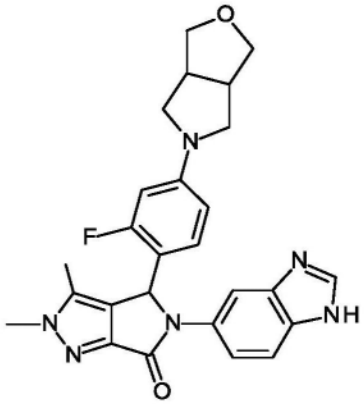
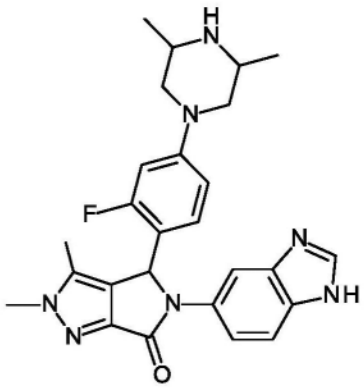
[1066]

代号	化学结构
FRPPO-088	
FRPPO-089	
FRPPO-090	
FRPPO-091	

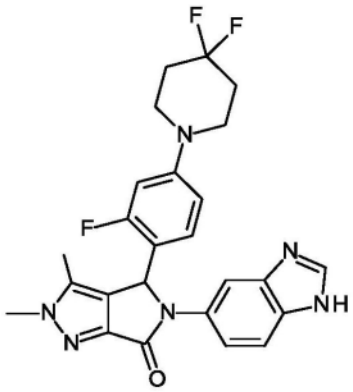
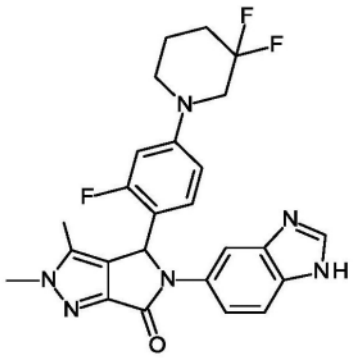
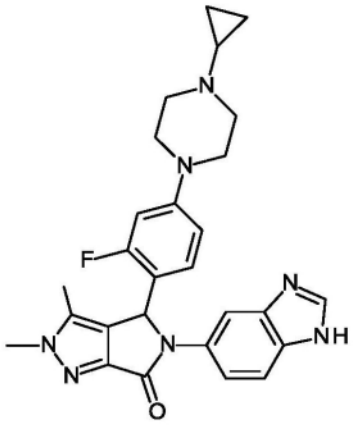
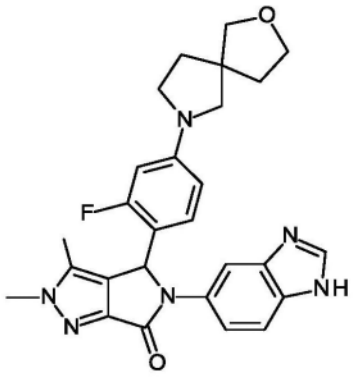
[1067]

代号	化学结构
FRPPO-092	
FRPPO-093	
FRPPO-094	
FRPPO-095	

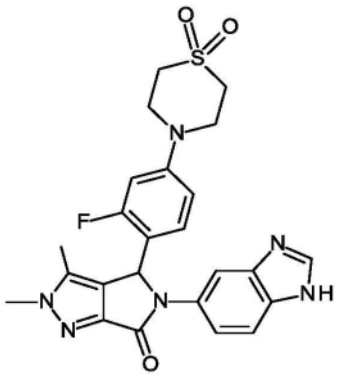
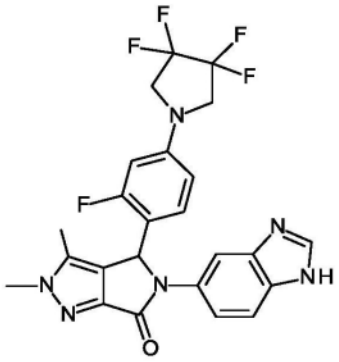
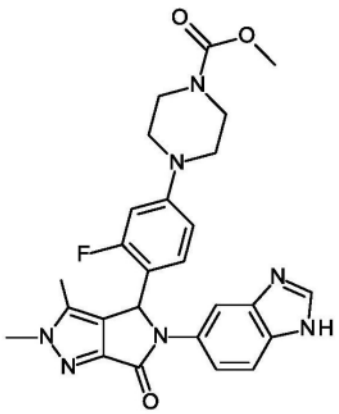
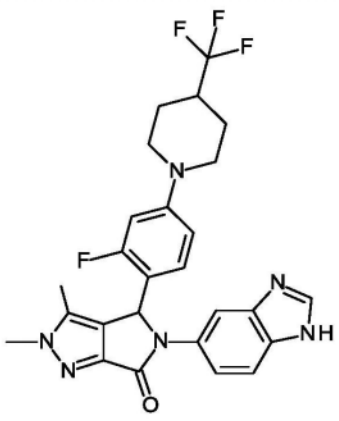
[1068]

代号	化学结构
FRPPO-096	
FRPPO-097	
FRPPO-098	
FRPPO-100	

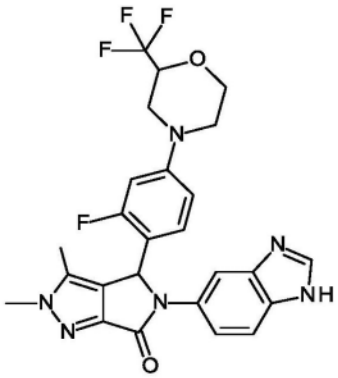
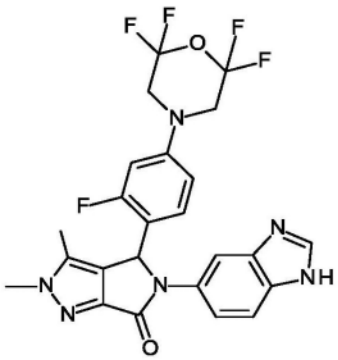
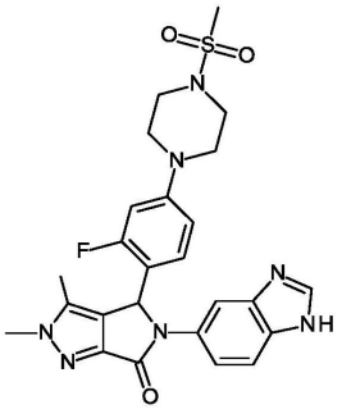
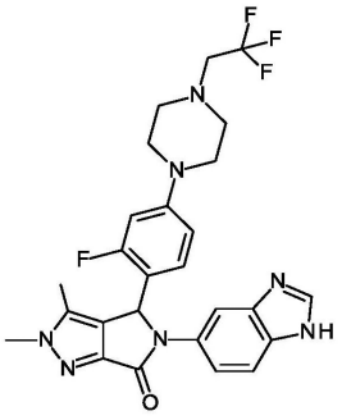
[1069]

代号	化学结构
FRPPO-101	
FRPPO-102	
FRPPO-103	
FRPPO-104	

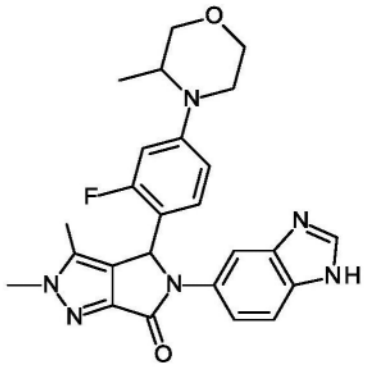
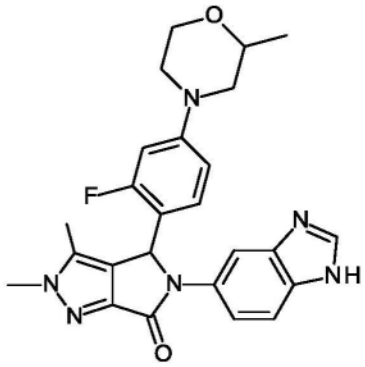
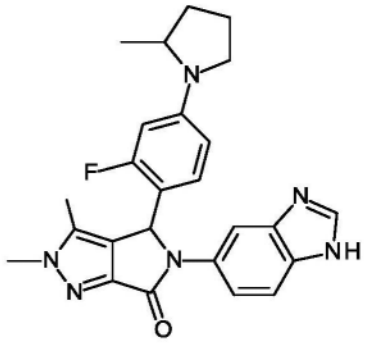
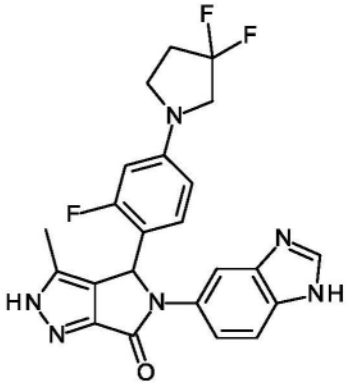
[1070]

代号	化学结构
FRPPO-105	
FRPPO-106	
FRPPO-107	
FRPPO-108	

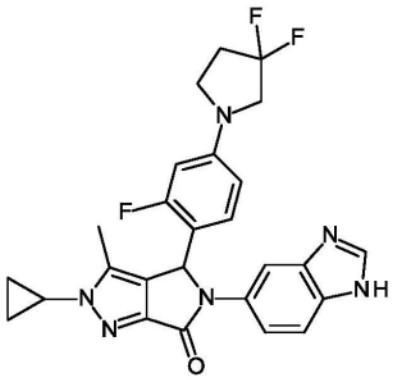
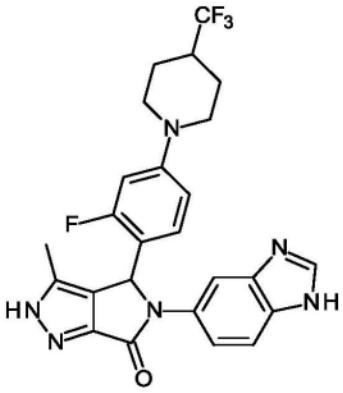
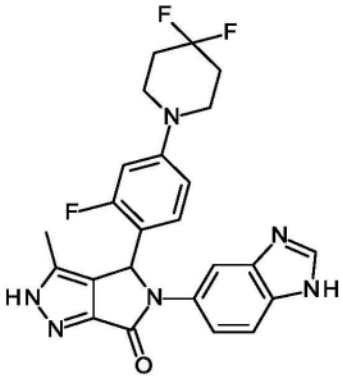
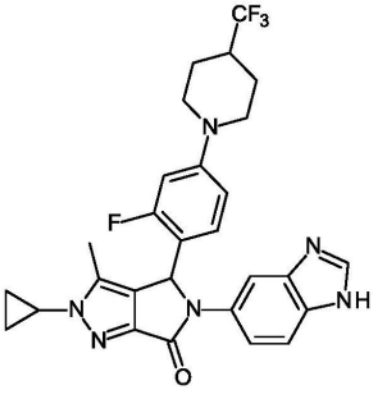
[1071]

代号	化学结构
FRPPO-109	
FRPPO-110	
FRPPO-111	
FRPPO-112	

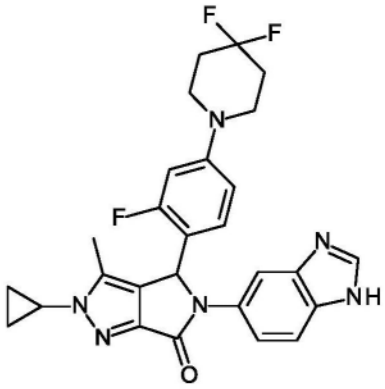
[1072]

代号	化学结构
FRPPO-113	
FRPPO-114	
FRPPO-115	
FRPPO-126	

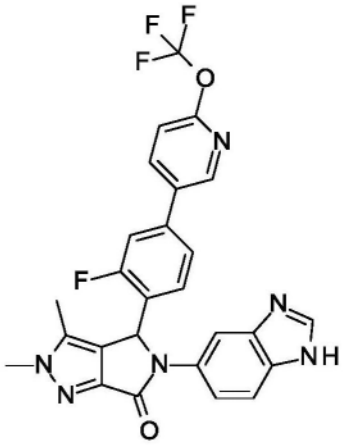
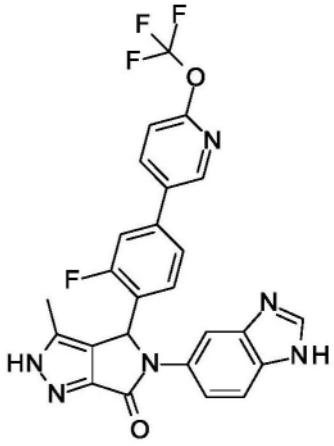
[1073]

代号	化学结构
FRPPO-127	
FRPPO-134	
FRPPO-135	
FRPPO-136	

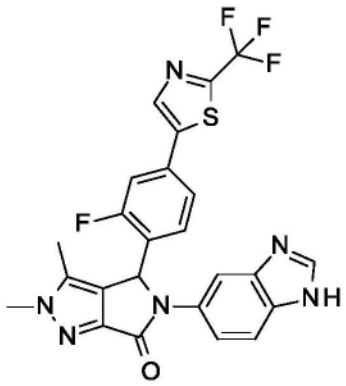
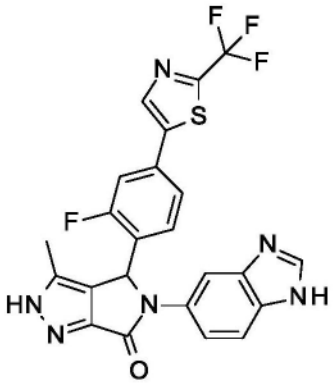
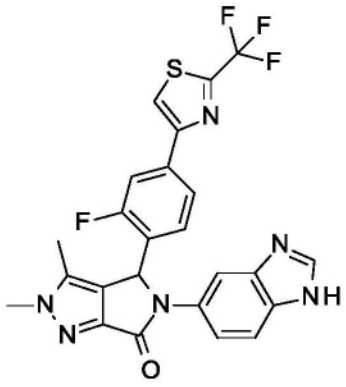
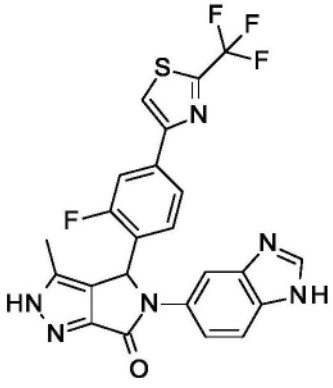
[1074]

代号	化学结构
FRPPO-137	

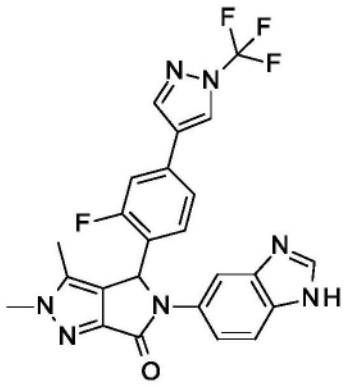
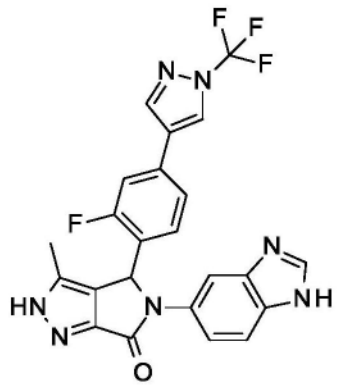
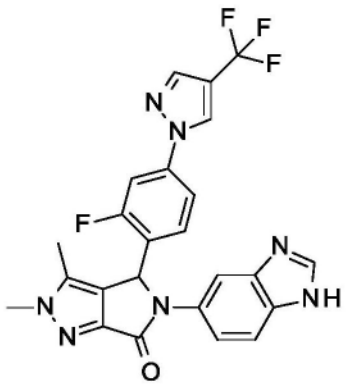
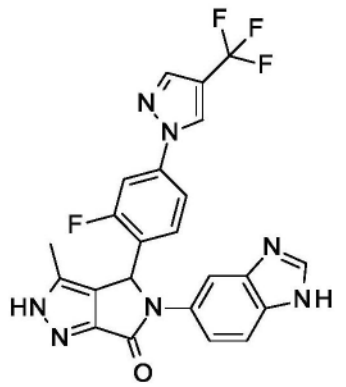
[1075]

FRPPO-142	
FRPPO-143	

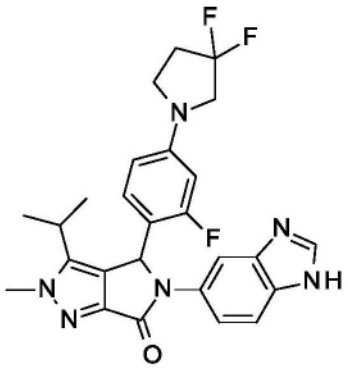
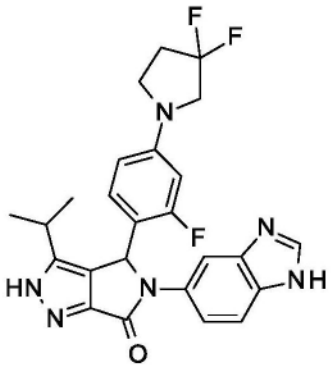
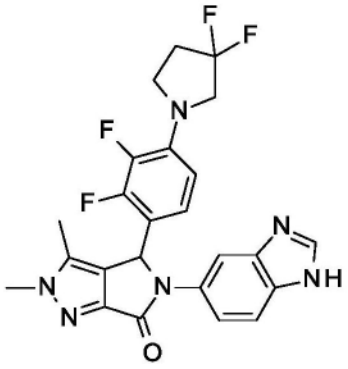
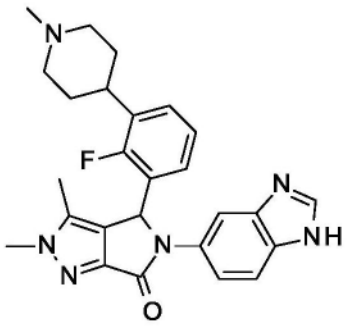
[1076]

FRPPO-144	
FRPPO-145	
FRPPO-146	
FRPPO-147	

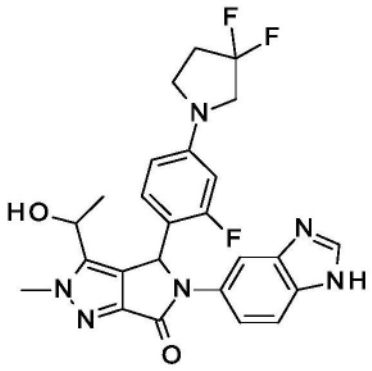
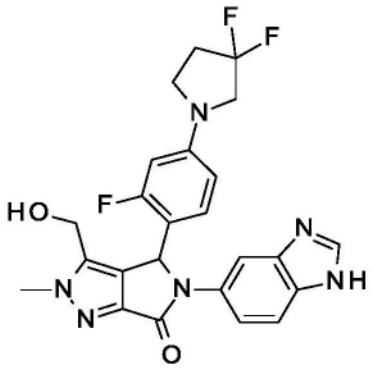
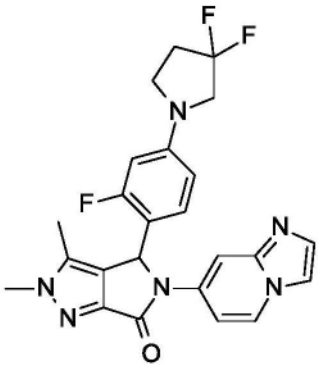
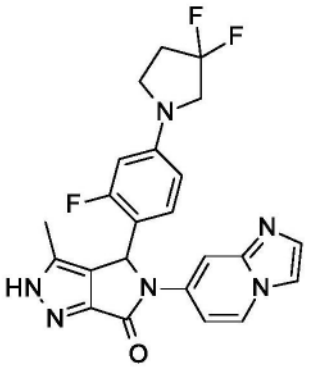
[1077]

FRPPO-148	
FRPPO-149	
FRPPO-150	
FRPPO-151	

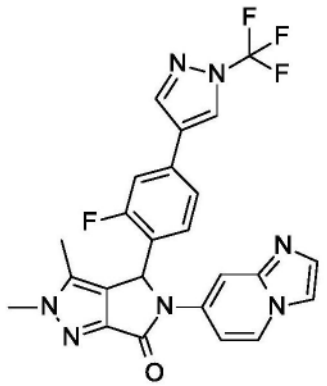
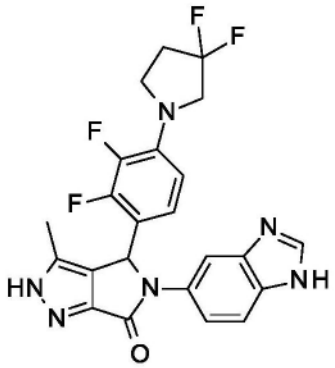
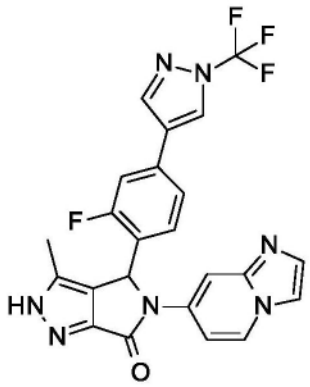
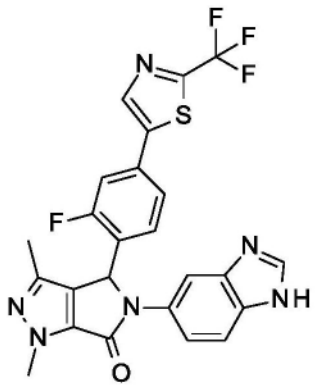
[1078]

FRPPO-152	
FRPPO-153	
FRPPO-154	
FRPPO-155	

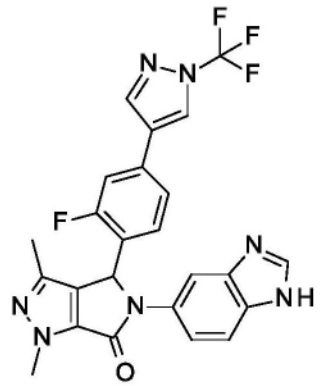
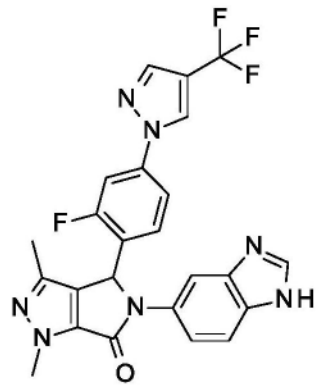
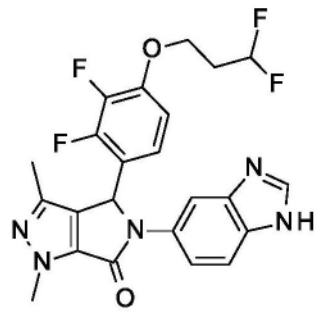
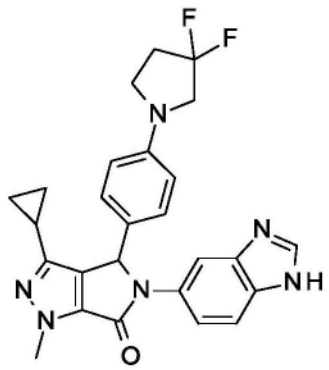
[1079]

FRPPO-156	
FRPPO-157	
FRPPO-158	
FRPPO-159	

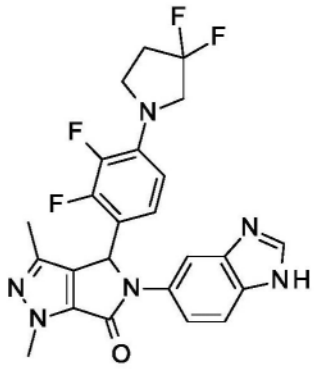
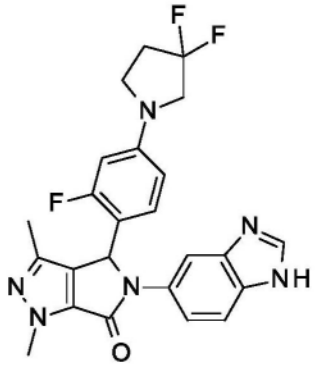
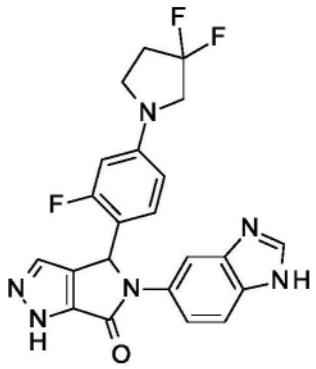
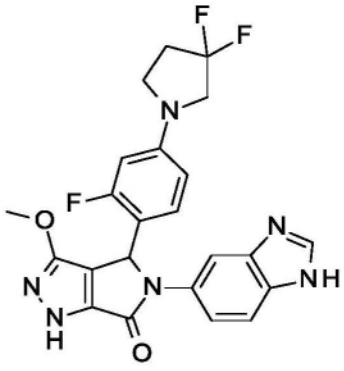
[1080]

FRPPO-160	
FRPPO-161	
FRPPO-162	
FRPPO-164	

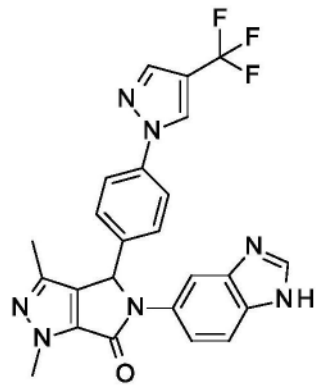
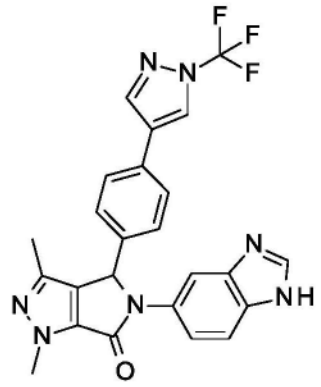
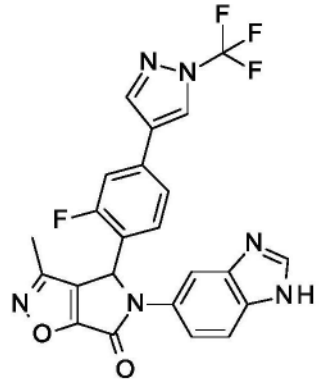
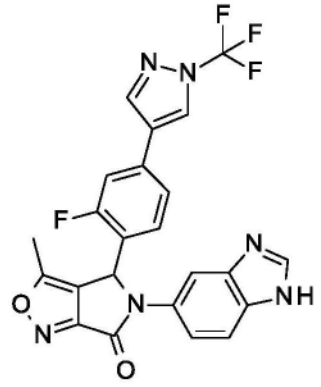
[1081]

FRPPO-165	
FRPPO-166	
FRPPO-167	
FRPPO-168	

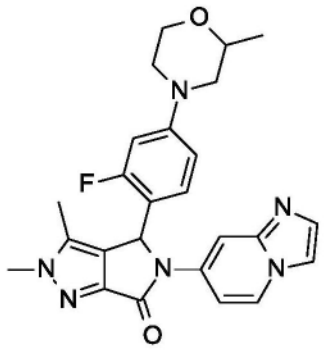
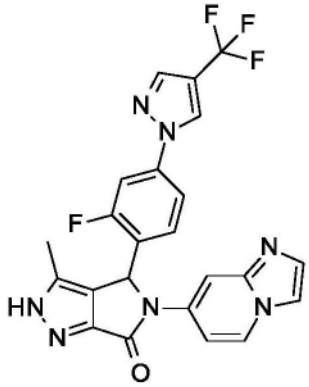
[1082]

FRPPO-169	
FRPPO-170	
FRPPO-171	
FRPPO-173	

[1083]

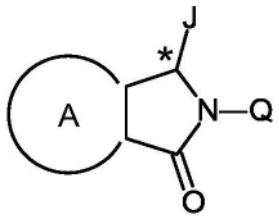
FRPPO-174	
FRPPO-175	
FRPPO-176	
FRPPO-177	

[1084]

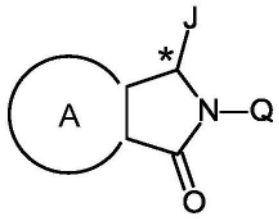
FRPPO-197	
FRPPO-198	

[1085] 立体化学

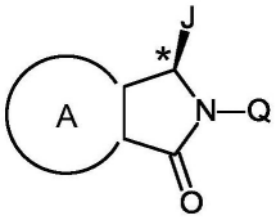
[1086] (275)根据(1)至(274)中任一项的化合物,其中在下式中用星号(*)标记的与-J连接的环原子处于(R)构型:

[1087] 

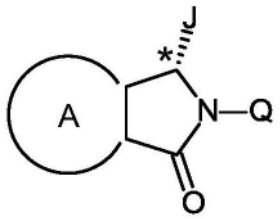
[1088] (276)根据(1)至(274)中任一项的化合物,其中在下式中用星号(*)标记的与-J连接的环原子处于(S)构型:

[1089] 

[1090] (277)根据(1)至(274)中任一项的化合物,其中在下式中用星号(*)标记的与-J连接的环原子处于以下构型:

[1091] 

[1092] (278)根据(1)至(274)中任一项的化合物,其中在下式中用星号(*)标记的与-J连接的环原子处于以下构型:

[1093] 

[1094] 组合

[1095] 应当理解,为了清楚起见,在单独实施方案的上下文中描述的本发明的某些特征也可以在单个实施方案中组合地提供。相反,为了简洁起见,在单个实施方案的上下文中描述的本发明的各种特征也可以单独提供或以任何合适的子组合提供。涉及由变量(例如,环A、-Q、-J等)表示的化学基团的实施方案的所有组合都由本发明具体地包括并且在本文中公开,就如同各个和每个组合被单独和具体地公开一样,其程度为这样的组合包括作为稳定的化合物(即,可以被分离、表征和测试生物活性的化合物)的化合物。此外,在描述这样的变量的实施方案中列出的化学基团的所有子组合也由本发明具体地包括并且在本文中公开,就如同化学基团的各个和每个这样的子组合被单独和具体地在本文中公开一样。

[1096] 基本上纯化的形式

[1097] 本发明的一个方面涉及如本文所述的FRPP0化合物,其为基本上纯化的形式和/或为基本上不含污染物的形式。

[1098] 在一个实施方案中,基本上纯化的形式为至少50重量%,例如,至少60重量%,例如,至少70重量%,例如,至少80重量%,例如,至少90重量%,例如,至少95重量%,例如,至少97重量%,例如,至少98重量%,例如,至少99重量%。

[1099] 除非另有说明,基本上纯化的形式是指处于任何立体异构体或对映异构体形式的化合物。例如,在一个实施方案中,基本上纯化的形式是指立体异构体的混合物,即相对于其他化合物纯化的。在一个实施方案中,基本上纯化的形式是指一种立体异构体,例如光学纯立体异构体。在一个实施方案中,基本上纯化的形式是指对映异构体的混合物。在一个实施方案中,基本上纯化的形式是指对映异构体的等摩尔混合物(即,外消旋混合物、外消旋物)。在一个实施方案中,基本上纯化的形式是指一种对映异构体,例如,光学纯对映异构体。

[1100] 在一个实施方案中,污染物占不超过50重量%,例如,不超过40重量%,例如,不超过30重量%,例如,不超过20重量%,例如,不超过10重量%,例如,不超过5重量%,例如,不超过3重量%,例如,不超过2重量%,例如,不超过1重量%。

[1101] 除非说明,否则污染物是指其他化合物,即不同于立体异构体或对映异构体。在一个实施方案中,污染物是指其他化合物和其他立体异构体。在一个实施方案中,污染物是指其他化合物和其他对映异构体。

[1102] 在一个实施方案中,基本上纯化的形式是至少60%光学纯的(即,该化合物的60%(按摩尔计)是所需的立体异构体或对映异构体,并且40%是非所需的立体异构体或对映异构体),例如,至少70%光学纯的,例如,至少80%光学纯的,例如,至少90%光学纯的,例如,至少95%光学纯的,例如,至少97%光学纯的,例如,至少98%光学纯的,例如,至少99%光

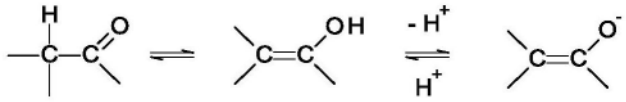
学纯的。

[1103] 异构体

[1104] 某些化合物可以以一种或多种特定的几何、光学、对映异构、非对映异构、差向异构、阻转异构、立体异构、互变异构、构象或异头物形式存在,这包括但不限于顺式和反式形式;E和Z形式;c、t和r形式;内型和外型形式;R、S和内消旋形式;D和L形式;d和l形式;(+)和(-)形式;酮、烯醇和烯醇根形式;顺和反形式;顺错和反错形式;α和β形式;直立和平伏形式;船型、椅型、扭型、信封型和半椅型形式;及其组合,下文统称为"异构体"(或"异构体形式")。

[1105] 对一类结构的提及很可能包括落入该类的结构异构体形式(例如,C_{1-7}烷基包括正丙基和异丙基;丁基包括正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基;甲氧基苯基包括邻-、间-和对-甲氧基苯基)。然而,对具体基团或取代模式的提及并不意图包括其他结构(或构造异构体),其不同在于原子之间的连接而不是空间中的位置。例如,对甲氧基(-OCH_3)的提及不应解释为提及其结构异构体羟甲基(-CH_2OH)。类似地,具体提及邻氯苯基不应解释为提及其结构异构体间氯苯基。

[1106] 上述排除不涉及互变异构形式,例如,酮、烯醇和烯醇根形式,如处于例如以下互变异构对:酮/烯醇(以下所示)、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脒/脒、亚硝基/肟、硫酮/烯硫醇、N-亚硝基/羟基偶氮和硝基/酸式-硝基。本文对一种互变异构体的提及意图涵盖两种互变异构体。

[1107] 

酮 烯醇 烯醇根

[1108] 例如,1H-吡啶-2-酮-5-基和2-羟基-吡啶-5-基(以下所示)是彼此的互变异构体。本文对一个的提及旨在涵盖两者。

[1109] 

1H-吡啶-2-酮-6 基 2-羟基-吡啶-6 基

[1110] 例如,1H-苯并[d]咪唑-5-基和1H-苯并[d]咪唑-6-基(以下所示)是彼此的互变异构体。本文对一个的提及旨在涵盖两者。

[1111] 

1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基 1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基

[1112] 要说明的是,术语"异构体"中具体包括的是具有一个或多个同位素取代的化合物。例如,H可以为任何同位素形式,包括^{1}H、^{2}H(D)和^{3}H(T);C可以为任何同位素形式,包括^{12}C、^{13}C和^{14}C;O可以为任何同位素形式,包括^{16}O和^{18}O;等等。

[1113] 除非另有说明,否则对特定化合物的提及包括所有这样的异构体形式,包括其混合物(例如,外消旋混合物)。用于这样的异构体形式的制备(例如,不对称合成)和分离(例

如,分级结晶和色谱手段)的方法在本领域是已知的,或者通过以已知方式采用本文教导的方法或已知的方法容易获得.

[1114] 盐

[1115] 制备、纯化和/或处理化合物的相应盐(例如药用盐)可以是方便的或期望的。在Berge等人,1977,"Pharmaceutically Acceptable Salts(药用盐)"J.Pharm.Sci.,第66卷,pp.1-19"中讨论了药用盐的实例。

[1116] 例如,如果化合物是阴离子的,或者具有可以为阴离子的官能团(例如,-COOH可以是-COO^-),则可以与合适的阳离子形成盐。合适的无机阳离子的实例包括但不限于碱金属离子如Na^+和K^+,碱土金属阳离子如Ca^{2+}和Mg^{2+},和其他阳离子如Al^{3+}以及铵离子(即,NH_4^+)。合适的有机阳离子的实例包括但不限于取代的铵离子(例如,NH_3R^+、$NH_2R_2^+$、NHR_3^+、NR_4^+),例如,其中各个R独立地是直链或支链的饱和C_{1-18}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基-C_{1-6}烷基和苯基-C_{1-6}烷基,其中苯基是任选取代的。一些合适的取代铵离子的实例是衍生自以下的那些:乙胺、二乙胺、二环已胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苄胺、苯基苄胺、胆碱、葡甲胺和氨丁三醇,以及氨基酸如赖氨酸和精氨酸。常见的季铵离子的一个实例是$N(CH_3)_4^+$。

[1117] 如果化合物是阳离子的,或者具有在质子化时可以变为阳离子的官能团(例如,-NH_2可以变为-NH_3^+),则可以与合适的阴离子形成盐。

[1118] 例如,如果母体结构含有阳离子基团(例如,-NMe_2^+),或具有在质子化时可以变为阳离子的官能团(例如,-NH_2可以变为-NH_3^+),则可以与合适的阴离子形成盐。在季铵化合物的情况下,通常总是存在抗衡阴离子以平衡正电荷。如果除了阳离子基团(例如,-NMe_2^+、-NH_3^+)之外,化合物还含有能够形成阴离子的基团(例如,-COOH),则可以形成内盐(也称为两性离子)。

[1119] 例如,在本文所述的FRPPO化合物中,当-Q为苯并咪唑基时,咪唑环中的-NH-基团可以被质子化,并且可以与合适的阴离子形成盐。

[1120] 合适的无机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下无机酸的那些:盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、亚硫酸、硝酸、亚硝酸、磷酸和亚磷酸。

[1121] 合适的有机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下有机酸的那些:2乙酰氧基苯甲酸、乙酸、三氟乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯甲酸、樟脑磺酸、肉桂酸、柠檬酸、依地酸、1,2-乙二磺酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖庚酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、羟基马来酸、羟基萘甲酸、羟基乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、粘液酸、油酸、草酸、棕榈酸、扑酸、泛酸、苯乙酸、苯磺酸、丙酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、酒石酸、甲苯磺酸和戊酸。合适的聚合物有机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下聚合物酸的那些:单宁酸、羧甲基纤维素。

[1122] 除非另有说明,否则对特定化合物的提及也包括其盐形式。

[1123] 溶剂化物和水合物

[1124] 制备、纯化和/或处理化合物的相应溶剂化物可以是方便的或期望的。术语"溶剂化物"在本文中以常规意义用来指溶质(例如,化合物、化合物的盐)和溶剂的复合物。如果溶剂是水,则溶剂化物可以方便地称为水合物,例如一水合物、二水合物、三水合物等。

[1125] 除非另有说明,否则对特定化合物的提及也包括其溶剂化物和水合物形式。

[1126] 化学保护的形式

[1127] 制备、纯化和/或处理处于化学保护形式的化合物可以是方便的或期望的。术语“化学保护形式”在本文中以常规化学含义使用,并且涉及其中一个或多个反应性官能团被保护以免于在规定条件(例如,pH、温度、辐射、溶剂、反应性化学试剂等)下的非所需化学反应的化合物。在实践中,采用众所周知的化学方法来可逆地使官能团在特定条件下失去反应性,否则其将是反应性的。在化学保护形式下,一个或多个反应性官能团处于受保护或保护基团(备选地作为被掩蔽或掩蔽基团或者被封闭或封闭基团)的形式。通过保护反应性官能团,可以进行涉及其他未被保护的反应性官能团的反应,同时不会影响被保护的基团;通常在随后的步骤中,可以除去保护基团或转化掩蔽基团,同时不会显著影响分子的其余部分。参见,例如,Protective Groups in Organicsynthesis(有机合成中的保护基)(T.Green和P.Wuts;第4版;John Wiley and Sons,2006)。

[1128] 各种各样的这样的“保护”、“封闭”或“掩蔽”方法在有机合成中被广泛使用并广为人知。例如,具有两个不等价的反应性官能团的化合物(这两个官能团在规定条件下都是反应性的)可以衍生化以使官能团中的一个“被保护”,并且因此在规定条件下不具有反应性;如此被保护,该化合物可以用作有效地仅具有一个反应性官能团的反应物。在所需的反应(涉及其他官能团)完成后,可以将受保护的基团“脱保护”,以使其恢复其原始官能度。

[1129] 例如,羟基可以被保护为醚(-OR)或酯(-OC(=O)R),例如,作为:叔丁基醚;苄基、二苯甲基(二苯基甲基)或三苯甲基(三苯基甲基)醚;三甲基甲硅烷基或叔丁基二甲基甲硅烷基醚;或乙酰基酯(-OC(=O)CH_3、-OAc)。

[1130] 例如,胺基可以被保护,例如作为酰胺(-NRCO-R),例如:作为乙酰胺(-NHCO-CH_3);或作为氨基甲酸酯(-NRCO-OR),例如:作为苄氧基氨基甲酸酯(-NHCO-$OCH_2C_6H_5$,-NH-Cbz),作为叔丁氧基氨基甲酸酯(-NHCO-$OC(CH_3)_3$,-NH-Boc);作为2-联苯基-2-丙氧基氨基甲酸酯(-NHCO-$OC(CH_3)_2C_6H_4C_6H_5$,-NH-Bpoc),作为9-芴基甲氧基氨基甲酸酯(-NH-Fmoc),作为6-硝基藜芦基氧基氨基甲酸酯(-NH-Nvoc),作为2-三甲基甲硅烷基乙氧基氨基甲酸酯(-NH-Teoc),作为2,2,2-三氯乙氧基氨基甲酸酯(-NH-Troc),作为烯丙氧基酰胺(-NH-Alloc),或作为2(-苯基磺酰基)乙氧基氨基甲酸酯(-NH-Psec);或者,在合适的情况(例如,环胺)下,作为氮氧自由基(>N-O●);或者,在合适的情况(例如,杂环氮)下,作为2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基(N-SEM)。

[1131] 前药

[1132] 制备、纯化和/或处理处于前药形式的化合物可以是方便的或期望的。如本文所使用的,术语“前药”涉及在体内产生所需的活性化合物的化合物。典型地,前药是无活性的,或者活性低于所需的活性化合物,但是可以提供有利的处理、施用或代谢特性。

[1133] 例如,一些前药是活性化合物的酯(例如,生理上可接受的代谢不稳定的酯)。在代谢期间,酯基(-C(=O)OR)被裂解而产生活性药物。这样的酯可以通过酯化形成,例如,母体化合物中的任何羧酸基团(-C(=O)OH)的酯化形成,其中在适当的情况下,先保护母体化合物中存在的任何其他反应性基团,然后如果需要,进行脱保护。

[1134] 此外,一些前药被酶促活化以产生活性化合物,或者在进一步化学反应后产生活性化合物的化合物(例如,如在抗体导向酶前药疗法(ADEPT)、基因导向酶前药疗法(GDEPT)、脂质导向酶前药疗法(LIDEPT)等中)。例如,前药可以是糖衍生物或其他糖苷缀合

物,或者可以是氨基酸酯衍生物。

[1135] 一般化学合成

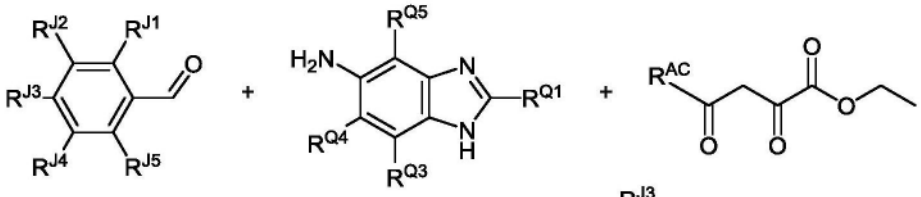
[1136] 本文描述了用于化学合成FRPPO化合物的多种方法。这些和/或其他众所周知的方法可以以已知的方式进行修改和/或调整,以有利于本文所述的其他化合物的合成。

[1137] 在一种方法中,本文中所述的某些化合物可以方便地通过以下方式制备:使用醛、胺、2,4-二氧代酯和肼的多组分4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-6(2H)-酮形成。

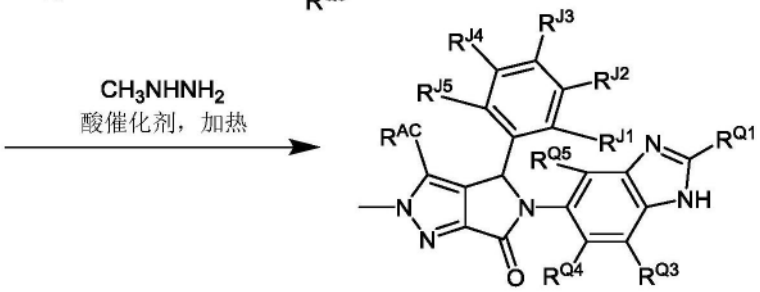
[1138] 例如,适当取代的醛与适当取代的胺化合物、适当取代的烷基2,4-二氧代酯和适当取代的肼的结合得到相应的4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-6(2H)-酮。此杂环形成可以利用各种条件进行,例如,在乙醇和乙酸或其他溶剂和酸催化剂中。

[1139] 这样的方法的一个实例在以下方案中例示。

[1140] 一般合成方案1

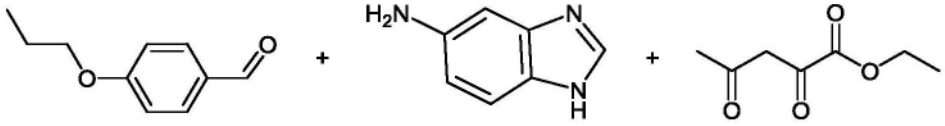


[1141]

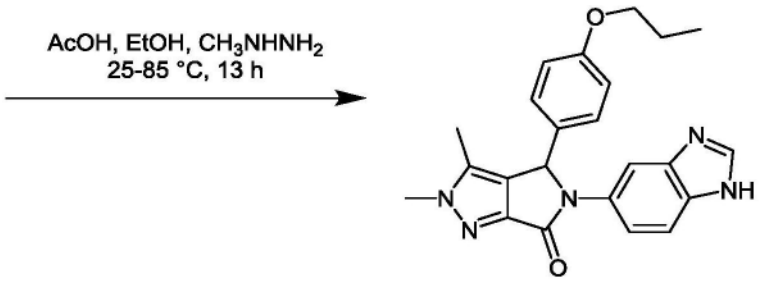


[1142] 这样的方法的一个额外实例在以下方案中例示。

[1143] 一般合成方案2



[1144]



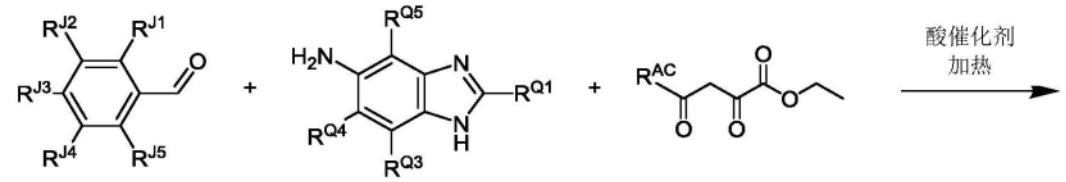
[1145] 在另一种方法中,本文中所述的某些化合物可以方便地通过以下方式制备:使用醛、胺和2,4-二氧代酯的多组分4-酰基-3-羟基-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮(或互变异构体)形成,接着与取代的肼缩合,得到4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-6(2H)-酮。

[1146] 例如,适当取代的醛与适当取代的胺化合物和适当取代的烷基2,4-二氧代酯的结合得到相应的4-酰基-3-羟基-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮(或互变异构体),例如,中间体X1。此杂环形成可以利用各种条件进行,例如,在乙醇和乙酸或其他溶剂和酸催化剂中。随后使

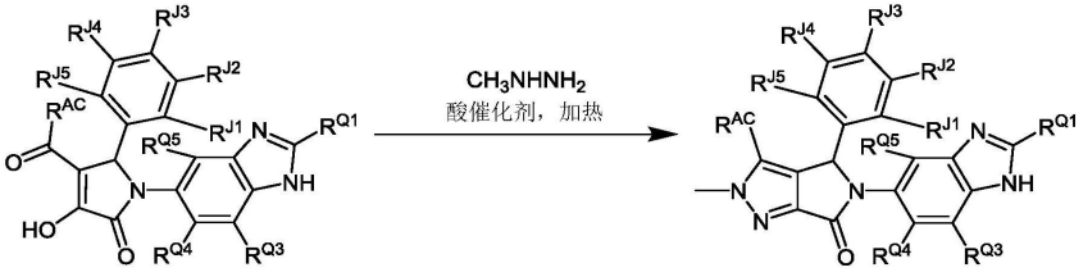
用酸性催化剂与甲基肼反应,得到取代的4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-6(2H)-酮。

[1147] 这样的方法的实例在以下方案中例示。

[1148] 一般合成方案3

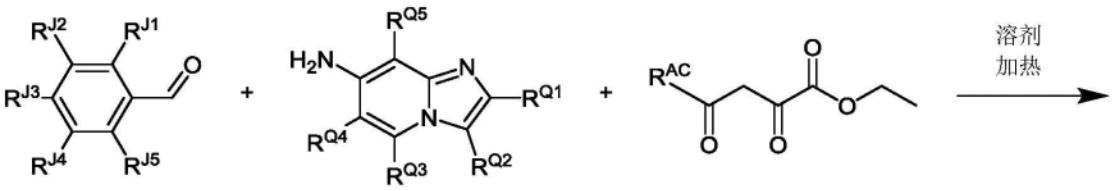


[1149]

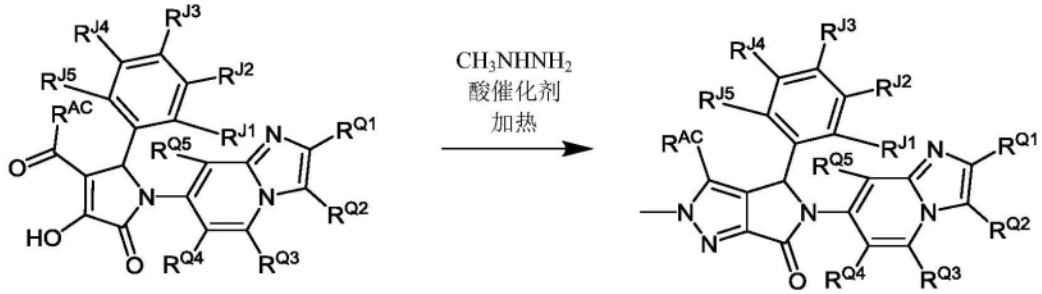


中间体X1 *中间体X4 或最终化合物*

[1150] 一般合成方案4



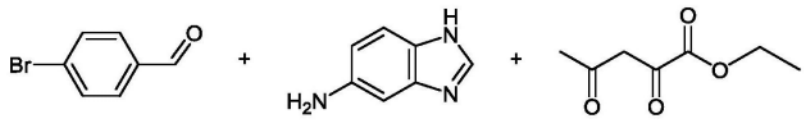
[1151]



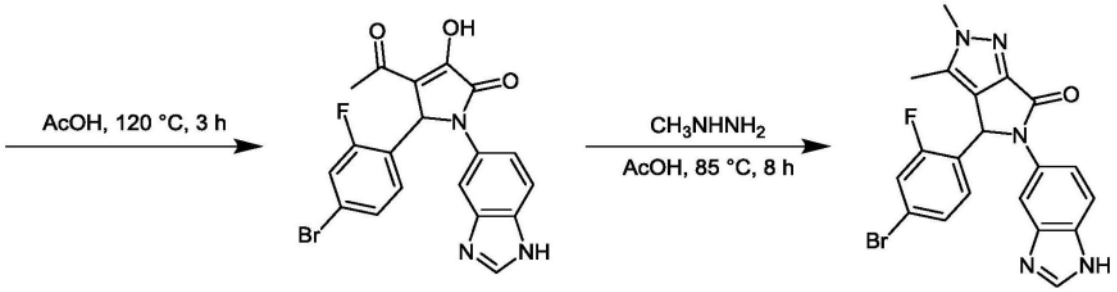
中间体X2

[1152] 这样的方法的额外实例在以下方案中例示。

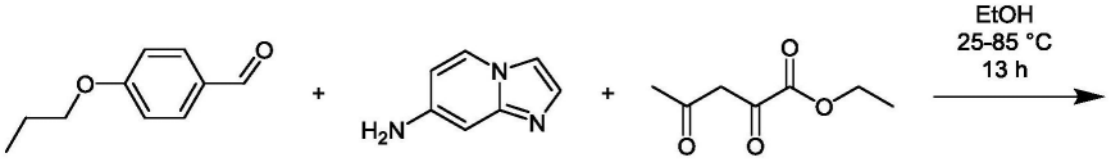
[1153] 一般合成方案5



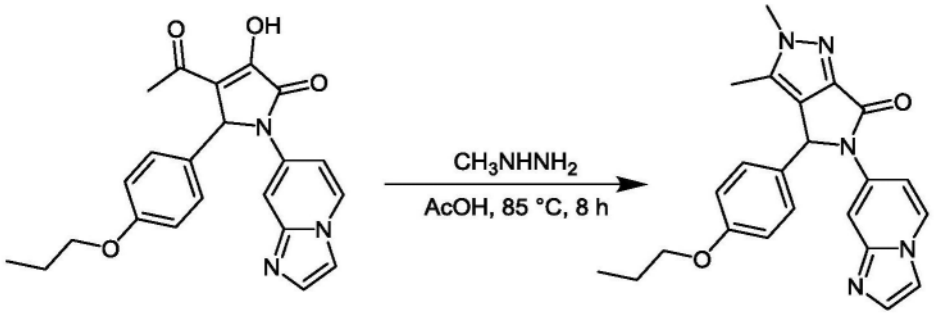
[1154]



[1155] 一般合成方案6



[1156]



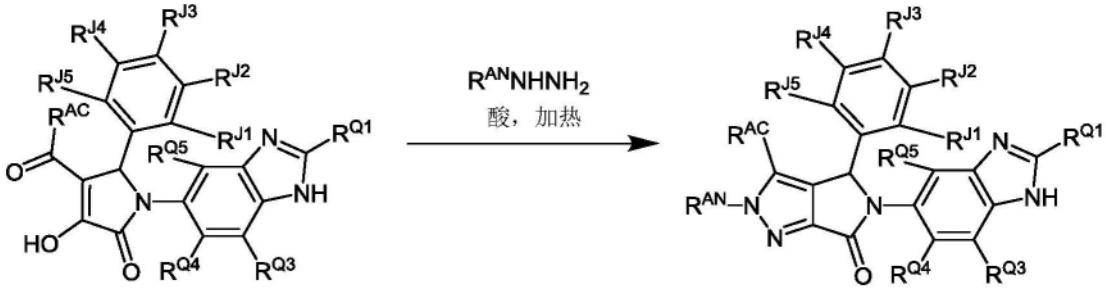
[1157] 在另一种方法中,本文中所述的某些化合物可以方便地通过以下方式制备:使4-酰基-3-羟基-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮(或互变异构体)中间体与取代的肼反应,得到4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-6(2H)-酮。

[1158] 例如,适当取代的4-酰基-3-羟基-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮(或互变异构体)中间体X1和适当取代的肼的结合得到相应的4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-6(2H)-酮。此杂环形成可以利用各种条件进行,例如,在乙醇和乙酸或其他溶剂和酸催化剂中。

[1159] 这样的方法的一个实例在以下方案中例示。

[1160] 一般合成方案7

[1161]

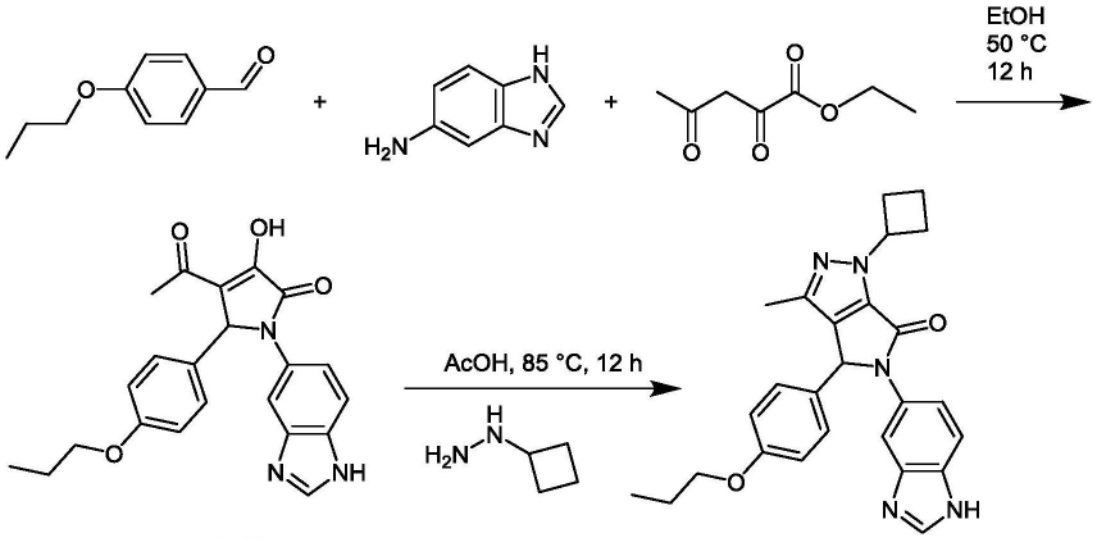


中间体X1

[1162] 这样的方法的一个额外实例在以下方案中例示。

[1163] 一般合成方案8

[1164]



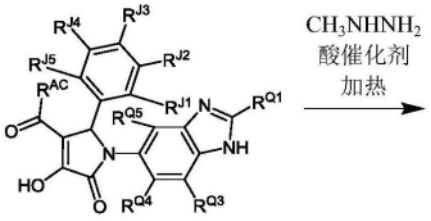
中间体X1.1

[1165] 在另一种方法中,本文中所述的某些化合物可以方便地通过以下方式制备:使4-酰基-3-羟基-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮(或互变异构体)中间体与甲基肼反应,得到4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-6(2H)-酮和4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-6(1H)-酮异构体。异构体产物可以通过手性色谱法单个地分离,得到立体异构体。

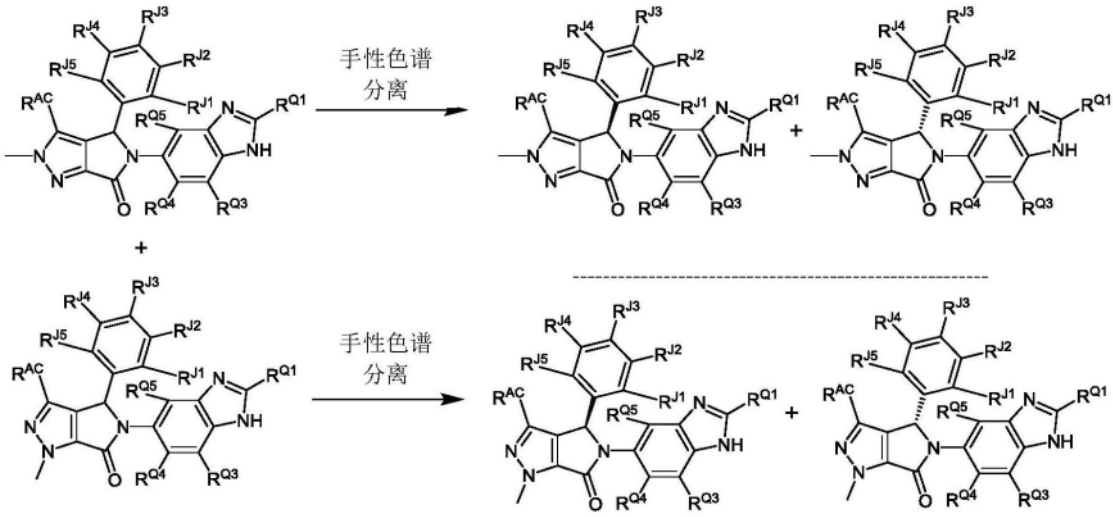
[1166] 例如,适当取代的4-酰基-3-羟基-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮(或互变异构体)中间体X1和甲基肼的结合得到相应的4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-6(2H)-酮和4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-6(1H)-酮。此杂环形成可以利用各种条件进行,例如,在乙醇和乙酸或其他溶剂和酸催化剂中。手性分离得到所有四种可能的区域异构体和立体异构体。

[1167] 这样的方法的一个实例在以下方案中例示。

[1168] 一般合成方案9

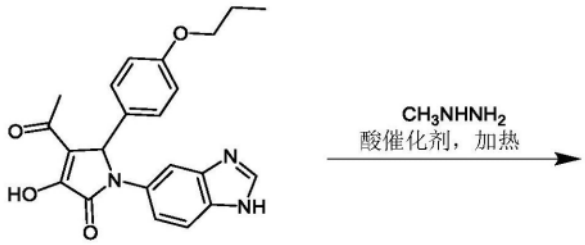


中间体X1

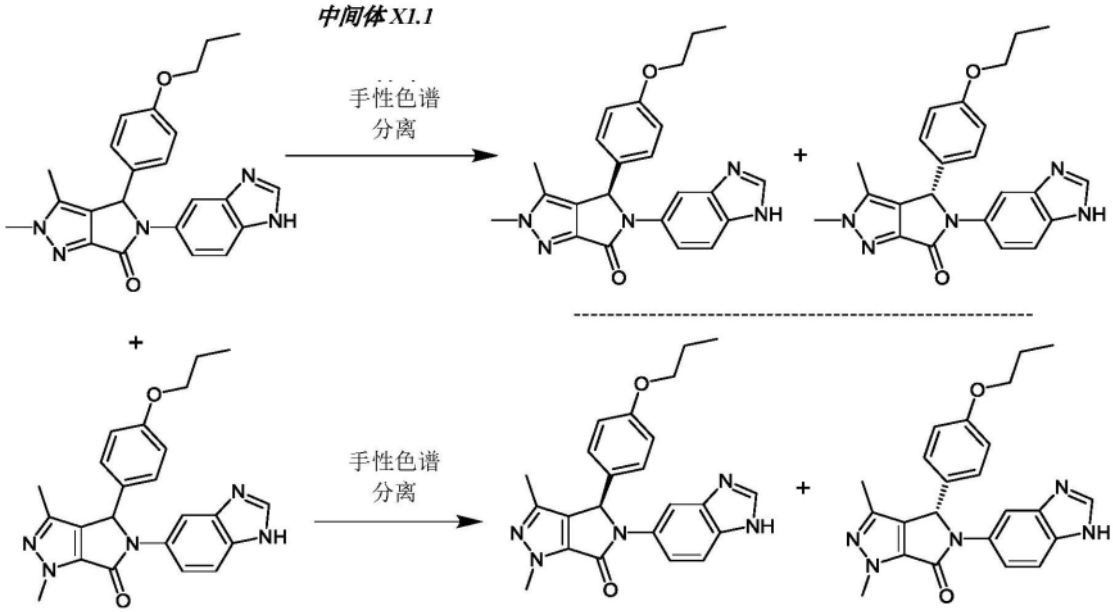
[1169] 

[1170] 这样的方法的一个额外实例在以下方案中例示。

[1171] 一般合成方案10



中间体X1.1

[1172] 

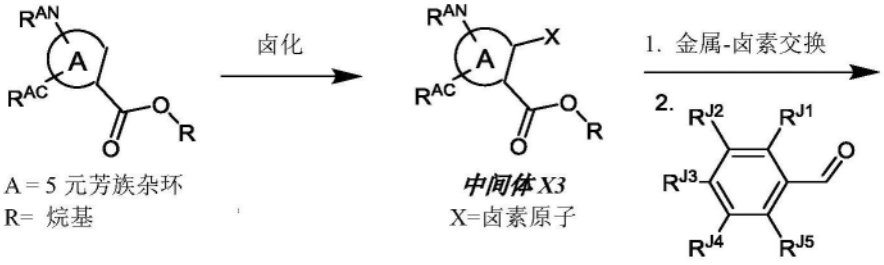
[1173] 4,5-二氢吡咯并-稠合杂环也可以按合成序列制备,其以酯-取代的杂环的卤化开

始,接着是使用金属或有机金属试剂将卤素金属化和随后与醛反应以生成取代的仲醇。羟基经由卤化或衍生化进行活化以及用胺置换,得到仲胺。酯的水解和与新生胺的环化使4,5-二氢吡咯并稠环闭合并提供二环杂环。如果在中间体化合物如胺上使用保护基,则它们可以在最后一步用合适的试剂除去。

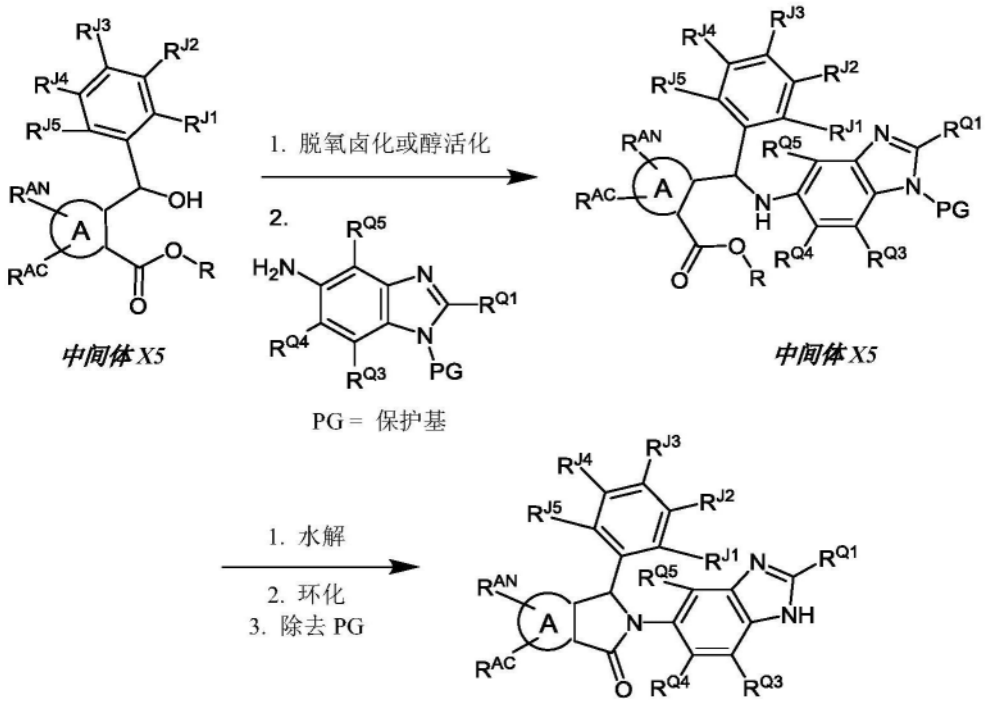
[1174] 例如,可以使用标准亲电卤化试剂如NBS、NIS或I_2,将适当取代的烷基酯用卤素如溴或碘取代,得到中间体例如中间体X3。使用例如烷基锂、烷基镁或镁进行金属卤素交换或金属转移,并且所得杂环有机金属物质与适当取代的芳基醛反应,得到仲醇,该仲醇又通过用$SOCl_2$氯化、用PBr_3溴化或用MsCl磺酰化而被活化。在碱性条件下用适当取代的苯胺进行取代,得到中间体取代的氨基酯如中间体X6。使用NaOH或类似的碱或其他合适的试剂将该酯转化为羧酸,并且使用脱水试剂如Ghosez试剂进行环化,以及最后的脱保护步骤,例如用TBAF或TFA除去SEM基团,得到取代的4,5-二氢吡咯并-稠合杂环。

[1175] 这样的方法的一个实例在以下方案中例示。

[1176] 一般合成方案11



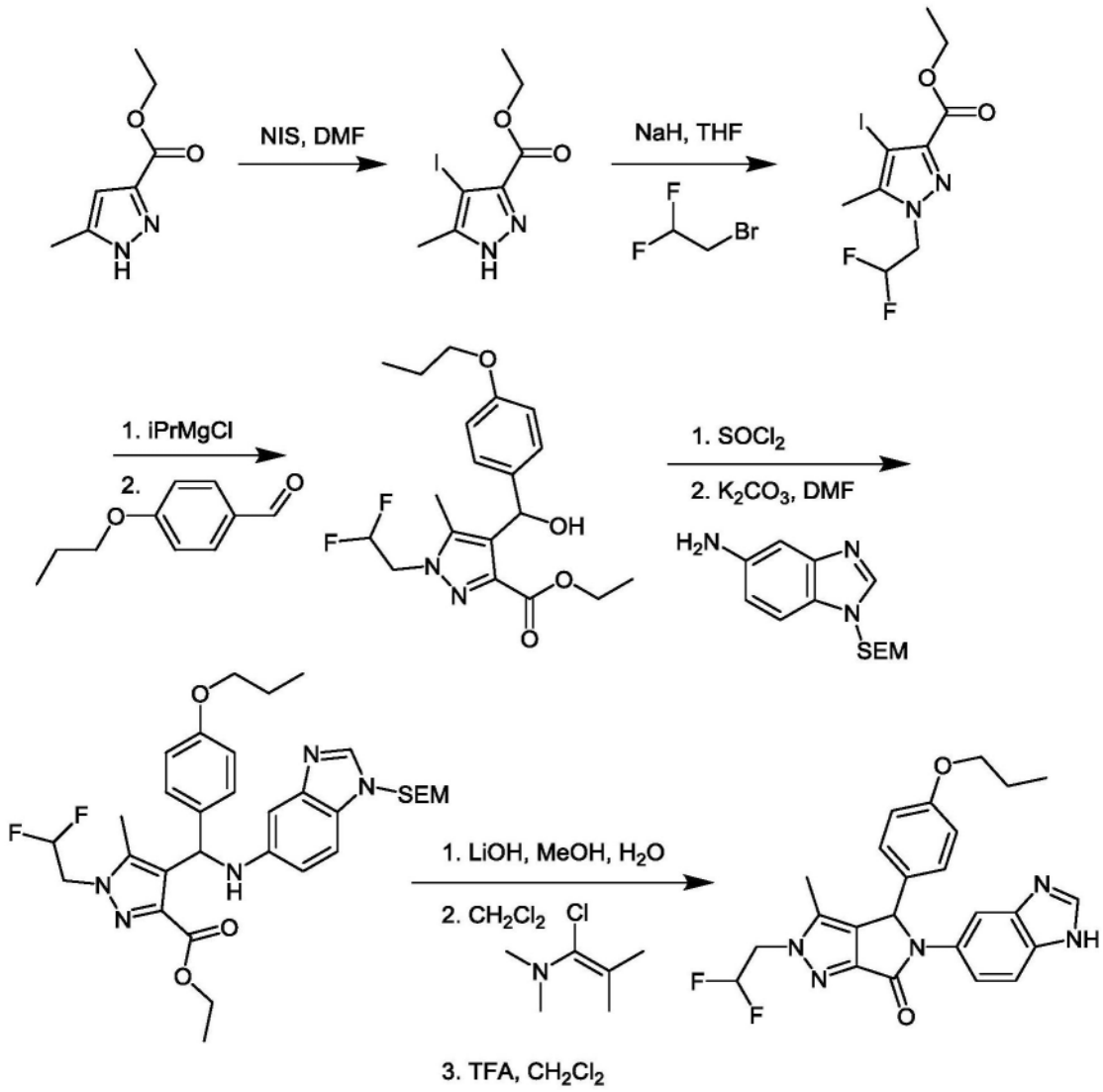
[1177]



[1178] 这样的方法的一个额外实例在以下方案中例示。

[1179] 一般合成方案12

[1180]



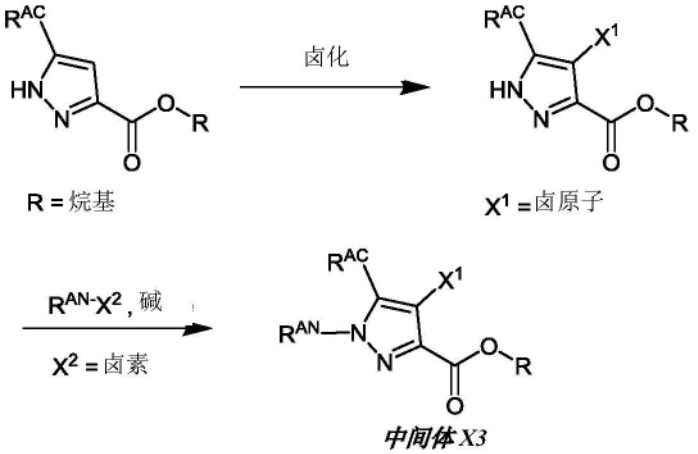
[1181] 备选地,可以通过杂环酯的初始卤化接着进一步取代来制备取代的卤代杂环酯。

[1182] 例如,可以使用标准亲电卤化试剂诸如NBS、NIS或I_2来将吡唑酯用原子如溴或碘进行卤化。随后在碱性条件下用被卤素原子或活化氧部分活化的适当取代的亲电烷烃进行烷基化,生成具有多达四个取代基的吡唑,如中间体X3。

[1183] 这样的方法的一个实例在以下方案中例示。

[1184] 一般合成方案13

[1185]



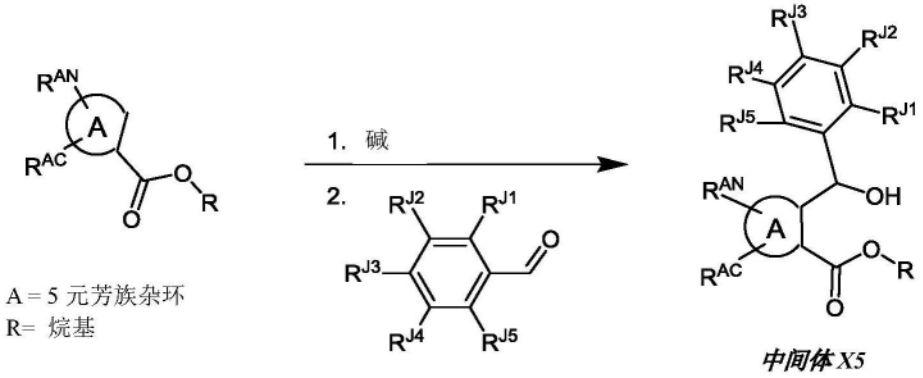
[1186] 中间体醇,例如中间体X5,也可以通过取代杂环的直接金属化以及与醛的反应而生成。

[1187] 例如,适当取代的杂环酯可以使用烷基锂、氨基锂、烷基镁或类似碱去质子化。所得杂环有机金属物质与适当取代的芳基醛反应,得到仲醇如中间体X5。

[1188] 这样的方法的一个实例在以下方案中例示。

[1189] 一般合成方案14

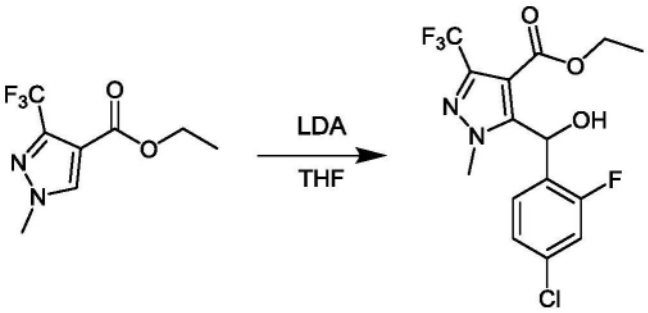
[1190]



[1191] 这样的方法的一个额外实例在以下方案中例示。

[1192] 一般合成方案15

[1193]

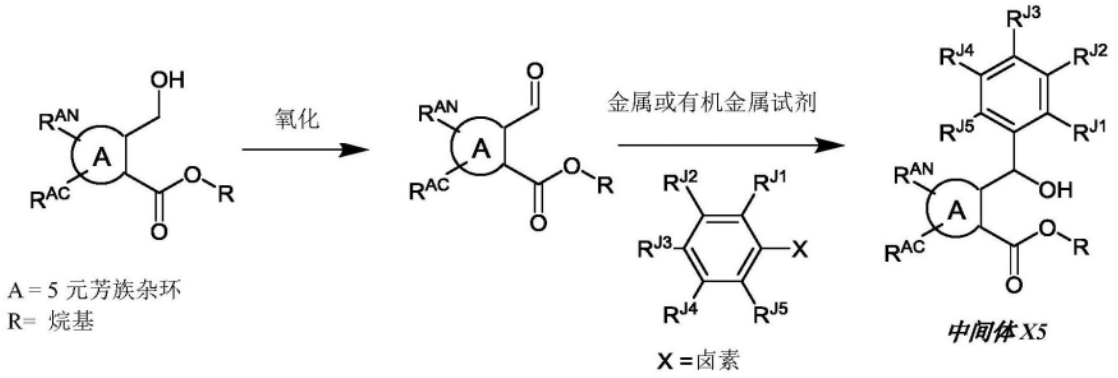


[1194] 中间体仲醇也可以通过将芳基金属试剂加入到适当取代的醛中来制备。

[1195] 例如,羟甲基取代的杂环可以用氧化剂如MnO_2或PCC氧化成适当取代的醛。芳基金属试剂可以由适当取代的芳基卤化物通过与有机金属或金属试剂如iPrMgBr、nBuLi或Mg反应制备,然后加入到醛中,得到所需的适当取代的中间体仲醇,中间体X5。

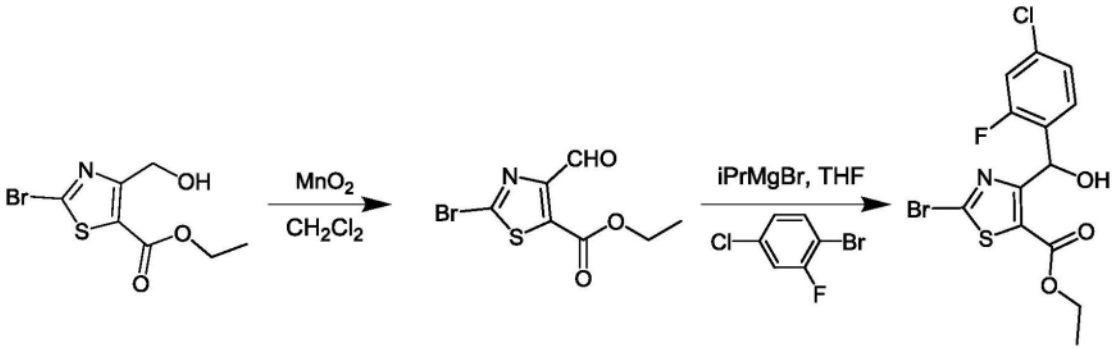
[1196] 这样的方法的一个实例在以下方案中例示。

[1197] 一般合成方案16

[1198] 

[1199] 这样的方法的一个额外实例在以下方案中例示。

[1200] 一般合成方案17

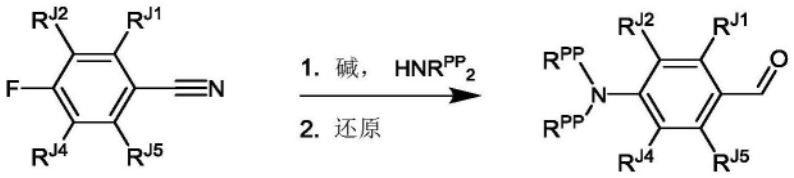
[1201] 

[1202] 有许多合适的方式来由不同的底物制备用作中间体的取代芳基醛。一些方法是腈的还原、芳基甲基的氧化、芳环的甲酰化和芳基醛前体的官能化。

[1203] 例如,使用叔胺或其他碱在碱性条件下将适当取代的氟代苄腈与适当取代的胺进行亲核芳族取代,接着使用DIBAL-H或其他适当还原剂进行还原,得到取代的芳基醛。

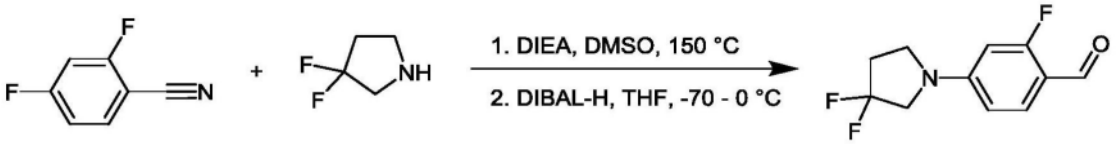
[1204] 这样的方法的一个实例在以下方案中例示。

[1205] 一般合成方案18

[1206] 

[1207] 这样的方法的一个额外实例在以下方案中例示。

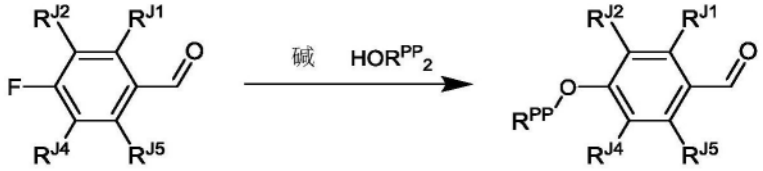
[1208] 一般合成方案19

[1209] 

[1210] 作为一个实例,使用K_2CO_3、胺或其他碱在碱性条件下,将适当取代的氟代苯甲醛用适当取代的醇进行亲核芳族取代,得到取代的芳基醛.

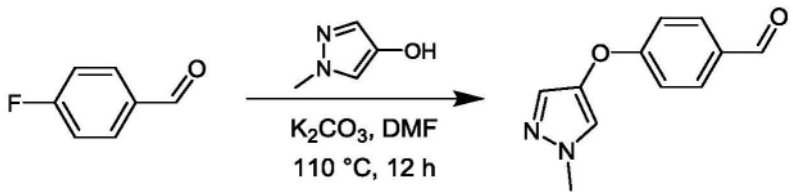
[1211] 这样的方法的一个实例在以下方案中例示。

[1212] 一般合成方案20

[1213] 

[1214] 这样的方法的一个额外实例在以下方案中例示。

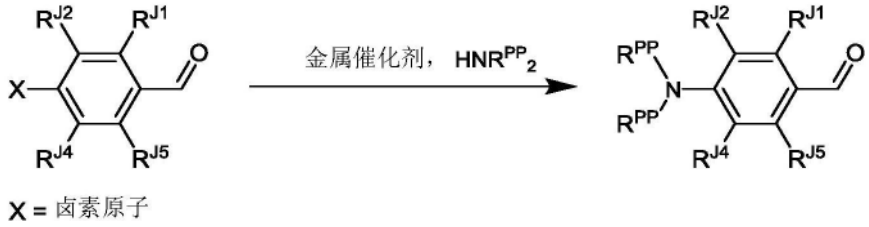
[1215] 一般合成方案21

[1216] 

[1217] 作为另一个实例,使用过渡金属催化剂和配体如Pd_2dba_3/XPhos以及使用Cs_2CO_3或其他碱的碱性条件,将适当取代的卤代苯甲醛用适当取代的胺或酰胺进行取代,得到取代的芳基醛。存在许多可以在这种类型的胺化反应中使用的过渡金属、配体和碱组合。

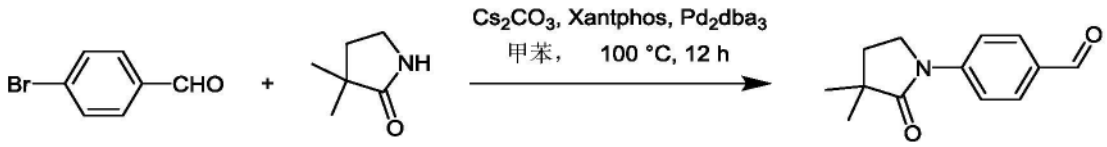
[1218] 这样的方法的一个实例在以下方案中例示。

[1219] 一般合成方案22

[1220] 

[1221] 这样的方法的一个额外实例在以下方案中例示。

[1222] 一般合成方案23

[1223] 

[1224] 作为另一个实例,使用过渡金属催化剂和配体如$Pd(PPh_3)_4$以及使用NaOH或其他碱的碱性条件,将适当取代的甲酰基-取代的芳基硼酸或硼酸酯用适当取代的芳基或杂芳基卤化物进行Suzuki反应,得到取代的芳基醛。存在许多可以在这种类型的Suzuki反应中使用的过渡金属、配体和碱组合。

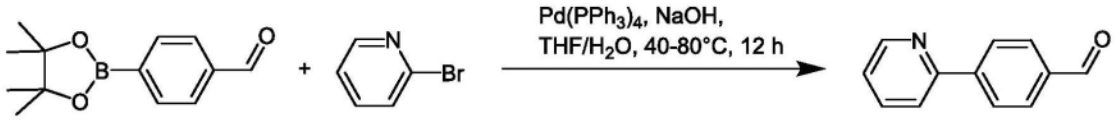
[1225] 这样的方法的一个实例在以下方案中例示。

[1226] 一般合成方案24

[1227] 

[1228] 这样的方法的一个额外实例在以下方案中例示。

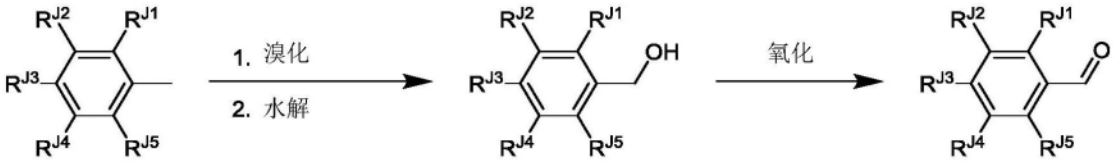
[1229] 一般合成方案25

[1230] 

[1231] 作为另一个实例,适当取代的芳基甲烷用Br_2、NBS或类似试剂和自由基引发剂如过氧化苯甲酰进行自由基卤化,接着所得的苄基溴用Cs_2CO_3或其他碱的水溶液进行水解,得到适当取代的苄醇。使用试剂如MnO_2进行氧化得到所需的芳基醛。

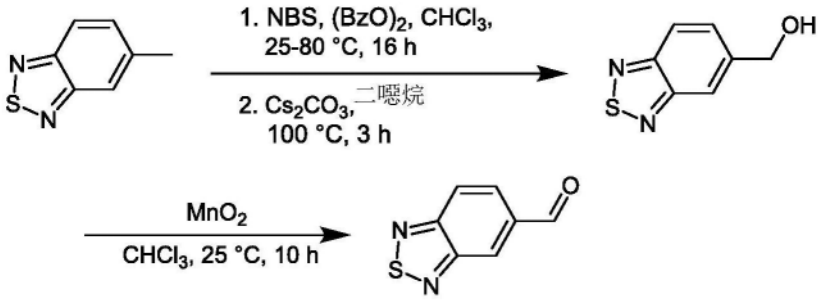
[1232] 这样的方法的一个实例在以下方案中例示。

[1233] 一般合成方案26

[1234] 

[1235] 这样的方法的一个额外实例在以下方案中例示。

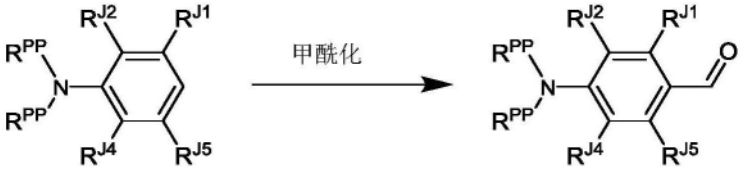
[1236] 一般合成方案27

[1237] 

[1238] 作为另一个实例,在适当取代的富电子芳族醛和甲酰化试剂如由$POCl_3$和DMF原位生成的Vilsmeier试剂之间的反应将提供适当取代的芳基醛。

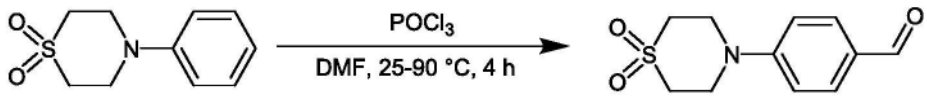
[1239] 这样的方法的一个实例在以下方案中例示。

[1240] 一般合成方案28

[1241] 

[1242] 这样的方法的一个额外实例在以下方案中例示。

[1243] 一般合成方案29

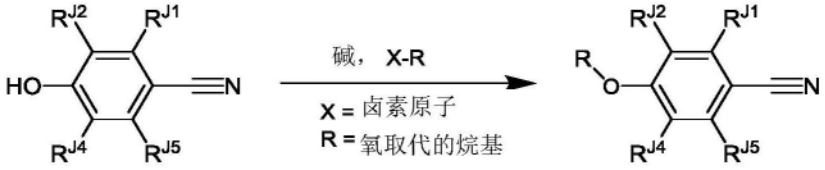
[1244] 

[1245] 用于合成适当取代的芳基醛的另一种方法是在还原为醛之前经由对苄腈的改性。

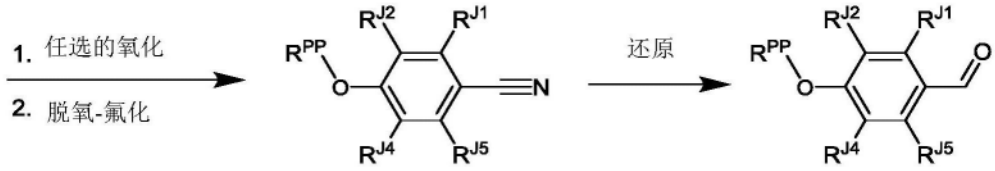
[1246] 例如,羟基取代的苄腈可以在碱性条件下用适当取代的亲电烷烃(用卤素原子或活化氧部分活化)进行烷基化。当有在烷基上存在的含氧官能团时,它们可以使用氟化试剂如DAST转化为氟。如果需要,该含氧官能团可以在氟化之前用IBX或其他氧化剂进一步氧化。用例如DIBAL-H还原苄腈部分,得到适当取代的芳基醛。

[1247] 这样的方法的一个实例在以下方案中例示。

[1248] 一般合成方案30

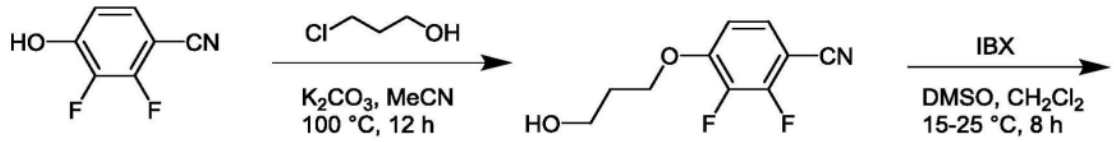


[1249]

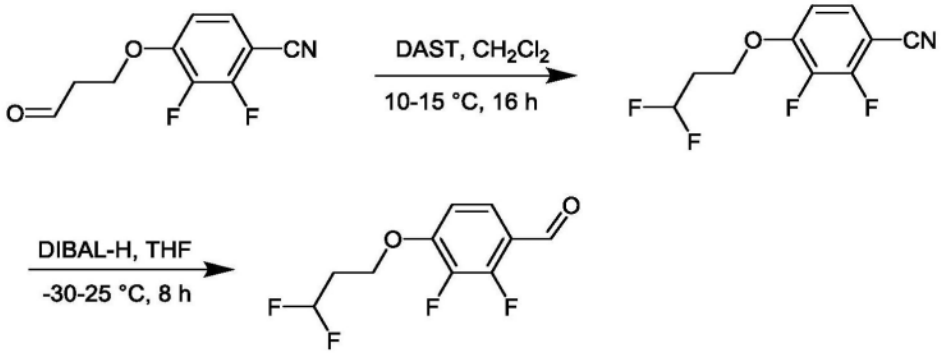


[1250] 这样的方法的一个额外实例在以下方案中例示。

[1251] 一般合成方案31



[1252]

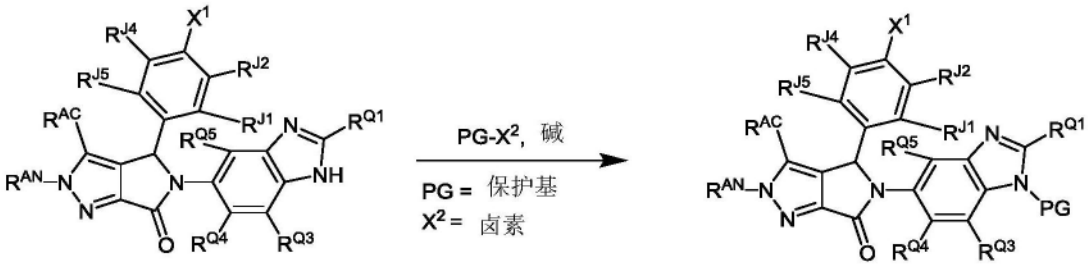


[1253] 在另一种方法中,本文所述的某些化合物可以方便地经由用合适的保护基团对任何潜在反应性官能团的保护,接着用大量可能反应如亲核取代或金属催化胺化之一置换卤素基团,由4-(卤代芳基)-4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-6(2H)-酮,例如,中间体X4制备。

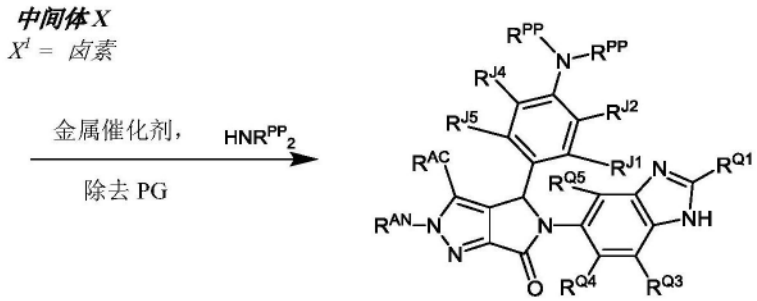
[1254] 例如,适当取代的4-(卤代芳基)-4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-6(2H)-酮在碱性条件下与活化的保护基(PG)如SEMCl反应。使用过渡金属催化剂和配体如Pd_2dba_3/XPhos和碱如LiHMDS,用胺亲核试剂置换卤素原子如氯、溴或碘。存在许多可以在这种类型的胺化反应中使用的过渡金属、配体和碱组合。然后除去保护基,例如对于SEM基团使用TFA或TBAF。

[1255] 这样的方法的一个实例在以下方案中例示。

[1256] 一般合成方案32

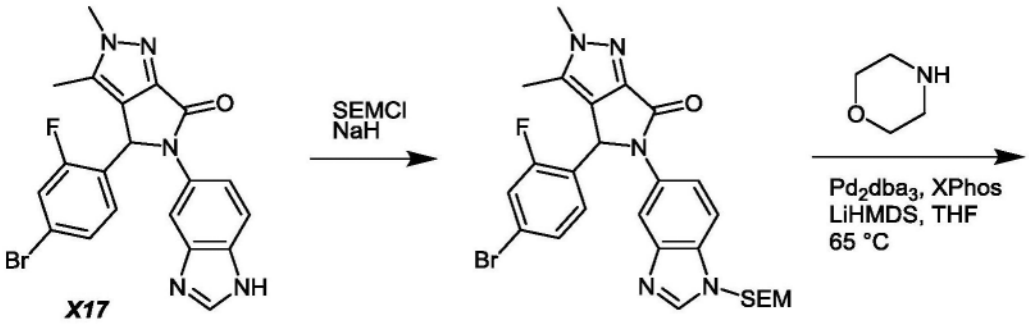


[1257]

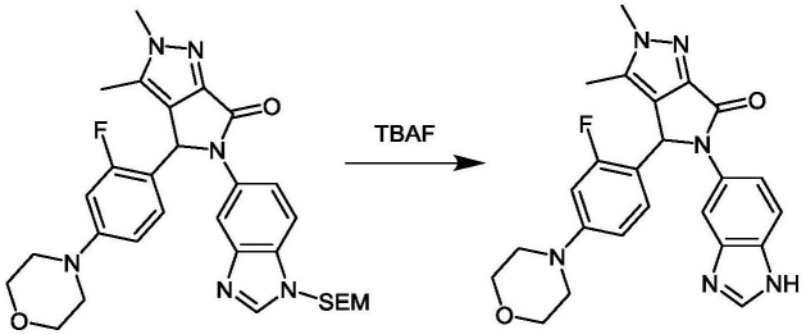


[1258] 这样的方法的一个额外实例在以下方案中例示。

[1259] 一般合成方案33



[1260]

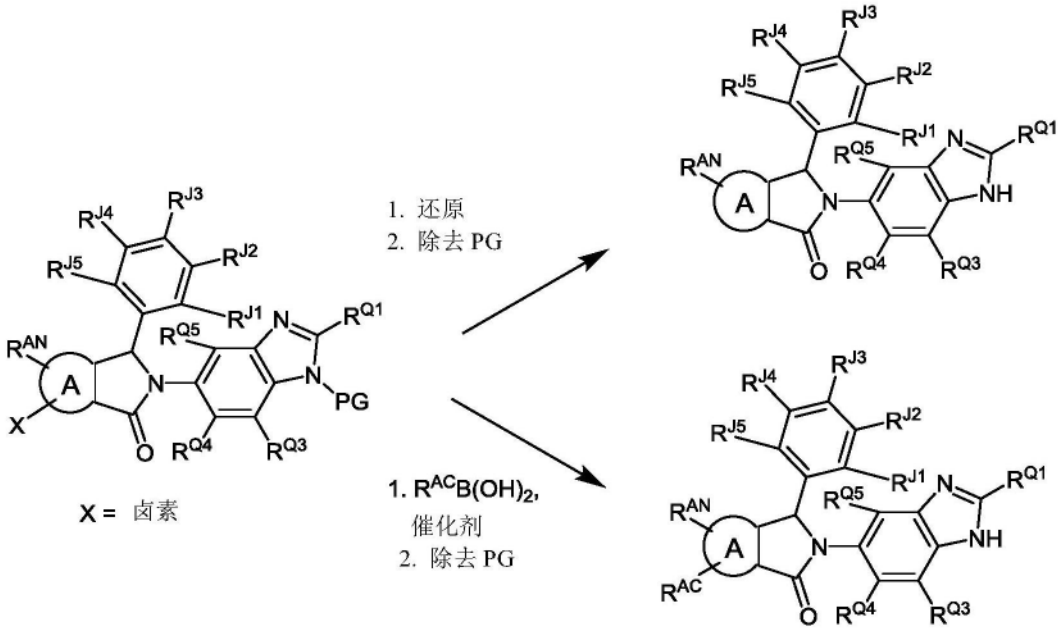


[1261] 当卤素原子存在于中间体中时,它可以被另一个基团取代。

[1262] 例如,在被卤素X如Cl、Br或I取代的中间体4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-6(2H)-酮中,卤素可以使用过渡金属催化剂如Pd/C和氢源如H_2气体、甲酸或三乙基硅烷还原。备选地,卤素可以使用硼酸或酯如甲基硼酸、Pd络合物如$Pd(PPh_3)_4$和碱如K_2CO_3在Suzuki反应中被取代。存在许多可以在这种类型的Suzuki反应中使用的过渡金属、配体和碱组合。在这两种情况下,如果需要,可以用合适的试剂如TFA或TBAF除去保护基如SEM。

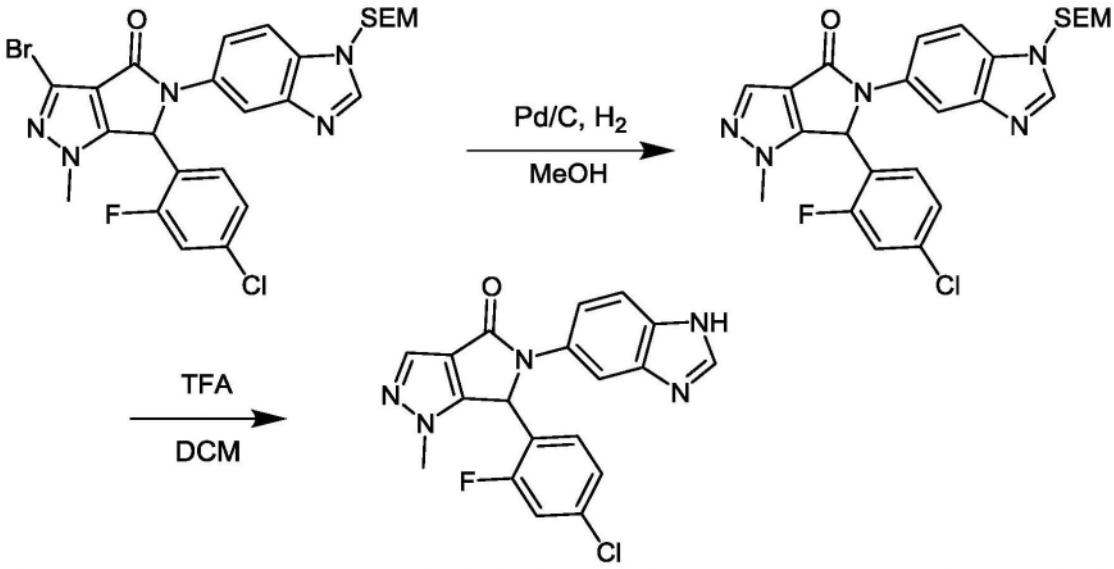
[1263] 这样的方法的实例在以下方案中例示。

[1264] 一般合成方案34

[1265] 

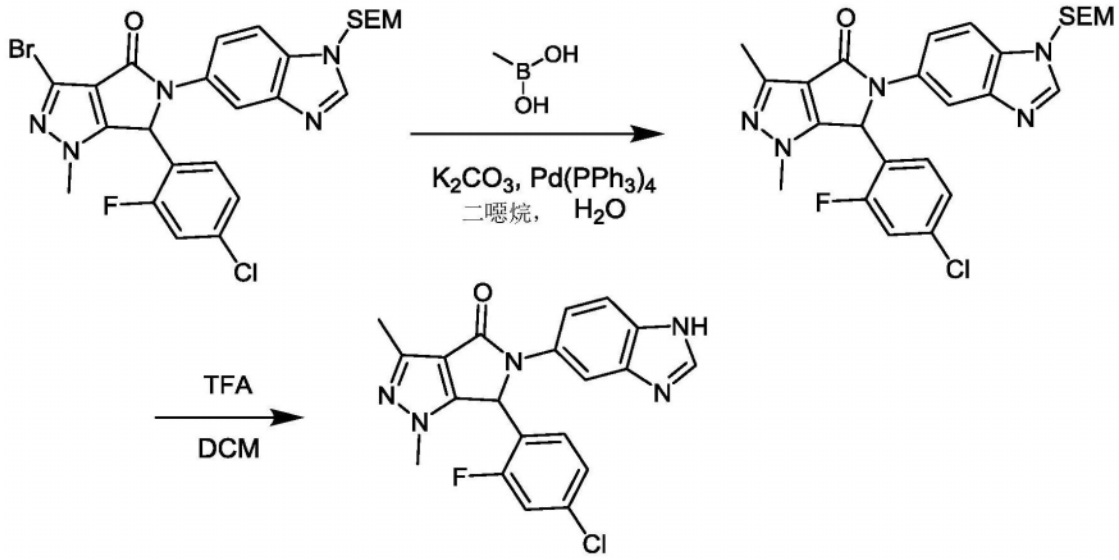
[1266] 这样的方法的额外实例在以下方案中例示。

[1267] 一般合成方案35

[1268] 

[1269] 一般合成方案36

[1270]



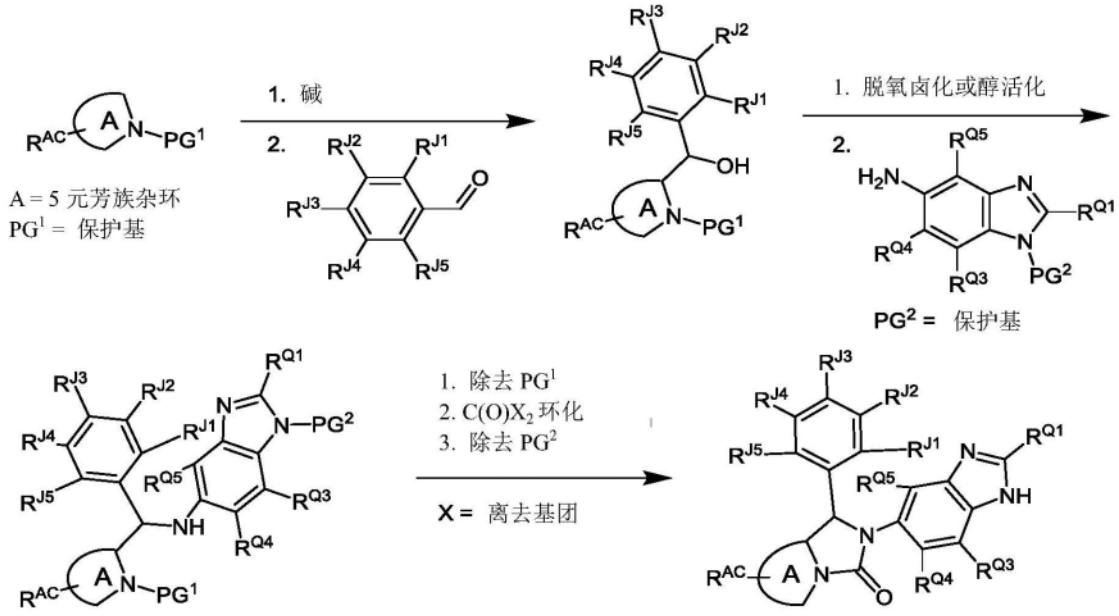
[1271] 在另一种方法中,在环连接处具有氮原子的二环杂环可以通过在与适当取代的杂环中的受保护的氮相邻的碳处去质子化,接着与适当取代的芳基醛反应来制备。通过转化为卤化物或其他衍生物来活化所得的醇,接着用适当保护且取代的胺进行置换,得到中间体胺。杂环氮的脱保护和用活化碳酸等价物的环化以及脱保护得到适当取代的二环咪唑-5-酮。

[1272] 例如,受保护的杂环用碱如烷基锂或氨基锂去质子化,并与取代的醛反应。用试剂如$SOCl_2$或MsCl和碱将所得的醇转化为离去基团。用胺进行置换得到中间体,将该中间体脱保护,与活化碳酸如CDI或$COCl_2$反应并进一步脱保护,得到适当取代的二环咪唑-5-酮。

[1273] 这样的方法的一个实例在以下方案中例示。

[1274] 一般合成方案37

[1275]



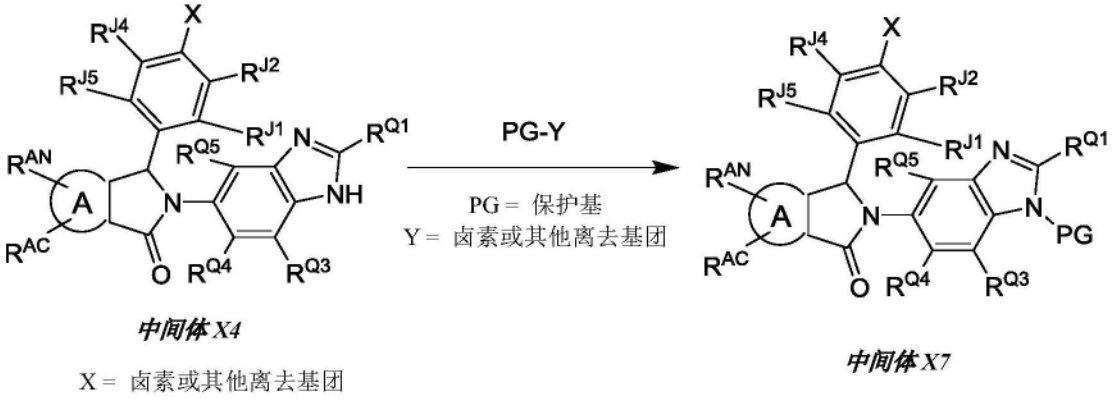
[1276] 在另一种方法中,经由用合适的保护基保护任何潜在的反应性官能团,接着用大量可能的反应如Suzuki反应或金属催化的杂环偶联中的一个对卤素基团进行置换,本文中所述的某些化合物可以方便地由4-(卤代芳基)-4,5-二氢吡咯并-稠合杂环,例如,中间体X4制备。备选地,受保护的中间体X7可以经由Miyaura硼基化转化为硼酸酯,然后在Suzuki

反应中与芳基溴或杂芳基溴偶联。

[1277] 例如,适当取代的4-(卤代芳基)-4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-6(2H)-酮在碱性条件下与活化的保护基(PG)如SEMCl反应。使用过渡金属催化剂和配体如$Pd(dppf)Cl_2$和碱如Na_2CO_3将卤素原子如氯、溴或碘偶联至硼酸酯。存在许多可以在这种类型的胺化反应中使用的过渡金属、配体和碱组合。然后除去保护基,例如对于SEM基团使用TFA或TBAF,或者可以在偶联反应的条件下同时除去保护基。

[1278] 这样的方法的实例在以下方案中例示。

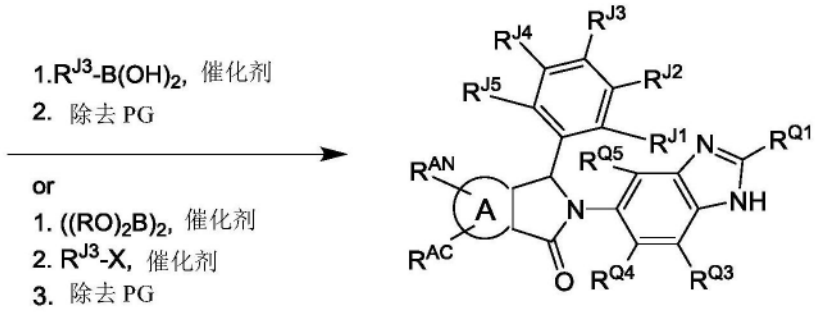
[1279] 一般合成方案38



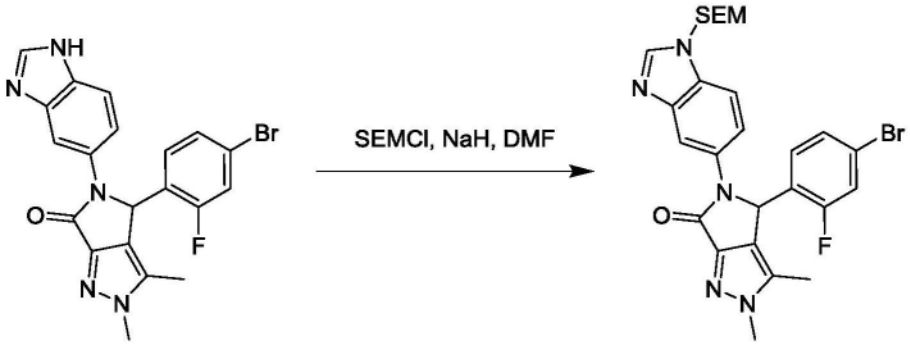
中间体X4

中间体X7

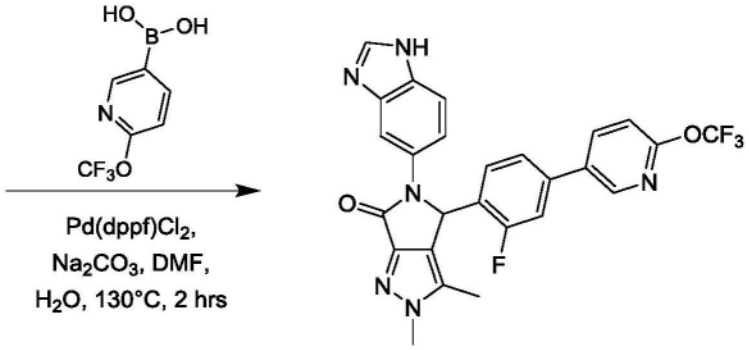
[1280] X = 卤素或其他离去基团



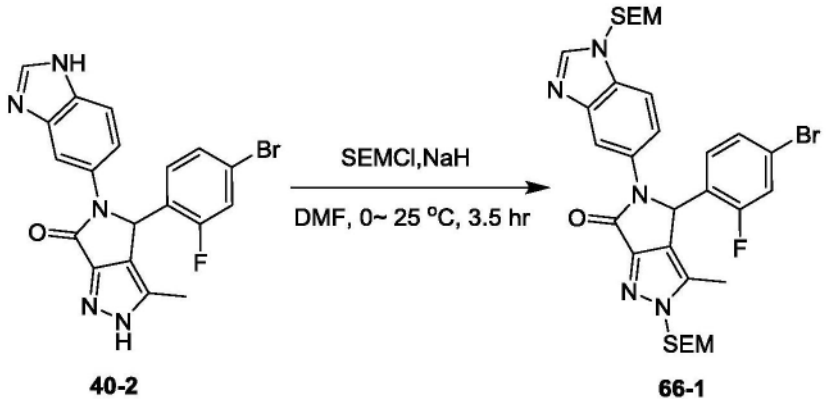
[1281] 一般合成方案39



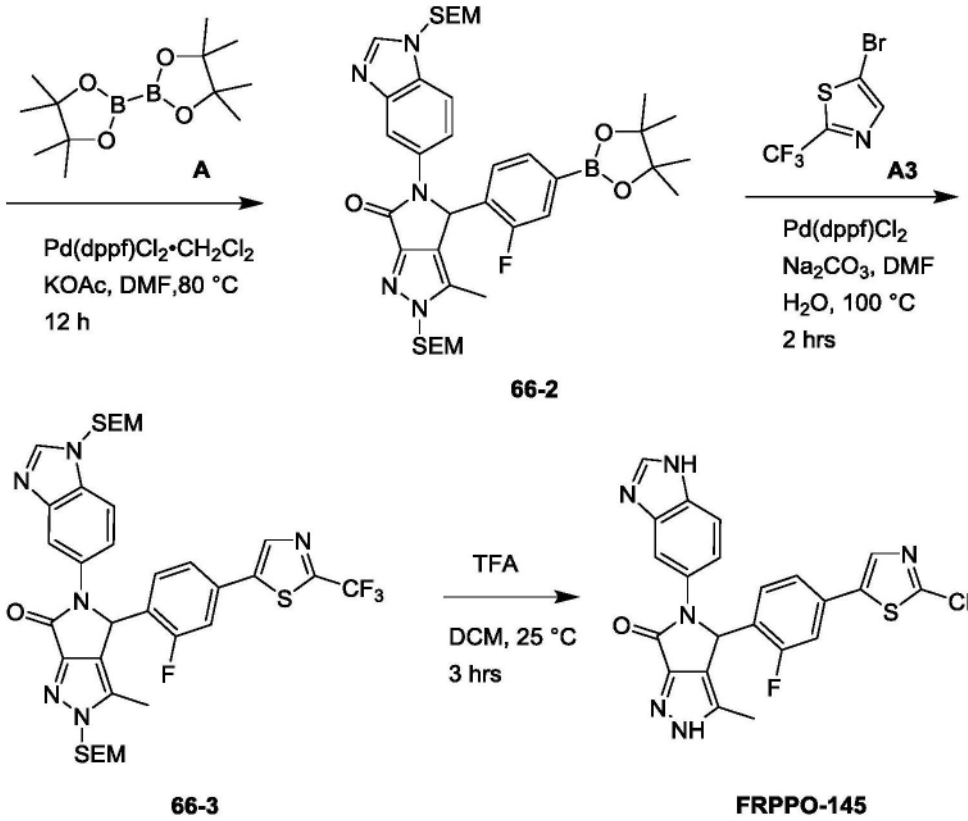
[1282]



[1283] 一般合成方案40

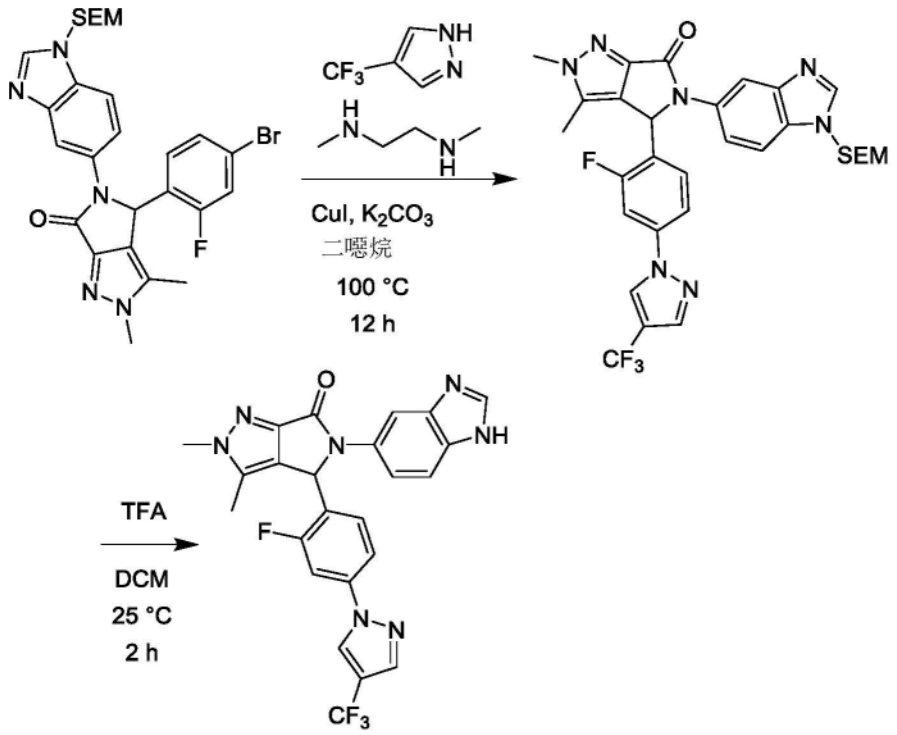


[1284]



[1285] 一般合成方案41

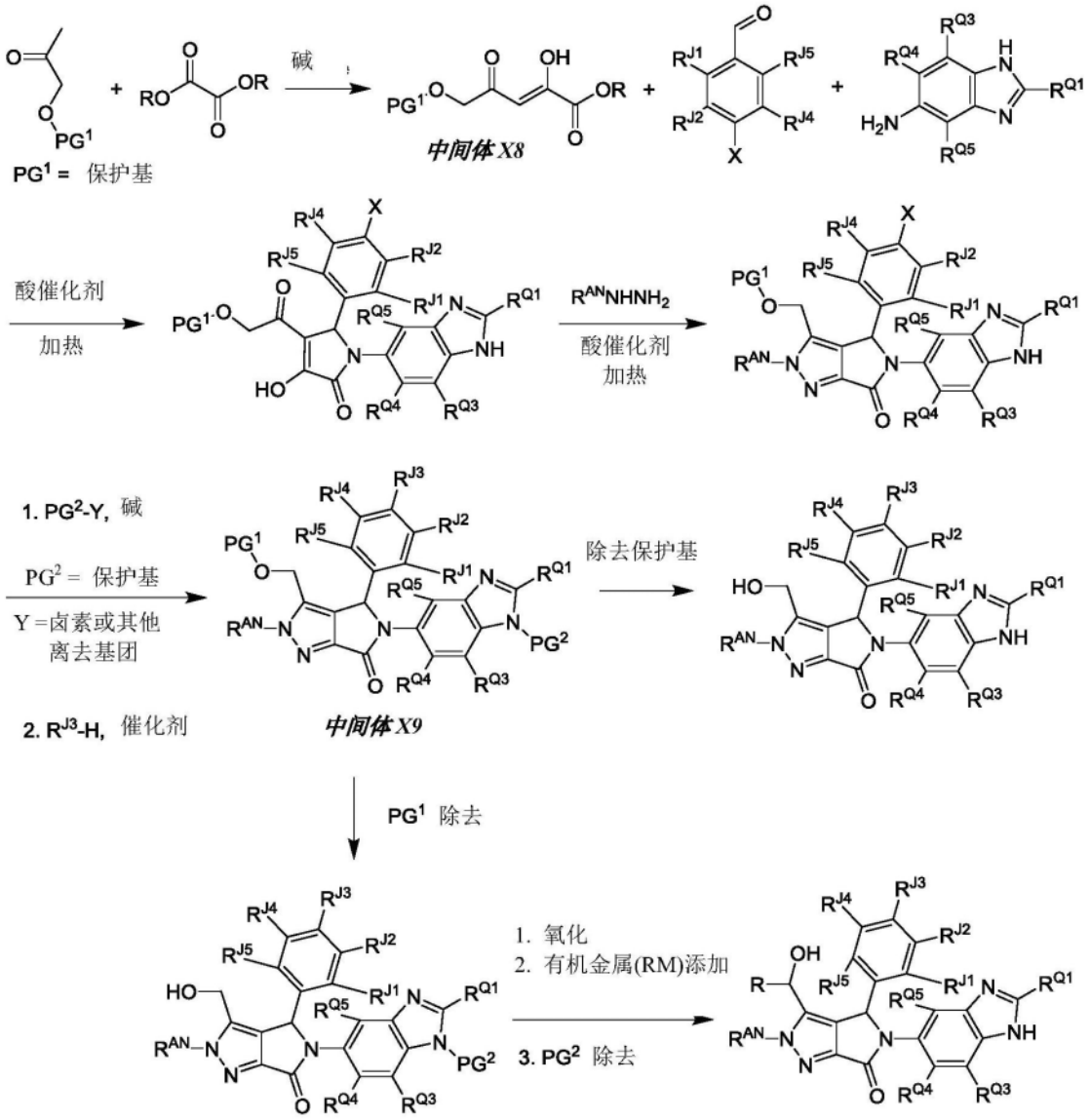
[1286]



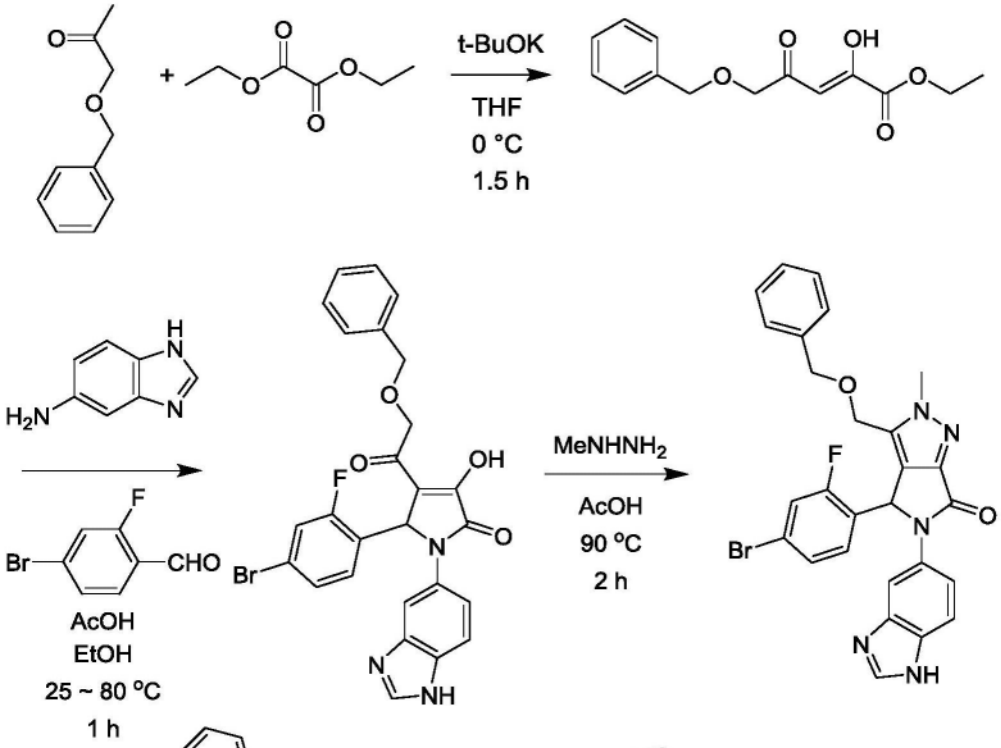
[1287] 在另一种方法中,本文所述的某些羟基取代的化合物可以方便地通过类似于一般合成方案3和4中例示的方法制备,其中适当取代和保护的2,5-二羟基-4-氧代戊-2-烯酸酯中间体X8通过受保护的羟基丙酮和草酸烷基酯的碱催化缩合来制备。例如,羟基可以用随后经由氢化除去的苄基保护。中间体X8可以与取代的苯甲醛和氨基杂环缩合,得到中间体X9。与取代的肼进一步缩合、合适的卤素或其它离去基团X的取代以及最后的脱保护将得到所需的产物。备选地,中间体X9可以脱保护,氧化成醛,与有机金属试剂反应并脱保护,得到所需的产物。

[1288] 这样的方法的实例在以下方案中例示。

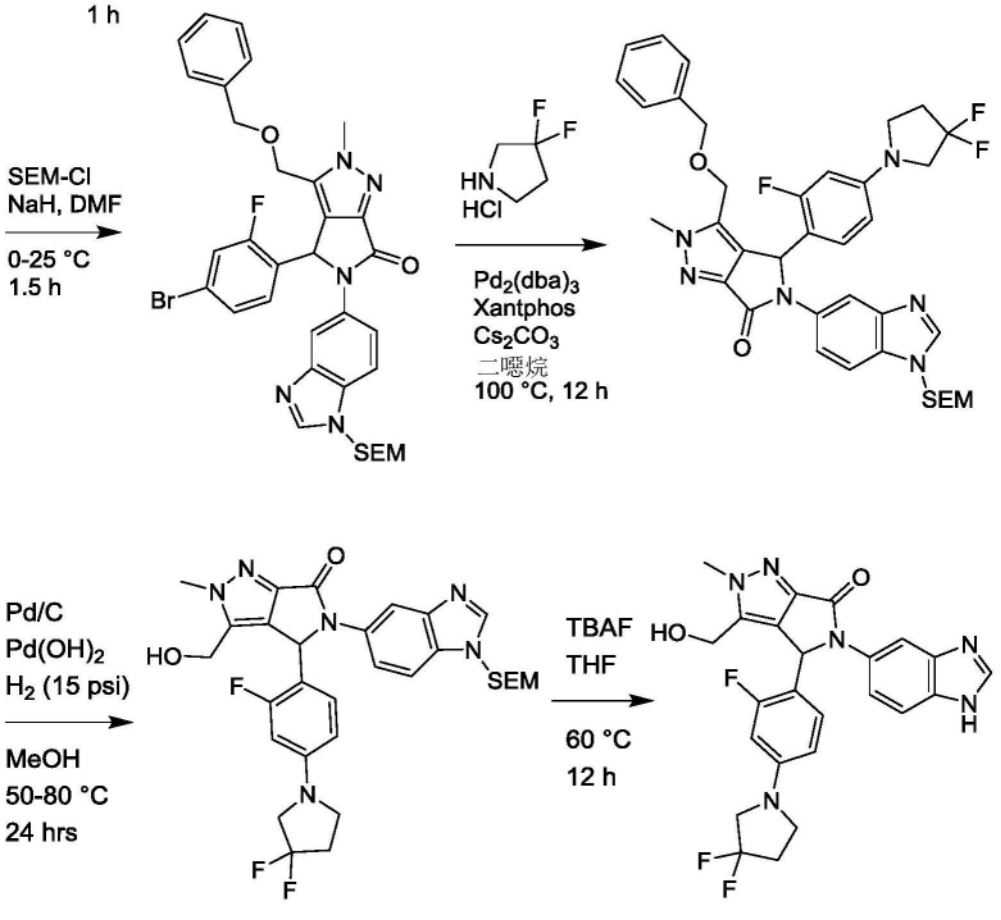
[1289] 一般合成方案42

[1290] 

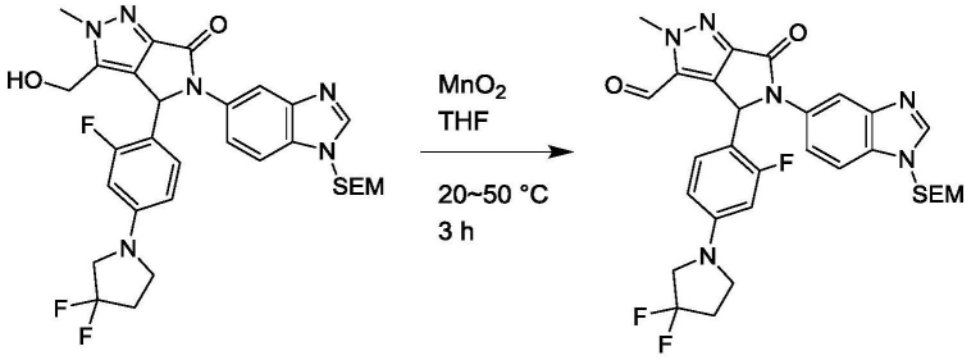
[1291] 一般合成方案43



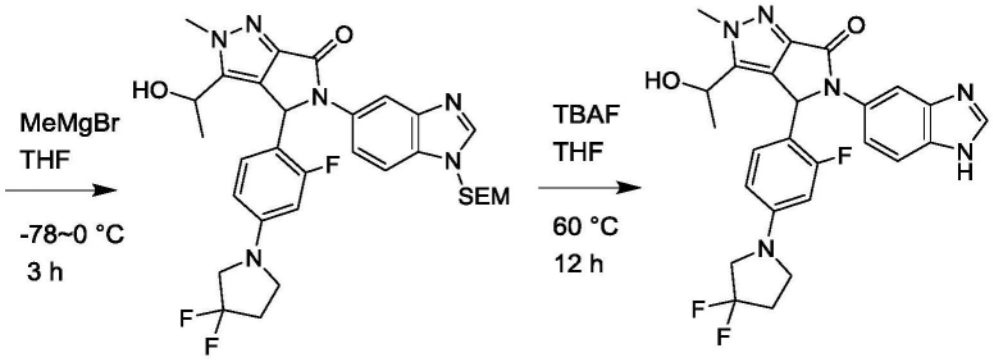
[1292]



[1293] 一般合成方案44



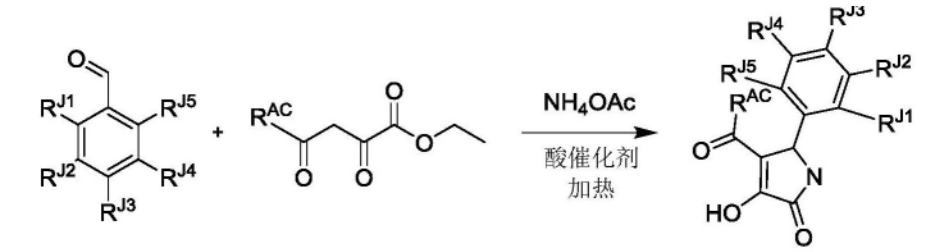
[1294]



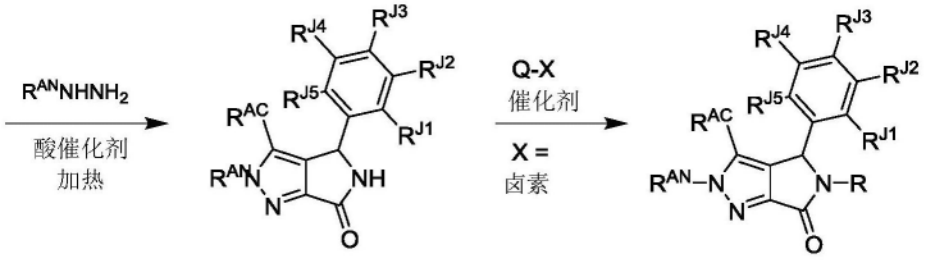
[1295] 在另一种方法中,本文所述的某些化合物可以方便地通过以下方式制备:在酸催化剂的存在下,取代的2,4-二氧代丁酸酯与取代的苯甲醛和氨源如乙酸铵进行环化。所得的4-酰基-3-羟基-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮(或互变异构体)中间体通过用取代的肼和酸催化剂如乙酸处理可以环化为4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-6(2H)-酮。利用金属催化剂和配体与离去基团(例如卤素如溴化物)取代的杂芳族化合物的进一步反应得到所需的最终化合物。存在许多可以在这种类型的取代反应中使用的过渡金属、配体和碱组合,包括CuI、N,N′-二甲基乙二胺和K_3PO_4。

[1296] 这样的方法的一个实例在以下方案中例示。

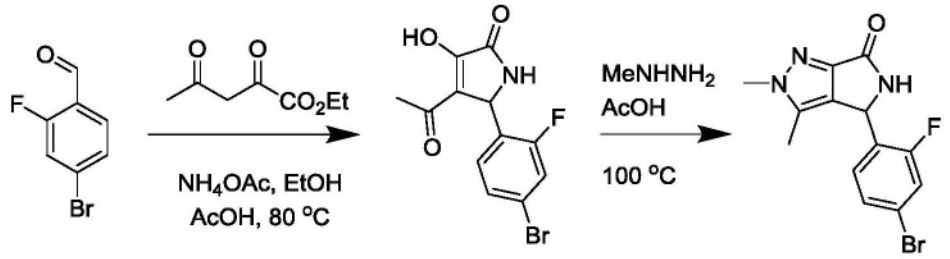
[1297] 一般合成方案45



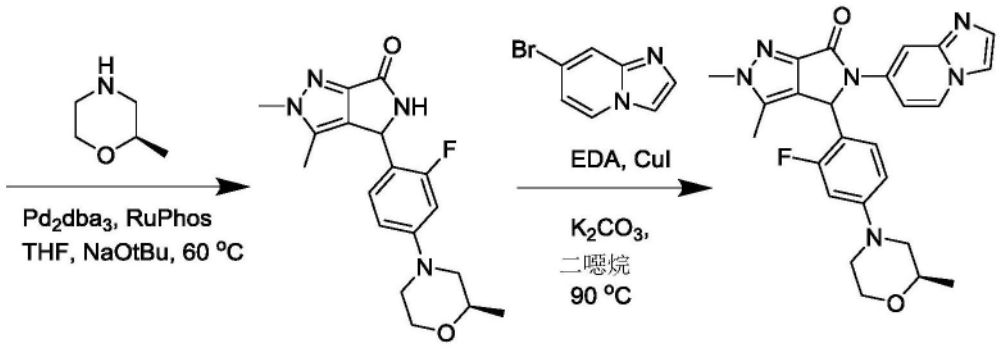
[1298]



[1299] 一般合成方案46



[1300]



[1301] 组合物

[1302] 本发明的一个方面涉及一种组合物(例如,药物组合物),其包含如本文所述的FRPPO化合物以及药用载体、稀释剂或赋形剂。

[1303] 本发明的另一个方面涉及一种制备组合物(例如,药物组合物)的方法,其包括混合如本文所述的FRPPO化合物以及药用载体、稀释剂或赋形剂。

[1304] 用途

[1305] 如本文所述的FRPPO化合物抑制谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶样(isoQC)酶和/或谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶(QC)酶(例如,抑制或降低或阻断isoQC和/或QC酶的活性或功能)。

[1306] 在一个实施方案中,FRPPO化合物抑制谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶样(isoQC)酶(例如,抑制或降低或阻断isoQC酶的活性或功能)。

[1307] 在一个实施方案中,FRPPO化合物抑制谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶(QC)酶(例如,抑制或降低或阻断QC酶的活性或功能)。

[1308] 如本文所述的FRPPO化合物抑制谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶样(isoQC)酶和谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶(QC)酶二者(例如,抑制或降低或阻断isoQC和/或QC酶的活性或功能)。

[1309] 因此,如本文所述的FRPPO化合物可用于治疗例如通过抑制isoQC和/或QC酶(例如,通过抑制或降低或阻断isoQC和/或QC酶的活性或功能)而改善的病症(例如,疾病)。

[1310] 在抑制isoQC和/或QC酶的方法中的用途

[1311] 本发明的另一个方面涉及一种在体外或在体内抑制谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶样(isoQC)酶和/或谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶(QC)酶(例如,抑制或降低或阻断isoQC和/或QC酶的活性或功能)的方法,其包括使isoQC和/或QC酶与有效量的如本文所述的FRPPO化合物接触。

[1312] 本发明的另一个方面涉及一种在体外或在体内抑制细胞中的谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶样(isoQC)酶和/或谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶(QC)酶(例如,抑制或降低或阻断

isoQC和/或QC酶的活性或功能)的方法,其包括使细胞与有效量的如本文所述的FRPPO化合物接触。

[1313] 在一个实施方案中,所述方法在体外进行。

[1314] 在一个实施方案中,所述方法在体内进行。

[1315] 在一个实施方案中,FRPPO化合物以药用组合物的形式提供。

[1316] 本领域普通技术人员能够容易地确定候选化合物是否抑制isoQC和/或QC酶(例如,抑制或降低或阻断isoQC和/或QC酶的活性或功能)。例如,合适的测定在本文中描述和/或在本领域中是已知的。

[1317] 本领域普通技术人员能够容易地确定候选化合物是否抑制细胞中的isoQC和/或QC酶(例如,抑制或降低或阻断isoQC和/或QC酶的活性或功能)。例如,细胞的样品可以在体外生长,并且使化合物与所述细胞接触,并且观察化合物对那些细胞的作用。作为"作用"的实例,可以确定细胞的形态状态(例如,活的或死的等)。在发现化合物对细胞产生影响的情况下,这可以用作化合物在治疗携带相同细胞类型的细胞的患者的方法中的功效的预后或诊断标志物。

[1318] 在抑制细胞增殖等的方法中的用途

[1319] 本文所述的FRPPO化合物可以例如(a)调节(例如,抑制)细胞增殖;(b)抑制细胞周期进程;(c)促进细胞凋亡;或(d)这些中的一种或多种的组合。

[1320] 本发明的另一方面涉及一种在体外或在体内调节(例如抑制)细胞增殖(例如细胞的增殖)、抑制细胞周期进程、促进细胞凋亡或者这些中的一种或多种的组合的方法,其包括使细胞与有效量的如本文所述的FRPPO化合物接触。

[1321] 本文所述的FRPPO化合物可以用于减少在受试者的第一细胞的表面表达的CD47的N-端处的焦谷氨酰残基的形成的方法。这可以导致在第一细胞的表面上的CD47与第二细胞的表面上的SIRPα之间的结合或其他相互作用的降低或抑制。

[1322] 本文所述的FRPPO化合物可以用于减少在第一细胞的表面上的CD47与第二细胞的表面上的SIRPα之间的结合或其他相互作用的方法。

[1323] 表面上具有CD47的第一细胞可以是作为病变细胞或其他不希望细胞的细胞。该细胞可以选自:表达或过表达CD47的癌细胞、表达或过表达CD47的血管平滑肌细胞、表达或过表达CD47的病变内皮细胞、表达或过表达或过表达CD47的被病原体(其任选地是病毒)感染的病变细胞以及在其细胞表面上表达或过表达CD47的发生纤维化的病变细胞。

[1324] 第一细胞可以在其表面上过表达CD47(即,其被上调)。

[1325] 在其表面上表达SIRPα的第二细胞可以是免疫细胞如吞噬细胞(例如,巨噬细胞、嗜中性粒细胞)。任选地,第二细胞是骨髓细胞,其任选地选自由巨噬细胞、单核细胞、嗜中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞和树突细胞组成的组。

[1326] 如上所解释的,可以通过抑制第一细胞中的QPCTL并且由此抑制在第一细胞的表面上的CD47的N-端谷氨酰胺部分的焦谷氨酰化来实现减少结合或其他相互作用。

[1327] 减少在所述第一细胞的表面上的所述CD47与在所述第二细胞的表面上的所述SIRPα之间的结合可以靶向表面上具有CD47的所述第一细胞,用于吞噬作用、抗体依赖性细胞毒性(ADCC)或抗体依赖性细胞吞噬作用(缩写为ADCP)。特别地,通过治疗性抗体对肿瘤特异性抗原(或与病变或不良细胞相关的其他抗原)的识别可以导致细胞的包被或调理作

用,并且这可以导致ADCP。

[1328] 本文所述的FRPPO化合物可以用于促进免疫治疗的方法。

[1329] 本文所述的FRPPO化合物可以用于促进免疫细胞介导的杀死表达或上调CD47的病变细胞或其他不良细胞的方法。

[1330] 病变细胞或其他不良细胞可以是上面讨论的那些。

[1331] 免疫细胞可以是上面讨论的那些。

[1332] 在一个实施方案中,所述方法在体外进行。

[1333] 在一个实施方案中,所述方法在体内进行。

[1334] 在一个实施方案中,FRPPO化合物以药用组合物的形式提供。

[1335] 任何类型的细胞可以被治疗或靶向,包括但不限于血液(包括例如嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、红细胞、凝血细胞)、肺、胃肠道(包括例如肠、结肠)、乳腺(乳房的)、卵巢、前列腺、肝脏(肝的)、肾脏(肾的)、膀胱、胰腺、脑和皮肤细胞。

[1336] 本领域普通技术人员能够容易地确定候选化合物是否调节(例如,抑制)细胞增殖等。例如,可以方便地用于评估由特定化合物提供的活性的测定在本文中描述和/或在本领域中是已知的。

[1337] 根据本文的公开内容,本领域普通技术人员能够容易地确认候选化合物抑制在CD47的N-端处的焦谷氨酰残基的形成和/或抑制在所述第一细胞的表面上的所述CD47和在所述第二细胞的表面上的所述SIRPα之间的结合。例如,可以方便地用于评估或确认由特定化合物提供的活性的测定在本文中描述和/或在本领域中是已知的。测定可以在体外进行,例如使用纯化的酶。备选地,测定可以是基于细胞的。例如,它们可以评估化合物是否减少了在第一细胞的表面表达的CD47的N-端处的焦谷氨酰残基的形成,从而减少或抑制了在该第一细胞的表面上的CD47和在第二细胞的表面上的SIRPα之间的结合或其他相互作用。

[1338] 备选地,例如,细胞的样品(例如,来自肿瘤)可以在体外生长并且使化合物与所述细胞接触,并且观察化合物对这些细胞的作用。作为“作用”的一个实例,可以确定细胞的形态状态(例如,活的或死的等)。在发现化合物对细胞产生影响的情况下,这可以用作化合物在治疗携带相同细胞类型的细胞的患者的方法中的功效的预后或诊断标志物。

[1339] 在治疗方法中的用途

[1340] 本发明的另一个方面涉及如本文所述的FRPPO化合物,其用于在通过疗法治疗人体或动物体的方法中使用,例如,用于在治疗如本文所述的病症(例如,疾病)的方法中使用。

[1341] 本发明的另一个方面涉及如本文所述的FRPPO化合物在通过疗法治疗人体或动物体的方法中的用途,例如,在治疗如本文所述的病症(例如,疾病)的方法中的用途。

[1342] 在制备药物中的用途

[1343] 本发明的另一个方面涉及如本文所述的FRPPO化合物在制备药物中的用途,该药物例如用于在治疗方法中使用,例如,用于在治疗如本文所述的病症(例如,疾病)的方法中使用。

[1344] 在一个实施方案中,药物包含FRPPO化合物。

[1345] 治疗方法

[1346] 本发明的另一个方面涉及一种治疗方法,例如,一种治疗如本文所述的病症(例如,疾病)的方法,其包括向有治疗需要的受试者施用治疗有效量的如本文所述的FRPPO化合物,优选以药物组合物的形式。

[1347] 所治疗的病症-通过抑制isoQC和/或QC酶而改善的病症

[1348] 在一个实施方案(例如,用于治疗方法的化合物的实施方案、在治疗方法中的用途的实施方案、在制备药物中的用途的实施方案、治疗方法的实施方案)中,治疗是治疗通过抑制isoQC和/或QC酶(例如,通过抑制或降低或阻断isoQC和/或QC酶的活性或功能)而改善的病症(例如,疾病)。

[1349] 所治疗的病症

[1350] 可以通过本文所述的FRPPO化合物治疗的病症包括其病因涉及或需要CD47-SIRPα信号转导轴的那些。这样的疾病包括其中病变细胞或其他不良细胞通过表达或过表达CD47来逃避免疫监视的那些。因此这样的疾病可以通过减少在这样的细胞中的CD47的焦谷氨酰化、从而导致在这样的细胞的表面上的CD47与在第二细胞例如免疫细胞的表面上的SIRPα之间的结合减少来进行治疗。

[1351] 在一个实施方案(例如,用于治疗方法的化合物的实施方案、在治疗方法中的用途的实施方案、在制备药物中的用途的实施方案、治疗方法的实施方案)中,治疗是治疗如本文所述的病症,例如癌症、动脉粥样硬化、纤维化疾病、传染病、阿尔茨海默病等。

[1352] 增殖性病症

[1353] 在一个实施方案中,病症是:增殖性病症。

[1354] 如本文所使用的,术语“增殖性病症”涉及非所需的过度或异常细胞的不希望或不受控制的细胞增殖,例如赘生物或增生性生长。

[1355] 在一个实施方案中,增殖性病症的特征在于良性、恶性前、恶性、转移前、转移性或非转移性细胞增殖,包括例如:赘生物、增生和肿瘤(例如,组织细胞瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、骨瘤)、癌症(见下文)、银屑病、骨病、纤维增殖性病症(例如,结缔组织的)、肺纤维化、动脉粥样硬化、血管中的平滑肌细胞增殖,如血管成形术后的狭窄或再狭窄。

[1356] 癌症

[1357] 在一个实施方案中,病症是:癌症。

[1358] 在一个实施方案中,病症是:白血病、急性髓性白血病(AML)、急性前髓细胞性白血病(APL)、慢性髓性白血病(CML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、T-细胞急性成淋巴细胞性白血病(T-ALL)、淋巴瘤、B-细胞淋巴瘤、T-细胞淋巴瘤、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、毛细胞淋巴瘤、伯克特淋巴瘤(Burkett’s lymphoma)、多发性骨髓瘤(MM)、骨髓增生异常综合征、肺癌、腺癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、纵隔癌、腹膜癌、间皮瘤、胃肠癌、胃癌、胃部癌、肠癌、小肠癌、大肠癌、结肠癌、结肠腺癌、结肠腺瘤、直肠癌、结直肠癌、平滑肌肉瘤、乳腺癌、妇科癌症、泌尿生殖系统癌症、卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌、前列腺癌、睾丸癌、精原细胞瘤、畸胎癌、肝癌、肾癌、膀胱癌、尿路上皮癌、胆道癌、胰腺癌、外分泌胰腺癌、食道癌、鼻咽癌、头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)、皮肤癌、鳞癌、鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、黑素瘤、恶性黑素瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤、骨癌、骨性肉瘤、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、纤维肉瘤、甲状腺癌、甲状腺滤泡癌、肾上腺癌、神经系统癌症、脑癌、星形细胞瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤、神经鞘瘤、胶质母细胞瘤或肉瘤。

[1359] 在一个实施方案中,病症是:白血病、急性髓性白血病(AML)、急性前髓细胞性白血病(APL)、慢性髓性白血病(CML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、T细胞急性成淋巴细胞性白血病(T ALL)、淋巴瘤、B-细胞淋巴瘤、T-细胞淋巴瘤、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、毛细胞淋巴瘤、伯克特淋巴瘤、多发性骨髓瘤(MM)、骨髓增生异常综合征、肺癌、腺癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、胃肠癌、胃癌、胃部癌、肠癌、小肠癌、大肠癌、结肠癌、结肠腺癌、结肠腺瘤、直肠癌、结直肠癌、乳腺癌、妇科癌症、卵巢癌、前列腺癌、膀胱癌、胰腺癌、外分泌胰腺癌、食道癌、头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)、皮肤癌、鳞癌、鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、黑素瘤、恶性黑素瘤、着色性干皮病、骨肉瘤、神经系统癌症、脑癌、星形细胞瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤、神经鞘瘤、胶质母细胞瘤或肉瘤。

[1360] 在一个实施方案中,病症是:胃肠癌、胃癌、胃部癌、食道癌、头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、乳腺癌、结直肠癌、肠癌、大肠癌、结肠癌、结肠腺癌、结肠腺瘤、直肠癌、卵巢癌、胰腺癌、外分泌胰腺癌、白血病、急性髓性白血病(AML)、骨髓增生异常综合征、淋巴瘤、B-细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、尿路上皮癌或腹膜癌。

[1361] 动脉粥样硬化

[1362] 在一个实施方案中,病症是:动脉粥样硬化。

[1363] 如本文所使用的,术语“动脉粥样硬化”是指被识别为是心脏病发作和中风潜在的主要疾病过程的病况。更具体地,动脉粥样硬化的特征为一种全身性的进行性疾病过程,其中动脉壁通过涉及炎症、氧化应激和血脂异常的病理过程增厚。此病理过程导致在受该病况侵袭的受试者的血管腔中的斑块形成和流动限制。

[1364] 动脉粥样硬化潜在的机制正在积极研究。例如,据报道,血管腔碎片中的病变血管细胞(例如,病变血管平滑肌细胞)、病变内皮细胞和凋亡细胞碎片的积聚有助于恶化导致斑块形成的病理过程。一项最近的研究已表明,病变细胞(如病变血管平滑肌细胞和病变内皮细胞)上调在其细胞表面的CD47的表达,从而传递“不要吃我信号”,这使所述病变细胞可以逃避吞噬细胞例如巨噬细胞的吞噬作用,使得病变细胞不会被免疫系统清除(参见,例如,Kojima等人,2016)。这与以下观察结果一致:与非动脉粥样硬化血管组织相比,CD47在人类动脉粥样硬化斑块中持续上调,并且与具有稳定的无症状病变的受试者相比,CD47在患有症状性脑血管疾病(中风或短暂性脑缺血发作)的受试者中持续上调(参见,例如,Kojima等人,2016)。据进一步报道,通过施用抗-CD47抗体来抑制CD47-SIRPα轴改善了吞噬细胞对病变细胞的清除并且减轻了动脉粥样硬化(参见,例如,Kojima等人,2016)。因此,isoQC和/或QC抑制剂,如本文所述的那些,可以是用于治疗动脉粥样硬化的有用治疗剂。

[1365] 纤维化疾病

[1366] 在一个实施方案中,病症是:纤维化疾病。

[1367] 在一个实施方案中,病症是:硬皮病、特发性肺纤维化、肝硬化、肾纤维化、肺纤维化、膀胱纤维化、心脏纤维化、胰腺纤维化或骨髓纤维化。

[1368] 如本文所使用的,术语“纤维化疾病”是指以过量细胞外基质成分(例如,胶原、纤连蛋白)的积聚(其在发炎或受损组织中和周围形成纤维结缔组织)为特征的病况。纤维化可以引起破坏底层器官或组织的结构的过度生长、硬化和/或疤痕形成。虽然受控的组织重塑和瘢痕形成是由成纤维细胞转分化为成肌纤维细胞促进的正常伤口愈合过程的一部分,但是由于严重或重复性损伤或伤口愈合失调(例如,成肌纤维细胞的持续存在)导致的过度

和持续性瘢痕形成最终可能导致永久性瘢痕形成、器官功能障碍和衰竭,甚至死亡。

[1369] 纤维化变化可能在血管病症(例如,外周血管疾病、心脏病、脑部疾病等)中以及在所有主要组织和器官系统(例如,肺、肝、肾、心脏、皮肤、胰腺)中发生。纤维化病症包括宽范围的临床表现,包括多系统病症,如系统性硬化症、多灶性纤维硬化、硬皮病、骨髓纤维化,以及器官特异性病症,如肺部(例如,特发性肺纤维化(IPF))、肝纤维化、肾纤维化、胰腺纤维化、心脏纤维化和膀胱纤维化(参见,例如,Rosenbloom等人,2010;Wynn等人,2004;Wernig等人,2017)。正在积极研究纤维化疾病潜在的机制。例如,据报道,病变细胞如病变成纤维细胞上调在其细胞表面的CD47的表达,从而传递"不要吃我信号",这使病变细胞可以逃避吞噬细胞例如巨噬细胞和/或嗜中性粒细胞的吞噬作用,使得病变细胞不会被免疫系统清除(参见,例如,Wernig等人,2017)。进一步发现,通过用抗-CD47抗体处理来抑制CD47-SIRPα轴导致吞噬的病变成纤维细胞增加,这进而导致组织中的纤维化减少(参见,例如,Wernig等人,2017)。因此,isoQC和/或QC抑制剂,如本文所述的那些,可以是用于治疗纤维化疾病的有用治疗剂。

[1370] 传染病

[1371] 在一个实施方案中,病症是:传染病(例如,感染)。

[1372] 在一个实施方案中,病症是:由病毒、细菌或原生动物引起的传染病。

[1373] 在一个实施方案中,病症是:由病毒引起的传染病。

[1374] 在一个实施方案中,病症是:由细菌引起的传染病。

[1375] 在一个实施方案中,病症是:由原生动物引起传染病的。

[1376] 在一个实施方案中,病症是:由选自以下各项的病原体引起的传染病:慢病毒(lentivirus)、人类嗜T-淋巴细胞病毒(human T-lymphotropic virus)(HTLV)、嗜肝DNA病毒(hepadna virus)、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus)、疱疹病毒(herpes virus)、人乳头瘤病毒(human papilloma virus)、拉克罗斯病毒(la crosse virus)、耶尔森氏菌属(Yersinia sp.)、鼠疫耶尔森氏菌(Yersinia pestis)、假结核耶尔森氏菌(Yersinia pseudotuberculosis)、小肠结肠炎耶尔森氏菌(Yersinia enterocolitica)、弗朗西斯菌属(Franciscella sp.)、螺旋杆菌属(Helicobacter sp.)、幽门螺旋杆菌(Helicobacter pylori)、巴斯德氏菌属(Pasturella sp.)、弧菌属(Vibrio sp.,)、霍乱弧菌(Vibrio cholerae)、副溶血性弧菌(Vibrio parahemolyticus)、军团菌属(Legionella sp.)、嗜肺军团菌(Legionella pneumophila)、李斯特菌属(Listeria sp.)、单核细胞增多性李斯特菌(Listeria monocytogenes)、支原体属(Mycoplasma sp.)、人型支原体(Mycoplasma hominis)、肺炎支原体(Mycoplasma pneumoniae)、分枝杆菌属(Mycobacterium sp.)、结核分枝杆菌(Mycobacterium tuberculosis)、麻风分枝杆菌(Mycobacterium leprae)、立克次氏体属(Rickettsia sp.)、立克氏立克次氏体(Rickettsia rickettsii)、伤寒立克次氏体(Rickettsia typhi)、疟原虫属(Plasmodium)、锥虫属(Trypanosoma)、贾第虫属(Giardia)、弓形体属(Toxoplasma)和利什曼原虫属(Leishmania)。

[1377] 由于SIRPa-CD47轴的生理功能被认为允许免疫系统辨别自我和非自我,因此抑制因感染而具有促吞噬信号的细胞中的isoQC和/或QC可能有助于对抗感染。参见,例如,van den Berg等人,2008。因此,isoQC和/或QC抑制剂,如本文所述的那些,可以是用于治疗传染病(例如,感染)的有用治疗剂。

[1378] 阿尔茨海默病(AD)

[1379] 在一个实施方案中,病症是:阿尔茨海默病。

[1380] Schilling等人,2008证实了Abeta蛋白的焦谷氨酰化在阿尔茨海默病的发病机制中是很重要的。因此,isoQC和/或QC抑制剂,如本文所述的那些,可以是用于治疗阿尔茨海默病的有用治疗剂。

[1381] 非酒精性脂肪性肝炎(NASH)

[1382] 在一个实施方案中,病症是:非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

[1383] Cynis等人,2013描述了焦谷氨酰化抑制剂通过抑制CCL2介导的炎症来治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的潜在应用。因此,isoQC和/或QC抑制剂,如本文所述的那些,可以是用于治疗NASH的有用治疗剂。

[1384] 化脓性关节炎

[1385] 在一个实施方案中,病症是:化脓性关节炎.

[1386] Hellvard等人,2012描述了谷氨酰胺酰基环化酶抑制剂用于治疗化脓性关节炎的用途。因此,isoQC和/或QC抑制剂,如本文所述的那些,可以是用于治疗化脓性关节炎的有用治疗剂。

[1387] COPD/哮喘/过敏

[1388] 在一个实施方案中,病症是:慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘或过敏。

[1389] 在一个实施方案中,病症是:慢性阻塞性肺病(COPD)。

[1390] 在一个实施方案中,病症是:哮喘。

[1391] 在一个实施方案中,病症是:过敏。

[1392] Raymond等人,2009证实CD47-SIRPα轴对于Th2慢性炎症是很重要的,并且这在CD47缺乏时减弱。因此,isoQC和/或QC抑制剂,如本文所述的那些,可以是用于治疗COPD、哮喘和过敏的有用治疗剂。

[1393] 寄生虫感染

[1394] 在一个实施方案中,病症是:寄生虫感染。

[1395] 在一个实施方案中,病症是:疟疾。

[1396] Nagaoka等人,2019证实在疟疾蛋白和红细胞CD47之间的相互作用对于疟疾感染是很重要的。由于这种相互作用可能取决于要被焦谷氨酰化的CD47,因此isoQC和/或QC抑制剂,如本文所述的那些,可以是用于治疗寄生虫感染例如疟疾的有用治疗剂。

[1397] 镰状细胞性贫血

[1398] 在一个实施方案中,病症是:镰状细胞性贫血。

[1399] 镰状细胞性贫血患者的TSP-1与CD47相互作用使RBC粘附至血管壁,这引起血管闭塞和其他问题。Novelli等人,2019年6月表明,干扰这一点可能具有治疗用途。由于TSP-1和CD47之间的相互作用可能依赖于焦谷氨酰化,所以isoQC和/或QC抑制剂,如本文所述的那些,可以是用于治疗镰状细胞性贫血的有用治疗剂。

[1400] 亨廷顿病

[1401] 在一个实施方案中,病症是:亨廷顿病。

[1402] Jimenez-Sanchez等人,2015描述了谷氨酰胺酰基环化酶抑制如何抑制突变HTT诱导的毒性。因此,isoQC和/或QC抑制剂,如本文所述的那些,可以是用于治疗亨廷顿病的有

用治疗剂。

[1403] 缺血/再灌注损伤(肾/心肌/肝/脑)

[1404] 在一个实施方案中,病症是:缺血或再灌注损伤(也称为缺血-再灌注损伤)。

[1405] 在一个实施方案中,病症是:缺血。

[1406] 在一个实施方案中,病症是:再灌注损伤。

[1407] 在一个实施方案中,病症是:肾缺血或再灌注损伤;心肌缺血或再灌注损伤;肝缺血或再灌注损伤;或脑缺血或再灌注损伤。

[1408] 在一个实施方案中,病症是:肾缺血。

[1409] 在一个实施方案中,病症是:肾再灌注损伤。

[1410] 在一个实施方案中,病症是:心肌缺血。

[1411] 在一个实施方案中,病症是:心肌再灌注损伤。

[1412] 在一个实施方案中,病症是:肝缺血。

[1413] 在一个实施方案中,病症是:肝再灌注损伤。

[1414] 在一个实施方案中,病症是:脑缺血。

[1415] 在一个实施方案中,病症是:脑再灌注损伤。

[1416] 当在缺血后氧气供应恢复时,如果受损细胞没有被吞噬作用有效移除,则接着发生的组织损伤导致长时间的炎症。这种移除的效率可以由主动CD47-SIRPa信号转导极大地抑制,并且因此此轴的抑制可以限制缺血后的再灌注损伤。参见,例如,Li等人,2019年4月;Isenberg等人,2018;Xu等人,2017;Wang等人,2017;Zhang等人,2017;Wang等人,2016;Xiao等人,2016;Rogers等人,2016;Xiao等人,2014;Lin等人,2014;Zhou等人,2014;Rogers等人,2012;Jin等人,2009;Isenberg等人,2007。因此,isoQC和/或QC抑制剂,如本文所述的那些,可以是用于治疗缺血和再灌注损伤的有用治疗剂。

[1417] 治疗

[1418] 如本文在治疗病症的上下文中使用的,术语“治疗”通常涉及人或动物(例如,在兽医应用中)的治疗,其中实现了一些期望的治疗效果,例如,抑制病症的进展,并且包括进展速度的降低、进展速度的停止、病症症状的缓解、病症的改善和病症的治愈。还包括作为预防措施(即预防)的治疗。例如,与尚未发展病症但处于发展该病症的风险的患者一起使用由术语“治疗”所涵盖。

[1419] 例如,癌症的治疗包括预防癌症、降低癌症的发病率、缓解癌症的症状等。

[1420] 如本文所使用的,术语“治疗有效量”涉及化合物或者包含化合物的材料、组合物或剂型的量,其在按照所需治疗方案施用时有效产生一些所需的治疗效果、与合理的益处/风险比相称。

[1421] 联合疗法

[1422] 本文所述的FRPPO化合物可以用作单一疗法,例如其中抑制CD47或其他蛋白质的焦谷氨酰化本身提供治疗益处(如本文所述的),例如以促进吞噬作用。

[1423] 然而,术语“治疗”包括联合治疗和疗法,其中两种或更多种治疗或疗法例如依次或同时联合。例如,本文所述的FRPPO化合物也可以用于联合疗法,例如与其他药剂结合使用。

[1424] 联合治疗或疗法包括(但不限于)以下药剂或模式对的组合。应当理解,第二药剂

或模式可以落入这些类别中的一种或多种。

[1425] • FRPPO化合物和靶向(抑制)CD47-SIRPα信号转导轴的第二药剂,如与CD47或SIRPα结合的药剂。这样的组合可以提供对该轴的增强抑制。非限制性实例包括抗体如抗-CD47抗体和抗-SIRPα抗体,以及重组Fc-融合蛋白如CD47-Fc和SIRPa-Fc;

[1426] • FRPPO化合物和无论是借助于CD47-SIRPα信号转导轴还是其他方式而诱导前噬细胞信号的第二药剂,如基于电离辐射(IR)或蒽环类药物或抗-CD38抗体的治疗。非限制性实例包括蒽环类衍生物多柔比星(Doxorubicin)(DOX)、柔红霉素(Daunarubicin)(DNR)、表柔比星(Epirubicin)(EPI)和伊达比星(Idarubicin)(IDA)达雷木单抗(Daratumumab);

[1427] • FRPPO化合物和独立地适用于治疗本文所述的任何适应症的第二药剂。这样的组合可以在治疗这样的适应症中提供增强的功效,特别是通过靶向疾病的不同病因。非限制性实例包括用于治疗例如多形性胶质母细胞瘤(GBM)的替莫唑胺(Temozolomide)(TMZ);卡非佐米(Carfilzomib)(Kyprolis®);氮杂胞苷(Azacytidine);地西他滨(decitabine)等

[1428] • FRPPO化合物和作为大分子如蛋白质例如抗体或者不同治疗模式如IR的第二药剂。以不同方式施用的不同类型治疗的组合可以在耐受性和依从性方面提供优势。非限制性实例不仅包括批准用于相关适应症的抗体,而且还包括疫苗诱导的抗体、抗新抗原抗体、已证明是安全的但作为单一疗法无效的抗体;以亚有效(当作为单一疗法使用时)剂量使用的抗体。

[1429] 联合治疗或疗法还包括(但不限于)药剂或模式的三重组合。第二和第三药剂可以各自落入上述第二药剂类别的一个或多个中。

[1430] 在一个实施方案中,FRPPO化合物用于补充或增强单一疗法治疗性抗体治疗的效果或IR的效果。

[1431] 在一个实施方案中,FRPPO化合物与作为抗-CD47抗体和/或抗-SIRPα抗体的治疗性抗体联合使用。实例包括Hu5F9-G4、ALX148、CC-95251、CC-90002和IBI-188。

[1432] 在一个实施方案中,FRPPO化合物与重组Fc-融合蛋白联合使用。实例包括TTI-621和TTI-622。

[1433] 在一个实施方案中,FRPPO化合物与作为PD1或PD-L1抑制剂的治疗性抗体如抗-PD1或抗PD-L1抗体联合使用。实例包括阿特珠单抗(Atezolizumab)、阿维鲁单抗(Avelumab)和德瓦鲁单抗(Durvalumab)。

[1434] 在一个实施方案中,FRPPO化合物与选自由以下各项组成的清单中的治疗性抗体联合使用:抗-Her2抗体、抗-EGFR抗体和抗-PDGFR抗体;抗-GD2(神经节苷脂G2)抗体。实例包括地妥昔单抗(Dinutuximab)、奥拉单抗(Olaratumab)、曲妥珠单抗(Trastuzumab)、帕妥珠单抗(Pertuzumab)、厄妥索单抗(Ertumaxomab)、西妥昔单抗(Cetuximab)、耐昔妥单抗(Necitumumab)、尼妥珠单抗(Nimotuzumab)、帕尼单抗(Panitumumab)。当靶向实体瘤时,这样的组合可以是特别有益的。

[1435] 在一个实施方案中,FRPPO化合物与选自由以下各项组成的清单中的治疗性抗体联合使用:抗-CD19抗体;抗-CD20抗体;抗-CD38抗体;抗-SLAMF7抗体;抗-CCR40抗体。实例包括利妥昔单抗(Rituximab)、Tafasitamab、达雷木单抗(Daratumumab)、埃罗妥珠单抗(Elotuzumab)、Mogamulizumab、奥法木单抗(Ofatumumab)、托西莫单抗(Tositumomab)、奥滨尤妥珠单抗(Obinutuzumab)。当靶向液体肿瘤时,这样的组合可以是特别有益的。

[1436] 在一个实施方案中,FRPP0化合物与作为抗-CD56抗体或抗-CD271-孢菌素抗体的治疗性抗体联合使用。

[1437] 在一个实施方案中,FRPP0化合物与下表中所示的治疗模式联合使用,即作为双重或三重组合,任选地用于治疗其中所示的病症(“适应症”)。参见,例如,参见Uger等人,2020。

[1438]

联合疗法				
化合物(公司)	靶标	形式	适应症	组合队列
Hu5F9-G4 (Forty Seven)	CD47	抗体	实体瘤	N/A
			AML、MDS	N/A
			B-细胞 NHL	利妥昔单抗

[1439]

联合疗法				
			实体瘤和结直肠癌	西妥昔单抗
			血液系统恶性肿瘤	阿扎胞苷 (Azacitidine)
			NHL	利妥昔单抗+阿卡拉布替尼 (Acalabrutinib)
			卵巢癌	阿维鲁单抗
			尿路上皮癌	阿特珠单抗
			AML	阿特珠单抗
CC-90002 (Celgene)	CD47	抗体	AML、MDS	N/A
			实体癌和血液癌	利妥昔单抗
TTI-621 (Trillium Therapeutics)	CD47	SIRPαFc	血液系统恶性肿瘤,所选的实体瘤	利妥昔单抗 纳武利尤单抗 (Nivolumab)
			实体瘤、蕈样肉芽肿	抗-PD-1/PD-L1 Peg IFN-α2a T-Vec 辐射
ALX148 (ALX Oncology)	CD47	突变的 SIRPαFc	实体瘤、淋巴瘤	派姆单抗 (Pembrolizumab) 曲妥珠单抗 利妥昔单抗
IBI188 (Innovent Biologics)	CD47	抗体	晚期恶性肿瘤	利妥昔单抗
			晚期恶性肿瘤和淋巴瘤	N/A
SRF231 (Surface Oncology)	CD47	抗体	实体癌和血液癌	N/A
TTI-622 (Trillium Therapeutics)	CD47	SIRPαFc	淋巴瘤、多发性骨髓瘤	利妥昔单抗 抗-PD-1/PD-L1 蛋白酶体-抑制剂

[1440]

联合疗法				
CC-95251 (Celgene)	SIRPα	抗体	实体瘤	西妥昔单抗
AO-176 (Arch Oncology)	CD47	抗体	实体瘤	N/A
TJ011133 (I-Mab Biopharma)	CD47	抗体	实体瘤、淋巴瘤	派姆单抗 利妥昔单抗
TG-1801 (TG Therapeutics)	CD47/CD19	双特异性抗体	B-细胞淋巴瘤	N/A
BI 765063 (Boehringer Ingelheim/OSE)	SIRPα	抗体	实体瘤	抗-PD-1
SGN-CD47M (Seattle Genetics)	CD47	抗体	实体瘤	N/A

[1441] 如本文所使用的,术语“抗体”以通常意义使用以包括任何这样的多肽或蛋白质,其包含本文所述的抗体抗原结合位点,包括Fab、Fab_2、Fab_3、双抗体、三抗体、四抗体、微型抗体和单域抗体,以及任何同种型或亚类的完整抗体。

[1442] 包括单特异性和双特异性抗体二者。双特异性抗体的一个实例是抗-CD20-CD47双特异性抗体或抗-CD19-CD47双特异性抗体。

[1443] 抗体例如可以是单链可变片段(scFv)或单链抗体(scAb)。scFv片段是可变重链(VH)和可变轻链(VL)的融合体。scAb具有与scFv片段的VL链融合的恒定轻(CL)链。CL链任选地是人κ轻链(HuCκ)。单链Fv(scFv)可以包含在微型免疫球蛋白或小免疫蛋白(SIP)内,例如,如Li等人,1997中所述。SIP可以包含与人IgE分泌同工型IgE S2的CH4结构域融合的scFv分子(ε_{S2}-CH4;参见,例如,Batista等人,1996),从而形成同源二聚体微型免疫球蛋白抗体分子。

[1444] 抗体及其构建和使用的方法在本领域是已知的,并且描述于例如,Holliger等人,2005和Liu等人,2020中。

[1445] 在本文的治疗中使用的抗体可以缺乏抗体恒定区。

[1446] 然而,在优选的实施方案中,抗体是完整的抗体。例如,抗体可以是IgG、IgA、IgE或IgM或者任何同种型亚类,特别是IgG1。

[1447] 在一个实施方案中,FRPPO化合物与治疗性抗体联合使用,该治疗性抗体是单克隆抗体,任选地人或人源化单克隆抗体。

[1448] 在一个实施方案中,FRPPO化合物与作为IgG抗体的治疗性抗体联合使用。

[1449] 在一个实施方案中,FRPPO化合物与作为IgA抗体的治疗性抗体联合使用。

[1450] 本发明的一个方面涉及与一种或多种(例如,1、2、3、4种等)另外的治疗剂联合的如本文所述的FRPPO化合物。

[1451] 特定组合将由医生决定,他们将使用他们的常识和熟练的从业者已知的用药方案来选择剂量。

[1452] 药剂(例如,如本文所述的FRPP0化合物,加上一种或多种其他药剂)可以同时或依次施用,并且可以以个体变化的剂量安排和经由不同的途径施用。例如,当依次施用时,这些药剂可以以紧密隔开的间隔(例如,在5-10分钟的时间段内)或以更长的间隔(例如,相隔1、2、3、4小时或更多小时,或者在需要的情况下甚至更长的时间段)施用,精确的剂量方案与一种或多种治疗剂的性质相称。

[1453] 药剂(例如,本文所述的FRPP0化合物,加上一种或多种其他药剂)可以一起配制在单一剂型中,或者备选地,单个的药剂可以单独配制,并且可以任选地以试剂盒(任选地带有使用其的说明书)的形式一起提供。

[1454] 其他用途

[1455] 本文所述的FRPP0化合物也可以用作细胞培养添加剂以抑制谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶样(isoQC)酶和/或谷氨酰胺酰基-肽环化转移酶(QC)酶(例如,抑制或降低或阻断isoQC和/或QC酶的活性或功能)。

[1456] 本文所述的FRPP0化合物也可以用作体外测定的一部分,例如,以确定候选宿主是否可能受益于利用所讨论的化合物的治疗。

[1457] 本文所述的FRPP0化合物也可以用作标准品,例如在测定中,以鉴定其他活性化合物、其他isoQC和/或QC酶抑制剂等。

[1458] 试剂盒

[1459] 本发明的另一个方面涉及一种试剂盒,其包含(a)如本文所述的FRPP0化合物,优选作为组合物(例如,药物组合物)提供并且在合适的容器中和/或具有合适的包装;(b)使用说明书,例如,在如本文所述的病症(例如,疾病)的治疗方法中,例如,关于如何施用化合物的书面说明书。

[1460] 书面说明书还可以包括FRPP0化合物对其是适合治疗的适应症清单。

[1461] 施用的途径

[1462] FRPP0化合物或包含FRPP0化合物的药物组合物可以通过任何方便的施用途径(无论是全身/外周或局部(即,在所需作用的位点处))施用于受试者。

[1463] 施用途径包括但不限于口服(例如,通过摄入);含服;舌下;透皮(包括,例如,通过贴剂、膏剂等);经粘膜(包括,例如,通过贴片、膏剂等);鼻内(例如,通过鼻喷雾);眼部(例如,通过滴眼剂);肺部(例如,通过吸入或吹入疗法,使用例如经由气雾剂,例如通过嘴或鼻);直肠(例如,通过栓剂或灌肠剂);阴道(例如,通过阴道栓);肠胃外,例如,通过注射,包括皮下、皮内、肌内、静脉内、动脉内、心内、鞘内、脊柱内、囊内、囊下、眶内、腹膜内、气管内、表皮下、关节内、蛛网膜下和胸骨内;通过例如皮下或肌内植入贮库或储库。

[1464] 受试者/患者

[1465] 可以选择可能特别受益于本发明的治疗的受试者/患者的组、子组或群组用于利用一种或多种FRPP0化合物进行治疗。这样的选择可以作为在本发明涉及治疗的任何方面或实施方案中的主动步骤来执行。例如,这样的受试者/患者可以是患有可能与在病变或其他不良细胞上的CD47的异常表达(例如,上调)相关的病症的那些,并且这样的异常表达的存在可以用作选择标准。所选的受试者/患者可以另外或备选地是将从在第一细胞的表面

上的CD47和在第二细胞的表面上的SIRPα之间的信号转导或结合减少中受益的那些,例如在不希望利用靶向CD47和/或SIRPα的抗体疗法或者其他蛋白质或大生物分子疗法的情况下,例如由于受试者/患者对这样的治疗是难治疗的,或者它们在其他方面不适合用于受试者/患者(例如,由于以上标题为"CD47-SIRPα信号转导轴"部分中解释的原因)。由于FRPPO化合物可以显示经由机制如吞噬作用、ADCC或ADCP的益处,所以受试者/患者可以根据免疫状态另外或备选地选择,以确保这样的免疫疗法最有可能成功-例如具有或表现出高水平的吞噬信号/巨噬细胞浸润(例如在疾病组织中)的受试者/患者。

[1466] 受试者/患者可以是脊索动物、脊椎动物、哺乳动物、胎盘哺乳动物、有袋动物(例如,袋鼠、袋熊)、啮齿动物(例如,豚鼠、仓鼠、大鼠、小鼠)、鼠类(例如,小鼠)、兔形目动物(例如,兔)、禽类(例如,鸟)、犬科动物(例如,狗)、猫科动物(例如,猫)、马科动物(例如,马)、猪科动物(例如、猪)、羊科动物(例如,绵羊)、牛科动物(例如,牛)、灵长类动物、猿(例如,猴子或猿)、猴(例如,狨、狒狒)、猿(例如,大猩猩、黑猩猩、红毛猩猩、长臂猿)或人类。

[1467] 此外,受试者/患者可以是其任何发育形式,例如胎儿。

[1468] 在一个优选实施方案中,受试者/患者是人。

[1469] 制剂

[1470] 虽然FRPPO化合物可以单独施用,但是优选将其作为药物制剂(例如,组合物、制剂、药物)提供,其包含至少一种如本文所述的FRPPO化合物以及一种或多种本领域技术人员熟知的其他药用成分,包括但不限于药用载体、稀释剂、赋形剂、佐剂、填充剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、润滑剂、稳定剂、增溶剂、表面活性剂(例如,润湿剂)、掩蔽剂、着色剂、调味剂和甜味剂。制剂还可以包含其他活性剂,例如其他治疗剂或预防剂。

[1471] 因此,本文还描述了如上所定义的药物组合物,以及制备药物组合物的方法,所述方法包括将至少一种如本文所述的FRPPO化合物与本领域技术人员熟知的一种或多种其他药用成分(例如载体、稀释剂、赋形剂等)混合。如果配制为离散单元(例如片剂等),每个单元含有预定量(剂量)的化合物。

[1472] 如本文所使用的,术语"药用"涉及化合物、成分、材料、组合物、剂型等,其在合理的医学判断的范围内适用于与所讨论的受试者(例如,人类)的组织接触,而没有过度的毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,与合理的益处/风险比相称。在与制剂的其他成分相容的意义上,各种载体、稀释剂、赋形剂等也必须是"可接受的"。

[1473] 合适的载体、稀释剂、赋形剂等可以在标准药学文本中找到,例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy(雷明顿:药物科学与实践),第21版,Lippinott Williams and Wilkins,2005;Remington:The Science and Practice of Pharmacy(雷明顿:药物科学与实践),第22版,Pharmaceutical Press,2012;以及Handbook of Pharmaceutical Excipients(药物赋形剂手册),第7版,Pharmaceutical Press,2012。

[1474] 制剂可以通过制药领域熟知的任何方法制备。这样的方法包括使化合物与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。通常,通过将化合物与载体(例如,液体载体、细分固体载体等)均匀且紧密地结合然后如果需要使产品成型来制备制剂。

[1475] 可以制备制剂以提供快速或缓慢释放;立即、延迟、定时或持续释放;或其组合。

[1476] 制剂可以适当地为液体、溶液(例如,水性、非水性)、混悬剂(例如,水性、非水性)、乳剂(例如,水包油、油包水)、酏剂、糖浆剂、药糖剂、漱口水、滴剂、片剂(包括,例如,包衣片

剂)、颗粒剂、粉剂、糖锭(lozenges)、锭剂、胶囊(包括例如硬明胶和软明胶胶囊)、扁囊剂、丸剂、安瓿、大丸剂、栓剂、阴道栓、酊剂、凝胶剂、糊剂、软膏、霜剂、洗剂、油剂、泡沫剂、喷雾剂、喷剂(mists)或气雾剂。

[1477] 制剂可以适当地以浸渍有一种或多种化合物和任选的一种或多种其他药用成分(包括例如渗透、渗入和吸收促进剂)的贴剂、橡皮膏、绷带、敷料等形式提供。制剂也可以适当地以贮库或储库的形式提供。

[1478] 化合物可以溶解于、悬浮于一种或多种其他药用成分或与一种或多种其他药用成分混合。化合物可以存在于设计为将化合物靶向例如血液组分或一个或多个器官的脂质体或其他微粒中。

[1479] 适合口服施用(例如,通过摄入)的制剂包括液体、溶液(例如,水性、非水性)、混悬剂(例如,水性、非水性)、乳剂(例如,水包油、油包水))、酏剂、糖浆、药糖剂、片剂、颗粒剂、散剂、胶囊、扁囊剂、丸剂、安瓿、大丸剂(boluses)。

[1480] 适用于含服施用的制剂包括漱口水、糖锭、锭剂以及贴剂、橡皮膏、贮库和储库。糖锭典型地包含在调味基料(通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)中的化合物。锭剂典型地包含在惰性基质(如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶)中的化合物。漱口水典型地包含在合适的液体载体中的化合物。

[1481] 适合舌下施用的制剂包括片剂、糖锭、锭剂、胶囊和丸剂。

[1482] 适用于口腔经粘膜施用的制剂包括液体、溶液(例如,水性、非水性)、混悬剂(例如,水性、非水性)、乳剂(例如,水包油、油包水)、漱口水、糖锭、锭剂,以及贴剂、橡皮膏、贮库和储库。

[1483] 适用于非口服经粘膜施用的制剂包括液体、溶液(例如,水性、非水性)、混悬剂(例如,水性、非水性)、乳剂(例如,水包油、油包水)、栓剂、阴道栓、凝胶剂、糊剂、软膏、霜剂、洗剂、油剂,以及贴剂、橡皮膏、贮库和储库。

[1484] 适用于经皮施用的制剂包括凝胶剂、糊剂、软膏、霜剂、洗剂和油剂,以及贴剂、橡皮膏、绷带、敷料、贮库和储库。

[1485] 片剂可以通过常规手段制备,例如压制或模制,任选地使用一种或多种辅助成分。压制片剂可以通过以下方式来制备:在合适的机器中压制自由流动形式例如粉末或颗粒的化合物,任选地与以下混合:一种或多种粘合剂(例如,聚维酮、明胶、阿拉伯胶、山梨糖醇、黄蓍胶、羟丙基甲基纤维素);填充剂或稀释剂(例如乳糖、微晶纤维素、磷酸氢钙);润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石、二氧化硅);崩解剂(例如,羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠);表面活性剂或分散剂或润湿剂(例如十二烷基硫酸钠);防腐剂(例如,对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、山梨酸);香精、增味剂和甜味剂。模制片剂可以通过在合适的机器中模压用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物来制备。片剂可以任选地被包衣或刻痕并且可以进行配制以提供其中的化合物的缓慢或受控释放,例如使用不同比例的羟丙基甲基纤维素以提供所需的释放曲线。片剂可以任选地提供有包衣,例如,以影响释放,例如肠溶衣,以提供在除胃之外的肠部分中的释放。

[1486] 软膏典型地由化合物和石蜡或水混溶性软膏基料制备。

[1487] 霜剂典型地由化合物和水包油型霜剂基料制备。如果需要,霜剂基料的水相可以包括例如至少约30%w/w的多元醇,即具有两个或更多个羟基的醇,例如丙二醇、丁烷-1,3-

二醇、甘露醇、山梨糖醇、甘油和聚乙二醇及其混合物。局部制剂可以理想地包括增强所述化合物通过皮肤或其他受影响区域的吸收或渗透的化合物。这样的透皮增强剂的实例包括二甲亚砜和相关类似物。

[1488] 乳剂典型地由化合物和油相制备，该油相可以任选地仅包含乳化剂(也称为乳化剂(emulgent))，或者它可以包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油二者的混合物。优选地，亲水性乳化剂与充当稳定剂的亲脂性乳化剂一起包含。还优选同时包括油和脂肪二者。总之，具有或没有一种或多种稳定剂的一种或多种乳化剂构成所谓的乳化蜡，并且该蜡与油和/或脂肪一起构成所谓的乳化软膏基料，其形成霜剂制剂的油性分散相。

[1489] 合适的乳化剂和乳液稳定剂包括Tween 60、Span 80、鲸蜡硬脂醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯和十二烷基硫酸钠。基于实现所需的美容特性为制剂选择合适的油或脂肪，因为化合物在可能用于药物乳液制剂的大多数油中的溶解度可能非常低。因此，霜剂应优选为不油腻、不染色和可清洗的产品，其具有合适的稠度以避免从管或其他容器中泄漏。可以使用直链或支链、一或二碱性烷基酯，例如二异己二酸酯、硬脂酸异辛酯、椰子脂肪酸的丙二醇二酯、肉豆蔻酸异丙酯、油酸癸酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸丁酯、棕榈酸2-乙基己酯或称为Crodamol CAP的支链酯的混合物，最后三种是优选的酯。取决于所需的性能，这些可以单独使用或组合使用。备选地，可以使用高熔点脂质，如白色软石蜡和/或液体石蜡或其他矿物油。

[1490] 适用于鼻内施用的制剂(其中载体是液体)包括例如鼻喷雾剂、滴鼻剂，或通过喷雾器的气雾剂施用，包括化合物的水性或油性溶液。

[1491] 适用于鼻内施用的制剂(其中载体是固体)包括例如以粗粉呈现的那些，该粗份的粒度例如在约20至约500微米的范围内，其以吸入鼻烟的方式施用，即通过鼻通道从保持为靠近鼻子的粉末容器中快速吸入。

[1492] 适用于肺部施用(例如，通过吸入或吹入疗法)的制剂包括作为来自加压包装的气溶胶喷雾呈现的那些，其中使用合适的推进剂，如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适气体。

[1493] 适用于眼部施用的制剂包括滴眼剂，其中化合物溶解或悬浮于合适的载体，尤其是用于化合物的水性溶剂中。

[1494] 适用于直肠施用的制剂可以作为具有合适基料的栓剂呈现，所述基料包括例如天然或硬化油、蜡、脂肪、半液体或液体多元醇，例如可可脂或水杨酸酯；或者作为用于通过灌肠法进行治疗的溶液或混悬剂。

[1495] 适用于阴道施用的制剂可以作为阴道栓、棉塞、霜剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂制剂呈现，其除了化合物之外还含有这样的如本领域已知是合适的载体。

[1496] 适用于肠胃外施用(例如，通过注射)的制剂包括水性或非水性、等渗、无热原、无菌液体(例如，溶液、混悬剂)，其中化合物溶解、悬浮或以其他方式提供(例如，在脂质体或其他微粒中)。这样的液体可以另外地含有其他药用成分，如抗氧化剂、缓冲剂、防腐剂、稳定剂、抑菌剂、悬浮剂、增稠剂以及使制剂与预期的接受者的血液(或其他相关体液)等渗的溶质。赋形剂的实例包括例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。用于这样的制剂的合适等渗载体的实例包括氯化钠注射液、林格溶液或乳酸林格注射液。典型地，液体中化合物的浓度为约1ng/mL至约10μg/mL，例如约10ng/mL至约1μg/mL。制剂可以存在于单位剂量或多剂量

密封容器中,例如安瓿和小瓶中,并且可以在冷冻干燥(冻干)条件下储存,仅需要在即将使用前添加无菌液体载体,例如注射用水即可。临时注射溶液和混悬剂可以由无菌粉剂、颗粒剂和片剂制备。

[1497] 剂量

[1498] 本领域技术人员将理解的是,FRPPO化合物以及包含FRPPO化合物的组合物的恰当剂量可以因患者而异。确定最佳剂量通常涉及治疗益处水平相对于任何风险或有害副作用的平衡。所选择的剂量水平将取决于多种因素,包括但不限于特定FRPPO化合物的活性、施用途径、施用时间、FRPPO化合物的排泄速率、治疗持续时间、联合使用的其他药物、化合物和/或材料、病症的严重程度以及患者的物种、性别、年龄、体重、状况、总体健康和既往病史。FRPPO化合物的量和施用途径最终将由医生、兽医或临床医生决定,尽管通常将选择剂量以在作用部位达到局部浓度,其获得预期效果同时不会引起显著的危害或有害副作用。

[1499] 施用可以在整个治疗过程中以一个剂量连续或间歇(例如,以适当的时间间隔的分开剂量)实现。确定最有效的施用方式和剂量的方法是本领域技术人员熟知的,并且将随着用于治疗的制剂、治疗的目的、被治疗的一种或多种靶细胞以及所治疗的受试者而变化。可以进行单次或多次施用,其中剂量水平和模式由治疗医师、兽医或临床医师选择。

[1500] 通常,FRPPO化合物的合适剂量在每天每千克受试者体重约0.01mg至约5000mg(更典型地约0.1mg至约300mg)的范围内。

[1501] 在化合物为盐、酯、酰胺、前药等的情况下,施用的量基于母体化合物计算,并且因此使用的实际重量按比例增加。

[1502] 实施例

[1503] 化学合成

[1504] 缩写

[1505] ACN-乙腈

[1506] BAST-双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫

[1507] Boc-叔丁氧基羰基

[1508] dba-二亚苄基丙酮

[1509] DCM-二氯甲烷

[1510] DEA -二乙胺

[1511] DIBAL,DIBAL-H-二异丁基氢化铝

[1512] DIEA-N,N-二异丙基乙胺

[1513] DMEDA-N,N’-二甲基亚乙基-1,2-二胺

[1514] DMF-N,N-二甲基甲酰胺

[1515] DMSO-二甲亚砜

[1516] dppf-1,1’-双(二苯基膦基)二茂铁

[1517] EDA-亚乙基-1,2-二胺

[1518] FCC-急骤柱色谱

[1519] HPLC-高效液相色谱

[1520] IBX-2-碘苯甲酸

[1521] LDA-二异丙基氨基锂

[1522] LiHMDS-六甲基二硅氮烷锂

[1523] NBS-N-溴代琥珀酰亚胺

[1524] NMR-核磁共振波谱

[1525] PCC-氯铬酸吡啶鎓

[1526] PG-保护基

[1527] RuPhos-2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基联苯

[1528] SEMCl-2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯

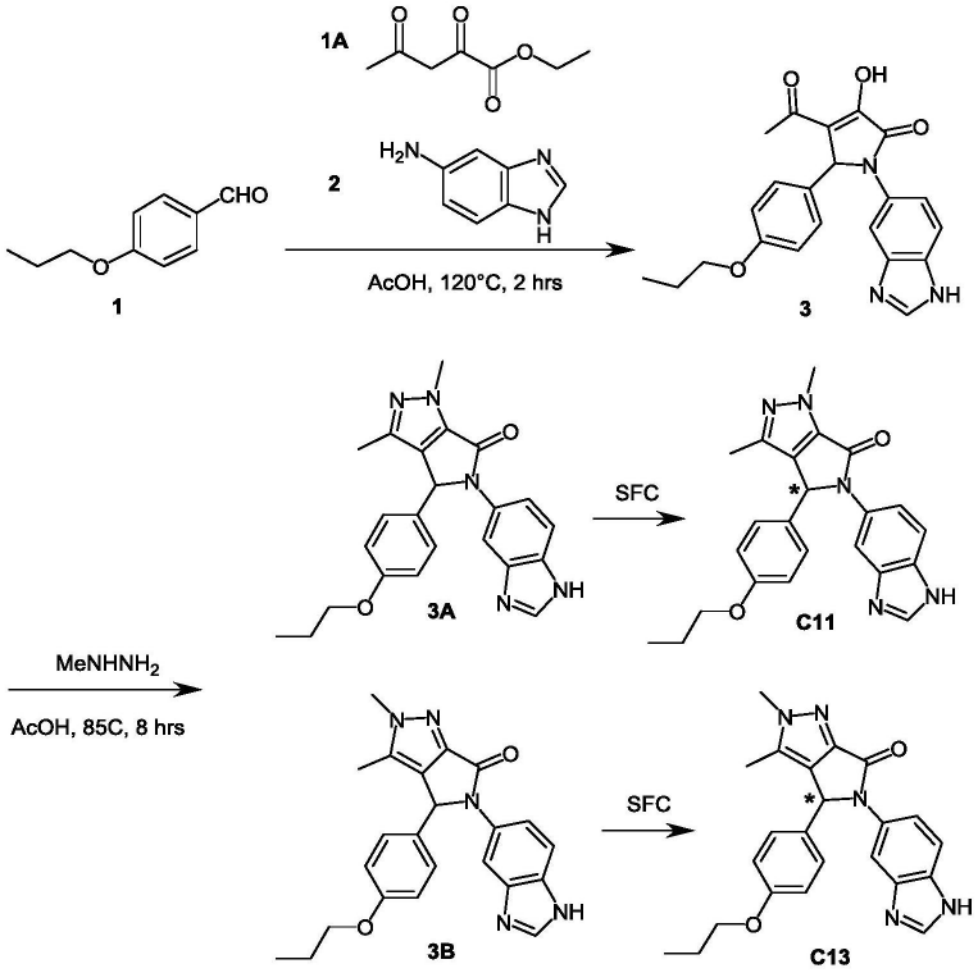
[1529] SFC-超临界流体色谱

[1530] TFA-三氟乙酸

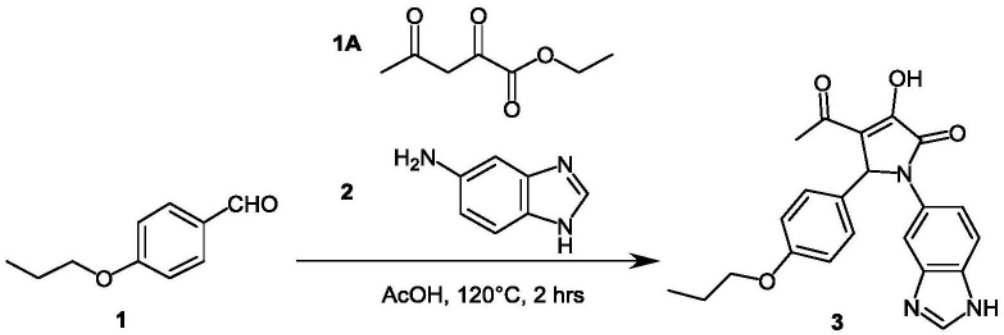
[1531] THF-四氢呋喃

[1532] XantPhos-4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨

[1533] XPhos-2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯方案1

[1534] 

[1535] 合成1-1

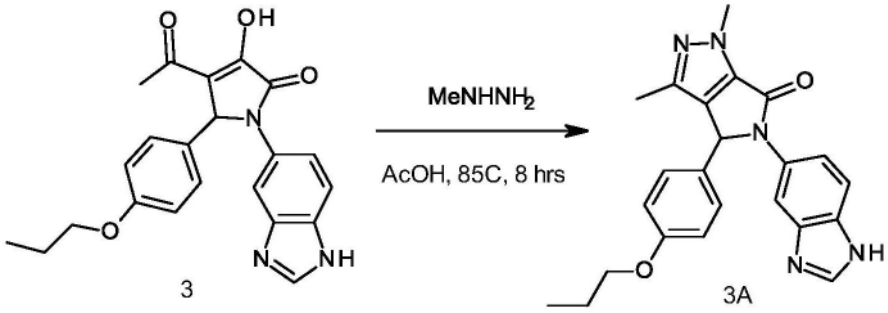
[1536] 

[1537] 向化合物1(0.500g,3.05mmol,481μL,1.00eq)在AcOH(5mL)中的溶液中加入化合物2(405mg,3.05mmol,1.00eq)和乙基化合物1A(481mg,3.05mmol,429μL,1.00eq)。将混合物在120℃搅拌2小时。LCMS显示检测到所需质量。将粗产物通过反相HPLC(0.1%甲酸H_2O/MeCN)纯化。获得化合物3(320mg,817μmol,26.9%收率),为固体,并且在未经进一步纯化的情况下使用。

[1538] LCMS:RT=0.955min,m/z=392$(M+1)^+$。

[1539] 合成1-2

[1540] (FRPPO-002)

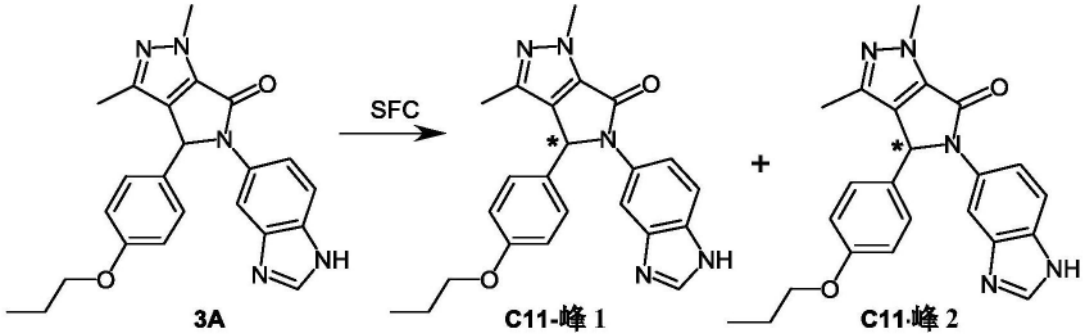
[1541] 

[1542] 向化合物3(0.320g,817μmol,1.00eq)在AcOH(5mL)中的溶液中加入甲基肼(0.180g,1.56mmol,205μL,1.91eq)。将混合物在85℃搅拌8小时。TLC(乙酸乙酯)显示两个主要斑点。将反应混合物浓缩,然后用EtOAc(20mL)稀释。所得的溶液用饱和$NaHCO_3$溶液(20mL x 2)和饱和盐水(20mL x 2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到剩余物,将其通过制备型TLC(SiO_2,乙酸乙酯)纯化并分离Rf=0.45的斑点。获得化合物3A(0.150g,366μmol,44.8%收率,98.0%纯度),为黄色固体。吡唑区域异构体的身份通过1D-和2D-^{1}H NMR确认。

[1543] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$:δ7.77(s,1H),7.51(s,1H),7.43-7.41(m,1H),7.08-7.01(m,3H),6.74-6.64(m,2H),5.81(s,1H),4.09(s,3H),3.85-3.79(m,2H),2.07(s,3H),1.78-1.69(m,2H),0.98(t,J=7.4Hz,3H)。

[1544] 合成1-3

[1545] (FRPPO-002A)/(FRPPO-002B)

[1546] 

[1547] 化合物3A(150mg,366μmol,1.00eq)通过在手性SFC上的多次注射(柱DAICEL CHIRALPAK AD 250x30mm,10μm;流动相A-超临界CO_2,B-iPrOH(0.1%NH_4OH);等度的30%B,10min)纯化。

[1548] 获得C11-峰1(RT=4.7min,39.5mg,98.5μmol,53.8%收率,100%纯度),为浅黄色固体,其通过^1H NMR、LCMS和SFC确认。

[1549] LCMS:RT=2.38min,m/z=402$(M+1)^+$。

[1550] 手性SFC:RT=1.724min。

[1551] ^1H NMR:400MHz $CDCl_3$:δ7.85(s,1H),7.54(s,1H),7.47(s,1H),7.14-7.12(m,1H),7.04-7.01(m,2H),6.74-6.72(m,2H),5.83(s,1H),4.09(s,3H),3.86-3.78(m,2H),2.07(s,3H),1.79-1.72(m,2H),1.06-0.97(m,3H)。

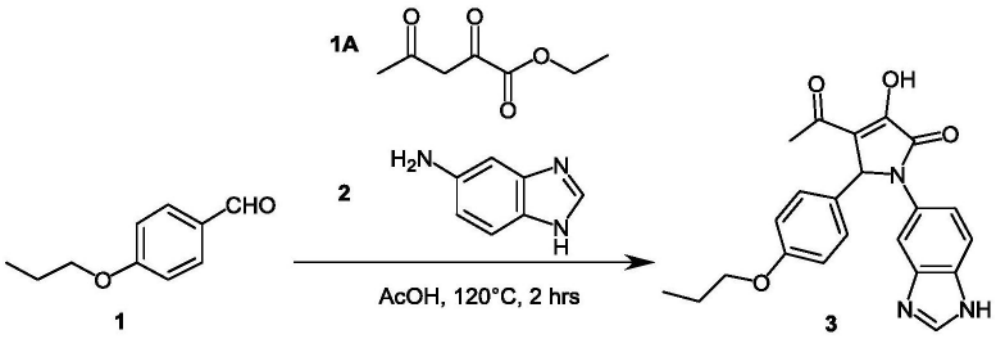
[1552] 获得C11-峰2(RT=8.4min,39.8mg,99.2μmol,54.2%收率,100%纯度),为浅黄色固体,其通过^1H NMR、LCMS和SFC确认。

[1553] LCMS:RT=2.34min,m/z=402$(M+1)^+$。

[1554] 手性SFC:RT=1.946min。

[1555] ^1H NMR:400MHz $CDCl_3$:δ7.81(s,1H),7.52(s,1H),7.45(s,1H),7.11-7.09(m,1H),7.04-7.02(m,2H),6.74-6.72(m,2H),5.82(s,1H),4.09(s,3H),3.87-3.77(m,2H),2.07(s,3H),1.77-1.72(m,2H),1.06-0.97(m,3H)。

[1556] 合成2-1

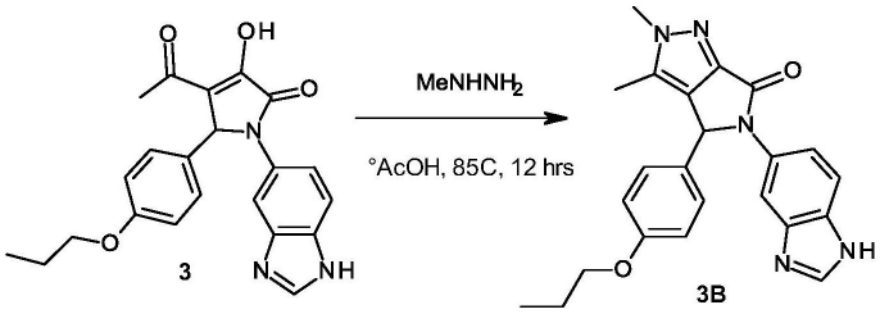
[1557] 

[1558] 将化合物1A(481mg,3.05mmol,429μL,1.00eq)、化合物1(0.500g,3.05mmol,480μL,1.00eq)和化合物2(405mg,3.05mmol,1.00eq)在AcOH(5mL)中的混合物脱气,并用N_2吹扫3次,然后在N_2气氛下将混合物在120℃搅拌2小时。LCMS显示存在所需的质量。将粗产物通过反相HPLC(0.1%甲酸H_2O/MeCN)纯化。获得化合物3(250mg,638μmol,20.9%收率),为固体,并且在未经进一步纯化的情况下使用。

[1559] LCMS:RT=0.787min,m/z=392$(M+1)^+$。

[1560] 合成2-2

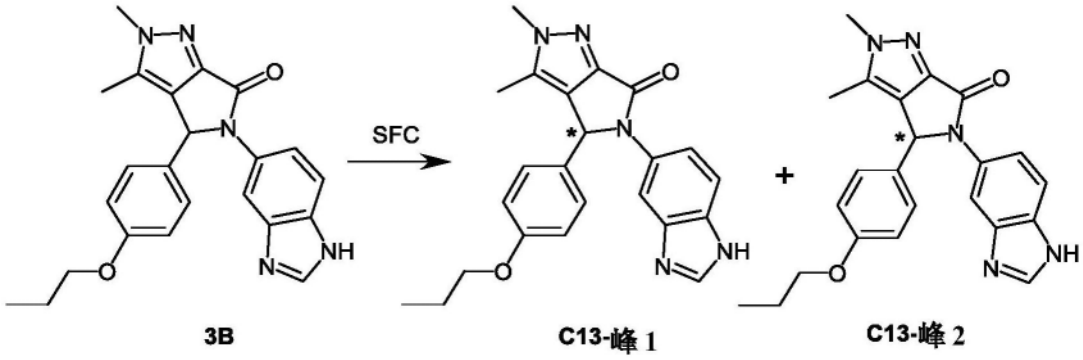
[1561] (FRPPO-001)

[1562] 

[1563] 向化合物3(0.200g,511μmol,1.00eq)在AcOH(5mL)中的溶液中加入甲基肼(0.210g,4.56mmol,240μL,8.92eq)。将混合物在85℃搅拌12小时。TLC(乙酸乙酯)显示两个主要斑点。将反应混合物浓缩,然后用EtOAc(20mL)稀释。所得的溶液用饱和$NaHCO_3$溶液(20mL x 2)和饱和盐水(20mL x 2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至剩余物,将其通过制备型TLC(SiO_2,乙酸乙酯)纯化,并分离Rf=0.20的斑点。获得化合物3B(90mg,221μmol,43.4%收率,98.9%纯度),为黄色固体。吡唑区域异构体的身份通过1D-和2D-^{1}H NMR确认。

[1564] 合成2-3

[1565] (FRPPO-001A)/(FRPPO-001B)

[1566] 

[1567] 将化合物3B(90mg,224μmol,1.00eq)在减压下浓缩,得到剩余物,将其通过在手性SFC上的多次注射(柱DAICEL CHIRALPAK AD 250x 30mm,10μm;流动相A-超临界CO_2,B-MeOH(0.1%NH_4OH);等度的40%B,7min)纯化。

[1568] 获得C13-峰1(RT=3.0min,34.3mg,85.4μmol,76.13%收率,100%纯度),为浅黄色固体,其通过^{1}H NMR、LCMS和SFC确认。

[1569] LCMS:RT=1.79min,m/z=402$(M+1)^+$。

[1570] 手性SFC:RT=1.445min。

[1571] ^{1}H NMR:400MHz MeOD:δ8.14(s,1H),7.56(s,2H),7.28-7.26(m,1H),7.08-7.06(m,2H),6.77-6.75(m,2H),6.14(s,1H),3.93(s,3H),3.83-3.80(m,2H),2.14(s,3H),1.75-1.67(m,2H),0.99-0.95(m,3H)。

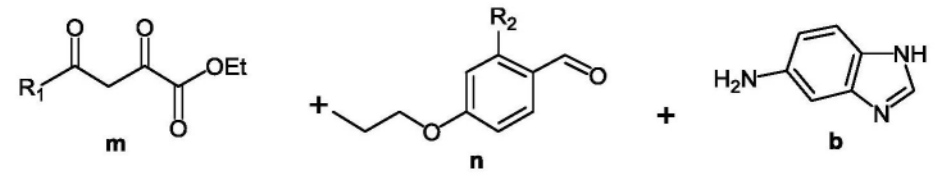
[1572] 获得C13-峰2(RT=4.1min,27.2mg,67.7μmol,60.4%收率,100%纯度),为黄色固体,其通过^{1}H NMR、LCMS和SFC确认。

[1573] LCMS:RT=1.77min,m/z=402$(M+1)^+$。

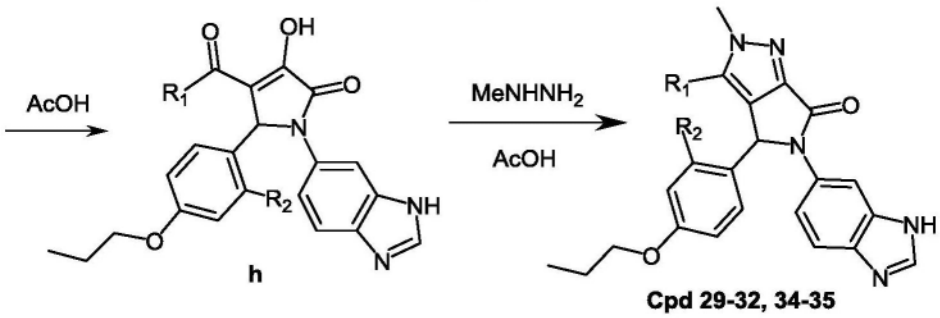
[1574] 手性SFC:RT＝1.693min。

[1575] ^{1}H NMR:400MHz MeOD:δ8.13(s,1H),7.57-7.52(m,2H),7.28-7.25(m,1H),7.08-7.06(m,2H),6.77-6.75(m,2H),6.13(s,1H),3.92(s,3H),3.83-3.77(m,2H),2.14(s,3H),1.75-1.66(m,2H),0.99-0.95(m,3H)。

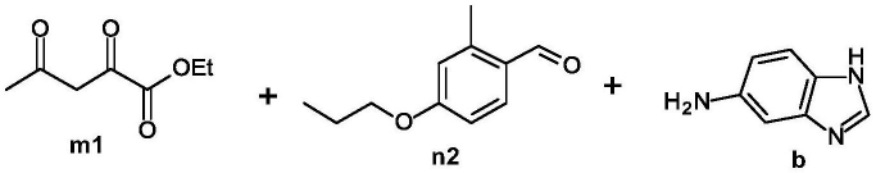
[1576] 方案2



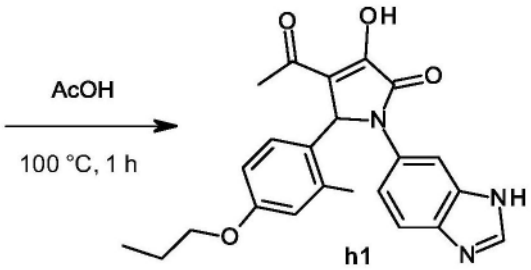
[1577]



[1578] 合成3-1



[1579]

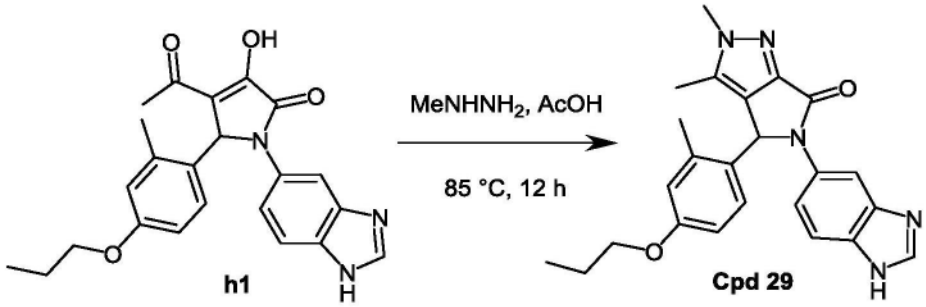


[1580] 将化合物n2(669mg,3.76mmol,1.00eq)、化合物m1(594mg,3.76mmol,530μL,1.00eq)和化合物b(500mg,3.76mmol,1.00eq)在AcOH(5mL)中的混合物在100℃搅拌1小时。LCMS检测到所需的产物质量。将混合物在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(0.1%甲酸H_2O/MeCN)纯化,得到化合物h1(200mg,493μmol,13.1%收率),为黑褐色固体,其在未经进一步纯化的情况下使用。

[1581] LCMS:RT＝0.802min,m/z＝406.1$(M+1)^+$。

[1582] 合成3-2

[1583] (FRPPO-003)

[1584] 

[1585] 向化合物h1(250mg,617μmol,1.00eq)在AcOH(10mL)中的溶液中加入甲基肼(710mg,6.17mmol,812μL,10.0eq),并将混合物在85℃搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩,得到剩余物,将其通过制备型HPLC(柱Waters Xbridge 150x50mm,10μm;流动相(0.05% NH_4OH)A-水,B-ACN;梯度25-55%B,11.5min)纯化,得到Cpd 29(9.45mg,22.70μmol,3.68%收率,99.8%纯度),为黄色固体。

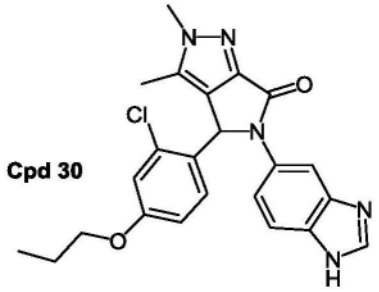
[1586] LCMS:RT=0.925min,m/z=416.4$(M+1)^+$。

[1587] HPLC:RT=2.113min。

[1588] ^1H NMR:400MHz MeOD:δ8.14(s,1H),7.54-7.49(m,2H),7.23-7.22(m,1H),6.79-6.77(m,1H),6.64-6.62(m,2H),6.41(s,1H),3.93(s,3H),3.83-3.79(m,2H),2.39-2.30(m,3H),2.12(s,3H),1.73-1.68(m,2H),0.99-0.96(m,3H)。

[1589] 合成3-3

[1590] (FRPPO-004)

[1591] 

[1592] 该化合物使用类似方法获得。获得Cpd 30(20.1mg,45.6μmol,8.4%收率,99%纯度),为黄色固体。

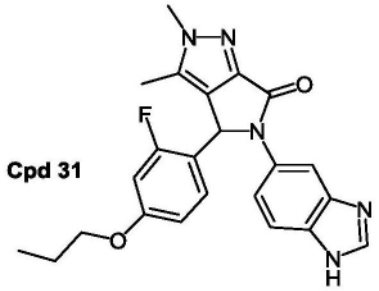
[1593] LCMS:RT=0.951min,m/z=436.3$(M+1)^+$。

[1594] HPLC:RT=2.214min。

[1595] ^1H NMR:400MHz MeOD:δ8.14(s,1H),7.67(s,1H),7.55-7.53(m,1H),7.35-7.33(m,1H),6.93-6.90(m,2H),6.74-6.73(m,2H),3.92(s,3H),3.84-3.81(m,3H),2.20(s,3H),1.73-1.68(m,2H),0.98-0.95(m,3H)。

[1596] 合成3-4

[1597] (FRPPO-005)

[1598] 

[1599] 该化合物使用类似方法获得。获得Cpd 31(17.09mg,38.7μmol,26％收率,95％纯度),为黄色固体。

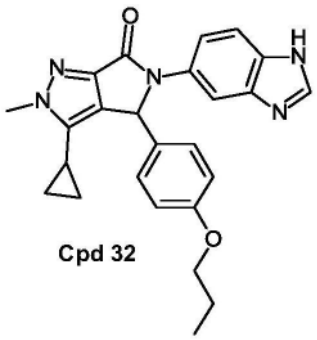
[1600] LCMS:RT＝0.812min,m/z＝420.3(M+1)$^+$。

[1601] HPLC:RT＝1.698min。

[1602] ^{1}H NMR:400MHz MeOD:δ8.16(s,1H),7.63-7.62(m,1H),7.56-7.54(d,J＝8.00,1H),7.32-7.29(m,1H),7.04-7.00(m,1H),6.62-6.55(m,2H),6.43(m,1H),3.93(s,3H),3.84-3.80(m,2H),2.18-2.16(m,3H),1.75-1.66(m,2H),0.99-0.95(m,3H)。

[1603] 合成3-5

[1604] (FRPPO-006)

[1605] 

[1606] 该化合物使用类似方法获得。获得Cpd 32(37.8mg,85.3μmol,7.1％收率,96.4％纯度),为浅黄色固体。

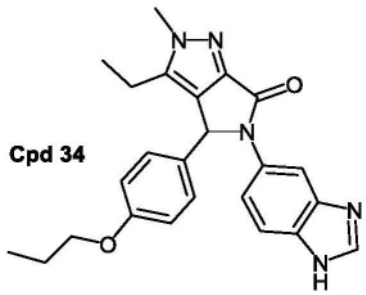
[1607] LCMS:RT＝0.918min,m/z＝428.3(M+1)$^+$。

[1608] HPLC:RT＝2.207min。

[1609] ^{1}H NMR:400MHz MeOH:δ12.4(s,1H),8.15(s,1H),7.63-7.38(m,3H),7.27-7.06(m,2H),6.75-6.73(m,2H),6.31(s,1H),3.97(s,3H),3.83-3.77(m,2H),1.85-1.83(m,1H),1.66-1.60(m,2H),0.92-0.90(m,3H),0.88-0.83(m,1H),0.68-0.67(m,1H),0.46-0.45(m,1H),0.24-0.22(m,1H)。

[1610] 合成3-6

[1611] (FRPPO-007)

[1612] 

[1613] 该化合物使用类似方法获得。获得Cpd 34(11.98mg,28.80μmol,2.2%收率,99.9%纯度),为黄色固体。

[1614] LCMS:RT=0.914min,m/z=416.3(M+1)$^+$。

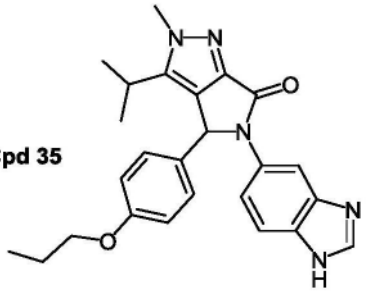
[1615] HPLC:RT=2.173min。

[1616] ^{1}H NMR:400MHz MeOD:δ8.13(s,1H),7.54(s,2H),7.26-7.23(m,1H),7.07-7.04(m,2H),6.77-6.74(m,2H),6.16(s,1H),3.94(s,3H),3.82-3.79(m,2H),2.70-2.50(m,2H),1.75-1.66(m,2H),0.99-0.93(m,6H)。

[1617] 合成3-7

[1618] (FRPPO-008)

[1619] Cpd 35



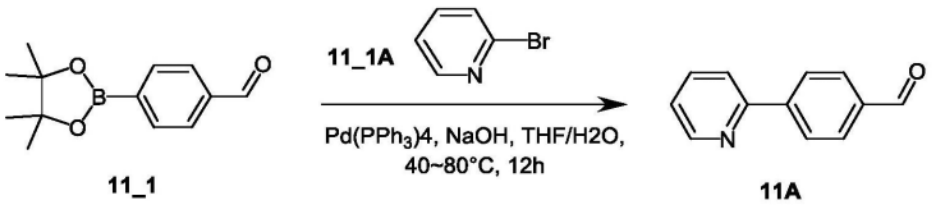
[1620] 该化合物使用类似方法获得。获得Cpd 35(8.06mg,18.4μmol,3.9%收率,97.9%纯度),为浅黄色固体。

[1621] LCMS:RT=0.958min,m/z=430.3(M+1)$^+$。

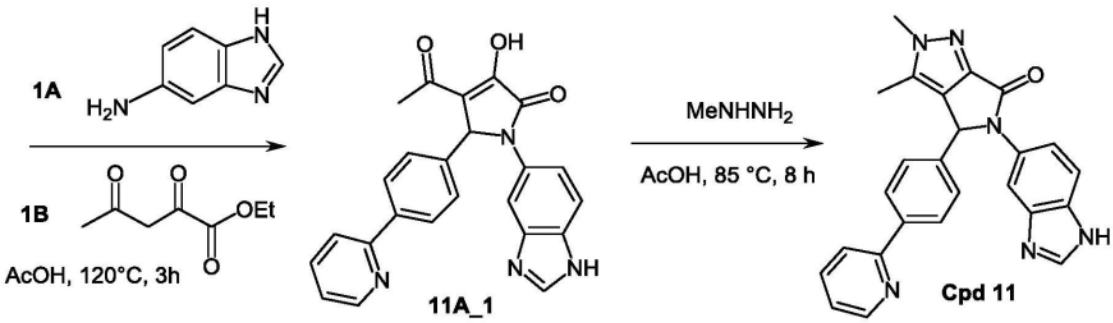
[1622] HPLC:RT=2.273min。

[1623] ^{1}H NMR:400MHz MeOD:δ12.39(s,1H),8.16-8.15(m,1H),7.65-7.51(m,1H),7.40-7.38(m,1H),7.30-7.26(m,1H),7.08-7.06(m,2H),6.75-6.73(d,J=8.00,2H),6.35-6.33(d,J=8.00,1H),3.91(s,3H),3.79-3.76(m,2H),3.10-3.03(m,1H),1.66-1.58(m,2H),1.18-1.16(m,3H),0.91-0.87(m,3H),0.62-0.60(d,J=8.00,3H)。

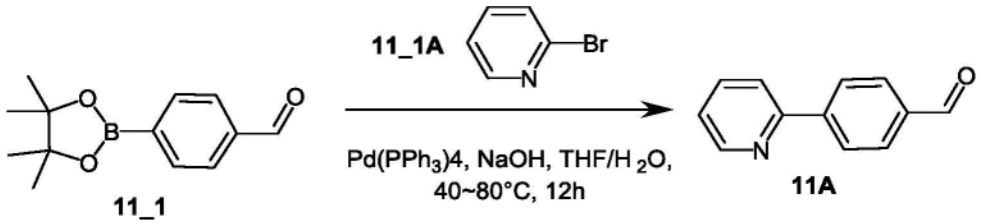
[1624] 方案3



[1625]



[1626] 合成4-1

[1627] 

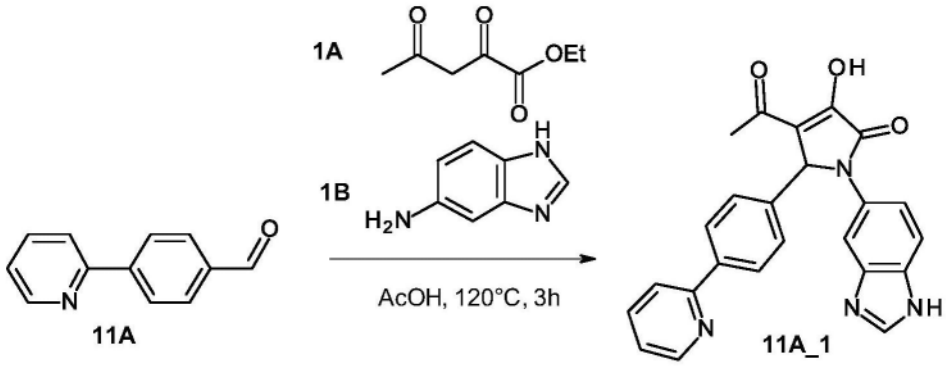
[1628] 将化合物11_1(3.00g,12.9mmol,1.50eq)、化合物11_1A(1.36g,8.62mmol,820μL,1.00eq)、$Pd(PPh_3)_4$(498mg,431μmol,0.05eq)、Na_2CO_3(2M,12.9mL,3.00eq)在二噁烷(13mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,然后在N_2气氛下将混合物在100℃搅拌18小时。LCMS显示起始材料被完全消耗,并且检测到具有所需质量的一个主要峰。将反应混合物分配在水(20mL)和乙酸乙酯(20mL)之间。将有机相分离,用乙酸乙酯(10mL x 3)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到黄色油状物。粗产物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=9/1至3/1,产物R_f=0.60)纯化,得到化合物11A(1.10g,5.88mmol,68%收率,98.0%纯度),为白色固体。

[1629] LCMS:产物RT=0.68min,m/z=184.0$(M+1)^+$。

[1630] HPLC:RT=1.79min,98.8%纯度。

[1631] ^1H NMR:$CDCl_3$,400MHz:δ10.1(s,1H),8.76(d,J=3.60Hz,1H),8.19(d,J=8.40Hz,2H),8.01(d,J=8.40Hz,2H),7.84(d,J=3.20Hz,2H),7.34-7.30(m,1H)。

[1632] 合成4-2

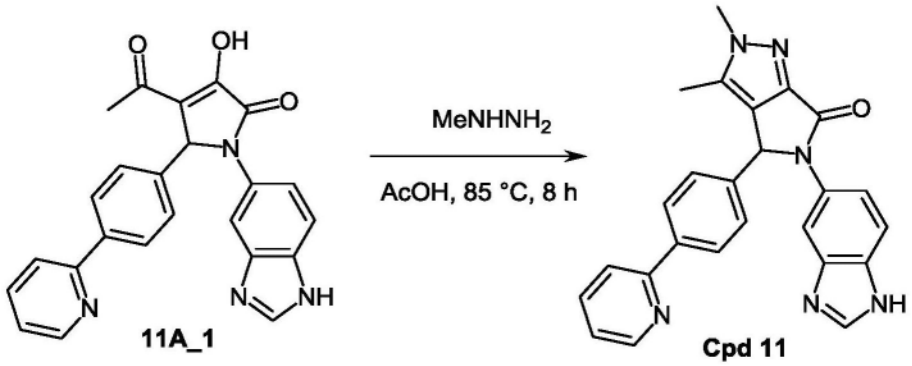
[1633] 

[1634] 将11A(500mg,2.70mmol,1.00eq)、1B(457mg,2.70mmol,1.00eq,HCl)和1A(426mg,2.70mmol,381μL,1.00eq)在AcOH(5mL)中的混合物在120℃搅拌2小时。LCMS显示11A被完全消耗并且检测到具有所需质量的一个主要峰。将反应在真空下浓缩并且剩余物通过HPLC(流动相(0.1%甲酸)A-水,B-MeOH;梯度20-40%B)纯化,得到11A_1(750mg,1.44mmol,53%收率,78.8%纯度),为黄色固体。粗产物在未经进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1635] LCMS:产物RT=0.24min,m/z=411.0$(M+1)^+$。

[1636] 合成4-3

[1637] (FRPPO-014)

[1638] 

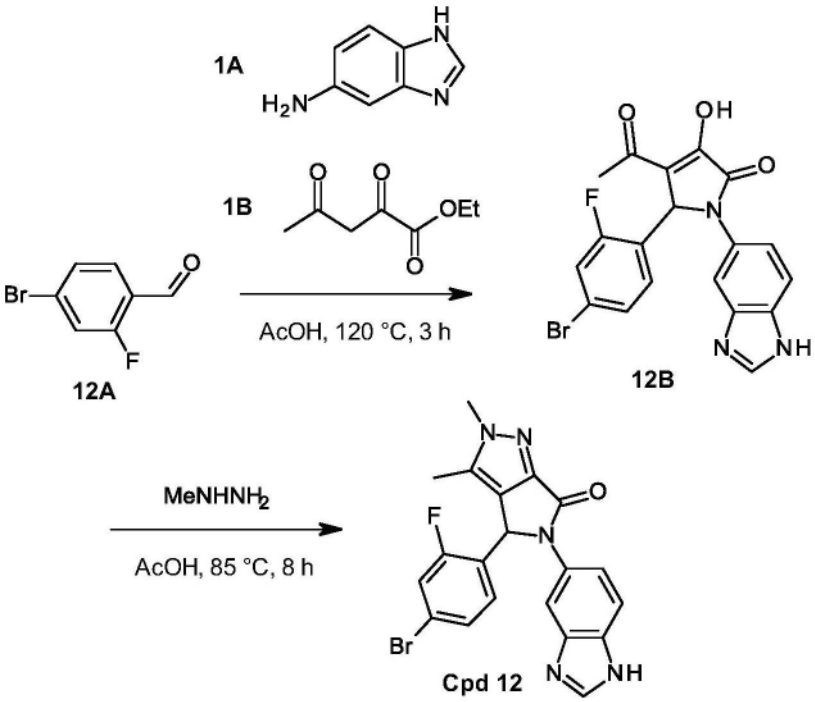
[1639] 向11A_1(430mg,826μmol,1.00eq)在AcOH(5mL)中的混合物中加入甲基肼(200mg,1.74mmol,229μL,2.10eq)。将混合物在85℃搅拌8小时。LCMS显示11A_1被完全消耗并且检测到具有所需质量的两个主要峰。将反应混合物在真空下浓缩。剩余物通过制备型HPLC(柱Xtimate C18 150×25mm,5μm;流动相(0.05%NH_4OH)A-水,B-ACN;梯度24-54%B,10min)纯化,得到Cpd 11(81.5mg,194μmol,24%收率,100%纯度),为黄色固体。

[1640] LCMS:产物RT=0.85min,m/z=421.3$(M+1)^+$。

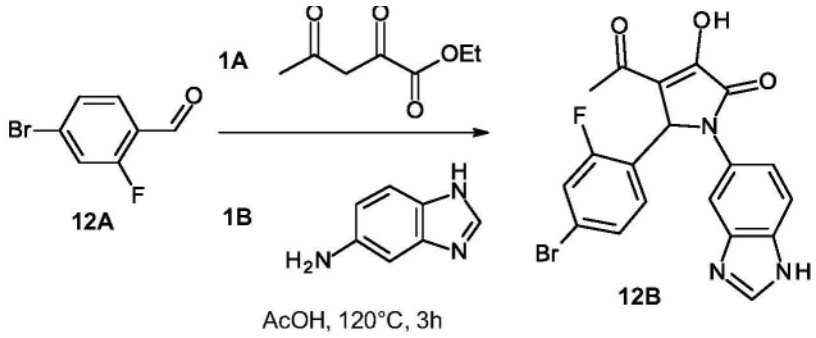
[1641] HPLC:RT=1.81min,95.9%纯度。

[1642] ^1H NMR:$CDCl_3$,400MHz:δ8.64(d,J=4.40Hz,1H),7.91(s,1H)7.86(d,J=8.00Hz,2H),7.73(m,2H),7.63(d,J=8Hz,1H),7.53-7.48(m,1H),7.30-7.28(m,3H),7.22(t,J=5.20Hz,1H),6.04(s,1H),3.93(s,3H),2.14(s,3H)。

[1643] 方案4

[1644] 

[1645] 合成5-1

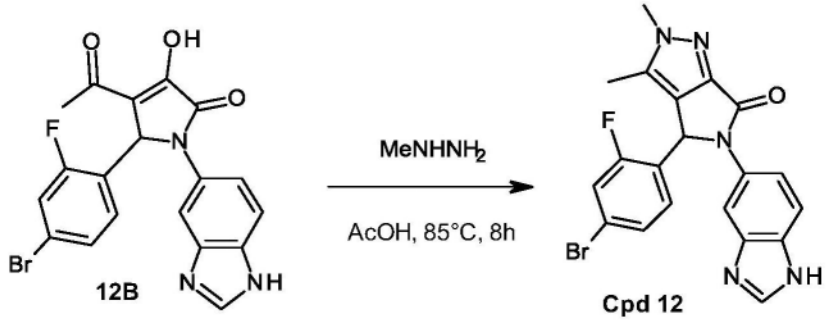
[1646] 

[1647] 将12A(500mg,2.46mmol,1.00eq)、1B(418mg,2.46mmol,1.00eq,HCl)和1A(389mg,2.46mmol,348μL,1.00eq)在AcOH(5mL)中的混合物在120℃搅拌2小时。LCMS显示12A被完全消耗并且检测到具有所需质量的一个主要峰。将混合物倒入MeCN(5mL)中。将混合物过滤并将滤饼用MeCN(2.5mL x 2)洗涤。将剩余物在减压下干燥,得到12B(500mg,粗制品),为深褐色固体,将其在未经进一步纯化的情况下用于下一反应。

[1648] LCMS:产物RT=0.61min,m/z=430.0$(M+1)^+$。

[1649] 合成5-2

[1650] (FRPPO-015)

[1651] 

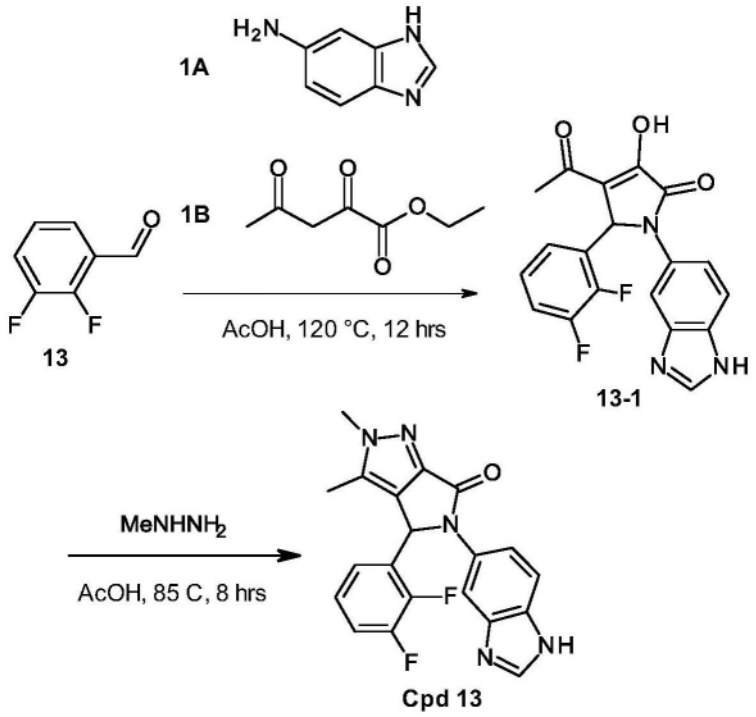
[1652] 向12B(480mg,982μmol,1.00eq)在AcOH(5mL)中的混合物中加入甲基肼(410mg,3.56mmol,469μL,3.63eq)。将混合物在85℃搅拌8小时。LCMS显示具有所需质量的一个主要峰。将反应混合物在真空下浓缩。剩余物通过制备型HPLC(柱Phenomenex Synergi Max RP 150x50mm,10μm;流动相(0.23%甲酸)A-水,B-ACN;梯度15-45%B,10min)纯化,得到Cpd 12(126mg,133μmol,14%收率,51.5%纯度),为褐色固体。产物通过制备型HPLC(柱Xtimate C18 150×25mm,5um;流动相(0.05%NH_4OH)A-水,B-ACN;梯度25-55%B,10min)纯化,得到Cpd12(19.8mg,44.2μmol,15.4%收率,97.9%纯度),为浅黄色固体。

[1653] LCMS:产物RT=0.88min,m/z=440.2$(M+1)^+$。

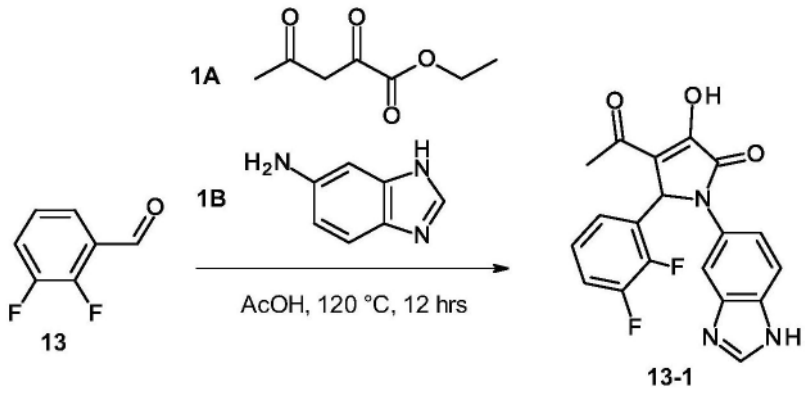
[1654] HPLC:RT=1.72min,98.0%纯度。

[1655] ^1H NMR:DMSO,400MHz:δ12.5(s,1H),8.19(s,1H),7.71(s,1H),7.49(d,J=10Hz,2H),7.29-7.21(m,3H),6.62(s,1H),3.87(s,3H),2.13(s,3H)。

[1656] 方案5

[1657] 

[1658] 合成6-1

[1659] 

[1660] 向化合物13(1.00g,7.04mmol,769μL,1.00eq)在AcOH(20.0mL)中的溶液中加入化合物1B(HCl盐,937mg,7.04mmol,1.00eq)和化合物1A(1.11g,7.04mmol,994μL,1eq)。将混合物在120℃搅拌12小时。LCMS显示起始材料被完全消耗并且检测到所需的质量。将反应溶液倒入水(80.0mL)中并过滤。然后剩余物通过MeCN(20.0mL x 3)洗涤并收集,得到化合物13-1(1.75g,粗制品),为褐色固体,将其在未经进一步纯化的情况下使用。

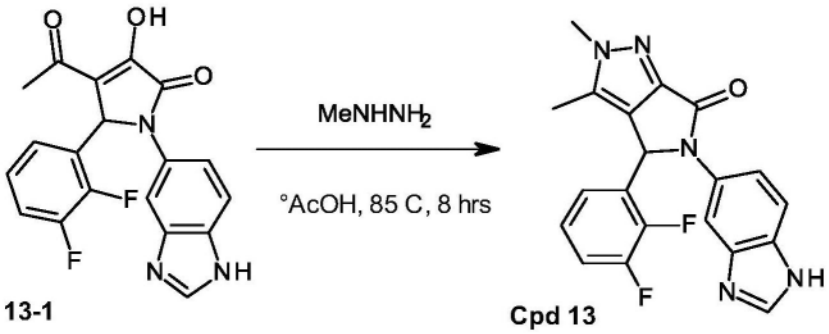
[1661] ^{1}H NMR:DMSO-d_6 400MHz:δ8.33(s,1H),7.75-7.74(m,J=4Hz,1H),7.57-7.55(m,1H),7.36-7.33(m,1H),7.17-7.14(m,1H),7.11-6.96(m,2H),6.31(s,1H),2.38(s,3H)。

[1662] LCMS:RT=0.882min,m/z=370(M+1)$^{+}$。

[1663] HPLC:纯度:83.2%。

[1664] 合成6-2

[1665] (FRPPO-012)

[1666] 

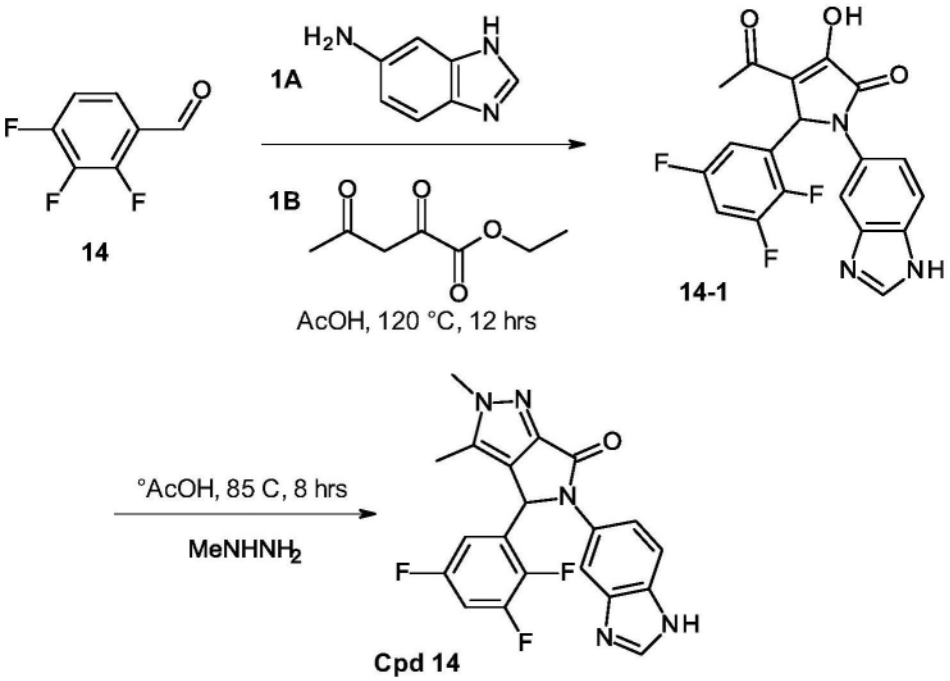
[1667] 向化合物13-1(0.50g,1.35mmol,1.00eq)在AcOH(5.00mL)中的溶液中加入甲基肼(0.39g,3.39mmol,446μL,40.0%纯度,2.50eq)。将混合物在85℃搅拌8小时。LCMS显示起始材料被完全消耗并且检测到所需的质量。将反应溶液在减压下浓缩至粗产物。粗产物通过制备型HPLC(柱Phenomenex Luna C18 200x40mm,10μm;流动相(0.1%甲酸)A-水,B-ACN;梯度7-37%B,10min)纯化,得到Cpd 13(101mg,237μmol,18%收率,FA),为褐色固体(101mg,237μmol,17.5%收率,FA),将其通过制备型HPLC(柱Waters Xbridge 150x50mm,10um;流动相(0.05%NH_4OH)A-水,B-ACN;梯度12-42%B,11.5min)纯化,得到Cpd 13(11.9mg,31.4μmol,13%收率),为黄色固体。

[1668] LCMS:RT=0.894min,m/z=380$(M+1)^+$。

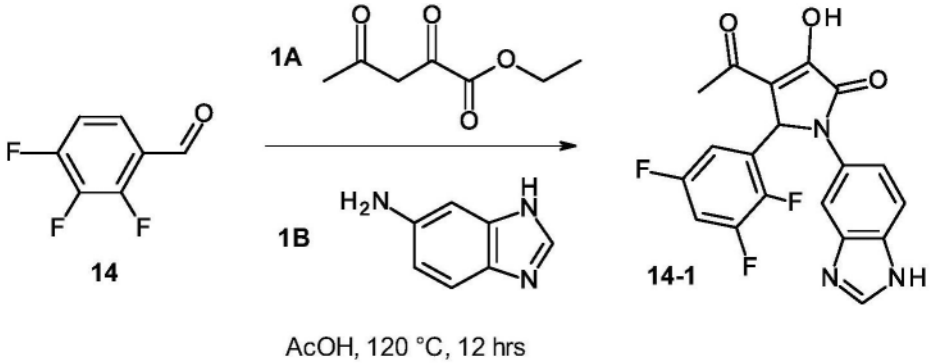
[1669] HPLC:纯度:99.2%。

[1670] ^1H NMR:MeOD 400MHz:δ8.15(s,1H),7.69(s,1H),7.57-7.57(d,J=8Hz,1H),7.36-7.33(m,1H),7.16-6.95(m,3H),6.58(s,1H),3.93(s,3H),2.19(s,3H)。

[1671] 方案6

[1672] 

[1673] 合成7-1

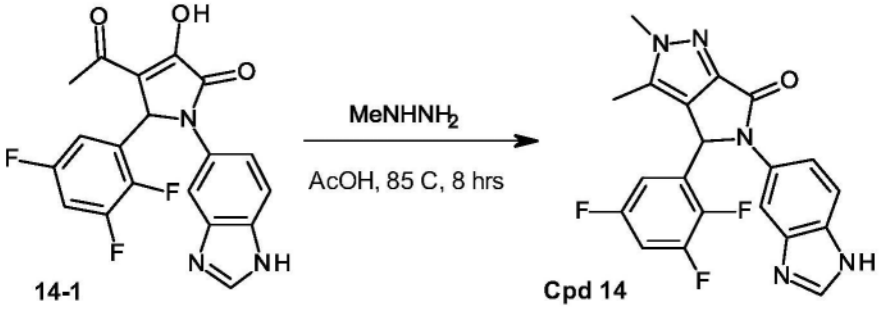
[1674] 

[1675] 向化合物14(1.00g,6.25mmol,709μL,1.00eq)在AcOH(20.0mL)中的溶液中加入化合物1B(832mg,4.90mmol,0.79eq,HCl)和化合物1A(988mg,6.25mmol,882μL,1.00eq)。将混合物在120℃搅拌12小时。LCMS显示起始材料被完全消耗并且检测到所需的质量。将反应溶液倒入水(80mL)中并过滤。然后剩余物通过MeCN(20mL x 3)洗涤并收集,得到化合物14-1(1.40g,粗制品),为褐色固体,将其在未经进一步纯化的情况下使用。

[1676] LCMS:RT=0.877min,m/z=388(M+1)$^+$。

[1677] 合成7-2

[1678] (FRPPO-013)

[1679] 

[1680] 向化合物14-1(0.50g,1.29mmol,1.00eq)在AcOH(5.00mL)中的溶液中加入甲基肼(340mg,2.95mmol,389μL,40.0%纯度,2.29eq)。将混合物在85℃搅拌8小时。LCMS显示起始材料被完全消耗并且检测到所需的质量。将反应溶液在减压下浓缩,得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC(柱Phenomenex Synergi Max RP 150x50mm,10μm;流动相(0.26%甲酸)A-水,B-ACN;梯度10-40%B,10min)纯化,得到Cpd 14(102mg,228μmol,17.6%收率,99.9%纯度,FA),为黄色固体。

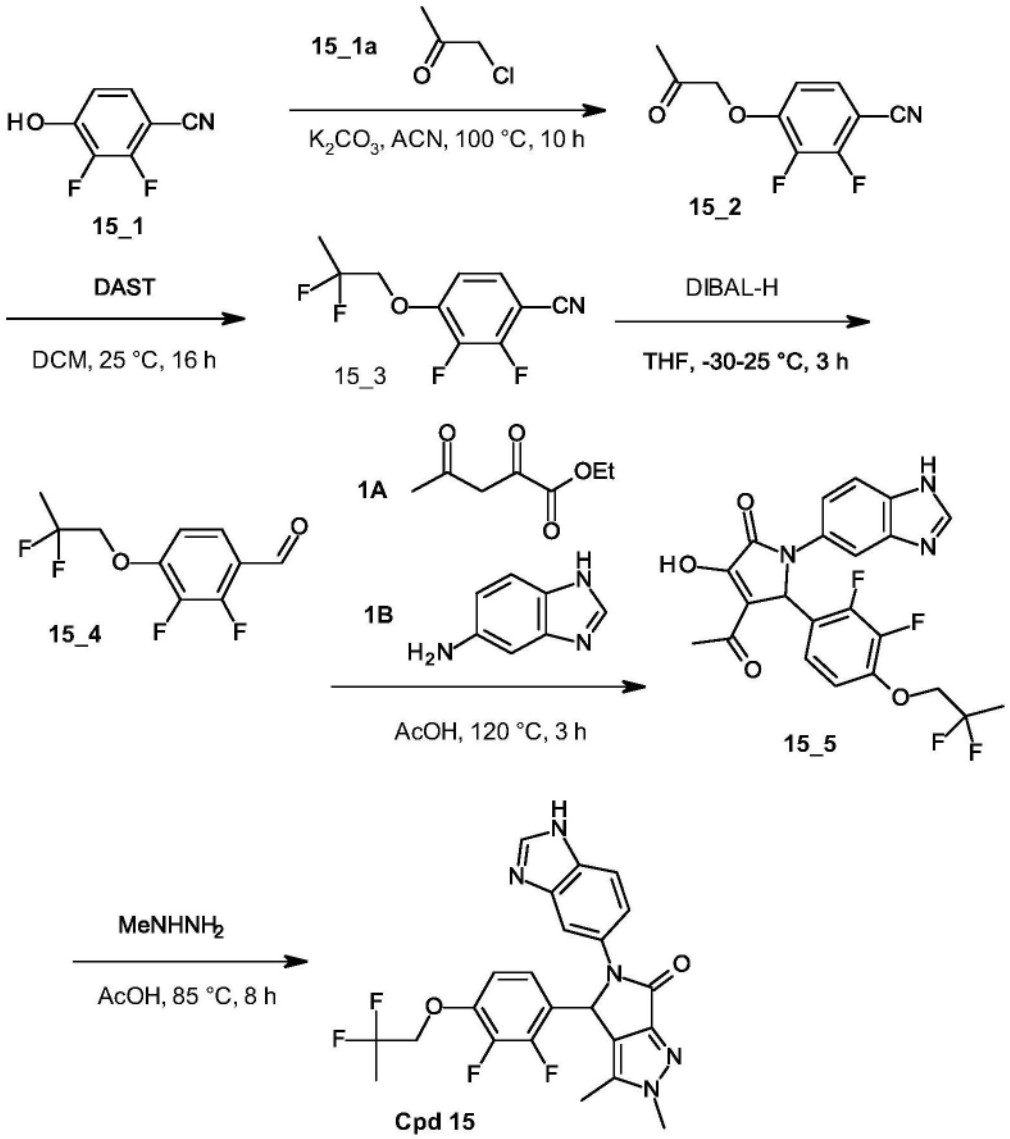
[1681] 将Cpd 14(102mg,228μmol,17.6%收率,99.9%纯度,FA)通过制备型HPLC(柱Waters Xbridge 150x50mm,10μm;流动相(0.05%NH_4OH)A-水,B-ACN;梯度15-45%B,11.5min)再纯化,得到Cpd 14(38.5mg,96.9μmol,42.1%收率),为白色固体。

[1682] LCMS:RT=0.900min,m/z=398(M+1)$^+$。

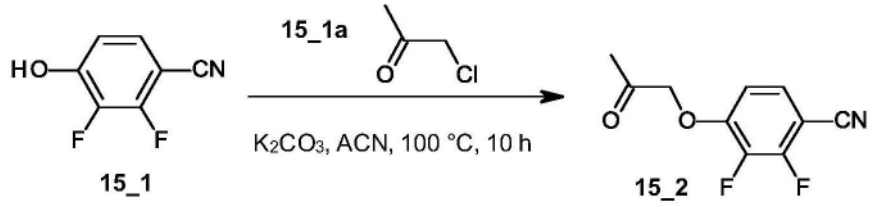
[1683] HPLC:纯度:97.6%。

[1684] ^{1}H NMR:MeOD 400MHz:δ8.17(s,1H),7.70(s,1H),7.60-7.58(d,J=8Hz,1H),7.37-7.35(d,J=8Hz,1H),7.04-7.03(m,1H),6.83-6.80(m,1H),6.60(s,1H),3.94(s,3H),2.22(s,3H)。

[1685] 方案7

[1686] 

[1687] 合成8-1

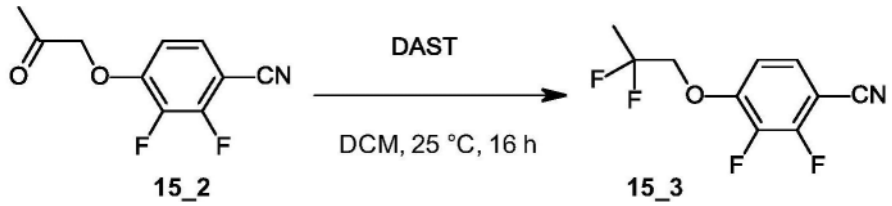
[1688] 

[1689] 将化合物15_1、化合物15_1a和K_2CO_3(8.91g,64.5mmol,2.00eq)在ACN(25mL)中的混合物在100℃搅拌10小时。LCMS显示所需的质量。将反应混合物过滤,并将滤饼用乙酸乙酯(40mL x 3)洗涤,然后将滤液加入到水(50mL)中,然后用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取,合并有机层并用Na_2SO_4干燥,然后浓缩,得到剩余物,将其通过制备型HPLC(HCl条件)纯化,得到化合物15_2(2.28g,9.58mmol,29.7%收率,88.7%纯度),为灰白色固体。

[1690] LCMS:RT=0.68min,m/z=212.1$(M+H)^+$。

[1691] ^1H NMR:$CDCl_3$,400MHz:δ7.37-7.32(m,1H),6.76-6.47(m,1H),4.74(s,2H),2.26(s,3H)。

[1692] 合成8-2

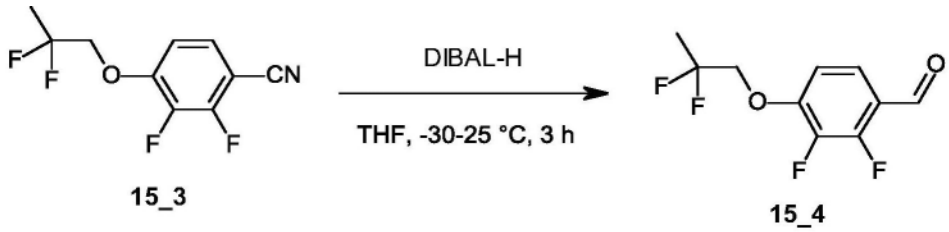
[1693] 

[1694] 向化合物15_2(2.00g,9.47mmol,1.00eq)在DCM(10mL)中的溶液中加入DAST(3.06g,19.0mmol,2.51mL,2.00eq)。将混合物在25℃搅拌16小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=10:1)表明材料被完全消耗并且形成一个新斑点。将混合物倒入冰水(30mL)中并用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩。将剩余物通过柱色谱(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化并浓缩,得到化合物15_3(2.10g,9.01mmol,95.1%收率),为黄色油状物。

[1695] ^1H NMR:$CDCl_3$,400MHz:δ7.39-7.34(m,1H),6.88-6.85(m,1H),4.28(t,J=6.8Hz,2H),1.79(t,J=12.0Hz,3H)。

[1696] FNMR:$CDCl_3$,400MHz:δ-154.5,-129.1,-98.1。

[1697] 合成8-3

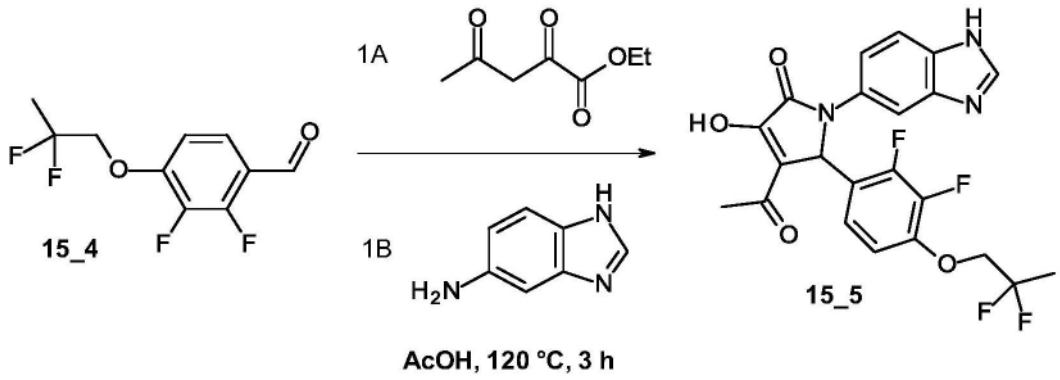
[1698] 

[1699] 在-30℃将DIBAL-H(1M,17.1mL,2.00eq)逐滴加入到化合物15_3(2.00g,8.58mmol,1.00eq)在THF(40mL)中的溶液中,并将混合物在25℃搅拌3小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1,起始材料R_f=0.45;产物R_f=0.50)显示起始材料被消耗并且LCMS显示所需的质量。在10℃将反应混合物用NH_4Cl(12.00mL)猝灭并加入Na_2SO_4(12.00g)。将混合物在10℃搅拌5min,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物,将其通过柱色谱(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=1:0至0:1)纯化并在减压下浓缩,得到化合物15_4,为黄色液体。TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1,R_f=0.50)。

[1700] LCMS(粗制品):RT=0.91min,m/z=236.9$(M+H)^+$。

[1701] ^1H NMR:$CDCl_3$,400MHz:δ10.36(s,1H),7.64(t,J=2.0Hz,1H),6.90(t,J=1.6Hz,1H),4.28(t,J=11.2Hz,2H),1.82(t,J=18.8Hz,3H)。

[1702] 合成8-4

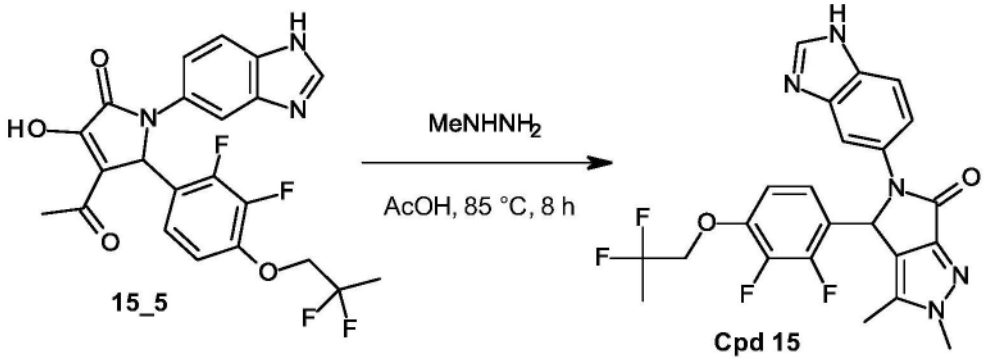
[1703] 

[1704] 向化合物15_4(500.0mg,2.12mmol,1.00eq)在AcOH(2.50mL)中的溶液中加入化合物1B(282mg,2.12mmol,1.00eq)和化合物1A(335mg,2.12mmol,299μL,1.00eq)。将混合物在120℃搅拌3小时。LCMS显示所需的质量。将混合物冷凝,得到粗产物。将粗产物通过反相HPLC(0.1%甲酸H_2O/MeCN)纯化,得到化合物15_5(210.0mg,453.2μmol,21.4%收率),为黄色固体,将其在未经进一步纯化的情况下使用。

[1705] LCMS(粗制品):产物:RT=0.64min,m/z=464.1$(M+H)^+$。

[1706] 合成8-5

[1707] (FRPPO-019)

[1708] 

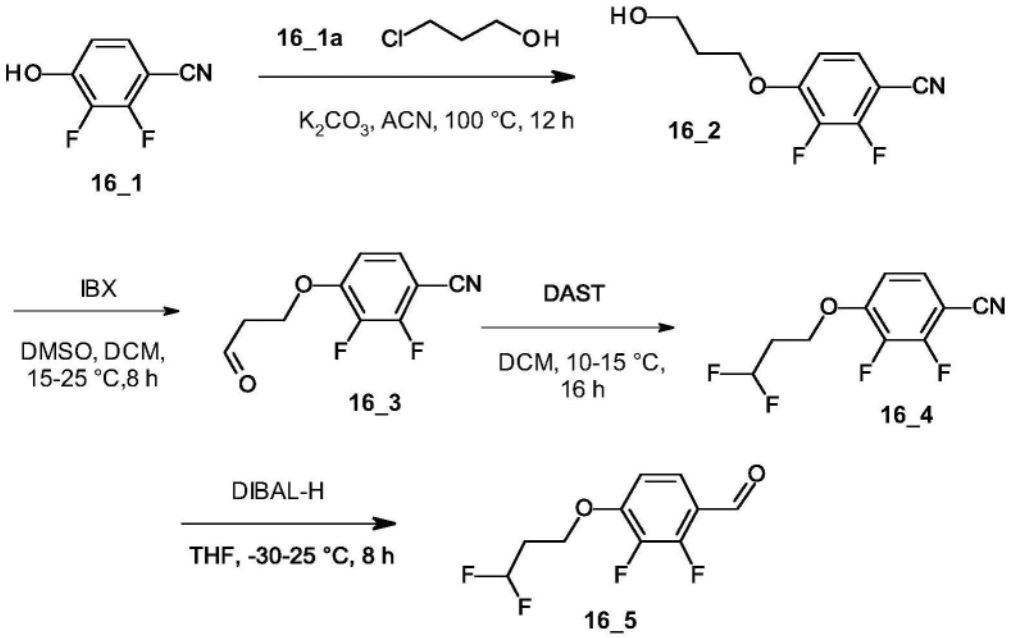
[1709] 向化合物15_5(210mg,453μmol,1.00eq)在AcOH(2.50mL)中的溶液中加入甲基肼(140mg,3.04mmol,160μL,6.71eq)。将混合物在85℃搅拌8小时。LCMS显示所需的质量。将混合物浓缩,得到粗产物,将其通过制备型HPLC HPLC(柱Waters Xbridge 150x50mm,10μm;流动相(0.05%NH_4OH)A-水,B-ACN;梯度22-52%B,10min)纯化并冻干,得到产物Cpd 15(12.95mg,27.2μmol,6.0%收率,99.4%纯度),为黄色固体。

[1710] LCMS:产物:RT=0.65min,m/z=474.1$(M+H)^+$。

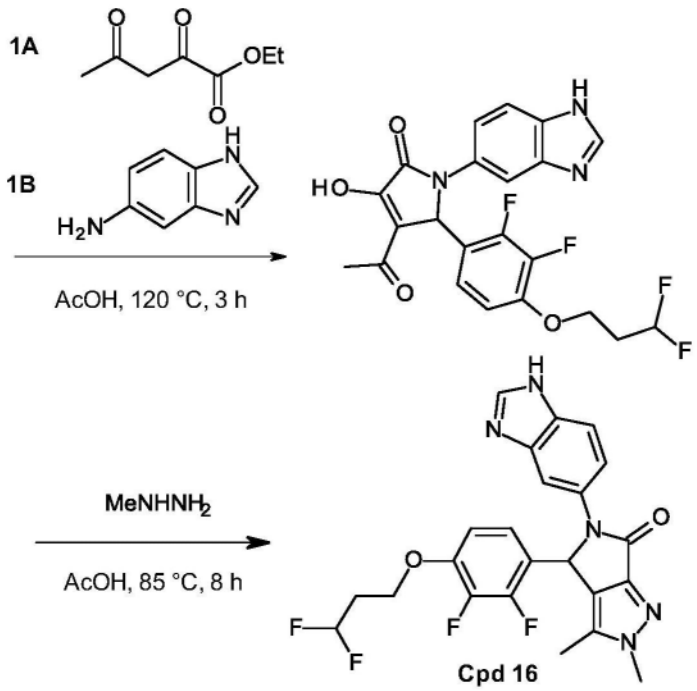
[1711] HPLC:纯度:99.4%

[1712] ^1H NMR:DMSO,400MHz:δ12.41(s,1H),8.18(s,1H),7.69(s,1H),7.50(d,J=8.8Hz,1H),7.29(d,J=10.8Hz,1H),7.07(s,1H),6.93(s,1H),6.58(s,1H),4.33(t,J=2.4Hz,2H),3.88(s,3H),2.13(s,3H),1.66(t,J=19.2Hz,3H)。

[1713] 方案8

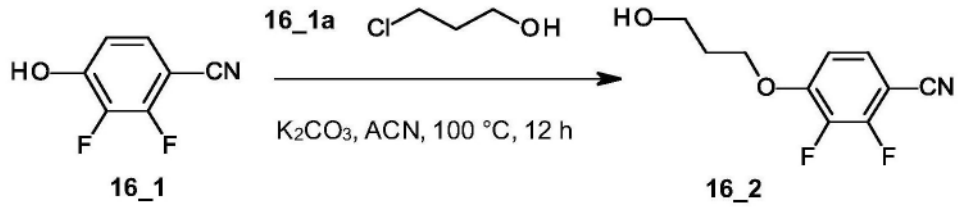


[1714]



[1715] 合成9-1

[1716]



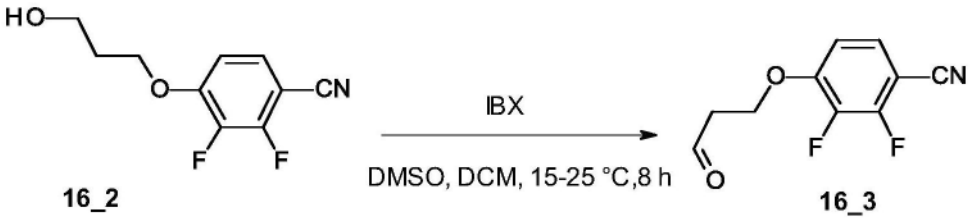
[1717] 将化合物16_1(5.00g,32.2mmol,1.00eq)、化合物16_1a(9.14g,96.7mmol,8.09mL,3.00eq)、K_2CO_3(8.91g,64.5mmol,2.00eq)和KI(535mg,3.22mmol,0.10eq)在ACN(25.0mL)中的溶液在100℃搅拌12小时。LCMS显示所需的质量。将反应混合物过滤,然后将滤液浓缩,得到剩余物,将其通过反相HPLC(0.1%HCl H_2O/ACN)纯化,得到化合物16_2

(3.65g,15.7mmol,48.6%收率,91.5%纯度),为黄色油状物。

[1718] LCMS:RT=0.65min,m/z=214.1(M+H)$^+$。

[1719] ^{1}H NMR:$CDCl_3$,400MHz:δ7.36-7.31(m,1H),6.88-6.84(m,1H),4.28(t,J=6.4Hz,2H),3.88(t,J=5.6Hz,2H),2.14-2.04(m,2H)。

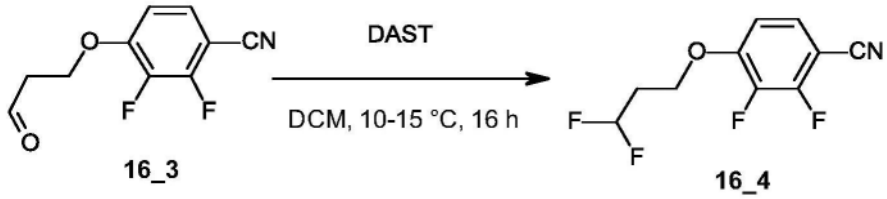
[1720] 合成9-2

[1721] 

[1722] 在15℃向化合物16_2(3.00g,14.0mmol,1.00eq)在DCM(20.0mL)和DMSO(20.0mL)中的溶液中加入IBX(31.5g,112mmol,8.00eq)。将混合物在25℃搅拌8小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1,起始材料-R_f=0.25,产物-R_f=0.45)表明材料被完全消耗并形成一个新斑点。将反应混合物过滤并用DCM(50mL)洗涤。合并的滤液用水(100x2mL)和饱和硫代硫酸钠水溶液(100mL)洗涤。有机溶液用饱和NaCl(40mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到化合物16_3(2.50g,粗制品),为黄色油状物。

[1723] ^{1}H NMR:$CDCl_3$,400MHz:δ9.81(s,1H),7.34-7.30(m,1H),6.89-6.85(m,1H),4.41(t,J=5.6Hz,2H),3.01(t,J=6.0Hz,2H)。

[1724] 合成9-3

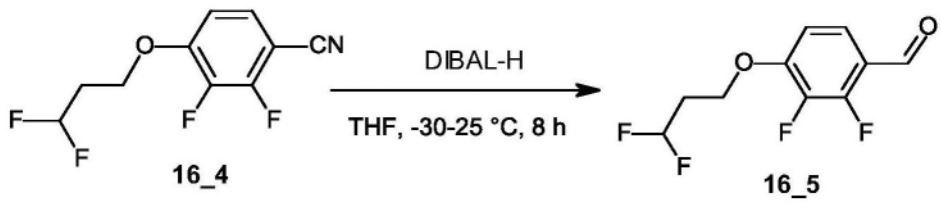
[1725] 

[1726] 在10-15℃将化合物16_3(1.80g,8.52mmol,1.00eq)在DCM(18.0mL)中的溶液加入到DAST(3.29g,20.4mmol,2.70mL,2.40eq)的溶液中并搅拌16小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=2:1,材料-R_f=0.10,产物-R_f=0.60)显示形成一个新斑点。将溶液混合物倒入冰水(10.00mL)中。将混合物用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物,将其通过柱色谱(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=1:0至0:1)纯化并在减压下浓缩,得到化合物16_4(1.70g,7.29mmol,85.5%收率),为黄色固体。

[1727] ^{1}H NMR:$CDCl_3$,400MHz:δ7.39-7.36(m,1H),6.85-6.83(m,1H),6.25-6.00(m,1H),4.30(t,J=6.0Hz,2H),2.47-2.38(m,2H)。

[1728] FNMR:$CDCl_3$,400MHz:δ-155.3,-129.5,-118.4。

[1729] 合成9-4

[1730] 

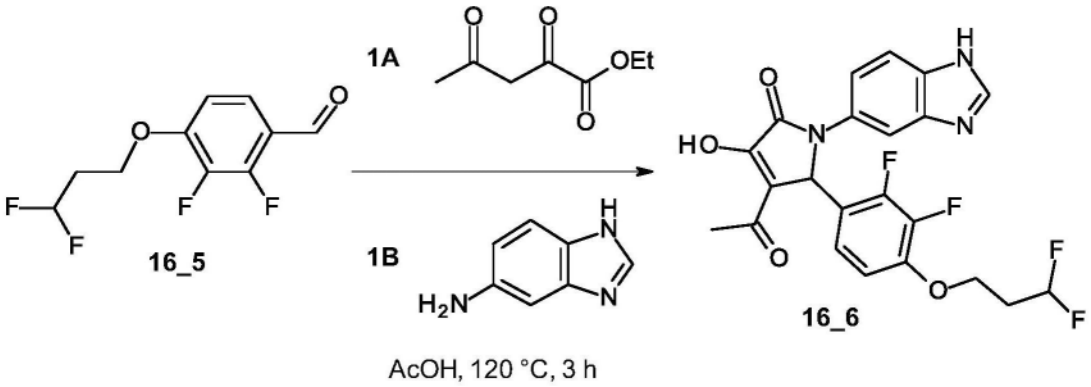
[1731] 在-30℃将DIBAL-H(在THF中的1.00M,9.44mL,2.00eq)逐滴加入到化合物16_4

(1.10g,4.72mmol,1.00eq)在THF(25mL)中的溶液中,并将混合物在25℃搅拌3小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1,起始材料-R_f=0.64,产物-R_f=0.68)显示剩余起始材料并且形成一个新斑点。在-30℃将DIBAL-H(在THF中的1.00M,3.30mL,0.70eq)加入到混合物中,将混合物在25℃搅拌5小时。将反应混合物用NH_4Cl(12.mL)猝灭并加入Na_2SO_4(12g),将混合物在25℃搅拌10min,过滤以除去滤液并在减压下浓缩,得到剩余物,将其通过反相HPLC(0.1%甲酸H_2O/ACN)纯化并在减压下浓缩,得到化合物16_5(0.30g,1.07mmol,22.7%收率,84.2%纯度),为黄色油状物。

[1732] LCMS:产物:RT=0.85min,m/z=236.9$(M+H)^+$。

[1733] ^1H NMR:$CDCl_3$,400MHz:δ10.21(s,1H),7.64(t,J=7.2Hz,1H),6.86(t,J=16.0Hz,1H),6.26-5.97(m,1H),4.32(t,J=6.0Hz,2H),2.85-2.40(m,2H)。

[1734] 合成9-5

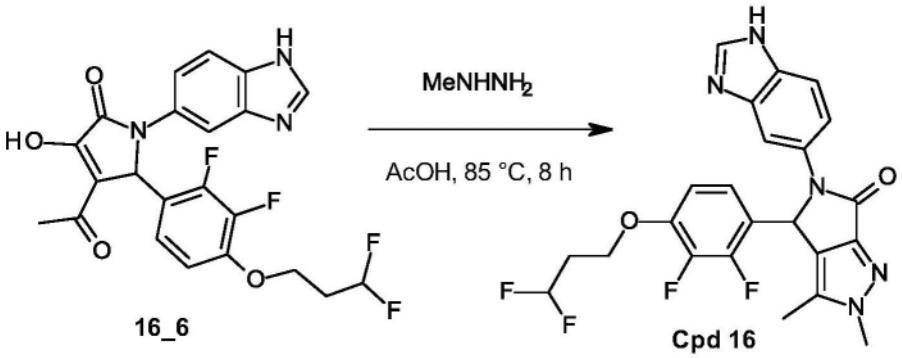
[1735] 

[1736] 向化合物16_5(200mg,846μmol,1.00eq)在AcOH(1.00mL)中的溶液中加入化合物1B(112mg,846μmol,1.00eq)和化合物1A(133mg,846μmol,119μL,1.00eq)。将混合物在120℃搅拌3小时。LCMS显示所需的质量。将混合物在减压下浓缩,得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC(柱Phenomenex Luna C18 200x40mm,10μm;流动相(0.1%TFA)A-水,B-ACN;梯度13-43%B,10min)纯化,得到化合物16_6(150mg,323μmol,38.2%收率),为黄色固体。

[1737] LCMS(粗制品):产物:RT=0.74min,m/z=464.0$(M+H)^+$。

[1738] 合成9-6

[1739] (FRPPO-026)

[1740] 

[1741] 向化合物16_6(150.0mg,323.7μmol,1.00eq)在AcOH(1.00mL)中的溶液中加入甲基肼(50.00mg,1.09mmol,57.14μL,3.35eq)。将混合物在85℃搅拌8小时。通过LCMS检测到所需的质量。将混合物浓缩,得到粗产物,将其通过制备型HPLC(柱Xtimate C18 150×25mm,5μm;流动相(0.05%NH_4OH)A-水,B-ACN;梯度23-53%B,10min)纯化并冻干,得到Cpd

16(15.46mg,32.30μmol,9.98%收率,98.9%纯度),为浅黄色固体。

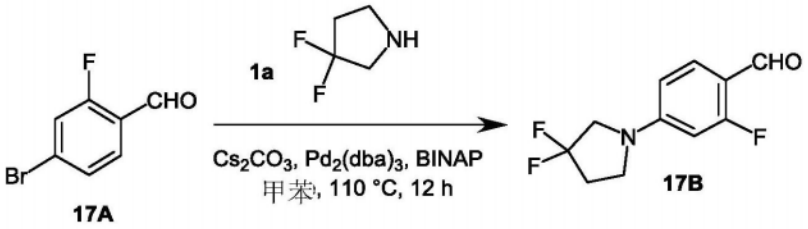
[1742] LCMS(粗制品):产物:RT=0.85min,m/z=474.1(M+H)$^+$。

[1743] LCMS:产物:RT=0.62min,m/z=474.0(M+H)$^+$。

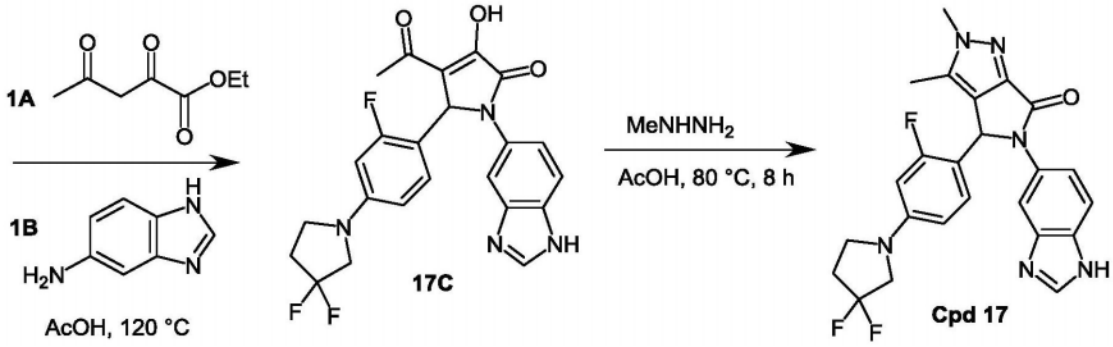
[1744] HPLC:纯度98.9%。

[1745] ^{1}H NMR:DMSO,400MHz:δ12.44(d,J=6.4Hz,1H),8.19(d,J=4.4Hz,1H),7.68(d,J=9.6Hz,1H),7.56(dd,J_1=56.8Hz,J_2=36.4Hz,1H),7.32(dd,J_1=33.2Hz,J_2=30.4Hz,1H),7.08-7.02(m,1H),6.92(t,J=8.4Hz,1H),6.59(d,J=10.4Hz,1H),6.59-6.00(m,1H),4.14-4.10(m,2H),3.88(s,3H),2.34-2.23(m,2H),2.13(s,3H)。

[1746] 方案9

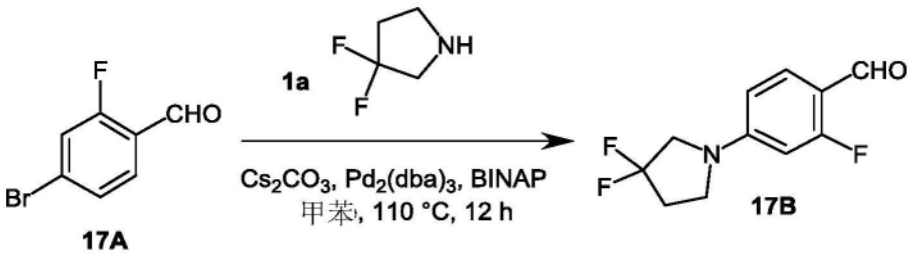


[1747]



[1748] 合成10-1

[1749]



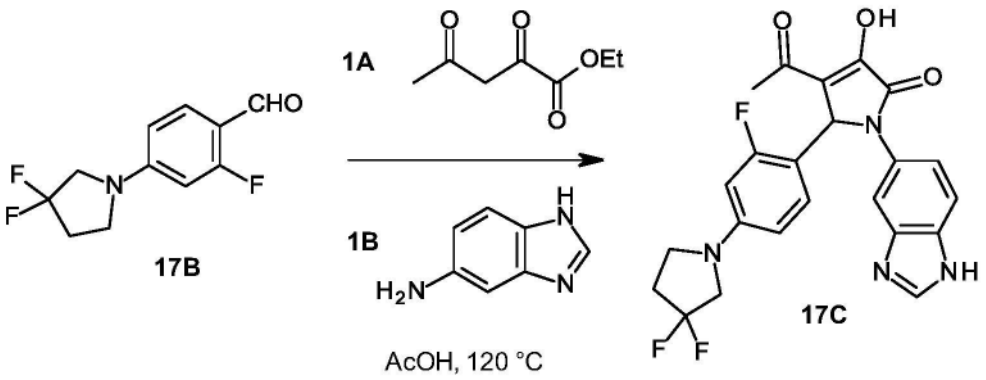
[1750] 在N_2下向化合物17A(1.00g,4.52mmol,1.00eq.)和化合物1a(820mg,5.43mmol,1.20eq.,HCl)在甲苯(10mL)Cs_2CO_3(5.90g,18.1mmol,4.00eq.)中的混合物中一次性加入BINAP(563mg,904μmol,0.20eq.)和$Pd_2(dba)_3$(414mg,452μmol,0.10eq.)。在N_2下将混合物在110℃搅拌12小时。LCMS显示化合物17A被完全消耗并且检测到具有所需质量的一个峰。将反应混合物过滤,然后加入水(50mL)并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物,将其通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1:0至0:1,TLC,石油醚/乙酸乙酯=3:1,R_f=0.40)纯化,得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC(柱Phenomenex Synergi Max RP 150x50mm,10μm;流动相(0.23%甲酸)A-水,B-ACN;梯度28-58%B,10min)纯化。获得化合物17B(250mg,1.03mmol,22.7%收率,97.0%纯度),为黄色固体。

[1751] LCMS:RT＝0.856min,m/z＝237.2(M+1)$^+$。

[1752] HPLC:纯度＝97.0%。

[1753] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$:δ10.12(s,1H),7.92(d,J＝8.8Hz,1H),6.82(d,J＝6.4Hz,1H),6.79-6.76(m,1H),3.79(t,J＝12.8Hz,2H),3.69(t,J＝7.2Hz,2H),2.65-2.54(m,2H)。

[1754] 合成10-2

[1755] 

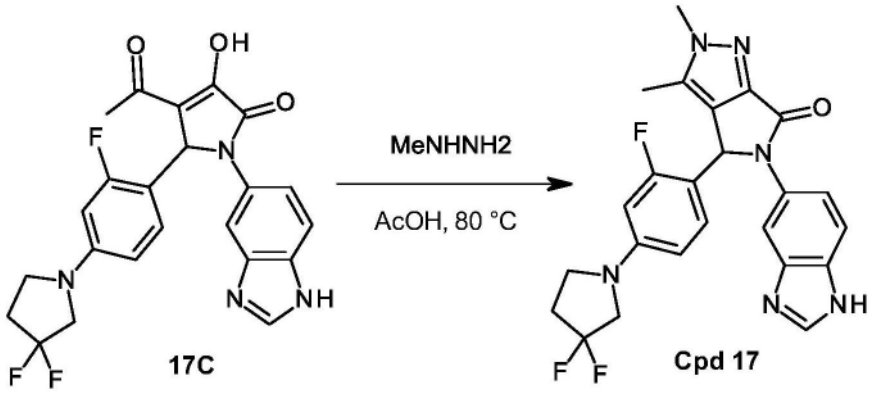
[1756] 向化合物17B(0.20g,872μmol,1.00eq.)在AcOH(3.0mL)中的溶液中加入1B(148mg,872μmol,1.00eq.,HCl)和1A(138mg,872μmol,123μL,1.00eq.)并将混合物加热至120℃并搅拌2小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯＝3:1,反应物R_f＝0.5)显示化合物17B被完全消耗并且LCMS显示所需的质量。将混合物冷却至25℃并在真空中浓缩,得到剩余物,将其通过制备型HPLC(柱Phenomenex Synergi Max RP 150x50mm,10μm;流动相(0.23%甲酸)A-水,B-ACN;梯度13-43%B,11min)纯化,得到化合物17C(0.08g,76.6μmol,8.79%收率,43.7%纯度),为深褐色固体。

[1757] LCMS:RT＝0.855min,m/z＝392(M+1)$^+$。

[1758] HPLC:RT＝0.955min,11.2%纯度。

[1759] 合成10-3

[1760] (FRPPO-028A)(FRPPO-028B)(FRPPO-028C)

[1761] 

[1762] 向化合物17C(0.08g,175μmol,1.00eq)在AcOH(1.00mL)AcOH(1.00mL)中的溶液中加入甲基肼(0.31g,6.73mmol,354μL,38.4eq)并将混合物加热至85℃持续8小时。将混合物冷却至25℃并浓缩,得到剩余物,将其通过制备型HPLC(柱Kromasil 150x25mm,10μm;流动相(0.1%TFA)A-水,B-ACN;梯度25-55%B,10min)纯化,得到产物,将其通过制备型HPLC(柱Waters Xbridge 150x50mm,10μm;流动相(0.05%NH_4OH)A-水,B-ACN;梯度20-50%B,10min)纯化,得到Cpd 17(0.01g,15.8μmol,9.02%收率,73.8%纯度),为灰白色固体。将

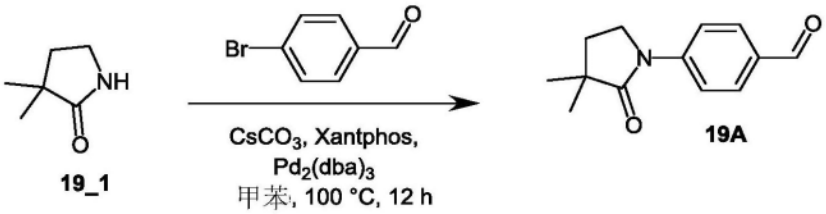
Cpd 17再次通过HPLC(柱Waters Xbridge 150x50mm,10μm;流动相(0.05%NH_4OH)A-水,B-ACN;梯度22-52%B,11.5min)纯化,得到Cpd 17(0.17mg,0.36μmol,1.70%收率,100%纯度),为白色固体。

[1763] LCMS:RT=0.860min,m/z=467.3$(M+1)^+$。

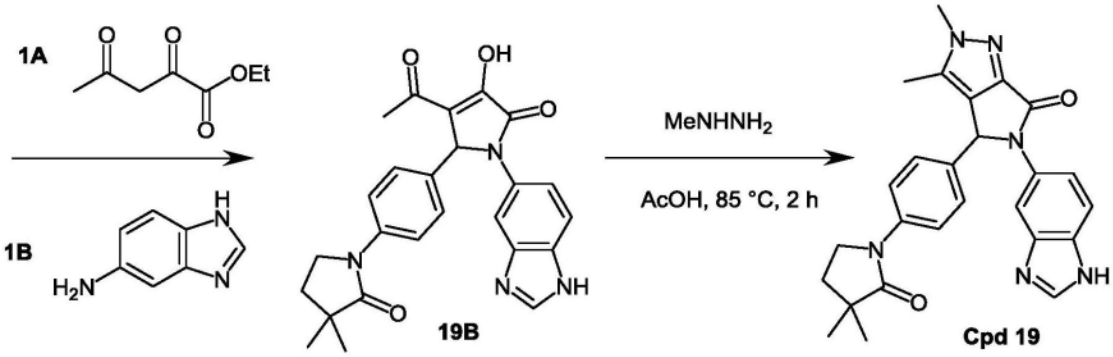
[1764] HPLC:RT=2.446min,100%纯度。

[1765] ^1H NMR:400MHz,$CDCl_3$:δ7.94-7.97(m,1H)7.68-7.85(m,1H)7.43-7.59(m,1H)7.13-7.22(m,1H)6.81-6.89(m,1H)6.31-6.34(m,1H)6.13(s,1H)6.09-6.12(m,1H)3.92-3.94(s,3H)3.51-3.60(m,2H)3.39-3.44(m,2H)2.36-2.49(m,2H)2.16-2.19(s,3H)。

[1766] 方案10

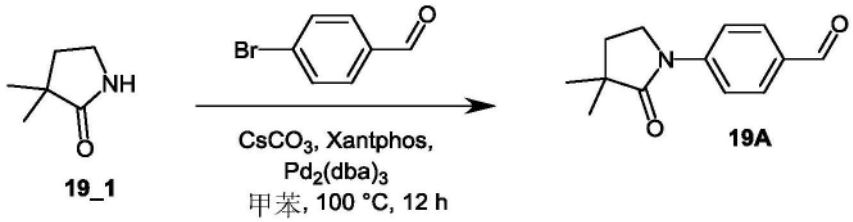


[1767]



[1768] 合成11-1

[1769]

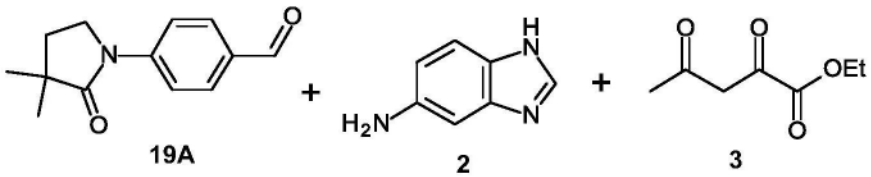


[1770] 将化合物1(500mg,2.57mmol,1.00eq)、化合物19(348mg,3.08mmol,1.20eq)、$Pd_2(dba)_3$(117mg,128μmol,0.05eq)、XantPhos(148mg,256μmol,0.10eq)和Cs_2CO_3(2.51g,7.70mmol,3.00eq)在甲苯(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,然后在N_2气氛下将混合物在100℃搅拌12小时。LCMS显示化合物1被完全消耗并且检测到具有所需质量的一个主要峰。TLC(石油醚:乙酸乙酯=2:1)表明化合物1被完全消耗并且形成两个新斑点。将反应混合物在减压下浓缩以除去甲苯。粗产物通过急骤硅胶色谱(ISCO;20g SepaFlash二氧化硅急骤柱,洗脱剂为0-20%乙酸乙酯/石油醚梯度15mL/min)纯化。获得化合物19A(500mg,2.17mmol,84.4%收率,94.1%纯度),为白色固体。

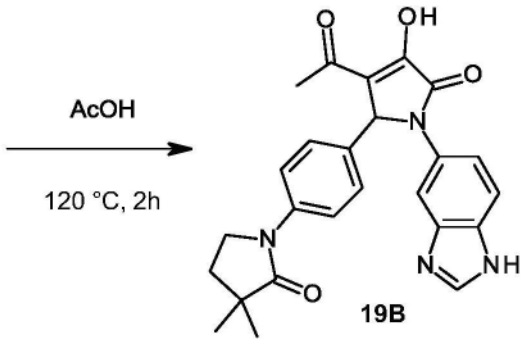
[1771] LCMS:RT=0.686min,m/z=218.1$(M+H)^+$。

[1772] ^1H NMR:400MHz,$CDCl_3$:δ9.96(s,1H),7.93-7.87(m,4H),3.87-3.78(t,J=6.8Hz,2H),2.11-2.00(t,J=7.2Hz,2H),1.29-1.25(s,6H)。

[1773] 合成11-2



[1774]



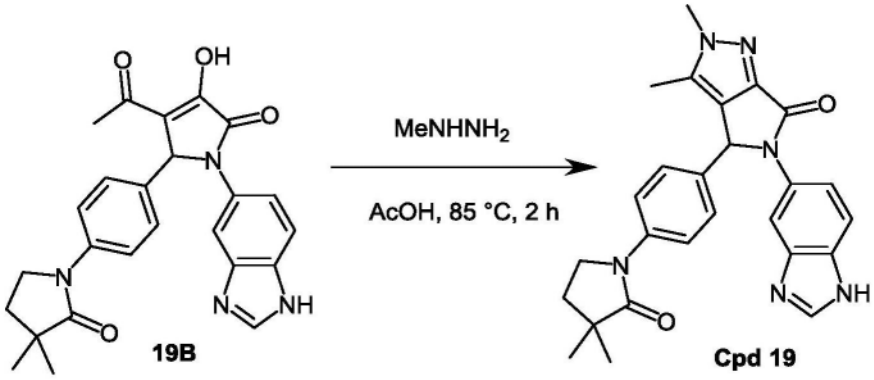
[1775] 向化合物19A(400mg,1.84mmol,1.00eq)在AcOH(5mL)中的混合物中加入化合物2(245mg,1.84mmol,1.00eq)和乙基酯3(291mg,1.84mmol,259μL,1.00eq)。将混合物在120℃搅拌2小时。LCMS显示化合物19A被消耗并且检测到具有所需质量的一个主要峰。将混合物在真空中浓缩以除去AcOH。将混合物通过反相HPLC(0.1%甲酸H_2O/MeCN)纯化,得到化合物19B(0.2g,449μmol,24.4%收率),为褐色固体。

[1776] LCMS:RT=0.628min,m/z=445.11$(M+H)^+$。

[1777] 合成11-3

[1778] (FRPPO-010)

[1779]



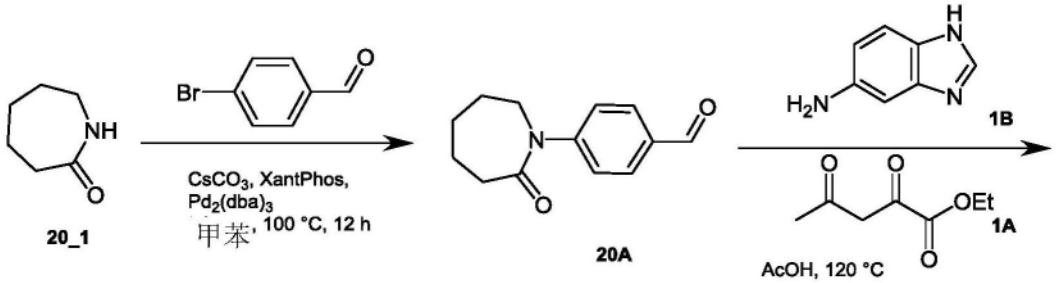
[1780] 向化合物19B(200mg,449μmol,1.00eq)在AcOH(2mL)中的混合物中加入甲基肼(41.4mg,899μmol,47.3μL,2.00eq)。将混合物在85℃搅拌2小时。LCMS(RT=0.614min)显示化合物19B被消耗并且检测到具有所需质量的一个主要峰。将混合物在真空中浓缩。粗产物通过急骤柱色谱纯化,接着通过HPLC HPLC(柱Shim-pack C18 150x25,10μm;流动相(0.23%甲酸)A-水,B-ACN;梯度9-39%B,10min)纯化,得到Cpd 19(150mg)。将Cpd 19通过柱色谱再纯化,接着通过制备型HPLC(柱Xtimate C18 150×25mm,5μm;流动相(0.05%NH_4OH)A-水,B-ACN;梯度21-51%B,10min)再纯化,得到Cpd 19(50.0mg,110μmol,24.4%收率,97%纯度),为白色固体。

[1781] LCMS:RT=0.872min,m/z=455.4$(M+H)^+$。

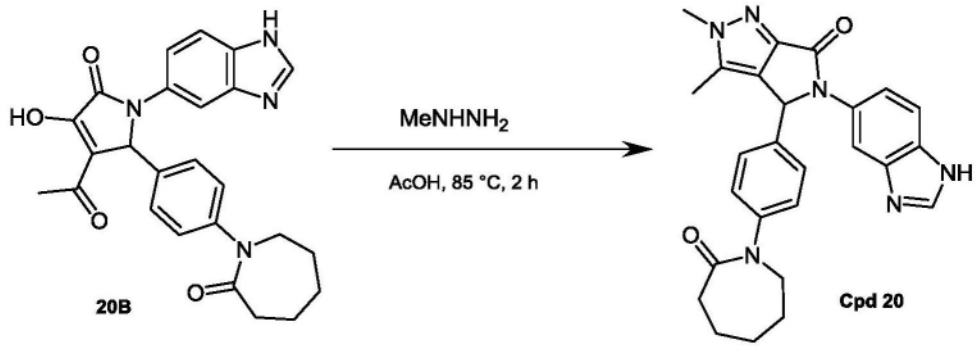
[1782] HPLC:RT=1.874min,纯度:97.3%

[1783] ^{1}H NMR:400MHz,$CDCl_3$:δ7.95(s,1H),7.85-7.74(m,1H),7.69-7.57(m,1H),7.57-7.55(d,J=8Hz,2H),7.25(m,1H),7.19-7.17(d,J=8.4Hz,2H),5.99(s,1H),3.94(s,3H),3.78-3.77(m,2H),2.13(s,3H),1.98-1.95(m,2H),1.22(s,6H)。

[1784] 方案11

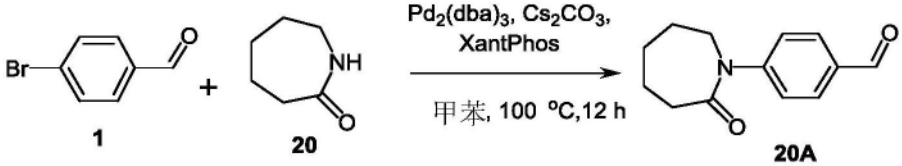


[1785]



[1786] 合成12-1

[1787]

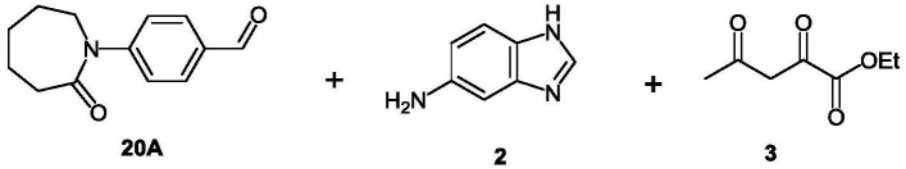


[1788] 将化合物1(3g,16.2mmol,1.00eq)、化合物20(2.20g,19.4mmol,1.20eq)、$Pd_2(dba)_3$(743mg,811μmol,0.05eq)、XantPhos(938mg,1.62mmol,0.10eq)和Cs_2CO_3(15.8g,48.6mmol,3.00eq)在甲苯(30.0mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,然后在N_2气氛下将混合物在100℃搅拌12小时。LCMS显示化合物1被完全消耗并且检测到具有所需质量的一个主要峰。TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1,起始材料:R_f=0.78,产物:R_f=0.46)表明化合物1被完全消耗并且形成一个新斑点。将反应混合物过滤。粗产物通过急骤硅胶色谱(ISCO;40g SepaFlash二氧化硅急骤柱,洗脱剂为0-20%乙酸乙酯/石油醚梯度30mL/min)纯化。获得化合物20A(2.05g,8.53mmol,52.5%收率,90.3%纯度),为黄色液体。

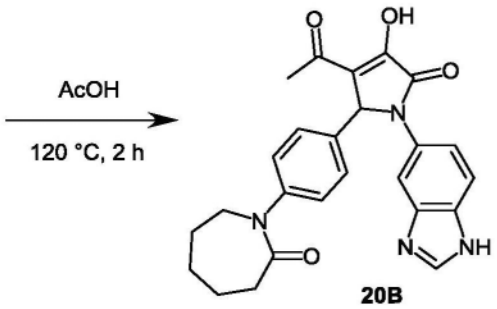
[1789] LCMS:RT=0.634min,m/z=218.1$(M+H)^+$。

[1790] ^{1}H NMR:400MHz,$CDCl_3$:δ9.98(s,1H),7.93-7.86(m,2H),7.46-7.40(m,2H),3.87-3.79(m,2H),2.78-2.69(m,2H),1.91-1.82(m,6H)。

[1791] 合成12-2



[1792]



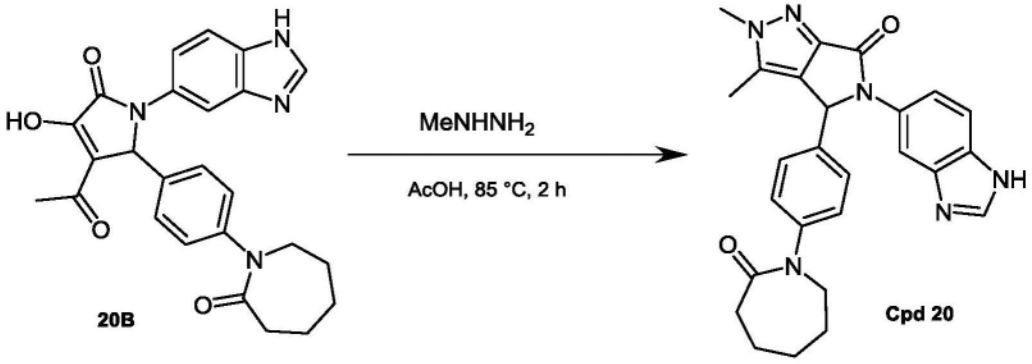
[1793] 向化合物20A(0.50g,2.30mmol,1.00eq)在AcOH(5mL)中的混合物中加入化合物2(306mg,2.30mmol,1.00eq)和化合物3(363mg,2.30mmol,324μL,1.00eq)。将混合物在120℃搅拌2小时。LCMS显示化合物20A被消耗并且检测到具有所需质量的一个主要峰。将混合物在真空中浓缩以除去AcOH。将混合物通过反相HPLC(0.1%甲酸H_2O/MeCN)纯化,得到化合物20B(0.30g,674μmol,29.3%收率),为黄色固体。

[1794] LCMS:RT=0.709min,m/z=455.2$(M+H)^+$。

[1795] 合成12-3

[1796] (FRPPO-011)

[1797]



[1798] 向化合物20B(0.30g,674μmol,1.00eq)在AcOH(5mL)中的混合物中加入甲基肼(148mg,1.29mmol,169μL,1.91eq)。将混合物在85℃搅拌2小时。LCMS显示化合物20B(RT=0.591min)被消耗并且检测到具有所需质量的一个主要峰。将混合物在真空中浓缩。粗制品通过柱色谱纯化,接着通过制备型HPLC(柱Phenomenex Luna C18 200x40mm,10μm;流动相(0.1%甲酸)A-水,B-ACN;梯度3-33%B,10min)纯化,得到Cpd20(150mg,330.02μmol,48.90%收率),为褐色固体。

[1799] HPLC:RT=1.732min,纯度:96.3%。

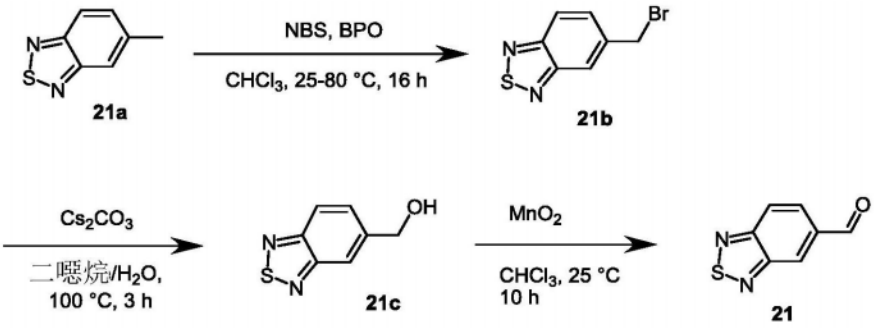
[1800] 将Cpd 20进一步通过制备型HPLC(柱Xtimate C18 150×25mm,5μm;流动相(0.05%NH_4OH)A-水,B-ACN;梯度13-43%B,10min)纯化,得到Cpd 20(20.0mg,43.6μmol,9.91%收率,99.1%纯度),为淡黄色固体。

[1801] LCMS:RT=0.998min,m/z=455.2$(M+H)^+$;RT=0.848min,m/z=455.2$(M+H^+)$。

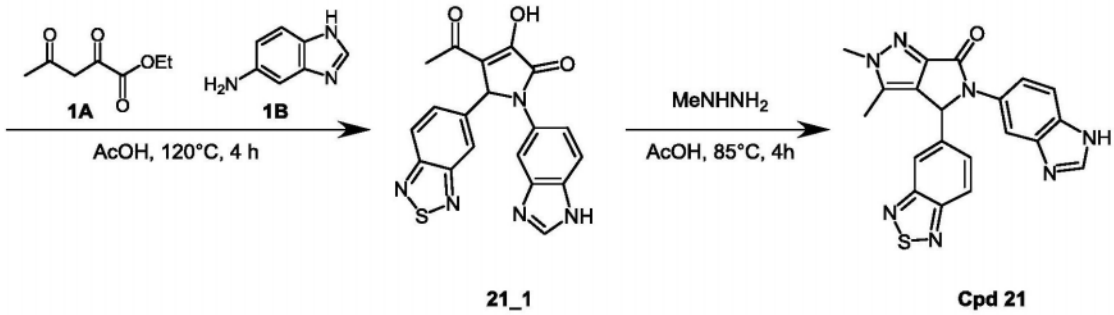
[1802] HPLC:RT=1.451min,纯度:87.3%;RT=1.732min,纯度:99.1%。

[1803] ^{1}H NMR:$CDCl_3$:δ7.88(s,1H),7.63(s,1H),7.23-7.21(m,1H),7.17(d,J=8.4Hz,3H),7.10(d,J=8.4Hz,2H),5.99(s,1H),3.94(s,3H),3.67(d,J=7.6Hz,2H),2.67(d,J=6.4Hz,2H),2.15(a,3H),1.79(s,6H)。

[1804] 方案12

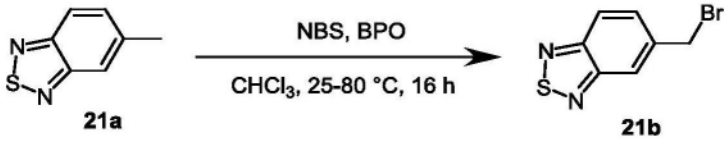


[1805]



[1806] 合成13-1

[1807]



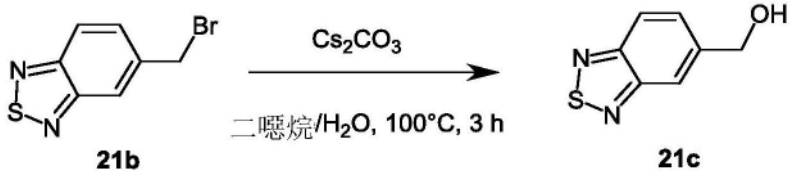
[1808] 在25℃向化合物21a(4.2g,27.9mmol,1.00eq)在CCl_4(110.0mL)中的溶液中加入NBS(5.08g,28.5mmol,1.02eq)和过氧化苯甲酰(677.3mg,2.80mmol,0.10eq)。将混合物在80℃搅拌16小时。LCMS显示化合物21a被消耗并且形成具有所需质量的一个主要峰。将所得的混合物倒入水(100mL)中,然后用DCM(100mL x 2)萃取。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩。剩余物通过硅胶色谱(石油醚/乙酸乙酯=100:1,Rf=0.5)纯化,得到化合物21b(6g,19.9mmol,71.2%收率,76.0%纯度),为浅黄色固体。

[1809] LCMS:产物RT=0.842min,m/z=230.7$(M+1)^+$。

[1810] ^{1}H NMR:400MHz,$CDCl_3$:δ8.01-7.97(m,2H),7.67-7.63(m,1H),4.67(s,1H)。

[1811] 合成13-2

[1812]

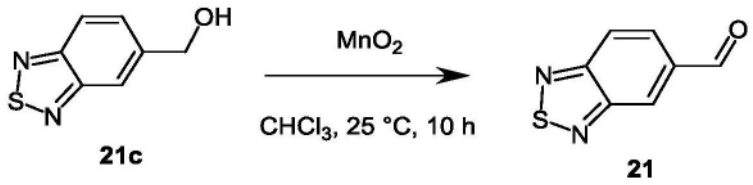


[1813] 将在二噁烷(60.0mL)和H_2O(60.0mL)中的化合物21b(5.60g,18.6mmol,1eq)和Cs_2CO_3(30.3g,92.9mmol,5.00eq)在100℃搅拌3小时。LCMS显示反应物21b被消耗并且形成

具有所需质量的一个主要峰。将混合物在真空下浓缩,得到粗产物。粗产物通过反相C18柱色谱HPLC(0.1%甲酸,在H_2O中的0-25%MeCN)纯化,得到化合物21c(1.70g,10.1mmol,54.5%收率,98.9%纯度),为白色固体。

[1814] LCMS:产物RT=0.457min,m/z=167.1$(M+1)^+$。

[1815] 合成13-3

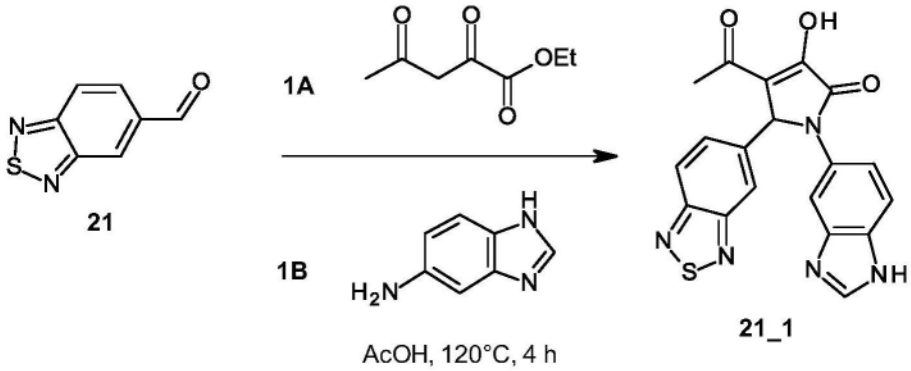
[1816] 

[1817] 在25℃向化合物21c(1.70g,10.0mmol,1.00eq)在$CHCl_3$(87.0mL)中的溶液中加入MnO_2(8.71g,100.2mmol,10.0eq)。在25℃将混合物搅拌10小时。LCMS显示反应物21c被完全消耗并且检测到具有所需质量的一个主要峰。将混合物过滤并将有机相在真空中浓缩,得到化合物21(1.20g,粗制品),为白色固体。

[1818] LCMS(粗制品):产物RT=0.684min;m/z=165.1$(M+1)^+$。

[1819] H NMR:400MHz $CDCl_3$:δ10.23(s,1H),8.52(t,J=1.2Hz,1H),8.13(d,J=1.2Hz,2H)。

[1820] 合成13-4

[1821] 

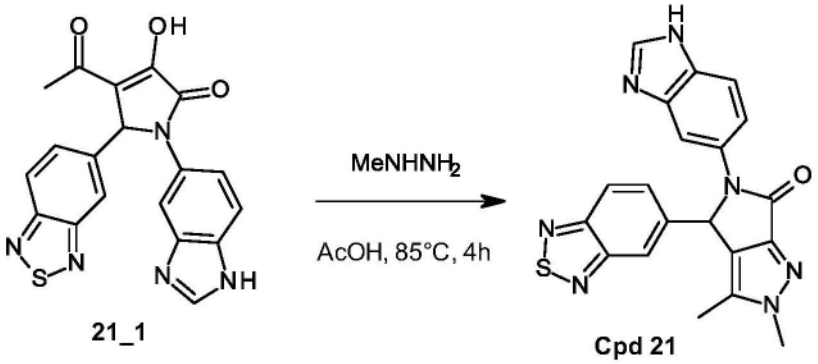
[1822] 向化合物21(600.0mg,3.65mmol,1.00eq)在AcOH(10.0mL)中的溶液中加入化合物1A(578mg,3.65mmol,516μL,1.00eq)和化合物1B(486mg,3.65mmol,1.00eq)。将混合物在120℃搅拌4小时。LCMS显示化合物21被消耗并且检测到具有所需质量的一个主要峰。将混合物在真空下浓缩,得到粗产物,将其通过制备型HPLC(柱Phenomenex Luna C18 250x50mm,10μm;流动相(0.05%HCl)A-水,B-ACN;梯度5-35%B,29min)纯化,得到化合物21_1(0.80g,1.40mmol,38.4%收率,68.5%纯度),为褐色固体。

[1823] LCMS:产物RT=0.874min,m/z=392.1$(M+1)^+$。

[1824] HPLC:产物RT=1.706min,68.5%纯度。

[1825] 合成13-5

[1826] (FRPPO-020)

[1827] 

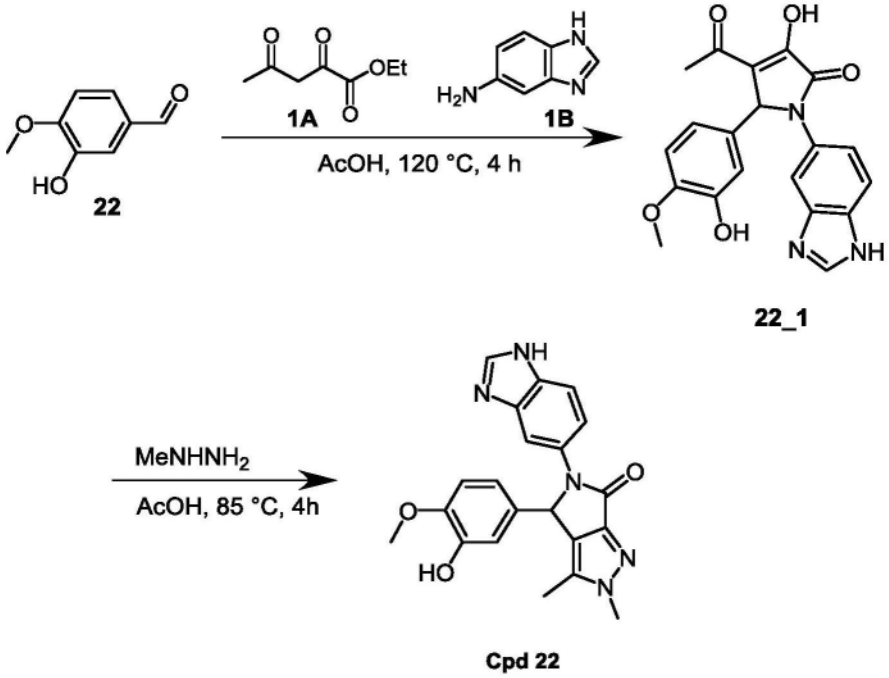
[1828] 向化合物21_1(0.80g,2.04mmol,1.00eq)在AcOH(15.0mL)中的混合物中加入$MeNHNH_2$(530mg,11.5mmol,605μL,5.63eq)。将混合物在85℃搅拌4h。LCMS显示化合物21_1被消耗并且检测到具有所需质量的两个峰。将混合物在真空下浓缩,得到粗产物,将其通过制备型HPLC(柱Phenomenex Synergi Max RP 150x50mm,10μm;流动相(0.23%甲酸)A-水,B-ACN;梯度5-35%B,10min)纯化,并用饱和$NaHCO_3$水溶液将pH调节至7-8。混合物用DCM(30mL x 3)萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,得到Cpd 21(6.80mg,16.8μmol,0.822%收率,99.2%纯度),为黄色固体。

[1829] LCMS:产物RT=0.888min,m/z=402.1$(M+1)^+$。

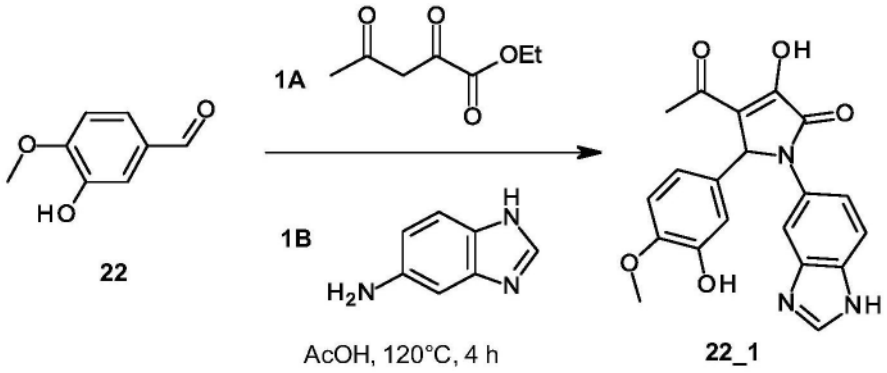
[1830] HPLC:产物RT=2.291min。

[1831] ^1H NMR:400MHz,DMSO-d_6:δ12.40(br s,1H),8.34-8.08(m,2H),7.93(d,J=9.2Hz,1H),7.77(br s,1H),7.58-7.25(m,3H),6.68(br s,1H),3.87(s,3H),2.09(s,3H)。

[1832] 方案13

[1833] 

[1834] 合成14-1

[1835] 

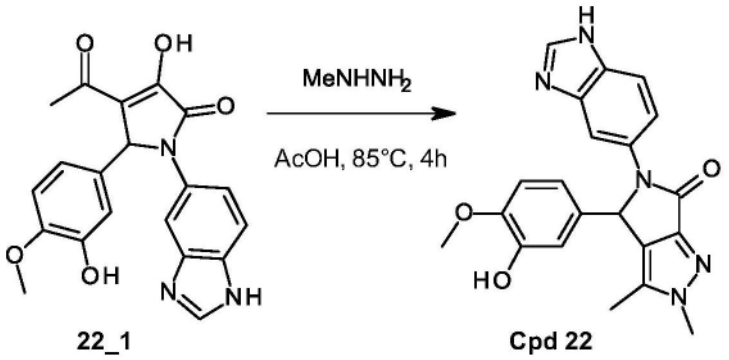
[1836] 向化合物22(5.00g,32.9mmol,1.00eq)在AcOH(30mL)中的溶液中加入化合物1B(4.38g,32.9mmol,1.00eq)和化合物1A(5.20g,32.9mmol,4.64mL,1.00eq)。将混合物在120℃搅拌2小时。LCMS显示化合物22被消耗并且检测到具有所需质量的一个主要峰。向混合物中加入水(100.0mL),将其过滤并用CH_3CN(3x20.0mL)洗涤以获得滤饼。将滤饼在真空下干燥并且粗产物通过制备型HPLC(柱Phenomenex Luna C18 250x50mm,10μm;流动相(0.1%TFA)A-水,B-ACN;梯度1-25%B,32min)纯化,得到化合物22_1(1.10g,2.44mmol,7.41%收率,84.0%纯度),为褐色固体。

[1837] LCMS:产物RT=0.770min,m/z=380.1$(M+1)^+$。

[1838] HPLC:产物RT=2.291min。

[1839] 合成14-2

[1840] (FRPPO-018)

[1841] 

[1842] 向化合物22_1(500mg,1.11mmol,1eq)在AcOH(6.00mL)中的混合物中加入甲基肼(100mg,2.17mmol,114μL,1.96eq)。将混合物在85℃搅拌8小时。LCMS显示化合物22_1被消耗并且检测到具有所需质量的一个主要峰。粗制品通过制备型HPLC(柱Waters Xbridge 150x50mm,10μm;流动相(0.05%NH_4OH)A-水,B-ACN;梯度8-38%B,11.5min)纯化并用饱和$NaHCO_3$水溶液将pH调节至7-8。混合物用DCM(30mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,得到Cpd 22(6.00mg,15.2μmol,1.38%收率,98.9%纯度),为灰白色固体。

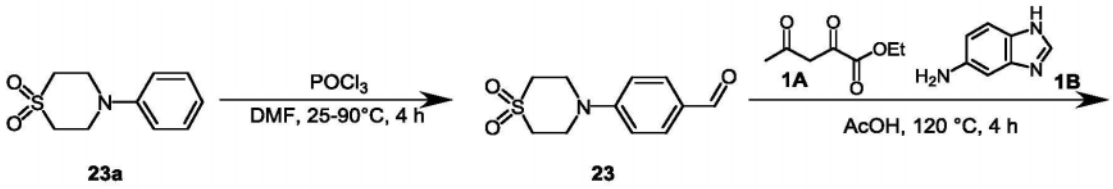
[1843] LCMS:产物RT=0.798min,m/z=390.1$(M+1)^+$。

[1844] HPLC:产物RT=2.004min。

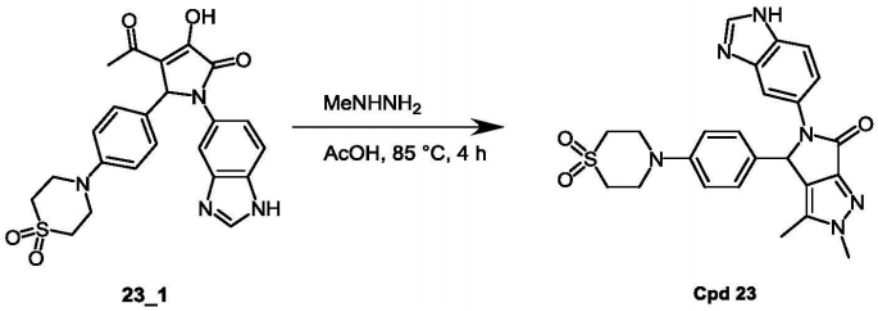
[1845] ^1H NMR:400MHz,DMSO-d_6:δ=12.41(br s,1H),8.92(s,1H),8.17(d,J=4.4Hz,1H),7.68(br d,J=2.0Hz,1H),7.54(d,J=8.8Hz,0.5H),7.49-7.33(m,1H),7.27(br d,J=8.8Hz,0.5H),6.82-6.67(m,2H),6.54(s,1H),6.26(br d,J=7.2Hz,1H),3.85(s,3H),

3.64(s,3H),2.09(s,3H)。

[1846] 方案14

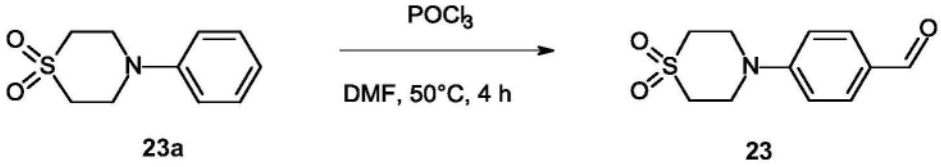


[1847]



[1848] 合成15-1

[1849]



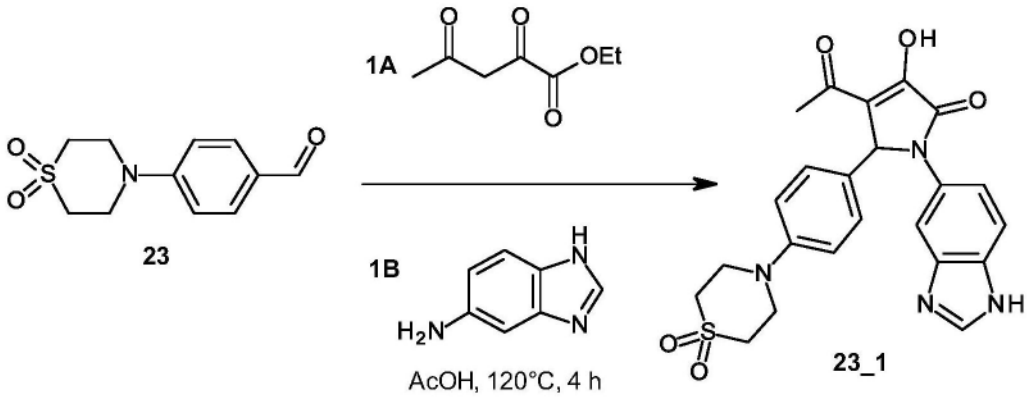
[1850] 在25℃向化合物23a(3.00g,14.2mmol,1.00eq)在DMF(12mL)中的溶液中逐滴加入$POCl_3$(3.27g,21.3mmol,1.98mL,1.50eq)并将温度保持在35℃以下。将反应容器加热至80-90℃并搅拌4小时。LCMS显示化合物23a被消耗并且检测到所需的质量。将反应混合物冷却至20℃,然后倒入冰-水(60mL)中。用固体$NaHCO_3$将混合物pH调节至8。在过滤之前将混合物搅拌0.5小时。将滤饼在真空下干燥,得到化合物23(2.4g,8.83mmol,62.1%收率,88.0%纯度),为浅黄色固体,将其在未经纯化的情况下直接使用。

[1851] LCMS:产物RT=0.457min,m/z=167.1$(M+1)^+$。

[1852] ^1H NMR:400MHz,DMSO-d_6:δ=9.79(d,J=8.8Hz,1H),7.78(d,J=9.2Hz,2H),7.18(d,J=8.8Hz,2H),3.98(t,J=0.8Hz,4H),3.15(t,J=4.8Hz,4H)。

[1853] 合成15-2

[1854]



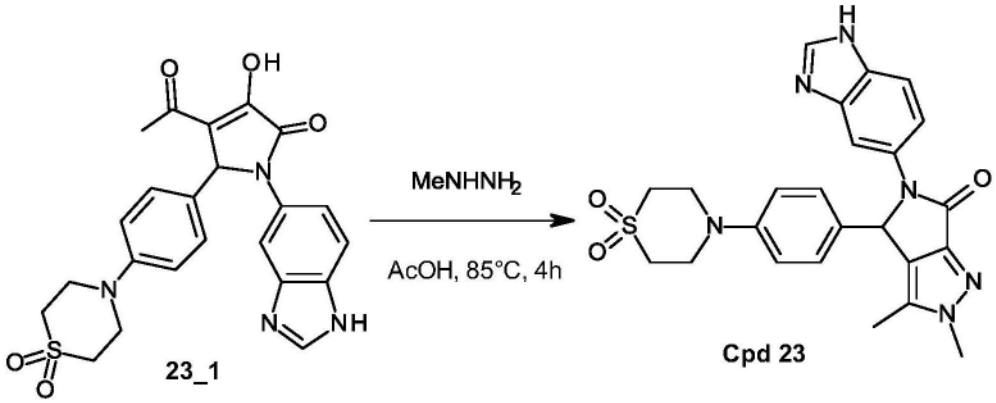
[1855] 向化合物23(0.60g,2.51mmol,1.00eq)在AcOH(10.0mL)中的溶液中加入化合物1A(594mg,3.76mmol,531μL,1.50eq)和化合物1B(500mg,3.76mmol,1.50eq)。将混合物在120

℃搅拌12小时。LCMS显示化合物23被消耗并且检测到具有所需质量的一个主要峰。将混合物在真空下浓缩,得到粗产物,将其通过反相C18柱色谱(0.1%甲酸,在水中的0-25%MeCN)纯化,得到化合物23_1(0.10g,90.7μmol,3.62%收率,42.3%纯度),为褐色固体。

[1856] LCMS:产物RT=0.858min,m/z=467.0(M+1)$^+$。

[1857] 合成15-3

[1858] (FRPPO-027)

[1859] 

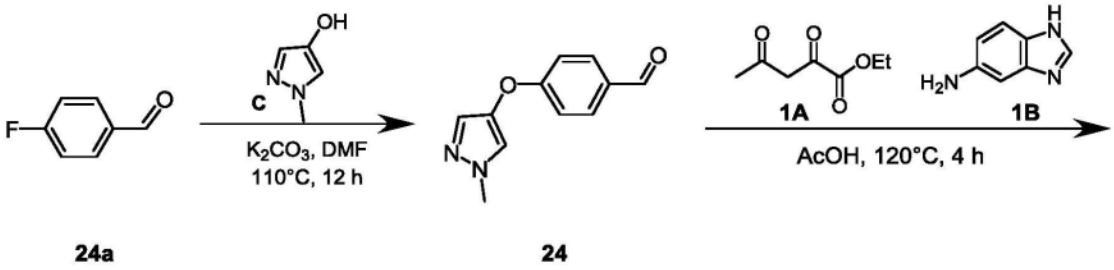
[1860] 向化合物23_1(100mg,214μmol,1.00eq)在AcOH(15.0mL)中的混合物中加入$MeNHNH_2$(224mg,4.87mmol,256μL,22.7eq)。将混合物在85℃搅拌8小时。LCMS显示化合物23_1被消耗并且检测到具有所需质量的两个主要峰。将混合物在真空下浓缩,得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC(柱Phenomenex Synergi Max RP 150x50mm,10μm;流动相(0.23%甲酸)A-水,B-ACN;梯度1-31%B,10min)纯化,得到Cpd 23(2.40mg,4.01μmol,1.87%收率,79.6%纯度),为褐色固体。

[1861] LCMS:产物RT=0.951min,m/z=477.2(M+1)$^+$。

[1862] HPLC:产物RT=2.085min

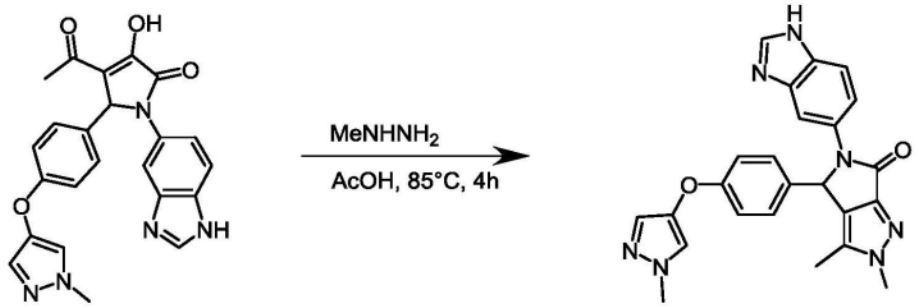
[1863] ^{1}H NMR:400MHz,DMSO-d_6:δ=12.39(br s,1H),8.16(s,1H),7.69(s,1H),7.48(s,1H),7.33(s,1H),7.09(d,J=4.4Hz,2H),6.86(d,J=8.4Hz,2H),6.33(s,1H),3.85(s,3H),3.64(s,4H),3.04(s,4H),2.09(s,3H)。

[1864] 方案15



24a 24

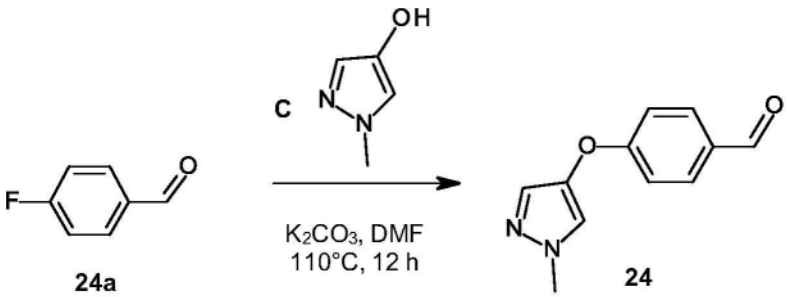
[1865]



24_1 Cpd 24

[1866] 合成16-1

[1867]



24a 24

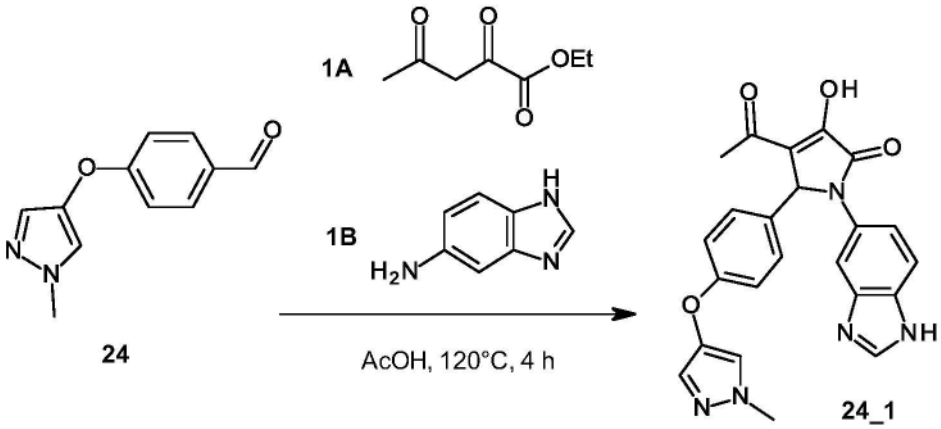
[1868] 在N_2下将化合物24a(2.53g,20.3mmol,2.14mL,1.00eq)、化合物C(2.00g,20.3mmol,1.00eq)、K_2CO_3(4.23g,30.5mmol,1.50eq)在DMF(20.0mL)中的混合物加热至110℃并搅拌12小时。LCMS显示24a被完全消耗并且检测到所需的质量。向混合物中加入水(100mL)并将混合物用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取,合并的有机萃取物用Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。粗产物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1:0至20:1,R_f=0.7)纯化,得到化合物24(0.95g,4.67mmol,22.9%收率,99.4%纯度),为黄色油状物。

[1869] LCMS:产物RT=0.781min,m/z=203.0$(M+1)^+$。

[1870] HPLC:产物RT=1.692min,99.4%纯度。

[1871] ^1H NMR:400MHz,DMSO-d_6:δ9.91(s,1H),7.83(d,J=8.8Hz,2H),7.35(d,J=19.6Hz,2H),7.11(d,J=8.4Hz,2H),4.0(s,3H)。

[1872] 合成16-2

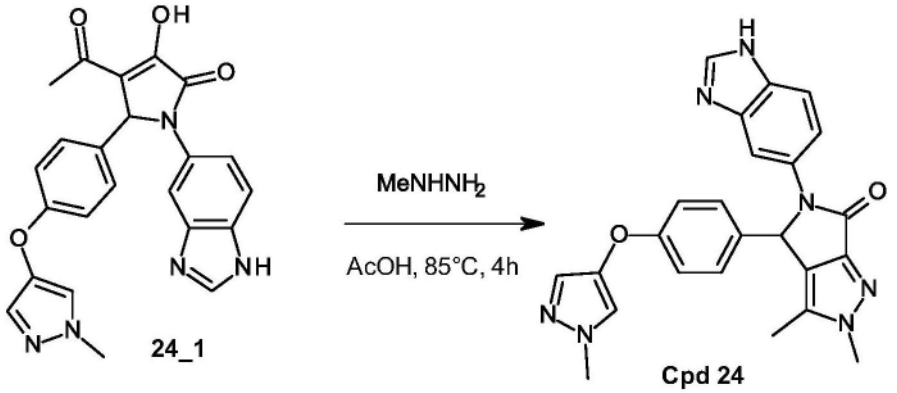
[1873] 

[1874] 向化合物24(600mg,3.65mmol,1.00eq)在AcOH(10.0mL)中的溶液中加入化合物1A(753mg,4.76mmol,672μL,1.00eq)和化合物1B(634mg,4.76mmol,1.00eq)。将混合物在120℃搅拌12小时。LCMS显示反应物24被消耗并且检测到具有所需质量的一个峰。将混合物在真空下浓缩,得到粗产物。粗产物通过反相C18柱色谱(0.1%甲酸,在水中的0-25%MeCN)纯化,得到化合物24_1(0.75g,787μmol,16.5%收率,45.1%纯度),为黑褐色固体。

[1875] LCMS:产物RT=0.881min,m/z=430.1$(M+1)^+$。

[1876] 合成16-3

[1877] (FRPPO-025)

[1878] 

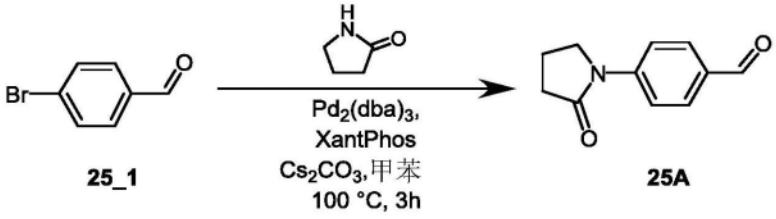
[1879] 向化合物24_1(0.70g,1.63mmol,1.00eq)在AcOH(10.0mL)中的混合物中加入$MeNHNH_2$(150mg,3.26mmol,171μL,2.00eq)。将混合物在85℃搅拌8小时。LCMS显示化合物24_1被消耗并且检测到具有所需质量的一个峰。将混合物在真空下浓缩,得到粗产物。粗制品通过制备型HPLC(柱Phenomenex Synergi Max RP 150x50mm,10μm;流动相(0.2%甲酸)A-水,B-ACN;梯度1-31%B,10min)纯化,得到Cpd 24(6.78mg,15.3μmol,0.941%收率,99.4%纯度),为黄色固体。

[1880] LCMS:产物RT=0.908min,m/z=440.2$(M+1)^+$。

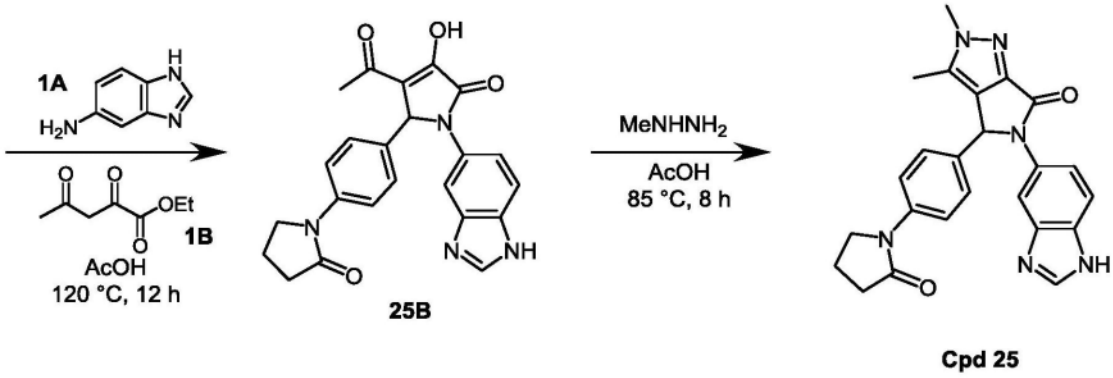
[1881] HPLC:产物RT=2.302min。

[1882] ^1H NMR:400MHz,DMSO-d_6:δ=12.41(br s,1H),8.18(d,J=3.6Hz,1H),7.76-7.61(m,2H),7.57-7.42(m,1H),7.41-7.25(m,2H),7.20(d,J=8.7Hz,2H),6.83(d,J=8.0Hz,2H),6.39(d,J=8.8Hz,1H),3.86(s,3H),3.76(s,3H),2.10(s,3H)。

[1883] 方案16

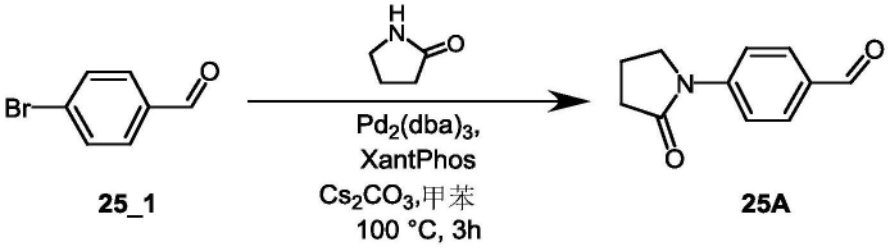


[1884]



[1885] 合成17-1

[1886]

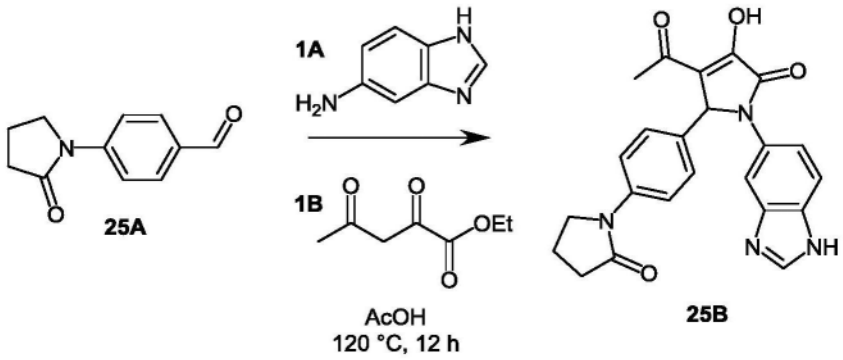


[1887] 在N_2下向化合物25_1(2.00g,10.8mmol,1.00eq)、吡咯烷-2-酮(1.10g,13.0mmol,994μL,1.20eq)和Cs_2CO_3(10.6g,32.4mmol,3.00eq)在甲苯(20mL)中的溶液中加入$Pd_2(dba)_3$(495mg,540μmol,0.05eq)和XantPhos(625mg,1.08mmol,0.10eq)。在N_2气氛下将混合物在100℃搅拌3小时。LCMS显示化合物25_1被完全消耗并且检测到所需的质量。将反应混合物过滤并将滤饼用乙酸乙酯(30mL x 5)洗涤。将有机滤液在减压下浓缩,得到剩余物,将其通过柱色谱(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=1:0至0:1)、TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1,化合物25_1的R_f为0.7,化合物25A的R_f为0.5)纯化。获得化合物25A(0.85g,4.49mmol,41.6%收率,100%纯度),为灰白色固体。

[1888] LCMS:产物:RT=0.702min,m/z=190.0$(M+H)^+$。

[1889] ^1H NMR:400MHz,DMSO-d_6:δ9.92(s,1H),7.91(s,4H),3.90(t,J=7.0Hz,2H),2.56(t,J=8.0Hz,2H),2.11-2.07(m,2H)。

[1890] 合成17-2

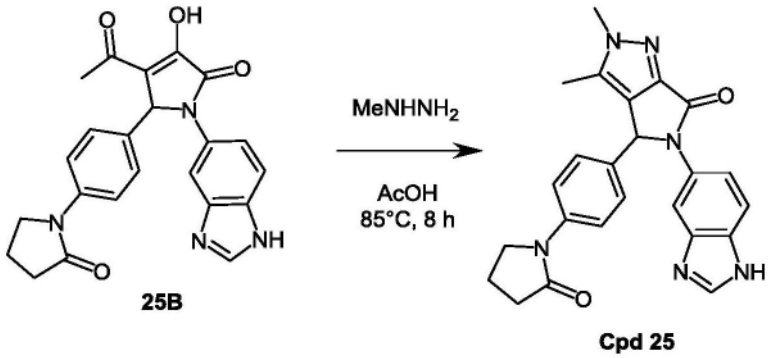
[1891] 

[1892] 向化合物25A(600mg,3.17mmol,1.00eq)在AcOH(6.00mL)中的溶液中加入化合物1A(422mg,3.17mmol,1.00eq)和化合物1B(501mg,3.17mmol,447μL,1.00eq)并将混合物在120℃搅拌12小时。LCMS和HPLC显示化合物25A被完全消耗。将反应混合物在减压下浓缩,得到剩余物,将其通过HPLC(柱Phenomenex Luna C18 250x50mm,10μm;流动相(0.23%甲酸)A-水,B-ACN;梯度5-35%B,32min)纯化,得到产物化合物25B(220.0mg,373.5μmol,11.8%收率,70.7%纯度),为黄色固体。

[1893] LCMS:产物:RT=0.688min;m/z=417.0$(M+H)^+$。

[1894] 合成17-3

[1895] (FRPPO-016)

[1896] 

[1897] 向化合物25B(200mg,480μmol,1.00eq)在AcOH(2.00mL)中的溶液中加入甲基肼(44.3mg,960.6μmol,50.6μL,2.00eq)。将混合物在85℃搅拌8小时。LCMS和HPLC显示化合物25B被完全消耗。将混合物在减压下浓缩并且剩余物通过HPLC(柱Phenomenex Luna C18 200x40mm,10μm;流动相(0.1%TFA)A-水,B-ACN;梯度10-30%B,10min)纯化,得到产物化合物Cpd 25(14.8mg,34.1μmol,7.1%收率,98.5%纯度),为黄色固体。将剩余物通过HPLC(柱Phenomenex Gemini 150x25mm,10μm;流动相(10mM NH_4HCO_3)A-水,B-ACN;梯度13-43%B,10min)纯化,得到产物Cpd 25(14.7mg,34.0μmol,7.0%收率,98.1%纯度),为黄色固体。

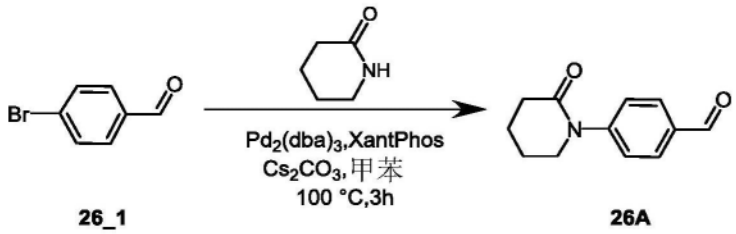
[1898] LCMS:产物:RT=0.795min;m/z=427.3$(M+H)^+$。

[1899] LCMS:产物:RT=0.761min;m/z=853.6$(2M+H)^+$。

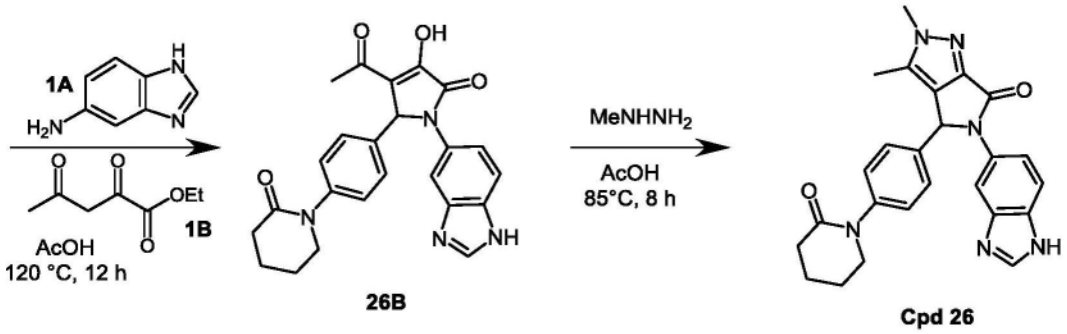
[1900] HPLC:产物:RT=1.828min。

[1901] ^1H NMR:400MHz,DMSO-d_6:δ12.41(s,1H),8.17(s,1H),7.70(s,1H),7.53-7.51(d,J=8.80Hz,2H),7.25(s,2H),7.23(s,2H),6.40(s,1H),3.86(s,3H),3.73-3.69(m,2H),2.41(t,J=8.00Hz,2H),2.09(s,3H),1.99-1.95(m,2H)。

[1902] 方案17

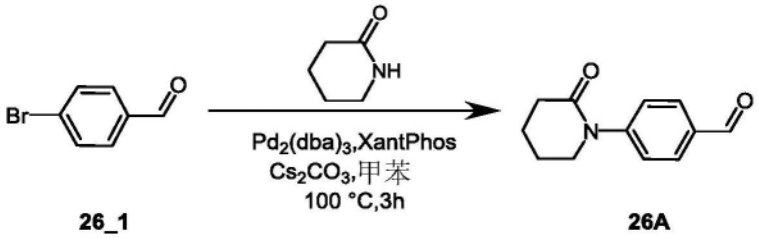


[1903]



[1904] 合成18-1

[1905]



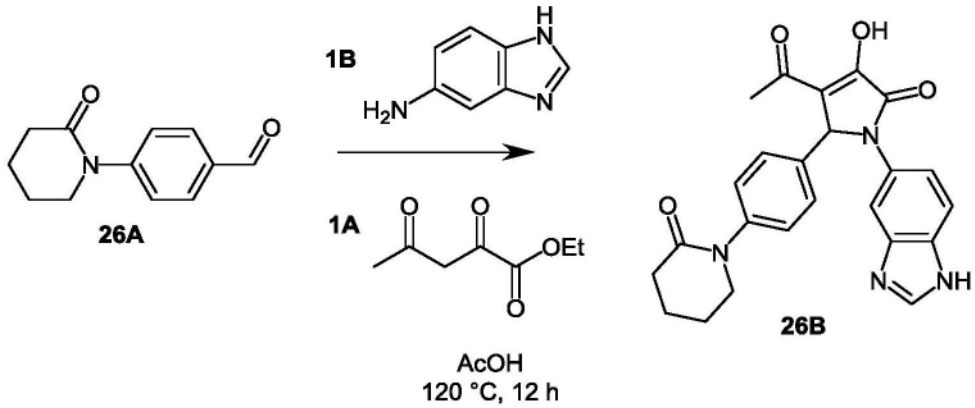
[1906] 将化合物26_1(2.00g,10.8mmol,1.00eq)、哌啶-2-酮(1.29g,13.0mmol,1.20eq)、XantPhos(625mg,1.08mmol,0.10eq)、Cs_2CO_3(10.6g,32.4mmol,3.00eq)和$Pd_2(dba)_3$(494mg,540μmol,0.05eq)在甲苯(20mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,然后在N_2气氛下将混合物在100℃搅拌12小时。LCMS显示化合物26_1被完全消耗并且检测到所需的质量。将反应混合物过滤,并且将粗产物通过急骤硅胶色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=50:1至1:1,TLC石油醚:乙酸乙酯=0:1,产物化合物26A R_f=0.3)纯化,得到产物化合物26A(0.96g,4.54mmol,42.0%收率,96.5%纯度),为褐色油状物。

[1907] LCMS:产物:RT=0.570min,m/z=204.1$(M+H)^+$。

[1908] HPLC:产物:RT=1.377min,96.5%纯度。

[1909] ^1H NMR:400MHz,$CDCl_3$:δ9.98(s,1H),7.91-7.88(m,2H),7.49-7.46(m,2H),3.73-3.70(m,2H),2.59(t,J=6.4Hz,2H),2.00-1.70(m,4H)。

[1910] 合成18-2

[1911] 

[1912] 向化合物26A(900.0mg,4.43mmol,1.00eq)在AcOH(13.0mL)中的溶液中加入化合物1B(589mg,4.43mmol,1.00eq)和化合物1A(700mg,4.43mmol,625μL,1.00eq)并将混合物在120℃搅拌12小时。LCMS(所需产物:RT=0.691min;m/z=431.2(M+H)$^+$)并且HPLC显示化合物26A被完全消耗。将反应混合物在减压下浓缩,得到剩余物,将其通过HPLC(柱Phenomenex Luna C18 250x50mm,10μm;流动相(0.23%甲酸)A-水,B-ACN;梯度5-35%B,32min)纯化,得到产物化合物26B(400.0mg,679.3μmol,15.3%收率),为黄色固体。

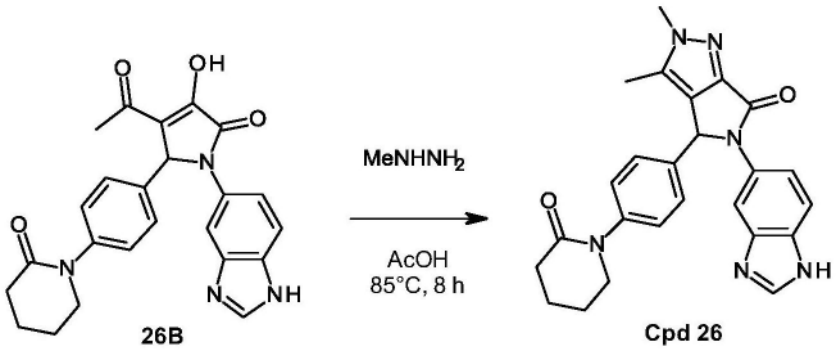
[1913] LCMS(粗制品):产物:RT=0.691min;m/z=431.2(M+H)$^+$

[1914] HPLC(粗制品):73.1%纯度。

[1915] LCMS:产物:RT=0.692min;m/z=431.0(M+H)$^+$。

[1916] 合成18-3

[1917] (FRPPO-017)

[1918] 

[1919] 向化合物26B(400mg,929μmol,1.00eq)在AcOH(6.00mL)中的溶液中加入甲基肼(85.6mg,1.86mmol,97.9μL,2.00eq)。将混合物在85℃搅拌8小时。LCMS和HPLC显示化合物26B被完全消耗。将混合物在减压下浓缩并且剩余物通过HPLC(柱Phenomenex Luna C18 200x40mm,10μm;流动相(0.1%TFA)A-水,B-ACN;梯度10-30%B,10min)纯化,得到产物Cpd 26(91.0mg,194.2μmol,20.9%收率,94.0%纯度),为黄色固体。将剩余物通过HPLC(柱Phenomenex Gemini 150x25mm,10μm;流动相(10mM NH_4HCO_3)A-水,B-ACN;梯度11-41%B,10min)纯化,得到产物Cpd 26(91.0mg,203μmol,98.4%收率,98.4%纯度),为黄色固体。

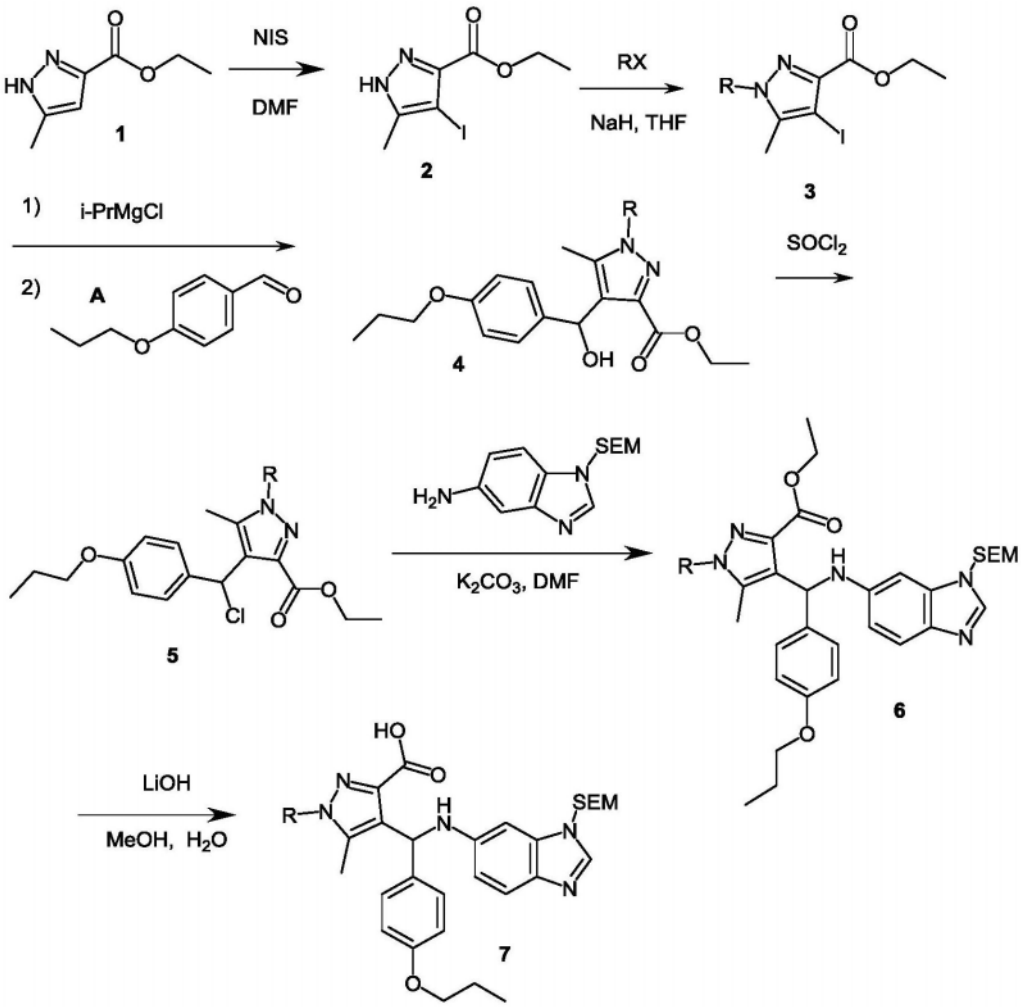
[1920] LCMS:产物:RT=0.757min;m/z=441.3(M+H)$^+$,881.6(2M+H)$^+$。

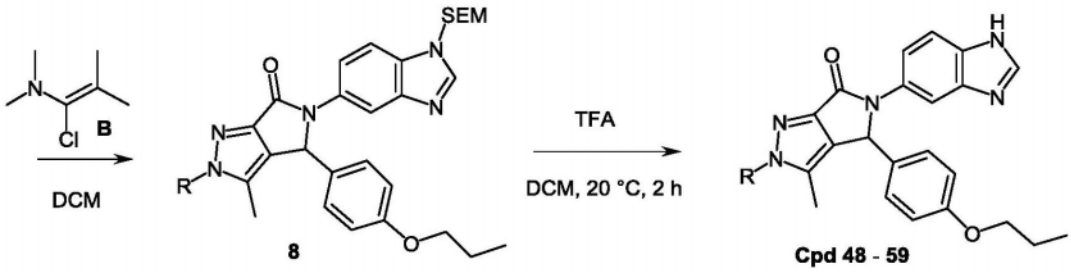
[1921] HPLC:产物:RT=1.814min。

[1922] ^{1}H NMR:400MHz,DMSO-d_6:δ12.43(s,1H),8.17(s,1H),7.76(s,1H),7.50-7.38(m,2H),7.27-7.25(d,J=8.40Hz,2H),7.18-7.15(d,J=8.80Hz,2H),6.47(s,1H),3.86(s,

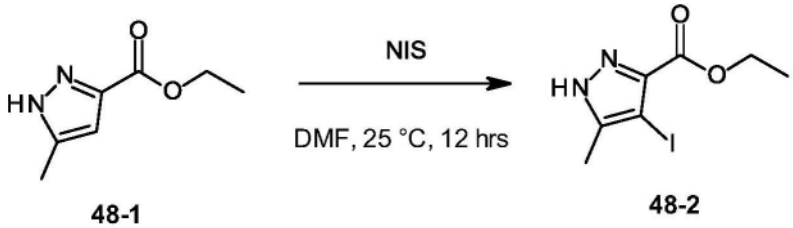
3H),3.52-3.45(m,2H),2.32(t,J＝5.60Hz,2H),2.12(s,3H),1.77-1.75(m,4H)。

[1923] 方案18

[1924] 



[1925] 合成19-1

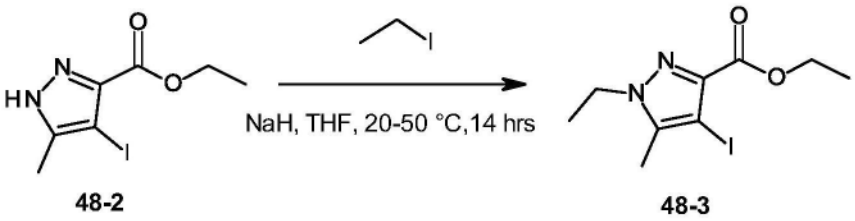
[1926] 

[1927] 向化合物48-1(5.00g,32.4mmol,1.00eq)在DMF(40mL)中的溶液中加入NIS(8.76g,38.9mmol,1.20eq)。将混合物在25℃搅拌12小时。LCMS显示化合物48-1被完全消耗

并且检测到所需的质量。将反应混合物在减压下浓缩,得到剩余物,将其用水60mL稀释并用EtOAc(50mL x 3)萃取。合并的有机萃取物用盐水(30mL x 2)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到化合物48-2(10.0g,粗制品),为黄色固体。

[1928] LCMS:RT=0.845min,m/z=280.9$(M+1)^+$。

[1929] 合成19-2

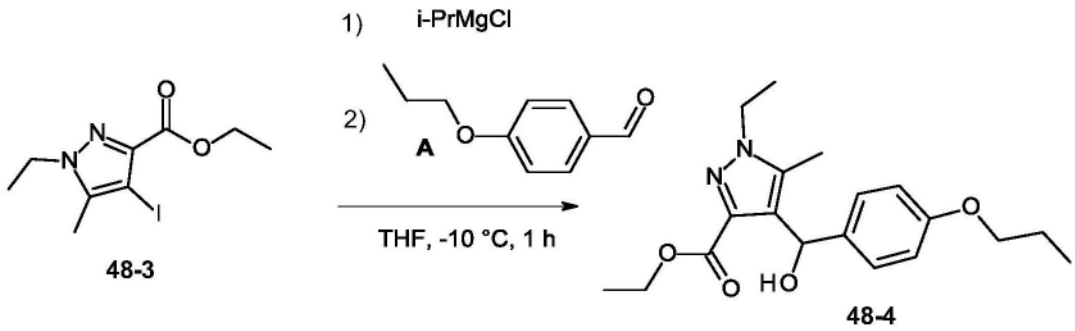
[1930] 

48-2 48-3

[1931] 向化合物48-2(4.00g,14.3mmol,1.00eq)在THF(20mL)中的溶液中加入NaH(1.71g,42.9mmol,60.0%纯度,3.00eq)。将混合物在20℃搅拌0.5小时。加入碘乙烷(2.67g,17.1mmol,1.37mL,1.20eq)并将混合物在20℃搅拌1.5小时。然后将混合物在50℃搅拌12小时。将反应混合物通过加入水(60mL)猝灭并用EtOAc(50mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(30mL x 2)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到化合物48-3(3.80g,12.3mmol,86.4%收率),为黄色油状物。

[1932] ^1H NMR:400MHz DMSO:δ4.29-4.20(m,4H),2.33(s,3H),1.32-1.28M,6H)。

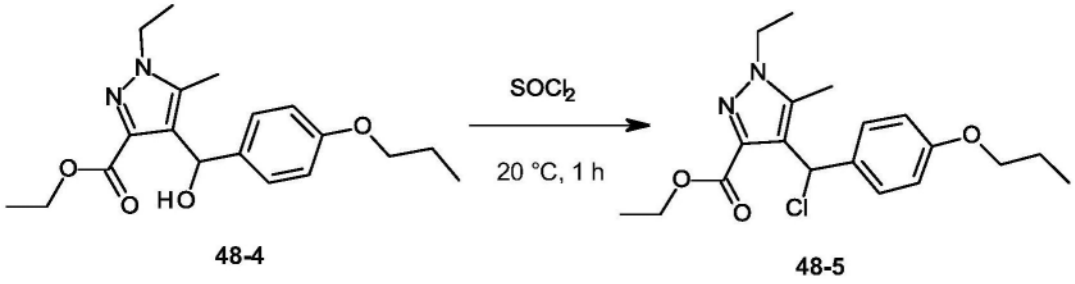
[1933] 合成19-3

[1934] 

48-3 48-4

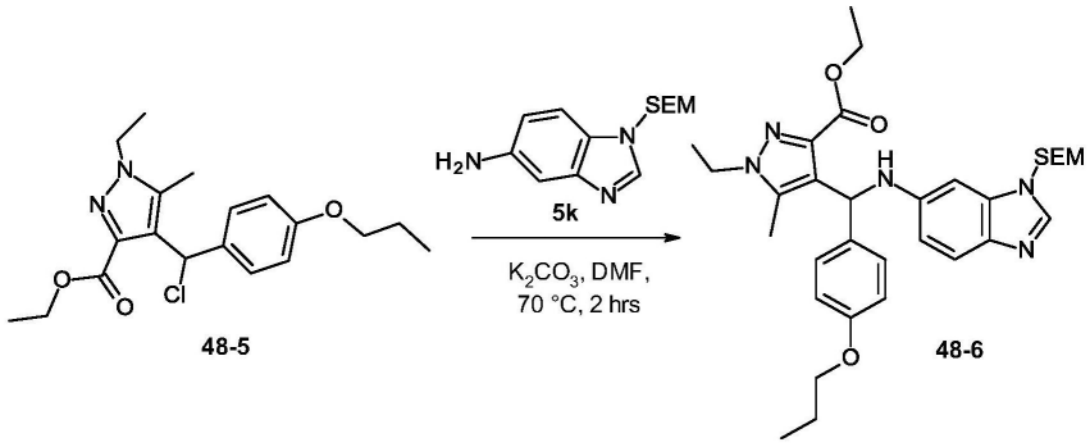
[1935] 在0℃在N_2下向化合物48-3(3.00g,9.74mmol,1.00eq)在THF(100mL)中的混合物中逐滴加入iPrMgCl(1.3M,8.24mL,1.10eq)。将混合物在0℃搅拌20min,然后将混合物冷却至-20℃,向混合物中加入溶解在THF(10mL)中的化合物A的溶液(1.60g,9.74mmol,1.54mL,1.00eq),并将混合物在-20℃在N_2下搅拌40min。TLC(PE/EtOAc=1/1,起始材料R_f=0.8,产物R_f=0.5)显示在反应混合物中存在新的化合物。将反应混合物倒入饱和NH_4Cl(60mL)中并用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取,有机层用盐水(50mL x 3)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将剩余物通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=20:1至2:1;TLC,石油醚/乙酸乙酯=1:1,产物R_f=0.5)纯化,得到化合物48-4(2.10g,6.06mmol,62.3%收率),为浅黄色油状物。

[1936] 合成19-4

[1937] 

[1938] 将化合物48-4(500mg,1.44mmol,1.00eq)和$SOCl_2$(6.56g,55.1mmol,4mL,38.2eq)的混合物在20℃搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到化合物48-5(526mg,1.44mmol,99.9%收率),为黄色油状物。

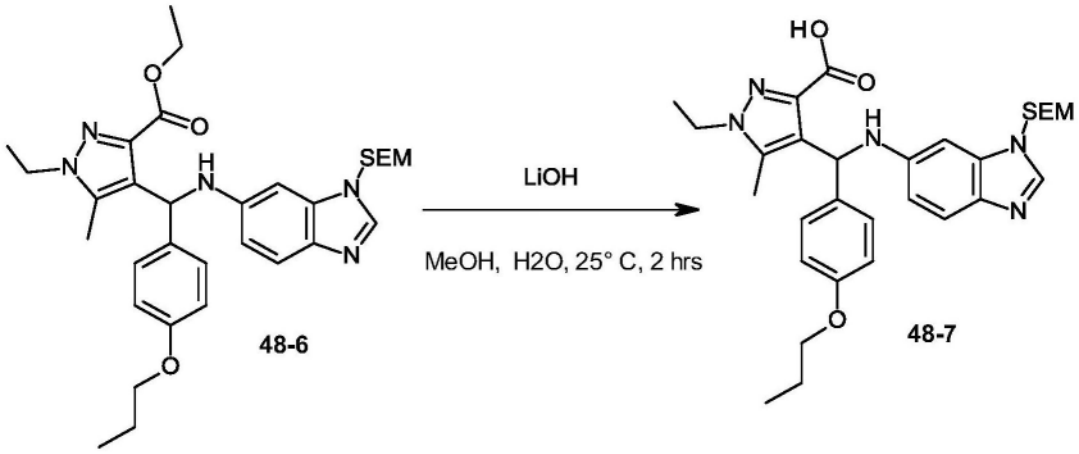
[1939] 合成19-5

[1940] 

[1941] 向化合物48-5(526mg,1.44mmol,1.00eq)在DMF(5mL)中的溶液中加入K_2CO_3(430mg,3.11mmol,2.16eq)和化合物5k(430mg,1.63mmol,1.13eq)。将混合物在70℃搅拌2小时。通过LCMS检测到所需的产物质量。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到剩余物,将其通过反相HPLC(0.1%甲酸H_2O/MeCN)纯化,得到化合物48-6(800mg,1.35mmol,93.8%收率),为黄色油状物。

[1942] LCMS:RT=0.957min,m/z=592.4$(M+1)^+$。

[1943] 合成19-6

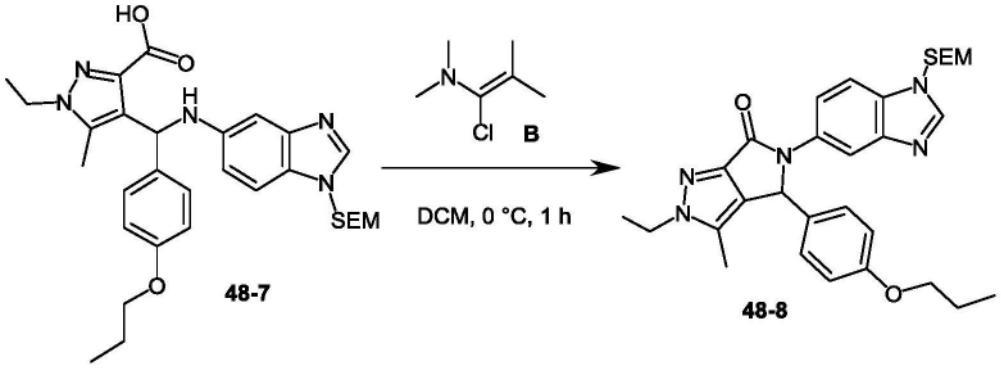
[1944] 

[1945] 向化合物48-6(400mg,676μmol,1.00eq)在MeOH(6mL)和H_2O(3mL)中的溶液中加入$LiOH.H_2O$(500mg,11.9mmol,17.6eq)。将混合物在20℃搅拌2小时。LCMS显示化合物48-6被

完全消耗并且检测到所需的质量。将反应混合物在减压下浓缩以除去MeOH。剩余物用水(20mL)稀释,将pH调节至5,然后用EtOAc(30mL x 3)萃取。合并的有机萃取物用盐水(30mL x 1)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到化合物48-7(250mg,443μmol,65.6%收率),为黄色油状物,将其在未经纯化的情况下用于下一反应。

[1946] LCMS:RT=0.933min,m/z=564.3$(M+1)^+$。

[1947] 合成19-7

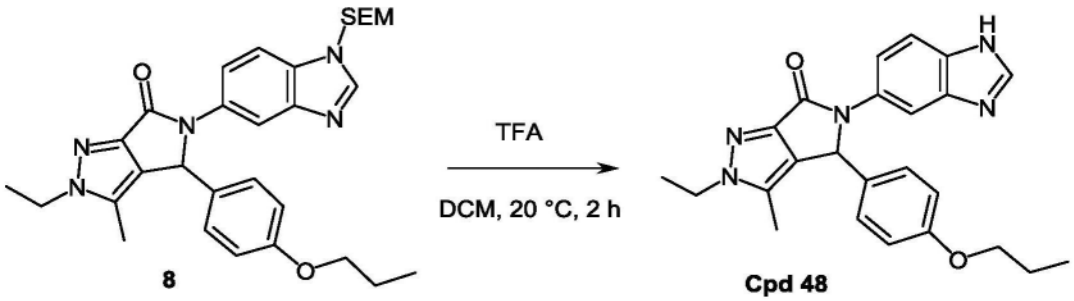
[1948] 

[1949] 将化合物48-7(250mg,443μmol,1.00eq)和化合物B(90mg,674μmol,89μL,1.52eq)在DCM(6mL)中的混合物在0℃搅拌1小时。通过LCMS检测到所需的产物质量。将反应混合物在减压下浓缩,得到剩余物,将其通过反相HPLC(0.1%甲酸H_2O/MeCN)纯化,得到化合物48-8(100mg,183μmol,41%收率),为黄色油状物。

[1950] LCMS:RT=0.948min,m/z=546.3$(M+1)^+$。

[1951] 合成19-8

[1952] (FRPPO-029)

[1953] 

[1954] 将化合物48-8(40mg,73.3μmol,1.00eq)和TFA(6.16g,54.0mmol,4mL,737eq)在DCM(4mL)中的溶液在20℃搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到剩余物,将其通过反相HPLC(0.1%NH_4OH,H_2O/MeCN)纯化,得到Cpd 48(16mg,38.3μmol,52.2%收率,99.4%纯度),为黄色固体。

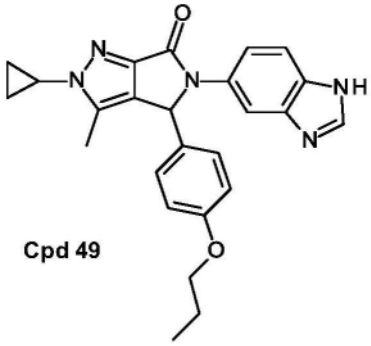
[1955] LCMS:RT=0.910min,m/z=416.4$(M+1)^+$。

[1956] HPLC:RT=1.673min。

[1957] ^1H NMR:400MHz DMSO:δ8.18(s,1H),7.67(s,1H),7.49-7.47(d,J=4.8Hz,1H),7.32-7.29(m,1H),7.14-7.08(m,2H),6.78-6.76(d,J=8.8Hz,2H),6.43(s,1H),4.19-4.14(m,2H),3.81-3.76(m,2H),2.07(s,3H),1.68-1.59(m,2H),1.44-1.35(m,3H),0.92-0.88(m,3H)。

[1958] 合成19-9

[1959] (FRPPO-036)

[1960] 

[1961] 该化合物使用类似方法获得。获得Cpd 49(21.8mg,50.3μmol,35.1%收率,98.5%纯度),为白色固体。

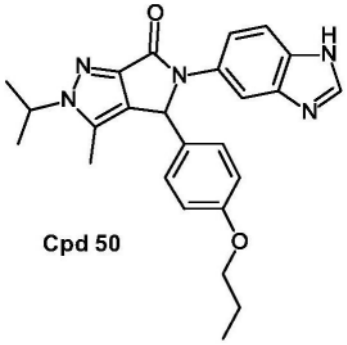
[1962] LCMS:RT=0.827min,m/z=428.2(M+1)$^+$。

[1963] HPLC:RT=1.706min。

[1964] ^{1}H NMR:400MHz DMSO:δ12.4(s,1H),8.16-8.15(m,1H),7.66-7.54(m,1H),7.52-7.41(m,2H),7.35-7.12(m,2H),6.78-6.76(m,2H),6.33(s,1H),3.83-3.77(m,2H),3.68-3.64(m,1H),2.17(s,3H),1.66-1.61(m,2H),1.10-1.05(m,4H),0.92-0.88(m,3H)。

[1965] 合成19-10

[1966] (FRPPO-030)

[1967] 

[1968] 该化合物使用类似方法获得。获得Cpd 50(6.95mg,16.0μmol,18.0%收率,99.0%纯度),为浅黄色固体。

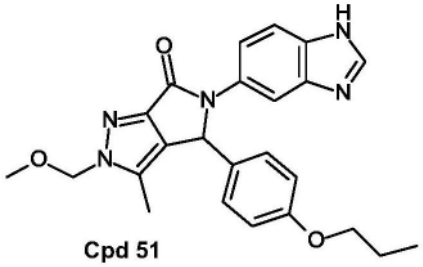
[1969] LCMS:RT=0.949min,m/z=430.5(M+1)$^+$。

[1970] HPLC:RT=2.036min。

[1971] ^{1}H NMR:400MHz DMSO:δ12.39-12.37(m,1H),8.16(s,1H),7.66(s,1H),7.54-7.26(m,2H),7.24-7.12(m,2H),6.78-6.76(d,J=8.2Hz,2H),6.34-6.32(d,J=7.8Hz,1H),4.61-4.53(m,1H),3.83-3.75(m,2H),2.11(s,3H),1.66-1.59(m,2H),1.45-1.41(m,6H),0.92-0.88(m,3H)。

[1972] 合成19-11

[1973] (FRPPO-031)

[1974] 

Cpd 51

[1975] 该化合物使用类似方法获得。获得Cpd 51(18mg,41.13μmol,46.21%收率,98.6%纯度),为灰白色固体。

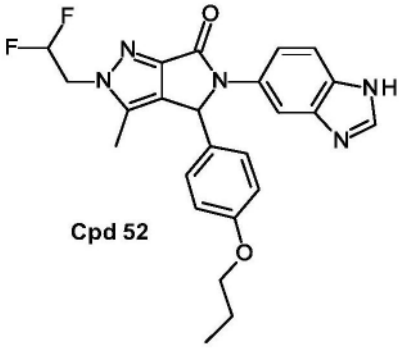
[1976] LCMS:RT=0.903min,m/z=432.4(M+1)$^+$。

[1977] HPLC:RT=1.607min。

[1978] ^{1}H NMR:400MHz DMSO:δ8.17(s,1H),7.67(s,1H),7.52-7.44(d,J=32Hz,1H),7.34-7.28(d,J=23.2Hz,1H),7.15-7.13(d,J=8.4Hz,2H),6.78-6.76(d,J=8.4Hz,2H),6.39(s,1H),5.54-5.45(m,2H),3.81-3.75(m,2H),3.23(s,3H),2.11(s,3H),1.68-1.59(m,2H),0.92-0.88(m,3H)。

[1979] 合成19-12

[1980] (FRPPO-032)

[1981] 

Cpd 52

[1982] 该化合物使用类似方法获得。获得Cpd 52(7.15mg,15.6μmol,30.2%收率,98.2%纯度),为灰白色固体。

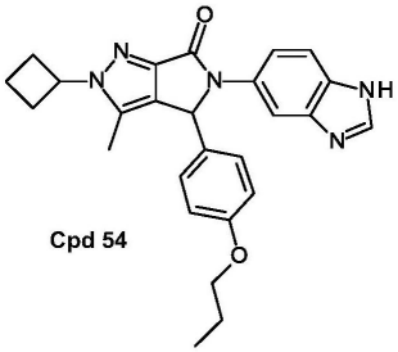
[1983] LCMS:RT=0.925min,m/z=452.3(M+1)$^+$。

[1984] HPLC:RT=1.691min。

[1985] ^{1}H NMR:400MHz MeOH:δ8.53-8.23(m,1H),7.66-7.57(m,2H),7.37-7.34(m,1H),7.15-7.08(m,2H),6.82-6.77(m,2H),6.42-6.14(m,2H),4.71-4.63(m,2H),3.88-3.81(m,2H),2.38(s,1H),2.18(s,1H),2.05(s,1H),1.74-1.69(m,2H),1.01-0.96(m,3H)。

[1986] 合成19-13

[1987] (FRPPO-033)

[1988] 

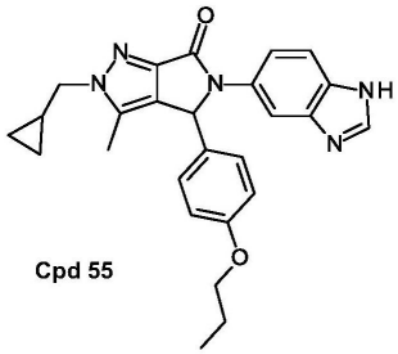
[1989] 该化合物使用类似方法获得。获得Cpd 54(25.8mg,33.3％收率,99.6％纯度),为灰白色固体。

[1990] LCMS:RT＝2.837min,m/z＝442.4(M+1)$^{+}$。

[1991] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$:δ7.90(s,1H),7.63(s,2H),7.06-7.01(m,3H),6.74-6.71(m,2H),5.89(s,1H),4.78-4.70(m,1H),3.83-3.80(m,2H),2.93-2.80(m,2H),2.50-2.44(m,2H),2.09(s,3H),1.96-1.86(m,2H),1.77-1.58(m,2H),1.00-0.97(m,3H)。

[1992] 合成19-14

[1993] (FRPPO-034)

[1994] 

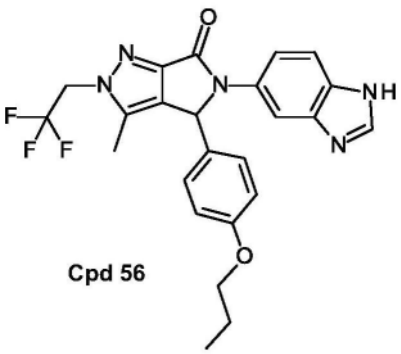
[1995] 该化合物使用类似方法获得。获得Cpd 55(6.32mg,16.2％收率,98.9％纯度),为灰白色固体。

[1996] LCMS:RT＝2.801min,m/z＝442.3(M+1)$^{+}$。

[1997] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$:δ7.90(s,1H),7.63(s,2H),7.11(s,1H),7.10-7.04(m,2H),6.74-6.72(m,2H),5.91(s,1H),4.11-4.01(m,2H),3.83-3.80(m,2H),2.15(s,3H),1.77-1.72(m,2H),1.31-1.30(m,1H),1.00-0.97(m,3H),0.65-0.61(m,2H),0.46-0.44(m,2H)。

[1998] 合成19-15

[1999] (FRPPO-037)

[2000] 

[2001] 该化合物使用类似方法获得。获得Cpd 56(5.49mg,11.7μmol,70.1%收率,100%纯度),为褐色固体。

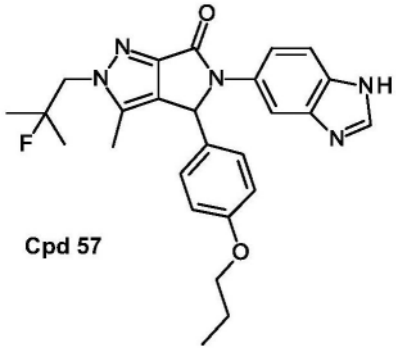
[2002] LCMS:RT=0.900min,m/z=470.2(M+1)$^+$。

[2003] HPLC:RT=2.390min。

[2004] ^{1}H NMR:400MHz DMSO:δ8.18(s,1H),7.67(s,1H),7.54-7.43(d,J=42.4Hz,1H),7.33-7.27(d,J=24Hz,1H),7.15-7.13(d,J=8.4Hz,2H),6.78-6.76(d,J=8.8Hz,2H),6.41(s,1H),5.29-5.22(m,2H),3.80-3.75(m,2H),2.13(s,3H),1.67-1.58(m,2H),0.91-0.88(m,3H)。

[2005] 合成19-16

[2006] (FRPPO-038)

[2007] 

Cpd 57

[2008] 该化合物使用类似方法获得。获得Cpd 57(1mg,2.13μmol,25.2%收率,98.1%纯度),为白色固体。

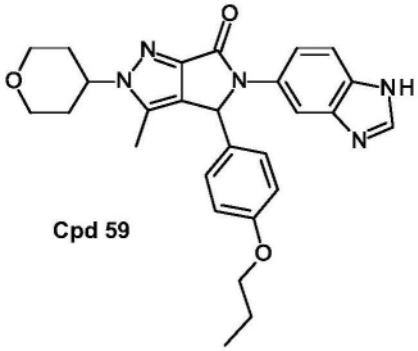
[2009] LCMS:RT=0.909min,m/z=462.3(M+1)$^+$。

[2010] HPLC:RT=2.444min。

[2011] ^{1}H NMR:EW14646-224-P1A 400MHz DMSO:δ12.4(s,1H),8.16(s,1H),7.67(s,1H),7.52-7.27(m,2H),7.14-7.12(d,J=8.4Hz,2H),6.78-6.76(d,J=8.4Hz,2H),6.37(s,1H),4.43-4.36(m,2H),3.81-3.77(m,2H),2.07(s,3H),1.66-1.60(m,2H),1.39-1.24(m,6H),0.92-0.88(m,3H)。

[2012] 合成19-17

[2013] (FRPPO-035)

[2014] 

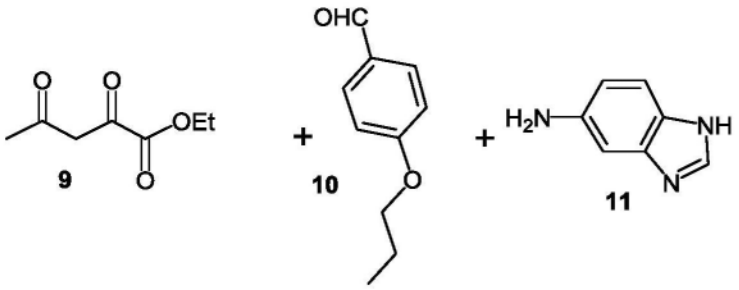
Cpd 59

[2015] 该化合物使用类似方法获得。获得Cpd 59(17.0mg,21.7%收率,100%纯度),为灰白色固体。

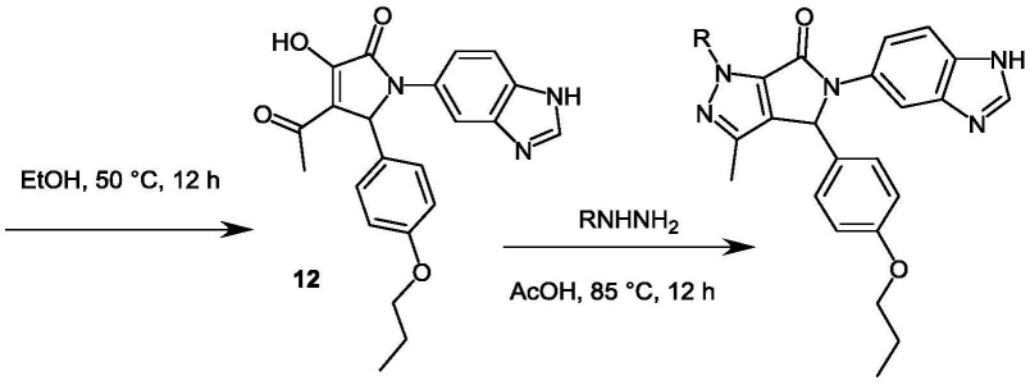
[2016] LCMS:RT=2.700min,m/z=472.3(M+1)$^+$。

[2017] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$:δ7.84(s,1H),7.58(s,2H),7.05-7.01(m,3H),6.74-6.72(m,2H),5.89(s,1H),4.29-4.28(m,1H),4.20-4.15(m,2H),3.83-3.80(m,2H),3.59-3.53(m,2H),2.54-2.41(m,2H),2.16(s,3H),1.95-1.89(m,2H),1.77-1.61(m,2H),1.01-0.89(m,3H)。

[2018] 方案19

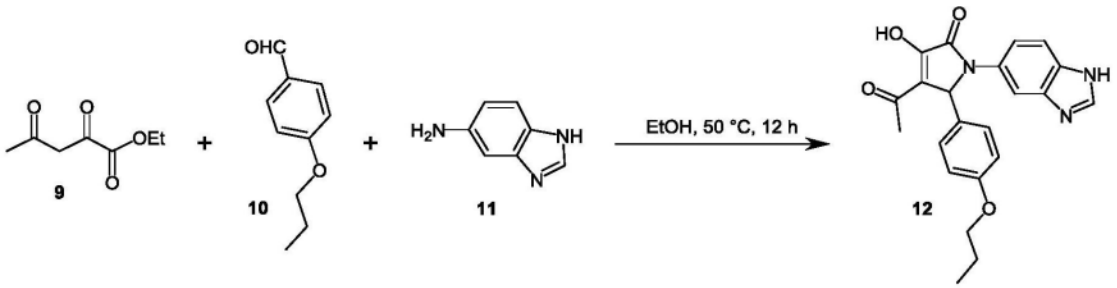


[2019]



[2020] 合成20-1

[2021]

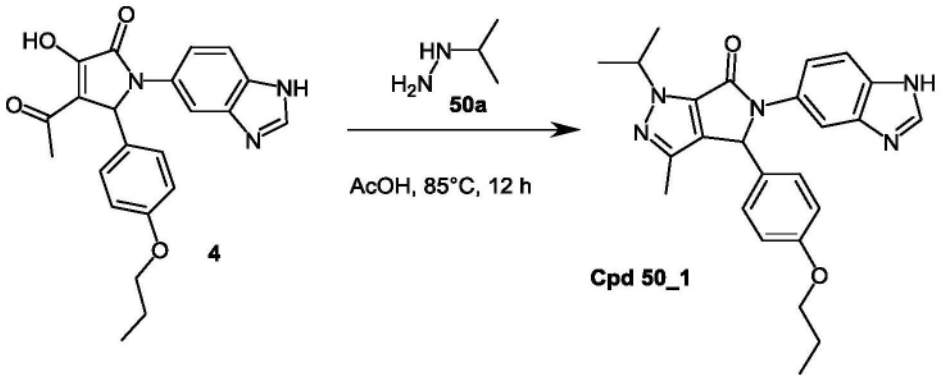


[2022] 将化合物10(5.19g,31.6mmol,4.99mL,1.00eq)和化合物11(4.21g,31.6mmol,1.00eq)在EtOH(20mL)中的溶液在25℃搅拌0.5小时。然后加入化合物9(5.00g,31.6mmol,4.50mL,1.00eq)。将混合物在50℃搅拌12小时。LCMS显示化合物11被消耗并且检测到所需的质量。将反应混合物在减压下浓缩,得到剩余物,将其通过反相HPLC(0.1%甲酸H_2O/MeCN)纯化,得到化合物12(800mg,2.04mmol,6.46%收率),为黄色固体。

[2023] LCMS:RT=0.785min,m/z=392.1$(M+1)^+$。

[2024] 合成20-2

[2025] (FRPPO-021)

[2026] 

[2027] 向化合物12(100mg,255μmol,1.00eq)在AcOH(2mL)中的溶液中加入化合物50a(189mg,2.55mmol,10.0eq)。将混合物在85℃搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到剩余物,将其通过制备型HPLC(柱Xtimate C18 150×25mm,5μm;流动相(0.04%NH_4OH,10mM NH_4HCO_3)A-水,B-ACN;梯度35-65%B,10min)纯化,得到Cpd 50_1(23.52mg,54.2μmol,21.2%收率,99.0%纯度),为浅黄色固体。

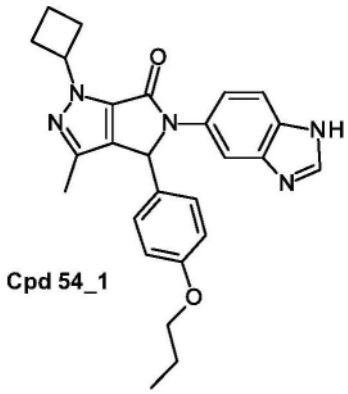
[2028] LCMS:RT=0.844min,m/z=430.2$(M+1)^+$。

[2029] HPLC:RT=1.777min。

[2030] ^1H NMR:400MHz $CDCl_3$:δ10.0(s,1H),7.83(s,1H),7.55-7.53(m,1H),7.14(s,1H),7.05-7.02(m,2H),6.75-6.72(m,2H),5.83(s,1H),4.96-4.88(m,1H),3.86-3.78(m,2H),2.07(s,3H),1.79-1.77(m,2H),1.76-1.72(m,3H),1.66-1.64(m,3H),1.01-0.97(m,3H)。

[2031] 合成20-3

[2032] (FRPPO-022)

[2033] 

[2034] 该化合物使用类似方法获得。获得Cpd 54_1(5.72mg,12.6μmol,4.93%收率,97.3%纯度),为浅黄色固体。

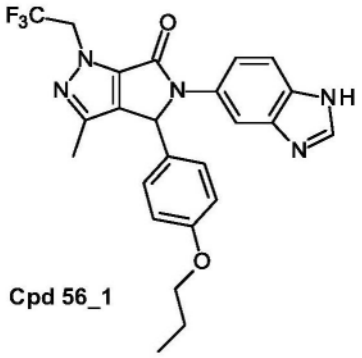
[2035] LCMS:RT=0.872min,m/z=442.3$(M+1)^+$。

[2036] HPLC:RT=1.923min。

[2037] ^1H NMR:400MHz $CDCl_3$:δ7.99(s,1H),7.63-7.54(m,2H),7.26-7.25(m,1H),7.08-7.06(m,2H),6.77-6.74(m,2H),5.86(s,1H),5.21-5.12(m,1H),3.85-3.82(m,2H),2.91-2.86(s,2H),2.56-2.53(m,2H),2.09-2.08(m,3H),1.97-1.95(m,1H),1.88-1.86(m,1H),1.79-1.76(m,2H),1.03-0.98(m,3H)。

[2038] 合成20-4

[2039] (FRPPO-023)

[2040] 

[2041] 该化合物使用类似方法获得。获得Cpd 56_1(45.72mg,93.7μmol,36.7%收率,96.3%纯度),为黄色固体。

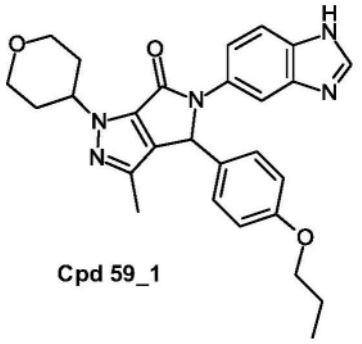
[2042] LCMS:RT=0.838min,m/z=470.2(M+1)$^+$。

[2043] HPLC:RT=1.769min

[2044] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$δ7.93(s,1H),7.60-7.59(m,1H),7.52-7.50(m,1H),7.20-7.19(m,1H),7.18-7.17(m,2H),6.77-6.74(m,2H),5.87(s,1H),4.99-4.89(m,3H),3.84-3.81(m,2H),2.10(s,3H),1.77-1.72(m,2H),1.01-0.97(m,3H)。

[2045] 合成20-5

[2046] (FRPPO-024)

[2047] 

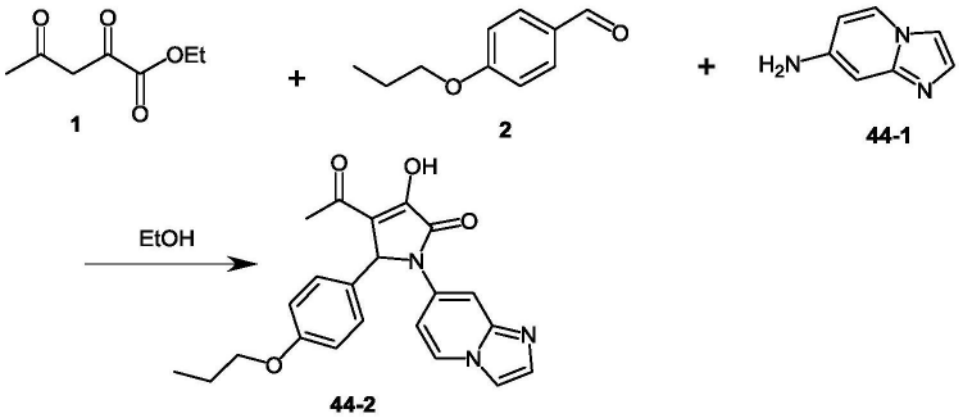
[2048] 该化合物使用类似方法获得。获得Cpd 59_1(23.37mg,48.4μmol,18.9%收率,97.8%纯度),为浅黄色固体。

[2049] LCMS:RT=0.802min,m/z=472.2(M+1)$^+$。

[2050] HPLC:RT=1.791min。

[2051] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$:δ7.95(s,1H),7.61-7.54(m,1H),7.53-7.52(m,1H),7.22-7.20(m,1H),7.06-7.04(m,2H),6.76-6.73(m,2H),5.86(s,1H),4.76-4.70(m,1H),4.16-4.12(m,2H),3.84-3.81(m,2H),3.62-3.56(m,2H),2.49-2.42(m,2H),2.11-2.08(m,5H),1.78-1.72(m,2H),1.01-0.97(m,3H)。

[2052] 方案20

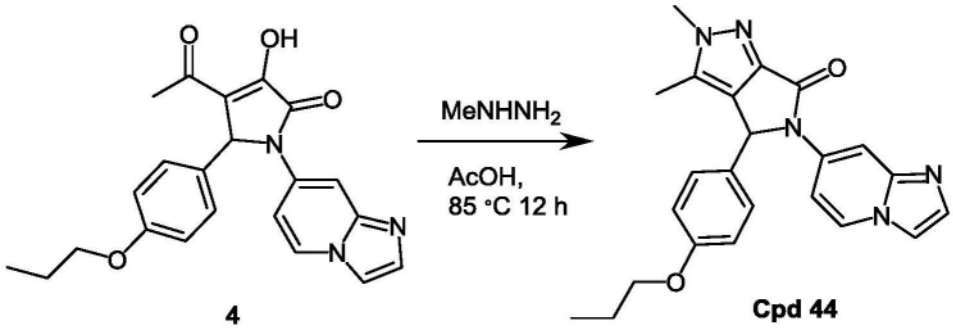
[2053] 

[2054] 合成21-1

[2055] 向化合物2(200mg,1.36mmol,1.00eq)在EtOH(8mL)中的溶液中加入化合物44_1(181mg,1.36mmol,1.00eq)。将混合物在25℃搅拌0.5小时,然后向混合物中加入化合物1(215mg,1.36mmol,192μL,1.00eq)并将反应在50℃搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(0.1%甲酸H_2O/MeCN)纯化,得到44-2,为白色固体,将其直接用于随后步骤。

[2056] 合成21-2

[2057] (FRPPO-009)

[2058] 

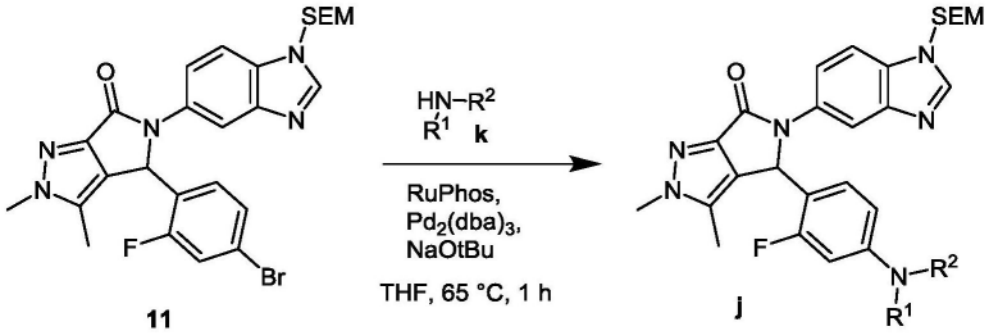
[2059] 向化合物44_2(33mg,87μmol,1.0eq)在AcOH(5mL)中的溶液中加入$MeNHNH_2$(40mg,868μmol,46μL,10.1eq)。将混合物在85℃搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到剩余物,将其通过制备型HPLC(柱Shim-pack C18 150x25,10μm;流动相(0.23%甲酸)A-水,B-ACN;梯度17-47%B,10min)纯化,得到Cpd 44(5.22mg,12.6μmol,1.97%收率,97%纯度),为黄色固体。

[2060] LCMS:RT=0.945min,m/z=402.4$(M+1)^+$。

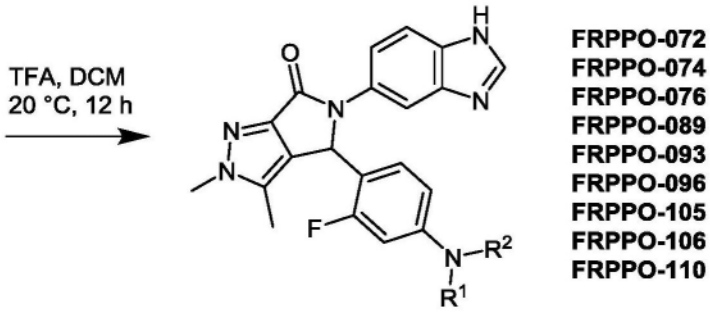
[2061] HPLC:RT=2.176min

[2062] ^{1}H NMR:400MHz MeOD:δ8.32-8.30(d,J=8,1H),7.70(s,1H),7.57(s,1H),7.47-7.46(m,1H),7.42-7.39(m,1H),7.20-7.18(m,2H),6.83-6.81(d,J=8,2H),6.29(s,1H),3.91(s,3H),3.85-3.82(m,2H),2.14(m,3H),1.76-1.67(m,2H),0.99-0.95(m,3H)。

[2063] 方案21

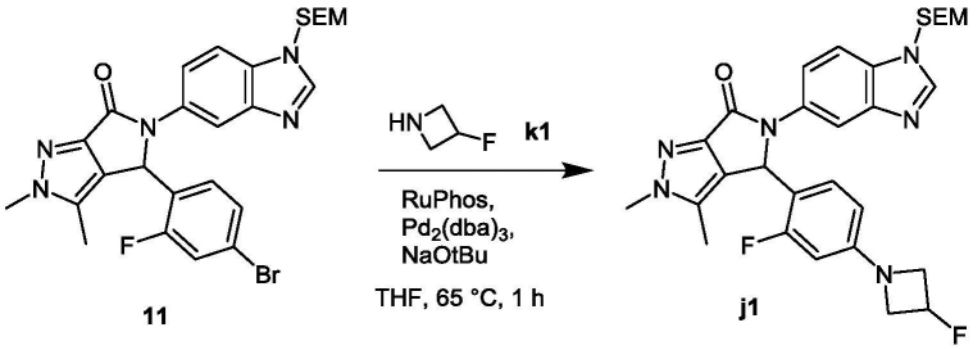


[2064]



[2065] 合成22-1

[2066]

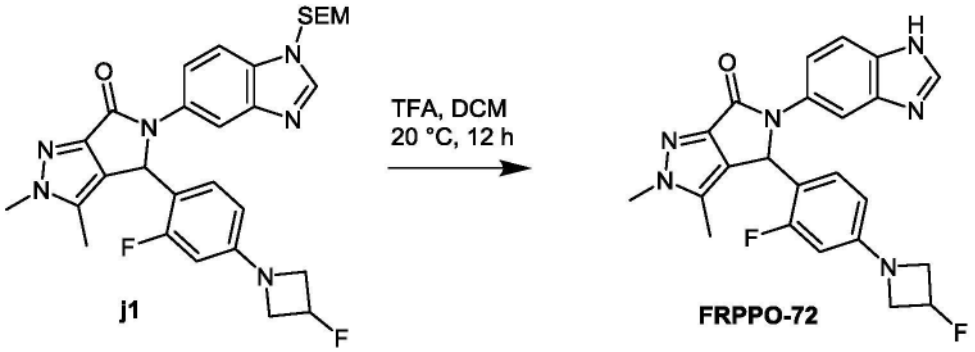


[2067] 将化合物11(0.500g,876μmol,1.00eq)、化合物k1(195mg,1.75mmol,2.00eq,HCl)、$Pd_2(dba)_3$(80mg,87.6μmol,0.100eq)、RuPhos(82mg,175μmol,0.200eq)和NaOtBu(336mg,3.51mmol,4.00eq)在THF(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,然后在N_2气氛下将混合物在65℃搅拌1h。将混合物浓缩并通过反相HPLC(在乙腈中的0.1%FA条件)纯化,得到化合物j1(0.335g粗制品),为黄色油状物,将其在未经进一步纯化的情况下直接用于下一步骤。

[2068] LCMS:RT=1.043min,m/z=565.4$(M+1)^+$

[2069] 合成22-2

[2070] (FRPPO-072)

[2071] 

[2072] 向化合物j1(0.335g,593μmol,1.00eq)在DCM(10.0mL)中的溶液中加入TFA(6.16g,54.0mmol,4mL,91.1eq),在25℃搅拌16h。将反应溶液分配在CH_2Cl_2(20mL)之间并加入饱和$NaHCO_3$(aq)直至pH=8。分离有机层,用Na_2SO_4干燥并蒸发,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge 150x25mm,5μm;流动相:(0.05%NH_4OH)A-水,B-ACN;梯度27%-47%B,10min)纯化,得到化合物FRPPO-072(6.79mg,22.5μmol,3.79%收率,97.7%纯度),为灰白色固体。

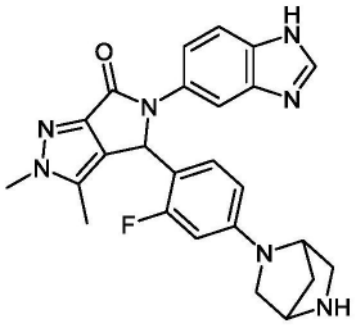
[2073] LCMS:RT=0.858min,m/z=435.3$(M+1)^+$。

[2074] HPLC:RT=1.300min。

[2075] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ8.14(s,1H),7.64(s,1H),7.49(d,J=8.68Hz,1H),7.19-7.29(m,1H),6.93-7.04(m,1H),6.42(s,1H),6.14(d,J=1.47Hz,2H),5.27-5.53(m,1H),3.96-4.18(m,4H),3.87(s,3H),2.11(s,3H)。

[2076] 合成22-3

[2077] (FRPPO-076)

[2078] 

[2079] 以2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯开始,使用类似方法获得该化合物。BOC基团与SEM基团用TFA在DCM中同时除去。获得FRPPO-076(6.69mg,13.5μmol,3.95%收率,92.0%纯度),为灰白色固体。

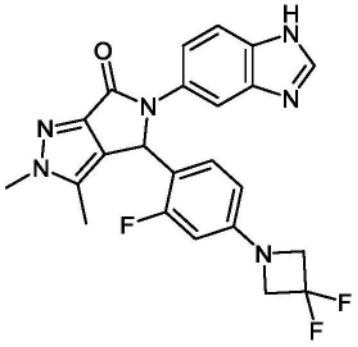
[2080] LCMS:RT=0.650min,m/z=458.3$(M+1)^+$。

[2081] HPLC:RT=1.059min。

[2082] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ8.16-8.13(m,1H),7.56-7.51(m,1H),7.25-7.23(m,1H),7.17-7.14(m,1H),6.45-6.44(m,1H),6.43-6.27(m,2H),6.25-6.13(m,1H),4.25(s,1H),3.83(s,3H),3.54(s,1H),3.45-3.36(m,2H),2.82-2.71(m,2H),2.26(s,3H),1.79-1.54(m,2H),0.99(d,J=6.0Hz,1H)。

[2083] 合成22-4

[2084] (FRPPO-074)

[2085] 

[2086] 使用类似方法获得FRPPO-074(14.75mg,30.7μmol,3.58％收率,94.2％纯度),为灰白色固体。

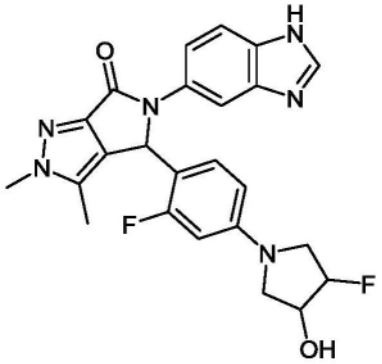
[2087] LCMS:RT＝0.792min,m/z＝453.2(M+1)$^{+}$。

[2088] HPLC:RT＝1.577min。

[2089] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ12.4(s,1H),8.17(s,1H),7.66(d,J＝1.6Hz,1H),7.59-7.39(m,1H),7.38-7.20(m,1H),7.10-6.93(m,1H),6.47(s,1H),6.35-6.14(m,2H),4.19(t,J＝12.4Hz,4H),3.86(s,3H),2.11(s,3H)。

[2090] 合成22-5

[2091] (FRPPO-089)

[2092] 

[2093] 使用类似方法获得FRPPO-089(1.85mg,3.69μmol,0.080％收率,92.6％纯度),为黄色固体。

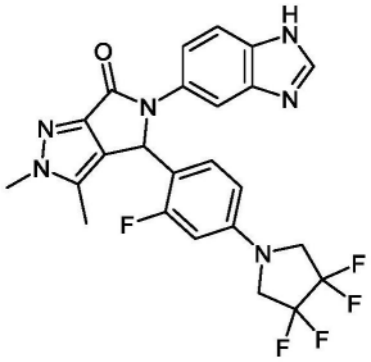
[2094] LCMS:RT＝0.739min,m/z＝461.4(M+1)$^{+}$。

[2095] HPLC:RT＝1.586min。

[2096] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ8.15(s,1H),7.65(s,1H),7.49(d,J＝7.6Hz,1H),7.29(d,J＝8.8Hz,1H),6.96(t,J＝8.8Hz,1H),6.39(s,1H),6.22-6.19(m,2H),5.05-4.92(m,1H),4.28-4.25(m,1H),3.86(s,3H),3.52-3.34(m,3H),3.11-3.07(m,1H),2.11(s,3H)。

[2097] 合成22-6

[2098] (FRPPO-106)

[2099] 

[2100] 使用类似方法获得FRPPO-106(7.11mg,39.69μmol,12.55%收率,99.7%纯度),为灰白色固体。

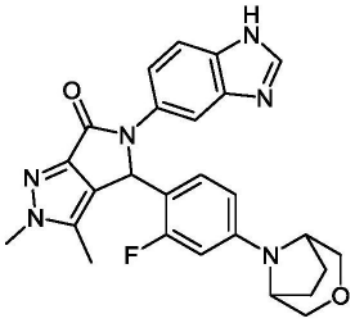
[2101] LCMS:产物R_t=0.823min,m/z=503.1(M+1)$^+$。

[2102] HPLC:产物Rt=1.547min,纯度:99.7%。

[2103] ^{1}HNMR:400MHz,DMSO-d_6δppm 12.42(s,1H),8.17(s,1H),7.67(s,1H),7.67-7.56(m,1H),7.54-7.45(m,1H),7.09-7.07(m,1H),6.50-6.47(m,1H),6.44-6.41(m,1H),6.37-6.35(m,1H),4.01-3.91(m,4H),3.87(s,3H),2.12(s,3H)。

[2104] 合成22-7

[2105] (FRPPO-093)

[2106] 

[2107] 使用类似方法获得FRPPO-093(1.21mg,2.52μmol,0.08%收率,98.6%纯度),为白色固体。

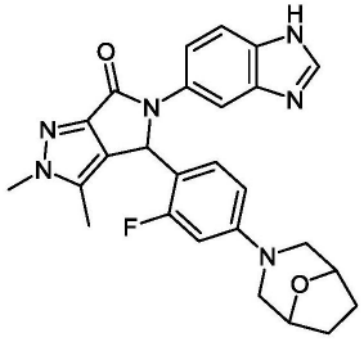
[2108] LCMS:RT=0.862min,m/z=473.3(M+1)$^+$。

[2109] HPLC:RT=1.498min。

[2110] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ12.42(br d,J=4.4Hz,1H),8.18(d,J=4.4Hz,1H),7.67(d,J=1.6Hz,1H),7.57-7.41(m,1H),7.37-7.20(m,1H),6.96-6.95(m,1H),6.56-6.41(m,3H),4.05(s,2H),3.86(s,3H),3.55-3.51(m,2H),3.36-3.34(m,2H),2.13(s,3H),1.86-1.76(m,4H)。

[2111] 合成22-8

[2112] (FRPPO-096)

[2113] 

[2114] 使用类似方法获得FRPPO-096(4.92mg,9.67μmol,2.33％收率,92.9％纯度),为灰白色固体。

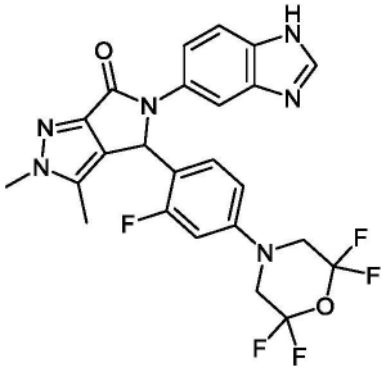
[2115] LCMS:ERT＝0.785min,m/z＝473.3(M+1)$^{+}$。

[2116] HPLC:RT＝1.532min。

[2117] ^{1}HNMR:400MH DMSOδ8.16(s,1H),7.67(d,J＝1.2Hz,1H),7.50(d,J＝8.8Hz,1H),7.29(dd,J＝1.6,8.7Hz,1H),7.01-6.92(m,1H),6.51-6.45(m,3H),4.34(br s,2H),3.86(s,3H),3.27-3.25(m,4H),2.74-2.70(m,2H),2.12(s,3H),1.76-1.69(m,4H)。

[2118] 合成22-9

[2119] (FRPPO-110)

[2120] 

[2121] 使用类似方法获得FRPPO-110(82.74mg,159μmol,34.3％收率,99.5％纯度),为灰白色固体。

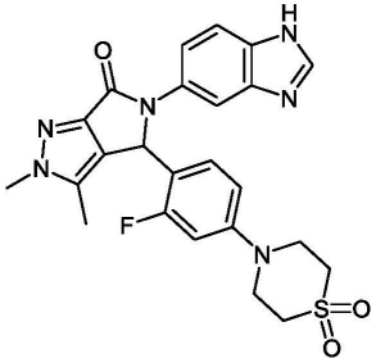
[2122] LCMS:RT＝0.908min,m/z＝519.3(M+1)$^{+}$。

[2123] HPLC:RT＝2.819min。

[2124] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ12.43(br s,1H),8.17(s,1H),7.69(d,J＝1.6Hz,1H),7.68-7.56m,1H),7.36-7.19(m,1H),7.10(s,1H),6.79 6.77(m,2H),6.51(d,J＝8.4Hz,1H),3.97(t,J＝8.4Hz,4H),3.86(s,3H),2.12(s,3H)。

[2125] 合成22-10

[2126] (FRPPO-105)

[2127] 

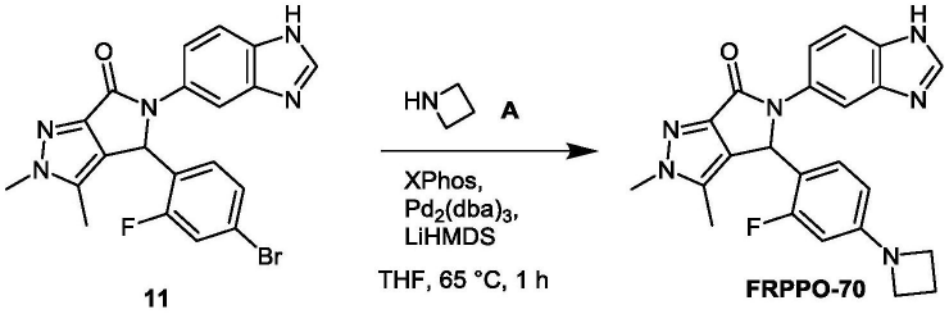
[2128] 使用类似方法获得FRPPO-105(23.62mg,46.7μmol,14.6%收率,97.7%纯度),为黄色固体。

[2129] LCMS:RT=0.803min,m/z=495.3(M+1)$^{+}$。

[2130] HPLC:RT=1.944min。

[2131] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ12.42(s,1H),8.17(d,J=4.0Hz,1H),7.68(d,J=1.6Hz,1H),7.56-7.54(m,1H),7.43-7.41(m,1H),7.03(q,J=8.4Hz,1H),6.77-6.65(m,2H),6.48(d,J=10.4Hz,1H),3.86(s,3H),3.68(br s,4H),3.02(br s,4H),2.12(s,3H)。

[2132] 方案22

[2133] 

[2134] 合成23-1

[2135] (FRPPO-070)

[2136] 向11(1.00g,2.27mmol,1.00eq)、化合物A(194mg,3.41mmol,230uL,1.50eq)、$Pd_2(dba)_3$(104mg,114μmol,0.050eq)、XPhos(108mg,227μmol,0.100eq)在THF(12mL)中的溶液中加入LiHMDS(1M,11.4mL,5.00eq)。将反应浓缩,得到粗制品,将其通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge 150x25mm,5μm;流动相:(0.1%TFA)A-水,B-ACN;梯度1%-30%B,7min)纯化,得到FRPPO-70(32.0mg,75.2μmol,20.9%收率,97.7%纯度),为浅黄色固体。

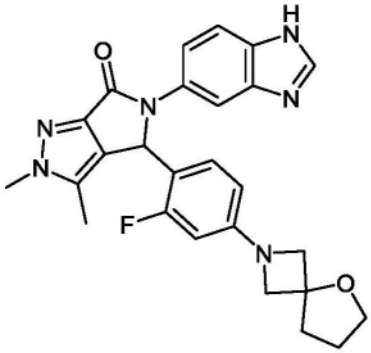
[2137] LCMS:RT=0.856min,m/z=417.1[M+1]$^{+}$.

[2138] HPLC:RT=2.482min,97.7%纯度。

[2139] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ10.56(s,1H),7.91(s,1H),7.78-7.53(m,1H),7.27-7.14(m,1H),6.80-6.76(m,1H),6.29(s,1H),6.00-5.94(m,2H),3.93(s,3H),3.79(t,J=7.3Hz,4H),2.35-2.26(m,2H),1.65(s,3H)。

[2140] 合成23-2

[2141] (FRPPO-094)

[2142] 

[2143] 使用类似方法获得FRPPO-094(93.23mg,185μmol,58.1％收率,93.5％纯度),为黄色固体。

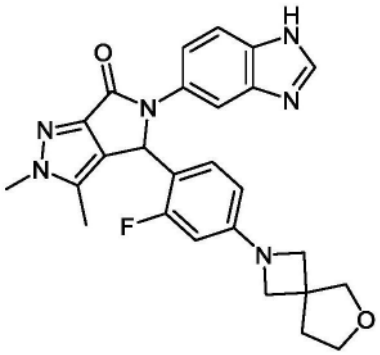
[2144] LCMS:RT＝0.877min,m/z＝473.3(M+1)$^{+}$。

[2145] HPLC:RT＝1.992min。

[2146] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ12.42(br d,J＝4.0Hz,1H),8.18(d,J＝4.4Hz,1H),7.65-7.64(m,1H),7.55-7.53(m,1H),7.44-7.42(m,1H),6.96-6.94(m,1H),6.43-6.41(m,1H),6.10-6.06(m,2H),3.86(s,3H),3.77-3.66(m,6H),2.11(s,3H),2.03-1.99(m,2H),1.85-1.80(m,2H)。

[2147] 合成23-3

[2148] (FRPPO-095)

[2149] 

[2150] 使用类似方法获得FRPPO-095(0.57mg,1.19μmol,0.06％收率,98.4％纯度),为灰白色固体。

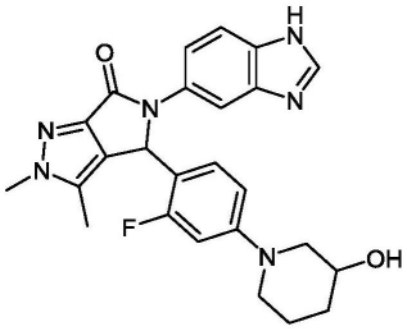
[2151] LCMS:RT＝0.869min,m/z＝473.3(M+1)$^{+}$。

[2152] HPLC:RT＝1.828min。

[2153] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ12.42(s,1H),8.18(s,1H),7.64(s,1H),7.56-7.45(m,2H),6.97-6.96(m,1H),6.44-7.42(m,1H),6.10-6.07(m,2H),3.89(s,3H),3.73-3.66(m,8H),3.49-3.57(m,2H),2.12-2.04(m,5H)。

[2154] 合成23-4

[2155] (FRPPO-086)

[2156] 

[2157] 使用类似方法获得FRPPO-086(106.07mg,210μmol,48.3％收率,91.1％纯度),为褐色固体。

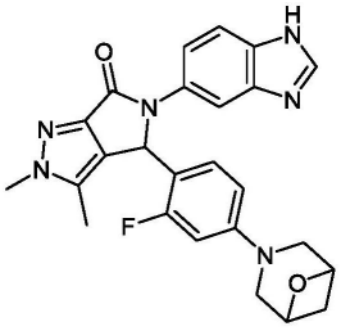
[2158] LCMS:RT＝0.739min,m/z＝461.4(M+1)$^{+}$。

[2159] HPLC:RT＝1.586min。

[2160] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ8.17(s,1H),7.66(s,1H),7.49(br d,J＝7.6Hz,1H),7.29(br d,J＝8.8Hz,1H),6.96(br t,J＝8.8Hz,1H),6.63-6.48(m,2H),6.43(s,1H),4.78(br s,1H),3.86(s,3H),3.56-3.44(m,4H),2.66-2.60(m,1H),2.11(s,3H),1.81-1.63(m,2H),1.24-1.21(m,2H)。

[2161] 合成23-5

[2162] (FRPPO-077)

[2163] 

[2164] 使用类似方法获得FRPPO-077(2.82mg,6.10μmol,1.40％收率,99.1％纯度),为灰白色固体。

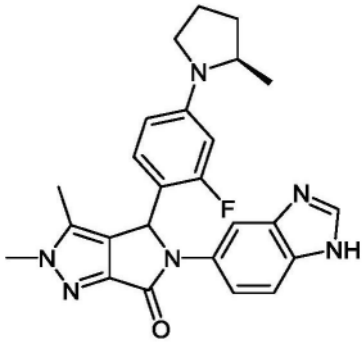
[2165] LCMS:RT＝0.858min,m/z＝459.3(M+1)$^{+}$。

[2166] HPLC:RT＝2.169min。

[2167] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ12.51-12.30(m,1H),8.17(s,1H),7.66(d,J＝1.6Hz,1H),7.55-7.39(m,1H),7.38-7.20(m,1H),7.08-6.93(m,1H),6.45(s,1H),6.42-6.28(m,2H),4.62(br d,J＝6.4Hz,2H),3.87(s,3H),3.57-3.50(m,4H),2.12(s,3H),2.03-1.99(m,1H),1.81-1.78(m,1H)。

[2168] 合成23-6

[2169] (FRPPO-115A)

[2170] 

[2171] 使用类似方法获得FRPPO-115A(5.40mg,11.7μmol,3.46％收率,96.0％纯度),为黄色固体。

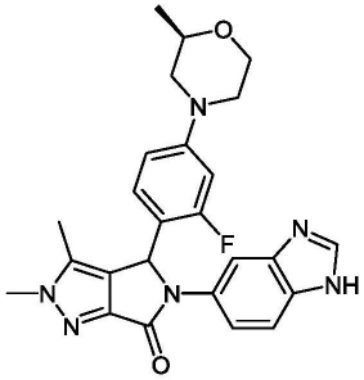
[2172] LCMS:RT＝0.960min,m/z＝445.3(M+1)$^+$。

[2173] HPLC:RT＝2.662min。

[2174] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ12.36(s,1H),8.16(s,1H),7.64(s,1H),7.54-7.29(m,2H),6.91-6.89(m,1H),6.40-6.38(m,1H),6.19-6.11(m,2H),3.87(s,3H),3.72-3.69(m,1H),3.23-3.20(m,1H),3.00-2.88(m,1H),2.10(d,J＝2.0Hz,3H),1.93-1.84(m,3H),1.61-1.56(m,1H),0.99-0.96(m,3H)。

[2175] 合成23-7

[2176] (FRPPO-114B)

[2177] 

[2178] 使用类似方法获得FRPPO-114B(45.21mg,89.3μmol,20.6％收率,91.0％纯度),为白色固体。

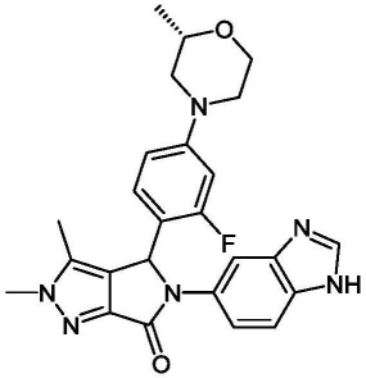
[2179] LCMS:RT＝0.825min,m/z＝461.1(M+1)$^+$。

[2180] HPLC:RT＝2.356min。

[2181] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ12.43(s,1H),8.18(d,J＝3.6Hz,1H),7.66(s,1H),7.56-7.42(m,1H),7.35-7.19(m,1H),7.01-6.99(m,1H),6.63-6.58(m,2H),6.46(d,J＝11.6Hz,1H),3.86-3.83(m,1H),3.51-3.48(m,3H),3.45-3.39(m,1H),2.62-2.56(m,1H),2.27-2.21(m,1H),2.11(s,3H),1.07(d,J＝6.0Hz,3H)。

[2182] 合成23-8

[2183] (FRPPO-114A)

[2184] 

[2185] 使用类似方法获得FRPPO-114A(3.12mg,6.24μmol,1.92％收率,92.1％纯度),为灰白色固体。

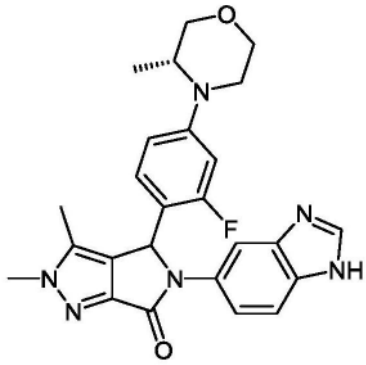
[2186] LCMS:RT＝0.776min,m/z＝461.4(M+1)$^+$。

[2187] HPLC:RT＝1.832min。

[2188] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ8.17(s,1H),7.66(d,J＝1.6Hz,1H),7.50-7.46(m,1H),7.28(d,J＝8.8Hz,1H),7.00(t,J＝9.2Hz,1H),6.63-6.58(m,2H),6.45(s,1H),3.89-3.79(m,5H),3.51-3.45(m,4H),2.28-2.22(m,1H),2.11(s,3H),1.07(d,J＝6.0Hz,3H)。

[2189] 合成23-9

[2190] (FRPPO-113B)

[2191] 

[2192] 使用类似方法获得FRPPO-113B(130.28mg,257μmol,59.3％收率,91.0％纯度),为黄色固体。

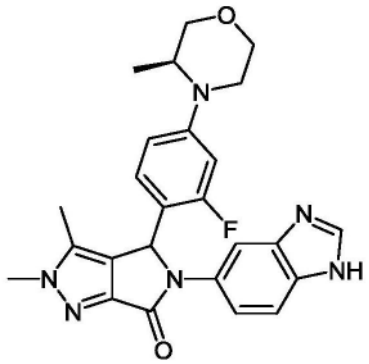
[2193] LCMS:RT＝0.803min,m/z＝461.3(M+1)$^+$。

[2194] HPLC:RT＝2.318min。

[2195] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ8.17(s,1H),7.66(s,1H),7.49(d,J＝8.8Hz,1H),7.28(dd,J＝1.6,8.6Hz,1H),6.98(t,J＝8.8Hz,1H),6.54-6.53(m,2H),6.43(s,1H),3.86(s,3H),3.81-3.63(m,2H),3.60-3.53(m,2H),3.18-3.15(m,2H),2.91-2.88(m,1H),2.11(s,3H),0.97-0.91(m,3H)。

[2196] 合成23-10

[2197] (FRPPO-113A)

[2198] 

[2199] 使用类似方法获得FRPPO-113A(5.43mg,11.7μmol,5.38％收率,99.0％纯度),为黄色固体。

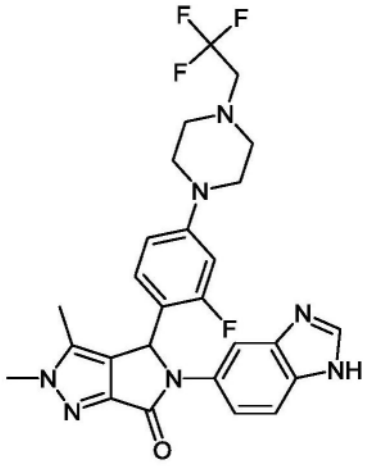
[2200] LCMS:RT＝0.857min,m/z＝461.4(M+1)$^{+}$。

[2201] HPLC:RT＝2.308min。

[2202] ^{1}H NMR:400MHz DMSOδ12.41(s,1H),8.18(s,1H),7.67(s,1H),7.56-7.54(m,1H),7.43-7.35(m,1H),7.00-6.98(m,1H),6.55-6.52(m,2H),6.46-6.43(s,1H),3.87(s,3H),3.82-3.64(m,2H),3.61-3.57(m,3H),3.44-3.41(m,2H),2.12(s,3H),0.94-0.92(m,3H)。

[2203] 合成23-11

[2204] (FRPPO-112)

[2205] 

[2206] 使用类似方法获得FRPPO-112(252.02mg,461μmol,60.8％收率,96.5％纯度),为黄色固体。

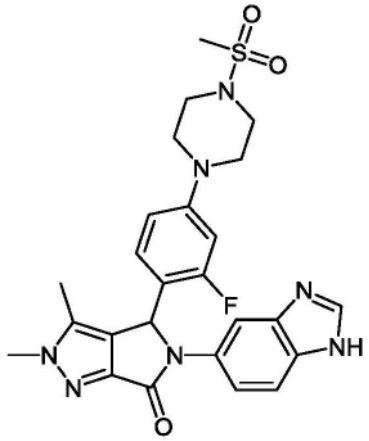
[2207] LCMS:RT＝0.865min,m/z＝528.3(M+1)$^{+}$。

[2208] HPLC:RT＝2.813min。

[2209] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ12.39(m,1H),8.17(s,1H),7.66-7.50(m,2H),7.50(s,1H),6.99(t,J＝9.2Hz,1H),6.61-6.57(m,2H),6.45(s,1H),3.86(s,3H),3.17(q,J＝10.4Hz,2H),3.08-3.06(m,4H),2.66-2.63(m,4H),2.11(s,3H)。

[2210] 合成23-12

[2211] (FRPPO-111)

[2212] 

[2213] 使用类似方法获得FRPPO-111(4.18mg,7.81μmol,4.09%收率,97.8%纯度),为灰白色固体。

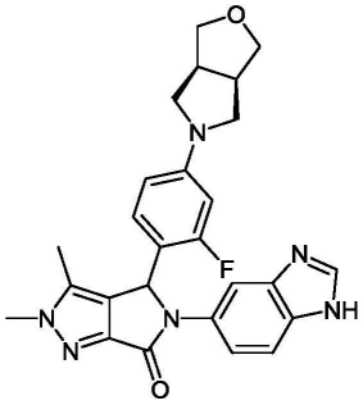
[2214] LCMS:RT=0.846min,m/z=524.3(M+H)$^+$。

[2215] HPLC:RT=2.140min,97.8%纯度。

[2216] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ12.42(br s,1H),8.19-8.17(m,1H),7.68-7.57(m,1H),7.55-7.37(m,1H),7.02(s,1H),7.09-7.00(m,1H),6.69-6.63(m,2H),6.50-6.47(m,1H),3.87(s,3H),3.20-3.12(m,8H),2.88(s,3H),2.11(s,3H)。

[2217] 合成23-13

[2218] (FRPPO-098)

[2219] 

[2220] 使用类似方法获得FRPPO-098(7.21mg,14.8μmol,6.98%收率,96.8%纯度),为浅黄色固体。

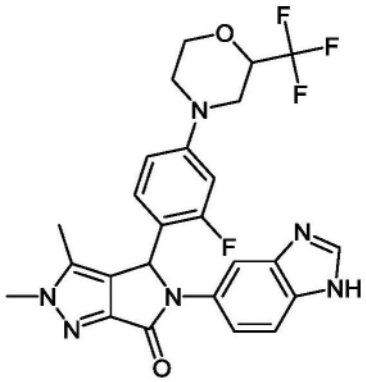
[2221] LCMS:RT=0.797min,m/z=473.3(M+H)$^+$。

[2222] HPLC:RT=2.308min。

[2223] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ12.42(d,J=0.8Hz,1H),8.17(s,1H),7.65(d,J=1.6Hz,1H),7.54-7.45(m,1H),7.42-7.26(m,1H),6.95(br t,J=6.4Hz,1H),6.43-6.42(m,1H),6.26-6.22(m,2H),3.87(s,3H),3.81-3.77(m,2H),3.47-3.45(m,2H),3.09-3.05(m,2H),2.92(br s,2H),2.12(s,3H)。

[2224] 合成23-14

[2225] (FRPPO-109)

[2226] 

[2227] 使用类似方法获得FRPPO-109(4.16mg,7.33μmol,3.77％收率,90.7％纯度),为灰白色固体。

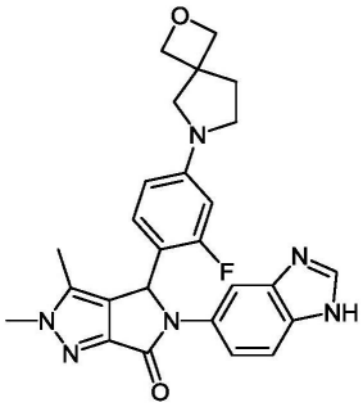
[2228] LCMS:RT＝0.923min,m/z＝515.3(M+H)$^+$。

[2229] HPLC:RT＝2.763min,90.7％纯度。

[2230] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ12.43(s,1H),8.18(d,J＝4Hz,1H),7.68(d,J＝1.6Hz,1H),7.67-7.56(m,1H),7.54-7.43(m,1H),7.06-7.04(m,1H),6.77-6.67(m,2H),6.49(d,J＝12Hz,1H),4.23-4.20(m,1H),4.02-3.99(m,2H),3.90-3.87(m,3H),3.67-3.64(m,2H),2.76-2.75(m,2H),2.12(s,3H)。

[2231] 合成23-15

[2232] (FRPPO-097)

[2233] 

[2234] 使用类似方法获得FRPPO-097(4.61mg,9.29μmol,4.39％收率,95.2％纯度),为灰白色固体。

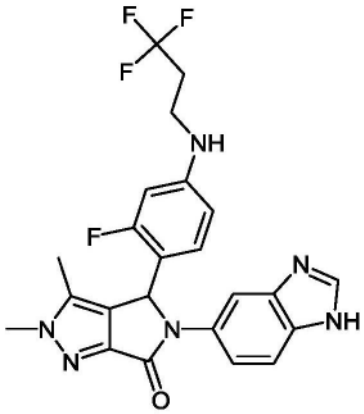
[2235] LCMS:RT＝0.796min,m/z＝473.3(M+H)$^+$。

[2236] HPLC:RT＝2.267min。

[2237] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ12.42(s,1H),8.18(d,J＝4Hz,1H),7.64(d,J＝0.8Hz,1H),7.55-7.42(m,1H),7.26-7.23(m,1H),6.95-6.93(m,1H),6.42(d,J＝12Hz,1H),6.19-6.13(m,2H),4.52-4.49(m,2H),4.45-4.44(m,2H),3.87(s,3H),3.45-3.37(m,2H),3.14-3.11(m,2H),2.18-2.12(m,2H),2.11(s,3H)。

[2238] 合成23-16

[2239] (FRPPO-092)

[2240] 

[2241] 使用类似方法获得FRPPO-092(0.37mg,0.074μmol,0.04％收率,94.1％纯度),为灰白色固体。

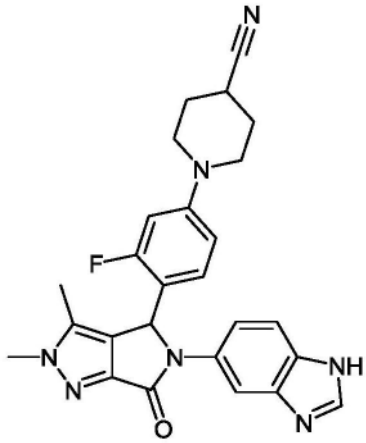
[2242] LCMS:RT＝0.841min,m/z＝473.3(M+H)$^+$。

[2243] HPLC:RT＝2.634min。

[2244] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ12.42-12.41(m,1H),8.18-8.17(m,1H),7.65(d,J＝1.6Hz,1H),7.54-7.43(m,1H),7.33-7.22(m,1H),6.88-6.87(m,1H),6.40-6.38(m,1H),6.26-6.21(m,2H),6.07-6.06(m,1H),3.87(s,3H),3.18-3.14(m,2H),2.45-2.39(m,2H),2.12(s,3H)。

[2245] 合成23-17

[2246] (FRPPO-091)

[2247] 

[2248] 使用类似方法获得FRPPO-091(4.18mg,7.81μmol,4.09％收率,97.8％纯度),为灰白色固体。

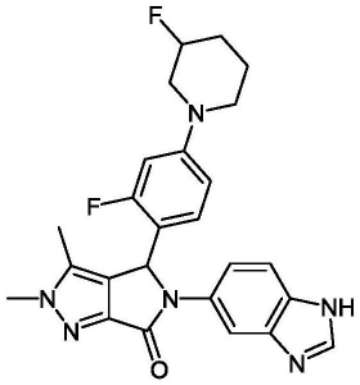
[2249] LCMS:RT＝0.846min,m/z＝524.3(M+H)$^+$。

[2250] HPLC:RT＝2.140min。

[2251] ^{1}HNMR:EW18244-4-P1A400MHz DMSOδ12.43(s,1H),8.18(s,1H),7.67(s,1H),7.56-7.54(m,1H),7.45-7.36(m,1H),7.00-6.99(m,1H),6.65-6.62(m,2H),6.60-6.45(m,1H),3.87(s,3H),3.31-3.29(m,2H),3.01-2.96(m,3H),2.12(s,3H),1.89-1.85(m,2H),1.71-1.66(m,2H)。

[2252] 合成23-18

[2253] (FRPPO-088)

[2254] 

[2255] 使用类似方法获得FRPPO-088(9.80mg,19.4μmol,8.98％收率,91.7％纯度),为浅黄色固体。

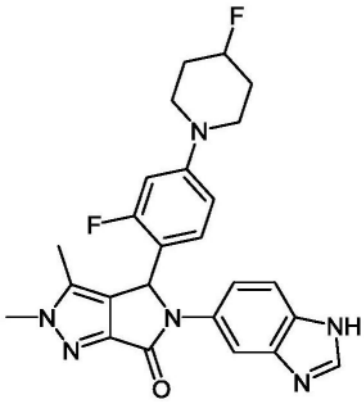
[2256] LCMS:RT＝0.831min,m/z＝463.2(M+H)$^+$。

[2257] HPLC:RT＝1.924min。

[2258] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ12.44(br s,1H),8.18(s,1H),7.67(s,1H),7.49(s,1H),7.30(s,1H),6.98(br t,J＝9.6Hz,1H),6.64-6.59(m,2H),6.46(s,1H),4.76-4.63(m,1H),3.87(s,3H),3.28-3.26(m,2H),3.14-3.04(m,2H),2.12(s,3H),1.84(br s,1H),1.69-1.68(m,2H),1.48(br s,1H)。

[2259] 合成23-19

[2260] (FRPPO-087)

[2261] 

[2262] 使用类似方法获得FRPPO-087(32.02mg,67.2μmol,31.1％收率,97.1％纯度),为浅黄色固体。

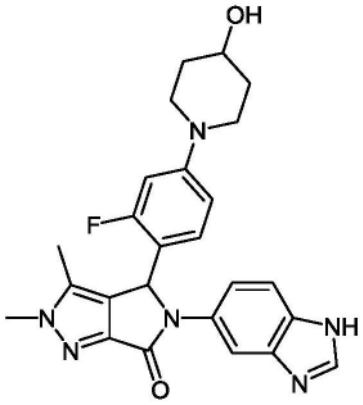
[2263] LCMS:RT＝0.832min,m/z＝463.3(M+H)$^+$。

[2264] HPLC:RT＝2.551min。

[2265] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ8.18(s,1H),7.67(d,J＝1.6Hz,1H),7.51-7.45(m,1H),7.30(br d,J＝8Hz,1H),6.99(t,J＝8Hz,1H),6.66-6.60(m,2H),6.46(s,1H),4.85-4.70(m,1H),3.87(s,3H),3.27-3.23(m,2H),3.11-3.07(m,2H),2.12(s,3H),1.86-1.81(m,2H),1.69-1.65(m,2H)。

[2266] 合成23-20

[2267] (FRPPO-085)

[2268] 

[2269] 使用类似方法获得FRPPO-085(14.18mg,30.8μmol,9.45％收率,98.2％纯度),为灰白色固体。

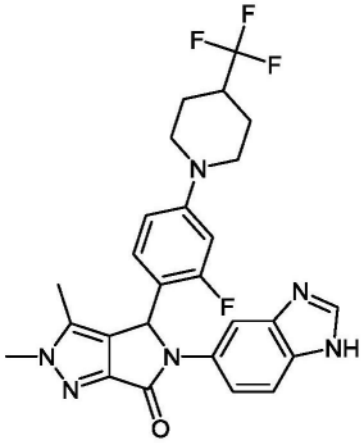
[2270] LCMS:RT＝0.825min,m/z＝461.3(M+1)$^+$。

[2271] HPLC:RT＝1.678min。

[2272] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ8.16(s,1H),7.66(d,J＝1.6Hz,1H),7.49(d,J＝8.8Hz,1H),7.27(dd,J＝1.6,8.5Hz,1H),6.95(t,J＝8.8Hz,1H),6.57(br d,J＝12.0Hz,2H),6.43(s,1H),3.86(s,3H),3.56-3.52(m,4H),2.79-2.74(m,1H),2.12(s,3H),1.76-1.69(m,2H),1.37-1.32(m,2H)。

[2273] 合成23-21

[2274] (FRPPO-108)

[2275] 

[2276] 使用类似方法获得FRPPO-108(4.83mg,9.21μmol,4.72％收率,97.8％纯度),为白色固体。

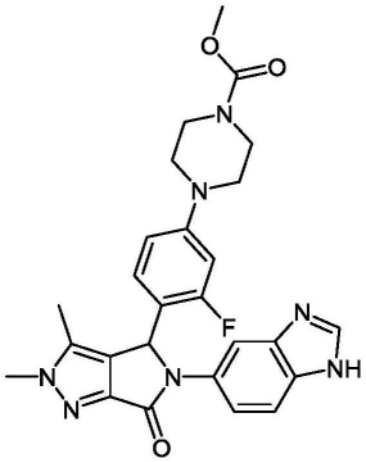
[2277] LCMS:RT＝0.956min,m/z＝513.3(M+H)$^+$。

[2278] HPLC:RT＝3.027min。

[2279] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ12.22(s,1H),8.18(s,1H),7.68(d,J＝1.8Hz,1H),7.49(d,J＝8Hz,1H),7.30(d,J＝8Hz,1H),6.99(t,J＝8Hz,1H),6.65-6.60(m,2H),6.45(s,1H),3.87(s,3H),3.75-3.70(m,2H),2.64-2.52(m,2H),2.51-2.46(m,1H),2.12(s,3H),1.80(d,J＝11.8Hz,2H),1.44-1.40(m,2H)。

[2280] 合成23-22

[2281] (FRPPO-107)

[2282] 

[2283] 使用类似方法获得FRPPO-107(112.8mg,202μmol,33.8%收率,90.0%纯度),为白色固体。

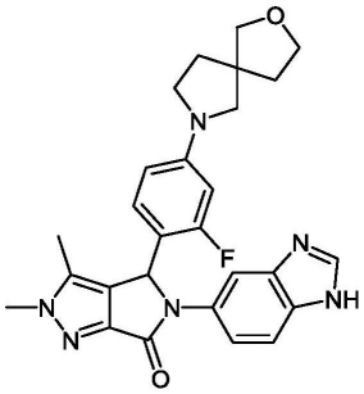
[2284] LCMS:RT=0.860min,m/z=504.4(M+1)$^+$。

[2285] HPLC:RT=2.295min。

[2286] ^{1}H NMR:400MHz DMSOδ12.42(br s,1H),8.17(s,1H),7.66(d,J=1.6Hz,1H),7.56-7.26(m,2H),7.02-7.00(m,1H),6.64-6.60(m,2H),6.47-6.45(m,1H),3.86(s,3H),3.59(s,3H),3.41-3.38(m,4H),3.11-3.06(m,4H),2.11(s,3H)。

[2287] 合成23-23

[2288] (FRPPO-104)

[2289] 

[2290] 使用类似方法获得FRPPO-104(10.86mg,21.3μmol,10.4%收率,95.4%纯度),为浅黄色固体。

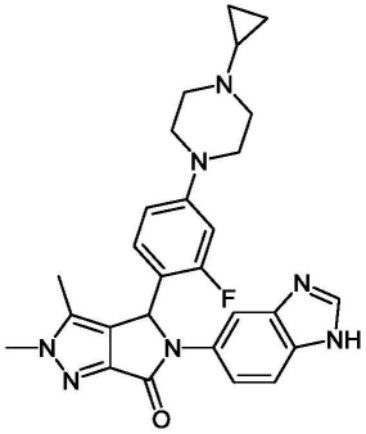
[2291] LCMS:RT=0.826min,m/z=487.3(M+H)$^+$。

[2292] HPLC:RT=2.495min。

[2293] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ12.45(s,1H),8.19-8.18(m,1H),7.65-7.50(m,1H),7.48(d,J=8Hz,1H),7.30-7.28(m,1H),6.96-6.91(m,1H),6.63-6.42(m,1H),6.18-6.12(m,2H),3.87(s,3H),3.86-3.73(m,2H),3.51(s,2H),3.24-3.16(m,2H),3.11(s,2H),2.14-2.11(m,3H),1.89-1.81(m,4H)。

[2294] 合成23-24

[2295] (FRPPO-103)

[2296] 

[2297] 使用类似方法获得FRPPO-103(97.04mg,191μmol,31.0％收率,95.8％纯度),为灰白色固体。

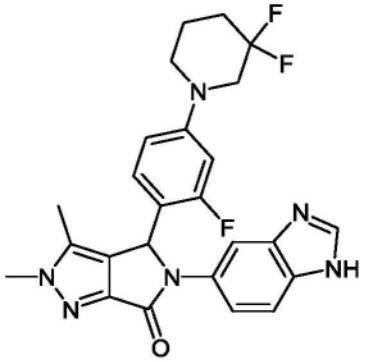
[2298] LCMS:RT＝0.890min,m/z＝486.4(M+1)$^{+}$。

[2299] HPLC:RT＝2.593min。

[2300] ^{1}H NMR:400MHz DMSOδ12.46(s,1H),8.16(d,J＝4.4Hz,1H),7.66(s,1H),7.55-7.42(m,1H),7.35-7.26(m,1H),6.98-6.96(m,1H),6.59-6.56(m,2H),6.44(d,J＝10.4Hz,1H),3.85(s,3H),3.02-3.00(m,4H),2.55-2.54(m,4H),2.11(s,3H),1.60-1.55(m,1H),0.41-0.37(m,2H),0.30-0.28(m,2H)。

[2301] 合成23-25

[2302] (FRPPO-102)

[2303] 

[2304] 使用类似方法获得FRPPO-102(43.08mg,83.2μmol,40.0％收率,92.8％纯度),为浅黄色固体。

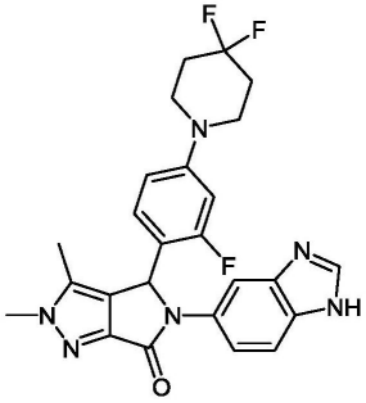
[2305] LCMS:RT＝0.914min,m/z＝481.3(M+1)$^{+}$。

[2306] HPLC:RT＝2.669min。

[2307] ^{1}HNMR:EW18244-400MHz DMSOδ12.43(br s,1H),8.18(s,1H),7.68(s,1H),7.56-7.43(m,1H),7.38-7.22(m,1H),7.01-6.99(m,1H),6.71-6.64(m,2H),6.46(d,J＝8Hz,1H),3.87(s,3H),3.51-3.40(m,2H),3.20-3.18(m,2H),2.12(s,3H),2.02-1.95(m,2H),1.71-1.66(m,2H)。

[2308] 合成23-26

[2309] (FRPPO-101)

[2310] 

[2311] 使用类似方法获得FRPPO-101(45.98mg,95.7μmol,20.2％收率,94.3％纯度),为黄色固体。

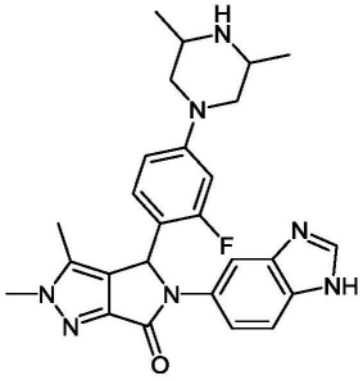
[2312] LCMS:RT＝0.821min,m/z＝481.3(M+1)$^+$。

[2313] HPLC:RT＝2.707min。

[2314] ^{1}HNMR:400MHz $CDCl_3$δ7.92(s,1H),7.78(s,1H),7.52(d,J＝8.4Hz,1H),7.22(d,J＝8.4Hz,1H),6.89-6.84(m,1H),6.51-6.49(m,2H),6.46(s,1H),3.93(s,3H),3.30-3.27(m,4H),2.19(s,3H),2.05-1.96(m,4H)。

[2315] 合成23-27

[2316] (FRPPO-100)

[2317] 

[2318] 使用类似方法获得FRPPO-100(37.4mg,77.2μmol,36.5％收率,97.6％纯度),为灰白色固体。

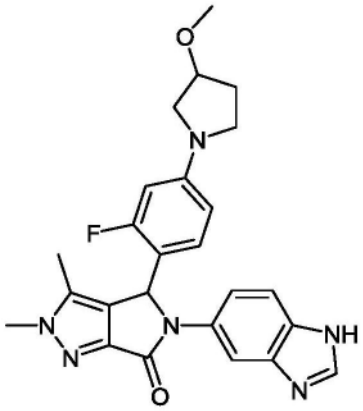
[2319] LCMS:RT＝0.841min,m/z＝474.4(M+1)$^+$。

[2320] HPLC:RT＝2.162min。

[2321] ^{1}H NMR:400MHz DMSOδ12.53(s,1H),8.17(d,J＝4.0Hz,1H),7.66(d,J＝1.6Hz,1H),7.56-7.54(m,1H),7.45-7.35(m,1H),.6.98-.96(m,1H),6.59-6.56(m,2H),6.44(d,J＝11.2Hz,1H),3.87(s,3H),3.48-3.44(m,2H),2.70-2.68(m,2H),2.12(s,3H),2.08-2.02(m,2H),1.06(t,J＝7.2Hz,1H),0.96(d,J＝6.0Hz,6H)。

[2322] 合成23-28

[2323] (FRPPO-084)

[2324] 

[2325] 使用类似方法获得FRPPO-084(52.4mg,110μmol,25.4%收率,96.9%纯度),为白色固体。

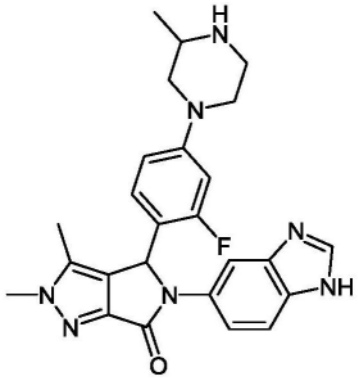
[2326] LCMS:RT=0.840min,m/z=461.1(M+1)$^+$。

[2327] HPLC:RT=2.493min。

[2328] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ12.43(s,1H),8.18(d,J=8.4Hz,1H),7.70-7.64(m,1H),7.49-7.46(m,1H),7.30-7.25(m,2H),6.62(m,1H),6.18-6.16(m,1H),6.13(m,1H),3.99-3.88(m,1H),3.87(d,J=2.4Hz,3H),3.31-3.28(m,3H),3.27(m,1H),3.19(d,J=0.8Hz,2H),3.15-3.13(m,2H),2.12(d,J=10.0Hz,3H),1.97-1.95(m,1H)。

[2329] 合成23-29

[2330] (FRPPO-082)

[2331] 

[2332] 使用类似方法获得FRPPO-082(30.35mg,66.1μmol,15.2%收率,94.7%纯度),为灰白色固体。

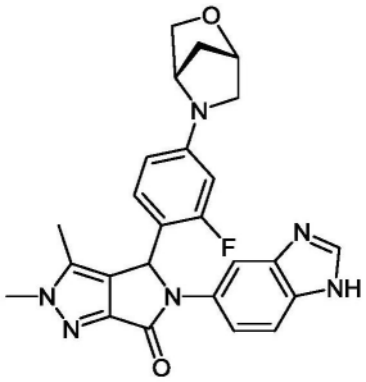
[2333] LCMS:RT=0.802min,m/z=460.1(M+1)$^+$。

[2334] HPLC:RT=2.052min。

[2335] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ12.43(s,1H),8.18(s,1H),7.66(d,J=1.6Hz,1H),7.45(s,1H),7.29(s,1H),6.98-6.94(m,1H),6.58-6.50(m,2H),6.44-6.43(m,1H),3.86(s,3H),3.45-3.40(m,2H),2.85(d,J=11.6Hz,1H),2.63-2.59(m,2H),2.45-2.44(m,1H),2.11(s,3H),2.09(m,1H),0.95-0.91(m,3H)。

[2336] 合成23-30

[2337] (FRPPO-081)

[2338] 

[2339] 使用类似方法获得FRPPO-081(10.34mg,22.1μmol,5.06％收率,97.8％纯度),为灰白色固体。

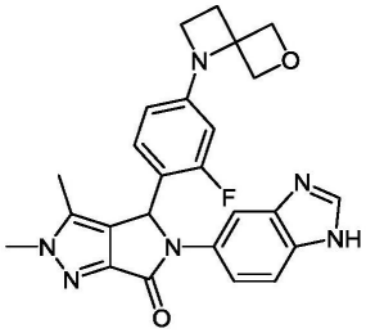
[2340] LCMS:RT＝0.796min,m/z＝459.1(M+1)$^+$。

[2341] HPLC:RT＝2.151min。

[2342] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ12.43(d,J＝4.0Hz,1H),8.17(d,J＝4.4Hz,1H),7.66(s,1H),7.56-7.54(m,1H),7.45-7.25(m,1H),6.94-6.93(m,1H),6.42(br d,J＝10.4Hz,1H),6.32-6.24(m,2H),4.55(s,1H),4.45(br s,1H),3.86(s,3H),3.65(dd,J＝1.2,7.3Hz,1H),3.51(dd,J＝3.2,7.4Hz,1H),2.89-2.85(m,1H),2.12-2.11(m,3H),1.81-1.75(m,2H)。

[2343] 合成23-31

[2344] (FRPPO-079)

[2345] 

[2346] 使用类似方法获得FRPPO-079(6.81mg,14.4μmol,6.60％收率,96.9％纯度),为黄色固体。

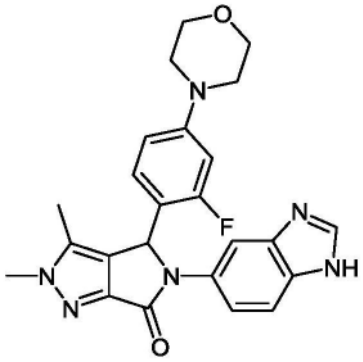
[2347] LCMS:RT＝0.785min,m/z＝459.2(M+H)$^+$。

[2348] HPLC:RT＝2.245min。

[2349] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ12.50(s,1H),8.25(d,J＝4Hz,1H),7.74(d,J＝1.2Hz,1H),7.64-7.50(m,1H),7.43-7.34(m,1H),7.12-7.11(m,1H),6.52(d,J＝10.4Hz,1H),6.43-6.39(m,2H),4.99(br d,J＝8.Hz,2H),4.65(d,J＝8Hz,2H),3.93(s,3H),3.60(br t,J＝7.6Hz,2H),2.50-2.46(m,2H),2.19(s,3H)。

[2350] 合成23-32

[2351] (FRPPO-078)

[2352] 

[2353] 使用类似方法获得FRPPO-078(35.47mg,77.9μmol,17.4%收率,98.1%纯度,为灰白色固体。

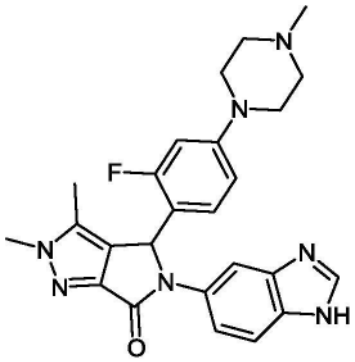
[2354] LCMS:RT=0.800min,m/z=447.1(M+1)$^+$。

[2355] HPLC:RT=2.185min。

[2356] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ12.42(s,1H),8.18(s,1H),7.67-7.66(d,J=1.6Hz,1H),7.49(br d,J=6.4Hz,1H),7.30(br d,J=7.6Hz,1H),7.01(t,J=8.8Hz,1H),6.63-6.57(m,2H),6.46(s,1H),3.86(s,3H),3.62(t,J=4.8Hz,4H),3.06-2.99(m,4H),2.11(s,3H)。

[2357] 合成23-33

[2358] (FRPPO-083)

[2359] 

[2360] 使用类似方法获得FRPPO-083(55.81mg,116μmol,26.7%收率,95.7%纯度),为白色固体。

[2361] LCMS:RT=0.805min,m/z=460.2(M+1)$^+$。

[2362] HPLC:RT=2.120min。

[2363] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ12.42(d,J=4.0Hz,1H),8.17(d,J=4.0Hz,1H),7.66(s,1H),7.56-7.42(m,1H),7.35-7.26(m,1H),6.99-6.97(m,1H),6.61-6.57(m,2H),6.45(d,J=10.4Hz,1H),3.86(s,3H),3.05(dd,J=3.6,5.7Hz,4H),2.33(t,J=4.8Hz,4H),2.15(s,3H),2.11(s,3H)。

[2364] 合成23-34

[2365] (FRPPO-090)

[2366] 

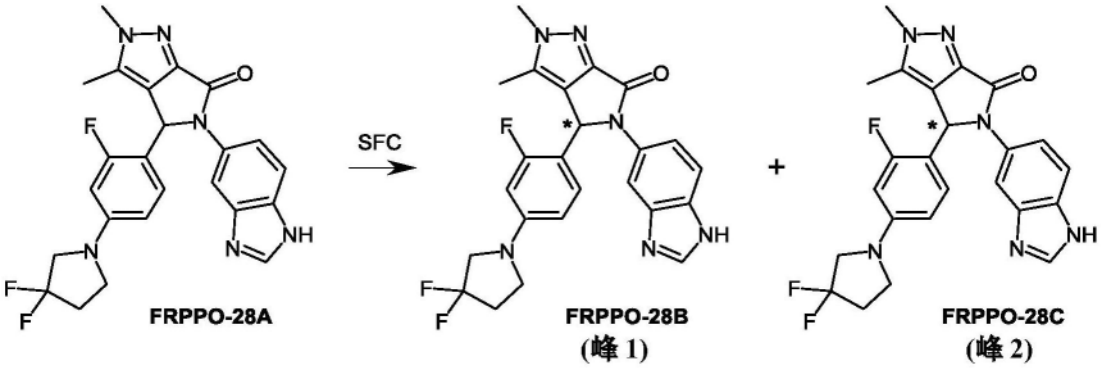
[2367] 从(6-甲氧基吡啶-3-基)硼酸开始,使用类似的Suzuki反应获得FRPPO-090(135.74mg,284μmol,66.6%收率,98.1%纯度),为灰白色固体。

[2368] LCMS:RT=0.882min,m/z=469.3(M+1)$^+$。

[2369] HPLC:RT=2.328min。

[2370] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ12.43(s,1H),8.44(d,J=2.4Hz,1H),8.17(s,1H),7.96(dd,J=2.4,8.7Hz,1H),7.76(s,1H),7.50-7.47(m,2H),7.39-7.38(m,1H),7.33-7.32(m,2H),6.84(d,J=8.8Hz,1H),6.67(br s,1H),3.86(d,J=8.0Hz,6H),2.15(s,3H)。

[2371] 方案23

[2372] 

[2373] 合成24-1

[2374] FRPPO-28A通过在手性SFC上的多次注射(柱DAICEL CHIRALPAK AD 250x30mm,10μm;流动相A-超临界CO_2,B-IPA(0.1%NH_4OH);等度的60%B,7min)纯化。

[2375] 获得FRPPO-028B(峰1RT=2.25min,99%纯度)并通过^{1}H NMR、LCMS和SFC确认。

[2376] LCMS:RT=0.90min,m/z=467(M+1)$^+$。

[2377] 手性SFC:RT=1.50min。

[2378] ^{1}H NMR:400MHz DMSO:δ12.42(br s,1H)8.18(s,1H),7.64(s,1H),7.49(br dd,1H,J=8.8,44),7.30(br dd,1H,J=8.8,45),7.00(m,1H),6.45(br d,1H,J=10.8),6.25-6.30(m,2H),3.87(s,3H),3.56-3.63(m,2H),3.39(m,2H),2.44(m,2H),2.11(s,3H)。

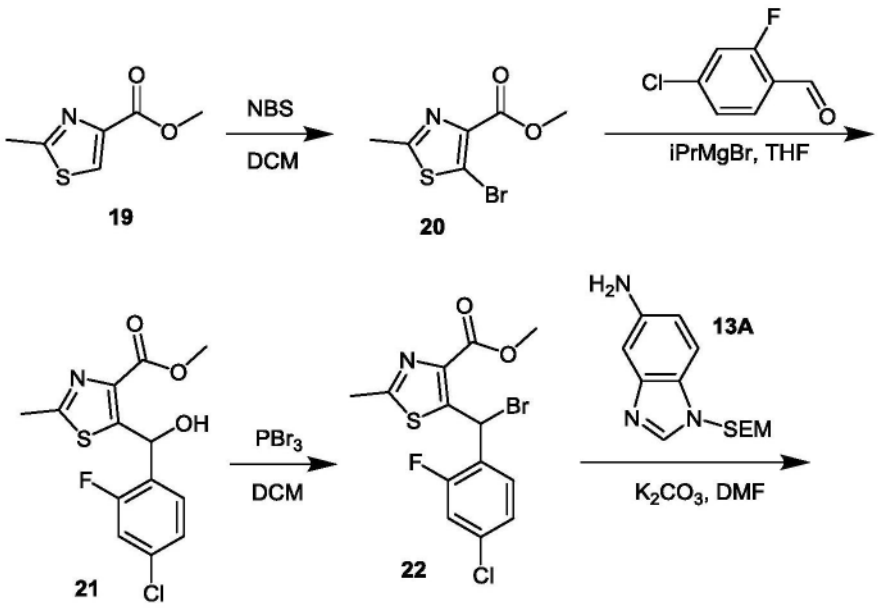
[2379] 获得FRPPO-028C(峰2)(RT=3.22min,100%纯度)并通过^{1}H NMR、LCMS和SFC确认。

[2380] LCMS:RT=0.90min,m/z=467(M+1)$^+$。

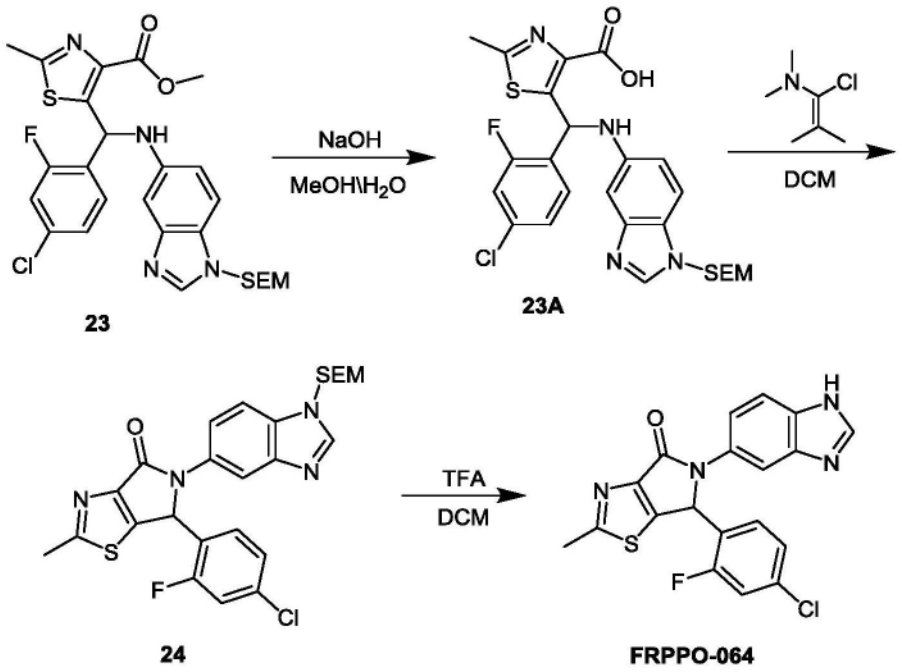
[2381] 手性SFC:RT=1.85min。

[2382] ^{1}H NMR:400MHz DMSO:δ12.43(br s,1H)8.17(s,1H),7.64(s,1H),7.48(br s,1H),7.29(br s,1H),7.00(t,1H,J=8.8),6.45(s,1H),6.24-6.30(m,2H),3.86(s,3H),3.55-3.62(m,2H),3.36(m,2H),2.42(m,2H),2.11(s,3H)。

[2383] 方案24

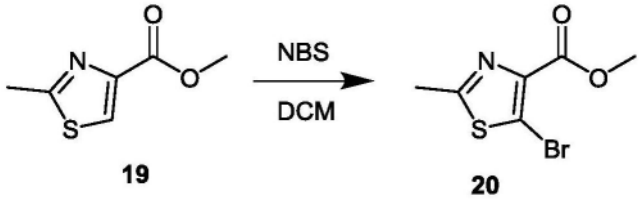


[2384]



[2385] 合成25-1

[2386]

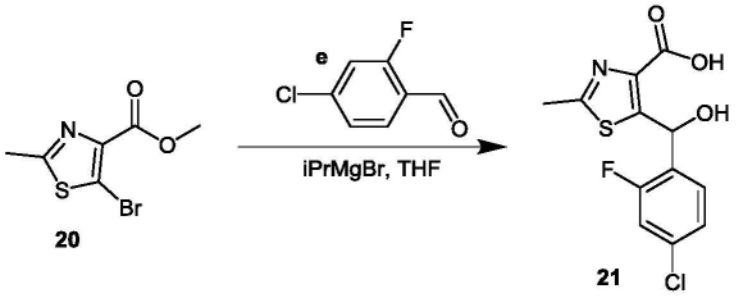


[2387] 向19(10.0g,63.6mmol,1.00eq)在ACN(50mL)中的溶液中加入NBS(22.6g,127mmol,2.00eq)。将混合物在90℃搅拌12h。将反应混合物浓缩,得到剩余物。剩余物用水100mL稀释并用DCM 100mL(50mL x2)萃取。合并的有机层用盐水100mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过急骤硅胶色谱(ISCO;80g SepaFlash二氧化

硅急骤柱,洗脱剂为0-100%乙酸乙酯/石油醚梯度@60mL/min)纯化,得到化合物20(4.00g,16.9mmol,26.6%收率),为黄色固体。

[2388] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$δ3.96(s,3H),2.71(s,3H)。

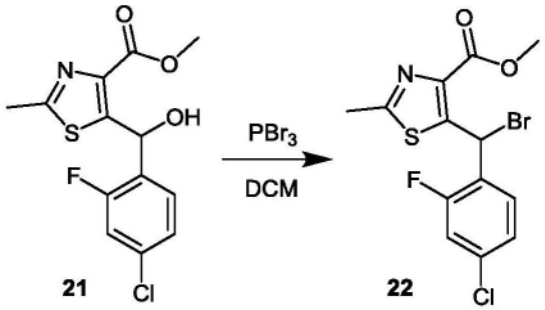
[2389] 合成25-2

[2390] 

[2391] 向化合物20(3.00g,12.7mmol,1.00eq)在THF(20mL)中的溶液中加入i-PrMgBr(1.00M,19.2mL,1.51eq)。将混合物在-70℃搅拌0.5h,然后加入化合物e(3.00g,18.9mmol,1.49eq),将混合物在-40℃搅拌1h。在-40℃将反应混合物通过加入NH_4Cl 30mL猝灭,然后用水100mL稀释并用乙酸乙酯150mL(50mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水100mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过急骤硅胶色谱(ISCO;40g SepaFlash二氧化硅急骤柱,洗脱剂为0~50%乙酸乙酯/石油醚梯度,60mL/min)纯化,得到化合物21(1.50g,4.75mmol,37.3%收率),为黄色固体。

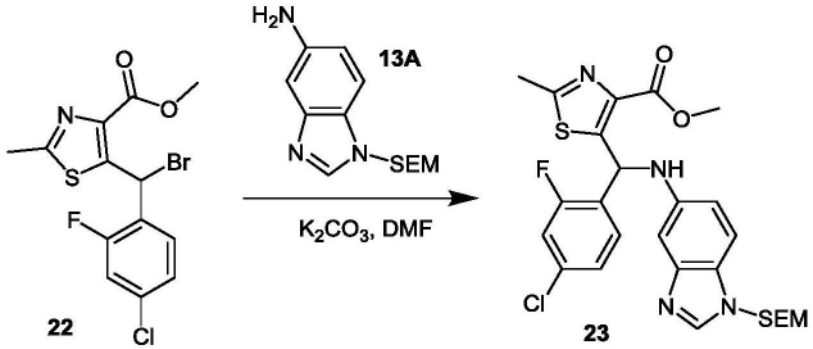
[2392] LCMS:RT=0.907min,m/z=298.1$(M+1)^+$。

[2393] 合成25-3

[2394] 

[2395] 向化合物21(1.40g,4.43mmol,1.00eq)在DCM(10mL)中的溶液中加入PBr_3(7.00g,25.8mmol,5.83eq)。将混合物在25℃搅拌2h。将反应混合物倒入水中,并用DCM 60mL(20mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水20mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到化合物22(1.70g,粗制品),为黄色油状物并且在未经纯化的情况下直接用于下一步骤。

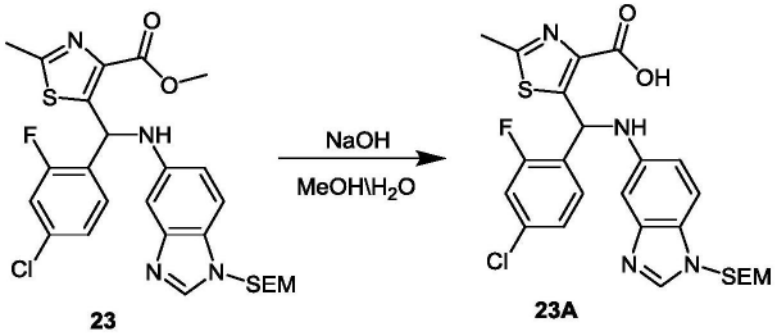
[2396] 合成25-4

[2397] 

[2398] 向化合物22(1.70g,4.47mmol,1.00eq)在DMF(10mL)中的溶液中加入K_2CO_3(1.42g,10.2mmol,2.30eq)和化合物13A(1.40g,5.31mmol,1.19eq)。将混合物在90℃搅拌1h。将反应混合物分配在水100mL和乙酸乙酯120mL之间。将有机相分离,用水120mL(40mL x 3)和盐水100mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(0.1%甲酸H_2O/MeCN)纯化,得到化合物23(2.00g,3.49mmol,78.1%收率,purity:98.2%),为黄色油状物。

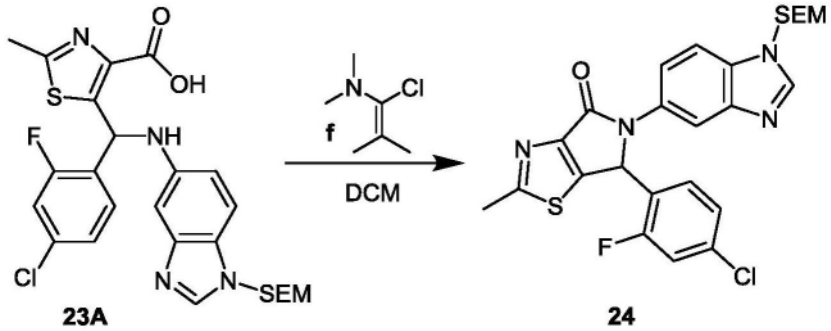
[2399] LCMS:RT=1.140min,m/z=559.2$(M+1)^+$。

[2400] 合成25-5

[2401] 

[2402] 向化合物23(1.50g,2.67mmol,1.00eq)在MeOH(18mL)中的溶液中加入在H_2O(6mL)中的NaOH(750mg,18.7mmol,7.01eq)。将混合物在80℃搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩以除去MeOH。用HCl水溶液(1M)将剩余物调节至pH 6并用乙酸乙酯150mL(50mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水60mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到化合物23A(1.20g,粗制品),为黄色油状物,将其在未经任何纯化的情况下直接用于下一步骤。

[2403] 合成25-6

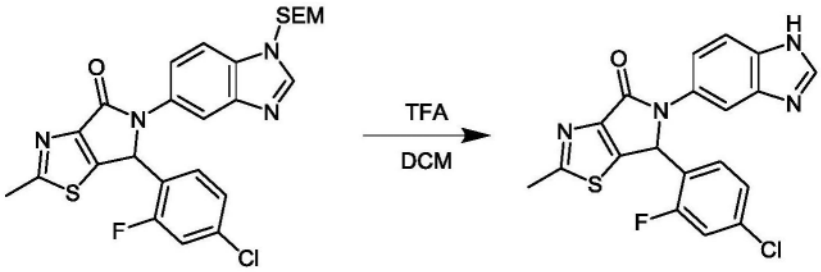
[2404] 

[2405] 在0℃向化合物23A(1.00g,1.83mmol,1.00eq)在DCM(10mL)中的溶液中加入化合物f(505mg,3.78mmol,500uL,2.07eq)。将混合物在0℃搅拌0.5h。将反应混合物分配在水50mL和DCM 50mL之间。将有机相分离,用盐水100mL(50mL x 2)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过反相HPLC(0.1%NH_4OH H_2O/MeCN)纯化,得到化合物24(300mg,542μmol,29.6%收率,95.7%纯度),为黄色油状物,将其直接用于随后的反应。

[2406] LCMS:RT=1.090min,m/z=529.2$(M+1)^+$。

[2407] 合成25-7

[2408] (FRPPO-064)

[2409] 

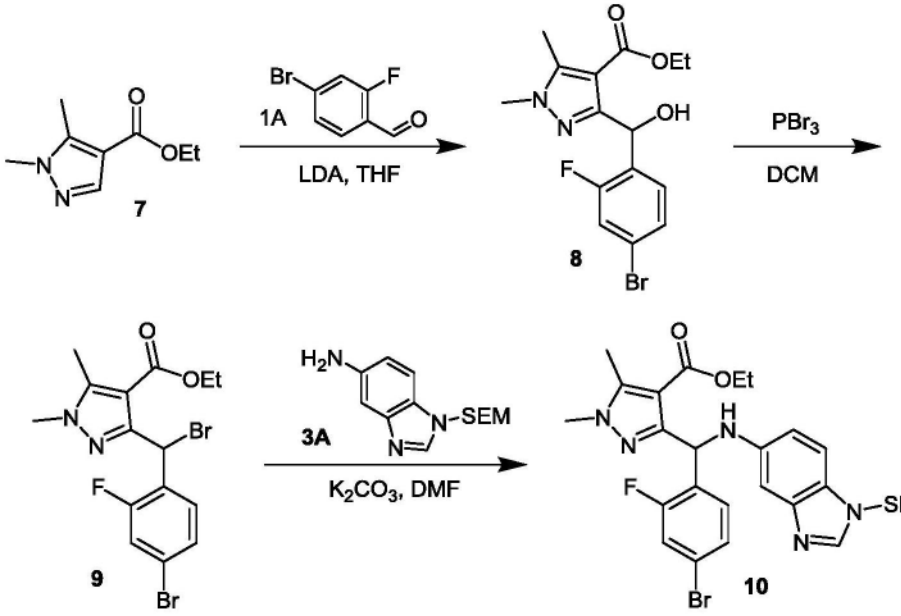
24 FRPPO-064

[2410] 向化合物24(100mg,189μmol,1.00eq)在DCM(1.5mL)中的溶液中加入TFA(770mg,6.75mmol,0.5mL,35.7eq)。将混合物在25℃搅拌1h。用NH_3H_2O将反应混合物调节至pH 8。将混合物用水20mL稀释并用DCM 30mL(10mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水20mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge 150x25mm,5μm;流动相:(0.05%NH_4OH)A-水,B-ACN;梯度22%-52%B,10min)纯化,得到FRPPO-064(48mg,109μmol,58.1%收率,91.2%纯度),为黄色固体。

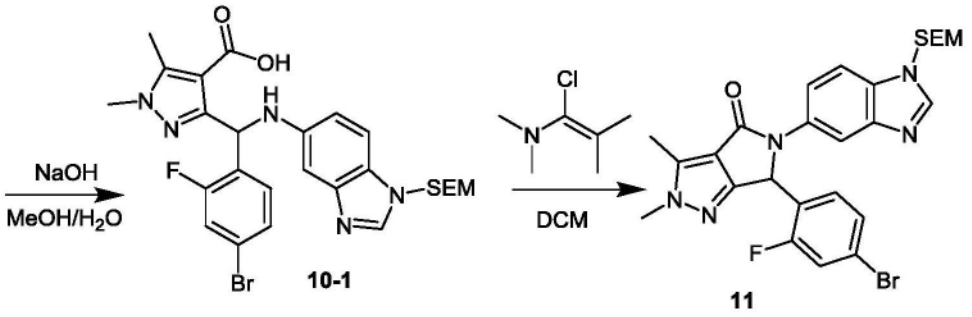
[2411] LCMS:RT=1.720min,m/z=399.0$(M+1)^+$。

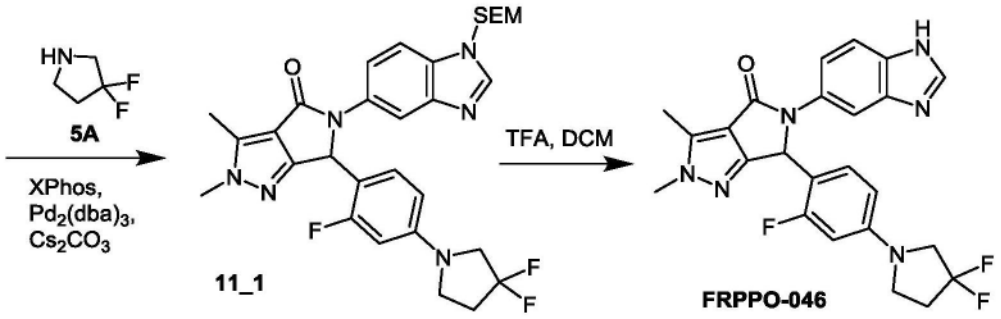
[2412] ^1H NMR:400MHz $CDCl_3$δ8.15-7.99(m,1H),7.99-7.84(m,1H),7.55-7.53(m,1H),7.22-7.10(m,1H),7.08-7.06(m,1H),7.01-6.98(m,2H),6.96-6.57(m,1H),2.86(s,3H)。

[2413] 方案25



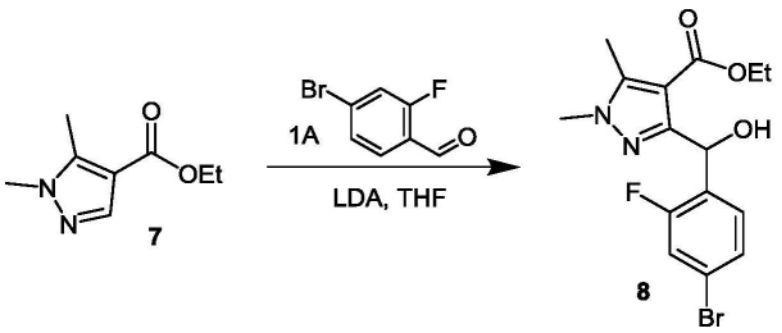
[2414]





[2415] 合成26-1

[2416]

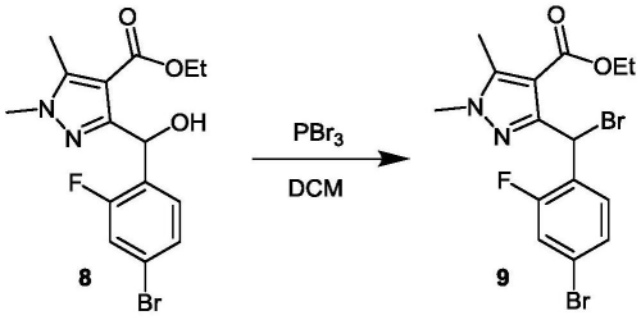


[2417] 在-78℃向化合物7(2.00g,11.8mmol,1.00eq)在THF(20mL)中的溶液中加入LDA(2.00M,11.8mL,2.00eq),将混合物在-78℃搅拌1h。然后加入化合物1A(4.83g,23.7mmol,

2.00eq)并将混合物在-78℃搅拌1h。在-78℃将反应混合物通过加入饱和NH_4Cl 5mL猝灭，然后用EtOAc50mL稀释并用Na_2SO_4干燥，过滤并在减压下浓缩，得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(0.1%NH_4OH H_2O/MeCN)纯化，得到化合物8(3.20g，8.62mmol，72.5%收率)，为黄色油状物。

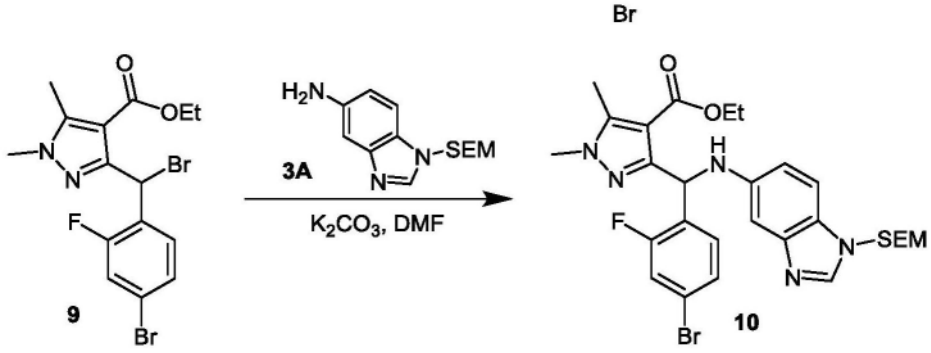
[2418] ^1H NMR:400MHz $CDCl_3$δ7.44(t，J＝8.3Hz，1H)，7.30-7.28(m，1H)，7.20(dd，J＝1.9，10.1Hz，1H)，6.54-6.46(m，1H)，6.13(s，1H)，4.35-4.27(m，2H)，3.85(s，3H)，2.40(s，3H)，1.36(t，J＝7.2Hz，3H)。

[2419] 合成26-2

[2420] 

[2421] 向化合物8(1.00g，2.69mmol，1.00eq)在DCM(5mL)中的溶液中加入PBr_3(3.65g，13.4mmol，5.00eq)。将混合物在25℃搅拌12h。TLC(石油醚:乙酸乙酯＝3:1)表明化合物9(R_f＝0.30)被完全消耗并且形成新的斑点(R_f＝0.40，0.50)。将混合物倒入水(20mL)中并用DCM(10mL x 2)萃取。合并的有机层用Na_2CO_3(10mL)洗涤，用Na_2SO_4干燥，过滤并在减压下浓缩，得到化合物9(400mg，921.4μmol，34.2%收率)，为浅黄色油状物，将其立即用于下一步骤。

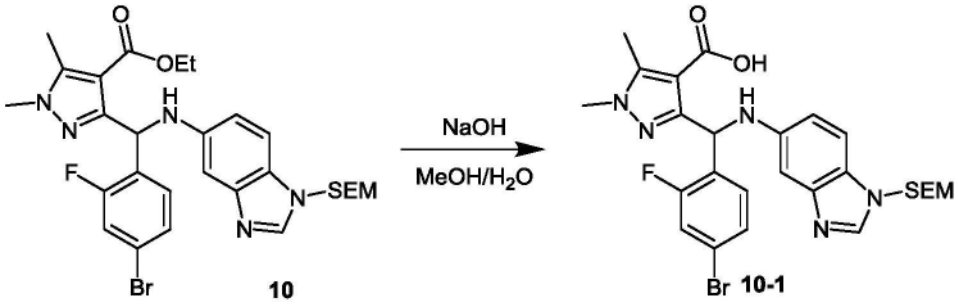
[2422] 合成26-3

[2423] 

[2424] 向化合物9(400mg，921μmol，1.00eq)和化合物3A(243mg，922μmol，1.00eq)在DMF(5mL)中的溶液中加入K_2CO_3(255mg，1.85mmol，2.00eq)。将混合物在80℃搅拌4h。将混合物倒入水(20mL)中并用EtOAc(10mL x 2)萃取。合并的有机层用盐水(10mL x 2)洗涤，用Na_2SO_4干燥，过滤并在减压下浓缩，得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(0.1%甲酸H_2O/MeCN)纯化，得到化合物10(300mg，486μmol，52.8%收率)，为黄色油状物。

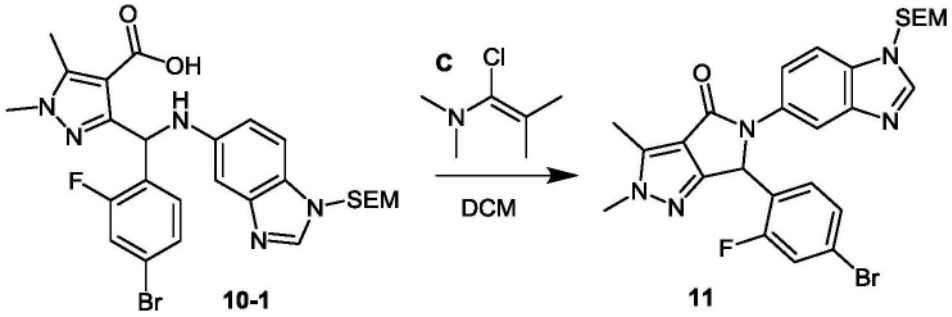
[2425] ^1H NMR:MHz $CDCl_3$δ7.88(s，1H)，7.36-7.34(m，1H)，7.24-7.20(m，2H)，7.01-7.00(m，1H)，6.84-6.72(m，2H)，6.27(s，1H)，5.46-5.41(m，2H)，4.28-4.25(m，2H)，3.95-3.94(m，3H)，3.51-3.45(m，2H)，2.37-2.36(m，3H)，1.35-1.30(m，3H)，0.92-0.84(m，2H)，0.05-0.04(m，9H)。

[2426] 合成26-4

[2427] 

[2428] 向化合物10(270mg,437μmol,1.00eq)在MeOH(5mL)和H_2O(1mL)中的溶液中加入NaOH(88.0mg,2.20mmol,5.02eq)。将混合物在70℃搅拌6h。将混合物在减压下浓缩,得到剩余物。将剩余物稀释在水(20mL)中并用HCl溶液(1M)调节至pH 3。将混合物用EtOAc(10mL x 2)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到化合物10-1(300mg,粗制品),为黄色固体,将其直接用于下一步骤。

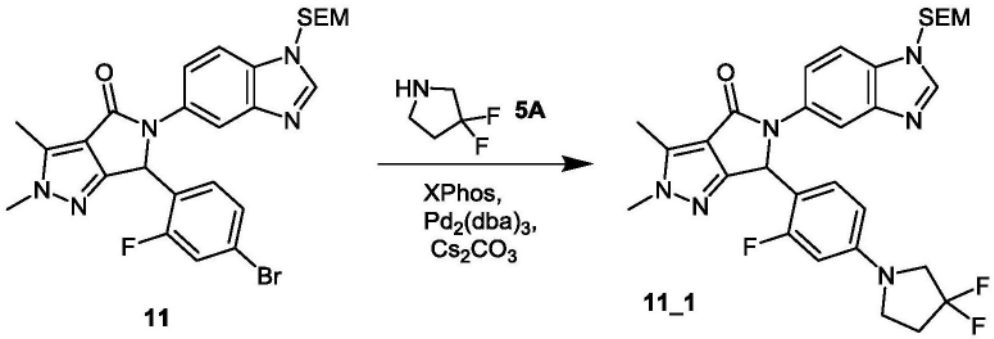
[2429] 合成26-5

[2430] 

[2431] 在0℃向化合物10-1(300mg,509μmol,1.00eq)在DCM(5mL)中的溶液中加入Ghosez试剂C(186mg,1.39mmol,184uL,2.73eq)。将混合物在0℃搅拌2h。将混合物在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(0.1%NH_4OH H_2O/MeCN)纯化,得到化合物11(200mg,350μmol,纯度:97.7%,68.8%收率),为黄色胶状物,其通过LCMS确认。

[2432] LCMS:RT=1.106min,m/z=570.3$(M+1)^+$。

[2433] 合成26-6

[2434] 

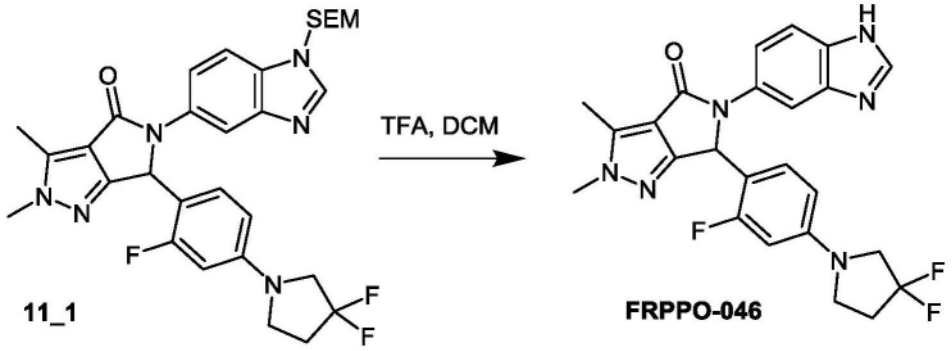
[2435] 向化合物11(140mg,245μmol,1.00eq)和化合物5a(56.0mg,390μmol,1.59eq,HCl)在二噁烷(5mL)中的溶液中加入XPhos(12.0mg,25.1μmol,0.001eq)、$Pd_2(dba)_3$(22.0mg,24.0μmol,0.01eq)和Cs_2CO_3(160mg,491μmol,2.00eq)。将混合物在100℃搅拌12h。将混合物过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型TLC(SiO_2,二氯甲烷/甲醇=10/1;TLC;二氯甲烷/甲醇=10/1,R_f=0.30)纯化,得到化合物11_1(180mg,粗制品),为黄色油状

物,其通过LCMS确认并且直接用于下一步骤。

[2436] LCMS:RT＝1.065min,m/z＝597.4(M+1)$^+$。

[2437] 合成26-7

[2438] (FRPPO-046)

[2439] 

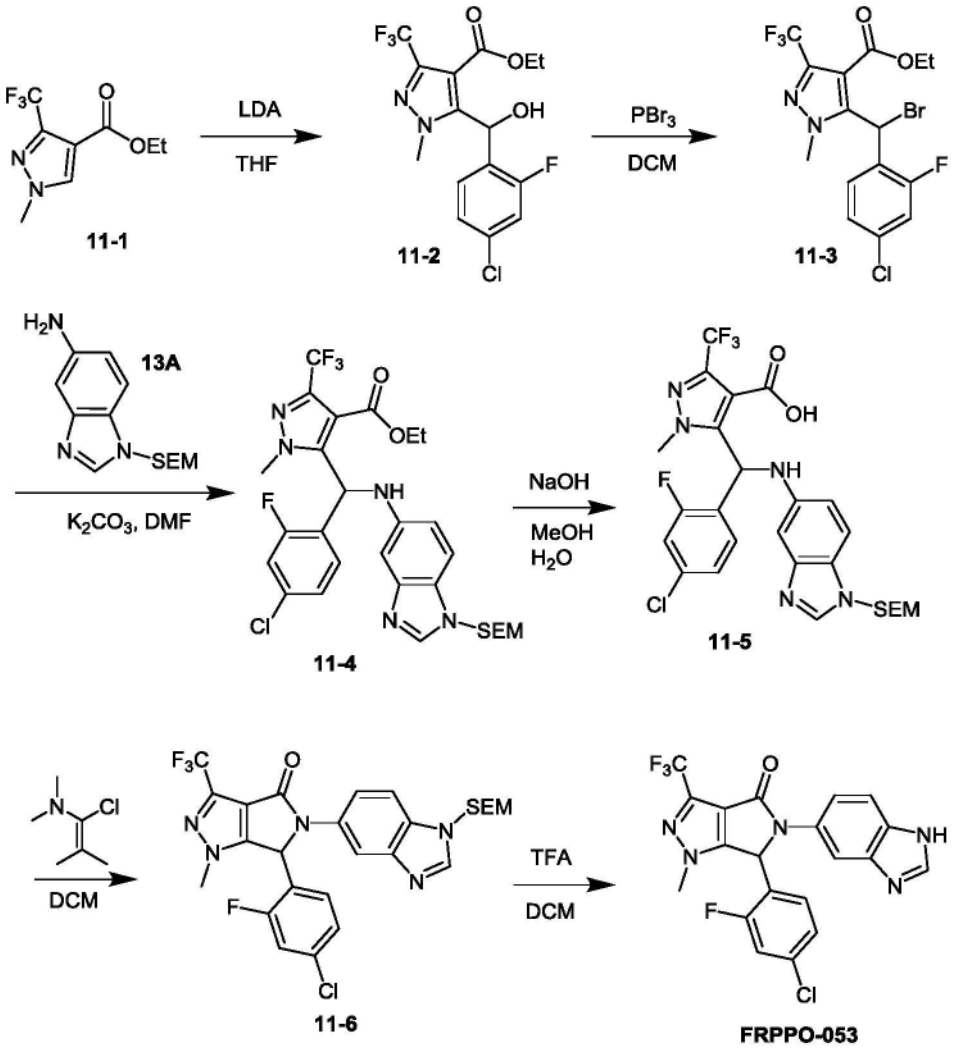
[2440] 向化合物11_1(90.0mg,150μmol,1.00eq)在DCM(3mL)中的溶液中加入TFA(3.08g,27.0mmol,2mL,179eq)。将混合物在25℃搅拌10h。用Na_2CO_3(aq)将反应混合物调节至pH 8,然后用DCM(20mL x 2)萃取。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(柱Waters Xbridge 150x25mm,5μm;流动相:(0.05%NH_4OH)A-水,B-ACN;梯度27%-47%B,10min)纯化,得到FRPPO-046(7.14mg,14.8μmol,9.84%收率,97.0%纯度),为灰白色固体。

[2441] LCMS:RT＝0.886min,m/z＝467.3(M+1)$^+$。

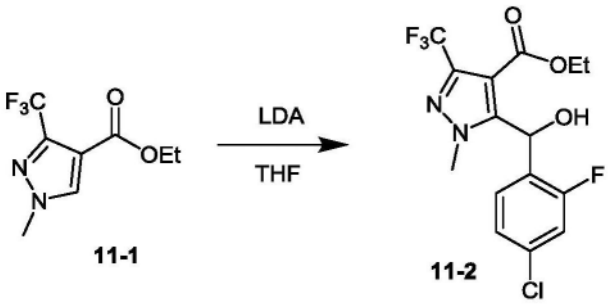
[2442] HPLC:RT＝1.977min。

[2443] ^{1}H NMR:400MHz甲醇-d4δ8.14(s,1H),7.56-7.55(m,2H),7.26-7.24(m,1H),7.00-6.96(m,1H),6.47(s,1H),6.34-6.34(m,2H),3.61-3.54(m,5H),3.45-3.31(m,2H),2.48-2.41(m,5H)。

[2444] 方案26

[2445] 

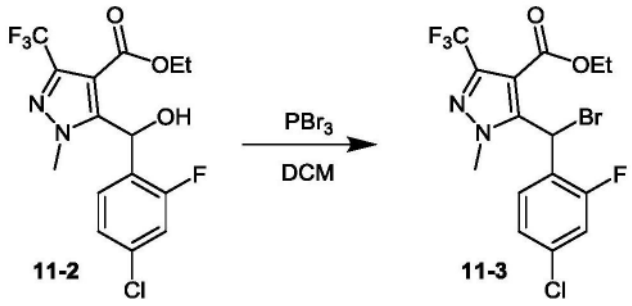
[2446] 合成27-1

[2447] 

[2448] 在-78℃向化合物11-1(2.00g,9.00mmol,1.00eq)在THF(50mL)中的溶液中加入LDA(2M,9.00mL,2.00eq)。将混合物在-78℃搅拌0.5h,然后向混合物中加入化合物A(2.80g,17.7mmol,1.96eq)并将混合物在-78℃搅拌0.5h。将混合物用水(200mL)猝灭并用EtOAc(150mL x 2)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到剩余物。剩余物通过反相HPLC(0.1%甲酸H_2O/MeCN)纯化,得到化合物11-2(2.00g,粗制品),为黄色固体,其通过LCMS确认并且直接用于下一步骤。

[2449] LCMS:RT=0.987min,m/z=380.9$(M+1)^+$。

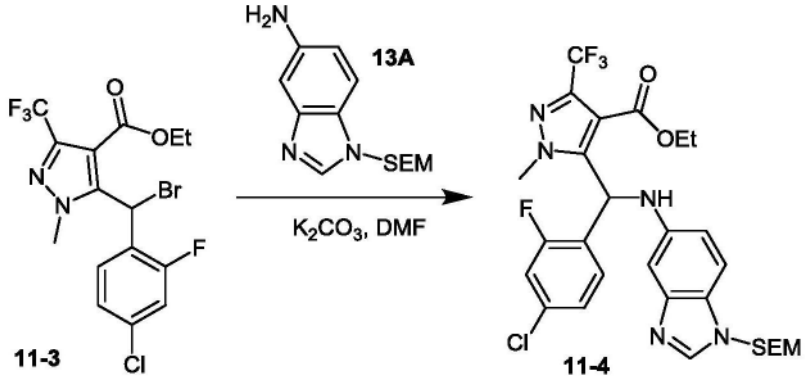
[2450] 合成27-2

[2451] 

[2452] 向化合物11-2(2.00g,5.25mmol,1.00eq)在DCM(30mL)中的溶液中加入PBr_3(7.11g,26.3mmol,5.00eq)。将混合物在25℃搅拌2h。将混合物用DCM(30mL)稀释并用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到化合物11-3(2.00g,粗制品),为黄色油状物,将其直接用于下一步骤。

[2453] LCMS:RT=1.118min,m/z=444.8$(M+1)^+$。

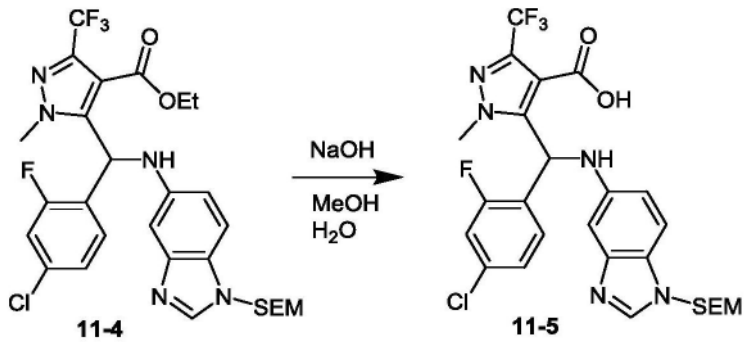
[2454] 合成27-3

[2455] 

[2456] 向化合物11-3(2.00g,4.51mmol,1.00eq)和化合物13A(1.19g,4.51mmol,1.00eq)在DMF(20mL)中的溶液中加入K_2CO_3(2.00g,14.5mmol,3.21eq)。将混合物在80℃搅拌1h。将混合物倒入水(200mL)中并用EtOAc(200mL x 2)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到剩余物。剩余物通过反相HPLC(0.1%甲酸H_2O/MeCN)纯化,得到化合物11-4(1.80g,粗制品),为黄色固体,其通过LCMS确认并且直接用于下一步骤。

[2457] LCMS:RT=0.823min,m/z=626.0$(M+1)^+$。

[2458] 合成27-4

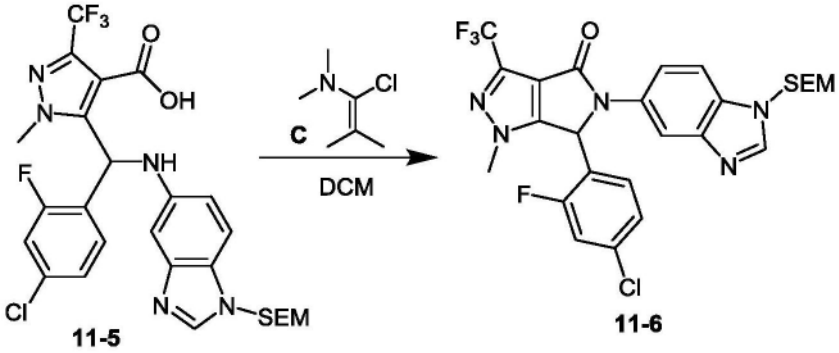
[2459] 

[2460] 向化合物11-4(1.80g,2.87mmol,1.00eq)在MeOH(20mL)和H_2O(7mL)中的溶液中加入NaOH(2M,7.25mL,5.04eq)。将混合物在25℃搅拌12h。将混合物在减压下浓缩,得到剩余物。将剩余物稀释在水(200mL)中并用HCl溶液(1M)调节至pH 5。将混合物用EtOAc(100mL x

2)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到化合物11-5(700mg,粗制品),为黄色油状物,将其在未经任何纯化的情况下用于下一步骤。

[2461] LCMS:RT=0.906min,m/z=598.1(M+1)$^+$。

[2462] 合成27-5

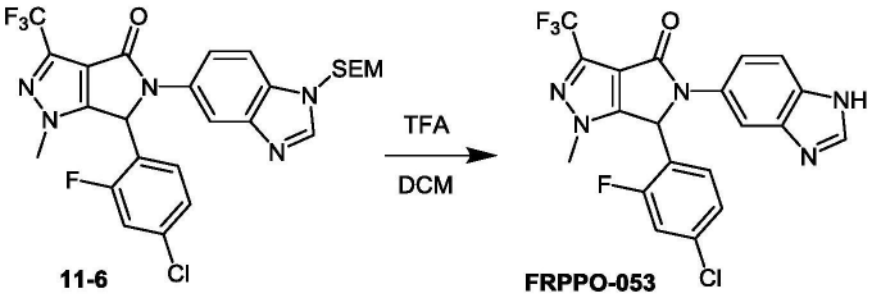
[2463] 

[2464] 在0℃向化合物11-5(700mg,1.17mmol,1.00eq)在DCM(20mL)中的溶液中加入化合物C(500mg,3.74mmol,495uL,3.20eq)。将混合物在0℃搅拌2h。将混合物在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(0.1%甲酸H_2O/MeCN)纯化,得到化合物11-6(320mg,粗制品),为黄色固体,其通过LCMS(EW17696-103-P1A1)确认并直接用于下一步骤。

[2465] LCMS:RT=0.941min,m/z=580.1(M+1)$^+$。

[2466] 合成27-6

[2467] (FRPPO-053)

[2468] 

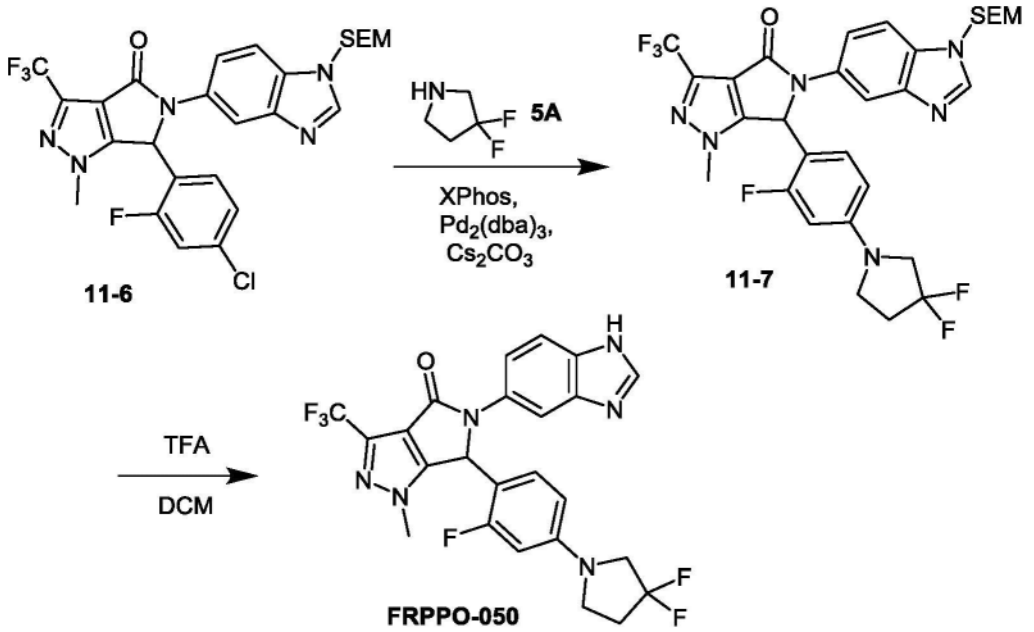
[2469] 向化合物11-6(40.0mg,68.9μmol,1.00eq)在DCM(5mL)中的溶液中加入TFA(1.54g,13.5mmol,1mL)。将混合物在25℃搅拌1h。LCMS显示检测到所需的质量(RT=0.898min,m/z=450.0)。用Na_2CO_3(aq)将反应混合物调节至pH 8,然后用DCM(20mL x 2)萃取。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge 150x25mm,5μm;流动相:(0.05%NH_4OH)A-水,B-ACN;梯度28%-58%B,10min)纯化,得到FRPPO-053(8.18mg,17.9μmol,25.9%收率,98.3%纯度),为白色固体。

[2470] LCMS:RT=0.933min,m/z=450.2(M+1)$^+$。

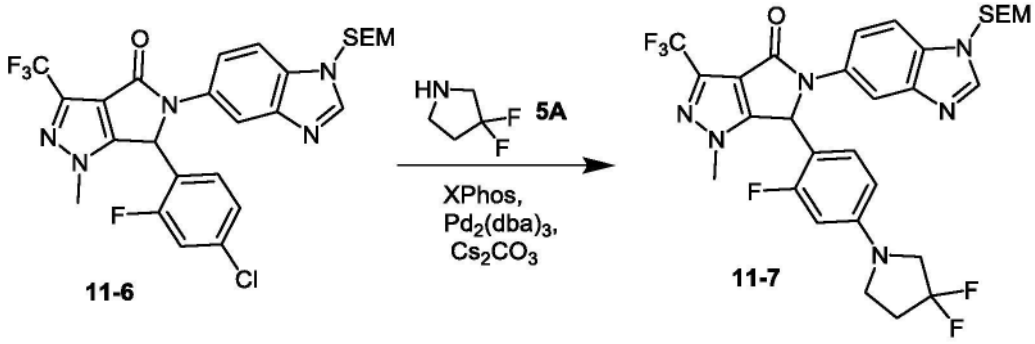
[2471] HPLC:RT=2.110min。

[2472] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$δ8.01-7.97(m,1H),7.70-7.53(m,1H),7.52-7.51(m,1H),7.19-7.07(m,4H),6.47(s,1H),3.74(s,3H)。

[2473] 方案27

[2474] 

[2475] 合成28-1

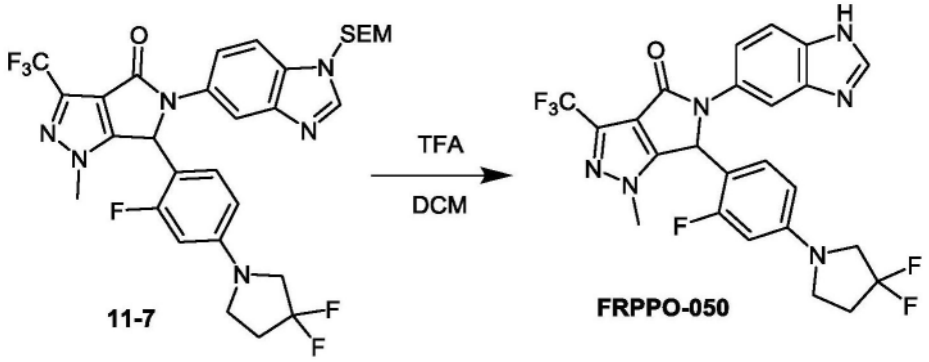
[2476] 

[2477] 在N_2下向化合物11-6(100mg,172μmol,164uL,1.00eq)和化合物5A(37.1mg,259μmol,1.50eq,HCl)在二噁烷(2mL)中的混合物中一次性加入Cs_2CO_3(169mg,517μmol,3.00eq)、$Pd_2(dba)_3$(15.8mg,17.2μmol,0.1eq)和XPhos(16.4mg,34.5μmol,0.2eq)。在N_2下将混合物在90℃搅拌3小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到剩余物,将其通过反相HPLC(0.1%甲酸H_2O/MeCN)纯化,得到化合物11-7(120mg,粗制品),为黄色油状物并在未经进一步纯化的情况下用于下一步骤中。

[2478] LCMS:RT=2.335min,m/z=651.1$(M+1)^+$。

[2479] 合成28-2

[2480] (FRPPO-050)

[2481] 

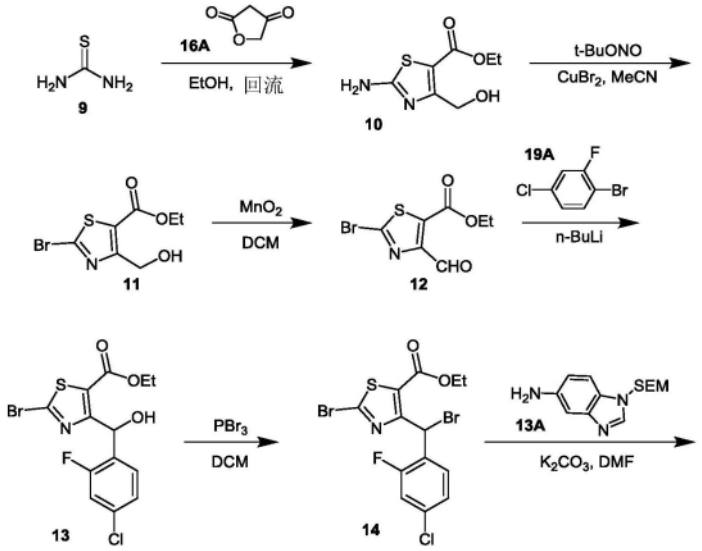
[2482] 向化合物11-7(100mg,154μmol,1.00eq)在DCM(10mL)中的溶液中加入TFA(3.08g,27.0mmol,2mL)。将混合物在25℃搅拌12h。用Na_2CO_3(aq)将反应混合物调节至pH 8,然后用DCM(20mL x 2)萃取。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge 150x25mm,5μm;流动相:(0.05%NH_4OH)A-水,B-ACN;梯度38%-58%B,10min)纯化,得到FRPPO-050(4.03mg,7.42μmol,4.83%收率,95.8%纯度),为黄色固体。

[2483] LCMS:RT=0.967min,m/z=521.2$(M+1)^+$。

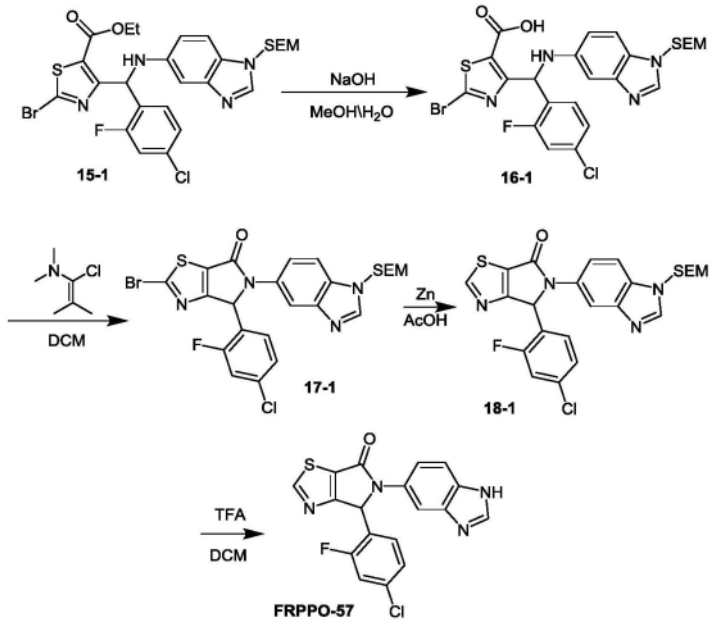
[2484] HPLC:RT=2.105min。

[2485] ^1H NMR:400MHz $CDCl_3$δ8.03(s,1H),7.71-7.70(m,1H),7.55-7.53(m,1H),7.21-7.20(m,1H),6.90-6.86(m,1H),6.37(s,1H),6.20-6.13(m,2H),3.73(s,3H),3.61-3.54(m,2H),3.47-3.43(m,2H),2.51-2.40(m,2H)。

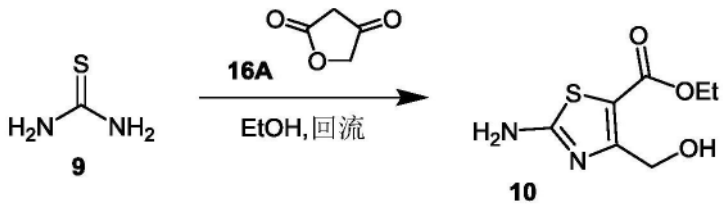
[2486] 方案28



[2487]



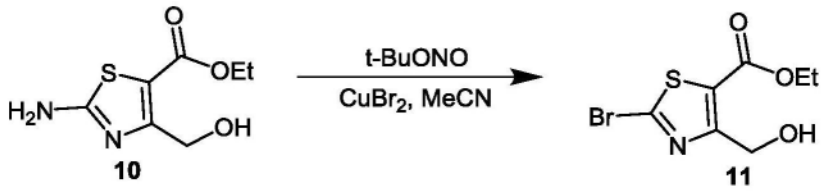
[2488] 合成29-1

[2489] 

[2490] 将化合物16A(30.0g,223mmol,1.00eq)和化合物9(20.4g,267mmol,1.20eq)在EtOH(300mL)中的溶液在80℃搅拌5h。将混合物浓缩,得到剩余物。将剩余物溶解在HCl溶液(1M)(500mL)中。用Na_2CO_3溶液将溶液调节至pH 8。将固体过滤并浓缩,得到化合物10(32.0g,158mmol,70.9%收率),为黄色固体。

[2491] ^{1}H NMR:400MHz DMSOδ7.85-7.63(m,2H),4.86-4.83(m,1H),4.56-4.55(m,2H),4.23-4.12(m,2H),1.24-1.20(m,3H)。

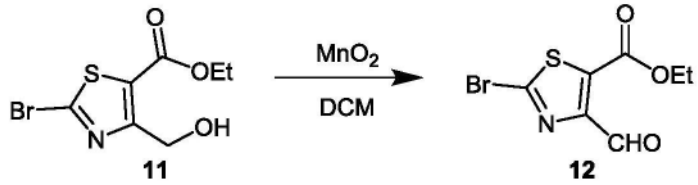
[2492] 合成29-2

[2493] 

[2494] 在0℃向乙基酯10(20.0g,98.9mmol,1.00eq)和$CuBr_2$(26.5g,119mmol,5.56mL,1.20eq)在MeCN(200mL)中的溶液中加入叔丁腈(15.3g,148mmol,17.7mL,1.50eq)。将混合物在25℃搅拌10h。向混合物中加入NH_4Cl溶液(500mL)并用EtOAc(300mL x 2)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到化合物11(15.0g,粗制品),为褐色油状物。

[2495] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$δ4.97(s,2H),4.37-4.26(m,2H),3.67(s,1H),1.41-1.32(m,3H)。

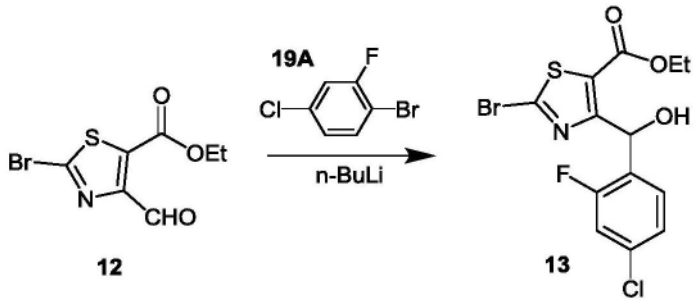
[2496] 合成29-3

[2497] 

[2498] 向化合物11(14.5g,54.5mmol,1.00eq)在DCM(120mL)中的溶液中加入PCC(29.0g,135mmol,2.47eq)。将混合物在15℃搅拌20h。将混合物过滤并将滤液浓缩,得到化合物279_4(8.52g,28.7mmol,52.7%收率),为黄色油状物。

[2499] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$δ10.4(s,1H),4.41-4.32(m,2H),1.37-1.33(m,3H)。

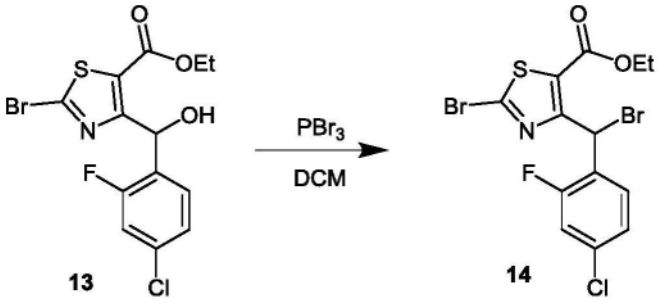
[2500] 合成29-4

[2501] 

[2502] 在0℃向化合物19A(10.0g,47.7mmol,1.00eq)在THF(100mL)中的溶液中加入i-PrMgBr(1.00M,47.7mL,1.00eq),将混合物在0℃搅拌1h,在0℃将混合物加入到化合物12(6.30g,23.9mmol,0.5eq)在THF(50mL)中的溶液中并将混合物在0℃搅拌1h。将混合物用水(300mL)猝灭并用EtOAc(300mL x 2)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到剩余物。将剩余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=50/1至5/1)纯化,得到化合物13(4.10g,粗制品),为黄色油状物。

[2503] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$δ7.46-7.44(m,1H),7.16-7.13(m,1H),7.09-7.06(m,1H),6.62(s,1H),4.41-4.34(m,2H),1.38-1.35(m,3H)。

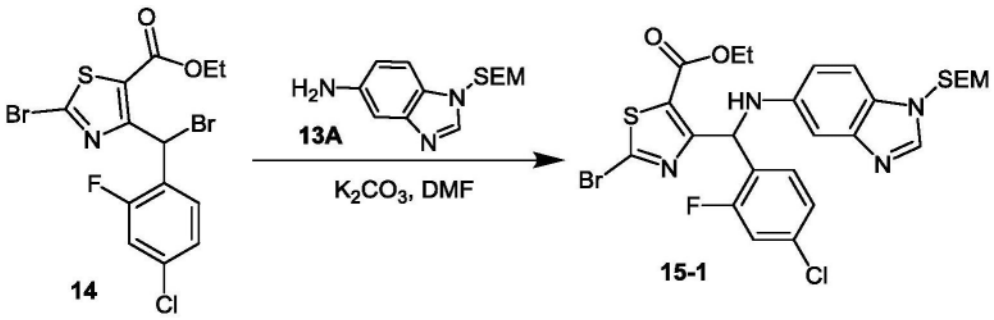
[2504] 合成29-5

[2505] 

[2506] 向化合物13(1.50g,3.80mmol,1.00eq)在DCM(20mL)中的溶液中加入PBr_3(5.14g,19.0mmol,5.00eq)。将混合物在25℃搅拌1h。将混合物用DCM(30mL)稀释并用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到化合物14(1.50g,粗制品),为黄色油状物,将其直接用于下一步骤。

[2507] LCMS:RT=1.068min,m/z=457.8(M+1)$^+$。

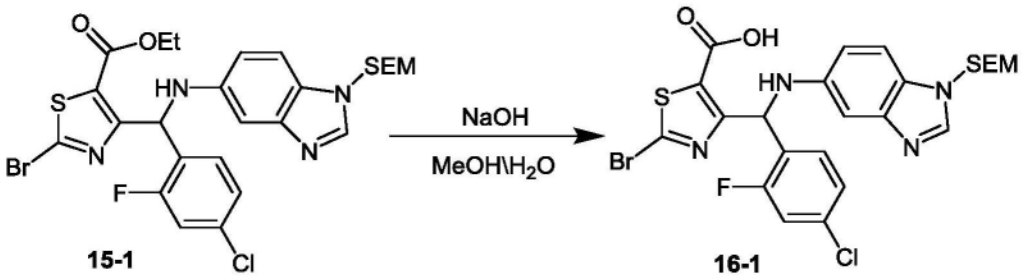
[2508] 合成29-6

[2509] 

[2510] 向化合物14(1.50g,3.28mmol,1.00eq)和化合物B(900mg,3.42mmol,1.04eq)在DMF(20mL)中的溶液中加入K_2CO_3(1.50g,10.8mmol,3.31eq)。将混合物在80℃搅拌1h。将混合物用EtOAc(200mL)稀释并用水(200mL)、盐水(200mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(0.1%甲酸H_2O/MeCN)纯化,得到化合物15-1(1.60g,粗制品),为黄色油状物。

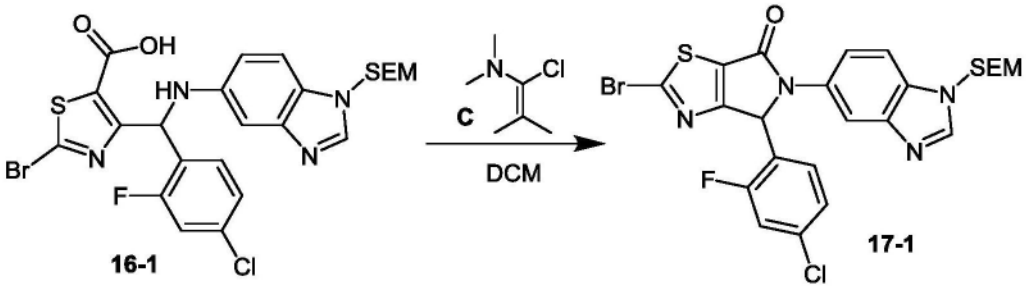
[2511] LCMS:RT=0.826min,m/z=641.0(M+1)$^+$。

[2512] 合成29-7

[2513] 

[2514] 向化合物15-1(1.60g,2.50mmol,1.00eq)在MeOH(20mL)和H_2O(4mL)中的溶液中加入NaOH(2M,3.75mL,3.00eq)。将混合物在25℃搅拌0.5h。将混合物在减压下浓缩,得到剩余物。将剩余物稀释在水(100mL)中并用HCl溶液(1M)调节至pH 5。将混合物用EtOAc(50mL x 2)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到化合物16-1(1.40g,粗制品),为黄色固体,将其直接用于下一步骤。

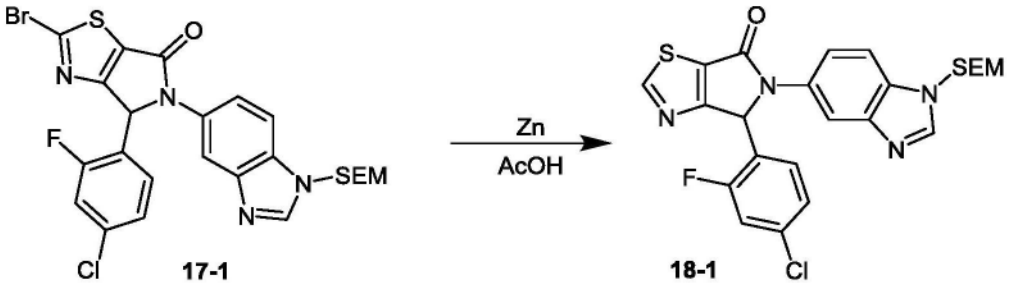
[2515] 合成29-8

[2516] 

[2517] 在0℃向化合物16-1(1.40g,2.29mmol,1.00eq)在DCM(20mL)中的溶液中加入化合物C(1.20g,8.98mmol,1.19mL,3.93eq)。将混合物在0℃搅拌2h。将混合物在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过反相HPLC(0.1%甲酸H_2O/MeCN)纯化,得到化合物17-1(550mg,粗制品),为黄色固体,将其在未经进一步纯化的情况下直接用于下一步骤。

[2518] LCMS:RT=0.898min,m/z=595.1(M+1)$^+$。

[2519] 合成29-9

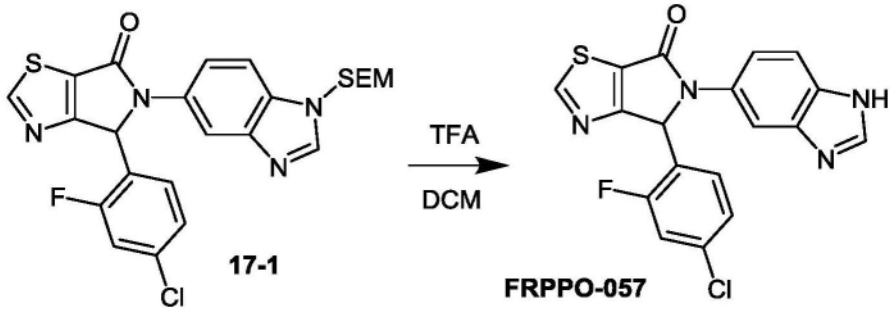
[2520] 

[2521] 向化合物17-1(200mg,337μmol,1.00eq)在AcOH(5mL)中的溶液中加入Zn(200mg,3.06mmol,9.08eq)。将混合物在25℃搅拌2h。LCMS显示检测到所需的质量(RT=0.878min,m/z=515.0)。将混合物过滤并将滤液在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过反相HPLC(0.1%甲酸H_2O/MeCN)纯化,得到化合物18-1(100mg,粗制品),为黄色油状物。

[2522] LCMS:RT=0.878min,m/z=515.0(M+1)$^+$。

[2523] 合成29-10

[2524] (FRPPO-057)

[2525] 

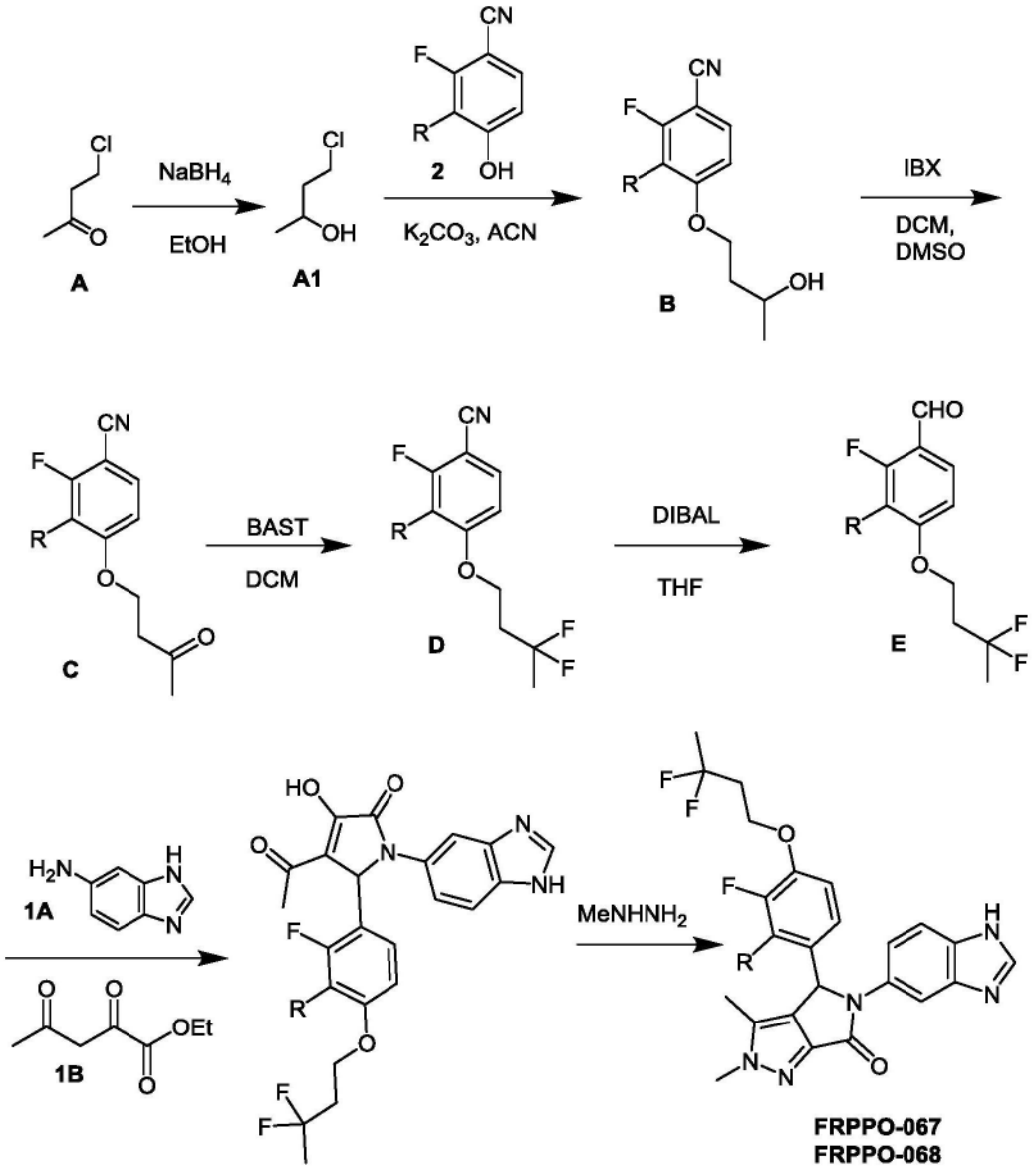
[2526] 向化合物17-1(50mg,97.1μmol,1.00eq)在DCM(5mL)中的溶液中加入TFA(1.54g,13.5mmol,1mL,139eq)。将混合物在25℃搅拌1h。用Na_2CO_3(aq)将反应混合物调节至pH 8,然后用DCM(20mL x 2)萃取。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(柱Waters Xbridge 150x25mm,5μm;流动相:(0.05%NH_4OH)A-水,B-ACN;梯度18%-48%B,10min)纯化,得到FRPPO-057(9.50mg,23.8μmol,24.5%收率,96.2%纯度),为黄色固体。

[2527] LCMS:RT=0.864min,m/z=385.1$(M+1)^+$。

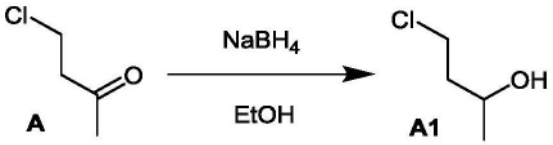
[2528] HPLC:RT=1.610min。

[2529] ^1H NMR:400MHz $CDCl_3$δ9.11(s,1H),8.05-8.02(m,1H),7.79-7.78(m,1H),7.61-7.53(m,2H),7.09-70.6(m,1H),7.02-6.96(m,2H),6.53(s,1H)。

[2530] 方案29

[2531] 

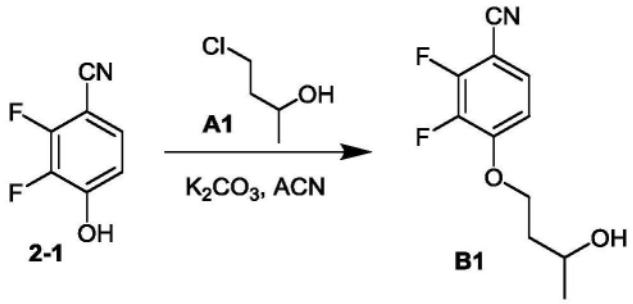
[2532] 合成30-1

[2533] 

[2534] 向化合物A(10.0g,93.85mmol,1.00eq)在EtOH(50mL)中的溶液中加入$NaBH_4$(4.19g,110mmol,1.18eq)。将混合物在25℃搅拌24h。将反应混合物分配在水100mL和乙酸乙酯150mL之间。将有机相分离,用盐水100mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到化合物A-1(5.00g,46.0mmol,49.0%收率),为无色油状物。

[2535] ^1H NMR:400MHz CDCl3δ4.08-4.05(m,1H),3.73-3.63(m,2H),1.94-1.87(m,2H),1.26-1.25(m,3H)。

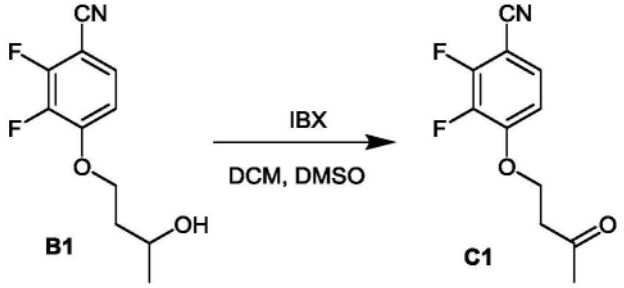
[2536] 合成30-2

[2537] 

[2538] 向化合物2-1(7.07g,45.5mmol,0.99eq)在ACN(100mL)中的溶液中加入K_2CO_3(12.7g,92.1mmol,2.00eq)和化合物A1(5.00g,46.05mmol,1.00eq)。将混合物在90℃搅拌12h。将反应混合物在减压下浓缩以除去ACN。剩余物用水50mL稀释并用乙酸乙酯90mL(30mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水50mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过急骤硅胶色谱(ISCO;20g SepaFlash二氧化硅急骤柱,洗脱剂为0-100%乙酸乙酯/石油醚梯度@40mL/min)纯化,得到化合物B1(5.00g,22.0mmol,47.7%收率),为无色油状物。

[2539] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$ δ7.36-7.32(m,1H),6.87-6.84(m,1H),4.32-4.29(m,1H),4.25-4.22(m,1H),3.71-3.64(m,1H),1.96-1.86(m,2H),1.31-1.29(m,3H)。

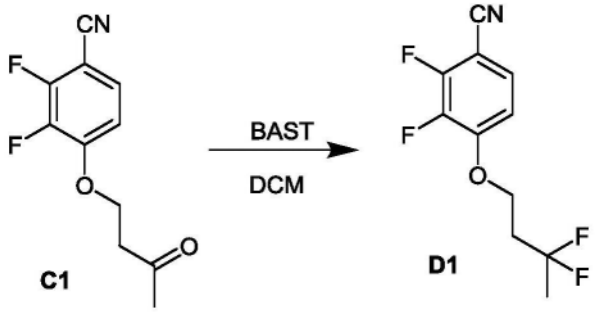
[2540] 合成30-3

[2541] 

[2542] 向化合物B1(5.00g,22.01mmol,1.00eq)在DMSO(100mL)中的溶液中加入IBX(18.4g,66.0mmol,3.00eq)和DCM(10mL)。将混合物在25℃搅拌12h。将反应混合物分配在水100mL和DCM 200mL之间。将有机相分离,用盐水100mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过急骤硅胶色谱(ISCO;120g SepaFlash二氧化硅急骤柱,洗脱剂为0-100%乙酸乙酯/石油醚梯度@40mL/min)纯化,得到化合物C1(4.00g,17.7mmol,80.7%收率),为无色油状物。

[2543] ^{1}H NMR 400MHz $CDCl_3$ δ7.36-7.32(m,1H),7.27-7.19(m,1H),4.38-4.35(m,2H),3.03-3.01(m,2H),2.27(s,3H)。

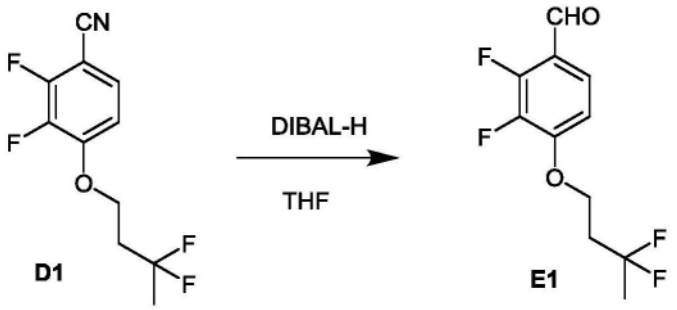
[2544] 合成30-4

[2545] 

[2546] 在0℃向BAST(15.1g,68.48mmol,15mL,5.14eq)在DCM(30mL)中的溶液中加入化合物C1(3.00g,13.3mmol,1.00eq)。将混合物在50℃搅拌2h。将反应混合物倒入冰水中并用DCM 600mL(200mL x 3)萃取。合并的有机层用$NaHCO_3$和盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过急骤硅胶色谱(ISCO;80SepaFlash二氧化硅急骤柱,洗脱剂为0-100%乙酸乙酯/石油醚梯度@60mL/min)纯化,得到化合物D1(1.20g,4.85mmol,36.4%收率),为黄色油状物。

[2547] ^1H NMR:400MHz $CDCl_3$ δ7.38-7.34(m,1H),6.87-6.84(m,1H),4.34-4.31(m,2H),2.52-2.43(m,2H),1.77-1.68(m,3H)。

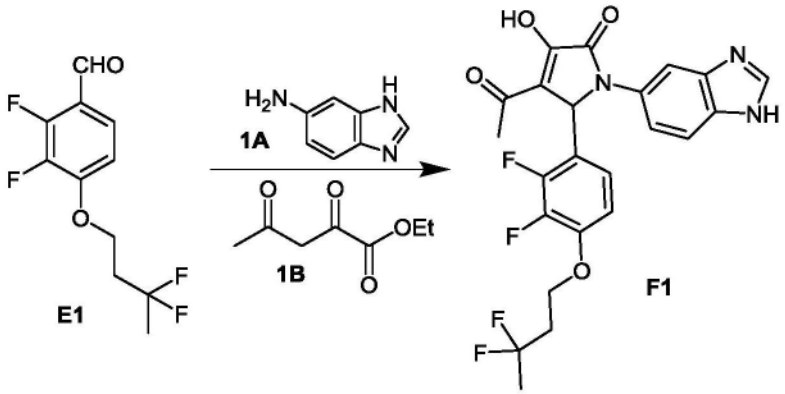
[2548] 合成30-5

[2549] 

[2550] 在-70℃向化合物D1(1.00g,4.05mmol,1.00eq)在THF(10mL)中的溶液中加入DIBAL-H(1M,8.09mL,2.00eq),将混合物在25℃搅拌3h。在25℃将反应混合物通过加入NH_4Cl 10mL猝灭,然后用水100mL稀释并过滤并且用乙酸乙酯150mL(50mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水100mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(0.1%甲酸H_2O/MeCN)纯化,得到化合物E1(350mg,1.40mmol,34.58%收率),为黄色油状物。

[2551] ^1H NMR:400MHz $CDCl_3$ δ10.2(s,1H),7.71-7.61(m,1H),6.89-6.85(m,1H),4.36-4.29(m,2H),2.51-2.42(m,2H),1.78-1.69(m,3H)。

[2552] 合成30-6

[2553] 

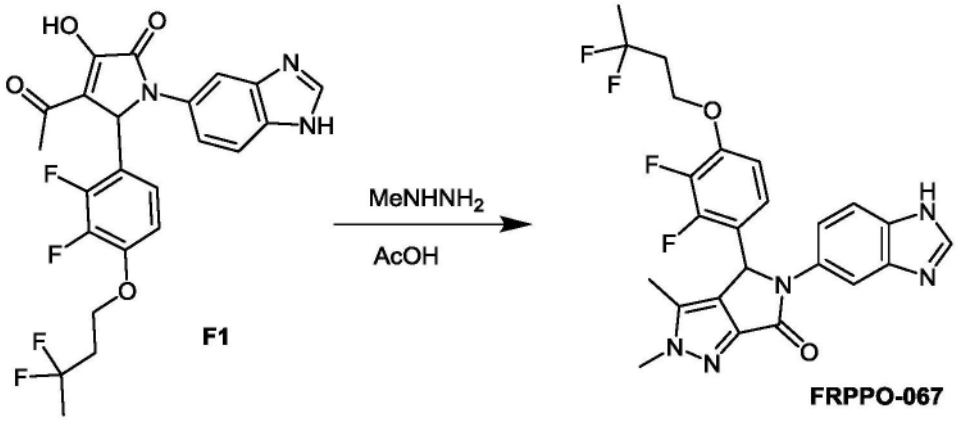
[2554] 向化合物E1(350mg,1.40mmol,1.00eq)和化合物1A(186mg,1.40mmol,1.00eq)在EtOH(10mL)中的溶液中加入AcOH(88.2mg,1.47mmol,84uL,1.05eq)。将混合物在25℃搅拌0.5h,然后加入化合物1B(224mg,1.42mmol,200uL,1.01eq),将混合物在85℃搅拌0.5h。用饱和$NaHCO_3$将反应混合物调节至pH 8并用乙酸乙酯150mL(50mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水50mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到化合物F1(670mg,粗制品),为白

色固体。

[2555] LCMS:RT＝0.623min,m/z＝478.2(M+1)$^+$。

[2556] 合成30-7

[2557] (FRPPO-067)

[2558] 

[2559] 向化合物F1(670mg,1.40mmol,1.00eq)在AcOH(10mL)中的溶液中加入甲基肼(131mg,2.85mmol,150uL,2.03eq)。将混合物在85℃搅拌2h。用饱和$NaHCO_3$将反应混合物调节至pH 9,用水50mL稀释并用DCM 200mL(100mL x 2)萃取。合并的有机层用盐水50mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge 150x25mm,5μm;流动相:(0.05%NH_4OH)A-水,B-ACN;梯度34%-54%B,10min)纯化,得到FRPPO-067(65.97mg,135μmol,9.64%收率,100%纯度),为灰白色固体。

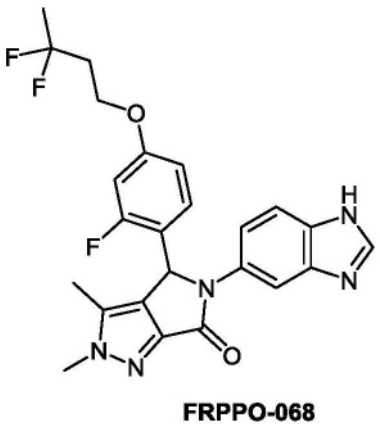
[2560] LCMS:RT＝0.924min,m/z＝488.3(M+1)$^+$。

[2561] HPLC:RT＝1.879min。

[2562] ^{1}H NMR:400MHz DMSOδ12.4(s,1H),8.17-8.16(m,1H),7.62-7.56(m,1H),7.54-7.42(m,1H),7.31-7.19(m,1H),6.55-6.52(m,1H),6.52-6.16(m,2H),3.87(s,3H),3.62-3.55(m,2H),3.31-3.29(m,2H),2.44-2.38(m,2H),2.12(s,3H)。

[2563] 合成30-8

[2564] (FRPPO-068)

[2565] 

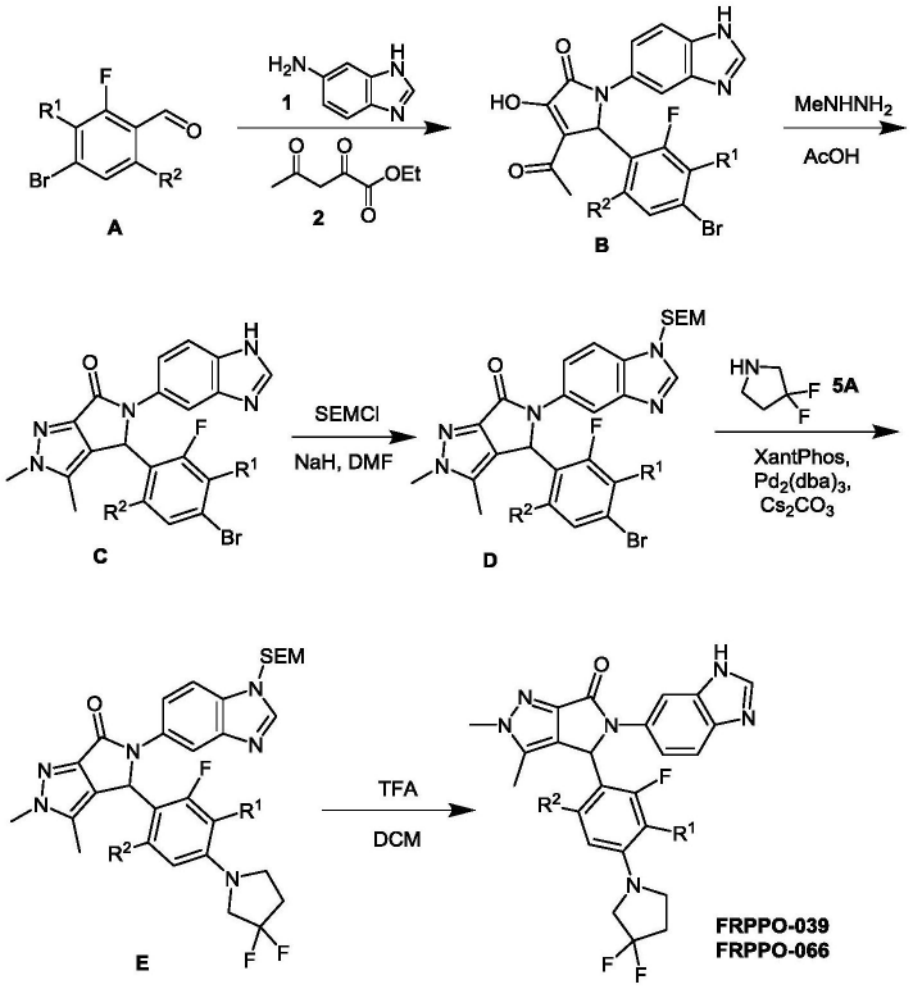
[2566] FRPPO-068(6.48mg,13.7μmol,5.25%收率,99.3%纯度)使用类似方法获得,为白色固体。

[2567] LCMS:RT＝0.878min,m/z＝470.1(M+1)$^+$。

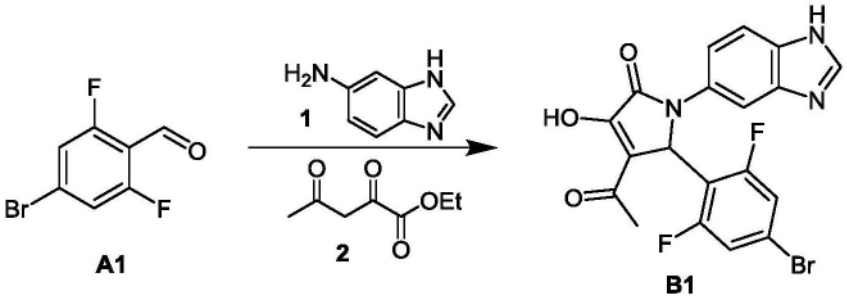
[2568] HPLC:RT＝2.176min。

[2569] ^{1}H NMR:EW18380-11-P1A1 400MHz $CDCl_3$δ7.96(s,1H),7.81(s,1H),7.55-7.52(d,J＝12,1H),7.23-7.21(m,1H),6.94-6.90(m,1H),6.54-6.50(m,2H),.6.34(s,1H),4.05-4.02(m,2H),3.94(s,3H),2.36-2.25(m,2H),2.18(s,3H),1.69-1.60(q,3H)。

[2570] 方案30

[2571] 

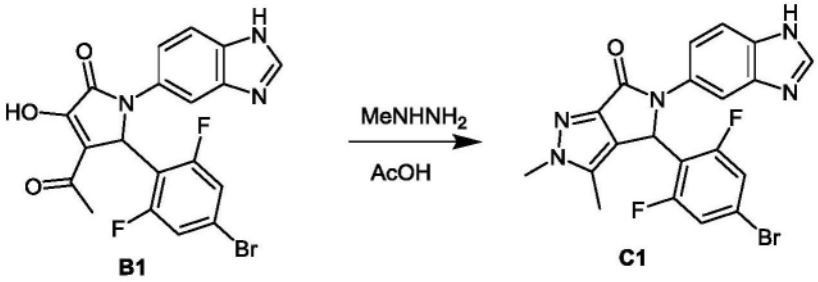
[2572] 合成31-1

[2573] 

[2574] 向化合物A1(5.00g,22.6mmol,1.00eq)和化合物A(3.01g,22.6mmol,1.00eq)在EtOH(25mL)中的溶液中加入AcOH(1.36g,22.6mmol,1.29mL,1.00eq)。将混合物在25℃搅拌0.5h。然后加入化合物2(3.58g,22.62mmol,3.19mL,1eq),将混合物在85℃搅拌0.5h。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到粗制化合物B1(10.0g,22.3mmol,98.6%收率),为白色固体,将其直接用于下一步骤中。

[2575] LCMS:RT＝0.619min,m/z＝450.2$(M+1)^+$。

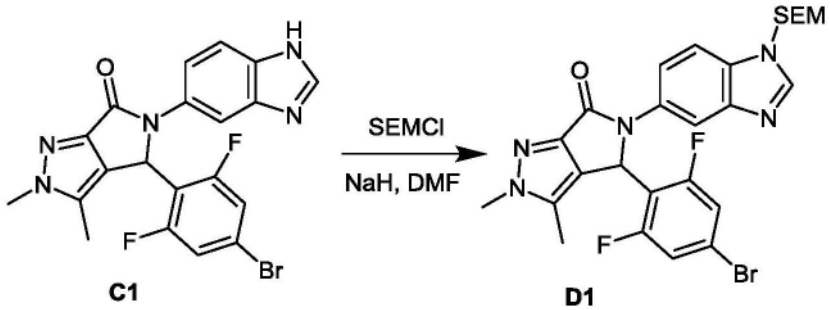
[2576] 合成31-2

[2577] 

[2578] 向化合物B1(10.0g,22.3mmol,1.00eq)在AcOH(100mL)中的溶液中加入甲基肼(2.57g,22.3mmol,2.94mL,1.00eq)。将混合物在90℃搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩以除去AcOH。剩余物用水200mL稀释并用Na_2CO_3调节至pH 8,然后用DCM 600mL(200mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水300mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini C18 250x50mm,10μm;流动相:(0.05%NH_4OH)A-水,B-ACN;梯度22%-47%B,22min)纯化,得到化合物C1(4g,8.73mmol,39.13%收率),为白色固体。

[2579] ^1H NMR:400MHz DMSOδ12.5(s,1H),8.19(s,1H),7.66(s,1H),7.51-7.27(m,4H),6.72(s,1H),3.89(s,3H),2.15(s,3H)。

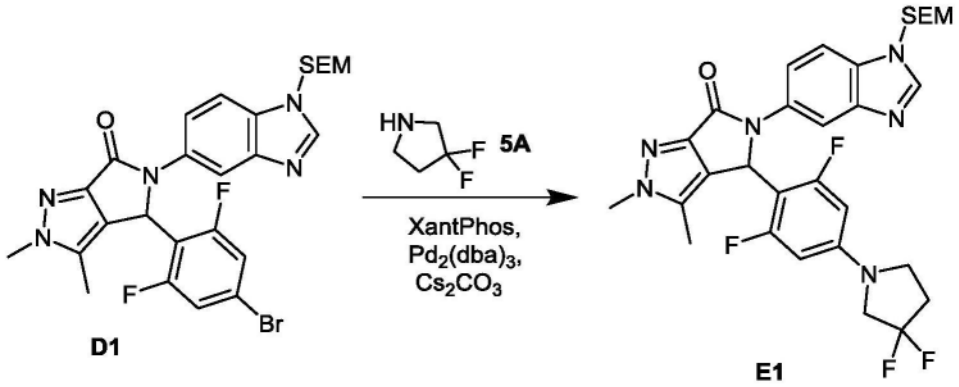
[2580] 合成31-3

[2581] 

[2582] 在0℃向化合物C1(2.00g,4.36mmol,1.00eq)在DMF(20mL)中的溶液中加入NaH(350mg,8.75mmol,60%纯度,2.01eq)和SEMCl(1.09g,6.55mmol,1.16mL,1.50eq)。将混合物在25℃搅拌12h。将反应混合物分配在水100mL和乙酸乙酯150mL之间。将有机相分离,用盐水100mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(0.1%NH_4OH H_2O/MeCN)纯化,得到化合物D1(1.20g,2.04mmol,46.7%收率),为黄色固体。

[2583] ^1H NMR:400MHz CDCl3δ7.95-7.94(m,1H),7.94-7.73(m,1H),7.72-7.61(m,1H),7.60-7.58(m,1H),7.57-7.46(m,1H),7.29-7.28(m,1H),5.48(s,1H),3.94(s,3H),3.49-3.46(m,2H),2.18(s,3H),0.89-0.87(m,2H),0.01-0.007(m,11H)。

[2584] 合成31-4

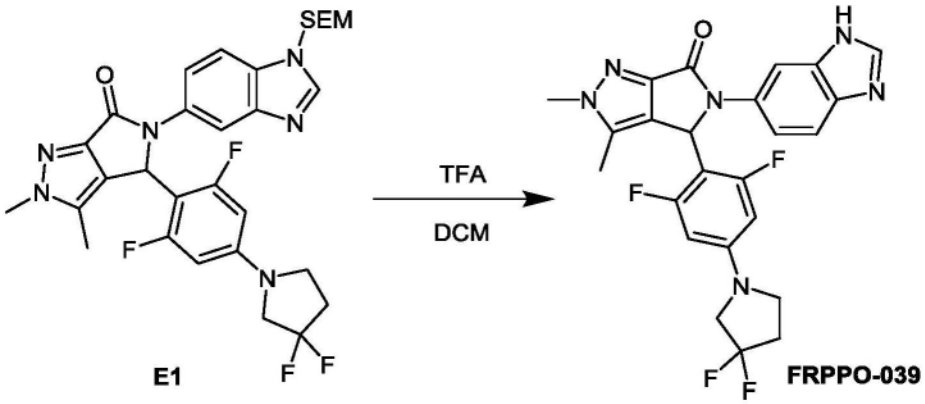
[2585] 

[2586] 向化合物D1(1.00g,1.70mmol,1.00eq)和化合物5A(400mg,2.79mmol,1.64eq,HCl)在二噁烷(10mL)中的溶液中加入XantPhos(100mg,172μmol,0.01eq)和$Pd_2(dba)_3$(160mg,174μmol,0.01eq)以及Cs_2CO_3(1.25g,3.84mmol,2.26eq)。将混合物在100℃搅拌12h。将反应混合物分配在水100mL和乙酸乙酯200mL之间。将有机相分离,用盐水100mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过反相HPLC(0.1%NH_4OH H_2O/MeCN)纯化,得到化合物E1(500mg),为黄色固体,将其直接用于下一步骤。

[2587] LCMS:RT=1.108min,m/z=615.4$(M+1)^+$。

[2588] 合成31-5

[2589] (FRPPO-039)

[2590] 

[2591] 向化合物E1(200mg,325μmol,1.00eq)在DCM(4mL)中的溶液中加入TFA(1.54g,13.5mmol,1mL,41.5eq)。将混合物在25℃搅拌0.5h。将反应混合物分配在水100mL和DCM 150mL之间。将有机相分离,用盐水50mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(柱:Xtimate C18 150mm x 80mm,10μm;流动相:(0.05%NH_4OH)A-水,B-ACN;梯度34%-54%B,10min)纯化,得到FRPPO-039(4.07mg,8.38μmol,2.58%收率,99.8%纯度),为白色固体。

[2592] LCMS:RT=0.881min,m/z=485.4$(M+1)^+$。

[2593] HPLC:RT=1.845min。

[2594] ^1H NMR:400MHz DMSOδ12.4(s,1H),8.17-8.16(m,1H),7.62-7.56(m,1H),7.54-7.42(m,1H),7.31-7.19(m,1H),6.55-6.52(m,1H),6.52-6.16(m,2H),3.87(s,3H),3.62-3.55(m,2H),3.31-3.29(m,2H),2.44-2.38(m,2H),2.12(s,3H)。

[2595] 合成31-6

[2596] (FRPPO-066)

[2597] 

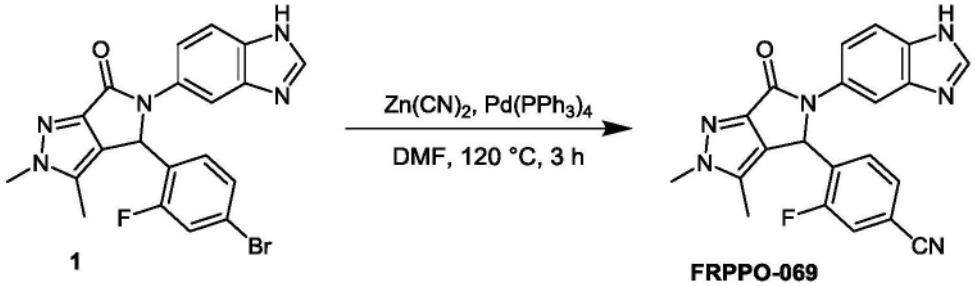
[2598] FRPPO-066(70.03mg,143μmol,14.6%收率,99.2%纯度)使用类似方法获得,为黄色固体。

[2599] LCMS:RT=0.903min,m/z=485.4(M+1)$^{+}$。

[2600] HPLC:RT=1.888min。

[2601] ^{1}H NMR:400MHz DMSOδ10.1(s,1H),8.18-8.16(m,1H),8.15-8.12(m,1H),7.53-7.46(m,2H),7.09-7.05(m,1H),6.56-6.54(m,1H),6.52-6.27(m,1H),3.86(s,3H),3.83-3.74(m,2H),3.71-3.50(m,2H),2.45-2.38(m,2H),2.28(s,3H)。

[2602] 方案31

[2603] 

[2604] 合成32-1

[2605] (FRPPO-069)

[2606] 向Pd(PPh$_3$)$_4$(79mg,68.1μmol,0.100eq)和化合物1(300mg,681μmol,1.00eq)在DMF(5mL)中的溶液中加入Zn(CN)$_2$(80mg,681μmol,43.3uL,1.00eq),将混合物在120℃搅拌3h。将反应混合物用水(20mL)稀释,并用DCM(30mL x 3)萃取。合并的有机层用饱和盐溶液(10mL x 3)洗涤,用Na$_2$SO$_4$干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物,将其通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge 150x50mm,10μm;流动相:(10mM NH$_4$HCO$_3$)A-水,B-ACN;梯度20%-50%B,10min)纯化,得到化合物FRPPO-069(14.06mg,35.7μmol,5.24%收率,98.2%纯度),为黄色固体。

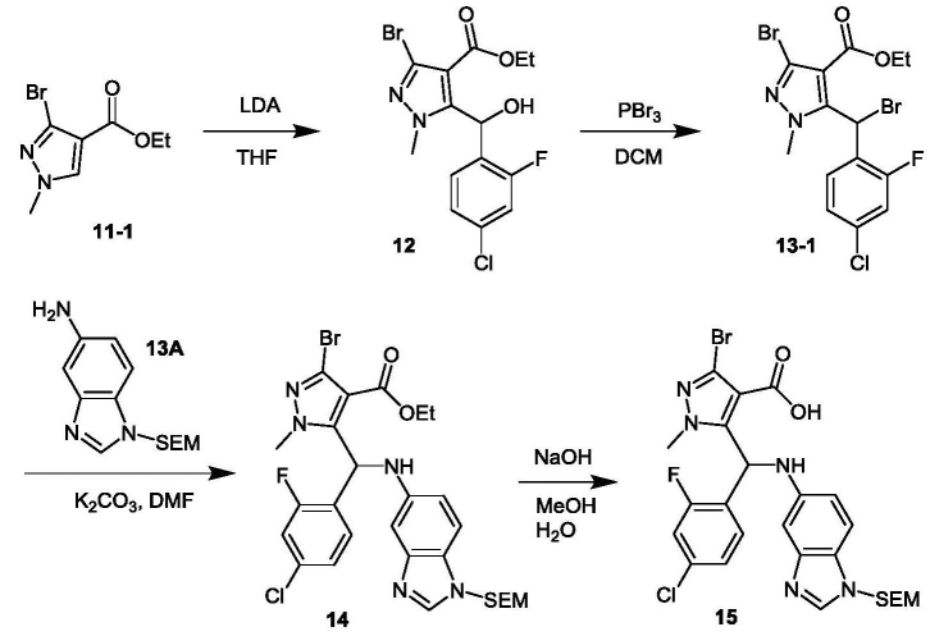
[2607] LCMS:RT=0.835min,m/z=387.2(M+1)$^{+}$。

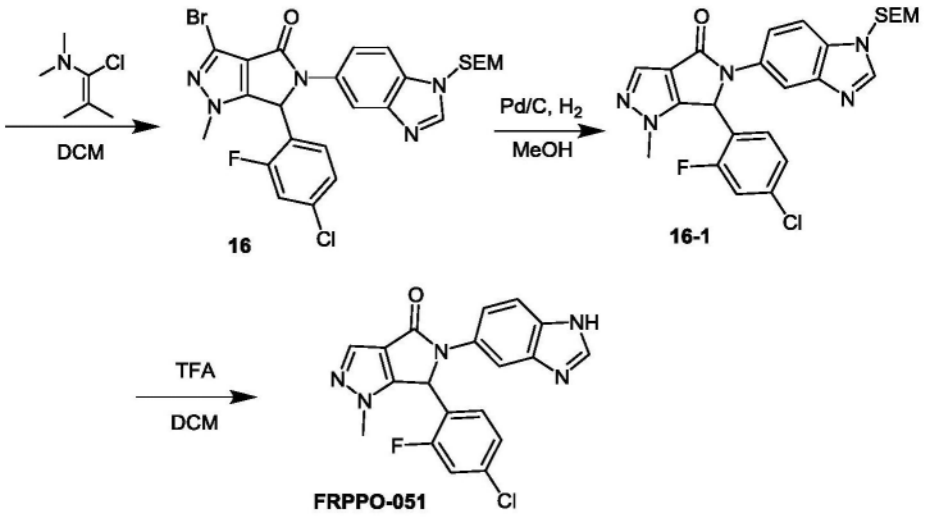
[2608] HPLC:RT=1.804min。

[2609] ^{1}HNMR:400MHz DMSOδ8.18(s,1H),7.80(dd,J=1.2,10.4Hz,1H),7.73(d,J=2.0Hz,1H),7.61-7.54(m,1H),7.54-7.47(m,2H),7.32(br d,J=8.0Hz,1H),6.74(s,1H),3.87(s,3H),2.13(s,3H)。

[2610] 方案32

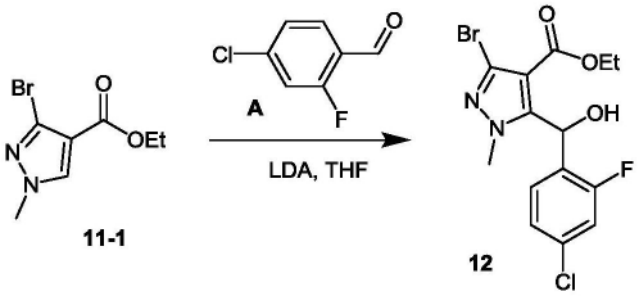
[2611]





[2612] 合成33-1

[2613]

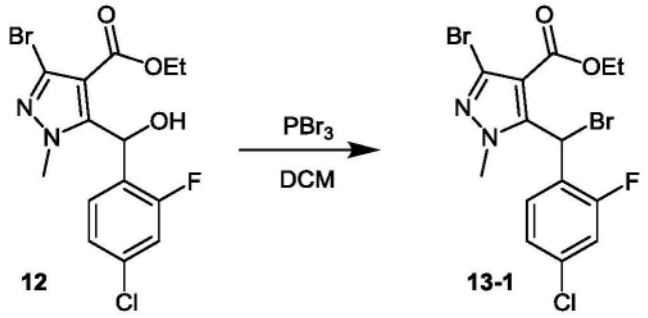


[2614] 在-78℃向化合物11-1(2.00g,8.58mmol,1.00eq)在THF(20mL)中的溶液中加入LDA(2M,13.0mL,3.00eq)。将混合物在-78℃搅拌15min,然后加入化合物A(2.72g,17.2mmol,2.00eq)。将混合物在-78℃搅拌15min。将混合物倒入NH_4Cl溶液(50mL)中并用DCM(50mL x 2)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(0.1%TFAH_2O/MeCN)纯化,得到化合物12(1.00g,2.55mmol,29.8%收率),为

黄色油状物。

[2615] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$δ7.57-7.49(m,1H),7.36-7.27(m,1H),7.17-7.15(m,1H),7.06-7.03(m,1H),6.22(s,1H),4.35-4.28(m,2H),3.90(s,3H),1.39-1.35(m,3H)。

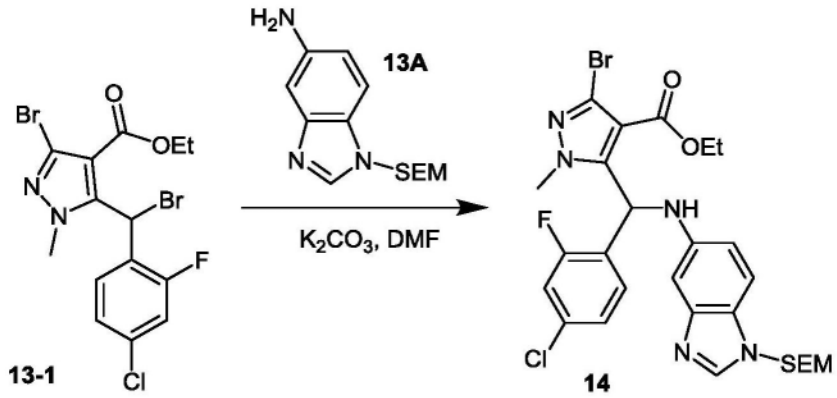
[2616] 合成33-2

[2617] 

[2618] 向化合物12(1.40g,3.57mmol,1.00eq)在DCM(20mL)中的溶液中加入PBr_3(4.84g,17.9mmol,5.00eq)。将混合物在25℃搅拌6h。将混合物倒入水(20mL)中并用DCM(20mL x 2)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到化合物13-1(1.50g,粗制品),为黄色油状物,将其在未经纯化的情况下用于下一步骤。

[2619] LCMS:RT=1.074min,m/z=454.8(M+1)$^+$。

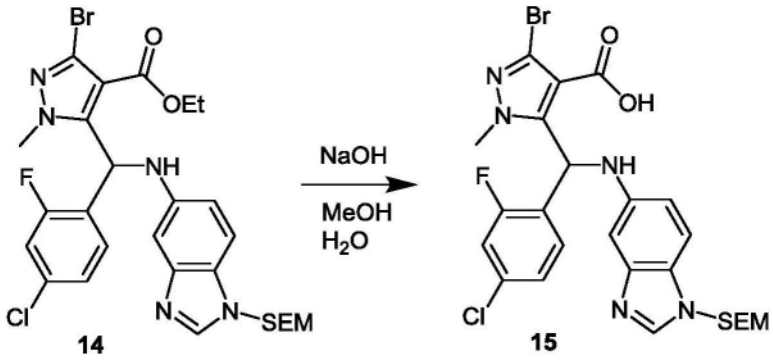
[2620] 合成33-3

[2621] 

[2622] 向化合物13-1(1.50g,3.30mmol,1.00eq)和化合物13A(870mg,3.30mmol,1.00eq)在DMF(20mL)中的溶液中加入K_2CO_3(912mg,6.60mmol,2.00eq)。将混合物在80℃搅拌5h。LCMS显示检测到所需的质量(RT=0.885min,m/z=638.0)。向混合物中加入水(50mL)并用EtOAc(50mL x 2)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到剩余物。剩余物通过反相HPLC(0.1%TFA H_2O/MeCN)纯化,得到化合物14(900mg,1.41mmol,42.8%收率,纯度:87.9%),为黄色油状物。

[2623] LCMS:RT=0.954min,m/z=637.9(M+1)$^+$。

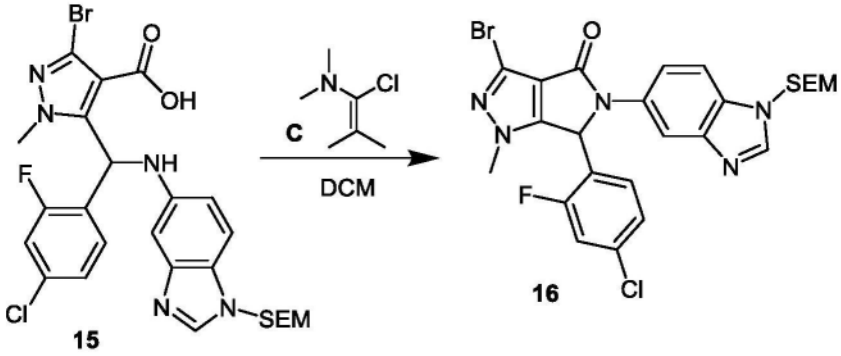
[2624] 合成33-4

[2625] 

[2626] 向化合物14(800mg,1.26mmol,1.00eq)在MeOH(10mL)和H_2O(1mL)中的溶液中加入NaOH(100mg,2.51mmol,1.26mL,2.00eq)。将混合物在25℃搅拌12h。将混合物在减压下浓缩,得到剩余物。将剩余物稀释在水(20mL)中并用HCl溶液(1M)调节至pH 3。将混合物用EtOAc(20mL x 2)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到化合物15(600mg,粗制品),为黄色固体,将其在未经纯化的情况下用于下一步骤。

[2627] LCMS:RT=0.882min,m/z=609.9$(M+1)^+$。

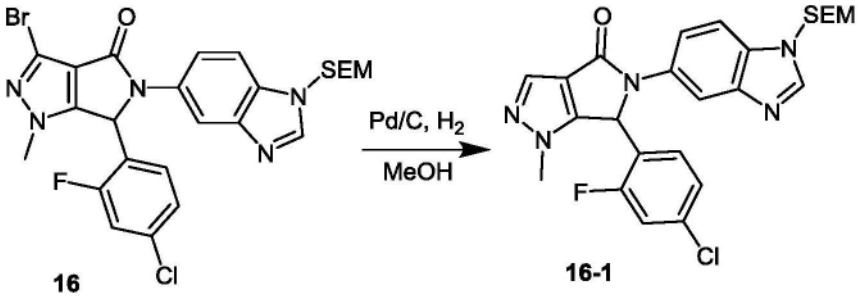
[2628] 合成33-5

[2629] 

[2630] 在0℃向化合物15(600mg,985μmol,1.00eq)在DCM(10mL)中的溶液中加入化合物C(360mg,2.69mmol,356uL,2.73eq)。将混合物在0℃搅拌2h。将混合物在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(0.1%HCl H_2O/MeCN)纯化,得到化合物16(360mg,609μmol,61.8%收率,纯度:98.9%),为黄色固体。

[2631] LCMS:RT=0.944min,m/z=591.9$(M+1)^+$。

[2632] 合成33-6

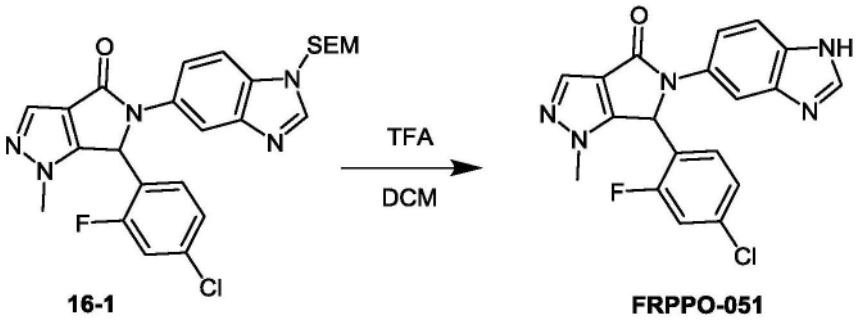
[2633] 

[2634] 向化合物16(80mg,135μmol,1.00eq)在MeOH(10mL)中的溶液中加入Pd/C(10mg,135.38μmol,5%纯度,1eq)。将混合物在H_2(15psi)下在25℃搅拌4h。将混合物过滤并将滤液在减压下浓缩,得到化合物16-1(60mg,粗制品),为黄色油状物,将其在未经任何纯化的情况下直接用于下一步骤。

[2635] LCMS:RT＝0.876min,m/z＝512.1(M+1)$^+$。

[2636] 合成33-7

[2637] (FRPPO-051)

[2638] 

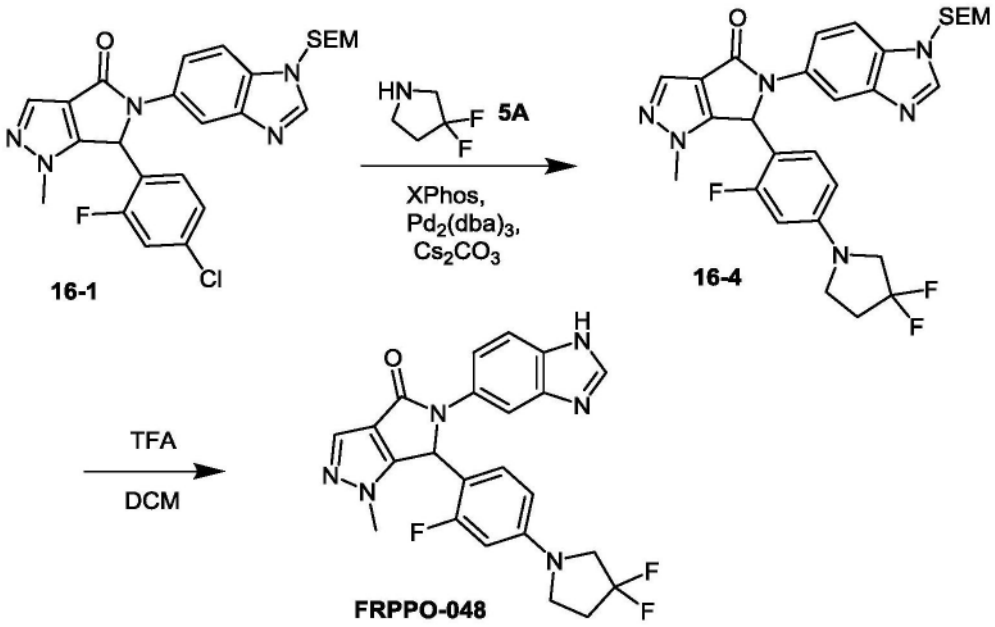
[2639] 向化合物16-1(60mg,117μmol,1.00eq)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(3.08g,27.0mmol,2mL,230eq)。将混合物在25℃搅拌12h。用Na_2CO_3溶液将混合物调节至pH＝8并用DCM(10mL x 2)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge 150x25mm,5μm;流动相:(0.05%NH_4OH)A-水,B-ACN;梯度18%-38%B,10min)纯化,得到FRPPO-051(22.94mg,60.0μmol,51.2%收率,99.9%纯度),为白色固体。

[2640] LCMS:RT＝0.849min,m/z＝382.2(M+1)$^+$。

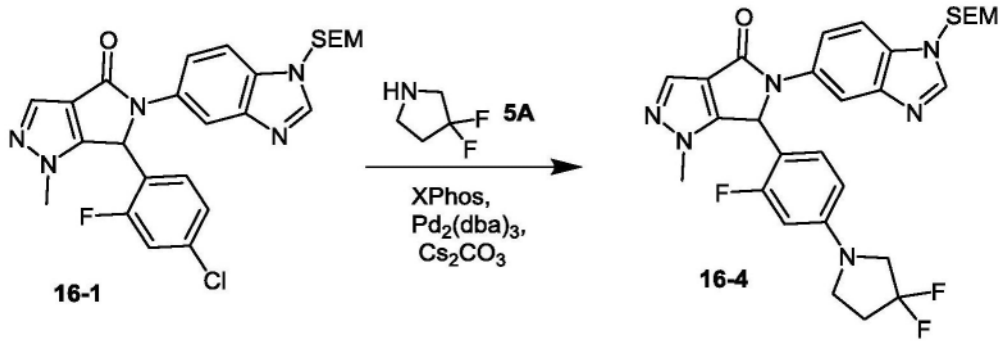
[2641] HPLC:RT＝1.532min。

[2642] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$δ7.99(s,1H),7.79(s,1H),7.69-7.56(m,1H),7.54-7.53(m,1H),7.12-7.09(m,1H),7.06-7.03(m,3H),6.44(s,1H),3.70(s,3H)。

[2643] 方案33

[2644] 

[2645] 合成34-1

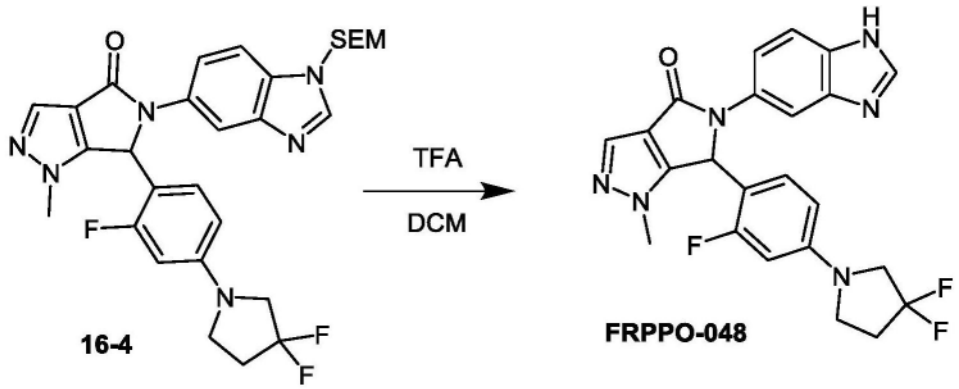
[2646] 

[2647] 在N_2下向化合物16-1(120mg,234μmol,164uL,1.00eq)和化合物5A(50.5mg,351μmol,1.50eq,HCl盐)在二噁烷(2mL)中的混合物中一次性加入Cs_2CO_3(229mg,703μmol,3.00eq)、$Pd_2(dba)_3$(21.5mg,23.4μmol,0.10eq)和XPhos(22.3mg,46.9μmol,0.20eq)。在N_2下将混合物在90℃搅拌4小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过反相HPLC(在乙腈中的0.1%HCl)纯化,得到化合物16-4(60mg,粗制品),为褐色油状物,将其在未经进一步纯化的情况下直接用于下一步骤。

[2648] LCMS:RT=0.921min,m/z=583.3$(M+1)^+$。

[2649] 合成34-2

[2650] (FRPPO-048)

[2651] 

[2652] 向化合物16-4(50mg,85.8μmol,1.00eq)在DCM(5mL)中的溶液中加入TFA(3.08g,27.0mmol,2mL,315eq)。将混合物在25℃搅拌12h。用Na_2CO_3(aq)将反应混合物调节至pH=8,然后用DCM(20mL x 2)萃取。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge 150x25mm,5μm;流动相:(10mM NH_4HCO_3)A-水,B-ACN;梯度16%-46%B,10min)纯化,得到FRPPO-048(10.21mg,22.09μmol,25.8%收率,97.9%纯度),为浅黄色固体。

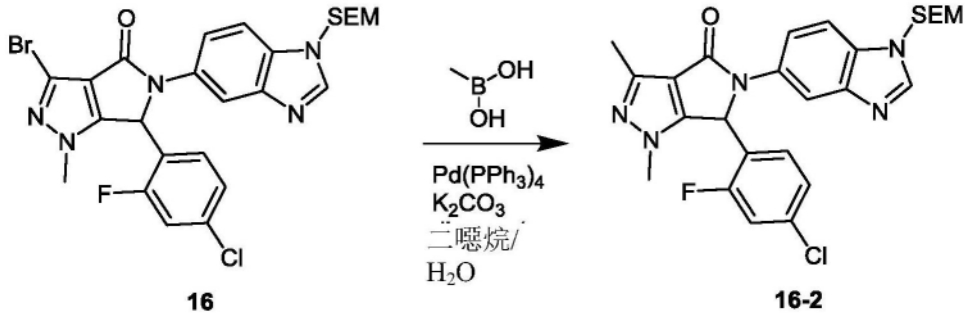
[2653] LCMS:RT=0.901min,m/z=453.3$(M+1)^+$。

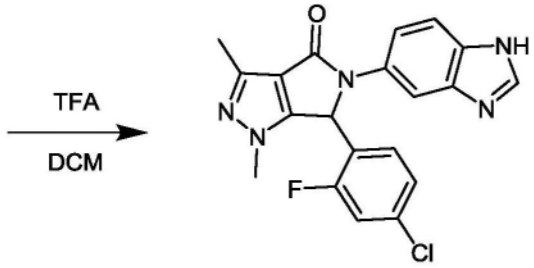
[2654] HPLC:RT=1.692min。

[2655] ^1H NMR:400MHz $CDCl_3$δ7.89(s,1H),7.78(s,1H),7.64-7.63(m,1H),7.53-7.52(m,1H),7.23-7.19(m,1H),6.89-6.84(m,1H),6.33-6.20(m,1H),6.19-6.12(m,2H),3.68(s,3H),3.61-3.54(m,2H),3.46-3.42(m,2H),3.50-3.40(m,2H)。

[2656] 方案34

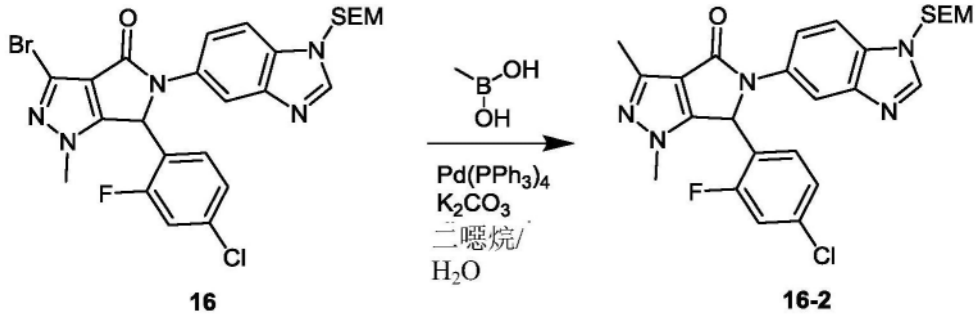
[2657]





[2658] 合成35-1

[2659]



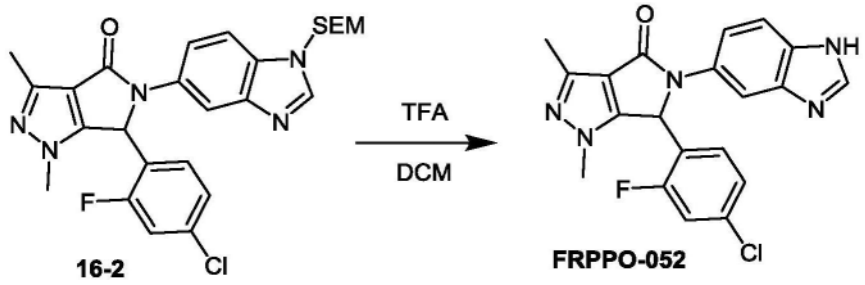
[2660] 向化合物16(200mg,338μmol,1.00eq)和甲基硼酸(80mg,1.34mmol,3.95eq)在二噁烷(2mL)和H_2O(0.5mL)中的溶液中加入K_2CO_3(100mg,724μmol,2.14eq)和$Pd(PPh_3)_4$(40mg,34.6μmol,0.1eq)。将混合物在120℃搅拌1h。将混合物在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(0.1%甲酸H_2O/MeCN)纯化,得到化合物16-2(80mg,152μmol,44.9%收率,纯度:99%),为黄色固体,并直接用于下一步骤。

[2661] LCMS:RT=0.909min,m/z=526.1$(M+1)^+$。

[2662] 合成35-2

[2663] (FRPPO-052)

[2664]



[2665] 向化合物16-2(30mg,57.0μmol,1.00eq)在DCM(5mL)中的溶液中加入TFA(13.0mg,114μmol,8.44uL,2.00eq)。将混合物在25℃搅拌12h。用Na_2CO_3溶液将混合物调节至pH 8并用DCM(10mL x 2)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到剩余物。剩余物

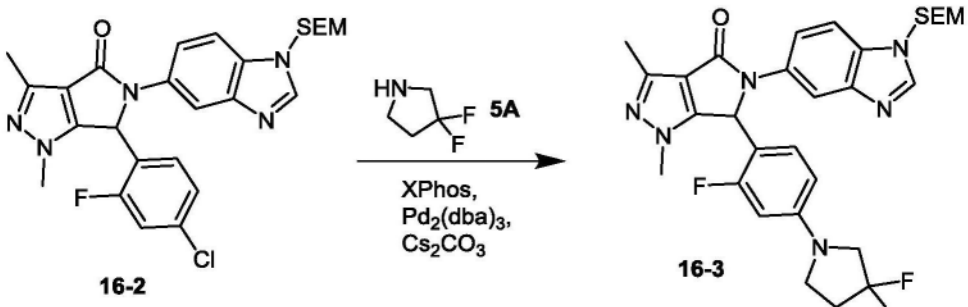
通过制备型HPLC(碱性条件;柱:Waters Xbridge 150x25mm,5μm;流动相:(0.05%NH_4OH)A-水,B-ACN;梯度22%-44%B,10min)纯化,得到FRPPO-052(10.91mg,27.5μmol,48.2%收率,99.8%纯度),为白色固体。

[2666] LCMS:RT=0.843min,m/z=396.2$(M+1)^+$。

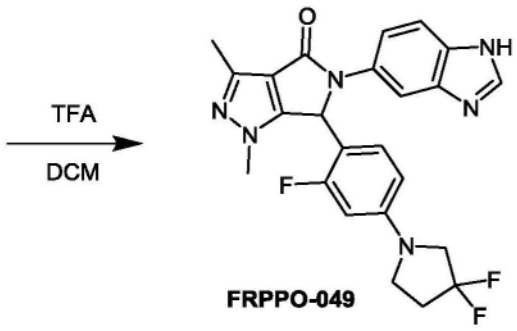
[2667] HPLC:RT=1.585min。

[2668] ^1H NMR:400MHz $CDCl_3$δ9.47-9.37(m,1H),7.99-7.96(m,1H),7.75-7.69(m,1H),7.63-7.45(m,1H),7.43-7.27(m,1H),7.10-7.04(m,3H),6.39-6.37(m,1H),3.62(s,3H),2.49(s,3H)。

[2669] 方案35

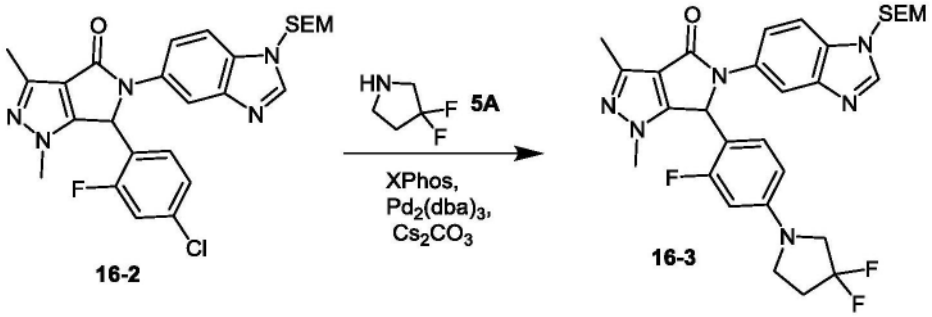


[2670]



[2671] 合成36-1

[2672]

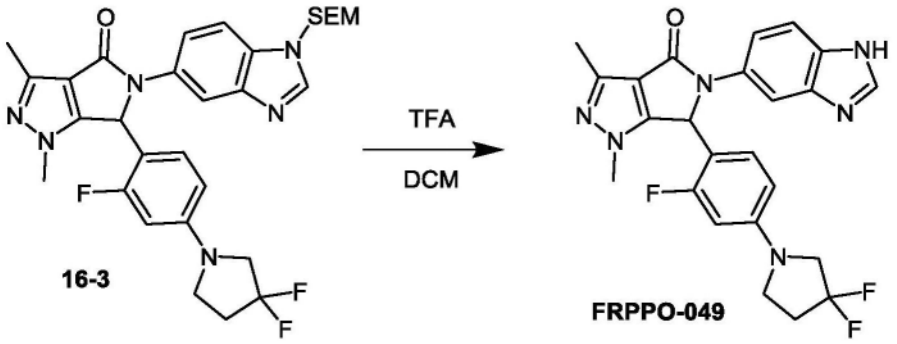


[2673] 在N_2下向化合物16-2(50mg,95.0μmol,164uL,1.00eq)和化合物5A(20.5mg,143μmol,1.50eq,HCl盐)在二噁烷(2mL)中的混合物中一次性加入Cs_2CO_3(92.9mg,285μmol,3.00eq)、$Pd_2(dba)_3$(8.70mg,9.50μmol,0.1eq)和XPhos(9.06mg,19.0μmol,0.20eq)。在N_2下将混合物在90℃搅拌3小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到剩余物,将其通过反相HPLC(在乙腈中的0.1%FA)纯化,得到化合物16-3(30mg,粗制品),为黄色固体,将其在未经进一步纯化的情况下直接用于下一步骤。

[2674] LCMS:RT=0.931min,m/z=597.2$(M+1)^+$。

[2675] 合成36-2

[2676] (FRPPO-049)

[2677] 

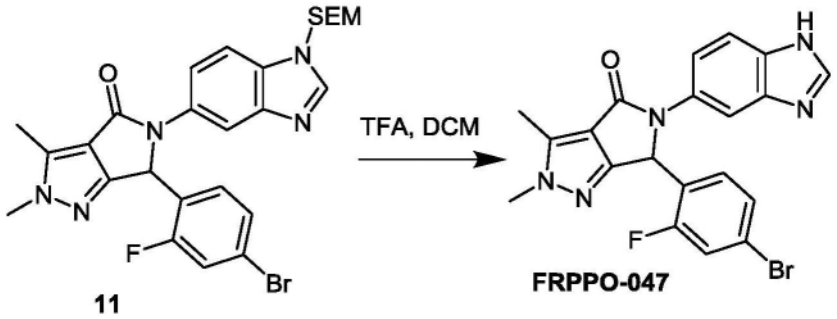
[2678] 向271-1(20mg,33.5μmol,1.00eq)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(3.08g,27.0mmol,2.00mL)。将混合物在25℃搅拌3h。用Na_2CO_3(aq)将反应混合物调节至pH=8,然后用DCM(20mL x 2)萃取。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(柱:Xtimate C18 250x80mm,10μm;流动相:(0.05%NH_4OH)A-水,B-ACN;梯度28%-48%B,10min)纯化,得到FRPPO-049(6.27mg,13.2μmol,39.4%收率,98.2%纯度),为白色固体。

[2679] LCMS:RT=0.880min,m/z=467.3$(M+1)^+$。

[2680] HPLC:RT=1.985min。

[2681] ^1H NMR:400MHz $CDCl_3$δ7.89-7.88(m,1H),7.66-7.27(m,2H),7.09-7.01(m,1H),7.01-6.87(m,1H),6.28-6.19(m,1H),6.16-6.12(m,2H),3.60-3.54(m,5H),3.46-3.42(m,2H),2.49-2.42(m,5H)。

[2682] 方案36

[2683] 

[2684] 合成37-1

[2685] (FRPPO-047)

[2686] 向化合物11(50.0mg,87.6μmol,1.00eq)在DCM(3mL)中的溶液中加入TFA(3.08g,27.0mmol,2mL,308eq)。将混合物在25℃搅拌12h。用Na_2CO_3(aq)将反应混合物调节至pH=8,然后用DCM(20mL x 2)萃取。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(柱:Xtimate C18 250x80mm;10μm流动相:(0.05%NH_4OH)A-水,B-ACN;梯度25%-45%B,10min)纯化,得到FRPPO-047(20.67mg,46.9μmol,53.6%收率,100%纯度),为灰白色固体。

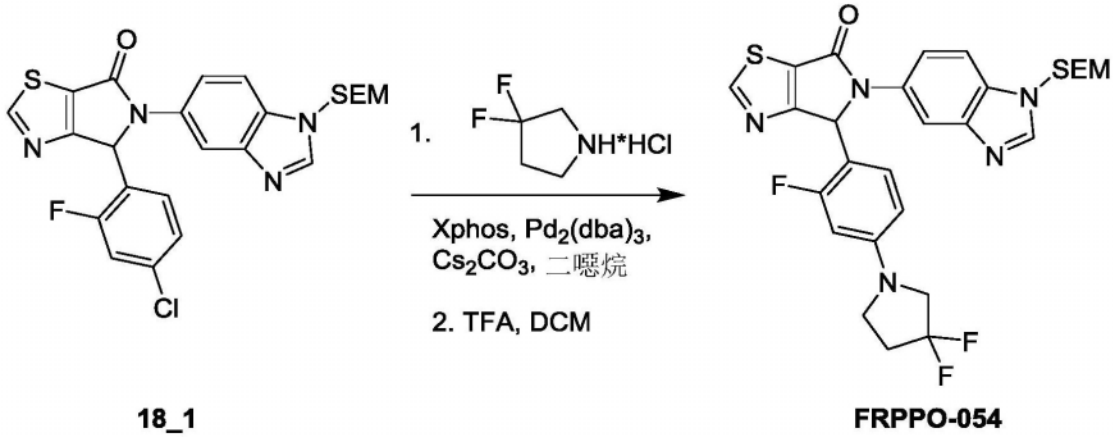
[2687] LCMS:RT=2.019min,m/z=440.2$(M+1)^+$。

[2688] ^1H NMR:400MHz $CDCl_3$δ7.99(s,1H),7.70-7.69(m,1H),7.55-7.53(m,1H),7.25-

7.20(m,3H),6.99-6.98(m,1H),6.37(s,1H),3.62(s,3H),2.49(s,3H)。

[2689] 合成38

[2690] (FRPPO-054)

[2691] 

18_1 FRPPO-054

[2692] 在N_2下向18_1(方案28和合成29-9)(100mg,194.15μmol,1eq)和3,3-二氟吡咯烷(41.81mg,291.22μmol,1.5eq,HCl)在二噁烷(2mL)中的混合物中一次性加入Cs_2CO_3(189.77mg,582.44μmol,3eq)、X-Phos(18.51mg,38.83μmol,0.2eq)和$Pd_2(dba)_3$(17.78mg,19.41μmol,0.1eq)。在N_2下将混合物在90℃搅拌4h。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过反相HPLC(在乙腈中的0.1%FA)纯化,得到褐色固体(50mg,粗制品),将其溶解在DCM(3mL)中并用TFA(1.54g,13.51mmol,1mL,158.21eq)处理。将混合物在25℃搅拌12h。用Na_2CO_3(aq)将反应混合物调节至pH 8,然后用DCM(20mL*2)萃取。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物,将其通过制备型HPLC(碱性条件;柱:Waters Xbridge 150*25mm*5μm;流动相:(0.05%NH_4OH)A-水,B-ACN;梯度30%-50%B,10min)纯化,得到FRPPO-054(3.89mg,8.54μmol,10.01%收率,100%纯度),为黄色固体。

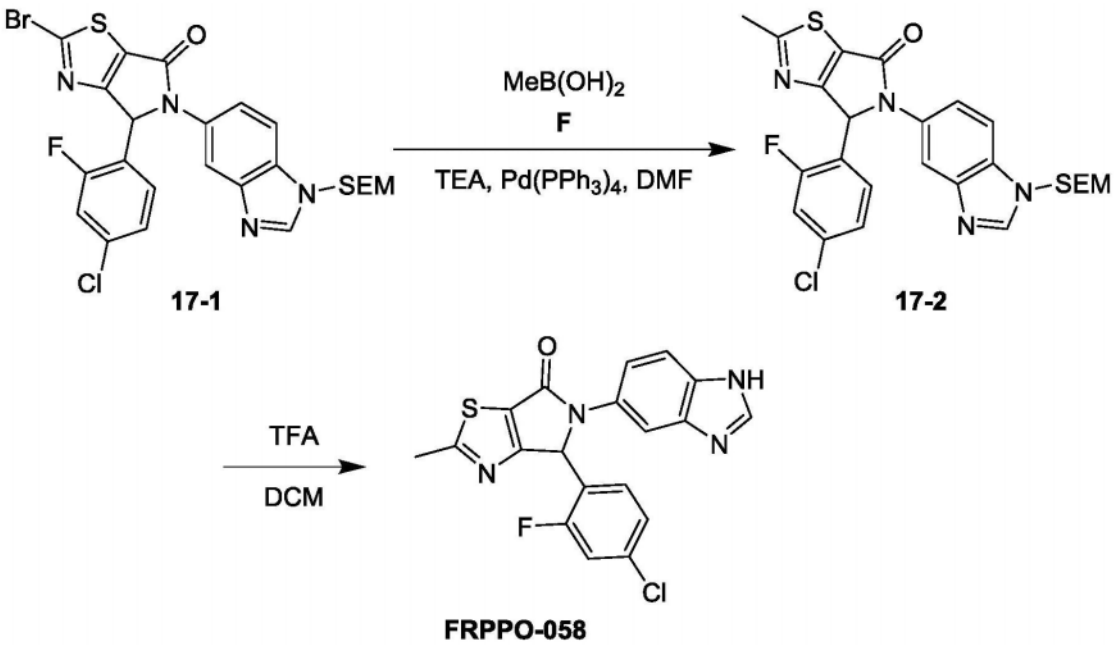
[2693] LCMS:RT=0.894min,m/z=456.3$(M+1)^+$。

[2694] HPLC:RT=1.807min。

[2695] ^1H NMR:400MHz $CDCl_3$δ9.09(s,1H),8.01(s,1H),7.80(s,1H),7.63-7.35(m,2H),6.82-6.83(m,1H),6.46(s,1H),6.16-6.14(m,2H),3.58-3.52(m,2H),3.43-3.40(m,2H),2.49-2.38(m,2H)。

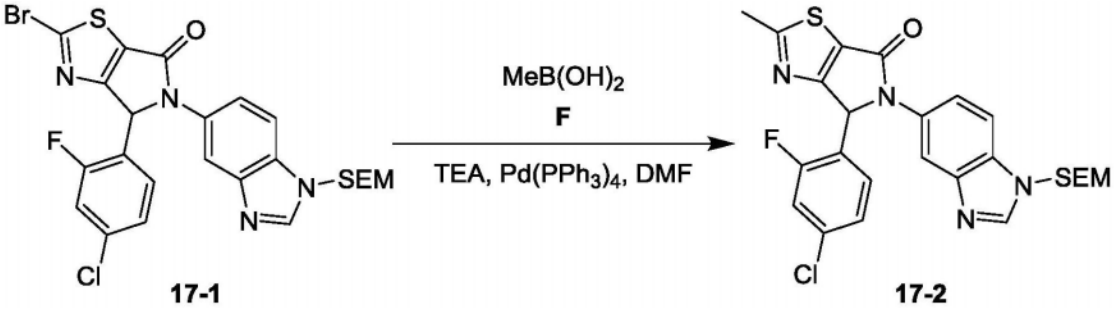
[2696] 方案37

[2697]



[2698] 合成39-1

[2699]

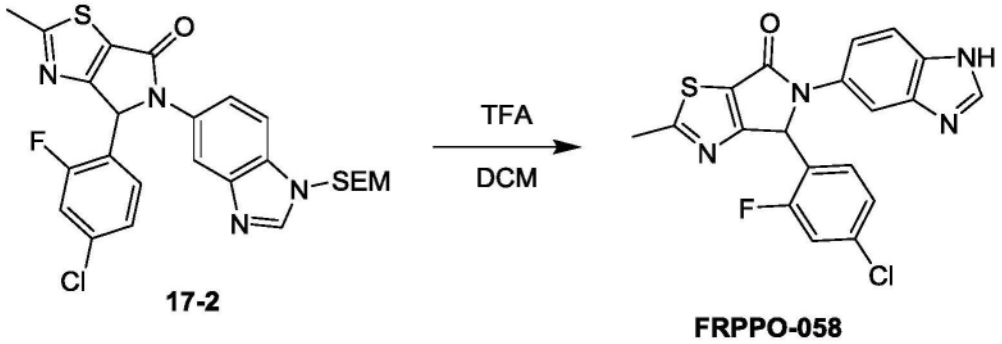


[2700] 在20℃在N_2下向化合物17-1(合成29-8)(100mg,135μmol,1.00eq)、TEA(50.0mg,494μmol,68.8μL,3.67eq)和化合物F(25.0mg,418μmol,3.10eq)在DMF(2mL)中的混合物中一次性加入$Pd(PPh_3)_4$(25.0mg,21.6μmol,0.16eq)。将混合物在100℃搅拌12h。将混合物过滤并在真空中浓缩。剩余物通过反相HPLC(在乙腈中的0.1%FA条件)纯化,得到化合物17-2(20mg粗制品),为黄色固体,将其直接用于随后的反应。

[2701] 合成39-2

[2702] (FRPPO-058)

[2703]



[2704] 向化合物17-2(10.0mg,18.9μmol,1.00eq)在DCM(5mL)中的溶液中加入TFA(1.54g,13.5mmol,1mL,715eq)。将混合物在25℃搅拌10h。用Na_2CO_3(aq)将反应混合物调节至pH=8,然后用DCM(20mL*2)萃取。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到

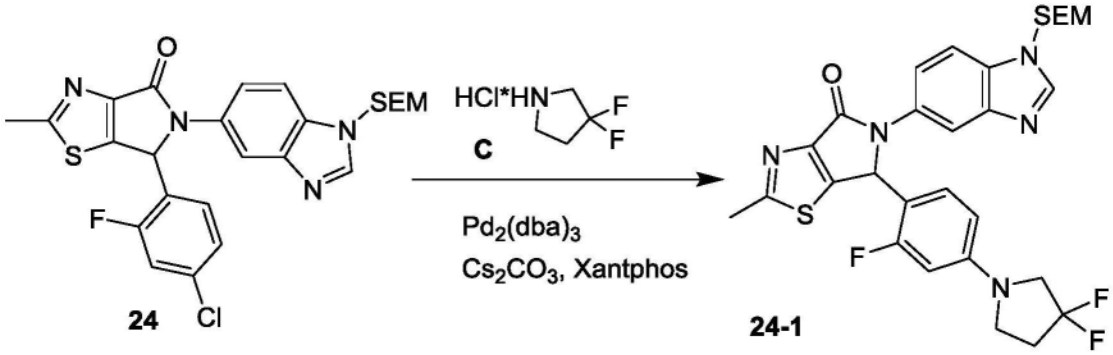
剩余物。剩余物通过制备型HPLC(碱性条件,柱:Xtimate C18 150*40mm*10um;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:23%-53%,10min)纯化,得到FRPPO-058(2.33mg,5.71μmol,30.2%收率,97.7%纯度),为黄色固体。

[2705] LCMS:RT=0.967min,m/z=521.2(M+1)$^+$。

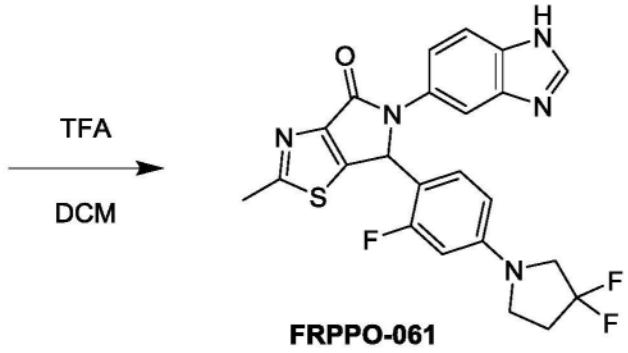
[2706] HPLC:RT=2.105min。

[2707] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$ δ8.03(s,1H),7.78(s,1H),7.45-7.41(m,1H),7.08-7.00(m,4H),6.45(s,1H),2.83(s,3H)。

[2708] 方案38

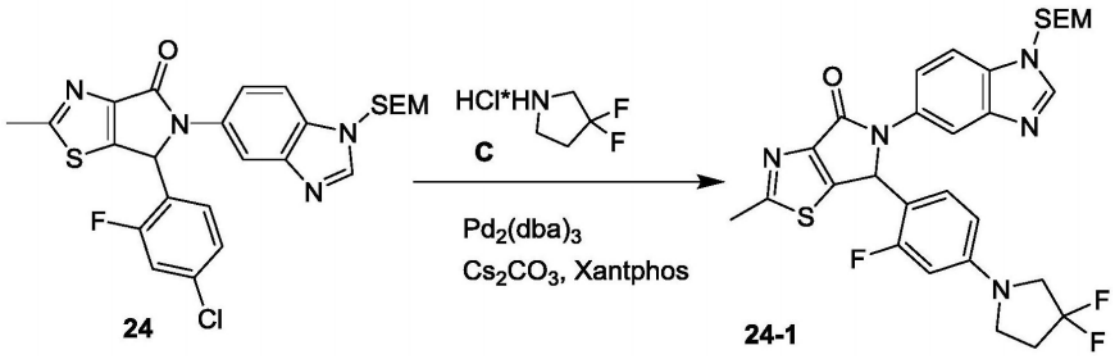


[2709]



[2710] 合成40-1

[2711]

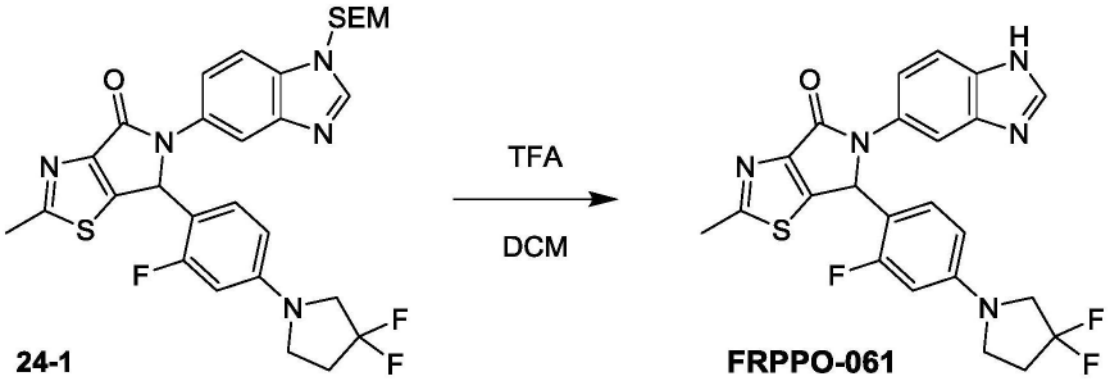


[2712] 向化合物24(方案24和合成25-6)(120mg,226μmol,1.00eq)和化合物C(48.4mg,340μmol,1.50eq,HCl)在二噁烷(3mL)中的溶液中加入Cs_2CO_3(221mg,680μmol,3.00eq)和Xantphos(21.6mg,45.3μmol,0.20eq)以及$Pd_2(dba)_3$(20.7mg,22.6μmol,0.10eq),将混合物在90℃搅拌3h。将混合物用水20mL稀释并用DCM 30mL(10mL*3)萃取。合并的有机层用盐水20mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到化合物24-1(48mg,粗制品),为黄色固体,将其接下来直接使用。

[2713] LCMS:RT＝0.900min,m/z＝600.2(M+1)$^+$。

[2714] 合成40-2

[2715] (FRPPO-061)

[2716] 

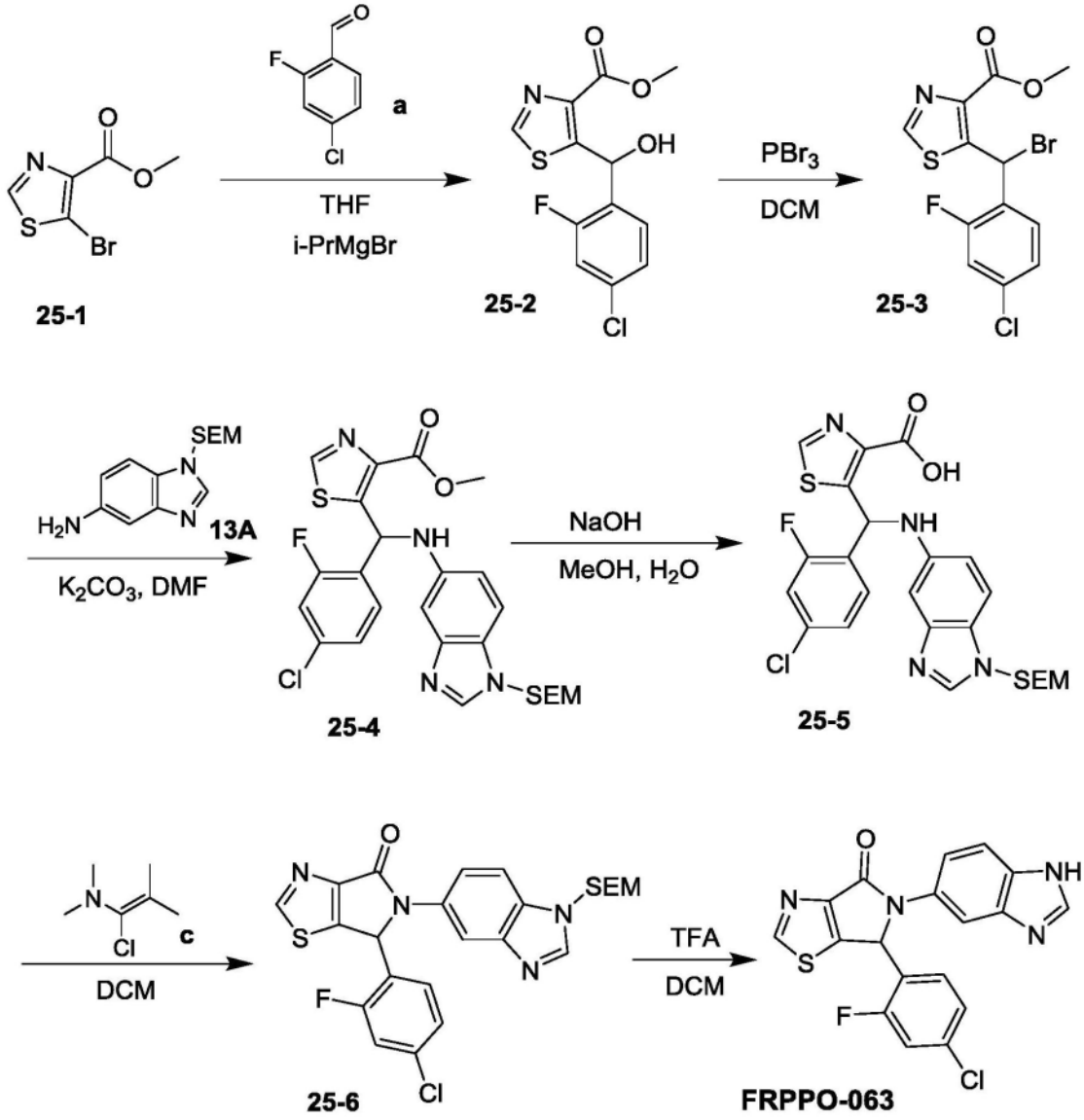
[2717] 向化合物24-1(80mg,133μmol,1.00eq)在DCM(1mL)中的溶液中加入TFA(1.54g,13.5mmol,1mL,101eq)。将混合物在25℃搅拌2h。用NH_3H_2O将反应混合物调节至pH＝8-9。将混合物用水20mL稀释并用DCM 30mL(10mL*3)萃取。合并的有机层用盐水20mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(Xtimate C18 150*40mm*10um;流动相:(0.05%NH_4OH)A-水,B-ACN;梯度30%-60%B,10min)纯化,得到FRPPO-061(1.79mg,3.68μmol,2.76%收率,96.6%纯度),为白色固体。

[2718] LCMS:RT＝0.821min,m/z＝469.9(M+1)$^+$。

[2719] HPLC:RT＝2.142min。

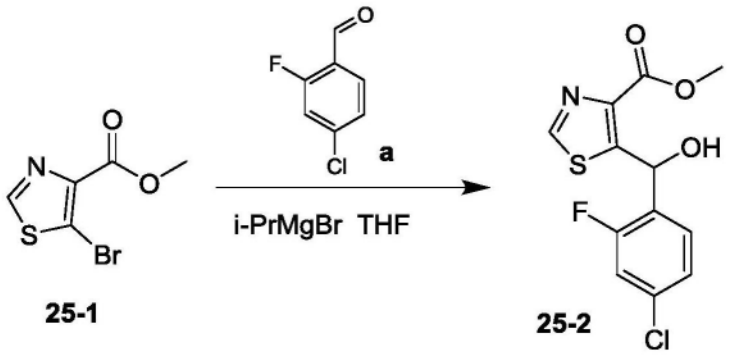
[2720] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ8.66(s,1H),7.80(s,1H),7.64-7.61(m,1H),7.46-7.44(m,1H),7.31-7.29(m,1H),7.11-7.05(m,1H),7.03-6.83(m,1H),6.32-6.25(m,2H),3.62-3.56(m,2H),2.79(s,3H),2.67-2.66(m,1H),2.55-2.43(m,1H),2.43-2.43(m,1H),2.33-2.32(m,1H)。

[2721] 方案39



[2722]

[2723] 合成41-1



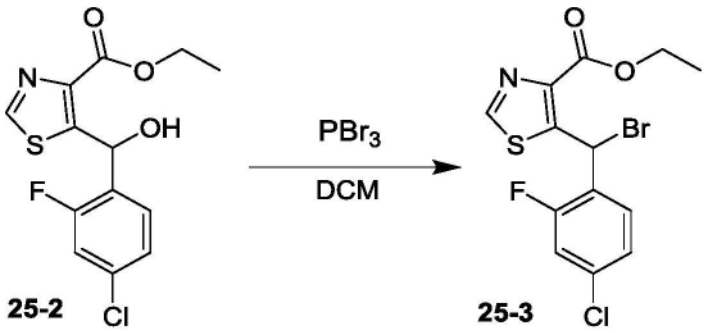
[2724]

[2725] 在-70℃向化合物25-1(2.50g,10.6mmol,1.00eq)在THF(20mL)中的溶液中加入i-PrMgBr(1M,21.2mL,2.00eq),将反应在-70℃搅拌10min,加入化合物a(2.52g,15.9mmol,1.50eq),将所得的悬浮液在-40℃搅拌1h。TLC(PE/EA=2/1)表明化合物25-1(R_f=0.6)被完全消耗并且形成一个新的斑点(R_f=0.2)。根据TLC将反应(清洗)。将反应加入到NH_4Cl(100mL)中并用乙酸乙酯(50mL*2)萃取。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将剩余物通过柱色谱(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=1:1至0:1)纯化,

得到化合物25-2(1.68g,5.32mmol,50.3%收率),为无色油状物。

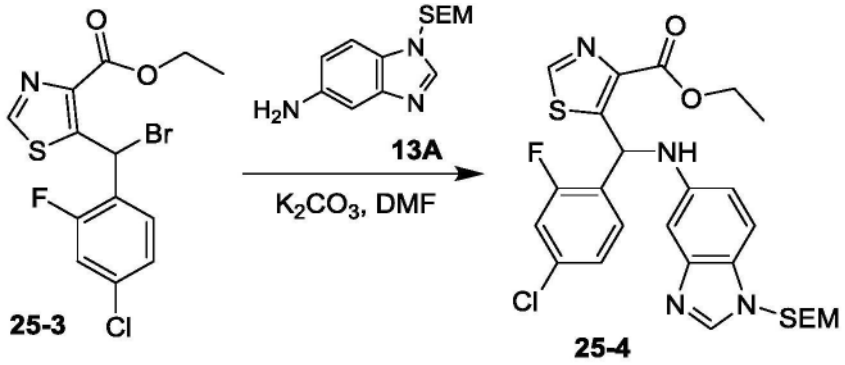
[2726] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$δ8.67(s,1H),7.61-7.57(m,1H),7.23-7.21(m,1H),7.13-7.10(m,1H),6.70-6.69(d,J=4.4Hz,1H),4.76-4.75(d,J=4.4Hz,1H),4.51-4.46(m,2H),1.31-1.17(m,3H)。

[2727] 合成41-2

[2728] 

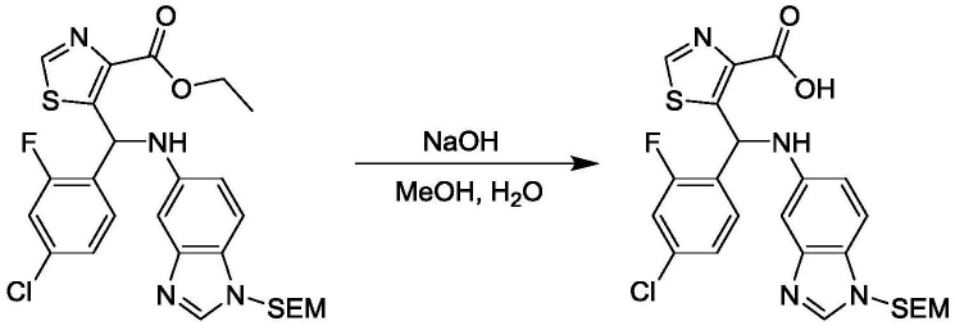
[2729] 在0℃向化合物25-2(1.38g,4.37mmol,1.00eq)在DCM(50mL)中的溶液中逐滴加入PBr_3(5.92g,21.9mmol,5.00eq)在DCM(5mL)中的溶液。将反应在0℃搅拌1h。将反应倒入冰-水(50mL)中,然后将反应混合物用DCM(50mL*2)萃取。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,得到化合物25-3(1.50g,粗制品),为黄色油状物,将其直接用于下一步骤。

[2730] 合成41-3

[2731] 

[2732] 在20℃向化合物25-3(1.50g,3.96mmol,1.00eq)在DMF(50mL)中的溶液中加入K_2CO_3(1.10g,7.92mmol,2.00eq);化合物13A(方案68和合成79-2),将反应在80℃搅拌2h。向此反应中加入H_2O(50mL),然后将混合物用乙酸乙酯(50mL*2)萃取。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。剩余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化,得到化合物25-4(0.100g,178.21μmol,4.50%收率),为黄色油状物。

[2733] 合成41-4

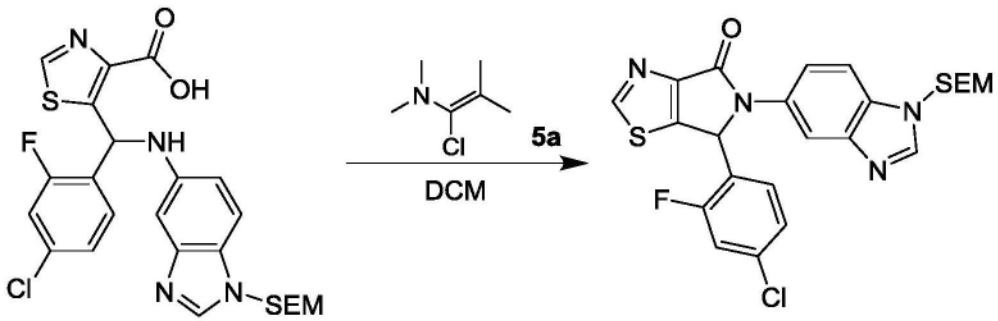
[2734] 

25-4 25-5

[2735] 向化合物25-4(300mg,535μmol,1.00eq)在H_2O(2mL)和MeOH(6mL)中的溶液中加入NaOH(110mg,2.75mmol,5.14eq)。将混合物在25℃搅拌2h。将混合物在减压下浓缩,得到剩余物。将剩余物稀释在水(20mL)中并用HCl溶液(1M)调节至pH=5。将混合物用EtOAc(30mL*2)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到化合物25-5(280mg,525μmol,98.2%收率),为黑褐色固体。

[2736] LCMS:RT=0.881min,m/z=533.1(M+1)$^+$。

[2737] 合成41-5

[2738] 

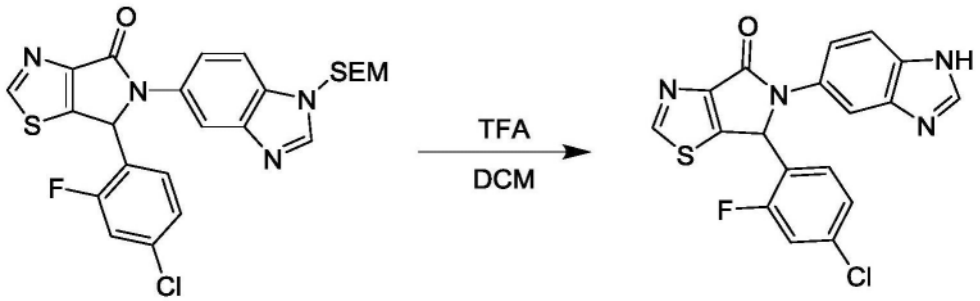
25-5 25-6

[2739] 在0℃向化合物25-5(280mg,525μmol,1.00eq)在DCM(6mL)中的溶液中加入化合物5a(230mg,1.72mmol,228μL,3.28eq)。将混合物在0℃搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩,得到剩余物,将其通过反相HPLC(在乙腈中的0.1%FA条件)纯化,得到化合物25-6(120mg,233μmol,44.4%收率),为黄色油状物。

[2740] LCMS:RT=0.893min,m/z=515.1(M+1)$^+$。

[2741] 合成41-6

[2742] (FRPPO-063)

[2743] 

25-6 FRPPO-063

[2744] 向化合物25-6(20mg,38.8μmol,1.00eq)在DCM(4mL)中的溶液中加入TFA(1.54g,13.5mmol,1mL,348eq)。将混合物在25℃搅拌12h。用NH_3H_2O将反应混合物调节pH～7并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(Xtimate C18 150*40mm*10um;流动相:(0.05%NH_4OH)A-水,B-ACN;梯度18%-48%B,10min)纯化,得到FRPPO-063(2.67mg,6.52μmol,16.8%收率,93.9%纯度),为白色固体。

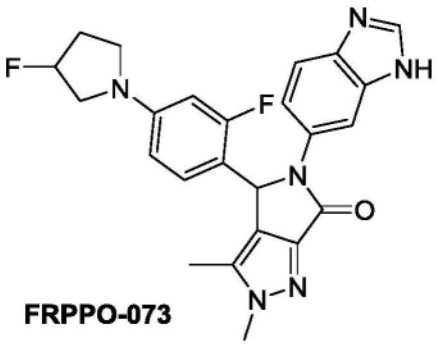
[2745] LCMS:RT＝0.860min,m/z＝385.1$(M+1)^+$。

[2746] HPLC:RT＝1.645min。

[2747] ^1H NMR:400MHz DMSO-d6δ12.5(s,1H),9.36(s,1H),8.21(s,1H),7.76-7.72(m,1H),7.41-7.38(m,1H),7.33-7.31(m,3H),7.19-7.16(m,1H),7.00(s,1H)。

[2748] 合成42-1

[2749] (FRPPO-073)

[2750] 

FRPPO-073

[2751] 用于制备FRPPO-073的程序类似于FRPPO-072(方案21和合成22-1)。获得FRPPO-073(8.66mg,17.8μmol,10.3%收率,92.1%纯度),为灰白色固体。

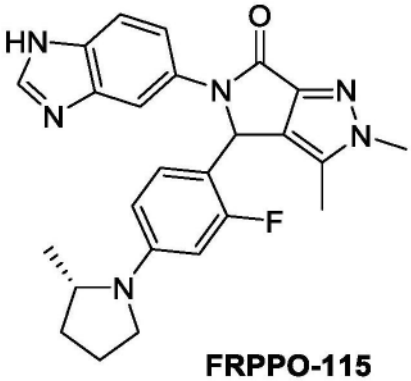
[2752] LCMS:RT＝0.925min,m/z＝449.3$[M+1]^+$.

[2753] HPLC:RT＝2.747min,92.1%纯度。

[2754] ^1H NMR:400MHz DMSO-d_6δ12.34-12.32(m,1H),9.90-9.82(m,1H),8.19-8.16(m,1H),7.57-7.43(m,1H),7.42-7.40(m,1H),7.07(t,J＝8.4Hz,1H),6.31-6.29(m,3H),5.49-5.36(m,1H),3.85(s,3H),3.44-3.36(m,4H),2.30(s,3H),2.23-2.08(m,2H)。

[2755] 合成43-1

[2756] (FRPPO-115)

[2757] 

FRPPO-115

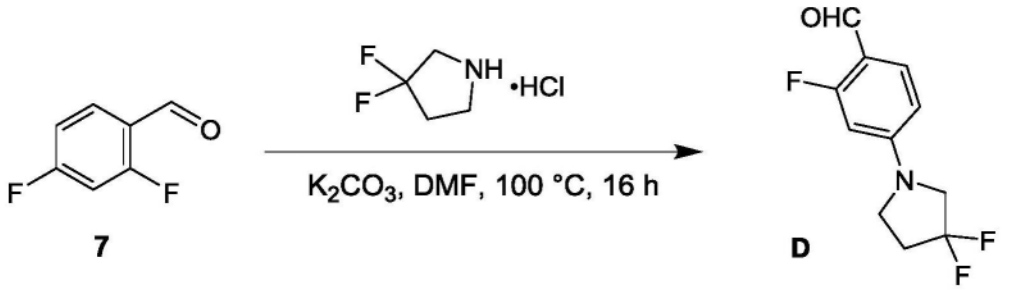
[2758] 用于制备FRPPO-115的程序类似于FRPPO-072(方案21和合成22-1)。获得FRPPO-115(1.21mg,2.51μmol,4.81%收率,92.3%纯度),为白色固体。

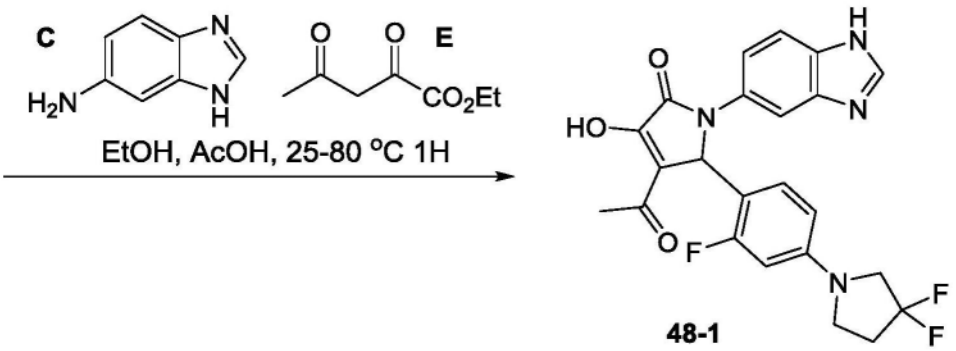
[2759] LCMS:RT＝0.902min,m/z＝445.2$(M+1)^+$。

[2760] HPLC:RT＝2.290min。

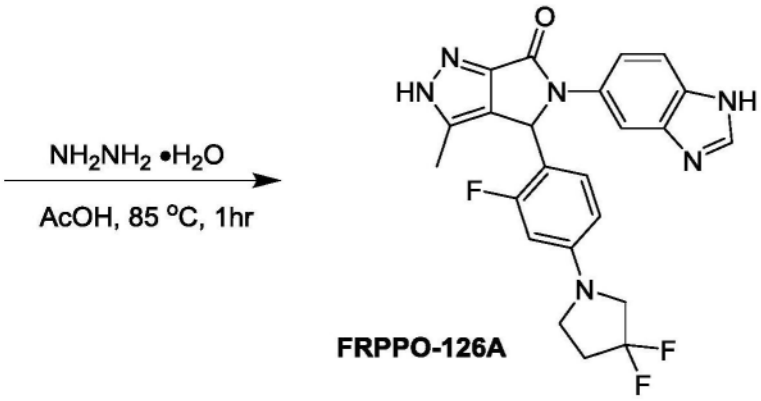
[2761] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ8.17(s,1H),7.65(s,1H),7.05-7.46(m,1H),7.30-7.28(m,1H),6.93-6.89(m,1H),6.40-6.39(m,1H),6.20-6.11(m,2H),3.85(m,4H),3.06-2.85(m,2H),2.14(s,3H),1.91-1.87(m,2H),1.56(s,2H),0.99-0.96(m,3H)。

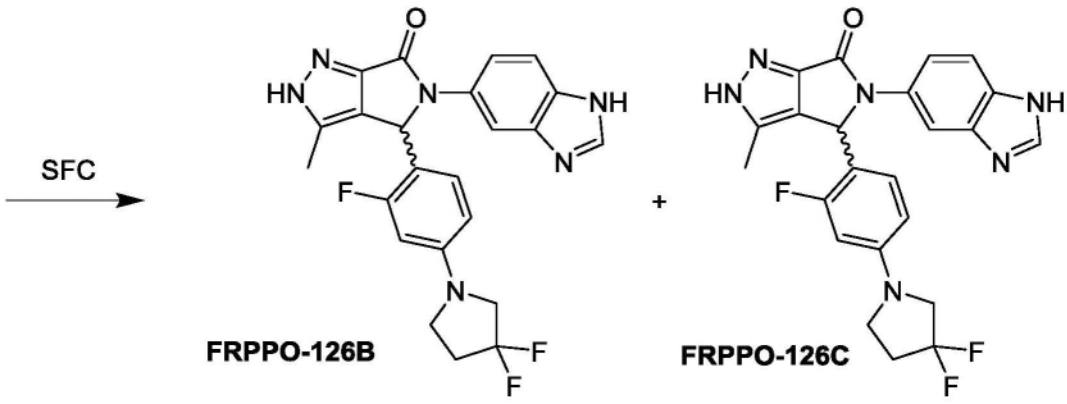
[2762] 方案40



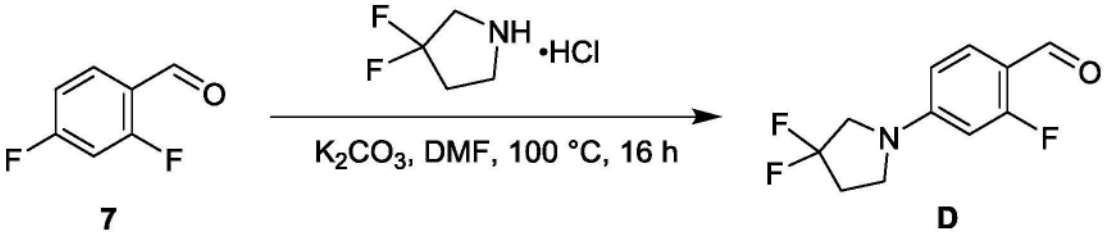


[2763]





[2764] 合成44-1

[2765] 

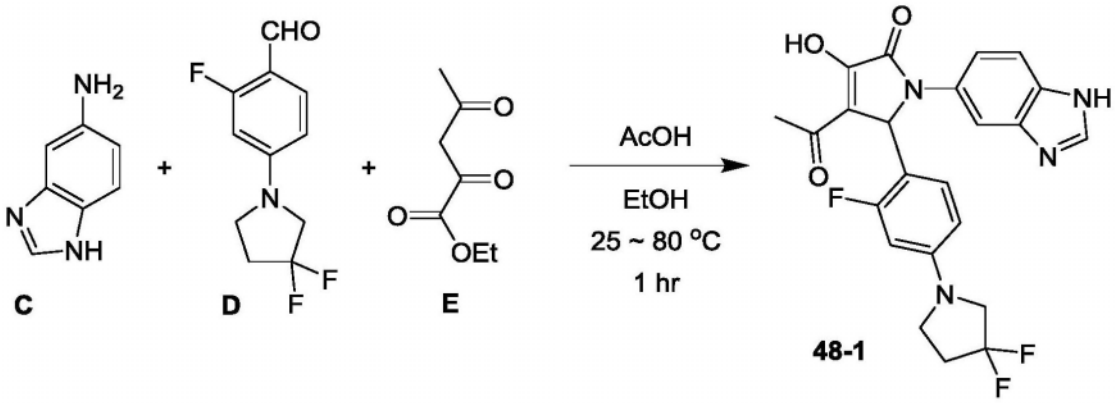
7 D

[2766] 向3,3-二氟吡咯烷(12.12g,84.45mmol,1.2eq,HCl)和K_2CO_3(14.59g,105.56mmol,1.5eq)在DMF(50mL)中的混合物中加入2,4-二氟苯甲醛7(10g,70.37mmol,1eq)。将混合物在100℃搅拌16h。TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1)表明剩余痕量的2,4-二氟苯甲醛,并且检测到具有的一些新斑点。将反应混合物用H_2O 100(mL)稀释用乙酸乙酯(50mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。将剩余物通过柱色谱(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=1:0至5:1)纯化。获得化合物D(9.3g,34.64mmol,49.22%收率,85%纯度),为黄色固体。

[2767] LCMS:RT=0.779min,m/z=230.2$(M+1)^+$。

[2768] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.11(s,1H),7.76(t,J=8.4Hz,1H),6.36(dd,J=2.1,8.7Hz,1H),6.18(dd,J=2.3,13.4Hz,1H),3.75(t,J=12.7Hz,2H),3.63(t,J=7.3Hz,2H),2.62-2.48(m,2H)。

[2769] 合成44-2

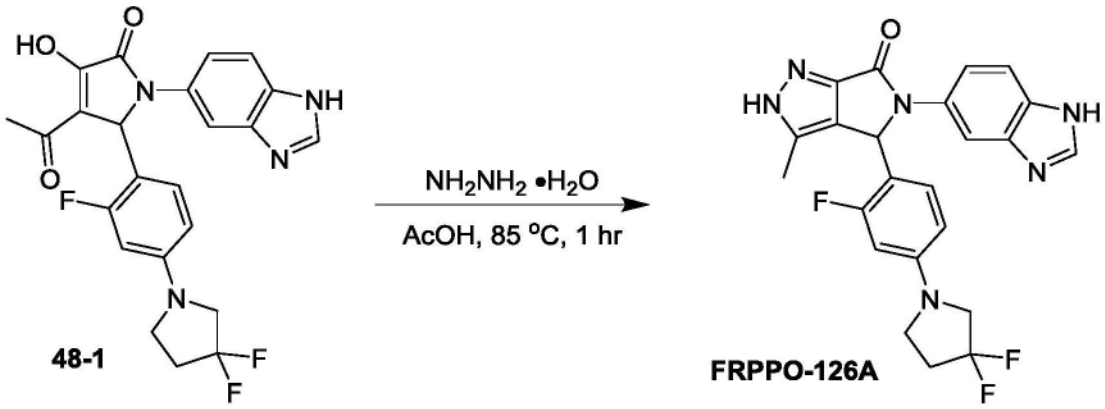
[2770] 

C D E 48-1

[2771] 向化合物D(1.00g,4.36mmol,1.00eq)在EtOH(5mL)中的溶液中加入化合物C(700mg,5.26mmol,1.20eq)和AcOH(263mg,4.37mmol,250μL,1.00eq)。将混合物在25℃搅拌0.5h。然后加入化合物E(690mg,4.36mmol,616μL,1.00eq),将混合物在80℃搅拌0.5h。将混合物过滤并将滤饼用EtOH(50mL)洗涤,得到化合物48-1(0.9 0g,1.97mmol,45.2%收率),为褐色固体。

[2772] 合成44-3

[2773] (FRPPO-126A)

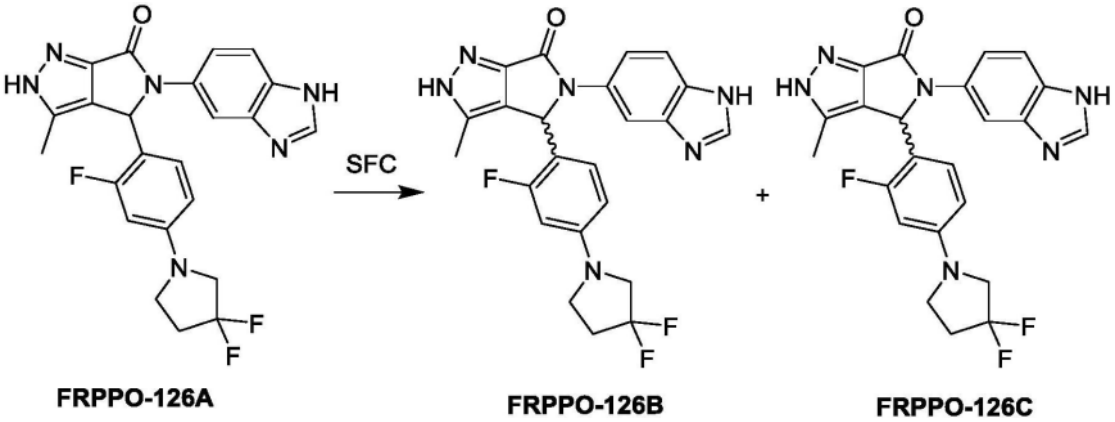
[2774] 

[2775] 向48-1(900mg,1.97mmol,1.00eq)在AcOH(5mL)中的溶液中加入$NH_2NH_2.H_2O$(206mg,4.03mmol,200μL,2.05eq)。将混合物在85℃搅拌1h。加入$NH_3.H_2O$以将pH调节至8。将混合物过滤并将剩余物通过制备型HPLC(中性条件;柱:Waters Xbridge 150*50mm*10um;流动相:(10mM NH_4HCO_3)A-水,B-ACN;梯度20%-50%B,10min)纯化,得到FRPPO-126A(80mg,172μmol,8.72%收率,97.2%纯度),为黄色固体。

[2776] ^{1}H NMR:400MHz MeODδ8.15(s,1H),7.61-7.53(m,2H),7.31-7.28(m,1H),6.95-6.93(m,1H),6.39(s,1H),6.29-6.19(m,2H),3.59-3.52(m,2H),3.42-3.39(m,2H),2.46-2.38(m,2H),2.18(s,3H)。

[2777] 合成44-4

[2778] (FRPPO-126B和FRPPO-126C)

[2779] 

[2780] FRPPO-126A(80mg,177μmol,1.00eq)通过手性SFC色谱法分离。柱:Chiralpak AD-3 250x30 mm ID,10微米粒度。流动相:60%A-CO_2;40%B-EtOH(0.05%DEA),以70g/min,35℃,得到:

[2781] FRPPO-126B(30.65mg,67.1μmol,86.7%收率,99.0%纯度),为黄色固体。

[2782] LCMS:RT=0.838min,m/z=453.2$(M+1)^+$。

[2783] HPLC:RT=2.007min。

[2784] SFC:RT=1.89min。

[2785] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ13.3(s,1H),12.4(s,1H),8.19(s,1H),7.66(s,1H),7.65-7.49(m,1H),7.30-7.28(m,1H),7.00-6.98(m,1H),6.45(s,1H),6.29-6.24(m,2H),3.62-3.55(m,2H),3.37(s,2H),2.45-2.38(m,2H),2.09(s,3H)。

[2786] FRPPO-126C(41.36mg,88.7μmol,115%收率,97.0%纯度),为黄色固体。

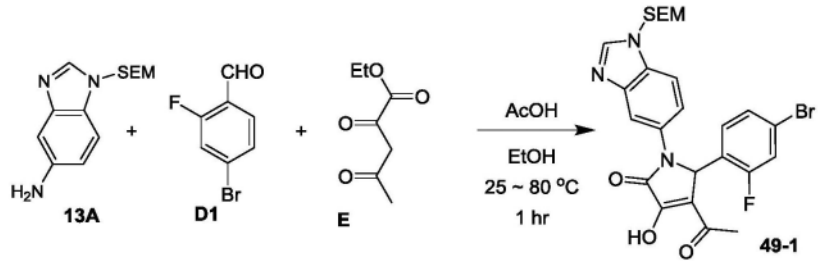
[2787] LCMS:RT＝0.859min,m/z＝453.1(M+1)$^{+}$。

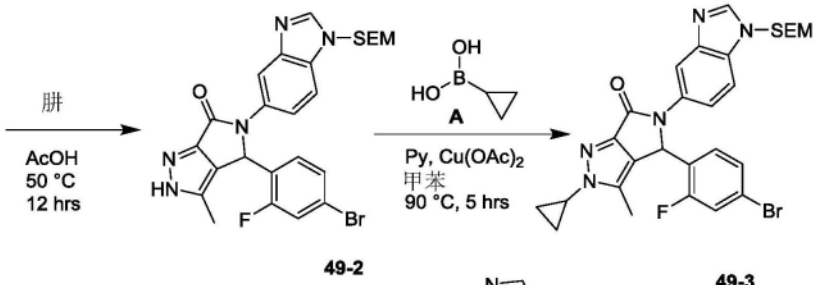
[2788] HPLC:RT＝2.042min。

[2789] SFC:RT＝2.19min。

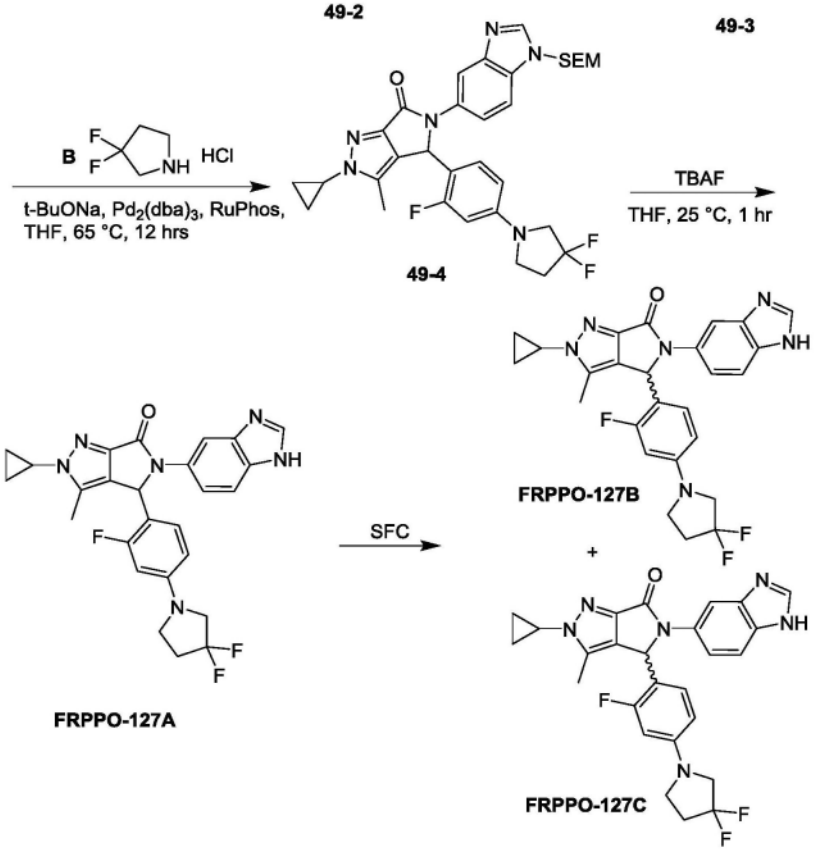
[2790] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ13.3(s,1H),12.5(s,1H),8.18(s,1H),7.65(s,1H),7.51-7.48(m,1H),7.30-7.28(m,1H),7.00-6.98(m,1H),6.45(s,1H),6.30-6.24(m,2H),3.65-3.52(m,2H),3.37(s,2H),2.45-2.38(m,2H),2.09(s,3H)。

[2791] 方案41

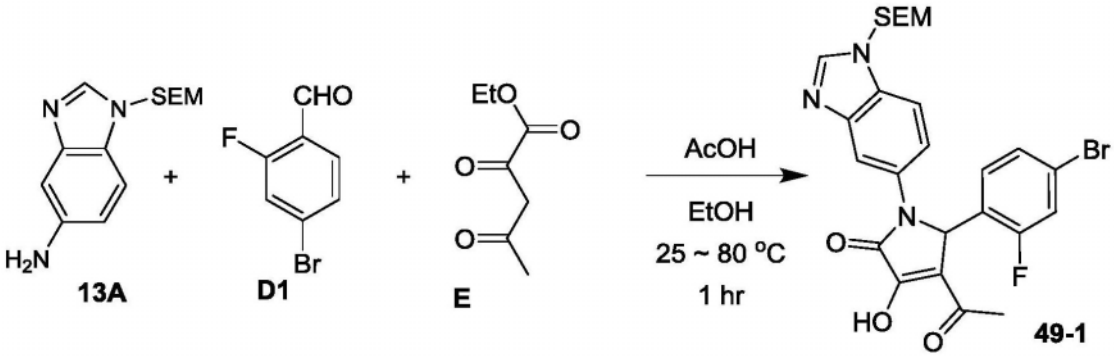




[2792]



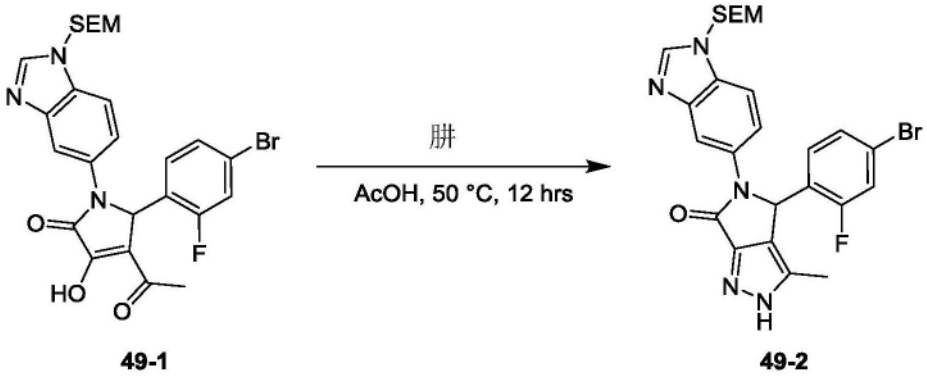
[2793] 合成45-1

[2794] 

[2795] 向化合物D1(7.71g,37.9mmol,1.00eq)和化合物13A(方案68和合成79-2)(10.0g,37.9mmol,1.00eq)在EtOH(100mL)中的溶液中加入AcOH(2.39g,39.8mmol,2.28mL,1.05eq)。将混合物在25℃搅拌0.5h。然后加入化合物E(6.00g,37.9mmol,5.36mL,1.00eq),将混合物在80℃搅拌0.5h。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到化合物49-1(15.0g,26.7mmol,70.5%收率),为浅黄色固体。

[2796] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ8.37-8.35(m,1H),7.78(s,1H),7.60-7.56(m,1H),7.39-7.19(m,4H),6.25(s,1H),5.57-5.56(m,2H),3.46-3.42(m,2H),2.36(s,3H),0.80-0.78(m,2H),-0.11--0.17(m,9H)。

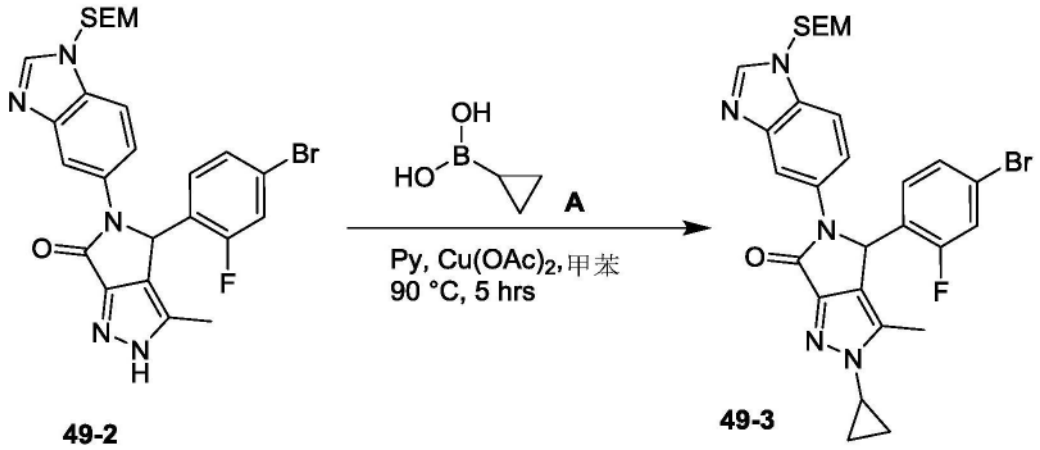
[2797] 合成45-2

[2798] 

[2799] 向化合物49-1(8.00g,14.2mmol,1.00eq)在AcOH(30mL)中的溶液中加入肼(1.44g,44.9mmol,1.63mL,3.15eq)。将混合物在50℃搅拌12h。将反应混合物用水30mL稀释并且用EtOAc 150mL(50mL*3)萃取。合并的有机层用水100mL(50mL*2)和饱和$NaHCO_3$ 100mL(50mL*2)洗涤,在减压下浓缩,得到剩余物,得到49-2(9.00g,粗制品),为红色固体。

[2800] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$δ7.96(d,J=1.6Hz,1H),7.75(d,J=1.7Hz,1H),7.54-7.51(m,1H),7.31-7.27(m,1H),7.21-7.19(m,2H),7.18-6.93(m,1H),6.45-6.42(m,1H),5.56-5.45(m,2H),3.51-3.47(m,2H),2.28(s,3H),0.91-0.87(m,2H),0.03-0.07(m,8H)。

[2801] 合成45-3

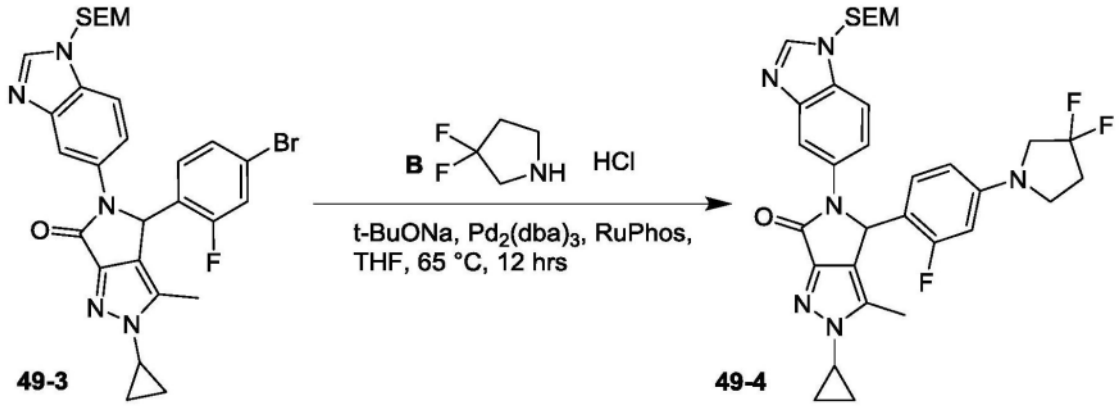
[2802] 

[2803] 向化合物49-2(0.500g,898μmol,1.00eq)和化合物A(100mg,1.17mmol,1.30eq)在甲苯(10mL)中的溶液中加入Py(213mg,2.70mmol,217μL,3.00eq)和$Cu(OAc)_2$(244mg,1.35mmol,1.50eq)。将混合物脱气并用O_2吹扫3次,然后在O_2气氛(15Psi)下将混合物在90℃搅拌5h。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(在乙腈中的0.1%$NH_3 \cdot H_2O$)纯化,得到49-3(0.300g,502μmol,27.9%收率),为黄色油状物。

[2804] LCMS:EW19673-18-P1A,RT=1.118min,m/z=596.1,598.3(M+1)$^+$。

[2805] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$δ8.55-7.73(m,1H),7.57-7.53(m,1H),7.20-7.10(m,3H),6.96-6.89(m,1H),6.42(s,1H),5.53(s,2H),3.47-3.45(m,3H),2.27(s,3H),1.31(s,2H),1.12-1.11(m,2H),0.86(t,J=7.1Hz,2H),-0.06(d,J=10.9Hz,9H)。

[2806] 合成45-4

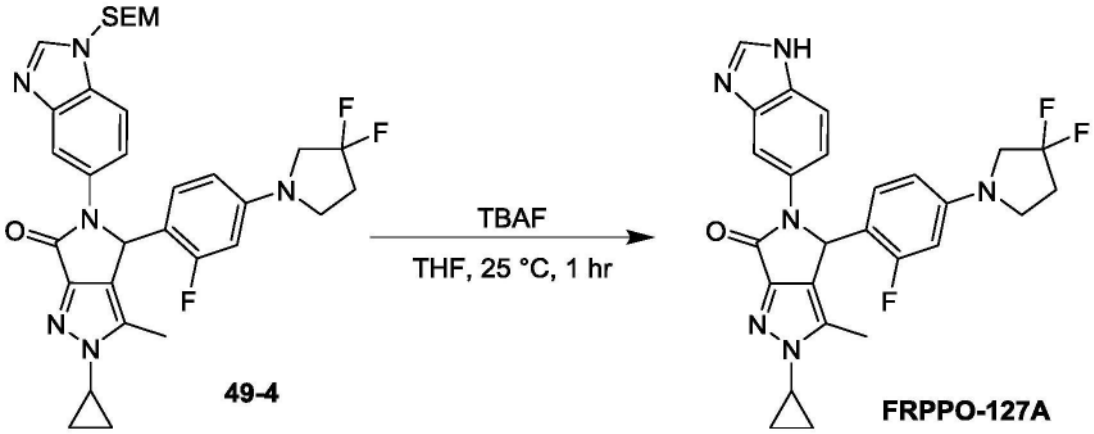
[2807] 

[2808] 将化合物49-3(0.300g,502μmol,1.00eq)、化合物B(144mg,1.01mmol,2.00eq,HCl)、t-BuONa(193mg,2.01mmol,4.00eq)、$Pd_2(dba)_3$(46.0mg,50.2μmol,0.100eq)和RuPhos(46.9mg,100μmol,0.200eq)在THF(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,然后在N_2气氛下将混合物在65℃搅拌12h。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到剩余物,将其通过反相HPLC(在乙腈中的0.1%$NH_3 \cdot H_2O$)纯化,得到49-4(200mg,321μmol,63.8%收率),为浅黄色固体。

[2809] ^{1}H NMR 400MHz $CDCl_3$δ7.92-7.87(m,1H),7.69-7.67(m,2H),7.60-7.45(m,1H),6.89-6.84(m,1H),6.37-6.32(m,1H),6.15-6.10(m,2H),5.52-5.47(m,2H),3.59-3.42(m,7H),2.47-2.40(m,2H),2.26(s,3H),1.59-1.33(m,2H),1.12-1.09(m,2H),0.91-0.87(m,2H),0.01--0.06(m,9H)。

[2810] 合成45-5

[2811] (FRPPO-127A)

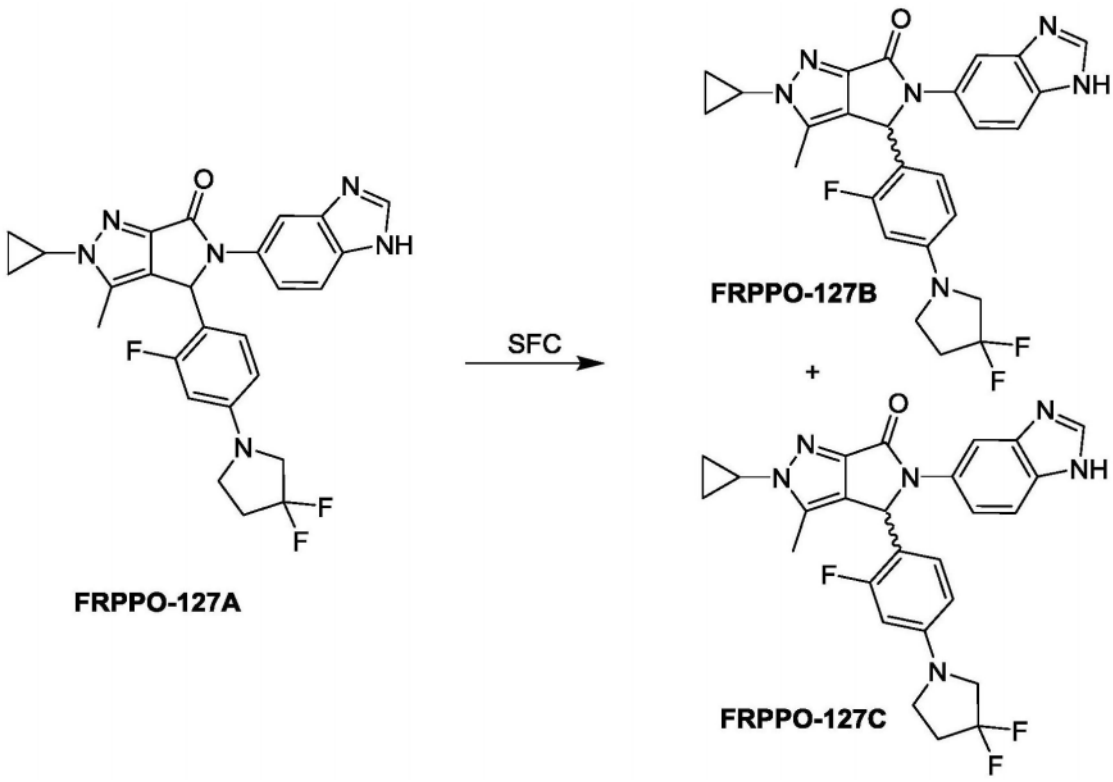
[2812] 

[2813] 向化合物49-4(150mg,240μmol,1.00eq)在THF(10mL)中的溶液中加入TBAF(1M,481μL,2.00eq)。将混合物在25℃搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(在乙腈中的0.1%$NH_3 \cdot H_2O$)纯化,得到FRPPO-127A(50.0mg,101μmol,42.1%收率),为白色固体。

[2814] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$δ7.88(s,1H),7.72-7.27(m,2H),7.18-7.11(m,1H),6.86-6.82(m,1H),6.30(s,1H),6.14-6.08(m,2H),3.58-3.39(m,5H),2.46-2.39(m,2H),2.27(s,3H),1.35-1.31(m,2H),1.14-1.11(m,2H)。

[2815] 合成45-6

[2816] (FRPPO-127B和FRPPO-127C)

[2817] 

[2818] FRPPO-127A(50.0mg,101μmol,1.00eq)通过手性SFC色谱法分离。柱:Chiralpak AS-3 250x30mm ID,10微米粒度。流动相:40%A-CO_2;60%B-MeOH(0.1%$NH_3 \cdot H_2O$),在70g/

min,35℃,得到:

[2819] FRPPO-127B(8.26mg,15.6μmol,30.8%收率,93.3%纯度),为黄色固体。

[2820] LCMS:RT=0.993min,m/z=411.3(M+1)$^+$。

[2821] HPLC:RT=2.783min。

[2822] SFC:RT=1.59min,m/z=411.3(M+1)$^+$。

[2823] ^{1}H NMR:400MHz MeODδ8.15(s,1H),7.61(s,1H),7.54-7.52(m,1H),7.30-7.27(m,1H),6.93(m,1H),6.38(s,1H),6.28-6.19(m,2H),3.63-3.62(m,1H),3.61-3.55(m,2H),3.42-3.31(m,2H),2.45-2.41(m,2H),2.27(s,3H),1.29-1.14(m,4H)。

[2824] FRPPO-127C(10.7mg,21.6μmol,42.7%收率,99.8%纯度),为白色固体。

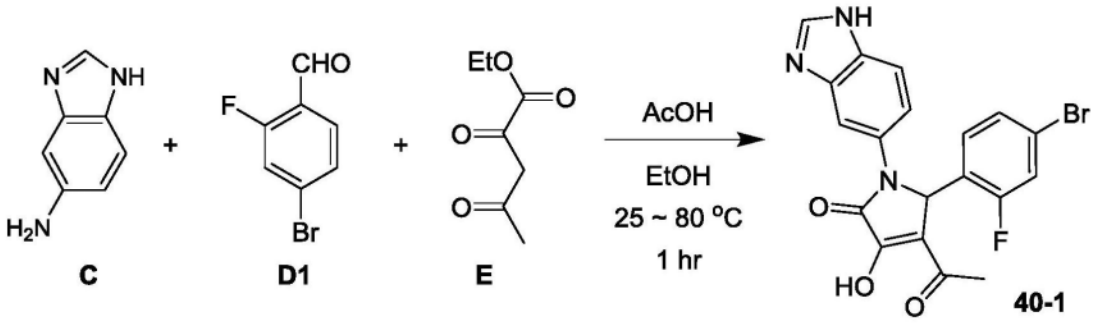
[2825] LCMS:RT=0.993min,m/z=411.3(M+1)$^+$。

[2826] HPLC:RT=2.905min。

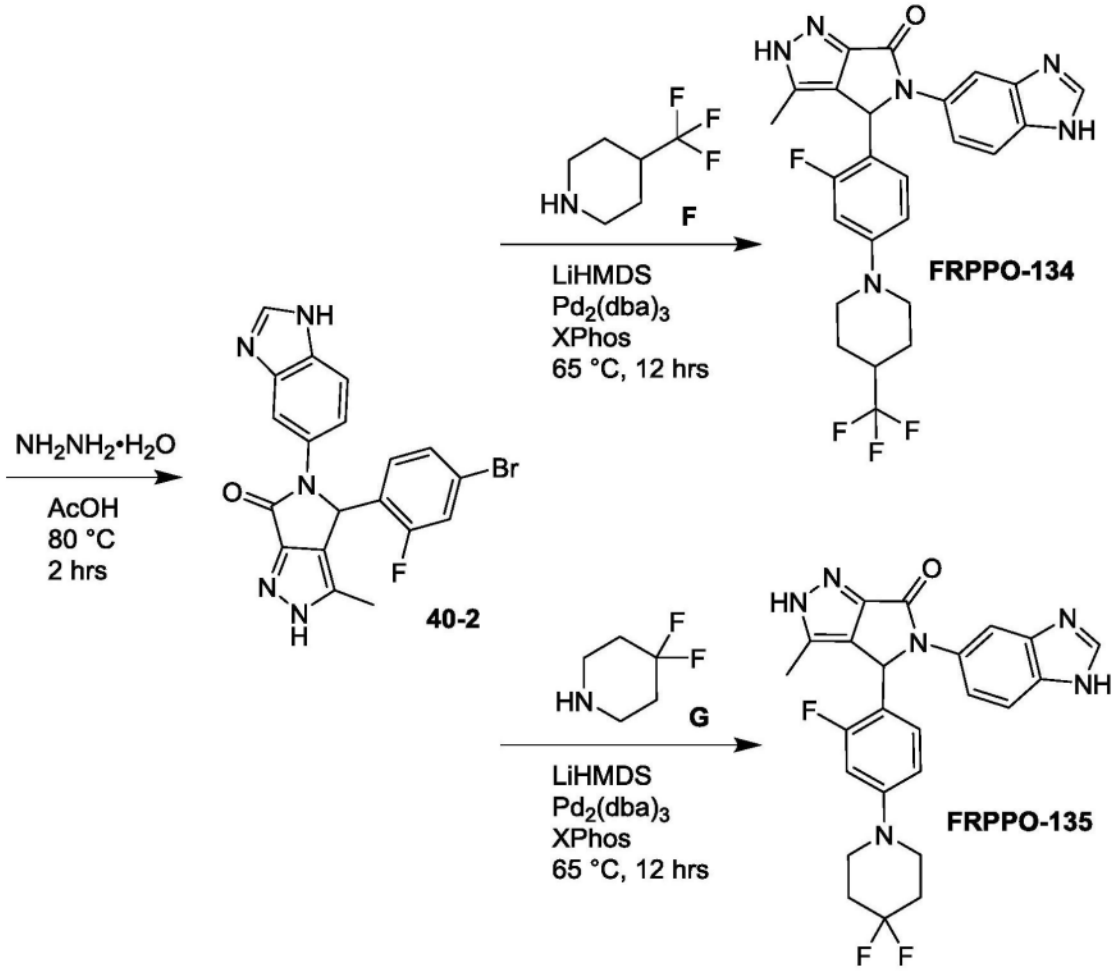
[2827] SFC:RT=2.420min,m/z=411.3(M+1)$^+$。

[2828] ^{1}H NMR:400MHz MeODδ8.15(s,1H),7.61(s,1H),7.54-7.52(m,1H),7.30-7.27(m,1H),6.93(m,1H),6.38(s,1H),6.28-6.20(m,2H),3.63-3.61(m,1H),3.60-3.55(m,2H),3.40-3.31(m,2H),2.46-2.38(m,2H),2.27(s,3H),1.23-1.14(m,4H)。

[2829] 方案42

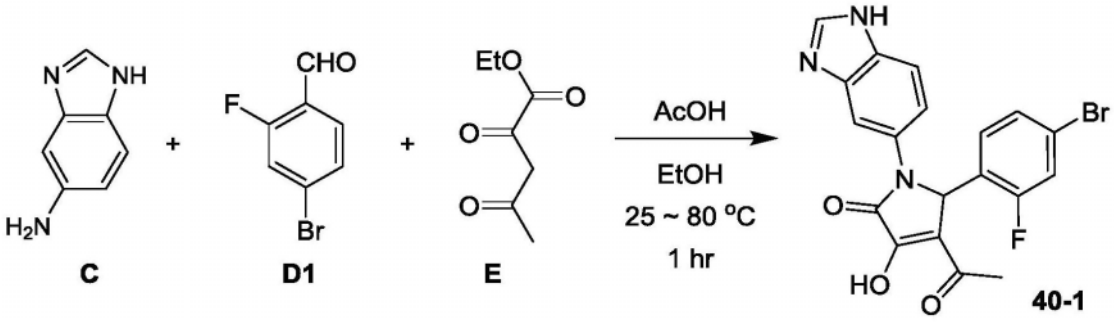


[2830]



[2831] 合成46-1

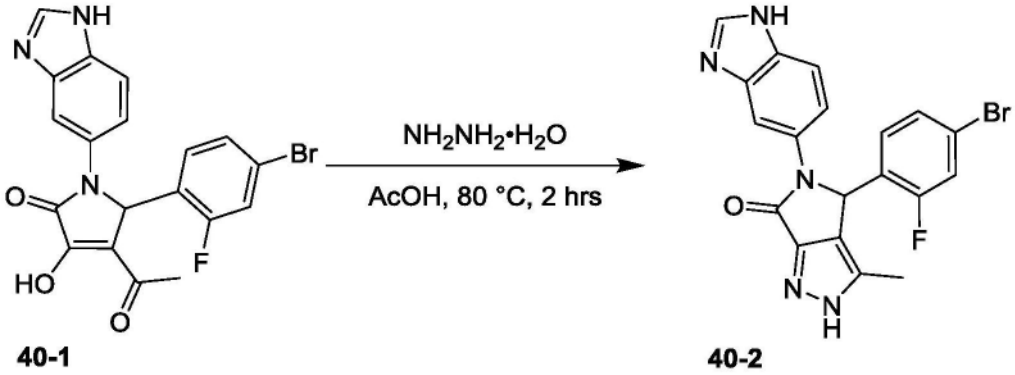
[2832]



[2833] 向化合物D1(15.2g,75.1mmol,1.00eq)和化合物C(10.0g,75.1mmol,1.00eq)在EtOH(100mL)中的溶液中加入AcOH(4.74g,78.8mmol,4.51mL,1.05eq)。将混合物在25℃搅拌0.5h。然后加入乙基化合物E(11.8g,75.1mmol,10.6mL,1.00eq),将混合物在80℃搅拌0.5h。将反应混合物冷却至25℃,并过滤并在减压下浓缩,得到化合物40-1(25.8g,59.9mmol,79.8%收率),为黄色固体。

[2834] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ8.25(s,1H),7.71(d,J=1.5Hz,1H),7.52(d,J=8.6Hz,1H),7.37-7.29(m,2H),7.23(s,2H),6.23(s,1H),2.36-2.34(m,3H)。

[2835] 合成46-2

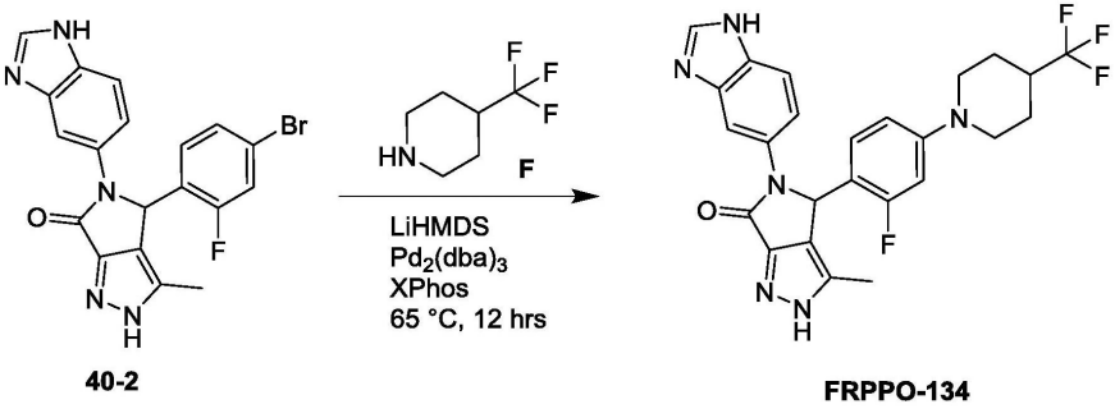
[2836] 

[2837] 向40-1(5.00g,11.6mmol,1.00eq)在AcOH(10mL)中的溶液中加入N_2H_4•H_2O(1.96g,38.3mmol,1.90mL,3.30eq)。将混合物在80℃搅拌2h。在25℃将反应混合物通过加入水10mL猝灭,然后在减压下浓缩以除去AcOH。并倒入水100mL中并且过滤并在减压下浓缩,得到化合物40-2(5.50g,粗制品),为黄色固体。

[2838] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ8.17(s,1H),7.70(d,J=1.8Hz,1H),7.52-7.49(m,2H),7.31-7.21(m,3H),6.61(s,1H),2.10(s,3H)。

[2839] 合成46-3

[2840] (FRPPO-134)

[2841] 

[2842] 向40-2(200mg,469μmol,1.00eq)和化合物F(107mg,703μmol,1.50eq)在THF(10mL)中的溶液中加入$Pd_2(dba)_3$(21.4mg,23.4μmol,0.0500eq)XPhos(22.3mg,46.9μmol,0.100eq)和LiHMDS(1M,2.35mL,5.00eq)。将混合物在65℃搅拌12h。将反应混合物在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(在乙腈中的0.1%NH_3•H_2O)纯化,得到FRPPO-134(49.3mg,97.1μmol,20.6%收率,98.0%纯度),为褐色固体。

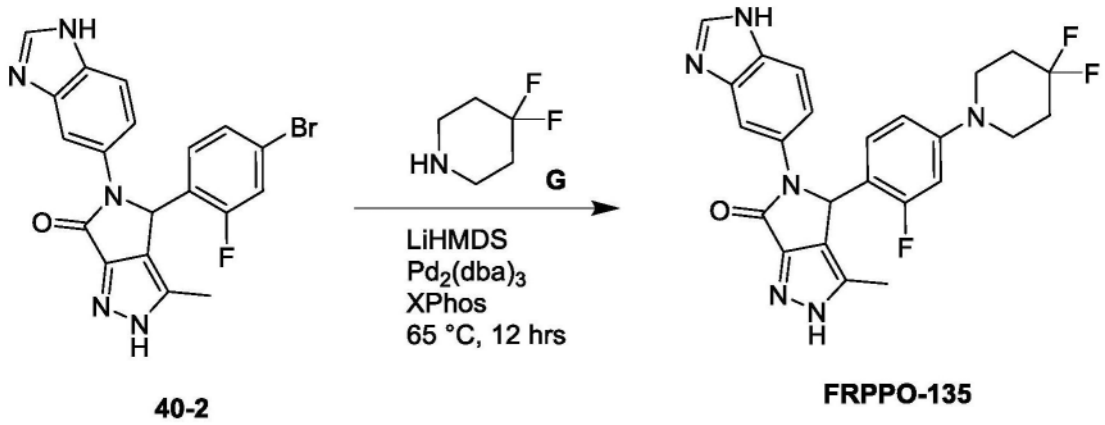
[2843] LCMS:RT=0.916min,m/z=499.4$(M+1)^+$。

[2844] HPLC:RT＝2.842min。

[2845] ^{1}H NMR:400MHz MeODδ8.15(s,1H),7.64(d,J＝1.7Hz,1H),7.59-7.45(m,1H),7.33-7.25(m,1H),6.94(t,J＝8.7Hz,1H),6.63-6.55(m,2H),6.41(s,1H),3.73(d,J＝12.2Hz,2H),2.65(s,2H),2.37-2.23(m,1H),2.18(s,3H),1.88(d,J＝12.8Hz,2H),1.58(s,2H)。

[2846] 合成47-1

[2847] (FRPPO-135)

[2848] 

40-2 FRPPO-135

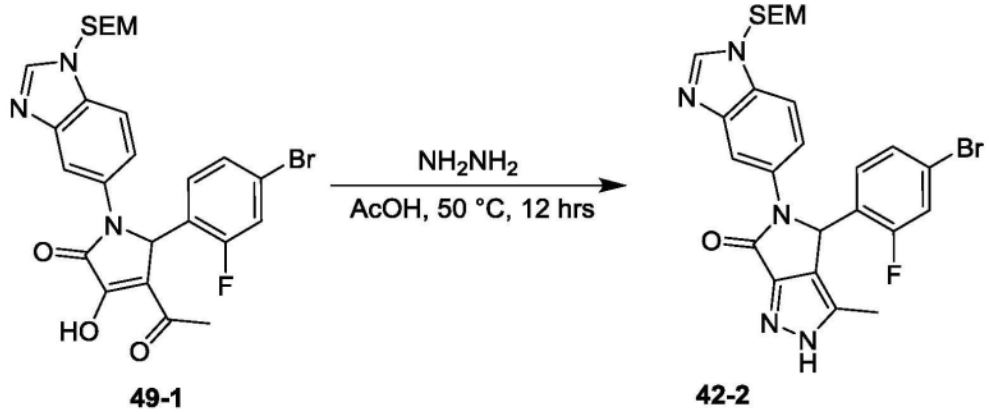
[2849] 向化合物40-2(200mg,469μmol,1.00eq)和化合物G(110mg,703μmol,1.50eq,HCl)在THF(10mL)中的溶液中加入$Pd_2(dba)_3$(21.4mg,23.4μmol,0.0500eq)、XPhos(22.3mg,46.9μmol,0.100eq)和LiHMDS(1M,2.35mL,5.00eq)。将混合物在65℃搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(在乙腈中的0.1％$NH_3 \cdot H_2O$)纯化,得到FRPPO-135(39.4mg,81.0μmol,17.2％收率,96.0％纯度),为黄色固体。

[2850] LCMS:RT＝0.878min,m/z＝467.4$(M+1)^+$。

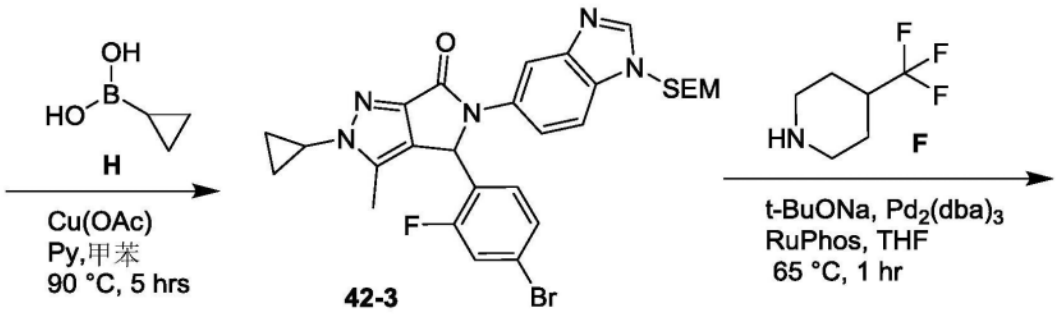
[2851] HPLC:RT＝2.553min。

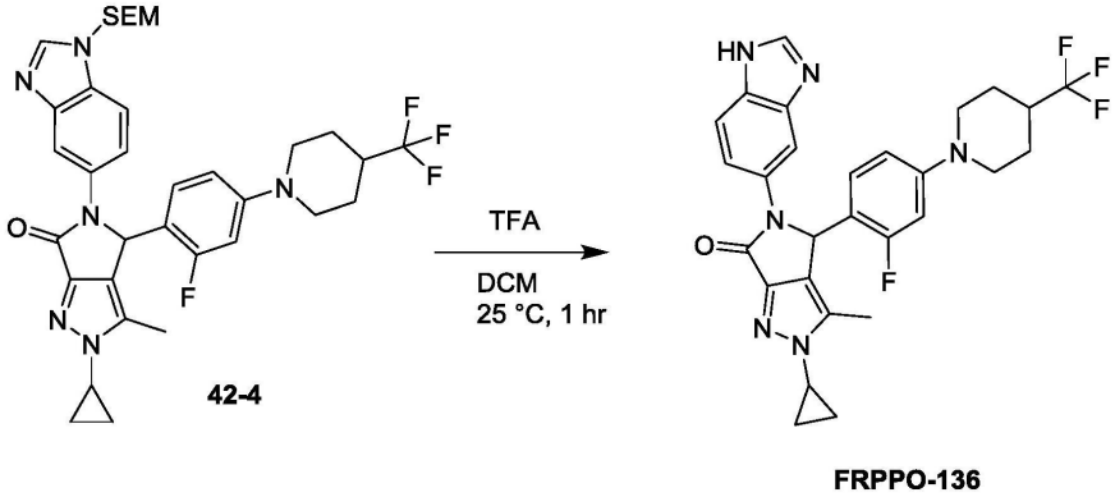
[2852] ^{1}H NMR:400MHz MeODδ8.15(s,1H),7.64(d,J＝1.8Hz,1H),7.55(d,J＝8.7Hz,1H),7.31(dd,J＝1.9,8.6Hz,1H),6.96(t,J＝8.7Hz,1H),6.71-6.59(m,2H),6.42(s,1H),3.31(s,4H),2.18(s,3H),1.98-1.94(m,4H)。

[2853] 方案43

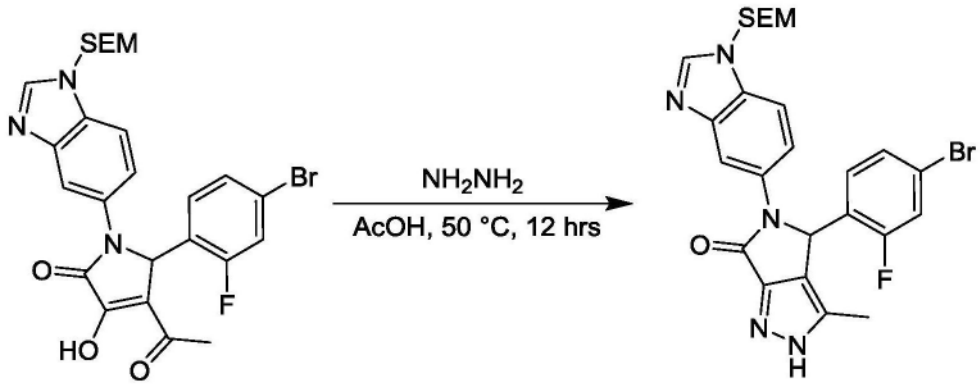


[2854]





[2855] 合成48-1

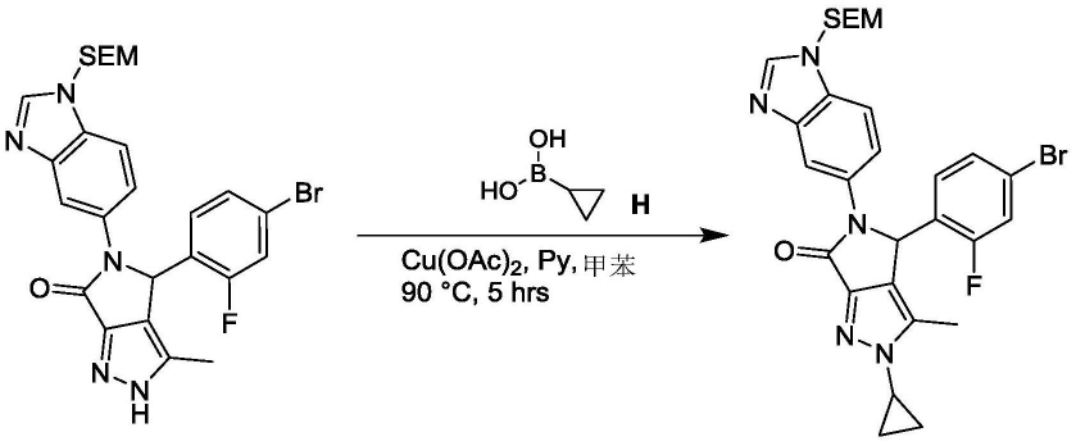
[2856] 

49-1 42-2

[2857] 向化合物49-1(方案41和合成45-1)(8.00g,14.2mmol,1.00eq)在AcOH(30mL)中的溶液中加入肼(1.44g,44.9mmol,1.63mL,3.15eq)。将混合物在50℃搅拌12h。将反应混合物用水30mL稀释并且用EtOAc150mL(50mL*3)萃取。合并的有机层用水100mL(50mL*2)和饱和$NaHCO_3$ 100mL(50mL*2)洗涤,在减压下浓缩,得到化合物42-2(9.00g,粗制品)w,为红色固体。

[2858] ^1H NMR:400MHz $CDCl_3$δ7.96(d,J=1.6Hz,1H),7.75(d,J=1.7Hz,1H),7.54-7.51(m,1H),7.31-7.27(m,1H),7.21-7.19(m,2H),7.18-6.93(m,1H),6.45-6.42(m,1H),5.56-5.45(m,2H),3.51-3.47(m,2H),2.28(s,3H),0.91-0.87(m,2H),0.03--0.07(m,8H)。

[2859] 合成48-2

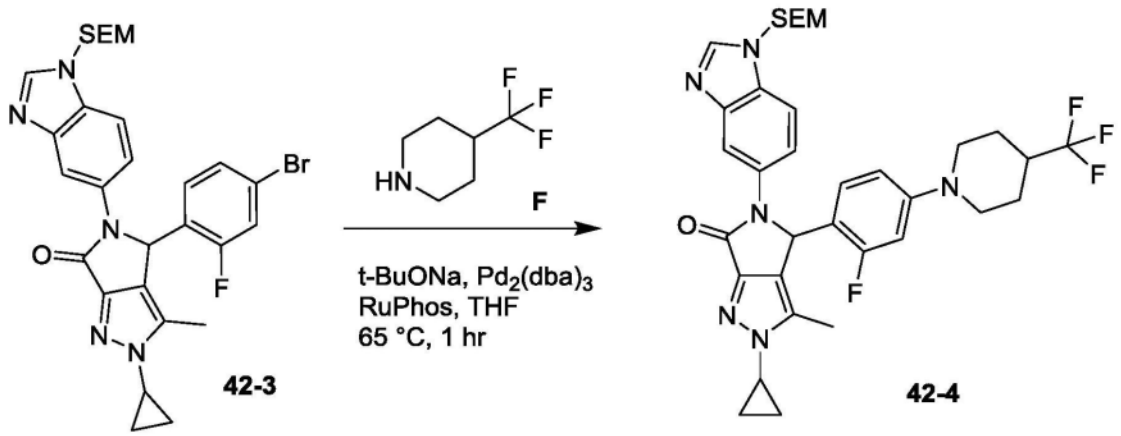
[2860] 

42-2 42-3

[2861] 向化合物42-2(0.550g,988μmol,1.00eq)和化合物42-3(110mg,1.28mmol,1.30eq)在甲苯(5mL)中的溶液中加入$Cu(OAc)_2$(269mg,1.48mmol,1.50eq)和Py(234mg,2.96mmol,239μL,3.00eq)。将混合物脱气并用O_2吹扫3次,然后在O_2气氛(15Psi)下将混合物在90℃搅拌5h。LCMS显示检测到所需的质量。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(0.1%$NH_3 \cdot H_2O$)纯化,得到化合物42-3(0.06g,100μmol,10.1%收率),为黄色油状物。

[2862] ^1H NMR:400MHz $CDCl_3$δ8.55-7.73(m,1H),7.57-7.53(m,1H),7.20-7.10(m,3H),6.96-6.89(m,1H),6.42(s,1H),5.53(s,2H),3.47-3.45(m,3H),2.27(s,3H),1.31(s,2H),1.12-1.11(m,2H),0.86(t,J=7.1Hz,2H),-0.06(d,J=10.9Hz,9H)。

[2863] 合成48-3

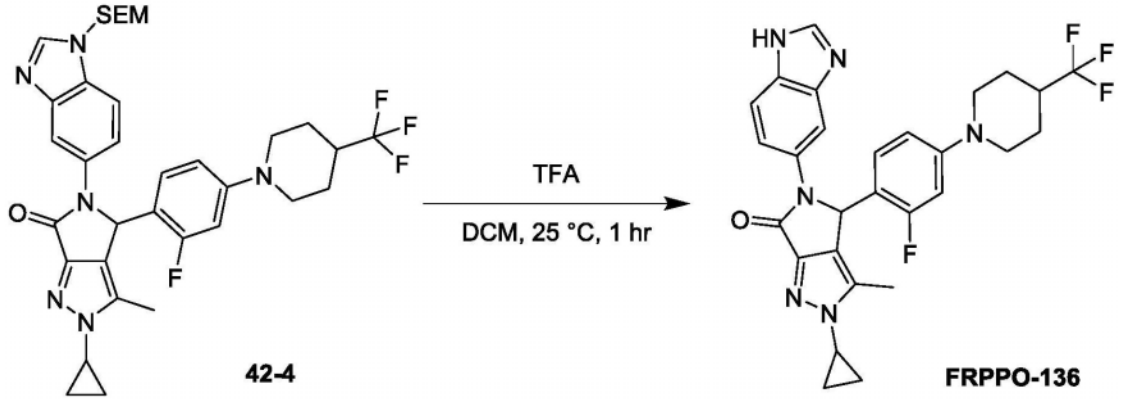
[2864] 

[2865] 向化合物42-3(100mg,167μmol,1.00eq)和化合物F(51.3mg,335μmol,2.00eq)在THF(5mL)中的溶液中加入$Pd_2(dba)_3$(15.3mg,16.7μmol,0.100eq)、RuPhos(15.6mg,33.5μmol,0.200eq)和t-BuONa(64.4mg,670μmol,4.00eq)。将混合物在65℃搅拌1h。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(在乙腈中的0.1%$NH_3 \cdot H_2O$)纯化,得到化合物42-4(50.0mg,74.7μmol,44.6%收率),为黄色油状物。

[2866] LCMS:RT=1.203min,m/z=669.3$(M+1)^+$。

[2867] 合成48-4

[2868] (FRPPO-136)

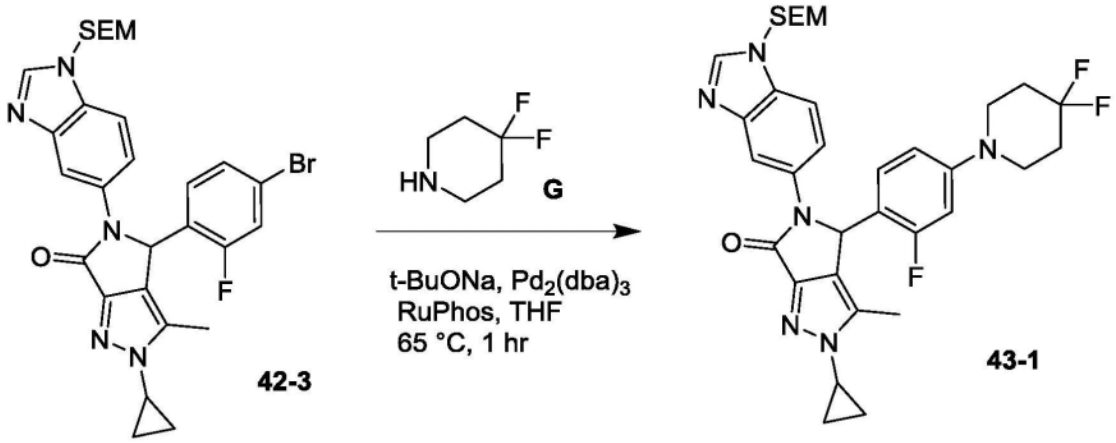
[2869] 

[2870] 向化合物42-4(50.0mg,74.7μmol,1.00eq)在DCM(5mL)中的溶液中加入TFA(1.54g,13.5mmol,1mL,180eq)。将混合物在25℃搅拌1h。用$NH_3 \cdot H_2O$将反应混合物调节pH至7.00,并且过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(碱性条件,柱:Xtimate C18 150*40mm*10um;流动相:0.05%氢氧化氨,A-水,B-ACN;梯度:37%-67%B,10min)纯化,得到FRPPO-136(6.44mg,11.9μmol,16.0%收率,100%纯度),为灰白色固体。

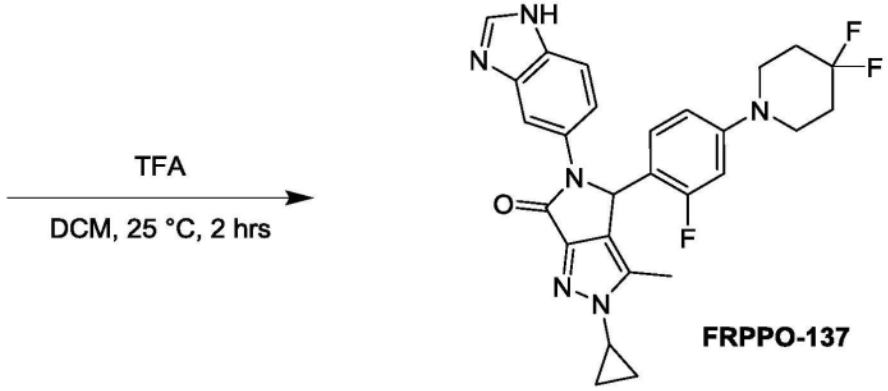
[2871] LCMS:RT=2.455min,m/z=539.3$(M+1)^+$

[2872] ^1H NMR:400MHz $CDCl_3$ δ7.93(s,1H),7.80(s,1H),7.53(s,1H),7.25-7.21(m,1H),6.85(t,J=8.7Hz,1H),6.51-6.46(m,2H),6.33(s,1H),3.69-3.66(m,2H),3.48-3.46(m,1H),2.69-2.62(m,2H),2.27(s,3H),1.94-1.90(m,1H),1.65-1.58(m,2H),1.35-1.33(s,2H),1.33-1.32(m,2H),1.13-1.11(m,2H)。

[2873] 方案44

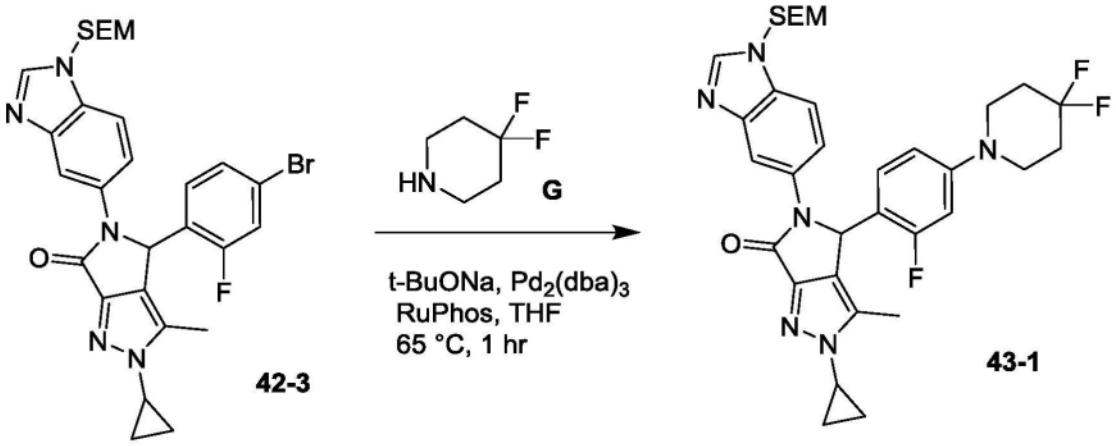


[2874]



[2875] 合成49-1

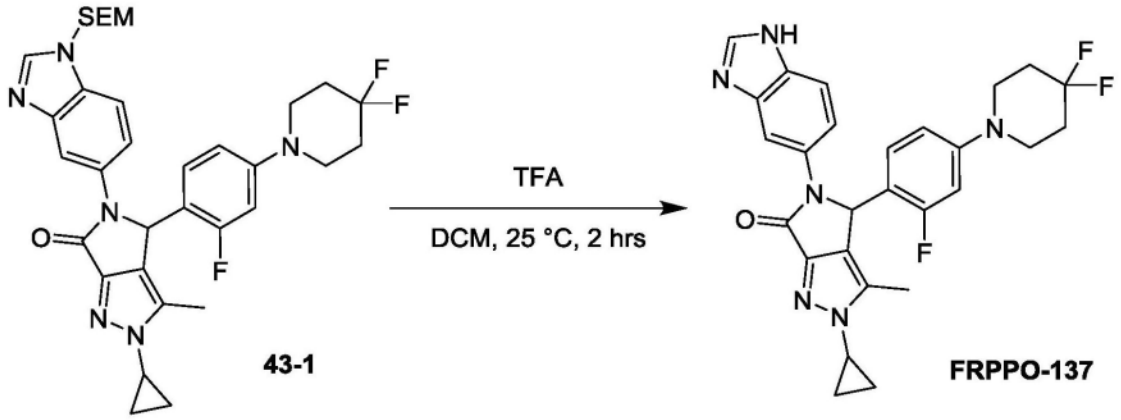
[2876]



[2877] 向化合物42-3(方案43和合成48-2)(0.0600g,100μmol,1.00eq)和化合物G(24.3mg,154μmol,1.54eq,HCl)在THF(5mL)中的溶液中加入t-BuONa(38.6mg,402μmol,4.00eq)、RuPhos(9.39mg,20.1μmol,0.200eq)和$Pd_2(dba)_3$(9.21mg,10.0μmol,0.100eq)。将混合物在65℃搅拌1h。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(在乙腈中的0.1%$NH_3 \cdot H_2O$)纯化,得到化合物43-1(40.0mg,62.82μmol,62.46%收率),为黄色固体。

[2878] 合成49-2

[2879] (FRPPO-137)

[2880] 

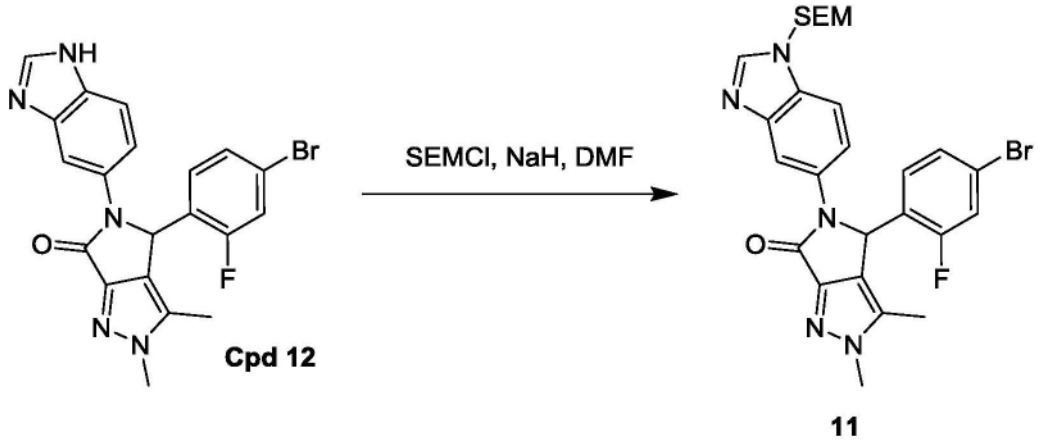
[2881] 向化合物43-1(40.0mg,62.8μmol,1.00eq)在DCM(4mL)中的溶液中加入TFA(1.54g,13.5mmol,1mL,215eq)。将混合物在25℃搅拌2h。LCMS(EW19087-34-P1B)显示检测到所需的质量。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(碱性条件,柱:Xtimate C18 150*40mm*10um;流动相:0.05%氢氧化氨,A-水,B-ACN;梯度:35%-55%B,10min)纯化,得到FRPPO-137(4.73mg,9.33μmol,14.8%收率,99.9%纯度),为白色固体。

[2882] LCMS:RT=2.312min,m/z=507.3$(M+1)^+$

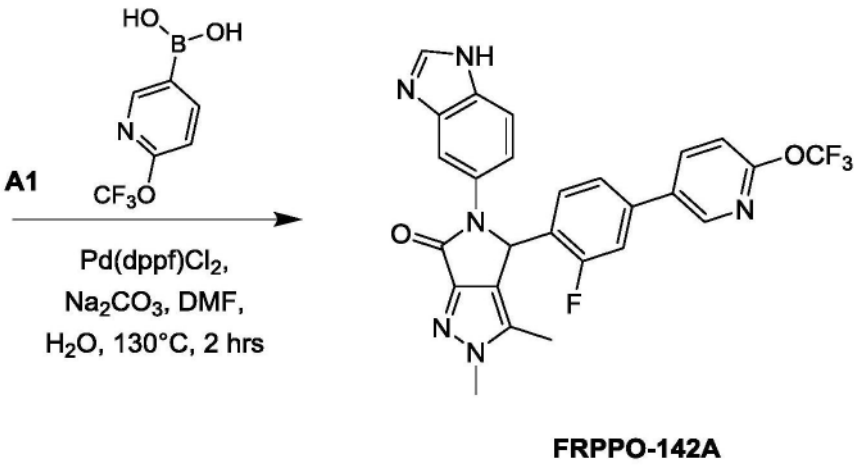
[2883] HPLC:RT=2.983min

[2884] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$δ7.93(s,1H),7.88-7.87(m,1H),7.67-7.66(m,1H),7.13-7.10(m,1H),6.86-6.84(m,1H),6.51-6.47(m,2H),6.34(s,1H),3.47(qd,J=3.7,7.3Hz,1H),3.30-3.28(m,4H),2.28(s,3H),2.06-1.96(m,4H),1.35-1.32(m,2H),1.12(d,J=7.1Hz,2H)。

[2885] 方案45

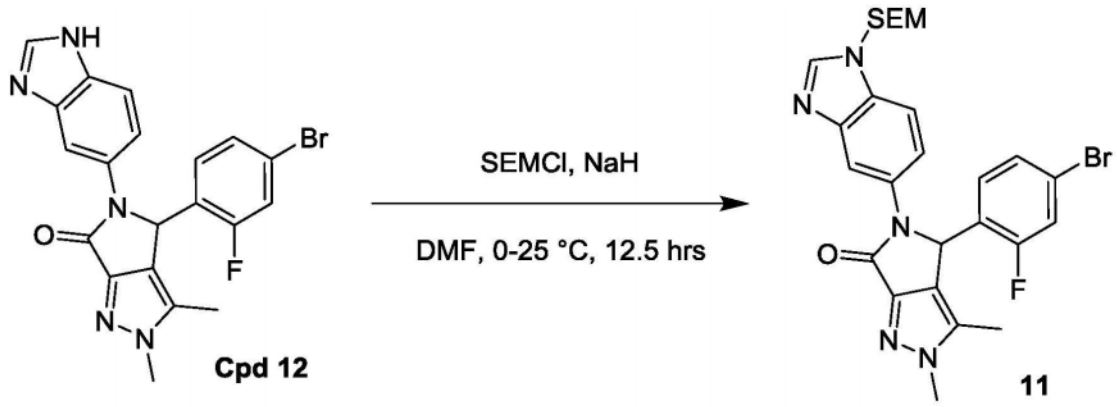


[2886]



[2887] 合成50-1

[2888]



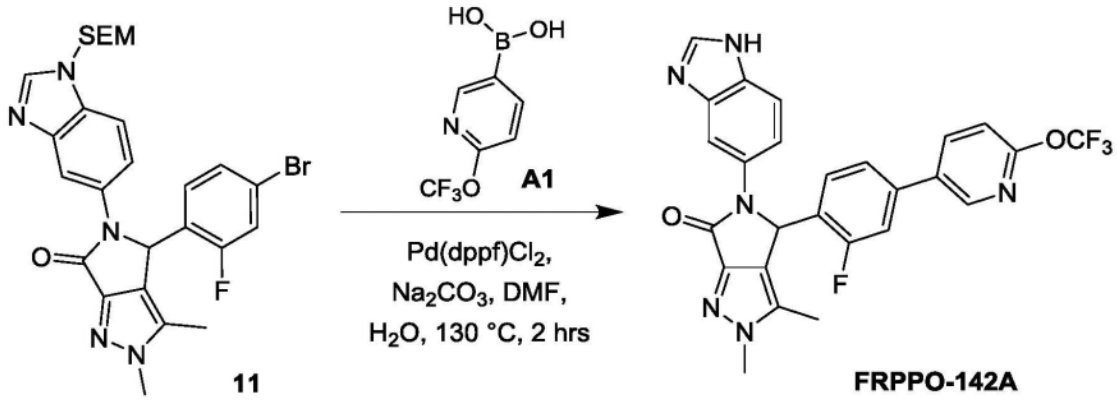
[2889] 向化合物Cpd 12(方案4和合成5-2)(2.00g,4.54mmol,1.00eq)在DMF(10mL)中的溶液中加入NaH(250mg,6.25mmol,60%纯度,1.38eq)。将混合物在0℃搅拌0.5h,然后加入SEM-Cl(942mg,5.65mmol,1mL,1.24eq),将混合物在25℃搅拌12h。LCMS(EW20960-22-P1A)显示化合物5被消耗,检测到所需的m/z=572.4(RT=1.086min)。在25℃将反应混合物通过加入水10mL猝灭,然后用水100mL稀释并用乙酸乙酯300mL(100mL*3)萃取。合并的有机层用水200mL(100mL*2)和盐水150mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(0.1%$NH_3 \cdot H_2O$)纯化,得到化合物11(1.60g,2.80mmol,61.7%收率),为黄色固体。

[2890] LCMS:RT=1.086min,m/z=572.4$(M+1)^+$。

[2891] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$δ7.93-7.86(m,1H),7.71-7.69(m,2H),7.49-7.47(m,1H),7.29-7.21(m,1H),7.12-7.10(m,1H),6.95-6.92(m,1H),6.43-6.41(m,1H),5.56-5.44(m,2H),3.92(s,3H),3.53-3.47(m,2H),2.18(s,3H),0.91-0.87(m,2H),0.02-0.01(m,9H)。

[2892] 合成50-2

[2893] (FRPPO-142A)

[2894] 

[2895] 向化合物11(50mg,113μmol,1.00eq)和化合物A1(50mg,241μmol,2.13eq)在H_2O(0.5mL)和DMF(5mL)中的溶液中加入Pd(dppf)Cl_2(10mg,13.6μmol,0.12eq)和Na_2CO_3(40mg,377μmol,3.32eq)。在微波下将混合物在130℃搅拌2h。将反应混合物分配在水100mL和乙酸乙酯150mL之间。将有机相分离,用水100mL(50mL*2)和盐水100mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC制备型HPLC(碱性条件,柱:Waters Xbridge 150*25mm*5μm;流动相:0.05%氢氧化氨,A-水,B-ACN;梯度:34%-54%B,10min)纯化,得到FRPPO-142A(11.94mg,22.8μmol,20.1%收率,100%纯度),为灰白色固体。

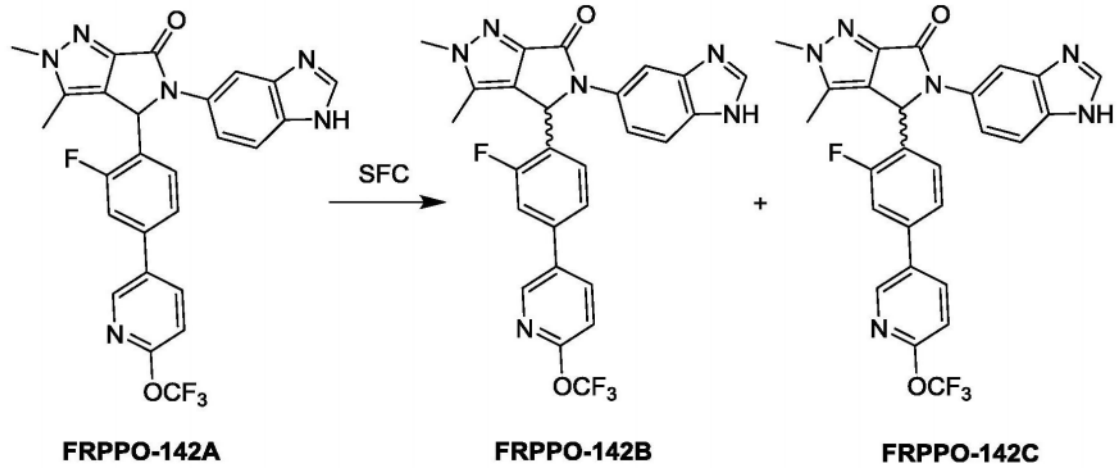
[2896] LCMS:RT=0.965min,m/z=523.4(M+1)$^+$。

[2897] HPLC:RT=2.229min

[2898] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ8.65-8.64(m,2H),8.29-8.26(m,1H),7.91(s,1H),7.64-7.61(m,2H),7.54-7.53(m,2H),7.48-7.47(m,1H),7.35-7.33(m,1H),6.77(s,1H),3.89(s,3H),2.17(s,3H)。

[2899] 合成50-3

[2900] (FRPPO-142B和FRPPO-142C)

[2901] 

[2902] FRPPO-142A(11.94mg,22.8μmol,1.00eq)通过SFC(碱性条件柱:DAICEL

CHIRALPAK AD(250mm*30mm,10um);流动相:[0.1%NH_3H_2OETOH];B%:40%-40%,6.2min;70min)分离,得到:

[2903] FRPPO-142B(7.31mg,13.8μmol,60.6%收率,99.1%纯度),为灰白色固体。

[2904] LCMS:RT=0.940min,m/z=496.3(M+1)$^+$。

[2905] HPLC:RT=1.956min。

[2906] SFC:RT=1.333min。

[2907] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ12.4(s,1H),9.12(s,1H),8.18-8.17(m,2H),7.75-7.71(m,2H),7.65-7.62(m,1H),7.46-7.44(m,2H),7.43-7.31(m,1H),6.68-6.66(m,1H),3.88(s,3H),2.15(s,3H)。

[2908] FRPPO-142C(7.79mg,14.51μmol,63.48%收率,97.3%纯度),为灰白色固体。

[2909] LCMS:RT=0.938min,m/z=496.3(M+1)$^+$。

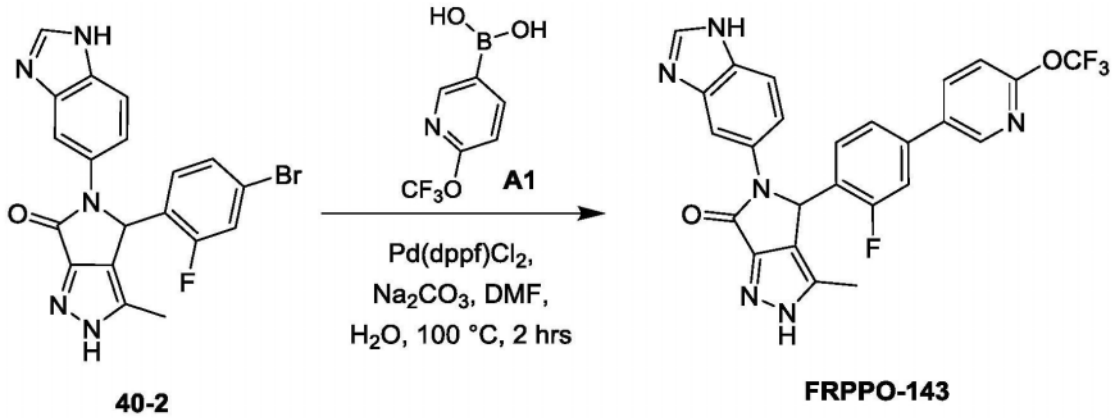
[2910] HPLC:RT=1.959min。

[2911] SFC:RT=1.670min。

[2912] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ12.4(s,1H),9.12(s,1H),8.18-8.17(m,2H),7.75-7.71(m,2H),7.65-7.62(m,1H),7.46-7.44(m,2H),7.43-7.31(m,1H),6.68-6.66(m,1H),3.88(s,3H),2.15(s,3H)。

[2913] 合成51-1

[2914] (FRPPO-143)

[2915] 

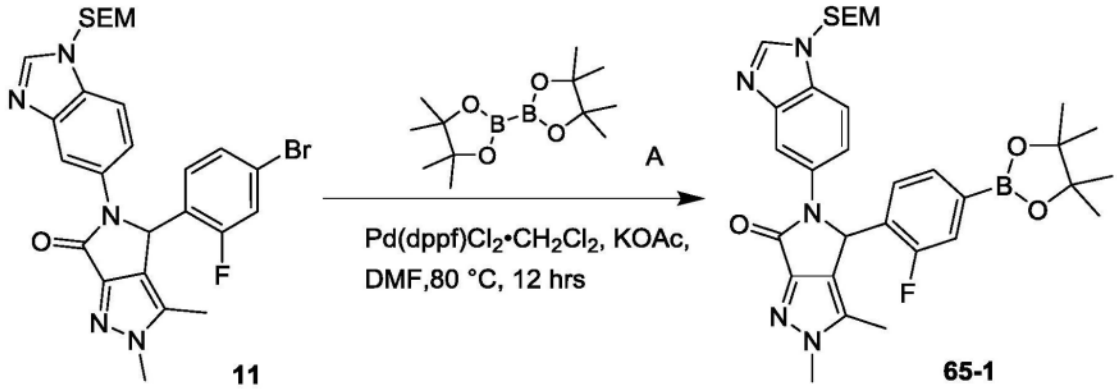
[2916] 向40-2(方案42和合成46-2)(50.0mg,117μmol,1.00eq)和化合物A1(50.0mg,242μmol,2.06eq)在H_2O(0.5mL)和DMF(5mL)中的溶液中加入Pd(dppf)Cl_2(20.0mg,27.3μmol,0.2eq)和Na_2CO_3(40.0mg,377μmol,3.22eq)。在微波下将混合物在100℃搅拌2h。将混合物过滤并将滤液浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(碱性条件,柱:Xtimate C18 150*40mm*10um;流动相:0.05%氢氧化氨,A-水,B-ACN;梯度:28%-58%B,10min)纯化,得到FRPPO-143(16.03mg,31.5μmol,26.8%收率,99.8%纯度),为白色固体。

[2917] LCMS:RT=0.922min,m/z=509.3(M+1)$^+$。

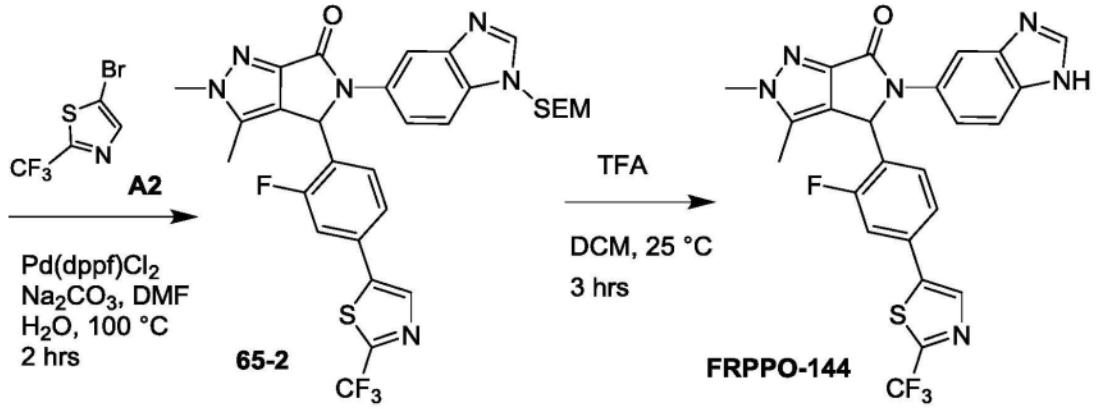
[2918] HPLC:RT=2.612min。

[2919] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ13.38(s,1H),12.46(s,1H),8.65(s,1H),8.29-8.27(m,1H),8.26-8.19(m,1H),7.79-7.78(m,1H),7.64-7.60(m,3H),7.49-7.33(s,3H),6.73-6.71(m,1H),2.14(s,3H)。

[2920] 方案46

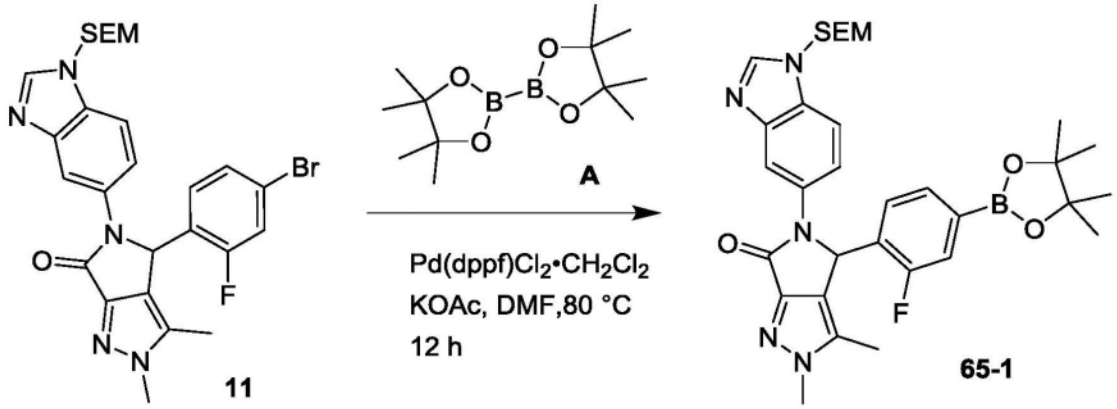


[2921]



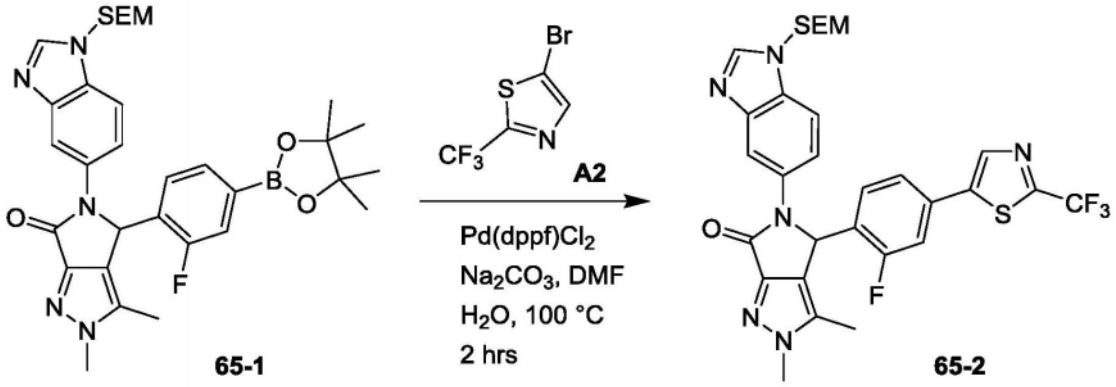
[2922] 合成52-1

[2923]



[2924] 向化合物11(方案45和合成50-1)(700mg,1.23mmol,1.00eq)和化合物A(470mg,1.85mmol,1.51eq)在DMF(8mL)中的溶液中加入KOAc(378mg,3.85mmol,3.14eq)和Pd(dppf)$Cl_2.CH_2Cl_2$(60.0mg,73.4μmol,0.05eq)。将混合物在80℃搅拌12h。将反应混合物过滤并将滤液用H_2O30mL和EtOAc(30mL*3)稀释。合并的有机层用盐水(20mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(0.1%FA条件)纯化,得到化合物65-1(1.20g,粗制品),为黑褐色油状物。

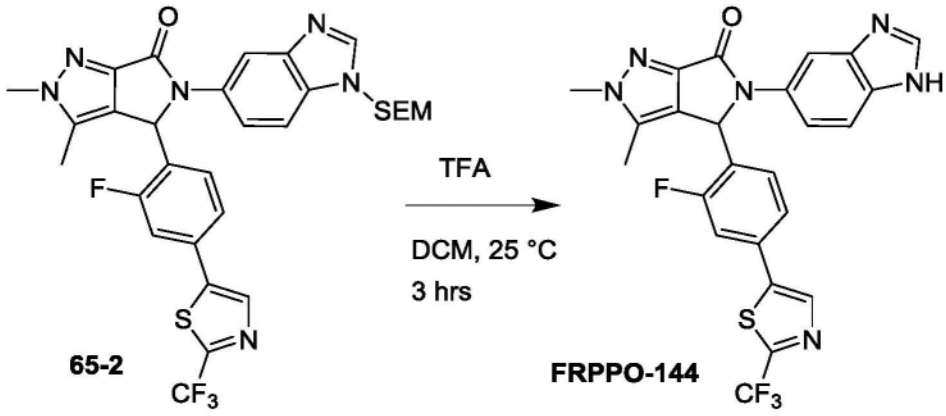
[2925] 合成52-2

[2926] 

[2927] 向化合物65-1(150mg,243μmol,1.13eq)和化合物A2(50.0mg,216μmol,1.00eq)在DMF(2mL)和H_2O(0.2mL)中的溶液中加入Na_2CO_3(70.0mg,660μmol,3.06eq)和Pd(dppf)Cl_2(47.3mg,64.7μmol,0.30eq)。将混合物在100℃搅拌2h。将混合物过滤并将滤液浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(0.1%FA条件)纯化,得到化合物65-2(30.0mg,粗制品),为褐色固体。

[2928] 合成52-3

[2929] (FRPPO-144)

[2930] 

[2931] 向65-2(30.0mg,46.7μmol,1.00eq)在DCM(1mL)中的溶液中加入TFA(1.54g,13.5mmol,1mL,289eq)。将混合物在25℃搅拌3h。将混合物用DCM(30mL)稀释并用Na_2CO_3溶液调节至pH=8,将有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(碱性条件,柱:Waters Xbridge 150*25mm*5μm;流动相:0.05%氢氧化氨,A-水,B-ACN;梯度:28%-58%B,10min)纯化,得到FRPPO-144(7.27mg,13.4μmol,28.7%收率,94.5%纯度),为灰白色固体。

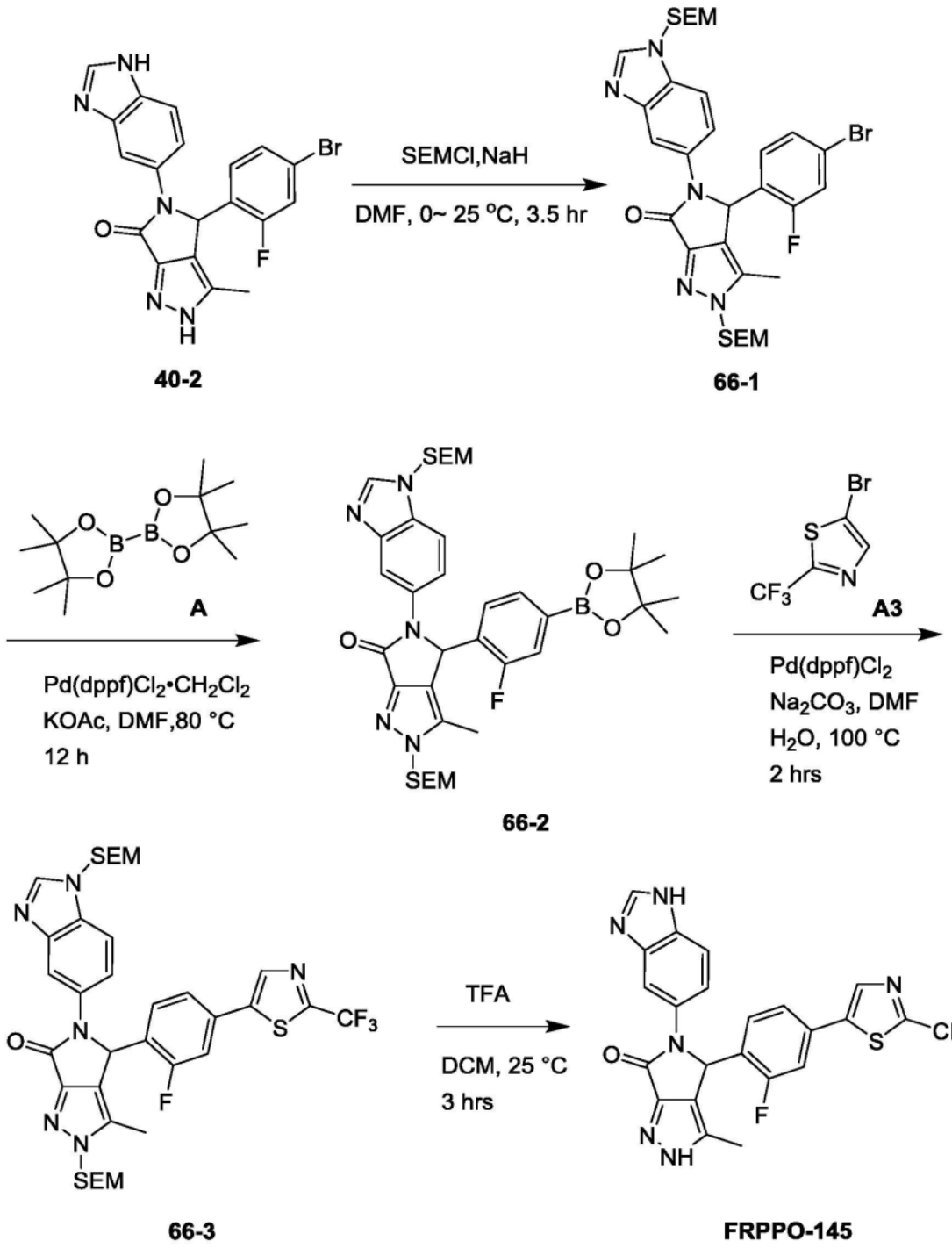
[2932] LCMS:RT=0.934min,m/z=513.2$(M+1)^+$。

[2933] HPLC:RT=2.940min。

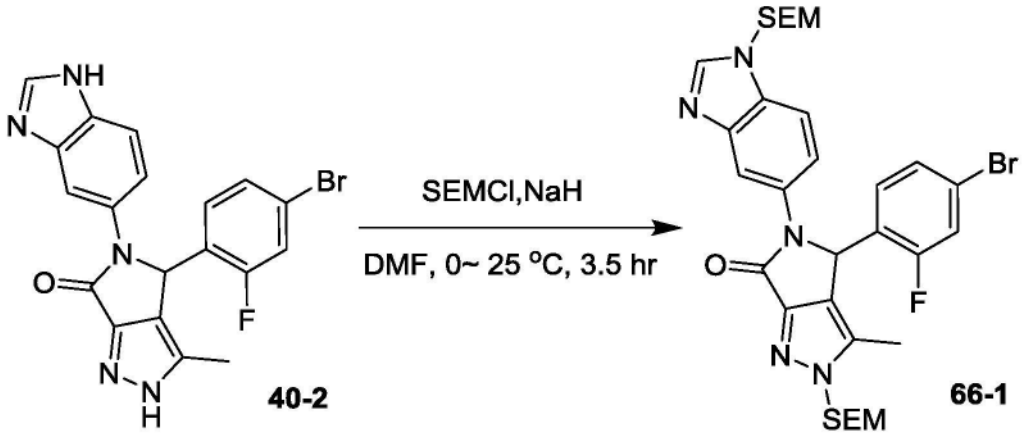
[2934] ^1H NMR:400MHz DMSO-d6δ8.51(s,1H),8.18-8.16(m,1H),7.75-7.68(m,2H),7.50-7.36(m,4H),6.70-6.69(m,1H),3.88-.87(m,3H),2.16-2.15(m,3H)。

[2935] 方案47

[2936]



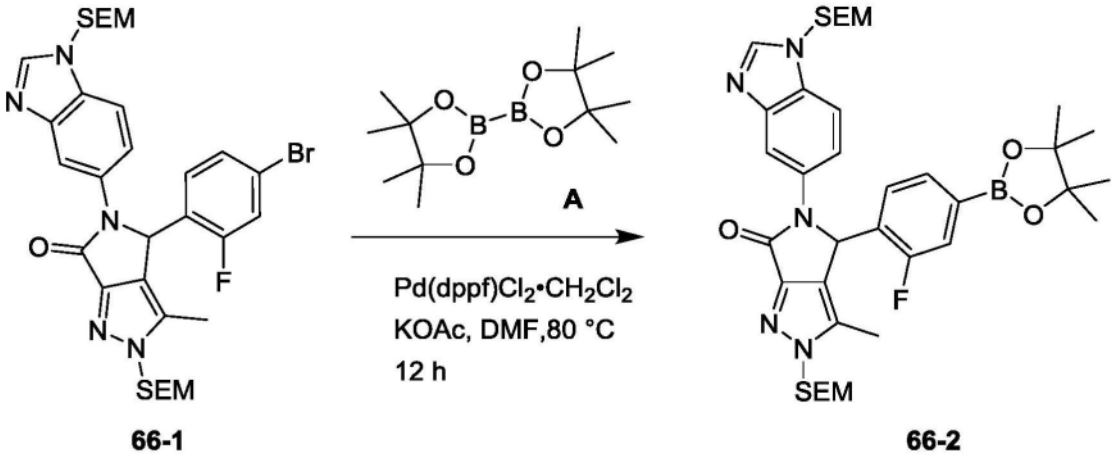
[2937] 合成53-1

[2938] 

[2939] 在0℃向化合物40-2(方案42和合成46-2)(900mg,2.07mmol,1.00eq)在DMF(10mL)中的溶液中加入NaH(170mg,4.25mmol,60%纯度,2.06eq)。将混合物在0℃搅拌0.5h,然后加入SEM-Cl(848mg,5.09mmol,900μL,2.46eq),并将混合物在25℃搅拌3h。将混合物倒入水(30mL)中并用EtOAc(30mL*2)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(在乙腈中的0.1%FA)纯化,得到化合物66-1(650mg,941μmol,45.6%收率,99.4%纯度),为褐色油状物。

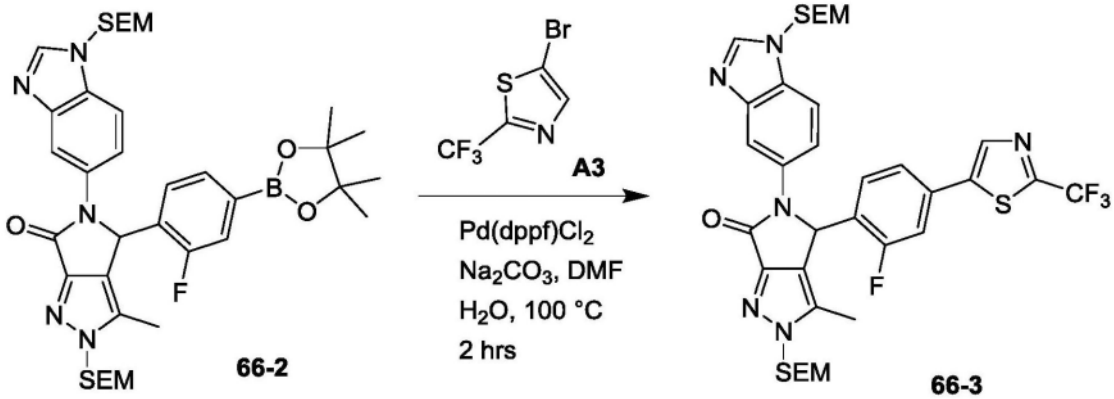
[2940] LCMS:RT=1.077min,m/z=688.3(M+1)$^+$。

[2941] 合成53-2

[2942] 

[2943] 向66-1(850mg,1.24mmol,1.00eq)和化合物A(943mg,3.71mmol,3.00eq)在DMF(10mL)中的溶液中加入KOAc(370mg,3.77mmol,3.05eq)和Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2(50.0mg,61.2μmol,0.05eq)。将混合物在100℃搅拌20h。将混合物过滤并将滤液用EtOAc(30mL)稀释并用盐水(50mL*2)洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到化合物66-2(1.20g,粗制品),为黑色油状物。

[2944] 合成53-3

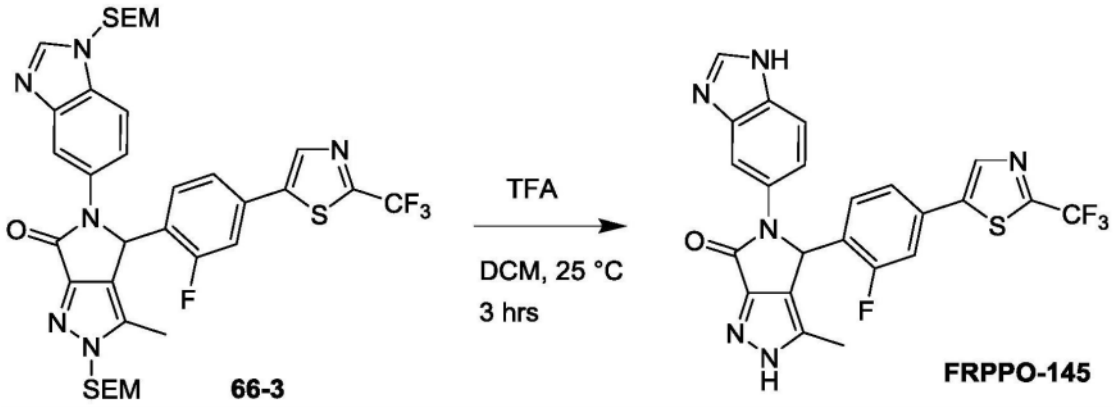
[2945] 

[2946] 向化合物66-2(800mg,1.09mmol,1.26eq)和化合物A3(200mg,862μmol,1.00eq)在DMF(5mL)和H_2O(0.5mL)中的溶液中加入Na_2CO_3(280mg,2.64mmol,3.06eq)和Pd(dppf)Cl_2(126mg,172μmol,0.20eq)。将混合物在100℃搅拌1h。将反应过滤并将滤液浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(在乙腈中的0.1%FA)纯化,得到化合物66-3(100mg,63.2μmol,7.34%收率,48%纯度),为黄色固体,将其直接用于下一步骤。

[2947] LCMS:RT=1.130min,m/z=759.2$(M+1)^+$。

[2948] 合成53-4

[2949] (FRPPO-145)

[2950] 

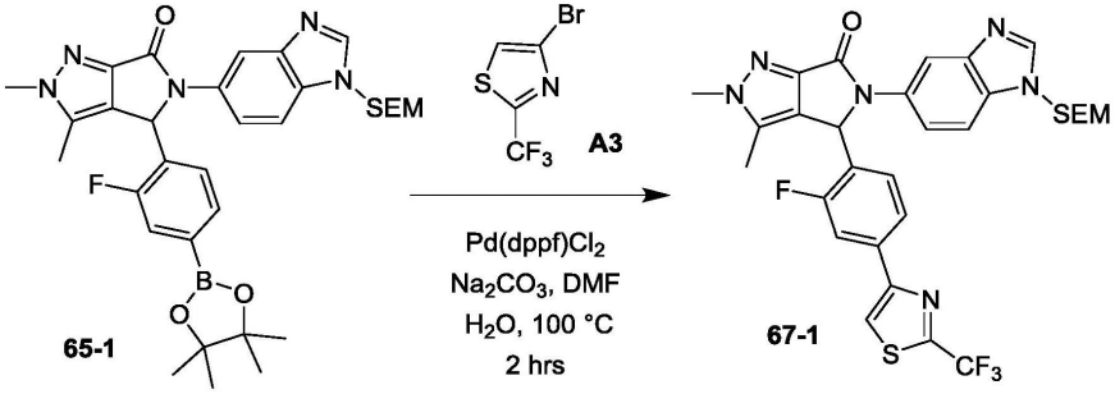
[2951] 向化合物66-3(90.0mg,56.9μmol,1.00eq)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(3.08g,27.0mmol,2mL,475eq)。将混合物在25℃搅拌3h。将混合物用DCM(30mL)稀释并用Na_2CO_3溶液调节至pH~8。将混合物用DCM(15mL*2)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(碱性条件,柱:Waters Xbridge150*25mm*5μm流动相:0.05%氢氧化氨,A-水,B-ACN;梯度:25%-55%B,10min)纯化,得到FRPPO-145(4.80mg,9.54μmol,16.8%收率,99.1%纯度),为白色固体。

[2952] LCMS:RT=0.922min,m/z=499.3$(M+1)^+$。

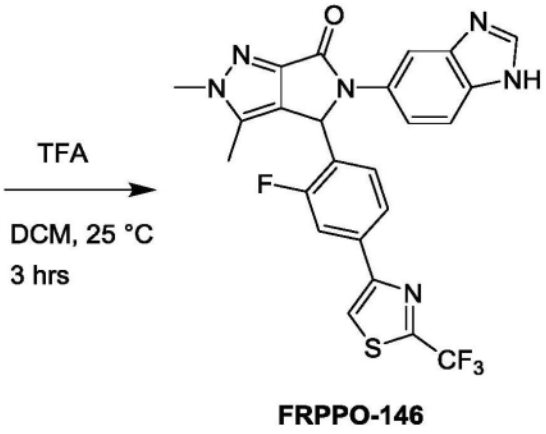
[2953] HPLC:RT=2.511min。

[2954] ^1H NMR:400MHz DMSO-d6δ8.52(s,1H),8.18(s,1H),7.76-7.68(m,2H),7.50-7.40(m,2H),7.38-7.36(m,2H),6.69(s,1H),2.12(s,3H)。

[2955] 方案48



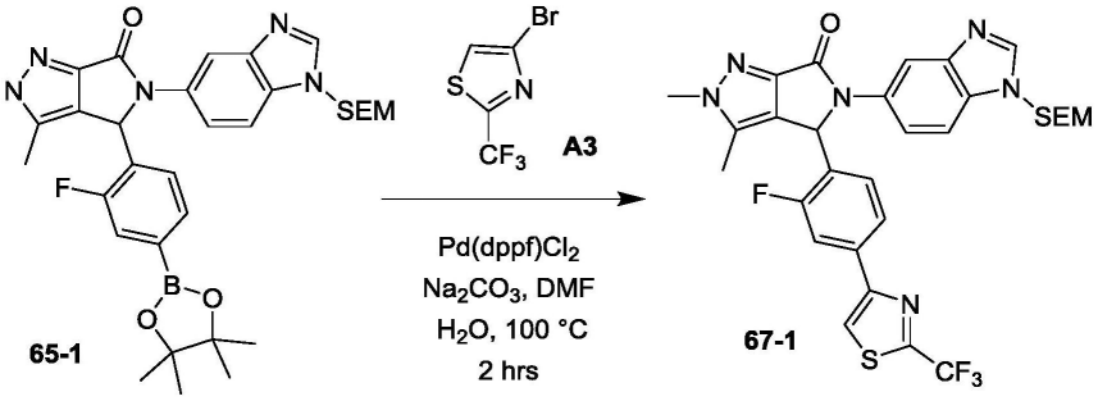
[2956]



FRPPO-146

[2957] 合成54-1

[2958]

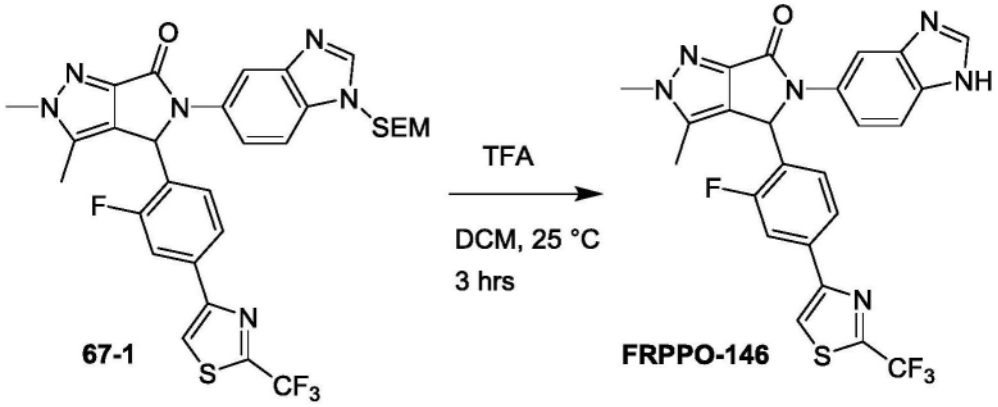


[2959] 向化合物65-1(方案46和合成52-1)(200mg,323μmol,1.00eq)和A3(240mg,1.03mmol,3.19eq)在DMF(4mL)和H_2O(1mL)中的溶液中加入Pd(dppf)Cl_2(48.0mg,65.6μmol,0.20eq)和Na_2CO_3(104mg,981μmol,3.03eq)。将混合物在100℃搅拌2h。将反应混合物用水20mL稀释并用EtOAc(20mL*2)萃取。合并的有机层用盐水(20mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(0.1%FA条件)纯化,得到化合物67-1(60mg,93.4μmol,28.8%收率),为黑褐色固体。

[2960] LCMS:RT=0.887min,m/z=643.1$(M+1)^+$。

[2961] 合成54-2

[2962] (FRPPO-146)

[2963] 

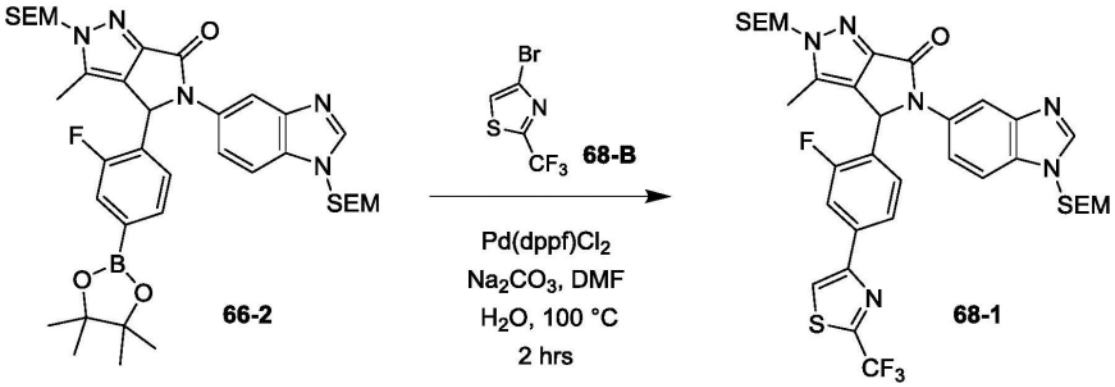
[2964] 向化合物67-1(60mg,93.4μmol,1.00eq)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(3.08g,27.0mmol,2mL,289eq)。将混合物在20℃搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(碱性条件,柱:Xtimate C18 150*25mm*5μm;流动相:0.05%氢氧化氨,A-水,B-ACN;梯度:32%-62%B,10min)纯化,得到FRPPO-146(7.01mg,13.5μmol,14.5%收率,98.7%纯度),为黄色固体。

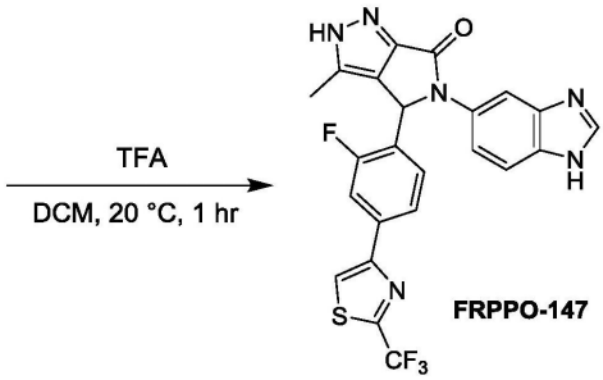
[2965] LCMS:RT=0.930min,m/z=513.0$(M+1)^+$。

[2966] HPLC:RT=2.309min。

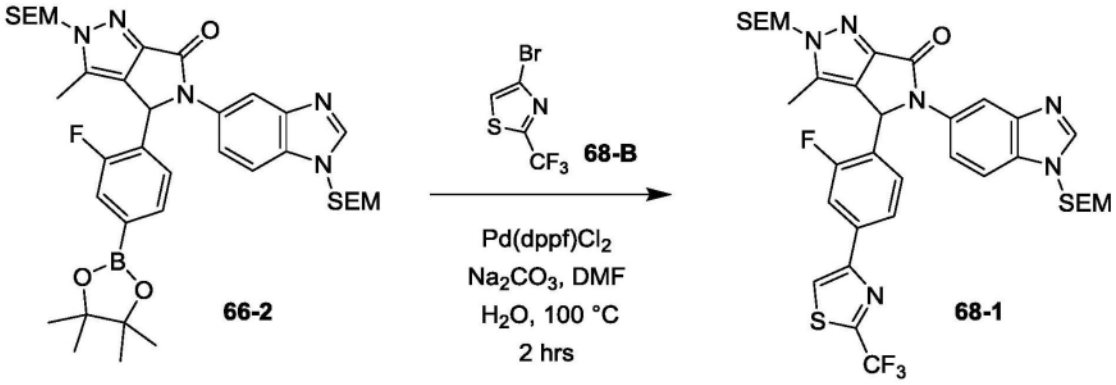
[2967] ^{1}H NMR:400MHz MeODδ8.20(s,1H),8.14(s,1H),7.71-7.70(m,3H),7.68-7.65(m,1H),7.39-7.38(m,1H),7.30-7.26(s,1H),6.60(s,1H),3.94(s,3H),2.22(s,3H)。

[2968] 方案49



[2969] 

[2970] 合成55-1

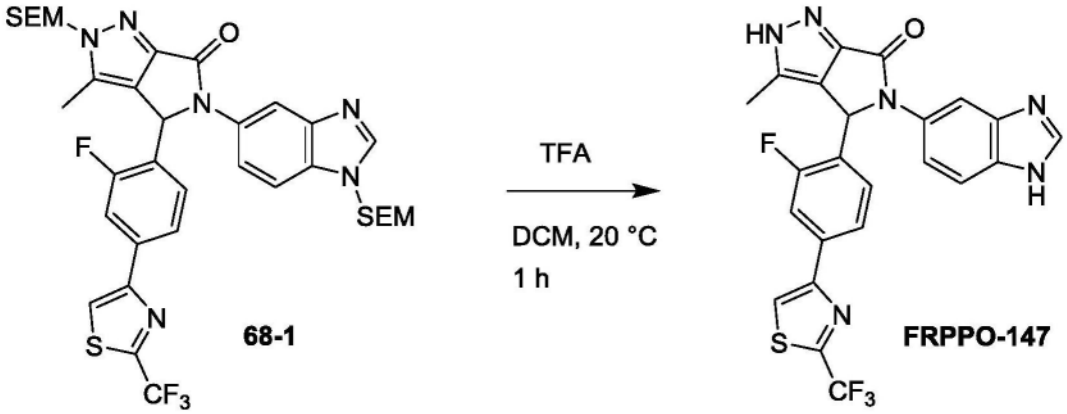
[2971] 

[2972] 向化合物66-2(方案47和合成53-2)(300mg,409μmol,1.00eq)和化合物68-B(100mg,431μmol,1.05eq)在DMF(6mL)和H_2O(3mL)中的溶液中加入Na_2CO_3(130mg,1.23mmol,3.00eq)和Pd(dppf)Cl_2(60mg,82.0μmol,0.20eq)。将混合物在100℃搅拌2h。将反应混合物用水30mL稀释并用EtOAc(40mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(0.1%FA条件)纯化。剩余物通过制备型HPLC(FA条件,柱:Xtimate C18 150*25mm*5μm;流动相:0.225%FA,A-水,B-ACN;梯度:65%-95%B,10min)纯化,得到化合物68-1(30mg,39.5μmol,9.67%收率),为黄色油状物。

[2973] LCMS:RT=1.035min,m/z=759.2(M+1)$^+$。

[2974] 合成55-2

[2975] (FRPPO-147)

[2976] 

[2977] 向化合物68-1(30mg,39.5μmol,1.00eq)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(1.54g,13.5mmol,1mL,342eq)。将混合物在20℃搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(碱性条件,柱:Xtimate C18 150*25mm*5μm;流动相:0.05%氢氧化氨,A-水,B-ACN;梯度:26%-56%B,10min)纯化,得到FRPPO-147(4.45mg,8.86μmol,22.4%收率,99.2%纯度),为灰白色固体。

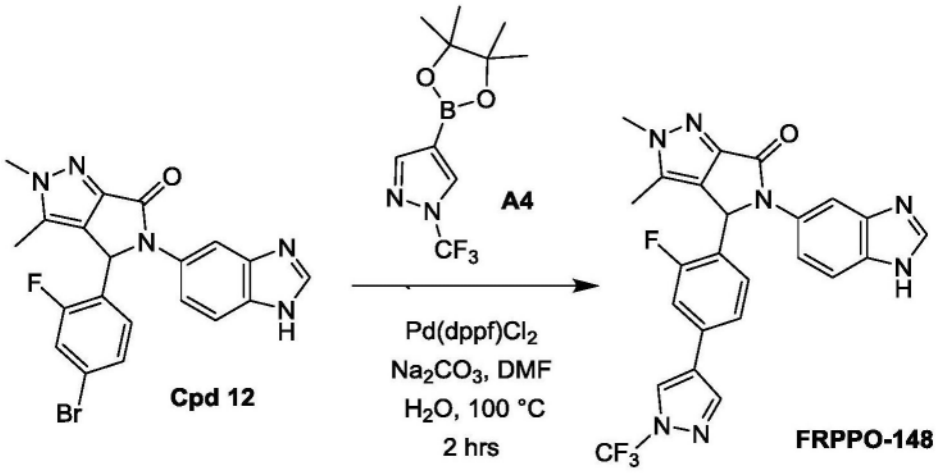
[2978] LCMS:RT=0.937min,m/z=499.3(M+1)$^+$。

[2979] HPLC:RT=2.847min。

[2980] ^{1}H NMR:400MHz MeODδ8.20(s,1H),8.14(s,1H),7.71-7.70(m,3H),7.68-7.65(m,1H),7.40-7.39(m,1H),7.28-7.26(s,1H),6.61(s,1H),2.21-2.15(s,3H)。

[2981] 合成56-1

[2982] (FRPPO-148)

[2983] 

[2984] 向化合物Cpd 12(方案4和合成5-2)(300mg,681μmol,1.00eq)和化合物A4(540mg,2.06mmol,3.02eq)在DMF(4mL)和H_2O(1mL)中的溶液中加入Pd(dppf)Cl_2(100mg,137μmol,0.20eq)和Na_2CO_3(220mg,2.08mmol,3.05eq)。将混合物在100℃搅拌2h。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(FA条件;柱:3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3μm;流动相:0.225%FA,A-水,B-ACN;梯度:20%-40%B,8min)纯化,得到FRPPO-148(71.88mg,140μmol,20.5%收率,96.4%纯度),为白色固体。

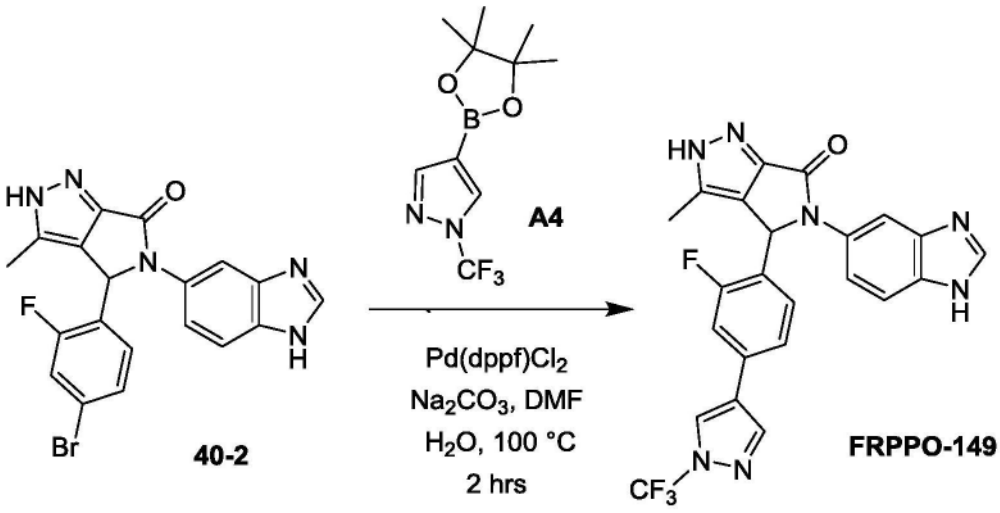
[2985] LCMS:RT=0.773min,m/z=496.1$(M+1)^+$。

[2986] HPLC:RT=1.637min。

[2987] ^1H NMR:400MHz $CDCl_3$δ7.97-7.89(m,3H),7.54-7.53(m,1H),7.16-7.13(m,1H),7.12-7.08(m,3H),6.46(s,1H),3.95(s,3H),2.21(s,3H)。

[2988] 合成57-1

[2989] (FRPPO-149)

[2990] 

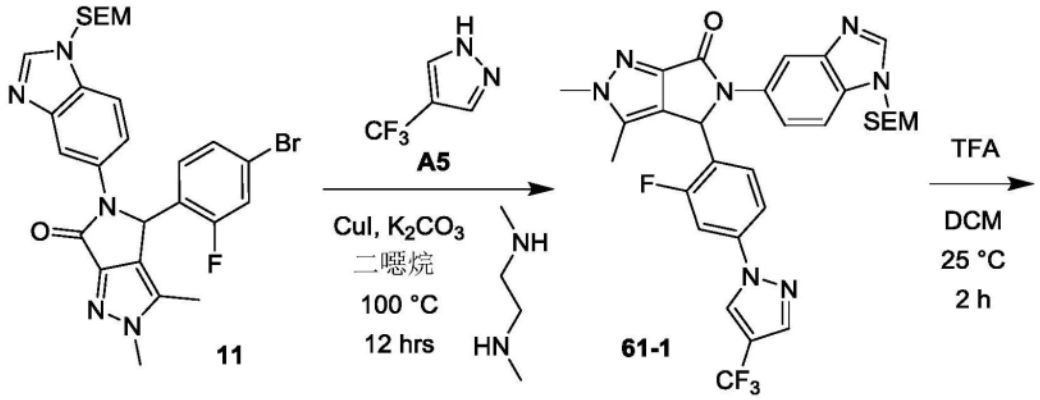
[2991] 向化合物40-2(方案42和合成46-2)(100mg,235μmol,1.00eq)和化合物A4(184mg,702μmol,2.99eq)在DMF(2mL)和H_2O(0.2mL)中的溶液中加入Pd(dppf)Cl_2(35mg,47.8μmol,0.2eq)和Na_2CO_3(75mg,708μmol,3.02eq)。将混合物在100℃搅拌2h。将混合物过滤并将滤液浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)纯化,得到FRPPO-149(DCM:MeOH=10:1,R_f=0.10)(19.39mg,39.4μmol,16.8%收率,97.8%纯度),为灰色固体。

[2992] LCMS:RT＝0.900min,m/z＝482.4(M+1)$^{+}$。

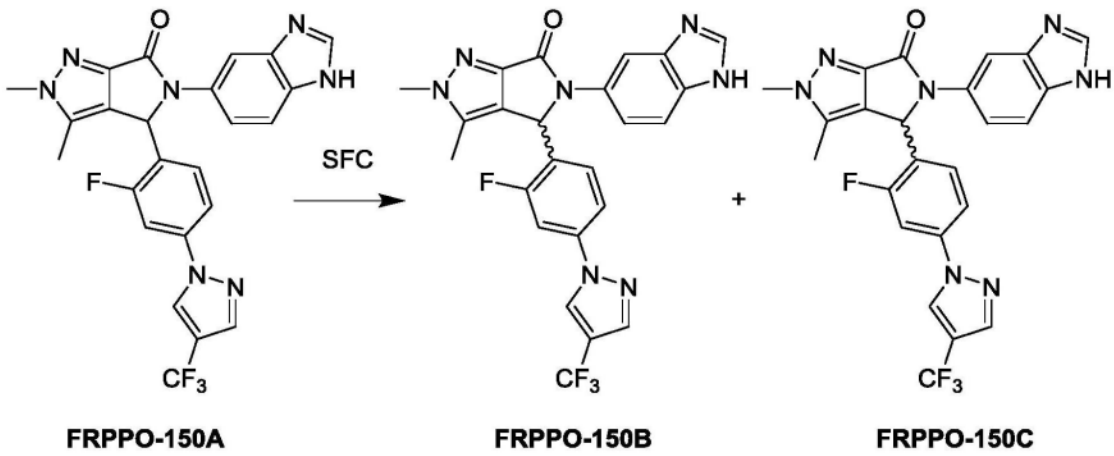
[2993] HPLC:RT＝2.294min。

[2994] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ13.37(s,1H),12.44(s,1H),8.95(s,1H),8.40(s,1H),8.18-8.17(m,1H),7.74-7.72(m,1H),7.57-7.55(m,3H),7.45-7.29(m,2H),6.65-6.62(m,1H),2.12(s,3H)。

[2995] 方案50

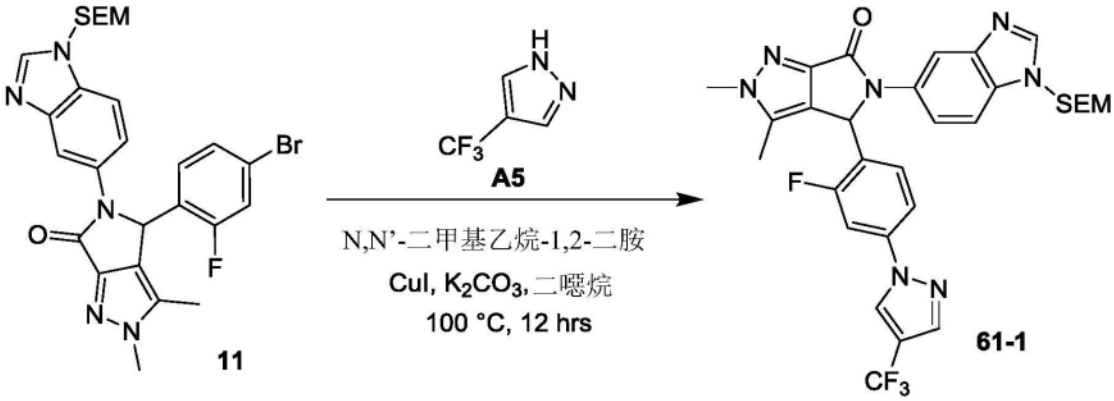


[2996]



[2997] 合成58-1

[2998]



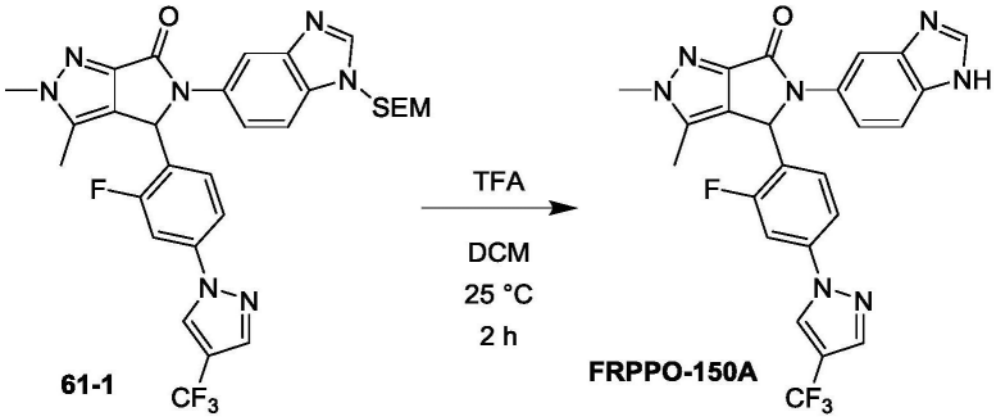
[2999] 向化合物11(方案45和合成50-1)(200mg,350μmol,1.00eq)和化合物A5(100mg,734μmol,2.10eq)在二噁烷(5mL)中的溶液中加入N,N'-二甲基乙烷-1,2-二胺(70mg,794μmol,85.47μL,2.27eq)和CuI(67mg,351μmol,1.00eq)以及K_2CO_3(100mg,723μmol,2.06eq)。将混合物在100℃搅拌12h。将反应混合物分配在水100mL和乙酸乙酯100mL之间。将有机相

分离,用盐水50mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1,产物R_f=0.5)纯化,得到化合物61-1(200mg,319μmol,91.1%收率),为黄色油状物,将其直接用于下一步骤。

[3000] LCMS:RT=1.110min,m/z=626.5$(M+1)^+$。

[3001] 合成58-2

[3002] (FRPPO-150A)

[3003] 

[3004] 向化合物61-1(200mg,319μmol,1.00eq)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(3.08g,27.0mmol,2mL,84.5eq)。将混合物在25℃搅拌2h。将反应混合物倒入水20mL中并用$NH_3 \cdot H_2O$调节至pH=8~9,并用DCM 60mL(30mL*2)萃取,将有机相分离,用水60mL(30mL*2)和盐水30mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(碱性条件,柱:Waters Xbridge 150*25mm*5μm;流动相:0.05%氢氧化氨,A-水,B-ACN;梯度:26%-56%B,10min)纯化,得到FRPPO-150A(51.87mg,104μmol,32.7%收率,100%纯度),为灰白色固体。

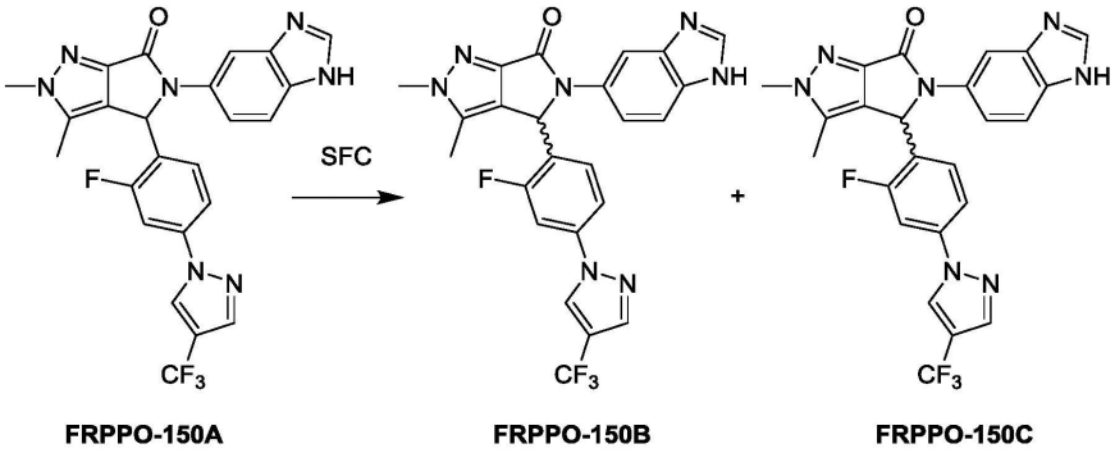
[3005] LCMS:RT=0.926min,m/z=496.4$(M+1)^+$。

[3006] HPLC:RT=1.946min

[3007] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ12.4(s,1H),9.11(s,1H),8.18-8.17(m,2H),7.73-7.70(m,2H),7.64-7.62(m,1H),7.47-7.45(m,1H),6.67(s,1H),3.88(s,3H),2.15(s,3H)。

[3008] 合成58-3

[3009] (FRPPO-150B和FRPPO-150C)

[3010] 

[3011] FRPPO-150A(51.87mg,104μmol,1.00eq)通过手性SFC色谱法分离。柱:Chiralpak

AS 250x30 mm ID,10微米粒度。流动相:60%A-CO_2;40%B-MeOH(0.1%$NH_3 \cdot H_2O$),在70g/min,25℃,得到:

[3012] FRPPO-150B(20.09mg,40.5μmol,38.7%收率),为灰白色固体。

[3013] LCMS:RT=0.940min,m/z=496.3(M+1)$^+$。

[3014] HPLC:RT=1.956min

[3015] SFC:RT=1.333min

[3016] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ12.4(s,1H),9.12(s,1H),8.18-8.17(m,2H),7.75-7.71(m,2H),7.65-7.62(m,1H),7.46-7.44(m,2H),7.43-7.31(m,1H),6.68-6.66(m,1H),3.88(s,3H),2.15(s,3H)。

[3017] FRPPO-150C(20.42mg,41.2μmol,39.3%收率),为灰白色固体。

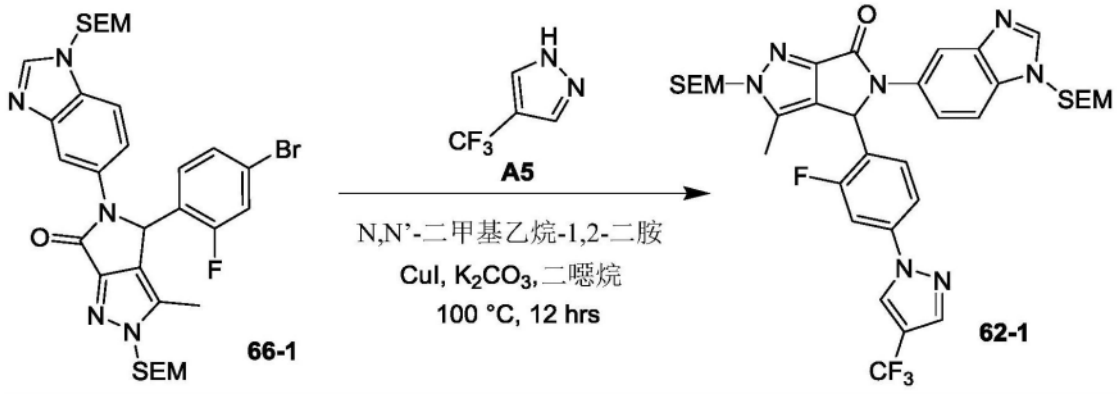
[3018] LCMS:RT=0.938min,m/z=496.3(M+1)$^+$。

[3019] HPLC:RT=1.959min。

[3020] SFC:RT=1.670min。

[3021] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ12.4(s,1H),9.12(s,1H),8.18-8.17(m,2H),7.75-7.71(m,2H),7.65-7.62(m,1H),7.46-7.44(m,2H),7.43-7.31(m,1H),6.68-6.66(m,1H),3.88(s,3H),2.15(s,3H)。

[3022] 合成59-1

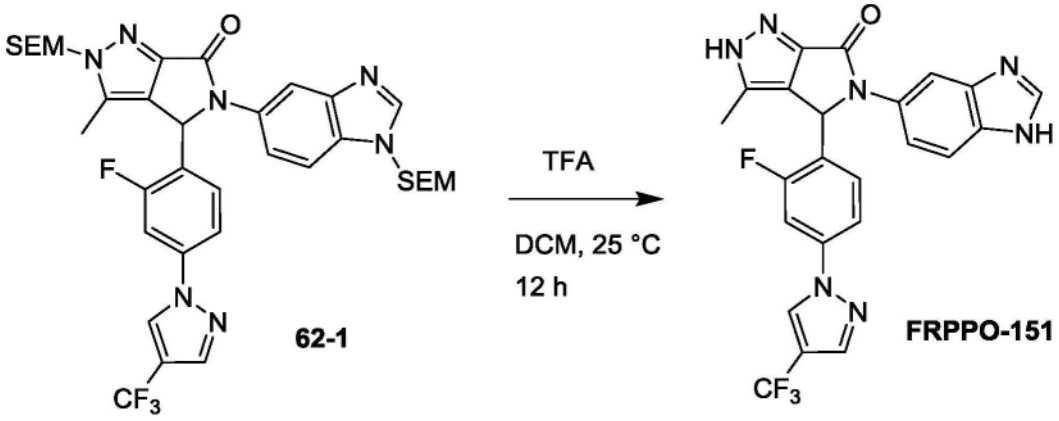
[3023] 

[3024] 将化合物66-1(方案47和合成53-1)(200mg,289μmol,1.00eq)、化合物A5(80.0mg,588μmol,2.03eq)、CuI(60.0mg,315μmol,1.09eq)、N,N'-二甲基乙二胺(50.0mg,567μmol,61.0μL,1.96eq)、K_2CO_3(80.0mg,579μmol,2.00eq)和二噁烷(5mL)的混合物在100℃搅拌18h。将混合物过滤并将滤液浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(在acetion中的0.1%FA条件)纯化,得到化合物62-1(130mg,粗制品),为黄色固体并直接用于下一步骤。

[3025] LCMS:RT=1.091&1.104min,m/z=742.3(M+1)$^+$。

[3026] 合成59-2

[3027] (FRPPO-151)

[3028] 

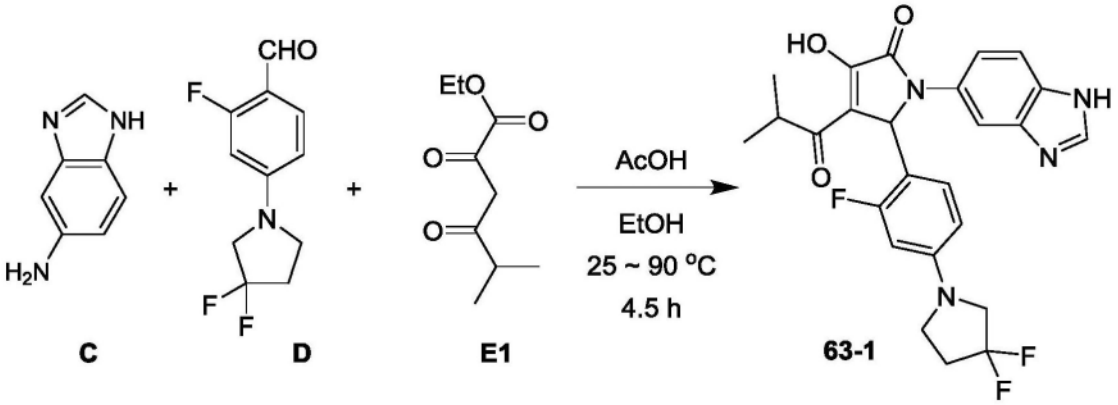
[3029] 向62-1(100mg,135μmol,1.00eq)在DCM(4mL)中的溶液中加入TFA(3.08g,27.0mmol,2mL,200eq)并将混合物在25℃搅拌12h。将混合物用DCM(20mL)稀释并用Na_2CO_3溶液调节至pH＝8,用DCM(10mL*2)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(碱性条件,柱:Waters Xbridge 150*25mm*5μm流动相:0.05％氢氧化氨,A-水,B-ACN;梯度:23％-50％B,10min)纯化,得到化合物FRPPO-151(14.36mg,29.8μmol,22.1％收率,99.9％纯度),为灰白色固体。

[3030] LCMS:RT＝0.898min,m/z＝482.2$(M+1)^+$。

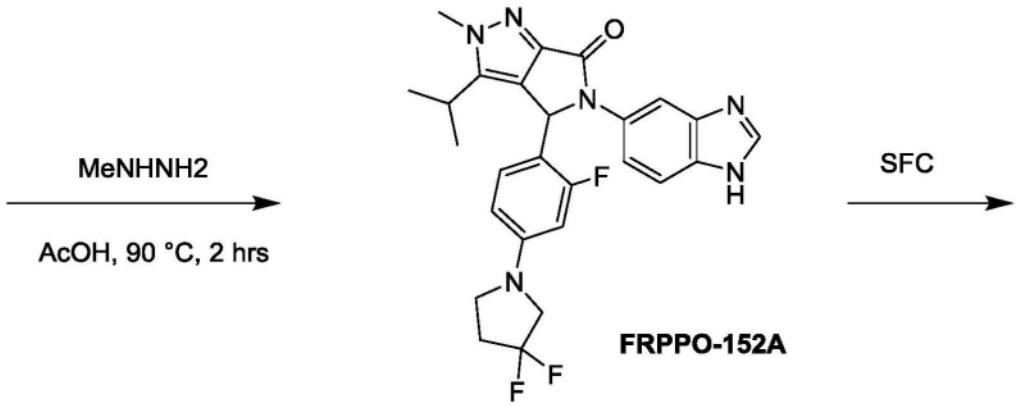
[3031] HPLC:RT＝2.466min。

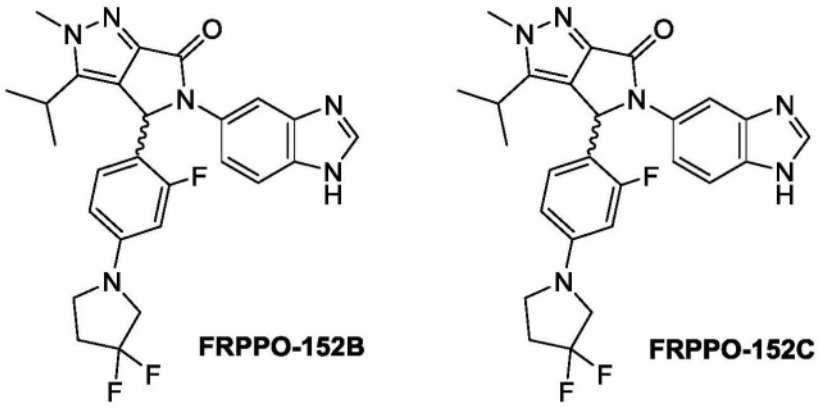
[3032] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ9.12(s,1H),8.18-8.17(m,2H),7.74-7.72(m,2H),7.64-7.62(m,1H),7.62-7.52(m,1H),7.51-7.50(m,1H),7.43-7.36(m,1H),6.67(s,1H),2.12(s,3H)。

[3033] 方案51



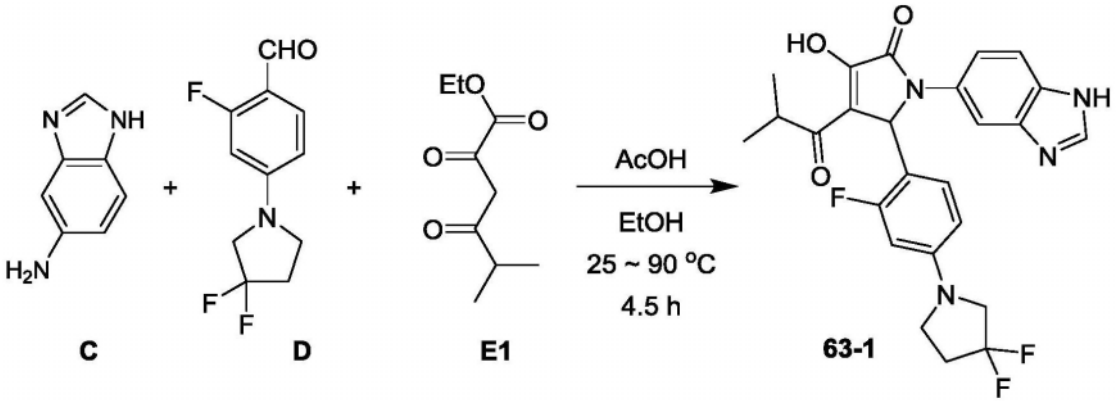
[3034]





[3035] 合成60-1

[3036]



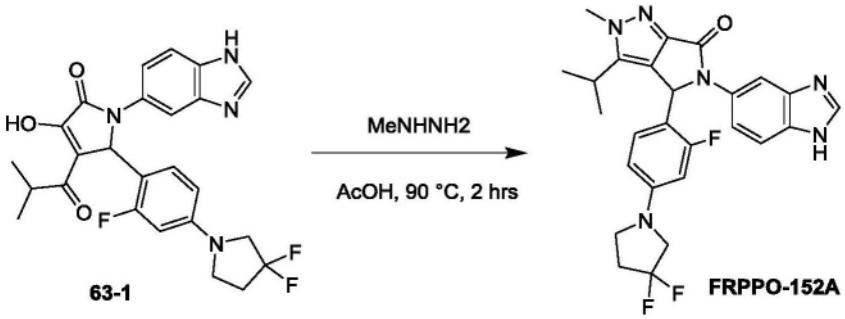
[3037] 向化合物D(861mg,3.76mmol,1.00eq)和化合物C(500mg,3.76mmol,1.00eq)在

EtOH(5mL)中的溶液中加入AcOH(210mg,3.50mmol,0.2mL,0.9eq)。将混合物在25℃搅拌0.5h,然后加入化合物E1(700mg,3.76mmol,1.00eq),将混合物在90℃搅拌4h。将反应混合物过滤,得到化合物63-1(200mg,412μmol,10.9%收率),为黄色固体。

[3038] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ8.21-8.19(m,1H),7.67-7.66(m,1H),7.49-7.48(m,1H),7.34-7.30(m,1H),6.22-6.10(m,2H),5.96(s,1H),3.59-3.53(m,2H),3.38-3.36(m,3H),2.45-2.42(m,2H),0.99-0.96(d,J=6.8Hz,3H),0.94-0.92(d,J=6.8Hz,3H)。

[3039] 合成60-2

[3040] (FRPPO-152A)

[3041] 

[3042] 向化合物63-1(200mg,412μmol,1.00eq)在AcOH(5mL)中的溶液中加入甲基肼(50mg,434μmol,57.1μL,1.05eq)。将混合物在90℃搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩以除去AcOH。将剩余物用水100mL稀释并用$NH_3 \cdot H_2O$调节至pH=8~9,然后用乙酸乙酯150mL(50mL*3)萃取。合并的有机层用盐水100mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(碱性条件,柱:Phenomenex Gemini NX-C18 75*30mm*3μm;流动相:0.05%氢氧化氨,A-水,B-ACN;27%-57%B%,7.5min)纯化,得到FRPPO-152A(59.77mg,119μmol,28.9%收率,98.9%纯度),为白色固体。

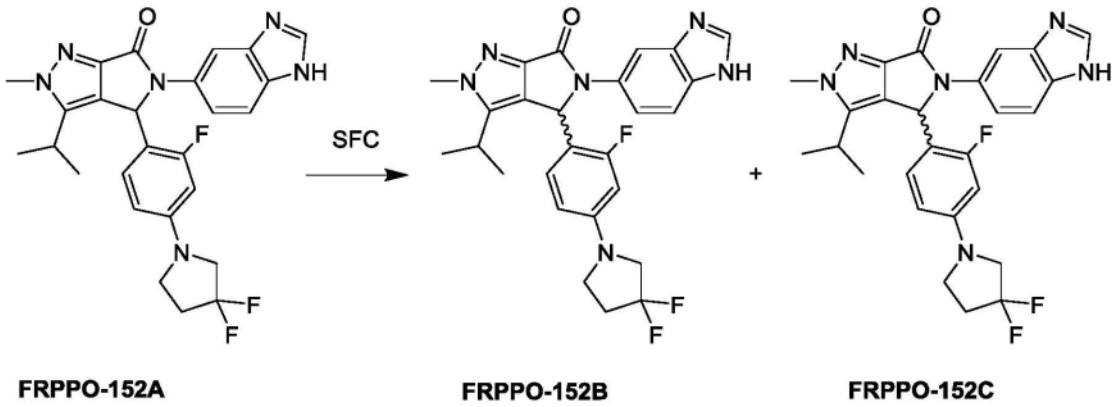
[3043] LCMS:RT=0.948min,m/z=495.4$(M+1)^+$。

[3044] HPLC:RT=1.992min

[3045] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ12.4(s,1H),8.16(s,1H),7.60-7.46(m,1H),7.26-7.24(m,1H),7.09-6.93(m,1H),6.76-6.48(m,1H),6.28(s,1H),6.26-6.20(m,2H),3.92(s,3H),3.61-3.55(m,2H),3.44-3.40(m,2H),3.12-3.06(m,1H),2.45-2.38(m,2H),1.18-1.17(d,J=6.8Hz,3H),0.72-0.69(d,J=7.2Hz,3H)。

[3046] 合成60-3

[3047] (FRPPO-152B和FRPPO-152C)

[3048] 

[3049] FRPPO-152A(59.77mg,119μmol,1.00eq)通过手性SFC色谱法分离。柱:Chiralpak OD 250x30mm ID,10微米粒度。流动相:50%A-CO_2;50%B-MeOH(0.1%$NH_3 \cdot H_2O$),在70g/min,25℃,得到:

[3050] FRPPO-152B(19.33mg,38.6μmol,32.3%收率,98.8%纯度),为浅黄色固体

[3051] LCMS:RT=0.946min,m/z=495.3$(M+1)^+$。

[3052] HPLC:RT=1.985min。

[3053] SFC:RT=1.818min。

[3054] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ12.4(s,1H),8.17(s,1H),7.62-7.52(m,1H),7.42-7.40(m,1H),7.29-7.21(m,1H),6.49-6.46(m,1H),6.28-6.26(m,1H),6.24-6.21(m,2H),3.92(s,3H),3.61-3.55(m,2H),3.37-3.33(m,2H),3.13-3.09(m,1H),2.47-2.42(m,2H),1.18-1.17(d,J=6.8Hz,3H),0.72-0.70(d,J=7.2Hz,3H)。

[3055] FRPPO-152C(12.57mg,25.4μmol,21.2%收率,100%纯度),为浅黄色固体。

[3056] LCMS:RT=0.950min,m/z=495.3$(M+1)^+$。

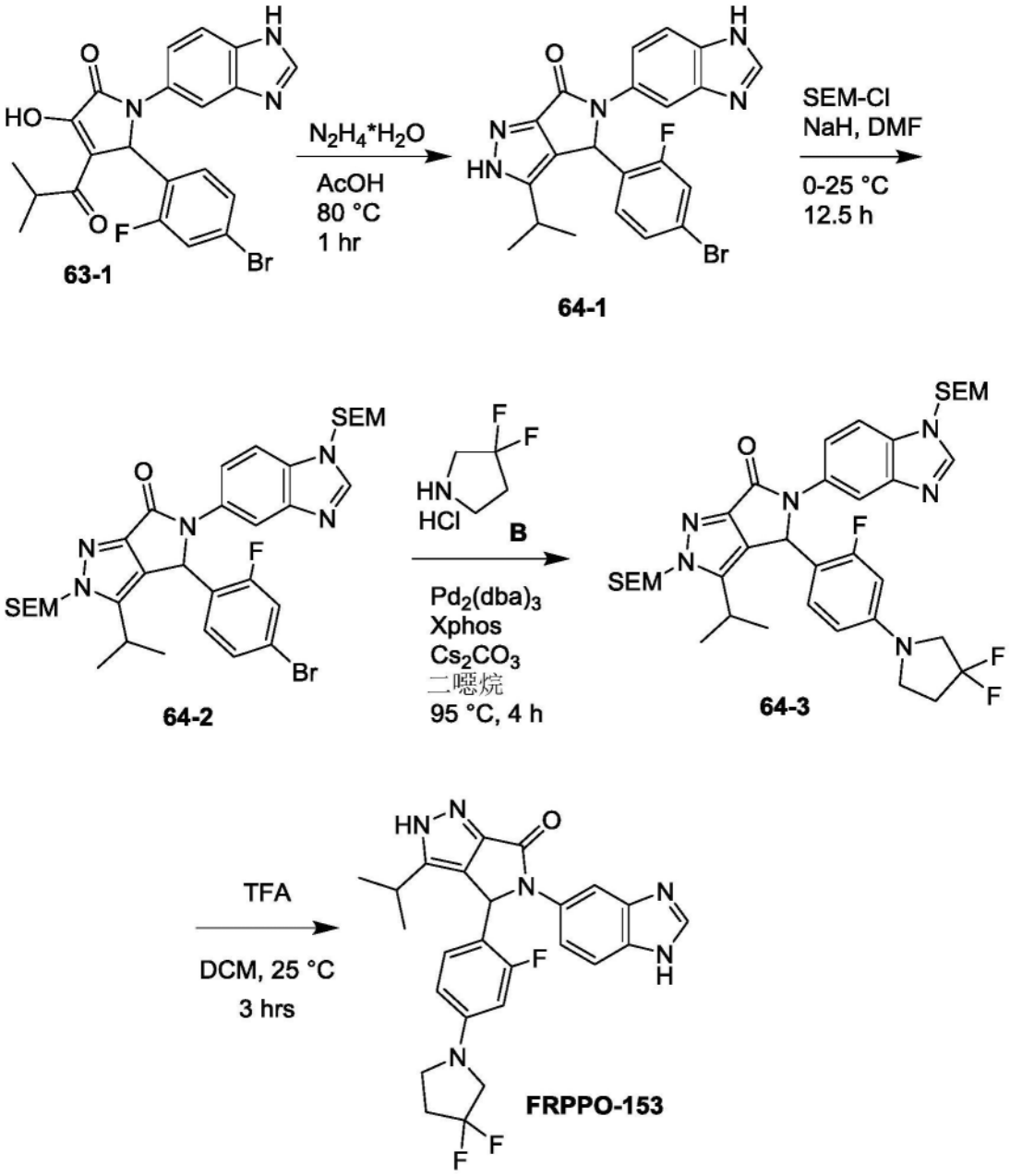
[3057] HPLC:RT=1.981min。

[3058] SFC:RT=2.289min。

[3059] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ12.4(s,1H),8.17(s,1H),7.62-7.52(m,1H),7.42-7.40(m,1H),7.29-7.21(m,1H),6.49-6.46(m,1H),6.28-6.26(m,1H),6.24-6.21(m,2H),3.92(s,3H),3.61-3.55(m,2H),3.37-3.34(m,2H),3.11-3.07(m,1H),2.47-2.42(m,2H),1.19-1.17(d,J=6.8Hz,3H),0.72-0.70(d,J=7.2Hz,3H)。

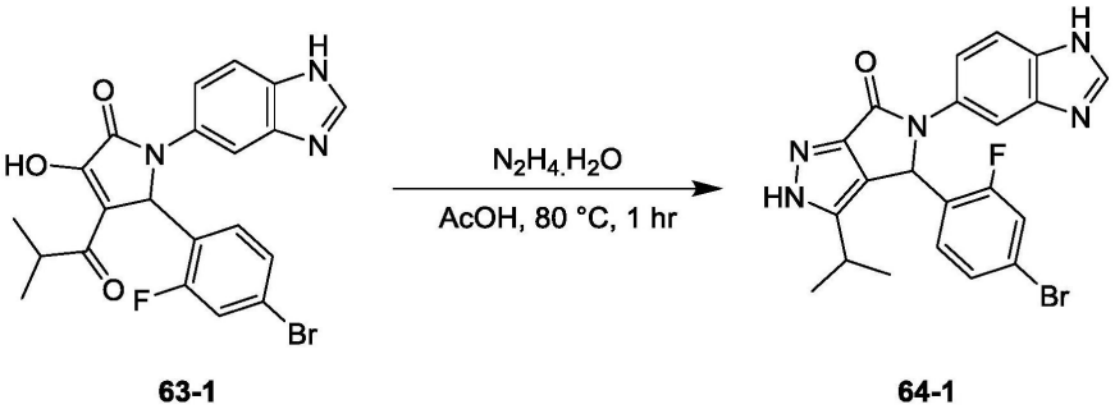
[3060] 方案52

[3061]



[3062] 合成61-1

[3063]

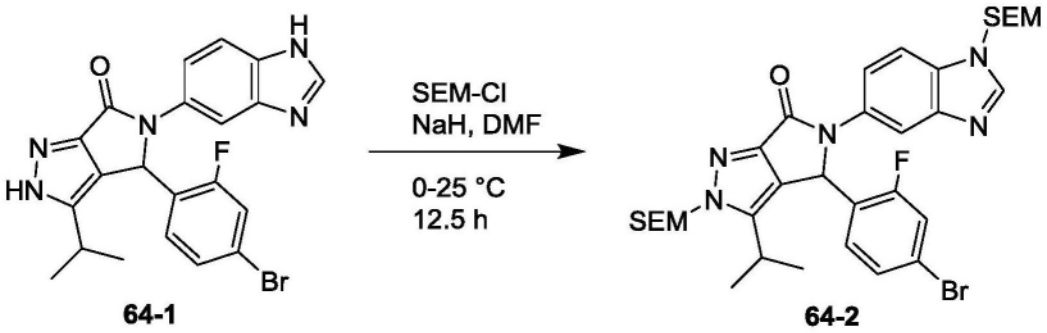


[3064] 向化合物63-1(1.00g,2.18mmol,1.00eq)在AcOH(6mL)中的溶液中加入$N_2H_4.H_2O$(300mg,5.87mmol,291μL,2.69eq)。将混合物在80℃搅拌1h。在25℃将反应混合物通过加入

水10mL猝灭,然后在减压下浓缩以除去AcOH,倒入水(20mL)中,过滤并在减压下浓缩,得到64-1(2.00g,粗制品),为黄色油状物。

[3065] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ8.19(s,1H),7.66-7.65(m,1H),7.51-7.49(m,1H),7.45-7.42(m,1H),7.29-7.26(m,3H),6.64(s,1H),3.46-3.41(m,1H),1.09-1.08(m,3H),0.89-0.87(m,3H)。

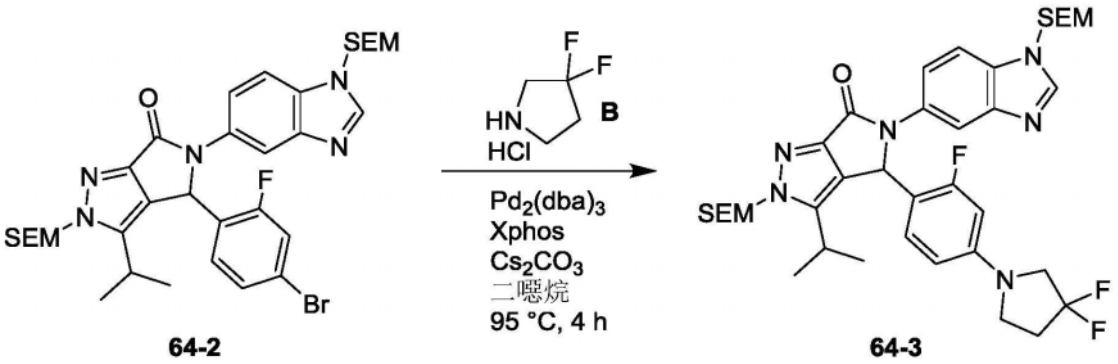
[3066] 合成61-2

[3067] 

[3068] 在0℃向化合物64-1(2.00g,4.40mmol,1.00eq)在DMF(10mL)中的溶液中加入NaH(528mg,13.2mmol,60.0%纯度,3.00eq)。将混合物在0℃搅拌0.5h。然后将SEM-Cl(2.20g,13.2mmol,2.34mL,3.00eq)加入到混合物中。将混合物在25℃搅拌12h。在0℃将混合物通过加入NH_4Cl(10mL)猝灭,并用EtOAc(20mL*2)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(在乙腈中的0.1%FA)纯化,得到化合物64-2(800mg,1.12mmol,25.4%收率),为黄色油状物,将其直接用于下一步骤。

[3069] LCMS:EW20969-25-P1B2,RT=1.147&1.173min,m/z=716.2(M+3)$^+$。

[3070] 合成61-3

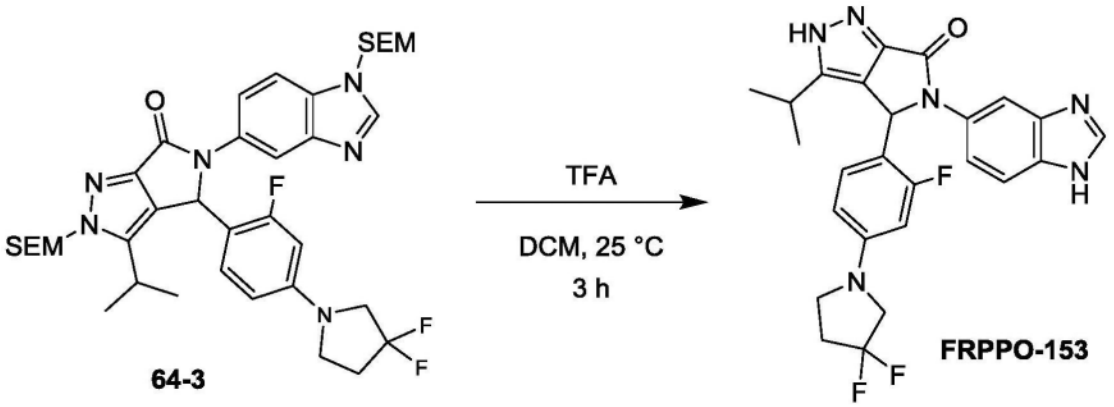
[3071] 

[3072] 向化合物64-2(800mg,1.12mmol,1.00eq)和化合物B(192mg,1.34mmol,1.20eq,HCl)在二噁烷(5mL)中的溶液中加入$Pd_2(dba)_3$(51.0mg,55.6μmol,4.98e-2.00eq)、XPhos(53.0mg,111μmol,9.93e-2.00eq)和Cs_2CO_3(729mg,2.24mmol,2.00eq)。将混合物在95℃搅拌4h。将混合物过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(0.1%FA条件)纯化,得到化合物64-3(250mg,334μmol,29.9%收率,99.2%纯度),为黄色油状物。

[3073] LCMS:RT=0.999min,m/z=741.4(M+1)$^+$。

[3074] 合成61-4

[3075] (FRPPO-153)

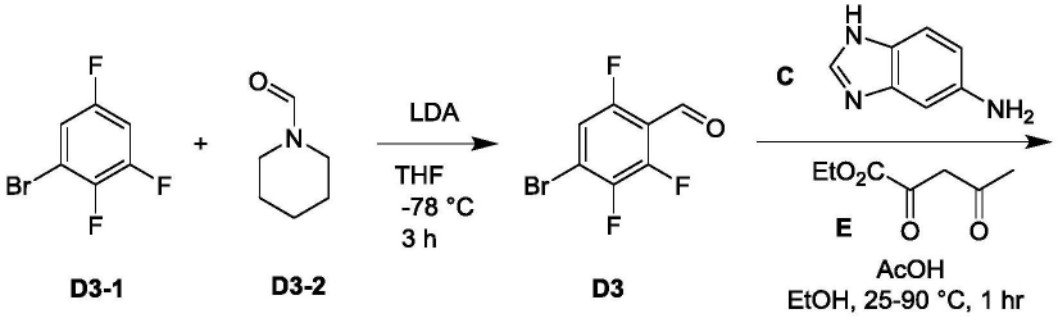
[3076] 

[3077] 向化合物64-3(200mg,269μmol,1.00eq)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(1.54g,13.5mmol,1mL,50.0eq)。将混合物在25℃搅拌3h。将混合物用DCM(20mL)稀释并用Na_2CO_3溶液调节至pH＝8,用DCM(10mL*2)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(中性条件;柱:Waters Xbridge 150*25mm*5μm;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:27%-47%,9min)纯化,得到FRPPO-153(9.73mg,19.9μmol,7.38%收率,98.4%纯度),为浅黄色固体。

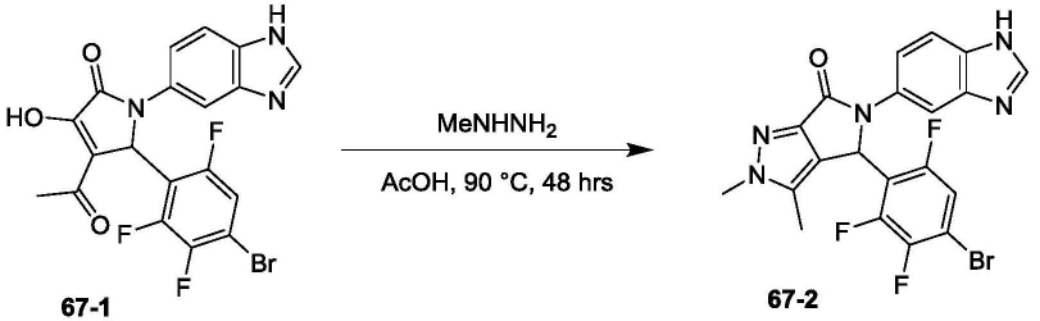
[3078] LCMS:RT＝2.623min,m/z＝481.1(M+1)$^+$。

[3079] ^{1}HNMR:400MHz DMSO-d6δ13.31-13.27(m,1H),12.41(s,1H),8.17(s,1H),7.62-7.61(m,1H),7.54-7.51(m,1H),7.30-7.24(m,1H),7.22-6.98(m,1H),6.49-6.46(m,1H),6.27-6.22(m,2H),3.61-3.55(m,2H),3.37-3.36(m,3H),2.45-2.41(m,2H),1.11-1.10(m,3H),0.91-0.89(m,3H)。

[3080] 方案53

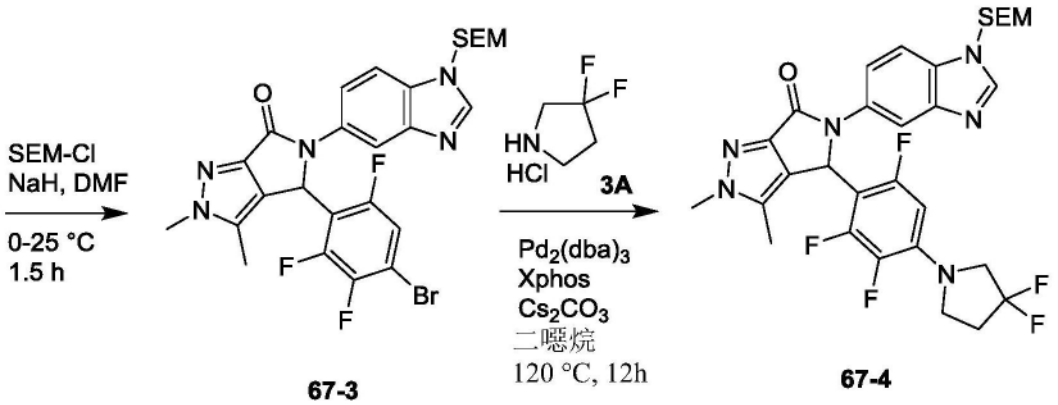


D3-1 D3-2 D3

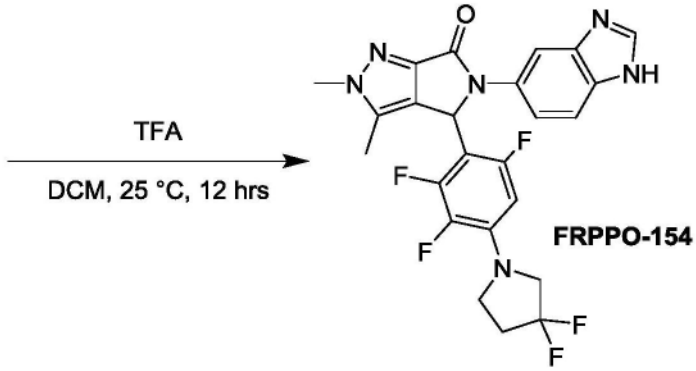


67-1 67-2

[3081]

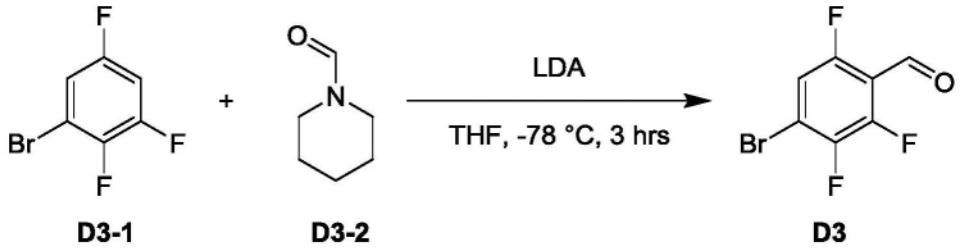


67-3 67-4



FRPPO-154

[3082] 合成62-1

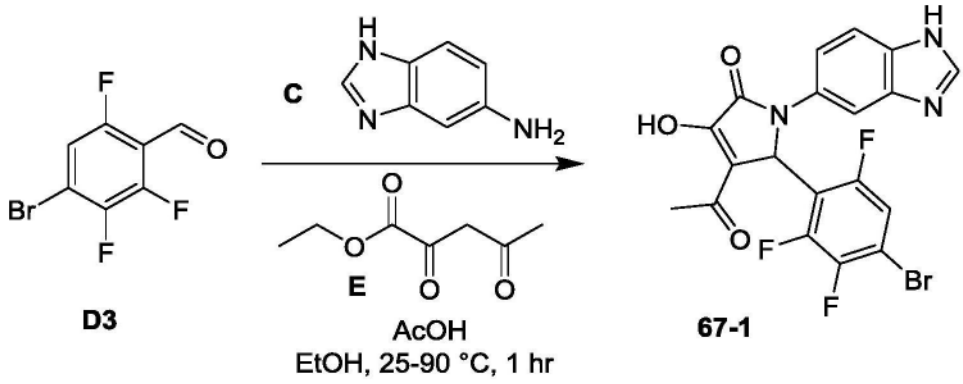
[3083] 

D3-1 D3-2 D3

[3084] 在-78℃向化合物D3-1(500mg,2.37mmol,284μL,1.00eq)在THF(5mL)中的溶液中加入LDA(2M,1.90mL,1.60eq)。将混合物在-78℃搅拌1h。然后将化合物D3-2(322mg,2.85mmol,315μL,1.20eq)加入到混合物中。将混合物在-78℃搅拌2h。TLC(石油醚:乙酸乙酯=20:1)显示形成一个新的斑点(R_f=0.50)。在-78℃将混合物通过3M HCl(pH=3)猝灭,然后将混合物用乙酸乙酯(10mL*2)萃取。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=20:1,产物R_f=0.50)纯化,得到化合物D3(400mg,粗制品),为黄色油状物。

[3085] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$δ10.3(s,1H),7.30-7.25(m,1H)。

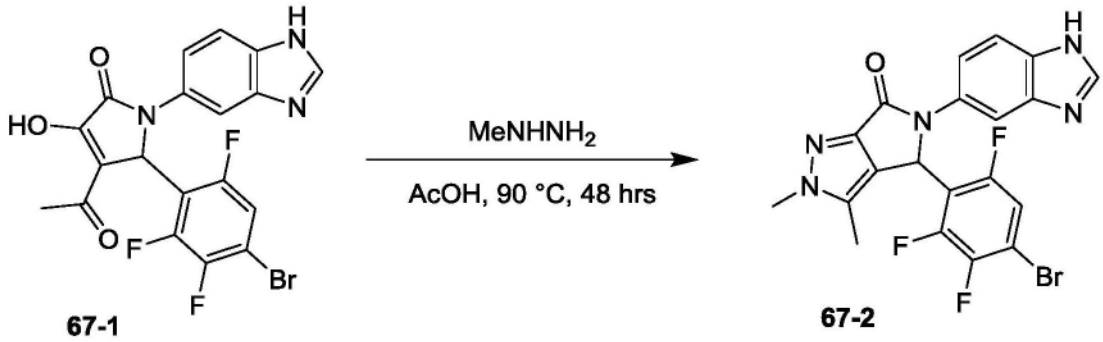
[3086] 合成62-2

[3087] 

[3088] 向化合物D3(3.59g,15.0mmol,1.00eq)和化合物C(2.00g,15.0mmol,1.00eq)在EtOH(5mL)中的溶液中加入AcOH(903mg,15.0mmol,860μL,1.00eq)。将混合物在25℃搅拌0.5h,然后加入化合物E(2.38g,15.0mmol,2.12mL,1.00eq),将混合物在90℃搅拌0.5h。将反应混合物过滤,得到剩余物。将粗产物与乙酸乙酯(10ml)一起在25℃研磨30min,得到化合物67-1(7.00g,15.0mmol,99.9%收率),为黄色固体。

[3089] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ8.29(s,1H),7.71-7.56(m,1H),7.45-7.41(m,2H),7.31-7.28(m,1H),6.39-6.36(m,1H),2.37(s,3H)。

[3090] 合成62-3

[3091] 

[3092] 向化合物67-1(7.00g,15.0mmol,1.00eq)在AcOH(30mL)中的溶液中加入甲基肼(3.93g,34.1mmol,4.49mL,2.27eq)。将混合物在90℃搅拌48h。将反应混合物在减压下浓缩以除去AcOH。将剩余物用水100mL稀释并用$NaHCO_3$(sat aq)调节至pH=8~9,然后用乙酸乙酯450mL(150mL*3)萃取。合并的有机层用盐水200mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(碱性条件,柱:Waters Xbridge BEH C18 250*50mm*10um;流动相:0.05%氢氧化氨,A-水,B-ACN;梯度:25%-50%B%,20min)纯化,得到化合物67-2(1.80g,3.78mmol,25.1%收率),为黄色固体。

[3093] ^1H NMR:400MHz DMSO-d6δ8.21(s,1H),7.68-7.67(m,1H),7.55-7.53(m,2H),7.29-7.26(m,1H),6.78(s,1H),3.89(s,3H),2.17(s,3H)。

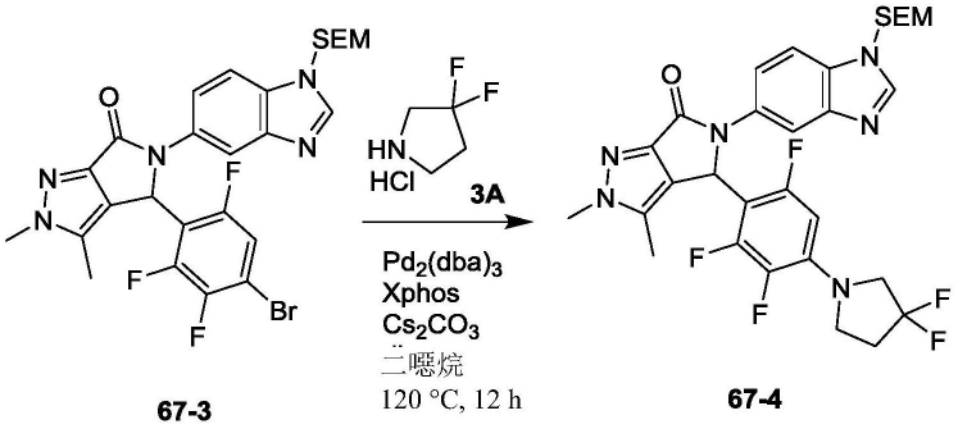
[3094] 合成62-4

[3095] 

[3096] 在0℃向化合物67-2(1.00g,2.10mmol,1.00eq)在DMF(10mL)中的溶液中加入NaH(90mg,2.25mmol,60%纯度,1.07eq),将混合物在0℃搅拌0.5h。然后在0℃加入SEM-Cl(360mg,2.16mmol,382μL,1.03eq),将混合物在25℃搅拌1h。将反应混合物分配在水100mL和乙酸乙酯150mL之间。将有机相分离,用水100mL(50mL*2)和盐水100mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(在乙腈中的0.1%$NH_3 \cdot H_2O$)纯化,得到化合物67-3(1.20g,1.96mmol,93.4%收率,99.2%纯度),为黄色固体。

[3097] LCMS:RT=1.083min,m/z=606.4$(M+1)^+$。

[3098] 合成62-5

[3099] 

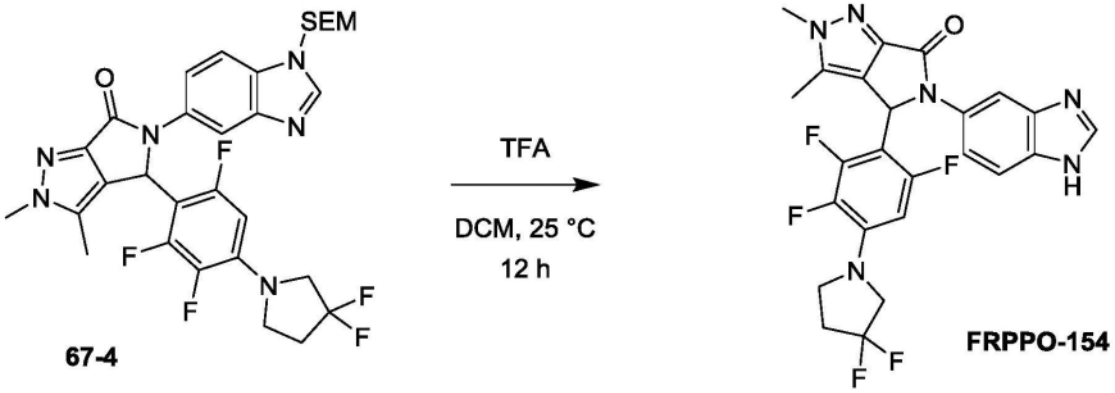
[3100] 向化合物67-3(100mg,163.56μmol,1.00eq)和化合物B(25mg,174μmol,1.06eq,HCl)在二噁烷(10mL)中的溶液中加入Cs_2CO_3(110mg,337μmol,2.06eq)和Xantphos(10mg,17.2μmol,0.10eq)以及$Pd_2(dba)_3$(15mg,16.3μmol,0.10eq)。将混合物在120℃搅拌12h。将反应混合物分配在水100mL和乙酸乙酯150mL之间。将有机相分离,用水100mL(50mL*2)和盐

水100mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(在乙腈中的0.1%$NH_3 \cdot H_2O$)纯化,得到化合物67-4(50mg,79.0μmol,48.3%收率),为黄色固体,其直接通过下一步骤确认。

[3101] LCMS:RT=1.086min,m/z=633.5$(M+1)^+$。

[3102] 合成62-6

[3103] (FRPPO-154)

[3104] 

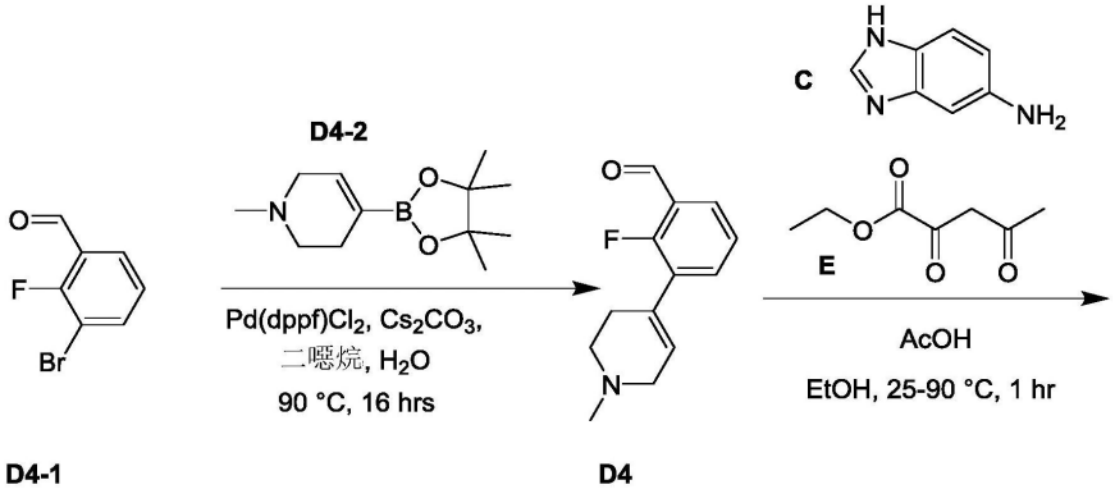
[3105] 向化合物67-4(50mg,79.0μmol,1.00eq)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(3.08g,27.0mmol,2mL,341eq)。将混合物在25℃搅拌12h。LCMS显示化合物67-4被消耗,并检测到所需的m/z。将反应混合物倒入水100mL中并用$NH_3 \cdot H_2O$调节至pH=8~9,然后用DCM 200mL(100mL*2)萃取。合并的有机层用盐水100mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(碱性条件,柱:Waters Xbridge 150*25mm*5μm;流动相:0.05%氢氧化氨,A-水,B-ACN;梯度:26%-56%B%,10min)纯化,得到FRPPO-154(26.81mg,53.1μmol,67.2%收率,99.6%纯度),为白色固体。

[3106] LCMS:RT=0.936min,m/z=503.4$(M+1)^+$。

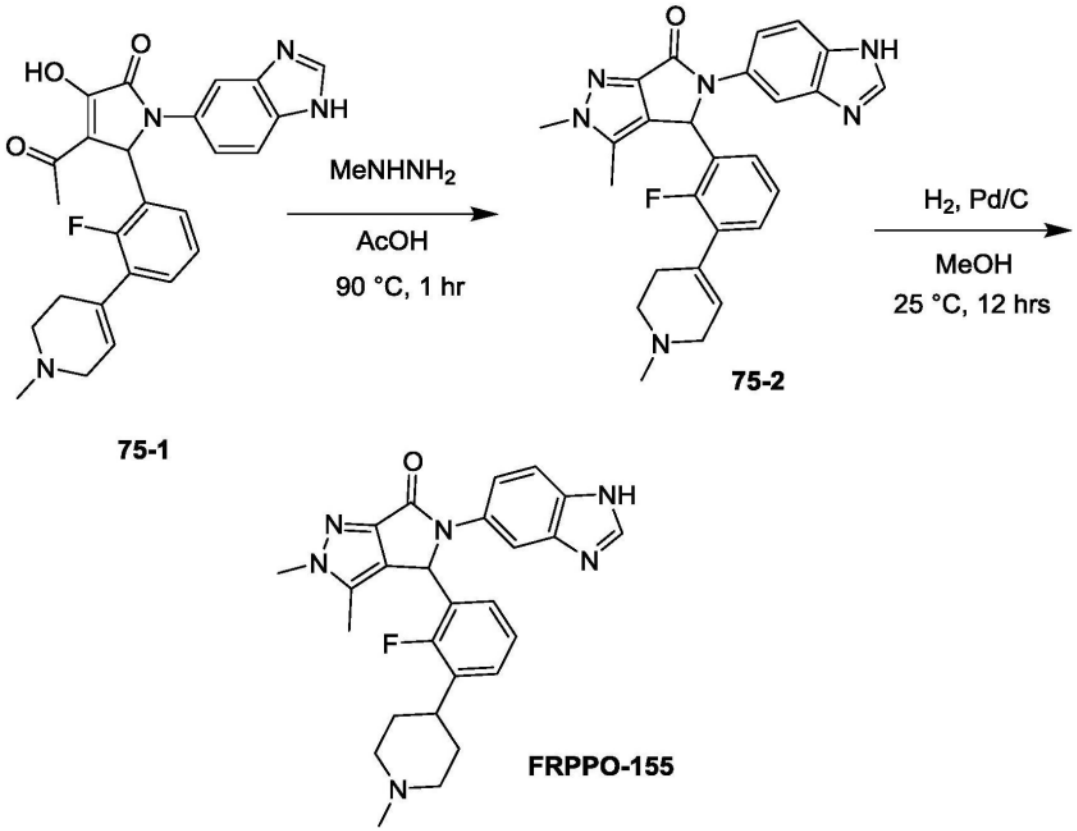
[3107] HPLC:RT=1.891min。

[3108] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ8.19(s,1H),7.64-7.63(m,1H),7.54-7.52(m,1H),7.28-7.25(m,1H),6.60(s,1H),6.36(s,1H),3.88(s,3H),3.79-3.70(m,2H),3.52-3.49(m,2H),2.42-2.32(m,2H),2.15(s,3H)。

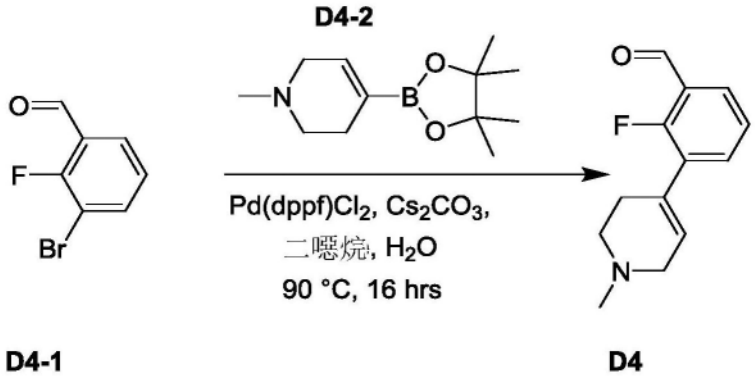
[3109] 方案54



[3110]



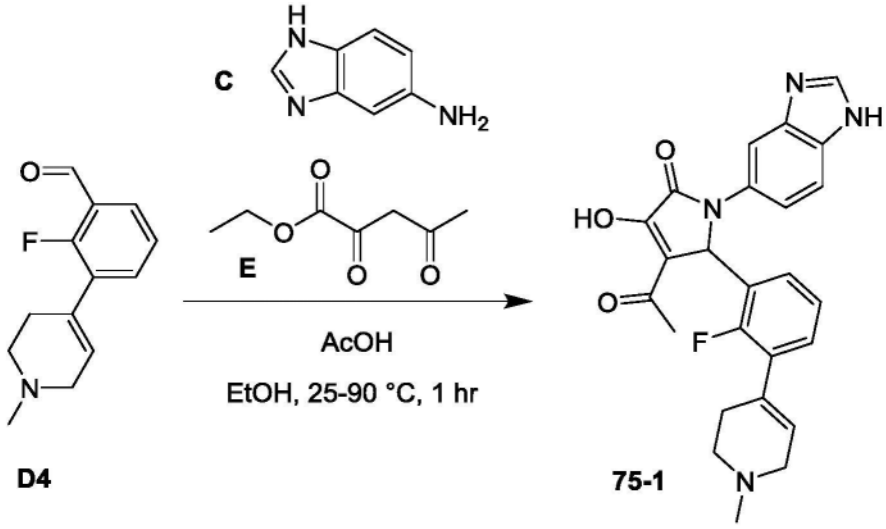
[3111] 合成63-1

[3112] 

[3113] 向化合物D4-1(3.00g,14.7mmol,1.00eq)和化合物D4-2(3.30g,14.7mmol,1eq)在二噁烷(40mL)和H_2O(5mL)中的溶液中加入Pd(dppf)Cl_2(540mg,738μmol,0.05eq)和Cs_2CO_3(15.0g,46.0mmol,3.12eq)。在N_2气氛下将混合物在90℃搅拌16h。将反应混合物分配在水100mL和乙酸乙酯100mL之间。将有机相分离,用盐水100mL(50mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(0.1%FA条件)纯化,得到化合物D4(3.30g,粗制品),为红色油状物。

[3114] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$δ10.4(s,1H),7.82-7.78(m,1H),7.53-7.51(m,1H),7.27-7.24(m,1H),5.98-5.96(m,1H),3.61-3.59(m,2H),3.18-3.15(m,2H),2.79-2.78(m,2H),2.72(s,3H)。

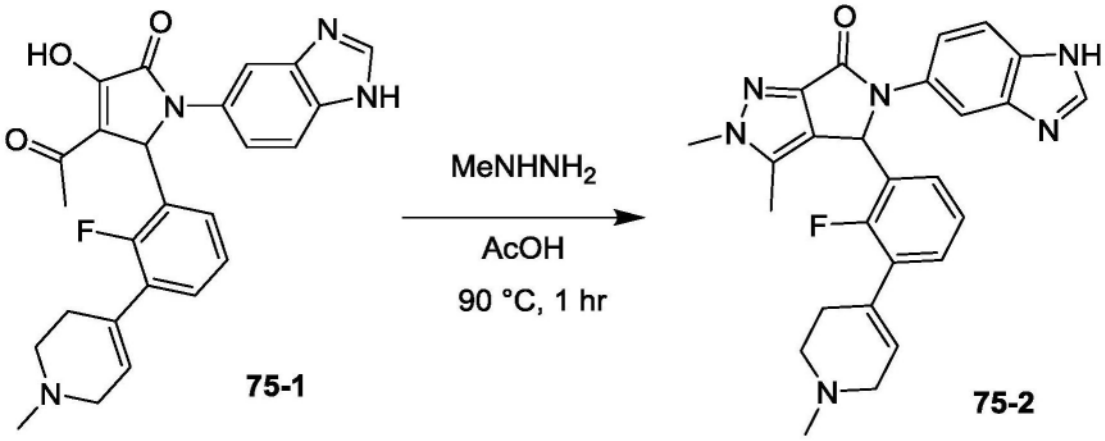
[3115] 合成63-2

[3116] 

[3117] 向化合物D4(3.30g,15.0mmol,1.00eq)和化合物C(2.01g,15.1mmol,1.00eq)在EtOH(30mL)中的溶液中加入AcOH(934mg,15.5mmol,890μL,1.03eq)。将混合物在25℃搅拌0.5h,然后加入化合物E(2.38g,15.0mmol,2.13mL,1.00eq),将混合物在25℃搅拌0.5h。将反应混合物过滤,得到化合物75-1(5.00g,11.2mmol,74.4%收率),为绿色固体,并且直接用于下一步骤。

[3118] LCMS:RT=0.651min,m/z=447.4$(M+1)^+$。

[3119] 合成63-3

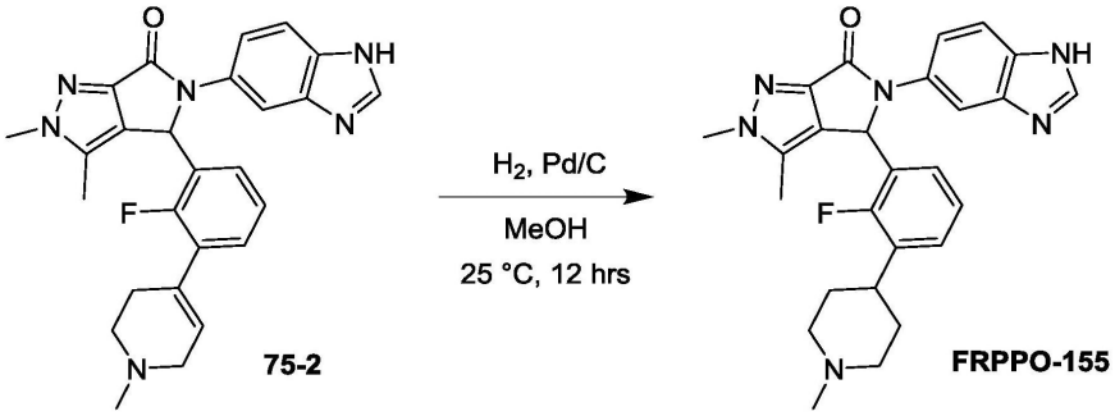
[3120] 

[3121] 向化合物75-1(1.00g,2.24mmol,1.00eq)在AcOH(10mL)中的溶液中加入甲基肼(170mg,1.48mmol,194μL,0.66eq)。将混合物在90℃搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩以除去AcOH。剩余物用水50mL稀释并用$NH_3 \cdot H_2O$调节至pH=8~9,并用DCM 90mL(30mL*3)萃取。合并的有机层用盐水40mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(碱性条件,柱:Phenomenex Gemini NX-C18 75*30mm*3μm;流动相:0.05%氢氧化氨,A-水,B-ACN;梯度:23%-40%B%,10min)纯化,得到化合物75-2(250mg,547μmol,24.4%收率),为黄色固体。

[3122] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ12.5(s,1H),8.20(s,1H),7.72-7.54(m,1H),7.45-7.31(m,2H),7.16-7.12(m,2H),7.09-7.01(m,1H),6.99-6.60(m,1H),5.87(s,1H),4.09(s,2H),3.86(s,3H),2.97-2.93(m,2H),2.42-2.32(m,2H),2.25(s,3H),2.13(s,3H)。

[3123] 合成63-3

[3124] (FRPPO-155)

[3125] 

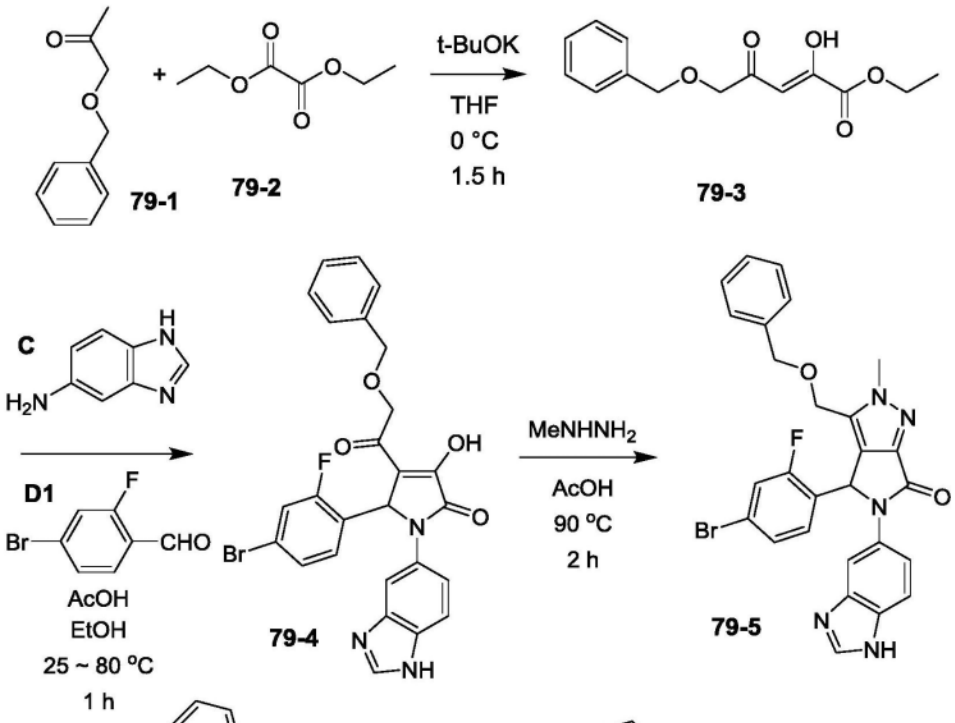
[3126] 在N_2气氛下向化合物75-2(250mg,547μmol,1.00eq)在MeOH(5mL)中的溶液中加入Pd/C(10%,0.1g)。将悬浮液脱气并用H_2吹扫3次。在H_2(50Psi)下在25℃将混合物搅拌12h。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(碱性条件,柱:Waters Xbridge 150*25mm*5μm;流动相:0.05%氢氧化氨,A-水,B-ACN;梯度:17%-47%B%,10min)纯化。剩余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1,产物R_f=0.4)纯化,得到FRPPO-155(7.55mg,16.4μmol,2.99%收率,99.6%纯度),为白色固体。

[3127] LCMS:RT=0.905min,m/z=459.4$(M+1)^+$。

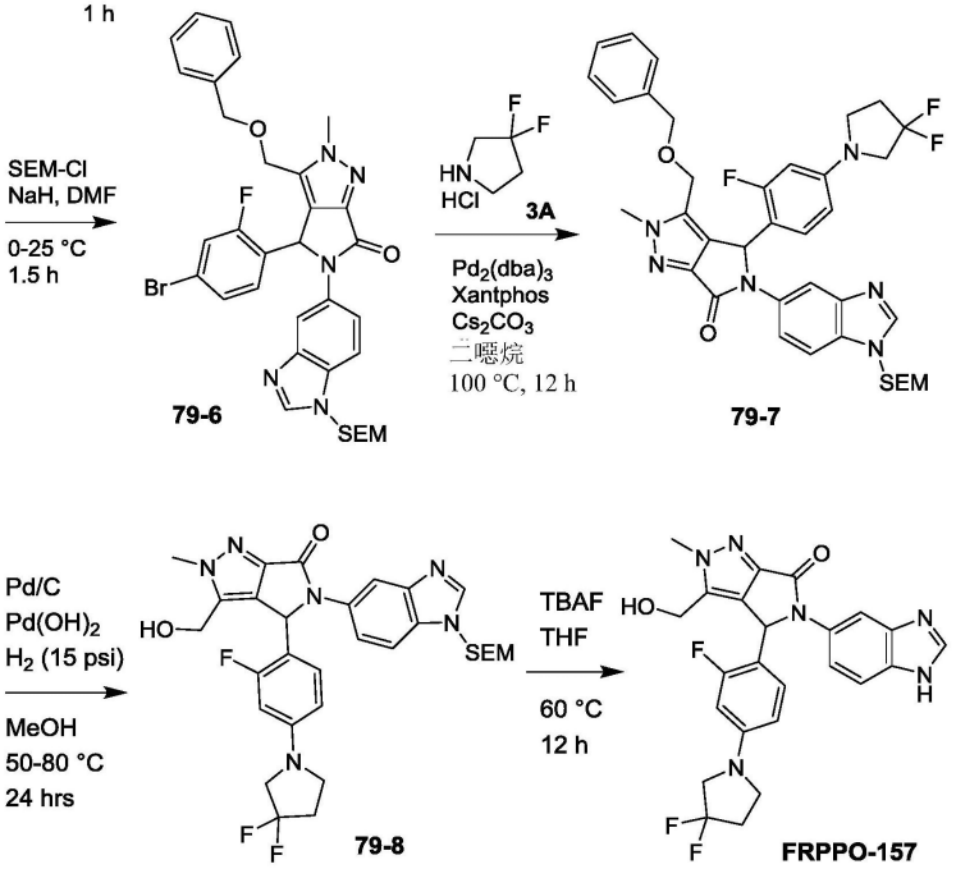
[3128] HPLC:RT=1.590min。

[3129] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$δ7.95(s,1H),7.78(s,1H),7.53-7.51(m,1H),7.09-7.05(m,1H),6.93-6.91(m,1H),6.89-6.88(m,2H),6.43(s,1H),3.92(s,3H),3.03-3.01(m,2H),2.79-2.76(m,1H),2.37(s,3H),2.18(s,3H),2.14-2.13(m,2H),2.11-1.82(m,2H),1.27-1.23(m,2H)。

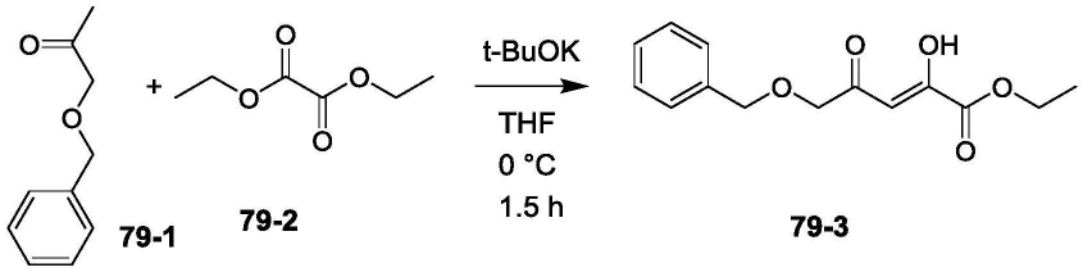
[3130] 方案55



[3131]



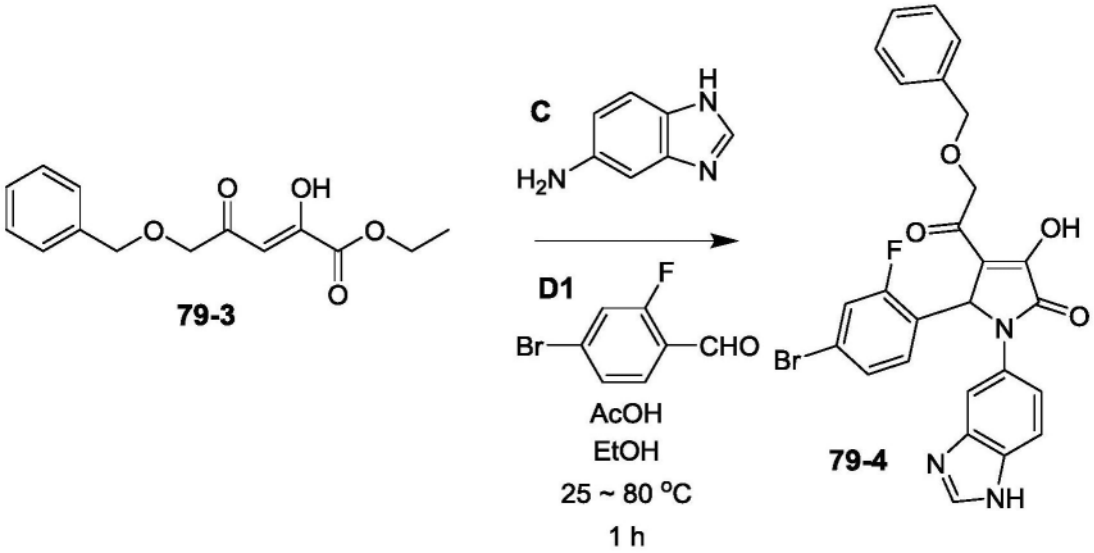
[3132] 合成64-1

[3133] 

[3134] 在0℃向t-BuOK(20.5g,182mmol,1.20eq)在THF(150mL)中的溶液中加入化合物79-2(20.3g,139mmol,19mL,0.90eq)。将混合物在0℃搅拌0.5h,然后加入化合物79-1(25.0g,152mmol,1.00eq),将混合物在0℃搅拌1h。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)显示剩余化合物79-1(R_f=0.7),并且形成新的斑点(R_f=0.2)。用HCl(1M)将反应混合物调节至pH=2并用乙酸乙酯100mL(50mL*2)萃取。合并的有机层用盐水100mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过急骤硅胶色谱(ISCO®;20g SepaFlash®二氧化硅急骤柱,洗脱剂为0~100%乙酸乙酯:石油醚梯度@60mL/min)纯化,得到化合物79-3(5.90g,22.3mmol,14.6%收率),为黄色油状物。

[3135] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$δ7.28-7.27(m,5H),6.60(s,1H),4.53(s,2H),4.29-4.24(m,2H),4.08(s,2H),1.30-1.27(m,3H)。

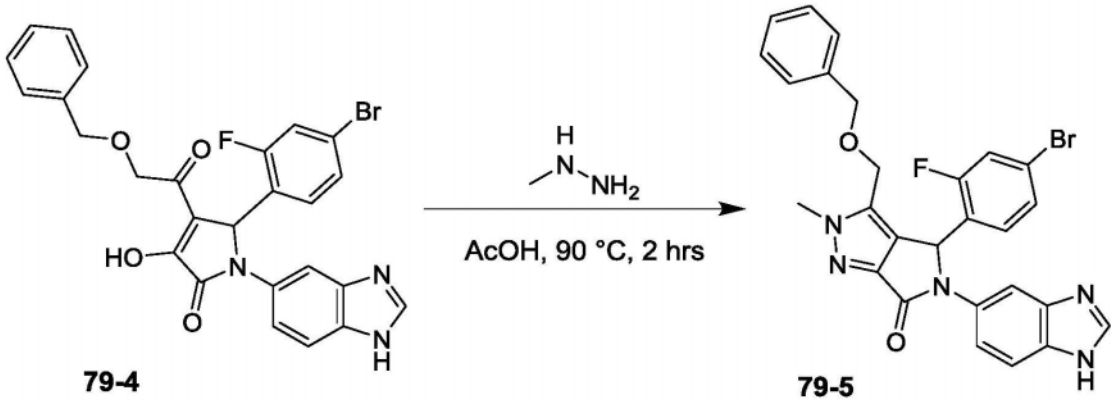
[3136] 合成64-2

[3137] 

[3138] 向化合物C(3.01g,22.6mmol,1.01eq)和化合物D1(4.57g,22.5mmol,1.01eq)在EtOH(10mL)中的溶液中加入AcOH(1.34g,22.3mmol,1.28mL,1.00eq)。将混合物在25℃搅拌0.5h,然后加入化合物79-3(5.90g,22.3mmol,1.00eq),将混合物在80℃搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物与乙酸乙酯一起在25℃研磨30min,得到化合物79-4(5.10g,9.51mmol,42.5%收率),为黄色固体。

[3139] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ8.26(s,1H),7.71(s,1H),7.53-7.51(m,1H),7.34-7.29(m,7H),7.28-7.23(m,2H),6.24(s,1H),4.64-4.55(m,2H),4.50-4.48(m,2H)。

[3140] 合成64-3

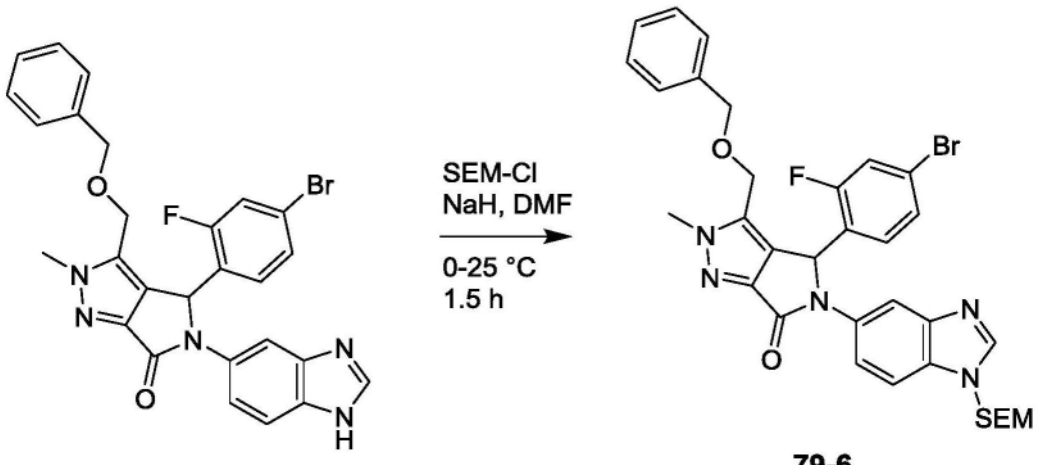
[3141] 

79-4 79-5

[3142] 向化合物79-4(5.10g,9.51mmol,1.00eq)在AcOH(10mL)中的溶液中加入甲基肼(7.76g,67.3mmol,8.87mL,7.09eq)。将混合物在90℃搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩以除去AcOH。剩余物用水50mL稀释并用NH_4OH调节至pH＝8～9,然后用乙酸乙酯300mL(100mL*3)萃取。合并的有机层用盐水100mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(碱性条件,柱:Waters Xbridge BEH C18 250*50mm*10um;流动相:0.05%氢氧化氨,A-水,B-ACN;梯度:30%-60%B%,20min)纯化,得到化合物79-5(1.90g,3.43mmol,36.0%收率,98.7%纯度),为黄色固体。

[3143] ^1H NMR:400MHz DMSO-d6δ12.4(s,1H),8.19(s,1H),7.71-7.67(m,1H),7.38-7.34(m,1H),7.32-7.28(m,1H),7.26-7.24(m,6H),7.09-7.08(m,2H),6.66-6.64(m,1H),4.48(s,2H),4.29-4.20(m,2H),3.95(s,3H)。

[3144] 合成64-4

[3145] 

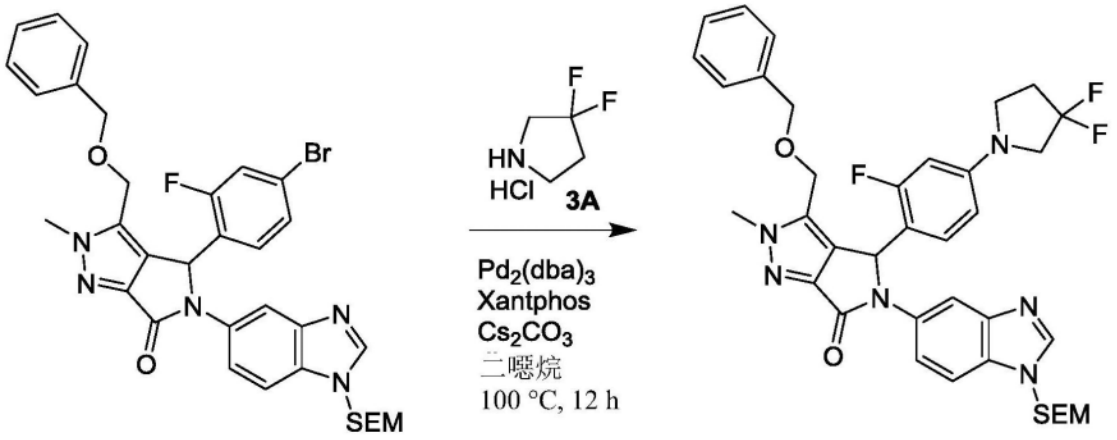
79-5 79-6

[3146] 在0℃向化合物79-5(1.80g,3.25mmol,1.00eq)在DMF(180mL)中的溶液中加入NaH(180mg,4.50mmol,60%纯度,1.38eq)。将混合物在0℃搅拌0.5h,然后在0℃加入SEM-Cl(600mg,3.60mmol,636μL,1.11eq),将混合物在25℃搅拌1h。将反应混合物分配在水200mL和乙酸乙酯200mL之间。将有机相分离,用水600mL(200mL*3)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(在乙腈中的0.1%$NH_3 \cdot H_2O$)纯化,得到化合物79-6(1.70g,2.51mmol,77.2%收率),为黄色固体。

[3147] ^1H NMR 400MHz $CDCl_3$δ7.94-7.83(m,1H),7.82-7.70(m,1H),7.69-7.35(m,1H),7.35-7.34(m,1H),7.32-7.27(m,3H),7.15-7.09(m,4H),6.93-6.90(m,1H),6.44-6.40(m,

1H),5.55-5.44(m,2H),4.47-4.43(m,2H),4.32-4.31(m,2H),4.00(s,3H),3.51-3.46(m,2H),0.91-0.87(m,2H),0.06--0.02(m,9H)。

[3148] 合成64-5

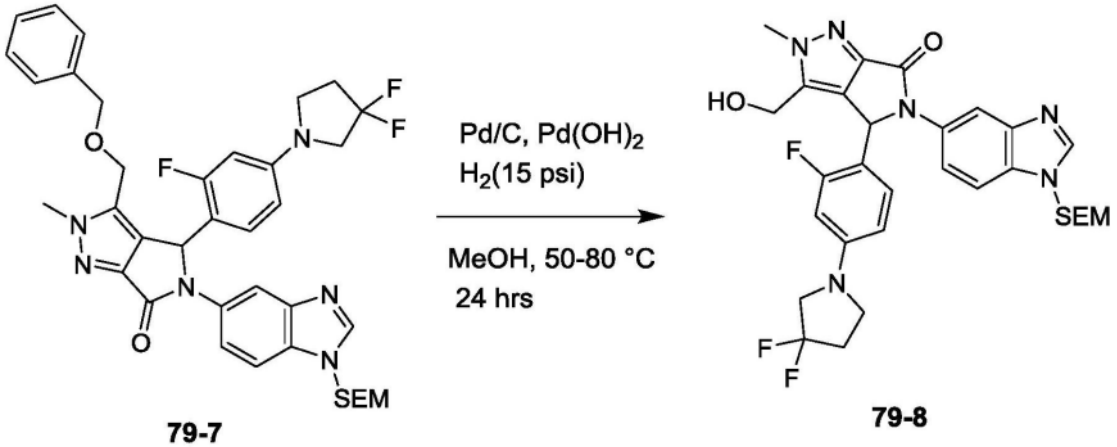
[3149] 

79-6 79-7

[3150] 向化合物3A(352mg,2.45mmol,1.04eq,HCl)和化合物79-6(1.60g,2.36mmol,1.00eq)在二噁烷(15mL)中的溶液中加入Xantphos(280mg,483.91μmol,0.20eq)和$Pd_2(dba)_3$(220mg,240μmol,0.10eq)以及Cs_2CO_3(2.31g,7.09mmol,3.00eq)。将混合物在100℃搅拌12h。将反应混合物分配在水100mL和乙酸乙酯150mL之间。将有机相分离,用盐水100mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(在乙腈中的0.1%$NH_3 \cdot H_2O$)纯化,得到化合物79-7(1.10g,1.47mmol,62.3%收率,94.2%纯度),为黄色固体。

[3151] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ8.43(s,1H),8.33-8.31(m,2H),7.83-7.82(m,1H),7.73-7.72(m,1H),7.59-7.57(m,1H),7.55-7.46(m,1H),7.27(s,1H),7.12-7.11(m,1H),7.11-7.10(m,2H),7.10-7.03(m,1H),6.54-6.52(m,1H),6.24-6.21(m,2H),5.59-5.53(m,2H),4.46-4.23(m,2H),4.19-4.16(m,2H),3.96(s,3H),3.58-3.55(m,2H),3.48-3.45(m,2H),2.45-2.40(m,2H),0.84-0.79(m,2H),-0.07--0.13(m,9H)。

[3152] 合成64-6

[3153] 

79-7 79-8

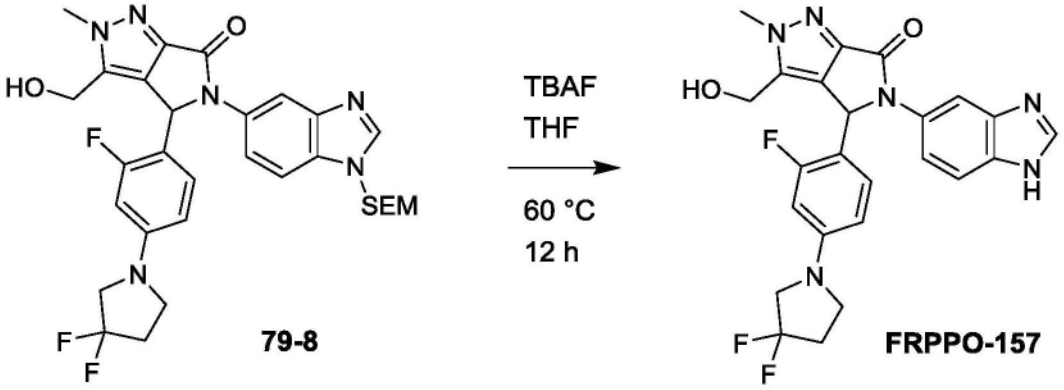
[3154] 在N_2气氛下向化合物79-7(950mg,1.27mmol,1.00eq)在MeOH(20mL)中的溶液中加入Pd/C(10%,0.20g)和$Pd(OH)_2$。将悬浮液脱气并用H_2吹扫3次。在H_2(15Psi)下在50℃将混合物搅拌12h并在80℃搅拌12h。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并在减压下浓缩,得到剩

余物。将剩余物通过柱色谱(SiO_2,DCM:MeOH＝1:0至10:1,产物R_f＝0.5)纯化,得到化合物79-8(500mg,816.04μmol,64.0%收率),为无色油状物。

[3155] ^1H NMR:400MHz DMSO-d6δ8.33-8.29(m,1H),7.81-7.68(m,1H),7.56-7.54(m,1H),7.39-7.37(m,1H),7.02-6.98(m,1H),6.49-6.45(m,1H),6.25-6.22(m,2H),5.57-5.56(m,2H),5.33-5.28(m,1H),4.44-4.40(m,1H),4.31-4.27(m,1H),3.94(s,3H),3.61-3.54(m,2H),3.48-3.44(m,2H),2.45-2.40(m,2H),0.84-0.79(m,2H),-0.07--0.12(m,9H)。

[3156] 合成65-1

[3157] (FRPPO-157)

[3158] 

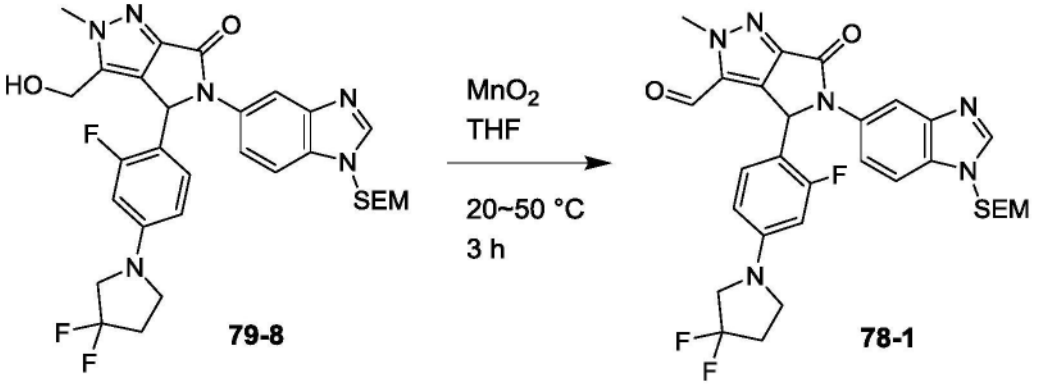
[3159] 向化合物79-8(方案55和合成64-6)(50.0mg,81.6μmol,1.00eq)在THF(2mL)中的溶液中加入TBAF(1M,0.5mL,6.13eq)。将混合物在60℃搅拌12h。将混合物浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(在乙腈中的0.1%$NH_3 \cdot H_2O$)纯化,得到FRPPO-157(11.41mg,23.6μmol,28.9%收率,99.7%纯度),为白色固体。

[3160] LCMS:RT＝0.858min,m/z＝483.5$(M+1)^+$。

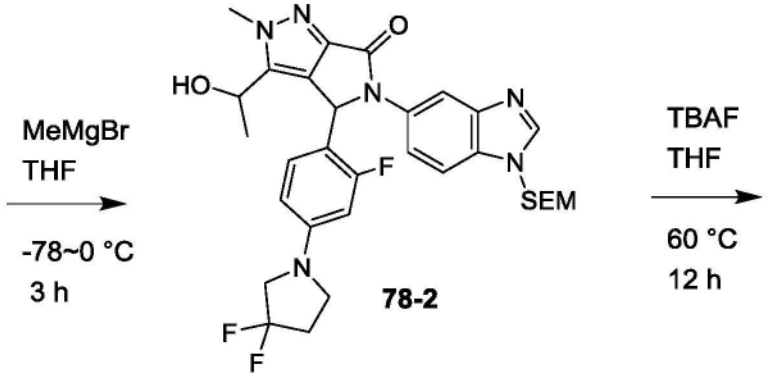
[3161] HPLC:RT＝2.214min。

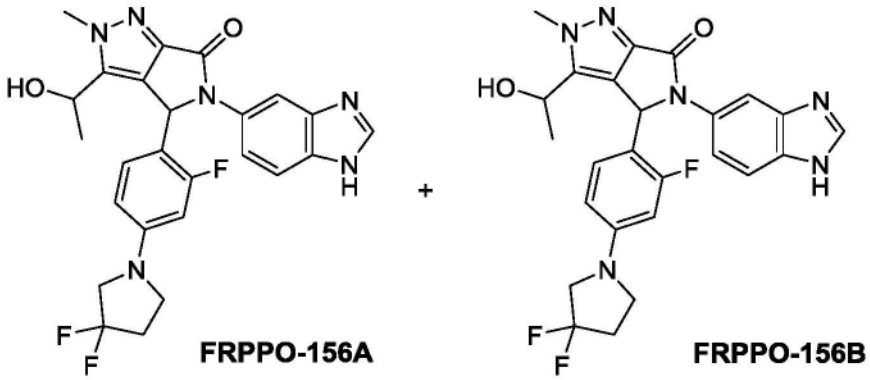
[3162] ^1H NMR:400MHz MeODδ8.15(s,1H),7.60-7.49(m,2H),7.30(s,1H),6.97-6.93(m,1H),6.44(s,1H),6.29-6.27(m,1H),6.22-6.18(m,1H),4.58-4.55(m,2H),4.48-4.44(m,1H),4.05(s,3H),3.59-3.52(m,2H),3.43-3.39(m,2H),2.47-2.38(m,2H)。

[3163] 方案56



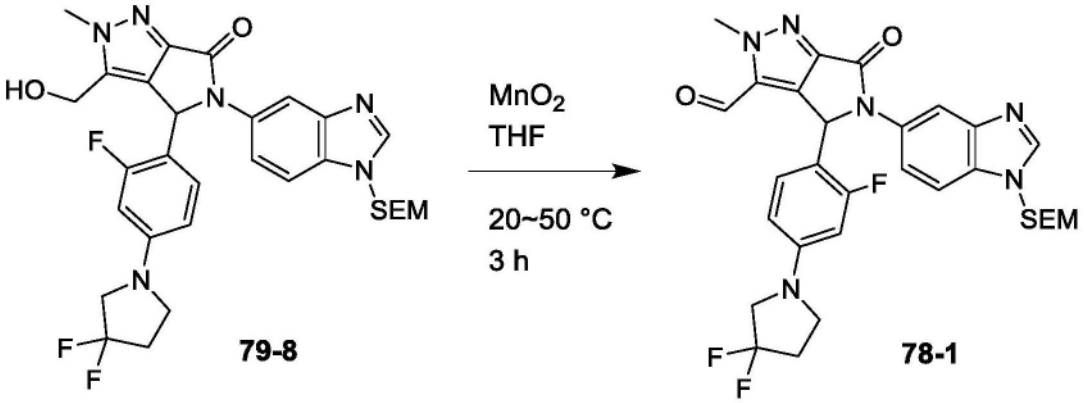
[3164]





[3165] 合成66-1

[3166]

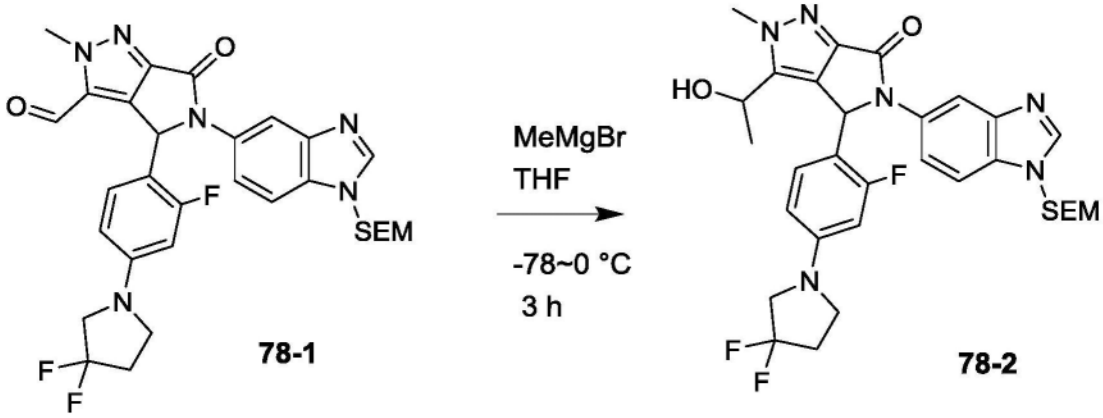


[3167] 向化合物79-8(100mg,163μmol,1.00eq)在THF(3mL)中的溶液中加入MnO_2(300mg,

3.45mmol,21.1eq),将混合物在20℃搅拌16h。将混合物过滤并浓缩,得到剩余物以得到化合物78-1(30mg,粗制品),为黄色油状物,将其直接用于下一步骤。

[3168] LCMS:RT=0.933min,m/z=611.4(M+1)$^+$。

[3169] 合成66-2

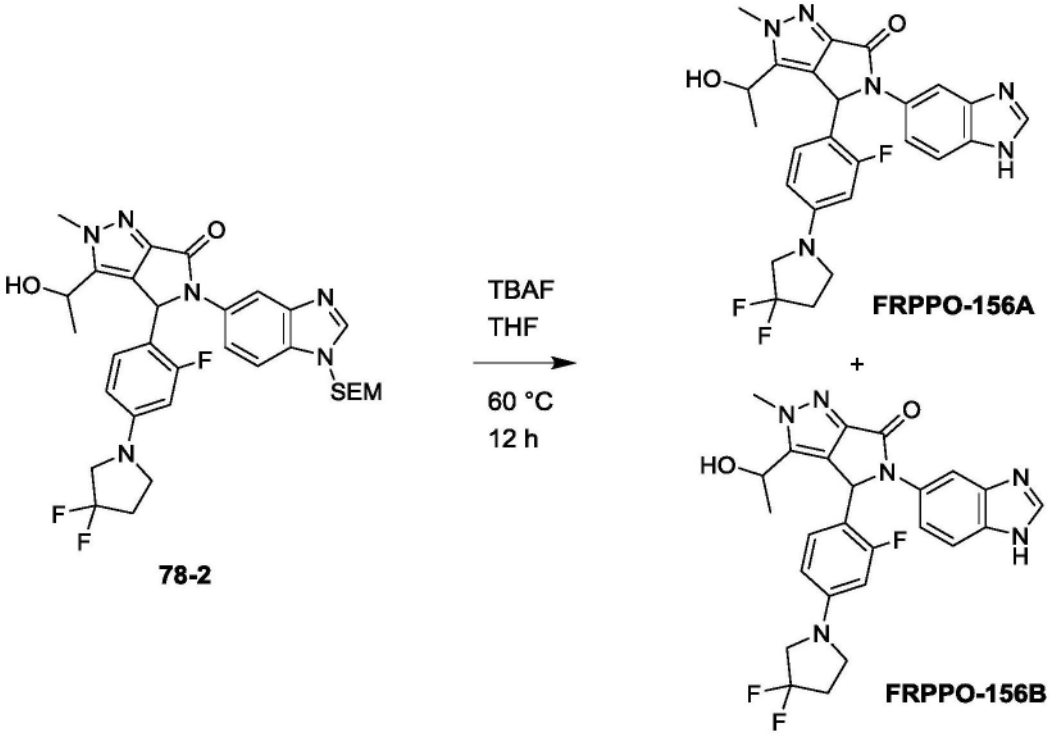
[3170] 

[3171] 在-78℃向化合物78-1(30mg,49.1μmol,1.00eq)在THF(3mL)中的溶液中加入MeMgBr(3M,33.5μL,2.05eq)。然后将混合物在0℃搅拌3h。在0℃将混合物通过NH_4Cl(3mL)猝灭,然后用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(5mL*2)萃取。合并的有机层用盐水(5mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物以得到化合物78-2(31mg,粗制品),为黄色油状物并直接用于下一步骤。

[3172] LCMS:RT=0.917min,m/z=627.4(M+1)$^+$

[3173] 合成66-3

[3174] (FRPPO-156A和FRPPO-156B)

[3175] 

[3176] 向化合物78-2(30mg,47.8μmol,1.00eq)在THF(1mL)中的溶液中加入TBAF(1M,0.3mL,6.27eq),将混合物加热至60℃并保持12h。将混合物浓缩,得到剩余物,得到粗产物,

将其用于通过制备型HPLC(碱性条件,柱:Waters Xbridge 150*25mm*5μm;流动相:0.05%氢氧化氨,A-水,B-ACN;梯度:16%-46%B%,9min)纯化,得到:

[3177] FRPPO-156A(1.53mg,3.08μmol,6.4%收率),为灰白色固体。

[3178] LCMS:RT=0.772min,m/z=497.2(M+1)$^+$。

[3179] HPLC:RT=1.625min。

[3180] ^{1}H NMR:400MHz MeODδ8.15(s,1H),7.56-7.52(m,2H),7.26-7.23(m,1H),6.92(s,1H),6.41(s,1H),6.29-6.27(m,1H),6.18-6.14(m,1H),4.98-4.93(m,1H),4.09(s,3H),3.58-3.52(m,2H),3.42-3.31(m,2H),2.48-2.37(m,2H),1.36-1.34(m,3H)。

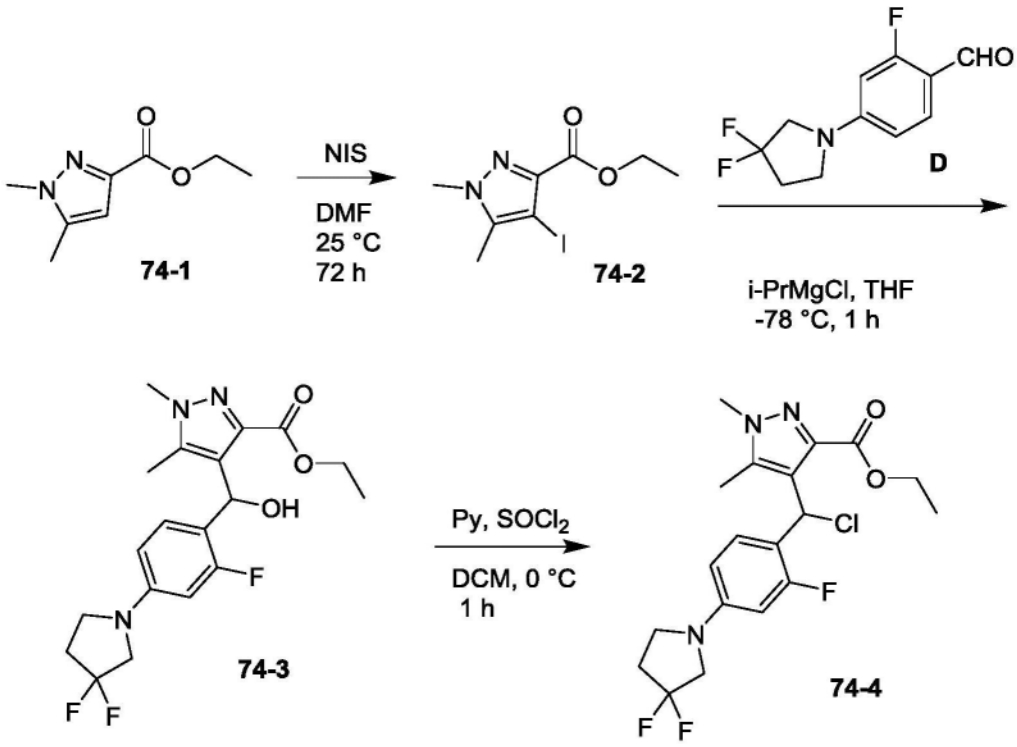
[3181] FRPPO-156B(1.17mg,2.36μmol,4.9%收率),为灰白色固体。

[3182] LCMS:RT=0.778min,m/z=497.2(M+1)$^+$。

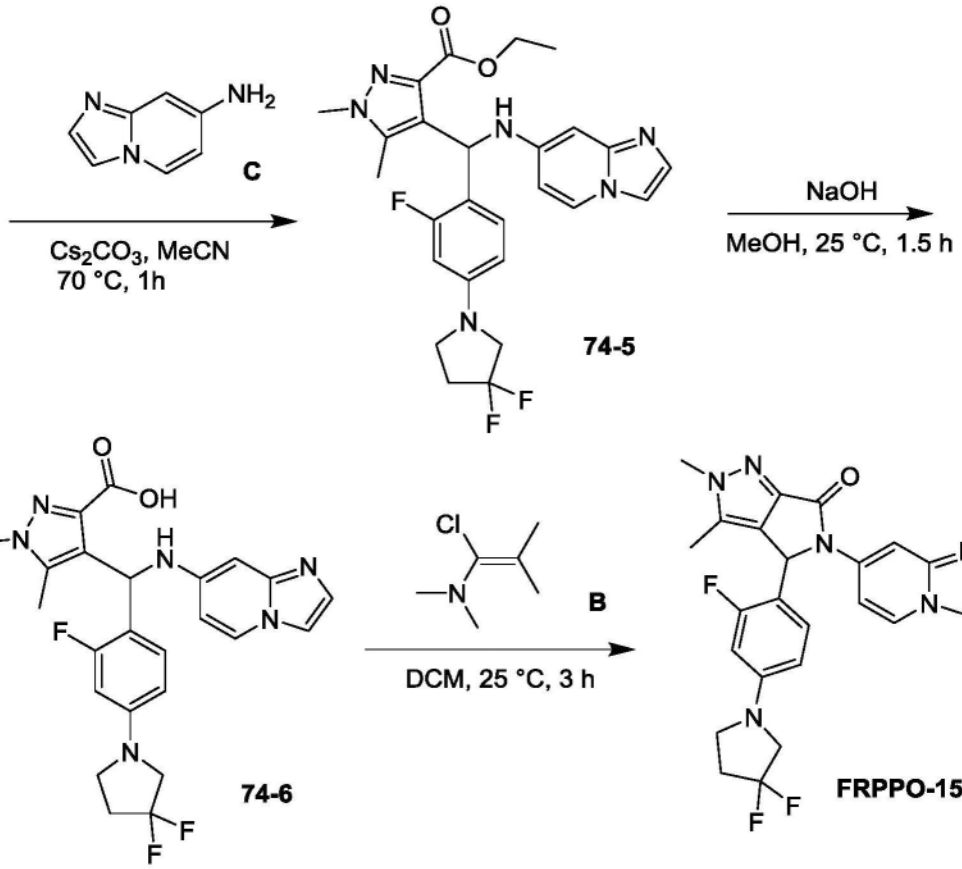
[3183] HPLC:RT=1.665min。

[3184] ^{1}H NMR:400MHz MeODδ8.31(s,1H),7.62(s,1H),7.58-7.56(m,2H),7.34-7.31(m,1H),6.91(s,1H),6.47(s,1H),6.29-6.26(m,1H),6.18-6.14(m,1H),4.95-4.93(m,1H),4.05(s,3H),3.58-3.51(m,2H),3.41-3.31(m,2H),2.48-2.37(m,2H),1.15-1.13(m,3H)。

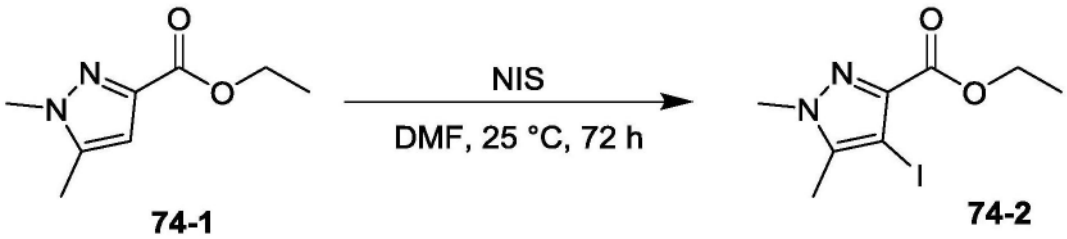
[3185] 方案57



[3186]



[3187] 合成67-1

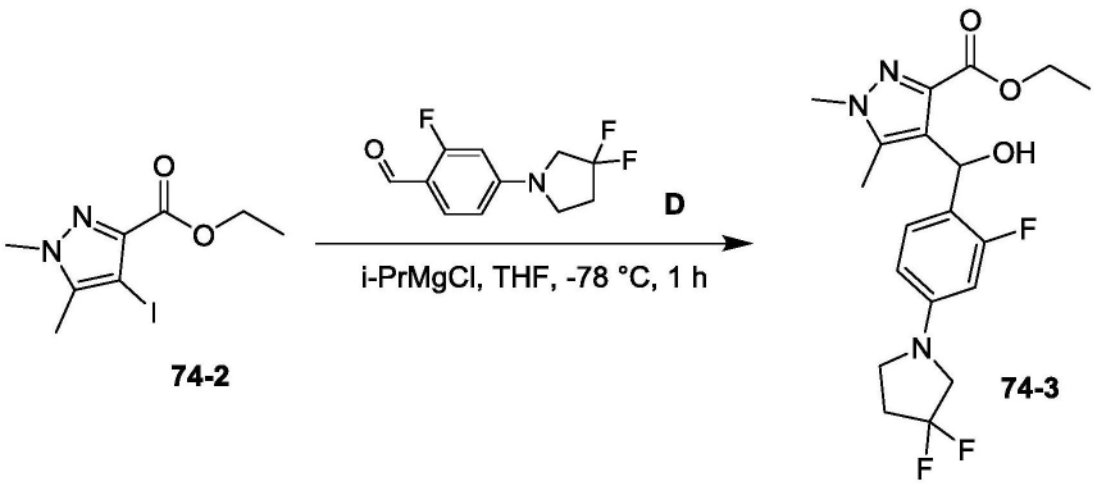
[3188] 

74-1 74-2

[3189] 向乙基化合物74-1(20.0g,119mmol,1.00eq)在DMF(100mL)中的溶液中加入NIS(29.4g,131mmol,1.10eq)。将混合物在25℃搅拌72h。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1)显示剩余化合物74-1(R_f=0.3)并形成新的斑点(R_f=0.7,0.4)。将混合物倒入水(1L)中并用EtOAc(500mL*3)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到剩余物。将剩余物通过柱色谱(硅胶,石油醚:乙酸乙酯=20:1至5:1)纯化,得到化合物74-2(石油醚:乙酸乙酯=1:1,R_f=0.4)(22.0g,74.8mmol,62.9%收率),为黄色固体。

[3190] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$ 4.45-4.36(m,2H),3.95(s,3H),2.37(s,3H),1.44-1.41(m,3H)。

[3191] 合成67-2

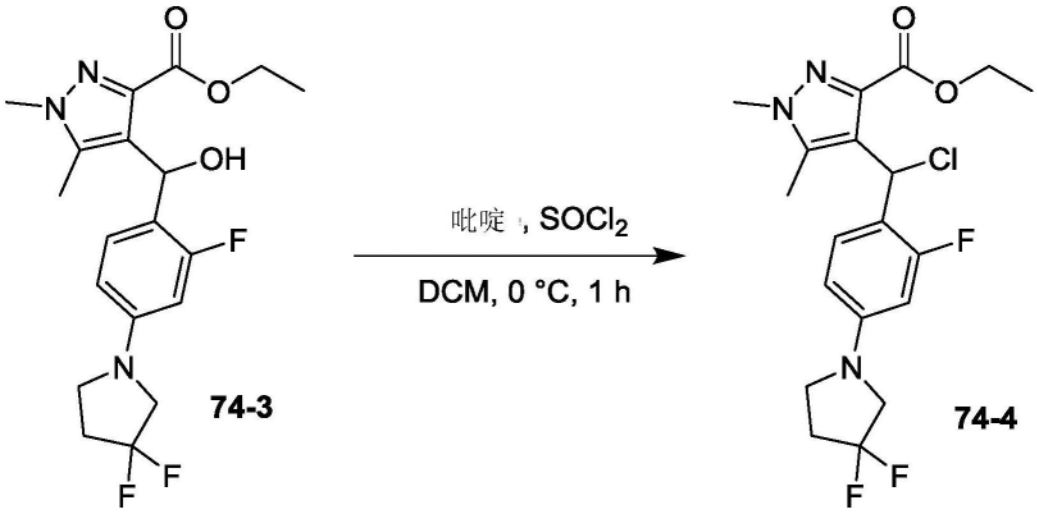
[3192] 

74-2 74-3

[3193] 在-78℃向化合物74-2(3.00g,10.2mmol,1.00eq)在THF(30mL)中的溶液中加入i-PrMgCl(2.0M,7.65mL,1.50eq)。将混合物在-78℃搅拌0.5h,然后向混合物中加入化合物D(方案40和合成44-1)(2.85g,12.2mmol,1.20eq)在THF(20mL)中的溶液,并将混合物在-78℃搅拌0.5h。将混合物倒入水(200mL)中并用EtOAc(80mL*2)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到剩余物。将剩余物通过柱色谱(硅胶,石油醚:乙酸乙酯=10:1至1:1)纯化,得到化合物74-3(石油醚:乙酸乙酯=1:1,R_f=0.3)(2.08g,5.23mmol,51.3%收率),为白色固体。

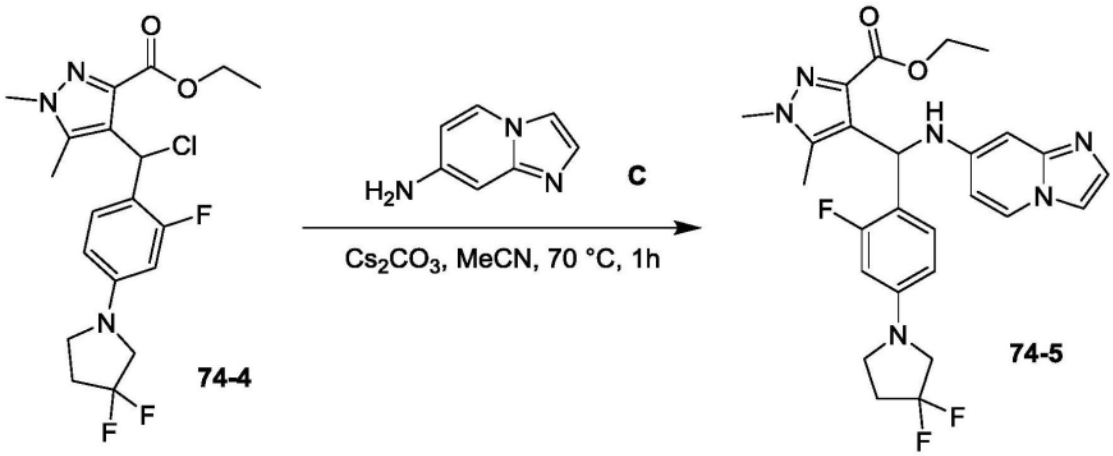
[3194] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$ 7.36-7.32(m,1H),6.27-6.26(m,1H),6.25-6.24(m,1H),6.18-5.99(m,1H),5.69-5.67(m,1H),4.45-4.39(m,2H),3.85(s,3H),3.66-3.58(m,2H),3.48-3.45(m,2H),3.52-3.41(m,2H),2.28(s,3H),1.41-1.38(m,3H)。

[3195] 合成67-3

[3196] 

[3197] 在0℃向化合物74-3(500mg,1.26mmol,1.00eq)在DCM(5mL)中的溶液中加入吡啶(196mg,2.48mmol,0.2mL,1.97eq)和$SOCl_2$(328mg,2.76mmol,0.2mL,2.19eq)。将混合物在0℃搅拌1h。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1)显示化合物74-3(R_f=0.5)被消耗并且形成新的斑点(R_f=0.7)。将混合物浓缩,得到剩余物。粗产物74-4在未经纯化的情况下用于下一步骤。

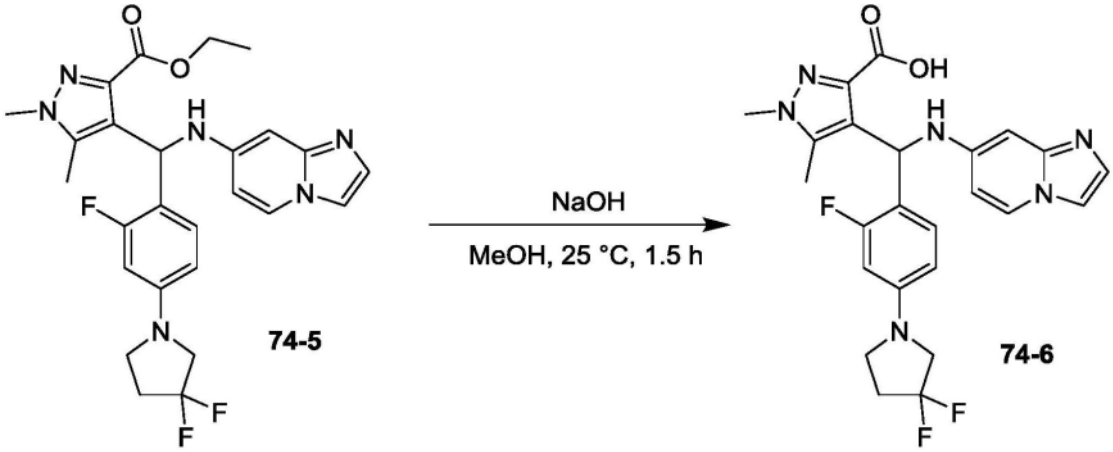
[3198] 合成67-3

[3199] 

[3200] 向化合物74-4(500mg,1.20mmol,1.00eq)和化合物C(160mg,1.20mmol,1.00eq)在CH_3CN(10mL)中的溶液中加入Cs_2CO_3(785mg,2.41mmol,2.00eq)。将混合物在70℃搅拌1h。将混合物过滤并将滤液在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)纯化,得到化合物74-5(DCM:MeOH=10:1,R_f=0.25)(450mg,粗制品),为黄色固体。

[3201] ^1H NMR:400MHz $CDCl_3$δ8.01-7.88(m,1H),7.31-7.25(m,1H),7.23-7.11(m,2H),6.83-6.27(m,2H),6.24-5.97(m,3H),4.43-438(m,2H),3.85-3.62(m,3H),3.59-3.48(m,2H),3.47-3.43(m,2H),2.51-2.26(m,5H),1.41-1.33(m,3H)。

[3202] 合成67-4

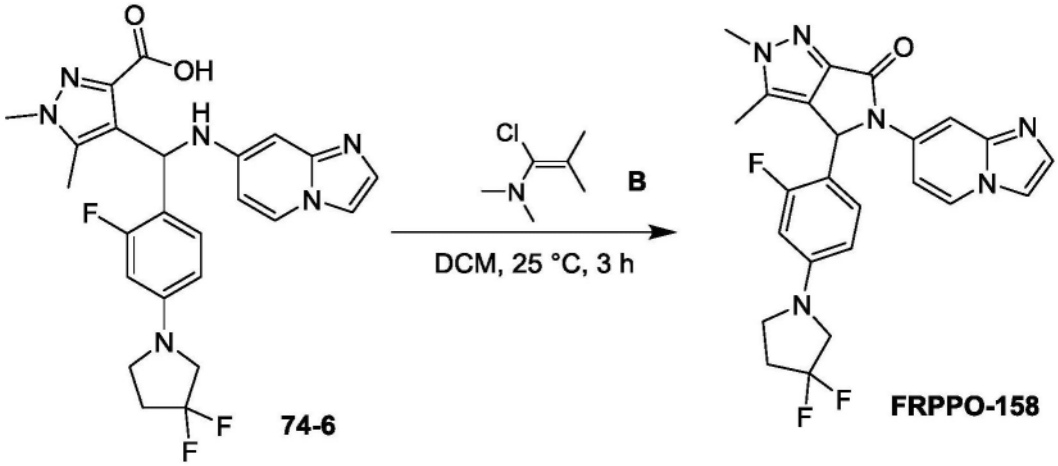
[3203] 

[3204] 向化合物74-5(100mg,195μmol,1.00eq)在MeOH(5mL)中的溶液中加入NaOH(2M,250μL,2.56eq)。将混合物在25℃搅拌1.5h。将混合物浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(0.1%HCl条件)纯化,得到化合物74-6(50.0mg,68.9μmol,35.3%收率,66.8%纯度),为黄色固体。

[3205] LCMS:RT=0.694min,m/z=485.3(M+1)$^+$。

[3206] 合成67-5

[3207] (FRPPO-158)

[3208] 

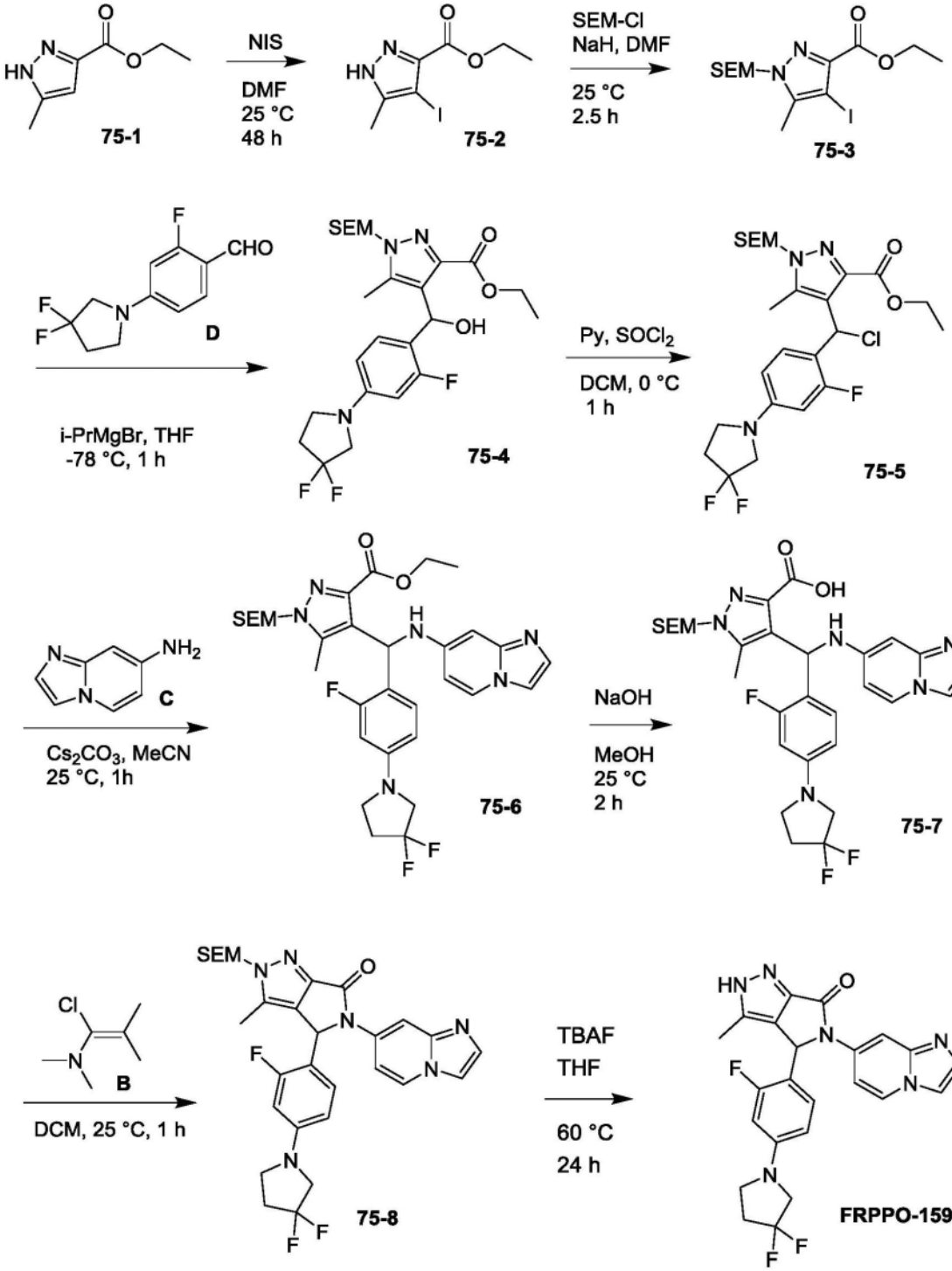
[3209] 向化合物74-6(50.0mg,68.9μmol,1.00eq)在DCM(5mL)中的溶液中加入化合物B(30.0mg,225μmol,29.7μL,3.26eq)。将混合物在25℃搅拌3h。将混合物浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(碱性条件,柱:Waters Xbridge 150*25mm*5μm;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:27%-57%,10min)纯化,得到化合物FRPPO-158(11.43mg,23.8μmol,34.5%收率,97.1%纯度),为灰白色固体。

[3210] LCMS:RT=0.941min,m/z=467.3(M+1)$^+$。

[3211] HPLC:RT=2.830min。

[3212] ^{1}H NMR:400MHz MeODδ8.32(d,J=7.6HZ,1H),7.72-7.57(m,1H),7.56-7.48(m,1H),7.40-7.39(m,1H),7.39-7.38(m,1H),7.00-6.96(m,1H),6.49(s,1H),6.32-.6.28(m,2H),3.93(s,3H),3.61-3.54(m,2H),3.44-3.31(m,2H),2.50-2.39(m,2H),2.19(s,3H)。

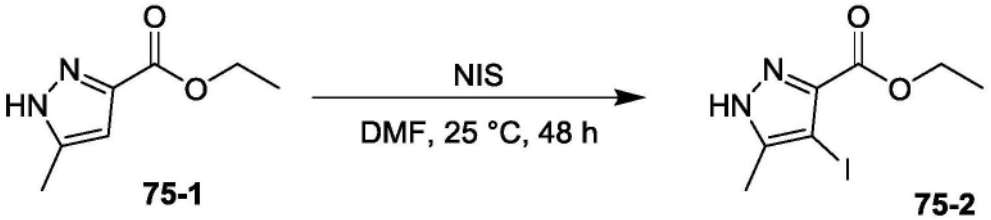
[3213] 方案58



[3214]

[3215] 合成68-1

[3216]

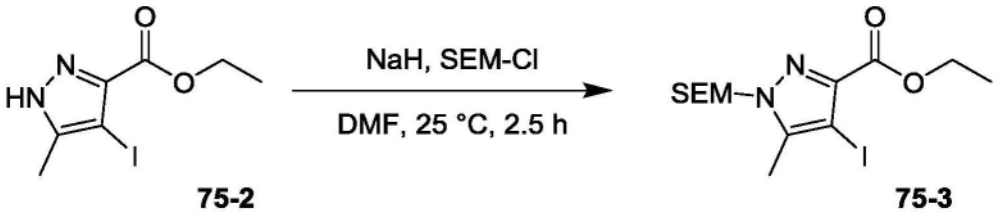


[3217] 向化合物75-1(20.0g,130mmol,1.00eq)在DMF(100mL)中的溶液中加入NIS(37.4g,169mmol,1.30eq)。将混合物在25℃搅拌48h。将混合物倒入水(1L)中并过滤。收集

固体并浓缩,得到化合物75-2(32.0g,114mmol,88.1%收率),为黄色固体。

[3218] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ13.61(s,1H),4.28-4.23(m,2H),2.24(s,3H),1.31-1.27(m,3H)。

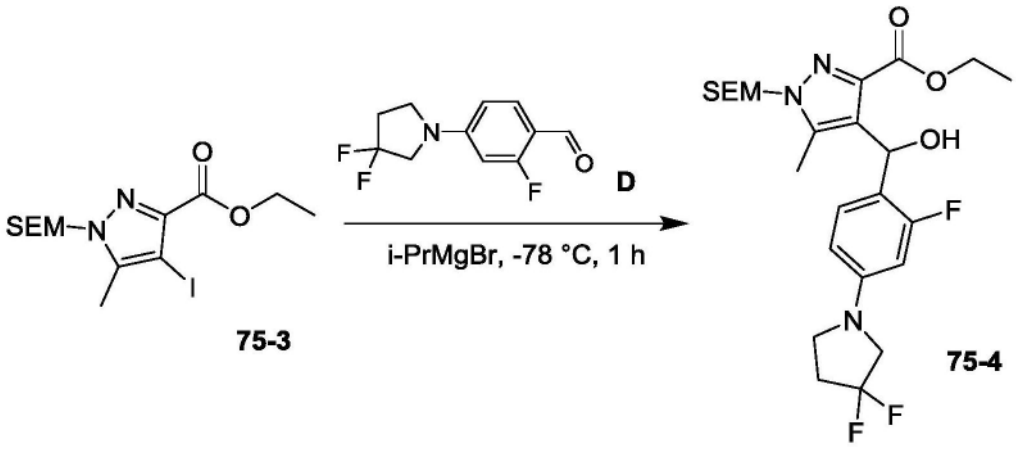
[3219] 合成68-2

[3220] 

[3221] 向化合物75-2(5.00g,17.9mmol,1.00eq)在DMF(50mL)中的溶液中加入NaH(860mg,21.5mmol,60%纯度,1.20eq)。将混合物在25℃搅拌0.5h,然后加入SEM-Cl(2.98g,17.9mmol,3.16mL,1.00eq)并将混合物在25℃搅拌2h。将混合物倒入水(200mL)中并用EtOAc(100mL*2)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到剩余物。将剩余物通过柱色谱(硅胶,石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化,得到化合物75-3(R_f=0.7,0.8,石油醚:乙酸乙酯=1:1)(6.80g,16.6mmol,92.8%收率),为黄色油状物。

[3222] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$δ5.78-5.53(m,2H),4.46-4.39(m,2H),3.57-3.52(m,2H),2.43-2.30(m,3H),1.45-1.41(m,3H),0.87-0.86(m,2H),-0.02--0.05(m,9H)。

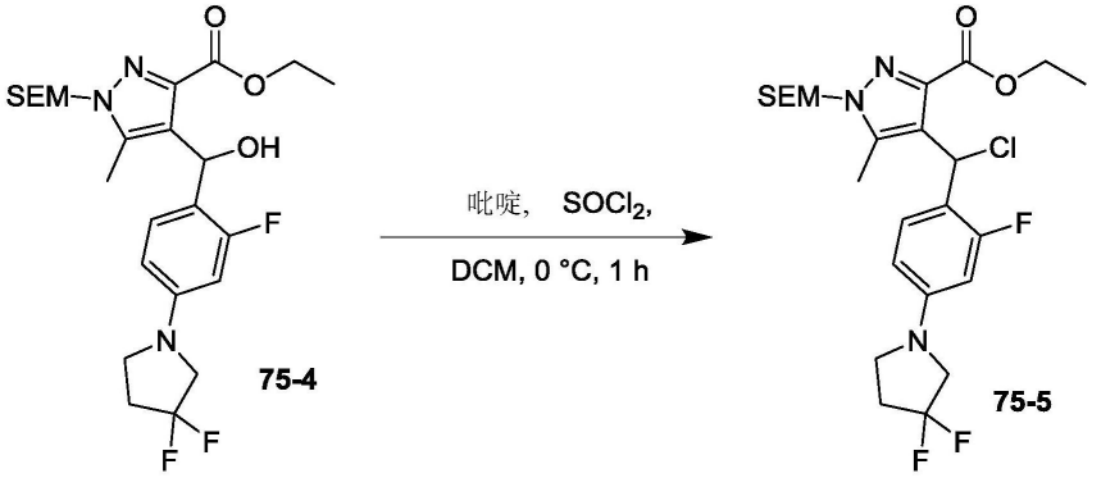
[3223] 合成68-3

[3224] 

[3225] 在-78℃向化合物75-3(5.00g,12.2mmol,1.00eq)在THF(50mL)中的溶液中加入i-PrMgBr(2.00M,9mL,1.48eq)。将混合物在-78℃搅拌0.5h,然后向混合物中加入化合物D(方案40和合成44-1)(3.40g,14.6mmol,1.20eq)在THF(30mL)中的溶液并将混合物在-78℃搅拌0.5h。将混合物倒入水(200mL)中并用EtOAc(100mL*2)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到剩余物。将剩余物通过柱色谱(硅胶,石油醚:乙酸乙酯=10:1至5:1)纯化,得到化合物75-4(石油醚:乙酸乙酯=2:1,R_f=0.50&0.45)(4.00g,7.79mmol,63.9%收率),为黄色油状物。

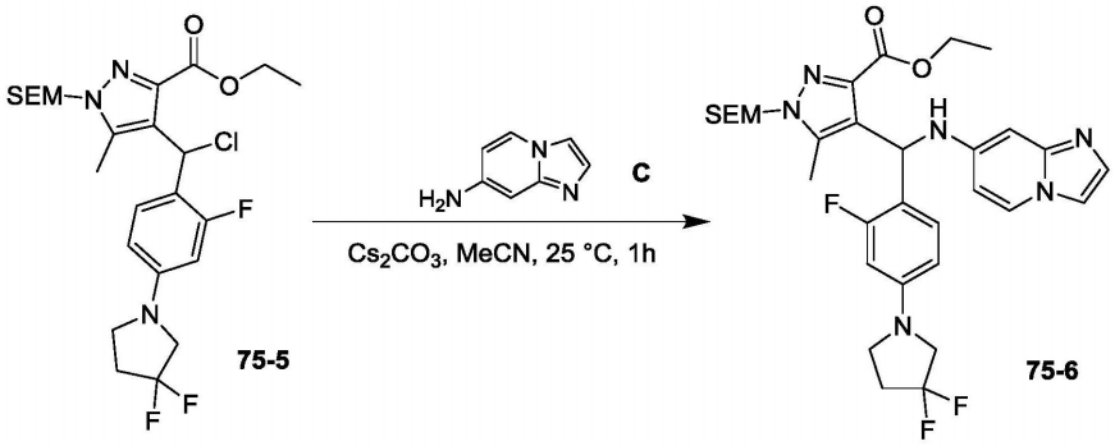
[3226] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$δ7.26-7.21(m,1H),6.27-6.19(m,3H),5.75-5.62(m,2H),4.43-4.38(m,2H),3.67-3.60(m,2H),3.51-3.47(m,2H),2.52-2.45(m,2H),2.34-2.22(m,3H),1.39-1.35(m,3H),1.29-1.25(m,2H),0.89-0.85(m,2H),-0.02--0.04(m,9H)。

[3227] 合成68-4

[3228] 

[3229] 在0℃向化合物75-4(1.00g,1.95mmol,1.00eq)在DCM(10mL)中的溶液中加入吡啶(294mg,3.72mmol,0.30mL,1.91eq)和$SOCl_2$(492mg,4.14mmol,0.30mL,2.12eq)。将混合物在0℃搅拌1h。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)显示化合物75-4(R_f=0.3)被消耗并且形成新的斑点(R_f=0.6)。将混合物浓缩,得到化合物75-5(1.00g,粗制品),为黄色油状物。

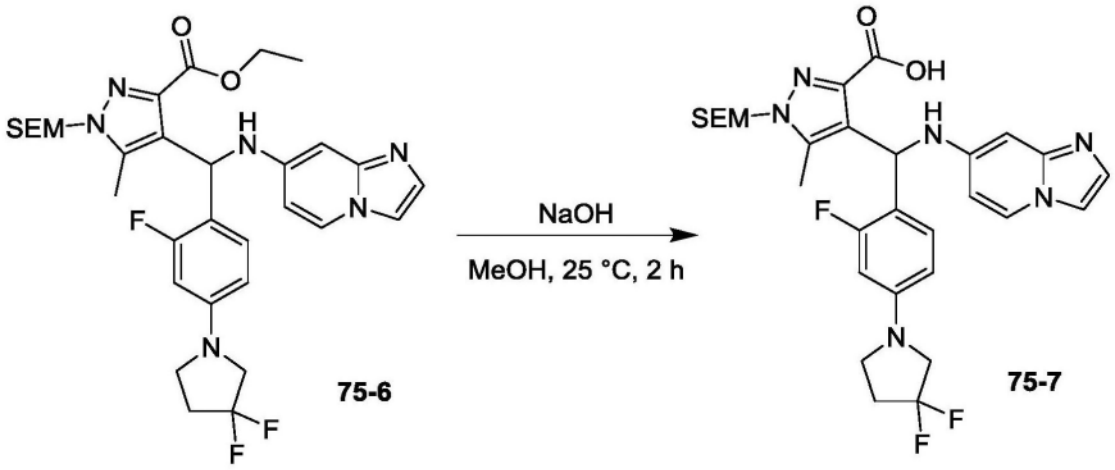
[3230] 合成68-5

[3231] 

[3232] 向化合物75-5(1.00g,1.88mmol,1.00eq)和化合物C(330mg,2.48mmol,1.32eq)在CH_3CN(10mL)中的溶液中加入Cs_2CO_3(1.22g,3.76mmol,2.00eq)。将混合物在25℃搅拌1h。将混合物过滤并将滤液浓缩,得到剩余物。将剩余物通过柱色谱(硅胶,二氯甲烷:甲醇=50:1至10:1)纯化,得到化合物75-6(550mg,粗制品),为黄色固体。

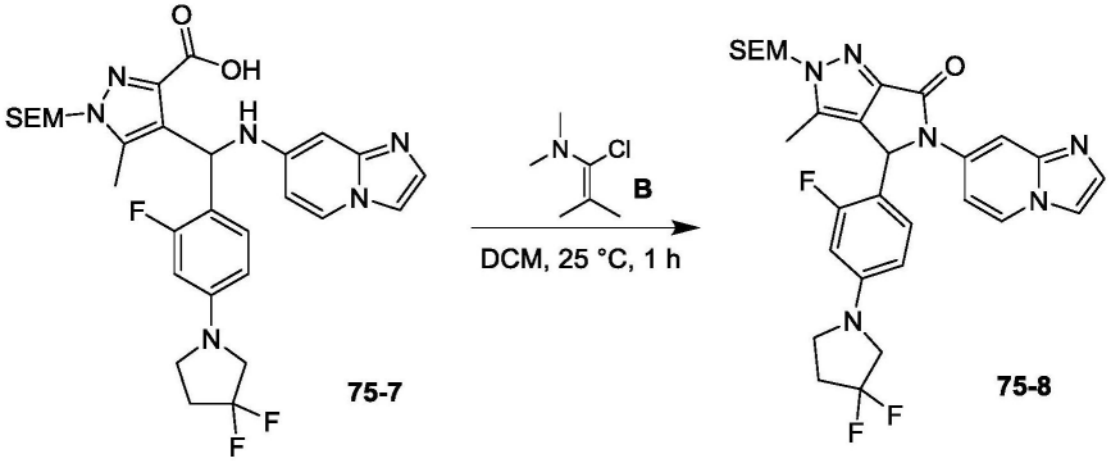
[3233] ^1H NMR:400MHz $CDCl_3$δ7.85-7.74(m,1H),7.30-7.27(m,1H),7.17-7.13(m,1H),6.53-6.36(m,1H),6.28-6.01(m,3H),5.81-5.45(m,2H),4.42-4.32(m,2H),3..65-3.46(m,7H),2.52-2.15(m,5H),1.40-1.26(m,4H),0.89-0.84(m,2H),-0.05--0.08(m,9H)。

[3234] 合成68-6

[3235] 

[3236] 向化合物75-6(450mg,716μmol,1.00eq)在MeOH(10mL)中的溶液中加入NaOH(2M,1.13mL,3.14eq)。将混合物在25℃搅拌2h。将混合物浓缩。剩余物用H_2O(10mL)稀释并用HCl溶液(1M)调节至pH=5。将混合物用EtOAc(10mL*2)萃取。有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到化合物75-7(400mg,粗制品),为黄色固体。

[3237] 合成68-7

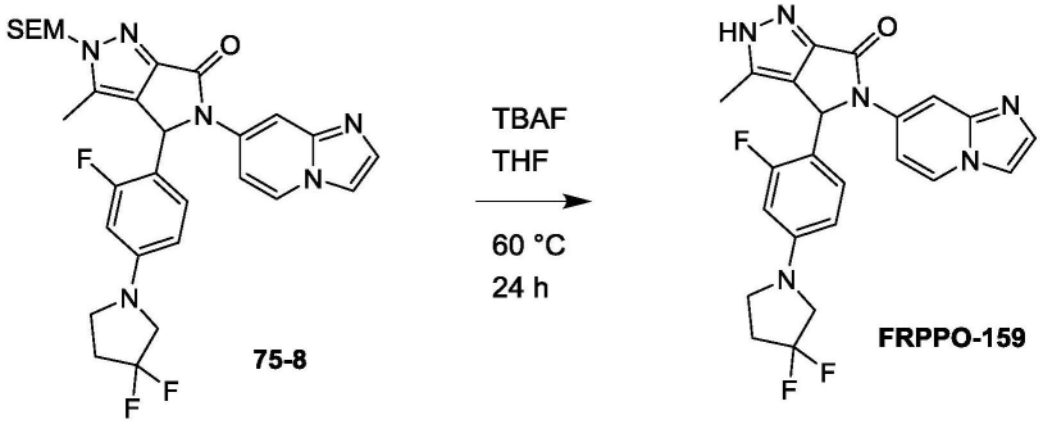
[3238] 

[3239] 将化合物75-7(400mg,666μmol,1.00eq)和化合物B(215mg,1.61mmol,213μL,2.42eq)在DCM(5mL)中的混合物在25℃搅拌1h。将混合物用DCM(30mL)稀释并用水(30mL)洗涤。将有机层浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(0.1%FA条件)纯化,得到化合物75-8(100mg,123μmol,18.5%收率,71.6%纯度),为黄色固体。

[3240] LCMS:RT=0.918min,m/z=583.3$(M+1)^+$。

[3241] 合成68-8

[3242] (FRPPO-159)

[3243] 

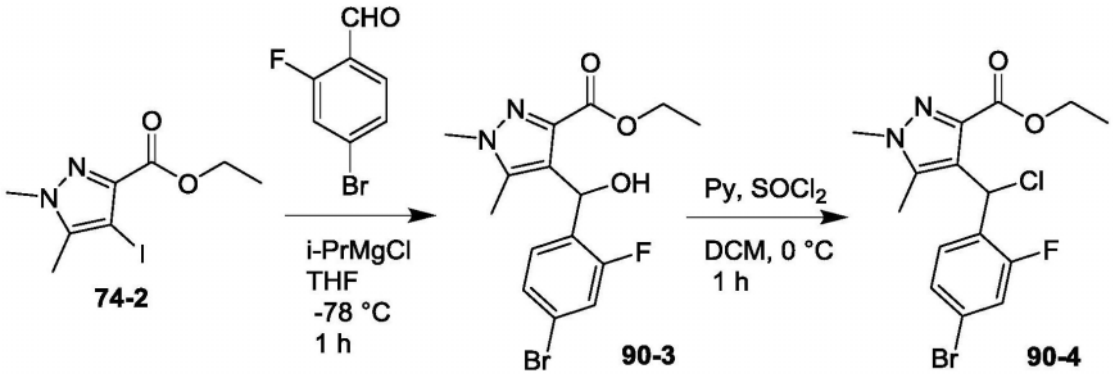
[3244] 向化合物75-8(80.0mg,98.3μmol,1.00eq)在THF(5mL)中的溶液中加入TBAF(1M,197μL,2.00eq)。将混合物在60℃搅拌24h。将混合物浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1),得到剩余物(DCM:MeOH=10:1,R_f=0.4&0.5)。将粗产物通过反相HPLC(0.1%$NH_3 \cdot H_2O$)纯化,得到化合物FRPPO-159(7.43mg,15.3μmol,15.6%收率,93.1%纯度),为灰白色固体。

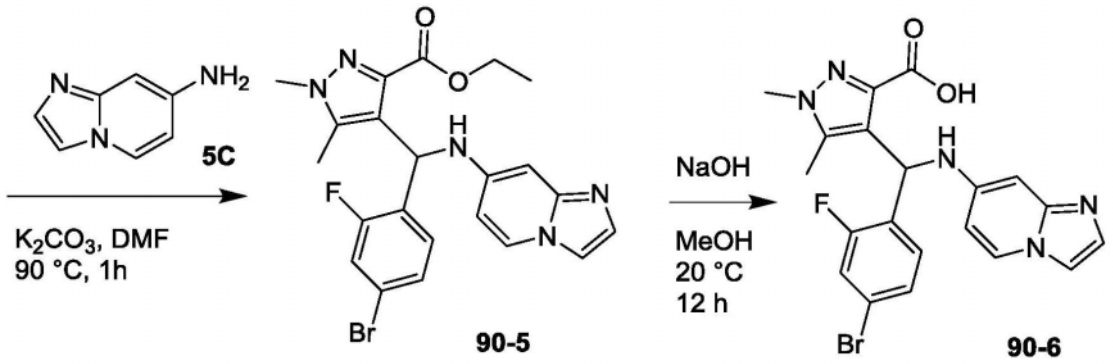
[3245] LCMS:RT=0.897min,m/z=453.2$(M+1)^+$。

[3246] HPLC:RT=2.264min。

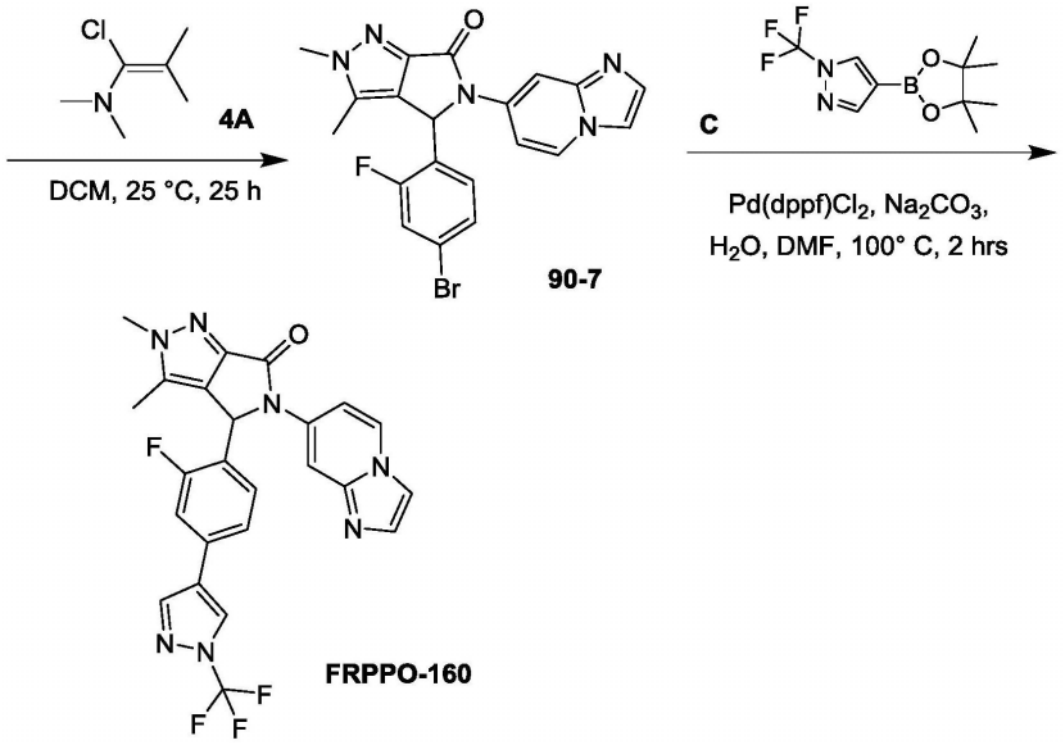
[3247] ^{1}H NMR:400MHz MeODδ8.34-8.33(m,1H),7.73(s,1H),7.58(s,1H),7.48(s,1H),7.40-7.38(m,1H),7.00-6.95(m,1H),6.54-6.51(m,1H),6.32-.6.29(m,2H),3.61-3.54(m,2H),3.45-3.31(m,2H),2.48-2.41(m,2H),2.19(m,3H)。

[3248] 方案59

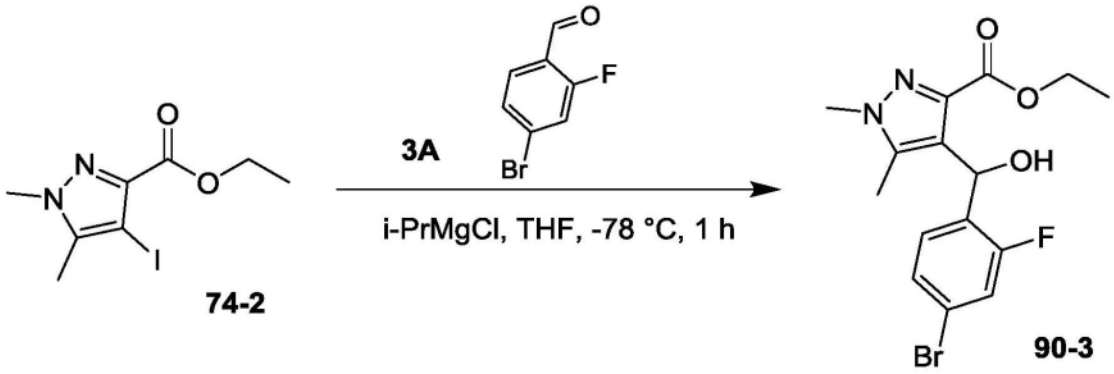




[3249]



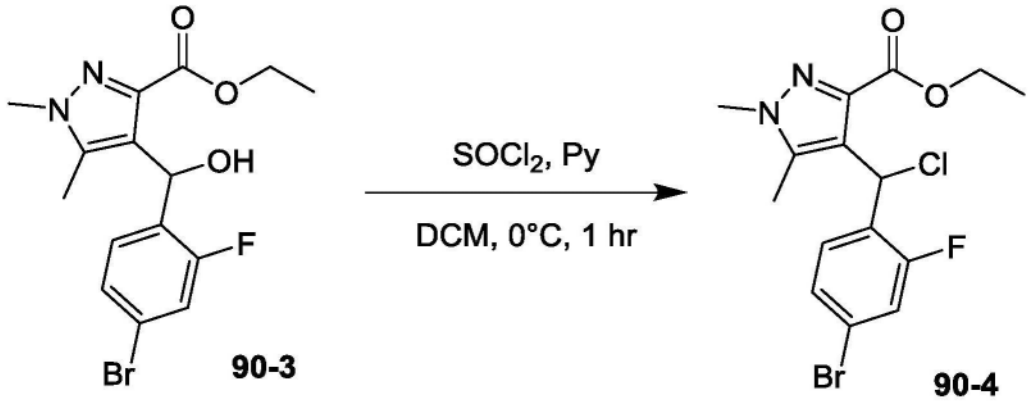
[3250] 合成69-1

[3251] 

[3252] 向化合物74-2(方案57和合成67-1)(4.80g,16.3mmol,1.00eq)在THF(40mL)中的溶液中加入i-PrMgCl(2M,12.2mL,1.50eq),将混合物在-78℃搅拌0.5h,然后加入在THF(12mL)中的化合物3A(3.98g,19.6mmol,1.20eq),将混合物在-78℃搅拌0.5h。将反应混合物分配在水200mL和乙酸乙酯200mL之间。将有机相分离,用乙酸乙酯400mL(200mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(在乙腈中的0.1%FA)纯化,得到化合物90-3(2.50g,6.73mmol,41.2%收率),为无色油状物。

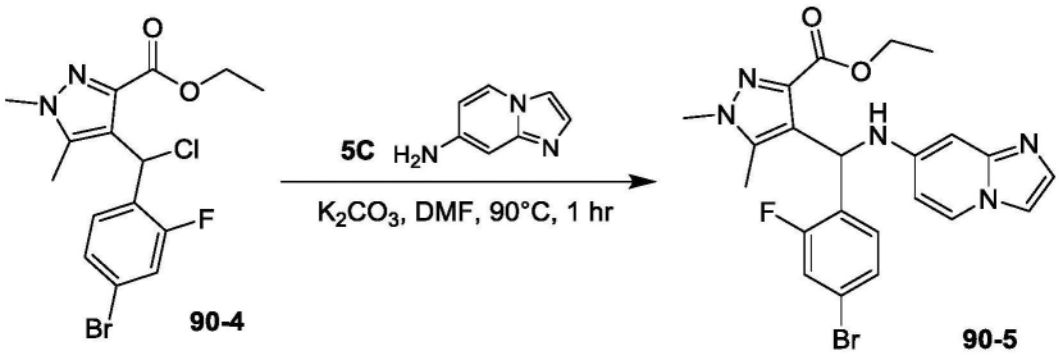
[3253] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$δ7.52-7.48(m,1H),7.27-7.25(m,1H),7.14-7.11(m,1H),5.97(s,1H),5.84(s,1H),4.43-4.38(m,2H),3.86(s,3H),2.29(s,3H),1.41-1.37(m,3H)。

[3254] 合成69-2

[3255] 

[3256] 在0℃向化合物90-3(1.00g,2.69mmol,1.00eq)在DCM(20mL)中的溶液中加入Py(1.00g,12.6mmol,0.6mL,4.69eq)和$SOCl_2$(820mg,6.89mmol,500μL,2.56eq)。将混合物在0℃搅拌1h。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1)显示化合物90-3(R_f=0.5)被消耗,并且形成新的斑点(R_f=0.6)。将反应混合物在减压下浓缩,得到化合物90-4(1.05g,2.69mmol,100.00%收率),为黄色固体。

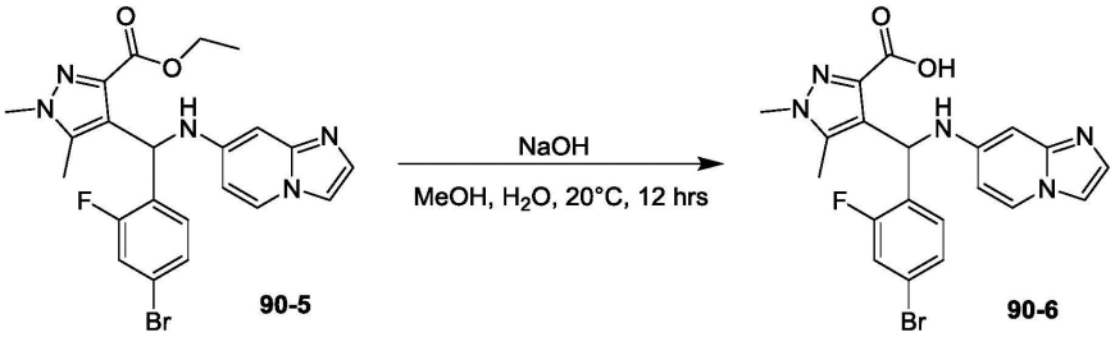
[3257] 合成69-3

[3258] 

[3259] 向化合物90-4(1.05g,2.69mmol,1.00eq)在DMF(10mL)中的溶液中加入K_2CO_3(1.11g,8.04mmol,2.98eq)和化合物5C(305mg,2.29mmol,0.85eq)。将混合物在90℃搅拌1h。将反应混合物分配在水100mL和乙酸乙酯150mL之间。将有机相分离,用盐水150mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(在乙腈中的0.1%$NH_3 \cdot H_2O$)纯化,得到化合物90-5(700mg,1.44mmol,53.4%收率),为黄色固体。

[3260] ^1H NMR:400MHz $CDCl_3$ δ7.84-7.82(m,1H),7.45-7.41(m,1H),7.35(s,1H),7.29-7.27(m,1H),7.18-7.16(m,1H),7.15-7.14(m,1H),6.43-6.42(m,1H),6.37-6.35(m,1H),5.97-5.95(m,1H),4.44-4.37(m,2H),3.85(s,3H),2.40(s,3H),1.41-1.36(m,3H)。

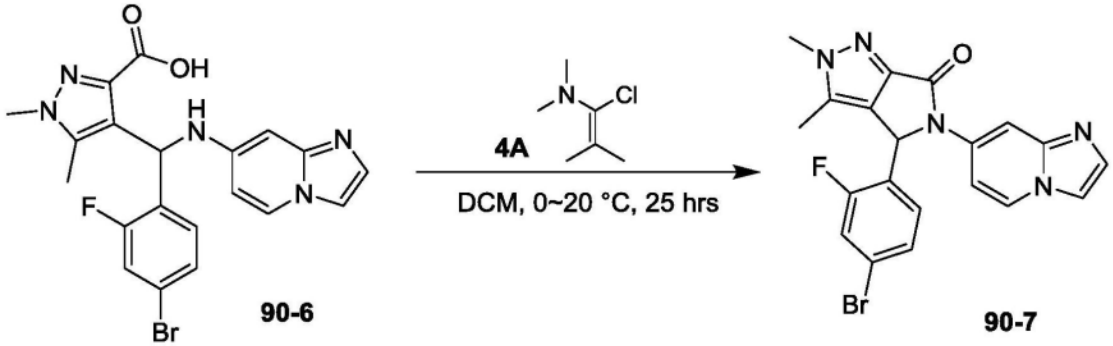
[3261] 合成69-4

[3262] 

[3263] 向化合物90-5(650mg,1.34mmol,1.00eq)在MeOH(4mL)中的溶液中加入在H_2O(2mL)中的NaOH(650mg,16.2mmol,12.1eq)。将混合物在20℃搅拌12h。用HCl(1M aq)将反应调节至pH=3~4并在减压下浓缩,得到化合物90-6(600mg,1.20mmol,89.6%收率,91.5%纯度),为黄色固体。

[3264] LCMS:RT=0.778min,m/z=458.0$(M+1)^+$。

[3265] 合成69-5

[3266] 

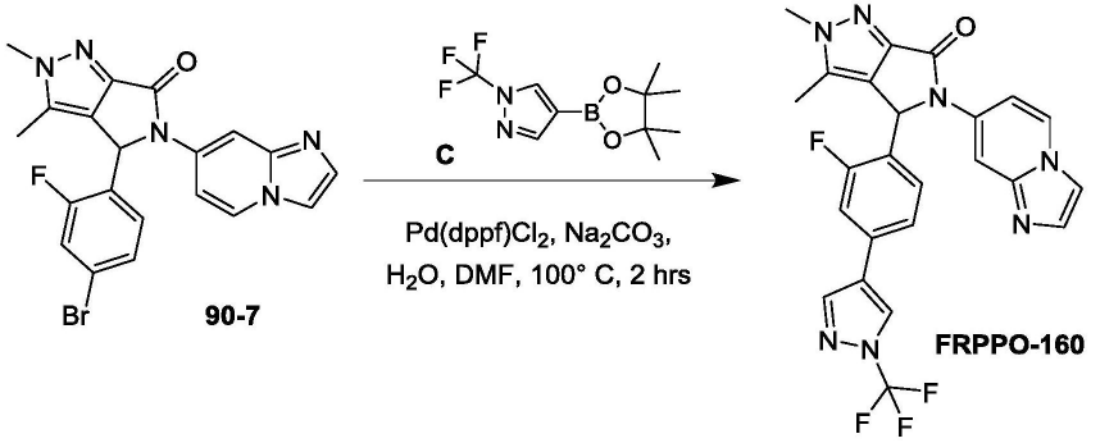
[3267] 在0℃向化合物90-6(550mg,1.10mmol,91.5%纯度,1.00eq)在DCM(2mL)中的溶液

中加入化合物4A(303mg,2.27mmol,300μL,2.07eq)。将混合物在0℃搅拌1h并在20℃搅拌24h。将反应混合物分配在水150mL和DCM 150mL之间。将有机相分离,用盐水100mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(0.1%NH_3·H_2O条件,在乙腈中)纯化,得到化合物90-7(200mg,454.27μmol,41.37%收率),为白色固体。

[3268] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ8.47-8.45(m,1H),7.82(s,1H),7.59-7.58(m,1H),7.49-7.48(m,1H),7.33-7.32(m,1H),7.30-7.29(m,3H),6.72(s,1H),3.87(s,3H),2.13(s,3H)。

[3269] 合成69-6

[3270] (FRPPO-160)

[3271] 

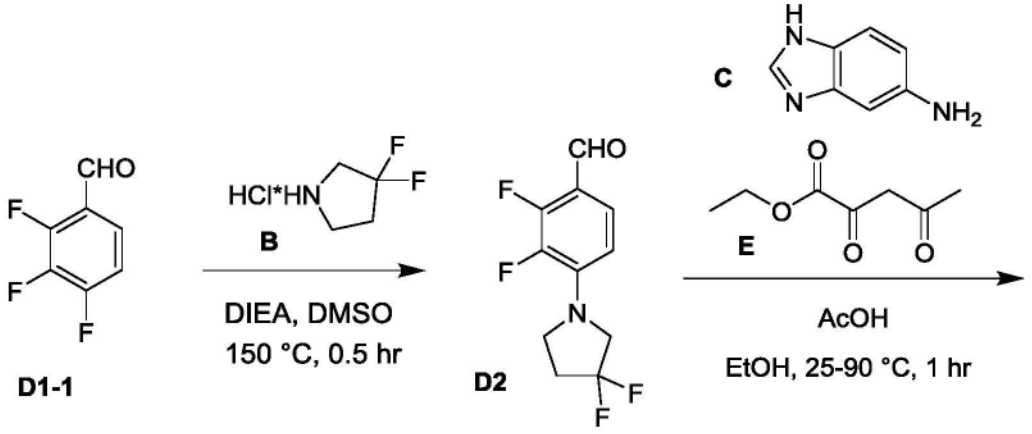
[3272] 向化合物90-7(50mg,113μmol,1.00eq)和化合物C(89mg,339μmol,2.99eq)在DMF(2.0mL)和H_2O(0.2mL)中的溶液中加入Na_2CO_3(36mg,340μmol,3.00eq)和Pd(dppf)Cl_2(41mg,56.0μmol,0.50eq)。将混合物在100℃搅拌2h。将反应混合物分配在水100mL和乙酸乙酯150mL之间。将有机相分离,用水200mL(100mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1,产物R_f=0.5)纯化,得到FRPPO-160(22.11mg,41.1μmol,36.1%收率,92%纯度),为黄色油状物。

[3273] LCMS:RT=0.936min,m/z=496.3$(M+1)^+$。

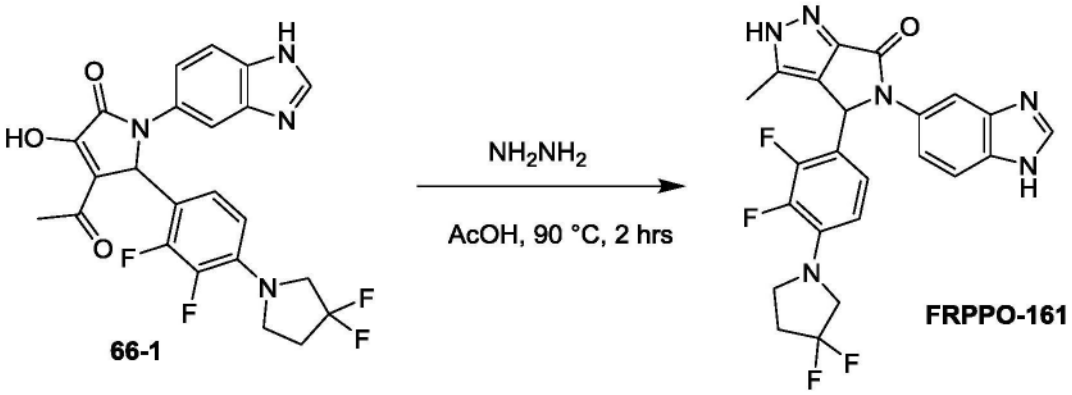
[3274] HPLC:RT=1.955min。

[3275] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$δ8.06-8.04(m,1H),7.97-7.93(m,2H),7.84(s,1H),7.52-7.24(m,3H),7.22(s,1H),7.15-7.14(m,1H),7.13-7.12(m,2H),6.43(s,1H),3.92(s,3H),2.21(s,3H)。

[3276] 方案60

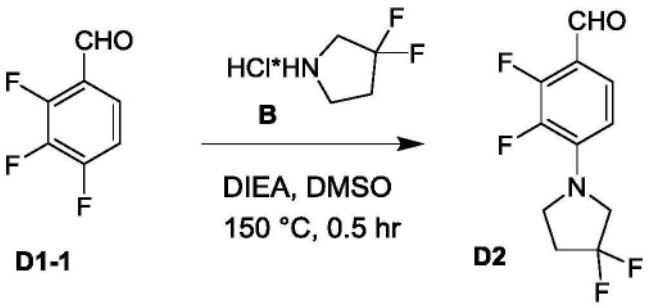


[3277]



[3278] 合成70-1

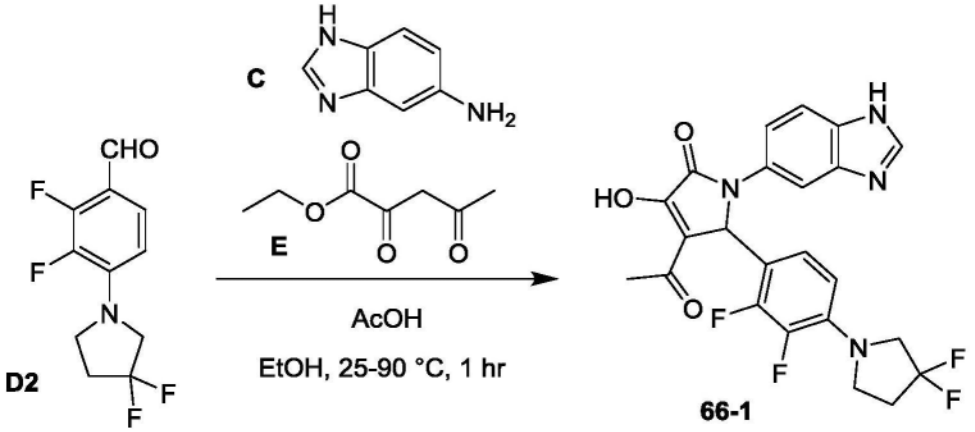
[3279]



[3280] 向化合物D1-1(1.00g,6.25mmol,1.00eq)在DMSO(5mL)中的溶液中加入DIEA(1.61g,12.4mmol,2.18mL,2.00eq)和化合物B(900mg,6.27mmol,1.00eq,HCl)。将混合物在150℃搅拌0.5h。将混合物加入到水100mL中并用乙酸乙酯(150mL)萃取,合并的有机相用水(100mL*2)和盐水100mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。将剩余物通过柱色谱(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=1:0至10:1,产物R_f=0.5)纯化,得到化合物D2(650mg,2.63mmol,42.1%收率),为黄色固体。

[3281] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ10.1(s,1H),7.55-7.51(m,1H),6.44-6.40(m,1H),4.00-3.93(m,2H),3.79-3.68(m,2H),2.54-2.40(m,2H)。

[3282] 合成70-2

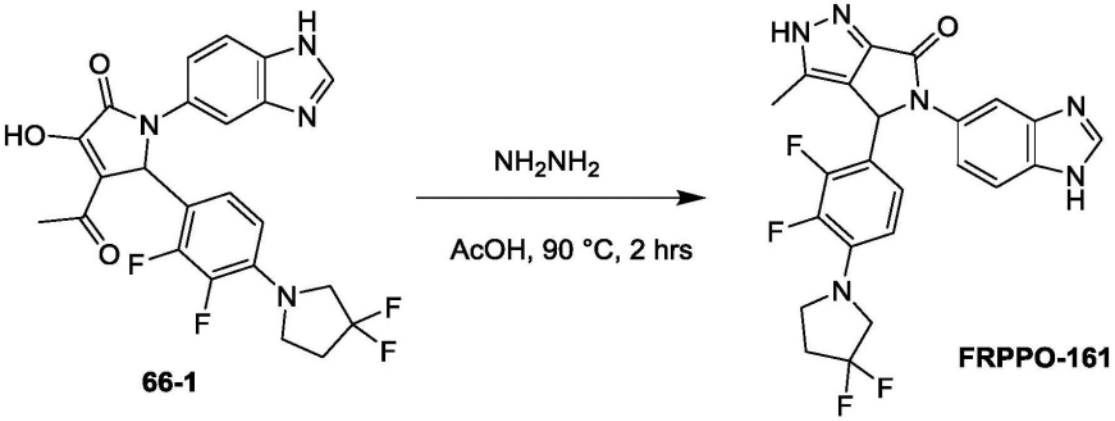
[3283] 

[3284] 向化合物D2(409mg,1.65mmol,1.02eq)在EtOH(10mL)中的溶液中加入AcOH(97mg,1.62mmol,92.3μL,1.00eq)和化合物C(215mg,1.61mmol,1.00eq)。将混合物在25℃搅拌0.5h。然后加入乙基化合物E(260mg,1.64mmol,232μL,1.02eq),将混合物在90℃搅拌0.5h。将混合物加入到$NaHCO_3$ 100mL中并用乙酸乙酯(150mL)萃取,合并的有机相用水(100mL*2)和盐水100mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(在乙腈中的0.1%$NH_3 \cdot H_2O$)纯化,得到化合物66-1(30mg,58.2μmol,3.61%收率,92.1%纯度),为褐色固体。

[3285] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ8.12(s,1H),7.67(s,1H),7.46-7.44(m,1H),7.29-7.27(m,1H),6.66(s,1H),6.39-6.35(m,1H),5.97-5.92(m,1H),3.66-3.57(m,2H),2.42-2.37(m,2H),2.35-2.13(m,2H),1.62(s,3H)。

[3286] 合成70-3

[3287] (FRPPO-161)

[3288] 

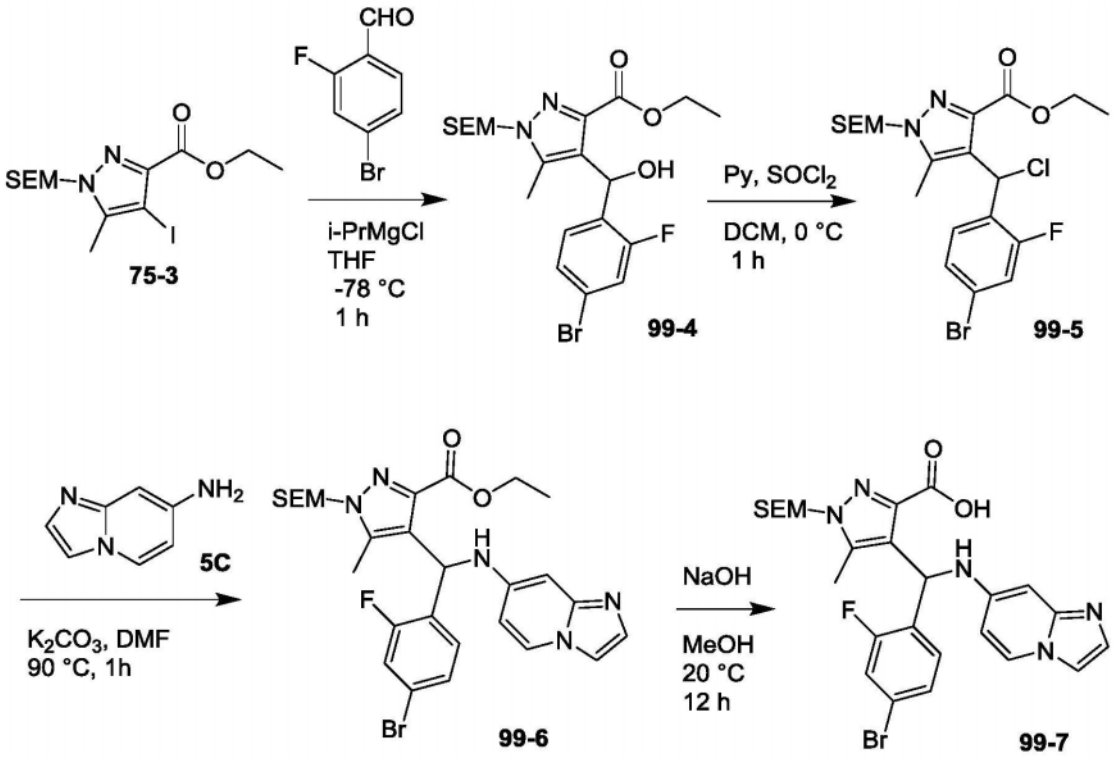
[3289] 向化合物66-1(30mg,58.2μmol,1.00eq)在AcOH(10mL)中的溶液中加入N_2H_4-H_2O(0.14g,2.38mmol,135μL,40.8eq)。将混合物在90℃搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩以除去AcOH。将剩余物用水100mL稀释并用NH_4OH调节至pH=8~9,然后用乙酸乙酯150mL(50mL*3)萃取。合并的有机层用盐水100mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(碱性条件,柱:Waters Xbridge 150*25mm*5μm;流动相:0.05%氢氧化氨,A-水,B-ACN;梯度:23%-53%B%,10min)纯化,得到FRPPO-161(5mg,10.5μmol,18.1%收率,99.2%纯度),为白色固体。

[3290] LCMS:RT=0.906min,m/z=471.3$(M+1)^+$。

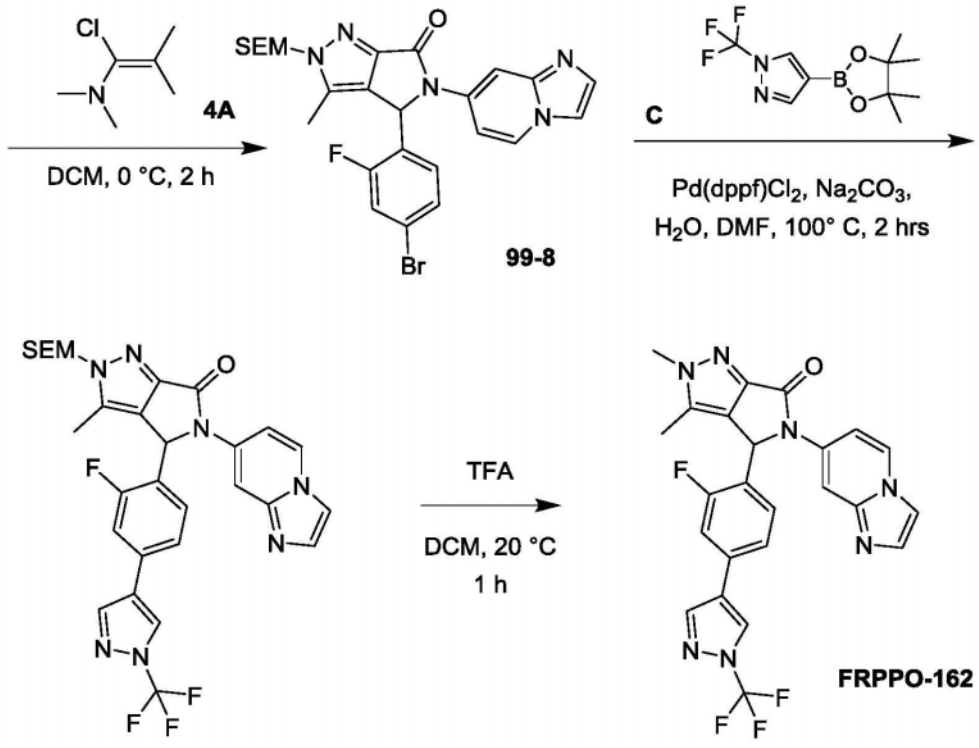
[3291] HPLC:RT＝1.776min

[3292] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ8.19(s,1H),7.71-7.59(m,1H),7.53-7.51(m,1H),7.31-7.29(m,1H),7.22-7.20(m,1H),6.52(s,1H),6.47-6.43(m,1H),3.74-3.67(m,2H),3.50-3.46(m,2H),2.43-2.39(m,2H),2.09(s,3H)。

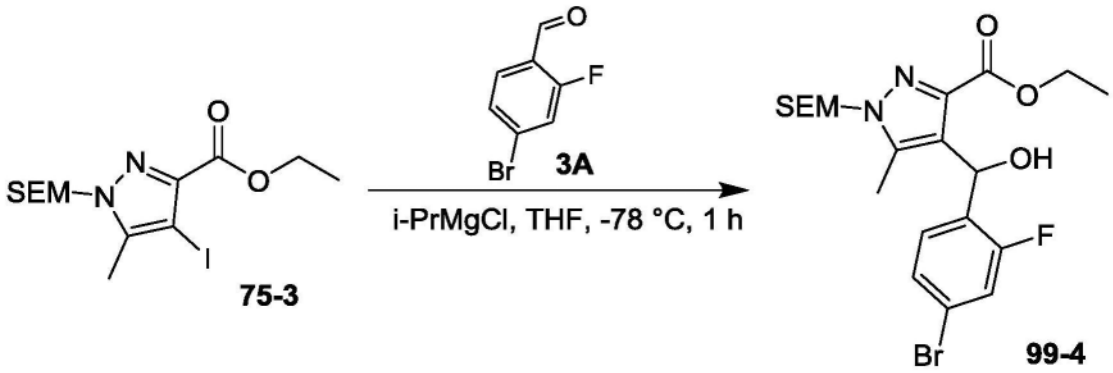
[3293] 方案61



[3294]



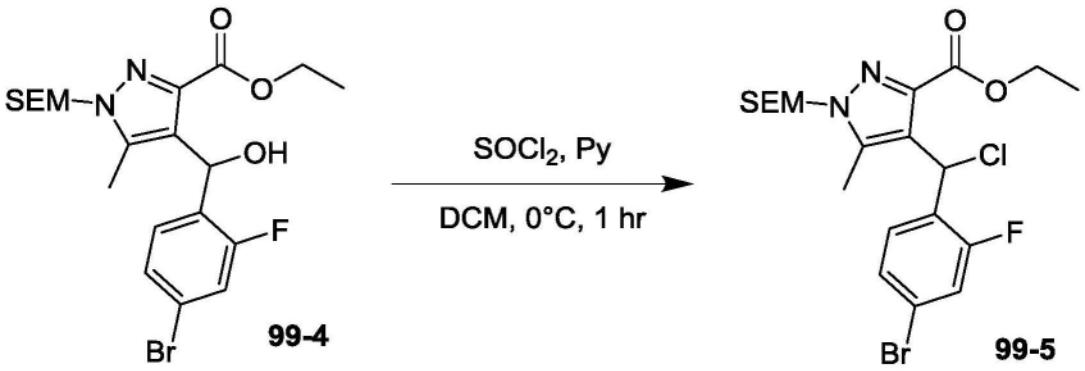
[3295] 合成71-1

[3296] 

[3297] 向化合物75-3(方案58和合成68-2)(4.00g,9.75mmol,1.00eq)在THF(10mL)中的溶液中加入i-PrMgCl(2M,5.5mL,1.13eq),将混合物在-78℃搅拌0.5h,然后加入在THF(2mL)中的化合物3A(2.40g,11.8mmol,1.21eq),将混合物在-78℃搅拌0.5h。将反应混合物通过加入水(20mL)猝灭,然后用水100mL稀释并用乙酸乙酯300mL(100mL*3)萃取。合并的有机层用盐水150mL洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过急骤硅胶色谱(ISCO®;80g SepaFlash®二氧化硅急骤柱,洗脱剂为0~30%乙酸乙酯:石油醚梯度@60mL/min),(TLC石油醚:乙酸乙酯=3:1,产物R_f=0.3)纯化,得到化合物99-4(2.50g,5.13mmol,52.6%收率),为无色油状物。

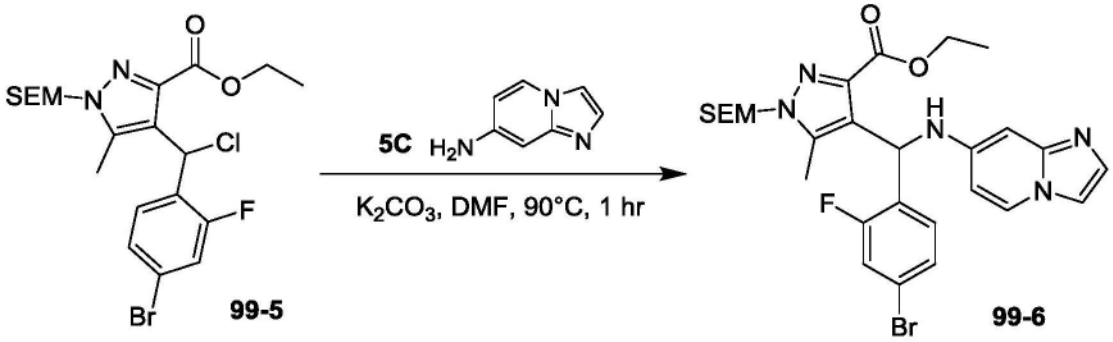
[3298] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$δ7.45-7.41(m,1H),7.28-7.27(m,1H),7.26-7.14(m,1H),5.73-5.71(m,1H),5.65-5.63(m,1H),4.38-4.35(m,2H),3.74-3.71(m,2H),3.55-3.51(m,2H),3.22(s,3H),1.37-1.34(m,3H),0.87-0.81(m,2H),-0.05(s,9H)。

[3299] 合成71-2

[3300] 

[3301] 在0℃向化合物99-4(1.40g,2.87mmol,1.00eq)在DCM(20mL)中的溶液中加入Py(686mg,8.67mmol,700μL,3.02eq)和$SOCl_2$(459mg,3.86mmol,280μL,1.34eq)。将混合物在0℃搅拌1h。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1)显示化合物99-4(R_f=0.5)被消耗,并且形成新的斑点(R_f=0.6)。将反应混合物在减压下浓缩,得到化合物99-5(1.45g,粗制品),为黄色固体。

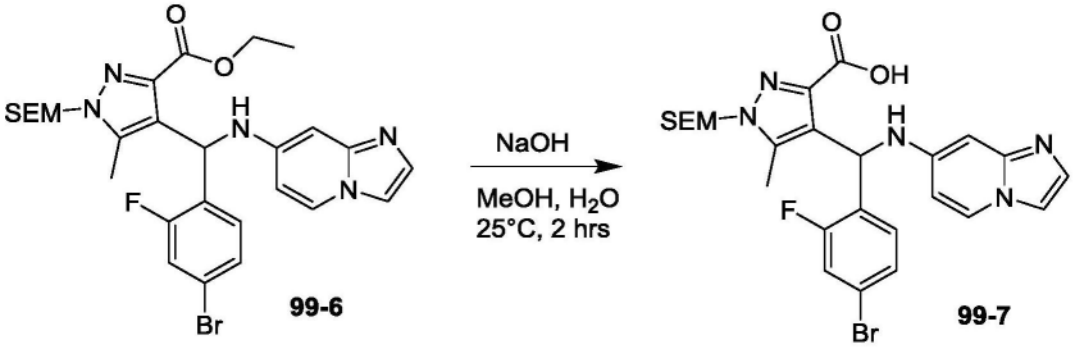
[3302] 合成71-3

[3303] 

[3304] 向化合物99-5(1.45g,2.87mmol,1.00eq)在DMF(10mL)中的溶液中加入K_2CO_3(1.19g,8.60mmol,3.00eq)和化合物5C(580mg,4.36mmol,1.52eq)。将混合物在90℃搅拌1h。将反应混合物分配在水(100mL)和乙酸乙酯(150mL)之间。将有机相分离,用盐水(150mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(0.1%HCl条件,在乙腈中)纯化,得到化合物99-6(800mg,1.33mmol,46.3%收率,100%纯度),为黄色固体。

[3305] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$δ7.86-7.83(m,1H),7.41-7.40(m,1H),7.40-7.39(m,1H),7.35-7.34(m,1H),7.28-7.27(m,1H),7.18-7.15(m,1H),6.45(s,1H),6.39-6.37(m,2H),6.01-5.99(m,1H),5.48-5.46(m,2H),4.44-4.35(m,2H),3.57-3.53(m,2H),2.47(s,3H),1.38-1.34(m,3H),0.88-0.84(m,2H),-0.05--0.06(m,9H)。

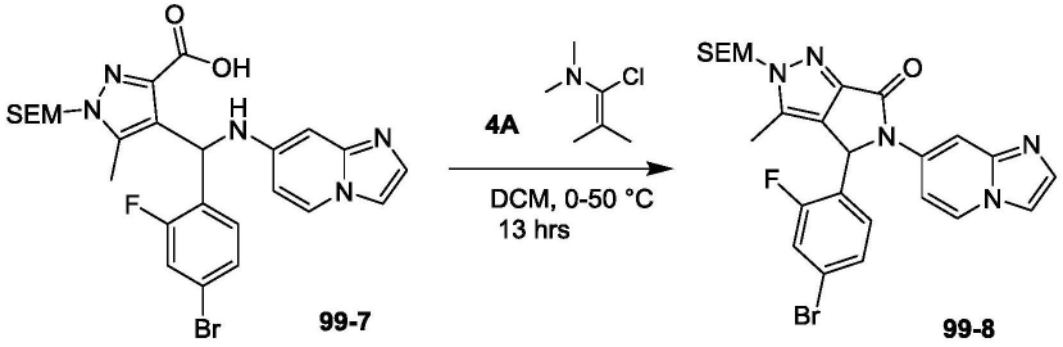
[3306] 合成71-4

[3307] 

[3308] 向化合物99-6(800mg,1.33mmol,1.00eq)在MeOH(6mL)中的溶液中加入在H_2O(3mL)中的NaOH(800mg,20.0mmol,15.0eq)。将混合物在25℃搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩以除去MeOH。用HCl(1M)将剩余物调节至pH=3~4并用乙酸乙酯150mL(50mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到化合物99-7(750mg,1.20mmol,90.5%收率,92.1%纯度),为黄色固体。

[3309] LCMS:RT=0.799min,m/z=576.1$(M+1)^+$。

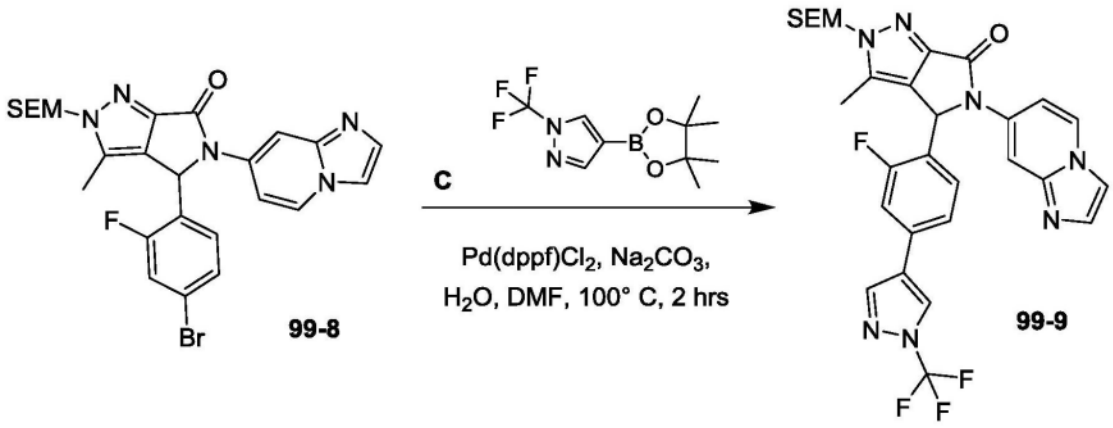
[3310] 合成71-5

[3311] 

[3312] 在0℃向化合物99-7(650mg,1.04mmol,92.1%纯度,1.00eq)在DCM(5mL)中的溶液中加入化合物4A(328mg,2.46mmol,325μL,2.36eq)。将混合物在20℃搅拌1h并在50℃搅拌12h。将反应混合物在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(0.1%$NH_3 \cdot H_2O$条件,在乙腈中)纯化,得到化合物99-8(300mg,522μmol,50.1%收率,96.9%纯度),为黄色固体。

[3313] ^{1}H NMR:400MHz DMSO-d6δ8.07-8.05(m,1H),7.75-7.73(m,1H),7.56(s,1H),7.49(s,1H),7.32-7.31(m,2H),7.29-7.15(m,1H),6.93-6.91(m,1H),6.41(s,1H),3.63-3.56(m,2H),2.28(s,3H),0.91-0.87(m,2H),-0.02--0.04(m,9H)。

[3314] 合成71-6

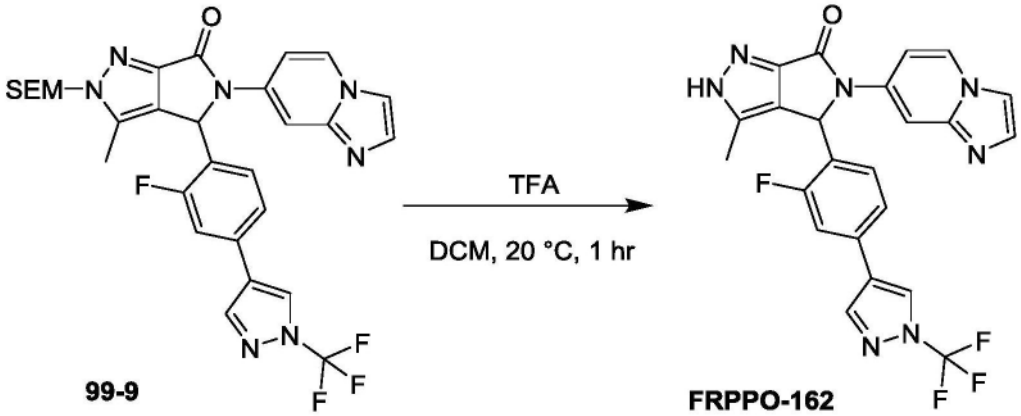
[3315] 

[3316] 向化合物99-8(200mg,348μmol,96.9%纯度,1.00eq)和化合物C(100mg,381μmol,1.10eq)在DMF(2.5mL)和H_2O(0.5mL)中的溶液中加入Na_2CO_3(120mg,1.13mmol,3.25eq)和Pd(dppf)Cl_2(30mg,41.0μmol,0.10eq)。将混合物在100℃搅拌2h。将反应混合物分配在水100mL和乙酸乙酯150mL之间。将有机相分离,用水200mL(100mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(在乙腈中的0.1%$NH_3 \cdot H_2O$)纯化,得到化合物99-9(100mg,162μmol,46.6%收率,99.3%纯度),为黄色固体。

[3317] LCMS:RT=1.055min,m/z=612.2$(M+1)^+$。

[3318] 合成71-7

[3319] (FRPPO-162)

[3320] 

[3321] 向化合物99-9(100mg,162μmol,99.3%纯度,1.00eq)在DCM(1.5mL)中的溶液中加入TFA(770mg,6.75mmol,0.5mL,41.6eq)。将混合物在20℃搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩以除去DCM。将剩余物用水100mL稀释并用$NH_3 \cdot H_2O$调节至pH=8~9,然后用DCM 150mL(50mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(碱性条件,柱:Welch Xtimate C18 150*30mm*5μm;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:22%-52%,11.5min)纯化,得到FRPPO-162(50.47mg,99.0μmol,61.0%收率,94.5%纯度),为黄色固体。

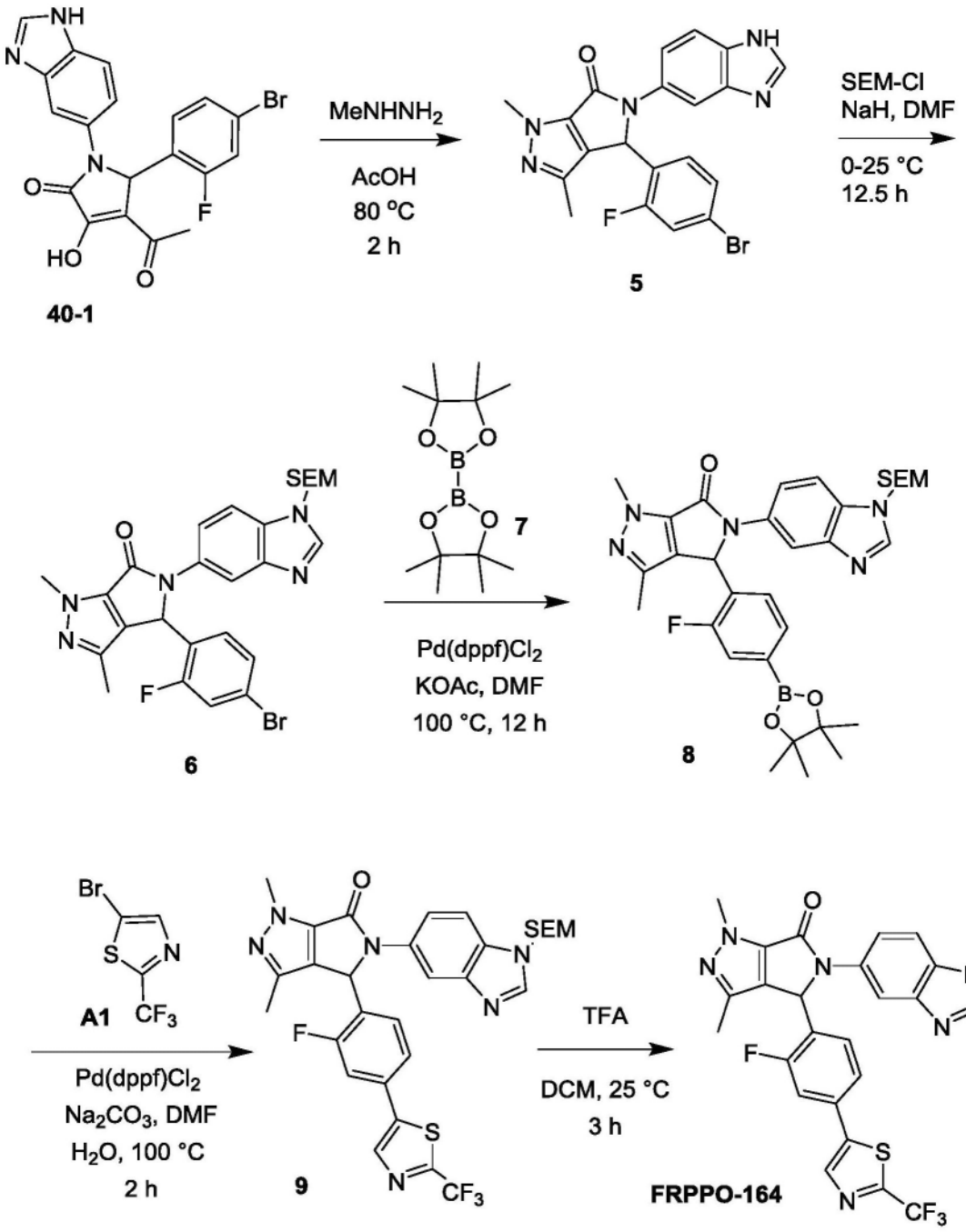
[3322] LCMS:RT=0.875min,m/z=482.2$(M+1)^+$。

[3323] HPLC:RT=2.154min。

[3324] ^1H NMR:400MHz $CDCl_3$ δ8.08-8.06(m,1H),7.98(s,1H),7.94(s,1H),7.56(s,1H),7.49(s,1H),7.41(s,1H),7.27-7.24(m,1H),7.24(s,1H),7.14-7.13(m,1H),7.10-7.08(m,1H),6.47(s,1H),2.29(s,3H)。

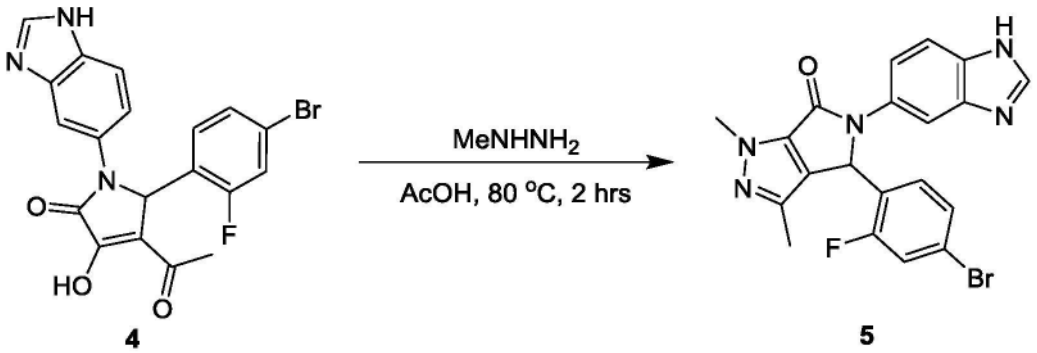
[3325] 方案62

[3326]



[3327] 合成72-1

[3328]

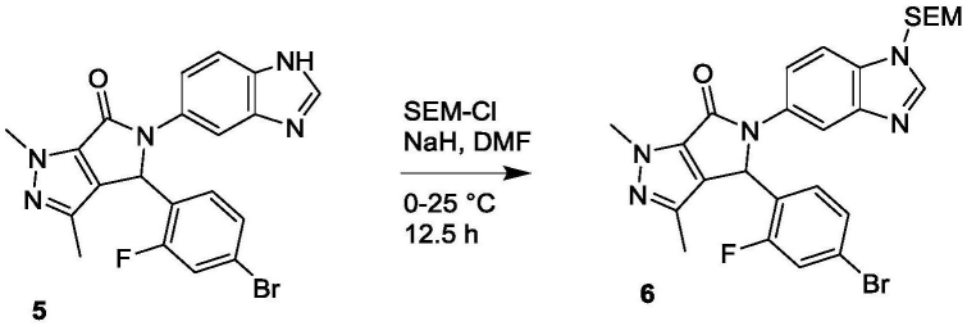


[3329] 向化合物40-1(来自方案42和合成46-1)(9.70g,22.6mmol,1.00eq)在AcOH(50mL)

中的溶液中加入甲基肼(2.60g,22.6mmol,2.97mL,40.0%纯度,1.00eq)。将混合物在80℃搅拌2h。将反应混合物逐滴加入到水中并调节至pH=8~9,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(碱性条件;柱:Xtimate C18 10u 250mm*80mm;流动相:[水(0.05%$NH_3.H_2O$+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:20%-40%,25min)纯化,得到化合物5(2.40g,5.45mmol,48.4%收率),为黄色固体。

[3330] ^1H NMR:400MHz,DMSO-d6δ12.48(s,1H),8.20(s,1H),7.71-7.47(m,3H),7.30-7.26(m,2H),6.58(br d,J=5.9Hz,1H),3.96(s,3H),1.99(s,3H)。

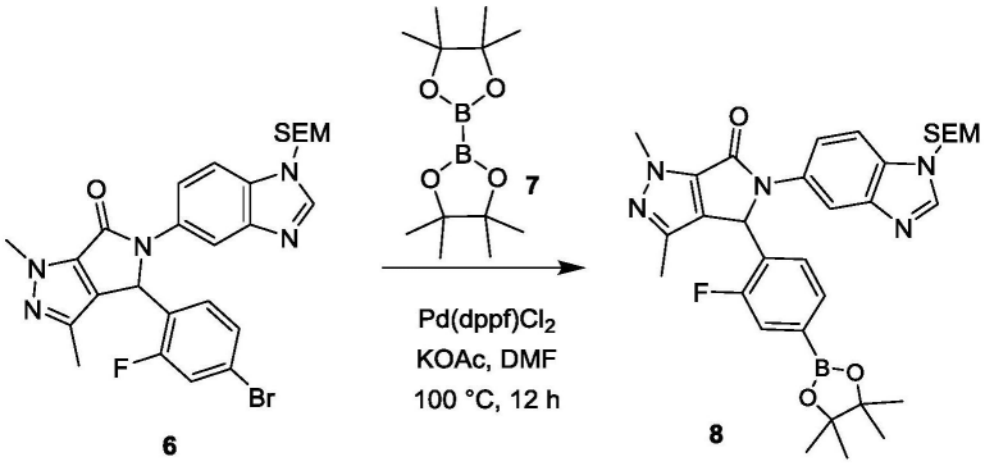
[3331] 合成72-2

[3332] 

[3333] 在0℃向化合物5(800mg,1.82mmol,1.00eq)在DMF(10mL)中的溶液中加入NaH(88mg,2.20mmol,60%纯度,1.21eq),将混合物在0℃搅拌0.5h,然后向混合物中加入SEM-Cl(303mg,1.82mmol,321μL,1.00eq)并将混合物在25℃搅拌12h。将混合物用水(50mL)猝灭并用EtOAc(30mL*2)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(在乙腈中的0.1%$NH_3 \cdot H_2O$)纯化,得到化合物6(480mg,841μmol,46.3%收率,100%纯度),为黄色油状物。

[3334] LCMS:RT=1.077min,m/z=570.1$(M+1)^+$。

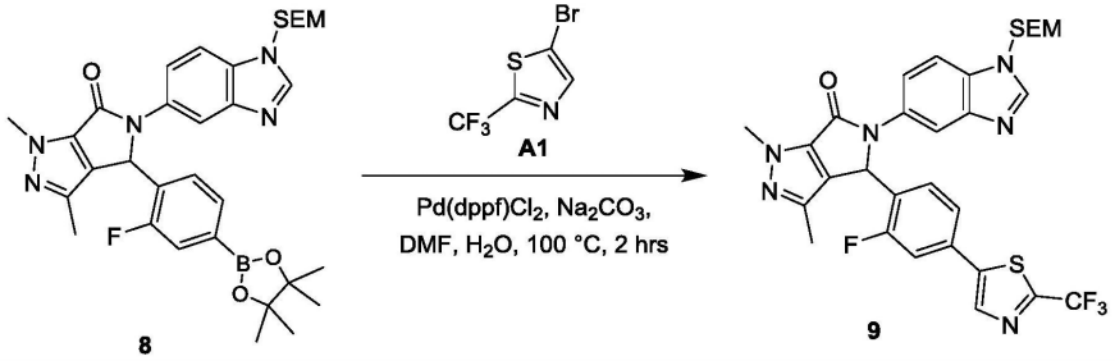
[3335] 合成72-3

[3336] 

[3337] 向化合物6(380mg,666μmol,100%纯度,1.00eq)和化合物7(300mg,1.18mmol,1.77eq)在DMF(5mL)中的溶液中加入KOAc(200mg,2.04mmol,3.06eq)和Pd(dppf)Cl_2(40mg,54.6μmol,0.08eq)。将混合物在100℃搅拌15h。LCMS显示检测到所需的质量(RT=0.948min,m/z=618.1)。将混合物过滤并将滤液用EtOAc(20mL)稀释并用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,将有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到化合物8(600mg,粗制品),为黑色油状物,并在未经纯化的情况下用于下一步骤。

[3338] LCMS:RT＝0.948min,m/z＝618.1(M+1)$^+$。

[3339] 合成72-4

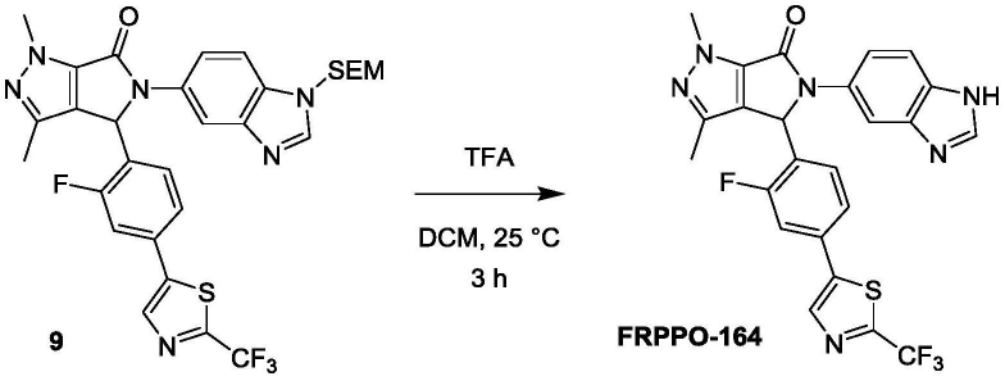
[3340] 

[3341] 向化合物8(540mg,874μmol,2.25eq)和化合物A1(90mg,388μmol,1.00eq)在DMF(5mL)和H_2O(0.5mL)中的溶液中加入Na_2CO_3(135mg,1.27mmol,3.28eq)和Pd(dppf)Cl_2(90mg,123μmol,0.300eq)。将混合物在100℃搅拌2h。LCMS(EW23535-6-P1A)显示检测到所需的质量(RT＝1.002min,m/z＝642.2)。将混合物过滤并将滤液用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到化合物9(100mg,粗制品),为黑色油状物,并在未经纯化的情况下用于下一步骤。

[3342] LCMS:RT＝1.002min,m/z＝642.2(M+1)$^+$。

[3343] 合成72-5

[3344] (FRPPO-164)

[3345] 

[3346] 向化合物9(100mg,156μmol,1.00eq)在DCM(1mL)中的溶液中加入TFA(1.54g,13.5mmol,1mL,86.8eq)。将混合物在25℃搅拌12h。将混合物用DCM(20mL)稀释并用Na_2CO_3溶液调节至pH＝8,将混合物用DCM(20mL)萃取,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到剩余物。将粗产物通过反相HPLC(在乙腈中的0.1%$NH_3 \cdot H_2O$)纯化,得到FRPPO-164(24.16mg,43.2μmol,27.8%收率,91.6%纯度),为灰白色固体。

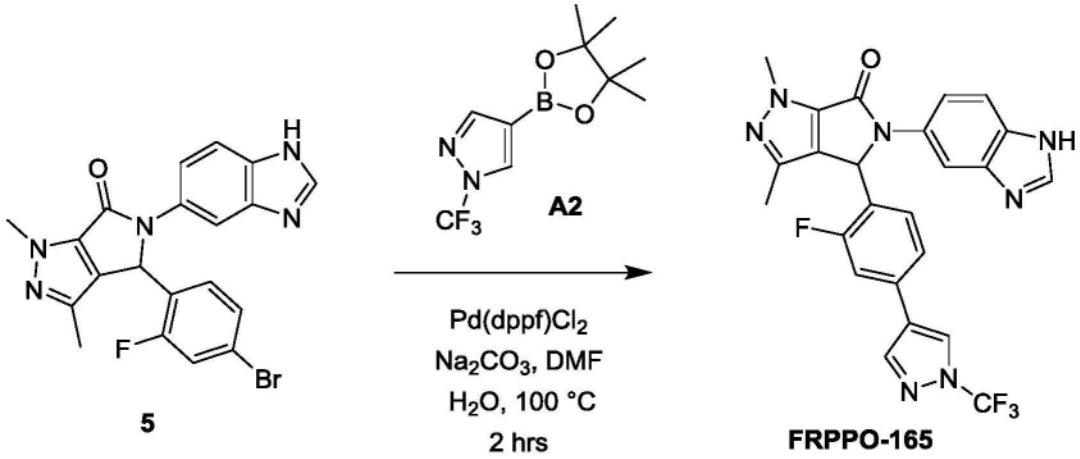
[3347] LCMS:RT＝0.913min,m/z＝513.1(M+1)$^+$。

[3348] HPLC:RT＝2.307min。

[3349] ^{1}H NMR:400MHz $CDCl_3$δ10.28(s,1H),8.00(s,1H),7.90(s,1H),7.72(s,1H),7.25-7.14(m,5H),6.37(s,1H),4.09(s,3H),2.14(s,3H)。

[3350] 合成73-1

[3351] (FRPPO-165)

[3352] 

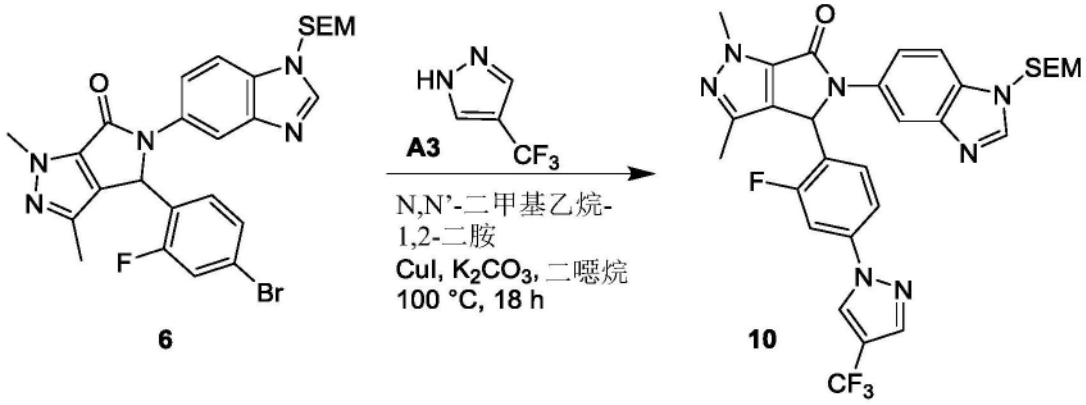
[3353] 向化合物5(方案62和合成72-1)(20mg,45.43μmol,1.00eq)和化合物A2(15mg,57.2μmol,1.26eq)在DMF(1mL)和H_2O(0.1mL)中的溶液中加入Pd(dppf)Cl_2(7mg,9.57μmol,2.11e-1eq)和Na_2CO_3(15mg,141μmol,3.12eq)。在N_2下将混合物在100℃搅拌2h。将混合物过滤并将滤液浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(碱性条件:柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um;流动相:[水(0.05%$NH_3.H_2O$+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:20%-60%,8min)纯化,得到化合物FRPPO-165(4.50mg,8.84μmol,19.5%收率,97.3%纯度),为灰白色固体。

[3354] LCMS:RT=0.543min m/z=496.4$(M+1)^+$。

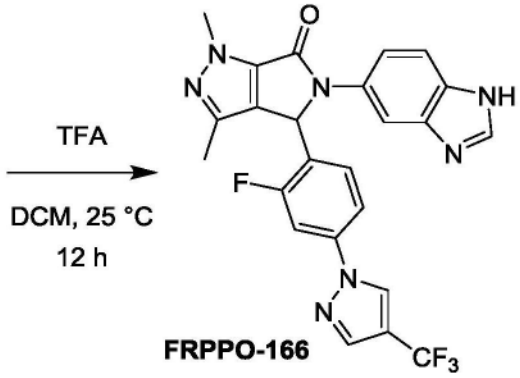
[3355] HPLC:RT=2.234min。

[3356] ^1H NMR:400MHz DMSO-d6δ12.47(br s,1H),8.95(s,1H),8.41(s,1H),8.18(d,J=3.9Hz,1H),7.70(br d,J=18.9Hz,1H),7.59-7.43(m,3H),7.39-7.24(m,2H),6.60(d,J=10.5Hz,1H),3.97(s,3H),2.00(s,3H)。

[3357] 方案63

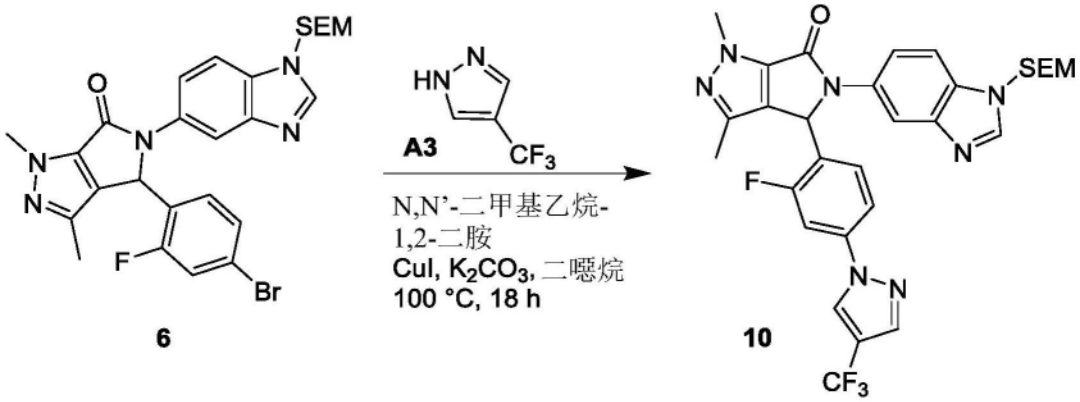


[3358]



[3359] 合成74-1

[3360]

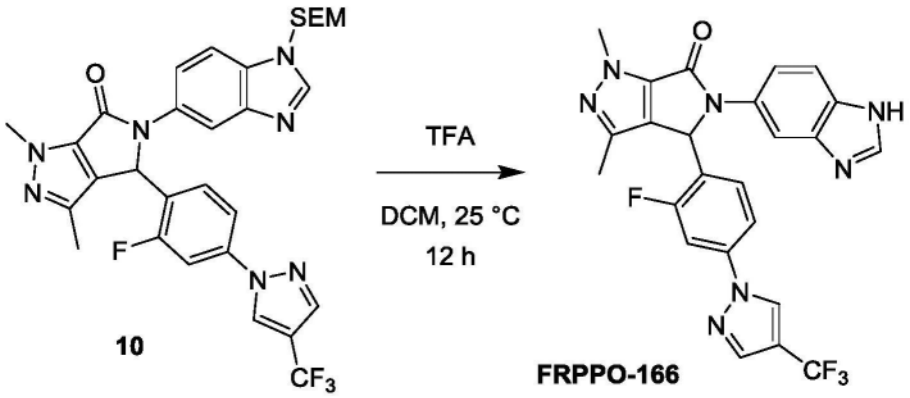


[3361] 在N_2下将化合物6(方案62和合成72-2)(50mg,87.7μmol,1.00eq)、化合物A3(24mg,176μmol,2.01eq)、CuI(17mg,89.3μmol,1.02eq)N,N'-二甲基乙二胺(16mg,181μmol,19.6μL,2.07eq)、K_2CO_3(25mg,181μmol,2.06eq)和二噁烷(2mL)的混合物在120℃搅拌18h。将混合物过滤并将滤液浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(柱:3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3μm;流动相:[水(0.2%FA)-ACN];B%:50%-80%,9min)纯化,得到化合物10(20mg,26.0μmol,29.7%收率,81.4%纯度),为黄色油状物。

[3362] LCMS:RT=1.081min m/z=626.4$(M+1)^+$。

[3363] 合成74-2

[3364] (FRPPO-166)

[3365] 

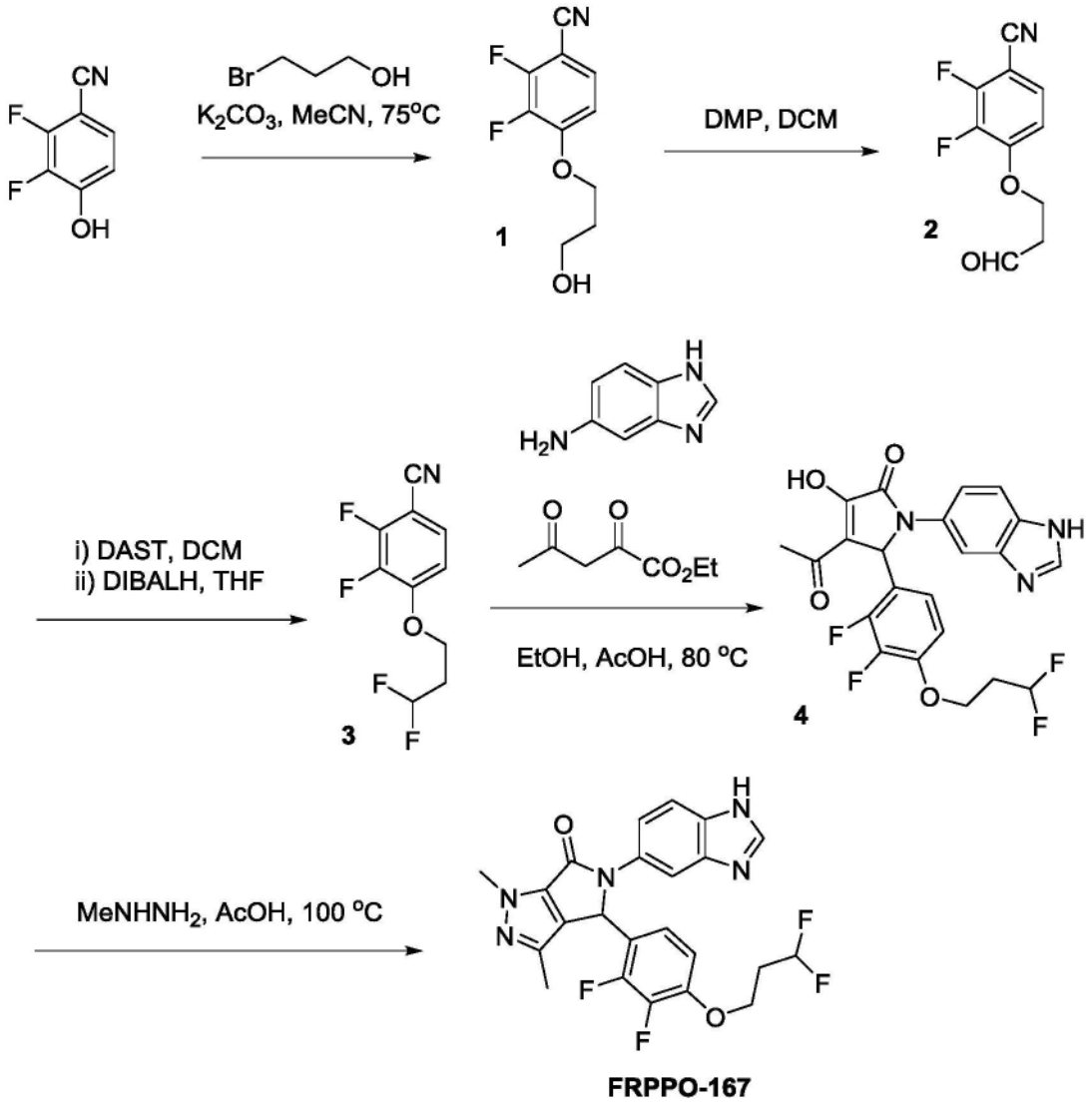
[3366] 向化合物10(15mg,24.0μmol,1.00eq)在DCM(5mL)中的溶液中加入TFA(1.54g,13.51mmol,1mL,564eq)并将混合物在25℃搅拌12h。将混合物用DCM(20mL)稀释并用Na_2CO_3溶液调节至pH＝8,用DCM(10mL*2)萃取,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至白色油状物(900mg,粗制品),将其用于通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18250*50mm*10um;流动相:[水(0.05％氢氧化氨v/v)-ACN];B％:35％-55％,15min)纯化,得到FRPPO-166(7.69mg,15.3μmol,0.85％收率,98.7％纯度),为黄色固体。

[3367] LCMS:RT＝0.909min,m/z＝496.2$(M+1)^+$。

[3368] HPLC:RT＝2.304min。

[3369] ^1H NMR:400MHz $CDCl_3$δ8.10(s,1H),8.01(s,1H),7.86(s,1H),7.75(s,1H),7.47-7.44(m,1H),7.33-7.30(m,3H),7.19-7.17(m,1H),6.39(s,1H),4.10(s,3H),2.14(s,3H)。

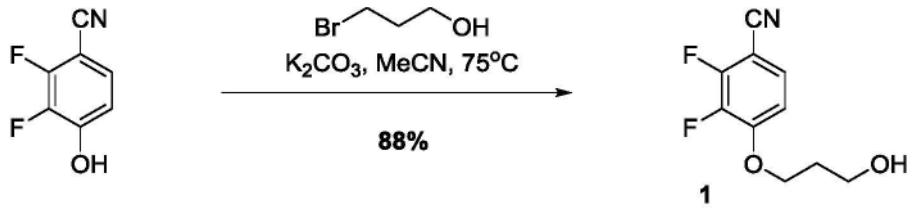
[3370] 方案64



[3371]

[3372] 合成75-1

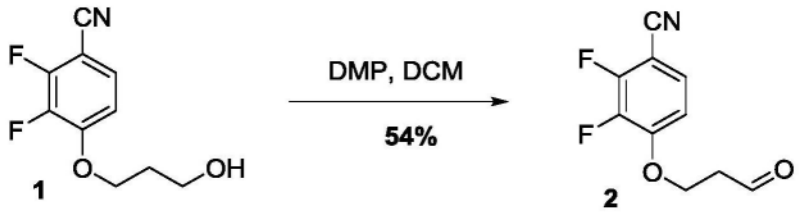
[3373]



[3374] 向2,3-二氟-4-羟基苯甲腈(5.0g,32.8mmol)在乙腈(40mL)中的溶液中加入3-溴丙-1-醇(5.82g,1.3eq.)和碳酸钾(8.91g,2.0eq.),并将反应在75℃加热过夜。将反应用盐水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将粗产物通过硅胶色谱纯化,得到产物1,为橙色油状物(6.17g,88%)。

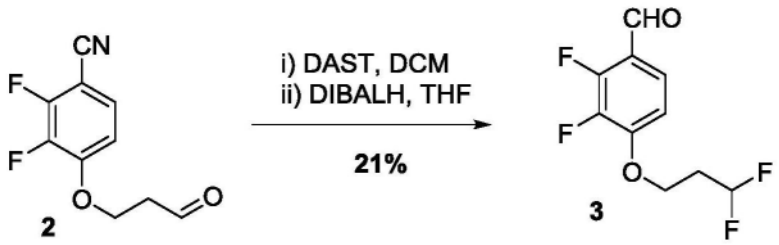
[3375] 合成75-2

[3376]



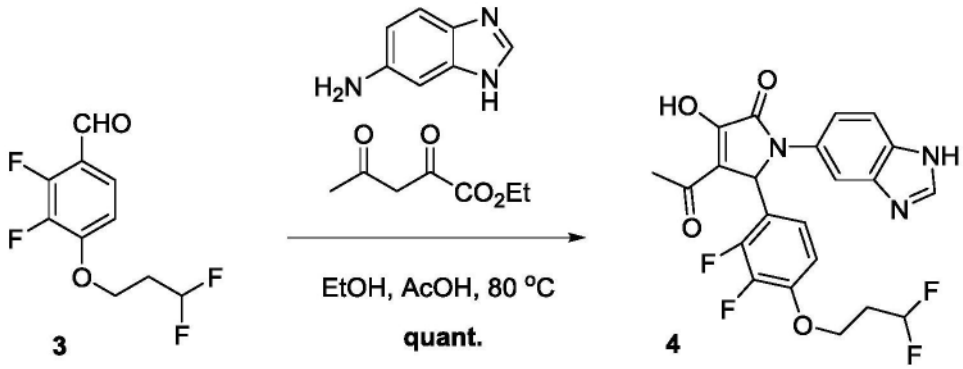
[3377] 向2,3-二氟-4-(3-羟基丙氧基)苯甲腈1(1.96g,9.21mmol)在DCM(20mL)中的溶液中加入DMP(4.1g,1.05eq.)。将反应在室温搅拌4h并通过玻璃烧结物过滤。将溶液用乙酸乙酯稀释并用饱和$NaHCO_3$洗涤。合并的有机层用硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将粗产物通过FCC(35%EA:PE)纯化,得到产物2,为油状物(1.05g,54%)。

[3378] 合成75-3

[3379] 

[3380] 向2,3-二氟-4-(3-氧代丙氧基)苯甲腈2(1.05g,4.97mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入DAST(3.2g,4eq.)并将反应搅拌6h。将反应小心地用饱和$NaHCO_3$猝灭并用DCM萃取。合并的有机层在真空中浓缩并再溶解在THF(10mL)中。将反应冷却至-10℃并逐滴加入DiBAlH(1eq.)。将反应温热至室温并搅拌2h,然后用饱和$NaHCO_3$猝灭。将反应用乙酸乙酯萃取并且将合并的有机层用硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将粗产物通过硅胶色谱纯化,得到产物3,为灰白色固体(250mg,21%)。

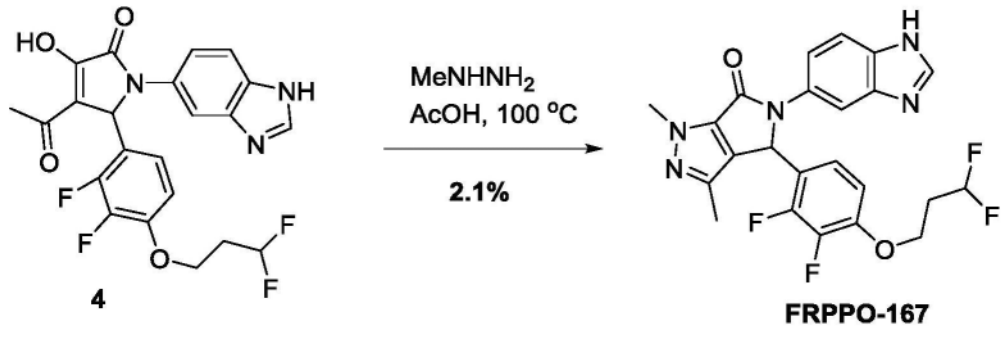
[3381] 合成75-4

[3382] 

[3383] 将4-(3,3-二氟丙氧基)-2,3-二氟苯甲醛(250mg,1.06mmol)和1H-苯并[d]咪唑-6-胺(141mg,1.0eq.)的溶液在乙醇(3mL)和乙酸(0.3mL)中加热20min。接下来,逐滴加入2,4-二氧代戊酸乙酯(167mg,1.0eq.)并将反应再加热2h。将反应冷却至室温并用乙酸乙酯稀释。将固体过滤,得到所需的产物,为浅绿色粉末(507mg)。

[3384] 合成75-5

[3385] (FRPPO-167)

[3386] 

[3387] 向4-乙酰基-1-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-5-(4-(3,3-二氟丙氧基)-2,3-二氟苯基)-3-羟基吡咯烷-2-酮4(300mg)在乙酸(2mL)中的溶液中逐滴加入甲基肼(100μL)。将反应加热至100℃持续6h。将反应用冰猝灭并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用饱和$NaHCO_3$洗涤,用硫酸钠干燥并在真空中浓缩。产物通过硅胶色谱纯化,接着通过制备型反相LC纯化并最终在Et_2O中重结晶,得到FRPPO-167,为结晶白色固体(6.2mg,2.1%,96.35%纯度)。

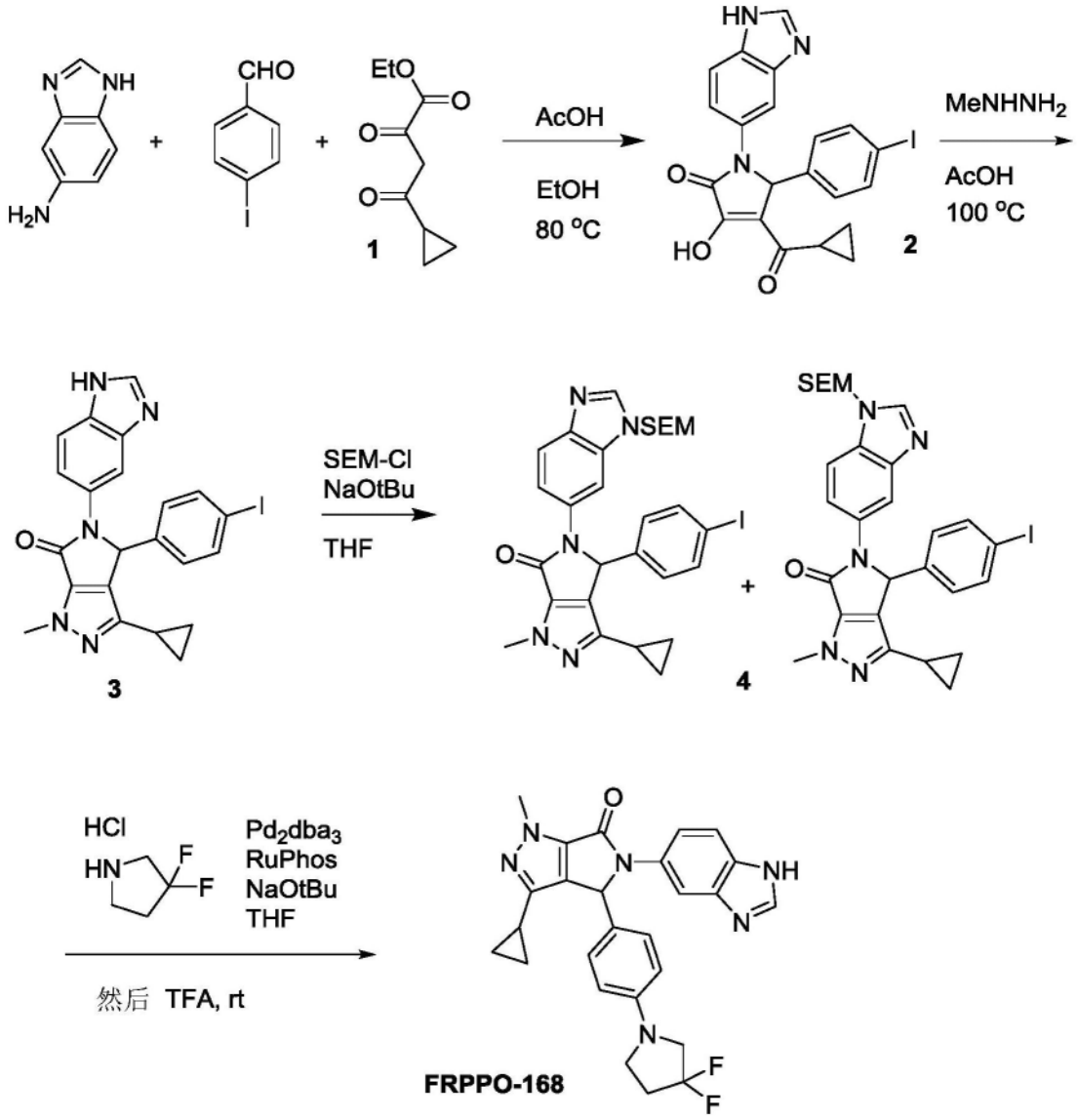
[3388] ^1H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δ8.01(s,1H),7.59(d,J=2.0Hz,1H),7.49(d,J=8.7Hz,1H),6.84(td,J=8.4,2.3Hz,1H),6.68(ddd,J=9.2,7.4,1.9Hz,1H),6.24(s,1H),5.97(tt,J=56.4,4.6Hz,1H),4.04(t,J=6.1Hz,2H),3.90(s,3H),2.20(ttd,J=17.0,6.1,4.6Hz,2H),1.95(s,3H)。

[3389] LC:梯度5%至95%MeCN:H_2O(0.1%HCOOH),KromegaSil OSD-H,6.03min。

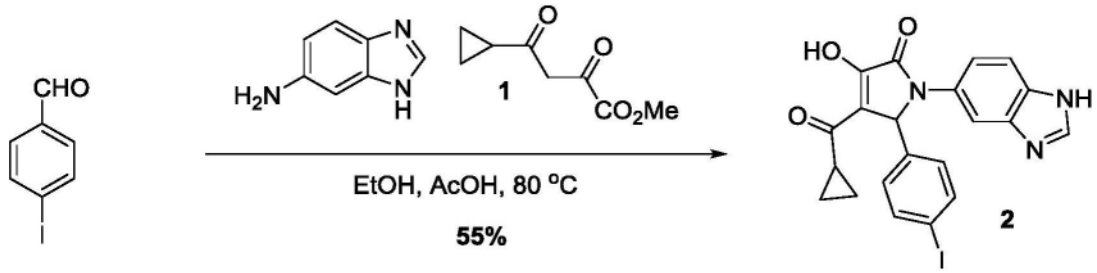
[3390] LRMS:$C_{23}H_{20}F_4N_5O_2$要求474.150。实测值474.161。

[3391] 方案65

[3392]

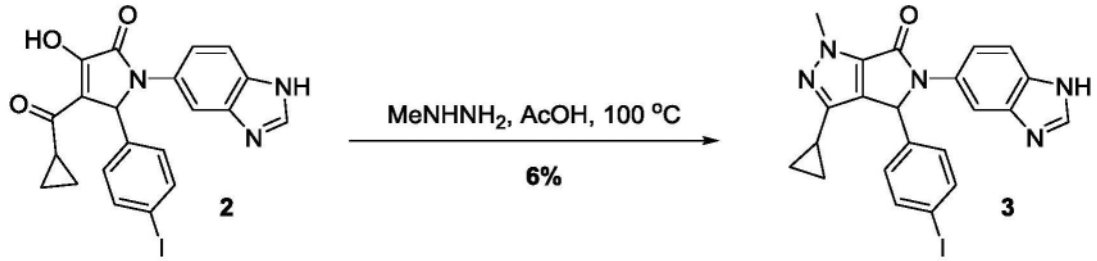


[3393] 合成76-1

[3394] 

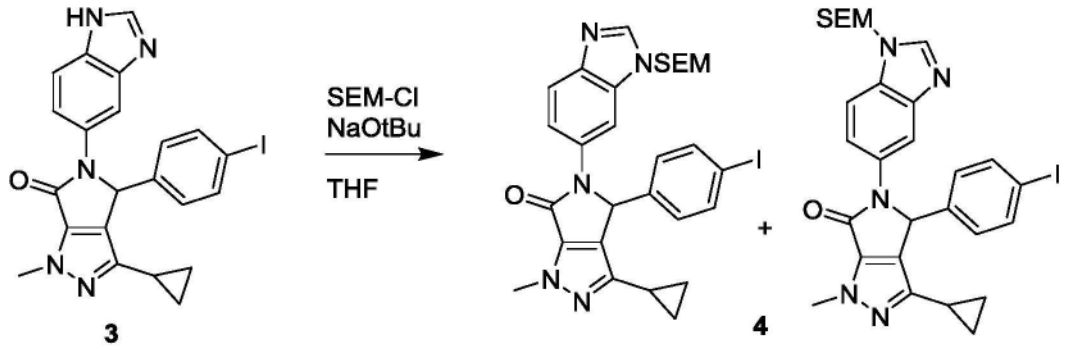
[3395] 将4-碘苯甲醛(1.36mg,5.88mmol)和1H-苯并[d]咪唑-6-胺(782mg,1.0eq.)在乙醇(10mL)和乙酸(0.5mL)中的溶液在80℃加热20min。逐滴加入4-环丙基-2,4-二氧代丁酸甲酯1(1.0g,1.0eq.)并将反应加热过夜。将反应冷却至0℃并通过过滤收集化合物2并分离,为褐色固体(1.57g,55%)。

[3396] 合成76-2

[3397] 

[3398] 向2在乙酸(10mL)中的溶液中逐滴加入甲基肼(352μL,2.0eq.)。将反应加热至100℃过夜。将反应用饱和Na_2CO_3猝灭并用DCM萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并在真空中浓缩。粗产物通过FCC纯化,得到3,为棕褐色固体(105mg,6%)。所需的区域异构体3首先通过在5%MeOH/DC中的FCC洗脱。

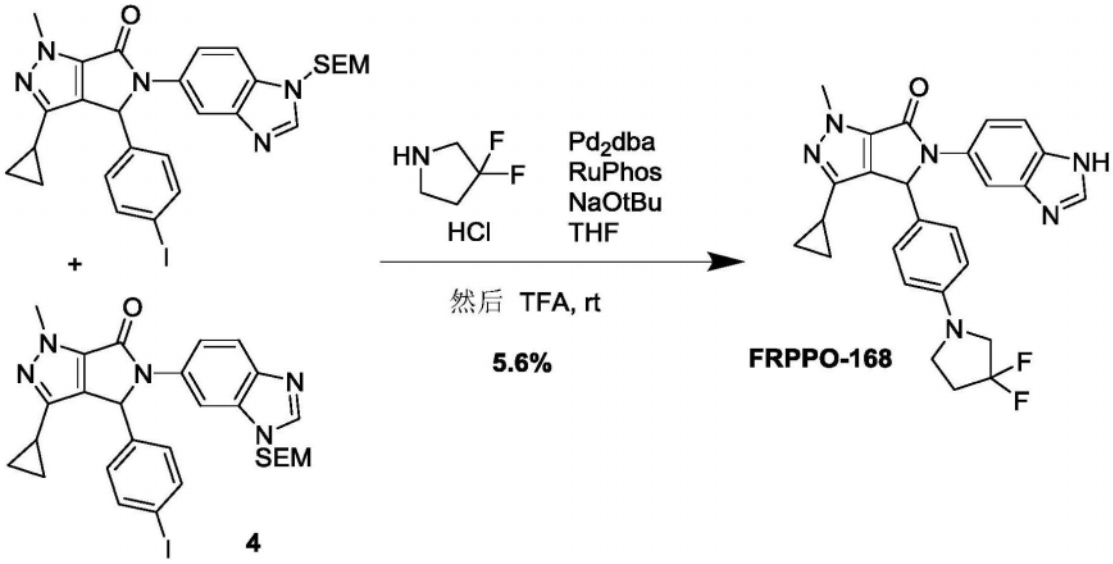
[3399] 合成76-3

[3400] 

[3401] 向3(100mg,0.206mmol)在THF(5mL)中的溶液中加入NaOtBu(24mg,1.2eq.)和SEMCl(44μL,1.2eq.)。将反应在室温搅拌1h并用饱和$NaHCO_3$猝灭。将反应用DCM萃取并将合并的有机层用硫酸钠干燥并在真空中浓缩。粗产物通过FCC纯化,得到SEM异构体4的混合物,为灰白色固体(98mg,76%)。

[3402] 合成76-4

[3403] (FRPPO-168)

[3404] 

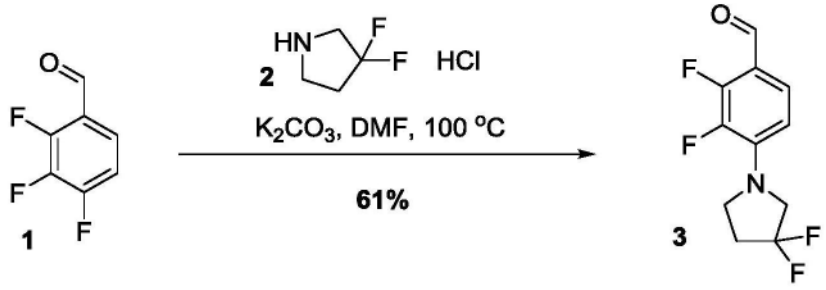
[3405] 将4(40mg,0.064mmol)、3,3-二氟吡咯烷盐酸盐(18.2mg,2.0eq.)、Pd_2dba_3(17.6mg,0.3eq.)、RuPhos(17.9mg,0.6eq.)和叔丁醇钠(24.6mg,4eq.)在THF(2mL)中的溶液加热至65℃持续2h,并通过LCMS监测。将反应用饱和$NaHCO_3$猝灭并用DCM萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将剩余物溶解在TFA(1mL)中并在室温搅拌6h。将反应用饱和$NaHCO_3$猝灭并用DCM萃取。有机层用硫酸钠干燥并在真空中浓缩。粗产物通过硅胶色谱纯化,接着通过反相LC纯化,得到FRPPO-168,为棕褐色固体(1.7mg,5.6%,96.96%纯度)。

[3406] ^1H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δ7.97(s,1H),7.55(s,1H),7.49-7.10(m,2H),7.10-6.99(m,2H),6.48-6.33(m,2H),5.96(d,J=7.8Hz,1H),3.96(s,3H),3.56(t,J=13.3Hz,2H),3.40(t,J=7.2Hz,2H),2.42(tt,J=14.4,7.2Hz,2H),1.74(ddt,J=15.8,10.2,3.8Hz,1H),1.01-0.50(m,4H)。

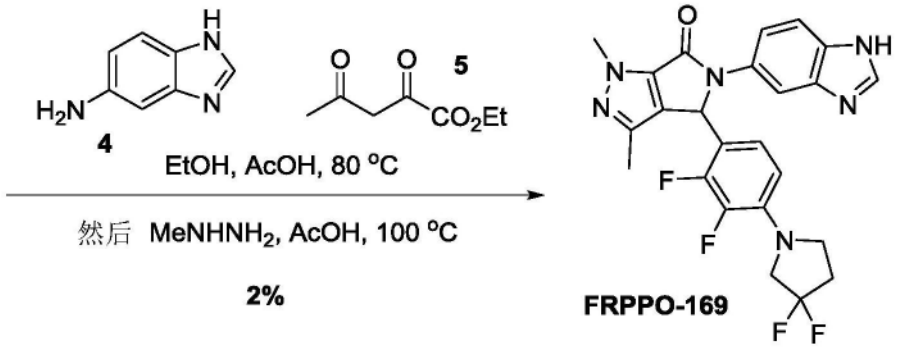
[3407] LC:梯度5%至95%MeCN:H_2O(0.1%HCOOH),KromegaSil OSD-H,6.30min。

[3408] LRMS:$C_{26}H_{25}F_2N_6O$要求475.206。实测值475.241。

[3409] 方案66

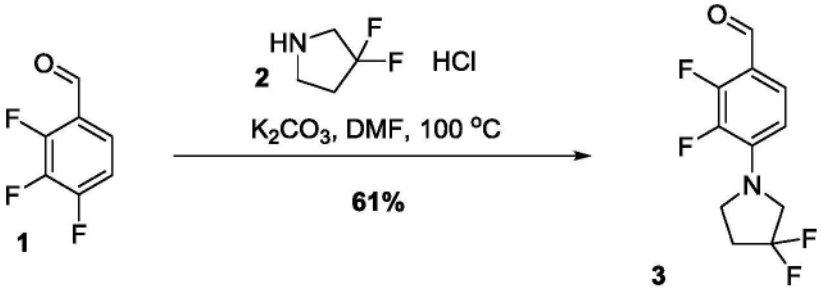


[3410]



[3411] 合成77-1

[3412]

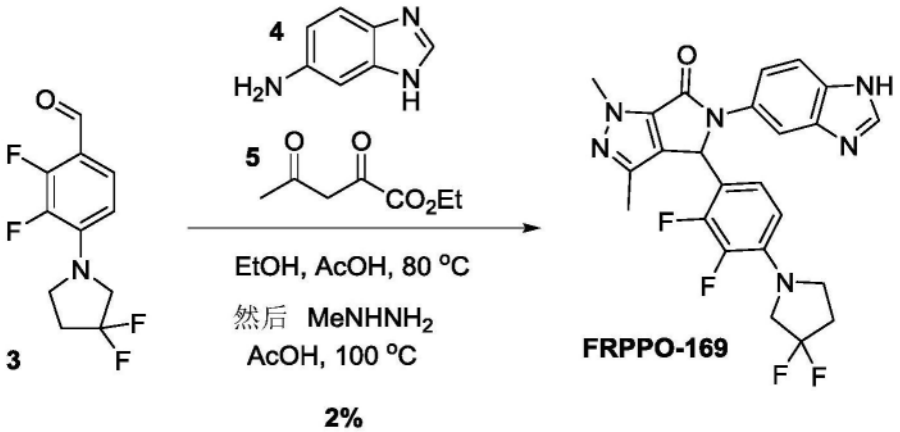


[3413] 向2,3,4-三氟苯甲醛1(228μL,2mmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入3,3-二氟吡咯烷盐酸盐2(143mg,1.0eq.)和碳酸钾(414mg,3eq.)。将反应加热至100℃过夜。将反应用水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用水洗涤,用硫酸钠干燥并在真空中浓缩。粗产物通过FCC纯化,得到3,为灰白色固体(150mg,61%)。

[3414] 合成77-2

[3415] (FRPPO-169)

[3416]



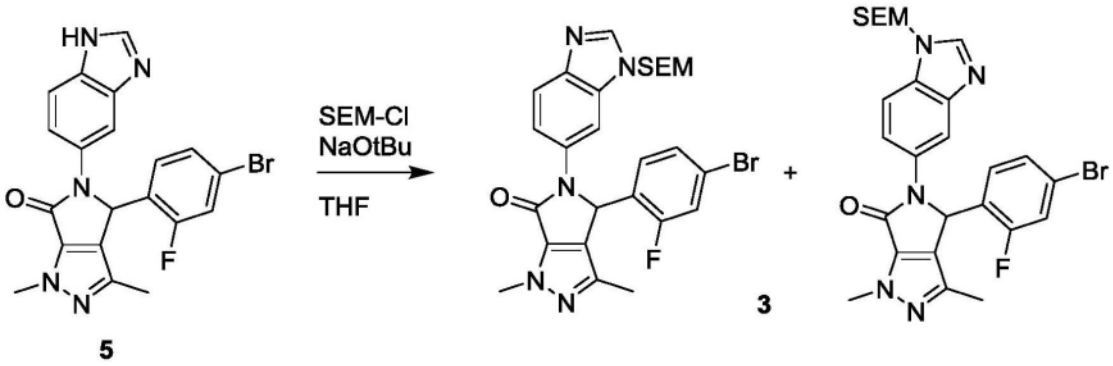
[3417] 将3(150mg,0.6068mmol)和1H-苯并[d]咪唑-6-胺4(81mg,1.0eq.)在乙醇(1mL)和AcOH(0.05mL)中的溶液在60℃加热30min。加热2,4-二氧代戊酸乙酯5(85μL,1.0eq.)并将反应再加热3h。将反应冷却至室温并过滤,得到粗制绿色固体。将绿色固体溶解在AcOH(2mL)中并加入甲基肼(50μL)。将反应在100℃加热4h。反应用$NaHCO_3$猝灭并用DCM萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将粗产物通过硅胶色谱纯化,接着通过反相LC纯化并在Et_2O研磨,得到FRPPO-169,为灰白色固体(6.0mg,2%,97.17%纯度)。

[3418] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.47(s,1H),8.19(d,J=3.8Hz,1H),7.65(d,J=17.8Hz,1H),7.52(dd,J=45.0,8.6Hz,1H),7.28(dd,J=27.1,8.6Hz,1H),6.91(d,J=8.2Hz,1H),6.65-6.35(m,2H),3.95(s,3H),3.71(t,J=13.2Hz,2H),3.48(t,J=7.3Hz,2H),2.40(dq,J=14.4,7.2Hz,1H),1.99(s,3H)。

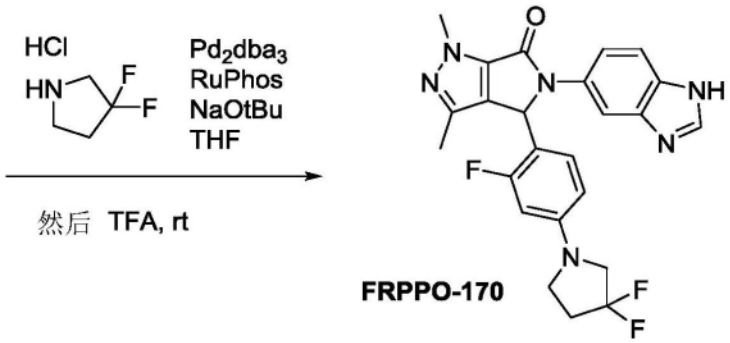
[3419] LC:梯度5%至95%MeCN:H_2O(0.1%HCOOH),KromegaSil OSD-H,7.88min。

[3420] LRMS:$C_{24}H_{21}F_4N_6O$要求485.171。实测值485.009。

[3421] 方案67

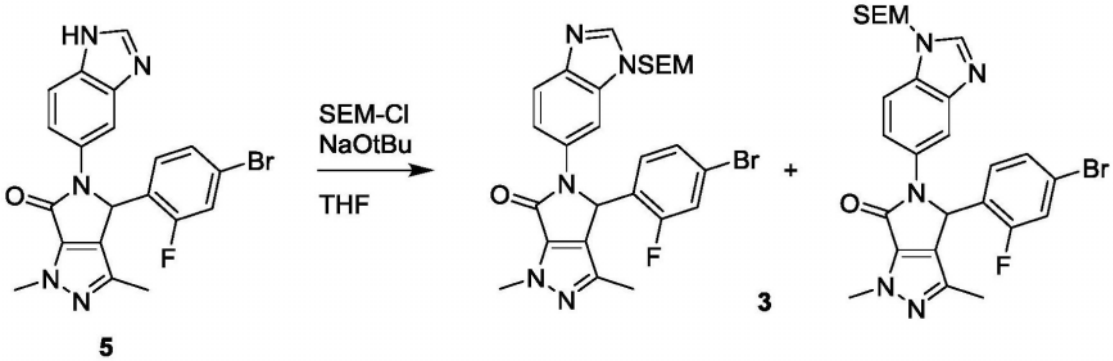


[3422]



[3423] 合成78-1

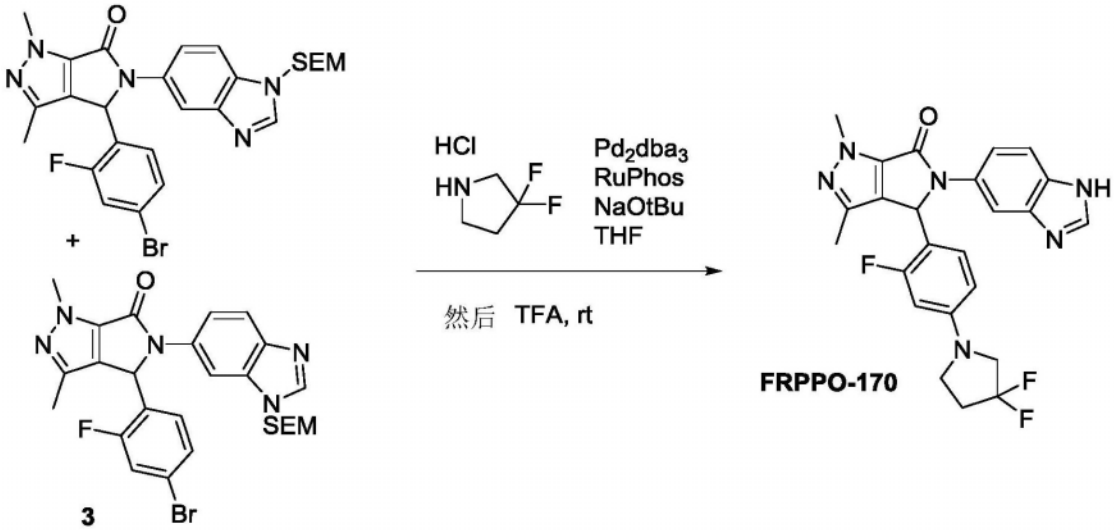
[3424]



[3425] 向化合物5(来自方案62和合成72-1)(550mg,1.25mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入NaOtBu(156mg,1.3eq.),接着加入SEMCl(287μL,1.3eq.)。将反应在室温搅拌2h,用饱和$NaHCO_3$猝灭并用DCM萃取。有机层用硫酸钠干燥并在真空中浓缩。粗产物通过FCC纯化,得到3,为棕褐色固体(472mg,66%)。分离产物,为N-SEM区域异构体的混合物。

[3426] 合成78-2

[3427] (FRPPO-170)

[3428] 

[3429] 将3(100mg,0.176mmol)、3,3-二氟吡咯烷盐酸盐(50mg,2.0eq.)、Pd_2dba_3(40.3mg,0.25eq.)、RuPhos(41mg,0.5eq.和叔丁醇钠(50.8mg,3.0eq.)在THF(5mL)中的溶液在60℃加热过夜。将反应用饱和$NaHCO_3$稀释并用DCM萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将剩余物溶解在TFA(1mL)中并在室温搅拌6h。将反应用饱和$NaHCO_3$猝灭并用DCM萃取。有机层用硫酸钠洗涤并在真空中浓缩。将粗产物通过硅胶色谱纯化接着通过反相LC(中性条件)纯化,接着在Et_2O/己烷中研磨,得到FRPPO-170,为灰白色固体(4.1mg,5%,98.45%纯度)。

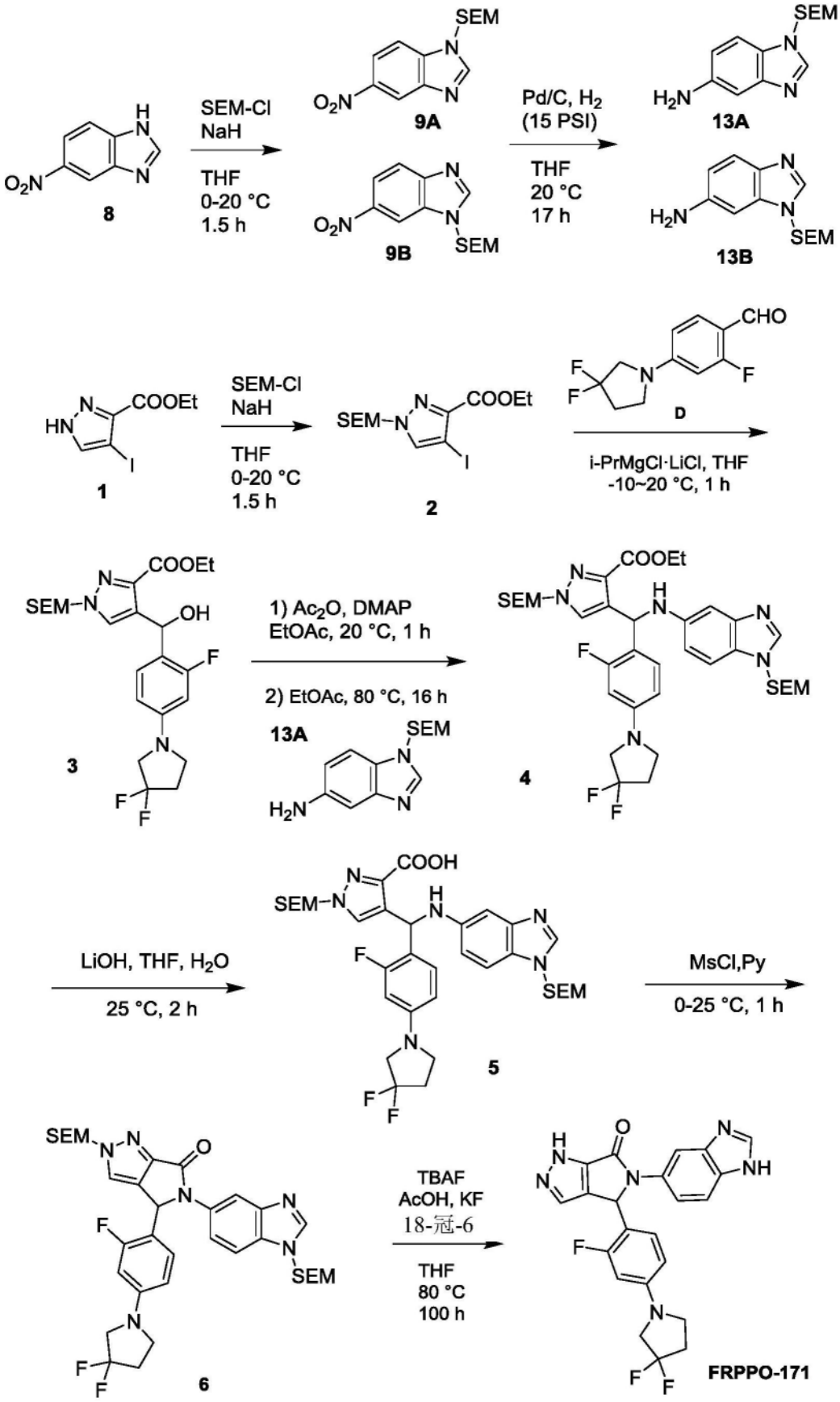
[3430] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.17(s,1H),7.62(d,J=1.9Hz,1H),7.49(d,J=8.6Hz,1H),7.26(dd,J=8.6,2.0Hz,1H),7.02(t,J=8.8Hz,1H),6.41(s,1H),6.33-6.23(m,2H),3.95(s,3H),3.59(t,J=13.2Hz,2H),3.44-3.34(m,2H),2.42(dt,J=14.4,7.2Hz,2H),1.97(s,3H)。

[3431] LC:梯度5%至95%MeCN:H_2O(0.1%HCOOH),KromegaSil OSD-H,7.59min。

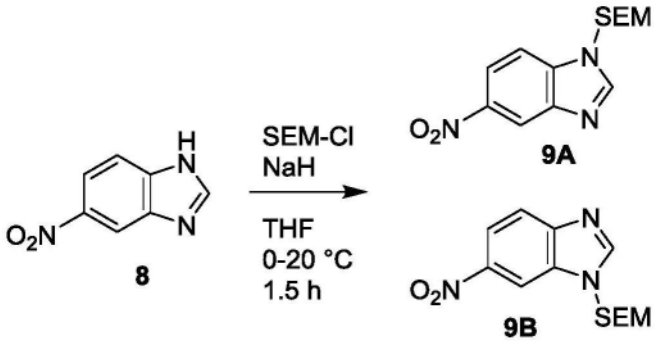
[3432] LRMS:$C_{24}H_{22}F_3N_6O$要求467.181。实测值467.003。

[3433] 方案68

[3434]



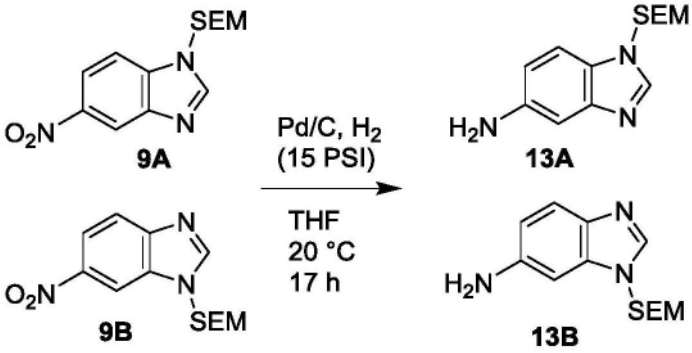
[3435] 合成79-1

[3436] 

[3437] 在0℃在N_2下向5-硝基-1H-苯并咪唑(4g,24.52mmol,1eq)在THF(50mL)中的混合物中加入NaH(1.47g,36.78mmol,60％纯度,1.5eq)。将混合物在0℃搅拌30min,然后在0℃加入SEM-Cl(4.91g,29.42mmol,5.21mL,1.2eq)并在20℃搅拌1h。将混合物倒入饱和NH_4Cl(50mL)中。将水相用乙酸乙酯(100mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。剩余物通过硅胶色谱(柱高度:250mm,直径:100mm,100-200目硅胶,石油醚:乙酸乙酯＝1:1,0:1)纯化。获得化合物9A和9B的混合物(5.1g,17.38mmol,70.89％收率),为黄色油状物。

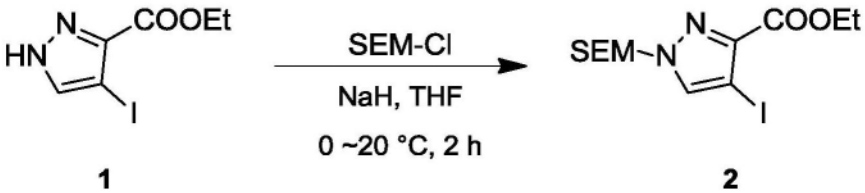
[3438] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝8.79-8.74(m,1H),8.53(d,J＝2.1Hz,1H),8.32-8.24(m,1H),8.22(s,1H),8.16(s,1H),7.90(d,J＝9.0Hz,1H),7.63(d,J＝8.9Hz,1H),5.62(s,1H),5.60(s,1H),3.61-3.50(m,2H),1.00-0.89(m,2H),-0.02--0.05(m,9H)。

[3439] 合成79-2

[3440] 

[3441] 在N_2下向化合物9(5.1g,17.38mmol,1eq)在THF(50mL)中的溶液中加入Pd/C(0.5g,10％纯度)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫若干次。在H_2(15psi)下在20℃将混合物搅拌17h。将反应混合物过滤并将滤液浓缩。获得化合物13A和13B的混合物(比率5:4)(4.1g,粗制品),为黄色油状物。

[3442] 合成79-3

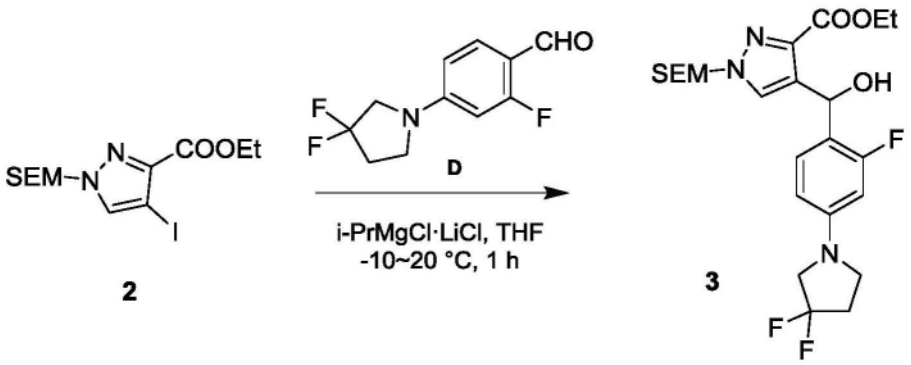
[3443] 

[3444] 在0℃在N_2下向4-碘-1H-吡唑-3-甲酸乙酯1(5g,18.79mmol,1eq)在THF(50mL)中的混合物中加入NaH(902.05mg,22.55mmol,60％纯度,1.2eq)。将混合物在0℃搅拌30min,然后在0℃加入SEM-Cl(4.70g,28.19mmol,4.99mL,1.5eq)并在20℃搅拌1h。TLC(石油醚:乙

酸乙酯＝2:1)显示4-碘-1H-吡唑-3-甲酸乙酯被消耗并且检测到新的斑点。将混合物倒入饱和NH_4Cl(50mL)水溶液中。将水相用乙酸乙酯(80mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。剩余物通过硅胶色谱(100-200目硅胶,石油醚:乙酸乙酯＝5:1,2:1)纯化。获得化合物2(5.1g,12.87mmol,68.47％收率),为无色油状物。

[3445] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝7.74(d,J＝0.9Hz,1H),5.49(d,J＝0.8Hz,2H),4.51-4.39(m,2H),3.58(dt,J＝0.8,8.3Hz,2H),1.44(dt,J＝0.9,7.1Hz,3H),1.00-0.86(m,2H),-0.01(d,J＝1.0Hz,9H)。

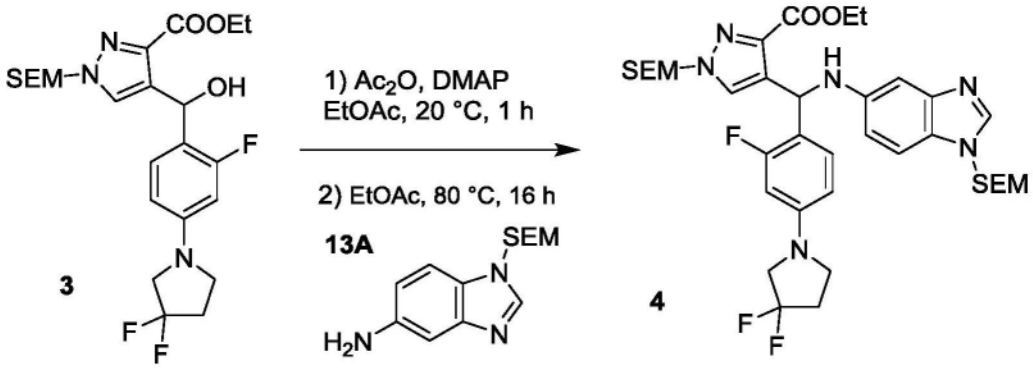
[3446] 合成79-4

[3447] 

[3448] 在-10℃在N_2下向化合物2(2g,5.05mmol,1eq)在THF(20mL)中的混合物中加入i-PrMgCl-LiCl(1.3M,4.66mL,1.2eq)。将混合物在-10℃搅拌10min,在-10℃加入化合物D(来自方案40和合成44-1)(1.36g,5.05mmol,85％纯度,1eq)并在20℃搅拌1h。TLC(石油醚:乙酸乙酯＝2:1)显示乙基化合物2被消耗并且检测到新的斑点。将混合物倒入饱和NH_4Cl水溶液(50mL)中并搅拌5min。将水相用乙酸乙酯(50mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将剩余物通过柱色谱(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯＝10:1至2:1)纯化。获得化合物3(1.5g,3.00mmol,59.49％收率),为黄色油状物。

[3449] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝7.43(t,J＝8.5Hz,1H),7.18(s,1H),6.36(dd,J＝2.2,8.4Hz,1H),6.27-6.19(m,2H),5.40(s,2H),4.77(d,J＝4.6Hz,1H),4.48(ttd,J＝3.5,7.1,10.6Hz,2H),3.67(t,J＝13.1Hz,2H),3.58-3.49(m,4H),2.51(tt,J＝7.1,13.9Hz,2H),1.43(t,J＝7.1Hz,3H),0.91-0.86(m,3H),-0.02(s,9H)。

[3450] 合成79-5

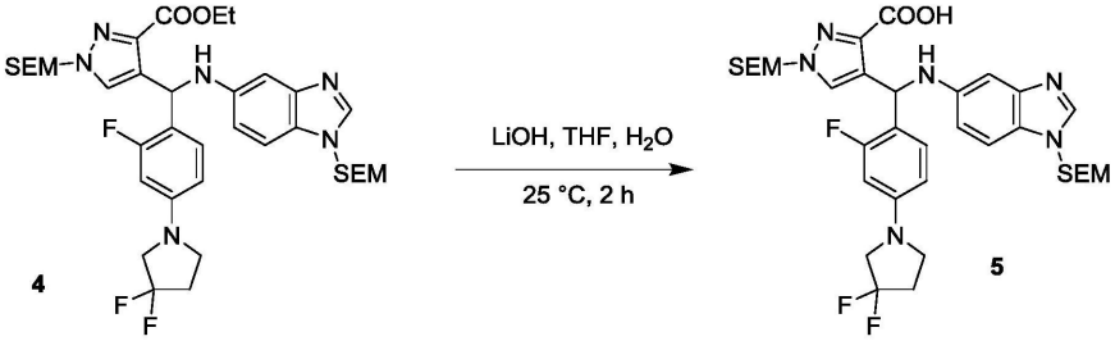
[3451] 

[3452] 在20℃在N_2下向化合物3(320mg,640.52μmol,1eq)和DMAP(234.76mg,1.92mmol,3eq)在EtOAc(5mL)中的混合物中加入Ac_2O(85.01mg,832.67μmol,77.99μL,1.3eq)。将混合

物在20℃搅拌1h。然后加入化合物13A,将反应混合物在80℃搅拌16h。将反应混合物通过TLC(乙酸乙酯:乙醇=30:1)监测,剩余化合物13A,观察到一个主要斑点。将反应混合物在真空中浓缩并将剩余物通过硅胶色谱(石油醚:乙酸乙酯=5:1、0:1)纯化。获得化合物4(260mg,335.04μmol,52.31%收率,96%纯度),为微黄色油状物。

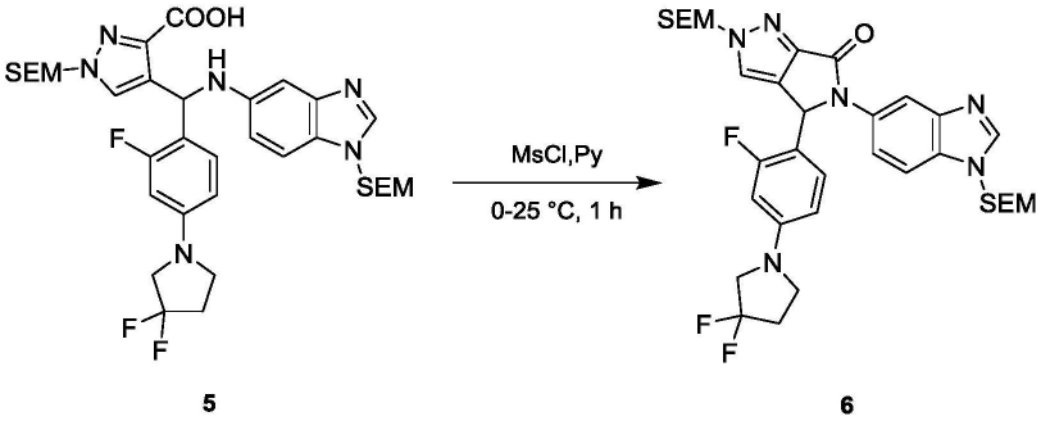
[3453] LCMS:RT=1.615min,m/z=745.4(M+1)$^+$。

[3454] 合成79-6

[3455] 

[3456] 向化合物4(260mg,349.00μmol,1eq)在THF(4mL)、MeOH(2mL)和H_2O(1mL)中的溶液中加入LiOH(41.8mg,1.745mmol,5eq)。将混合物在25℃搅拌2h。TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1;R_f=0.31)显示没有剩余的化合物4并且检测到一个主要的新斑点。将混合物用1M HCl调节pH至约7。所得的混合物用EtOAc(5mL*3)萃取。合并的有机相用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到化合物5(220mg,306.86μmol,87.93%收率),为黄色固体。

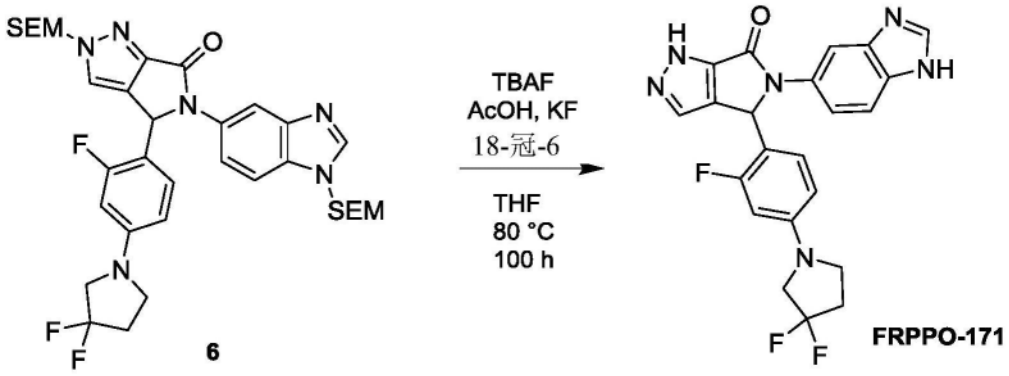
[3457] 合成79-7

[3458] 

[3459] 在0℃向化合物5(220mg,306.86μmol,1eq)在DCM(5mL)中的溶液中加入Py(48.55mg,613.72μmol,49.54μL,2eq)和MsCl(52.73mg,460.29μmol,35.63μL,1.5eq)。将混合物在25℃搅拌1h。TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1;RF=0.72)显示没有剩余的化合物5,并且检测到一个主要的新斑点。将混合物用H_2O(5mL)猝灭并用DCM(5mL*3)萃取。有机层用盐水(10mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩,得到剩余物。剩余物通过硅胶色谱(100-200目硅胶,石油醚:乙酸乙酯=5:1、0:1)纯化,得到化合物6(100mg,143.08μmol,46.63%收率),为黄色油状物。

[3460] 合成79-8

[3461] (FRPPO-171)

[3462] 

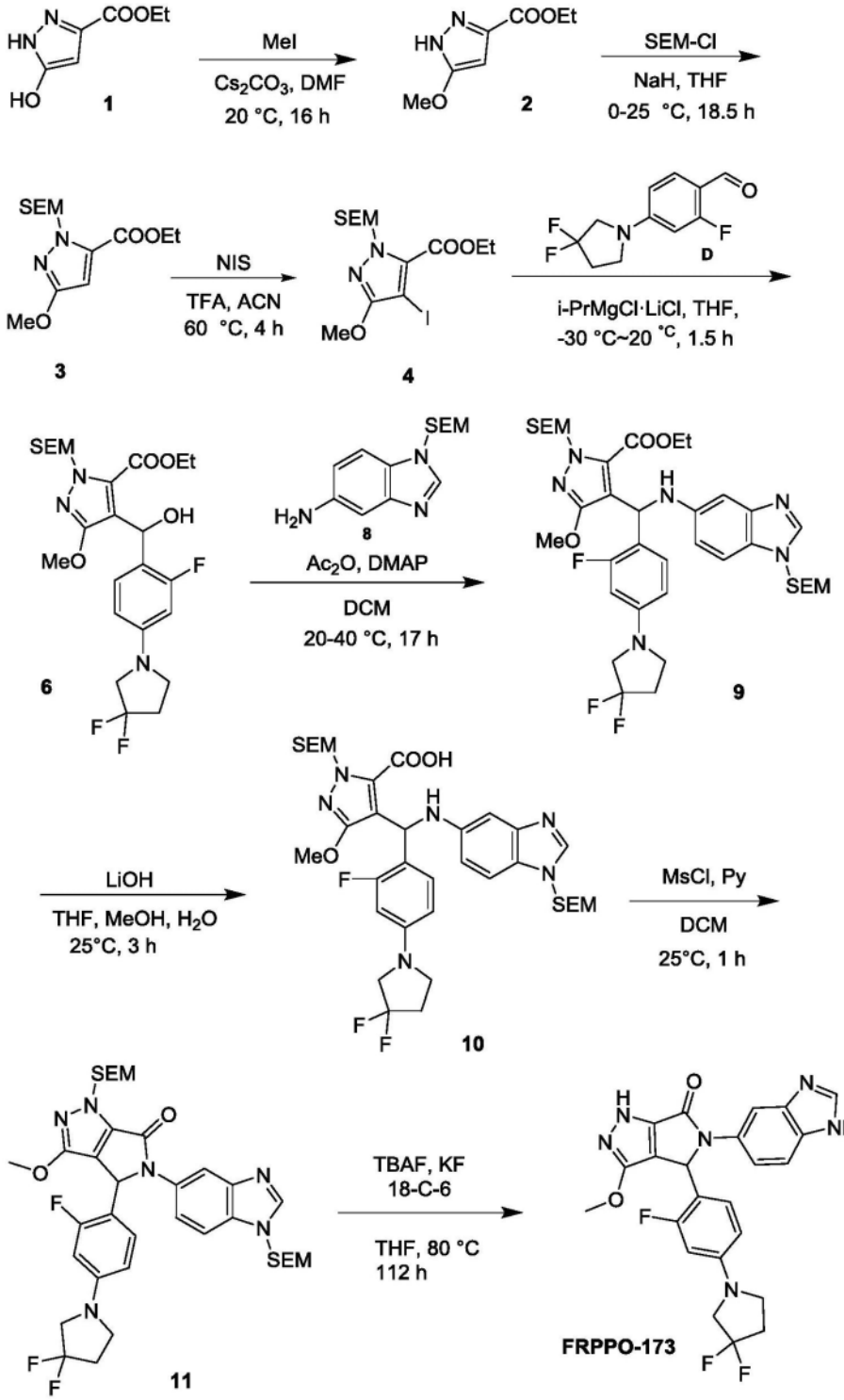
[3463] 向化合物6(30mg,42.92μmol,1eq)在THF(1mL)中的混合物中加入18-C-6(56.73mg,214.62μmol,5eq)、TBAF(1M在THF,85.85μL,2eq,在使用前将其用AcOH调节pH至7)和KF(12.47mg,214.62μmol,5.03μL,5eq)。将混合物在80℃搅拌100h。将混合物用EtOAc(20mL)稀释并且将所得的混合物用水(10mL*5)、盐水(10mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3μm;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:14%-44%,11.5min)纯化,得到黄色固体。将固体通过制备型HPLC(柱:Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3μm;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:15%-35%,10min)纯化,得到FRPPO-171(1mg,2.28μmol,5.31%收率,100%纯度),为白色固体。

[3464] ^1H NMR(400MHz,CD_3CN)δ=8.02(s,1H),7.75-7.57(m,2H),7.56(s,1H),7.35-7.25(m,1H),7.03-6.95(m,1H),6.45-6.36(m,1H),6.26-6.16(m,2H),3.58(t,J=13.2Hz,2H),3.42(t,J=7.3Hz,2H),2.51-2.38(m,2H)。

[3465] LCMS:RT=0.682min,m/z=439.1$(M+1)^+$。

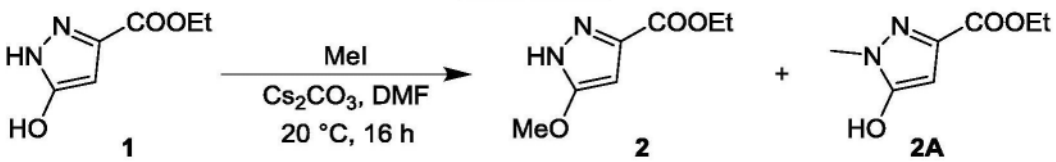
[3466] 方案69

[3467]



[3468] 合成80-1

[3469]



[3470] 向化合物1(7g,44.83mmol,1eq)和Cs_2CO_3(16.07g,49.32mmol,1.1eq)在DMF(70mL)中的混合物中加入MeI(6.36g,44.83mmol,2.79mL,1eq)。将混合物在20℃搅拌16h。将混合

物倒入水(200mL)中。将水相用乙酸乙酯(200mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(300mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗产物通过反相HPLC(0.1%FA条件)纯化,得到化合物2A(2.5g,14.69mmol,32.77%收率)以及化合物2和2A的2.4g混合物。将混合物(2.4g)通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 250*50mm*10um;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:5%-35%,20min)纯化,得到化合物2(1.7g,9.99mmol,22.28%收率),为白色固体。

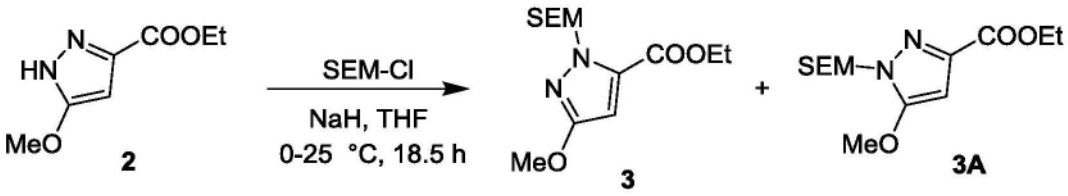
[3471] 化合物2:

[3472] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.21(s,1H),4.27(q,J=7.2Hz,2H),3.79(s,3H),1.28(t,J=7.2Hz,3H)。

[3473] 化合物2A:

[3474] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.05(brs,1H),5.98(s,1H),4.26(q,J=7.2Hz,2H),3.87(s,3H),1.28(t,J=7.2Hz,3H)。

[3475] 合成80-2

[3476] 

[3477] 在0℃向化合物2(1.7g,9.99mmol,1eq)在THF(20mL)中的溶液中加入NaH(479.49mg,11.99mmol,60%纯度,1.2eq),将混合物在0℃搅拌0.25h。然后加入SEM-Cl(2.00g,11.99mmol,2.12mL,1.2eq),并将混合物在25℃搅拌18h。将反应混合物通过饱和NH_4Cl水溶液(50mL)猝灭,然后用乙酸乙酯(100mL)稀释,有机层用盐水(10mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过在硅胶上洗脱的柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=20:1至3:1)纯化,得到化合物3A(1.1g,3.66mmol,36.64%收率),为黄色油状物,和化合物3(650mg,2.16mmol,21.66%收率),为黄色油状物。

[3478] 化合物3A:

[3479] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=6.09(s,1H),5.39(s,2H),4.41(q,J=7.1Hz,2H),3.95(s,3H),3.70-3.57(m,2H),1.39(t,J=7.2Hz),0.94-0.88(m,2H),0.02(s,9H)。

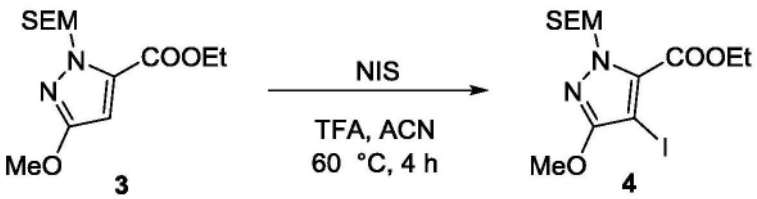
[3480] LCMS:RT=0.860min,m/z=301.1$(M+1)^+$。

[3481] 化合物3:

[3482] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=6.30(s,1H),5.70(s,2H),4.35(q,J=7.1Hz,2H),3.91(s,3H),3.61(dd,J=7.6,8.7Hz,2H),1.37(t,J=7.2Hz,3H),0.95-0.87(m,2H),0.025(m,9H)。

[3483] LCMS:RT=0.911min,m/z=301.1$(M+1)^+$。

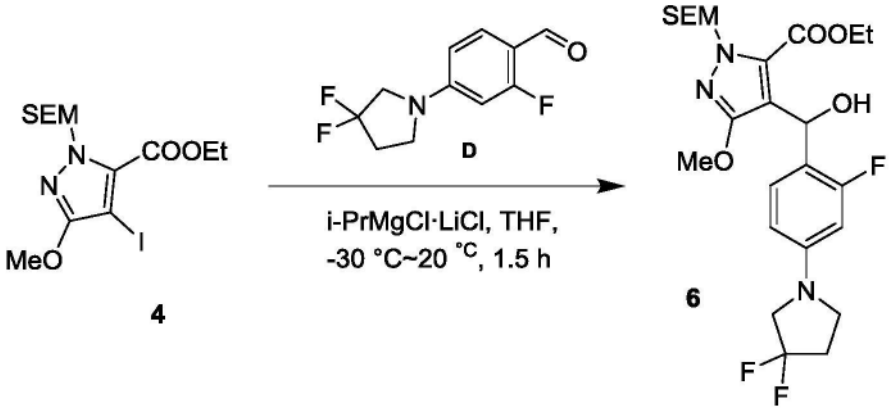
[3484] 合成80-3

[3485] 

[3486] 向化合物3(0.6g,2.00mmol,1eq)在CH_3CN(10mL)中的溶液中加入NIS(539.20mg,2.40mmol,1.2eq)。将混合物在60℃搅拌2h。TLC(石油醚:乙酸乙酯=10:1)显示剩余化合物3并且检测到新的斑点。然后加入TFA(308.00mg,2.70mmol,0.2mL,1.35eq)。将混合物在60℃搅拌2h。TLC(石油醚:乙酸乙酯=10:1)显示化合物3被消耗并且检测到新的斑点。将混合物用饱和Na_2SO_3水溶液(20mL)猝灭。所得的溶液用EtOAc(50mL)萃取。有机层用盐水洗涤并用Na_2SO_4干燥,并在真空下浓缩,得到剩余物。剩余物通过硅胶上的柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=20:1至5:1)纯化,得到化合物4(750mg,1.76mmol,88.09%收率),为无色油状物。

[3487] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=5.70(s,2H),4.42(q,J=7.1Hz,2H),3.99(s,3H),3.58(dd,J=7.7,8.8Hz,2H),1.44(t,J=7.2Hz,3H),0.94-0.86(m,2H),0.02(s,9H)。

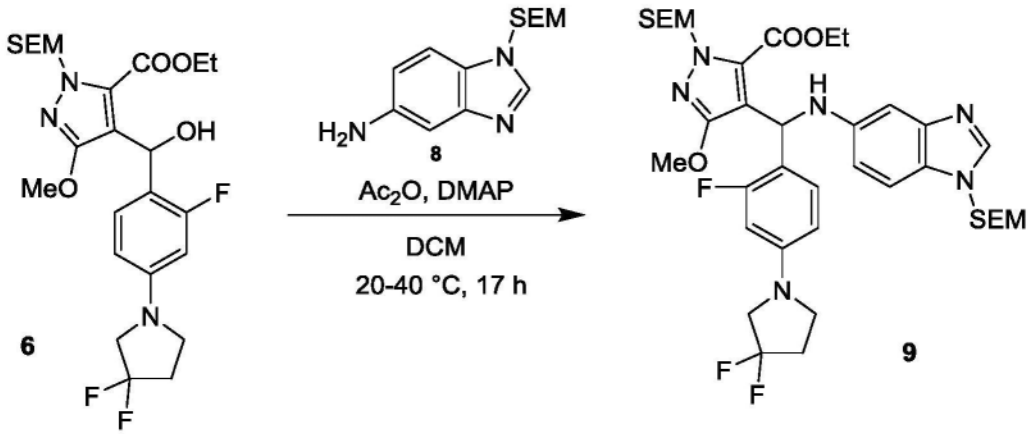
[3488] 合成80-4

[3489] 

[3490] 在-30℃在N_2下向化合物4(750.00mg,1.76mmol,1eq)在THF(10mL)中的混合物中缓慢地加入i-PrMgCl-LiCl(1.3M,1.62mL,1.2eq)。将混合物在-30℃搅拌15min,然后加入化合物D(方案40和合成44-1)(403.21mg,1.76mmol,1eq)并将混合物在20℃搅拌1h。将混合物用饱和NH_4Cl水溶液(20mL)猝灭,所得的溶液用EtOAc(50mL)萃取,有机层用盐水洗涤并用Na_2SO_4干燥,并在真空下浓缩,得到剩余物。剩余物通过在硅胶上洗脱的柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=20:1至5:1)纯化,得到化合物6(480mg,906.30μmol,51.52%收率),为无色油状物。

[3491] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.19(t,J=8.8Hz,1H),6.33(d,J=10.3Hz,1H),6.26-6.19(m,2H),5.67(s,2H),4.40-4.27(m,2H),3.81(d,J=10.4Hz,1H),3.67-3.55(m,4H),3.49(t,J=7.2Hz,2H),2.48(tt,J=7.0,13.9Hz,2H),1.34(t,J=7.2Hz,3H),0.89(dd,J=7.8,8.6Hz,2H),0.024(m,9H)。

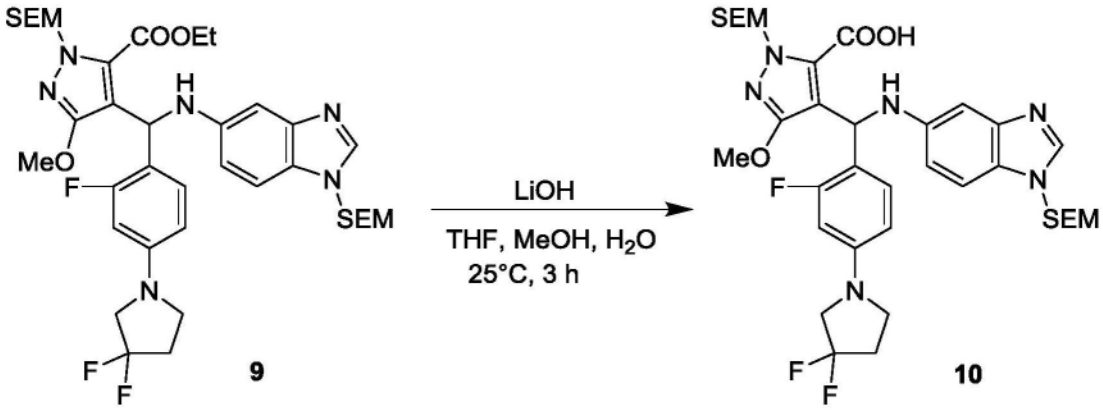
[3492] 合成80-5

[3493] 

[3494] 在20℃在N_2下向化合物6(450.00mg,849.66μmol,1eq)和DMAP(311.41mg,2.55mmol,3eq)在DCM(1mL)中的混合物中加入Ac_2O(130.11mg,1.27mmol,119.37μL,1.5eq)。将混合物在20℃搅拌1h。然后加入化合物13A(447.62mg,1.70mmol,2eq),将反应混合物在40℃搅拌16h。将反应混合物在真空中浓缩,剩余物通过二氧化硅柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=10:1至0:1)纯化,得到化合物9(430mg,543.73μmol,63.99%收率,98%纯度),为无色油状物。

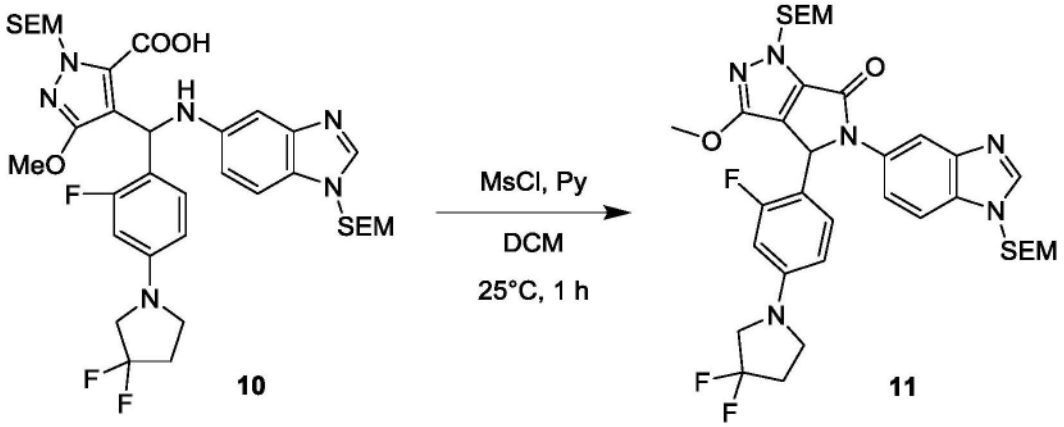
[3495] LCMS:RT=1.675min,m/z=766.1$(M+1)^+$。

[3496] 合成80-6

[3497] 

[3498] 向化合物9(430.00mg,543.73μmol,98%纯度,1eq)在THF(4mL)、MeOH(2mL)和H_2O(2mL)中的溶液中加入LiOH(39.07mg,1.63mmol,3eq)。将混合物在25℃搅拌3h。TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1;R_f=0.31)显示没有剩余的化合物9并且检测到一个主要的新斑点。将混合物用1MHCl调节pH至约7。所得的混合物用EtOAc(5mL*3)萃取。合并的有机相用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到化合物10(0.39g,粗制品),为黄色固体。

[3499] 合成80-7

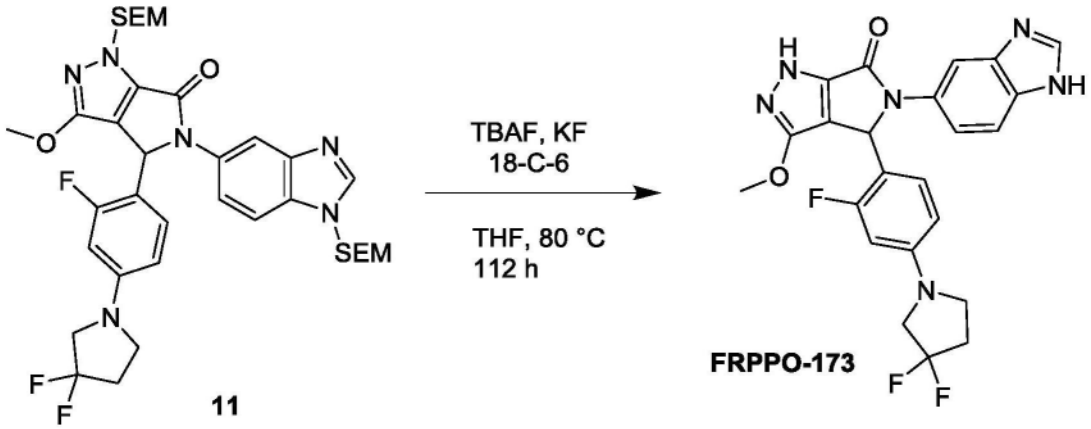
[3500] 

[3501] 在0℃向化合物10(390.00mg,522.11μmol,1eq)在DCM(5mL)中的溶液中加入Py(82.60mg,1.04mmol,84.28μL,2eq)和MsCl(89.71mg,783.17μmol,60.62μL,1.5eq)。将混合物在25℃搅拌1h。将混合物用H_2O(5mL)猝灭并用DCM(5mL*3)萃取。有机层用盐水(10mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩,得到剩余物,剩余物通过硅胶色谱(硅胶,石油醚:乙酸乙酯=10:1至0:1)纯化,得到化合物11(0.16g,219.49μmol,42.04%收率),为黄色油状物。

[3502] LCMS:RT=1.219min,m/z=729.3(M+1)$^+$。

[3503] 合成80-8

[3504] (FRPPO-173)

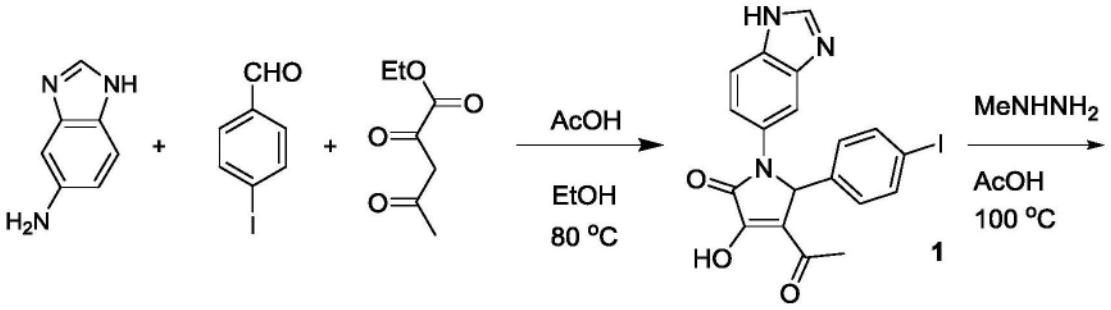
[3505] 

[3506] 向化合物11(50mg,68.59μmol,1eq)、18-C-6(90.65mg,342.96μmol,5eq)和TBAF(1M,137.18μL,2eq)在THF(1mL)中的混合物中加入KF(19.92mg,342.96μmol,8.03μL,5eq)。将混合物在80℃搅拌112h。将混合物用EtOAc(20mL)稀释并将所得的混合物用水(10mL*5)、盐水(10mL*3)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge 150*25mm*5μm;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:18%-48%,9min)纯化,得到FRPPO-173(1.15mg,2.38μmol,2.17%收率,97%纯度),为白色固体。

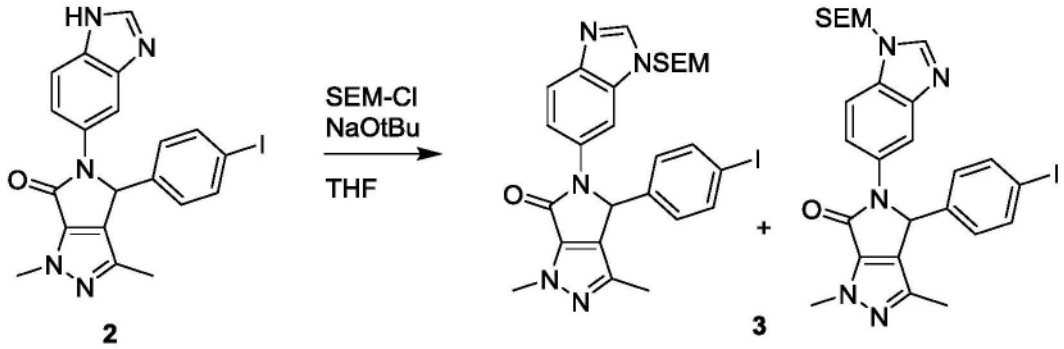
[3507] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3CN)δ=8.09(s,1H),7.63(d,J=1.7Hz,1H),7.59-7.53(m,1H),7.29(dd,J=2.0,8.6Hz,1H),7.00(t,J=8.7Hz,1H),6.32(s,1H),6.24(dd,J=2.5,8.9Hz,1H),6.16(dd,J=2.2,13.7Hz,1H),3.77(s,3H),3.56(t,J=13.1Hz,2H),3.40(t,J=7.3Hz,2H),2.44-2.39(m,2H)。

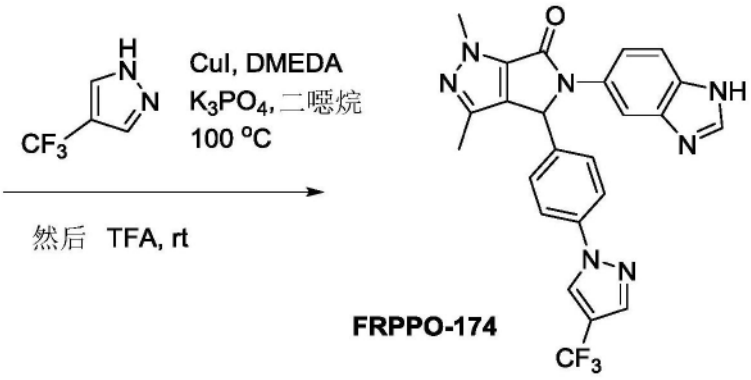
[3508] LCMS:RT=0.699min,m/z=469.1(M+1)$^+$。

[3509] 方案70



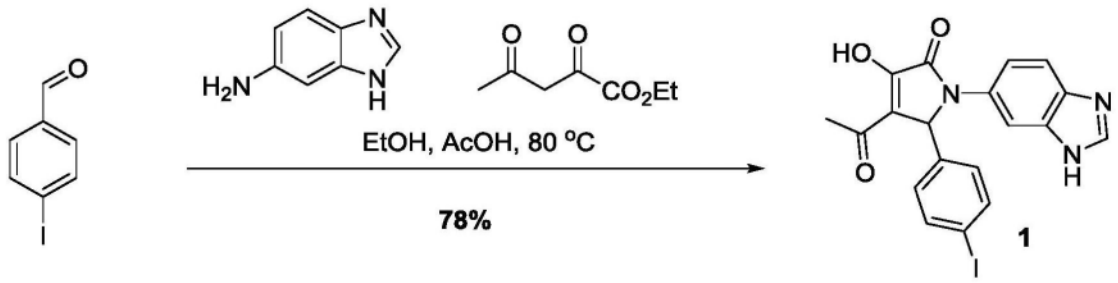
[3510]





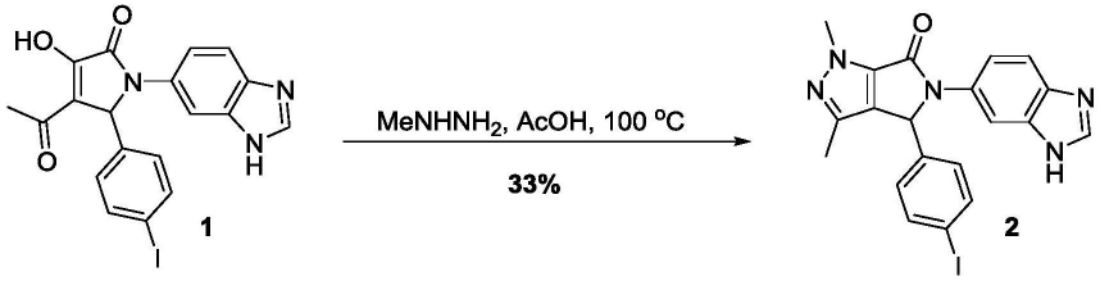
[3511] 合成81-1

[3512]



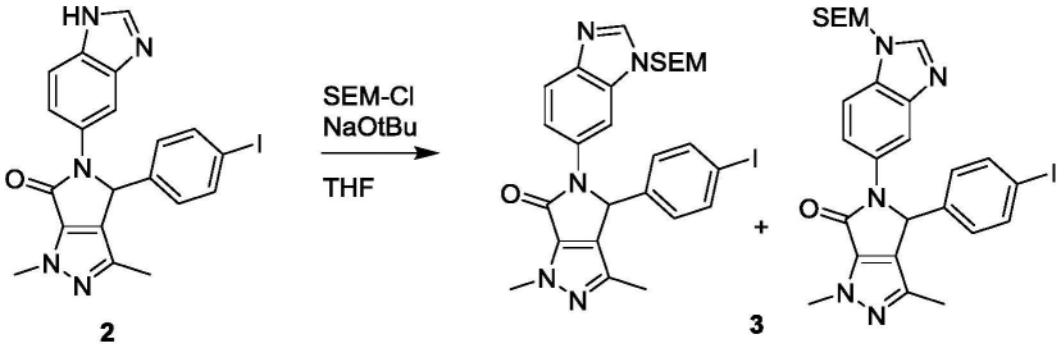
[3513] 将4-碘苯甲醛(1.74g,7.52mmol)和1H-苯并[d]咪唑-6-胺(1.0g,1eq.)在乙醇(10mL)和乙酸(0.5mL)中的溶液在80℃加热20min。接下来,逐滴加入2,4-二氧代戊酸乙酯(1.05mL,1eq.),并将反应再加热2h。将反应冷却至0℃,并将产物1过滤并收集,为深绿色固体(2.7g,78%)。

[3514] 合成81-2

[3515] 

[3516] 向1(2.7g,5.88mmol)在乙酸(10mL)中的溶液中逐滴加入甲基肼(619μL,2eq.)。将反应加热至100℃持续3h。将反应用冰和饱和$NaHCO_3$猝灭,并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并在真空中浓缩。粗产物通过FCC纯化,得到所需的产物,为棕褐色固体(900mg,33%)。所需的区域异构体2首先在硅胶色谱上在5%MeOH/DCM中洗脱。

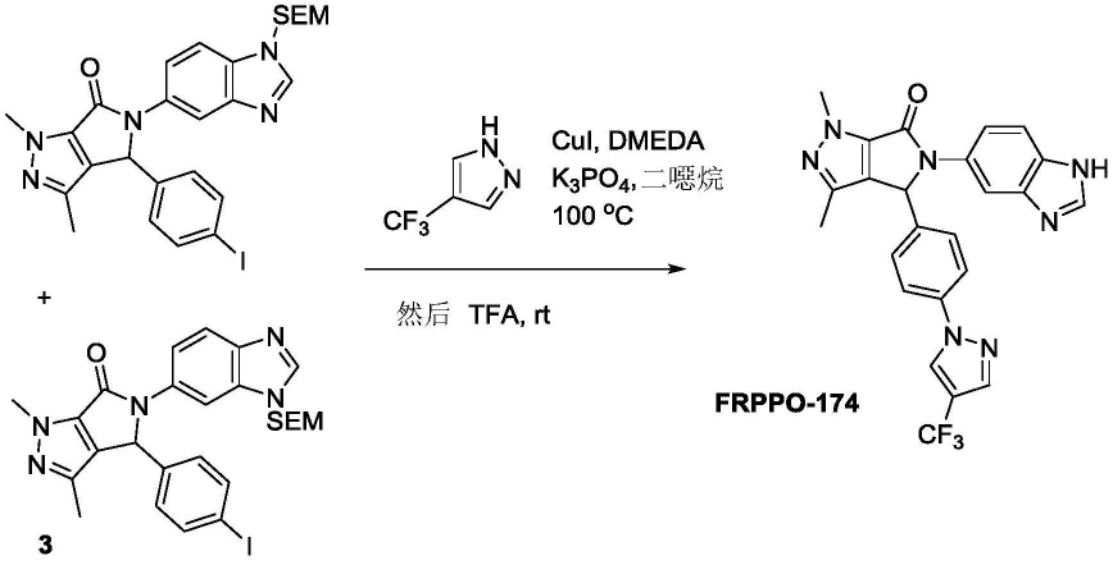
[3517] 合成81-3

[3518] 

[3519] 向2(850mg,1.81mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入NaOtBu(209mg,1.2eq.),接着加入SEMCl(385μL,1.2eq.)。将反应在室温搅拌1h,并用饱和$NaHCO_3$猝灭。将反应用乙酸乙酯萃取,用硫酸钠干燥并在真空中浓缩。粗产物通过FCC纯化,得到3,为棕褐色固体(900mg,83%)。分离产物,为N-SEM区域异构体的混合物。

[3520] 合成81-4

[3521] (FRPPO-174)

[3522] 

[3523] 将3(30mg,0.05mmol)、CuI(4.8mg,0.5eq.)、DMEDA(5.4μL,1eq.)、4-(三氟甲基)-1H-吡唑(13.6mg,2.0eq.)和K_3PO_4(32mg,3eq.)在二噁烷中的溶液加热至100℃过夜。将反应

用饱和$NaHCO_3$猝灭并用DCM萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将粗制反应溶解在TFA(1mL)中并在室温搅拌6h。将反应用饱和Na_2CO_3猝灭并用DCM萃取。有机层用硫酸钠干燥并在真空中浓缩。粗产物通过硅胶色谱纯化,接着通过反相LC纯化,得到FRPPO-174,为灰白色固体(4.3mg,18%,96.01%纯度)。

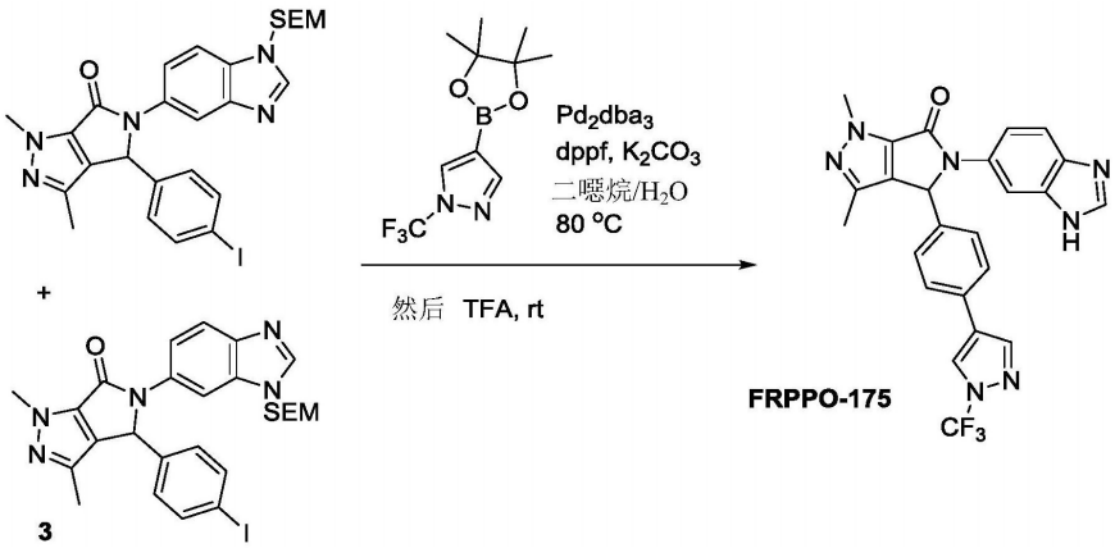
[3524] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.45(s,1H),9.31-8.96(m,1H),8.16(d,J=12.2Hz,2H),7.76(d,J=8.5Hz,2H),7.71(d,J=19.8Hz,1H),7.62-7.17(m,3H),6.48(d,J=6.0Hz,1H),3.97(s,3H),1.97(s,3H)。

[3525] LC:梯度5%至95%MeCN:H_2O(0.1%HCOOH),KromegaSil OSD-H,7.21min。

[3526] LRMS:$C_{24}H_{19}F_3N_7O$要求478.160。实测值478.174。

[3527] 合成82-1

[3528] (FRPPO-175)

[3529] 

[3530] 向闪烁瓶中装入3(30mg,0.05mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1-(三氟甲基)-1H-吡唑(26.2mg,2.0eq.)、Pd_2dba_3(11.4mg,0.25eq.)、dppf(13.9mg,0.5eq.)、碳酸钾(21mg,3.0eq.)、二噁烷(0.8mL)和水(0.2mL)。将反应加热至85℃持续5h。将粗产物用饱和$NaHCO_3$稀释并用DCM萃取。有机层用硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将粗制品溶解在TFA(1mL)中并在室温搅拌6h。将反应用饱和$NaHCO_3$猝灭并用DCM萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并在真空中浓缩。粗产物通过硅胶色谱纯化,接着通过反相LC纯化,得到FRPPO-175,为灰白色固体(4.9mg,21%,95.29%纯度)。

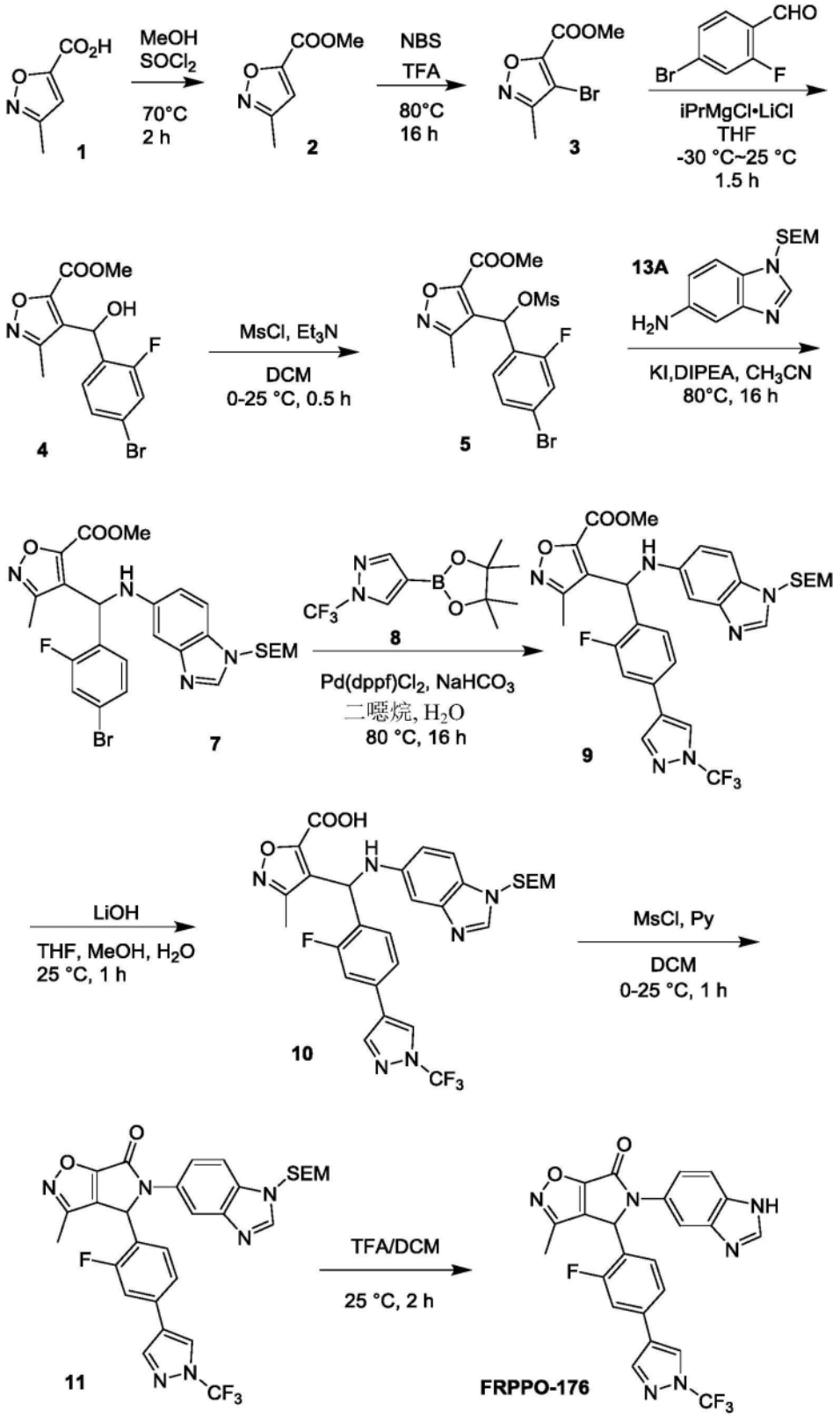
[3531] ^1H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δ10.38(s,1H),8.30(s,1H),8.07(s,1H),7.98(d,J=2.3Hz,1H),7.78-7.44(m,4H),7.41-7.04(m,3H),6.14(d,J=5.0Hz,1H),3.99(s,3H),1.99(s,3H)。

[3532] LC:梯度5%至95%MeCN:H_2O(0.1%HCOOH),KromegaSil OSD-H,7.70min。

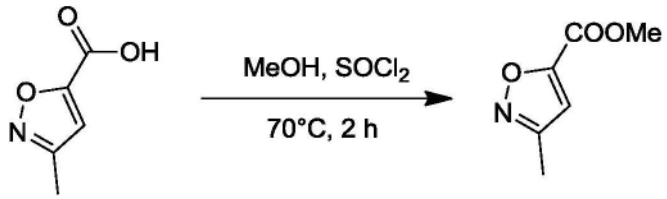
[3533] LRMS:$C_{24}H_{19}F_3N_7O$要求478.160。实测值478.009。

[3534] 方案71

[3535]



[3536] 合成83-1

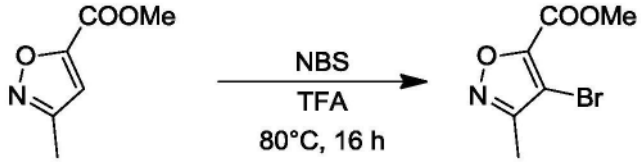
[3537] 

1 2

[3538] 向化合物1(5g,39.34mmol,1eq)在MeOH(30mL)中的混合物中缓慢地加入$SOCl_2$(5.62g,47.21mmol,3.42mL,1.2eq)。将混合物在70℃搅拌2h。TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1)显示3-甲基异噁唑-5-甲酸被消耗并且检测到一个斑点。将反应混合物在真空下浓缩,得到化合物2(5.45g,粗制品),为白色固体。

[3539] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.16(s,1H),3.89(s,3H),2.31(s,3H)。

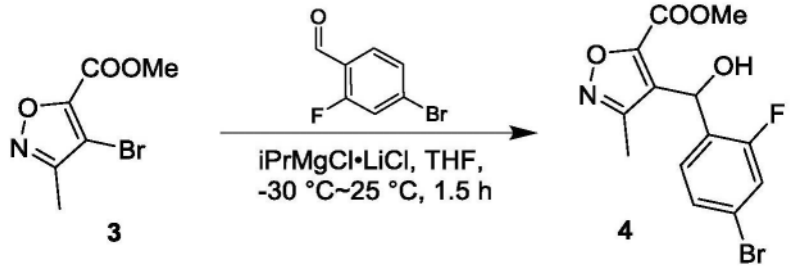
[3540] 合成83-2

[3541] 

2 3

[3542] 在25℃向化合物2(10g,70.86mmol,1eq)在TFA(100mL)中的混合物中加入NBS(15.13g,85.03mmol,1.2eq)。将混合物在80℃搅拌16h。TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1)显示3-甲基异噁唑-5-甲酸甲酯被消耗并且检测到一个新斑点。将反应混合物在真空下浓缩,得到剩余物。将剩余物用EtOAc(300mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)和盐水(50ml*2)洗涤,有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并将滤液在真空中浓缩,得到剩余物。剩余物通过硅胶色谱(100-200目硅胶,石油醚:乙酸乙酯=10:1,5:1)纯化,得到化合物3(13.3g,85%收率),为白色固体。

[3543] 合成83-3

[3544] 

3 4

[3545] 在-30℃在N_2下向化合物3(12.3g,55.90mmol,1eq)在THF(100mL)中的混合物中缓慢加入i-PrMgCl-LiCl(1.3M,51.60mL,1.2eq)。将混合物在-30℃搅拌15min,然后加入4-溴-2-氟-苯甲醛(11.35g,55.90mmol,1eq)并将混合物在25℃搅拌1h。TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1)显示4-碘-3-甲基-异噁唑-5-甲酸甲酯被消耗并且检测到一个新斑点。混合物用饱和NH4Cl水溶液(200mL)猝灭。所得的溶液用EtOAc(200mL)萃取。有机层用盐水(100ml*2)洗涤并用Na_2SO_4干燥,并在真空下浓缩,得到剩余物。剩余物通过在硅胶上洗脱的柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=20:1至10:1)纯化,得到化合物4(6.8g,34.4%收率),为黄色油状物。

[3546] ^1H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d)δ=7.49-7.38(m,1H),7.33(dd,J=1.7,8.4Hz,

1H),7.21(dd,J=1.8,9.9Hz,1H),6.22(d,J=8.4Hz,1H),4.42(d,J=8.4Hz,1H),4.01(s,3H),2.26(s,3H)。

[3547] LCMS:RT=0.917min,m/z=344.0(M+1)$^+$。

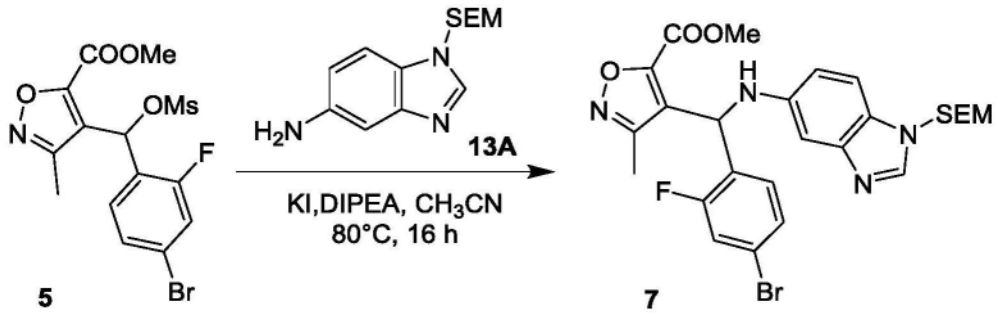
[3548] 合成83-4

[3549] 

4 5

[3550] 在0℃向化合物4(1g,2.91mmol,1eq)在DCM(10mL)中的溶液中加入TEA(882.12mg,8.72mmol,1.21mL,3eq)和MsCl(399.44mg,3.49mmol,269.89μL,1.2eq),将混合物在25℃搅拌0.5h。将混合物用H_2O(20mL)猝灭并用EtOAc(100mL)萃取。有机层用盐水(50ml*2)洗涤并用Na_2SO_4干燥,并在真空下浓缩,得到剩余物以得到化合物5(1.3g,粗制品),为黄色油状物。

[3551] 合成83-5

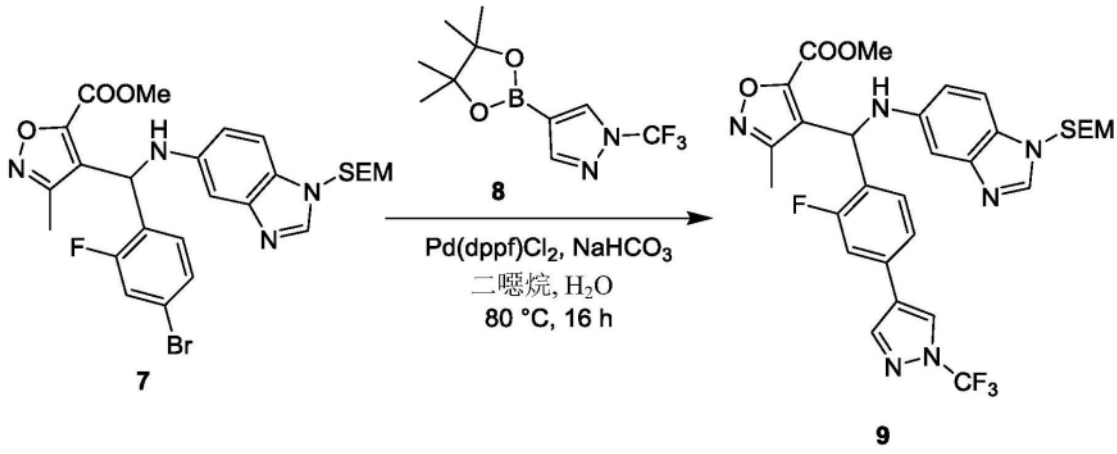
[3552] 

5 7

[3553] 向化合物5(1.3g,3.08mmol,1eq)和化合物13A(方案68和合成79-2)(892.13mg,3.39mmol,1.1eq)在CH3CN(5mL)中的混合物中加入KI(51.11mg,307.89μmol,0.1eq)和DIEA(795.84mg,6.16mmol,1.07mL,2eq)。将混合物在80℃搅拌16h。将混合物在真空下浓缩,得到剩余物。剩余物通过在硅胶上洗脱的柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=5:1至1:1)纯化,得到化合物7(530mg,29%收率),为黄色油状物。

[3554] LCMS:RT=0.928min,m/z=589.1(M+1)$^+$。

[3555] 合成83-6

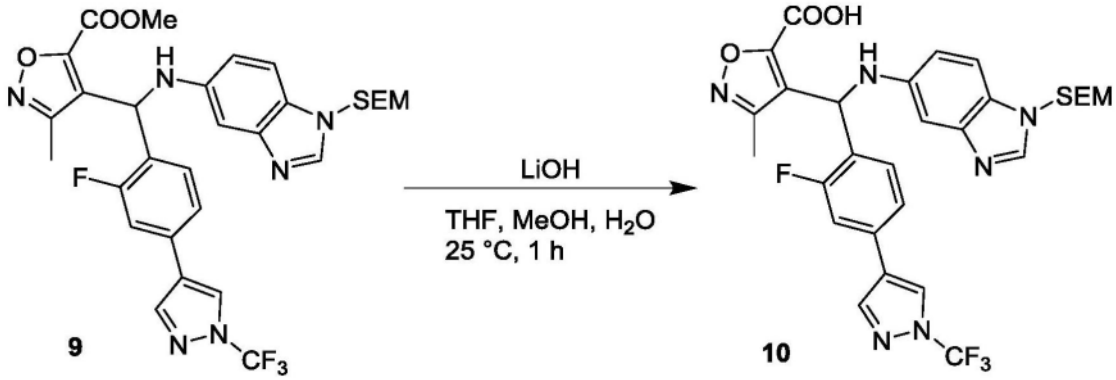
[3556] 

7 9

[3557] 在N_2下向化合物7(530mg,899.03μmol,1eq)和化合物8(235.58mg,899.03μmol,1eq)在二噁烷(5mL)和水(1mL)中的混合物中加入Pd(dppf)Cl_2(65.78mg,89.90μmol,0.1eq)和$NaHCO_3$(151.05mg,1.80mmol,69.93μL,2eq)。将混合物在80℃搅拌16h。将混合物用EtOAc(30mL)稀释,用盐水(10mL*2)洗涤并用Na_2SO_4干燥,并在真空下浓缩,得到剩余物。剩余物通过硅胶色谱(300-400目硅胶,石油醚:乙酸乙酯=5:1至1:1)纯化,得到化合物9(250mg,粗制品),为黄色油状物。(有化合物7包含在产物中,化合物7和化合物9在LCMS中的同一峰中)。

[3558] LCMS:RT=0.849min,m/z=645.3$(M+1)^+$。

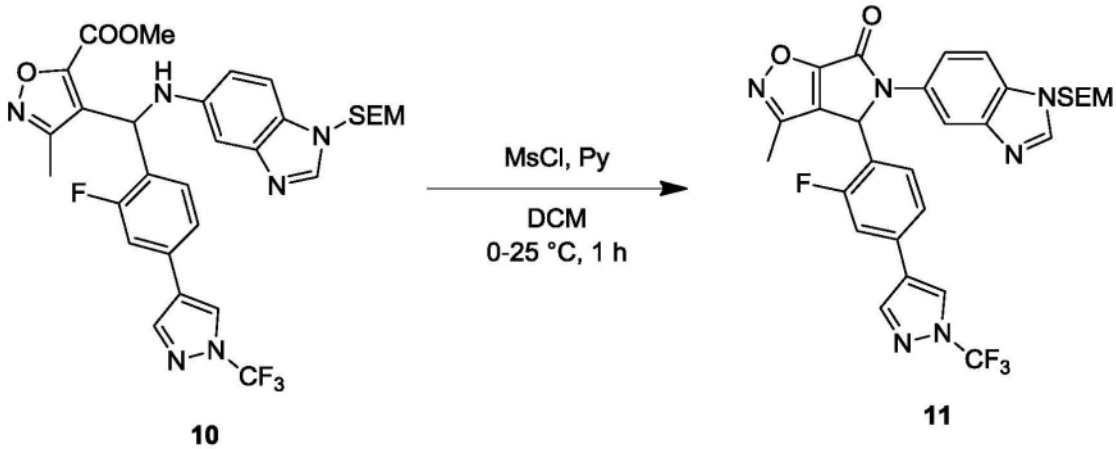
[3559] 合成83-7

[3560] 

[3561] 向化合物9(230mg,356.76μmol,1eq)在THF(4mL)、H_2O(1mL)和MeOH(2mL)中的溶液中加入LiOH(42.72mg,1.78mmol,5eq),并将混合物在25℃搅拌1h。用1M HCl将反应混合物调节pH=5并用EtOAc(30mL)萃取,有机层用盐水(10mL)洗涤并用Na_2SO_4干燥,并在真空下浓缩,得到剩余物以得到化合物10(190mg,粗制品),为黄色固体。

[3562] LCMS:RT=0.816min,m/z=631.1$(M+1)^+$。

[3563] 合成83-8

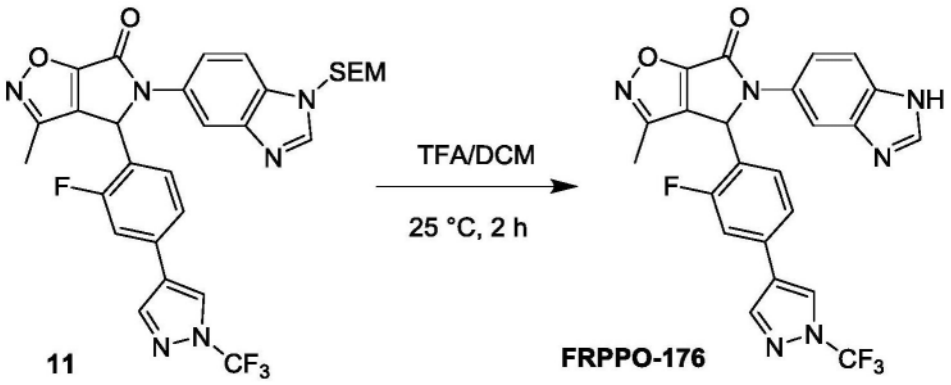
[3564] 

[3565] 在0℃向化合物10(190mg,301.27μmol,1eq在DCM(5mL)中的溶液中加入Py(47.66mg,602.54μmol,48.63μL,2eq)和MsCl(51.77mg,451.90μmol,34.98μL,1.5eq)。将混合物在25℃搅拌1h。将混合物用H_2O猝灭并用DCM(20mL)萃取。有机层用盐水洗涤并用Na_2SO_4干燥,并在真空下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1,R_f=0.14)纯化,得到化合物11(30mg,粗制品),为黄色油状物。

[3566] LCMS:RT=0.963min,m/z=613.4$(M+1)^+$。

[3567] 合成83-9

[3568] (FRPPO-176)

[3569] 

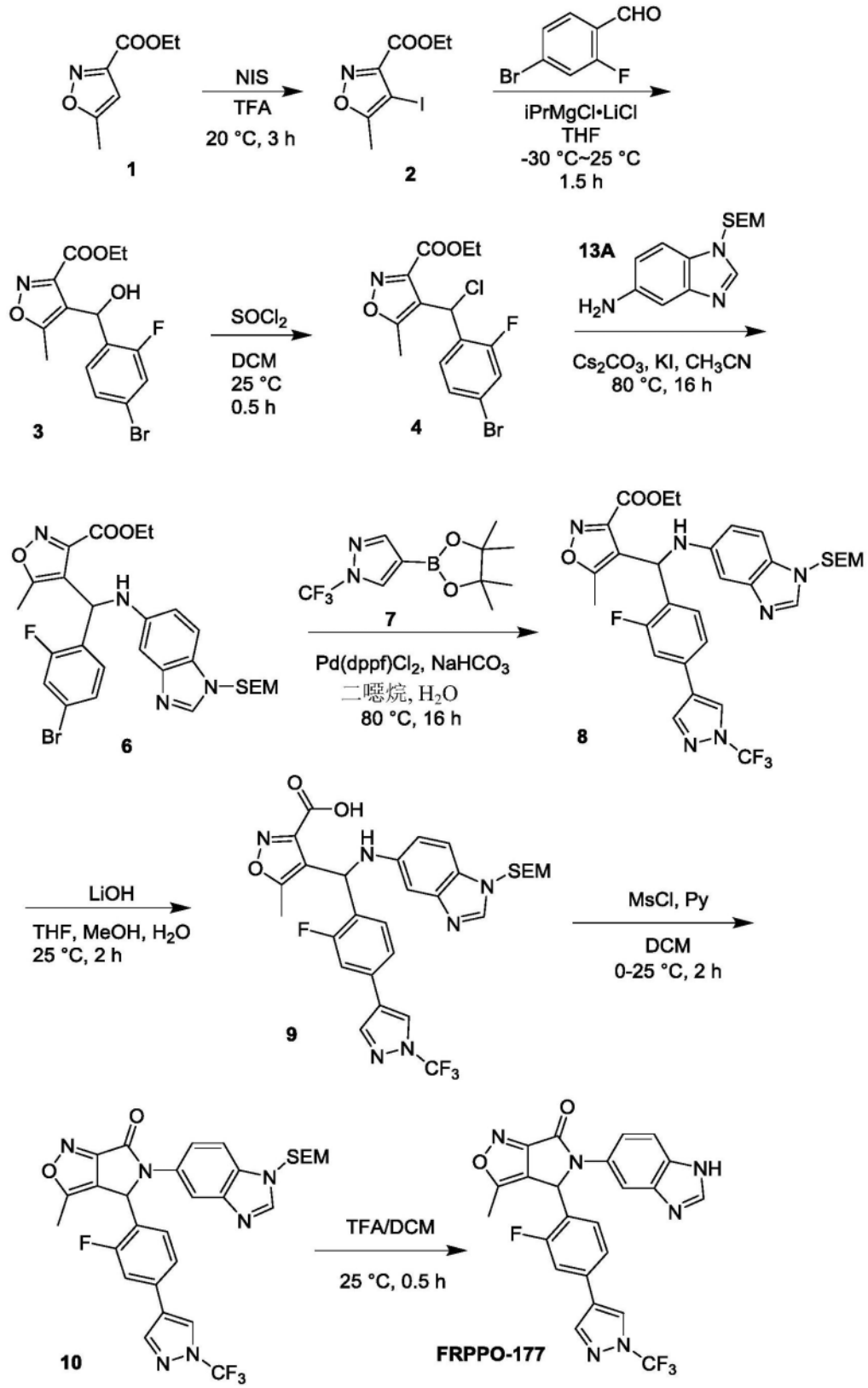
[3570] 向化合物11(20mg,32.65μmol,1eq)在DCM(0.5mL)中的溶液中加入TFA(770.00mg,0.5mL),将混合物在25℃搅拌2h。LCMS显示化合物11被消耗并且检测到具有所需质量的一个峰。将混合物在真空下浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3μm;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:24%-54%,8min)纯化。将合并的级分冻干,得到FRPPO-176(2.8mg,100%纯度)。

[3571] ^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δ=10.46(s,1H),8.36(s,1H),8.09(s,1H),8.01(s,1H),7.67(s,1H),7.64-7.49(m,1H),7.36-7.25(m,4H),6.46(br s,1H),2.18(s,3H)。

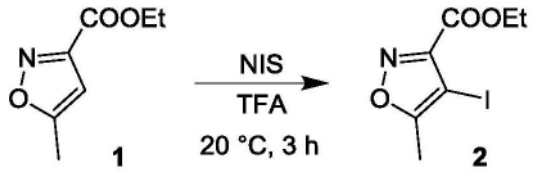
[3572] LCMS:RT=0.734min,m/z=483.0$(M+1)^+$。

[3573] 方案72

[3574]



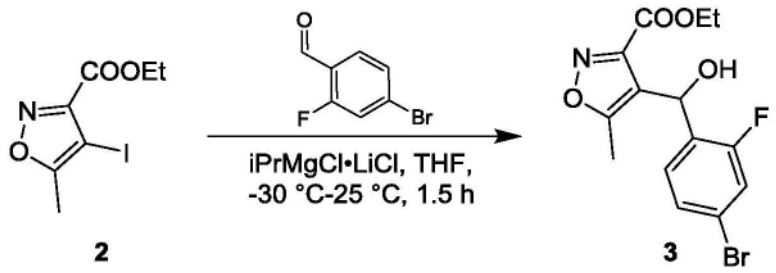
[3575] 合成84-1

[3576] 

[3577] 在20℃在N_2下向5-甲基异噁唑-3-甲酸乙酯1(3g,19.34mmol,1eq)在TFA(30mL)中的混合物中一次性加入NIS(4.79g,21.27mmol,1.1eq)。将混合物在20℃搅拌3h。TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1)显示没有剩余的5-甲基异噁唑-3-甲酸乙酯并且检测到一个主要斑点。将混合物在减压下浓缩,得到剩余物,将剩余物用乙酸乙酯(150mL)稀释,有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL*2)、饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并将滤液在真空中浓缩,剩余物通过硅胶色谱(100-200目硅胶,石油醚:乙酸乙酯=50:1,30:1)纯化,得到化合物2(4.6g,16.37mmol,84.65%收率),为白色固体。

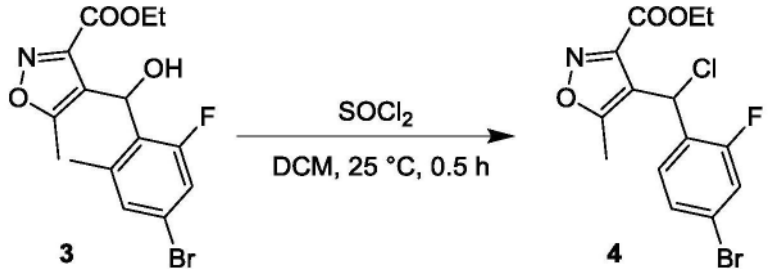
[3578] ^1H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d)δ=4.47(q,J=7.1Hz,2H),2.56(s,3H),1.44(t,J=7.2Hz,3H)。

[3579] 合成84-2

[3580] 

[3581] 在-30℃在N_2下向化合物2(2.1g,7.47mmol,1eq)在THF(30mL)中的混合物中缓慢地加入i-PrMgCl-LiCl(1.3M,6.90mL,1.2eq)。将混合物在-30℃搅拌15min,然后加入4-溴-2-氟-苯甲醛(1.52g,7.47mmol,1eq)并将混合物在25℃搅拌1h。TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1)显示4-碘-3-甲氧基-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)-3,4-二氢吡唑-5-甲酸乙酯被消耗并且检测到两个新斑点。混合物用饱和NH_4Cl水溶液(20mL)猝灭。所得的溶液用EtOAc(50mL)萃取。有机层用盐水洗涤并用Na_2SO_4干燥,并在真空下浓缩,得到剩余物。剩余物通过硅胶上的柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=20:1至5:1)纯化,得到化合物3(1.25g,3.49mmol,46.71%收率),为黄色油状物。

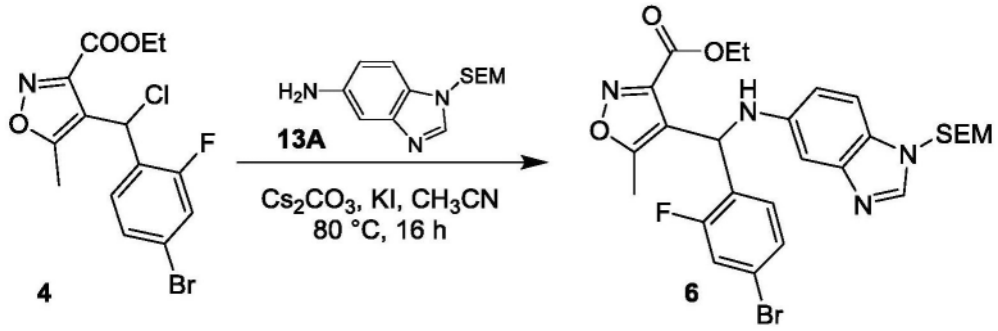
[3582] 合成84-3

[3583] 

[3584] 向化合物3(500mg,1.40mmol,1eq)在DCM(10mL)中的混合物中加入Py(331.28mg,4.19mmol,338.04μL,3eq),然后在N_2下加入$SOCl_2$(498.26mg,4.19mmol,303.81μL,3eq)。将混合物在25℃搅拌0.5h。反应通过TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1)监控,化合物3被消耗,观察到一个主要的新斑点。反应混合物用DCM(30mL)稀释,有机层用水(20mL)洗涤,然后用饱和

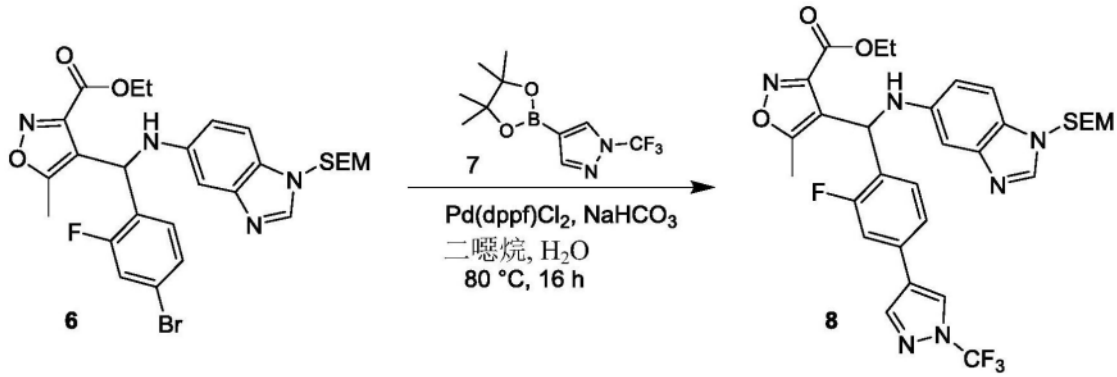
$NaHCO_3$水溶液(20mL*2)洗涤,有机层用硫酸钠干燥,过滤并将滤液在真空中浓缩,得到化合物4(520mg,粗制品),为黄色油状物,将其在未经纯化的情况下用于下一步骤。

[3585] 合成84-4

[3586] 

[3587] 向化合物4(0.52g,1.38mmol,1eq)(粗制品)和化合物13A(方案68和合成79-2)(363.71mg,1.38mmol,1eq)在乙腈(10mL)中的混合物中加入KI(22.92mg,138.08μmol,0.1eq)、DIPEA(356.91mg,2.76mmol,481.01μL,2eq)。将混合物在80℃搅拌16h。TLC(乙酸乙酯:甲醇=30:1)显示化合物4被消耗并且检测到一个新斑点。将反应混合物浓缩,剩余物通过硅胶色谱(石油醚:乙酸乙酯=5:1至1:1)纯化,得到化合物6(620mg,1.03mmol,74.40%收率),为黄色油状物。

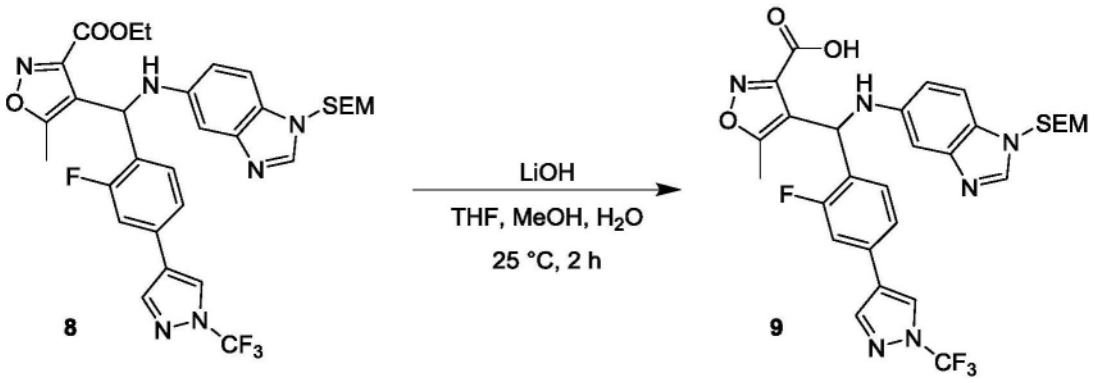
[3588] 合成84-5

[3589] 

[3590] 在N_2下向化合物6(300mg,497.06μmol,1eq)和化合物7(130.25mg,497.06μmol,1eq)在二噁烷(6mL)和H_2O(1.5mL)中的混合物中加入Pd(dppf)Cl_2(36.37mg,49.71μmol,0.1eq)和$NaHCO_3$(83.52mg,994.11μmol,38.66μL,2eq)。将混合物在80℃搅拌16h。将混合物用EtOAc(30mL)萃取。有机层用盐水(15mL*2)洗涤并用Na_2SO_4干燥,并在真空下浓缩,得到剩余物。剩余物通过在硅胶上洗脱的柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=20:1至1:1)纯化,得到化合物8(220mg,333.98μmol,67.19%收率),为黄色油状物。

[3591] LCMS:RT=0.881min,m/z=659.1$(M+1)^+$。

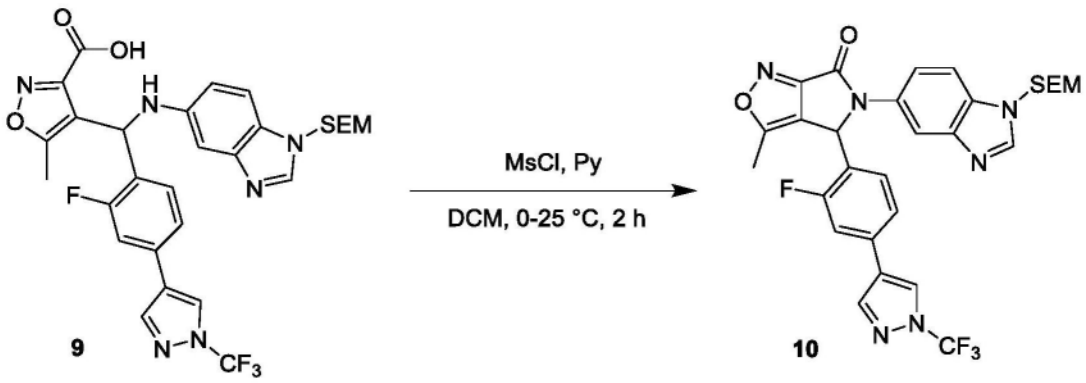
[3592] 合成84-6

[3593] 

[3594] 向化合物8(210mg,318.80μmol,1eq)在THF(4mL)、MeOH(2mL)和H_2O(1mL)中的溶液中加入LiOH(38.17mg,1.59mmol,5eq)。将混合物在25℃搅拌2h。将反应混合物用1M HCl水溶液调节pH=5并用EtOAc(30mL)萃取,有机层用盐水(10mL)洗涤并用Na_2SO_4干燥,并在真空下浓缩,得到化合物9(190mg,粗制品),为黄色油状物。

[3595] LCMS:RT=0.883min,m/z=631.1(M+1)$^+$。

[3596] 合成84-7

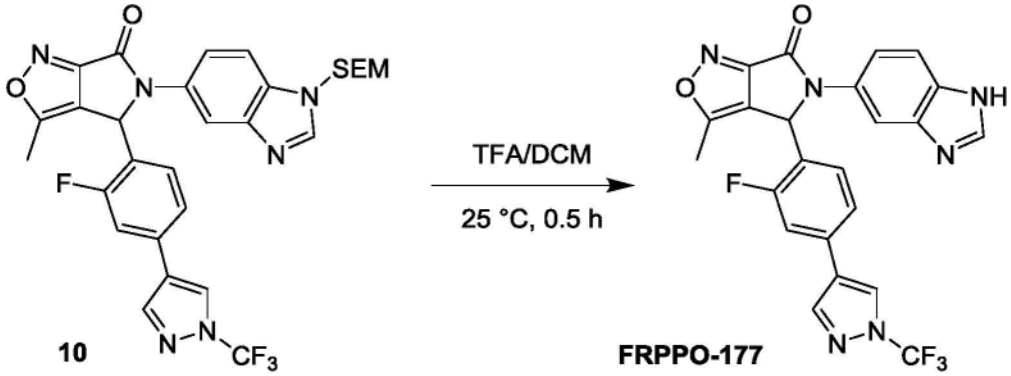
[3597] 

[3598] 在0℃向化合物9(190mg,301.27μmol,1eq)在DCM(5mL)中的溶液中加入MsCl(51.77mg,451.90μmol,34.98μL,1.5eq)和Py(47.66mg,602.54μmol,48.63μL,2eq)。将混合物在25℃搅拌1h。LCMS显示化合物9剩余并且检测到具有所需质量的一个峰。在0℃加入Mscl(51.77mg,451.90μmol,34.98μL,1.5eq)和Py(47.66mg,602.54μmol,48.63μL,2eq)。将混合物在25℃搅拌1h。将混合物用H_2O猝灭并用DCM(20mL)萃取。有机层用盐水洗涤并用Na_2SO_4干燥,并在真空下浓缩,得到剩余物,剩余物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1)纯化,得到化合物10(30mg,48.97μmol,16.25%收率),为黄色固体。

[3599] LCMS:RT=0.883min,m/z=613.2(M+1)$^+$。

[3600] 合成84-8

[3601] (FRPPO-177)

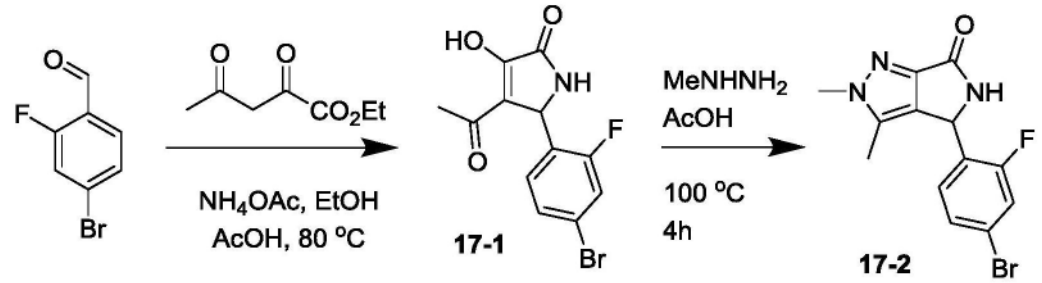
[3602] 

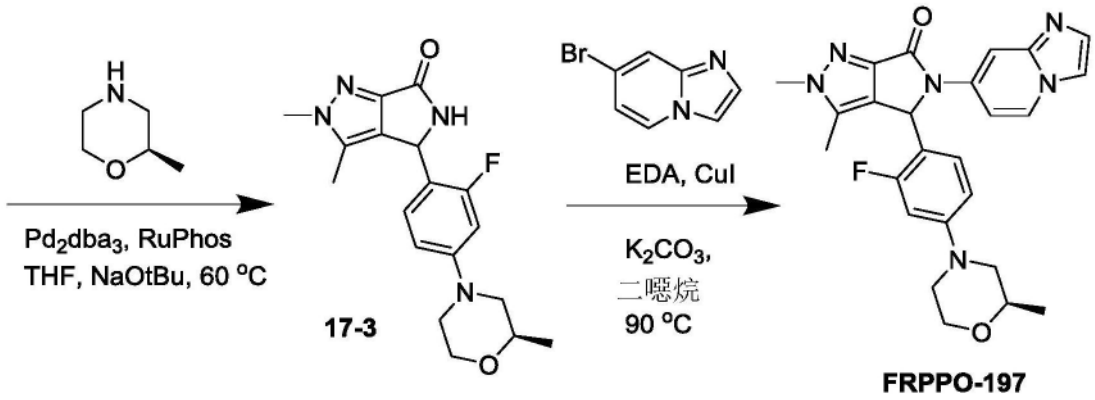
[3603] 在N_2下向化合物10(30mg,48.97μmol,1eq)在DCM(1mL)中的溶液中加入TFA(1mL)。将混合物在25℃搅拌0.5h。将反应混合物在真空中浓缩,剩余物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge 150*25mm*5μm;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:25%-55%,9min)纯化,接着冻干,得到FRPPO-177(9.89mg,19.07μmol,38.94%收率,93%纯度),为黄色固体。

[3604] ^{1}H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d)δ=14.47-14.28(brs,1H),9.72-9.41(brs,1H),8.18(br d,J=1.2Hz,1H),8.04(s,1H),7.86(s,1H),7.47-7.38(m,1H),7.36-7.28(m,2H),7.23-7.18(m,1H),7.12(br d,J=11.4Hz,1H),6.61(br s,1H),2.31(s,3H)。

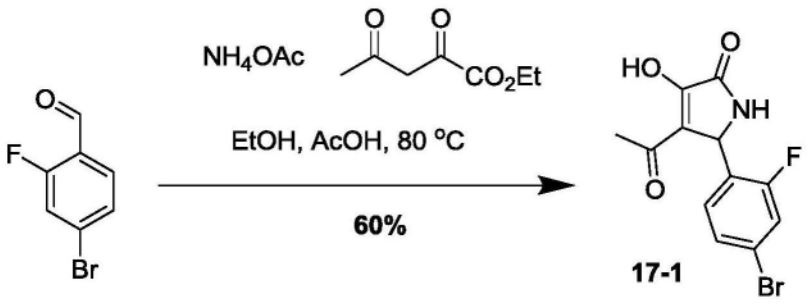
[3605] LCMS:RT=0.739min,m/z=483.0(M+1)$^+$。

[3606] 方案73



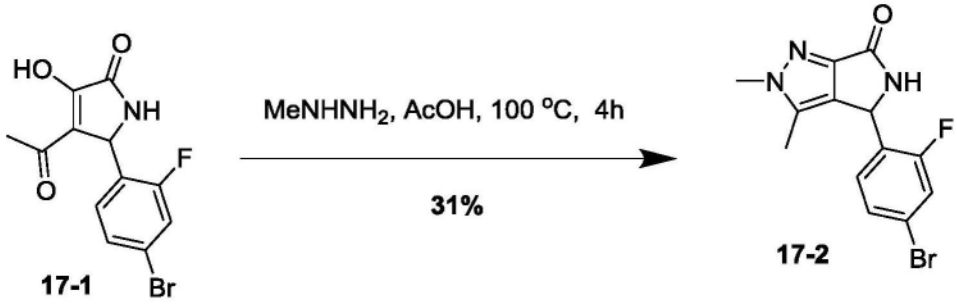
[3607] 

[3608] 合成85-1

[3609] 

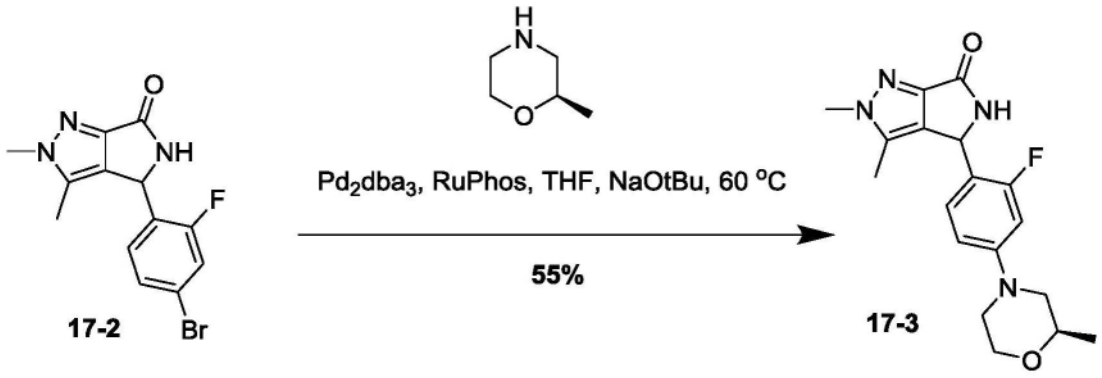
[3610] 向2-氟-4-溴苯甲醛(2.03g,10mmol)在乙醇(20mL)和乙酸(0.5mL)中的溶液中加入乙酸铵(1.0eq.),并将反应加热至80℃持续30min。逐滴加入2,4-二氧代戊酸乙酯(1.40mL,1.0eq.)并将反应再加热4h。将反应冷却至0℃并过滤,得到17-1,为褐色固体(1.88g,60%)。

[3611] 合成85-2

[3612] 

[3613] 向17-1(1.095g,3.5mmol)在乙酸(15mL)中的溶液中加入甲基肼(2.0eq.)。将反应在100℃加热4h。将反应用饱和$NaHCO_3$猝灭并用DCM萃取。有机层用硫酸钠干燥并在真空中浓缩。粗产物通过FCC纯化,得到17-2,为褐色固体(350mg,26%)。将所需的区域异构体首先在FCC用5%MeOH/DCM洗脱。

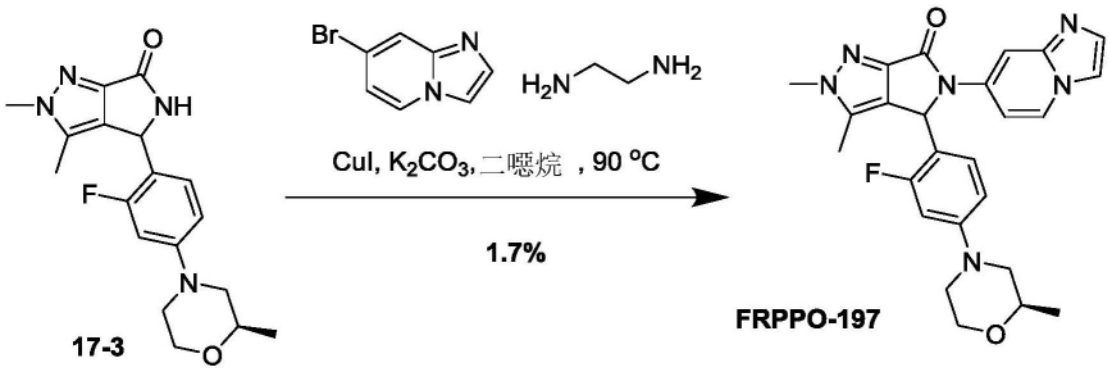
[3614] 合成85-3

[3615] 

[3616] 向17-2(32mg,0.1mmol,1.0eq)在THF(1mL)中的溶液中加入RuPhos(0.5eq)、Pd_2dba_3(0.25eq)、叔丁醇钠(2eq)和(R)-2-甲基吗啉(3eq)。将反应在65℃加热6小时。将反应用饱和NH_4Cl猝灭并用EtOAc萃取。有机层用硫酸钠干燥并在真空中浓缩。粗产物通过FCC纯化,得到17-3,为白色固体(19mg,55%)。

[3617] 合成85-4

[3618] (FRPPO-197)

[3619] 

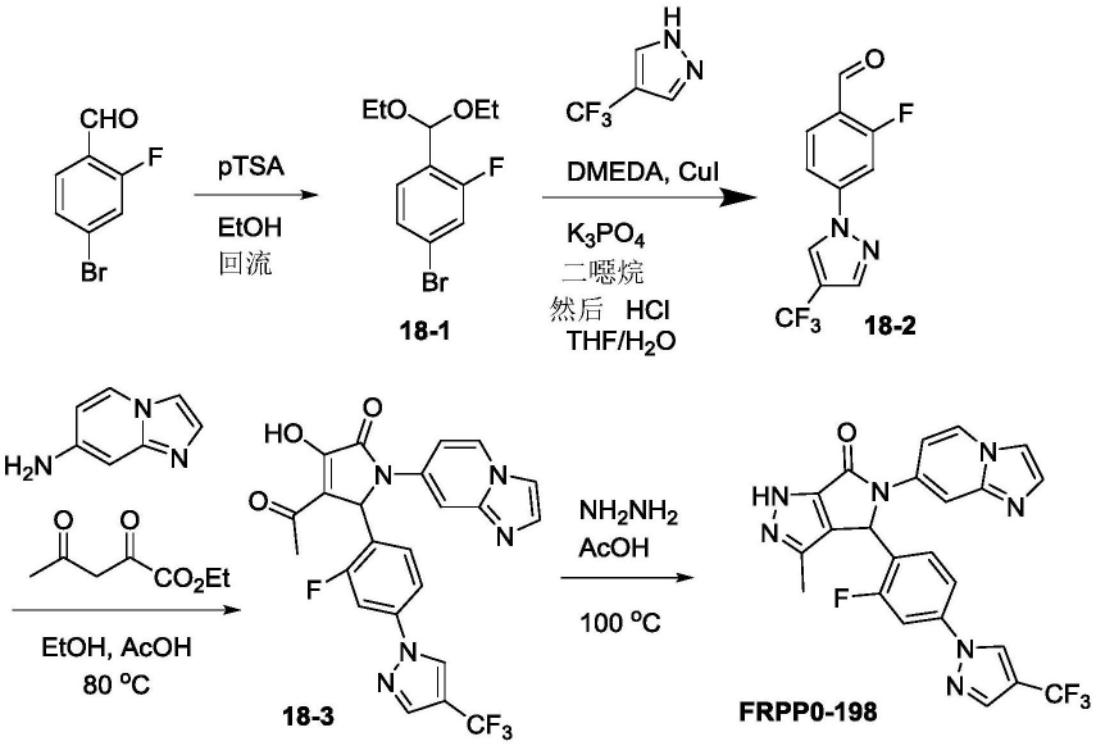
[3620] 将17-3(112mg,0.326mmol)、7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶(128mg,2.0eq.)、CuI(310mg,5.0eq.)、乙二胺(0.2mL,10.0eq.)和碳酸钾(135mg,3.0eq.)在1,4-二噁烷(2.5mL)中的混合物在90℃加热过夜。将反应用水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并在真空中浓缩。剩余物通过硅胶制备薄层色谱纯化,接着在Et_2O/己烷中研磨,得到FRPPO-197,为白色固体(3.0mg,1.7%,97.72%纯度)。

[3621] ^1H NMR(400MHz,乙腈-d3)δ8.31(d,J=7.4Hz,1H),7.71(s,1H),7.56(s,2H),7.07(d,J=9.1Hz,1H),6.61(d,J=13.7Hz,2H),6.39(s,1H),3.95-3.85(m,4H),3.60(td,J=11.4,2.8Hz,2H),3.43(dd,J=36.4,12.1Hz,2H),2.71-2.62(m,1H),2.15(s,3H),1.15(d,J=6.2Hz,3H)。

[3622] LC:梯度5%至95%MeCN:H_2O(0.1%HCOOH),KromegaSil OSD-H,5.772min。

[3623] LRMS:$C_{25}H_{27}F_1N_6O_2$要求461.210。实测值460.985。

[3624] 方案74

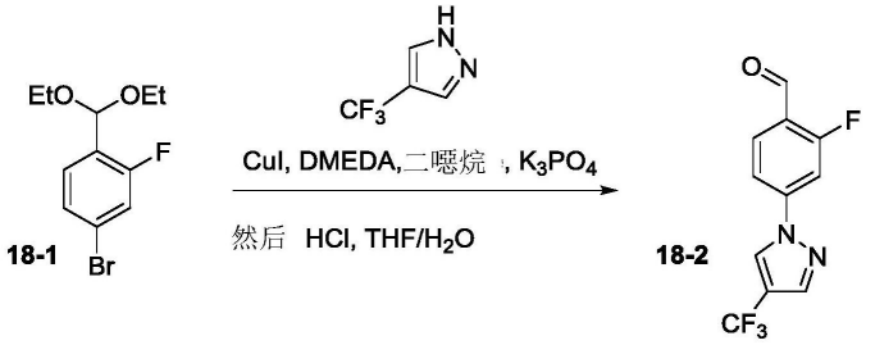
[3625] 

[3626] 合成86-1

[3627] 

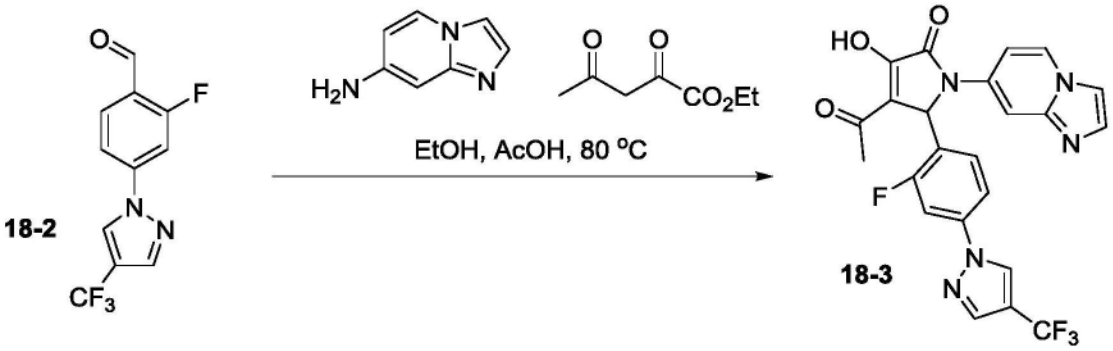
[3628] 向4-溴-2-氟苯甲醛(2.03g,10mmol)在EtOH(10mL)中的溶液中加入pTSA(190mg,0.1eq.)并将反应回流过夜。将反应用饱和$NaHCO_3$稀释并用EtOAc萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并在真空中浓缩,得到18-1,为黄色油状物(1.98g,7.15mmol,72%)。

[3629] 合成86-2

[3630] 

[3631] 小瓶中装入18-1(554mg,2mmol)、CuI(380mg,1eq.)、DMEDA(353mg,2eq.)、K_3PO_4(1.70g,4eq.)和二噁烷(5mL)。反应用N_2吹扫并加热至100℃过夜。将反应用饱和$NaHCO_3$稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将反应悬浮在THF(5mL)和1M HCl(5mL)中并搅拌5h。反应用$NaHCO_3$猝灭并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并在真空中浓缩。粗产物通过FCC纯化,得到18-2,为黄色固体,317mg,1.23mmol,61%。

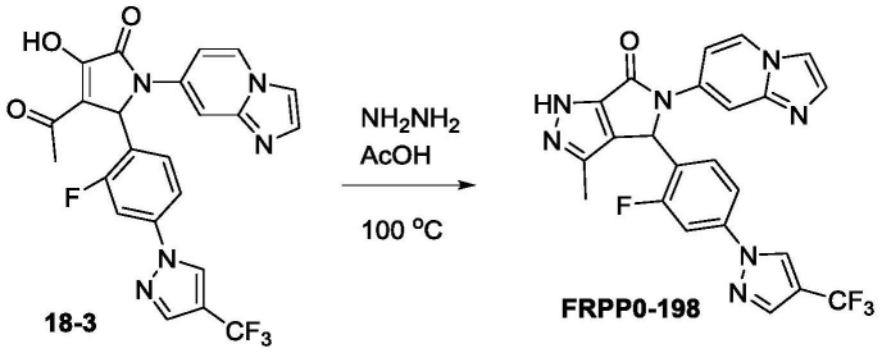
[3632] 合成86-3

[3633] 

[3634] 向18-2(300mg,1.16mmol)在EtOH/AcOH(10:1,5mL)中的溶液中加入咪唑并[1,2-a]吡啶-7-胺(155mg,1eq.),并将反应加热至80℃持续1h。接下来,加入2,4-二氧代戊酸乙酯(184mg,1eq.)并在80℃将反应加热过夜。将反应冷却至0℃并且粗产物通过过滤收集,得到18-3,为红色固体,142mg,0.29mmol,25%。

[3635] 合成86-4

[3636] (FRPPO-198)

[3637] 

[3638] 向18-3(60mg,0.124mmol)在AcOH(2mL)中的溶液中加入水合肼(2eq.),并将反应加热至100℃持续2h。将反应缓慢地倒入饱和$NaHCO_3$中并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并在真空中浓缩。粗产物通过FCC纯化,接着通过制备型反相HPLC纯化,得到FRPP0-198,为棕褐色固体,1.6mg,0.0033mmol,2.7%,97.53%纯度。

[3639] ^1H NMR(400MHz,乙腈-d3)δ8.54-8.42(m,1H),8.23(d,J=7.5Hz,1H),7.95(s,1H),7.64(s,1H),7.60(dd,J=11.6,2.2Hz,1H),7.54-7.44(m,3H),7.37(d,J=8.2Hz,1H),7.33(d,J=8.6Hz,1H),6.54(s,1H),2.17(s,3H)。

[3640] LC:梯度5%至95%MeCN:H_2O(0.1%HCOOH),KromegaSil OSD-H,6.405min。

[3641] LRMS:$C_{23}H_{16}F_4N_7O_1$要求482.135。实测值481.982。

[3642] 生物学方法和数据

[3643] 最初,isoQC抑制活性是在基于荧光的测定(以下测定1)中以单一浓度测量的。为了更定量地确立抑制活性,使用基于质谱的测定来获得IC_{50}值,其中测量isoQC或QC的焦谷氨酰化(分别为以下的测定2和4)。备选地,isoQC或QC的IC_{50}值使用基于荧光的测定获得(分别为以下的测定3和5)。最后,部署了一种基于细胞的测定以使用以下的组合来测量化合物的效力:特异性结合isoQC依赖性焦谷氨酰化CD47的抗体,以及独立于其焦谷氨酰化状态而结合CD47的抗体,由此控制CD47自身的无意下调(以下测定6)。

[3644] 载体产生

[3645] 将LentiCRISPRv2载体(Genscript)在CutSmart缓冲液(NEB)中用PacI和EcoRI限制性内切酶(NEB)在37℃(New England Biolabs)下切割1小时,并根据制造商的方案使用Qiaquick凝胶提取试剂盒(Qiagen)从凝胶中分离骨架。

[3646] 使用NEBuilder HiFi DNA Assembly Master Mix(New England Biolabs)来插入合成的DNA片段(序列ID编号1),并且在50℃下进行GIBSON组装30分钟并转化到Endura细菌(Lucigen)中以获得pSCNC-LentiCRISPR。

[3647] 序列ID编号1

CAGGGACAGC AGAGATCCAG TTTGGTTAAT TAAGGTACCG

AGGGCCTATT TCCCATGATT CCTTCATATT TGCATATACG

ATACAAGGCT GTTAGAGAGA TAATTAGAAT TAATTTGACT

GTAAACACAA AGATATTAGT ACAAAATACG TGACGTAGAA

AGTAATAATT TCTTGGGTAG TTTGCAGTTT TAAAATTATG

[3648] TTTTAAAATG GACTATCATA TGCTTACCGT AACTTGAAAG

TATTTCGATT TCTTGGCTTT ATATATCTTG TGGAAAGGAC

GAAACACCGG AGACGGATTA ATTAAACCGT CTCAGTTTAA

GAGCTAGAAA TAGCAAGTTT AAATAAGGCT AGTCCGTTAT

CAACTTGAAA AAGTGGCACC GAGTCGGTGC TTTTTTGAAT

TCGCTAGCTA GGTCTTGAAA GGAGTGG (IDTDNA)

[3649] 随后,使用Qiaquick凝胶提取试剂盒(Qiagen)从凝胶中分离BsmBI(New England Biolabs)消化的pSCNC-LentiCRISPR(1小时,在55℃下,在缓冲液3.1(NEB)中),并且利用NEBuilder HiFi DNA Assembly Master Mix(New England Biolabs),在50℃下使用30分钟GIBSON组装将编码靶向QPCTL的gRNA的寡核苷酸(序列ID编号2)或CD47(序列ID编号3)进行克隆,并且随后转化到Endura细胞中以分别获得pSCNC-LentiCRISPR-QPCTL和pSCNC-LentiCRISPR-CD47。

[3650] 序列ID编号2

[3651] TATCTTGTGG AAAGGACGAA ACACCGCGGG GAGGCTTCCG ATCAATGTTT AAGAGCTAGA AATAGCAAGT TTAAA

[3652] 序列ID编号3

[3653] TATCTTGTGG AAAGGACGAA ACACCGCTAC TGAAGTATAC GTAAAGGTTT AAGAGCTAGA AATAGCAAGT TTAAA

[3654] 总CD47/pE-CD47双重染色

[3655] 将细胞以1500rpm旋转4分钟并用PBS/0.5%BSA洗涤一次。将细胞再次旋转并除去上清液,并在4℃下在100uL抗体染色溶液(PBS/0.5%BSA/0.1μg/mL DAPI(4',6-二脒基-2-苯基吲哚,ThermoFisher Scientific)以及1:500FITC缀合的抗-人CD47克隆体2D3(无论其焦谷氨酰化状态如何均可识别总CD47)和1:500Alexa647缀合的抗-人CD47克隆体CC2C6(其可特异性检测焦谷氨酰化的CD47)的混合物中温育2小时。接下来,将细胞旋转并用2x150μL PBS/0.5%BSA洗涤两次以除去未结合的抗体。在Celesta FACS机器(BD Biosciences)上进行分析之前,再次将细胞旋转并吸收在300μL FACS缓冲液中。

[3656] QPCTL和CD47敲除细胞的产生

[3657] 将KBM7细胞(Kotecki等人,1999)用根据标准方案通过将pSCNC-LentiCRISPR-QPCTL或pSCNC-LentiCRISPR-CD47转染到HEK-293T细胞中所产生的慢病毒进行感染。在24小时温育之后,用嘌呤霉素(Invivogen,1μg/mL)选择细胞持续48小时。对细胞进行总CD47和pE-CD47以及QPCTL k.o染色。使用FACSAria III和FACS Diva软件(BD Biosciences),将

细胞分选为对于pE CD47阴性的以及对于总CD47为阴性的CD47 k.o细胞。

[3658] 重组isoQC生产

[3659] 人isoQC的高尔基体腔酶活性区域(S53-L382;参见,例如,Huang等人,2011)通过以下方式获得:在pET41(+)载体中N-端GST-肠激酶和C-端6xHis标记的构建体在大肠杆菌中进行表达,并且随后使用talon珠和GST珠进行纯化,肠激酶消化以及用25mM Tris pH 8.0/150mM NaCl/1mM TCEP中的最终制剂进行进一步纯化。在平行克隆、表达和纯化的酶促死变体中不存在焦谷氨酰化活性排除了纯化策略分离任何内源性存在的焦谷氨酰化活性。

[3660] 测定1-isoQC抑制-荧光酶促测定

[3661] 焦谷氨酰化通过将谷氨酰胺-4-氨基-7-甲基香豆素(H-Gln-AMC,Bachem)转化为焦谷氨酰基-AMC进行测量,焦谷氨酰基-AMC随后是用于焦谷氨酰基氨基肽酶(pGAPase,Qiagen)的特异性底物,从而释放可以被荧光地检测的游离AMC。对于典型的抑制测定,将15μL 20μM h-Gln-AMC(使用50mM Tris-HCl pH 8.0从溶解在25mM HEPES中的40mM储液稀释)移液到在冰上的96孔板中。接下来,加入7.5μL 1μM测试化合物(使用50mM Tris-HCl从溶解在DMSO中的10mM储液稀释)。最后,加入7.5μL的3ng/μL重组isoQC酶,并将反应混合物在37℃下温育1小时。然后进行在98℃下的5分钟温育以使isoQC酶变性并停止反应。

[3662] 为了检测形成的焦谷氨酰基-AMC的量,用在含有10mM二硫苏糖醇(DTT)的50mM Tris-HCl pH 8.0中稀释的25μL 0.125U/mL pGAPase酶来制备96孔板。在冰上的同时,将25μL的焦谷氨酰化反应混合物转移到含有pGAPase溶液的板中。一旦完成,就将板移到Spectramax ID3荧光读板器上,以在将温度保持在37℃的同时进行监测并记录在20分钟的时间段内在380nm激发/450nm发射下的最大荧光。

[3663] 在测定期间的DMSO浓度从未超过1%,并将活性与仅含有相同量的DMSO且不含测试化合物的对照进行比较。采用含有焦谷氨酰化-AMC(Bachem,以10mM溶解在DMSO中)而不是H-Gln-AMC的对照来控制pGAPase抑制,但被测试的测试化合物并不显示出这样的活性。与DMSO对照相比,当测量到<40%的背景校正信号时,将测试化合物报告为有活性。

[3664] 测定2-isoQC效力-基于质谱的酶促效力测定

[3665] 测试化合物的EC_{50}通过以下方式测定:在7.5nM isoQC和10μM H-Gln-AMC的存在下,使用50mM Tris-HCl pH 8.0作为测定缓冲液,将测试化合物在20μL体积中的11-点两倍稀释液在室温下温育2小时,然后通过加入2体积的甲醇来停止反应。使用与AB Sciex API 4000三重四极杆质谱仪耦合的Agilent RapidFire微流体固相样品萃取系统在负离子模式下以分别为301.9和284.9的m/z读出该反应的底物和产物二者。将实际读数定义为P/(S+P),其中P是产物信号面积,并且S是底物信号面积。EC50是通过四参数反曲模型拟合计算的。

[3666] 测定3-isoQC效力-荧光酶促测定

[3667] 具体而言,对于该测定,isoQC产生的进行与一般方法中描述的稍有不同:通过在pET41(+)载体中的N-端GST肠激酶和C-端6xHis标记的构建体在大肠杆菌中的表达,以及随后使用Ni-NTA IMAC进行纯化,来获得人isoQC(S53-L382;参见,例如,Huang等人,2011)的高尔基体腔酶活性区域。随后进行肠激酶消化,接着进行另一次Ni-NTA IMAC纯化,基于Superdex75的尺寸排阻,并且最后使用10kDa截留分子量进行旋转浓缩。最终的蛋白质在50mM Tris-HCl、150mM NaCl、50%甘油、pH 7.8中配制。

[3668] 焦谷氨酰化通过将谷氨酰胺-4-氨基-7-甲基香豆素(H-Gln-AMC,Bachem)转化为焦谷氨酰基-AMC进行测量,焦谷氨酰基-AMC随后是焦谷氨酰氨基肽酶(pGAPase,Qiagen)的特异性底物,从而释放可以被荧光检测到的游离AMC。对于典型的抑制测定,将在50mM Tris pH8缓冲液中的测试化合物的三倍稀释的7.5μL等分试样铺板在384孔板中。将15μL的20μM h-Gln-AMC(使用50mM Tris-HCl pH 8.0从溶解在25mM HEPES中的40mM储液稀释)添加到各个孔中。最后,加入7.5μL的3ng/μL重组isoQC酶并将反应混合物在37℃下温育1小时。然后进行在98℃下的5分钟温育以使isoQC酶变性并停止反应。

[3669] 为了检测形成的焦谷氨酰基-AMC的量,制备了在含有10mM二硫苏糖醇(DTT)溶液的50mM Tris-HCl pH 8.0中稀释的0.125U/mL pGAPase酶。将25μL的焦谷氨酰化反应混合物转移到空板中,并向其中加入25μL的pGAPase酶溶液。然后将板在室温下温育25分钟,之后在Envision2读板器上获得荧光读数,其中激发设置在380nm并且发射在450nm。

[3670] 在测定期间的DMSO浓度从未超过1%,并将活性与仅含有相同量的DMSO且不含测试化合物的对照进行比较。采用含有焦谷氨酰化-AMC(Bachem,以10mM溶解在DMSO中)而不是H-Gln-AMC的对照来控制pGAPase抑制。

[3671] IC_{50}值是使用GraphPad Prism软件的非线性回归分析计算的。

[3672] 测定4-QC效力-基于质谱的酶促效力测定

[3673] 以与上述测定2中所述相同的方式测定测试化合物的EC_{50},不同之处在于使用N-端His6标记的重组人QC(R&D Systems)代替isoQC。

[3674] 测定5-QC效力-荧光酶促测定

[3675] 重组QC酶通过uniprot ID Q16769的残基33-361的细菌表达产生,融合到His标签,密码子优化并克隆到pET32a质粒骨架中。在放大、表达和裂解后,将蛋白质通过Ni-NTA IMAC纯化,在因子Xa的存在下透析,通过Ni-NTA反向IMAC进一步纯化,并且最后在Superdex 200 16/60柱上进行尺寸过滤。将最终的蛋白质使用旋转浓缩器以10kDa截留分子量浓缩,并在150mM NaCl、50mM Tris-HCl、50%甘油、pH 8.0中配制。

[3676] 焦谷氨酰化通过将谷氨酰胺-4-氨基-7-甲基香豆素(H-Gln-AMC,Bachem)转化为焦谷氨酰基-AMC进行测量,焦谷氨酰基-AMC随后是焦谷氨酰氨基肽酶(pGAPase,Qiagen)的特异性底物,从而释放可以被荧光检测到的游离AMC。对于典型的抑制测定,将在50mM Tris pH8缓冲液中的测试化合物的三倍稀释的7.5μL等分试样铺板在384孔板中。将15μL的20μM h-Gln-AMC(使用50mM Tris-HCl pH 8.0从溶解在25mM HEPES中的40mM储液稀释)添加到各个孔中。最后,加入7.5μL的3ng/μL重组QC酶并将反应混合物在37℃下温育1小时。然后进行在98℃下的5分钟温育以使QC酶变性并停止反应。

[3677] 为了检测形成的焦谷氨酰基-AMC的量,制备了在含有10mM二硫苏糖醇(DTT)溶液的50mM Tris-HCl pH 8.0中稀释的0.125U/mL pGAPase酶。将25μL的焦谷氨酰化反应混合物转移到空板中,并向其中加入25μL的pGAPase酶溶液。然后将板在室温下温育25分钟,之后在Envision2读板器上获得荧光读数,其中激发设置在380nm并且发射在450nm。

[3678] 在测定期间的DMSO浓度从未超过1%,并将活性与仅含有相同量的DMSO且不含测试化合物的对照进行比较。采用含有焦谷氨酰化-AMC(Bachem,以10mM溶解在DMSO中)而不是H-Gln-AMC的对照来控制pGAPase抑制。

[3679] IC_{50}值是使用GraphPad Prism软件的非线性回归分析计算的。

[3680] 测定6-基于细胞的效力测定

[3681] 为了测试化合物在活细胞中对焦谷氨酰化的影响,将每孔25000个KBM7细胞以150 μl IMDM/10%FCS/1%Pen/Strep培养基和测试化合物的10-点2-倍稀释范围接种在96孔U形底板中。在37℃、5%CO_2下的72小时温育后,对细胞进行染色以用于总CD47和pE CD47,并使用FACS Diva软件(BD Biosciences)在BD Celesta上进行分析。记录针对DAPI阴性门控的细胞,并将各个样品的中值荧光强度(MFI)转换为在野生型和CD47敲除细胞(在2D3抗体的情况中)的MFI之间以及在野生型和QPCTL敲除细胞(在CC2C6抗体的情况下)的MFI之间的线性量度。IC_{50}是通过CC2C6信号相对于化合物浓度的3参数逻辑回归计算的,其中使用R和drc包,将反曲曲线的顶部固定为1(http://www.r-project.org,https://cran.r-project.org/web/packages/drc/index.html)。

[3682] 测定1-6的生物学数据总结在下表中。

表 1
生物学数据 – 测定 1 至 6

[3683]

	基础	*isoQc*	*isoQc*	*isoQc*	*QC*	*QC*	*细胞*
	类型	*抑制*	*效力*	*效力*	*效力*	*效力*	*效力*
	测定编号	*1*	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*
编码	*备注*						
FRPPO-001	外消旋物						+++
FRPPO-001A	峰 1	-					(§)
FRPPO-001B	峰 2	+	+++		++		+++
FRPPO-002	外消旋物						++
FRPPO-002A	峰 1	-					++
FRPPO-002B	峰 2	-					(§§)
FRPPO-003	外消旋物	+	++		+		+++
FRPPO-004	外消旋物	+	+++		++		+++
FRPPO-005A	外消旋物	+	+++		++		+++
FRPPO-005B	峰 2						+++
FRPPO-006	外消旋物	+	++		+		+++
FRPPO-007	外消旋物	+	++		++		+++
FRPPO-008A	外消旋物	+	++		++		+++
FRPPO-008B	峰 1						+++
FRPPO-009	外消旋物	+	++		+		++
FRPPO-010	外消旋物	+	++		++		++
FRPPO-011	外消旋物	+	++		+		-
FRPPO-012	外消旋物	+	+++		++		+++
FRPPO-013	外消旋物	+	++		++		++
FRPPO-014	外消旋物	+	+++		++		++
FRPPO-015A	外消旋物	+	+++		++		+++
FRPPO-015B	峰 2						+++
FRPPO-016	外消旋物	+	+++		++		+
FRPPO-017	外消旋物	+	++		++		-
FRPPO-018	外消旋物	+	+++		+++		+

[3684]

表 1

生物学数据 – 测定 1 至 6

	基础	*isoQc*	*isoQc*	*isoQc*	*QC*	*QC*	*细胞*
	类型	*抑制*	*效力*	*效力*	*效力*	*效力*	*效力*
	测定编号	*1*	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*
编码	*备注*						
FRPPO-019	外消旋物	+	++		+++		+++
FRPPO-020	外消旋物	+	+++		++		++
FRPPO-021	外消旋物	-					+
FRPPO-022	外消旋物	-					++
FRPPO-023	外消旋物	-					+
FRPPO-025	外消旋物	+	+++		++		+
FRPPO-026A	外消旋物	+	+++		+++		+++
FRPPO-026B	峰 2						+++
FRPPO-027	外消旋物	+	+++		+++		++
FRPPO-028A	外消旋物	+	+++		++		+++
FRPPO-028B	峰 1	-					++
FRPPO-028C	峰 2	+					+++
FRPPO-029	外消旋物	+	++		+		+++
FRPPO-030	外消旋物	+	+		+		++
FRPPO-031	外消旋物	+	++		+		++
FRPPO-032	外消旋物	-	+		+		++
FRPPO-033	外消旋物	+	+		+		++
FRPPO-034	外消旋物	+	+		+		++
FRPPO-035	外消旋物	+	+		+		++
FRPPO-036	外消旋物	+					+++
FRPPO-037	外消旋物	+					++
FRPPO-038	外消旋物	+					++
FRPPO-039A	外消旋物						+++
FRPPO-039B	峰 1						++
FRPPO-039C	峰 2						+++
FRPPO-040	外消旋物						+++

[3685]

表 1

生物学数据 – 测定 1 至 6

	基础	*isoQc*	*isoQc*	*isoQc*	*QC*	*QC*	*细胞*
	类型	*抑制*	*效力*	*效力*	*效力*	*效力*	*效力*
	测定编号	*1*	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*
编码	*备注*						
FRPPO-046	外消旋物						+
FRPPO-047	外消旋物						+
FRPPO-048A	外消旋物						+++
FRPPO-048B	峰 2						+++
FRPPO-049	外消旋物						+++
FRPPO-050	外消旋物						++
FRPPO-051	外消旋物						++
FRPPO-052	外消旋物						+
FRPPO-053	外消旋物						+
FRPPO-054	外消旋物						++
FRPPO-057	外消旋物						+
FRPPO-058	外消旋物						+
FRPPO-061	外消旋物						++
FRPPO-063	外消旋物						++
FRPPO-064	外消旋物						+
FRPPO-066	外消旋物						++
FRPPO-067A	外消旋物						+++
FRPPO-067B	峰 2						+++
FRPPO-068A	外消旋物						+++
FRPPO-068B	峰 2						+++
FRPPO-069	外消旋物						++
FRPPO-070	外消旋物						++
FRPPO-072	外消旋物						+++
FRPPO-073	外消旋物						++
FRPPO-074A	外消旋物						+++
FRPPO-074B	峰 2						+++

[3686]

表 1

生物学数据 – 测定 1 至 6

	基础	*isoQc*	*isoQc*	*isoQc*	*QC*	*QC*	*细胞*
	类型	*抑制*	*效力*	*效力*	*效力*	*效力*	*效力*
	测定编号	*1*	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*
编码	*备注*						
FRPPO-077	外消旋物						++
FRPPO-078	外消旋物						+++
FRPPO-079	外消旋物						++
FRPPO-081	外消旋物						++
FRPPO-082	外消旋物						+
FRPPO-083	外消旋物						++
FRPPO-084A	外消旋物						+++
FRPPO-084B	峰 1						++
FRPPO-084C	峰 2						+++
FRPPO-084D	峰 3						+++
FRPPO-084E	峰 4						+++
FRPPO-085	外消旋物						+
FRPPO-086	外消旋物						++
FRPPO-087A	外消旋物						+++
FRPPO-087B	峰 2						+++
FRPPO-088A	外消旋物						+++
FRPPO-088B	峰 2						+++
FRPPO-089	外消旋物						++
FRPPO-090A	外消旋物						+++
FRPPO-090B	峰 1						++
FRPPO-090C	峰 2						+++
FRPPO-091A	外消旋物						+++
FRPPO-091B	峰 2						+++
FRPPO-092	外消旋物						+++
FRPPO-093	外消旋物						++
FRPPO-094A	外消旋物						+++

[3687]

表 1

生物学数据 – 测定 1 至 6

	基础	*isoQc*	*isoQc*	*isoQc*	*QC*	*QC*	*细胞*
	类型	*抑制*	*效力*	*效力*	*效力*	*效力*	*效力*
	测定编号	*1*	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*
编码	*备注*						
FRPPO-094B	峰 2						+++
FRPPO-095	外消旋物						++
FRPPO-096	外消旋物						+++
FRPPO-097	外消旋物						+++
FRPPO-098A	外消旋物						+++
FRPPO-098B	峰 2						++
FRPPO-100	外消旋物						+
FRPPO-101A	外消旋物						+++
FRPPO-101B	峰 1						++
FRPPO-101C	峰 2						+++
FRPPO-102A	外消旋物						+++
FRPPO-102B	峰 2						+++
FRPPO-103A	外消旋物						+++
FRPPO-103B	峰 2						+++
FRPPO-104	外消旋物						+++
FRPPO-105	外消旋物						+
FRPPO-106A	外消旋物						+++
FRPPO-106B	峰 2						+++
FRPPO-107	外消旋物						++
FRPPO-108A	外消旋物						+++
FRPPO-108B	峰 1						+++
FRPPO-108C	峰 2						+++
FRPPO-109	外消旋物						+++
FRPPO-110A	外消旋物						+++
FRPPO-110B	峰 2						+++
FRPPO-111	外消旋物						++

[3688]

表 1

生物学数据 – 测定 1 至 6

	基础	*isoQc*	*isoQc*	*isoQc*	*QC*	*QC*	*细胞*
	类型	*抑制*	*效力*	*效力*	*效力*	*效力*	*效力*
	测定编号	*1*	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*
编码	*备注*						
FRPPO-112A	外消旋物						+++
FRPPO-112B	峰 2						+++
FRPPO-113A	混合物						+++
FRPPO-113B	混合物						+++
FRPPO-114A	混合物						+++
FRPPO-114B-A	混合物						+++
FRPPO-114B-B	峰 2						+++
FRPPO-115A	混合物						+++
FRPPO-115B	混合物						++
FRPPO-126B	峰 1						++
FRPPO-126C	峰 2						+++
FRPPO-127B	峰 2						+++
FRPPO-134A	外消旋物						+++
FRPPO-134B	峰 2						+++
FRPPO-135A	外消旋物						+++
FRPPO-135B	峰 2						+++
FRPPO-136	外消旋物						+++
FRPPO-137	外消旋物						+++
FRPPO-142A	外消旋物						+++
FRPPO-142B	峰 2						+++
FRPPO-143A	外消旋物						+++
FRPPO-143B	峰 1						+++
FRPPO-144	外消旋物						+++
FRPPO-145	外消旋物						+++
FRPPO-146	外消旋物						+++
FRPPO-147	外消旋物						+++

[3689]

表 1

生物学数据 – 测定 1 至 6

	基础	*isoQc*	*isoQc*	*isoQc*	*QC*	*QC*	*细胞*
	类型	*抑制*	*效力*	*效力*	*效力*	*效力*	*效力*
	测定编号	*1*	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*
编码	*备注*						
FRPPO-148A	外消旋物						+++
FRPPO-148B	峰 2						+++
FRPPO-149A	外消旋物						+++
FRPPO-149B	峰 1						+++
FRPPO-150A	外消旋物						+++
FRPPO-150B	峰 2						+++
FRPPO-151A	外消旋物						+++
FRPPO-151B	峰 1						+++
FRPPO-152A	外消旋物						+++
FRPPO-152B	峰 1						+++
FRPPO-153	外消旋物						+++
FRPPO-154	外消旋物						+++
FRPPO-155	外消旋物						+
FRPPO-156	混合物						+++
FRPPO-157	外消旋物						+++
FRPPO-158A	外消旋物						+++
FRPPO-158B	峰 1			+		+	
FRPPO-158C	峰 2			++		++	
FRPPO-159A	外消旋物						+++
FRPPO-159B	峰 1			+		+	
FRPPO-159C	峰 2			+++		+	
FRPPO-160B	峰 1			+		-	+
FRPPO-160C	峰 2			+++		+++	+++
FRPPO-161	外消旋物			++		++	+++
FRPPO-162B	峰 1			+		+	
FRPPO-162C	峰 2			+++		++	+++

[3690]

表 1
生物学数据 – 测定 1 至 6

	基础	*isoQc*	*isoQc*	*isoQc*	*QC*	*QC*	*细胞*
	类型	*抑制*	*效力*	*效力*	*效力*	*效力*	*效力*
	测定编号	*1*	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*
编码	*备注*						
FRPPO-164	外消旋物			+		+	+++
FRPPO-165	外消旋物			++		+	+++
FRPPO-166	外消旋物			+		+	++
FRPPO-167	外消旋物						++
FRPPO-168	外消旋物						++
FRPPO-169	外消旋物						++
FRPPO-170	外消旋物						++
FRPPO-171	外消旋物			+		+	
FRPPO-173	外消旋物			++		++	
FRPPO-174	外消旋物						++
FRPPO-175	外消旋物						+++
FRPPO-176	外消旋物			++		+	
FRPPO-177	外消旋物			+++		++	
FRPPO-197	外消旋物						+++
FRPPO-198	外消旋物						+++

[3691] 说明:

[3692] 对于测定1(isoQC抑制):

[3693] (-)≤40%isoQC抑制,在250nM;(+)>40%isoQC抑制,在250nM。

[3694] 对于测定2、测定3、测定4和测定5(isoQC/QC效力):

[3695] (-)IC_{50}≥5μM;(+)100nM<IC_{50}<5μM;(++)25nM<IC_{50}<100nM;(+++)IC_{50}<25nM。

[3696] 对于测定6(基于细胞的效力):

[3697] (-)IC_{50}≥50μM;(+)5μM<IC_{50}<50μM;(++)1μM<IC_{50}<5μM;(+++)IC_{50}<1μM。

[3698] (§)测试高达15μM,未达到IC_{50}。

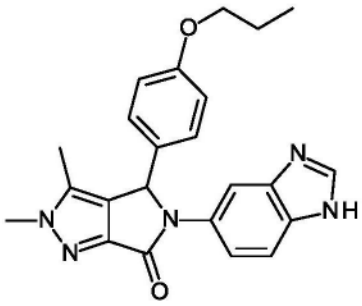
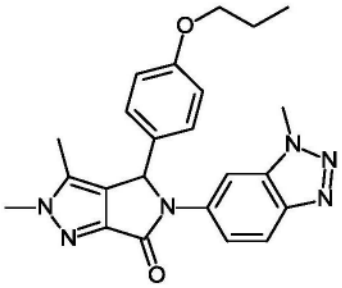
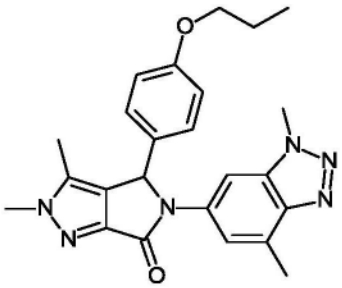
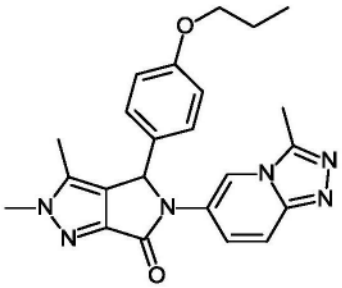
[3699] (§§)测试高达3μM,未达到IC_{50}。

[3700] 对比数据

[3701] 此外,出于比较参考化合物与本文所述的FRPPO化合物的细胞效力的目的,制备了以下参考化合物。各个参考化合物与FRPPO-001的区别仅在于基团-Q。

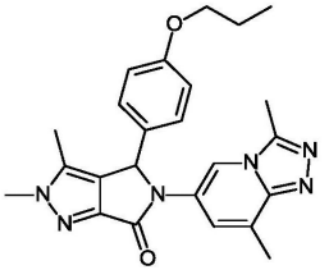
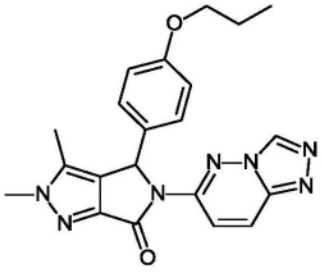
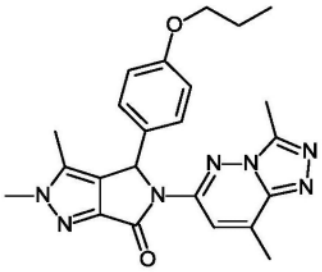
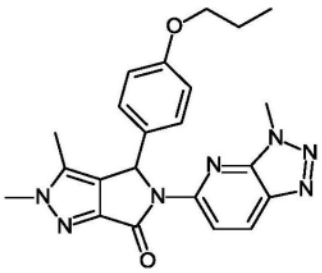
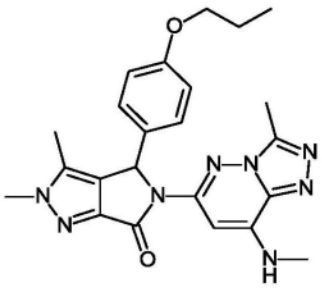
[3702]

表 2
生物学数据 – 对比数据

代码	化学结构	备注	细胞效力测定 6
FRPPO-001		外消旋物	+++
REF-001		外消旋物	(§§)
REF-002		外消旋物	(§§)
REF-003		外消旋物	-

[3703]

表 2
生物学数据 – 对比数据

代码	化学结构	备注	细胞效力测定 6
REF-004		外消旋物	-
REF-005		外消旋物	-
REF-006		外消旋物	(§§)
REF-007		外消旋物	(§§)
REF-008		外消旋物	-

[3704] 说明：

[3705] (-) $IC_{50} \geq 50\mu M$；(+) $5\mu M < IC_{50} < 50\mu M$；(++) $1\mu M < IC_{50} < 5\mu M$；(+++) $IC_{50} < 1\mu M$.

[3706] (§)测试高达15μM,未达到IC_{50}。

[3707] (§§)测试高达6.25μM,未达到IC_{50}。

[3708] 其他生物学方法和数据

[3709] 测定7-基于CACO-2的细胞渗透和流出-方案W

[3710] 将在96孔插入板中的聚乙烯膜上的CACO-2(ATCC,Manassas,VA,USA)单层在5%CO_2、37℃与一式两份双向地测试的2μM化合物一起温育2小时,其中使用在pH 7.40±0.05的具有10mM HEPES的HBSS作为转运缓冲液。将最终的DMSO浓度调整至低于1%。所有的样品均与含有内标的乙腈混合,并以3220x g离心10分钟。随后,100μL上清溶液用100μL蒸馏水稀释用于LC/MS/MS分析。在转运测定后应用荧光黄排斥测定以确保CACO-2细胞单层完整性。

[3711] 表观渗透系数Papp(cm/s)使用以下公式计算:

[3712] Papp=(dCr/dt)x Vr/(Ax C0)

[3713] 其中dCr/dt是随时间变化的接收室中化合物的累积浓度(μM/s);Vr是接收室中的溶液体积(在顶侧上为0.075mL,在基底外侧上为0.25mL);A是转运的表面积,即对于单层的面积为0.0804cm^2;C0是给体室中的初始浓度(μM)。

[3714] 测试了28种化合物,并且发现有几种化合物具有非常合适的表观顶端到基底渗透率。

[3715] 测定8-基于CACO-2的细胞渗透和流出-方案C

[3716] 将在96孔插入板中的CACO-2单层在5%CO_2、37℃与一式两份双向地测试的10μM化合物一起温育2小时,其中在pH 7.40±0.05的具有10mM HEPES的HBSS作为转运缓冲液。将最终的DMSO浓度调节至1%。所有的样品均与内标混合并送去进行LC/MS/MS分析。测定中包括了荧光黄以确保CACO-2细胞单层完整性。

[3717] 表观渗透系数Papp(cm/s)使用以下公式计算:

[3718] Papp=(dCr/dt)x Vr/(A x C0)

[3719] 其中dCr/dt是随时间变化的接收室中化合物的累积浓度(μM/s);Vr是接收室中的溶液体积(在顶侧上为0.09mL,在基底外侧上为0.21mL);A是用于转运的表面积,即对于单层的面积为0.11cm^2;C0是给体室中的初始浓度(μM)。

[3720] 测试了13种化合物,并且发现其中几种化合物具有非常合适的表观顶端到基底渗透率。

[3721] 测定9-小鼠微粒体稳定性

[3722] 为了评估测试化合物的代谢稳定性,在经过在37℃下的10分钟预温育并且加入在10mM $MgCl_2$中的0.1体积的10U/mL NADPH之后,将商业获得的CD-1小鼠肝微粒体制剂以0.5mg蛋白质/mL、1μM测试化合物、0.99%甲醇和0.01%DMSO的最终浓度在100μL中孵育。通过在t=0、5、10、20、30和60分钟时加入300μL含有内标物的冷乙腈来停止反应。随后提交样品以进行LC-MS/MS分析,并推导出时间相对于ln(%剩余浓度)的线性回归的斜率以作为t1/2=ln(2)/(-斜率)来计算t1/2。然后如下计算$Cl_{int(mic)}$和$Cl_{int(肝)}$:

[3723] $$CL_{int(mic)}=\frac{0.693}{体外\ T_{1/2}}\bullet\frac{1}{mg/mL反应系统微粒体蛋白}$$

[3724] $$CL_{int(肝)} = CL_{int(mic)} \cdot \frac{mg\ 微粒体}{g\ 肝脏} \cdot \frac{g\ 肝脏}{kg\ 体重}$$

[3725] 其中使用45mg微粒体蛋白/g肝脏和88g肝脏/kg小鼠体重作为标准化参数。

[3726] 测试了49种化合物,并且发现几种化合物具有非常合适的$Cl_{int(肝)}$值。

[3727] 测定10-低剂量药代动力学

[3728] 为了确定测试化合物在血浆中的稳定性,在C57Bl/6小鼠中进行低剂量药代动力学实验。将测试化合物以0.1mg/mL溶解在适当的媒介物中,并以1mg/kg体重腹膜内用药,每种化合物对三只动物进行。在注射后的不同(5至9个)时间点,长达24小时,抽取血样,分离血浆并使用LC-MS/MS测定测试化合物浓度。随后使用Phoenix WinNonlin 6.3软件计算t1/2值,并在每种测试化合物的三只小鼠上求平均值。

[3729] 以每kg体重1mg的低剂量注射的29种代表性化合物的血浆半衰期在0.53至2.01小时的范围内。

[3730] 测定11-药效学

[3731] 通过每12小时向动物以50mg/kg腹膜内给予试验化合物或其媒介物(持续7天)来确定体内效应。在最后一次用药后十二小时,将动物安乐死,并分离外周血单核细胞(PBMC)并冷冻保存为等分试样。然后在4℃将细胞与5μg/mL生物素化重组SIRPa蛋白(Acro Biosystems)温育2小时,洗涤,在4℃用4μg/mL链霉亲和素-Alexa Fluor 647和1:200 Zombie Aqua生/死着色剂染色1小时。将细胞再次洗涤并使用BD Celesta流式细胞仪分析。基于前向和侧向散射以及Zombie染色对活淋巴细胞进行门控,并确定SIRPa结合的中值水平。

[3732] 对于两种代表性化合物,观察到在中值SIRPa结合信号方面分别降低了51%和22%。

[3733] ***

[3734] 前面已经描述了本发明的原理、优选实施方案和操作模式。然而,本发明不应被解释为限于所讨论的特定实施方案。相反,上述实施方案应该被认为是说明性的而不是限制性的。应当理解,本领域技术人员可以在不脱离本发明的范围的情况下对这些实施方案进行改变。

[3735] 参考文献

[3736] 为了更充分地描述本发明涉及的技术状态,本文引用了出版物。下面提供了这些参考文献的完整引用。

[3737] 这些参考文献中的每一个都以其整体通过引用并入本公开中,其程度与各个单独的参考文献被具体且单个地指明通过引用并入的程度相同。

[3738] Batista等人,1996,“The two membrane isoforms of human IgE assemble into functionally distinct B cell antigen receptors(人类IgE的两种膜同工型组装成功能不同的B细胞抗原受体)”,J.Exp.Med.,Vol.184,No.6,pp.2197-2205。

[3739] Blank等人,2014a,“Imidazopyrrolidinone derivatives and their use in the treatment of disease(咪唑并吡咯烷酮衍生物及其在疾病治疗中的用途)”,国际(PCT)专利公开号WO 2014/191894 A1,2014年12月4日公开。

[3740] Blank等人,2014b,“Pyrazolopyrrolidine derivatives and their use in the

treatment of disease(吡唑并吡咯烷衍生物及其在疾病治疗中的用途)”,国际(PCT)专利公开号WO 2014/191896 A1,2014年12月4日公开。

[3741] Blank等人,2014c,“Pyrzolo-pyrrolidin-4-one derivatives as BET inhibitors and their use in the treatment of disease(作为BET抑制剂的吡唑并-吡咯烷-4-酮衍生物及其在疾病治疗中的用途)”,国际(PCT)专利公开号WO 2014/191906 A1,2014年12月4日公开。

[3742] Blank等人,2014d,“Pyrazolo-pyrrolidin-4-one derivatives and their use in the treatment of disease(吡唑并-吡咯烷-4-酮衍生物及其在疾病治疗中的用途)”,国际(PCT)专利公开号WO 2014/191911 A1,2014年12月4日公开。

[3743] Blank等人,2015,“Pyrrolopyrrolone derivatives and their use as BET inhibitors(吡咯并吡咯酮衍生物及其作为BET抑制剂的用途)”,国际(PCT)专利公开号WO 2015/075665 A1,2015年5月28日公开。

[3744] Chao等人,2012,“The CD47-SIRPαpathway in cancer immune evasion and potential therapeutic implications(癌症免疫逃避中的CD47-SIRPα通路及其潜在治疗意义)”,Current Opinions in Immunology,Vol.24,No.2,pp.225-232。

[3745] Cynis等人,2013,“Inhibition of Glutaminyl Cyclases alleviates CCL2-mediated inflammation of non-alcoholic fatty liver disease in mice(抑制谷氨酰胺酰基环化酶在小鼠中缓解非酒精性脂肪肝疾病的CCL2介导的炎症)”,International Journal of Experimental Pathology,Vol.94,No.3,pp.217-225。

[3746] Dubois等人,2011,“SIRPA is a specific cell-surface marker for isolating cardiomyocytes derived from human pluripotent stem cells(SIRPA是一种用于分离源自人类多能干细胞的心肌细胞的特异性细胞表面标记物)”,Nature Biotechnology,Vol.29,No.11,pp.1011-1018。

[3747] Hellvard等人,2012,“Glutaminyl Cyclases as Novel Targets for the Treatment of Septic Arthritis(作为用于治疗化脓性关节炎的新靶标的谷氨酰胺酰基环化酶)”The Journal of Infectious Diseases,Vol.207,No.5,pp.768-777。

[3748] Huang等人,2011,“Structures of Human Golgi-resident Glutaminyl Cyclase and Its Complexes with Inhibitors Reveal a Large Loop Movement(人类高尔基体驻留谷氨酰胺酰基环化酶及其与抑制剂的复合物的结构揭示了大循环运动)”,J.Biol.Chem.,Vol.286,pp.12439-12449。

[3749] Holliger等人,2005,“Engineered antibody fragments and the rise of single domains(基因改造抗体片段和单域的兴起)”,Nature Biotechnology,Vol.23,No.9,pp.1126-1136。

[3750] Isenberg等人,2007,“Increasing Survival of Ischemic Tissue by Targeting CD47(通过靶向CD47提高缺血组织的存活率)”,Circulation Research,Vol.100,pp.712-720。

[3751] Isenberg等人,2018,“The role of CD47 in pathogenesis and treatment of renal ischemia reperfusion injury(CD47在肾缺血再灌注损伤的发病机制和治疗中的作用)”,Pediatric Nephrology,pp.1-16。

[3752] Jimenez-Sanchez等人,2015,“siRNA screen identifies QPCT as a druggable target for Huntington’s disease(siRNA筛选将QPCT鉴定为用于亨廷顿病的可药用靶标)”,Nature Chemical Biology,Vol.11,pp.347-354。

[3753] Jin等人,2009,“CD47 gene knockout protects against transient focal cerebral ischemia in mice(CD47基因敲除在小鼠中保护免于短暂性局灶性脑缺血)”,Experimental Neurology,Vol.217,No.1,pp.165-170。

[3754] Kojima等人,2016,“CD47-blocking antibodies restore phagocytosis and prevent atherosclerosis(CD47阻断抗体恢复吞噬作用并预防动脉粥样硬化)”,Nature,Vol.536,pp.86-90。

[3755] Kotecki等人,1999,“Isolation and characterization of a near-haploid human cell line(近单倍体人类细胞系的分离和表征)”,Exp.Cell Res.,Vol.252,No.2,pp.273-280。

[3756] Li等人,1997,“Mammalian cell expression of dimeric small immune proteins(SIP)(二聚体小免疫蛋白(SIP)的哺乳动物细胞表达)”,Protein Engineering,Design and Selection,Vol.10,No.6,pp.731-736。

[3757] Li等人,2019年4月,“CD47 deficiency protects cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation injury by rescuing autophagic clearance(CD47缺乏通过挽救自噬清除而保护心肌细胞免于缺氧/复氧损伤)”,Molecular Medicine Reports,Vol.19,No.6,pp.5453-5463。

[3758] Lin等人,2014,“CD47 blockade reduces ischemia/reperfusion injury and improves survival in a rat liver transplantation model(CD47阻断减少缺血/再灌注损伤并提高大鼠肝移植模型的存活率)”,Transplantation,Vol.98,No.4,pp.394-401。

[3759] Lindberg等人,1993,“Molecular cloning of integrin-associated protein:an immunoglobulin family member with multiple membrane-spanning domains implicated inαvβ3-dependent ligand binding(整联蛋白相关蛋白的分子克隆:一种具有与αvβ3-依赖性配体结合有关的多个跨膜结构域的免疫球蛋白家族成员)”,Journal of Cell Biology,Vol.123,No.2,pp.485-496。

[3760] Logtenberg等人,2019,“Glutaminyl cyclase is an enzymatic modifier of the CD47-SIRPαaxis and a target for cancer immunotherapy(谷氨酰胺酰基环化酶是CD47-SIRPα轴的酶促改性剂和用于癌症免疫治疗的靶标)”,Nature Medicine,Vol.25,No.4,pp.612-619。

[3761] Lu等人,2020,“Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases(用于治疗疾病的治疗性抗体的开发)”,J.Biomedical Science,Vol.27,Article No.1。

[3762] Majeti等人,2009,“CD47 Is an Adverse Prognostic Factor and Therapeutic Antibody Target on Human Acute Myeloid Leukemia Stem Cells(CD47是人类急性髓系白血病干细胞的不良预后因子和治疗性抗体靶标)”,CelL,Vol.138,No.2,pp.286-299。

[3763] Matozaki等人,2009,“Functions and molecular mechanisms of the CD47-SIRPαsignalling pathway(CD47-SIRPα信号转导通路的功能和分子机制)”,Trends in

Cell Biology,Vol.19,No.2,pp.72-80。

[3764] Nagaoka等人,2019,“PfMSA180 is a novel Plasmodium falciparum vaccine antigen that interacts with human erythrocyte integrin associated protein (CD47)(PfMSA180是一种新型恶性疟原虫(Plasmodium falciparum)疫苗抗原,其与人红细胞整合素相关蛋白(CD47)相互作用)”,Scientific Reports,Vol.9,Article No.5923。

[3765] Novelli等人,2019年6月,“Vascular TSP1-CD47 signaling promotes sickle cell-associated arterial vasculopathy and pulmonary hypertension in mice(血管TSP1-CD47信号转导在小鼠中促进镰状细胞相关的动脉血管病变和肺动脉高压)”,Amer.J.Physiology,Lung Cellular and Molecular Physiology,Vol.316,No.6,pp.L1150-L1164。

[3766] Raymond等人,2009,“Selective control of SIRP-α-positive airway dendritic cell trafficking through CD47 is critical for the development of T_H2-mediated allergic inflammation(通过CD47选择性控制SIRP-α-阳性气道树突状细胞运输对T_H2-介导的过敏性炎症的发展是至关重要的)”,The Journal of Allergy and Clinical Immunology,Vol.124,No.6,pp.1333-1342。

[3767] Rogers等人,2012,“Activation of Parenchymal CD47 Promotes Renal Ischemia-Reperfusion Injury(实质CD47的激活促进肾脏缺血再灌注损伤)”,Journal of the American Society of Nephrology,Vol.23,No.9,pp.1538-1550。

[3768] Rogers等人,2016,“CD47 regulates renal tubular epithelial cell self-renewal and proliferation following renal ischemia reperfusion(CD47调节在肾缺血再灌注后的肾小管上皮细胞自我更新和增殖)”,Kidney InternationaL,Vol.,90,No.2,pp.334-347。

[3769] Rosenbloom等人,2010,“Narrative review:fibrotic diseases:cellular and molecular mechanisms and novel therapies(叙述性评论:纤维化疾病:细胞和分子机制和新疗法)”,Ann.Intern.Med.,Vol.152,pp.159-166。

[3770] Schilling等人,2008,“Glutaminyl cyclase inhibition attenuates pyroglutamate Aβand Alzheimer’s disease-like pathology(谷氨酰胺酰基环化酶抑制减弱焦谷氨酸Aβ和阿尔茨海默病样病理学)”,Nature Medicine,Vol.14,pp.1106-1111。

[3771] Uger等人,2020,“Blockade of the CD47-SIRPαaxis:a promising approach for cancer immunotherapy(阻断CD47-SIRPα轴:一种有前景的癌症免疫治疗的方法)”,Expert Opinion on Biological Therapy,Vol.20,No.1,pp.5-8。

[3772] van den Berg等人,2008,“Innate immune‘self’recognition:a role for CD47-SIRPαinteractions in hematopoietic stem cell transplantation(先天免疫‘自我’识别:CD47-SIRPα相互作用在造血干细胞移植中的作用)”,Trends in Immunology,Vol.29,No 5,pp.203-206。

[3773] Wang等人,2016,“RNAi-Mediated Down-Regulation of CD47 Protects against Ischemia/Reperfusion-Induced Myocardial Damage via Activation of eNOS in a Rat Model(RNAi介导的CD47下调在大鼠模型中经由激活eNOS保护免于缺血/再灌注诱导的心肌损伤)”,Cellular Physiology and Biochemistry,Vol.40,No.5,pp.1163-1174。

[3774] Wang等人,2017,“CD47 blockade reduces ischemia/reperfusion injury in donation after cardiac death rat kidney transplantation(CD47阻断降低心源性死亡大鼠肾移植后捐献的缺血/再灌注损伤)”,American Journal of Transplantation,Vol.18,No.4,pp.843-854。

[3775] Wernig等人,2017,“Unifying mechanism for different fibrotic diseases(不同纤维化疾病的统一机制)”,PNAS,Vol.114,No.18,pp.4757-4762。

[3776] Wiersma等人,2015,“CD47,a multi-facetted target for cancer immunotherapy(CD47,一种用于癌症免疫治疗的多方面靶标)”,Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology,Vol.19,No.6,pp.417-431。

[3777] Wynn等人,2004,“Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2paradigm(纤维化疾病和T(H)1/T(H)2范式)”,Nat.Rev.Immunol.,Vol.4,No.8,pp.585-594。

[3778] Xiao等人,2014,“CD47 blockade reduces ischemia/reperfusion injury and improves survival in a rat liver transplantation model(CD47阻断降低缺血/再灌注损伤并提高大鼠肝移植模型的存活率)”,Liver Transplanation,Vol.21,pp.468-477。

[3779] Xiao等人,2016,“Attenuation of Ischemia-Reperfusion Injury and Improvement of Survival in Recipients of Steatotic Rat Livers Using CD47 Monoclonal Antibody(使用CD47单克隆抗体减弱缺血再灌注损伤和提高脂肪变性大鼠肝脏受体的存活率)”,Transplantation,Vol.100,No.7,pp.1480-1489。

[3780] Xu等人,2017,“Anti-CD47 monoclonal antibody therapy reduces ischemia-reperfusion injury of renal allografts in a porcine model of donation after cardiac death(抗-CD47单克隆抗体治疗在心脏死亡后捐献的猪模型中降低移植肾缺血再灌注损伤)”,American Journal of Transplantation,Vol.18,No.4,pp.855-867。

[3781] Zhang等人,2017,“Acute CD47 Blockade During Ischemic Myocardial Reperfusion Enhances Phagocytosis-Associated Cardiac Repair(在缺血性心肌再灌注期间的急性CD47阻断增强吞噬作用相关的心脏修复)”,JACC:Basic to Translational Science,Vol.2,No.4,pp.386-397。

[3782] Zhou等人,2014,“Brain CD47 expression in a swine model of intracerebral hemorrhage(脑出血猪模型中的脑CD47表达)”,Brain Reseach,Vol.1574,pp.70-76。