



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118871438 A

(43) 申请公布日 2024.10.29

(21) 申请号 202380024550.4

(22) 申请日 2023.03.01

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2022/078653 2022.03.01 CN

PCT/CN2022/091497 2022.05.07 CN

PCT/CN2022/127020 2022.10.24 CN

PCT/CN2023/071857 2023.01.12 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.08.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2023/078948 2023.03.01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/165504 EN 2023.09.07

(71) 申请人 英矽智能科技知识产权有限公司

地址 中国香港中环康乐广场8号交易广场  
三座26楼

(72) 发明人 陆洪福 余华星 丁晓 任峰

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

专利代理师 贾士聪 黄革生

(51) Int. Cl.

*G07D 413/14* (2006.01)

*G07D 471/04* (2006.01)

*A61K 31/435* (2006.01)

*A61K 31/495* (2006.01)

*A61P 35/00* (2006.01)

权利要求书7页 说明书80页

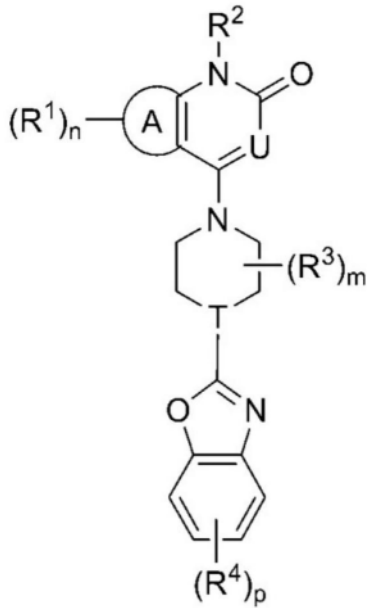
(54) 发明名称

二酰基甘油激酶 (DGK)  $\alpha$  抑制剂及其用途

(57) 摘要

本文公开了DGK  $\alpha$  抑制剂和包含所述抑制剂的药物组合物。主题化合物和组合物可用于治疗与DGK  $\alpha$  相关的疾病或障碍。

1. 式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐:



式(I),

其中:

环A是苯基或6元杂芳基;

每个R<sup>1</sup>独立地是卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>a</sup>、-OC(=O)R<sup>a</sup>、-OC(=O)OR<sup>b</sup>、-OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SH、-SR<sup>a</sup>、-S(=O)R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R取代;

n是0-4;

R<sup>2</sup>是氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、环烷基或杂环烷基;

U是N或CR<sup>U</sup>;

R<sup>U</sup>是氢、卤素、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R取代;

每个R<sup>3</sup>独立地是卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>a</sup>、-OC(=O)R<sup>a</sup>、-OC(=O)OR<sup>b</sup>、-OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SH、-SR<sup>a</sup>、-S(=O)R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R取代;

或者同一原子上的两个R<sup>3</sup>一起形成氧代;

或者相邻碳上的两个 $R^3$ 一起形成亚烯基；

或者相同或不同碳上的两个 $R^3$ 一起形成环烷基或杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基各自任选地被一个或多个R取代；

m是0-8；

T是N或 $CR^T$ ；

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

每个 $R^4$ 独立地是卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>a</sup>、-OC(=O)R<sup>a</sup>、-OC(=O)OR<sup>b</sup>、-OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SH、-SR<sup>a</sup>、-S(=O)R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$ 羟基烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氨基烷基、 $C_1$ - $C_6$ 杂烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R取代；

p是0-4；

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

或者两个 $R^a$ 与它们所连接的原子一起形成杂环烷基，所述杂环烷基任选地被一个或多个R取代；

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

或者两个 $R^b$ 与它们所连接的原子一起形成杂环烷基，所述杂环烷基任选地被一个或多个R取代；

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

或者 $R^c$ 和 $R^d$ 与它们所连接的原子一起形成杂环烷基，所述杂环烷基任选地被一个或多个R取代；且

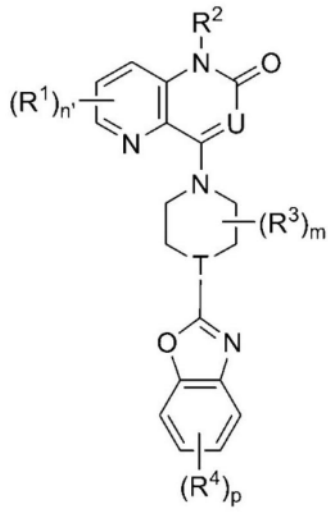
每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)OCH<sub>3</sub>、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$ 羟基烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氨基烷基、 $C_1$ - $C_6$ 杂烷基或 $C_3$ - $C_6$ 环烷基；

或者同一原子上的两个R形成氧代。

2. 权利要求1的化合物、或其药学上可接受的盐，其中环A是6元杂芳基。

3. 权利要求1或2的化合物、或其药学上可接受的盐，其中环A是吡啶基。

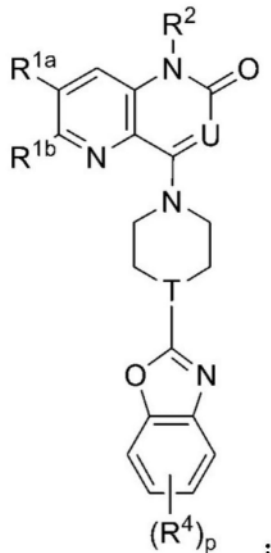
4. 权利要求1或2的化合物、或其药学上可接受的盐，其中所述化合物是式(Ib)的化合物：



其中n' 是0-3。

式(Ib)。

5. 权利要求1的化合物、或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是式(Ib)的化合物:



式(If)

其中每个R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>独立地选自R<sup>1</sup>。

6. 权利要求1-3中任一项的化合物、或其药学上可接受的盐,其中n是0-2。

7. 权利要求4的化合物、或其药学上可接受的盐,其中n' 是2。

8. 权利要求1-7中任一项的化合物、或其药学上可接受的盐,其中每个R<sup>1</sup>独立地是卤素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、环烷基或杂环烷基。

9. 权利要求1-8中任一项的化合物、或其药学上可接受的盐,其中每个R<sup>1</sup>独立地是-CN或-OR<sup>a</sup>。

10. 权利要求1-9中任一项的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R<sup>2</sup>是氢或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

11. 权利要求1-10中任一项的化合物、或其药学上可接受的盐,其中U是CR<sup>u</sup>。

12. 权利要求1-11中任一项的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R<sup>u</sup>是氢、卤素、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、环烷基

或杂环烷基。

13. 权利要求1-12中任一项的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 $R^U$ 是氢。

14. 权利要求1-13中任一项的化合物、或其药学上可接受的盐,其中每个 $R^3$ 独立地是卤素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、环烷基或杂环烷基。

15. 权利要求1-13中任一项的化合物、或其药学上可接受的盐,其中相同或不同碳上的两个 $R^3$ 一起形成环烷基或杂环烷基,所述环烷基或杂环烷基各自任选地被一个或多个R取代。

16. 权利要求1-4或6-15中任一项的化合物、或其药学上可接受的盐,其中m是2。

17. 权利要求1-16中任一项的化合物、或其药学上可接受的盐,其中T是CR<sup>T</sup>。

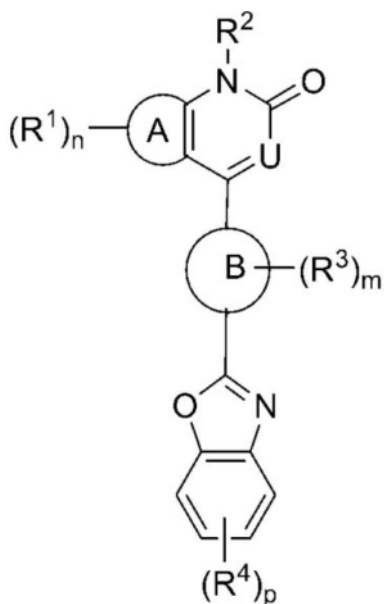
18. 权利要求1-17中任一项的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R<sup>T</sup>是氢或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

19. 权利要求1-18中任一项的化合物、或其药学上可接受的盐,其中每个 $R^4$ 独立地是卤素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、环烷基或杂环烷基。

20. 权利要求1-19中任一项的化合物、或其药学上可接受的盐,其中每个 $R^4$ 独立地是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

21. 权利要求1-20中任一项的化合物、或其药学上可接受的盐,其中p是1或2。

22. 式(II)的化合物,或其药学上可接受的盐:



式(II),

其中:

环A是苯基或6元杂芳基;

每个 $R^1$ 独立地是卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>a</sup>、-OC(=O)R<sup>a</sup>、-OC(=O)OR<sup>b</sup>、-OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SH、-SR<sup>a</sup>、-S(=O)R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、环烷基、杂环烷

基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R取代；

n是0-4；

$R^2$ 是氢、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、 $C_1-C_6$ 羟基烷基、 $C_1-C_6$ 氨基烷基、 $C_1-C_6$ 杂烷基、环烷基或杂环烷基；

U是N或 $CR^U$ ；

$R^U$ 是氢、卤素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、 $C_1-C_6$ 羟基烷基、 $C_1-C_6$ 氨基烷基、 $C_1-C_6$ 杂烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R取代；

环B是双环；

每个 $R^3$ 独立地是卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>a</sup>、-OC(=O)R<sup>a</sup>、-OC(=O)OR<sup>b</sup>、-OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SH、-SR<sup>a</sup>、-S(=O)R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、 $C_1-C_6$ 羟基烷基、 $C_1-C_6$ 氨基烷基、 $C_1-C_6$ 杂烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R取代；

或者同一原子上的两个 $R^3$ 一起形成氧代；

m是0-8；

每个 $R^4$ 独立地是卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>a</sup>、-OC(=O)R<sup>a</sup>、-OC(=O)OR<sup>b</sup>、-OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SH、-SR<sup>a</sup>、-S(=O)R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、 $C_1-C_6$ 羟基烷基、 $C_1-C_6$ 氨基烷基、 $C_1-C_6$ 杂烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R取代；

p是0-4；

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

或者两个 $R^a$ 与它们所连接的原子一起形成杂环烷基，所述杂环烷基任选地被一个或多个R取代；

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

或者两个 $R^b$ 与它们所连接的原子一起形成杂环烷基，所述杂环烷基任选地被一个或多个R取代；

$R^c$ 和 $R^d$ 各自独立地是氢、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、 $C_1-C_6$ 羟基烷基、 $C_1-C_6$ 氨基烷基、 $C_1-$

C<sub>6</sub>杂烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(环烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(杂环烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(芳基)或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代;

或者R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>与它们所连接的原子一起形成杂环烷基,所述杂环烷基任选地被一个或多个R取代;且

每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)OCH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基;或者同一原子上的两个R形成氧代。

23. 权利要求22的化合物、或其药学上可接受的盐,其中每个R<sup>1</sup>独立地是卤素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、环烷基或杂环烷基。

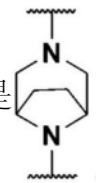
24. 权利要求22或23的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R<sup>2</sup>是氢或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

25. 权利要求22-24中任一项的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R<sup>u</sup>是氢、-CN或-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>。

26. 权利要求22-25中任一项的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环B是包含1至3个选自N和O的杂原子的双环6至10元杂环烷基。

27. 权利要求22-26中任一项的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环B是3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷或2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷。

28. 权利要求22-27中任一项的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环B是



29. 权利要求22-28中任一项的化合物、或其药学上可接受的盐,其中每个R<sup>4</sup>独立地是卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基。

30. 权利要求1或22的化合物、或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自表1或表2中的化合物。

31. 药物组合物,所述药物组合物包含权利要求1-30中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的赋形剂。

32. 抑制有需要的个体的至少一种二酰基甘油激酶的活性的方法,所述二酰基甘油激酶选自二酰基甘油激酶 $\alpha$  (DGK $\alpha$ ) 和二酰基甘油激酶 $\zeta$  (DGK $\zeta$ ),所述方法包括向所述个体施用权利要求1-30中任一项的化合物、或其药学上可接受的盐。

33. 抑制有需要的个体的二酰基甘油激酶 $\alpha$  (DGK $\alpha$ ) 的活性的方法,所述方法包括向所述个体施用权利要求1-30中任一项的化合物、或其药学上可接受的盐。

34. 调节有需要的个体的至少一种二酰基甘油激酶的活性的方法,所述二酰基甘油激酶选自二酰基甘油激酶 $\alpha$  (DGK $\alpha$ ) 和二酰基甘油激酶 $\zeta$  (DGK $\zeta$ ),所述方法包括向所述个体施用权利要求1-30中任一项的化合物、或其药学上可接受的盐。

35. 调节有需要的个体的二酰基甘油激酶 $\alpha$  (DGK $\alpha$ ) 的活性的方法,所述方法包括向所述个体施用权利要求1-30中任一项的化合物、或其药学上可接受的盐。

36. 治疗有需要的个体的与异常二酰基甘油激酶信号传导相关的疾病的方法,所述方法包括向所述个体施用权利要求1-30中任一项的化合物、或其药学上可接受的盐。

37. 权利要求35的方法,其中所述二酰基甘油激酶是二酰基甘油激酶 $\alpha$ 。

38. 权利要求35或36的方法,其中所述疾病是癌症或病毒感染。

39. 权利要求31-38中任一项的方法,其中所述方法还包括施用另外的治疗剂。

40. 权利要求39的方法,其中所述另外的治疗剂是抗癌剂或抗病毒剂。

## 二酰基甘油激酶 (DGK) $\alpha$ 抑制剂及其用途

[0001] 交叉引用

[0002] 本专利申请要求于2022年3月1日提交的国际申请号PCT/CN2022/078653、于2022年5月7日提交的国际申请号PCT/CN2022/091497、于2022年10月24日提交的国际申请号PCT/CN2022/127020以及于2023年1月12日提交的国际申请号PCT/CN2023/071857的权益；通过引用将这些申请整体并入本文。

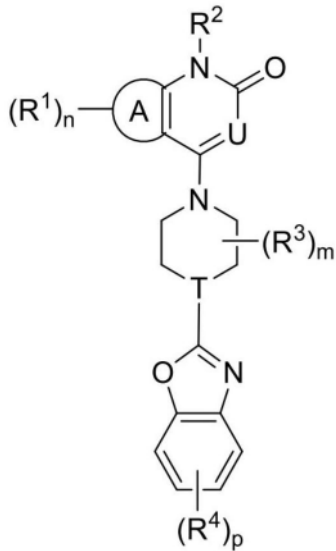
[0003] 背景

[0004] 二酰基甘油激酶 (DGK) 代表催化膜脂质sn-1,2二酰基甘油 (DAG) 的磷酸化以形成磷脂酸 (PA) 的酶家族。在T细胞中,在磷脂酶C (PLC $\gamma$ 1) 的  $\gamma$  1同工型激活并且磷脂酰肌醇4,5-二磷酸 (PIP2) 裂解成DAG和另一个第二信使肌醇1,4,5-三磷酸 (IP3) 后,在T细胞受体 (TCR) 下游形成DAG。而IP3在促进钙从内质网释放方面很重要,DAG与其他在TCR信号转导中很重要的其他蛋白质、例如蛋白激酶C0和Ras活化蛋白RasGRP1相互作用。尽管已知T细胞内存在DGK的三种同工型 (DGK $\alpha$ 、DGK $\delta$ 和DGK $\zeta$ ),但只有两种,DGK $\alpha$ 和DGK $\zeta$ ,被认为在促进TCR下游的DAG代谢方面发挥重要作用。

[0005] 支持证据包括DGK $\alpha$ 或DGK $\zeta$ 基因敲除小鼠模型,这些模型表现出高反应性T细胞表型和增强的抗肿瘤免疫活性 (Riese M.J.等人,Journal of Biological Chemistry, (2011)7:5254-5265;Zha Y等人,Nature Immunology, (2006)12:1343;Olenchok B.A.等人, (2006)11:1174-81)。此外,从人类肾细胞癌患者中分离的肿瘤浸润淋巴细胞观察到导致T细胞功能受到抑制的过度表达的DGK $\alpha$  (Prinz,P.U.等人,J Immunology (2012)12:5990-6000)。因此,DGK $\alpha$ 和DGK $\zeta$ 被视为癌症免疫疗法的靶点 (Riese M.J.等人,Front Cell Dev Biol. (2016)4:108;Chen,S.S.等人,Front Cell Dev Biol. (2016)4:130;Avila-Flores, A.等人,Immunology and Cell Biology (2017)95:549-563;Noessner,E.,Front Cell Dev Biol. (2017)5:16;Krishna,S等人,Front Immunology (2013)4:178;Jing,W.等人,Cancer Research (2017)77:5676-5686)。仍然需要可用作DGK $\alpha$ 和DGK $\zeta$ 之一或两者的抑制剂的化合物,尤其是对其他二酰基甘油激酶、蛋白激酶和/或其他脂质激酶具有选择性的化合物。仍然需要能够安全且有效地恢复T细胞活化、降低抗原阈值、增强抗肿瘤功能和/或克服一个或多个内源性免疫检查点 (例如PD-1、PD-L1和CTLA-4) 的阻抑作用的化合物,这对于治疗患有增生性障碍 (例如癌症) 以及病毒感染的患者来说将是重要的补充。

[0006] 概述

[0007] 本发明公开了式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐:



式(I),

[0009] 其中:

[0010] 环A是苯基或6元杂芳基;

[0011] 每个R<sup>1</sup>独立地是卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>a</sup>、-OC(=O)R<sup>a</sup>、-OC(=O)OR<sup>b</sup>、-OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SH、-SR<sup>a</sup>、-S(=O)R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R取代;

[0012] n是0-4;

[0013] R<sup>2</sup>是氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、环烷基或杂环烷基;

[0014] U是N或CR<sup>U</sup>;

[0015] R<sup>U</sup>是氢、卤素、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R取代;

[0016] 每个R<sup>3</sup>独立地是卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>a</sup>、-OC(=O)R<sup>a</sup>、-OC(=O)OR<sup>b</sup>、-OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SH、-SR<sup>a</sup>、-S(=O)R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R取代;

[0017] 或者同一原子上的两个R<sup>3</sup>一起形成氧代;

[0018] 或者相邻碳上的两个R<sup>3</sup>一起形成亚烯基(alkenylene);

[0019] 或者相同或不同碳上的两个R<sup>3</sup>一起形成环烷基或杂环烷基,所述环烷基或杂环烷基各自任选地被一个或多个R取代;

[0020] m是0-8;

[0021] T是N或CR<sup>T</sup>;

[0022] R<sup>T</sup>是氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基;

[0023] 每个R<sup>4</sup>独立地是卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>a</sup>、-OC(=O)R<sup>a</sup>、-OC(=O)OR<sup>b</sup>、-OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SH、-SR<sup>a</sup>、-S(=O)R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R取代;

[0024] p是0-4;

[0025] 每个R<sup>a</sup>独立地是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(环烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(杂环烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(芳基)或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代;

[0026] 或者两个R<sup>a</sup>与它们所连接的原子一起形成杂环烷基,所述杂环烷基任选地被一个或多个R取代;

[0027] 每个R<sup>b</sup>独立地是氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(环烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(杂环烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(芳基)或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代;

[0028] 或者两个R<sup>b</sup>与它们所连接的原子一起形成杂环烷基,所述杂环烷基任选地被一个或多个R取代;

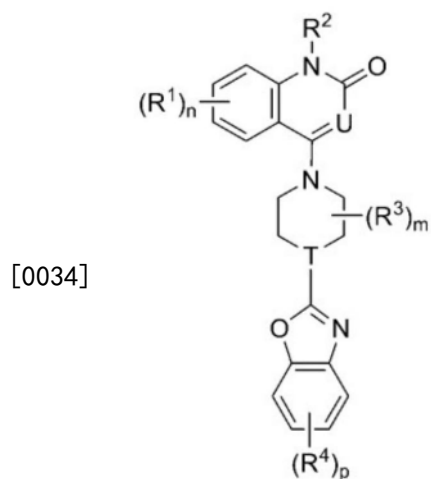
[0029] R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>各自独立地是氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(环烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(杂环烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(芳基)或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代;

[0030] 或者R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>与它们所连接的原子一起形成杂环烷基,所述杂环烷基任选地被一个或多个R取代;且

[0031] 每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)OCH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基;

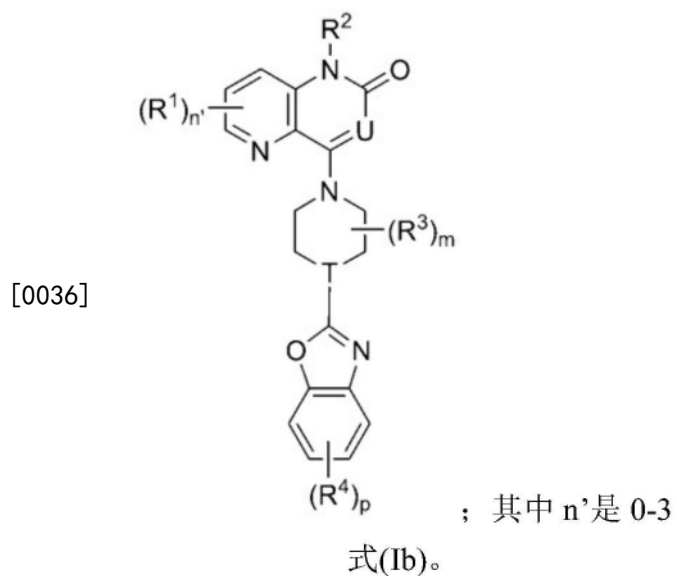
[0032] 或者同一原子上的两个R形成氧代。

[0033] 在式(I)的化合物的一些实施方案中,所述化合物是式(Ia)的化合物:

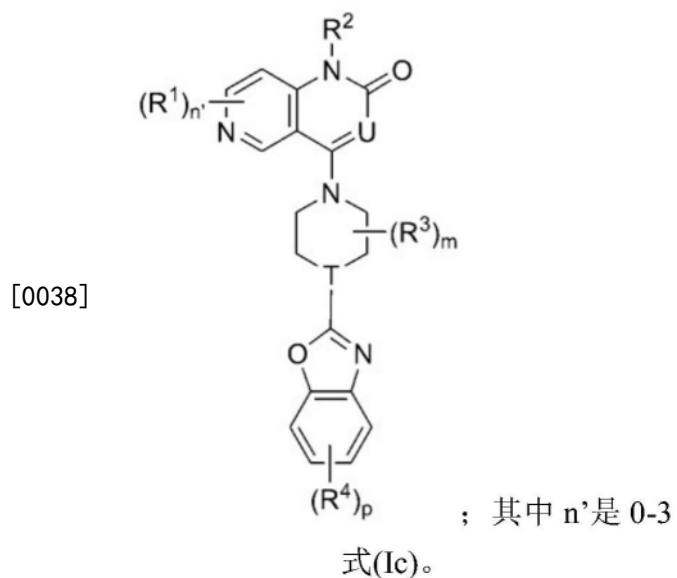


式(Ia)。

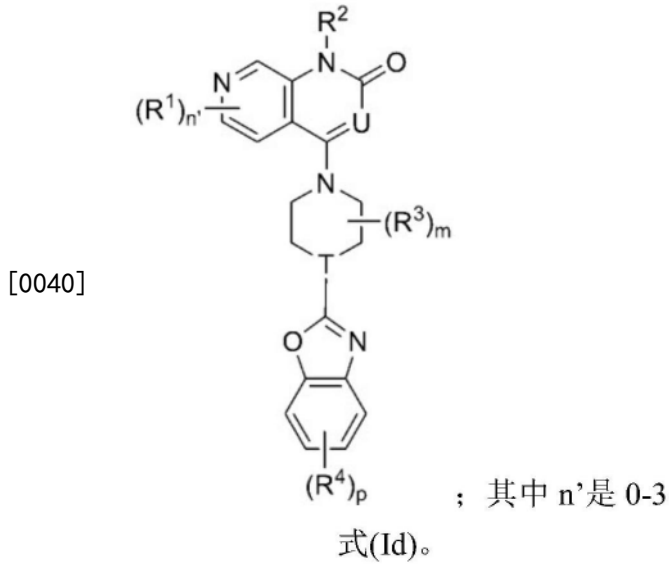
[0035] 在式(I)的化合物的一些实施方案中,所述化合物是式(Ib)的化合物:



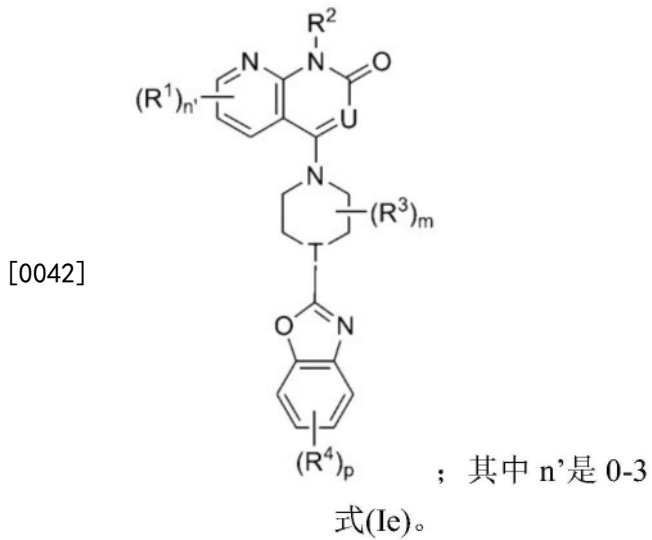
[0037] 在式(I)的化合物的一些实施方案中,所述化合物是式(Ic)的化合物:



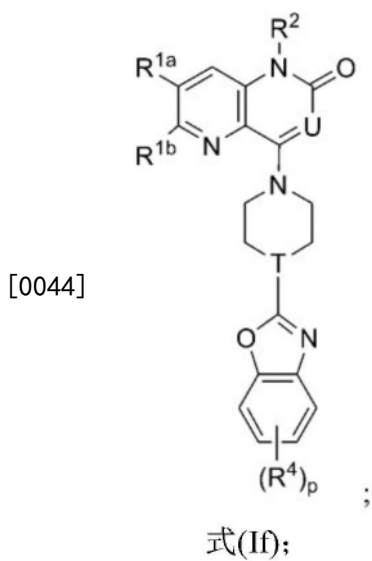
[0039] 在式(I)的化合物的一些实施方案中,所述化合物是式(Id)的化合物:



[0041] 在式(I)的化合物的一些实施方案中,所述化合物是式(Ie)的化合物:

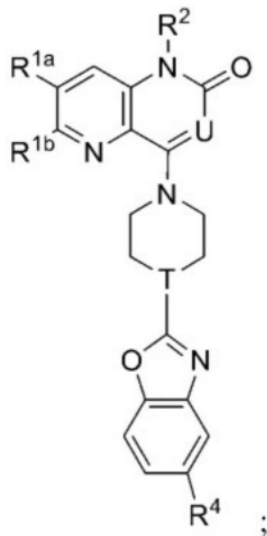


[0043] 在式(I)的化合物的一些实施方案中,所述化合物是式(If)的化合物:



[0045] 其中每个 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 独立地选自 $R^1$ 。

[0046] 在式(I)的化合物的一些实施方案中,所述化合物是式(Ig)的化合物:

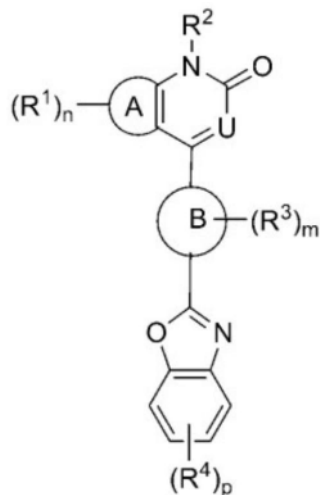


[0047]

式(Ig):

[0048] 其中每个 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 独立地选自 $R^1$ 。

[0049] 本发明公开了式(II)的化合物或其药学上可接受的盐:



[0050]

式(II),

[0051] 其中:

[0052] 环A是苯基或6元杂芳基;

[0053] 每个 $R^1$ 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 杂烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R取代;

[0054]  $n$ 是0-4;

[0055]  $R^2$ 是氢、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 杂烷基、环

烷基或杂环烷基；

[0056] U是N或CR<sup>U</sup>；

[0057] R<sup>U</sup>是氢、卤素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R取代；

[0058] 环B是双环；

[0059] 每个R<sup>3</sup>独立地是卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>a</sup>、-OC(=O)R<sup>a</sup>、-OC(=O)OR<sup>b</sup>、-OC(=O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>、-SH、-SR<sup>a</sup>、-S(=O)R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>、-NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R取代；

[0060] 或者同一原子上的两个R<sup>3</sup>一起形成氧代；

[0061] m是0-8；

[0062] 每个R<sup>4</sup>独立地是卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>a</sup>、-OC(=O)R<sup>a</sup>、-OC(=O)OR<sup>b</sup>、-OC(=O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>、-SH、-SR<sup>a</sup>、-S(=O)R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>、-NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R取代；

[0063] p是0-4；

[0064] 每个R<sup>a</sup>独立地是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(环烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(杂环烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(芳基)或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(杂芳基)，其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代；

[0065] 或者两个R<sup>a</sup>与它们所连接的原子一起形成杂环烷基，所述杂环烷基任选地被一个或多个R取代；

[0066] 每个R<sup>b</sup>独立地是氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(环烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(杂环烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(芳基)或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(杂芳基)，其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代；

[0067] 或者两个R<sup>b</sup>与它们所连接的原子一起形成杂环烷基，所述杂环烷基任选地被一个或多个R取代；

[0068] R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>各自独立地是氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(环烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(杂环烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(芳基)或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(杂芳基)，其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代；

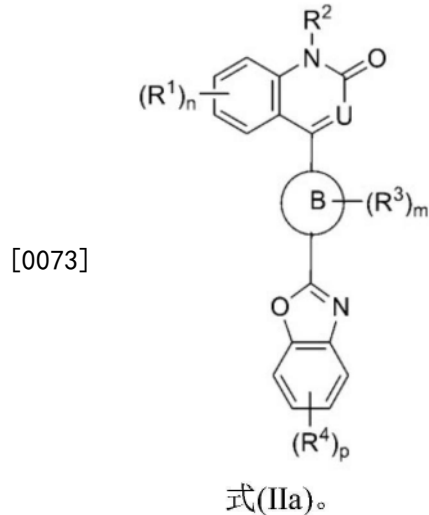
[0069] 或者R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>与它们所连接的原子一起形成杂环烷基，所述杂环烷基任选地被一个

或多个R取代;且

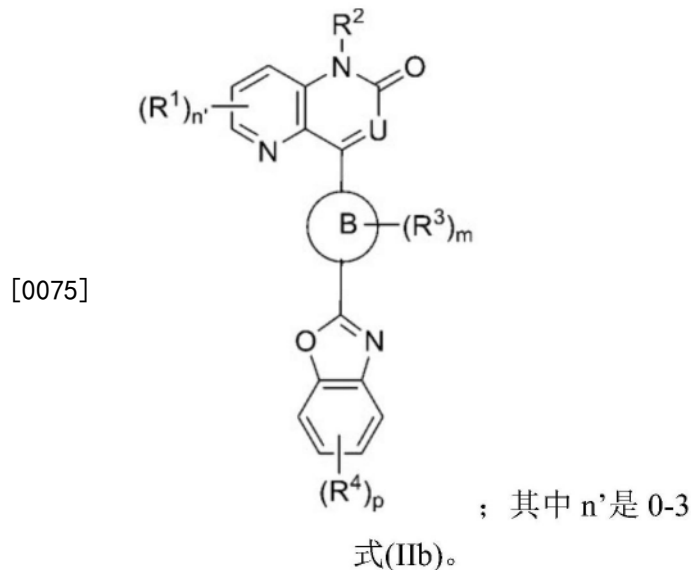
[0070] 每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)OCH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基;

[0071] 或者同一原子上的两个R形成氧代。

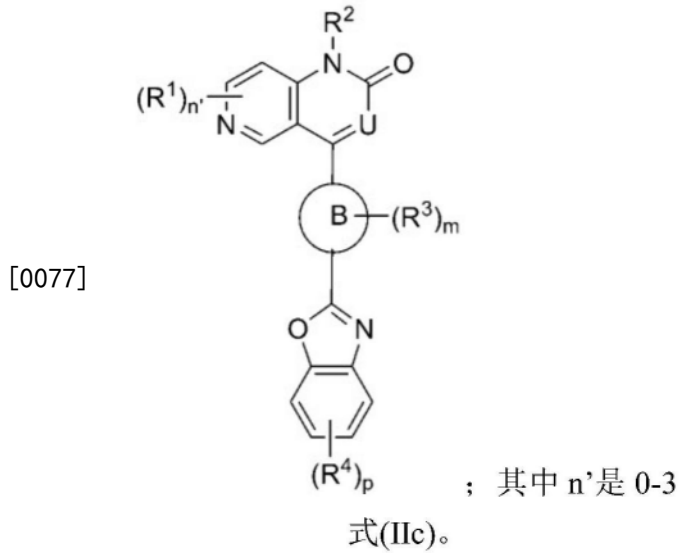
[0072] 在式(II)的化合物的一些实施方案中,所述化合物是式(IIa)的化合物:



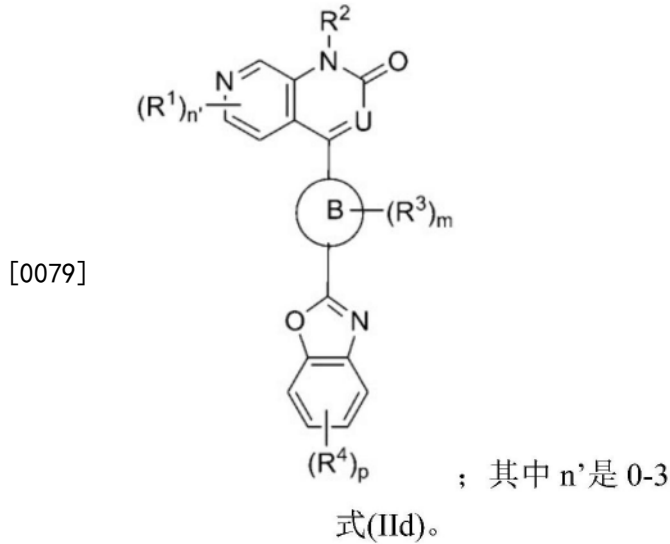
[0074] 在式(II)的化合物的一些实施方案中,所述化合物是式(IIb)的化合物:



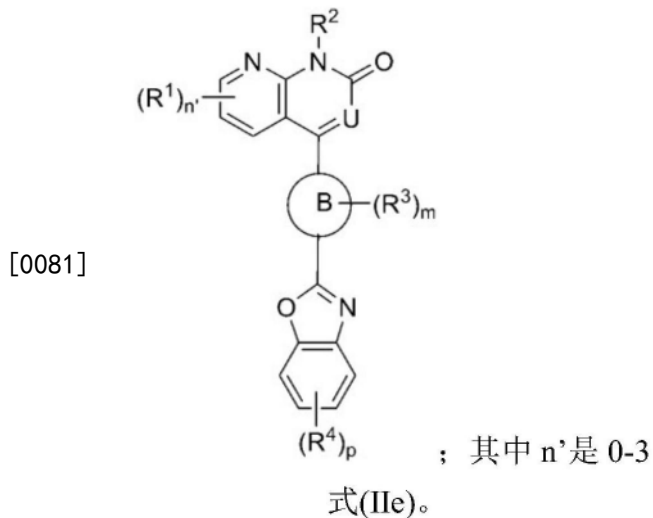
[0076] 在式(II)的化合物的一些实施方案中,所述化合物是式(IIc)的化合物:



[0078] 在式(II)的化合物的一些实施方案中,所述化合物是式(IId)的化合物:



[0080] 在式(II)的化合物的一些实施方案中,所述化合物是式(IIe)的化合物:



[0082] 本文还公开了药物组合物,所述药物组合物包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

[0083] 本文还公开了抑制有需要的个体的至少一种二酰基甘油激酶的活性的方法,所述二酰基甘油激酶选自二酰基甘油激酶 $\alpha$  (DGK $\alpha$ ) 和二酰基甘油激酶 $\zeta$  (DGK $\zeta$ ),所述方法包括向所述个体施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0084] 本文还公开了抑制有需要的个体的二酰基甘油激酶 $\alpha$  (DGK $\alpha$ ) 的活性的方法,所述方法包括向所述个体施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0085] 本文还公开了治疗有需要的个体的与异常二酰基甘油激酶信号传导相关的疾病的方法,所述方法包括向所述个体施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0086] 在一些实施方案中,二酰基甘油激酶是二酰基甘油激酶 $\alpha$ 。在一些实施方案中,疾病是癌症或病毒感染。在一些实施方案中,方法还包括施用另外的治疗剂。在一些实施方案中,另外的治疗剂是抗癌剂或抗病毒剂。

[0087] 通过引用并入

[0088] 本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文,其程度与每个单独的出版物、专利或专利申请被明确和单独指示通过引用并入的程度相同。

[0089] 详细说明

[0090] 定义

[0091] 在以下描述中,为了提供对各个实施方案的透彻理解,阐述了某些特定细节。然而,本领域技术人员将理解,本发明可以在没有这些细节的情况下实施。在其他情况下,没有详细显示或描述众所周知的结构,以避免不必要地模糊对实施方案的描述。除非上下文另有要求,否则在整个说明书和随后的权利要求书中,“包括”一词及其变体,例如“包含”应被解释为开放、包容的意义,即“包括但不限于”。此外,本文提供的标题仅为方便起见,并不解释所要求保护的发明的范围或含义。

[0092] 本说明书中对“一些实施方案”或“实施方案”的引用意味着与该实施方案相关的特定特征、结构或特性包括在至少一个实施方案中。因此,本说明书中各处出现的短语“在一个实施方案中”或“在实施方案中”不一定都指同一实施方案。此外,特定特征、结构或特性可以在一个或多个实施方案中以任何合适的方式组合。此外,如本说明书和所附权利要求书中所用,单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指代物,除非内容另有明确规定。还应注意,术语“或”通常以包括“和/或”的含义使用,除非内容另有明确规定。

[0093] 除非另有说明,本文中使用的下列术语具有以下含义:

[0094] “氧代”是指=O。

[0095] “羧基”是指-COOH。

[0096] “氰基”是指-CN。

[0097] “烷基”是指具有1至约10个碳原子、更优选1至6个碳原子的直链或支链饱和和烃单价基(hydrocarbon monoradical)。实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基和己基以及更长的烷基,例如庚基、辛基等。无论何时在本文中出现,数值范围如“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基”或“C<sub>1-6</sub>烷基”是指烷基可由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成,尽管本定义也涵盖了没有

指定数值范围的术语“烷基”的出现。在一些实施方案中,烷基是 $C_{1-10}$ 烷基。在一些实施方案中,烷基是 $C_{1-6}$ 烷基。在一些实施方案中,烷基是 $C_{1-5}$ 烷基。在一些实施方案中,烷基是 $C_{1-4}$ 烷基。在一些实施方案中,烷基是 $C_{1-3}$ 烷基。除非本说明书另有明确说明,烷基可任选地被取代,例如被氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、羰基、羧酸酯、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,烷基任选地被氧代、卤素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>或-NO<sub>2</sub>取代。在一些实施方案中,烷基任选地被卤素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,烷基任选地被卤素取代。

[0098] “烯基”是指具有一个或多个碳碳双键且具有2至约10个碳原子、更优选2至约6个碳原子的直链或支链烃单价基。该基团可以处于有关双键的顺式或反式构型,并且应理解为包括两种异构体。实例包括但不限于乙烯基(-CH=CH<sub>2</sub>)、1-丙烯基(-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)、异丙烯基[-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>]、丁烯基、1,3-丁二烯基等。无论何时在本文中出现,数值范围如“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基”或“C<sub>2-6</sub>烯基”是指烯基可由2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成,尽管本定义也涵盖了没有指定数值范围的术语“烯基”的出现。除非本说明书另有明确说明,烯基可任选地被取代,例如被氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、羰基、羧酸酯、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,烯基任选地被氧代、卤素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>或-NO<sub>2</sub>取代。在一些实施方案中,烯基任选地被卤素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,烯基任选地被卤素取代。

[0099] “炔基”是指具有一个或多个碳碳三键且具有2至约10个碳原子、更优选2至约6个碳原子的直链或支链烃单价基。实例包括但不限于乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基等。无论何时在本文中出现,数值范围如“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基”或“C<sub>2-6</sub>炔基”是指炔基可由2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成,尽管本定义也涵盖了没有指定数值范围的术语“炔基”的出现。除非本说明书另有明确说明,炔基可任选地被取代,例如被氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、羰基、羧酸酯、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,炔基任选地被氧代、卤素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>或-NO<sub>2</sub>取代。在一些实施方案中,炔基任选地被卤素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,炔基任选地被卤素取代。

[0100] “亚烷基”是指直链或支链的二价烃链。除非本说明书另有明确说明,亚烷基可任选地被取代,例如被氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、羰基、羧酸酯、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,亚烷基任选地被氧代、卤素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>或-NO<sub>2</sub>取代。在一些实施方案中,亚烷基任选地被卤素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,亚烷基任选地被卤素取代。

[0101] “烷氧基”是指式-OR<sub>a</sub>的基团,其中R<sub>a</sub>是如所定义的烷基基团。除非本说明书另有明确说明,烷氧基可任选地被取代,例如被氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、羰基、羧酸酯、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,烷氧基任选地被卤素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>或-NO<sub>2</sub>取代。在一些实施方案中,烷氧基任选地被卤素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,烷氧基任选地被卤素取代。

[0102] “芳基”是指由包含6至30个碳原子和至少一个芳香环的烃环系衍生的基团。芳基可以是单环、双环、三环或四环环系,其可以包括稠合环(当与环烷基或杂环烷基环稠合时,芳基通过芳香环原子键合)或桥接环系。在一些实施方案中,芳基是6至10元芳基。在一些实

实施方案中,芳基是6元芳基(苯基)。芳基包括但不限于衍生自亚蒽基(anthrylene)、亚萘基(naphthylene)、亚菲基(phenanthrylene)、蒽、萹、苯、蒾、荧蒽、茛、不对称引达省(as-indacene)、对称引达省(s-indacene)、茛满、茛、萘(naphthalene)、非那烯(phenalene)、菲(phenanthrene)、七曜烯(pleiadene)、芪和苯并[9,10]菲(triphenylene)的烃环系的芳基。除非本说明书另有明确说明,芳基可以任选地被取代,例如被卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>或-NO<sub>2</sub>取代。在一些实施方案中,芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,芳基任选地被卤素取代。

[0103] “环烷基”是指部分或完全饱和的、单环或多环的碳环,其可以包括稠合环(当与芳基或杂芳基环稠合时,环烷基通过非芳香环原子键合)、螺环或桥接环系。在一些实施方案中,环烷基是完全饱和的。代表性环烷基包括但不限于,具有3至15个碳原子的环烷基(C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>完全饱和环烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>环烯基)、具有3至10个碳原子的环烷基(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>完全饱和环烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烯基)、具有3至8个碳原子的环烷基(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>完全饱和环烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烯基)、具有3至6个碳原子的环烷基(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>完全饱和环烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烯基)、具有3至5个碳原子的环烷基(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>完全饱和环烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>环烯基)或具有3至4个碳原子的环烷基(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>完全饱和环烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>环烯基)。在一些实施方案中,环烷基是3至10元完全饱和环烷基或3至10元环烯基。在一些实施方案中,环烷基是3至6元完全饱和环烷基或3至6元环烯基。在一些实施方案中,环烷基是5至6元完全饱和环烷基或5至6元环烯基。单环环烷基包括,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环环烷基包括,例如金刚烷基、降冰片基(norbornyl)、十氢萘基(decalinyl)、双环[3.3.0]辛烷、双环[4.3.0]壬烷、顺式十氢萘、反式十氢萘、双环[2.1.1]己烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷和双环[3.3.2]癸烷以及7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚基。部分饱和的环烷基包括,例如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。除非本说明书另有明确说明,环烷基是任选地被取代的,例如被氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,环烷基任选地被氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>或-NO<sub>2</sub>取代。在一些实施方案中,环烷基任选地被氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,环烷基任选地被卤素取代。

[0104] “卤代”或“卤素”是指溴、氯、氟或碘。在一些实施方案中,卤素是氟或氯。在一些实施方案中,卤素是氟。

[0105] “卤代烷基”是指被一个或多个如上文所定义的卤素基团取代的如上文所定义的烷基基团,例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。

[0106] “羟基烷基”是指被一个或多个羟基取代的如上文定义的烷基。在一些实施方案中,所述烷基被一个羟基取代。在一些实施方案中,所述烷基被一个、两个或三个羟基取代。羟基烷基包括,例如羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基或羟戊基。在一些实施方案中,羟基烷基是羟甲基。

[0107] “氨基烷基”是指被一个或多个胺取代的如上文定义的烷基。在一些实施方案中,

所述烷基被一个胺取代。在一些实施方案中,所述烷基被一个、两个或三个胺取代。氨基烷基包括,例如氨基甲基、氨基乙基、氨基丙基、氨基丁基或氨基戊基。在一些实施方案中,氨基烷基是氨基甲基。

[0108] “杂烷基”是指这样的烷基,其中烷基中的一个或多个骨架原子选自碳以外的原子,例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫、磷或其组合。杂烷基在杂烷基的碳原子处与分子的其余部分连接。在一个方面中,杂烷基是 $C_1-C_6$ 杂烷基,其中杂烷基由1至6个碳原子和一个或多个碳以外的原子(例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫、磷或其组合)组成,其中杂烷基在杂烷基的碳原子处与分子的其余部分连接。此类杂烷基的实例是,例如,- $CH_2OCH_3$ 、- $CH_2CH_2OCH_3$ 、- $CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 、- $CH(CH_3)OCH_3$ 、- $CH_2NHCH_3$ 、- $CH_2N(CH_3)_2$ 、- $CH_2CH_2NHCH_3$ 或- $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 。除非本说明书另有明确说明,杂烷基任选地被取代,例如被氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,杂烷基任选地被氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、- $CF_3$ 、-OH、-OMe、- $NH_2$ 或- $NO_2$ 取代。在一些实施方案中,杂烷基任选地被氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、- $CF_3$ 、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,杂烷基任选地被卤素取代。

[0109] “杂环烷基”是指3至24元部分或完全饱和的环基,其包含2至23个碳原子和1至8个选自氮、氧、磷、硅和硫的杂原子。在一些实施方案中,杂环烷基是完全饱和的。在一些实施方案中,杂环烷基包含1至3个选自氮、氧和硫的杂原子。在一些实施方案中,杂环烷基包含1至3个选自氮和氧的杂原子。在一些实施方案中,杂环烷基包含1至3个氮。在一些实施方案中,杂环烷基包含1或2个氮。在一些实施方案中,杂环烷基包含1个氮。在一些实施方案中,杂环烷基包含1个氮和1个氧。除非本说明书另有明确说明,杂环烷基可以是单环、双环、三环或四环环系,其可以包括稠合环(当与芳基或杂芳基环稠合时,杂环烷基通过非芳香环原子键合)、螺环或桥接环系;并且杂环烷基中的氮、碳或硫原子可以任选地被氧化;氮原子可以任选地被季铵化。代表性杂环烷基包括但不限于,具有2至15个碳原子的杂环烷基( $C_2-C_{15}$ 完全饱和杂环烷基或 $C_2-C_{15}$ 杂环烯基)、具有2至10个碳原子的杂环烷基( $C_2-C_{10}$ 完全饱和杂环烷基或 $C_2-C_{10}$ 杂环烯基)、具有2至8个碳原子的杂环烷基( $C_2-C_8$ 完全饱和杂环烷基或 $C_2-C_8$ 杂环烯基)、具有2至7个碳原子的杂环烷基( $C_2-C_7$ 完全饱和杂环烷基或 $C_2-C_7$ 杂环烯基)、具有2至6个碳原子的杂环烷基( $C_2-C_6$ 完全饱和杂环烷基或 $C_2-C_6$ 杂环烯基)、具有2至5个碳原子的杂环烷基( $C_2-C_5$ 完全饱和杂环烷基或 $C_2-C_5$ 杂环烯基)或具有2至4个碳原子的杂环烷基( $C_2-C_4$ 完全饱和杂环烷基或 $C_2-C_4$ 杂环烯基)。此类杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、二氧杂戊环基、噻吩基[1,3]二硫杂环己烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三硫杂环己烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫杂吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基,1,1-二氧代-硫代吗啉基、1,3-二氢异苯并呋喃-1-基、3-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基、甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基和2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基。术语杂环烷基还包括碳水化合物(carbohydrates)的所有环形式,包括但不限于单糖、二糖和寡糖。在一些实施方案中,杂环烷基在环中具有2至10个碳。应理解,当提及杂环烷基中的碳原子数时,杂环烷基中的碳原子数与构成杂环烷基(即杂环烷基环的骨架原子)的原子(包括杂原子)总数不同。在一些实施方案中,杂环烷基

是3至8元杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基是3至7元杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基是3至6元杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基是4至6元杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基是5至6元杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基是3至8元杂环烯基。在一些实施方案中,杂环烷基是3至7元杂环烯基。在一些实施方案中,杂环烷基是3至6元杂环烯基。在一些实施方案中,杂环烷基是4至6元杂环烯基。在一些实施方案中,杂环烷基是5至6元杂环烯基。除非本说明书另有明确说明,杂环烷基可任选地被如下所述地取代,例如,被氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,杂环烷基任选地被氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>或-NO<sub>2</sub>取代。在一些实施方案中,杂环烷基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,杂环烷基任选地被卤素取代。

[0110] “杂芳基”是指包含1至13个碳原子、1至6个选自氮、氧、磷和硫的杂原子以及至少1个芳香环的5至14元环系基团。在一些实施方案中,杂芳基包含1至3个选自氮、氧和硫的杂原子。在一些实施方案中,杂芳基包含1至3个选自氮和氧的杂原子。在一些实施方案中,杂芳基包含1至3个氮。在一些实施方案中,杂芳基包含1个或2个氮。在一些实施方案中,杂芳基包含1个氮。杂芳基可以是单环、双环、三环或四环环系,其可以包括稠合环(当与环烷基或杂环烷基环稠合时,杂芳基通过芳香环原子键合)或桥接环系;并且杂芳基中的氮、碳或硫原子可以任选地被氧化;氮原子可以任选地被季铵化。在一些实施方案中,杂芳基是5至10元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是5至6元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是6元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是5元杂芳基。实例包括但不限于,氮杂萘基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡啶基、苯并二氧杂环戊烷基(benzodioxolyl)、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂萘基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二噁英基(benzodioxinyl)、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothieryl, benzothiophenyl)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑基、噁唑基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、异吡啶基、吡啶基、异吡啶基、异喹啉基、吡啶基、异噻唑基、萘啶基、噁二唑基、2-氧代氮杂萘基、噁唑基、氧杂环丙烷基、1-氧化吡啶基、1-氧化嘧啶基、1-氧化吡嗪基、1-氧化哒嗪基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹啉基、喹啉基、奎宁环基、异喹啉基、四氢喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基和噻吩基(即噻吩基(thienyl))。除非本说明书另有明确说明,杂芳基可任选地被取代,例如被卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,杂芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OMe、-NH<sub>2</sub>或-NO<sub>2</sub>取代。在一些实施方案中,杂芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,杂芳基任选地被卤素取代。

[0111] 术语“任选的”或“任选地”表示随后描述的事件或情况可以发生或可以不发生,并且描述包括所述事件或情况发生的情况和不发生的情况。例如,“任选被取代的烷基”表示如上文定义的“烷基”或“被取代的烷基”。此外,任选被取代的基团可以是未被取代的(例

如,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、完全被取代的(例如,  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ )、单取代的(例如,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ )或在完全被取代和单取代之间的任何水平上被取代的(例如,  $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CFHCHF}_2$ 等)。本领域技术人员应理解,对于任何含有一个或多个取代基的基团,此类基团并非旨在引入任何空间上不切实际和/或合成上不可行的取代或取代模式。因此,所描述的任何取代基通常应理解为具有约1,000道尔顿的最大分子量,并且更典型地,最高约500道尔顿。

[0112] 当提及任选的取代基时,术语“一个或多个”表示主体(subject)基团任选地被一个、两个、三个或四个取代基取代。在一些实施方案中,主体基团任选地被一个、两个或三个取代基取代。在一些实施方案中,主体基团任选地被一个或两个取代基取代。在一些实施方案中,主体基团任选地被一个取代基取代。在一些实施方案中,主体基团任选地被两个取代基取代。

[0113] “有效量”或“治疗有效量”是指以单剂量或系列剂量的一部分向哺乳动物个体施用的化合物的量,其能够有效产生所需的治疗效果。

[0114] 本文使用的术语“治疗”包括缓解、减轻或改善疾病或病症的至少一种症状,预防其他症状,抑制疾病或病症,例如阻止疾病或病症的发展,缓解疾病或病症,引起疾病或病症消退(regression),缓解疾病或病症引起的病况,或停止疾病或病症的症状。

[0115] 本文中使用的“与DGK相关的疾病或障碍”或“DGK介导的疾病或障碍”是指已知或怀疑DGK或其突变体发挥作用的任何疾病或其他有害病症。

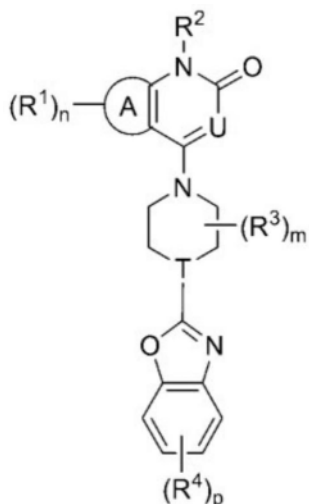
[0116] 本文中使用的“与DGK $\alpha$ 相关的疾病或障碍”或“DGK $\alpha$ 介导的疾病或障碍”是指已知或怀疑DGK $\alpha$ 或其突变体发挥作用的任何疾病或其他有害病症。

[0117] 本文中使用的“与DGK $\zeta$ 相关的疾病或障碍”或“DGK $\zeta$ 介导的疾病或障碍”是指已知或怀疑DGK $\zeta$ 或其突变体发挥作用的任何疾病或其他有害病症。

[0118] 化合物

[0119] 本文描述了用于治疗与DGK、特别是DGK $\alpha$ 相关的疾病或障碍的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0120] 本发明公开了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:



[0121]

式(I),

[0122] 其中:

[0123] 环A是苯基或6元杂芳基;

[0124] 每个 $R^1$ 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 杂烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个 $R$ 取代；

[0125]  $n$ 是0-4；

[0126]  $R^2$ 是氢、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 杂烷基、环烷基或杂环烷基；

[0127]  $U$ 是 $N$ 或 $\text{CR}^U$ ；

[0128]  $R^U$ 是氢、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 杂烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个 $R$ 取代；

[0129] 每个 $R^3$ 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 杂烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个 $R$ 取代；

[0130] 或者同一原子上的两个 $R^3$ 一起形成氧代；

[0131] 或者相邻碳上的两个 $R^3$ 一起形成亚烯基；

[0132] 或者相同或不同碳上的两个 $R^3$ 一起形成环烷基或杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基各自任选地被一个或多个 $R$ 取代；

[0133]  $m$ 是0-8；

[0134]  $T$ 是 $N$ 或 $\text{CR}^T$ ；

[0135]  $R^T$ 是氢、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 氨基烷基或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 杂烷基；

[0136] 每个 $R^4$ 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 杂烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个 $R$ 取代；

[0137]  $p$ 是0-4；

[0138] 每个 $R^a$ 独立地是 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 杂烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 亚烷基(环烷基)、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 亚烷基(杂环烷基)、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 亚烷基(芳基)或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 亚烷基(杂芳基)，其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个 $R$ 取代；

[0139] 或者两个 $R^a$ 与它们所连接的原子一起形成杂环烷基，所述杂环烷基任选地被一个

或多个R取代；

[0140] 每个R<sup>b</sup>独立地是氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(环烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(杂环烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(芳基)或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(杂芳基)，其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代；

[0141] 或者两个R<sup>b</sup>与它们所连接的原子一起形成杂环烷基，所述杂环烷基任选地被一个或多个R取代；

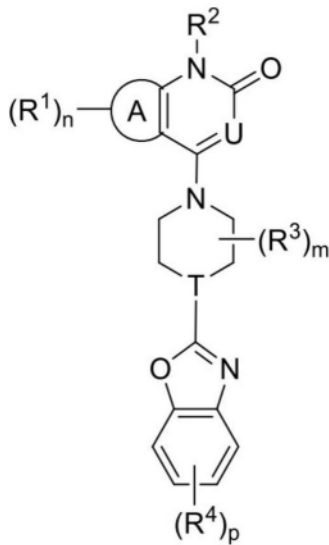
[0142] R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>各自独立地是氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(环烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(杂环烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(芳基)或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基(杂芳基)，其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代；

[0143] 或者R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>与它们所连接的原子一起形成杂环烷基，所述杂环烷基任选地被一个或多个R取代；且

[0144] 每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)OCH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基；

[0145] 或者同一原子上的两个R形成氧代。

[0146] 本发明公开了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐：



[0147]

式(I)，

[0148] 其中：

[0149] 环A是苯基或6元杂芳基；

[0150] 每个R<sup>1</sup>独立地是卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>a</sup>、-OC(=O)R<sup>a</sup>、-OC(=O)OR<sup>b</sup>、-OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SH、-SR<sup>a</sup>、-S(=O)R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且

独立地被一个或多个R取代；

[0151] n是0-4；

[0152]  $R^2$ 是氢、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、 $C_1-C_6$ 羟基烷基、 $C_1-C_6$ 氨基烷基、 $C_1-C_6$ 杂烷基、环烷基或杂环烷基；

[0153] U是N或 $CR^U$ ；

[0154]  $R^U$ 是氢、卤素、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、 $C_1-C_6$ 羟基烷基、 $C_1-C_6$ 氨基烷基、 $C_1-C_6$ 杂烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R取代；

[0155] 每个 $R^3$ 独立地是卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>a</sup>、-OC(=O)R<sup>a</sup>、-OC(=O)OR<sup>b</sup>、-OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SH、-SR<sup>a</sup>、-S(=O)R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、 $C_1-C_6$ 羟基烷基、 $C_1-C_6$ 氨基烷基、 $C_1-C_6$ 杂烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R取代；

[0156] 或者同一原子上的两个 $R^3$ 一起形成氧代；

[0157] 或者相同或不同碳上的两个 $R^3$ 一起形成环烷基或杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基各自任选地被一个或多个R取代；

[0158] m是0-8；

[0159] T是N或 $CR^T$ ；

[0160]  $R^T$ 是氢、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、 $C_1-C_6$ 羟基烷基、 $C_1-C_6$ 氨基烷基或 $C_1-C_6$ 杂烷基；

[0161] 每个 $R^4$ 独立地是卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>a</sup>、-OC(=O)R<sup>a</sup>、-OC(=O)OR<sup>b</sup>、-OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SH、-SR<sup>a</sup>、-S(=O)R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、 $C_1-C_6$ 羟基烷基、 $C_1-C_6$ 氨基烷基、 $C_1-C_6$ 杂烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R取代；

[0162] p是0-4；

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

[0164] 或者两个 $R^a$ 与它们所连接的原子一起形成杂环烷基，所述杂环烷基任选地被一个或多个R取代；

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

[0166] 或者两个 $R^b$ 与它们所连接的原子一起形成杂环烷基，所述杂环烷基任选地被一个

或多个R取代；

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

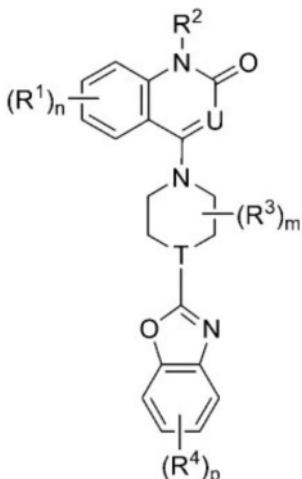
[0168] 或者 $R^c$ 和 $R^d$ 与它们所连接的原子一起形成杂环烷基，所述杂环烷基任选地被一个或多个R取代；且

[0169] 每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)OCH<sub>3</sub>、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$ 羟基烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氨基烷基、 $C_1$ - $C_6$ 杂烷基或 $C_3$ - $C_6$ 环烷基；

[0170] 或者同一原子上的两个R形成氧代。

[0171] 在式(I)的化合物的一些实施方案中，环A是苯基。在式(I)的化合物的一些实施方案中，环A是6元杂芳基。在式(I)的化合物的一些实施方案中，环A是吡啶基。

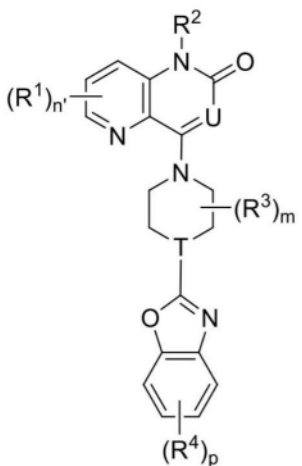
[0172] 在式(I)的化合物的一些实施方案中，所述化合物是式(Ia)的化合物：



[0173]

式(Ia)。

[0174] 在式(I)的化合物的一些实施方案中，所述化合物是式(Ib)的化合物：

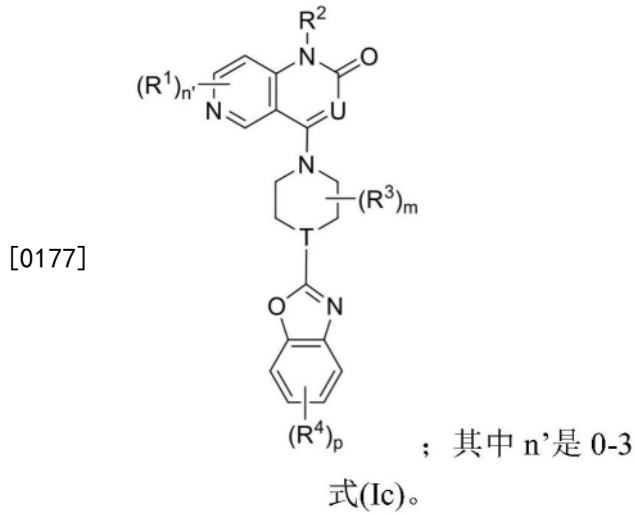


[0175]

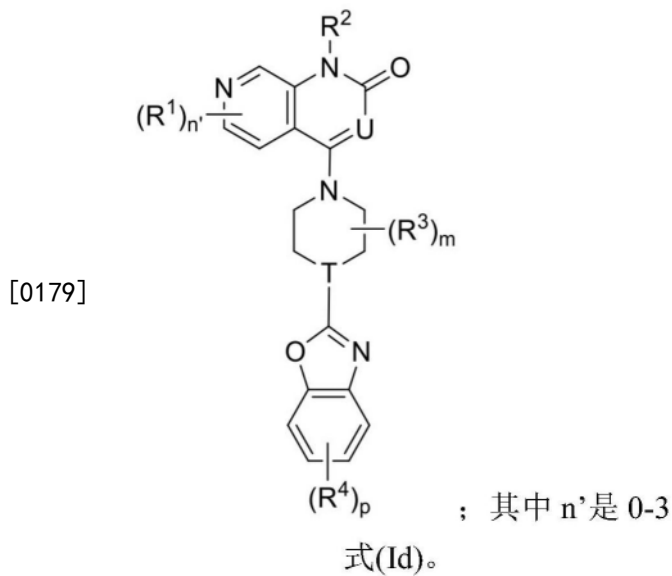
；其中  $n'$  是 0-3

式(Ib)。

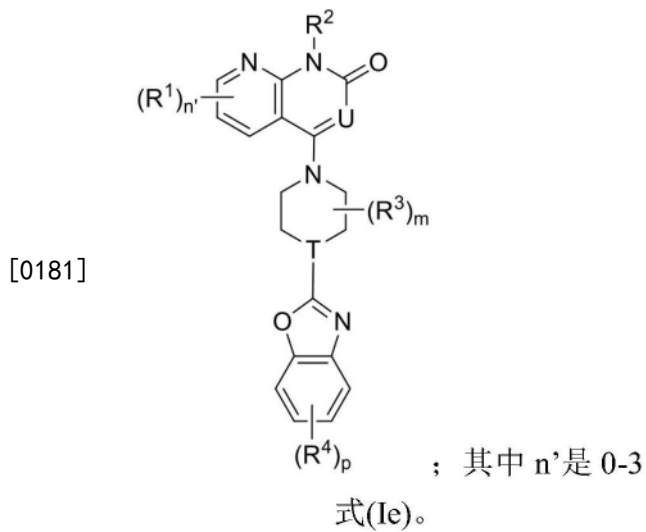
[0176] 在式(I)的化合物的一些实施方案中,所述化合物是式(Ic)的化合物:



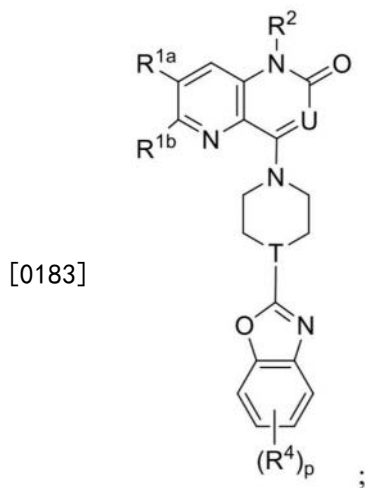
[0178] 在式(I)的化合物的一些实施方案中,所述化合物是式(Id)的化合物:



[0180] 在式(I)的化合物的一些实施方案中,所述化合物是式(Ie)的化合物:

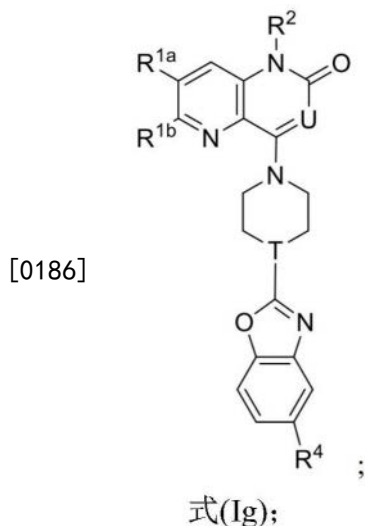


[0182] 在式(I)的化合物的一些实施方案中,所述化合物是式(If)的化合物:



[0184] 其中,每个 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 独立地选自 $R^1$ 。

[0185] 在式(I)的化合物的一些实施方案中,所述化合物是式(I<sub>g</sub>)的化合物:



[0187] 其中每个 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 独立地选自 $R^1$ 。

[0188] 在式(I<sub>b</sub>)的化合物的一些实施方案中, $n'$ 是1或2;每个 $R^1$ 独立地是-CN、-O-杂环烷基、-O- $C_1$ - $C_6$ 烷基、-O- $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、-O- $C_1$ - $C_6$ 羟基烷基或-O- $C_1$ - $C_6$ 氨基烷基; $R^2$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基; $T$ 是CH; $U$ 是N或CH; $p$ 是1或2;并且每个 $R^4$ 独立地是卤素或 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在式(I<sub>b</sub>)的化合物的一些实施方案中, $p$ 是1。在式(I<sub>b</sub>)的化合物的一些实施方案中, $p$ 是2。在一些实施方案中, $R^4$ 是卤素,例如F。在一些实施方案中, $R^4$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在式(I<sub>b</sub>)的化合物的一些实施方案中, $R^4$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基。在式(I<sub>b</sub>)的化合物的一些实施方案中, $R^4$ 是甲基。在一些实施方案中, $R^2$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基。在式(I<sub>b</sub>)的化合物的一些实施方案中, $R^2$ 是甲基。在式(I<sub>b</sub>)的化合物的一些实施方案中, $U$ 是N。在一些实施方案中, $U$ 是CH。在式(I<sub>b</sub>)的化合物的一些实施方案中,每个 $R^1$ 独立地是-CN、-O-杂环烷基、-O- $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、-O- $C_1$ - $C_6$ 羟基烷基或-O- $C_1$ - $C_6$ 氨基烷基。在式(I<sub>b</sub>)的化合物的一些实施方案中,每个 $R^1$ 独立地是-CN或-O-杂环烷基。在式(I<sub>b</sub>)的化合物的一些实施方案中,每个 $R^1$ 独立地是-CN或-O- $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基。在式(I<sub>b</sub>)的化合物的一些实施方案中,每个 $R^1$ 独立地是-CN或-O- $C_1$ - $C_6$ 羟基烷基。在式(I<sub>b</sub>)的化合物的一些实施方案中,每个 $R^1$ 独立地是-CN或-O- $C_1$ - $C_3$ 羟基烷基。在式(I<sub>b</sub>)的化合物的一些实施方案中,每个 $R^1$ 独

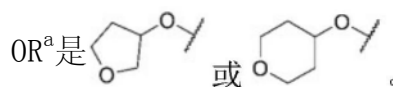
立地是-CN或-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基。在式(Ib)的化合物的一些实施方案中,每个R<sup>1</sup>独立地是-CN或-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH。在式(Ib)的化合物的一些实施方案中,至少一个R<sup>1</sup>是CN。在式(Ib)的化合物的一些实施方案中,n'是1。在式(Ib)的化合物的一些实施方案中,n'是2。

[0189] 在式(I<sub>f</sub>)的化合物的一些实施方案中,每个R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>独立地是-CN、-O-杂环烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基或-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基;R<sup>2</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;T是CH;U是N或CH;p是1或2;并且每个R<sup>4</sup>独立地是卤素或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在式(I<sub>f</sub>)的化合物的一些实施方案中,p是1。在式(I<sub>f</sub>)的化合物的一些实施方案中,p是2。在式(I<sub>f</sub>)的化合物的一些实施方案中,R<sup>4</sup>是卤素,例如F。在式(I<sub>f</sub>)的化合物的一些实施方案中,R<sup>4</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在式(I<sub>f</sub>)的化合物的一些实施方案中,R<sup>4</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。在式(I<sub>f</sub>)的化合物的一些实施方案中,R<sup>4</sup>是甲基。在式(I<sub>f</sub>)的化合物的一些实施方案中,R<sup>2</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。在式(I<sub>f</sub>)的化合物的一些实施方案中,R<sup>2</sup>是甲基。在式(I<sub>f</sub>)的化合物的一些实施方案中,U是N。在式(I<sub>f</sub>)的化合物的一些实施方案中,U是CH。在式(I<sub>f</sub>)的化合物的一些实施方案中,每个R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>独立地是-CN、-O-杂环烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基或-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基。在式(I<sub>f</sub>)的化合物的一些实施方案中,每个R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>独立地是-CN或-O-杂环烷基。在式(I<sub>f</sub>)的化合物的一些实施方案中,每个R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>独立地是-CN或-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基。在式(I<sub>f</sub>)的化合物的一些实施方案中,每个R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>独立地是-CN或-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基。在式(I<sub>f</sub>)的化合物的一些实施方案中,每个R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>独立地是-CN或-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基。在式(I<sub>f</sub>)的化合物的一些实施方案中,R<sup>1a</sup>是-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基,R<sup>1b</sup>是CN。在式(I<sub>f</sub>)的化合物的一些实施方案中,R<sup>1a</sup>是-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>羟基烷基,R<sup>1b</sup>是CN。在式(I<sub>f</sub>)的化合物的一些实施方案中,R<sup>1a</sup>是-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH,R<sup>1b</sup>是CN。

[0190] 在式(I<sub>g</sub>)的化合物的一些实施方案中,每个R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>独立地是-CN、-O-杂环烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基或-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基;R<sup>2</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;T是CH;U是N或CH;并且R<sup>4</sup>是卤素或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在式(I<sub>g</sub>)的化合物的一些实施方案中,R<sup>4</sup>是卤素,例如F。在式(I<sub>g</sub>)的化合物的一些实施方案中,R<sup>4</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在式(I<sub>g</sub>)的化合物的一些实施方案中,R<sup>4</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。在式(I<sub>g</sub>)的化合物的一些实施方案中,R<sup>4</sup>是甲基。在式(I<sub>g</sub>)的化合物的一些实施方案中,R<sup>2</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。在式(I<sub>g</sub>)的化合物的一些实施方案中,R<sup>2</sup>是甲基。在式(I<sub>g</sub>)的化合物的一些实施方案中,U是N。在式(I<sub>g</sub>)的化合物的一些实施方案中,U是CH。在式(I<sub>g</sub>)的化合物的一些实施方案中,每个R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>独立地是-CN、-O-杂环烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基或-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基。在式(I<sub>g</sub>)的化合物的一些实施方案中,每个R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>独立地是-CN或-O-杂环烷基。在式(I<sub>g</sub>)的化合物的一些实施方案中,每个R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>独立地是-CN或-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基。在式(I<sub>g</sub>)的化合物的一些实施方案中,每个R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>独立地是-CN或-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基。在式(I<sub>g</sub>)的化合物的一些实施方案中,每个R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>独立地是-CN或-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基。在式(I<sub>g</sub>)的化合物的一些实施方案中,R<sup>1a</sup>是-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基,并且R<sup>1b</sup>是CN。在式(I<sub>g</sub>)的化合物的一些实施方案中,R<sup>1a</sup>是-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>羟基烷基,并且R<sup>1b</sup>是CN。在式(I<sub>g</sub>)的化合物的一些实施方案中,R<sup>1a</sup>是-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH,并且R<sup>1b</sup>是CN。

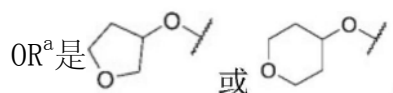
[0191] 在式(I<sub>f</sub>)或(I<sub>g</sub>)的化合物的一些实施方案中,R<sup>1a</sup>是卤素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I<sub>f</sub>)或(I<sub>g</sub>)的化合物的一些实施方案中,R<sup>1a</sup>是卤素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基。在式(I<sub>f</sub>)或(I<sub>g</sub>)的化合物的一些实施方案中,R<sup>1a</sup>是卤素、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基。在式(I<sub>f</sub>)或(I<sub>g</sub>)的化合物的一些实

实施方案中,  $R^{1a}$  是卤素或 -CN。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中,  $R^{1a}$  是卤素。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中,  $R^{1a}$  是氟或氯。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中,  $R^{1a}$  是 -CN。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中,  $R^{1a}$  独立地是卤素、-CN、-OR<sup>a</sup> 或 -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中,  $R^{1a}$  是 -CN 或 -OR<sup>a</sup>。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中,  $R^{1a}$  是 -CN、-O-杂环烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基或 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中,  $R^{1a}$  是 -CN、-O-杂环烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>卤代烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>羟基烷基或 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>氨基烷基。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中,  $R^{1a}$  独立地是 -CN 或 -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中, -OR<sup>a</sup> 是 -O-杂环烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基或 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中, -OR<sup>a</sup> 是 -O-杂环烷基, 其中杂环烷基是 5 或 6 元环。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中, -

OR<sup>a</sup> 是 。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中, -OR<sup>a</sup> 是 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

烷基。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中, -OR<sup>a</sup> 是 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中, -OR<sup>a</sup> 是 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中, -OR<sup>a</sup> 是 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基。

[0192] 在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中,  $R^{1b}$  是卤素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中,  $R^{1b}$  是卤素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中,  $R^{1b}$  是卤素、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中,  $R^{1b}$  是卤素或 -CN。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中,  $R^{1b}$  是卤素。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中,  $R^{1b}$  是氟或氯。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中,  $R^{1b}$  是 -CN。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中,  $R^{1b}$  独立地是卤素、-CN、-OR<sup>a</sup> 或 -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中,  $R^{1b}$  是 -CN 或 -OR<sup>a</sup>。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中,  $R^{1b}$  是 -CN、-O-杂环烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基或 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中,  $R^{1b}$  是 -CN、-O-杂环烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>卤代烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>羟基烷基或 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>氨基烷基。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中,  $R^{1b}$  独立地是 -CN 或 -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中, -OR<sup>a</sup> 是 -O-杂环烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基或 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中, -OR<sup>a</sup> 是 -O-杂环烷基, 其中杂环烷基是 5 或 6 元环。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中, -

OR<sup>a</sup> 是 。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中, -OR<sup>a</sup> 是 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

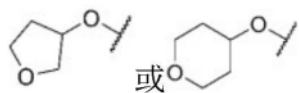
烷基。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中, -OR<sup>a</sup> 是 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中, -OR<sup>a</sup> 是 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基。在式 (If) 或 (Ig) 的化合物的一些实施方案中, -OR<sup>a</sup> 是 -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基。

[0193] 在式 (I) 或 (Ia) 的化合物的一些实施方案中, 其中 n 是 0、1、2、3 或 4。在式 (I) 或 (Ia)

的化合物的一些实施方案中,其中n是0-2。在式(I)或(Ia)的化合物的一些实施方案中,n是0或1。在式(I)或(Ia)的化合物的一些实施方案中,n是2。在式(I)或(Ia)的化合物的一些实施方案中,n是1。在式(I)或(Ia)的化合物的一些实施方案中,n是0。

[0194] 在式(Ib) - (Ie)的化合物的一些实施方案中,n'是0、1、2或3。在式(Ib) - (Ie)的化合物的一些实施方案中,n'是0-2。在式(Ib) - (Ie)的化合物的一些实施方案中,n'是0或1。在式(Ib) - (Ie)的化合物的一些实施方案中,n'是2。在式(Ib) - (Ie)的化合物的一些实施方案中,n'是1。在式(Ib) - (Ie)的化合物的一些实施方案中,n'是0。

[0195] 在式(I)或(Ia) - (Ig)的化合物的一些实施方案中,每个R<sup>1</sup>独立地是卤素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)或(Ia) - (Ig)的化合物的一些实施方案中,每个R<sup>1</sup>独立地是卤素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基。在式(I)或(Ia) - (Ig)的化合物的一些实施方案中,每个R<sup>1</sup>独立地是卤素、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基。在式(I)或(Ia) - (Ig)的化合物的一些实施方案中,每个R<sup>1</sup>独立地是卤素或-CN。在式(I)或(Ia) - (Ig)的化合物的一些实施方案中,每个R<sup>1</sup>独立地是卤素。在式(I)或(Ia) - (Ig)的化合物的一些实施方案中,每个R<sup>1</sup>是氟或氯。在式(I)或(Ia) - (Ig)的化合物的一些实施方案中,每个R<sup>1</sup>是-CN。在式(I)或(Ia) - (Ig)的化合物的一些实施方案中,每个R<sup>1</sup>独立地是卤素、-CN、-OR<sup>a</sup>或-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>。在式(I)或(Ia) - (Ig)的化合物的一些实施方案中,每个R<sup>1</sup>独立地是-CN或-OR<sup>a</sup>。在式(I)或(Ia) - (Ig)的化合物的一些实施方案中,每个R<sup>1</sup>独立地是-CN、-O-杂环烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基或-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基。在式(I)或(Ia) - (Ig)的化合物的一些实施方案中,每个R<sup>1</sup>独立地是-CN、-O-杂环烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>卤代烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>羟基烷基或-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>氨基烷基。在式(I)或(Ia) - (Ig)的化合物的一些实施方案中,每个R<sup>1</sup>独立地是-CN或-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>。在式(I)或(Ia) - (Ig)的化合物的一些实施方案中,-OR<sup>a</sup>是-O-杂环烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基或-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基。在式(I)或(Ia) - (Ig)的化合物的一些实施方案中,-OR<sup>a</sup>是-O-杂环烷基,其中杂环烷基是5或6元环。在式(I)或(Ia) - (Ig)的化合物的一些实施方案中,-OR<sup>a</sup>是



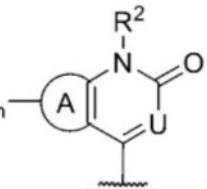
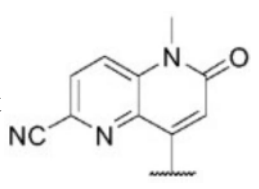
在式(I)或(Ia) - (Ig)的化合物的一些实施方案中,-OR<sup>a</sup>是-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在式(I)或(Ia) - (Ig)的化合物的一些实施方案中,-OR<sup>a</sup>是-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基。在式(I)或(Ia) - (Ig)的化合物的一些实施方案中,-OR<sup>a</sup>是-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基。在式(I)或(Ia) - (Ig)的化合物的一些实施方案中,-OR<sup>a</sup>是-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基。在一些实施方案中,每个R<sup>1</sup>独立地是-CN、-O-杂环烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基或-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基。在一些实施方案中,每个R<sup>1</sup>独立地是-CN或-O-杂环烷基。在一些实施方案中,每个R<sup>1</sup>独立地是-CN或-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基。在一些实施方案中,每个R<sup>1</sup>独立地是-CN或-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基。在一些实施方案中,每个R<sup>1</sup>独立地是-CN或-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>羟基烷基。在一些实施方案中,每个R<sup>1</sup>独立地是-CN或-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH。在一些实施方案中,每个R<sup>1</sup>独立地是-CN或-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基。在一些实施方案中,至少一个R<sup>1</sup>是-CN。

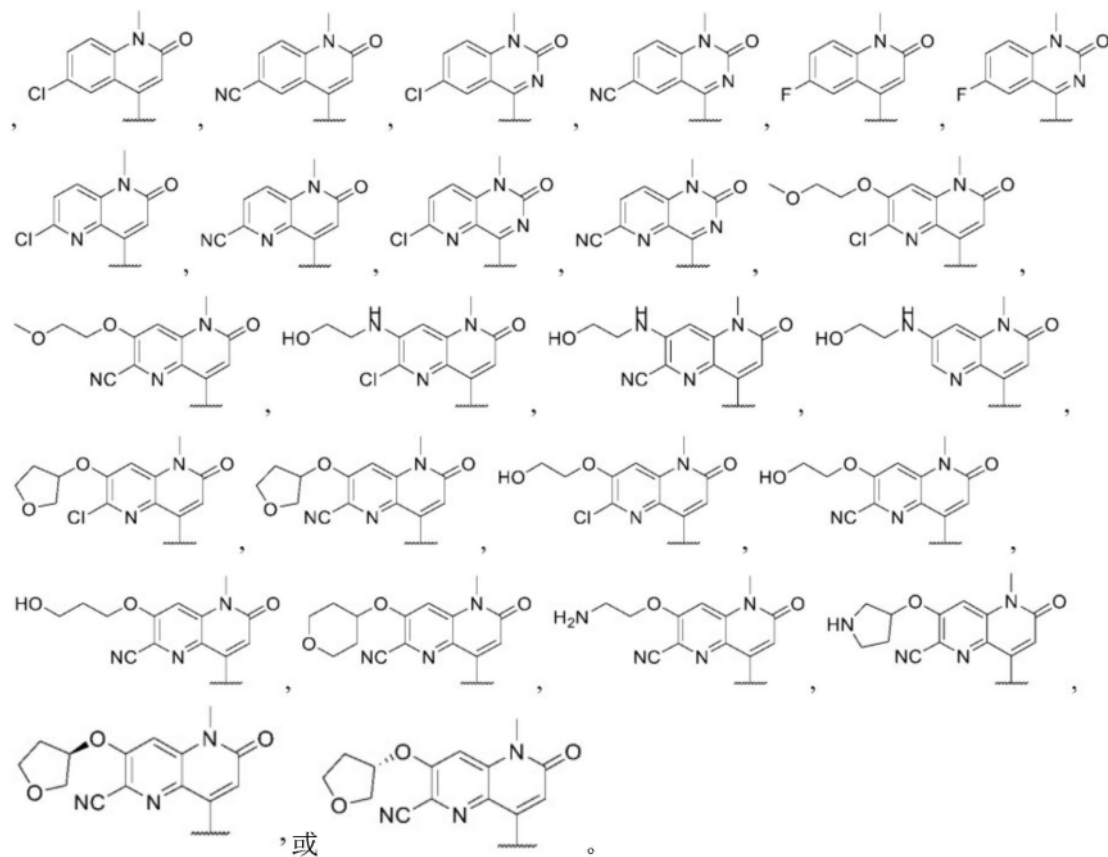
[0196] 在式(I)或(Ia) - (Ig)的化合物的一些实施方案中,R<sup>2</sup>是氢或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在式(I)或(Ia) - (Ig)的化合物的一些实施方案中,R<sup>2</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在式(I)或(Ia) - (Ig)的化合物的一些实施方案中,R<sup>2</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。在式(I)或(Ia) - (Ig)的化合物的一些实施方案中,R<sup>2</sup>是甲

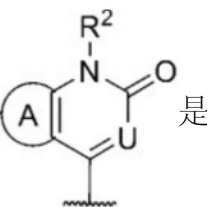
基。

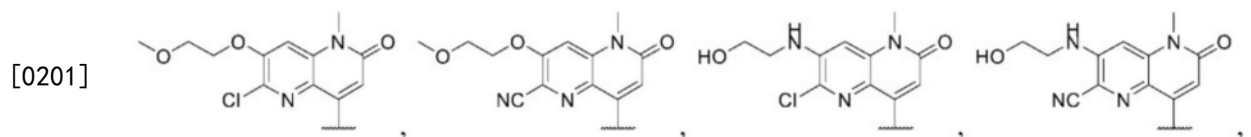
[0197] 在式(I)或(Ia)-(Ig)的化合物的一些实施方案中,U是N。在式(I)或(Ia)-(Ig)的化合物的一些实施方案中,U是CR<sup>U</sup>。

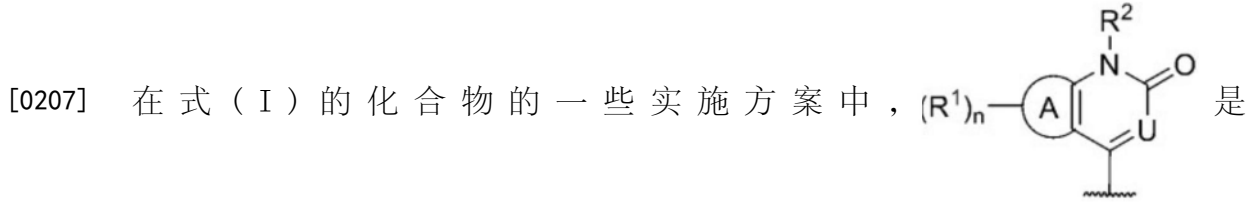
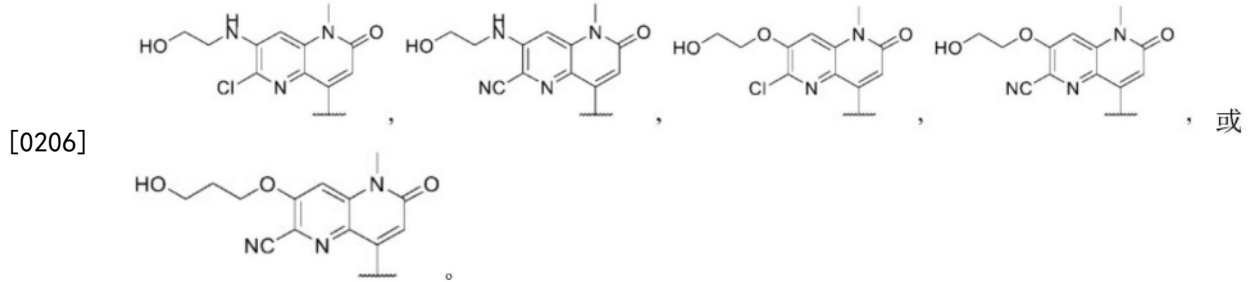
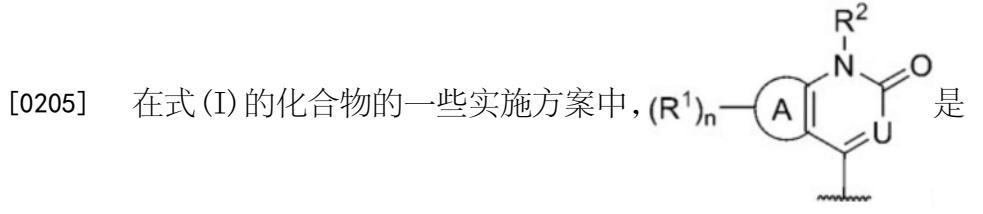
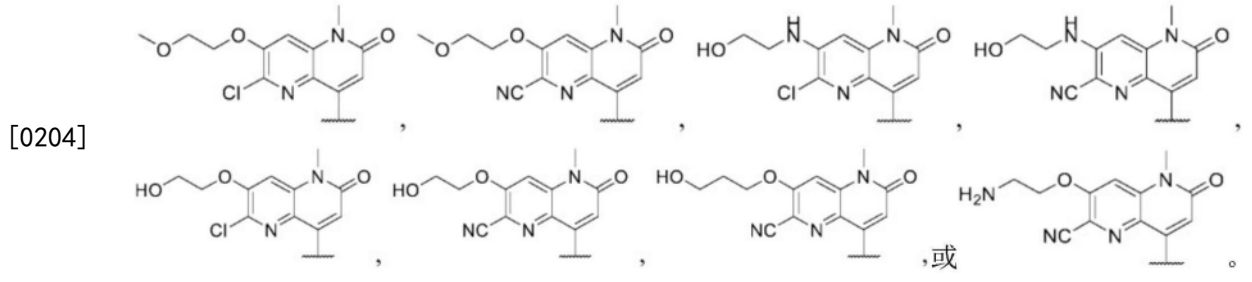
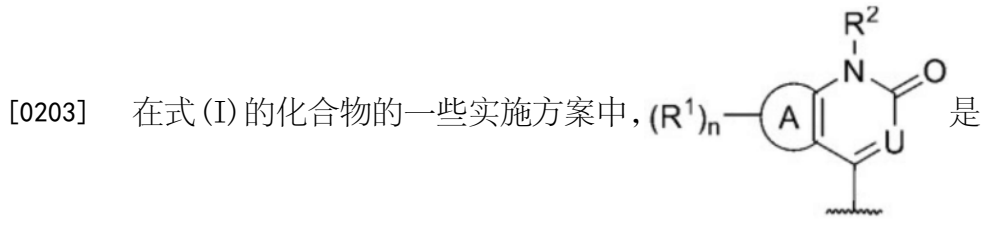
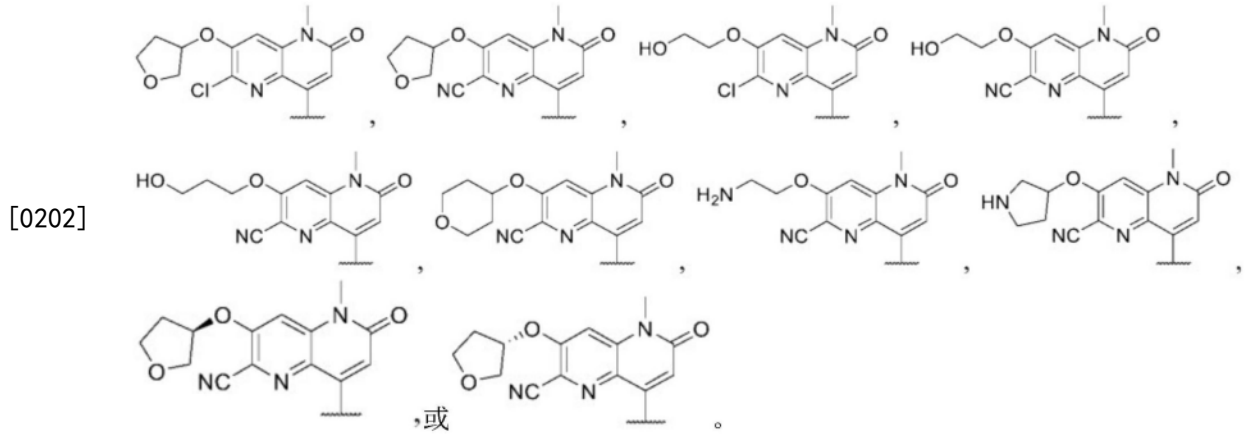
[0198] 在式(I)或(Ia)-(Ig)的化合物的一些实施方案中,R<sup>U</sup>是氢、卤素、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ig)的化合物的一些实施方案中,R<sup>U</sup>是氢、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基。在式(I)或(Ia)-(Ig)的化合物的一些实施方案中,R<sup>U</sup>是氢。

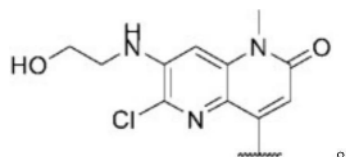
[0199] 在式(I)的化合物的一些实施方案中, (R<sup>1</sup>)<sub>n</sub>- 是 



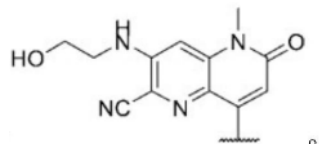
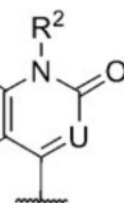
[0200] 在式(I)的化合物的一些实施方案中, (R<sup>1</sup>)<sub>n</sub>- 是



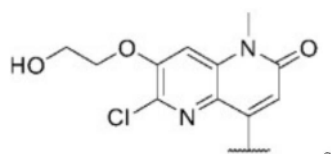
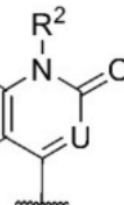




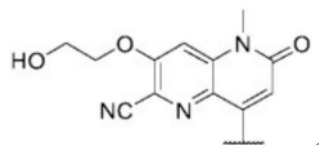
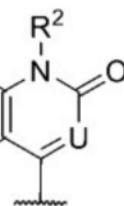
在式 (I) 的化合物的一些实施方案中,  $(R^1)_n$ -A 是



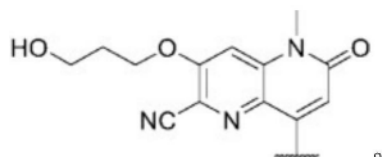
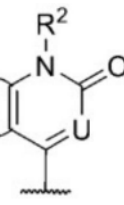
在式 (I) 的化合物的一些实施方案中,  $(R^1)_n$ -A 是



在式 (I) 的化合物的一些实施方案中,  $(R^1)_n$ -A 是



在式 (I) 的化合物的一些实施方案中,  $(R^1)_n$ -A 是

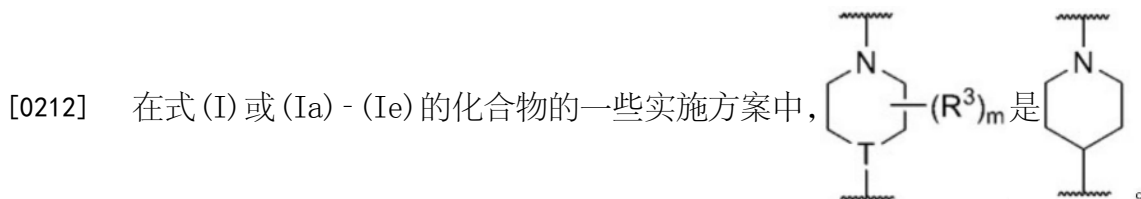


[0208] 在式 (I) 或 (Ia) - (Ie) 的化合物的一些实施方案中, 每个  $R^3$  独立地是卤素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (I) 或 (Ia) - (Ie) 的化合物的一些实施方案中, 每个  $R^3$  独立地是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基。在式 (I) 或 (Ia) - (Ie) 的化合物的一些实施方案中, 每个  $R^3$  独立地是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在式 (I) 或 (Ia) - (Ie) 的化合物的一些实施方案中, 相同或不同碳上的两个  $R^3$  一起形成环烷基或杂环烷基, 所述环烷基或杂环烷基各自任选地被一个或多个 R 取代。在式 (I) 或 (Ia) - (Ie) 的化合物的一些实施方案中, 不同碳上的两个  $R^3$  一起形成环烷基, 每个环烷基任选地被一个或多个 R 取代。

[0209] 在式 (I) 或 (Ia) - (Ie) 的化合物的一些实施方案中, m 是 0-4。在式 (I) 或 (Ia) - (Ie) 的化合物的一些实施方案中, m 是 0-3。在式 (I) 或 (Ia) - (Ie) 的化合物的一些实施方案中, m 是 0-2。在式 (I) 或 (Ia) - (Ie) 的化合物的一些实施方案中, m 是 0。在式 (I) 或 (Ia) - (Ie) 的化合物的一些实施方案中, m 是 1。在式 (I) 或 (Ia) - (Ie) 的化合物的一些实施方案中, m 是 2。在式 (I) 或 (Ia) - (Ie) 的化合物的一些实施方案中, m 是 3。在式 (I) 或 (Ia) - (Ie) 的化合物的一些实施方案中, m 是 4。在式 (I) 或 (Ia) - (Ie) 的化合物的一些实施方案中, m 是 3。在式 (I) 或 (Ia) - (Ie) 的化合物的一些实施方案中, m 是 5-8。

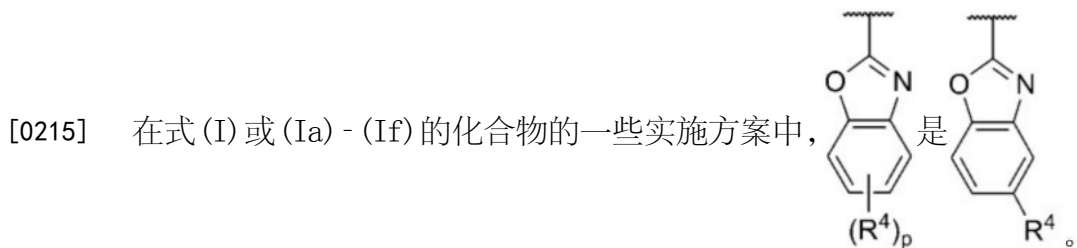
[0210] 在式 (I) 或 (Ia) - (Ig) 的化合物的一些实施方案中, T 是 N。在式 (I) 或 (Ia) - (Ig) 的化合物的一些实施方案中, T 是 CR<sup>T</sup>。

[0211] 在式(I)或(Ia)-(Ig)的化合物的一些实施方案中, $R^T$ 是氢或 $C_1-C_6$ 烷基。在式(I)或(Ia)-(Ig)的化合物的一些实施方案中, $R^T$ 是氢。

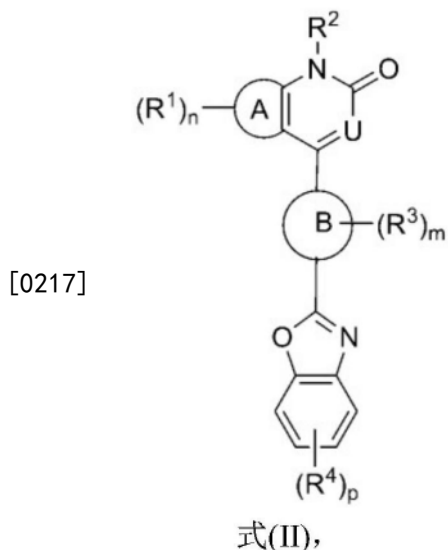


[0213] 在式(I)或(Ia)-(Ig)的化合物的一些实施方案中,每个 $R^4$ 独立地是卤素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、 $C_1-C_6$ 羧基烷基、 $C_1-C_6$ 氨基烷基、 $C_1-C_6$ 杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ig)的化合物的一些实施方案中,每个 $R^4$ 独立地是卤素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_1-C_6$ 卤代烷基。在式(I)或(Ia)-(Ig)的化合物的一些实施方案中,每个 $R^4$ 独立地是卤素、 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_1-C_6$ 卤代烷基。在式(I)或(Ia)-(Ig)的化合物的一些实施方案中,每个 $R^4$ 独立地是卤素或 $C_1-C_6$ 烷基。在式(I)或(Ia)-(Ig)的化合物的一些实施方案中,每个 $R^4$ 独立地是 $C_1-C_6$ 烷基。在式(I)或(Ia)-(Ig)的化合物的一些实施方案中,每个 $R^4$ 是甲基。在式(I)或(Ia)-(Ig)的化合物的一些实施方案中, $R^4$ 是F。

[0214] 在式(I)或(Ia)-(If)的化合物的一些实施方案中,p是0-2。在式(I)或(Ia)-(If)的化合物的一些实施方案中,p是1或2。在式(I)或(Ia)-(If)的化合物的一些实施方案中,p是0。在式(I)或(Ia)-(If)的化合物的一些实施方案中,p是1。在一些实施方案中式(I)的化合物或(Ia)-(If),p是2。



[0216] 本发明公开了式(II)的化合物或其药学上可接受的盐:



[0218] 其中:

[0219] 环A是苯基或6元杂芳基；

[0220] 每个 $R^1$ 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 杂烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R取代；

[0221]  $n$ 是0-4；

[0222]  $R^2$ 是氢、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 杂烷基、环烷基或杂环烷基；

[0223]  $U$ 是N或 $\text{CR}^U$ ；

[0224]  $R^U$ 是氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 杂烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R取代；

[0225] 环B是双环；

[0226] 每个 $R^3$ 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 杂烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R取代；

[0227] 或者同一原子上的两个 $R^3$ 一起形成氧代；

[0228]  $m$ 是0-8；

[0229] 每个 $R^4$ 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 杂烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地且独立地被一个或多个R取代；

[0230]  $p$ 是0-4；

[0231] 每个 $R^a$ 独立地是 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 杂烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 亚烷基(环烷基)、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 亚烷基(杂环烷基)、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 亚烷基(芳基)或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 亚烷基(杂芳基)，其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代；

[0232] 或者两个 $R^a$ 与它们所连接的原子一起形成杂环烷基，所述杂环烷基任选地被一个或多个R取代；

[0233] 每个 $R^b$ 独立地是氢、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 杂烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 亚烷基(环烷基)、 $\text{C}_1$ -

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

[0234] 或者两个 $R^b$ 与它们所连接的原子一起形成杂环烷基,所述杂环烷基任选地被一个或多个R取代;

[0235]  $R^c$ 和 $R^d$ 各自独立地是氢、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$ 羟基烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氨基烷基、 $C_1$ - $C_6$ 杂烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $C_1$ - $C_6$ 亚烷基(环烷基)、 $C_1$ - $C_6$ 亚烷基(杂环烷基)、 $C_1$ - $C_6$ 亚烷基(芳基)或 $C_1$ - $C_6$ 亚烷基(杂芳基),其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代;

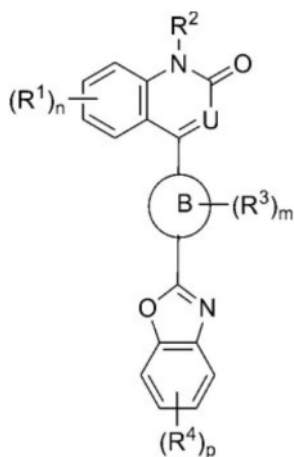
[0236] 或者 $R^c$ 和 $R^d$ 与它们所连接的原子一起形成杂环烷基,所述杂环烷基任选地被一个或多个R取代;且

[0237] 每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-S(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)OCH<sub>3</sub>、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$ 羟基烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氨基烷基、 $C_1$ - $C_6$ 杂烷基或 $C_3$ - $C_6$ 环烷基;

[0238] 或者同一原子上的两个R形成氧代。

[0239] 在式(II)的化合物的一些实施方案中,环A是苯基。在式(II)的化合物的一些实施方案中,环A是6元杂芳基。在式(II)的化合物的一些实施方案中,环A是吡啶基。

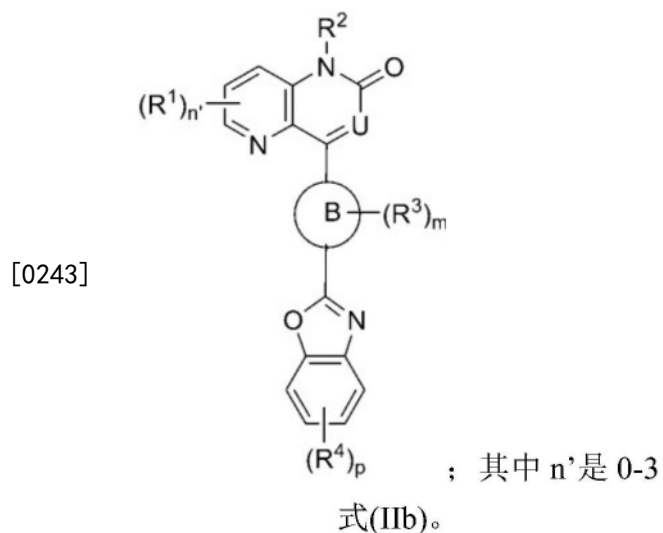
[0240] 在式(II)的化合物的一些实施方案中,所述化合物是式(IIa)的化合物:



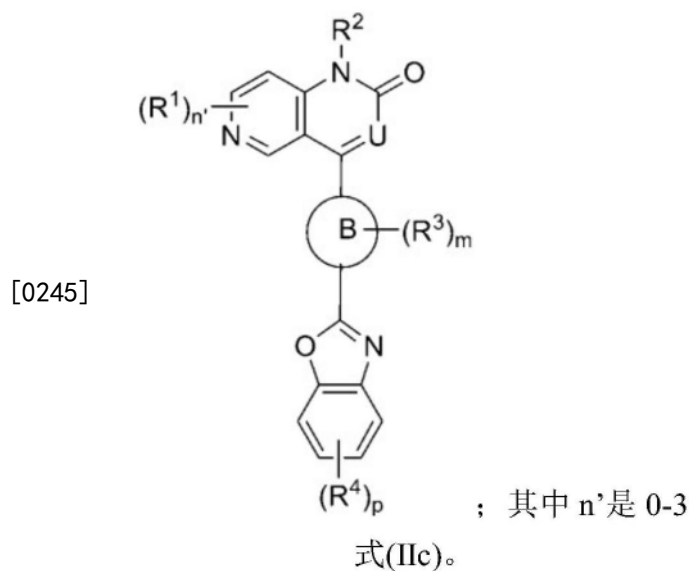
[0241]

式(IIa)。

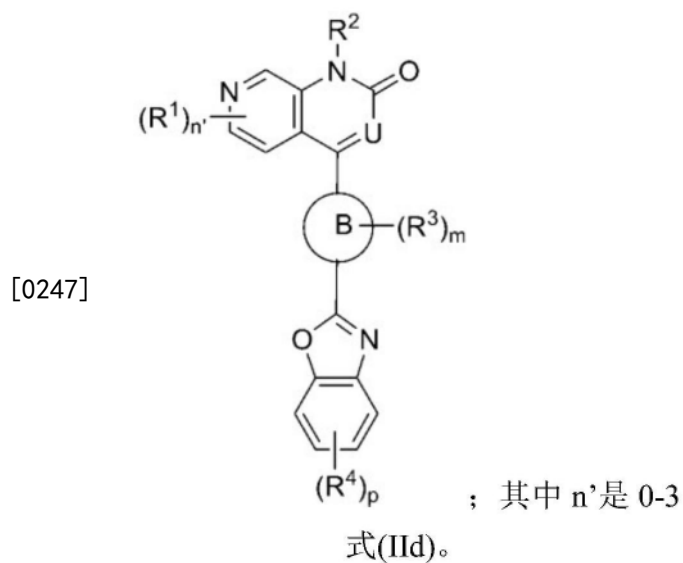
[0242] 在式(II)的化合物的一些实施方案中,所述化合物是式(IIb)的化合物:



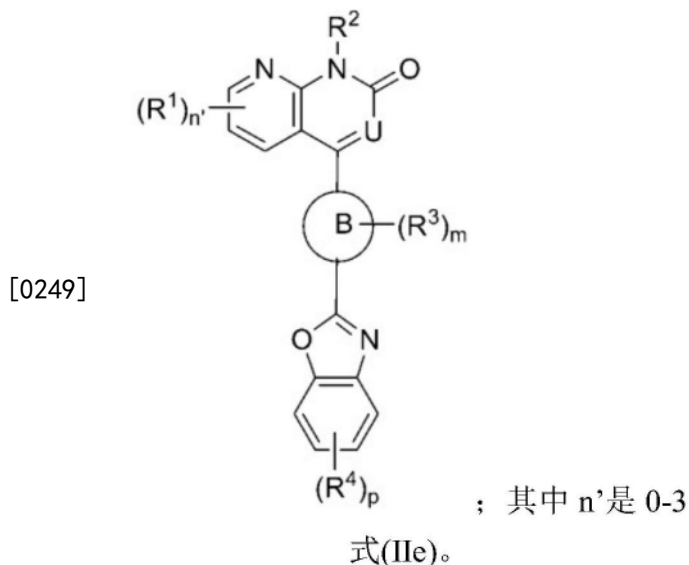
[0244] 在式(II)的化合物的一些实施方案中,所述化合物是式(IIc)的化合物:



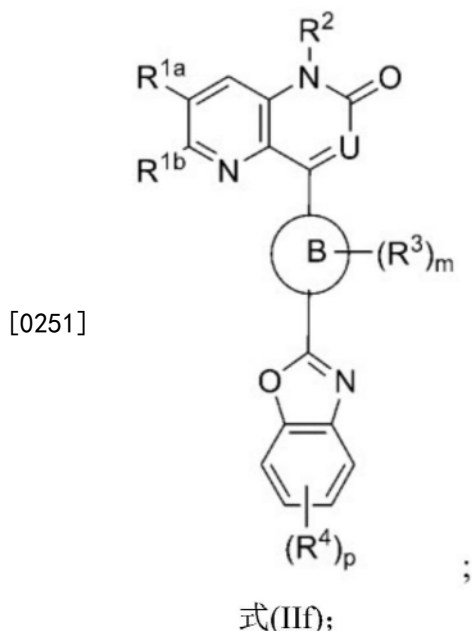
[0246] 在式(II)的化合物的一些实施方案中,所述化合物是式(IId)的化合物:



[0248] 在式(II)的化合物的一些实施方案中,所述化合物是式(IIe)的化合物:



[0250] 在式(II)的化合物的一些实施方案中,所述化合物是式(IIf)的化合物:

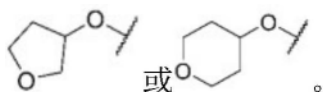


[0252] 其中每个 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 独立地选自 $R^1$ 。

[0253] 在式(II)或(IIa)的化合物的一些实施方案中,其中n是0、1、2、3或4。在式(II)或(IIa)的化合物的一些实施方案中,n是0-2。在式(II)或(IIa)的化合物的一些实施方案中,n是0或1。在式(II)或(IIa)的化合物的一些实施方案中,n是2。在式(II)或(IIa)的化合物的一些实施方案中,n是1。在式(II)或(IIa)的化合物的一些实施方案中,n是0。在式(IIb) - (IIe)的化合物的一些实施方案中,n' 是0-2。在式(IIb) - (IIe)的化合物的一些实施方案中,n' 是0或1。在式(IIb) - (IIe)的化合物的一些实施方案中,n' 是2。在式(IIb) - (IIe)的化合物的一些实施方案中,n' 是1。在式(IIb) - (IIe)的化合物的一些实施方案中,n' 是0。

[0254] 在式(II)或(IIa) - (IIf)的化合物的一些实施方案中,每个 $R^1$ 独立地是卤素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(II)或(IIa) - (IIf)的化合物的一些实施方案中,每个 $R^1$ 独立地是卤素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代

烷基。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, 每个 $R^1$ 独立地是卤素、-CN、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, 每个 $R^1$ 独立地是卤素或-CN。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, 每个 $R^1$ 独立地是卤素。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, 每个 $R^1$ 是氟或氯。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, 每个 $R^1$ 是-CN。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, 每个 $R^1$ 独立地是卤素、-CN、-OR<sup>a</sup>或-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, 每个 $R^1$ 独立地是-CN或-OR<sup>a</sup>。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, 每个 $R^1$ 独立地是-CN或-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, -OR<sup>a</sup>是-0-杂环烷基、-0- $C_1$ - $C_6$ 烷基、-0- $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、-0- $C_1$ - $C_6$ 羟基烷基、-0- $C_1$ - $C_6$ 氨基烷基。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, -OR<sup>a</sup>是-0-杂环烷基, 其中杂环烷基是5或6元环。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, -OR<sup>a</sup>是

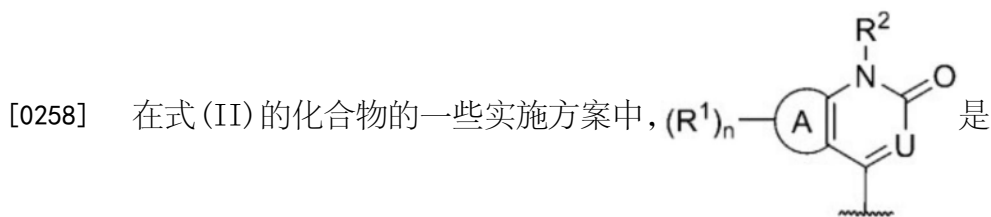


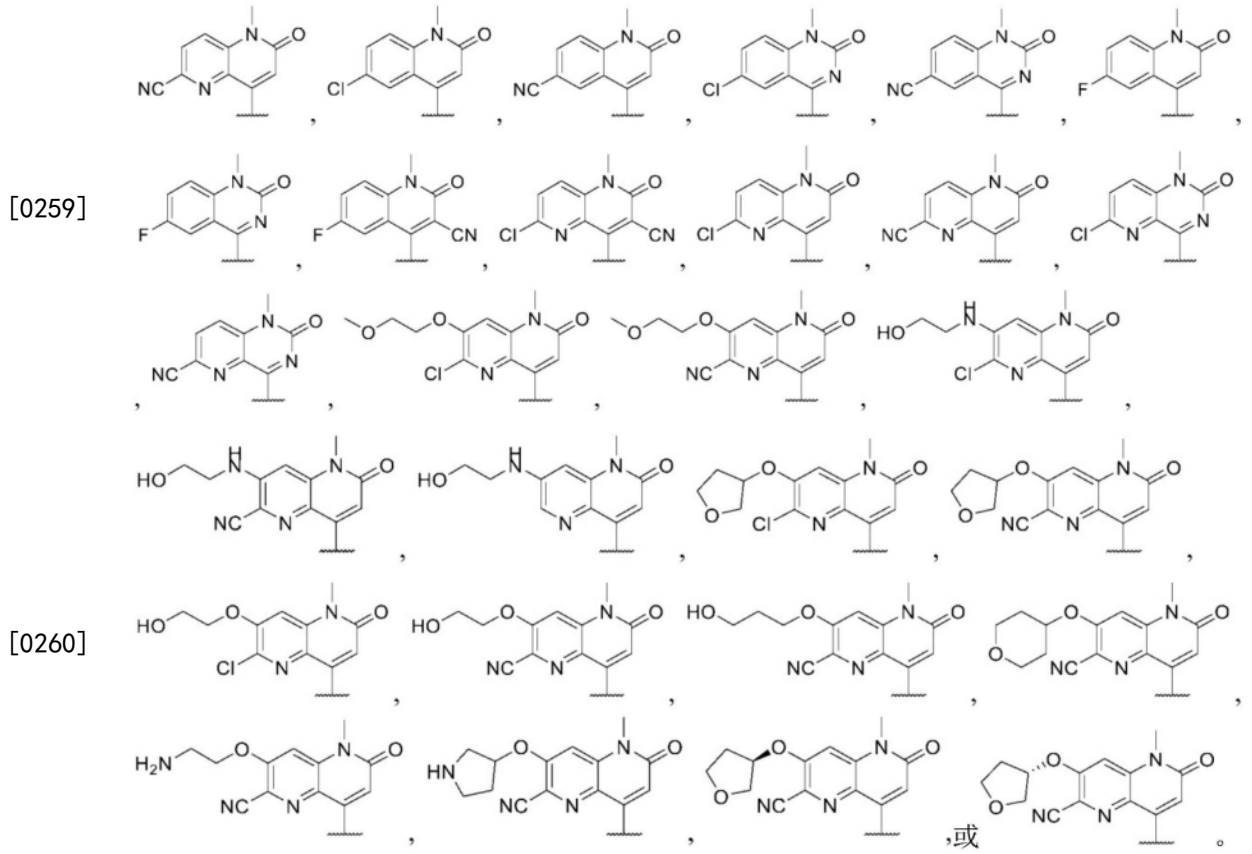
在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, -OR<sup>a</sup>是-0- $C_1$ - $C_6$ 烷基。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, -OR<sup>a</sup>是-0- $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, -OR<sup>a</sup>是-0- $C_1$ - $C_6$ 羟基烷基。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, -OR<sup>a</sup>是-0- $C_1$ - $C_6$ 氨基烷基。在一些实施方案中, 每个 $R^1$ 独立地是-CN、-0-杂环烷基、-0- $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、-0- $C_1$ - $C_6$ 羟基烷基或-0- $C_1$ - $C_6$ 氨基烷基。在一些实施方案中, 每个 $R^1$ 独立地是-CN或-0-杂环烷基。在一些实施方案中, 每个 $R^1$ 独立地是-CN或-0- $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基。在一些实施方案中, 每个 $R^1$ 独立地是-CN或-0- $C_1$ - $C_6$ 羟基烷基。在一些实施方案中, 每个 $R^1$ 独立地是-CN或-0- $C_1$ - $C_6$ 氨基烷基。在一些实施方案中, 至少一个 $R^1$ 是-CN。

[0255] 在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中,  $R^2$ 是氢或 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中,  $R^2$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基。

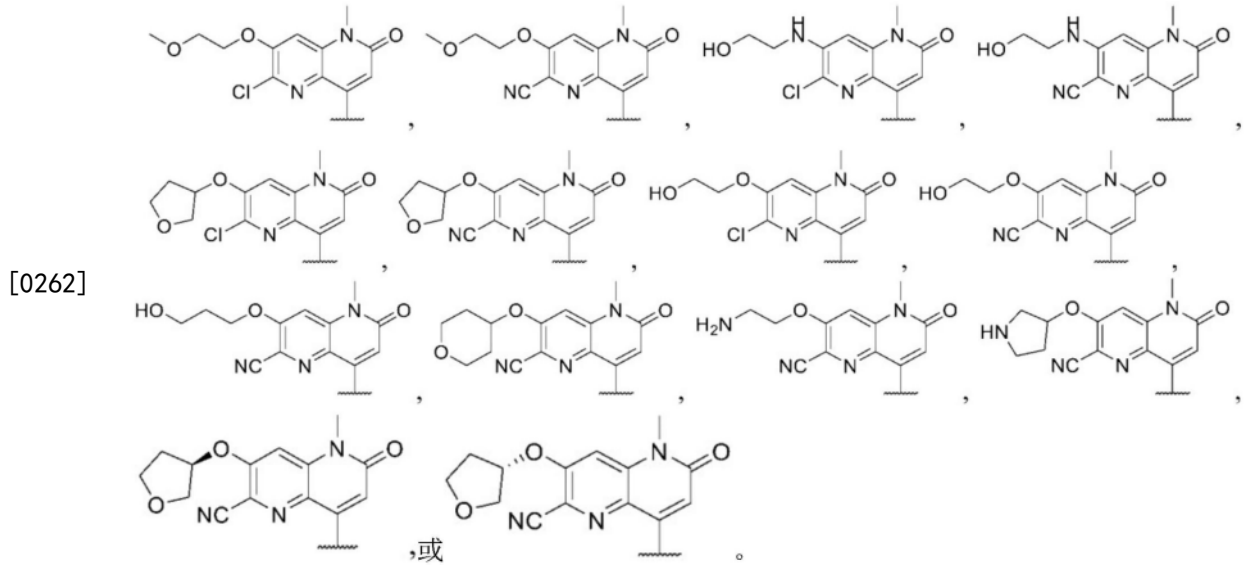
[0256] 在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, U是N。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, U是CR<sup>U</sup>。

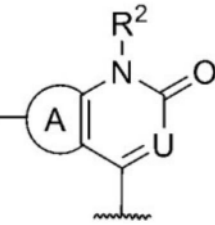
[0257] 在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, R<sup>U</sup>是氢、卤素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$ 羟基烷基、 $C_1$ - $C_6$ 氨基烷基、 $C_1$ - $C_6$ 杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, R<sup>U</sup>是氢、卤素、-CN、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, R<sup>U</sup>是氢、-CN或-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, R<sup>U</sup>是氢或-CN。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, R<sup>U</sup>是-CN。

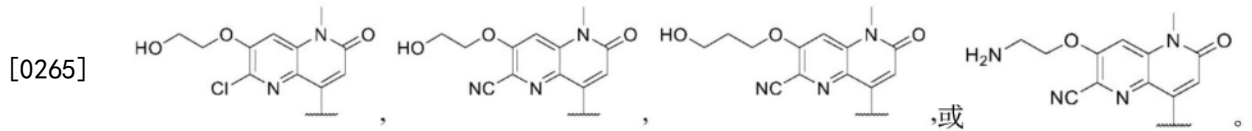
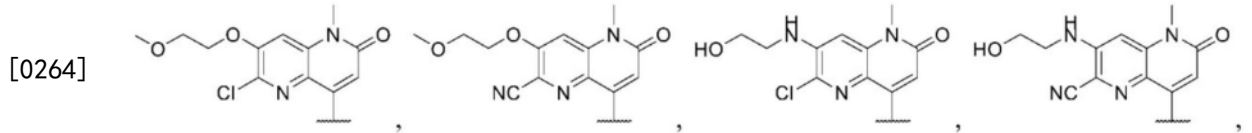


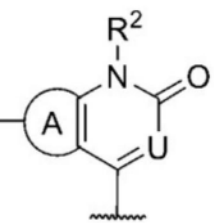


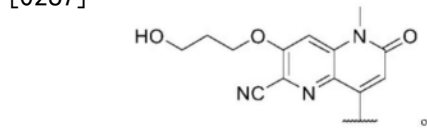
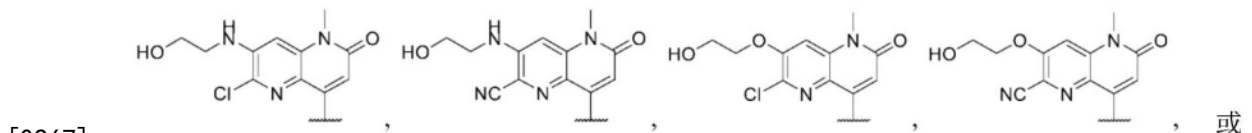
[0261] 在式(II)的化合物的一些实施方案中,  $(R^1)_n - \text{A} = \text{U} - \text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^2)$  是

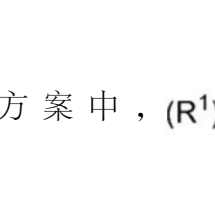


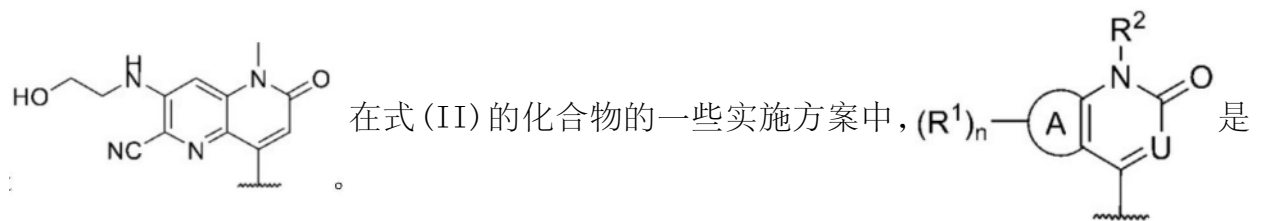
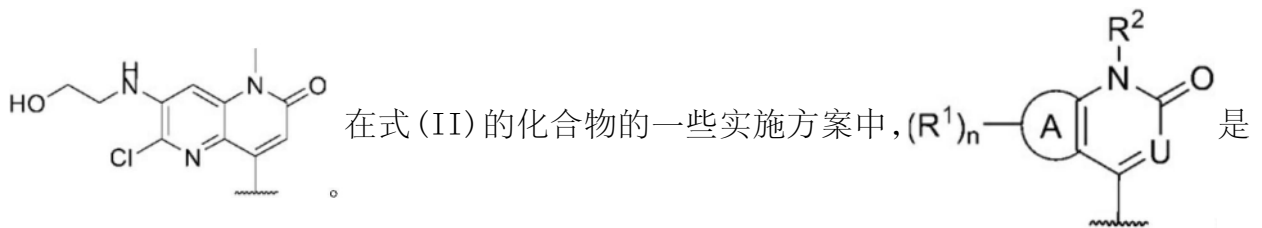
[0263] 在式 (II) 的化合物的一些实施方案中,  $(R^1)_n$ - 是

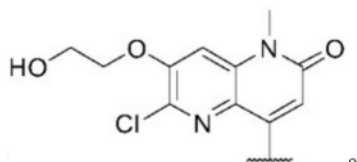


[0266] 在式 (II) 的化合物的一些实施方案中,  $(R^1)_n$ - 是

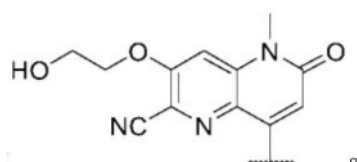
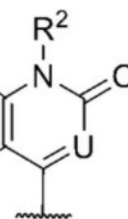


[0268] 在式 (II) 的化合物的一些实施方案中,  $(R^1)_n$ - 是

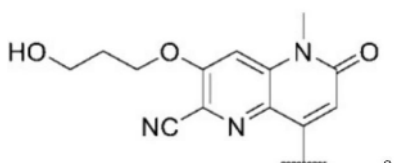
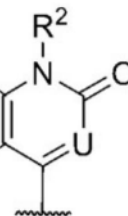




在式 (II) 的化合物的一些实施方案中,  $(R^1)_n$ -A 是

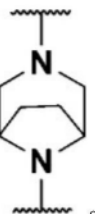


在式 (II) 的化合物的一些实施方案中,  $(R^1)_n$ -A 是



[0269] 在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, 环B是双环的杂环烷基。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, 环B是双环的6至10元杂环烷基。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, 环B是双环的6至10元杂环烷基, 其包含1至3个选自N、O和S的杂原子。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, 环B是包含1至3个选自N和O的杂原子的双环6至10元杂环烷基。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, 环B是桥接的双环。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, 环B是3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷或2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷。在式 (II) 或 (IIa) -

(IIf) 的化合物的一些实施方案中, 环B是



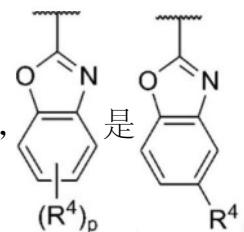
[0270] 在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, 每个  $R^3$  独立地是卤素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, 每个  $R^3$  独立地是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, 每个  $R^3$  独立地是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, 每个  $R^3$  独立地是甲基或乙基。

[0271] 在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, m是0-4。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, m是0-3。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, m是0-2。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, m是2。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, m是1。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, m是2。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, m是3。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, m是4。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, m是5-8。

[0272] 在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, 每个  $R^4$  独立地是卤素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, 每个  $R^4$  独立地是卤素、-CN、-OH、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, 每个  $R^4$  独立地是卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, 每个  $R^4$  独立地是卤素或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, 每个  $R^4$  独立地是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, 每个  $R^4$  是甲基。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中,  $R^4$  是 F。

[0273] 在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, p 是 0-2。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, p 是 1 或 2。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, p 是 2。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, p 是 1。在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中, p 是 0。

[0274] 在式 (II) 或 (IIa) - (IIf) 的化合物的一些实施方案中,



[0275] 在本文公开的化合物的一些实施方案中, 每个  $R^a$  独立地是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基 (环烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基 (杂环烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基 (芳基) 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基 (杂芳基); 其中每个烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个 R 取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中, 每个  $R^a$  独立地是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基或环烷基、杂环烷基; 其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地被一个或多个 R 取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中, 每个  $R^a$  独立地是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基 (环烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基 (杂环烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基 (芳基) 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基 (杂芳基)。在本文公开的化合物的一些实施方案中, 每个  $R^a$  独立地是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基或环烷基、杂环烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中, 每个  $R^a$  独立地是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中, 每个  $R^a$  独立地是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

[0276] 在本文公开的化合物的一些实施方案中, 每个  $R^b$  独立地是氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基 (环烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基 (杂环烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基 (芳基) 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基 (杂芳基); 其中每个烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个 R 取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中, 每个  $R^b$  独立地是氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基或环烷基、杂环烷基; 其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地被一个或多个 R 取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中, 每个  $R^b$  独立地是氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基 (环烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基 (杂环烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基 (芳基) 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基 (杂芳基)。在本文公开的化合物

的一些实施方案中,每个 $R^b$ 独立地是氢、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基或环烷基、杂环烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个 $R^b$ 独立地是氢、 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_1-C_6$ 卤代烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个 $R^b$ 独立地是氢或 $C_1-C_6$ 烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个 $R^b$ 是氢。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个 $R^b$ 独立地是 $C_1-C_6$ 烷基。

[0277] 在本文公开的化合物的一些实施方案中, $R^c$ 和 $R^d$ 各自独立地是氢、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、 $C_1-C_6$ 羟基烷基、 $C_1-C_6$ 氨基烷基、 $C_1-C_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $C_1-C_6$ 亚烷基(环烷基)、 $C_1-C_6$ 亚烷基(杂环烷基)、 $C_1-C_6$ 亚烷基(芳基)或 $C_1-C_6$ 亚烷基(杂芳基);其中每个烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中, $R^c$ 和 $R^d$ 各自独立地是氢、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基或环烷基、杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地被一个或多个R取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中, $R^c$ 和 $R^d$ 各自独立地是氢、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、 $C_1-C_6$ 羟基烷基、 $C_1-C_6$ 氨基烷基、 $C_1-C_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $C_1-C_6$ 亚烷基(环烷基)、 $C_1-C_6$ 亚烷基(杂环烷基)、 $C_1-C_6$ 亚烷基(芳基)或 $C_1-C_6$ 亚烷基(杂芳基)。在本文公开的化合物的一些实施方案中, $R^c$ 和 $R^d$ 各自独立地是氢、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基或环烷基、杂环烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中, $R^c$ 和 $R^d$ 各自独立地是氢、 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_1-C_6$ 卤代烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中, $R^c$ 和 $R^d$ 各自独立地是氢或 $C_1-C_6$ 烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个 $R^c$ 和 $R^d$ 是氢。在本文公开的化合物的一些实施方案中, $R^c$ 和 $R^d$ 各自独立地是 $C_1-C_6$ 烷基。

[0278] 在本文公开的化合物的一些实施方案中, $R^c$ 和 $R^d$ 与它们所连接的原子一起形成杂环烷基,所述杂环烷基任选地被一个或多个R取代。

[0279] 在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)OCH<sub>3</sub>、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、 $C_1-C_6$ 羟基烷基、 $C_1-C_6$ 氨基烷基、 $C_1-C_6$ 杂烷基或 $C_3-C_6$ 环烷基;或者同一原子上的两个R形成氧代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、 $C_1-C_6$ 羟基烷基、 $C_1-C_6$ 氨基烷基、 $C_1-C_6$ 杂烷基或 $C_3-C_6$ 环烷基;或者同一原子上的两个R形成氧代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R独立地是卤素、-CN、-OH、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基或 $C_1-C_6$ 卤代烷基;或者同一原子上的两个R形成氧代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R独立地是卤素、-OH或 $C_1-C_6$ 烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R独立地是卤素或 $C_1-C_6$ 烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R独立地是卤素。

[0280] 在本文公开的化合物的一些实施方案中, $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^U$ 、 $R^T$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 基团中的一个或多个包含百分比高于氘的天然丰度的氘。

[0281] 在本文公开的化合物的一些实施方案中,下列基团中的一个或多个中的一个或多个<sup>1</sup>H被一个或多个氘替代: $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^U$ 、 $R^T$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 。

[0282] 在本文公开的化合物的一些实施方案中, $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^U$ 、 $R^T$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 中的每一个中的氘丰度独立地是按摩尔计至少1%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、

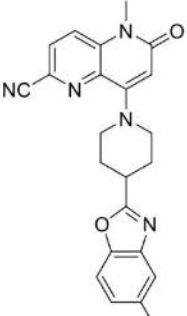
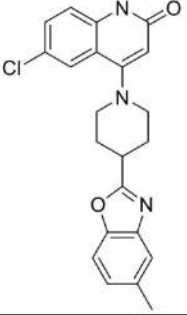
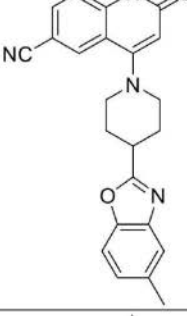
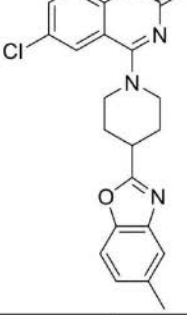
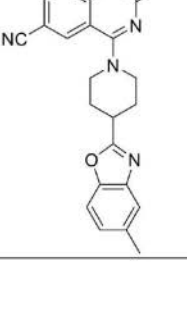
至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或100%。

[0283] 在本文公开的化合物的一些实施方案中,环A或环B的一个或多个<sup>1</sup>H被一个或多个氘替代。

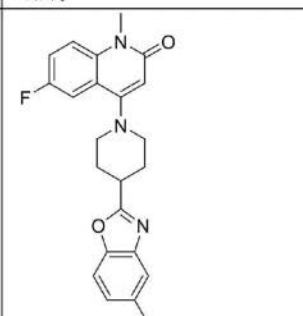
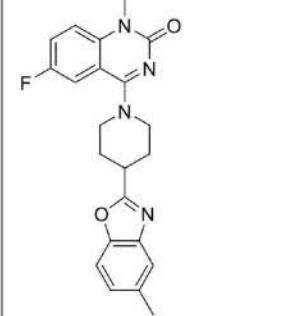
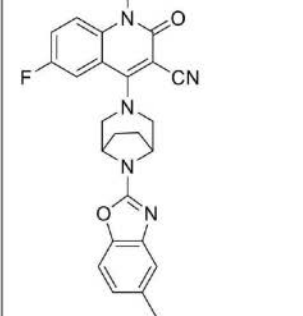
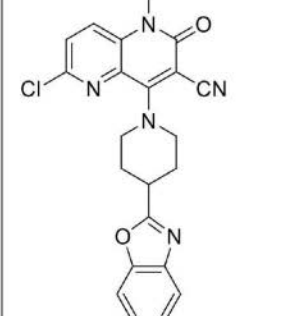
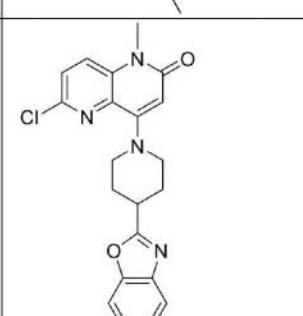
[0284] 本文考虑了上文描述的各种变量的基团的任意组合。在整个说明书中,基团及其取代基由本领域技术人员选择以提供稳定的部分和化合物。

[0285] 在一些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐是表1中的化合物之一。

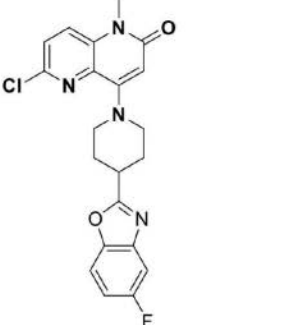
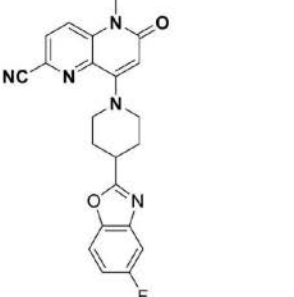
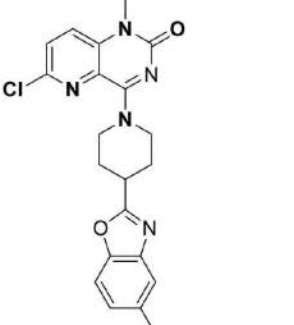
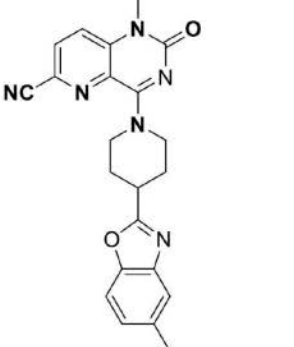
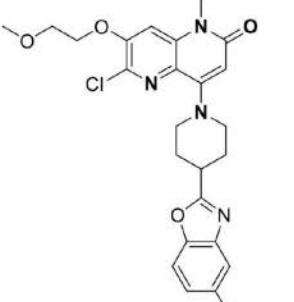
[0286] 表1

实施例	结构
1	
2	
3	
4	
5	

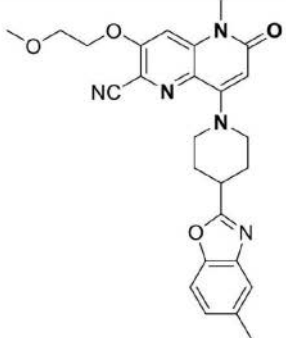
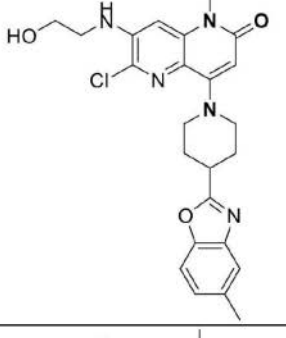
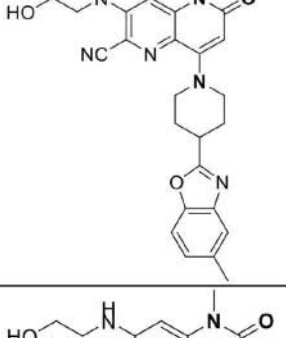
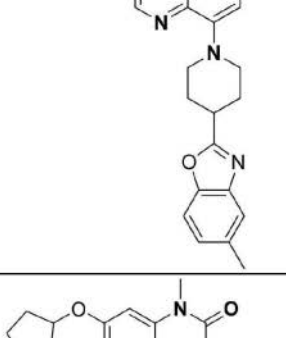
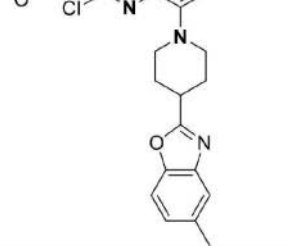
[0287]

实施例	结构
6	
7	
8	
9	
10	

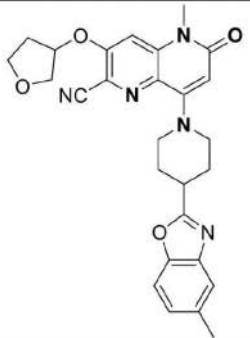
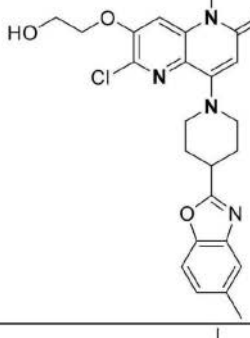
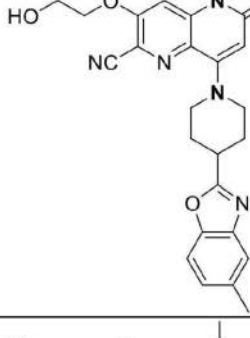
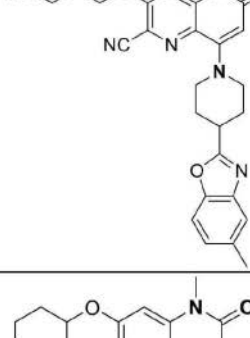
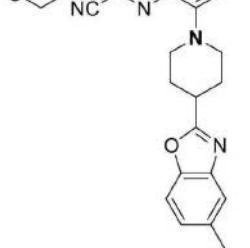
[0288]

实施例	结构
<b>11</b>	 <chem>Cc1nc(=O)c2cc(Cl)nc2n1C3CCNCC3c4nc5cc(F)cc5o4</chem>
<b>12</b>	 <chem>Cc1nc(=O)c2cc(N#C)nc2n1C3CCNCC3c4nc5cc(F)cc5o4</chem>
<b>13</b>	 <chem>Cc1nc(=O)c2cc(Cl)nc2n1C3CCNCC3c4nc5cc(C)cc5o4</chem>
<b>14</b>	 <chem>Cc1nc(=O)c2cc(N#C)nc2n1C3CCNCC3c4nc5cc(C)cc5o4</chem>
<b>15</b>	 <chem>Cc1nc(=O)c2cc(Cl)c(OCCO)c2n1C3CCNCC3c4nc5cc(C)cc5o4</chem>

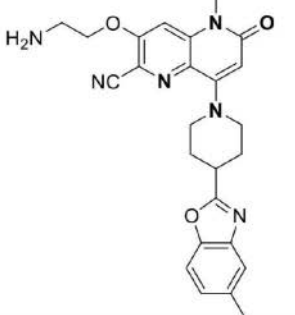
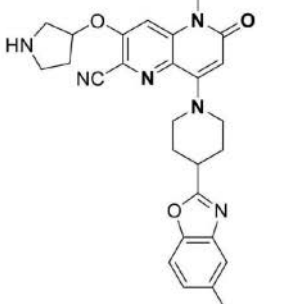
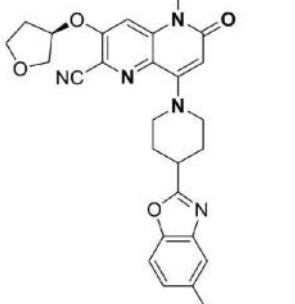
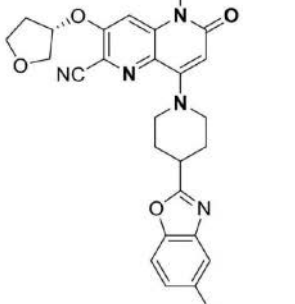
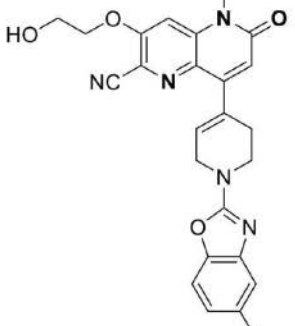
[0289]

实施例	结构
16	
17	
18	
19	
20	

[0290]

实施例	结构
21	
22	
23	
24	
25	

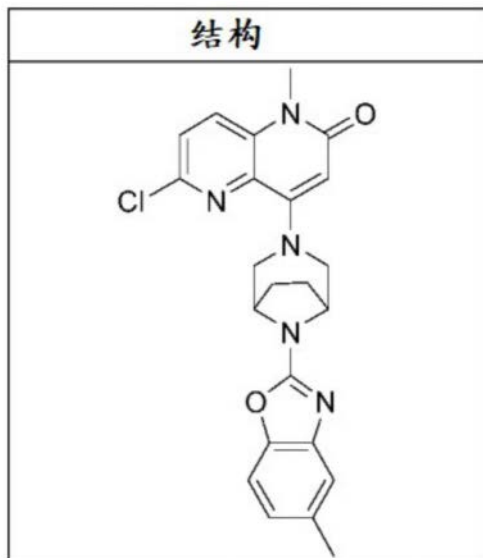
[0291]

实施例	结构
26	
27	
28	
29	
30	

[0292]

[0293] 在一些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐是表2中的化合物之一。

[0294] 表2



[0295]

[0296] 本文公开的化合物的其他形式

[0297] 异构体/立体异构体

[0298] 在一些实施方案中,本文所述的化合物作为几何异构体存在。在一些实施方案中,本文所述的化合物具有一个或多个双键。本文所述的化合物包括所有顺式(cis、syn、zusammen (Z))、反式(trans、anti、entgegen (E))异构体以及其相应的混合物。在一些情况下,本文所述的化合物具有一个或多个手性中心,并且每个中心都以R构型或S构型存在。本文所述的化合物包括所有非对映异构体、对映异构体和差向异构体形式以及其相应的混合物。在本文提供的化合物和方法的其他实施方案中,由单个制备步骤、组合或相互转化产生的对映异构体和/或非对映异构体的混合物可用于本文所述的应用。在一些实施方案中,通过将本文所述的化合物的外消旋混合物与光学活性拆分剂反应形成一对非对映异构体化合物,分离非对映异构体并回收光学纯对映异构体,从而将本文所述的化合物制备为其单独的立体异构体。在一些实施方案中,优选可离解的络合物。在一些实施方案中,非对映异构体具有不同的物理性质(例如,熔点、沸点、溶解度、反应性等),并利用这些差异进行分离。在一些实施方案中,通过手性色谱法分离,或者优选地通过基于溶解度差异的分离/拆分技术分离非对映异构体。在一些实施方案中,然后通过任何不会导致外消旋化的实用方法将光学纯对映异构体与拆分剂一起回收。

[0299] 同位素富集化合物

[0300] 除非另有说明,本文所述化合物可以表现出其天然同位素丰度,或者一个或多个原子可以人工富集具有相同原子序数但原子质量或质量数与自然界中主要发现的原子质量或质量数不同的特定同位素。本公开化合物的所有同位素变体,无论是否具有放射性,均被涵盖在本公开的范围。例如,氢具有三种天然存在的同位素,表示为 $^1\text{H}$ (氕)、 $^2\text{H}$ (氘)和 $^3\text{H}$ (氚)。氕是自然界中最丰富的氢同位素。氕的富集可提供一些治疗优势,例如增加体内半衰期和/或暴露,或者可提供用于研究体内药物消除和代谢途径的化合物。

[0301] 例如,本文所述的化合物可以人工富集一种或多种特定同位素。在一些实施方案中,本文所述的化合物可以人工富集一种或多种不是自然界中主要存在的同位素。在一些实施方案中,本文所述的化合物可以人工富集一种或多种选自氘( $^2\text{H}$ )、氚( $^3\text{H}$ )、碘-125( $^{125}\text{I}$ )

或碳-14 ( $^{14}\text{C}$ ) 的同位素。在一些实施方案中,本文所述化合物人工富集了一种或多种同位素,所述同位素选自 $^2\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{C}$ 、 $^{12}\text{N}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{16}\text{N}$ 、 $^{16}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{14}\text{F}$ 、 $^{15}\text{F}$ 、 $^{16}\text{F}$ 、 $^{17}\text{F}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{33}\text{S}$ 、 $^{34}\text{S}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{S}$ 、 $^{35}\text{Cl}$ 、 $^{37}\text{Cl}$ 、 $^{79}\text{Br}$ 、 $^{81}\text{Br}$ 、 $^{131}\text{I}$ 和 $^{125}\text{I}$ 。在一些实施方案中,富集同位素的丰度独立地是按摩尔计至少1%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或100%。

[0302] 在一些实施方案中,化合物至少在一个位置上被氘代。在一些实施方案中,本文公开的化合物的部分或全部被 $^2\text{H}$ 原子替代的 $^1\text{H}$ 原子。

[0303] 含氘化合物的合成方法是本领域已知的,仅通过非限制性实例的方式包括美国专利号5,846,514和6,334,997中描述的方法以及以下合成方法。例如,可以使用各种方法,例如在以下文献中描述的方法合成氘取代的化合物:Dean, Dennis C.; 编者. *Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development*. [In: *Curr., Pharm. Des.*, 2000; 6 (10)] 2000, 110pp; George W.; Varma, Rajender S. *The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates*, *Tetrahedron*, 1989, 45 (21), 6601-21; 和 Evans, E. Anthony. *Synthesis of radiolabeled compounds*, *J. Radioanal. Chem.*, 1981, 64 (1-2), 9-32。

[0304] 氘代起始材料是容易获得的,并且用于本文所述的合成方法以提供含氘化合物的合成。大量含氘试剂和构建单元 (building block) 可从化学供应商、例如 Aldrich Chemical Co. 处购买。

[0305] 药学上可接受的盐

[0306] 在一些实施方案中,本文所述的化合物作为其药学上可接受的盐存在。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过施用此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过以药物组合物形式施用此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。

[0307] 在一些实施方案中,本文所述的化合物具有酸性或碱性基团,因此可与多种无机或有机碱以及无机和有机酸中的任何一种反应,形成药学上可接受的盐。在一些实施方案中,这些盐是在本文公开的化合物的最终分离和纯化过程中原位制备的,或者通过将游离形式的纯化化合物与合适的酸或碱单独反应,并分离由此形成的盐制备的。

[0308] 药学上可接受的盐的实例包括通过本文所述化合物与无机 (mineral)、有机酸或无机碱反应制备的那些盐,这样的盐包括乙酸盐、丙烯酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴盐、丁酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、己酸盐、辛酸盐、氯苯甲酸盐、氯盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、癸酸盐、二葡萄糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖庚酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、己炔-1,6-二酸盐、羟基苯甲酸盐、 $\gamma$ -羟基丁酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、碘化物、异丁酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲磺酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、磷酸一氢盐、1-萘磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、棕榈酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、焦硫酸盐、焦磷酸盐、丙炔酸盐、邻苯二甲酸盐、苯乙酸盐、苯丁酸盐、丙磺酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、亚硫酸

盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一酸盐和二甲苯磺酸盐。

[0309] 进一步地,本文所述的化合物可以制备为药学上可接受的盐,所述药学上可接受的盐是通过使化合物的游离碱形式与以下药学上可接受的无机或有机酸反应形成的:包括但不限于无机酸,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸等;以及有机酸,例如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、对甲苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、芳基磺酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸和粘康酸(muconic acid)。在一些实施方案中,其他酸,例如草酸,虽然它们本身不是药学上可接受的,但用于制备可用作获得本文公开的化合物的中间体的盐及其药学上可接受的酸加成盐。

[0310] 在一些实施方案中,本文所述的包含游离酸基团的化合物与以下反应:合适的碱,例如药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物(hydroxide)、碳酸盐、碳酸氢盐、硫酸盐,氨,或药学上可接受的有机一级、二级、三级或四级胺。代表性盐包括碱或碱土盐,如锂、钠、钾、钙和镁以及铝盐等。碱的示例性实例包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化胆碱、碳酸钠、 $N^+(C_{1-4} \text{烷基})_4$ 等。

[0311] 用于形成碱加成盐的代表性有机胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。应理解,本文所述的化合物还包括它们所含的任何碱性含氮基团的季铵化产物。在一些实施方案中,通过这样的季铵化可获得水溶性或油溶性或分散性产物。

[0312] 互变异构体

[0313] 在某些情况下,化合物作为互变异构体存在。本文所述的化合物包括本文所述式内所有可能的互变异构体。互变异构体是通过氢原子迁移、同时伴随单键和相邻双键的转换而可相互转化的化合物。在可能发生互变异构化的键合排列中,将存在互变异构体的化学平衡。本文公开的化合物的所有互变异构形式均在考虑之列。互变异构体的确切比例取决于多种因素,包括温度、溶剂和pH。

[0314] 治疗方法

[0315] 本文公开了治疗有需要的个体的由DGK调节的疾病的方法,所述方法包括向所述个体施用治疗有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐。本文公开了治疗有需要的个体的疾病的方法,所述方法包括向所述个体施用治疗有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,疾病是癌症。

[0316] 本文公开了治疗有需要的个体的由DGK $\alpha$ 调节的疾病的方法,所述方法包括向所述个体施用治疗有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,疾病是癌症或病毒感染。

[0317] 在一些实施方案中,癌症是实体瘤。在一些实施方案中,癌症是血液癌。在一些实施方案中,癌症是乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、头颈癌、白血病、肝癌、肺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、甲状腺癌或泌尿道癌。

[0318] 在一些实施方案中,病毒感染是HIV感染、乙型肝炎病毒感染、丙型肝炎病毒感染、

人乳头瘤病毒感染、巨细胞病毒感染、单纯疱疹病毒感染、Epstein-Barr病毒感染或水痘带状疱疹病毒感染。

[0319] 本文公开了抑制至少一种二酰基甘油激酶活性的方法,所述方法包括向所述个体施用治疗有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述二酰基甘油激酶是二酰基甘油激酶 $\alpha$  (DGK $\alpha$ )。在一些实施方案中,所述二酰基甘油激酶是二酰基甘油激酶 $\zeta$  (DGK $\zeta$ )。本文公开了调节有需要的个体的至少一种二酰基甘油激酶的活性的方法,所述二酰基甘油激酶选自二酰基甘油激酶 $\alpha$  (DGK $\alpha$ ) 和二酰基甘油激酶 $\zeta$  (DGK $\zeta$ ),所述方法包括向所述个体施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐。本文公开了调节有需要的个体的二酰基甘油激酶 $\alpha$  (DGK $\alpha$ ) 活性的方法,所述方法包括向所述个体施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,个体患有本文所述的疾病。在一些实施方案中,个体患有癌症。

[0320] 剂量

[0321] 在某些实施方案中,含有本文所述化合物的组合物被施用用于治疗性疗法。在某些治疗性应用中,向已经患有疾病或病症的患者施用组合物,其量足以治愈或至少部分抑制疾病或病症的至少一种症状。用于此用途有效的量取决于疾病或病症的严重程度和病程、先前的治疗、患者的健康状况、体重和对药物的反应以及治疗医生的判断。治疗有效量任选地通过包括但不限于剂量递增和/或剂量范围 (Dose-ranging) 临床试验的方法来确定。

[0322] 在某些实施方案中,当患者的病症没有改善时,根据医生的判断,化合物的施用是长期施用,也就是说,持续一段延长的时间,包括在患者的整个生命期间,以改善或以其他方式控制或限制患者的疾病或病症的症状。

[0323] 一旦患者病症有所改善,必要时施用维持剂量。随后,在特定实施方案中,根据症状变化减少施用的剂量或频率、或两者。

[0324] 对应于这种量的给定药剂的量取决于多种因素,例如具体化合物、疾病状况及其严重程度、需要治疗的个体或宿主的特性(例如体重、性别),但仍根据病例的具体情况确定,包括例如所施用的特定药剂、施用途径、所治疗的病症以及所治疗的个体或宿主。

[0325] 在一些实施方案中,用于治疗成年人的剂量通常是每天0.01mg-5000mg。在一些实施方案中,适用于本文所述化合物或其药学上可接受的盐的日剂量是每公斤体重约0.01至约50mg/kg。在各种实施方案中,日剂量和单位剂量根据许多变量而改变,这些变量包括但不限于所用化合物的活性、待治疗的疾病或病症、施用方式、单个个体的要求、待治疗的疾病或病症的严重程度以及医生的判断。

[0326] 施用途径

[0327] 合适的施用途径包括但不限于口服、静脉内、直肠、气雾剂、肠胃外、眼部、肺部、经粘膜、经皮、阴道、耳部、鼻部和局部施用。此外,仅通过举例的方式,肠胃外递送包括肌肉内、皮下、静脉内、髓内注射,以及鞘内、直接心室内、腹膜内、淋巴管内和鼻内注射。

[0328] 在某些实施方案中,本文所述的化合物以局部而非全身方式施用,例如,通过将化合物直接注射至器官中,通常是以贮库制剂或缓释制剂的形式。在特定实施方案中,长效制剂通过植入(例如皮下或肌肉内)或肌肉内注射施用。此外,在其他实施方案中,药物以靶向药物递送系统的形式递送,例如,以包被有器官特异性抗体的脂质体的形式。在这样的实施

方案中,脂质体靶向器官并被器官选择性吸收。在又一个实施方案中,本文所述的化合物以快速释放制剂的形式、以延长释放制剂的形式或以中速释放制剂的形式提供。

[0329] 药物组合物/制剂

[0330] 根据标准药物实践,将本文所述的化合物单独或与药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂组合以药物组合物的形式施用于有需要的个体。在一些实施方案中,将本文所述的化合物施用于动物。

[0331] 在另一方面,本文提供了药物组合物,所述药物组合物包含本文所述化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂。药物组合物以常规方式使用一种或多种药学上可接受的赋形剂配制,所述赋形剂有助于将活性化合物加工成可用于药物的制剂。适当的制剂取决于所选择的施用途径。本文所述药物组合物的概述可以在例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第十九版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 和 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第七版 (Lippincott Williams & Wilkins 1999) 中找到,在此通过引用并入本文以进行此类公开。

[0332] 在一些实施方案中,药学上可接受的赋形剂选自载体、粘合剂、填充剂、助悬剂、调味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、润湿剂、增塑剂、稳定剂、渗透促进剂、润湿剂、消泡剂、抗氧化剂、防腐剂及其任意组合。

[0333] 本文描述的药物制剂包括但不限于水性液体分散体、液体、凝胶、糖浆、酏剂、浆液、混悬液、自乳化分散体、固溶体、脂质体分散体、气雾剂、固体口服剂型、粉末、速释制剂、控释制剂、速溶制剂、片剂、胶囊、丸剂、散剂、糖衣丸 (dragees)、泡腾制剂、冻干制剂、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲释放制剂、多颗粒制剂以及混合速释和控释制剂。

[0334] 组合

[0335] 本文公开了使用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与另外的治疗剂组合治疗与 DGK $\alpha$  相关的疾病或障碍的方法。

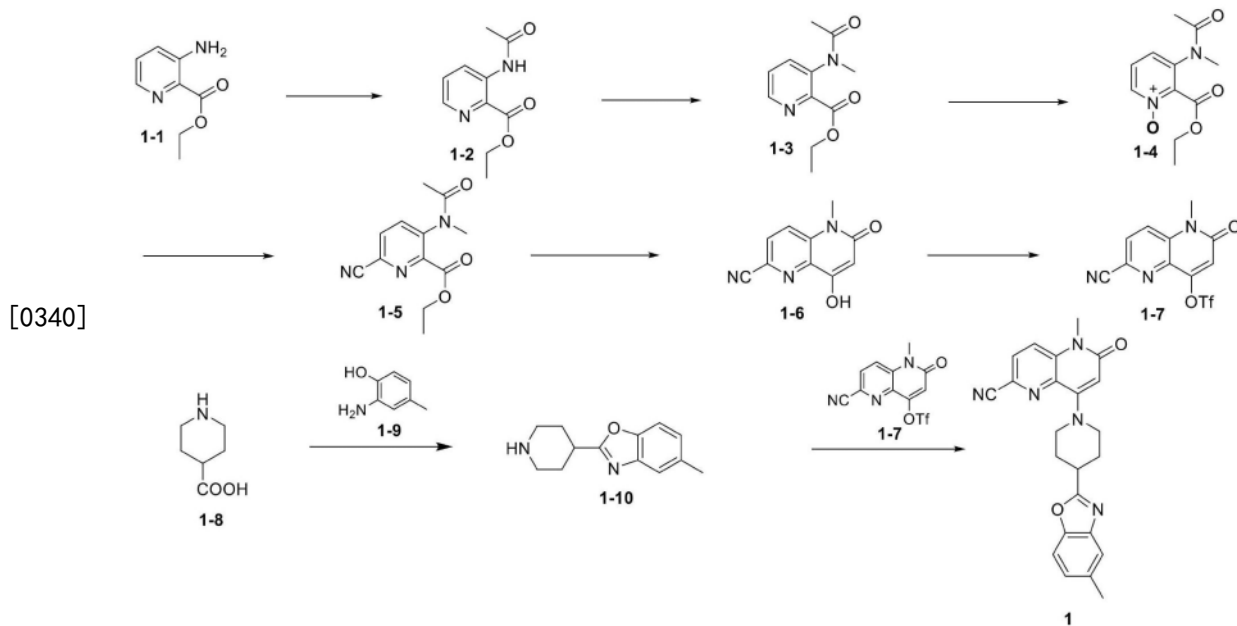
[0336] 在一些实施方案中,另外的治疗剂与本文公开的化合物同时施用。在一些实施方案中,另外的治疗剂和本文公开的化合物依次施用。在一些实施方案中,另外的治疗剂的施用频率低于本文公开的化合物。在一些实施方案中,另外的治疗剂的施用频率高于本文公开的化合物。在一些实施方案中,在施用本文公开的化合物之前施用另外的治疗剂。在一些实施方案中,在施用本文公开的化合物之后施用另外的治疗剂。

[0337] 在一些实施方案中,另外的治疗剂是抗癌剂。在一些实施方案中,抗癌剂是免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是抗 CTLA-4 (细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4) 抗体、抗 PD-1 (程序性死亡受体 1) 抗体或抗 PD-L1 (程序性死亡配体 1) 抗体。

[0338] 在一些实施方案中,另外的治疗剂是抗病毒剂。

## 实施例

[0339] 实施例 1: 5-甲基-8-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-基)-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈



[0341] 在室温下,向化合物1-1 (10g, 60.18mmol) 在THF (100mL) 中的混合物中加入 $\text{Ac}_2\text{O}$  (55.29g, 541.58mmol)。将反应混合物在 $60^\circ\text{C}$ 、在 $\text{N}_2$ 下搅拌18h。冷却至室温后,在减压下浓缩混合物。向所得残余物中加入石油醚 (500mL), 并将悬浮液在 $20^\circ\text{C}$ 搅拌30min。过滤混合物, 用石油醚 (500mL) 漂洗滤饼。收集滤饼并在真空下干燥, 得到化合物1-2。MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 209.0。

[0342] 在 $20^\circ\text{C}$ , 向化合物1-2 (10.7g, 51.39mmol) 和碳酸铯 (25.11g, 77.08mmol) 在DMF (200mL) 中的混合物中加入碘甲烷 (10.94g, 77.08mmol)。将混合物在室温下搅拌18h。反应混合物用水 (500mL) 稀释, 并用DCM ( $3 \times 200\text{mL}$ ) 萃取。合并的有机层用盐水 ( $2 \times 100\text{mL}$ ) 洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并在减压下浓缩。向所得残余物中加入石油醚 (500mL), 并将悬浮液在 $20^\circ\text{C}$ 搅拌30min。过滤混合物, 并用石油醚 (500mL) 漂洗滤饼。收集滤饼并在减压下干燥, 得到化合物1-3。MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 223.1。

[0343] 在 $0-5^\circ\text{C}$ , 向化合物1-3 (4g, 18.00mmol) 在DCM (200mL) 中的混合物中加入过氧化脲 (2.54g, 27.0mmol), 然后在40min内缓慢加入三氟乙酸酐 (5.67g, 27.00mmol)。反应混合物在加入三氟乙酸酐的过程中固化。添加完成后, 将反应混合物在 $20^\circ\text{C}$ 搅拌18h。反应混合物用10%  $\text{NaHCO}_3$ 溶液 (100mL) 淬灭, 并用DCM ( $3 \times 100\text{mL}$ ) 萃取。合并的有机层用盐水 ( $2 \times 100\text{mL}$ ) 洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 并在减压下浓缩, 得到化合物1-4, 其不经进一步纯化即用于下一步。MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 239.1。

[0344] 在 $20^\circ\text{C}$ , 向化合物1-4 (1.8g, 7.56mmol) 在DCM (150mL) 中的混合物中加入三甲基氰硅烷 (1.23g, 11.33mmol)。将反应混合物搅拌10min并冷却至 $-10^\circ\text{C}$ 。然后, 在15min内通过10mL加料漏斗加入苯甲酰氯 (1.59g, 11.33mmol), 接着在20min内通过10mL加料漏斗缓慢加入TEA (1.15g, 11.33mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18h。用10%  $\text{NaHCO}_3$ 溶液 (100mL) 淬灭反应混合物, 并用DCM ( $3 \times 100\text{mL}$ ) 萃取。合并的有机层用盐水 ( $2 \times 100\text{mL}$ ) 洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 得到化合物1-5。MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 248.1。

[0345] 在 $\text{N}_2$ 下, 在 $-78^\circ\text{C}$ , 在10min内向化合物1-5 (1.6g, 6.47mmol) 在四氢呋喃 (100mL) 中

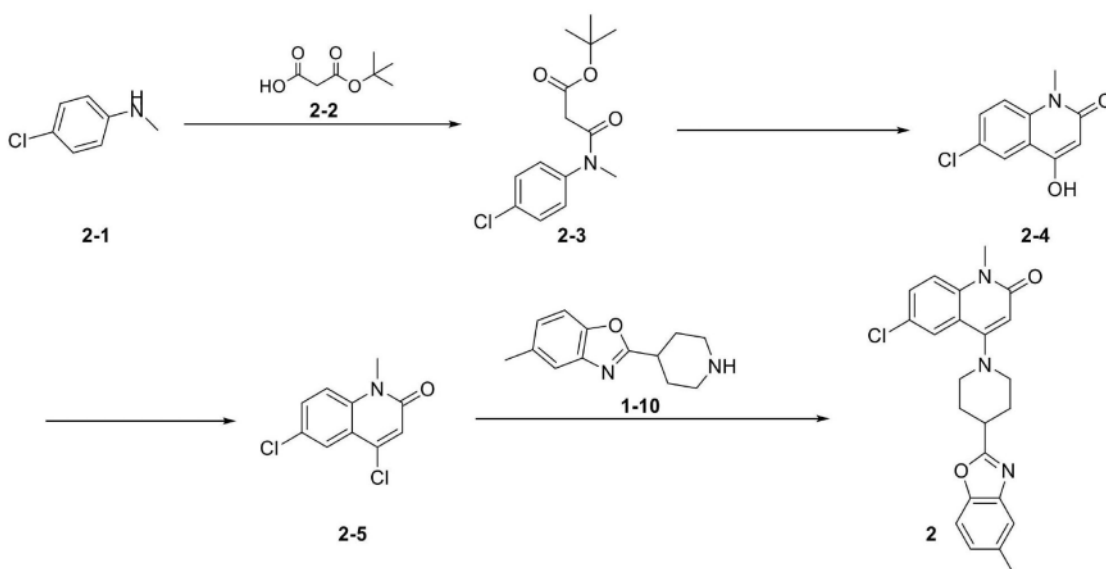
的混合物中加入KHMDS (7.76mL, 7.76mmol, 1M)。将反应混合物搅拌15min。在30min内将反应混合物缓慢温至20°C, 然后再搅拌18h, 将反应混合物冷却至0°C。用饱和碳酸氢钠溶液 (70mL) 淬灭反应。混合物用乙酸乙酯 (2×100mL) 洗涤。收集水层, 并用1.5N HCl酸化以调节pH至~3.0。将混合物搅拌15min, 并形成沉淀。通过过滤收集沉淀, 得到化合物1-6。MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 202.1。

[0346] 向化合物1-6 (920mg, 4.57mmol) 在DMF (50mL) 中的溶液中加入Et<sub>3</sub>N (1388mg, 5.49mmol) 和1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺 (1.96g, 5.49mmol)。将反应混合物在20°C、在N<sub>2</sub>下搅拌18h。将混合物倒入水 (100mL) 中, 并用DCM (30mL×3) 萃取, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化, 得到化合物1-7。MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 334.2。

[0347] 向化合物1-8 (5g, 38.71mmol) 和化合物1-9 (5.01g, 40.65mmol) 的混合物中加入PPA (25g, 73.98mmol), 并将反应混合物在180°C搅拌2h。冷却至20°C后, 用水淬灭反应。用50%氢氧化钾水溶液将混合物调节至pH=12, 然后用二氯甲烷 (2×200mL) 萃取。有机层用饱和盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下蒸发, 得到化合物1-10。MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 217.0。

[0348] 向化合物1-7 (80mg, 0.230mmol) 在DMSO (10mL) 中的溶液中加入化合物1-10 (59.56mg, 0.275mmol) 和乙基二异丙胺 (0.190mL, 1.148mmol)。将反应混合物在130°C搅拌3h。在减压下浓缩混合物。残余物通过制备型HPLC纯化, 得到实施例1。MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 400.2。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO) δ 8.17 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.05 (d, J=12.7Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.15 (t, J=11.1Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 2H)。

[0349] 实施例2: 6-氯-1-甲基-4-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-基)喹啉-2(1H)-酮



[0351] 在0°C, 向化合物2-1 (5g, 35.31mmol) 在DCM (200mL) 中的溶液中加入化合物2-2 (5.77g, 36.02mmol), 然后分几批加入EDCI (6.90g, 36.02mmol)。将反应混合物在0°C搅拌1h。混合物用1M NaOH (50mL×3) 洗涤, 然后用1M HCl (50mL×3) 洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,

过滤并在减压下浓缩,得到化合物2-3,其不经进一步纯化即用于下一步。MS (ESI)  $m/z$  (M-56+H)<sup>+</sup> = 228.1。

[0352] 向化合物2-3 (10g, 32.72mmol) 在甲磺酸 (50mL) 中的溶液中加入五氧化二磷 (6.97g, 49.08mmol)。将反应混合物在60°C搅拌0.5h,然后在110°C再搅拌0.5h。将混合物冷却至20°C并倒入冰水 (150mL) 中。将混合物搅拌0.5h,然后过滤。将滤饼在减压下干燥,得到化合物2-4,其不经进一步纯化即用于下一步。MS (ESI)  $m/z$  (M+CH<sub>3</sub>CN+H)<sup>+</sup> = 251.1。

[0353] 在100°C,将化合物2-4 (2g, 9.14mmol) 在POCl<sub>3</sub> (30mL) 中的混合物搅拌3h。蒸发该混合物并倒入冰水 (20mL) 中。用饱和碳酸氢钠溶液将混合物调节至pH=8.0,并用DCM (100mL×3) 萃取。合并的有机层合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩,得到化合物2-5,其不经进一步纯化即用于下一步。MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 228.1。

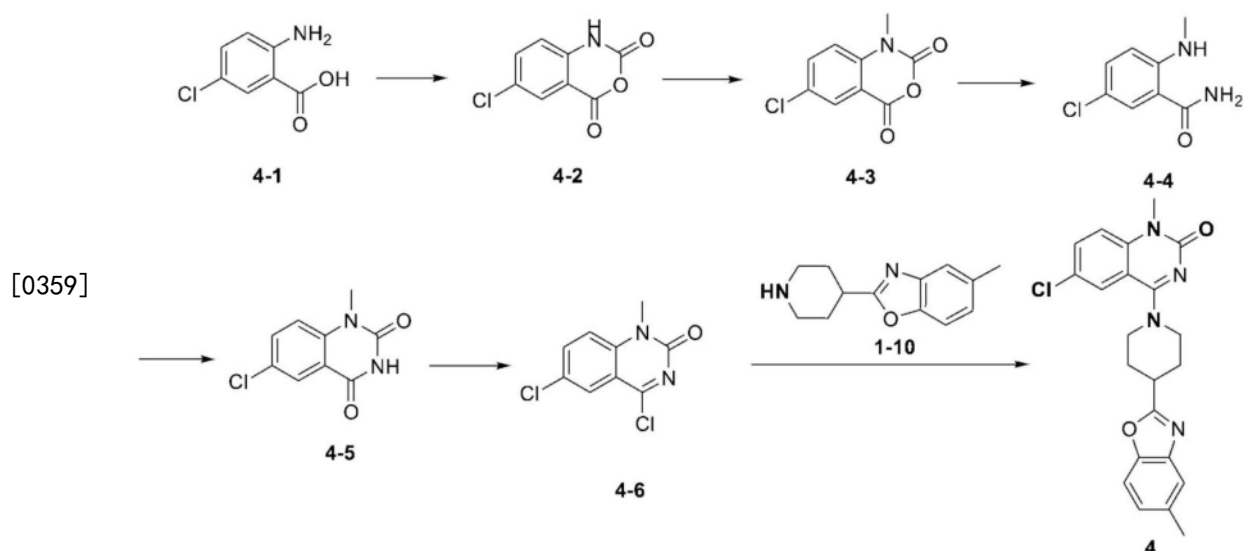
[0354] 向化合物2-5 (100mg, 0.438mmol) 和化合物1-10 (142.25mg, 0.658mmol) 在DMSO (4mL) 中的混合物中加入DIEA (0.362mL, 2.192mmol)。将混合物在130°C、在N<sub>2</sub>下搅拌5h。用H<sub>2</sub>O (15mL) 淬灭混合物,并用EtOAc (2×15mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (3×30mL) 洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗产物。残余物经制备型HPLC纯化,得到实施例2。MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 408.1。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.71-7.62 (m, 2H), 7.60-7.48 (m, 3H), 7.19 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.46-3.38 (m, 2H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.01-2.87 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.32-2.24 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 2H)。

[0355] 实施例3:1-甲基-4-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-甲腈



[0357] 向化合物3-1 (实施例2) (30mg, 0.057mmol) 在DMA (1mL) 中的混合物中加入Zn(CN)<sub>2</sub> (13.44mg, 0.114mmol)、Zn (3.74mg, 0.057mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (10.48mg, 0.011mmol)、Zn(OAc)<sub>2</sub> (2.10mg, 0.011mmol) 和DPPF (6.35mg, 0.011mmol)。将反应混合物在密封管中在150°C、在微波下搅拌1h。混合物用DCM (50mL) 稀释并过滤,然后在减压下浓缩滤液。残余物经制备型HPLC纯化,得到实施例3。MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 399.3。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.14 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.00 (dd, J=8.8, 1.7Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.44 (d, J=12.3Hz, 2H), 2.95 (t, J=10.8Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.37-2.10 (m, 5H)。

[0358] 实施例4:6-氯-1-甲基-4-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-基)喹啉-2(1H)-酮



[0360] 向化合物4-1 (10g, 58.28mmol) 在二噁烷 (100mL) 中的混合物中加入氯甲酸三氯甲酯 (86.47g, 437.11mmol)。将反应混合物在110°C搅拌4h, 过滤反应混合物, 并将滤饼在减压下干燥, 得到化合物4-2, 其不经进一步纯化即用于下一步。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.86 (s, 1H), 7.87 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.78 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.8Hz, 1H)。

[0361] 向化合物4-2 (10g, 50.62mmol) 在DMF (100mL) 中的混合物中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.44g, 60.74mmol) 和CH<sub>3</sub>I (5mL, 75.91mmol)。将反应混合物在20°C、在N<sub>2</sub>下搅拌12h。混合物用水 (300mL) 淬灭。过滤反应混合物, 并将滤饼在减压下干燥, 得到化合物4-3, 其不经进一步纯化即用于下一步。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.96 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.93-7.87 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.46 (s, 3H)。

[0362] 向化合物4-3 (1500mg, 7.09mmol) 在THF (10mL) 中的混合物中加入氢氧化铵 (0.546mL, 14.178mmol)。将混合物在60°C搅拌2h。用EA (30ml) 稀释反应混合物。有机层用水 (30mL) 和饱和盐水 (2×30mL) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到化合物4-4, 其不经进一步纯化即用于下一步。MS (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 185.2。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.92 (s, 1H), 7.65 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 6.64 (d, J=9.2Hz, 1H), 2.77 (s, 3H)。

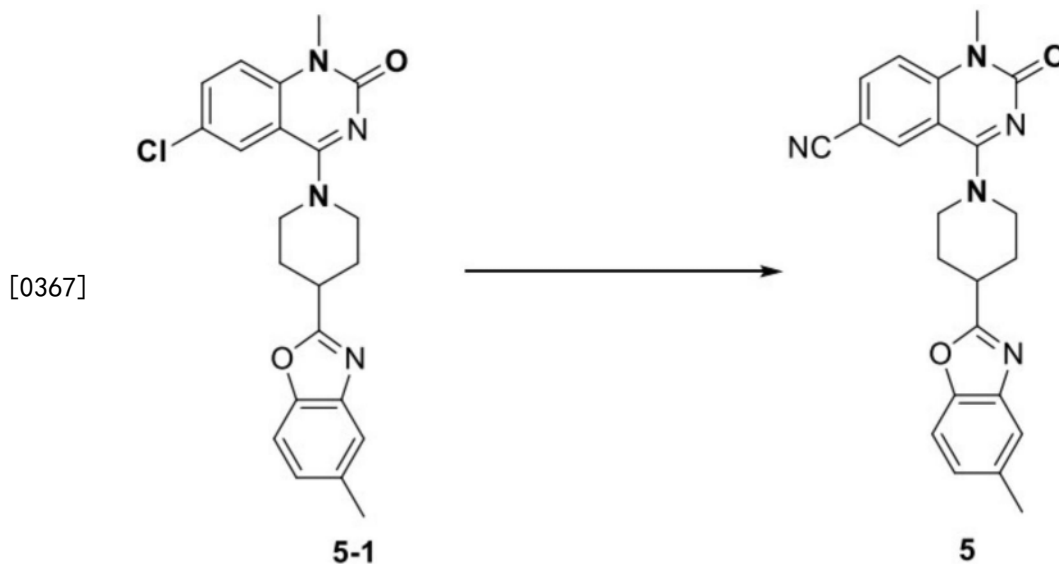
[0363] 在N<sub>2</sub>下, 在0°C, 向化合物4-4 (1000mg, 5.417mmol) 在DMF (15mL) 中的混合物中加入NaH (1083.31mg, 27.08mmol, 60%, 在矿物油中)。将反应混合物在0°C-20°C、在N<sub>2</sub>下搅拌1h。将CDI (1317.44mg, 8.125mmol) 加入到该混合物中。将混合物在70°C、在N<sub>2</sub>下搅拌2h。混合物用DCM (15ml) 稀释, 用1M HCl调节至pH=4-5, 并形成沉淀。过滤混合物, 用H<sub>2</sub>O (20mL) 洗涤滤饼并在减压下干燥, 得到化合物4-5, 其不经进一步纯化即用于下一步。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 7.92 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.46 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.43 (s, 3H)。

[0364] 向化合物4-5 (100mg, 0.475mmol) 在甲苯 (5mL) 中的混合物中加入POCl<sub>3</sub> (0.221mL, 2.374mmol) 和DIEA (0.392mL, 2.374mmol)。将反应混合物在110°C搅拌3h。在减压下浓缩混合物, 得到化合物4-6, 其不经进一步纯化即用于下一步。MS (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 228.9。

[0365] 向化合物4-6 (100mg, 0.437mmol) 和化合物1-10在二噁烷 (5mL) 中的混合物中加入DIEA (0.072mL, 0.437mmol)。将混合物在90°C、在N<sub>2</sub>下搅拌2h。在减压下浓缩反应混合物。残

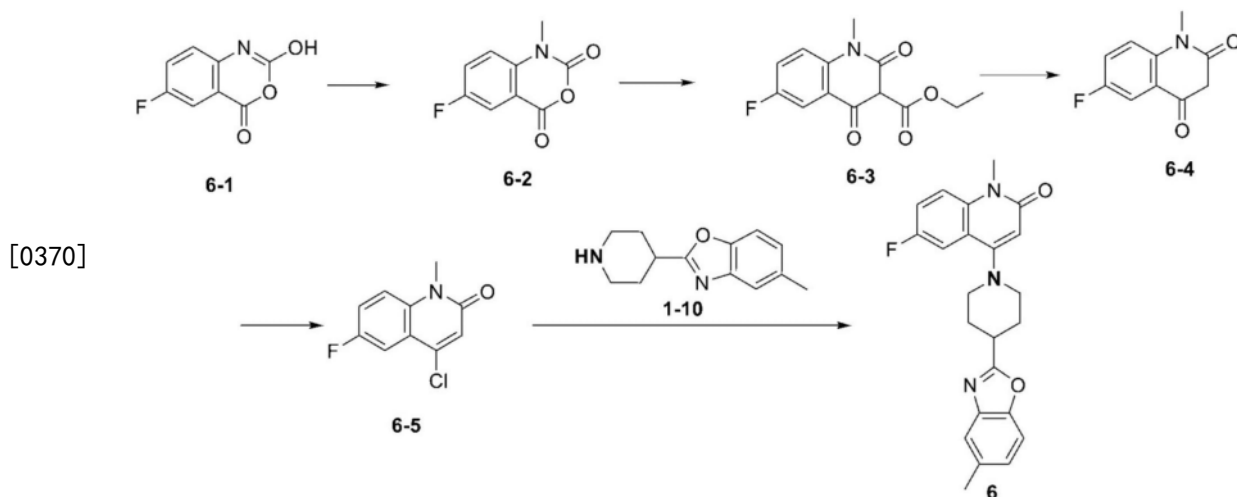
余物通过制备型HPLC纯化,得到实施例4。MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 409.1. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  7.80-7.73 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.21 (d, J=13.2Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.44-3.37 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.28-2.16 (m, 2H), 2.08-1.92 (m, 2H)。

[0366] 实施例5: 1-甲基-4-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈



[0368] 向化合物5-1 (实施例4) (100mg, 0.245mmol) 和Zn (15.99mg, 0.245mmol) 在DMF (5mL) 中的混合物中加入双(乙酸)锌 (4.49mg, 0.024mmol)、Zn(CN)<sub>2</sub> (57.43mg, 0.489mmol)、DPPF (40.82mg, 0.049mmol) 和Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (22.40mg, 0.024mmol)。将混合物在密封管中在120 °C、在微波下搅拌1h。过滤反应混合物,并在减压下浓缩滤液。残余物通过制备型HPLC纯化 (流速20ml/min;流动相:0.1%FA溶液,乙腈;梯度:43%-53%乙腈柱:C18),得到实施例5。MS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 400.2. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.02 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.42 (d, J=12.4Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.45 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.37 (s, 2H), 2.27 (s, 2H)。

[0369] 实施例6: 6-氟-1-甲基-4-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-基)喹啉-2(1H)-酮



[0371] 向化合物6-1 (3g, 16.56mmol) 在DMF (20mL) 中的混合物中加入 $K_2CO_3$  (6.867g, 49.69mmol) 和MeI (3.53g, 24.85mmol)。将混合物在20°C、在 $N_2$ 下搅拌2h。用 $H_2O$  (50mL) 淬灭混合物, 并形成沉淀。过滤混合物。滤饼用 $H_2O$  (20mL) 洗涤, 并在减压下干燥, 得到化合物6-2, 其不经进一步纯化即用于下一步。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  7.85-7.68 (m, 2H), 7.58-7.41 (m, 1H), 3.47 (s, 3H)。

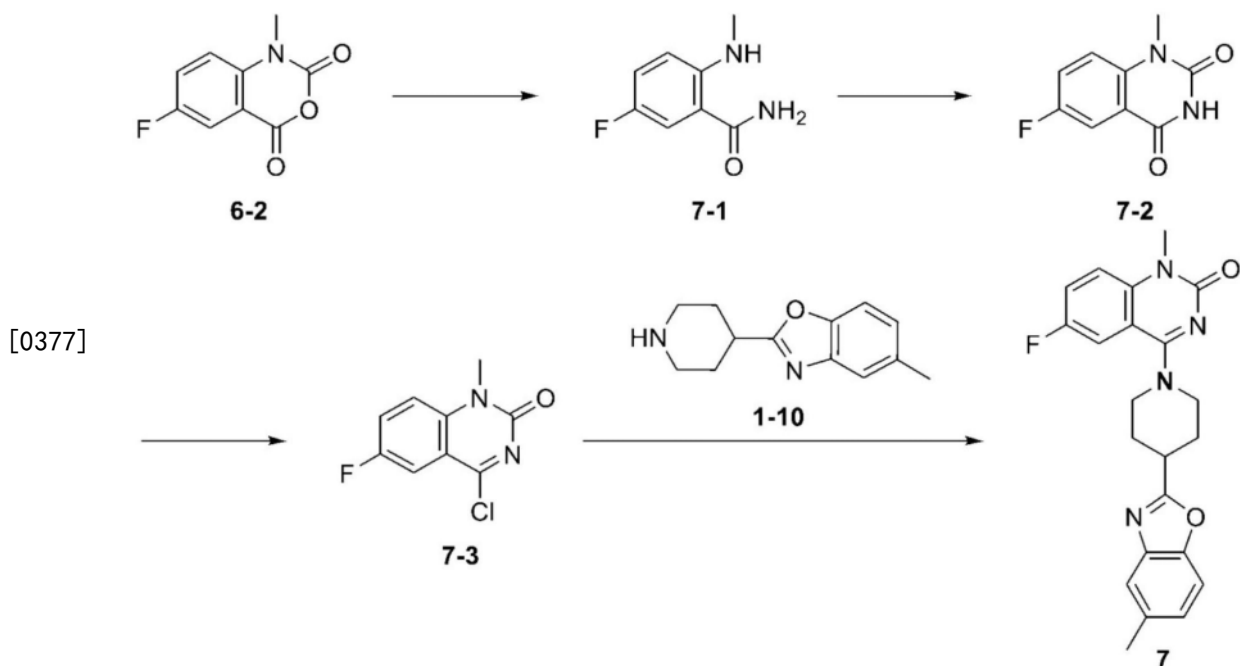
[0372] 向化合物6-2 (500mg, 2.562mmol) 在NMP (10mL) 中的混合物中加入丙二酸二乙酯 (451.41mg, 2.818mmol) 和NaH (122.98mg, 3.075mmol, 60%, 在矿物油中)。将混合物在120°C、在 $N_2$ 下搅拌2h。混合物用PE/EtOAc (150mL/30mL) 稀释, 并用盐水 (3  $\times$  150mL) 洗涤。有机层经 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到化合物6-3, 其不经进一步纯化即用于下一步。MS (ESI)  $m/z$  (M-H) $^+$  = 264.0。

[0373] 向化合物6-3 (286mg, 1.078mmol) 在二噁烷 (4mL) 和 $H_2O$  (2mL) 中的混合物中加入NaOH (431.31mg, 10.783mmol)。将混合物在120°C、在 $N_2$ 下搅拌16h。在减压下浓缩混合物。用HCl水溶液 (1M) 将混合物调节至pH=4-5, 并形成沉淀。过滤混合物。用 $H_2O$  (20mL) 漂洗滤饼并在减压下干燥, 得到化合物6-4, 其不经进一步纯化即用于下一步。MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 194.0。

[0374] 在 $N_2$ 下, 在90°C, 将化合物6-4 (193mg, 0.999mmol) 在 $POCl_3$  (4mL) 中的混合物搅拌2h。用 $NaHCO_3$ 水溶液调节残余物至pH=7-8, 并用DCM (150mL) 萃取。有机层用盐水 (3  $\times$  150mL) 洗涤, 经 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到化合物6-5, 其不经进一步纯化即用于下一步。MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 211.9。

[0375] 向化合物6-5 (146mg, 0.69mmol) 在IPA (10mL) 中的混合物中加入化合物1-10 (149.23mg, 0.69mmol) 和DIEA (445.86mg, 3.45mmol)。将混合物在90°C、在 $N_2$ 下搅拌16h。在减压下浓缩混合物, 得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC纯化, 得到实施例6。MS (ESI)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 392.3。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  7.67-7.39 (m, 5H), 7.19 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.00-2.87 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.34-2.05 (m, 4H)。

[0376] 实施例7: 6-氟-1-甲基-4-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-基)喹唑啉-2(1H)-酮



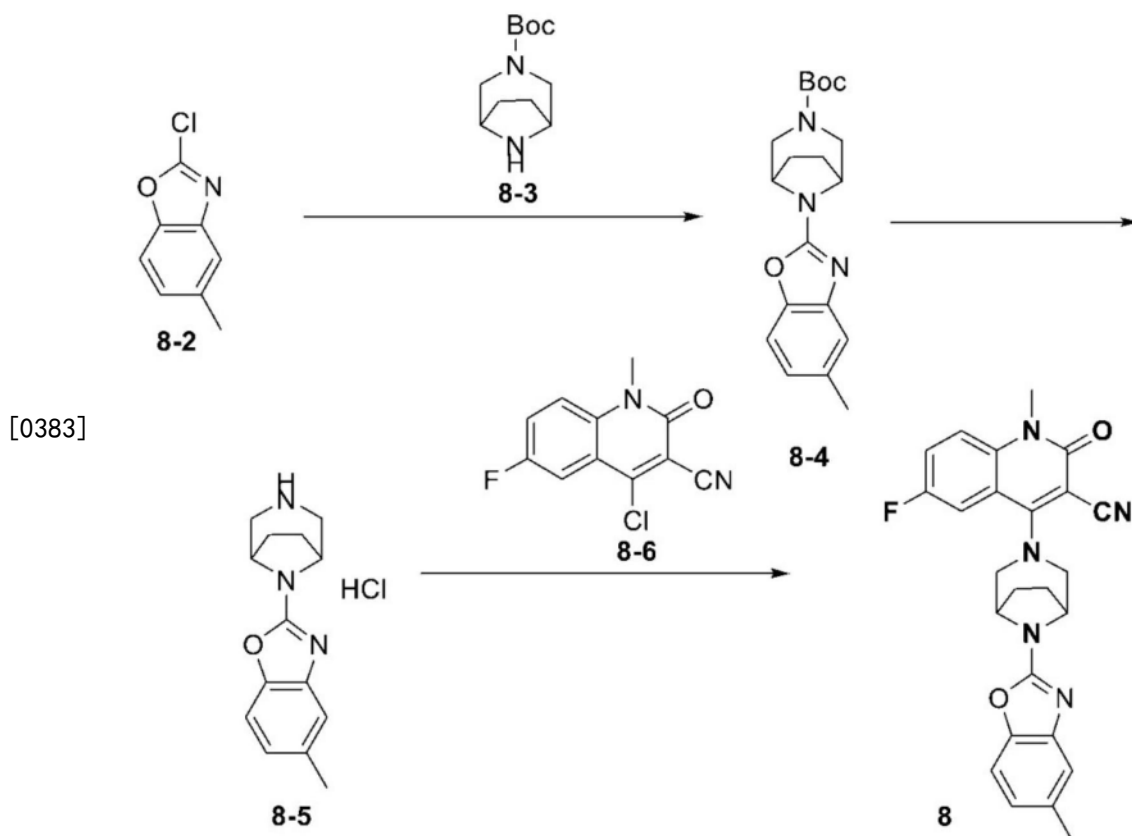
[0378] 向化合物6-2 (600mg, 3.08mmol) 在THF (7mL) 中的混合物中加入氢氧化铵 (3.5mL, 25.44mmol)。将混合物在15°C搅拌30min。在减压下浓缩混合物。将HCl (4M) 在MeOH中的溶液加入到残余物中并将混合物在15°C搅拌16h。在减压下浓缩混合物。用NaHCO<sub>3</sub>水溶液调节残余物至pH=8-9, 并用DCM (50mL) 萃取。有机层用盐水 (3×50mL) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到化合物7-1, 其不经进一步纯化即用于下一步。MS (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 169.0。

[0379] 向化合物7-1 (440mg, 2.62mmol) 在THF (5mL) 中的混合物中加入NaH (313.92mg, 13.08mmol, 60%, 在矿物油中) 和CDI (636.28mg, 3.92mmol)。将混合物在15°C、在N<sub>2</sub>下搅拌3h。用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液 (30mL) 淬灭混合物, 并形成沉淀。过滤混合物。用DCM (30mL) 漂洗滤饼并在减压下干燥, 得到化合物7-2。MS (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 195.0。

[0380] 向化合物7-2 (356mg, 1.83mmol) 在甲苯 (5mL) 中的混合物中加入DIEA (1.52mL, 9.17mmol) 和POCl<sub>3</sub> (0.85mL, 9.17mmol)。将混合物在110°C、在N<sub>2</sub>下搅拌3h。用NaHCO<sub>3</sub>水溶液调节残余物至pH=7-8, 并用DCM (30mL) 萃取。有机层用盐水 (3×50mL) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到化合物7-3, 其不经进一步纯化即用于下一步。MS (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 212.9。

[0381] 向化合物7-3 (200mg, 0.94mmol) 在IPA (5mL) 中的混合物中加入化合物1-10 (122.07mg, 0.56mmol) 和DIEA (607.92mg, 4.70mmol)。将混合物在90°C、在N<sub>2</sub>下搅拌16h。在减压下浓缩混合物。粗产物经制备型HPLC纯化, 得到实施例7。MS (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 393.0。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.71-7.53 (m, 3H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.27-4.14 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.43-3.35 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.25-2.16 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H)。

[0382] 实施例8: 6-氟-1-甲基-4-((1R, 5S)-8-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)-3, 8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-氧代-1, 2-二氢喹啉-3-甲脒

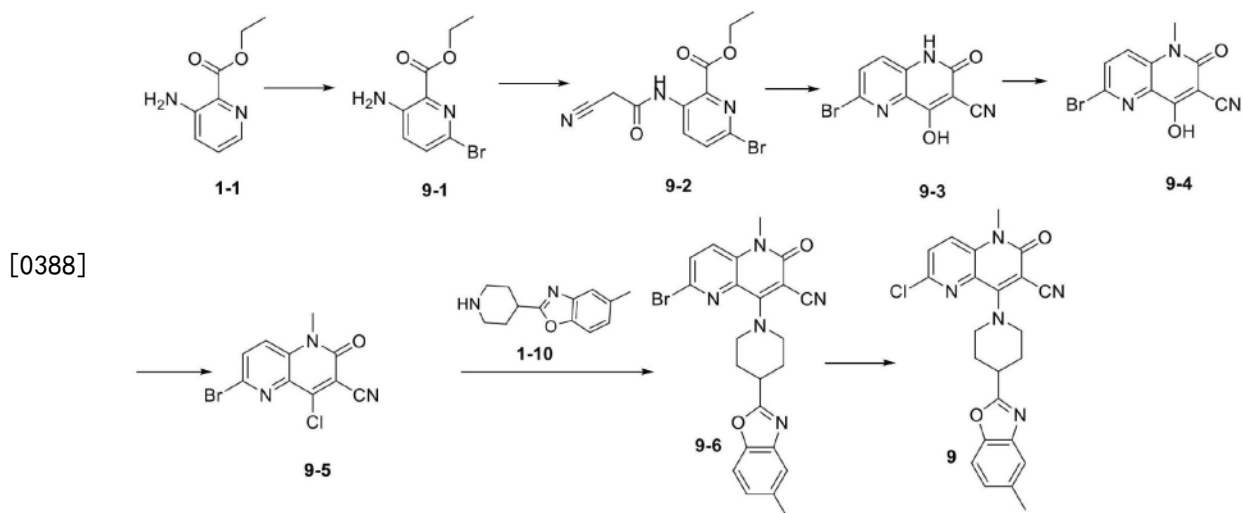


[0384] 向化合物8-2 (500mg, 2.596mmol) 在DMSO (30mL) 中的混合物中加入DIEA (2.145mL, 12.97mmol) 和化合物8-3 (551.02mg, 2.596mmol)。将反应混合物在100°C搅拌2h。将混合物倒入冰水 (100mL) 中, 用DCM (3×50mL) 萃取。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到粗产物, 将其通过快速柱色谱法纯化, 用石油醚/乙酸乙酯=1/1洗脱, 得到化合物8-4。MS (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup>=344.2。

[0385] 在25°C, 将化合物8-4 (900mg, 2.530mmol) 在HCl/二噁烷 (50mL, 4M) 中的混合物搅拌2h。在减压下浓缩混合物, 得到化合物8-5, 其不经进一步纯化即用于下一步。MS (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup>=244.1。

[0386] 向化合物8-6 (150mg, 0.628mmol) 在DMSO (20mL) 中的混合物中加入DIEA (1.037mL, 6.276mmol) 和化合物8-5 (240.15mg, 0.816mmol)。将反应混合物在130°C搅拌2h。将该混合物倒入冰水 (100mL) 中, 用DCM (3×50mL) 萃取。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到粗产物, 通过制备型HPLC纯化, 得到实施例8。MS (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup>=444.4。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, MeOD) δ7.88 (dd, J=9.6, 2.9Hz, 1H), 7.69 (dd, J=9.4, 4.6Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.98 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.75-4.70 (m, 2H), 3.97 (d, J=11.1Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.53 (d, J=10.0Hz, 2H), 2.46-2.39 (m, 5H), 2.37-2.25 (m, 2H)。

[0387] 实施例9: 6-氯-1-甲基-4-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈



[0389] 在20℃,将化合物1-1 (10g, 60.18mmol) 和NBS (10.82g, 60.78mmol) 在ACN (120mL) 中的混合物搅拌1.5小时。反应混合物用水 (100mL) 稀释,并用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩,得到化合物9-1。MS (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 245。

[0390] 向化合物9-1 (12.065g, 49.23mmol) 在DMF (100mL) 中的混合物中加入2-氰基乙酸 (5.86g, 68.92mmol)、DIEA (24.476mL, 148.10mmol) 和T<sub>3</sub>P (50%, 在EA中, 62.9g, 197.69mmol)。将反应混合物在25℃搅拌16h。反应混合物用EtOAc (300mL) 稀释,并用盐水 (3×300mL) 洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩,得到化合物9-2。MS (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 313。

[0391] 在N<sub>2</sub>下,在-78℃,向化合物9-2 (3.8g, 12.17mmol) 在THF (100mL) 中的混合物中加入KHMDS (14.2mL, 14.19mmol, 1M)。使反应混合物温至20℃并在20℃、在N<sub>2</sub>下搅拌1.5h。用饱和Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>溶液 (14mL) 淬灭混合物。过滤混合物并在减压下浓缩滤液,得到化合物9-3。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.95 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.7Hz, 1H)。

[0392] 在0℃,向化合物9-3 (1000mg, 3.76mmol) 在DMF (20mL) 中的混合物中加入NaH (601.39mg, 15.03mmol, 60%, 在矿物油中),然后将混合物在0℃、在N<sub>2</sub>下搅拌0.5h。将CH<sub>3</sub>I (0.936mL, 15.03mmol) 加入至混合物中。然后将反应混合物在室温于N<sub>2</sub>下搅拌12h。混合物用H<sub>2</sub>O (15mL) 稀释,用1M HCl溶液调节至pH=3,并形成沉淀。过滤混合物并用H<sub>2</sub>O (20mL) 漂洗滤饼。收集滤饼并在减压下干燥,得到化合物9-4,其不经进一步纯化即用于下一步。MS (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 279.9。

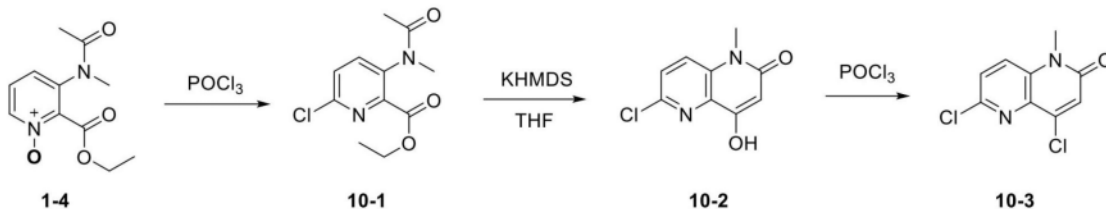
[0393] 向化合物9-4 (500mg, 1.79mmol) 在POCl<sub>3</sub> (10mL) 中的混合物中加入DIEA (1.770mL, 10.71mmol)。将反应混合物在120℃、在N<sub>2</sub>下搅拌4h。在减压下浓缩混合物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到化合物9-4。MS (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 299.9。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.22 (dd, J=47.4, 9.0Hz, 1H), 8.04 (dd, J=37.2, 9.0Hz, 1H), 3.65 (d, J=4.6Hz, 3H)。

[0394] 向化合物9-5 (100mg, 0.335mmol) 和化合物1-10 (21.54mg, 0.087mmol) 在IPA (5mL) 中的混合物中加入DIEA (0.332mL, 2.010mmol)。将反应混合物在90℃搅拌2h。用H<sub>2</sub>O淬灭混合物并用EtOAc萃取。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩,得到化合物9-6。MS (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 478.2。

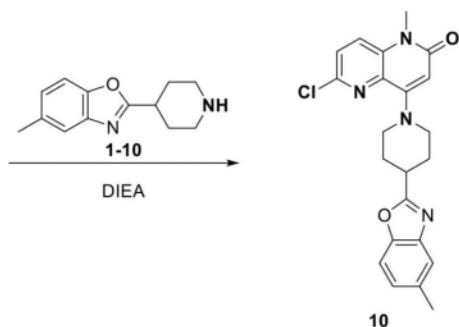
[0395] 在85℃,将化合物9-6 (50mg, 0.108mmol) 在HCl/二噁烷 (5mL, 4M) 中的混合物搅拌12h。在减压下浓缩混合物。残余物通过制备型HPLC纯化,得到实施例9。MS (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup>

=434.1.  $^1\text{H NMR}$ : (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.54 (s, 1H), 8.03 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.21 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 4.45 (d,  $J=13.0\text{Hz}$ , 2H), 3.73 (t,  $J=10.5\text{Hz}$ , 2H), 3.65 (s, 3H), 3.47-3.43 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.42-2.26 (m, 4H)。

[0396] 实施例10: 6-氯-1-甲基-4-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



[0397]



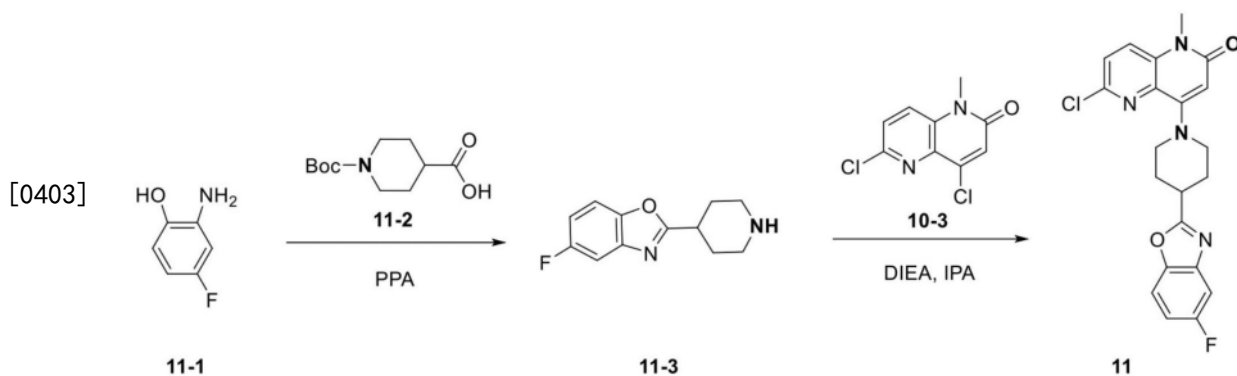
[0398] 在65°C, 将1-4 (2.0g, 8.40mmol) 在 $\text{POCl}_3$  (15mL) 中的混合物搅拌2h。在减压下浓缩混合物。残余物用DCM (50mL) 稀释, 并用饱和 $\text{NaHCO}_3$  溶液调节至 $\text{pH}=8.0$ 。用DCM ( $3 \times 50\text{mL}$ ) 萃取混合物。合并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过快速柱色谱法纯化, 得到10-1。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+=257.2$ 。

[0399] 在 $\text{N}_2$  下, 在-78°C, 向KHMDS (1M, 在THF中) (6.68mL, 6.68mmol) 在THF (100mL) 中的溶液中逐滴加入10-1 (1.4g, 4.45mmol) 在THF (10mL) 中的溶液。添加后, 将混合物缓慢温至15°C 并在该温度下搅拌2h。用1N HCl 将混合物调节至 $\text{pH}=6.0$ 。在真空中浓缩混合物。将所得残余物通过快速柱色谱法纯化, 得到10-2。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+=211.2$ 。

[0400] 在100°C, 将10-2 (680mg, 2.50mmol) 在 $\text{POCl}_3$  (20mL) 中的混合物搅拌2h。在减压下浓缩混合物。所得残余物用DCM (50mL) 稀释, 并用饱和 $\text{NaHCO}_3$  溶液调节至 $\text{pH}=8.0$ 。用DCM ( $3 \times 50\text{mL}$ ) 萃取混合物。合并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过快速柱色谱法纯化, 得到10-3。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+=229.1$ 。

[0401] 在90°C, 将10-3 (40mg, 0.18mmol)、1-10 (41.6mg, 0.19mmol) 和DIEA (0.14mL, 0.87mmol) 在异丙醇 (3mL) 中的混合物搅拌18h。在真空中浓缩混合物, 并将所得残余物通过制备性HPLC分离纯化, 得到实施例10。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+=409.1$ 。  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.01 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.69 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (s, 1H), 7.18 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.10 (s, 1H), 4.06 (d,  $J=12.3\text{Hz}$ , 2H), 3.53 (s, 3H), 3.44-3.07 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.27-2.18 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 2H)。

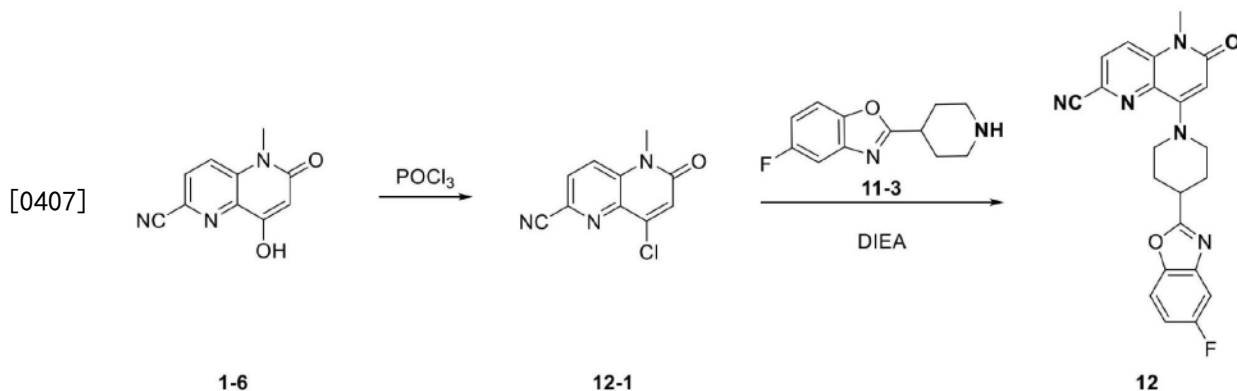
[0402] 实施例11: 6-氯-4-(4-(5-氟苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-基)-1-甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮



[0404] 向11-2 (9.0g, 39.25mmol) 在多聚磷酸(100mL) 中的混合物中加入11-1 (4.99g, 39.25mmol)。将混合物在200℃搅拌4h。将混合物冷却至室温,并用冰水(200mL) 淬灭。用NaOH水溶液(50%w/w) 碱化混合物,并形成沉淀。通过过滤收集沉淀,并用水漂洗滤饼,在减压下干燥,得到11-3。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[M+H]^+ = 221.0$ 。

[0405] 在90℃, 将10-3 (50mg, 0.22mmol)、11-3 (57.7mg, 0.26mmol) 和DIEA (0.18mL, 1.09mmol) 在异丙醇(3mL) 中的混合物搅拌36h。在真空中浓缩混合物,并将所得残余物通过制备性HPLC分离纯化,得到实施例11。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[M+H]^+ = 413.1$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.01 (d,  $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.78-7.68 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.06 (d,  $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.12 (t,  $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.26-2.20 (m, 2H), 2.09-2.00 (m, 2H)。

[0406] 实施例12:8-(4-(5-氟苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

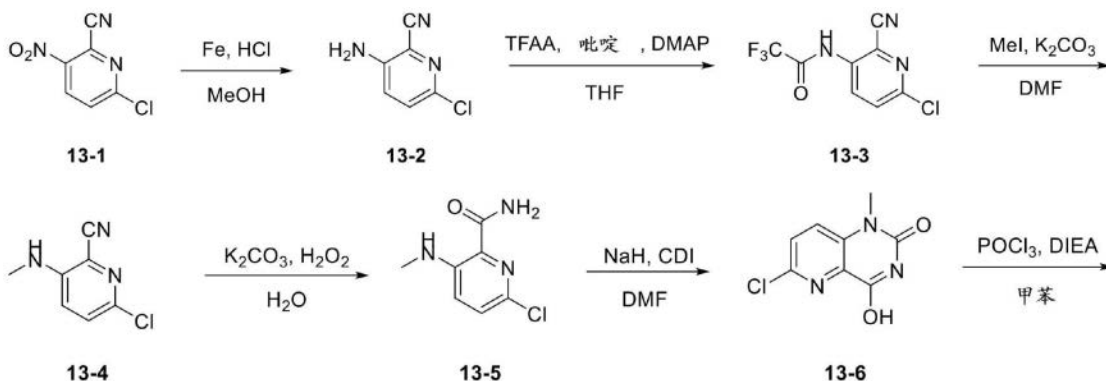


[0408] 在85℃, 将1-6 (900mg, 4.47mmol) 在POCl<sub>3</sub> (10mL) 中的混合物搅拌2h。在减压下浓缩反应混合物。用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(50mL) 淬灭残余物,并用DCM (3X 100mL) 萃取。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩,得到12-1。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[M+H]^+ = 220.1$ 。

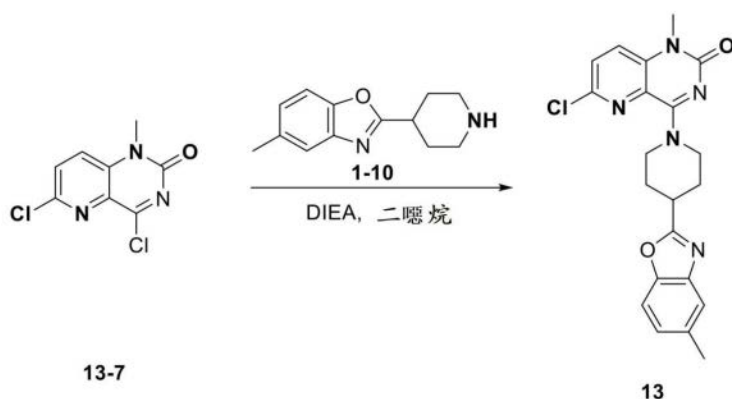
[0409] 向12-1 (100mg, 0.45mmol) 在DMSO (10mL) 中的混合物中加入11-3 (239mg, 0.90mmol) 和DIEA (0.75mL, 4.51mmol)。将反应混合物在130℃搅拌16h。将混合物冷却至室温并倒入水(100mL) 中。用DCM (3X 50mL) 萃取所得混合物。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩。向所得残余物中加入MeOH (5mL) 和THF (5mL)。搅拌16h后,过滤混合物。收集滤饼并干燥,得到实施例12。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[M+H]^+ = 404.1$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  8.18 (d,  $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J = 8.9, 4.4$ Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.24 (td,  $J = 9.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.06 (d,  $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.55

(s, 3H), 3.43-3.33 (m, 1H), 3.21-3.11 (m, 2H), 2.29-2.20 (m, 2H), 2.11-1.99 (m, 2H)。

[0410] 实施例13: 6-氯-1-甲基-4-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-基)吡啶并[3, 2-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0411]



[0412] 在20°C,向13-1(5.0g,27.2mmol)在MeOH(60mL)和HCl(25mL,37%w/w)中的混合物中加入Fe(1.07g,19.1mmol)。在80°C搅拌1h后,将反应混合物冷却至室温并倒入冰水(100mL)中。过滤混合物,并用DCM(100mL)洗涤滤饼。用DCM(100mL X 2)萃取滤液。合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩,得到13-2,其不经进一步纯化直接用于下一步。

[0413] 向13-2(3.3g,21.5mmol)在THF(50mL)中的混悬液中加入DMAP(1.31g,10.75mmol)、吡啶(6.84mL,86mmol)和TFAA(5.50mL,43mmol)。将混合物在25°C搅拌2h。过滤反应混合物并在减压下蒸发滤液。将所得残余物溶于DCM(80mL)中,并用水(80mL)洗涤混合物。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩,得到13-3,其不经进一步纯化直接用于下一步。

[0414] 向13-3(2.5g,10.0mmol)在DMF(15mL)中的溶液中加入MeI(2.63g,18.5mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.15g,30.1mmol)。在20°C搅拌16h后,用水(50mL)淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(50mL X3)萃取。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩,得到13-4。LCMS:MS m/z (ESI) [M+H]<sup>+</sup>=168.2。

[0415] 向13-4(1.4g,8.35mmol)在DMSO(20mL)和H<sub>2</sub>O(5.0mL)中的溶液中加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.31g,16.71mmol)和H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(1.89g,16.71mmol)。在20°C搅拌16h后,反应混合物用水(40mL)稀释,并形成沉淀。过滤混合物并在减压下干燥滤饼,得到13-5。

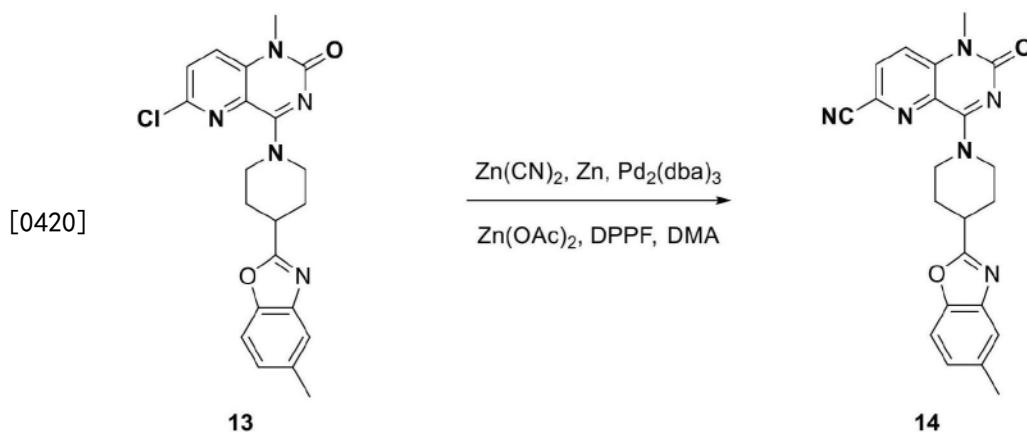
[0416] 在N<sub>2</sub>下、在0°C,向13-5(580mg,3.13mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入NaH(375mg,9.37mmol,60%,在矿物油中)。在室温搅拌1h后,将CDI(760.04mg,4.687mmol)在DMF(3mL)

中的溶液加入到上述溶液中。使反应混合物温至70°C并再搅拌2h。冷却至室温后,形成沉淀并过滤混合物。用水洗涤滤饼并在减压下干燥,得到13-6,其通过以下验证:LCMS:MS m/z (ESI)  $[M+H]^+ = 212.0$ 。

[0417] 在室温下,向13-6 (200mg, 0.95mmol) 在干燥甲苯 (8mL) 中的混悬液中加入POCl<sub>3</sub> (0.44mL, 4.73mmol) 和DIEA (0.78mL, 4.73mmol)。将反应混合物在110°C、在N<sub>2</sub>下加热2h。在减压下浓缩反应混合物,得到13-7,其不经进一步纯化直接用于下一步。

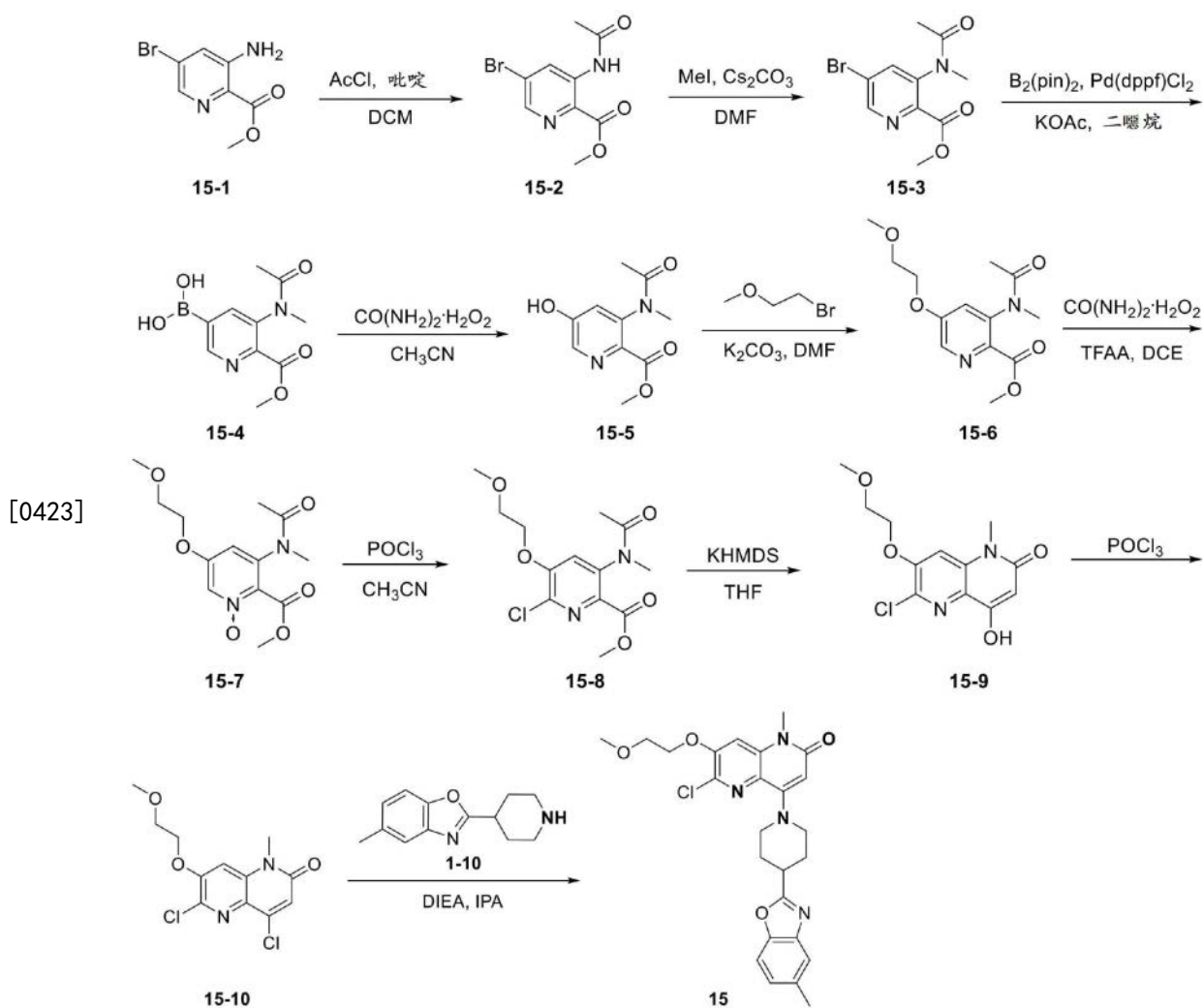
[0418] 向13-7 (100mg, 0.44mmol) 在CH<sub>3</sub>CN (5mL) 中的混合物中加入1-10 (188mg, 0.87mmol) 和DIEA (0.72mL, 4.35mmol)。将混合物在90°C搅拌2h。在减压下浓缩混合物。将所得残余物通过制备型HPLC分离纯化,得到实施例13。LCMS:MS m/z (ESI)  $[M+H]^+ = 410.1$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ7.95 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.82 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.3Hz, 1H), 3.70-3.25 (m, 8H), 2.41 (s, 3H), 2.28-2.18 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 2H)。

[0419] 实施例14:1-甲基-4-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-甲腈



[0421] 向化合物13 (50mg, 0.12mmol) 在DMA (2mL) 中的混合物中加入Zn (8.0mg, 0.12mmol)、Zn(OAc)<sub>2</sub> (2.7mg, 0.012mmol)、Zn(CN)<sub>2</sub> (28.7mg, 0.24mmol)、DPPF (13.8mg, 0.024mmol) 和Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>-CHCl<sub>3</sub> (11.2mg, 0.012mmol)。将混合物在150°C、在微波下搅拌1h。将混合物通过celite垫过滤,并将滤液通过制备型HPLC分离纯化,得到实施例14。LCMS:MS m/z (ESI)  $[M+H]^+ = 401.1$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ8.25 (d, J=8.9Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.3Hz, 1H), 3.75-3.25 (m, 8H), 2.41 (s, 3H), 2.31-2.20 (m, 2H), 2.04-1.90 (m, 2H)。

[0422] 实施例15:6-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)-1-甲基-4-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



[0423] 向15-1 (10.0g, 43.28mmol) 在DCM (300mL) 中的混合物中加入吡啶 (10.45mL, 129.84mmol)。将混合物冷却至0℃并加入AcCl (4.62mL, 64.92mmol)。将混合物在15℃、在N<sub>2</sub>下搅拌18h。将混合物倒入水 (100mL) 中,并用DCM (3X 100mL) 萃取。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过快速柱色谱法纯化,得到15-2。LCMS:MS m/z (ESI) [M+H]<sup>+</sup> = 272.9。

[0425] 向15-2 (11.0g, 40.26mmol) 在DMF (150mL) 中的混合物中加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (26.23g, 80.52mmol) 和MeI (8.57g, 60.39mmol)。将混合物在25℃、在N<sub>2</sub>下搅拌18h。将混合物倒入水 (100mL) 中,并用DCM (3X 100mL) 萃取。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过快速柱色谱法纯化,得到15-3。LCMS:MS m/z (ESI) [M+H]<sup>+</sup> = 287.1。

[0426] 向15-3 (3.2g, 10.59mmol) 在二噁烷 (150mL) 中的混合物中加入B<sub>2</sub>(pin)<sub>2</sub> (4.03g, 15.88mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1.55g, 2.12mmol)、KOAc (3.12g, 31.77mmol)。将混合物在100℃、在N<sub>2</sub>下搅拌3h。将混合物倒入水 (100mL) 中,并用DCM (3X 50mL) 萃取。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩,得到15-4。LCMS:MS m/z (ESI) [M+H]<sup>+</sup> = 252.5。

[0427] 向15-4 (3.0g, 11.31mmol) 在CH<sub>3</sub>CN (300mL) 中的混合物中加入CO(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (2.13g, 22.62mmol)。将混合物在25℃、在N<sub>2</sub>下搅拌18h。在减压下浓缩混合物。将所得残余物通过快速柱色谱法纯化,得到15-5。LCMS:MS m/z (ESI) [M+H]<sup>+</sup> = 225.0。

[0428] 向15-5 (830mg, 3.30mmol) 在DMF (20mL) 中的溶液中加入1-溴-2-甲氧基乙烷

(1.37g, 9.89mmol) 和  $K_2CO_3$  (2.73g, 19.78mmol)。将混合物在  $60^\circ C$ 、在  $N_2$  下搅拌 18h。将混合物倒入水 (30mL), 并用 DCM (3X 30mL) 萃取。合并的有机层经  $Na_2SO_4$  干燥, 过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过快速柱色谱法纯化, 得到 15-6。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[M+H]^+ = 283.0$ 。

[0429] 向 15-6 (500mg, 1.77mmol) 在 DCE (50mL) 中的溶液中加入  $CO(NH_2)_2 \cdot H_2O_2$  (1.58g, 16.83mmol) 和 TFAA (3.53g, 16.8mmol)。将混合物在  $70^\circ C$ 、在  $N_2$  下搅拌 2h。用饱和  $NaHCO_3$  溶液将混合物调节至  $pH=8.0$ 。所得混合物用 DCM (3X 50mL) 萃取。合并的有机层经  $Na_2SO_4$  干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到 15-7。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[M+H]^+ = 299.0$ 。

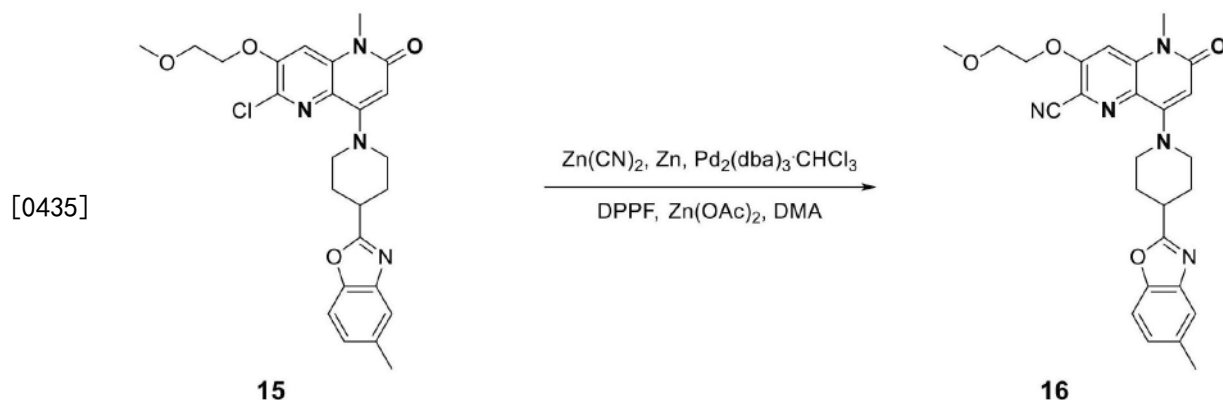
[0430] 向 15-7 (370mg, 1.18mmol) 在  $CH_3CN$  (50mL) 中的溶液中加入  $POCl_3$  (1.10mL, 11.79mmol)。将混合物在  $70^\circ C$ 、在  $N_2$  下搅拌 2h。在减压下浓缩混合物。用饱和  $NaHCO_3$  溶液调节残余物至  $pH=8.0$ , 用 DCM (3X 50mL) 萃取所得混合物。合并的有机层经  $Na_2SO_4$  干燥, 过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过快速柱色谱法纯化, 得到 15-8。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[M+H]^+ = 316.9$ 。

[0431] 在  $N_2$  下, 在  $-78^\circ C$ , 向 15-8 (300mg, 0.88mmol) 在 THF (50mL) 中的溶液中加入  $KHMDS$  (1.32mL)。将混合物在  $-78^\circ C$ 、在  $N_2$  下搅拌 1h。将混合物在  $25^\circ C$ 、在  $N_2$  下搅拌 3h。将混合物调节至  $pH=5.0$ , 并在减压下浓缩所得混合物。将所得残余物通过快速柱色谱法纯化, 得到 15-9。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[M+H]^+ = 284.9$ 。

[0432] 在  $N_2$  下, 在  $80^\circ C$ , 将 15-9 (180mg, 0.60mmol) 在  $POCl_3$  (5mL) 的混合物搅拌 2h。在减压下浓缩混合物。用饱和  $NaHCO_3$  溶液调节残余物至  $pH=8.0$ 。用 DCM (3X 50mL) 萃取所得混合物。合并的有机层经  $Na_2SO_4$  干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到 15-10。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[M+H]^+ = 302.9$ 。

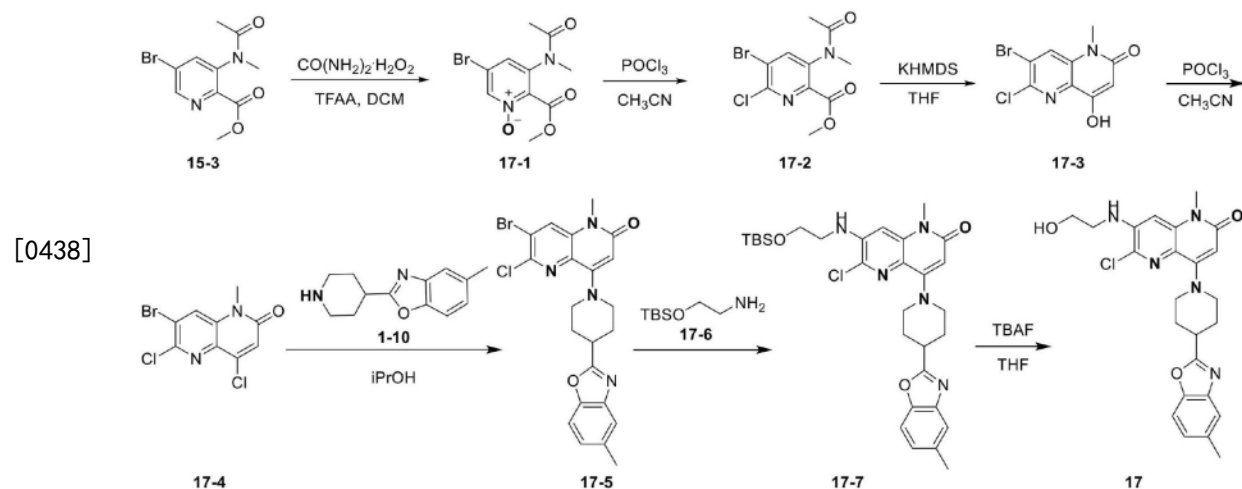
[0433] 向 15-10 (170mg, 0.54mmol) 在异丙醇 (3mL) 中的溶液中加入 1-10 (129mg, 0.60mmol) 和 DIEA (0.90mL, 5.44mmol)。将混合物在  $100^\circ C$ 、在  $N_2$  下搅拌 30h。将混合物倒入水 (100mL) 中, 并用 DCM (3X 50mL) 萃取。合并的有机层经  $Na_2SO_4$  干燥, 过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过制备性 HPLC 分离纯化, 得到实施例 15。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[M+H]^+ = 483.1$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  7.56 (d,  $J=8.3Hz$ , 1H), 7.49 (d,  $J=10.1Hz$ , 2H), 7.18 (d,  $J=7.9Hz$ , 1H), 5.95 (s, 1H), 4.47-4.40 (m, 2H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.10 (t, 2H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.25-2.16 (m, 2H), 2.09-1.95 (m, 2H)。

[0434] 实施例 16: 3-(2-甲氧基乙氧基)-5-甲基-8-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-基)-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈



[0436] 向化合物15 (30mg, 0.062mmol) 在DMA (1mL) 的混合物中加入Zn (CN)<sub>2</sub> (36.5mg, 0.31mmol)、Zn (4.1mg, 0.062mmol)、Zn (OAc)<sub>2</sub> (11.4mg, 0.062mmol)、Pd<sub>2</sub> (dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (32.2mg, 0.031mmol) 和DPPF (17.5mg, 0.031mmol)。将混合物在密封管中在160°C、在微波下搅拌2h。将混合物倒入水 (10mL) 中, 并用DCM (3X 10mL) 萃取。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过制备性HPLC分离纯化, 得到实施例16。LCMS:MS m/z (ESI) [M+H]<sup>+</sup> = 474.2。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.57-7.53 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.54-4.48 (m, 2H), 4.08-4.00 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.14 (t, J = 11.0Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.25-2.17 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 2H)。

[0437] 实施例17: 6-氯-7-((2-羟乙基)氨基)-1-甲基-4-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



[0439] 在0°C, 向15-3 (2.0g, 6.97mmol) 在DCM (20mL) 中的混合物中加入TFAA (2.19g, 10.45mmol) 和过氧化脲 (0.98g, 10.45mmol)。使混合物温至室温并搅拌18h。将混合物倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液 (150mL) 中, 并用DCM (150mL X 3) 萃取。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中浓缩, 得到17-1。LCMS:MS m/z (ESI) [M+H]<sup>+</sup> = 303.1。

[0440] 向17-1 (1.10g, 3.63mmol) 在CH<sub>3</sub>CN (10mL) 中的混合物中加入POCl<sub>3</sub> (1mL, 10.76mmol)。将混合物在80°C搅拌18h。混合物用DCM (30mL) 稀释, 并倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液 (100mL) 中。用DCM (100mL X 3) 萃取混合物。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中浓缩, 得到17-2。LCMS:MS m/z (ESI) [M+H]<sup>+</sup> = 321.1。

[0441] 在N<sub>2</sub>下, 在-78°C, 向17-2 (1.00g, 3.11mmol) 在THF (20mL) 中的混合物中加入KHMDS (3.73mL, 1M, 在THF中)。将混合物在-78°C搅拌2h, 然后使其温至室温并在N<sub>2</sub>下再搅拌2h。将混合物倒入水 (100mL) 中, 并用HCl (1M, 水溶液) 酸化至pH ~ 4, 用EtOAc (100mL X 3) 萃取混合物。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中浓缩, 得到17-3。LCMS:MS m/z (ESI) [M+H]<sup>+</sup> = 288.8。

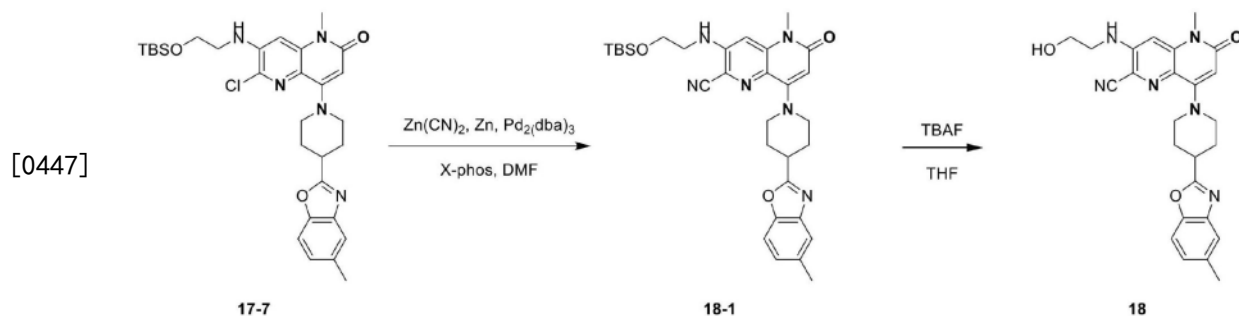
[0442] 向17-3 (400mg, 1.38mmol) 在CH<sub>3</sub>CN (5mL) 中的混合物中加入POCl<sub>3</sub> (1mL, 10.76mmol)。将混合物在60°C、在N<sub>2</sub>下搅拌18h。混合物用DCM (30mL) 稀释, 并倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液 (100mL) 中。用DCM (100mL X 3) 萃取混合物。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中浓缩, 得到17-4。LCMS:MS m/z (ESI) [M+MeCN+H]<sup>+</sup> = 347.8。

[0443] 在90°C,将17-4(200mg,0.65mmol)、1-10(182.6mg,0.84mmol)和DIEA(0.54mL,3.25mmol)在异丙醇(5mL)中的混合物搅拌18h。在真空中浓缩混合物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到17-5。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[M+H]^+ = 486.9$ 。

[0444] 在N<sub>2</sub>下,在80°C,将17-5(180mg,0.37mmol)、17-6(64.7mg,0.37mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(16.9mg,0.018mmol)、Xantphos(21.4mg,0.037mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(360.7mg,1.11mmol)在二噁烷(3mL)的混合物搅拌18h。将混合物通过celite垫过滤,并在真空中浓缩滤液。将所得残余物通过制备型TLC纯化,得到17-7。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[M+H]^+ = 582.4$ 。

[0445] 向17-7(60mg,0.10mmol)在THF(3mL)中的混合物中加入TBAF溶液(0.21mL,1M,在THF中)。将混合物在室温下搅拌4h。混合物用EtOAc(20mL)稀释,并用H<sub>2</sub>O(3X 20mL)洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过制备HPLC分离纯化,得到实施例17。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[M+H]^+ = 468.2$ 。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO)  $\delta$ 7.56(d,J=8.3Hz,1H),7.50(s,1H),7.24-7.10(m,1H),6.89(s,1H),6.05(t,J=5.6Hz,1H),5.77(s,1H),4.99-4.83(m,1H),4.14-3.96(m,2H),3.70-3.63(m,2H),3.50(s,3H),3.39-3.35(m,2H),3.30-3.25(m,1H),3.14-3.09(m,2H),2.42(s,3H),2.23-2.14(m,2H),2.07-1.94(m,2H)。

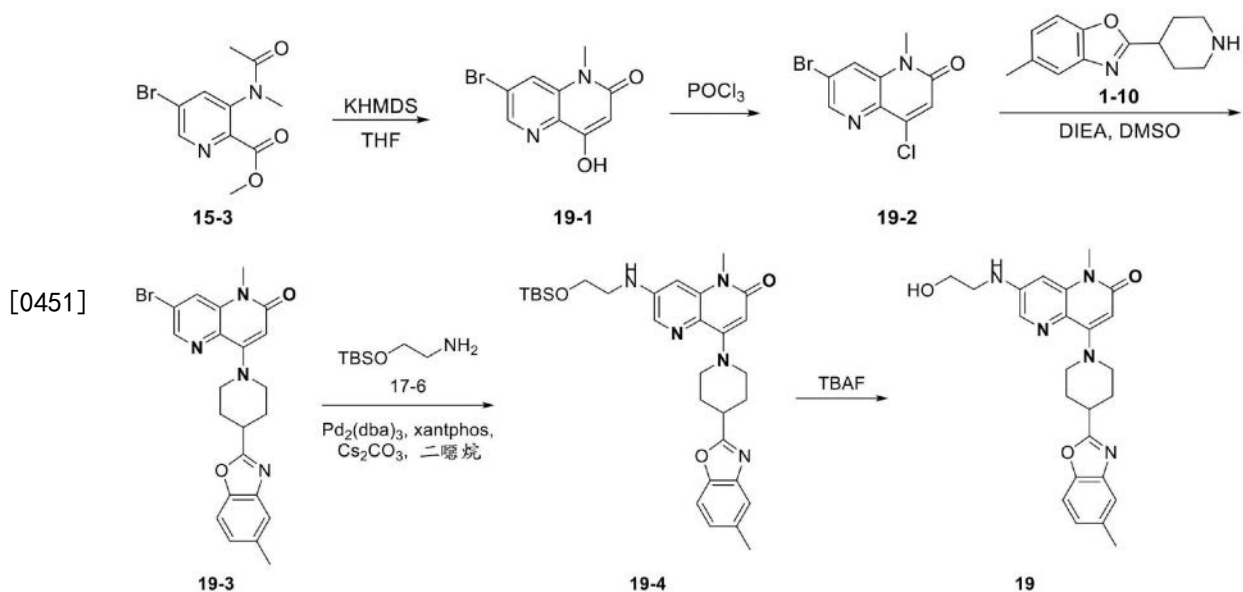
[0446] 实施例18:3-((2-羟乙基)氨基)-5-甲基-8-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-基)-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈



[0448] 向17-7(100mg,0.17mmol)在DMF(5mL)中的混合物中加入X-phos(16.4mg,0.034mmol)、Zn(CN)<sub>2</sub>(40.3mg,0.34mmol)、Zn(11mg,0.17mmol)和Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(15.7mg,0.017mmol)。将反应混合物在120°C、在微波下搅拌1h。混合物用EtOAc(15mL)稀释,并用H<sub>2</sub>O(15mL)洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到18-1。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[M+H]^+ = 573.3$ 。

[0449] 向18-1(100mg,0.17mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入TBAF(0.83mL,1.0M在THF中)。将混合物在25°C、在N<sub>2</sub>下搅拌18h。将混合物倒入水(100mL)中,并用DCM(3X 50mL)萃取。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过制备性HPLC分离纯化,得到实施例18。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[M+H]^+ = 459.3$ 。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO)  $\delta$ 7.55(d,J=8.3Hz,1H),7.50(s,1H),7.17(d,J=8.0Hz,1H),6.94(s,1H),6.60(t,J=5.6Hz,1H),5.82(s,1H),4.90(t,J=5.5Hz,1H),4.03(d,J=12.6Hz,2H),3.64(q,J=5.6Hz,2H),3.47(s,3H),3.40(q,J=5.6Hz,2H),3.30-3.26(m,1H),3.10(t,J=11.2Hz,2H),2.41(s,3H),2.19(m,2H),2.00(m,2H)。

[0450] 实施例19:7-((2-羟乙基)氨基)-1-甲基-4-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



[0452] 在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下,向15-3 (2.0g, 6.97mmol) 在THF (20mL) 中的混合物中加入KHMDS (8.36mL, 1M, 在THF中)。将反应混合物在室温下搅拌3h。反应混合物用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液 (30mL) 淬灭,并用EtOAc (40mL) 萃取。有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在真空中浓缩,得到19-1。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{MeCN}+\text{H}]^+ = 295.9$ 。

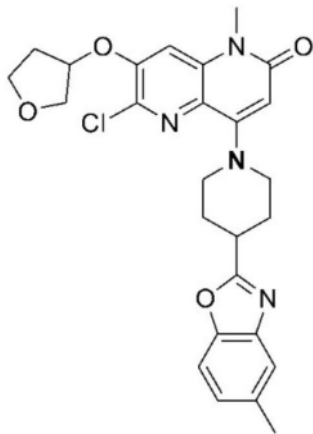
[0453] 在 $\text{N}_2$ 下,在 $85^{\circ}\text{C}$ ,将19-1 (1.2g, 4.71mmol) 在 $\text{POCl}_3$  (15mL) 中的混合物搅拌2h。在真空中浓缩混合物。用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液 (30mL) 调节残余物至 $\text{pH}=8-9$ ,并用DCM (30mL) 萃取。有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在真空中浓缩,得到19-2。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 273.0$ 。

[0454] 向19-2 (500mg, 1.83mmol) 和1-10 (474.5mg, 2.19mmol) 在DMSO (10mL) 中的混合物中加入DIEA (1.81mL, 10.97mmol) 。将反应混合物在 $130^{\circ}\text{C}$ 搅拌2h。反应混合物用EtOAc (30mL) 稀释,并用盐水 (20mL) 洗涤。有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,并在真空中浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到19-3。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453.2$ 。

[0455] 向19-3 (240mg, 0.53mmol) , 17-6 (185.7mg, 1.06mmol) 和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (517.5mg, 1.59mmol) 在二噁烷 (10mL) 中的混合物中加入xantphos (61.3mg, 0.11mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (97.0mg, 0.11mmol) 。将反应在 $100^{\circ}\text{C}$ 搅拌16h。反应混合物用EtOAc (30mL) 稀释,并用盐水 (20mL) 洗涤。有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,并在真空中浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到19-4。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 548.4$ 。

[0456] 向19-4 (50mg, 0.091mmol) 在THF (3mL) 中的混合物中加入TBAF (0.18mL, 1M, 在THF中)。将混合物在室温下搅拌2h。混合物用EtOAc (20mL) 稀释,并用水 (3X 20mL) 洗涤。有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,并在真空中浓缩。将所得残余物通过制备HPLC分离纯化,得到实施例19。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 434.2$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  8.00 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) , 7.55 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) , 7.50 (s, 1H) , 7.17 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) , 6.72 (s, 1H) , 6.59 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) , 5.71 (s, 1H) , 4.80 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) , 4.10 (d,  $J=12.4\text{Hz}$ , 2H) , 3.65-3.58 (m, 2H) , 3.45 (s, 3H) , 3.30-3.24 (m, 3H) , 3.11-2.98 (m, 2H) , 2.41 (s, 3H) , 2.22-2.12 (m, 2H) , 2.09-1.89 (m, 2H) 。

[0457] 实施例20: 6-氯-1-甲基-4-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-基)-7-((四氢呋喃(-3-基)氧基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮

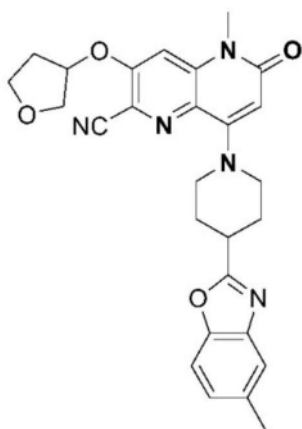


20

[0458]

[0459] 实施例20的制备参照与实施例15相似的方法,用3-溴四氢呋喃代替中间体1-溴-2-甲氧基乙烷。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[M+H]^+ = 495.1$ .  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  7.56 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.17 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.48-5.42 (m, 1H), 4.08-4.00 (m, 2H), 3.98-3.76 (m, 5H), 3.56 (s, 3H), 3.15-3.06 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 2H), 2.12-1.95 (m, 3H)。

[0460] 实施例21:5-甲基-8-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-基)-6-氧代-3-((四氢呋喃(-3-基)氧基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

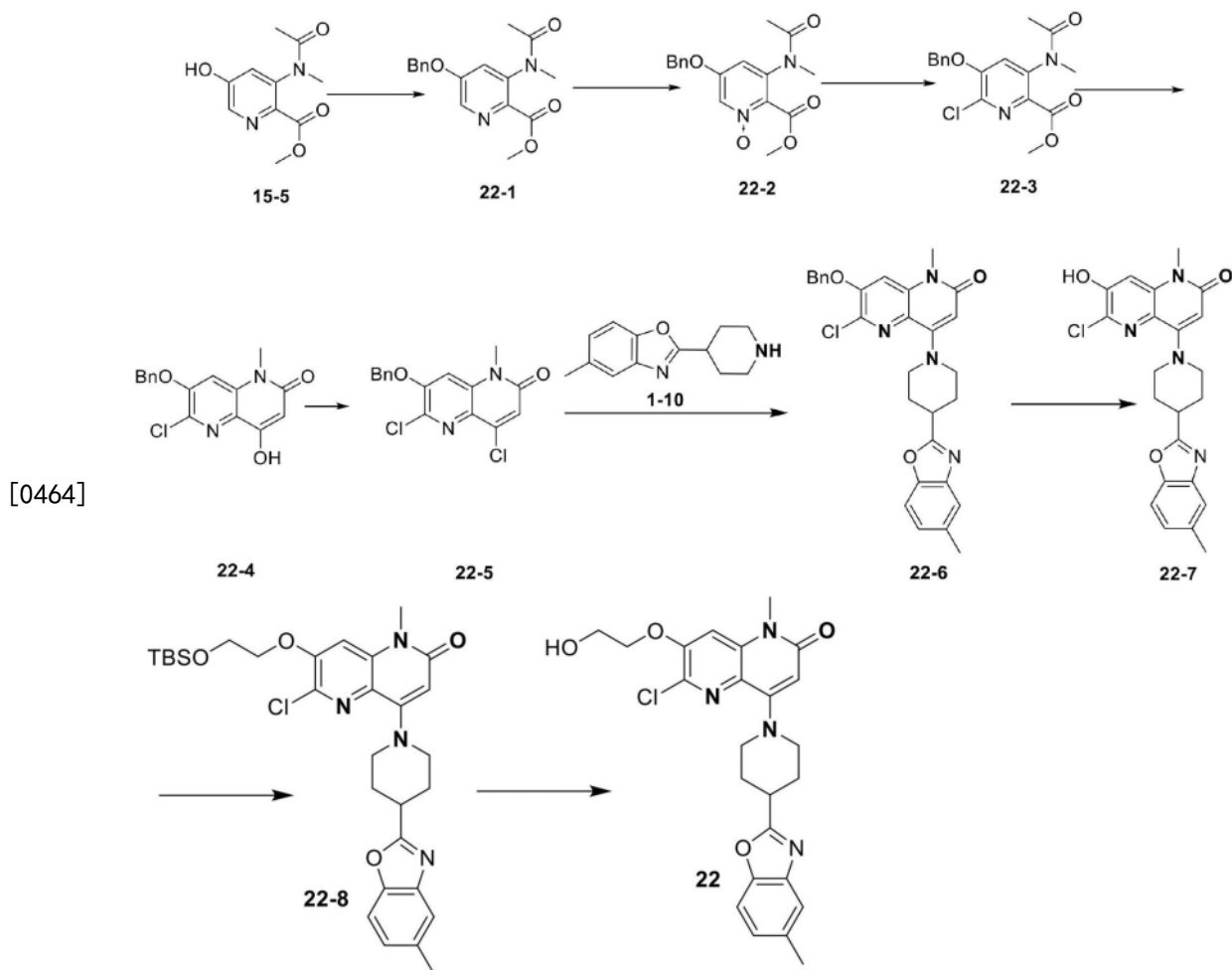


21

[0461]

[0462] 实施例21的制备参照与实施例16相似的方法,用实施例20代替反应物(实施例15)。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[M+H]^+ = 486.3$ .  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  7.55 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.49 (d,  $J=9.8$ Hz, 2H), 7.17 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.58-5.50 (m, 1H), 4.08-4.00 (m, 2H), 3.99-3.88 (m, 3H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.37-2.29 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 2H), 2.13-1.98 (m, 3H)。

[0463] 实施例22:6-氯-7-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-4-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



[0465] 向15-5 (7.0g, 29.34mmol) 在DMF (100mL) 中的溶液中加入苄基溴 (15.06g, 88.04mmol)、 $K_2CO_3$  (40.56g, 293.46mmol)。将混合物在60°C、在 $N_2$ 下搅拌3h。将混合物倒入水 (80mL) 中,并用DCM (3X 50mL) 萃取。合并的有机层经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到22-1 (9.0g, 97.6%)。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[M+H]^+ = 315.2$ 。

[0466] 向22-1 (9g, 27.200mmol) 在DCE (200mL) 中的溶液中加入过氧化脲 (17.91g, 190.4mmol)、TFAA (39.99g, 190.4mmol)。将混合物在70°C、在 $N_2$ 下搅拌2h。冷却至室温后,用饱和 $NaHCO_3$  (aq) 将混合物调节至pH=8.0,并用DCM (3X 100mL) 萃取。合并的有机层经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到22-2 (8.0g, 84.6%)。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[M+H]^+ = 331.1$ 。

[0467] 向22-2 (8.0g, 23.01mmol) 在 $CH_3CN$  (100mL) 中的溶液中加入 $POCl_3$  (10.69mL, 115.03mmol)。将混合物在60°C、在 $N_2$ 下搅拌3h。在减压下浓缩混合物,用饱和 $NaHCO_3$  (aq) 调节至pH=8.0,并用DCM (3X 50mL) 萃取。合并的有机层经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并在减压下浓缩,得到22-3 (7.0g, 78.5%)。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[M+H]^+ = 349.0$ 。

[0468] 在80°C,向22-3 (1.1g, 3.00mmol) 在THF (30mL) 中的溶液中加入KHMDs (0.72g, 3.60mmol)。将反应混合物在80°C、在 $N_2$ 下搅拌10min。用1N HCl将混合物调节至pH=6.0,并在减压下浓缩,得到22-4 (950mg, 95.1%)。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[M+H]^+ = 317.0$ 。

[0469] 在85°C,将22-4 (950mg, 2.85mmol) 在 $POCl_3$  (10mL) 中的混合物搅拌3h。将混合物倒

入冰水(100mL)中,并用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液调节至pH=8.0。用DCM(50mL X 3)萃取所得混合物。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩,得到22-5(600mg,59.7%)。LCMS:MS m/z (ESI) [M+H]<sup>+</sup>=334.8。

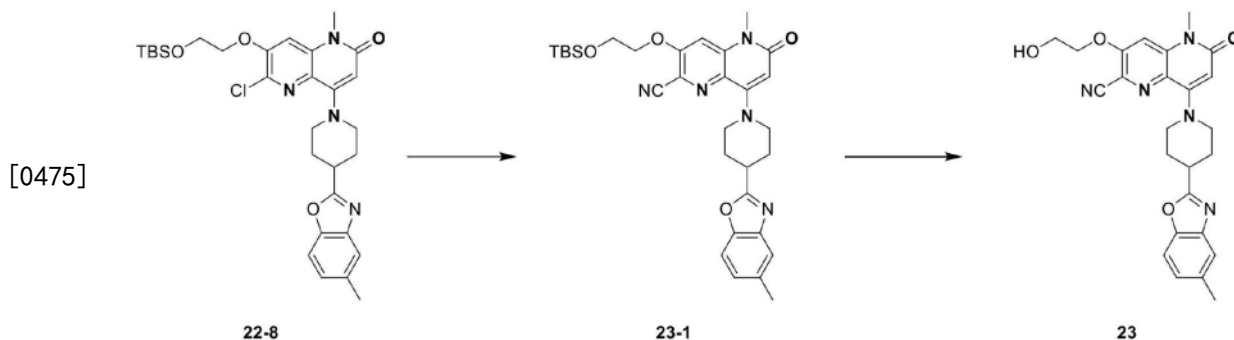
[0470] 向22-5(600mg,1.70mmol)在i-PrOH(10mL)中的溶液中加入1-10(735.6mg,3.40mmol)和DIPEA(2.81mL,17.01mmol)。将混合物在110°C、在N<sub>2</sub>下搅拌32h。将混合物倒入水(100mL)中,并用DCM(3X 50mL)萃取。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到22-6(440mg,47.7%)。LCMS:MS m/z (ESI) [M+H]<sup>+</sup>=515.0。

[0471] 在-78°C,向22-6(550mg,1.03mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入BBr<sub>3</sub>(5.13mL,5.13mmol)。在室温在N<sub>2</sub>下搅拌18h后,用MeOH(10mL)淬灭混合物,并用NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O(0.5mL)调节至pH=8~9。将所得混合物在减压下浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶柱色谱法纯化,得到化合物22-7(300mg,66.8%)。LCMS:MS m/z (ESI) [M+H]<sup>+</sup>=425.0。

[0472] 向22-7(100mg,0.24mmol)在DMF(10mL)中的混合物中加入(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(169mg,0.72mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(383mg,1.18mmol)。在100°C搅拌3h后,用水(20mL)淬灭混合物,并用EtOAc(2X 15mL)萃取。合并的有机层用盐水(3X 30mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到化合物22-8(50mg,36.4%)。LCMS:MS m/z (ESI) [M+H]<sup>+</sup>=583.2。

[0473] 向22-8(40mg,0.069mmol)在THF(0.5mL)中的混合物中加入TBAF(0.34mL,0.34mmol)。在室温下在N<sub>2</sub>下搅拌1h后,混合物用EtOAc(15mL)稀释,并用水(3X 20mL)洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过制备型HPLC纯化,得到实施例22(2.37mg)。LCMS:MS m/z (ESI) [M+H]<sup>+</sup>=469.1。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ7.65-7.40(m,3H),7.23-7.13(m,1H),5.95(s,1H),5.04(br s,1H),4.33(m,2H),4.06(m,2H),3.83(m,2H),3.56(s,3H),3.19-3.02(m,3H),2.42(s,3H),2.25-2.15(m,2H),2.09-1.97(m,2H)。

[0474] 实施例23:3-(2-羟基乙氧基)-5-甲基-8-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-基)-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

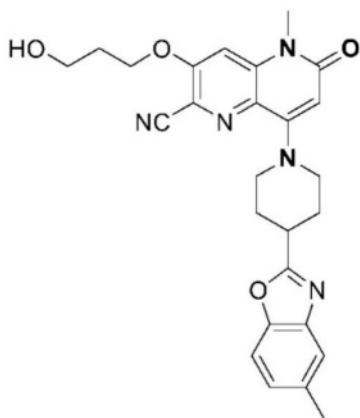


[0476] 向22-8(50mg,0.086mmol)在DMA(1mL)中的混合物中加入Zn(CN)<sub>2</sub>(50.5mg,0.43mmol)、Zn(5.61mg,0.086mmol)、双(乙酸)锌(15.7mg,0.086mmol)、dppf(23.8mg,0.043mmol)和Pd(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub>(34.8mg,0.043mmol)。将混合物在160°C、在微波条件下搅拌1.5h。混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释,并通过celite垫过滤。滤液用盐水(3X 20mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到化合物23-1。LCMS:MS m/z (ESI) [M+H]<sup>+</sup>=574.0。

[0477] 向23-1(100mg,0.17mmol)在THF(4mL)中的混合物中加入TBAF(0.35mL,

0.35mmol)。在室温搅拌1h后,混合物用EtOAc (15mL) 稀释,并用水(3X 20mL) 洗涤。有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过制备型HPLC纯化,得到实施例23 (10.6mg)。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 460.0$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  7.58-7.52 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.17 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.01 (s, 1H), 5.06 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 4.40 (t,  $J=4.7\text{Hz}$ , 2H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.88-3.78 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.29-3.24 (m, 1H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.25-2.16 (m, 2H), 2.09-1.94 (m, 2H)。

[0478] 实施例24:3-(3-羟基丙氧基)-5-甲基-8-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-基)-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

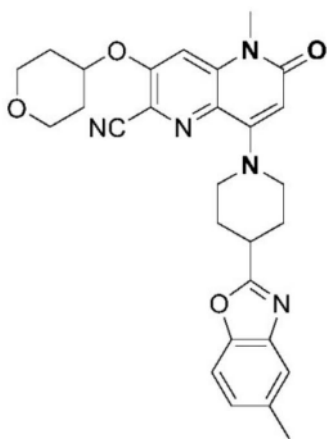


[0479]

24

[0480] 实施例24的制备参照与实施例23相似的方法,用(3-溴丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷代替反应物1-(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 474.1$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  7.55 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.67 (t,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 4.42 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H), 4.04 (d,  $J=12.7\text{Hz}$ , 2H), 3.62 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.14 (t,  $J=11.0\text{Hz}$ , 2H), 2.41 (s, 3H), 2.26-2.16 (m, 2H), 2.08-1.92 (m, 4H)。

[0481] 实施例25:5-甲基-8-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-基)-6-氧代-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈



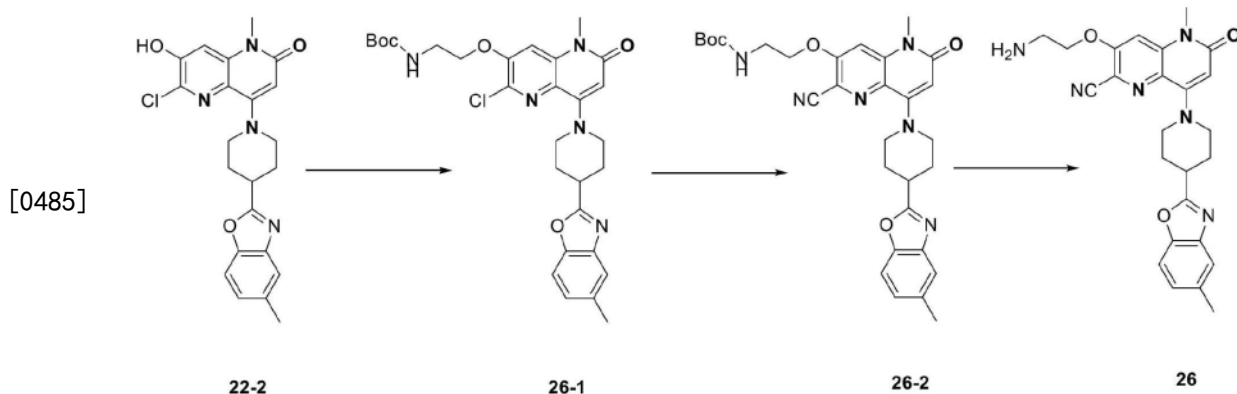
[0482]

25

[0483] 实施例25的制备参照与实施例23相似的方法,用4-溴四氢-2H-吡喃代替反应物1-(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 500.4$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  7.59-7.54 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.17 (dd,  $J=8.3, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 6.01 (s, 1H), 5.21-

5.12 (m, 1H), 4.04 (d, J=12.7Hz, 2H), 3.92-3.84 (m, 2H), 3.67-3.56 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3.14 (t, J=10.9Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.26-2.17 (m, 2H), 2.11-1.95 (m, 4H), 1.78-1.66 (m, 2H)。

[0484] 实施例26:3-(2-氨基乙氧基)-5-甲基-8-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-基)-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

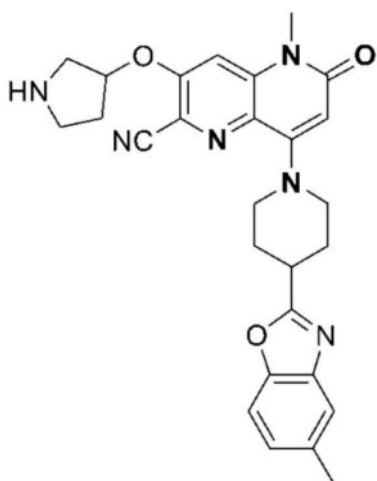


[0486] 向22-2 (100mg, 0.22mmol) 在DMF (15mL) 中的溶液中加入(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯 (245mg, 1.09mmol) 和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (428mg, 1.31mmol)。在 $100^\circ\text{C}$ 、在 $\text{N}_2$ 下搅拌2h后,混合物用EtOAc (20mL) 稀释,并用 $\text{H}_2\text{O}$  (3X 20mL) 洗涤。有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到26-1 (80mg, 62.4%)。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 568.2$ 。

[0487] 向26-2 (70mg, 0.12mmol) 在DMA (2mL) 中的混合物中加入 $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (68.7mg, 0.59mmol)、Zn (1.53mg, 0.023mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (24.23mg, 0.023mmol)、 $\text{Zn}(\text{OAc})_2$  (4.30mg, 0.023mmol) 和DPPF (13.22mg, 0.023mmol)。在 $120^\circ\text{C}$ 、在 $\text{N}_2$ 下搅拌1h后,混合物用EtOAc (20mL) 稀释,并用 $\text{H}_2\text{O}$  (3X 20mL) 洗涤。有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到26-2 (30mg, 41.3%)。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 559.3$ 。

[0488] 向26-2 (30mg, 0.051mmol) 在DCM (1mL) 中的溶液中加入TFA (116mg)。在 $25^\circ\text{C}$ 搅拌18h后,用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液将混合物调节至 $\text{pH}=8.0$ ,并用DCM (3X 15mL) 萃取。合并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过制备型HPLC纯化,得到实施例26 (7.7mg)。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 459.2$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  7.56 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.3Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.37-4.30 (m, 2H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.18-3.09 (m, 3H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 2H), 2.06-1.97 (m, 2H)。

[0489] 实施例27:5-甲基-8-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-基)-6-氧代-3-(吡咯烷-3-基氧基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

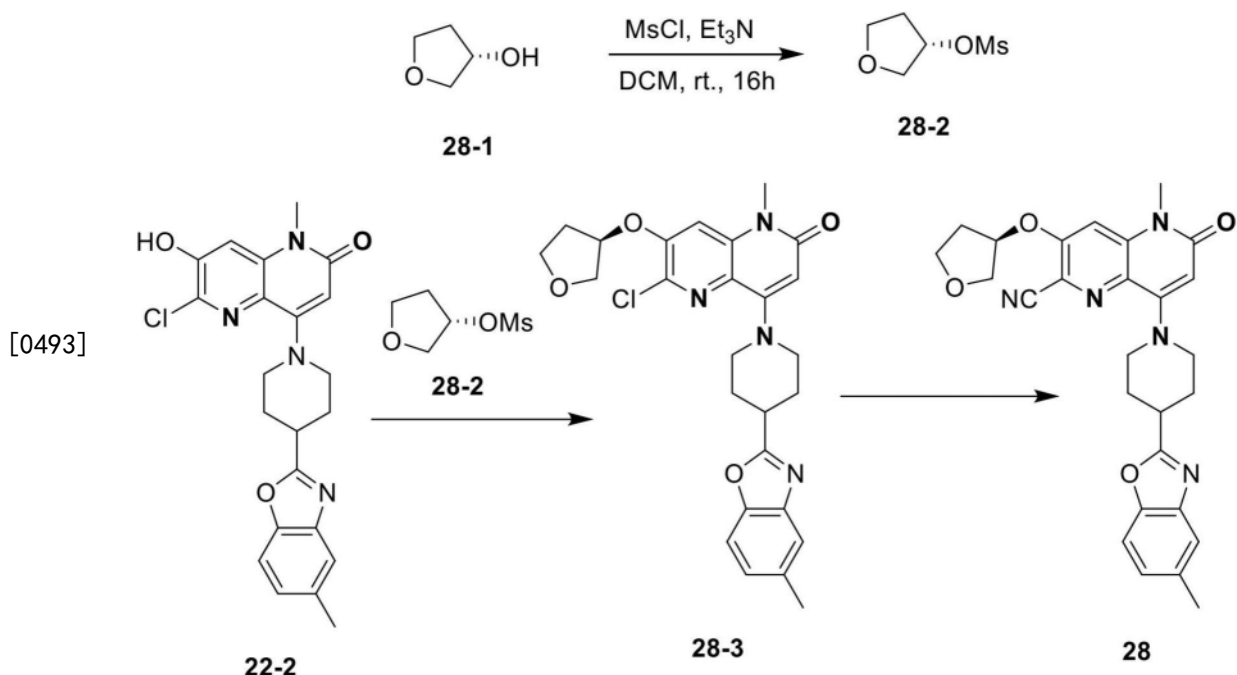


[0490]

**27**

[0491] 实施例27的制备参考与实施例26相似的方法,用3-溴吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替反应物(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[M+H]^+ = 485.2$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  8.36 (s, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.16 (d,  $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.04-5.91 (m, 1H), 5.52-5.34 (m, 1H), 4.02 (d,  $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.45-3.41 (m, 1H), 3.34-3.22 (m, 2H), 3.19-3.04 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.26-2.15 (m, 3H), 2.14-1.92 (m, 3H)。

[0492] 实施例28: (R)-5-甲基-8-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-基)-6-氧代-3-((四氢呋喃(-3-基)氧基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈



[0493]

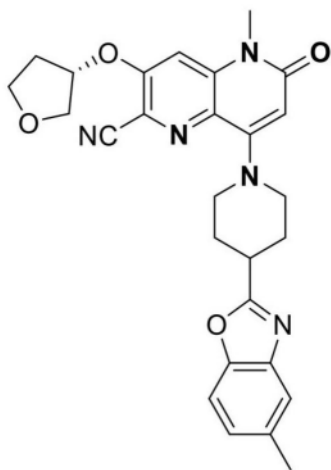
[0494] 在 $N_2$ 下,向28-1 (500mg, 5.68mmol) 在干燥DCM(15mL)中的溶液中加入 $Et_3N$ (1.72g, 2.37mL, 17.0mmol)和 $MsCl$  (975mg, 8.51mmol)。在室温下搅拌16h后,向混合物中加入DCM (20mL),并用水(20mL X 2)和盐水(15mL)洗涤。有机层经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并在减压下浓缩,得到化合物28-2(900mg),其不经进一步纯化即用于下一步。

[0495] 向22-2(100mg, 0.24mmol)和28-2(117mg, 0.71mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入

$\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (460mg, 1.41mmol)。在100℃搅拌3h后,反应混合物用EtOAc (20mL) 稀释,并用水 (20mL X 3) 和盐水 (20mL) 洗涤。有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化洗脱,得到化合物28-3 (65mg, 55.8%)。LCMS:MS m/z (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 495.3$ 。

[0496] 在150℃下,在微波条件下,将28-3 (70mg, 0.14mmol)、Zn (9.25mg, 0.14mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (16.6mg, 0.14mmol)、 $\text{Zn}(\text{OAc})_2$  (25.9mg, 0.14mmol)、dppf (77.9mg, 0.14mmol) 和  $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (146.2mg, 0.14mmol) 在DMA (2mL) 中的混合物搅拌1h。用水 (10mL) 淬灭混合物,并用EtOAc (3X 10mL) 萃取。合并的有机层用水 (15mL) 和盐水 (15mL) 洗涤。有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过制备型HPLC纯化,得到实施例28 (26.5mg, 38.6%)。LCMS:MS m/z (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 486.2$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  7.55 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.17 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.57-5.48 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.97-3.96 (m, 2H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.37-2.33 (m, 1H), 2.22-2.20 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 3H)。

[0497] 实施例29: (S)-5-甲基-8-(4-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-基)-6-氧代-3-((四氢呋喃(-3-基)氧基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

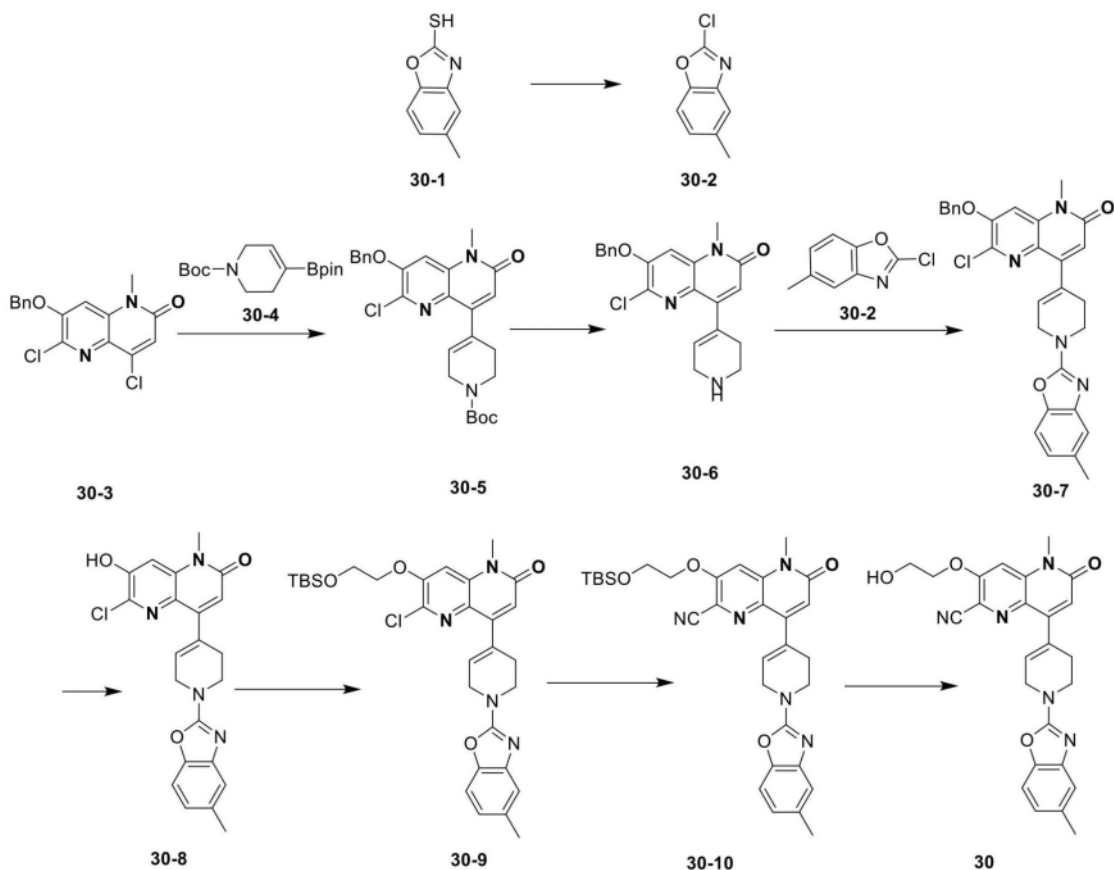


[0498]

29

[0499] 实施例29的制备参照与实施例28相似的方法,用(R)-四氢呋喃-3-醇代替反应物(S)-四氢呋喃-3-醇。LCMS:MS m/z (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 486.2$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  7.55 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.49 (d, J=9.4Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.59-5.49 (m, 1H), 4.09-3.98 (m, 2H), 3.97-3.88 (m, 3H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.33-3.25 (m, 1H), 3.20-3.09 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.40-2.27 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 2H), 2.13-1.95 (m, 3H)。

[0500] 实施例30: 3-(2-羟基乙氧基)-5-甲基-8-(1-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈



[0501]

[0502] 中间体30-3的制备参照与中间体15-10相似的方法,用苄基溴代替反应物1-溴-2-甲氧基乙烷。

[0503] 在 $0^{\circ}\text{C}$ ,向30-1 (2.0g, 12.1mmol) 在 $\text{SOCl}_2$  (12mL, 165.4mmol) 中的溶液中逐滴加入DMF (0.9mL, 12.1mmol)。在室温下搅拌0.5h后,在减压下浓缩混合物。残余物用DCM (30mL) 溶解,并用饱和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 中和至 $\text{pH}=7$ 。有机层用水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,并浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶柱色谱法纯化,得到30-2 (1.2g, 59.2%)。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+=168.0$ 。

[0504] 在 $\text{N}_2$ 下,在 $80^{\circ}\text{C}$ ,将30-3 (500mg, 1.49mmol)、30-4 (369mg, 1.19mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (618mg, 4.48mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (54.6mg, 0.075mmol) 在二噁烷 (8mL) 和 $\text{H}_2\text{O}$  (0.8mL) 中的混合物搅拌2h。向反应混合物中加入 $\text{H}_2\text{O}$  (10mL),并用 $\text{EtOAc}$  (10mL X 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (30mL x2) 洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过C18反相柱色谱法纯化,得到化合物30-5 (200mg, 27.8%)。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+=482.2$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48-7.26 (m, 5H), 7.00 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.56 (d,  $J=4.1\text{Hz}$ , 1H), 6.07 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.07-4.01 (m, 2H), 3.58 (t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 2H), 3.51 (s, 3H), 2.62-2.50 (m, 2H), 1.48-1.37 (s, 9H)。

[0505] 向30-5 (170mg, 0.35mmol) 在DCM (2.5mL) 中的溶液中加入TFA (0.5mL)。在室温下搅拌1h后,在减压下浓缩混合物,得到化合物30-6 (170mg),其不经进一步纯化即用于下一步。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+=382.0$ 。

[0506] 向30-6 (170mg, 0.31mmol) 和30-2 (105mg, 0.63mmol) 在DMF (3mL) 中的混合物中加入DIEA (0.52mL, 3.12mmol)。在 $70^{\circ}\text{C}$ 搅拌2h后,向混合物中加入水 (10mL),并用 $\text{EtOAc}$  (10mL

X 3) 萃取。合并的有机层用水 (10mL x 2) 和盐水 (10mL) 洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 得到化合物30-7 (120mg, 75.1%)。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 513.3$ 。

[0507] 在 $0^\circ\text{C}$ , 向30-7 (195mg, 0.38mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液中逐滴加入 $\text{BBr}_3$  (1.0mL, 1M in DCM)。在室温下搅拌1h后, 混合物用DCM稀释 (20mL), 并在 $-78^\circ\text{C}$ 下滴加MeOH (1mL) 进行淬灭。混合物用水 (2X 10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 得到30-8 (120mg, 74.7%)。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 423.0$ 。

[0508] 向30-8 (100mg, 0.24mmol) 在DMF (8mL) 中的溶液中加入 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (462mg, 1.42mmol) 和 (2-溴乙氧基) (叔丁基) 二甲基硅烷 (170mg, 0.71mmol)。在 $100^\circ\text{C}$ 搅拌3h后, 反应混合物用EtOAc (20mL) 稀释, 用水 (10mL X 3) 和盐水 (10mL) 洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 得到化合物30-9 (55mg, 40.0%)。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 581.3$ 。

[0509] 在 $150^\circ\text{C}$ 下, 在微波条件下, 将30-9 (50mg, 0.086mmol)、Zn (6mg, 0.092mmol)、Zn (CN) $_2$  (20mg, 0.171mmol)、Zn (OAc) $_2$  (15mg, 0.082mmol)、dppf (40mg, 0.087mmol) 和 $\text{Pd}_2$  (dba) $_3$  (25mg, 0.027mmol) 在DMA (1mL) 中的混合物在密封管中搅拌1h。混合物用EtOAc (15mL) 稀释, 用水 (10mL X 2) 和盐水 (10mL) 洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到粗产物30-10, 其不经进一步纯化即用于下一步。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 515.4$ 。

[0510] 向30-10 (50mg, 0.052mmol) 在THF (2mL) 中的溶液中加入TBAF (0.15mL, 1M, 在THF中)。在室温下搅拌后1h, 混合物用EtOAc (15mL) 稀释, 然后用 $\text{H}_2\text{O}$  (10X 2) 和盐水 (10mL) 洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过制备型HPLC纯化, 得到实施例30 (6.9mg)。LCMS:MS  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 458.1$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  7.63 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.12-5.00 (m, 1H), 4.42 (t, J = 4.6Hz, 2H), 4.34-4.23 (m, 2H), 3.91-3.76 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.34 (s, 3H)。

[0511] 实施例A: DGKA抑制ADP-GLO测定法

[0512] 采用ADP-glo测定法进行DGKA抑制反应。以50mM HEPES、100mM NaCl、10mM  $\text{MgCl}_2$ 、1mM  $\text{CaCl}_2$ 、0.005% TritonX-100和1mM DTT为工作液 (pH=7.5) 进行反应。将30nL每种测试化合物的DMSO溶液 (每种化合物的顶部浓度 $0.4\mu\text{M}$ , 10点, 4倍稀释系列) 通过Echo转移至384孔板上, 每孔加入 $5\mu\text{L}$  2x最终反应浓度的DGKA (SignalChem, D21-10BG) 酶工作液。在 $25^\circ\text{C}$ 孵育15min后, 加入 $5\mu\text{L}$  含有 $40\mu\text{M}$  ATP (Promega, V915B) 和 $200\mu\text{M}$  DLG (SignalChem, D430-59) 的底物工作液以引发反应。在 $25^\circ\text{C}$ 酶促反应60min后, 加入ADP Glo测定法试剂 (Promega, V9102), 并按照以下手册说明使用EnVision记录发光。从100%抑制的无酶对照反应和0%抑制的仅DMSO反应的发光计算抑制百分比。通过抑制率的回归分析计算 $\text{IC}_{50}$ 值。

[0513] 实施例A的数据示于表3中。

[0514] 表3:

实施例	DGKA IC <sub>50</sub> (nM)
1	1.99
2	0.47
3	2.35
4	4.43
5	103
6	1.23
7	15.97
8	7.74
9	2.04
10	0.36
11	0.66
12	1.35
13	4.11
14	143.0
15	0.19
16	0.35
17	0.12
18	0.10
19	2.36
20	0.13
21	0.23
22	0.15
23	0.27

实施例	DGKA IC <sub>50</sub> (nM)
24	0.31
25	5.29
26	3.34
27	13.6
28	0.14
29	0.70
30	0.65

[0517] 实施例B: IL-2释放检测测定法

[0518] 根据T细胞分离试剂盒 (Stemcell, 17951) 从PBMC中分离人Pan T细胞。将在含有10%FBS、1%PS和55Mmβ-Mer的RPMI 1640培养基中的悬浮T细胞以 $3 \times 10^6$ 个细胞/孔/3ml的密度接种到6孔板中, 在37°C和5%CO<sub>2</sub>下过夜培养 (recovered)。将收集的过夜培养的T细胞悬浮在含有10%FBS、1%PS和55μMβ-Mer的新鲜RPMI 1640培养基中, 将 $1 \times 10^5$ /孔/200μl细胞接种到抗CD3预包装的96孔板中。将化合物的稀释液加入细胞中, 并在37°C和5%CO<sub>2</sub>下孵育24小时。通过ELISA试剂盒 (R&D, DY202) 检测细胞上清液中的IL-2。通过以下非线性回归方程拟合化合物的EC<sub>50</sub>:  $Y = \text{底部} + (\text{顶部} - \text{底部}) / (1 + 10^{((\text{LogEC50} - X) \times \text{Hill斜率}))}$ , X=化合物浓度, Y=活化%。顶部和底部: 与Y相同单位的平台 (Plateaus)。LogEC<sub>50</sub>: 与x相同的log单位。活化倍数: 顶部活化/DMSO对照。100nM的活化%: 非线性回归方程曲线在100nM的浓度的活化/DMSO对照\*100%。

[0519] 实施例B的数据示于表4中。

[0520] 表4:

实施例	EC <sub>50</sub> (nM)	活化倍数	100nM的活化%
1	452	17.7	416
2	326	5.3	234
3	174	7.8	370
4	200	3.5	211
9	476	7.7	206
10	1246	7.3	143
11	832	6.1	169
12	262	8.5	340
15	963	6.5	214
16	346	6.29	253
17	1204	8.2	159
18	123	6.9	355
21	132	10.1	520
23	294	24.5	931
24	512	25.6	679
29	446	8.5	292
30	682	11.0	244

[0522] 实施例C:药代动力学特性评估

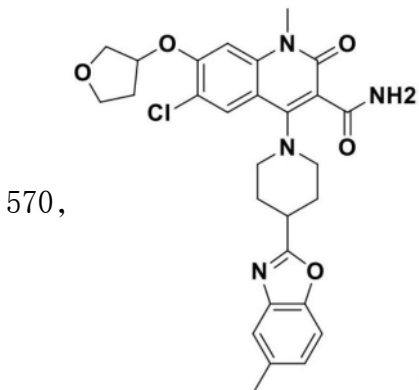
[0523] 物种和品种 (Species and strain): SPF级CD-1小鼠。来源: Sino-British SIPPR/BK Lab Animal Ltd, 上海。3只小鼠静脉内施用给定的化合物 (配制物: 5% DMSO+10% Solutol+85% 盐水) 或口服灌胃施用给定的化合物 (配制物: 5% DMSO+10% Solutol+85% 盐水)。在静脉内施用后0.083h、0.25h、0.5h、1h、2h、4h、8h和24h的时间点或在口服灌胃施用后0.25h、0.5h、1h、2h、4h、6h、8h和24h的时间点, 通过头静脉采集血液样本, 30 $\mu$ L/时间点。将血液样本置于含有K2-EDTA的管中, 并储存在冰上直至离心。在收集后1h内将血样在2-8 $^{\circ}$ C以6800g离心6min, 并在约-80 $^{\circ}$ C下冷冻储存。取10 $\mu$ L血浆样本的等分试样, 用200 $\mu$ L含有10ng/mL维拉帕米 (IS) 的MeOH进行蛋白沉淀。将混合物涡旋1min, 并在18000g离心7min。将180 $\mu$ L上清液转移到96孔板中。进样6 $\mu$ L上清液的等分试样, 通过LC-MS/MS-04 (API4000) 仪器进行LC-MS/MS分析。对于测定内变异 (intra-assay variation) 采用质控样品对分析结果进行确认。>66.7%的质控样品的准确度应在已知值的80-120%之间。标准参数集包括曲线下面积 (AUC (0-t) 和AUC (0- $\infty$ )), 消除半衰期 (T<sub>1/2</sub>), 最大血浆浓度 (C<sub>max</sub>), 将使用FDA认证的药代动力学程序Phoenix WinNonlin 7.0 (Pharsight, USA) 的非区室分析模块计算。

[0524] 实施例C的数据示于表5:

[0525] 表5: 以5mg/kg口服施用后的小鼠PK特性

实施例	T <sub>1/2</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0~t</sub> (ng*h/mL)	AUC <sub>0~∞</sub> (ng*h/mL)
<b>1</b>	1.46	1885	5975	6148
[0526] <b>12</b>	3.56	1096	5464	5942
<b>23</b>	3.51	1823	11970	12108
<b>28</b>	2.67	677	3413	3463
<b>Ex570</b>	1.66	749	2395	2500

[0527] 本文公开的化合物的小鼠PK数据表明,与现有化合物 (W02021105117中的实施例



)相比,其PK特性/特别是AUC<sub>0~t</sub>和AUC<sub>0~∞</sub>明显改善。